CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 4
図一覧 5
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　本剤の薬理学的分類 6
2.5.1.2　非小細胞肺癌の病態及び疫学 6
2.5.1.3　未治療進行非小細胞肺癌に対する治療の現状 7
2.5.1.4　初回化学療法後の進行非小細胞肺癌に対する治療の現状 7
2.5.1.5　PD-L1を MK-3475の効果予測バイオマーカーとする根拠 8
2.5.1.6　非小細胞肺癌における PD-L1発現と予後との関係 9
2.5.1.7　非小細胞肺癌を対象とした開発の経緯 10
2.5.1.7.1　海外での臨床開発の経緯 10
2.5.1.7.2　国内での臨床開発の経緯 10
2.5.1.8　臨床データパッケージ 11
2.5.1.9　医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 12
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1　ヒトにおける薬物動態 14
2.5.3.2　内因性要因の評価 15
2.5.3.3　外因性要因の評価 15
2.5.3.4　ヒトにおける薬力学 16
2.5.3.5　QTc 延長の可能性 16
2.5.3.6　免疫原性 16
2.5.3.7　承認申請用量の設定根拠 17
2.5.3.8　臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲 21
2.5.4　有効性の概括評価 22
2.5.4.1　試験デザイン 22
2.5.4.1.1　国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験） 22
2.5.4.1.2　国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験） 23
2.5.4.1.3　海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験） 24
2.5.4.1.4　国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-025試験、以下025試験） 25
2.5.4.2　解析計画 25
2.5.4.2.1　010試験 25
2.5.4.2.2　024試験 27

C Confidential

2.5.4.2.3　001試験 29
2.5.4.2.4　025試験 29
2.5.4.3　患者の特性及び内訳 30
2.5.4.3.1　010試験 30
2.5.4.3.2　024試験 31
2.5.4.3.3　001試験 32
2.5.4.3.4　025試験 32
2.5.4.4　有効性の成績 33
2.5.4.4.1　010試験 33
2.5.4.4.2　024試験 44
2.5.4.4.3　001試験 54
2.5.4.4.4　025試験 56
2.5.4.5　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 57
2.5.4.6　有効性のまとめ 58
2.5.5　安全性の概括評価 62
2.5.5.1　全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約 62
2.5.5.1.1　全般的な曝露状況 62
2.5.5.2　有害事象の要約 63
2.5.5.2.1　比較的よくみられる有害事象 65
2.5.5.2.2　死亡 66
2.5.5.2.3　重篤な有害事象 67
2.5.5.2.4　投与中止及び休薬に至った有害事象 68
2.5.5.3　臨床検査値の評価 69
2.5.5.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 69
2.5.5.5　特に注目すべき有害事象（AEOSI） 69
2.5.5.5.1　重要な特定されたリスク 70
2.5.5.5.2　重要な潜在的リスク 75
2.5.5.5.3　医薬品リスク管理計画書（RMP）の特定されたリスク又は潜在的リスクに含まれないが、免疫の関与が考えられるその他の有害事象 76
2.5.5.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 76
2.5.5.6.1　日本人集団 76
2.5.5.6.2　内因性要因 79
2.5.5.6.3　外因性要因 80
2.5.5.6.4　薬物相互作用 80
2.5.5.6.5　免疫原性 80
2.5.5.6.6　妊娠及び授乳時の使用 81
2.5.5.6.7　過量投与 81

C Confidential

2.5.5.6.8　薬物乱用 81
2.5.5.6.9　離脱症状及び反跳現象 81
2.5.5.6.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 81
2.5.5.7　市販後の使用経験 81
2.5.5.8　安全性のまとめ 82
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 83
2.5.7　参考文献 90

C Confidential

表一覧

頁

表 2.5.1-1　本申請の臨床データパッケージ....12
表 2.5.4.2-1　主な有効性評価項目の解析計画（024試験）....27
表 2.5.4.2-2　中間解析及び最終解析の解析計画（024試験）....28
表 2.5.4-3　PD-L1高発現患者における OS（ITT 集団）（010試験）....35
表 2.5.4-4　PD-L1発現陽性患者における OS（ITT 集団）（010試験）....37
表 2.5.4-5　BICR により判定された RECIST 1.1に基づく PFS（ITT 集団）（024試験）....45
表 2.5.4-6　024試験における OS（ITT 集団）（024試験）....48
表 2.5.4-7　BICR により判定された RECIST 1.1に基づく ORR（ITT 集団）（024試験）....51
表 2.5.5-1　有害事象の要約 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）....64
表 2.5.5-2　有害事象の要約 024試験（安全性解析対象集団）....65
表 2.5.5-3　特に注目すべき有害事象（重要な特定されたリスク）　（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）....71
表 2.5.5-4　特に注目すべき有害事象（AEOSI）　（いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（安全性解析対象集団）....75

C Confidential

図一覧

頁

図 2.5.3-1　非小細胞肺癌未治療患者に MK-3475 200 mg Q3W で投与した曝露量と非小細胞肺癌既治療患者に2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W で投与した曝露量の比較 20
図 2.5.4-1　PD-L1高発現患者における OS（ITT 集団）（010試験） 36
図 2.5.4-2　PD-L1発現陽性患者における OS（ITT 集団）（010試験） 38
図 2.5.4-3　PD-L1高発現患者における DOR（RECIST 1.1に基づく中央判定）（ITT 集団）（010試験） 42
図 2.5.4-4　PD-L1発現陽性患者における DOR（RECIST 1.1に基づく中央判定）（ITT 集団）（010試験） 43
図 2.5.4-5　BICR により判定された RECIST 1.1に基づく PFS（ITT 集団）（024試験） 46
図 2.5.4-6　024試験における OS（ITT 集団）（024試験） 49

C Confidential

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　本剤の薬理学的分類

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）は、プログラム細胞死-1（PD-1）経路の受容体である PD-1と、そのリガンドであるプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）及びプログラム細胞死リガンド2（PD-L2）との結合を選択的に阻害するヒト化抗 PD-1モノクローナル抗体である。

MK-3475は強力かつ高度選択的な IgG4/kappa アイソタイプのヒト化モノクローナル抗体であり、その結晶性フラグメント領域（Fc 領域）には安定化 S228P 配列が組み込まれている。親抗体であるマウス抗ヒト PD-1抗体（hPD-1.09A）は、マウスに hPD-1 DNA を免疫することによって作製した。MK-3475は、英国医学研究審議会（Cambridge, UK）が相補性決定領域（CDR）移植技術（U.S. Patent No. 5,225,539）を用いて、親抗体をヒト化することによって作製した。MK-3475の重鎖及び軽鎖可変領域並びにヒト IgG4をエンコードする遺伝子セグメントは、コドン最適化及び合成され、ベクター内に組み込まれた。

免疫グロブリン（Ig）スーパーファミリーに属する PD-1は、そのリガンドである PD-L1又は PD-L2との結合により、抗原受容体からのシグナルを抑制的に制御することが示されている[資料5.4: 18] [資料5.4: 19]。PD-1経路は、T 細胞による免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する、主要な免疫制御スイッチである。健康状態における T 細胞表面の PD-1発現は、不必要あるいは過剰な免疫／自己免疫反応を抑制する機能を持つ。多くのがんは、健康臓器と異なり PD-1のリガンドを高度に発現することが知られている。In vitro 及び in vivo の非臨床試験からの知見では、モノクローナル抗体を用いた PD-1又は PD-L1の阻害により、T 細胞の活性化、サイトカインの産生、抗腫瘍エフェクター機構、及び免疫機構による腫瘍細胞の排除を増強することが示されている。MK-3475は PD-1とそのリガンドとの結合を阻害することで、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞を活性化し、抗腫瘍免疫を再活性化する。

2.5.1.2　非小細胞肺癌の病態及び疫学

2012年に肺癌と診断された患者は全世界で180万人にのぼり、肺癌による死亡数は160万人と推計されている[資料5.4: 14]。日本においても、年間約11万人が肺癌に罹患し7万人以上が死亡している[資料5.4: 15]。非小細胞肺癌は肺癌の80%から85%を占め、非小細胞肺癌のうち40%から60%が腺癌、10%から15%が扁平上皮癌、約5%が神経内分泌腫瘍の組織型に、残りが“not otherwise specified（NOS）”と分類される[資料5.4: 16] [資料5.4: 17]。肺癌診断時の年齢の中央値は70歳とされる[資料5.4: 20]。

肺癌における高い死亡率の一因として、進行期で診断される患者の多さがある。加えて、早期肺癌に対し手術療法が施行された患者でも、かなりの割合で肺癌が再発する[資料5.4: 21]。日本における5年生存率は、肺癌全体で29.7%及び転移性肺癌患者で3.7%とされる[資料5.4: 15]。

C Confidential

2.5.1.3　　未治療進行非小細胞肺癌に対する治療の現状

標的となる遺伝子変異を持たない非小細胞肺癌に対しての初回治療として、これまでプラチナ製剤併用化学療法（及び適応と考えられる症例にはベバシズマブの併用）、さらに疾患進行がなく全身状態の良い患者では維持療法が標準治療とされてきた。最近報告された初回治療の臨床試験を[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Table 7-1に示した。これらの試験における奏効率（ORR）は15～35%、無増悪生存期間（PFS）中央値は3～7ヵ月、全生存期間（OS）中央値は8～13ヵ月である。EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子を持たない未治療非小細胞肺癌に対する初回治療として、国内ガイドライン[資料5.4: 84]では、プラチナ製剤と第3世代以降の抗癌剤併用（プラチナ製剤併用化学療法）、及び非扁平上皮癌のうち適応と考えられる症例にはベバシズマブの併用が推奨されている。また海外の第Ⅲ相試験では、進行肺扁平上皮癌に対する標準化学療法へのネシツムマブ（抗 EGFR 抗体）の上乗せにより OS の軽度な延長が示されているが[資料5.4: 85]、現時点で非小細胞肺癌に対する治療薬としての国内の承認及び診療ガイドラインへの反映には至っていない[資料5.4: 84]。なおペメトレキセド及びベバシズマブは、それぞれ有効性及び安全性の観点から、扁平上皮癌には使用されない。

初回治療後にペメトレキセド又はエルロチニブによる維持療法を追加することで、生存期間の延長が得られることが報告されている。しかしこうした改善にもかかわらず、シスプラチンを含む化学療法が投与可能であった非扁平上皮癌患者においても維持療法を施行できるのは約半数にとどまることもあり[資料5.4: 86]、進行非小細胞肺癌の1年及び2年生存率は低迷している。また進行非小細胞肺癌患者の多くで、疾病に関連した症状（咳嗽、疼痛、呼吸困難など）や化学療法による副作用により、身体的、社会的、心理的及び機能的な生活の質（QoL）が低下する。

上述の通り、EGFR や ALK など標的となる遺伝子変異が同定されない進行非小細胞肺癌に対しては標準化学療法が存在するものの、予後の改善は十分とはいえない。したがって、未治療進行非小細胞肺癌に対して、より有効性が高く忍容性に優れた新治療の開発が切望されている。

2.5.1.4　　初回化学療法後の進行非小細胞肺癌に対する治療の現状

初回治療としてのプラチナ製剤併用化学療法（及び維持療法）後、あるいは標的となる遺伝子変異を持つ肺癌に対するチロシンキナーゼ阻害剤及びプラチナ製剤併用化学療法後に増悪した非小細胞肺癌は、依然として治療成績が改善されるべき疾患領域である。標的となる遺伝子変異を持たない化学療法既治療の非小細胞肺癌に対しては、ドセタキセル、ペメトレキセド（非扁平上皮癌に対して）又はエルロチニブのうち初回化学療法や維持療法で用いられなかった薬剤が用いられる。特定の遺伝子変異を標的とする小分子化合物（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、クリゾチニブ又はアレクチニブ）は感受性のある肺癌に対し高い有効性を示すが[資料5.4: 22] [資料5.4: 24] [資料5.4: 23] [資料5.4: 25] [資料5.4: 26]、これらの分子標的療法が無効となった患者の予後は、治療標的となる遺伝子変異を持たない患者の予後と同様に不良である。

ペメトレキセドが初回治療及び維持療法で使用される機会が増えるにつれ、非小細胞肺癌の二次化学療法としてはドセタキセルが最も使用されている。最近の第Ⅲ相試験におけるドセタキセ

C Confidential

ル単剤療法の奏効率（ORR）は3.3～17.9%、奏効期間（DOR）中央値は5.3～8.4ヵ月、無増悪生存期間（PFS）中央値は1.5～4.2ヵ月、全生存期間（OS）中央値は5.7～12.2ヵ月である（[資料5.3.5.1.1: P010]の Table 7-2）。二次治療としてのドセタキセルとエルロチニブを比較した最近の二つの第Ⅲ相試験では、いずれも EGFR 遺伝子変異陰性の患者においてドセタキセルの有効性がエルロチニブに比べて良好な傾向が示された[資料5.4: 27] [資料5.4: 28]。小分子化合物や抗体薬を、二次治療としてのドセタキセルやペメトレキセドと併用するいくつかの臨床試験が報告されている[資料5.4: 29] [資料5.4: 30] [資料5.4: 31] [資料5.4: 32] [資料5.4: 33] [資料5.4: 34]。ドセタキセルと新規薬剤との併用を検討した第Ⅲ相試験では、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）2に対するモノクローナル抗体であるラムシルマブを除き、ドセタキセル単剤と比較して臨床的に意味のある改善は示されていない。ドセタキセルとラムシルマブの併用療法は23%の ORR を示し、対してドセタキセルとプラセボの併用での ORR は14%であった。PFS（ハザード比 0.76、PFS 中央値 4.5ヵ月対3.0ヵ月）及び OS（ハザード比 0.86、OS 中央値 10.5ヵ月対9.1ヵ月）において、小さいが統計学的に有意な改善が得られた[資料5.4: 29]。両群とも副作用による死亡が6%前後の患者にみられた。

非小細胞肺癌に対する二次治療の選択肢は依然として限られており、適切な患者集団に対する免疫療法を含めた新たな治療開発が求められている。抗 PD-1モノクローナル抗体であるニボルマブが、化学療法既治療の非小細胞肺癌に対して国内外で承認されている。既治療扁平上皮癌を対象とした CheckMate 017試験では、ニボルマブ群の OS はドセタキセル群を上回り、ハザード比は0.59であった（OS 中央値 9.2ヵ月対6.0ヵ月）[資料5.4: 35]。OS の改善はニボルマブの DOR によっても示唆された（中央値未達対8.4ヵ月）。既治療非扁平上皮非小細胞肺癌を対象にニボルマブとドセタキセルを比較した第Ⅲ相試験である CheckMate 057試験では、ニボルマブ群で良好な OS が観察され、ハザード比は0.73（OS 中央値 12.2ヵ月対9.4ヵ月）であった[資料5.4: 36]。本試験において有意な PFS の改善はみられなかった（PFS 中央値はニボルマブ群で2.3ヵ月、ドセタキセル群で4.2ヵ月 ; P 値 0.393）。また28-8抗体を用いた PD-L1免疫組織化学染色検査により PD-L1陽性（PD-L1を発現する腫瘍細胞が1%以上）と判定された非扁平上皮癌患者では、PD-L1陰性の患者と比較してニボルマブの効果がより良好であった。

IV 期非小細胞肺癌に対する治療には依然として多くの課題が存在する。腫瘍の遺伝的プロファイルに基づいた治療の進歩はみられるものの、多くの患者には標的となる遺伝子変異が同定されない。化学療法及び血管新生阻害薬による生存期間の改善は軽度にとどまっている。一方ニボルマブなどの免疫修飾薬は、既治療非小細胞肺癌において OS の大幅な改善を示した。安全で効果的な治療選択肢が少ない現状からは、より効果が高く忍容性に優れた新治療が求められている。また初回治療及び二次治療として、そうした高い臨床的効果が予測できる患者の同定が可能となることが期待されている。

2.5.1.5　PD-L1を MK-3475の効果予測バイオマーカーとする根拠

以下の根拠により、PD-L1は MK-3475の効果を予測するバイオマーカー候補として同定された。

C Confidential

- 非小細胞肺癌を含む複数の腫瘍において、腫瘍細胞表面に PD-L1が選択的に発現することが知られている。
- MK-3475は、作用機序として PD-1と PD-L1との結合を阻害する。
- 海外第 I 相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）において、22C3クローンを用いた PD-L1 IHC（免疫組織化学染色）で tumor proportion score（TPS）≥50%であった患者では、MK-3475の効果が著明にみられた。Biomarker Training Set での PD-L1発現及び腫瘍縮小効果の評価に基づき、PD-L1高発現のカットオフ値を TPS=50%に決定した。決定されたカットオフ値を同試験内の独立したコホート（Biomarker Validation Set）に適用した結果、PD-L1高発現（TPS≥50%）患者における ORR は42.6%であり、二次治療としてのドセタキセルによる ORR のヒストリカルデータを上回った[資料5.4: 37] [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]。PFS の中央値は6.3ヵ月（95%信頼区間 : 2.1～10.7）であり、OS の中央値は15.5ヵ月（95%信頼区間：11.1～未到達）であった。

  同時に、Biomarker Validation Set の PD-L1発現陽性（TPS≥1%）患者でも、ORR は26.8%（95%信頼区間：19.7～34.8）と良好であり、95%信頼区間の下限は二次治療としてのドセタキセルによる ORR のヒストリカルデータである10～15%を上回っていた。さらに奏効が得られた患者のうち、追跡期間中央値11ヵ月の時点で84%の患者で奏効が持続しており、DOR はドセタキセルのヒストリカルデータと比べて顕著に延長していた。これらの結果から、PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌において MK-3475はドセタキセルよりも OS を延長することを、無作為化比較試験で示せることが示唆された。
- 001試験の Biomarker Validation Set に含まれる EGFR 遺伝子変異／ALK 融合遺伝子陰性で未治療の進行非小細胞肺癌患者90例のうち、PD-L1高発現（TPS≥50%）の17例における ORR は52.9%（95%CI : 27.8～77.0）であり、初回治療としてのプラチナ製剤併用化学療法による ORR のヒストリカルデータを上回った。またこの集団における PFS 及び DOR は中央値に到達せず、6ヵ月 PFS 率は76%、OS の中央値は17.8ヵ月、及び1年生存率は80.7%であった（[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の11.2 項）。
- 本アッセイを開発していた時点で、申請者は PD-L2を安定的に測定できる抗体を有していなかった。

2.5.1.6　非小細胞肺癌における PD-L1発現と予後との関係

PD-L1発現の程度による非小細胞肺癌の予後の違いについて、一貫した知見は得られていない。いくつかの研究において PD-L1の高発現は予後不良因子とされる一方[資料5.4: 38] [資料5.4: 39] [資料5.4: 40] [資料5.4: 41]、PD-L1発現が予後良好因子とする研究も二つあり[資料5.4: 43] [資料5.4: 42]、また別の二つの研究では PD-L1発現による統計学的な差異はみられなかった[資料5.4: 44] [資料5.4: 45]。このように結果が一貫しないのは、PD-L1測定方法の違い（抗体、染色手順、スコアリング方法及びカットオフの定義など）、腫瘍組織採取時の病期も含めた患者背景の違い、及び症例数が比較的少ないことに起因すると考えられる。

PD-L1発現の予後予測因子としての意義を明確にすべく、受託臨床試験実施機関（CRO）での

C Confidential

中央測定で22C3抗ヒト PD-L1抗体を用いた IHC を行う、二つのレトロスペクティブ研究（デンマーク[資料5.4: 46]及び韓国[資料5.4: 47]にて実施）を行った。両研究の結果、既治療の進行非小細胞肺癌において、PD-L1が高度に発現している患者は、PD-L1発現がみられない患者と比較して OS が短い傾向があることが示された（[資料5.3.5.1.1: P010]の7.2.3 項）。

2.5.1.7　　非小細胞肺癌を対象とした開発の経緯

2.5.1.7.1　　海外での臨床開発の経緯

MK-3475の臨床開発は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.によって[redacted]年[redacted]月に開始した。001試験では、MK-3475 10 mg/kg までの忍容性、非小細胞肺癌を含む多種の悪性腫瘍に対する有効性、及び非小細胞肺癌に対する MK-3475の効果予測バイオマーカーとしての22C3抗ヒト PD-L1抗体の有用性が示された。2014年10月には米国において FDA から「Breakthrough therapy」の指定を受け、2015年10月には、001試験で示された PD-L1高発現の非小細胞肺癌に対する MK-3475の顕著な有効性に基づき「FDA に承認された検査で PD-L1の発現が確認され、プラチナ製剤（及び EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の場合はそれらに対する治療薬）による治療後に疾患進行が認められた非小細胞肺癌」を効能・効果として、2 mg/kg 3週間間隔投与（Q3W）で米国での承認を取得した。

さらに国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験）において、MK-3475のドセタキセルを上回る有効性と良好な安全性が示されたことから、2015年12月には米国で PD-L1発現陽性（TPS≥1%）の既治療非小細胞肺癌への適応拡大申請、2016年1月には欧州で PD-L1発現陽性の既治療非小細胞肺癌に対する承認申請を行った。

また国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験）において、MK-3475の標準化学療法（プラチナ製剤併用化学療法）を上回る有効性と良好な安全性が示されたことから、米国及び欧州で、200 mg Q3W の用量・用法による PD-L1高発現（TPS≥50%）の未治療非小細胞肺癌への適応拡大の申請を行った。

2.5.1.7.2　　国内での臨床開発の経緯

国内での MK-3475の臨床開発は[redacted]年[redacted]月に開始された。国内第 I 相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）パート A では、日本人の非小細胞肺癌を含む固形がん患者における MK-3475 10 mg/kg までの忍容性が確認されたことから、010試験への参加を計画した。010試験への参加に際し、医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付　薬機審長発第[redacted]号）を実施し[redacted]

C Confidential

[redacted]、010試験への参加を計画した。さらに日本人患者におけるMK-3475の有効性及び安全性を検討する目的で、PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者に対する国内後期第 I 相試験（KEYNOTE-025試験、以下025試験）を計画した。

その後、010試験で MK-3475のドセタキセルを上回る有効性と良好な安全性が示された。また010試験における MK-3475の有効性及び安全性は、2 mg/kg と10 mg/kg の異なる用量間で同程度であった。さらに025試験の日本人患者における有効性及び安全性は、010試験の MK-3475両群でみられた有効性及び安全性と同様の傾向を示した。

また001試験で PD-L1高発現の未治療進行非小細胞肺癌患者に対する MK-3475の高い有効性がみられたことから、024試験への参加を計画した。024試験への参加に際し、医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付　薬機審長発第[redacted]号）を実施し、[redacted]その後、024試験で MK-3475の標準化学療法を上回る有効性と良好な安全性が示され、024試験で得られた MK-3475 200 mg Q3W の安全性プロファイルは既治療の非小細胞肺癌患者や悪性黒色腫患者の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.1.8　　臨床データパッケージ

先に述べた臨床試験結果を踏まえ、010試験、024試験、001試験（パート C 及びパート F）、011試験（パート A）及び025試験を評価資料とし、「切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として MK-3475の製造販売承認申請を行うこととした。本申請の臨床データパッケージを[表 2.5.1-1]に示す。

C Confidential

表 2.5.1-1　　本申請の臨床データパッケージ

試験番号 試験の相	試験デザイン		対象	治験薬 投与方法	患者数 （被投与例数）
010試験 Ⅱ／Ⅲ	非盲検、無作為化		化学療法既治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 2 mg/kg Q3W、 10 mg/kg Q3W 又は ドセタキセル 75 mg/m^2 Q3W	1,034 （991）
024試験 Ⅲ	非盲検、無作為化		化学療法未治療の PD-L1高発現非小細胞肺癌	MK-3475 200 mg Q3W 又は プラチナ製剤併用 化学療法	305 （304）
001試験 I	パート C	非盲検、 単群	化学療法既治療の 非小細胞肺癌	MK-3475 10 mg/kg Q3W	41 （38）
	パート F1	非盲検、 無作為化	化学療法未治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 2 mg/kg Q3W、 10 mg/kg Q3W 又は 10 mg/kg Q2W	103 （101）
	パート F2	非盲検、 単群	化学療法既治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 10 mg/kg Q3W	33 （33）
		非盲検、 単群	化学療法既治療の PD-L1陰性非小細胞肺癌	MK-3475 10 mg/kg Q2W	43 （43）
		非盲検、 無作為化	化学療法既治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 10 mg/kg Q3W 又は 10 mg/kg Q2W	285 （280）
	パート F3	非盲検、 単群	化学療法既治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 2 mg/kg Q3W	55 （55）
011試験 I	パート A	非盲検、 用量漸増	固形がん	MK-3475 2 mg/kg Q2W 又は 10 mg/kg Q2W	10 （10）
025試験 I	非盲検、単群		化学療法既治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 10 mg/kg Q3W	38 （38）

2.5.1.9　　医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本承認申請に含まれる010試験、024試験、001試験、011試験及び025試験は、必須文書の保管を含め、デザイン、実施、解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験はICH-GCP を遵守し、試験の実施時点で定められているヒト被験者の倫理的な扱いを考慮して実施した。また、国際共同試験（010試験及び024試験）及び国内臨床試験（011試験及び025試験）は、薬事法14法第3項及び第80条の2に規定する基準、及び基準「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」を遵守して実施した。

C Confidential

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）は、無菌の水で溶解する凍結乾燥製剤（50 mg／バイアル）又は溶液製剤（100 mg／バイアル）として供給された。静脈内投与の際には生理食塩液又は5%ブドウ糖液でさらに希釈された。初期の臨床開発プログラムでは一貫して凍結乾燥製剤が使用された。なお、この製剤の製造には異なるサプライチェーンを用いたことから、製剤は3種類（[redacted]50LYO、[redacted]50LYO、及び[redacted]50LYO）であった。その後、溶液製剤（成分組成は同一）が臨床試験に導入された。製剤の起源を[2.7.1.3.1 項]に要約する。広範な分析試験により、臨床試験用製剤及び市販予定の製剤が、原薬及び製剤の両レベルで同等／同質であることが実証された。

MK-3475の血清中濃度、抗 MK-3475抗体（ADA）及び中和抗体（Nab）の測定には、バリデーション済みの生物学的分析法を使用した。血清中 MK-3475濃度の測定は、CRO（医薬品開発業務受託機関）により異なる生物学的分析法が用いられたが、母集団薬物動態解析により、これらの分析法が測定値に影響しないことが確認された[2.7.1.4 項]。

MK-3475は静脈内投与するため、絶対バイオアベイラビリティの検討は行わなかった。また、in vitro－in vivo 相関性、食事の影響に関する評価も実施しなかった。

C Confidential

2.5.3　　臨床薬理に関する概括評価

MK-3475の臨床薬理は、海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）及び国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）に加え、悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験、以下002試験）、海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験、以下006試験）及び国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）、非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験）及び国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-025試験、以下025試験）並びに非小細胞肺癌の未治療患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験）の計8試験より、日本人患者173例（010、011、024、025及び041試験：非小細胞肺癌の既治療患者105例、未治療患者の21例の合計126例、悪性黒色腫患者45例及びその他のがん腫の患者2例）を含む、1,500例を超える悪性黒色腫患者及び1,000例を超える非小細胞肺癌患者のデータを用いて、薬物動態及び免疫原性を検討し、さらに曝露量と有効性及び安全性の関係について評価した。

2.5.3.1　　ヒトにおける薬物動態

MK-3475はモノクローナル抗体薬にみられる典型的な薬物動態プロファイルを示し 、クリアランスは低く、分布容積は小さかった[2.7.2.3.2.1 項]。

- 吸収：

MK-3475は静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティは100%である。

- 分布：

MK-3475は血管外分布が限られていることから、定常状態における分布容積は7.54 Lと小さく、血清容積と細胞外液容積の中間値である。MK-3475は抗体であるため、標的である PD-1受容体又は通常の生理学的な IgG のターンオーバーに関連する IgG4 Fc 領域の受容体（FcRn）以外の蛋白とは結合しない。

- 代謝：

MK-3475は一般的な蛋白質分解プロセスによって異化されるため、通常の低分子薬の消失に寄与する代謝経路［チトクロム P450酵素（CYP）、グルクロノシルトランスフェラーゼ等］は MK-3475のクリアランスに関与しない。

- 排泄：

MK-3475はモノクローナル抗体薬であるため、主に異化作用によって消失し、腎臓からの排泄はほぼないと予想される。MK-3475のクリアランスは0.22 L/day、消失半減期（$t_{1/2}$）は25.8日と推定された。

C Confidential

MK-3475を3週間間隔（Q3W）で反復投与したとき、血清中濃度は約18週で定常状態に到達し、そのときの曝露量（AUC）は単回投与時の約2.2倍であった[2.7.2.3.2.2 項]。4回目の投与までにこの蓄積の約81%まで到達した。臨床試験で評価した用量範囲（1～10 mg/kg）で、MK-3475の曝露量は用量比例的に増加した[2.7.2.3.2.3 項]。クリアランスは時間及び MK-3475の濃度に依存せず一定であり、その個体間変動は、変動係数（CV）として約37.8%であった[2.7.2.3.2.4 項]。

2.5.3.2　内因性要因の評価

一般的なモノクローナル抗体と同様、体重は MK-3475のクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす因子であった。しかし、その影響の程度は必ずしも大きくなく、体重に基づいて用量調整した場合及び体重によらず固定用量で投与した場合のいずれも薬物動態の変動は同程度であることが示された[2.7.2.1.1 項]、[2.7.2.3.3.1 項]。体重以外の要因について曝露量への影響を検討した結果、年齢、人種（白人又はその他）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のベースライン値は、曝露量に対して統計的に有意な影響を与えなかった[2.7.2.3.3 項]。民族差（日本人又は非日本人）は、日本人患者データを追加し、新たに実施した母集団薬物動態解析の結果、MK-3475の薬物動態に有意な影響を及ぼさないことを確認した[2.7.2.3.1.2 項]。一方、クリアランスと統計的に有意な関係がみられた患者背景は、アルブミンのベースライン値（FcRn マーカー）、ビリルビンのベースライン値（肝機能マーカー）、性別、推算糸球体濾過量（eGFR）のベースライン値（腎機能マーカー）、腫瘍サイズのベースライン値、がん腫（悪性黒色腫と非小細胞肺癌）及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）であった。しかし、これらの因子がクリアランスに及ぼす影響は、いずれも臨床的に重要なものではなかった[2.5.3.8 項]、[2.7.2.1.2.10 項]、[2.7.2.3.3 項]。

