

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
2.5 臨床に関する概括評価.....	4
2.5.1 製品開発の根拠.....	4
2.5.1.1 本剤の薬理学的分類.....	4
2.5.1.2 MSI-High 癌の分子病態.....	4
2.5.1.3 MSI-High 癌の疫学.....	5
2.5.1.3.1 MSI-High 結腸・直腸癌患者の疫学.....	5
2.5.1.3.2 結腸・直腸癌以外の MSI-High 癌の疫学.....	6
2.5.1.3.3 MSI-High 癌の患者数.....	6
2.5.1.4 MSI-High 癌の治療について.....	7
2.5.1.5 MSI-High 癌に対する新規薬剤の必要性.....	8
2.5.1.6 MSI-High 癌を対象とした開発の経緯.....	9
2.5.1.6.1 海外での臨床開発の経緯.....	9
2.5.1.6.2 国内での臨床開発の経緯.....	9
2.5.1.7 臨床データパッケージ.....	10
2.5.1.8 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守.....	11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	13
2.5.3.1 ヒトにおける MK-3475 の薬物動態.....	13
2.5.3.1.1 吸収.....	13
2.5.3.1.2 分布.....	14
2.5.3.1.3 代謝.....	14
2.5.3.1.4 排泄.....	14
2.5.3.2 内因性要因の評価.....	14
2.5.3.3 外因性要因の評価.....	15
2.5.3.4 補正した QT (QTc) 間隔延長の可能性.....	15
2.5.3.5 免疫原性の評価.....	15
2.5.3.6 MSI-High 癌患者における承認申請用法・用量である200 mg Q3W の設定根拠 ...	15
2.5.3.7 日本人の悪性黒色腫患者に対して MK-3475 の用法・用量として2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更することの妥当性.....	17
2.5.3.7.1 非日本人悪性黒色腫患者に対する MK-3475 の用法・用量として200 mg Q3W が承認された背景及び根拠.....	17
2.5.3.7.2 日本人悪性黒色腫患者における200 mg Q3W の妥当性.....	18
2.5.4 有効性の概括評価.....	20

2.5.4.1	治験デザイン	20
2.5.4.1.1	概要	20
2.5.4.1.2	対象集団	20
2.5.4.2	有効性の結果	20
2.5.4.2.1	全集団の有効性	20
2.5.4.2.2	日本人集団の有効性	22
2.5.4.2.3	がん腫別の有効性	23
2.5.4.3	有効性の結論	23
2.5.5	安全性の概括評価	25
2.5.5.1	全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約	25
2.5.5.2	全般的な曝露状況	25
2.5.5.3	有害事象の解析	26
2.5.5.4	臨床検査値の評価	34
2.5.5.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	34
2.5.5.5.1	内因性要因	34
2.5.5.5.2	外因性要因	34
2.5.5.6	免疫原性	34
2.5.5.7	薬物相互作用	35
2.5.5.8	妊娠及び授乳時の使用	35
2.5.5.9	過量投与	35
2.5.5.10	薬物乱用	35
2.5.5.11	離脱症状及び反跳現象	35
2.5.5.12	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	35
2.5.5.13	市販後の使用経験	35
2.5.5.14	日本人集団	36
2.5.5.15	安全性のまとめ	38
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	39
2.5.6.1	ベネフィット	39
2.5.6.2	リスク	40
2.5.6.3	ベネフィットとリスクのまとめ	40
2.5.7	参考文献	41

表一覧

	頁
表 2.5.1-1 MSI 検査と MMR 検査との一致性.....	5
表 2.5.1-2 MSI-High 癌の患者数（推定）	7
表 2.5.1-3 第Ⅲ相臨床試験で報告された有効性.....	7
表 2.5.1-4 本申請の臨床データパッケージ.....	10
表 2.5.4-1 第Ⅲ相臨床試験で報告された標準治療の有効性結果.....	22
表 2.5.5-1 有害事象の要約 164試験（コホート A）（ASaT）	27
表 2.5.5-2 有害事象の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）	28
表 2.5.5-3 有害事象の要約 安全性併合解析対象集団（ASaT）	29

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

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

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

免疫グロブリン（Ig）スーパーファミリーに属するPD-1は、そのリガンドであるPD-L1又はPD-L2との結合により、抗原受容体からのシグナルを負に制御することが示されている[資料5.4: 9][資料5.4: 10]。PD-1経路は、T細胞による免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する、主要な免疫制御スイッチである。健康状態におけるT細胞表面のPD-1発現は、不必要あるいは過剰な免疫及び自己免疫反応を抑制する機能を持つ。多くのがんは、健康臓器と異なりPD-1のリガンドを高度に発現することが知られている。In vitro 及び in vivo の非臨床試験からの知見では、モノクローナル抗体を用いたPD-1又はPD-L1の阻害により、T細胞の活性化、サイトカインの産生、抗腫瘍エフェクター機構、及び免疫機構による腫瘍細胞の排除を増強することが示されている。MK-3475はPD-1とそのリガンドとの結合を阻害することで、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞を活性化し、抗腫瘍免疫を再活性化する。

2.5.1.2 MSI-High 癌の分子病態

ミスマッチ修復（MMR）又はマイクロサテライト不安定性（MSI）のステータスは、腫瘍組織を用いて4つのMMRタンパク質（MLH1、MSH2、MSH6及びPMS2）の発現状況を免疫組織化学（IHC）で検査する、又はMSIをポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイで検査することで決定される[資料5.4: 11][資料5.4: 12]。一般的に、IHC検査で4つのMMRタンパク質のいずれかの発現が認められない場合、MMR欠損と診断される。MSI検査は、腫瘍組織及び非腫瘍組織より抽出したDNAからマイクロサテライト反復配列を含む領域をPCR法で増幅し、マイクロサテライト配列の反復回数を比較する検査である。腫瘍組織と非腫瘍組織を比較して、腫瘍組織で5種類のマイクロサテライト・マーカーのうち2つ以上で対立遺伝子座のサイズの変化が検出された場合に高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）と判定される。

1から数塩基程度の塩基配列が繰り返すマイクロサテライトは、ゲノム中に広く存在する。DNA複製時に起こる複製エラーをDNAポリメラーゼが効率的に認識できない場合、これらの配列は誤

って複製される確率が高い。MLH1、MSH2、MSH6、PMS2を含むミスマッチ修復を担うタンパク質は、マイクロサテライト配列複製時のDNAポリメラーゼのミスにより生じる塩基ミスマッチや挿入・欠失を認識し、修復する機能を持つ。MSI-Highの表現型は、MMRタンパク質の欠失に密接に関係しており、生殖系細胞におけるこれらMMR遺伝子のうち1つの変異に起因、MMR遺伝子のプロモーター領域の高メチル化によるタンパク質発現の低下に起因、又は、まれではあるがこれら遺伝子の体細胞レベルでの変異に起因する。従って、MSI-High癌は、相対的に変異数が多く、ネオアンチゲン数が多いという共通の特徴を持つ一連のがんとして考えられている。

2016年のNCCNガイドラインでは、遠隔転移巣を有する結腸・直腸癌患者で全例にMSI（又はMMR）検査を行うことを推奨している。当該ガイドラインでは、臨床的意思決定におけるMMRに対するIHC又はMSIに対するPCRの検査のいずれかを推奨している（「MMRに対するIHCとMSIに対するPCRは、異なる分析法ではあるが、同じ生物学的効果が測定される。」としている）[資料5.4: 54]。ESMO Consensus Guideline 2016では、転移性大腸癌におけるMSI検査は、臨床医にとって遺伝子カウンセリングの際に有益な情報となること、及びMSI検査は、転移性大腸癌患者における免疫チェックポイント阻害剤の使用に対する予測因子となることが追記された[資料5.4: 13]。また、日本においても、大腸癌治療ガイドラインにMSI-Highが切除不能進行再発例における予後不良因子である可能性やこれらの症例に対する抗PD-1抗体薬の有効性が報告されていることが述べられている[資料5.4: 14]。このように、全世界的にMSI-High結腸・直腸癌を1つの疾患として捉える概念が確立されつつある。なお、MSI検査は現在、日本ではリンチ症候群の補助診断として行われており、悪性腫瘍遺伝子検査として保険収載されている。

MSI検査とMMR検査との一致性について、文献調査での陽性一致率（感度）と陰性一致率（特異度）を[表 2.5.1-1]に示す[資料5.4: 16][資料5.4: 15][資料5.4: 17]。陽性一致率は96.0%以上、陰性一致率は96.7%以上と両検査結果の一致率はいずれも高かった。

表 2.5.1-1 MSI検査とMMR検査との一致性

報告	感度	特異度
大腸癌患者1,144例 [資料5.4: 16]	99.1% (323/326)	96.7% (791/818)
大腸癌患者723例 [資料5.4: 15]	96.0% (96/100)	97.3% (606/623)
中国の大腸癌患者255例 [資料5.4: 17]	100.0% (37/37)	98.1% (101/103)

また、164試験の組入れ時のMSI検査又はMMR検査の結果（陽性）と株式会社ファルコバイオシステムによってコンパニオン診断薬として開発されたMSI検査キット（FALCO）を用いた検査結果との間には、高い一致率が認められている。

2.5.1.3 MSI-High癌の疫学

2.5.1.3.1 MSI-High結腸・直腸癌患者の疫学

結腸・直腸癌は、男性では世界で3番目、女性では世界で2番目に発生率の高いがんである[資料5.4: 2]。2012年に世界で約1,360,000人（男性746,000人、女性614,000人）が結腸・直腸癌と診断されており、死亡数は694,000人（男性374,000人、女性320,000人）である。がんによる死亡全体の

8.5%を占め、がんに関連した死因としては男性は世界で4番目、女性は世界で3番目である[資料5.4: 2]。米国では、2016年の結腸・直腸癌罹患数は134,500人（男性70,800人、女性63,700人）であり、死亡数は49,000人（男性26,000人、女性 23,000人）である[資料5.4: 3]。日本では、2013年の結腸・直腸癌罹患数は131,500人（男性75,000人、女性56,500人）[資料5.4: 4]、2016年の死亡数は50,000人（男性27,000人、女性23,000人）と推定されている[資料5.4: 18]。日本では、男女とも結腸・直腸癌の年齢調整死亡率は戦後から1990年代半ばまで増加し、近年は減少傾向にある[資料5.4: 18][資料5.4: 4]。年齢調整罹患率は1990年代まで増加しその後横ばい傾向である[資料5.4: 4]。

米国では、MSI-High 結腸・直腸癌は、結腸・直腸癌全体の約15%であり、IV期の結腸・直腸癌の約5%である[資料5.4: 6][資料5.4: 5][資料5.4: 7]。また、Zsofia らの報告では、MSI-High 結腸・直腸癌は Stage ごとに評価すると、I/II期で約20%、III期で約12%、IV期でわずかに約4%で認められた[資料5.4: 19]。Koopman らの試験では、MSI-High と診断されたIV期の腫瘍の割合は3.5%であった[資料5.4: 20]。

Fujiyoshi らの報告では、日本人での MSI-H 結腸・直腸癌患者の発生頻度を Stage ごとに評価すると、0～I期で5.9%、II期で8.9%、III期で4.0%、IV期では3.7%で認められた。すべての Stage を合わせると、MSI-High 結腸・直腸癌患者は、結腸・直腸癌患者全体の5.9%でみられた[資料5.4: 21]。

2.5.1.3.2 結腸・直腸癌以外の MSI-High 癌の疫学

結腸・直腸癌以外の MSI-High 癌の発生頻度については、母集団の大きさ、Stage 分類の有無など様々な報告がある。MSI-High 癌の発生頻度は、結腸・直腸癌と同様に Stage によって異なる。Le らの報告によると、米国において発生頻度が2%以上である11がん腫（子宮内膜癌、胃癌、小腸癌、結腸・直腸癌、子宮頸癌、前立腺癌、胆管癌、肝臓癌、神経内分泌腫瘍、子宮肉腫及び甲状腺癌）での MSI-High 癌患者の割合は、Stage I～III期で10%、Stage IV期で5%であった[資料5.4: 8]。

上記の11がん腫以外では、膵癌でも国内外で MSI-High の発生頻度が報告されている。Goggins らの報告では、米国での MSI-High 膵癌患者の割合は、全体（n=82）の3.7%であった[資料5.4: 22]。また、Yamamoto らの報告では、日本人での MSI-High 膵癌患者は、全体（n=100）の13%でみられた[資料5.4: 23]。このように、MSI-High 癌患者の割合は、がん腫にかかわらずおおむね類似していた。

2.5.1.3.3 MSI-High 癌の患者数

結腸・直腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎癌、乳癌、子宮頸癌、食道癌、小腸癌、膨大部癌、胆管癌及び胃癌において、1次、2次及び3次治療を受けている患者のうち、MSI-High 癌の患者数を社内資料に基づいて推定した[表 2.5.1-2]。これら13がん腫での薬物治療（2次及び3次治療）の対象となる患者数は、約7,400例と推定された。

