CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤の概要 4
2.7.1.1.1.1　原薬 4
2.7.1.1.1.2　製剤開発 4
2.7.1.1.1.3　臨床試験用及び市販用の製剤 4
2.7.1.1.2　生物学的分析法及び分析法バリデーションの概観 5
2.7.1.1.2.1　ヒト血清中 MK-3475濃度の生物学的分析法 5
2.7.1.1.2.2　ヒト血清中の抗 MK-3475抗体（ADA）の検出及び確認のための免疫原性スクリーニング及び確認分析 5
2.7.1.1.2.3　ヒト血清中 MK-3475中和抗体（NAb）の検出のための免疫原性試験 6
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.3.1　原薬及び製剤の変更の影響 6
2.7.1.4　結論 6

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.1-1　　MK-3475のサプライチェーンの概要.....4

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADA	Anti-drug antibody	抗 MK-3475抗体
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CRO	Contract Research Organization	医薬品開発業務受託機関
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
[redacted]	[redacted]	[redacted]
MSI	Microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
NAb	Neutralizing Antibodies	中和抗体
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Confidential

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本項では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）癌患者を対象とした臨床試験2試験［国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158：158試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164：164試験）コホート A］にて使用した製剤、臨床薬物動態及び抗 MK-3475抗体（ADA）の評価のために使用したバリデーション済みの分析法、並びに MK-3475の悪性黒色腫、非小細胞肺癌及び尿路上皮癌に対する承認申請概要2.7.1 項からの変更点を中心に記載する（290324003、2.7.1 項）。

2.7.1.1.1　製剤の概要

2.7.1.1.1.1　原薬

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.1.1.1 項）。

2.7.1.1.1.2　製剤開発

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.1.1.2 項）。

2.7.1.1.1.3　臨床試験用及び市販用の製剤

臨床開発用の MK-3475凍結乾燥製剤は、[redacted]（[redacted]）（「[redacted]」）及び[redacted]（[redacted]）［[redacted]］（[redacted]）（「[redacted]」）の2箇所の製造施設で製造され、3種類 [redacted]50LYO、[redacted]50LYO 及び[redacted]50LYO）のサプライチェーンが存在する。また、4種類の溶液製剤、すなわち現在実施中の臨床試験で使用されている[redacted]100及び[redacted]100、並びに市販用製剤[redacted]100及び[redacted]20の製造施設は、[redacted]（[redacted]）（「[redacted]」）の施設である（[表 2.7.1-1]）。

表 2.7.1-1　MK-3475 のサプライチェーンの概要

	臨床試験用製剤のサプライチェーン					市販用製剤のサプライチェーン	
	[redacted]50LYO	[redacted]50LYO	[redacted]50LYO	[redacted]00	[redacted]00	[redacted]100	[redacted]20
原薬の製造施設	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	
製剤の製造施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
剤型	50 mg/vial 粉末	50 mg/vial 粉末	50 mg/vial 粉末	100 mg/vial 溶液	100 mg/vial 溶液	100 mg/vial 溶液	20 mg/vial 溶液

なお、158試験では[redacted]100、164試験では[redacted]100を使用した。

Confidential

2.7.1.1.2　　生物学的分析法及び分析法バリデーションの概観

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.1.2 項）。

2.7.1.1.2.1　　ヒト血清中 MK-3475濃度の生物学的分析法

2.7.1.1.2.1.1　　MK-3475定量法の概要

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.1.2.1.1 項）。

2.7.1.1.2.1.2　　MK-3475定量法バリデーションの経緯

[redacted] 及び[redacted] 社のバリデーションパラメータについては、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.1.2.1.2 項）。

[redacted] 社における第3法の分析法のバリデーションパラメータについては、尿路上皮癌に対する承認申請時に評価済み（290324003、2.7.1.1.2.1.2 項）。

なお、各医薬品開発業務受託機関（CRO）で異なる生物学的分析法を用いて測定を実施したが、母集団薬物動態解析により、これらの分析法が測定値に影響しないことが確認された（280926001、2.7.1.4 項）。

2.7.1.1.2.1.3　　臨床検体中の MK-3475定量を目的とするバリデーション済み MK-3475電気化学発光（ECL）イムノアッセイの使用

158及び164試験の血清中 MK-3475濃度は、[redacted] 社にてバリデートされた第3法の分析法を用いて測定した（290324003、2.7.1.1.2.1.2 項）。

2.7.1.1.2.2　　ヒト血清中の抗 MK-3475抗体（ADA）の検出及び確認のための免疫原性スクリーニング及び確認分析

2.7.1.1.2.2.1　　ADA アッセイの概要

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.1.2.2.1 項）。

2.7.1.1.2.2.2　　ADA アッセイバリデーションの経緯

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.1.2.2.2 項）。

2.7.1.1.2.2.3　　臨床血清検体中の ADA 検出を目的とするバリデーション済みブリッジング ECL イムノアッセイの使用

164試験で採取した血清検体中の ADA 測定は、[redacted] 社でバリデーションを実施した方法を使用した（280926001、2.7.1.1.2.2.2 項）。

C Confidential

2.7.1.1.2.3　ヒト血清中 MK-3475中和抗体（NAb）の検出のための免疫原性試験

2.7.1.1.2.3.1　NAb アッセイの概要

尿路上皮癌に対する承認申請時に評価済み（290324003、2.7.1.1.2.3.1 項）。

2.7.1.1.2.3.2　NAb アッセイ法バリデーションの経緯

尿路上皮癌に対する承認申請時に評価済み（290324003、2.7.1.1.2.3.2 項）。

2.7.1.1.2.3.3　臨床検体分析を目的とする NAb アッセイの使用

164試験で採取した血清検体中のNAb測定は[redacted]社の第2法を使用した（290324003、2.7.1.1.2.3.2項）。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

臨床生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.3 項）。

2.7.1.3.1　原薬及び製剤の変更の影響

尿路上皮癌に対する承認申請時に評価済み（290324003、2.7.1.3.1 項）。

2.7.1.4　結論

- 初期の臨床開発用の製剤は、凍結乾燥した MK-3475を50 mg 含む単回使用のバイアルとして供給された。後期の臨床開発用及び市販用の製剤は、同一成分組成の MK-3475溶液を100 mg 又は20 mg 含む単回使用のバイアルとして供給された。
- 幅広いin vitro分析試験を実施し、臨床開発において使用した製剤と市販用製剤を比較した。その結果、市販用製剤は臨床試験に使用した製剤と同等／同質であることが示された。
- バリデーション済みの生物学的分析法により、（1）MK-3475の血清中濃度、（2）ADA 及び（3）NAb を測定することが可能であった。血清中薬物濃度に関しては、各 CRO で異なる生物学的分析法を用いて測定を実施したが、母集団薬物動態解析により、これらの分析法が測定値に影響しないことが確認された。

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 4
付録一覧 5
略号及び用語の定義 6
2.7.2　臨床薬理試験 7
2.7.2.1　背景及び概観 7
2.7.2.1.1　MSI-High 癌の臨床薬理 7
2.7.2.1.2　悪性黒色腫の用法・用量の変更 8
2.7.2.1.3　これまでの承認申請時に検討した MK-3475の薬物動態及び臨床薬理の概要 9
2.7.2.1.3.1　MK-3475の薬物動態 9
2.7.2.1.3.2　内因性要因 10
2.7.2.1.3.3　外因性要因 10
2.7.2.1.3.4　補正した QT（QTc）間隔延長の可能性 10
2.7.2.1.4　MSI-High 癌患者に対する承認申請用法・用量の設定根拠 11
2.7.2.1.4.1　悪性黒色腫及び非小細胞肺癌を含む、これまでに検討したがん腫における曝露－応答関係 11
2.7.2.1.4.2　MSI-High 癌患者における薬物動態、有効性及び安全性 11
2.7.2.1.4.3　日本人の MSI-High 癌患者における MK-3475の曝露量、有効性及び安全性 12
2.7.2.1.5　曝露量の変動許容範囲 13
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1　国際共同164試験 13
2.7.2.2.2　国際共同158試験 16
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.2.3.1　MSI-High 癌患者における MK-3475の薬物動態 17
2.7.2.3.2　日本人の MSI-High 癌患者における MK-3475の薬物動態及び日本人と非日本人の薬物動態の比較 20
2.7.2.3.3　内因性及び外因性の評価 26
2.7.2.4　特別な試験 26
2.7.2.4.1　免疫原性の評価 26
2.7.2.5　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 29
2.7.2.5.1　米国での悪性黒色腫に対する 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 29

Confidential

2.7.2.5.1.1　がん治療におけるプログラム細胞死-1（PD-1）と MK-3475の作用メカニズム 29
2.7.2.5.1.2　非日本人の悪性黒色腫患者における曝露－応答関係 29
2.7.2.5.1.3　MK-3475の薬物動態に及ぼす体重の影響 30
2.7.2.5.1.4　固定用量投与の妥当性 30
2.7.2.5.2　日本人悪性黒色腫患者における200 mg Q3W の妥当性 32
2.7.2.5.2.1　日本人悪性黒色腫患者における曝露－応答関係 32
2.7.2.5.2.2　日本人患者に200 mg Q3W を投与した際の曝露量 33
2.7.2.6　結論 34
2.7.2.7　付録 35

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.2-1　MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際のMK-3475の曝露量に関する日本人及び非日本人の要約統計量（164試験）.....25
表 2.7.2-2　MSI-High 癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の MK-3475の曝露量に関する日本人及び非日本人の要約統計量（158試験）.....25
表 2.7.2-3　MK-3475の免疫原性の結果のまとめ.....28

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.2-1　米国にて承認された各種がん患者に MK-3475の各臨床用量を投与した際の $AUC_{ss,6wk}$ 実測値及びシミュレーション値 12
図 2.7.2-2　MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で静脈内投与した際の平均 MK-3475トラフ濃度（C_{trough}）推移（164試験） 15
図 2.7.2-3　日本人の MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で静脈内投与した際の平均 MK-3475トラフ濃度（C_{trough}）推移（164試験） 16
図 2.7.2-4　MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく90%予測区間の比較（164試験） 18
図 2.7.2-5　MSI-High 癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく90%予測区間の比較（158試験） 19
図 2.7.2-6　がん腫と MK-3475の薬物動態パラメータの関係（ベイズ推定値に基づくクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積） 20
図 2.7.2-7　日本人の MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく90%予測区間の比較（164試験） 21
図 2.7.2-8　日本人の MSI-High 癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく90%予測区間の比較（158試験） 22
図 2.7.2-9　日本人の MSI-High 結腸・直腸癌患者の曝露量と日本人及び非日本人の各種がん患者の曝露量の比較（種々の用法・用量で MK-3475を投与した際の母集団薬物動態モデルに基づく $AUC_{ss,6wk}$） 23
図 2.7.2-10　MSI-High 癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の MK-3475の曝露量に関する日本人と非日本人の比較（164及び158試験） 24
図 2.7.2-11　悪性黒色腫患者に固定用量（200 mg Q3W）を投与した結果を含む MK-3475の $AUC_{ss,6wk}$ 実測値の分布 32

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.2-1　MSI-High 癌患者を対象とした臨床薬理の検討に用いた試験の概要 35
付録 2.7.2-2　各解析に用いたデータセット 36

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADA	anti-drug antibodies	抗 MK-3475抗体
AEOSI	adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
AST	aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{ss,6wk}$	area under the concentration-time curve at steady state over a 6-week interval	定常状態時の6週間を累積した濃度 - 時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
C_{trough}	concentration at the end of the dosing interval	投与間隔終了時濃度／トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
DTL	drug tolerance level	ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬物濃度の基準値
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma	頭頸部扁平上皮癌
IDO1	indoleamine 2,3-dioxygenase-1	インドールアミン2, 3ジオキシゲナーゼ1
MEL	melanoma	悪性黒色腫
MMR	Mismatch repair	ミスマッチ修復
MSI	Microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
N	number	被験者数
NA	not applicable	該当せず
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
Q2W	every 2 weeks	2週間間隔
Q3W	every 3 weeks	3週間間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT
SD	standard deviation	標準偏差
UC	urothelial carcinoma	尿路上皮癌

C Confidential

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　MSI-High 癌の臨床薬理

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）の臨床薬理を評価した。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単独療法の国際共同第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）から得られた試験成績に基づいて、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、日本人の MSI-High 癌患者集団においても、164及び158試験から得られた成績に基づき評価した。

MK-3475の薬物動態プロファイルの特徴は、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の患者を含む、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、明らかにした[2.7.2.1.3 項]［非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.2.3.1 項）］。また同集団で、曝露量に対する内因性要因（年齢、体重、性別、がん腫、腫瘍サイズ、肝機能及び腎機能など）及び外因性要因（併用薬など）の影響を検討した（280926001、2.7.2.3.3 項、2.7.2.3.4 項）。その結果、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、がん腫の相違をはじめとした、いずれの内因性要因及び外因性要因も MK-3475の薬物動態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。

MK-3475の薬物動態は、がん腫によって変化しないことから、これまでに他がん腫で評価した薬物動態プロファイルは、MSI-High 癌患者においても同様であると考えた。本承認申請で、MSI-High 癌患者を対象とした164及び158試験で得られた血清中 MK-3475濃度の実測値と、他がん腫で構築した母集団薬物動態モデルに基づく予測値を比較したところ、MSI-High 癌患者における薬物動態がこれまでの母集団薬物動態モデルで説明できることが示された[2.7.2.3.1 項]。したがって、[2.7.2.1.3 項]で述べた薬物動態の特徴は、MSI-High 癌患者にも適用できると判断した。さらに、MSI-High 癌患者における日本人と非日本人の薬物動態を実測値に基づいて比較し、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]。

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の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評価した[2.7.2.1.4 項]。MK-3475の最適な用法・用量はがん腫に依存せず、MSI-High 癌患者に申請用法・用量の200 mg を3週間間隔（Q3W）投与した際の曝露量の分布は、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌で確立した曝露量の変動許容範囲内であった[2.7.2.1.4.2 項]。164及び158試験にて、MSI-High 癌患者を対象に MK-3475を200 mg Q3W にて投与したところ、良好な有効性及び許容可能な安全性が認められた[2.7.3.7 項]、[2.7.4.2 項]。

日本人 MSI-High 癌患者に関して、有効性は全集団の有効性と一貫しており[2.7.3.7 項]、安全性

C Confidential

に関しても日本人患者特有の問題は特段認められなかった[2.7.4.6.3 項]。以上のことから、日本人の MSI-High 癌患者においても、200 mg Q3W は適切な用法・用量であると考えられた[2.7.2.1.4.3 項]。

MSI-High 癌患者における MK-3475の曝露量の変動許容範囲については、[2.7.2.1.5 項]に示した。また、MSI-High 癌患者を対象とした個別の試験の概要は、[2.7.2.2 項]及び[付録 2.7.2-1]に要約した。全試験を通しての結果の解析は[2.7.2.3 項]に示した。免疫原性評価は、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に加え、MSI-High 癌患者の結果を統合して評価した[2.7.2.4.1 項]。これらの解析に用いたデータは[付録 2.7.2-2]に要約した。

2.7.2.1.2　　悪性黒色腫の用法・用量の変更

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 固定用量の Q3W 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。さらに米国において、悪性黒色腫に対する用法・用量を2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ切り替えるための承認申請を行い、2017年5月17日に承認を取得した。上述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・用量であることが望ましいと考えた。

固形がん患者対象に MK-3475を200 mg Q3W とインドールアミン2, 3ジオキシゲナーゼ1（IDO1）阻害剤の Epacadostat を併用投与した海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（KEYNOTE-037試験：037試験）のうち、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]。

その結果、非日本人の悪性黒色腫患者に200 mg Q3W で投与した時の曝露量は、悪性黒色腫で確認した有効性及び安全性に関する曝露－応答関係が一定となる2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の範囲に含まれることを確認した[2.7.2.5.1.4.3 項]。日本人の3がん腫（非小細胞肺癌、尿路上皮癌及び MSI-High の結腸・直腸癌）患者に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の薬物動態はがん腫間で類似していた[2.7.2.5.2.1 項]。これら200 mg Q3W 投与時の日本人の曝露量は、同用法・用量で投与した非日本人の悪性黒色腫患者及び他がん腫を統合した際の曝露量とほぼ同様で、人種差

C Confidential

は認められず、日本人の悪性黒色腫患者の2 mg/kg Q3W における曝露量が同程度であることが示された[2.7.2.5.2.2 項]。さらに、MK-3475の200 mg Q3W の投与は、いずれのがん腫の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安全性及び有効性に変化は認められないと判断した。

2.7.2.1.3　　これまでの承認申請時に検討した MK-3475の薬物動態及び臨床薬理の概要

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を実施し、MK-3475の薬物動態を検討した（280926001、2.7.2.3.1 項）。母集団薬物動態解析に基づいた MK-3475の薬物動態プロファイルを以下に要約する。

なお、本項の記載内容は非小細胞肺癌及び尿路上皮癌の承認申請時にすでに評価されており、本申請では尿路上皮癌の承認申請時に記載した内容を再掲する。

2.7.2.1.3.1　　MK-3475の薬物動態

- 吸収

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

- 分布

MK-3475は血管外分布が限られており、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。

- 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。

- 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（290324003、2.7.2.1.1.1 項）、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。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

C Confidential

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（血清中濃度－時間曲線下面積：AUC）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。

2.7.2.1.3.2　　内因性要因

年齢（範囲：15～94歳）、性別、人種（白人94%）、腎機能障害［推算糸球体濾過量（eGFR）：15 mL/min/1.73 m^2以上］、軽度肝機能障害［総ビリルビンが正常値上限以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常値上限を超える、又は総ビリルビンが正常値上限の1.0～1.5倍かつ AST の値は問わない］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かった。なお MK-3475の重度腎機能障害患者（eGFR：15以上30 mL/min/1.73 m^2 未満）並びに中等度及び重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

体重とクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積の関係は、母集団薬物動態解析におけるアロメトリック指数（α）を用いたモデルに基づき推定した。MK-3475では、一般的なモノクローナル抗体薬と同様、体重がクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積に対して統計的に影響を及ぼす因子であった。しかしながら、体重とクリアランスとの関係により、体重に基づき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、薬物動態の変動は同程度であることが示された。

2.7.2.1.3.3　　外因性要因

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。しかし、臨床試験では副腎皮質ホルモン剤の使用を免疫関連の有害事象に対する処置のみに限定していたこと、及び MK-3475の作用機序として免疫調節性を有することから、MK-3475の投与開始前は、全身性副腎皮質ホルモン剤（生理学的補充を超える用量での使用）又はその他の免疫抑制剤の使用を避けることが望ましい。ただし、MK-3475投与開始後に発現した免疫関連の有害事象の治療のために副腎皮質ホルモン剤などの免疫抑制剤を使用することは可能である。

2.7.2.1.3.4　　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の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）。

C Confidential

2.7.2.1.4　MSI-High 癌患者に対する承認申請用法・用量の設定根拠

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非日本人の悪性黒色腫、日本人を含む未治療／既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試験に基づき、決定した。MSI-High 癌患者に対する MK-3475の用法・用量を200 mg Q3W とした設定根拠を以下に示した。

2.7.2.1.4.1　悪性黒色腫及び非小細胞肺癌を含む、これまでに検討したがん腫における曝露－応答関係

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 2週間間隔（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（280926001、2.7.2.1.2.3.1 項、2.7.2.1.2.4.1 項）。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。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[2.7.2.5.1.4.2 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。固定用量の妥当性は、[2.7.2.5.1.4 項]に示した。さらに頭頸部扁平上皮癌及び尿路上皮癌においても、用量－反応関係は同様の傾向を有した（290324003、2.7.2.1.2.1 項、2.7.2.1.2.2.2 項）ことから、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。これらの治験は、MK-3475の作用機序が、がん細胞に対する直接的な作用ではなく免疫系活性化を介し抗腫瘍効果を発揮する[2.7.2.5.1.1 項]こととも矛盾しなかった。これらの結果に基づき、MSI-High 癌患者においても、200 mg Q3W の用法・用量で臨床試験を実施し、薬物動態、有効性及び安全性を評価した[2.7.2.1.4.2 項]。

2.7.2.1.4.2　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の曝露量を推定し、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[図 2.7.2-1]。MSI-High 癌患者に200 mg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$ は（図 2.7.2-1、左から6つ目の箱ひげ図）、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 の範囲に含まれた。またこの曝露量の分布は、米国にて200 mg Q3W で承認されたがん腫（悪性黒色腫、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）の患者の $AUC_{ss,6wk}$ と概して重なり、がん腫による相違は認められなかった。

有効性に関して、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。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[2.7.3.7 項]。また安全性プロファイルは管理可能で、免疫

C Confidential

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 癌においても、他がん腫と同様、200 mg Q3W であると考えた。

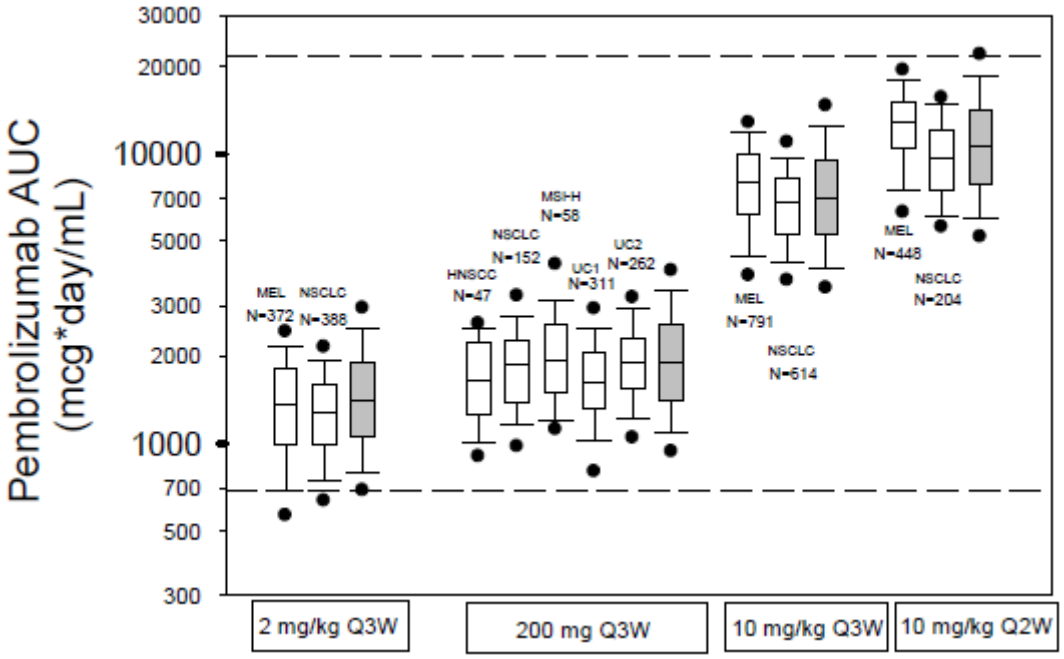


図 2.7.2-1　米国にて承認された各種がん患者に MK-3475 の各臨床用量を投与した際の $AUC_{ss,6wk}$ 実測値及びシミュレーション値

実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：10及び90パーセンタイル、点：5及び95パーセンタイル。
灰色の箱ひげ図はシミュレーション値、白色の箱ひげ図は実測値をそれぞれ表す。
MEL（悪性黒色腫）は001、002及び006試験、NSCLC（非小細胞肺癌）は001、010及び024試験、HNSCC（頭頸部扁平上皮癌）は055試験、MSI-H（MSI-High 結腸・直腸癌）は164試験、UC（尿路上皮癌）は045及び052試験のデータを使用した。
Data source：[資料5.4: 52]

2.7.2.1.4.3　日本人の MSI-High 癌患者における MK-3475の曝露量、有効性及び安全性

164及び158試験にて、日本人の MSI-High 癌患者における MK-3475の薬物動態を検討した。日本人の MSI-High 癌患者に、MK-3475の200 mg Q3W を投与した際の曝露量は、非日本人の MSI-High 癌患者の曝露量と概ね類似していた[図 2.7.2-10]、[表 2.7.2-1]、[表 2.7.2-2]。

日本人の MSI-High 癌患者を対象に、200 mg Q3W を投与した際の曝露量を、これまで MK-3475 を投与した日本人の他がん腫の曝露量と比較した[図 2.7.2-9]。予測どおり、日本人の MSI-High

C Confidential

癌患者に200 mg Q3W を投与した際の $AUC_{ss,6wk}$（図 2.7.2-9、右から1つ目の箱ひげ図）は、日本人の悪性黒色腫又は既治療の非小細胞肺癌患者に2 mg/kg Q3W を投与した際の $AUC_{ss,6wk}$（図 2.7.2-9、右から4及び5つ目の箱ひげ図）と比較しわずかに上回っているものの分布は概して重なっており、日本人の未治療の非小細胞肺癌及び尿路上皮癌患者に200 mg Q3W を投与した際の $AUC_{ss,6wk}$（図 2.7.2-9、右から2及び3つ目の箱ひげ図）と概ね類似していた。MSI-High 癌患者を含むすべての日本人のがん患者に MK-3475の200 mg Q3W を投与した際の $AUC_{ss,6wk}$ は、これまでに悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者に対して MK-3475を2 mg/kg Q3W～10 mg/kg Q2W で投与した際に有効性及び安全性が確認されている $AUC_{ss,6wk}$ の範囲内であった。日本人で得られたこれらの結果は、[図 2.7.2-1]で示したとおり、非日本人の結果と同様であった。これらのことから、日本人患者において MK-3475の薬物動態はがん腫によって変わらず、さらに人種差も認められないことが示唆された。

有効性については、164及び158試験において、200 mg Q3W で投与した日本人の MSI-High の結腸・直腸癌患者の ORR は、いずれも28.6%（95%CI：3.7～71.0）であり[2.7.3.6.2.1 項]、全集団の有効性と一貫していた[2.7.3.7 項]。さらに安全性では、日本人特有の安全性上の懸念は特段みられなかった[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判断した。

2.7.2.1.5　曝露量の変動許容範囲

内因性又は外因性要因が曝露量に及ぼす臨床的な影響を判断するため、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の結果より、有効性及び安全性について確立した曝露－応答関係に基づき、曝露量の変動許容範囲を設定した。その結果、200 mg Q3W 投与時の曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）に対する幾何平均比及びその90%CI が0.5から5.0の範囲内で変動する場合、その変動は臨床的に影響を与えないと判断した（280926001、2.7.2.1.2.10 項）。なおこの曝露量の変動許容範囲は、がん腫によらず一定と考えられることから、MSI-High 癌の変動許容範囲も、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、古典的ホジキンリンパ腫及び尿路上皮癌患者の場合と同じ範囲に設定した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

164及び158試験で得られた薬物動態の結果は、薬物動態解析報告書に記載した[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]。以下に、その要約を示す。

2.7.2.2.1　国際共同164試験

本試験は、切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌患者を対象に MK-3475の有効性を評価する単群、マルチコホート、非盲検、多施設共同第Ⅱ相試験である。コホート A は切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌で、標準治療（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）を過去に受けた患者、コ

C Confidential

ホート B は切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌で、標準治療［フッ化ピリミジン系製剤＋オキサリプラチン若しくはフッ化ピリミジン系製剤＋イリノテカンのいずれか、又はそのいずれかに抗血管内皮増殖因子若しくは抗上皮成長因子受容体モノクローナル抗体を加えたレジメン］を1レジメン以上実施した患者を対象に、MK-3475を200 mg Q3W で投与した。本項では、コホート A のデータを示す。

本試験では、MK-3475を200 mg Q3W で静脈内投与した際の薬物動態を検討した。MK-3475のトラフ濃度（C_{trough}）を評価するため、サイクル1、2、4、6及び8（以降、4サイクルごと）の投与前24時間以内に、並びに最高血清中濃度（C_{max}）を評価するため、サイクル1及び8の投与終了後約30分以内に検体を採取した。さらにサイクル1では、投与後24、72～168及び336時間にも検体を採取した。

日本人を含む MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で静脈内投与した際の MK-3475の C_{trough} 推移を[図 2.7.2-2]に示す。サイクル1及び8の C_{max} の幾何平均値（幾何変動係数）は、それぞれ62.2 µg/mL（28%）及び95.7 µg/mL（27%）であった。サイクル2、4、6、8、12、16及び20（3、9、15、21、33、45及び57週）の C_{trough} の幾何平均値（幾何変動係数）は、それぞれ12.5 µg/mL（35%）、23.1 µg/mL（42%）、30.1 µg/mL（41%）、33.6 µg/mL（43%）、37.7 µg/mL（43%）、45.3 µg/mL（34%）及び44.3 µg/mL（29%）であった。

日本人の MSI-High 結腸･直腸癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で静脈内投与した際の MK-3475の C_{trough} 推移を[図 2.7.2-3]に示す。サイクル1及び8の C_{max} の幾何平均値（幾何変動係数）は、それぞれ76.8 µg/mL（20%）及び125 µg/mL（22%）であった。サイクル2、4、6、8及び12（3、9、15、21及び33週）の C_{trough} の幾何平均値（幾何変動係数）は、それぞれ15.5 µg/mL（26%）、29.6 µg/mL（36%）、43.7 µg/mL（31%）、47.0 µg/mL（43%）及び45.8 µg/mL（51%）であった。

C Confidential

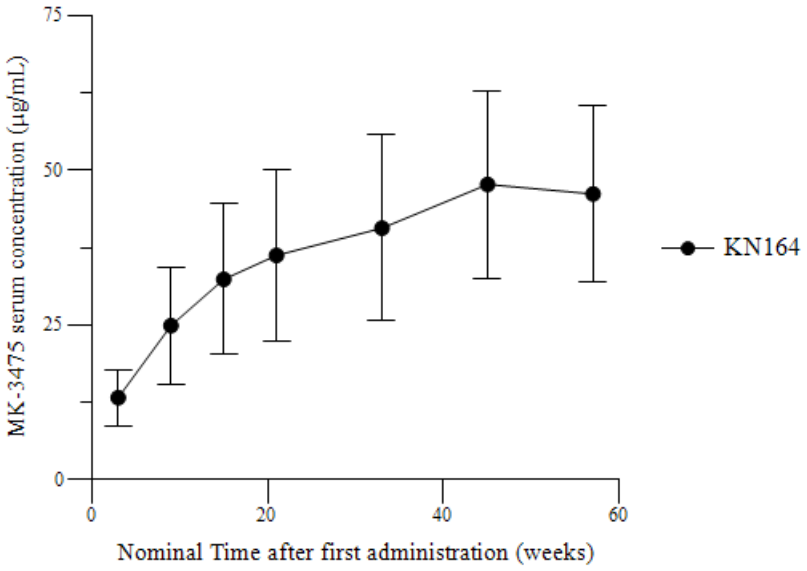


図 2.7.2-2　　MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で静脈内投与した際の平均 MK-3475 トラフ濃度（C_{trough}）推移（164 試験）

算術平均±標準偏差
時間は投与開始後の規定採血時間を示す。
投与開始後3週（N=56）、投与開始後9週（N=51）、投与開始後15週（N=43）、投与開始後21週（N=34）、投与開始後33週（N=31）、投与開始後45週（N=29）、投与開始後57週（N=17）
Data source：[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]

Confidential

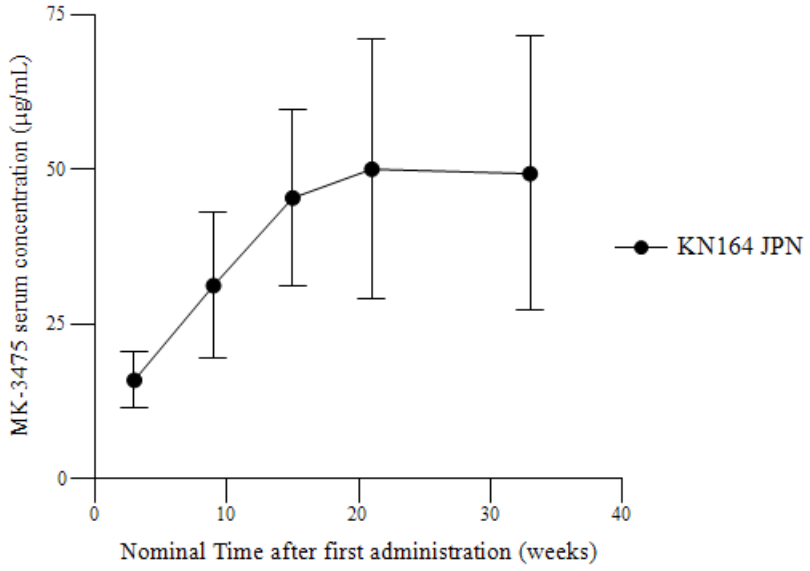


図 2.7.2-3　　日本人の MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で静脈内投与した際の平均 MK-3475 トラフ濃度（C_{trough}）推移（164 試験）

算術平均±標準偏差
時間は投与開始後の規定採血時間を示す。
投与開始後3週（N=7）、投与開始後9週（N=7）、投与開始後15週（N=5）、投与開始後21週（N=4）、投与開始後33週（N=3）
Data source：[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]

2.7.2.2.2　　国際共同158試験

本試験は、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単群、非盲検、非無作為化、マルチコホート、多施設共同第Ⅱ相試験である。10がん腫の稀少がん患者を対象に MK-3475を200 mg Q3W で投与した。本項では MSI-High と判定された患者のデータのみを示す。

本試験では、MK-3475を200 mg Q3W で静脈内投与した際の薬物動態を検討した。MK-3475の C_{trough} を評価するため、サイクル1及び4の投与前24時間以内に、並びに C_{max} を評価するため、サイクル1の投与終了後約30分以内に検体を採取した。

日本人を含む MSI-High 癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で静脈内投与した際の MK-3475のサイクル1の C_{max} の幾何平均値（幾何変動係数）は64.4 µg/mL（27%）で、サイクル4（9週）の C_{trough} の幾何平均値（幾何変動係数）は25.4 µg/mL（50%）であった[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]。

日本人の MSI-High 癌患者における MK-3475のサイクル1の C_{max} 及びサイクル4（9週）の C_{trough} の幾何平均値（幾何変動係数）は、それぞれ67.6 µg/mL（29%）及び25.2 µg/mL（14%）であった。

Confidential

なお、これら血清中 MK-3475濃度の実測値を[図 2.7.2-5]に示した。その結果、得られた実測値は、母集団薬物動態モデルに基づく90%予測区間に大部分が含まれた。

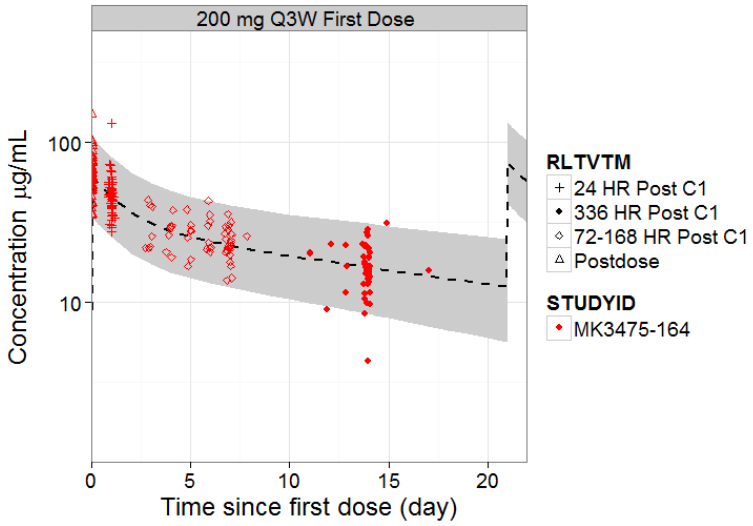
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　MSI-High 癌患者における MK-3475の薬物動態

これまでに001、002及び006試験を対象に、異なる2種類のがん腫（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を実施し、MK-3475の薬物動態プロファイルの特徴を明らかにした（280926001、2.7.2.3.1.1 項）。MK-3475の薬物動態は、がん腫によって変化しないため、MSI-High 癌患者にもこの母集団薬物動態モデルが適用できると考えた。MSI-High 癌患者の薬物動態が上記の母集団薬物動態モデルにより説明可能であるかを検討するため、164及び158試験から得られた血清中 MK-3475濃度の実測値と母集団薬物動態モデルより得られた予測値（中央値及び90%予測区間）を比較した。MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475濃度推移の実測値及びモデルから得られた90%予測区間を[図 2.7.2-4]、[図 2.7.2-5]に示す。その結果、164及び158試験のいずれにおいても血清中 MK-3475濃度の実測値は、モデルに基づく90%予測区間に、そのほとんどが含まれたことより、MSI-High 癌患者の薬物動態は悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の患者のデータに基づき確立された母集団薬物動態モデルを用いて適切に表現されることが示された[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]。

C Confidential

(a) 初回投与時



(b) 定常状態時

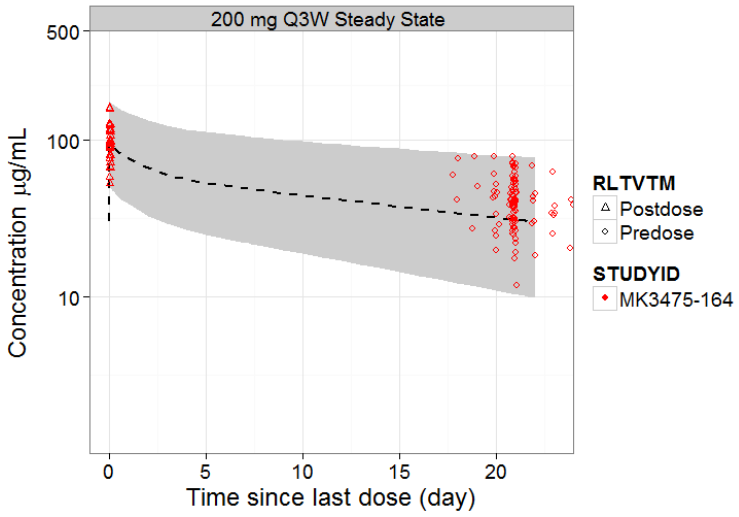


図 2.7.2-4　MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475 濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく 90%予測区間の比較（164 試験）

C1：サイクル1
各シンボルは、MSI-High 結腸・直腸癌患者における血清中 MK-3475濃度の実測値を示す。点線は、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の患者を主要な集団とするデータに基づいて構築した母集団薬物動態モデルにおける血清中 MK-3475濃度の予測値の中央値を示す。網掛け部分は血清中 MK-3475濃度の90%予測区間を表す。
Data source：[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]

Confidential

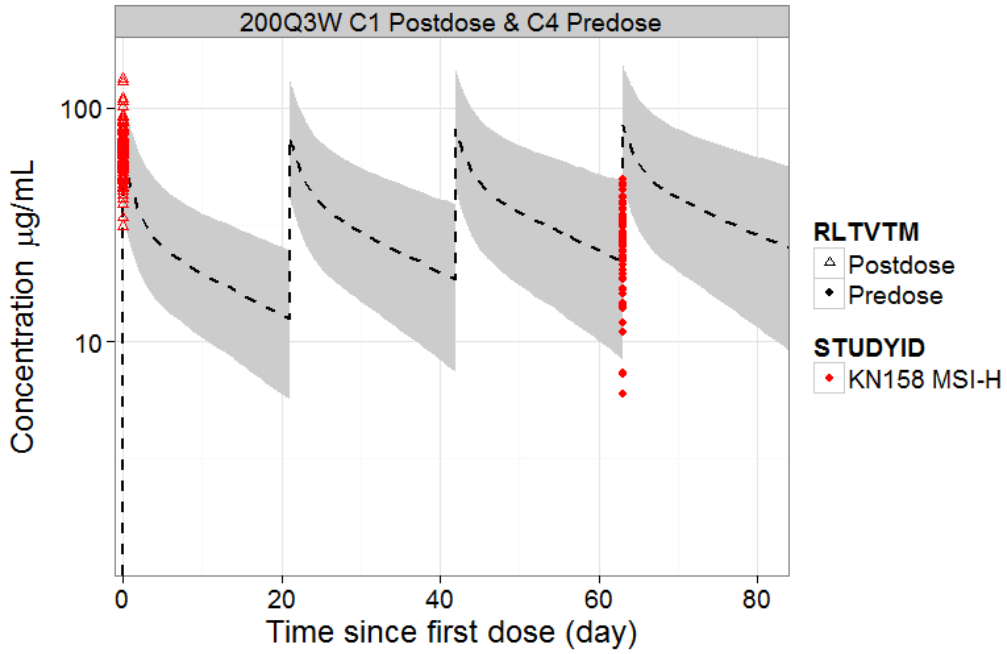


図 2.7.2-5　MSI-High 癌患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475 濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく 90%予測区間の比較（158 試験）

200Q3W：200 mg Q3W、C1：サイクル1、C4：サイクル4、MSI-H：MSI-High
各シンボルは、MSI-High 癌患者における血清中 MK-3475濃度の実測値を示す。点線は、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の患者を主要な集団とするデータに基づいて構築した母集団薬物動態モデルにおける血清中 MK-3475濃度の予測値の中央値を示す。網掛け部分は血清中 MK-3475濃度の90%予測区間を表す。
Data source：[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]

さらに、海外試験の統合データ（001、002及び006試験、2,188例）に基づき構築した母集団薬物動態モデルを用い（280926001、2.7.2.2.9.1 項）、新たに得られた MSI-High 癌患者のデータ（012及び164試験）も含む計2,253例を統合して、母集団薬物動態パラメータ値を再推定した[資料5.3.5.3.1: MS32]。その結果、再推定後の薬物動態パラメータは、MSI-High 癌患者のデータを追加する前の薬物動態パラメータと同様であった。悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌及び MSI-High 癌の患者におけるベイズ推定値に基づくクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積の分布を[図 2.7.2-6]に示す。その結果、がん腫は MK-3475の薬物動態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。

C Confidential

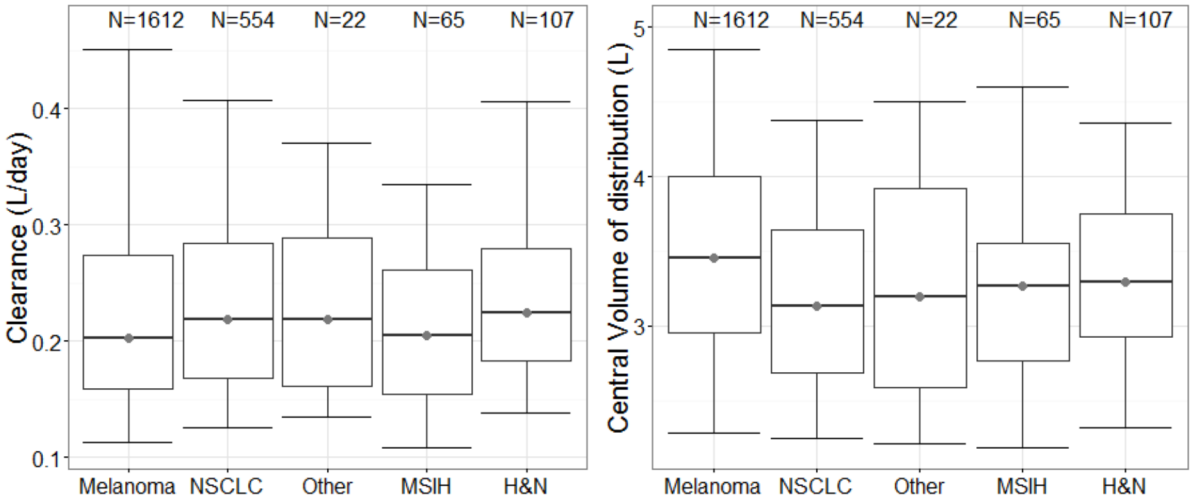


図 2.7.2-6　がん腫と MK-3475 の薬物動態パラメータの関係（ベイズ推定値に基づくクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積）

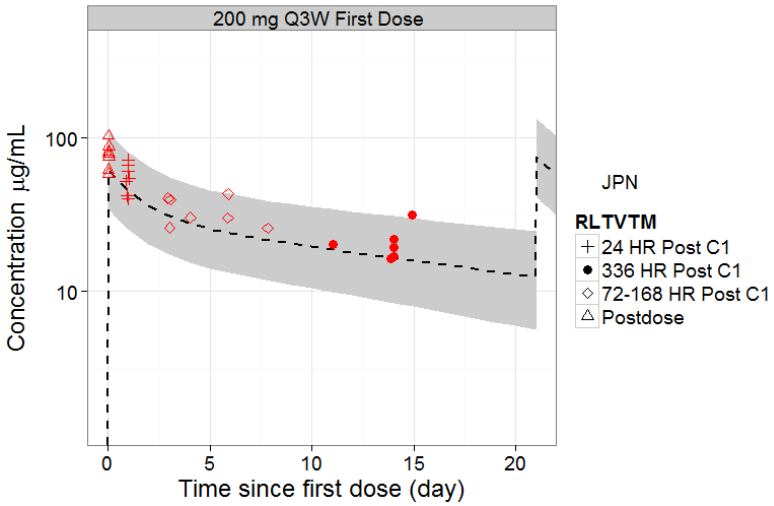
箱の実線及び中央の点：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル、
NSCLC：非小細胞肺癌、Other：その他のがん腫、MSIH：MSI-High 癌、H&N：頭頸部扁平上皮癌
図中の MSIH の例数（N=65）には、MSI-High 以外の1例も含まれる。
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS32]

2.7.2.3.2　日本人の MSI-High 癌患者における MK-3475の薬物動態及び日本人と非日本人の薬物動態の比較

日本人の MSI-High 癌患者における MK-3475の薬物動態を検討するために、海外試験の統合データ（001、002及び006試験、2,188例）に基づき構築した母集団薬物動態モデル（280926001、2.7.2.2.9.1 項）を用い、日本人の MSI-High 癌患者の血清中 MK-3475濃度が、非日本人患者のデータに基づき構築した母集団薬物動態モデル（280926001、2.7.2.2.9.1 項）により説明可能であるかを検討した。その結果、164及び158試験より得られた日本人の MSI-High 癌患者の血清中 MK-3475濃度の実測値は、モデルに基づく90%予測区間に、ほぼ含まれたことより[図 2.7.2-7]、[図 2.7.2-8]、日本人の MSI-High 癌患者の薬物動態は本母集団薬物動態モデルを用いて適切に表現されることが示された。

Confidential

(a) 初回投与時



(b) 定常状態時

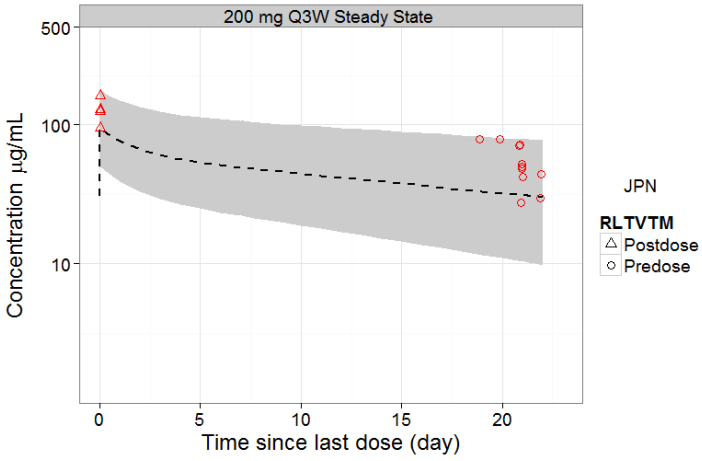


図 2.7.2-7　日本人の MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475 濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく 90%予測区間の比較（164 試験）

C1：サイクル1

各シンボルは、日本人の MSI-High 結腸・直腸癌患者における血清中 MK-3475濃度の実測値を示す。点線は、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の患者を主要な集団とするデータに基づいて構築した母集団薬物動態モデルにおける血清中 MK-3475濃度の予測値の中央値を示す。網掛け部分は血清中 MK-3475濃度の90%予測区間を表す。

Data source：[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]

Confidential

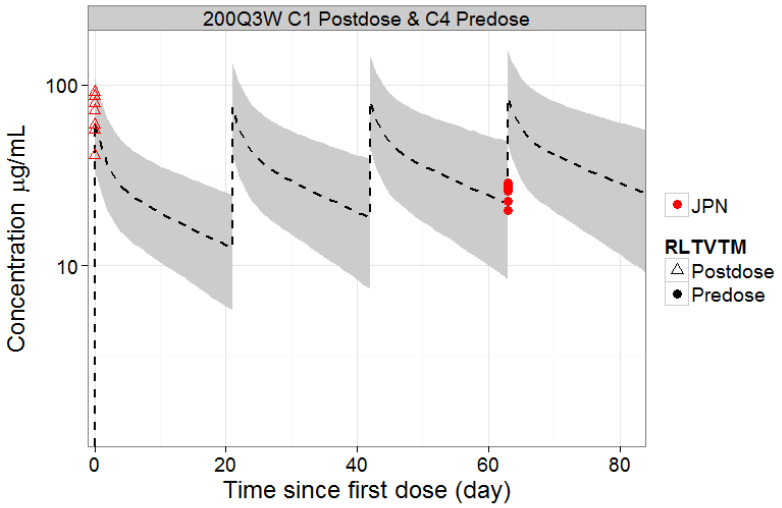


図 2.7.2-8　　日本人の MSI-High 癌患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475 濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく 90%予測区間の比較（158 試験）

200Q3W：200 mg Q3W、C1：サイクル1、C4：サイクル4
各シンボルは、日本人の MSI-High 癌患者における血清中 MK-3475濃度の実測値を示す。点線は、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の患者を主要な集団とするデータに基づいて構築した母集団薬物動態モデルにおける血清中 MK-3475濃度の予測値の中央値を示す。網掛け部分は血清中 MK-3475濃度の90%予測区間を表す。
Data source：[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]

日本人の MSI-High 癌患者を対象に、200 mg Q3W を投与した際の曝露量を、これまで MK-3475 を投与した日本人及び非日本人の他がん腫の曝露量と比較した[図 2.7.2-9]。その結果、日本人 MSI-High 癌患者に200 mg Q3W を投与した際の $AUC_{ss,6wk}$（図 2.7.2-9、右端の箱ひげ図）は、日本人の悪性黒色腫又は既治療の非小細胞肺癌患者に2 mg/kg Q3W を投与した際の $AUC_{ss,6wk}$（図 2.7.2-9、それぞれ右から5番目及び4番目の箱ひげ図）と比較しわずかに上回っているものの分布は概して重なっており、日本人の未治療の非小細胞肺癌及び尿路上皮癌患者に200 mg Q3W を投与した際の $AUC_{ss,6wk}$（図 2.7.2-9、右から3番目及び2番目の箱ひげ図）と概ね類似していた。MSI-High 癌患者を含むすべての日本人のがん患者に MK-3475の200 mg Q3W を投与した際の $AUC_{ss,6wk}$ は、これまでに悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者に対して MK-3475を2 mg/kg Q3W～10 mg/kg Q2W で投与した際に有効性及び安全性が確認されている $AUC_{ss,6wk}$ の範囲内であった。日本人で得られたこの結果は、[図 2.7.2-1]で示したとおり、非日本人の結果と同様であった。これらのことから、MK-3475の薬物動態は、日本人患者においても非日本人患者と同様にがん腫によって変化しないことが示唆された。