抗体薬の消失への肝クリアランス又は腎クリアランスの寄与は限られているため、MK-3475の薬物動態に対する肝機能障害又は腎機能障害の影響の評価を目的とする臨床試験は実施していない。なお、軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR により評価[資料5.4: 10]）、及び軽度の肝機能障害［米国国立がん研究所（NCI）の分類で評価[資料5.4: 11]、[資料5.4: 13]、[資料5.4: 12]］の薬物動態に対する影響を母集団薬物動態解析により評価したところ、これらの要因は MK-3475の曝露量に影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.3.3 項]。重度の腎機能障害又は中等度から重度の肝機能障害の患者を対象とした試験は実施していない。

以上より、内因性要因によって用法・用量を調整する必要はない。

2.5.3.3　外因性要因の評価

MK-3475の投与経路は静脈内投与であること、また IgG 抗体で異化作用により消失することから、食事又は薬物との相互作用によって MK-3475の曝露量は影響を受けないと推察される。したがって、食事の影響及び薬物動態学上の薬物相互作用を評価する試験は実施していない。ただし、副作用の処置のために副腎皮質ホルモン剤を MK-3475と併用する可能性があるため、MK-3475と副腎皮質ホルモン剤との薬物相互作用の有無について、母集団薬物動態解析により評価した。そ

C Confidential

の結果、副腎皮質ホルモン剤の長期投与（1週間超）と MK-3475の曝露量の間に関連性は認められなかった[2.7.2.3.4.1 項]。しかし、臨床試験では副腎皮質ホルモン剤の使用を免疫関連の有害事象のマネジメントのみに限定していたこと、及び MK-3475の作用機序として免疫調節性を有することから、MK-3475の投与開始前は、全身性副腎皮質ホルモン剤の生理学的補充を超える用量での使用又はその他の免疫抑制剤の使用を避けることが望ましい。ただし、MK-3475の投与開始後に発現した免疫関連の有害事象の治療のために、副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制剤を投与することが可能である。

2.5.3.4　ヒトにおける薬力学

MK-3475の薬力学的作用を検討するため、フローサイトメトリーを用いてヒト末梢血中の T 細胞［ヘルパーT 細胞（CD4+）及び細胞障害性 T 細胞（CD8+）］数と、そのうちの活性化 T 細胞の割合を評価した[2.7.2.2.1.2 項]。活性化 T 細胞のマーカーには HLA-DR を用いた。MK-3475を投与した悪性黒色腫患者から採取した末梢血を用いて T 細胞の免疫表現型を評価したところ、すべての用法・用量において、活性化（HLA-DR+）CD4+及び CD8+T 細胞の割合の中央値が上昇した。一方、T 細胞の総数、CD4+及び CD8+T 細胞数の中央値は、いずれの用量においても MK-3475の投与によって変化しなかった。したがってこれらのデータから、MK-3475が PD-1を阻害することにより、T 細胞の総数は変化することなく T 細胞が活性化することが示された。

また、MK-3475の PD-1受容体への結合は、臨床バイオマーカーとして IL-2を用いて評価した。001試験のパート A 及び A2で採取した ex vivo 検体に対して、スーパー抗原であるブドウ球菌エンテロトキシン B（SEB）で刺激を加え、放出される IL-2量を測定した。得られたデータを基に、薬物動態 - 薬力学（PK-PD）解析を実施した結果、臨床試験で評価する用量の下限値を2 mg/kg に設定することが妥当であると考えられた[2.5.3.7 項]。

2.5.3.5　QTc 延長の可能性

一般的に、MK-3475をはじめ抗体薬は、その分子量の大きさから hERG に作用する可能性が低いため、QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない。臨床試験における心電図データ及び PK-QTc 解析の結果から、MK-3475は QTc 間隔に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.4.2 項] 。

2.5.3.6　免疫原性

一般的にモノクローナル抗体薬を含む蛋白製剤は免疫原性を有する可能性があるが、ヒト化抗体ではその可能性が低減する[資料5.4: 9]。臨床薬理を検討した国内及び海外臨床試験並びに国際共同試験の8試験では、MK-3475の初回投与前及び投与開始後の血清検体中の抗 MK-3475抗体（ADA）を測定し、総合的に免疫原性を評価した[2.7.2.4.1 項]。MK-3475が投与され、ADA 測定用検体が採取された患者（評価可能例）は2,862例（日本人患者172例を含む）であった。

他のモノクローナル抗体薬と同様に、検体中の MK-3475は ADA の検出を妨げることがある。

C Confidential

したがって、免疫原性の評価において、各検体を陽性、陰性に加え不確定（ADA は検出されなかったが、検体中の MK-3475濃度が基準値を超えているため、MK-3475が ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない場合）の3つに分類した。MK-3475初回投与以降に検体が得られた患者のうち、ADA が検出されず、かつ薬物動態を評価した最終時点の検体（最終検体）中の MK-3475濃度が免疫原性を評価するうえで十分に低く、陰性と判定された患者は、全体（2 mg/kg、10 mg/kg 又は200 mg を投与した患者）では44.1%、また承認申請用量である200 mg を投与した患者では95.7%であった。

次に、陽性となった患者について評価した。ADA の測定では、まずスクリーニング試験を実施し、陽性が疑われた場合には確認試験により、測定結果の MK-3475に対する特異性を評価し、陽性であるかどうかを確認した。ADA が検出された患者については、最終検体中の MK-3475濃度が基準値を上回っていた場合、すなわち ADA の検出に影響を及ぼした可能性が否定できない場合でも、すべてを陽性とした。スクリーニング試験及び確認試験の結果、37例（日本人患者4例を含む）で1時点以上の検体が陽性であった。これらの陽性患者37例のうち10例は、ADA が MK-3475の初回投与前に検出されたことより、MK-3475の投与にかかわらない陽性と判定した。一方、残りの26例（日本人患者3例を含む）では、ADA が MK-3475の初回投与以降に検出されたことから、MK-3475の投与により陽性になったと考えられる。さらに、残りの1例（非小細胞肺癌の日本人未治療患者）では、ADA が MK-3475の初回投与前及び初回投与以降に検出された。このことより、MK-3475の投与により ADA 陽性になった患者は27例となった。以上の結果より、免疫原性を判定可能であった患者1,300例（陽性患者37例及び陰性患者1,263例）のうち、MK-3475の投与によって陽性となった患者は上述の27例（2.1%）であった。したがって、MK-3475の投与により ADA の産生が惹起される可能性は低い[2.7.2.4.1.3 項]。

日本人患者のみの結果は、評価可能であった日本人患者172例のうち、MK-3475の投与による陽性が4例（すべて非小細胞肺癌患者）、陰性が143例、不確定が25例であった。日本人非小細胞肺癌患者のみで評価した場合、評価可能であった125例のうち、MK-3475の投与による陽性が4例（うち既治療患者3例、未治療患者1例）、陰性が100例、不確定が21例であった[2.7.2.4.1.3 項]。

なお、MK-3475の投与によって陽性となった患者で過敏症反応は報告されておらず、また ADA による MK-3475の曝露量への臨床的に重要な影響もみられなかった[2.7.2.4.1.4 項]。

2.5.3.7　　承認申請用量の設定根拠

MK-3475の非小細胞肺癌に対する用法・用量は、非臨床試験、臨床試験データを統合したモデリング&シミュレーション、非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（010試験）及び PD-L1高発現（Tumor Proportion Score, TPS≥50%）非小細胞肺癌患者の未治療患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（024試験）の試験成績に基づき評価した[2.5.4.4.1 項]、[2.5.4.4.2 項]。

開発初期に実施した PK-PD 解析より、治療効果が得られる可能性の高い最低用量として1～2 mg/kg Q3W が示唆され、さらに奏効（50%のベースラインの腫瘍縮小効果）で定義される最大抗腫瘍効果が得られる用量としては2 mg/kg Q3W 以上と予測された。そこで PD-L1発現陽性の既

C Confidential

治療患者を対象とした010試験を実施し、MK-3475 2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W をドセタキセルと比較した。その結果、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W はいずれもドセタキセルと比較して統計的に有意な OS の延長を示し、これらの用量間では有意な差が認められなかった。すなわち投与量が2 mg/kg Q3W から10 mg/kg Q3W へ増加しても、有効性の更なる向上は認められず、検討した用量範囲内では、2 mg/kg Q3W でほぼ最大に到達していることが示された。この結果は曝露－応答解析結果とも一致した。悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者における非日本人データを用いた母集団薬物動態解析より、体重はクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす因子であった。しかしその影響の程度は必ずしも大きくなく、このような場合には、体重に基づいて用量調整した場合及び体重によらず固定用量で投与した場合のいずれも、薬物動態の変動は同程度である[資料5.4: 66]。固定用量は、投与が簡便で投与過誤の発生リスクを軽減できる上、薬剤の余剰による廃棄が生じないため、臨床使用上のメリットが大きい。疫学調査の体重分布及び薬物動態シミュレーションより、2 mg/kg の投与量と概ね同程度の曝露量が見込める固定用量は200 mg であったことから、日本人を含む非小細胞肺癌の未治療患者を対象に024試験を実施し、200 mg 固定用量の有効性及び安全性を確認した。その結果、MK-3475の200 mg Q3W 群は、標準化学療法群と比較して顕著な PFS 及び OS の延長を示し、かつ日本人未治療患者でも同様の有効性が確認されたこと、既治療患者と比較して安全性上の特段の問題は認められなかったことから、200 mg Q3W の用法・用量は妥当であると判断した。なお、現在開発を進めている他癌腫においても、200 mg Q3W の用法・用量で臨床試験が進行中である。

以下、詳細について述べる。

- <u>固定用量とする臨床的なメリット</u>

固定用量での投与は、体重に基づく投与に比べて用量調整が不要であるため、利便性に優れ、調製時の事故や投与過誤の発生リスクを軽減できる上、薬剤の余剰による廃棄が生じないため、臨床使用上のメリットが大きい。また非小細胞肺癌の既治療患者と未治療患者とで用法・用量の変更を推奨する根拠に乏しく、臨床上の混乱を回避する意味からも、既治療・未治療にかかわらず同一の用法・用量であることが望ましい。

- <u>既治療患者における曝露－応答関係と臨床成績</u>

開発初期に実施した IL-2バイオマーカーに基づく PK-PD 解析及びトランスレーショナル PK-PD 解析より、治療効果が得られる可能性の高い最低用量として1～2 mg/kg Q3W が示唆され、さらに奏効（50%のベースラインの腫瘍縮小効果）で定義される最大抗腫瘍効果が得られる用量は2 mg/kg Q3W 以上と予測されたことから、臨床試験における最低用量として2 mg/kg Q3W を選択した[2.7.2.1.2.2 項]。非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした臨床試験（001及び010試験）において、腫瘍縮小率に関する曝露－応答関係をシミュレーションしたところ、PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性患者いずれも、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の用法・用量では、MK-3475の曝露量が変化しても有効性は一定であった[2.7.2.1.2.3 項]。さらに010試験成績より、2 mg/kg

C Confidential

Q3W と10 mg/kg Q3W の間でPFS及びOSに相違が認められなかった[2.5.4.4.1 項]。よって、2 mg/kg Q3W にて有効性はほぼ最大に到達していることが示された。安全性についても同様に、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者データを統合し、曝露量と免疫関連の特に注目すべき有害事象（AE of special interest；AEOSI）発現の関係を検討した。その結果、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌いずれの患者においても、2～10 mg/kg の用量範囲で、MK-3475の曝露量にかかわらず AEOSI の発現割合は一定であった[2.7.2.1.2.4 項]。これと一貫して、010試験成績においても、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の間で安全性プロファイルは類似していた[2.7.4.7 項]。

- MK-3475の曝露量への体重の影響

非日本人における悪性黒色腫の既治療患者1,612例、非小細胞肺癌の既治療患者554例及びこれ以外の固形癌患者22例のデータを統合して母集団薬物動態解析を実施した。解析対象患者における体重の中央値は77.2 kg であり、範囲は35.7～210 kg と広範であった。体重とクリアランス及び分布容積の関係は、アロメトリック指数（α）を用いて推定した。ここでαは体重の影響を表すパラメータ値であり、α=0の場合、理論上パラメータは体重の影響を受けないため、固定用量が妥当、一方、α=1の場合は、体重に比例して増加するため体重に基づき調整した用量が妥当、またα=0.5の場合は固定用量、体重に基づく用量調整のいずれも薬物動態の変動は同程度のため、どちらを選択しても妥当である。解析の結果、クリアランスのアロメトリック指数は0.595（95%CI: 0.506, 0.686）、分布容積のアロメトリック指数は0.489（95%CI: 0.431, 0.545）といずれもほぼ0.5であった。したがって、体重に基づく用量調整を行った場合又は体重によらず固定用量で投与した場合のいずれも、薬物動態の個体間変動は同程度であることが示された[2.7.2.3.3.1 項]。

- 2 mg/kg に相当する固定用量の決定シミュレーション

2 mg/kg 付近の投与量となる固定用量の曝露量を、National Health and Nutrition Examination Survey（2009～2010年）から得た体重分布（範囲：33.2～231 kg）に基づき、母集団薬物動態モデルを用いて予測し、他の用法・用量と比較した。その結果、200 mg Q3W 投与時の AUC は、2 mg/kg Q3W 投与時と概ね同様であり、10 mg/kg Q3W 投与時より低曝露であることが明らかになった[2.7.2.1.2.6 項]。したがって本シミュレーションと、既治療患者における曝露－応答関係及び臨床成績の結果より200 mg Q3W 投与は、2 mg/kg Q3W 投与時と同程度の有効性及び安全性を有することが示唆された。この結果に基づき MK-3475の投与量を200 mg Q3W とした。なおこれまでに実施した日本人における悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者を統合した152例（010、011、025及び041試験）の体重分布（範囲：35.2～102 kg）は、シミュレーションで使用した分布範囲に含まれた。MK-3475の曝露量に及ぼす民族（日本人または非日本人）の影響に関して、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者を対象に検討した結果、日本人の曝露量の分布は非日本人の分布と大部分が重なり、日本人患者及び非日本人患者の薬物動態はほぼ同様であることが示された[2.7.2.3.1.2 項]。また曝露量と腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係を、非小細胞肺癌の既治療患者を対象に日本人及び非日本人でそれぞれ検討したところ、両群とも同様の傾向を示した[2.7.2.1.2.3.2 項]。

C Confidential

- 未治療患者における臨床成績

日本人を含む非小細胞肺癌の未治療患者を対象に国際共同第Ⅲ相試験（024試験）を実施し、200 mg 固定用量の有効性及び安全性を確認した。その結果、MK-3475の200 mg Q3W 群は、標準化学療法群と比較して顕著な PFS 及び OS の延長を示し、かつ日本人未治療患者でも同様の有効性が確認されたこと、また許容できる安全性を示し、既治療患者と比較しても安全性上の特段の問題は認められなかったことから、200 mg Q3W の用法・用量は妥当であると判断した[2.5.4.4.2 項]、[2.5.5.8 項]。また、200 mg Q3W における曝露量の分布は、これまでに得られた2 mg/kg Q3W の曝露量と大部分が重なった[図 2.5.3-1]。なお、未治療患者と既治療患者において薬物動態は類似していたことから[2.7.2.3.3.3 項]、未治療患者だけでなく既治療患者における200 mg Q3W 投与時の曝露量も、有効性及び安全性に関する曝露－応答関係が一定となる2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の間に含まれることが示された。以上より、既治療患者でも200 mg Q3W の適切性が支持された。

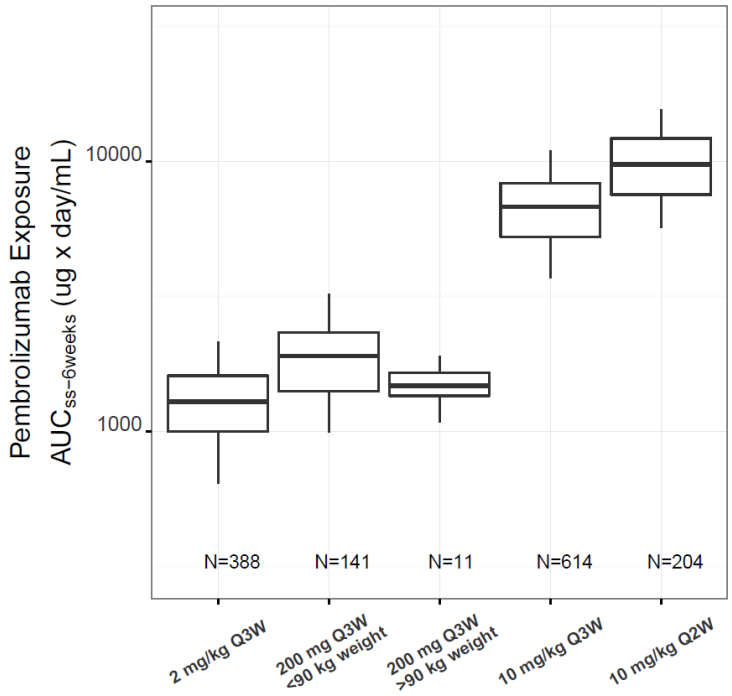


図 2.5.3-1　非小細胞肺癌未治療患者に MK-3475 200 mg Q3W で投与した曝露量と非小細胞肺癌既治療患者に 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は 10 mg/kg Q2W で投与した曝露量の比較

実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル、200 mg Q3W 投与群で体重が100 kg 以上であった患者は5名であったため、90 kg で区切った
$AUC_{ss\text{-}6weeks}$：定常状態時の6週間を累積した濃度－時間曲線下面積

C Confidential

2.5.3.8　　臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲

内因性要因（年齢、人種、日本人又は非日本人、性別、臓器機能障害、がん腫及び腫瘍サイズ等）及び外因性要因（併用薬等）が MK-3475の曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態解析により検討した[2.7.2.3.3 項]、[2.7.2.3.4 項]。これらの要因が曝露量に及ぼす影響に臨床的な意味があるかを判断するために、有効性及び安全性について確立した曝露－応答関係に基づき曝露量の変動許容範囲を設定し、この範囲から外れる場合には有効性及び安全性に関して臨床的に意味のある影響を及ぼす懸念があるとした。すなわち、曝露量（AUC）が、2 mg/kg Q3W 投与時の平均 AUC に対する幾何平均値の比及びその90%信頼区間として0.5から5.0の範囲内で変動する場合、その内因性要因又は外因性要因による影響は臨床的に意味がないと判断した[2.7.2.1.2.10 項]。

まず変動範囲の上限値（5.0）は、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W（2 mg/kg Q3W の5.0倍）の安全性プロファイルが同様であったことに基づき設定した。下限値（0.5）は、有効性と曝露量の関係を検討した結果、2 mg/kg Q3W と1 mg/kg Q3W（2 mg/kg Q3W の0.5倍）の奏効率の予測値がほぼ同様であったことより、曝露量が母集団平均値から0.5倍に減少しても、抗腫瘍効果に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことに基づき設定した[2.7.2.1.2.3 項]。下限値の根拠は、さらに、臨床バイオマーカー（IL-2）に基づく PK-PD 評価及びトランスレーショナル PK-PD 解析によっても示された。すなわち、IL-2に基づく PK-PD 解析から、PD-1受容体との結合は MK-3475を1 mg/kg Q3W（2 mg/kg Q3W の0.5倍）で投与時の定常状態でのトラフ濃度でほぼ飽和している（結合率95%以上）と考えられること、またトランスレーショナル PK-PD 解析から、1 mg/kg Q3W（2 mg/kg Q3W の0.5倍）の投与により、臨床的に意味のある有効性が得られる可能性が高いと予測されたことからも、下限値の妥当性が示された[2.7.2.1.2.2 項]。

200 mg Q3W 投与時の臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲は、2 mg/kg Q3W 投与時のデータに基づいて設定した0.5から5.0と同じ範囲にすることが妥当と考える。下限値（0.5）については、臨床的に意味のある有効性が得られる可能性が高い1 mg/kg 投与時の AUC は、200 mg Q3W 投与時の AUC の約0.4倍になる。この値は、2 mg/kg Q3W 投与時の AUC より設定した下限値（0.5）に比べて変動許容範囲としては広くなることより、より狭い0.5を変動許容範囲の下限値とすることは妥当と考える。また、上限値（5.0）については、2 mg/kg Q3W 投与時と安全性プロファイルが類似している10 mg/kg Q2W 投与時の AUC は、200 mg Q3W 投与時の AUC の約6倍になる。この値は、2 mg/kg Q3W 投与時の AUC より設定した上限値（5.0）に比べて変動許容範囲としては広くなることより、より狭い5.0を変動許容範囲の上限値とすることは妥当と考える。

以上の結果より、200 mg Q3W 投与時の有効性及び安全性に対して臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲は、2 mg/kg Q3W 投与時の平均 AUC に対する幾何平均値の比及びその90%信頼区間が0.5から5.0の間とした。

C Confidential

2.5.4　有効性の概括評価

非小細胞肺癌に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）の有効性は、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験）、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験）、海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）及び国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-025試験、以下025試験）の成績に基づき評価した。これらのうち、010試験は、既治療の非小細胞肺癌患者を対象に本剤の有効性をドセタキセルと比較した主要な試験であり、日本人の患者91例が含まれる。また024試験も、未治療の非小細胞肺癌患者を対象に本剤の有効性を標準化学療法と比較した主要な試験であり、日本人の患者40例が含まれる。なお、国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）のパートAでは、固形がん患者を対象に安全性及び忍容性を主要評価項目として実施したが、有効性の主要評価項目を設定しなかったため、本申請における有効性の評価には含めなかった。また、パートBは、データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で未実施である。有効性の個々の試験結果の要約は[2.7.3.2 項]に示した。

2.5.4.1　試験デザイン

2.5.4.1.1　国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験）

010試験は、プラチナ製剤併用全身化学療法後に疾患進行が認められた PD-L1発現陽性［TPS（tumor proportion score：腫瘍細胞のうち PD-L1発現陽性細胞の割合）≥1%］の非小細胞肺癌患者を対象に、MK-3475 2 mg/kg 3週間間隔投与（Q3W）又は10 mg/kg Q3W をドセタキセルと比較した、非盲検の第Ⅱ／Ⅲ相試験である。1,034例の患者がそれぞれ MK-3475 2 mg/kg Q3W、MK-3475 10 mg/kg Q3W、又はドセタキセル 75 mg/m^2 Q3W に1：1：1の割合で無作為割付けされた。無作為割付けにあたり、PD-L1発現割合（高発現：TPS≥50%、低発現：1≤TPS<50%）、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（0、1）、及び登録施設の地域（東アジア：日本、韓国及び台湾、東アジア以外）を層別因子とした。治験実施計画書第8版で、001試験で得られた知見に基づいて PD-L1発現割合（高発現、低発現）が3番目の層別因子に加えられた。PD-L1発現を層別因子とする治験実施計画書第8版（[資料5.3.5.1.1: P010]の9.7.8 項）への改訂前に441例が、改訂後に593例が無作為割付けされた。治験実施計画書第8版への改訂前は、PD-L1発現評価のために新規に採取した腫瘍検体の提出を推奨し保存検体の提出も許容していたが、無作為割付けされた441例のほとんどで保存検体が提出された。改訂後は、新規に採取された腫瘍検体の提出を医学的に不適切な場合を除いて必須とした。腫瘍検体の採取時期が本試験の結果に影響を与えるかについて、探索的な解析を事前に計画した。

患者は9週（63±7日）ごとに放射線画像診断による評価を受けた。全ての画像は独立した放射線科医により評価され、Response Evaluation Criteria on Solid Tumors Version 1.1（RESCIST 1.1）に基づいて奏効率（ORR）及び無増悪生存期間（PFS）の判定が行われた。また、治験担当医師は、immune-related response criteria（irRC）を用いて治療方針を決定した。有害事象は治験期間を通して評価され、National Cancer Institute（NCI）Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Version 4.0に沿って程度の Grade 分類が行われた。MK-3475及びドセタキセルの投与は、治療期間

C Confidential

が2年に達するか、疾患進行、許容できない有害事象、治療継続を困難とする併存疾患、治験担当医師の判断、患者の同意撤回、患者の妊娠、治験手順の不遵守、又は管理上の理由による投与中止まで継続することとした。

治験薬の投与中止後、すべての患者について有害事象を少なくとも30日間追跡した。また患者が死亡、同意撤回、又は追跡不能となるまで、本試験以外の抗がん治療の開始や病勢の悪化を含めた疾患の状態を追跡調査した。

2.5.4.1.2　　国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験）

024試験では、PD-L1高発現（TPS≥50%）かつ EGFR 遺伝子変異／ALK 融合遺伝子陰性で未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象に、MK-3475 200 mg Q3W を標準化学療法（プラチナ製剤併用化学療法）と比較した、非盲検の第Ⅲ相試験である。305例の患者が、MK-3475 200 mg Q3W、又は標準化学療法のいずれかに1：1の割合で無作為割付けされた。標準化学療法群に割り付けられた患者は、カルボプラチン・ペメトレキセド併用療法及びペメトレキセド維持療法（非扁平上皮癌患者のみ）、シスプラチン・ペメトレキセド併用療法及びペメトレキセド維持療法（非扁平上皮癌患者のみ）、シスプラチン・ゲムシタビン併用療法、カルボプラチン・ゲムシタビン併用療法、又はカルボプラチン・パクリタキセル併用療法及びペメトレキセド維持療法（維持療法は非扁平上皮癌患者のみ）のうち、治験担当医師が無作為割付け前に選択した薬剤の組み合わせを投与された。無作為割付けでは、ECOG Performance Status（0、1）、非小細胞肺癌の組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）及び登録施設の地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした。

患者は9週（63±7日）ごとに放射線画像診断による評価を受けた。全ての画像は、盲検下独立判定委員会（BICR）により評価され、RECIST 1.1に基づいて奏効率（ORR）及び無増悪生存期間（PFS）の判定が行われた。MK-3475及び標準化学療法の投与は、疾患進行、許容できない有害事象、治療継続を困難とする併存疾患、治験担当医師の判断、患者の同意撤回、患者の妊娠、治験薬投与又は治験手順の不遵守、管理上の理由による中止、又は35回の MK-3475投与完了まで継続することとした。ただし BICR により RECIST 1.1に基づく疾患進行と判定された後も、患者が臨床的に安定しており、治験薬投与によるベネフィットが得られていると治験担当医師が判断した場合、治験薬の投与継続を可能とした。有害事象は治験期間を通して評価され、NCI-CTCAE Version 4.0に沿って程度の Grade 分類が行われた。

標準化学療法群に割り付けられた患者が、BICR により RECIST 1.1に基づく疾患進行と判定され、クロスオーバーに関する基準を全て満たした場合は、MK-3475の投与を受けられることとした。

治験薬の投与中止後、すべての患者について有害事象を少なくとも30日間追跡した。また患者が死亡、同意撤回、又は追跡不能となるまで、本試験以外の抗がん治療の開始や病勢の悪化を含めた疾患の状態を追跡調査した。

C Confidential

2.5.4.1.3　　海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）

001試験は、局所進行性又は転移性の固形がん、主として悪性黒色腫及び非小細胞肺癌を対象とした、多施設、非盲検の第Ⅰ相試験である。本試験は異なる目的及びデザインを持った5つのパートから構成された。このうち、非小細胞肺癌患者のみが対象となったパートC及びパートFについて記載する。

パートCでは、2レジメンの全身化学療法後に疾患進行の認められた非小細胞肺癌患者41例を組み入れ、そのうち38例にMK-3475を10 mg/kg Q3Wで投与した。パートFでは、複数のコホートからなる非小細胞肺癌患者を組み入れた[図2.7.3: 3]。本資料では、既治療の非小細胞肺癌患者を対象としたパートF2とパートF3を含めた。ただし、有効性の評価では、既治療の非小細胞肺癌患者に10 mg/kgをQ2W又はQ3Wで投与したパートCとパートF2を統合して評価し、2 mg/kgをQ3Wで投与したパートF3の結果は別途まとめた。

- パートF2（治験実施計画書第6版以降）には、2レジメンの全身化学療法後に疾患進行が認められた非扁平上皮非小細胞肺癌の患者33例が組み入れられた。Prototype Assay（PA）（詳細は[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の9.5.1.6.1.1 項参照）によるPD-L1発現を評価するため、新規に生検された治療前の検体の提出を必須とし、これらの患者にMK-3475 10 mg/kgをQ3Wで投与した。治験実施計画書第7版への改訂以降は、少なくとも1レジメン以上のプラチナ製剤併用化学療法を含む1レジメン以上の全身化学療法後に疾患進行が認められ、PAでPD-L1発現が確認された局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌（すべての組織型）患者285例が組み入れられた。EGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子陽性の場合は、適切なチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に疾患進行していることとした。これらの患者を、MK-3475 10 mg/kg Q3W又は2週間間隔投与（Q2W）に3：2で無作為に割付け、280例に投与した。さらにパートF2のうち最後の集団（治験実施計画書第7版以降）では、少なくとも1レジメンのプラチナ製剤併用化学療法を含む2レジメン以上の全身化学療法後に疾患進行を認め、PAでPD-L1発現がないことが確認された非小細胞肺癌（全ての組織型）患者43例を組み入れ、MK-3475 10 mg/kgをQ2Wで投与した。
- パートF3（治験実施計画書第9版以降）では、少なくとも1レジメン以上のプラチナ製剤併用化学療法を含む1レジメン以上の全身化学療法後に疾患進行が認められ、PAでPD-L1発現が確認された局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌（全ての組織型）の患者55例を組み入れ、MK-3475 2 mg/kgをQ3Wで投与した。