表 2.5.1-2 MSI-High 癌の患者数（推定）

	Stage IV期のうち、化学療法施行患者数（人）	MSI-High 有病率(%)	1次治療を受けているMSI-High 患者数（人）	2次治療を受けているMSI-High 患者数（人）	3次治療を受けているMSI-High 患者数（人）	2次治療及び3次治療を受けているMSI-High 患者数（人）
結腸・直腸癌	32,480	4.0%	1,300	950	470	1,420
子宮内膜癌	1,940	17.0%	330	200	70	270
卵巣癌	4,960	11.0%	550	420	210	630
膵癌	20,420	4.0%	820	360	50	410
前立腺癌	12,010	4.0%	480	300	130	430
腎癌	5,540	4.0%	220	150	70	220
乳癌	9,630	1.7%	160	140	110	250
子宮頸癌	2,220	9.0%	200	100	30	130
食道癌	7,140	10.0%	710	310	50	360
小腸癌	1,250	7.0%	90	50	20	70
膨大部癌	1,160	11.5%	110	60	30	90
胆道癌	6,640	7.5%	500	300	120	420
胃癌	23,180	16.0%	3,710	2,030	680	2,710
計			9,180	5,370	2,040	7,410

2.5.1.4 MSI-High 癌の治療について

MSI-High は、結腸・直腸癌、胃癌、子宮内膜癌、胆道癌、膵癌、卵巣癌、前立腺癌及び小腸癌を含む多くのタイプのがんにおいて観察される。しかしながら、MSI-High のみを対象とした臨床試験成績はこれまでに報告されておらず、現在、MSI-High 癌患者に対する特異的な治療はない。代表的ながん腫においてこれまでに実施された第Ⅲ相臨床試験で報告されている臨床成績を[表 2.5.1-3]に示す。2次治療以降の子宮内膜癌や胆道癌などで標準的に使用される薬剤のエビデンスは、小規模な試験によるもので、第Ⅲ相臨床試験に基づいたものではない。MSI-High 癌は、患者数が少ないことに加えて、2次治療以降で標準的な治療があるがん腫も限られていることから、検証試験を実施することは非常に困難な状況である。

表 2.5.1-3 第Ⅲ相臨床試験で報告された有効性

	ORR (%)	DOR 中央値 (月)	PFS 中央値 (月)	OS 中央値 (月)	参考文献
結腸・直腸癌					
2次治療	10.7-22.7	5.7	4.0-7.3	10.7-17.0	[資料5.4: 24]、[資料5.4: 25]、[資料5.4: 26]、[資料5.4: 27]、[資料5.4: 28]、[資料5.4: 29]、[資料5.4: 30]、[資料5.4: 31]
3次治療	1.0-4.4	4.8	1.9-3.2	6.4-8.8	[資料5.4: 32]、[資料5.4: 33]、[資料5.4: 34]
胃癌					
2次治療	3.4-27.9	2.8-4.4	2.1-4.4	5.2-9.6	[資料5.4: 35]、[資料5.4: 36]、[資料5.4: 37]、[資料5.4: 38]
3次治療	11.2	9.5	1.6	5.3	[資料5.4: 39]
胆道癌					
2次治療	NR	NR	NR	NR	
子宮内膜癌					
2次治療	NR	NR	NR	NR	
膵癌					
2次治療	NR	NR	NR	NR	

NR：第Ⅲ相試験のエビデンスなし

ORR：奏効率、DOR：奏効期間、PFS：無増悪生存期間、OS：生存期間

結腸・直腸癌の治療は、国内外で類似しており、細胞傷害性化学療法（フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン）、血管内皮増殖因子（VEGF）及びその受容体を標的とする抗体医薬品並びに KRAS 野生型腫瘍を有する患者に対して上皮成長因子受容体（EGFR）を標的とする抗体医薬品などが使用される。これまでに報告された2次治療の ORR は、ほとんどの併用療法で21%以下であり、無増悪生存期間（PFS）の中央値は約6ヵ月と効果は限定的である。FOLFIRI+パニツムマブ療法では例外的に36%のORRが報告されているが、このレジメンは、KRAS 野生型腫瘍の患者に限られており、他のレジメンと同様に長期的な治療効果は限定的である（PFS 中央値6.7ヵ月）[資料5.4: 28]。さらに、2次治療で使用されるレジメンは、多くの重篤な有害事象が報告されている（例：FOLFIRI+アフリベルセプト療法では、患者の83%で Grade 3以上の有害事象が発現し、有害事象による中止率が26.8%であったと報告されている。また、FOLFIRI+ラムシルマブ療法では、患者の79%で Grade 3以上の有害事象が報告された。）[資料5.4: 25][資料5.4: 26]。3次治療以降の患者の治療選択肢は、通常、レゴラフェニブ又は TFTD（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩）である。これらの薬剤による治療は、ORR が4%以下、DOR が4.8ヵ月と十分な治療効果は得られていない[資料5.4: 32][資料5.4: 33]。

同様に、胃癌に対する2次治療での ORR は3～28%であり、奏効期間は4.4ヵ月以下と限定的である。パクリタキセルとラムシルマブとの併用での ORR は28%と報告されているが、Grade 3以上の有害事象の発現割合は82%と高頻度であった[資料5.4: 36]。3次治療の治療選択肢としては、ニボルマブがある。

膵癌に対する2次治療の治療選択肢としては、S-1単独治療又はゲムシタビンの併用療法がある。それらの ORR は15～23%、PFS の中央値は2.0～4.2ヵ月であり、長期的な治療効果は認められていない[資料5.4: 40][資料5.4: 41]。

標準治療後に進行した膵癌、胆道癌及び子宮内膜癌での治療選択肢は限られており、2次治療で使用される薬剤は、第Ⅲ相臨床試験のエビデンスに基づいていない。

2.5.1.5 MSI-High 癌に対する新規薬剤の必要性

MSI-High 結腸・直腸癌患者の患者数、予後は Stage で異なることが報告されている。まず、患者数については、I～II期の early Stage では比較的多いが、late Stage になるにつれて希少となる。Fujiyoshi らの報告では、日本人での MSI-High 結腸・直腸癌患者の発生頻度を Stage ごとに評価すると、0～I期で5.9%、II期で8.9%、III期で4.0%、IV期で3.7%であった[資料5.4: 21]。また、MSI-High 患者の予後については、II期の early Stage では予後良好であるが、Stage IV期では予後不良である可能性があると報告されている[資料5.4: 43][資料5.4: 42][資料5.4: 44]。したがって、early Stage で確定診断を受けた患者では、手術により再発しない場合も多いが、進行例では、患者数はわずかながら予後が不良でアンメットメディカルニーズが高い集団であると考えられる。

IV期の MSI-High 癌の患者に対して、特異的な治療法はないため標準的な治療が行われている。標準治療施行後の2次治療以降では、ORR は21%以下、奏効期間は6ヵ月未満と効果は限定的であり、また、毒性も強いため十分な治療効果は期待できない。Stage の進んだ MSI-High 癌患者の予後は不良であり、医療上のアンメットニーズは高く、新しい治療選択肢が望まれている。

バイオマーカーで患者選択を行わない場合には、抗 PD-1療法では効果が低いとされている結腸・直腸癌や膵癌等でも、MSI-High の患者では奏効例が認められている。MSI-High は、治療抵抗性のあるがんを含めて高い効果を期待できる抗 PD-1抗体のバイオマーカーであることが期待できる。MK-3475は、作用機序に基づいて患者群を選択することで、高い有効性が得られることが臨床試験成績で示されており、いわゆる Precision Medicine を発展させることができる薬剤であると考えられる。MK-3475を MSI-High 癌患者に対する治療薬として開発することは、医療上のアンメットニーズに応えるもので、その意義は極めて高いと考える。

2.5.1.6 MSI-High 癌を対象とした開発の経緯

2.5.1.6.1 海外での臨床開発の経緯

MK-3475の臨床開発は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.によって2014年1月に開始した。

Leらは、MSI-High 結腸・直腸癌、結腸・直腸癌以外の MSI-High 癌患者及びマイクロサテライト安定性（Microsatellite Stable；以下、MSS）結腸・直腸癌を対象にして、MK-3475の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相試験（医師主導試験）を実施している。初期データ（2013年9月から2015年1月までの期間にエンロールされた41例の患者の結果）において、MK-3475の MSI-High の結腸・直腸癌患者10例での奏効率（ORR）は、40%（95%CI：12～74）と著明な抗腫瘍効果を示した[資料5.4: 44]。また、同試験の結腸・直腸癌以外の MSI-High 癌患者7例においても、ORR は71%（95%CI：29～96%）と同様の抗腫瘍効果を示した。この結果を踏まえ、2つの国際共同第Ⅱ相試験、164試験及び158試験を計画した。164試験は、MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌患者を対象に MK-3475 200 mg [3週間間隔（Q3W）、静脈内投与] の有効性及び安全性を評価した実施中の国際共同第Ⅱ相試験（主要評価項目：ORR）である。158試験は、進行性固形がん患者を対象に MK-3475 200 mg を Q3W で静脈内投与し、有効性及び安全性を評価する実施中の国際共同第Ⅱ相試験（主要評価項目：ORR）である。

MK-3475は、局所進行性又は転移性の MSI-High 癌に対して、164試験及び158試験並びにその他の3試験で、高い有効性と管理可能かつ忍容可能な安全性プロファイルが確認された。そのため、米国では2016年9月に、両試験を主要な試験成績とする申請データパッケージで承認申請を行い、2017年5月に前治療が無効で他に適切な治療選択肢がない MSI-High 癌に対して承認された。

2.5.1.6.2 国内での臨床開発の経緯

国内での MK-3475の臨床開発は2014年1月に開始された。進行性固形がん患者を対象に国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験：011試験）を実施し、安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。

この結果、MK-3475は概して安全かつ忍容性は良好であり、MK-3475の薬物動態は日本人患者と非日本人患者でおおむね類似していた。また MK-3475の作用機序はがん細胞への直接結合が関与しないこと及び悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の非日本人患者で得られたデータから、がん腫の相違は臨床的に重要な影響を与えないと考えられた。これらのことから、MSI-High 癌患者でも、日本人と非日本人で薬物動態は同様に、安全性、忍容性も大きな差はないと推察された。

2.5 臨床に関する概括評価

[2.5.1.6.1項]に上述した通り、164試験及び158試験が計画され、MSI-High 癌の国内外の病態・診断基準・治療状況及び薬物動態に大きな差異がないことから国内でも両試験への参加を計画した。

164試験は2017年1月に開始し、コホート A に61例が、日本からは7例が組入れられた。158試験は2017年4月に開始し、結腸・直腸癌以外の MSI-High 癌患者が94例、日本からは7例が組入れられた。

164試験及び158試験で MSI-High 患者での MK-3475 200mg Q3W の高い有効性と管理可能な安全性プロファイルが示され、日本人患者でも同様の結果が得られた。

以上の結果を踏まえ、2017年1月に医薬品医療機審長（オーファン以外）（平成28年11月11日付薬機審長発第 100号）を実施し、[redacted]との見解を得た。

MK-3475の開発と並行して、MK-3475を投与する患者を選択するための体外診断薬（コンパニオン診断薬）として、PCR 法による MSI 検査キットの開発が行われた。MK-3475の臨床開発では、PCR法により MSI-High、もしくはIHC法により MMR 欠損と判定された患者が組み入れられたが、それらの臨床検体を用いた臨床性能試験において、いずれの集団も開発された MSI 検査キットにより同等に判定可能であることが確認された。

2.5.1.7 臨床データパッケージ

先に述べた臨床試験結果を踏まえ、164試験、158試験を評価資料とし、国内において「局所進行性又は転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)癌」を効能・効果としてMK-3475の製造販売承認申請を行うこととした。本申請の臨床データパッケージを[表 2.5.1-4]に示す。

表 2.5.1-4 本申請の臨床データパッケージ

資料区分	試験名	相	試験デザイン	対象患者	評価対象症例数	投与群	主な評価項目	試験状況
国内及び海外	KEYNOTE-164 (164試験)	II	コホート A 非盲検 非無作為化	コホート A : 治療歴のある切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌患者	コホート A : 61例 (7例 [†])	MK-3475 200 mg Q3W	安全性 有効性 PK	実施中
国内及び海外	KEYNOTE-158 (158試験)	II	非盲検 非無作為化	切除不能又は転移性の多様な進行希少がん患者	MSI-High 癌患者 : 94例 (7例 [†])	MK-3475 200 mg Q3W	安全性 有効性 PK	実施中

注：実施中の試験とは、データカットオフ日までに最終来院日を迎えていない臨床試験である。
 データカットオフ日：164試験（コホート A）：2017年2月10日、158試験：2017年4月28日
 PK：薬物動態
[†] 日本人例数

2.5.1.8 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本承認申請に含まれる164試験及び158試験は、必須文書の保管を含め、デザイン、実施、解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験は ICH-GCP を遵守し、試験の実施時点で定められているヒト被験者の倫理的な扱いを考慮して実施した。また、164試験及び158試験は、薬事法14法第3項及び第80条の2に規定する基準、及び基準「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）は、蒸留水で溶解する凍結乾燥製剤（50 mg／バイアル）又は溶液製剤（20 mg 及び100 mg／バイアル）として供給されている。生理食塩液又は5%ブドウ糖液でさらに希釈して静脈内投与する。進行性固形がん患者を対象にバイオマーカー〔高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）〕を評価した MK-3475の国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）では ██████████100、MSI-High 結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）では ██████████100を使用した。

