CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 7
付録一覧 9
略号及び用語の定義 10
2.7.3 臨床的有効性 12
2.7.3.1 背景及び概観 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 バイオマーカー及びコンパニオン診断薬の開発 18
2.7.3.2.1.1 PD-L1発現解析 18
2.7.3.2.1.2 非小細胞肺癌でバイオマーカー検討に用いた患者集団 19
2.7.3.2.1.3 抗原安定性 21
2.7.3.2.2 010試験 21
2.7.3.2.2.1 解析計画 23
2.7.3.2.3 024試験 25
2.7.3.2.3.1 解析計画 27
2.7.3.2.3.2 奏効率、無増悪生存期間及び全生存期間の解析 29
2.7.3.2.4 001試験 30
2.7.3.2.4.1 パート C 30
2.7.3.2.4.2 パート F 31
2.7.3.2.4.3 既治療の全集団（Total Previously Treated Population） 31
2.7.3.2.4.4 既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団（Previously Treated Population, 2 mg/kg Q3W） 32
2.7.3.2.4.5 解析計画 32
2.7.3.2.5 025試験 33
2.7.3.2.5.1 解析計画 34
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.3.3.1 試験対象集団 34
2.7.3.3.1.1 010試験 34
2.7.3.3.1.2 024試験 42
2.7.3.3.1.3 001試験 45
2.7.3.3.1.4 025試験 54
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.2.1 OS 56
2.7.3.3.2.2 PFS 68

C Confidential

2.7.3.3.2.3　ORR……79
2.7.3.3.2.4　奏効までの期間及び DOR……89
2.7.3.3.2.5　最良総合効果……106
2.7.3.3.2.6　PRO 及び健康関連 QoL……106
2.7.3.3.3　部分集団の結果の比較……106
2.7.3.3.3.1　010試験……106
2.7.3.3.3.2　024試験……111
2.7.3.3.3.3　日本人集団……114
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析……133
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性……134
2.7.3.6　有効性のまとめ及び考察……134
2.7.3.6.1　既治療の非小細胞肺癌……134
2.7.3.6.2　未治療の非小細胞肺癌……136
2.7.3.6.3　MK-3475の用法・用量の比較……136
2.7.3.6.4　日本人集団……137
2.7.3.7　付録……138

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.3-1　非小細胞肺癌の臨床試験一覧 13
表 2.7.3-2　重要な有効性評価項目の要約（010試験†） 15
表 2.7.3-3　重要な有効性評価項目の要約（001試験及び025試験） 16
表 2.7.3-4　重要な有効性評価項目の要約（024試験） 17
表 2.7.3-5　PD-L1高発現の患者の主な有効性評価項目の解析（010試験） 24
表 2.7.3-6　中間解析の要約（010試験） 25
表 2.7.3-7　主な有効性評価項目の解析計画（024試験） 28
表 2.7.3-8　中間解析及び最終解析の解析計画 30
表 2.7.3-9　患者の特性（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験） 35
表 2.7.3-10　患者の特性（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験） 38
表 2.7.3-11　患者の特性（ITT 集団）（024試験） 43
表 2.7.3-12　既治療の全集団での PD-L1発現別の患者の特性 （検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験） 46
表 2.7.3-13　既治療の全集団での用量ごとのベースラインの特性 （検体作製時期によらない）（PD-L1発現陽性、APaT 集団）（001試験） 49
表 2.7.3-14　既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1発現別の患者の特性 （検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験） 51
表 2.7.3-15　非小細胞肺癌患者の特性（ATS 集団）（国内025試験） 55
表 2.7.3-16　OS の要約（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験） 58
表 2.7.3-17　OS の要約（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験） 60
表 2.7.3-18　OS の要約（ITT 集団）（024試験） 62
表 2.7.3-19　既治療の全集団での PD-L1発現別の OS の要約 （検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験） 64
表 2.7.3-20　既治療の全集団での用量別の OS の要約（検体作製時期によらない）（PD-L1発現陽性、APaT 集団）（001試験） 65
表 2.7.3-21　既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1発現別の OS の要約 （抗原安定期間内）（APaT 集団）（001試験） 67
表 2.7.3-22　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験） 69
表 2.7.3-23　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験） 71
表 2.7.3-24　RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく PFS の要約（ITT 集団）（024試験） 73
表 2.7.3-25　既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PD-L1発現別の PFS（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験） 75

C Confidential

表 2.7.3-26　既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの PFS（検体作製時期によらない）（PD-L1発現陽性、APaT 集団）（001試験）.....76
表 2.7.3-27　既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PD-L1発現別の PFS の要約（抗原安定期間内）（APaT 集団）（001試験）.....78
表 2.7.3-28　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験）.....80
表 2.7.3-29　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験）.....81
表 2.7.3-30　RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく ORR（確定）（ITT 集団）（024試験）.....82
表 2.7.3-31　既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく BOR（確定）の PD-L1発現別の要約　（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験）.....83
表 2.7.3-32　既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく BOR（確定）の用量ごとの要約　（検体作製時期によらない）（PD-L1発現陽性、APaT 集団）（001試験）.....84
表 2.7.3-33　既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく BOR（確定）の PD-L1発現別の要約（抗原安定期間内）（APaT 集団）（001試験）.....86
表 2.7.3-34　既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく経時的な ORR の PD-L1発現別の要約　（抗原安定期間内）（APaT 集団）（001試験）.....87
表 2.7.3-35　PD-L1高発現の集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR（確定）（FAS 集団）（025試験）.....88
表 2.7.3-36　PD-L1高発現の集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR（未確定）（FAS 集団）（025試験）.....88
表 2.7.3-37　PD-L1発現陽性の集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR（確定）（FAS 集団）（025試験）.....88
表 2.7.3-38　PD-L1発現陽性の集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR（未確定）（FAS 集団）（025試験）.....89
表 2.7.3-39　奏効がみられた患者の奏効までの期間及び DOR の要約（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験）.....91
表 2.7.3-40　奏効がみられた患者の奏効までの期間及び DOR の要約（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験）.....93
表 2.7.3-41　BICR 評価に基づく奏効がみられた患者の奏効までの期間及び DOR の要約（ITT 集団）（024試験）.....95
表 2.7.3-42　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく

C Confidential

PD-L1発現別の奏効までの期間及び DOR の要約（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験）……98
表 2.7.3-43　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PD-L1発現別の最終評価時点で PD がみられなかった患者の要約（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験）……99
表 2.7.3-44　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの奏効までの期間及び DOR の要約（検体作製時期によらない）（PD-L1発現陽性、APaT 集団）（001試験）……101
表 2.7.3-45　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの最終評価時点で PD がみられなかった患者の要約（検体作製時期によらない）（PD-L1発現陽性、APaT 集団）（001試験）……102
表 2.7.3-46　奏効が確定した既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PD-L1発現別の奏効までの期間及び DOR の要約　（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験）……104
表 2.7.3-47　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PD-L1発現陽性の患者の奏効までの期間及び DOR　（確定）（FAS 集団）（025試験）……105
表 2.7.3-48　年齢別の RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく PFS 及び OS（ITT 集団）（024試験）……114
表 2.7.3-49　OS の要約（全集団及び日本人集団、PD-L1高発現）（ITT 集団）（010試験）..116
表 2.7.3-50　OS の要約（全集団及び日本人集団、PD-L1発現陽性）（ITT 集団）（010試験）……117
表 2.7.3-51　REICT1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約（全集団及び日本人集団、PD-L1高発現）（ITT 集団）（010試験）……119
表 2.7.3-52　REICT1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約（全集団及び日本人集団、PD-L1発現陽性）（ITT 集団）（010試験）……120
表 2.7.3-53　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR（全集団及び日本人集団、PD-L1高発現）（ITT 集団）（010試験）……122
表 2.7.3-54　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR（全集団及び日本人集団、PD-L1発現陽性）（ITT 集団）（010試験）……123
表 2.7.3-55　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの奏効までの期間及び DOR（全集団及び日本人集団、PD-L1高発現、APaT 集団）（010試験）……125
表 2.7.3-56　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの奏効までの期間及び DOR（全集団及び日本人集団、PD-L1発現陽性、APaT 集団）（010試験）……126
表 2.7.3-57　OS の要約（全集団及び日本人集団、ITT 集団）（024試験）……128
表 2.7.3-58　RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく PFS の要約（全集団及び日本人集団、

C Confidential

ITT 集団）（024試験） 130
表 2.7.3-59　RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく ORR（確定）の要約（全集団及び日本人集団）（ITT 集団）（024試験） 131
表 2.7.3-60　BICR 評価に基づく奏効がみられた患者の奏効までの期間及び DOR の要約（ITT 集団）（024試験） 132

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.3-1　非小細胞肺癌でバイオマーカー検討に用いた患者集団（001試験）.....19
図 2.7.3-2　試験デザイン（010試験）.....23
図 2.7.3-3　試験デザイン（024試験）.....27
図 2.7.3-4　試験デザイン（001試験）.....32
図 2.7.3-5　PD-L1高発現患者における OS（ITT 集団）（010試験）.....59
図 2.7.3-6　PD-L1発現陽性患者における OS（ITT 集団）（010試験）.....61
図 2.7.3-7　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（024試験）.....63
図 2.7.3-8　既治療の全集団での PD-L1発現別の OS の Kaplan-Meier 曲線 （検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験）.....65
図 2.7.3-9　既治療の全集団での用量別の OS の Kaplan-Meier 曲線 （検体作製時期によらない）（PD-L1発現陽性、APaT 集団）（001試験）.....66
図 2.7.3-10　既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1発現別の OS の Kaplan-Meier 曲線要約 （抗原安定期間内）（APaT 集団）（001試験）.....67
図 2.7.3-11　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験）.....70
図 2.7.3-12　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験）.....72
図 2.7.3-13　RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 （ITT 集団）（024試験）.....74
図 2.7.3-14　既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PD-L1発現別の PFS の Kaplan-Meier 曲線 （検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験）.....76
図 2.7.3-15　既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの PFS の Kaplan-Meier 曲線（検体作製時期によらない）（PD-L1発現陽性）（APaT 集団）（001試験）.....77
図 2.7.3-16　既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線.....78
図 2.7.3-17　PD-L1発現陽性の集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく Waterfall プロット（FAS 集団）（025試験）.....89
図 2.7.3-18　奏効（確定）がみられた患者の IRC 評価に基づく DOR の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験）.....92
図 2.7.3-19　奏効（確定）がみられた患者の IRC 評価に基づく DOR の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験）.....94
図 2.7.3-20　BICR 評価に基づく奏効がみられた患者の DOR の Kaplan-Meier 曲線 （ITT

C Confidential

集団）（024試験） 96
図 2.7.3-21　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PD-L1発現別の DOR の Kaplan-Meier 曲線（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験） 100
図 2.7.3-22　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PD-L1発現別の DOR の Kaplan-Meier 曲線（検体作製時期によらない）（PD-L1発現陽性、APaT 集団）（001試験） 103
図 2.7.3-23　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PD-L1発現陽性の患者の Spider プロット（FAS 集団）（025試験） 105
図 2.7.3-24　部分集団別の OS の HR のフォレストプロット MK-3475併合群とドセタキセルの比較（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験） 107
図 2.7.3-25　部分集団別の OS の HR のフォレストプロット MK-3475併合群とドセタキセルの比較（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験） 108
図 2.7.3-26　部分集団別の IRC 評価に基づく PFS の HR のフォレストプロット （主要な打ち切りの規定） MK-3475併合群とドセタキセルの比較（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験） 109
図 2.7.3-27　部分集団別の IRC 評価に基づく PFS の HR のフォレストプロット （主要な打ち切りの規定） MK-3475併合群とドセタキセルの比較（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験） 110
図 2.7.3-28　部分集団別の BICR 評価に基づく OS の HR のフォレストプロット MK-3475群と標準化学療法群の比較（ITT 集団）（024試験） 112
図 2.7.3-29　部分集団別の BICR 評価に基づく PFS の HR のフォレストプロット MK-3475群と標準化学療法群の比較（ITT 集団）（024試験） 113

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.3-1　患者の内訳（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験）.....138
付録 2.7.3-2　患者の内訳（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験）.....138
付録 2.7.3-3　患者の内訳（ITT 集団）（024試験）.....139
付録 2.7.3-4　既治療の全集団での PD-L1発現別の患者の内訳 （検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001試験）.....140
付録 2.7.3-5　既治療の全集団での用量ごとの患者の内訳 （検体作製時期によらない）（PD-L1発現陽性、APaT 集団）（001試験）.....141
付録 2.7.3-6　既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1発現別の患者の内訳 （抗原安定期間内）（APaT 集団）（001試験）.....142
付録 2.7.3-7　患者の内訳（025試験）.....143
付録 2.7.3-8　患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験）..144
付録 2.7.3-9　患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験）.....150
付録 2.7.3-10　患者の特性（全集団及び日本人集団、ITT 集団）（024試験）.....156
付録 2.7.3-11　日本人集団での OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験）.....159
付録 2.7.3-12　日本人集団での OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験）.....160
付録 2.7.3-13　日本人集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験）.....161
付録 2.7.3-14　日本人集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1発現陽性、ITT 集団）（010試験）.....162
付録 2.7.3-15　日本人集団での RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（024試験）.....163
付録 2.7.3-16　日本人集団での RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（024試験）.....164

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AE	Adverse Event	有害事象
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫リン酸化酵素
ATS	all treated set	治験薬を割り付けられ、少なくとも1回投与されたすべての患者
APaT	all patients as treated	治験薬を投与されたすべての患者
BICR	Blinded Independent Central Radiologist	盲検下独立判定委員会
BOR	Best Overall Response	最良総合効果
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CRA	Commercial Ready Assay	-
CTA	Clinical Trial Assay	-
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items	-
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Lung Cancer 13 items	-
EQ5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions-3 Level	-
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HR	hazard ratio	ハザード比
IA1	interim analysis 1	1回目の中間解析
IA2	interim analysis 2	2回目の中間解析
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色法
IRC	Independent Review Committee	独立判定委員会
irRC	immune related response criteria	免疫療法のための治療効果判定基準
ITT	intention-to-treat	intention-to-treat
KRAS	kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	-
NCI	National Cancer Institute	-
NE	Non-evaluable	評価不能
NN	NonCR/NonPD	-
NR	Not Reached	未到達
ORR	Overall Response Rate	奏効率
OS	Overall Survival	全生存期間
PA	Prototype Assay	-
PD	progressive disease	疾患進行

C Confidential

略号及び用語の定義（続き）

略号	定義	
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
PR	partial response	部分奏効
PRO	Patient Reported Outcome	-
PS	performance status	全身状態の指標
QoL	Quality of Life	-
Q2W	every 2 weeks	2週間間隔投与
Q3W	every 3 weeks	3週間間隔投与
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 改訂版 version 1.1
ROC	receiver operating characteristic	-
SD	stable disease	安定
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	standard of care	標準化学療法
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
TPS	tumor proportion score	腫瘍細胞のうち PD-L1発現陽性細胞の割合

C Confidential

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本承認申請では、第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験）、海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）、国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-025試験、以下025試験）及び第Ⅲ相国際共同試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験）の結果に基づいて、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）の非小細胞肺癌患者に対する有効性を評価した。

本申請資料では、4試験すべてを有効性の評価資料とした。ただし、001試験は、パート C、F2及び F3を評価資料とし、また、パート F3のデータは個別に解析を行った。なお、抗原安定期間内のスライドにて評価した Biomarker Validation Set を構成するパート F2の患者の、PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の有効性の結果は、[2.7.6 項]に記載した。

001試験は、MK-3475単独療法の安全性及び有効性を評価するために実施した非盲検試験である。非小細胞肺癌患者のみが対象となった4つのパート（パート C、F1、F2及び F3）では、安全性及び有効性を評価した。パート C では、2レジメン以上の前治療歴を有する局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌に10 mg/kg を 3週間間隔投与（Q3W）し、評価した。パート F1では、PD-L1発現陽性の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌の未治療患者に3つの用法・用量［2 mg/kg Q3W、10 mg/kg 2週間間隔投与（Q2W）又は10 mg/kg Q3W］を無作為に割り付けて評価した。パート F2では、1レジメン以上の前治療歴を有する PD-L1発現陽性又は陰性の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者に10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W を無作為に割り付けて評価した。パート F3では、1レジメン以上の前治療歴を有する PD-L1発現陽性の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者に2 mg/kg Q3W を投与し、評価した。

010試験は、プラチナ製剤併用化学療法の施行後に疾患進行（PD）が認められた PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者に、2つの用法・用量（2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W）で MK-3475を投与し、ドセタキセルとの比較を行った。主要評価項目は、PD-L1高発現及び陽性の患者の全生存期間（OS）及び RECIST 1.1を用いた独立判定委員会（IRC）評価に基づく無増悪生存期間（PFS）とした。

025試験は、PD-L1発現陽性の進行性非小細胞肺癌患者に、MK-3475 10 mg/kg を Q3W で単独投与し、PD-L1高発現患者の RECIST 1.1に基づく奏効率（ORR）及び PD-L1発現陽性の患者の安全性及び忍容性などを評価した。

024試験は、PD-L1高発現の非小細胞肺癌の未治療患者に、MK-3475 200 mg を Q3W で投与し、標準化学療法（SOC）との比較を行った。主要評価項目は、PD-L1高発現の患者の RECIST 1.1を用いた盲検下独立判定委員会（BICR）評価に基づく PFS とした。

有効性の評価に使用した国内外の臨床試験の一覧を[表 2.7.3-1]に示す。

C Confidential

表 2.7.3-1　　非小細胞肺癌の臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名†	相	試験デザイン	対象患者	有効性解析対象例数	治療群	有効性主要評価項目	試験状況
評価	海外	KEYNOTE-010（010試験）	Ⅱ/Ⅲ	非盲検 無作為化	PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌の既治療患者	合計：1033例 2 mg/kg Q3W：344例 10 mg/kg Q3W：346例 ドセタキセル：343例	MK-3475 2 mg/kg Q3W MK-3475 10 mg/kg Q3W ドセタキセル 75 mg/m^2 Q3W	OS PFS	実施中
評価	海外	KEYNOTE-024（024試験）	Ⅲ	非盲検 無作為化	PD-L1高発現の非小細胞肺癌の未治療患者	合計：305例 200 mg Q3W：154例 標準化学療法群：151例	MK-3475 200 mg Q3W ペメトレキセド 500 mg/m^2 + カルボプラチン AUC 5又は6 mg/mL/min Q3W ペメトレキセド 500 mg/m^2 + シスプラチン 75 mg/m^2 Q3W ゲムシタビン1250 mg/m^2 + シスプラチン 75 mg/m^2 Q3W ゲムシタビン1250 mg/m^2 + カルボプラチン AUC 5又は6 mg/mL/min Q3W パクリタキセル 200 mg/m^2 + カルボプラチン AUC 5又は6 mg/mL/min Q3W	PFS	実施中
評価	海外	KEYNOTE-001（001試験）‡	I	パートC：非盲検、非無作為化 パートF2： 非盲検、無作為 非盲検、非無作為化 非盲検、非無作為化 パートF3：非盲検、非無作為化	パートC：既治療の非小細胞肺癌患者 パートF2： PD-L1発現陽性の既治療の非小細胞肺癌患者 PD-L1発現陰性の既治療の非小細胞肺癌患者 PD-L1発現陽性の既治療の非小細胞肺癌患者 パートF3：PD-L1発現陽性の既治療の非小細胞肺癌患者	パートC：38例 10 mg/kg Q3W：38例 パートF2：合計356例 10 mg/kg Q2W：113例 10 mg/kg Q3W：167例 10 mg/kg Q2W ：43例 10 mg/kg Q3W：33例 パートF3：合計55例 2 mg/kg Q3W ：55例	パートC： 10 mg/kg Q3W パートF2： 10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートF3： 2 mg/kg Q3W	ORR	実施中

C Confidential

表 2.7.3-1　　非小細胞肺癌の臨床試験一覧（続き）

資料区分	実施地域	試験名†	相	試験デザイン	対象患者	有効性解析対象例数	治療群	有効性主要評価項目	試験状況
評価	日本	KEYNOTE-025（025試験）	Ib	非盲検 非無作為化	PD-L1発現陽性の進行性非小細胞肺癌患者	38例	MK-3475 10 mg/kg Q3W	ORR	実施中

注：実施中の試験とは、データベースのカットオフ日までに最終来院日を終えていない臨床試験である。
†. データカットオフ日：010試験：2015年9月30日、001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、025試験：2015年7月9日、024試験：2016年5月9日
‡. 001試験は、パート C、F2及び F3を評価資料とした。また、001試験パート F3のデータは個別に解析を行った。

C Confidential

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

個々の試験結果の概要を[表 2.7.3-2]、[表 2.7.3-3]及び[表 2.7.3-4]に示す。

表 2.7.3-2 重要な有効性評価項目の要約（010 試験†）

	日本人集団						全集団					
用法・用量	ドセタキセル 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		ドセタキセル 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
PD-L1発現	PD-L1 高発現	PD-L1 発現陽性	PD-L1 高発現	PD-L1 発現陽性	PD-L1 高発現	PD-L1 発現陽性	PD-L1 高発現	PD-L1 発現陽性	PD-L1 高発現	PD-L1 発現陽性	PD-L1 高発現	PD-L1 発現陽性
患者数	11	29	10	28	13	34	152	343	139	344	151	346
OS												
中央値（月）（95%CI）	NR (3.9, .)	14.5 (7.5, .)	NR (6.9, .)	9.8 (8.2, .)	NR (4.8, .)	NR (8.5, .)	8.2 (6.4, 10.7)	8.5 (7.5, 9.8)	14.9 (10.4, .)	10.4 (9.4, 11.9)	17.3 (11.8, .)	12.7 (10.0,17.3)
9ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	72.7 (37.1,90.3)	65.8 (44.1,80.8)	85.7 (33.4,97.9)	60.8 (35.7,78.7)	65.9 (31.5,86.0)	65.3 (44.2,80.1)	46.0 (36.9,54.7)	46.6 (40.5,52.5)	68.3 (59.4,75.6)	59.2 (53.5,64.5)	66.4 (57.8,73.7)	61.5 (55.7,66.7)
12ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	72.7 (37.1, 90.3)	56.4 (30.8, 75.7)	57.1 (7.6, 88.6)	30.4 (10.1, 54.0)	52.7 (19.0, 78.2)	59.4 (37.2, 76.0)	38.0 (28.9, 47.1)	34.6 (28.4, 40.8)	53.4 (43.1, 62.6)	43.2 (37.0, 49.3)	58.1 (48.8, 66.3)	52.3 (46.2, 58.1)
PFS（RECIST 1.1を用いた IRC 評価）												
中央値（月）（95%CI）	4.7 (1.8, .)	5.6 (2.1, 7.5)	6.2 (2.0, 6.9)	4.0 (2.1, 6.2)	4.3 (1.9, .)	4.2 (2.1, 6.0)	4.1 (3.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)	5.2 (4.0, 6.5)	3.9 (3.1, 4.1)	5.2 (4.1, 8.1)	4.0 (2.6, 4.3)
9ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）	45.0 (12.7,73.4)	19.1 (5.2, 39.6)	NR (. ,.)	10.6 (1.0, 33.3)	25.6 (6.2, 51.3)	22.6 (9.4, 39.1)	19.2 (12.6,26.8)	15.9 (11.5,20.9)	36.0 (27.5,44.5)	23.1 (18.4,28.0)	37.8 (29.6,45.9)	27.4 (22.5,32.6)
BOR 解析（RECIST 1.1を用いた IRC 評価）												
ORR（%）（95%CI）	27.3 (6.0,61.0)	20.7 (8.0,39.7)	20.0 (2.5,55.6)	14.3 (4.0,32.7)	30.8 (9.1,61.4)	17.6 (6.8,34.5)	7.9 (4.1,13.4)	9.3 (6.5,12.9)	30.2 (22.7,38.6)	18.0 (14.1,22.5)	29.1 (22.0,37.1)	18.5 (14.5,23.0)
DOR‡												
中央値（日）（範囲）	NR (66+, 121+)	134 (66+, 134)	127 (20+, 127)	NR (20+, 253+)	NR (94, 379+)	NR (94, 382+)	246 (63+, 268+)	189 (43+, 268+)	NR (20+, 512+)	NR (20+, 610+)	NR (64+, 542+)	NR (64+, 542+)
奏効持続例数（%）	2 (67)	4 (67)	1 (50)	3 (75)	3 (75)	5 (83)	7 (58)	11 (34)	37 (88)	45 (73)	35 (80)	46 (72)
奏効までの期間、中央値（日）（範囲）	65 (63, 125)	64 (58, 125)	61 (58, 64)	68 (58, 126)	65 (64, 66)	65 (64, 66)	65 (59, 247)	65 (41, 250)	65 (38, 141)	65 (38, 217)	64 (44, 440)	64 (44, 444)

略語；NR：Not Reached、OS：Overall Survival、PFS：Progression-free Survival、BOR：Best Overall Response、ORR：Overall Response Rate
†. ITT 集団。データカットオフ日：2015年9月30日。
‡. CR（確定）/PR（確定）のみを奏効までの期間及び DOR の解析に含めた。

Confidential

表 2.7.3-3 重要な有効性評価項目の要約（001 試験及び 025 試験）

	全集団			全集団	
	001試験[†,‡]			025試験[†,‡]	
用法・用量	既治療の全集団（パート C 及び F2） （MK-3475 10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W）		パート F3 MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	
PD-L1発現	PD-L1高発現	PD-L1発現陽性	PD-L1高発現	PD-L1高発現	PD-L1発現陽性
患者数	113	257	25	12	38
OS					
中央値（月）（95%CI）	15.7 (11.1,.)	12.4 (8.8,15.7)	NR (5.0,.)	NR (5.9,.)	NR (8.0,.)
6ヵ月 OS 率（%）	72.4	64.8	71.2	83.3	76.3
12ヵ月 OS 率（%）	57.7	51.0	NR	56.3	51.0
PFS（RECIST 1.1を用いた IRC 評価）					
中央値（月）（95%CI）	5.0 (2.3,8.6)	3.2 (2.1,4.1)	4.2(2.0,.)	4.1(1.6,.)	3.8 (2.0, 6.2)
3ヵ月 PFS 率（%）	56.3	50.3	60.0	66.7	52.6
6ヵ月 PFS 率（%）	49.0	36.8	46.8	41.7	38.8
BOR 解析（RECIST 1.1を用いた IRC 評価）					
ORR（%）（95%CI）	36.3 (27.4, 45.9)	23.3 (18.3, 29.0)	28.0 (12.1, 49.4)	27.3 (6.0, 61.0)	18.9 (8.0, 35.2)
DOR[§]					
中央値（範囲）	23.3ヵ月 (2.1+, 23.3)	23.3ヵ月(1.9+, 23.3)	NR(2.1+, 6.2+ヵ月)	NR (120.0+, 323.0+日)	NR (64.0+, 323.0+日)
奏効持続例数（%）	31 (76)	46 (77)	7(100.0)	3 (100.0)	6 (85.7)
奏効までの期間 中央値（範囲）	2.1ヵ月 (1.4, 7.0)	2.1ヵ月 (1.4, 8.1)	2.0ヵ月(1.9, 4.2)	58.0日 (57.0, 129.0)	64.0日 (57.0, 378.0)

略語；NR：Not Reached、OS：Overall Survival、PFS：Progression-free Survival、BOR：Best Overall Response、ORR：Overall Response Rate
†. データカットオフ日：001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、025試験：2015年7月9日
‡. 001試験は All Patients as Treated（APaT）集団。025試験は、OS 及び PFS は all treated set （ATS）集団、ORR 及び DOR は Full analysis set（FAS）集団。
§. CR（確定）/PR（確定）のみを奏効までの期間及び DOR の解析に含めた。

C Confidential

表 2.7.3-4　　重要な有効性評価項目の要約（024 試験）

	全集団		日本人集団	
用法・用量	標準化学療法	MK-3475 200 mg Q3W	標準化学療法	MK-3475 200 mg Q3W
患者数	151	154	19	21
PFS 解析（RECIST 1.1を用いた BICR 評価）				
中央値（月）（95%CI）	6.0 (4.2, 6.2)	10.3 (6.7, .)	4.1 (2.8, 8.3)	NR (4.2, .)
6ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）	50.3 (41.9, 58.2)	62.1 (53.8, 69.4)	42.1 (20.4, 62.5)	75.0 (50.0, 88.7)
12ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）	15.0 (8.6, 23.0)	47.7 (38.5, 56.4)	21.1 (4.8, 44.9)	65.6 (36.8, 83.7)
OS				
中央値（月）（95%CI）	NR (9.4, .)	NR (., .)	NR (5.2, .)	NR (., .)
6ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	72.4 (64.5, 78.9)	80.2 (72.9, 85.7)	73.7 (47.9, 88.1)	90.5 (67.0, 97.5)
12ヵ月 OS 率（%）（95%CI）	54.2 (44.9, 62.6)	69.9 (61.1, 77.0)	68.4 (42.8, 84.4)	83.5 (56.2, 94.5)
BOR 解析（RECIST 1.1を用いた BICR 評価）				
ORR（%）（95%CI）	27.8 (20.8, 35.7)	44.8 (36.8, 53.0)	21.1 (6.1, 45.6)	57.1 (34.0, 78.2)
DOR[†]				
中央値（月）（範囲）	6.3 (2.1+ - 12.6+)	NR (1.9+ - 14.5+)	8.1 (5.2+ - 9.8)	NR (3.7+ - 14.5+)
奏効持続例数（%）	17(40.5)	58(84.1)	2(50.0)	12(100.0)
奏効までの期間、中央値（月）（範囲）[†]	2.2 (1.8-12.2)	2.2 (1.4-8.2)	2.2 (2.1-4.2)	2.1 (1.9-4.4)

略語；NR：Not Reached、OS：Overall Survival、PFS：Progression-free Survival、BOR：Best Overall Response、ORR：Overall Response Rate
ITT 集団。データカットオフ日：2016年5月9日。
[†]CR（確定）/PR（確定）のみを奏効までの期間及び DOR の解析に含めた。

C Confidential

2.7.3.2.1 バイオマーカー及びコンパニオン診断薬の開発

2.7.3.2.1.1 PD-L1発現解析

非小細胞肺癌の腫瘍組織検体を用いて免疫組織化学染色法（IHC）を実施し、PD-L1の発現レベルの測定を3つの解析［Prototype Assay (PA)、Clinical Trial Assay (CTA)及び Commercial Ready Assay (CRA)］を用いて行った。001試験では PA、CTA 及び CRA を実施し、010試験では CTA のみを実施した。以下に各解析について記載した。PA、CTA 及び CRA の詳細は[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の9.5.1.6項に記載した。患者集団を示す Biomarker Training Set 及び Biomarker Validation Set の詳細は、[2.7.3.2.1.2]に記載した。

2.7.3.2.1.1.1 Prototype Assay（PA)

PA は CLIA 認定を受けた臨床検査機関で実施した臨床試験のための解析であり、非小細胞肺癌患者の腫瘍組織検体を用いて PD-L1の発現を測定した。001試験のパート F の適格性を決定するために PD-L1の発現状況をプロスペクティブに解析した。22C3抗ヒト PD-L1抗体を用いて細胞膜上の PD-L1発現を評価し、認証を受けた病理医がスコア化した。スコア化は stroma score 及び modified H-score の2つの要素から構成した。stroma score が陽性または modified H-score が1%以上の場合、PD-L1発現を陽性とし、該当しない場合を陰性とした。

2.7.3.2.1.1.2 Clinical Trial Assay（CTA)

Biomarker Training Set で PA に用いた腫瘍組織検体と同じ検体を独立した検査機関に提出し、CTA にてレトロスペクティブに PD-L1発現状況を再解析した。CTA の解析は、PA と同じ22C3抗ヒト PD-L1抗体を用いて Dako 社が実施した。解析にあたり PA の結果を盲検化し、病理医がスコア化した。100個以上の腫瘍細胞が確認できた検体を評価可能とした。解析当初は複数のスコア化の方法を用いてスライドを評価したが、Biomarker Training Set の解析に基づき、腫瘍細胞の膜上の PD-L1染色割合を反映する TPS（tumor proportion score）をスコア化の方法として選択した。Biomarker Training Set では適切なカットオフ値を TPS≥50%と定義しており、CTA の患者集団では TPS≥50%の患者を PD-L1高発現とし、Biomarker Validation Set の主要な有効性解析対象集団とした（PD-L1高発現のカットオフ値の決定の詳細は[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.1.9.4項に記載した）。腫瘍組織検体の TPS が1%≤TPS<50%の患者は、PD-L1低発現とした。腫瘍組織検体の TPS が1%未満の患者は PD-L1発現陰性とした。

010試験では、CTA を用いてカットオフ値を TPS≥1%とし、スクリーニング時の患者の適格性を決定した。また、TPS≥50%及び1%≤TPS<50%を層別因子とした。また、024試験では、カットオフ値を TPS≥50%として、患者の適格性を決定した。

2.7.3.2.1.1.3 Commercial Ready Assay（CRA)

CRA は001試験で実施した。Biomarker Validatoin Set 及び001試験のパート F3では、CRA を用いてレトロスペクティブに腫瘍検体を評価し、CTA で評価した腫瘍検体と同様にスコア化して評価

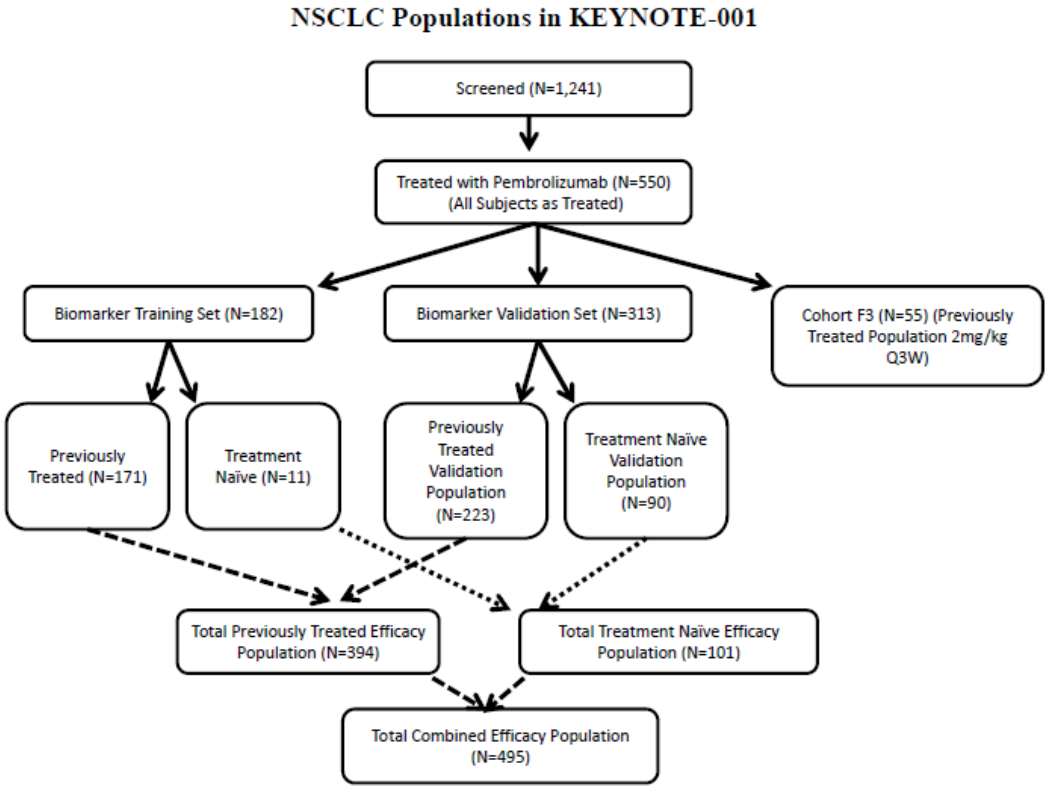
C Confidential

した。CTA と CRA は同じ22C3抗ヒト PD-L1抗体を使用しているが、CTA に用いた22C3抗ヒト PD-L1抗体は Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.で製造しており、CRA で用いた22C3抗ヒト PD-L1抗体は、Dako 社で製造している点が異なる。また、CTA を用いて評価した腫瘍組織検体は Dako 社がスコア化しているが、CRA を用いて評価した腫瘍組織検体は独立した検査機関がスコア化している。CTA と同様に、CRA の評価の際も PA の結果を盲検化して病理医がスコア化した。解析の結果、CTA と CRA の結果は同様であった。

2.7.3.2.1.2 非小細胞肺癌でバイオマーカー検討に用いた患者集団

非小細胞肺癌でバイオマーカー検討に用いた患者集団を[
図 2.7.3-1]に示す。

001試験では、1241例の非小細胞肺癌の患者より文書同意を取得し、550例がパート C、F1、F2 又は F3に割り付けられ、治験薬が投与された。一方で、バイオマーカー解析を目的として、別途各パートの患者を併合し、Biomarker Training Set 及び Biomarker Validation Set を構成した。非小細胞肺癌の患者集団の詳細は、[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の10.1項及び14.1項に記載した。



N = number of subjects; Q3W = every 3 weeks.
Data cut-off date: 23-Jan-2015

Data Source:[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

図 2.7.3-1 非小細胞肺癌でバイオマーカー検討に用いた患者集団（001 試験）

C Confidential

2.7.3.2.1.2.1 Biomarker Training Set（001試験）

MK-3475の治療効果がより得られる集団を特定するため、Biomarker Training Set を構成する非小細胞肺癌患者182例のうち、少なくとも1回の MK-3475の投与を受け、免疫療法のための治療効果判定基準（irRC）を用いた治験担当医師の評価でベースライン時に測定可能病変を有しており、CTA で測定可能な検体を有していた146例で PD-L1発現解析のカットオフ値を設定した。この146例のうち、129例は RECIST 1.1を用いた IRC 評価でベースライン時に測定可能病変を有していた。CTA は、PA と同じ22C3抗ヒト PD-L1抗体を用いて Dako 社が解析した。PA の PD-L1発現の結果を盲検化した状態で、PA と同じ検体を用いて評価した。CTA のスコア化の方法には TPS を用いた。患者、治験担当医師、依頼者、病理医及び画像検査機関には、各評価担当以外の結果は、データが併合されるまで盲検化した。146例の全患者が少なくとも19週の経過観察を終了した後、irRC を用いた治験担当医師評価（確定又は未確定）に基づき receiver operating characteristic（ROC）曲線を解析した。Youden index により47.5%の TPS が適切なカットオフ値であることが示されたため、切り上げて50%とし、コンパニオン診断薬のスコアを簡素化した（以降、TPS≥50%は PD-L1高発現とする。また、TPS≥50%は001試験の治験実施計画書に記載されている PD-L1高発現に対応する[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]）。RECIST 1.1を用いた IRC 評価でベースライン時に測定可能病変を有していた129例のうち、PD-L1高発現の集団の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR は36.6%［95%信頼区間（CI）：22.1～53.1］であり[資料5.4: 71]、PD-L1発現陽性（TPS≥1%）の集団の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR は25.3%（95%CI：16.6～35.7）であった。PD-L1発現のカットオフ値算出及びその結果の詳細は[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.1.9.4項に記載した。

2.7.3.2.1.2.2 Biomarker Validatoin Set（001試験）

Biomarker Trainign Set で設定した PD-L1発現のカットオフ値の臨床的な実用性を確認するために、223例の既治療患者及び90例の未治療患者の集団からなる Biomarker Validation Set をプロスペクティブに解析し、PD-L1高発現の患者集団の ORR を評価した。既治療の患者はプラチナ製剤併用化学療法の投与を受け、MK-3475の投与を受ける前に PD がみられた患者とした。これらの患者は Biomarker Training Set と同様に、PA で中央検査機関の IHC 評価のために提供した検体と同じ検体を有していた。しかし、Biomarkaer Validation Set では CTA ではなく、CRA を用いた。

患者、治験担当医師及び依頼者には、全患者の経過観察期間が5ヵ月以上となるまで TPS の結果を盲検化した。全患者の経過観察期間が5ヵ月以上となった時点で、依頼者に対して盲検化を解除し、RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR のデータと CRA にて評価した PD-L1の発現状況の結果を合わせて解析した。主要な有効性解析は、Biomarker Validation Set を構成するパートF2の患者のうち、PD-L1高発現の既治療患者61例で実施した。

Biomarkaer Validation Set を構成する既治療の患者集団での ORR（確定）は、主要有効性解析対象集団である PD-L1高発現の患者集団で42.6%（95%CI：30.0～55.9）、PD-L1低発現の患者集団で、14.8%（95%CI：7.9～24.4）、PD-L1発現陰性の患者集団で8.7%（95%CI：1.1～28.0）であり、TPS≥50%のカットオフ値の妥当性が臨床的に確認された[[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の[表11.1-1]]。また、

C Confidential

TPS≥50%及び TPS≥1%のカットオフ値の妥当性は010試験の OS の結果からも示された。

2.7.3.2.1.3 抗原安定性

001試験の Biomarker Validation Set で CRA を用いて PD-L1発現が評価されるより前の[redacted]年[redacted]月に、Dako 社で継続していた抗原安定性試験の結果が得られ、スライドガラス上の PD-L1抗原の最大6ヵ月間の安定性が確認された。

評価不能な検体数を減らし、適切に PD-L1発現を評価するために、CRA による染色から6ヵ月以上前に作製された検体で PA にて評価された検体については、ブロック検体から新たにスライドを作製することとした。これらの新たに作製されたスライドを用いて CRA で評価したスコアは、オリジナルの検体で抗原の安定性が確保できる期間を超過した Biomarker Validation Set の患者の PD-L1検査のスコアとした。6ヵ月のカットオフを超過していたが新たなスライドが得られなかった症例については、主たる解析では評価不能として扱った。欠損値が結果に大きなバイアスを与えないことを確認するため、6ヵ月を超過したスライド及び他の評価不能検体を含めた感度解析を行った。

感度解析の詳細は[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.1.10.7項に記載している。この解析計画の詳細は、データベース固定前の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に記載した。

以下、PD-L1発現に基づいた有効性データを示す際、6ヵ月以内に作製したスライドを入手した患者について評価したデータは「抗原安定期間内」と表記した。CRA で染色可能であったが、6ヵ月を超過したスライドで評価した患者は、「抗原安定期間内」の表中では Unknown に分類した。6ヵ月以上経過したスライドを含め、PD-L1検査が可能であった全患者について評価した表や図は、「検体作製時期によらない」と表記した。

2.7.3.2.2 010試験

010試験は、多施設共同、無作為化、アダプティブデザインの第Ⅱ／Ⅲ相、国際共同試験である。プラチナ製剤併用化学療法の施行後に PD が認められた PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者を対象に、2つの用法・用量で MK-3475を静脈内投与し、ドセタキセル投与群との比較を行った。本試験では920例の患者の組み入れを計画し、PD-L1発現陽性患者での MK-3475の有効性をドセタキセル投与群と比較した。本試験に組み入れられた1034例の患者は1:1:1の割合で、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群、ドセタキセル75 mg/m^2 Q3W 群のいずれかに割り付けられた[図 2.7.3-2]。本試験はアダプティブデザインであり、1回目の中間解析での MK-3475投与群の PD-L1高発現患者（TPS≥50%）の ORR の結果により、本試験に無作為化される患者数が変更される可能性があった。2回の中間解析の詳細は[2.7.3.2.2.1.3]に記載した。MK-3475投与群又はドセタキセル投与群への割付けは非盲検下で行った。無作為割付けに際して、患者は ECOG PS（0、1）、及び地域［東アジア（日本、韓国及び台湾）、非東アジア］によって層別された。治験実施計画書では001試験の結果を受けて、PD-L1発現状況［PD-L1高発現（TPS>50%）、PD-L1低発現（1%≤TPS<50%）］を層別因子に追加した。PD-L1の層別因子が追加される前の治験実施計画書第08版（[資料5.3.5.1.1: P010]の9.7.8項）では441例の患者が組み入れられ、その後に593例が組み入

C Confidential

れられた。

9週間（63±7日間）ごとに放射線画像診断を行い、腫瘍縮小効果を判定した。治験担当医師は投与の継続に関する決定を irRC に基づいて行った。また、本試験で撮影したすべての画像は、IRC に提出した。ORR 及び PFS を決定するため、それらの画像は、RECIST 1.1に基づき評価した。試験期間を通して有害事象（AE）の観察を行い、NCI CTCAE version 4.0に従い程度の Grade 分類を行った。MK-3475又はドセタキセルの投与は、2年間の投与、PD、許容できない AE の発現、さらなる治験薬の投与ができないほどの併発疾患の発現、治験責任医師又は治験分担医師の判断による治験薬投与の中止、患者の同意撤回、患者の妊娠、治験薬による治療又は治験実施計画書の手順の不遵守若しくは管理上の理由が生じるまで継続した。MK-3475の投与を受け、irRC に基づき治験責任医師又は治験分担医師が完全奏効（CR）と判定した患者は、治験薬の投与中止を可能とした。これらの患者は、画像診断により PD が認められた後、治験実施計画書7.1.5.4項（[資料5.3.5.1.1: P010]の16.1.1項）に記載の再投与の基準に合致した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断で最大1年間の MK-3475の再投与を受けることを可能とした。この再投与期を、投与第2期とした。投与第2期の奏効及び PD は、本試験の主要評価項目である ORR 及び PFS には含めないこととした。

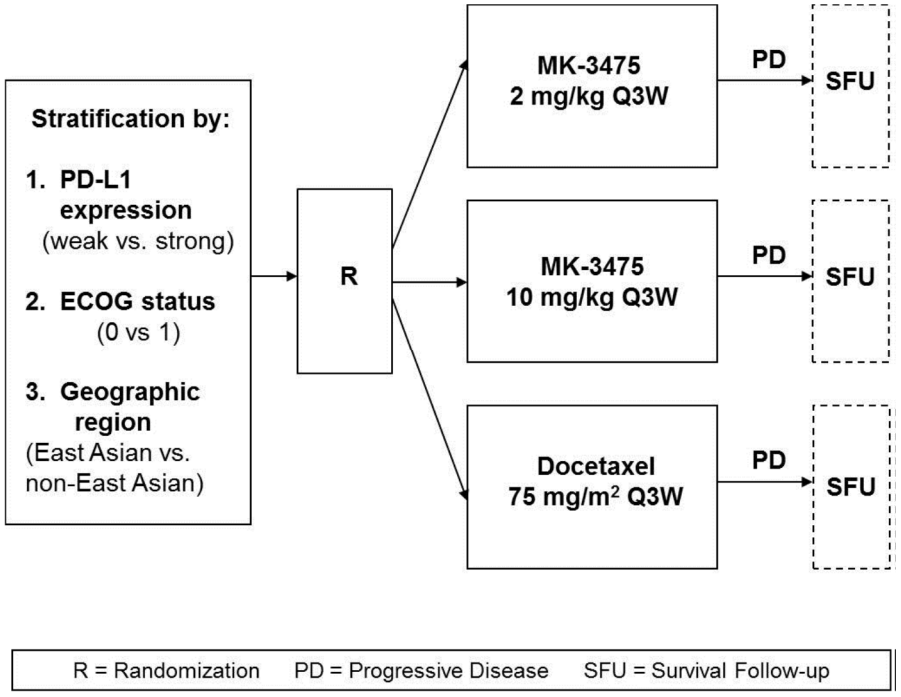
投与終了後に AE のモニタリングのため、少なくとも30日間は患者の安全性フォローアップを行った（重篤な有害事象は、治験薬最終投与後31日から90日の間に他治療を開始している場合を除き、治験薬最終投与後90日までフォローアップを行った）。がんに対する他治療の開始や、PD を含む患者の疾患状態に関する投与後のフォローアップは、患者の死亡、同意の撤回又は追跡不可能となるまで実施した。PD 以外の理由で治験薬投与を中止した患者については、PD が確定される又は新たな抗がん剤治療を開始するまで、フォローアップ期間中、画像撮影を9週（63±7日）ごとに繰り返し実施した。

本試験は、主要な解析対象集団である PD-L1高発現患者又は PD-L1発現陽性患者にて、中間解析時又は最終解析時に少なくとも MK-3475のどちらかの投与群の PFS 又は OS がドセタキセル投与群に比べて優越性を示した場合に主要目的を達成したと規定した。

本試験への参加には、腫瘍組織検体の提出を必須とした。治験実施計画書の版数ごとの腫瘍組織検体の要件は、[資料5.3.5.1.1: P010]の9.7項 に示す。腫瘍組織の PD-L1発現量は中央測定機関でプロスペクティブに評価した。中央測定機関で PD-L1の発現が確認された患者を本試験に適格とした。患者は IRC の結果に従い、2つのグループ（PD-L1高発現又は PD-L1低発現）のいずれかに層別された（[資料5.3.5.1.1: P010]の9.5.1.1.3項）。

本試験では、独立データモニタリング委員会を用い、事前に定めた基準に従い安全性及び有効性を評価するアダプティブデザインを採用した。中間解析を2回実施した。最初に PD-L1高発現の集団で実施し、その後全体集団で実施した。

C Confidential



略語：ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、PD：progressive disease、PD-L1：programmed cell death-ligand 1、PD-L1 strong　：TPS>50%、PD-L1 weak：1%≤TPS<50%、Q3W：every 3 weeks、R：randomization、SFU：safety follow up.
Data Source:[資料 5.3.5.1.1: P010]の 16.1.1 項

図 2.7.3-2　　試験デザイン（010 試験）

2.7.3.2.2.1　　解析計画

2.7.3.2.2.1.1　　有効性評価項目及び解析方法

010試験への患者の組入れ並びに有効性の評価にあたっては、PD-L1検査として CTA が用いられた。PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性患者それぞれの ITT（intention-to-treat）集団を、有効性評価の主要な解析対象集団とした。有効性の主要評価項目は OS（無作為割付けから原因を問わない死亡までの期間）及び盲検化された IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS（無作為割付けから、PD 又は原因を問わない死亡のうち早い方までの期間）とした。本試験の第 I 種の過誤の確率は、PD-L1高発現患者及び PD-L1発現陽性全患者それぞれの OS 及び PFS の解析全体で2.5%（片側）に厳密に制御された。副次評価項目は、盲検化された IRC が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR 及び奏効期間（DOR） とした。上記に加えて、治験担当医師が irRC に基づいて評価した PFS、ORR 及び DOR も、両患者集団について評価した。主な有効性評価項目に関する解析計画の概略を[表 2.7.3-5] に示す。重要な適格基準を満たしていなかった患者又は割り付けられた投与を受ける前に中止した患者を除外した、FAS（full analysis set）集団を対象に補足的な解析を行った。検体が6ヵ月の抗原安定期間を超過していた症例は FAS 集団から除外した。

C Confidential

表 2.7.3-5 PD-L1 高発現の患者の主な有効性評価項目の解析（010 試験）

評価項目／変数（項目及び時点）	統計解析手法	解析対象集団
主要：		
OS	層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデル（タイデータには Efron 法で対応する）	ITT
PFS (RECIST 1.1)	層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデル（タイデータには Efron 法で対応する）	ITT
副次：		
ORR (RECIST 1.1)	層別 Miettinen-Nurminen 法	ITT
DOR (RECIST 1.1)	Kaplan-Meier 法	ITT のすべての奏効例
ITT：intention-to-treat、PD-L1：programmed cell death-ligand 1、RECIST 1.1：new response evaluation criteria in solid tumors version 1.1.		

