CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
図一覧 4
付録一覧 6
略号及び用語の定義 7
2.7.2　臨床薬理試験 9
2.7.2.1　背景及び概観 9
2.7.2.1.1　MK-3475の薬物動態及び臨床薬理の概要 11
2.7.2.1.2　承認申請用法・用量の設定根拠 21
2.7.2.1.2.1　要約 21
2.7.2.1.2.2　有効性が期待できる最小用量の設定根拠 23
2.7.2.1.2.3　非小細胞肺癌の既治療患者における臨床的有効性に関する曝露－応答関係 26
2.7.2.1.2.4　非小細胞肺癌の既治療患者における臨床的安全性に関する曝露－応答関係（悪性黒色腫患者を含む） 31
2.7.2.1.2.5　MK-3475の曝露量への体重の影響と固定用量のメリット 34
2.7.2.1.2.6　2 mg/kg に相当する固定用量の決定シミュレーション 34
2.7.2.1.2.7　非小細胞肺癌の未治療患者における臨床的有効性に関する曝露－応答関係 36
2.7.2.1.2.8　非小細胞肺癌の未治療患者における臨床的安全性に関する曝露－応答関係（悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌の既治療患者を含む） 39
2.7.2.1.2.9　承認申請用法・用量の妥当性 41
2.7.2.1.2.10　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 43
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 45
2.7.2.2.1　001試験：海外第Ⅰ相試験 45
2.7.2.2.1.1　薬物動態 45
2.7.2.2.1.2　T 細胞の免疫学的特性の評価 50
2.7.2.2.2　002試験：海外第Ⅱ相試験 52
2.7.2.2.3　006試験：海外第Ⅲ相試験 52
2.7.2.2.4　010試験：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験 53
2.7.2.2.5　011試験：国内第Ⅰ相試験 54
2.7.2.2.6　025試験：国内後期第Ⅰ相試験 55
2.7.2.2.7　041試験：国内後期第Ⅰ相試験 56
2.7.2.2.8　024試験：国際共同第Ⅲ相試験 56
2.7.2.2.9　統合解析の要約 59

C Confidential

2.7.2.2.9.1　母集団薬物動態解析 59
2.7.2.2.9.2　臨床的有効性に関する曝露－応答解析 61
2.7.2.2.9.3　臨床的安全性に関する曝露－応答解析 62
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 63
2.7.2.3.1　薬物動態プロファイルの概要 63
2.7.2.3.1.1　MK-3475の薬物動態プロファイル（海外試験のデータに基づく） 63
2.7.2.3.1.2　日本人患者及び非日本人患者の MK-3475の薬物動態の比較 67
2.7.2.3.2　薬物動態 74
2.7.2.3.2.1　ヒトでの ADME プロファイル 74
2.7.2.3.2.2　時間依存性及び定常状態 75
2.7.2.3.2.3　線形性及び用量比例性 75
2.7.2.3.2.4　曝露量の個体間変動 75
2.7.2.3.3　内因性要因の評価 76
2.7.2.3.3.1　体重 76
2.7.2.3.3.2　民族 77
2.7.2.3.3.3　その他の内因性要因 77
2.7.2.3.3.4　薬理遺伝学 83
2.7.2.3.4　外因性要因の評価 83
2.7.2.3.4.1　薬物動態学的薬物相互作用 83
2.7.2.3.4.2　薬力学的薬物相互作用 84
2.7.2.4　特別な試験 85
2.7.2.4.1　免疫原性の評価 85
2.7.2.4.1.1　要約 85
2.7.2.4.1.2　偽陽性率及び DTL の評価 86
2.7.2.4.1.3　免疫原性の評価 87
2.7.2.4.1.4　曝露量、有効性及び安全性に対する ADA の影響 89
2.7.2.4.2　QTc 間隔への影響 89
2.7.2.5　結論 91
2.7.2.6　付録 92

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.2-1　臨床薬理の検討に用いた試験の概要....12
表 2.7.2-2　各解析に用いたデータセット....14
表 2.7.2-3　MK-3475を初回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ推定値の要約....46
表 2.7.2-4　001試験パート A2の投与デザイン....47
表 2.7.2-5　非小細胞肺癌患者に MK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W で反復静脈内投与後の MK-3475の薬物動態パラメータの幾何平均値（001試験、パート C 及び F）....49
表 2.7.2-6　日本人進行性固形がん患者に2又は10 mg/kg の MK-3475を初回静脈内投与後の MK-3475の薬物動態パラメータの推定幾何平均値（パート A）....54
表 2.7.2-7　母集団薬物動態解析による MK-3475の推定薬物動態パラメータ（001、002及び006試験；非日本人）....64
表 2.7.2-8　有効性及び安全性を評価した用法・用量における MK-3475の曝露パラメータの要約（001、002、006、010及び024試験）....66
表 2.7.2-9　非日本人患者及び日本人患者に MK-3475を2 mg/kg Q3W で投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量の比較....71
表 2.7.2-10　MK-3475の免疫原性の結果のまとめ....88

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.2-1　ex vivo における MK-3475の推定薬物濃度（C_{trough}）と IL-2刺激比（PD-1の機能的阻害の指標）の関係 24
図 2.7.2-2　トランスレーショナル PK-PD モデルを用いて予測した MK-3475の用量と反応（抗腫瘍効果の確率）の関係 25
図 2.7.2-3　シミュレーションに基づく MK-3475の用法・用量と予測奏効率の関係（28週） 28
図 2.7.2-4　非日本人非小細胞肺癌の既治療患者（001及び010試験）及び日本人非小細胞肺癌の既治療患者（010及び025試験）に2又は10 mg/kg を Q3W 又は Q2W で投与した際の、曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と28±2週時点の腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係 30
図 2.7.2-5　MK-3475の曝露量と AEOSI の発現割合の関係（001、002、006及び010試験の悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者の統合データに基づく解析結果） 32
図 2.7.2-6　AEOSI 発現の有無による曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）の比較（2又は10 mg/kg Q3W 投与時） 33
図 2.7.2-7　MK-3475を種々の用法・用量（2 mg/kg Q3W、200 mg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W）で投与した際の曝露量（母集団薬物動態モデルに基づく $AUC_{ss,6wk}$）の分布（対数軸） 35
図 2.7.2-8　非小細胞肺癌の未治療患者（001、010及び024試験）に2又は10 mg/kg を Q3W 又は Q2W 若しくは200 mg を Q3W で投与した際の、曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と28±2週時点における腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係 37
図 2.7.2-9　非日本人非小細胞肺癌の未治療患者（001、010及び024試験）に2又は10 mg/kg を Q3W 又は Q2W 若しくは200 mg を Q3W で投与した際、及び日本人非小細胞肺癌の未治療患者（024試験）に200 mg を Q3W で投与した際の、曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と28±2週時点の腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係 38
図 2.7.2-10　MK-3475の曝露量と AEOSI の発現割合の関係（001、002、006、010及び024試験の悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者の統合データに基づく解析結果） 39
図 2.7.2-11　日本人及び非日本人における MK-3475の曝露量と AEOSI の発現割合の関係（001、002、006、010及び024試験の悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者の統合データに基づく解析結果） 40
図 2.7.2-12　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 Q3W 又は10 mg/kg Q2W で投与した曝露量の比較 42

C Confidential

図 2.7.2-13　MK-3475を初回静脈内投与した際の平均血清中濃度推移 46
図 2.7.2-14　MK-3475を用量漸増法により反復静脈内投与した際の平均血清中濃度推移 47
図 2.7.2-15　非小細胞肺癌患者に MK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（C_{trough}）推移 50
図 2.7.2-16　悪性黒色腫患者に MK-3475を投与した際の活性化（HLA-DR+）ヘルパーT 細胞（Activated CD4+）、活性化（HLA-DR+）細胞障害性 T 細胞（Activated CD8+）、総ヘルパーT 細胞（Total CD4+）及び総細胞障害性 T 細胞（Total CD8+）のベースラインからの変化率（%） 51
図 2.7.2-17　非小細胞肺癌の既治療患者に MK-3475の2又は10 mg/kg を Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（C_{trough}）推移 53
図 2.7.2-18　日本人進行性固形がん患者に2又は10 mg/kg の MK-3475を初回静脈内投与した際の平均血清中濃度推移 55
図 2.7.2-19　日本人非小細胞肺癌の既治療患者に MK-3475を10 mg/kg Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（C_{trough}）推移 56
図 2.7.2-20　非小細胞肺癌の未治療患者に MK-3475を200 mg Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（C_{trough}）推移 57
図 2.7.2-21　日本人非小細胞肺癌の未治療患者に MK-3475を200 mg Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（C_{trough}）推移 58
図 2.7.2-22　MK-3475を200 mg Q3W で反復投与した際の初回投与時（左パネル）及び定常状態時（右パネル）の血清中濃度推移（024試験） 65
図 2.7.2-23　MK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 又は200 mg Q3W で投与した際の血清中濃度推移（母集団薬物動態モデルからの予測値）（001、002、006、010及び024試験） 66
図 2.7.2-24　日本人患者に MK-3475を（A）2 mg/kg Q3W（010及び041試験、70例）又は（B）10 mg/kg Q3W（010及び025試験、72例）で投与した際の実測の血清中 MK-3475濃度と、母集団薬物動態モデルより予測した血清中 MK-3475濃度との比較 68
図 2.7.2-25　日本人患者及び非日本人患者における体重と薬物動態パラメータ（クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積のベイズ推定値）の関係 69
図 2.7.2-26　日本人患者及び非日本人患者の薬物動態パラメータの比較（ベイズ推定値に基づくクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積） 70
図 2.7.2-27　日本人患者及び非日本人患者の曝露量の比較（種々の用法・用量で MK-3475を投与した際の母集団薬物動態モデルに基づく $AUC_{ss,6wk}$） 70
図 2.7.2-28　日本人及び非日本人の非小細胞肺癌の未治療患者に MK-3475の200 mg Q3W 投与した際の MK-3475の薬物動態の比較　（024試験） 72
図 2.7.2-29　各内因性要因と MK-3475のクリアランスの関係 82
図 2.7.2-30　血清中 MK-3475濃度と QTc 間隔の関係 90

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.2-1　臨床試験データの一覧表 92
付録 2.7.2-2　母集団薬物動態解析結果の要約 93
付録 2.7.2-3　母集団薬物動態解析結果の要約（アップデート） 94

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
%CV	coefficient of variation of between-subject distributions of parameters	パラメータの個体間分布の変動係数
ADA	anti-drug antibodies	抗 MK-3475抗体
AEOSI	adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
AN	allocation number	割付番号
AST	aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28\ day}$	area under the concentration-time curve from day 0 up to day 28	投与開始後28日までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{ss,6wk}$	area under the concentration-time curve at steady state over a 6-week interval	定常状態時の6週間を累積した濃度 - 時間曲線下面積
CD	cluster of differentiation	cluster of differentiation
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中 MK-3475濃度
C_{trough}	concentration at the end of the dosing interval	投与間隔終了時濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DTL	drug tolerance level	ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬剤濃度の基準値
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
FcRn	neonatal fragment crystallizable receptor	新生児結晶化可能フラグメント受容体
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン-2
I_{max}	maximum inhibition parameter	最大阻害のパラメータ
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	Modification of Diet in Renal Disease
NA	not applicable	該当せず
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK-PD	pharmacokinetic-pharmacodynamic	薬物動態 - 薬力学
Q2W	every 2 weeks	2週間間隔投与
Q3W	every 3 weeks	3週間間隔投与
QTc	corrected QT interval	補正された QT 間隔

C Confidential

略号及び用語の定義（続き）

略号	定義	
QTcF	corrected QT Interval -Fridericia correction method	Fridericia 法で補正された QT 間隔
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SEB	Staphylococcal enterotoxin B	ブドウ球菌エンテロトキシン B
SLD	sum of longest dimensions	最長径の和
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time of maximum observed serum concentration	最高血清中 MK-3475濃度到達時間
TPS	tumor proportion score	腫瘍細胞における PD-L1発現陽性細胞の割合
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
$V_{d,ss}$	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
V_p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

C Confidential

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

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）受容体とそのリガンドである PD-L1及び PD-L2の相互作用を強力かつ高選択的に直接阻害する、免疫グロブリン G4（IgG4）/kappa アイソタイプのヒト化モノクローナル抗 PD-1抗体である。PD-1経路は、腫瘍細胞が活性化 T 細胞による免疫機構を抑制（免疫寛容）するに当たり、主要な免疫制御スイッチである[資料5.4: 51]。多くのがん腫で、予後不良及び生存率の低さと腫瘍細胞上での PD-L1の高発現が相関することが、また程度は劣るが、PD-L2の高発現とも相関することが知られている[資料5.4: 52]、[資料5.4: 4]、[資料5.4: 53]、[資料5.4: 54]、[資料5.4: 38]。さらに、PD-1は悪性黒色腫患者で腫瘍特異的 T 細胞の増殖を抑制することが示唆されている[資料5.4: 7]。MK-3475は健康成人及びがん患者の培養血液細胞において T 細胞の免疫応答を増強する。重要な点として、MK-3475はがん微小環境において腫瘍特異的な細胞障害性 T 細胞を活性化させるが、T 細胞受容体シグナル非存在下では T 細胞を活性化させない[2.4.2.1.1.3 項]。したがって、MK-3475は目標とする抗腫瘍活性を有しつつ、副作用は化学療法又は他の免疫チェックポイント阻害剤に比べて低いと考えられる[資料5.4: 55]。

MK-3475は2015年12月現在、悪性黒色腫に対して米国、EU 及び韓国を含む47ヵ国で、非小細胞肺癌に対して米国をはじめ5ヵ国で承認されている。本項では、これまでに実施した悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者を含む非日本人患者と併せて日本人患者を対象とした臨床試験に基づき MK-3475の臨床薬理学的プロファイルを評価した。臨床薬理のデータは、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）、非小細胞肺癌の化学療法既治療患者（以下、既治療患者とする）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化学療法未治療患者（以下、未治療患者とする）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試験から取得した。

また001、002及び006試験データを用い、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした非日本人患者データに基づいて母集団薬物動態解析を実施し、内因性要因及び外因性要因が MK-3475の曝露量に及ぼす影響を評価した[2.7.2.2.9.1 項]。さらに、日本人と非日本人との薬物動態が同様であることを確認するため、上記の非日本人患者データに日本人患者データを追加して母集団薬物動態解析を行い、非日本人患者（001、002、006及び010試験）と日本人患者（010、011、025及び041試験）の薬物動態パラメータの相違を統計的に評価した。また各患者の薬物動態パラメータのベイズ推定に基づき視覚的に比較を行った[2.7.2.3.1.2 項]、[資料5.3.5.3.2: MS12]。

非小細胞肺癌の既治療患者における MK-3475の曝露量と有効性の関係を評価するため、001及び010試験から得られた統合データを用い、曝露－応答解析を実施した[資料5.3.5.3.4: MS14]。また、

C Confidential

安全性についても同様に MK-3475の曝露量との関係を評価するため、001、002、006及び010試験の悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌の既治療患者から得られた統合データを用い、曝露－応答解析を実施した[資料5.3.5.3.5: MS15]。その結果、検討した用法・用量［2又は10 mg/kg を3週間間隔投与（Q3W）及び10 mg/kg を2週間間隔投与（Q2W）］で、有効性（腫瘍縮小率）及び安全性［免疫関連の特に注目すべき有害事象（AEOSI）の発現割合］ともに曝露量との間に臨床的に意味のある関係は認められなかった。これにより、臨床試験で評価した用量（2及び10 mg/kg）で既に有効性は最大に到達していることが支持された。また、010及び025試験の日本人患者においても、曝露量と有効性の関係に同様の傾向がみられた[2.7.2.1.2.3 項]。

非小細胞肺癌の未治療患者に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の MK-3475の曝露量と有効性の関係を評価するため、非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした001及び010試験に024試験の結果を統合し、曝露－応答解析を追加で実施した[資料5.3.5.3.13: MS20]。また、安全性に関しても、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者から得られた001、002、006及び010試験に、非小細胞肺癌の未治療患者を対象とした024試験データを統合して、曝露－応答解析を追加で実施した[資料5.3.5.3.14: MS21]。その結果、検討した用法・用量である2 mg/kg Q3W、200 mg Q3W 、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の曝露量の範囲で、曝露量が変化しても有効性（腫瘍縮小率）は、ほぼ一定であった。024試験には日本人患者も含まれており、日本人においても曝露量と有効性の関係に同様の傾向が認められた。また同様の用法・用量の範囲内で、曝露量の増加に伴う安全性（AEOSIの発現割合）の増悪は認められなかった。日本人においても、曝露量と安全性の関係に同様の傾向が認められた。

MK-3475の臨床薬理の概要を[2.7.2.1.1 項]に示す。承認申請用法・用量、及び臨床的に意味のある影響がみられない、すなわち適切な有効性と安全性を得るための曝露量の変動許容範囲の設定根拠は、[2.7.2.1.2 項]に要約した。また、個別の試験結果については[2.7.2.2 項]に示した。内因性要因及び外因性要因が MK-3475の曝露量（AUC）に及ぼす影響は、母集団薬物動態解析により評価した[2.7.2.2.9.1 項]。なお、本承認申請に際し母集団薬物動態解析を新たに実施したところ、日本人患者の例数が全データに対して5.16%であったため、日本人を共変量として、MK-3475の薬物動態に対する民族差（日本人と非日本人）の有無を統計的に評価した[資料5.3.5.3.2: MS12]。また、非小細胞肺癌の未治療患者を対象とした024試験のデータも含めて、母集団薬物動態解析を追加で実施した[資料5.3.5.3.11: MS18]。これら母集団薬物動態解析により得られた各患者の曝露量の推定値を用いて、非小細胞肺癌の未治療及び既治療患者ごとに曝露量と有効性の関係を評価した。有効性の評価には、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST 1.1）に基づき中央判定機関が評価した腫瘍の測定結果を用いた[2.7.2.2.9.2 項]。また、安全性についても曝露量との関係を評価し、[2.7.2.2.9.3 項]に示した。全試験を通しての結果の比較と解析は[2.7.2.3 項]に、免疫原性及び補正された QT 間隔（QTc）延長についての評価は[2.7.2.4 項]にそれぞれ示した。なお本項の図表は、社内標準作業手順書に従って Quality Control を実施後、掲載した。

C Confidential

2.7.2.1.1 MK-3475の薬物動態及び臨床薬理の概要

[表 2.7.2-1]に臨床薬理の検討に用いた臨床試験の要約を示した。また、[表 2.7.2-2]にはそれぞれの解析に含まれる臨床試験名、患者数、主要変数及びデータカットオフ日を示した。母集団薬物動態解析では、薬物動態プロファイルの特徴を明らかにし、MK-3475の曝露量に対する共変量の影響を検討した［以後、「曝露量」は特に記載がない場合、血中濃度の全身曝露量（濃度－時間曲線下面積：AUC）とする］。本項では、母集団薬物動態解析に基づく MK-3475の薬物動態の概要を示す。これまでに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患者を対象とし001、002及び006試験のデータを統合して母集団薬物動態解析を実施した[資料5.3.5.3.1: MS1]。その後001、002及び006試験のデータのアップデートに伴い、母集団薬物動態解析を再度実施して、母集団薬物動態パラメータを更新した[資料5.3.5.3.10: MS17]。初期の解析と再解析とで、薬物動態パラメータが類似していることを確認した。さらに、有効性及び安全性と MK-3475の曝露量との関係を、母集団薬物動態解析により推定した各患者の曝露量を用いて評価した。その結果について本項に示す。

ADME プロファイル

海外試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果より[資料5.3.5.3.10: MS17]、MK-3475のクリアランスは0.22 L/day と低く、分布容積は7.54 L と小さかったことから、MK-3475は典型的なモノクローナル抗体薬の薬物動態プロファイルを示した。なお国内試験のデータを加え、個々の薬物動態パラメータをベイズ推定した結果、薬物動態パラメータ（クリアランス及び分布容積）は非日本人と日本人患者で類似していた[2.7.2.3.1.2 項]。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。MK-3475は PD-1受容体に特異的な抗体であるため、他の蛋白には結合しない。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、チトクロム P450（CYP）は関与せず、腎臓からの排泄もほぼないと予想される。MK-3475の詳細な ADME プロファイルは[2.7.2.3.2.1 項]に記載する。

C Confidential

表 2.7.2-1　　臨床薬理の検討に用いた試験の概要

試験名	実施地域	相	パート	対象患者	用法・用量	PD-L1の発現状況	割付方法
KEYNOTE-001（001試験）	海外	I	A	固形がん	1 mg/kg Q2W 3 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q2W	NA	非無作為化
			A1	固形がん	10 mg/kg Q2W	NA	非無作為化
			A2[a]	固形がん	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W	NA	無作為化
			B1	悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W	NA	非無作為化
			B2	悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W	NA	無作為化
			B3	悪性黒色腫	10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W	NA	無作為化
			C	非小細胞肺癌 （化学療法既治療）	10 mg/kg Q3W	NA	非無作為化
			D	悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W	NA	無作為化
			F1	非小細胞肺癌 （化学療法未治療）	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W	陽性	無作為化
			F2	非小細胞肺癌 （化学療法既治療）	10 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W	陽性又は陰性	無作為化
			F3	非小細胞肺癌 （化学療法既治療）	2 mg/kg Q3W	陽性	非無作為化
KEYNOTE-002（002試験）	海外	II		悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W	NA	無作為化
KEYNOTE-006（006試験）	海外	III		悪性黒色腫	10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W イピリムマブ	NA	無作為化
KEYNOTE-010（010試験）	国内及び 海外	II/ III		非小細胞肺癌 （化学療法既治療）	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W ドセタキセル	陽性	無作為化
KEYNOTE-011（011試験）	国内	I	A	固形がん	2 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q2W	NA	非無作為化
KEYNOTE-025（025試験）	国内	Ib		非小細胞肺癌 （化学療法既治療）	10 mg/kg Q3W	陽性	非無作為化

C Confidential

表 2.7.2-1　　臨床薬理の検討に用いた試験の概要（続き）

試験名	実施地域	相	パート	対象患者	用法・用量	PD-L1の発現状況	割付方法
KEYNOTE-041（041試験）	国内	Ib		悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W	NA	非無作為化
KEYNOTE-024（024試験）	国内及び海外	III		非小細胞肺癌（化学療法未治療）	200 mg Q3W プラチナ製剤併用化学療法	高発現陽性	無作為化

Q2W = 2週間間隔投与、Q3W = 3週間間隔投与、NA = 該当せず
[a] A2 – サイクル1に3コホートでの患者内用量漸増を行い、サイクル2から2又は10 mg/kg Q3W のいずれかで投与した

Confidential

表 2.7.2-2　　各解析に用いたデータセット

解析	資料	試験	例数	主要変数	PK/ADA データカットオフ日
001試験 治験総括報告書 1	[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]	001試験　パート A、A1、A2、 B1、B2、C、D	479[b]	MK-3475濃度、ADA 検体測定結果	[redacted]年[redacted]月[redacted]日
001試験 治験総括報告書 4	[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]	001試験　パート C、F1、F2、F3	550[b]	MK-3475濃度、ADA 検体測定結果	[redacted]年[redacted]月[redacted]日
010試験 治験総括報告書	[資料5.3.5.1.1: P010]	010試験	660[b] （日本人62 例を含む）	MK-3475濃度、ADA 検体測定結果	2015年9月30日
011試験 治験総括報告書[a]	[資料5.3.5.2.2: P011V01]	011試験　パート A	10[b]	MK-3475濃度、ADA 検体測定結果	[redacted]年[redacted]月[redacted]日
025試験 治験総括報告書	[資料5.3.5.2.3: P025]	025試験	38[b]	MK-3475濃度、ADA 検体測定結果	[redacted]年[redacted]月[redacted]日
024試験 治験総括報告書	[資料5.3.5.1.2: P024V01]	024試験	152[b] （日本人21 例を含む）	MK-3475濃度、ADA 検体測定結果	2016年5月9日
母集団薬物動態解析 （非日本人）	[資料5.3.5.3.1: MS1]	（海外試験） 001試験　パート A、A1、A2、 B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3 002試験、006試験	非日本人： 2,195	MK-3475濃度、 ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パート A：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パート B、D：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パート C、F：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 002試験：2014年5月12日 006試験：2014年9月3日
母集団薬物動態解析 （非日本人+日本人）	[資料5.3.5.3.2: MS12]	（国内試験） 011試験　パート A、 025試験、041試験 （海外及び国際共同試験） 001試験　パート A、A1、A2、 B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3 002試験、006試験、010試験	日本人： 152 非日本人： 2,794	MK-3475濃度、 ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パート A：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パート B、D：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パート C、F：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 002試験：2014年5月12日 006試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 010試験：2015年9月30日 011試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 025試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

C Confidential

表 2.7.2-2　　各解析に用いたデータセット（続き）

解析	資料	試験	例数	主要変数	PK/ADA データカットオフ日
固定用量設定根拠	[資料5.3.5.3.9: MS16]	（海外及び国際共同試験） 001試験　パート A、A1、A2、B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3 002試験、006試験、012試験、013試験、024試験、040試験、045試験、055試験、059試験	NA	MK-3475濃度、 ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パート A：[redacted] パート B、D：[redacted] パート C、F：[redacted] 002試験：2014年5月12日 006試験：2014年9月3日 012試験：[redacted] 013試験：[redacted] 024試験：[redacted] 040試験：[redacted] 045試験：[redacted] 055試験：[redacted] 059試験：[redacted]
固定用量設定根拠2	[資料5.3.5.3.15: MS22]	（海外及び国際共同試験） 001試験　パート A、A1、A2、B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3 002試験、006試験、010試験、011試験、012試験、024試験、025試験、041試験、052試験、055試験、164試験	NA	MK-3475濃度、 ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パート A：[redacted] パート B、D：[redacted] パート C、F：[redacted] 002試験：2014年5月12日 006試験：[redacted] 010試験：2015年9月30日 011試験：[redacted] 012試験：[redacted] 024試験：2016年5月9日 025試験：[redacted] 041試験：[redacted] 052試験：[redacted] 055試験：[redacted] 164試験：[redacted]
母集団薬物動態解析（非日本人） （[資料5.3.5.3.1: MS1]のアップデート版）	[資料5.3.5.3.10: MS17]	（海外試験） 001試験　パート A、A1、A2、B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3 002試験、006試験	非日本人： 2,188	MK-3475濃度、 ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パート A：[redacted] パート B、D：[redacted] パート C、F：[redacted] 002試験：2014年5月12日 006試験：[redacted]

Confidential

表 2.7.2-2　　各解析に用いたデータセット（続き）

解析	資料	試験	例数	主要変数	PK/ADA データカットオフ日
母集団薬物動態解析 （非日本人+日本人） （非小細胞肺癌の未治療患者含む）	[資料5.3.5.3.11: MS18]	（海外及び国際共同試験） 001試験　パート A、A1、A2、B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3 002試験、006試験、010試験、024試験	日本人： 83 非日本人： 2,910	MK-3475濃度、 ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パート A：[redacted] パート B、D：[redacted] パート C、F：[redacted] 002試験：2014年5月12日 006試験：[redacted] 010試験：2015年9月30日 024試験：2016年5月9日
薬物動態解析 有効性／安全性評価 （非日本人+日本人）	[資料5.3.5.3.12: MS19]	（海外及び国際共同試験） 001試験　パート A、A1、A2、B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3 002試験、006試験、010試験、024試験	日本人： 21 非日本人： 335	MK-3475濃度、 ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パート A：[redacted] パート B、D：[redacted] パート C、F：[redacted] 002試験：2014年5月12日 006試験：[redacted] 010試験：2015年9月30日 024試験：2016年5月9日
免疫原性評価	[資料5.3.5.3.3: MS13]	（国内試験） 011試験　パート A、025試験、041試験 （海外及び国際共同試験） 001試験　パート B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3 002試験、006試験、010試験、024試験	日本人： 172 非日本人： 2,690	MK-3475濃度、ADA 検体測定結果	001試験 パート B、D：[redacted] パート C、F：[redacted] 002試験：2014年5月12日 006試験：[redacted] 010試験：2015年9月30日 011試験：[redacted] 025試験：[redacted] 041試験：[redacted] 024試験：2016年5月9日
有効性についての曝露-応答解析 （非日本人+日本人）	[資料5.3.5.3.4: MS14]	001試験 パート C、F1、F2、F3、010試験 （非小細胞肺癌の既治療患者）	1,151	腫瘍サイズ（最長径の和：SLD）、 母集団薬物動態解析から推定した各患者の MK-3475の曝露量（AUC）、 ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パート C、F：[redacted] 010試験：2015年9月30日
有効性についての曝露-応答関係の評価 （日本人）	[資料5.3.5.3.2: MS12][e]	010試験、025試験 （非小細胞肺癌の既治療患者）	100	腫瘍サイズ（SLD）、 母集団薬物動態解析から推定した各患者の MK-3475の曝露量（AUC）	010試験：2015年9月30日 025試験：[redacted]

C Confidential

表 2.7.2-2　　各解析に用いたデータセット（続き）

解析	資料	試験	例数	主要変数	PK/ADA データカットオフ日
有効性についての曝露-応答関係評価（非日本人+日本人）	[資料5.3.5.3.13: MS20]	001試験 パート C、F1、F2 010試験、024試験 （非小細胞肺癌の未治療患者）	247	腫瘍サイズ（SLD）、 母集団薬物動態解析から推定した各患者の MK-3475の曝露量（AUC）	001試験 パート C、F：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 010試験：2015年9月30日 024試験：2016年5月9日
安全性についての曝露-応答解析（非日本人+日本人）	[資料5.3.5.3.5: MS15]	001試験　パート B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3 002試験、006試験、010試験	2,767	免疫関連の有害事象データ、 母集団薬物動態解析から推定した各患者の MK-3475の曝露量（AUC）、 ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パート B、D：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パート C、F：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 002試験：2014年5月12日 006試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 010試験：2015年9月30日
安全性についての曝露-応答関係の評価（日本人）	[資料5.3.5.3.2: MS12][e]	010試験、025試験	100	免疫関連の有害事象データ、 母集団薬物動態解析から推定した各患者の MK-3475の曝露量（AUC）	010試験：2015年9月30日 025試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
安全性についての曝露-応答解析（非日本人+日本人）	[資料5.3.5.3.14: MS21]	001試験　パート B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3 002試験、006試験、010試験、024試験 （非小細胞肺癌の未治療患者含む）	2,884	免疫関連の有害事象データ、 母集団薬物動態解析から推定した各患者の MK-3475の曝露量（AUC） ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パート B、D：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パート C、F：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 002試験：2014年5月12日 006試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 010試験：2015年9月30日 024試験：2016年5月9日
PK-QTc 解析	[資料5.3.5.3.6: MS6]	001試験　パート A、A1、A2、B1、B2、C、D	434	QTc 測定値、MK-3475濃度、 ベースラインでの人口統計学的特性	[redacted]年[redacted]月[redacted]日
抗腫瘍効果に関するトランスレーショナル PK-PD 解析	[資料5.3.5.3.7: MS7]	マウスのデータ、ヒト PK[c,]	276[c,d]	MK-3475濃度、抗腫瘍効果、 受容体占有率	NA
ex vivo IL-2放出データに基づく PK-PD 解析	[資料5.3.5.3.8: MS8]	001試験　パート A、A2	22	MK-3475濃度、ex vivo IL-2放出	NA