MK-3475の投与は、疾患進行又は許容できない副作用が認められるか、治験担当医師により治療中止が必要と判断されるまで継続した。

治療前スクリーニング期に行われたベースラインの画像評価の後、より早期の評価が必要と臨床的に判断されない限りは9週（±1週間）ごとに放射線画像により腫瘍量を評価した。治験期間を通して、ベースラインと同じ画像診断方法を用いた。

治験実施計画書第1.7章に従い、治験期間を通して定期的に患者の安全性、有効性及び抗MK-3475抗体をモニタリングした（[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.1.1 項）。バイオマーカー解析のため、MK-3475の初回投与前60日以内に新規に採取された腫瘍検体の提出を必須とした。疾患進

C Confidential

行が確認されることなしにMK-3475の投与を中止した患者については、疾患の状態を放射線画像により可能な限り追跡した（疾患進行又は後治療の開始まで）。

001試験のBiomarker Training Set及びBiomarker Validation Setの概略を含む、バイオマーカー及びコンパニオン診断の開発については、[2.7.3.2.1 項]に記載した。

2.5.4.1.4　　国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-025試験、以下025試験）

025試験は、PD-L1発現陽性の進行性非小細胞肺癌患者を対象としたMK-3475単独療法の、非盲検、非無作為化、多施設共同後期第Ⅰ相試験である。本試験には新たに生検にて採取された腫瘍組織でPD-L1発現陽性が確認された非小細胞肺癌患者を組み入れ、MK-3475 10 mg/kg をQ3Wで投与した。腫瘍検体のPD-L1発現は、22C3抗ヒトPD-L1抗体を用いた免疫組織化学染色検査で評価した。PD-L1高発現の患者12例を含む、PD-L1発現陽性の患者38例を組み入れた。抗腫瘍効果は、irRC を用いて治験担当医師が評価し、RECIST 1.1を用いて独立判定委員会（IRC）が評価した。MK-3475の投与継続の可否はirRC に基づき判断した。疾患進行や許容できない副作用の発現及びMK-3475の2年間の投与完了などの患者ごとの治験の中止基準に合致するまで、MK-3475の投与を継続した。治験中止後に有害事象のモニタリングのため、少なくとも30日間安全性を追跡（重篤な有害事象は最終投与後90日まで追跡）した。がんに対する他治療の開始や疾患進行を含む疾患の状態を、死亡、同意の撤回、又は追跡不能となるまで追跡した。

2.5.4.2　　解析計画

2.5.4.2.1　　010試験

本項では、010試験の解析計画に関する概略を述べる。詳細は[資料5.3.5.1.1: P010]の16.1.1 項に記載した。

2.5.4.2.1.1　　有効性評価項目と解析方法

010試験への患者の組み入れ並びに有効性の評価にあたっては、PD-L1発現評価として Clinical Trial Assay（CTA）[2.7.3.2.1.1.2 項]が用いられた。PD-L1高発現患者及びPD-L1発現陽性患者それぞれのintention-to-treat（ITT）集団を、有効性評価における主要な解析対象集団とした。有効性の主要評価項目は全生存期間（OS）（無作為割付けの時点からあらゆる原因による死亡までの期間）及び盲検化され独立した放射線科医がRECIST 1.1に基づいて評価したPFS（無作為割付けの時点から、疾患進行又はあらゆる原因による死亡のうち早い方までの期間）とした。本試験における第Ⅰ種の過誤の確率については、PD-L1高発現患者及び PD-L1発現陽性全患者の各集団におけるOS 及び PFS の解析の全体で2.5%（片側）に厳密に制御した。副次評価項目は、独立した放射線科医が盲検下で RECIST 1.1に基づいて評価したORR及び奏効期間（DOR）とした。上記に加えて、治験担当医師がirRC に基づいて評価したPFS、ORR 並びに DOR についても、両患者集団について評価した。

本試験の治験実施計画書に、探索的解析としてMK-3475の2群を併合してOS及びPFSをドセタ

C Confidential

キセル群と比較することを規定した。この解析は PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性患者について行われ、主要評価項目と同様の解析手法を用いることとした。主な有効性評価項目に関する解析計画の概略を[表2.7.3: 4]に示した。

2.5.4.2.1.2　　多重性の調整

PD-L1高発現患者及び PD-L1発現陽性患者における主要評価項目を検定するにあたり、事前に規定された方法（[資料5.3.5.1.1: P010]の16.1.1 項）で多重性を調整した。試験の完了まで、MK-3475の両群に対して Hochberg のステップアップ法を用いて、有効性評価項目を検定した。第 I 種の過誤の確率は、すべて片側検定を基にした。PFS に0.35%、OS に2.15%を配分することにより、試験全体での第 I 種の過誤の確率を2.5%（片側）に制御した。2回目の中間解析（PFS の主たる解析）における PD-L1高発現患者での PFS の解析は0.25%、PFS の長期効果を評価するための最終解析では0.1%の有意水準で検定した。それぞれの解析において、MK-3475両群の PFS がドセタキセル群と比較して有意に延長していた場合には、それらの有意水準を、PD-L1発現陽性の患者集団の PFS の解析に再配分した。PD-L1発現陽性の患者集団の MK-3475両群で PFS がドセタキセル群と比べて有意に延長していた場合には、再度、それらの有意水準を最終解析での OS の検定に再配分することとした。

PD-L1高発現患者における OS については、2回目の中間解析で0.5%、最終解析で0.825%の有意水準で検定した。2回目の中間解析では、PD-L1高発現患者において MK-3475の両群とも有意に延長していた場合のみ、同じ有意水準で PD-L1発現陽性患者における OS を検定することとした。最終解析では、PD-L1高発現患者及び PD-L1発現陽性患者を対象とした検定を同時に行い、その際 α を等しく配分した（[資料5.3.5.1.1: P010]の16.1.1 項）。

上記に述べた多重性の調整はイベント数に依存しないため、2回目の中間解析や最終解析時点でのイベント数が計画と異なっていた場合も、検定の妥当性は維持される。

2.5.4.2.1.3　　中間解析

本試験では、2回の中間解析が行われた。中間解析の計画及び時期の概略を[表2.7.3: 5]に示した。1回目の中間解析は、PD-L1高発現患者120例以上が3ヵ月以上追跡された後で行われた。PD-L1高発現患者での ORR において、無効中止又は、MK-3475の一方の群の有効性がもう一方の群と比較して明らかに劣ることが示された場合に、有効性の低い群の組み入れを中止することを主たる目的として、1回目の中間解析を行った。外部データモニタリング委員会（eDMC）は、1回目の中間解析により試験デザインを変更せず継続することを勧告した。

2回目の中間解析は、PD-L1高発現患者で独立した放射線科医が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS イベントが約175に達した時点で行った。PD-L1高発現患者及び PD-L1発現陽性全患者での PFS 及び OS において、MK-3475に明らかな優越性があることを示すことを目的として2回目の中間解析を行った。eDMC は、2回目の中間解析により本試験を最終解析まで継続することを勧告した。

C Confidential

2.5.4.2.2　　024試験

本項では、024試験の解析計画に関する概略を述べる。詳細は[資料5.3.5.1.2: P024V01]の9.8 項に記載した。

2.5.4.2.2.1　　有効性評価項目と解析方法

024試験においては、ITT 集団すなわち無作為割付けされた全ての患者を、有効性評価における主要な解析対象集団とした。有効性の主要評価項目は BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS（無作為割付けの時点から、疾患進行又はあらゆる原因による死亡のうち早い方までの期間）とした。有効性の副次評価項目は BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR、及び OS とした。さらに探索的な有効性の評価項目には、BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した DOR、irRC により評価した PFS、ORR 並びに DOR、及び生活の質（QoL）に関する Patient reported outcome（PRO）を含めた。主な有効性の評価項目の解析計画の概略を[表 2.5.4.2-1]に示した。電子的に収集された PRO の解析計画については、[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.1.9.2 項に示した。

表 2.5.4.2-1　主な有効性評価項目の解析計画（024 試験）

Endpoint (Description, Time Point)	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach
Primary			
PFS (RECIST 1.1) by BICR review	Testing: Stratified Log-rank test Estimation: Stratified Cox model with Efron's tie handling method	ITT	Model based
Secondary			
OS	Testing: Stratified Log-rank test Estimation: Stratified Cox model with Efron's tie handling method for estimation	ITT	Model based
ORR (RECIST 1.1) by BICR review	Stratified Miettinen & Nurminen method	ITT	Subjects with missing data were considered non-responders
BICR = Blinded Independent Central Radiologists; ITT = intention-to-treat; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression free survival; RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria on Solid Tumors Version 1.1			

2.5.4.2.2.2　　多重性の調整

本試験における第 I 種の過誤の確率については、1回目の中間解析における ORR の解析、2回目の中間解析における PFS の解析、及び2回目の中間解析と最終解析における OS の解析の全体で2.5%（片側）に厳密に制御した。中間解析及び最終解析の解析計画を、[表 2.5.4.2-2]に示した。中間解析の詳細は、[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.1.9.3 項に記載されている。

C Confidential

表 2.5.4.2-2　中間解析及び最終解析の解析計画（024 試験）

ORR, PFS, and OS Analyses	Key Endpoints	Expected Timing of Analysis	Sample size expected at time of analysis	Primary Purpose of Analysis
ORR analysis	ORR	~16 months from study start	First 191 subjects had at least 6 months follow up	Demonstrate superiority of pembrolizumab in ORR
Final PFS analysis Interim OS analysis	PFS (primary) OS	~20 months from study start	~ 175 PFS (~110 OS) events between the pembrolizumab arm and the chemotherapy arm	Demonstrate superiority of pembrolizumab in PFS Examine OS effect of pembrolizumab
Final OS analysis	OS	~28 months from study start	~170 OS events between the pembrolizumab arm and the chemotherapy arm	Examine OS effect of pembrolizumab
ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression free survival.				

1回目の中間解析は、191例の無作為割付けを受けた患者が少なくとも6ヵ月以上の追跡を受けた時点で行われ、α=0.5%（片側）で ORR を検定することとした。PFS は、約175件の PFS イベントが観察された後に行われる2回目の中間解析で解析され、1回目の中間解析で ORR の検定が有意であった場合は2.5%（片側）、有意でなかった場合は2.0%（片側）の有意水準を用いることとした。PFS の検定が有意であった場合のみ、PFS と同じ有意水準で OS の解析が行われることとし、最終解析時の OS の目標イベント数に対する2回目の中間解析時点の OS イベント数の割合に応じて、2回目の中間解析と最終解析の間で OS の検定の有意水準を配分した。

OS については、alpha 消費関数のガンマ値を-0.4、beta 消費関数のガンマ値を-35とする Hwang-Shih-DeCani 法により、第一種の過誤の確率を制御し、non-binding の無効中止を可能とする群逐次検定の境界値を構成した。

計画された PFS の解析時（約175件の PFS イベントが観察された後）に、約110件の OS イベントが観察された場合には、その時点で実際に観察された OS イベント数を用いて消費関数により計算された有意水準に基づいて、OS の中間解析を実施することとした。その時点で OS イベント数が110件より少なかった場合には、PFS の解析を約175件の PFS イベントが観察されてから2ヵ月後、又は OS イベント数が約110件に達した時点のうち早い方まで延期できることとした。OS の最終解析については、約170件の OS イベントが観察された時点で、PFS の解析時点で実際に観察されていた OS イベント数を用いて消費関数により計算された有意水準に基づいて実施することとした。

ただし、計画された PFS の解析時に、OS イベント数が110件を大きく下回る場合には、イベント数が不十分な状態での早期中止を防ぐため、名目上の有意水準を片側0.01%（全体の第1種の過誤の確率に対する影響はわずかである）として OS の検定を行うこととした。OS の次の中間解析は、OS イベント数が約110件となった時点で、実際に観察された OS イベント数を用いて、消費関数により計算された有意水準に基づいて実施することとした。

盲検化されたデータに基づき、約175件の PFS イベントが観察された約2ヵ月後に、約110件の

C Confidential

OS イベントが観察されると予想された。そのため、統計解析計画書（[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.1.9.2 項）に従い、PFS の最終解析（片側2%の有意水準による）と OS の中間解析（実際に観察された OS イベント数を用いて消費関数により計算された有意水準による）から成る2回目の中間解析のデータベースカットオフ日を、事前に2016年5月9日と規定した。実際にはデータベースカットオフ日時点で108の OS イベントが観察されたため、PFS の検定が有意であった場合には OS の中間解析に片側1.18%の有意水準を割り当てることとなった。

2.5.4.2.3　　001試験

治験実施計画書では Full Analysis Set（FAS）（MK-3475の投与を受け、ベースラインで測定可能病変のある患者）を主たる解析集団と規定していたが、治験総括報告書及び臨床に関する概括評価では、より保守的な有効性評価として All Subjects as Treated（ASaT）集団での結果も評価した。FAS での結果は治験総括報告書に記載した。MK-3475の投与を1回以上受けた患者を ASaT 集団とした。主たる有効性解析集団及び他の解析集団に関する説明は、[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の10.1.1 項に記載した。

有効性に関する主要評価項目は、MK-3475の抗腫瘍効果を評価するため ORR とした。腫瘍縮小効果に関する主たる評価は IRC が盲検下で RECIST 1.1に基づいて行い、副次的に治験担当医師が irRC に基づいて評価を行った。

本試験の治験実施計画書には、MK-3475 10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W との間で ORR が類似していた場合、この2群を解析時に併合することを規定した。さらに、既治療レジメン数によらず ORR が類似していた場合に、各コホートを併合することも治験実施計画書に規定した。

バイオマーカー解析に関して、PD-L1高発現患者における ORR の95%信頼区間の下限が15%以上であった場合は、ステップダウン法により PD-L1発現陽性の全患者を対象に解析を行うことを事前に治験実施計画書で規定した。バイアスを最小限にするため、腫瘍検体のバイオマーカー評価者は臨床成績について盲検化された。バイオマーカー評価者には、検体を提供した患者が MK-3475の投与を受けたか、あるいは適格性により除外されたかを知らせなかった。画像評価者には、全ての患者の PD-L1発現評価の結果を知らせなかった（画像評価の時点で治験依頼者は、Biomarker Training Set の患者についてのみデータを得ていた）。Biomarker Validation Set では、治験依頼者は全ての患者について PD-L1発現評価の結果を知らされず、最終解析後に独立した画像評価の結果と照合するため開示された。

2.5.4.2.4　　025試験

本試験の主要評価項目は、PD-L1高発現の進行性非小細胞肺癌患者に MK-3475を投与した際の RECIST 1.1に基づく ORR、安全性及び忍容性とした。副次評価項目は PD-L1高発現の進行性非小細胞肺癌患者に MK-3475を投与した際の RECIST 1.1に基づいて評価された DOR、PFS 及び OS、irRC に基づく ORR、DOR 及び PFS、並びに PD-L1発現陽性の進行性非小細胞肺癌患者に MK-3475を投与した際の RECIST 1.1又は irRC に基づく ORR、DOR、PFS 及び OS とした。探索的評価項

C Confidential

目として、腫瘍体積量の変化、薬物動態、抗 MK-3475抗体の発現及び MK-3475に起因する間質性肺疾患の発現を評価した。

本試験における主要な有効性解析対象集団は FAS とした。

ORR 及びその正確な95%信頼区間を算出し、また想定した ORR の閾値である15%との比較も行った。進行性非小細胞肺癌患者の標的病変及び非標的病変の腫瘍縮小効果［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、疾患進行（PD）］を要約した。奏効期間に関する要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、範囲）を示した。PD-L1高発現の進行性非小細胞肺癌患者に MK-3475を投与したときの PFS 及び OS を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

2.5.4.3　患者の特性及び内訳

2.5.4.3.1　010試験

2.5.4.3.1.1　患者の特性

PD-L1発現陽性の ITT 集団1,033例について、投与開始前の特性に投与群間での偏りはなく、PD-L1発現割合（高発現、低発現）についても投与群間の偏りはなかった[表2.7.3: 7]。PD-L1高発現患者の ITT 集団442例についても、投与群間の偏りはみられなかった[表2.7.3: 6]。日本から登録された91例については、非喫煙者及び EGFR 遺伝子変異陽性患者の割合が比較的高い傾向がみられたほかは、全集団と特性が大きく異なることはなかった[付録2.7.3: 8]。

010試験では、PD-L1発現評価のために578例（56.0%）が新たに採取された腫瘍検体を提出し、455例（44.1%）では保存検体を用いて評価が行われた。

2.5.4.3.1.2　患者の内訳

[付録 2.7.3-1]に、ITT 集団（PD-L1高発現患者）の内訳を示した。MK-3475群の30%以上の患者がデータベースカットオフ時点で投与を継続していたのに対し、ドセタキセル群で投与を継続していたのは3.3%であった。PD-L1高発現の442例中、データベースカットオフ時点で76.9%の患者が投与を中止又は完了していた。MK-3475 2 mg/kg 群の139例では、24.5%の患者が画像評価での疾患進行、12.2%が有害事象により投与を中止した。MK-3475 10 mg/kg 群の151例では、32.5%の患者が画像評価での疾患進行、7.9%が有害事象により投与を中止した。ドセタキセル群の152例では、26.3%の患者が画像評価での疾患進行、11.2%が有害事象により投与を中止した。ドセタキセル群では、MK-3475の両群と比較して同意撤回による中止例が多かった（ドセタキセル群 14.5%、MK-3475 2 mg/kg 群 2.2%、及び10 mg/kg 群 4.0%）。治験担当医師の判断により投与を中止した114例（25.8%）のうち、98例（22.2%）では臨床的な増悪により投与が中止され、内訳はドセタキセル群43例、MK-3475 2 mg/kg 群27例、MK-3475 10 mg/kg 群28例であった。

[付録 2.7.3-2]に、ITT 集団（PD-L1発現陽性患者）の内訳を示した。MK-3475群の21%以上の患者がデータベースカットオフ時点で投与を継続していたのに対し、ドセタキセル群で投与を継続していた患者の割合は3.2%であった。PD-L1発現陽性の1,033例中、データベースカットオフ時点で83.1%の患者が投与を中止していた。MK-3475 2 mg/kg 群の344例では、36.0%の患者が画像評価

C Confidential

での疾患進行、9.6%が有害事象により投与を中止した。MK-3475 10 mg/kg 群の346例では、36.4%の患者が画像評価での疾患進行、9.2%が有害事象により投与を中止した。ドセタキセル群の343例では、25.9%の患者が画像評価での疾患進行、13.7%が有害事象により投与を中止した。ドセタキセル群では、MK-3475の両群と比較して同意撤回による中止例が多かった（ドセタキセル群：13.1%、MK-3475 2 mg/kg 群：1.5%及び10 mg/kg 群：2.9%）。治験担当医師の判断により投与を中止した269例（26.0%）のうち、236例（22.8%）は臨床的な疾患進行により投与が中止され、内訳はドセタキセル群84例、MK-3475 2 mg/kg 群80例、MK-3475 10 mg/kg 群72例であった。

2.5.4.3.2　　024試験

2.5.4.3.2.1　　患者の特性

ITT 集団における患者の特性を[表 2.7.6.2.5-2]に示した。本試験ではバイオマーカーによる患者選択を行い、PD-L1高発現（TPS≥50%）の患者を組み入れた。男性（61.3%）、白人（82.3%）、東アジア人以外（86.9%）、Ⅳ期の腺癌（69.5%）、術前補助化学療法なし（98.7%）、及び術後補助化学療法なし（97%）の患者が多数を占め、ECOG PS は1である患者が多かった（64.6%）。投与開始前の特性は概して両投与群で類似していたが、喫煙歴については投与群間での偏りが認められた。すなわち非喫煙者の割合は、標準化学療法群（12.6%）が MK-3475群（3.2%）より高かった。また、脳転移を有する患者の割合に関しては、MK-3475群（11.7%）が標準化学療法群（6.6%）より高かった。全集団と比較して、日本人集団では MK-3475群及び標準化学療法群ともに男性の割合が高く、喫煙者の割合が低かったことを除き、全集団と日本人集団の患者の特性に関して、臨床的に意味のある差は認められなかった[表 2.7.6.2.5-2]。

2.5.4.3.2.2　　患者の内訳

本試験に参加するためのスクリーニングを受けた1,934例の患者における PD-L1発現レベルの内訳を[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Table 10-1に示した。1,729例の検体が検査され、500例（29%）の検体が PD-L1高発現（TPS≥50%）と判定された。

ITT 集団における患者の内訳を[表 2.7.6.2.5-3]に示した。データベースカットオフ時点で当初割り付けられた治験薬を継続していた患者の割合は、MK-3475群（48.1%）が標準化学療法群（10.0%）と比べて高かった。疾患進行のため投与を中止した患者は、標準化学療法群（42.0%）が MK-3475群（29.9%）と比べて多かった。有害事象による投与中止、臨床的に判断された疾患進行による投与中止、患者の同意撤回による投与中止の割合は、両群で類似していた。死亡による投与中止（標準化学療法群：6.0%、MK-3475群：3.9%）及び治験担当医師の判断による投与中止（標準化学療法群：4.7%、MK-3475群：0.6%）は、標準化学療法群でより多くみられた。標準化学療法群において、治験実施計画書に規定された4～6サイクルのプラチナ製剤併用化学療法を完了し、かつその時点で疾患進行が認められなかった患者のみが「Completed」に分類されている。MK-3475群では、データカットオフ時点の投与期間が最長でも2年未満であったため、投与完了（2年間）に至った患者はなかった。日本人集団における患者の内訳についても、全集団と同様の傾向を示した

C Confidential

[表 2.7.6.2.5-3]。

2.5.4.3.3　001試験

2.5.4.3.3.1　患者の特性

化学療法既治療の患者集団（パート C 及び F2）において、投与前の患者特性は PD-L1高発現、PD-L1低発現、及び PD-L1発現陰性（TPS<1%）の各部分集団間で同様であった[表 2.7.3-8]。

[表 2.7.3-9]に、PD-L1発現陽性の既治療患者（検体作製時期によらない）における特性を、MK-3475の用量別に示した。2つの用量間で、患者の特性は同様であった。

2.5.4.3.3.2　患者の内訳

[付録 2.7.3-3]に、既治療患者における内訳を、PD-L1発現割合別に示した（検体作製時期によらない）。PD-L1高発現の患者のうち約4分の1は、データベースカットオフ時点で投与が継続されていた（追跡期間中央値：15.7ヵ月）。表中に“unknown”と記載されている患者は、データベースカットオフ時点で MK-3475の投与が継続されていることを示す。

[付録 2.7.3-4]に、PD-L1発現陽性の既治療患者における内訳を、MK-3475の用量別に示した（検体作製時期によらない）。PD-L1発現陽性の患者のうち約20%は、データベースカットオフ時点で治療が継続されていた（追跡期間の中央値：15.7ヵ月）。なお、表中に“unknown”と記載されている患者は、データベースカットオフ時点で MK-3475の投与が継続されていることを示す。

2.5.4.3.4　025試験

2.5.4.3.4.1　患者の特性

治験薬の投与を受けた38例の患者特性を[表 2.7.6.2.3-2]に示す。年齢の中央値は66.0 歳（範囲：41～78歳）、性別の内訳は、男性68.4%（26例）、女性31.6%（12例）であった。非小細胞肺癌における組織型の内訳は、腺癌が76.3%（29例）、扁平上皮癌が15.8%（6例）、腺扁平上皮癌が5.3%（2例）、非小細胞癌が2.6%（1例）であった。前治療のレジメン数は1レジメンが39.5%（15例）、2レジメンが47.4%（18例）、3レジメンが13.2%（5例）であった。喫煙歴のある患者は65.8%（25例）であった。PD-L1高発現の患者は31.6%（12例）であり、EGFR 変異又は ALK 融合遺伝子陽性の患者は、それぞれ26.3%（10例）及び5.3%（2例）であった。

2.5.4.3.4.2　患者の内訳

治験薬が投与された患者38例のうち、データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、29例の患者が治験薬の投与を中止しており、9例が投与を継続していた。原疾患の進行による中止が18例、臨床的増悪による中止が4例、有害事象による中止が3例、他治療の必要性による中止が2例、医師判断による中止が1例であった。そのほか、死亡による中止が1例あり、その理由は原疾患の悪化であった。治験薬が投与された患者の中止理由を[付録 2.7.3-6]に示す。

C Confidential

2.5.4.4　有効性の成績

2.5.4.4.1　010試験

2.5.4.4.1.1　全生存期間（ITT 集団）

PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の患者集団において、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群は共にドセタキセル群と比較して、大幅な、臨床的に意味のある OS の延長を示した。

MK-3475はドセタキセルと比較して、PD-L1高発現患者の OS を有意に延長し、そのハザード比は MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群において、それぞれ0.54（95%CI：0.38～0.77）及び0.50（95%CI：0.36～0.70）であった。PD-L1高発現患者における OS の中央値は、MK-3475 2 mg/kg 群で14.9ヵ月、10 mg/kg 群で17.3ヵ月、及びドセタキセル群で8.2ヵ月であった[表 2.5.4-3] [図 2.5.4-1]。これらの結果は、事前に規定した厳密に制御された第 I 種の過誤の確率のもとで、有効性における統計的有意性を示すための水準を満たした。日本人集団の PD-L1高発現患者の OS は、MK-3475 2 mg/kg 群（10例）、10 mg/kg 群（13例）及びドセタキセル群（11例）でいずれも中央値未到達であった[表 2.7.3-40]。

PD-L1高発現患者における MK-3475両群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、ドセタキセル群を4ヵ月前後から上回り始め、途中交差することなく時間とともに差を拡大した[図 2.5.4-1]。また MK-3475群の Kaplan-Meier 曲線は12ヵ月前後から平坦となり始めるのに対し、ドセタキセル群の生存曲線は継続して低下した。MK-3475両群の Kaplan-Meier 曲線は、10ヵ月までは重なっており、その後乖離がみられたがその差はわずかであった。MK-3475 10 mg/kg 群に対する2 mg/kg 群の OS のハザード比は1.12（95%CI：0.77～1.62）であった[表 2.5.4-3]。

PD-L1発現陽性患者で、MK-3475両群の OS はドセタキセル群と比較して明らかに延長した。MK-3475 2 mg/kg 群のドセタキセル群に対するハザード比は0.71（95%CI：0.58～0.88）、MK-3475 10 mg/kg 群のドセタキセル群に対するハザード比は0.61（95%CI：0.49～0.75）であった。また、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群の OS の中央値はそれぞれ10.4ヵ月及び12.7ヵ月であり、ドセタキセル群の8.5ヵ月と比較して臨床的に意味のある改善を示した[表 2.5.4-4] [図 2.5.4-2]。これらの結果は事前に設定された統計的な有意水準を満たした。日本人集団の PD-L1発現陽性患者で、MK-3475 2 mg/kg 群（28例）、10 mg/kg 群（34例）及びドセタキセル群（29例）における OS の中央値は、それぞれ9.8ヵ月、未到達及び14.5ヵ月であった[表 2.7.3-41]。

PD-L1発現陽性患者における MK-3475両群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、ドセタキセル群を4ヵ月前後から上回り始め、途中交差することなく時間とともに差を拡大した[図 2.5.4-2]。MK-3475両群の Kaplan-Meier 曲線は、9ヵ月までは重なっており、その後乖離がみられたがその差はわずかであった。MK-3475 10 mg/kg 群に対する2 mg/kg 群の OS のハザード比は1.17（95%CI：0.94～1.45）であった[表 2.5.4-4]。

MK-3475の両群間で有効性の結果に明確な差異がみられなかったため、症例数を増やして適切な解釈を行えるように、MK-3475の両群を併合した上で部分集団解析を行った。[図 2.7.3-20]（PD-L1高発現患者）及び[図 2.7.3-21]（PD-L1発現陽性患者）に、併合した MK-3475群とドセタキセル群の OS の部分集団解析の結果を示した。各部分集団の OS のハザード比及び対応する95%

C Confidential

信頼区間を、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて計算した。

OS の部分集団解析において、PD-L1高発現のすべての部分集団、及び PD-L1発現陽性のうち大半の部分集団で MK-3475併合群の成績は良好であり、重要な部分集団においても MK-3475併合群は一貫してドセタキセル群に対して優れていた。少数の部分集団では1に近いか1を上回るハザード比が得られたが、症例数が少ないこと、すなわち推定の精度が低いことに起因していると考えられた。肺癌の組織型（扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌）、腫瘍検体での PD-L1発現（高発現 vs. 低発現）、及び PD-L1発現評価に用いた腫瘍検体の採取時期（新たに採取された生検検体 vs. 保存検体）によらず、MK-3475投与患者では良好な OS が示された。

日本人集団において、MK-3475併合群のドセタキセル群に対する OS のハザード比は、PD-L1高発現患者で0.83（95%CI：0.21～3.27）、PD-L1発現陽性患者で0.88（95%CI：0.43～1.81）であり[資料5.3.5.4.5: P010V01_J_list]、いずれの患者集団でも MK-3475併合群のドセタキセル群に対する優越性が示唆され、概して全集団の結果と同様の傾向を示した。

C Confidential

表 2.5.4-3　PD-L1 高発現患者における OS（ITT 集団）（010 試験）

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median OS† (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 9 in % † (95% CI)	Treatment vs. Docetaxel	
							Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value§
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	152	86 (56.6)	1091.6	7.9	8.2 (6.4, 10.7)	46.0 (36.9, 54.7)	---	---
MK-3475 2 mg/kg Q3W	139	58 (41.7)	1221.0	4.8	14.9 (10.4, .)	68.3 (59.4, 75.6)	0.54 (0.38, 0.77)	0.00024
MK-3475 10 mg/kg Q3W	151	60 (39.7)	1406.8	4.3	17.3 (11.8, .)	66.4 (57.8, 73.7)	0.50 (0.36, 0.70)	0.00002
Pairwise Comparison							Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value‖
MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W							1.12 (0.77, 1.62)	0.53513