2.7.3.2.2.1.2 多重性の調整

本試験に規定された主要仮説に対する検定の多重性の調整の方法（[資料5.3.5.1.1: P010]の p.137の図9-2）は、PD-L1高発現患者及び PD-L1発現陽性患者集団に適用した。治験の最後まで、MK-3475の2つの群が継続していた場合、有効性評価項目の比較には Hochberg の step-up の手順を用いて、有効性評価項目を検定した。第 I 種の過誤の確率はすべて片側とした。

PFS 及び OS の仮説に対してそれぞれ0.35%及び2.15%を配分することにより、全体の第 I 種の過誤の確率を2.5%（片側）の水準に厳密に制御した。PD-L1高発現の患者では、2回目の中間解析時（PFS の主要解析）に有意水準を0.25%、PFS の長期的効果を検討する最終解析時に有意水準を0.1%として、PFS を検定した。これらの PD-L1高発現の患者の各解析で、MK-3475両群の PFS がドセタキセル群に比べて優れていた場合には、それらの有意水準を、PD-L1発現陽性の患者集団の PFS の検定に再配分した。PD-L1発現陽性の患者集団の MK-3475両群で、PFS がドセタキセル群に比べて優れていた場合には、さらに、それらの有意水準を OS の最終解析に再配分した。

PD-L1高発現患者での OS の検定は、2回目の中間解析時の有意水準が0.5%、最終解析時の有意水準が0.825%以上となった。 2回目の中間解析で、PD-L1高発現患者の MK-3475両群の OS がドセタキセル群に比べて優れていた場合のみ、PD-L1陽性患者に対する解析を同じ有意水準で逐次的に実施することとした。最終解析では、PD-L1高発現患者及び PD-L1陽性患者に有意水準を均等に配分して OS の検定を同時に実施した（[資料5.3.5.1.1: P010]の16.1.9項）。

上述した有意水準の配分はイベント数に依存しないため、中間解析又は最終解析時の実際のイベント数が計画されたイベント数と一致しなくても、有意水準の配分は妥当である。外部データに基づいて、より効率的な治験デザインにするため、バイオマーカーデータの盲検化を解除するよりも前に、検定手順を修正した（ただし、上記の検定手順は修正後の手順である）。変更を記録に残すために、治験実施計画書を改訂したが、治験の実施には影響しないと考えられた。

2.7.3.2.2.1.3 中間解析

本試験では、2回の中間解析が行われた。中間解析の計画及び時期の要約を[表 2.7.3-6]に示す。1回目の中間解析は、PD-L1高発現患者で3ヵ月以上フォローアップされた患者が120例に達した後

で行われた。RECIST 1.1に基づいた確定又は未確定の奏効データにより無効と示された場合に、試験の無効中止又はMK-3475の1つの群を中止することを主たる目的とし、1回目の中間解析が行われた。データモニタリング委員会は、1回目の中間解析の結果により試験デザインを変更せず継続することを勧告した。

2回目の中間解析は、PD-L1高発現患者でIRCがRECIST 1.1に基づいて評価した。PFSのイベントが約175件に達した時点で行われた。PD-L1高発現患者及びPD-L1発現陽性患者でのPFS及びOSの結果で、MK-3475に明らかな優越性があるかどうかを示すことを目的とし、2回目の中間解析が行われた。データモニタリング委員会は、2回目の中間解析の結果により本試験を最終解析まで継続することを勧告した。

表 2.7.3-6 中間解析の要約（010 試験）

中間解析	評価項目	試験開始後の予測される解析時期	解析時時点の症例数(3群)	解析の主要目的
中間解析1	ORR	約10ヵ月	最短3ヵ月の経過観察を完了したPD-L1高発現の集団で約120例	MK-3475の1つの群又は両群の無効中止を検討する。
中間解析2（PFS及びOS)	PFS/OS	約19ヵ月	PD-L1高発現の集団で約414例（3群で計175件のPFSのイベント）	MK-3475のPFSの優越性を検証する。 PD-L1高発現(TPS≥50%)の集団で3群で計約120件のOSのイベントが観察された時点でのMK-3475のOSの優越性を検証する。
最終解析	OS/PFS	約30ヵ月	PD-L1高発現の集団で約460例（3群で計約200件のOSのイベント)	MK-3475のOSの優越性を検証する。 MK-3475のPFSの長期間の効果を検証する。
ORR：overall response rate、OS：overall survival、PD-L1：programmed cell death-ligand 1、PFS：progression-free survival、TPS：tumor proportion score.				

2.7.3.2.3 024試験

本試験では、PD-L1高発現（TPS≥50%）かつEGFR遺伝子変異／ALK融合遺伝子陰性で未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象に、MK-3475 200 mg Q3Wを標準化学療法（プラチナ製剤併用化学療法）と比較した、非盲検の第Ⅲ相試験である。305例の患者が、MK-3475 200 mg Q3W、又は標準化学療法のいずれかに1：1の割合で無作為割付けされた[図 2.7.3-3]。標準化学療法群に割り付けられた患者は、以下に示す投与群のうち、治験担当医師が無作為割付け前に選択した薬剤の組み合わせを投与された。

- カルボプラチン・ペメトレキセド併用療法及びペメトレキセド維持療法（非扁平上皮癌患者のみ）
- シスプラチン・ペメトレキセド併用療法及びペメトレキセド維持療法（非扁平上皮癌患者のみ）
- シスプラチン・ゲムシタビン併用療法
- カルボプラチン・ゲムシタビン併用療法

Confidential

- カルボプラチン・パクリタキセル併用療法及びペメトレキセド維持療法（維持療法は非扁平上皮癌患者のみ）

無作為割付けでは、ECOG PS（0、1）、非小細胞肺癌の組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）及び登録施設の地域（東アジア、東アジア以外）を層別因子とした。

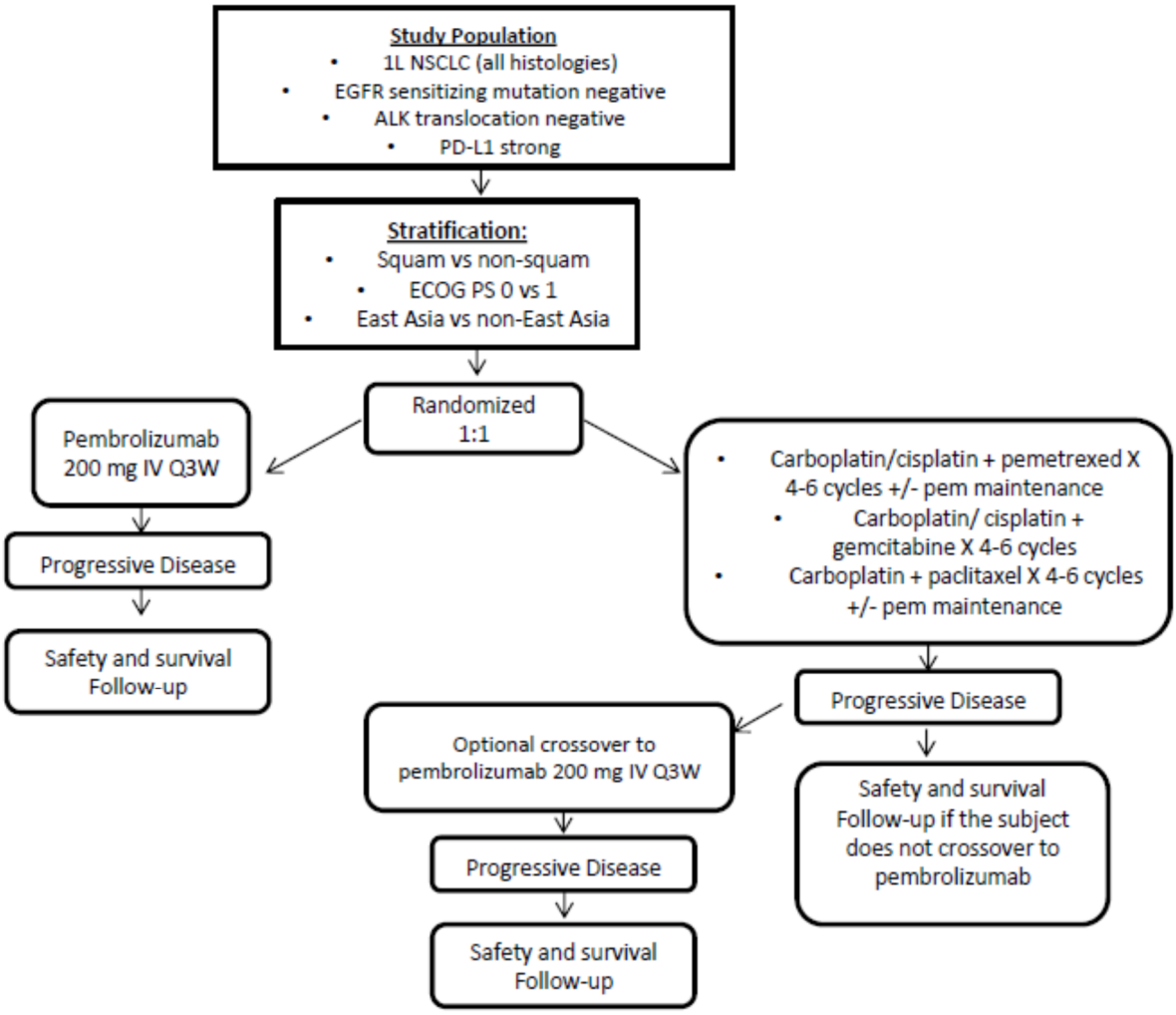
患者は9週間（63±7日）ごとに放射線画像診断による評価を受けた。すべての画像は、盲検下独立判定委員会（BICR）により評価され、RECIST 1.1に基づいて ORR 及び PFS の判定が行われた。MK-3475及び標準化学療法の投与は、PD、許容できない有害事象、治療継続を困難とする併存疾患、治験担当医師の判断、患者の同意撤回、患者の妊娠、治験薬投与又は治験手順の不遵守、管理上の理由による投与中止、又は35回の MK-3475投与完了まで継続することとした。ただし BICR により RECIST 1.1に基づく疾患進行と判定された後も、患者が臨床的に安定しており、治験薬投与によるベネフィ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

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

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

本試験の主要評価項目は、RECIST 1.1を用いて BICR が評価する、ITT 集団の PFS であった。1回目の中間解析は、最初の191例が少なくとも27週間追跡されており、治験開始から約16ヵ月が経過した時点で実施した（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。本解析の目的は、RECIST 1.1に基づき、MK-3475群及び標準化学療法群で観察された ORR を比較することであった。本試験はデータモニタリング委員会の提言に基づき、1回目の中間解析の後、予定通り継続された。本項のデータの根拠となる2回目の中間解析は MK-3475群と標準化学療法群で、RECIST 1.1に基づき BICR が評価した PFS のイベントが189件、OS のイベントが108件観察された時点で実施した。2回目の中間解析のデータベースカットオフ日は2016年5月9日であった。本解析の主要目的は、MK-3475群と標準化学療法群の PFS の比較であった。主な副次目的は MK-3475群と標準化学療法群の OS 及び ORR の比較であった。主な探索的目的は、奏効期間及び Patient Reported Outcome（PRO）のスコアの比較であった。

C Confidential



1L = first-line; ALK = anaplastic lymphoma kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = epidermal growth factor receptor; IV = intravenous; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-L1 = programmed cell death 1 ligand 1; PS = performance status; Q3W = every 3 weeks; vs = versus.
PD-L1 strong refers to subjects whose tumors expressed PD-L1 at tumor proportion score ≥50%.

図 2.7.3-3　　試験デザイン（024 試験）

2.7.3.2.3.1　　解析計画

本項では本試験の統計解析の概要を示す。統計解析の詳細は治験実施計画書の8.0項（[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.1.1項）及び supplemental の統計解析計画書（sSAP）（[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.1.9.2項）に記載した。

2.7.3.2.3.1.1　　有効性評価項目及び解析方法

024試験においては、ITT 集団すなわち無作為割付けされたすべての患者を、有効性評価における主要な解析対象集団に含めた。有効性の主要評価項目は BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS（無作為割付けの時点から、疾患進行又はあらゆる原因による死亡のうち早い時点までの

C Confidential

期間）とした。有効性の副次評価項目はOS及びBICRがRECIST 1.1に基づいて評価したORRとした。主な有効性の評価項目の解析計画の概略を[表 2.7.3-7]に示した。電子的に収集されたPROの解析計画については、[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.1.9.2 項に示した。

表 2.7.3-7 主な有効性評価項目の解析計画（024 試験）

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

2.7.3.2.3.1.2 検出力及び例数

本試験では、PD-L1高発現の非小細胞肺癌の未治療患者305例を、MK-3475群又は標準化学療法群に1：1で無作為に割り付けた。

PFS解析は、MK-3475群及び標準化学療法群で約175件のPFSイベント及び約110件のOSイベントが観察された時点で実施する計画であった。ただし、OSのイベント数が目標件数に達していない場合は、2ヵ月後又はOSイベントが目標件数に達するまでのいずれか早い時点までPFSの解析を延期することを可能とした。PFSのイベント数が約175件の場合、有意水準が片側2.5%（2%）の時、PFSの最終解析で、PFSのハザード比（HR）0.55を検出する検出力は約98%（97%）であった（多重性の調整は [2.7.3.2.3.1.3]を参照）。

OS解析は、OSのイベント数が約110件の時点（PFSの最終解析）及びOSのイベント数が約170件の時点（OSの最終解析）で計画され、有意水準を片側2.0%（2.5%）とすると、HR 0.7を検出する検出力は57%（60%）であった。ただし、標準化学療法群からMK-3475群へのクロスオーバーの割合が高いことが予想されたため、実際の検出力は大幅に低くなる可能性があった。

2.7.3.2.3.1.3 多重性の調整

全体の第Ⅰ種の過誤の確率を片側2.5%に厳密に制御した。1回のORRの解析、1回のPFSの解析及び2回のOSの解析を計画していた。1回目の中間解析（IA1）は、無作為化された最初の191例が6ヵ月以上追跡された時点で、ORRのみを有意水準片側0.5%で検定した。IA1の結果にかかわらず、2回目以降の解析を行う予定であった。2回目の中間解析（IA2）では、約175件のPFSのイベントが観察された時点でPFSの解析を実施した。IA1でORRの検定が有意であった場合には有意水準片側2.5%で検定し、ORRの検定が有意でなかった場合には有意水準片側2.0%で検定するこ

C Confidential

ととした。さらに PFS の検定が有意であった場合にのみ、同じ有意水準で OS を検定することとした。

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

計画された PFS の解析時（約175件の PFS イベントが観察された時点）に、約110件の OS イベントが観察されていた場合には、PFS の解析時に実際に発生した OS のイベント数を用いて消費関数により計算された有意水準に基づいて、OS の中間解析を実施することとした。PFS の解析時に、OS のイベント数が110件より少ない場合は、2ヵ月間延期した時点又は OS の目標イベント数に達した時点のいずれか早い時点で PFS の解析を実施することとした。OS の最終解析は、MK-3475群及び標準化学療法群の患者で約170件の OS のイベントが観察された時点で、PFS の解析時に実際に発生した OS イベント数を用いて、消費関数により計算された有意水準に基づいて実施することとした。

しかしながら、計画された PFS の解析時に、OS のイベント数が110件を下回る場合には、早期に治験中止とならないように、名目上の有意水準を片側0.01%（全体の第1種の過誤の確率に対する影響はわずかである）として OS の仮説を検定することとした。

それまでの盲検下レビューのデータに基づき、約110件の OS のイベントは PFS のイベント数が約175件に到達してから約2ヵ月後であると予想された。したがって、有意水準片側を2%とする PFS の最終解析と、事前に規定した alpha 消費関数及び約170件の OS イベントに対して実際に発生した OS のイベント数に基づいた有意水準を使用した OS の中間解析のいずれについても、sSAP［[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.1.9.2項］では、2016年5月9日を本試験の IA2のカットオフ日とすることを事前に規定した。データカットオフ日の時点で108件の OS イベントが観察されたため、OS の中間解析は、有意水準片側1.18%で評価した。

2.7.3.2.3.2　奏効率、無増悪生存期間及び全生存期間の解析

本試験では、1回の ORR の解析、1回の PFS の解析と2回の OS の解析を計画している。中間解析及び最終解析の解析計画を[表 2.7.3-8]に要約する。中間解析の詳細は DMC charter［[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.1.9.3項］に記載した。

Confidential

表 2.7.3-8 中間解析及び最終解析の解析計画

ORR、PFS 及び OS 解析	主な評価項目	予想される解析時期	解析時点で予想される例数	解析の目的
ORR の解析	ORR	試験開始後約16ヵ月	最初の191例を6ヵ月以上追跡	MK-3475群の ORR の優越性を検証する
PFS の最終解析 OS の中間解析	PFS（主要） OS	試験開始後約20ヵ月	MK-3475群及び標準化学療法群の PFS のイベント数が約175件（OS のイベント数が約110件）	MK-3475群の PFS の優越性を検証する MK-3475群の OS に対する影響を検討する
OS の最終解析	OS	試験開始後約28ヵ月	MK-3475群及び標準化学療法群で OS のイベント数が約170件	MK-3475群の OS に対する影響を検討する

ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival

2.7.3.2.4 001試験

001試験は、局所進行性又は転移性固形がん、切除不能又は転移性の悪性黒色腫又は非小細胞肺癌を対象とする多施設共同、非盲検、第 I 相試験である。本試験は5つのパートからなり、パートごとに目的及びデザインが異なる。以下に示す001試験の有効性では、パート C 及び F2に組み入れられた非小細胞肺癌の既治療の全集団394例及び PD-L1発現陽性の集団257例での有効性の結果を要約する。また、既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団についても個別に解析を行った。なお、抗原安定期間内のスライドにて評価した Biomarker Validation Set を構成するパート F2の患者の、PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の有効性の結果は、[2.7.6 項}に記載した。

2.7.3.2.4.1 パート C

治験実施計画書第03版ではパート C が追加され、2レジメンの全身化学療法後に PD がみられた非小細胞肺癌の患者41例が組み入れられ、そのうち38例に MK-3475 10 mg/kg を Q3W で投与した。治験薬の投与は、PD、許容できない AE 又は治験担当医師が治験薬の投与を中止すべきと判断するまで継続した。

治療前スクリーニング期に行われたベースラインの画像評価の後、より早期の評価が必要と臨床的に判断されない限りは9週（±1週間）ごとに放射線画像による腫瘍量の評価が行われた。治験期間を通じて、ベースラインで行われた方法と同じ画像診断方法が用いられた。患者の管理及び疾患の評価は治験担当医師が評価する irRC（[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.1.10.1項）に基づき実施した。IRC は、RECIST 1.1 [資料5.4: 72] 及び irRC を用いてレトロスペクティブに評価した。

治験実施計画書の1.7章[[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.1.1項]の治験実施手順に従い、安全性、有効性及び抗 MK-3475抗体を定期的に評価した。PD-L1発現の解析のため、MK-3475初回投与前60日以内に新たに採取した腫瘍組織検体又は保存腫瘍検体の提出を必須とした。ベースライン時のバイオマーカーと比較するため、治験薬投与期間中又は治験薬投与中止後に追加の生検の実施を可能とした。

C Confidential

PD が認められず治験薬の投与を早期に中止した患者は、PD 又は新たな他治療の開始まで画像による疾患状況の確認を継続するよう努めた。

2.7.3.2.4.2 パート F

パート F として、非小細胞肺癌の患者をパート F1、F2又は F3に組み入れた[図 2.7.3-4]。本承認申請では、未治療患者を対象としたパート F1は含めず、パート F2及び F3を評価資料とした。また、パート F3のデータは個別に解析を行った。

- パート F2（治験実施計画書第06版）には、2レジメンの全身化学療法後に PD がみられた非扁平上皮非小細胞肺癌の患者33例が組み入れられた。PA による PD-L1発現を評価するため、新規に生検した治療前検体の提出を必須とし、これらの患者には MK-3475 10 mg/kg Q3W が投与された（詳細は[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の9.5.1.6.1.1項に記載した）。治験実施計画書第07版以降には、少なくとも1レジメンのプラチナ製剤併用化学療法を含む1レジメン以上の全身化学療法後に PD がみられ、PA で PD-L1発現が確認された局所進行性または転移性の非小細胞肺癌（すべての組織型）の患者285例が組み入れられた。EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の場合は、適切なチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に PD がみられていることを必要とした。これらの患者は、MK-3475 10 mg/kg Q3W 又は Q2W に3:2で無作為割付けされ、280例に MK-3475が投与された。さらにパート F2の最後の集団（治験実施計画書第07版以降）では、少なくとも1レジメンのプラチナ製剤併用化学療法を含む2レジメン以上の全身化学療法後に PD がみられ、PA で PD-L1発現がないことが確認された局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌（すべての組織型）の患者43例が組み入れられ、MK-3475 10 mg/kg Q2W が投与された。
- パート F3（治験実施計画書第09版）では、少なくとも1レジメンのプラチナ製剤併用化学療法を含む1レジメン以上の全身化学療法後に PD がみられ、PA で PD-L1発現が確認された局所進行性または転移性の非小細胞肺癌（すべての組織型）の患者55例が組み入れられた（詳細は[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の9.5.1.6.1.1項に記載した）。パート F3の患者には、MK-3475 2 mg/kg Q3W が投与された。

患者の管理及び疾患の評価は、パート C に記述した方法及びガイドラインを用いた。

スクリーニング期、投与期及びフォローアップ期（30日目の安全性フォローアップ来院、3及び6ヵ月時点のフォローアップ来院あるいは生存フォローアップ）を含む治験スケジュールの詳細は、治験実施計画書の1.7項に記載した（[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.1.1項）。

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

既治療の全集団は394例の10 mg/kg Q2W 又は Q3W の投与を受けた患者集団からなる[図 2.7.3-4]。プラチナ製剤併用化学療法を含む1レジメン以上の全身化学療法を受けた後に PD がみられた、パート C 及びパート F2の患者全体で構成され、Biomarker Training Set 又は Biomarker

C Confidential

Validation Set の患者の一部の集団に相当する。

2.7.3.2.4.4 既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団（Previously Treated Population, 2 mg/kg Q3W）

既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団は、プラチナ製剤併用化学療法の治療後に PD がみられた患者である。パート F3の患者は2 mg/kg Q3W が投与された。

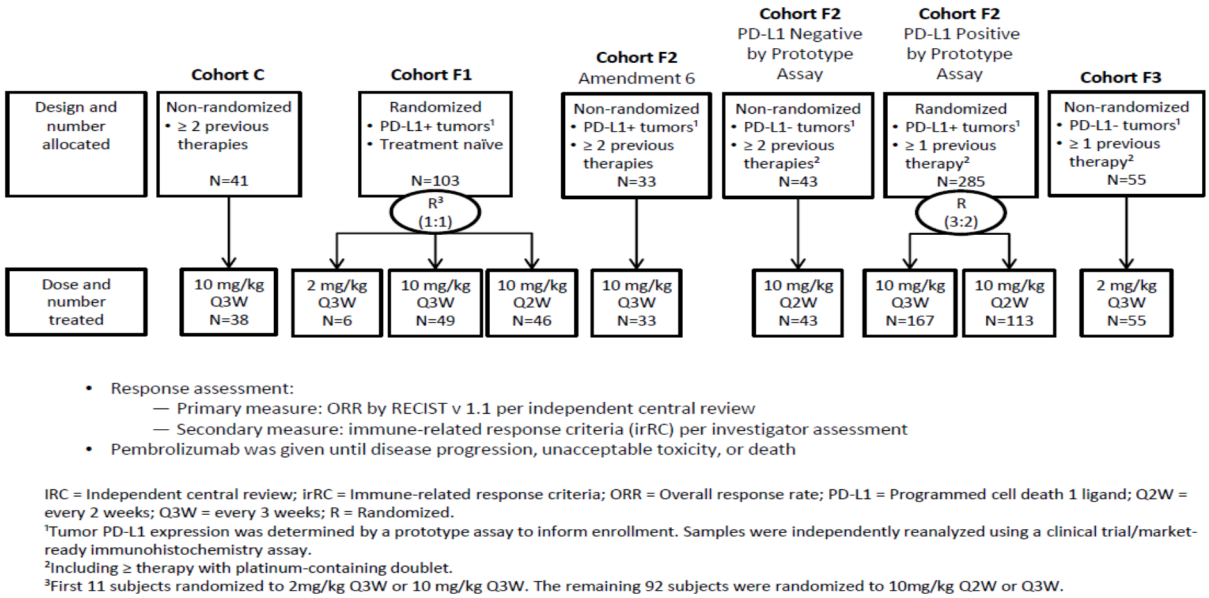


図 2.7.3-4 試験デザイン（001 試験）

2.7.3.2.4.5 解析計画

治験実施計画書では FAS（MK-3475が投与され、ベースラインの測定可能病変のある患者）集団を主たる解析対象集団と規定していたが、本項の有効性の概略及び治験総括報告書では、より保守的な有効性評価のための治験薬を投与されたすべての患者（APaT）集団での結果に注目することとした。FAS 集団での結果は治験総括報告書に記載した。MK-3475の投与を1回以上受けた患者が APaT 集団に含まれる。主な有効性の解析対象集団及び他の解析対象集団に関する説明は[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の10.1.1項に記載されている。既治療の全集団には少なくとも1レジメンのプラチナ製剤化学療法を実施して PD が認められたパート C 及び F2の患者が含まれ、これらの患者は Biomarker Training Set の一部である。

主要評価項目は ORR であり、全解析対象集団の MK-3475の抗腫瘍効果を評価した。主要な抗腫瘍効果の判定は、RECIST 1.1を用いた IRC の評価とした。副次的な腫瘍効果の判定は、irRC を用いた治験担当医師の評価とした。[2.7.3.3] に記述した解析の大部分は APaT 集団を対象として行った。FAS 集団の結果は、[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の11章及び14章に記載した。irRC 及び

C Confidential

RECIST 1.1に基づく病勢コントロール率（DCR）、DOR 及び PFS、並びに OS は副次評価項目とした。ORR の95%CI を集団別に計算し、必要に応じて用量／スケジュールごとにも計算した。DCR は主要評価項目ではないが、同様の解析を実施した。PFS 及び OS には Kaplan-Meier 法及び記述統計量を用いた。追跡調査期間が短いことに対応するため、Kaplan-Meier 法に基づく最終追跡時点の累積奏効率を ORR の推定値とし、また、奏効までの期間及び DOR の Kaplan-Meier 曲線及び記述統計量を提示した。腫瘍量の変化はグラフで示した。

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

バイオマーカーの解析に関して、PD-L1高発現患者の ORR の95%信頼下限が15%以上であった場合は、PD-L1発現陽性全患者にステップダウンして解析を行うことを事前に治験実施計画書で規定した。バイアスを最小限にするため、腫瘍検体のバイオマーカーの評価者には臨床成績を盲検化した。バイオマーカーの評価者は、検体を提供した患者が治療されたか、あるいは適格性により除外されたかについて知らされなかった。画像評価者は、すべての患者について PD-L1検査の結果を知らされなかった（この時点で治験依頼者には、Biomarker Training Set の患者のデータのみが知らされていた）。Biomarker Validation Set では、治験依頼者はすべての患者の PD-L1検査の結果は盲検化され、最終解析後に独立した画像評価の結果と照合するため開示された。

2.7.3.2.5 025試験

本試験は、日本人の PD-L1発現陽性の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした MK-3475単独療法の、非盲検、非無作為化、多施設共同後期第 I 相試験である。本試験には、新たに生検にて採取された腫瘍組織で PD-L1発現陽性が確認された非小細胞肺癌患者のみが組み入れられ、MK-3475 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与した。PD-L1高発現の患者12例を組み入れるため、目標症例数を PD-L1発現陽性の患者24例とした。抗腫瘍効果は、irRC を用いて治験担当医師が評価し、また、RECIST version 1.1 を用いて IRC が評価した。MK-3475の投与継続の可否は irRC に基づき判断した。患者は PD や許容できない毒性の発現及び MK-3475の2年間の投与完了などの患者ごとの治験の中止基準に合致するまで、MK-3475の投与を継続した。治験中止後に AE のモニタリングのため、少なくとも30日間の安全性フォローアップ（重篤な有害事象は最終投与後90日まで追跡）を実施した。がんに対する他治療の開始や PD を含む疾患の状態を、死亡、同意の撤回、又はフォローアップ不能となるまで追跡した[資料5.3.5.2.3: P025]。

PD-L1発現の解析：

新たに生検にて採取した腫瘍組織検体を用いて、IHC により PD-L1発現を確認した。PD-L1染色強度にかかわらず1%以上の腫瘍細胞で PD-L1発現が認められた場合を PD-L1発現陽性と定義し、これらの患者が本試験に組み入れられた。また、50%以上の腫瘍細胞で PD-L1発現が認められた場合を PD-L1高発現と定義し、レトロスペクティブに有効性との関連を解析した。

C Confidential

2.7.3.2.5.1 解析計画

本試験の主要な有効性解析対象集団は、FAS とした。FAS は割り付けられたすべての患者のうち、1回も投与されていない患者を除いた部分集団とした。また、ベースラインのデータを必要とする解析ではベースラインのデータがない患者を除いた。

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

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 010試験

2.7.3.3.1.1.1 患者の特性

2.7.3.3.1.1.1.1 PD-L1高発現患者

PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者442例の患者の特性（ITT 集団）を[表 2.7.3-9]に示す。いずれの患者の特性でも各投与群間に偏りはみられなかった。

2.7.3.3.1.1.1.2 PD-L1発現陽性患者

PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者1034例のうち、ロシアの医療機関で登録された1例（施設番号805）が医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守により有効性の解析から除外された。ITT 集団1033例の患者の特性を[表 2.7.3-10]に示す。

いずれの患者の特性でも投与群間に偏りはみられなかった。010試験では PD-L1発現の解析のために、578例（56.0%）で新たに採取した腫瘍検体が提出され、455例（44.05%）で保存腫瘍検体が提出された。

Confidential

表 2.7.3-9 患者の特性（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	152	-	139	-	151	-	442	-
Gender								
Male	93	(61.2)	81	(58.3)	89	(58.9)	263	(59.5)
Female	59	(38.8)	58	(41.7)	62	(41.1)	179	(40.5)
Age (Years)								
<65	96	(63.2)	84	(60.4)	81	(53.6)	261	(59.0)
>=65	56	(36.8)	55	(39.6)	70	(46.4)	181	(41.0)
Mean	60.9	-	62.1	-	62.9	-	61.9	-
SD	9.9	-	9.5	-	9.9	-	9.8	-
Median	60.0	-	62.0	-	64.0	-	62.0	-
Range	33 to 82	-	30 to 82	-	20 to 86	-	20 to 86	-
Race								
Asian	29	(19.1)	27	(19.4)	28	(18.5)	84	(19.0)
Black Or African American	1	(0.7)	5	(3.6)	5	(3.3)	11	(2.5)
Multiple	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)
White	117	(77.0)	102	(73.4)	111	(73.5)	330	(74.7)
Missing	4	(2.6)	3	(2.2)	7	(4.6)	14	(3.2)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	6	(3.9)	10	(7.2)	7	(4.6)	23	(5.2)
Not Hispanic Or Latino	135	(88.8)	121	(87.1)	129	(85.4)	385	(87.1)
Not Reported	8	(5.3)	1	(0.7)	10	(6.6)	19	(4.3)
Ethnicity								
Unknown	1	(0.7)	6	(4.3)	4	(2.6)	11	(2.5)
Missing	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(0.9)
Race								
East Asian	26	(17.1)	22	(15.8)	25	(16.6)	73	(16.5)
Non-East Asian	122	(80.3)	114	(82.0)	119	(78.8)	355	(80.3)
Missing	4	(2.6)	3	(2.2)	7	(4.6)	14	(3.2)
Geographic Region								
US	38	(25.0)	38	(27.3)	39	(25.8)	115	(26.0)
EX US	114	(75.0)	101	(72.7)	112	(74.2)	327	(74.0)

C Confidential

表 2.7.3-9 患者の特性（PD-L1高発現、ITT 集団）（010試験）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Region								
Non-East Asian	126	(82.9)	118	(84.9)	126	(83.4)	370	(83.7)
East Asian	26	(17.1)	21	(15.1)	25	(16.6)	72	(16.3)
Smoker								
Never Smoker	34	(22.4)	26	(18.7)	29	(19.2)	89	(20.1)
Current/Ex Smoker	113	(74.3)	112	(80.6)	122	(80.8)	347	(78.5)
Missing	5	(3.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	6	(1.4)
ECOG PS								
0	49	(32.2)	47	(33.8)	47	(31.1)	143	(32.4)
1	102	(67.1)	91	(65.5)	104	(68.9)	297	(67.2)
2	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)
Cancer Stage								
IB	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)
IIIA	4	(2.6)	1	(0.7)	2	(1.3)	7	(1.6)
IIIB	9	(5.9)	6	(4.3)	12	(7.9)	27	(6.1)
IV	138	(90.8)	131	(94.2)	137	(90.7)	406	(91.9)
Metastatic Staging								
M0	14	(9.2)	8	(5.8)	14	(9.3)	36	(8.1)
M1	40	(26.3)	36	(25.9)	29	(19.2)	105	(23.8)
M1a	22	(14.5)	20	(14.4)	34	(22.5)	76	(17.2)
M1b	76	(50.0)	75	(54.0)	74	(49.0)	225	(50.9)
Baseline Tumor Size (mm)								
Subjects with data	133	-	135	-	149	-	417	-
Mean	98.5	-	101.6	-	91.7	-	97.1	-
SD	60.3	-	64.2	-	54.6	-	59.6	-
Median	90.0	-	82.0	-	78.0	-	82.0	-
Range	13 to 290	-	10 to 345	-	11 to 258	-	10 to 345	-
Brain Metastasis								
Yes	23	(15.1)	32	(23.0)	23	(15.2)	78	(17.6)
No	129	(84.9)	107	(77.0)	128	(84.8)	364	(82.4)
Non-small Cell Histology								
SQUAMOUS	26	(17.1)	29	(20.9)	41	(27.2)	96	(21.7)
NON -SQUAMOUS	111	(73.0)	95	(68.3)	98	(64.9)	304	(68.8)
MIXED	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(2.0)	5	(1.1)
OTHER	3	(2.0)	4	(2.9)	2	(1.3)	9	(2.0)
UNKNOWN	10	(6.6)	11	(7.9)	7	(4.6)	28	(6.3)

C Confidential

表 2.7.3-9 患者の特性（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PD-L1 Status								
STRONGLY POSITIVE	152	(100.0)	139	(100.0)	151	(100.0)	442	(100.0)
EGFR Mutation								
MUTANT	12	(7.9)	8	(5.8)	13	(8.6)	33	(7.5)
WILD TYPE	131	(86.2)	119	(85.6)	127	(84.1)	377	(85.3)
UNDETERMINED	4	(2.6)	7	(5.0)	6	(4.0)	17	(3.8)
Missing	5	(3.3)	5	(3.6)	5	(3.3)	15	(3.4)
ALK Translocation Status								
MUTANT	1	(0.7)	2	(1.4)	2	(1.3)	5	(1.1)
WILD TYPE	137	(90.1)	120	(86.3)	131	(86.8)	388	(87.8)
UNDETERMINED	7	(4.6)	11	(7.9)	10	(6.6)	28	(6.3)
Missing	7	(4.6)	6	(4.3)	8	(5.3)	21	(4.8)
Prior Lines of Systemic Therapy								
ADJUVANT	3	(2.0)	2	(1.4)	4	(2.6)	9	(2.0)
NEO ADJUVANT	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
FIRST LINE	109	(71.7)	97	(69.8)	104	(68.9)	310	(70.1)
SECOND LINE	25	(16.4)	30	(21.6)	26	(17.2)	81	(18.3)
THIRD LINE	11	(7.2)	9	(6.5)	13	(8.6)	33	(7.5)
FOURTH LINE	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(0.9)
FIFTH LINE OR GREATER	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)	4	(0.9)
Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy								
Y	9	(5.9)	7	(5.0)	11	(7.3)	27	(6.1)
N	143	(94.1)	132	(95.0)	140	(92.7)	415	(93.9)
Prior Chemotherapy[†]								
Y	149	(98.0)	137	(98.6)	146	(96.7)	432	(97.7)
N	3	(2.0)	2	(1.4)	5	(3.3)	10	(2.3)
Prior Immunotherapy[†]								
Y	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.5)
N	152	(100.0)	138	(99.3)	150	(99.3)	440	(99.5)
Prior EGFR TKI Therapy[†]								
Y	21	(13.8)	14	(10.1)	20	(13.2)	55	(12.4)
N	131	(86.2)	125	(89.9)	131	(86.8)	387	(87.6)
Prior ALK inhibitor Therapy[†]								
Y	1	(0.7)	3	(2.2)	3	(2.0)	7	(1.6)
N	151	(99.3)	136	(97.8)	148	(98.0)	435	(98.4)

[†]Prior systemic therapy

(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

C Confidential

表 2.7.3-10 患者の特性（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	343	-	344	-	346	-	1,033	-
Gender								
Male	209	(60.9)	212	(61.6)	213	(61.6)	634	(61.4)
Female	134	(39.1)	132	(38.4)	133	(38.4)	399	(38.6)
Age (Years)								
<65	209	(60.9)	201	(58.4)	194	(56.1)	604	(58.5)
>=65	134	(39.1)	143	(41.6)	152	(43.9)	429	(41.5)
Mean	61.6	-	62.1	-	62.3	-	62.0	-
SD	9.8	-	9.6	-	9.7	-	9.7	-
Median	62.0	-	63.0	-	63.0	-	63.0	-
Range	33 to 82	-	29 to 82	-	20 to 88	-	20 to 88	-
Race								
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(0.5)
Asian	72	(21.0)	73	(21.2)	72	(20.8)	217	(21.0)
Black Or African American	7	(2.0)	13	(3.8)	8	(2.3)	28	(2.7)
Multiple	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	4	(0.4)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.3)
White	251	(73.2)	246	(71.5)	250	(72.3)	747	(72.3)
Missing	11	(3.2)	7	(2.0)	11	(3.2)	29	(2.8)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	13	(3.8)	23	(6.7)	16	(4.6)	52	(5.0)
Not Hispanic Or Latino	307	(89.5)	303	(88.1)	293	(84.7)	903	(87.4)
Ethnicity								
Not Reported	14	(4.1)	7	(2.0)	25	(7.2)	46	(4.5)
Unknown	3	(0.9)	10	(2.9)	10	(2.9)	23	(2.2)
Missing	6	(1.7)	1	(0.3)	2	(0.6)	9	(0.9)
Race								
East Asian	66	(19.2)	61	(17.7)	64	(18.5)	191	(18.5)
Non-East Asian	266	(77.6)	276	(80.2)	271	(78.3)	813	(78.7)
Missing	11	(3.2)	7	(2.0)	11	(3.2)	29	(2.8)
Geographic Region								
US	77	(22.4)	73	(21.2)	74	(21.4)	224	(21.7)
EX US	266	(77.6)	271	(78.8)	272	(78.6)	809	(78.3)
Region								
Non-East Asian	281	(81.9)	280	(81.4)	282	(81.5)	843	(81.6)
East Asian	62	(18.1)	64	(18.6)	64	(18.5)	190	(18.4)