C Confidential

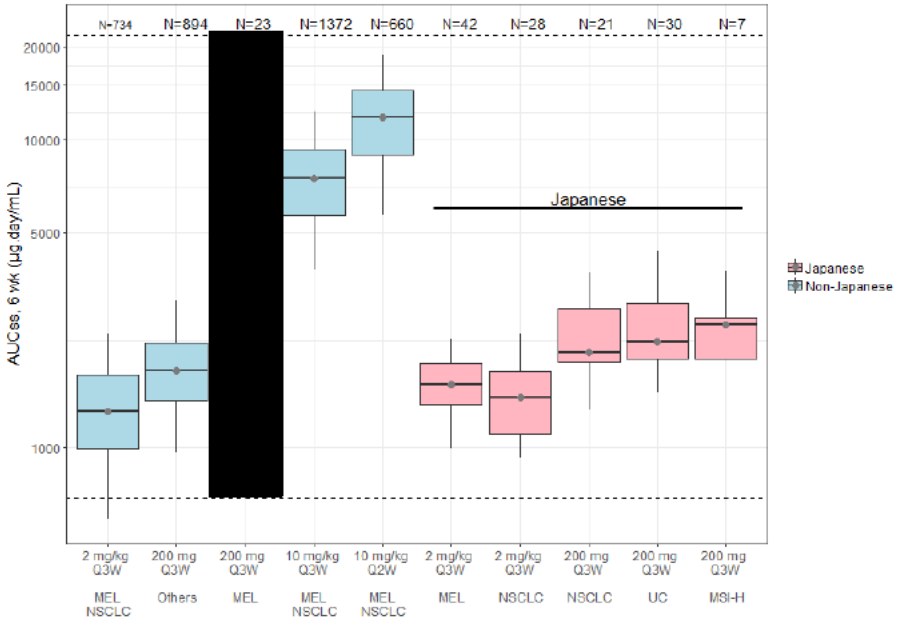


図 2.7.2-9　　日本人の MSI-High 結腸・直腸癌患者の曝露量と日本人及び非日本人の各種がん患者の曝露量の比較（種々の用法・用量で MK-3475 を投与した際の母集団薬物動態モデルに基づく $AUC_{ss,6wk}$）

箱の実線及び中央の点：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：10及び90パーセンタイル
MEL：悪性黒色腫、NSCLC：非小細胞肺癌、UC：尿路上皮癌、MSI-H：MSI-High 結腸・直腸癌、Others：悪性黒色腫以外のがん腫
$AUC_{ss,6wk}$（定常状態時の6週間を累積した濃度－時間曲線下面積）：母集団薬物動態モデルより推定したクリアランスをもとに算出した AUC
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS33]

164及び158試験にて、日本人の MSI-High 癌患者に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際のサイクル1の C_{max}、並びにサイクル2、4及び8の C_{trough} と非日本人の MSI-High 癌患者より得られた C_{max} 及び C_{trough} と比較した[図 2.7.2-10]、[表 2.7.2-1]、[表 2.7.2-2]。164試験にて、日本人の MSI-High 癌患者におけるサイクル1の C_{max}、並びにサイクル2、4及び8の C_{trough} は非日本人の MSI-High 癌患者に比べてやや高値を示したが[表 2.7.2-1]、日本人の MSI-High 癌患者における血清中 MK-3475 濃度の分布は、概して非日本人の MSI-High 癌患者の血清中 MK-3475濃度の範囲内であった[図 2.7.2-10]。

以上より、日本人の MSI-High 癌患者における MK-3475の薬物動態は、非日本人の MSI-High 癌患者と概して類似していることが示唆された。

Confidential

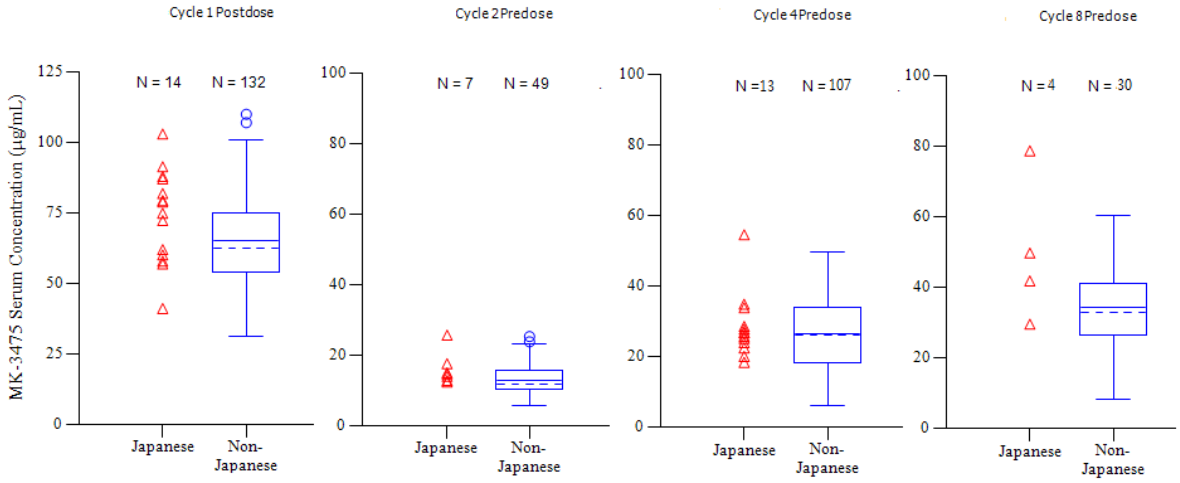


図 2.7.2-10　MSI-High 癌患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で投与した際の MK-3475 の曝露量に関する日本人と非日本人の比較（164 及び 158 試験）

実線：中央値、点線：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：箱の両端から四分偏差（25パーセンタイルから75パーセンタイルまでの距離）の1.5倍以内で最も離れた実測値、丸：個々の非日本人の MSI-High 癌患者での実測値、三角：個々の日本人 MSI-High 癌患者での実測値
Cycle 1 Postdose：サイクル1投与後の血清中 MK-3475濃度、Cycle 2 Predose：サイクル2投与前の血清中 MK-3475濃度、Cycle 4 Predose: サイクル4投与前の血清中 MK-3475濃度、Cycle 8 Predose: サイクル8投与前の血清中 MK-3475濃度
サイクル4投与前の血清中 MK-3475濃度は、158及び164試験の合計値である。
Data source：[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]

C Confidential

表 2.7.2-1　MSI-High 結腸・直腸癌患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で投与した際の MK-3475 の曝露量に関する日本人及び非日本人の要約統計量（164 試験）

Parameter	日本人					非日本人				
	N	Mean	Median	SD	Range	N	Mean	Median	SD	Range
$C_{max,}$ **C1**[a] (μg/mL)	7	78.1	78.9	15.3	57.9~103	49	62.7	60.1	19.0	34.9~150
$C_{trough,}$ **C2**[b] (μg/mL)	7	15.9	14.6	4.6	12.3~25.6	49	12.8	11.5	4.5	5.44~25.2
$C_{trough,}$ **C4**[c] (μg/mL)	7	31.2	26.9	11.8	18.5~54.7	44	23.9	21.6	8.7	6.52~43.3
$C_{trough,}$ **C8**[d] (μg/mL)	4	50.0	45.9	20.9	29.6~78.8	30	34.4	32.8	11.9	8.40~60.3

[a] サイクル1投与後の血清中 MK-3475濃度
[b] サイクル2投与前の血清中 MK-3475濃度
[c] サイクル4投与前の血清中 MK-3475濃度
[d] サイクル8投与前の血清中 MK-3475濃度
SD =標準偏差
Data source：[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]

表 2.7.2-2　MSI-High 癌患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で投与した際の MK-3475 の曝露量に関する日本人及び非日本人の要約統計量（158 試験）

Parameter	日本人					非日本人				
	N	Mean	Median	SD	Range	N	Mean	Median	SD	Range
$C_{max,}$ **C1**[a] (μg/mL)	7	69.8	72.3	18	41.1~91.4	83	66.4	65.0	18	31.2~133
$C_{trough,}$ **C4**[b](μg/mL)	6	25.4	26.5	3	20.2~28.7	63	28.2	27.2	12	27.2~49.7

[a] サイクル1投与後の血清中 MK-3475濃度
[b] サイクル4投与前の血清中 MK-3475濃度
SD = 標準偏差
Data source：[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]

Confidential

2.7.2.3.3　　内因性及び外因性の評価

既存の母集団薬物動態解析には、様々な背景を有する多くの患者、つまり多くの共変量に関する情報が含まれていること（280926001、2.7.2.3.3 項、2.7.2.3.4 項）、及び MSI-High 癌患者にて血清中 MK-3475濃度推移の実測値及び予測値は類似していたことから、民族差（日本人又は非日本人）の評価を除き、本承認申請にあたり内因性及び外因性要因について新たに評価しなかった。

2.7.2.4　　特別な試験

2.7.2.4.1　　免疫原性の評価

MK-3475の臨床試験では、MK-3475の初回投与前及び投与開始後に血清検体を採取し、抗MK-3475抗体（ADA）を測定し、免疫原性の評価を実施した。

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、尿路上皮癌及び MSI-High 癌の患者（001、002、006、010、012、024、052、055及び164試験、日本人患者を含む）のデータを統合して免疫原性を評価した。詳細は免疫原性評価の報告書に示す[資料5.3.5.3.3: MS34]。本評価は、MK-3475の各用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W及び200 mg Q3W）及び各がん腫（悪性黒色腫1,535例、非小細胞肺癌1,237例、頭頸部扁平上皮癌101例、尿路上皮癌121例及び MSI-High 癌54例の患者）の計3,048例［日本人患者89例含む（非小細胞肺癌82例、MSI-High 癌7例）］で検討した。

免疫原性の評価の対象となった患者3,048例のうち、1,437例が判定可能であった。統合データの解析により判定可能であった全患者のうち、MK-3475の投与による ADA 発現率は1.9%（1,437例中28例）であった[表 2.7.2-3]。この結果は、判定可能であった全患者（MK-3475の投与により陽性と判定された28例、MK-3475の初回投与前に陽性と判定された14例及び陰性と判定された1,395例）に対する MK-3475の投与により陽性と判定された患者28例に基づき算出した。

MK-3475の初回投与以降に陽性と判定された患者28例について、MK-3475の曝露量の明らかな低下はみられなかった。また、これら患者にて、中和抗体に関連した有害事象である過敏症（アナフィラキシー、蕁麻疹、血管浮腫等）又は注射部位反応の発現は、いずれもみられず、また、有効性（腫瘍サイズの変化等）に対する臨床的に重要な影響もみられなかった。

MK-3475の免疫原性を MSI-High 癌患者にて評価した。その結果、MSI-High 癌患者にて、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の投与により陽性と判定された1例、MK-3475の初回投与前に陽性と判定された2例及び陰性と判定された51例）。よって、MSI-High 癌患者にて、MK-3475の投与により ADA 陽性と判定された ADA 発現率は他のがん腫と同程度であり、ADA 発現率は低かった。

尿路上皮癌の承認申請で述べた通り（290324003、2.7.2.4.1 項）、日本人患者211例を含む悪性黒色腫、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌及びその他のがん腫の患者（001、002、006、010、011、012、013、024、025、041、045及び087試験）のデータを統合して免疫原性を評価した。日本人患者については、判定可能であった184例（陰性と判定された179例及び MK-3475の初回投

C Confidential

与以降に陽性と判定された5例）のうち5例が MK-3475の投与により ADA 陽性と判定され、ADA 発現率は2.7%であり、このうち1例に中和活性が認められたことから、MK-3475の投与による中和活性陽性の発現率は0.5%（184例中1例）であった。

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。

C Confidential

表 2.7.2-3　　MK-3475 の免疫原性の結果のまとめ

全患者における用量別						
免疫原性の判定	全用量	用量				
		2 mg/kg		10 mg/kg		200 mg
評価可能例[a]	3048	706		2014		328
不確定例[b]	1611	136		1469		6
判定可能例[c]	1437	570		545		322
陰性[d]	1395 (97.1%)	555 (97.4%)		530 (97.2%)		310 (96.3%)
初回投与前に陽性[d]	14 (1.0%)	7 (1.2%)		4 (0.7%)		3 (0.9%)
投与により陽性[d]	28 (1.9%)	8 (1.4%)		11 (2.0%)		9 (2.8%)
全患者における用量別／がん腫別						
免疫原性の判定	2 mg/kg		10 mg/kg			
	Melanoma	NSCLC	Melanoma	NSCLC	HNSCC	UC
評価可能例[a]	345	361	1190	736	56	32
不確定例[b]	124	12	977	432	39	21
判定可能例[c]	221	349	213	304	17	11
陰性[d]	219 (99.1%)	336 (96.3%)	208 (97.7%)	295 (97.0%)	16 (94.1%)	11(100%)
初回投与前に陽性[d]	2 (0.9%)	5 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (5.9%)	0
投与により陽性[d]	0	8 (2.3%)	3 (1.4%)	8 (2.6%)	0	0
全患者における用量別／がん腫別						
免疫原性の判定	200 mg					
	NSCLC	HNSCC	UC	MSI-H		
評価可能例[a]	140	45	89	54		
不確定例[b]	0	0	6	0		
判定可能例[c]	140	45	83	54		
陰性[d]	134 (95.7%)	43 (95.6%)	82 (98.8%)	51 (94.4%)		
初回投与前に陽性[d]	0	1 (2.2%)	0	2 (3.7%)		
投与により陽性[d]	6 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.2%)	1 (1.9%)		
全患者におけるがん腫別						
免疫原性の判定	Melanoma	NSCLC	HNSCC	UC[e]	MSI-H[f]	
評価可能例[a]	1535	1237	101	121	54	
不確定例[b]	1101	444	39	27	0	
判定可能例[c]	434	793	62	94	54	
陰性[d]	427 (98.4%)	765 (96.5%)	59 (95.2%)	93 (98.9%)	51 (94.4%)	
初回投与前に陽性[d]	4 (0.9%)	6 (0.8%)	2 (3.2%)	0	2 (3.7%)	
投与により陽性[d]	3 (0.7%)	22 (2.8%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)	1 (1.9%)	

NSCLC：非小細胞肺癌、HNSCC：頭頸部扁平上皮癌、UC：尿路上皮癌、MSI-H：MSI-High 癌
a: MK-3475初回投与以降に1つ以上の ADA 測定用検体が得られた患者を含めた。
b: 不確定例は ADA 陽性検体がなく、最終検体中の薬物濃度が、ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬物濃度の基準値（DTL）を上回った患者とした。
c: 判定可能例数は陰性例及び陽性例（投与により陽性及び初回投与前に陽性）の合計とした。
d: 分母は判定可能例数とした。
e: 012試験の尿路上皮癌患者を対象としたコホートにて、1例の患者（AN[redacted]）が MSI-High であることが判明した。この患者の ADA は陽性ではなく、陰性であった。012試験には、さらに5例の患者が MSI-High であった［1例の乳がん患者（AN[redacted]）、4例の胃癌患者（AN[redacted]）］。これら5例の患者は上記の表に含まれていない。012試験では、合計で6例の患者が MSI-High であったが、ADA 陽性を示した患者はなく、3例は不確定例で、3例は陰性であった。
f:　1例の患者（AN[redacted]）を除き、すべての患者が MSI-High であった。この MSI-High ではない患者は、投与後検体が得られなかったため、評価できなかった。

[資料5.3.5.3.3: MS34]

C Confidential

2.7.2.5　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。上述の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、日本人患者においても、がん腫にかかわらず同一の用法・用量であることが望ましいと考えた。

固形がん患者対象に MK-3475を200 mg Q3W と IDO1阻害剤の Epacadostat を併用投与した海外第 I /II 相試験（037試験）のうち、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。まず、米国で承認された用法・用量の設定根拠について要約し[2.7.2.5.1 項]、次に、日本人悪性黒色腫においても、200 mg Q3W である根拠を要約した[2.7.2.5.2 項]。

2.7.2.5.1　米国での悪性黒色腫に対する 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

2.7.2.5.1.1　がん治療におけるプログラム細胞死-1（PD-1）と MK-3475の作用メカニズム

MK-3475の薬理作用は、T 細胞上にあるプログラム細胞死-1（PD-1）受容体に結合することで発現する。そのため、最適な用法・用量は、結合可能な循環血中 T 細胞上 PD-1受容体への結合を飽和するために必要な MK-3475の曝露量に依存するが、がん腫には依存しないと考えられる。

2.7.2.5.1.2　非日本人の悪性黒色腫患者における曝露－応答関係

悪性黒色腫における有効性と MK-3475の曝露量との関係を評価するため、非日本人の悪性黒色腫患者を対象とした001、002及び006試験より得られたデータを用い（1,366例）、腫瘍縮小率を指標にした曝露－応答解析を実施した。その結果、臨床試験で検討した用量範囲（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）において、イピリムマブ既治療及び未治療のいずれにおいて

C Confidential

も MK-3475の $AUC_{ss,6wk}$ と有効性の間に統計的に有意な又は臨床的に意味のある関係は認められなかった。この結果は、ORR、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）において、用量間で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（271124002、2.7.2.1.2.3 項）。

安全性と MK-3475の曝露量との関係を評価する際には、免疫関連の特に注目すべき有害事象（AEOSI）（軽度の皮膚疾患は除く）に注目し、001及び002試験の非日本人悪性黒色腫患者999例のデータを用いて、ロジスティック回帰分析により曝露－応答解析を行った。その結果、非日本人悪性黒色腫患者に2又は10 mg/kg を投与したとき、$AUC_{ss,6wk}$ と AEOSI 発現割合に関連は認められなかった（271124002、2.7.2.1.2.4 項）。

これらの結果より、検討した用量である2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W において、有効性及び安全性に関する曝露－応答関係は概して一定であり、既に2 mg/kg Q3W で有効性が最大に到達していることから、曝露量が高くなったとしてもさらなる有効性のベネフィットは得られないことが示唆された。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。

2.7.2.5.1.3　MK-3475の薬物動態に及ぼす体重の影響

MK-3475の薬物動態パラメータに与える体重の影響を評価するために、非日本人悪性黒色腫の既治療患者1,622例、非小細胞肺癌の既治療患者551例及びこれ以外の固形がん患者22例の合計2,195例を対象に、MK-3475の複数の用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）を用いて実施された臨床試験のデータを統合し、MK-3475の母集団薬物動態解析を実施した。解析対象患者における体重の中央値は77.2 kg であり、範囲は35.7～209.5 kg と広範であった。体重とクリアランス及び分布容積の関係は、アロメトリック指数（α）を用いて推定した。その結果、MK-3475におけるクリアランスの α は0.578（95%CI: 0.481, 0.666）、分布容積の α は0.492（95%CI: 0.432, 0.553）であり、いずれの α も0.5に近似していた[資料5.4: 52]。よって、体重に基づく用量調整を行った場合又は体重によらず固定用量で投与した場合のいずれも、薬物動態の個体間変動は同程度であることが示された。

2.7.2.5.1.4　固定用量投与の妥当性

2.7.2.5.1.4.1　2 mg/kg Q3W に相当する固定用量の決定シミュレーション

MK-3475は、[2.7.2.5.1.3 項]で述べたとおり、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った。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（280926001、2.7.2.1.2.5 項）。そこで、固定用量での開発を行うべく、2 mg/kg Q3W とほぼ同様の曝露量が得られる固定用量を悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者2,195例のデータを統合した母集団薬物動態モデルを用い、患者の有する体重分布（35.7～209.5 kg）に基づいて曝露量のシミュレーションを実施した。その結果、200 mg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$（図 2.7.2-1、

右から7つ目の箱ひげ図）は、個体間変動を考慮しても2 mg/kg Q3W 投与時における $AUC_{ss,6wk}$ の分布（図 2.7.2-1、左から3つ目の箱ひげ図）の下限を確実に上回り、10 mg/kg Q3W 投与時（図 2.7.2-1、右から4つ目の箱ひげ図）より低い曝露であることが予測された。

2.7.2.5.1.4.2　悪性黒色腫を除く様々ながん腫の患者に200 mg Q3W を投与した際の曝露量

MK-3475を200 mg Q3W で投与した臨床試験は、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）を対象に実施し、それぞれのがん腫に対して母集団薬物動態モデルを用いて曝露量を推定した（これらのがん腫はいずれも米国では200 mg Q3W で承認を取得）。この結果を[図 2.7.2-1]にプロットした。頭頸部扁平上皮癌（図 2.7.2-1、左から4つ目の箱ひげ図）、非小細胞肺癌（図 2.7.2-1、左から5つ目の箱ひげ図）、MSI-High の結腸・直腸癌患者（図 2.7.2-1、左から6つ目の箱ひげ図）及び尿路上皮癌（図 2.7.2-1、左から7及び8つ目の箱ひげ図）のいずれにおいても、[2.7.2.5.1.4.1 項]のシミュレーションで予測した値（図 2.7.2-1、右から7つ目の箱ひげ図）と類似しており、200 mg Q3W を投与した時の実際の $AUC_{ss,6wk}$ は、2 mg/kg Q3W 投与時の予測 $AUC_{ss,6wk}$ をわずかに上回っているものの分布は概して重なっており、10 mg/kg Q3W 投与時のそれを下回った[図 2.7.2-1]。また200 mg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$ の実測値の分布は、頭頸部扁平上皮癌、非小細胞肺癌及び MSI-High の結腸・直腸癌及び尿路上皮癌の異なるがん腫で概ね重なっていた[図 2.7.2-1]。

2.7.2.5.1.4.3　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 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、投与対象に悪性黒色腫患者が含まれている。本試験にて得られた23例のデータから、母集団薬物動態モデルに基づいてベイズ推定を行い、曝露量（図 2.7.2-11、左から3つ目の箱ひげ図）を探索的に算出した。その結果、悪性黒色腫患者に200 mg Q3W を投与した時の $AUC_{ss,6wk}$ の実測値は、非小細胞肺癌、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌及び MSI-High の結腸・直腸癌患者に200 mg Q3W を投与した時の統合した $AUC_{ss,6wk}$（図 2.7.2-11、Others、左から2つ目の箱ひげ図）と概ね類似しており、MK-3475の薬物動態は悪性黒色腫を含むがん腫間で類似していることが示された。なお、この悪性黒色腫のデータは、Epacadostat と MK-3475との併用で得られたが、薬物間相互作用はこれまで報告されていない。

また、200 mg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$ の分布は、[2.7.2.5.1.4.1 項]のシミュレーションで予想したとおり、2 mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$ をわずかに上回っているものの概して重なっており、10 mg/kg Q2W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$ を下回った。したがって、悪性黒色腫患者に200 mg Q3W で投与した時の $AUC_{ss,6wk}$ は、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。

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。

C Confidential

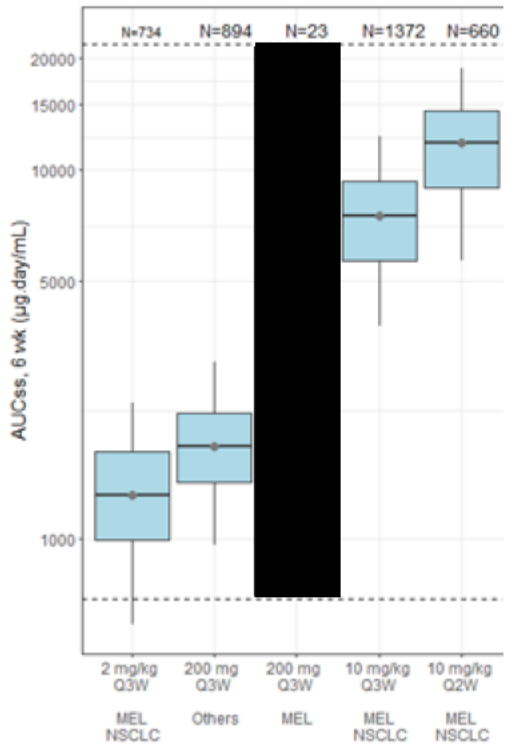


図 2.7.2-11　悪性黒色腫患者に固定用量（200 mg Q3W）を投与した結果を含む MK-3475 の $AUC_{ss,6wk}$ 実測値の分布

箱の実線及び中央の点：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：10及び90パーセンタイル
点線：悪性黒色腫及び NSCLC 既治療患者に各種用法・用量で投与した際に得られた有効性及び安全性が一定である曝露量範囲（2 mg/kg 投与時の AUC の5パーセンタイル、10 mg/kg Q2W 投与時の AUC の95パーセンタイル）
MEL：悪性黒色腫、NSCLC：非小細胞肺癌、Others：悪性黒色腫以外のがん腫
$AUC_{ss,6wk}$（定常状態時の6週間を累積した濃度－時間曲線下面積）：母集団薬物動態モデルより推定したクリアランスをもとに算出した AUC
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS33]からの抜粋

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

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（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及び悪性黒色腫を除く日本人における複数のがん腫（未治療の非小細胞肺癌及び尿路上皮癌）患者を対象に200 mg Q3W を投与した有効性及び安全性に加えて、モデリング&シミュレーションを用い、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。以下に検討内容を述べる。

2.7.2.5.2.1　日本人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における腫瘍縮小率を指標にした曝露－応答関係では[2.7.2.5.1.2

Confidential

項]、$AUC_{ss,6wk}$ が増加しても腫瘍縮小率はほぼ一定であった（271124002、2.7.2.1.2.3 項）。日本人の悪性黒色腫患者においても、同様に $AUC_{ss,6wk}$ と腫瘍縮小率の関係を検討し、非日本人の結果と比較した。その結果、$AUC_{ss,6wk}$ と腫瘍縮小率の関係は、非日本人の結果とほぼ同様の傾向を示した（271124002、2.7.2.1.2.3 項）。これは、ORR、PFS 及び OS に対して、投与量によっ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。

安全性に関して、非日本人の悪性黒色腫を対象に曝露－応答関係を検討した結果、$AUC_{ss,6wk}$ と AEOSI 発現割合との間に関連性はみられなかった（271124002、2.7.2.1.2.4 項）。さらに、日本人悪性黒色腫患者（041試験、42例）においても、安全性に関する探索的な曝露－応答関係を検討した。AEOSI の発現の有無別に定常状態の $AUC_{ss,6wk}$ の分布を表示し比較した結果、$AUC_{ss,6wk}$ の分布は AEOSI の発現の有無に関わらず類似していた（271124002、2.7.2.1.2.4 項）。この結果より、非日本人患者と同様、日本人患者においても曝露量の増加に伴って AEOSI の発現割合は増加しないと考えられる。

以上より、2 mg/kg Q3W～10 mg/kg Q2W の用量範囲で、日本人の悪性黒色腫患者においても、非日本人患者と同様に、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。

2.7.2.5.2.2　　日本人患者に200 mg Q3W を投与した際の曝露量

固定用量である200 mg Q3W を投与した日本人患者の臨床成績は、非小細胞肺癌の未治療患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（024試験）、MSI-High の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（164試験）及び局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（045試験）から得られている。これらがん患者での曝露量は母集団薬物動態モデルを用いて、ベイズ推定により求めた。MK-3475の200 mg Q3W を投与した際の非小細胞肺癌患者（図 2.7.2-9、右から3つ目の箱ひげ図）、尿路上皮癌患者（図 2.7.2-9、右から2つ目の箱ひげ図）及び MSI-High の結腸・直腸癌患者（図 2.7.2-9、右端の箱ひげ図）の $AUC_{ss,6wk}$ の分布を[図 2.7.2-9]に示す。いずれのがん腫においても同様の $AUC_{ss,6wk}$ 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。また、日本人における200 mg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$ と日本人に2 mg/kg Q3W を投与した悪性黒色腫（図 2.7.2-9、右から5番目の箱ひげ図）と非小細胞肺癌（図 2.7.2-9、右から4番目の箱ひげ図）の $AUC_{ss,6wk}$ の分布は、2 mg/kg Q3W に相当する固定用量を決定する際に使用したシミュレーションにて予想したとおり、わずかに上回っているものの、概して重なっていた。

さらに、200 mg Q3W で投与した日本人患者における $AUC_{ss,6wk}$ の分布を、同用法・用量で投与した非日本人の悪性黒色腫患者及び悪性黒色腫以外のがん患者の $AUC_{ss,6wk}$ の分布（図 2.7.2-9、それぞれ左から3番目及び2番目の箱ひげ図）と比較した結果、いずれのがん腫においても $AUC_{ss,6wk}$ の分布は日本人と非日本人でほぼ同様であり、200 mg Q3W 投与時において MK-3475の曝露量に人種差は認められなかった。

C Confidential

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る。

2.7.2.6　結論

- MK-3475の最適な用法・用量はがん腫に依存しないことから、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の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、200 mg Q3W とした。
- 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を示し、クリアランスは低く、分布容積は小さかった。これは悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌及び MSI-High 癌のがん腫によらず、一貫した特徴であった。
- MK-3475の薬物動態は、MSI-High 癌患者において日本人と非日本人で概ね類似していた。
- 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安全性及び有効性に変化は認められないと考えられることから、悪性黒色腫患者にて 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。

Confidential

2.7.2.7　　付録

付録 2.7.2-1　MSI-High 癌患者を対象とした臨床薬理の検討に用いた試験の概要

試験名	実施地域	資料	相	対象患者	主な評価項目	用法・用量	PD-L1の発現状況	割付方法
KEYNOTE-164（164試験）	国内及び海外	治験総括報告書：[資料5.3.5.2.1: P164V02]	II	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	安全性 有効性 PK	200 mg Q3W	NA	非無作為化
KEYNOTE-158（158試験）	国内及び海外	治験総括報告書：[資料5.3.5.2.2: P158V02]	II	切除不能又は転移性の多様な進行希少がん患者	安全性 有効性 PK	200 mg Q3W	NA	非無作為化

PD-L1=プログラム細胞死リガンド1、Q3W =3週間間隔、NA =該当せず、PK=薬物動態、MMR=ミスマッチ修復、MSI=マイクロサテライト不安定性

Data source：[資料5.3.5.2.2: P158V02]、[資料5.3.5.2.1: P164V02]、[資料5.3.1.4.1: P158PKC]、[資料5.3.1.4.2: P164PKC]、[資料5.3.1.4.3: P164ADA]、[資料5.3.1.4.4: P164NAb]

C Confidential

付録 2.7.2-2　各解析に用いたデータセット

解析	資料	試験	例数	主要変数	データカットオフ日[a]
158及び164試験の薬物動態解析 （日本人及び非日本人）	[資料5.3.3.2.1: P158164PKTF]	158試験 164試験（コホートA）	158試験 （N=93） 164試験 （N=60）	MK-3475濃度	158試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 164試験 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
母集団薬物動態解析 （日本人及び非日本人）	[資料5.3.5.3.1: MS32]	001試験（パートA、A1、A2、B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3）、 002試験、006試験 012試験、164試験	2,253	MK-3475濃度、 ベースラインでの人口統計学的特性	001試験 パートA：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パートB、D：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パートC、F：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 002試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 006試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 012試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 164試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
固定用量に関する薬物動態解析 （日本人及び非日本人）	[資料5.3.5.3.2: MS33]	001試験（パートA、A1、A2、B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3）、 002試験、006試験 010試験、011試験 024試験、025試験 037試験、041試験 045試験、052試験 055試験、164試験	3,881	MK-3475濃度	001試験 パートA：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パートB、D：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パートC、F：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 002試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 006試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 010試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 011試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 024試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 025試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 037試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 041試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 045試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 052試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 055試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 164試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

[a] 治験総括報告書に基づいたデータカットオフ日を示した。

C Confidential

付録 2.7.2-2　各解析に用いたデータセット（続き）

解析	資料	試験	例数	主要変数	データカットオフ日[a]
免疫原性評価 （日本人及び非日本人）	[資料5.3.5.3.3: MS34]	001試験（パートB1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3）、 002試験、006試験 010試験 012試験（パートB、C） 024試験、052試験 055試験、164試験	3,048	ADA 検体測定結果	001試験 パートB、D：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パートC、F：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 002試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 006試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 010試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 012試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 024試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 052試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 055試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 164試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

[a]治験総括報告書に基づいたデータカットオフ日を示した。

C Confidential

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 2
図一覧 4
略号及び用語の定義 6
2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.1.1　有効性を評価した試験のデザイン 7
2.7.3.1.1.1　国際共同164試験（コホート A） 7
2.7.3.1.1.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者） 10
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1　試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1　国際共同164試験（コホート A） 13
2.7.3.3.1.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者） 16
2.7.3.3.1.3　国際共同164試験（コホート A）及び国際共同158試験（MSI-High 癌患者）の併合解析 20
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 23
2.7.3.3.2.1　ORR 23
2.7.3.3.2.2　DOR 29
2.7.3.3.2.3　PFS 38
2.7.3.3.2.4　OS 44
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 50
2.7.3.4.1　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 50
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 51
2.7.3.6　日本人集団 51
2.7.3.6.1　患者の特性及び内訳 51
2.7.3.6.1.1　国際共同164試験（コホート A） 51
2.7.3.6.1.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者） 55
2.7.3.6.2　有効性 59
2.7.3.6.2.1　ORR 59
2.7.3.6.2.2　DOR 64
2.7.3.6.2.3　PFS 70
2.7.3.6.2.4　OS 74
2.7.3.7　有効性のまとめ 78

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.3-1　有効性の評価項目の解析手法の要約（164試験）……9
表 2.7.3-2　有効性の評価項目の解析手法の要約（158試験）……12
表 2.7.3-3　有効性の主な結果の要約……12
表 2.7.3-4　主な組み入れ基準……13
表 2.7.3-5　患者の特性 164試験（コホート A）（ASaT）……14
表 2.7.3-6　患者の内訳 164試験（コホート A）（ASaT）……16
表 2.7.3-7　患者の特性 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……17
表 2.7.3-8　患者の内訳 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……20
表 2.7.3-9　患者の特性 164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……21
表 2.7.3-10　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約 164試験（コホート A）（ASaT）……23
表 2.7.3-11　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……25
表 2.7.3-12　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づくがん腫別の ORR の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……27
表 2.7.3-13　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約 164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……28
表 2.7.3-14　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の要約 164試験（コホート A）（ASaT）……29
表 2.7.3-15　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……32
表 2.7.3-16　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく奏効確定例におけるがん腫別の奏効までの期間及び DOR の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……35
表 2.7.3-17　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の要約 164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……36
表 2.7.3-18　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約 164試験（コホート A）（ASaT）……38
表 2.7.3-19　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……40
表 2.7.3-20　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約 164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……42
表 2.7.3-21　OS の要約　164試験（コホート A）（ASaT）……44

Confidential

表 2.7.3-22　OS の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....46
表 2.7.3-23　OS の要約 164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....48
表 2.7.3-24　患者の特性 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）.....52
表 2.7.3-25　患者の内訳 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）.....54
表 2.7.3-26　患者の特性 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）.....56
表 2.7.3-27　患者の内訳 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）.....58
表 2.7.3-28　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）.....59
表 2.7.3-29　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）.....61
表 2.7.3-30　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づくがん腫別の ORR の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）.....63
表 2.7.3-31　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の要約 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）.....64
表 2.7.3-32　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）.....67
表 2.7.3-33　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）.....70
表 2.7.3-34　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）.....72
表 2.7.3-35　OS の要約 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）.....74
表 2.7.3-36　OS の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）.....76

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.3-1　試験デザイン（164試験）……8
図 2.7.3-2　試験デザイン（158試験）……11
図 2.7.3-3　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく標的病変におけるベースラインからの 腫瘍サイズの最大変化率（%）の Waterfall Plot 164試験（コホート A）（ASaT）……24
図 2.7.3-4　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づくがん腫別の 標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率（%）の Waterfall Plot 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……26
図 2.7.3-5　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の Swimmer Plot 164試験（コホート A）（ASaT）……30
図 2.7.3-6　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における DOR の Kaplan-Meier 曲線 164試験（コホート A）（ASaT）……31
図 2.7.3-7　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の Swimmer Plot 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……33
図 2.7.3-8　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における DOR の Kaplan-Meier 曲線 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……34
図 2.7.3-9　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における DOR の Kaplan-Meier 曲線 164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……37
図 2.7.3-10　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線……39
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 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……41
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 164試験(コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……43
図 2.7.3-13　OS の Kaplan-Meier 曲線 164試験（コホート A）（ASaT）……45
図 2.7.3-14　OS の Kaplan-Meier 曲線 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……47
図 2.7.3-15　OS の Kaplan-Meier 曲線 164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……49
図 2.7.3-16　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率（%）の Waterfall Plot 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）……60
図 2.7.3-17　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づくがん腫別の 標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率（%）の Waterfall Plot 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）……62

C Confidential

図 2.7.3-18　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の Swimmer Plot 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT） 65
図 2.7.3-19　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における DOR の Kaplan-Meier 曲線 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT） 66
図 2.7.3-20　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の Swimmer Plot 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT） 68
図 2.7.3-21　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく 奏効確定例における DOR の Kaplan-Meier 曲線 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT） 69
図 2.7.3-22　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT） 71
図 2.7.3-23　RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT） 73
図 2.7.3-24　OS の Kaplan-Meier 曲線 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT） 75
図 2.7.3-25　OS の Kaplan-Meier 曲線 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT） 77

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ASaT	All subjects as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
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
EU	European Union	欧州
GEP	Gene expression profile	遺伝子発現プロファイル
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色法
IRC	Independent review committee	独立判定委員会
IV	Intravenous	静脈内投与
MMR	Mismatch repair	ミスマッチ修復
MSI	Microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
NE	Non-evaluable	評価不能
NR	Not Reached	未到達
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Progressive disease	疾患進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態の指標
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 Tumors, 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
SD	Stable disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
US	United States	米国
VEGF	Vascular endothelial cell growth factor	血管内皮増殖因子

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、国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験：164試験）（コホートA）及び国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験：158試験）の結果に基づいて、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）の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）癌患者に対する有効性を評価した。

なお、158試験はMSI-High以外の固形がん患者も組み入れているが、本申請資料ではMSI-High癌患者のみを対象として有効性を評価した。

2.7.3.1.1　有効性を評価した試験のデザイン

2.7.3.1.1.1　国際共同164試験（コホートA）

164試験は、切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-High結腸・直腸癌患者を対象にMK-3475の有効性を評価する単群、マルチコホート、非盲検、多施設共同第Ⅱ相試験である。すべての患者がMK-3475 200 mgの3週間間隔投与（Q3W）を受けた。適格性基準を満たした患者が以下の2つのコホートに組み入れられた。コホートBは、コホートAの組み入れ終了後に新たに追加されたコホートであり、本申請資料ではコホートAのみを評価資料とした。

- コホートA：切除不能な局所進行又は転移性のMMR欠損又はMSI-High結腸・直腸癌で、標準治療（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）を過去に受けた患者
- コホートB：切除不能な局所進行又は転移性のMMR欠損又はMSI-High結腸・直腸癌で、標準治療［フッ化ピリミジン系製剤＋オキサリプラチン若しくはフッ化ピリミジン系製剤＋イリノテカンのいずれか、又はそのいずれかに抗血管内皮増殖因子（VEGF）若しくは抗上皮成長因子受容体（EGFR）モノクローナル抗体を加えたレジメン］を1レジメン以上実施した患者

治療の奏効は画像検査で評価した。初回の画像検査は、割り付け日から起算して9週間後に実施し、その後も9週間ごとに、臨床的に必要であればより頻回に疾患進行となるまで実施した。試験デザインを[図 2.7.3-1]に示す。

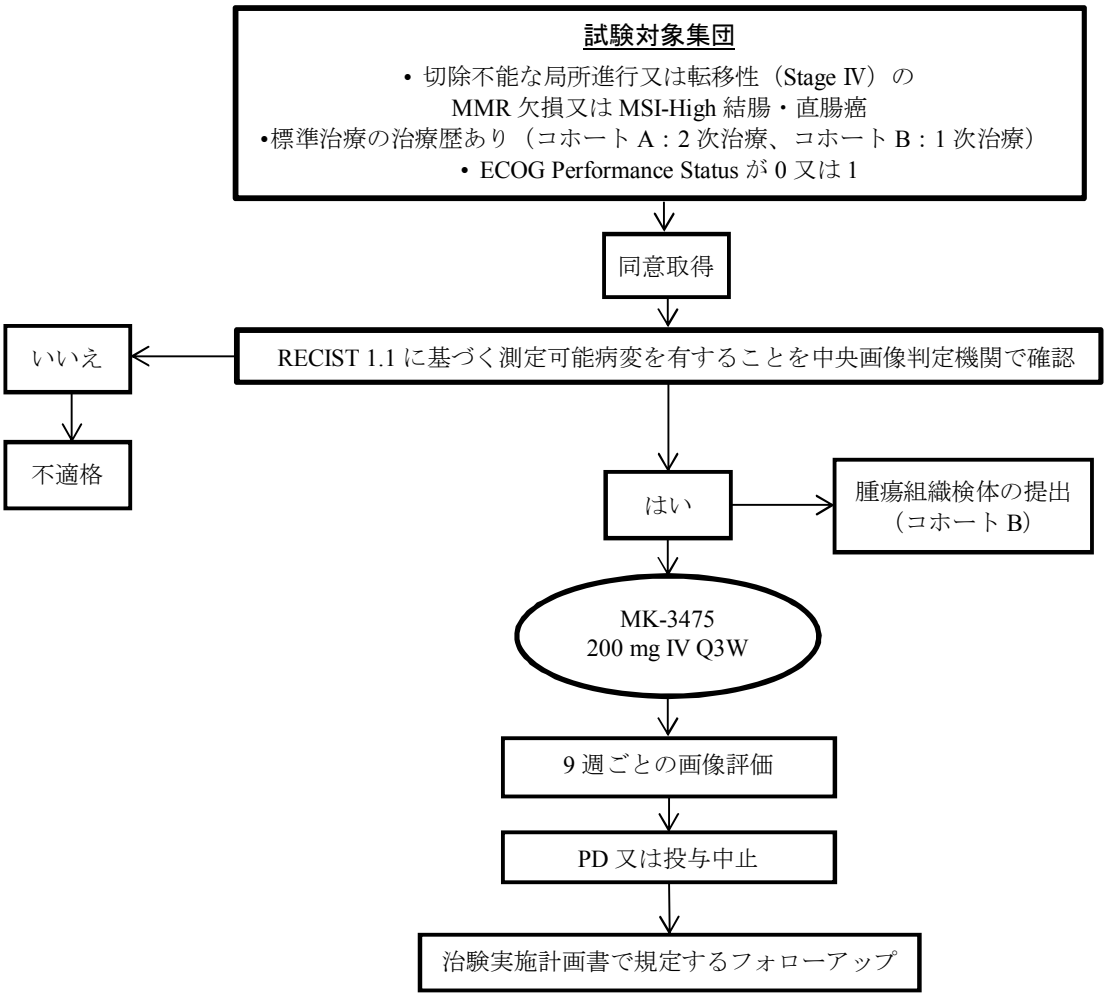
主要評価項目は、奏効率（ORR）［定義：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版version 1.1（RECIST 1.1）に基づく独立判定委員会（IRC）の評価により、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた患者の割合］とした。

副次評価項目は、RECIST 1.1に基づきIRCが評価する病勢コントロール率（DCR）［定義：CR、PR 又は疾患進行となる前に24週間以上安定（SD）を示した患者の割合］、奏効期間（DOR）［定義：初めてCR又はPRを示した時点から、疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間］及び無増悪生存期間（PFS）［定義：治験薬初回投与日から疾患進行又は原因を問わな

C Confidential

い死亡のいずれか早い方までの期間］並びに全生存期間（OS）［定義：治験薬初回投与日から原因を問わない死亡までの期間］とした。

図 2.7.3-1　　試験デザイン（164 試験）



2.7.3.1.1.1.1　　統計解析

本試験の有効性の主要解析は、治験薬を1回以上投与されたすべての患者（All subjects as treated：ASaT）とした。

主要評価項目である ORR については、点推定値及び二項分布に基づく正確法による95%信頼区間を算出した。DCR は、点推定値及び二項分布に基づく正確法による95%信頼区間を算出し、ASaT で DCR が得られていない患者については、病勢コントロールが得られていないものとみなした。

DOR、PFS 及び OS については、Kaplan-Meier 法による生存曲線及びその中央値の推定値を計算した。DOR については、奏効が得られていない患者は解析から除外した。OS の解析においては、

Confidential

データカットオフ時点で生存している患者は最終追跡日で打切りとした。PFS の解析においては、最終評価日に打切りとした。

主要な有効性評価項目についての解析手法の要約は、[表 2.7.3-1]に記載した。

なお、統計解析の詳細については治験実施計画書8章（[資料5.3.5.2.1: P164V02]の16.1.1項）に記載した。

表 2.7.3-1　　有効性の評価項目の解析手法の要約（164 試験）

評価項目	解析手法	解析対象集団	欠測の取扱い
主要評価項目			
ORR • IRC による RECIST 1.1に基づく評価	二項分布に基づく正確法	コホート A の ASaT	欠測の患者は無効例として取り扱う
副次評価項目			
DCR • IRC による RECIST 1.1に基づく評価	二項分布に基づく正確法	コホート A の ASaT	欠測の患者については、病勢コントロールが得られていないものとみなす
DOR • IRC による RECIST 1.1に基づく評価	Kaplan-Meier 法による要約統計量	コホート A の全奏効例	無効例は解析から除外する
PFS • IRC による RECIST 1.1に基づく評価	Kaplan-Meier 法による要約統計量	コホート A の ASaT	最終評価日に打切りとする
OS	Kaplan-Meier 法による要約統計量	コホート A の ASaT	最終追跡日に打切りとする

C Confidential

2.7.3.1.1.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験は、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単群、非盲検、非無作為化、マルチコホート、多施設共同第Ⅱ相試験である。すべての患者が MK-3475 200 mg Q3W の投与を受けた。適格性基準を満たした結腸・直腸癌を除く MSI-High の進行性固形がん患者がグループ K に組み入れられた。グループ A～J には10がん腫の希少がん患者を組み入れており、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患者も有効性の評価に含めている。

（A） 肛門癌（扁平上皮癌）
（B） 胆道癌［腺癌：胆嚢又は胆道系（肝内又は肝外胆管癌）、ただしファーター膨大部腫瘍は除く］
（C） 肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）
（D） 子宮内膜癌（肉腫又は間葉性腫瘍は除く）
（E） 子宮頸癌（扁平上皮癌）
（F） 外陰癌（扁平上皮癌）
（G） 小細胞肺癌
（H） 中皮腫
（I） 甲状腺癌
（J） 唾液腺癌（肉腫又は間葉性腫瘍は除く）
（K） MSI-High の進行性固形がん（結腸・直腸癌を除く）

組織学的又は細胞学的に固形がんと診断され、治癒不能な進行性（転移性及び／又は切除不能）の病変を有する標準1次治療に抵抗性又は不耐容の患者を対象とした。標準治療がない場合でも、臨床的効果が得られることが知られている治療に抵抗性又は不耐容であった患者を対象とした。

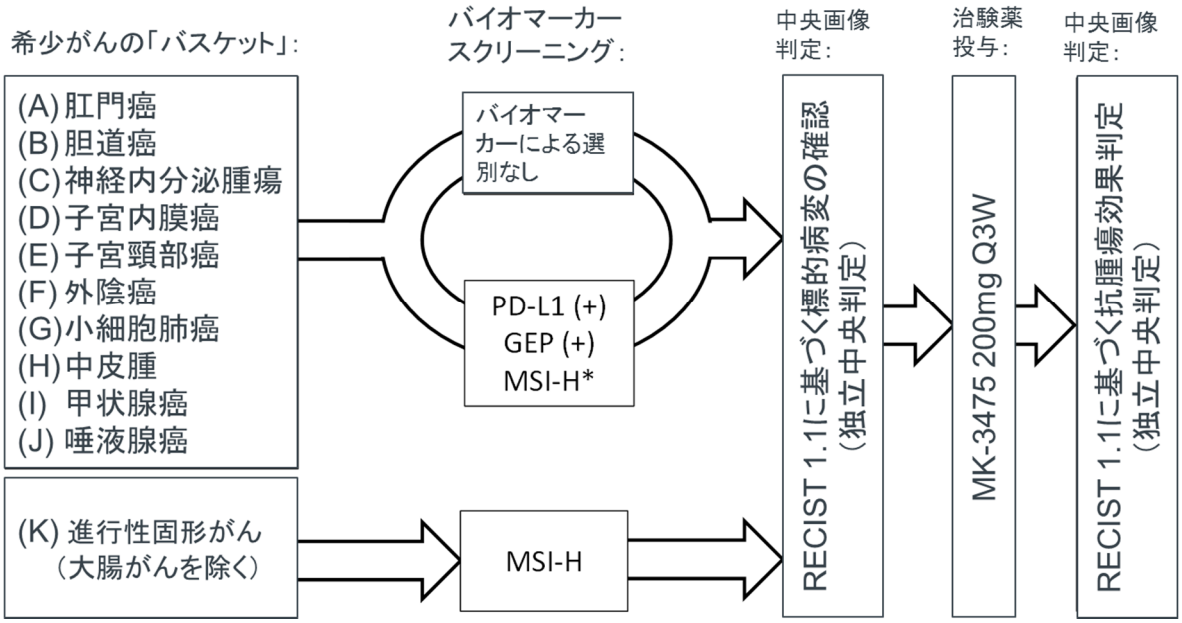
治療の奏効は画像検査で評価した。初回の画像検査は、割り付け日から起算して9週間後に実施し、その後も9週間ごとに、臨床的に必要であればより頻回に疾患進行となるまで実施した。治験薬投与開始後12ヵ月以降は、12週間ごとに画像検査を実施した。試験デザインを[図 2.7.3-2]に示す。

主要評価項目は、RECIST 1.1に基づき IRC により評価された ORR とした。

副次評価項目は、RECIST 1.1に基づき IRC が判定する DOR 及び PFS 並びに OS とした。

C Confidential

図 2.7.3-2　　試験デザイン（158 試験）



GEP：遺伝子発現プロファイル

2.7.3.1.1.2.1　　統計解析

本試験の有効性の主要解析は、ASaT を対象とした。

主要評価項目である ORR については、点推定値及び二項分布に基づく正確法による95%信頼区間を算出した。

DOR、PFS 及び OS については、Kaplan-Meier 法による生存曲線及びその中央値の推定値を計算した。OS の解析においては、データカットオフ時点で生存している患者は最終追跡日で打切りとした。DOR 及び PFS の解析においては、最終評価日に打切りとした。

主要な有効性評価項目についての解析手法の要約は、[表 2.7.3-2]に記載した。

なお、統計解析の詳細については治験実施計画書8章（[資料5.3.5.2.2: P158V02]の16.1.1項）に記載した。

Confidential

表 2.7.3-2 有効性の評価項目の解析手法の要約（158 試験）

評価項目	解析手法	解析対象集団	欠測の取扱い
主要評価項目			
ORR • IRC による RECIST 1.1に基づく評価	Clopper-Pearson による二項分布に基づく正確法	ASaT	欠測の患者は無効例として取り扱う
副次評価項目			
DOR • IRC による RECIST 1.1に基づく評価	Kaplan-Meier 法による要約統計量	全奏効例	無効例は解析から除外する
PFS • IRC による RECIST 1.1に基づく評価	Kaplan-Meier 法による要約統計量	ASaT	最終評価日に打切りとする
OS	Kaplan-Meier 法による要約統計量	ASaT	最終追跡日に打切りとする

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の有効性の主な結果の要約を[表 2.7.3-3]に示す。

表 2.7.3-3 有効性の主な結果の要約

試験番号	164試験（コホート A）	158試験（MSI-High 癌患者）
用法・用量	MK-3475 200 mg Q3W	
患者数	61	94
有効性の主要及び副次評価項目並びに結果		
ORR（%）［95%信頼区間（CI）］	27.9 (17.1, 40.8)	37.2 (27.5, 47.8)
DCR（%）（95%CI）	50.8 (37.7, 63.9)	58.5 (47.9, 68.6)
DOR の中央値（月）（範囲）*	未到達 (2.9+, 12.5+)†	未到達 (2.1+, 10.7+)†
奏効までの期間の中央値（月）（範囲）*	4.0 (1.8, 10.4)	2.1 (1.3, 10.2)
PFS の中央値（月）（95%CI）	2.3 (2.1, 8.1)	5.4 (3.7, 10.0)
6ヵ月 PFS 率（%）	42.6	48.1
12ヵ月 PFS 率（%）	34.3	34.4
OS の中央値（月）（95%CI）	未到達(., .)	13.4 (10.0, .)
6ヵ月 OS 率（%）	86.8	74.9
12ヵ月 OS 率（%）	71.7	55.7
データカットオフ日：2017年2月10日（164試験）、2017年4月28日（158試験） *CR（確定）例及び PR（確定）例のみを奏効までの期間及び DOR の解析に含めた。 †"+"は最終の画像評価において疾患進行がないことを示す。		

C Confidential

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

MK-3475の有効性を評価した164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の主な組み入れ基準を[表 2.7.3-4]に示す。

表 2.7.3-4　主な組み入れ基準

	国際共同第Ⅱ相試験 164試験（コホート A）	国際共同第Ⅱ相試験 158試験（MSI-High 癌患者）
対象	組織学的に切除不能な局所進行又は転移性の結腸・直腸癌と診断された患者	組織学的又は細胞学的に固形がんと診断され、治癒不能な進行性（転移性及び／又は切除不能）の病変を有する患者
	実施医療機関により MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌であることが確認された患者	レトロスペクティブな解析で MSI-High と判定されたグループ A～J の患者、及びプロスペクティブな実施医療機関における解析で MSI-High と判定されたグループ K の患者
	IRC により、RECIST 1.1に基づく1つ以上の測定可能病変を有することが確認された患者	
	ECOG Performance Status が0又は1の患者	
治療歴	標準治療（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）を過去に受けた患者	標準1次治療に抵抗性又は不耐容の患者（標準治療がない場合でも、臨床的効果が得られることが知られている治療に抵抗性又は不耐容であった患者）

2.7.3.3.1.1　国際共同164試験（コホート A）

2.7.3.3.1.1.1　患者の特性

164試験（コホート A）の患者の特性を[表 2.7.3-5]に示す。すべての患者が治療歴のある転移性の結腸・直腸癌であり、1例を除いて MSI-High であった。男性（59.0%）、65歳以下（72.1%）の患者の割合が高かった。55例（90.2%）の患者が2レジメン以上の前治療を受けていた。38例（62.3%）の患者が KRAS 野生型であった。

C Confidential

表 2.7.3-5　　患者の特性

164 試験（コホート A）（ASaT）

Subject Characteristics
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	61	
Gender		
Male	36	(59.0)
Female	25	(41.0)
Age (Years)		
<=65	44	(72.1)
>65	17	(27.9)
Mean	54.3	
SD	14.5	
Median	53.0	
Range	21 to 84	
Race		
Asian	19	(31.1)
White	42	(68.9)
Ethnicity		
Hispanic Or Latino	1	(1.6)
Not Hispanic Or Latino	54	(88.5)
Not Reported	3	(4.9)
Unknown	3	(4.9)
ECOG PS		
0	29	(47.5)
1	32	(52.5)
Cancer Stage		
IV	61	(100.0)
Metastatic Staging		
M1	61	(100.0)
History of Brain Metastases		
No	61	(100.0)
MSI-High Status*		
POSITIVE	60	(98.4)
NEGATIVE	1	(1.6)
KRAS		
MUTANT	16	(26.2)
WILD TYPE	38	(62.3)
UNDETERMINED	7	(11.5)

C Confidential

Subject Characteristics
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
NRAS		
MUTATION DETECTED	3	(4.9)
MUTATION NOT DETECTED	25	(41.0)
UNDETERMINED	33	(54.1)
BRAF		
MUTANT	9	(14.8)
WILD TYPE	28	(45.9)
UNDETERMINED	24	(39.3)
Prior Adjuvant or Neoadjuvant Therapy		
Yes	22	(36.1)
No	39	(63.9)
Number of Prior Therapy for Recurrent or Metastatic Disease		
1	6	(9.8)
2	28	(45.9)
3	13	(21.3)
4	5	(8.2)
5 OR GREATER	9	(14.8)
Baseline Tumor Size (mm) based on IRC Assessment per RECIST 1.1		
Subjects with data	61	
Mean	119.2	
SD	89.8	
Median	98.7	
Range	11.0 to 407.6	
*MSI status by PCR test or IHC test at local site laboratory. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).		