† 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), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive, and Unknown Positive)
§ One-sided p-value based on log-rank test.
‖ Two-sided p-value based on log-rank test.
Database Cutoff Date: 30SEP2015

C Confidential

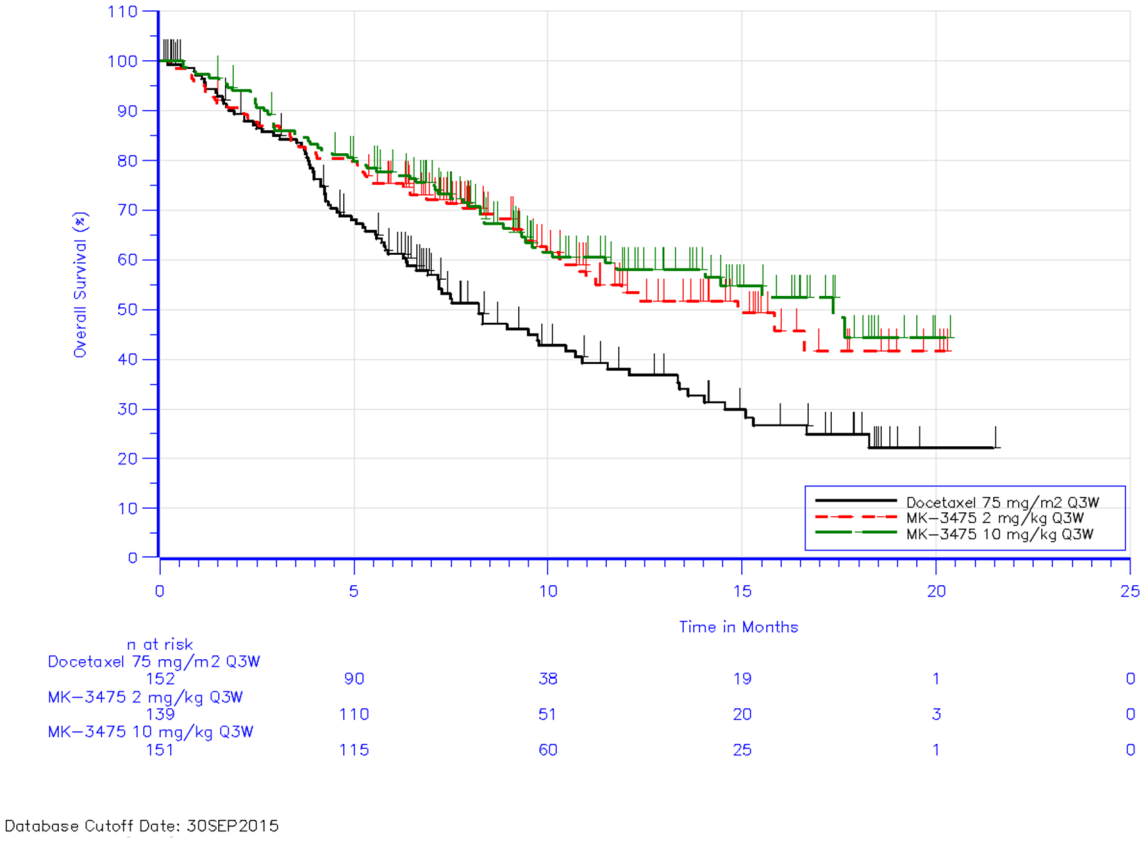


図 2.5.4-1　　PD-L1 高発現患者における OS（ITT 集団）（010 試験）

C Confidential

表 2.5.4-4　　PD-L1 発現陽性患者における OS（ITT 集団）（010 試験）

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median OS[†] (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 9 in % [†] (95% CI)	Treatment vs. Docetaxel	
							Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[§]
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	343	193 (56.3)	2411.2	8.0	8.5 (7.5, 9.8)	46.6 (40.5, 52.5)	---	---
MK-3475 2 mg/kg Q3W	344	172 (50.0)	2928.7	5.9	10.4 (9.4, 11.9)	59.2 (53.5, 64.5)	0.71 (0.58, 0.88)	0.00076
MK-3475 10 mg/kg Q3W	346	156 (45.1)	3063.1	5.1	12.7 (10.0, 17.3)	61.5 (55.7, 66.7)	0.61 (0.49, 0.75)	<0.00001
Pairwise Comparison							Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[‖]
MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W							1.17 (0.94, 1.45)	0.15511

[†] 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), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive, and Unknown Positive)
[§] One-sided p-value based on log-rank test.
[‖] Two-sided p-value based on log-rank test.
Database Cutoff Date: 30SEP2015

C Confidential

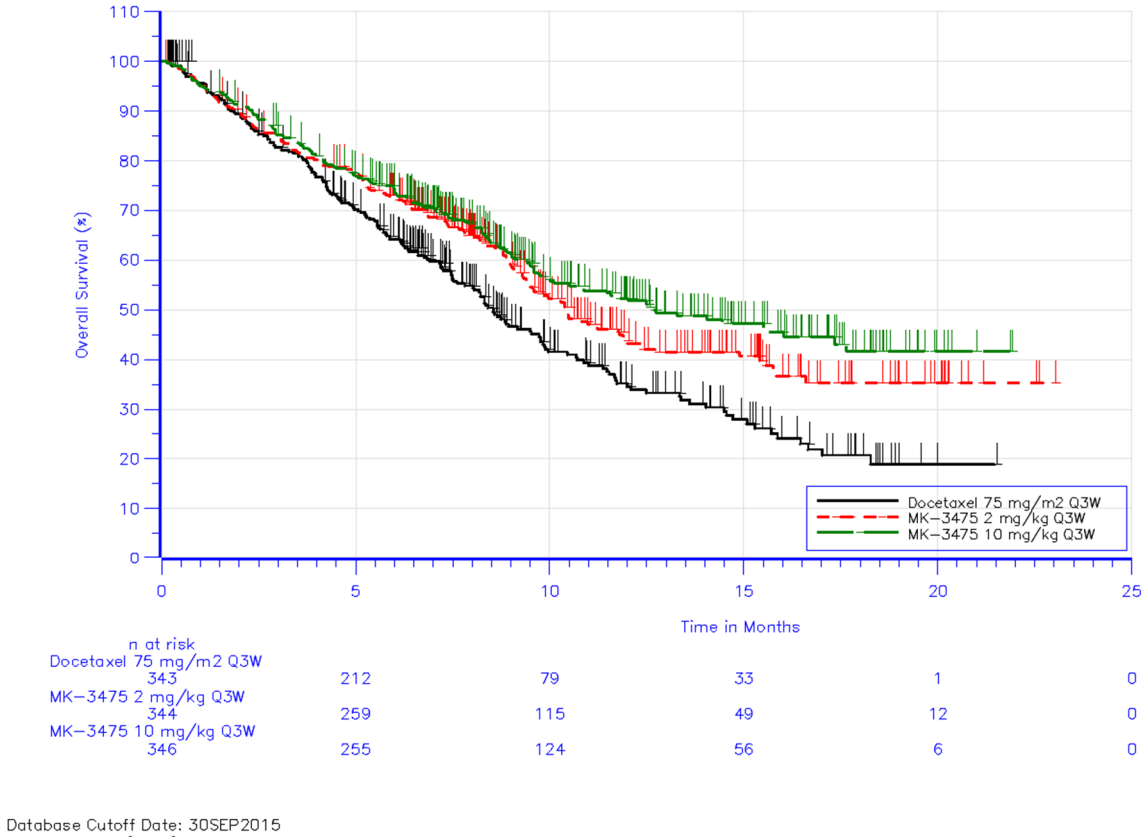


図 2.5.4-2　　PD-L1 発現陽性患者における OS（ITT 集団）（010 試験）

C Confidential

2.5.4.4.1.2　　無増悪生存期間（ITT 集団）

PD-L1高発現患者において、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群は共に、ドセタキセル群と比較して顕著で、臨床的に意味のある PFS の延長を示し、PD-L1発現陽性患者においても PFS を延長する傾向を示した。

PD-L1高発現患者において、MK-3475両群はドセタキセル群と比較して PFS を有意に延長し、そのハザード比は MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群において、それぞれ0.58（95%CI：0.43～0.77）及び0.59（95%CI：0.45～0.78）であった。PD-L1高発現患者における PFS の中央値は、MK-3475 2 mg/kg 群で5.2ヵ月、10 mg/kg 群で5.2ヵ月、及びドセタキセル群で4.1ヵ月であった。[表 2.7.3-17]に、IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した、PFS の解析結果を示した。MK-3475の両群は共に、事前に設定された統計的な有意水準を満たした。MK-3475の両群間で差はなく、ハザード比は1.00（95%CI：0.74～1.35）であった。

PD-L1発現陽性患者では、MK-3475両群の PFS はドセタキセル群と比較して延長する傾向がみられたものの、いずれの群も治験実施計画書に規定された α=0.001の水準に達せず、統計的な優越性は示されなかった。ドセタキセル群に対する MK-3475 2 mg/kg 群のハザード比は0.88（P 値：0.06758、PFS の中央値：3.9ヵ月）、MK-3475 10 mg/kg 群のハザード比は0.79（P 値：0.00462、PFS の中央値：4.0ヵ月）であった。なお、ドセタキセル群の PFS 中央値は4.0ヵ月であった[表 2.7.3-18]。MK-3475の両群間で差はなく、ハザード比は1.09（95%CI：0.91～1.30）であった。

日本人集団の PD-L1高発現患者では、MK-3475 2 mg/kg 群、10 mg/kg 群及びドセタキセル群における PFS の中央値は、それぞれ6.2ヵ月、4.3ヵ月及び4.7ヵ月であった[表 2.7.6.2.4-4]。日本人集団の PD-L1発現陽性患者では、MK-3475 2 mg/kg 群、10 mg/kg 群及びドセタキセル群における PFS の中央値は、それぞれ4.0ヵ月、4.2ヵ月及び5.6ヵ月であった[表 2.7.6.2.4-5]。日本人集団における MK-3475併合群のドセタキセル群に対する PFS のハザード比は、PD-L1高発現患者で1.23（95%CI：0.45～3.38）、PD-L1発現陽性患者で1.22（95%CI：0.71～2.09）であった[資料5.3.5.4.5: P010V01_J_list]。

既治療の非小細胞肺癌に対するがん免疫療法では、MK-3475や他の免疫療法薬でみられる良好な OS によって裏付けられた治療効果が、PFS では過小評価されうることに注意する必要がある[資料5.4: 36]。

2.5.4.4.1.3　　奏効率（ITT 集団）

MK-3475は、OS で得られた優越性の結果と同様に、PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性患者においてドセタキセルより大幅に高い ORR を示した。PD-L1高発現患者において、IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR は、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群ではほぼ等しくそれぞれ30.2%及び29.1%であり、一方ドセタキセル群では7.9%であった[表 2.7.3-22]。PD-L1発現陽性患者の ORR は、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群でほぼ等しくそれぞれ18.0%及び18.5%であり、一方ドセタキセル群では9.3%であった[表 2.7.3-23]。これら MK-3475各群とドセタキセル群との差は統計的に有意であった。

日本人集団の PD-L1高発現患者では、MK-3475 2 mg/kg 群、10 mg/kg 群及びドセタキセル群に

C Confidential

おける ORR は、それぞれ20.0%、30.8%及び27.3%であった[表 2.7.3-44]。PD-L1発現陽性の日本人集団について、MK-3475 2 mg/kg 群、10 mg/kg 群及びドセタキセル群における ORR は、それぞれ14.3%、17.6%及び20.7%であった[表 2.7.3-45]。一般に非小細胞肺癌に対し殺細胞性抗悪性腫瘍薬を使用した際の ORR は日本人において比較的良好な傾向を示すことが多く[資料5.4: 28] [資料5.4: 48]、本試験のドセタキセル群においても同様であった。しかしながら、上述した通り日本人集団においても MK-3475併合群の OS はドセタキセル群と比較して良好な傾向を示した。

2.5.4.4.1.4　奏効までの期間及び奏効期間（ITT 集団）

PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の各患者集団において、各治療群で腫瘍縮小が遅れて観察された患者がみられた。PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の患者集団における DOR は、MK-3475群でドセタキセル群より延長しており、OS で得られた優越性の結果と一貫していた。

奏効までの期間を、無作為割付けの時点から最初の CR 又は PR までの期間と定義し、DOR は最初の CR／PR の時点から PD までの期間と定義した。PD となっていない患者については、最終の腫瘍縮小効果判定時点で打ち切りとした。

[表 2.7.3-32]に、PD-L1高発現の患者集団における、RECIST 1.1に基づく IRC の評価及び irRC に基づく治験担当医師の評価を用いた、奏効までの期間及び DOR を示した。RECIST 1.1に基づく IRC の評価では､MK-3475 2 mg/kg 群の42例が奏効と判定され､奏効までの期間の中央値は65日（範囲：38～141）であった。MK-3475 10 mg/kg 群では44例が奏効と判定され、奏効までの期間の中央値は64日（範囲：44～440）であった。ドセタキセル群では12例が奏効と判定され、奏効までの期間の中央値は65日（範囲：59～247）であった。各群における奏効までの期間の中央値は類似しており、規定された最初の効果判定時期（63日目）にほぼ一致していた。長期の投与後に奏効が観察された患者は各群でみられ、奏効までの期間の各群の最大値は141日から440日に及んだことに留意する必要がある。

DOR の解析は CR 又は PR の判定が確定した患者を対象に行った。PD-L1高発現患者における DOR は、MK-3475 2 mg/kg 群42例で中央値未到達（範囲：20+～512+日）、MK-3475 10 mg/kg 群44例で中央値未到達（範囲：64+～542+日）、ドセタキセル群12例で246日（範囲：63+～268+）であった。[図 2.5.4-3]に、PD-L1高発現患者における MK-3475各群及びドセタキセル群の DOR を示した。MK-3475両群の曲線は観察期間を通じて重なっていた。データベースカットオフ時点で奏効が持続していた患者の割合はドセタキセル群で58%であったのに対して、MK-3475両群では80%以上の患者で奏効が持続していた[表 2.7.3-32]。

PD-L1高発現の日本人集団において、MK-3475 2 mg/kg 群2例、10 mg/kg 群4例及びドセタキセル群3例における奏効までの期間の中央値は、それぞれ61日（範囲：58～64）、65日（範囲：64～66）及び65日（範囲：63～125）であり、DOR の中央値は、それぞれ127日（範囲：20+～127）、未到達（範囲：94～379+日）及び未到達（範囲：66+～121+日）であった[表 2.7.3-46]。これらの結果は概して全集団の結果と同様の傾向を示した。

[表 2.7.3-33]に、PD-L1発現陽性の患者集団における、RECIST 1.1に基づく IRC の評価及び irRC に基づく治験担当医師の評価を用いた奏効までの期間及び DOR を示した。RECIST 1.1に基づく

C Confidential

IRC の評価では、MK-3475 2 mg/kg 群の62例が奏効と判定され、奏効までの期間の中央値は65日（範囲：38～217）であった。MK-3475 10 mg/kg 群では64例が奏効と判定され、奏効までの期間の中央値は64日（範囲：44～444）であった。ドセタキセル群では32例が奏効と判定され、奏効までの期間の中央値は65日（範囲：41～250）であった。各群における奏効までの期間の中央値は類似しており、規定された最初の効果判定時期（63日目）にほぼ一致していた。長期の投与後に奏効が観察された患者は各群でみられ、奏効までの期間の各群の最大値は217日から444日に及んだことに留意する必要がある。

PD-L1発現陽性患者における DOR は、MK-3475 2 mg/kg 群62例で中央値未到達（範囲：20+～610+日）、MK-3475 10 mg/kg 群64例で中央値未到達（範囲：64+～542+日）、ドセタキセル群32例で189日（範囲：43+～268+）であった。[図 2.5.4-4]に、PD-L1発現陽性患者における MK-3475各群及びドセタキセル群の DOR を示した。MK-3475両群の曲線は観察期間を通じて重なっていた。データベースカットオフ時点で奏効が持続していた患者の割合はドセタキセル群で34%であったのに対して、MK-3475両群では70%以上の患者で奏効が持続していた[表 2.7.3-33]。

PD-L1発現陽性の日本人集団において、MK-3475 2 mg/kg 群4例、10 mg/kg 群6例及びドセタキセル群6例における奏効までの期間の中央値は、それぞれ68日（範囲：58～126）、65日（範囲：64～66）及び64日（範囲：58～125）であり、DOR の中央値は、それぞれ未到達（範囲：20+～253+日）、未到達（範囲：94～382+日）及び134日（範囲：66+～134）であった[表 2.7.3-47]。これらの結果は概して全集団の結果と同様の傾向を示した。

C Confidential

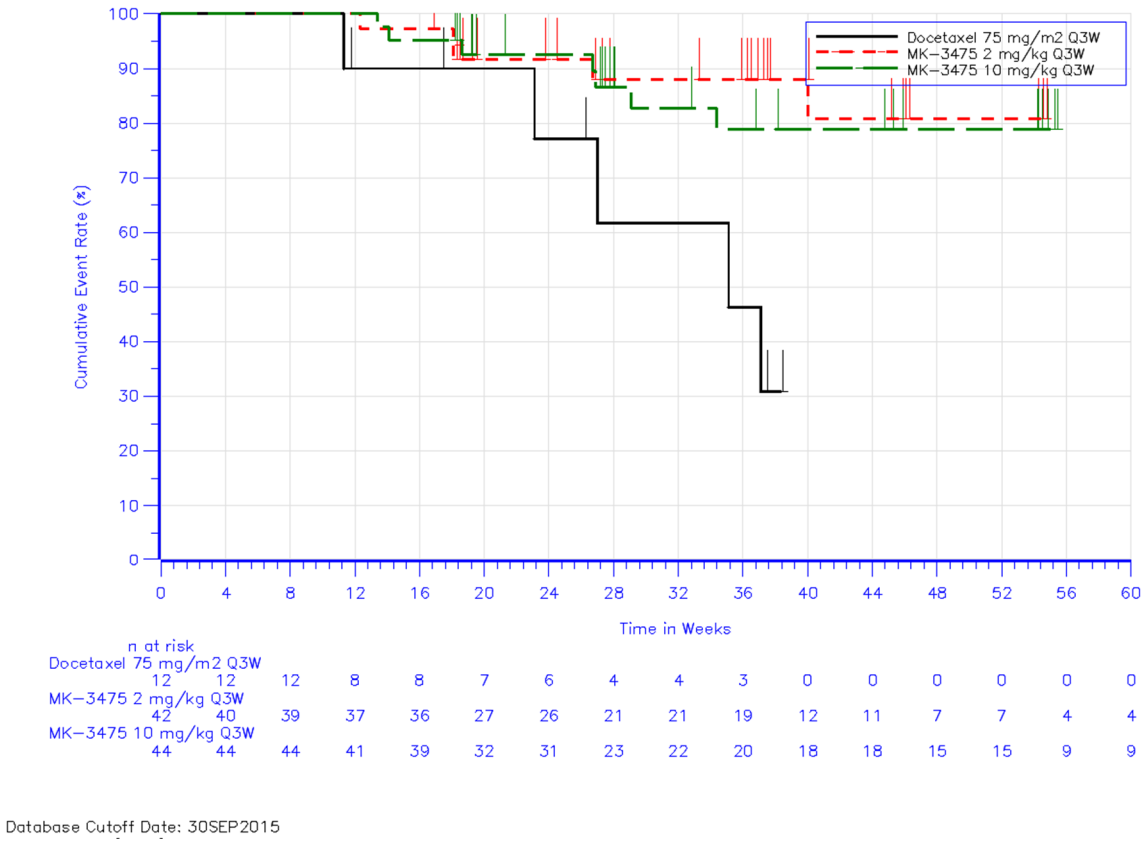


図 2.5.4-3　　PD-L1 高発現患者における DOR（RECIST 1.1 に基づく中央判定）（ITT 集団）（010 試験）

Confidential

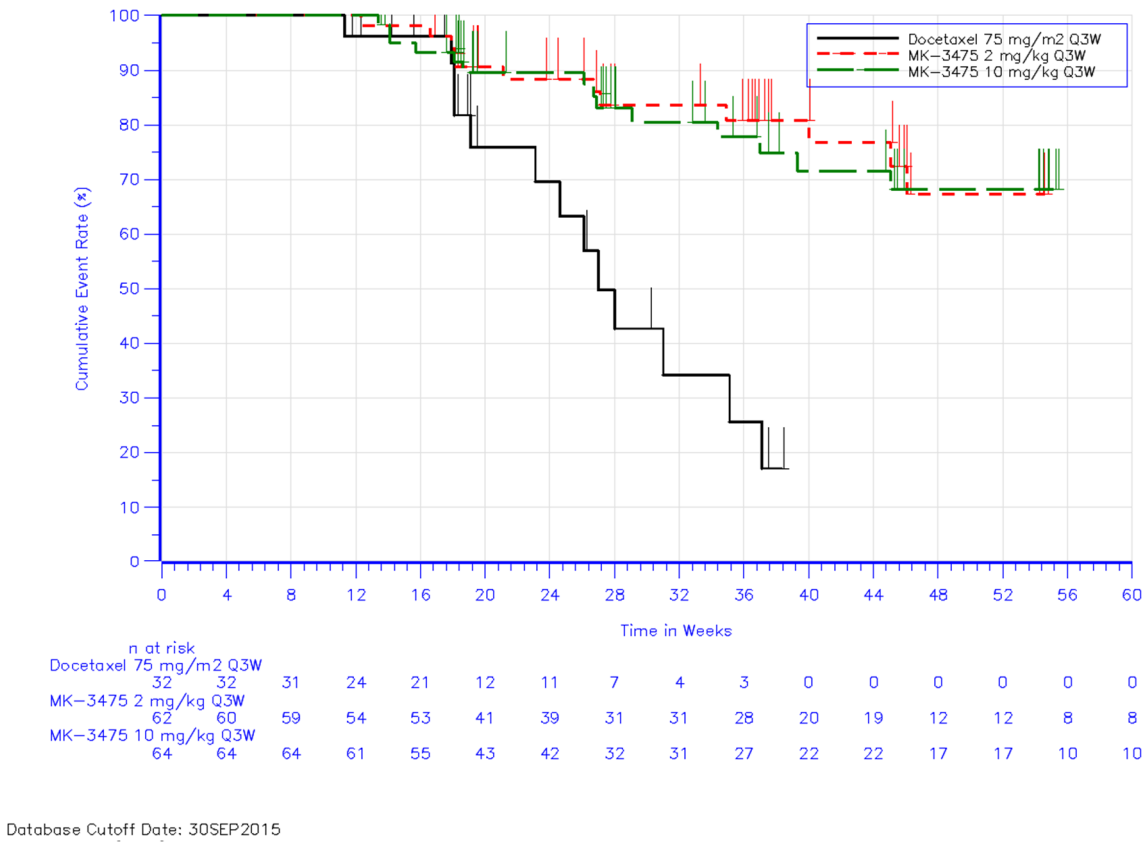


図 2.5.4-4　　PD-L1 発現陽性患者における DOR（RECIST 1.1 に基づく中央判定）（ITT 集団）（010 試験）

Confidential

2.5.4.4.1.5　　010試験における有効性のまとめ

010試験でMK-3475は、PD-L1高発現及びPD-L1発現陽性の患者集団のOSにおいて、ドセタキセルと比較して大幅な、臨床的に意味のある、かつ統計学的に有意な改善を示し、本試験の主要目的を達成した。また、本試験で得られたMK-3475の有効性に関する主たる結果は頑健なものであった。また PFS においても、ドセタキセルと比較して臨床的に意味があり統計的に有意なMK-3475による改善が、PD-L1高発現の患者集団において示された。さらに MK-3475は、PD-L1高発現及びPD-L1発現陽性の各患者集団のORRにおいても、ドセタキセルと比較して統計的に有意な改善を示し、また001試験で得られた結果と同様、MK-3475両群における DOR は中央値に達しなかった。

日本人集団において、MK-3475併合群の OS の結果はドセタキセル群に対する優越性を示唆する結果であった。すなわち日本人集団におけるMK-3475の有効性の結果は、患者数が少なく推定精度が十分でない可能性があるものの、概して全集団で観察された結果と同様の傾向を示した。

2.5.4.4.2　　024試験

2回目の中間解析においては、多重性の調整に関する事前の規定のもと、PFS及びOSが評価された。1回目の中間解析においてORRの検定が有意でなかったことから、PFSの検定は片側2%の有意水準で行われた。OSに関しては、事前に規定された消費関数を用いた計算により、OS全体の有意水準を2回目の中間解析時点で観察されたOSイベント数（最終解析時の目標イベント数170件に対して108件）に応じて配分し、片側1.18%の有意水準で中間解析の検定が行われた。

2.5.4.4.2.1　　主要評価項目

2.5.4.4.2.1.1　　無増悪生存期間（ITT集団）

024試験の ITT 集団における、BICR が RECIST 1.1に基づいて判定した PFS の解析結果及びKaplan-Meier曲線を、それぞれ[表 2.5.4-5]及び[図 2.5.4-5]に示した。PFSの Kaplan-Meier 曲線は、試験早期の4ヵ月前後から MK-3475群が標準化学療法群を上回り始め、全期間を通じて交差することなく、時間とともにその差が拡大した。MK-3475群の標準化学療法群に対する PFS のハザード比は0.50（95%CI：0.37～0.68）であり、MK-3475は標準化学療法と比較して、PFS を有意に延長した。なお、標準化学療法群において観察されたPFSの中央値6.0ヵ月は、これまでに行われたプラチナ製剤併用化学療法やペメトレキセドによる維持療法の試験結果と一貫していた。

C Confidential

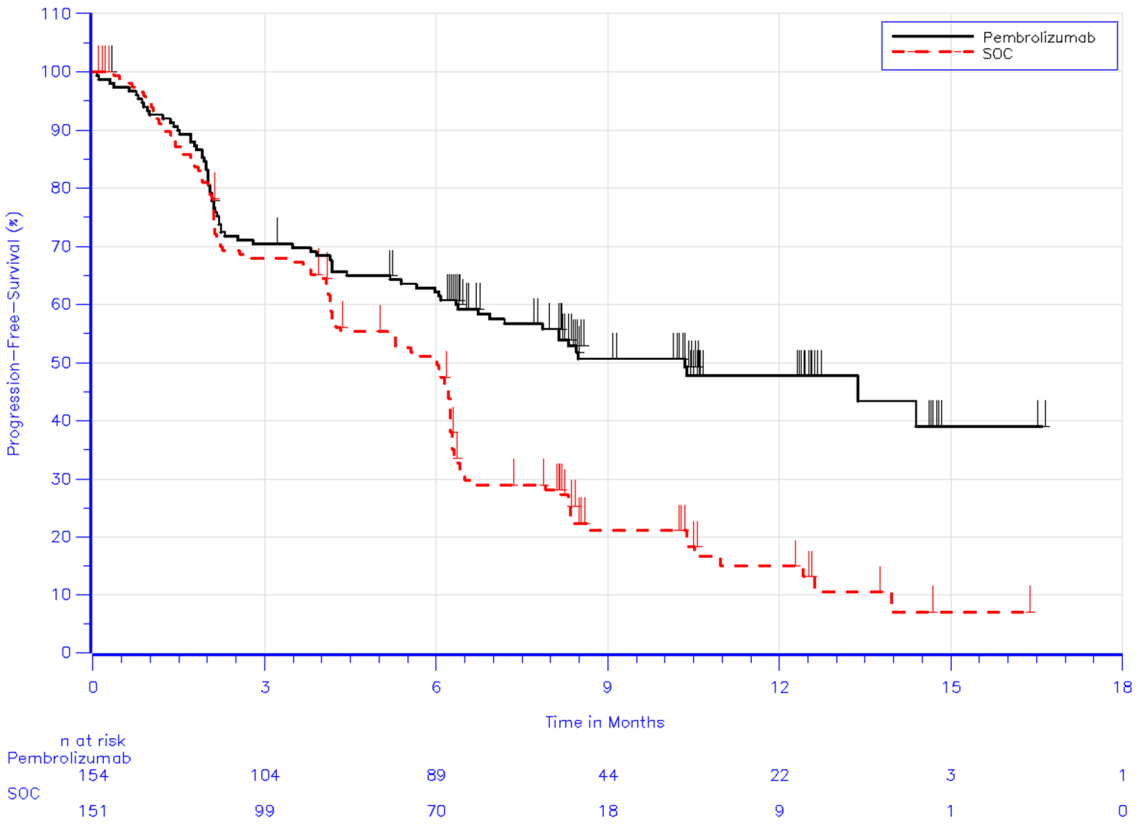
表 2.5.4-5　　BICR により判定された RECIST 1.1 に基づく PFS（ITT 集団）（024 試験）

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median PFS† (Months) (95% CI)	PFS Rate at Month 6 in %† (95% CI)	Pembrolizumab vs. SOC	
							Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value‡‡
Pembrolizumab	154	73 (47.4)	1000.2	7.3	10.3 (6.7, .)	62.1 (53.8, 69.4)	---	---
SOC	151	116 (76.8)	785.6	14.8	6.0 (4.2, 6.2)	50.3 (41.9, 58.2)	0.50 (0.37, 0.68)	<0.001

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 geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous).
‡‡ One-sided p-value based on log-rank test.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

Source:　[P024V01MK3475: analysis-adsl; adtte]

Confidential



(Database Cutoff Date: 09MAY2016)
Source:　[P024V01MK3475: analysis-adsl; adtte]