C Confidential

表 2.7.3-10 患者の特性（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Smoker								
Never Smoker	67	(19.5)	63	(18.3)	60	(17.3)	190	(18.4)
Current/Ex Smoker	269	(78.4)	279	(81.1)	285	(82.4)	833	(80.6)
Missing	7	(2.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	10	(1.0)
ECOG PS								
0	116	(33.8)	112	(32.6)	120	(34.7)	348	(33.7)
1	224	(65.3)	229	(66.6)	225	(65.0)	678	(65.6)
2	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)	5	(0.5)
3	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Missing	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cancer Stage								
IA	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
IB	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
IIB	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
IIIA	8	(2.3)	5	(1.5)	4	(1.2)	17	(1.6)
IIIB	22	(6.4)	21	(6.1)	26	(7.5)	69	(6.7)
IV	312	(91.0)	315	(91.6)	316	(91.3)	943	(91.3)
Metastatic Staging								
M0	31	(9.0)	29	(8.4)	30	(8.7)	90	(8.7)
M1	80	(23.3)	95	(27.6)	80	(23.1)	255	(24.7)
M1a	62	(18.1)	62	(18.0)	65	(18.8)	189	(18.3)
M1b	170	(49.6)	158	(45.9)	171	(49.4)	499	(48.3)
Baseline Tumor Size (mm)								
Subjects with data	308	-	335	-	338	-	981	-
Mean	91.6	-	98.7	-	94.2	-	94.9	-
SD	54.9	-	61.0	-	55.4	-	57.3	-
Median	78.0	-	86.0	-	80.0	-	81.0	-
Range	13 to 290	-	10 to 345	-	11 to 326	-	10 to 345	-
Brain Metastasis								
Yes	48	(14.0)	56	(16.3)	48	(13.9)	152	(14.7)
No	295	(86.0)	288	(83.7)	298	(86.1)	881	(85.3)
Non-small Cell Histology								
SQUAMOUS	66	(19.2)	76	(22.1)	80	(23.1)	222	(21.5)
NON-SQUAMOUS	240	(70.0)	240	(69.8)	244	(70.5)	724	(70.1)
MIXED	4	(1.2)	3	(0.9)	3	(0.9)	10	(1.0)
OTHER	6	(1.7)	6	(1.7)	3	(0.9)	15	(1.5)
UNKNOWN	27	(7.9)	19	(5.5)	16	(4.6)	62	(6.0)

C Confidential

表 2.7.3-10 患者の特性（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PD-L1 Status								
WEAKLY POSITIVE	191	(55.7)	205	(59.6)	195	(56.4)	591	(57.2)
STRONGLY POSITIVE	152	(44.3)	139	(40.4)	151	(43.6)	442	(42.8)
EGFR Mutation								
MUTANT	26	(7.6)	28	(8.1)	32	(9.2)	86	(8.3)
WILD TYPE	294	(85.7)	293	(85.2)	288	(83.2)	875	(84.7)
UNDETERMINED	13	(3.8)	15	(4.4)	17	(4.9)	45	(4.4)
Missing	10	(2.9)	8	(2.3)	9	(2.6)	27	(2.6)
ALK Translocation Status								
MUTANT	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(1.2)	8	(0.8)
WILD TYPE	310	(90.4)	307	(89.2)	305	(88.2)	922	(89.3)
UNDETERMINED	20	(5.8)	22	(6.4)	26	(7.5)	68	(6.6)
Missing	11	(3.2)	13	(3.8)	11	(3.2)	35	(3.4)
Prior Lines of Systemic Therapy								
ADJUVANT	3	(0.9)	6	(1.7)	7	(2.0)	16	(1.5)
NEO ADJUVANT	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
FIRST LINE	235	(68.5)	243	(70.6)	235	(67.9)	713	(69.0)
SECOND LINE	75	(21.9)	66	(19.2)	69	(19.9)	210	(20.3)
THIRD LINE	20	(5.8)	18	(5.2)	27	(7.8)	65	(6.3)
FOURTH LINE	6	(1.7)	6	(1.7)	3	(0.9)	15	(1.5)
FIFTH LINE OR GREATER	3	(0.9)	3	(0.9)	4	(1.2)	10	(1.0)
Missing	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy								
Y	18	(5.2)	20	(5.8)	26	(7.5)	64	(6.2)
N	325	(94.8)	324	(94.2)	320	(92.5)	969	(93.8)
Prior Chemotherapy[†]								
Y	339	(98.8)	335	(97.4)	337	(97.4)	1,011	(97.9)
N	4	(1.2)	9	(2.6)	9	(2.6)	22	(2.1)
Prior Immunotherapy[†]								
Y	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(0.4)
N	342	(99.7)	342	(99.4)	345	(99.7)	1,029	(99.6)
Prior EGFR TKI Therapy[†]								
Y	47	(13.7)	40	(11.6)	56	(16.2)	143	(13.8)
N	296	(86.3)	304	(88.4)	290	(83.8)	890	(86.2)

C Confidential

表 2.7.3-10 患者の特性（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior ALK inhibitor Therapy[†]								
Y	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(1.4)	10	(1.0)
N	341	(99.4)	341	(99.1)	341	(98.6)	1,023	(99.0)

[†]Prior systemic therapy
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).
Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

2.7.3.3.1.1.2 患者の内訳

2.7.3.3.1.1.2.1 PD-L1高発現

PD-L1高発現の ITT 集団での患者の内訳を[付録 2.7.3-1]に示す。データカットオフ時点（2015年9月30日）でドセタキセル群では3.3%の患者が治験薬の投与を継続していたのに対し、MK-3475群では30%以上の患者が治験薬の投与を継続していた。PD-L1高発現の患者442例のうち、データカットオフ時点で340例（76.9%）の患者が治験薬の投与を中止していた。MK-3475 2 mg/kg Q3W が投与された139例のうち、34例（24.5%）が画像による PD により治験薬の投与を中止し、17例（12.2%）が AE により治験薬の投与を中止した。MK-3475 10 mg/kg Q3W が投与された151例のうち、49例（32.5%）が画像による PD により治験薬の投与を中止し、12例（7.9%）が AE により治験薬の投与を中止した。ドセタキセルの投与を受けた152例のうち、40例（26.3%）が画像による PD により治験薬の投与を中止し、17例(11.2%)が AE により治験薬の投与を中止した。患者の申し出により治験薬の投与を中止した割合は、MK-3475群よりもドセタキセル群の方が高かった（ドセタキセル群：14.5%、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群：2.2%、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群：4.0%）。治験担当医師の判断で治験薬の投与を中止した114例（25.8%）のうち、98例（22.2%）が臨床的増悪により治験薬の投与を中止した（ドセタキセル群：43例、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群：27例、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群：28例）。

2.7.3.3.1.1.2.2 PD-L1発現陽性

PD-L1発現陽性の ITT 集団での患者の内訳を[付録 2.7.3-2]に示す。計1033例のうち、データカットオフ時点（2015年9月30日）で83.1%の患者が治験薬の投与を中止していた。データカットオフ時点でドセタキセル群では3.2%の患者が治験薬の投与を継続していたのに対し、MK-3475群では21%以上の患者が治験薬の投与を継続していた。MK-3475 2 mg/kg Q3W の投与を受けた344例のうち、124例（36.0%）が画像による PD により治験薬の投与を中止し、33例（9.6%）が AE により治験薬の投与を中止した。MK-3475 10 mg/kg Q3W の投与を受けた346例のうち、126例（36.4%）が画像による PD により治験薬の投与を中止し、32例（9.2%）が AE により治験薬の投与を中止した。ドセタキセルの投与を受けた343例のうち、89例（25.9%）が画像による PD により治験薬の投与を中止し、47例（13.7%）が AE により治験薬の投与を中止した。患者の申し出により治験薬の投与を中止した割合は、MK-3475群よりもドセタキセル群の方が高かった（ドセタキセル群：

Confidential

13.1%、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群：1.5%、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群：2.9%）。治験担当医師の判断で治験薬の投与を中止した269例（26.0%）のうち、236例（22.8%）が臨床的増悪により治験薬の投与を中止した（ドセタキセル群:84例、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群:80例、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群:72例）。

2.7.3.3.1.2　　024試験

本項では、IA2の解析結果に基づく PFS（主要評価項目及び部分集団解析）、OS（副次評価項目及び部分集団解析）、ORR、奏効までの期間/DOR 及び PRO の解析結果を示す。主要評価項目及び副次評価項目の解析対象集団は ITT とした。PFS の部分集団解析には、ベースライン因子及び標準化学療法のレジメンの影響を含めた。

本項で示す IA2の解析結果は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日に割り付けられた患者のデータに基づいており、データカットオフ日は2016年5月9日であった。IA2では標準化学療法群と比較し、MK-3475群において PFS 及び OS の有意な延長が示されたことから、外部データモニタリング委員会の勧告により本試験を有効中止し、標準化学療法群に割付けられた患者のクロスオーバーを許容した。

2.7.3.3.1.2.1　　試験対象集団

本試験における主要な有効性解析対象集団は ITT とした。すなわち、治験薬投与の有無にかかわらず、無作為化された全患者を無作為化された投与群に含めて解析した。[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Table 10-4に ITT 集団の概要を示す。ITT 集団は計305例から構成され、MK-3475群に154例、標準化学療法群に151例の患者が割り付けられた。

2.7.3.3.1.2.1.1　　患者の特性

ITT 集団の患者の特性を[表 2.7.3-11]に示す。PD-L1発現解析により、TPS ≥50%の患者が組み入れられた。男性（61.3%）、白人（82.3%）、ヒスパニック以外（92.5%）、東アジア人以外（86.9%）、Ⅳ期の腺癌（69.5%）、術前補助化学療法なし（98.7%）及び術後補助化学療法なし（97.0%）の患者が多数を占め、ECOG PS は1である患者が多かった（64.6%）。投与開始前の特性は概して両投与群で類似していたが、喫煙歴については投与群間での偏りが認められた。すなわち非喫煙者の割合は、標準化学療法群（12.6%）が MK-3475群（3.2%）より高かった。また、脳転移を有する患者の割合に関しては、MK-3475群（11.7%）が標準化学療法群（6.6%）より高かった。

C Confidential

表 2.7.3-11 患者の特性（ITT 集団）（024 試験）

	MK-3475 200 mg Q3W		標準化学療法		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	154	-	151	-	305	-
Gender						
Male	92	(59.7)	95	(62.9)	187	(61.3)
Female	62	(40.3)	56	(37.1)	118	(38.7)
Age (Years)						
< 65	77	(50.0)	64	(42.4)	141	(46.2)
>= 65	77	(50.0)	87	(57.6)	164	(53.8)
Mean	63.9	-	64.6	-	64.2	-
SD	10.1	-	9.5	-	9.8	-
Median	64.5	-	66.0	-	65.0	-
Range	33 to 90	-	38 to 85	-	33 to 90	-
Race						
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Asian	25	(16.2)	21	(13.9)	46	(15.1)
Black Or African American	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
White	125	(81.2)	126	(83.4)	251	(82.3)
Missing	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	1	(0.6)	5	(3.3)	6	(2.0)
Not Hispanic Or Latino	147	(95.5)	135	(89.4)	282	(92.5)
Not Reported	4	(2.6)	6	(4.0)	10	(3.3)
Unknown	2	(1.3)	5	(3.3)	7	(2.3)
ECOG						
0	54	(35.1)	53	(35.1)	107	(35.1)
1	99	(64.3)	98	(64.9)	197	(64.6)
2	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cancer Stage at Screening						
IIIB	1	(0.6)	1	(0.7)	2	(0.7)
IV	153	(99.4)	150	(99.3)	303	(99.3)
Geographic Region of Enrolling Site						
Non-East Asia	133	(86.4)	132	(87.4)	265	(86.9)
East Asia	21	(13.6)	19	(12.6)	40	(13.1)
Histology						
ADENOCARCINOMA	104	(67.5)	108	(71.5)	212	(69.5)

C Confidential

表 2.7.3-11 患者の特性（ITT 集団）（024 試験）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W		標準化学療法		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Histology						
ADENOSQUAMOUS	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
LARGE CELL CARCINOMA	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
NON-SQUAMOUS CELL CARCINOMA	5	(3.2)	7	(4.6)	12	(3.9)
POORLY DIFFERENTIATED	9	(5.8)	3	(2.0)	12	(3.9)
SARCOMATOID	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(1.6)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	29	(18.8)	26	(17.2)	55	(18.0)
POORLY DIFFERENTIATED SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
Smoking Status						
Current	34	(22.1)	31	(20.5)	65	(21.3)
Former	115	(74.7)	101	(66.9)	216	(70.8)
Never	5	(3.2)	19	(12.6)	24	(7.9)
Brain Metastasis Status at Baseline						
Yes	18	(11.7)	10	(6.6)	28	(9.2)
No	136	(88.3)	141	(93.4)	277	(90.8)
Baseline Tumor Size (mm)						
Subjects with data	151	-	150	-	301	-
Mean	90.9	-	99.8	-	95.3	-
SD	53.4	-	63.4	-	58.6	-
Median	82	-	84	-	83	-
Range	14 to 322	-	14 to 369	-	14 to 369	-
Baseline Weight (kg)						
Subjects with data	154	-	151	-	305	-
Mean	68.8	-	72.7	-	70.7	-
SD	13.7	-	17.2	-	15.6	-
Median	69	-	70	-	69	-
Range	38 to 110	-	39 to 132	-	38 to 132	-
Prior Adjuvant Therapy						
Yes	6	(3.9)	3	(2.0)	9	(3.0)
No	148	(96.1)	148	(98.0)	296	(97.0)
Prior Neo-adjuvant Therapy						
Yes	3	(1.9)	1	(0.7)	4	(1.3)

C Confidential

表 2.7.3-11　患者の特性（ITT 集団）（024 試験）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W		標準化学療法		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior Neo-adjuvant Therapy						
No	151	(98.1)	150	(99.3)	301	(98.7)
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).						

Data Source:　[資料5.3.5.1.2:P024V01MK3475: analysis-adsl]

2.7.3.3.1.2.1.1.1　患者の内訳

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

ITT 集団の患者の内訳を［付録 2.7.3-3］に示す。データベースカットオフ時点で当初割り付けられた治験薬を継続していた患者の割合は、MK-3475群（48.1%）が標準化学療法群（10.0%）と比べて高かった。疾患進行のため投与を中止した患者は、標準化学療法群（42.0%）が MK-3475群（29.9%）と比べて多かった。有害事象による投与中止、臨床的に判断された疾患進行による投与中止、患者の同意撤回による投与中止の割合は、両群で類似していた。死亡による投与中止（標準化学療法群：6.0%、MK-3475群：3.9%）及び治験担当医師の判断による投与中止（標準化学療法群：4.7%、MK-3475群：0.6%）は、標準化学療法群でより多くみられた。標準化学療法群において、治験実施計画書に規定された4～6サイクルのプラチナ製剤併用化学療法を完了し、かつその時点で疾患進行が認められなかった患者のみが「Completed」に分類されている。MK-3475群では、データカットオフ時点の投与期間が最長でも2年未満であったため、投与完了（2年間）に至った患者はなかった。

2.7.3.3.1.3　001試験

2.7.3.3.1.3.1　既治療の全集団での患者の特性

2.7.3.3.1.3.1.1　PD-L1発現別の患者特性

既治療の全集団での PD-L1発現別の患者の特性を[表 2.7.3-12]に示す。PD-L1高発現、PD-L1低発現又は PD-L1発現陰性の各集団の間で患者の特性に明らかな偏りはみられなかった。

2.7.3.3.1.3.1.2　PD-L1発現陽性患者の用量別の患者特性

既治療の全集団のうち、PD-L1発現陽性患者の用量別の患者の特性を[表 2.7.3-13]に示す。いずれの患者の特性でも、2つの用量間で明らかな偏りはみられなかった。

Confidential

表 2.7.3-12 既治療の全集団での PD-L1 発現別の患者の特性
（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50%		PS=1-49%		PS<1%		Unknown		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	113	-	144	-	86	-	51	-	394	-
Gender										
Male	63	(55.8)	76	(52.8)	40	(46.5)	22	(43.1)	201	(51.0)
Female	50	(44.2)	68	(47.2)	46	(53.5)	29	(56.9)	193	(49.0)
Age (Years)										
< 65	68	(60.2)	80	(55.6)	49	(57.0)	25	(49.0)	222	(56.3)
>=65	45	(39.8)	64	(44.4)	37	(43.0)	26	(51.0)	172	(43.7)
Mean	61.1	-	61.1	-	61.3	-	61.8	-	61.3	-
SD	9.5	-	11.2	-	11.1	-	11.3	-	10.7	-
Median	61.0	-	62.5	-	61.5	-	65.0	-	62.0	-
Range	36 to 80	-	32 to 85	-	28 to 83	-	32 to 81	-	28 to 85	-
Race										
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Asian	19	(16.8)	18	(12.5)	10	(11.6)	9	(17.6)	56	(14.2)
Black Or African American	7	(6.2)	7	(4.9)	4	(4.7)	1	(2.0)	19	(4.8)
Multiracial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.3)
White	87	(77.0)	117	(81.3)	71	(82.6)	41	(80.4)	316	(80.2)
Missing	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ethnicity										
Hispanic Or Latino	4	(3.5)	11	(7.6)	5	(5.8)	3	(5.9)	23	(5.8)
Not Hispanic Or Latino	109	(96.5)	133	(92.4)	79	(91.9)	48	(94.1)	369	(93.7)
Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(0.5)
Region										
Australia	5	(4.4)	7	(4.9)	1	(1.2)	2	(3.9)	15	(3.8)
Canada	3	(2.7)	6	(4.2)	10	(11.6)	4	(7.8)	23	(5.8)

C Confidential

表 2.7.3-12 既治療の全集団での PD-L1 発現別の患者の特性
（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	PS>=50%		PS=1-49%		PS<1%		Unknown		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Region										
EU	27	(23.9)	29	(20.1)	10	(11.6)	1	(2.0)	67	(17.0)
East Asia	10	(8.8)	6	(4.2)	5	(5.8)	3	(5.9)	24	(6.1)
US	68	(60.2)	96	(66.7)	60	(69.8)	41	(80.4)	265	(67.3)
ECOG PS										
[0] Normal Activity	39	(34.5)	50	(34.7)	26	(30.2)	15	(29.4)	130	(33.0)
[1] Symptoms, but ambulatory	73	(64.6)	93	(64.6)	60	(69.8)	36	(70.6)	262	(66.5)
Unknown	1	(0.9)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Cancer Staging										
III	3	(2.7)	2	(1.4)	5	(5.8)	1	(2.0)	11	(2.8)
IV	110	(97.3)	142	(98.6)	81	(94.2)	50	(98.0)	383	(97.2)
Metastatic Staging										
M0	3	(2.7)	2	(1.4)	4	(4.7)	1	(2.0)	10	(2.5)
M1a	20	(17.7)	34	(23.6)	26	(30.2)	21	(41.2)	101	(25.6)
M1b	90	(79.6)	108	(75.0)	56	(65.1)	29	(56.9)	283	(71.8)
Brain Metastasis										
Yes	15	(13.3)	16	(11.1)	14	(16.3)	3	(5.9)	48	(12.2)
No	98	(86.7)	128	(88.9)	72	(83.7)	48	(94.1)	346	(87.8)
Number of Unique Prior Systemic Therapies										
1	21	(18.6)	30	(20.8)	9	(10.5)	7	(13.7)	67	(17.0)
2	39	(34.5)	39	(27.1)	24	(27.9)	16	(31.4)	118	(29.9)
3	28	(24.8)	40	(27.8)	26	(30.2)	13	(25.5)	107	(27.2)
4 or more	25	(22.1)	35	(24.3)	27	(31.4)	15	(29.4)	102	(25.9)
Baseline Tumor Size (mm)										
Subjects with data	106	-	132	-	77	-	45	-	360	-
Mean	120	-	107	-	132	-	101	-	116	-
SD	98	-	71	-	80	-	99	-	86	-

C Confidential

表 2.7.3-12 既治療の全集団での PD-L1 発現別の患者の特性
（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	PS>=50%		PS=1-49%		PS<1%		Unknown		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline Tumor Size (mm)										
Median	97	-	94	-	124	-	73	-	98	-
Range	16 to 515	-	10 to 403	-	19 to 380	-	16 to 548	-	10 to 548	-
Histology										
Squamous	21	(18.6)	23	(16.0)	15	(17.4)	7	(13.7)	66	(16.8)
Non-Squamous	90	(79.6)	119	(82.6)	69	(80.2)	44	(86.3)	322	(81.7)
Adenosquamous	1	(0.9)	2	(1.4)	2	(2.3)	0	(0.0)	5	(1.3)
Unknown	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Smoking Status										
Never	29	(25.7)	47	(32.6)	24	(27.9)	15	(29.4)	115	(29.2)
Former	75	(66.4)	90	(62.5)	56	(65.1)	35	(68.6)	256	(65.0)
Current	9	(8.0)	7	(4.9)	6	(7.0)	1	(2.0)	23	(5.8)
EGFR Mutation										
Yes	19	(16.8)	23	(16.0)	16	(18.6)	12	(23.5)	70	(17.8)
No	89	(78.8)	116	(80.6)	68	(79.1)	37	(72.5)	310	(78.7)
Unknown	5	(4.4)	5	(3.5)	2	(2.3)	2	(3.9)	14	(3.6)
KRAS Mutation										
Yes	25	(22.1)	20	(13.9)	12	(14.0)	10	(19.6)	67	(17.0)
No	40	(35.4)	75	(52.1)	44	(51.2)	25	(49.0)	184	(46.7)
Unknown	48	(42.5)	49	(34.0)	30	(34.9)	16	(31.4)	143	(36.3)
ALK Gene Rearrangement										
Mutation/Translocation	3	(2.7)	4	(2.8)	0	(0.0)	1	(2.0)	8	(2.0)
Wild Type	92	(81.4)	123	(85.4)	77	(89.5)	44	(86.3)	336	(85.3)
Unknown	18	(15.9)	17	(11.8)	9	(10.5)	6	(11.8)	50	(12.7)
(Database Cutoff Date: 23JAN2015)										

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

C Confidential

表 2.7.3-13 既治療の全集団での用量ごとのベースラインの特性
（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	165	-	92	-	257	-
Gender						
Male	85	(51.5)	54	(58.7)	139	(54.1)
Female	80	(48.5)	38	(41.3)	118	(45.9)
Age (Years)						
< 65	89	(53.9)	59	(64.1)	148	(57.6)
>=65	76	(46.1)	33	(35.9)	109	(42.4)
Mean	61.2	-	60.9	-	61.1	-
SD	11.1	-	9.4	-	10.5	-
Median	63.0	-	59.5	-	62.0	-
Range	32 to 85	-	41 to 82	-	32 to 85	-
Race						
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.4)
Asian	28	(17.0)	9	(9.8)	37	(14.4)
Black Or African American	9	(5.5)	5	(5.4)	14	(5.4)
White	128	(77.6)	76	(82.6)	204	(79.4)
Missing	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.4)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	12	(7.3)	3	(3.3)	15	(5.8)
Not Hispanic Or Latino	153	(92.7)	89	(96.7)	242	(94.2)
Region						
Australia	10	(6.1)	2	(2.2)	12	(4.7)
Canada	5	(3.0)	4	(4.3)	9	(3.5)
EU	32	(19.4)	24	(26.1)	56	(21.8)
East Asia	11	(6.7)	5	(5.4)	16	(6.2)
US	107	(64.8)	57	(62.0)	164	(63.8)
ECOG PS						
[0] Normal Activity	65	(39.4)	24	(26.1)	89	(34.6)
[1] Symptoms, but ambulatory	100	(60.6)	66	(71.7)	166	(64.6)
Unknown	0	(0.0)	2	(2.2)	2	(0.8)
Cancer Staging						
III	3	(1.8)	2	(2.2)	5	(1.9)
IV	162	(98.2)	90	(97.8)	252	(98.1)

C Confidential

表 2.7.3-13 既治療の全集団での用量ごとのベースラインの特性
（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metastatic Staging						
M0	3	(1.8)	2	(2.2)	5	(1.9)
M1a	37	(22.4)	17	(18.5)	54	(21.0)
M1b	125	(75.8)	73	(79.3)	198	(77.0)
Brain Metastasis						
Yes	19	(11.5)	12	(13.0)	31	(12.1)
No	146	(88.5)	80	(87.0)	226	(87.9)
Number of Unique Prior Systemic Therapies						
1	33	(20.0)	18	(19.6)	51	(19.8)
2	50	(30.3)	28	(30.4)	78	(30.4)
3	43	(26.1)	25	(27.2)	68	(26.5)
4 or more	39	(23.6)	21	(22.8)	60	(23.3)
Baseline Tumor Size (mm)						
Subjects with data	149	-	89	-	238	-
Mean	111	-	117	-	113	-
SD	85	-	83	-	84	-
Median	93	-	99	-	94	-
Range	11 to 515	-	10 to 419	-	10 to 515	-
Histology						
Squamous	21	(12.7)	23	(25.0)	44	(17.1)
Non-Squamous	141	(85.5)	68	(73.9)	209	(81.3)
Adenosquamous	2	(1.2)	1	(1.1)	3	(1.2)
Unknown	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
Smoking Status						
Never	54	(32.7)	22	(23.9)	76	(29.6)
Former	105	(63.6)	60	(65.2)	165	(64.2)
Current	6	(3.6)	10	(10.9)	16	(6.2)
EGFR Mutation						
Yes	31	(18.8)	11	(12.0)	42	(16.3)
No	125	(75.8)	80	(87.0)	205	(79.8)
Unknown	9	(5.5)	1	(1.1)	10	(3.9)
KRAS Mutation						
Yes	30	(18.2)	15	(16.3)	45	(17.5)
No	74	(44.8)	41	(44.6)	115	(44.7)
Unknown	61	(37.0)	36	(39.1)	97	(37.7)

C Confidential

表 2.7.3-13 既治療の全集団での用量ごとのベースラインの特性
（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ALK Gene Rearrangement						
Mutation/Translocation	7	(4.2)	0	(0.0)	7	(2.7)
Wild Type	126	(76.4)	89	(96.7)	215	(83.7)
Unknown	32	(19.4)	3	(3.3)	35	(13.6)
(Database Cutoff Date: 23JAN2015)						

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

2.7.3.3.1.3.2 パート F3での患者の特性

2.7.3.3.1.3.2.1 PD-L1発現別の患者特性

既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1発現別の患者の特性を[表 2.7.3-14]に示す。いずれの患者特性でも PD-L1高発現、PD-L1低発現及び PD-L1発現陰性の各集団間に明らかな偏りはみられなかった。

表 2.7.3-14 既治療の 2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1 発現別の患者の特性
（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50%		PS=1-49%		PS<1%		Unknown		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	25	-	24	-	4	-	2	-	55	-
Gender										
Male	13	(52.0)	12	(50.0)	3	(75.0)	0	(0.0)	28	(50.9)
Female	12	(48.0)	12	(50.0)	1	(25.0)	2	(100.0)	27	(49.1)
Age (Years)										
< 65	8	(32.0)	18	(75.0)	2	(50.0)	2	(100.0)	30	(54.5)
>=65	17	(68.0)	6	(25.0)	2	(50.0)	0	(0.0)	25	(45.5)
Mean	64.4	-	59.0	-	64.5	-	57.5	-	61.8	-
SD	11.1	-	11.2	-	9.4	-	7.8	-	11.0	-
Median	67.0	-	58.5	-	63.5	-	57.5	-	64.0	-
Range	40 to 82	-	39 to 79	-	55 to 76	-	52 to 63	-	39 to 82	-

C Confidential

表 2.7.3-14 既治療の2 mg/kg Q3W（パートF3）の患者集団でのPD-L1発現別の患者の特性（検体作製時期によらない）（APaT集団）（001試験）（続き）

	PS>=50%		PS=1-49%		PS<1%		Unknown		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Race										
Asian	2	(8.0)	2	(8.3)	2	(50.0)	0	(0.0)	6	(10.9)
Multiracial	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
White	22	(88.0)	22	(91.7)	2	(50.0)	2	(100.0)	48	(87.3)
Ethnicity										
Hispanic Or Latino	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
Not Hispanic Or Latino	25	(100.0)	24	(100.0)	3	(75.0)	2	(100.0)	54	(98.2)
Region										
Australia	0	(0.0)	2	(8.3)	1	(25.0)	0	(0.0)	3	(5.5)
Canada	1	(4.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)
EU	12	(48.0)	7	(29.2)	2	(50.0)	2	(100.0)	23	(41.8)
East Asia	1	(4.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)
US	11	(44.0)	13	(54.2)	1	(25.0)	0	(0.0)	25	(45.5)
ECOG PS										
[0] Normal Activity	7	(28.0)	7	(29.2)	2	(50.0)	1	(50.0)	17	(30.9)
[1] Symptoms, but ambulatory	18	(72.0)	17	(70.8)	2	(50.0)	1	(50.0)	38	(69.1)
Cancer Staging										
III	0	(0.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)
IV	25	(100.0)	22	(91.7)	4	(100.0)	2	(100.0)	53	(96.4)
Metastatic Staging										
M0	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
M1a	5	(20.0)	4	(16.7)	1	(25.0)	0	(0.0)	10	(18.2)
M1b	20	(80.0)	19	(79.2)	3	(75.0)	2	(100.0)	44	(80.0)
Brain Metastasis										
Yes	2	(8.0)	4	(16.7)	1	(25.0)	0	(0.0)	7	(12.7)
No	23	(92.0)	20	(83.3)	3	(75.0)	2	(100.0)	48	(87.3)
Number of Unique Prior Systemic Therapies										
1	9	(36.0)	4	(16.7)	1	(25.0)	0	(0.0)	14	(25.5)
2	8	(32.0)	11	(45.8)	0	(0.0)	2	(100.0)	21	(38.2)
3	5	(20.0)	5	(20.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(18.2)
4 or more	3	(12.0)	4	(16.7)	3	(75.0)	0	(0.0)	10	(18.2)

Confidential

表 2.7.3-14 既治療の 2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1 発現別の患者の特性（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	PS>=50%		PS=1-49%		PS<1%		Unknown		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline Tumor Size (mm)										
Subjects with data	23	-	23	-	4	-	2	-	52	-
Mean	108	-	108	-	208	-	136	-	117	-
SD	67	-	103	-	154	-	1	-	93	-
Median	95	-	94	-	171	-	136	-	96	-
Range	18 to 239	-	16 to 428	-	69 to 419	-	135 to 137	-	16 to 428	-
Histology										
Squamous	7	(28.0)	3	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(18.2)
Non-Squamous	18	(72.0)	21	(87.5)	4	(100.0)	2	(100.0)	45	(81.8)
Smoking Status										
Never	1	(4.0)	8	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(16.4)
Former	20	(80.0)	15	(62.5)	4	(100.0)	1	(50.0)	40	(72.7)
Current	4	(16.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(50.0)	6	(10.9)
EGFR Mutation										
Yes	2	(8.0)	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(7.3)
No	18	(72.0)	21	(87.5)	4	(100.0)	2	(100.0)	45	(81.8)
Unknown	5	(20.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(10.9)
KRAS Mutation										
Yes	3	(12.0)	5	(20.8)	0	(0.0)	1	(50.0)	9	(16.4)
No	9	(36.0)	9	(37.5)	2	(50.0)	1	(50.0)	21	(38.2)
Unknown	13	(52.0)	10	(41.7)	2	(50.0)	0	(0.0)	25	(45.5)
ALK Gene Rearrangement										
Wild Type	19	(76.0)	21	(87.5)	4	(100.0)	1	(50.0)	45	(81.8)
Unknown	6	(24.0)	3	(12.5)	0	(0.0)	1	(50.0)	10	(18.2)
(Database Cutoff Date: 23JAN2015)										

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

Confidential

2.7.3.3.1.3.3　既治療の全集団での患者の内訳

2.7.3.3.1.3.3.1　PD-L1発現別の内訳

既治療の全集団での PD-L1発現別の患者の内訳を[付録 2.7.3-4]に示す。PD-L1高発現、PD-L1低発現又は PD-L1発現陰性の各集団の間で患者の内訳に明らかな偏りはみられなかった。

2.7.3.3.1.3.3.2　PD-L1発現陽性患者の用量別の内訳

既治療の全集団のうち、PD-L1発現陽性患者の用量ごとの患者の内訳を[付録 2.7.3-5]に示す。いずれの患者の内訳でも、2つの用量間で明らかな偏りはみられなかった。

2.7.3.3.1.3.4　パート F3での患者の内訳

2.7.3.3.1.3.4.1　PD-L1発現別の患者特性

既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1発現別の患者の内訳を[付録 2.7.3-6]に示す。PD-L1高発現、PD-L1低発現又は PD-L1発現陰性の各集団の間で患者の内訳に明らかな偏りはみられなかった。

2.7.3.3.1.4　025試験

2.7.3.3.1.4.1　患者の特性

非小細胞肺癌患者の特性を[表 2.7.3-15]に示す。治験薬の投与を受けた患者38例の年齢の中央値は66.0 歳（範囲：41～78歳）、性別の内訳は、男性68.4%（26例）、女性31.6%（12例）であった。非小細胞肺癌の組織型の内訳は腺癌が76.3%（29例）、扁平上皮癌が15.8%（6例）、腺扁平上皮癌が5.3%（2例）、非小細胞癌が2.6%（1例）であった。前治療のレジメン数は1レジメンが39.5%（15例）、2レジメンが47.4%（18例）、3レジメンが13.2%（5例）であった。喫煙歴のある患者は65.8%（25例）であった。PD-L1高発現の患者は31.6%（12例）であり、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者はそれぞれ26.3%（10例）及び5.3%（2例）であった。

Confidential

表 2.7.3-15 非小細胞肺癌患者の特性（ATS 集団）（国内 025 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	38	
Gender		
Male	26	(68.4)
Female	12	(31.6)
Age (Years)		
< 65	15	(39.5)
>= 65	23	(60.5)
Mean	63.6	-
SD	8.5	-
Median	66.0	-
Range	41 to 78	-
Race		
Asian	38	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	38	(100.0)
ECOG PS		
[0] Normal Activity	12	(31.6)
[1] Symptoms, but ambulatory	26	(68.4)
Metastatic Staging		
M0	3	(7.9)
M1	1	(2.6)
M1a	11	(28.9)
M1b	23	(60.5)
Histology		
ADENOCARCINOMA	29	(76.3)
ADENOSQUAMOUS	2	(5.3)
NON SMALL CELL	1	(2.6)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	6	(15.8)
Brain Metastasis		
Yes	6	(15.8)
No	32	(84.2)
Number of Prior Systemic Therapies		
1	15	(39.5)
2	18	(47.4)
3	5	(13.2)
Baseline Tumor Size (mm) RECIST 1.1 for Central Assessment		
Subjects with data	37	-
Mean	68.1	-
SD	66.0	-
Median	46.0	-
Range	15 to 272	-
Baseline Tumor Size (mm) RECIST 1.1 Group		
< Median	18	(47.4)
>= Median	19	(50.0)
Missing	1	(2.6)
Baseline Tumor Size (mm^2) irRC for Site Assessment		
Subjects with data	38	-
Mean	2947.9	-
SD	3203.6	-
Median	1978.2	-
Range	154 to 15635	-
Baseline Tumor Size (mm^2) irRC Group		
< Median	19	(50.0)
>= Median	19	(50.0)

Confidential

表 2.7.3-15 非小細胞肺癌患者の特性（ATS 集団）（国内 025 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)
Smoking Status		
Never	13	(34.2)
Former	25	(65.8)
PD-L1 Expression		
Strongly Positive	12	(31.6)
Weakly Positive	26	(68.4)
EGFR Mutation		
MUTANT	10	(26.3)
WILD TYPE	28	(73.7)
ALK Gene Rearrangement		
MUTANT	2	(5.3)
WILD TYPE	36	(94.7)
Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]		

2.7.3.3.1.4.2 患者の内訳

治験薬が投与された患者38例のうち、データカットオフ日（2015年7月9日）時点で、29例（76.3%）の患者が治験薬の投与を中止しており、9例（23.7%）が投与を継続していた。原疾患の進行による中止が18例（47.4%）、臨床的増悪による中止が4例（10.5%）、AE による中止が3例（7.9%）、他治療の必要性による中止が2例（5.3%）、医師判断による中止が1例（2.6%）であった。死亡による中止は1例（2.6%）であったが死亡理由は原疾患の悪化であった[付録 2.7.3-7]。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 OS

2.7.3.3.2.1.1 010試験

2.7.3.3.2.1.1.1 PD-L1高発現

PD-L1高発現の ITT 集団での OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を[表 2.7.3-16]及び[図 2.7.3-5]に示す。データカットオフ時点2015年9月30日）で死亡例は計204例であった。この OS の解析では、データカットオフ日以降に生存状況が更新された患者であっても、2015年9月30日で打ち切りとした。

ドセタキセル群に対する OS のハザード比（HR）は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群が0.54（95%CI：0.38～0.77、片側 P 値：0.00024）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群が0.50（95%CI：0.36～0.70、片側 P 値：0.00002）であった。これらの結果は、事前に厳密に制御された第 I 種の過誤の確率の下で、有効性での統計的有意性を示すために設けられた水準に達した。

MK-3475両群及びドセタキセル群の OS の Kaplan-Meier 曲線では、MK-3475の Kaplan-Meier 曲線は両群とも、ドセタキセル群を4ヵ月前後から上回り始め、途中で交差することなく差を維持した[図 2.7.3-5]。MK-3475群では、12ヵ月付近で Kaplan-Meier 曲線が平坦となり始めるのに対し、ドセタキセル群では減少を続けた。

PD-L1高発現患者での MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群の OS の中央値はそれぞれ14.9ヵ月及び17.3ヵ月であり、ドセタキセル群の8.2ヵ月と比較して臨床的に有意な改善を示した[表 2.7.3-16]。

C Confidential

MK-3475両群の Kaplan-Meier 曲線は、10ヵ月付近までは重なっており、その後はわずかな乖離がみられたが[図 2.7.3-5]、MK-3475 10 mg/kg 群に対する2 mg/kg 群の OS の HR は1.12（95%CI : 0.77～1.62）であった[表 2.7.3-16]。以上より、PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者で、MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群は、それぞれドセタキセル群と比較して臨床的に意味のある OS の延長を示し、また MK-3475による OS の延長は、2つの用量で同程度であることが示された。

PD-L1高発現の集団での MK-3475併合群とドセタキセル群の OS を比較しており、MK-3475の各群と同様にドセタキセル群と比較して良好な MK-3475の治療効果が示された[表 2.7.3-16]。

2.7.3.3.2.1.1.2　　PD-L1発現陽性

PD-L1発現陽性の ITT 集団での OS を[表 2.7.3-17]に示す。MK-3475の両群ともドセタキセル群と比較して明らかに OS を延長した。ドセタキセル群に対する MK-3475 2 mg/kg 群の HR は、0.71（95%CI : 0.58～0.88、片側 P 値 : 0.00076）、MK-3475 10 mg/kg 群の HR は0.61（95%CI : 0.49～0.75、片側 P 値<0.00001）であった。これらの結果は有効性での統計的有意性を示すために事前に設けられた水準に達した。MK-3475両群の Kaplan-Meier 曲線は、ドセタキセル群を4ヵ月前後から上回り始め、途中交差することなく差を維持していた[図 2.7.3-6]。MK-3475群では12ヵ月付近で、Kaplan-Meier 曲線が平坦となり始めるのに対し、ドセタキセル群では減少を続けた。MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群の OS の中央値はそれぞれ10.4ヵ月及び12.7ヵ月であり、ドセタキセル群の8.5ヵ月と比較して臨床的に有意な改善を示した[表 2.7.3-17]。

MK-3475両群の Kaplan-Meier 曲線は、9ヵ月付近までは重なっており、その後はわずかな乖離がみられたが[図 2.7.3-6]、MK-3475 10 mg/kg 群に対する2 mg/kg 群の OS の HR は1.17（95%CI : 0.94～1.45）であった。以上より、PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者で、MK-3475 2 mg/kg Q3W 及び 10 mg/kg Q3W は、それぞれドセタキセルと比較して臨床的に意味のある改善を示し、また MK-3475による OS の改善は、2つの用量間で同程度であることが示された[表 2.7.3-17]。

PD-L1発現陽性の集団での MK-3475併合群とドセタキセル群の OS を比較しており、MK-3475の各群と同様にドセタキセル群と比較して良好な MK-3475の治療効果が示された[表 2.7.3-17]。

Confidential

表 2.7.3-16 OS の要約（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median OS† (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 9 in % † (95% CI)	OS Rate at Month 12 in % † (95% CI)	Treatment vs. Docetaxel	
								Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value§
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	152	86 (56.6)	1091.6	7.9	8.2 (6.4, 10.7)	46.0 (36.9, 54.7)	38.0 (28.9, 47.1)	---	---
MK-3475 2 mg/kg Q3W	139	58 (41.7)	1221.0	4.8	14.9 (10.4, .)	68.3 (59.4, 75.6)	53.4 (43.1, 62.6)	0.54 (0.38, 0.77)	0.00024
MK-3475 10 mg/kg Q3W	151	60 (39.7)	1406.8	4.3	17.3 (11.8, .)	66.4 (57.8, 73.7)	58.1 (48.8, 66.3)	0.50 (0.36, 0.70)	0.00002
MK-3475 Pooled	290	118 (40.7)	2627.8	4.5	15.8 (11.8, .)	67.2 (61.2, 72.5)	55.9 (49.1, 62.2)	0.53 (0.40, 0.70)	<0.00001
Pairwise Comparison								Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value‖
MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W								1.12 (0.77, 1.62)	0.53513

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive, and Unknown Positive)

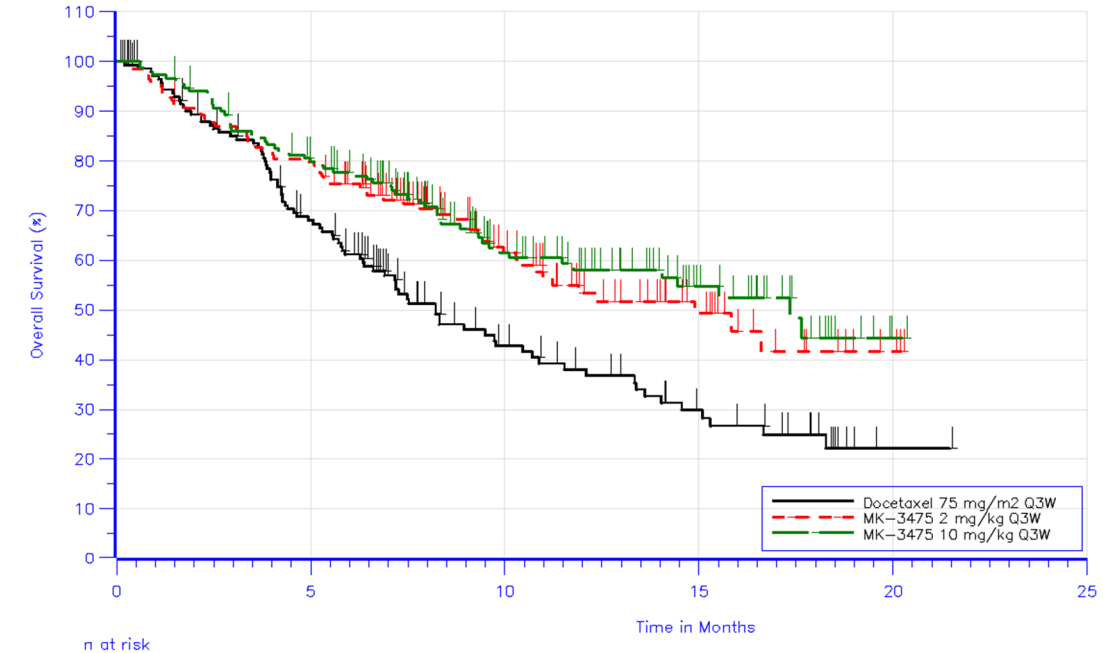
§ One-sided p-value based on log-rank test.

‖ Two-sided p-value based on log-rank test.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

Confidential



Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source:[資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

図 2.7.3-5　　PD-L1 高発現患者における OS（ITT 集団）（010 試験）

Confidential

表 2.7.3-17 OS の要約（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median OS† (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 9 in % † (95% CI)	OS Rate at Month 12 in % † (95% CI)	Treatment vs. Docetaxel	
								Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value§
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	343	193 (56.3)	2411.2	8.0	8.5 (7.5, 9.8)	46.6 (40.5, 52.5)	34.6 (28.4, 40.8)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	344	172 (50.0)	2928.7	5.9	10.4 (9.4, 11.9)	59.2 (53.5, 64.5)	43.2 (37.0, 49.3)	0.71 (0.58, 0.88)	0.00076
MK-3475 10 mg/kg Q3W	346	156 (45.1)	3063.1	5.1	12.7 (10.0, 17.3)	61.5 (55.7, 66.7)	52.3 (46.2, 58.1)	0.61 (0.49, 0.75)	<0.00001
MK-3475 Pooled	690	328 (47.5)	5991.8	5.5	11.2 (10.0, 12.7)	60.3 (56.3, 64.1)	47.8 (43.5, 52.1)	0.67 (0.56, 0.80)	<0.00001
Pairwise Comparison								Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value‖
MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W								1.17 (0.94, 1.45)	0.15511

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive, and Unknown Positive)

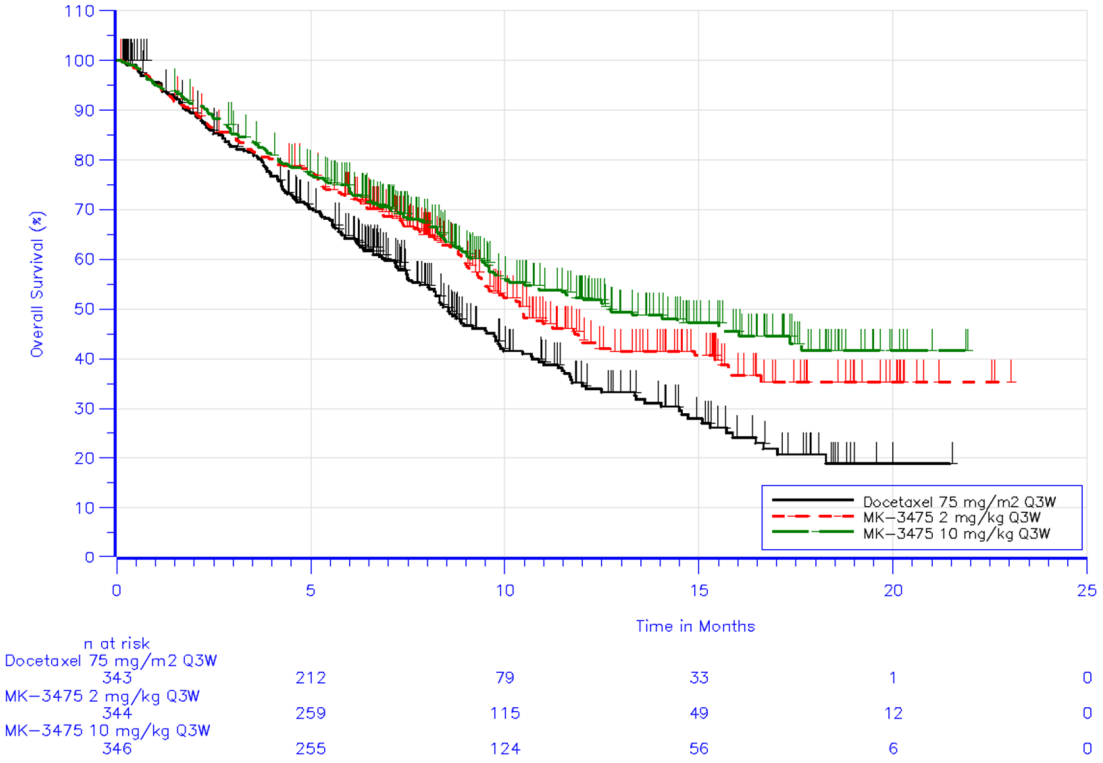
§ One-sided p-value based on log-rank test.