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

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）の臨床薬理は、これまでに検討した悪性黒色腫、非小細胞肺癌を含む約2,000例の患者データを統合して評価した。これは、悪性黒色腫、非小細胞肺癌及び尿路上皮癌の承認申請時に評価済みである。さらに治療歴のある切除不能な局所進行又は転移性（Stage IV）のミスマッチ修復（MMR）欠損又は高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）結腸・直腸癌患者を対象とした MK-3475 単独療法 of 国際共同第 II 相試験（KEYNOTE-164 試験：164 試験）及び進行性固形がん患者を対象にバイオマーカーを評価することを目的とした MK-3475 の国際共同第 II 相試験（KEYNOTE-158 試験：158 試験）の試験成績に基づき、MSI-High 癌患者の薬物動態、用法・用量の設定及び免疫原性について、評価を行った。

また国内の悪性黒色腫については、2016年9月に根治切除不能な悪性黒色腫の効能・効果に対し、2 mg/kg 3週間間隔（Q3W）の用法・用量で、製造販売承認を取得した。しかし、その後に実施した臨床試験成績及びモデリング&シミュレーションの結果より、200 mg Q3W の用法・用量が2 mg/kg Q3W とほぼ同様の有効性及び安全性を示すことが明らかになってきた。固定用量での投与は、体重に基づく投与に比べて用量調整が不要であることから、利便性に優れ、調製時の事故や投与過誤の発生リスクを軽減できる上、薬剤の余剰による廃棄が生じないため、臨床使用上のメリットが大きい。これら臨床上のメリットに加え、日本人の悪性黒色腫のみ用法・用量が異なることによる臨床上の混乱を回避するため、日本人悪性黒色腫患者においても2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更することの妥当性を評価した。

本項では、まず MK-3475 の薬物動態学的特徴について、評価済みの内容を再掲した[2.5.3.1 項]～[2.5.3.4 項]。次に MSI-High 癌患者を含む患者データでの免疫原性[2.5.3.5 項]及び MSI-High 癌患者における用法・用量の妥当性[2.5.3.6 項]について要約した。また、日本人悪性黒色腫患者における用法・用量の変更の妥当性[2.5.3.7 項]について要約した。

2.5.3.1 ヒトにおける MK-3475 の薬物動態

MK-3475 の薬物動態は、これまでに実施した海外第 I 相試験（KEYNOTE-001 試験：001 試験）、悪性黒色腫患者を対象とした海外第 II 相試験（KEYNOTE-002 試験：002 試験）及び海外第 III 相試験（KEYNOTE-006 試験：006 試験）を対象に2つのがん腫（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌）を含む2,188例の患者データを統合して、母集団薬物動態解析により評価した。その結果、MK-3475 の薬物動態は、悪性黒色腫と非小細胞肺癌でほぼ類似しており、モノクローナル抗体薬にみられる典型的な薬物動態プロファイルを示した。さらに、頭頸部扁平上皮癌及び尿路上皮癌においても MK-3475 の曝露量を検討したところ、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌とほぼ同様であり、がん腫によって薬物動態は変化しないことを確認した。

2.5.3.1.1 吸収

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

2.5.3.1.2 分布

MK-3475は血管外分布が限られており、定常状態における分布容積は7.54 L [変動係数 (CV) : 20.7%] と小さかった。MK-3475は抗体であるため、血漿蛋白とは結合しない。

2.5.3.1.3 代謝

MK-3475は一般的な蛋白質分解プロセスによって異化されるため、低分子薬の消失に寄与する一般的な代謝経路 [チトクロム P450、グルクロノシルトランスフェラーゼ等] は MK-3475のクリアランスに寄与しない。

2.5.3.1.4 排泄

MK-3475のクリアランスは0.22 L/day (CV : 37.8%)、消失半減期は25.8日 (CV : 39.3%) であった。

MK-3475はモノクローナル抗体薬にみられる典型的な薬物動態プロファイルを示し、クリアランスは低く、中心コンパートメントの分布容積は小さかった (290324003、2.7.2.1.1.1 項)。モノクローナル抗体薬の薬物動態に関する最近の総説より、クリアランスの個体間変動の範囲は15%~65%、中心コンパートメントの分布容積の個体間変動の中央値 (範囲) は26% (12%~84%) と報告されている (290324003、2.7.2.1.1.1 項)。MK-3475の薬物動態の個体間変動は小さいか若しくは中程度であり、MK-3475の変動は、他のモノクローナル抗体薬で報告された変動の範囲内に含まれた。

MK-3475を3週間間隔で反復投与した場合、血清中濃度は約18週で定常状態に到達し、そのときの曝露量は単回投与時の2.2倍であった。MK-3475の薬物動態は、臨床試験で評価した1~10 mg/kgの用量範囲内で、線形性を示した。

2.5.3.2 内因性要因の評価

これまでに臨床試験を実施した悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者を含む様々な背景を有する2,000例以上の患者を対象に母集団薬物動態解析を実施し、内因性要因が曝露量に与える影響を評価した (280926001、2.7.2.3.3 項)。その結果、年齢、性別、人種、腎機能障害、軽度肝機能障害及び腫瘍サイズは、MK-3475のクリアランスに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。他のモノクローナル抗体薬と同様、体重は MK-3475のクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす因子であったが、この体重とクリアランスとの関係により、体重によらず固定用量で投与した場合と体重に基づく用量調整を行った場合のいずれも、薬物動態の変動は同程度であることが示された。

また、本承認申請にあたり、MSI-High 癌患者における人種差について検討を加えた。MSI-High 癌患者の日本人と非日本人の薬物動態を血清中 MK-3475濃度の実測値に基づいて比較したところ、MSI-High 癌患者においても、日本人と非日本人で薬物動態が類似していることを確認した

[2.7.2.3.2 項]。

以上の結果より、内因性要因によって用法・用量を調整する必要はない。

2.5.3.3 外因性要因の評価

MK-3475は静脈内投与される免疫グロブリン G4抗体であり、異化作用により消失することから、食事又は薬物との相互作用によって MK-3475の曝露量は影響を受けないと推察される。したがって、薬物相互作用を評価する試験は実施していない。ただし、免疫関連の有害事象の処置のために副腎皮質ホルモン剤を MK-3475と併用する可能性があるため、MK-3475と副腎皮質ホルモン剤との薬物動態学上の相互作用の有無について、母集団薬物動態解析により評価した。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期投与と MK-3475の曝露量の間に関連性は認められなかった[2.7.2.1.3.3 項]。

2.5.3.4 補正した QT (QTc) 間隔延長の可能性

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者を対象とした解析から、MK-3475は補正した QT (QTc) 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された (280926001、2.7.2.4.2 項)。

2.5.3.5 免疫原性の評価

米国で承認申請を行った適応症のうち悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌及び尿路上皮癌（日本人患者を含む）のデータに MSI-High 癌患者のデータを統合し、MK-3475の2 mg/kg Q3W、200 mg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg の2週間間隔 (Q2W) を投与した臨床試験を対象に免疫原性を評価した[2.7.2.4.1 項]。免疫原性が判定可能であった患者のうち MK-3475の投与による抗 MK-3475抗体 (ADA) の発現率は1.9% (1,437例中28例) であった。MSI-High 癌患者における MK-3475の投与による ADA 発現率は1.9% (54例中1例) であった。MK-3475の投与による ADA 陽性と判定された患者にて、MK-3475の曝露量、有効性及び安全性に及ぼす ADA の影響は認められなかった。なお、日本人の各種がん患者における MK-3475の投与による ADA の発現率は2.7% (184例中5例) であった[2.7.2.4.1 項]。

本評価により、これまでの免疫原性評価の結果と同様に、MSI-High 癌患者においても MK-3475の投与により ADA の産生が惹起される可能性は低いことが確認された。

2.5.3.6 MSI-High 癌患者における承認申請用法・用量である200 mg Q3W の設定根拠

MK-3475の MSI-High 癌患者に対する用法・用量は、これまでに検討した悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌及び尿路上皮癌患者で得られた臨床成績に加え、MSI-High 癌患者を対象とした164及び158試験の試験成績に基づき、決定した[2.7.2.1.4 項]。海外で承認された用法・用量の設定根拠、並びにその用法・用量が日本人 MSI-High 癌患者においても適切であるとした根拠について、以下に述べる。

- MK-3475の用法・用量は、がん腫によらず200 mg Q3W であること

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の患者を対象とした有効性及び安全性に関する曝露-応答解析の結果、並びに無作為化試験により有効性及び安全性を検討した結果、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の用量範囲では有効性は概して一定であり、安全性プロファイルも類似していた。したがって MK-3475は、2 mg/kg Q3W で、有効性がほぼ最大に到達していることが示された[2.7.2.1.4.1 項]。MK-3475の曝露量の分布は2 mg/kg Q3W 投与時と200 mg Q3W 投与時で概して重なったことより[2.7.2.1.4.2 項]、200 mg Q3W 投与時で、検討した最高用量と同程度の有効性が得られることが示唆された。さらに頭頸部扁平上皮癌及び尿路上皮癌においても、用量-反応関係は同様の傾向を有したことから[2.7.2.1.4.1 項]、MK-3475の最適な用法・用量は、がん腫にかかわらず200 mg Q3W であることが確認された。これらの知見は、MK-3475の作用機序ががん細胞との直接的な結合ではなく、免疫系活性化を介して抗腫瘍効果を発揮することとも矛盾しない。

- MSI-High 癌患者における薬物動態、有効性及び安全性

MSI-High 癌患者を対象とした164試験において MK-3475の曝露量を検討し、200 mg Q3W の用法・用量で投与を行った他がん腫（未治療の非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、1次及び2次治療の尿路上皮癌）と比較した[2.7.2.1.4.2 項]。その結果、MSI-High 癌患者における曝露量は、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 Q2W の範囲に含まれ、かつ他がん腫の曝露量の分布と概して重なり、がん腫による相違は認められなかった。また164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌）にて200 mg Q3W を投与した際の奏効率（ORR）は、それぞれ27.9% [95%信頼区間（CI）：17.1～40.8] 及び37.2%（95%CI：27.5～47.8）であった[2.7.3.3.2.1 項]。これは、ヒストリカルデータとの比較であり解釈に注意が必要であるものの、標準治療より高い有効性を示した。安全性プロファイルは管理可能で、免疫に関する有害事象も他の臨床試験同様に低頻度であった[2.7.4.2.1.4.3 項]。以上、MSI-High 癌患者を対象とした164及び158試験より得られた薬物動態、有効性及び安全性データより、MK-3475の適切な用法・用量はMSI-High 癌も含めがん腫にかかわらず200 mg Q3W であることが確認された。

- 日本人 MSI-High 癌患者における薬物動態、有効性及び安全性

日本人のMSI-High 癌患者に関しても、同様に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の曝露量を検討した結果、非日本人のMSI-High 癌患者の曝露量の分布とほぼ重なった。また200 mg を Q3W で投与した日本人の他がん腫（未治療の非小細胞肺癌及び尿路上皮癌）の曝露量とも概ね類似し、2 mg/kg Q3W～10 mg/kg Q2W の範囲に含まれた[2.7.2.3.2 項]。164及び158試験にて、日本人のMSI-High 癌患者にMK-3475を200 mg Q3W 投与した際のORRはいずれも28.6%（95%CI：3.7～71.0）で[2.7.3.6.2.1 項]、日本人のMSI-High 癌患者におけるMK-3475の有効性は、全集団の有効性と一貫しており[2.7.3.7 項]、許容可能な安全性プロファイルを示した[2.7.4.6.3 項]。

以上、海外で承認された用法・用量である200 mg Q3W は、日本人のMSI-High 癌患者においても適切な用法・用量であり、日本人患者で用法・用量を調整する必要はないと考えた。

2.5.3.7 日本人の悪性黒色腫患者に対して MK-3475の用法・用量として2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更することの妥当性

国内の悪性黒色腫については、2016年9月に根治切除不能な悪性黒色腫の効能・効果に対し、2 mg/kg Q3W の用法・用量で、製造販売承認を取得した。しかし、その後に実施した臨床試験成績及びモデリング&シミュレーションの結果より、200 mg Q3W の用法・用量が2 mg/kg Q3W とほぼ同様の有効性及び安全性を示すことが明らかになってきた。固定用量での投与は、体重に基づく投与に比べて用量調整が不要であることから、利便性に優れ、調製時の事故や投与過誤の発生リスクを軽減できる上、薬剤の余剰による廃棄が生じないため、臨床使用上のメリットが大きい。現在開発を進めている他がん腫においても、200 mg Q3W の用法・用量で臨床試験が進行中である。日本国内では、悪性黒色腫以降、3がん腫（非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫及び尿路上皮癌）の承認申請を行い、悪性黒色腫以外の全がん腫で200 mg Q3W の用法・用量にて承認を取得している。上記の臨床使用上のメリットに加え、日本人の悪性黒色腫のみ用法・用量が異なることによる臨床上の混乱を回避するため、日本人患者においても、がん腫にかかわらず同一の用法・用量で投与することが望ましいと考えた。