ADA：抗 MK-3475抗体、NA＝ 該当せず
[a]011試験には非小細胞肺癌以外の患者も含む（悪性黒色腫：3例、非小細胞肺癌：5例、その他：2例）
[b] 薬物動態を評価した患者数
[c] マウスの PK 解析の検体数。ヒト PK のデータは[資料5.3.5.3.8: MS8]に基づく
[d] データセットの詳細は非臨床の報告書[資料5.4: 61]に記載
[e] 日本人における有効性及び安全性に関する曝露－応答関係の評価は母集団薬物動態解析の報告書[資料5.3.5.3.2: MS12]に記載

Data source : [資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]、[資料5.3.5.1.1: P010]、[資料5.3.5.2.2: P011V01]、[資料5.3.5.2.3: P025]、[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2:

C Confidential

MS12]、[資料5.3.5.3.3: MS13]、[資料5.3.5.3.4: MS14]、[資料5.3.5.3.5: MS15]、[資料5.3.5.3.6: MS6]、[資料5.3.5.3.7: MS7]、[資料5.3.5.3.8: MS8]、[資料5.4: 61]、[資料5.3.5.1.2: P024V01]、[資料5.3.5.3.9: MS16]、[資料5.3.5.3.10: MS17]、[資料5.3.5.3.11: MS18]、[資料5.3.5.3.12: MS19]、[資料5.3.5.3.13: MS20]、[資料5.3.5.3.14: MS21] 、[資料5.3.5.3.15: MS22]

C Confidential

内因性要因

一般的なモノクローナル抗体と同様に、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。内因性要因は母集団薬物動態解析によって検討した。また母集団薬物動態モデルでは、薬物動態パラメータに対する体重の影響をアロメトリックスケーリングで表現した。

内因性要因のうち、年齢、人種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[資料5.3.5.3.1: MS1]。また、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により、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[資料5.3.5.3.2: MS12]。

検討した用量範囲内で、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 performance status）は、MK-3475のクリアランスに対して統計的には有意であったものの、設定した曝露量の変動許容範囲に基づき、臨床上重要な影響を及ぼさないと考えられた。なお日本人データを追加した解析結果より[資料5.3.5.3.2: MS12]、共変量が曝露量に及ぼす影響の程度は、001、002及び006試験に基づく解析[資料5.3.5.3.1: MS1]と同様であった。

以上の結果より、内因性要因によって用法・用量を調整する必要はない。

外因性要因

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って消失することから、MK-3475の曝露量は食事又は薬物との併用による影響を受けないと考えられる。したがって、食事の影響試験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、免疫関連の副作用の処置のために副腎皮質ホルモン剤を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て評価した[資料5.3.5.3.1: MS1]。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期投与と MK-3475の曝露量の間に関連は認められなかった。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は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又はその他の免疫抑制剤を使用することは可能である。

C Confidential

QTc 延長の可能性

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。

免疫原性

001、002、006、010、011、024、025及び041試験のデータを統合して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例であった。なお、本承認申請では、悪性黒色腫患者1,580例（日本人45例）、非小細胞肺癌既治療患者1,140例、未治療患者140例の合計1,280例（日本人既治療患者104例、未治療患者21例の合計125例）及びその他のがん腫の日本人患者2例を評価した。

他のモノクローナル抗体薬と同様、検体中の MK-3475は抗 MK-3475抗体（ADA）の検出を妨げ、免疫原性の評価に影響することがある[2.7.1.1 項]、[2.7.2.4.1 項]。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 ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬剤濃度の基準値（DTL）を超えていた場合］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（DTL 以下）、陰性と判定された患者は、全体（2、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 が検出された患者については、最終検体中の MK-3475濃度が DTL 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。したがって、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。以上より、ADA 発現率は2.1%と低いことから、MK-3475の投与により ADA の産生が惹起される可能性は低い。また、MK-3475の投与によって陽性となった患者で、ADA による MK-3475の曝露量や安全性への臨床的に意味のある影響はみられなかった。

さらに、日本人患者のみのデータで評価した。010、011、024、025及び041試験において、評価可能であった日本人患者は172例であった。評価可能患者に対して、ADA が検出されずかつ最終検体中の MK-3475濃度が免疫原性を評価するうえで十分に低く（DTL 以下）、陰性と判定された患者は、全用量では172例中143例（83.1%）、また承認申請用量である200 mg を投与した日本人患者では21例中20例（95.2%）であった。評価可能であった日本人患者172例のうち、MK-3475の投

C Confidential

与による陽性が4例（すべて非小細胞肺癌）、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例で（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]。

2.7.2.1.2 承認申請用法・用量の設定根拠

2.7.2.1.2.1　　要約

MK-3475の薬理作用は、T 細胞上にある PD-1受容体に結合することで発現する。そのため、最適な用法・用量は、結合可能な循環血中 T 細胞上 PD-1受容体への結合を飽和するために必要なMK-3475の曝露量に依存するが、がん腫には依存しないと考えられる。この作用が得られ、臨床上最大のベネフィットが得られる可能性が高い最低用量として、2つの異なる薬物動態－薬力学的（PK-PD）評価に基づき2 mg/kg を選択した[資料5.3.5.3.8: MS8]、[資料5.3.5.3.7: MS7]、[2.7.2.1.2.2 項]。

切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした海外試験は、この早期の PK-PD 評価で確立した最低用量の2 mg/kg Q3W に加え、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の3つの用法・用量を検討した。有効性（腫瘍縮小率）と MK-3475の曝露量の関係を評価するため、曝露－応答解析を実施した。解析では、001及び010試験から得られた、腫瘍細胞における PD-L1発現陽性細胞の割合（TPS）が1%以上の患者1,003例、さらにその中で TPS が50%以上であった患者427例、また TPS が1%未満の患者91例及び PD-L1の発現が不明な患者57例の計1,151例のデータを用い、曝露量に加え、PD-L1の発現をはじめ様々な内因性要因が有効性に与える影響を評価した。解析の結果、PD-L1高発現患者（TPS：50%以上）及び PD-L1発現陽性患者（TPS：1%以上）のいずれの集団においても腫瘍縮小率は MK-3475の曝露量にかかわらずほぼ一定であったことから、2 mg/kg Q3W で既に有効性は最大に到達していることが示唆された[資料5.3.5.3.4: MS14]、[2.7.2.1.2.3.1 項]。また安全性についても同様に曝露－応答解析を実施した結果、MK-3475の曝露量にかかわらず安全性（AEOSI の発現割合）は一定であった[資料5.3.5.3.5: MS15]、[2.7.2.1.2.4.1 項]。

なお、国内試験のデータを用いた有効性及び安全性に関する統計学的なモデルを用いた曝露－応答解析は実施していないが、日本人非小細胞肺癌の既治療患者（010及び025試験）に注目して MK-3475の曝露量と有効性及び安全性の関係を探索的に評価した。その結果、日本人非小細胞肺癌患者に2 mg/kg Q3W で投与したときの腫瘍サイズのベースラインからの変化率は、非日本人患者で構築した曝露－応答関係と同様の傾向を示した[2.7.2.1.2.3.2 項]。また、非日本人患者と同様に、日本人非小細胞肺癌患者においても、AEOSI を発現した患者の曝露量は AEOSI を発現しなかった患者の曝露量と比較するとやや上昇傾向が認められるものの大部分が重なっており、曝露量と AEOSI の発現割合には関連が認められないことが示唆された[2.7.2.1.2.4.2 項]。

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、MK-3475の薬物動態の変動は、体重に基づいて用量調整した場合と体重によらず固定用量で投与した場合とで同程度であった[2.7.2.3.3.1 項]。固定用量は、投与が簡便

C Confidential

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。そこで、疫学調査の体重分布及び薬物動態シミュレーションに基づき、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として200 mg を選択した[2.7.2.1.2.6 項]。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無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の延長を示し[2.7.3.6.2 項]、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[2.7.3.6.4 項]、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[2.7.4.8 項]、200 mg Q3W の用法・用量は妥当であると判断した。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[2.7.2.1.2.9.1項]。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－応答関係は一定となる2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の間に含まれることが示された[2.7.2.1.2.6 項]。以上より、既治療患者においても200 mg Q3W の適切性が支持された。

C Confidential

2.7.2.1.2.2　有効性が期待できる最小用量の設定根拠

切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした MK-3475の臨床開発では、臨床上有効性が得られる可能性の高い用量を検討した。臨床試験で検討する最低用量の設定に際して2種類の PK-PD 評価を行った。1つ目では、臨床バイオマーカー（IL-2）に基づき PK-PD を評価した。もう一方では、抗 PD-1抗体の非臨床有効性評価に基づき、トランスレーショナル PK-PD モデルによって臨床での有効性を予測した。その結果、これら2種類の PK-PD 評価で用いた方法、データ及び仮説は異なるものであったにもかかわらず、いずれの評価においても、臨床上のベネフィットが得られる可能性の高い用量の下限として、ともに MK-3475 1～2 mg/kg Q3W が選択された。

1つ目の検討として、臨床バイオマーカーである IL-2の測定結果を用い、PK-PD 解析を行った[資料5.3.5.3.8: MS8]。ex vivo において、スーパー抗原であるブドウ球菌エンテロトキシン B（SEB）による刺激応答として、IL-2をはじめサイトカインが放出される[2.7.1.1.3.1 項]。SEB が引き金となった応答は PD-1経路により阻害されるが、PD-1阻害剤である MK-3475の存在下では応答が再び活性化される。したがって、IL-2の増加は、MK-3475による PD-1経路の機能的阻害を反映するため、MK-3475の標的との結合の指標として用いることができる。バイオマーカーのデータは、IL-2刺激比、すなわち採取した検体に SEB のみ加えたとき放出された IL-2量に対する、採取した検体に SEB 及び最大応答を得るために過剰量の MK-3475の両者を加えたときに放出された IL-2量の比として示した。001試験パート A 及び A2[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]で評価した、IL-2刺激比と血清中 MK-3475濃度の関係を[図 2.7.2-1]に示す。ベースライン時（MK-3475の初回投与前）又は MK-3475の濃度が極めて低い検体では、IL-2刺激比は約2付近、すなわち過剰量の MK-3475添加前は応答の活性化が十分でなかったため、MK-3475を過剰に加えることで応答が約2倍に増強された。一方、MK-3475の濃度が高い検体では、IL-2刺激比は約1付近、すなわち過剰量の MK-3475を加えなくとも応答が十分に活性化されており、すでに PD-1の機能的阻害が最大に達していることが示唆された。

続いて、IL-2刺激比と血清中 MK-3475濃度の関係を検討するため、シグモイド I_{max} モデルを用いて PK-PD 解析を行った[資料5.3.5.3.8: MS8]。その結果、最大阻害の50%を達成する濃度は 0.535 µg/mL と推定された[図 2.7.2-1]。なお、MK-3475 1 mg/kg Q3W 以上の用量を投与したときの定常状態トラフ濃度の分布は、本解析で MK-3475と標的との結合による機能的阻害がほぼ最大となると予想された濃度範囲に完全に収まった。このバイオマーカーのデータを用いた検討は様々な仮定（最も重要な仮定としては、血中と腫瘍細胞の間で受容体の活性化を含む標的との結合過程が同様であること）に基づくものの、以上の結果から1 mg/kg 未満の用量では PD-1受容体との結合が最大に達しておらず、臨床的有効性が得られる確率が低いと示唆された。

C Confidential

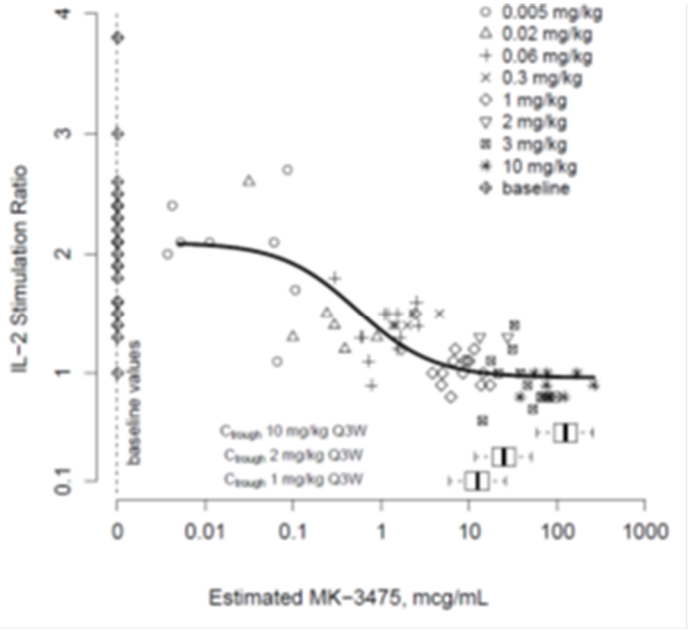


図 2.7.2-1　　ex vivo における MK-3475 の推定薬物濃度（C_{trough}）と IL-2 刺激比（PD-1 の機能的阻害の指標）の関係

この結果は001試験パート A 及び A2のデータ（用量範囲：0.005～10 mg/kg）に基づく。シンボルは IL-2刺激比の観測値を表す。実線は IL-2 PK-PD モデルにより推定した関係を表す。x 軸上の血清中 MK-3475濃度は母集団薬物動態解析に基づく IL-2検体採取時点の推定値である。
図中の箱ひげ図は定常状態での母集団薬物動態モデルから予測した1、2及び10 mg/kg Q3W の用量での各トラフ濃度の分布を表す。中央線は中央値、箱は25～75パーセンタイルの範囲、ヒゲは5～95パーセンタイルの範囲を表す。
Data source：[資料5.3.5.3.8: MS8]

2つ目の検討として、MK-3475の有効性が期待できる最小用量を裏付けるため、トランスレーショナル PK-PD 解析を行った[資料5.3.5.3.7: MS7]。この解析には、ヒトの疾患特性に加えて、同系マウスモデルから得られた非臨床の薬物動態データ、PD-1受容体占有率及び抗腫瘍効果データ、並びに001試験[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]で得られた早期臨床薬物動態データを統合して用いた。まず、モデルに対して、有効性に関わる主要な生理学的及び生物学的特徴（MK-3475の腫瘍組織への分布及び PD-1の阻害による腫瘍縮小作用）を組み込んだ。これにより、生理学的及び生物学的メカニズムを考慮した数式モデルを構築した。構築したモデルの妥当性を、マウスの試験データを用いて検証した。次に、ヒトでの予測に適するよう構築したモデルを変換し、臨床薬物動態データに基づくトランスレーショナルモデルを構築した。トランスレーショナルモデルの構築には、既に確立されている一般的な手法を用いた。例としては、抗体の組織分布についてのモデルを、マウスからヒトに適するモデルに変換する手法を用いた。また、主要な抗腫瘍効果パラメータのスケーリングに関して考えられるあらゆる想定をし、モデルを構築した。

構築したトランスレーショナルモデルを用いて、MK-3475の各用量に対して腫瘍縮小率をシミュレーションした。腫瘍縮小率の結果を抗腫瘍効果の各分類の確率に要約し、MK-3475の用量との関係を評価した[図 2.7.2-2]。その結果、0.15 mg/kg Q3W をはじめ極めて低い用量では、腫瘍サイズが20%増加～10%減少（Stable）の患者が最も多かったが、0.5 mg/kg Q3W では30%～50%減少

C Confidential

（Partial）の患者の割合が高まった。1 mg/kg Q3W 以上では、ほぼすべての患者で腫瘍サイズが30%以上縮小（下図の Partial 及び Major）、すなわち部分奏効以上の抗腫瘍効果が得られた。したがって、部分奏効の確率が最大となるのは1～2 mg/kg Q3W 以上の用量と予測された。

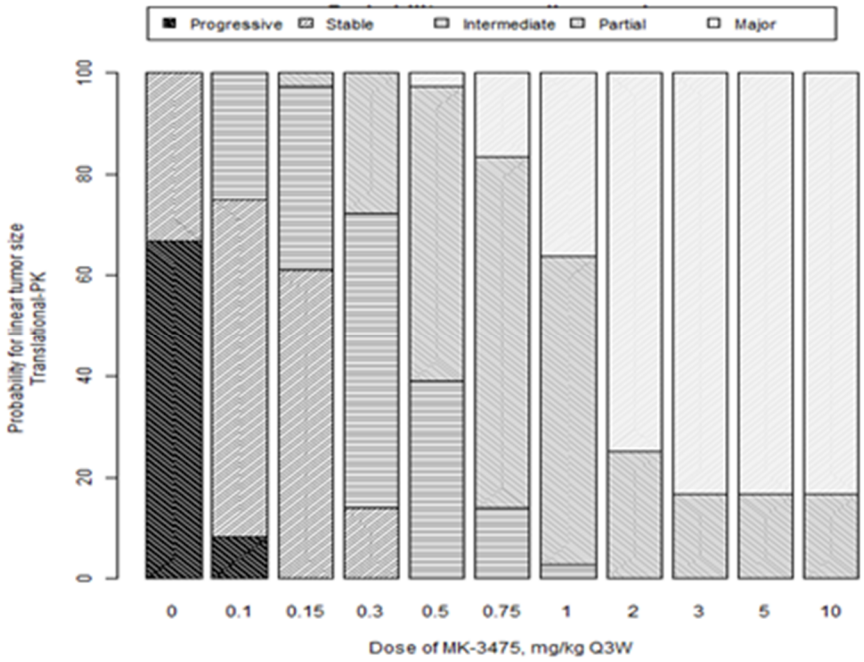


図 2.7.2-2　　トランスレーショナル PK-PD モデルを用いて予測した MK-3475 の用量と反応（抗腫瘍効果の確率）の関係

確率の予測値は、ヒト悪性黒色腫の増殖速度（速い、遅い、中間）及び殺腫瘍率のスケーリング（増殖率又は血流量に従う）に関する種々のシナリオの下で算出し、モデルのパラメータの不確実性を考慮した。抗腫瘍効果確率の各分類の境界値の定義は、Progressive：腫瘍サイズが20%を上回る増加、Stable：20%増加～10%減少、Intermediate：10%～30%減少、Partial：30%～50%減少、Major：50%を上回る減少、とした。
Data source：[資料5.3.5.3.7: MS7]

上記の2種類の PK-PD アプローチ（バイオマーカーである IL-2の ex vivo データを用いた PK-PD 解析、及びトランスレーショナル PK-PD 解析）から、MK-3475の臨床試験で評価した用量の下限値（2 mg/kg Q3W）が妥当であると考えられた。ex vivo での IL-2バイオマーカーPK-PD 解析は臨床データに基づく解析であり、有効性は末梢での PD-1との結合と関連する、という仮定を必要とする。一方、トランスレーショナル PK-PD 解析では、生理学を考慮したモデルを用い、マウスの非臨床データをヒトに外挿している。上記の2種類の解析はこのような違いがあるにもかかわらず、ともに、臨床的有効性が得られる可能性が高い最低用量としては1～2 mg/kg Q3W と一致しており、1 mg/kg Q3W 未満の用量では限られた臨床的有効性しか得られないと予測されている。したがって、これら2種類の PK-PD 解析の結果を総合して考えると、2 mg/kg Q3W が臨床試験で有効性を示す可能性が高いと考えられた。

C Confidential

2.7.2.1.2.3　非小細胞肺癌の既治療患者における臨床的有効性に関する曝露－応答関係

MK-3475の曝露量と臨床的有効性の関係を検討するため、日本人を含む非小細胞肺癌の既治療患者の腫瘍縮小率を有効性の指標として曝露－応答解析を実施した[2.7.2.1.2.3.1 項]。日本人非小細胞肺癌の既治療患者の結果は、025試験（10 mg/kg Q3W、38例）及び010試験（2又は10 mg/kg Q3W、62例）のデータを統合して曝露量と有効性の関係を検討し、非日本人非小細胞肺癌の既治療患者の結果と比較した[2.7.2.1.2.3.2 項]、[資料5.3.5.3.2: MS12]。

2.7.2.1.2.3.1　腫瘍縮小率に関する曝露－応答解析（001及び010試験）

有効性と MK-3475の曝露量との関係を評価するため、有効性の指標として腫瘍サイズ（最長径の和：SLD）の変化率を用い、曝露－応答解析を行った[資料5.3.5.3.4: MS14]。解析には、001及び010試験で、ベースライン時に測定可能病変を有し、かつ定常状態の AUC が得られた患者1,151例のデータを用いた。曝露量の指標には、001、002及び006試験に010試験を追加した母集団薬物動態モデルから予測した各患者の $AUC_{ss,6wk}$ を用いた。解析の結果、臨床試験で検討した用量範囲（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）において、MK-3475の曝露量と有効性の間に臨床的に意味のある関係は認められなかった。

曝露量と有効性の関係をさらに詳細に評価するため、モデルを用いて共変量を探索し、腫瘍の縮小に影響を及ぼす因子を検討した。その結果、PD-L1の発現状況と腫瘍サイズの縮小率、また年齢及び EGFR 遺伝子変異陽性と腫瘍増殖速度に有意な関係が認められた。これらの影響を組み込んで、再度曝露－応答解析を実施した結果、腫瘍縮小率に対する曝露量の影響を示す slope 値（例えば、0のとき：MK-3475は曝露量に関わらず一定の腫瘍縮小効果を発揮、1のとき：MK-3475はその曝露量に比例して腫瘍縮小効果を発揮）が0.167（P＝0.009）であったことから、曝露量と腫瘍縮小率の間にわずかに関連性が認められた。

そこで曝露－応答関係の臨床的影響の程度を評価するため、臨床試験シミュレーションを実施した。仮想の臨床試験（1試験につき1,000例の非小細胞肺癌患者）を1,000回実施し、個体間変動及び個体内変動、並びにパラメータの変量効果を考慮した上で各患者の奏効率を予測し、用法・用量ごとに要約した。シミュレーションでは、非小細胞肺癌患者を想定し、PD-L1高発現患者（TPS：50%以上）及び PD-L1発現陽性患者（TPS：1%以上）それぞれに対して臨床試験で評価した2及び10 mg/kg Q3W に加えて、1 mg/kg Q3W で投与した際の用量と奏効率の関係を評価した[図 2.7.2-3]。1 mg/kg Q3W は、臨床試験で検討した用量範囲を下回っているが、用量－反応関係における低用量の影響を検討する目的で加えた。以下にシミュレーションに基づく28週時の奏効率の中央値及び90%信頼区間を示す。PD-L1高発現患者では、10 mg/kg Q3W 群で40.1%（90%信頼区間：35.7%～44.8%）であったのに対し、2 mg/kg Q3W 群では36.5%（90%信頼区間：31.6%～41.1%）であった。また、PD-L1発現陽性患者では、10 mg/kg Q3W 群で30.3%（90%信頼区間：26.2%～37.7%）であったのに対し、2 mg/kg Q3W 群では27.3%（90%信頼区間：23.3%～31.0%）であった。以上より、PD-L1高発現患者及び PD-L1発現陽性患者のいずれの集団においても、シミュレーションで

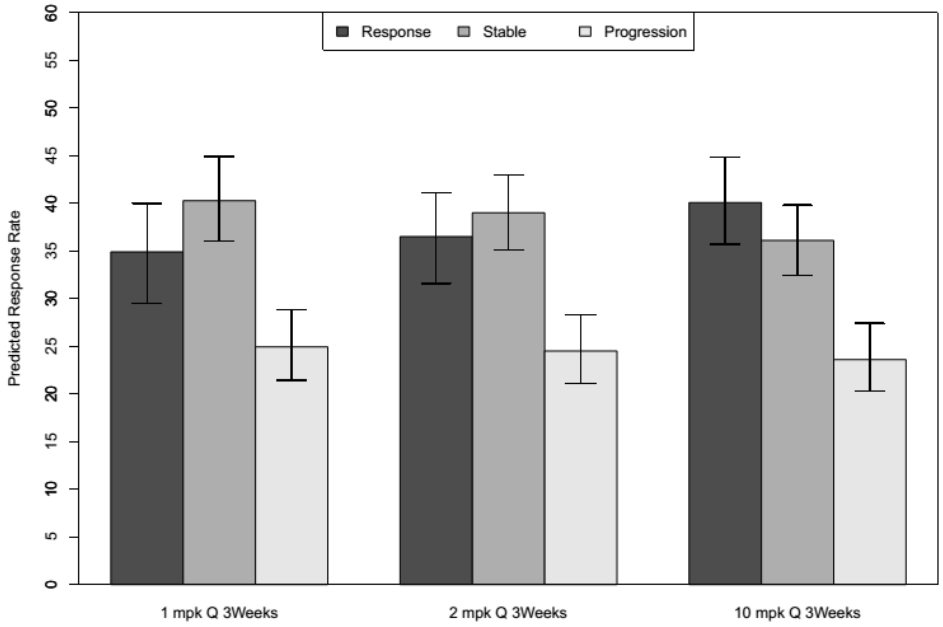
C Confidential

評価した用法・用量間で、奏効率の予測値の信頼区間は重なっており、用量が増加しても奏効率に明らかな差は示されなかった。したがって、検討した範囲内で用量及び曝露量が変化しても奏効率に大きな差がみられないと予測された。これらのシミュレーションの結果から、試験した用法・用量の範囲内で曝露－応答関係は概して一定で、既に2 mg/kg Q3W で有効性が最大に到達しており、曝露量が高くなったとしてもさらなるベネフィットは得られないことが示唆された。

以上の腫瘍縮小率に関する曝露－応答解析の結果より、非小細胞肺癌患者において MK-3475の2～10 mg/kg を投与した際の曝露量の範囲内では、MK-3475の抗腫瘍効果に対して曝露量は臨床上重要でないことが示された。この結果は、010試験の OS のデータを用いた統計解析の結果、すなわち用量間で OS に統計的に有意な差が認められなかったこと[2.7.3.3.2.1.1 項]とも矛盾しなかった。

C Confidential

（A）PD-L1高発現の既治療患者（TPS：50%以上）



（B）PD-L1発現陽性の既治療患者（TPS：1%以上）

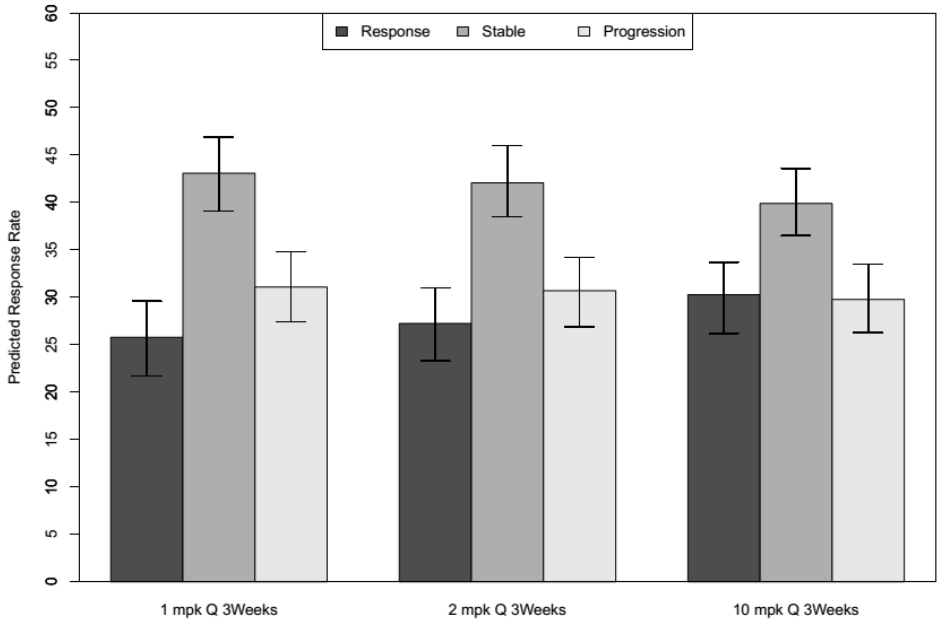


図 2.7.2-3　　シミュレーションに基づく MK-3475 の用法・用量と予測奏効率の関係（28 週）

非小細胞肺癌の既治療患者に1、2又は10 mg/kg を Q3W で投与したときのシミュレーションに基づく28週時の予測奏効率の中央値。エラーバーは予測値の90%信頼区間を示す。進行（Progression）：ベースラインからの変化率≥20%、安定（Stable）：-30%～20%、奏効（Response）：≤ -30%
Data source：[資料5.3.5.3.4: MS14]

Confidential

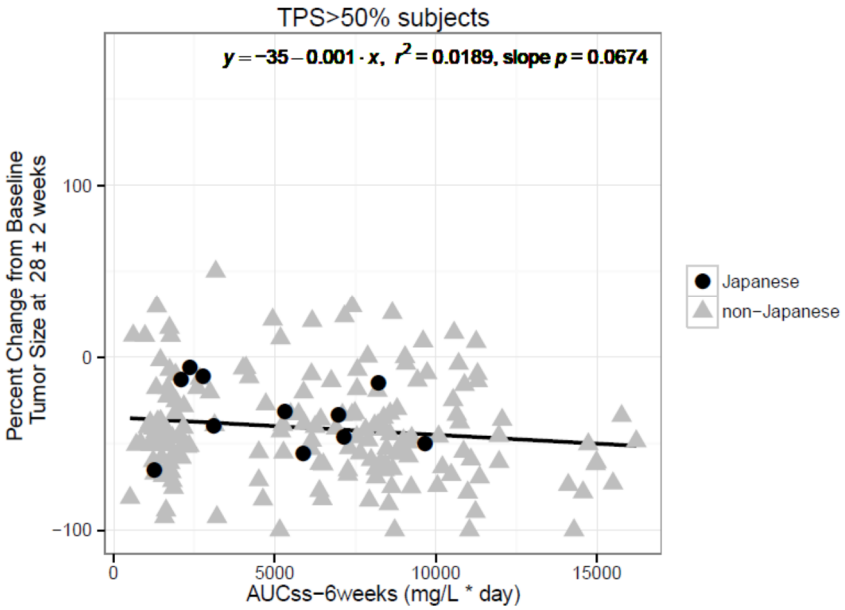
2.7.2.1.2.3.2　日本人非小細胞肺癌の既治療患者における有効性に関する曝露－応答関係の探索的な解析

日本人非小細胞肺癌の既治療患者における曝露－応答関係を評価するため、まず、日本人患者と非日本人患者の曝露量を比較した。すなわち、001、002及び006試験を統合し更に010、011、025及び041試験を追加したデータを対象とした母集団薬物動態解析の結果から、ベイズ推定に基づく各患者の薬物動態パラメータ値を用いて日本人患者及び非日本人患者それぞれの定常状態のAUC（$AUC_{ss,6wk}$）を算出し、比較した[図 2.7.2-27]、[資料5.3.5.3.2: MS12]。その結果、日本人患者の曝露量の分布は、非日本人患者の曝露量の分布内に含まれた。

