2.7.3.3.2.3 ORR

2.7.3.3.2.3.1 海外001試験

2.7.3.3.2.3.1.1 パート D

パート D では、治験担当医師がベースライン時点で測定可能病変ありとし、独立中央判定機関ではなしと判定された患者が11例（10.7%）であったため、FAS は APaT 集団とは異なる。

FAS

BOR の解析結果を治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-5に示す。奏効が確認されたのは、2 mg/kg Q3W 群の33.3%（95%CI : 20.0～49.0）、10 mg/kg Q3W 群の38.3%（95%CI : 24.5～53.6）であった。

CR が確認されたのは、2 mg/kg Q3W 群の6.7%（95%CI : 1.4～18.3）、10 mg/kg Q3W 群の8.5%（95%CI : 2.4～20.4）であった。6ヵ月の追加追跡後、パート D 全体の CR は治験総括報告書第1版[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]の4.3%から7.6%に増加した。パート D の FAS の52.2%で病勢コントロール（SD 以上）が得られ、用法・用量群間で有意差はなかった。

APaT 集団

BOR の解析結果を治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-6に示す。奏効が確認されたのは、2 mg/kg Q3W 群の33.3%（95%CI : 20.8～47.9）、10 mg/kg Q3W 群の34.6%（95%CI : 22.0～49.1）で、群間差はなかった。

CR が確認されたのは、2 mg/kg Q3W 群の9.8%（95%CI : 3.3～21.4）、10 mg/kg Q3W 群の7.7%（95%CI : 2.1～18.5）であった。6ヵ月の追加追跡後、パート D 全体の CR は5.8%から8.7%に増加しており、長期の追跡により PR が CR に移行したと考えられる。2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群で、それぞれ49.0%及び55.8%に病勢コントロールが得られた。

補足的に irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく BOR 及び irRC を用いた IRO 評価に基づく BOR の解析を実施した。その他の表については、パート D の BOR 解析を補完するものであり、治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14項に示す。

2.7.3.3.2.3.1.2 パート B2

パート B2では、治験担当医師がベースライン時点で測定可能病変ありとし、独立中央判定機関ではなしと判定された患者が18例（10.4%）であるため、FAS は APaT 集団とは異なる。

パート B2 の患者（APaT 集団及び FAS）の約10%が奏効の有無を評価することができなかった。BOR の表の「評価不能」（NE）は、独立中央判定機関に送付したベースライン時点の評価結果は確認できるが、ベースライン後の評価結果が確認できない（すなわち、ベースライン後のすべての評価の前に投与中止）か、ベースライン後の腫瘍の画像評価が技術的に不十分（例えば、造影不十分などの理由による）であるかのいずれかを指す。

C Confidential

FAS

イピリムマブ抵抗性患者の BOR の解析結果を治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-3に示す。奏効が確認されたのは、2 mg/kg Q3W 群の27.8%（95%CI：18.3～39.1）、10 mg/kg Q3W 群の27.6%（95%CI：18.0～39.1）であった。

CR が確認されたのは、2 mg/kg Q3W 群の3.8%（95%CI：0.8～10.7）、10 mg/kg Q3W 群の7.9%（95%CI：3.0～16.4）であった。2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群のそれぞれ51.9%及び48.7%に病勢コントロールが得られ、SD 以上の BOR を示した。6ヵ月の追加追跡後、パート B2の全患者集団の CR は1.3%から5.8%に増加した。

APaT 集団

イピリムマブ抵抗性患者の BOR の解析結果を治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-4に示す。奏効が確認されたのは、2 mg/kg Q3W 群の24.7%（95%CI：16.2～35.0）、10 mg/kg Q3W 群の25.0%（95%CI：16.2～35.6）であった。2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群のそれぞれ49.4%及び45.2%に病勢コントロールが得られた。

CR が確認されたのは、2 mg/kg Q3W 群の3.4%（95%CI：0.7～9.5）、10 mg/kg Q3W 群の7.1%（95%CI：2.7～14.9）であった。6ヵ月の追加追跡後、パート B2患者全集団の CR は1.2%から5.2%に増加しており、長期追跡することにより PR が CR に移行したと考えられる。ほとんどの PR 例は12週目に確認されたが、この PR の一部が本解析の48週目に CR を達成した。さらに、1例で PR が遅れて確認された（36週目）ことから、遅れて奏効を達成する可能性が示唆された。

irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく BOR 及び irRC を用いた IRO 評価に基づく BOR の補足解析を実施した。これらの表は、パート B2 の BOR 解析を補完するものであり、治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14項に示す。

2.7.3.3.2.3.1.3 パート B3

パート B3では、患者を10 mg/kg Q3W 群又は10 mg/kg Q2W 群のいずれかに無作為に割り付けた。パート B1（早期の無作為化されていないコホート）において ORR に差が認められたため、パート B3 の主要目的は10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の BOR の差を評価することとした。第一種の過誤率（片側）2.5%で、2群間で ORR の差の20%（30%及び50%）を検出するための検出力を約85%確保するよう、本コホートはデザインされた。P 値が2.5%となることは得られる差が約13%となることに相当する。

FAS

パート B3では、治験担当医師がベースライン時点で測定可能病変ありとし、独立中央判定ではなしと判定された患者が20例（8.2%）であるため、FAS は APaT 集団とは異なる。

パート B3の ORR の要約を治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-7に示す。ORR は、10 mg/kg Q3W 群で30.8%（95%CI：22.3～40.5）、10 mg/kg Q2W 群で35.0%（95%CI：

C Confidential

26.5～44.4）であった。両側 P 値は0.5052であり、2群の ORR に有意差はなかった。10 mg/kg Q3W 群のイピリムマブ未治療患者では ORR は35.1%（95%CI：22.9～48.9）、10 mg/kg Q3W 群のイピリムマブ既治療患者では26.0%（95%CI：14.6～40.3）であった（治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-11及び表11-9）。

CR が確認されたのは、10 mg/kg Q3W 群の2.8%及び10 mg/kg Q2W 群の6.0%であった。パート B3は B1、B2又は D と比較して追跡期間が最も短い。上記の001試験の他のパートのデータに基づき、CR の数は追跡期間が長いほど増加すると見込まれる。

パート B3の FAS で、10 mg/kg Q3W 群の47.7%（95%CI：37.9～57.5）、10 mg/kg Q2W 群の51.3%（95%CI：41.9～60.6）で病勢コントロールが得られた。パート B3全体の13.4%が IRO 評価により奏効の有無を評価することができなかった。10 mg/kg Q3W 群のイピリムマブ未治療患者では、病勢コントロール率は52.6%（95%CI：39.0～66.0）、10 mg/kg Q3W 群のイピリムマブ既治療患者では病勢コントロール率は42.0%（95%CI：28.2～56.8）であった（治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表 11-11及び表 11-9）。

APaT 集団

APaT 集団は244例であり、ORR は、10 mg/kg Q3W 群で27.3%（95%CI：19.6～36.1）、10 mg/kg Q2W 群で33.3%（95%CI：25.1～42.4）であった（治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-8）。両側 P 値は0.3041であり、2群の ORR に有意差はなかった。10 mg/kg Q3W 群のイピリムマブ未治療患者では ORR は30.8%（95%CI：19.9～43.4）、10 mg/kg Q3W 群のイピリムマブ既治療患者では23.2%（95%CI：13.0～36.4）であった（治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-12及び表11-10）。

CR が確認されたのは、10 mg/kg Q3W 群の2.5%及び10 mg/kg Q2W 群の5.7%であった。

10 mg/kg Q3W 群の45.5%（95%CI：36.4～54.8）、10 mg/kg Q2W 群の50.4%（95%CI：41.2～59.5）で病勢コントロールが得られた。パート B3（APaT 集団）全体の14.8%が IRO 評価により奏効の有無を評価することができなかった。10 mg/kg Q3W 群のイピリムマブ未治療患者では、病勢コントロール率は50.8%（95%CI：38.1～63.4）、10 mg/kg Q3W 群のイピリムマブ既治療患者では病勢コントロール率は39.3%（95%CI：26.5～53.2）であった（治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-12及び表11-10）。

補足的に irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく BOR 及び irRC を用いた IRO 評価に基づく BOR の解析を実施した。その他の表については、パート B3（イピリムマブ未治療患者及びイピリムマブ既治療患者）の BOR 解析を補完するものであり、治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14項に示す。

2.7.3.3.2.3.1.4 ORR の要約

RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく ORR の結果を以下の[表 2.7.3-34]に要約する。解析結果は、MK-3475を投与した各試験対象集団（用法・用量を問わず）の FAS と APaT 集団の ORR 及び95%信頼区間を比較したものである。この表により、APaT 集団と FAS の ORR は概して同

C Confidential

じであるが、APaT 集団には RECIST 1.1に基づくと PR を得ることができない患者を含めているため、FAS よりもわずかに低いことが示される。

C Confidential

表 2.7.3-34 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく全用法・用量の ORR の比較
FAS 及び APaT 集団（001 試験）

試験集団	RECIST 1.1を用いた IRO 評価–FAS ORR n（計） %（95%CI）			RECIST 1.1を用いた IRO 評価–APaT 集団 ORR n（計） %（95%CI）		
パート B1（イピリムマブ未治療患者+イピリムマブ既治療患者）	2 mg/kg Q3W 8 (19) 42.1 (20.3, 66.5)	10 mg/kg Q3W 15 (43) 34.9 (21.0, 50.9)	10 mg/kg Q2W 23 (51) 45.1 (31.1, 59.7)	2 mg/kg Q3W 9 (22) 40.9 (20.7, 63.6)	10 mg/kg Q3W 17 (56) 30.4 (18.8, 44.1)	10 mg/kg Q2W 25 (57) 43.9 (30.7, 57.6)
パート B2（イピリムマブ抵抗性患者）	2 mg/kg Q3W 22 (79) 27.8 (18.3, 39.1)	10 mg/kg Q3W 21 (76) 27.6 (18.0, 39.1)		2 mg/kg Q3W 22 (89) 24.7 (16.2, 35.0)	10 mg/kg Q3W 21 (84) 25.0 (16.2, 35.6)	
パート D（イピリムマブ未治療患者）	2 mg/kg Q3W 15 (45) 33.3 (20.0, 49.0)	10 mg/kg Q3W 18 (47) 38.3 (24.5, 53.6)		2 mg/kg Q3W 17 (51) 33.3 (20.8, 47.9)	10 mg/kg Q3W 18 (52) 34.6 (22.0, 49.1)	
パート B3（イピリムマブ未治療患者+イピリムマブ既治療患者）	10 mg/kg Q3W 33 (107) 30.8 (22.3, 40.5)	10 mg/kg Q2W 41 (117) 35.0 (26.5, 44.4)		10 mg/kg Q3W 33 (121) 27.3 (19.6, 36.1)	10 mg/kg Q2W 41 (123) 33.3 (25.1, 42.4)	
パート B3（イピリムマブ未治療患者）	10 mg/kg Q3W 20 (57) 35.1 (22.9, 48.9)	10 mg/kg Q2W 21(56) 37.5 (24.9, 51.5)		10 mg/kg Q3W 20 (65) 30.8 (19.9, 43.4)	10 mg/kg Q2W 21 (58) 36.2 (24.0, 49.9)	
パート B3（イピリムマブ既治療患者）	10 mg/kg Q3W 13 (50) 26.0 (14.6, 40.3)	10 mg/kg Q2W 20 (61) 32.8 (21.3, 46.0)		10 mg/kg Q3W 13 (56) 23.2 (13.0, 36.4)	10 mg/kg Q2W 20 (65) 30.8 (19.9, 43.4)	
パート B1+B2+D 併合（イピリムマブ未治療患者+イピリムマブ既治療患者）	2 mg/kg Q3W 45 (143) 31.5 (24.0, 39.8)	10 mg/kg Q3W 54 (166) 32.5 (25.5, 40.2)	10 mg/kg Q2W 23 (51) 45.1 (31.1, 59.7)	2 mg/kg Q3W 48 (162) 29.6 (22.7, 37.3)	10 mg/kg Q3W 56 (192) 29.2 (22.8, 36.1)	10 mg/kg Q2W 25 (57) 43.9 (30.7, 57.6)

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.3.3.2.3.2 海外002試験

主要解析法は RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効とした。治験担当医師は患者管理に RECIST 1.1を修正して（irRC 様の方法）、使用することが許可されたが、奏効については、修正なしの RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づいた。ORR の解析結果の頑健性を検討する補足解析として、治験担当医師の評価による ORR の解析を実施した。

2.7.3.3.2.3.2.1 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく ORR

MK-3475は、化学療法と比較して、ORR が顕著に高いことが確認された。MK-3475の ORR は化学療法群の4～5倍に相当し、統計的有意差が認められた。ORR は2 mg/kg Q3W 群が21.1%、10 mg/kg Q3W 群が25.4%であったのに対し、化学療法群では4.5%であった。層別 Miettinen & Nurminen 法により、MK-3475両群と化学療法群の ORR の差を推定した。確認された ORR の差は、2 mg/kg Q3W 群と化学療法群の比較では12.8%、10 mg/kg Q3W 群と化学療法群の比較では

C Confidential

18.4%であった（治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-16）。

化学療法群では CR が認められなかったのに対し、2 mg/kg Q3W 群では4例、10 mg/kg Q3W 群では5例に CR が認められた。病勢コントロール率は、2 mg/kg Q3W 群が38.9%（70例）、10 mg/kg Q3W 群が42.5%（77例）、化学療法群が22.9%（41例）であった。

ITT 集団における RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく投与群別奏効総数を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-16に要約した。RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-17に要約した。

2.7.3.3.2.3.2.2 RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR

RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR の解析を行ったところ、IRO 評価に基づく ORR の解析と同じく、化学療法に対する MK-3475の優越性が明らかに示された。RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR は、2 mg/kg Q3W 群が21.1%、10 mg/kg Q3W 群が24.3%、化学療法群が5.0%であった。MK-3475の2群間で ORR の有意差は認められなかった（P=0.16）。

ITT 集団における RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づく投与群別の奏効総数を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-20に要約した。RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づく BOR を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-21に要約した。

2.7.3.3.2.3.2.3 FAS を対象とした ORR の解析

ITT 集団及び FAS の ORR は概して同程度であったが、IRO 評価に基づく ORR の場合、RECIST 1.1で PR になりえない患者が含まれるために、ITT 集団における ORR は FAS より若干低かった。補足解析として、FAS を対象とした治験担当医師の評価に基づく ORR 及び IRO 評価に基づく ORR の解析を実施した（治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の11.1.3.4項）。治験担当医師の評価に基づく測定可能病変を1つ以上有する患者を治験実施計画書の選択基準において適格としたため、ITT 集団と治験担当医師による FAS は同一であった。FAS を対象とした ORR の解析を裏付ける結果の表を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の14項に示す。

2.7.3.3.2.3.3 海外006試験

006試験では、RECIST 1.1を用いた IRO による奏効評価を実施した。また、irRC を用いて治験担当医師が実施する奏効評価を副次的評価とした。ORR の解析では、1回目の中間解析のデータベースカットオフ日時点のデータを対象とする。

2.7.3.3.2.3.3.1 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく ORR

RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効を[表 2.7.3-35]に要約する。MK-3475は、イピリムマブと比べ ORR が明らかに高いことが示された。ORR について、MK-3475はイピリムマブの約3倍であり、統計的有意差が認められた。ORR は、イピリムマブ群が11.9%であったのに対して、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群ではそれぞれ33.7%及び32.9%であった。層別 Miettinen

C Confidential

& Nurminen 法を用いて、MK-3475各群とイピリムマブ群の ORR の差を推定した[資料5.4: 75]。ORR の差は、それぞれ10 mg/kg Q2W 群とイピリムマブ群が16.1%、10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群が17.2%であった。差の片側 P 値は、それぞれ10 mg/kg Q2W 群とイピリムマブ群が0.00013、10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群が0.00002であった。

RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR のデータを[表 2.7.3-36]に要約する。イピリムマブ群では CR が4例（1.4%）にとどまったのに対して、10 mg/kg Q2W 群では14例（5.0%）、10 mg/kg Q3W 群では17例（6.1%）となった。病勢コントロール率は、イピリムマブ群が32.0%（89例）であったのに対して、10 mg/kg Q2W 群が51.6%（144例）、10 mg/kg Q3W 群が52.0%（144例）であった。

RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく MK-3475群併合とイピリムマブ群の奏効を[表 2.7.3-37]に要約する。イピリムマブ群の ORR が11.9%（95%CI：8.3～16.3）であったのに対して、MK-3475群併合は33.3%（95%CI：29.4～37.4）であった（P=0.00001）。

C Confidential

表 2.7.3-35 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効の解析（ITT 集団）（006 試験）

投与群	N	奏効数	ORR (%) (95%CI)	イピリムマブ群との差 (%) 推定値 (95%CI) †	イピリムマブ群との差 (%) P 値††
イピリムマブ群	278	33	11.9 (8.3, 16.3)	---	---
10 mg/kg Q2W 群	279	94	33.7 (28.2, 39.6)	16.1 (7.8,24.5)	0.00013
10 mg/kg Q3W 群	277	91	32.9 (27.4, 38.7)	17.2 (9.5,25.6)	0.00002
対比較				推定値 (95%CI) †	P 値§
10 mg/kg Q2W 群 vs. 10 mg/kg Q3W 群				-1.1 (-10.6, 8.6)	0.82636

奏効については、RECIST 1.1を用いた IRO 評価により確定したものである。
† 治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした Miettinen & Nurminen 法に基づく。いずれかの投与群に患者が存在しない場合は、その層別因子は除外する。
†† 検定の片側 P 値。H_0：差（%）= 0 vs. H_1：差（%） > 0.
§ 検定の両側 P 値。 H_0：差（%）= 0 vs. H_1：差（%） ≠ 0.
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

表 2.7.3-36 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約（ITT 集団）（006 試験）

	イピリムマブ群		10 mg/kg Q2W 群		10 mg/kg Q3W 群		MK-3475群併合	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
患者数	278		279		277		556	
完全奏効（CR）	4	(1.4)	14	(5.0)	17	(6.1)	31	(5.6)
部分奏効（PR）	29	(10.4)	80	(28.7)	74	(26.7)	154	(27.7)
全奏効（CR+PR）	33	(11.9)	94	(33.7)	91	(32.9)	185	(33.3)
安定（SD）	46	(16.5)	37	(13.3)	39	(14.1)	76	(13.7)
CR／PD いずれでもない（NN）	10	(3.6)	13	(4.7)	14	(5.1)	27	(4.9)
病勢コントロール（CR+PR+SD+NN）	89	(32.0)	144	(51.6)	144	(52.0)	288	(51.8)
疾患進行（PD）	136	(48.9)	106	(38.0)	114	(41.2)	220	(39.6)
評価不能（NE）	51	(18.3)	20	(7.2)	15	(5.4)	35	(6.3)
未評価	2	(0.7)	9	(3.2)	4	(1.4)	13	(2.3)

奏効は、全評価時点を通じた IRO の BOR に基づく。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

表 2.7.3-37 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効の解析（MK-3475 群併合、ITT 集団）（006 試験）

投与群	N	奏効数	ORR（%）（95%CI）	イピリムマブ群との差（%） 推定値（95%CI）†	イピリムマブ群との差（%） P 値††
イピリムマブ群	278	33	11.9 (8.3, 16.3)	---	---
MK-3475群併合	556	185	33.3 (29.4, 37.4)	16.4 (9.7,22.6)	0.00001

奏効については、RECIST 1.1を用いた IRO 評価により確定したものである。
† 治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした Miettinen & Nurminen 法に基づく。いずれかの投与群に患者が存在しない場合は、その層別因子は除外する。
†† 検定の片側 P 値。H_0：差（%）＝0 vs. H_1：差（%）＞0
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

2.7.3.3.2.3.3.2 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR

irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく奏効に関するデータを[表 2.7.3-38]に示す。IRO 評価に基づく ORR の解析と同様に、irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR の解析でも、MK-3475がイピリムマブを明らかに上回った。irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR は、10 mg/kg Q2W 群では37.3%、10 mg/kg Q3W 群では37.5%、イピリムマブ群では16.2%となった。MK-3475両群の片側 P 値は0.0001未満であった。

irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく BOR の要約を[表 2.7.3-39]に示す。イピリムマブ群では CR が2例(0.7%）であったのに対して、10 mg/kg Q2W 群では11例(3.9%)、10 mg/kg Q3W 群では11例(4.0%）であった。主に治験担当医師が判定した PR の患者数は多く、ORR は総じて IRO 評価よりも高くなった。病勢コントロール率は、10 mg/kg Q2W 群が64.2%（179例）、10 mg/kg Q3W 群が62.1%（172例）、イピリムマブ群が41.7%（116例）であった。

MK-3475群併合とイピリムマブ群の irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR を[表 2.7.3-40]に要約する。MK-3475群併合の ORR は37.4%である。

Confidential

表 2.7.3-38 irRC を用いた治験担当医師評価に基づく奏効の解析（ITT 集団）（006 試験）

投与群	N	奏効数	ORR（%）（95%CI）	イピリムマブ群との差（%） 推定値（95%CI）†	P 値††
イピリムマブ群	278	45	16.2 (12.1, 21.1)	---	---
10 mg/kg Q2W 群	279	104	37.3 (31.6, 43.2)	17.6 (9.0,26.2)	0.00006
10 mg/kg Q3W 群	277	104	37.5 (31.8, 43.5)	16.6 (8.9,25.0)	0.00003
対比較				推定値（95%CI）†	P 値§
10 mg/kg Q2W 群 vs. 10 mg/kg Q3W 群				1.0 (-8.8, 10.8)	0.84001

irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく奏効
† 治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした Miettinen & Nurminen 法に基づく。いずれかの投与群に患者が存在しない場合は、その層別因子は除外する。
†† 検定の片側 P 値。H_0：差（%）= 0 vs. H_1：差（%） > 0.
§ 検定の両側 P 値。 H_0：差（%）= 0 vs. H_1：差（%） ≠ 0.
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

表 2.7.3-39 irRC を用いた治験担当医師評価に基づく BOR の要約（ITT 集団）（006 試験）

	イピリムマブ群		10 mg/kg Q2W 群		10 mg/kg Q3W 群		MK-3475群併合	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	278		279		277		556	
完全奏効（CR）	2	(0.7)	11	(3.9)	11	(4.0)	22	(4.0)
部分奏効（PR）	43	(15.5)	93	(33.3)	93	(33.6)	186	(33.5)
全奏効（CR+PR）	45	(16.2)	104	(37.3)	104	(37.5)	208	(37.4)
安定（SD）	71	(25.5)	75	(26.9)	68	(24.5)	143	(25.7)
CR／PD いずれでもない（NN）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
病勢コントロール（CR+PR+SD+NN）	116	(41.7)	179	(64.2)	172	(62.1)	351	(63.1)
疾患進行（PD）	106	(38.1)	78	(28.0)	85	(30.7)	163	(29.3)
評価不能（NE）	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(1.4)	6	(1.1)
未評価	54	(19.4)	20	(7.2)	16	(5.8)	36	(6.5)

irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく BOR
（データベースカットオフ日：2014年9月3日)

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

表 2.7.3-40 irRC を用いた治験担当医師評価に基づく奏効の解析（MK-3475 群併合、ITT 集団）（006 試験）

投与群	N	奏効数	ORR（%）（95%CI）	イピリムマブ群との差（%） 推定（95%CI）†	イピリムマブ群との差（%） P 値††
イピリムマブ群	278	45	16.2 (12.1, 21.1)		
MK-3475群併合	556	208	37.4 (33.4, 41.6)	16.9 (10.0,23.2)	0.00001

irRC による治験担当医師の評価に基づく奏効
† 治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした Miettinen & Nurminen 法に基づく。いずれかの投与群に患者が存在しない場合は、その層別因子は除外する。
†† 検定の片側 P 値。H_0：差（%）= 0 vs. H_1：差（%） > 0
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

2.7.3.3.2.3.3.3 IRC 評価による標的病変の BOR（006試験）

抗腫瘍効果の評価に、標的病変の腫瘍サイズの変化を示すウォーターフォールプロットを用いた。ウォーターフォールプロットは、ベースライン時に標的病変が確認され、治験薬投与開始以降に評価を実施した患者における、IRC 評価による BOR に基づいたものである。腫瘍サイズの変化は、ベースライン時に特定した標的病変の疾患進行までの、最大径和からの最大減少率（%）［標的病変の縮小が認められなかった場合には、最小増加率（%）］で示した。

各投与群の FAS における IRC 評価に基づいた、ベースラインからの標的病変の径和の変化を示すウォーターフォールプロットを[図 2.7.3-22]（10 mg/kg Q2W 群）、[図 2.7.3-23]（10 mg/kg Q3W 群）及び[図 2.7.3-24]（イピリムマブ群）に示す。このプロットから、MK-3475両群では腫瘍サイズの減少率が約70%（10 mg/kg Q2W 群71.8%、10 mg/kg Q3W 群70.4%）とイピリムマブ群（53.8%）よりも明らかに変化が大きく、MK-3475がイピリムマブよりも優れていることが視覚的に確認できる。

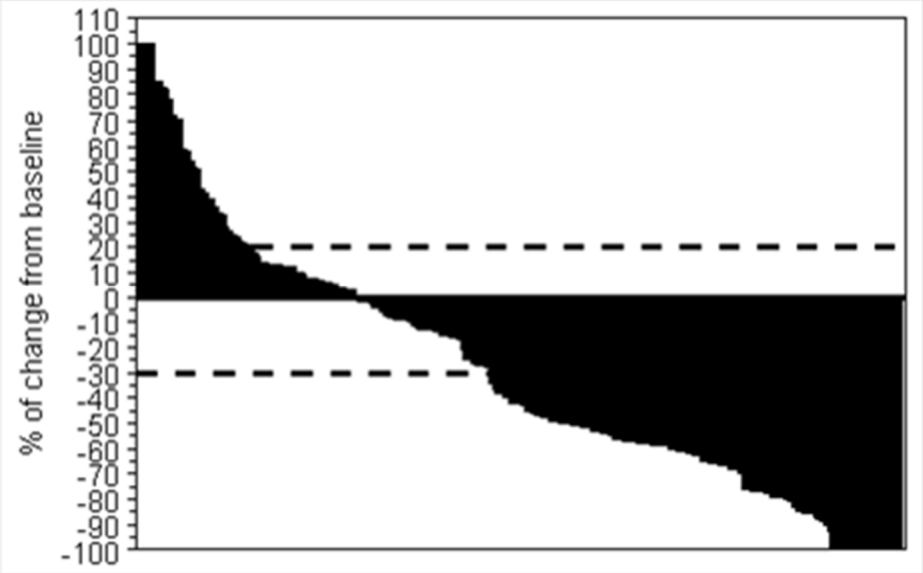


図 2.7.3-22 ベースラインからの腫瘍（腫瘍径）の最大変化率のウォーターフォールプロット RECIST 1.1 を用いた IRC 評価（10 mg/kg Q2W）（FAS）（006 試験）

変化率が100%超の場合は100%で切捨て
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

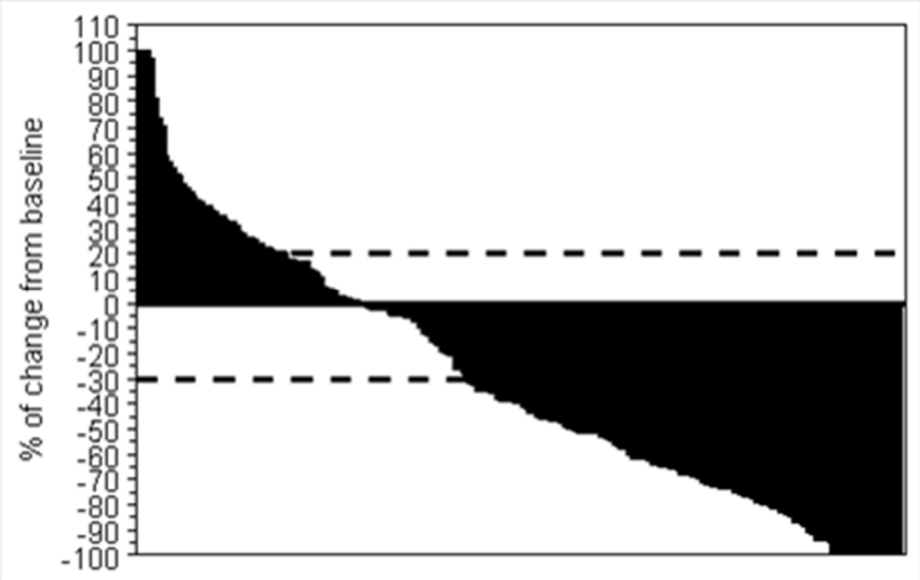


図 2.7.3-23 ベースラインからの腫瘍（腫瘍径）の最大変化率のウォーターフォールプロット
RECIST 1.1 を用いた IRC 評価（10 mg/kg Q3W 群）（FAS）（006 試験）

変化率が100%超の場合は100%で切捨て
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

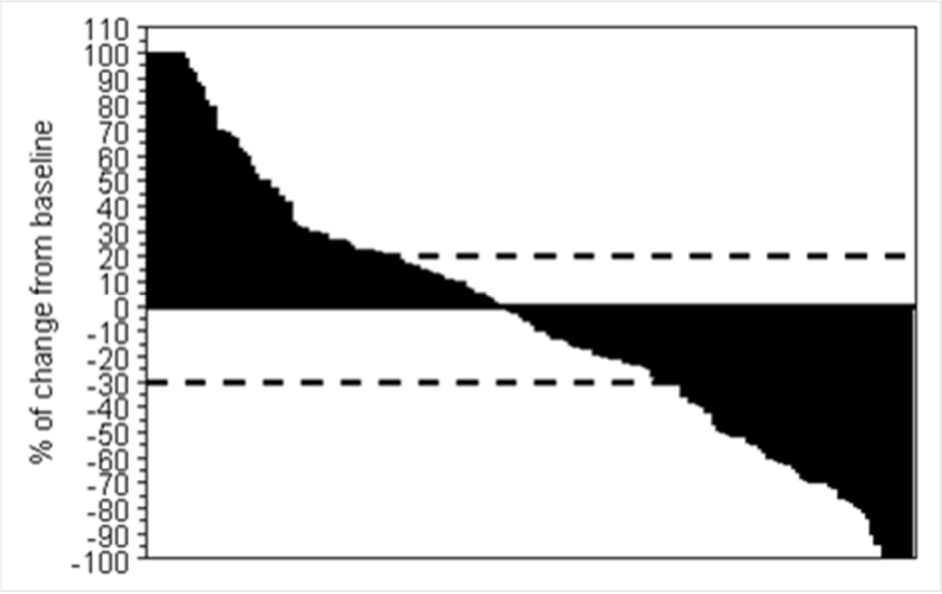


図 2.7.3-24 ベースラインからの腫瘍（腫瘍径）の最大変化率のウォーターフォールプロット
RECIST 1.1 を用いた IRC 評価（イピリムマブ群）（FAS）（006 試験）

変化率が100%超の場合は100%で切捨て
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

2.7.3.3.2.3.4 国内011試験

FAS を対象として有効性解析を行った。RECIST 1.1及び irRC に基づく ORR 並びに RECIST1.1及びirRC に基づく患者ごとの奏効を治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: P011V01]の表 11-4、表 11-5、表 11-6 及び表 11-7に示す。

2 mg/kg Q2W（1例）又は10 mg/kg Q2W（2例）で投与された日本人の悪性黒色腫患者の3例中1例（10 mg/kg Q2W）で、RECIST 1.1を用いた治験担当医師の RECIST 1.1に基づく PR が認められた。奏効までの期間は7週、奏効期間は12週であった。irRC に基づく奏効も示し、データカットオフ時点で投与を継続しており、irRC に基づく奏効は持続していた。これらのデータは[2.7.6.2.4.3.3 項]及び治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: P011V01]の14.2.2項に示す。

2.7.3.3.2.3.5 国内041試験

FAS 37例の RECIST 1.1を用いた IRC 評価による BOR のデータを[表 2.7.3-41]に要約する。悪性黒色腫全例の ORR は24.3%（95%CI：11.8～41.2）であった。各評価方法別の BOR のデータを[付録 2.7.3-58]に要約する。ウォーターフォールプロットは[付録 2.7.3-59]に、スパイダープロットは[付録 2.7.3-60]に示す。病勢コントロール率は、RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価で66.7%（28例）、IRC 評価で48.6%（18例）であった。RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価の ORR は28.6%（95%CI：15.7～44.6）であり、PFS と同様、IRC 評価と比べ、数値上、良好な傾向が認められた。irRC を用いた IRC 評価は、RECIST 1.1を用いた場合と同程度であった。2例（5.4%）において RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく CR が認められた。

悪性黒色腫全例で、37例中28例（75.7%）の患者に標的病変の縮小が認められた[付録 2.7.3-59]。また、治験薬投与開始直後は腫瘍の増大や新病変を認めながらも、後に腫瘍縮小効果が得られる患者が認められた[付録 2.7.3-60]。

表 2.7.3-41 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく BOR の要約（FAS）
（041 試験）

	皮膚悪性黒色腫 (N=29)		粘膜悪性黒色腫 (N=8)		全悪性黒色腫 (N=37)	
	n (%)	95%CI§	n (%)	95%CI§	n (%)	95%CI§
患者数	29		8		37	
完全奏効(CR)	2 (6.9)	(0.8, 22.8)	0 (0.0)	(0.0, 36.9)	2 (5.4)	(0.7, 18.2)
部分奏効(PR)	5 (17.2)	(5.8, 35.8)	2 (25.0)	(3.2, 65.1)	7 (18.9)	(8.0, 35.2)
全奏効(CR+PR)	7 (24.1)	(10.3, 43.5)	2 (25.0)	(3.2, 65.1)	9 (24.3)	(11.8, 41.2)
安定(SD)	7 (24.1)	(10.3, 43.5)	2 (25.0)	(3.2, 65.1)	9 (24.3)	(11.8, 41.2)
疾患進行(PD)	14 (48.3)	(29.4, 67.5)	4 (50.0)	(15.7, 84.3)	18 (48.6)	(31.9, 65.6)
評価不能(NE)	1 (3.4)	(0.1, 17.8)	0 (0.0)	(0.0, 36.9)	1 (2.7)	(0.1, 14.2)

奏効については確定したもののみである。
§二項分布に基づく正確な信頼区間に基づく。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

2.7.3.3.2.4 奏効期間及び奏効までの期間

2.7.3.3.2.4.1 海外001試験

MK-3475により得られる奏効は概して長期間にわたり、奏効例において独立中央判定での疾患進行はほぼ認められなかった。RECIST 1.1を用いたIRO評価に基づき奏効（PR又はCR）が確認されたAPaT集団の患者を対象としているため、測定可能病変が確認されておらず、CRが得られた患者の奏効期間についても、奏効期間の解析の対象とされた。

独立中央判定に基づき、Kaplan-Meier 法を用いて、最初に奏効が確認された時点から疾患進行までの期間（奏効期間）を推定した。奏効が持続している患者を評価するために、奏効持続をIRO評価による最終の独立中央判定で疾患進行なしと判定された患者（疾患進行が確認されず、生存し、がんに対する他の治療を開始していない患者）とする解析についても実施した。