海外第 I / II 相試験 (KEYNOTE-037試験:037試験) のうち非日本人の悪性黒色腫を対象に200 mg Q3W を投与した際の薬物動態の成績、並びに悪性黒色腫を除く日本人における複数のがん腫（非小細胞肺癌、尿路上皮癌及び MSI-High の結腸・直腸癌）患者を対象に200 mg Q3W を投与した有効性及び安全性の成績並びにモデリング&シミュレーションによる結果に基づいて、日本人悪性黒色腫患者においても2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更することの妥当性を評価した[2.7.2.5 項]。本項では、まず米国で承認された用法・用量の設定根拠について[2.5.3.7.1 項]に要約し、次に、日本人悪性黒色腫患者においても、200 mg Q3W が適切である根拠を[2.5.3.7.2 項]に要約した。

2.5.3.7.1 非日本人悪性黒色腫患者に対する MK-3475の用法・用量として200 mg Q3W が承認された背景及び根拠

- 非日本人の悪性黒色腫患者における曝露－応答関係

非日本人の悪性黒色腫患者の有効性（腫瘍縮小率）と MK-3475の曝露量、及び安全性〔特に注目すべき有害事象（AEOSI）発現割合〕と MK-3475の曝露量との関係を検討した結果、臨床試験で検討した用量範囲（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）において、有効性及び安全性の曝露－応答関係は概して一定であり、既に2 mg/kg Q3W で有効性がほぼ最大に到達していることが示唆された。この結果は、異なる用法・用量間で ORR、無増悪生存期間及び全生存期間に対して、臨床的に意味のある差はみられなかったこととも矛盾しなかった[2.7.2.5.1.2 項]。よって日本及び米国を含む複数の国で、悪性黒色腫における MK-3475の用法・用量は、当初2 mg/kg Q3W で承認された。

- 固定用量投与の妥当性

MK-3475の薬物動態パラメータに与える体重の影響を母集団薬物動態解析によって評価したと

ころ、体重に基づく用量調整を行った場合又は体重によらず固定用量で投与した場合のいずれも、薬物動態の個体間変動は同程度であることが示された[2.7.2.5.1.3 項]。固定用量での投与は、薬剤調製時の人為的な事故及び投与過誤の発生リスクの防止等、臨床使用上のメリットが大きい[2.7.2.5.1.4.1 項]。そこで、2 mg/kg Q3W とほぼ同様の曝露量が得られる固定用量を、母集団薬物動態モデルにて曝露量のシミュレーションより推定した。その結果、200 mg Q3W 投与時の曝露量は、個体間変動を考慮しても2 mg/kg Q3W 投与時における曝露量の分布の下限を確実に上回り、10 mg/kg Q3W 投与時より低い曝露であることが予測された[2.7.2.5.1.4.1 項]。この結果に基づき、頭頸部扁平上皮癌（055試験）、非小細胞肺癌（024試験）、MSI-High の結腸・直腸癌（164試験）及び尿路上皮癌（045及び052試験）を対象とした臨床試験を実施し、全ての患者に200 mg Q3W を投与した。その際の曝露量を母集団薬物動態モデルにより推定した結果、上記のシミュレーションで予測した値と類似し、さらに200 mg Q3W 投与時の曝露量の実測値の分布は、これら異なるがん腫間で概ね重なっていた[2.7.2.5.1.4.2 項]。

- 悪性黒色腫患者に200 mg Q3W を投与した際の曝露量

海外において、固形がん患者に MK-3475 とインドールアミン2,3ジオキシゲナーゼ1 (IDO1) 阻害剤 (Epacadostat) を併用投与した第 I / II 相試験 (037試験) が実施中であり、悪性黒色腫患者を対象に MK-3475 を200 mg Q3W で投与したデータが含まれている。この曝露量を母集団薬物動態モデルに基づき探索的に推定した結果、非小細胞肺癌及び尿路上皮癌等の患者に200 mg Q3W を投与した時の曝露量と概ね類似しており、悪性黒色腫で確認した有効性及び安全性に関する曝露-応答関係がほぼ一定となる2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W の範囲に含まれることが示された[2.7.2.5.1.4.3 項]。

以上の検討に基づき、米国において、悪性黒色腫に対する用法・用量として、2 mg/kg Q3W から固定用量である200 mg Q3W への変更が承認された。

2.5.3.7.2 日本人悪性黒色腫患者における200 mg Q3W の妥当性

- 日本人の悪性黒色腫患者における曝露-応答関係

非日本人と同様に、日本人の悪性黒色腫患者においても、国内第 I b 相試験 (041試験) に基づき、曝露量と有効性 (腫瘍縮小率) 及び曝露量と安全性 (AEOSI 発現割合) の関係を検討した。その結果、非日本人の結果とほぼ同様の傾向を示し、2 mg/kg Q3W ~ 10 mg/kg Q2W の用量範囲で、日本人悪性黒色腫患者においても、有効性及び安全性ともに曝露量との間に臨床的に意味のある関係は認められず、かつ臨床試験で評価した2 mg/kg Q3W で既に有効性は最大に到達していることが示された[2.7.2.5.2.1 項]。

- 200 mg Q3W を投与した日本人患者の曝露量

MK-3475 の200 mg Q3W を投与した日本人患者の曝露量は、非小細胞肺癌の未治療患者、MSI-High の結腸・直腸癌患者及び尿路上皮癌患者から得られており、いずれのがん腫においても

同様の曝露量を示し、有効性及び安全性に関する曝露－応答関係がほぼ一定となる2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W の範囲に含まれた[2.7.2.5.2.2 項]。さらに、これら日本人患者の曝露量の分布を、200 mg Q3W で投与した非日本人の悪性黒色腫患者及びその他のがん腫の非日本人患者の曝露量の分布と比較した結果、いずれのがん腫においても曝露量の分布は日本人と非日本人でほぼ同様であり、200 mg Q3W で投与した曝露量に人種差は認められないことが示された。

以上、200 mg Q3W 投与時の曝露量に人種差は認められず、曝露－応答関係により有効性がほぼ最大に到達する2 mg/kg Q3W と曝露量が同程度であることが示された。さらに、MK-3475の200 mg Q3W の投与は、日本人患者においても許容可能な安全性を示したことから、日本人悪性黒色腫患者における用法・用量を2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更した場合でも、MK-3475投与により得られる臨床的な有効性及び安全性に変化は認められないと判断した。よって、日本人悪性黒色腫患者において、MK-3475の用法・用量を2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更することは妥当であると考えられる。

2.5.4 有効性の概括評価

局所進行性又は転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）癌患者に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）の有効性は、2つの国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験：164試験及びKEYNOTE-158試験：158試験）の結果を用いて評価した。

2.5.4.1 治験デザイン

2.5.4.1.1 概要

164試験は、切除不能な局所進行又は転移性の MSI-High の結腸・直腸癌患者を対象に、MK-3475を投与する第Ⅱ相単群、マルチコホート、多施設国際共同、非盲検試験である。158試験は、切除不能又は転移性の多様な進行希少がん患者を対象に、MK-3475を投与する第Ⅱ相非無作為化、多施設国際共同、非盲検試験である。治験デザインの詳細は、[2.7.3.1.1項]に記載した。

両試験とも、疾患進行などが認められるまで、MK-3475 200 mg を3週間間隔（Q3W）で静脈内投与し、最大約2年間継続することとした。

両試験とも、主要評価項目は、RECIST 1.1を用いた独立判定委員会（IRC）評価に基づく奏効率（ORR）とし、有効性の主要解析対象は、All subjects as treated（ASaT）集団とした。ASaT 集団は、MK-3475を1回以上投与されたすべての患者とした。統計解析計画の詳細は[2.7.3.1.1.1項]及び[2.7.3.1.1.2.1項]に記載した。

2.5.4.1.2 対象集団

164試験のコホート A はフッ化ピリミジン系製剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含む標準治療による治療歴のある MSI-High の結腸・直腸癌患者を対象とした。158試験は標準1次治療による治療歴のある結腸・直腸癌を除く固形がん患者を対象とした。対象患者の詳細は[表 2.7.3-4]に記載した。

以下の患者を本申請資料の有効性評価の対象とした。

- 164試験（コホート A）：コホート A に組み入れた全患者
- 158試験（MSI-High 癌患者）：データカットオフ時点で組入れから27週間以上経過した、プロスペクティブに MSI-High と判定され組み入れた固形がん（結腸・直腸癌を除く）患者（グループ K）、及び組入れ後のレトロスペクティブな解析の結果、MSI-High であることが判明した10種類の希少がん患者（グループ A～J）

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 全集団の有効性

164試験（コホート A）は最初の患者を20██年██月██日に組み入れた。データカットオフ時点（2017年2月10日）で、164試験（コホート A）の ASaT 集団の患者数は61例であった。ただし、このうち1例は、MSI-High ではなく適格性基準を満たしていないことが MK-3475投与開始後に確認され

た。

158試験（MSI-High 癌患者）は最初の患者を2017年11月1日に組み入れた。データカットオフ時点（2017年4月28日）で、組入れから27週間以上経過した158試験（MSI-High 癌患者）のASaT 集団の患者数は94例であった。ただし、このうち2例は、治療歴はなく適格性基準を満たしていないことが MK-3475投与開始後に確認された。

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の MK-3475投与中止の主な理由は、疾患進行が26例（42.6%）及び29例（30.9%）であった。データカットオフ時点で、それぞれ26例（42.6%）及び46例（48.9%）が MK-3475投与を継続していた。

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）のフォローアップ期間中央値は13.2ヵ月（範囲：0.2～16.9）及び8.4ヵ月（範囲：0.6～14.9）であった。患者の内訳の詳細は[2.7.3.3.1.1.2項]及び[2.7.3.3.1.2.2項]に記載した。

両試験の統合データのベースラインの特性では、男性（54.8%）、65歳未満（60.0%）、白人（78.1%）の患者の割合が高かった。158試験（MSI-High 癌患者）の2例を除き、すべての患者が既治療（2次治療以降）であり、両試験を統合した3次治療以降の患者の割合は66.5%と、大半が治療歴の多い患者であった。164試験（コホート A）の1例を除き、すべての患者が MSI-High であった。患者の特性の詳細は、[2.7.3.3.1.1.1項]、[2.7.3.3.1.2.1項]及び[2.7.3.3.1.3項]に記載した。

全集団の各試験の有効性結果は、[表 2.7.3-3]に要約した。164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の ORR は27.9%（95%CI：17.1～40.8）及び37.2%（95%CI：27.5～47.8）、DOR 中央値は未到達（範囲：2.9+～12.5+）及び未到達（範囲：2.1+～10.7+）であった。特に、様々ながん腫の患者を対象とした158試験（MSI-High 癌患者）においては、子宮内膜癌（54.2%）、胃癌（46.2%）、小腸癌（30.8%）のように、高い ORR が認められている他、各がん腫で一定の治療効果及び奏効の持続が認められている。

各試験の結果と同様に、有効性の統合解析結果は[2.7.3.3.2.1.3項]、[2.7.3.3.2.2.3項]、[2.7.3.3.2.3.3項]及び[2.7.3.3.2.4.3項]に記載した。主な結果を以下に示す。

- ORR は33.5%（95%CI：26.2～41.6）であり、奏効を認めた52例のうち4例が CR であった。
- 病勢コントロール率（DCR）は55.5%（95%CI：47.3～63.5）であった。
- 52例において奏効を認め、奏効までの期間の中央値は、2.1ヵ月（範囲：1.3～10.4）であり、奏効期間（DOR）中央値は未到達であった（範囲：2.1+～12.5+）。奏効例52例のうち32例（61.5%）で奏効が6ヵ月以上継続していた。
- 無増悪生存期間（PFS）中央値は4.2ヵ月（95%CI：2.5～6.3）であった。Kaplan-Meier 法で推定した、6ヵ月 PFS 率は46.0%及び12ヵ月 PFS 率は35.0%であった。
- 全生存期間（OS）中央値は未到達（95%CI：未到達～未到達）であった。Kaplan-Meier 法で推定した、6ヵ月 OS 率は79.6%及び12ヵ月 OS 率は63.5%であった。

MSI-High の頻度が高いことが報告されているがん腫（結腸・直腸癌、子宮内膜癌及び胃癌）に

おける標準治療の臨床的なベネフィットは、いずれも限られている。2次治療以降として国内で推奨されている標準治療を用いた各がん腫の第Ⅲ相試験での臨床成績を[表 2.5.4-1]に示す[資料5.4: 35][資料5.4: 37][資料5.4: 36][資料5.4: 38][資料5.4: 39][資料5.4: 25][資料5.4: 26][資料5.4: 24][資料5.4: 27][資料5.4: 32][資料5.4: 33][資料5.4: 28][資料5.4: 29][資料5.4: 30][資料5.4: 34][資料5.4: 31]。ただし、子宮内膜癌及び胆道癌など一部のがん腫の2次治療以降の標準治療は、主に小規模の非対照試験の結果によるものであり、十分な第Ⅲ相試験からの臨床的エビデンスはない[資料5.4: 45][資料5.4: 46][資料5.4: 47]。