日本人非小細胞肺癌患者のみのデータを対象とし、統計モデルに基づく有効性の曝露－応答解析は実施していないため、次のように探索的な評価を行った。非日本人患者（001及び010試験、319例）における有効性の曝露－応答関係に日本人患者（010及び025試験、31例）の関係をオーバープロットし、MK-3475の $AUC_{ss,6wk}$ 及び TPS により分類した28±2週時点の腫瘍サイズの実測値におけるベースラインからの変化率の関係を視覚的に比較した[図 2.7.2-4]、[資料5.3.5.3.2: MS12]。その結果、PD-L1高発現患者及び PD-L1発現陽性患者のいずれの集団においても、日本人患者の腫瘍サイズのベースラインからの変化率は、非日本人患者の分布に含まれた。したがって、AUCと腫瘍縮小率との関係において、非日本人患者と比較して特に日本人患者の分布に異なる傾向がみられないことが示された。

C Confidential

（A）PD-L1高発現の既治療患者（TPS：50%以上）



（B）PD-L1発現陽性の既治療患者（TPS：1%以上）

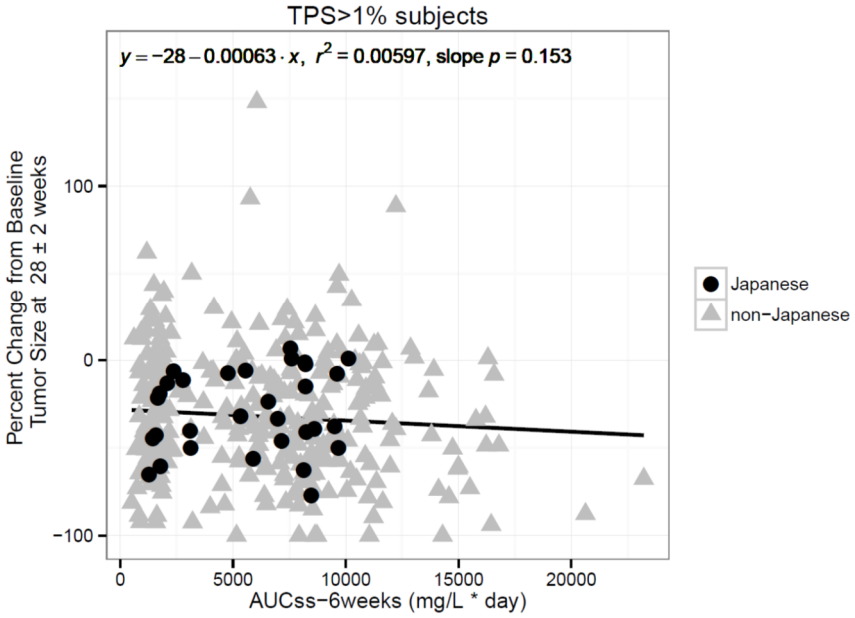


図 2.7.2-4　非日本人非小細胞肺癌の既治療患者（001 及び 010 試験）及び日本人非小細胞肺癌の既治療患者（010 及び 025 試験）に 2 又は 10 mg/kg を Q3W 又は Q2W で投与した際の、曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と 28±2 週時点の腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係

ベースライン時及び28週時点に腫瘍が測定可能であった患者のデータを用いた
実線は、曝露量と腫瘍サイズのベースラインからの変化率の回帰直線を示す
（A）日本人；11例：2 mg/kg Q3W 群7例及び10 mg/kg Q3W 群4例
非日本人；171例：10 mg/kg Q2W 群18例、10 mg/kg Q3W 群95例、2 mg/kg Q3W 群58例
（B）日本人；31例：2 mg/kg Q3W 群9例及び10 mg/kg Q3W 群22例
非日本人；319例：10 mg/kg Q2W 群38例、10 mg/kg Q3W 群171例、2 mg/kg Q3W 群110例
Data source：［資料5.3.5.3.2: MS12］

C Confidential

以上、腫瘍サイズの変化をモデル解析によって検討した結果、非日本人及び日本人の非小細胞肺癌患者に2～10 mg/kg を投与したときの曝露量の範囲において、腫瘍サイズは、MK-3475の曝露量の変化に伴う臨床的に意味のある変動を起こさないことが示された。また日本人患者に2 mg/kg Q3W で投与したときの曝露量の分布は、非日本人患者に同じ用法・用量で投与したときの曝露量の分布の範囲に含まれた。日本人患者に2 mg/kg Q3W で投与したときの腫瘍サイズのベースラインからの変化率は非日本人患者における曝露－応答関係と同様の傾向を示した。これは、OS のデータに基づき実施した有効性の日本人部分集団解析の結果からも支持された[2.7.3.6.4 項]。

2.7.2.1.2.4　非小細胞肺癌の既治療患者における臨床的安全性に関する曝露－応答関係（悪性黒色腫患者を含む）

MK-3475の曝露量と臨床的安全性の関係を評価するため、非日本人悪性黒色腫患者［001（パート B1、B2、B3及び D）、002及び006試験］並びに日本人を含む非小細胞肺癌の既治療患者［001（パート C、F1、F2及び F3）及び010試験］に対して3つの異なる用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W）で MK-3475を投与した際の統合データ（2,767例）を用い、免疫関連の AEOSI に関する曝露－応答解析を実施した[2.7.2.1.2.4.1 項]、[資料5.3.5.3.5: MS15]。

日本人非小細胞肺癌の既治療患者の結果は、025及び010試験のデータを統合し、曝露量と安全性の関係を検討した[2.7.2.1.2.4.2 項]、[資料5.3.5.3.2: MS12]。

2.7.2.1.2.4.1　免疫関連の AEOSI に関する曝露－応答解析（001、002、006及び010試験）

MK-3475の作用機序を考慮して免疫関連の AEOSI（軽度の皮膚疾患は除く）に注目し、曝露－応答解析を実施し、MK-3475の曝露量と安全性の関係の評価に加え、AEOSI の発現割合に影響を及ぼす共変量を探索した[資料5.3.5.3.5: MS15]。なお、曝露量依存的に免疫関連の AEOSI が発現する場合に、その発現割合ががん腫による影響を受ける可能性は低いと考えられたため、001、002、006及び010試験から得られた2つのがん腫、すなわち悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の患者から得られた統合データを解析に使用した。これらの臨床試験データを統合することにより、異なる用法・用量で投与した際の広範な曝露量を含むデータセットが得られた[表 2.7.2-2]。曝露量データは、有効性に関する曝露－応答関係の解析と同様、母集団薬物動態解析から推定した $AUC_{ss,6wk}$ を使用した。

ロジスティック回帰分析を実施した結果、AEOSI の発現割合に対して有意な影響が認められた要因は投与期間のみであり、MK-3475の曝露量は AEOSI の発現割合に対して有意な影響を及ぼさなかった。したがって、検討した用量範囲では曝露量が増加しても AEOSI の発現割合は一定であることが確認された[図 2.7.2-5]。この結果は、安全性解析の結果[2.7.4.7 項]とも矛盾しなかった。

C Confidential

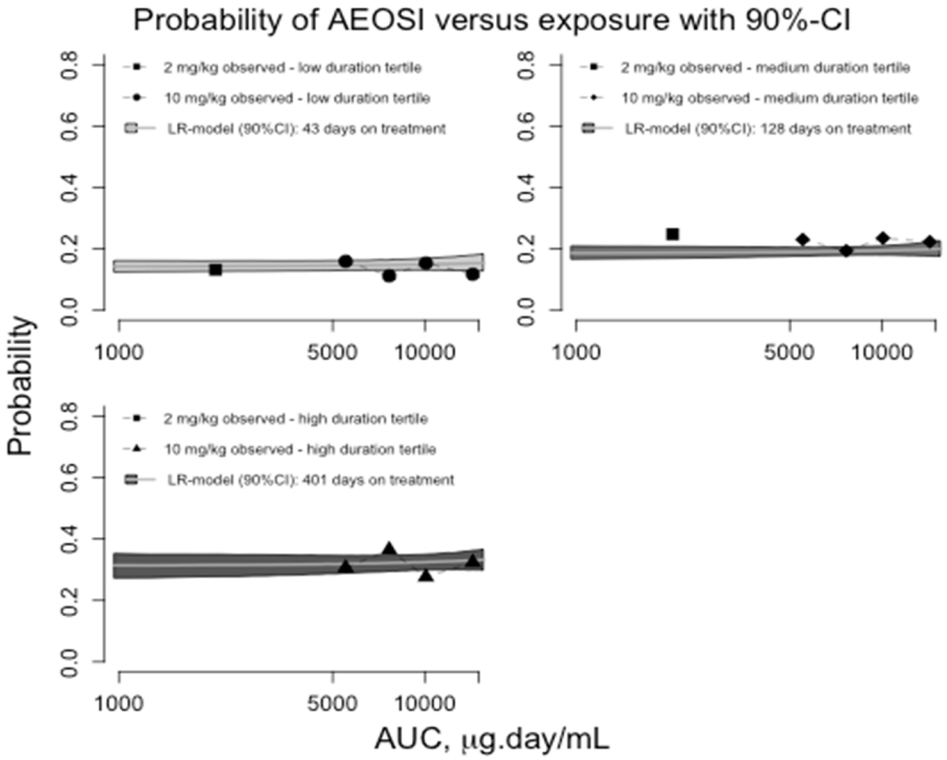


図 2.7.2-5　MK-3475 の曝露量と AEOSI の発現割合の関係（001、002、006 及び 010 試験の悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者の統合データに基づく解析結果）

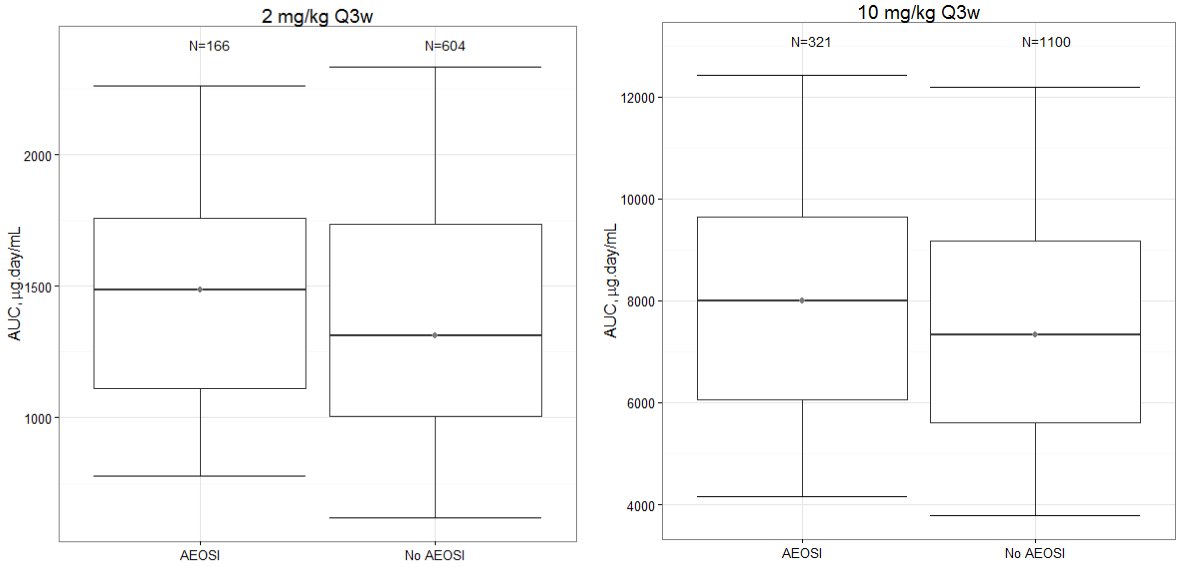
マーカーは実際のデータに基づく AEOSI の発現割合を表し、個々の患者の AUC 推定値が同様の例数になる幅で分割した。実線はモデルにより予測した確率を表す。網掛け部分は予測値の90%信頼区間を表す。各パネルは投与期間の三分位数を表す（投与期間の中央値はそれぞれ43、128及び401日間）。モデルによる予測値は、AUC 推定値の5パーセンタイルから95パーセンタイルまでを含む。
Data source：[資料5.3.5.3.5: MS15]

2.7.2.1.2.4.2　日本人非小細胞肺癌の既治療患者における安全性に関する曝露－応答関係の探索的な解析（悪性黒色腫患者を含む）

日本人患者における MK-3475の曝露量と臨床的安全性の関係を評価するため、まず、母集団薬物動態解析に基づき、2 mg/kg Q3W で投与した際の各患者の $AUC_{ss,6wk}$ をベイズ推定値を用いて算出し、その分布を確認したところ、上述の安全性との関係がみられなかった $AUC_{ss,6wk}$ の範囲に含まれた[図 2.7.2-27]。次に、AEOSI の発現の有無と定常状態の曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）を、日本人及び非日本人を含む悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者の全集団［[図 2.7.2-6]、(A)］と日本人非小細胞肺癌の既治療患者のみの集団［[図 2.7.2-6]、(B)］について、それぞれ比較した。その結果、曝露量の分布は AEOSI を発現しなかった患者に比べ AEOSI を発現した患者でやや上昇したものの大部分が重なっており、AEOSI 発現の有無によって曝露量は大きく変動しないことが示された。この結果より、非日本人患者と同様、日本人患者においても曝露量の増加に伴って AEOSI の発現割合は増加しないことが示唆される。したがって、非日本人患者と同様に、日本人患者においても2 mg/kg Q3W から10 mg/kg Q2W の用量範囲にて AEOSI の発現に関する曝露－応答関係に統計的に有意な又は臨床的に意味のある関係はないことが示唆された。

C Confidential

（A）全集団（日本人及び非日本人の悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者）



（B）日本人非小細胞肺癌の既治療患者

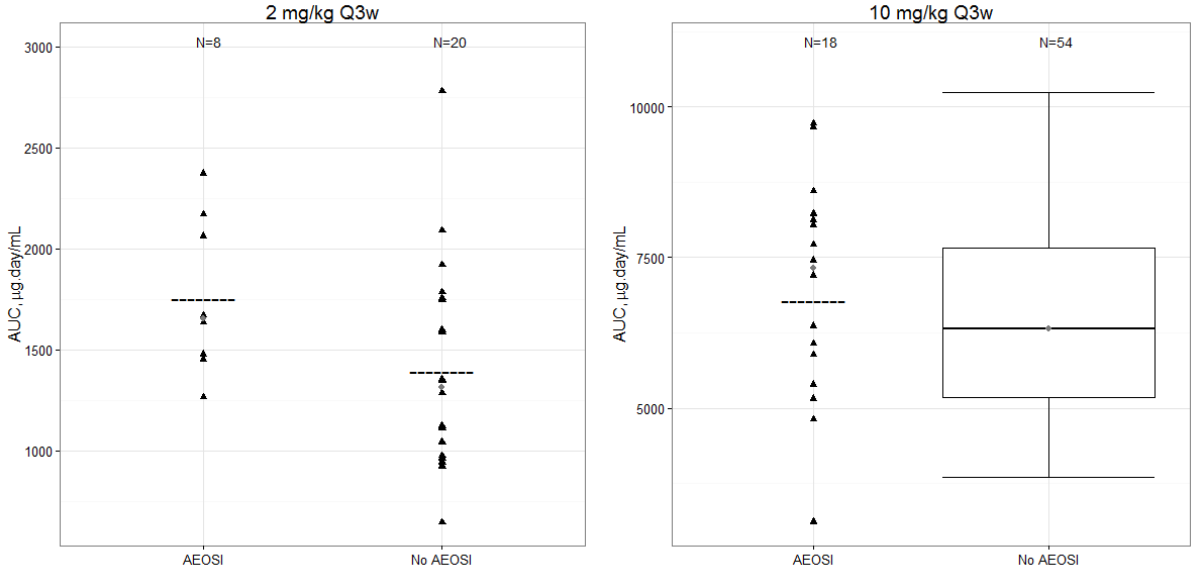


図 2.7.2-6　AEOSI 発現の有無による曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）の比較（2 又は 10 mg/kg Q3W 投与時）

点線：平均値、箱の実線：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、AEOSI：AEOSIを発現した患者、No AEOSI：AEOSIが認められなかった患者
（A）001、002、006、010、025及び041試験の日本人及び非日本人の悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者
（B）010及び025試験の日本人非小細胞肺癌の既治療患者
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS12]

Confidential

以上、曝露－応答解析の結果から、非日本人悪性黒色腫患者及び日本人を含む既治療の非小細胞肺癌患者に2又は10 mg/kg を投与したとき、曝露量と AEOSI 発現割合に関連性は認められなかった。また、日本人非小細胞肺癌患者のみで評価した場合でも、MK-3475の曝露量と AEOSI の発現の有無との間に明確な傾向はみられず、海外試験及び国際共同試験の結果に基づき構築した曝露－応答解析の結果、並びに日本人集団における安全性解析の結果[2.7.4.5.1.3.1 項]とも矛盾しなかった。

2.7.2.1.2.5　MK-3475の曝露量への体重の影響と固定用量のメリット

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、合計2,188例を対象に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、固定用量が妥当となり、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となる。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%信頼区間: 0.506, 0.686）、分布容積のアロメトリック指数は0.489（95%信頼区間: 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]。

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、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。したがって、本剤の非小細胞肺癌に対する推奨用法・用量として固定用量を設定した。

2.7.2.1.2.6　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、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者2,195例のデータに基づく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[資料5.3.5.3.9: MS16]。その結果、200 mg Q3W 投与時の AUC が、個体間変動を考慮しても2 mg/kg Q3W 投与時における AUC の分布の下限を確実に上回り、10 mg/kg Q3W 投与時より低い曝露であることが明らかになった[図 2.7.2-7]。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 の用

C Confidential

法・用量は200 mg Q3W を選択した。

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と統合した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 （日本人又は非日本人）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]。さらに010試験成績より、日本人患者の OS はドセタキセル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[2.7.3.6.4 項]。これらの結果より、日本人に対しても非日本人患者の結果が適用可能であり、非小細胞肺癌の日本人患者においても200 mg Q3W での有効性が期待された。

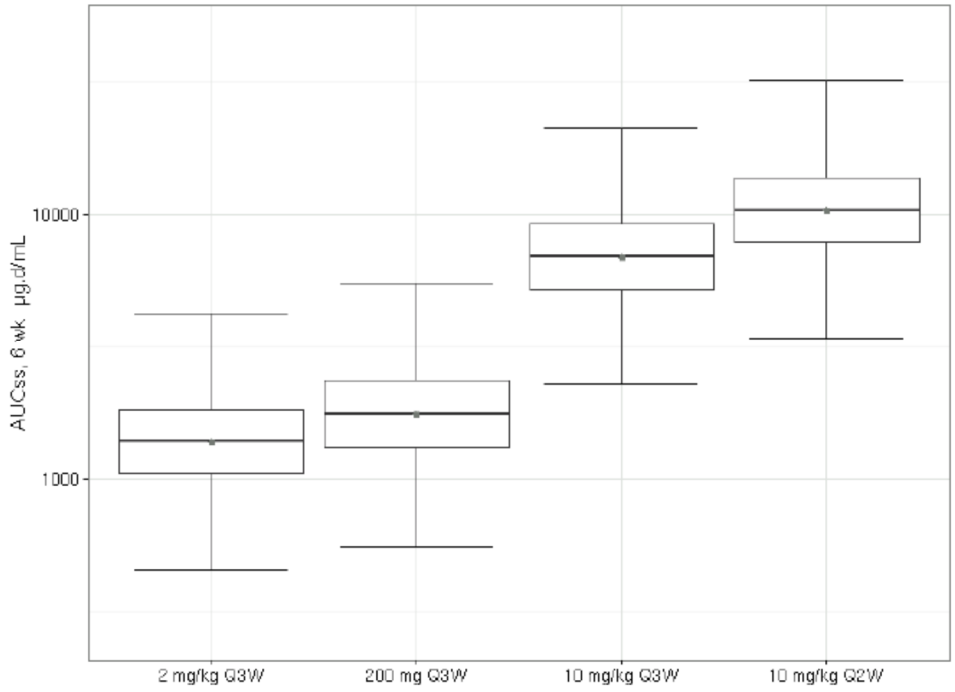


図 2.7.2-7　MK-3475 を種々の用法・用量（2 mg/kg Q3W、200 mg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W）で投与した際の曝露量（母集団薬物動態モデルに基づく $AUC_{ss,6wk}$）の分布（対数軸）

$AUC_{ss,6wk}$：定常状態時の6週間を累積した濃度 - 時間曲線下面積
001、002及び006試験のデータより構築した母集団薬物動態モデルを用い、18歳以上の被験者の体重分布（NHANES database, 2009-2010）に基づき、シミュレーションした $AUC_{ss,6wk}$（各用法・用量群：6,285例）の分布を示す。
実線及び中央の点：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
Data source：[資料5.3.5.3.9: MS16]

C Confidential

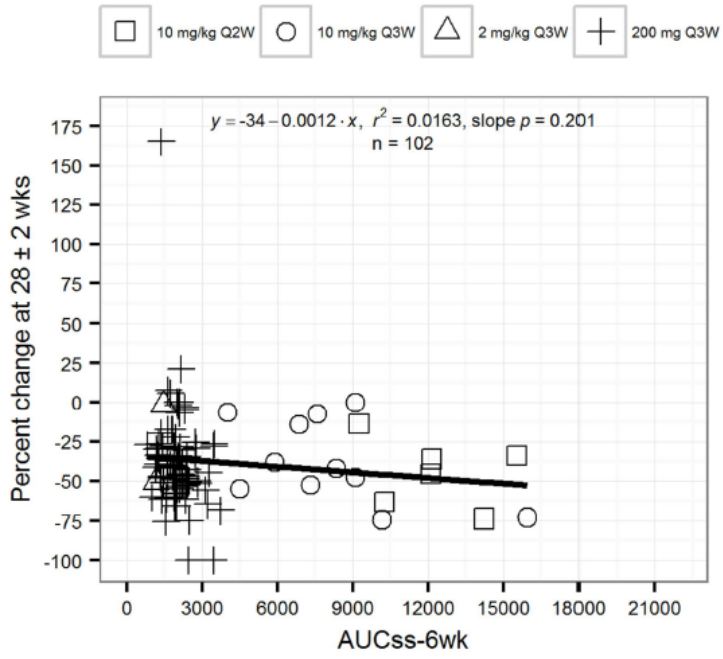
2.7.2.1.2.7　非小細胞肺癌の未治療患者における臨床的有効性に関する曝露－応答関係

2.7.2.1.2.7.1　腫瘍縮小率に関する曝露－応答解析（001、010及び024試験）

非小細胞肺癌の未治療患者における曝露－応答関係を検討するために、固定用量を投与した024試験と、001及び010試験より術後補助療法又は術前補助療法のみで薬物療法未治療であった患者データを統合し、腫瘍サイズの変化率を指標にして曝露量との関係を評価した[資料5.3.5.3.13: MS20]。腫瘍サイズは投与26～30週（28±2週）時点のデータを用いた。その結果、非小細胞肺癌の未治療患者においても、腫瘍縮小率に関する曝露－応答関係は、PD-L1の発現にかかわらず概して一定であった[図 2.7.2-8]。さらに、この結果は、2～10 mg/kg の用量範囲にて既治療の非小細胞肺癌患者において認められた腫瘍縮小率に関する一定な曝露－応答関係と同様であった。

C Confidential

(A) PD-L1高発現の未治療患者（TPS：50%以上）



(B) PD-L1発現陽性の未治療患者（TPS：1%以上）

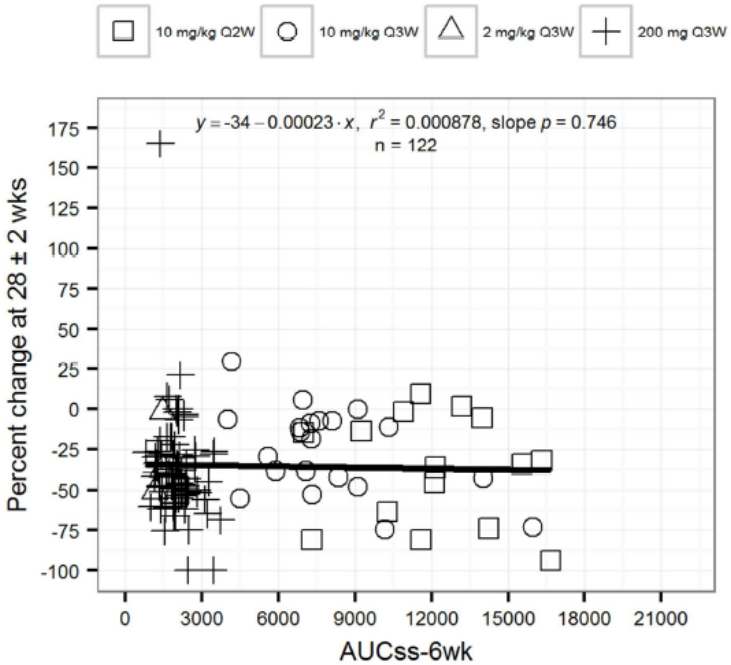


図 2.7.2-8　非小細胞肺癌の未治療患者（001、010 及び 024 試験）に 2 又は 10 mg/kg を Q3W 又は Q2W 若しくは 200 mg を Q3W で投与した際の、曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と 28±2 週時点における腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係

ベースライン時及び28±2週時点に腫瘍が測定可能であった患者のデータを用いた
実線は、曝露量と腫瘍サイズのベースラインからの変化率の回帰直線を示す
Data source：[資料5.3.5.3.13: MS20]

Confidential

2.7.2.1.2.7.2　日本人非小細胞肺癌の未治療患者における有効性に関する曝露－応答関係の探索的な解析

日本人非小細胞肺癌の未治療患者における曝露量と有効性の関係は、[2.7.2.1.2.7.1 項]で検討した日本人を含む固定用量を投与した024試験並びに001及び010試験より未治療患者のデータを統合し、PD-L1高発現の患者にて腫瘍サイズの変化率を指標にした曝露量との関係のグラフで、日本人と非日本人を特定し、比較検討した[図 2.7.2-9]、[資料5.3.5.3.12: MS19]。腫瘍サイズは投与26～30週（28±2週）時点のデータを用いた。その結果、未治療患者においても、日本人患者の腫瘍サイズのベースラインからの変化率の分布は、非日本人患者の分布内に含まれ、非日本人患者と比較して日本人患者の分布に、明らかに異なる傾向がみられないことが示された。

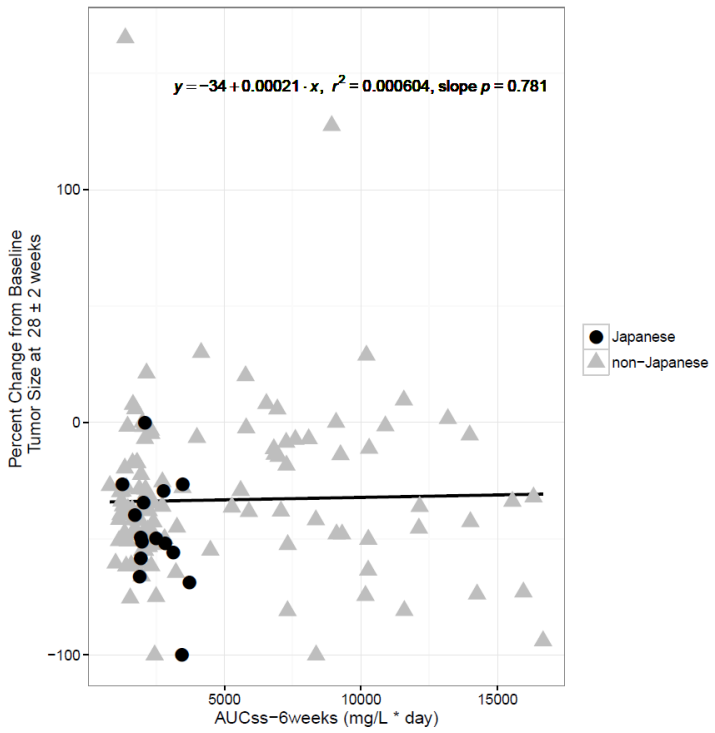


図 2.7.2-9　非日本人非小細胞肺癌の未治療患者（001、010 及び 024 試験）に 2 又は 10 mg/kg を Q3W 又は Q2W 若しくは 200 mg を Q3W で投与した際、及び日本人非小細胞肺癌の未治療患者（024 試験）に 200 mg を Q3W で投与した際の、曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と 28±2 週時点の腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係

ベースライン時及び28±2週時点に腫瘍が測定可能であった患者のデータを用いた
実線は、曝露量と腫瘍サイズのベースラインからの変化率の回帰直線を示す
Data source：[資料5.3.5.3.12: MS19]

C Confidential

2.7.2.1.2.8　非小細胞肺癌の未治療患者における臨床的安全性に関する曝露－応答関係（悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌の既治療患者を含む）

2.7.2.1.2.8.1　免疫関連の AEOSI に関する曝露－応答解析（001、002、006、010及び024試験）

非小細胞肺癌の未治療患者を含む AEOSI に関する曝露－応答関係を検討するため、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者データに024試験を加え、200 mg Q3W 投与時の AEOSI に関する曝露－応答関係を評価した[資料5.3.5.3.14: MS21]。解析には、001、002、006、010及び024試験より得られた2,884例の統合データを用いた。ロジスティック回帰分析を実施した結果、前回の解析と同様に AEOSI の発現割合に対して有意な影響が認められた要因は投与期間のみであり、024試験のデータを加えても MK-3475の曝露量は AEOSI の発現割合に対して影響を及ぼさなかった[図 2.7.2-10]。