‖ Two-sided p-value based on log-rank test.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

Confidential



Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

図 2.7.3-6　　PD-L1 発現陽性患者における OS（ITT 集団）（010 試験）

Confidential

2.7.3.3.2.1.2　　024試験

本試験の ITT 集団における OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ[表 2.7.3-18]及び[図 2.7.3-7]に示す。この OS の解析では、データカットオフ日時点で生存が確認されていた患者は、2016年5月9日での打ち切りとして扱った。

MK-3475群の標準化学療法群に対する OS の HR は0.60（95%CI : 0.41～0.89、片側 P 値 ＝0.005）であり、標準化学療法群と比較して MK-3475群の統計的に有意な OS の延長が示された。OS はいずれの群でも中央値に達していなかった。OS の Kaplan-Meier 曲線は、1ヵ月前後から MK-3475群が標準化学療法群を上回り始め、全期間を通じて交差することなく、時間とともにその差が拡大した。データベースカットオフ時点で観察されていた OS イベントが比較的少なく（35.4%）、治験実施計画書に規定された標準化学療法群の MK-3475へのクロスオーバーによる検出力低下の可能性にもかかわらず、MK-3475群は標準化学療法群と比較して統計的に有意な OS の延長を示した。なお、データカットオフ時点で、標準化学療法群の患者の44%（66例）が治験実施計画書に基づくクロスオーバーを行った（[資料5.3.5.1.2: P024V01]の Table 10-2）。

表 2.7.3-18　OS の要約（ITT 集団）（024 試験）

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median OS† (Months) (95% CI)	OS Rate at		MK-3475 vs. SOC	
						Month 6 in %† (95% CI)	Month 12 in %† (95% CI)	Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value‡‡
MK-3475 200 mg Q3W	154	44 (28.6)	1402.0	3.1	Not Reached (., .)	80.2 (72.9, 85.7)	69.9 (61.1, 77.0)	0.60 (0.41, 0.89)	0.005
標準化学療法	151	64 (42.4)	1227.5	5.2	Not Reached (9.4, .)	72.4 (64.5, 78.9)	54.2 (44.9, 62.6)	-	-

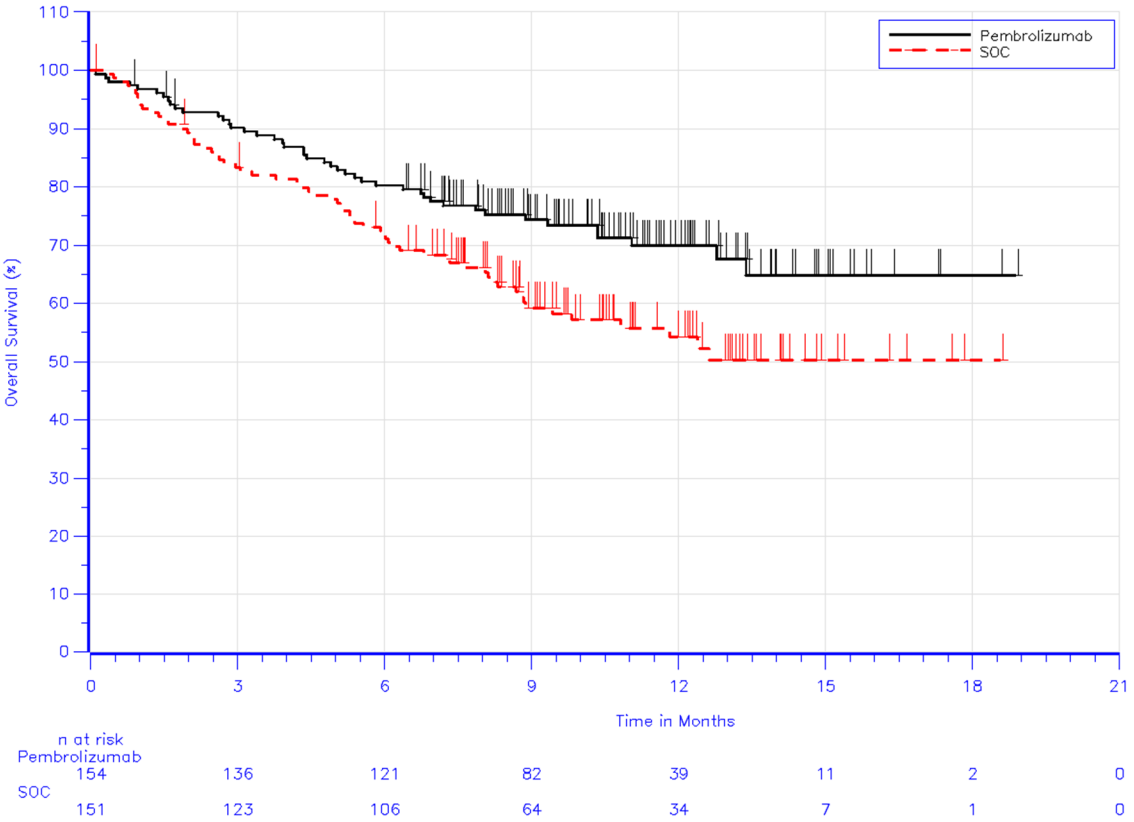
† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous).

‡‡ One-sided p-value based on log-rank test.

(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

C Confidential



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

図 2.7.3-7 OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（024 試験）

2.7.3.3.2.1.3 001試験

2.7.3.3.2.1.3.1 既治療の全集団

2.7.3.3.2.1.3.1.1 PD-L1高発現

既治療の全集団での PD-L1発現別の OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を[表 2.7.3-19]及び[図 2.7.3-8]に示した。PD-L1高発現患者での OS の中央値は15.7ヵ月であった。

2.7.3.3.2.1.3.1.2 PD-L1発現患者の用量別の OS

既治療の全集団のうち、PD-L1発現陽性患者の用量別の OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を[表 2.7.3-20]及び[図 2.7.3-9]に示す。PD-L1発現陽性患者の OS の中央値は12.4ヵ月であった。

C Confidential

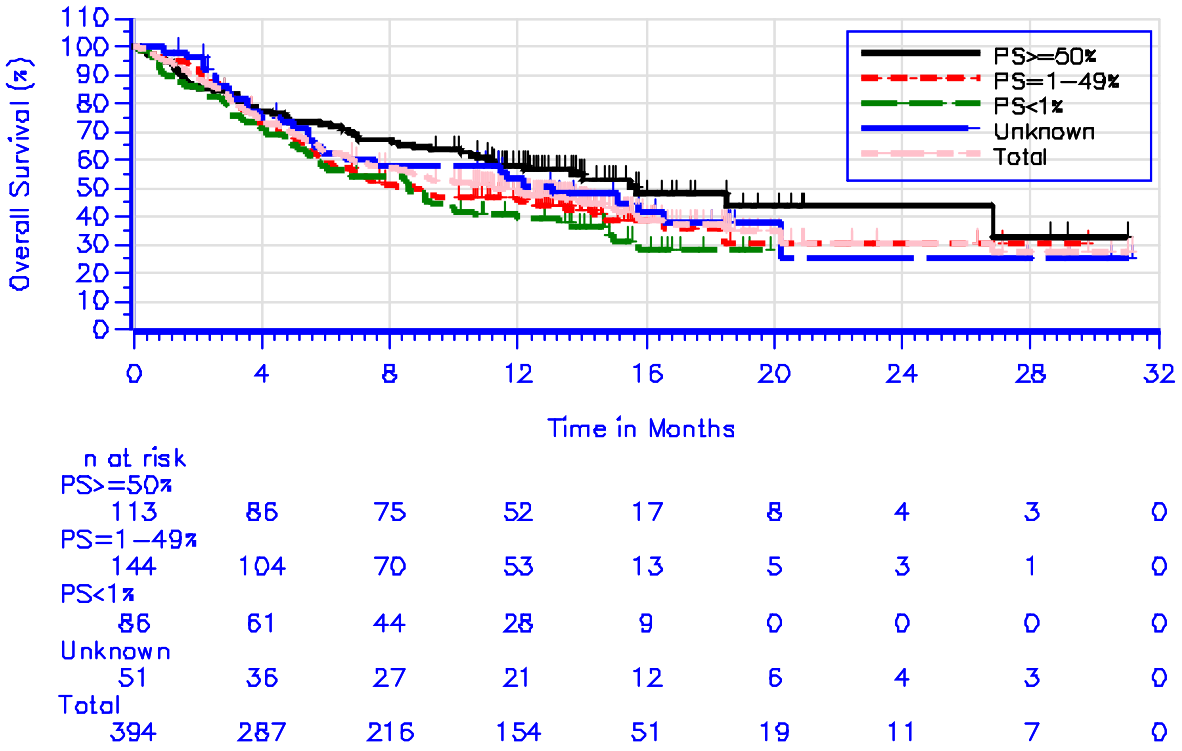
表 2.7.3-19 既治療の全集団での PD-L1 発現別の OS の要約
（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50% (N=113)	PS=1-49% (N=144)	PS<1% (N=86)	Unknown (N=51)	Total (N=394)
Death (%)	54 (47.8)	84 (58.3)	56 (65.1)	29 (56.9)	223 (56.6)
Median Survival (Months)[§]	15.7	8.8	8.6	13.1	11.3
95% CI for Median Survival[§]	(11.1,.)	(6.2,14.3)	(5.5,12.0)	(5.7,20.2)	(8.8,14.0)
OS rate at 6 Months in % [§]	72.4	58.9	57.8	62.3	63.0
OS rate at 12 Months in % [§]	57.7	45.8	39.2	53.1	48.7

OS: Overall Survival.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

C Confidential



Database Cutoff Date: 23JAN2015
Data Source: [資料 5.3.5.2.1.2: P001V04]の 16.4 項

図 2.7.3-8 既治療の全集団での PD-L1 発現別の OS の Kaplan-Meier 曲線（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

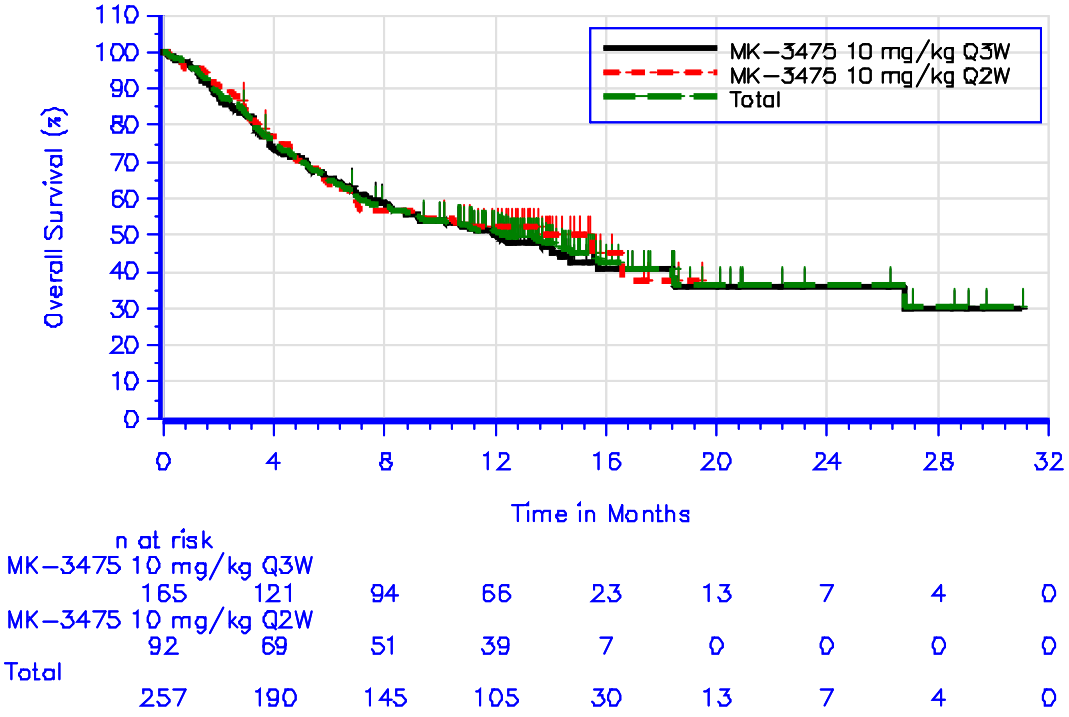
表 2.7.3-20 既治療の全集団での用量別の OS の要約（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=165)	MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=92)	Total (N=257)
Death (%)	92 (55.8)	46 (50.0)	138 (53.7)
Median Survival (Months)[§]	12.1	15.5	12.4
95% CI for Median Survival[§]	(8.2,15.7)	(6.9,.)	(8.8,15.7)
OS rate at 6 Months in % [§]	65.5	63.6	64.8
OS rate at 12 Months in % [§]	50.3	52.3	51.0

OS: Overall Survival.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

C Confidential



Database Cutoff Date: 23JAN2015
Data Source: [資料 5.3.5.2.1.2: P001V04]の 16.4 項

図 2.7.3-9 既治療の全集団での用量別の OS の Kaplan-Meier 曲線（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）

2.7.3.3.2.1.3.2 パート F3

2.7.3.3.2.1.3.2.1 PD-L1発現別の OS

既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1発現別の OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を[表 2.7.3-21]及び[図 2.7.3-10]に示す。PD-L1高発現、PD-L1低発現及び PD-L1発現陰性の集団の OS の中央値は未到達、6.0ヵ月及び3.4ヵ月であった。また、12ヵ月 OS 率はすべての集団で未到達であった。

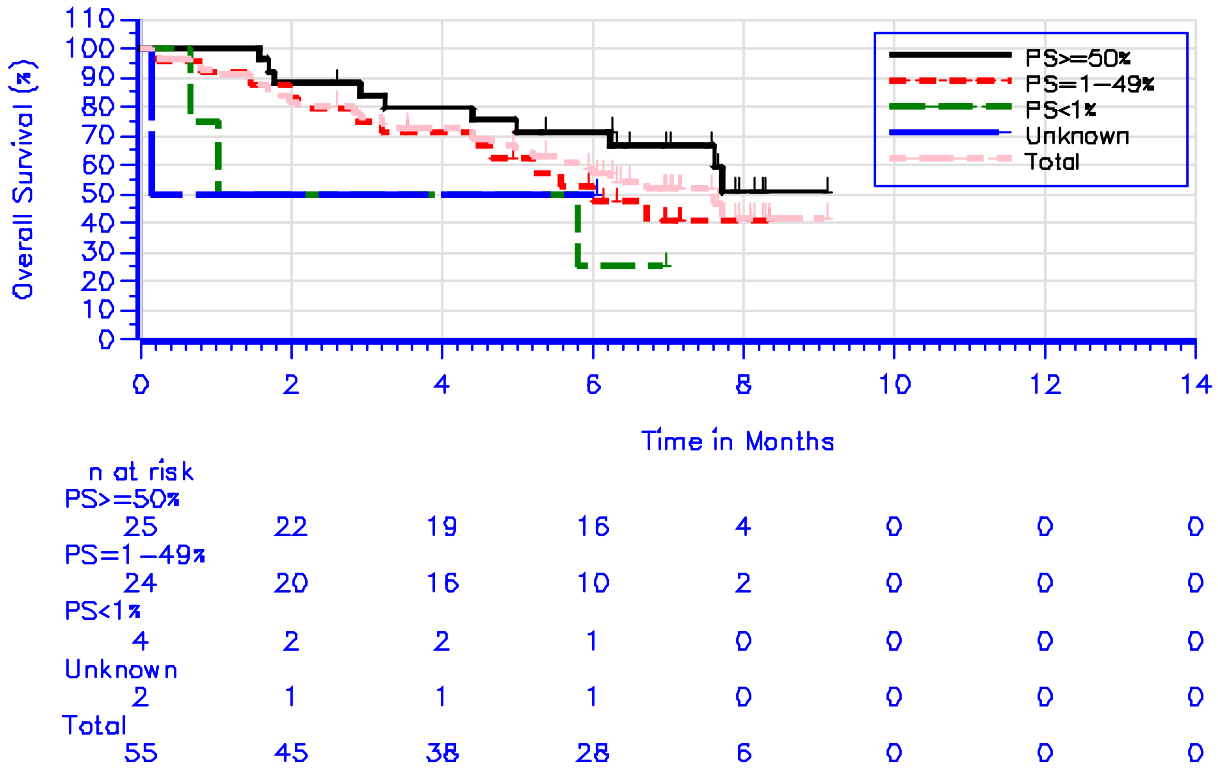
C Confidential

表 2.7.3-21 既治療の 2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1 発現別の OS の要約（抗原安定期間内）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50% (N=25)	PS=1-49% (N=24)	PS<1% (N=4)	Unknown (N=2)	Total (N=55)
Death (%)	10 (40.0)	13 (54.2)	3 (75.0)	1 (50.0)	27 (49.1)
Median Survival (Months)[§]	Not reached	6.0	3.4	Not reached	7.6
95% CI for Median Survival[§]	(5.0,.)	(3.2,.)	(0.7,.)	(0.2,.)	(5.2,.)
OS rate at 6 Months in % [§]	71.2	52.4	25.0	50.0	58.8
OS rate at 12 Months in % [§]	Not reached	Not reached	Not reached	Not reached	Not reached

OS: Overall Survival.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項



Database Cutoff Date: 23JAN2015
Data Source:[資料 5.3.5.2.1.2: P001V04]の 16.4 項

図 2.7.3-10 既治療の 2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1 発現別の OS の Kaplan-Meier 曲線要約（抗原安定期間内）（APaT 集団）（001 試験）

Confidential

2.7.3.3.2.1.4 025試験

PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者12例及び PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者38例の OS を Kaplan-Meier 法により推定した。データカットオフ時点（2015年7月9日）では、OS の中央値に達していなかった。PD-L1高発現の患者及び PD-L1発現陽性の患者の6ヵ月 OS 率は83.3%及び76.3%であり、1年 OS 率は56.3%及び51.0%であった[資料5.3.5.2.3: P025]。

2.7.3.3.2.2 PFS

2.7.3.3.2.2.1 010試験

2.7.3.3.2.2.1.1 PD-L1高発現

PD-L1高発現の集団での、RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS を[表 2.7.3-22]、Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-11]に示す。データカットオフ時点の PFS イベント数は計304例であった。ドセタキセル群に対する PFS の HR は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で0.58［95%CI：0.43～0.77、片側 P 値：0.00009］、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で0.59（95%CI：0.45～078、片側 P 値：0.00007）であった。これらの結果は、有効性の統計的有意性を示すために事前に設けられた水準に達していた。MK-3475両群は同様であった［HR：1.00（95%CI：0.74～1.35）］。

PD-L1高発現の集団で、MK-3475併合群とドセタキセル群の PFS を比較しており、MK-3475各群と同様にドセタキセルと比較して MK-3475の治療効果が示された[表 2.7.3-22]。

2.7.3.3.2.2.1.2 PD-L1発現陽性

PD-L1発現陽性の集団での、RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS を[表 2.7.3-23]、Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-12]に示す。ドセタキセル群に対する PFS の HR は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で0.88（95%CI：0.73～1.04、片側 P 値：0.06758）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で0.79（95%CI：0.66～094、片側 P 値：0.00462）であった。MK-3475各群のドセタキセル群と比較した HR は1を下回ったものの、治験実施計画書に規定した、多重性を考慮した上での有意水準 α =0.001では、統計的な有意差はみられなかった。MK-3475の両群は同様であった［HR：1.09（95%CI：0.91～1.30）］。

PD-L1発現陽性の集団で、MK-3475併合群とドセタキセル群の PFS を比較しており、MK-3475各群と同様にドセタキセルと比較して MK-3475の治療効果が示された[表 2.7.3-23]。

C Confidential

表 2.7.3-22 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median PFS[†] (Months) (95% CI)	PFS Rate at Months 9 in % [†] (95% CI)	Treatment vs. Docetaxel	
							Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[§]
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	152	118 (77.6)	648.1	18.2	4.1 (3.6, 4.3)	19.2 (12.6, 26.8)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	139	89 (64.0)	803.7	11.1	5.2 (4.0, 6.5)	36.0 (27.5, 44.5)	0.58 (0.43, 0.77)	0.00009
MK-3475 10 mg/kg Q3W	151	97 (64.2)	943.1	10.3	5.2 (4.1, 8.1)	37.8 (29.6, 45.9)	0.59 (0.45, 0.78)	0.00007
MK-3475 Pooled	290	186 (64.1)	1746.8	10.6	5.2 (4.2, 6.2)	36.9 (31.0, 42.8)	0.59 (0.46, 0.74)	<0.00001
Pairwise Comparison							Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[‖]
MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W							1.00 (0.74, 1.35)	0.99358

IRC: Independent Review Committee.

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive, and Unknown Positive)

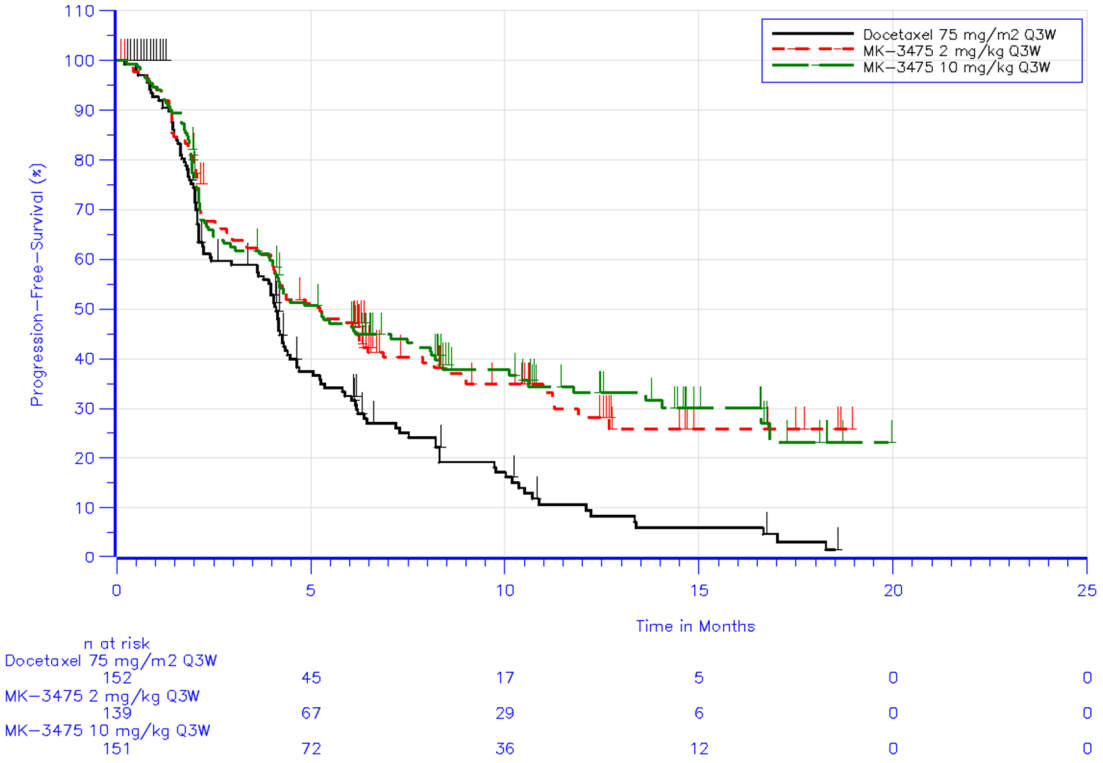
[§] One-sided p-value based on log-rank test.

[‖] Two-sided p-value based on log-rank test.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

C Confidential



Database Cutoff Date: 30SEP2015
Data Source: [資料 5.3.5.1.1: P010]の 16.4 項

図 2.7.3-11　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

Confidential

表 2.7.3-23 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median PFS[†] (Months) (95% CI)	PFS Rate at Months 9 in % [†] (95% CI)	Treatment vs. Docetaxel	
							Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[§]
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	343	257 (74.9)	1368.1	18.8	4.0 (3.1, 4.2)	15.9 (11.5, 20.9)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	344	266 (77.3)	1676.2	15.9	3.9 (3.1, 4.1)	23.1 (18.4, 28.0)	0.88 (0.73, 1.04)	0.06758
MK-3475 10 mg/kg Q3W	346	255 (73.7)	1817.6	14.0	4.0 (2.6, 4.3)	27.4 (22.5, 32.6)	0.79 (0.66, 0.94)	0.00462
MK-3475 Pooled	690	521 (75.5)	3493.7	14.9	3.9 (3.1, 4.1)	25.2 (21.8, 28.8)	0.85 (0.73, 0.98)	0.01479
Pairwise Comparison							Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[‖]
MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W							1.09 (0.91, 1.30)	0.34431

IRC: Independent Review Committee.

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian)and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive, and Unknown Positive)

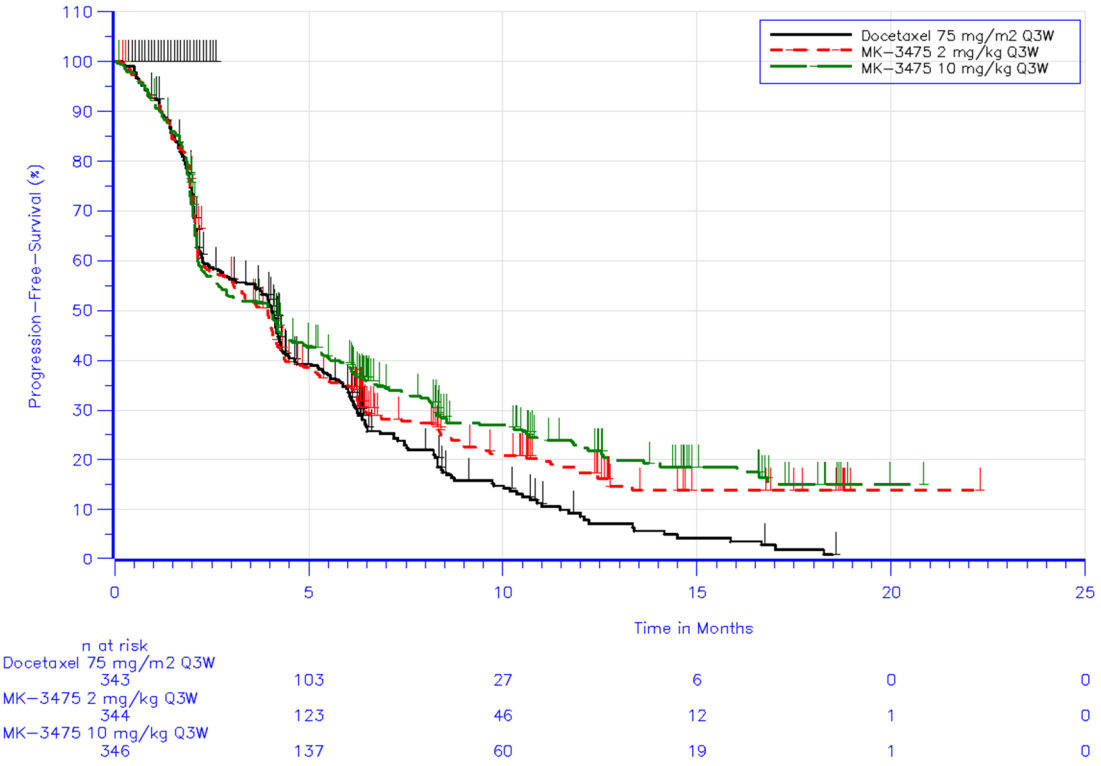
[§] One-sided p-value based on log-rank test.

[‖] Two-sided p-value based on log-rank test.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

Confidential



Database Cutoff Date: 30SEP2015
Data Source: [資料 5.3.5.1.1: P010]の 16.4 項

図 2.7.3-12　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

Confidential

2.7.3.3.2.2.2 024試験

本試験の ITT 集団における RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ[表 2.7.3-24]及び[図 2.7.3-13]に示す。標準化学療法群に対する MK-3475群の PFS のハザード比は0.50（95%CI : 0.37～0.68、片側 P 値 ＜0.001）であり、MK-3475群は標準化学療法群と比較し、PFS を有意に延長した。PFS の中央値は標準化学療法群で6.0ヵ月であったのに対し、MK-3475群では10.3ヵ月であった。なお、標準化学療法群において観察された PFS の中央値6.0ヵ月は、これまでに行われたプラチナ製剤併用化学療法及びペメトレキセドによる維持療法の試験結果と一貫していた。PFS の Kaplan-Meier 曲線は、試験早期の4ヵ月前後からMK-3475群が標準化学療法群を上回り始め、全期間を通じて交差することなく、時間とともにその差が拡大した。

表 2.7.3-24 RECIST 1.1 を用いた BICR 評価に基づく PFS の要約（ITT 集団）（024 試験）

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median PFS† (Months) (95% CI)	PFS Rate at		MK-3475 vs. SOC	
						Month 6 in %† (95% CI)	Month 12 in %† (95% CI)	Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value‡‡
MK-3475 200 mg Q3W	154	73 (47.4)	1000.2	7.3	10.3 (6.7, .)	62.1 (53.8, 69.4)	47.7 (38.5, 56.4)	-	-
標準化学療法	151	116 (76.8)	785.6	14.8	6.0 (4.2, 6.2)	50.3 (41.9, 58.2)	15.0 (8.6, 23.0)	0.50 (0.37, 0.68)	<0.001

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

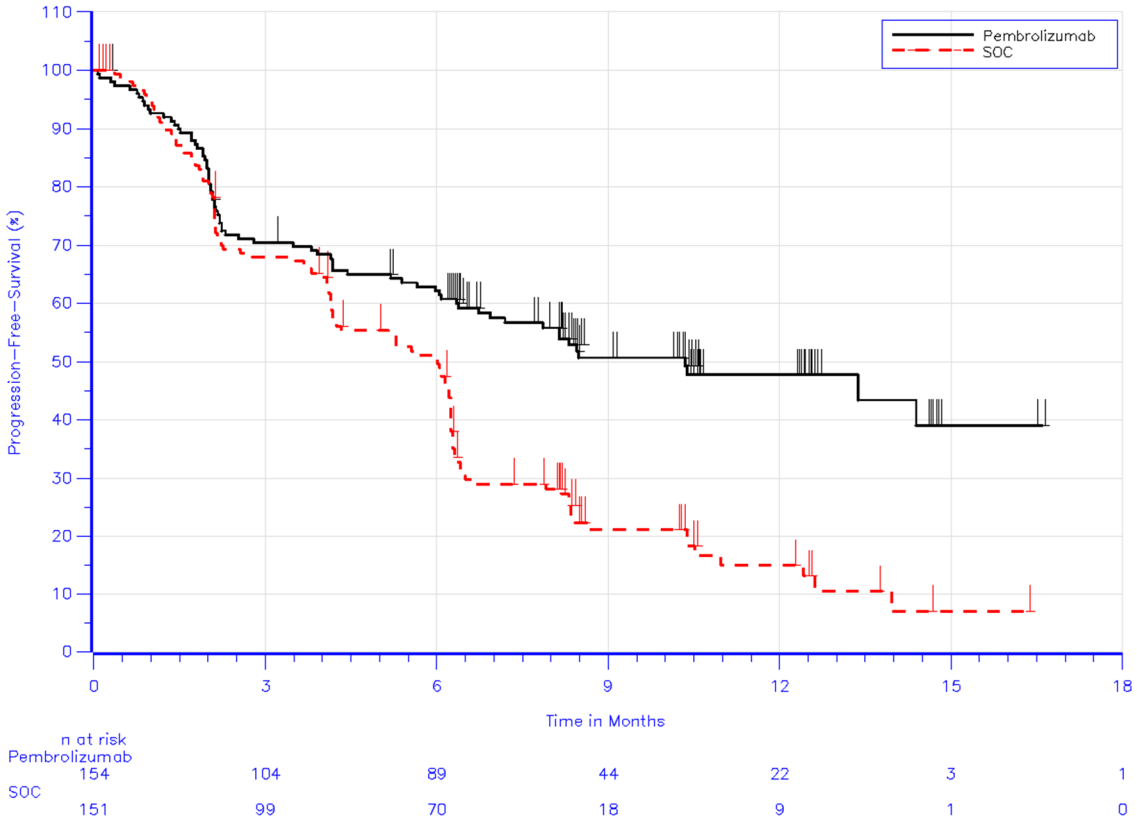
† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous).

‡‡ One-sided p-value based on log-rank test.

(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

C Confidential



(Database Cutoff Date: 09MAY2016)
Data Source: [資料 5.3.5.1.2: P024V01]: analysis-adsl; adtte

図 2.7.3-13 RECIST 1.1 を用いた BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（024 試験）

2.7.3.3.2.2.3 001試験

2.7.3.3.2.2.3.1 既治療の全集団

2.7.3.3.2.2.3.1.1 PD-L1発現別の PFS

既治療の全集団での PD-L1発現別の PFS の要約及び Kaplna-Meier 曲線を[表 2.7.3-25]及び[図 2.7.3-14]に示す。PD-L1高発現患者の PFS の中央値は5.0ヵ月であった。

2.7.3.3.2.2.3.1.2 PD-L1発現陽性

PD-L1発現陽性の既治療の全集団での、用量別の PFS の要約及び Kaplna-Meier 曲線を[表 2.7.3-26]及び[図 2.7.3-15]に示す。PD-L1発現陽性患者の PFS の中央値は3.2ヵ月であった。用量別では、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群及び MK-3475 10 mg/kg Q2W 群の PFS の中央値はそれぞれ3.0ヵ月及び3.6ヵ月であった。

Confidential

表 2.7.3-25 既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PD-L1 発現別の PFS（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50% (N=113)	PS=1-49% (N=144)	PS<1% (N=86)	Unknown (N=51)	Total (N=394)
Number (%) of PFS Events	78 (69.0)	122 (84.7)	77 (89.5)	36 (70.6)	313 (79.4)
Person-Months	807	615	334	336	2091
Event Rate/100 Person-Months (%)	9.7	19.8	23.1	10.7	15.0
Median PFS (Months)[§]	5.0	2.3	2.1	4.0	3.0
95% CI for Median PFS[§]	(2.3,8.6)	(2.1,3.6)	(2.0,3.1)	(2.3,10.2)	(2.2,4.0)
PFS rate at 3 Months in % [§]	56.3	45.7	40.0	60.4	49.3
PFS rate at 6 Months in % [§]	49.0	27.2	20.2	42.9	34.0

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

C Confidential

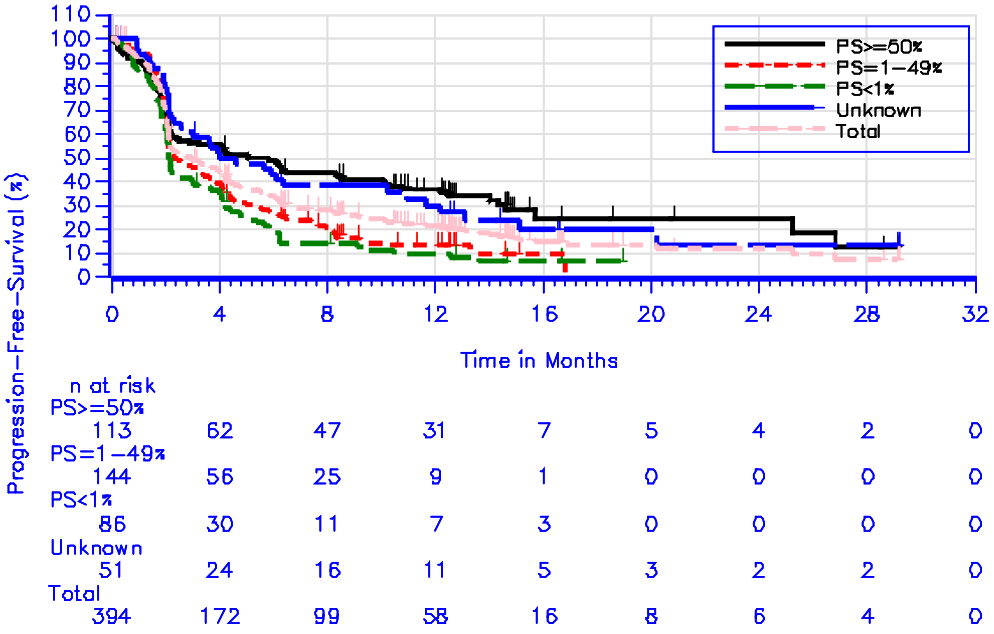


図 2.7.3-14 既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PD-L1 発現別の PFS の Kaplan-Meier 曲線
（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

表 2.7.3-26 既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの PFS
（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=165)	MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=92)	Total (N=257)
Number (%) of PFS Events	129 (78.2)	71 (77.2)	200 (77.8)
Person-Months	940	482	1422
Event Rate/100 Person-Months (%)	13.7	14.7	14.1
Median PFS (Months)[§]	3.0	3.6	3.2
95% CI for Median PFS[§]	(2.1,4.2)	(2.1,5.0)	(2.1,4.1)
PFS rate at 3 Months in % [§]	49.7	51.4	50.3
PFS rate at 6 Months in % [§]	36.3	37.8	36.8

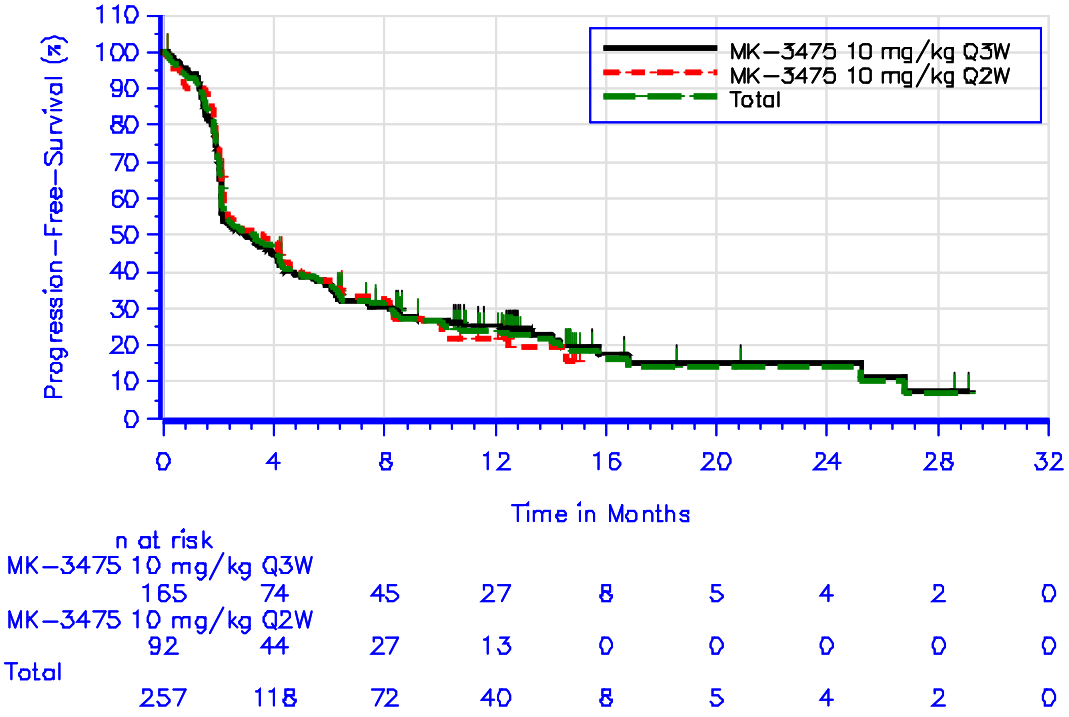
Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

Confidential



Database Cutoff Date: 23JAN2015
Data Source: [資料 5.3.5.2.1.2: P001V04]の 16.4 項

図 2.7.3-15 既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの PFS の Kaplan-Meier 曲線（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性）（APaT 集団）（001 試験）

2.7.3.3.2.2.3.2 パート F3

2.7.3.3.2.2.3.2.1 PD-L1発現別の PFS

既治療の2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1発現別の PFS の要約及び Kaplna-Meier 曲線を[表 2.7.3-27]及び[図 2.7.3-16]に示す。PD-L1高発現、PD-L1低発現及び PD-L1発現陰性の PFS の中央値は4.2ヵ月、3.0ヵ月及び1.5ヵ月であった。

C Confidential

表 2.7.3-27 既治療の 2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PD-L1 発現別の PFS の要約（抗原安定期間内）（APaT 集団）（001 試験）

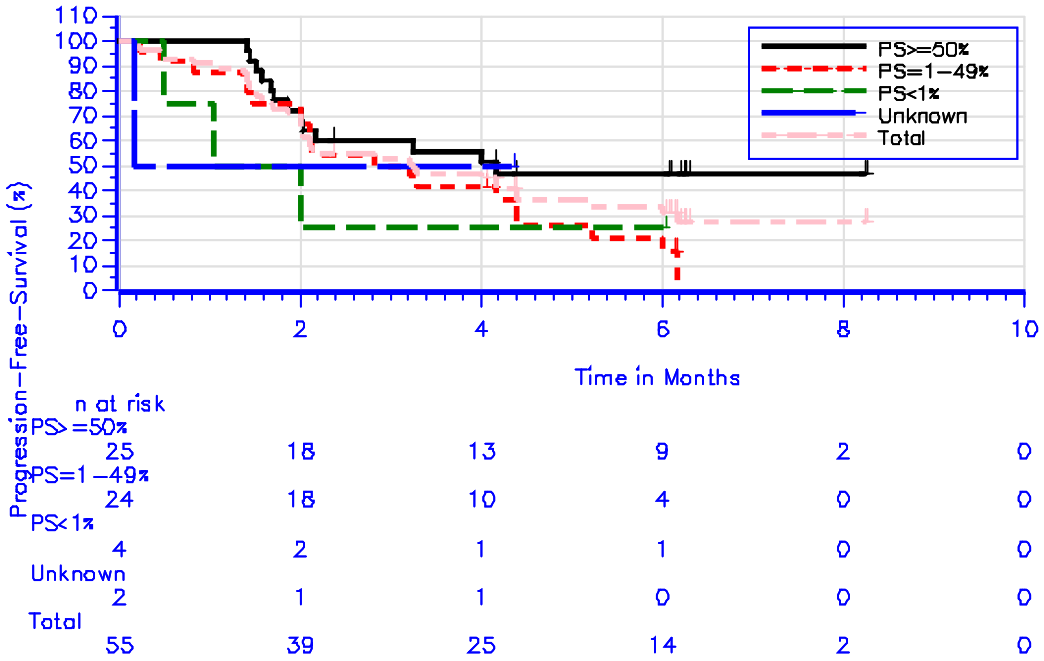
	PS>=50% (N=25)	PS=1-49 % (N=24)	PS<1% (N=4)	Unknown (N=2)	Total (N=55)
Number (%) of PFS Events	13 (52.0)	20 (83.3)	3 (75.0)	1 (50.0)	37 (67.3)
Person-Months	99	76	10	5	190
Event Rate/100 Person-Months (%)	13.1	26.2	31.4	22.2	19.5
Median PFS (Months)[§]	4.2	3.0	1.5	Not reached	3.3
95% CI for Median PFS[§]	(2.0,.)	(2.0,4.4)	(0.5,.)	(0.2,.)	(2.0,4.4)
PFS rate at 3 Months in %[§]	60.0	50.0	25.0	50.0	52.7
PFS rate at 6 Months in %[§]	46.8	20.8	25.0	Not reached	33.6

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項



Database Cutoff Date: 23JAN2015
Data Source: [資料 5.3.5.2.1.2: P001V04]の 16.4 項

図 2.7.3-16 既治療の 2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線

Confidential

2.7.3.3.2.2.4 025試験

MK-3475 10 mg/kg Q3W が投与された PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者12例及び PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者38例の RECIST1.1に基づく PFS を Kaplan-Meier 法により推定した。PFS の中央値は、PD-L1高発現の患者で4.1ヵ月 （95%CI：1.6-未到達）、PD-L1発現陽性の患者で3.8ヵ月（95%CI：2.0～6.2）であり、3ヵ月 PFS 率は、66.7%及び52.6%、6ヵ月 PFS 率は41.7%及び38.8%であった[資料5.3.5.2.3: P025]。

2.7.3.3.2.3 ORR

2.7.3.3.2.3.1 010試験

2.7.3.3.2.3.1.1 PD-L1高発現

PD-L1高発現の集団での REICST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR（確定）を[表 2.7.3-28]に示す。MK-3475群はドセタキセル群と比較して、顕著に ORR（確定）を改善し、MK-3475 2 mg/kg 群で30.2%、10 mg/kg 群で29.1%、ドセタキセル群で7.9%であった。層別 Miettinen & Nurminen 法により、MK-3475両群とドセタキセル群の ORR の差を推定した。ドセタキセル群との差は、MK-3475 2 mg/kg 群で23.3%、10 mg/kg 群で22.2%であった。また、ドセタキセルとの差の検定の片側 P 値は、MK-3475両群ともに0.00001未満であった。

2.7.3.3.2.3.1.2 PD-L1発現陽性

PD-L1発現陽性の集団での REICST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR（確定）を表 2.7.3-29に示す。MK-3475群はドセタキセル群と比較して、顕著に ORR を改善し、MK-3475 2 mg/kg 群で18.0%、10 mg/kg 群で18.5%、ドセタキセル群で9.3%であった。層別 Miettinen & Nurminen 法により、MK-3475両群とドセタキセル群の ORR の差を推定した。ドセタキセル群との差は、MK-3475 2 mg/kg 群で8.7%、10 mg/kg 群で9.1%であった。また、ドセタキセル群との差の検定の片側 P 値は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で0.00045、10 mg/kg Q3W 群で0.00024であった。

Confidential

表 2.7.3-28 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

Treatment	N	Number of Overall Responses	Overall Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Docetaxel	
				Estimate(95% CI)†	p-Value††
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	152	12	7.9 (4.1,13.4)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	139	42	30.2 (22.7,38.6)	23.3 (14.8,32.1)	<0.00001
MK-3475 10 mg/kg Q3W	151	44	29.1 (22.0,37.1)	22.2 (14.0,30.7)	<0.00001
Pairwise Comparison				Estimate (95% CI)†	p-Value§
MK-3475 10 mg/kg Q3W vs. MK-3475 2 mg/kg Q3W				-2.3 (-12.7,8.2)	0.66608

IRC： Independent Review Committee

Responses are based on IRC assessments per RECIST 1.1 with confirmation.