2.7.3.3.2.4.1.1 パート D

パートDに組み入れた103例の全例がイピリムマブ未治療患者であり[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに登録していることから、データベースカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で追跡期間は15ヵ月以上となる。奏効までの期間及び奏効期間を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-21に、奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-25]に示す。奏効までの期間の中央値は約12週間であり、設定した腫瘍の初回画像評価までの期間に一致する。両投与群併せて、奏効期間は6+~61+週間であり、両投与群とも奏効期間の中央値には達しなかった。パートD では、IRO 評価に基づく奏効が35例、疾患進行が38例で確認された（治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-6）。

パート D の患者の奏効期間及び奏効までの期間を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の図11-6の棒グラフに示す。ほとんどの患者で、最初の予定された画像評価である12週目に奏効が記録されていた。さらに、MK-3475投与開始後20～40週目以降に遅延した奏効が認められた。

奏効例の内訳を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-22に示す。本解析時点で、12例が治験薬投与を中止し、35例中23例（66%）が継続していた。治験薬投与を中止した理由は、7例が疾患進行、3例が有害事象、1例が医師の判断、1例が治験実施計画書違反であった。これらのデータから、奏効期間に用法・用量群間で差はないことが示された。パートB2の奏効期間（治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-19）との併合データから、奏効期間は持続しており、イピリムマブ投与歴の有無による違いはないことが示された。

パート D で奏効が持続している患者の要約を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-31に示す。RECIST 1.1を用いたIRO評価に基づき、パートDにおける計35例がMK-3475に奏効を示した。データベースカットオフ時点において、27例（77.1%）で奏効が持続していた。

C Confidential

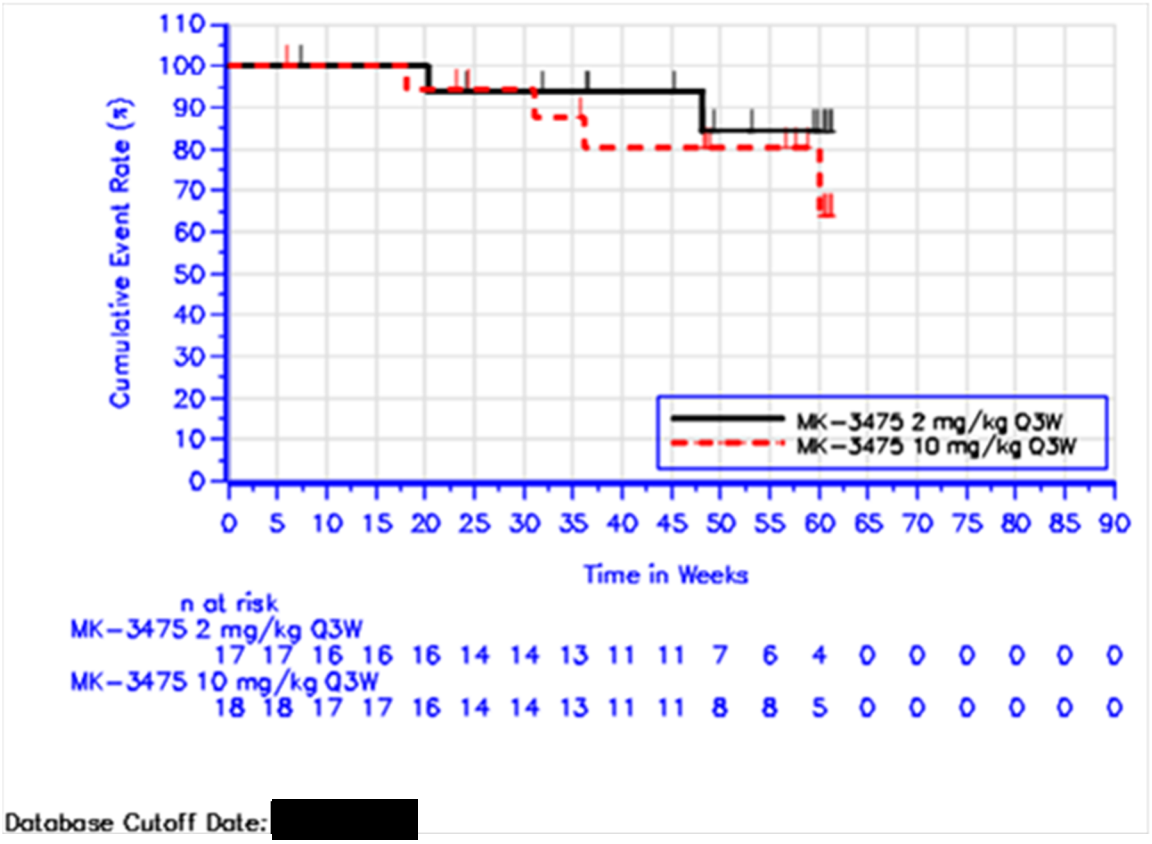


図 2.7.3-25 奏効例を対象に RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく
奏効期間の Kaplan-Meier 曲線
パート D（APaT 集団）（001 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.3.3.2.4.1.2 パート B2

パート B2に組み入れた173例の全例がイピリムマブ抵抗性であり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに登録していることから、データベースカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で追跡期間は12ヵ月以上となる。パート B2の患者の奏効までの期間及び奏効期間を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-19に、奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-26]に示す。

パート B2で奏効が確認されたのは計43例であり、奏効期間は解析時点で12+～62+週間であった。パート B2の2 mg/kg Q3W で奏効が確認された22例中3例（13.6%）が疾患進行又は死亡し、奏効が最初に確認されてから疾患進行又は死亡までの期間は、それぞれ2.8、2.9及び8.9ヵ月であった。残りの19例（86.4%）は奏効が継続しており（2.8+~14.2+ヵ月）、このうち17例では6ヵ月以上、7例で12ヵ月以上奏効が継続している。奏効までの期間の中央値は12週間（7~48週間）であり、最初に設定した腫瘍の画像評価までの期間に一致する。本解析時点では奏効期間の中央値に達していなかった。奏効期間は2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W で同程度であった。両群で奏効が確認された後に疾患進行が認められたのは43例中4例のみであった（IRO 評価）。

パート B2 の患者の奏効期間及び奏効までの期間を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

C Confidential

の図11-4の棒グラフに示す。ほとんどの患者で、最初の予定された画像評価である12週目に奏効が認められた。さらに、遅れて、MK-3475投与開始後20~40週目以降に奏効が認められた。

奏効例の内訳を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-20に示す。本解析時点で、大半の患者（43例中35例、81%）が治験薬投与を継続していた。治験薬投与を中止した理由は、4例が有害事象、3例が疾患進行、1例が治験実施計画書違反であった。これらのデータから、奏効は持続しており、また、群間の差はないことが示された。001試験の患者は irRC を用いた治験担当医師の評価によって治療を決定していたため、RECIST 1.1を用いた IRO 評価によって疾患進行が確認されても、必ずしも治験薬投与を中止する必要がなかった。

奏効が持続している患者について解析を実施した。パート B2では、RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づき MK-3475に計43例が奏効を示した（治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-30）。データベースカットオフ時点において、38例（88.4%）で奏効が持続していた。2 mg/kg Q3W 群において、奏効例22例中19例（86.4%）の奏効が持続しており、10 mg/kg Q3W では、奏効例21例中19例（90.5%）の奏効が持続していた。

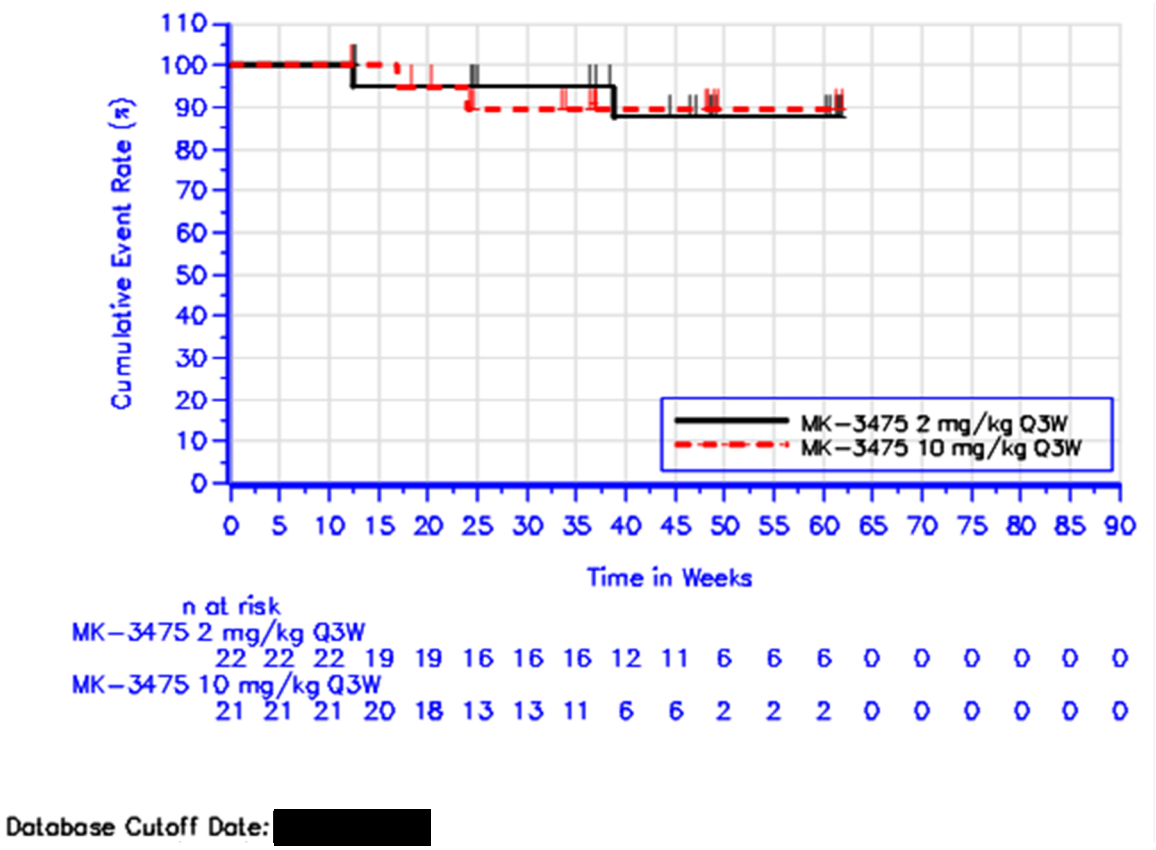


図 2.7.3-26 奏効例を対象に RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 曲線
パート B2（APaT 集団）（001 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

2.7.3.3.2.4.1.3 パート B1、B2及び D

パート B3を除く悪性黒色腫患者全例を併合した集団は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに投与を開始し、データベースカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での追跡期間が12ヵ月以上であるパート B1（イピリムマブ未治療患者及びイピリムマブ既治療患者）、B2（イピリムマブ抵抗性の患者）及び D（イピリムマブ未治療患者）に組み入れた411例から構成される。これらの患者の奏効までの期間及び奏効期間を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-27に、奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-27]に示す。

パート B3を除く悪性黒色腫患者全例で奏効が確認されたのは129例であり、奏効期間は解析時点で6+～98+週間であった。奏効までの期間の中央値は12週間（7~84週間）であり、初回の画像評価までの期間に一致する。10 mg/kg Q3W で奏効期間の中央値が93週間（6+~96+週間）であったのを除き、すべての投与群で奏効期間の中央値には達しなかった。

パート B1、B2及び D を併合した悪性黒色腫患者全例の奏効期間及び奏効までの期間を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の図11-12の棒グラフ（スイマープロット）に示す。ほとんどの患者で、最初の予定された画像評価である12週目に奏効が記録されていた。さらに、MK-3475の投与開始後25~50週目以降に遅延した奏効が認められた。

パート B1、B2及び D を併合した悪性黒色腫患者全例で奏効が持続している患者の要約を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-33に示す。パート B1、B2及び D を併合した悪性黒色腫患者全例のうち129例が RECIST1.1を用いた IRO 評価に基づき MK-3475に奏効を示した。奏効が持続している患者の割合が最も高い（79.2%）用法・用量は2 mg/kg Q3W であった。

奏効が確認された患者の内訳を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-28に示す。奏効が確認された129例中40例（31.0%）が治験薬投与を中止し、89例（69.0%）が継続していた。治験薬投与を中止した理由は、18例が疾患進行、17例が有害事象、2例が医師の判断、3例が治験実施計画書違反であった。これらのデータから、奏効期間は持続しており、用法・用量又は前治療による違いはないことが示された。

パート B1における患者の追跡期間が最も長い。パート B1の奏効例のうち奏効が持続している患者の要約を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-29に示す。パート B1における51例が MK-3475に対し、RECIST1.1を用いた IRO 評価に基づいた奏効を認めた。データベースカットオフ時点で、32例（62.7%）で奏効が持続していた。

Confidential

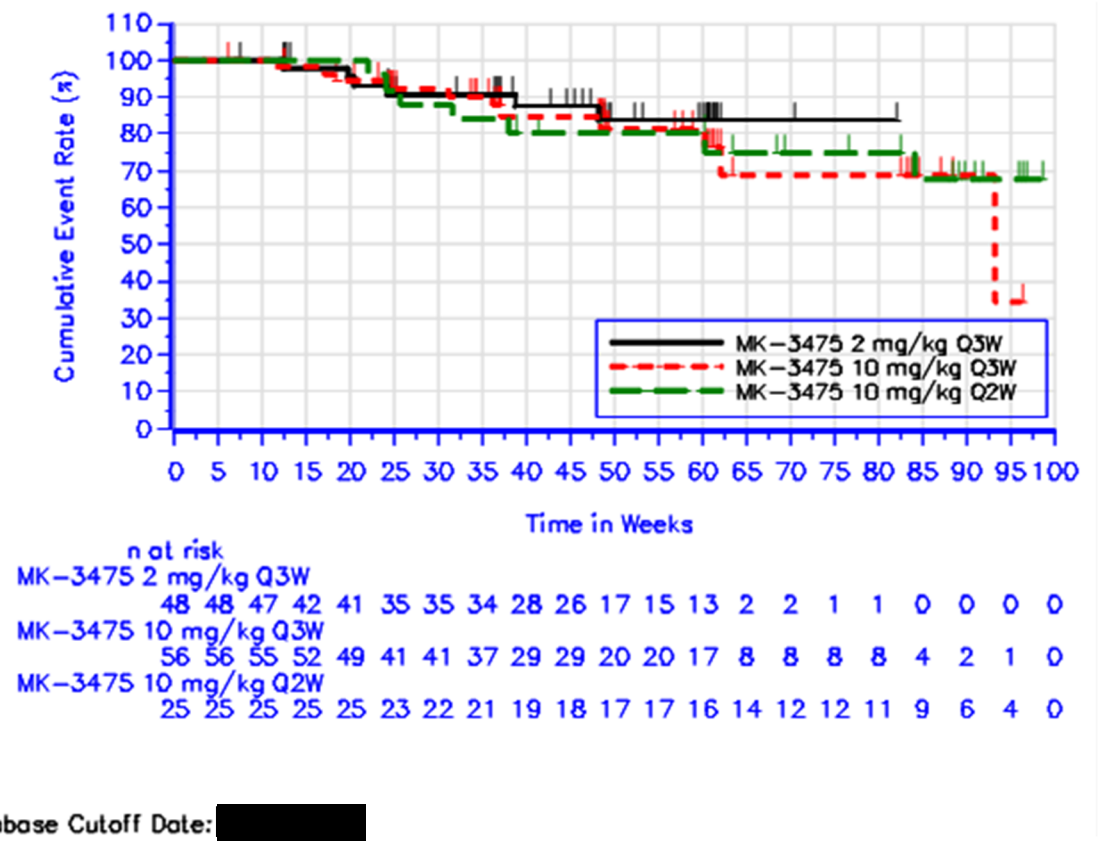


図 2.7.3-27 奏効例を対象に RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく
奏効期間の Kaplan-Meier 曲線
パート B1+B2+D（APaT 集団）（001 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.3.3.2.4.1.4 パート B3

パート B3に組み入れた244例は、イピリムマブ未治療患者又は既治療患者のいずれかであり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに登録していることから、本解析時点で追跡期間は約6ヵ月となる。パート B3における、奏効までの期間及び奏効期間を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-23に示す。奏効までの期間の中央値は12週間（11~42週間）であり、初回の画像評価までの期間に一致する。

パート B3の全例（イピリムマブ投与歴の有無を問わない）の奏効期間を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-23に示す。パート B3では、計74例が RECIST1.1を用いた IRO 評価に基づき MK-3475に奏効を示した。このコホートの全例（6+~36+週間）並びに MK-3475 の各群で奏効期間の中央値には達しなかった。

パート B3の患者の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-28]に、奏効期間及び奏効までの期間を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の図11-8の棒グラフに示す。ほとんどの患者で、最初の予定された画像評価である12週目に奏効が記録されていた。

パート B3で奏効が持続している患者の要約を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-32に示す。データベースカットオフ時点で、66例（89.2%）で奏効が持続していた。

パート B3の奏効例の内訳を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-24に示す。治験薬投与を中止した10例中、4例が医師の判断、3例が疾患進行、2例が有害事象、1例が「その他」と報告された。

パート B3のイピリムマブ既治療患者のみ及びイピリムマブ未治療患者のみの両集団において奏効期間は同程度であった。パート B3のイピリムマブ既治療患者のみの詳細情報を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の11.2.1.4.1項に示し、パート B3のイピリムマブ未治療患者のみの詳細情報を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の11.2.1.4.2項に示す。

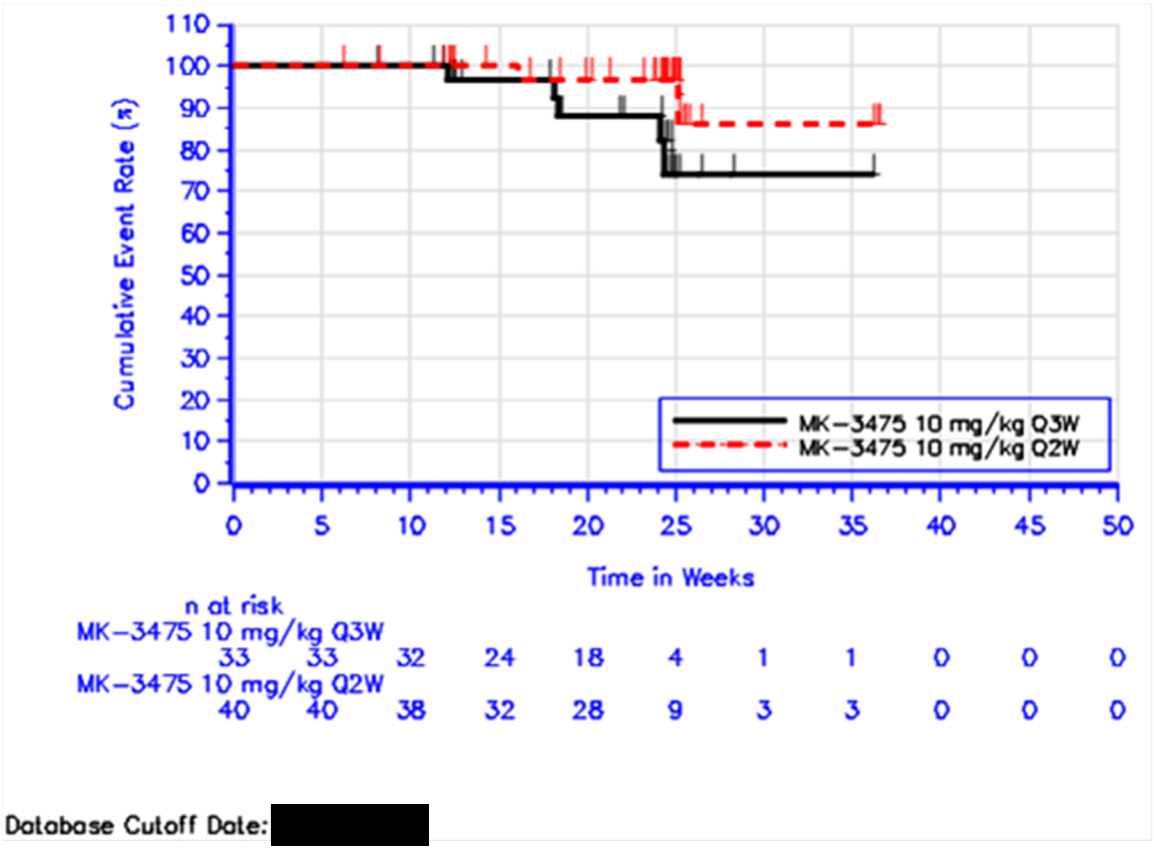


図 2.7.3-28 奏効例を対象に RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく
客観的奏効期間の Kaplan-Meier 曲線
パート B3（APaT 集団）（001 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.3.3.2.4.2 海外002試験

MK-3475両群ともに奏効期間の中央値には未到達であり、化学療法群では37週間であった。奏効期間の範囲は、2 mg/kg Q3W 群が6+～50+週間、10 mg/kg Q3W 群が5+～48+週間、化学療法群が7+～41週間であった。3つの投与群の奏効期間の要約を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-23に記載した。また、IRO 評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の図11-17に示した。中央値時点の患者数が少ないため、化学療法群の奏効期間の中央値の解釈は慎重に行う必要がある。ただし、疾患進行イベントが発現

C Confidential

しなかった患者の割合に大きな差が認められた。化学療法群の62.5%、10 mg/kg Q3W 群の80.4%及び2 mg/kg Q3W 群の86.8%において奏効が持続していた（治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-24）。

2.7.3.3.2.4.3 海外006試験

個々の投与群と MK-3475群併合に対する IRO、IRC、治験担当医師による評価で奏効が確認された患者の奏効までの期間及び奏効期間の要約を[表 2.7.3-42]に示す。RECIST 1.1を用いた IRO 評価では、奏効が得られた10 mg/kg Q2W 群の患者が94例、奏効までの期間の中央値が86日（32～212日）となった。10 mg/kg Q3W 群では、奏効が得られた患者が91例、奏効までの期間の中央値が85日（36～251日）となった。イピリムマブ群では、奏効が得られた患者が33例、奏効までの期間の中央値が87日（80～250日）となった。投与群3群を通じた奏効までの期間の中央値が示すように、初回画像評価は12週目（84日目前後）であった。

CR 又は PR が認められた患者のみを対象に、探索的解析として奏効期間の解析を実施した。奏効期間の中央値は、10 mg/kg Q2W 群が251日（42+～251日）、10 mg/kg Q3W 群が未到達（42+～246+日）、イピリムマブ群が未到達（33+～239+日）であった。10 mg/kg Q2W 群は、250日以上の患者数が極めて少なかったことから、データの解釈を慎重に行う必要がある。

奏効（CR 又は PR）が報告され、生存しており、がんに対する他の治療を開始していない患者の状態を要約する奏効の持続の感度解析の結果を[表 2.7.3-43]に示す。イピリムマブ群では奏効の持続がみられた患者が78.8%であったのに対して、MK-3475群併合では91.9%であった。

RECIST 1.1を用いて IRO 評価を実施した患者の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-29]に示す。

irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく奏効までの期間の中央値、奏効期間、奏効の持続がみられた患者の割合は、IRO 評価を用いた独立中央判定の評価結果とほぼ同じであった。

irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-30]に示す。

C Confidential

表 2.7.3-42 奏効が確認された患者の奏効までの期間及び奏効期間の要約（ITT 集団）（006 試験）

	イピリムマブ群 (N=278)	10 mg/kg Q2W 群 (N=279)	10 mg/kg Q3W 群 (N=277)	MK-3475群併合 (N=556)
RECIST 1.1を用いた IRO 評価				
奏効例数†	33	94	91	185
奏効までの期間†（日）				
平均（SD）	106 (36)	95 (26)	99 (35)	97 (31)
中央値（範囲）	87 (80-250)	86 (32-212)	85 (36-251)	85 (32-251)
奏効期間‡（日）				
中央値（範囲）§	未到達 (33+ - 239+)	251 (42+ - 251)	未到達 (42+ - 246+)	251 (42+ - 251)
RECIST 1.1を用いた IRC 評価				
奏効例数†	35	95	93	188
奏効までの期間†（日）				
平均（SD）	105 (36)	96 (27)	98 (35)	97 (31)
中央値（範囲）	87 (77-250)	86 (32-212)	85 (36-251)	86 (32-251)
奏効期間‡（日）				
中央値（範囲）§	未到達 (33+ - 239+)	251 (42+ - 251)	未到達 (42+ - 246+)	251 (42+ - 251)
irRC を用いた治験担当医師による評価				
奏効例数†	45	104	104	208
奏効までの期間†（日）				
平均（SD）	108 (36)	98 (30)	95 (25)	97 (28)
中央値（範囲）	87 (43-202)	86 (58-216)	85 (58-212)	85 (58-216)
奏効期間‡（日）				
中央値（範囲）§	未到達 (33+ - 254+)	未到達 (29+ - 254+)	未到達 (42+ - 253+)	未到達 (29+ - 254+)

† 奏効までの期間及び奏効期間の解析は、BOR が CR 又は PR の患者のみに基づく。
‡ 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
§ 「+」は最終評価時点までに疾患進行がないことを示す。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

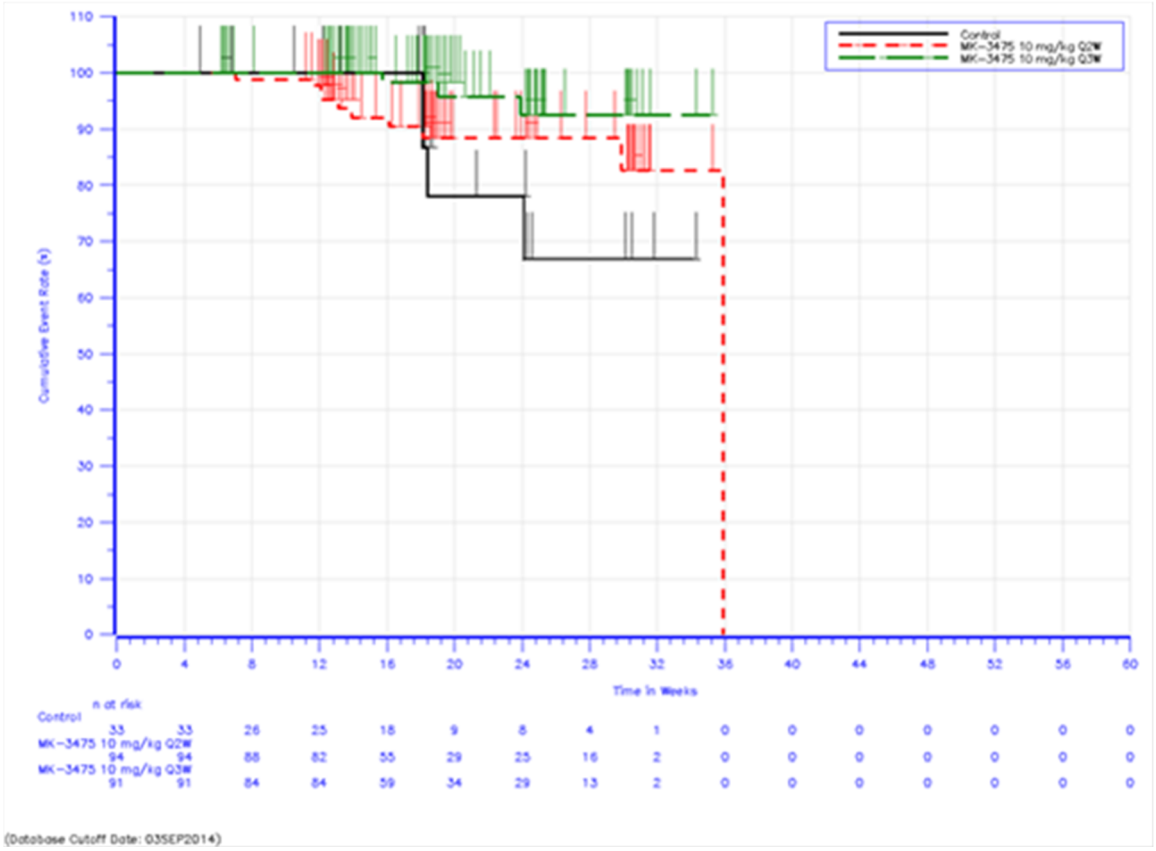


図 2.7.3-29 IRO 評価に基づく奏効例の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（006 試験）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

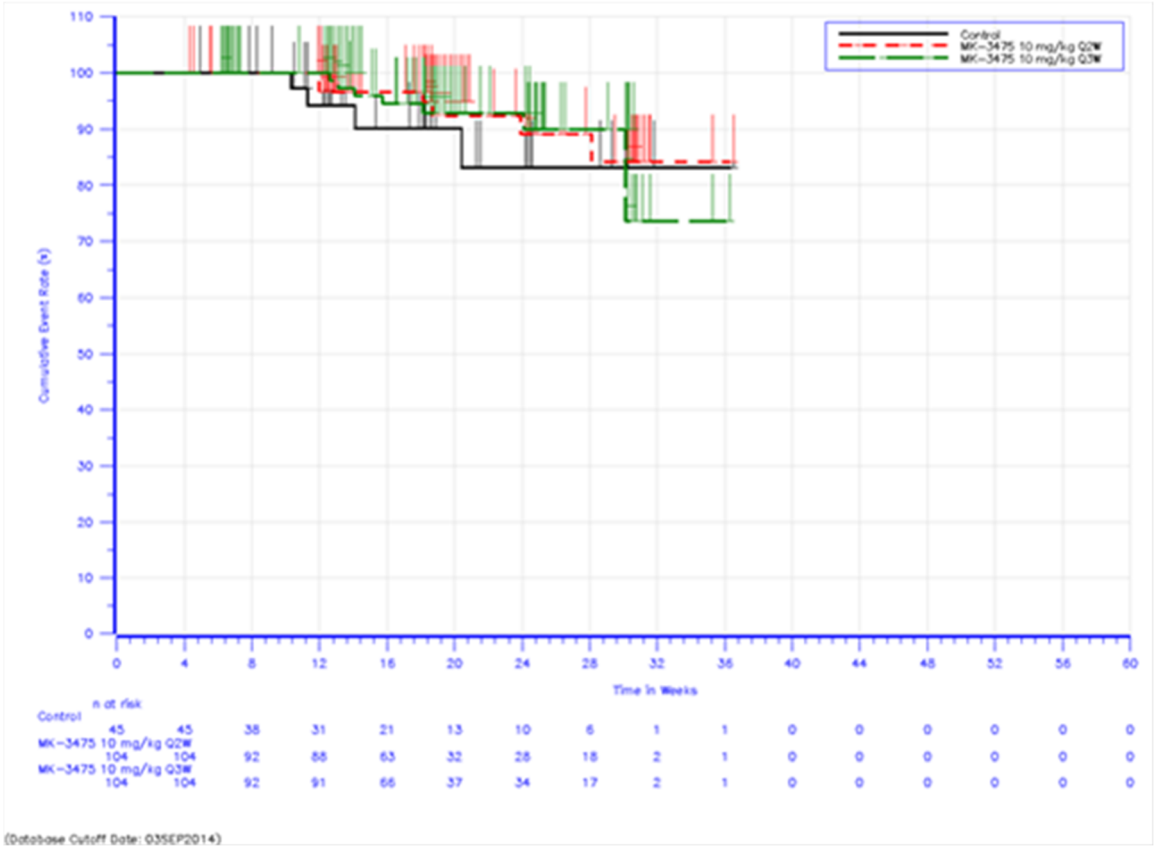


図 2.7.3-30 治験担当医師の評価に基づく奏効例の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（006 試験）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

表 2.7.3-43 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効例（最終画像評価で疾患進行が認められなかった患者）の要約（ITT 集団）（006 試験）

	イピリムマブ群		10 mg/kg Q2W 群		10 mg/kg Q3W 群		MK-3475群併合	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
奏効例数†	33		94		91		185	
疾患進行がない	29	(87.9)	84	(89.4)	88	(96.7)	172	(93.0)
死亡（死因は問わない）	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(1.1)
がんに対する他の治療開始	3	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
奏効持続（生存しており、新たながんに対する治療を開始していない）	26	(78.8)	83	(88.3)	87	(95.6)	170	(91.9)

† 奏効：BOR が CR 又は PR であること。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.2.4.4 国内041試験

BOR が CR 又は PR の患者の奏効までの期間及び奏効期間の要約を[表 2.7.3-44]に記載する。奏効期間及び奏効までの期間を示したスイマープロットは、[図 2.7.3-31]に示す。悪性黒色腫全例のうち、RECIST 1.1を用いた IRC 評価では、奏効が得られた患者は9例であり、奏効までの期

Confidential

間の中央値は12.3週間（12～24週間）、奏効期間の中央値は未到達（17～37+週間）であった。データベースカットオフ時点で、7例（77.8%）で奏効が持続していた。

表 2.7.3-44 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約（FAS）（041 試験）

	皮膚悪性黒色腫	粘膜悪性黒色腫	全悪性黒色腫
患者数	29	8	37
奏効例数†	7	2	9
奏効までの期間†（週）			
平均（SD）	13.6 (2.5)	17.8 (8.8)	14.6 (4.2)
中央値（範囲）	12.3 (12 - 18)	17.8 (12 - 24)	12.3 (12 - 24)
奏効期間‡（週）			
中央値（範囲）§	未到達(17 - 37+)	未到達(24+ - 36+)	未到達 (17 - 37+)
安定期間‡（週）			
中央値（範囲）§	30 (18 - 49+)	未到達(17 - 23+)	30 (17 - 49+)

† 奏効までの期間及び奏効期間の解析は、BOR が CR 又は PR の患者のみに基づく。
‡ 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
§「+」は最終評価時点までに疾患進行がないことを示す。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

Confidential

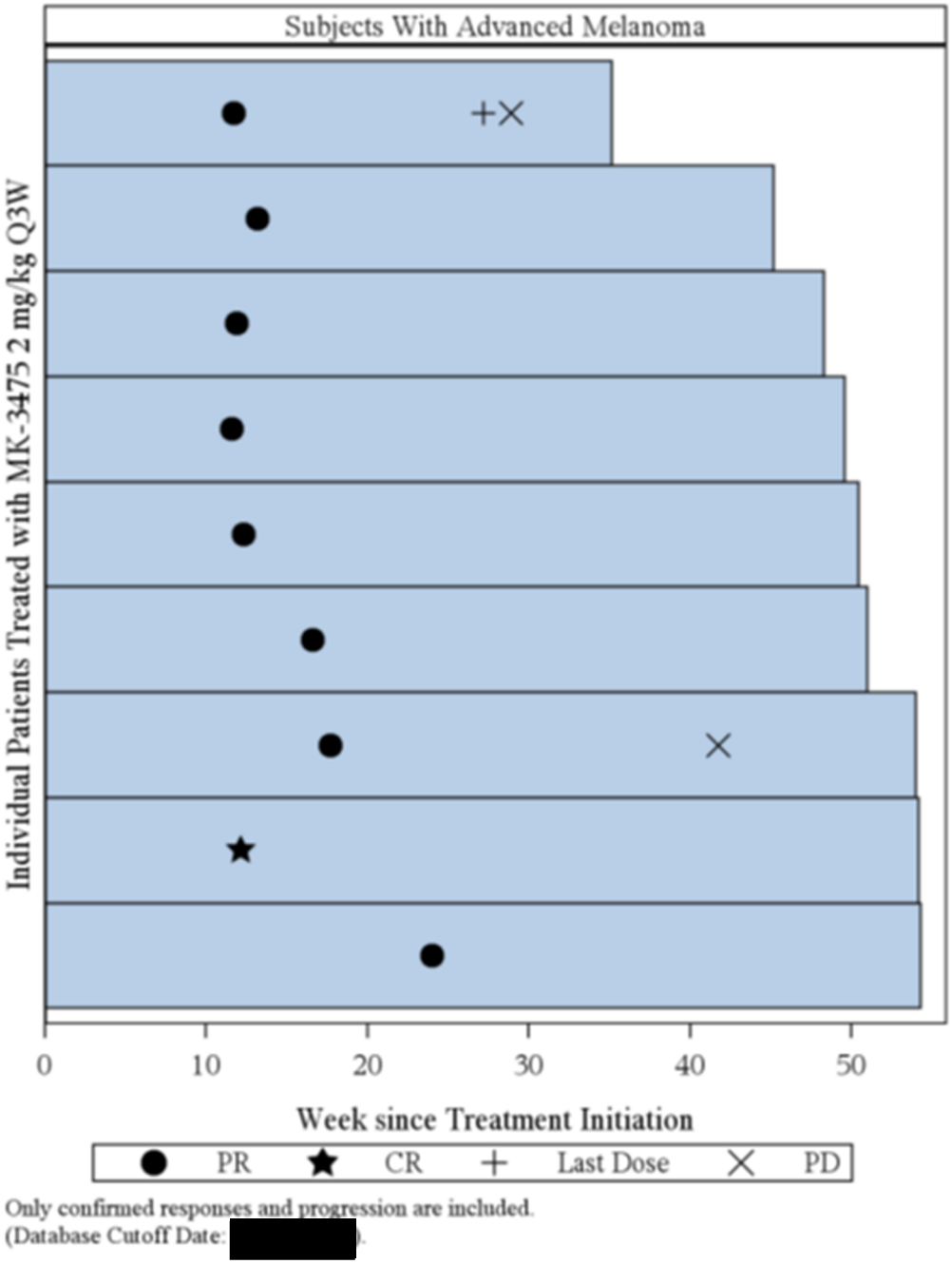


図 2.7.3-31 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく奏効例のスイマープロット（FAS）（041 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