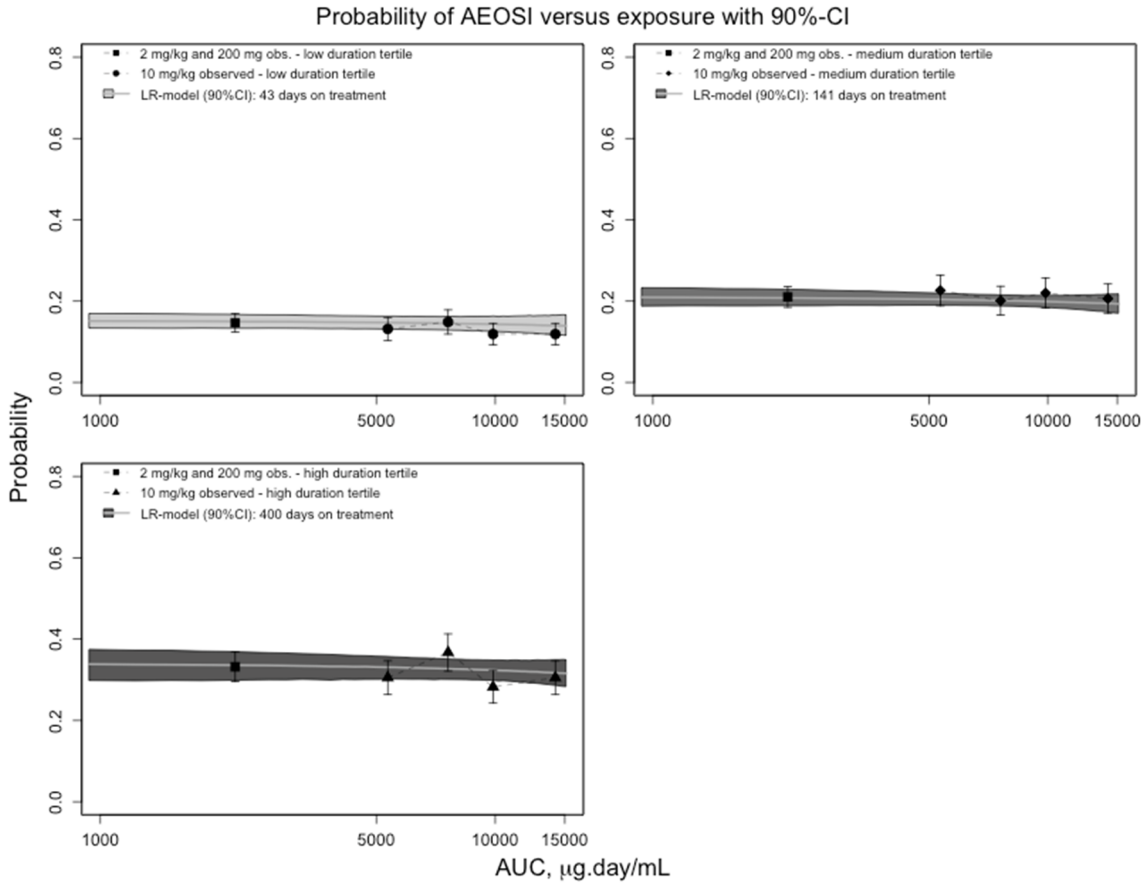


図 2.7.2-10　MK-3475 の曝露量と AEOSI の発現割合の関係（001、002、006、010 及び 024 試験の悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者の統合データに基づく解析結果）

マーカーは実際のデータに基づく AEOSI の発現割合を表し、個々の患者の AUC 推定値が同様の例数になる幅で分割した。実線はモデルにより予測した確率を表す。網掛け部分は予測値の90%信頼区間を表す。各パネルは投与期間の三分位数を表す（投与期間の中央値はそれぞれ43、141及び400日間）。
Data source：[資料5.3.5.3.14: MS21]

C Confidential

2.7.2.1.2.8.2　日本人非小細胞肺癌の未治療患者における安全性に関する曝露－応答関係（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者を含む）

非小細胞肺癌の日本人未治療患者における曝露量と安全性の関係を検討するため、[2.7.2.1.2.8.1項]で用いたデータに基づき、日本人と非日本人それぞれについて曝露－応答関係を検討し、傾向を比較した[図 2.7.2-11]、[資料5.3.5.3.12: MS19]。患者数がほぼ同数になるよう定常状態の曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）を4つのカテゴリーに分割し、AEOSI の発現の有無と $AUC_{ss,6wk}$ の関係を検討したところ、非日本人と同様に日本人においても、曝露量の増加に伴って AEOSI の発現割合は増加しないことが示された。

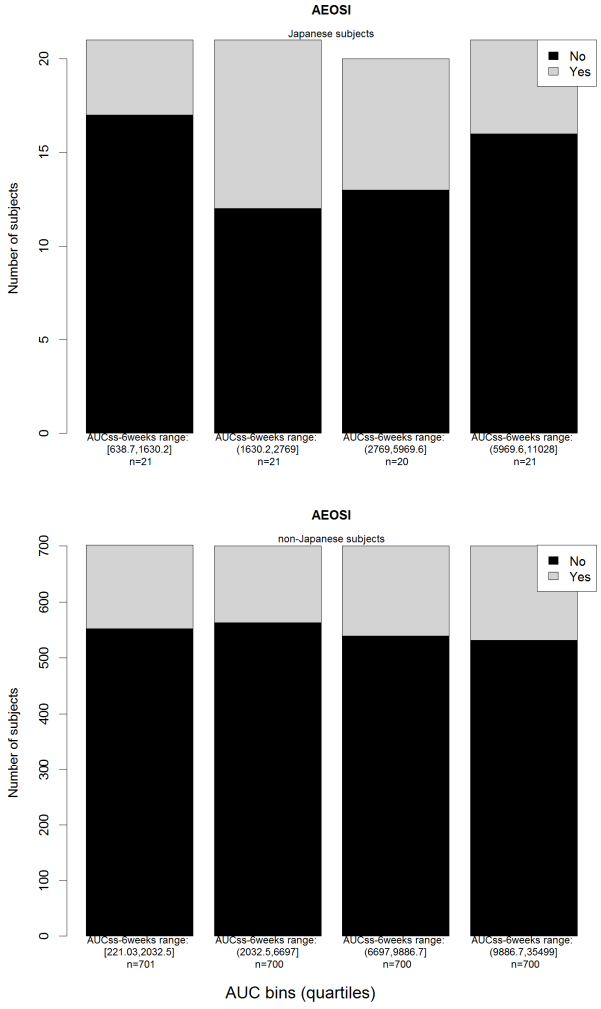


図 2.7.2-11　日本人及び非日本人における MK-3475 の曝露量と AEOSI の発現割合の関係（001、002、006、010 及び 024 試験の悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者の統合データに基づく解析結果）

（上図）010及び024試験の日本人非小細胞肺癌患者
（下図）001、002、006、010及び024試験の非日本人の悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者
Data source：[資料5.3.5.3.12: MS19]

C Confidential

2.7.2.1.2.9　承認申請用法・用量の妥当性

承認申請する用法・用量（200 mg Q3W）の設定根拠の詳細は[2.7.3.4 項]に記載したが、その要約を以下に示す。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[2.7.3.6.2 項]、[2.7.3.6.4 項]。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[2.7.4.8 項]。

非小細胞肺癌の未治療患者において得られた200 mg Q3W の曝露量をこれまでに検討した用法・用量の曝露量と比較した結果、200 mg Q3W の曝露量の分布は、固定用量設定シミュレーション[2.7.2.1.2.6 項]で予測したとおり、2 mg/kg Q3W をわずかに上回り、10 mg/kg を下回った[図 2.7.2-12]。また悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者に未治療患者を統合したデータを用いて実施した母集団薬物動態解析により、未治療患者と既治療患者で薬物動態を比較した結果、クリアランスの分布は両患者でほぼ重なっており、類似していた[2.7.2.3.3.3 項]。

さらに非小細胞肺癌の未治療患者の曝露量と有効性の関係を検討したところ、既治療患者の結果と同様に、2 mg/kg～10 mg/kg での曝露量の範囲で、有効性は一定であった。安全性に関しても、悪性黒色腫並びに非小細胞肺癌の既治療患者及び未治療患者を統合して曝露－応答関係を検討したところ、AEOSI の発現割合は、曝露量にかかわらず一定であった。

以上の結果より、日本人の切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌患者において、既治療・未治療にかかわらず、同一用量の200 mg Q3W が承認申請用法・用量として妥当であることが示された。

2.7.2.1.2.9.1　非小細胞肺癌未治療患者における薬物動態

024試験にて得られた200 mg Q3W の曝露量の分布を、非小細胞肺癌の既治療患者に投与した用法・用量である2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の曝露量の分布と比較した[図 2.7.2-12]。体重によらず200 mg 固定用量を投与した群、体重に基づく用量調整を行った投与群いずれも曝露量の変動は同程度であった。また200 mg Q3W の曝露量の分布は、固定用量設定シミュレーションで予測したとおり[図 2.7.2-7]、2 mg/kg Q3W をわずかに上回り、10 mg/kg を下回った。このことから、200 mg Q3W 投与時の曝露量は、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者で確認した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 の範囲に含まれることが示された。

C Confidential

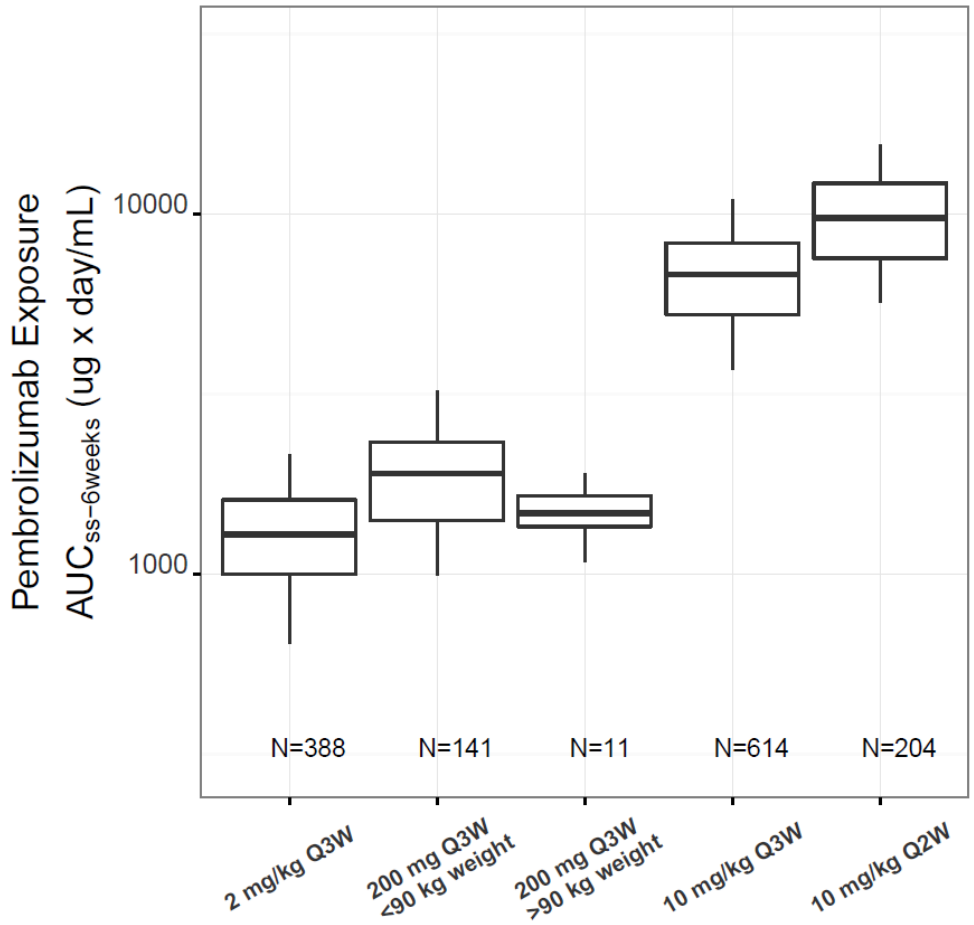


図 2.7.2-12　非小細胞肺癌未治療患者に MK-3475 200 mg Q3W で投与した曝露量と非小細胞肺癌既治療患者に 2 mg/kg Q3W、10 mg Q3W 又は 10 mg/kg Q2W で投与した曝露量の比較

箱の実線：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
Data source：[資料5.3.5.3.12: MS19]、[資料5.3.5.3.15: MS22]

Confidential

2.7.2.1.2.10　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、人腫、民族、性別、臓器機能障害、がん腫及び腫瘍サイズなど）及び外因性要因（併用薬など）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]、[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS12]。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%信頼区間が0.5から5.0の範囲内で変動する場合、その内因性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。この変動許容範囲の根拠の詳細を以下に示す。

臨床的意義を判断するための適切な曝露量の指標として、AUC を使用した。有効性の観点から、血中濃度を投与後時間で積分した値である AUC は、投与間隔全時点の血中濃度の総和を反映することから、投与開始後比較的緩徐に発現する腫瘍縮小効果との関連を評価するために適切な指標である。なお、AUC と高い相関性を有するトラフ濃度も同様に、曝露量の指標となり得る可能性があるものの、初期の曝露－応答関係の評価より AUC よりも優れた予測性を示さなかったことから、今回はトラフ濃度ではなく AUC を使用した。また、安全性の観点からは、MK-3475の投与と関連した重大かつ急性の安全性所見、つまり最高血清中濃度（C_{max}）と関連した重大な安全性所見は認められなかった。これらの結果に基づき曝露量の指標として AUC を用い、腫瘍サイズ及び有害事象に関する曝露－応答関係の解析を行った。

それらの曝露－応答解析の結果から、臨床的に意味のある影響を及ぼさない曝露量の変動許容範囲を設定した。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は認められない可能性が高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、IL-2バイオマーカーに基づく PK-PD 解析[資料5.3.5.3.8: MS8]及びトランスレーショナル PK-PD 解析[資料5.3.5.3.7: MS7]によっても支持された。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。根拠を以下に示す。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

C Confidential

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。

以上の結果から、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

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

001、010、011、024及び025試験で得られた個々の薬物動態の結果は各治験総括報告書に記載した[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]、[資料5.3.5.1.1: P010]、[資料5.3.5.2.2: P011V01]、[資料5.3.5.1.2: P024V01]、[資料5.3.5.2.3: P025]、[表 2.7.2-1]。以下ではその要約を示す。

2.7.2.2.1 001試験：海外第Ⅰ相試験

001試験[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]は局所進行性又は転移性の固形がん、特に悪性黒色腫及び非小細胞肺癌における既治療患者の非日本人を対象とした多施設共同、非盲検、第Ⅰ相試験である。

2.7.2.2.1.1　　薬物動態

<u>パートA及びA1（固形がん）</u>

001試験パートA及びA1[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]では、固形がん患者に対してMK-3475の1、3又は10 mg/kgをQ2Wで静脈内投与した際の薬物動態を検討した。パートA及びA1（用量漸増）では薬物動態のより正確な評価を行うために、初回と2回目の投与間隔は28日間とし、それ以降のサイクルでの投与間隔は14日間とした。初回投与時の薬物動態プロファイルを評価するため、初回投与後の8時点で血清中 MK-3475濃度測定用血液検体を採取した。また、反復投与時の曝露量及び定常状態への到達時期を評価するために、サイクル2以降の各サイクルで投与前及び投与後に血液検体を採取した。

非日本人患者にMK-3475の1、3又は10 mg/kgを初回静脈内投与（サイクル1、1～28日）した際、用量の増加に伴いMK-3475の曝露量も増加した[表 2.7.2-3]、[図 2.7.2-13]。C_{max}及び投与開始後28日までのAUC（$AUC_{0\text{-}28\ day}$）の平均値は、やや投与量の増加以上の増加がみられたが、これは1及び3 mg/kgの患者が少数例であったためと考えられる（1 mg/kg：4例、3 mg/kg：3例、10 mg/kg：10例）。なお、より多くの患者（非日本人患者）のデータを用いて実施した母集団薬物動態解析から、この用量範囲におけるC_{max}及び$AUC_{0\text{-}28\ day}$の用量比例性を確認した[2.7.2.3.2.3 項]。初回投与後28日間の血清中濃度のデータを用い、ノンコンパートメント解析より算出した平均消失半減期（$t_{1/2}$）の推定値は14.1～21.6日であった。なお、検体採取期間が28日間と限られた期間であったことを考慮すると、この$t_{1/2}$の推定値は正確ではない可能性がある。

MK-3475をQ2Wで反復投与した際、3及び10 mg/kgでは投与後16週以内に定常状態に到達した。1 mg/kg投与した患者は、定常状態の到達を評価するために十分な期間、試験を継続しなかった。

Confidential

表 2.7.2-3　MK-3475 を初回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ推定値の要約

用量	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max}[a] (day)	$AUC_{0\text{-}28\ day}$ (μg·day/mL)	$t_{1/2}$[b] (day)
1 mg/kg	4	16.4 (22.4)	0.05 (0.02～0.17)	158 (19.7)[c]	14.1 (51.2)[c]
3 mg/kg	3	107 (26.1)	0.17 (0.17～0.17)	955 (23.3)	21.6 (10.4)
10 mg/kg	10[e]	256 (36.8)	0.17 (0.03～0.99)	2150 (31.4)[d]	17.7 (56.3)[d,f]

001試験パート A 及び A1において、固形がん患者に1、3又は10 mg/kg の MK-3475を初回静脈内投与した際のサイクル1の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）
CV = 変動係数、C_{max} = 最高血清中濃度、T_{max} = C_{max} 到達時間、$AUC_{0\text{-}28\ day}$ = 投与開始後28日までの濃度 - 時間曲線下面積、$t_{1/2}$ = 消失半減期
[a] T_{max}：中央値（範囲）
[b] 初回静脈内投与後28日間にわたり採取した検体の結果に基づく
[c] N = 3［中止例1例（AN[redacted]）を除く］
[d] N = 9［中止例1例（AN[redacted]）を除く］
[e] パート A で3例、パート A1で7例
[f] T_{last} を超える $t_{1/2}$を有する患者2例を平均値に含む
Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]

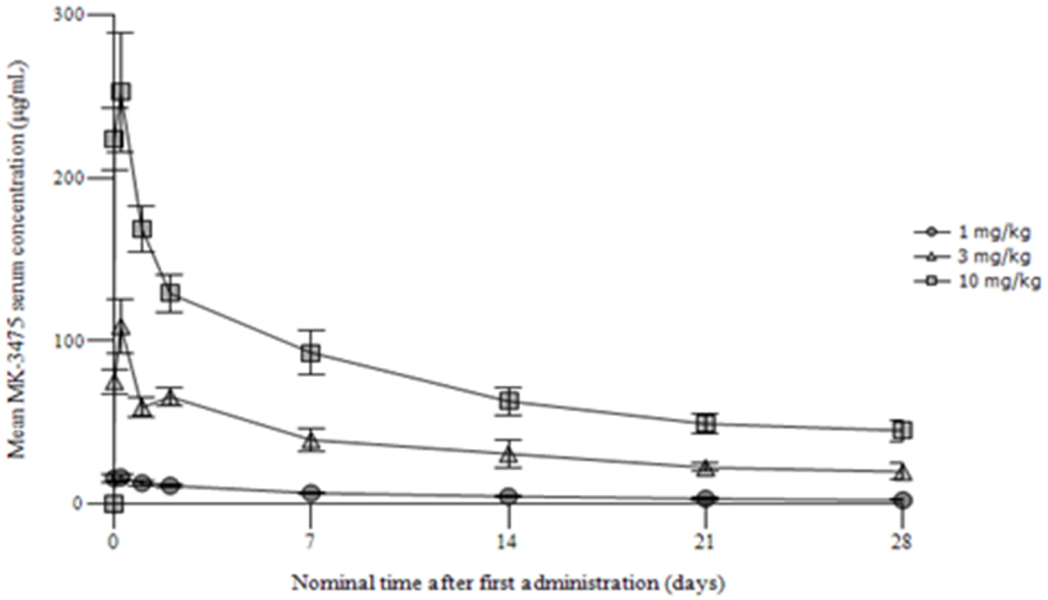


図 2.7.2-13　MK-3475 を初回静脈内投与した際の平均血清中濃度推移
算術平均±標準誤差、線形目盛
001試験パート A 及び A1のサイクル1に固形がん患者に対して MK-3475 1、3又は10 mg/kg を初回静脈内投与した際の平均血清中濃度推移
時間は初回投与開始後の規定採血時間を示す
Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]

パート A2（固形がん）

001試験パート A2では、固形がん患者を対象に、サイクル1に3つのコホートでの患者内用量漸増法により、MK-3475の0.005～10 mg/kg を静脈内投与した[表 2.7.2-4]、[図 2.7.2-14]。22日目以降は、2又は10 mg/kg Q3W で投与した。薬物動態を詳細に評価するためにサイクル1及び2に頻回

C Confidential

採血を行った（1サイクルあたり5検体以上）。本パートでは、MK-3475の薬力学的作用も検討するため、バイオマーカーとしてIL-2を評価した[2.7.2.1.2.2 項]。

表 2.7.2-4　　001 試験パート A2 の投与デザイン

コホート	例数	1日目の用量（mg/kg）	8日目の用量（mg/kg）	22日目の用量（mg/kg）
コホート1	3	0.005	0.3	2
コホート2	3	0.02	0.3	2
コホート3	6	0.06	1	10

Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]

血清中 MK-3475濃度は0.06～10 mg/kg の範囲で用量比例的に増加した。2又は10 mg/kg Q3W を反復投与した際のトラフ濃度の推移から、約4ヵ月までに定常状態に到達したと考えられた。

最低用量（0.005 mg/kg）での平均血清中濃度は高用量の用量比例に比べて低く、1日目から7日目にかけて速やかな消失を示した。この理由としては、標的介在性の薬物消失の影響、つまり0.005 mg/kg という低用量では PD-1受容体への結合が十分に飽和していない可能性が考えられる。

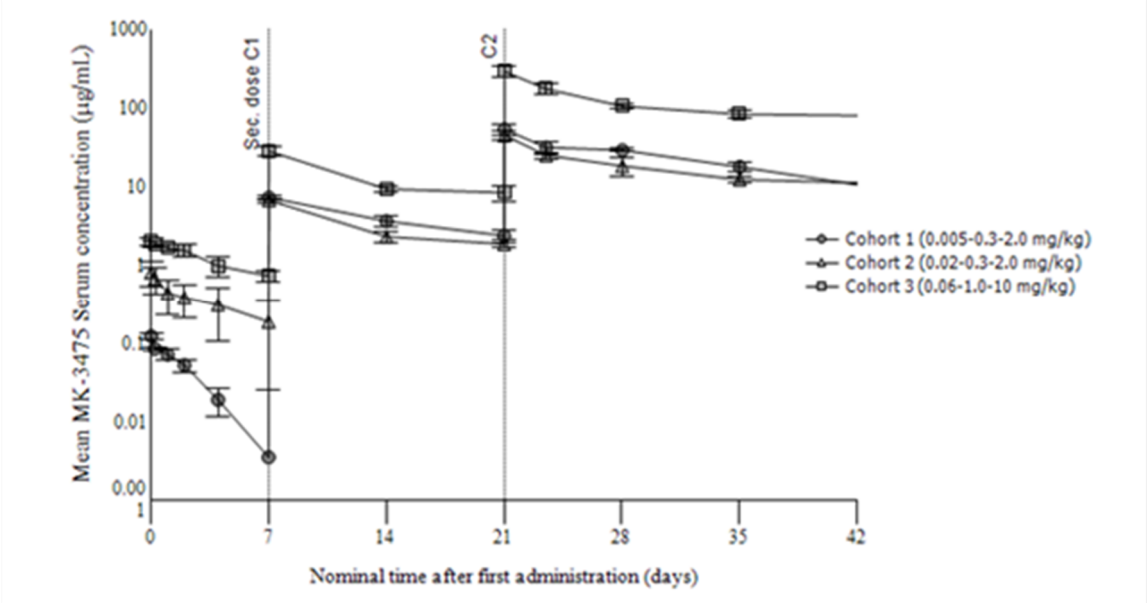


図 2.7.2-14　　MK-3475 を用量漸増法により反復静脈内投与した際の平均血清中濃度推移

算術平均±標準誤差
001試験パート A2において、固形がん患者に対して MK-3475の0.005～10 mg/kg を静脈内漸増投与した際の平均血清中濃度推移（片対数目盛）。コホート1での初回投与後7日間の平均投与前濃度は定量下限（0.010 µg/mL）未満であった。時間は初回投与開始後の規定採血時間を示す。垂直線の C1はサイクル1、C2はサイクル2を表す。
Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]

C Confidential

パート B［B1（イピリムマブ未治療又はイピリムマブ既治療の悪性黒色腫）、B2（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫）及び B3（イピリムマブ未治療、イピリムマブ既治療又はイピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫）］

001試験パート B では、進行性悪性黒色腫患者に対して、MK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W で反復静脈内投与した。サイクル1及びサイクル2、又はサイクル1及びサイクル3に、MK-3475の投与前及び投与後に検体を採取し、それ以降は12週ごとに投与前検体を採取した。パート B のデータは、その他の試験のデータと統合して母集団薬物動態解析に用いた[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS12]、[資料5.3.5.3.10: MS17]、[資料5.3.5.3.11: MS18]、[資料5.4: 80]。

パート D（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫）

001試験パート D では、イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者に対して、MK-3475を2又は10 mg/kg Q3W で反復静脈内投与した。投与後検体はサイクル1及びサイクル6に、投与前検体は所定の時点で採取した。パート D のデータは、その他の試験のデータと統合して母集団薬物動態解析に用いた[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS12]、[資料5.3.5.3.10: MS17]、[資料5.3.5.3.11: MS18]、[資料5.4: 80]。

パート C 及び F（非小細胞肺癌）

パート C 及び F（F1、F2及び F3）[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]では、非小細胞肺癌患者を対象にMK-3475を投与した際の忍容性、安全性及び抗腫瘍効果を評価した。パート C では10 mg/kg Q3W で、パート F では2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W で、反復静脈内投与した。パート C 及び F ともに、薬物動態を評価するため規定した時点で検体を採取し、測定した血清中濃度データを統合して用法・用量ごとに評価した。結果を[表 2.7.2-5]及び[図 2.7.2-15]に示す。

10 mg/kg Q3W 群では C_{max} 及び C_{trough} ともに2 mg/kg Q3W 群に比べて約5倍高かったことから、この用量範囲にて MK-3475の曝露量は用量に比例して増加したことが示された。用法間（Q2W 及び Q3W）で血清中濃度（ほぼ同時期の C_{trough}）を比較したところ、10 mg/kg Q3W 群におけるサイクル12（33週）の平均 C_{trough} （126 μg/mL）は、10 mg/kg Q2W 群におけるサイクル18（34週）の平均 C_{trough} （218 μg/mL）より約40%低かった。これらの結果は、悪性黒色腫患者と同様であった[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]。

C Confidential

表 2.7.2-5　非小細胞肺癌患者にMK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W又は10 mg/kg Q3Wで反復静脈内投与後のMK-3475の薬物動態パラメータの幾何平均値（001試験、パートC及びF）

用法・用量	サイクル	初回投与後時間（日）	例数	C_{trough} (μg/mL)	例数	C_{max} (μg/mL)
2 mg/kg Q3W	1 (0週)	0	53	BLQ	53	42.4 (31.6)
	2 (3週)	21	43	8.09 (39.0)		
	3 (6週)	42	38	11.5 (62.7)		
	6 (15週)	105	28	18.6 (41.0)	27	58.9 (42.0)
	8 (21週)	147	21	18.9 (54.6)		
10 mg/kg Q3W	1 (0週)	0	283	BLQ	278	229 (26.8)
	2 (3週)	21	253	43.8 (40.5)	30	260 (32.9)
	3 (6週)	42	203	67.3 (44.9)		
	6 (15週)	105	125	101 (52.3)	117	328 (29.9)
	8 (21週)	147	105	118 (51.9)		
	12 (33週)	231	67	126 (44.3)		
	16 (45週)	315	49	131 (41.7)		
10 mg/kg Q2W	1 (0週)	0	202	BLQ	198	227 (25.1)
	2 (2週)	14	187	54.6 (32.8)		
	3 (4週)	28	173	89.3 (39.4)		
	6 (10週)	70	116	148 (41.5)	105	376 (29.6)
	8 (14週)	98	91	179 (41.8)		
	12 (22週)	154	75	206 (42.6)		
	16 (30週)	210	33	205 (46.0)		
	18 (34週)	238	28	218 (37.4)		
	24 (46週)	322	36	229 (37.8)		

数値は薬物動態パラメータの幾何平均（%CV）
Q3W＝3週間間隔投与、Q2W＝2週間間隔投与、BLQ＝ 定量下限未満
投与後検体は投与終了後約30分以内に採取した
投与前検体は投与開始前24時間以内に採取した
それぞれの時点で20例以上のデータが得られた結果を示した

Data source：[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]

C Confidential

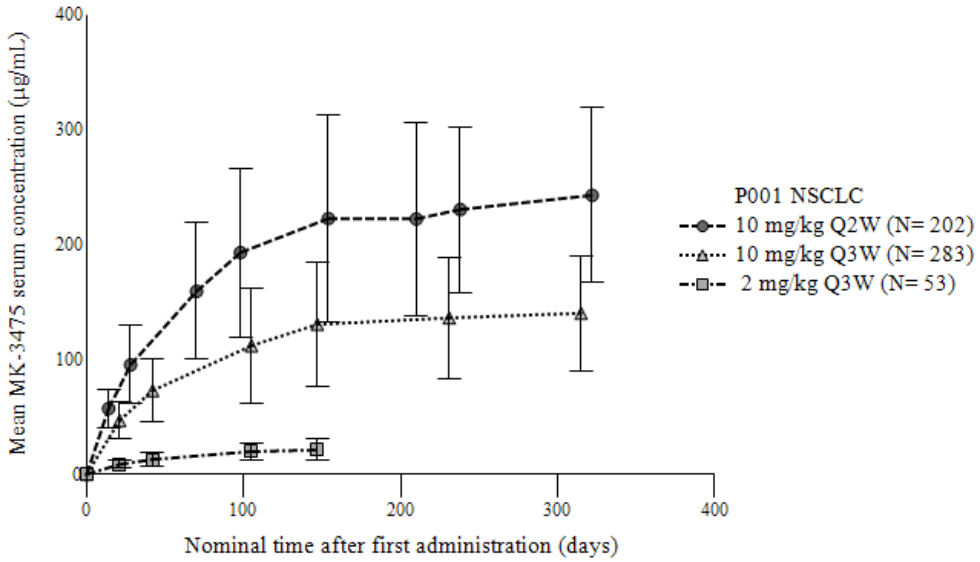


図 2.7.2-15　非小細胞肺癌患者にMK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W又は10 mg/kg Q3Wで反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（C_{trough}）推移

算術平均±標準偏差
各用量群で20例以上収集された時点のデータを示す
Data source：[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]

2.7.2.2.1.2　T細胞の免疫学的特性の評価

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。活性化T細胞のマーカーにはHLA-DRを用いた[2.7.1.1.3.2 項]、[資料5.3.1.4.11: VR01]、[資料5.3.1.4.12: VR02]。評価には、001試験パートB1、B2及びD[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]の患者（イピリムマブ既治療及び未治療の悪性黒色腫患者、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W又は10 mg/kg Q2Wを投与）から採取した、ベースライン時及び各サイクルのMK-3475投与前の末梢血検体を用いた。血液検体の採取は、MK-3475をQ2Wで投与された患者では最長サイクル5まで、Q3Wで投与された患者では最長サイクル4まで行った。T細胞の免疫学的表現型のデータが、ベースライン時に加え、投与後の少なくとも1時点で得られた患者は、組み入れられた悪性黒色腫患者459例のうち367例であった。残りの92例は、アッセイの基準を満たす量及び／又は質が不十分であったため、解析に含めなかった。

まず、T細胞の総数、ヘルパーT細胞（CD4+）及び細胞障害性T細胞（CD8+）の絶対数、並びに活性化（HLA-DR+）CD4+及びCD8+T細胞の割合を評価した。続いて、ベースライン時から投与後の変化を評価するため、各投与群及び各サイクル時点で検定を行った。また、絶対数及び活性化分画（ともに対数変換値）の投与開始前後の差に対してWilcoxonの符号付き順位検定（中央値が0に等しくないことの検定）を行った。