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl]

2.7.3.3.1.1.2　　患者の内訳

164試験（コホート A）の患者の内訳を［表 2.7.3-6］に示す。61例の MSI-High 結腸・直腸癌患者が ASaT 集団に含まれている。フォローアップ期間の中央値は13.2ヵ月（範囲：0.2～16.9）であった。治験薬の投与を中止した35例（57.4%）のうち、26例（42.6%）が疾患進行によるものであった。データカットオフ時点で、26例（42.6%）が治験薬の投与を継続していた。

データカットオフ時点で、19例（31.1%）が治験を中止していた。中止理由は死亡が最も多く、16例（26.2%）であった。死亡理由は、多くが疾患進行によるものであった。

C Confidential

表 2.7.3-6　　患者の内訳
164 試験（コホート A）（ASaT）

Disposition of Subjects
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	61	
Trial Disposition		
Discontinued	19	(31.1)
Adverse Event	1	(1.6)
Death	16	(26.2)
Lost To Follow-Up	1	(1.6)
Withdrawal By Subject	1	(1.6)
Ongoing	42	(68.9)
Subject Study Medication Disposition		
Discontinued	35	(57.4)
Adverse Event	4	(6.6)
Physician Decision	3	(4.9)
Progressive Disease	26	(42.6)
Withdrawal By Subject	2	(3.3)
Treatment Ongoing	26	(42.6)
Each subject is counted once for Trial Disposition, Subject Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).		

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-dsplus]

2.7.3.3.1.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

2.7.3.3.1.2.1　　患者の特性

158試験（MSI-High 癌患者）の患者の特性を[表 2.7.3-7]に示す。94例の MSI-High 癌患者が組み入れられた。すべての患者が転移性又は切除不能な病変を有していた。94例のうち92例（97.9%）が標準1次治療に抵抗性又は不耐容であった。前治療を受けていない2例のうち1例はデータカットオフ後に前治療を受けたことが確認された。もう1例は前治療を受けずに組み入れられ、適格性基準を満たしていなかったが、この逸脱は治験薬初回投与後に判明したため、治験薬の投与は継続された。65歳未満（54.3%）、白人（84.0%）の患者の割合が高かった。48例（51.1%）が2レジメン以上の前治療を受けていた。

なお、158試験の94例のうち83例の MSI-High の進行性固形がん患者は、MSI-High と診断された後に試験（グループ K）に登録された。一方、グループ K 以外に登録された11例は、試験登録時に MSI-High のステイタスは不明であったが、レトロスペクティブな解析で MSI-High であることが判明した患者である。94例のグループの内訳は、グループ D（子宮内膜癌）：7例、グループ E（子宮頸癌）：2例、グループ H（中皮腫）：1例、グループ J（唾液腺癌）：1例、グループ K（MSI-High の進行性固形がん）：83例であった。

Confidential

表 2.7.3-7　　患者の特性

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Subject Characteristics

(Baseline MSI-H)

(MK3475 200mg Q3W)

(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	94	
Gender		
Male	49	(52.1)
Female	45	(47.9)
Age (Years)		
< 65	51	(54.3)
>= 65	43	(45.7)
Mean	62.1	
SD	12.9	
Median	64.0	
Range	24 to 87	
Race		
American Indian Or Alaska Native	1	(1.1)
Asian	12	(12.8)
Black Or African American	2	(2.1)
White	79	(84.0)
Ethnicity		
Hispanic Or Latino	5	(5.3)
Not Hispanic Or Latino	80	(85.1)
Not Reported	5	(5.3)
Unknown	4	(4.3)
Geographic Region		
US	18	(19.1)
EU	33	(35.1)
Japan	7	(7.4)
Other	36	(38.3)
ECOG		
[0] Normal Activity	47	(50.0)
[1] Symptoms, but ambulatory	47	(50.0)

C Confidential

Subject Characteristics
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Metastatic Staging		
M0	10	(10.6)
M1	83	(88.3)
NULL	1	(1.1)
Brain Metastases Present		
Yes	2	(2.1)
No	92	(97.9)
Treatment Naïve (Y/N)		
Yes	2	(2.1)
No	92	(97.9)
Prior Adjuvant/Neoadjuvant Therapy		
Yes	21	(22.3)
No	71	(75.5)
NULL	2	(2.1)
Number of Prior Lines of Therapy for Recurrent/Metastatic Disease		
Adjuvant/Neoadjuvant	7	(7.4)
1	37	(39.4)
2	26	(27.7)
3	11	(11.7)
4	4	(4.3)
5 or more	7	(7.4)
NULL	2	(2.1)
Sum of Target Lesions Measureable at Baseline (mm) Per IRC		
Subjects with data	94	
Mean	88.6	
SD	63.5	
Median	66.5	
Range	11.8 to 315.7	

C Confidential

Subject Characteristics
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Tumor Type		
ADRENOCORTICAL	3	(3.2)
BRAIN	1	(1.1)
CERVICAL	2	(2.1)
CHOLANGIOCARCINOMA	9	(9.6)
ENDOMETRIAL	24	(25.5)
GASTRIC	13	(13.8)
MESOTHELIOMA	3	(3.2)
NEUROENDOCRINE	2	(2.1)
OVARIAN	1	(1.1)
PANCREATIC	10	(10.6)
PROSTATE	1	(1.1)
RETROPERITONEAL	1	(1.1)
SALIVARY	1	(1.1)
SARCOMA	1	(1.1)
SCLC	3	(3.2)
SMALL INTESTINE	13	(13.8)
TESTICULAR	1	(1.1)
THYROID	2	(2.1)
TONSIL	1	(1.1)
UROTHELIAL	2	(2.1)
(Database Cutoff Date: 28APR2017).		

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl]

2.7.3.3.1.2.2　　患者の内訳

158試験（MSI-High 癌患者）の患者の内訳を［表 2.7.3-8］に示す。94例の MSI-High 癌患者がASaT 集団に含まれている。フォローアップ期間の中央値は8.4ヵ月（範囲：0.6～14.9）であった。48例（51.1%）が治験薬の投与を中止し、中止理由は疾患進行が最も多く29例（30.9%）であり、次に多かったのが有害事象による12例（12.8%）であった。データカットオフ時点で、46例（48.9%）が治験薬の投与を継続していた。

データカットオフ時点で、36例（38.3%）が治験を中止していた。中止理由は死亡が最も多く25例（26.6%）であり、死亡理由の多くが疾患進行によるものであった。

Confidential

表 2.7.3-8　　患者の内訳

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Disposition of Subjects
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	94	
Status for Trial		
Discontinued	36	(38.3)
Adverse Event	9	(9.6)
Death	25	(26.6)
Withdrawal By Subject	2	(2.1)
Ongoing In Trial	58	(61.7)
Status for Study Medication in Trial		
Started	94	
Discontinued	48	(51.1)
Adverse Event	12	(12.8)
Clinical Progression	6	(6.4)
Progressive Disease	29	(30.9)
Withdrawal By Subject	1	(1.1)
Treatment Ongoing	46	(48.9)
(Database Cutoff Date: 28APR2017).		

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl]

2.7.3.3.1.3　国際共同164試験（コホート A）及び国際共同158試験（MSI-High 癌患者）の併合解析

併合解析集団での患者の特性を［表 2.7.3-9］に示す。155例が併合解析に含まれている。男性（54.8%）、65歳未満（60.0%）及び白人（78.1%）の患者の割合が高かった。1例を除くすべての患者が MSI-High であった。

Confidential

表 2.7.3-9　　患者の特性

164 試験（コホート A）及び 158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Summary of Demographic and Baseline Characteristics

Pooled Studies (KN158 and KN164)

(MK3475 200mg Q3W)

(ASaT Population)

	KN158		KN164		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	94		61		155	
Gender						
Male	49	(52.1)	36	(59.0)	85	(54.8)
Female	45	(47.9)	25	(41.0)	70	(45.2)
Age (Years)						
< 65	51	(54.3)	42	(68.9)	93	(60.0)
>= 65	43	(45.7)	19	(31.1)	62	(40.0)
Mean	62.1		54.3		59.1	
SD	12.9		14.5		14.0	
Median	64.0		53.0		60.0	
Range	24 to 87		21 to 84		21 to 87	
Race						
American Indian Or Alaska Native	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)
Asian	12	(12.8)	19	(31.1)	31	(20.0)
Black Or African American	2	(2.1)	0	(0.0)	2	(1.3)
White	79	(84.0)	42	(68.9)	121	(78.1)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	5	(5.3)	1	(1.6)	6	(3.9)
Not Hispanic Or Latino	80	(85.1)	54	(88.5)	134	(86.5)
Not Reported	5	(5.3)	3	(4.9)	8	(5.2)
Unknown	4	(4.3)	3	(4.9)	7	(4.5)
ECOG						
0	47	(50.0)	29	(47.5)	76	(49.0)
1	47	(50.0)	32	(52.5)	79	(51.0)
Brain Metastases						
Yes	2	(2.1)	0	(0.0)	2	(1.3)
No	92	(97.9)	61	(100.0)	153	(98.7)

C Confidential

Summary of Demographic and Baseline Characteristics
Pooled Studies (KN158 and KN164)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	KN158		KN164		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
M Staging						
M0	10	(10.6)	0	(0.0)	10	(6.5)
M1	83	(88.3)	61	(100.0)	144	(92.9)
NULL	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)
MSI-High Status						
MSI-High	94	(100.0)	60	(98.4)	154	(99.4)
non-MSI-High	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
MSI/MMR Test Type						
PCR	31	(33.0)	23	(37.7)	54	(34.8)
IHC	54	(57.4)	22	(36.1)	76	(49.0)
PCR and IHC	8	(8.5)	16	(26.2)	24	(15.5)
Other	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)
Number of Prior Lines of Therapy						
Adjuvant/Neoadjuvant	7	(7.4)	0	(0.0)	7	(4.5)
1	37	(39.4)	6	(9.8)	43	(27.7)
2	26	(27.7)	28	(45.9)	54	(34.8)
3	11	(11.7)	13	(21.3)	24	(15.5)
4	4	(4.3)	5	(8.2)	9	(5.8)
5 or more	7	(7.4)	9	(14.8)	16	(10.3)
Missing	2	(2.1)	0	(0.0)	2	(1.3)
Baseline Tumor Size						
Subjects with data	94		61		155	
Mean	88.6		119.2		100.6	
SD	63.5		89.8		76.1	
Median	66.5		98.7		81.7	
Range	11.8 to 315.7		11.0 to 407.6		11.0 to 407.6	

Subjects who received at least one dose of MK-3475 in KN158 with MSI-High and KN164 Cohort A are included.
KN164 Database Cutoff Date: 10FEB2017
KN158 Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[ISE: adam-adsl]

C Confidential

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　　ORR

2.7.3.3.2.1.1　　国際共同164試験（コホートA）

IRC 評価に基づく ORR は27.9%（95%CI：17.1～40.8）であり、ASaT 集団61例のうち17例で奏効が認められた[表 2.7.3-10]。奏効例はすべて PR であった。CR、PR 及び SD を含む DCR は、50.8%（95% CI : 37.7～63.9）であった。RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの縮小は、34例（55.7%）で認められた[図 2.7.3-3]。

表 2.7.3-10　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約
164 試験（コホートA）（ASaT）

Summary of Best Overall Response (Confirmed) Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
(Cohort A, ASaT Population)

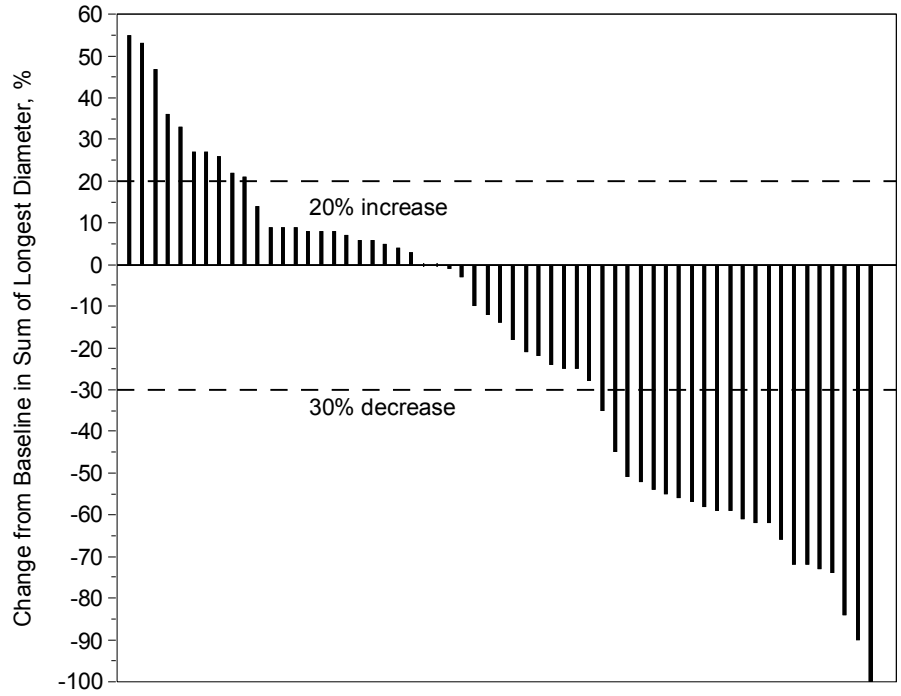
Response Evaluation	MK-3475 200 mg (N=61)		
	n	(%)	95% CI†
Subjects in population	61		
Complete Response (CR)	0	0.0	(0.0, 5.9)
Partial Response (PR)	17	27.9	(17.1, 40.8)
Objective Response (CR+PR)	**17**	**27.9**	**(17.1, 40.8)**
Stable Disease (SD)	14	23.0	(13.2, 35.5)
Disease Control (CR+PR+SD)	**31**	**50.8**	**(37.7, 63.9)**
Progressive Disease (PD)	28	45.9	(33.1, 59.2)
Non-evaluable (NE)	2	3.3	(0.4, 11.3)
† Based on binomial exact confidence interval method. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).			

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adrs]

C Confidential

図 2.7.3-3　　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率（%）の Waterfall Plot
164 試験（コホート A）（ASaT）

Waterfall Plot of Subjects with Maximum Target Lesion Change from Baseline Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
(Cohort A, ASaT Population)



(Database Cutoff Date: 10FEB2017).
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtl]

Confidential

2.7.3.3.2.1.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

IRC 評価に基づく ORR は37.2%（95%CI：27.5～47.8）であり、CR が4例（4.3%）、PR が31例（33.0%）であった[表 2.7.3-11]。DCR は58.5%（95%CI：47.9～68.6）であった。少なくとも1回は治験薬投与後の画像評価を実施した患者84例のうち56例（66.7%）で、標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの縮小がみられた[図 2.7.3-4]。

また、がん腫別の ORR の要約を[表 2.7.3-12]に示す。主ながん腫の ORR は、それぞれ、子宮内膜癌54.2%（95%CI：32.8～74.4）（13/24例）、胃癌46.2%（95%CI：19.2～74.9）（6/13例）、小腸癌30.8%（95%CI：9.1～61.4）（4/13例）、膵癌10.0%（95%CI：0.3～44.5）（1/10例）、胆道癌22.2%（95%CI：2.8～60.0）（2/9例）及び小細胞肺癌66.7%（95%CI：9.4～99.2）（2/3例）であった。その他のがん腫では、症例数はわずかであるが、副腎皮質癌、子宮頸癌、後腹膜癌、唾液腺癌、肉腫、扁桃癌、尿路上皮癌で奏効が認められた。

表 2.7.3-11　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約
158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Summary of Best Objective Response Based on RECIST1.1 per Central Radiology Assessment
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

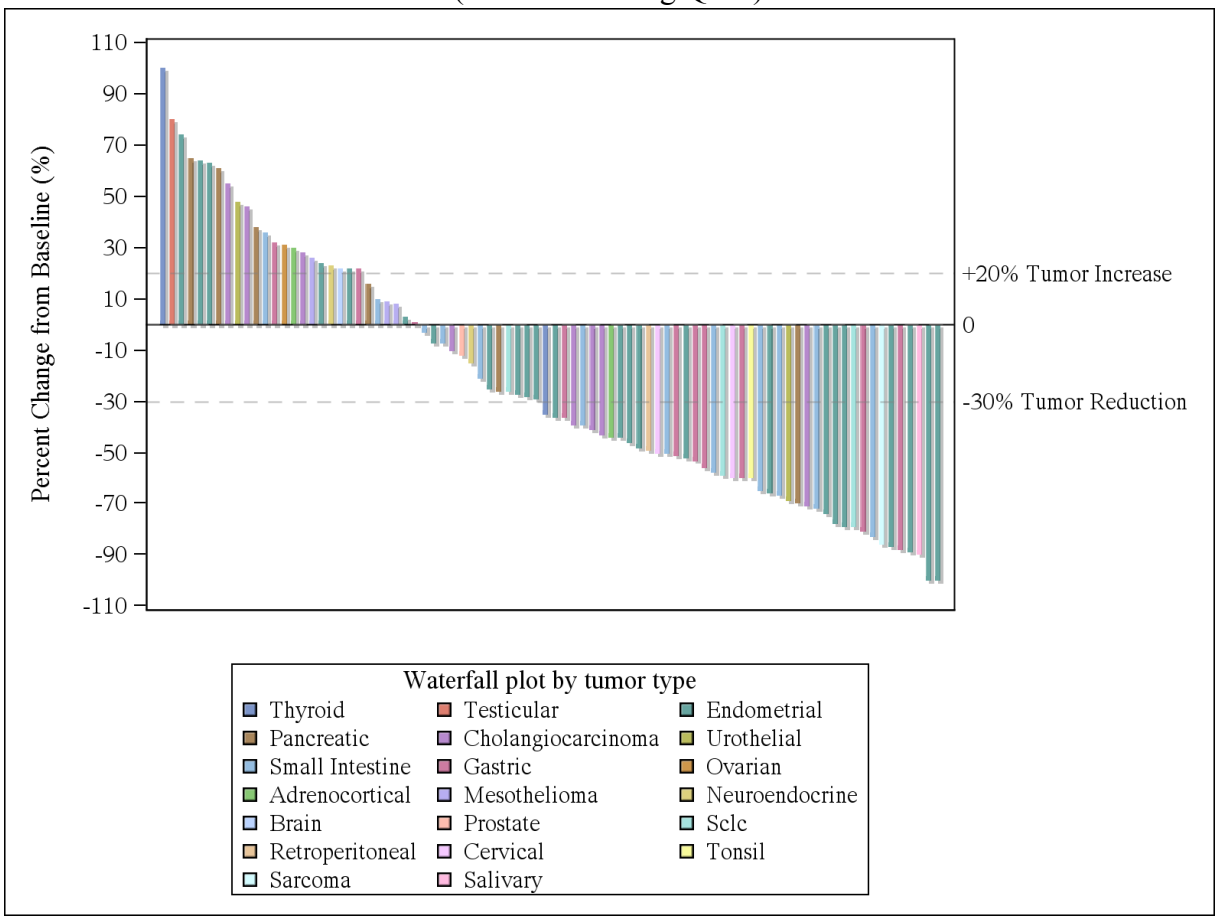
Response Evaluation	MK3475 200mg Q3W (N=94)		
	n	%	95% CI†
Complete Response (CR)	4	4.3	(1.2, 10.5)
Partial Response (PR)	31	33.0	(23.6, 43.4)
Objective Response (CR+PR)	**35**	**37.2**	**(27.5, 47.8)**
Stable Disease (SD)	20	21.3	(13.5, 30.9)
Disease Control (CR+PR+SD)	**55**	**58.5**	**(47.9, 68.6)**
Progressive Disease (PD)	29	30.9	(21.7, 41.2)
No Assessment	10	10.6	(5.2, 18.7)

Only confirmed responses are included.
† Based on binomial exact confidence interval method.
'No Assessment' (NA) counts subjects who had a baseline assessment evaluated by the central radiology assessment but no post-baseline assessment on the data cutoff date including missing, discontinuing or death before the first post-baseline scan.
Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adrs]

C Confidential

図 2.7.3-4　　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づくがん腫別の
標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率（%）の Waterfall Plot
158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Waterfall Plot of Best Tumor Change from Baseline Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment by tumor type
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)



Percentage changes >100% were truncated at 100%.
Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtl]

Confidential

表 2.7.3-12 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づくがん腫別の ORR の要約
158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Response Evaluation	Adrenocortical (N=3) n	Brain (N=1) n	Cervical (N=2) n	Cholangiocarcinoma (N=9) n	Endometrial (N=24) n	Gastric (N=13) n	Mesothelioma (N=3) n	Neuroendocrine (N=2) n	Ovarian (N=1) n	Pancreatic (N=10) n	Prostate (N=1) n	Retroperitoneal (N=1) n	Salivary (N=1) n	Sarcoma (N=1) n	Sclc (N=3) n	Small Intestine (N=13) n	Testicular (N=1) n	Thyroid (N=2) n	Tonsil (N=1) n	Urothelial (N=2) n	Total (N=94) n
Complete Response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 0(0.0)	4 (4.3)
Partial Response (PR)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (22.2)	12 (50.0)	4 (30.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	4 (30.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	31 (33.0)
Objective Response (CR+PR)	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**1 (50.0)**	**2 (22.2)**	**13 (54.2)**	**6 (46.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (10.0)**	**0 (0.0)**	**1 (100.0)**	**1 (100.0)**	**1 (100.0)**	**2 (66.7)**	**4 (30.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (100.0)**	**1 (50.0)**	**35 (37.2)**
Stable Disease (SD)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	6 (25.0)	2 (15.4)	1 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (30.8)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (21.3)
Disease Control (CR+PR+SD)	**1 (33.3)**	**0 (0.0)**	**1 (50.0)**	**5 (55.6)**	**19 (79.2)**	**8 (61.5)**	**1 (33.3)**	**1 (50.0)**	**0 (0.0)**	**2 (20.0)**	**1 (100.0)**	**1 (100.0)**	**1 (100.0)**	**1 (100.0)**	**2 (66.7)**	**8 (61.5)**	**0 (0.0)**	**1 (50.0)**	**1 (100.0)**	**1 (50.0)**	**55 (58.5)**
Progressive Disease (PD)	1 (33.3)	1 (100.0)	1 (50.0)	3 (33.3)	5 (20.8)	2 (15.4)	2 (66.7)	1 (50.0)	1 (100.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (30.8)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	29 (30.9)
No Assessment	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (10.6)

Only confirmed responses are included.

† Based on binomial exact confidence interval method.

'No Assessment' (NA) counts subjects who had a baseline assessment evaluated by the central radiology assessment but no post-baseline assessment on the data cutoff date including missing, discontinuing or death before the first post-baseline scan.

Database Cutoff Date: 28APR2017

Source: [P158V02MK3475: adam-adsl; adrs]

Confidential

2.7.3.3.2.1.3　国際共同164試験（コホート A）及び国際共同158試験（MSI-High 癌患者）の併合解析

併合解析集団での、IRC 評価に基づく ORR は33.5%（155例中52例、95%CI：26.2～41.6）、DCR は55.5%（95%CI：47.3～63.5）であった[表 2.7.3-13]。奏効が得られた52例のうち4例が CR であった。なお、フォローアップ期間の中央値は9.7ヵ月（範囲：0.2～16.9）であった。

表 2.7.3-13　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約
164 試験（コホート A）及び 158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Summary of Best Overall Response Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
Pooled Studies (KN158 and KN164)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	Total (N=155)	
Response Evaluation	n (%)	95% CI†
Complete Response (CR)	4 (2.6)	(0.7, 6.5)
Partial Response (PR)	48 (31.0)	(23.8, 38.9)
Objective Response (CR+PR)	**52 (33.5)**	**(26.2, 41.6)**
Stable Disease (SD)	34 (21.9)	(15.7, 29.3)
Disease Control (CR+PR+SD)	**86 (55.5)**	**(47.3, 63.5)**
Progressive Disease (PD)	57 (36.8)	(29.2, 44.9)
Non-evaluable (NE)	2 (1.3)	(0.2, 4.6)
No Assessment	10 (6.5)	(3.1, 11.5)

† Based on binomial exact confidence interval method.
Only confirmed responses are included.
Subjects who received at least one dose of MK-3475 in KN158 with MSI-High and KN164 Cohort A are included.
'No Assessment' (NA) counts subjects who had a baseline assessment evaluated by the IRC assessment but no post-baseline assessment on the data cutoff date including missing, discontinuing or death before the first post-baseline scan.
KN164 Database Cutoff Date: 10FEB2017
KN158 Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[ISE: adam-adsl; adrs]

C Confidential

2.7.3.3.2.2　　DOR

2.7.3.3.2.2.1　　国際共同164試験（コホート A）

IRC 評価に基づく奏効までの期間及び DOR について[表 2.7.3-14]、[図 2.7.3-5]及び[図 2.7.3-6]に示す。奏効までの期間の中央値は、4.0ヵ月（範囲：1.8～10.4）であり、DOR は中央値に到達していなかった（範囲：2.9+～12.5+）。データカットオフ時点で、奏効例17例のうち15例（88.2%）で奏効が継続していた。1例で疾患進行が認められ、1例でがんに対する他の治療が開始された。また、奏効例17例のうち14例（82.4%）で奏効が6ヵ月以上継続していた。

表 2.7.3-14　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の要約
164 試験（コホート A）（ASaT）

Summary of Time to Response and Response Duration in Subjects with Confirmed Response Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
(Cohort A, ASaT Population)

Response Evaluation	MK-3475 200 mg
	(N=61)
Number of Subjects with Response†	17
Time to Response† (Months)	
Mean (SD)	4.4 (2.8)
Median (Range)	4.0 (1.8 - 10.4)
Response Duration‡ (Months)	
Median (Range)	Not reached (2.9+ - 12.5+)
Number of Subjects with Response ≥6 Months (%)	14(82.4)

† Analysis on time to response and response duration are based on subjects with a best objective 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.

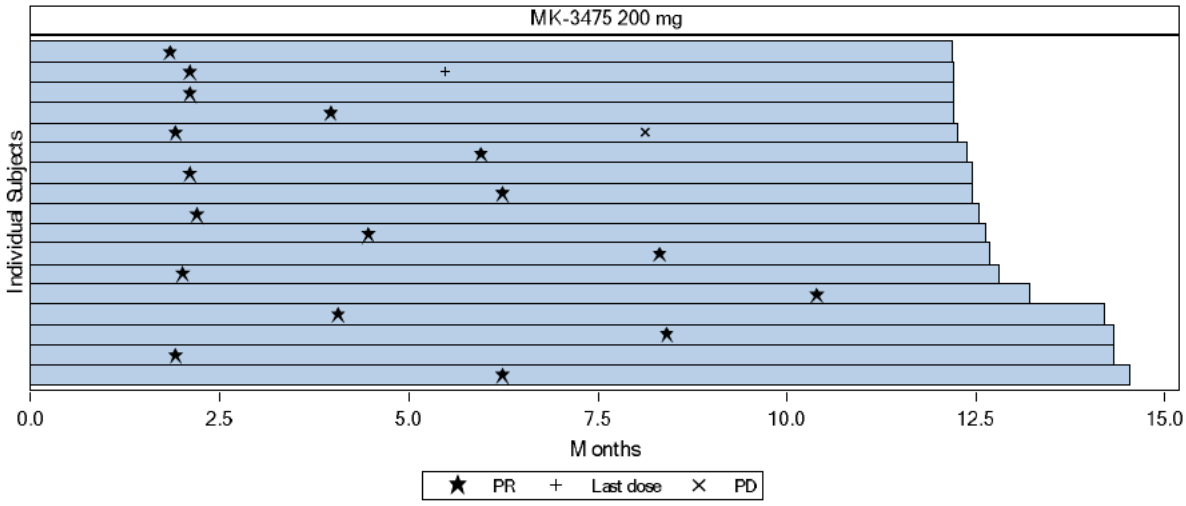
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-5　　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の Swimmer Plot
164 試験（コホート A）（ASaT）

Swimmer Plot of Subjects With Time to Response (Confirmed) and Time to Progression
Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
(Cohort A, Responders)

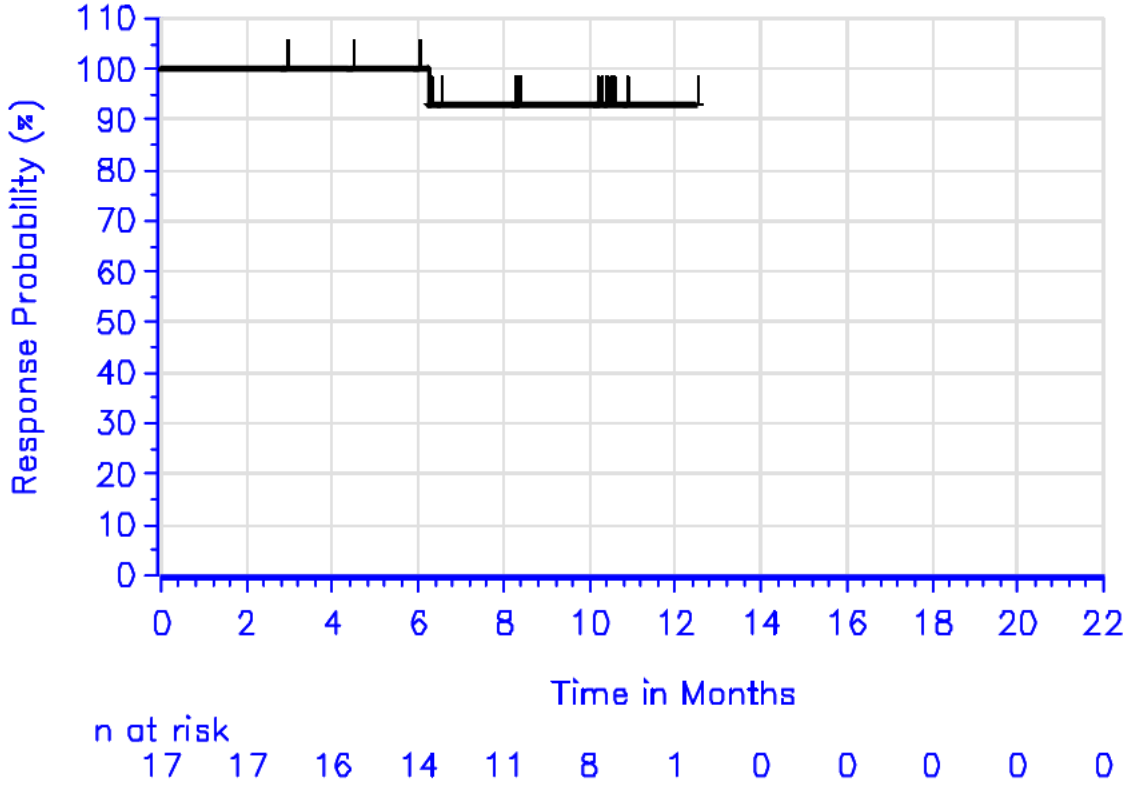


(Database Cutoff Date: 10FEB2017).
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

Confidential

図 2.7.3-6　　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における DOR の Kaplan-Meier 曲線
164 試験（コホート A）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Objective Response (Confirmed) Duration Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
(Cohort A, ASaT Population)



(Database Cutoff Date: 10FEB2017).
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

C Confidential

2.7.3.3.2.2.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

IRC 評価に基づく奏効までの期間及び DOR について[表 2.7.3-15]、[図 2.7.3-7]及び[図 2.7.3-8]に示す。奏効までの期間の中央値は、2.1ヵ月（範囲：1.3～10.2）であり、DOR は中央値に到達していなかった（範囲：2.1+～10.7+）。データカットオフ時点で、奏効例35例のうち32例（91.4%）で奏効が継続していた。2例で疾患進行が認められ、1例でがんに対する他の治療が開始された。また、奏効例35例のうち18例（51.4%）で奏効が6ヵ月以上継続していた。

また、がん腫ごとの奏効までの期間及び DOR について[表 2.7.3-16]に示す。がん腫ごとの DOR は、副腎皮質癌、子宮頸癌、胆道癌、子宮内膜癌、胃癌、後腹膜癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、小腸癌、扁桃癌及び尿路上皮癌では、いずれも中央値に到達しておらず、膵癌、肉腫の奏効例での DOR はそれぞれ8.1ヵ月、4.2ヵ月であった。

表 2.7.3-15　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の要約
158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Summary of Time to Response and Duration of Response
Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment in Subjects with Confirmed Response
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(Responders)

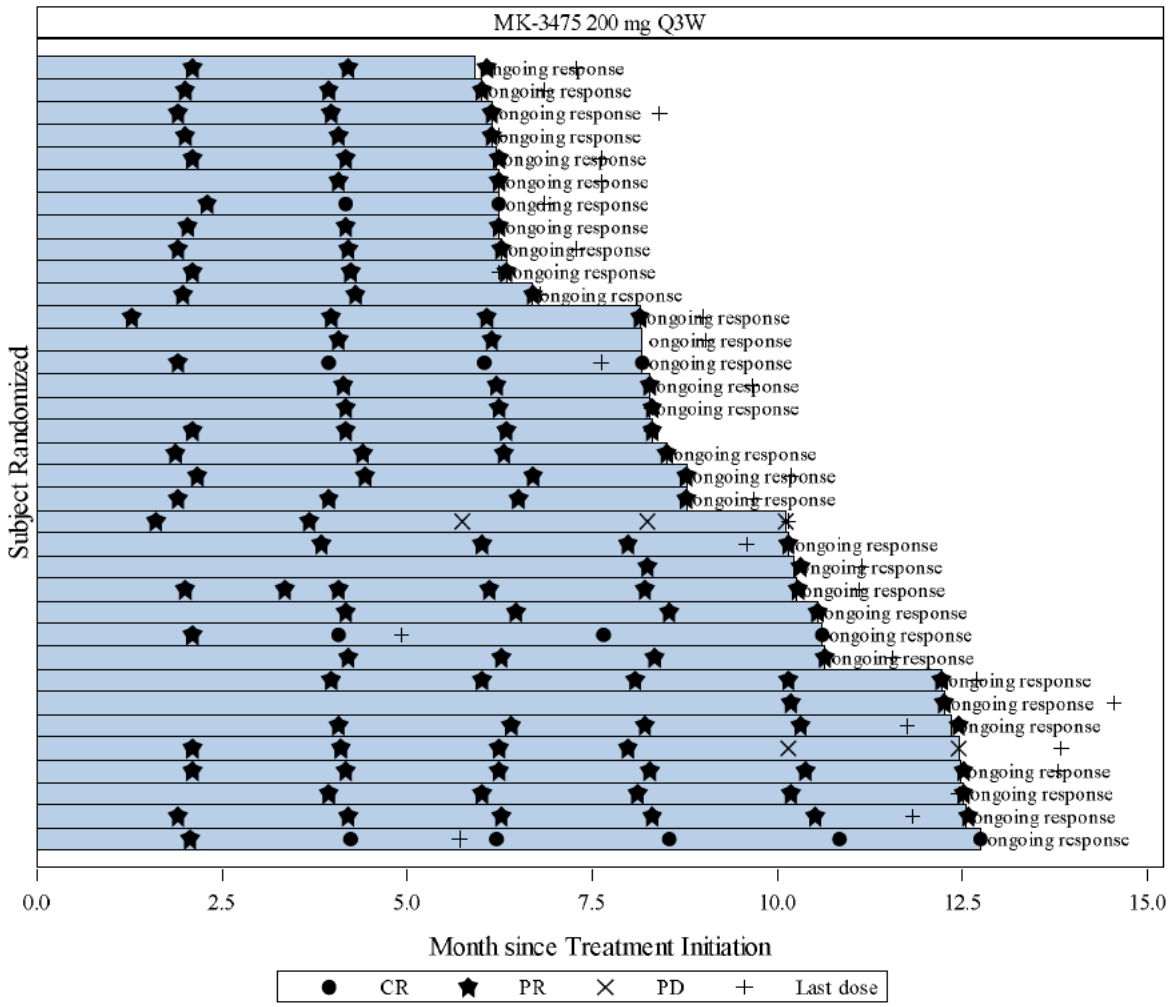
	MK-3475 200 mg Q3W (N=94)
Number of subjects with response†	35
Time to Response† (months)	
Mean (SD) Median (Range)	3.0 (1.8) 2.1 (1.3-10.2)
Response Duration‡ (months)	
Median (Range)	NR (2.1+ - 10.7+)
Number (%‡) of Subjects with Extended Response Duration:	
≥6 months ≥9 months	18 (96.6) 3 (85.8)
† Includes subjects with confirmed complete response or partial response.. ‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment. NR = Not Reached. Database Cutoff Date: 28APR2017	

Source: [P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-7　　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の Swimmer Plot
158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Swimmer Plot of Subjects With Time to Response and Time to Progression Based on Central Radiology Assessment per RECIST 1.1
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(Responders)

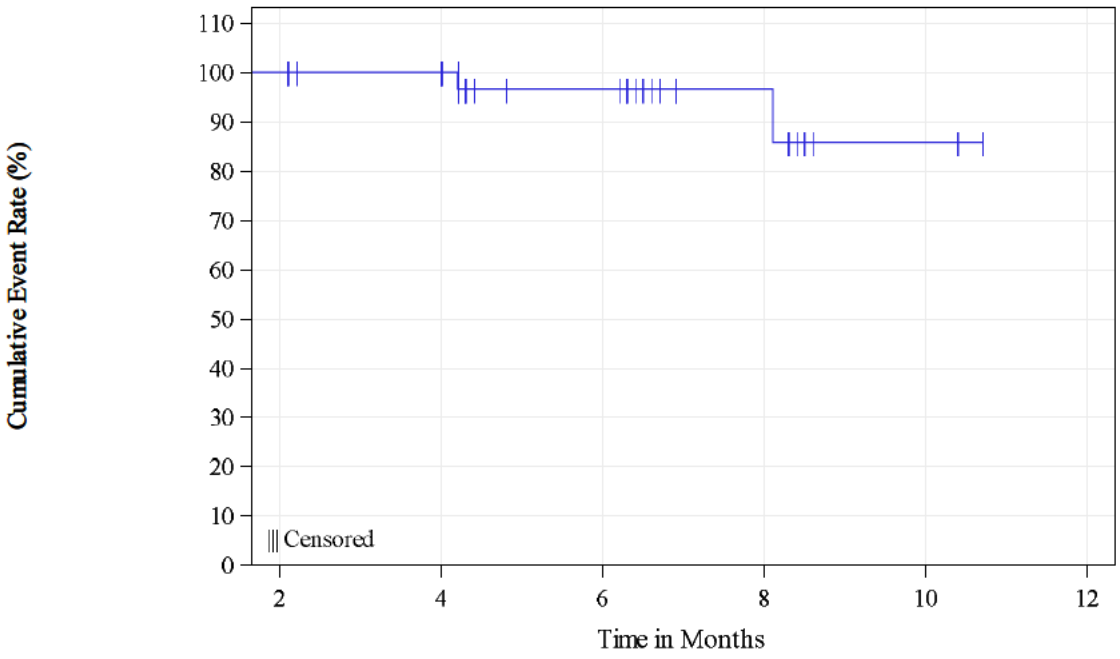


Response is based on single time point visit assessment per RECIST 1.1 (Central Radiology assessed unconfirmed response)
Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adrs; adtte]

Confidential

図 2.7.3-8　　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における DOR の Kaplan-Meier 曲線
158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Objective Response Duration Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment in Subjects with Confirmed Response
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(Responders)



n at risk						
MK-3475 200 mg Q3W	35	32	18	9	3	0

Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Confidential

表 2.7.3-16　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく奏効確定例におけるがん腫別の奏効までの期間及び DOR の要約
158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

	Adrenocortical (N=3)	Brain (N=1)	Cervical (N=2)	Cholangiocarcinoma (N=9)	Endometrial (N=24)	Gastric (N=13)	Mesothelioma (N=3)	Neuroendocrine (N=2)	Ovarian (N=1)	Pancreatic (N=10)	Prostate (N=1)	Retroperitoneal (N=1)	Salivary (N=1)	Sarcoma (N=1)	Sclc (N=3)	Small Intestine (N=13)	Testicular (N=1)	Thyroid (N=2)	Tonsil (N=1)	Urothelial (N=2)
Number of subjects with response[†]	1	0	1	2	13	6	0	0	0	1	0	1	1	1	2	4	0	0	1	1
Time to Response[†] (months)																				
Mean (SD)	8.1 (.)	-	1.9 (.)	4.2 (0.0)	3.2 (2.3)	3.0 (1.1)	-	-	-	2.1 (.)	-	2.1 (.)	1.9 (.)	1.6 (.)	2.0 (0.1)	2.5 (1.0)	-	-	2.0 (.)	2.0 (.)
Median (Range)	8.1 (8.1-8.1)	-	1.9 (1.9-1.9)	4.2 (4.1-4.2)	2.2 (1.3-10.2)	3.0 (1.9-4.1)	-	-	-	2.1 (2.1-2.1)	-	2.1 (2.1-2.1)	1.9 (1.9-1.9)	1.6 (1.6-1.6)	2.0 (1.9-2.1)	2.1 (1.9-4.1)	-	-	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)
Response Duration[‡] (months)																				
Median (Range)	NR (2.1+ - 2.1+)	-	NR (6.9+ - 6.9+)	NR (4.2+ - 6.5+)	NR (2.1+ - 8.4+)	NR (4.0+ - 8.6+)	-	-	-	8.1 (8.1 - 8.1)	-	NR (6.2+ - 6.2+)	NR (10.7+ - 10.7+)	4.2 (4.2 - 4.2)	NR (6.7+ - 10.7+)	NR (2.2+ - 10.4+)	-	-	NR (4.2+ - 4.2+)	NR (8.3+ - 8.3+)
Number (%[‡]) of Subjects with Extended Response Duration:																				
≥6 months	0 (NR)	-	1 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	-	-	-	1 (100.0)	-	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (NR)	2 (100.0)	1 (100.0)	-	-	0 (NR)	1 (100.0)
≥9 months	0 (NR)	-	0 (NR)	0 (NR)	0 (NR)	0 (NR)	-	-	-	0 (NR)	-	0 (NR)	1 (100.0)	0 (NR)	1 (100.0)	1 (100.0)	-	-	0 (NR)	0 (NR)

[†] Includes subjects with confirmed complete response or partial response.

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

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

NR = Not Reached.