Confidential

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 PD-L1発現別の有効性解析

2.7.3.3.3.1.1 海外001試験

解析的検証済み免疫組織化学的検査を用いて、投与前の腫瘍検体の PD-L1発現量を解析し、トレーニング又は検証用セット及びバリデーション用セットを用いて001試験に組み入れた患者集団の臨床転帰との関連性を評価した。この患者を対象とするデータベースカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日付のデータに基づく個別 PD-L1バイオマーカー解析報告を[資料5.3.5.4.6: P001BR1]に収載する。さらに、同じ患者集団について、規定の有効性解析については、その後のカットオフ日である[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータを用いて更新し、第5項にもう一つの個別バイオマーカー解析報告[資料5.3.5.4.5: P001BR]として収載する。パート B3のバイオマーカーデータは現時点では得られていない。

[2.7.3.3.3.1.2 項]で述べるように、PD-L1発現解析にはいくつかの制限がある。解析時点で、本試験のパート B1+B2+D に組み入れた411例中275例が PD-L1発現状態が判明しており、136例の PD-L1発現の有無は不明であった。さらに、検体がアッセイの安定性許容範囲外であった患者が存在した。

全集団（411例）、PD-L1評価可能集団（275例）及び PD-L1不明患者集団（136例）の有効性成績を[表 2.7.3-45]に示す。PD-L1評価可能集団、PD-L1不明集団及び全集団の ORR は同程度であった。001試験における PD-L1陽性部分集団と陰性部分集団の有効性の比較を[付録 2.7.3-14]、[付録 2.7.3-15]、[付録 2.7.3-16]及び[付録 2.7.3-17]に示す。パート B3のデータは現時点では得られておらず、比較には含めない。

C Confidential

表 2.7.3-45 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート B1+B2+D

PD-L1 評価可能集団（APaT 集団）（001 試験）

奏効評価	PD-L1評価可能 (N=275)			PD-L1不明 (N=136)			合計 (N=411)		
	N	%	95%CI†	N	%	95%CI†	N	%	95%CI†
完全奏効（CR）	24	8.7	(5.7, 12.7)	10	7.4	(3.6, 13.1)	34	8.3	(5.8, 11.4)
部分奏効（PR）	63	22.9	(18.1, 28.3)	32	23.5	(16.7, 31.6)	95	23.1	(19.1, 27.5)
全奏効（CR+PR）	87	31.6	(26.2, 37.5)	42	30.9	(23.2, 39.4)	129	31.4	(26.9, 36.1)
安定（SD）	48	17.5	(13.2, 22.5)	27	19.9	(13.5, 27.6)	75	18.2	(14.6, 22.3)
CR／PD いずれでもない（NN）	5	1.8	(0.6, 4.2)	6	4.4	(1.6, 9.4)	11	2.7	(1.3, 4.7)
病勢コントロール（CR+PR+SD+NN）	140	50.9	(44.8, 57.0)	75	55.1	(46.4, 63.7)	215	52.3	(47.4, 57.2)
疾患進行（PD）	108	39.3	(33.5, 45.3)	49	36.0	(28.0, 44.7)	157	38.2	(33.5, 43.1)
評価不能（NE）	25	9.1	(6.0, 13.1)	12	8.8	(4.6, 14.9)	37	9.0	(6.4, 12.2)
未評価	2	0.7	(0.1, 2.6)	0	0.0	(0.0, 2.7)	2	0.5	(0.1, 1.7)

奏効が確認されたものに限り、この表に記載している。
† 二項分布に基づく正確な信頼区間による。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Data source: [資料5.3.5.4.5: P001BR]

Confidential

相当数の試料のカットスライドが安定性許容範囲外であることが分かった。LabCorp 社からの情報によると、安定性基準に適合した検体は259例であった。PD-L1解析用検体が安定性基準範囲内であった259例の感度解析を実施し、同様の結果（[付録 2.7.3-18]及び[付録 2.7.3-19]）が得られた。

001試験では、パート B1、B2及び D で投与を受けた患者411例中275例（66.9%）が PD-L1評価可能例であり、この275例中213例（77.5%）が PD-L1陽性で、PD-L1陰性は275例中62例（22.5%）のみであった。PD-L1陽性及び陰性患者の主要な有効性評価項目の要約を[表 2.7.3-46]に示す。APaT 集団の PD-L1評価可能例の ORR は31.6%であった。FAS では、PD-L1陽性の ORR は38%、PD-L1陰性の ORR は10%（CR が確認された7%を含む）であった。PD-L1陽性及び PD-L1陰性を併せた奏効例の83%がデータベースカットオフ時点で進行していなかった。PD-L1陽性及び陰性患者で奏効期間の中央値には達しなかった。PFS の中央値は、PD-L1陽性で5.6ヵ月、PD-L1陰性で2.8ヵ月であった。OS の中央値は、PD-L1陽性では達しておらず、PD-L1陰性は13.1ヵ月であり、化学療法及びイピリムマブ既治療の進行性悪性黒色腫患者集団で報告された OS を上回っていた。ORR は PD-L1陽性の方が高かったものの、PD-L1陰性においても、相当数に MK-3475による客観的腫瘍縮小効果を認めた。持続などの奏効に関しては同程度であった。

パート B1、B2及び D の併合患者集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線を PD-L1評価可能有無別で[付録 2.7.3-20]に、PD-L1発現別で[付録 2.7.3-21]に示す。さらに、パート B2の患者及びパート D の患者の PD-L1発現別の PFS の Kaplan-Meier 曲線を[付録 2.7.3-22]及び[付録 2.7.3-23]に示す。

C Confidential

表 2.7.3-46 PD-L1 発現別の主要な有効性評価項目の要約

パート B1+B2+D（001 試験）

	PD-L1陽性	PD-L1陰性	評価可能	PD-L1不明
患者数	213	62	275	136
BOR 解析（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）				
全奏効－CR+PR（%）（95%CI）	38.0 (31.5, 44.9)	9.7 (3.6, 19.9)	31.6 (26.2, 37.5)	30.9 (23.2, 39.4)
病勢コントロール－CR+PR+SD（%）（95%CI）	57.7 (50.8, 64.5)	27.4 (16.9, 40.2)	50.9 (44.8, 57.0)	55.1 (46.4, 63.7)
PFS（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）				
中央値（月）（95%CI）	5.6 (4.6, 8.8)	2.8 (2.7, 2.9)	5.3 (3.1, 5.6)	5.5 (3.4, 9.0)
6ヵ月 PFS 率（%）	48.2	27.3	43.5	47.5
12ヵ月 PFS 率（%）	38.8	16.4	33.8	38.1
OS				
中央値（月）（95%CI）	未到達 (25.9, -)	13.1 (9.1, 21.1)	25.9 (19.9, -)	23.1 (22.5, -)
6ヵ月 OS 率（%）	85.2%	68.3%	81.4	82.8%
12ヵ月 OS 率（%）	72.4%	53.9%	68.4	70.5%
奏効期間－確定効果（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）				
中央値（週）（範囲）[1]	未到達 (6+ - 98+)	未到達 (12+ - 88+)	未到達 (6+ - 98+)	93 (12+ - 96+)
疾患進行がない患者の割合（%）（奏効例中）	83%	83%	83%	79%
奏効までの期間の中央値（週）（範囲）	12 (10-84)	24 (11-39)	12 (10-84)	12 (7-64)

MK-3475 P001試験のデータカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
[1]「+」は最終評価（打ち切り）時点で疾患進行でなかったことを示す。
NN = CR／PD いずれでもない
NA= データなし

Data source: [資料5.3.5.4.5: P001BR]

2.7.3.3.3.1.1.1 パート D

001試験では、パート D で投与を受けた患者103例中69例（67.0%）が PD-L1評価可能であり、このうち51例（73.9%）が PD-L1陽性で、18例（26.1%）が PD-L1陰性であった。PD-L1陽性及び陰性患者の主要な有効性評価項目の要約を以下の[付録 2.7.3-24]に示す。001試験パート D の PD-L1陰性部分集団が非常に少数であるため、本試験のこのパートのみから確固たる結論を引き出すことは困難である。001試験のパート D における PD-L1陽性部分集団と陰性部分集団の有効性の比較を[付録 2.7.3-25]、[付録 2.7.3-26]、[付録 2.7.3-27]及び[付録 2.7.3-28]に示す。

2.7.3.3.3.1.1.2 パート B2

001試験では、パート B2で投与を受けた患者173例中124例（71.7%）が PD-L1評価可能であり、このうち102例（82.3%）が PD-L1陽性で、22例（17.7%）が PD-L1陰性であった。PD-L1陽性及び陰性の主要な有効性評価項目の要約を[付録 2.7.3-29]に示す。001試験パート B2の PD-L1陰性部分集団が非常に少数であり、本試験のこのコホートのみから結論付けることはできない。001試験のパート B2における PD-L1陽性部分集団と陰性部分集団の有効性の比較を[付録 2.7.3-30]、[付録 2.7.3-31]、[付録 2.7.3-32]及び[付録 2.7.3-33]に示す。個別のバイオマーカー解析報告を第5項[資料5.3.5.4.5: P001BR]に示す。

C Confidential

2.7.3.3.3.1.2 海外002試験

002試験のバイオマーカー解析に先立ち、001試験の悪性黒色腫患者から得られたデータを用いて、PD-L1のカットオフポイントを定め、検証した。PD-L1陽性は Allred proportion score（APS）が2以上、PD-L1陰性は APS が0又は1とした。その際、001試験における検査と同じ解析的検証済み PD-L1免疫組織化学的検査を用い[資料5.3.5.4.6: P001BR1]、また、同じ病理学的中央検査機関の LabCorp 社で検査を行った。APS2以上は、1%以上の腫瘍細胞又は周囲の炎症細胞の膜上に、PD-L1が発現することを示した。PD-L1発現解析には幾つかの限界がある。例えば、PD-L1発現が不明の患者や、生検検体が解析の安定性許容範囲外であった患者が存在した。LabCorp 社からの情報によれば、235例の検体が安定性基準を満たしていた。206例の検体が安定性基準を満たし、かつ PD-L1評価可能であった。

有効性成績の結果を全集団（540例）、PD-L1評価可能集団（PD-L1発現が判明していた患者、421例）及び PD-L1不明集団（PD-L1発現が不明であった患者、119例）別に[表 2.7.3-47]に示す。PD-L1評価可能集団の有効性成績は、各群間である程度ばらつきが認められたものの、概して PD-L1不明集団と同程度であった。続いて提示する PD-L1部分集団解析には PD-L1不明患者が含まれていない。

患者数は各群間でバランスが取れており（2 mg/kg 群66例、10 m g/kg 群72例、化学療法群68例）、同206例の感度分析で有効性と腫瘍検体における PD-L1発現量に同様の相関性が認められた。ただし、患者数が少ないため解釈に注意を要する。

MK-3475群併合と化学療法群における重要な有効性評価項目の PD-L1発現別の要約を[表 2.7.3-48]に示す。

C Confidential

表 2.7.3-47 投与群及び PD-L1 発現別の ORR、PFS 及び OS の有効性成績（002 試験）

RECIST を用いた IRO 評価に基づく ORR（%）	化学療法群	2 mg/kg Q3W 群	10 mg/kg Q3W 群
全集団（N=540）	4.5	21.1	25.4
PD-L1発現評価可能（N=421）	5.2	19.3	26.2
PD-L1発現不明（N=119）	2.3	28.6	22.5
RECIST を用いた IRO 評価に基づく PFS			
PFS の中央値（月）／6ヵ月 PFS 率（%）			
全集団（N=540）	2.7/15.6	2.9/34.3	2.9/37.7
PD-L1発現評価可能（N=421）	2.8/15.1	2.9/32.1	3.0/38.5
PD-L1発現不明（N=119）	2.6/16.9	4.8/43.7	2.8/35.0
OS			
OS の中央値（月）／3ヵ月 OS 率（%）			
全集団（N=540）	11.6/85.3	11.4/85.5	12.5/86.7
PD-L1発現評価可能（N=421）	11.6/85.0	11.0/85.5	14.8/87.2
PD-L1発現不明（N=119）	9.7/86.4	NR/85.3	12.5/85.0

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

表 2.7.3-48 PD-L1 発現別の重要な有効性評価項目の要約（002 試験）

	化学療法群		MK-3475群（2群併合）	
	PD-L1陽性	PD-L1陰性	PD-L1陽性	PD-L1陰性
患者数	98	37	193	93
奏効（IRO 評価、ITT 集団）				
奏効数	4	3	51	14
ORR（95%CI）	4.1% (1.1, 10.1)	8.1% (1.7, 21.9)	26.4% (20.4, 33.2)	15.1% (8.5, 24.0)
PFS（IRO 評価、ITT 集団）				
中央値（月）（95%CI）	2.8 (2.6, 2.9)	2.7 (2.0, 3.0)	3.6 (2.9, 5.4)	2.8 (2.8, 2.9)
6ヵ月 PFS 率	12.8%	21.6%	39.7%	26.0%
MK-3475と化学療法の比較、HR（95%CI）	---	---	0.52 (0.39,0.68)	0.60 (0.38,0.94)
OS（ITT 集団）				
中央値（月）（95%CI）	16.3 (8.7, 16.3)	10.4 (5.4, -)	11.5 (10.7, -)	9.9 (6.9, -)
6ヵ月 OS 率	66.5%	64.9%	79.0%	65.4%
MK-3475と化学療法の比較、HR（95%CI）	---	---	0.82 (0.55,1.23)	0.77 (0.43,1.37)
奏効期間－確定効果（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）				
中央値（週）（範囲）	41 (18+ - 41)	37 (7+ - 37)	未到達 (5+ - 50+)	未到達 (6+ - 48+)
疾患進行のない患者の割合（%）（奏効例中）	75%	67%	92%	79%
奏効までの期間の中央値（週）（範囲）	13 (12-18)	17 (12-18)	14 (12-30)	13 (12-30)
データカットオフ日：2014年5月12日				

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

2.7.3.3.3.1.2.1 PD-L1発現別の OS

データベースカットオフ時点で、OS のデータは十分に収集されておらず、今後の追跡調査で OS の解析の情報更新を行う予定である。

PD-L1陽性患者では、化学療法群に対する MK-3475 群併合の OS のハザード比は0.82（95%CI：0.55～1.23）である。一方、PD-L1陰性患者では、化学療法群に対する MK-3475 群併

C Confidential

合の OS のハザード比は0.77（95%CI : 0.43～1.37）である。生存データはまだ不十分であるが、PD-L1発現によらず、ハザード比は MK-3475が優れていることを示している。

002試験における PD-L1発現に基づいた OS の解析の詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の11.1.5.3項及び11.1.5.4項に示す。

2.7.3.3.3.1.2.2 PD-L1発現別の PFS

PD-L1陽性患者における IRO 評価に基づいた PFS の、化学療法群に対するハザード比は、2 mg/kg Q3W 群が0.54（95%CI : 0.39～0.75）、10 mg/kg Q3W 群が0.49（95%CI : 0.35～0.69）、MK-3475群併合が0.52（95%CI : 0.39～0.68）であった。いずれにおいても、MK-3475の優越性が示された。

PD-L1陰性患者における IRO 評価に基づいた PFS の、化学療法群に対するハザード比は、2 mg/kg Q3W 群が0.89（95%CI : 0.53～1.50）、10 mg/kg Q3W 群が0.41（95%CI : 0.23～0.72）、MK-3475群併合が0.60（95%CI : 0.38～0.94）である。いずれにおいても、MK-3475の優越性が示された。

以上のデータから、PFS に基づく治療効果は、PD-L1によらないことが示された。

002試験における PD-L1発現に基づいた PFS の解析の詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の11.1.5.1項及び11.1.5.2項に示す。

2.7.3.3.3.1.2.3 PD-L1発現別の ORR 及び奏効期間

PD-L1陽性の ORR は、化学療法群が4.1%、MK-3475群併合が26.4%であった。一方、PD-L1陰性の ORR は、化学療法群が8.1%、MK-3475群併合が15.1%であった。このデータから、PD-L1陽性において、より ORR の高い傾向が認められるが、相当数の PD-L1陰性患者においても MK-3475に対し奏効したことが示された。

PD-L1陽性において、化学療法群の奏効期間の中央値は41週間（18+～41週間）であり、奏効例の75%に疾患進行が認められなかった。MK-3475群併合では奏効期間の中央値に到達せず（5+～50+週間）、奏効例の92%に疾患進行が認められなかった。

一方、PD-L1陰性集団において、化学療法群の奏効期間の中央値は37週間（7+～37週間）であり、奏効例の67%に疾患進行が認められなかった。MK-3475群併合では奏効期間の中央値に到達せず（6+～48+週間）、奏効例の79%に疾患進行が認められなかった。

以上のデータから、PD-L1発現によらず、MK-3475の効果が奏効例において同程度に持続することが示された。

これらのデータから、かなりの割合の PD-L1陰性患者においても、MK-3475に奏効し、その効果は長期間持続するものと考えられる。

002試験における PD-L1発現に基づいた ORR 及び奏効期間の解析の詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の11.1.5.5項及び11.1.5.7項に示す。

C Confidential

2.7.3.3.3.1.3 海外006試験

006試験のバイオマーカー解析に先立ち、001試験の悪性黒色腫患者から得られたデータを用いて、PD-L1のカットオフポイントを定め、検証した。PD-L1陽性は APS が2以上、PD-L1陰性は APS が0又は1とした。その際、001試験及び002試験と同じ解析的検証済み PD-L1免疫組織化学的検査を用い[資料5.3.5.4.6: P001BR1]、また、同じ病理学的中央検査機関の LabCorp 社で検査を行った。APS2以上は、1%以上の腫瘍細胞又は周囲の炎症細胞の膜上に、PD-L1が発現することを示した。

MK-3475の2群の有効性の成績はほぼ同じであったため、本項では群併合の解析結果のみ記載する。個々の投与群と MK-3475群併合の表については、006試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14項に示す。

2.7.3.3.3.1.3.1 PD-L1発現別の OS

2回目の中間解析（データベースカットオフ日2015年3月3日）のデータによる MK-3475群併合とイピリムマブ群の OS の成績の要約を PD-L1発現別に[表 2.7.3-49]に示す。PD-L1陽性の OS については、MK-3475群併合がイピリムマブ群を上回り、MK-3475群併合のハザード比が0.56（95%CI : 0.43～0.73）となった。MK-3475群間に成績の差は認められなかった。しかし、PD-L1陰性では、MK-3475群併合の OS はイピリムマブを上回らなかった（HR : 0.95, 95%CI : 0.56～1.62）。この部分集団は患者数が少なく、信頼区間が大きいことから、PD-L1陰性の患者における MK-3475の治療効果に関して最終的な結論には至らなかった。

PD-L1陽性ではいずれの群も OS の中央値に到達していない。PD-L1陰性では、OS の中央値がイピリムマブ群14.2ヵ月、MK-3475群併合14.0ヵ月となった（治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の表14-98）。治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の表14-97及び表14-98に示すとおり、MK-3475群併合（PD-L1陽性87.4%又は PD-L1陰性81.1%）、イピリムマブ群（PD-L1陽性74.2%又は PD-L1陰性72.7%）とも PD-L1発現に関係なく6ヵ月 OS 率が概して同程度であった。

総じて上記のデータは、患者の腫瘍検体における PD-L1発現に関係なく MK-3475がイピリムマブよりも優れた効果を示すという仮説をいっそう裏付けるものとなっている。PD-L1陰性では、患者数が少ないため、結果の解釈に制約があり、同一の患者でも転移部位及び腫瘍検体中の PD-L1発現にばらつきがあることから交絡が生じる可能性がある。

表 2.7.3-49 PD-L1 発現別の OS の要約（2 回目の中間解析）（006 試験）

	事象数／患者数		イピリムマブ群に対する MK-3475群併合の OS のハザード比（95%CI）	6ヵ月 OS 率（%）	
	MK-3475	イピリムマブ		MK-3475	イピリムマブ
PD-L1陽性	125/446	90/225	0.56 (0.43, 0.73)	87.4	74.2
PD-L1陰性	48/103	21/47	0.95 (0.56, 1.62)	81.1	72.7

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.3.1.3.2 PD-L1発現別の PFS

RECIST 1.1を用いた IRO 評価による MK-3475群併合とイピリムマブ群の PFS の成績を PD-L1

C Confidential

発現別に[表 2.7.3-50]に要約する。PFS の解析により、PD-L1陽性（HR=0.53）、陰性（HR=0.73）のいずれの場合も、MK-3475が PFS に奏効をもたらすことが明らかであることが示された。PD-L1陰性群の患者数が全患者のわずか18.0%であり、信頼区間が大きかった。

PD-L1陽性群の6ヵ月 PFS 率は、MK-3475群併合の方がイピリムマブ群よりも高くなった（それぞれ、50.8%、25.6%）。PD-L1陰性群では、6ヵ月 PFS 率に明確な差は認められなかったが、信頼区間が大きくなった。

表 2.7.3-50 PD-L1 発現別の
RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の成績の比較（006 試験）

	事象数／患者数		イピリムマブ群に対する MK-3475群併合の PFS のハザード比（95%CI）	6ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）	
	MK-3475	イピリムマブ		MK-3475	イピリムマブ
PD-L1陽性	234/446 (52.5%)	153/225 (68.0%)	0.53 (0.43, 0.65)	50.8 (45.9, 55.4)	25.6 (19.5, 32.1)
PD-L1陰性	74/103 (71.8%)	33/47 (70.2%)	0.73 (0.47, 1.11)	33.2 (24.1, 42.5)	27.2 (14.5, 41.4)

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.3.1.3.3 PD-L1発現別の ORR 及び奏効期間

RECIST 1.1を用いた IRO 評価 による MK-3475群併合とイピリムマブ群の奏効についての比較結果を PD-L1発現別に[表 2.7.3-51]に要約する。イピリムマブ群での ORR は、PD-L1発現によらず同程度であった（それぞれ、12.4%、10.6%）が、MK-3475群併合では、PD-L1発現によって、ORR に明確な差が認められた（それぞれ、37.4%、17.5%）。さらに、PD-L1が陽性の場合でも陰性の場合でも、MK-3475群の ORR がイピリムマブ群を上回るという結果が得られている［PD-L1陽性（それぞれ、37.4%、12.4%、P 値 0.000001未満）、PD-L1陰性（それぞれ、17.5%、10.6%、P 値0.10695）］。

[表 2.7.3-52]に、RECIST 1.1を用いた IRO 評価による MK-3475群併合とイピリムマブ群の奏効期間の比較結果を PD-L1発現別に要約する。追跡期間が比較的短いながらも、MK-3475群併合では PD-L1発現にかかわらず奏効が持続していた。データベースカットオフ時点（2014年9月3日）で、PD-L1陽性において、イピリムマブ群の奏効例のうち89%（28例中25例）に奏効が持続したのに対して、MK-3475群併合の奏効例では93%（167例中155例）に奏効が持続した。

PD-L1陽性の場合、イピリムマブ群の奏効期間が未到達（範囲33+～239+日）であったのに対して、MK-3475群併合では奏効期間の中央値が251日（範囲42+～251日）となった。250+日時点での患者数が極めて少なかったため、この結果については慎重に解釈する必要がある。PD-L1陰性は、イピリムマブ群（範囲44+～169+日）、MK-3475群併合（範囲42+～246+日）とも奏効期間は未到達であった。

Confidential

表 2.7.3-51 PD-L1 発現別の RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づいた奏効の比較（006 試験）

	イピリムマブ群			MK-3475群併合			P 値†
	奏効 n/N	ORR（%）	95%CI	奏効 n/N	ORR（%）	95%CI	
PD-L1陽性	28/225	12.4	(8.4, 17.5)	167/446	37.4	(32.9, 42.1)	0.00000
PD-L1陰性	5/47	10.6	(3.5, 23.1)	18/103	17.5	(10.7, 26.2)	0.10695

† 治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした Miettinen & Nurminen 法に基づく。いずれかの投与群で患者が存在しない場合には、その層別因子は除外する。検定の片側 P 値。H_0：差（%）= 0 vs. H_1：差（%） > 0
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

表 2.7.3-52 PD-L1 発現別の
RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効期間の要約（006 試験）

	奏効期間中央値 日（範囲）		奏効持続（%）	
	イピリムマブ群	MK-3475群併合	イピリムマブ群 n（%）	MK-3475群併合 n（%）
PD-L1陽性 （日）	(N=28)*	(N=167)*		
	未到達 (33+ - 239+)	251 (42+ - 251)	25 (89)	155 (93)
PD-L1陰性 （日）	(N=5)*	(N=18)*		
	未到達 (44+ - 169+)	未到達 (42+ - 246+)	4 (80)	17 (94)
*奏効までの期間及び奏効期間の解析については、BOR が CR 又は PR であった患者のみを対象としている。				

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.3.1.4 国内041試験

001試験の悪性黒色腫患者から得られたデータを用いて、PD-L1陽性のカットオフポイントはAPS が2以上、PD-L1陰性は APS が0又は1とした。Dako 社の Good Manufacturing Practice（GMP）キットを用いて PD-L1免疫組織化学的検査により解析した。また、海外001、002及び006試験と同じ病理学的中央検査機関の LabCorp 社で検査を行った。APS2以上は、1%以上の腫瘍細胞又は周囲の炎症細胞の膜上に、PD-L1が発現することを示した。

FAS 37例のうち PD-L1発現が判明した患者は29例、APaT 集団42例のうち PD-L1発現状態が判明した患者は34例であった。不明であった患者は8例（FAS 及び APaT 集団いずれも）であった。これらの PD-L1発現状態が不明であった理由の多くは、「メラニン色素過剰のため生検試料が評価不能」であった。

PD-L1発現別の有効性に関する結果を[表 2.7.3-53]、[表 2.7.3-54]、[表 2.7.3-55]に示す。患者数が少ないため、結果の解釈には注意を払う必要があるが、ORR 及び PFS では、PD-L1陽性に比べ PD-L1陰性において良好な傾向が認められたが、OS では同程度であった。

表 2.7.3-53 PD-L1 発現別の RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく BOR の要約（FAS）
（041 試験）

	PD-L1陽性 (N=18)		PD-L1陰性 (N=11)		不明 (N=8)	
	n (%)	95%CI§	n (%)	95%CI§	n (%)	95%CI§
患者数	18		11		8	
完全奏効（CR）	1 (5.6)	(0.1, 27.3)	1 (9.1)	(0.2, 41.3)	0 (0.0)	(0.0, 36.9)
部分奏効（PR）	2 (11.1)	(1.4, 34.7)	3 (27.3)	(6.0, 61.0)	2 (25.0)	(3.2, 65.1)
全奏効（CR+PR）	3 (16.7)	(3.6, 41.4)	4 (36.4)	(10.9, 69.2)	2 (25.0)	(3.2, 65.1)
安定（SD）	5 (27.8)	(9.7, 53.5)	2 (18.2)	(2.3, 51.8)	2 (25.0)	(3.2, 65.1)
疾患進行（PD）	10 (55.6)	(30.8, 78.5)	5 (45.5)	(16.7, 76.6)	3 (37.5)	(8.5, 75.5)
評価不能（NE）	0 (0.0)	(0.0, 18.5)	0 (0.0)	(0.0, 28.5)	1 (12.5)	(0.3, 52.7)

奏効については確定したもののみである。
§二項分布に基づく正確な信頼区間に基づく。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

表 2.7.3-54 PD-L1 発現別の RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約（FAS）（041 試験）

	PD-L1陽性	PD-L1陰性	不明
患者数	18	11	8
PFS のイベント数（%）	16 (88.9)	7 (63.6)	4 (50.0)
人・月	84	69	56
イベント率／100人・月（%）	19.0	10.2	7.2
PFS の中央値（月）§	2.8	5.4	未到達
PFS の中央値の95%CI§	(2.6,5.5)	(2.6,.)	(2.7,.)
6ヵ月 PFS 率（%）§	27.8	45.5	62.5
12ヵ月 PFS 率（%）§	未到達	未到達	未到達

PFS は、割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
§ 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.3-55 PD-L1 発現別の OS の要約（APaT 集団）（041 試験）

	PD-L1陽性	PD-L1陰性	不明
患者数	21	13	8
死亡 (%)	3 (14.3)	3 (23.1)	2 (25.0)
OS 中央値（月）§	未到達	未到達	未到達
OS 中央値の95%CI§	(NA)	(10.2,.)	(6.1,.)
6ヵ月 OS 率（%）§	89.7	84.6	100.0
12ヵ月 OS 率（%）§	83.3	72.5	75.0

OS: 全生存期間
§ 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.3.3.3.2 BRAF 変異別の有効性解析

2.7.3.3.3.2.1 海外001試験

[2.7.3.3.3.1 項]で考察するように、001試験の APaT 集団（パート B1、B2、B3及び D）の患者655例中155例で BRAF 変異が確認されていた。BRAF 野生型の患者の ORR（33.4%、95%CI：29.3～37.8）は BRAF 変異型の患者（23.2%、95%CI：16.8～30.7）よりも数値的に高かった。APaT 集団全体では、ORR は31.0%（95%CI：27.5～34.7）であった[付録 2.7.3-13]。BRAF 変異型の患者の信頼区間は、全試験対象集団の ORR の信頼区間と重なっており、BRAF 変異型の患者においても MK-3475に良好な奏効を示すことが示唆された。

2.7.3.3.3.2.1.1 イピリムマブ未治療患者

イピリムマブ未治療患者の解析は、BRAF 阻害剤投与歴によらない BRAF 変異型の患者における有効性に関して考察する上で有益である。パート B2及び002試験では、全患者が BRAF 阻害剤既治療であり、イピリムマブ抵抗性患者における BRAF 阻害剤の治療有無の影響を解析す

Confidential

ることは不可能なためである。

BRAF 野生型及び BRAF 阻害剤の投与歴の有無を問わず、BRAF 変異型のイピリムマブ未治療患者の主要な有効性成績を以下の[表 2.7.3-56]に示す。このデータは、001試験のイピリムマブ未治療患者を組入れたすべてのコホート（パート B1、B3及び D、308例）の[redacted]年[redacted]月[redacted]日をカットオフ日とするデータに基づく。本解析において、各群を併合した。イピリムマブ未治療患者集団において、BRAF 変異型は91例（29.5%）、BRAF 野生型は217例（70.5%）であった。BRAF 変異型の91例の約半数（45例）が BRAF 阻害剤既治療であり、約半数（46例）が BRAF 阻害剤未治療であった。ORR は BRAF 変異型の BRAF 阻害剤既治療患者で最も低く（24.4%、95%CI： 12.9～39.5）、BRAF 変異型の BRAF 阻害剤未治療患者で次いで高く（30.4%, 95%CI：17.7～45.8）、最も高かったのは BRAF 野生型の部分集団（39.6%, 95%CI：33.1～46.5）であった。しかし、すべての部分集団の信頼区間は互いに、及び全集団（36.0%, 95%CI：30.7～41.7）と重なっていた。奏効期間は BRAF 野生型の集団で93週間（中央値）、BRAF 阻害剤の投与歴を問わず、BRAF 変異型の集団では到達しなかった。

PFS の結果については、BRAF 野生型が BRAF 変異型より PFS が改善している傾向がみられた（12ヵ月 PFS 率；37.1%対34.6%）が、BRAF 変異型の BRAF 阻害剤未治療患者（12ヵ月 PFS 率；43.8%）と比較した場合、同じ PFS の改善傾向は認められなかった。OS については、BRAF 野生型の患者も BRAF 変異型の BRAF 阻害剤未治療患者も OS の中央値には到達しなかったが、BRAF 変異型の BRAF 阻害剤既治療患者では14ヵ月であった。12ヵ月生存率は72.7%（BRAF 野生型）、84.8%（BRAF 阻害剤未治療、変異型）、及び52.6%（BRAF 阻害剤既治療、変異型）であった。

ORR、PFS 及び OS のデータを併合して考察した場合、データから BRAF 変異型の BRAF 阻害剤未治療患者は、PFS 及び OS に関して BRAF 野生型の集団と同等の有効性を示したが、ORR については低かった（39.6%及び30.4%）。対照的に BRAF 変異型の BRAF 阻害剤既治療患者はすべての評価項目について有効性が最も低かった。しかしながら、BRAF 変異型の BRAF 阻害剤既治療患者集団の多くが奏効を得ており、奏効期間については BRAF 阻害剤投与歴の有無による大きな差はなかった。

文献データより、BRAF 阻害剤の前治療後のイピリムマブに対する奏効の可能性が極めて低いことが示されている[資料5.4: 76], [資料5.4: 77], [資料5.4: 78], [資料5.4: 79]。BRAF 阻害剤の前治療によって、MK-3475の効果を減じる可能性があると考えることは妥当であり、001及び002試験の BRAF 変異型における ORR が低いことを説明できる。001試験のイピリムマブ未治療患者のデータに基づき、BRAF 変異の有無そのものは MK-3475に対する奏効の予測因子とはならないと考えられる。001試験、002試験及びイピリムマブに関する文献のデータに基づき、BRAF 阻害剤の前治療は複数レジメンの治療（イピリムマブによる免疫療法、MK-3475による免疫療法及び化学療法）に対する効果を減じる可能性があると考えられる。BRAF 阻害剤投与後に進行した BRAF 変異型の患者は、疾患がより進行性であり、疾患進行が速い可能性がある。しかしながら、BRAF 阻害剤既治療だが、イピリムマブ未治療患者では、001試験での ORR は24%

C Confidential

であり、奏効は持続していると考えられるため、こうした患者の多くが MK-3475から治療効果を得ることができることが示された。また、006試験のデータは、これらを支持するものであった。