T細胞の免疫学的特性に基づき、MK-3475を投与した悪性黒色腫患者のPD-1阻害の薬力学的作

C Confidential

用を評価した結果、すべての用法・用量で、T 細胞の総数は変化することなく、活性化（HLA-DR+）CD4+及び CD8+T 細胞の割合が増加した。すなわち、すべての用法・用量において、活性化 CD4+及び活性化 CD8+T 細胞の割合の中央値は有意に上昇した（P<0.001、多重性未調整、サイクル5までの全サイクル）[図 2.7.2-16]。一方、T 細胞の総数、CD4+及び CD8+T 細胞数の中央値には、統計的に有意な変化が認められなかった（ほぼすべてにおいて P>0.05、多重性未調整）。したがってこれらのデータから、MK-3475は PD-1を阻害することにより、末梢血中において T 細胞の総数を変化させることなく T 細胞の活性化を誘導することが示された。

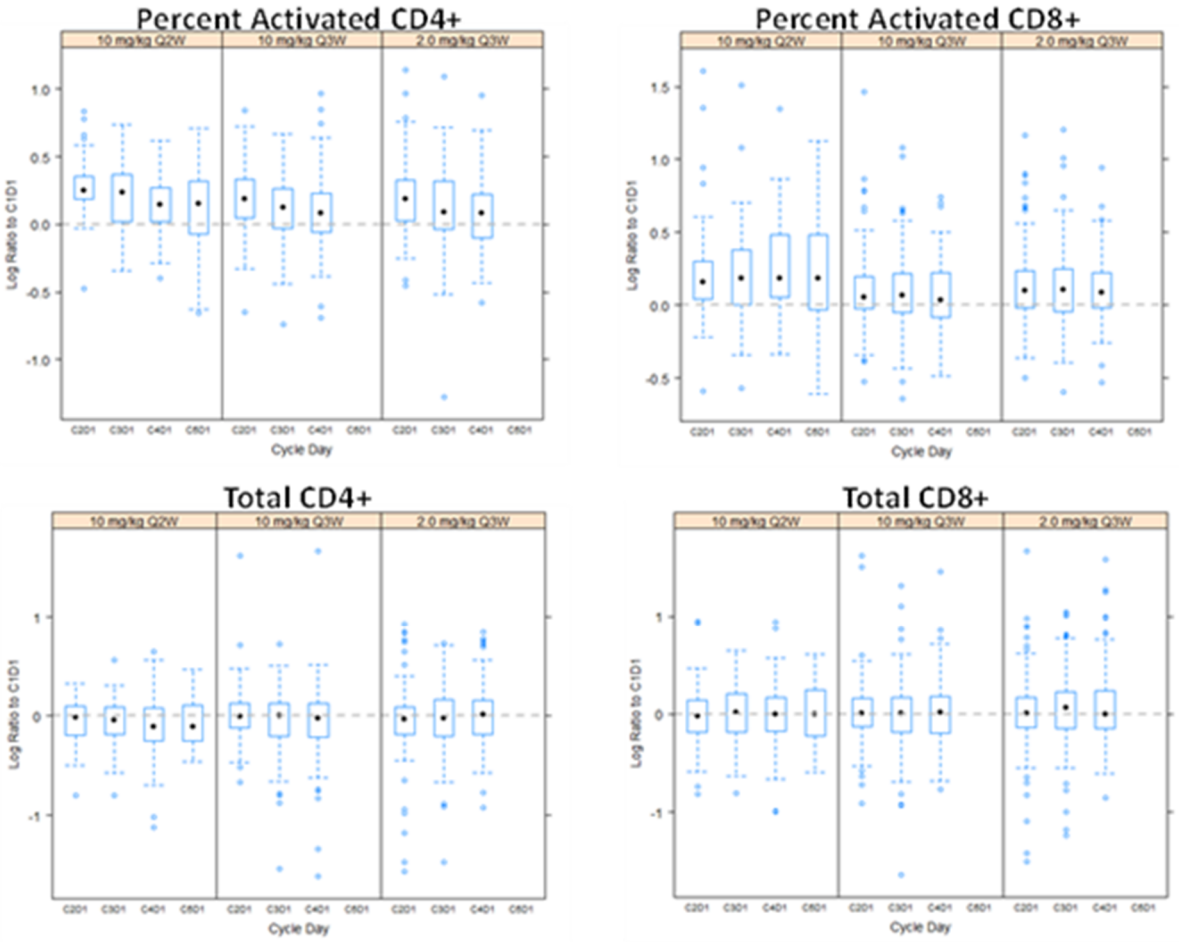


図 2.7.2-16　悪性黒色腫患者に MK-3475 を投与した際の活性化（HLA-DR+）ヘルパーT 細胞（Activated CD4+）、活性化（HLA-DR+）細胞障害性 T 細胞（Activated CD8+）、総ヘルパーT 細胞（Total CD4+）及び総細胞障害性 T 細胞（Total CD8+）のベースラインからの変化率（%）

001試験のパート B1、B2及び D の患者（イピリムマブ既治療又は未治療の悪性黒色腫患者、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W）を対象に、T 細胞の免疫学的特性を評価した。上段：活性化（HLA-DR+）ヘルパーT 細胞（CD3+CD4+CD8−）及び活性化（HLA-DR+）細胞障害性 T 細胞（CD3+CD4−CD8+）のベースラインからの変化率（%）の対数比。下段：総ヘルパーT 細胞及び総細胞障害性 T 細胞のベースライン（C1D1）からの変化率（%）の対数比。
C＝ サイクル、D＝ 日（例：C1D1＝ サイクル1の1日目）
Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]

C Confidential

2.7.2.2.2 002試験：海外第Ⅱ相試験

002試験は、イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者を対象として、MK-3475と化学療法を比較した多施設共同、無作為化、第Ⅱ相試験である。002試験では、患者を3群［MK-3475 2 mg/kg Q3W、MK-3475 10 mg/kg Q3W 又は化学療法（治験担当医師による選択）］に1:1:1の比で、盲検下で無作為に割り付けた。治験担当医師が選択した化学療法に割り付けられた患者のうち、化学療法による治療中に投与12週時点で RECIST 1.1により進行と判断され、かつ本試験のクロスオーバー基準をすべて満たした患者は、MK-3475の2 mg/kg Q3W 群又は10 mg/kg Q3W 群のいずれかに二重盲検下でクロスオーバーできることとした。すなわち、イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者に対して、MK-3475を2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W、若しくは標準化学療法実施後にMK-3475を2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W で静脈内投与した。

本試験では薬物動態を評価するため、以下のとおり血液検体を採取した。まず、C_{trough} を評価するため、投与前検体をサイクル1、2、3、5、6、8、9、12、13及び16の投与前24時間以内に採取した。また、C_{max} を評価するため、投与後検体をサイクル1、5及び6の投与終了後約30分以内に採取した。さらに、サイクル2では投与後24～96時間、サイクル3では投与後24～48時間にも検体を採取した。002試験のデータは、その他の試験のデータと統合して母集団薬物動態解析に用いた[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS12]、[資料5.3.5.3.10: MS17]、[資料5.3.5.3.11: MS18]、[資料5.4: 81]。

2.7.2.2.3 006試験：海外第Ⅲ相試験

006試験は､イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者を対象に､2つの異なる用法の MK-3475 投与群（10 mg/kg Q2W 及び10 mg/kg Q3W）とイピリムマブ投与群を比較した、3群構成の多施設共同、無作為化、第Ⅲ相試験である。

MK-3475を10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W で静脈内投与した際の薬物動態を評価するため、血液検体を採取した。まず、C_{trough} を評価するため、投与前検体をサイクル1、2、4及び5の投与前24時間以内、その後12ヵ月間は12週ごと、その後は約6ヵ月ごとに採取した。また、C_{max} を評価するため、投与後検体をサイクル1、2及び4の投与終了後約30分以内に採取した。さらにサイクル2では、投与後24～96時間の間にも検体を採取した。006試験のデータは、その他の試験のデータと統合して母集団薬物動態解析に用いた[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS12]、[資料5.3.5.3.10: MS17]、[資料5.3.5.3.11: MS18]、[資料5.4: 82]。

C Confidential

2.7.2.2.4 010試験：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験

010試験[資料5.3.5.1.1: P010]は、プラチナ製剤を含む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≥1%）の非小細胞肺癌の既治療患者を対象に、2つの異なる用量の MK-3475投与群（2及び10 mg/kg Q3W）とドセタキセル投与群を比較した、3群構成の多施設共同、無作為化、非盲検、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験である。

MK-3475を2又は10 mg/kg Q3W で静脈内投与した際の薬物動態を評価するため、血液検体を採取した。まず、C_{trough} を評価するため、投与前検体をサイクル1、2、3、6、8、13及び17の投与前24時間以内、その後8サイクルごとに採取した。また、C_{max} を評価するため、投与後検体をサイクル1、2及び6の投与終了後約30分以内に採取した。さらにサイクル2では、投与後24～96時間の間にも検体を採取した。

用量間（2及び10 mg/kg）で C_{max} の幾何平均値（%CV）を比較したところ[資料5.3.5.3.2: MS12]、

- サイクル1：2 mg/kg Q3W 群で45.5 µg/mL（27.6）に対して10 mg/kg Q3W 群で235 µg/mL（34.9）
- サイクル2：2 mg/kg Q3W 群で55.1 µg/mL（30.7）に対して10 mg/kg Q3W 群で282 µg/mL（30.0）
- サイクル6：2 mg/kg Q3W 群で66.7 µg/mL（37.5）に対して10 mg/kg Q3W 群で338 µg/mL（25.6）

であり、それぞれの時点で2 mg/kg Q3W 群に対して10 mg/kg Q3W 群で約5倍高かった。

同様に21週（サイクル8）の C_{trough} についても用量間で幾何平均値（%CV）を比較したところ、2 mg/kg Q3W 群の24.0 µg/mL（51.1）に対して、10 mg/kg Q3W 群では116 µg/mL（47.6）と約5倍高かった。以上の結果より、この用量範囲にて MK-3475の曝露量は用量に比例して増加したことが示された。

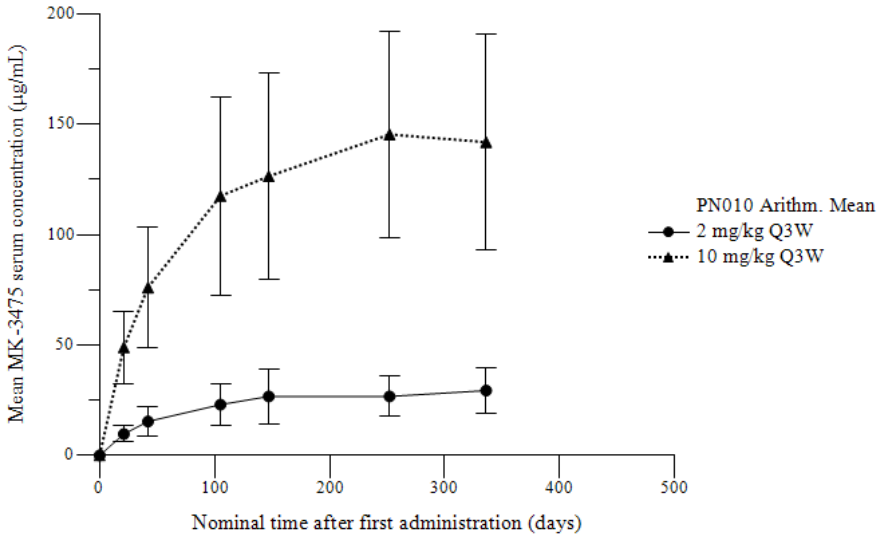


図 2.7.2-17　非小細胞肺癌の既治療患者に MK-3475 の 2 又は 10 mg/kg を Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（C_{trough}）推移

算術平均±標準偏差、線形目盛
●：2 mg/kg（N＝331）、▲：10 mg/kg（N＝329）、各用量群で10例以上収集された時点のデータを示す
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS12]

C Confidential

2.7.2.2.5 011試験：国内第Ⅰ相試験

011試験[資料5.3.5.2.2: P011V01]パートAは、日本人の進行性固形がん患者を対象に、MK-3475単独療法を実施した多施設共同、非無作為化、非盲検、第Ⅰ相試験である。011試験パートAでは、進行性固形がん患者にMK-3475を2又は10 mg/kg Q2Wで反復投与した。ただし、初回と2回目の投与間隔は、薬物動態のより正確な評価を行うために28日間とし、それ以降のサイクルでの投与間隔は14日間とした。初回投与時の薬物動態プロファイルを検討するため、初回投与から2回目投与までの間の8時点で血清中MK-3475濃度測定用の血液検体を採取した。

その結果、2又は10 mg/kg投与群でいずれも$t_{1/2}$の幾何平均値は18日であり、血清中MK-3475濃度は緩やかに減少した[図 2.7.2-18]、[表 2.7.2-6]。また、用量間（2及び10 mg/kg）で曝露量（$AUC_{0\text{-}28\ day}$及びC_{max}）を比較したところ、$AUC_{0\text{-}28\ day}$及びC_{max}のいずれも概して用量比例的に増加した。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2及び10 mg/kg）で概して同様であった。

表 2.7.2-6　日本人進行性固形がん患者に2又は10 mg/kgのMK-3475を初回静脈内投与後のMK-3475の薬物動態パラメータの推定幾何平均値（パートA）

投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max}[a] (day)	$AUC_{0\text{-}28\ day}$ (μg·day/mL)	$t_{½}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
2 mg/kg	3	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1)[b]	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
10 mg/kg	7	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4)[b]	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

011試験パートAにおいて、日本人の進行性固形がん患者に2又は10 mg/kgのMK-3475を初回静脈内投与した際のサイクル1の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）
$AUC_{0\text{-}28\ day}$＝ 投与開始後28日までの濃度 - 時間曲線下面積、Vz＝ 分布容積
[a] T_{max}：中央値（範囲）
[b] T_{last}を超える$t_{1/2}$を有する患者1例を平均値に含む

Data source：[資料5.3.5.2.2: P011V01]

C Confidential

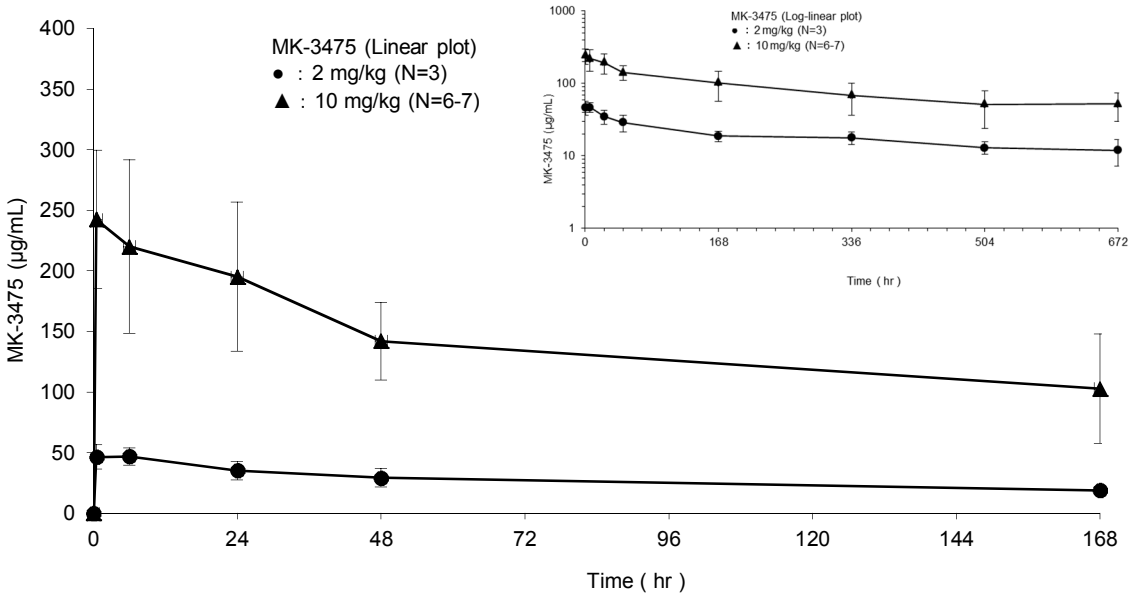


図 2.7.2-18　日本人進行性固形がん患者に 2 又は 10 mg/kg の MK-3475 を初回静脈内投与した際の平均血清中濃度推移

算術平均±標準偏差、線形及び対数目盛（右上）
時間は投与開始後の規定採血時間を示す
●：2 mg/kg（N＝3）、▲：10 mg/kg（N＝6～7）
Data source：[資料5.3.5.2.2: P011V01]

2.7.2.2.6 025試験：国内後期第Ⅰ相試験

025試験[資料5.3.5.2.3: P025]は、PD-L1発現陽性の日本人進行性非小細胞肺癌の既治療患者を対象に、MK-3475を10 mg/kg Q3W で投与した、多施設共同、非無作為化、非盲検、後期第Ⅰ相試験である。薬物動態を評価するため、次のように検体を採取した。C_{trough} を評価するため、投与前検体をサイクル1、2、6、8、13及び17（以降8サイクルごと）の投与前24時間以内に採取した。また、C_{max} を評価するため、投与後検体をサイクル1及び6の投与終了後約30分以内に採取した。さらにサイクル1では、投与後72～120時間の間にも検体を採取した。

日本人非小細胞肺癌患者に MK-3475を10 mg/kg Q3W で反復静脈内投与したとき、C_{max} の幾何平均値（%CV）は、サイクル1の210 μg/mL（20.3）に対して、サイクル6では310 μg/mL（21.8）であり、約1.5倍高かった。また、[図 2.7.2-19]に示したとおり、C_{trough} は投与回数に伴って増加し、サイクル8（約147日：約21週）以降の C_{trough} は同程度であり、サイクル8までにほぼ一定となっていると考えられることから、MK-3475の薬物動態はサイクル8までに定常状態に到達したと考えられた。サイクル8における C_{trough} の幾何平均値（%CV）は、108 μg/mL（41.0）であった。

Confidential

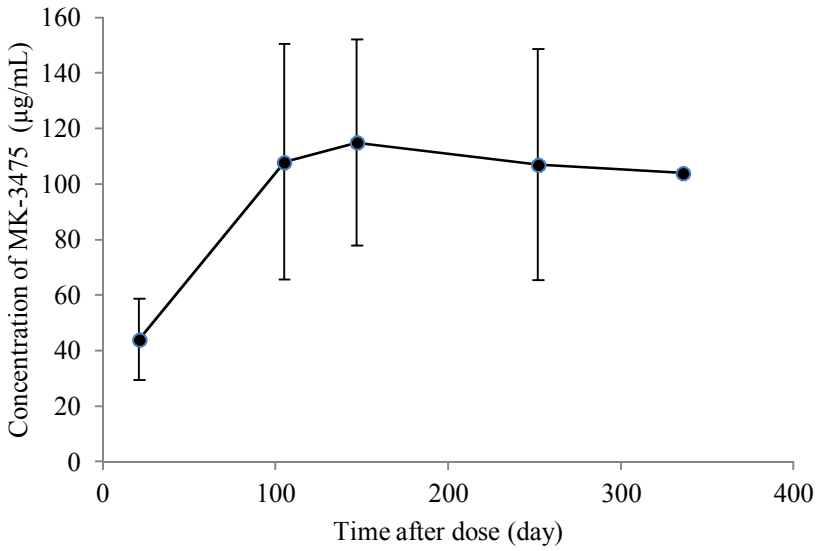


図 2.7.2-19　日本人非小細胞肺癌の既治療患者に MK-3475 を 10 mg/kg Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（C_{trough}）推移

算術平均±標準偏差
時間は投与開始後の規定採血時間を示す
投与後336時間のポイントでは N=2
Data source：[資料5.3.5.2.3: P025]

2.7.2.2.7 041試験：国内後期第 I 相試験

041試験は、日本人の進行性悪性黒色腫患者を対象に、MK-3475を2 mg/kg Q3W で投与した多施設共同、非無作為化、非盲検、後期第 I 相試験である。薬物動態を評価するため、次のように検体を採取した。C_{trough} を評価するために、サイクル1、2、4、8、9、13、17（以降、4サイクルごと）の投与前24時間以内に採取した。また C_{max} 及び AUC を評価するため、サイクル1及びサイクル8では、投与前、投与終了後約30分以内、72～168時間（4～8日）及び次サイクル（サイクル2及びサイクル9）の投与前に検体を採取した。041試験のデータは、その他の試験のデータと統合して母集団薬物動態解析に用いた[資料5.3.5.3.2: MS12]、[資料5.4: 83]。

2.7.2.2.8 024試験：国際共同第Ⅲ相試験

024試験[資料5.3.5.1.2: P024V01]は、PD-L1高発現かつⅣ期の非小細胞肺癌の未治療患者を対象に、MK-3475投与群（200 mg を Q3W で静脈内投与）と標準化学療法（プラチナ製剤併用化学療法）群を比較した、多施設、無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験である。薬物動態に関して、C_{trough} を評価するため、投与前検体をサイクル1、2、4、及び8（以降8サイクルごと）の投与前24時間以内に採取した。また、C_{max} を評価するため、投与後検体をサイクル1の投与終了後約30分以内に採取した。さらにサイクル1では、投与後72～168時間の間にも検体を採取した。これらのデータは母集団薬物動態解析に使用した[資料5.3.5.3.11: MS18]。

C Confidential

日本人を含む非小細胞肺癌の未治療患者にMK-3475を200 mg Q3W で反復静脈内投与したとき、サイクル1の C_{max} の幾何平均値（%CV）は67.5 μg/mL（23%）であった。また、サイクル2、4、8及び16の C_{trough} の幾何平均値（%CV）は、それぞれ11.1 μg/mL（54%）、22.5 μg/mL（52%）、30.6 μg/mL（50%）及び34.4 μg/mL（37%）であった[図 2.7.2-20]。

日本人の非小細胞肺癌未治療患者に MK-3475を200 mg Q3W で反復静脈内投与したとき、サイクル1の C_{max} の幾何平均値（%CV）は76.7 μg/mL（20%）で、サイクル2、4、8及び16の C_{trough} の幾何平均値（%CV）は、それぞれ13.6 μg/mL（45%）、31.0 μg/mL（36%）、39.3 μg/mL（37%）及び46.1 μg/mL（29%）であった[図 2.7.2-21]。これらの結果より、日本人を含む非小細胞肺癌の未治療患者においても既治療患者と同様に C_{trough} は投与回数に伴って増加し、サイクル8（約147日：約21週）以降の C_{trough} は同程度であり、サイクル8までにほぼ一定となっていると考えられることから、MK-3475の薬物動態はサイクル8までに定常状態に到達したと考えられた。

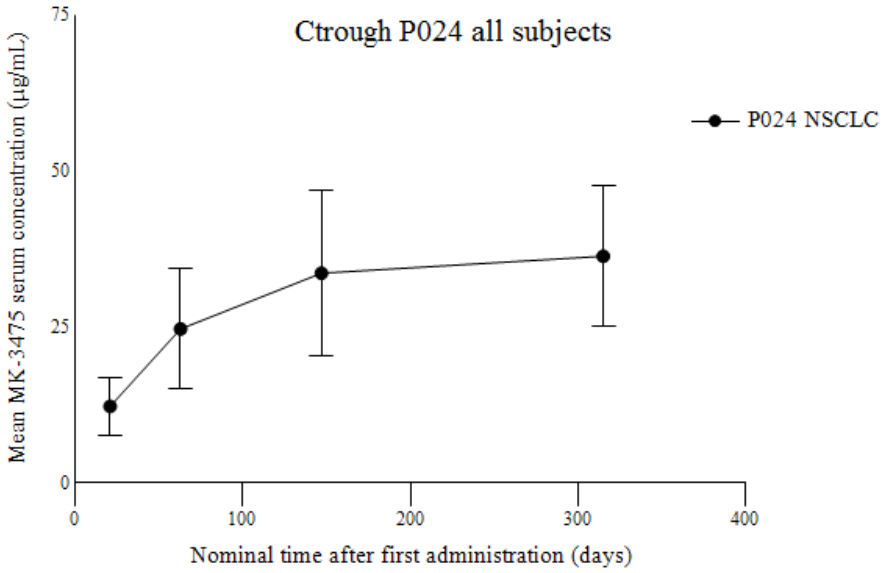


図 2.7.2-20　非小細胞肺癌の未治療患者にMK-3475 を 200 mg Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（C_{trough}）推移

算術平均±標準偏差
時間は投与開始後の規定採血時間を示す
Data source：[資料5.3.5.3.12: MS19]

Confidential

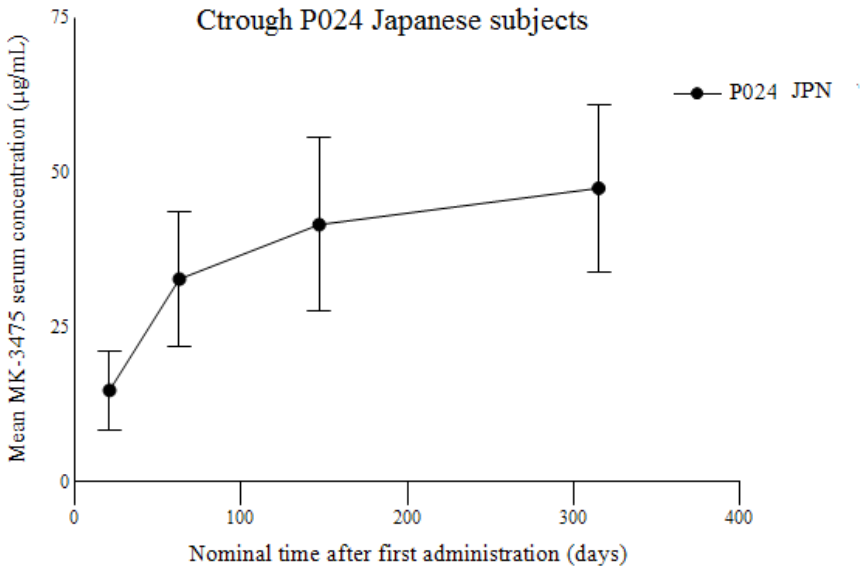


図 2.7.2-21　日本人非小細胞肺癌の未治療患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（C_{trough}）推移

算術平均±標準偏差
時間は投与開始後の規定採血時間を示す
Data source：[資料5.3.5.3.12: MS19]

Confidential

2.7.2.2.9 統合解析の要約

2.7.2.2.9.1　　母集団薬物動態解析

MK-3475の薬物動態パラメータの推定及び患者背景が薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討し、用量調整が必要な患者集団を特定することを目的に、母集団薬物動態解析を実施した。これまでに、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の非日本人患者2,195例（001、002及び006試験）の統合データを用いた母集団薬物動態解析により、MK-3475の薬物動態プロファイルを検討した[資料5.3.5.3.1: MS1]。この解析は、様々な背景を有する非常に多くの患者（2,195例）のデータを用いて薬物動態パラメータの推定及び共変量探索を実施した。よって本承認申請に対して MK-3475の薬物動態及び臨床薬理学的情報を提供可能である。

ここで、新たに実施した試験（010、011、025及び041試験）における MK-3475の曝露量と有効性[2.7.2.1.2.3 項]、[2.7.2.2.9.2 項]及び安全性[2.7.2.1.2.4 項]、[2.7.2.2.9.3 項]の関係を評価し、母集団薬物動態解析を追加で実施し、各患者の曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）を推定した[資料5.3.5.3.2: MS12]。すなわち、001、002及び006試験のデータに基づき構築した母集団薬物動態モデルの構造[資料5.3.5.3.1: MS1]を使用し、010、011、025及び041試験の結果を追加したデータセットを用いて母集団薬物動態パラメータを再推定し、その値に基づいて各患者の MK-3475の曝露量を推定した[資料5.3.5.3.2: MS12]。なお、これら日本人データを追加した解析において、共変量が曝露量に及ぼす影響の程度は、001、002及び006試験に基づく解析[資料5.3.5.3.1: MS1]と同様であった。

また、共変量探索に際して、追加で実施した解析[資料5.3.5.3.2: MS12]では民族差（日本人及び非日本人）の影響を新たに検討した。すなわち、010、011、025及び041試験のデータを統合したことにより日本人患者の割合が5%を超えたため、step-wise 法により民族差の影響を統計的に評価した。その結果、民族差による MK-3475の曝露量に対する統計的に有意な影響は認められなかった[2.7.2.3.3.2 項]。

なお001、002及び006試験におけるデータのアップデートに伴い、母集団薬物動態解析を再度実施した[資料5.3.5.3.10: MS17]。薬物動態パラメータは、初期の解析と再解析とで類似していることを確認した。このデータ[資料5.3.5.3.10: MS17]に、010及び024試験の結果を追加し2,993例を対象に母集団薬物動態パラメータを再推定し、その値に基づいて各患者の MK-3475の曝露量を推定した[資料5.3.5.3.11: MS18]。また、非小細胞肺癌の未治療患者と既治療患者の相違が MK-3475の曝露量に及ぼす影響を検討した。

以下に、001、002及び006試験における初期のデータを用い実施した母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.1: MS1]の概要を示す。解析には、非線形混合効果モデルを用いた。モデルは、最尤法に基づく対数尤度、goodness of fit プロットに加え科学的な妥当性を考慮して選択した。薬物動態に影響を与える共変量として、クリアランス及び分布容積に体重の影響を組み込んだ。また、尤度比検定に基づく step-wise 法［forward addition（有意水準 : 0.01）及び backward elimination（有意水準 : 0.001）］を用いて、その他の共変量を特定した。検討した共変量を以下に示す。

C Confidential

- 人口統計学的要因（体重、年齢、人種、性別）
- 腎機能［Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式により算出した推算糸球体ろ過量（eGFR）］[資料5.4: 10]
- 肝機能［総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、米国国立がん研究所（NCI）のガイドラインによる肝機能障害の程度の分類］[資料5.4: 11]、[資料5.4: 13]、[資料5.4: 12]
- FcRn 結合能（アルブミン）
- がん腫
- 腫瘍サイズ（SLD）
- 疾病重症度（ECOG performance status）

また、個体間変動及び残差変動に対する変量効果モデルについても検討を行い、適切に評価した。最終的なモデルの信頼性は、visual predictive check 及びブートストラップ法により確認した。共変量の臨床上の意味を検討するため、シミュレーションにより、モデルに組み込んだ共変量が曝露量に及ぼす影響の程度を推定した。

最終的な母集団薬物動態モデルは、中心コンパートメントから一次線形消失を仮定した2コンパートメントモデルであり、各時間及び各用法・用量における MK-3475の薬物動態（血中濃度実測値）を良好に表現した。クリアランス及び分布容積にアロメトリックスケーリングによる体重の効果を組み込んだところ、体重による影響の程度を示す指数の値はそれぞれ0.595及び0.489と推定された[2.7.2.3.3.1 項]、[資料5.3.5.3.10: MS17]。これらの値は、0と1の中間的な値であることから、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を投与した場合のいずれも、薬物動態の変動をコントロールできる程度はほぼ同様であると考えられた。以下に、step-wise 法により共変量を探索した結果を要約する。