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive and Unknown Positive) ; if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

†† One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

§ Two-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % ≠ 0.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

C Confidential

表 2.7.3-29 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

Treatment	N	Number of Overall Responses	Overall Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Docetaxel	
				Estimate(95% CI)†	p-Value††
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	343	32	9.3 (6.5,12.9)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	344	62	18.0 (14.1,22.5)	8.7 (3.6,13.9)	0.00045
MK-3475 10 mg/kg Q3W	346	64	18.5 (14.5,23.0)	9.1 (4.1,14.3)	0.00024
Pairwise Comparison				Estimate (95% CI)†	p-Value§
MK-3475 10 mg/kg Q3W vs. MK-3475 2 mg/kg Q3W				0.5 (-5.3,6.2)	0.87591

IRC： Independent Review Committee

Responses are based on IRC assessments per RECIST 1.1 with confirmation.

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive and Unknown Positive) ; if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

†† One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

§ Two-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % ≠ 0.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

C Confidential

2.7.3.3.2.3.2 024試験

本試験の ITT 集団における、RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく ORR を[表 2.7.3-30]に示す。2回目の中間解析では、ORR の群間差に関する正式な統計的有意性は検定されていない。K-3475群で観察された ORR は、標準化学療法群と比較して著しく高く、それぞれ44.8%、27.8%であった。層別 Miettinen & Nurminen 法により推定された ORR の群間差は16.6%であった。また標準化学療法群において観察された27.8%の ORR は、これまでに行われたプラチナ製剤併用化学療法及びペメトレキセドによる維持療法の試験結果と一貫していた。

表 2.7.3-30 RECIST 1.1 を用いた BICR 評価に基づく ORR（確定）（ITT 集団）（024 試験）

Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % MK-3475 vs. SOC	
				Estimate (95% CI)†	p-Value††
MK-3475 200 mg Q3W	154	69	44.8 (36.8,53.0)	16.6 (6.0,27.0)	0.0011
標準化学療法	151	42	27.8 (20.8,35.7)	-	-

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous). If no subjects are in one of the treatment involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

†† One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with confirmation.

(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01: analysis-adsl; adopa]

2.7.3.3.2.3.3 001試験

2.7.3.3.2.3.3.1 既治療の全集団

2.7.3.3.2.3.3.1.1 PD-L1高発現

PD-L1高発現の既治療の全患者113例での、RECIST 1.1を用いたIRC評価に基づくORRは、36.3%（95%CI：27.4～45.9）であった[表 2.7.3-31]。

なお、RECIST 1.1に基づく奏効とは、2回の連続した画像で標的病変の長径和がベースラインから30%以上縮小した場合と定義した。

2.7.3.3.2.3.3.1.2 PD-L1発現陽性

PD-L1発現陽性の既治療の全患者257例での、RECIST1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR は、23.3%（95% CI：18.3～29.0）であった[表 2.7.3-32]。

C Confidential

表 2.7.3-31　既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく BOR（確定）の PD-L1 発現別の要約（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	PS>=50% (N=113)			PS=1-49% (N=144)			PS<1% (N=86)			Unknown (N=51)			Total (N=394)		
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†
Complete Response (CR)	1	0.9	(0.0, 4.8)	0	0.0	(0.0, 2.5)	0	0.0	(0.0, 4.2)	2	3.9	(0.5, 13.5)	3	0.8	(0.2, 2.2)
Partial Response (PR)	40	35.4	(26.6, 45.0)	19	13.2	(8.1, 19.8)	7	8.1	(3.3, 16.1)	7	13.7	(5.7, 26.3)	73	18.5	(14.8, 22.7)
Overall Response (CR+PR)	**41**	**36.3**	**(27.4, 45.9)**	**19**	**13.2**	**(8.1, 19.8)**	**7**	**8.1**	**(3.3, 16.1)**	**9**	**17.6**	**(8.4, 30.9)**	**76**	**19.3**	**(15.5, 23.5)**
Stable Disease (SD)	18	15.9	(9.7, 24.0)	36	25.0	(18.2, 32.9)	19	22.1	(13.9, 32.3)	14	27.5	(15.9, 41.7)	87	22.1	(18.1, 26.5)
NonCR/NonPD (NN)	3	2.7	(0.6, 7.6)	7	4.9	(2.0, 9.8)	4	4.7	(1.3, 11.5)	4	7.8	(2.2, 18.9)	18	4.6	(2.7, 7.1)
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	**62**	**54.9**	**(45.2, 64.2)**	**62**	**43.1**	**(34.8, 51.6)**	**30**	**34.9**	**(24.9, 45.9)**	**27**	**52.9**	**(38.5, 67.1)**	**181**	**45.9**	**(40.9, 51.0)**
Progressive Disease (PD)	34	30.1	(21.8, 39.4)	62	43.1	(34.8, 51.6)	41	47.7	(36.8, 58.7)	15	29.4	(17.5, 43.8)	152	38.6	(33.7, 43.6)
Non-evaluable (NE)	3	2.7	(0.6, 7.6)	3	2.1	(0.4, 6.0)	1	1.2	(0.0, 6.3)	1	2.0	(0.0, 10.4)	8	2.0	(0.9, 4.0)
No Assessment	14	12.4	(6.9, 19.9)	17	11.8	(7.0, 18.2)	14	16.3	(9.2, 25.8)	8	15.7	(7.0, 28.6)	53	13.5	(10.2, 17.2)

Only confirmed responses are included in this table.

† Based on binomial exact confidence interval method.

Database Cutoff Date: 23JAN2015

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

Confidential

表 2.7.3-32　既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく BOR（確定）の用量ごとの要約（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=165)			MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=92)			Total (N=257)		
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†
Complete Response (CR)	1	0.6	(0.0, 3.3)	0	0.0	(0.0, 3.9)	1	0.4	(0.0, 2.1)
Partial Response (PR)	38	23.0	(16.8, 30.2)	21	22.8	(14.7, 32.8)	59	23.0	(18.0, 28.6)
Overall Response (CR+PR)	**39**	**23.6**	**(17.4, 30.9)**	**21**	**22.8**	**(14.7, 32.8)**	**60**	**23.3**	**(18.3, 29.0)**
Stable Disease (SD)	31	18.8	(13.1, 25.6)	23	25.0	(16.6, 35.1)	54	21.0	(16.2, 26.5)
NonCR/NonPD (NN)	9	5.5	(2.5, 10.1)	1	1.1	(0.0, 5.9)	10	3.9	(1.9, 7.0)
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	**79**	**47.9**	**(40.1, 55.8)**	**45**	**48.9**	**(38.3, 59.6)**	**124**	**48.2**	**(42.0, 54.5)**
Progressive Disease (PD)	62	37.6	(30.2, 45.4)	34	37.0	(27.1, 47.7)	96	37.4	(31.4, 43.6)
Non-evaluable (NE)	5	3.0	(1.0, 6.9)	1	1.1	(0.0, 5.9)	6	2.3	(0.9, 5.0)
No Assessment	19	11.5	(7.1, 17.4)	12	13.0	(6.9, 21.7)	31	12.1	(8.3, 16.7)

Only confirmed responses are included in this table.

† Based on binomial exact confidence interval method.

Database Cutoff Date: 23JAN2015

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

C Confidential

2.7.3.3.2.3.3.1.3　　PD-L1発現陰性

PD-L1発現陰性の既治療の全患者86例の治療効果は、標準治療単剤と同程度であり、RECIST 1.1を用いたIRC評価に基づくORRは、8.1%（95%CI：3.3～16.1）であった[表 2.7.3-31]。

2.7.3.3.2.3.3.2　　パートF3

2.7.3.3.2.3.3.2.1　　PD-L1発現別のORR

既治療の2 mg/kg Q3W（パートF3）の患者集団でのRECIST 1.1を用いたIRC評価に基づく最良総合効果（BOR）（確定）を[表 2.7.3-33]に示す。PD-L1低発現の患者集団に奏効例はみられなかった。PD-L1高発現及びPD-L1発現陰性のORRは、28.0%及び25.0%であった。また、RECIST 1.1を用いたIRC評価に基づく9週ごとの累積奏効率を[表 2.7.3-34]に示した。27週時点でのORRは14.7%（95%CI：7.6～27.3）であった。

C Confidential

表 2.7.3-33　既治療の 2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく BOR（確定）の PD-L1 発現別の要約（抗原安定期間内）（APaT 集団）（001 試験）

Response Evaluation	PS>=50% (N=25)			PS=1-49% (N=24)			PS<1% (N=4)			Unknown (N=2)			Total (N=55)		
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†
Complete Response (CR)	0	0.0	(0.0, 13.7)	0	0.0	(0.0, 14.2)	0	0.0	(0.0, 60.2)	0	0.0	(0.0, 84.2)	0	0.0	(0.0, 6.5)
Partial Response (PR)	7	28.0	(12.1, 49.4)	0	0.0	(0.0, 14.2)	1	25.0	(0.6, 80.6)	0	0.0	(0.0, 84.2)	8	14.5	(6.5, 26.7)
Overall Response (CR+PR)	**7**	**28.0**	**(12.1, 49.4)**	**0**	**0.0**	**(0.0, 14.2)**	**1**	**25.0**	**(0.6, 80.6)**	**0**	**0.0**	**(0.0, 84.2)**	**8**	**14.5**	**(6.5, 26.7)**
Stable Disease (SD)	6	24.0	(9.4, 45.1)	11	45.8	(25.6, 67.2)	0	0.0	(0.0, 60.2)	1	50.0	(1.3, 98.7)	18	32.7	(20.7, 46.7)
NonCR/NonPD (NN)	1	4.0	(0.1, 20.4)	1	4.2	(0.1, 21.1)	0	0.0	(0.0, 60.2)	0	0.0	(0.0, 84.2)	2	3.6	(0.4, 12.5)
Disease Control (CR+PR+SD+NN)	**14**	**56.0**	**(34.9, 75.6)**	**12**	**50.0**	**(29.1, 70.9)**	**1**	**25.0**	**(0.6, 80.6)**	**1**	**50.0**	**(1.3, 98.7)**	**28**	**50.9**	**(37.1, 64.6)**
Progressive Disease (PD)	8	32.0	(14.9, 53.5)	7	29.2	(12.6, 51.1)	2	50.0	(6.8, 93.2)	0	0.0	(0.0, 84.2)	17	30.9	(19.1, 44.8)
No Assessment	3	12.0	(2.5, 31.2)	5	20.8	(7.1, 42.2)	1	25.0	(0.6, 80.6)	1	50.0	(1.3, 98.7)	10	18.2	(9.1, 30.9)

Only confirmed responses are included in this table.

† Based on binomial exact confidence interval method.

Database Cutoff Date: 23JAN2015

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

Confidential

表 2.7.3-34 既治療の 2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく経時的な ORR の PD-L1 発現別の要約（抗原安定期間内）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50% (N=25)	PS=1-49% (N=24)	PS<1% (N=4)	Unknown (N=2)	Total (N=55)
Number of Responders (%)	7 (28.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	8 (14.5)
Response Rate at 9 Weeks in % (95% CI)†	20.0 (8.9, 41.6)	0.0 (0.0, 0.0)	Not Reached	0.0 (0.0, 0.0)	10.9 (5.1, 22.7)
Response Rate at 18 Weeks in % (95% CI)†	24.0 (11.6, 45.8)	0.0 (0.0, 0.0)	Not Reached	0.0 (0.0, 0.0)	12.7 (6.3, 24.9)
Response Rate at 27 Weeks in % (95% CI)†	28.5 (14.7, 50.7)	Not Reached	Not Reached	Not Reached	14.7 (7.6, 27.3)
Response Rate at 36 Weeks in % (95% CI)†	Not Reached	Not Reached	Not Reached	Not Reached	Not Reached
Response Rate at 90 Weeks in % (95% CI)†	Not Reached	Not Reached	Not Reached	Not Reached	Not Reached

Response includes both confirmed partial response and confirmed complete response.
† From the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

2.7.3.3.2.3.4 025試験

2.7.3.3.2.3.4.1 PD-L1高発現

本試験では、PD-L1発現陽性患者38例（このうち PD-L1高発現患者は12例）に MK-3475が投与された。PD-L1高発現の患者のうち1例は、IRC で、ベースラインの画像で RECIST 1.1により定義される測定可能病変がないと判定された。RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR 及び DOR は、上記症例を除外し、PD-L1高発現患者11例、PD-L1発現陽性患者37例（FAS）を対象に解析を行った。

主要評価項目として、PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者11例で RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR を評価した。RECIST 1.1に基づく確定（confirmed）PR は3例であり、ORR は27.3%（95%CI：6.0～61.0）であった[表 2.7.3-35]。

また、未確定（unconfrimed）を含む PR は6例であり、ORR は54.5%（95%CI：23.4～83.3）であった[表 2.7.3-36]。

2.7.3.3.2.3.4.2 PD-L1発現陽性

PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者37例の、RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく確定及び未確定を含む ORR をそれぞれ[表 2.7.3-37]及び[表 2.7.3-38]に示す。

確定 PR は7例であり、ORR は18.9%（95%CI : 8.0～35.2）であった。また、未確定（unconfirmed）を含む PR は11例であり、ORR は29.7%（95%CI：15.9～47.0）であった。

PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者の waterfall プロットを[図 2.7.3-17]に示す。37例中27例（73.0%）で RECIST 1.1に基づく腫瘍縮小がみられた。

C Confidential

また、RECIST 1.1に基づく奏効（7例）は、前治療が1レジメンのみ、かつ、EGFR 遺伝子変異陰性の患者のみにみられた。

表 2.7.3-35 PD-L1 高発現の集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR（確定）（FAS 集団）（025 試験）

Response Evaluation	PD-L1 Strong		
	n	%	95% CI†
Subjects in population	**11**	-	-
Complete Response (CR)	0	0.0	(0.0, 28.5)
Partial Response (PR)	3	27.3	(6.0, 61.0)
Overall Response (CR+PR)	**3**	**27.3**	**(6.0, 61.0)**
Stable Disease (SD)	4	36.4	(10.9, 69.2)
Progressive Disease (PD)	4	36.4	(10.9, 69.2)

Only confirmed responses are included.
† Based on binomial exact confidence interval method.

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

表 2.7.3-36 PD-L1 高発現の集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR（未確定）（FAS 集団）（025 試験）

Response Evaluation	PD-L1 Strong		
	n	%	95% CI†
Subjects in population	**11**	-	-
Complete Response (CR)	0	0.0	(0.0, 28.5)
Partial Response (PR)	6	54.5	(23.4, 83.3)
Overall Response (CR+PR)	**6**	**54.5**	**(23.4, 83.3)**
Stable Disease (SD)	1	9.1	(0.2, 41.3)
Progressive Disease (PD)	4	36.4	(10.9, 69.2)

A confirmation of assessment of CR/PR is not required.
† Based on binomial exact confidence interval method.

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

表 2.7.3-37 PD-L1 発現陽性の集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR（確定）（FAS 集団）（025 試験）

Response Evaluation	PD-L1 Strong			PD-L1 Weak			Total		
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†
Subjects in population	**11**	-	-	**26**	-	-	**37**	-	-
Complete Response (CR)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 13.2)	0	0.0	(0.0, 9.5)
Partial Response (PR)	3	27.3	(6.0, 61.0)	4	15.4	(4.4, 34.9)	7	18.9	(8.0, 35.2)
Overall Response (CR+PR)	**3**	**27.3**	**(6.0, 61.0)**	**4**	**15.4**	**(4.4, 34.9)**	**7**	**18.9**	**(8.0, 35.2)**
Stable Disease (SD)	4	36.4	(10.9, 69.2)	9	34.6	(17.2, 55.7)	13	35.1	(20.2, 52.5)
Progressive Disease (PD)	4	36.4	(10.9, 69.2)	13	50.0	(29.9, 70.1)	17	45.9	(29.5, 63.1)

Only confirmed responses are included.
† Based on binomial exact confidence interval method.

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

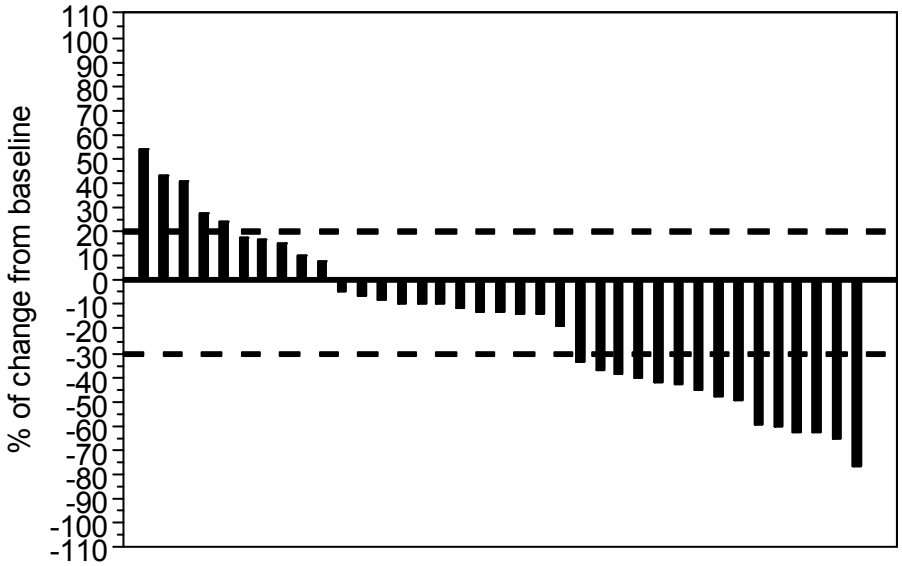
C Confidential

表 2.7.3-38 PD-L1 発現陽性の集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR（未確定）（FAS 集団）（025 試験）

Response Evaluation	PD-L1 Strong			PD-L1 Weak			Total		
	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†	n	%	95% CI†
Subjects in population	**11**	-	-	**26**	-	-	**37**	-	-
Complete Response (CR)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 13.2)	0	0.0	(0.0, 9.5)
Partial Response (PR)	6	54.5	(23.4, 83.3)	5	19.2	(6.6, 39.4)	11	29.7	(15.9, 47.0)
Overall Response (CR+PR)	**6**	**54.5**	**(23.4, 83.3)**	**5**	**19.2**	**(6.6, 39.4)**	**11**	**29.7**	**(15.9, 47.0)**
Stable Disease (SD)	1	9.1	(0.2, 41.3)	8	30.8	(14.3, 51.8)	9	24.3	(11.8, 41.2)
Progressive Disease (PD)	4	36.4	(10.9, 69.2)	13	50.0	(29.9, 70.1)	17	45.9	(29.5, 63.1)

A confirmation of assessment of CR/PR is not required.
† Based on binomial exact confidence interval method.

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]



Percentage changes >100% were truncated at 100%.
Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

図 2.7.3-17 PD-L1 発現陽性の集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく Waterfall プロット（FAS 集団）（025 試験）

2.7.3.3.2.4 奏効までの期間及び DOR

2.7.3.3.2.4.1 010試験

2.7.3.3.2.4.1.1 PD-L1高発現

奏効までの期間は、無作為割付から最初に CR/PR がみられるまでの期間とした。DOR は、最初に CR/PR がみられてから PD までの期間とした。CR（確定）/PR（確定）のみを奏効までの期間及び DOR の解析の対象とした。DOR の解析では、最終評価時点で PD がみられなかった患者は打ち切りとした。

PD-L1高発現の集団での、RECIST 1.1を用いた IRC 評価及び irRC を用いた治験担当医師評価に

C Confidential

基づく、奏効までの期間及び DOR を、MK-3475併合群及び投与群ごとに[表 2.7.3-39]に示す。RECIST 1.1を用いた IRC 評価では、2 mg/kg Q3W 群の42例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は65日（範囲：38～141日）であった。10 mg/kg Q3W 群では44例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は64日（範囲：44～440日）であった。ドセタキセル群では12例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は65日（範囲：59～247日）であった。すべての投与群で、奏効までの期間の中央値は、ほぼ治験実施計画書に規定した最初の画像評価までの期間（63日）であった。すべての投与群に遅延性の奏効がみられ、各群の奏効までの期間の最大値は、141～440日であった。

DOR は、CR/PR がみられた患者のみで解析した。PD-L1高発現の集団での DOR の中央値は、2 mg/kg Q3W 群では未到達（範囲：20+～512+日）、10 mg/kg Q3W 群では未到達（範囲：64+～542+日）、ドセタキセル群では246日（範囲：63+～268+日）であり、MK-3475両群は同程度であり、いずれもドセタキセル群を上回っていた。ドセタキセル群と比較し、MK-3475両群で DOR の延長がみられた[図 2.7.3-18]。また、MK-3475両群の曲線は重なっていた。

PD-L1高発現の患者で、MK-3475 2 mg/kg 又は10 mg/kg の投与により奏効が得られた86例のうち、14例（16%）は、奏効後（DOR 範囲：20+～542+日）に疾患が進行した。残りの72例（84%）は解析時点では奏効が持続しており、このうち奏効が6ヵ月以上継続した患者は46例であった。

2.7.3.3.2.4.1.2 PD-L1発現陽性

PD-L1発現陽性の集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価及び irRC を用いた治験担当医師評価に基づく奏効までの期間及び DOR を MK-3475併合群及び投与群ごとに[表 2.7.3-40]に示す。

RECIST 1.1を用いた IRC の評価では、2 mg/kg Q3W 群の62例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は65日（範囲：38～217日）であった。10 mg/kg Q3W 群では64例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は64日（範囲：44～444日）であった。ドセタキセル群では32例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は65日（範囲：41～250日）であった。すべての投与群で、奏効までの期間の中央値は、ほぼ治験実施計画書に規定した最初の画像評価までの期間（63日）であった。すべての投与群に遅延性の奏効がみられ、奏効までの期間の最大値は217～444日であった。

DOR は、CR/PR がみられた患者のみで解析した。PD-L1発現陽性の集団での DOR 中央値は、2 mg/kg Q3W 群では未到達（範囲：20+～610+日）、10 mg/kg Q3W 群では未到達（範囲：64+～542+日）、ドセタキセル群では189日（範囲：43+～268+日）であり、MK-3475両群はは同程度であり、いずれもドセタキセル群を上回っていた。ドセタキセル群と比較し、MK-3475両群で DOR の延長がみられた[図 2.7.3-19]。また、MK-3475両群の曲線は重なっていた。

PD-L1発現陽性の患者で MK-3475 2 mg/kg 又は10 mg/kg の投与により奏効が得られた126例のうち、35例（28%）は、奏効後（DOR 範囲：20+～610+日）に疾患が進行した。残りの91例（72%）は解析時点では奏効が持続しており、このうち奏効が6ヵ月以上継続した患者は61例であった。

C Confidential

表 2.7.3-39 奏効がみられた患者の奏効までの期間及び DOR の要約（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W (N=152)	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=139)	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=151)	MK-3475 Pooled (N=290)
IRC Assessment per RECIST 1.1				
Number of Patients with Response[†]	12	42	44	86
Time to Response [†] (DAYS)				
Mean (SD)	94 (55)	84 (31)	85 (62)	84 (49)
Median (Range)	65 (59-247)	65 (38-141)	64 (44-440)	64 (38-440)
Response Duration[‡] (DAYS)				
Median (Range)[§]	246 (63+ - 268+)	Not reached (20+ - 512+)	Not reached (64+ - 542+)	Not reached (20+ - 542+)
Number of Response Ongoing (%)	7 (58)	37 (88)	35 (80)	72 (84)
Investigator Assessment per irRC				
Number of Patients with Response[†]	18	46	48	94
Time to Response [†] (DAYS)				
Mean (SD)	87 (46)	80 (44)	87 (49)	84 (46)
Median (Range)	63 (57-197)	64 (38-317)	65 (37-253)	64 (37-317)
Response Duration[‡] (DAYS)				
Median (Range)[§]	132 (65+ - 450+)	504 (20+ - 512+)	Not reached (64+ - 542+)	504 (20+ - 542+)
Number of Response Ongoing (%)	8 (44)	36 (78)	34 (71)	70 (74)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.

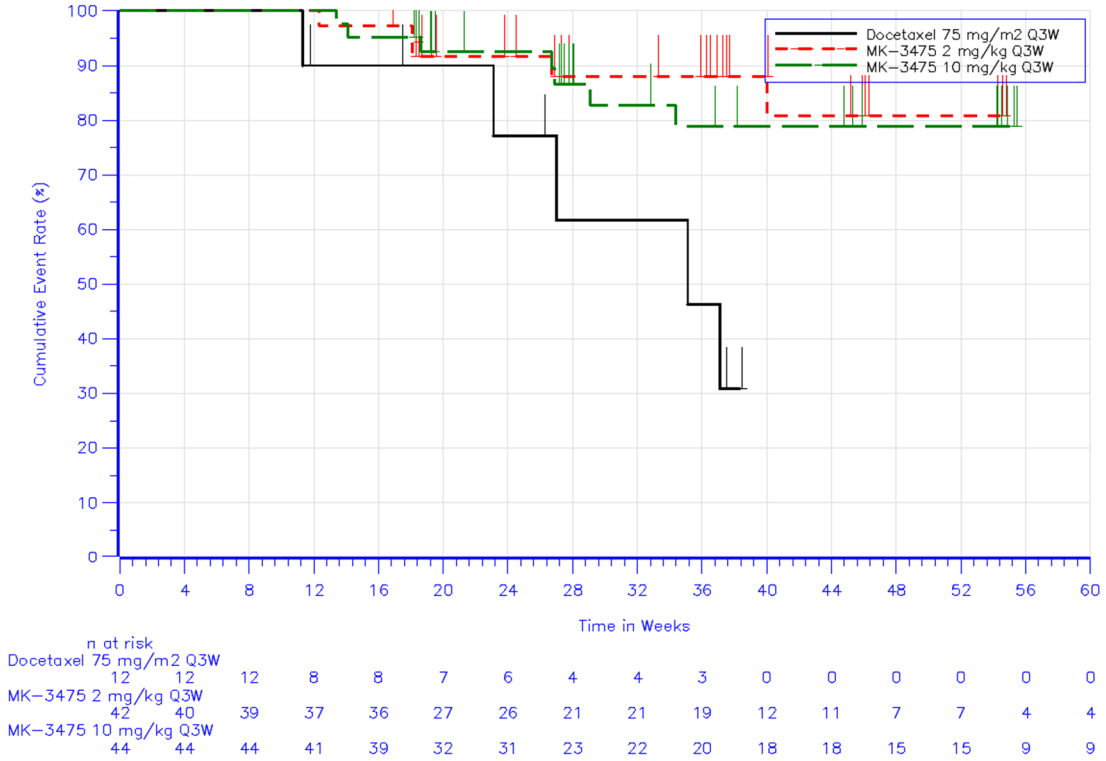
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[§] "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source:[資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

Confidential



Database Cutoff Date: 30SEP2015
Data Source:[資料 5.3.5.1.1: P010]の 16.4 項

図 2.7.3-18　奏効（確定）がみられた患者の IRC 評価に基づく DOR の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

Confidential

表 2.7.3-40 奏効がみられた患者の奏効までの期間及び DOR の要約（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W (N=343)	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=344)	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=346)	MK-3475 Pooled (N=690)
IRC Assessment per RECIST 1.1				
Number of Patients with Response[†]	32	62	64	126
Time to Response [†] (DAYS)				
Mean (SD)	99 (60)	86 (36)	97 (81)	92 (63)
Median (Range)	65 (41-250)	65 (38-217)	64 (44-444)	64 (38-444)
Response Duration[‡] (DAYS)				
Median (Range)[§]	189 (43+ - 268+)	Not reached (20+ - 610+)	Not reached (64+ - 542+)	Not reached (20+ - 610+)
Number of Response Ongoing [‖] (%)	11 (34)	45 (73)	46 (72)	91 (72)
Investigator Assessment per irRC				
Number of Patients with Response[†]	35	72	73	145
Time to Response [†] (DAYS)				
Mean (SD)	84 (43)	85 (46)	92 (59)	88 (53)
Median (Range)	62 (41-197)	64 (35-317)	65 (37-381)	64 (35-381)
Response Duration[‡] (DAYS)				
Median (Range)[§]	150 (32+ - 450+)	Not reached (20+ - 547+)	Not reached (64+ - 542+)	Not reached (20+ - 547+)
Number of Response Ongoing [‖] (%)	12 (34)	51 (71)	46 (63)	97 (67)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.

[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

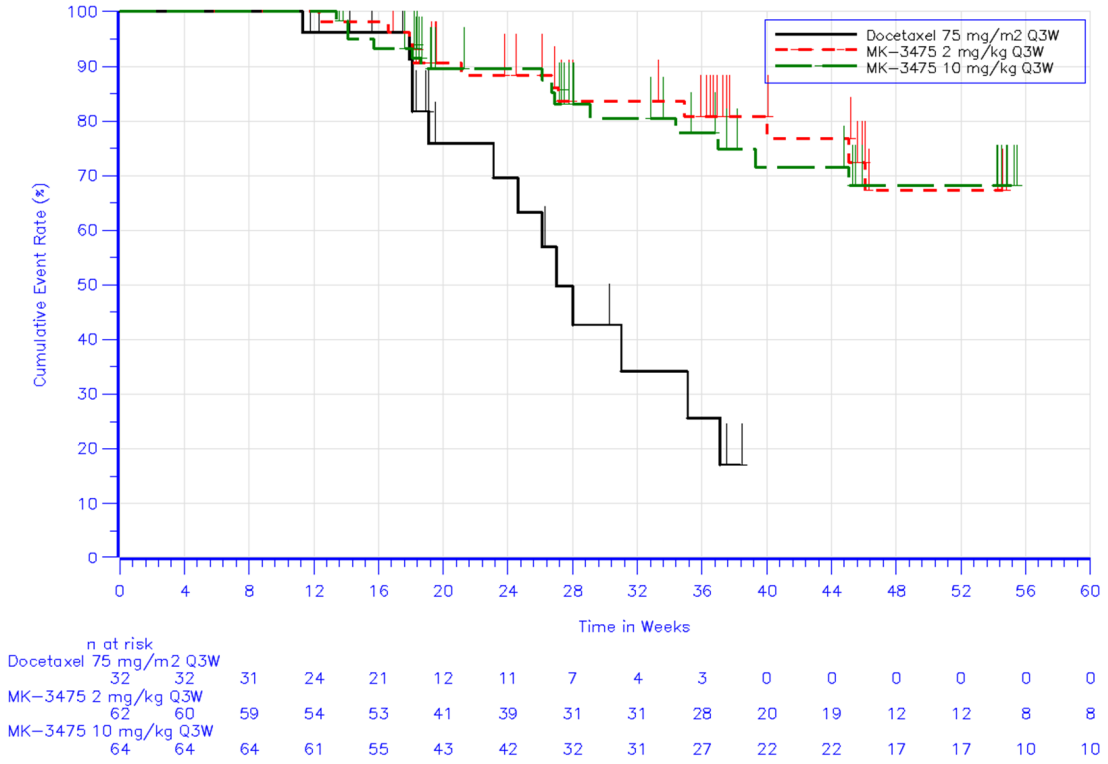
[§] "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.

[‖] Ongoing response includes all responders who are alive, progression free, did not initiate new anti-cancer therapies and have not been determined to be lost to follow-up.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

Confidential



Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source:[資料 5.3.5.1.1: P010]の 16.4 項

図 2.7.3-19 奏効（確定）がみられた患者の IRC 評価に基づく DOR の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

Confidential

2.7.3.3.2.4.2 024試験

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

本試験の ITT 集団における RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく奏効までの期間及び DOR を[表 2.7.3-41]に示す。MK-3475群で確定された69例の奏効例において、奏効までの期間の中央値は2.2ヵ月（範囲：1.4～8.2ヵ月）であり、DOR は中央値に到達しなかった（範囲：1.9+～14.5+ヵ月）。標準化学療法群で確定された42例の奏効例において、奏効までの期間の中央値は2.2ヵ月（範囲：1.8～12.2ヵ月）であり、DOR の中央値は6.3ヵ月（範囲：2.1+～12.6+ヵ月）であった[図 2.7.3-20]。

MK-3475の投与により奏効が得られた69例のうち、58例（84.1%）では解析時点で奏効が持続していた。また、奏効が6ヵ月以上持続した患者は43例（88.0%）であった。

表 2.7.3-41 BICR 評価に基づく奏効がみられた患者の奏効までの期間及び DOR の要約（ITT 集団）（024 試験）

	MK-3475 200 mg Q3W (N=154)	標準化学療法 (N=151)
Number of Subjects with Response[†]	69	42
Time to Response[†] (months)		
Mean (SD)	3.0 (1.4)	3.2 (2.2)
Median (Range)	2.2 (1.4-8.2)	2.2 (1.8-12.2)
Response Duration[‡] (months)		
Median (Range)[§]	Not reached (1.9+ - 14.5+)	6.3 (2.1+ - 12.6+)
Number of Response Ongoing (%)[‖]	58 (84.1)	17 (40.5)
Number of Subjects with Response ≥ 2 months(%)[‡]	68 (100.0)	42 (100.0)
Number of Subjects with Response ≥ 4 months(%)[‡]	59 (93.6)	33 (89.3)
Number of Subjects with Response ≥ 6 months(%)[‡]	43 (88.0)	16 (59.4)
Number of Subjects with Response ≥ 9 months(%)[‡]	15 (81.9)	4 (36.2)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on Subjects with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.

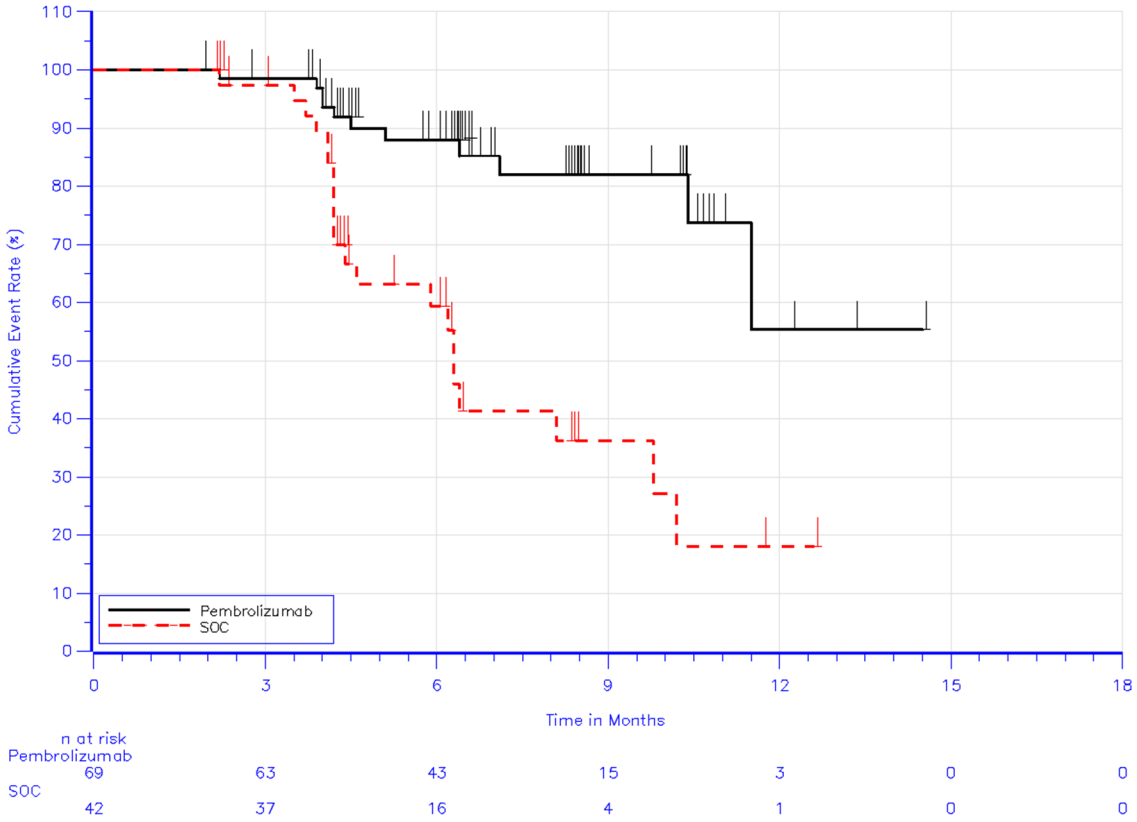
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[§] "+" indicates the response duration is censored.

[‖]Ongoing response includes all responders who are alive, progression free, did not initiate new anti-cancer therapies and have not been determined to be lost to follow-up.

(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

C Confidential



(Database Cutoff Date: 09MAY2016

Data Source: [資料 5.3.5.1.2: P024V01MK3475: analysis-adsl; adtte]

図 2.7.3-20 BICR 評価に基づく奏効がみられた患者の DOR の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（024 試験）

2.7.3.3.2.4.3 001試験

2.7.3.3.2.4.3.1 既治療の全集団

2.7.3.3.2.4.3.1.1 PD-L1高発現

PD-L1高発現の既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく奏効までの期間の中央値は、2.1ヵ月（範囲：1.4～7.0ヵ月）であり、ほぼ、治験実施計画書に規定した最初の画像評価までの期間（63日）であった（[表 2.7.3-42]及び[図 2.7.3-21]）。RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく DOR の中央値は、23.3ヵ月（範囲：2.1+～23.3ヵ月）であった。

PD-L1高発現で奏効がみられた患者41例のうち、76%（31例）に効果の持続がみられた（死亡又は他治療への移行を問わない）（[表 2.7.3-42]）。死亡又は他治療へ移行した患者を除くと、PD-L1高発現で奏効がみられた患者41例のうち、61%（25例）の患者では奏効（確定）がみられた後に

Confidential

PD が認められなかった（[表 2.7.3-43]）。

2.7.3.3.2.4.3.1.2　　PD-L1発現陽性

PD-L1発現陽性の既治療の全集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく奏効までの期間の中央値は、2.1ヵ月（範囲：1.4～8.1ヵ月）であり、ほぼ、治験実施計画書に規定した最初の画像評価までの期間（63日）であった（[表 2.7.3-44]及び[図 2.7.3-22]）。この集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく DOR の中央値は、23.3ヵ月（範囲：1.9+～23.3ヵ月）であった。

PD-L1発現陽性で奏効がみられた患者60例のうち、77%（46例）に効果の持続がみられた（死亡又は他治療への移行を問わない）（[表 2.7.3-44]）。死亡又は他治療へ移行した患者を除くと、PD-L1発現陽性で奏効がみられた患者60例のうち、65%（39例）の患者では奏効（確定）がみられた後に PD が認められなかった（[表 2.7.3-45]）。

C Confidential

表 2.7.3-42 奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PD-L1 発現別の奏効までの期間及び DOR の要約（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50% (N=113)	PS=1-49% (N=144)	PS<1% (N=86)	Unknown (N=51)	Total (N=394)
Number of Subjects with Response[†]	41	19	7	9	76
Time to Response[†] (months)					
Mean (SD)	2.5 (1.3)	3.5 (2.0)	3.1 (1.1)	7.0 (7.1)	3.4 (3.0)
Median (Range)	2.1 (1.4-7.0)	2.2 (1.9-8.1)	3.3 (1.6-4.2)	4.1 (2.0-19.4)	2.1 (1.4-19.4)
Response Duration[‡] (months)					
Median (Range)[§]	23.3 (2.1+ - 23.3)	12.5 (1.9+ - 12.5)	Not reached (1.0+ - 15.6+)	Not reached (4.0 - 14.5+)	23.3 (1.0+ - 23.3)
Number of Non-progressing (non-PD) Subjects (%)	31 (76)	15 (79)	6 (86)	7 (78)	59 (78)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on subjects with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.

[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored) for the patient with the minimum and maximum response duration within the treatment group.

Database Cutoff Date: 23JAN2015

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

Confidential

表 2.7.3-43　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PD-L1 発現別の最終評価時点で PD がみられなかった患者の要約（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50%		PS=1-49%		PS<1%		Unknown		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects with Response[†]	41	-	19	-	7	-	9	-	76	-
Non-PD Subjects	31	(75.6)	15	(78.9)	6	(85.7)	7	(77.8)	59	(77.6)
Subjects died for any reason	5	(12.2)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	7	(9.2)
Subjects started new anti-cancer treatment	2	(4.9)	1	(5.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	4	(5.3)
Ongoing response (subjects who are alive and did not start a new anti-cancer treatment)	25	(61.0)	14	(73.7)	3	(42.9)	7	(77.8)	49	(64.5)

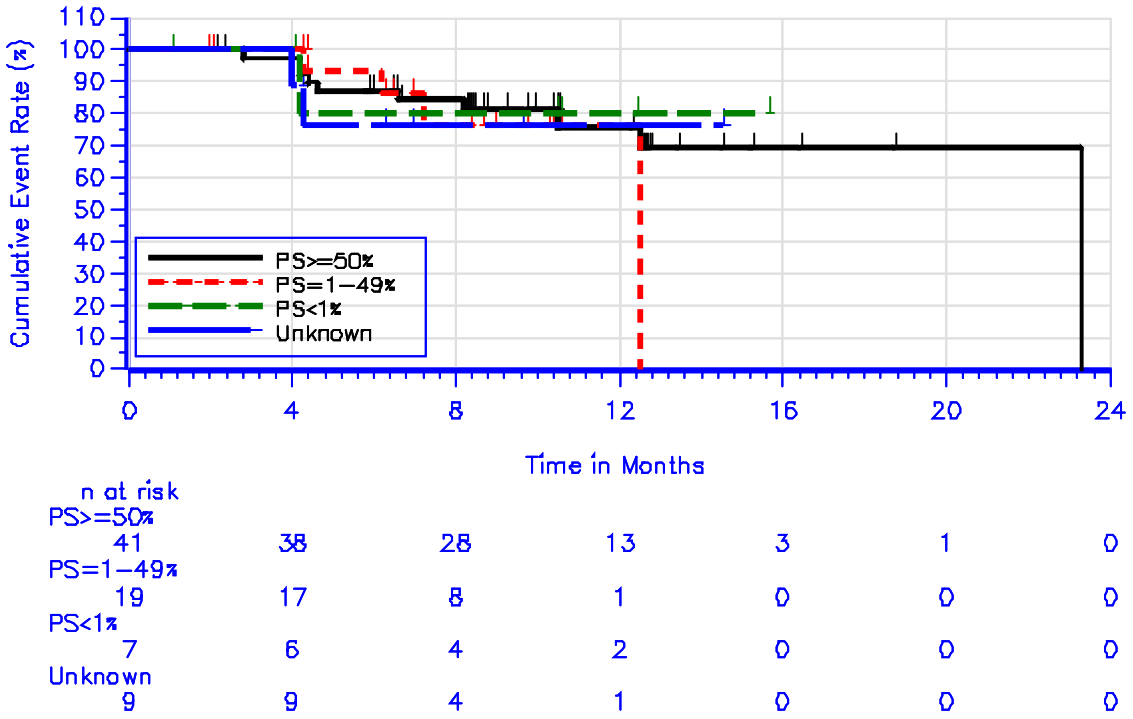
Non-PD: Non-Progressive Disease.

[†] Response: Best overall response as confirmed complete response or partial response.