図 2.5.4-5　　BICR により判定された RECIST 1.1 に基づく PFS（ITT 集団）（024 試験）

024試験の ITT 集団における、BICR が RECIST 1.1に基づいて判定した PFS の部分集団解析（フォレストプロット）を、[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Figure 11-2に示した。MK-3475群の標準化学療法群に対する PFS 延長の傾向は、今回解析された全ての部分集団で観察された。MK-3475による PFS の延長は、年齢、性別、ECOG PS、腫瘍の組織型、登録施設の地域、脳転移の有無、喫煙歴、及び標準化学療法のレジメンによらず観察された。非喫煙者における PFS の延長は、イベント数が少なく推定の精度が低いことを考慮する必要がある。

024試験の日本人集団において、MK-3475群及び標準化学療法群における PFS の中央値は、それぞれ未到達及び4.1ヵ月であった[表 2.7.6.2.5-4]。日本人集団における MK-3475群の標準化学療法群に対する PFS のハザード比は0.35（95%CI：0.14～0.91）であり、MK-3475群の標準化学療法群に対する優越性が示唆され、概して全集団の結果と同様の傾向を示した。

C Confidential

2.5.4.4.2.2　副次評価項目

2.5.4.4.2.2.1　全生存期間（ITT 集団）

024試験の ITT 集団における OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ[表 2.5.4-6]及び[図 2.5.4-6]に示した。2016年5月9日の追跡カットオフ時点で生存が確認されていた患者については、2016年5月9日での打ち切りとして扱った。

OS の Kaplan-Meier 曲線は、1ヵ月前後から MK-3475群が標準化学療法群を上回り始め、全期間を通じて交差することなく、時間とともにその差が拡大した。データベースカットオフ時点で観察されていた OS イベントが比較的少なく（35.4%）、治験実施計画書に規定された標準化学療法群の MK-3475へのクロスオーバーによる検出力低下の可能性にもかかわらず、MK-3475群の標準化学療法群に対するハザード比は0.60（95%CI：0.41～0.89）であり、MK-3475による OS の改善は統計的に有意であった。治験実施計画書で規定された MK-3475へのクロスオーバーは、標準化学療法群に割り付けられた患者の44%（66例）で行われた（[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Table 10-2）。

C Confidential

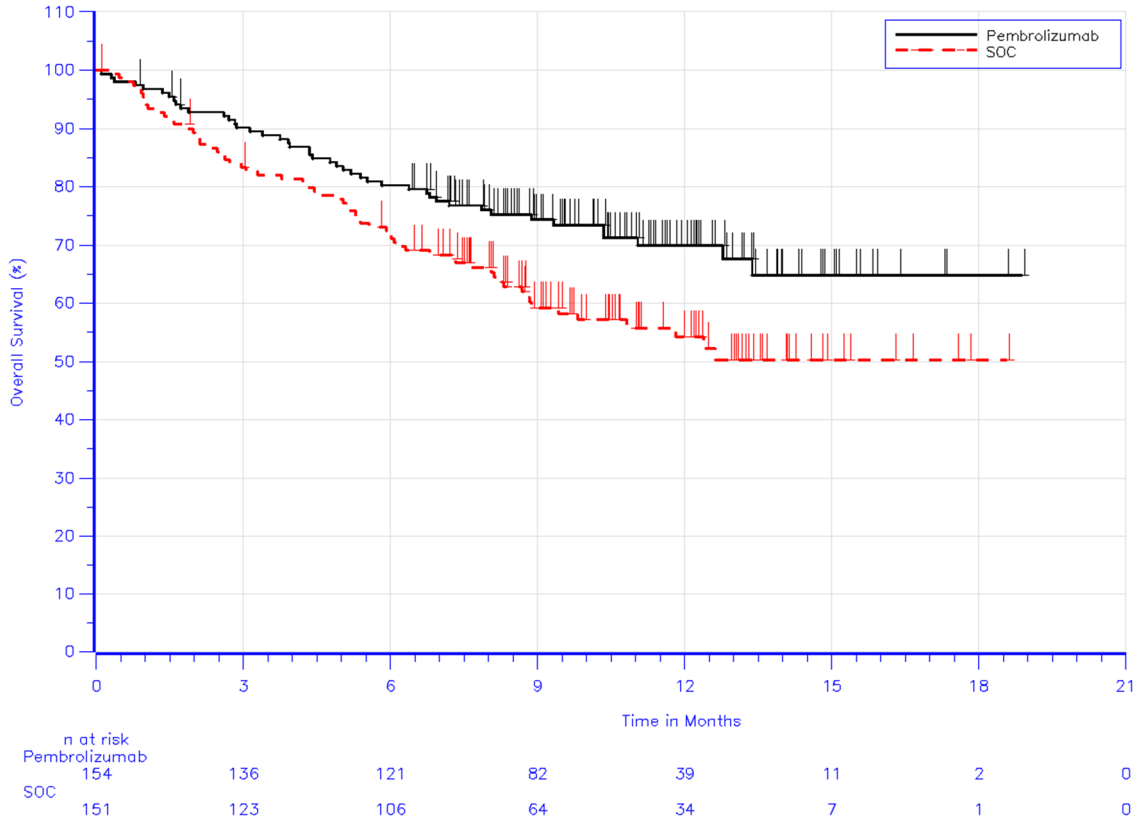
表 2.5.4-6　　024 試験における OS（ITT 集団）（024 試験）

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median OS† (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 6 in %† (95% CI)	Pembrolizumab vs. SOC	
							Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value‡‡
Pembrolizumab	154	44 (28.6)	1402.0	3.1	Not Reached (., .)	80.2 (72.9, 85.7)	---	---
SOC	151	64 (42.4)	1227.5	5.2	Not Reached (9.4, .)	72.4 (64.5, 78.9)	0.60 (0.41, 0.89)	0.005

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous).
‡‡ One-sided p-value based on log-rank test.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

Source:　[P024V01MK3475: analysis-adsl; adtte]

C Confidential



(Database Cutoff Date: 09MAY2016)
Source:　[P024V01MK3475: analysis-adsl; adtte]

図 2.5.4-6　　024 試験における OS（ITT 集団）（024 試験）

024試験の ITT 集団における OS の部分集団解析（フォレストプロット）を、[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Figure 11-4に示した。MK-3475群の標準化学療法群に対する OS のハザード比の点推定値は、組織型、標準化学療法のレジメン、登録施設の地域などの重要な部分集団において1を下回っており、一貫して改善傾向を示した。非喫煙者においては、イベント数が少なく（両群合わせて7件）推定の精度が低いため、治療効果の解釈は困難である。

024試験の日本人集団において、MK-3475群及び標準化学療法群における OS の中央値は、両群とも未到達であった[表 2.7.6.2.5-4]。日本人集団における MK-3475群の標準化学療法群に対する OS のハザード比は0.40（95%CI : 0.10～1.61）であり、MK-3475群の標準化学療法群に対する優越性が示唆され、概して全集団の結果と同様の傾向を示した。

2.5.4.4.2.2.2　　奏効率（ITT 集団）

024試験の ITT 集団における、BICR が RECIST 1.1に基づいて判定した ORR を、[表 2.5.4-7]に示した。2回目の中間解析では、ORR の群間差に関する正式な統計的有意性は検定されていない。しかしながら MK-3475群で観察された ORR（44.8%）は、標準化学療法群（27.8%）と比較して著

Confidential

しく高く、層別 Miettinen & Nurminen 法により推定された ORR の群間差は16.6%であった。また標準化学療法群において観察された27.8%の ORR は、これまでに行われたプラチナ製剤併用化学療法やペメトレキセドによる維持療法の試験結果と一貫していた。

024試験の日本人集団において、MK-3475群及び標準化学療法群における ORR は、それぞれ57.1%及び21.1%であった[表 2.7.6.2.5-5]。日本人集団における ORR の群間差は33.3%（95%CI : 3.3～59.0）と推定され、概して全集団の結果と同様の傾向を示した。

C Confidential

表 2.5.4-7　　BICR により判定された RECIST 1.1 に基づく ORR（ITT 集団）（024 試験）

Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % Pembrolizumab vs. SOC	
				Estimate (95% CI)[†]	p-Value[††]
Pembrolizumab	154	69	44.8 (36.8, 53.0)	16.6 (6.0, 27.0)	0.0011
SOC	151	42	27.8 (20.8, 35.7)		

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous). If no subjects are in one of the treatment involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.
[††] One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with confirmation.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

Source:　[P024V01MK3475: analysis-adsl; adopa]

Confidential

2.5.4.4.2.3　探索的評価項目

2.5.4.4.2.3.1　奏効までの期間及び奏効期間

奏効までの期間を、無作為割付けの時点から最初の CR 又は PR までの期間と定義し、DOR は最初の CR 又は PR の時点から PD までの期間と定義した。奏効までの期間及び DOR の解析は CR 又は PR の判定が確定した患者を対象に行った。PD となっていない患者については、最終の腫瘍縮小効果判定時点で打ち切りとした。

024試験の ITT 集団における、BICR が RECIST 1.1に基づいて判定した奏効までの期間及び DOR を、[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Table 11-4に示した。MK-3475群で確定された69例の奏効例において、奏効までの期間の中央値は2.2ヵ月（範囲：1.4～8.2ヵ月）であり、DOR は中央値に到達しなかった（範囲：1.9+～14.5+ヵ月）。標準化学療法群で確定された42例の奏効例において、奏効までの期間の中央値は2.2ヵ月（範囲：1.8～12.2ヵ月）であり、DOR の中央値は6.3ヵ月（範囲：2.1+～12.6+ヵ月）であった。

[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Figure 11-5に示した通り、024試験の ITT 集団における DOR は MK-3475群で標準化学療法群より延長していた。

024試験の日本人集団において、MK-3475群12例及び標準化学療法群4例の奏効例における奏効までの期間の中央値は、それぞれ2.1ヵ月（範囲：1.9～4.4ヵ月）及び2.2ヵ月（範囲：2.1～4.2ヵ月）であり、DOR の中央値は、それぞれ未到達（範囲：3.7+～14.5+ヵ月）及び8.1ヵ月（範囲：5.2+～9.8ヵ月）であった[資料5.3.5.4.7: P024V01_J_list]。これらの結果は概して全集団の結果と同様の傾向を示した。

2.5.4.4.2.3.2　最良総合効果

024試験の ITT 集団における、BICR が RECIST 1.1に基づいて判定した最良総合効果の概略を、[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Table 11-5に示した。MK-3475群では44.8%の患者が CR 又は PR と確定されたのに対し、標準化学療法群での割合は27.8%であった。また MK-3475群では4%（6例）の患者が CR と判定されたのに対し、標準化学療法群では1%（1例）であった。病勢制御率（CR、PR 又は SD と判定された患者の割合）は、MK-3475群（69.5%）と標準化学療法群（67.5%）で類似していた。

2.5.4.4.2.3.3　Patient Reported Outcomes、QoL

024試験では、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items（EORTC QLQ-C30）、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core - Lung Cancer 13 items（EORTC QLQ-LC13）、及び European Quality of Life 5 Dimensions - 3 Level（EQ5D-3L）から成る3種の電子的な質問票が用いられた。これらの評価項目は、疾患の状態及び治験薬の忍容性の影響を共に受けることから、純粋に有効性又は安全性の評価項目として分類することはできない（[資料5.3.5.1.2: P024V01]の11.1.3.3 項参照）。

C Confidential

EORTC QLQ-C30で評価された全般的健康状態／QoL のスコアの、登録時から15週目までの変化を、[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Table 11-6に示した。この重要な PRO 解析において、MK-3475群は標準化学療法群と比較して約8ポイントのスコア改善を示した（群間差の最小二乗平均：7.82、95%CI：2.85～12.79、名目両側 P 値：0.002）。一般的に臨床的に意味のある差は10ポイントとされている一方[資料5.4: 87] [資料5.4: 88]、非小細胞肺癌患者で評価された EORTC QLQ-C30の全般的健康状態／QoL スコアにおいて意味のある最小の差は、4ポイントと報告されている[資料5.4: 89]。他の重要な PRO 解析として、咳嗽、呼吸困難及び胸痛を複合した EORTC QLQ-LC13による QoL 評価値が真に悪化するまでの期間（[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Table 11-7）は、標準化学療法群と比較して MK-3475群で延長した（ハザード比：0.66、95%CI：0.44～0.97、名目両側 P 値：0.029）。補足的な PRO 解析においても、全般的健康状態／QoL のスコア及び症状に関するスコアは、標準化学療法と比較して MK-3475群で改善した（[資料5.3.5.1.2: P024V01]の11.1.3.3.3 項参照）。

2.5.4.4.2.4　　024試験における有効性のまとめ

024試験では PD-L1高発現かつ EGFR 遺伝子変異／ALK 融合遺伝子陰性の未治療非小細胞肺癌に対する MK-3475の有効性が検証され、PFS、OS 及び ORR を含む有効性評価項目において、標準化学療法と比較して大幅な、臨床的に意味のある改善を示し、本試験の主要目的を達成した。また、本試験で得られた MK-3475の有効性に関する主たる結果は頑健なものであった。患者の特性としては、非小細胞肺癌における予後良好因子として知られる非喫煙者及び脳転移のない患者が標準化学療法群に多かった。そのため標準化学療法群に割り付けられた患者は、治験薬投与前時点での予後が MK-3475群の患者と比較してむしろ良好であった可能性がある。

024試験の PFS は MK-3475群で中央値10.3ヵ月、標準化学療法群で中央値6.0ヵ月であり、標準化学療法と比較して MK-3475により有意に延長された（ハザード比：0.50、P 値<0.001）。PFS の Kaplan-Meier 曲線は、4ヵ月前後から MK-3475群が標準化学療法群を上回り始め、全期間を通じて交差することなく、時間とともにその差が拡大した。

024試験の副次評価項目である OS は両群とも中央値に到達せず、標準化学療法と比較して MK-3475により有意に延長された（ハザード比：0.60、P 値=0.005）。治験実施計画書で規定された MK-3475へのクロスオーバーが標準化学療法群に割り付けられた患者の44%で行われたにもかかわらず、OS の改善は統計的に有意であり、PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者に対して MK-3475を初回治療で用いることの高い意義が示された。

024試験の MK-3475群における ORR は44.8%であり、標準化学療法群の27.8%と比較して高かった。また標準化学療法群の DOR 中央値が6.3ヵ月であったのに対し、MK-3475群の DOR は中央値に達しなかった（追跡期間中央値：11.2ヵ月）。

MK-3475による PFS 延長の傾向は、今回解析された全ての部分集団で観察された。同様に OS に関しても、ほとんどの部分集団において MK-3475群では標準化学療法群と比較して改善傾向を示した。少数の部分集団では1に近いか1を上回るハザード比が得られたが、症例数が少ないこと、すなわち推定の精度が低いことに起因していると考えられた。

また、PFS、OS、ORR 及び DOR で示された標準化学療法に対する MK-3475の優越性は、MK-3475

C Confidential

群に割り付けられた患者での全般的健康状態／QoL の改善とも関連した。咳嗽、呼吸困難及び胸痛を複合した EORTC QLQ-LC13による QoL 評価値が真に悪化するまでの期間は、標準化学療法群と比較して MK-3475群で34%延長した。

024試験は、MK-3475の開発プログラムの中で200 mg Q3W の固定用量で実施した最初の無作為化試験である。024試験の MK-3475群における PFS、OS、ORR 及び DOR は、001試験で MK-3475 10 mg/kg Q3W を投与された PD-L1高発現の未治療非小細胞肺癌患者において観察された有効性と類似しており、本患者集団において MK-3475 200 mg が適切な用量であることが示された。

024試験の日本人集団において、MK-3475群の標準化学療法群に対する PFS 及び OS のハザード比は、それぞれ0.35及び0.40であった。日本人集団で得られた MK-3475の有効性は、概して全集団と同様の傾向を示した。

2.5.4.4.3　001試験

2.5.4.4.3.1　Biomarker Validation Set

2.5.4.4.3.1.1　奏効率

MK-3475は、PD-L1高発現の既治療患者に対して優れた効果を示し、PD-L1発現割合のカットオフ値を下げた PD-L1発現陽性患者においても、臨床的に意味のある ORR を示した。

PD-L1高発現の既治療患者61例について、IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR は42.6%（95%CI：30.0～55.9）であった[表 2.7.6.2.1-6]。本試験で示された PD-L1高発現の非小細胞肺癌に対する MK-3475の顕著な有効性に基づき、2015年10月に米国では FDA が「Breakthrough therapy」指定に基づいた迅速承認を行った。

PD-L1発現陽性の既治療患者142例について、IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR は26.8%（95%CI：19.7～34.8）であった[表 2.7.6.2.1-7]。

2.5.4.4.3.1.2　副次評価項目の要約

PD-L1高発現の既治療患者61例において、DOR の中央値は未到達（範囲：2.1+～13.4+ヵ月）であった。奏効がみられた患者のうちデータベースカットオフ日時点で奏効が持続していた患者の割合は81%であった（[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の表 11.1-4）。PD-L1高発現の既治療患者61例における PFS の中央値は6.3ヵ月であり[表 2.7.6.2.1-8]、OS の中央値は15.5ヵ月であった[表 2.7.6.2.1-9]。

PD-L1発現陽性の既治療患者142例において、DOR の中央値は未到達（範囲：1.9+～13.4+ヵ月）であった。奏効がみられた患者のうちデータベースカットオフ日時点で奏効が持続していた患者の割合は84%であった（[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の表 14.5.2-68）。PD-L1発現陽性の既治療患者142例における PFS の中央値は4.1ヵ月であり[表 2.7.6.2.1-10]、OS の中央値は14.0ヵ月であった[表 2.7.6.2.1-11]。

C Confidential

2.5.4.4.3.2　既治療の全集団（Total Previously Treated Population）

2.5.4.4.3.2.1　奏効率

PD-L1高発現の既治療患者113例について、IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR は36.3%（95%CI：27.4～45.9）であった[表 2.7.3-24]。

PD-L1発現陽性の既治療患者257例について、IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR は23.3%（95%CI：18.3～29.0）であった[表 2.7.3-25]。この結果は、010試験の結果（2 mg/kg Q3W 群：18.0%、10 mg/kg Q3W 群：18.5%）と一貫していた。

PD-L1発現陰性の既治療患者86例について、IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR は8.1%（95%CI：3.3～16.1）であった[表 2.7.3-24]。

2.5.4.4.3.2.2　奏効までの期間及び奏効期間

奏効までの期間及び奏効期間の解析により、MK-3475の効果は早期に現れ持続することが示された。

PD-L1高発現の既治療患者について、IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した奏効までの期間の中央値は2.1ヵ月であり、治験実施計画書で規定された最初の画像評価までの期間である9週間と一致していた[表 2.7.3-34]。奏効までの期間の範囲は1.4ヵ月から7.0ヵ月に及んだ。IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した DOR の中央値は23.3ヵ月（範囲：2.1+～23.3）であった。[表 2.7.3-34]は奏効がみられた PD-L1高発現患者41例のうち76%（31例）がデータカットオフ時点で奏効を保っていることを示しているが、疾患進行を伴わない死亡や後治療の開始を考慮していない。[表 2.7.3-35]はこれらの患者を含めており、その場合奏効がみられた患者のうちデータカットオフ時点で奏効を保っている患者の割合は61%（25例）となる。

PD-L1発現陽性の既治療患者について、IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した奏効までの期間の中央値は2.1ヵ月であり、治験実施計画書で規定された最初の画像評価までの期間である9週間と一致していた[表 2.7.3-36]。奏効までの期間の範囲は1.4ヵ月から8.1ヵ月に及んだ。IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した DOR の中央値は23.3ヵ月（範囲：1.9+～23.3）であった。[表 2.7.3-36]は奏効がみられた PD-L1発現陽性患者60例のうち77%（46例）がデータカットオフ時点で奏効を保っていることを示しているが、疾患進行を伴わない死亡や後治療の開始を考慮していない。[表 2.7.3-37]はこれらの患者を含めており、その場合奏効がみられた患者のうちデータカットオフ時点で奏効を保っている患者の割合は65%（39例）となる。

2.5.4.4.3.2.3　無増悪生存期間

PD-L1高発現の既治療患者において、PFS の中央値は5.0ヵ月であり[表 2.7.3-19] [図2.7.3: 10]、010試験の MK-3475各群における結果（2 mg/kg Q3W 群：5.2ヵ月、10 mg/kg Q3W 群：5.2ヵ月）と同様であった。

PD-L1発現陽性の既治療患者において、PFS の中央値は3.2ヵ月であり[表 2.7.3-20] [図2.7.3: 11]、010試験の MK-3475各群における結果（2 mg/kg Q3W 群：3.9ヵ月、10 mg/kg Q3W 群：4.0ヵ月）と

C Confidential

同様であった。

2.5.4.4.3.2.4　　全生存期間

PD-L1高発現の既治療患者において、OS の中央値は15.7ヵ月であり[表 2.7.3-14] [図2.7.3: 6]、010試験の MK-3475各群における結果（2 mg/kg Q3W 群：14.9ヵ月、10 mg/kg Q3W 群：17.3ヵ月）と同様であった。

PD-L1発現陽性の既治療患者において、OS の中央値は12.4ヵ月であり[表 2.7.3-15] [図2.7.3: 7]、010試験の MK-3475各群における結果（2 mg/kg Q3W 群：10.4ヵ月、10 mg/kg Q3W 群：12.7ヵ月）と同様であった。

2.5.4.4.3.3　　パート F3（既治療例に対する MK-3475 2 mg/kg Q3W）

パート F3は、非小細胞肺癌に対する MK-3475 2 mg/kg Q3W 投与の有効性を評価する目的で、治験実施計画書の最後の改訂で追加されたため、本試験の中では最も追跡期間が短い患者集団である。この MK-3475 2 mg/kg Q3W を投与された既治療患者集団の追跡期間の中央値は7.7ヵ月（範囲：6.4～9.7）であった。全ての患者の追跡期間は27週以上であった。

[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の Table 11.7-1に、IRC が RECIST 1.1に基づいて評価したパート F3（55例）の9週ごとの累積奏効率を示した。27週時点での ORR は14.7%（95%CI：7.6～27.3）であり、010試験の PD-L1発現陽性患者で得られた MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群の ORR と類似していた。

2.5.4.4.3.4　　001試験における有効性のまとめ

プラチナ製剤併用化学療法、及び EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の場合にはチロシンキナーゼ阻害薬の投与後に疾患進行が認められた、PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者に対し、MK-3475は優れた効果を示した。PD-L1発現割合のカットオフ値を下げた PD-L1発現陽性患者においても、MK-3475投与による ORR は、既治療患者に対する殺細胞性抗悪性腫瘍薬の効果と遜色なく、臨床的に意味のある有効性を示した。PD-L1発現によって患者を選択することにより、PD-L1発現陰性の患者と比較して2倍以上の ORR が得られた。既治療の非小細胞肺癌に対する ORR での治療効果は、MK-3475の用量が2 mg/kg の場合と10 mg/kg の場合とで類似していた。奏効までの期間及び DOR の解析により、MK-3475の効果は早期に現れ持続することが示された。

これらの結果により、PD-L1発現の評価は MK-3475単剤療法における患者選択に有用であることが示され、010試験において PD-L1発現陽性患者で観察された MK-3475の臨床的有用性を予測するものであった。

2.5.4.4.4　　025試験

本試験では、PD-L1発現陽性患者38例（このうち PD-L1高発現患者は12例）に MK-3475が投与された。PD-L1高発現患者のうち1例は、IRC で、ベースラインの画像で RECIST 1.1により定義さ

C Confidential

れる測定可能病変がないと判定された。従ってIRCが評価したRECIST 1.1に基づくORR及びDORは、上記の患者を除外し、PD-L1高発現患者11例、PD-L1発現陽性患者37例（FAS）を対象とした。

本試験の主要目的であるPD-L1高発現の非小細胞肺癌患者11例の、RECIST 1.1に基づくORR（中央判定）は27.3%（11例中3例、95%CI：6.0%～61.0%）であった。データカットオフ時点で、RECIST 1.1に基づく奏効期間の中央値には達していなかった（範囲：17.1+～46.1+週）。また、RECIST 1.1に基づく奏効例3例全例（100%）が、データカットオフ時点で奏効を持続していた。

PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者37例のRECIST 1.1に基づくORR（中央判定）は18.9%（37例中7例、95%CI：8.0～35.2）であった。データカットオフ時点で奏効期間は中央値には達していなかった（範囲：9.1+～46.1+週）。また、RECIST 1.1に基づく奏効例7例のうち6例（85.7%）が、データカットオフ時点で奏効を持続していた。

PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者12例及びPD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者38例の、RECIST 1.1に基づくPFS（中央判定）の中央値はそれぞれ4.1ヵ月（95% CI：1.6～未到達）及び3.8ヵ月（95% CI：2.0～6.2）であり、6ヵ月PFS率はそれぞれ41.7%及び38.8%であった。

PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者12例及びPD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者38例のOSは、データカットオフ時点でいずれも中央値に達しておらず、6ヵ月生存率はそれぞれ83.3%及び76.3%、1年生存率はそれぞれ56.3%及び51.0%であった。

日本人を対象とした本試験でのMK-3475の有効性は、010試験のMK-3475 2 mg/kg群及びMK-3475 10 mg/kg群で観察された成績と同様の傾向を示した。

2.5.4.5　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

すべての有効性評価項目に関して、PD-L1高発現及びPD-L1発現陽性患者におけるMK-3475 2 mg/kg Q3W及び10 mg/kg Q3Wの結果は類似していた。010試験におけるMK-3475両群のOSのKaplan-Meier曲線が12ヵ月以降平坦化する傾向があることから、MK-3475の効果が持続することが示唆された。こうした結果は、既治療の非小細胞肺癌患者に対するドセタキセルなどの殺細胞性抗悪性腫瘍薬やゲフィチニブなどの小分子化合物ではこれまでみられなかった知見である。010試験のPD-L1高発現及びPD-L1発現陽性の患者集団において、MK-3475 2 mg/kg Q3W群及び10 mg/kg Q3W群は共にドセタキセル群と比較して、大幅な、臨床的に意味のあるOSの延長を示した。MK-3475の2用量は、すべての有効性評価項目、すなわちOS、PFS、ORR、奏効までの期間及びDORにおいてドセタキセルを上回った。PD-L1高発現患者におけるMK-3475両群のKaplan-Meier曲線は、10ヵ月までは重なっており、その後試験後期になって乖離がみられたものの、その差はわずかであった。同様に、PD-L1発現陽性患者におけるMK-3475両群のKaplan-Meier曲線は、9ヵ月までは重なっており、その後試験後期になって乖離がみられたものの、その差はわずかであった。010試験のMK-3475両群のDORのKaplan-Meier曲線も重なっており、両群とも奏効患者において効果の長期にわたる持続が認められた。MK-3475の2用量間のOSの比較では、統計的な有意差又は臨床的に意味のある差異は認められず、ハザード比は1前後であった。

安全性の成績はMK-3475 2 mg/kg Q3W群と10 mg/kg Q3W群で同様であり、Grade 3-5の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を含む安全性評価項目

C Confidential

に臨床的に意味のある差は認められなかった[表2.7.4: 12]。

MK-3475の曝露量と有効性及び安全性の関係を評価するため、010試験のデータを含む腫瘍径縮小率に関する曝露－応答解析及び重要な特定されたリスクに関する曝露－応答解析を実施した。その結果、MK-3475は2～10 mg/kg の範囲において曝露量と有効性及び安全性の間に関連性はみられず、既に2 mg/kg で最大臨床効果が得られる曝露量にほぼ達していると考えられた。また、各日本人患者の曝露量は、いずれの用法・用量（010試験：2又は10 mg/kg Q3W、025試験：10 mg/kg Q3W）でも、これら最大有効性が得られる曝露量の範囲にほぼ含まれた。なお、検討した用量範囲内で、日本人患者の MK-3475の曝露量は、非日本人患者の曝露量と同程度であった。

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者における非日本人データを用いた母集団薬物動態解析より、体重がクリアランス及び分布容積に与える影響の程度は必ずしも大きくなく、体重に基づいて用量調整を行った場合及び体重によらず、固定用量で投与した場合のいずれも薬物動態の変動は同程度であることが示された。固定用量は、投与が簡便で投与過誤の発生リスクを軽減できる上、薬剤の余剰による廃棄が生じないため、実地臨床で使用する上でのメリットが大きい。疫学調査の体重分布及び薬物動態シミュレーションより、2 mg/kg の投与量とおおむね同程度の曝露量が見込める固定用量は200 mg であった。

日本人を含む非小細胞肺癌の未治療患者を対象に024試験を実施し、200 mg 固定用量の有効性及び安全性を確認した。その結果、MK-3475 200 mg Q3W 群は、標準化学療法群と比較して顕著な PFS 及び OS の延長を示し、既治療患者と比較して安全性上の特段の問題は認められなかった。024試験の日本人集団においても、全集団と同様の有効性と良好な安全性が示された。また未治療患者と既治療患者において薬物動態は類似していたことから、未治療患者だけでなく既治療患者における200 mg Q3W 投与時の曝露量も、有効性及び安全性に関する曝露－応答関係が一定となる2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W との間に含まれることが示された。

以上の結果から、非小細胞肺癌に対する MK-3475の用法・用量は200 mg Q3W が適切と考えられる。推奨用法・用量に関する詳細な臨床情報は[2.7.2.1.2 項]に記載した。

2.5.4.6　　有効性のまとめ

010試験では主要評価項目でドセタキセルに対する優越性が検証されており、010試験で示された MK-3475の臨床的有用性は001試験の結果からも裏付けられるものであった。010試験で得られた有効性の主要評価項目の結果は頑健であり、PD-L1高発現患者での OS、PFS 及び ORR、並びに PD-L1発現陽性患者での OS 及び ORR で、MK-3475はドセタキセルと比較して大幅な、臨床的に意味のある、かつ統計的に有意な改善を示した。ドセタキセルを始めとした殺細胞性抗悪性腫瘍薬と異なり、MK-3475により奏効が得られた患者の多くで、腫瘍縮小効果が長期に持続していた。