(Database Cutoff Date: 28APR2017)

Data Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.3.2.2.3 国際共同164試験（コホートA）及び国際共同158試験（MSI-High癌患者）の併合解析

併合解析集団での、IRC 評価に基づく奏効までの期間及び DOR について[表 2.7.3-17]及び[図 2.7.3-9]に示す。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、DOR は中央値に到達していなかった（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。

表 2.7.3-17 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の要約
164 試験（コホート A）及び 158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Summary of Time to Response and Response Duration in Subjects with Confirmed Response Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
Pooled Studies (KN158 and KN164)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

Response Evaluation	Total (N=155)
Number of Subjects with Response†	52
Time to Response† (months)	
Mean (SD)	3.4 (2.3)
Median (Range)	2.1 (1.3-10.4)
Response Duration‡ (months)	
Median (Range)	NR (2.1+ - 12.5+)
Number of Subjects with Response ≥ 6 months (%)	32 (61.5)
Kaplan-Meier estimate (%)	(97.8)
Number of Subjects with Response ≥ 12 months (%)	1 (1.9)
Kaplan-Meier estimate (%)	(90.0)

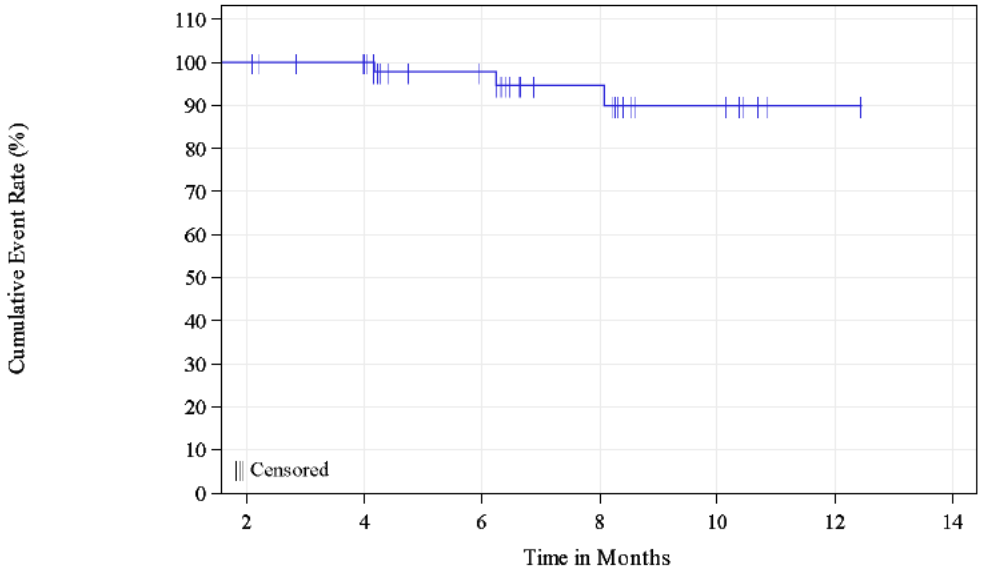
† Analysis on time to response and response duration are based on subjects with a best objective response as confirmed complete response or partial response only.
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
NR = Not Reached.
KN164 Database Cutoff Date: 10FEB2017
KN158 Database Cutoff Date: 28APR2017

Source: [ISE: adam-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-9　　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における DOR の Kaplan-Meier 曲線
164 試験（コホート A）及び 158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Response Duration in Subjects with Confirmed Response Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
Pooled Studies (KN158 and KN164)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)



n at risk

MK-3475 200 mg Q3W	52	47	32	20	11	1	0

KN164 Database Cutoff Date: 10FEB2017
KN158 Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[ISE: adam-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.3.2.3　PFS

2.7.3.3.2.3.1　国際共同164試験（コホートA）

IRC評価に基づくPFSの要約を[表 2.7.3-18]に、PFSのKaplan-Meier曲線を[図 2.7.3-10]に示す。PFS中央値は2.3ヵ月（95%CI：2.1～8.1）、PFSイベントは41件（67.2%）であった。3ヵ月PFS率は49.2%、6ヵ月PFS率は42.6%、9ヵ月PFS率は37.7%、12ヵ月PFS率は34.3%であった。

表 2.7.3-18　RECIST 1.1を用いたIRC評価に基づくPFSの要約
164試験（コホートA）（ASaT）

Summary of Progression-Free Survival (PFS) Based on IRC Assessment per RECIST 1.1 for Primary Analysis
(Cohort A, ASaT Population)

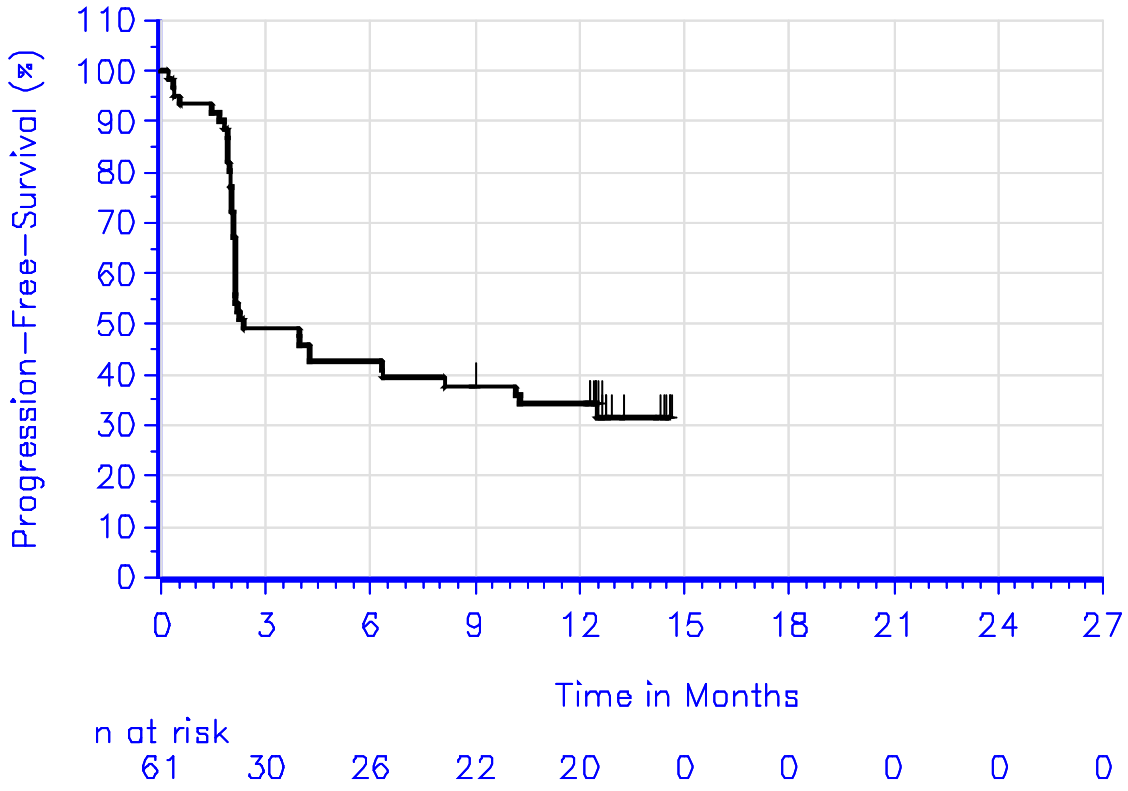
	MK-3475 200 mg
Subjects in population	61
Number (%) of PFS Events	41 (67.2)
Person-Months	383
Event Rate/100 Person-Months (%)	10.7
Median PFS (Months)[§]	2.3
95% CI for Median PFS[§]	(2.1,8.1)
PFS rate at 3 Months in % [§]	49.2
PFS rate at 6 Months in % [§]	42.6
PFS rate at 9 Months in % [§]	37.7
PFS rate at 12 Months in % [§]	34.3
Progression-free survival is defined as time from first day of study treatment to disease progression, or death, whichever occurs first. [§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).	

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-10　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
164 試験（コホート A）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment per RECIST 1.1 for Primary Analysis
(Cohort A, ASaT Population)



Database Cutoff Date: 10FEB2017
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.3.2.3.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

IRC 評価に基づく PFS の要約を[表 2.7.3-19]に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-11]に示す。PFS 中央値は5.4ヵ月（95%CI：3.7～10.0）、PFS イベントは55件（58.5%）であった。6ヵ月 PFS 率は48.1%、12ヵ月 PFS 率は34.4%であった。

表 2.7.3-19　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約
158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Summary of Progression-Free Survival (PFS) Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=94)
Number (%) of PFS Events	55 (58.5)
Person-Months	502
Event Rate/100 Person-Months (%)	11.0
Median PFS (Months)[§]	5.4
95% CI for Median PFS[§]	(3.7,10.0)
PFS rate at 6 Months in % [§]	48.1
PFS rate at 12 Months in % [§]	34.4
Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first. [§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. Database Cutoff Date: 28APR2017	

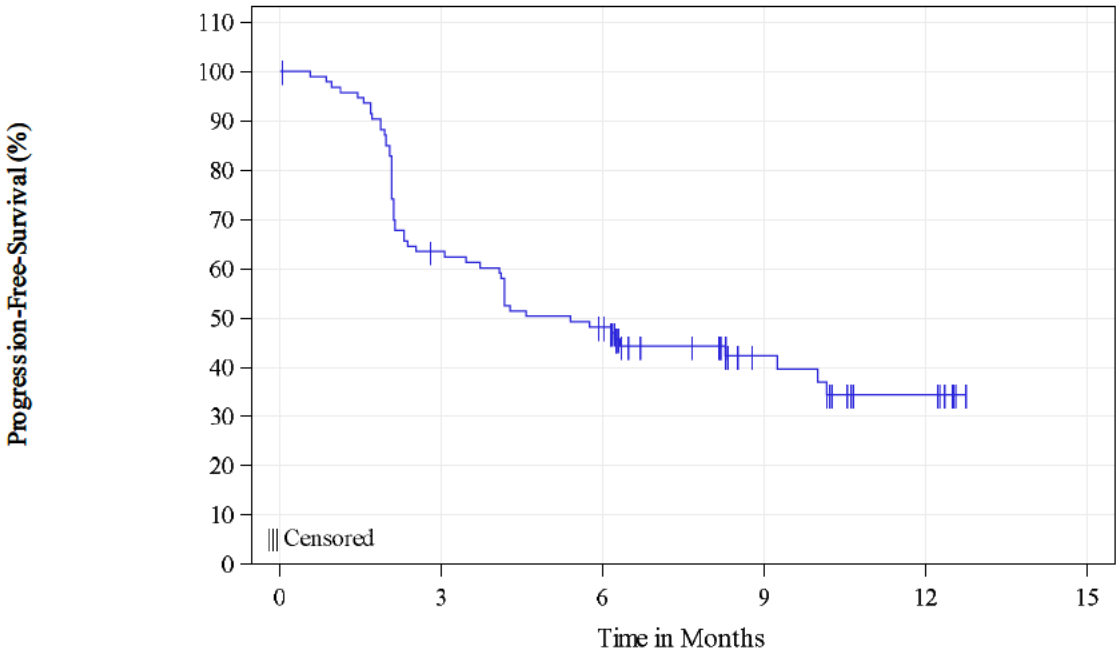
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

C Confidential

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

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)



n at risk						
MK-3475 200 mg Q3W	94	58	43	16	7	0

Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.3.2.3.3　国際共同164試験（コホート A）及び国際共同158試験（MSI-High 癌患者）の併合解析

併合解析集団での、IRC 評価に基づく PFS の要約を[表 2.7.3-20]に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-12]に示す。PFS 中央値は4.2ヵ月（95%CI：2.5～6.3）、PFS イベントは96件（61.9%）であった。3ヵ月 PFS 率は57.8%、6ヵ月 PFS 率は46.0%、9ヵ月 PFS 率は40.5%、12ヵ月 PFS 率は35.0%であった。

表 2.7.3-20　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約
164 試験（コホート A）及び 158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Summary of Progression-Free Survival (PFS) Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment
Pooled Studies (KN158 and KN164)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=155)
Number (%) of PFS Events	96 (61.9)
Person-Months	885
Event Rate/100 Person-Months (%)	10.8
Median PFS (Months)[§]	4.2
95% CI for Median PFS[§]	(2.5,6.3)
PFS rate at 3 Months in % [§]	57.8
PFS rate at 6 Months in % [§]	46.0
PFS rate at 9 Months in % [§]	40.5
PFS rate at 12 Months in % [§]	35.0

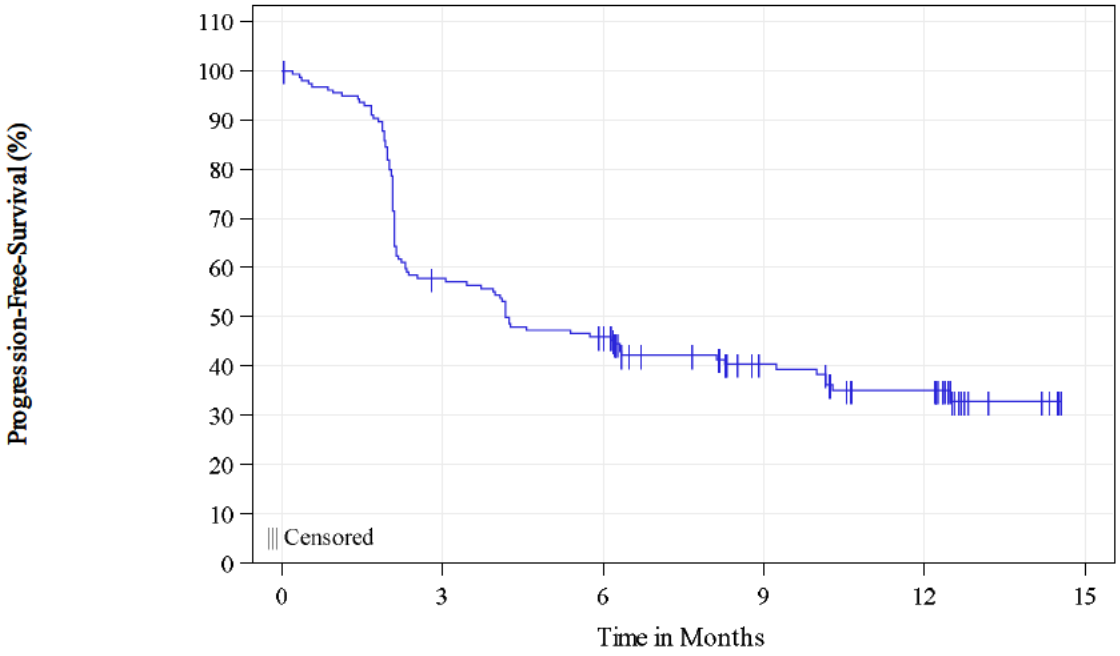
Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.
[§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
KN164 Database Cutoff Date: 10FEB2017
KN158 Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[ISE: adam-adsl; adtte]

C Confidential

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
164 試験（コホート A）及び 158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment
Pooled Studies (KN158 and KN164)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)



n at risk

MK-3475 200 mg Q3W	155	88	69	38	27	0

KN164 Database Cutoff Date: 10FEB2017
KN158 Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[ISE: adam-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.3.2.4　　OS

2.7.3.3.2.4.1　　国際共同164試験（コホート A）

OS の要約を[表 2.7.3-21]に、OS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-13]に示す。データカットオフ時点で、17例（27.9%）の死亡が認められた。3ヵ月 OS 率は91.8%、6ヵ月 OS 率は86.8%、9ヵ月 OS 率は78.4%、12ヵ月 OS 率は71.7%であり、OS の中央値は未到達であった。

表 2.7.3-21　OS の要約
164 試験（コホート A）（ASaT）

Summary of Overall Survival
(Cohort A, ASaT Population)

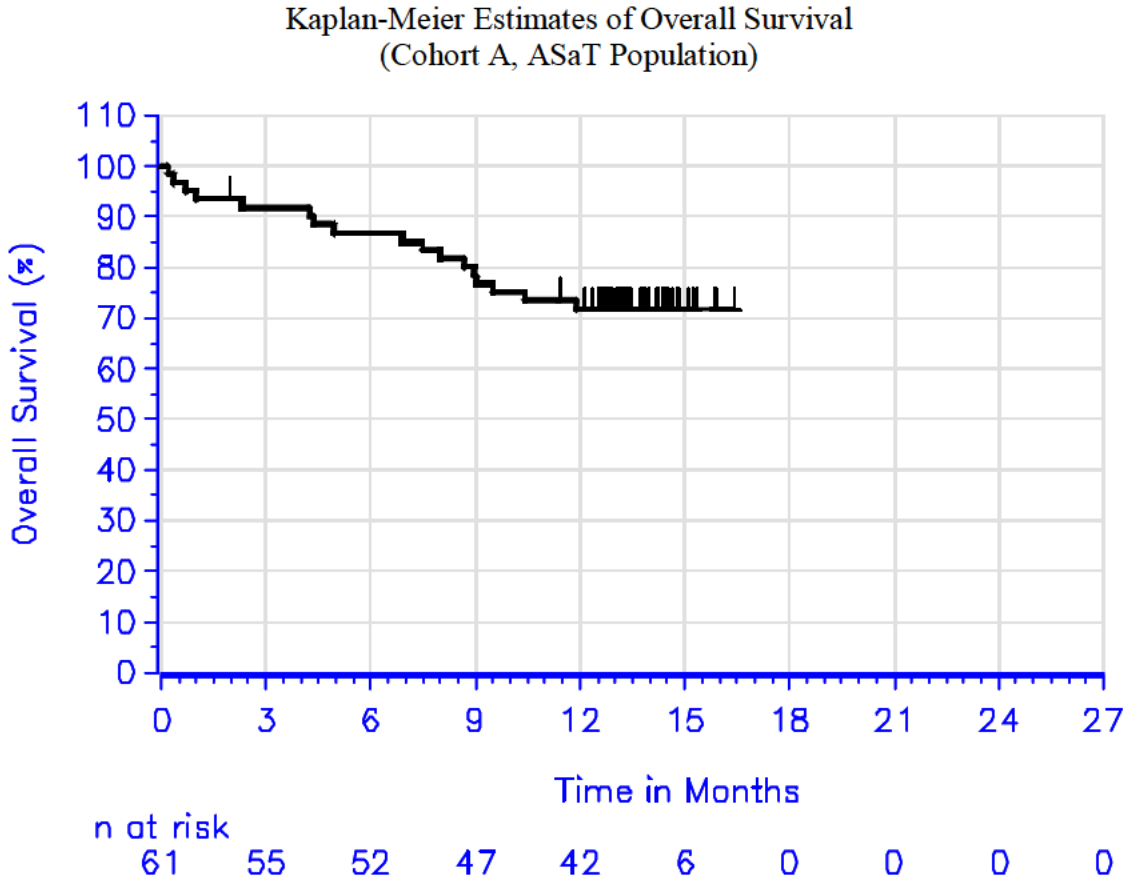
	MK-3475 200 mg
Subjects in population	61
Number (%) of Events	17 (27.9)
Person-Months	690
Event Rate/100 Person-Months (%)	2.5
Median OS (Months)[§]	Not reached
95% CI for Median OS[§]	(.,.)
OS rate at 3 Months in % [§]	91.8
OS rate at 6 Months in % [§]	86.8
OS rate at 9 Months in % [§]	78.4
OS rate at 12 Months in % [§]	71.7
OS: Overall survival [§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).	

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-13　OS の Kaplan-Meier 曲線

164 試験（コホート A）（ASaT）



Database Cutoff Date: 10FEB2017
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.3.2.4.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

OS の要約を[表 2.7.3-22]に、OS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-14]に示す。データカットオフ時点で、33例（35.1%）の死亡が認められた。OS の中央値は13.4ヵ月（95%CI：10.0～未到達）であった。6ヵ月 OS 率は74.9%、12ヵ月 OS 率は55.7%であった。

表 2.7.3-22　OS の要約

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Summary of Overall Survival
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=94)
Death (%)	33 (35.1)
Median Survival (Months)[§]	13.4
95% CI for Median Survival[§]	(10.0,.)
OS rate at 6 Months in % [§]	74.9
OS rate at 12 Months in % [§]	55.7
OS: Overall survival. [§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. Database Cutoff Date: 28APR2017	

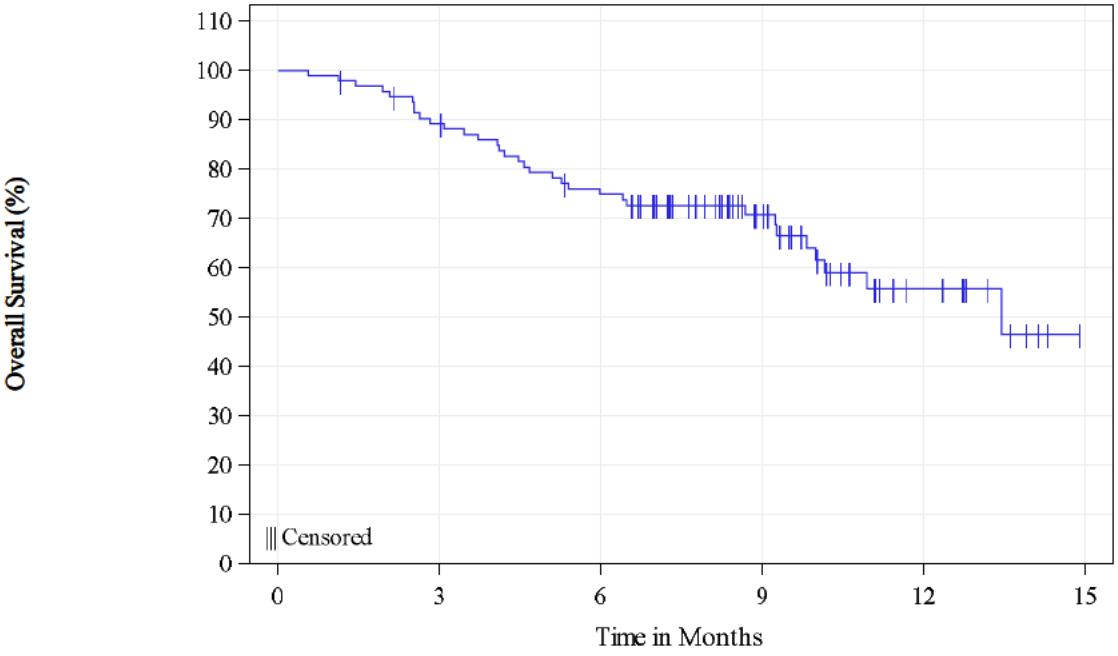
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-14　OS の Kaplan-Meier 曲線

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)



n at risk

MK-3475 200 mg Q3W	94	82	67	36	11	0

Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.3.2.4.3　国際共同164試験（コホート A）及び国際共同158試験（MSI-High 癌患者）の併合解析

併合解析集団での、OS の要約を[表 2.7.3-23]に、OS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-15]に示す。データカットオフ時点で、50例（32.3%）の死亡が認められた。3ヵ月 OS 率は90.2%、6ヵ月 OS 率は79.6%、9ヵ月 OS 率は73.4%、12ヵ月 OS 率は63.5%であり、OS の中央値は未到達であった。

表 2.7.3-23　OS の要約
164 試験（コホート A）及び 158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Summary of Overall Survival
Pooled Studies (KN158 and KN164)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=155)
Death (%)	50 (32.3)
Median Survival (Months)[§]	Not reached
95% CI for Median Survival[§]	(.,.)
OS rate at 3 Months in % [§]	90.2
OS rate at 6 Months in % [§]	79.6
OS rate at 9 Months in % [§]	73.4
OS rate at 12 Months in % [§]	63.5
OS: Overall survival. [§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. KN164 Database Cutoff Date: 10FEB2017 KN158 Database Cutoff Date: 28APR2017	

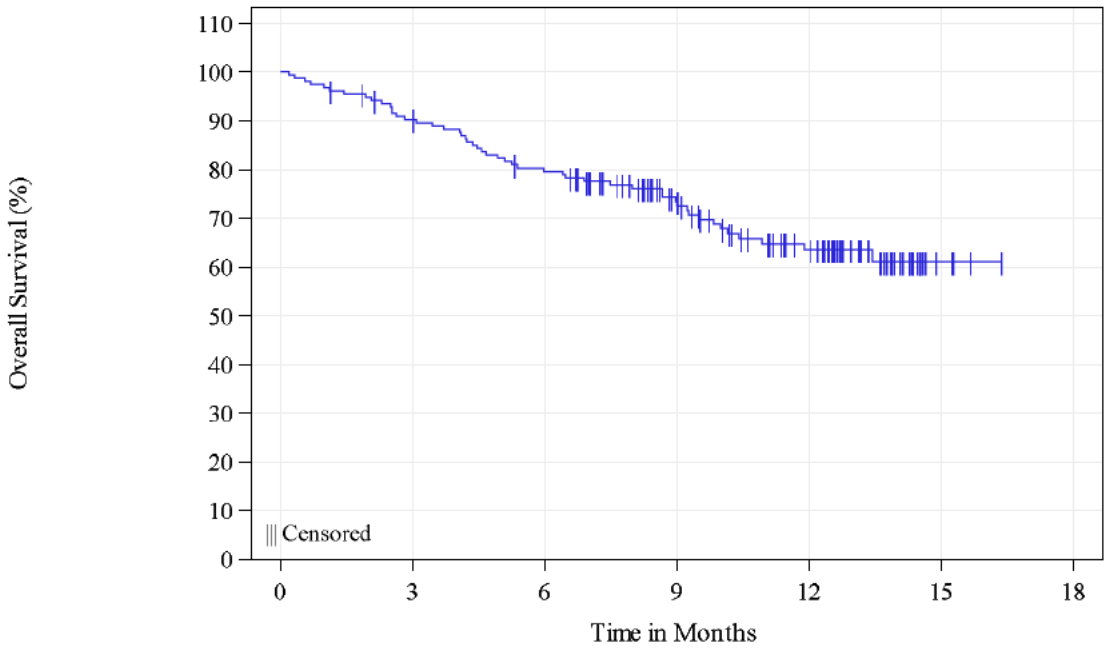
Source:　[ISE: adam-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-15　OS の Kaplan-Meier 曲線

164 試験（コホート A）及び 158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
Pooled Studies (KN158 and KN164)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)



n at risk

MK-3475 200 mg Q3W	155	137	119	83	52	4	0

KN164 Database Cutoff Date: 10FEB2017
KN158 Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[ISE: adam-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　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 2週間間隔投与（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 ORR は、それぞれ27.9%（95%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。

C Confidential

- 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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

耐薬性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。以下に164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）におけるデータカットオフ時点での MK-3475による奏効の持続について記載した。

164試験（コホート A）［フォローアップ期間の中央値：13.2ヵ月（範囲：0.2～16.9）］では、奏効例17例のうち15例（88.2%）で奏効が継続していた。DOR は中央値に到達していなかった（範囲：2.9+～12.5+）。また、158試験（MSI-High 癌患者）［フォローアップ期間の中央値：8.4ヵ月（範囲：0.6～14.9）］では、奏効例35例のうち32例（91.4%）で奏効が継続していた。DOR は中央値に到達していなかった（範囲：2.1+～10.7+）。

以上より、MK-3475の投与により奏効が認められ、かつデータカットオフ時点で多くの患者で奏効が持続していることから、MK-3475の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　日本人集団

2.7.3.6.1　患者の特性及び内訳

2.7.3.6.1.1　国際共同164試験（コホート A）

日本人集団の特性及び内訳を[表 2.7.3-24]及び[表 2.7.3-25]に示す。全集団61例のうち日本人患者は7例（11.5%）が登録された。すべての患者が転移性の結腸・直腸癌であり、2レジメン以上の前治療を受けていた。データカットオフ時点で、5例が治験薬投与を中止しており、2例が治験薬投与を継続していた。投与中止理由は、疾患進行（2例）、有害事象（1例）、治験担当医師の判断（2例）であった。なお、フォローアップ期間の中央値は13.2ヵ月（範囲：8.0～16.9）であった。

C Confidential

表 2.7.3-24　患者の特性

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Subject Characteristics
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	7	
Gender		
Male	3	(42.9)
Female	4	(57.1)
Age (Years)		
<=65	6	(85.7)
>65	1	(14.3)
Mean	53.6	
SD	10.6	
Median	51.0	
Range	42 to 68	
Race		
Asian	7	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	7	(100.0)
ECOG PS		
0	6	(85.7)
1	1	(14.3)
Cancer Stage		
IV	7	(100.0)
Metastatic Staging		
M1	7	(100.0)
History of Brain Metastases		
No	7	(100.0)
MSI-High Status*		
POSITIVE	7	(100.0)
KRAS		
WILD TYPE	6	(85.7)
UNDETERMINED	1	(14.3)
NRAS		
MUTATION NOT DETECTED	4	(57.1)
UNDETERMINED	3	(42.9)
BRAF		

C Confidential

Subject Characteristics
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
BRAF		
MUTANT	2	(28.6)
WILD TYPE	3	(42.9)
UNDETERMINED	2	(28.6)
Prior Adjuvant or Neoadjuvant Therapy		
Yes	2	(28.6)
No	5	(71.4)
Number of Prior Therapy for Recurrent or Metastatic Disease		
2	2	(28.6)
3	1	(14.3)
4	2	(28.6)
5 OR GREATER	2	(28.6)
Baseline Tumor Size (mm) based on IRC Assessment per RECIST 1.1		
Subjects with data	7	
Mean	94.0	
SD	84.6	
Median	76.9	
Range	15.6 to 263.8	
*MSI status by PCR test or IHC test at local site laboratory. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).		

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl]

C Confidential

表 2.7.3-25　患者の内訳

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Disposition of Subjects
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	7	
Trial Disposition		
Discontinued	3	(42.9)
Death	3	(42.9)
Ongoing	4	(57.1)
Subject Study Medication Disposition		
Discontinued	5	(71.4)
Adverse Event	1	(14.3)
Physician Decision	2	(28.6)
Progressive Disease	2	(28.6)
Treatment Ongoing	2	(28.6)
Each subject is counted once for Trial Disposition, Subject Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.		
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).		

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-dsplus]

Confidential

2.7.3.6.1.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

日本人集団の特性及び内訳を[表 2.7.3-26]及び[表 2.7.3-27]に示す。全集団94例のうち、日本人患者は7例（7.4%）が登録され、がん腫の内訳は、子宮頸癌（1例）、子宮内膜癌（1例）、胃癌（2例）、中皮腫（1例）、唾液腺癌（1例）、小腸癌（1例）であった。5例が遠隔転移のあるStage IVであった。また、すべての患者が前治療を受けており、3例が2レジメン以上の前治療を受けていた。データカットオフ時点で、4例が治験薬投与を中止しており、3例が治験薬投与を継続していた。投与中止理由は、疾患進行（3例）、有害事象（1例）であった。なお、フォローアップ期間の中央値は6.0ヵ月（範囲：5.4～13.4）であった。

C Confidential

表 2.7.3-26　患者の特性

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Subject Characteristics
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	7	
Gender		
Male	4	(57.1)
Female	3	(42.9)
Age (Years)		
< 65	3	(42.9)
>= 65	4	(57.1)
Mean	66.9	
SD	13.0	
Median	66.0	
Range	44 to 82	
Race		
Asian	7	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	7	(100.0)
Geographic Region		
Japan	7	(100.0)
ECOG		
[0] Normal Activity	5	(71.4)
[1] Symptoms, but ambulatory	2	(28.6)
Metastatic Staging		
M0	2	(28.6)
M1	5	(71.4)
Brain Metastases Present		
No	7	(100.0)
Treatment Naïve (Y/N)		
No	7	(100.0)

C Confidential

Subject Characteristics
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Prior Adjuvant/Neoadjuvant Therapy		
Yes	1	(14.3)
No	6	(85.7)
Number of Prior Lines of Therapy for Recurrent/Metastatic Disease		
1	4	(57.1)
2	2	(28.6)
3	1	(14.3)
Sum of Target Lesions　Measureable at Baseline (mm) Per IRC		
Subjects with data	7	
Mean	64.2	
SD	30.3	
Median	59.2	
Range	18.5 to 103.2	
Tumor Type		
CERVICAL	1	(14.3)
ENDOMETRIAL	1	(14.3)
GASTRIC	2	(28.6)
MESOTHELIOMA	1	(14.3)
SALIVARY	1	(14.3)
SMALL INTESTINE	1	(14.3)
(Database Cutoff Date: 28APR2017).		

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl]

C Confidential

表 2.7.3-27　患者の内訳

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Disposition of Subjects
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	7	
Status for Trial		
Discontinued	3	(42.9)
Death	3	(42.9)
Ongoing In Trial	4	(57.1)
Status for Study Medication in Trial		
Started	7	
Discontinued	4	(57.1)
Adverse Event	1	(14.3)
Progressive Disease	3	(42.9)
Treatment Ongoing	3	(42.9)
(Database Cutoff Date: 28APR2017).		

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl]

Confidential

2.7.3.6.2　有効性

2.7.3.6.2.1　ORR

2.7.3.6.2.1.1　国際共同164試験（コホートA）

IRC評価に基づく日本人集団のORRは28.6%（95%CI：3.7～71.0）であり、DCRは57.1%（95%CI：18.4～90.1）であった[表 2.7.3-28]。患者ごとの標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率（Waterfall Plot）を[図 2.7.3-16]に示す。7例中4例で50%以上の腫瘍サイズの縮小が認められた。

表 2.7.3-28　RECIST 1.1を用いたIRC評価に基づくORRの要約
164試験（コホートA）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Best Overall Response (Confirmed) Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

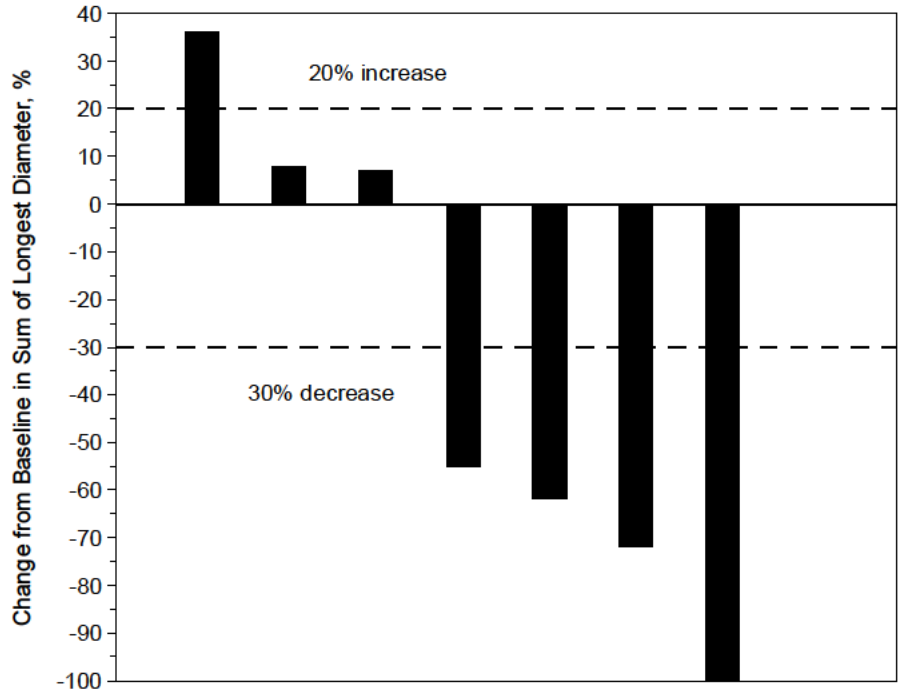
Response Evaluation	MK-3475 200 mg (N=7)		
	n	(%)	95% CI†
Subjects in population	7		
Complete Response (CR)	0	0.0	(0.0, 41.0)
Partial Response (PR)	2	28.6	(3.7, 71.0)
Objective Response (CR+PR)	**2**	**28.6**	**(3.7, 71.0)**
Stable Disease (SD)	2	28.6	(3.7, 71.0)
Disease Control (CR+PR+SD)	**4**	**57.1**	**(18.4, 90.1)**
Progressive Disease (PD)	3	42.9	(9.9, 81.6)
† Based on binomial exact confidence interval method. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).			

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adrs]

C Confidential

図 2.7.3-16　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率（%）の Waterfall Plot
164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Waterfall Plot of Subjects with Maximum Target Lesion Change from Baseline Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)



(Database Cutoff Date: 10FEB2017).
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtl]

Confidential

2.7.3.6.2.1.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

IRC 評価に基づく日本人集団の ORR の要約を[表 2.7.3-29]に示す。ORR は28.6%（95%CI：3.7～71.0）であり、DCR は57.1%（95%CI：18.4～90.1）であった。また、患者ごとの標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率を[図 2.7.3-17]に、がん腫別の ORR の要約を[表 2.7.3-30]に示す。PR であった2例のがん腫は、子宮内膜癌及び唾液腺癌であった。

表 2.7.3-29　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく ORR の要約
158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Best Objective Response Based on RECIST1.1 per Central Radiology Assessment
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

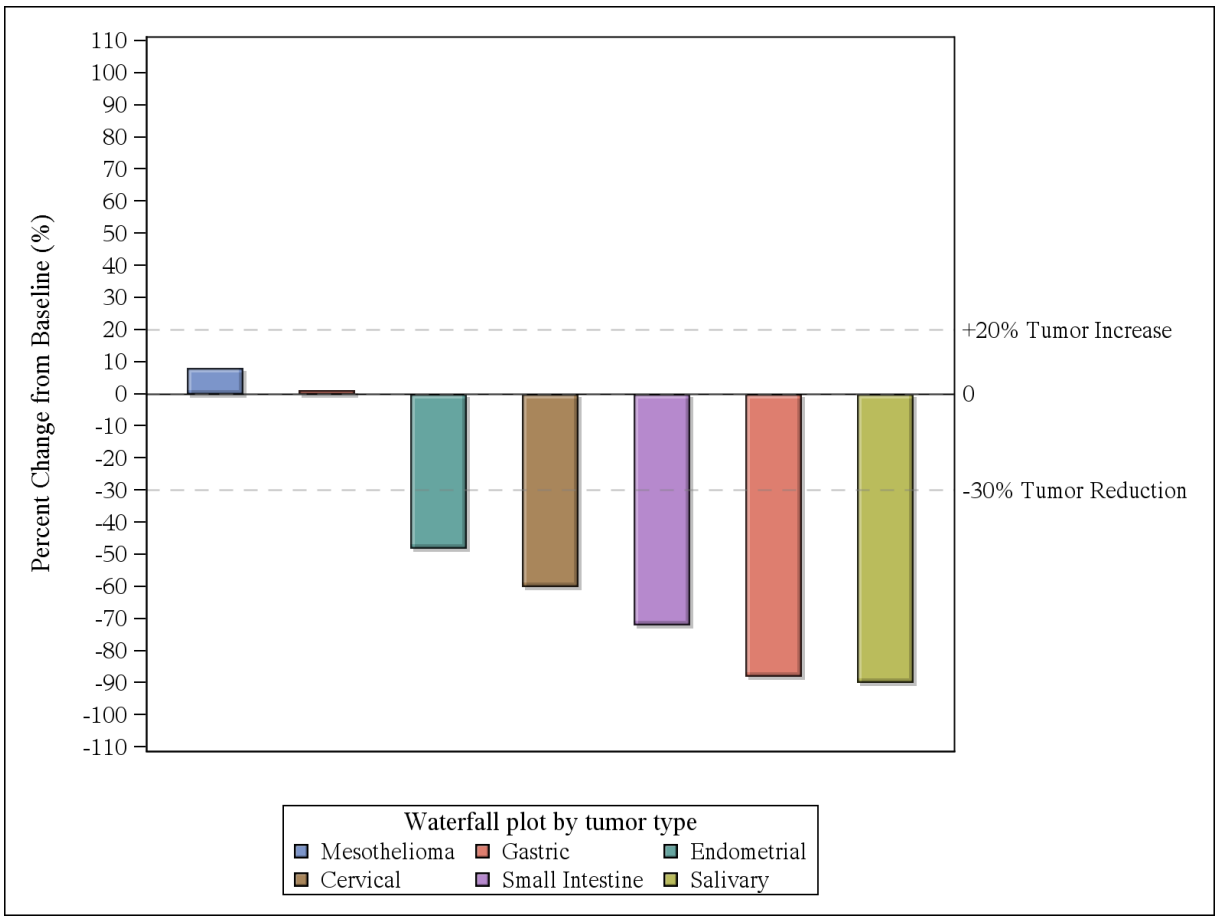
Response Evaluation	MK3475 200mg Q3W (N=7)		
	n	%	95% CI†
Complete Response (CR)	0	0.0	(0.0, 41.0)
Partial Response (PR)	2	28.6	(3.7, 71.0)
Objective Response (CR+PR)	**2**	**28.6**	**(3.7, 71.0)**
Stable Disease (SD)	2	28.6	(3.7, 71.0)
Disease Control (CR+PR+SD)	**4**	**57.1**	**(18.4, 90.1)**
Progressive Disease (PD)	3	42.9	(9.9, 81.6)

Only confirmed responses are included.
† Based on binomial exact confidence interval method.
'No Assessment' (NA) counts subjects who had a baseline assessment evaluated by the central radiology assessment but no post-baseline assessment on the data cutoff date including missing, discontinuing or death before the first post-baseline scan.
Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adrs]

C Confidential

図 2.7.3-17　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づくがん腫別の
標的病変におけるベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率（%）の Waterfall Plot
158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Waterfall Plot of Best Tumor Change from Baseline Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment
by tumor type
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)



Percentage changes >100% were truncated at 100%.
Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtl]

Confidential

表 2.7.3-30　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づくがん腫別の ORR の要約

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Summary of Best Objective Response Based on RECIST1.1 per Central Radiology Assessment
by tumor type
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)

Response Evaluation	Cervical (N=1) n	Endometrial (N=1) n	Gastric (N=2) n	Mesothelioma (N=1) n	Salivary (N=1) n	Small Intestine (N=1) n	Total (N=7) n
Complete Response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
Objective Response (CR+PR)	**0 (0.0)**	**1 (100.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (100.0)**	**0 (0.0)**	**2 (28.6)**
Stable Disease (SD)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (28.6)
Disease Control (CR+PR+SD)	**0 (0.0)**	**1 (100.0)**	**1 (50.0)**	**0 (0.0)**	**1 (100.0)**	**1 (100.0)**	**4 (57.1)**
Progressive Disease (PD)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)

Only confirmed responses are included.
† Based on binomial exact confidence interval method.
'No Assessment' (NA) counts subjects who had a baseline assessment evaluated by the central radiology assessment but no post-baseline assessment on the data cutoff date including missing, discontinuing or death before the first post-baseline scan.
Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adrs]

C Confidential

2.7.3.6.2.2　　DOR

2.7.3.6.2.2.1　　国際共同164試験（コホート A）

IRC 評価に基づく日本人集団の奏効までの期間及び DOR について[表 2.7.3-31]、[図 2.7.3-18]及び[図 2.7.3-19]に示す。奏効までの期間の中央値は、2.0ヵ月（範囲：1.8～2.1）であり、DOR は中央値に到達していなかった（範囲：10.2+～10.4+）。データカットオフ時点で、PR が確定した2例では、奏効が10ヵ月以上継続していた。

表 2.7.3-31　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の要約
164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Time to Response and Response Duration in Subjects with Confirmed Response Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

Response Evaluation	MK-3475 200 mg
	(N=7)
Number of Subjects with Response†	2
Time to Response† (Months)	
Mean (SD)	2.0 (0.2)
Median (Range)	2.0 (1.8 - 2.1)
Response Duration‡ (Months)	
Median (Range)	Not reached (10.2+ - 10.4+)
Number of Subjects with Response ≥6 Months (%)	2(100.0)

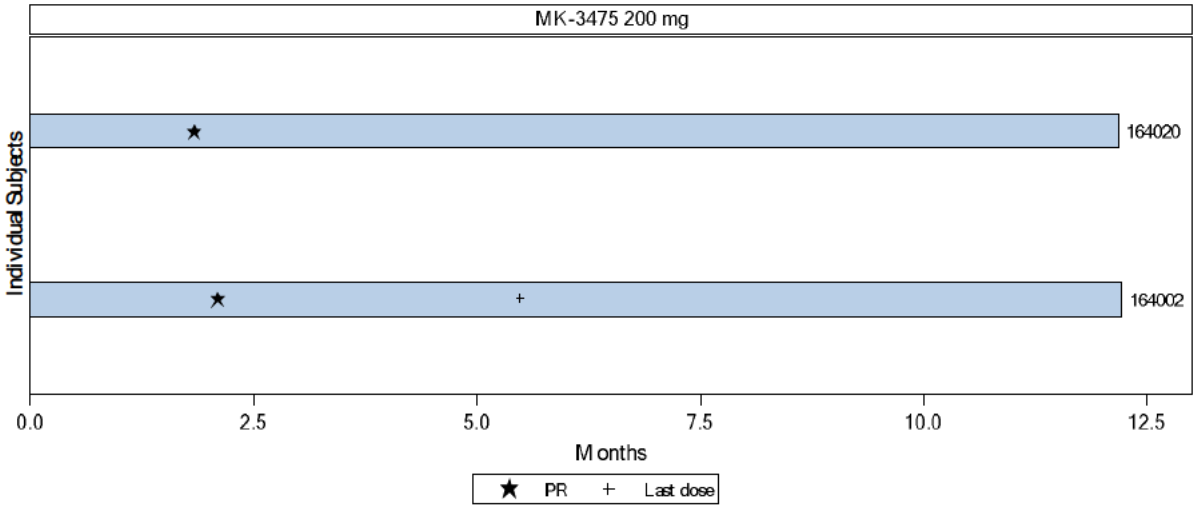
† Analysis on time to response and response duration are based on subjects with a best objective response as confirmed complete response or partial response only.
‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-18　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の Swimmer Plot
164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Swimmer Plot of Subjects With Time to Response (Confirmed) and Time to Progression
Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
(Cohort A, Japan Subgroup, Responders)

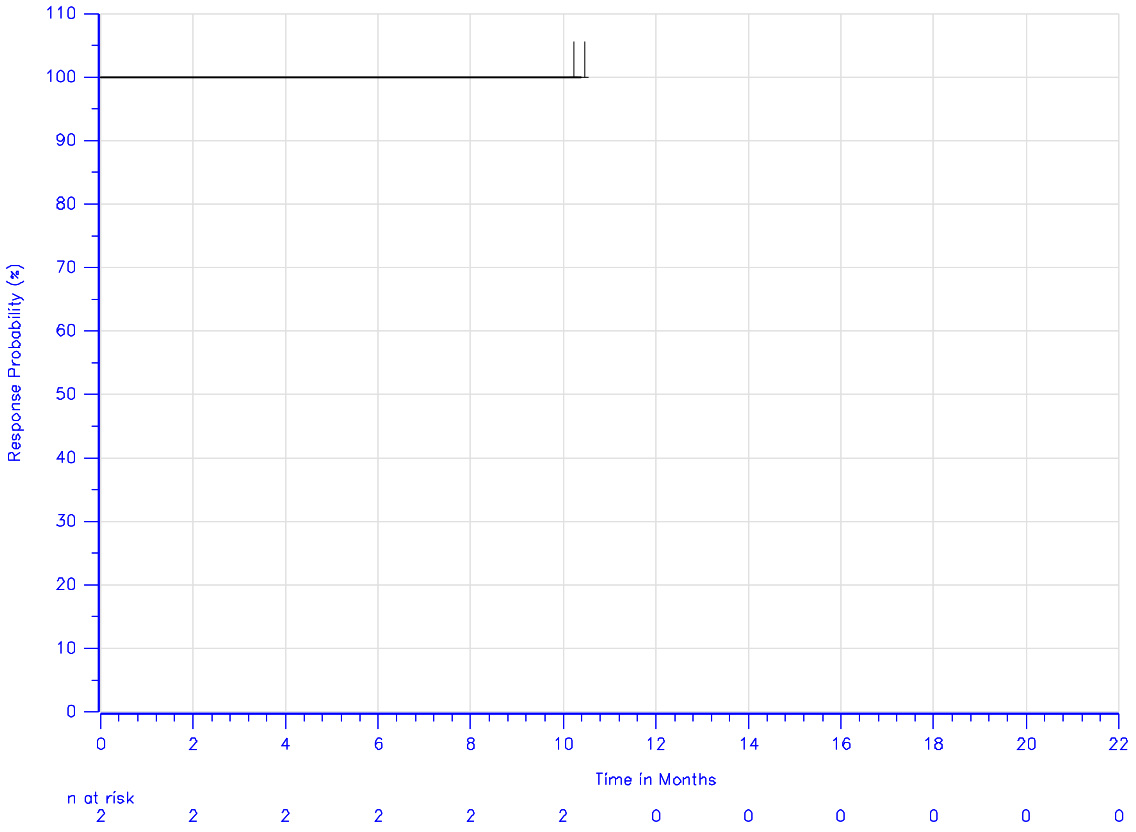


(Database Cutoff Date: 10FEB2017).
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

Confidential

図 2.7.3-19　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における DOR の Kaplan-Meier 曲線
164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Objective Response (Confirmed) Duration Based on IRC Assessment per RECIST 1.1
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)



(Database Cutoff Date: 10FEB2017).
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.6.2.2.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

IRC 評価に基づく日本人集団の奏効までの期間及び DOR について[表 2.7.3-32]、[図 2.7.3-20]及び[図 2.7.3-21]に示す。奏効までの期間の中央値は、2.9ヵ月（範囲：1.9～4.0）であり、DOR は中央値に到達していなかった（範囲：8.3+～10.7+）。データカットオフ時点で、PR が確定した2例では、奏効が8ヵ月以上継続していた。

表 2.7.3-32　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の要約
158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Time to Response and Duration of Response
Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment in Subjects with Confirmed Response
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(Responders)
(ASaT Population, Japan Subgroup)

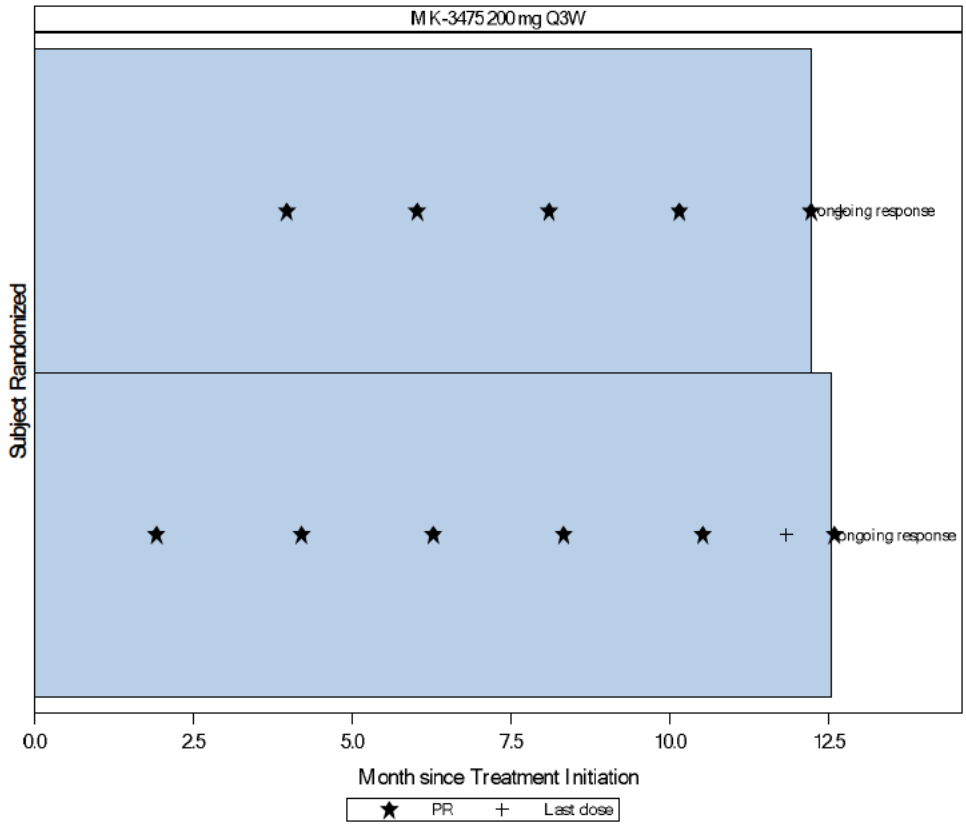
	MK-3475 200 mg Q3W (N=7)
Number of subjects with response†	2
Time to Response† (months)	
Mean (SD)	2.9 (1.5)
Median (Range)	2.9 (1.9-4.0)
Response Duration‡ (months)	
Median (Range)	NR (8.3+ - 10.7+)
Number (%‡) of Subjects with Extended Response Duration:	
≥6 months	2 (100.0)
≥9 months	1 (100.0)
† Includes subjects with confirmed complete response or partial response. ‡ From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment. NR = Not Reached. Database Cutoff Date: 28APR2017	

Data Source: [P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-20　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における奏効までの期間及び DOR の Swimmer Plot
158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Swimmer Plot of Subjects With Time to Response and Time to Progression Based on Central Radiology Assessment per RECIST 1.1
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(Responders, Japan subgroup)

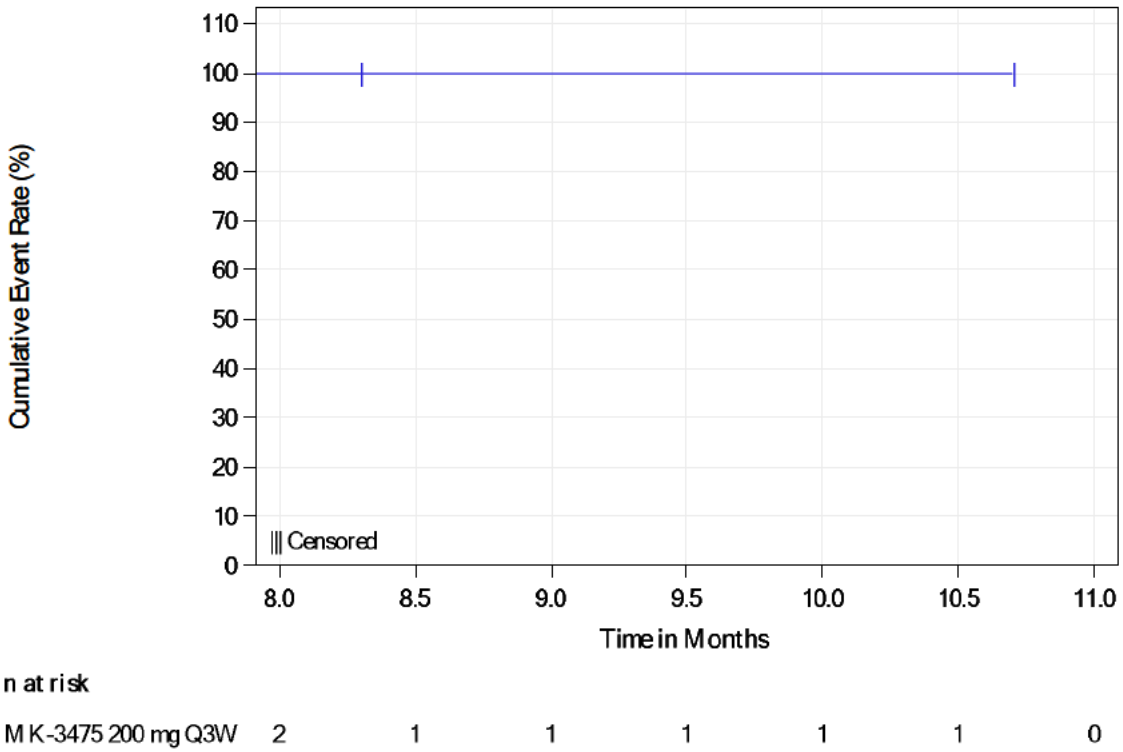


Response is based on single time point visit assessment per RECIST 1.1 (Central Radiology assessed unconfirmed response)
Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adrs; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-21　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく
奏効確定例における DOR の Kaplan-Meier 曲線
158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Objective Response Duration Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment in Subjects with Confirmed Response
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(Responders)
(ASaT Population, Japan Subgroup)



Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.6.2.3　PFS

2.7.3.6.2.3.1　国際共同164試験（コホートA）

IRC 評価に基づく日本人集団の PFS の要約を[表 2.7.3-33]に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-22]に示す。PFS 中央値は2.1ヵ月（95%CI：1.9～未到達）、PFS イベントは5件（71.4%）であった。また、6ヵ月、12ヵ月時点での PFS 率は、いずれも28.6%であった。

表 2.7.3-33　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約
164 試験（コホートA）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Progression-Free Survival (PFS) Based on IRC Assessment per RECIST 1.1 for Primary Analysis
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg
Subjects in population	7
Number (%) of PFS Events	5 (71.4)
Person-Months	37
Event Rate/100 Person-Months (%)	13.6
Median PFS (Months)[§]	2.1
95% CI for Median PFS[§]	(1.9,)
PFS rate at 3 Months in % [§]	42.9
PFS rate at 6 Months in % [§]	28.6
PFS rate at 9 Months in % [§]	28.6
PFS rate at 12 Months in % [§]	28.6
Progression-free survival is defined as time from first day of study treatment to disease progression, or death, whichever occurs first. [§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).	