表 2.5.4-1 第Ⅲ相臨床試験で報告された標準治療の有効性結果

	ORR (%)	DOR 中央値 (月)	OS 中央値 (月)
結腸・直腸癌			
2次治療	10.7～22.7	5.7	10.7～17.0
3次治療	1.0～4.4	4.8	6.4～8.8
胃癌（食道癌含む）			
2次治療	3.4～27.9	2.8～4.4	5.2～9.6
3次治療	11.2	9.5	5.3

ヒストリカルデータとの比較であるため解釈には注意が必要であるが、164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の大半は3次治療以降の患者であるにもかかわらず、MSI-High 癌患者における MK-3475の ORR は、上述した標準治療よりもいずれも高い数値を示した。また、両試験の DOR 中央値は未到達であり、標準治療よりも著しい奏効の持続を認めた。さらに OS 中央値は、結腸・直腸癌患者を対象とした164試験（コホート A）で未到達（95%CI：未到達～未到達）、様々ながん腫の患者を対象とした158試験（MSI-High 癌患者）で13.4ヵ月（95%CI：10.0～未到達）であった。

腫瘍関連症状の緩和及び毒性与合わせて評価することで、臨床的ベネフィットである生存期間の延長を代替する有効性評価項目として ORR 及び DOR は、抗がん剤の承認審査において各国の規制当局より受け入れられてきた[資料5.4: 48]。両試験は大半が3次治療以降の患者であったにもかかわらず、高い ORR 及び奏効の持続が得られ、それに伴い、既存の治療法と遜色のない又はそれらを上回る可能性のある生存期間の延長が認められた。

これらのことから、本剤が新たな治療選択肢の1つとして、局所進行性又は転移性 MSI-High 癌患者に対する有望な治療薬となり得ることが示された。

2.5.4.2.2 日本人集団の有効性

日本人集団の有効性結果は、[2.7.3.6項]に記載した。

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の日本人集団はいずれも7例、計14例

であった。全集団と同様に、主な MK-3475 投与中止理由は、疾患進行が 2 例 (28.6%) 及び 3 例 (42.9%) であり、データカットオフ時点で 2 例 (28.6%) 及び 3 例 (42.9%) が MK-3475 投与を継続していた。

164 試験（コホート A）及び 158 試験（MSI-High 癌患者）の日本人集団の ORR はいずれも 28.6% (95%CI : 3.7~71.0)、DCR はいずれも 57.1% (95%CI : 18.4~90.1) であった。すべての奏効はデータカットオフ時点で継続しており、DOR 中央値は未到達であった。PFS 中央値は 2.1 ヶ月 (95%CI : 1.9~未到達) 及び 4.2 ヶ月 (95%CI : 1.7~未到達)、OS 中央値は未到達 (95%CI : 8.0~未到達) 及び 13.4 ヶ月 (95%CI : 5.4~13.4) であった。

日本人集団の MK-3475 の臨床的有用性は、概して全集団と同様の傾向を示した。

2.5.4.2.3 がん腫別の有効性

158 試験（MSI-High 癌患者）のがん腫別の ORR、DCR 及び DOR は[表 2.7.3-12]及び[表 2.7.3-16]に、標的病変の腫瘍サイズの最大変化を[図 2.7.3-4]に記載した。組入れの多い主ながん腫の ORR 及び DCR は、子宮内膜癌 (54.2% 及び 79.2%)、胃癌 (46.2% 及び 61.5%)、小腸癌 (30.8% 及び 61.5%)、膵癌 (10.0% 及び 20.0%)、胆道癌 (22.2% 及び 55.6%) であった。主ながん腫の DOR 中央値は、膵癌で 8.1 ヶ月であったが、その他のがん腫は未到達であった。

164 試験及び 158 試験に先立ち、MSI-High 癌患者を対象に MK-3475 10 mg/kg を 2 週間間隔で投与した医師主導試験が米国において実施された。結腸・直腸癌を除く、主ながん腫の ORR は、小腸癌 (80%)、膵癌 (62%)、胃癌又は食道癌 (60%) 及び子宮内膜癌 (53%) であった。164 試験及び 158 試験と同様に当該試験でも高い ORR が報告された[資料 5.4: 8] [資料 5.4: 49]。

MSI-High は、がん腫横断的に使用することができる MK-3475 の高い効果を予測できる画期的なバイオマーカーであると考えられる。MSI-High 癌は、体細胞変異の頻度が高く、腫瘍特異的なネオアンチゲンを多く生成している。ネオアンチゲンは、T 細胞の重要な標的であり、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子であることが示唆されているが、この特徴は、がん腫によって異なるものではないと考えられる。実際に、21 のがん腫の 155 例の MSI-High 癌患者に MK-3475 を投与した 164 試験及び 158 試験では、この特徴に相応し、多岐にわたるがん腫で高い ORR を示し、さらには奏効の持続を認めたものと考えられる。

2.5.4.3 有効性の結論

MSI-High 癌の免疫生物学的な特徴は明らかにされているものの、局所進行性又は転移性 MSI-High 癌患者に対する特有の治療法はない。これらの患者には、各がん腫での標準治療が用いられているが、既治療の患者に対する治療効果は不十分な上、併用化学療法が一般的なゆえに毒性が高く、臨床的なベネフィットは限られている。

164 試験（コホート A）及び 158 試験（MSI-High 癌患者）の有効性結果から、MK-3475 は既治療の MSI-High 癌患者に対して、がん腫横断的に持続的な高い治療効果を示し、生存期間の延長を示唆する有用なデータを示した。既に、MK-3475 は、予後不良な局所進行性又は転移性の MSI-High

癌患者に対し米国などで製造販売承認を取得しているが、同様に日本人患者にも臨床的なベネフィットをもたらすことが示唆されている。したがって、MK-3475は国内の MSI-High 癌患者にとってもアンメットメディカルニーズに応える治療選択肢の1つになることが期待される。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約

局所進行性又は転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）癌患者に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）の安全性は、治療歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験：164試験）（コホート A）及び切除不能又は転移性の多様な進行性希少がん患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験：158試験）（MSI-High 癌患者）の成績に基づき評価した。試験の概要及び一覧は[2.7.4.1.1 項]及び[表 2.7.4-1]に示す。

治験薬を1回以上投与されたすべての患者 [All-Subjects-as-Treated (ASaT)] 集団を安全性解析対象集団と規定し、本項での解析対象集団とした。

本項では主に164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の全集団（それぞれ61例及び94例）での安全性の結果を示す。また、164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）を併合した MSI-High 癌患者集団（155例）での安全性を、本邦で既に承認を取得した悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者での臨床試験を併合した集団（安全性参照患者集団[†]）と比較検討する。なお、日本人集団の安全性の結果は、[2.5.5.14項]に示す。

[†]安全性参照患者集団（2,799例）：本集団には KEYNOTE-001試験（パート B1、B2、B3、D、C、F1、F2及び F3）、KEYNOTE-002試験、KEYNOTE-006試験及び KEYNOTE-010試験で MK-3475を投与された患者を含む。本集団の詳細情報を[表 2.7.4-2]に示す。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

治験薬を1回以上投与された患者数は、164試験（コホート A）61例、158試験（MSI-High 癌患者）94例であった。投与期間及び投与回数の中央値は、164試験（コホート A）では273日（範囲：1～477日）及び14回（範囲：1～23回）で、158試験（MSI-High 癌患者）では6.36ヵ月（範囲：0.03～14.55ヵ月）及び10回（範囲：1～22回）であった（[表 2.7.4-3]、[表 2.7.4-5]）。投与期間の分布は、164試験（コホート A）では6ヵ月以上が33例（54.1%）、12ヵ月以上が27例（44.3%）で、158試験（MSI-High 癌患者）では6ヵ月以上が55例（58.5%）、12ヵ月以上が6例（6.4%）であった（[表 2.7.4-4]、[表 2.7.4-6]）。

投与期間及び投与回数の中央値は、安全性参照患者集団では4.17ヵ月（範囲：0.03～30.39ヵ月）及び7回（範囲：1～59回）で、MSI-High 癌患者集団では6.70ヵ月（範囲：0.03～15.67ヵ月）及び10回（範囲：1～23回）であった（[表 2.7.4-7]）。投与期間の分布は、安全性参照患者集団（2,799例）では6ヵ月以上が1,153例（41.2%）、12ヵ月以上が600例（21.4%）で、MSI-High 癌患者集団（155例）では6ヵ月以上が88例（56.8%）、12ヵ月以上が33例（21.3%）であった（[表 2.7.4-8]）。

2.5.5.3 有害事象の解析

2.5.5.3.1 比較的良好にみられる有害事象

2.5.5.3.1.1 有害事象の要約

164試験（コホート A）の有害事象の要約を[表 2.5.5-1]に示す。

有害事象は60/61例（98.4%）に、副作用は35/61例（57.4%）に発現した。Grade 3以上の有害事象は36/61例（59.0%）に、Grade 3以上の副作用は9/61例（14.8%）に発現した。重篤な有害事象は29/61例（47.5%）に、重篤な副作用は4/61例（6.6%）に発現した。有害事象による死亡は1/61例（1.6%）に発現したが、死亡に至った有害事象（誤嚥）と治験薬との因果関係は治験担当医師により関連なしと判定された。投与中止に至った有害事象は4/61例（6.6%）に、投与中止に至った副作用は1/61例（1.6%）に発現した。投与中止に至った重篤な有害事象は1/61例（1.6%）に発現したが、重篤な副作用による投与中止はなかった。

表 2.5.5-1 有害事象の要約
164 試験（コホート A）（ASaT）
Adverse Event Summary
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	61	
with one or more adverse events	60	(98.4)
with no adverse event	1	(1.6)
with drug-related [†] adverse events	35	(57.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	36	(59.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	9	(14.8)
with serious adverse events	29	(47.5)
with serious drug-related adverse events	4	(6.6)
who died	1	(1.6)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued [‡] due to an adverse event	4	(6.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(1.6)
discontinued due to a serious adverse event	1	(1.6)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)
[†] Determined by the investigator to be related to the drug. [‡] Study medication withdrawn. MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded. After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose. Grades are based on NCI CTCAE version 4.0. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).		

Source: [P164V02: analysis-adsl] [P164V02: tabulations-aeplus]

Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

158試験（MSI-High 癌患者）で発現した有害事象の要約を[表 2.5.5-2]に示す。

有害事象は91/94例（96.8%）に、副作用は58/94例（61.7%）に発現した。Grade 3以上の有害事象は41/94例（43.6%）に、Grade 3以上の副作用は12/94例（12.8%）に発現した。重篤な有害事象は32/94例（34.0%）に、重篤な副作用は7/94例（7.4%）に発現した。有害事象による死亡は6/94例（6.4%）に発現したが、死亡に至った有害事象 [死亡（原因不明）（2例）、クッシング症候群、全身健康状態低下、肺炎及び急性呼吸不全（各1例）] と治験薬との因果関係は治験担当医師によりいずれも関連なしと判定された。投与中止に至った有害事象は13/94例（13.8%）に、投与中止に至った副作用は6/94例（6.4%）に発現した。投与中止に至った重篤な有害事象は9/94例（9.6%）に、重篤な副作用による投与中止は2/94例（2.1%）に発現した。

表 2.5.5-2 有害事象の要約
158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Adverse Event Summary
（Baseline MSI-H）
（MK3475 200mg Q3W）
（ASaT Population）

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	94	
with one or more adverse events	91	(96.8)
with no adverse event	3	(3.2)
with drug-related [†] adverse events	58	(61.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	41	(43.6)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	12	(12.8)
with serious adverse events	32	(34.0)
with serious drug-related adverse events	7	(7.4)
who died	6	(6.4)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	13	(13.8)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	6	(6.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	9	(9.6)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	2	(2.1)
[†] Determined by the investigator to be related to the drug. MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded. Grades are based on NCI CTCAE version 4.0. Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included. (Database Cutoff Date: 28APR2017).		