- 010試験で MK-3475は、2 mg/kg 及び10 mg/kg のいずれの用量においても、ドセタキセルと比較して OS を有意に延長した。
- 010試験の PD-L1高発現患者において、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群のドセタキセル群に対する OS のハザード比は、それぞれ0.54（P 値：0.00024、OS の中央値：14.9ヵ月）

C Confidential

及び0.50（P 値：0.00002、OS の中央値：17.3ヵ月）であった。なお、ドセタキセル群の中央値は8.2ヵ月であった。

- 010試験の PD-L1発現陽性患者において、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群のドセタキセル群に対する OS のハザード比は、それぞれ0.71（P 値：0.00076、OS の中央値：10.4ヵ月）及び0.61（P 値：0.00001未満、OS の中央値：12.7ヵ月）であった。なお、ドセタキセル群の中央値は8.5ヵ月であった。
- 010試験における MK-3475両群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、4ヵ月前後からドセタキセル群を上回り、全期間を通じて交差することはなかった。
- 010試験の部分集団解析では、組織型（扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）、PD-L1発現陽性細胞の割合（高発現又は低発現）及び腫瘍検体の採取時期（新たに採取された検体又は保存検体）によらず、MK-3475の OS に対する効果が一貫して認められた。
- 010試験の PD-L1高発現患者で MK-3475は、2 mg/kg 及び10 mg/kg のいずれの用量においても、ドセタキセルと比較して PFS を有意に延長した。
- 010試験の PD-L1高発現患者において、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群のドセタキセル群に対する PFS のハザード比は、それぞれ0.58（P 値：0.00009、PFS の中央値：5.2ヵ月）及び0.59（P 値：0.00007、PFS の中央値：5.2ヵ月）であった。なお、ドセタキセル群の中央値は4.1ヵ月であった。
- 010試験の PD-L1発現陽性患者において、MK-3475 2 mg/kg 及び10 mg/kg 群のドセタキセル群に対する PFS のハザード比は、それぞれ0.88（P 値：0.06758、PFS の中央値：3.9ヵ月）及び0.79（P 値：0.00462、PFS の中央値：4.0ヵ月）であった。なお、ドセタキセル群の中央値は4.0ヵ月であった。
- 010試験全体で観察されたドセタキセル群の有効性（OS 中央値：8.5ヵ月、PFS 中央値：4.0ヵ月）は、同様の患者集団を対象とした他の試験で得られたドセタキセルの有効性の結果と類似していた[資料5.4: 49] [資料5.4: 48]。
- 010試験で MK-3475は、2 mg/kg 及び10 mg/kg のいずれの用量においても、ドセタキセルと比較して有意に高い ORR を示した。
- 010試験の PD-L1発現陽性患者でドセタキセル群の DOR 中央値が189日であったのに対し、MK-3475両群の DOR は中央値に達しなかった。奏効が得られた PD-L1発現陽性患者のうち、MK-3475併合群では72%で奏効が持続していたのに対し、ドセタキセル群では34%であった。
- 010試験で MK-3475の有効性は、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W で同程度であった。
- 010試験の日本人集団において、MK-3475併合群のドセタキセル群に対する OS のハザード比は、PD-L1高発現患者で0.83（95%CI：0.21～3.27）、PD-L1発現陽性患者で0.88（95%CI：0.43～1.81）であった。日本人集団での結果は、概して試験全体の患者集団で観察された結果と同様の傾向を示した。
- 日本人患者を対象に MK-3475 10 mg/kg Q3W を投与した025試験において、PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性患者での ORR は、それぞれ27.3%及び18.9%であり、010試験の全集団の MK-3475 2 mg/kg Q3W 群（PD-L1高発現患者：30.2%、PD-L1発現陽性患者：18.0%）及び

C Confidential

MK-3475 10 mg/kg Q3W 群（PD-L1高発現患者：29.1%、PD-L1発現陽性患者：18.5%）の成績と類似していた。

024試験では PD-L1高発現かつ EGFR 遺伝子変異／ALK 融合遺伝子陰性の未治療非小細胞肺癌に対する MK-3475の有効性が検証され、PFS、OS、ORR 及び DOR において、標準化学療法と比較して大幅な、臨床的に意味のある改善を示した。有効性評価項目で示された標準化学療法に対する MK-3475の優越性は、MK-3475群に割り付けられた患者での QoL の改善とも関連した。以上より、PD-L1高発現かつ EGFR 遺伝子変異／ALK 融合遺伝子陰性の未治療非小細胞肺癌に対する MK-3475 200 mg Q3W の有用性が示され、この患者集団に対する新たな標準治療となることが期待される。

- 024試験で MK-3475は、標準化学療法と比較して PFS を有意に延長した。
- 024試験において、MK-3475群の標準化学療法群に対する PFS のハザード比は0.50（P 値 <0.001、PFS の中央値：10.3ヵ月）であった。なお、標準化学療法群の PFS の中央値は6.0ヵ月であった。
- 024試験における MK-3475群の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、4ヵ月前後から標準化学療法群を上回り、全期間を通じて交差することはなかった。
- 024試験の部分集団解析では、年齢、性別、ECOG PS、腫瘍の組織型、登録施設の地域、脳転移の有無、喫煙歴、及び標準化学療法のレジメンによらず、MK-3475の PFS に対する効果が一貫して認められた。
- 024試験の標準化学療法群において観察された PFS（中央値：6.0ヵ月）は、これまでに行われたプラチナ製剤併用化学療法やペメトレキセドによる維持療法の試験結果と一貫していた。
- 024試験では、標準化学療法群に割り付けられた患者の44%で MK-3475へのクロスオーバーが行われたにもかかわらず、MK-3475は標準化学療法と比較して OS を有意に延長した。
- 024試験において、MK-3475群の標準化学療法群に対する OS のハザード比は0.60（P 値：0.005）であった。両群とも OS の中央値には到達しなかった。
- 024試験における MK-3475群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、1ヵ月前後から標準化学療法群を上回り、全期間を通じて交差することはなかった。
- 024試験の部分集団解析では、組織型、標準化学療法のレジメン、登録施設の地域を含むほとんどの部分集団において、MK-3475の OS に対する効果が一貫して認められた。
- 024試験の MK-3475群における ORR は44.8%であり、標準化学療法群の27.8%と比較して高かった。
- 024試験の標準化学療法群の DOR 中央値が6.3ヵ月であったのに対し、MK-3475群の DOR は中央値に達しなかった（追跡期間中央値：11.2ヵ月）。
- 024試験において、咳嗽、呼吸困難及び胸痛を複合した EORTC QLQ-LC13による QoL 評価値が真に悪化するまでの期間は、MK-3475群で標準化学療法群と比較して34%延長した。

C Confidential

- 024試験の MK-3475群における PFS、OS、ORR 及び DOR は、001試験で MK-3475 10 mg/kg Q3W を投与された PD-L1高発現の未治療非小細胞肺癌患者において観察された有効性と類似していた。
- 024試験の日本人集団において、MK-3475群の標準化学療法群に対する PFS 及び OS のハザード比は、それぞれ0.35（95%CI：0.14～0.91）及び0.40（95%CI：0.10～1.61）であった。日本人集団で得られた MK-3475の有効性は、概して全集団と同様の傾向を示した。

結論として、プラチナ併用化学療法後に疾患進行が認められた PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌、及び PD-L1高発現かつ EGFR 遺伝子変異／ALK 融合遺伝子陰性の未治療非小細胞肺癌において、MK-3475の優れた有効性が示された。

C Confidential

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約

非小細胞肺癌患者に対する安全性は、国内第Ⅰ相試験（011試験）、国内後期第Ⅰ相試験（025試験）、海外第Ⅰ相試験（001試験）、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（010試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（024試験）の成績に基づき評価した。安全性評価に用いた試験の概要及び一覧は[2.7.4.1.1.1 項]及び[表 2.7.4-1]に示す。MK-3475は、標的である免疫に対する作用を反映した安全性プロファイルを有するモノクローナル抗体である。MK-3475は、非小細胞肺癌患者においても悪性黒色腫患者と同様に忍容可能かつ良好な安全性プロファイルを示した。また、既治療の PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者において、MK-3475 2 mg /kg 又は10 mg/kg Q3W は用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、ドセタキセルよりも忍容可能かつ良好な安全性プロファイルを示した。未治療の PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者においても、MK-3475 200 mg Q3W 固定用量はプラチナ製剤併用化学療法（以下、標準化学療法）よりも忍容可能かつ良好な安全性プロファイルを示した。

本項に示すすべての臨床試験では、MK-3475を1回以上投与された患者を主要な安全性解析対象集団と定義した。001試験、002試験、006試験及び010試験で MK-3475を投与された非小細胞肺癌及び悪性黒色腫患者により構成される安全性併合解析対象集団（以下、安全性併合解析対象集団）での追加の安全性解析結果を[2.7.4 項]に示す。

本項では、既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした010試験の試験成績、安全性併合解析対象集団での追加の安全性解析結果、未治療の非小細胞肺癌患者を対象とした024試験の試験成績の記載順で示す。国内試験（025試験）並びに国際共同治験（010試験及び024試験）の日本人集団の解析結果は、[2.5.5.6.1 項]に示す。

2.5.5.1.1　全般的な曝露状況

010試験では、MK-3475 2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の平均投与期間は、それぞれ151.13日（中央値：106.00日）及び155.39日（中央値：106.00日）であった[表 2.7.4-4]。曝露期間は用量間で差異はなかった。また、PD-L1発現割合にかかわらず MK-3475の投与期間に意味のある差はなかった[付録 2.7.4-1]～[付録 2.7.4-4]。ドセタキセルの平均投与期間は81.55日（中央値：62.00日）であり、MK-3475と比べて短かった[表 2.7.4-4]。

安全性併合解析対象集団における投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-6]及び[表 2.7.4-7]に示す。非小細胞肺癌併合1,232例の投与期間（平均値：160.25日、中央値：106.00日）は、悪性黒色腫併合1,567例の投与期間（平均値：227.80日、中央値：155.00日）と比較して短かった。非小細胞肺癌併合1,232例のうち MK-3475を6ヵ月以上投与した例は418例、12ヵ月以上投与した例は165例であった。非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合の2,799例のうち、MK-3475を6ヵ月以上投与した例は1,153例、12ヵ月以上投与した例は600例であった。

024試験では、MK-3475群の平均投与期間は、205.73日（中央値：214.00日）であった。標準化学療法群の平均投与期間は120.83日（中央値：106.00日）であり、MK-3475と比べて短かった[表 2.7.4-8]。

C Confidential

2.5.5.2　　有害事象の要約

010試験では、MK-3475両群の投与期間はドセタキセル群と比較して長かったが、有害事象の発現割合は3群間で類似していた[表 2.7.4-14]。しかし、好中球減少症及び発熱性好中球減少症や末梢性ニューロパチーなどの有害事象は、ドセタキセル群に比べて MK-3475群では少なかった[表 2.7.4-16] [付録 2.7.4-13]。副作用及び Grade 3以上の副作用の発現割合は、ドセタキセル群と比較して MK-3475両群で低かった。投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合も、ドセタキセル群と比較して MK-3475両群で低かった。副作用による死亡の発現割合は全般的に低かったが、ドセタキセル群と比較して MK-3475両群で低かった。MK-3475の安全性プロファイルは、用量及び PD-L1発現割合にかかわらず類似していた[2.7.4.2.1.1.2.1 項]。また、投与開始後12ヵ月間のうち、MK-3475群では有害事象の発現割合が3ヵ月以降に高まることはなく[2.7.4.2.1.1.2.2 項]、長期使用を制限するような遅発性の安全性シグナルは認められなかった。

非小細胞肺癌患者の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、悪性黒色腫患者の成績と同程度であった[表 2.5.5-1]。また、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合において死亡に至った有害事象（3.9%）、投与中止に至った副作用（5.2%）及び投与中止に至った重篤な副作用（3.6%）の発現割合は低く、非小細胞肺癌患者と悪性黒色腫患者では類似しており、非小細胞肺癌患者の結果によって、悪性黒色腫患者で検討した MK-3475の安全性プロファイルは変わらなかった。

C Confidential

表 2.5.5-1　　有害事象の要約

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001,PN002, PN006, PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	682		1,232		1,567		2,799	
with one or more adverse events	661	(96.9)	1,192	(96.8)	1,535	(98.0)	2,727	(97.4)
with no adverse event	21	(3.1)	40	(3.2)	32	(2.0)	72	(2.6)
with drug-related† adverse events	441	(64.7)	821	(66.6)	1,241	(79.2)	2,062	(73.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	314	(46.0)	568	(46.1)	705	(45.0)	1,273	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	98	(14.4)	158	(12.8)	228	(14.6)	386	(13.8)
with non-serious adverse events	638	(93.5)	1,157	(93.9)	1,514	(96.6)	2,671	(95.4)
with serious adverse events	246	(36.1)	474	(38.5)	567	(36.2)	1,041	(37.2)
with serious drug-related adverse events	71	(10.4)	117	(9.5)	164	(10.5)	281	(10.0)
who died	43	(6.3)	62	(5.0)	48	(3.1)	110	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	6	(0.9)	9	(0.7)	1	(0.1)	10	(0.4)
discontinued‡ due to an adverse event	54	(7.9)	139	(11.3)	195	(12.4)	334	(11.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	32	(4.7)	57	(4.6)	89	(5.7)	146	(5.2)
discontinued due to a serious adverse event	44	(6.5)	111	(9.0)	142	(9.1)	253	(9.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	24	(3.5)	44	(3.6)	57	(3.6)	101	(3.6)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

024試験では、MK-3475群の投与期間は標準化学療法群と比較して長かったが、有害事象の発現割合は両群間で同程度であった[表 2.5.5-2]。Grade 3以上の副作用の発現割合は、標準化学療法群（53.3%）と比較して MK-3475群（26.6%）で低かった。重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は同程度であった。MK-3475群では有害事象による死亡9例（5.8%）のうち1例（0.6%）が治験担当医師により副作用（突然死）による死亡と判定された。標準化学療法群では有害事象による死亡7例（4.7%）のうち3例（2.0%）が治験担当医師により副作用（肺敗血症、死亡及び肺胞出血）による死亡と判定された。投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用は、MK-3475群では14例（9.1%）及び11例（7.1%）で、標準化学療法群では21例（14.0%）及び16例（10.7%）であった。

024試験での MK-3475群の有害事象の要約は、安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋

C Confidential

006試験＋010試験）における MK-3475の安全性プロファイルと同様であった。

表 2.5.5-2　　有害事象の要約

024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W		標準化学療法	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	154		150	
with one or more adverse events	148	(96.1)	145	(96.7)
with no adverse event	6	(3.9)	5	(3.3)
with drug-related[†] adverse events	113	(73.4)	135	(90.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	82	(53.2)	109	(72.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	41	(26.6)	80	(53.3)
with serious adverse events	68	(44.2)	66	(44.0)
with serious drug-related adverse events	33	(21.4)	31	(20.7)
who died	9	(5.8)	7	(4.7)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.6)	3	(2.0)
discontinued[‡] due to an adverse event	14	(9.1)	21	(14.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	11	(7.1)	16	(10.7)
discontinued due to a serious adverse event	13	(8.4)	11	(7.3)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	10	(6.5)	7	(4.7)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression" and "Malignant Neoplasm Progression" not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

2.5.5.2.1　　比較的よくみられる有害事象

010試験において、ドセタキセル群で高頻度に発現した有害事象は、脱毛症（34.0%）、疲労（32.0%）、下痢（25.9%）、食欲減退（23.3%）及び呼吸困難（20.1%）であり、いずれの事象の発現割合も、MK-3475群では各用量ともに同程度又は低値であった[表 2.7.4-16]。安全性併合解析対象集団で発現した有害事象（10%以上）は、[表 2.7.4-22]に示すとおり悪性黒色腫患者と非小細胞肺癌患者で類似しており、非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫患者で検討した MK-3475の安全性プロファイルは変わらなかった。非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合で高頻度にみられた有害事象は、疲労（37.3%）、悪心（24.5%）、食欲減退（22.5%）、下痢（22.3%）及び咳嗽（22.0%）であった[表 2.7.4-22]。これらの事象は大多数が Grade 1又は2であり、MK-3475の投与中止又は休薬に至った患者は少数であった。副作用も有害事象と同様の傾向がみられた[表 2.7.4-23]。024試験において、有害事象の発現割合は、MK-3475群（96.1%）と標準化学療法群（96.7%）で同程度であった。高頻度に発現した有害事象は、MK-3475群では呼吸困難（22.1%）、下痢、便秘、疲労（各20.8%）及び食欲減退（20.1%）であり、標準化学療法群では貧血（52.7%）、悪心（46.7%）、疲労（35.3%）、食欲減退（32.7%）、好中球減少症及び嘔吐（各24.0%）であった。MK-3475群のそう痒症、発疹及び鼻咽頭炎の発現割合は、標準化学療法群の2倍以上であった[表 2.7.4-27]。有害事象の発現割合は

C Confidential

MK-3475群と標準化学療法群で類似していたが、発現割合が20%以上の有害事象は MK-3475群と比較して標準化学療法群で多かった。MK-3475群で高頻度に発現した副作用は、下痢（14.3%）、疲労及び発熱（各10.4%）であった。副作用も有害事象と同様の傾向がみられた。024試験で発現した有害事象及び副作用は010試験や安全性併合解析対象集団で発現した有害事象及び副作用と類似していた。

010試験において、ドセタキセル群で高頻度にみられた Grade 3以上の有害事象は、好中球減少症（13.6%）、好中球数減少（6.5%）、疲労、肺炎及び発熱性好中球減少症（各5.5%）であり、いずれの事象の発現割合も、MK-3475群では各用量ともに同程度又は低値であった[付録 2.7.4-13]。Grade 3以上の有害事象は、[表 2.7.4-24]に示すとおり、悪性黒色腫患者と非小細胞肺癌患者で類似していた。非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合で高頻度にみられた Grade 3以上の有害事象は、貧血（3.2%）、呼吸困難（2.8%）、肺炎（2.6%）、疲労（2.5%）及び低ナトリウム血症（2.2%）であった。非小細胞肺癌の疾患背景から、悪性黒色腫患者に比べて、Grade 3以上の呼吸困難（3.9% 対 1.9%）及び肺炎（4.1% 対 1.5%）の発現割合が高かった。Grade 3以上の肺臓炎の発現割合は、非小細胞肺癌患者（1.9%）又は悪性黒色腫患者（0.6%）ともに低かった。Grade 3以上の副作用も、Grade 3以上の有害事象と同様の傾向がみられた[表 2.7.4-25]。024試験において、Grade 3以上の有害事象の発現割合は、標準化学療法群（72.7%）と比較して MK-3475群（53.2%）で低かった。高頻度に発現した Grade 3以上の有害事象は、MK-3475群では貧血（4.5%）、胸水、慢性閉塞性肺疾患及び下痢（各3.9%）であり、標準化学療法群では貧血（23.3%）、好中球減少症（14.0%）及び肺炎（7.3%）であった[付録 2.7.4-135]。副作用も有害事象と同様の傾向がみられた。024試験で発現した Grade 3以上の有害事象及び副作用は010試験や安全性併合解析対象集団で発現した Grade 3以上の有害事象及び副作用と類似していた。

非小細胞肺癌患者における高頻度に発現した有害事象、Grade 3以上の有害事象、副作用及び Grade 3以上の副作用の結果によって、悪性黒色腫患者で検討した MK-3475の安全性プロファイルは変わらなかった。また、010試験においてこれらの事象の発現割合に用量間の差異はなく、PD-L1発現割合にかかわらず類似していた[2.7.4.2.1.1.2 項]。

2.5.5.2.2　　死亡

010試験において、治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての死亡に至った有害事象は、MK-3475群で682例中43例（6.3%）［2 mg/kg Q3W 群 : 339例中17例（5.0%）、10 mg/kg Q3W 群 : 343例中26例（7.6%）］、ドセタキセル群で309例中15例（4.9%）であった。そのうち、治験担当医師により副作用による死亡と判定されたものは、MK-3475群で6例（0.9%）［2 mg/kg Q3W 群 : 3例（0.9%）、10 mg/kg Q3W 群 : 3例（0.9%）］、ドセタキセル群で5例（1.6%）であった[表2.7.4-30]。死亡に至った有害事象及び副作用の発現割合は、用量及び PD-L1発現割合にかかわらず類似していた[2.7.4.2.1.1.2.1 項]。[2.7.4.2.1.2.2 項]に示すとおり、副作用による死亡例の詳細は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で3例（肺炎1例及び肺臓炎2例）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で3例（心筋梗塞、肺炎及び肺臓炎）、ドセタキセル群で5例（脱水、気道感染、発熱性好中球減少症、間質性肺疾患及び急性心不全）であった。

C Confidential

安全性併合解析対象集団における MK-3475の最終投与後90日までに観察された死亡に至った有害事象を[表 2.7.4-31]に示す。非小細胞肺癌という疾患背景からも予想されたとおり、悪性黒色腫患者と比較して、非小細胞肺癌患者では、呼吸器疾患（肺炎、肺臓炎及び呼吸不全）による死亡の発現割合が高かった（ただし、呼吸器疾患による死亡の発現割合はいずれも1 %未満）。しかしながら、非小細胞肺癌患者での死亡に至った有害事象の発現割合は、悪性黒色腫患者と同程度であった。非小細胞肺癌患者の結果によって、悪性黒色腫患者で検討した MK-3475の安全性プロファイルは変わらなかった。

024試験において、MK-3475群の9例（5.8%）及び標準化学療法群の7例（4.7%）が治験薬の最終投与後90日までに発現した有害事象により死亡した[2.7.4.2.1.2.4 項]。このうち、MK-3475群の1例（0.6%）（突然死）及び標準化学療法群の3例（2.0%）（肺敗血症、死亡及び肺胞出血）が治験担当医師により副作用による死亡と判定された[表2.7.4-32]。MK-3475群の死亡の発現割合は010試験や安全性併合解析対象集団での発現割合と同程度であった。

2.5.5.2.3　　重篤な有害事象

010試験において、重篤な有害事象の発現割合は、ドセタキセル群（34.6%）と MK-3475両群（2 mg/kg Q3W 群：33.9%、10 mg/kg Q3W 群：38.2%）で同程度であった。特に、ドセタキセル群と比較して MK-3475両群では、発熱性好中球減少症（3.6%対0.3%）及び好中球減少症（1.6%対0%）の重篤な有害事象の発現割合が低く[付録 2.7.4-40]、重篤な副作用についても同様であった[付録 2.7.4-42]。重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は、MK-3475の用量及び PD-L1発現割合にかかわらず類似していた[2.7.4.2.1.3.2 項]。

重篤な有害事象の発現割合は、悪性黒色腫患者と非小細胞肺癌患者で類似していた。安全性併合解析対象集団で MK-3475最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録 2.7.4-43]に示す。肺炎及び肺臓炎の発現割合は、疾患背景から予想できるように、非小細胞肺癌患者（それぞれ4.5%及び2.5%）では、悪性黒色腫患者（それぞれ1.8%及び1.0%）と比較して高かった。しかしながら、非小細胞肺癌患者での重篤な有害事象の結果によって、悪性黒色腫患者で検討した MK-3475の安全性プロファイルは変わらなかった。肺炎及び肺臓炎の多くは、適切な処置（休薬、投与中止、副腎皮質ホルモン剤又は抗生剤の投与）により回復又は軽快した。重篤な副作用の発現割合は、悪性黒色腫患者と非小細胞肺癌患者で類似していた[付録 2.7.4-45]。

024試験において、重篤な有害事象の発現割合は、MK-3475群（44.2%）と標準化学療法群（44.0%）で同程度であった[2.7.4.2.1.3.4 項]。MK-3475群で最も高頻度にみられた重篤な有害事象は、肺臓炎（4.5%）、胸水（3.2%）、慢性閉塞性肺疾患及び低ナトリウム血症（各2.6%）であった[付録 2.7.4-137]。重篤な副作用も重篤な有害事象と同様の傾向がみられた。MK-3475群の重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は010試験や安全性併合解析対象集団での発現割合とおおむね同程度であった。

C Confidential

2.5.5.2.4　　投与中止及び休薬に至った有害事象

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語のうち、治験担当医師が治験薬との因果関係を否定した「悪性新生物進行」「新生物進行」及び「疾患進行」は、有害事象の集計から除外した。画像評価に基づいて確定診断された場合にのみ、疾患進行という有害事象として報告することとした。また、画像評価は実施せずに臨床的な疾患進行のために投与中止に至った場合は、投与中止の理由を「有害事象のため」とし、臨床的な疾患進行の根拠となった有害事象を報告することとした。そのため、すべての疾患進行に関連する事象が有害事象の集計から除外されているわけではない（例えば、「中枢神経系転移」や「髄膜転移」）。

010試験の MK-3475 2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W の投与を受けた例（以下、MK-3475併合群）の投与中止に至った有害事象の発現割合は7.9%と低く、その発現割合は用量及び PD-L1発現割合にかかわらず類似していた。ドセタキセル群の投与中止に至った有害事象の発現割合は13.6%と、MK-3475群と比較して高かった[2.7.4.2.1.4.2 項]。安全性併合解析対象集団で投与中止に至ったすべての有害事象を[付録 2.7.4-57]に示す。非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合での投与中止に至った有害事象の発現割合は11.9%と低く、その発現割合は非小細胞肺癌患者（11.3%）と悪性黒色腫患者（12.4%）で類似していた。024試験において、投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475群（9.1%）と比較して標準化学療法群（14.0%）で高かった[2.7.4.2.1.4.4 項]。MK-3475群の投与中止に至った有害事象の発現割合は010試験や安全性併合解析対象集団での発現割合と同程度であった。

有害事象のために MK-3475の投与が予定通りなされなかった場合、治験担当医師は有害事象に対する処置として「治験薬の休薬」を選択し報告することとした。

010試験では、MK-3475併合群の休薬に至った有害事象の発現割合は22.9%と低く、その発現割合は用量及び PD-L1発現割合にかかわらず類似していた。ドセタキセル群の休薬に至った有害事象の発現割合は23.6%であった[2.7.4.2.1.4.2 項]。非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合での休薬に至った有害事象の発現割合は22.2%と低く、非小細胞肺癌患者（21.5%）と悪性黒色腫患者（22.8%）で類似していた[付録 2.7.4-59]。024試験において、休薬に至った有害事象の発現割合は、MK-3475群（34.4%）と標準化学療法群（34.0%）で同程度であった[2.7.4.2.1.4.4 項]。MK-3475群の休薬に至った有害事象の発現割合は010試験や安全性併合解析対象集団での発現割合とおおむね同程度であった。

非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合での投与中止及び休薬に至った有害事象の発現割合は低く、その発現割合は悪性黒色腫患者と非小細胞肺癌患者で類似していた。非小細胞肺癌患者の投与中止及び休薬に至った有害事象の結果によって、悪性黒色腫患者で検討した MK-3475の安全性プロファイルは変わらなかった。同様に、未治療の非小細胞肺癌患者を対象とした024試験の投与中止及び休薬に至った有害事象の結果によって、010試験や安全性併合解析対象集団で検討した MK-3475の安全性プロファイルは変わらなかった。

C Confidential

2.5.5.3　　臨床検査値の評価

臨床検査値異常が臨床的に重大で意味のあるベースラインからの変化か否かを評価するために、臨床検査値異常の最大の Common Terminology Criteria for Adverse Events（以下、CTCAE） Grade を用いて、臨床検査値の変動を解析した。臨床的に意味のある CTCAE Grade の悪化を、Grade 3 未満から Grade 3以上への変動又は Grade 0から Grade 2への変動と定義した。

010試験では、臨床的に意味のある CTCAE Grade の悪化の発現割合は、用量及び PD-L1発現割合にかかわらず類似していた[2.7.4.3.2 項]。

安全性併合解析対象集団での臨床検査値の変動を解析した結果を[表 2.7.4-36]に示す。臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の割合は、非小細胞肺癌患者と悪性黒色腫患者で類似しており、非小細胞肺癌患者の臨床検査値の結果によって、悪性黒色腫患者で検討した MK-3475 の安全性プロファイルは変わらなかった。

024試験では臨床的に意味のある臨床検査値の Grade の悪化に関する解析を実施していない[2.7.4.3.4 項]。MK-3475群で最も高頻度にみられた臨床検査値異常は、010試験や安全性併合解析対象集団でも認められた臨床検査項目であった。

2.5.5.4　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

非小細胞肺癌患者において、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数及び体重）及び心電図パラメータのベースラインからの顕著な変化は認められなかった。非小細胞肺癌患者のバイタルサイン及び心電図の結果によって、悪性黒色腫患者で検討した MK-3475の安全性プロファイルは変わらなかった。010試験及び024試験ではバイタルサインについて解析を実施していない。また、両試験とも心電図はスクリーニング時のみの実施であった。

2.5.5.5　　特に注目すべき有害事象（AEOSI）

MK-3475の免疫関連の有害事象についてより特異的に評価するため、治験担当医師の免疫に関連するか否かの判定によらない AEOSI について評価を行った。主な AEOSI は、免疫関与が示唆される既承認薬の米国添付文書に記載されている有害事象とした。ほとんどの AEOSI は、Grade 1 又は2であり、副腎皮質ホルモン剤による治療、MK-3475の休薬又はその両者によって管理可能であった。また、因果関係にかかわらず AEOSI により MK-3475の投与を中止した患者は少数であった。