2.7.3.3.3.2.1.2 イピリムマブ抵抗性患者

001試験パート B2のイピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者における BRAF 変異型の部分集団及び BRAF 野生型の部分集団の MK-3475投与の主要な有効性成績を[付録 2.7.3-34]に示す。パート B2の BRAF 変異型の患者は173例中30例（17.3%）と患者数が少なく、パート B2では BRAF 変異型の全患者は BRAF 阻害剤既治療であることを組み入れ条件としていた。ただし、結果は002試験の有効性成績と概して一致している。パート B2における BRAF 変異型の部分集団は少数であるため、確実な結論を引き出すことはできないものの、データからは BRAF 変異型のイピリムマブ抵抗性患者の多くが MK-3475から治療効果を得られることが示され、無作為化対照試験であった002試験を裏付けるものであった。

C Confidential

表 2.7.3-56 イピリムマブ未治療患者における BRAF 変異、BRAF 阻害剤投与歴有無別の主要な有効性評価項目の要約（001 試験）

		BRAF 変異型			
	BRAF 野生型	全例	BRAF 阻害剤既治療	BRAF 阻害剤未治療	合計（イピリムマブ未治療全例）
患者数	217	91	45	46	308
BOR（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）					
全奏効－CR+PR（%）（95%CI）	39.6 (33.1, 46.5)	27.5 (18.6, 37.8)	24.4 (12.9, 39.5)	30.4 (17.7, 45.8)	36.0 (30.7, 41.7)
病勢コントロール－CR+PR+SD+NN‡（%）（95%CI）	55.8 (48.9, 62.5)	46.2 (35.6, 56.9)	40.0 (25.7, 55.7)	52.2 (36.9, 67.1)	52.9 (47.2, 58.6)
奏効期間－確定効果（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）					
中央値（週）（範囲）[1]	93 (8+ - 98+)	未到達 (6+ - 97+)	未到達 (7+ - 97+)	未到達 (6+ - 88+)	93 (6+ - 98+)
疾患進行（PD）がない患者の割合（%）（奏効例中）	84%	80%	82%	79%	83%
PFS（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）					
中央値（月）（95%CI）	5.9 (3.1, 9.9)	3.8 (2.8, 8.3)	3.0 (2.7, 4.5)	8.7 (2.9,16.5)	5.5 (3.1, 8.2)
6ヵ月 PFS 率（%）	49.8	41.2	28.7	55.1	47.3
12ヵ月 PFS 率（%）	37.1	34.6	26.3	43.8	36.4
OS					
中央値（月）（95%CI）	未到達（22.8,-）	21.1（15.1,-）	14.0 (4.7,-)	未到達（16.5,-）	未到達（22.5,-）
6ヵ月 OS 率（%）	81.4	78.7	60.0	97.7	80.6
12ヵ月 OS 率（%）	72.7	68.5	52.6	84.8	71.4

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
[1]「+」は最終評価（打ち切り）時点で疾患進行がなかったことを示す。
‡ NN = CR／PD いずれもない

Data source: [付録 2.7.3-35]、[付録 2.7.3-36]、[付録 2.7.3-37]、[付録 2.7.3-38]、[付録 2.7.3-39]、[付録 2.7.3-40]、[付録 2.7.3-41]、[付録 2.7.3-42]

Confidential

2.7.3.3.3.2.2 海外002試験

[2.7.3.3.3.2.2 項]の PFS のフォレストプロットに示すように、2 mg/kg Q3W 群と10 mg/kg Q3W 群のいずれにおいても、BRAF 変異型及び野生型の部分集団における、MK-3475の有効性は同程度であった。2 mg/kg Q3W 群と10 mg/kg Q3W 群で MK-3475の有効性に差が認められなかったことを踏まえ、部分集団解析の患者数が少ないことによるばらつきを抑えるために、2つのMK-3475群を併合した。

BRAF 変異型の部分集団及び BRAF 野生型の部分集団における主な有効性評価項目の要約を[表 2.7.3-57]に示す。BRAF 変異型及び野生型の悪性黒色腫患者において、化学療法と比べMK-3475による治療効果が認められた。BRAF 変異型及び野生型の悪性黒色腫患者において、PFS に関し、MK-3475は化学療法より優れていた。化学療法に対する MK-3475のハザード比は、BRAF 野生型の患者では0.51（95%CI : 0.41～0.65）、BRAF 変異型の患者では0.56（95%CI : 0.37～0.85）であった。化学療法群において化学療法を受けた BRAF 変異型の患者の場合、6ヵ月 PFS 率は3%であることから、イピリムマブ及び BRAF 阻害剤による前治療で疾患進行が認められた BRAF 変異型の患者において化学療法はほとんど効果を示さないことが明らかとなった。化学療法を受けたほぼすべての患者が疾患進行し、6ヵ月以内に死亡した。

以上のデータから、BRAF 変異型及び野生型の両部分集団において MK-3475の有効性は化学療法より優れることが示された。イピリムマブ及び BRAF 阻害剤による治療後に疾患進行が認められた患者が化学療法を受ける場合、予後は極めて不良となることが示された。

- PFS の要約を[付録 2.7.3-5]（BRAF 変異型の患者）及び [付録 2.7.3-6]（BRAF 野生型の患者）に示す。
- OS の要約を[付録 2.7.3-7]（BRAF 変異型の患者）及び[付録 2.7.3-8]（BRAF 野生型の患者）に示す。
- BOR の要約を[付録 2.7.3-9]（BRAF 変異型の患者）及び[付録 2.7.3-10]（BRAF 野生型の患者）に示す。
- 奏効までの期間及び奏効期間の要約を[付録 2.7.3-11]（BRAF 変異型の患者）及び[付録 2.7.3-12]（BRAF 野生型の患者）に示す。

C Confidential

表 2.7.3-57 BRAF 変異別の重要な有効性評価項目の要約（002 試験）

	MK-3475群（2群併合）		化学療法群	
	変異型	野生型	変異型	野生型
患者数	84	277	41	138
PFS（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）				
中央値（月）（95%CI）	2.8 (2.7, 2.9)	3.8 (2.9, 5.5)	2.4 (2.1, 2.8)	2.8 (2.6, 2.9)
6ヵ月 PFS 率	19.5%	40.9%	2.7%	19.3%
MK-3475と化学療法の比較、HR（95%CI）	0.56 (0.37, 0.85)	0.51 (0.41, 0.65)	---	---
OS				
中央値（月）（95%CI）	10.7 (6.2, -)	13.2 (10.8, -)	7.7 (4.7, -)	11.6 (9.3, 16.3)
6ヵ月 OS 率	63.8%	77.3%	56.0%	68.0%
MK-3475と化学療法の比較、HR（95%CI）	0.82 (0.47, 1.43)	0.83 (0.60, 1.15)	---	---
BOR 解析（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）				
全奏効－CR + PR（95%CI）	11.9% (5.9, 20.8)	26.7% (21.6, 32.3)	0 (0.0, 8.6)	5.8% (2.5, 11.1)
病勢コントロール－CR+PR+SD+NN（95%CI）	22.6% (14.2, 33.0)	46.2% (40.2, 52.3)	9.8% (2.7, 23.1)	26.8% (19.6, 35.0)
奏効期間－確定効果（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）				
中央値（週）（範囲）[1]	36 (6+ - 36+)	未到達 (5+ - 50+)	NA	37 (7+ - 41)
（奏効者における）疾患進行のない割合（%）	60%	93%	NA	63%
奏効までの期間の中央値（週）（範囲）	12 (12-18)	16 (12-30)	NA	13 (12-18)

MK-3475、P002試験データカットオフ日：2014年5月12日
"1"は最終評価時に疾患進行がなかったを指す（打ち切り）。
NN =CR/PD いずれでもない
NA =データなし

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

2.7.3.3.3.2.3 海外006試験

以下の有効性解析結果に、BRAF 変異型の患者、野生型の患者の有効性の成績を示し、BRAF 変異型の患者については、BRAF 阻害剤投与歴の有無別に記載する。MK-3475群両群の有効性は同程度であるため、それぞれの解析結果には MK-3475群併合のデータを示す。[2.7.3.3.1.3項]に記載したように、ベースライン特性について予後因子に差があることから、部分集団間の比較については慎重に実施した。

2.7.3.3.3.2.3.1 BRAF 変異別の OS

BRAF 変異及び BRAF 阻害剤投与歴の有無の別に4つの部分集団の2回目の中間解析の OS のデータを[表 2.7.3-58]に示す。いずれの部分集団も MK-3475の OS がイピリムマブを上回っていた。BRAF 変異型及び野生型の患者を対象に、OS に対する MK-3475とイピリムマブの奏効を比較したところ、概して同程度になり（HR=0.71及び HR=0.61）、6ヵ月 OS 率についても概して同程度になった（変異型86.6%又は76.3%、野生型85.7%又は73.2%）。BRAF 変異型の患者では、BRAF 阻害剤未治療の場合に MK-3475とイピリムマブの OS に対する奏効が最大になり（HR=0.69）、6ヵ月 OS 率についても最大となった（93.5%又は84.6%）。BRAF 阻害剤既治療の場合には、OS に対する奏効が幾分低くなり（HR=0.75）、6ヵ月 OS 率が最小となった（78.1%又は66.7%）。BRAF

C Confidential

阻害剤投与歴でみた部分集団では、死亡数が少なく、ハザード比の信頼区間が大きかった。上記のデータにより、BRAF 変異の有無は MK-3475とイピリムマブの奏効に大きな影響を及ぼすことはないが、BRAF 変異型の場合、BRAF 阻害剤未治療患者の OS に対する奏効と OS 率が最大になり、BRAF 阻害剤既治療患者では最小となることが概して示唆された。

C Confidential

表 2.7.3-58 BRAF 変異、BRAF 阻害剤投与歴有無別の OS の要約（2 回目の中間解析）（006 試験）

BRAF 変異の有無	イベント数／患者数		イピリムマブ群に対する MK-3475群併合の OS のハザード比（95%CI）	6ヵ月 OS 率（%）	
	MK-3475	イピリムマブ		MK-3475	イピリムマブ
BRAF 野生型	120/355	75/170	0.61 (0.46, 0.82)	85.7	73.2
BRAF 変異型	55/195	37/107	0.71 (0.46, 1.08)	86.6	76.3
BRAF 変異型（BRAF 阻害剤未治療）	18/108	13/55	0.69 (0.33, 1.45)	93.5	84.6
BRAF 変異型（BRAF 阻害剤既治療）	37/87	24/52	0.75 (0.45, 1.26)	78.1	66.7

（データベースカットオフ日：2015年3月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.3.2.3.2 BRAF 変異別の PFS

BRAF 変異の有無、BRAF 阻害剤投与歴の有無の別に4つの部分集団の PFS の成績の要約を[表 2.7.3-59]に示す。いずれの部分集団も MK-3475の PFS がイピリムマブを上回っていた。総じて、MK-3475の2群の成績に大きな差は認められなかった。上記の理由から、本項に記載の解析結果は、BRAF 変異の有無と BRAF 阻害剤投与歴の有無の別に分けた部分集団を対象に、MK-3475群併合とイピリムマブ群を比較したものとする。

BRAF 変異有無別に、PFS に対する MK-3475とイピリムマブの奏効を比較したところ、概して同程度になり（BRAF 変異型 HR=0.63、BRAF 野生型 HR=0.57）、6ヵ月 PFS 率についても概して同程度になった（BRAF 変異型44.5%又は22.4%、BRAF 野生型48.1%又は28.6%）。BRAF 変異型の BRAF 阻害剤未治療患者では、MK-3475とイピリムマブを比較すると PFS に対する奏効が最大になり（HR=0.50）、6ヵ月 PFS 率についても最大となった（53.5%又は31.9%）。BRAF 阻害剤既治療患者では、PFS に基づく奏効が低く（HR=0.73）、6ヵ月 PFS 率が最低となった（34.2%又は11.6%）。上記のデータにより、BRAF 変異の有無は MK-3475とイピリムマブの奏効に影響を及ぼすことはないが、BRAF 変異型の場合、BRAF 阻害剤未治療患者の PFS に基づく奏効と PFS 率が最大になり、BRAF 阻害剤既治療患者では最小となる傾向があることが示唆された。

Confidential

表 2.7.3-59 BRAF 変異、BRAF 阻害剤投与歴有無別の
RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の成績の比較（006 試験）

	イベント数／患者数		イピリムマブ群に対する MK-3475群併合の PFS のハザード比（95%CI）	6ヵ月 PFS 率（%）	
BRAF 変異の有無	MK-3475	イピリムマブ		MK-3475	イピリムマブ
BRAF 野生型	199/355	111/170	0.57 (0.45, 0.73)	48.1	28.6
BRAF 変異型	111/195	77/107	0.63 (0.47, 0.85)	44.5	22.4
BRAF 変異型（BRAF 阻害剤未治療）	51/108	39/55	0.50 (0.32, 0.77)	53.5	31.9
BRAF 変異型（BRAF 阻害剤既治療）	60/87	38/52	0.73 (0.48, 1.11)	34.2	11.6

（データベースカットオフ日：2014年9月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.3.2.3.3 BRAF 変異別の ORR

BRAF 変異及び BRAF 阻害剤投与歴の有無別の4つの部分集団の ORR の要約を[表 2.7.3-60]に示す。いずれの部分集団も MK-3475の ORR がイピリムマブを明らかに上回っていた。データにより、BRAF 変異の有無に関係なく MK-3475の効果が同程度になることが示された（BRAF 野生型34.1%、BRAF 変異型31.8%）。イピリムマブについても、BRAF 変異の有無に関係なく ORR が同程度であった（BRAF 野生型 12.9%、BRAF 変異型9.3%）。MK-3475群併合、イピリムマブ群とも BRAF 変異型で BRAF 阻害剤未治療患者の方が、BRAF 阻害剤既治療患者よりも ORR が高くなった。MK-3475群では、BRAF 変異型で BRAF 阻害剤未治療患者の ORR が40.7%、BRAF 阻害剤既治療患者が20.7%となった。イピリムマブ群は、BRAF 阻害剤未治療患者の ORR が12.7%、BRAF 阻害剤既治療患者が5.8%であった。

MK-3475群併合とイピリムマブ群の奏効期間を BRAF 変異及び BRAF 阻害剤投与歴有無別に[表 2.7.3-61]に要約する。この解析の時点では、追跡期間の中央値が7.9ヵ月、奏効が得られた患者の86～100%にその持続が認められた。

C Confidential

表 2.7.3-60 BRAF 変異、BRAF 阻害剤投与歴有無別の ORR の要約（006 試験）

	イピリムマブ			MK-3475（両群併合）			
BRAF 変異の有無	奏効 n/N	ORR（%）	95%CI	奏効 n/N	ORR（%）	95%CI	P 値†
BRAF 野生型	22/170	12.9	(8.3, 18.9)	121/355	34.1	(29.2, 39.3)	0.01268
BRAF 変異型	10/107	9.3	(4.6, 16.5)	62/195	31.8	(25.3, 38.8)	0.00096
BRAF 変異型（BRAF 阻害剤未治療）	7/55	12.7	(5.3, 24.5)	44/108	40.7	(31.4, 50.6)	0.00527
BRAF 変異型（BRAF 阻害剤既治療）	3/52	5.8	(1.2, 15.9)	18/87	20.7	(12.7, 30.7)	0.01935

† 検定の片側 P 値。H_0：差（%）＝0 vs. H_1：差（%）＞0
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

表 2.7.3-61 BRAF 変異、BRAF 阻害剤投与歴有無別の
RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効期間の要約（006 試験）

	奏効期間の中央値		奏効の持続（%）†	
BRAF 変異の有無	イピリムマブ	MK-3475（両群併合）	イピリムマブ	MK-3475（両群併合）
BRAF 野生型	N=22 未到達	N=121 251	N=22 86	N=121 91
BRAF 変異型	N=10 未到達	N=62 未到達	N=10 90	N=62 97
BRAF 変異型（BRAF 阻害剤未治療）	N=7 未到達	N=44 未到達	N=7 86	N=44 95
BRAF 変異型（BRAF 阻害剤既治療）	N=3 未到達	N=18 未到達	N=3 100	N=18 100

† 奏効の持続は、疾患進行なく生存し、新たながんに対する他の治療を開始していない患者と定義する
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.3.2.4 国内041試験

BRAF 変異別の主要な有効性成績を以下の[表 2.7.3-62]、[表 2.7.3-63]、[表 2.7.3-64]に示す。BRAF 変異型において奏効は認められなかったものの、追跡期間は十分ではないが OS では BRAF 変異にかかわらず同程度であり、患者数も少ないことから、本試験の結果のみで BRAF 変異に関し結論づけることはできない。

C Confidential

表 2.7.3-62 BRAF 変異別の RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく BOR の要約（FAS）（041 試験）

	野生型 (N=31)		変異型 (N=5)		不明 (N=1)	
	n (%)	95%CI§	n (%)	95%CI§	n (%)	95%CI§
患者数	31		5		1	
完全奏効（CR）	2 (6.5)	(0.8, 21.4)	0 (0.0)	(0.0, 52.2)	0 (0.0)	(0.0, 97.5)
部分奏効（PR）	7 (22.6)	(9.6, 41.1)	0 (0.0)	(0.0, 52.2)	0 (0.0)	(0.0, 97.5)
全奏効（CR+PR）	9 (29.0)	(14.2, 48.0)	0 (0.0)	(0.0, 52.2)	0 (0.0)	(0.0, 97.5)
安定（SD）	6 (19.4)	(7.5, 37.5)	2 (40.0)	(5.3, 85.3)	1 (100.0)	(2.5, 100.0)
疾患進行（PD）	15 (48.4)	(30.2, 66.9)	3 (60.0)	(14.7, 94.7)	0 (0.0)	(0.0, 97.5)
評価不能（NE）	1 (3.2)	(0.1, 16.7)	0 (0.0)	(0.0, 52.2)	0 (0.0)	(0.0, 97.5)

奏効については確定したもののみである。
§二項分布に基づく正確な信頼区間に基づく。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.3-63 BRAF 変異別の RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約（FAS）（041 試験）

	野生型	変異型	不明
患者数	31	5	1
PFS のイベント数（%）	21 (67.7)	5 (100.0)	1 (100.0)
人・月	187	18	4
イベント率／100人・月（%）	11.2	28.1	25.6
PFS の中央値（月）§	5.4	2.8	3.9
PFS の中央値の95%CI§	(2.7,9.6)	(2.6,5.5)	(.,.)
6ヵ月 PFS 率（%）§	48.4	未到達	未到達
12ヵ月 PFS 率（%）§	未到達		

PFS は、割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
§ 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.3-64 BRAF 変異別の OS の要約（APaT 集団）（041 試験）

	野生型	変異型	不明
患者数	33	7	2
死亡（%）	6 (18.2)	1 (14.3)	1 (50.0)
OS 中央値（月）§	未到達	未到達	未到達
OS 中央値の95%CI§	(NA)	(10.2,.)	(3.9,.)
6ヵ月 OS 率（%）§	90.5	100.0	50.0
12ヵ月 OS 率（%）§	79.9	未到達	未到達

OS: 全生存期間
§ 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

2.7.3.3.3.3 他の部分集団解析結果

2.7.3.3.3.3.1 海外001試験

進行性悪性黒色腫患者を対象として、主要な人口統計学的因子及び重要と考えられる予後因子に基づいて部分集団解析を実施した。用法・用量及びイピリムマブの投与歴に基づく解析は事前に特定したが、その他は事前に特定していなかった。しかし、これらについても、今後の臨床試験又は将来の診療で MK-3475を投与される可能性のある主要な部分集団における ORR の一貫性を明らかにするために、事後解析を実施した。すべての解析は、APaT 集団を対象とした、RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく ORR による。APaT 集団を対象とした ORR に基づく部分集団解析の結果は、FAS を対象とした解析結果と比較して重要な差は認められなかった。

性別、年齢、ECOG PS、LDH 値、脳転移の有無、BRAF 変異及び病期分類別の BOR の部分集団解析についての各表及び図は、001試験の治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14項に示す。

全悪性黒色腫集団は、パート B1、B2、D 及び B3の APaT 集団で併せて655例の患者から構成される。患者は、MK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W で投与された。本患者集団の ORR は31.0%（95%CI：27.5～34.7）であった。

全悪性黒色腫患者の APaT 集団に対する部分集団解析の要約を[図 2.7.3-32]及び[付録 2.7.3-13]に示す。患者の年齢及び性別に基づく ORR に重要な差はない。ECOG PS が0の患者と1の患者の比較、ベースラインの LDH 値が正常値と高値の比較に関しては、全集団と比較して ORR は概して同程度であった。M 分類に関しては、M1b の患者は、全集団より ORR が高かった（51.7%及び31.0%）。M1c の患者の ORR は全集団と同等であった（27.4%及び31.0%）。

本試験では脳転移の既往歴がある患者についても MK-3475の投与に適格とした。APaT 集団には脳転移を有する患者54例が含まれており、その ORR（33.3%）は脳転移のない患者（30.8%）と比較して同程度であった。

APaT 集団には BRAF 変異型の患者が155例含まれ、BRAF 変異型の患者の ORR は23.2%、対して BRAF 野生型の患者の ORR は33.4%であった。BRAF 阻害剤既治療の110例からなる部分集団の ORR は20.9%（95%CI：13.7～29.7）であった。BRAF 変異型の患者の信頼区間は、全試験対象集団の ORR の信頼区間と重なっており、BRAF 変異型の患者は、BRAF 阻害剤投与後を含め、MK-3475に奏効することが示唆された。

治療歴がない患者の ORR は40.4%（95%CI：32.7～48.4）であったが、進行性悪性黒色腫に対して1又は2レジメンの前治療を受けた患者の ORR は、それぞれ29.6%（95%CI：23.5～36.4）及び27.0%（95%CI：20.6～34.3）であった。3レジメン以上の前治療を受けた患者の ORR は26.3%（95%CI：18.5～35.4）であり、多くの前治療を受けた患者においても、相当数が MK-3475に奏効しうることを示した。化学療法治療歴のある患者の ORR は27.9%（95%CI：22.0～34.4）で、全集団の ORR と同程度であった[付録 2.7.3-13]。

ベースラインの腫瘍サイズでも部分集団間でいくらかの差が認められた。ベースラインの腫瘍サイズが中央値未満の患者は、ベースラインの腫瘍サイズが中央値を超える患者よりも ORR

C Confidential

は高かった（36.6%及び24.0%）。

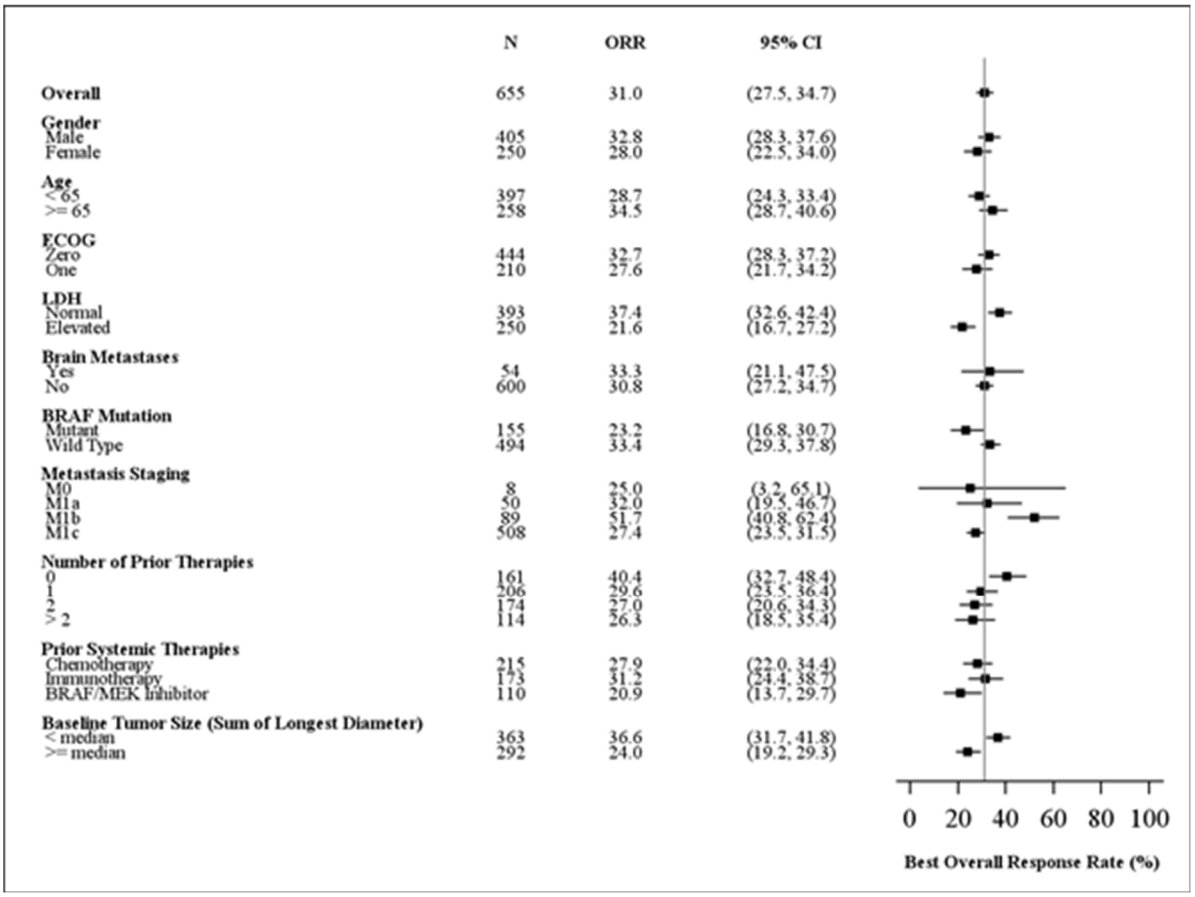


図 2.7.3-32 部分集団因子別の RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく ORR（点推定値及び 95%信頼区間）パート B1+B2+B3+D（APaT 集団）（001 試験）

（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.3.3.3.2 海外002試験

2.7.3.3.3.2.1 OS

層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて各部分集団における OS のハザード比と95%信頼区間を求めた。2回目の中間解析の時点では、OS のデータが十分ではなく、各部分集団の死亡例数は更に少ない。2 mg/kg と10 mg/kg で治療効果が同程度であったため、MK-3475群併合と化学療法群で OS を比較する部分集団解析を実施して、より頑健な推定値を求めた。OS に対する治療効果は部分集団間で差が認められず、すべての95% 信頼区間は重なり合っていた[図 2.7.3-33]。

C Confidential

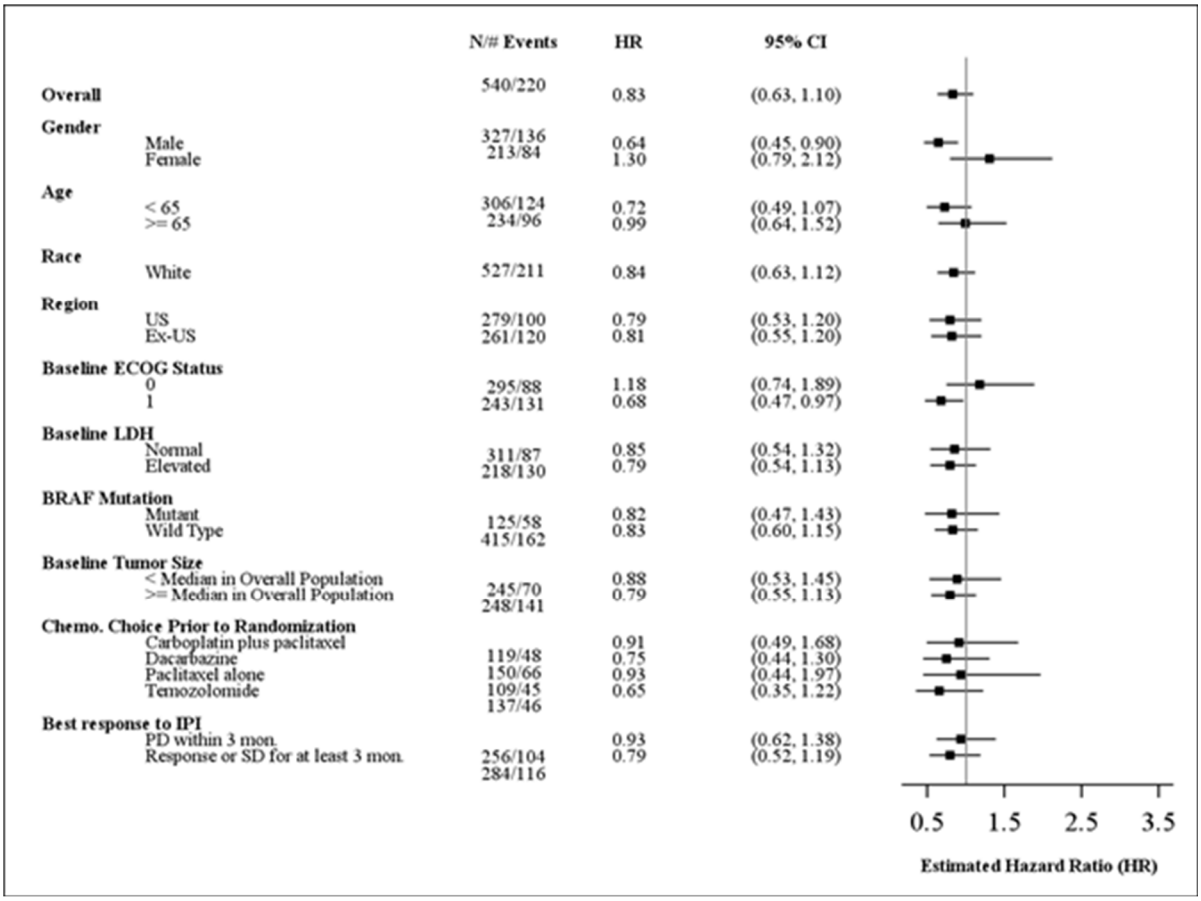


図 2.7.3-33 部分集団因子別にみた OS のハザード比のフォレストプロット
MK-3475 群併合と化学療法群の比較（002 試験）
（データカットオフ日：2014年5月12日）

2.7.3.3.3.3.2.2 PFS

PFS の部分集団解析を実施して、ベースライン時の臨床的に関連のある患者特性又は腫瘍特性に基づく各部分集団における MK-3475の治療効果を検討した。ベースライン時の腫瘍サイズを除く因子に関するすべての部分集団は、統計解析計画にあらかじめ定められていた。悪性黒色腫試験である001試験で、ベースライン時の腫瘍サイズが、有効性の重要な予測因子であることが明らかになったため[資料5.4: 80]、この因子を本解析に追加した。

層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて各部分集団における PFS のハザード比と95%信頼区間を求め、その結果を[図 2.7.3-34] 及び[図 2.7.3-35]に示す。化学療法群と比較した場合、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群のすべての部分集団で PFS への治療効果が一貫して認められ、いずれの部分集団の信頼区間も、全体のハザード比の点推定値を含んでいた。BRAF 変異型の部分集団については、MK-3475投与後の臨床転帰に関するデータが少なかったため、注目すべき結果であった。BRAF 変異型の部分集団のハザード比の点推定値及び95%信頼区間は、化学療法群に対して、2 mg/kg Q3W 群が0.74（95%CI：0.46～1.18）、10 mg/kg Q3W 群が0.44（95%CI：0.26～0.74）であった。全体的にみて、BRAF 変異の有無間で PFS に有意差はみられず、95%信頼区間は重なり合っていた。BRAF 変異の有無に基づくさらなる有効性解析については

C Confidential

[2.7.3.3.3.2.2 項]に記載した。PD-L1発現に基づく部分集団解析については[2.7.3.3.3.1.2 項] に記載した。

層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて各部分集団における化学療法群と MK-3475群併合とを比較した場合の、PFS のハザード比と95% 信頼区間を求め、その結果を[図 2.7.3-36]に示す。

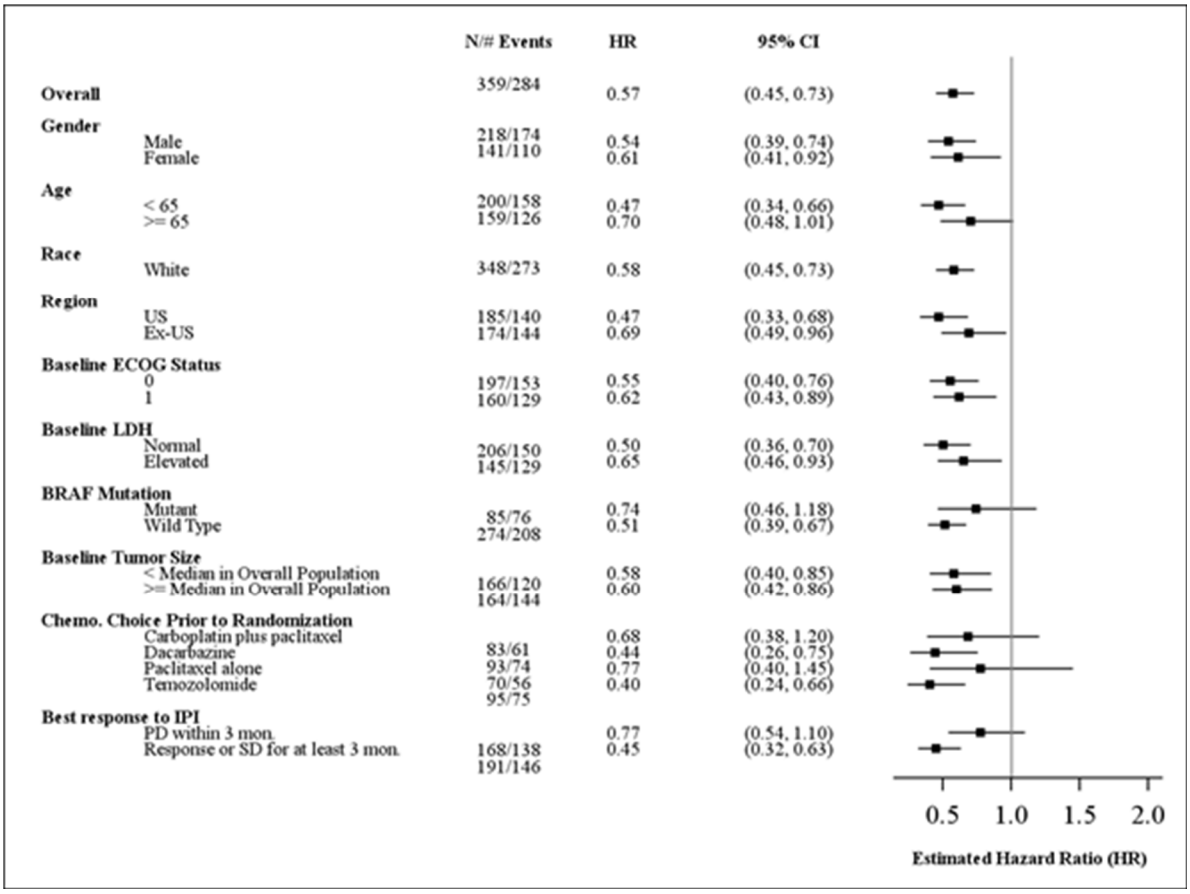


図 2.7.3-34 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく
PFS のハザード比のフォレストプロット（主要な打ち切りの規定）
2 mg/kg Q3W 群と化学療法群の比較（002 試験）
（データカットオフ日：2014年5月12日）