(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

Confidential



Database Cutoff Date: 23JAN2015

Data Source: [資料 5.3.5.2.1.2: P001V04]の 16.4 項

図 2.7.3-21 奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PD-L1 発現別の DOR の Kaplan-Meier 曲線（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

Confidential

表 2.7.3-44　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの奏効までの期間及び DOR の要約（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=165)	MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=92)	Total (N=257)
Number of Subjects with Response[†]	39	21	60
Time to Response[†] (months)			
Mean (SD)	2.9 (1.5)	2.7 (1.8)	2.8 (1.6)
Median (Range)	2.1 (1.6-7.0)	2.1 (1.4-8.1)	2.1 (1.4-8.1)
Response Duration[‡] (months)			
Median (Range)[§]	23.3 (2.1+ - 23.3)	Not reached (1.9+ - 13.4+)	23.3 (1.9+ - 23.3)
Number of Non-progressing (non-PD) Subjects (%)	31 (79)	15 (71)	46 (77)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on subjects with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.

[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored) for the patient with the minimum and maximum response duration within the treatment group.

Database Cutoff Date: 23JAN2015

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

C Confidential

表 2.7.3-45　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの最終評価時点で PD がみられなかった患者の要約（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects with Response[†]	39		21		60	
Non-PD Subjects	31	(79.5)	15	(71.4)	46	(76.7)
Subjects died for any reason	5	(12.8)	0	(0.0)	5	(8.3)
Subjects started new anti-cancer treatment	3	(7.7)	0	(0.0)	3	(5.0)
Ongoing response (subjects who are alive and did not start a new anti-cancer treatment)	24	(61.5)	15	(71.4)	39	(65.0)

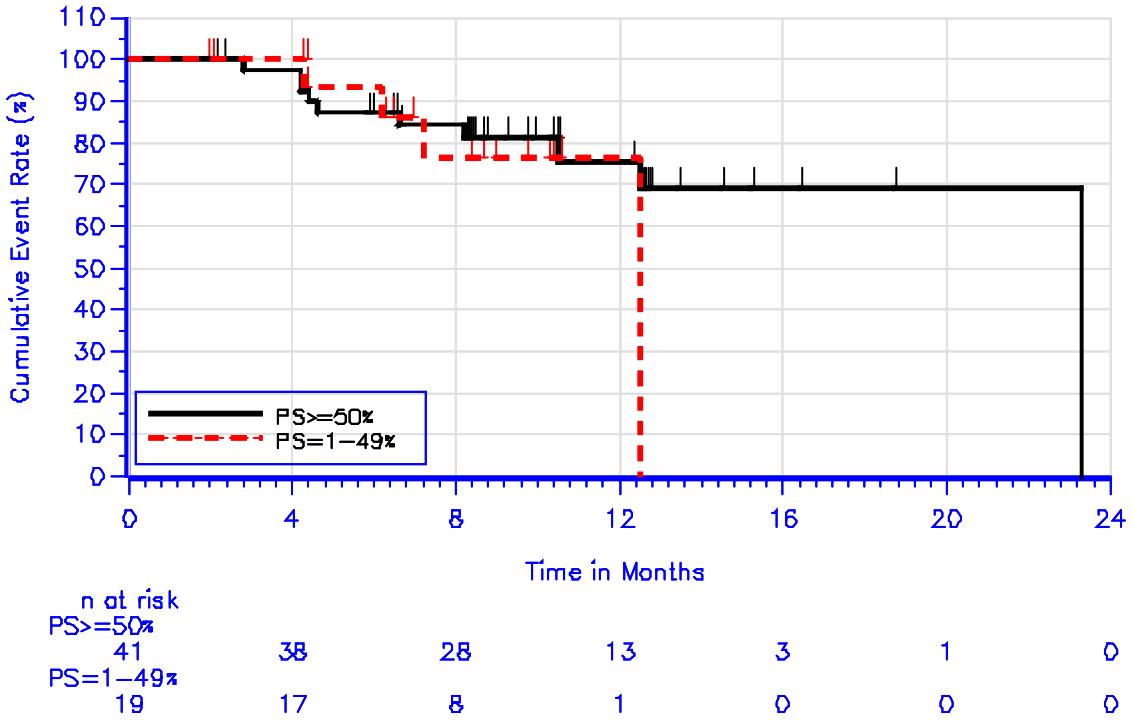
Non-PD: Non-Progressive Disease.

[†] Response: Best overall response as confirmed complete response or partial response.

(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

C Confidential



Database Cutoff Date: 23JAN2015

Data Source:[資料 5.3.5.2.1.2: P001V04]の 16.4 項

図 2.7.3-22　奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PD-L1 発現別の DOR の Kaplan-Meier 曲線（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）

Confidential

2.7.3.3.2.4.3.2 パート F3

2.7.3.3.2.4.3.2.1 PD-L1発現別の奏効までの期間及び DOR

パート F3に組み入れられた既治療の非小細胞肺癌患者55例の、REICST 1.1を用いた IRC 評価に基づく奏効までの期間及び DOR の要約を[表 2.7.3-46]に示す。PD-L1低発現の患者集団に奏効例はみられなかった。PD-L1高発現及び PD-L1発現陰性の集団での奏効までの期間の中央値は、2.0ヵ月（範囲：1.9～4.2ヵ月）及び1.9ヵ月（範囲：1.9～1.9ヵ月）であり、DOR の中央値は、未到達（範囲：2.1+～6.2+ヵ月）及び未到達（範囲：4.2+～4.2+ヵ月）であった。

PD-L1高発現及び PD-L1発現陰性で奏効がみられたすべての患者で、効果の持続がみられた。

表 2.7.3-46 奏効が確定した既治療の 2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PD-L1 発現別の奏効までの期間及び DOR の要約（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50% (N=25)	PS=1-49% (N=24)	PS<1% (N=4)	Unknown (N=2)	Total (N=55)
Number of Subjects with Response[†]	7	0	1	0	8
Time to Response[†] (months)					
Mean (SD)	2.4 (0.8)	-	1.9 (.)	-	2.3 (0.8)
Median (Range)	2.0 (1.9-4.2)	-	1.9 (1.9-1.9)	-	2.0 (1.9-4.2)
Response Duration[‡] (months)					
Median (Range)[§]	Not reached (2.1+ - 6.2+)	-	Not reached (4.2+ - 4.2+)	-	Not reached (2.1+ - 6.2+)
Number of Non-progressing (non-PD) Subjects (%)	7 (100)	-	1 (100)	-	8 (100)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on subjects with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.

[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[§] "+" indicates non-PD at the last assessment (censored) for the patient with the minimum and maximum response duration within the treatment group.

Database Cutoff Date: 23JAN2015

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

Confidential

2.7.3.3.2.4.4 025試験

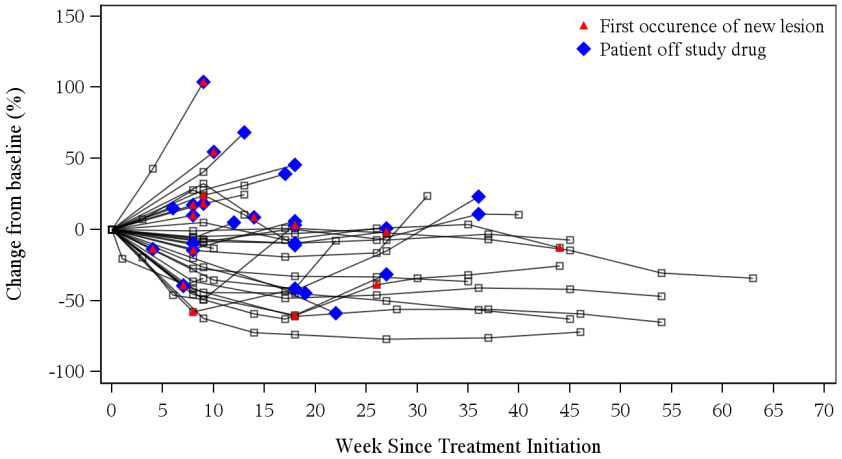
PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者11例及び PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者37例の、RECIST1.1を用いたIRC評価に基づく奏効までの期間及びDORを[表 2.7.3-47]に示す。またPD-L1発現陽性患者の spider プロットを[図 2.7.3-23]示す。奏効がみられた患者は、PD-L1高発現の患者で3例（27.3%）、PD-L1発現陽性の患者で7例（18.9%）であり、奏効までの期間の中央値はそれぞれ58.0日（範囲：57.0～129.0日）及び64.0日（範囲：57.0～378.0日）であった。また、PD-L1高発現及びPD-L1発現陽性の患者で、DOR の中央値には達しておらず、DOR の範囲はそれぞれ、120.0+～323.0+日及び64.0+～323.0+日であった。また、データカットオフ時点で、PD-L1高発現患者の奏効例3例のうち全例（100%）、及び PD-L1発現陽性患者の奏効例7例のうち6例（85.7%）が、奏効を持続していた。

表 2.7.3-47 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PD-L1 発現陽性の患者の奏効までの期間及び DOR （確定）（FAS 集団）（025 試験）

Response Evaluation	PD-L1 Strong	PD-L1 Weak	Total
Subjects in Population	11	26	37
Number of Subjects with Response[†] (%)	3 (27.3)	4 (15.4)	7 (18.9)
Time to Response[†] (days)			
Mean (SD)	81.3 (41.3)	158.0 (149.6)	125.1 (115.9)
Median (Range)	58.0 (57.0,129.0)	95.0 (64.0,378.0)	64.0 (57.0,378.0)
Response Duration[‡] (days)			
Median (Range)[§]	Not reached (120.0+, 323.0+)	Not reached (64.0+, 260.0+)	Not reached (64.0+, 323.0+)
Number of Non-Progression (non-PD) Subjects (%)	3 (100.0)	3 (75.0)	6 (85.7)

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

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]



025017: First new lesion occurred on Week 9.
025093: First new lesion occurred on Week 16.

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

図 2.7.3-23 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PD-L1 発現陽性の患者の Spider プロット（FAS 集団）（025 試験）

Confidential

2.7.3.3.2.5 最良総合効果

2.7.3.3.2.5.1 024試験

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

2.7.3.3.2.6 PRO及び健康関連QoL

2.7.3.3.2.6.1 024試験

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

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

2.7.3.3.3 部分集団の結果の比較

2.7.3.3.3.1 010試験

2.7.3.3.3.1.1 OS

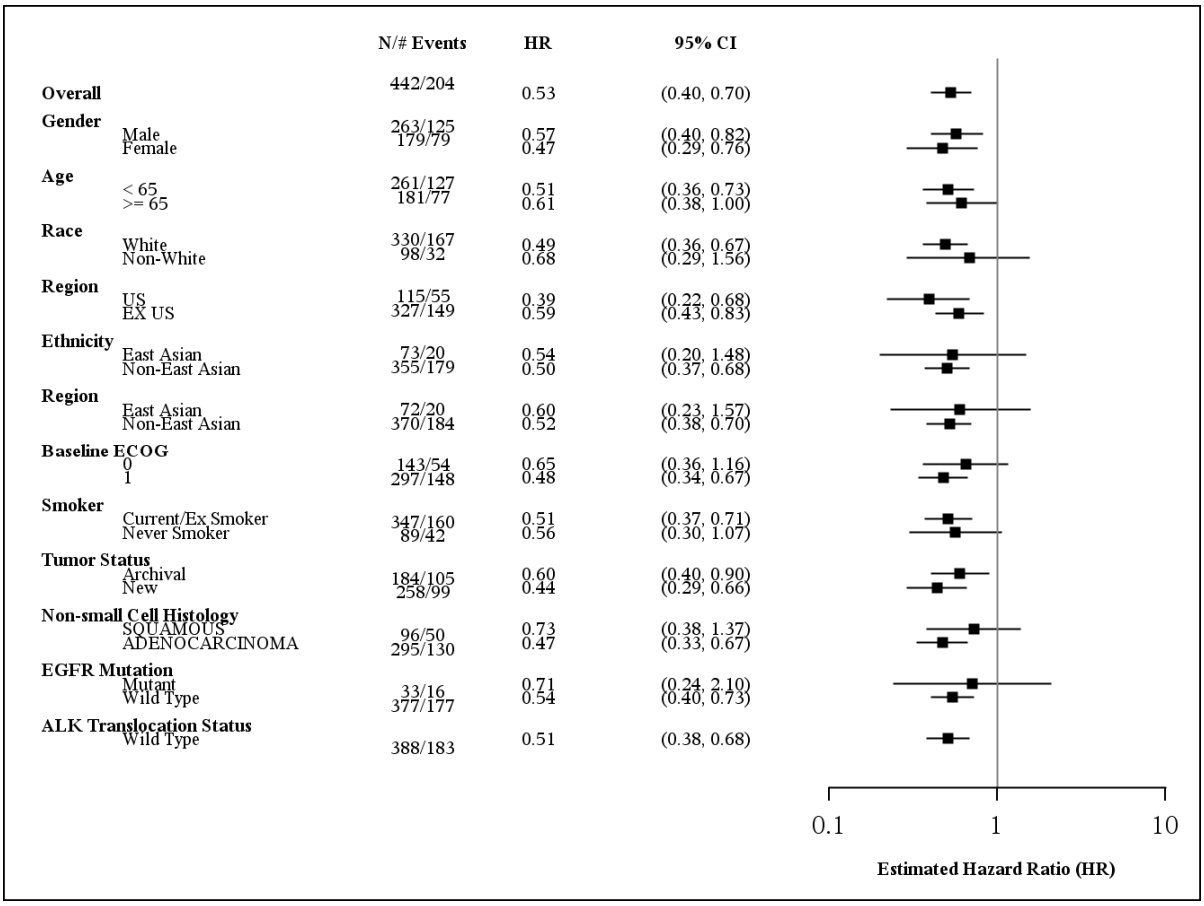
PD-L1高発現及びPD-L1発現陽性の集団での、事前に規定されたOSの部分集団解析の結果を[図2.7.3-24]及び[図 2.7.3-25]に示す。層別Cox比例ハザードモデルを用いて、各部分集団でのドセタ

C Confidential

キセル群と比較した、MK-3475併合群の OS の HR と95%CI を算出した。

PD-L1高発現のすべての部分集団で、ドセタキセル群と比較し MK-3475両群で OS の延長がみられた。また、PD-L1発現陽性の多くの主要な部分集団で、ドセタキセル群と比較して MK-3475併合群で OS の延長が認められた。いくつかの部分集団の HR が１に近い、または１より大きかったが、イベント数が少なく推定精度が低いことが考えられた。

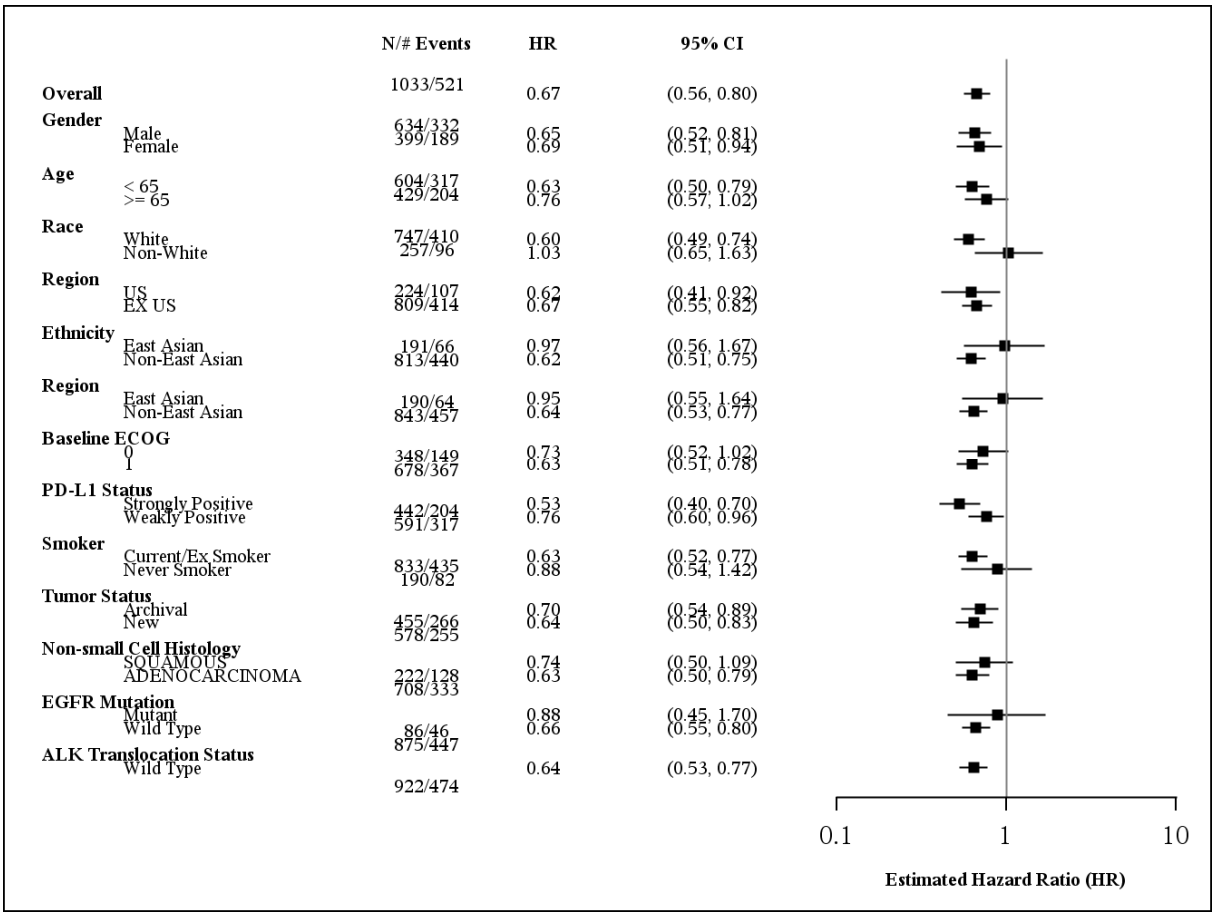
OS の良好な結果は、組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）、PD-L1発現（PD-L1高発現、発現陽性）及び腫瘍組織検体の採取時期（新たに採取した検体、保存検体）にかかわらず、一貫していた。



Database Cutoff Date: 30SEP2015
Data Source: [資料 5.3.5.1.1: P010]の 16.4 項

図 2.7.3-24　部分集団別の OS の HR のフォレストプロット
MK-3475 併合群とドセタキセルの比較（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

Confidential



Database Cutoff Date: 30SEP2015
Data Source: [資料 5.3.5.1.1: P010]の 16.4 項

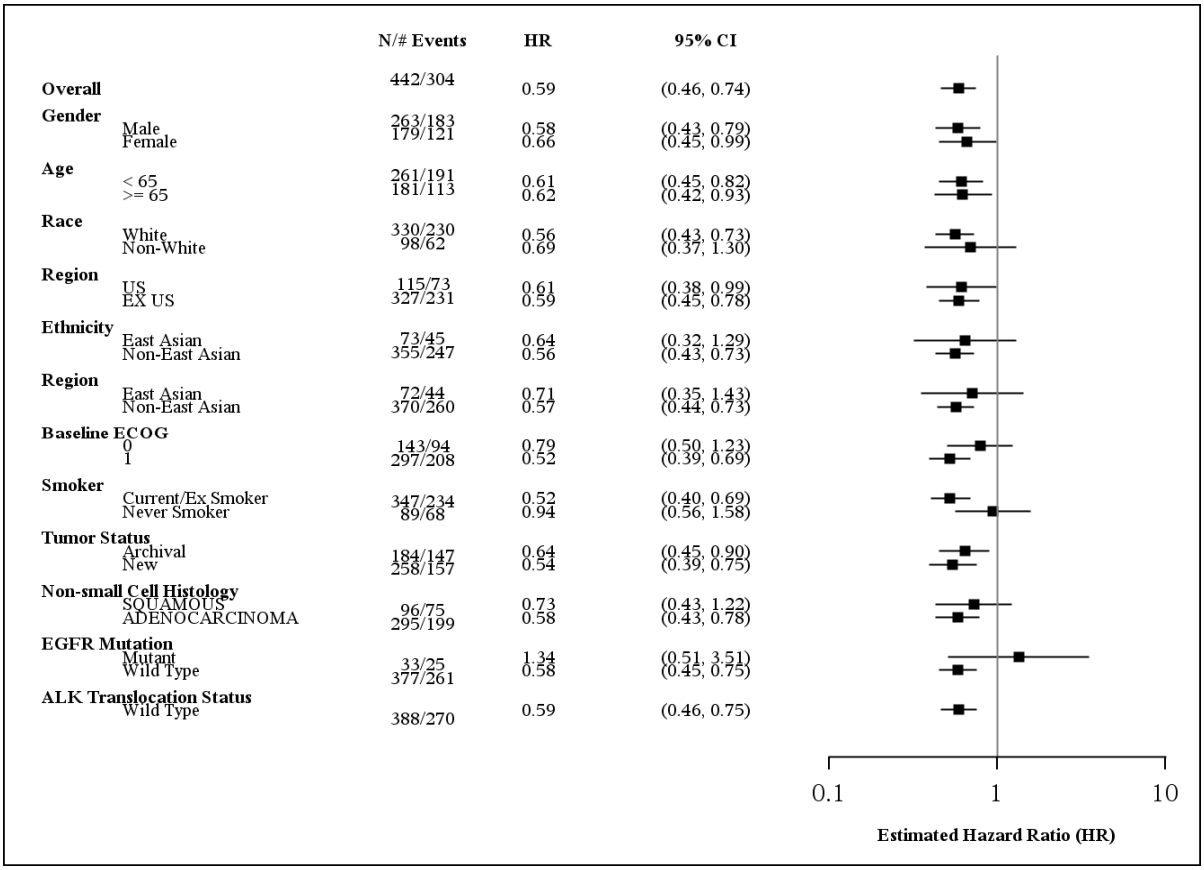
図 2.7.3-25　部分集団別の OS の HR のフォレストプロット
MK-3475 併合群とドセタキセルの比較（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

Confidential

2.7.3.3.3.1.2　　PFS

PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の集団での、PFS の部分集団解析の結果を[図 2.7.3-26]及び[図 2.7.3-27]に示す。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、各部分集団でのドセタキセル群と比較した、MK-3475併合群の PFS の HR と95 %CI を算出した。

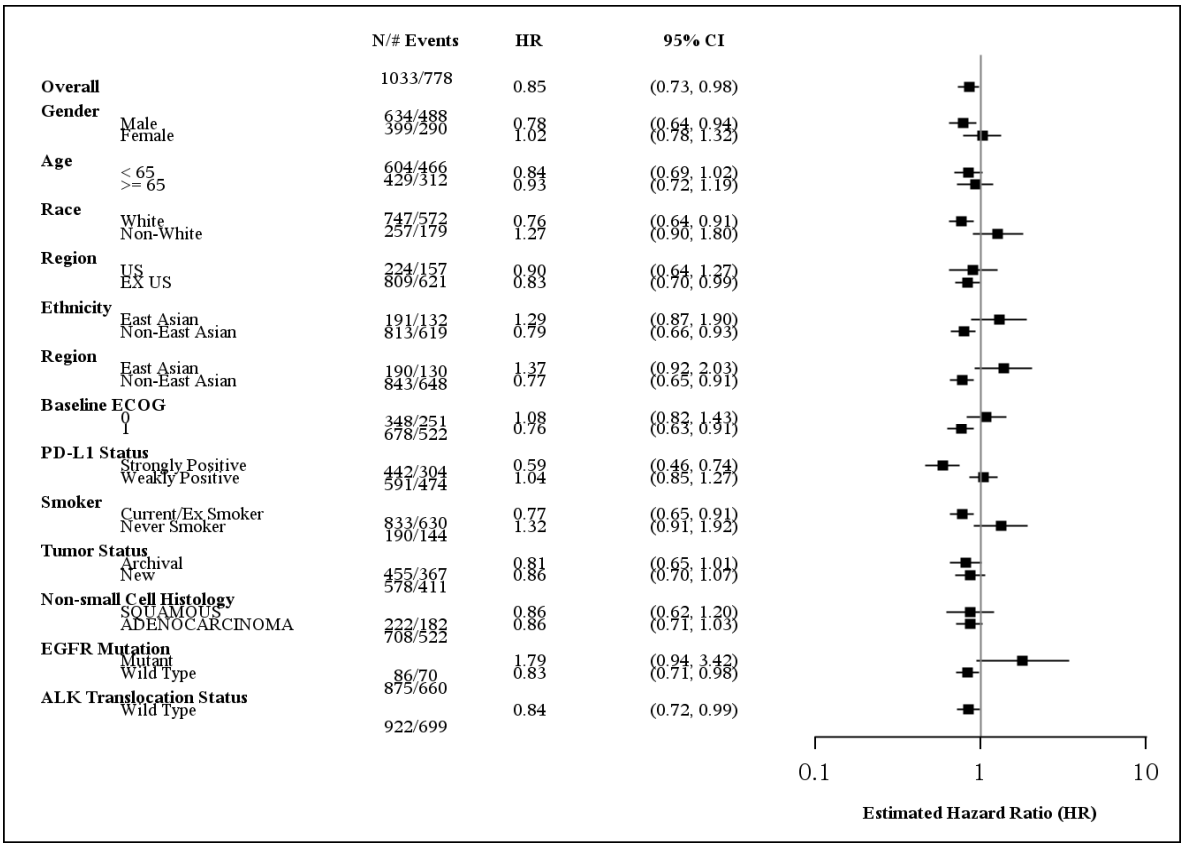
PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の各患者集団の、多くの主要な部分集団で、ドセタキセル群と比較して MK-3475併合群の PFS での治療効果が一貫して認められた。いくつかの部分集団の HR が 1 に近い、または 1 より大きかったが、イベント数が少なく推定精度が低いことが考えられた。



Database Cutoff Date: 30SEP2015
Data Source: [資料 5.3.5.1.1: P010]の 16.4 項

図 2.7.3-26　部分集団別の IRC 評価に基づく PFS の HR のフォレストプロット
（主要な打ち切りの規定）
MK-3475 併合群とドセタキセルの比較（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

C Confidential



Database Cutoff Date: 30SEP2015
Data Source: [資料 5.3.5.1.1: P010]の 16.4 項

図 2.7.3-27　部分集団別の IRC 評価に基づく PFS の HR のフォレストプロット
（主要な打ち切りの規定）
MK-3475 併合群とドセタキセルの比較（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

Confidential

2.7.3.3.3.2　　024試験

2.7.3.3.3.2.1　　OS

024試験のITT集団におけるOSの部分集団解析（フォレストプロット）を[図 2.7.3-28]に示す。MK-3475群の標準化学療法群に対するOSのHR比の点推定値は、組織型、標準化学療法のレジメン、登録施設の地域などの重要な部分集団において1を下回っており、一貫して改善傾向を示した。非喫煙者においては、イベント数が少なく（両群合わせて7件）推定の精度が低いため、治療効果の解釈は困難である。

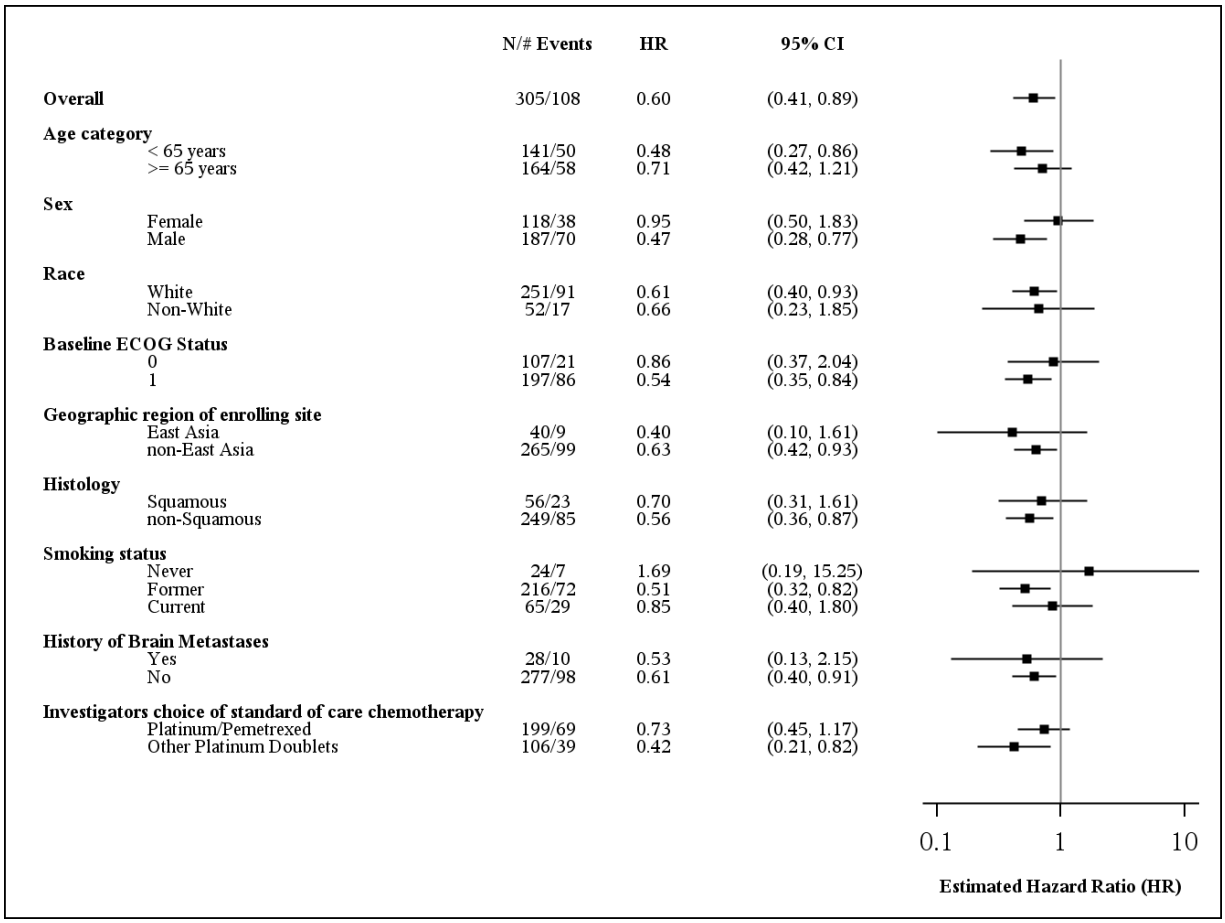
年齢別（65歳未満、65歳以上～74歳以下、75歳以上～84歳以下）のOSの結果を[表 2.7.3-48]に示す。85歳以上は患者数が少なく（n=5）、この区分は評価不能であった。いずれの年齢区分においても一貫してOSの延長が認められた。

2.7.3.3.3.2.2　　PFS

024試験ITT集団における、RECIST 1.1を用いたBICR評価に基づくPFSの部分集団解析（フォレストプロット）を[図 2.7.3-29]に示す。MK-3475群の標準化学療法群に対するPFS延長の傾向は、今回解析されたすべての部分集団で観察された。MK-3475によるPFSの延長は、年齢、性別、ECOG PS、組織型、登録施設の地域、脳転移の有無、喫煙歴、及び標準化学療法のレジメンによらず観察された。非喫煙者におけるPFSの延長は、イベント数が少なく推定の精度が低いことを考慮する必要がある。

年齢別（65歳未満、65歳以上～74歳以下、75歳以上～84歳以下）のBICR評価に基づくPFSを[表 2.7.3-48]に示す。85歳以上は患者数が少なく（n=5）、この区分は評価不能であった。いずれの年齢区分においてもPFSの治療効果が一貫して認められた。

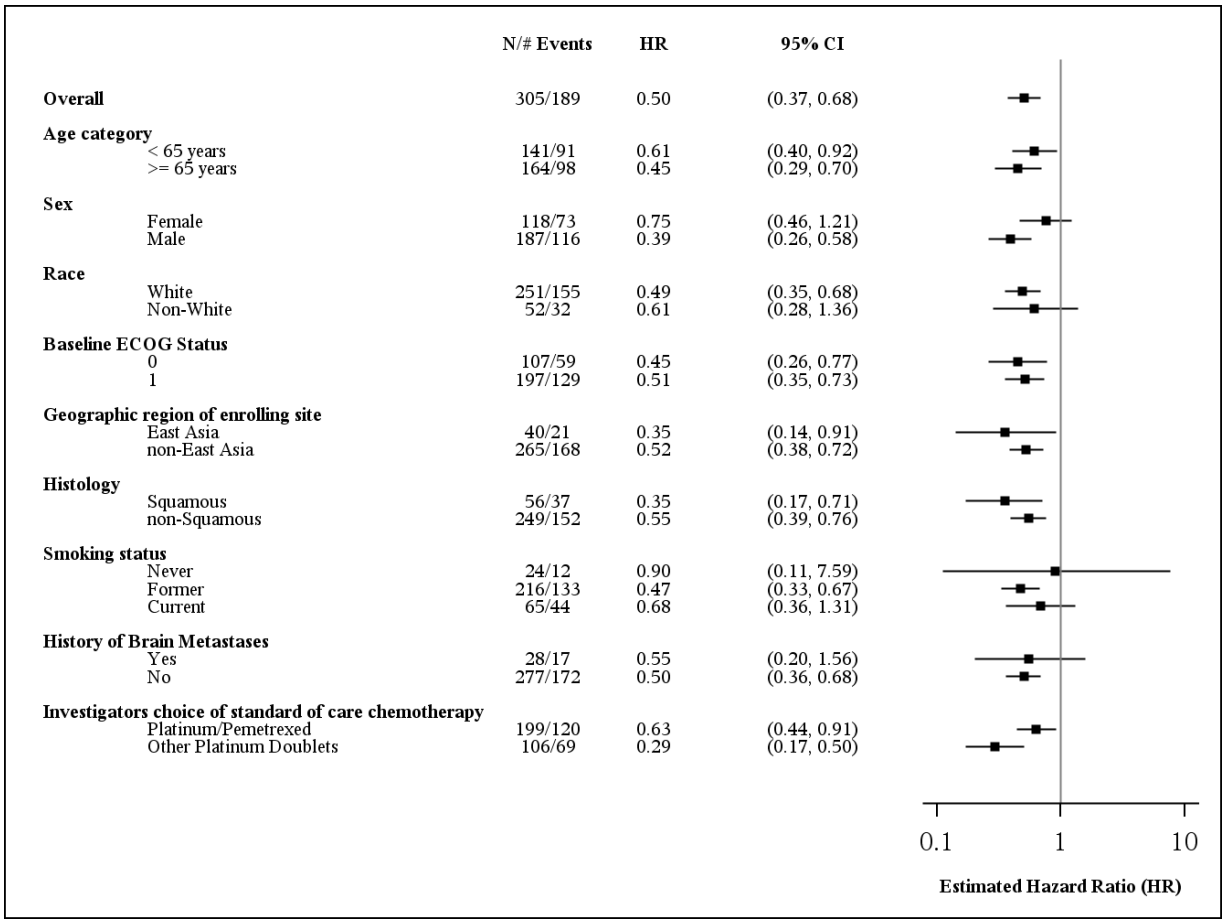
C Confidential



Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous).
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).
Data Source:　[資料5.3.5.1.2: P024V01MK3475: analysis-adsl; adtte]

図 2.7.3-28　部分集団別の BICR 評価に基づく OS の HR のフォレストプロット
MK-3475 群と標準化学療法群の比較（ITT 集団）（024 試験）

Confidential



Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous).
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).
Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01MK3475: analysis-adsl; adtte]

図 2.7.3-29　部分集団別の BICR 評価に基づく PFS の HR のフォレストプロット
MK-3475 群と標準化学療法群の比較（ITT 集団）（024 試験）

Confidential

表 2.7.3-48　年齢別の RECIST 1.1 を用いた BICR 評価に基づく PFS 及び OS（ITT 集団）（024 試験）

MK-3475 200 mg Q3W vs. SOC	Age Category		
	<65 years N=141	65 – 74 years N=119	75 – 84 years N=40
PFS (HR [CI])[a]	0.61 (0.40, 0.92)	0.64 (0.38, 1.09)	0.19 (0.07, 0.54)
OS (HR [CI])[a]	0.48 (0.27, 0.86)	0.91 (0.49, 1.71)	0.52 (0.16, 1.66)

HR = hazard ratio; N = total number of subjects in the MK-3475 and standard of care groups; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care; vs = versus
SoC therapies were one of the following per Investigator discretion: pemetrexed/carboplatin; pemetrexed/cisplatin; gemcitabine/cisplatin; gemcitabine/carboplatin; or paclitaxel/carboplatin with optional pemetrexed maintenance (non-squamous histologies only).
[a] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous).
(Database Cutoff Date: 09MAY2016)
Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01MK3475: analysis-adsl; adtte]

2.7.3.3.3.3　日本人集団

2.7.3.3.3.3.1　010試験

2.7.3.3.3.3.1.1　患者の内訳

####### 2.7.3.3.3.3.1.1.1　PD-L1高発現

PD-L1高発現患者を対象に、試験全体の集団（442例）及び日本人集団（34例）の患者の特性を比較して[付録 2.7.3-8]に示した。試験全集団と比較して日本人集団で、非喫煙者及び EGFR 遺伝子変異陽性の割合が比較的高い傾向がみられたほかは、いずれの患者の特性でも両集団間に偏りはみられなかった。

####### 2.7.3.3.3.3.1.1.2　PD-L1発現陽性

PD-L1発現陽性患者を対象に、試験全体の集団（1033例）及び日本人集団（91例）の患者の特性を比較して[付録 2.7.3-9]に示した。試験全集団と比較して日本人集団で、非喫煙者及び EGFR 遺伝子変異陽性の割合が比較的高い傾向がみられたほかは、いずれの患者の特性でも両集団間に偏りはみられなかった。

C Confidential

2.7.3.3.3.3.1.2　有効性

2.7.3.3.3.3.1.2.1　OS

2.7.3.3.3.3.1.2.1.1　PD-L1高発現

試験全集団及び日本人集団の PD-L1高発現の患者での OS（ITT 集団）の結果を[表 2.7.3-49]に示す。また、日本人集団の PD-L1高発現の患者での OS の Kaplan-Meier 曲線を[付録 2.7.3-11]に示す。日本人集団のデータカットオフ時点での死亡例は計10例であった。日本人集団でのドセタキセル群に対する OS の HR は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で0.49［95% CI：0.08～3.08、片側 P 値：0.22074］、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で1.18（95%CI：0.28～5.08、片側 P 値：0.58963）であった。また、MK-3475併合群のドセタキセル群に対する OS の HR は、0.83（95%CI：0.21 ～ 3.27 ）であった。

日本人集団での各投与群の OS 中央値はすべて未到達であった。MK-3475 10 mg/kg 群に対する 2 mg/kg 群の OS の HR は0.51（95%CI：0.10～2.66、両側 P 値：0.40082）であった。

2.7.3.3.3.3.1.2.1.2　PD-L1発現陽性

試験全集団及び日本人集団の PD-L1発現陽性の患者での OS（ITT 集団）の結果を[表 2.7.3-50]に示す。また、日本人集団の PD-L1発現陽性の患者での OS の Kaplan-Meier 曲線を[付録 2.7.3-12]に示す。日本人集団のデータカットオフ時点での死亡例は計34例であった。日本人集団でのドセタキセル群に対する OS の HR は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で1.03［95% CI：0.45～2.35、片側 P 値：0.53216］、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で0.79（95%CI：0.34～1.83、片側 P 値：0.29261）であった。また、MK-3475併合群のドセタキセル群に対する OS の HR は、0.88 （ 95%CI ： 0.43 ～ 1.81 ） であった。

日本人集団での、MK-3475 2 mg/kg 群、10 mg/kg 群及びドセタキセル群の OS 中央値はそれぞれ 9.8ヵ月、未到達及び14.5ヵ月であった。MK-3475 10 mg/kg 群に対する2 mg/kg 群の OS の HR は1.29（95%CI：0.57～2.92、両側 P 値：0.54600）であった。

Confidential

表 2.7.3-49 OS の要約（全集団及び日本人集団、PD-L1 高発現）（ITT 集団）（010 試験）

	Overall Population									Japan Subgroup								
								Treatment vs. Docetaxel									Treatment vs. Docetaxel	
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median OS[†] (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 9 in %[†] (95% CI)	OS Rate at Month 12 in %[†] (95% CI)	Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[§]	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months (%)	Median OS[†] (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 9 in %[†] (95% CI)	OS Rate at Month 12 in %[†] (95% CI)	Hazard Ratio[††] (95% CI)[††]	p-Value[‡‡]
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	152	86 (56.6)	1091.6	7.9	8.2 (6.4, 10.7)	46.0 (36.9, 54.7)	38.0 (28.9, 47.1)	-	-	11	3 (27.3)	81.5	3.7	Not Reached (3.9, .)	72.7 (37.1, 90.3)	72.7 (37.1, 90.3)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	139	58 (41.7)	1221.0	4.8	14.9 (10.4, .)	68.3 (59.4, 75.6)	53.4 (43.1, 62.6)	0.54 (0.38, 0.77)	0.00024	10	2 (20.0)	83.9	2.4	Not Reached (6.9, .)	85.7 (33.4, 97.9)	57.1 (7.6, 88.6)	0.49 (0.08, 3.08)	0.22074
MK-3475 10 mg/kg Q3W	151	60 (39.7)	1406.8	4.3	17.3 (11.8, .)	66.4 (57.8, 73.7)	58.1 (48.8, 66.3)	0.50 (0.36, 0.70)	0.00002	13	5 (38.5)	114.5	4.4	Not Reached (4.8, .)	65.9 (31.5, 86.0)	52.7 (19.0, 78.2)	1.18 (0.28, 5.08)	0.58963
MK-3475 Pooled	290	118 (40.7)	2627.8	4.5	15.8 (11.8, .)	67.2 (61.2, 72.5)	55.9 (49.1, 62.2)	0.53 (0.40, 0.70)	<0.000 01	23	7 (30.4)	198.4	3.5	Not Reached (7.2, .)	74.5 (48.4, 88.8)	55.9 (26.5, 77.5)	0.83 (0.21, 3.27)	0.38817
Pairwise Comparison								Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[ǀ]	Pairwise Comparison							Hazard Ratio[††] (95% CI)[††]	p-Value[§§]
MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W								1.12 (0.77, 1.62)	0.53513	MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W							0.51 (0.10, 2.66)	0.40082

IRC: Independent Review Committee.

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive, and Unknown Positive)

[§] One-sided p-value based on stratified log-rank test.

[ǀ] Two-sided p-value based on stratified log-rank test.

[††] Based on Cox regression model with treatment as a covariate.

[‡‡] One-sided p-value based on log-rank test. [§§] Two-sided p-value based on log-rank test. Database Cutoff Date: 30SEP2015

C Confidential

表 2.7.3-50 OS の要約（全集団及び日本人集団、PD-L1 発現陽性）（ITT 集団）（010 試験）

	Overall Population									Japan Subgroup								
				Event Rate/	Median OS†	OS Rate at	OS Rate at	Treatment vs. Docetaxel					Event Rate/	Median OS†	OS Rate at	OS Rate at	Treatment vs. Docetaxel	
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	100 Person-Months (%)	(Months) (95% CI)	Month 9 in % † (95% CI)	Month 12 in % † (95% CI)	Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value§	N	Number of Events (%)	Person-Months	100 Person-Months (%)	(Months) (95% CI)	Month 9 in % † (95% CI)	Month 12 in % † (95% CI)	Hazard Ratio†† (95% CI)††	p-Value ‡‡
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	343	193 (56.3)	2411.2	8.0	8.5 (7.5, 9.8)	46.6 (40.5, 52.5)	34.6 (28.4, 40.8)	-	-	29	11 (37.9)	237.7	4.6	14.5 (7.5, .)	65.8 (44.1, 80.8)	56.4 (30.8, 75.7)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	344	172 (50.0)	2928.7	5.9	10.4 (9.4, 11.9)	59.2 (53.5, 64.5)	43.2 (37.0, 49.3)	0.71 (0.58, 0.88)	0.00076	28	12 (42.9)	233.8	5.1	9.8 (8.2, .)	60.8 (35.7, 78.7)	30.4 (10.1, 54.0)	1.03 (0.45, 2.35)	0.53216
MK-3475 10 mg/kg Q3W	346	156 (45.1)	3063.1	5.1	12.7 (10.0, 17.3)	61.5 (55.7, 66.7)	52.3 (46.2, 58.1)	0.61 (0.49, 0.75)	<0.00001	34	11 (32.4)	300.9	3.7	Not Reached (8.5, .)	65.3 (44.2, 80.1)	59.4 (37.2, 76.0)	0.79 (0.34, 1.83)	0.29261
MK-3475 Pooled	690	328 (47.5)	5991.8	5.5	11.2 (10.0, 12.7)	60.3 (56.3, 64.1)	47.8 (43.5, 52.1)	0.67 (0.56, 0.80)	<0.00001	62	23 (37.1)	534.7	4.3	10.4 (9.0, .)	63.2 (47.3, 75.5)	46.1 (29.3, 61.4)	0.88 (0.43, 1.81)	0.36562
Pairwise Comparison								Hazard Ratio‡ (95% CI)‡	p-Value‖	Pairwise Comparison							Hazard Ratio†† (95% CI)††	p-Value §§
MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W								1.17 (0.94, 1.45)	0.15511	MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W							1.29 (0.57, 2.92)	0.54600

IRC: Independent Review Committee.

† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

‡ Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive, and Unknown Positive)

§ One-sided p-value based on stratified log-rank test.

‖ Two-sided p-value based on stratified log-rank test.

†† Based on Cox regression model with treatment as a covariate.