Source: [P158V02MK3475: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

安全性併合解析対象集団で発現した有害事象の要約を[表 2.5.5-3]に示す。

MSI-High 癌患者集団 [164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）] の副作用の発現割合は安全性参照患者集団と比較して、MSI-High 癌患者集団で低かった（MSI-High 癌患者集団：60.0%、安全性参照患者集団：73.7%）。有害事象の要約に含まれるその他の項目について、MSI-High 癌患者集団と安全性参照患者集団の安全性プロファイルは大きく異ならなかった。

表 2.5.5-3 有害事象の要約
安全性併合解析対象集団（ASaT）

Adverse Event Summary
(Subjects in ASaT Population Treated with MK-3475 ††)

	KN158 and KN164 for MK-3475 [§]		Reference Safety Dataset for MK-3475 ^{††}		Cumulative Running Safety Dataset for MK-3475 ^{††}	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	155		2,799		4,508	
with one or more adverse events	151	(97.4)	2,727	(97.4)	4,376	(97.1)
with no adverse event	4	(2.6)	72	(2.6)	132	(2.9)
with drug-related [†] adverse events	93	(60.0)	2,062	(73.7)	3,166	(70.2)
with toxicity grade 3-5 adverse events	77	(49.7)	1,273	(45.5)	2,181	(48.4)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	21	(13.5)	386	(13.8)	670	(14.9)
with non-serious adverse events	147	(94.8)	2,671	(95.4)	4,288	(95.1)
with serious adverse events	61	(39.4)	1,041	(37.2)	1,739	(38.6)
with serious drug-related adverse events	11	(7.1)	281	(10.0)	464	(10.3)
with dose modification [‡] due to an adverse event	56	(36.1)	884	(31.6)	1,462	(32.4)
who died	7	(4.5)	110	(3.9)	204	(4.5)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	10	(0.4)	18	(0.4)
discontinued drug due to an adverse event	17	(11.0)	334	(11.9)	514	(11.4)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	7	(4.5)	146	(5.2)	242	(5.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	10	(6.5)	253	(9.0)	390	(8.7)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	2	(1.3)	101	(3.6)	165	(3.7)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.
 Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
[§] Includes all subjects who received at least one dose of MK-3475 in KN158 with MSI-H and KN164 Cohort A.
^{††} Includes all subjects who received at least one dose of MK-3475 in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3; KN002 (original phase), KN006, and KN010.
^{†††} Includes all subjects who received at least one dose of MK-3475 in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3; KN002 (original phase), KN006, KN010, KN012 Cohorts B, B2, C and D, KN013 Cohorts 3, KN024, KN045, KN052, KN059 Cohort 1, KN087, KN164 Cohort A, and KN158 with MSI-H.
 MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
 MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: ██████████, KN002: ██████████, KN006: 03MAR2015)
 MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: ██████████, KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)
 MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: ██████████)
 MK-3475 Database Cutoff Date for Gastric (KN012-Gastric: 26APR2016, KN059- Cohort 1: 21APR2017)
 MK-3475 Database Cutoff Date for Hodgkin Lymphoma (KN013 Cohort 3: 27SEP2016, KN087: 25SEP2016)
 MK-3475 Database Cutoff Date for Bladder (KN012-Urothelial Tract Cancer: 01SEP2015, KN045: 18JAN2017, KN052: 09MAR2017)
 MK-3475 Database Cutoff Date for MSI-H Cancer (KN158: 28APR2017, KN164-Cohort A: 10FEB2017)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.4.6: ISS]

2.5.5.3.1.2 全有害事象

164試験（コホート A）の有害事象は、60/61例（98.4%）に発現した。発現割合が20%以上の有害事象は、下痢（21例、34.4%）、悪心（20例、32.8%）、腹痛（19例、31.1%）、疲労（18例、29.5%）、

嘔吐（16例、26.2%）、発熱（15例、24.6%）及び無力症（14例、23.0%）であった（[表 2.7.4-11]）。

158試験（MSI-High 癌患者）の有害事象は、91/94例（96.8%）に発現した。発現割合が20%以上の有害事象は、下痢（27例、28.7%）、疲労（26例、27.7%）及び悪心（24例、25.5%）であった（[表 2.7.4-14]）。

MSI-High 癌患者集団の有害事象の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（MSI-High 癌患者集団：97.4%、安全性参照患者集団：97.4%、以下同順）。MSI-High 癌患者集団で発現割合が10%以上の有害事象は、腹痛（18.1%、9.8%）を除き、安全性参照患者集団でも10%以上の発現割合で認められた（[表 2.7.4-17]）。MSI-High 癌患者集団で発現した腹痛（28例、18.1%）のうち、19例はMSI-High 結腸・直腸癌患者を対象とした164試験（コホート A）の患者であった。この19例の腹痛のうち副作用と判定された腹痛はなく、Grade 3の腹痛は4例で、Grade 4及びGrade 5の腹痛は認められなかった。MSI-High 癌患者集団で発現した有害事象は、安全性参照患者集団と大きく異ならなかった。

2.5.5.3.1.3 Grade 3以上の有害事象

164試験（コホート A）の Grade 3以上の有害事象は、36/61例（59.0%）に発現した。発現割合が5%以上の Grade 3以上の有害事象は、腹痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、貧血及びイレウス（各4例、6.6%）であった（[付録 2.7.4-1]）。

158試験（MSI-High 癌患者）の Grade 3以上の有害事象は、41/94例（43.6%）に発現した。発現割合が5%以上の Grade 3以上の有害事象は、貧血（6例、6.4%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加（5例、5.3%）であった（[付録 2.7.4-3]）。

MSI-High 癌患者集団の Grade 3以上の有害事象の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（MSI-High 癌患者集団：49.7%、安全性参照患者集団：45.5%、以下同順）。安全性参照患者集団と比較して、MSI-High 癌患者集団で発現割合が2%以上高かった事象は、貧血（6.5%、3.2%）、血中アルカリホスファターゼ（Al-P）増加（3.9%、0.6%）、ALT増加（3.2%、0.9%）、γ-GTP増加（3.2%、0.6%）、イレウス（2.6%、0.2%）、リパーゼ増加（2.6%、0.1%）、敗血症（2.6%、0.5%）及び尿路感染（2.6%、0.5%）であった（[表 2.7.4-18]）。MSI-High 癌患者集団で発現割合が2%以上の Grade 3以上の有害事象のうち、MSI-High 癌患者集団にのみ発現した事象は認められず、MSI-High 癌患者集団で発現した Grade 3以上の有害事象は、安全性参照患者集団と大きく異ならなかった。

2.5.5.3.1.4 副作用

164試験（コホート A）の副作用は、35/61例（57.4%）に発現した。発現割合が10%以上の副作用は、関節痛（10例、16.4%）、悪心（9例、14.8%）、下痢（8例、13.1%）、無力症及びそう痒症（各7例、11.5%）であった（[表 2.7.4-12]）。

158試験（MSI-High 癌患者）の副作用は、58/94例（61.7%）に発現した。発現割合が10%以上の副作用は、そう痒症及び疲労（11例、11.7%）であった（[表 2.7.4-15]）。

MSI-High 癌患者集団の副作用の発現割合は、安全性参照患者集団と比較して低かった（MSI-High 癌患者集団：60.0%、安全性参照患者集団：73.7%）。MSI-High 癌患者集団で発現した主な副作用は、安全性参照患者集団でも同様に認められ、発現割合は概して MSI-High 癌患者集団で低かった（[表 2.7.4-19]）。MSI-High 癌患者集団で発現した副作用は、安全性参照患者集団と大きく異ならなかった。

2.5.5.3.1.5 Grade 3以上の副作用

164試験（コホート A）の Grade 3以上の副作用は、9/61例（14.8%）に発現した。Grade 4及び Grade 5の副作用は認められなかった。2例以上に発現した Grade 3以上の副作用は、膵炎（3例、4.9%）、疲労及びリパーゼ増加（各2例、3.3%）であった（[付録 2.7.4-2]）。

158試験（MSI-High 癌患者）の Grade 3以上の副作用は、12/94例（12.8%）に発現した。Grade 3以上の副作用のうち、Grade 4の副作用はギラン・バレー症候群の1例のみであり、Grade 5の副作用は認められなかった。2例以上に発現した Grade 3以上の副作用は、 γ -GTP 増加（3例、3.2%）及び Al-P 増加（2例、2.1%）であった（[付録 2.7.4-4]）。

MSI-High 癌患者集団の Grade 3以上の副作用の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（MSI-High 癌患者集団：13.5%、安全性参照患者集団：13.8%）。MSI-High 癌患者集団で発現割合が2%以上の Grade 3以上の副作用は認められず、Grade 3以上の副作用の大部分は1例での発現であった（[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 19）。MSI-High 癌患者集団で2例以上に発現した Grade 3以上の副作用のうち、MSI-High 癌患者集団にのみ発現した事象は認められず、MSI-High 癌患者集団で発現した Grade 3以上の副作用は、安全性参照患者集団と大きく異ならなかった。

2.5.5.3.2 死亡

164試験（コホート A）の有害事象による死亡は1/61例（1.6%）に発現したが、死亡に至った有害事象（誤嚥）と治験薬との因果関係は治験担当医師により関連なしと判定された（[表 2.7.4-20]）。

158試験（MSI-High 癌患者）の有害事象による死亡は6/94例（6.4%）に発現したが、死亡に至った有害事象〔死亡（原因不明）（2例）、クッシング症候群、全身健康状態低下、肺炎及び急性呼吸不全（各1例）〕と治験薬との因果関係は治験担当医師によりいずれも関連なしと判定された（[表 2.7.4-21]）。

MSI-High 癌患者集団の死亡の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であり（MSI-High 癌患者集団：4.5%、安全性参照患者集団：3.9%）、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.5.5.3.3 その他の重篤な有害事象

164試験（コホート A）の重篤な有害事象は、29/61例（47.5%）に発現した。2例以上に発現した重篤な有害事象は、イレウス（4例、6.6%）、腹痛、小腸閉塞、発熱、尿路感染及び肺塞栓症（各

2例、3.3%）であった（[付録 2.7.4-5]）。

158試験（MSI-High 癌患者）の重篤な有害事象は、32/94例（34.0%）に発現した。2例以上に発現した重篤な有害事象は、敗血症（3例、3.2%）、死亡、肺炎及び肺臓炎（各2例、2.1%）であった（[付録 2.7.4-8]）。

MSI-High 癌患者集団の重篤な有害事象の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（MSI-High 癌患者集団：39.4%、安全性参照患者集団：37.2%、以下同順）。MSI-High 癌患者集団で2例以上に発現した重篤な有害事象は、イレウス、敗血症（各4例、2.6%）、肺塞栓症、発熱、小腸閉塞、尿路感染（3例、1.9%）、腹痛、死亡、腸閉塞、肺炎、肺臓炎及び亜イレウス（各2例、1.3%）であり、発現割合が3%を超える重篤な有害事象は認められなかった（[表 2.7.4-23]）。MSI-High 癌患者集団で発現した重篤な有害事象は概して安全性参照患者集団でも発現しており、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

164試験（コホート A）の重篤な副作用は、4/61例（6.6%）に発現した。2例以上に発現した重篤な副作用は認められず、脱水、扁平上皮癌、麻痺及び多形紅斑が各1例に発現した（[付録 2.7.4-6]）。

158試験（MSI-High 癌患者）の重篤な副作用は、7/94例（7.4%）に発現した。2例以上に発現した重篤な副作用は肺臓炎（2例、2.1%）のみであり、甲状腺機能亢進症、下痢、肝酵素上昇、劇症1型糖尿病及びギラン・バレー症候群が各1例に発現した（[付録 2.7.4-9]）。

MSI-High 癌患者集団の重篤な副作用の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（7.1%、10.0%）。MSI-High 癌患者集団で2例以上に発現した重篤な副作用は、肺臓炎（2例、1.3%）のみであり、安全性参照患者集団の肺臓炎の発現割合（1.6%）と同程度であった（[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 24）。MSI-High 癌患者集団で発現した重篤な副作用は、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.5.5.3.4 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.4.1 投与中止に至った有害事象

164試験（コホート A）の投与中止に至った有害事象は、4/61例（6.6%）に発現した。2例以上に発現した投与中止に至った有害事象はなく、自己免疫性関節炎、肺臓炎、食欲減退及び誤嚥が各1例（1.6%）に発現した。このうち、肺臓炎は治験担当医師により副作用と判定された（[付録 2.7.4-11]）。

158試験（MSI-High 癌患者）の投与中止に至った有害事象は、13/94例（13.8%）に発現した。2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、死亡（原因不明）及び AI-P 増加（各2例、2.1%）であった。投与中止に至った副作用は、6/94例（6.4%）に発現した。2例以上に発現した投与中止に至った副作用は、AI-P 増加（2例、2.1%）であった（[付録 2.7.4-14]）。

MSI-High 癌患者集団の投与中止に至った有害事象の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（MSI-High 癌患者集団：11.0%、安全性参照患者集団：11.9%、以下同順）。MSI-High 癌患者集団で1%以上に発現した投与中止に至った有害事象は、AI-P 増加、死亡（原因不明）及び肺

臓炎（各2例、1.3%）であった（[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 29）。MSI-High 癌患者集団の投与中止に至った副作用の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（4.5%、5.2%）。MSI-High 癌患者集団で1%以上に発現した投与中止に至った副作用は、Al-P 増加及び肺臓炎（各2例、1.3%）であった（[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 31）。MSI-High 癌患者集団で発現した投与中止に至った有害事象及び副作用は、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.5.5.3.4.2 休薬に至った有害事象

164試験（コホート A）の休薬に至った有害事象は、17/61例（27.9%）に発現した。2例以上に発現した休薬に至った有害事象は、ALT 増加（4例、6.6%）、貧血、AST 増加（各3例、4.9%）、Al-P 増加及び肺塞栓症（各2例、3.3%）であった。2例以上に発現した休薬に至った副作用は、AST 増加（2例、3.3%）のみであった（[付録 2.7.4-15]）。

158試験（MSI-High 癌患者）の休薬に至った有害事象は、27/94例（28.7%）に発現した。2例以上に発現した休薬に至った有害事象は、ALT 増加、血中クレアチニン増加、 γ -GTP 増加、甲状腺機能低下症、肺臓炎、敗血症及び血小板減少症（各2例、2.1%）であった。2例以上に発現した休薬に至った副作用は、甲状腺機能低下症及び肺臓炎（各2例、2.1%）であった（[付録 2.7.4-18]）。