<u>クリアランスに対して統計的に有意な影響が認められた因子：</u>

アルブミン、ビリルビン、腫瘍サイズ、eGFR、性別、がん腫及び ECOG performance status

<u>中心コンパートメントの分布容積に対して統計的に有意な影響が認められた因子：</u>

アルブミン及び性別

以上、001、002及び006試験の初期のデータを用いて解析した結果、これらの共変量は、AUCに及ぼす影響が限定的（概して20%未満の変化）であったことから、臨床的な意味を考慮する必要は無いと考えられた[資料5.3.5.3.1: MS1]。共変量が曝露量に及ぼす影響について、詳細な検討及び臨床上の意味についての考察は、[2.7.2.3.3 項]に示す。

さらに、日本人患者における MK-3475の母集団薬物動態を評価するため、日本人患者と非日本人患者との薬物動態を比較した[資料5.3.5.3.2: MS12]。その結果、日本人患者152例（010、011、025及び041試験）と非日本人患者2,794例（001、002、006及び010試験）で、母集団薬物動態パラメ

ータ値（クリアランス及び分布容積）から推定した各患者の薬物動態パラメータ値の分布は両群で類似していた[2.7.2.3.1.2 項]。さらに、日本人患者においても、共変量と薬物動態パラメータの関係は、非日本人患者のデータを基に構築した母集団薬物動態モデルで認められた傾向と同様であった[資料5.3.5.3.2: MS12]。

2.7.2.2.9.2　臨床的有効性に関する曝露－応答解析

腫瘍縮小効果に関する曝露－応答解析は、以下を目的とし、実施した[資料5.3.5.3.4: MS14]。

- 非小細胞肺癌患者における腫瘍の増殖／縮小の経時的変化をモデルにより記述し、腫瘍の時間変化の予測因子（内因性要因及び外因性要因）を特定すること
- 非小細胞肺癌患者で評価した用法・用量範囲における MK-3475の曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と抗腫瘍効果の関係を評価すること

解析には、001及び010試験の非小細胞肺癌における既治療患者1,151例のデータを用いた[2.7.2.1.2.3.1 項]。腫瘍サイズとして対象病変部の SLD を用い、目的変数である腫瘍縮小率を算出した。

まず探索的に、曝露量と MK-3475の初回投与前から投与開始後28週の腫瘍サイズ（SLD 実測値）の変化の関係を、グラフを用いて評価した。$AUC_{ss,6wk}$ に対して腫瘍サイズをプロットしたところ、線形回帰直線の傾きから28±2週時点で腫瘍の縮小と曝露量の間に弱い傾向が示唆された。

この探索的解析の結果を考慮した上で、利用可能なすべての時点における SLD の全データを用い、非線形混合効果モデルにより経時的な腫瘍サイズの変化を評価した。腫瘍サイズの構造モデルでは、腫瘍増殖及び縮小をそれぞれ1次速度とし、免疫を介した抗腫瘍効果が発現する腫瘍部分と、投与による効果が得られない腫瘍部分があると仮定した。母集団パラメータ値及び個体間変動は、SLD の実測値を基に推定した。それらのパラメータの変動を説明するため、患者及び試験に特異的な要因について、尤度比検定に基づき共変量探索を実施した［automated forward inclusion（有意水準：0.01）及び backward elimination（有意水準：0.001）］。MK-3475の曝露量と腫瘍縮小の関係が統計的に有意か（slope 値の推定値が0に対して有意差があるか）を検討するため、曝露量を腫瘍の縮小率に影響するパラメータとしてベースモデルに組み込み、続いて共変量を組み込んだモデルで、曝露－応答解析を実施した。

さらに MK-3475の曝露－応答関係を検討するため、腫瘍サイズに関する最終モデルを用いて、001及び010試験でデータが得られたすべての非小細胞肺癌患者から無作為に抽出した患者群に対して、各用法・用量（1、2又は10 mg/kg Q3W）を投与した際に得られる治療効果をシミュレーションした。RECIST の分類にならって、シミュレーションで予測された腫瘍サイズのベースラインからの変化率によって治療効果をカテゴリーに分類した。

非小細胞肺癌の未治療患者における腫瘍縮小効果に関する曝露－応答解析は、024試験並びに、001及び010試験より術後補助療法又は術前補助療法のみで化学療法未治療であった患者データを統合して実施した[資料5.3.5.3.13: MS20]、[2.7.2.1.2.7.1 項]。有効性の指標として、28±2週時点の腫瘍サイズすなわち対象病変部の SLD を用い、目的変数である腫瘍縮小率を算出し、MK-3475の曝露量との関係を視覚的に比較した。

C Confidential

以上の曝露－応答解析及びシミュレーションの結果は[2.7.2.1.2.3.1 項]及び[2.7.2.1.2.7.1 項]に記載した。

さらに、日本人非小細胞肺癌患者における曝露量と有効性の関係について検討するため、025試験（10 mg/kg Q3W、38例）及び010試験（2又は10 mg/kg Q3W、62例）のデータを統合し、MK-3475の $AUC_{ss,6wk}$ と28±2週時点の腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係を、TPSにより層別し、非日本人と日本人で視覚的に比較した[資料5.3.5.3.2: MS12]、[2.7.2.1.2.3.2 項]。また、非小細胞肺癌の日本人未治療患者における曝露量と有効性の関係は、001、010及び024試験のデータを用いた非小細胞肺癌の未治療患者における腫瘍縮小効果に関する曝露－応答解析のグラフ上で、日本人と非日本人を特定し、視覚的に比較した[資料5.3.5.3.12: MS19]、[2.7.2.1.2.7.2 項]。

2.7.2.2.9.3　臨床的安全性に関する曝露－応答解析

本解析では、有害事象に関するMK-3475の曝露－応答関係を評価した。有害事象のうち、免疫関連の有害事象（AEOSI）に着目し、この発現割合及び経過に対する予測因子の影響を推定することを目的とした[資料5.3.5.3.5: MS15]。

解析には、001試験（パート B1、B2、B3及び D）、002試験及び006試験の悪性黒色腫患者、並びに001試験（パート C、F1、F2及び F3）及び010試験の日本人を含む非小細胞肺癌患者の計2,767例に対して、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W で投与した際のデータを用い、ロジスティック回帰分析を実施した。MK-3475の曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と AEOSI の発現割合の関係の評価に際して、曝露量の slope 値と0の間に統計的に有意な差が検出された場合（$P<0.05$）、その関係は統計的に有意であると判断した。さらに、患者背景及び試験特有の因子について、step-wise 法（forward inclusion 及び backward elimination）により、モデルのパラメータに対する共変量の影響を検討した。モデルは、最尤法に基づく対数尤度、goodness of fit プロット及び科学的妥当性を考慮して選択した。最終モデルの信頼性は診断プロット及び visual predictive check の結果から評価した。

有意差の認められた共変量を組み込み、AEOSI の発現割合を曝露量及び時間の関数で表現する最終モデルを用いて、シミュレーションを実施した。さらに、曝露量と応答の間に有意な関係が認められない場合にも、曝露量を強制的にモデルに組み込んでシミュレーションを行い、曝露量と AEOSI の発現割合の間に関係が認められないことを検証した。これらの曝露－応答解析の結果を[2.7.2.1.2.4.1 項]に記載した。

同様に、非小細胞肺癌の未治療患者を含む001、002、006、010及び024試験のデータを用い、有害事象に関するMK-3475の曝露－応答関係を評価した[2.7.2.1.2.8.1 項]。

日本人非小細胞肺癌患者における曝露量と安全性の関係については、025試験（10 mg/kg Q3W）及び010試験（2又は10 mg/kg Q3W）のデータを統合して検討した[資料5.3.5.3.2: MS12]、[2.7.2.1.2.4.2 項]。同様に、非小細胞肺癌の日本人未治療患者における曝露量と安全性の関係について、001、002、006、010及び024試験のデータを用いて検討し、非日本人と日本人で視覚的に比較した[資料5.3.5.3.12: MS19]、[2.7.2.1.2.8.2 項]。

C Confidential

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態プロファイルの概要

本項では、母集団薬物動態解析に基づき、MK-3475の曝露量に対する内因性要因及び外因性要因の影響を含め、MK-3475の薬物動態プロファイルを総括し考察した。まず、海外の001、002及び006試験に基づいて、2つのがん腫（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌）を含む2,000例以上の患者のデータを統合して母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.1: MS1]を実施した。さらに、上記の解析で用いたデータ[資料5.3.5.3.1: MS1]に、新たに実施した010、011、025及び041試験を追加し、これまでのモデルを利用して母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.2: MS12]を実施し、曝露－応答解析のための各被験者の曝露量の推定値を得た。さらに、海外001、002及び006試験のデータアップデートに伴い、母集団薬物動態解析を再度実施して母集団パラメータ値を更新した[資料5.3.5.3.10: MS17]。このデータに010及び024試験を追加し、母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.11: MS18]を実施し、非小細胞肺癌の未治療患者を含めた曝露－応答解析のための各被験者の曝露量の推定値を得た。その結果、追加で実施した解析の結果[資料5.3.5.3.2: MS12]、[資料5.3.5.3.10: MS17]及び[資料5.3.5.3.11: MS18]は、001、002及び006試験のデータを用いて実施した初期の解析の結果[資料5.3.5.3.1: MS1]とほぼ同様であった。MK-3475の薬物動態はがん腫に依存せず、また新たに実施した試験のデータを追加しても解析結果から得られる薬物動態及び臨床薬理学上の情報は変わらず、いずれの解析[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS12] 、[資料5.3.5.3.10: MS17]及び[資料5.3.5.3.11: MS18]も、本承認申請に対して適切な薬物動態及び臨床薬理学上の情報を提供できると考えた。

2.7.2.3.1.1　MK-3475の薬物動態プロファイル（海外試験のデータに基づく）

001、002及び006試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、MK-3475の薬物動態プロファイルは、他のヒト化モノクローナル抗体と同様に、クリアランスが低く（0.22 L/day）、中心コンパートメントの分布容積は小さかった（3.48 L）。また、MK-3475の定常状態の分布容積は7.54 L、$t_{1/2}$は25.8日であった[資料5.3.5.3.10: MS17]。なお、これらのパラメータ値と、本承認申請で新たに実施した母集団薬物動態解析［001、002、006、010、011、025及び041試験、2,946例（うち日本人患者は152例）］[資料5.3.5.3.2: MS12]、［001、002、006、010及び024試験、2,993例（うち日本人患者は83例）］[資料5.3.5.3.11: MS18]により推定したパラメータ値は同様であった。

母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.10: MS17]により推定されたパラメータ値の一覧を[表 2.7.2-7]に示す。

C Confidential

表 2.7.2-7　母集団薬物動態解析による MK-3475 の推定薬物動態パラメータ（001、002 及び 006 試験；非日本人）

	N=2188			
解析に含めた試験及びパート	001試験　パート A, A1, A2, B1, B2, B3, C, D, F1, F2, F3 002試験 006試験			
データカットオフ日	001試験　パート A, A1, A2：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 001試験　パート B1, B2, B3, D：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 001試験　パート C, F1, F2, F3：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 002試験：2014年5月12日 006試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
パラメータ	Value	%RSE	95%信頼区間	%CV [a]
CL (L/day)	0.22	2.14	(0.211, 0.229)	37.8
Vc (L)	3.48	0.891	(3.42, 3.53)	20.6
Q (L/day)	0.795	4.01	(0.73, 0.858)	37.8
Vp (L)	4.06	2.01	(3.91, 4.23)	20.6
CL 及び Q の α	0.595	7.95	(0.506, 0.686)	NA
Vc 及び Vp の α	0.489	6.05	(0.431, 0.545)	NA
残差変動	0.272 (27%)	1.87	(0.263, 0.282)	NA
算出パラメータ	Value	%RSE	95%信頼区間	%CV [a]
Vd,ss (L)	7.54[b]	NA	(7.37, 7.7)	20.7[c]
$t_{1/2}$ (day)	25.8[b]	NA	(24.6, 27)	39.3[c]
定常状態到達時間 (週)	18.4	NA	(17.6, 19.3)	NA

[a] %CV は当該パラメータの個体間変動を表す
[b] 最終モデルを用いて推定した薬物動態パラメータから逐次的に算出した
[c] Monte-Carlo シミュレーションに基づく
パラメータの推定値は共変量の影響を除外しているため、平均的な特性を持つ典型的な患者を想定した
CL：クリアランス、Vc：中心コンパートメントの分布容積、Q：コンパートメント間のクリアランス、Vp：末梢コンパートメントの分布容積、α：体重に基づくアロメトリックスケーリングの指数値、Vd,ss：定常状態の分布容積、%RSE：相対標準偏差(%)、95%信頼区間：ブートストラップ法に基づくパラメータ推定値の95%信頼区間、%CV：パラメータの個体間変動の変動係数、NA：適用なし

Data source：[資料5.3.5.3.10: MS17]

C Confidential

MK-3475を200 mg Q3W で反復投与したときの、初回投与時及び定常状態時の血清中 MK-3475濃度推移を[図 2.7.2-22]に示す。血清中 MK-3475濃度は、投与後数日間の減少は速やかであったが、投与後約1週以降は緩やかに減少した。サイクル2以降から蓄積性を示し、約18週までに定常状態に到達した。MK-3475の曝露量は、臨床試験で検討した用量範囲（1～10 mg/kg）で用量に比例して増加した。薬物動態パラメータの変動は小さいか若しくは中程度であり、分布容積及びクリアランスの変動係数はそれぞれ20.7%及び37.8%であった[資料5.3.5.3.10: MS17]。

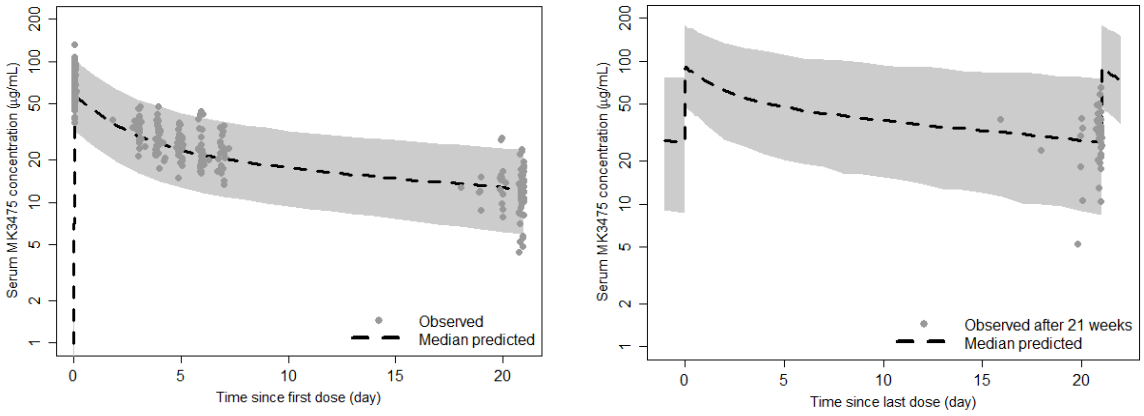


図 2.7.2-22　MK-3475 を 200 mg Q3W で反復投与した際の初回投与時（左パネル）及び定常状態時（右パネル）の血清中濃度推移（024 試験）

マーカーは血清中 MK-3475濃度（実測値）を表す。破線は母集団薬物動態モデルから予測された血清中濃度推移の中央値を表す。網掛け部分は予測濃度推移の90%信頼区間を表す。
Data source：[資料5.3.5.3.11: MS18]

4種類の用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 及び200 mg Q3W）で投与した際の予測値の血清中濃度推移を[図 2.7.2-23]に示す。MK-3475を Q3W で投与したとき、ピーク／トラフ比は比較的小さく（2.8倍）、累積係数は2.2であった。また、MK-3475を Q2W で投与したとき、Q3W に比べてピーク／トラフ比はより小さくなり（2.2倍）、累積係数（2.8）はやや増加した。図に示したとおり、200 mg Q3W で投与した時の蓄積は、2 mg/kg Q3W 投与した時と類似していた。これらの用法・用量における定常状態での曝露パラメータの要約統計量を[表 2.7.2-8]に示す。MK-3475の個体別の曝露量は2 mg/kg Q3W と200 mg Q3W との間で概ね重なっていた。MK-3475の200 mg Q3W と10 mg/kg Q3W は投与量の差が大きく、各患者の血中濃度はほとんど重ならなかった。一方、10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W との間では各患者の血中濃度は大部分が重なった[図 2.7.2-23]。

C Confidential

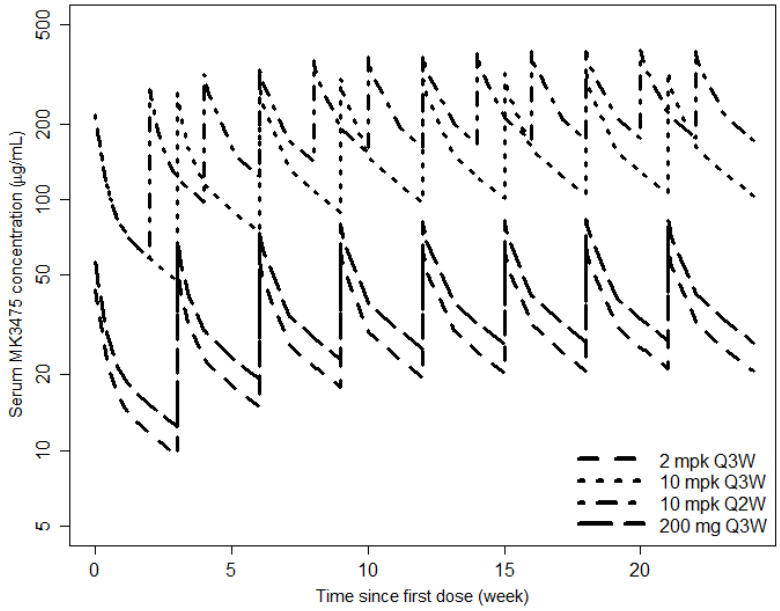


図 2.7.2-23　MK-3475 を 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 又は 200 mg Q3W で投与した際の血清中濃度推移（母集団薬物動態モデルからの予測値）
（001、002、006、010 及び 024 試験）

Data source：[資料5.3.5.3.11: MS18]

表 2.7.2-8　有効性及び安全性を評価した用法・用量における MK-3475 の曝露パラメータの要約（001、002、006、010 及び 024 試験）

曝露パラメータ	MK-3475の用法・用量			
	2 mg/kg Q3W	200 mg Q3W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q2W
C_{max} (μg/mL)	64.2 (46.3, 91.8)	85.6 (60.3, 122)	320 (231, 457)	388 (273, 587)
C_{trough} (μg/mL)	21.0 (9.07, 42.7)	28.0 (11.6, 57.2)	105 (45.6, 213)	173 (84.8, 346)
$AUC_{ss,6wk}$ (μg·day/mL)	1316 (732, 2354)	1751 (955, 3136)	6600 (3678, 11711)	9765 (5528, 17762)

数値は、MK-3475の各用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 及び200 mg Q3W）に対する母集団薬物動態モデルに基づく定常状態時の曝露パラメータの中央値（90%信頼区間）を表す
C_{max}：最高血清中濃度、C_{trough}：投与間隔終了時の濃度、$AUC_{ss,6wk}$：定常状態時の6週間を累積した濃度 - 時間曲線下面積（Q3W の場合は2サイクル分、Q2W の場合は3サイクル分）

Data source：[資料5.3.5.3.11: MS18]

Confidential

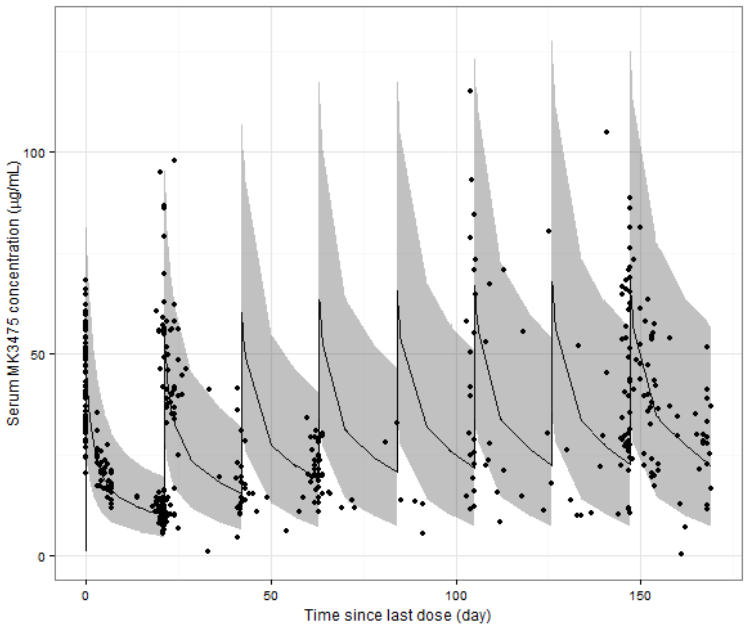
2.7.2.3.1.2　日本人患者及び非日本人患者の MK-3475の薬物動態の比較

2.7.2.3.1.2.1　悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者

日本人と非日本人の MK-3475の薬物動態を比較するために、海外試験の統合データ（001、002及び006試験、2,195例）に基づき構築した母集団薬物動態解析モデル[資料5.3.5.3.1: MS1]を用い、新たに得られたデータ（010、011、025及び041試験）を追加した計2,946例（うち日本人患者152例）を統合して、母集団薬物動態パラメータ値を再推定した[資料5.3.5.3.2: MS12]。日本人患者の血清中薬物濃度が、非日本人患者のデータに基づき構築した母集団薬物動態モデル[資料5.3.5.3.1: MS1]により説明可能であるかを、次のとおり検討した。日本人患者に MK-3475を2又は10 mg/kg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475濃度について、実測値とモデルからの予測値（中央値及び90%信頼区間）とを比較した[図 2.7.2-24]、[資料5.3.5.3.2: MS12]。その結果、日本人患者の血清中MK-3475濃度の実測値は、ほぼ予測値の信頼区間に含まれていることより、日本人患者の薬物動態は本母集団薬物動態モデル[資料5.3.5.3.1: MS1]を用いて適切に表現されることが示された。

C Confidential

（A）2 mg/kg Q3W



（B）10 mg/kg Q3W

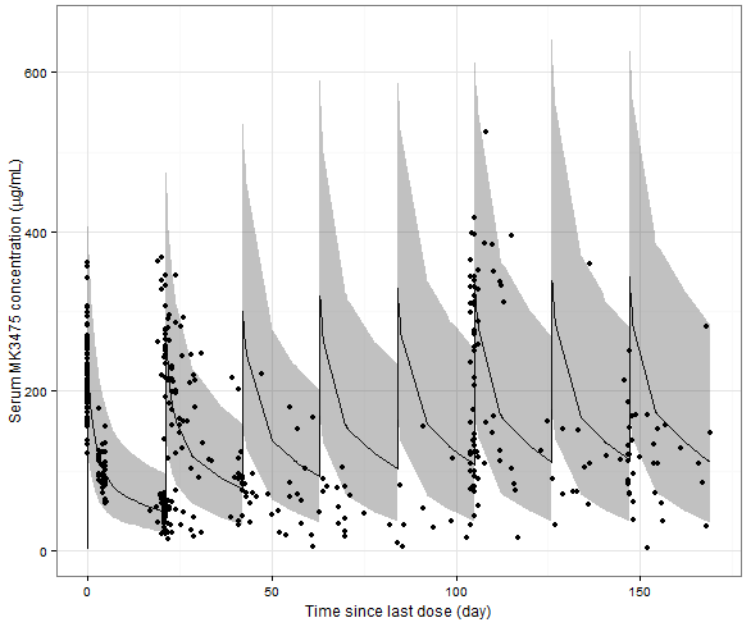


図 2.7.2-24　日本人患者に MK-3475 を（A）2 mg/kg Q3W（010 及び 041 試験、70 例）又は（B）10 mg/kg Q3W（010 及び 025 試験、72 例）で投与した際の実測の血清中 MK-3475 濃度と、母集団薬物動態モデルより予測した血清中 MK-3475 濃度との比較

マーカーは日本人患者の各患者の血清中 MK-3475濃度を表す。実線は母集団薬物動態モデルに基づく2又は10 mg/kg Q3W 投与時の予測血清中 MK-3475濃度推移（中央値）を表す。網掛け部分は予測値の90%信頼区間を表す。
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS12]

C Confidential

日本人患者と非日本人患者における薬物動態パラメータを比較するうえで、海外の母集団薬物動態解析の結果より、体重が薬物動態パラメータに対する共変量として検出されたため、体重の影響を考慮すべきと考えられた。そこで、まず体重とベイズ推定で得られた薬物動態パラメータ（クリアランス及び分布容積）との関係を、日本人患者と非日本人患者で比較した[図 2.7.2-25]。次に、これらの薬物動態パラメータ値の分布を日本人患者と非日本人患者で比較した[図 2.7.2-26]。その結果、体重とベイズ推定値の関係は、日本人患者と非日本人患者ともほぼ同様の傾向を示した。また、日本人患者と非日本人患者の薬物動態パラメータ（クリアランス及び分布容積）の分布は、一部相違が認められたものの大部分が重なっており、日本人患者と非日本人患者の薬物動態は概ね類似していることが示された。これらのわずかな差が認められた理由として、日本人患者の体重が非日本人患者と比較して低い範囲に分布しており、両群で体重が異なったためと考えられた[図 2.7.2-25]。また、本承認申請で新たに実施した解析[資料5.3.5.3.2: MS12]より、民族（日本人及び非日本人）は MK-3475の薬物動態に対して統計的に有意な影響を及ぼさないことを確認した[2.7.2.3.3.2 項]。

さらに、日本人患者と非日本人患者の曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）を視覚的に比較した結果、日本人患者に2 mg/kg Q3W（010及び041試験）、10 mg/kg Q3W（010及び025試験）又は10 mg/kg Q2W（011試験）で投与した際の曝露量の分布は、非日本人患者に2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W で投与した際の曝露量の分布と大部分が重なっていた[図 2.7.2-27]。

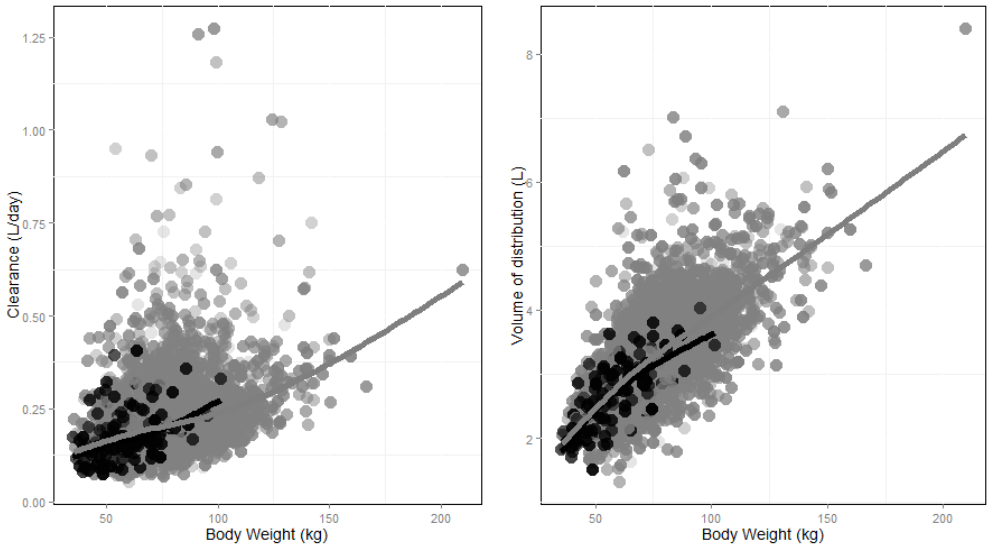


図 2.7.2-25　日本人患者及び非日本人患者における体重と薬物動態パラメータ（クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積のベイズ推定値）の関係

グレーの点は非日本人患者、黒の点は日本人患者の体重に対するクリアランス又は中心コンパートメントの分布容積のベイズ推定値を表す。グレーの実線は非日本人患者、黒の実線は日本人患者のノンパラメトリック回帰による平滑化曲線を表す。
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS12]

Confidential

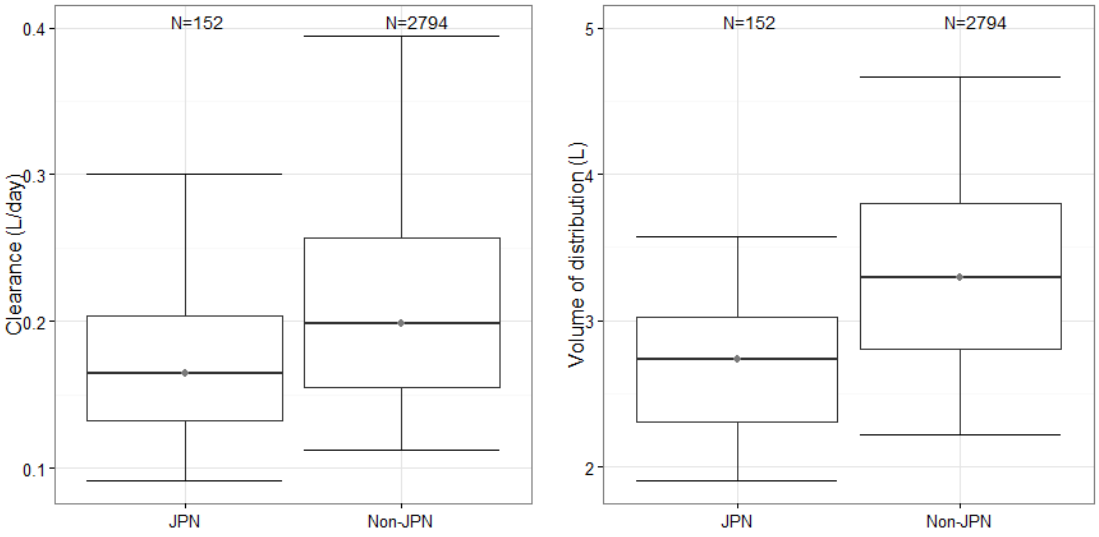


図 2.7.2-26　日本人患者及び非日本人患者の薬物動態パラメータの比較（ベイズ推定値に基づくクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積）

箱の実線：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、JPN：日本人患者、Non-JPN：非日本人患者
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS12]