‡‡ One-sided p-value based on log-rank test. §§ Two-sided p-value based on log-rank test. Database Cutoff Date: 30SEP2015

C Confidential

2.7.3.3.3.3.1.2.2　PFS

2.7.3.3.3.3.1.2.2.1　PD-L1高発現

試験全集団及び日本人集団のPD-L1高発現の患者での、RECIST 1.1を用いたIRC評価に基づくPFSの結果を[表 2.7.3-51]に示す。また、日本人集団のPD-L1高発現の患者でのPFSのKaplan-Meier曲線を[付録 2.7.3-13]に示す。日本人集団のデータカットオフ時点のPFSのイベント数は計21であった。ドセタキセル群に対するPFSのHRは、MK-3475 2 mg/kg Q3W群で1.12（95%CI：0.35～3.56、片側P値：0.57329）、MK-3475 10 mg/kg Q3W群で1.44（95%CI：0.48～4.30、片側P値：0.74233）であった。MK-3475両群は同様であった［HR：0.86（95%CI：0.32～2.32）、両側P値：0.75880］。また、MK-3475併合群のドセタキセル群に対するPFSのHRは、0.59（95%CI：0.46～0.74 ）であった。

2.7.3.3.3.3.1.2.2.2　PD-L1発現陽性

試験全集団及び日本人集団のPD-L1発現陽性の患者でのRECIST 1.1を用いたIRC評価に基づくPFS の結果を[表 2.7.3-52]に示す。また、日本人集団の PD-L1発現陽性の患者での PFS のKaplan-Meier曲線を[付録 2.7.3-14]に示す。日本人集団のデータカットオフ時点のPFSのイベント数は計65例であった。ドセタキセル群に対するPFSのHRは、MK-3475 2 mg/kg Q3W群で1.44（95%CI：0.75～2.73、片側P値：0.86250）、MK-3475 10 mg/kg Q3W群で1.16（95%CI：0.64～2.11、片側 P 値：0.68892）であった。MK-3475両群は同様であった［HR：1.06（95%CI：0.59～1.91）、両側P値：0.86848］。

また、MK-3475併合群のドセタキセル群に対するPFSのHRは、0.85（95%CI：0.73～0.98 ）であった。

C Confidential

表 2.7.3-51 REICT1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約（全集団及び日本人集団、PD-L1 高発現）（ITT 集団）（010 試験）

	Overall Population								Japan Subgroup							
				Event Rate/	Median PFS[†]	PFS Rate at	Treatment vs. Docetaxel					Event Rate/	Median PFS[†]	PFS Rate at	Treatment vs. Docetaxel	
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	100 Person-Months (%)	(Months) (95% CI)	Month 9 in % [†] (95% CI)	Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[§]	N	Number of Events (%)	Person-Months	100 Person-Months (%)	(Months) (95% CI)	Month 9 in % [†] (95% CI)	Hazard Ratio[††] (95% CI)[††]	p-Value[‡‡]
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	152	118 (77.6)	648.1	18.2	4.1 (3.6, 4.3)	19.2 (12.6, 26.8)	-	-	11	5 (45.5)	51.5	9.7	4.7 (1.8, .)	45.0 (12.7, 73.4)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	139	89 (64.0)	803.7	11.1	5.2 (4.0, 6.5)	36.0 (27.5, 44.5)	0.58 (0.43, 0.77)	0.00009	10	7 (70.0)	45.8	15.3	6.2 (2.0, 6.9)	Not reached	1.12 (0.35, 3.56)	0.57329
MK-3475 10 mg/kg Q3W	151	97 (64.2)	943.1	10.3	5.2 (4.1, 8.1)	37.8 (29.6, 45.9)	0.59 (0.45, 0.78)	0.00007	13	9 (69.2)	66.4	13.5	4.3 (1.9, .)	25.6 (6.2, 51.3)	1.44 (0.48, 4.30)	0.74233
MK-3475 Pooled	290	186 (64.1)	1746.8	10.6	5.2 (4.2, 6.2)	36.9 (31.0, 42.8)	0.59 (0.46, 0.74)	<0.00001	23	16 (69.6)	112.2	14.3	4.3 (2.1, 6.3)	20.7 (6.0, 41.4)	1.23 (0.45, 3.38)	0.65526
Pairwise Comparison							Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[ǀ]	Pairwise Comparison						Hazard Ratio[††] (95% CI)[††]	p-Value[§§]
MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W							1.00 (0.74, 1.35)	0.99358	MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W						0.86 (0.32, 2.32)	0.75880

IRC: Independent Review Committee.

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive, and Unknown Positive)

[§] One-sided p-value based on stratified log-rank test.

[ǀ] Two-sided p-value based on stratified log-rank test.

[††] Based on Cox regression model with treatment as a covariate.

[‡‡] One-sided p-value based on log-rank test.

[§§] Two-sided p-value based on log-rank test.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Confidential

表 2.7.3-52 REICT1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約（全集団及び日本人集団、PD-L1 発現陽性）（ITT 集団）（010 試験）

	Overall Population								Japan Subgroup							
				Event Rate/	Median PFS[†]	PFS Rate at	Treatment vs. Docetaxel					Event Rate/	Median PFS[†]	PFS Rate at	Treatment vs. Docetaxel	
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	100 Person-Months (%)	(Months) (95% CI)	Month 9 in % [†] (95% CI)	Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[§]	N	Number of Events (%)	Person-Months	100 Person-Months (%)	(Months) (95% CI)	Month 9 in % [†] (95% CI)	Hazard Ratio[††] (95% CI)[††]	p-Value[‡‡]
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	343	257 (74.9)	1368.1	18.8	4.0 (3.1, 4.2)	15.9 (11.5, 20.9)	-	-	29	19 (65.5)	144.2	13.2	5.6 (2.1, 7.5)	19.1 (5.2, 39.6)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	344	266 (77.3)	1676.2	15.9	3.9 (3.1, 4.1)	23.1 (18.4, 28.0)	0.88 (0.73, 1.04)	0.06758	28	21 (75.0)	115.6	18.2	4.0 (2.1, 6.2)	10.6 (1.0, 33.3)	1.44 (0.75, 2.73)	0.86250
MK-3475 10 mg/kg Q3W	346	255 (73.7)	1817.6	14.0	4.0 (2.6, 4.3)	27.4 (22.5, 32.6)	0.79 (0.66, 0.94)	0.00462	34	25 (73.5)	165.8	15.1	4.2 (2.1, 6.0)	22.6 (9.4, 39.1)	1.16 (0.64, 2.11)	0.68892
MK-3475 Pooled	690	521 (75.5)	3493.7	14.9	3.9 (3.1, 4.1)	25.2 (21.8, 28.8)	0.85 (0.73, 0.98)	0.01479	62	46 (74.2)	281.5	16.3	4.1 (2.1, 5.2)	18.7 (8.9, 31.3)	1.22 (0.71, 2.09)	0.76743
Pairwise Comparison							Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[|]	Pairwise Comparison						Hazard Ratio[††] (95% CI)[††]	p-Value[§§]
MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W							1.09 (0.91, 1.30)	0.34431	MK-3475 2 mg/kg Q3W vs. MK-3475 10 mg/kg Q3W						1.06 (0.59, 1.91)	0.86848

IRC: Independent Review Committee.

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive , Weakly Positive, and Unknown Positive)

[§] One-sided p-value based on stratified log-rank test.

[|] Two-sided p-value based on stratified log-rank test.

[††] Based on Cox regression model with treatment as a covariate.

[‡‡] One-sided p-value based on log-rank test.

[§§] Two-sided p-value based on log-rank test.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

C Confidential

2.7.3.3.3.3.1.2.3　　ORR

2.7.3.3.3.3.1.2.3.1　　PD-L1高発現

試験全集団及び日本人集団の PD-L1高発現の患者での REICST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR の結果を[表 2.7.3-53]に示す。日本人集団の ORR は、MK-3475 2 mg/kg 群で20.0%、MK-3475 10 mg/kg 群で30.8%、ドセタキセル群で27.3%であった。層別 Miettinen & Nurminen 法により、MK-3475両群とドセタキセル群の ORR の差を推定した。ドセタキセル群との差は、MK-3475 2 mg/kg 群で-7.3%、MK-3475 10 mg/kg 群で3.5%であった。また、ドセタキセル群との差の検定の片側 P 値は、MK-3475 2 mg/kg 群で0.64854、MK-3475 10 mg/kg 群で0.42708であった。

2.7.3.3.3.3.1.2.3.2　　PD-L1発現陽性

試験全集団及び日本人集団の PD-L1発現陽性の患者での REICST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR の結果を[表 2.7.3-54]に示す。日本人集団の ORR は、MK-3475 2 mg/kg 群で14.3%、MK-3475 10 mg/kg 群で17.6%、ドセタキセル群で20.7%であった。層別 Miettinen & Nurminen 法により、MK-3475両群とドセタキセル群の ORR の差を推定した。ドセタキセル群との差は、MK-3475 2 mg/kg 群で-6.4%、MK-3475 10 mg/kg 群で-3.0%であった。また、ドセタキセル群との差の検定の片側 P 値は、MK-3475 2 mg/kg 群で0.73562、MK-3475 10 mg/kg 群で0.61947であった。

Confidential

表 2.7.3-53 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR（全集団及び日本人集団、PD-L1 高発現）（ITT 集団）（010 試験）

Treatment	Overall Population					Japan Subgroup				
				Difference in % vs. Docetaxel					Difference in % vs. Docetaxel	
	N	Number of Overall Responses	Overall Response Rate (%) (95% CI)	Estimate (95% CI)[†]	p-Value[††]	N	Number of Overall Responses	Overall Response Rate (%) (95% CI)	Estimate (95% CI)[‡]	p-Value[††]
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	152	12	7.9 (4.1,13.4)	-	-	11	3	27.3 (6.0,61.0)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	139	42	30.2 (22.7,38.6)	23.3 (14.8,32.1)	< 0.00001	10	2	20.0 (2.5,55.6)	-7.3 (-43.0,31.1)	0.64854
MK-3475 10 mg/kg Q3W	151	44	29.1 (22.0,37.1)	22.2 (14.0,30.7)	< 0.00001	13	4	30.8 (9.1,61.4)	3.5 (-33.5,38.4)	0.42708
Pairwise Comparison				Estimate (95% CI)[†]	p-Value[§]	Pairwise Comparison			Estimate (95% CI)[‡]	p-Value[§]
MK-3475 10 mg/kg Q3W vs. MK-3475 2 mg/kg Q3W				-2.3 (-12.7,8.2)	0.66608	MK-3475 10 mg/kg Q3W vs. MK-3475 2 mg/kg Q3W			10.8 (-27.5,44.2)	0.56851

IRC：Independent Review Committee

Responses are based on IRC assessments per RECIST 1.1 with confirmation.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive, Weakly Positive and Unknown Positive); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

[††] One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

[‡] Based on Miettinen & Nurminen method.

[§] Two-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % ≠ 0.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Confidential

表 2.7.3-54 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR（全集団及び日本人集団、PD-L1 発現陽性）（ITT 集団）（010 試験）

Treatment	Overall Population					Japan Subgroup				
				Difference in % vs. Docetaxel					Difference in % vs. Docetaxel	
	N	Number of Overall Responses	Overall Response Rate (%) (95% CI)	Estimate (95% CI)†	p-Value††	N	Number of Overall Responses	Overall Response Rate (%) (95% CI)	Estimate (95% CI)‡	p-Value††
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	343	32	9.3 (6.5,12.9)	-	-	29	6	20.7 (8.0,39.7)	-	-
MK-3475 2 mg/kg Q3W	344	62	18.0 (14.1,22.5)	8.7 (3.6,13.9)	0.00045	28	4	14.3 (4.0,32.7)	-6.4 (-26.9,14.4)	0.73562
MK-3475 10 mg/kg Q3W	346	64	18.5 (14.5,23.0)	9.1 (4.1,14.3)	0.00024	34	6	17.6 (6.8,34.5)	-3.0 (-23.7,16.8)	0.61947
Pairwise Comparison				Estimate (95% CI)†	p-Value§	Pairwise Comparison			Estimate (95% CI)‡	p-Value§
MK-3475 10 mg/kg Q3W vs. MK-3475 2 mg/kg Q3W				0.5 (-5.3,6.2)	0.87591	MK-3475 10 mg/kg Q3W vs. MK-3475 2 mg/kg Q3W			3.4 (-16.7,22.1)	0.72243

IRC：Independent Review Committee

Responses are based on IRC assessments per RECIST 1.1 with confirmation.

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ECOG (0 vs. 1), Geographic region (East Asian vs. non-East Asian) and PD-L1 status (Strongly Positive, Weakly Positive and Unknown Positive); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

†† One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

‡ Based on Miettinen & Nurminen method.

§ Two-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % ≠ 0.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Confidential

2.7.3.3.3.3.1.2.4 奏効までの期間及び DOR

奏効までの期間は、無作為割付から最初に CR/PR がみられるまでの期間とした。DOR は、最初に CR/PR がみられてから PD までの期間とした。CR（確定）/PR（確定）のみを奏効までの期間及び DOR の解析の対象とした。最終評価時点で PD がみられなかった患者は打ち切りとした。

2.7.3.3.3.3.1.2.4.1 PD-L1高発現

試験全集団及び日本人集団の PD-L1高発現の集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく奏効までの期間及び DOR の結果を[表 2.7.3-55]に示す。日本人集団では、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群の2例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は61日（範囲：58～64日）であった。MK-3475 10 mg/kg Q3W 群では4例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は65日（範囲：64～66日）であった。ドセタキセル群では3例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は65日（範囲：63～125日）であった。各投与群の奏効までの期間の中央値は、ほぼ治験実施計画書に規定した最初の画像評価までの期間（63日）であった。

日本人集団の DOR の中央値は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群では127日（範囲：20+～127日）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群では未到達（範囲：94～379+日）、ドセタキセル群では未到達（範囲：66+～121+日）であった。

2.7.3.3.3.3.1.2.4.2 PD-L1発現陽性

試験全集団及び日本人集団の PD-L1発現陽性の集団での RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく奏効までの期間及び DOR の結果を [表 2.7.3-56]に示す。日本人集団では、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群の4例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は68日（範囲：58～126日）であった。MK-3475 10 mg/kg Q3W 群では6例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は65日（範囲：64～66日）であった。ドセタキセル群では6例に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は64日（範囲：58～125日）であった。すべての投与群で、奏効までの期間の中央値は、ほぼ治験実施計画書に規定した最初の画像評価までの期間（63日）であった。

日本人集団の DOR の中央値は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群では未到達（範囲：20+～253日）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群では未到達（94～382+日）、ドセタキセル群では134日（範囲：66+～134日）であり、MK-3475両群は類似しており、いずれもドセタキセル群を上回っていた。

C Confidential

表 2.7.3-55 奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの奏効までの期間及び DOR（全集団及び日本人集団、PD-L1 高発現、APaT 集団）（010 試験）

	Overall Population			Japan Subgroup		
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W
	N=152	N=139	N=151	N=11	N=10	N=13
Number of Patients with Response[†]	12	42	44	3	2	4
Time to Response [†] (DAYS)						
Mean (SD)	94 (55)	84 (31)	85 (62)	84 (35)	61 (4)	65 (1)
Median (Range)	65 (59-247)	65 (38-141)	64 (44-440)	65 (63-125)	61 (58-64)	65 (64-66)
Response Duration[‡] (DAYS)						
Median (Range)[§]	246 (63+ - 268+)	Not reached (20+ - 512+)	Not reached (64+ - 542+)	Not reached (66+ - 121+)	127 (20+ - 127)	Not reached (94 - 379+)
Number of Response Ongoing (%)	7 (58)	37 (88)	35 (80)	2 (67)	1 (50)	3 (75)

IRC: Independent Review Committee.

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.

[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[§] "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

C Confidential

表 2.7.3-56 奏効が確定した既治療の全集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく用量ごとの奏効までの期間及び DOR（全集団及び日本人集団、PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（010 試験）

	Overall Population			Japan Subgroup		
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W
	N=343	N=344	N=346	N=29	N=28	N=34
Number of Patients with Response[†]	32	62	64	6	4	6
Time to Response [†] (DAYS)						
Mean (SD)	99 (60)	86 (36)	97 (81)	83 (32)	80 (31)	65 (1)
Median (Range)	65 (41-250)	65 (38-217)	64 (44-444)	64 (58-125)	68 (58-126)	65 (64-66)
Response Duration[‡] (DAYS)						
Median (Range)[§]	189 (43+ - 268+)	Not reached (20+ - 610+)	Not reached (64+ - 542+)	134 (66+ - 134)	Not reached (20+ - 253+)	Not reached (94 - 382+)
Number of Response Ongoing (%)	19 (59)	50 (81)	48 (75)	4 (67)	3 (75)	5 (83)

IRC: Independent Review Committee.

[†] Analysis on time to response and response duration are based on patients with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.

[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[§] "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

C Confidential

2.7.3.3.3.2　　024試験

2.7.3.3.3.2.1　　患者の内訳

全集団（305例）及び日本人集団（40例）の患者の特性を比較して[付録 2.7.3-10]に示す。全集団と比較して、日本人集団ではMK-3475群及び標準化学療法群ともに男性の割合が高く、喫煙者の割合が低かったことを除き、全集団と日本人集団の患者の特性に関して、臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.3.3.3.2.2　　有効性

2.7.3.3.3.2.2.1　　OS

全集団及び日本人集団のOS（ITT集団）の要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ[表 2.7.3-57]及び[付録 2.7.3-15]に示す。このOSの解析では、データカットオフ日時点で生存が確認されていた患者は、2016年5月9日での打ち切りとして扱った。

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

C Confidential

表 2.7.3-57 OS の要約（全集団及び日本人集団、ITT 集団）（024 試験）

	Overall Population									Japan Subgroup								
				Event Rate/	Median OS[†]	OS Rate at	OS Rate at	MK-3475 vs. SOC					Event Rate/	Median OS[†]	OS Rate at	OS Rate at	MK-3475 vs. SOC	
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	100 Person-Months (%)	(Months) (95% CI)	Month 6 in % [†] (95% CI)	Month 12 in % [†] (95% CI)	Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[‡‡]	N	Number of Events (%)	Person-Months	100 Person-Months (%)	(Months) (95% CI)	Month 6 in % [†] (95% CI)	Month 12 in % [†] (95% CI)	Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[‡‡]
MK-3475 200 mg Q3W	154	44 (28.6)	1402.0	3.1	Not Reached (., .)	80.2 (72.9, 85.7)	69.9 (61.1, 77.0)	0.60 (0.41, 0.89)	0.005	21	3 (14.3)	207.7	1.4	Not Reached (., .)	90.5 (67.0, 97.5)	83.5 (56.2, 94.5)	0.40 (0.10, 1.61)	0.091
標準化学療法	151	64 (42.4)	1227.5	5.2	Not Reached (9.4, .)	72.4 (64.5, 78.9)	54.2 (44.9, 62.6)	-	-	19	6 (31.6)	157.0	3.8	Not Reached (5.2, .)	73.7 (47.9, 88.1)	68.4 (42.8, 84.4)	-	-

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous).

[‡‡] One-sided p-value based on log-rank test.

(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

C Confidential

2.7.3.3.3.3.2.2.2　　PFS

全集団及び日本人集団の RECIST 1.1を用いた BICR 評価に基づく PFS（ITT 集団）の要約及び Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ[表 2.7.3-58]及び[付録 2.7.3-16]に示す。024試験の日本人集団において、MK-3475群及び標準化学療法群における PFS の中央値は、それぞれ未到達及び4.1ヵ月であった。日本人集団における MK-3475群の標準化学療法群に対する PFS の HR は0.35（95%CI：0.14～0.91）であり、MK-3475群の標準化学療法群に対する優越性が示唆され、概して全集団の結果と同様の傾向を示した。

2.7.3.3.3.3.2.2.3　　ORR

全集団及び日本人集団の REICST 1.1を用いた BICR 評価に基づく ORR（ITT 集団）の結果を[表 2.7.3-59]に示す。日本人集団において、MK-3475群及び標準化学療法群における ORR は、それぞれ57.1%及び21.1%であった。024試験の日本人集団における ORR の群間差は33.3%（95%CI：3.3～59.0）と推定され、概して全集団の結果と同様の傾向を示した。

C Confidential

表 2.7.3-58　RECIST 1.1 を用いた BICR 評価に基づく PFS の要約（全集団及び日本人集団、ITT 集団）（024 試験）

	Overall Population									Japan Subgroup								
				Event Rate/	Median PFS[†]	PFS Rate at	PFS Rate at	MK-3475 vs. SOC					Event Rate/	Median PFS[†]	PFS Rate at	PFS Rate at	MK-3475 vs. SOC	
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	100 Person-Months (%)	(Months) (95% CI)	Month 6 in % [†] (95% CI)	Month 12 in % [†] (95% CI)	Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[‡‡]	N	Number of Events (%)	Person-Months	100 Person-Months (%)	(Months) (95% CI)	Month 6 in % [†] (95% CI)	Month 12 in % [†] (95% CI)	Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value[‡‡]
MK-3475 200 mg Q3W	154	73 (47.4)	1000.2	7.3	10.3 (6.7, .)	62.1 (53.8, 69.4)	47.7 (38.5, 56.4)	0.50 (0.37, 0.68)	<0.001	21	6 (28.6)	145.0	4.1	Not Reached (4.2, .)	75.0 (50.0, 88.7)	65.6 (36.8, 83.7)	0.35 (0.14, 0.91)	0.013
標準化学療法	151	116 (76.8)	785.6	14.8	6.0 (4.2, 6.2)	50.3 (41.9, 58.2)	15.0 (8.6, 23.0)	-	-	19	15 (78.9)	101.7	14.7	4.1 (2.8, 8.3)	42.1 (20.4, 62.5)	21.1 (4.8, 44.9)	-	-

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous).

[‡‡] One-sided p-value based on log-rank test.

(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

C Confidential

表 2.7.3-59 RECIST 1.1 を用いた BICR 評価に基づく ORR（確定）の要約（全集団及び日本人集団）（ITT 集団）（024 試験）

Treatment	Overall Population					Japan Subgroup				
				Difference in % vs. SOC					Difference in % vs. SOC	
	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Estimate (95% CI)†	p-Value††	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Estimate (95% CI)†	p-Value††
MK-3475 200 mg Q3W	154	69	44.8 (36.8,53.0)	16.6 (6.0,27.0)	0.0011	21	12	57.1 (34.0,78.2)	33.3 (3.3,59.0)	0.0151
標準化学療法	151	42	27.8 (20.8,35.7)	-	-	19	4	21.1 (6.1,45.6)	-	-

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous). If no subjects are in one of the treatment involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

†† One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with confirmation.

(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

C Confidential

2.7.3.3.3.3.2.2.4 奏効までの期間及び DOR

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

ITT 集団における全集団及び日本人集団の REICST 1.1を用いた BICR 評価に基づく奏効がみられた患者の奏効までの期間及び DOR（ITT 集団）の結果を[表 2.7.3-60]に示す。024試験の日本人集団において、MK-3475群12例及び標準化学療法群4例の奏効例における奏効までの期間の中央値は、それぞれ2.1ヵ月（範囲：1.9～4.4ヵ月）及び2.2ヵ月（範囲：2.1～4.2ヵ月）であり、DOR の中央値は、それぞれ未到達（範囲：3.7+～14.5+ヵ月）及び8.1ヵ月（範囲：5.2+～9.8ヵ月）であった。これらの結果は概して全集団の結果と同様の傾向を示した。

表 2.7.3-60 BICR 評価に基づく奏効がみられた患者の奏効までの期間及び DOR の要約（ITT 集団）（024 試験）

	Overall Population		Japan Subgroup	
	MK-3475 200 mg Q3W (N=154)	標準化学療法 (N=151)	MK-3475 200 mg Q3W (N=21)	標準化学療法 (N=19)
Number of Subjects with Response[†]	69	42	12	4
Time to Response[†] (months)				
Mean (SD)	3.0 (1.4)	3.2 (2.2)	2.6 (1.0)	2.7 (1.0)
Median (Range)	2.2 (1.4-8.2)	2.2 (1.8-12.2)	2.1 (1.9-4.4)	2.2 (2.1-4.2)
Response Duration[‡] (months)				
Median (Range)[§]	Not reached (1.9+ - 14.5+)	6.3 (2.1+ - 12.6)	Not reached (3.7+ - 14.5+)	8.1 (5.2+ - 9.8)
Number of Response Ongoing[‖] (%)	58 (84.1)	17 (40.5)	12 (100.0)	2 (50.0)
Number of Subjects with Response ≥ 2 months(%)[‡]	68 (100.0)	42 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)
Number of Subjects with Response ≥ 4 months(%)[‡]	59 (93.6)	33 (89.3)	11 (100.0)	4 (100.0)
Number of Subjects with Response ≥ 6 months(%)[‡]	43 (88.0)	16 (59.4)	7 (100.0)	3 (100.0)
Number of Subjects with Response ≥ 9 months(%)[‡]	15 (81.9)	4 (36.2)	2 (100.0)	1 (50.0)

[†] Analysis on time to response and response duration are based on Subjects with a best overall response as confirmed complete response or partial response only.

[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[§] "+" indicates the response duration is censored.

[‖] Ongoing response includes all responders who are alive, progression free, did not initiate new anti-cancer therapies and have not been determined to be lost to follow-up..

(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

C Confidential

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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

安全性の成績は MK-3475 2 mg/kg Q3W 群と10 mg/kg Q3W 群で同様であり、Grade 3-5の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を含む安全性評価項目に臨床的に意味のある差は認められなかった[表2.7.4: 12]。

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

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

日本人を含む非小細胞肺癌の未治療患者を対象に024試験を実施し、200 mg 固定用量の有効性及び安全性を確認した。その結果、MK-3475 200 mg Q3W 群は、標準化学療法群と比較して顕著な PFS 及び OS の延長を示し、既治療患者と比較して安全性上の特段の問題は認められなかった。024試験の日本人集団においても、全集団と同様の有効性と良好な安全性が示された。また未治療

C Confidential

患者と既治療患者において薬物動態は類似していたことから、未治療患者だけでなく既治療患者における200 mg Q3W 投与時の曝露量も、有効性及び安全性に関する曝露－応答関係が一定となる2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W との間に含まれることが示された。

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

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

010試験では、データカットオフ時点で PD-L1高発現の集団での MK-3475 2 mg/kg Q3W 群では奏効例42例のうち37例（88%）［DOR の中央値 : 未到達（範囲 : 20+～512+日）］、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群では奏効例44例のうち35例（80%）［DOR の中央値：未到達（範囲：64+～542+日）］で奏効が持続していた。一方、ドセタキセル群では奏効例12例のうち7例（58%）［DOR の中央値 : 246日（範囲：63+～268+日）］でのみ奏効が持続していた。

PD-L1発現陽性の集団では、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群では奏効例62例のうち45例（73%）［DOR の中央値：未到達（範囲：20+～610+日）］、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群では奏効例64例のうち46例（72%）［DOR の中央値：未到達（範囲：64+～542+日）］で奏効が持続していた。一方、ドセタキセル群では奏効例32例のうち11例（34%）［DOR の中央値：189日（範囲：43+～268+）］でのみ奏効が持続していた。

024試験では、データカットオフ時点で MK-3475群では、奏効例69例のうち58例（84.1%）［DOR の中央値 : 未到達（範囲 : 1.9+～14.5+ヵ月）］で奏効が持続していた。一方、標準化学療法群では奏効例42例のうち17例（40.5%）［DOR の中央値：6.3ヵ月（範囲：2.1+～12.6+ヵ月）］でのみ奏効が持続していた。

耐薬性の検討を目的とした臨床試験は実施していないが、上述のとおり MK-3475 2 mg/kg、10 mg/kg 及び200 mg の各群いずれも DOR は中央値には達しておらず、曝露期間が長くなることにより、薬効が減弱する可能性は低いことが示された。

2.7.3.6 有効性のまとめ及び考察

2.7.3.6.1 既治療の非小細胞肺癌

010試験の結果より、PD-L1高発現の既治療の非小細胞肺癌患者で、MK-3475両群はドセタキセル群と比較して OS、PFS 及び ORR で臨床的に意味のある治療効果を示した。また、PD-L1発現陽性の既治療の非小細胞肺癌患者では、MK-3475両群はドセタキセル群と比較して OS 及び ORR で臨床的に意味のある治療効果を示し、PFS ではドセタキセル群と比較し延長傾向を示した。

1) OS の比較

以下より、MK-3475はドセタキセルと比較して統計的に有意な OS の延長を示した。

- PD-L1高発現の集団での OS 中央値は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で14.9ヵ月（HR：0.54、P=0.00024）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で17.3ヵ月（HR：0.50、P=0.00002）、ドセタキセル

C Confidential

群で8.2ヵ月であった。

- PD-L1発現陽性の集団での OS 中央値は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で10.4ヵ月（HR：0.71、P=0.00076）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で12.7ヵ月（HR：0.61、P<0.00001）、ドセタキセル群で8.5ヵ月であった。
- PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌の集団にて、MK-3475両群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、ドセタキセル群を4ヵ月前後から上回り始め、途中で交差することなくその差を維持していた。
- PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌の集団にて、MK-3475両群では12ヵ月前後で OS の Kaplan-Meier 曲線が平坦となり始めるのに対し、ドセタキセル群の生存割合は減少を続けた。

2) PFS の比較

以下より、PD-L1高発現の集団では、MK-3475はドセタキセルと比較し顕著な PFS の延長を示した。また、PD-L1陽性の集団では、MK-3475はドセタキセルと比較し PFS の延長傾向が示唆された。

- PD-L1高発現の集団では、PFS 中央値は MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で5.2ヵ月（HR：0.58、p=0.00009）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で5.2ヵ月（HR：0.59、p=0.00007）、ドセタキセル群で4.1ヵ月であった。
- PD-L1発現陽性の集団では、MK-3475各群のドセタキセル群と比較した HR は1を下回ったものの、治験実施計画書に規定した多重性を調整した上での有意水準α=0.001では統計的な有意差は認められなかった：PFS 中央値は MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で3.9ヵ月（HR：0.88、p=0.06758）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で4.0ヵ月（HR：0.79、p=0.00462）、ドセタキセル群で4.0ヵ月であった。

3) ORR 及び DOR の比較

以下より、PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の集団にて、MK-3475はドセタキセルより ORR を明らかに改善し、また、奏効が持続していた患者の割合は、ドセタキセル群と比べて MK-3475群で高かった。

- PD-L1高発現の集団の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で30.2%、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で29.1%、ドセタキセル群で7.9%であった。ドセタキセル群との差の検定の P 値は、いずれの MK-3475群でも0.00001未満であった。DOR の中央値は、ドセタキセル群の246日（範囲：63+～268+日）に対し、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群は未到達（範囲：20+～512+日）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群は未到達（64+～542+日）であった。PD-L1高発現患者で奏効がみられた患者のうち、データカットオフ時点で奏効が持続していた患者は、MK-3475併合群で84%、ドセタキセル群で58%であった。
- PD-L1発現陽性の集団の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で18.0%、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で18.5%、ドセタキセル群で9.3%であった。ド

C Confidential

セタキセル群との差の検定の片側 P 値は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で0.00045、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で0.00024であった。DOR の中央値は、ドセタキセル群で189日（範囲 : 43+～268+日）に対し、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群では未到達（範囲：20+～610+日）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群では未到達（範囲：64+～542+日）であった。PD-L1発現陽性患者で奏効がみられた患者のうち、データカットオフ時点で奏効が持続していた患者は、MK-3475併合群で72%、ドセタキセル群で34%であった。

2.7.3.6.2 未治療の非小細胞肺癌

024試験の結果より、PD-L1高発現の非小細胞肺癌の未治療患者に対し、MK-3475はペメトレキセド維持療法を含む標準化学療法と比較し、PFS、OS 及び ORR のいずれも有意な改善を示した。

1) PFS の比較

MK-3475は標準化学療法と比較し顕著な PFS の延長を示した。PFS 中央値は MK-3475群で10.3ヵ月、標準化学療法群で6.0ヵ月であった（HR：0.50、P<0.001）。

2) OS の比較

MK-3475は標準化学療法と比較し顕著な OS の延長を示した。OS 中央値は、MK-3475群及び標準化学療法群ともに未到達であった（HR：0.60、P=0.005）。また、MK-3475群と標準化学療法群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、1ヵ月前後の時点から乖離し始め、以降もその差は維持され、両群が交差することはなかった。

3) ORR 及び DOR の比較

MK-3475は標準化学療法と比較して ORR を明らかに改善し、ORR は MK-3475群で44.8%、標準化学療法群で27.8%であった（名目上 p=0.0011）。DOR の中央値（範囲）は、標準化学療法群の6.3ヵ月（2.1+～12.6+ヵ月）に対し、MK-3475群で未到達（1.9+～14.5+ヵ月）であった。奏効がみられた患者のうち、データカットオフ時点で奏効が持続していた患者は、MK-3475群で84.1%、標準化学療法群で40.5%であった。

4) PRO 及び健康関連 QoL

EORTC QLQ-C30で評価された全般的健康状態／QoL のスコアの、登録時から15週目までの変化では、MK-3475群は標準化学療法群と比較して約8ポイントのスコア改善を示した。また、咳嗽、呼吸困難及び胸痛を複合した EORTC QLQ-LC13による QoL 評価値が真に悪化するまでの期間は、標準化学療法群と比較して MK-3475群で延長した。

2.7.3.6.3 MK-3475の用法・用量の比較

・ MK-3475 2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の OS の結果に、統計的に有意又は臨床的に

C Confidential

意味のある差はみられなかった。MK-3475両群ともに、すべての有効性評価項目（OS、PFS、ORR、奏効までの期間及びDOR）でドセタキセル群と比較し、治療効果が優れていた。

- PD-L1高発現の集団でのMK-3475両群のOSのKaplan-Meier曲線は10ヵ月付近までは重なっており、その後、試験後半で乖離がみられたもののその差はわずかであった。
- PD-L1発現陽性の集団でのMK-3475両群のOSのKaplan-Meier曲線は9ヵ月付近までは重なっており、その後、試験後半で高発現の集団よりは乖離を示したものの、その差はわずかであった。
- DORのKaplan-Meier曲線はMK-3475両群で重なっており、治験早期の段階でドセタキセル群と乖離がみられた。PD-L1高発現患者でOSをMK-3475両群間で比較したところ、OSのHRは1.12（95%CI：0.77～1.62）であり、用量間で同程度であった。
- MK-3475 2 mg/kg Q3W又は10 mg/kg Q3Wを投与した患者の曝露量－反応性の関係は平坦であり、曝露量と有効性の間に関連は認められなかった。
- 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った。
- 疫学調査の体重分布及び薬物動態シミュレーションより、2 mg/kgの投与量と概して同程度の曝露量が見込める固定用量は200 mgであった。
- MK-3475 200 mg Q3W群は、標準化学療法群と比較して顕著なPFS及びOSの延長を示し、かつ日本人未治療患者でも同様の有効性が確認されたこと、既治療患者と比較して安全性上の特段の問題は認められなかったことから、200 mg Q3Wの用法・用量は妥当であると判断した。

2.7.3.6.4 日本人集団

- 010試験にて、MK-3475併合群のドセタキセル群に対するOSのHRは、PD-L1高発現患者で0.83（95%CI：0.21～3.27）、PD-L1発現陽性患者で0.88（95%CI：0.43～1.81）であり、いずれの患者集団でもMK-3475の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。
- 025試験にて、PD-L1高発現の患者及びPD-L1発現陽性の1年OS率は56.3%及び51.0%であり、010試験の全集団及び日本人集団の結果と同様であった。
- 025試験にて、PD-L1高発現の患者及びPD-L1発現陽性のORR（確定）は、27.3%及び18.9%であり、010試験の全集団及び日本人集団の結果と同様であった。
- 024試験の日本人集団でのPFS、OS及びORRの結果は、全集団で観察された結果と同様の傾向を示した。

以上の根拠データに基づき、MK-3475は既治療のPD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者及び未治療のPD-L1高発現の非小細胞肺癌患者に対して、新たな治療の選択肢として有効性が期待できると考えられた。また、非小細胞肺癌患者に対する推奨用法・用量として、200 mg Q3Wが適切であると考えられた。

C Confidential

2.7.3.7 付録

付録 2.7.3-1 患者の内訳（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	152	-	139	-	151	-	442	-
Study Medication Disposition								
Completed	5	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.1)
Discontinued	142	(93.4)	93	(66.9)	105	(69.5)	340	(76.9)
Adverse Event	17	(11.2)	17	(12.2)	12	(7.9)	46	(10.4)
Death	6	(3.9)	9	(6.5)	5	(3.3)	20	(4.5)
Other	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.0)	4	(0.9)
Physician Decision	56	(36.8)	28	(20.1)	30	(19.9)	114	(25.8)
Progressive Disease	40	(26.3)	34	(24.5)	49	(32.5)	123	(27.8)
Protocol Violation	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)
Withdrawal By Subject	22	(14.5)	3	(2.2)	6	(4.0)	31	(7.0)
Unknown	5	(3.3)	46	(33.1)	46	(30.5)	97	(21.9)

Each subject is counted once for Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.

Unknown: A disposition record did not exist at the time of reporting. All 97 subjects are continuing in the study.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

付録 2.7.3-2 患者の内訳（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	343	-	344	-	346	-	1,033	-
Study Medication Disposition								
Completed	15	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(1.5)
Discontinued	317	(92.4)	270	(78.5)	271	(78.3)	858	(83.1)
Adverse Event	47	(13.7)	33	(9.6)	32	(9.2)	112	(10.8)
Death	21	(6.1)	21	(6.1)	21	(6.1)	63	(6.1)
Other	1	(0.3)	3	(0.9)	7	(2.0)	11	(1.1)
Physician Decision	113	(32.9)	82	(23.8)	74	(21.4)	269	(26.0)
Progressive Disease	89	(25.9)	124	(36.0)	126	(36.4)	339	(32.8)
Protocol Violation	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(0.4)
Withdrawal By Subject	45	(13.1)	5	(1.5)	10	(2.9)	60	(5.8)
Unknown	11	(3.2)	74	(21.5)	75	(21.7)	160	(15.5)

Each subject is counted once for Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.

Subjects who discontinued docetaxel after receiving the maximum number of cycles approved by the local authorities were considered as completed study treatment.

Unknown: A disposition record did not exist at the time of reporting, including 159 subjects continuing in the study, and 1 patient who never received study medication due to pre-existing AE.

Database Cutoff Date: 30SEP2015

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

C Confidential

付録 2.7.3-3 患者の内訳（ITT 集団）（024 試験）

	200 mg Q3W n (%)	標準化学療法 n (%)
Subjects in population	154	151
Status for Trial		
Discontinued	47 (30.5)	69 (45.7)
Adverse Event	9 (5.8)	8 (5.3)
Death	33 (21.4)	55 (36.4)
Progressive Disease	0 (0.0)	1 (0.7)
Withdrawal By Subject	5 (3.2)	5 (3.3)
Status Not Recorded	107 (69.5)	82 (54.3)
Status for Study Medication in Trial Segment Treatment		
Started	154	150
Completed	0 (0.0)	29 (19.3)
Discontinued	80 (51.9)	106 (70.7)
Adverse Event	17 (11.0)	16 (10.7)
Clinical Progression	5 (3.2)	6 (4.0)
Complete Response	1 (0.6)	0 (0.0)
Death	6 (3.9)	9 (6.0)
Physician Decision	1 (0.6)	7 (4.7)
Progressive Disease	46 (29.9)	63 (42.0)
Withdrawal By Subject	4 (2.6)	5 (3.3)
Status Not Recorded	74 (48.1)	15 (10.0)
Status for Study Medication in Trial Segment Cross Over Treatment		
Started	0	66
Discontinued	0 (0.0)	28 (42.4)
Adverse Event	0 (0.0)	2 (3.0)
Clinical Progression	0 (0.0)	1 (1.5)
Death	0 (0.0)	5 (7.6)
Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.5)
Progressive Disease	0 (0.0)	19 (28.8)
Status Not Recorded	0 (0.0)	38 (57.6)
Each subject is counted once for Study Medication Disposition. Status not Recorded for subjects that are continuing in trial or trial segment. (Database Cutoff Date: 09MAY2016).		

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01MK3475: analysis-adsl] [資料5.3.5.1.2: P024V01MK3475: tabulations-dsplus; explus]

Confidential

付録 2.7.3-4　既治療の全集団での PD-L1 発現別の患者の内訳（検体作製時期によらない）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50%		PS=1-49%		PS<1%		Unknown		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	113	-	144	-	86	-	51	-	394	-
Subject Study Medication Disposition										
Discontinued	84	(74.3)	125	(86.8)	78	(90.7)	42	(82.4)	329	(83.5)
Adverse Event	27	(23.9)	27	(18.8)	27	(31.4)	10	(19.6)	91	(23.1)
Physician Decision	4	(3.5)	6	(4.2)	7	(8.1)	6	(11.8)	23	(5.8)
Progressive Disease	46	(40.7)	82	(56.9)	40	(46.5)	21	(41.2)	189	(48.0)
Protocol Violation	3	(2.7)	7	(4.9)	3	(3.5)	3	(5.9)	16	(4.1)
Withdrawal By Subject	4	(3.5)	3	(2.1)	1	(1.2)	2	(3.9)	10	(2.5)
Unknown	29	(25.7)	19	(13.2)	8	(9.3)	9	(17.6)	65	(16.5)

Each subject is counted once for Subject Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.

Unknown: A disposition record did not exist at the time of reporting.

Unknown: For this study, all subjects with Unknown disposition status are still on study at the time of database cutoff.

(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

Confidential

付録 2.7.3-5　既治療の全集団での用量ごとの患者の内訳

（検体作製時期によらない）（PD-L1 発現陽性、APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	165	-	92	-	257	-
Subject Study Medication Disposition						
Discontinued	136	(82.4)	73	(79.3)	209	(81.3)
Adverse Event	34	(20.6)	20	(21.7)	54	(21.0)
Physician Decision	8	(4.8)	2	(2.2)	10	(3.9)
Progressive Disease	83	(50.3)	45	(48.9)	128	(49.8)
Protocol Violation	6	(3.6)	4	(4.3)	10	(3.9)
Withdrawal By Subject	5	(3.0)	2	(2.2)	7	(2.7)
Unknown	29	(17.6)	19	(20.7)	48	(18.7)

Each subject is counted once for Subject Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.

Unknown: A disposition record did not exist at the time of reporting.

Unknown: For this study, all subjects with Unknown disposition status are still on study at the time of database cutoff.

(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.4項

Confidential

付録 2.7.3-6　既治療の 2 mg/kg Q3W（パート F3）の患者集団での PD-L1 発現別の患者の内訳（抗原安定期間内）（APaT 集団）（001 試験）

	PS>=50%		PS=1-49%		PS<1%		Unknown		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	25	-	24	-	4	-	2	-	55	-
Subject Study Medication Disposition										
Discontinued	17	(68.0)	18	(75.0)	3	(75.0)	2	(100.0)	40	(72.7)
Adverse Event	6	(24.0)	4	(16.7)	1	(25.0)	1	(50.0)	12	(21.8)
Physician Decision	2	(8.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.5)
Progressive Disease	7	(28.0)	11	(45.8)	2	(50.0)	0	(0.0)	20	(36.4)
Protocol Violation	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(50.0)	2	(3.6)
Withdrawal By Subject	2	(8.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.5)
Unknown	8	(32.0)	6	(25.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	15	(27.3)

Each subject is counted once for Subject Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.

Unknown: A disposition record did not exist at the time of reporting.

Unknown: For this study, all subjects with Unknown disposition status are still on study at the time of database cutoff.

(Database Cutoff Date: 23JAN2015)

Data Source: [16.4]

Confidential

付録 2.7.3-7　患者の内訳（025 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	38	-
Subject Study Medication Disposition		
Discontinued	29	(76.3)
Adverse Event	3	(7.9)
Clinical Progression	4	(10.5)
Death	1	(2.6)
Excluded Medication	2	(5.3)
Physician Decision	1	(2.6)
Progressive Disease	18	(47.4)
Status Not Recorded	9	(23.7)
Each subject is counted once for Subject Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.		