C Confidential

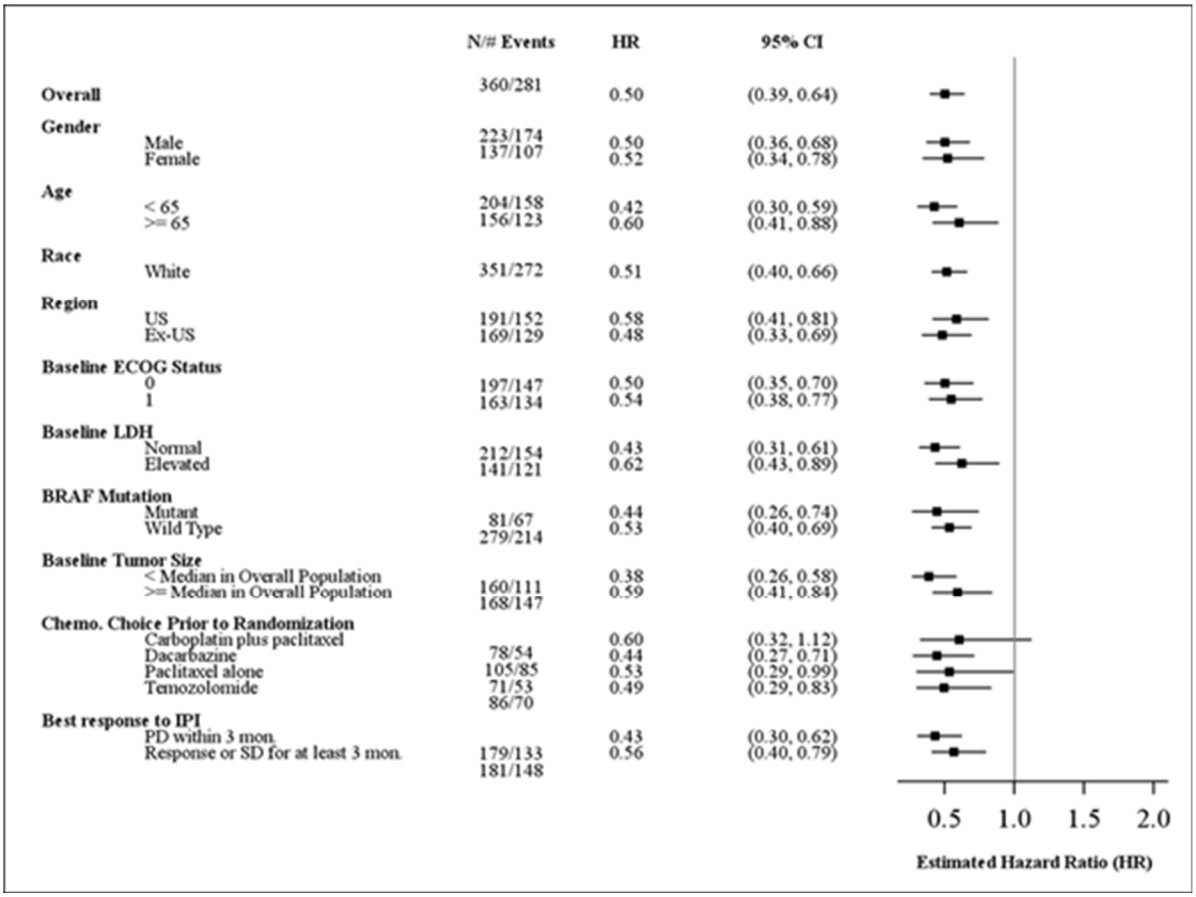


図 2.7.3-35 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく
PFS のハザード比のフォレストプロット（主要な打ち切りの規定）
10 mg/kg Q3W 群と化学療法群の比較（002 試験）
（データカットオフ日：2014年5月12日）

Confidential

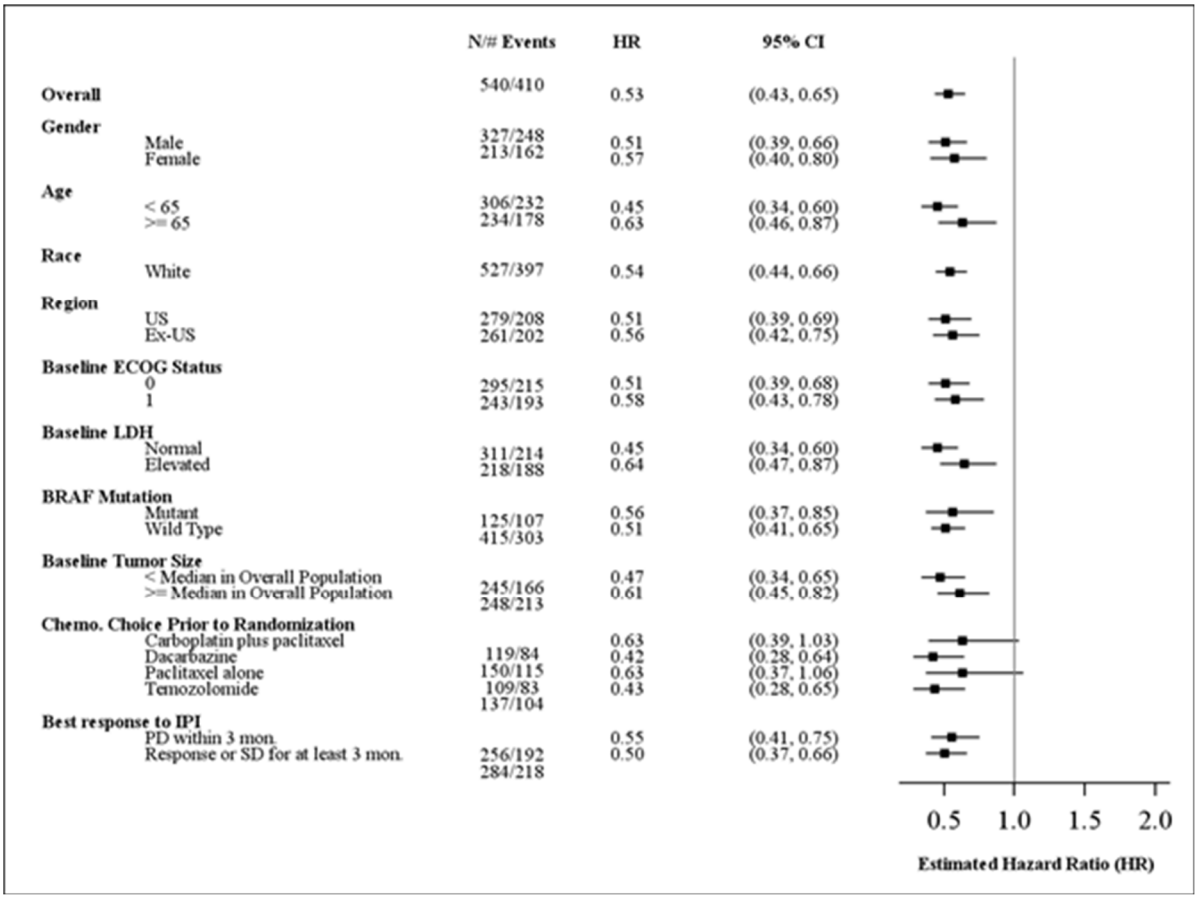


図 2.7.3-36 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく
PFS のハザード比のフォレストプロット（主要な打ち切りの規定）
MK-3475 群併合と化学療法群の比較（002 試験）
（データカットオフ日：2014年5月12日）

2.7.3.3.3.3.3 海外006試験

主要な人口統計学的因子及び重要と考えられる予後因子に基づいて部分集団解析を実施した。

2.7.3.3.3.3.3.1 OS

2回目の中間解析（データベースカットオフ日： 2015年3月3日）の ITT 集団に対する OS のデータを対象として解析を行った。様々な部分集団について、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて求めたイピリムマブ群に対する MK-3475群の OS のハザード比とその95% 信頼区間を[図 2.7.3-37]及び[図 2.7.3-38]に示す。PD-L1陰性の悪性黒色腫患者及びベースラインの腫瘍サイズが中央値を下回る患者を除き、治験薬が OS に及ぼす影響はいずれの部分集団も同程度で、10 mg/kg Q3W 群[図 2.7.3-37]及び10 mg/kg Q2W 群[図 2.7.3-38]の方がイピリムマブ群よりも優れており、いずれの部分集団の信頼区間もハザード比の全点推定値と重なった。PD-L1陰性の患者（全患者の18%）は、イピリムマブ群に対する10 mg/kg Q2W 及び同 Q3W 群のハザード比がそれぞれ0.91及び1.02となった。患者数が少なく信頼区間が広かった。ベースライン時に腫瘍サ

C Confidential

イズが中央値を下回る患者では、イピリムマブ群に対する10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群のハザード比が、それぞれ0.77及び1.00となった。

様々な部分集団についてイピリムマブ群に対する MK-3475群併合の OS のハザード比とその 95% 信頼区間を[図 2.7.3-39]に示す。PD-L1陰性の悪性黒色腫患者を除き（HR=0.95）、いずれの部分集団も MK-3475群の方がイピリムマブ群よりも優れていた。

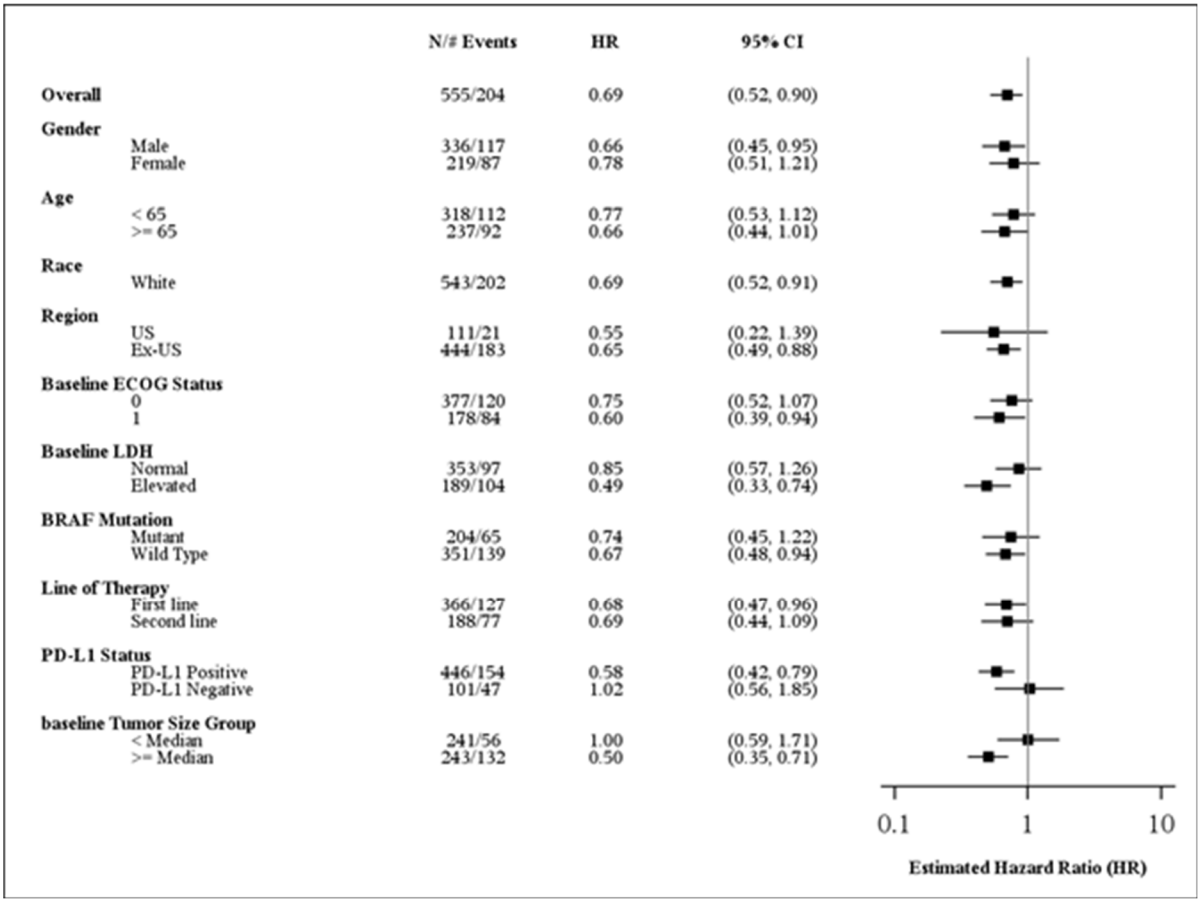


図 2.7.3-37 部分集団因子別にみた OS のハザード比のフォレストプロット
10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群の比較（ITT 集団）（006 試験）

（データベースカットオフ日2015年3月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

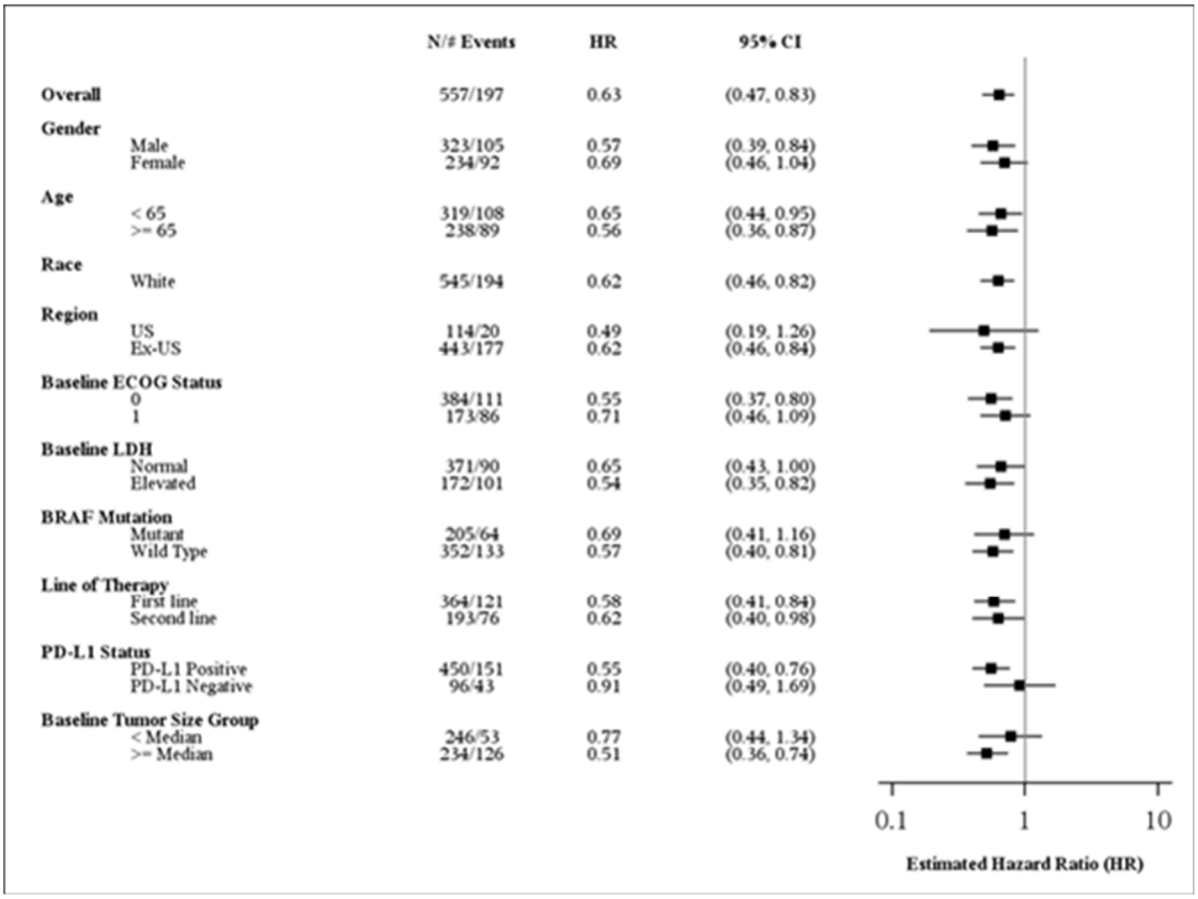


図 2.7.3-38 部分集団因子別にみた OS のハザード比のフォレストプロット
10 mg/kg Q2W 群とイピリムマブ群の比較（ITT 集団）（006 試験）

（データベースカットオフ日：2015年3月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

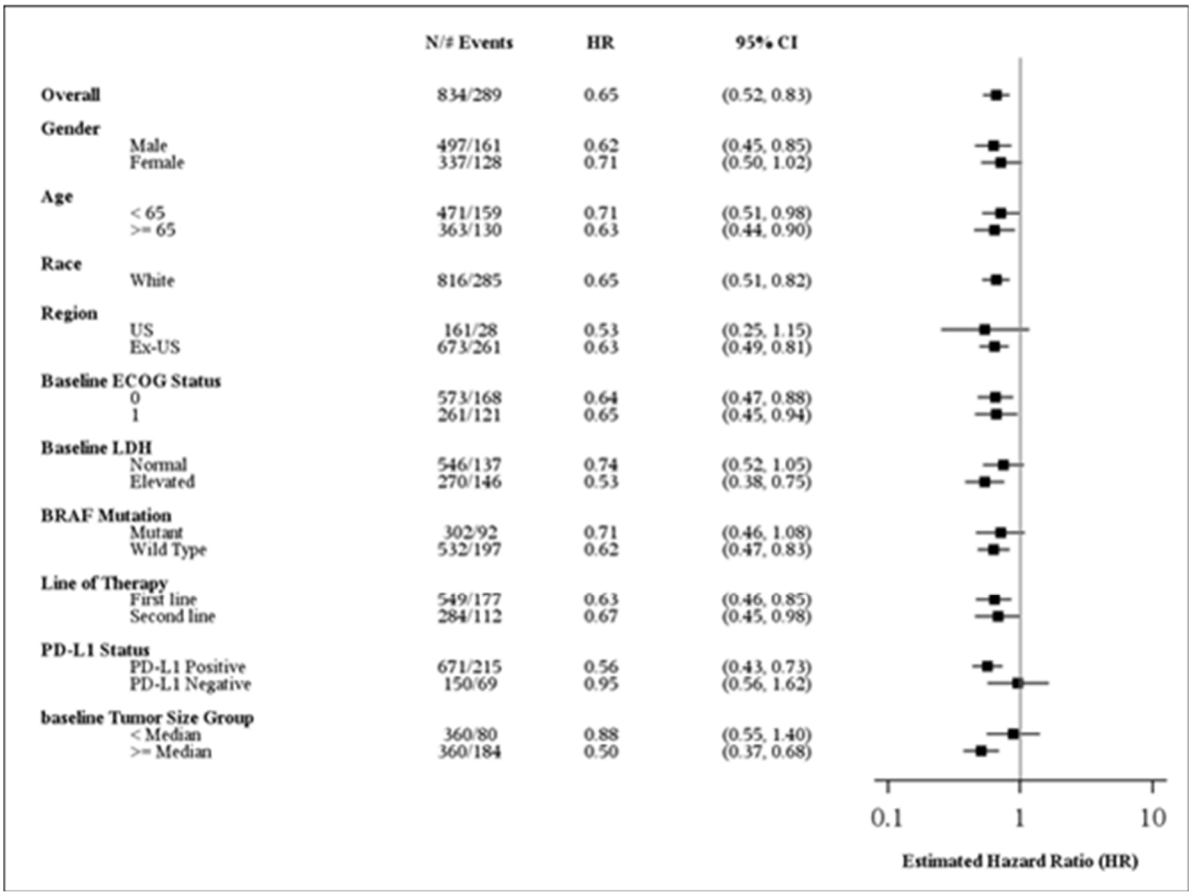


図 2.7.3-39 部分集団因子別にみた OS のハザード比のフォレストプロット
MK-3475 群併合とイピリムマブ群の比較（ITT 集団）（006 試験）

（データベースカットオフ日：2015年3月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.3.3.2 PFS

いずれの解析データも ITT 集団に RECIST 1.1を用いた IRO 評価で明らかにされた有効性の成績に基づく。

様々な部分集団について MK-3475両群のイピリムマブ群に対する PFS の層別 Cox 比例ハザードモデルに基づくハザード比とその95%信頼区間を[図 2.7.3-40]及び[図 2.7.3-41]に示す。治験薬が PFS に及ぼす影響は、いずれの部分集団も変わらず、10 mg/kg Q3W 群[図 2.7.3-40]及び 10 mg/kg Q2W 群[図 2.7.3-41]の方がイピリムマブ群よりも優れており、いずれの部分集団のハザード比の信頼区間も、全体のハザード比の点推定値を含んでいた。

様々な部分集団についてイピリムマブ群に対する MK-3475群併合の PFS のハザード比とその 95% 信頼区間を[図 2.7.3-42]に示す。いずれの部分集団についても MK-3475群併合の方が優れていた。

Confidential

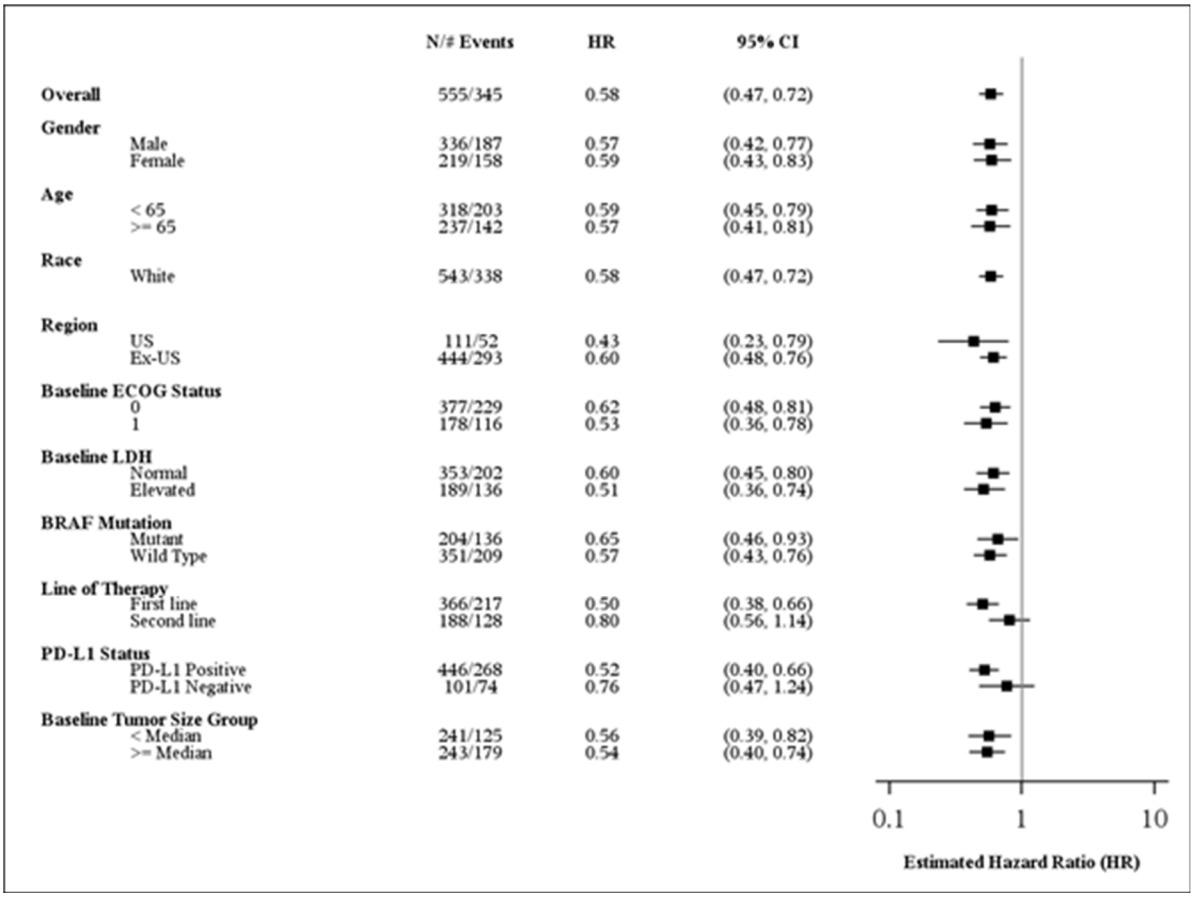


図 2.7.3-40 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく
PFS のハザード比のフォレストプロット
10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群の比較（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006 試験）
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

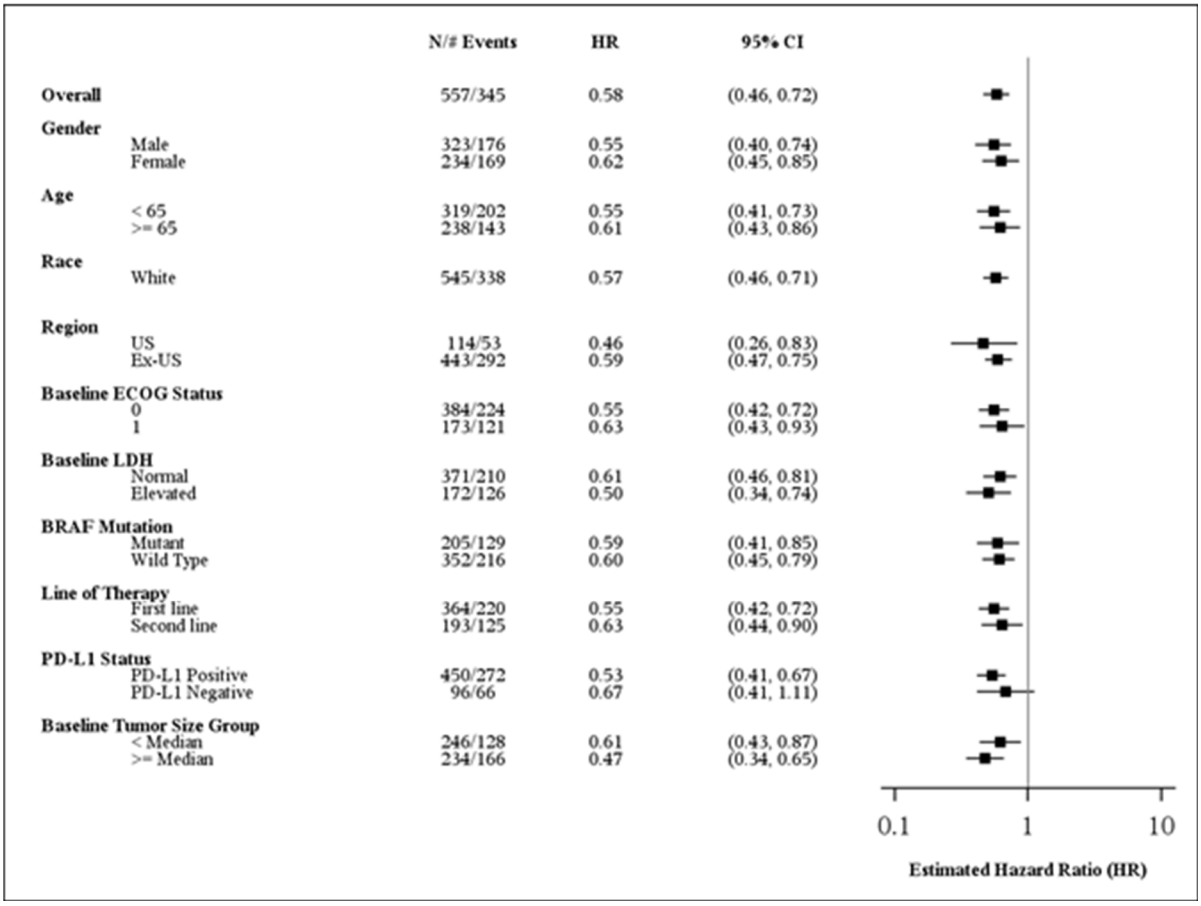


図 2.7.3-41 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく
PFS のハザード比のフォレストプロット
10 mg/kg Q2W とイピリムマブ群の比較（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006 試験）
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

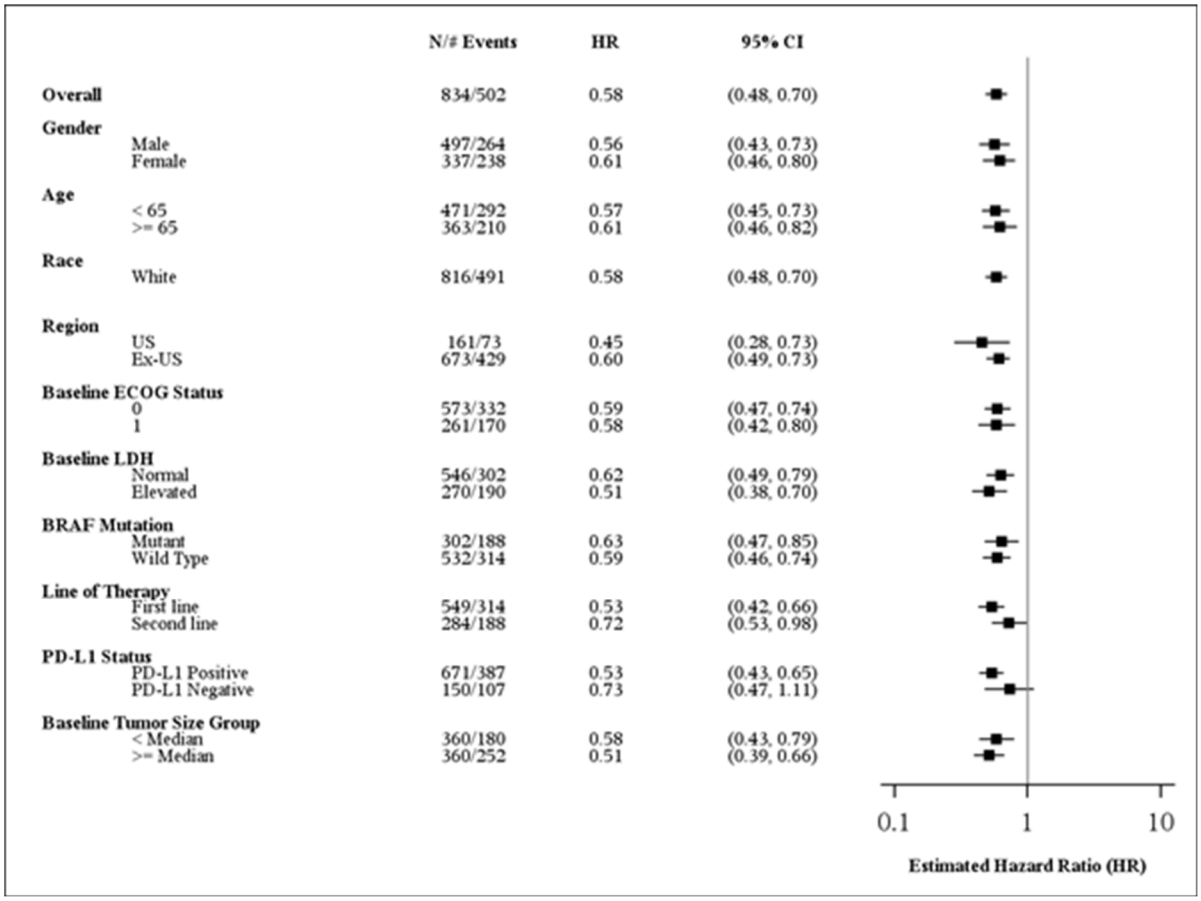


図 2.7.3-42 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく
PFS のハザード比のフォレストプロット
MK-3475 群併合とイピリムマブ群の比較（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006 試験）
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.3.3.3 ORR

いずれの解析データも ITT 集団に RECIST 1.1を用いた IRO 評価で明らかにされた有効性の成績に基づく。

それぞれ10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群、10 mg/kg Q2W 群とイピリムマブ群及びMK-3475群併合とイピリムマブ群の ORR に基づく部分集団解析の結果を[図 2.7.3-43]、[図 2.7.3-44]及び[図 2.7.3-45]に示す。フォレストプロットにより、群間の ORR の差（95% 信頼区間）を示す。群間の ORR の差は、Miettinen & Nurminen 法により算出した。10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群との比較で治験薬を二次治療として受けた患者と、10 mg/kg Q2W 群とイピリムマブ群との比較で ECOG PS が1であった患者を除き、いずれの部分集団も MK-3475がイピリムマブを ORR において上回った。治験薬を二次治療として受けた患者については10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群の、ECOG PS が1であった患者については10 mg/kg Q2W 群とイピリムマブ群の ORR が、それぞれ同程度となった。

C Confidential

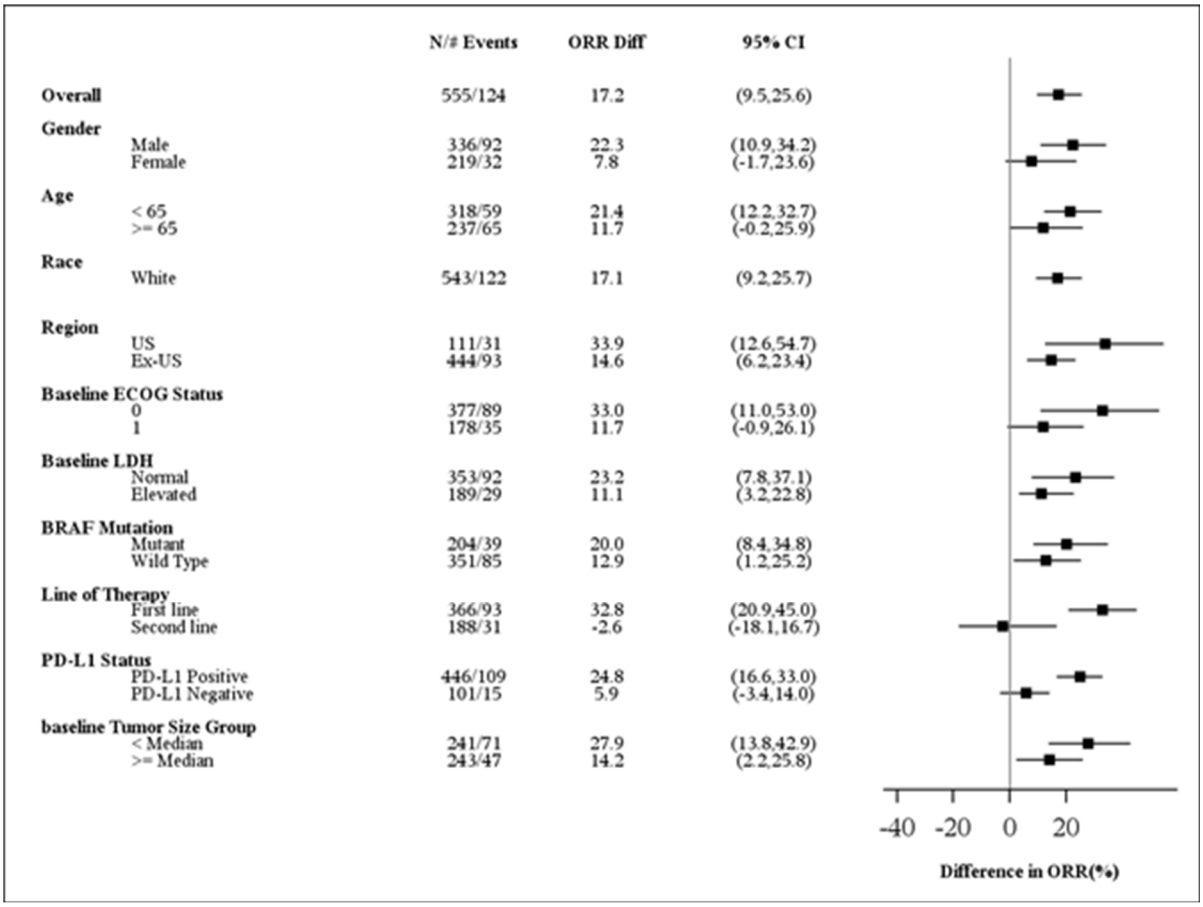


図 2.7.3-43 部分集団因子別にみた RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく ORR のフォレストプロット
10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群の比較（ITT 集団）（006 試験）
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