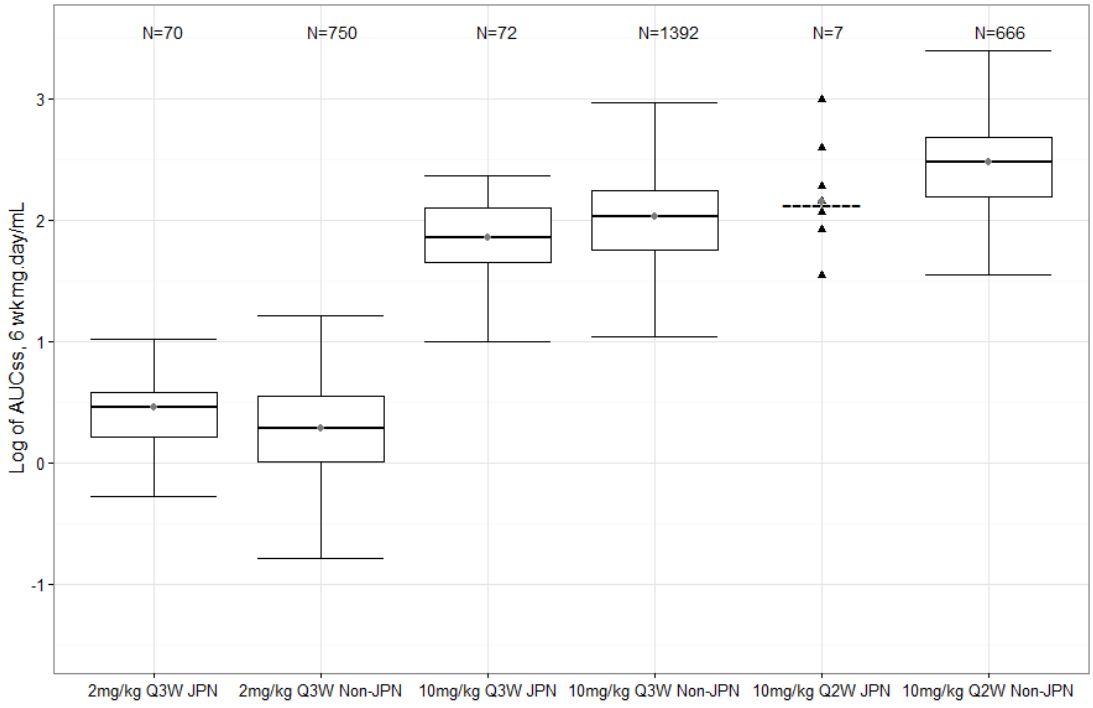


図 2.7.2-27　日本人患者及び非日本人患者の曝露量の比較（種々の用法・用量で MK-3475 を投与した際の母集団薬物動態モデルに基づく $AUC_{ss,6wk}$）

点線：平均値、箱の実線：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、JPN：日本人患者、Non-JPN：非日本人患者
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS12]

C Confidential

次に2 mg/kg Q3W を投与した際の薬物動態パラメータを、日本人患者と非日本人患者で比較した。その結果、日本人患者の薬物動態パラメータ値は非日本人患者に同じ用法・用量で投与したときの結果と概して同様であった[表 2.7.2-9]。前述のとおり、認められたわずかな差は日本人患者と非日本人患者の体重の違いによる影響が考えられた。

表 2.7.2-9　非日本人患者及び日本人患者にMK-3475を2 mg/kg Q3Wで投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量の比較

	日本人				非日本人			
	例数	平均	中央値	標準偏差	例数	平均	中央値	標準偏差
CL (L/day)	70	0.170	0.162	0.0594	737	0.259	0.228	0.132
Vc (L)	70	2.74	2.79	0.503	737	3.43	3.33	0.82
C_{max},C1 [a] (μg/mL)	70	44.3	44.4	6.49	615	45.6	44.8	8.95
C_{trough},C2pre [b] (μg/mL)	67	10.3	10.8	2.32	594	9.62	9.5	3.57
C_{trough},C8pre [c] (μg/mL)	36	28.1	28.3	9.15	173	25.1	24.6	9.43
$t_{1/2}$ (days)	70	28.2	28.2	7.6	737	24.6	24.1	8.22
$AUC_{ss,6wk}$ (μg·day/mL)	70	1550	1570	452	737	1380	1320	529
V_{dss} (L)	70	5.91	6.02	0.951	737	7.37	7.14	1.63
定常状態到達時間 (days)	70	141	141	38	737	123	120	41.1

[a] サイクル1投与後の血清中濃度
[b] サイクル2投与前の血清中濃度
[c] サイクル8投与前の血清中濃度

Data source：[資料5.3.5.3.2: MS12]

2.7.2.3.1.2.2　非小細胞肺癌の未治療患者

024試験にて、日本人及び非日本人の非小細胞肺癌の未治療患者にMK-3475の200 mg Q3W 投与した際の C_{max} 及び C_{trough}（サイクル2及び8の投与前）を用いて、MK-3475の薬物動態を比較した。その結果、日本人患者の C_{max} 及び C_{trough}（サイクル2及び8の投与前）の分布は、いずれも非日本人患者の C_{max} 及び C_{trough} の分布と大部分が重なっており、非小細胞肺癌の未治療患者においてもMK-3475の薬物動態は日本人患者と非日本人患者で類似していることが示された[図 2.7.2-28]。

C Confidential

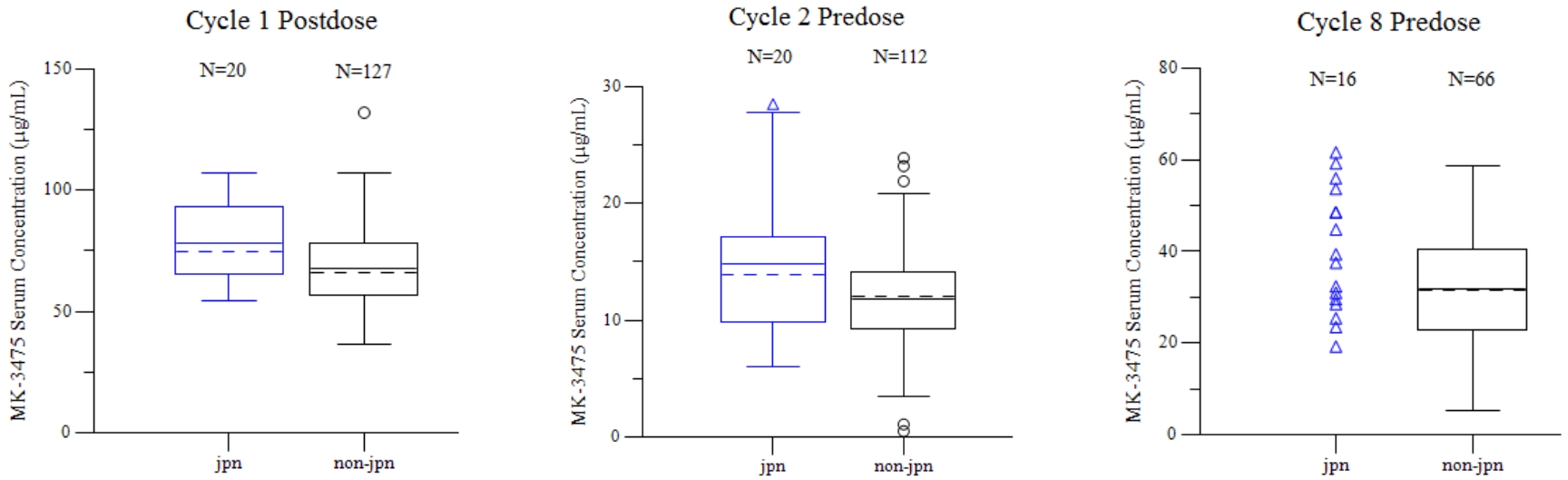


図 2.7.2-28　日本人及び非日本人の非小細胞肺癌の未治療患者に MK-3475 の 200 mg Q3W 投与した際の MK-3475 の薬物動態の比較（024 試験）

実線：中央値、点線：平均値、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、丸及び三角：個々の患者での実測値
Cycle 1 Postdose：サイクル1投与後の血清中濃度、Cycle 2 Predose：サイクル2投与前の血清中濃度、Cycle 8 Predose：サイクル8投与前の血清中濃度
jpn：日本人、non-jpn：非日本人
Data source：[資料5.3.5.3.12: MS19]

Confidential

以上の結果から、既治療・未治療患者のいずれも、日本人及び非日本人の薬物動態はほぼ同様であることが示された。したがって、日本人の切除不能な進行又は再発の未治療及び既治療の非小細胞肺癌患者に対して用量を調節する必要はなく、用法・用量として200 mg Q3W は妥当であることが支持された[2.7.2.1.2.9 項]。

C Confidential

2.7.2.3.2 薬物動態

2.7.2.3.2.1　　ヒトでの ADME プロファイル

吸収

MK-3475は静脈内投与されるため、そのバイオアベイラビリティは100%である。したがって、MK-3475の吸収に関する検討は実施しなかった。

分布

MK-3475の定常状態での分布容積は小さく（7.54 L）、血管外への分布は限られ、血清容積と細胞外液容積の中間値である。また、中心コンパートメントの分布容積は3.48 L であり、血漿容積と同程度（約2.5～2.7 L）である[資料5.3.5.3.10: MS17]。

MK-3475は免疫グロブリン製剤であるため、蛋白との非特異的結合は薬物の分布において重要な因子ではない。しかし、MK-3475の血清中濃度が承認申請用量を投与した際の血清中濃度に比べて大きく下回る場合、PD-1受容体との特異的結合が MK-3475の分布に影響する可能性がある[2.7.2.2.1.1 項]。また、免疫グロブリンである MK-3475は、IgG4の Fc 領域の FcRn に結合し、通常の生理学的な IgG のターンオーバーによりリサイクルされる。

代謝

MK-3475は蛋白製剤であるため、一般的な蛋白質分解過程によりアミノ酸に分解される。低分子化合物に典型的な代謝経路（CYP、UGT など）は MK-3475のクリアランスに寄与しない。また、MK-3475は他の IgG4分子との Fab アーム交換を防ぐために S228P 変異が導入されている。非臨床試験では、MK-3475は in vitro 及び in vivo で Fab アーム交換を生じないことが示されている[2.6.4.5 項]。

排泄

MK-3475は免疫グロブリンであるため、ほとんどのヒト細胞に備わるリソソーム系においてアミノ酸への分解により消失する。

臨床試験で検討した用量範囲（1～10 mg/kg）において、MK-3475のクリアランスは低く（0.22 L/day）、用量には依存せず、また $t_{1/2}$は25.8日間と推定された[表 2.7.2-7]。これらの値は他のモノクローナル抗体薬と同様である[資料5.4: 62]。

C Confidential

2.7.2.3.2.2　　時間依存性及び定常状態

MK-3475の2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の用法・用量において、C_{trough} から推定した定常状態と同様、MK-3475は投与後18週で定常状態（サイクルあたりの平均血中濃度が理論値の95%に到達する状態と定義）に達すると予測された。Q3W で投与した際、AUC に基づく累積係数は約2.2であった。4回目の投与までにこの蓄積の約81%まで到達した。また200 mg Q3W において初回投与時と定常状態での MK-3475濃度は同じ母集団薬物動態モデルで記述することが可能であった。この結果から MK-3475の薬物動態には時間依存性がないことが支持された[図2.7.2-22]。

2.7.2.3.2.3　　線形性及び用量比例性

MK-3475の薬物動態は、臨床試験で評価した1～10 mg/kg の用量の範囲内で、線形性及び用量比例性を示す。母集団薬物動態解析からも同様の結果が得られた[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS12]、[資料5.3.5.3.10: MS17]、[資料5.3.5.3.11: MS18]。

MK-3475の1 mg/kg 未満の用量は001試験パート A2（最初の3週間での3段階の用量漸増）において検討した[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[資料5.3.5.3.7: MS7]。ここで、0.06 mg/kg 未満の用量では、投与量の減少に伴い曝露量は用量比以上に減少し、$t_{1/2}$が短くなった。ただし、この非線形クリアランスは、0.1 mg/kg Q3W 投与時の定常状態の血中濃度では既に無視できる程度になるため、臨床的に意味のあるものではない。この機序について更なる検討は実施していないが、MK-3475が異化作用によって消失することを考慮すると、標的介在性の薬物消失の関与が考えられる。

2.7.2.3.2.4　　曝露量の個体間変動

母集団薬物動態解析において、クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積の個体間変動はそれぞれ37.8%及び20.6%と推定された[資料5.3.5.3.10: MS17]。これらの個体間変動は小さいか若しくは中程度であり、モノクローナル抗体薬でこれまでに報告された変動の範囲内である。モノクローナル抗体薬に関する最近の総説では、中心コンパートメントの分布容積の個体間変動の中央値（範囲）は26%（12%～84%）、クリアランスの個体間変動の範囲は15%～65%と報告されている[資料5.4: 63]。

C Confidential

2.7.2.3.3 内因性要因の評価

MK-3475をはじめ抗体薬は、多数の組織において主に蛋白質の異化作用によって消失し、そのクリアランスは単一の臓器に依存しない[資料5.4: 62]。したがって、臓器機能障害や年齢等の内因性要因が、抗体薬の曝露量に及ぼす影響は一般的に限定的であり[資料5.4: 64]、MK-3475の曝露量に対しても臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えにくい。そのため、臓器機能障害を含む内因性要因の検討を目的とした第 I 相試験は実施していないが、内因性要因が薬物動態に影響を及ぼす可能性を検討するため、母集団薬物動態モデルを用いて人口統計学的変数、臓器機能障害、がん腫及び腫瘍のサイズ、並びに関連する臨床検査値（アルブミンなど）等について評価を行った[2.7.2.2.9.1 項]。その結果、内因性要因及び外因性要因による MK-3475の曝露量の変化は概して20%未満であり、当初の予想通り臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認された。以下の項では、初期の母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.1: MS1]の結果に基づき、MK-3475の曝露量に対する内因性要因の影響を要約した。なお、アップデートした母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.10: MS17]の結果においても、MK-3475の曝露量に対する内因性要因の影響は、初期のモデルを使った結果とほぼ同様であった。日本人患者と非日本人患者の MK-3475の薬物動態の比較の詳細は[2.7.2.3.1.2 項]に記載したが、本項にも民族（日本人及び非日本人）の影響の要約を記載した[2.7.2.3.3.2 項]。今回新たに実施した母集団薬物動態解析（001、002、006、010、011、025及び041試験）[資料5.3.5.3.2: MS12]では、日本人患者の例数が全集団に対して5.16%であったため、民族（日本人及び非日本人）の相違を共変量として組み入れ、薬物動態への影響を統計的に検討した。その結果、民族は統計的に有意な共変量ではなく、MK-3475の薬物動態に対して影響を及ぼさなかった。

2.7.2.3.3.1　体重

多くのモノクローナル抗体薬は、投与の際に曝露量の個体間変動の減少を目的に、体重で用量調整を行う[資料5.4: 65]、[資料5.4: 66]。しかし、一般的にモノクローナル抗体薬では、体重が薬物動態の変動に及ぼす影響は必ずしも大きくなく、さらに特定の抗原を標的とするため比較的治療域が広い[資料5.4: 67]。

本承認申請資料における悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験では、MK-3475を体重で調整した用量（mg/kg）及び固定用量（mg）で投与した。なお、母集団薬物動態解析に使用した非日本人患者の体重データは、中央値が77.2 kg、範囲は35.7～209.5 kg と広範であった[資料5.3.5.3.1: MS1]。

体重とクリアランス及び分布容積の関係を、アロメトリック指数（α）を用いて母集団薬物動態解析により推定した。理論上、クリアランスが体重の影響を受けない（α＝0）場合は体重によらず固定用量の投与が、一方 α＝1の場合は、体重に基づく投与量決定が適切だが、α＝0.5の場合は、どちらの投与方法を選択しても薬物動態の変動は同程度と考えられる[資料5.4: 66]。解析の結果、クリアランス及び分布容積に対する α の推定値はそれぞれ0.595（95%信頼区間：0.506，0.686）及び0.489（95%信頼区間：0.431，0.545）であり[資料5.3.5.3.10: MS17]、他の抗体薬で報告されて

C Confidential

いる値の範囲内であった[資料5.4: 64]。これらの値は上述の0.5に近いことから、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を投与した場合のいずれも、妥当であることを示唆している[資料5.4: 68]。

2.7.2.3.3.2　　民族

一般的に、モノクローナル抗体薬の曝露量は、民族間で臨床的に意味のある違いはないと考えられる[資料5.4: 64]。本承認申請に際し新たに解析を実施し、step-wise 法による共変量探索により民族（日本人及び非日本人）の影響を統計的に評価した[資料5.3.5.3.2: MS12]。その結果、民族は統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された（P=0.229）。また、民族間（日本人及び非日本人）で薬物動態パラメータの個別値の分布に明らかな差はみられなかった[図 2.7.2-26]。日本人患者と非日本人患者の MK-3475の薬物動態の詳細な比較については[2.7.2.3.1.2 項]に記載した。

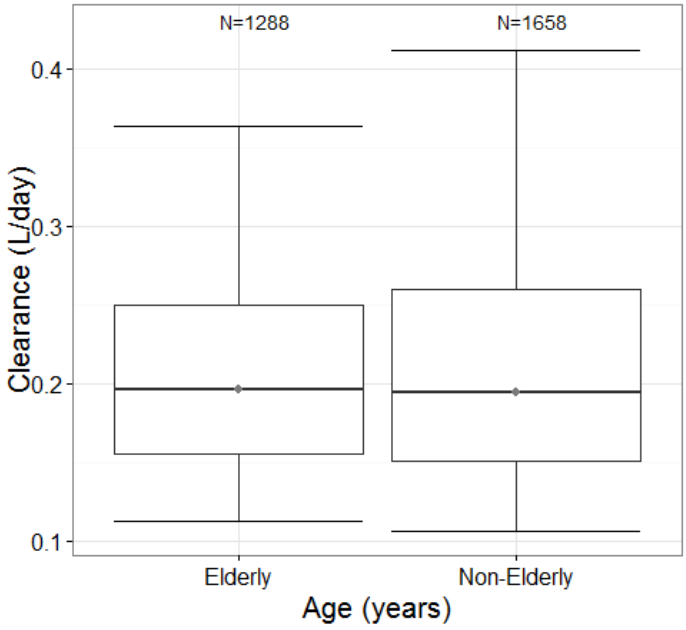
2.7.2.3.3.3　　その他の内因性要因

本承認申請に際し新たに実施した母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.2: MS12]、[資料5.3.5.3.10: MS17]、[資料5.3.5.3.11: MS18]により共変量を検討した結果、各内因性要因と薬物動態パラメータの影響の程度は、001、002及び006試験に基づく母集団薬物動態解析[資料5.3.5.3.1: MS1]で得られた結果と同程度であった。体重の影響は上述の通りであるが、その他の内因性要因を評価するために、クリアランスに対して、次の患者背景の影響を検討した：人口統計学的要因（体重、年齢、人種、性別）、腎機能（eGFR のベースライン値）、肝機能（ビリルビン及び AST のベースライン値）、FcRn 結合能（アルブミンのベースライン値）、がん腫（悪性黒色腫と非小細胞肺癌）、腫瘍サイズのベースライン値及び疾病重症度（ECOG performance status）。なお IgG は欠測値が30%以上の患者で認められ、共変量の評価が十分にできないと判断し、共変量の評価から除外した。

検討の結果、年齢、人種及び AST は、曝露量に対して統計的に有意な影響を与えなかった[資料5.3.5.3.1: MS1]。アルブミン、ビリルビン、性別、eGFR、腫瘍サイズ、がん腫及び ECOG performance status は、MK-3475のクリアランスに対して統計的には有意な関係がみられたものの、設定した曝露量の変動許容範囲に基づき、臨床上重要な影響を及ぼさないと考えられた。さらに、非小細胞肺癌の未治療患者、既治療患者及び悪性黒色腫の各がん腫間で MK-3475のクリアランスの分布は類似していた[資料5.3.5.3.11: MS18]。なお日本人データを追加した解析[資料5.3.5.3.2: MS12]において各内因性要因とクリアランスの関係を視覚的に評価した結果からも、001、002及び006試験に基づく解析[資料5.3.5.3.1: MS1]と同様に、各共変量が曝露量に及ぼす影響の程度はわずかであることが示された[図 2.7.2-29]。

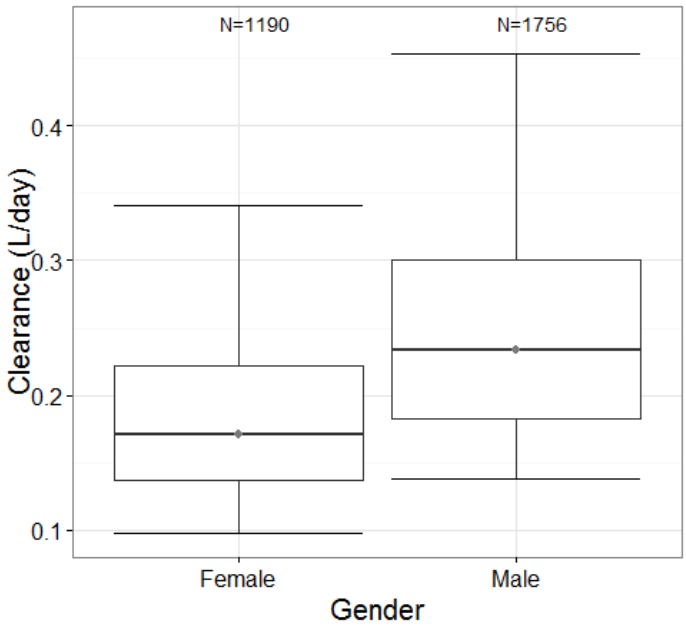
C Confidential

（A）年齢別のクリアランスの比較



各年齢群［高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）］における個々の患者のクリアランス推定値の分布

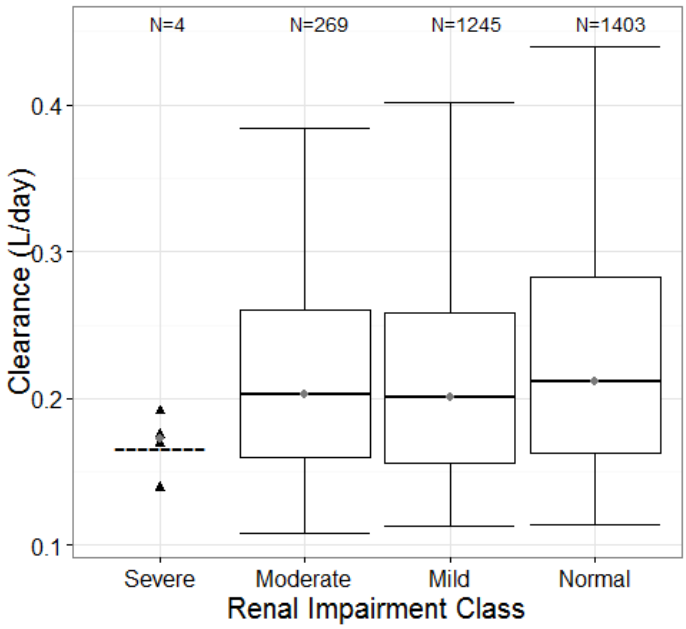
（B）性別によるクリアランスの比較



各性別における個々の患者のクリアランス推定値の分布
Female：女性、Male：男性

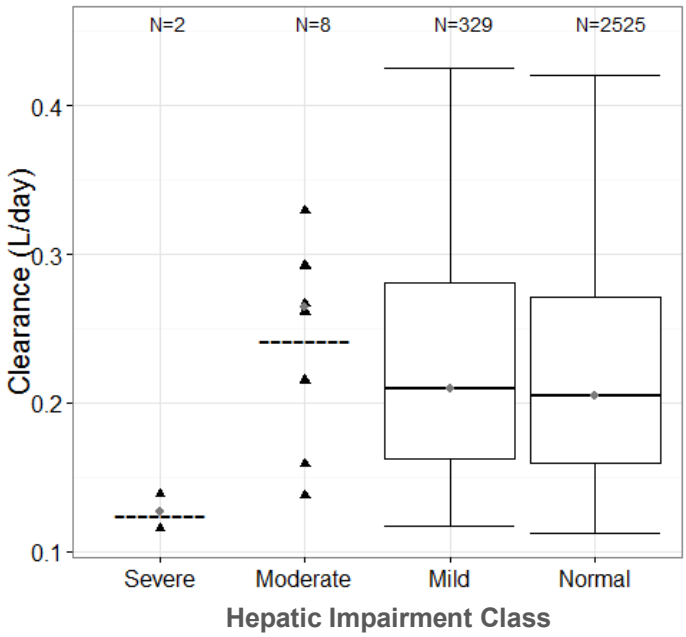
Confidential

（C）腎機能別のクリアランスの比較



重症度で分類した各腎機能程度における個々の患者のクリアランス推定値の分布

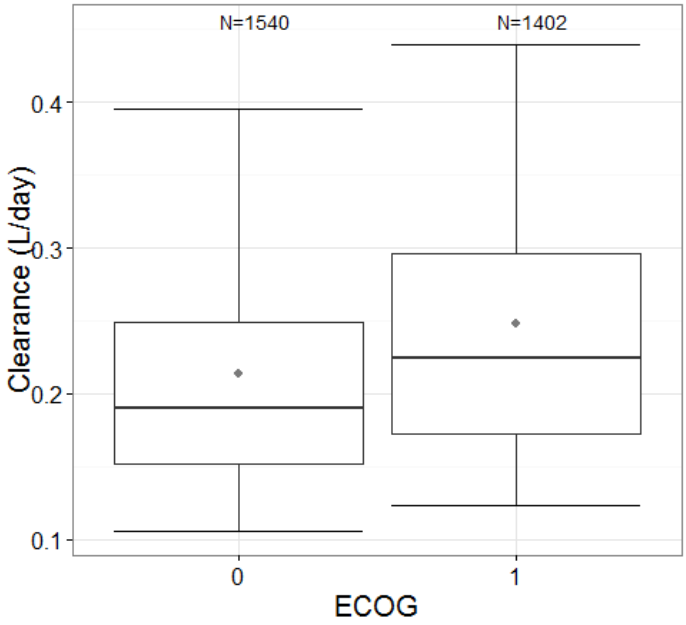
（D）肝機能別のクリアランスの比較



各肝機能程度における個々の患者のクリアランス推定値の分布（軽度：BIL>正常値上限又は AST>正常値上限、中等度：BIL>正常値上限の1.5倍、重度：BIL>正常値上限の3倍）

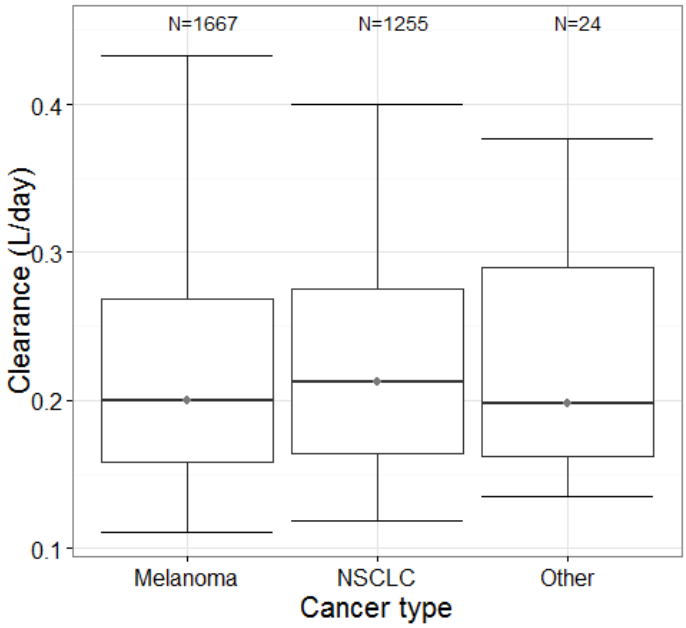
C Confidential

（E）疾患重症度（ECOG）別のクリアランスの比較



各 ECOG 群における個々の患者のクリアランス推定値の分布
ECOG = 0：全く問題なく活動できる、発病前と同じ日常生活が制限なく行える
ECOG = 1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業

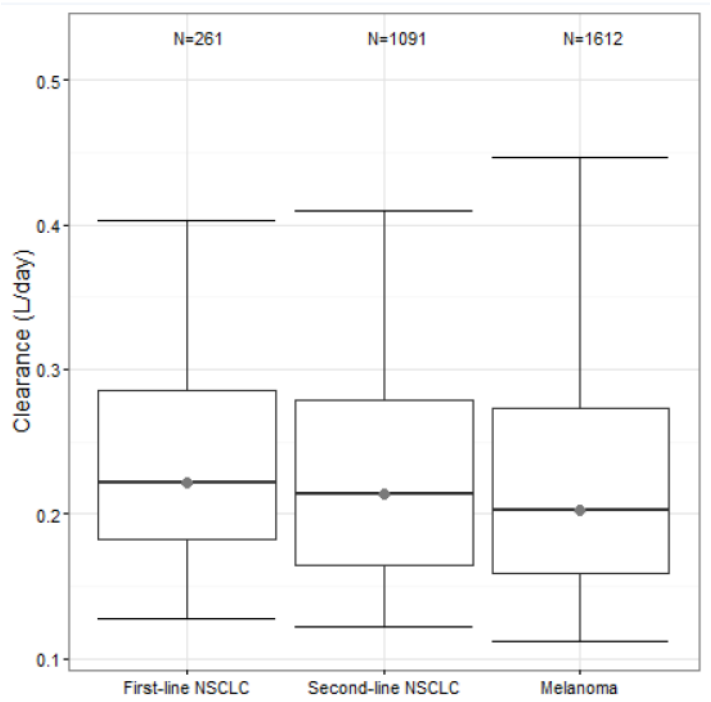
（F-1）がん腫別のクリアランスの比較



各がん腫における個々の患者のクリアランス推定値の分布
Melanoma：悪性黒色腫、NSCLC：非小細胞肺癌、Other：その他

C Confidential

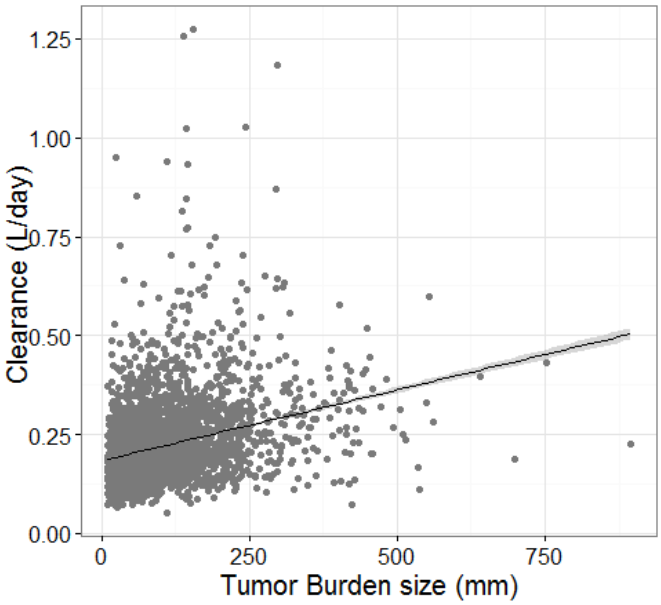
（F-2）非小細胞肺癌の既治療、未治療及び悪性黒色腫のクリアランスの比較



非小細胞肺癌の既治療、未治療及び悪性黒色腫における個々の患者のクリアランス推定値の分布
First-line NSCLC：非小細胞肺癌の未治療患者、Second-line NSCLC：非小細胞肺癌の既治療患者、Melanoma：悪性黒色腫