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

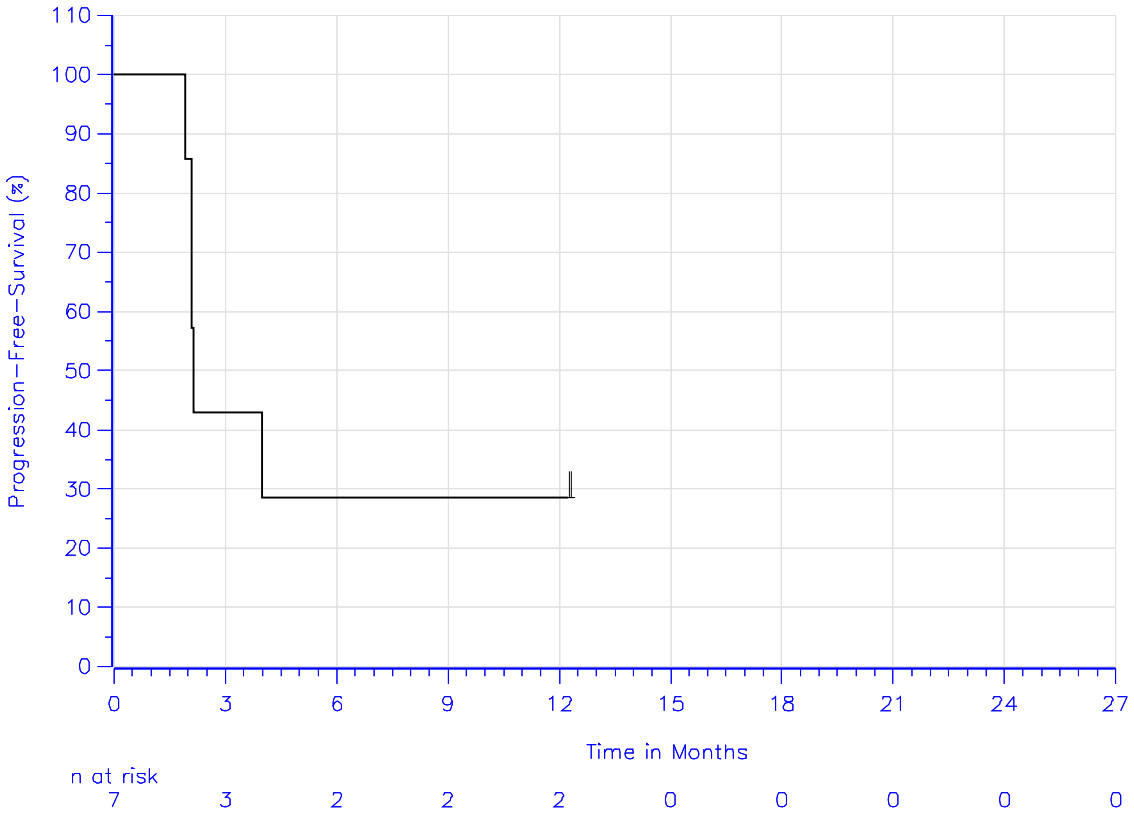
C Confidential

図 2.7.3-22　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on IRC Assessment per RECIST 1.1 for Primary Analysis

(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)



Database Cutoff Date: 10FEB2017
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.6.2.3.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

IRC 評価に基づく日本人集団の PFS の要約を[表 2.7.3-34]に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-23]に示す。PFS 中央値は4.2ヵ月（95%CI：1.7～未到達）、PFS イベントは5件（71.4%）であった。また、6ヵ月、12ヵ月時点での PFS 率は、いずれも28.6%であった。

表 2.7.3-34　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約
158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Progression-Free Survival (PFS) Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=7)
Number (%) of PFS Events	5 (71.4)
Person-Months	40
Event Rate/100 Person-Months (%)	12.4
Median PFS (Months)[§]	4.2
95% CI for Median PFS[§]	(1.7,)
PFS rate at 6 Months in % [§]	28.6
PFS rate at 12 Months in % [§]	28.6
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: 28APR2017	

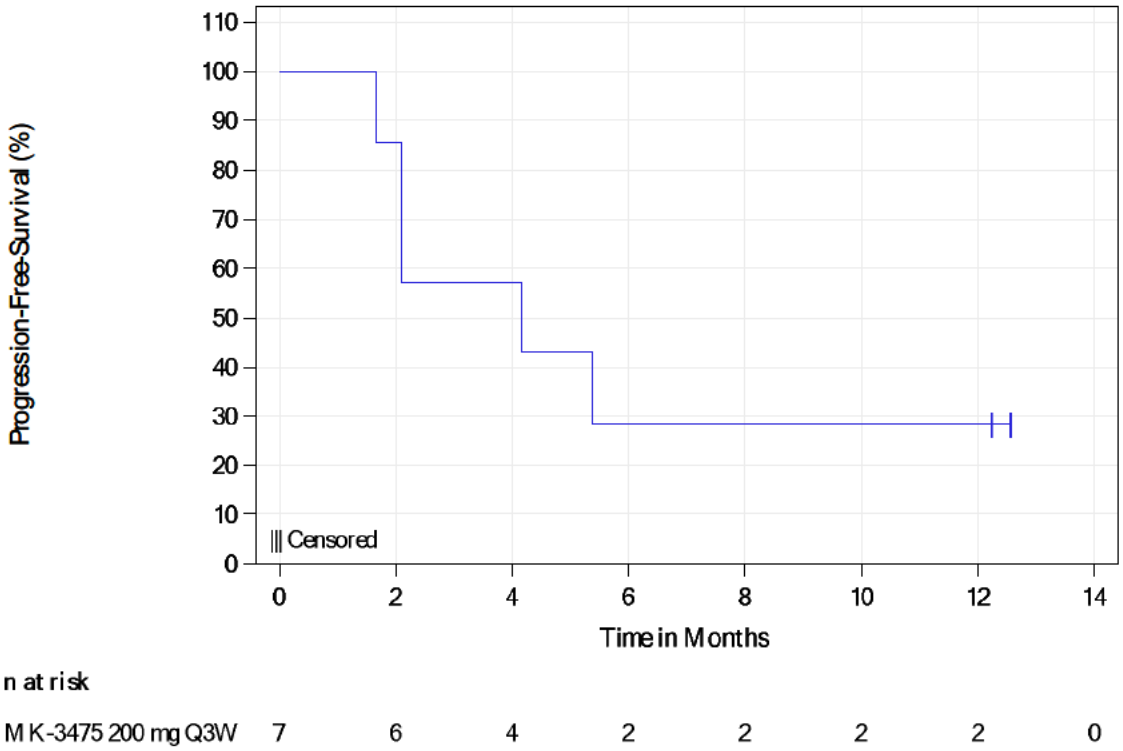
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-23　RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)



Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.6.2.4　　OS

2.7.3.6.2.4.1　　国際共同164試験（コホート A）

日本人集団の OS の要約を[表 2.7.3-35]に、OS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-24]に示す。データカットオフ時点で、3例（42.9%）の死亡が認められた。9ヵ月 OS 率は85.7%、12ヵ月 OS 率は57.1%であり、OS の中央値は未到達であった。

表 2.7.3-35　OS の要約
164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Overall Survival
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg
Subjects in population	7
Number (%) of Events	3 (42.9)
Person-Months	87
Event Rate/100 Person-Months (%)	3.4
Median OS (Months)[§]	Not reached
95% CI for Median OS[§]	(8.0,.)
OS rate at 3 Months in % [§]	100.0
OS rate at 6 Months in % [§]	100.0
OS rate at 9 Months in % [§]	85.7
OS rate at 12 Months in % [§]	57.1
OS: Overall survival [§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).	

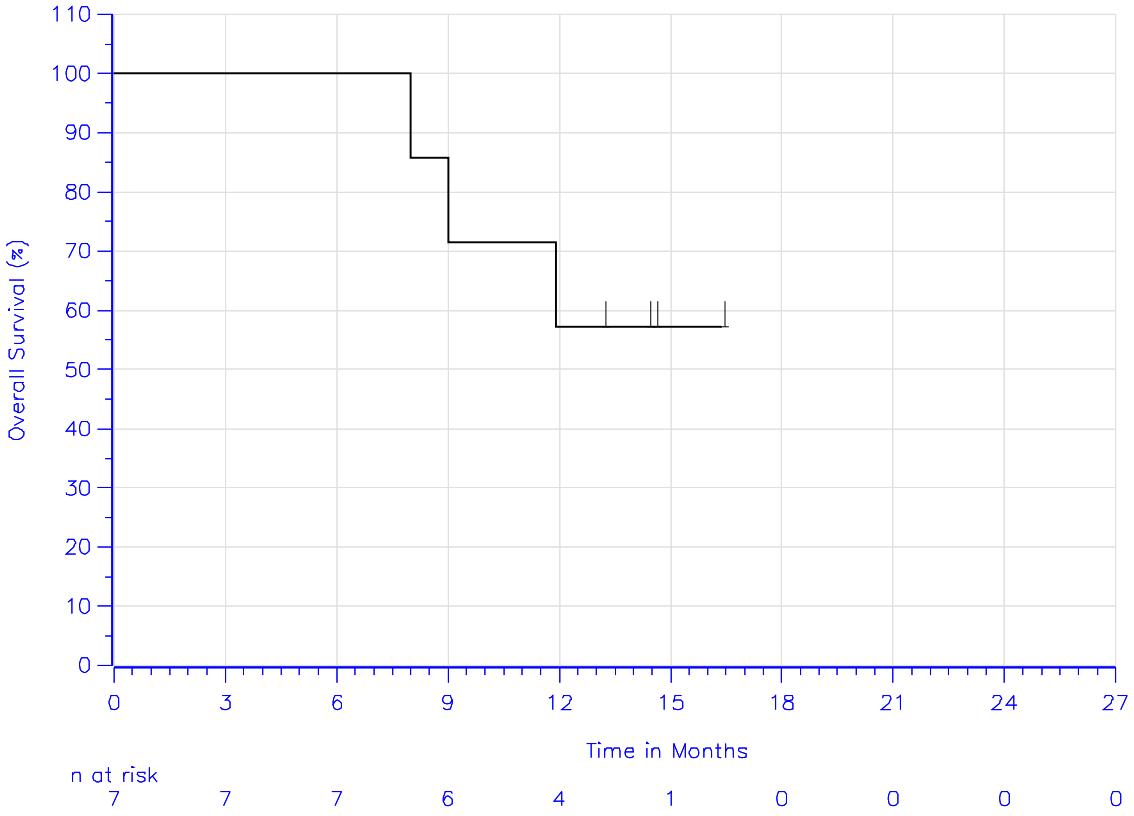
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-24　OS の Kaplan-Meier 曲線

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)



Database Cutoff Date: 10FEB2017
Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adtte]

Confidential

2.7.3.6.2.4.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

日本人集団の OS の要約を[表 2.7.3-36]に、OS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-25]に示す。データカットオフ時点で、3例（42.9%）の死亡が認められた。OS の中央値は13.4ヵ月（95%CI：5.4～13.4）であった。6ヵ月 OS 率、12ヵ月 OS 率は、いずれも71.4%であった。

表 2.7.3-36　OS の要約

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Overall Survival
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

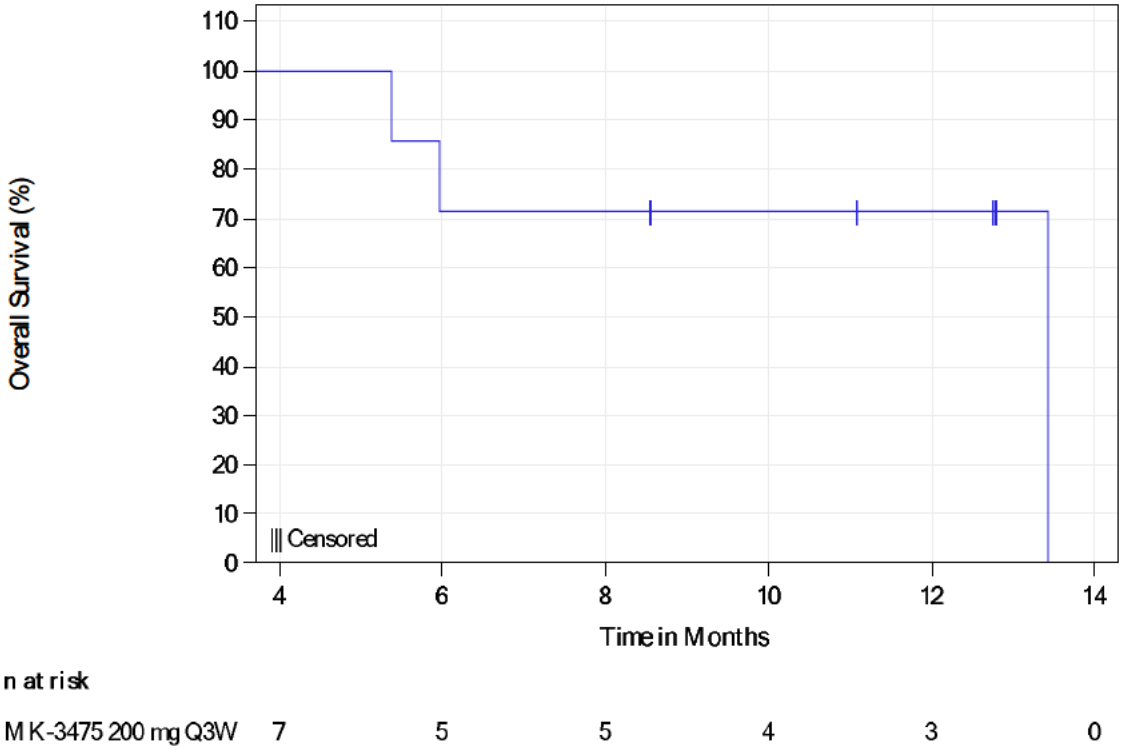
	MK-3475 200 mg Q3W (N=7)
Death (%)	3 (42.9)
Median Survival (Months)[§]	13.4
95% CI for Median Survival[§]	(5.4,13.4)
OS rate at 6 Months in % [§]	71.4
OS rate at 12 Months in % [§]	71.4
OS: Overall survival. [§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. Database Cutoff Date: 28APR2017	

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

C Confidential

図 2.7.3-25　OS の Kaplan-Meier 曲線

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)



Database Cutoff Date: 28APR2017
Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adtte]

C Confidential

2.7.3.7　　有効性のまとめ

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の MSI-High 癌患者において、MK-3475は持続的な奏効を示し、既存の治療薬と比較して臨床的に意味のある治療効果が示された。

- 164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）で、高い ORR［164試験（コホート A）：27.9%（95%CI：17.1～40.8）、158試験（MSI-High 癌患者）：37.2%（95%CI：27.5～47.8）］が示された。併合解析による ORR は33.5%（95% CI：26.2～41.6）であった。
- 164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の DCR は、それぞれ50.8%（95%CI：37.7～63.9）及び58.5%（95%CI：47.9～68.6）であった。併合解析による DCR は55.5%（95%CI：47.3～63.5）であった。
- 164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）で、標的病変における腫瘍サイズの縮小は、それぞれ55.7%（34/61例）及び66.7%（56/84例）で認められた。併合解析では、62.1%（90/145例）で標的病変における腫瘍サイズの縮小が認められた。
- 164試験（コホート A）のフォローアップ期間の中央値は13.2ヵ月（範囲：0.2～16.9）で、DOR の中央値は未到達（範囲：2.9+～12.5+）であった。奏効例17例のうち14例（82.4%）で奏効が6ヵ月以上継続していた。158試験（MSI-High 癌患者）のフォローアップ期間の中央値は8.4ヵ月（範囲：0.6～14.9）で、DOR の中央値は未到達（範囲：2.1+～10.7+）であった。奏効例35例のうち18例（51.4%）で奏効が6ヵ月以上継続していた。併合解析でのフォローアップ期間の中央値は9.7ヵ月（範囲：0.2～16.9）で、DOR の中央値は未到達（範囲：2.1+～12.5+）であった。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。
- 164試験（コホート A）の PFS の中央値は2.3ヵ月（95%CI：2.1～8.1）であり、158試験（MSI-High 癌患者）の PFS の中央値は5.4ヵ月（95%CI：3.7～10.0）であった。併合解析での PFS の中央値は4.2ヵ月（95%CI：2.5～6.3）であった。
- 164試験（コホート A）の OS の中央値は未到達であり、158試験（MSI-High 癌患者）の OS の中央値は13.4ヵ月（95%CI：10.0～未到達）であった。併合解析での OS の中央値は未到達であった。
- 日本人集団においては、164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の ORR はいずれも28.6%（95%CI：3.7～71.0）であり、DCR はいずれも57.1%（95%CI：18.4～90.1）であった。いずれの試験でも DOR の中央値は未到達であったが、DOR の範囲は、164試験（コホート A）で10.2+から10.4+ヵ月、158試験（MSI-High 癌患者）で8.3+から10.7+ヵ月と8ヵ月以上の持続が認められた。また、164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の PFS 中央値は、それぞれ2.1ヵ月（95%CI：1.9～未到達）及び4.2ヵ月（95%CI：1.7～未到達）であった。164試験（コホート A）の OS 中央値は未到達であり、158試験（MSI-High 癌患者）の OS 中央値は13.4ヵ月（95%CI：5.4～13.4）であった。これらの結果から、日本人集団での MK-3475の有効性は概して全集団と同様の傾向を示したと考えられた。

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
付録一覧 5
略号及び用語の定義 7
2.7.4　臨床的安全性 8
2.7.4.1　医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 8
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 15
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.2.1　国際共同164試験（コホート A） 16
2.7.4.1.2.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者） 17
2.7.4.1.2.3　安全性併合解析対象集団 19
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24
2.7.4.1.3.1　国際共同164試験（コホート A） 24
2.7.4.1.3.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者） 24
2.7.4.1.3.3　安全性併合解析対象集団 24
2.7.4.2　有害事象 26
2.7.4.2.1　有害事象の解析 26
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 26
2.7.4.2.1.2　死亡 45
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 53
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 56
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 64
2.7.4.3　臨床検査値の評価 64
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 64
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 64
2.7.4.5.1　内因性要因 65
2.7.4.5.1.1　年齢 65
2.7.4.5.1.2　性別 68
2.7.4.5.1.3　ECOG PS 別 71
2.7.4.5.2　外因性要因 71
2.7.4.5.2.1　地域別 71
2.7.4.5.3　免疫原性 71
2.7.4.5.4　薬物相互作用 71

C Confidential

2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用 72
2.7.4.5.6　過量投与 72
2.7.4.5.7　薬物乱用 72
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象 72
2.7.4.5.9　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 72
2.7.4.6　市販後データ 72
2.7.4.6.1　市販後の使用経験 72
2.7.4.6.2　市販後の副作用 73
2.7.4.6.3　企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の改訂 75
2.7.4.6.4　市販後データにおける結論 75
2.7.4.7　日本人集団における安全性 75
2.7.4.7.1　全般的な曝露状況 75
2.7.4.7.1.1　国際共同164試験（コホート A） 75
2.7.4.7.1.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者） 76
2.7.4.7.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 78
2.7.4.7.2.1　国際共同164試験（コホート A） 78
2.7.4.7.2.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者） 80
2.7.4.7.3　有害事象 82
2.7.4.7.3.1　有害事象の解析 82
2.7.4.7.4　臨床検査値の評価 116
2.7.4.7.4.1　国際共同164試験（コホート A） 116
2.7.4.7.4.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者） 117
2.7.4.7.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 117
2.7.4.8　付録 118

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.4-1　臨床試験一覧（評価資料）……10
表 2.7.4-2　臨床試験一覧（安全性参照患者集団）……13
表 2.7.4-3　投与状況の要約 164試験（コホート A）（ASaT）……17
表 2.7.4-4　投与期間の分布 164試験（コホート A）（ASaT）……17
表 2.7.4-5　投与状況の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……18
表 2.7.4-6　投与期間の分布 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……19
表 2.7.4-7　投与状況の要約 安全性併合解析対象集団（ASaT）……20
表 2.7.4-8　投与期間の分布 安全性併合解析対象集団（APaT）……22
表 2.7.4-9　患者の特性 安全性併合解析対象集団（ASaT）……25
表 2.7.4-10　有害事象の要約 164試験（コホート A）（ASaT）……27
表 2.7.4-11　有害事象（発現割合10%以上） 164試験（コホート A）（ASaT）……28
表 2.7.4-12　副作用（発現割合5%以上） 164試験（コホート A）（ASaT）……30
表 2.7.4-13　有害事象の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……32
表 2.7.4-14　有害事象（発現割合10%以上） 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……33
表 2.7.4-15　副作用（発現割合5%以上） 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……35
表 2.7.4-16　有害事象の要約 安全性併合解析対象集団（ASaT）……37
表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上、発現割合順） 安全性併合解析対象集団（ASaT）……39
表 2.7.4-18　Grade 3以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上、発現割合順） 安全性併合解析対象集団（ASaT）……42
表 2.7.4-19　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上、発現割合順） 安全性併合解析対象集団（ASaT）……44
表 2.7.4-20　最終投与後90日までに発現し死亡に至った有害事象の一覧 164試験（コホート A）（ASaT）……46
表 2.7.4-21　最終投与後90日までに発現し死亡に至った有害事象の一覧 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）……48
表 2.7.4-22　最終投与後90日までに発現し死亡に至った有害事象（発現割合順） 安全性併合解析対象集団（ASaT）……51
表 2.7.4-23　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象 （いずれかの投与群で発現割合1%以上、発現割合順） 安全性併合解析対象集団（ASaT）……55
表 2.7.4-24　AEOSI（いずれかの投与群で発現割合0%超） 安全性併合解析対象集団（ASaT）……60
表 2.7.4-25　有害事象の要約（年齢別：65歳未満、65歳以上） 安全性併合解析対象集団（ASaT）……66

C Confidential

表 2.7.4-26　有害事象の要約（性別）　安全性併合解析対象集団（ASaT）　69
表 2.7.4-27　副作用の器官別大分類一覧　74
表 2.7.4-28　投与状況の要約 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　76
表 2.7.4-29　投与期間の分布 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　76
表 2.7.4-30　投与状況の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　77
表 2.7.4-31　投与期間の分布 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　78
表 2.7.4-32　患者の特性 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　79
表 2.7.4-33　患者の特性 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　81
表 2.7.4-34　有害事象の要約 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　83
表 2.7.4-35　有害事象（発現割合0%超） 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　85
表 2.7.4-36　副作用（発現割合0%超） 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　88
表 2.7.4-37　有害事象の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　89
表 2.7.4-38　有害事象（発現割合0%超） 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　91
表 2.7.4-39　副作用（発現割合0%超） 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　95
表 2.7.4-40　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　98
表 2.7.4-41　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　100
表 2.7.4-42　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　102
表 2.7.4-43　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　104
表 2.7.4-44　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　107
表 2.7.4-45　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　109
表 2.7.4-46　AEOSI の要約 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　112
表 2.7.4-47　AEOSI（発現割合0%超） 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）　113
表 2.7.4-48　AEOSI の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　114
表 2.7.4-49　AEOSI（発現割合0%超） 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）　115

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.4-1　有害事象（発現割合0%超）　164試験（コホート A）（ASaT）.....118
付録 2.7.4-2　副作用（発現割合0%超）　164試験（コホート A）（ASaT）.....126
付録 2.7.4-3　有害事象（発現割合0%超）　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....129
付録 2.7.4-4　副作用（発現割合0%超）　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....138
付録 2.7.4-5　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象（発現割合0%超）　164試験（コホート A）（ASaT）.....142
付録 2.7.4-6　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用（発現割合0%超）　164試験（コホート A）（ASaT）.....144
付録 2.7.4-7　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧　164試験（コホート A）（ASaT）.....145
付録 2.7.4-8　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象（発現割合0%超）　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....150
付録 2.7.4-9　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用（発現割合0%超）　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....153
付録 2.7.4-10　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....154
付録 2.7.4-11　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧　164試験（コホート A）（ASaT）.....160
付録 2.7.4-12　治験薬の投与中止に至った有害事象（発現割合0%超）　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....161
付録 2.7.4-13　治験薬の投与中止に至った副作用（発現割合0%超）　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....163
付録 2.7.4-14　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....164
付録 2.7.4-15　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧　164試験（コホート A）（ASaT）.....167
付録 2.7.4-16　治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合0%超）　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....171
付録 2.7.4-17　治験薬の休薬に至った副作用（発現割合0%超）　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....174
付録 2.7.4-18　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧　158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）.....176
付録 2.7.4-19　有害事象の要約　164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）.....182
付録 2.7.4-20　有害事象（いずれかの集団で発現割合0%超）　164試験（コホート A）（日本

C Confidential

人集団及び非日本人集団）（ASaT） 183
付録 2.7.4-21　副作用（いずれかの集団で発現割合0%超） 164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT） 192
付録 2.7.4-22　有害事象の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT） 196
付録 2.7.4-23　有害事象（いずれかの集団で発現割合0%超） 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT） 197
付録 2.7.4-24　副作用（いずれかの集団で発現割合0%超） 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT） 206
付録 2.7.4-25　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象 （いずれかの集団で発現割合0%超） 164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT） .210
付録 2.7.4-26　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象 （いずれかの集団で発現割合0%超） 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT） 212
付録 2.7.4-27　治験薬の投与中止に至った有害事象 （いずれかの集団で発現割合0%超） 164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT） 215
付録 2.7.4-28　治験薬の投与中止に至った有害事象 （いずれかの集団で発現割合0%超） 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT） 216
付録 2.7.4-29　治験薬の休薬に至った有害事象 （いずれかの集団で発現割合0%超） 164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT） 218
付録 2.7.4-30　治験薬の休薬に至った有害事象 （いずれかの集団で発現割合0%超） 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT） 220
付録 2.7.4-31　AEOSI を発現した患者の一覧 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT） 223
付録 2.7.4-32　AEOSI を発現した患者の一覧 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT） 224
付録 2.7.4-33　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約 （臨床的に意味のある変化の発現割合0%超） 164試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT） 225
付録 2.7.4-34　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での 臨床検査値異常の最大 Grade の要約 （発現割合0%超） 158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT） 227

Confidential

略号及び用語の定義

	定義	
ADA	Anti-drug antibody	抗 MK-3475抗体
AEOSI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
Al-P	Blood alkaline phosphatase	血中アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASaT	All-Subjects-as-Treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ISS	Integrated Summary of Safety	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMR	Mismatch repair	ミスマッチ修復
MSI	Microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD-1	Programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PS	Performance status	全身状態の指標
Q2W	Every 2 weeks	2週間間隔投与
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔投与

C Confidential

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

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）の安全性を、以下の2つ臨床試験成績に基づき評価した。

- 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験：164試験）（コホート A）
- 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験：158試験）（MSI-High 癌患者）

本申請資料では上記2試験を安全性の評価資料とした。安全性の評価資料とした臨床試験の概要を以下に、一覧を[表 2.7.4-1]に示す。

164試験（コホート A）

本試験は、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（MMR）欠損又はMSI-High 結腸・直腸癌患者を対象に、MK-3475を投与する単群、マルチコホート、非盲検、多施設国際共同試験である。本試験はコホート A、B の2つのコホートからなり、コホート A は標準治療（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）を過去に受けた患者、コホート B は標準治療（フッ化ピリミジン系製剤＋オキサリプラチン若しくはフッ化ピリミジン系製剤＋イリノテカンのいずれか、又はそのいずれかに抗血管内皮増殖因子若しくは抗上皮成長因子受容体モノクローナル抗体を加えたレジメン）を1レジメン以上実施している患者を対象とした。コホート B は、コホート A の組入れ終了後に新たに追加されたコホートであり、本申請資料ではコホート A のみを評価資料とした。

コホート A ではデータカットオフ日（2017年2月10日）までに61例が組み入れられ、MK-3475 200 mg 単剤を3週間間隔（Q3W）で静脈内投与された。主要目的は、MK-3475単独療法の奏効率を評価することである。画像評価は中央画像判定機関が「固形がんの治療効果判定のためのRECIST ガイドライン Version 1.1」（RECIST 1.1）に基づき実施した。

158試験（MSI-High 癌患者）

本試験は、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に MK-3475を投与する単群、非無作為化、非盲検、多施設国際共同試験である。本試験は、11のグループ（グループ A から K）からなり、グループ A から J では進行性希少がん10癌腫のいずれかに罹患し、3種類［腫瘍 PD-L1 発現状況、腫瘍遺伝子発現プロファイルスコア、MSI-High Status］すべての主要バイオマーカー解析が可能であることが確認された腫瘍組織検体を有する患者を組み入れる。グループ K では、MSI-High の進行性固形がん（結腸・大腸癌を除く）に罹患した患者を登録している。

データカットオフ日（2017年4月28日）までに、標準的な一次治療に抵抗性で MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の進行性固形がん患者94例［グループ D（子宮内膜癌）：7例、グループ E（子

Confidential

宮頸癌）：2例、グループ H（中皮腫）：1例、グループ J（唾液腺癌）：1例、グループ K（MSI-High の進行性固形がん）：83例］が組み入れられ、MK-3475 200 mg 単剤を Q3W で静脈内投与された。本試験の主要目的は、MK-3475単独療法の奏効率を評価することである。画像評価は中央画像判定機関が RECIST 1.1に基づき実施した。

C Confidential

表 2.7.4-1　　臨床試験一覧（評価資料）

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	安全性評価対象例数	投与群	主な評価項目	試験状況
評価	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性又は転移性の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
評価	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性希少がん患者	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（MSI-High癌患者）：2017年4月28日
PK：薬物動態
† 日本人例数

C Confidential

本項では、始めに164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の各試験成績を提示する。各試験の日本人集団の解析結果は、[2.7.4.7項]に示す。次に、安全性併合解析対象集団として、以下の3つの患者集団の結果を個々の表の中で並べて提示する。安全性併合解析対象集団では、主に MSI-High 癌患者集団と安全性参照患者集団の安全性データを比較する。各集団の説明を以下に示す。

- 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）］（155例）：164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）でデータカットオフ日までに MK-3475を1回以上投与された患者を含む。158試験（MSI-High 癌患者）の94例のがん腫及びグループの内訳は、グループ D（子宮内膜癌）：7例、グループ E（子宮頸癌）：2例、グループ H（中皮腫）：1例、グループ J（唾液腺癌）：1例、グループ K（MSI-High の進行性固形がん）：83例であった。

- 安全性参照患者集団（Reference Safety Dataset for MK-3475）（2,799例）：
KEYNOTE-001試験（001試験）、KEYNOTE-002試験（002試験）及び KEYNOTE-006試験（006試験）の悪性黒色腫患者1,567例、並びに001試験及び KEYNOTE-010試験（010試験）の非小細胞肺癌患者1,232例を含む。現時点までの MK-3475安全性プロファイルは本患者集団によって確立されたと考えており、新たな患者集団の評価の際の参照集団としている。本集団の詳細情報を[表 2.7.4-2]に示す。

- 安全性集積患者集団（Cumulative Running Safety Dataset）（4,508例）：
本集団には、MSI-High 癌患者集団及び安全性参照患者集団に加え、KEYNOTE-012試験（コホート B 及び B2：頭頸部扁平上皮癌、コホート C：尿路上皮癌及びコホート D：胃癌）、KEYNOTE-013試験（コホート3：ホジキンリンパ腫）、KEYNOTE-024試験（024試験）（非小細胞肺癌）、KEYNOTE-045試験（045試験）（尿路上皮癌）、KEYNOTE-052試験（尿路上皮癌）、KEYNOTE-059試験コホート1（胃癌又は食道胃接合部癌）及び KEYNOTE-087試験（087試験）（古典的ホジキンリンパ腫）で MK-3475を投与された患者を含む。

安全性併合解析対象集団では、主に MSI-High 癌患者集団と安全性参照患者集団の安全性データを比較する。本申請資料では、安全性集積患者集団と MSI-High 癌患者集団との比較は行わないが、複数の適応症を含めた MK-3475の安全性データが一貫していることを示すために提示する。安全性集積患者集団での MK-3475の安全性の結果は、安全性参照患者集団の結果との間に臨床的に意味のある差異はなかった。

また、国内で既承認の効能・効果における安全性解析（悪性黒色腫：002試験、006試験及び041試験、非小細胞肺癌：010試験及び024試験、古典的ホジキンリンパ腫：087試験、尿路上皮癌：045試験）の結果に、MSI-High の局所進行性又は転移性の固形がんを対象とした164試験（コホート

C Confidential

A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の結果を加えた安全性の併合解析結果を[資料5.3.5.4.5: J_ISS]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-2　　臨床試験一覧（安全性参照患者集団）

実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	安全性解析対象例数	投与群	主な評価項目
海外	KEYNOTE-001 （001試験）	I	悪性黒色腫 パートB1：非盲検、非無作為化 パートB2：非盲検、無作為化 パートB3：非盲検、無作為化 パートD：非盲検、無作為化 非小細胞肺癌 パートC：非盲検、非無作為化 パートF1：非盲検、無作為化 パートF2：非盲検、無作為化/非無作為化 パートF3：非盲検、非無作為化	悪性黒色腫 パートB及びD共通： 進行性悪性黒色腫患者 パートB1:IPI未治療患者及びIPI既治療患者 パートB2：IPI抵抗性患者 パートB3：IPI未治療患者、IPI既治療及びIPI抵抗性患者 パートD：IPI未治療患者 非小細胞肺癌 パートC： 既治療：非小細胞肺癌患者 パートF1： 未治療：PD-L1発現陽性、非小細胞肺癌患者 パートF2： 既治療：PD-L1発現陽性又はPD-L1発現陰性、非小細胞肺癌患者 パートF3： 既治療：PD-L1発現陽性、非小細胞肺癌患者	悪性黒色腫 パートB1：合計135例 2 mg/kg Q3W：22例 10 mg/kg Q2W：57例 10 mg/kg Q3W：56例 パートB2：合計173例 2 mg/kg Q3W：89例 10 mg/kg Q3W：84例 パートB3：合計244例 10 mg/kg Q2W：123例 10 mg/kg Q3W：121例 パートD：合計103例 2 mg/kg Q3W：51例 10 mg/kg Q3W：52例 非小細胞肺癌 パートC：　38例 10 mg/kg Q3W：38例 パートF1：合計101例 2 mg/kg Q3W：6例 10 mg/kg Q2W：46例 10 mg/kg Q3W：49例 パートF2：合計356例 10 mg/kg Q2W：156例 10 mg/kg Q3W：200例 パートF3：合計55例 2 mg/kg Q3W：55例	悪性黒色腫 パートB1：2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートB2：2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W パートB3：10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートD：　2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W 非小細胞肺癌 パートC：　10 mg/kg Q3W パートF1：2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートF2：10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートF3：2 mg/kg Q3W	安全性 有効性 PK
海外	KEYNOTE-002 （002試験）	II	一部盲検、無作為化、実薬対照3群比較	IPI抵抗性の進行性悪性黒色腫患者	合計528例 2 mg/kg Q3W：178例 10 mg/kg Q3W：179例 化学療法：171例	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W 化学療法（治験担当医師が選択した治療）	安全性 有効性 PK

C Confidential

表 2.7.4-2　　臨床試験一覧（安全性参照患者集団）（続き）

実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	安全性解析対象例数	投与群	主な評価項目
海外	KEYNOTE-006（006試験）	Ⅲ	非盲検、無作為化、実薬対照3群比較	IPI 未治療の進行性悪性黒色腫患者	合計811例 10 mg/kg Q2W：278例 10 mg/kg Q3W：277例 IPI：256例	10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W IPI	安全性 有効性 PK
国内及び海外	KEYNOTE-010（010試験）	Ⅱ／Ⅲ	一部盲検、無作為化、実薬対照3群比較	既治療：非小細胞肺癌患者	合計991例（89例†） ドセタキセル：309例（27例†） MK-3475 2 mg/kg Q3W：339例（28例†） MK-3475 10 mg/kg Q3W：343例（34例†） †日本人例数	ドセタキセル75 mg/m^2 Q3W MK-3475 2 mg/kg Q3W MK-3475 10 mg/kg Q3W	安全性 有効性

データカットオフ日：　001試験：悪性黒色腫　2014年4月18日、非小細胞肺癌　2015年1月23日、002試験：2015年2月28日、006試験：2015年3月3日、010試験：2015年9月30日
PK：薬物動態
IPI：イピリムマブ

C Confidential

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

すべての臨床試験において、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して規定した。本項では、安全性解析対象集団を解析対象集団とした結果を示す。なお、本項に掲載していない安全性併合解析対象集団の安全性に関する解析は[資料5.3.5.4.6: ISS]に示す。

有害事象

本申請資料では、臨床症状及び臨床検査値のすべての有害事象を評価した。治験担当医師は、有害事象と治験薬との因果関係を2段階（関連あり、関連なし）で判定し、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0に基づき、有害事象を Grade 分類した。また、CTCAE の Grade にかかわらず、すべての有害事象の重篤度を評価した。有害事象名の読替えは、164試験（コホート A）では ICH 国際医薬用語集（以下、MedDRA）version 19.1を、158試験（MSI-High 癌患者）では version 20.0を、安全性併合解析対象集団では version 20.1を用いた。

同一患者に同一有害事象が2回以上発現した場合には、1件として集計した。同一有害事象で Grade が異なる場合には、最も高い Grade を1件として集計した。疾患進行は治験の有効性評価項目であるため、治験担当医師により治験薬と因果関係なしと判定された、MedDRA 基本語で「悪性新生物進行」、「新生物進行」及び「疾患進行」の事象は、有害事象の集計から除外した。

有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬の最終投与後30日までとした。

有害事象の集計表及び一覧表では、治験薬の初回投与日から最終投与後30日までに発現した非重篤な有害事象及び治験薬の初回投与日から最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象を含めた。

副作用

治験薬との因果関係が上述の2段階評価で「関連あり」と治験担当医師に判定された有害事象を副作用とした。

重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず生じた以下の事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 先天異常・出生異常
- その他の医学的に重要な事象

注記：上記の基準に加え、ICH の重篤な有害事象の基準ではないが、各国の規制要件を満たすために、治験依頼者は以下の基準に合致する事象を収集する必要があることから、これらの事象を重篤な有害事象として治験依頼者へ報告した。

C Confidential

- 新たながん（原疾患に由来するものは含まない）
- 過量投与に伴う有害事象

重篤な有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬の最終投与後90日まで又は新たな抗がん剤による治療開始のいずれか早い方まで（ただし、治験薬の最終投与後30日以内に新たな抗がん剤による治療を開始した場合は、治験薬の最終投与後30日まで）とした。

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を含む AEOSI を評価した。AEOSI は MedDRA 基本語を用いて事前に特定し、治験薬との因果関係にかかわらず、詳細な情報を収集した。

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

すべての試験で、投与期間は初回投与日から最終投与日までとした。

2.7.4.1.2.1　　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-3]及び[表 2.7.4-4]に示す。

治験薬を1回以上投与された患者数は、61例であった。投与期間及び投与回数の中央値は、273日（範囲：1～477日）及び14回（範囲：1～23回）であった。

投与期間の分布は、3ヵ月以上が47例（77.0%）、6ヵ月以上が33例（54.1%）、12ヵ月以上が27例（44.3%）であった。

Confidential

表 2.7.4-3　　投与状況の要約
164 試験（コホート A）（ASaT）
Summary of Drug Exposure
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg (N=61)
Study Days On-Therapy (days)	
Mean	253.07
Median	273.00
SD	163.25
Range	1.00 to 477.00
Number of Administrations	
Mean	12.66
Median	14.00
SD	7.71
Range	1.00 to 23.00
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).	

Source:　[P164V02: analysis-adsl] [P164V02: tabulations-explus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

表 2.7.4-4　　投与期間の分布
164 試験（コホート A）（ASaT）
Exposure by Duration
(Cohort A, ASaT Population)

Duration of Exposure	MK-3475 200 mg (N=61)	
	n	Percentage
> 0 month	61	100
≥ 1 month	56	91.8
≥ 3 months	47	77.0
≥ 6 months	33	54.1
≥ 12 months	27	44.3
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).		

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-explus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

2.7.4.1.2.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-5]及び[表 2.7.4-6]に示す。

Confidential

治験薬を1回以上投与された患者数は、94例であった。投与期間及び投与回数の中央値は、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。

投与期間の分布は、3ヵ月以上が64例（68.1%）、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 2.7.4-5　　投与状況の要約

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Summary of Drug Exposure
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=94)
Study Days On-Therapy (months)	
Mean	5.97
Median	6.36
SD	3.89
Range	0.03 to 14.55
Number of Administrations	
Mean	9.31
Median	10.00
SD	5.53
Range	1.00 to 22.00
Database Cutoff Date: 28APR2017	

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adexsum]
Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

Confidential

表 2.7.4-6　　投与期間の分布

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Exposure by Duration
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=94)	
	n	(%)
Duration of treatment for MK3475		
> 0 m	94	(100.0)
>= 1 m	83	(88.3)
>=3 m	64	(68.1)
>=6 m	55	(58.5)
>=12 m	6	(6.4)
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date + 1. (Database Cutoff Date: 28APR2017).		

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adexsum]
Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

2.7.4.1.2.3　　安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象集団の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-7]及び[付録 2.7.4-8]に示す。

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。

投与期間の分布は、安全性参照患者集団（2,799例）では、3ヵ月以上が1,656例（59.2%）、6ヵ月以上が1,153例（41.2%）、12ヵ月以上が600例（21.4%）に対し、MSI-High 癌患者集団（155例）では3ヵ月以上が111例（71.6%）、6ヵ月以上が88例（56.8%）、12ヵ月以上が33例（21.3%）であった。

Confidential

表 2.7.4-7　　投与状況の要約
安全性併合解析対象集団（ASaT）Summary of Drug Exposure
(Subjects in ASaT Population Treated with MK-3475 ‡‡)

	KN158 and KN164 for MK-3475§ (N=155)	Reference Safety Dataset for MK-3475†† (N=2799)	Cumulative Running Safety Dataset for MK-3475‡‡ (N=4508)
Study Days On-Therapy (Months)			
Mean	6.9	6.5	6.3
Median	6.70	4 17	4.17
SD	4.66	5 93	5.80
Range	0.03 to 15.67	0.03 to 30.39	0.03 to 30.39
Number of Administrations			
Mean	10.6	11.1	10.6
Median	10.00	7.00	7.00
SD	6.66	9.64	9.34

C Confidential

Summary of Drug Exposure
(Subjects in ASaT Population Treated with MK-3475 ‡‡)

	KN158 and KN164 for MK-3475§ (N=155)	Reference Safety Dataset for MK-3475†† (N=2799)	Cumulative Running Safety Dataset for MK-3475‡‡ (N=4508)
Range	1.00 to 23.00	1.00 to 59.00	1.00 to 59.00

Each subject is counted once on each applicable duration category row.

Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date + 1.

§ 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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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; adexsum]
Data Source: [資料5.3.5.4.6: ISS]

Confidential

表 2.7.4-8　　投与期間の分布
安全性併合解析対象集団（APaT）Clinical Trial Exposure to Drug by Duration
(Subjects in ASaT Population Treated with MK-3475 ‡‡)

	KN158 and KN164 for MK-3475[§] (N=155)			Reference Safety Dataset for MK-3475[††] (N=2799)			Cumulative Running Safety Dataset for MK-3475[‡‡] (N=4508)		
	n	(%)	Person-years	n	(%)	Person-years	n	(%)	Person-years
Duration of Exposure									
>0 m	155	(100.0)	(89.0)	2,799	(100.0)	(1,517.7)	4,508	(100.0)	(2,371.4)
>=1 m	139	(89.7)	(88.7)	2,394	(85.5)	(1,503.6)	3,795	(84.2)	(2,347.0)
>=3 m	111	(71.6)	(83.9)	1,656	(59.2)	(1,379.5)	2,638	(58.5)	(2,155.6)
>=6m	88	(56.8)	(75.7)	1,153	(41.2)	(1,197.8)	1,857	(41.2)	(1,872.7)

Confidential

Clinical Trial Exposure to Drug by Duration
(Subjects in ASaT Population Treated with MK-3475 ‡‡)

	KN158 and KN164 for MK-3475§ (N=155)			Reference Safety Dataset for MK-3475†† (N=2799)			Cumulative Running Safety Dataset for MK-3475‡‡ (N=4508)		
	n	(%)	Person-years	n	(%)	Person-years	n	(%)	Person-years
>=12m	33	(21.3)	(37.5)	600	(21.4)	(800.3)	851	(18.9)	(1,142.7)

Each subject is counted once on each applicable duration category row.

Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date + 1.