C Confidential

付録 2.7.3-8 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	152	-	139	-	151	-	442	-	11	-	10	-	13	-	34	-
Gender																
Male	93	(61.2)	81	(58.3)	89	(58.9)	263	(59.5)	10	(90.9)	5	(50.0)	9	(69.2)	24	(70.6)
Female	59	(38.8)	58	(41.7)	62	(41.1)	179	(40.5)	1	(9.1)	5	(50.0)	4	(30.8)	10	(29.4)
Age (Years)																
<65	96	(63.2)	84	(60.4)	81	(53.6)	261	(59.0)	6	(54.5)	4	(40.0)	6	(46.2)	16	(47.1)
>=65	56	(36.8)	55	(39.6)	70	(46.4)	181	(41.0)	5	(45.5)	6	(60.0)	7	(53.8)	18	(52.9)
Mean	60.9	-	62.1	-	62.9	-	61.9	-	60.7	-	61.8	-	64.5	-	62.5	-
SD	9.9	-	9.5	-	9.9	-	9.8	-	13.5	-	12.7	-	8.3	-	11.3	-
Median	60.0	-	62.0	-	64.0	-	62.0	-	64.0	-	65.0	-	67.0	-	65.0	-
Range	33 to 82	-	30 to 82	-	20 to 86	-	20 to 86	-	34 to 77	-	30 to 78	-	45 to 74	-	30 to 78	-
Race																
Asian	29	(19.1)	27	(19.4)	28	(18.5)	84	(19.0)	11	(100.0)	10	(100.0)	13	(100.0)	34	(100.0)
Black Or African American	1	(0.7)	5	(3.6)	5	(3.3)	11	(2.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
Multiple	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
White	117	(77.0)	102	(73.4)	111	(73.5)	330	(74.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
Missing	4	(2.6)	3	(2.2)	7	(4.6)	14	(3.2)	-	-	-	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.3-8 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ethnicity																
Hispanic Or Latino	6	(3.9)	10	(7.2)	7	(4.6)	23	(5.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
Not Hispanic Or Latino	135	(88.8)	121	(87.1)	129	(85.4)	385	(87.1)	11	(100.0)	10	(100.0)	13	(100.0)	34	(100.0)
Not Reported	8	(5.3)	1	(0.7)	10	(6.6)	19	(4.3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Unknown	1	(0.7)	6	(4.3)	4	(2.6)	11	(2.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
Missing	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(0.9)	-	-	-	-	-	-	-	-
Race																
East Asian	26	(17.1)	22	(15.8)	25	(16.6)	73	(16.5)	11	(100.0)	10	(100.0)	13	(100.0)	34	(100.0)
Non-East Asian	122	(80.3)	114	(82.0)	119	(78.8)	355	(80.3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Missing	4	(2.6)	3	(2.2)	7	(4.6)	14	(3.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
Geographic Region									-	-	-	-	-	-	-	-
US	38	(25.0)	38	(27.3)	39	(25.8)	115	(26.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
EX US	114	(75.0)	101	(72.7)	112	(74.2)	327	(74.0)	11	(100.0)	10	(100.0)	13	(100.0)	34	(100.0)
Region																
Non-East Asian	126	(82.9)	118	(84.9)	126	(83.4)	370	(83.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
East Asian	26	(17.1)	21	(15.1)	25	(16.6)	72	(16.3)	11	(100.0)	10	(100.0)	13	(100.0)	34	(100.0)
Smoker																
Never Smoker	34	(22.4)	26	(18.7)	29	(19.2)	89	(20.1)	2	(18.2)	3	(30.0)	4	(30.8)	9	(26.5)
Current/Ex Smoker	113	(74.3)	112	(80.6)	122	(80.8)	347	(78.5)	9	(81.8)	7	(70.0)	9	(69.2)	25	(73.5)
Missing	5	(3.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	6	(1.4)	-	-	-	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.3-8 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ECOG PS																
0	49	(32.2)	47	(33.8)	47	(31.1)	143	(32.4)	5	(45.5)	4	(40.0)	4	(30.8)	13	(38.2)
1	102	(67.1)	91	(65.5)	104	(68.9)	297	(67.2)	6	(54.5)	6	(60.0)	9	(69.2)	21	(61.8)
2	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
Cancer Stage																
IB	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
IIIA	4	(2.6)	1	(0.7)	2	(1.3)	7	(1.6)	-	-	-	-	-	-	-	-
IIIB	9	(5.9)	6	(4.3)	12	(7.9)	27	(6.1)	3	(27.3)	1	(10.0)	1	(7.7)	5	(14.7)
IV	138	(90.8)	131	(94.2)	137	(90.7)	406	(91.9)	8	(72.7)	9	(90.0)	12	(92.3)	29	(85.3)
Metastatic Staging																
M0	14	(9.2)	8	(5.8)	14	(9.3)	36	(8.1)	3	(27.3)	1	(10.0)	1	(7.7)	5	(14.7)
M1	40	(26.3)	36	(25.9)	29	(19.2)	105	(23.8)	-	-	-	-	-	-	-	-
M1a	22	(14.5)	20	(14.4)	34	(22.5)	76	(17.2)	2	(18.2)	2	(20.0)	4	(30.8)	8	(23.5)
M1b	76	(50.0)	75	(54.0)	74	(49.0)	225	(50.9)	6	(54.5)	7	(70.0)	8	(61.5)	21	(61.8)
Baseline Tumor Size (mm)																
Subjects with data	133	-	135	-	149	-	417	-	11	-	10	-	13	-	34	-
Mean	98.5	-	101.6	-	91.7	-	97.1	-	95.6	-	69.8	-	79.8	-	82.0	-
SD	60.3	-	64.2	-	54.6	-	59.6	-	48.7	-	22.7	-	50.9	-	43.7	-
Median	90.0	-	82.0	-	78.0	-	82.0	-	89.0	-	68.0	-	78.0	-	78.5	-
Range	13 to 290	-	10 to 345	-	11 to 258	-	10 to 345	-	21 to 221	-	41 to 113	-	23 to 202	-	21 to 221	-

Confidential

付録 2.7.3-8 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Brain Metastasis																
Yes	23	(15.1)	32	(23.0)	23	(15.2)	78	(17.6)	2	(18.2)	2	(20.0)	3	(23.1)	7	(20.6)
No	129	(84.9)	107	(77.0)	128	(84.8)	364	(82.4)	9	(81.8)	8	(80.0)	10	(76.9)	27	(79.4)
Non-small Cell Histology																
SQUAMOUS	26	(17.1)	29	(20.9)	41	(27.2)	96	(21.7)	4	(36.4)	0	(0.0)	2	(15.4)	6	(17.6)
NON-SQUAMOUS	111	(73.0)	95	(68.3)	98	(64.9)	304	(68.8)	6	(54.5)	9	(90.0)	9	(69.2)	24	(70.6)
MIXED	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(2.0)	5	(1.1)								
OTHER	3	(2.0)	4	(2.9)	2	(1.3)	9	(2.0)								
UNKNOWN	10	(6.6)	11	(7.9)	7	(4.6)	28	(6.3)	1	(9.1)	1	(10.0)	2	(15.4)	4	(11.8)
PD-L1 Status																
STRONGLY POSITIVE	152	(100.0)	139	(100.0)	151	(100.0)	442	(100.0)	11	(100.0)	10	(100.0)	13	(100.0)	34	(100.0)
EGFR Mutation																
MUTANT	12	(7.9)	8	(5.8)	13	(8.6)	33	(7.5)	1	(9.1)	1	(10.0)	6	(46.2)	8	(23.5)
WILD TYPE	131	(86.2)	119	(85.6)	127	(84.1)	377	(85.3)	9	(81.8)	9	(90.0)	6	(46.2)	24	(70.6)
UNDETERMINED	4	(2.6)	7	(5.0)	6	(4.0)	17	(3.8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Missing	5	(3.3)	5	(3.6)	5	(3.3)	15	(3.4)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(7.7)	2	(5.9)
ALK Translocation Status																
MUTANT	1	(0.7)	2	(1.4)	2	(1.3)	5	(1.1)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
WILD TYPE	137	(90.1)	120	(86.3)	131	(86.8)	388	(87.8)	8	(72.7)	9	(90.0)	7	(53.8)	24	(70.6)
UNDETERMINED	7	(4.6)	11	(7.9)	10	(6.6)	28	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(23.1)	3	(8.8)
Missing	7	(4.6)	6	(4.3)	8	(5.3)	21	(4.8)	3	(27.3)	0	(0.0)	3	(23.1)	6	(17.6)

C Confidential

付録 2.7.3-8 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior Lines of Systemic Therapy																
ADJUVANT	3	(2.0)	2	(1.4)	4	(2.6)	9	(2.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
NEO ADJUVANT	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
FIRST LINE	109	(71.7)	97	(69.8)	104	(68.9)	310	(70.1)	8	(72.7)	6	(60.0)	7	(53.8)	21	(61.8)
SECOND LINE	25	(16.4)	30	(21.6)	26	(17.2)	81	(18.3)	1	(9.1)	3	(30.0)	3	(23.1)	7	(20.6)
THIRD LINE	11	(7.2)	9	(6.5)	13	(8.6)	33	(7.5)	2	(18.2)	1	(10.0)	2	(15.4)	5	(14.7)
FOURTH LINE	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(0.9)	-	-	-	-	-	-	-	-
FIFTH LINE OR GREATER	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)	4	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(2.9)
Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy																
Y	9	(5.9)	7	(5.0)	11	(7.3)	27	(6.1)	-	-	-	-	-	-	-	-
N	143	(94.1)	132	(95.0)	140	(92.7)	415	(93.9)	11	(100.0)	10	(100.0)	13	(100.0)	34	(100.0)
Prior Chemotherapy[†]																
Y	149	(98.0)	137	(98.6)	146	(96.7)	432	(97.7)	11	(100.0)	10	(100.0)	13	(100.0)	34	(100.0)
N	3	(2.0)	2	(1.4)	5	(3.3)	10	(2.3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Prior Immunotherapy[†]																
Y	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
N	152	(100.0)	138	(99.3)	150	(99.3)	440	(99.5)	11	(100.0)	10	(100.0)	13	(100.0)	34	(100.0)
Prior EGFR TKI Therapy[†]																
Y	21	(13.8)	14	(10.1)	20	(13.2)	55	(12.4)	1	(9.1)	2	(20.0)	6	(46.2)	9	(26.5)
N	131	(86.2)	125	(89.9)	131	(86.8)	387	(87.6)	10	(90.9)	8	(80.0)	7	(53.8)	25	(73.5)

Confidential

付録 2.7.3-8 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior ALK inhibitor Therapy[†]																
Y	1	(0.7)	3	(2.2)	3	(2.0)	7	(1.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
N	151	(99.3)	136	(97.8)	148	(98.0)	435	(98.4)	11	(100.0)	9	(90.0)	13	(100.0)	33	(97.1)

[†] Prior systemic therapy.
(Database Cuttoff Date: 30 SEP 2015)

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

Confidential

付録 2.7.3-9 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	343	-	344	-	346	-	1,033	-	29	-	28	-	34	-	91	-
Gender																
Male	209	(60.9)	212	(61.6)	213	(61.6)	634	(61.4)	23	(79.3)	17	(60.7)	20	(58.8)	60	(65.9)
Female	134	(39.1)	132	(38.4)	133	(38.4)	399	(38.6)	6	(20.7)	11	(39.3)	14	(41.2)	31	(34.1)
Age (Years)																
<65	209	(60.9)	201	(58.4)	194	(56.1)	604	(58.5)	15	(51.7)	11	(39.3)	15	(44.1)	41	(45.1)
>=65	134	(39.1)	143	(41.6)	152	(43.9)	429	(41.5)	14	(48.3)	17	(60.7)	19	(55.9)	50	(54.9)
Mean	61.6	-	62.1	-	62.3	-	62.0	-	60.8	-	63.9	-	63.9	-	62.9	-
SD	9.8	-	9.6	-	9.7	-	9.7	-	13.5	-	10.7	-	10.7	-	11.6	-
Median	62.0	-	63.0	-	63.0	-	63.0	-	64.0	-	65.5	-	66.0	-	65.0	-
Range	33 to 82	-	29 to 82	-	20 to 88	-	20 to 88	-	34 to 77	-	30 to 79	-	38 to 78	-	30 to 79	-
Race																
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(0.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
Asian	72	(21.0)	73	(21.2)	72	(20.8)	217	(21.0)	29	(100.0)	28	(100.0)	34	(100.0)	91	(100.0)
Black Or African American	7	(2.0)	13	(3.8)	8	(2.3)	28	(2.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
Multiple	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	4	(0.4)	-	-	-	-	-	-	-	-
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.3)	-	-	-	-	-	-	-	-
White	251	(73.2)	246	(71.5)	250	(72.3)	747	(72.3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Missing	11	(3.2)	7	(2.0)	11	(3.2)	29	(2.8)	-	-	-	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.3-9 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ethnicity																
Hispanic Or Latino	13	(3.8)	23	(6.7)	16	(4.6)	52	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.1)
Not Hispanic Or Latino	307	(89.5)	303	(88.1)	293	(84.7)	903	(87.4)	29	(100.0)	27	(96.4)	33	(97.1)	89	(97.8)
Not Reported	14	(4.1)	7	(2.0)	25	(7.2)	46	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.1)
Unknown	3	(0.9)	10	(2.9)	10	(2.9)	23	(2.2)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.1)
Missing	6	(1.7)	1	(0.3)	2	(0.6)	9	(0.9)	-	-	-	-	-	-	-	-
Race																
East Asian	66	(19.2)	61	(17.7)	64	(18.5)	191	(18.5)	29	(100.0)	28	(100.0)	34	(100.0)	91	(100.0)
Non-East Asian	266	(77.6)	276	(80.2)	271	(78.3)	813	(78.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
Missing	11	(3.2)	7	(2.0)	11	(3.2)	29	(2.8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Geographic Region																
US	77	(22.4)	73	(21.2)	74	(21.4)	224	(21.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
EX US	266	(77.6)	271	(78.8)	272	(78.6)	809	(78.3)	29	(100.0)	28	(100.0)	34	(100.0)	91	(100.0)
Region																
Non-East Asian	281	(81.9)	280	(81.4)	282	(81.5)	843	(81.6)	-	-	-	-	-	-	-	-
East Asian	62	(18.1)	64	(18.6)	64	(18.5)	190	(18.4)	29	(100.0)	28	(100.0)	34	(100.0)	91	(100.0)
Smoker																
Never Smoker	67	(19.5)	63	(18.3)	60	(17.3)	190	(18.4)	5	(17.2)	9	(32.1)	13	(38.2)	27	(29.7)
Current/Ex Smoker	269	(78.4)	279	(81.1)	285	(82.4)	833	(80.6)	24	(82.8)	19	(67.9)	21	(61.8)	64	(70.3)
Missing	7	(2.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	10	(1.0)	-	-	-	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.3-9 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ECOG PS																
0	116	(33.8)	112	(32.6)	120	(34.7)	348	(33.7)	13	(44.8)	14	(50.0)	15	(44.1)	42	(46.2)
1	224	(65.3)	229	(66.6)	225	(65.0)	678	(65.6)	16	(55.2)	14	(50.0)	19	(55.9)	49	(53.8)
2	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)	5	(0.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
3	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	-	-	-	-	-	-	-	-
MISSING	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	-	-	-	-	-	-	-	-
Cancer Stage																
IA	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	-	-	-	-	-	-	-	-
IB	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
IIB	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	-	-	-	-	-	-	-	-
IIIA	8	(2.3)	5	(1.5)	4	(1.2)	17	(1.6)	-	-	-	-	-	-	-	-
IIIB	22	(6.4)	21	(6.1)	26	(7.5)	69	(6.7)	5	(17.2)	3	(10.7)	7	(20.6)	15	(16.5)
IV	312	(91.0)	315	(91.6)	316	(91.3)	943	(91.3)	24	(82.8)	25	(89.3)	27	(79.4)	76	(83.5)
Metastatic Staging																
M0	31	(9.0)	29	(8.4)	30	(8.7)	90	(8.7)	5	(17.2)	3	(10.7)	7	(20.6)	15	(16.5)
M1	80	(23.3)	95	(27.6)	80	(23.1)	255	(24.7)	1	(3.4)	0	(0.0)	4	(11.8)	5	(5.5)
M1a	62	(18.1)	62	(18.0)	65	(18.8)	189	(18.3)	10	(34.5)	8	(28.6)	10	(29.4)	28	(30.8)
M1b	170	(49.6)	158	(45.9)	171	(49.4)	499	(48.3)	13	(44.8)	17	(60.7)	13	(38.2)	43	(47.3)
Baseline Tumor Size (mm)																
Subjects with data	308	-	335	-	338	-	981	-	27	-	27	-	33	-	87	-

Confidential

付録 2.7.3-9 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Mean	91.6	-	98.7	-	94.2	-	94.9	-	95.3	-	64.9	-	78.5	-	79.5	-
SD	54.9	-	61.0	-	55.4	-	57.3	-	49.4	-	43.6	-	42.8	-	46.3	-
Median	78.0	-	86.0	-	80.0	-	81.0	-	88.0	-	47.0	-	74.0	-	71.0	-
Range	13 to 290	-	10 to 345	-	11 to 326	-	10 to 345	-	21 to 221	-	12 to 173	-	23 to 202	-	12 to 221	-
Brain Metastasis																
Yes	48	(14.0)	56	(16.3)	48	(13.9)	152	(14.7)	4	(13.8)	6	(21.4)	6	(17.6)	16	(17.6)
No	295	(86.0)	288	(83.7)	298	(86.1)	881	(85.3)	25	(86.2)	22	(78.6)	28	(82.4)	75	(82.4)
Non-small Cell Histology																
SQUAMOUS	66	(19.2)	76	(22.1)	80	(23.1)	222	(21.5)	9	(31.0)	6	(21.4)	3	(8.8)	18	(19.8)
NON-SQUAMOUS	240	(70.0)	240	(69.8)	244	(70.5)	724	(70.1)	18	(62.1)	21	(75.0)	29	(85.3)	68	(74.7)
MIXED	4	(1.2)	3	(0.9)	3	(0.9)	10	(1.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
OTHER	6	(1.7)	6	(1.7)	3	(0.9)	15	(1.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
UNKNOWN	27	(7.9)	19	(5.5)	16	(4.6)	62	(6.0)	2	(6.9)	1	(3.6)	2	(5.9)	5	(5.5)
PD-L1 Status																
WEAKLY POSITIVE	191	(55.7)	205	(59.6)	195	(56.4)	591	(57.2)	18	(62.1)	18	(64.3)	21	(61.8)	57	(62.6)
STRONGLY POSITIVE	152	(44.3)	139	(40.4)	151	(43.6)	442	(42.8)	11	(37.9)	10	(35.7)	13	(38.2)	34	(37.4)
EGFR Mutation																
MUTANT	26	(7.6)	28	(8.1)	32	(9.2)	86	(8.3)	3	(10.3)	7	(25.0)	11	(32.4)	21	(23.1)
WILD TYPE	294	(85.7)	293	(85.2)	288	(83.2)	875	(84.7)	25	(86.2)	18	(64.3)	22	(64.7)	65	(71.4)
UNDETERMINED	13	(3.8)	15	(4.4)	17	(4.9)	45	(4.4)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	2	(2.2)

C Confidential

付録 2.7.3-9 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Missing	10	(2.9)	8	(2.3)	9	(2.6)	27	(2.6)	1	(3.4)	1	(3.6)	1	(2.9)	3	(3.3)
ALK Translocation Status																
MUTANT	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(1.2)	8	(0.8)	0	(0.0)	1	(3.6)	1	(2.9)	2	(2.2)
WILD TYPE	310	(90.4)	307	(89.2)	305	(88.2)	922	(89.3)	24	(82.8)	23	(82.1)	25	(73.5)	72	(79.1)
UNDETERMINED	20	(5.8)	22	(6.4)	26	(7.5)	68	(6.6)	2	(6.9)	3	(10.7)	5	(14.7)	10	(11.0)
Missing	11	(3.2)	13	(3.8)	11	(3.2)	35	(3.4)	3	(10.3)	1	(3.6)	3	(8.8)	7	(7.7)
Prior Lines of Systemic Therapy																
ADJUVANT	3	(0.9)	6	(1.7)	7	(2.0)	16	(1.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
NEO ADJUVANT	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
FIRST LINE	235	(68.5)	243	(70.6)	235	(67.9)	713	(69.0)	17	(58.6)	16	(57.1)	17	(50.0)	50	(54.9)
SECOND LINE	75	(21.9)	66	(19.2)	69	(19.9)	210	(20.3)	6	(20.7)	8	(28.6)	10	(29.4)	24	(26.4)
THIRD LINE	20	(5.8)	18	(5.2)	27	(7.8)	65	(6.3)	4	(13.8)	3	(10.7)	5	(14.7)	12	(13.2)
FOURTH LINE	6	(1.7)	6	(1.7)	3	(0.9)	15	(1.5)	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)
FIFTH LINE OR GREATER	3	(0.9)	3	(0.9)	4	(1.2)	10	(1.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	2	(5.9)	3	(3.3)
Missing	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy																
Y	18	(5.2)	20	(5.8)	26	(7.5)	64	(6.2)	1	(3.4)	3	(10.7)	2	(5.9)	6	(6.6)
N	325	(94.8)	324	(94.2)	320	(92.5)	969	(93.8)	28	(96.6)	25	(89.3)	32	(94.1)	85	(93.4)
Prior Chemotherapy[†]																
Y	339	(98.8)	335	(97.4)	337	(97.4)	1,011	(97.9)	29	(100.0)	28	(100.0)	34	(100.0)	91	(100.0)

C Confidential

付録 2.7.3-9 患者の特性（全集団及び日本人集団、PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）（続き）

	Overall Population								Japan Subgroup							
	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total		Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4	(1.2)	9	(2.6)	9	(2.6)	22	(2.1)	-	-	-	-	-	-	-	-
Prior Immunotherapy[†]																
Y	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(0.4)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
N	342	(99.7)	342	(99.4)	345	(99.7)	1,029	(99.6)	28	(96.6)	28	(100.0)	34	(100.0)	90	(98.9)
Prior EGFR TKI Therapy[†]																
Y	47	(13.7)	40	(11.6)	56	(16.2)	143	(13.8)	6	(20.7)	8	(28.6)	12	(35.3)	26	(28.6)
N	296	(86.3)	304	(88.4)	290	(83.8)	890	(86.2)	23	(79.3)	20	(71.4)	22	(64.7)	65	(71.4)
Prior ALK inhibitor Therapy[†]																
Y	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(1.4)	10	(1.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	1	(2.9)	2	(2.2)
N	341	(99.4)	341	(99.1)	341	(98.6)	1,023	(99.0)	29	(100.0)	27	(96.4)	33	(97.1)	89	(97.8)

[†] Prior systemic therapy.
(Database Cuttoff Date: 30 SEP 2015)

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]の16.4項

C Confidential

付録 2.7.3-10 患者の特性（全集団及び日本人集団、ITT 集団）（024 試験）

	Overall Population						Japan Subgroup					
	MK-3475 200 mg Q3W		SOC		Total		MK-3475 200 mg Q3W		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	154		151		305		21		19		40	
Gender												
Male	92	(59.7)	95	(62.9)	187	(61.3)	16	(76.2)	18	(94.7)	34	(85.0)
Female	62	(40.3)	56	(37.1)	118	(38.7)	5	(23.8)	1	(5.3)	6	(15.0)
Age (Years)												
< 65	77	(50.0)	64	(42.4)	141	(46.2)	9	(42.9)	6	(31.6)	15	(37.5)
>= 65	77	(50.0)	87	(57.6)	164	(53.8)	12	(57.1)	13	(68.4)	25	(62.5)
Mean	63.9	-	64.6	-	64.2	-	63.9	-	65.9	-	64.9	-
SD	10.1	-	9.5	-	9.8	-	9.8	-	6.8	-	8.5	-
Median	64.5	-	66.0	-	65.0	-	66.0	-	67.0	-	66.5	-
Range	33 to 90	-	38 to 85	-	33 to 90	-	40 to 80	-	53 to 77	-	40 to 80	-
Race												
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)	-	-	-	-	-	-
Asian	25	(16.2)	21	(13.9)	46	(15.1)	21	(100.0)	19	(100.0)	40	(100.0)
Black Or African American	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)	-	-	-	-	-	-
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)	-	-	-	-	-	-
White	125	(81.2)	126	(83.4)	251	(82.3)	-	-	-	-	-	-
Missing	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.7)	-	-	-	-	-	-
Ethnicity												
Hispanic Or Latino	1	(0.6)	5	(3.3)	6	(2.0)	-	-	-	-	-	-
Not Hispanic Or Latino	147	(95.5)	135	(89.4)	282	(92.5)	21	(100.0)	18	(94.7)	39	(97.5)
Not Reported	4	(2.6)	6	(4.0)	10	(3.3)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.5)
Unknown	2	(1.3)	5	(3.3)	7	(2.3)	-	-	-	-	-	-
ECOG												
0	54	(35.1)	53	(35.1)	107	(35.1)	7	(33.3)	8	(42.1)	15	(37.5)
1	99	(64.3)	98	(64.9)	197	(64.6)	14	(66.7)	11	(57.9)	25	(62.5)
2	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	-	-	-	-	-	-

C Confidential

付録 2.7.3-10 患者の特性（全集団及び日本人集団、ITT 集団）（024 試験）（続き）

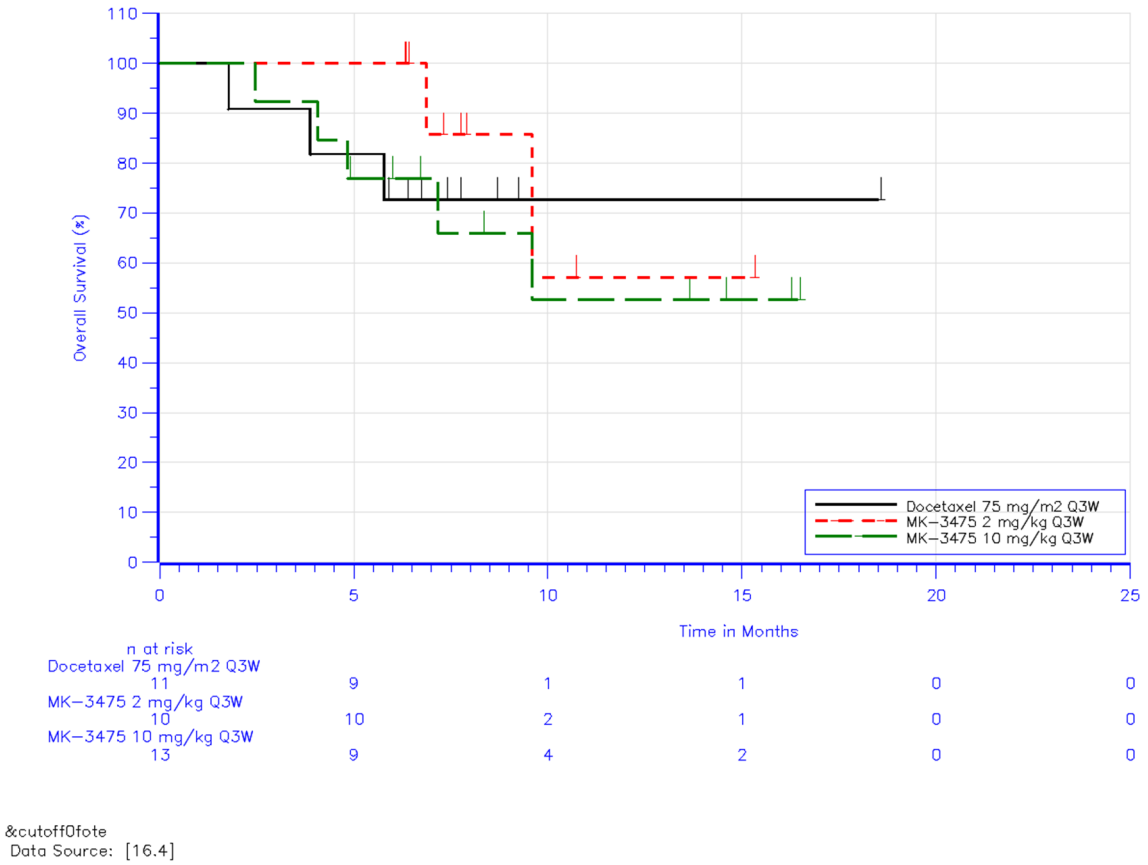
	Overall Population						Japan Subgroup					
	MK-3475 200 mg Q3W		SOC		Total		MK-3475 200 mg Q3W		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cancer Stage at Screening												
IIIB	1	(0.6)	1	(0.7)	2	(0.7)	-	-	-	-	-	-
IV	153	(99.4)	150	(99.3)	303	(99.3)	21	(100.0)	19	(100.0)	40	(100.0)
Geographic Region of Enrolling Site												
Non-East Asia	133	(86.4)	132	(87.4)	265	(86.9)	-	-	-	-	-	-
East Asia	21	(13.6)	19	(12.6)	40	(13.1)	21	(100.0)	19	(100.0)	40	(100.0)
Histology												
ADENOCARCINOMA	104	(67.5)	108	(71.5)	212	(69.5)	14	(66.7)	16	(84.2)	30	(75.0)
ADENOSQUAMOUS	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)	-	-	-	-	-	-
LARGE CELL CARCINOMA	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)	-	-	-	-	-	-
NON(SQUAMOUS CELL CARCINOMA	5	(3.2)	7	(4.6)	12	(3.9)	3	(14.3)	1	(5.3)	4	(10.0)
POORLY DIFFERENTIATED	9	(5.8)	3	(2.0)	12	(3.9)	1	(4.8)	1	(5.3)	2	(5.0)
SARCOMATOID	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(1.6)	-	-	-	-	-	-
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	29	(18.8)	26	(17.2)	55	(18.0)	3	(14.3)	1	(5.3)	4	(10.0)
POORLY DIFFERENTIATED SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)	-	-	-	-	-	-
Smoking Status												
Current	34	(22.1)	31	(20.5)	65	(21.3)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.5)
Former	115	(74.7)	101	(66.9)	216	(70.8)	20	(95.2)	18	(94.7)	38	(95.0)
Never	5	(3.2)	19	(12.6)	24	(7.9)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(2.5)

C Confidential

付録 2.7.3-10 患者の特性（全集団及び日本人集団、ITT 集団）（024 試験）（続き）

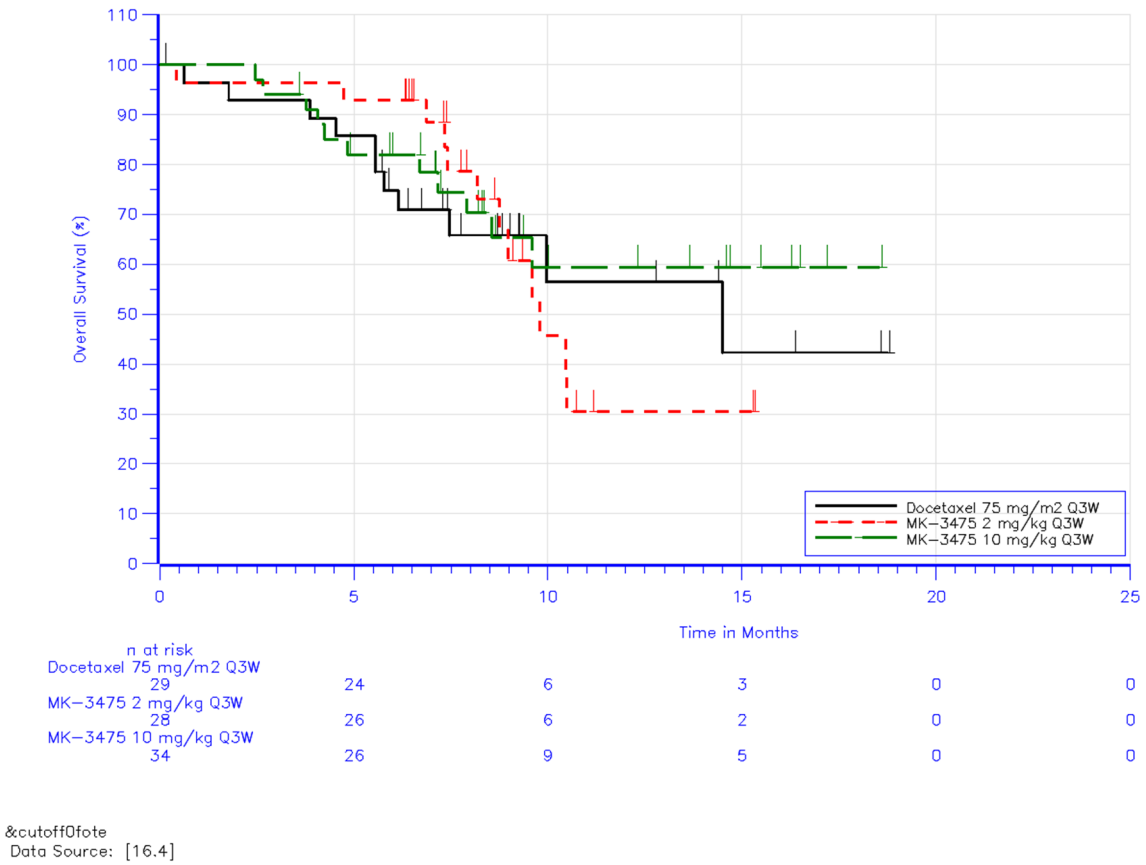
	Overall Population						Japan Subgroup					
	MK-3475 200 mg Q3W		SOC		Total		MK-3475 200 mg Q3W		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Brain Metastasis Status at Baseline												
Y	18	(11.7)	10	(6.6)	28	(9.2)	1	(4.8)	1	(5.3)	2	(5.0)
N	136	(88.3)	141	(93.4)	277	(90.8)	20	(95.2)	18	(94.7)	38	(95.0)
Baseline Tumor Size (mm)												
Subjects with data	151	-	150	-	301	-	20	-	19	-	39	-
Mean	90.9	-	99.8	-	95.3	-	81.7	-	88.6	-	85.1	-
SD	53.4	-	63.4	-	58.6	-	55.5	-	72.4	-	63.5	-
Median	82	-	84	-	83	-	68	-	77	-	72	-
Range	14 to 322	-	14 to 369	-	14 to 369	-	20 to 245	-	15 to 251	-	15 to 251	-
Baseline Weight (kg)												
Subjects with data	154	-	151	-	305	-	21	-	19	-	40	-
Mean	68.8	-	72.7	-	70.7	-	58.4	-	63.6	-	60.9	-
SD	13.7	-	17.2	-	15.6	-	8.4	-	11.1	-	10.0	-
Median	69	-	70	-	69	-	58	-	64	-	61	-
Range	38 to 110	-	39 to 132	-	38 to 132	-	38 to 69	-	47 to 86	-	38 to 86	-
Prior Adjuvant Therapy												
Yes	6	(3.9)	3	(2.0)	9	(3.0)	-	-	-	-	-	-
No	148	(96.1)	148	(98.0)	296	(97.0)	21	(100.0)	19	(100.0)	40	(100.0)
Prior Neo-adjuvant Therapy												
Yes	3	(1.9)	1	(0.7)	4	(1.3)	-	-	-	-	-	-
No	151	(98.1)	150	(99.3)	301	(98.7)	21	(100.0)	19	(100.0)	40	(100.0)
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).												

C Confidential



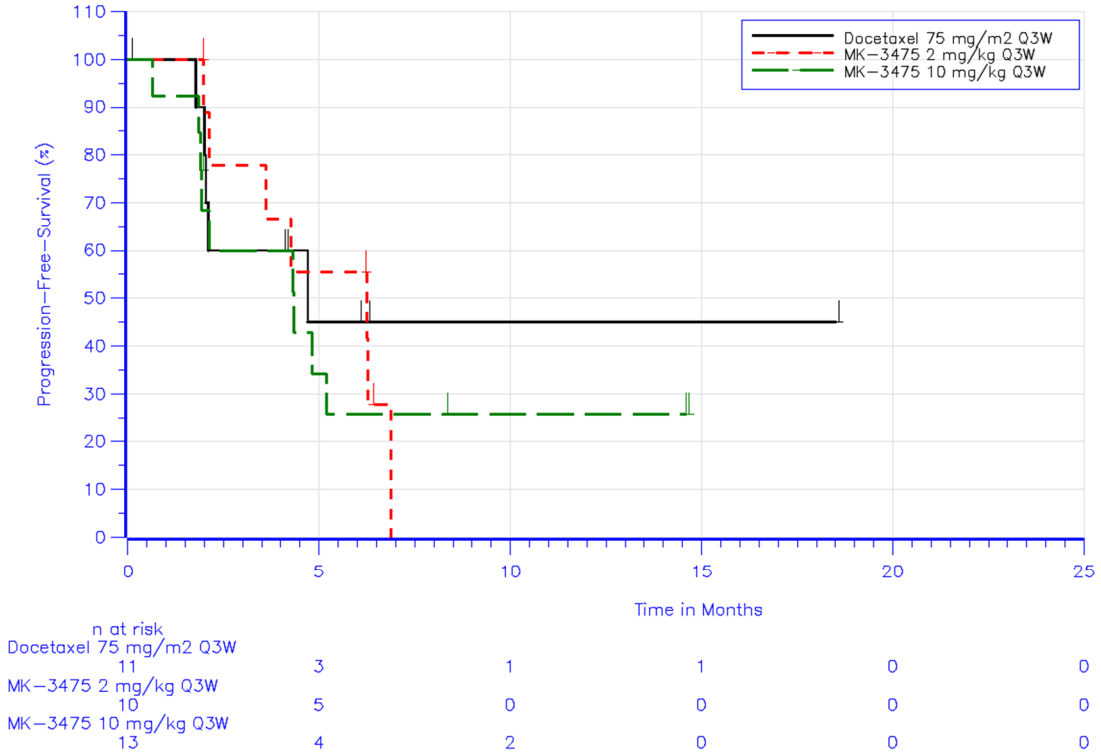
付録 2.7.3-11 日本人集団での OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

Confidential



付録 2.7.3-12 日本人集団での OS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

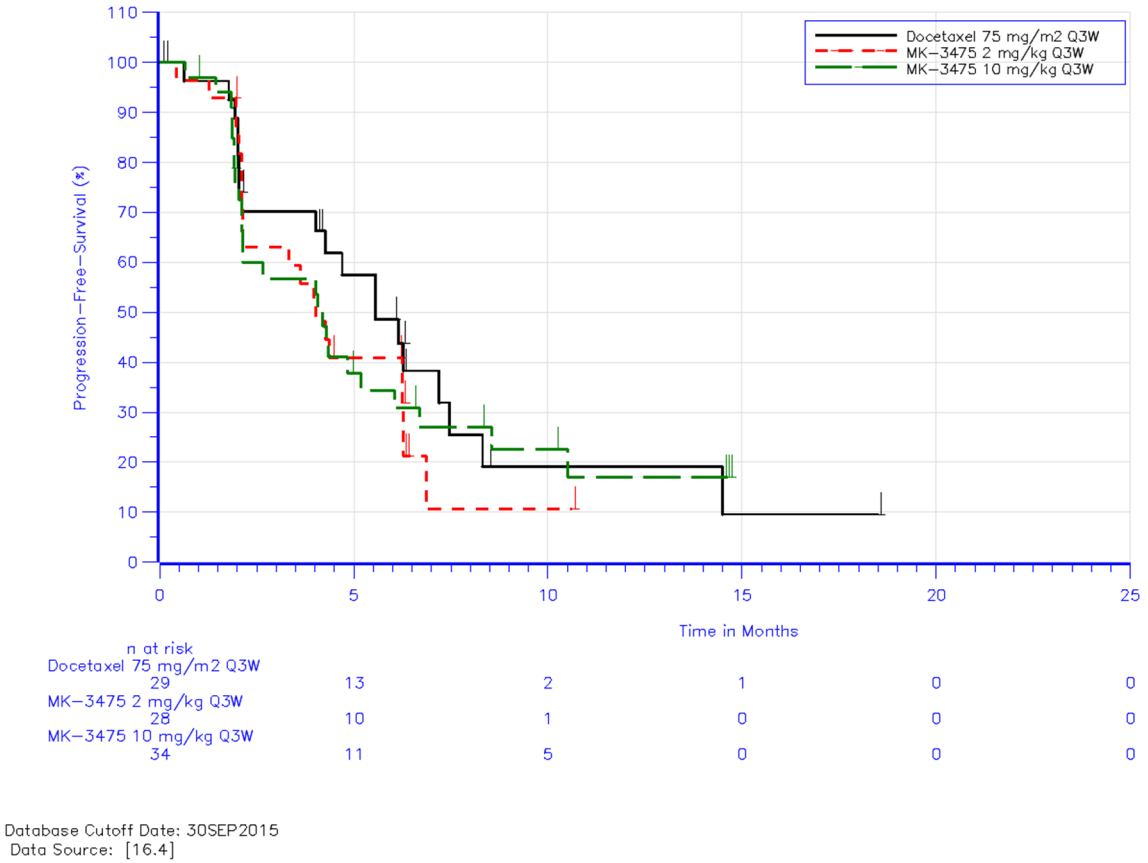
Confidential



Database Cutoff Date: 30SEP2015
Data Source: [16.4]

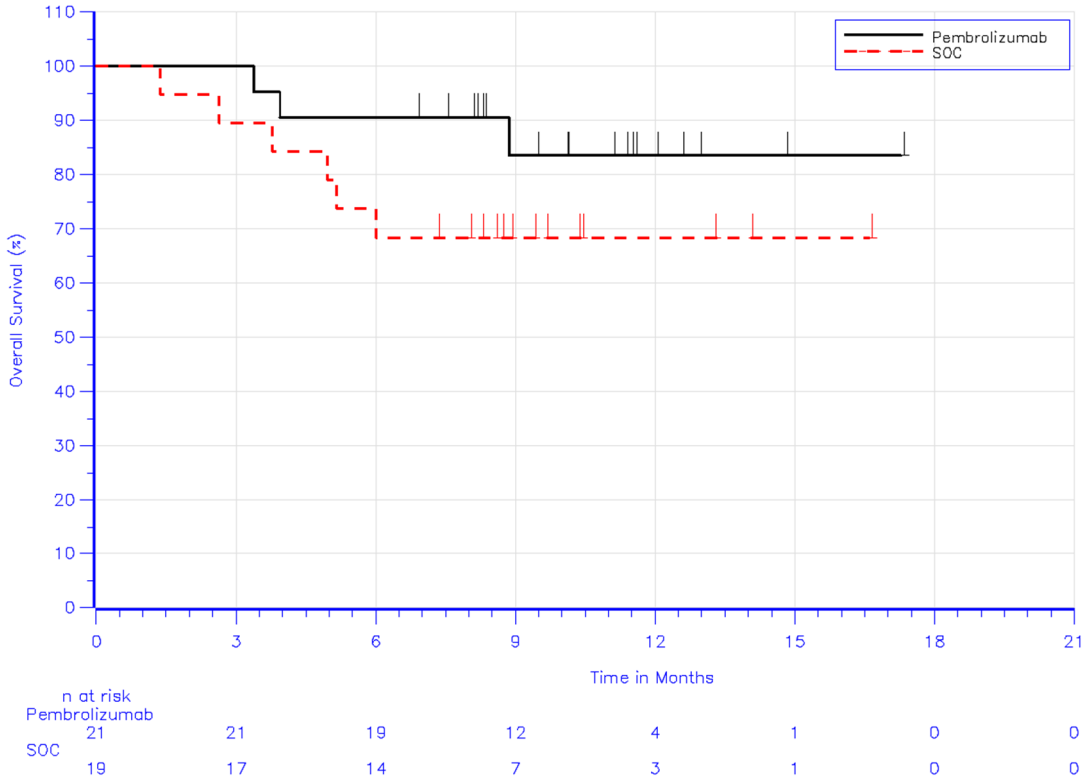
付録 2.7.3-13 日本人集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 高発現、ITT 集団）（010 試験）

Confidential



付録 2.7.3-14 日本人集団での RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 発現陽性、ITT 集団）（010 試験）

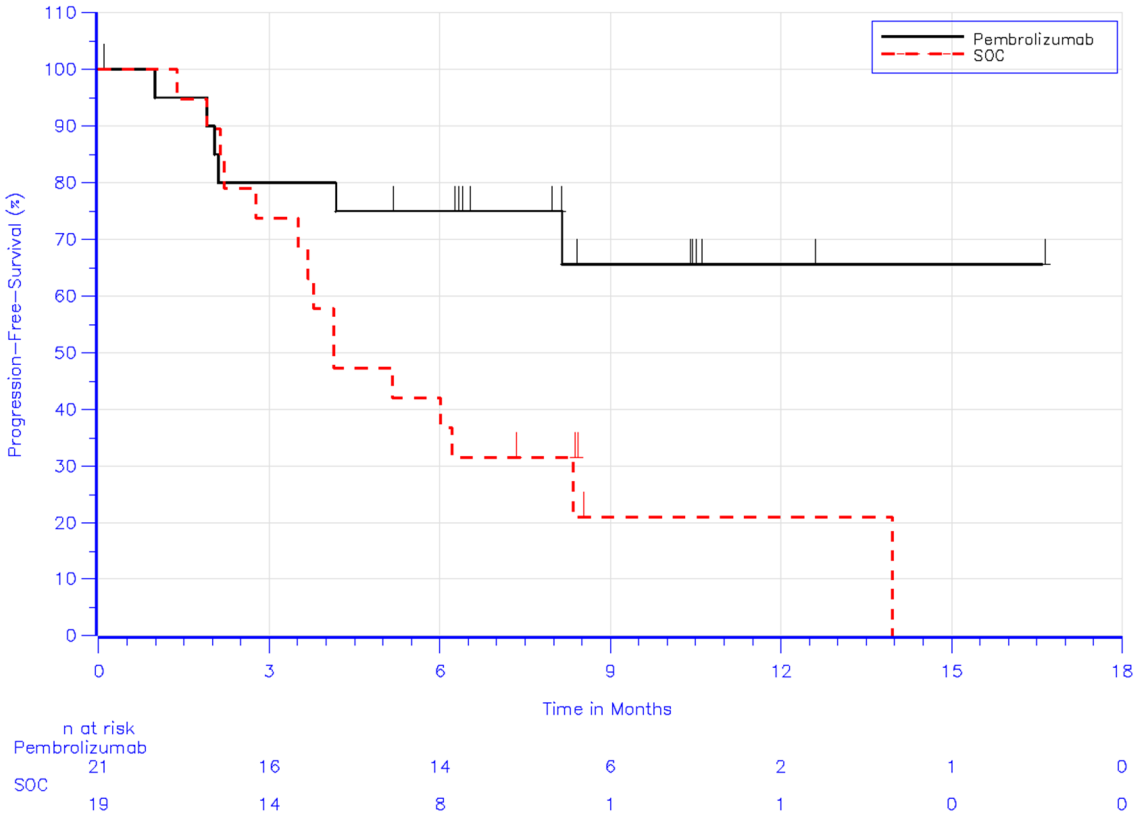
Confidential



(Database Cutoff Date: 09MAY2016)
Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01MK3475: analysis-adsl; adtte]

付録 2.7.3-15 日本人集団での RECIST 1.1 を用いた BICR 評価に基づく OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（024 試験）

Confidential



(Database Cutoff Date: 09MAY2016)
Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01MK3475: analysis-adsl; adtte]

付録 2.7.3-16 日本人集団での RECIST 1.1 を用いた BICR 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（024 試験）

Confidential