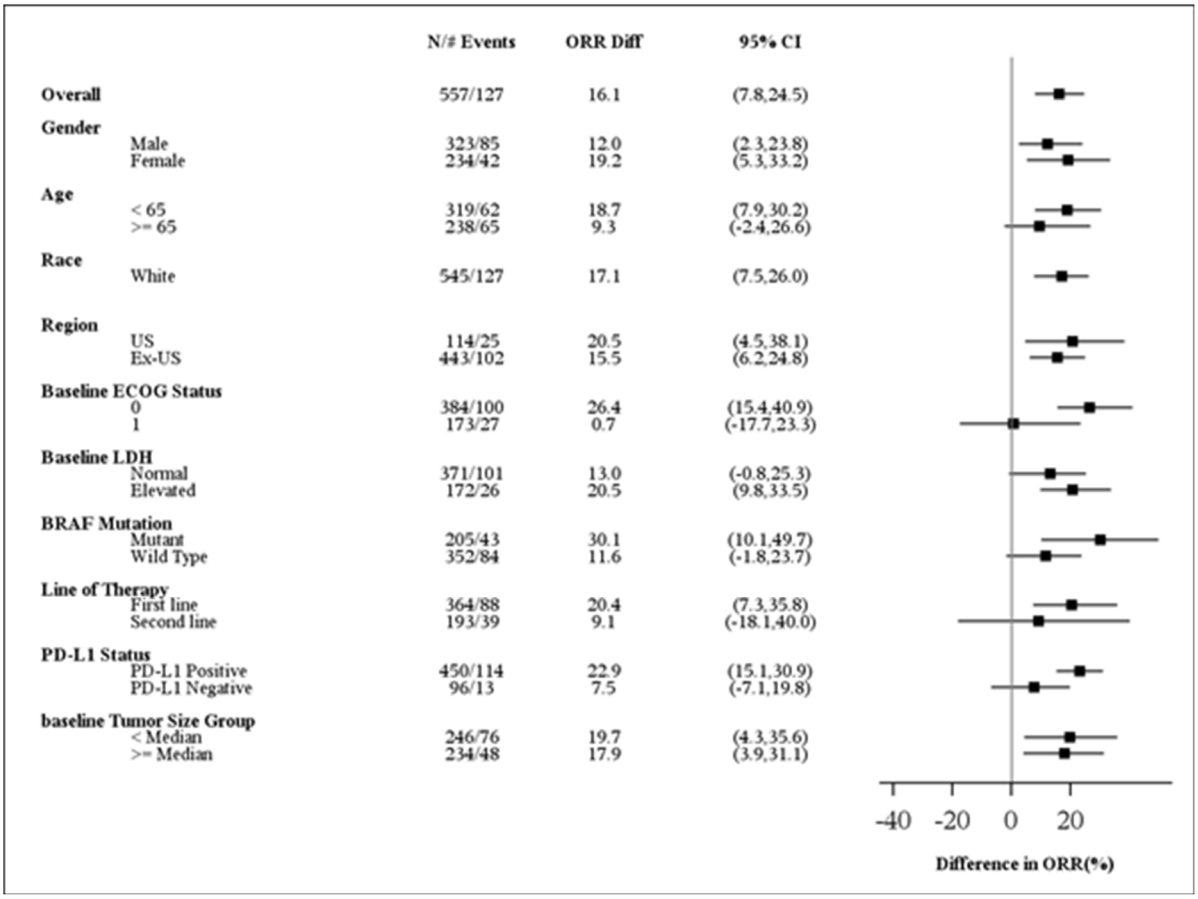


図 2.7.3-44 部分集団因子別にみた RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく ORR のフォレストプロット
10 mg/kg Q2W 群とイピリムマブ群の比較（ITT 集団）（006 試験）
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

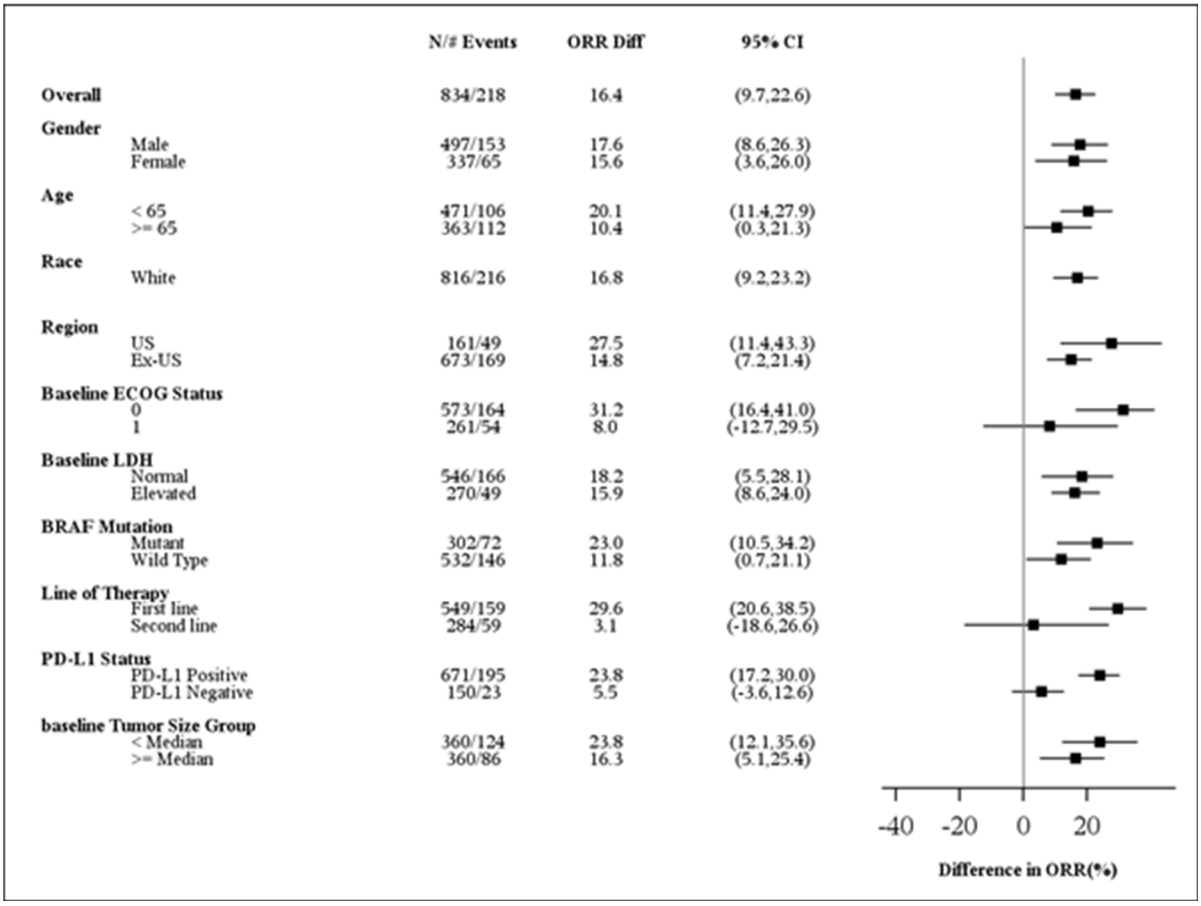


図 2.7.3-45 部分集団因子別にみた RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく ORR のフォレストプロット
MK-3475 群併合とイピリムマブ群の比較（ITT 集団）（006 試験）
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.3.3.4 国内041試験

041試験における FAS に対する部分集団解析の要約を[図 2.7.3-46]に示す。患者数が少ないことから、041試験のみで部分集団因子に関し結論づけることはできない。PD-L1発現については[2.7.3.3.3.1.4 項]、BRAF 変異については[2.7.3.3.3.2.4 項]に、より詳細を記載した。

C Confidential

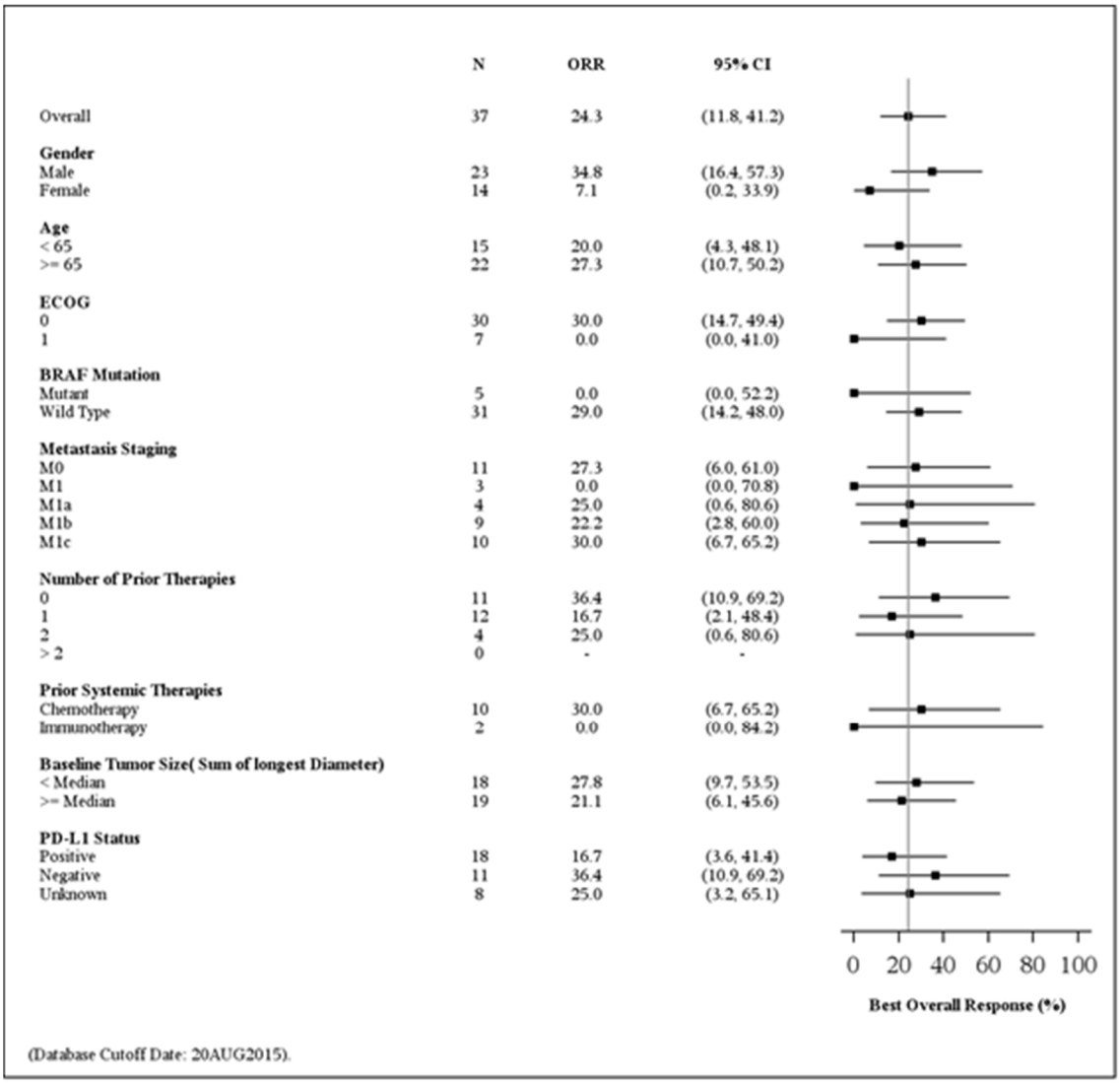


図 2.7.3-46 部分集団因子別の RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR のフォレストプロット（FAS）（041 試験）

（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.3.4 推奨用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 MK-3475の有効性が期待できる最小用量の設定根拠

MK-3475の薬理作用は、腫瘍細胞との結合ではなく、通常の T 細胞上に発現するプログラム細胞死-1（PD-1）受容体と結合することで発揮される。したがって、用法・用量の選択は、T 細胞上の PD-1受容体との結合を飽和させるのに必要な曝露量に依存する。

臨床試験で検討する最小用量の設定に際して、2種類の薬物動態－薬力学的（PK-PD）解析を実施した。詳細は[2.7.2.1.2.2 項]に示す。1つ目では、ex vivo バイオマーカー（末梢血単核球からの IL-2放出）のデータを用いた。2つ目では、臨床 PK データ及び抗 PD-1抗体の非臨床有効性評価に基づいてトランスレーショナル PK-PD 解析を行い、臨床での有効性を予測した。その結

Confidential

果、これら2種類の PK-PD 評価で用いた方法、データ及び仮説は異なるものであったにもかかわらず、いずれの解析からも、T 細胞上の PD-1受容体を飽和させ、臨床で十分な有効性が得られる可能性が高い最小用量は1～2 mg/kg Q3W であると予測された。したがって、このデータに基づき、本臨床開発で評価する最小用法・用量を2 mg/kg Q3W とした。

1つ目の PK-PD 解析では、被験者の血清検体を用いて ex vivo アッセイにより測定した、IL-2のデータを使用した。IL-2は MK-3475による PD-1経路の機能的阻害を反映するため、MK-3475の標的との結合の指標として用いることができる。解析では、シグモイド I_{max} モデルを用いて、用量が0.005～10 mg/kg のときの血清中 MK-3475濃度と IL-2刺激比の関係を評価した。その結果、1 mg/kg 以上の用量を投与したときに、定常状態トラフ濃度で MK-3475と標的との結合がほぼ飽和すると予測された。

2つ目のトランスレーショナル PK-PD 解析では、様々な実験により得られたデータを基にモデルを構築した。まず、同系マウスモデルから得られた非臨床の PK 及び抗腫瘍効果データを用いて、腫瘍増殖についての PK-PD モデルを作成した。次に、PK-PD モデルの PK 部分をマウスからヒトの PK に置き換え、ヒトでの予測に適するようモデルを変換した。このとき使用した MK-3475の分布及び抗腫瘍効果のパラメータは、in vitro 試験及び文献のデータに基づく。最終的なモデルを用いて各用量に対する抗腫瘍効果を評価した結果、臨床的に意味のある、PR の確率が最大となるのは、1～2 mg/kg Q3W 以上の用量と予測された。

海外第 I 相 MK-3475用量漸増（001試験パート A）では、最小有効量と予想された1 mg/kg Q2W を開始用量とし、10 mg/kg Q2W を最大投与量とした。第 I 相用量漸増として10 mg/kg までの用量を複数設定し、最小有効量の最大10倍の用量の忍容性を検討した。第 I 相では、いずれの用量でも用量制限毒性（DLT）は認められなかった。最大投与量は、悪性黒色腫患者の有効性評価のために最初に設定した（001試験パート B1）。最大投与量での有効性が確立された後、パート A での薬理学的検討によって支持された低用量（2 mg/kg）及び低頻度の投与（Q3W）について探索的に検討した。初期の悪性黒色腫コホート（パート B1）で検討した3用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）のいずれも MK-3475の優れた作用が認められたが、10 mg/kg Q2W は他の用法・用量より ORR が高かった。そのため、001試験及び MK-3475の臨床開発で10 mg/kg Q2W 及び Q3W について更に検討した。その結果、現在入手可能なデータ全体（無作為化コホートの比較を含む）において、これらの群間で ORR に統計的有意差も臨床的に意味のある差もみられないことから、この単一群での高い奏効は偶発的であると考えられた。

2.7.3.4.2 進行性悪性黒色腫における MK-3475の用法・用量間の有効性及び安全性の臨床評価

進行性悪性黒色腫に対する MK-3475の推奨用量は2 mg/kg Q3W である。MK-3475の推奨用量は、001試験、002試験及び006試験で1,567例の悪性黒色腫患者に2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の用法・用量で MK-3475を投与した結果に基づいている。同3件の大規模試

C Confidential

験では、進行性悪性黒色腫に対し MK-3475の用法・用量に関して5つの無作為化比較を実施した。2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の3つの無作為化比較（001試験パート B2、001試験パート D 及び002試験）では、2群間で MK-3475の安全性及び有効性に有意な差は認められず、10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W の2つの無作為化比較（001試験パート B3及び006試験）でも、2群間で MK-3475の安全性及び有効性に有意な差は認められなかった。これらのデータについては、本申請資料及び個々の治験総括報告書に詳述しているが、有効性に関する重要な要点は以下のとおりである。

2.7.3.4.2.1 イピリムマブ未治療患者

イピリムマブ未治療患者については、001試験パート D（103例）で2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W を直接比較した。イピリムマブ未治療患者において、001試験の有効性の主要評価項目である ORR は2 mg/kg Q3W 群が33.3%、10 mg/kg Q3W 群が34.6%であり、基本的に同程度であった（治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-6）。有効性の副次的評価項目である PFS 及び OS についても両用法・用量の有効性は同程度であった。

10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W を比較した001試験パート B3（244例、イピリムマブ抵抗性及びイピリムマブ未治療患者集団の混合）及び006試験（556例、イピリムマブ未治療患者を MK-3475の2群に無作為割付け）から2つの用法・用量の有効性成績は非常に類似していることが示された。

- 001試験パート B3の ORR（001試験の有効性の主要評価項目）は、10 mg/kg Q3W 群が27.3%、10 mg/kg Q2W 群が33.3%で同程度であった（P=0.3041）（治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-8）。
- 006試験の PFS（006試験の有効性の主要評価項目の1つ）は、10 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q2W 群でほぼ同じであり、Kaplan-Meier 曲線が重なり合っていた[図 2.7.3-17]。2つの用法・用量比較のハザード比は0.97（P=0.75869）であり、6ヵ月 PFS 率はそれぞれ46.4%及び47.3%であった[表 2.7.3-27]。
- 006試験の OS（006試験の有効性の主要評価項目の1つ）は、10 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q2W 群で同程度であり、Kaplan-Meier 曲線が重なり合っていた[図 2.7.3-8]。2つの用法・用量比較のハザード比は0.91（P=0.51319）であり、12ヵ月 OS 率はそれぞれ68.4%及び74.1%であった[表 2.7.3-19]。

特に注目すべき点として、001試験パート D（イピリムマブ未治療悪性黒色腫患者における2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の比較）及び006試験（イピリムマブ未治療悪性黒色腫患者における10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W の比較）で重要な有効性評価項目を比較したところ、8.6倍の差がある3つの曝露量（用量では7.5倍の差）間で、すべての重要な有効性パラメータに関して同程度の効果が認められている[表 2.7.3-65]。

006試験では2 mg/kg は設定されなかったものの、進行性悪性黒色腫に対する用法・用量を比較する無作為化の5試験（001試験パート B2、001試験パート B3、001試験パート D、002試験、

C Confidential

006試験）のデータを総合すると、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W の3用法・用量は、検討した患者集団を問わず、治療的観点からみて同程度である。

表 2.7.3-65 用法・用量による主要有効性評価項目の比較（001 試験パート D 及び 006 試験）

	001試験パート D		006試験	
	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q2W
ORR（%）	33	35	33	34
PFS（中央値, 月）	5.5	4.2	4.1	5.5
6ヵ月 PFS 率（%）	50	41	46	47
OS（中央値）	未到達	未到達	未到達	未到達
12ヵ月 OS 率（%）	72	64	68	74

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]
Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.4.2.2 イピリムマブ抵抗性患者

イピリムマブ抵抗性患者を対象とした002試験では、361例を2 mg/kg Q3W 群又は10 mg/kg Q3W 群に無作為に割り付けた。2 mg/kg Q3W 群と10 mg/kg Q3W 群の有効性の主要評価項目の成績は同程度であり、PFS の Kaplan-Meier 曲線が重なり合っていた[図 2.7.3-15]。2つの用法・用量を比較したハザード比は0.91（95%CI : 0.71～1.16、P=0.43898）、6ヵ月 PFS 率はそれぞれ34.3%及び37.7%であった（治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-1）。

この2つの用法・用量の直接比較は、イピリムマブ抵抗性悪性黒色腫患者を2群（2 mg/kg Q3W 群、10 mg/kg Q3W 群）に無作為割り付けした001試験パート B2（173例）でも実施した。001試験パート B2のイピリムマブ抵抗性悪性黒色腫患者において、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の ORR は24.7%及び25.0%であり、副次的評価項目である PFS 及び OS の有効性成績も同程度であった。001試験パート B2と002試験を併合したイピリムマブ抵抗性患者のデータセット（534例）からも、イピリムマブ抵抗性患者を対象として2つの用法・用量を直接比較した結果、臨床的に意味のある差はないとする結論が裏付けられた。

[表 2.7.3-66]に示すとおり、001試験パート B2（イピリムマブ抵抗性悪性黒色腫における2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の比較）及び002試験（イピリムマブ抵抗性悪性黒色腫における2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の比較）の重要な有効性評価項目をすべて比較したところ、用量に5倍の差があるにもかかわらず、群間に差は認められなかった（治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]、[資料5.3.5.1.1: P002V01]）。なお、002試験の2回目の中間解析時の OS のデータは不完全であり、12ヵ月時点の患者数が少数であったため、002試験の OS の中央値の解釈には注意を要する[表 2.7.3-16]。

Confidential

表 2.7.3-66 用法･用量による主要有効性評価項目の比較（001 試験パート B2 及び 002 試験）

	001試験パート B2		002試験		001試験パート B2 +002試験併合
	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	
患者数	89	84	180	181	534
ORR (%)	25	25	21	25	24
PFS (中央値, 月)	4.9	3.2	2.9	2.9	3.0
6ヵ月 PFS 率（%）	43	35	34	38	37
OS（中央値, 月）	未到達	18.3	11.4	12.5	18.3
6ヵ月 OS 率（%）	79	77	72	76	75.5

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]
Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

2.7.3.4.2.3 結論

5つの無作為化用法･用量比較試験を通し、各試験から得られた1,567例の進行性悪性黒色腫患者の安全性データベースの併合解析の結果、MK-3475の用法・用量間で安全性の明らかな差は認められなかった。このデータについては、本申請書類の[2.7.4 項]に詳述する。さらに、本申請で提示するデータから、曝露量と有害事象の発現に関連性は認められないことが示された[2.7.2 項]。MK-3475において認められた有害事象は、免疫に関連した機序に基づいた事象である。用法・用量と有害事象プロファイルに一定の関係が認められなかったことから、投与量の増加に伴って有害事象プロファイルは変化しないことが示された。2つの用法・用量間で安全性に差異がないことが入手可能なデータから裏付けられているものの、患者の安全性を考慮し最大効果をもたらす最小用法・用量を選択すべきと考える。なぜなら、最大効果をもたらす最小用法・用量以上を投与しても、治療効果は頭打ちであり、むしろ予期しない安全性上の懸念が生じる可能性があるためである。

上述した重要な臨床試験データを踏まえ、用法･用量間で有意な差が認められないことから、悪性黒色腫に対する MK-3475の推奨用法・用量は、検討した用法・用量の中で最も低い用法・用量、すなわち、すべての適応患者集団に対し2 mg/kg Q3W にすべきであり、データからはこれを超える用法・用量での曝露は支持されないと結論した。

2.7.3.4.3 曝露量と有効性の関係

MK-3475の曝露量と有効性の関係を評価するため、進行性悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（001試験、002試験、006試験）データを統合し、PK データが得られたイピリムマブ未治療患者746例及びイピリムマブ既治療患者620例を対象に、有効性について曝露－応答解析を実施した。その要約を[2.7.2 項]に記述する。データを統合することで、曝露量と有効性の関係、さらにイピリムマブ前治療歴により層別した場合の曝露量と有効性の関係の、より適切な評価が可能になった。解析の結果、いずれの患者集団（イピリムマブ既治療／未治療患者）に

C Confidential

おいても、臨床試験で検討した用法・用量範囲では、曝露量に関わらず腫瘍縮小率は一定であることが示された。したがって、2～10 mg/kg の用量範囲で既に有効性が最大に到達していることが示唆された。

日本人患者の曝露量は、すべての用法・用量（011試験：2又は10 mg/kg Q2W、041試験：2 mg/kg Q3W）において、上記の解析でほぼ最大の有効性を示すと確立された MK-3475の曝露量の範囲内に含まれた。なお、検討した用量範囲内で、日本人患者における MK-3475の曝露量は、非日本人患者の曝露量とほぼ同様であった[2.7.2.3.1.2 項]。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

海外001試験のパート B1、B2及び D では、全411例を1年以上追跡しているにもかかわらず、データベースカットオフ時点で、いずれも奏効期間の中央値にはまだ達しておらず、奏効例の75.2%において奏効が持続していた。

国内041試験では、データベースカットオフ時点で、奏効例9例のうち7例（77.8%）で奏効が持続し、奏効期間の中央値は未到達（17～37+週間）であり、日本人悪性黒色腫患者においても、奏効が持続することが示された。

2.7.3.6 有効性のまとめ及び考察

イピリムマブ未治療又は既治療の進行性の悪性黒色腫患者に対する5つの無作為化比較試験（001試験パート B2、001試験パート B3、001試験パート D、002試験、006試験）の結果から、イピリムマブ及び化学療法よりも優れた MK-3475の有効性が示され、イピリムマブの治療歴に関わらず、MK-3475の治療効果が期待できると考えられた。002試験及び006試験の結果から、BRAF 変異の有無に関わらず、対照群よりも優れた MK-3475の有効性が示され、BRAF 変異を問わず MK-3475の治療効果が期待できると考えられた。006試験の結果から、PD-L1発現の陽性及び陰性患者で、イピリムマブよりも優れた MK-3475の有効性が示された。また、国内041試験において、日本人の悪性黒色腫患者に対する有効性が確認された。部分集団解析より、本剤の有効性は、主な人口統計学的特性及び予後因子に関わらず一貫していることが示された。

以下の根拠データに基づき、MK-3475 2 mg/kg Q3W は、日本人の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対して、新たな治療の選択肢として有効性が期待できると考えられた。

1) MK-3475の用法・用量の比較

- 5つの無作為化比較試験（001試験パート B2、001試験パート B3、001試験パート D、002試験及び006試験）で、MK-3475の3つの用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）間で有効性に差は認められなかった。

2) MK-3475と化学療法との比較

- イピリムマブ抵抗性患者を対象とした002試験で、主要評価項目である PFS において、MK-3475群（2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W）は化学療法群よりも延長を示し（HR=0.57及び0.50、両群で P<0.0001）、また、PFS に対する効果は12ヵ月以上持続することが示唆

C Confidential

された。6ヵ月 PFS 率は、MK-3475群が34.3%～37.7%であったのに対し、化学療法群は15.6%であった。ORR も MK-3475各群は化学療法群よりも高かった（両群で P<0.0001）。OS に関しては、規定のイベントに達しなかった。

- 002試験で、PD-L1発現（陽性、陰性）及び BRAF 変異（変異型、野生型）別の各部分集団のすべてにおいて、良好な有効性が認められた。
- 002試験の全体的な有効性結果から、イピリムマブ抵抗性患者を対象とした001試験パート B2で示された MK-3475の良好な有効性プロファイルが裏付けられる。

3) MK-3475とイピリムマブとの比較

- イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験で、主要評価項目である PFS において、MK-3475群（10 mg/kg Q2W 及び10 mg/kg Q3W）はイピリムマブ群よりも延長を示した（いずれの群でも、HR=0.58、P<0.00001）。もう一つの主要評価項目である OS においても、MK-3475群（10 mg/kg Q2W 及び10 mg/kg Q3W）はイピリムマブ群よりも延長を示した（HR=0.63：P=0.00052及び0.69：P=0.00358）。ただし、MK-3475両群とも、OS は中央値に達していなかった（2回目の中間解析時点）。
- 006試験で、イピリムマブ群の ORR はこれまでの報告と一貫した結果であったが、MK-3475群の ORR はイピリムマブ群と比較して高く、奏効のほとんどは持続していた。
- 006試験では、PD-L1陰性患者においても、MK-3475群の PFS 及び ORR は、イピリムマブ群よりも良好であり、奏効のほとんどは持続していた。
- 006試験で、BRAF 変異の有無別で、有効性の結果は同程度であり、BRAF 変異及び BRAF 阻害剤投与歴の有無に関わらず、MK-3475群ではイピリムマブ群よりも良好な有効性が認められた。
- 日本人の悪性黒色腫患者を対象とした041試験で、主要評価項目である ORR の95%信頼区間の下限が ORR の閾値10%を上回り、有効性が確認された。
- 006試験の全体的な有効性の結果から、イピリムマブ未治療患者を対象とした001試験パート D 及び041試験で示された MK-3475の良好な有効性プロファイルが裏付けられた。

2.7.3.7 付録

C Confidential

付録 2.7.3-1 IRO 評価に基づく PFS の平均生存期間（Restricted Mean Survival Time：RMST）の要約（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（002 試験）

	Control (N=179)		MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=180)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=181)		Difference of RMST in months (95% CI)	
	Number of Events	RMST in Months	Number of Events	RMST in Months	Number of Events	RMST in Months	MK-3475 2 mg/kg Q3W vs Control	MK-3475 10 mg/kg Q3W vs Control
RMST based on 3 months of follow up	111	2.39	93	2.61	92	2.67	0.22 (0.07 , 0.37)	0.28 (0.14 , 0.42)
RMST based on 6 months of follow up	143	3.09	116	3.82	111	3.97	0.73 (0.36 , 1.10)	0.88 (0.51 , 1.25)
RMST based on 9 months of follow up	151	3.47	128	4.69	122	4.95	1.22 (0.65 , 1.79)	1.48 (0.90 , 2.06)
RMST based on 12 months of follow up	154	3.64	129	5.35	125	5.75	1.71 (0.96 , 2.46)	2.11 (1.35 , 2.87)
RMST based on 15 months of follow up	155	3.69	129	5.85	125	6.47	2.16 (1.26 , 3.06)	2.78 (1.86 , 3.70)
RMST:Restricted mean survival time. (Database Cutoff Date: 12MAY2014).								

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

Confidential

付録 2.7.3-2 OS の要約（ITT 集団）（002 試験）

	MK-3475 Combined (N=361)	Control (N=179)	MK-3475 Combined Versus Control	
			Hazard Ratio[†]	95% CI for Hazard Ratio[†]
Death (%)	142 (39.3)	78 (43.6)	--	--
Median Survival (Months)[§]	12.5	11.6	0.83	(0.63,1.10)
95% CI for Median Survival[§]	(10.8,.)	(9.0,16.3)	--	--
OS rate at 3 Months in % [§]	86.1	85.3	--	--
OS rate at 6 Months in % [§]	74.2	65.4	--	--

[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[†] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), LDH level (normal vs. elevated) and BRAF mutation (mutant vs. wild type).
(Database Cutoff Date: 12MAY2014).

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

付録 2.7.3-3 OS の要約
パート B1（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=22)	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=56)	MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=57)	Total (N=135)
Death (%)	8 (36.4)	19 (33.9)	20 (35.1)	47 (34.8)
Median Survival (Months)[§]	Not reached	Not reached	Not reached	Not reached
95% CI for Median Survival[§]	(16.5,.)	(22.5,.)	(24.4,.)	(24.4,.)
OS rate at 12 Months in % [§]	85.7	79.3	81.8	81.4
OS rate at 18 Months in % [§]	71.4	71.6	74.0	72.5

OS: Overall survival.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.3-4 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート B1（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=22)	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=56)	MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=57)	Total (N=135)
Number (%) of PFS Events	15 (68.2)	44 (78.6)	36 (63.2)	95 (70.4)
Person-Months	242	506	661	1408
Event Rate/100 Person-Months (%)	6.2	8.7	5.5	6.7
Median PFS (Months)[§]	13.6	5.5	8.8	7.2
95% CI for Median PFS[§]	(2.7,21.1)	(2.8,8.3)	(5.4,22.1)	(5.4,11.3)
PFS rate at 12 Months in % [§]	52.4	30.7	46.6	40.9
PFS rate at 18 Months in % [§]	38.1	26.3	38.5	33.4

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.3-5 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約
BRAF 変異型の患者（ITT 集団）（002 試験）

	MK-3475 Combined (N=84)	Control (N=41)	MK-3475 Combined Versus Control	
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†
Number (%) of PFS Events	71 (84.5)	36 (87.8)	--	--
Person-Months	303	101	--	--
Event Rate/100 Person-Months (%)	23.4	35.6	--	--
Median PFS (Months)§	2.8	2.4	0.56	(0.37,0.85)
95% CI for Median PFS§	(2.7,2.9)	(2.1,2.8)	--	--
PFS rate at 3 Months in % §	32.1	21.6	--	--
PFS rate at 6 Months in % §	19.5	2.7	--	--

IRO: Integrated Radiology and Oncology Assessment.
Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), LDH level (normal vs. elevated) and BRAF mutation (mutant vs. wild type).
(Database Cutoff Date: 12MAY2014).

付録 2.7.3-6 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約
BRAF 野生型の患者（ITT 集団）（002 試験）

	MK-3475 Combined (N=277)	Control (N=138)	MK-3475 Combined Versus Control	
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†
Number (%) of PFS Events	184 (66.4)	119 (86.2)	--	--
Person-Months	1382	483	--	--
Event Rate/100 Person-Months (%)	13.3	24.6	--	--
Median PFS (Months)§	3.8	2.8	0.51	(0.41,0.65)
95% CI for Median PFS§	(2.9,5.5)	(2.6,2.9)	--	--
PFS rate at 3 Months in % §	52.9	38.7	--	--
PFS rate at 6 Months in % §	40.9	19.3	--	--

IRO: Integrated Radiology and Oncology Assessment.
Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), LDH level (normal vs. elevated) and BRAF mutation (mutant vs. wild type).
(Database Cutoff Date: 12MAY2014).

C Confidential

付録 2.7.3-7 OS の要約

BRAF 変異型の患者（ITT 集団）（002 試験）

	MK-3475 Combined (N=84)	Control (N=41)	MK-3475 Combined Versus Control	
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†
Death (%)	39 (46.4)	19 (46.3)	--	--
Median Survival (Months)§	10.7	7.7	0.82	(0.47,1.43)
95% CI for Median Survival§	(6.2,.)	(4.7,.)	--	--
OS rate at 3 Months in % §	79.8	77.0	--	--
OS rate at 6 Months in % §	63.8	56.0	--	--

§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), LDH level (normal vs. elevated) and BRAF mutation (mutant vs. wild type).
(Database Cutoff Date: 12MAY2014).

付録 2.7.3-8 OS の要約

BRAF 野生型の患者（ITT 集団）（002 試験）

	MK-3475 Combined (N=277)	Control (N=138)	MK-3475 Combined Versus Control	
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†
Death (%)	103 (37.2)	59 (42.8)	--	--
Median Survival (Months)§	13.2	11.6	0.83	(0.60,1.15)
95% CI for Median Survival§	(10.8,.)	(9.3,16.3)	--	--
OS rate at 3 Months in % §	88.0	87.7	--	--
OS rate at 6 Months in % §	77.3	68.0	--	--

§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), LDH level (normal vs. elevated) and BRAF mutation (mutant vs. wild type).
(Database Cutoff Date: 12MAY2014).