§ 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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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; adexsum]
Data Source: [資料5.3.5.4.6: ISS]

Confidential

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）の患者の特性を[2.7.3項]の表2.7.3-5に示す。

各カテゴリーの中で割合が高かった患者特性は、男性、65歳以下、白人であった。すべての患者は遠隔転移ありで、前治療を受けていた。2レジメン以上の前治療を受けている患者は55/61例（90.2%）であった。MSI-High Status は1例を除き陽性であった。また、38/61例（62.3%）は KRAS 野生型であった。

2.7.4.1.3.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）の患者の特性を[2.7.3項]の表2.7.3-7に示す。

各カテゴリーの中で割合が高かった患者特性は、男性、65歳未満、白人であった。92/94例（97.9%）は標準1次治療に抵抗性又は不耐容であった。前治療を受けていない2例のうち1例はデータカットオフ後に前治療を受けたことが確認された。もう1例は治験薬初回投与後に前治療を受けていないことが確認されたが、治験薬の投与は継続された。2レジメン以上の前治療を受けている患者は48/94例（51.1%）であった。

なお、158試験（MSI-High 癌患者）の94例のうち83例の MSI-High の進行性固形がん患者は、MSI-High と診断された後に試験（グループ K）に登録された。一方、グループ K 以外に登録された11例は、試験登録時に MSI-High Status は不明であったが、レトロスペクティブな解析で MSI-High であることが判明した患者である。94例のがん腫及びグループの内訳は、グループ D（子宮内膜癌）：7例、グループ E（子宮頸癌）：2例、グループ H（中皮腫）：1例、グループ J（唾液腺癌）：1例、グループ K（MSI-High の進行性固形がん）：83例であった。

2.7.4.1.3.3　安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象集団の患者の特性を[表 2.7.4-9]に示す。

各カテゴリーの中で割合が高かった患者特性は、安全性参照患者集団では男性、65歳未満、白人、ヒスパニック又はラテン系以外、ECOG PS が0で、MSI-High 癌患者集団では男性、65歳未満、白人、ヒスパニック又はラテン系以外、ECOG PS が1であった。ただし、いずれの集団でも ECOG PS の0と1の患者の割合はほぼ50%であった。両集団の患者の特性は大きく異ならず、安全性の結果の解釈に影響を与えるものではなかった。

C Confidential

表 2.7.4-9　　患者の特性
安全性併合解析対象集団（ASaT）

Subject Characteristics
(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	
Gender						
Male	85	(54.8)	1,659	(59.3)	2,859	(63.4)
Female	70	(45.2)	1,140	(40.7)	1,649	(36.6)
Age (Years)						
<65	93	(60.0)	1,587	(56.7)	2,455	(54.5)
>=65	62	(40.0)	1,212	(43.3)	2,053	(45 5)
Mean	59.1		61.0		61.1	
SD	14.0		12 5		13.7	
Median	60.0		62.0		63.0	
Range	21 to 87		15 to 94		15 to 94	
Race						
American Indian Or Alaska Native	1	(0.6)	7	(0.3)	13	(0.3)
Asian	31	(20.0)	233	(8.3)	480	(10.6)
Black Or African American	2	(1.3)	48	(1.7)	89	(2.0)
Multiracial	0	(0.0)	11	(0.4)	21	(0.5)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)
White	121	(78.1)	2,474	(88.4)	3,843	(85.2)
Missing	0	(0.0)	22	(0.8)	58	(1.3)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	6	(3.9)	128	(4.6)	217	(4.8)
Not Hispanic Or Latino	134	(86.5)	2,582	(92.2)	4,039	(89.6)
Not Reported	8	(5.2)	47	(1.7)	145	(3.2)
Unknown	7	(4.5)	37	(1.3)	99	(2.2)
Missing	0	(0.0)	5	(0.2)	8	(0.2)
Geographic Region						
US	26	(16.8)	1,250	(44.7)	1,887	(41.9)
Ex-US	129	(83.2)	1,549	(55.3)	2,621	(58.1)
ECOG Performance Scale						
[0] Normal Activity	76	(49.0)	1,446	(51.7)	2,077	(46.1)
[1] Symptoms, but ambulatory	79	(51.0)	1,347	(48.1)	2,262	(50.2)

C Confidential

Subject Characteristics
(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	(%)
Other/Missing	0	(0.0)	6	(0.2)	169	(3.7)

[§] 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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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]
Data Source: [資料5.3.5.4.6: ISS]

2.7.4.2　有害事象

本項では、164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の結果を提示する。次に、安全性併合解析対象集団の結果を提示する。国際共同試験である164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の日本人集団の解析結果は、[2.7.4.7項]に示す。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　国際共同164試験（コホート A）

2.7.4.2.1.1.1.1　有害事象の要約

164試験（コホート A）（MSI-High 結腸・直腸癌患者）の有害事象の要約を[表 2.7.4-10]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、死亡に至った当該有害事象（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。

C Confidential

表 2.7.4-10　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]

2.7.4.2.1.1.1.2　全有害事象

164試験（コホート A）で発現した有害事象（発現割合10%以上）を[表 2.7.4-11]に、すべての有害事象の集計を[付録 2.7.4-1]に示す。

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。

C Confidential

表 2.7.4-11　有害事象（発現割合 10%以上）

164 試験（コホート A）（ASaT）

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 10%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	61		61	
with one or more adverse events	60	(98.4)	36	(59.0)
with no adverse events	1	(1.6)	25	(41.0)
血液およびリンパ系障害	**15**	**(24.6)**	**4**	**(6.6)**
貧血	11	(18.0)	4	(6.6)
胃腸障害	**50**	**(82.0)**	**12**	**(19.7)**
腹痛	19	(31.1)	4	(6.6)
便秘	12	(19.7)	0	(0.0)
下痢	21	(34.4)	0	(0.0)
悪心	20	(32.8)	0	(0.0)
嘔吐	16	(26.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**40**	**(65.6)**	**7**	**(11.5)**
無力症	14	(23.0)	2	(3.3)
疲労	18	(29.5)	2	(3.3)
末梢性浮腫	9	(14.8)	1	(1.6)
発熱	15	(24.6)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	**36**	**(59.0)**	**4**	**(6.6)**
傷害、中毒および処置合併症	**9**	**(14.8)**	**1**	**(1.6)**
臨床検査	**24**	**(39.3)**	**11**	**(18.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(11.5)	4	(6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(11.5)	3	(4.9)
代謝および栄養障害	**23**	**(37.7)**	**6**	**(9.8)**
食欲減退	12	(19.7)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**28**	**(45.9)**	**3**	**(4.9)**
関節痛	11	(18.0)	0	(0.0)
背部痛	7	(11.5)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**7**	**(11.5)**	**4**	**(6.6)**
神経系障害	**20**	**(32.8)**	**1**	**(1.6)**
頭痛	7	(11.5)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 10%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
精神障害	**8**	**(13.1)**	**0**	**(0.0)**
不眠症	7	(11.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**9**	**(14.8)**	**1**	**(1.6)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**27**	**(44.3)**	**5**	**(8.2)**
咳嗽	12	(19.7)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**26**	**(42.6)**	**1**	**(1.6)**
そう痒症	9	(14.8)	0	(0.0)
発疹	7	(11.5)	0	(0.0)
血管障害	**10**	**(16.4)**	**2**	**(3.3)**

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms “Neoplasm progression”, “Malignant neoplasm progression” and “Disease progression” not related to the drug are excluded.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

2.7.4.2.1.1.1.3　Grade 3以上の有害事象

164試験（コホート A）で発現したすべての Grade 3以上の有害事象の集計を[付録 2.7.4-1]に示す。

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。

2.7.4.2.1.1.1.4　副作用

164試験（コホート A）で発現した副作用（発現割合5%以上）を[表 2.7.4-12]に、すべての副作用の集計を[付録 2.7.4-2]に示す。

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。

Confidential

表 2.7.4-12　副作用（発現割合 5%以上）
164 試験（コホート A）（ASaT）
Subjects With Drug-related adverse events
(Incidence ≥ 5%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	61		61	
with one or more drug-related adverse events	35	(57.4)	9	(14.8)
with no drug-related adverse events	26	(42.6)	52	(85.2)
胃腸障害	**21**	**(34.4)**	**3**	**(4.9)**
下痢	8	(13.1)	0	(0.0)
悪心	9	(14.8)	0	(0.0)
嘔吐	5	(8.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**14**	**(23.0)**	**5**	**(8.2)**
無力症	7	(11.5)	1	(1.6)
疲労	6	(9.8)	2	(3.3)
末梢性浮腫	4	(6.6)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	**5**	**(8.2)**	**0**	**(0.0)**
臨床検査	**4**	**(6.6)**	**3**	**(4.9)**
代謝および栄養障害	**4**	**(6.6)**	**1**	**(1.6)**
筋骨格系および結合組織障害	**12**	**(19.7)**	**1**	**(1.6)**
関節痛	10	(16.4)	0	(0.0)
神経系障害	**5**	**(8.2)**	**1**	**(1.6)**
皮膚および皮下組織障害	**16**	**(26.2)**	**1**	**(1.6)**
そう痒症	7	(11.5)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

2.7.4.2.1.1.1.5　Grade 3以上の副作用

164試験（コホート A）で発現したすべての Grade 3以上の副作用の集計を[付録 2.7.4-2]に示す。

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。

Confidential

2.7.4.2.1.1.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

2.7.4.2.1.1.2.1　有害事象の要約

158試験（MSI-High 癌患者）で発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-13]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。

Confidential

表 2.7.4-13　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]

2.7.4.2.1.1.2.2　全有害事象

158試験（MSI-High 癌患者）で発現した有害事象（発現割合10%以上）を[表 2.7.4-14]に、すべての有害事象の集計を[付録 2.7.4-3]に示す。

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。

Confidential

表 2.7.4-14　有害事象（発現割合 10%以上）

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 10%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	94		94	
with one or more adverse events	91	(96.8)	41	(43.6)
with no adverse events	3	(3.2)	53	(56.4)
血液およびリンパ系障害	**20**	**(21.3)**	**7**	**(7.4)**
貧血	12	(12.8)	6	(6.4)
内分泌障害	**11**	**(11.7)**	**2**	**(2.1)**
胃腸障害	**61**	**(64.9)**	**11**	**(11.7)**
便秘	16	(17.0)	1	(1.1)
下痢	27	(28.7)	2	(2.1)
悪心	24	(25.5)	0	(0.0)
嘔吐	15	(16.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**61**	**(64.9)**	**5**	**(5.3)**
無力症	17	(18.1)	1	(1.1)
疲労	26	(27.7)	2	(2.1)
発熱	15	(16.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**34**	**(36.2)**	**9**	**(9.6)**
臨床検査	**32**	**(34.0)**	**12**	**(12.8)**
代謝および栄養障害	**31**	**(33.0)**	**5**	**(5.3)**
食欲減退	14	(14.9)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**31**	**(33.0)**	**3**	**(3.2)**
神経系障害	**29**	**(30.9)**	**4**	**(4.3)**
精神障害	**13**	**(13.8)**	**0**	**(0.0)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**24**	**(25.5)**	**4**	**(4.3)**
皮膚および皮下組織障害	**28**	**(29.8)**	**1**	**(1.1)**
そう痒症	13	(13.8)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 10%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
血管障害	**12**	**(12.8)**	**2**	**(2.1)**

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms “Neoplasm progression”, “Malignant neoplasm progression” and “Disease progression” not related to the drug are excluded.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]
Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

2.7.4.2.1.1.2.3　Grade 3以上の有害事象

158試験（MSI-High 癌患者）で発現したすべての Grade 3以上の有害事象の集計を[付録 2.7.4-3]に示す。

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%）、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。

2.7.4.2.1.1.2.4　副作用

158試験（MSI-High 癌患者）で発現した副作用（発現割合5%以上）を[表 2.7.4-15]に、すべての副作用の集計を[付録 2.7.4-4]に示す。

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。

Confidential

表 2.7.4-15　副作用（発現割合 5%以上）
158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Subjects With Drug-related Adverse Events
(Incidence ≥ 5%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	94		94	
with one or more adverse events	58	(61.7)	12	(12.8)
with no adverse events	36	(38.3)	82	(87.2)
内分泌障害	**8**	**(8.5)**	**1**	**(1.1)**
胃腸障害	**23**	**(24.5)**	**1**	**(1.1)**
下痢	9	(9.6)	1	(1.1)
悪心	8	(8.5)	0	(0.0)
嘔吐	5	(5.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**20**	**(21.3)**	**1**	**(1.1)**
無力症	8	(8.5)	1	(1.1)
疲労	11	(11.7)	0	(0.0)
臨床検査	**16**	**(17.0)**	**6**	**(6.4)**
代謝および栄養障害	**8**	**(8.5)**	**1**	**(1.1)**
筋骨格系および結合組織障害	**9**	**(9.6)**	**1**	**(1.1)**
神経系障害	**6**	**(6.4)**	**1**	**(1.1)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5**	**(5.3)**	**1**	**(1.1)**
皮膚および皮下組織障害	**17**	**(18.1)**	**1**	**(1.1)**
そう痒症	11	(11.7)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms “Neoplasm progression”, “Malignant neoplasm progression” and “Disease progression” not related to the drug are excluded.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]
Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

2.7.4.2.1.1.2.5　Grade 3以上の副作用

158試験（MSI-High 癌患者）で発現したすべての Grade 3以上の副作用の集計を[付録 2.7.4-4]に示す。

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

Confidential

に発現した Grade 3以上の副作用は、γ-GTP 増加（3例、3.2%）及び血中アルカリホスファターゼ（Al-P）増加（2例、2.1%）であった。

2.7.4.2.1.1.3　　安全性併合解析対象集団

2.7.4.2.1.1.3.1　　有害事象の要約

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 2.7.4-16]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。

C Confidential

表 2.7.4-16　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: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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]

2.7.4.2.1.1.3.2　全有害事象

安全性併合解析対象集団で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を、MSI-High 癌患者集団での発現割合順に[表 2.7.4-17]に示す。すべての有害事象の集計を器官別大

C Confidential

分類別に[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 7に示す。

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）。発現割合が20%以上の有害事象は、MSI-High 癌患者集団では下痢（31.0%）、疲労、悪心（各28.4%）、無力症及び嘔吐（各20.0%）であり、安全性参照患者集団では疲労（37.3%）、悪心（24.5%）、食欲減退（22.5%）、下痢（22.3%）、咳嗽（22.0%）及びそう痒症（20.1%）であった。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%以上の発現割合であった。

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。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。重篤な腹痛は2例に認められ、データカットオフ日時点で1例は投与を継続し回復、もう1例は投与を継続し未回復であった。休薬に至った腹痛は1例に認められ、データカットオフ日時点で軽快であった。

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。

C Confidential

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上、発現割合順）
安全性併合解析対象集団（ASaT）

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(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 events	4	(2.6)	72	(2.6)	132	(2.9)
下痢	48	(31.0)	625	(22.3)	953	(21.1)
疲労	44	(28.4)	1,044	(37.3)	1,565	(34.7)
悪心	44	(28.4)	685	(24.5)	1,044	(23.2)
無力症	31	(20.0)	362	(12.9)	538	(11.9)
嘔吐	31	(20.0)	387	(13.8)	638	(14.2)
発熱	30	(19.4)	357	(12.8)	630	(14.0)
腹痛	28	(18.1)	274	(9.8)	487	(10.8)
便秘	28	(18.1)	498	(17.8)	827	(18.3)
食欲減退	26	(16.8)	630	(22.5)	985	(21.9)
貧血	23	(14.8)	347	(12.4)	647	(14.4)
そう痒症	22	(14.2)	562	(20.1)	842	(18.7)
咳嗽	20	(12.9)	615	(22.0)	900	(20.0)
関節痛	19	(12.3)	504	(18.0)	698	(15.5)
発疹	16	(10.3)	500	(17.9)	714	(15.8)
末梢性浮腫	15	(9.7)	286	(10.2)	486	(10.8)
背部痛	14	(9.0)	349	(12.5)	550	(12.2)
頭痛	14	(9.0)	400	(14.3)	518	(11.5)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(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	(%)
呼吸困難	11	(7.1)	534	(19.1)	782	(17.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

§ 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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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]

2.7.4.2.1.1.3.3　Grade 3以上の有害事象

安全性併合解析対象集団で発現した Grade 3以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を、MSI-High 癌患者集団での発現割合順に[表 2.7.4-18]に示す。すべての Grade 3以上の有害事象の集計を器官別大分類別に[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 11に示す。

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）。MSI-High 癌患者集団で発現割合が2%以上の Grade 3以上の有害事象は、貧血（6.5%）、Al-P 増加（3.9%）、ALT 増加、γ-GTP 増加（各3.2%）、腹痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、疲労、低ナトリウム血症、イレウス、リパーゼ増加、敗血症及び尿路感染（各2.6%）であった。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%）、Al-P 増加（3.9%、0.6%）、ALT 増加（3.2%、0.9%）、γ-GTP 増加（3.2%、0.6%）、

Confidential

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。

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、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。

C Confidential

表 2.7.4-18　Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上、発現割合順）
安全性併合解析対象集団（ASaT）

Subjects With Grade 3-5 Adverse Events
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(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	77	(49.7)	1,273	(45.5)	2,181	(48.4)
with no adverse events	78	(50.3)	1,526	(54.5)	2,327	(51.6)
貧血	10	(6.5)	90	(3.2)	219	(4.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(3.9)	16	(0.6)	55	(1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(3.2)	25	(0.9)	47	(1.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(3.2)	17	(0.6)	34	(0.8)
腹痛	4	(2.6)	27	(1.0)	55	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.6)	24	(0.9)	63	(1.4)
疲労	4	(2.6)	69	(2.5)	128	(2.8)
低ナトリウム血症	4	(2.6)	62	(2.2)	113	(2.5)
イレウス	4	(2.6)	5	(0.2)	14	(0.3)
リパーゼ増加	4	(2.6)	2	(0.1)	10	(0.2)
敗血症	4	(2.6)	13	(0.5)	34	(0.8)
尿路感染	4	(2.6)	14	(0.5)	77	(1.7)
無力症	3	(1.9)	34	(1.2)	55	(1.2)
膵炎	3	(1.9)	4	(0.1)	8	(0.2)
肺塞栓症	3	(1.9)	46	(1.6)	71	(1.6)
小腸閉塞	3	(1.9)	5	(0.2)	16	(0.4)
体重増加	3	(1.9)	3	(0.1)	6	(0.1)
腹水	2	(1.3)	12	(0.4)	24	(0.5)
血中ビリルビン増加	2	(1.3)	14	(0.5)	24	(0.5)
死亡	2	(1.3)	17	(0.6)	28	(0.6)
脱水	2	(1.3)	28	(1.0)	58	(1.3)
下痢	2	(1.3)	36	(1.3)	62	(1.4)
呼吸困難	2	(1.3)	78	(2.8)	115	(2.6)
全身健康状態低下	2	(1.3)	24	(0.9)	33	(0.7)
肝酵素上昇	2	(1.3)	2	(0.1)	9	(0.2)
高血圧	2	(1.3)	32	(1.1)	55	(1.2)
低リン酸血症	2	(1.3)	14	(0.5)	31	(0.7)
腸閉塞	2	(1.3)	6	(0.2)	18	(0.4)
筋力低下	2	(1.3)	10	(0.4)	23	(0.5)
肺炎	2	(1.3)	75	(2.7)	116	(2.6)
亜イレウス	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.0)
背部痛	1	(0.6)	38	(1.4)	62	(1.4)
低カリウム血症	1	(0.6)	25	(0.9)	46	(1.0)
肺臓炎	1	(0.6)	34	(1.2)	54	(1.2)
急性腎障害	0	(0.0)	17	(0.6)	47	(1.0)
大腸炎	0	(0.0)	32	(1.1)	51	(1.1)
食欲減退	0	(0.0)	26	(0.9)	50	(1.1)

C Confidential

Subjects With Grade 3-5 Adverse Events
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(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	(%)
高血糖	0	(0.0)	29	(1.0)	51	(1.1)
悪心	0	(0.0)	33	(1.2)	48	(1.1)
胸水	0	(0.0)	37	(1.3)	57	(1.3)
嘔吐	0	(0.0)	32	(1.1)	45	(1.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

§ 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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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]

2.7.4.2.1.1.3.4　副作用

安全性併合解析対象集団で発現した副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を、MSI-High癌患者集団での発現割合順に[表 2.7.4-19]に示す。すべての副作用の集計を器官別大分類別に[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 15に示す。

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%）。発現割合が10%以上の有害事象は、MSI-High 癌患者集団ではそう痒症（11.6%）、下痢、疲労及び悪心（各11.0%）であり、安全性参照患者集団では疲労（24.2%）、そう痒症（16.7%）、発疹（13.8%）、下痢（12.3%）、悪心（10.9%）及び関節痛（10.0%）であった。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。

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。

Confidential

表 2.7.4-19　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上、発現割合順）
安全性併合解析対象集団（ASaT）

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(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	93	(60.0)	2,062	(73.7)	3,166	(70.2)
with no adverse events	62	(40.0)	737	(26.3)	1,342	(29.8)
そう痒症	18	(11.6)	467	(16.7)	667	(14.8)
下痢	17	(11.0)	343	(12.3)	484	(10.7)
疲労	17	(11.0)	678	(24.2)	941	(20.9)
悪心	17	(11.0)	304	(10.9)	447	(9.9)
無力症	15	(9.7)	218	(7.8)	283	(6.3)
関節痛	13	(8.4)	281	(10.0)	366	(8.1)
嘔吐	10	(6.5)	107	(3.8)	169	(3.7)
食欲減退	7	(4.5)	255	(9.1)	382	(8.5)
発疹	7	(4.5)	386	(13.8)	531	(11.8)
甲状腺機能低下症	6	(3.9)	213	(7.6)	358	(7.9)
筋肉痛	3	(1.9)	146	(5.2)	188	(4.2)
尋常性白斑	1	(0.6)	159	(5.7)	163	(3.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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]

2.7.4.2.1.1.3.5　Grade 3以上の副作用

安全性併合解析対象集団で発現した Grade 3以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を発現割合順に[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 19に示す。

Confidential

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。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。

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、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。

2.7.4.2.1.2　　死亡

2.7.4.2.1.2.1　　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）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の一覧を[表 2.7.4-20]に示す。

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。

すべての死亡例の詳細な叙述を[資料5.3.5.2.1: P164V02]の16.2.7.2項に、死亡例のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-20　最終投与後 90 日までに発現し死亡に至った有害事象の一覧

164 試験（コホート A）（ASaT）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg								
Trial Number=3475-164, Site Number=0080, Subject ID=164007, Gender=F, Race=Asian, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1								
164007	Safety Follow-up	6	誤嚥	5	Y	N	Discontinued	Fatal

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
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.
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus; explus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

Confidential

2.7.4.2.1.2.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）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の一覧を[表 2.7.4-21]に示す。

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。

すべての死亡例の詳細な叙述を[資料5.3.5.2.2: P158V02]の16.2.7.2項に、死亡例のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

Confidential

表 2.7.4-21　最終投与後 90 日までに発現し死亡に至った有害事象の一覧

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0033, Subject ID=581003, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=43									
581003	Safety Follow-up	63	死亡	24 Hours	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0054, Subject ID=580833, Gender=M, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=58									
580833	Safety Follow-up	61	クッシング症候群	2.43 Weeks	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0083, Subject ID=580841, Gender=F, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=106									
580841	Extended Safety Follow-up	152	急性呼吸不全	4 Days	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0085, Subject ID=580305, Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=65									
580305	Extended Safety Follow-up	131	肺炎	1.29 Weeks	5	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0127, Subject ID=580997, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580997	Safety Follow-up	7	全身健康状態低下	1.25 Months	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0131, Subject ID=580258, Gender=M, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=63									

C Confidential

表 2.7.4-21　最終投与後 90 日までに発現し死亡に至った有害事象の一覧

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0131, Subject ID=580258, Gender=M, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=63									
580258	Safety Follow-up	77	死亡	23 Hours	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.0. Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE. Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED. Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded (Database Cutoff Date: 28APR2017).									

Source:　[P158V02MK3475: adam-adae; adex]
Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

C Confidential

2.7.4.2.1.2.3　　安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象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すべての有害事象を、MSI-High 癌患者集団での発現割合順に[表 2.7.4-22]に示す。

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った（MSI-High 癌患者集団：4.5%、安全性参照患者集団：3.9%）。MSI-High 癌患者集団で認められた死亡に至った有害事象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。

MSI-High 癌患者集団で認められた死亡は、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。

C Confidential

表 2.7.4-22　最終投与後 90 日までに発現し死亡に至った有害事象（発現割合順）
安全性併合解析対象集団（ASaT）

Subjects With Adverse Events Resulting In Death Up to 90 Days of Last Dose
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(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	7	(4.5)	110	(3.9)	204	(4.5)
with no adverse events	148	(95.5)	2,689	(96.1)	4,304	(95.5)
死亡	2	(1.3)	17	(0.6)	28	(0.6)
急性呼吸不全	1	(0.6)	1	(0.0)	4	(0.1)
誤嚥	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.1)
クッシング症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.0)
全身健康状態低下	1	(0.6)	6	(0.2)	9	(0.2)
肺炎	1	(0.6)	10	(0.4)	20	(0.4)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	2	(0.1)	5	(0.1)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
胃腺癌	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
貧血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
動脈損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
気管支吸引	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
異型肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
脳浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
悪液質	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.1)
心停止	0	(0.0)	2	(0.1)	6	(0.1)
心不全	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
心タンポナーデ	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
心肺停止	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
心肺不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
脳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
脳血管発作	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
自殺既遂	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
びまん性肺胞障害	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
十二指腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
塞栓症	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
胃腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
消化管穿孔	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
移植片対宿主病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting In Death Up to 90 Days of Last Dose (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term (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	(%)
喀血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
出血性梗塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
出血性卒中	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
血胸	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
肝不全	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
低酸素症	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
感染性胸水	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腸閉塞	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腸管穿孔	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
虚血性心筋症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
大腸穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
癌性リンパ管症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
悪性新生物進行	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
精神状態変化	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
多臓器機能不全症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.1)
心筋梗塞	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
好中球減少性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
食道穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
誤嚥性肺炎	0	(0.0)	2	(0.1)	5	(0.1)
レンサ球菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺臓炎	0	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
気胸	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
門脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
処置後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺塞栓症	0	(0.0)	3	(0.1)	6	(0.1)
肺出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	6	(0.2)	11	(0.2)
敗血症	0	(0.0)	1	(0.0)	5	(0.1)
敗血症性ショック	0	(0.0)	3	(0.1)	6	(0.1)
軟部組織感染	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
脊髄圧迫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting In Death Up to 90 Days of Last Dose
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(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	(%)
くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
横隔膜下膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
突然死	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
外傷性頭蓋内出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
腫瘍出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
２型糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
上部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
尿路閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

§ 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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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]

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象の集計を[付録 2.7.4-5]に、すべての重篤な副作用の集計を[付録 2.7.4-6]に、すべての重篤な有害事象の一覧を[付録 2.7.4-7]に示す。

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。

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。データカットオフ日時点で、脱水、扁平

Confidential

上皮癌は投与を継続し回復、麻痺は投与を継続し軽快、多形紅斑は初回発現時は休薬後に回復で、2回目発現時には投与を継続し回復であった。

すべての重篤な副作用の叙述を[資料5.3.5.2.1: P164V02]の16.2.7.2項に、重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

2.7.4.2.1.3.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象の集計を[付録 2.7.4-8]に、すべての重篤な副作用の集計を[付録 2.7.4-9]に、すべての重篤な有害事象の一覧を[付録 2.7.4-10]に示す。

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。

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。データカットオフ日時点で、肺臓炎の1例、甲状腺機能亢進症及び劇症1型糖尿病は休薬後に回復、肝酵素上昇は治験薬の投与中止後に回復、ギラン・バレー症候群は治験薬の投与中止後未回復、肺臓炎の別の1例は後遺症あり、下痢は回復であった。

すべての重篤な副作用の叙述を[資料5.3.5.2.2: P158V02]の16.2.7.2項に、重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

2.7.4.2.1.3.3　安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象集団で治験薬の最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を、MSI-High 癌患者集団での発現割合順に[表 2.7.4-23]に示す。すべての重篤な有害事象の集計を MSI-High 癌患者集団での発現割合順に[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 22に示す。

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。

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。

安全性併合解析対象集団で MK-3475の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用の集計を、MSI-High 癌患者集団での発現割合順に[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 24に示す。

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

C Confidential

（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。

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。

表 2.7.4-23　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 1%以上、発現割合順）
安全性併合解析対象集団（ASaT）

Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days of Last Dose
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(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	61	(39.4)	1,041	(37.2)	1,739	(38.6)
with no adverse events	94	(60.6)	1,758	(62.8)	2,769	(61.4)
イレウス	4	(2.6)	6	(0.2)	15	(0.3)
敗血症	4	(2.6)	14	(0.5)	33	(0.7)
肺塞栓症	3	(1.9)	41	(1.5)	60	(1.3)
発熱	3	(1.9)	35	(1.3)	59	(1.3)
小腸閉塞	3	(1.9)	6	(0.2)	17	(0.4)
尿路感染	3	(1.9)	15	(0.5)	60	(1.3)
腹痛	2	(1.3)	22	(0.8)	33	(0.7)
死亡	2	(1.3)	17	(0.6)	28	(0.6)
腸閉塞	2	(1.3)	7	(0.3)	19	(0.4)
肺炎	2	(1.3)	85	(3.0)	128	(2.8)
肺臓炎	2	(1.3)	46	(1.6)	75	(1.7)
亜イレウス	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	22	(0.8)	47	(1.0)
貧血	0	(0.0)	31	(1.1)	58	(1.3)
大腸炎	0	(0.0)	31	(1.1)	45	(1.0)
呼吸困難	0	(0.0)	45	(1.6)	66	(1.5)

C Confidential

Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days of Last Dose
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(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	(%)
胸水	0	(0.0)	48	(1.7)	69	(1.5)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

§ 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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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]

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の一覧を[付録 2.7.4-11]に示す。

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1/61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。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。

すべての投与中止に至った有害事象の詳細な叙述を[資料5.3.5.2.1: P164V02]の16.2.7.2項に示す。

2.7.4.2.1.4.1.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の集計を[付録

C Confidential

2.7.4-12]に、投与中止に至ったすべての副作用の集計を[付録 2.7.4-13]に、投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.4-14]に示す。

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、死亡及び Al-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、Al-P 増加（2例、2.1%）であり、データカットオフ日時点で、2例とも未回復であった。

すべての投与中止に至った有害事象の詳細な叙述を[資料5.3.5.2.2: P158V02]の16.2.7.2項に示す。

2.7.4.2.1.4.1.3　　安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象集団で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の集計を、MSI-High 癌患者集団での発現割合順に[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 29に示す。また、治験薬の投与中止に至ったすべての副作用の集計を、MSI-High 癌患者集団での発現割合順に[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 31に示す。

MSI-High 癌患者集団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%、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、Al-P 増加、死亡（原因不明）及び肺臓炎（各2例、1.3%）であった。MSI-High 癌患者集団で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。

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。

2.7.4.2.1.4.2　　休薬に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1　　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の一覧を[付録 2.7.4-15]に示す。

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、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。

2.7.4.2.1.4.2.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の集計を[付録 2.7.4-16]に、休薬に至ったすべての副作用の集計を[付録 2.7.4-17]に、休薬に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.4-18]に示す。

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

C Confidential

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、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。

2.7.4.2.1.4.2.3　　安全性併合解析対象集団

安全性併合解析対象集団で休薬に至ったすべての有害事象の集計を、MSI-High 癌患者集団での発現割合順に[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 33に示す。また、休薬に至ったすべての副作用の集計を、MSI-High 癌患者集団での発現割合順に[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 35に示す。

MSI-High 癌患者集団で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。MSI-High 癌患者集団で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%以上に発現した投与中止に至った副作用は、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。

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。

2.7.4.2.1.4.3　　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 AEOSI として設定し、MK-3475の開発プログラムの一部として評価を継続している。事前に規定した MedDRA 基本語を用いて、AEOSI を評価した。治験担当医師の因果関係判定にかかわらず、MK-3475の AEOSI として規定した MedDRA 基本語の事象の発現頻度及び性質を評価した。MK-3475での臨床試験経験に基づき設定した AEOSI のリストを[資料5.3.5.2.2: P158V02]の16.2.7.2項に示す。

安全性併合解析対象集団で発現したすべての AEOSI の集計を[表 2.7.4-24]に、Grade 別の各 AEOSI の集計を[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 38に示す。AEOSI の叙述を[資料5.3.5.2.1: P164V02]又は[資料5.3.5.2.2: P158V02]の各16.2.7.2項に示す。

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%、以下同順）。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。

C Confidential

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高かった主な AEOSI は、甲状腺機能亢進症（4.5%、3.4%）、大腸炎（2.6%、1.8%）及び膵炎（1.9%、0.3%）であった。MSI-High 癌患者集団の甲状腺機能亢進症及び大腸炎は、甲状腺機能亢進症の1例（Grade 3）を除きすべて Grade 1又は Grade 2であった。Grade 3のこの1例は、データカットオフ日時点で休薬後に回復した。膵炎の3例はすべて Grade 3であったが、データカットオフ日時点で2例は投与を継続し回復、1例は休薬後に回復であった。

MSI-High 癌患者において、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安全性参照患者集団と大きく異ならなかった。

C Confidential

表 2.7.4-24　AEOSI（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
安全性併合解析対象集団（ASaT）

Subjects With Adverse Events of Special Interest
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
By AEOSI Category and Preferred Term
(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	28	(18.1)	594	(21.2)	986	(21.9)
with no adverse events	127	(81.9)	2,205	(78.8)	3,522	(78.1)
副腎機能不全	**0**	**(0.0)**	**22**	**(0.8)**	**33**	**(0.7)**
副腎機能不全	0	(0.0)	20	(0.7)	31	(0.7)
急性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
続発性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
大腸炎	**4**	**(2.6)**	**49**	**(1.8)**	**85**	**(1.9)**
自己免疫性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
大腸炎	4	(2.6)	46	(1.6)	77	(1.7)
顕微鏡的大腸炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
腸炎	0	(0.0)	1	(0.0)	7	(0.2)
脳炎	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**	**2**	**(0.0)**
脳炎	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
ギラン・バレー症候群	**1**	**(0.6)**	**2**	**(0.1)**	**3**	**(0.1)**
軸索型ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
ギラン・バレー症候群	1	(0.6)	1	(0.0)	2	(0.0)
肝炎	**1**	**(0.6)**	**19**	**(0.7)**	**27**	**(0.6)**
自己免疫性肝炎	1	(0.6)	12	(0.4)	14	(0.3)
薬物性肝障害	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
肝炎	0	(0.0)	6	(0.2)	11	(0.2)
甲状腺機能亢進症	**7**	**(4.5)**	**96**	**(3.4)**	**155**	**(3.4)**
甲状腺機能亢進症	7	(4.5)	96	(3.4)	155	(3.4)
下垂体炎	**0**	**(0.0)**	**17**	**(0.6)**	**21**	**(0.5)**
下垂体炎	0	(0.0)	9	(0.3)	12	(0.3)
下垂体機能低下症	0	(0.0)	8	(0.3)	9	(0.2)
甲状腺機能低下症	**10**	**(6.5)**	**237**	**(8.5)**	**412**	**(9.1)**
甲状腺機能低下症	10	(6.5)	236	(8.4)	411	(9.1)
粘液水腫	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
原発性甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Infusion Reactions	**2**	**(1.3)**	**71**	**(2.5)**	**111**	**(2.5)**
アナフィラキシー反応	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events of Special Interest (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) By AEOSI Category and Preferred Term (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	(%)
Infusion Reactions	**2**	**(1.3)**	**71**	**(2.5)**	**111**	**(2.5)**
アナフィラキシー様反応	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
サイトカイン放出症候群	0	(0.0)	2	(0.1)	8	(0.2)
薬物過敏症	1	(0.6)	13	(0.5)	17	(0.4)
過敏症	1	(0.6)	22	(0.8)	35	(0.8)
注入に伴う反応	1	(0.6)	29	(1.0)	49	(1.1)
血清病	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
筋無力症候群	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.1)**	**2**	**(0.0)**
筋無力症候群	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
心筋炎	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.1)**
心筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
筋炎	**1**	**(0.6)**	**11**	**(0.4)**	**22**	**(0.5)**
ミオパチー	1	(0.6)	3	(0.1)	5	(0.1)
筋炎	0	(0.0)	7	(0.3)	16	(0.4)
横紋筋融解症	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
腎炎	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.1)**	**10**	**(0.2)**
自己免疫性腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ネフローゼ症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿細管間質性腎炎	0	(0.0)	4	(0.1)	7	(0.2)
膵炎	**3**	**(1.9)**	**9**	**(0.3)**	**14**	**(0.3)**
自己免疫性膵炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
膵炎	3	(1.9)	7	(0.3)	12	(0.3)
急性膵炎	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
肺臓炎	**5**	**(3.2)**	**94**	**(3.4)**	**158**	**(3.5)**
間質性肺疾患	0	(0.0)	7	(0.3)	14	(0.3)
器質化肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺臓炎	5	(3.2)	87	(3.1)	144	(3.2)
サルコイドーシス	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.1)**	**3**	**(0.1)**
サルコイドーシス	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
重度の皮膚反応	**2**	**(1.3)**	**38**	**(1.4)**	**62**	**(1.4)**
水疱性皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.1)	4	(0.1)
剥脱性皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events of Special Interest
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
By AEOSI Category and Preferred Term
(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	(%)
重度の皮膚反応	**2**	**(1.3)**	**38**	**(1.4)**	**62**	**(1.4)**
多形紅斑	1	(0.6)	3	(0.1)	5	(0.1)
剥脱性発疹	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
類天疱瘡	0	(0.0)	2	(0.1)	4	(0.1)
天疱瘡	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	4	(0.1)	6	(0.1)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
陰部そう痒症	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
発疹	0	(0.0)	9	(0.3)	18	(0.4)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
全身性皮疹	1	(0.6)	2	(0.1)	4	(0.1)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	7	(0.3)	11	(0.2)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
中毒性皮疹	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
甲状腺炎	**0**	**(0.0)**	**16**	**(0.6)**	**35**	**(0.8)**
自己免疫性甲状腺炎	0	(0.0)	5	(0.2)	8	(0.2)
甲状腺障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
甲状腺炎	0	(0.0)	11	(0.4)	26	(0.6)
１型糖尿病	**1**	**(0.6)**	**6**	**(0.2)**	**14**	**(0.3)**
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	2	(0.1)	6	(0.1)
劇症１型糖尿病	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.0)
１型糖尿病	0	(0.0)	5	(0.2)	10	(0.2)
ぶどう膜炎	**0**	**(0.0)**	**14**	**(0.5)**	**18**	**(0.4)**
虹彩毛様体炎	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
虹彩炎	0	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)

Confidential

Subjects With Adverse Events of Special Interest
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
By AEOSI Category and Preferred Term
(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	(%)
ぶどう膜炎	**0**	**(0.0)**	**14**	**(0.5)**	**18**	**(0.4)**
ぶどう膜炎	0	(0.0)	10	(0.4)	12	(0.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A bolded term or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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]

AEOSI の集計について

安全性参照患者集団の免疫関連の腎炎及び大腸炎について以下の内容を補足する。

免疫関連の腎炎については、幅広く潜在的な症例についても症例レビュー（申請者の評価）を実施した。これは、主に臨床検査値異常として報告された症例や AEOSI の有害事象名の一覧に含まれない広義の事象名（例：腎炎ではなく腎不全）がみられたためである。その結果、免疫関連の腎炎が新たに5例［001試験の AN000054（自己免疫性腎炎）、AN000048（急性腎不全）及び AN000058（腎不全）、006試験の AN368852（急性腎不全）及び AN363218（腎不全）］で認められたが、これらの事象は[表 2.7.4-24]には含まれていない。このため、001試験、010試験、002試験及び006試験の併合データにおける免疫関連の腎炎の発現例数は合計9例（0.3%）となる。

001試験の AN001734の免疫関連の大腸炎が集計に含まれているが、後にこの患者は大腸炎を発現しておらず、データの入力ミスであったことが判明した（データベースには、Grade 3：20[redacted]年9月11日から20[redacted]年9月13日、Grade 2：20[redacted]年9月14日から20[redacted]年9月25日の大腸炎が有害事象データとして存在している）。このため、001試験、010試験、002試験及び006試験の併合データにおけ

C Confidential

る免疫関連の大腸炎の発現例数は48例（1.7%）となる。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象、AEOSI の有害事象の叙述を各治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P164V02]の16.2.7.2項、[資料5.3.5.2.2: P158V02]の16.2.7.2項に示す。なお、すべての事象を割付番号ごとに1つの叙述に要約したため、1例の叙述の中に2つ以上の事象が含まれる場合や、2件以上の事象の要約が含まれる場合がある。

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

本項では、安全性併合解析対象集団の結果を提示する。164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の結果は[資料5.3.5.2.1: P164V02]及び[資料5.3.5.2.2: P158V02]の12.3項に示す。国際共同試験である164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の日本人集団の解析結果は、[2.7.4.7.4項]に示す。

安全性併合解析対象集団で、ベースライン及びベースライン後の測定値があり、投与後の臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の、投与後の最大 Grade の要約を[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 159に示す。

投与後に Grade 3以上となった発現割合が10%以上の臨床検査値異常は、MSI-High 癌患者集団ではアミラーゼ増加、トリアシルグリセロールリパーゼ増加（各3/4例、75.0%）及び γ-GTP 増加（2/4例、50.0%）であり、安全性参照患者集団ではアミラーゼ増加（7/14例、50.0%）、トリアシルグリセロールリパーゼ増加（4/9例、44.4%）、γ-GTP 増加（15/37例、40.5%）及びクレアチンキナーゼ増加（3/17例、17.6%）であった。

2例以上に発現した投与中止に至った臨床検査値異常は、MSI-High 癌患者集団では Al-P 増加（2例、1.3%）であり、その他はすべて1例のみであった。安全性参照患者集団では ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加（各2例、0.1%）であり、その他はすべて1例のみであった（[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 28）。Hy's law の基準に該当する臨床検査値異常は認められなかった。

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

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）では、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数及び体重）及び身体所見にベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった（[資料5.3.5.2.1: P164V02]及び[資料5.3.5.2.2: P158V02]の12.4項）。両試験とも心電図はスクリーニング時のみの実施であった。

2.7.4.5　　特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、安全性併合解析対象集団における内因性及び外因性要因別の安全性を検討した。

C Confidential

2.7.4.5.1　　内因性要因

2.7.4.5.1.1　　年齢

安全性併合解析対象集団での年齢別（65歳未満、65歳以上）の有害事象の要約を[表 2.7.4-25]に示す。

MSI-High 癌患者集団の年齢別の有害事象の発現割合は、65歳未満と65歳以上で同程度であった（65歳未満：96.8%、65歳以上：98.4%、以下同順）。安全性参照患者集団の年齢別の有害事象の発現割合も同様に65歳未満と65歳以上で同程度であった（97.5%、97.4%）。死亡を除き、MSI-High 癌患者集団の有害事象の要約の各項目の発現割合は、65歳未満と65歳以上で同程度であり、安全性参照患者集団も同様の傾向であった。MSI-High 癌患者集団の死亡の発現割合は65歳未満と比較して、65歳以上で高かった（2.2%、8.1%）が、安全性参照患者集団も同様に65歳未満と比較して、65歳以上で高かった（2.9%、5.3%）。

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、安全性参照患者集団と大きく異ならなかった。

Confidential

表 2.7.4-25　有害事象の要約（年齢別：65 歳未満、65 歳以上）

安全性併合解析対象集団（ASaT）

Adverse Event Summary by Age Category (<65, ≥65 Years)
(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‡‡			
	<65		>=65		<65		>=65		<65		>=65	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	93		62		1,587		1,212		2,455		2,053	
with one or more adverse events	90	(96.8)	61	(98.4)	1,547	(97.5)	1,180	(97.4)	2,381	(97.0)	1,995	(97.2)
with no adverse event	3	(3.2)	1	(1.6)	40	(2.5)	32	(2.6)	74	(3.0)	58	(2.8)
with drug-related† adverse events	55	(59.1)	38	(61.3)	1,164	(73.3)	898	(74 1)	1,704	(69.4)	1,462	(71.2)
with toxicity grade 3-5 adverse events	45	(48.4)	32	(51.6)	695	(43.8)	578	(47.7)	1,099	(44.8)	1,082	(52.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	14	(15.1)	7	(11.3)	202	(12.7)	184	(15 2)	316	(12.9)	354	(17.2)
with non-serious adverse events	86	(92.5)	61	(98.4)	1,515	(95.5)	1,156	(95.4)	2,335	(95.1)	1,953	(95.1)
with serious adverse events	35	(37.6)	26	(41.9)	553	(34.8)	488	(40.3)	853	(34.7)	886	(43.2)
with serious drug-related adverse events	7	(7.5)	4	(6.5)	145	(9.1)	136	(11 2)	218	(8.9)	246	(12.0)
with dose modification‡ due to an adverse event	34	(36.6)	22	(35.5)	452	(28.5)	432	(35.6)	717	(29.2)	745	(36.3)
who died	2	(2.2)	5	(8.1)	46	(2.9)	64	(5 3)	82	(3.3)	122	(5.9)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	6	(0 5)	7	(0.3)	11	(0.5)
discontinued drug due to an adverse event	10	(10.8)	7	(11.3)	164	(10.3)	170	(14.0)	234	(9.5)	280	(13.6)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	5	(5.4)	2	(3.2)	66	(4.2)	80	(6.6)	101	(4.1)	141	(6.9)
discontinued drug due to a serious adverse event	6	(6.5)	4	(6.5)	123	(7.8)	130	(10.7)	180	(7.3)	210	(10.2)

Confidential

Adverse Event Summary by Age Category (<65, ≥65 Years)
(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‡‡			
	<65		>=65		<65		>=65		<65		>=65	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	2	(2.2)	0	(0.0)	47	(3.0)	54	(4 5)	71	(2.9)	94	(4.6)

† 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.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

§ 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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC: [redacted])

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]

Confidential

2.7.4.5.1.2　　性別

安全性併合解析対象集団での性別の有害事象の要約を[表 2.7.4-26]に示す。

MSI-High 癌患者集団の性別の有害事象の発現割合は、男性と女性で同程度であった（男性：96.5%、女性：98.6%、以下同順）。安全性参照患者集団の性別の有害事象の発現割合も同様に男性と女性で同程度であった（97.4%、97.5%）。MSI-High 癌患者集団の副作用の発現割合は男性と比較して、女性で高かった（51.8%、70.0%）。副作用を除き、MSI-High 癌患者集団の有害事象の要約の各項目の発現割合は、男性と女性で同程度であり、安全性参照患者集団も同様の傾向であった。

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、安全性参照患者集団と大きく異ならなかった。

C Confidential

表 2.7.4-26　有害事象の要約（性別）

安全性併合解析対象集団（ASaT）

Adverse Event Summary by Gender (Male, Female)
(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‡‡			
	M		F		M		F		M		F	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	85		70		1,659		1,140		2,859		1,649	
with one or more adverse events	82	(96.5)	69	(98.6)	1,616	(97.4)	1,111	(97 5)	2,774	(97.0)	1,602	(97.1)
with no adverse event	3	(3.5)	1	(1.4)	43	(2.6)	29	(2 5)	85	(3.0)	47	(2.9)
with drug-related† adverse events	44	(51.8)	49	(70.0)	1,239	(74.7)	823	(72 2)	2,005	(70.1)	1,161	(70.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	42	(49.4)	35	(50.0)	759	(45.8)	514	(45 1)	1,408	(49.2)	773	(46.9)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	13	(15.3)	8	(11.4)	251	(15.1)	135	(11.8)	452	(15.8)	218	(13.2)
with non-serious adverse events	80	(94.1)	67	(95.7)	1,586	(95.6)	1,085	(95 2)	2,722	(95.2)	1,566	(95.0)
with serious adverse events	36	(42.4)	25	(35.7)	636	(38.3)	405	(35.5)	1,137	(39.8)	602	(36.5)
with serious drug-related adverse events	7	(8.2)	4	(5.7)	184	(11.1)	97	(8 5)	319	(11.2)	145	(8.8)
with dose modification‡ due to an adverse event	28	(32.9)	28	(40.0)	523	(31.5)	361	(31.7)	923	(32.3)	539	(32.7)
who died	5	(5.9)	2	(2.9)	69	(4.2)	41	(3.6)	145	(5.1)	59	(3.6)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.5)	1	(0 1)	13	(0.5)	5	(0.3)
discontinued drug due to an adverse event	11	(12.9)	6	(8.6)	197	(11.9)	137	(12.0)	334	(11.7)	180	(10.9)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	3	(3.5)	4	(5.7)	98	(5.9)	48	(4 2)	163	(5.7)	79	(4.8)
discontinued drug due to a serious adverse event	7	(8.2)	3	(4.3)	155	(9.3)	98	(8.6)	260	(9.1)	130	(7.9)

Confidential

Adverse Event Summary by Gender (Male, Female)
(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‡‡			
	M		F		M		F		M		F	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(1.2)	1	(1.4)	72	(4.3)	29	(2 5)	116	(4.1)	49	(3.0)

† 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.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

§ 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.

MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: [redacted], KN002: [redacted], KN006: 03MAR2015)

MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001- NSCLC: [redacted], KN010: 30SEP2015, KN024: 09MAY2016)

MK-3475 Database Cutoff Date for Head and Neck (KN012-HNSCC [redacted])

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]

Confidential

2.7.4.5.1.3　　ECOG PS 別

安全性併合解析対象集団での ECOG PS 別の有害事象の要約を[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 162に示す。

MSI-High 癌患者集団の ECOG PS 別の有害事象の発現割合は、PS 0と PS 1で同程度であった（PS 0：97.4%、PS 1：97.5%、以下同順）。安全性参照患者集団の ECOG PS 別の有害事象の発現割合も同様に ECOG PS 0と PS 1で同程度であった（98.0%、96.9%）。

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、安全性参照患者集団と大きく異ならなかった。

2.7.4.5.2　　外因性要因

2.7.4.5.2.1　　地域別

安全性併合解析対象集団での地域別（米国、米国以外）の有害事象の要約を[資料5.3.5.4.6: ISS]の Table 5.3.5.3.3-msi-hcancer: 163に示す。

MSI-High 癌患者集団の地域別の有害事象の発現割合は、米国と米国以外で同程度であった（米国：100.0%、米国以外：96.9%、以下同順）。安全性参照患者集団の地域別の有害事象の発現割合も同様に米国と米国以外で同程度であった（97.8%、97.1%）。

MSI-High 癌患者集団での地域別の有害事象の各項目の発現割合は、安全性参照患者集団と大きく異ならなかった。

2.7.4.5.3　　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。

2.7.4.5.4　　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）。

C Confidential

2.7.4.5.5　　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を投与するべきである。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。

2.7.4.5.6　　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（[資料5.3.5.2.1: P164V02]及び[資料5.3.5.2.2: P158V02]の12.2項参照）。

2.7.4.5.7　　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。

2.7.4.5.8　　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。

2.7.4.5.9　　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。

2.7.4.6　　市販後データ

国内外で得られた市販後の安全性データを、最新の Periodic Safety Update Report（PSUR）（調査単位期間：2017年3月4日～2017年9月3日）を基に記載した。

2.7.4.6.1　　市販後の使用経験

MK-3475は、米国をはじめとする82の国と地域において悪性黒色腫、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・効果で承認されている（2018年1月現在）。適応症や体重により用量が異なる症例を少数含むため本剤の推定使用患者数（人年）を算出することは困難であるものの、発売から累積出荷量は[redacted]サイクル分であることから、1回投与量 200mg として患者1人あたりの投与サイクルを年間[redacted] サイクルと仮定した場合、推定使用患者は約 [redacted] 人年であった。

C Confidential

国内においては2016年9月28日に悪性黒色腫で承認されてから非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫及び尿路上皮癌の適応症で承認されている。本剤が投与される全例を対象とした使用成績調査には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに悪性黒色腫[redacted]名、非小細胞肺癌[redacted]名の計[redacted]名が登録されている。

2.7.4.6.2　　市販後の副作用

海外での販売開始から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間に、海外規制当局からの情報及び文献からの報告を含む企業が収集した国内外の自発報告として11,852件の副作用が報告された。11,852件のうち、5,132件が重篤な副作用、6,720件が非重篤な副作用であった。これら副作用の MedDRA 器官別大分類別の発現件数を[表 2.7.4-27]に示す。なお、MedDRA 基本語別の発現件数は PSUR に示す（[資料5.3.6.1: PSUR]の Appendix 20.3項参照）。

C Confidential

表 2.7.4-27　副作用の器官別大分類一覧

器官別大分類	重篤（件）	非重篤（件）	合計（件）
合計	5,132	6,720	11,852
血液およびリンパ系障害	137	63	200
心臓障害	150	20	170
先天性、家族性および遺伝性障害	3	0	3
耳および迷路障害	10	3	13
内分泌障害	197	173	370
眼障害	85	74	159
胃腸障害	428	465	893
一般・全身障害および投与部位の状態	719	1,574	2,293
肝胆道系障害	185	46	231
免疫系障害	67	25	92
感染症および寄生虫症	277	90	367
傷害、中毒および処置合併症	64	1,948	2,012
臨床検査	213	547	760
代謝および栄養障害	199	126	325
筋骨格系および結合組織障害	183	289	472
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	880	32	912
神経系障害	324	180	504
妊娠、産褥および周産期の状態	1	2	3
製品の問題	1	21	22
精神障害	60	76	136
腎および尿路障害	152	39	191
生殖系および乳房障害	3	14	17
呼吸器、胸郭および縦隔障害	508	276	784
皮膚および皮下組織障害	169	572	741
社会環境	5	3	8
外科および内科処置	44	25	69
血管障害	68	37	105
MedDRA version 20.1にて集計			

C Confidential

2.7.4.6.3　　企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の改訂

海外での販売開始から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間に安全性に関連した CCDS の改訂として、WARNINGS AND PRECAUTIONS の項に、「甲状腺炎」、「脳炎」、「筋無力症候群」、「サルコイドーシス」が追記された。

これらの改訂内容のうち、「サルコイドーシス」に関して、本邦の添付文書への追記について医薬品医療機器総合機構安全第二部と協議中である。その他の事象については、本邦において本剤の「使用上の注意」に当該事象または類似の事象名にて記載済である。

2.7.4.6.4　　市販後データにおける結論

最新 PSUR に記載したデータを分析、検討した結果、今までに確立された本剤の良好なベネフィットリスクプロファイルが再確認された。また、安全上の懸念を示す知見は適切に医薬品リスク管理計画書に反映されており、医薬品リスク管理計画に基づき実施される安全性監視計画及びリスク最小化計画により、本剤の市販後の安全性は確保されると考える。

2.7.4.7　　日本人集団における安全性

本項では、164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の日本人集団各7例の解析結果を示す。

2.7.4.7.1　　全般的な曝露状況

2.7.4.7.1.1　　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）（日本人集団）の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-28]及び[表 2.7.4-29]に示す。

治験薬を1回以上投与された患者数は、7例であった。投与期間及び投与回数の中央値は、177日（範囲：86～440日）及び9回（範囲：5～22回）であった。

投与期間の分布は、3ヵ月以上が6例（85.7%）、6ヵ月以上が3例（42.9%）、12ヵ月以上が2例（28.6%）であった。

投与期間及び投与回数において、日本人集団の結果は全集団と大きく異ならなかった。

C Confidential

表 2.7.4-28　投与状況の要約

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Drug Exposure
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg (N=7)
Study Days On-Therapy (days)	
Mean	238.86
Median	177.00
SD	146.49
Range	86.00 to 440.00
Number of Administrations	
Mean	11.71
Median	9.00
SD	7.39
Range	5.00 to 22.00
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).	

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-explus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

表 2.7.4-29　投与期間の分布

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）
Exposure by Duration
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

Duration of Exposure	MK-3475 200 mg (N=7)	
	n	Percentage
> 0 month	7	100
≥ 1 month	7	100
≥ 3 months	6	85.7
≥ 6 months	3	42.9
≥ 12 months	2	28.6
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).		

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-explus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

2.7.4.7.1.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表

C Confidential

2.7.4-30]及び[表 2.7.4-31]に示す。

治験薬を1回以上投与された患者数は、7例であった。投与期間及び投与回数の中央値は、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、3ヵ月以上が6例（85.7%）、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、日本人集団の結果は全集団と大きく異ならなかった。

表 2.7.4-30　投与状況の要約

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Drug Exposure
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=7)
Study Days On-Therapy (months)	
Mean Median SD Range	6.7 7 4.6 0 to 13
Number of Administrations	
Mean Median SD Range	10.1 9 6.5 1 to 18
Database Cutoff Date: 28APR2017	

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adexsum]
Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

C Confidential

表 2.7.4-31　投与期間の分布

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Exposure by Duration
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=7)	
	n	(%)
Duration of treatment for MK3475		
> 0 m	7	(100.0)
>= 1 m	6	(85.7)
>=3 m	6	(85.7)
>=6 m	4	(57.1)
>=12 m	1	(14.3)
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date + 1. (Database Cutoff Date: 28APR2017).		

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adexsum]
Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

2.7.4.7.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.7.2.1　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）（日本人集団）の患者の特性を[表 2.7.4-32]に示す。

各カテゴリーの中で割合が高かった患者特性は、女性、65歳以下であった。すべての患者は遠隔転移ありで、2レジメン以上の前治療を受けていた。MSI-High Status は全例が陽性であった。また、6/7例（85.7%）は KRAS 野生型であった。ベースラインの患者背景は全集団と日本人集団で大きく異ならなかった。

C Confidential

表 2.7.4-32　患者の特性

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Subject Characteristics
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	7	
Gender		
Male	3	(42.9)
Female	4	(57.1)
Age (Years)		
<=65	6	(85.7)
>65	1	(14.3)
Mean	53.6	
SD	10.6	
Median	51.0	
Range	42 to 68	
Race		
Asian	7	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	7	(100.0)
ECOG PS		
0	6	(85.7)
1	1	(14.3)
Cancer Stage		
IV	7	(100.0)
Metastatic Staging		
M1	7	(100.0)
History of Brain Metastases		
No	7	(100.0)
MSI-High Status*		
POSITIVE	7	(100.0)
KRAS		
WILD TYPE	6	(85.7)
UNDETERMINED	1	(14.3)
NRAS		
MUTATION NOT DETECTED	4	(57.1)
UNDETERMINED	3	(42.9)
BRAF		

C Confidential

Subject Characteristics
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
BRAF		
MUTANT	2	(28.6)
WILD TYPE	3	(42.9)
UNDETERMINED	2	(28.6)
Prior Adjuvant or Neoadjuvant Therapy		
Yes	2	(28.6)
No	5	(71.4)
Number of Prior Therapy for Recurrent or Metastatic Disease		
2	2	(28.6)
3	1	(14.3)
4	2	(28.6)
5 OR GREATER	2	(28.6)
Baseline Tumor Size (mm) based on IRC Assessment per RECIST 1.1		
Subjects with data	7	
Mean	94.0	
SD	84.6	
Median	76.9	
Range	15.6 to 263.8	
*MSI status by PCR test or IHC test at local site laboratory. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).		

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

2.7.4.7.2.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）の患者の特性を[表 2.7.4-33]に示す。

各カテゴリーの中で割合が高かった患者特性は、男性、65歳以上であった。すべての患者は前治療を受けており、2レジメン以上の前治療を受けている患者は3/7例（42.9%）であった。ベースラインの患者背景は全集団と日本人集団で大きく異ならなかった。

Confidential

表 2.7.4-33　患者の特性

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Subject Characteristics
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	7	
Gender		
Male	4	(57.1)
Female	3	(42.9)
Age (Years)		
< 65	3	(42.9)
>= 65	4	(57.1)
Mean	66.9	
SD	13.0	
Median	66.0	
Range	44 to 82	
Race		
Asian	7	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	7	(100.0)
Geographic Region		
Japan	7	(100.0)
ECOG		
[0] Normal Activity	5	(71.4)
[1] Symptoms, but ambulatory	2	(28.6)
Metastatic Staging		
M0	2	(28.6)
M1	5	(71.4)
Brain Metastases Present		
No	7	(100.0)
Treatment Naïve (Y/N)		
No	7	(100.0)

C Confidential

Subject Characteristics
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Prior Adjuvant/Neoadjuvant Therapy		
Yes	1	(14.3)
No	6	(85.7)
Number of Prior Lines of Therapy for Recurrent/Metastatic Disease		
1	4	(57.1)
2	2	(28.6)
3	1	(14.3)
Sum of Target Lesions　Measureable at Baseline (mm) Per IRC		
Subjects with data	7	
Mean	64.2	
SD	30.3	
Median	59.2	
Range	18.5 to 103.2	
Tumor Type		
CERVICAL	1	(14.3)
ENDOMETRIAL	1	(14.3)
GASTRIC	2	(28.6)
MESOTHELIOMA	1	(14.3)
SALIVARY	1	(14.3)
SMALL INTESTINE	1	(14.3)
(Database Cutoff Date: 28APR2017).		

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl]
Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

2.7.4.7.3　有害事象

2.7.4.7.3.1　有害事象の解析

2.7.4.7.3.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.7.3.1.1.1　国際共同164試験（コホート A）

####### 2.7.4.7.3.1.1.1.1　有害事象の要約

164試験（コホート A）（日本人集団）で発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-34]に示す。164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）で発現した有害事象の要約を[付録 2.7.4-19]に示す。

有害事象は7例全例に、副作用は5/7例（71.4%）に発現した。Grade 3以上の有害事象は5/7例

（71.4%）に、Grade 3以上の副作用は2/7例（28.6%）に発現した。

重篤な有害事象は2/7例（28.6%）に発現した。重篤な副作用及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は1/7例（14.3%）に発現し、治験担当医師により副作用と判定された。投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象の要約において、日本人集団の結果は全集団と大きく異ならなかった。

表 2.7.4-34　有害事象の要約
164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）
Adverse Event Summary
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	7	
with one or more adverse events	7	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)
with drug-related[†] adverse events	5	(71.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	5	(71.4)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	2	(28.6)
with serious adverse events	2	(28.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
who died	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued[‡] due to an adverse event	1	(14.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(14.3)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)
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:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

2.7.4.7.3.1.1.1.2　　全有害事象

164試験（コホート A）（日本人集団）で発現したすべての有害事象の集計を[表 2.7.4-35]に示す。

有害事象は7例全例に発現した。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%）であった。

2例以上に発現した有害事象のうち、日本人集団にのみ発現した有害事象は認められず、有害事象は全集団と日本人集団で大きく異ならなかった。

C Confidential

164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）で発現したすべての有害事象の集計を[付録 2.7.4-20]に示す。

有害事象の発現割合は、日本人集団（100.0%）と非日本人集団（98.1%）で大きく異ならなかった。非日本人集団と比較して日本人集団で発現割合が20%以上高い有害事象は、貧血（日本人集団：42.9%、非日本人集団：14.8%、以下同順）及び体重増加（28.6%、1.9%）であった。これらの有害事象のうち、Grade 3以上の有害事象の発現割合は貧血（14.3%、5.6%）及び体重増加（0.0%、1.9%）であり、日本人集団で発現割合が高かった有害事象の大部分は Grade 1又は Grade 2であった。

2.7.4.7.3.1.1.1.3　　Grade 3以上の有害事象

164試験（コホート A）（日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の有害事象の集計を[表 2.7.4-35]に示す。また、164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の有害事象の集計を[付録 2.7.4-20]に示す。

Grade 3以上の有害事象は5/7例（71.4%）に発現した。Grade 3以上の有害事象の発現割合は、日本人集団（71.4%）、全集団（59.0%）、非日本人集団（57.4%）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 Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4-35　有害事象（発現割合 0%超）
164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）
Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	7		7	
with one or more adverse events	7	(100.0)	5	(71.4)
with no adverse events	0	(0.0)	2	(28.6)
血液およびリンパ系障害	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
貧血	3	(42.9)	1	(14.3)
耳および迷路障害	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
耳鳴	1	(14.3)	0	(0.0)
回転性めまい	1	(14.3)	0	(0.0)
胃腸障害	**5**	**(71.4)**	**3**	**(42.9)**
腹部膨満	1	(14.3)	0	(0.0)
便秘	1	(14.3)	0	(0.0)
下痢	1	(14.3)	0	(0.0)
十二指腸潰瘍	1	(14.3)	1	(14.3)
消化管穿孔	1	(14.3)	1	(14.3)
下部消化管出血	1	(14.3)	1	(14.3)
悪心	1	(14.3)	0	(0.0)
口腔知覚不全	1	(14.3)	0	(0.0)
膵炎	1	(14.3)	1	(14.3)
嘔吐	2	(28.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
疲労	1	(14.3)	0	(0.0)
倦怠感	1	(14.3)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(14.3)	1	(14.3)
発熱	1	(14.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
体部白癬	1	(14.3)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	1	(14.3)	0	(0.0)
上気道感染	1	(14.3)	0	(0.0)
臨床検査	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
アミラーゼ増加	1	(14.3)	1	(14.3)
リパーゼ増加	1	(14.3)	1	(14.3)
体重減少	1	(14.3)	0	(0.0)
体重増加	2	(28.6)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
食欲減退	1	(14.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	1	(14.3)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(14.3)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
感染性新生物	1	(14.3)	0	(0.0)
腫瘍疼痛	1	(14.3)	1	(14.3)
神経系障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
頭痛	1	(14.3)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
血尿	1	(14.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
咳嗽	2	(28.6)	0	(0.0)
肺臓炎	1	(14.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
皮膚炎	1	(14.3)	0	(0.0)
そう痒症	1	(14.3)	0	(0.0)
発疹	2	(28.6)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms “Neoplasm progression”, “Malignant neoplasm progression” and “Disease progression” not related to the drug are excluded.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

2.7.4.7.3.1.1.1.4　副作用

164試験（コホート A）（日本人集団）で発現したすべての副作用の集計を[表 2.7.4-36]に示す。また、164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）で発現したすべての副作用の集計を[付録 2.7.4-21]に示す。

副作用は5/7例（71.4%）に発現した。副作用の発現割合は、日本人集団（71.4%）、全集団（57.4%）、非日本人集団（55.6%）で大きく異ならなかった。日本人集団において2例以上に発現した副作用は認められなかった。

C Confidential

2.7.4.7.3.1.1.1.5　　Grade 3以上の副作用

164試験（コホート A）（日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の副作用の集計を[表 2.7.4-36]に示す。また、164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の副作用の集計を[付録 2.7.4-21]に示す。

Grade 3以上の副作用は2/7例（28.6%）に発現した。Grade 3以上の副作用の発現割合は、日本人集団（28.6%）、全集団（14.8%）、非日本人集団（13.0%）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 Grade 3以上の副作用は認められず、膵炎、末梢性浮腫、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が各1例に発現した。このうち膵炎、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加は同一患者に発現した。

C Confidential

表 2.7.4-36　副作用（発現割合 0%超）
164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）
Subjects With Drug-related adverse events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	7		7	
with one or more drug-related adverse events	5	(71.4)	2	(28.6)
with no drug-related adverse events	2	(28.6)	5	(71.4)
耳および迷路障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
回転性めまい	1	(14.3)	0	(0.0)
胃腸障害	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
悪心	1	(14.3)	0	(0.0)
口腔知覚不全	1	(14.3)	0	(0.0)
膵炎	1	(14.3)	1	(14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(14.3)**	**1**	**(14.3)**
末梢性浮腫	1	(14.3)	1	(14.3)
臨床検査	**1**	**(14.3)**	**1**	**(14.3)**
アミラーゼ増加	1	(14.3)	1	(14.3)
リパーゼ増加	1	(14.3)	1	(14.3)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	1	(14.3)	0	(0.0)
神経系障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
頭痛	1	(14.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
肺臓炎	1	(14.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
そう痒症	1	(14.3)	0	(0.0)
発疹	1	(14.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

2.7.4.7.3.1.1.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

2.7.4.7.3.1.1.2.1　有害事象の要約

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）で発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-37]に示す。
158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）で発現した有害事象の要約を[付録

C Confidential

2.7.4-22]に示す。

有害事象は7例全例に、副作用は5/7例（71.4%）に発現した。Grade 3以上の有害事象は5/7例（71.4%）に、Grade 3以上の副作用は3/7例（42.9%）に発現した。

重篤な有害事象は3/7例（42.9%）に、重篤な副作用は1/7例（14.3%）に発現した。死亡に至った有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は1/7例（14.3%）に発現し、治験担当医師により副作用と判定された。投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象の要約において、日本人集団の結果は全集団と大きく異ならなかった。

表 2.7.4-37　有害事象の要約

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Adverse Event Summary
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	7	
with one or more adverse events	7	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	5	(71.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	5	(71.4)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	3	(42.9)
with serious adverse events	3	(42.9)
with serious drug-related adverse events	1	(14.3)
who died	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	1	(14.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	1	(14.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)

† 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5.3.5.4.4: P158_J_list]

C Confidential

2.7.4.7.3.1.1.2.2　　全有害事象

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）で発現したすべての有害事象の集計を[表 2.7.4-38]に示す。

有害事象は7例全例に発現した。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%）であった。

2例以上に発現した有害事象のうち、日本人集団にのみ発現した有害事象は認められず、有害事象は全集団と日本人集団で大きく異ならなかった。

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）で発現したすべての有害事象の集計を[付録 2.7.4-23]に示す。

有害事象の発現割合は、日本人集団（100.0%）と非日本人集団（96.6%）で大きく異ならなかった。非日本人集団と比較して日本人集団で発現割合が20%以上高い有害事象は、便秘（日本人集団：42.9%、非日本人集団：14.9%、以下同順）、そう痒症（42.9%、11.5%）、Al-P 増加（28.6%、6.9%）、γ-GTP 増加（28.6%、4.6%）及び発疹（28.6%、8.0%）であった。これらの有害事象のうち、Grade 3以上の有害事象の発現割合は Al-P 増加（14.3%、3.4%）及び γ-GTP 増加（28.6%、3.4%）であり、日本人集団で発現割合が高かった有害事象の大部分は Grade 1又は Grade 2であった。

2.7.4.7.3.1.1.2.3　　Grade 3以上の有害事象

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の有害事象の集計を[表 2.7.4-38]に示す。また、158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の有害事象の集計を[付録 2.7.4-23]に示す。

Grade 3以上の有害事象は5/7例（71.4%）に発現した。Grade 3以上の有害事象の発現割合は、全集団（43.6%）及び非日本人集団（41.4%）と比較して、日本人集団（71.4%）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 Grade 3以上の有害事象は貧血及び γ-GTP 増加（各2例、28.6%）のみであり、また、これらの事象は非日本人でも認められた。

Confidential

表 2.7.4-38　有害事象（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	7		7	
with one or more adverse events	7	(100.0)	5	(71.4)
with no adverse events	0	(0.0)	2	(28.6)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(28.6)**	**2**	**(28.6)**
貧血	2	(28.6)	2	(28.6)
内分泌障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能低下症	1	(14.3)	0	(0.0)
眼障害	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
白内障	1	(14.3)	1	(14.3)
眼痛	1	(14.3)	0	(0.0)
光視症	1	(14.3)	0	(0.0)
胃腸障害	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
腹水	1	(14.3)	1	(14.3)
便秘	3	(42.9)	0	(0.0)
下痢	2	(28.6)	0	(0.0)
悪心	2	(28.6)	0	(0.0)
嘔吐	1	(14.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4**	**(57.1)**	**0**	**(0.0)**
疲労	2	(28.6)	0	(0.0)
倦怠感	1	(14.3)	0	(0.0)
疼痛	1	(14.3)	0	(0.0)
発熱	2	(28.6)	0	(0.0)
免疫系障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
過敏症	1	(14.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
腹部感染	1	(14.3)	0	(0.0)
結膜炎	1	(14.3)	0	(0.0)
尿路感染	1	(14.3)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	1	(14.3)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
転倒	1	(14.3)	0	(0.0)
注入に伴う反応	1	(14.3)	0	(0.0)
脊椎骨折	1	(14.3)	0	(0.0)
臨床検査	**3**	**(42.9)**	**2**	**(28.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(14.3)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(14.3)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(28.6)	1	(14.3)
血中クレアチニン増加	1	(14.3)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)	2	(28.6)
ヘモグロビン減少	1	(14.3)	1	(14.3)
代謝および栄養障害	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
食欲減退	1	(14.3)	0	(0.0)
劇症１型糖尿病	1	(14.3)	1	(14.3)
高カルシウム血症	1	(14.3)	0	(0.0)
高血糖	1	(14.3)	0	(0.0)
高尿酸血症	1	(14.3)	0	(0.0)
低アルブミン血症	1	(14.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
筋痙縮	1	(14.3)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
腫瘍疼痛	1	(14.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
口腔咽頭痛	1	(14.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
そう痒症	3	(42.9)	0	(0.0)
発疹	2	(28.6)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(14.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
尋常性白斑	1	(14.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms Neoplasm progression, Malignant neoplasm progression and Disease progression not related to the drug are excluded.
Non-serious Adverse Events up to 30 days of last dose and serious Adverse Events up to 90 days of last dose are included.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]
Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

2.7.4.7.3.1.1.2.4　副作用

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）で発現したすべての副作用の集計を[表 2.7.4-39]に示す。

副作用は5/7例（71.4%）に発現した。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において、日本人集団にのみ発現した副作用は認められず、副作用は全集団と日本人集団で大きく異ならなかった。

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）で発現したすべての副作用の集計を[付録 2.7.4-24]に示す。

有害事象の発現割合は、日本人集団（71.4%）と非日本人集団（60.9%）で大きく異ならなかった。非日本人集団と比較して日本人集団で発現割合が20%以上高い副作用は、そう痒症（日本人集団：42.9%、非日本人集団：9.2%、以下同順）、Al-P 増加（28.6%、1.1%）、γ-GTP 増加（28.6%、1.1%）及び発疹（28.6%、2.3%）であった。これらの副作用のうち、Grade 3以上の副作用の発現割合は Al-P 増加（14.3%、1.1%）及び γ-GTP 増加（28.6%、1.1%）であり、その他の副作用は Grade 1又は2であった。

2.7.4.7.3.1.1.2.5　Grade 3以上の副作用

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の副作用の集計を[表

C Confidential

2.7.4-39]に示す。また、158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の副作用の集計を[付録 2.7.4-24]に示す。

Grade 3以上の副作用は3/7例（42.9%）に発現した。Grade 3以上の副作用の発現割合は、全集団（12.8%）及び非日本人集団（10.3%）と比較して、日本人集団（42.9%）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 Grade 3以上の副作用は γ-GTP 増加（2例、28.6%）のみであり、また、これらの副作用は非日本人でも認められた。γ-GTP 増加は子宮頸癌患者及び中皮腫患者の各1例でみられ、2例とも非重篤で Grade 3であった。データカットオフ日時点で、子宮頸癌患者の γ-GTP 増加は休薬後に回復、中皮腫患者では治験薬の投与中止後未回復であった。

C Confidential

表 2.7.4-39　副作用（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Subjects With Drug-related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	7		7	
with one or more adverse events	5	(71.4)	3	(42.9)
with no adverse events	2	(28.6)	4	(57.1)
内分泌障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能低下症	1	(14.3)	0	(0.0)
眼障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
眼痛	1	(14.3)	0	(0.0)
光視症	1	(14.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
疲労	2	(28.6)	0	(0.0)
発熱	1	(14.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
結膜炎	1	(14.3)	0	(0.0)
尿路感染	1	(14.3)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
注入に伴う反応	1	(14.3)	0	(0.0)
臨床検査	**3**	**(42.9)**	**2**	**(28.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(14.3)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(14.3)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(28.6)	1	(14.3)
血中クレアチニン増加	1	(14.3)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)	2	(28.6)
ヘモグロビン減少	1	(14.3)	1	(14.3)
代謝および栄養障害	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
食欲減退	1	(14.3)	0	(0.0)
劇症１型糖尿病	1	(14.3)	1	(14.3)
高カルシウム血症	1	(14.3)	0	(0.0)
高血糖	1	(14.3)	0	(0.0)
高尿酸血症	1	(14.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
筋痙縮	1	(14.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
そう痒症	3	(42.9)	0	(0.0)
発疹	2	(28.6)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(14.3)	0	(0.0)
尋常性白斑	1	(14.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms Neoplasm progression, Malignant neoplasm progression and Disease progression not related to the drug are excluded.
Non-serious Adverse Events up to 30 days of last dose and serious Adverse Events up to 90 days of last dose are included.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]
Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

2.7.4.7.3.1.2　死亡

2.7.4.7.3.1.2.1　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）（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。

2.7.4.7.3.1.2.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）（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。

2.7.4.7.3.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.7.3.1.3.1　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）（日本人集団）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-40]に示す。また、164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象の集計を[付録 2.7.4-25]

C Confidential

に示す。

重篤な有害事象は2/7例（28.6%）に発現した。重篤な有害事象の発現割合は、全集団（47.5%）及び非日本人集団（50.0%）と比較して、日本人集団（28.6%）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。

重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

Confidential

表 2.7.4-40　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Listing of Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose (Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg									
Trial Number=3475-164, Site Number=0040, Subject ID=164001, Gender=M, Race=Asian, Age=45 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=86									
164001	Treatment Cycle 2	22	腫瘍疼痛	3.58 Months	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0040, Subject ID=164019, Gender=M, Race=Asian, Age=51 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=177									
164019	Treatment Cycle 2	90	十二指腸潰瘍	4.14 Weeks	3	Y	N	None	Resolved

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

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.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus; ceplus; explus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

Confidential

2.7.4.7.3.1.3.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-41]に示す。また、158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象の集計を[付録 2.7.4-26]に示す。

重篤な有害事象は3/7例（42.9%）に、重篤な副作用は1/7例（14.3%）に発現した。重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団（42.9%）、全集団（34.0%）、非日本人集団（33.3%）、重篤な副作用の発現割合は、日本人集団（14.3%）、全集団（7.4%）、非日本人集団（6.9%）であり、いずれの発現割合も日本人集団、全集団、非日本人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。

すべての重篤な副作用の叙述を[資料5.3.5.2.2: P158V02]の16.2.7.2項に、重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-41　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Listing of Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0062, Subject ID=580190, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=360									
580190	Treatment Cycle 18	365	白内障	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Resolving
		386	白内障	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-158, Site Number=0063, Subject ID=580613, Gender=F, Race=Asian, Age=82 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=110									
580613	Treatment Cycle 4	82	脊椎骨折	Continuing	2	Y	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-158, Site Number=0162, Subject ID=580200, Gender=F, Race=Asian, Age=80 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=386									
580200	Treatment Cycle 7	148	劇症１型糖尿病	2.14 Weeks	3	Y	Y	Interrupted	Resolved

Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.0.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

(Database Cutoff Date: 28APR2017).

Source:　[P158V02MK3475: adam-adae; adex]
Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

Confidential

2.7.4.7.3.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.7.3.1.4.1　投与中止に至った有害事象

2.7.4.7.3.1.4.1.1　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）（日本人集団）で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の一覧を[表 2.7.4-42]に示す。また、164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の集計を[付録 2.7.4-27]に示す。

投与中止に至った有害事象は1/7例（14.3%）に発現した。投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（14.3%）、全集団（6.6%）、非日本人集団（5.6%）で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。

すべての投与中止に至った有害事象の詳細な叙述を[資料5.3.5.2.1: P164V02]の16.2.7.3項に示す。

C Confidential

表 2.7.4-42　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg									
Trial Number=3475-164, Site Number=0042, Subject ID=164002, Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=167									
164002	Safety Follow-up	190	肺臓炎	Continuing	2	N	Y	Discontinued	Resolving

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

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.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus; ceplus; explus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

Confidential

2.7.4.7.3.1.4.1.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の一覧を[表 2.7.4-43]に示す。また、158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の集計を[付録 2.7.4-28]に示す。

投与中止に至った有害事象は1/7例（14.3%）に発現した。投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（14.3%）、全集団（13.8%）、非日本人集団（13.8%）で大きく異ならなかった。日本人集団において2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められず、1例（同一患者）に Al-P 増加、γ-GTP 増加及びヘモグロビン減少が発現した。3事象は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の転帰は、3事象とも未回復であった。

すべての投与中止に至った有害事象の詳細な叙述を[資料5.3.5.2.2: P158V02]の16.2.7.2項に示す。

C Confidential

表 2.7.4-43　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0161, Subject ID=580170, Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580170	Safety Follow-up	7	血中アルカリホスファターゼ増加	Continuing	3	N	Y	Discontinued	Not Resolved
		7	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Continuing	3	N	Y	Discontinued	Not Resolved

Confidential

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0161, Subject ID=580170, Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580170	Safety Follow-up	25	ヘモグロビン減少	Continuing	3	N	Y	Discontinued	Not Resolved

Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.0.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

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-adae; adex]
Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

Confidential

2.7.4.7.3.1.4.2　　休薬に至った有害事象

2.7.4.7.3.1.4.2.1　　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）（日本人集団）で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の一覧を[表 2.7.4-44]に示す。また、164試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の集計を[付録 2.7.4-29]に示す。

休薬に至った有害事象は2/7例（28.6%）に発現した。休薬に至った有害事象の発現割合は、日本人集団（28.6%）、全集団（27.9%）、非日本人集団（27.8%）で大きく異ならなかった。日本人集団において2例以上に発現した休薬に至った有害事象は認められず、膵炎、アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び貧血が各1例に発現した。このうち膵炎、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加は同一患者に発現し、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の転帰は、3事象とも回復であった。

C Confidential

表 2.7.4-44　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption (Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg									
Trial Number=3475-164, Site Number=0040, Subject ID=164019, Gender=M, Race=Asian, Age=51 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=177									
164019	Treatment Cycle 2	56	膵炎	1.22 Months	3	N	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 4	147	アミラーゼ増加	3.29 Weeks	3	N	Y	Interrupted	Resolved
		147	リパーゼ増加	3.29 Weeks	3	N	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0042, Subject ID=164021, Gender=F, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=428									
164021	Treatment Cycle 13	274	貧血	Continuing	3	N	N	Interrupted	Not Resolved

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0..

MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' ,'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.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus; ceplus; explus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

Confidential

2.7.4.7.3.1.4.2.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の一覧を[表 2.7.4-45]に示す。また、158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の集計を[付録 2.7.4-30]に示す。

休薬に至った有害事象は5/7例（71.4%）に発現した。休薬に至った有害事象の発現割合は、全集団（28.7%）及び非日本人集団（25.3%）と比較して、日本人集団（71.4%）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。白内障、倦怠感、疼痛、脊椎骨折、γ-GTP 増加、劇症1型糖尿病、高血糖及び腫瘍疼痛が各1例に発現した。このうち、γ-GTP 増加、劇症1型糖尿病及び高血糖は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の転帰は、3事象とも回復であった。

Confidential

表 2.7.4-45　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0062, Subject ID=580190, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=360									
580190	Treatment Cycle 18	365	白内障	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Resolving
		386	白内障	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-158, Site Number=0063, Subject ID=580613, Gender=F, Race=Asian, Age=82 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=110									
580613	Treatment Cycle 1	22	倦怠感	4 Days	2	N	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 4	82	脊椎骨折	Continuing	2	Y	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-158, Site Number=0063, Subject ID=580993, Gender=M, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=127									
580993	Safety Follow-up	148	腫瘍疼痛	Continuing	1	N	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0162, Subject ID=580200, Gender=F, Race=Asian, Age=80 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=386									
580200	Treatment Cycle 7	148	劇症１型糖尿病	2.14 Weeks	3	Y	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 8	179	疼痛	Continuing	2	N	N	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 9	183	高血糖	3.25 Months	2	N	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0163, Subject ID=580014, Gender=F, Race=Asian, Age=44 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=199									

Confidential

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0163, Subject ID=580014, Gender=F, Race=Asian, Age=44 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=199									
580014	Treatment Cycle 1	8	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4.24 Months	3	N	Y	Interrupted	Resolved

Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.0.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

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-adae; adex]

Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

Confidential

2.7.4.7.3.1.4.3　　特に注目すべき有害事象（AEOSI）

2.7.4.7.3.1.4.3.1　　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）（日本人集団）で発現した AEOSI の要約を[表 2.7.4-46]に、すべての AEOSI の集計を[表 2.7.4-47]に示す。AEOSI を発現した患者の一覧を[付録 2.7.4-31]に示す。また、その他の AEOSI に関連する表は[資料5.3.5.4.3: P164_J_list]に示す。AEOSI の叙述を[資料5.3.5.2.1: P164V02]の16.2.7.3項に示す。

AEOSI は2/7例（28.6%）に、Grade 3以上の AEOSI は1/7例（14.3%）に発現した。重篤な AEOSI 及び死亡に至った AEOSI は認められなかった。治験薬の投与中止に至った AEOSI は1/7例（14.3%）に発現し、治験担当医師により副作用と判定された。

2例以上に発現した AEOSI は認められず、膵炎（Grade 3）及び肺臓炎（Grade 2）が各1例に発現した。Grade 4及び Grade 5の AEOSI は認められなかった。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であった。

日本人集団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ず、AEOSI のプロファイルは、全集団と大きく異ならなかった。

C Confidential

表 2.7.4-46　AEOSI の要約

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Adverse Event Summary
AEOSI
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	7	
with one or more adverse events	2	(28.6)
with no adverse event	5	(71.4)
with drug-related[†] adverse events	2	(28.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	1	(14.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	1	(14.3)
with serious adverse events	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
who died	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued[‡] due to an adverse event	1	(14.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(14.3)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)
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.

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.

AEs of special interest per ECI guidance.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adae] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

Confidential

表 2.7.4-47　AEOSI（発現割合 0%超）
164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）
Subjects With Adverse Events by Maximum Toxicity Grade
(Incidence >0%)
AEOSI
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	7	
with one or more adverse events of special interest	2	(28.6)
with no adverse events of special interest	5	(71.4)
胃腸障害	**1**	**(14.3)**
膵炎	1	(14.3)
Grade 3	1	(14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(14.3)**
肺臓炎	1	(14.3)
Grade 2	1	(14.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.　A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.
Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for the individual subject.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
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.
AEs of special interest per ECI guidance.
(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adae] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

2.7.4.7.3.1.4.3.2　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）で発現した AEOSI の要約を[表 2.7.4-48]に、すべての AEOSI の集計を[表 2.7.4-49]に示す。AEOSI を発現した患者の一覧を[付録 2.7.4-32]に示す。また、その他の AEOSI に関連する表は[資料5.3.5.4.4: P158_J_list]に示す。AEOSI の叙述を[資料5.3.5.2.2: P158V02]の16.2.7.2項に示す。

AEOSI は2/7例（28.6%）に、Grade 3以上の AEOSI は1/7例（14.3%）に発現した。重篤な AEOSI は1/7例（14.3%）に発現し、治験担当医師により副作用と判定された。死亡に至った AEOSI 及び治験薬の投与中止に至った AEOSI は認められなかった。

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）が各1例に発現した。Grade 4及び Grade 5の AEOSI は認められなかった。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

C Confidential

あった。

日本人集団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ず、AEOSI のプロファイルは、全集団と大きく異ならなかった。

表 2.7.4-48　AEOSI の要約

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Adverse Event Summary
AEOSI
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	7	
with one or more adverse events	2	(28.6)
with no adverse event	5	(71.4)
with drug-related† adverse events	2	(28.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	1	(14.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	1	(14.3)
with serious adverse events	1	(14.3)
with serious drug-related adverse events	1	(14.3)
who died	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

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5.3.5.4.4: P158_J_list]

C Confidential

表 2.7.4-49　AEOSI（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）
Subjects With Adverse Events by Maximum Toxicity Grade
(Incidence > 0%)
AEOSI
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	7	
with one or more adverse events	2	(28.6)
Grade 2	1	(14.3)
Grade 3	1	(14.3)
with no adverse events	5	(71.4)
内分泌障害	**1**	**(14.3)**
Grade 2	1	(14.3)
甲状腺機能低下症	1	(14.3)
Grade 2	1	(14.3)
免疫系障害	**1**	**(14.3)**
Grade 1	1	(14.3)
過敏症	1	(14.3)
Grade 1	1	(14.3)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(14.3)**
Grade 1	1	(14.3)
注入に伴う反応	1	(14.3)
Grade 1	1	(14.3)
代謝および栄養障害	**1**	**(14.3)**
Grade 3	1	(14.3)
劇症 1 型糖尿病	1	(14.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Toxicity Grade
(Incidence > 0%)
AEOSI
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
劇症 1 型糖尿病	1	(14.3)
Grade 3	1	(14.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event. A subject with multiple Adverse Events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Only the highest reported grade of a given 有害事象 is counted for the individual subject.

Grades are based on Grades are based on NCI CTCAE 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5.3.5.4.4: P158_J_list]

2.7.4.7.3.1.4.4　　個別有害事象の文章による説明

重篤な副作用、投与中止に至った有害事象、AEOSI の有害事象の叙述を各治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P164V02]の16.2.7.3項、[資料5.3.5.2.2: P158V02]の16.2.7.2項に示す。なお、すべての事象を割付番号ごとに1つの叙述に要約したため、1例の叙述の中に2つ以上の事象が含まれる場合や、2件以上の事象の要約が含まれる場合がある。

2.7.4.7.4　　臨床検査値の評価

2.7.4.7.4.1　　国際共同164試験（コホート A）

164試験（コホート A）では臨床検査値異常が臨床的に意味のあるベースラインからの変化か否かを評価するため、投与後の最も高い CTCAE Grade を用いて、臨床検査値異常の推移を解析した。臨床的に意味のある CTCAE Grade の悪化を、Grade 3未満から Grade 3以上への変動、又は Grade 0 から Grade 2への変動と定義した。

164試験（コホート A）（日本人集団）で臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約を[付録 2.7.4-33]に示す。

臨床的に意味のある Grade の悪化が2例以上に発現した臨床検査値は、ヘモグロビン減少、白血球減少及び好中球減少（各2例、28.6%）であった。

C Confidential

2.7.4.7.4.2　　国際共同158試験（MSI-High 癌患者）

158試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）で、ベースライン及びベースライン後の測定値があり、投与後の臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の、投与後の最大 Grade の要約を[付録 2.7.4-34]に示す。

投与後に Grade 3以上となった2例以上に発現した臨床検査値異常は、Al-P 増加、ブドウ糖増加（高血糖）及びヘモグロビン減少（各2例、28.6%）であり、すべて Grade 3であった。

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

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）では、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数及び体重）及び身体所見にベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。両試験とも心電図はスクリーニング時のみの実施であった。

C Confidential

2.7.4.8　付録

付録 2.7.4-1　有害事象（発現割合 0%超）

164 試験（コホート A）（ASaT）
Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	61		61	
with one or more adverse events	60	(98.4)	36	(59.0)
with no adverse events	1	(1.6)	25	(41.0)
Blood and lymphatic system disorders	**15**	**(24.6)**	**4**	**(6.6)**
Anaemia	11	(18.0)	4	(6.6)
Blood disorder	1	(1.6)	0	(0.0)
Hypochromic anaemia	1	(1.6)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	1	(1.6)	0	(0.0)
Leukocytosis	2	(3.3)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(1.6)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	1	(1.6)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**5**	**(8.2)**	**2**	**(3.3)**
Acute myocardial infarction	1	(1.6)	1	(1.6)
Extrasystoles	1	(1.6)	0	(0.0)
Palpitations	1	(1.6)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	1	(1.6)	1	(1.6)
Tachycardia	1	(1.6)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**6**	**(9.8)**	**0**	**(0.0)**
Ear pain	2	(3.3)	0	(0.0)
Tinnitus	1	(1.6)	0	(0.0)
Vertigo	2	(3.3)	0	(0.0)
Vertigo positional	1	(1.6)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**5**	**(8.2)**	**0**	**(0.0)**
Hyperthyroidism	3	(4.9)	0	(0.0)
Hypothyroidism	5	(8.2)	0	(0.0)
Eye disorders	**6**	**(9.8)**	**0**	**(0.0)**
Blepharitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Dry eye	2	(3.3)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(1.6)	0	(0.0)
Eye pruritus	1	(1.6)	0	(0.0)
Eyelid cyst	1	(1.6)	0	(0.0)
Eyelid oedema	1	(1.6)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	1	(1.6)	0	(0.0)
Lacrimation increased	1	(1.6)	0	(0.0)
Vision blurred	1	(1.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**50**	**(82.0)**	**12**	**(19.7)**
Abdominal discomfort	4	(6.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**50**	**(82.0)**	**12**	**(19.7)**
Abdominal distension	3	(4.9)	0	(0.0)
Abdominal pain	19	(31.1)	4	(6.6)
Abdominal pain lower	1	(1.6)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	2	(3.3)	0	(0.0)
Abdominal rigidity	1	(1.6)	0	(0.0)
Abdominal wall disorder	1	(1.6)	0	(0.0)
Anal fissure	1	(1.6)	0	(0.0)
Colitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Constipation	12	(19.7)	0	(0.0)
Dental caries	1	(1.6)	0	(0.0)
Diarrhoea	21	(34.4)	0	(0.0)
Duodenal ulcer	2	(3.3)	1	(1.6)
Duodenitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Dyspepsia	4	(6.6)	0	(0.0)
Enteritis	1	(1.6)	1	(1.6)
Eructation	1	(1.6)	0	(0.0)
Faeces soft	1	(1.6)	0	(0.0)
Flatulence	3	(4.9)	0	(0.0)
Gastritis	1	(1.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal perforation	1	(1.6)	1	(1.6)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(1.6)	0	(0.0)
Hiatus hernia	2	(3.3)	0	(0.0)
Ileus	5	(8.2)	4	(6.6)
Intestinal obstruction	2	(3.3)	1	(1.6)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1	(1.6)	1	(1.6)
Mesenteric vein thrombosis	1	(1.6)	0	(0.0)
Nausea	20	(32.8)	0	(0.0)
Odynophagia	1	(1.6)	0	(0.0)
Oesophagitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Oral dysaesthesia	1	(1.6)	0	(0.0)
Pancreatitis	3	(4.9)	3	(4.9)
Proctalgia	2	(3.3)	0	(0.0)
Rectal discharge	1	(1.6)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(1.6)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	2	(3.3)	2	(3.3)
Steatorrhoea	1	(1.6)	1	(1.6)
Stomatitis	2	(3.3)	0	(0.0)
Subileus	1	(1.6)	1	(1.6)
Toothache	1	(1.6)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(1.6)	1	(1.6)
Vomiting	16	(26.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**40**	**(65.6)**	**7**	**(11.5)**
Asthenia	14	(23.0)	2	(3.3)
Chest pain	2	(3.3)	1	(1.6)
Chills	3	(4.9)	0	(0.0)
Device embolisation	1	(1.6)	0	(0.0)
Fatigue	18	(29.5)	2	(3.3)
General physical health deterioration	1	(1.6)	1	(1.6)
Inflammation	1	(1.6)	0	(0.0)
Influenza like illness	4	(6.6)	0	(0.0)
Local swelling	1	(1.6)	0	(0.0)
Malaise	1	(1.6)	0	(0.0)
Oedema peripheral	9	(14.8)	1	(1.6)
Pain	2	(3.3)	0	(0.0)
Peripheral swelling	1	(1.6)	0	(0.0)
Pyrexia	15	(24.6)	1	(1.6)
Hepatobiliary disorders	**6**	**(9.8)**	**2**	**(3.3)**
Autoimmune hepatitis	1	(1.6)	1	(1.6)
Cholangitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Cholecystitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Cholecystitis acute	1	(1.6)	1	(1.6)
Hepatic hypertrophy	1	(1.6)	0	(0.0)
Jaundice	1	(1.6)	0	(0.0)
Ocular icterus	1	(1.6)	0	(0.0)
Portal vein thrombosis	1	(1.6)	0	(0.0)
Immune system disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Drug hypersensitivity	1	(1.6)	0	(0.0)
Infections and infestations	**36**	**(59.0)**	**4**	**(6.6)**
Body tinea	1	(1.6)	0	(0.0)
Bronchitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Conjunctivitis	2	(3.3)	0	(0.0)
Cystitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Device related infection	1	(1.6)	0	(0.0)
Escherichia urinary tract infection	1	(1.6)	0	(0.0)
Gastroenteritis	2	(3.3)	0	(0.0)
Genital herpes	1	(1.6)	0	(0.0)
Herpes zoster	2	(3.3)	0	(0.0)
Infected fistula	1	(1.6)	0	(0.0)
Influenza	2	(3.3)	1	(1.6)
Liver abscess	1	(1.6)	1	(1.6)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**36**	**(59.0)**	**4**	**(6.6)**
Localised infection	1	(1.6)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	4	(6.6)	0	(0.0)
Oesophageal candidiasis	1	(1.6)	0	(0.0)
Oral fungal infection	2	(3.3)	0	(0.0)
Oral herpes	1	(1.6)	0	(0.0)
Periodontitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Pneumonia	1	(1.6)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	2	(3.3)	0	(0.0)
Rhinitis	2	(3.3)	0	(0.0)
Sepsis	1	(1.6)	1	(1.6)
Sinusitis	4	(6.6)	0	(0.0)
Skin infection	2	(3.3)	0	(0.0)
Tinea infection	1	(1.6)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(1.6)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	5	(8.2)	0	(0.0)
Urinary tract infection	6	(9.8)	2	(3.3)
Urinary tract infection bacterial	1	(1.6)	0	(0.0)
Wound infection	1	(1.6)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**9**	**(14.8)**	**1**	**(1.6)**
Fall	1	(1.6)	0	(0.0)
Incisional hernia	1	(1.6)	1	(1.6)
Laceration	1	(1.6)	0	(0.0)
Ligament sprain	1	(1.6)	0	(0.0)
Post procedural diarrhoea	1	(1.6)	0	(0.0)
Procedural pain	2	(3.3)	0	(0.0)
Rib fracture	1	(1.6)	0	(0.0)
Skin abrasion	1	(1.6)	0	(0.0)
Stoma site pain	1	(1.6)	0	(0.0)
Wound dehiscence	1	(1.6)	0	(0.0)
Wrist fracture	1	(1.6)	0	(0.0)
Investigations	**24**	**(39.3)**	**11**	**(18.0)**
Alanine aminotransferase increased	7	(11.5)	4	(6.6)
Amylase increased	3	(4.9)	1	(1.6)
Aspartate aminotransferase increased	7	(11.5)	3	(4.9)
Blood albumin decreased	1	(1.6)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	5	(8.2)	2	(3.3)
Blood bilirubin increased	3	(4.9)	1	(1.6)
Blood creatine phosphokinase MB increased	1	(1.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Investigations	**24**	**(39.3)**	**11**	**(18.0)**
Blood creatinine increased	5	(8.2)	1	(1.6)
Blood glucose increased	1	(1.6)	1	(1.6)
Blood iron decreased	1	(1.6)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	2	(3.3)	1	(1.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(4.9)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	2	(3.3)	0	(0.0)
Lipase increased	3	(4.9)	3	(4.9)
Transaminases increased	1	(1.6)	1	(1.6)
Weight decreased	6	(9.8)	0	(0.0)
Weight increased	3	(4.9)	1	(1.6)
Metabolism and nutrition disorders	**23**	**(37.7)**	**6**	**(9.8)**
Decreased appetite	12	(19.7)	0	(0.0)
Dehydration	2	(3.3)	2	(3.3)
Folate deficiency	1	(1.6)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	1	(1.6)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	1	(1.6)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	1	(1.6)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	4	(6.6)	0	(0.0)
Hypocalcaemia	1	(1.6)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(1.6)	0	(0.0)
Hypokalaemia	3	(4.9)	1	(1.6)
Hypomagnesaemia	2	(3.3)	1	(1.6)
Hyponatraemia	4	(6.6)	2	(3.3)
Hypophosphataemia	1	(1.6)	1	(1.6)
Iron deficiency	1	(1.6)	0	(0.0)
Malnutrition	1	(1.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**28**	**(45.9)**	**3**	**(4.9)**
Arthralgia	11	(18.0)	0	(0.0)
Autoimmune arthritis	1	(1.6)	1	(1.6)
Back pain	7	(11.5)	0	(0.0)
Flank pain	4	(6.6)	1	(1.6)
Groin pain	1	(1.6)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(1.6)	0	(0.0)
Muscle spasms	3	(4.9)	0	(0.0)
Muscle swelling	1	(1.6)	1	(1.6)
Musculoskeletal chest pain	1	(1.6)	1	(1.6)
Musculoskeletal pain	4	(6.6)	0	(0.0)
Myalgia	5	(8.2)	0	(0.0)
Myopathy	1	(1.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**28**	**(45.9)**	**3**	**(4.9)**
Neck pain	1	(1.6)	0	(0.0)
Pain in extremity	5	(8.2)	1	(1.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**7**	**(11.5)**	**4**	**(6.6)**
Cancer pain	1	(1.6)	1	(1.6)
Haemangioma of skin	1	(1.6)	0	(0.0)
Infected neoplasm	1	(1.6)	0	(0.0)
Metastatic gastric cancer	1	(1.6)	1	(1.6)
Squamous cell carcinoma	1	(1.6)	1	(1.6)
Tumour pain	2	(3.3)	1	(1.6)
Nervous system disorders	**20**	**(32.8)**	**1**	**(1.6)**
Dizziness	3	(4.9)	0	(0.0)
Dysgeusia	1	(1.6)	0	(0.0)
Headache	7	(11.5)	0	(0.0)
Horner's syndrome	1	(1.6)	0	(0.0)
Meningism	1	(1.6)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	4	(6.6)	0	(0.0)
Paraesthesia	2	(3.3)	0	(0.0)
Paralysis	1	(1.6)	1	(1.6)
Sciatica	1	(1.6)	0	(0.0)
Tremor	1	(1.6)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**8**	**(13.1)**	**0**	**(0.0)**
Depression	1	(1.6)	0	(0.0)
Dysphoria	1	(1.6)	0	(0.0)
Insomnia	7	(11.5)	0	(0.0)
Libido decreased	1	(1.6)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**9**	**(14.8)**	**1**	**(1.6)**
Azotaemia	1	(1.6)	0	(0.0)
Bladder pain	1	(1.6)	0	(0.0)
Bladder spasm	1	(1.6)	0	(0.0)
Dysuria	4	(6.6)	0	(0.0)
Haematuria	2	(3.3)	0	(0.0)
Hydronephrosis	1	(1.6)	0	(0.0)
Micturition disorder	1	(1.6)	0	(0.0)
Nocturia	1	(1.6)	0	(0.0)
Pollakiuria	1	(1.6)	0	(0.0)
Renal vein thrombosis	1	(1.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**9**	**(14.8)**	**1**	**(1.6)**
Urinary retention	2	(3.3)	0	(0.0)
Urinary tract obstruction	1	(1.6)	1	(1.6)
Reproductive system and breast disorders	**5**	**(8.2)**	**1**	**(1.6)**
Female genital tract fistula	1	(1.6)	1	(1.6)
Menorrhagia	1	(1.6)	0	(0.0)
Pelvic pain	1	(1.6)	0	(0.0)
Vaginal discharge	1	(1.6)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	2	(3.3)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**27**	**(44.3)**	**5**	**(8.2)**
Aspiration	1	(1.6)	1	(1.6)
Asthma	1	(1.6)	0	(0.0)
Bronchospasm	1	(1.6)	0	(0.0)
Cough	12	(19.7)	0	(0.0)
Dysphonia	1	(1.6)	1	(1.6)
Dyspnoea	6	(9.8)	1	(1.6)
Dyspnoea exertional	3	(4.9)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(1.6)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(1.6)	0	(0.0)
Lower respiratory tract congestion	1	(1.6)	0	(0.0)
Nasal congestion	1	(1.6)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	3	(4.9)	0	(0.0)
Pleural effusion	1	(1.6)	0	(0.0)
Pleuritic pain	1	(1.6)	0	(0.0)
Pneumonitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Productive cough	4	(6.6)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	2	(3.3)	2	(3.3)
Rhinitis allergic	1	(1.6)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	1	(1.6)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**26**	**(42.6)**	**1**	**(1.6)**
Alopecia	1	(1.6)	0	(0.0)
Blister	1	(1.6)	0	(0.0)
Cold sweat	1	(1.6)	0	(0.0)
Dermatitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	1	(1.6)	0	(0.0)
Dermatitis contact	1	(1.6)	0	(0.0)
Dry skin	4	(6.6)	0	(0.0)
Eczema	2	(3.3)	0	(0.0)
Erythema multiforme	1	(1.6)	1	(1.6)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**26**	**(42.6)**	**1**	**(1.6)**
Hyperhidrosis	1	(1.6)	0	(0.0)
Intertrigo	1	(1.6)	0	(0.0)
Night sweats	2	(3.3)	0	(0.0)
Pruritus	9	(14.8)	0	(0.0)
Rash	7	(11.5)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	2	(3.3)	0	(0.0)
Rash pruritic	1	(1.6)	0	(0.0)
Skin reaction	1	(1.6)	0	(0.0)
Urticaria	1	(1.6)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(1.6)	0	(0.0)
Vascular disorders	**10**	**(16.4)**	**2**	**(3.3)**
Haematoma	1	(1.6)	0	(0.0)
Hypertension	4	(6.6)	2	(3.3)
Hypotension	3	(4.9)	0	(0.0)
Varicose vein	1	(1.6)	0	(0.0)
Vena cava thrombosis	1	(1.6)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