MSI-High 癌患者集団の休薬に至った有害事象の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（MSI-High 癌患者集団：28.4%、安全性参照患者集団：22.2%、以下同順）。MSI-High 癌患者集団で1%以上に発現した休薬に至った有害事象は、ALT 増加（6例、3.9%）、貧血、AST 増加、Al-P 増加、血中クレアチニン増加（各3例、1.9%）、血中ビリルビン増加、下痢、 γ -GTP 増加、甲状腺機能低下症、リパーゼ増加、肺臓炎、肺塞栓症、敗血症及び血小板減少症（各2例、1.3%）であった（[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 33）。MSI-High 癌患者集団の休薬に至った副作用の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（7.7%、12.5%）。MSI-High 癌患者集団で1%以上に発現した休薬に至った副作用は、ALT 増加、AST 増加、甲状腺機能低下症及び肺臓炎（各2例、1.3%）であった（[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 35）。

MSI-High 癌患者集団で発現した休薬に至った有害事象及び副作用は、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.5.5.3.4.3 特に注目すべき有害事象（AEOSI）

MK-3475の作用機序に基づき、免疫関連の有害事象及び Infusion reaction を特に注目すべき有害事象（AEOSI）として設定し評価した。

MSI-High 癌患者集団の AEOSI の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（MSI-High 癌患者集団：18.1%、安全性参照患者集団：21.2%）。MSI-High 癌患者集団で2%以上に発現した AEOSI は、甲状腺機能低下症（6.5%）、甲状腺機能亢進症（4.5%）、肺臓炎（3.2%）及び大腸炎（2.6%）であった。MSI-High 癌患者集団で発現した AEOSI の大部分は Grade 1又は Grade 2であり、Grade 3

は7例、Grade 4はギラン・バレー症候群の1例のみ、Grade 5のAEOSIは認められなかった（[資料 5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 38）。

安全性参照患者集団と比較して、MSI-High 癌患者集団で発現割合が2%以上高かったAEOSIは認められず、MSI-High 癌患者で新規又は疾患特異的な免疫関連の有害事象は認められなかった。MSI-High 癌患者集団でのAEOSIの安全性プロファイルは、これまでに得られているMK-3475の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

MSI-High 癌患者集団の臨床検査値結果からMK-3475の安全性に新たな懸念が生じることはなかった（[2.7.4.3項]）。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1 内因性要因

2.5.5.5.1.1 年齢別

MSI-High 癌患者集団での年齢別（65歳未満、65歳以上）の有害事象の各項目の発現割合は、これまでに得られているMK-3475の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.5.5.5.1.2 性別

MSI-High 癌患者集団での性別の有害事象の各項目の発現割合は、これまでに得られているMK-3475の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.5.5.5.1.3 ECOG PS 別

MSI-High 癌患者集団でのECOG PS別の有害事象の各項目の発現割合は、これまでに得られているMK-3475の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.5.5.5.2 外因性要因

2.5.5.5.2.1 地域別

MSI-High 癌患者集団での地域別（米国、米国以外）の有害事象の各項目の発現割合は、これまでに得られているMK-3475の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.5.5.6 免疫原性

米国で承認申請を行った適応症のうち悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌及び尿路上皮癌（日本人患者を含む）のデータにMSI-High 癌患者のデータを統合し、MK-3475の2 mg/kg Q3W、200 mg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg の2週間間隔（Q2W）を投与した臨床試験を対象に免疫原性を評価した[2.7.2.4.1 項]。免疫原性が判定可能であった患者のうちMK-3475の投与

による抗 MK-3475抗体（ADA）の発現率は1.9%（1,437例中28例）であった。MSI-High 癌患者における MK-3475の投与による ADA 発現率は1.9%（54例中1例）であった。MK-3475の投与による ADA 陽性と判定された患者にて、MK-3475の曝露量、有効性及び安全性に及ぼす ADA の影響は認められなかった。なお、日本人の各種がん患者における MK-3475の投与による ADA の発現率は2.7%（184例中5例）であった[2.7.2.4.1 項]。

本評価により、これまでの免疫原性評価の結果と同様に、MSI-High 癌患者においても MK-3475の投与により ADA の産生が惹起される可能性は低いことが確認された。

2.5.5.7 薬物相互作用

尿路上皮癌に対する適応症の承認申請時に評価済み（290324003、2.7.4.5.5 項）。

2.5.5.8 妊娠及び授乳時の使用

MSI-High 癌患者集団では妊娠は認められなかった。

妊娠中は予想される有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、MK-3475を投与すべきである。また、MK-3475のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られているため、授乳中の女性に MK-3475を投与する場合には授乳を中止させる必要がある。

2.5.5.9 過量投与

意図した用量より20%以上高い用量が投与された患者を過量投与例とした。164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）で過量投与は報告されていない。

2.5.5.10 薬物乱用

抗 PD-1モノクローナル抗体で薬物乱用や薬物依存を引き起こす可能性は予測されておらず、MK-3475の薬物乱用は報告されていない。

2.5.5.11 離脱症状及び反跳現象

抗 PD-1モノクローナル抗体で離脱症状及び反跳現象を引き起こす可能性は予測されておらず、これまでの MK-3475の臨床試験においても離脱症状及び反跳現象は認められていない。

2.5.5.12 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

抗 PD-1モノクローナル抗体で認知機能の障害を引き起こす可能性は予測されておらず、MK-3475が運転操作又は精神機能に及ぼす影響を検討する追加試験は実施していない。

2.5.5.13 市販後の使用経験

2018年1月現在、MK-3475は MSI-High 癌の治療薬として米国を含む8の国と地域で承認されてい

る。

なお、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、胃癌又は MSI-H 癌のうち少なくとも一つの効能・効果で82の国と地域で承認されている（2018年1月31日現在）。販売開始から2017年8月31日までの推定使用患者数を販売されたバイアルを基に算出すると、■■■■ 人年であった。販売開始から20■■年■■月■■日までに集積された市販後データにおいて、新たな安全性上の懸念や重要な特定されたリスクの傾向に変化はなかった。

2.5.5.14 日本人集団

本項では、164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の日本人集団における安全性について記述する。

日本人集団で治験薬を1回以上投与された患者数は、164試験（コホート A）7例、158試験（MSI-High 癌患者）7例であった。投与期間及び投与回数中央値は、164試験（コホート A）では177日（範囲：86～440日）及び9回（範囲：5～22回）で、158試験（MSI-High 癌患者）では7ヵ月（範囲：0～13ヵ月）及び9回（範囲：1～18回）であった。投与期間の分布は、164試験（コホート A）では6ヵ月以上が3例（42.9%）、12ヵ月以上が2例（28.6%）で、158試験（MSI-High 癌患者）では6ヵ月以上が4例（57.1%）、12ヵ月以上が1例（14.3%）であった。投与期間及び投与回数において、両試験とも日本人集団の結果は全集団と大きく異ならなかった。

164試験（コホート A）の有害事象の発現割合〔日本人集団（100.0%）、全集団（98.4%）、非日本人集団（98.1%）、以下同順〕、副作用の発現割合（71.4%、57.4%、55.6%）、Grade 3以上の有害事象の発現割合（71.4%、59.0%、57.4%）及び Grade 3以上の副作用の発現割合（28.6%、14.8%、13.0%）は、3つの集団で大きく異ならなかった。日本人集団において、2例以上に発現した有害事象は、貧血（3例、42.9%）、嘔吐、体重増加、咳嗽及び発疹（各2例、28.6%）であり、日本人特有の有害事象は認められなかった。また、日本人集団において2例以上に発現した副作用及び Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

158試験（MSI-High 癌患者）の有害事象の発現割合（100.0%、96.8%、96.6%）及び副作用の発現割合（71.4%、61.7%、60.9%）は、3つの集団で大きく異ならなかった。日本人集団において、2例以上に発現した有害事象は、便秘及びそう痒症（各3例、42.9%）、貧血、下痢、悪心、疲労、発熱、Al-P 増加、 γ -GTP 増加及び発疹（各2例、28.6%）であり、2例以上に発現した副作用は、そう痒症（3例、42.9%）、疲労、Al-P 増加、 γ -GTP 増加及び発疹（各2例、28.6%）であった。2例以上に発現した副作用のうち、日本人集団にのみ発現した副作用は認められなかった。Grade 3以上の有害事象の発現割合（71.4%、43.6%、41.4%）及び Grade 3以上の副作用の発現割合（42.9%、12.8%、10.3%）は、全集団及び非日本人集団と比較して日本人集団が高かった。しかしながら、日本人集団において2例以上に発現した Grade 3以上の副作用は γ -GTP 増加（2例、28.6%）のみであり、 γ -GTP 増加は非日本人集団でも認められた。日本人集団で2例以上に発現した Grade 3以上の副作用のうち、日本人集団にのみ発現した有害事象は認められなかった。

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の日本人集団で治験薬の最終投与後90日までに発現し死亡に至った有害事象は認められなかった。

164試験（コホート A）の重篤な有害事象の発現割合（28.6%、47.5%、50.0%）は、全集団及び非日本人集団と比較して日本人集団で低かった。日本人集団において2例以上に発現した重篤な有害事象は認められず、腫瘍疼痛及び十二指腸潰瘍が各1例に発現した。両事象とも治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された。158試験（MSI-High 癌患者）の重篤な有害事象の発現割合（42.9%、34.0%、33.3%）及び重篤な副作用の発現割合（14.3%、7.4%、6.9%）は大きく異ならなかった。日本人集団において2例以上に発現した重篤な有害事象は認められず、白内障、脊椎骨折及び劇症1型糖尿病が各1例に発現した。このうち、劇症1型糖尿病のみ治験担当医師により副作用と判定された。データカットオフ日時点で、劇症1型糖尿病は休薬後に回復した。

164試験（コホート A）の投与中止に至った有害事象の発現割合（14.3%、6.6%、5.6%）は大きく異ならなかった。日本人集団で認められた投与中止に至った有害事象は肺臓炎1例であり、治験担当医師により副作用と判定された。データカットオフ日時点で、肺臓炎は治験薬の投与中止後に軽快した。158試験（MSI-High 癌患者）の投与中止に至った有害事象の発現割合（14.3%、13.8%、13.8%）は大きく異ならなかった。日本人集団において2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められず、Al-P 増加、 γ -GTP 増加及びヘモグロビン減少が同一患者に発現し、治験担当医師によりいずれも副作用と判定された。データカットオフ日時点での転帰は、3事象とも未回復であった。

164試験（コホート A）の休薬に至った有害事象の発現割合（28.6%、27.9%、27.8%）は大きく異ならなかった。日本人集団において2例以上に発現した休薬に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った副作用は同一患者に発現した膵炎、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であり、データカットオフ日時点での転帰は、3事象とも回復であった。158試験（MSI-High 癌患者）の休薬に至った有害事象の発現割合（71.4%、28.7%、25.3%）は、全集団及び非日本人集団と比較して日本人集団で高かった。しかしながら、日本人集団において2例以上に発現した休薬に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った副作用は γ -GTP 増加、劇症1型糖尿病及び高血糖（各1例）であり、データカットオフ日時点での転帰は、3事象とも回復であった。

164試験（コホート A）で発現した AEOSI は、膵炎（Grade 3）及び肺臓炎（Grade 2）（各1例）であった。データカットオフ日時点で、膵炎は休薬後に回復、肺臓炎は治験薬の投与中止後に軽快した。158試験（MSI-High 癌患者）で発現した AEOSI は、劇症1型糖尿病（Grade 3）、甲状腺機能低下症（Grade 2）、過敏症（Grade 1）及び注入に伴う反応（Grade 1）（各1例）であった。劇症1型糖尿病、過敏症及び注入に伴う反応は同一患者に発現し、データカットオフ日時点で過敏症のみ未回復であった。甲状腺機能低下症は投与を継続し、データカットオフ日時点で未回復であった。両試験とも Grade 4及び Grade 5の AEOSI は認められず、日本人の MSI-High 癌患者集団で新規の免疫関連の有害事象は認められなかった。

日本人の MSI-High 癌患者集団において2例以上に発現した有害事象で、日本人集団にのみ発現した有害事象はなく、認められた有害事象は本邦で既承認の適応症（悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌）の臨床試験でも認められた事象であった。また、日本人の MSI-High 癌患者集団で新規の免疫関連の有害事象は認められなかった。日本人の MSI-High 癌患者数は164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）を合わせても14例と限られた例

数であったが、日本人の MSI-High 癌患者集団の安全性プロファイルは、全集団の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.5.5.15 安全性のまとめ

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）において、MK-3475の忍容性は良好であり、これまでに得られている MK-3475の安全性の結果と大きく異ならず、MK-3475の安全性に新たな懸念が生じることはなかった。また、MSI-High 癌患者で新規の免疫関連の有害事象は認められなかった。

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の日本人集団における MK-3475の安全性プロファイルは、各試験の全集団と大きく異ならず、日本人の MSI-High 癌患者集団に特有の安全性の懸念は認められなかった。MK-3475は日本人の MSI-High 癌患者においても良好な忍容性及び安全性プロファイルを示した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