C Confidential

付録 2.7.3-9 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

BRAF 変異型の患者（ITT 集団）（002 試験）

Response Evaluation	Control (N=41)			MK-3475 Combined (N=84)		
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†
Complete Response (CR)	0	0.0	(0.0, 8.6)	3	3.6	(0.7, 10.1)
Partial Response (PR)	0	0.0	(0.0, 8.6)	7	8.3	(3.4, 16.4)
Overall Response (CR+PR)	0	0.0	(0.0, 8.6)	10	11.9	(5.9, 20.8)
Stable Disease (SD)	4	9.8	(2.7, 23.1)	9	10.7	(5.0, 19.4)
Disease Control (CR+PR+SD)	4	9.8	(2.7, 23.1)	19	22.6	(14.2, 33.0)
Progressive Disease (PD)	25	61.0	(44.5, 75.8)	51	60.7	(49.5, 71.2)
Non-evaluable (NE)	12	29.3	(16.1, 45.5)	14	16.7	(9.4, 26.4)
Responses are based on best overall response with confirmation. (Database Cutoff Date: 12MAY2014).						

Confidential

付録 2.7.3-10 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

BRAF 野生型の患者（ITT 集団）（002 試験）

Response Evaluation	Control (N=138)			MK-3475 Combined (N=277)		
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†
Complete Response (CR)	0	0.0	(0.0, 2.6)	6	2.2	(0.8, 4.7)
Partial Response (PR)	8	5.8	(2.5, 11.1)	68	24.5	(19.6, 30.1)
Overall Response (CR+PR)	8	5.8	(2.5, 11.1)	74	26.7	(21.6, 32.3)
Stable Disease (SD)	29	21.0	(14.5, 28.8)	54	19.5	(15.0, 24.7)
Disease Control (CR+PR+SD)	37	26.8	(19.6, 35.0)	128	46.2	(40.2, 52.3)
Progressive Disease (PD)	86	62.3	(53.7, 70.4)	119	43.0	(37.1, 49.0)
Non-evaluable (NE)	15	10.9	(6.2, 17.3)	28	10.1	(6.8, 14.3)
No Disease (ND)	0	0.0	(0.0, 2.6)	1	0.4	(0.0, 2.0)
No Assessment	0	0.0	(0.0, 2.6)	1	0.4	(0.0, 2.0)
Responses are based on best overall response with confirmation. (Database Cutoff Date: 12MAY2014).						

C Confidential

付録 2.7.3-11 奏効例を対象とした IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約

BRAF 変異型の患者（ITT 集団）（002 試験）

	Control (N=41)	MK-3475 Combined (N=84)
Number of Subjects with Response[†]	0	10
Time to Response[†] (weeks)		
Mean (SD)	NA	14 (3)
Median (Range)	NA	12 (12-18)
Response Duration[‡] (weeks)		
Median (Range)[§]	NA	36 (6+ - 36+)
Number of Non-progressing (non-PD) Subjects (%)	NA	6 (60)

IRO: Independent Radiology plus Oncologist Review.
[†] Analysis on time to response and response duration are based on subjects with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[§] "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
(Database Cutoff Date: 12MAY2014).

C Confidential

付録 2.7.3-12 奏効例を対象とした IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約

BRAF 野生型の患者（ITT 集団）（002 試験）

	Control (N=138)	MK-3475 Combined (N=277)
Number of Subjects with Response[†]	8	74
Time to Response[†] (weeks)		
Mean (SD)	14 (3)	16 (5)
Median (Range)	13 (12-18)	16 (12-30)
Response Duration[‡] (weeks)		
Median (Range)[§]	37 (7+ - 41)	Not reached (5+ - 50+)
Number of Non-progressing (non-PD) Subjects (%)	5 (63)	69 (93)

IRO: Independent Radiology plus Oncologist Review.
[†] Analysis on time to response and response duration are based on subjects with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[§] "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
(Database Cutoff Date: 12MAY2014).

Confidential

付録 2.7.3-13 部分集団別に RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート B1+B2+B3+D（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=162)				MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=313)				MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=180)				Total (N=655)			
	N	BOR n	(%)	95% CI (%)	N	BOR n	(%)	95% CI (%)	N	BOR n	(%)	95% CI (%)	N	BOR n	(%)	95% CI (%)
Overall	162	48	(29.6)	(22.7, 37.3)	313	89	(28.4)	(23.5, 33.8)	180	66	(36.7)	(29.6, 44.2)	655	203	(31.0)	(27.5, 34.7)
Gender																
Male	93	32	(34.4)	(24.9, 45.0)	193	56	(29.0)	(22.7, 36.0)	119	45	(37.8)	(29.1, 47.2)	405	133	(32.8)	(28.3, 37.6)
Female	69	16	(23.2)	(13.9, 34.9)	120	33	(27.5)	(19.7, 36.4)	61	21	(34.4)	(22.7, 47.7)	250	70	(28.0)	(22.5, 34.0)
Age																
< 65	106	27	(25.5)	(17.5, 34.9)	183	46	(25.1)	(19.0, 32.1)	108	41	(38.0)	(28.8, 47.8)	397	114	(28.7)	(24.3, 33.4)
≥ 65	56	21	(37.5)	(24.9, 51.5)	130	43	(33.1)	(25.1, 41.9)	72	25	(34.7)	(23.9, 46.9)	258	89	(34.5)	(28.7, 40.6)
ECOG																
0	113	33	(29.2)	(21.0, 38.5)	214	62	(29.0)	(23.0, 35.5)	117	50	(42.7)	(33.6, 52.2)	444	145	(32.7)	(28.3, 37.2)
1	49	15	(30.6)	(18.3, 45.4)	98	27	(27.6)	(19.0, 37.5)	63	16	(25.4)	(15.3, 37.9)	210	58	(27.6)	(21.7, 34.2)
LDH																
Normal	95	28	(29.5)	(20.6, 39.7)	192	70	(36.5)	(29.6, 43.7)	106	49	(46.2)	(36.5, 56.2)	393	147	(37.4)	(32.6, 42.4)
Elevated	66	20	(30.3)	(19.6, 42.9)	117	17	(14.5)	(8.7, 22.2)	67	17	(25.4)	(15.5, 37.5)	250	54	(21.6)	(16.7, 27.2)
Brain Metastases																
Yes	10	4	(40.0)	(12.2, 73.8)	29	9	(31.0)	(15.3, 50.8)	15	5	(33.3)	(11.8, 61.6)	54	18	(33.3)	(21.1, 47.5)
No	151	44	(29.1)	(22.0, 37.1)	284	80	(28.2)	(23.0, 33.8)	165	61	(37.0)	(29.6, 44.8)	600	185	(30.8)	(27.2, 34.7)
BRAF Mutation																
Mutant	38	8	(21.1)	(9.6, 37.3)	77	11	(14.3)	(7.4, 24.1)	40	17	(42.5)	(27.0, 59.1)	155	36	(23.2)	(16.8, 30.7)
Wild Type	124	40	(32.3)	(24.1, 41.2)	234	78	(33.3)	(27.3, 39.8)	136	47	(34.6)	(26.6, 43.2)	494	165	(33.4)	(29.3, 37.8)

Confidential

付録 2.7.3-13 部分集団別に RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート B1+B2+B3+D（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=162)				MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=313)				MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=180)				Total (N=655)			
	N	BOR n	(%)	95% CI (%)	N	BOR n	(%)	95% CI (%)	N	BOR n	(%)	95% CI (%)	N	BOR n	(%)	95% CI (%)
Metastasis Staging																
M0	1	0	(0.0)	(0.0, 97.5)	3	1	(33.3)	(0.8, 90.6)	4	1	(25.0)	(0.6, 80.6)	8	2	(25.0)	(3.2, 65.1)
M1a	11	0	(0.0)	(0.0, 28.5)	27	9	(33.3)	(16.5, 54.0)	12	7	(58.3)	(27.7, 84.8)	50	16	(32.0)	(19.5, 46.7)
M1b	23	10	(43.5)	(23.2, 65.5)	42	22	(52.4)	(36.4, 68.0)	24	14	(58.3)	(36.6, 77.9)	89	46	(51.7)	(40.8, 62.4)
M1c	127	38	(29.9)	(22.1, 38.7)	241	57	(23.7)	(18.4, 29.5)	140	44	(31.4)	(23.9, 39.8)	508	139	(27.4)	(23.5, 31.5)
Number of Prior Therapies																
0	36	15	(41.7)	(25.5, 59.2)	78	32	(41.0)	(30.0, 52.7)	47	18	(38.3)	(24.5, 53.6)	161	65	(40.4)	(32.7, 48.4)
1	48	11	(22.9)	(12.0, 37.3)	92	26	(28.3)	(19.4, 38.6)	66	24	(36.4)	(24.9, 49.1)	206	61	(29.6)	(23.5, 36.4)
2	46	12	(26.1)	(14.3, 41.1)	86	20	(23.3)	(14.8, 33.6)	42	15	(35.7)	(21.6, 52.0)	174	47	(27.0)	(20.6, 34.3)
> 2	32	10	(31.3)	(16.1, 50.0)	57	11	(19.3)	(10.0, 31.9)	25	9	(36.0)	(18.0, 57.5)	114	30	(26.3)	(18.5, 35.4)
Prior Systemic Therapies																
Chemotherapy	57	21	(36.8)	(24.4, 50.7)	104	21	(20.2)	(13.0, 29.2)	54	18	(33.3)	(21.1, 47.5)	215	60	(27.9)	(22.0, 34.4)
Immunotherapy[†]	46	14	(30.4)	(17.7, 45.8)	79	21	(26.6)	(17.3, 37.7)	48	19	(39.6)	(25.8, 54.7)	173	54	(31.2)	(24.4, 38.7)
BRAF/MEK Inhibitor	26	6	(23.1)	(9.0, 43.6)	62	8	(12.9)	(5.7, 23.9)	22	9	(40.9)	(20.7, 63.6)	110	23	(20.9)	(13.7, 29.7)
Baseline Tumor Size (Sum of Longest Diameter)																
< median	90	27	(30.0)	(20.8, 40.6)	176	61	(34.7)	(27.7, 42.2)	96	47	(49.0)	(38.6, 59.4)	363	133	(36.6)	(31.7, 41.8)

Confidential

付録 2.7.3-13 部分集団別に RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート B1+B2+B3+D（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=162)				MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=313)				MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=180)				Total (N=655)			
	N	BOR n	(%)	95% CI (%)	N	BOR n	(%)	95% CI (%)	N	BOR n	(%)	95% CI (%)	N	BOR n	(%)	95% CI (%)
≥ median	72	21	(29.2)	(19.0, 41.1)	137	28	(20.4)	(14.0, 28.2)	84	19	(22.6)	(14.2, 33.0)	292	70	(24.0)	(19.2, 29.3)

BOR: Best overall response.
† Ipilimumab excluded.
Response only included confirmed complete response and confirmed partial response.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.3-14 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート B1+B2+D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	PD-L1 Positive (N=213)			PD-L1 Negative (N=62)			Total (N=275)			Difference in Rate‡		p-Value‡
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	%	(95% CI)	
Complete Response (CR)	20	9.4	(5.8, 14.1)	4	6.5	(1.8, 15.7)	24	8.7	(5.7, 12.7)			
Partial Response (PR)	61	28.6	(22.7, 35.2)	2	3.2	(0.4, 11.2)	63	22.9	(18.1, 28.3)			
Overall Response (CR+PR)	81	38.0	(31.5, 44.9)	6	9.7	(3.6, 19.9)	87	31.6	(26.2, 37.5)	28.4	(16.9, 37.2)	0.0000
Stable Disease (SD)	38	17.8	(12.9, 23.7)	10	16.1	(8.0, 27.7)	48	17.5	(13.2, 22.5)			
NonCR/NonPD (NN)	4	1.9	(0.5, 4.7)	1	1.6	(0.0, 8.7)	5	1.8	(0.6, 4.2)			
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	123	57.7	(50.8, 64.5)	17	27.4	(16.9, 40.2)	140	50.9	(44.8, 57.0)	30.3	(16.5, 42.1)	0.0000
Progressive Disease (PD)	73	34.3	(27.9, 41.1)	35	56.5	(43.3, 69.0)	108	39.3	(33.5, 45.3)			
Non-evaluable (NE)	16	7.5	(4.4, 11.9)	9	14.5	(6.9, 25.8)	25	9.1	(6.0, 13.1)			
No Assessment	1	0.5	(0.0, 2.6)	1	1.6	(0.0, 8.7)	2	0.7	(0.1, 2.6)			

Only confirmed responses are included in this table.

† Based on binomial exact confidence interval method.

‡ From Miettinen and Nurminen's method. Two-sided p-Value for testing. H_0: Difference = 0 versus H_1: Difference ≠ 0.

Database Cutoff Date: [redacted]

Data source: [資料5.3.5.4.5: P001BR]

Confidential

付録 2.7.3-15 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート B1+B2+D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=213)	PD-L1 Negative (N=62)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†	p-Value‡
Number (%) of PFS Events	135 (63.4)	52 (83.9)	--	--	--
Person-Months	1830	321	--	--	--
Event Rate/100 Person-Months (%)	7.4	16.2	--	--	--
Median PFS (Months)§	5.6	2.8	0.50	(0.36,0.69)	0.0000
95% CI for Median PFS§	(4.6,8.8)	(2.7,2.9)	--	--	--
PFS rate at 6 Months in % §	48.2	27.3	--	--	--
PFS rate at 12 Months in % §	38.8	16.4	--	--	--

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
‡ Two-sided p-value based on log-rank test.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: ［資料5.3.5.4.5：P001BR］

Confidential

付録 2.7.3-16 OS の要約

パート B1+B2+D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=213)	PD-L1 Negative (N=62)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio[†]	95% CI for Hazard Ratio[†]	p-Value[‡]
Death (%)	73 (34.3)	33 (53.2)	--	--	--
Median Survival (Months)[§]	Not reached	13.1	0.50	(0.33,0.75)	0.0007
95% CI for Median Survival[§]	(25.9,.)	(9.1,21.1)	--	--	--
OS rate at 6 Months in % [§]	85.2	68.3	--	--	--
OS rate at 12 Months in % [§]	72.4	53.9	--	--	--

OS: Overall survival.
[†] Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
[‡] Two-sided p-value based on log-rank test.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: [資料5.3.5.4.5: P001BR]

Confidential

付録 2.7.3-17 奏効例を対象に RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約

パート B1+B2+D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=213)	PD-L1 Negative (N=62)	Total (N=275)
Number of Patients with Response[†]	81	6	87
Time to Response[‡] (weeks)			
Mean (SD)	19 (13)	24 (14)	20 (13)
Median (Range)	12 (10-84)	24 (11-39)	12 (10-84)
Response Duration[‡] (weeks)			
Median (Range)[§]	Not reached (6+ - 98+)	Not reached (12+ - 88+)	Not reached (6+ - 98+)
Number of Non-progressing (non-PD) Patients (%)	67 (83)	5 (83)	72 (83)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored).
Database Cutoff Date: [redacted]

Data source: [資料 5.3.5.4.5: P001BR]

Confidential

付録 2.7.3-18 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート B1+B2+D（PD-L1 解析用検体が安定性許容範囲内であった患者のみ）

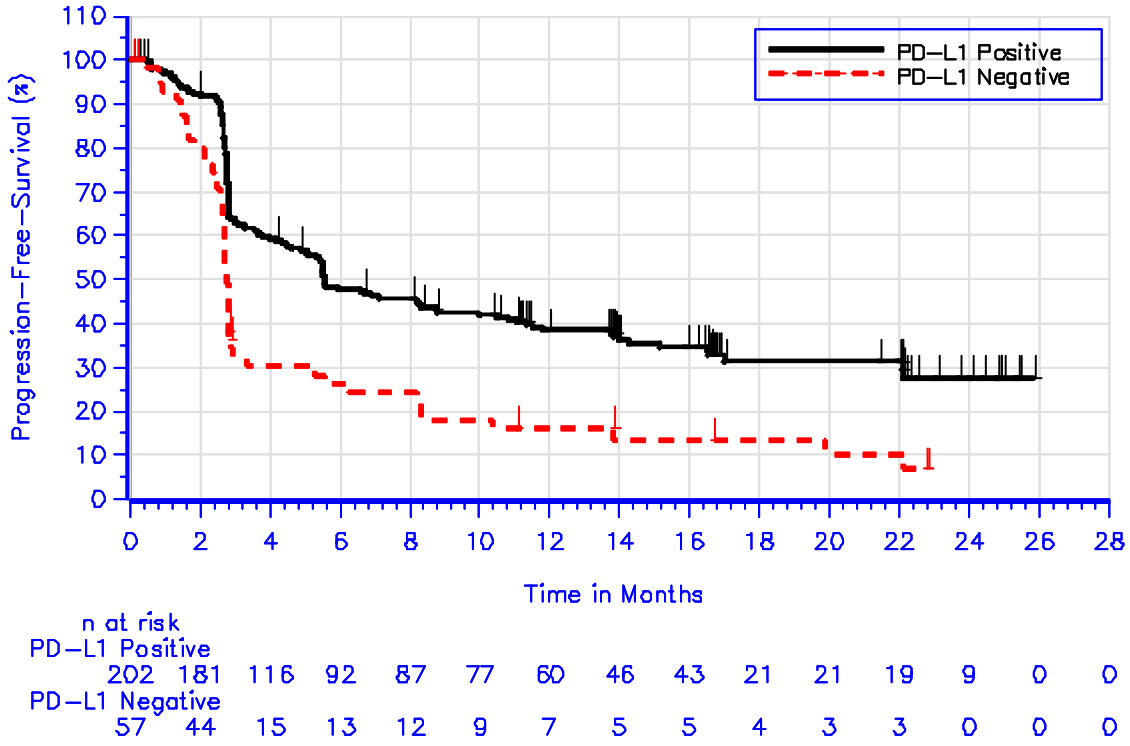
PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=202)	PD-L1 Negative (N=57)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†	p-Value‡
Number (%) of PFS Events	129 (63.9)	48 (84.2)	--	--	--
Person-Months	1728	288	--	--	--
Event Rate/100 Person-Months (%)	7.5	16.7	--	--	--
Median PFS (Months)§	5.6	2.8	0.49	(0.35,0.68)	0.0000
95% CI for Median PFS§	(4.6,8.7)	(2.7,2.8)	--	--	--
PFS rate at 6 Months in % §	47.8	26.2	--	--	--
PFS rate at 12 Months in % §	38.4	16.1	--	--	--

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
‡ Two-sided p-value based on log-rank test.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: [資料5.3.5.4.5: P001BR]

Confidential

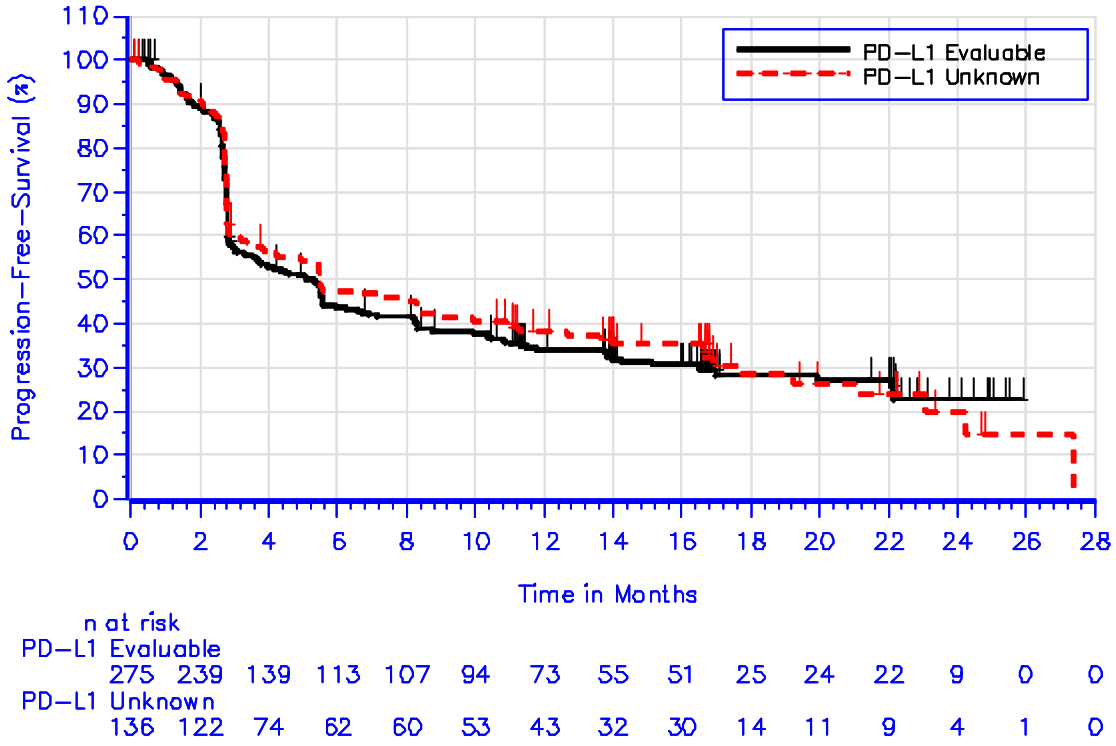


Database Cutoff Date: [redacted]

付録 2.7.3-19 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定量
パート B1+B2+D（PD-L1 解析用検体が安定性許容範囲内であった患者のみ）
PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

Data source: [資料5.3.5.4.5: P001BR]

Confidential



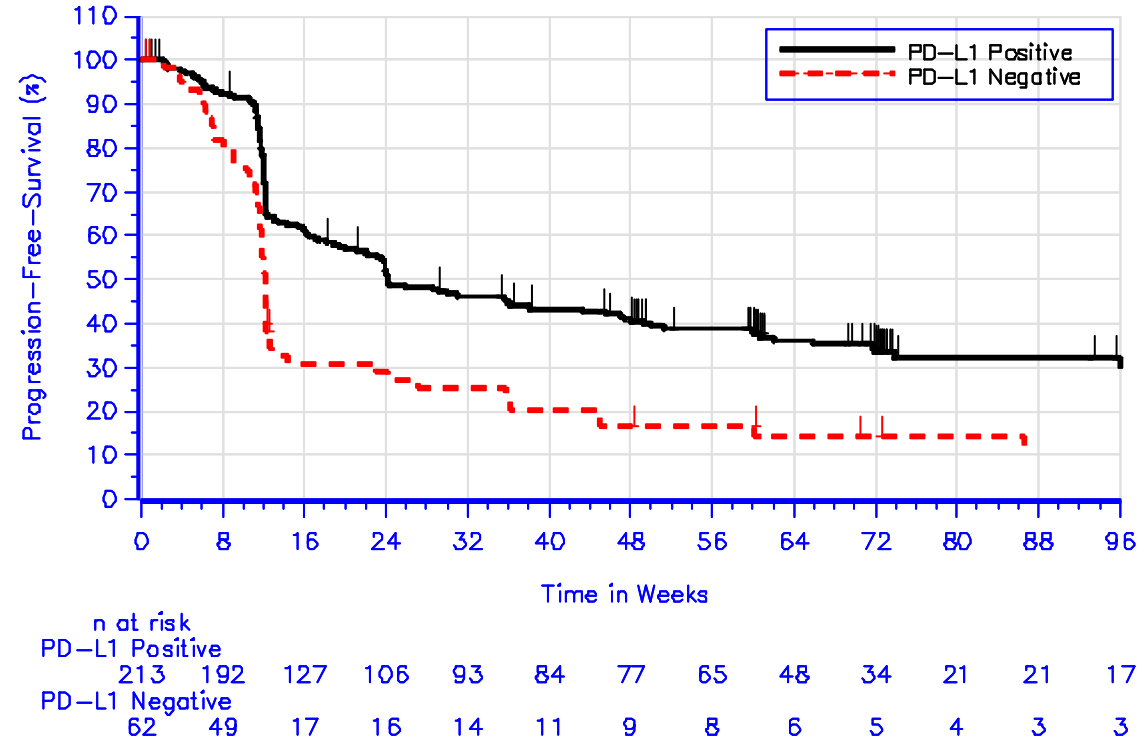
Database Cutoff Date: [redacted]

付録 2.7.3-20 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定量

パート B1+B2+D

PD-L1 評価可能有無別（APaT 集団）（001 試験）

C Confidential



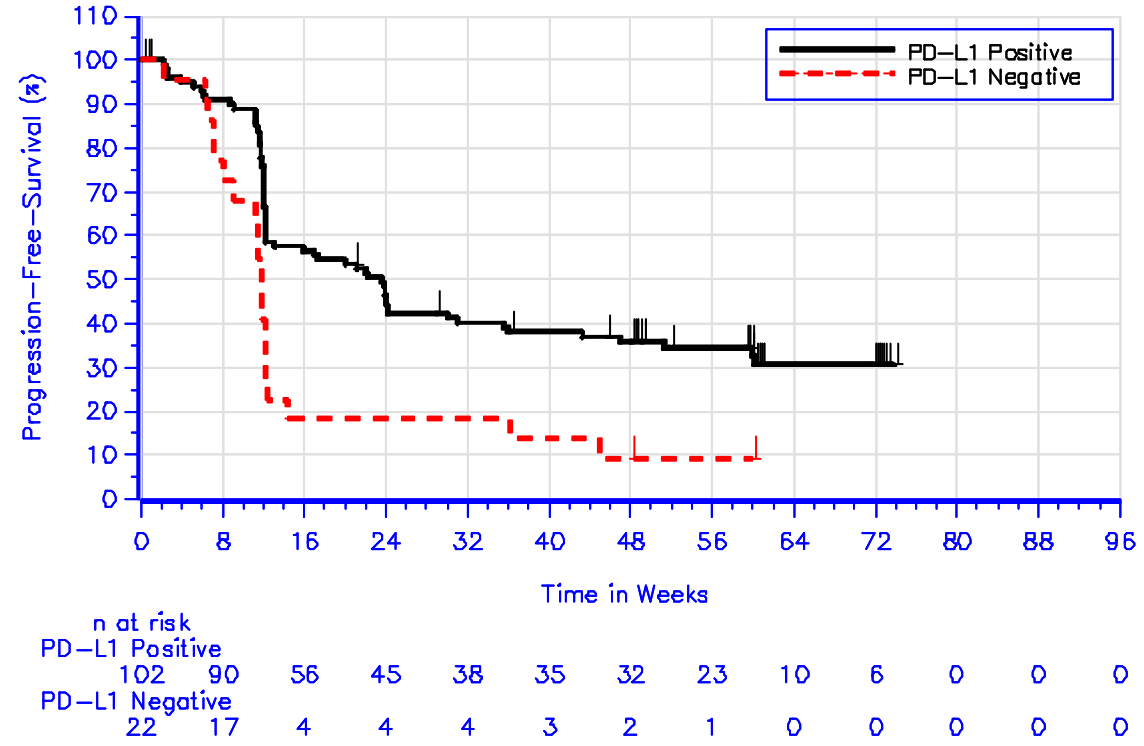
Database Cutoff Date: [redacted]

付録 2.7.3-21 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定量

パート B1+B2+D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

Confidential



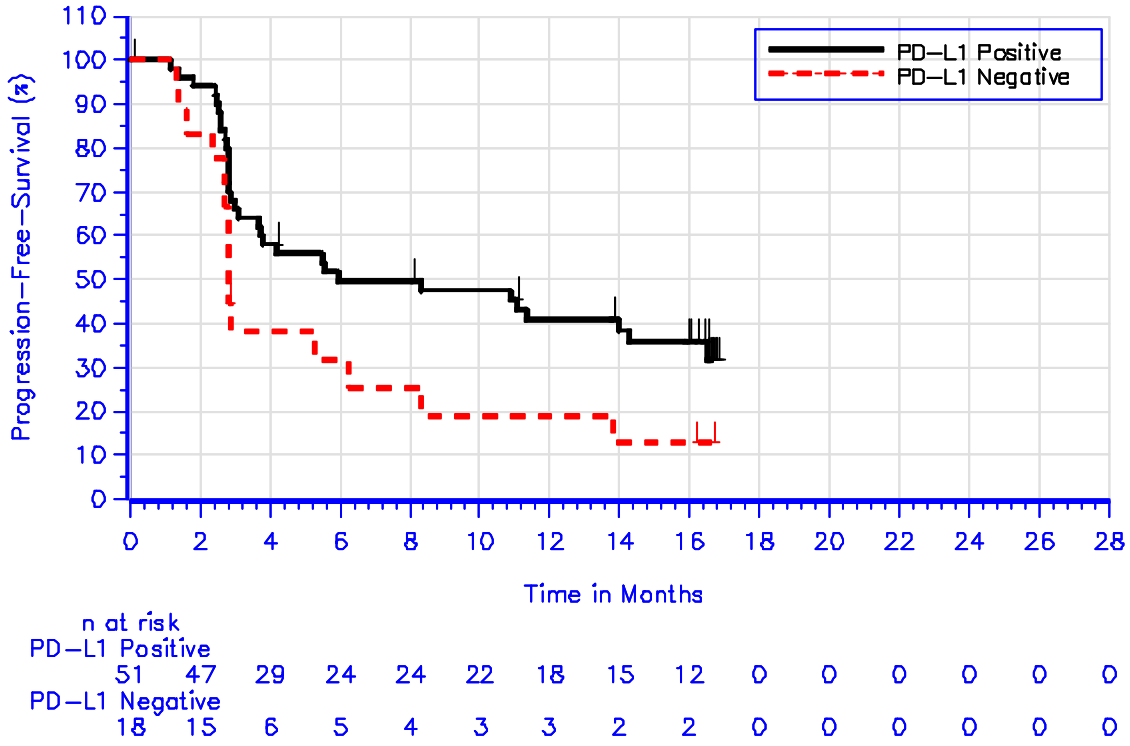
Database Cutoff Date: [redacted]

付録 2.7.3-22 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定量

パート B2

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

Confidential



Database Cutoff Date: [redacted]

付録 2.7.3-23 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定量

パート D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

Confidential

付録 2.7.3-24 主要な有効性評価項目の要約

パート D（イピリムマブ未治療患者）

PD-L1 発現別（001 試験）

	PD-L1 Positive	PD-L1 Negative	Total Evaluable
Number of Subjects	51	18	69
BOR Analysis (IRO per RECIST 1.1)			
Overall Response – CR + PR (95% CI)	45.1% (31.1, 59.7)	16.7% (3.6, 41.4)	37.7 (26.3, 50.2)
Disease Control – CR + PR + SD + NN (95% CI)	56.9% (42.2, 70.7)	38.9% (17.3, 64.3)	52.2 (39.8, 64.4)
Response Duration-Confirmed Response (IRO per RECIST 1.1)			
Median in weeks (range)[1]	Not Reached (6+ - 61+)	Not Reached (32+ - 60+)	Not Reached (6+ - 61+)
% of non-progressing subjects (among responders	83%	67%	81%
Median Time to Response in Weeks (range)	12 (11-37)	12 (12-39)	12 (11-39)
Progression-Free Survival (IRO per RECIST 1.1)			
Median in months (95% CI)	5.9 (3.1, 14.3)	2.8 (2.7, 6.2)	--
PFS rate at 6 months	49.7	31.7	--
PFS rate at 12 months	40.9	19.0	--
Overall Survival			
Median in months (95% CI)	Not Reached (-, -)	9.8 (5.5, -)	--
6-month OS rate	84.0%	72.2%	--
12-month OS rate	80.0%	44.4%	--
MK-3475, P001 Database Cutoff Date: [redacted] 1 “+” indicates non-PD at the last assessment (censored) NN = NonCR/NonPD NA= Not Available			

Data source: [付録 2.7.3-43]、[付録 2.7.3-44]、[付録 2.7.3-45]、[付録 2.7.3-46]

Confidential

付録 2.7.3-25 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	PD-L1 Positive (N=51)			PD-L1 Negative (N=18)			Total (N=69)			Difference in Rate‡		p-Value‡
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	%	(95% CI)	
Complete Response (CR)	7	13.7	(5.7, 26.3)	1	5.6	(0.1, 27.3)	8	11.6	(5.1, 21.6)			
Partial Response (PR)	16	31.4	(19.1, 45.9)	2	11.1	(1.4, 34.7)	18	26.1	(16.3, 38.1)			
Overall Response (CR+PR)	23	45.1	(31.1, 59.7)	3	16.7	(3.6, 41.4)	26	37.7	(26.3, 50.2)	28.4	(2.4, 47.1)	0.0336
Stable Disease (SD)	5	9.8	(3.3, 21.4)	4	22.2	(6.4, 47.6)	9	13.0	(6.1, 23.3)			
NonCR/NonPD (NN)	1	2.0	(0.0, 10.4)	0	0.0	(0.0, 18.5)	1	1.4	(0.0, 7.8)			
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	29	56.9	(42.2, 70.7)	7	38.9	(17.3, 64.3)	36	52.2	(39.8, 64.4)	18.0	(-8.8, 41.6)	0.1926
Progressive Disease (PD)	17	33.3	(20.8, 47.9)	8	44.4	(21.5, 69.2)	25	36.2	(25.0, 48.7)			
Non-evaluable (NE)	5	9.8	(3.3, 21.4)	3	16.7	(3.6, 41.4)	8	11.6	(5.1, 21.6)			

Only confirmed responses are included in this table.
† Based on binomial exact confidence interval method.
‡ From Miettinen and Nurminen's method. Two-sided p-Value for testing. H_0: Difference = 0 versus H_1: Difference ≠ 0.
Database Cutoff Date: [redacted]

Confidential

付録 2.7.3-26 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=51)	PD-L1 Negative (N=18)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†	p-Value‡
Number (%) of PFS Events	32 (62.7)	15 (83.3)	--	--	--
Person-Months	428	95	--	--	--
Event Rate/100 Person-Months (%)	7.5	15.7	--	--	--
Median PFS (Months)§	5.9	2.8	0.52	(0.28,0.96)	0.0303
95% CI for Median PFS§	(3.1,14.3)	(2.7,6.2)	--	--	--
PFS rate at 6 Months in % §	49.7	31.7	--	--	--
PFS rate at 12 Months in % §	40.9	19.0	--	--	--

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
‡ Two-sided p-value based on log-rank test.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.3-27 OS の要約

パート D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=51)	PD-L1 Negative (N=18)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†	p-Value‡
Death (%)	15 (29.4)	12 (66.7)	--	--	--
Median Survival (Months)§	Not reached	9.8	0.34	(0.16,0.72)	0.0034
95% CI for Median Survival§	(.,.)	(5.5,.)	--	--	--
OS rate at 6 Months in % §	84.0	72.2	--	--	--
OS rate at 12 Months in % §	80.0	44.4	--	--	--

OS: Overall survival.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
‡ Two-sided p-value based on log-rank test.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

C Confidential

付録 2.7.3-28 奏効例を対象にした RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約

パート D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=51)	PD-L1 Negative (N=18)	Total (N=69)
Number of Patients with Response[†]	23	3	26
Time to Response[‡] (weeks)			
Mean (SD)	19 (10)	21 (15)	19 (10)
Median (Range)	12 (11-37)	12 (12-39)	12 (11-39)
Response Duration[‡] (weeks)			
Median (Range)[§]	Not reached (6+ - 61+)	Not reached (32+ - 60+)	Not reached (6+ - 61+)
Number of Non-progressing (non-PD) Patients (%)	19 (83)	2 (67)	21 (81)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored).
Database Cutoff Date: [redacted]