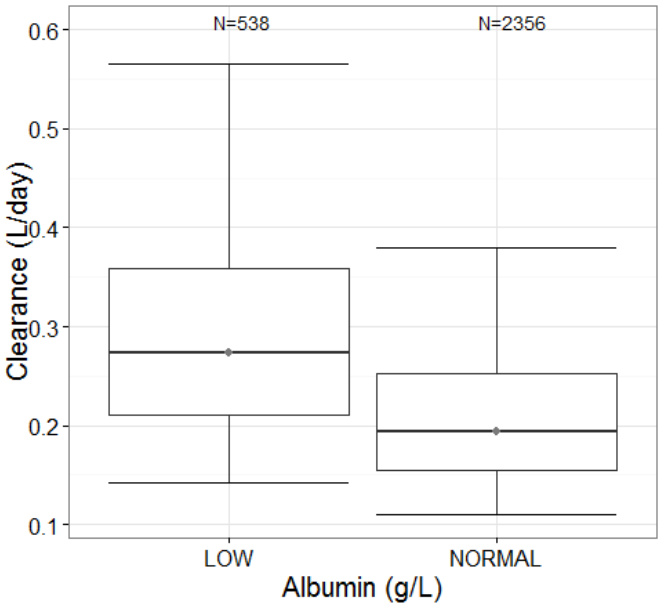
Confidential

（G）腫瘍サイズと MK-3475のクリアランスの関係



ベースライン時の腫瘍サイズ（SLD）と個々の患者のクリアランス推定値の関係

（H）アルブミンの相違によるクリアランスの比較



各アルブミン群（低値又は正常値）における個々の患者のクリアランス推定値の分布

図 2.7.2-29　各内因性要因と MK-3475 のクリアランスの関係

（箱ひげ図）実線：中央値、中央の点：平均値、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、三角：個々の患者での実測値
（散布図）点：個々の患者での実測値、直線：線形回帰直線
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS12]、[資料5.3.5.3.1: MS1] 、[資料5.3.5.3.11: MS18]

C Confidential

2.7.2.3.3.4　　薬理遺伝学

これまでに実施した臨床試験では、一部の患者から薬理遺伝学的研究用の検体を採取したが、薬理遺伝学的解析は実施していない。したがって、薬理遺伝学的な違いが MK-3475の薬物動態、有効性又は安全性に及ぼす影響は不明である。

2.7.2.3.4 外因性要因の評価

2.7.2.3.4.1　　薬物動態学的薬物相互作用

MK-3475が薬物動態学的薬物相互作用を受ける可能性

MK-3475は静脈内投与される IgG 抗体であり、異化作用によって消失することから、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。特に、CYP 及びその他の代謝酵素に影響を与える薬物が免疫グロブリンの異化作用を阻害する可能性はほとんどなく、MK-3475が薬物動態学的薬物相互作用を受ける可能性は考えにくいことから、薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない。しかし、免疫関連の副作用の処置のため、又は化学療法中の制吐剤として、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、母集団薬物動態解析により、1週間を超える長期間の副腎皮質ホルモン剤の投与が MK-3475の薬物動態に対して影響を及ぼすか検討した[資料5.3.5.3.1: MS1]。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期使用と MK-3475の曝露量との間に統計的に有意な関係は認められなかった（P＝0.358）。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副作用の処置には、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。

MK-3475が薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性

MK-3475をはじめ、抗体薬は CYP 又は薬物トランスポーターに対して直接的に影響を及ぼすことはない。したがって、MK-3475が薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は考えにくく、薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない。抗体がサイトカインの調節を通じて薬物相互作用を引き起こす可能性については文献で報告されているが[資料5.4: 69]、免疫チェックポイント阻害剤と結合した免疫細胞がサイトカインを放出するためには抗原刺激を必要とする。実際、MK-3475によるサイトカインの放出（IL-2）を in vitro で評価した結果[資料5.4: 70]、[資料5.3.4.2.1: PD015]、IL-2アッセイでの SEB のような特異的な抗原刺激の非存在下では MK-3475はサイトカイン放出を促進しないことが確認された。また、MK-3475が PD-1を阻害することで、CYP の量やその活性に影響を及ぼす程度にサイトカインを放出することは確認されていない。したがって、CYP 等の酵素により代謝される併用薬との相互作用は考え難いため、臨床での薬物相互作用試験は実施しなかった。

C Confidential

2.7.2.3.4.2　薬力学的薬物相互作用

MK-3475は T 細胞の機能的活性を調節する作用を持つため、MK-3475と細胞障害性薬剤、免疫抑制剤又は免疫調節剤との薬力学的薬物相互作用が生じる可能性がある。しかし、本承認申請で提出する臨床試験はすべて MK-3475単独療法の試験であるため、薬力学的薬物相互作用は検討していない。また、高用量の副腎皮質ホルモン剤（生理的補充を上回る用量）の投与を要する患者は試験から除外した。一方、免疫関連の有害事象の治療の場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。以上より、MK-3475の免疫調節性の作用機序及び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を考慮すると、MK-3475の投与開始前は全身性副腎皮質ホルモン剤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副作用の処置には、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。

C Confidential

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性の評価

2.7.2.4.1.1　　要約

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が、ヒト化抗体ではその可能性が低減する[資料5.4: 9]。MK-3475の臨床開発では、MK-3475の初回投与前及び投与開始後に血清検体を採取し、ADA を測定した。本項では、複数の試験の ADA データを統合的に評価した結果を示す。評価には、3,161例の患者から得られた12,853検体を用いた[資料5.3.5.3.3: MS13]。非日本人患者は001試験パート B 及び D の653例、001試験のパート C 及び F の559例、002試験の441例、006試験の553例、010試験の642例及び024試験の140例、日本人患者は010試験の62例、011試験の10例、024試験の21例、025試験の38例及び041試験の42例を対象とした[表 2.7.2-2]。このうち評価可能であった非小細胞肺癌の既治療患者としては1,140例、未治療患者としては140例、うち日本人の既治療患者104例、未治療患者21例の合計125例であった。

評価には、委託先である [redacted] 社又は [redacted] 社から報告された ADA の測定結果を用いた[2.7.1.1.2.2 項]、[2.7.1.1.2.3 項]。いずれの委託先でも測定は、同様にバリデートされた電気化学発光法によるブリッジング免疫アッセイを用いて実施した。002及び011試験の検体並びに001、006及び010試験の一部の検体は [redacted] 社が、024、025及び041試験の検体並びに001、006及び010試験の一部の検体は [redacted] 社がそれぞれ測定した。

他のモノクローナル抗体薬と同様、検体中の MK-3475は ADA の検出を妨げることがある。したがって、免疫原性の評価において、各検体は陽性、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 DTL 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、陽性患者及び陰性患者のみを評価の確定が可能な患者（判定可能例）とした。ただし、ADA が検出された検体については、検体中の MK-3475濃度が DTL 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、不確定ではなく陽性とした。

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、シグナルの 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。確認試験で陽性が確定した検体については、抗体価及び中和能についても評価した。また、MK-3475の投与後に ADA が検出された陽性患者については、ADA が MK-3475の曝露量に及ぼす影響を検討し、さらに、ADA の発現と有害事象との関係を評価した。

評価の結果、ADA 発現率、すなわち判定可能患者（陽性患者及び陰性患者、1,300例）に対する MK-3475の初回投与以降に ADA が検出された陽性患者（27例）の割合は2.1%であり、MK-3475の投与が ADA の産生を引き起こす可能性は低いと考えられた。また、この MK-3475の初回投与以降に ADA が検出された陽性患者27例のいずれの患者でも、MK-3475の曝露量及び安全性に対する ADA の影響は認められなかった。

さらに、日本人患者のみのデータで評価した。010、011、024、025及び041試験において、免疫原性の評価が可能であった日本人患者は172例であった。評価可能患者に対して、ADA が検出さ

C Confidential

れずかつ最終検体中の MK-3475濃度が免疫原性を評価するうえで十分に低く（DTL 以下）、陰性と判定された日本人患者は、全用量では172例中143例（83.1%）、また承認申請用量である200 mg を投与した患者では21例中20例（95.2%）であった。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（非小細胞肺癌患者の既治療患者3例、未治療患者1例）、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、陰性が100例、不確定が21例であった。

2.7.2.4.1.2　偽陽性率及び DTL の評価

ADA 測定の分析能は、臨床検体を測定することで、全般的に評価した[2.7.1.1.2.2 項]。特に、スクリーニング試験における分析能は、偽陽性率の結果に基づき評価した。また、検体中の MK-3475濃度と DTL との関係を評価した。

<u>スクリーニング試験の偽陽性率</u>

スクリーニング試験では、バリデーション試験にて確立した偽陽性率5%としてカットポイントを設定した。偽陽性率の評価は、[redacted] 社及び[redacted] 社で用いた試験ごとに個別に実施した。

[redacted] 社で実施したスクリーニング試験の対象となった7,821検体のうち、評価可能な検体は7,792検体であった。7,792検体のうち、5検体はスクリーニング試験で陽性が疑われ、確認試験で ADA 陽性であることが確認された。残りの7,787検体のうち、スクリーニング試験で213検体に陽性が疑われたが、確認試験で160検体が陰性、53検体が欠測となり、偽陽性率は2.7%であった。

[redacted] 社で実施したスクリーニング試験の対象となった5,117検体（再評価した85検体を含む）は、すべての検体が評価可能であった。5,117検体のうち、39検体がスクリーニング試験で陽性が疑われ、確認試験で ADA 陽性であることが確認された。残りの5,078検体のうち、145検体がスクリーニング試験で陽性が疑われたが、確認試験で144検体が陰性、1検体が欠測となり、偽陽性率は2.9%であった。

<u>DTL（ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない MK-3475濃度の基準値）</u>

検体中の MK-3475 濃度が DTL を超えるとき、MK-3475が ADA の検出を妨げる可能性がある。そのため、たとえ ADA が検出されなかった場合でも、検体中の MK-3475 濃度が DTL（[redacted] 社では25 µg/mL、[redacted] 社では124 µg/mL）を上回ったときは、MK-3475が ADA の検出に影響を与えた可能性を否定できないことから、その検体は陰性ではなく不確定とした。すなわち、陰性と判定された検体は、スクリーニング試験又は確認試験においてその検体が陰性であり、さらに検体中の MK-3475濃度が DTL を下回った場合に限られる。また、患者の判定についても検体と同様に、初回投与前を含むいずれの時点においてもその検体が陰性であり、かつその患者で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 DTL 以下であった場合のみ、陰性患者と判定した。承認申請用量の200 mg を投与したとき、すべての患者で最終検体中の MK-3475濃度が DTL を下回っていた。

以上についての詳細な情報は、免疫原性評価の報告書に示した[資料5.3.5.3.3: MS13]。

C Confidential

2.7.2.4.1.3　免疫原性の評価

日本人患者172例を含む2,862例の患者の免疫原性を評価した。MK-3475初回投与後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検体中の MK-3475濃度がDTL以下であり、陰性だと判定された患者は、2,862例のうち1,263例（44.1%）であった[表 2.7.2-10]。

次に、陽性となった患者について評価した。ADA が検出された検体については、検体中のMK-3475濃度が DTL 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、不確定ではなく陽性とした。スクリーニング試験及び確認試験の結果、37例の患者（非日本人患者33例及び日本人患者4例）で1時点又はそれ以上の検体が陽性であった。この陽性患者37例のうち、10例は ADA が MK-3475初回投与前に検出された。残りの27例（日本人患者4例を含む）では、ADA が MK-3475の初回投与以降に検出されたため（なお、1例は MK-3475初回投与前及び初回投与以降のいずれの場合にも検出された）、MK-3475の投与による陽性と判定した。陽性患者の詳細については報告書に示した[資料5.3.5.3.3: MS13]。

以上より、免疫原性を判定可能であった患者1,300例のうち、MK-3475の投与によって陽性となった患者が27例、MK-3475の投与にかかわらない陽性患者が10例、及び陰性患者が1,263例であった。すなわち、ADA 発現率は2.1%（1,300例中27例）であり、MK-3475の投与により ADA の産生が惹起される可能性は低い。

[表 2.7.2-10]に免疫原性評価の概要を示す。結果は、まず統合データ全体（001、002、006、010、011、024、025及び041試験、2,862例）、次に非日本人患者（001、002、006、010及び024試験、2,690例）及び日本人患者（010、011、024、025及び041試験、172例）で集計した場合、最後に非小細胞肺癌患者のみに注目し非日本人患者（001、010及び024試験、1,155例）及び日本人患者（010、024及び025試験、125例）で集計した場合の計3種類を示した。

日本人患者では、判定可能であった147例（陽性患者4例及び陰性患者143例）のうち4例がMK-3475の投与による陽性と判定され、ADA 発現率は2.7%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、陰性が100例、不確定が21例であった。

なお、申請時点で陽性患者4例の中和能に関するデータが得られているが、これらの患者のうち、中和能が認められたのは1例であり、残りの3例では中和能はみられなかった。その他の ADA 陽性検体については、中和能の結果が得られていない。

C Confidential

表 2.7.2-10　MK-3475 の免疫原性の結果のまとめ

統合データ（001、002、006、010、011、024、025及び041試験）				
免疫原性の判定	全用量	用量		
		2 mg/kg	10 mg/kg	200 mg
評価可能例 [a]	2,862	751	1,971	140
不確定例 [b]	1,562	138	1,424	0
判定可能例 [c]	1,300	613	547	140
陰性 [d]	1,263 (97.2%)	598 (97.6%)	531 (97.1%)	134 (95.7%)
投与に関わらず陽性 [d]	10 (0.8%)	7 (1.1%)	3 (0.5%)	0
投与により陽性 [d]	27 (2.1%)	8 (1.3%)	13 (2.4%)	6 (4.3%)

非日本人患者（001、002、006、010及び024試験）及び日本人患者（010、011、024、025及び041試験）								
免疫原性の判定	非日本人				日本人			
	全用量	2 mg/kg	10 mg/kg	200 mg	全用量	2 mg/kg	10 mg/kg	200 mg
評価可能例 [a]	2,690	679	1,892	119	172	72	79	21
不確定例 [b]	1,537	135	1,402	0	25	3	22	0
判定可能例 [c]	1,153	544	490	119	147	69	57	21
陰性 [d]	1,120 (97.1%)	530 (97.4%)	476 (97.1%)	11.4 (95.8%)	143 (97.3%)	68 (98.6%)	55 (96.5%)	20 (95.2%)
投与に関わらず陽性 [d]	10 (0.9%)	7 (1.3%)	3 (0.6%)	0	0	0	0	0
投与により陽性 [d]	23 (2.0%)	7 (1.3%)	11 (2.2%)	5 (4.2%)	4 (2.7%)	1 (1.4%)	2 (3.5%)	1 (4.8%)

非日本人非小細胞肺癌患者（001、010及び024試験）及び日本人非小細胞肺癌患者（010、011、024及び025試験）								
免疫原性の判定	非日本人				日本人			
	全用量	2 mg/kg	10 mg/kg	200 mg	全用量	2 mg/kg	10 mg/kg	200 mg
評価可能例 [a]	1,155	334	702	119	125	28	76	21
不確定例 [b]	436	11	425	0	21	2	19	0
判定可能例 [c]	719	323	277	119	104	26	57	21
陰性 [d]	693 (96.4%)	311 (96.3%)	268 (96.8%)	114 (95.8%)	100 (96.2%)	25 (96.1%)	55 (96.5%)	20 (95.2%)
投与に関わらず陽性 [d]	6 (0.8%)	5 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
投与により陽性 [d]	20 (2.8%)	7 (2.2%)	8 (2.9%)	5 (4.2%)	4 (3.8%)	1 (3.8%)	2 (3.5%)	1 (4.8%)

[a] MK-3475初回投与以降に1つ以上の ADA 測定用検体が得られた患者を含めた
[b] 不確定例は ADA 陽性検体がなく、最終検体中の薬物濃度が DTL を上回った患者とした
[c] 判定可能例数は陰性例及び陽性例（投与によって ADA 陽性及び投与に関わらず ADA 陽性）の合計とした
[d] 分母は判定可能例数とした

Data source：[資料5.3.5.3.3: MS13]、[資料5.4: 76]、[資料5.4: 77]、[資料5.4: 78]、[資料5.4: 79]

C Confidential

2.7.2.4.1.4　曝露量、有効性及び安全性に対する ADA の影響

MK-3475の初回投与以降に1時点又はそれ以上の検体から ADA が検出され、MK-3475の投与によって陽性となったと判定された患者は27例であった。これらの MK-3475の投与による陽性患者における MK-3475の曝露量は、同じ用法・用量で MK-3475を投与した他の患者の曝露量の概ね範囲内であった[資料5.3.5.3.3: MS13]。したがって、免疫原性反応による MK-3475の曝露量の低下は認められなかった。また、MK-3475の投与による陽性患者では、いずれの患者でも中和抗体に関連した有害事象（アナフィラキシー、蕁麻疹、血管浮腫等の過敏症又は注射部位反応）の発現は認められなかった。

以上、MK-3475の免疫原性の発現率は低く（2.1%）、MK-3475の投与によって陽性となった患者において、曝露量及び安全性に対する ADA の影響は認められなかった。

さらに、母集団薬物動態解析を実施するにあたって、未検出の ADA の存在を示唆するような明らかに低い血清中濃度のデータは認められなかったことからも、ADA が産生され臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

詳細は免疫原性評価の報告書に示した[資料5.3.5.3.3: MS13]。

2.7.2.4.2 QTc 間隔への影響

一般的に抗体薬は、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。MK-3475の臨床開発では、001試験のパート A、B1、B2、C 及び D の患者を対象に心電図を測定し、MK-3475が心電図に及ぼす影響を評価した[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]。その結果、留意事項（データは12誘導心電図を用いて各医療機関で測定したこと、プラセボ対照又は患者内対照を設定していないため日内変動などの個体内の要因による影響は考慮できていないこと）を考慮する必要はあるものの、予想されたとおり MK-3475は QTc 間隔に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった[2.7.4.4 項]。

また、MK-3475の血清中濃度と QTc 間隔の関係を評価するため、同一のデータセットを用い、PK-QTc 解析を実施した[資料5.3.5.3.6: MS6]。その結果、血清中 MK-3475濃度と Fridericia 法で補正された QT 間隔（QTcF）との間には、統計的に有意な関係が認められたものの、臨床的に意味のある関連性は認められなかった（slope 値 : 0.0116）[図 2.7.2-30]。また共変量探索の結果、QTcF のベースライン値の共変量として年齢、体重及び性別が、さらに PK-QTc 関係の slope 値に影響を及ぼす共変量として年齢が選択された。高齢患者（65歳以上）と非高齢患者（65歳未満）で MK-3475の曝露量は同程度であった一方、MK-3475が QTcF に及ぼす影響は非高齢患者に比べ高齢患者で大きい傾向を示した。この PK-QTc 関係の slope 値に対する年齢の影響は予期しないものであるものの、上述の留意事項のとおり年齢の影響を議論するにはデータが限定的であるため、この結果のみから判断するのは困難であった。

次に、PK-QTc モデルを用いて、2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W（C_{max} として承認申請用法・用量の約5倍）で投与した際の最高血清中濃度における QTcF への影響を推定した。まず、2 mg/kg

C Confidential

Q3W 投与時の最高血清中濃度（平均 C_{max}：70.2 μg/mL）における QTc 間隔の平均変化量の推定値は、母集団全体では0.83 msec（上側90%信頼区間：0.93 msec）、高齢患者では1.79 msec（上側90%信頼区間：1.88 msec）であった。また、臨床試験で評価した最高用法・用量である10 mg/kg Q2W 投与時の最高血清中濃度（C_{max}：433 μg/mL）における QTc 間隔の平均変化量の推定値は、母集団全体では5.1 msec（上側90%信頼区間：5.7 msec）、高齢患者では11.0 msec（上側90%信頼区間：11.6 msec）であり、これは進行性がん患者で懸念が生じるレベルである20 msec を十分下回った。なお、承認申請用法・用量である200 mg Q3W 投与時の C_{max} は、2 mg/kg Q3W 投与時の C_{max} に類似し、10 mg/kg Q2W 投与時の C_{max} を下回ることより、200 mg Q3W 投与時の QTc 間隔の平均変化量の推定値は、2 mg/kg Q3W 投与時と10 mg/kg Q2W 投与時の範囲内に含まれることが示唆される。

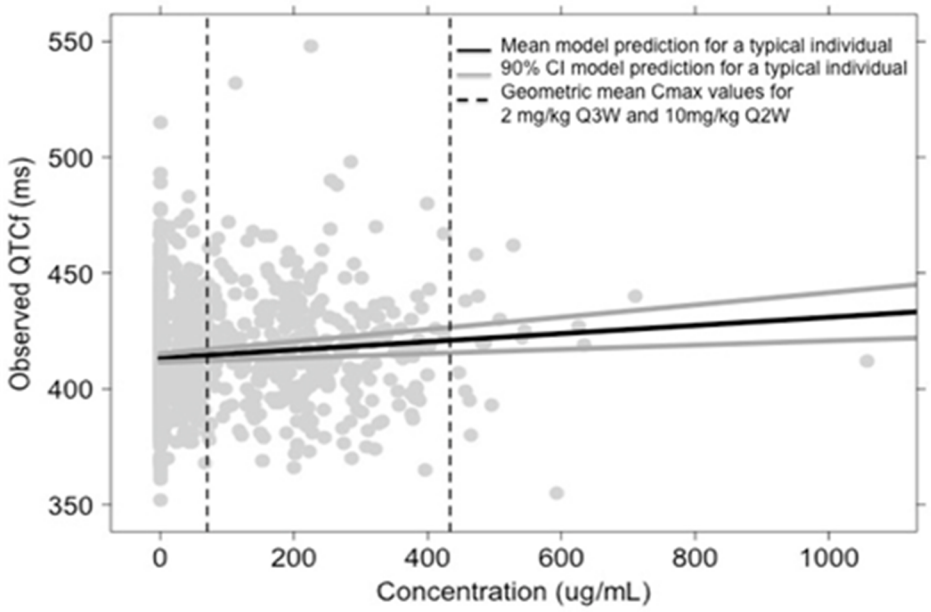


図 2.7.2-30　血清中 MK-3475 濃度と QTc 間隔の関係

個々の患者での QTcF の実測値と血清中 MK-3475濃度の関係。灰色の丸は QTcF の実測値を表す。黒色の実線は典型的な患者における QTcF と MK-3475濃度との間の推定された関係を表し、灰色の実線はその両側90%信頼区間を表す。垂直の破線は2 mg/kg Q3W（70.2 μg/mL）及び10 mg/kg Q2W（433 μg/mL）での代表的な定常状態での平均最高血清中濃度を表す。
Data source：[資料5.3.5.3.6: MS6]

Confidential

2.7.2.5　結論

- 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、そのクリアランス及び分布容積は小さかった。
- 非小細胞肺癌の既治療及び未治療患者においてMK-3475の有効性及び安全性はともに概して一定な曝露－応答関係を示し、有効性及び安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない曝露量の変動許容範囲は広かった（2 mg/kg Q3W の0.5～5.0倍）。
  - 奏効率はPD-L1高発現患者とPD-L1発現陽性患者で異なるが、いずれの患者においてもMK-3475の曝露量と有効性の間に関連性はみられなかった。したがって、いずれかの集団で用量を調整する必要性はないことが確認された。
  - 各日本人患者の定常状態時の曝露量（AUC）は、非日本人患者でほぼ最大の有効性を示すことが示されたMK-3475の曝露量の範囲内、すなわち2～10 mg/kg の用量でMK-3475の曝露量と有効性がほぼ一定に到達したとされる範囲、かつ安全性プロファイルが用量によって変化しない範囲内に含まれた。したがって、日本人患者で用量を調節する必要はない。
- 母集団薬物動態解析から、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を投与した場合のいずれも、MK-3475の薬物動態の変動はコントロールできることが示された。
- 臨床使用上のメリットの大きい固定用量を選択し、2 mg/kg Q3W の曝露量の変動下限を確実に上回る200 mg Q3W を承認申請の用法・用量とした。
- 母集団薬物動態解析の結果、MK-3475の曝露量に対する内因性要因（年齢、体重、性別、がん腫、腫瘍サイズ、腎及び肝機能障害など）及び外因性要因（併用薬など）の影響は限定的であった。したがって、これら内因性因子によって用量を調節する必要はない。
- MK-3475の薬物動態は、日本人患者と非日本人患者で概して類似していた。
- MK-3475の投与により ADA 産生が惹起される可能性は低い。

C Confidential

2.7.2.6　付録

付録 2.7.2-1　臨床試験データの一覧表

試験番号	目的	デザイン	投与量	解析例数	サイクル	幾何平均 (CV%)							
						C_{max} (μg/mL)	C_{trough}[a] (μg/mL)	T_{max}[b] (day)	$AUC_{0\text{-}28\ day}$ (μg•day/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg•day/mL)	$t_{1/2}$[e] (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
P001	Safety, Tolerability, PK, target engagement, anti-tumor activity	Multi-center, open-label, Phase I trial in patients (Part A and A1)	1 mg/kg Q2W	4	1	16.4 (22.4)	2.19[c] (62)	0.05 (0.02-0.17)	158[c] (19.7)	212[c,f] (36.5)	14.1[c] (51.2)	4.72[c] (36.5)	96.0[c] (16.5)
			3 mg/kg Q2W	3	1	107 (26.1)	18.8 (42)	0.17 (0.17-0.17)	955 (23.3)	1530[f] (27.6)	21.6 (10.4)	1.96 (27.6)	61.2 (27.9)
			10 mg/kg Q2W	10	1	256 (36.8)	41.7[i] (45)	0.17 (0.03-0.99)	2150[d] (31.4)	3270[d,f] (43.8)	17.7[d,g] (56.3)	3.06[d] (43.8)	78.0[d] (42.3)
P011	Safety, Tolerability, PK	Multi-center, open-label, Phase I trial in Japanese patients (Part A)	2 mg/kg Q2W	3	1	47.4 (18.6)	11.2 (51)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	812 (44.7)	18.4[h] (56.1)	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
			10 mg/kg Q2W	7	1	250 (23.2)	47.9[j] (50)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	3410 (56.5)	18.1[h] (68.4)	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

- Not applicable
[a] C_{trough} at 28days after first administration
[b] T_{max}: Median (range)
[c] N=3
[d] N=9
[e] PK sampling up to 28 days following first administration
[f] %AUC-extrapolated >25% for N=2 in treatment 1.0 mg/kg, N=3 in 3.0 mg/kg and N=6 in 10 mg/kg
[g] patients (N=2) with a $t_{1/2} > T_{last}$ are included in mean value
[h] patients (N=1) with a $t_{1/2} > T_{last}$ are included in mean value
[i] N=8
[j] N=6

Confidential

付録 2.7.2-2　母集団薬物動態解析結果の要約

Study	Paitent	N	Tested covariate		Final model			
001	Solid tumors, Melanoma, NSCLC	1223	Age, Gender, eGFR, AST, Albumin, Bilirubin, Race, BSLD, Cancer type, IPI status, Coadministered drug, ECOG, Geographic location		CL=θ1x(WGT/77.2)$^{\theta 05}$x(ALB/40)$^{(\theta 07)}$x(BIL/8.55)$^{(\theta 08)}$x(BSLD/85) $^{\theta 09}$x(eGFR/88.67) $^{\theta 10}$x[(1+θ11) if female]x[(1+θ12) if NSCLC] x [(1+θ13) if BECOGN=1]x[(1+θ14) if IPI=prior treatment] Vc=θ2(WGT/77.2) $^{\theta 06}$x(ALB/40)$^{(\theta 15)}$x[(1+θ16) if female]x[(1+θ17) if IPI=prior treatment Q=θ3 Vp=θ4			
002	Melanoma	421	PPK parameters (RSE%) Random effect, Residual error (CV%)					
							Random effect	
006	Melanoma	551	θ1: 0.202 (1.71)	θ6: 0.492 (6.26)	θ11: -0.172 (10.1)	θ16: -0.147 (8.84)	ω on CL	37.6%
			θ2: 3.53 (0.926)	θ7: -0.854 (8.85)	θ12: 0.143 (17.3)	θ17: 0.0677 (25.3)	ω on Vc	19.1%
			θ3: 0.753 (4.18)	θ8: -0.0638 (27.6)	θ13:0.0731 (29.1)			
			θ4: 3.85 (2.15)	θ9: 0.0926 (12.4)	θ14: 0.103 (23)		Residual Error	
			θ5: 0.578 (7.98)	θ10: 0.139 (23.4)	θ15: -0.178 (28.3)		σ	30%

Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]

Confidential

付録 2.7.2-3　母集団薬物動態解析結果の要約（アップデート）

Study	Paitent	N	Tested covariate		Final model			
001	Solid tumors, Melanoma, NSCLC	1221	Age, Gender, eGFR, AST, Albumin, Bilirubin, Race, BSLD, Cancer type, IPI status, Coadministered drug, ECOG, Geographic location		CL=θ1x(WGT/76.85)$^{\theta 5}$x(ALB/39.6)$^{(\theta 7)}$x(BSLD/89.6) $^{\theta 8}$x(eGFR/88.47) $^{\theta 9}$x[(1+θ10) if female]x[(1+θ11) if NSCLC] x [(1+θ12) if BECOGN=1]x[(1+θ13) if IPI=prior treatment] Vc=θ2(WGT/76.85) $^{\theta 6}$x(ALB/39.6)$^{\theta 14}$x[(1+θ15) if female]x[(1+θ16) if IPI=prior treatment Q=θ3 Vp=θ4			
002	Melanoma	419	PPK parameters (RSE%) Random effect, Residual error (CV%)					
							Random effect	
006	Melanoma	548	θ1: 0.22 (2.14)	θ6: 0.489 (6.05)	θ11: 0.145 (17.0)	θ16: 0.0735 (23.5)	ω on CL	37.8%
			θ2: 3.48 (0.891)	θ7: -0.907 (8.39)	θ12:0.0739 (22.7)		ω on Vc	20.6%
			θ3: 0.795 (4.01)	θ8: 0.0872 (12.2)	θ13: 0.139 (18.5)			
			θ4: 4.06 (2.01)	θ9: 0.135 (23.2)	θ14: -0.208 (22.7)		Residual Error	
			θ5: 0.595 (7.95)	θ10: -0.152 (11.6)	θ15: -0.134 (9.33)		σ	27%

Data source：[資料5.3.5.3.10: MS17]

Confidential