MK-3475の開発プログラムでは、免疫関連の有害事象を含む AEOSI を継続的に評価している（[資料5.3.5.1.1: P010]及び[資料5.3.5.1.2: P024V01]の9.5.1.4.3.3 項）。標準的な安全性監視活動の一環として、適応症を問わない Expanded Access Program を含む MK-3475の全臨床試験のデータを用い、安全性報告データベース（Merck Adverse Event Reporting and Review System）に含まれる重篤な有害事象及び非重篤な有害事象のうち臨床的に注目すべき事象のプログラム横断的な症例評価を定期的に実施している。プログラム横断的症例評価の目的は、MK-3475の安全性統合データをレビューし、以下の評価を行うことである。

C Confidential

・重要な特定されたリスクの特性及び重症度に変化が生じていないかを継続的に検討する。
・新たな潜在的リスクを評価するために、事前に規定したその他の AEOSI を検討する。
・免疫関連の事象に焦点を当て、全臨床試験のすべての事象を評価し、新たな安全性の懸念が生じていないか検討する。

2.5.5.5.1　　重要な特定されたリスク

2015年9月3日までの間に、MK-3475の臨床試験の蓄積されたデータに基づき特定した、MK-3475の安全性プロファイルを以下に示す。

重要な特定されたリスク

- 免疫関連の肺臓炎
- 免疫関連の大腸炎
- 免疫関連の肝炎
- 免疫関連の腎炎
- 免疫関連の内分泌障害
  - 下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）
  - 甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症）
  - 1型糖尿病
- その他の免疫関連有害事象
  - ぶどう膜炎
  - 膵炎
  - 筋炎
  - 重度の皮膚反応
  - ギラン・バレー症候群
  - Infusion Reaction

001試験及び010試験で MK-3475を投与された非小細胞肺癌患者のうち、20%未満の患者で AEOSI が発現した。安全性併合解析対象集団で発現したすべての重要な特定されたリスクの AEOSI を[表 2.5.5-3]に示す。

010試験の MK-3475群では、ほとんどの AEOSI は Grade 1又は2であり、Grade 3以上の AEOSI は36例（5.3%）であった。ドセタキセル群の Grade 3以上の AEOSI は4例（1.3%）と少なかった。また、ほとんどの AEOSI は、副腎皮質ホルモン剤による治療、MK-3475の休薬又はその両者によって管理可能であった。[資料5.3.5.1.1: P010]の12.2.9項に示すとおり、MK-3475併合群の投与中止に至った AEOSI の発現割合は、中止の原因によらず2.2%（15例）と少数であり、ドセタキセル群での1.6%（5例）とほぼ同程度であった。

C Confidential

表 2.5.5-3　　特に注目すべき有害事象（重要な特定されたリスク）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	682		1,232		1,567		2,799	
有害事象あり	142	(20.8)	244	(19.8)	352	(22.5)	596	(21.3)
有害事象なし	540	(79.2)	988	(80.2)	1,215	(77.5)	2,203	(78.7)
副腎機能不全	5	(0.7)	9	(0.7)	13	(0.8)	22	(0.8)
副腎機能不全	5	(0.7)	9	(0.7)	11	(0.7)	20	(0.7)
急性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
続発性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
大腸炎	6	(0.9)	13	(1.1)	36	(2.3)	49	(1.8)
大腸炎	6	(0.9)	13	(1.1)	33	(2.1)	46	(1.6)
顕微鏡的大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
ギラン・バレー症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
軸索型ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
ギラン・バレー症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
肝炎	3	(0.4)	3	(0.2)	16	(1.0)	19	(0.7)
自己免疫性肝炎	3	(0.4)	3	(0.2)	9	(0.6)	12	(0.4)
薬物性肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.2)
甲状腺機能亢進症	32	(4.7)	43	(3.5)	53	(3.4)	96	(3.4)
甲状腺機能亢進症	32	(4.7)	43	(3.5)	53	(3.4)	96	(3.4)
下垂体炎	2	(0.3)	3	(0.2)	14	(0.9)	17	(0.6)
下垂体炎	0	(0.0)	1	(0.1)	8	(0.5)	9	(0.3)
下垂体機能低下症	2	(0.3)	2	(0.2)	6	(0.4)	8	(0.3)
甲状腺機能低下症	56	(8.2)	98	(8.0)	139	(8.9)	237	(8.5)
甲状腺機能低下症	56	(8.2)	98	(8.0)	138	(8.8)	236	(8.4)
粘液水腫	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)

C Confidential

表 2.5.5-3　　特に注目すべき有害事象（重要な特定されたリスク）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
甲状腺機能低下症	56	(8.2)	98	(8.0)	139	(8.9)	237	(8.5)
原発性甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Infusion Reaction	12	(1.8)	31	(2.5)	39	(2.5)	70	(2.5)
アナフィラキシー反応	2	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)
サイトカイン放出症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
薬物過敏症	4	(0.6)	5	(0.4)	8	(0.5)	13	(0.5)
過敏症	1	(0.1)	8	(0.6)	14	(0.9)	22	(0.8)
血清病	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
注入に伴う反応	5	(0.7)	15	(1.2)	14	(0.9)	29	(1.0)
筋炎	3	(0.4)	3	(0.2)	8	(0.5)	11	(0.4)
ミオパチー	2	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)
筋炎	1	(0.1)	1	(0.1)	6	(0.4)	7	(0.3)
横紋筋融解症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
膵炎	3	(0.4)	3	(0.2)	6	(0.4)	9	(0.3)
自己免疫性膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
膵炎	2	(0.3)	2	(0.2)	5	(0.3)	7	(0.3)
急性膵炎	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺臓炎	31	(4.5)	54	(4.4)	40	(2.6)	94	(3.4)
間質性肺疾患	3	(0.4)	4	(0.3)	3	(0.2)	7	(0.3)
肺臓炎	28	(4.1)	50	(4.1)	37	(2.4)	87	(3.1)
腎炎	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.1)
尿細管間質性腎炎	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.1)
重度の皮膚反応	11	(1.6)	18	(1.5)	28	(1.8)	46	(1.6)
黄疸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
膿疱性皮疹	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
挫傷	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
陰部そう痒症	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
水疱性皮膚炎	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
剥脱性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)

C Confidential

表 2.5.5-3　　特に注目すべき有害事象（重要な特定されたリスク）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
重度の皮膚反応	11	(1.6)	18	(1.5)	28	(1.8)	46	(1.6)
薬疹	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
多形紅斑	2	(0.3)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
剥脱性発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
扁平苔癬	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
類天疱瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.1)
乾癬	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
発疹	2	(0.3)	4	(0.3)	5	(0.3)	9	(0.3)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.1)	2	(0.2)	5	(0.3)	7	(0.3)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
中毒性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
甲状腺炎	3	(0.4)	3	(0.2)	13	(0.8)	16	(0.6)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.3)	5	(0.2)
甲状腺炎	2	(0.3)	2	(0.2)	9	(0.6)	11	(0.4)
1型糖尿病	3	(0.4)	3	(0.2)	3	(0.2)	6	(0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
1型糖尿病	3	(0.4)	3	(0.2)	2	(0.1)	5	(0.2)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.9)	14	(0.5)
虹彩毛様体炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
虹彩炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)

Confidential

表 2.5.5-3　　特に注目すべき有害事象（重要な特定されたリスク）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.9)	14	(0.5)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.6)	10	(0.4)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
An AEOSI category or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version used is 18.0
Five additional cases (subject 000054 in PN001 with autoimmune nephritis, subject 000048 in PN001 with renal failure acute, subject 000058 in PN001 with renal failure, subject 368852 in PN006 with renal failure acute, subject 363218 in PN006 with renal failure) of the AEOSI-Renal were observed that are not reported on the table.
Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0

024試験の MK-3475群において、AEOSI は45例（29.2%）にみられた。ほとんどの AEOSI は Grade 1又は2であり、Grade 3以上の AEOSI は15例（9.7%）であった。AEOSI による死亡例はなく、AEOSI による投与中止は6例（3.9%）であった。MK-3475群の AEOSI の発現割合は安全性併合解析対象集団での発現割合と同程度であった。

024試験で発現したすべての AEOSI を[表 2.5.5-4]に示す。

最も高頻度に発現した AEOSI は甲状腺機能低下症（14例、9.1%）及び甲状腺機能亢進症（12例、7.8%）であった。両事象の Grade はすべて Grade 1又は2であった［甲状腺機能低下症：Grade 1：6例（3.9%）、Grade 2：8例（5.2%）、甲状腺機能亢進症：Grade 1：8例（5.2%）、Grade 2：4例（2.6%）］。甲状腺機能低下症に対し副腎皮質ホルモン剤の使用はなかった。また、臨床的に重大な甲状腺機能低下症は甲状腺ホルモン補充療法を実施することで対処可能であった。

Grade 1～4の肺臓炎が9例（5.8%）に発現したが、Grade 5の肺臓炎はなかった。

024試験においても重要な特定されたリスクの特性及び重症度に変化は認められなかった。

C Confidential

表 2.5.5-4　　特に注目すべき有害事象（AEOSI）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W		標準化学療法	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	154		150	
有害事象あり	45	(29.2)	7	(4.7)
有害事象なし	109	(70.8)	143	(95.3)
大腸炎	3	(1.9)	0	(0.0)
大腸炎	2	(1.3)	0	(0.0)
腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	12	(7.8)	2	(1.3)
甲状腺機能亢進症	12	(7.8)	2	(1.3)
下垂体炎	1	(0.6)	0	(0.0)
下垂体炎	1	(0.6)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	14	(9.1)	2	(1.3)
甲状腺機能低下症	14	(9.1)	2	(1.3)
Infusion Reaction	7	(4.5)	2	(1.3)
薬物過敏症	0	(0.0)	1	(0.7)
過敏症	4	(2.6)	0	(0.0)
注入に伴う反応	3	(1.9)	1	(0.7)
筋炎	3	(1.9)	0	(0.0)
ミオパチー	1	(0.6)	0	(0.0)
筋炎	2	(1.3)	0	(0.0)
腎炎	1	(0.6)	0	(0.0)
尿細管間質性腎炎	1	(0.6)	0	(0.0)
膵炎	1	(0.6)	0	(0.0)
膵炎	1	(0.6)	0	(0.0)
肺臓炎	9	(5.8)	1	(0.7)
間質性肺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)
肺臓炎	8	(5.2)	1	(0.7)
重度の皮膚反応	6	(3.9)	0	(0.0)
乾癬	1	(0.6)	0	(0.0)
発疹	2	(1.3)	0	(0.0)
全身性皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)
中毒性皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)
甲状腺炎	4	(2.6)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.6)	0	(0.0)
甲状腺炎	3	(1.9)	0	(0.0)
1型糖尿病	1	(0.6)	0	(0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.6)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A bolded term or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Skin-A and Skin-B categories are combined as Skin category.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

2.5.5.5.2　　重要な潜在的リスク

MK-3475の重要な潜在的リスクとして筋無力症候群があげられる。安全性併合解析対象集団に

C Confidential

おけるすべての筋無力症候群を、[付録 2.7.4-74]に示す。001試験の非小細胞肺癌患者1例及び002試験の悪性黒色腫患者1例の筋無力症候群が報告されている。001試験で報告された筋無力症候群は非重篤であり、回復した。002試験で報告された筋無力症候群は重篤であり、本申請時点で未回復であった。両例とも MK-3475との因果関係はありと判定され、MK-3475は休薬された。002試験の1例は副腎皮質ホルモン剤で治療されたが、001試験の1例は副腎皮質ホルモン剤で治療されなかった。筋無力症候群の詳細な解析結果を[付録 2.7.4-75]に示す。024試験では筋無力症候群はみられなかった。

プログラム横断的な医学的症例評価に用いた筋無力症候群症例に関する情報は、Council for International Organizations of Medical Sciences（CIOMS）形式で[資料5.3.6.2: CIOMS]に提示した。筋無力症候群と MK-3475の投与との因果関係を判定するための十分なエビデンスは集積されていないため、申請者は継続的に筋無力症候群を注意深く監視していく予定である。

2.5.5.5.3　医薬品リスク管理計画書（RMP）の特定されたリスク又は潜在的リスクに含まれないが、免疫の関与が考えられるその他の有害事象

免疫の関与が考えられるその他の有害事象として、ニューロパチー、溶血性貧血、心筋炎、心膜炎及び血管炎があげられる。安全性併合解析対象集団で発現したすべてのその他の AEOSI を[表 2.7.4-35]に示す。001試験、002試験、006試験及び010試験では、心筋炎及びギラン・バレー症候群を除くニューロパチーを発現した患者は認めなかった。024試験では、MK-3475の定期的な安全性評価に基づき、ニューロパチー、溶血性貧血、心筋炎、心膜炎及び血管炎を免疫の関与が考えられるその他の有害事象として取り扱わなかった。

2015年3月1日から2015年9月3日までにプログラム横断的な症例評価の対象となった医薬品リスク管理計画書（RMP）の特定されたリスク又は潜在的リスクに含まれないが、免疫の関与が考えられるその他の有害事象を発現した患者の一覧を[資料5.3.6.3: LineListing]に示す。これらの症例について医学的レビューを行ったが、新たな安全性の懸念は認められなかった。申請者は、継続的にこれらの事象を注意深く監視していく予定である。

2.5.5.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1　日本人集団

本項では、日本人非小細胞肺癌患者を対象とした025試験、010試験及び024試験の日本人集団における安全性について検討する。011試験の結果は[2.7.4.5.1 項]に示す。

<u>025試験及び010試験（既治療の非小細胞肺癌患者）</u>

日本人集団での MK-3475の平均投与期間は、025試験では159.92日（中央値：106.00日）であった[2.7.4.5.1.1.2 項]。010試験では、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で133.39日（中央値: 117.50日）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で132.35日（中央値 : 105.50日）であり、ドセタキセル群の99.56日（中央値 : 81.00日）よりも長かった[2.7.4.5.1.1.3 項]。010試験（日本人集団）で治験薬を6ヵ月以上投与した患者

C Confidential

の割合は、MK-3475併合群：30.6%（62例中19例）、ドセタキセル群：22.2%（27例中6例）であり、MK-3475併合群の割合が高かった。また、010試験の日本人集団の MK-3475の平均投与期間及び6ヵ月以上投薬した患者の割合は、全集団と類似していた。

010試験（日本人集団）の MK-3475併合群62例では、全例で有害事象が発現し、高頻度にみられた有害事象は、倦怠感及び発疹（各25.8%）、食欲減退（22.6%）、悪心及びそう痒症（各17.7%）であった[表 2.7.4-51]。これら事象は大多数が Grade 1又は2であり、投与中止に至った事象はなく、休薬に至った患者は少数であった。副作用は83.9%で発現し、高頻度にみられた副作用は、発疹（24.2%）、倦怠感（21.0%）、そう痒症（16.1%）、食欲減退（14.5%）及び口内炎（12.9%）であった[表 2.7.4-53]。Grade 3以上の有害事象の発現割合は45.2%、Grade 3以上の副作用の発現割合は22.6%であった。MK-3475の投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合は、それぞれ6.5%及び3.2%であった。これらの事象の発現割合は、用量及び PD-L1発現割合にかかわらず類似していた。

有害事象による死亡は、010試験（日本人集団）では、ドセタキセル群27例のうち3例（間質性肺疾患、呼吸不全及び急性心不全）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群34例のうち2例（肺炎及び自殺既遂）で発現し、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群28例では認めなかった[表 2.7.4-58]。ドセタキセル群の有害事象による死亡のうち2例（間質性肺疾患及び急性心不全）は、ドセタキセルとの因果関係ありと判定された。025試験では、有害事象による死亡が1例（間質性肺疾患）発現した。治験担当医師がMK-3475との因果関係ありと判断した副作用による死亡は、025試験の1例（間質性肺疾患）のみであった。本死亡例（AN25031）は[2.7.4.5.1.3.1.2.2 項]に示すように、多数の前治療歴に加えて、全胸椎への放射線治療歴を有する61歳男性であり、これらの患者背景が間質性肺疾患の発現リスク増加及び重症化に寄与した可能性も考えられた。

010試験（日本人集団）において、MK-3475併合群はドセタキセル群に比べて投与期間が長く、また6ヵ月以上投与された患者の割合が多いにもかかわらず、全有害事象の発現割合は両群で同程度であり（MK-3475併合群：100%、ドセタキセル群：96.3%）、また Grade 3以上の有害事象（MK-3475併合群：45.2%、ドセタキセル群：85.2%）及び Grade 3以上の副作用の発現割合（MK-3475併合群：22.6%、ドセタキセル群：85.2%）、投与中止に至った有害事象（MK-3475併合群：6.5%、ドセタキセル群：22.2%）及び投与中止に至った副作用の発現割合（MK-3475併合群：3.2%、ドセタキセル群：22.2%）は、ともに MK-3475併合群で低かった。副作用による死亡は、ドセタキセル群で2例（7.4%）に発現したが、MK-3475群では発現しなかった。全集団と同様に、用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、日本人集団においても MK-3475は良好な安全性プロファイルを示した。

日本人集団における全 AEOSI の発現割合は、025試験で26.3%、010試験（日本人集団）の MK-3475併合群で24.2%であり、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合の全 AEOSI の発現割合（21.3%）と類似していた。日本人集団における Grade 3以上の AEOSI の発現割合は、025試験で2.6%、010試験（日本人集団）の MK-3475併合群で12.9%であった。死亡に至った AEOSI 及び治験薬の投与中止に至った AEOSI は、010試験（日本人集団）では報告されなかった。025試験では、AEOSI による死亡が1例（Grade 5の間質性肺疾患）、治験薬の投与中止に至った AEOSI が2例（Grade 5の間質性肺疾患及び Grade 2の間質性肺疾患）報告されたが、それらを除くすべての AEOSI は、MK-3475の休

C Confidential

薬及び副腎皮質ホルモン剤や他の適切な補助療法により回復又はGrade 1まで軽快した。また、日本人集団における頻度の高いAEOSIは、010試験（日本人集団）のMK-3475併合群では、甲状腺機能低下症（4.8%）、続いて甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症、大腸炎及び間質性肺疾患（各3.2%）であり[表 2.7.4-72]、全集団における頻度の高いAEOSIと類似していた。全集団と同様に、日本人集団におけるAEOSIのほとんどはGrade 1又は2の事象であり、MK-3475の休薬及び副腎皮質ホルモン剤や他の適切な補助療法の使用により管理可能であった。

010試験の日本人集団における MK-3475の安全性プロファイルは、全集団で観察されたものと類似しており、日本人患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。また、日本人集団においても用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475は忍容可能かつ良好な安全性プロファイルを示した。

024試験（未治療の非小細胞肺癌患者）

日本人集団での平均投与期間は、標準化学療法群117.47日（中央値：106.00日）に対し、MK-3475群242.19日（中央値：232.00日）で、標準化学療法群の2倍であった[2.7.4.5.1.1.4 項]。6ヵ月以上治験薬の投与を受けた患者数は、標準化学療法群5例に対し、MK-3475群16例であった。MK-3475の日本人集団の平均投与期間は全集団と類似していた。

投与期間は標準化学療法群と比較して MK-3475群で2倍長かったが、有害事象の発現割合はMK-3475群（100%）と標準化学療法群（94.7%）で同程度であった。MK-3475群で高頻度に発現した有害事象は、発熱（33.3%）、下痢（25.0%）、便秘、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退及び発疹（各19.0%）であった[表 2.7.4-55]。副作用の発現割合もMK-3475群（95.2%）と標準化学療法群（94.7%）で同程度であった。MK-3475群で高頻度に発現した副作用は、発熱（23.8%）、下痢（19.0%）、甲状腺機能低下症、口内炎、注入に伴う反応、食欲減退、発疹及び斑状丘疹状皮疹（各14.3%）であった[表 2.7.4-56]。Grade 3以上の有害事象及びGrade 3以上の副作用の発現割合は、標準化学療法群（63.2%、47.4%）と比較して、MK-3475群（47.6%、33.3%）で低かった。MK-3475群で2例以上にみられたGrade 3以上の有害事象は低アルブミン血症（9.5%、2例）のみであった。治験担当医師により2例とも副作用と判定された。

MK-3475群では死亡例はなかった。標準化学療法群では2例（10.5%）が有害事象（肺胞出血及び心肺停止）により死亡し、肺胞出血が治験担当医師により副作用と判定された。

重篤な有害事象の発現割合は、MK-3475群（33.3%）と標準化学療法群（36.8%）で同程度であった。重篤な副作用の発現割合は、MK-3475群で19.0%、標準化学療法群で26.3%であった。MK-3475群で2例以上に発現した重篤な有害事象はなく、データカットオフ時点で、肺臓炎、血液量減少症、顔面浮腫、心膜炎、卵巣出血及び疲労は未回復、心不全は軽快、感染性新生物、食欲減退、呼吸時疼痛、注入に伴う反応、下痢及び腸炎は回復した。肺臓炎、血液量減少症、顔面浮腫、心膜炎、疲労、注入に伴う反応、下痢及び腸炎は治験担当医師により副作用と判定された[表 2.7.4-63]。

投与中止に至った有害事象は、MK-3475群の2例（9.5%）、標準化学療法群の1例（5.3%）にみられ、治験担当医師によりすべて重篤な副作用と判定された。MK-3475群の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎及び疲労であり、データカットオフ時点で未回復であった[表 2.7.4-68]。

C Confidential

休薬に至った有害事象の発現割合は、MK-3475群（28.6%）と標準化学療法群（26.3%）で同程度であった。MK-3475群で2例以上に発現した休薬に至った有害事象は、蕁麻疹（2例、9.5%）であった[表 2.7.4-69]。

全集団と日本人集団で、有害事象及び副作用の発現状況に顕著な違いは認められず、良好な安全性プロファイルを示した。

MK-3475群の AEOSI の発現割合は、全集団（29.2%）と比較して、日本人集団（42.9%）で高かった。Grade 3以上の AEOSI（全集団 : 9.7%、日本人集団 : 9.5%、以下同順）、重篤な AEOSI（11.0%、9.5%）、投与中止に至った AEOSI（3.9%、4.8%）の発現割合は、全集団と日本人集団で同程度であった。日本人集団で発現した AEOSI（9例）のうち、2例以上に発現した AEOSI は、Infusion Reaction（4例）、甲状腺機能低下症（3例）及び肺臓炎（2例）であった[表 2.7.4-74]。Grade 3以上の AEOSI は2例（9.5%）にみられ、肺臓炎（Grade 4）及び斑状丘疹状皮疹（Grade 3）であった。両事象ともデータカットオフ時点で未回復であった。AEOSI による死亡例はなかった。投与中止に至った AEOSI は1例（肺臓炎、Grade 4）にみられた。Infusion Reaction の発現割合が全集団（4.5%、7例）と比較し、日本人集団（19.0%、4例）で高かった。日本人集団4例に発現した Infusion Reaction は Grade 1が1例で、Grade 2が3例であり、処置なく、数時間から2日で回復した。全集団と日本人集団で Infusion Reaction 以外の AEOSI の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

未治療の非小細胞肺癌患者を対象とした024試験の日本人集団における MK-3475の安全性プロファイルは、既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした010試験と同様に、全集団で観察されたものと類似し、良好な安全性プロファイルを示した。日本人患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.6.2　内因性要因

2.5.5.6.2.1　年齢別及び性別

65歳以上の患者の忍容性は65歳未満の患者と同様であった。年齢別の有害事象の要約を[表 2.7.4-75]及び[表 2.7.4-77]に示す。有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、65歳未満及び65歳以上で同程度であった。

性別の有害事象の要約を[表 2.7.4-76]及び[表 2.7.4-78]に示す。有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、男性と女性で同程度であった。

2.5.5.6.2.2　ECOG PS 別

ECOG PS 別（0対1）の有害事象の要約を[表 2.7.4-79]及び[表 2.7.4-80]に示す。有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ECOG PS 0及び ECOG PS 1で同程度であった。

C Confidential

2.5.5.6.3　　外因性要因

2.5.5.6.3.1　　地域別

北米、欧州、アジア及びオーストラリアから患者が参加した。地域別（米国対米国以外の国々）の有害事象の要約を[表 2.7.4-81]及び[表 2.7.4-82]に示す。有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、地域間で同程度であった。

2.5.5.6.4　　薬物相互作用

MK-3475の投与経路は静脈内投与であること、また免疫グロブリン（IgG）抗体で異化作用により消失することから、食事又はCYPなどの薬物代謝酵素を介した薬物相互作用によってMK-3475の曝露量は影響を受けないと推察される。また、IgG 抗体は一般的に薬物消失に関連する CYP、その他の酵素又はトランスポーターの発現又は活性に直接的に作用しない。したがって、食事の影響及び薬物相互作用を評価する試験は実施していない。ただし、副作用の処置のために副腎皮質ホルモン剤を MK-3475と併用する可能性があるため、MK-3475と副腎皮質ホルモン剤との薬物相互作用の有無について、母集団薬物動態解析により評価した。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期投与（1週間超）と MK-3475の曝露量の間に関連性は認められなかった[2.7.2.3.4 項]。しかし、臨床試験では副腎皮質ホルモン剤の使用を免疫関連の有害事象のマネジメントのみに限定していたこと、及びMK-3475の作用機序として免疫調節性を有することから、MK-3475の投与開始前は、全身性副腎皮質ホルモン剤（生理学的補充を超える用量での使用）又はその他の免疫抑制剤の使用を避けることが望ましい。ただし、MK-3475投与開始後に発現した免疫関連の有害事象の治療のために副腎皮質ホルモン剤などの免疫抑制剤を使用することは可能である。

2.5.5.6.5　　免疫原性

一般的に、モノクローナル抗体を含む蛋白製剤は免疫原性を有する可能性がある。免疫原性の評価には、臨床薬理の検討に用いた国内及び海外臨床試験並びに国際共同試験8試験の2,862例から得られたMK-3475の初回投与前及び投与開始後の血清検体中の抗MK-3475抗体（ADA）の統合データを用いた[2.7.2.4.1 項]。評価の結果、免疫原性を判定可能であった1,300例のうち陽性患者は37例であった。そのうち10例は、ADA が MK-3475の初回投与前に検出されており、MK-3475の投与によって陽性となった患者については27例（2.1%）と少なく、MK-3475の投与により ADA の産生が惹起される可能性は低い。

さらに、日本人患者のみで評価した結果、判定可能であった147例のうち4例（2.7%）が MK-3475の投与による陽性と判定された。日本人非小細胞肺癌患者では、判定可能であった104例のうち、MK-3475の投与による陽性は4例であった。

なお、MK-3475の投与による陽性患者のいずれにおいても、過敏症反応は認められず、また ADA による MK-3475の曝露量への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

C Confidential

2.5.5.6.6　　妊娠及び授乳時の使用

米国における承認日（2014年9月4日）から2016年3月3日までに、妊娠期又は授乳期に MK-3475が投与された例は報告されていない。

妊娠期においては、MK-3475の患者への潜在的ベネフィットが、その患者の胎児に対する潜在的リスクを上まわる場合にのみ、MK-3475の投与が許容されるべきである。また、授乳期においては、MK-3475がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であり、多くの薬剤や免疫グロブリン（IgG）抗体はヒトの母乳中に移行することから、授乳婦に MK-3475を投与する場合は授乳を中止させる必要がある。授乳中の女性患者に対する MK-3475の有用性を熟考した上で、授乳を中止するか又は MK-3475を中止するか判断すべきである。

2.5.5.6.7　　過量投与

予定用量の20%以上の用量が投与された場合を過量投与とした。本申請時点で過量投与は報告されていない。

2.5.5.6.8　　薬物乱用

抗 PD-1モノクローナル抗体で薬物依存や薬物乱用の可能性は予測されておらず、本申請時点で薬物乱用は報告されていない。

2.5.5.6.9　　離脱症状及び反跳現象

抗 PD-1モノクローナル抗体で離脱症状及び反跳現象は予測されておらず、本申請時点で離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

2.5.5.6.10　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

有害事象で認められた疲労は本剤が投与される集団では予測される事象であるが、抗 PD-1モノクローナル抗体による認知機能障害は予測されていない。MK-3475が運転又は精神機能に及ぼす影響を検討する追加試験は実施していない。

2.5.5.7　　市販後の使用経験

MK-3475は2014年9月4日に「イピリムマブ治療後及び BRAF V600変異を有する場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行が認められた切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として米国で最初に承認された。2015年12月現在、米国、EU 及び韓国を含む47の国で承認されている。また、「FDA に承認された検査で PD-L1の発現が確認され、プラチナ製剤（及び EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の場合はそれらに対する治療薬）による治療後に疾患進行が認められた非小細胞肺癌」を効能・効果として米国、レバノン及び UAE を含む5つの国又は地域で承認されている。販売開始から2015年9月3日までに販売されたバイアル数を基に推定使用患者数を算出すると、[redacted]人であった。販売開始から2015年9月3日までに集積された市販後データにおいて、新たな安

C Confidential

全性上の懸念や重要な特定されたリスクの傾向に変化はなかった。

2.5.5.8　　安全性のまとめ

既治療非小細胞肺癌に対する標準治療であるドセタキセルと比べて、MK-3475は曝露期間がより長期であったにもかかわらず、有害事象による投与中止の割合もより少なく、忍容可能であり、安全性プロファイルは良好であった。特に、ドセタキセル群で高頻度に見られた、重篤な転帰をたどる可能性のある発熱性好中球減少症や長期投与を困難にさせる末梢性ニューロパチーの有害事象は、MK-3475群ではまれであった。本項で示す1,232例の非小細胞肺癌患者の安全性プロファイルは、既に申請している1,567例の悪性黒色腫患者の安全性プロファイル及びそれらを併合した計2,799例の安全性プロファイルと一貫しており、非小細胞肺癌患者において新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、MK-3475は有害事象の発現割合が3ヵ月以降に高まることはなく、長期使用を制限するような遅発性の安全性シグナルは認められなかった。