Confidential

付録 2.7.3-29 主要な有効性評価項目の要約

パート B2

PD-L1 発現別（001 試験）

	PD-L1 Positive	PD-L1 Negative	Total Evaluable
Number of Subjects	102	22	124
BOR Analysis (IRO per RECIST 1.1)			
Overall Response – CR + PR (%) (95% CI)	30.4 (21.7, 40.3)	4.5 (0.1, 22.8)	25.8 (18.4, 34.4)
Disease Control – CR + PR + SD‡ (%) (95% CI)	52.9 (42.8, 62.9)	18.2 (5.2, 40.3)	46.8 (37.8, 55.9)
Progression-Free Survival (IRO per RECIST 1.1)			
Median in months (95% CI)	5.4 (2.8,7.1)	2.7 (1.8, 2.8)	NA
PFS rate at 6 months (%)	42.2	18.2	NA
PFS rate at 12 months (%)	34.4	9.1	NA
Overall Survival			
Median in months (95% CI)	18.5 (18.5, -)	11.4 (2.9, -)	NA
6-month OS rate (%)	81.2	58.7	NA
12-month OS rate (%)	61.8	48.5	NA
Response Duration-Confirmed Response (IRO per RECIST 1.1)			
Median in weeks (range)[1]	Not Reached (12+ - 62+)	Not Reached (12+ - 12+)	Not Reached (12+ - 62+)
% of non-progressing subjects (among responders)	90%	100%	91%
Median Time to Response in Weeks (range)	12 (11-48)	36 (36-36)	12 (11-48)

MK-3475, P001 Database Cutoff Date: [redacted]
1 "+" indicates non-PD at the last assessment (censored)
‡: SD includes NN = NonCR/NonPD
NA= Not Available

Data source: [付録 2.7.3-47]、[付録 2.7.3-48]、[付録 2.7.3-49]、[付録 2.7.3-50]

Confidential

付録 2.7.3-30 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート B2

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	PD-L1 Positive (N=102)			PD-L1 Negative (N=22)			Total (N=124)			Difference in Rate‡		p-Value‡
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	%	(95% CI)	
Complete Response (CR)	5	4.9	(1.6, 11.1)	1	4.5	(0.1, 22.8)	6	4.8	(1.8, 10.2)			
Partial Response (PR)	26	25.5	(17.4, 35.1)	0	0.0	(0.0, 15.4)	26	21.0	(14.2, 29.2)			
Overall Response (CR+PR)	31	30.4	(21.7, 40.3)	1	4.5	(0.1, 22.8)	32	25.8	(18.4, 34.4)	25.8	(7.2, 36.8)	0.0123
Stable Disease (SD)	22	21.6	(14.0, 30.8)	2	9.1	(1.1, 29.2)	24	19.4	(12.8, 27.4)			
NonCR/NonPD (NN)	1	1.0	(0.0, 5.3)	1	4.5	(0.1, 22.8)	2	1.6	(0.2, 5.7)			
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	54	52.9	(42.8, 62.9)	4	18.2	(5.2, 40.3)	58	46.8	(37.8, 55.9)	34.8	(12.4, 50.1)	0.0032
Progressive Disease (PD)	39	38.2	(28.8, 48.4)	14	63.6	(40.7, 82.8)	53	42.7	(33.9, 51.9)			
Non-evaluable (NE)	8	7.8	(3.4, 14.9)	4	18.2	(5.2, 40.3)	12	9.7	(5.1, 16.3)			
No Assessment	1	1.0	(0.0, 5.3)	0	0.0	(0.0, 15.4)	1	0.8	(0.0, 4.4)			

Only confirmed responses are included in this table.
† Based on binomial exact confidence interval method.
‡ From Miettinen and Nurminen's method. Two-sided p-Value for testing. H_0: Difference = 0 versus H_1: Difference ≠ 0.
Database Cutoff Date: [redacted]

Data source: [資料5.3.5.4.5: P001BR]

Confidential

付録 2.7.3-31 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート B2

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=102)	PD-L1 Negative (N=22)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†	p-Value‡
Number (%) of PFS Events	66 (64.7)	20 (90.9)	--	--	--
Person-Weeks	3048	368	--	--	--
Event Rate/100 Person-Weeks (%)	2.2	5.4	--	--	--
Median PFS (Weeks)§	23.6	11.9	0.44	(0.26,0.72)	0.0008
95% CI for Median PFS§	(12.1,31.0)	(8.0,12.1)	--	--	--
PFS rate at 12 Weeks in % §	66.7	40.9	--	--	--
PFS rate at 24 Weeks in % §	44.3	18.2	--	--	--

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
‡ Two-sided p-value based on log-rank test.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: [資料5.3.5.4.5: P001BR]

Confidential

付録 2.7.3-32 OS の要約

パート B2

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=102)	PD-L1 Negative (N=22)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†	p-Value‡
Death (%)	40 (39.2)	11 (50.0)	--	--	--
Median Survival (Months)§	18.5	11.4	0.58	(0.30,1.13)	0.1060
95% CI for Median Survival§	(18.5,.)	(2.9,.)	--	--	--
OS rate at 6 Months in % §	81.2	58.7	--	--	--
OS rate at 12 Months in % §	61.8	48.5	--	--	--

OS: Overall survival.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
‡ Two-sided p-value based on log-rank test.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: [資料5.3.5.4.5: P001BR]

Confidential

付録 2.7.3-33 奏効例を対象にした RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約

パート B2

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=102)	PD-L1 Negative (N=22)	Total (N=124)
Number of Patients with Response[†]	31	1	32
Time to Response[‡] (weeks)			
Mean (SD)	17 (11)	36 (.)	18 (11)
Median (Range)	12 (11-48)	36 (36-36)	12 (11-48)
Response Duration[‡] (weeks)			
Median (Range)[§]	Not reached (12+ - 62+)	Not reached (12+ - 12+)	Not reached (12+ - 62+)
Number of Non-progressing (non-PD) Patients (%)	28 (90)	1 (100)	29 (91)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored).
Database Cutoff Date: [redacted]

Data source: [資料5.3.5.4.5: P001BR]

Confidential

付録 2.7.3-34 主要な有効性評価項目の要約

パート B2

BRAF 変異別（001 試験）

	BRAF Mutant	BRAF Wild-Type/Normal	Total
Number of Subjects	30	143	173
BOR Analysis (IRO per RECIST 1.1)			
Overall Response – CR + PR (%) (95% CI)	13.3 (3.8, 30.7)	27.3 (20.2, 35.3)	24.9 (18.6, 32.0)
Disease Control – CR + PR + SD‡ (%) (95% CI)	33.3 (17.3, 52.58)	50.3 (41.9, 58.8)	47.4 (39.8, 55.1)
Response Duration-Confirmed Response (IRO per RECIST 1.1)			
Median in weeks (range)[1]	Not Reached (24 - 60+)	Not Reached (12+ - 62+)	Not Reached (12+ - 62+)
% of non-progressing subjects (among responders)	75%	92%	91%
Median Time to Response in Weeks (range)	12 (12-36)	12 (7-48)	12 (7-48)
Progression-Free Survival (IRO per RECIST 1.1)			
Median in months (95% CI)	2. 8 (2.7, 5.4)	4.7 (2.8, 5.6)	3.9 (2.8, 5.5)
PFS rate at 6 months (%)	28.9	41.2	39.0
PFS rate at 12 months (%)	14.4	35.6	31.8
Overall Survival			
Median in months (95% CI)	Not reached (4.0, -)	18.5 (18.3, -)	18.5 (18.3, -)
6-month OS rate (%)	63.3	81.4	78.2
12-month OS rate (%)	50.0	62.7	60.5

MK-3475, P001 Database Cutoff Date: [redacted]
1 “+” indicates non-PD at the last assessment (censored)
‡ Includes NN = NonCR/NonPD

Data source: [付録 2.7.3-51]、[付録 2.7.3-52]、[付録 2.7.3-53]、[付録 2.7.3-54]

Confidential

付録 2.7.3-35 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート B1+B3+D（BRAF 変異型のイピリムマブ未治療患者）

BRAF 阻害剤投与歴別（APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	Yes (N=45)			No (N=46)			Total (N=91)			Difference in Rate‡		p-Value‡
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	%	(95% CI)	
Complete Response (CR)	1	2.2	(0.1, 11.8)	4	8.7	(2.4, 20.8)	5	5.5	(1.8, 12.4)			
Partial Response (PR)	10	22.2	(11.2, 37.1)	10	21.7	(10.9, 36.4)	20	22.0	(14.0, 31.9)			
Overall Response (CR+PR)	11	24.4	(12.9, 39.5)	14	30.4	(17.7, 45.8)	25	27.5	(18.6, 37.8)	-6.0	(-24.2, 12.5)	0.5244
Stable Disease (SD)	6	13.3	(5.1, 26.8)	8	17.4	(7.8, 31.4)	14	15.4	(8.7, 24.5)			
NonCR/NonPD (NN)	1	2.2	(0.1, 11.8)	2	4.3	(0.5, 14.8)	3	3.3	(0.7, 9.3)			
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	18	40.0	(25.7, 55.7)	24	52.2	(36.9, 67.1)	42	46.2	(35.6, 56.9)	-12.2	(-31.7, 8.4)	0.2467
Progressive Disease (PD)	17	37.8	(23.8, 53.5)	19	41.3	(27.0, 56.8)	36	39.6	(29.5, 50.4)			
Non-evaluable (NE)	10	22.2	(11.2, 37.1)	3	6.5	(1.4, 17.9)	13	14.3	(7.8, 23.2)			

Only confirmed responses are included in this table.
† Based on binomial exact confidence interval method.
‡ From Miettinen and Nurminen's method. Two-sided p-Value for testing. H_0: Difference = 0 versus H_1: Difference ≠ 0.
Database Cutoff Date: [redacted]

Confidential

付録 2.7.3-36 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート B1+B3+D（イピリムマブ未治療患者）

BRAF 変異別（APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	Mutant (N=91)			Wild Type/Normal (N=217)			Total (N=308)			Difference in Rate‡		p-Value‡
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	%	(95% CI)	
Complete Response (CR)	5	5.5	(1.8, 12.4)	23	10.6	(6.8, 15.5)	28	9.1	(6.1, 12.9)			
Partial Response (PR)	20	22.0	(14.0, 31.9)	63	29.0	(23.1, 35.6)	83	26.9	(22.1, 32.3)			
Overall Response (CR+PR)	25	27.5	(18.6, 37.8)	86	39.6	(33.1, 46.5)	111	36.0	(30.7, 41.7)	-12.2	(-22.8, -0.4)	0.0429
Stable Disease (SD)	14	15.4	(8.7, 24.5)	28	12.9	(8.7, 18.1)	42	13.6	(10.0, 18.0)			
NonCR/NonPD (NN)	3	3.3	(0.7, 9.3)	7	3.2	(1.3, 6.5)	10	3.2	(1.6, 5.9)			
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	42	46.2	(35.6, 56.9)	121	55.8	(48.9, 62.5)	163	52.9	(47.2, 58.6)	-9.6	(-21.5, 2.6)	0.1239
Progressive Disease (PD)	36	39.6	(29.5, 50.4)	79	36.4	(30.0, 43.2)	115	37.3	(31.9, 43.0)			
Non-evaluable (NE)	13	14.3	(7.8, 23.2)	17	7.8	(4.6, 12.2)	30	9.7	(6.7, 13.6)			

Only confirmed responses are included in this table.
† Based on binomial exact confidence interval method.
‡ From Miettinen and Nurminen's method. Two-sided p-Value for testing. H_0: Difference = 0 versus H_1: Difference ≠ 0.
Database Cutoff Date: [redacted]

C Confidential

付録 2.7.3-37 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート B1+B3+D（BRAF 変異型のイピリムマブ未治療患者）

BRAF 阻害剤投与歴別（APaT 集団）（001 試験）

	Yes (N=45)	No (N=46)	Total (N=91)
Number (%) of PFS Events	36 (80.0)	28 (60.9)	64 (70.3)
Person-Months	266	336	602
Event Rate/100 Person-Months (%)	13.5	8.3	10.6
Median PFS (Months)[§]	3.0	8.7	3.8
95% CI for Median PFS[§]	(2.7,4.5)	(2.9,16.5)	(2.8,8.3)
PFS rate at 6 Months in % [§]	28.7	55.1	41.2
PFS rate at 12 Months in % [§]	26.3	43.8	34.6

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.3-38 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート B1+B3+D（イピリムマブ未治療患者）

BRAF 変異別（APaT 集団）（001 試験）

	Mutant (N=91)	Wild Type/Normal (N=217)	Total (N=308)
Number (%) of PFS Events	64 (70.3)	137 (63.1)	201 (65.3)
Person-Weeks	2620	7250	9870
Event Rate/100 Person-Weeks (%)	2.4	1.9	2.0
Median PFS (Weeks)[§]	16.4	25.9	23.7
95% CI for Median PFS[§]	(12.1,36.1)	(13.4,43.1)	(13.6,35.7)
PFS rate at 12 Weeks in % [§]	68.2	70.1	69.6
PFS rate at 24 Weeks in % [§]	42.5	51.3	48.8

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.3-39 OS の要約

パート B1+B3+D（BRAF 変異型のイピリムマブ未治療患者）

BRAF 阻害剤投与歴別（APaT 集団）（001 試験）

	Yes (N=45)	No (N=46)	Total (N=91)
Death (%)	25 (55.6)	12 (26.1)	37 (40.7)
Median Survival (Months)[§]	14.0	Not reached	21.1
95% CI for Median Survival[§]	(4.7,.)	(16.5,.)	(15.1,.)
OS rate at 6 Months in % [§]	60.0	97.7	78.7
OS rate at 12 Months in % [§]	52.6	84.8	68.5

OS: Overall survival.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.3-40 OS の要約

パート B1+B3+D（イピリムマブ未治療患者）

BRAF 変異別（APaT 集団）（001 試験）

	Mutant (N=91)	Wild Type/Normal (N=217)	Total (N=308)
Death (%)	37 (40.7)	70 (32.3)	107 (34.7)
Median Survival (Months)[§]	21.1	Not reached	Not reached
95% CI for Median Survival[§]	(15.1,.)	(22.8,.)	(22.5,.)
OS rate at 6 Months in % [§]	78.7	81.4	80.6
OS rate at 12 Months in % [§]	68.5	72.7	71.4

OS: Overall survival.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.3-41 奏効例を対象にした RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約

パート B1+B3+D（BRAF 変異型のイピリムマブ未治療患者）

BRAF 阻害剤投与歴別（APaT 集団）（001 試験）

	Yes (N=45)	No (N=46)	Total (N=91)
Number of Patients with Response[†]	11	14	25
Time to Response[‡] (weeks)			
Mean (SD)	14 (4)	16 (8)	15 (6)
Median (Range)	12 (12-24)	12 (10-36)	12 (10-36)
Response Duration[‡] (weeks)			
Median (Range)[§]	Not reached (7+ - 97+)	Not reached (6+ - 88+)	Not reached (6+ - 97+)
Number of Non-progressing (non-PD) Patients (%)	9 (82)	11 (79)	20 (80)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored).
Database Cutoff Date: [redacted]

Confidential

付録 2.7.3-42 奏効例を対象にした RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約

パート B1+B3+D（イピリムマブ未治療患者）

BRAF 変異別（APaT 集団）（001 試験）

	Mutant (N=91)	Wild Type/Normal (N=217)	Total (N=308)
Number of Patients with Response[†]	25	86	111
Time to Response[‡] (weeks)			
Mean (SD)	15 (6)	20 (13)	18 (12)
Median (Range)	12 (10-36)	12 (10-84)	12 (10-84)
Response Duration[‡] (weeks)			
Median (Range)[§]	Not reached (6+ - 97+)	93 (8+ - 98+)	93 (6+ - 98+)
Number of Non-progressing (non-PD) Patients (%)	20 (80)	72 (84)	92 (83)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored).
Database Cutoff Date: [redacted]

Confidential

付録 2.7.3-43 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	PD-L1 Positive (N=51)			PD-L1 Negative (N=18)			Total (N=69)			Difference in Rate‡		p-Value‡
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	%	(95% CI)	
Complete Response (CR)	7	13.7	(5.7, 26.3)	1	5.6	(0.1, 27.3)	8	11.6	(5.1, 21.6)			
Partial Response (PR)	16	31.4	(19.1, 45.9)	2	11.1	(1.4, 34.7)	18	26.1	(16.3, 38.1)			
Overall Response (CR+PR)	23	45.1	(31.1, 59.7)	3	16.7	(3.6, 41.4)	26	37.7	(26.3, 50.2)	28.4	(2.4, 47.1)	0.0336
Stable Disease (SD)	5	9.8	(3.3, 21.4)	4	22.2	(6.4, 47.6)	9	13.0	(6.1, 23.3)			
NonCR/NonPD (NN)	1	2.0	(0.0, 10.4)	0	0.0	(0.0, 18.5)	1	1.4	(0.0, 7.8)			
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	29	56.9	(42.2, 70.7)	7	38.9	(17.3, 64.3)	36	52.2	(39.8, 64.4)	18.0	(-8.8, 41.6)	0.1926
Progressive Disease (PD)	17	33.3	(20.8, 47.9)	8	44.4	(21.5, 69.2)	25	36.2	(25.0, 48.7)			
Non-evaluable (NE)	5	9.8	(3.3, 21.4)	3	16.7	(3.6, 41.4)	8	11.6	(5.1, 21.6)			

Only confirmed responses are included in this table.
† Based on binomial exact confidence interval method.
‡ From Miettinen and Nurminen's method. Two-sided p-Value for testing. H_0: Difference = 0 versus H_1: Difference ≠ 0.
Database Cutoff Date: [redacted]

Confidential

付録 2.7.3-44 奏効例を対象にした RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約

パート D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=51)	PD-L1 Negative (N=18)	Total (N=69)
Number of Patients with Response[†]	23	3	26
Time to Response[‡] (weeks)			
Mean (SD)	19 (10)	21 (15)	19 (10)
Median (Range)	12 (11-37)	12 (12-39)	12 (11-39)
Response Duration[‡] (weeks)			
Median (Range)[§]	Not reached (6+ - 61+)	Not reached (32+ - 60+)	Not reached (6+ - 61+)
Number of Non-progressing (non-PD) Patients (%)	19 (83)	2 (67)	21 (81)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored).
Database Cutoff Date: [redacted]

Confidential

付録 2.7.3-45 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=51)	PD-L1 Negative (N=18)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†	p-Value‡
Number (%) of PFS Events	32 (62.7)	15 (83.3)	--	--	--
Person-Months	428	95	--	--	--
Event Rate/100 Person-Months (%)	7.5	15.7	--	--	--
Median PFS (Months)§	5.9	2.8	0.52	(0.28,0.96)	0.0303
95% CI for Median PFS§	(3.1,14.3)	(2.7,6.2)	--	--	--
PFS rate at 6 Months in % §	49.7	31.7	--	--	--
PFS rate at 12 Months in % §	40.9	19.0	--	--	--

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
‡ Two-sided p-value based on log-rank test.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.3-46 OS の要約

パート D

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=51)	PD-L1 Negative (N=18)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio[†]	95% CI for Hazard Ratio[†]	p-Value[‡]
Death (%)	15 (29.4)	12 (66.7)	--	--	--
Median Survival (Months)[§]	Not reached	9.8	0.34	(0.16,0.72)	0.0034
95% CI for Median Survival[§]	(.,.)	(5.5,.)	--	--	--
OS rate at 6 Months in % [§]	84.0	72.2	--	--	--
OS rate at 12 Months in % [§]	80.0	44.4	--	--	--

OS: Overall survival.
[†] Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
[‡] Two-sided p-value based on log-rank test.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.3-47 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート B2

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	PD-L1 Positive (N=102)			PD-L1 Negative (N=22)			Total (N=124)			Difference in Rate‡		p-Value‡
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	%	(95% CI)	
Complete Response (CR)	5	4.9	(1.6, 11.1)	1	4.5	(0.1, 22.8)	6	4.8	(1.8, 10.2)			
Partial Response (PR)	26	25.5	(17.4, 35.1)	0	0.0	(0.0, 15.4)	26	21.0	(14.2, 29.2)			
Overall Response (CR+PR)	31	30.4	(21.7, 40.3)	1	4.5	(0.1, 22.8)	32	25.8	(18.4, 34.4)	25.8	(7.2, 36.8)	0.0123
Stable Disease (SD)	22	21.6	(14.0, 30.8)	2	9.1	(1.1, 29.2)	24	19.4	(12.8, 27.4)			
NonCR/NonPD (NN)	1	1.0	(0.0, 5.3)	1	4.5	(0.1, 22.8)	2	1.6	(0.2, 5.7)			
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	54	52.9	(42.8, 62.9)	4	18.2	(5.2, 40.3)	58	46.8	(37.8, 55.9)	34.8	(12.4, 50.1)	0.0032
Progressive Disease (PD)	39	38.2	(28.8, 48.4)	14	63.6	(40.7, 82.8)	53	42.7	(33.9, 51.9)			
Non-evaluable (NE)	8	7.8	(3.4, 14.9)	4	18.2	(5.2, 40.3)	12	9.7	(5.1, 16.3)			
No Assessment	1	1.0	(0.0, 5.3)	0	0.0	(0.0, 15.4)	1	0.8	(0.0, 4.4)			

Only confirmed responses are included in this table.
† Based on binomial exact confidence interval method.
‡ From Miettinen and Nurminen's method. Two-sided p-Value for testing. H_0: Difference = 0 versus H_1: Difference ≠ 0.
Database Cutoff Date: [redacted]

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.3-48 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート B2

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=102)	PD-L1 Negative (N=22)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†	p-Value‡
Number (%) of PFS Events	66 (64.7)	20 (90.9)	--	--	--
Person-Weeks	3048	368	--	--	--
Event Rate/100 Person-Weeks (%)	2.2	5.4	--	--	--
Median PFS (Weeks)§	23.6	11.9	0.44	(0.26,0.72)	0.0008
95% CI for Median PFS§	(12.1,31.0)	(8.0,12.1)	--	--	--
PFS rate at 12 Weeks in % §	66.7	40.9	--	--	--
PFS rate at 24 Weeks in % §	44.3	18.2	--	--	--

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
‡ Two-sided p-value based on log-rank test.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.3-49 OS の要約

パート B2

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=102)	PD-L1 Negative (N=22)	PD-L1 Positive Versus PD-L1 Negative		
			Hazard Ratio†	95% CI for Hazard Ratio†	p-Value‡
Death (%)	40 (39.2)	11 (50.0)	--	--	--
Median Survival (Months)§	18.5	11.4	0.58	(0.30,1.13)	0.1060
95% CI for Median Survival§	(18.5,.)	(2.9,.)	--	--	--
OS rate at 6 Months in % §	81.2	58.7	--	--	--
OS rate at 12 Months in % §	61.8	48.5	--	--	--

OS: Overall survival.
† Based on Cox regression model with treatment as a covariate (PD-L1 Positive versus PD-L1 Negative).
‡ Two-sided p-value based on log-rank test.
§ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.3-50 奏効例を対象にした RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約

パート B2

PD-L1 発現別（APaT 集団）（001 試験）

	PD-L1 Positive (N=102)	PD-L1 Negative (N=22)	Total (N=124)
Number of Patients with Response[†]	31	1	32
Time to Response[‡] (weeks)			
Mean (SD)	17 (11)	36 (.)	18 (11)
Median (Range)	12 (11-48)	36 (36-36)	12 (11-48)
Response Duration[‡] (weeks)			
Median (Range)[§]	Not reached (12+ - 62+)	Not reached (12+ - 12+)	Not reached (12+ - 62+)
Number of Non-progressing (non-PD) Patients (%)	28 (90)	1 (100)	29 (91)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored).
Database Cutoff Date: [redacted]

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.3-51 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約

パート B2

BRAF 変異別（APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	Mutant (N=30)			Wild Type/Normal (N=143)			Total (N=173)			Difference in Rate‡		p-Value‡
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	%	(95% CI)	
Complete Response (CR)	1	3.3	(0.1, 17.2)	8	5.6	(2.4, 10.7)	9	5.2	(2.4, 9.6)			
Partial Response (PR)	3	10.0	(2.1, 26.5)	31	21.7	(15.2, 29.3)	34	19.7	(14.0, 26.4)			
Overall Response (CR+PR)	4	13.3	(3.8, 30.7)	39	27.3	(20.2, 35.3)	43	24.9	(18.6, 32.0)	-13.9	(-25.7, 3.7)	0.1093
Stable Disease (SD)	5	16.7	(5.6, 34.7)	31	21.7	(15.2, 29.3)	36	20.8	(15.0, 27.6)			
NonCR/NonPD (NN)	1	3.3	(0.1, 17.2)	2	1.4	(0.2, 5.0)	3	1.7	(0.4, 5.0)			
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	10	33.3	(17.3, 52.8)	72	50.3	(41.9, 58.8)	82	47.4	(39.8, 55.1)	-17.0	(-33.7, 2.7)	0.0906
Progressive Disease (PD)	16	53.3	(34.3, 71.7)	57	39.9	(31.8, 48.4)	73	42.2	(34.7, 49.9)			
Non-evaluable (NE)	4	13.3	(3.8, 30.7)	13	9.1	(4.9, 15.0)	17	9.8	(5.8, 15.3)			
No Assessment	0	0.0	(0.0, 11.6)	1	0.7	(0.0, 3.8)	1	0.6	(0.0, 3.2)			

Only confirmed responses are included in this table.
† Based on binomial exact confidence interval method.
‡ From Miettinen and Nurminen's method. Two-sided p-Value for testing. H_0: Difference = 0 versus H_1: Difference ≠ 0.
Database Cutoff Date: [redacted]

Confidential

付録 2.7.3-52 奏効例を対象にした RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約

パート B2

BRAF 変異別（APaT 集団）（001 試験）

	Mutant (N=30)	Wild Type/Normal (N=143)	Total (N=173)
Number of Patients with Response[†]	4	39	43
Time to Response[‡] (weeks)			
Mean (SD)	18 (12)	18 (11)	18 (11)
Median (Range)	12 (12-36)	12 (7-48)	12 (7-48)
Response Duration[‡] (weeks)			
Median (Range)[§]	Not reached (24 - 60+)	Not reached (12+ - 62+)	Not reached (12+ - 62+)
Number of Non-progressing (non-PD) Patients (%)	3 (75)	36 (92)	39 (91)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored).
Database Cutoff Date: [redacted]

Confidential

付録 2.7.3-53 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート B2

BRAF 変異別（APaT 集団）（001 試験）

	Mutant (N=30)	Wild Type/Normal (N=143)	Total (N=173)
Number (%) of PFS Events	25 (83.3)	91 (63.6)	116 (67.1)
Person-Months	155	961	1116
Event Rate/100 Person-Months (%)	16.1	9.5	10.4
Median PFS (Months)[§]	2.8	4.7	3.9
95% CI for Median PFS[§]	(2.7,5.4)	(2.8,5.6)	(2.8,5.5)
PFS rate at 6 Months in % [§]	28.9	41.2	39.0
PFS rate at 12 Months in % [§]	14.4	35.6	31.8

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.3-54 OS の要約

パート B2

BRAF 変異別（APaT 集団）（001 試験）

	Mutant (N=30)	Wild Type/Normal (N=143)	Total (N=173)
Death (%)	15 (50.0)	55 (38.5)	70 (40.5)
Median Survival (Months)[§]	Not reached	18.5	18.5
95% CI for Median Survival[§]	(4.0,.)	(18.3,.)	(18.3,.)
OS rate at 6 Months in % [§]	63.3	81.4	78.2
OS rate at 12 Months in % [§]	50.0	62.7	60.5

OS: Overall survival.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.3-55 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約

パート B1（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=22)	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=56)	MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=57)	Total (N=135)
Number (%) of PFS Events	15 (68.2)	44 (78.6)	36 (63.2)	95 (70.4)
Person-Months	242	506	661	1408
Event Rate/100 Person-Months (%)	6.2	8.7	5.5	6.7
Median PFS (Months)[§]	13.6	5.5	8.8	7.2
95% CI for Median PFS[§]	(2.7,21.1)	(2.8,8.3)	(5.4,22.1)	(5.4,11.3)
PFS rate at 12 Months in % [§]	52.4	30.7	46.6	40.9
PFS rate at 18 Months in % [§]	38.1	26.3	38.5	33.4

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.3-56 OS の要約

パート B1（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=22)	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=56)	MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=57)	Total (N=135)
Death (%)	8 (36.4)	19 (33.9)	20 (35.1)	47 (34.8)
Median Survival (Months)[§]	Not reached	Not reached	Not reached	Not reached
95% CI for Median Survival[§]	(16.5,.)	(22.5,.)	(24.4,.)	(24.4,.)
OS rate at 12 Months in % [§]	85.7	79.3	81.8	81.4
OS rate at 18 Months in % [§]	71.4	71.6	74.0	72.5

OS: Overall survival.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.3-57 評価方法別の PFS の要約（FAS）（041 試験）

	RECIST 1.1 per Site Assessment	RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment	irRC per Central Radiology Assessment
Patients in Population	42	37	31
Number (%) of Subjects with PFS Events	25 (59.5)	27 (73.0)	23 (74.2)
Person-Months	265	209	167
Event Rate/100 Person-Months (%)	9.5	12.9	13.8
Median PFS (Months)[§]	6.6	3.9	3.9
95% CI for Median PFS[§]	(3.8,.)	(2.8,7.0)	(2.7,7.1)
PFS rate at 6 Months in % [§]	52.4	40.5	41.9
PFS rate at 12 Months in % [§]	Not reached	Not reached	Not reached

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: [redacted]).

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

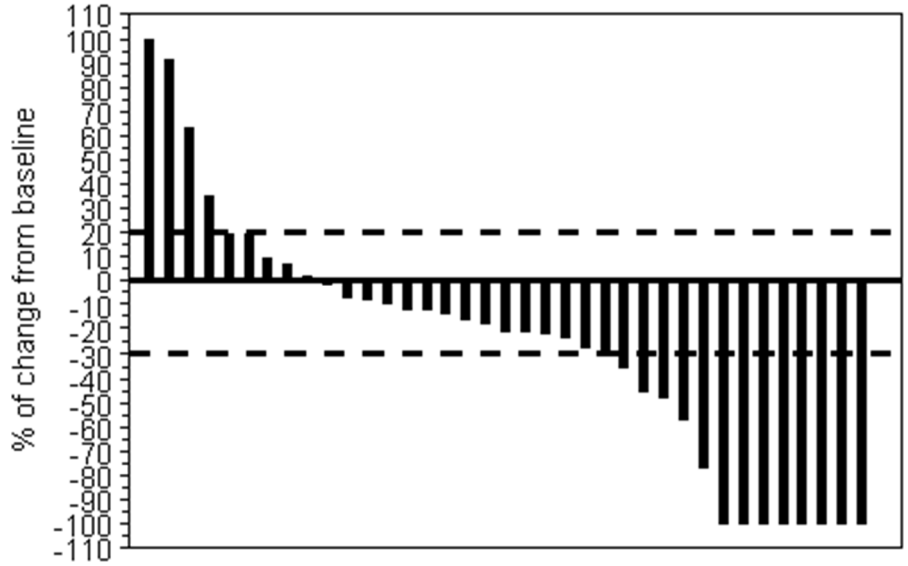
付録 2.7.3-58 評価方法別の BOR の要約（FAS）（041 試験）

Response Evaluation	RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment (N=37)		RECIST 1.1 per site Assessment (N=42)		irRC per Central Radiology Assessment (N=31)	
	n (%)	95% CI[§]	n (%)	95% CI[§]	n (%)	95% CI[§]
Patients in population	37		42		31	
Complete Response (CR)	2 (5.4)	(0.7, 18.2)	2 (4.8)	(0.6, 16.2)	1 (3.2)	(0.1, 16.7)
Partial Response (PR)	7 (18.9)	(8.0, 35.2)	10 (23.8)	(12.1, 39.5)	7 (22.6)	(9.6, 41.1)
Best Overall Response (CR+PR)	9 (24.3)	(11.8, 41.2)	12 (28.6)	(15.7, 44.6)	8 (25.8)	(11.9, 44.6)
Stable Disease (SD)	9 (24.3)	(11.8, 41.2)	16 (38.1)	(23.6, 54.4)	8 (25.8)	(11.9, 44.6)
Disease Control (CR+PR+SD)	18 (48.6)	(31.9, 65.6)	28 (66.7)	(50.5, 80.4)	16 (51.6)	(33.1, 69.8)
Progressive Disease (PD)	18 (48.6)	(31.9, 65.6)	14 (33.3)	(19.6, 49.5)	15 (48.4)	(30.2, 66.9)
Non-evaluable (NE)	1 (2.7)	(0.1, 14.2)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA

Only confirmed responses are included.
[§] Based on binomial exact confidence interval method.
(Data Cutoff Date: [redacted]).

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

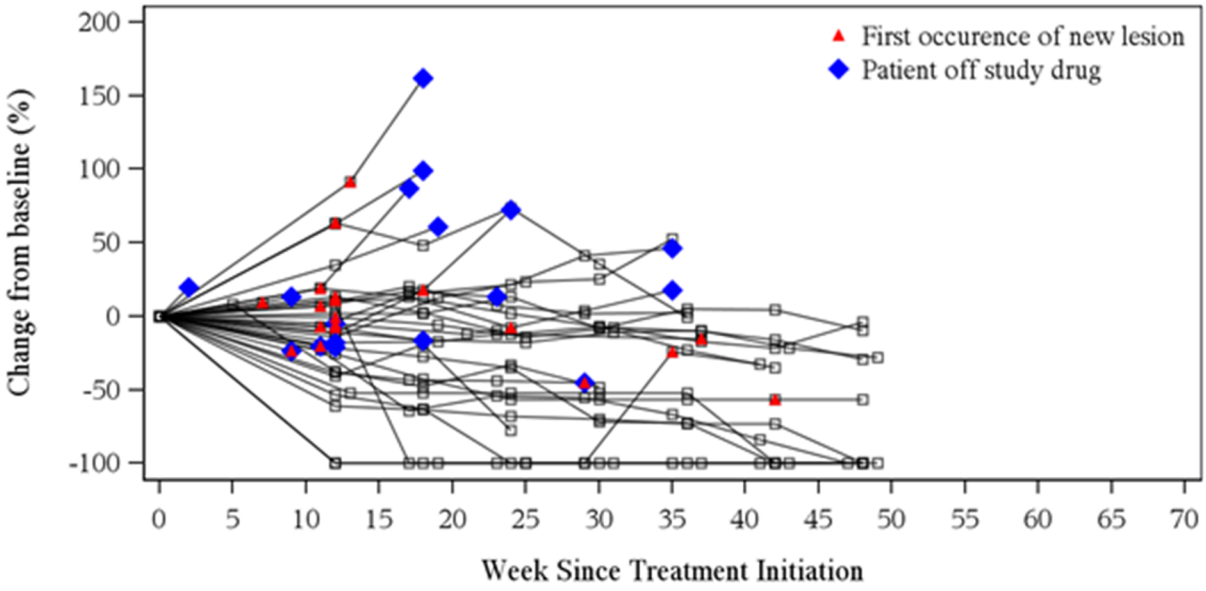
Confidential



Percentage changes >100% were truncated at 100%.
(Database Cutoff Date: [redacted])

付録 2.7.3-59 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づくウォーターフォールプロット（FAS）
（全体：皮膚悪性黒色腫患者＋粘膜悪性黒色腫患者）（041 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]



There were 1 subjects with records of percentage changes > 200% and those records were not shown in the plot.
(Database Cutoff Date: [redacted]).

付録 2.7.3-60 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づくスパイダープロット（FAS）
（全体：皮膚悪性黒色腫患者＋粘膜悪性黒色腫患者）（041 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

Confidential