164試験及び158試験より、MK-3475は MSI-High 癌に対し高い ORR（164試験：27.9%、158試験：37.2%）を示した。また、データカットオフ時点でいずれの試験でも DOR の中央値は未到達であり、効果が長く持続することが示唆された（DOR の範囲は、164試験では2.9+ から12.5+ヵ月、158試験では2.1+から 10.7+ヵ月であった）。また、164試験及び158試験で得られている PFS 中央値は、それぞれ2.3ヵ月と5.4ヵ月であった。164試験ではデータカットオフ時点で OS の中央値に未到達（12ヵ月時点での生存率は71.7%）であり、158試験の OS 中央値は13.4ヵ月であった。一方で、現在、MSI-High 癌患者に対する特異的な治療はない。したがって、標準治療施行後の2次治療以降では、ORR は満足できるものではなく、奏効期間も限定的であり、また、毒性も強いいため十分な治療効果は期待できない。Stage の進んだ MSI-High 癌患者の予後は概して不良であり、医療上のアンメットニーズは高く、新しい治療選択肢が望まれている。164試験及び158試験で示された持続的な抗腫瘍効果や生存期間データは、標準治療が確立されていない MSI-High 癌患者に対して MK-3475が有用な薬剤であることを示している。

腫瘍細胞の発生起源や腫瘍細胞内で生じている細胞内情報伝達系の異常の有無を問わず、抗腫瘍免疫反応を決定する免疫上の機序は共通していると考えられている。また、タンパク質をコードしている DNA エクソン内のマイクロサテライト不安定性は、特殊な長鎖アミノ酸を生じさせ、その結果として通常の自己タンパク質とは抗原性が異なる MSI-High を有する腫瘍に特異的なネオアンチゲンを発生させる[資料5.4: 50][資料5.4: 51]。これまでに集積されたエビデンスは以下のことを示唆している。体細胞の突然変異から生じる新規のタンパク配列であるネオアンチゲンは、がん腫にかかわらず T 細胞の重要な標的であり、このネオアンチゲンの存在は、免疫チェックポイント阻害薬の効果の予測因子となる。

近年、MSI-High は多くのがん腫に認められており、免疫チェックポイント阻害薬である MK-3475 の効果を予測するバイオマーカーとして期待できることが報告されている[資料5.4: 50][資料5.4: 51][資料5.4: 44]。また、悪性黒色腫や非小細胞肺癌では、紫外線の曝露や喫煙などで体細胞変異が多いことが報告されており、これらのがんでも腫瘍特異的なネオアンチゲンが多く、活性化された細胞障害性 T 細胞に富む微小環境にあると考えられる。MK-3475は、PD-1遮断を伴う免疫系の活性化により悪性黒色腫や非小細胞肺癌の奏効例では著明な延命効果が認められている。MK-3475は、164試験及び158試験において、MSI-High 癌に対して、高い奏効率、持続した効果を示した。このことは、MSI-High 癌では、免疫チェックポイントの遮断が腫瘍縮小に非常に有効であることを示すものであり、悪性黒色腫や非小細胞肺癌と同様に奏効例では著明な延命効果を期待できる。また、抗 PD-1療法では効果が低いとされている結腸・直腸癌や膵癌等でも、MSI-High の患者では奏効例が認められている。

癌が進行するには、免疫による腫瘍排除を回避する必要があるため、免疫抑制シグナルを利用して、したがって、腫瘍排除に抵抗する免疫抑制シグナルを標的にすることは、進行性の癌の治療に有効であると考えられる。抗 PD-1抗体である MK-3475は、T 細胞上の PD-1受容体に結合し、

腫瘍に存在する T 細胞を再活性化する。これらの T 細胞は、腫瘍特異的ネオアンチゲンを認識し、腫瘍を排除する。MSI-High は、MK-3475投与により臨床的ベネフィットが期待できる患者をがん腫横断的に選択できるバイオマーカーであると考えられる。PD-1遮断を伴う免疫系の活性化は、MSI-High でがん腫横断的に選択した広範囲の患者を治療するための合理的な方法であり、164試験及び158試験より得られた結果は、MK-3475が特異的な治療薬がない MSI-High 癌患者の治療の選択肢となり得ることを示している。

2.5.6.2 リスク

164試験及び158試験で発現した有害事象の多くは Grade が1又は2で、可逆的であり、MSI-High 癌患者での MK-3475の忍容性は概して良好であった。安全性プロファイルは悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者を含む安全性参照患者集団の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。MSI-High 癌患者で投与中止に至った有害事象の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（MSI-High 癌患者集団：11.0%、安全性参照患者集団：11.9%）。MSI-High 癌患者で1%以上に発現した投与中止に至った有害事象は、AI-P 増加、死亡（原因不明）及び肺臓炎（各2例、1.3%）であった。副作用により投与中止に至った患者はわずか（4.5%）であった。また、MSI-High 癌患者集団でみられた特に注目すべき有害事象（AEOSI）の大部分は Grade 1又は Grade 2であり、Grade 3は7例、Grade 4はギラン・バレー症候群の1例のみ、Grade 5の AEOSI は認められなかった。

164試験及び158試験で認められた主な有害事象は、既承認の悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の臨床試験で認められている事象であり、AEOSI の発現割合も今までに報告されている発現割合とおおむね同程度であった。また、日本人患者に特有の有害事象及び AEOSI は発現しておらず、日本人の MSI-High 癌患者でも良好な安全性プロファイルを示すと考えられた。以上のことから、これまでと同様、添付文書に使用上の注意を記載し十分に注意喚起を行うことで管理可能と考える。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクのまとめ

MK-3475は MSI-High 癌に対してがん腫にかかわらず高い奏効率を示した。安全性プロファイルは管理可能で、事象の多くは可逆的であり免疫関連の有害事象の発現割合も低かった。

MK-3475は、164試験及び158試験の結果から日本人集団に対しても全集団と同様の優れた有効性を有することが推察された。安全性についても同様に、全集団と日本人集団との間で大きな差異は認められなかった。

以上より、標準的な治療が確立されておらずアンメットメディカルニーズが高い MSI-High 癌患者に対して、MK-3475のベネフィットはリスクを大きく上回ることから、本剤の医療上の有用性は高いと考えられた。MSI-High 癌と診断された患者に対する治療薬が承認されていない中で、MK-3475は、これらの患者に対する新たな標準治療になる可能性がある。

2.5.7 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 2]	GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].	Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.	Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: http://globocan.iarc.fr
[資料5.4: 3]	Cancer statistics, 2016.	Siegel RL, Miller KD, Jemal A.	CA Cancer J Clin. 2016;66: 7-30.
[資料5.4: 4]	地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2013年）：結腸・直腸癌 2013年全国推定罹患数	国立がん研究センターがん情報サービス.	「がん登録・統計」 [Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html
[資料5.4: 5]	The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy.	Xiao Y, Freeman GJ.	Cancer Discov. 2015;5:16-8.
[資料5.4: 6]	Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma.	Smyrk TC, Watson P, Kaul K, et al.	Cancer. 2001;91:2417-22.
[資料5.4: 7]	Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication.	Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al.	J Natl Cancer Inst. 2013;105:1151-6.
[資料5.4: 8]	Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.	Le DT, Durham JN, Smith KN, et al.	Science. 2017;357:409-13.
[資料5.4: 9]	PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine.	Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, et al.	Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:13866-71.
[資料5.4: 10]	The B7 family revisited.	Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH, et al.	Annu Rev Immunol. 2005;23:515-48.
[資料5.4: 11]	A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer.	Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al.	Cancer Res. 1998;58:5248-57.
[資料5.4: 12]	Feasibility of screening for lynch syndrome among patients with colorectal cancer.	Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al.	J Clin Oncol. 2008;26:5783-8.
[資料5.4: 13]	ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer.	Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al.	Ann Oncol. 2016;27:1386-422.
[資料5.4: 14]	大腸癌治療ガイドライン2016年版 医師用	大腸癌研究会	[Internet]. [cited 2018 Feb 26]. Available from:

2.5 臨床に関する概括評価

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
			http://www.jscrc.jp/guideline/2016/index_guide.html
[資料5.4: 15]	Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and leukemia group B protocol 89803.	Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al.	J Clin Oncol. 2009;27:1814-21.
[資料5.4: 16]	Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors.	Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al.	J Clin Oncol. 2002;20: 1043-8.
[資料5.4: 17]	Value of detection of DNA mismatch repair proteins deficiency by immunohistochemistry in predicting tumor microsatellite status.	Qin Y, Liang L, Zheng X, et al.	Chin J Pathol. 2015;44: 704-8.
[資料5.4: 18]	平成28年（2016）人口動態統計（確定数）の概況：死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口10万対）	厚生労働省大臣官房統計情報部.	「人口動態調査」[Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei16/index.html
[資料5.4: 19]	Diagnosis and management of DNA mismatch repair-deficient colorectal cancer.	Stadler ZK.	Hematol Oncol Clin North Am. 2015; 29:29-41.
[資料5.4: 20]	Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer.	Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al.	Br J Cancer. 2009;100:266-73.
[資料5.4: 21]	Metastatic pattern of stage IV colorectal cancer with high-frequency microsatellite instability as a prognostic factor.	Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, et al.	Anticancer Res. 2017;37:239-47.
[資料5.4: 22]	Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type k-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+.	Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W, et al.	Am J Pathol. 1998;152:1501-7.
[資料5.4: 23]	Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability.	Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H, et al.	Cancer Res. 2001;61:3139-44.
[資料5.4: 24]	FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study.	Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, et al.	Ann Oncol. 2015;26:1427-33.
[資料5.4: 25]	Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen.	Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al.	J Clin Oncol. 2012;30:3499-506.

2.5 臨床に関する概括評価

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 26]	Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study.	Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al.	Lancet Oncol. 2015;16:499-508.
[資料5.4: 27]	Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial.	Masi G, Salvatore L, Boni L, et al.	Ann Oncol. 2015;26:724-30.
[資料5.4: 28]	Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer.	Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al.	Ann Oncol. 2014;25:107-16.
[資料5.4: 29]	EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.	Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al.	J Clin Oncol. 2008;26:2311-9.
[資料5.4: 30]	Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.	Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al.	J Clin Oncol. 2007;25:1539-44.
[資料5.4: 31]	FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study.	Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, et al.	Ann Oncol. 2015;26:Suppl. [Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: https://academic.oup.com/annonc/article/26/7/1427/165485#supplementary-data
[資料5.4: 32]	Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Li J, Qin S, Xu R, et al.	Lancet Oncol. 2015;16:619-29.
[資料5.4: 33]	Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer.	Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al.	N Engl J Med. 2015;372:1909-19.
[資料5.4: 34]	Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.	Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al.	Lancet. 2013;381:303-12.
[資料5.4: 35]	Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled	Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al.	Lancet Oncol. 2014;15:78-86.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
	trial.		
[資料5.4: 36]	Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.	Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al.	Lancet Oncol. 2014;15:1224-35.
[資料5.4: 37]	Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial.	Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al.	J Clin Oncol. 2013;31:4438-44.
[資料5.4: 38]	Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial.	Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al.	Lancet. 2014;383:31-9.
[資料5.4: 39]	Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Kang YK, Boku N, Satoh T, et al.	Lancet. 2017;390:2461-71.
[資料5.4: 40]	A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer.	Morizane C, Okusaka T, Furuse J, et al.	Cancer Chemother Pharmacol. 2009;63:313-9.
[資料5.4: 41]	Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study.	Demols A, Peeters M, Polus M, et al.	Br J Cancer. 2006;94:481-5.
[資料5.4: 42]	Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer.	Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al.	J Clin Oncol. 2010;28:3219-26.
[資料5.4: 43]	Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer.	Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al.	N Engl J Med. 2003;349:247-57.
[資料5.4: 44]	PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency.	Le DT, Uram JN, Wang H, et al.	N Engl J Med. 2015;372:2509-20.
[資料5.4: 45]	子宮体がん治療ガイドライン2013年版 第5章	日本婦人科腫瘍学会	[Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: https://jsgo.or.jp/guideline/taigan/05.pdf
[資料5.4: 46]	胆道癌診療ガイドライン第2版 CQ37	日本肝胆膵外科学会、胆道癌診療ガイドライン作成委員会	[Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: http://jsco-cpg.jp/guideline/14.html#cq37

2.5 臨床に関する概括評価

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 47]	膵癌診療ガイドライン2016年版	日本膵臓学会、膵癌診療ガイドライン改訂委員会	[Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: http://www.suizou.org/pdf/pancreatic_cancer_cpg-2016.pdf
[資料5.4: 48]	Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics.	Food and Drug Administration (CDER, CBER).	Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services; 2007.
[資料5.4: 49]	Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.	Le DT, Durham JN, Smith KN, et al.	Science. 2017;357:Suppl. [Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: www.sciencemag.org/content/357/6349/409/suppl/DC1
[資料5.4: 50]	Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma.	Giannakis M, Mu XJ, Shukla SA, et al.	Cell Rep. 2016;15:857-65.
[資料5.4: 51]	Association of polymerase ϵ -mutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1.	Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al.	JAMA Oncol. 2015;1:1319-23.
[資料5.4: 54]	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Colon Cancer version2. 2016	National Comprehensive Cancer Network	-