未治療の非小細胞肺癌患者に対する標準化学療法と比べて、MK-3475は曝露期間がより長期であったにもかかわらず、有害事象の発現割合は同程度で、Grade 3以上の副作用の発現割合は低かった。MK-3475群で発現した大部分の有害事象は標準化学療法群と比較して Grade が低かった。標準化学療法群では骨髄抑制に関連する有害事象が多くみられ、造血刺激因子や血液製剤による処置を必要とした。MK-3475群で投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、MK-3475は良好な忍容性を示した。標準化学療法と比べて MK-3475の安全性プロファイルは良好であった。また、未治療の非小細胞肺癌患者に対する MK-3475の安全性プロファイルは既治療の非小細胞肺癌患者や悪性黒色腫患者の安全性プロファイルと一貫していた。

MK-3475は、免疫関連の有害事象を安全性プロファイルに有するモノクローナル抗体であるが、Grade 3以上の AEOSI の発現割合は低く、またほとんどの AEOSI は、MK-3475の休薬及び副腎皮質ホルモン剤や他の適切な補助療法の使用により管理可能であった。しかし、まれではあるが、重度の AEOSI を含む副作用が発現するリスクもあるため、患者を十分に観察し、適切な管理・処置を行うことが重要であることから、添付文書にて注意喚起を行うものとする。

日本人集団での MK-3475の安全性プロファイルは、全集団で観察されたものと類似しており、日本人患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。また、全集団と同様に、既治療の PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者の日本人集団においても、MK-3475 2 mg /kg 又は10 mg/kg Q3W は用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475はドセタキセルよりも忍容可能かつ良好な安全性プロファイルを示した。未治療の PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者においても、MK-3475 200 mg Q3W 固定用量はプラチナ製剤併用化学療法よりも忍容可能かつ良好な安全性プロファイルを示した。以上のことから、MK-3475 200 mg Q3W 固定用量は日本人の PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者において、許容可能な安全性プロファイルを示すと考えられた。

C Confidential

2.5.6　　ベネフィットとリスクに関する結論

初回治療としてプラチナ製剤併用化学療法（及び維持療法）後、あるいは標的となる遺伝子変異を持つ肺癌に対するチロシンキナーゼ阻害剤及びプラチナ製剤併用化学療法後に疾患進行が認められた進行非小細胞肺癌は、新たな治療の選択肢が必要とされている疾患領域である。腫瘍の遺伝的プロファイルに基づいた治療の進歩はみられるものの、多くの患者には標的となる遺伝子変異が同定されない。標的となる遺伝子変異を持たない進行非小細胞肺癌に対し、ペメトレキセドが初回治療及び維持療法で使用される機会が増えており、これに伴い非小細胞肺癌の二次治療としてはドセタキセルが最も使用されているが、最近の第Ⅲ相試験におけるドセタキセル群のORR は3.3～17.9%、DOR 中央値は5.3～8.4ヵ月、PFS 中央値は1.5～4.2ヵ月、OS 中央値は5.7～12.2ヵ月であり、満足すべき治療成績とはいえない（[資料5.3.5.1.1: P010]の Table 7-2）。またドセタキセルによる重要な副作用として、重篤な転帰をたどる可能性のある発熱性好中球減少症や、長期投与を困難にし患者の生活の質を低下させる末梢性ニューロパチーなどが挙げられる。一方、特定の遺伝子変異を標的とする小分子化合物は感受性のある肺癌に対し高い有効性を示すが、これらの小分子化合物が無効となった患者の予後は、治療標的となる遺伝子変異を持たない患者の予後と同様に不良である。非小細胞肺癌に対する二次治療の選択肢は依然として限られていることから、適切な患者集団に対する免疫療法を含めた新たな治療開発が求められている。

標的となる遺伝子変異を持たない未治療の非小細胞肺癌は、標準化学療法としてプラチナ製剤併用化学療法を基軸とした治療が行われてきたものの、依然として新たな治療の選択肢が必要とされている疾患領域である。最近報告された臨床試験においても、未治療非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤併用化学療法（及び適応と考えられる症例にはベバシズマブの併用）による ORR は15～35%、PFS 中央値は3～7ヵ月、OS 中央値は8～13ヵ月にとどまる（[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Table 7-1）。初回治療後にペメトレキセド又はエルロチニブによる維持療法を追加することで、生存期間の延長が得られることが報告されているが、シスプラチンベースの化学療法が投与可能であった非扁平上皮癌患者においても維持療法を施行できるのは約半数にとどまる[資料5.4: 86]。また、ペメトレキセド及びベバシズマブは、それぞれ有効性及び安全性の観点から、扁平上皮癌には使用されない。結果として、EGFR や ALK など標的となる遺伝子変異が同定されない進行非小細胞肺癌に対しては標準化学療法が存在するものの、こうした患者集団における1年及び2年生存率は依然として低迷しており、予後の改善は十分とはいえない。また、進行非小細胞肺癌患者の多くは、疾病に関連した症状（咳嗽、疼痛、呼吸困難など）や化学療法による副作用により、身体的、社会的、心理的及び機能的な生活の質（QoL）を障害される。したがって、未治療の進行非小細胞肺癌に対しても、より有効性が高く忍容性に優れた新治療の開発が切望されている。

<u>ベネフィット</u>

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験である010試験の PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の患者集団において、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群は共にドセタキセル群と比較して、臨床的に意味のある OS の大幅な延長を示した。PD-L1高発現患者において、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群のド

C Confidential

セタキセル群に対するOSのハザード比は、0.54（P値：0.00024、OS中央値：14.9ヵ月）及び0.50（P値：0.00002、OS中央値：17.3ヵ月）であった。PD-L1発現陽性患者において、MK-3475 2 mg/kg群及び10 mg/kg群のドセタキセル群に対するOSのハザード比は、0.71（P値：0.00076、OS中央値：10.4ヵ月）及び0.61（P値：0.00001未満、OS中央値：12.7ヵ月）であった。なおドセタキセル群のOSの中央値は、PD-L1高発現患者で8.2ヵ月及びPD-L1発現陽性患者で8.5ヵ月であった。これらの結果は事前に厳密に制御された第Ⅰ種の過誤の確率に基づき、有効性における統計的有意性を示すために規定した水準を満たした。OSのKaplan-Meier曲線は、PD-L1高発現及びPD-L1発現陽性の患者集団において、早期からMK-3475の両群がドセタキセル群を上回り、全期間を通じて交差することなく、時間とともにその差が拡大した。

010試験のPD-L1高発現患者において、MK-3475 2 mg/kg群及び10 mg/kg群は共にドセタキセル群と比較して、顕著な臨床的に意味のあるPFSの延長を示し、PD-L1陽性患者においてもPFSを延長する傾向を示した。PD-L1高発現患者において、MK-3475 2 mg/kg群及び10 mg/kg群のドセタキセル群に対するPFSのハザード比は、0.58（P値：0.00009、PFS中央値：5.2ヵ月）及び0.59（P値：0.00007、PFS中央値：5.2ヵ月）であった。PD-L1発現陽性患者において、MK-3475 2 mg/kg群及び10 mg/kg群のドセタキセル群に対するPFSのハザード比は、0.88（P値：0.06758、PFS中央値：3.9ヵ月）及び0.79（P値：0.00462、PFS中央値：4.0ヵ月）であった。なおドセタキセル群のPFSの中央値は、PD-L1高発現患者で4.1ヵ月及びPD-L1発現陽性患者で4.0ヵ月であった。

MK-3475は、PD-L1高発現及びPD-L1発現陽性患者において、OSで得られた優越性の結果と同様にドセタキセルより有意に高いORRを示した。PD-L1発現陽性患者においてドセタキセル群のDOR中央値が189日であったのに対し、MK-3475両群のDORは中央値に達しなかった。奏効が得られたPD-L1発現陽性患者において、MK-3475併合群の72%で奏効が持続していたのに対し、ドセタキセル群では34%であった。

010試験の日本人集団においてMK-3475併合群（2及び10 mg/kg投与群）のドセタキセル群に対するOSのハザード比は、PD-L1高発現患者で0.83、PD-L1発現陽性患者で0.88であった。日本人集団で得られたMK-3475の有効性は、概して全集団での結果と同様の傾向を示した。さらに日本人患者を対象にMK-3475 10 mg/kg Q3Wを投与した025試験において、PD-L1高発現及びPD-L1発現陽性患者でのORRは27.3%及び18.9%であり、010試験のMK-3475 2 mg/kg群及びMK-3475 10 mg/kg群での成績と同様の傾向を示した。

001試験では、146例の非小細胞肺癌患者からなるBiomarker Training SetでのPD-L1発現及び腫瘍縮小効果の評価に基づき、ROC（receiver-operating characteristics curve）曲線を用いてPD-L1高発現のカットオフ値をTPS（tumor proportion score）=50%に決定した。Biomarker Validation SetのPD-L1高発現の既治療非小細胞肺癌に対し、MK-3475投与によるORRは42.6%（95%CI：30.0～55.9）であり、顕著な有効性を示した。またPD-L1発現陽性（TPS≥1%）患者においても、MK-3475投与

C Confidential

により得られたORR（26.8%、95%CI：19.7～34.8）は既治療患者に対する殺細胞性抗悪性腫瘍薬と同程度以上であり、臨床的に意味のある有効性を示した。さらに010試験のPD-L1発現陽性患者において、MK-3475両群のOSのKaplan-Meier曲線は、全期間を通してドセタキセル群と交差することはなかった。EGFRチロシンキナーゼ阻害薬のゲフィチニブ[資料5.4: 50]や抗PD-1抗体のニボルマブ[資料5.4: 36]の臨床試験では、OSのKaplan-Meier曲線が交差しており、治療効果が大きく異なる複数の部分集団が混在していることが示唆された。010試験では、PD-L1発現評価によって患者を選択することで、ドセタキセルと比較して明らかに高い有効性が期待できる患者集団を簡便に同定できることが示され、MK-3475の抗腫瘍効果を予測するバイオマーカーとしての22C3抗ヒトPD-L1抗体を用いたPD-L1発現評価の臨床的有用性が示された。

国際共同第Ⅲ相試験である024試験において、PD-L1高発現の未治療非小細胞肺癌（EGFR遺伝子変異／ALK融合遺伝子陰性）に対するMK-3475 200 mg Q3W投与は、非扁平上皮癌患者に対するペメトレキセド維持療法を含む標準化学療法と比較して有意にPFSを延長した。PFSの中央値はMK-3475群で10.3ヵ月、標準化学療法群で6.0ヵ月であり、標準化学療法と比較してMK-3475により有意にPFSが延長された（ハザード比：0.50、P値<0.001）。PFSのKaplan-Meier曲線は、4ヵ月前後からMK-3475群が標準化学療法群を上回り始め、全期間を通じて交差することなく、時間とともにその差が拡大した。標準化学療法群において観察されたPFSは、これまでに行われたプラチナ製剤併用化学療法やペメトレキセドによる維持療法の試験結果と一貫していた。MK-3475によるPFS延長の傾向は、今回解析された全ての部分集団で観察された。特に、現状で初回治療の選択肢が限られている扁平上皮癌患者に対してのMK-3475の有効性は顕著であった。

024試験の副次評価項目であるOSについても、MK-3475は標準化学療法と比較して有意に延長した。両群ともOSの中央値には到達せず、標準化学療法群に対するMK-3475群のハザード比は0.60（95%CI：0.41～0.89）であった。治験実施計画書で規定されたMK-3475へのクロスオーバーが標準化学療法群に割り付けられた患者の44%で行われたにもかかわらず、OSの改善は統計的に有意であり、PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者に対してMK-3475を初回治療で用いることの高い意義が示された。MK-3475によるOS延長の傾向は、組織型、標準化学療法のレジメン、登録施設の地域を含むほとんどの部分集団において一貫して認められた。MK-3475群で観察されたORRは標準化学療法群と比較して16.6%高く、CRが認められた患者の割合（6例、3.9%）及びDORもMK-3475群が標準化学療法群と比較して良好であった。

有効性評価項目で示された標準化学療法に対するMK-3475の優越性は、MK-3475群に割り付けられた患者での全般的健康状態／QoLの改善とも関連した。咳嗽、呼吸困難及び胸痛を複合したEORTC QLQ-LC13による評価値が真に悪化するまでの期間は、標準化学療法群と比較してMK-3475群で34%延長した。

024試験は、MK-3475の開発プログラムの中で200 mg Q3Wの固定用量で実施した最初の無作為

C Confidential

化試験である。024試験の MK-3475群における PFS、OS、ORR 及び DOR は、001試験で MK-3475 10 mg/kg Q3W を投与された PD-L1高発現の未治療非小細胞肺癌患者において観察された有効性と類似しており、本患者集団において MK-3475 200 mg が適切な用量であることが示された。

024試験の日本人集団において、MK-3475群の標準化学療法群に対する PFS 及び OS のハザード比は、それぞれ0.35及び0.40であった。日本人集団で得られた MK-3475の有効性は、概して全集団と同様の傾向を示した。

リスク

非小細胞肺癌患者における MK-3475の安全性は、悪性黒色腫患者での安全性と一貫していた。010試験、001試験（パート B、C、D 及び F）、002試験及び006試験の併合解析では、MK-3475を投与された非小細胞肺癌患者及び悪性黒色腫患者（2,799例）の97.4%で有害事象が発現し、最も高頻度でみられた有害事象は、疲労（37.3%）、悪心（24.5%）、食欲減退（22.5%）、下痢（22.3%）及び咳嗽（22.0%）であった。副作用は73.7%に発現し、最も高頻度でみられた副作用は、疲労（24.2%）、そう痒症（16.7%）、発疹（13.8%）及び下痢（12.3%）であった。重篤な有害事象は37.2%で発現し、重篤な副作用の発現頻度は10.0%であった。最も高頻度でみられた重篤な副作用は、肺臓炎（1.6%）であった。3.9%の患者が疾患進行以外の有害事象により死亡し、副作用による死亡は0.4%にみられた。11.9%の患者が有害事象により治験薬の投与を中止した。治験担当医師の判断による副作用で治験薬の投与を中止した患者は5.2%で、重篤な副作用により治験薬の投与を中止した患者は3.6%であった。最も高頻度にみられた治験薬の投与中止に至った副作用は、肺臓炎（1.2%）であった。

未治療非小細胞肺癌患者を対象とした024試験では、MK-3475群に割り付けられた患者（154例）の96.1%で有害事象が発現した。最も高頻度でみられた有害事象は、呼吸困難（22.1%）、下痢（20.8%）、便秘（20.8%）、疲労（20.8%）及び食欲減退（20.1%）であったが、これらの多くは軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ることは少なかった。副作用は73.4%に発現し、最も高頻度でみられた副作用は、下痢（14.3%）、疲労（10.4%）及び発熱（10.4%）であった。重篤な有害事象は44.2%で発現し、重篤な副作用の発現頻度は21.4%であった。最も高頻度でみられた重篤な副作用は、肺臓炎（4.5%）及び下痢（1.9%）であった。5.8%の患者が疾患進行以外の有害事象により死亡し、副作用による死亡は0.6%にみられた。9.1%の患者が有害事象により治験薬の投与を中止し、7.1%の患者が副作用により治験薬の投与を中止した。重篤な副作用により治験薬の投与を中止した患者は6.5%であった。最も高頻度にみられた治験薬の投与中止に至った副作用は、肺臓炎（3.9%）であった。これら024試験で観察された MK-3475の安全性プロファイルは、既治療の非小細胞肺癌患者や悪性黒色腫患者の安全性プロファイルと一貫していた。

非小細胞肺癌患者を対象とした010試験での MK-3475の安全性プロファイルは、ドセタキセルと比較して良好であった。全有害事象の発現割合はドセタキセル群と MK-3475 2 mg/kg 群及び

C Confidential

10 mg/kg 群で類似していた。しかしながら、MK-3475による平均治療期間はドセタキセルと比較して約2倍長かったにもかかわらず、Grade 3以上の副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、PD-L1発現割合にかかわらず、ドセタキセル群と比較して MK-3475群ではいずれの用量でも低かった。また、ドセタキセルの副作用のうち特に臨床的に問題となる発熱性好中球減少症及び末梢性ニューロパチーは、ドセタキセル群では5.5%及び11.7%の患者に発現したのに対し、MK-3475 2 mg/kg 群では0.3%及び1.8%、10 mg/kg 群では0.3%及び2.3%に発現し、明らかにMK-3475両群でドセタキセル群より低頻度であった。副作用による死亡の発現割合は、すべての投与群で低かったが、PD-L1発現割合にかかわらず、ドセタキセル群と比較して MK-3475群ではいずれの用量でも低かった。010試験でみられたドセタキセルの安全性プロファイルはこれまでの報告と一致していた。

024試験における MK-3475の安全性プロファイルは、標準化学療法と比較して良好であった。全有害事象の発現割合は MK-3475群と標準化学療法群で類似していた。しかしながら、MK-3475による平均治療期間は標準治療と比較して約1.7倍長かったにもかかわらず、Grade 3以上の副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、MK-3475群で標準化学療法群と比較して低かった。副作用による死亡の発現割合は両群とも低く、MK-3475群で0.6%、標準化学療法群で2.0%であった。024試験でみられた標準化学療法の安全性プロファイルは、これまで殺細胞性抗悪性腫瘍薬で報告されていたものと一貫していた。

MK-3475の重要な特定されたリスクは、免疫関連の肺臓炎、免疫関連の大腸炎、免疫関連の甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症）、免疫関連の肝炎、免疫関連の下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）、免疫関連の1型糖尿病、免疫関連のぶどう膜炎、免疫関連の筋炎、免疫関連の重度の皮膚反応、免疫関連の膵炎、免疫関連の腎炎、免疫関連のギラン・バレー症候群、Infusion Reaction であった。010試験、001試験（パート B、C、D 及び F）、002試験及び006試験で MK-3475を投与された非小細胞肺癌及び悪性黒色腫患者において、重要な特定されたリスクの発現割合は21.3%であり、大多数は Grade 1-2であった。最も頻度の高かった重要な特定されたリスクは甲状腺機能低下症（8.5%）で、次に頻度が高かったのは甲状腺機能亢進症（3.4%）及び肺臓炎（3.4%）であった。重要な特定されたリスクによる死亡例は4例（間質性肺疾患が1例、肺臓炎が3例）であった。025試験では、重要な特定されたリスクによる死亡例は1例（間質性肺疾患）であった。024試験の MK-3475群における重要な特定されたリスクの発現割合は29.2%であり、Grade 3-5であったのは半数未満（9.7%）であった。最も頻度の高かった重要な特定されたリスクは甲状腺機能低下症（9.1%）と甲状腺機能亢進症（7.8%）であり、全例が Grade 1-2であった。024試験の MK-3475群において肺臓炎は9例（5.8%）に発現し、Grade 3-4であったのは半数未満の4例（2.6%）であった。024試験では重要な特定されたリスクによる死亡はなかった。また、プログラム横断的症例評価により、筋無力症候群を重要な潜在的リスクとした。重要な特定されたリスクの発現又は管理に MK-3475の用量による違いはみられなかった。中等度及び重度の重要な特定されたリスクの発現割合は低く、ほとんどの重要な特定されたリスクは、MK-3475

C Confidential

の休薬、副腎皮質ホルモン剤及び他の適切な補助療法の使用により管理可能であった。しかしながら、重要な特定されたリスクを含む重度の副作用が発現するリスクもあるため、患者を十分に観察し、適切なモニタリング及び処置を行うことが重要であることから、重要な特定されたリスクについては、添付文書に記載し、注意喚起をすることとした。

年齢別、性別、ECOG PS 別又は地域別の解析において、MK-3475が投与された際の安全性リスクは同程度であった。また日本人集団での MK-3475の安全性プロファイルは、全集団と類似しており、日本人集団に特有の副作用は認められなかった。010試験及び024試験の全集団と同様に、日本人集団においても用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475の安全性プロファイルは、ドセタキセル及びプラチナ製剤併用化学療法と比較して良好であった。以上のことから、MK-3475 200 mg Q3W は日本人の非小細胞肺癌患者でも、良好な安全性プロファイルを示すと考えられた。

結論

プラチナ製剤併用化学療法後に疾患進行が認められた進行非小細胞肺癌は、新たな治療の選択肢が必要とされている疾患領域である。PD-L1 発現評価を用いて患者選択を行った010試験では、MK-3475はドセタキセルと比較して、臨床的に意味のある OS の大幅な延長を示し、他の有効性評価項目においてもドセタキセルを上回った。また安全性についても、MK-3475の平均治療期間はドセタキセルの約2倍長かったにもかかわらず、Grade 3以上の副作用の発現割合は MK-3475併合群でドセタキセル群より低く、ほとんどの重要な特定されたリスクは、MK-3475の休薬、副腎皮質ホルモン剤及び他の適切な補助療法の使用により管理可能であった。また010試験において、有効性及び安全性は MK-3475 2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W とで同様であった。以上より、PD-L1発現陽性の進行非小細胞肺癌に対する MK-3475 200mg Q3W のベネフィットはリスクを大きく上回っており、切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌に対する新たな治療選択肢となるものと考えられる。

また、標的となる遺伝子変異を持たない未治療の非小細胞肺癌も、依然として新たな治療の選択肢が必要とされている疾患領域である。PD-L1高発現かつ EGFR 遺伝子変異／ALK 融合遺伝子陰性の未治療進行非小細胞肺癌を対象に行われた024試験では、MK-3475は標準化学療法（プラチナ製剤併用化学療法）と比較して、臨床的に意味のある大幅な改善を PFS、OS、ORR 及び QoL で示した。024試験では標準化学療法群に割り付けられた患者の MK-3475へのクロスオーバーが許容されており、また、症例数は PFS 改善の検証に必要な検出力を前提に計算されていたにもかかわらず、MK-3475による OS の改善も統計的に有意であった。この顕著な有効性は PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者に対して MK-3475を初回治療で用いることの高い意義を示すものであり、20年以上にわたって標準治療とされてきたプラチナ製剤併用化学療法に代わる標準治療となることが期待される。024試験の結果は未治療非小細胞肺癌の治療体系を変えるものであり、MK-3475と同様に22C3抗ヒト PD-L1抗体（Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx）を用いた PD-L1発現評価の有用性も示された。また安全性についても、MK-3475による平均治療期間は標準治療と比較して約1.7

C Confidential

倍長かったにもかかわらず、Grade 3以上の副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、MK-3475群で標準化学療法群と比較して低かった。また、024試験で得られた MK-3475 200 mg Q3W の安全性プロファイルは、既治療の非小細胞肺癌患者や悪性黒色腫患者の安全性プロファイルと一貫していた。以上より、PD-L1高発現かつ EGFR 遺伝子変異／ALK 融合遺伝子陰性の未治療進行非小細胞肺癌に対する MK-3475のベネフィットはリスクを大きく上回っており、新たな治療選択肢となるものと考えられる。また切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌に対するMK-3475の用法・用量は、010試験と024試験を含むこれまでの試験で得られた結果から200 mg Q3W が適切であると考えられる。

C Confidential

2.5.7　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 9]	Immunogenicity of engineered antibodies.	Hwang WYK, Foote J.	Methods 2005;36:3-10.
[資料5.4: 10]	A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation.	Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al.	Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.
[資料5.4: 11]	Phase I study of pazopanib in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study.	Shibata SI, Chung V, Synold TW, et al.	Clin Cancer Res 2013;19(13):3631-9.
[資料5.4: 12]	Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired hepatic function: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study.	Synold TW, Takimoto CH, Doroshow JH, et al.	Clin Cancer Res 2007;13(12):3660-6.
[資料5.4: 13]	Pharmacokinetics and safety of bortezomib in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: Phase I NCI Organ Dysfunction Working Group study NCI-6432.	LoRusso PM, Venkatakrishnan K, Ramanathan RK, et al.	Clin Cancer Res 2012;18(10):2954-63.
[資料5.4: 14]	Globocan 2012: Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.	-	[Internet]. Lyon (FR): World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC). c2014 – [updated 2014 Oct 3]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
[資料5.4: 15]	がんの統計 '14	公益財団法人がん研究振興財団	がんの統計 '14 ｜がん登録・統計［がん情報サービス］'[cited 2015 Dec 23] Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2014_jp.html
[資料5.4: 16]	Factors influencing a specific pathologic diagnosis of nonsmall-cell lung carcinoma.	Sulpher JA, Owen SP, Hon H, et al.	Clin Lung Cancer. 2013;14(3):238-44.
[資料5.4: 17]	Diagnostic patterns of non-small cell lung cancer at Princess Margaret Hospital. [abstract].	Nadjafi M, Santos GDC, Le LW, et al.	J Clin Oncol. 2011;29 Suppl 15:e18027.
[資料5.4: 18]	The B7 family revisited.	Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH.	Annu Rev Immunol 2005;23:515-48.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 19]	PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine.	Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, et al.	Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(24):13866-71.
[資料5.4: 20]	SEER Program: Cancer statistics: SEER stat fact sheets: lung and bronchus [homepage on the internet].	National Cancer Institute.	Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html. [accessed 31-Jan-2013].
[資料5.4: 21]	Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer.	Pisters KMW, Le Chevalier T.	J Clin Oncol 2005;23(14):3270-8.
[資料5.4: 22]	Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR.	Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.	N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.
[資料5.4: 23]	Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutations.	Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al.	J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-34.
[資料5.4: 24]	Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.	Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.	N Engl J Med.2004;350(21):2129-39.
[資料5.4: 25]	Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer.	Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al.	N Engl J Med. 2013;368(25):2385-94.
[資料5.4: 26]	CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study.	Seto T, Kiura K, Nishio M, et al.	Lancet Oncol. 2013;14(7):590-8.
[資料5.4: 27]	Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type *EGFR* tumours (TAILOR): a randomised controlled trial.	Garassino MC, Martelli O, Broggini M, et al.	Lancet Oncol. 2013;14(10):981-8.
[資料5.4: 28]	Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA).	Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al.	J Clin Oncol. 2014;32(18):1902-8.
[資料5.4: 29]	Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial.	Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al.	Lancet. 2014; 384: 665-73.
[資料5.4: 30]	Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial.	Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, et al.	Lancet Oncol. 2010;11(7):619-26.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 31]	Aflibercept and Docetaxel versus Docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial.	Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE, et al.	J Clin Oncol. 2012;30(29):3640-7.
[資料5.4: 32]	Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial.	Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, et al.	Lancet Oncol. 2014;15(2):143-55.
[資料5.4: 33]	The Lancet Oncology - Supplementary appendix; Supplement to: Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial.	Kim ES, Neubauer M, Cohn A.	Lancet Oncol. 2013; Epub 2013 Nov 12.
[資料5.4: 34]	Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial.	Kim ES, Neubauer M, Cohn A, et al.	Lancet Oncol. 2013;14(13):1326-36. Erratum in: Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):e4.
[資料5.4: 35]	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.	Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al.	N Engl J Med. 2015 May 31. [Epub ahead of print].
[資料5.4: 36]	Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract].	Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al.	Abstract of the 2015 ASCO Annual Meeting; 2015 May 29-Jun 2; Chicago, Illinois: ASCO; 2015. p. 2.
[資料5.4: 37]	Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer.	Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al.	N Engl J Med. 2015 Apr 19. [Epub ahead of print].
[資料5.4: 38]	High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation.	Mu C-Y, Huang J-A, Chen Y, et al.	Med Oncol 2011;28:682-8.
[資料5.4: 39]	Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study.	Chen YB, Mu CY, Huang JA.	Tumori.2012 Nov;98(6):751-5.
[資料5.4: 40]	Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma.	Zhang Y, Wang L, Li Y, et al.	Onco Targets Ther. 2014;7:567-73.
[資料5.4: 41]	Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer.	Azuma K, Ota K, Kawahara A, et al.	Ann Oncol. 2014;25(10):1935-40.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 42]	Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer.	Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al.	Lab Invest. 2014;94(1):107-16.
[資料5.4: 43]	Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes.	Yang CY, Lin MW, Chang YL, et al.	Eur J Cancer. 2014 May;50(7):1361-9.
[資料5.4: 44]	B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression.	Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, et al.	Clin Cancer Res 2004;10:5094-100.
[資料5.4: 45]	Tumor B7-H1 and B7-H3 expression in squamous cell carcinoma of the lung.	Boland JM, Kwon ED, Harrington SM, et al.	Clin Lung Cancer. 2013;14(2):157-63.
[資料5.4: 46]	PD-L1 Expression and survival among advanced Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC) patients treated with chemotherapy.	Sorensen SF, Zhou W, Dolled-Filhart M, et al.	Poster session presented at: European Society for Medical Oncology 2014 Congress;2014 Sept 26-30;Madrid,ES.
[資料5.4: 47]	PD-L1 expression and survival in patients with non–small cell lung cancer in Korea.	Sun JM, Zhou W, Choi YL, et al.	Presented at the 50th American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting; 2014 May 30-June 3; Chicago, IL;2014.
[資料5.4: 48]	Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.	J Clin Oncol 2004;22:1589-97.
[資料5.4: 49]	Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.	Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al.	J Clin Oncol 2000;18(10):2095-103.
[資料5.4: 50]	Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer.	Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al.	J Clin Oncol. 2008;26(26):4244-52.
[資料5.4: 66]	Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials.	Wang DD, Zhang S, Zhao H, et al.	J Clin Pharmacol. 2009;49:1012-1024.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 84]	肺癌診療ガイドライン2015年版	特定非営利活動法人　日本肺癌学会	肺癌診療ガイドライン:特定非営利活動法人　日本肺癌学会'[cited 2016 Jul 21] Available from: http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3
[資料5.4: 85]	Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial.	Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al.	Lancet Oncol. 2015;16:763-74
[資料5.4: 86]	PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.	Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al.	J Clin Oncol. 2013; 31: 2895-902
[資料5.4: 87]	The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30.	King MT.	Quality of Life Research 1996;5:555-67.
[資料5.4: 88]	Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.	Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al.	J Clin Oncol 1998;16:139-44.
[資料5.4: 89]	Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials.	Maringwa JT, Quinten C, King M, et al.	Support Care Cancer. 2011;19:1753-60.

C Confidential