C Confidential

付録 2.7.4-2　副作用（発現割合 0%超）

164 試験（コホート A）（ASaT）

Subjects With Drug-related Adverse Events (Incidence > 0%) (Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	61		61	
with one or more drug-related adverse events	35	(57.4)	9	(14.8)
with no drug-related adverse events	26	(42.6)	52	(85.2)
Blood and lymphatic system disorders	**3**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**
Anaemia	2	(3.3)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(1.6)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Palpitations	1	(1.6)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Vertigo	1	(1.6)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**2**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**
Hyperthyroidism	2	(3.3)	0	(0.0)
Hypothyroidism	2	(3.3)	0	(0.0)
Eye disorders	**2**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**
Dry eye	1	(1.6)	0	(0.0)
Vision blurred	1	(1.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**21**	**(34.4)**	**3**	**(4.9)**
Abdominal wall disorder	1	(1.6)	0	(0.0)
Constipation	1	(1.6)	0	(0.0)
Diarrhoea	8	(13.1)	0	(0.0)
Duodenitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Nausea	9	(14.8)	0	(0.0)
Oral dysaesthesia	1	(1.6)	0	(0.0)
Pancreatitis	3	(4.9)	3	(4.9)
Steatorrhoea	1	(1.6)	1	(1.6)
Stomatitis	2	(3.3)	0	(0.0)
Vomiting	5	(8.2)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**14**	**(23.0)**	**5**	**(8.2)**
Asthenia	7	(11.5)	1	(1.6)
Chest pain	1	(1.6)	1	(1.6)
Fatigue	6	(9.8)	2	(3.3)
Inflammation	1	(1.6)	0	(0.0)
Oedema peripheral	4	(6.6)	1	(1.6)
Pain	1	(1.6)	0	(0.0)
Pyrexia	1	(1.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(1.6)**	**1**	**(1.6)**
Autoimmune hepatitis	1	(1.6)	1	(1.6)
Infections and infestations	**5**	**(8.2)**	**0**	**(0.0)**
Conjunctivitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Genital herpes	1	(1.6)	0	(0.0)
Sinusitis	2	(3.3)	0	(0.0)
Skin infection	1	(1.6)	0	(0.0)
Investigations	**4**	**(6.6)**	**3**	**(4.9)**
Alanine aminotransferase increased	1	(1.6)	1	(1.6)
Amylase increased	1	(1.6)	1	(1.6)
Aspartate aminotransferase increased	3	(4.9)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(1.6)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(1.6)	1	(1.6)
Haemoglobin decreased	1	(1.6)	0	(0.0)
Lipase increased	2	(3.3)	2	(3.3)
Metabolism and nutrition disorders	**4**	**(6.6)**	**1**	**(1.6)**
Decreased appetite	3	(4.9)	0	(0.0)
Dehydration	1	(1.6)	1	(1.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**12**	**(19.7)**	**1**	**(1.6)**
Arthralgia	10	(16.4)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(1.6)	0	(0.0)
Muscle spasms	1	(1.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	1	(1.6)	1	(1.6)
Myalgia	2	(3.3)	0	(0.0)
Myopathy	1	(1.6)	0	(0.0)
Pain in extremity	1	(1.6)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(1.6)**	**1**	**(1.6)**
Squamous cell carcinoma	1	(1.6)	1	(1.6)
Nervous system disorders	**5**	**(8.2)**	**1**	**(1.6)**
Dysgeusia	1	(1.6)	0	(0.0)
Headache	3	(4.9)	0	(0.0)
Meningism	1	(1.6)	0	(0.0)
Paralysis	1	(1.6)	1	(1.6)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Bladder pain	1	(1.6)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Menorrhagia	1	(1.6)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Pneumonitis	1	(1.6)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**16**	**(26.2)**	**1**	**(1.6)**
Dry skin	3	(4.9)	0	(0.0)
Eczema	1	(1.6)	0	(0.0)
Erythema multiforme	1	(1.6)	1	(1.6)
Pruritus	7	(11.5)	0	(0.0)
Rash	3	(4.9)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	2	(3.3)	0	(0.0)
Skin reaction	1	(1.6)	0	(0.0)
Urticaria	1	(1.6)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(1.6)	0	(0.0)
Vascular disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Hypertension	1	(1.6)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

C Confidential

付録 2.7.4-3　有害事象（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	94		94	
with one or more adverse events	91	(96.8)	41	(43.6)
with no adverse events	3	(3.2)	53	(56.4)
Blood and lymphatic system disorders	**20**	**(21.3)**	**7**	**(7.4)**
Anaemia	12	(12.8)	6	(6.4)
Febrile neutropenia	1	(1.1)	0	(0.0)
Leukocytosis	1	(1.1)	0	(0.0)
Leukopenia	2	(2.1)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(1.1)	0	(0.0)
Neutropenia	2	(2.1)	0	(0.0)
Normochromic normocytic anaemia	2	(2.1)	1	(1.1)
Thrombocytopenia	3	(3.2)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**5**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**
Atrial fibrillation	1	(1.1)	0	(0.0)
Cardiac disorder	1	(1.1)	0	(0.0)
Palpitations	1	(1.1)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	1	(1.1)	0	(0.0)
Tachycardia	1	(1.1)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**3**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**
Vertigo	3	(3.2)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**11**	**(11.7)**	**2**	**(2.1)**
Cushing's syndrome	1	(1.1)	1	(1.1)
Hyperthyroidism	4	(4.3)	1	(1.1)
Hypothyroidism	5	(5.3)	0	(0.0)
Thyroid mass	1	(1.1)	0	(0.0)
Eye disorders	**7**	**(7.4)**	**1**	**(1.1)**
Cataract	2	(2.1)	1	(1.1)
Dry eye	1	(1.1)	0	(0.0)
Erythema of eyelid	1	(1.1)	0	(0.0)
Eye pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Eyelid oedema	1	(1.1)	0	(0.0)
Periorbital oedema	1	(1.1)	0	(0.0)
Photopsia	1	(1.1)	0	(0.0)
Vision blurred	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**61**	**(64.9)**	**11**	**(11.7)**
Abdominal distension	3	(3.2)	0	(0.0)
Abdominal pain	9	(9.6)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	5	(5.3)	0	(0.0)
Abdominal tenderness	1	(1.1)	0	(0.0)
Ascites	5	(5.3)	2	(2.1)
Colitis	3	(3.2)	0	(0.0)
Constipation	16	(17.0)	1	(1.1)
Diarrhoea	27	(28.7)	2	(2.1)
Dry mouth	4	(4.3)	0	(0.0)
Duodenal obstruction	1	(1.1)	0	(0.0)
Duodenal ulcer haemorrhage	1	(1.1)	1	(1.1)
Dyspepsia	4	(4.3)	0	(0.0)
Dysphagia	3	(3.2)	1	(1.1)
Flatulence	1	(1.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	1	(1.1)	0	(0.0)
Haemorrhoids	1	(1.1)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	1	(1.1)	1	(1.1)
Melaena	1	(1.1)	0	(0.0)
Mouth ulceration	1	(1.1)	0	(0.0)
Nausea	24	(25.5)	0	(0.0)
Oral pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Pancreatic duct obstruction	1	(1.1)	1	(1.1)
Pancreatic failure	1	(1.1)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	3	(3.2)	1	(1.1)
Small intestinal obstruction	2	(2.1)	1	(1.1)
Stomatitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Subileus	1	(1.1)	1	(1.1)
Vomiting	15	(16.0)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**61**	**(64.9)**	**5**	**(5.3)**
Asthenia	17	(18.1)	1	(1.1)
Catheter site haematoma	1	(1.1)	0	(0.0)
Catheter site swelling	1	(1.1)	0	(0.0)
Chest pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Chills	3	(3.2)	0	(0.0)
Crying	1	(1.1)	0	(0.0)
Death	2	(2.1)	2	(2.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**61**	**(64.9)**	**5**	**(5.3)**
Early satiety	1	(1.1)	0	(0.0)
Facial pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Fatigue	26	(27.7)	2	(2.1)
Gait disturbance	1	(1.1)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(1.1)	1	(1.1)
Influenza like illness	6	(6.4)	0	(0.0)
Local swelling	1	(1.1)	0	(0.0)
Malaise	1	(1.1)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	2	(2.1)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Oedema	2	(2.1)	0	(0.0)
Oedema peripheral	6	(6.4)	0	(0.0)
Pain	4	(4.3)	0	(0.0)
Pyrexia	15	(16.0)	0	(0.0)
Xerosis	1	(1.1)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(2.1)**	**2**	**(2.1)**
Bile duct obstruction	1	(1.1)	1	(1.1)
Cholangitis	1	(1.1)	1	(1.1)
Cholangitis acute	1	(1.1)	1	(1.1)
Immune system disorders	**2**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
Hypersensitivity	1	(1.1)	0	(0.0)
Seasonal allergy	1	(1.1)	0	(0.0)
Infections and infestations	**34**	**(36.2)**	**9**	**(9.6)**
Abdominal infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Abscess	1	(1.1)	0	(0.0)
Biliary tract infection	1	(1.1)	1	(1.1)
Chronic sinusitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Conjunctivitis	2	(2.1)	0	(0.0)
Device related infection	1	(1.1)	1	(1.1)
Ear infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Gingivitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Herpes zoster	1	(1.1)	0	(0.0)
Hordeolum	2	(2.1)	0	(0.0)
Influenza	3	(3.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**34**	**(36.2)**	**9**	**(9.6)**
Lower respiratory tract infection	1	(1.1)	1	(1.1)
Lung infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Lymphangitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Oral candidiasis	1	(1.1)	0	(0.0)
Oral fungal infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Pneumonia	3	(3.2)	2	(2.1)
Pyelonephritis	1	(1.1)	0	(0.0)
Rhinitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Sepsis	3	(3.2)	3	(3.2)
Septic shock	1	(1.1)	1	(1.1)
Sinusitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Skin infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Sputum purulent	1	(1.1)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	3	(3.2)	0	(0.0)
Urinary tract infection	9	(9.6)	2	(2.1)
Urinary tract infection fungal	1	(1.1)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	2	(2.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	1	(1.1)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**5**	**(5.3)**	**2**	**(2.1)**
Cystitis radiation	1	(1.1)	1	(1.1)
Fall	1	(1.1)	0	(0.0)
Femoral neck fracture	1	(1.1)	1	(1.1)
Infusion related reaction	1	(1.1)	0	(0.0)
Rib fracture	1	(1.1)	0	(0.0)
Spinal fracture	1	(1.1)	0	(0.0)
Investigations	**32**	**(34.0)**	**12**	**(12.8)**
Alanine aminotransferase increased	5	(5.3)	1	(1.1)
Amylase increased	1	(1.1)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	5	(5.3)	1	(1.1)
Bilirubin conjugated increased	1	(1.1)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	8	(8.5)	4	(4.3)
Blood bilirubin increased	2	(2.1)	1	(1.1)
Blood creatinine increased	4	(4.3)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Investigations	**32**	**(34.0)**	**12**	**(12.8)**
Blood magnesium decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(2.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(2.1)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	6	(6.4)	5	(5.3)
Haemoglobin decreased	1	(1.1)	1	(1.1)
Heart rate increased	1	(1.1)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	2	(2.1)	2	(2.1)
Inspiratory capacity decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Lipase increased	1	(1.1)	1	(1.1)
Liver function test increased	1	(1.1)	1	(1.1)
Lymphocyte count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Platelet count decreased	2	(2.1)	1	(1.1)
Tri-iodothyronine free decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Weight decreased	6	(6.4)	1	(1.1)
Weight increased	3	(3.2)	2	(2.1)
White blood cell count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**31**	**(33.0)**	**5**	**(5.3)**
Decreased appetite	14	(14.9)	0	(0.0)
Dehydration	3	(3.2)	0	(0.0)
Fulminant type 1 diabetes mellitus	1	(1.1)	1	(1.1)
Gout	1	(1.1)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	3	(3.2)	1	(1.1)
Hyperglycaemia	1	(1.1)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	3	(3.2)	1	(1.1)
Hyperuricaemia	1	(1.1)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	3	(3.2)	1	(1.1)
Hypoglycaemia	2	(2.1)	0	(0.0)
Hypokalaemia	4	(4.3)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	2	(2.1)	0	(0.0)
Hyponatraemia	3	(3.2)	2	(2.1)
Hypophosphataemia	3	(3.2)	1	(1.1)
Vitamin D deficiency	1	(1.1)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**31**	**(33.0)**	**3**	**(3.2)**
Arthralgia	8	(8.5)	0	(0.0)
Arthritis	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**31**	**(33.0)**	**3**	**(3.2)**
Back pain	7	(7.4)	1	(1.1)
Flank pain	2	(2.1)	0	(0.0)
Muscle spasms	5	(5.3)	0	(0.0)
Muscular weakness	2	(2.1)	2	(2.1)
Musculoskeletal pain	3	(3.2)	0	(0.0)
Myalgia	6	(6.4)	0	(0.0)
Neck pain	2	(2.1)	0	(0.0)
Osteoarthritis	1	(1.1)	0	(0.0)
Pain in extremity	1	(1.1)	0	(0.0)
Periarthritis	1	(1.1)	0	(0.0)
Spinal pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**3**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**
Lipoma	1	(1.1)	0	(0.0)
Transitional cell carcinoma	1	(1.1)	0	(0.0)
Tumour pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**29**	**(30.9)**	**4**	**(4.3)**
Amnesia	1	(1.1)	0	(0.0)
Balance disorder	1	(1.1)	0	(0.0)
Cerebral haemorrhage	1	(1.1)	1	(1.1)
Cerebrovascular accident	1	(1.1)	1	(1.1)
Dizziness	6	(6.4)	0	(0.0)
Dizziness postural	1	(1.1)	0	(0.0)
Dysgeusia	4	(4.3)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	1	(1.1)	1	(1.1)
Headache	7	(7.4)	0	(0.0)
Hemiparesis	1	(1.1)	1	(1.1)
Hyperaesthesia	1	(1.1)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	1	(1.1)	0	(0.0)
Lethargy	3	(3.2)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(1.1)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	2	(2.1)	0	(0.0)
Presyncope	1	(1.1)	0	(0.0)
Seizure	1	(1.1)	1	(1.1)
Sensory loss	1	(1.1)	0	(0.0)
Spinal cord compression	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**29**	**(30.9)**	**4**	**(4.3)**
Tremor	1	(1.1)	0	(0.0)
Product issues	**3**	**(3.2)**	**1**	**(1.1)**
Device dislocation	1	(1.1)	0	(0.0)
Device occlusion	2	(2.1)	1	(1.1)
Psychiatric disorders	**13**	**(13.8)**	**0**	**(0.0)**
Abulia	1	(1.1)	0	(0.0)
Anxiety	1	(1.1)	0	(0.0)
Confusional state	2	(2.1)	0	(0.0)
Depression	3	(3.2)	0	(0.0)
Insomnia	8	(8.5)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**7**	**(7.4)**	**1**	**(1.1)**
Bladder spasm	1	(1.1)	0	(0.0)
Cystitis noninfective	1	(1.1)	0	(0.0)
Dysuria	2	(2.1)	0	(0.0)
Hydronephrosis	1	(1.1)	0	(0.0)
Incontinence	1	(1.1)	0	(0.0)
Proteinuria	1	(1.1)	0	(0.0)
Renal failure	1	(1.1)	0	(0.0)
Ureteric obstruction	1	(1.1)	1	(1.1)
Reproductive system and breast disorders	**8**	**(8.5)**	**1**	**(1.1)**
Erectile dysfunction	1	(1.1)	0	(0.0)
Pelvic pain	3	(3.2)	1	(1.1)
Prostatitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Uterine prolapse	1	(1.1)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	2	(2.1)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**24**	**(25.5)**	**4**	**(4.3)**
Acute respiratory failure	1	(1.1)	1	(1.1)
Cough	8	(8.5)	0	(0.0)
Dysphonia	1	(1.1)	0	(0.0)
Dyspnoea	5	(5.3)	1	(1.1)
Dyspnoea exertional	2	(2.1)	0	(0.0)
Epistaxis	2	(2.1)	0	(0.0)
Hyperoxia	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**24**	**(25.5)**	**4**	**(4.3)**
Nasal congestion	3	(3.2)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	4	(4.3)	0	(0.0)
Pneumonitis	4	(4.3)	1	(1.1)
Productive cough	2	(2.1)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	3	(3.2)	1	(1.1)
Rhinorrhoea	1	(1.1)	0	(0.0)
Wheezing	1	(1.1)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**28**	**(29.8)**	**1**	**(1.1)**
Dermal cyst	1	(1.1)	0	(0.0)
Dermatitis contact	1	(1.1)	0	(0.0)
Eczema	1	(1.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	2	(2.1)	0	(0.0)
Nail ridging	1	(1.1)	0	(0.0)
Night sweats	2	(2.1)	0	(0.0)
Pruritus	13	(13.8)	0	(0.0)
Pruritus generalised	1	(1.1)	0	(0.0)
Rash	9	(9.6)	0	(0.0)
Rash erythematous	1	(1.1)	0	(0.0)
Rash generalised	2	(2.1)	1	(1.1)
Rash maculo-papular	4	(4.3)	0	(0.0)
Rash pruritic	2	(2.1)	0	(0.0)
Skin mass	1	(1.1)	0	(0.0)
Vitiligo	1	(1.1)	0	(0.0)
Vascular disorders	**12**	**(12.8)**	**2**	**(2.1)**
Deep vein thrombosis	1	(1.1)	0	(0.0)
Embolism	1	(1.1)	0	(0.0)
Haematoma	2	(2.1)	0	(0.0)
Hot flush	6	(6.4)	0	(0.0)
Lymphoedema	1	(1.1)	0	(0.0)
Pelvic venous thrombosis	1	(1.1)	1	(1.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**12**	**(12.8)**	**2**	**(2.1)**
Thrombosis	1	(1.1)	1	(1.1)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

Confidential

付録 2.7.4-4　副作用（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Subjects With Drug-related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	94		94	
with one or more adverse events	58	(61.7)	12	(12.8)
with no adverse events	36	(38.3)	82	(87.2)
Blood and lymphatic system disorders	**4**	**(4.3)**	**0**	**(0.0)**
Anaemia	1	(1.1)	0	(0.0)
Leukopenia	1	(1.1)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(1.1)	0	(0.0)
Neutropenia	1	(1.1)	0	(0.0)
Normochromic normocytic anaemia	1	(1.1)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**8**	**(8.5)**	**1**	**(1.1)**
Hyperthyroidism	4	(4.3)	1	(1.1)
Hypothyroidism	4	(4.3)	0	(0.0)
Eye disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Eye pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Photopsia	1	(1.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**23**	**(24.5)**	**1**	**(1.1)**
Diarrhoea	9	(9.6)	1	(1.1)
Nausea	8	(8.5)	0	(0.0)
Vomiting	5	(5.3)	0	(0.0)
Dry mouth	4	(4.3)	0	(0.0)
Abdominal pain	3	(3.2)	0	(0.0)
Colitis	3	(3.2)	0	(0.0)
Constipation	2	(2.1)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	1	(1.1)	0	(0.0)
Ascites	1	(1.1)	0	(0.0)
Mouth ulceration	1	(1.1)	0	(0.0)
Oral pain	1	(1.1)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**20**	**(21.3)**	**1**	**(1.1)**
Fatigue	11	(11.7)	0	(0.0)
Asthenia	8	(8.5)	1	(1.1)
Pyrexia	2	(2.1)	0	(0.0)
Influenza like illness	1	(1.1)	0	(0.0)
Local swelling	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**20**	**(21.3)**	**1**	**(1.1)**
Pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Xerosis	1	(1.1)	0	(0.0)
Infections and infestations	**3**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**
Conjunctivitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Influenza	1	(1.1)	0	(0.0)
Urinary tract infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Infusion related reaction	1	(1.1)	0	(0.0)
Investigations	**16**	**(17.0)**	**6**	**(6.4)**
Alanine aminotransferase increased	3	(3.2)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	3	(3.2)	2	(2.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(3.2)	3	(3.2)
Aspartate aminotransferase increased	2	(2.1)	1	(1.1)
Blood creatinine increased	2	(2.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(2.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(2.1)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	1	(1.1)	1	(1.1)
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)	1	(1.1)
Liver function test increased	1	(1.1)	1	(1.1)
Lymphocyte count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Weight decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**8**	**(8.5)**	**1**	**(1.1)**
Decreased appetite	4	(4.3)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	2	(2.1)	0	(0.0)
Fulminant type 1 diabetes mellitus	1	(1.1)	1	(1.1)
Hyperglycaemia	1	(1.1)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	1	(1.1)	0	(0.0)
Hypokalaemia	1	(1.1)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**9**	**(9.6)**	**1**	**(1.1)**
Arthralgia	3	(3.2)	0	(0.0)
Muscle spasms	2	(2.1)	0	(0.0)
Back pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Muscular weakness	1	(1.1)	1	(1.1)
Myalgia	1	(1.1)	0	(0.0)
Neck pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**6**	**(6.4)**	**1**	**(1.1)**
Amnesia	1	(1.1)	0	(0.0)
Dizziness	1	(1.1)	0	(0.0)
Dysgeusia	1	(1.1)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	1	(1.1)	1	(1.1)
Headache	1	(1.1)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	1	(1.1)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**2**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
Insomnia	2	(2.1)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Erectile dysfunction	1	(1.1)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**5**	**(5.3)**	**1**	**(1.1)**
Pneumonitis	4	(4.3)	1	(1.1)
Hyperoxia	1	(1.1)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**17**	**(18.1)**	**1**	**(1.1)**
Pruritus	11	(11.7)	0	(0.0)
Rash	4	(4.3)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	4	(4.3)	0	(0.0)
Rash generalised	2	(2.1)	1	(1.1)
Eczema	1	(1.1)	0	(0.0)
Pruritus generalised	1	(1.1)	0	(0.0)
Vitiligo	1	(1.1)	0	(0.0)
Vascular disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Hot flush	1	(1.1)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

Confidential

付録 2.7.4-5　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象（発現割合 0%超）

164 試験（コホート A）（ASaT）

Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose (Incidence > 0%) (Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	61	
with one or more serious adverse events	29	(47.5)
with no serious adverse events	32	(52.5)
Cardiac disorders	**2**	**(3.3)**
Acute myocardial infarction	1	(1.6)
Sinus bradycardia	1	(1.6)
Gastrointestinal disorders	**11**	**(18.0)**
Abdominal pain	2	(3.3)
Duodenal ulcer	1	(1.6)
Enteritis	1	(1.6)
Ileus	4	(6.6)
Intestinal obstruction	1	(1.6)
Nausea	1	(1.6)
Small intestinal obstruction	2	(3.3)
Subileus	1	(1.6)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(1.6)
General disorders and administration site conditions	**2**	**(3.3)**
Pyrexia	2	(3.3)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(1.6)**
Cholecystitis acute	1	(1.6)
Infections and infestations	**3**	**(4.9)**
Influenza	1	(1.6)
Sepsis	1	(1.6)
Urinary tract infection	2	(3.3)
Injury, poisoning and procedural complications	**2**	**(3.3)**
Incisional hernia	1	(1.6)
Wrist fracture	1	(1.6)
Investigations	**1**	**(1.6)**
Blood bilirubin increased	1	(1.6)
Metabolism and nutrition disorders	**3**	**(4.9)**
Dehydration	1	(1.6)
Hyponatraemia	1	(1.6)
Malnutrition	1	(1.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**2**	**(3.3)**
Flank pain	1	(1.6)

C Confidential

Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose
(Incidence > 0%)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**2**	**(3.3)**
Muscle swelling	1	(1.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**2**	**(3.3)**
Squamous cell carcinoma	1	(1.6)
Tumour pain	1	(1.6)
Nervous system disorders	**2**	**(3.3)**
Headache	1	(1.6)
Paralysis	1	(1.6)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.6)**
Urinary tract obstruction	1	(1.6)
Reproductive system and breast disorders	**2**	**(3.3)**
Female genital tract fistula	1	(1.6)
Vaginal haemorrhage	1	(1.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**3**	**(4.9)**
Aspiration	1	(1.6)
Pulmonary embolism	2	(3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(1.6)**
Erythema multiforme	1	(1.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.

SAE is monitored until 90 days after last dose.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

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

Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

Confidential

付録 2.7.4-6　最終投与後 90 日までに発現した重篤な副作用（発現割合 0%超）

164 試験（コホート A）（ASaT）

Subjects With Drug-Related Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose (Incidence > 0%) (Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	61	
with one or more drug-related serious adverse events	4	(6.6)
with no drug-related serious adverse events	57	(93.4)
Metabolism and nutrition disorders	**1**	**(1.6)**
Dehydration	1	(1.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(1.6)**
Squamous cell carcinoma	1	(1.6)
Nervous system disorders	**1**	**(1.6)**
Paralysis	1	(1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(1.6)**
Erythema multiforme	1	(1.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

SAE is monitored until 90 days after last dose.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02: analysis-adsl] [P164V02: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

C Confidential

付録 2.7.4-7　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

164 試験（コホート A）（ASaT）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg								
Trial Number=3475-164, Site Number=0001, Subject ID=164018, Gender=F, Race=White, Age=60 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=442								
164018	Treatment Cycle 18	363	Wrist fracture	2	Y	N	None	Resolving
Trial Number=3475-164, Site Number=0001, Subject ID=164025, Gender=M, Race=White, Age=36 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=424								
164025	Treatment Cycle 3	44	Headache	2	Y	N	None	Resolved
		44	Nausea	2	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 6	117	Influenza	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 15	298	Intestinal obstruction	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 17	350	Enteritis	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0001, Subject ID=164033, Gender=F, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=419								
164033	Treatment Cycle 16	321	Paralysis	3	Y	Y	None	Resolving
Trial Number=3475-164, Site Number=0013, Subject ID=164026, Gender=F, Race=White, Age=34 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=415								
164026	Treatment Cycle 2	32	Cholecystitis acute	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0013, Subject ID=164032, Gender=M, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=132								
164032	Treatment Cycle 4	85	Malnutrition	2	Y	N	None	Not Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0013, Subject ID=164037, Gender=M, Race=White, Age=32 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=50								
164037	Treatment Cycle 2	37	Upper gastrointestinal haemorrhage	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0013, Subject ID=164038, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=406								
164038	Treatment Cycle 1	11	Dehydration	3	Y	Y	None	Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg								
Trial Number=3475-164, Site Number=0013, Subject ID=164038, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=406								
164038	Treatment Cycle 1	17	Pyrexia	2	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0020, Subject ID=164045, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=400								
164045	Treatment Cycle 8	177	Erythema multiforme	3	Y	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 9	185	Ileus	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 10	269	Erythema multiforme	2	Y	Y	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0020, Subject ID=164046, Gender=M, Race=White, Age=31 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=43								
164046	Treatment Cycle 2	35	Flank pain	3	Y	N	None	Resolved
	Safety Follow-up	59	Flank pain	3	Y	N	None	Not Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0021, Subject ID=164050, Gender=F, Race=White, Age=38 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=378								
164050	Treatment Cycle 9	188	Subileus	2	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 10	226	Subileus	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 11	245	Subileus	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 17	385	Hyponatraemia	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0021, Subject ID=164060, Gender=M, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=105								
164060	Safety Follow-up	127	Pyrexia	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0022, Subject ID=164041, Gender=M, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=128								
164041	Treatment Cycle 3	45	Muscle swelling	3	Y	N	None	Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg								
Trial Number=3475-164, Site Number=0031, Subject ID=164003, Gender=F, Race=White, Age=81 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=109								
164003	Treatment Cycle 5	95	Vaginal haemorrhage	2	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0031, Subject ID=164015, Gender=M, Race=White, Age=38 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=106								
164015	Treatment Cycle 2	42	Squamous cell carcinoma	3	Y	Y	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0031, Subject ID=164054, Gender=M, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85								
164054	Extended Safety Follow-up	127	Acute myocardial infarction	3	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0040, Subject ID=164001, Gender=M, Race=Asian, Age=45 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=86								
164001	Treatment Cycle 2	22	Tumour pain	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0040, Subject ID=164019, Gender=M, Race=Asian, Age=51 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=177								
164019	Treatment Cycle 2	90	Duodenal ulcer	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0063, Subject ID=164035, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=400								
164035	Treatment Cycle 11	215	Small intestinal obstruction	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0071, Subject ID=164031, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=176								
164031	Treatment Cycle 7	164	Pulmonary embolism	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0080, Subject ID=164006, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=64								
164006	Safety Follow-up	76	Incisional hernia	3	Y	N	Interrupted	Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg								
Trial Number=3475-164, Site Number=0080, Subject ID=164007, Gender=F, Race=Asian, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1								
164007	Safety Follow-up	6	Aspiration	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-164, Site Number=0081, Subject ID=164005, Gender=F, Race=Asian, Age=21 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=477								
164005	Treatment Cycle 1	7	Female genital tract fistula	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 5	106	Urinary tract obstruction	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 8	168	Urinary tract infection	3	Y	N	None	Resolved
		175	Ileus	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 10	210	Ileus	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 11	220	Abdominal pain	3	Y	N	None	Resolved
		228	Ileus	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 15	325	Urinary tract obstruction	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 18	381	Ileus	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 19	410	Ileus	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0081, Subject ID=164027, Gender=M, Race=Asian, Age=50 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1								
164027	Safety Follow-up	3	Abdominal pain	3	Y	N	None	Not Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0081, Subject ID=164036, Gender=M, Race=Asian, Age=73 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=232								
164036	Safety Follow-up	238	Ileus	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0081, Subject ID=164040, Gender=M, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=400								
164040	Treatment Cycle 11	225	Ileus	2	Y	N	None	Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg								
Trial Number=3475-164, Site Number=0081, Subject ID=164055, Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22								
164055	Safety Follow-up	43	Blood bilirubin increased	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0105, Subject ID=164051, Gender=F, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=386								
164051	Treatment Cycle 6	122	Sinus bradycardia	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0106, Subject ID=164014, Gender=M, Race=White, Age=29 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=99								
164014	Treatment Cycle 3	68	Pulmonary embolism	3	Y	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0132, Subject ID=164034, Gender=F, Race=White, Age=50 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=129								
164034	Safety Follow-up	141	Urinary tract infection	3	Y	N	None	Resolved
		149	Small intestinal obstruction	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Extended Safety Follow-up	204	Sepsis	3	Y	N	N/A	Resolved
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE. Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED. Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Grades are based on NCI CTCAE version 4.0. 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. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).								

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus; explus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

Confidential

付録 2.7.4-8　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	94	
with one or more adverse events	32	(34.0)
with no adverse events	62	(66.0)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(2.1)**
Febrile neutropenia	1	(1.1)
Normochromic normocytic anaemia	1	(1.1)
Endocrine disorders	**2**	**(2.1)**
Cushing's syndrome	1	(1.1)
Hyperthyroidism	1	(1.1)
Eye disorders	**1**	**(1.1)**
Cataract	1	(1.1)
Gastrointestinal disorders	**8**	**(8.5)**
Diarrhoea	1	(1.1)
Duodenal ulcer haemorrhage	1	(1.1)
Dysphagia	1	(1.1)
Intestinal obstruction	1	(1.1)
Pancreatic duct obstruction	1	(1.1)
Rectal haemorrhage	1	(1.1)
Small intestinal obstruction	1	(1.1)
Subileus	1	(1.1)
General disorders and administration site conditions	**4**	**(4.3)**
Death	2	(2.1)
General physical health deterioration	1	(1.1)
Pyrexia	1	(1.1)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(2.1)**
Bile duct obstruction	1	(1.1)

C Confidential

Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(2.1)**
Cholangitis	1	(1.1)
Cholangitis acute	1	(1.1)
Infections and infestations	**8**	**(8.5)**
Biliary tract infection	1	(1.1)
Device related infection	1	(1.1)
Lower respiratory tract infection	1	(1.1)
Pneumonia	2	(2.1)
Sepsis	3	(3.2)
Septic shock	1	(1.1)
Urinary tract infection	1	(1.1)
Injury, poisoning and procedural complications	**3**	**(3.2)**
Cystitis radiation	1	(1.1)
Femoral neck fracture	1	(1.1)
Spinal fracture	1	(1.1)
Investigations	**1**	**(1.1)**
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)
Metabolism and nutrition disorders	**2**	**(2.1)**
Fulminant type 1 diabetes mellitus	1	(1.1)
Hypercalcaemia	1	(1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**2**	**(2.1)**
Back pain	1	(1.1)
Muscular weakness	1	(1.1)
Nervous system disorders	**3**	**(3.2)**
Cerebral haemorrhage	1	(1.1)
Cerebrovascular accident	1	(1.1)

C Confidential

Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Nervous system disorders	**3**	**(3.2)**
Guillain-Barre syndrome	1	(1.1)
Product issues	**1**	**(1.1)**
Device occlusion	1	(1.1)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.1)**
Renal failure	1	(1.1)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(1.1)**
Pelvic pain	1	(1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**5**	**(5.3)**
Acute respiratory failure	1	(1.1)
Cough	1	(1.1)
Pneumonitis	2	(2.1)
Pulmonary embolism	1	(1.1)
Vascular disorders	**2**	**(2.1)**
Deep vein thrombosis	1	(1.1)
Pelvic venous thrombosis	1	(1.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

(Database Cutoff Date: 28APR2017).

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

C Confidential

付録 2.7.4-9　最終投与後 90 日までに発現した重篤な副作用（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Subjects With Drug-Related Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	94	
with one or more adverse events	7	(7.4)
with no adverse events	87	(92.6)
Endocrine disorders	**1**	**(1.1)**
Hyperthyroidism	1	(1.1)
Gastrointestinal disorders	**1**	**(1.1)**
Diarrhoea	1	(1.1)
Investigations	**1**	**(1.1)**
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)
Metabolism and nutrition disorders	**1**	**(1.1)**
Fulminant type 1 diabetes mellitus	1	(1.1)
Nervous system disorders	**1**	**(1.1)**
Guillain-Barre syndrome	1	(1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(2.1)**
Pneumonitis	2	(2.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
(Database Cutoff Date: 28APR2017).

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

C Confidential

付録 2.7.4-10　　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0004, Subject ID=580692, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85									
580692	Safety Follow-up	100	Pancreatic duct obstruction	1 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Sequelae
Trial Number=3475-158, Site Number=0004, Subject ID=581004, Gender=F, Race=White, Age=86 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=190									
581004	Treatment Cycle 7	127	Muscular weakness	5 Days	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0006, Subject ID=580291, Gender=F, Race=White, Age=24 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580291	Safety Follow-up	9	Hepatic enzyme increased	1.48 Months	3	Y	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0011, Subject ID=580900, Gender=M, Race=White, Age=60 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22									
580900	Safety Follow-up	29	Guillain-Barre syndrome	Continuing	4	Y	Y	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0021, Subject ID=580705, Gender=M, Race=White, Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=232									
580705	Treatment Cycle 6 Safety Follow-up	119 262	Small intestinal obstruction Febrile neutropenia	5 Days 5 Days	3 2	Y Y	N N	None N/A	Resolved Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0021, Subject ID=580946, Gender=F, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=107									
580946	Treatment Cycle 1	6	Deep vein thrombosis	Continuing	2	Y	N	None	Resolving
Trial Number=3475-158, Site Number=0022, Subject ID=580947, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=43									
580947	Treatment Cycle 2	25 42	Back pain Hypercalcaemia	Continuing Continuing	3 4	Y Y	N N	None Interrupted	Not Resolved Not Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0033, Subject ID=581003, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=43									
581003	Safety Follow-up	63	Death	24 Hours	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0054, Subject ID=580833, Gender=M, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=58									
580833	Safety Follow-up	61	Cushing's syndrome	2.43 Weeks	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0062, Subject ID=580190, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=360									
580190	Treatment Cycle 18	365	Cataract	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Resolving
		386	Cataract	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-158, Site Number=0063, Subject ID=580613, Gender=F, Race=Asian, Age=82 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=110									
580613	Treatment Cycle 4	82	Spinal fracture	Continuing	2	Y	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-158, Site Number=0072, Subject ID=580657, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=81									
580657	Safety Follow-up	88	Dysphagia	5 Days	3	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0081, Subject ID=580433, Gender=F, Race=White, Age=50 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=255									
580433	Treatment Cycle 8	164	Cholangitis	1.14 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Safety Follow-up	282	Normochromic normocytic anaemia	Continuing	3	Y	N	N/A	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0083, Subject ID=580047, Gender=F, Race=White, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=174									
580047	Treatment Cycle 6	129	Pneumonitis	1.35 Months	2	Y	Y	Interrupted	Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0083, Subject ID=580841, Gender=F, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=106									
580841	Extended Safety Follow-up	152	Acute respiratory failure	4 Days	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0084, Subject ID=580242, Gender=F, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=64									
580242	Treatment Cycle 2	37	Urinary tract infection	1.57 Weeks	3	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 3	49	Cystitis radiation	1.86 Weeks	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0085, Subject ID=580305, Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=65									
580305	Extended Safety Follow-up	105	Pneumonitis	2.43 Weeks	3	Y	Y	N/A	Sequelae
		131	Pneumonia	1.29 Weeks	5	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0088, Subject ID=580192, Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=25									
580192	Treatment Cycle 1	8	Cough	5 Days	1	Y	N	None	Resolved
		13	Pneumonia	1.43 Weeks	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0089, Subject ID=580735, Gender=M, Race=White, Age=46 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580735	Safety Follow-up	15	Duodenal ulcer haemorrhage	1.29 Weeks	4	Y	N	Discontinued	Resolved
		21	Pelvic venous thrombosis	Continuing	3	Y	N	N/A	Not Resolved
		21	Pulmonary embolism	1.54 Months	4	Y	N	N/A	Resolved
		21	Sepsis	1.54 Months	4	Y	N	N/A	Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0106, Subject ID=580440, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=352									
580440	Treatment Cycle 15	331	Device occlusion	3 Days	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0107, Subject ID=580138, Gender=M, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=150									
580138	Safety Follow-up	167	Hyperthyroidism	1.48 Months	3	Y	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0107, Subject ID=580219, Gender=M, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=204									
580219	Treatment Cycle 1	14	Bile duct obstruction	2.14 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 3	36	Biliary tract infection	1.71 Weeks	3	Y	N	None	Resolved
		62	Septic shock	6 Days	4	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 4	85	Pyrexia	2 Days	1	Y	N	None	Resolved
	Treatment Cycle 5	112	Bile duct obstruction	1 Weeks	3	Y	N	None	Resolved
	Safety Follow-up	217	Subileus	1.43 Weeks	3	Y	N	None	Resolved
		231	Cholangitis acute	1.14 Weeks	3	Y	N	N/A	Resolved
	Extended Safety Follow-up	241	Subileus	3 Weeks	3	Y	N	N/A	Resolved
		264	Device related infection	3.14 Weeks	3	Y	N	N/A	Resolved
		279	Subileus	3.14 Weeks	3	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0108, Subject ID=580430, Gender=F, Race=White, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=302									
580430	Treatment Cycle 3	47	Rectal haemorrhage	Continuing	4	Y	N	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 13	250	Pelvic pain	Continuing	3	Y	N	None	Not Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0108, Subject ID=580430, Gender=F, Race=White, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=302									
580430	Treatment Cycle 13	259	Sepsis	1.29 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Safety Follow-up	320	Femoral neck fracture	4 Days	3	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0110, Subject ID=580807, Gender=F, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=273									
580807	Treatment Cycle 11	251	Renal failure	2 Days	2	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0116, Subject ID=580792, Gender=M, Race=White, Age=44 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=54									
580792	Treatment Cycle 1	13	Intestinal obstruction	2.71 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0118, Subject ID=580660, Gender=F, Race=White, Age=45 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=309									
580660	Treatment Cycle 10	219	Cerebral haemorrhage	5 Days	3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0118, Subject ID=580806, Gender=M, Race=White, Age=87 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=24									
580806	Safety Follow-up	27	Diarrhoea	2.71 Weeks	2	Y	Y	N/A	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0118, Subject ID=580972, Gender=M, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=213									
580972	Treatment Cycle 4	94	Sepsis	1.71 Weeks	4	Y	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 8	189	Sepsis	2 Weeks	4	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0127, Subject ID=580997, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580997	Safety Follow-up	7	General physical health deterioration	1.25 Months	5	Y	N	Discontinued	Fatal

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0131, Subject ID=580258, Gender=M, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=63									
580258	Treatment Cycle 2 Safety Follow-up	23 77	Lower respiratory tract infection Death	1.57 Weeks 23 Hours	3 5	Y Y	N N	None Discontinued	Resolved Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0162, Subject ID=580200, Gender=F, Race=Asian, Age=80 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=386									
580200	Treatment Cycle 7	148	Fulminant type 1 diabetes mellitus	2.14 Weeks	3	Y	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0206, Subject ID=580765, Gender=M, Race=White, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580765	Safety Follow-up	18	Cerebrovascular accident	Continuing	3	Y	N	Discontinued	Resolving
Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.0. Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE. Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED. Serious adverse events up to 90 days of last dose are included. MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded. (Database Cutoff Date: 28APR2017).									

Source:　[P158V02MK3475: adam-adae; adex]

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

Confidential

付録 2.7.4-11　　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

164 試験（コホート A）（ASaT）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg								
Trial Number=3475-164, Site Number=0021, Subject ID=164060, Gender=M, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=105								
164060	Safety Follow-up	132	Autoimmune arthritis	3	N	N	Discontinued	Resolving
Trial Number=3475-164, Site Number=0042, Subject ID=164002, Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=167								
164002	Safety Follow-up	190	Pneumonitis	2	N	Y	Discontinued	Resolving
Trial Number=3475-164, Site Number=0080, Subject ID=164006, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=64								
164006	Safety Follow-up	76	Decreased appetite	2	N	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0080, Subject ID=164007, Gender=F, Race=Asian, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1								
164007	Safety Follow-up	6	Aspiration	5	Y	N	Discontinued	Fatal

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

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.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus; explus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

Confidential

付録 2.7.4-12　　治験薬の投与中止に至った有害事象（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	94	
with one or more adverse events resulting in treatment discontinuation	13	(13.8)
with no adverse events resulting in treatment discontinuation	81	(86.2)
Endocrine disorders	**1**	**(1.1)**
Cushing's syndrome	1	(1.1)
Gastrointestinal disorders	**1**	**(1.1)**
Duodenal ulcer haemorrhage	1	(1.1)
General disorders and administration site conditions	**3**	**(3.2)**
Death	2	(2.1)
General physical health deterioration	1	(1.1)
Investigations	**4**	**(4.3)**
Blood alkaline phosphatase increased	2	(2.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.1)
Haemoglobin decreased	1	(1.1)
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)
Liver function test increased	1	(1.1)
Nervous system disorders	**2**	**(2.1)**
Cerebrovascular accident	1	(1.1)
Guillain-Barre syndrome	1	(1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(2.1)**
Acute respiratory failure	1	(1.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(2.1)**
Pneumonitis	1	(1.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

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]

Confidential

付録 2.7.4-13　　治験薬の投与中止に至った副作用（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Subjects With Drug-Related Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	94	
with one or more adverse events resulting in treatment discontinuation	6	(6.4)
with no adverse events resulting in treatment discontinuation	88	(93.6)
Investigations	**4**	**(4.3)**
Blood alkaline phosphatase increased	2	(2.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.1)
Haemoglobin decreased	1	(1.1)
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)
Liver function test increased	1	(1.1)
Nervous system disorders	**1**	**(1.1)**
Guillain-Barre syndrome	1	(1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1**	**(1.1)**
Pneumonitis	1	(1.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
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]

C Confidential

付録 2.7.4-14　　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0006, Subject ID=580291, Gender=F, Race=White, Age=24 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580291	Safety Follow-up	9	Hepatic enzyme increased	1.48 Months	3	Y	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0011, Subject ID=580900, Gender=M, Race=White, Age=60 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22									
580900	Safety Follow-up	29	Guillain-Barre syndrome	Continuing	4	Y	Y	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0033, Subject ID=581003, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=43									
581003	Safety Follow-up	63	Death	24 Hours	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0054, Subject ID=580833, Gender=M, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=58									
580833	Safety Follow-up	61	Cushing's syndrome	2.43 Weeks	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0083, Subject ID=580047, Gender=F, Race=White, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=174									
580047	Safety Follow-up	185	Pneumonitis	1.31 Months	2	N	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0083, Subject ID=580841, Gender=F, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=106									
580841	Extended Safety Follow-up	152	Acute respiratory failure	4 Days	5	Y	N	Discontinued	Fatal

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0085, Subject ID=580305, Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=65									
580305	Safety Follow-up	72	Liver function test increased	Continuing	3	N	Y	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0089, Subject ID=580735, Gender=M, Race=White, Age=46 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580735	Safety Follow-up	15	Duodenal ulcer haemorrhage	1.29 Weeks	4	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0127, Subject ID=580997, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580997	Safety Follow-up	7	General physical health deterioration	1.25 Months	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0131, Subject ID=580258, Gender=M, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=63									
580258	Safety Follow-up	77	Death	23 Hours	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-158, Site Number=0161, Subject ID=580170, Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580170	Safety Follow-up	7	Blood alkaline phosphatase increased	Continuing	3	N	Y	Discontinued	Not Resolved
		7	Gamma-glutamyltransferase increased	Continuing	3	N	Y	Discontinued	Not Resolved
		25	Haemoglobin decreased	Continuing	3	N	Y	Discontinued	Not Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0206, Subject ID=580765, Gender=M, Race=White, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580765	Safety Follow-up	18	Cerebrovascular accident	Continuing	3	Y	N	Discontinued	Resolving
Trial Number=3475-158, Site Number=0206, Subject ID=580813, Gender=F, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580813	Safety Follow-up	20	Blood alkaline phosphatase increased	Continuing	3	N	Y	Discontinued	Not Resolved

Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.0.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

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-adae; adex]

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

Confidential

付録 2.7.4-15　　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

164 試験（コホート A）（ASaT）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg									
Trial Number=3475-164, Site Number=0001, Subject ID=164057, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
164057	Safety Follow-up	2	Metastatic gastric cancer	Continuing	3	N	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0010, Subject ID=164008, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85									
164008	Safety Follow-up	105	Alanine aminotransferase increased	2.86 Weeks	2	N	N	Interrupted	Resolved
		105	Aspartate aminotransferase increased	2.86 Weeks	3	N	N	Interrupted	Resolved
		105	Blood alkaline phosphatase increased	Continuing	3	N	N	Interrupted	Not Resolved
		112	Blood bilirubin increased	1.86 Weeks	2	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0010, Subject ID=164016, Gender=F, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=446									
164016	Treatment Cycle 5	107	Alanine aminotransferase increased	Continuing	3	N	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0013, Subject ID=164032, Gender=M, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=132									
164032	Treatment Cycle 3	62	Aspartate aminotransferase increased	3 Days	2	N	Y	Interrupted	Resolved
		62	Blood alkaline phosphatase increased	3 Days	3	N	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0013, Subject ID=164037, Gender=M, Race=White, Age=32 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=50									
164037	Treatment Cycle 2	37	Upper gastrointestinal haemorrhage	2.79 Months	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Safety Follow-up	61	Abdominal pain	Continuing	2	N	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-164, Site Number=0020, Subject ID=164045, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=400									
164045	Treatment Cycle 8	169	Alanine aminotransferase increased	4.14 Weeks	3	N	Y	Interrupted	Resolved
		169	Aspartate aminotransferase increased	1.29 Weeks	2	N	Y	Interrupted	Resolved
		177	Erythema multiforme	3.14 Weeks	3	Y	Y	Interrupted	Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg									
Trial Number=3475-164, Site Number=0020, Subject ID=164045, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=400									
164045	Treatment Cycle 12	321	Duodenitis	1.25 Months	2	N	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0031, Subject ID=164030, Gender=F, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=113									
164030	Treatment Cycle 3	62	Influenza like illness	Continuing	1	N	N	Interrupted	Not Resolved
		64	Pyrexia	6 Days	1	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0040, Subject ID=164019, Gender=M, Race=Asian, Age=51 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=177									
164019	Treatment Cycle 2	56	Pancreatitis	1.22 Months	3	N	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 4	147	Amylase increased	3.29 Weeks	3	N	Y	Interrupted	Resolved
		147	Lipase increased	3.29 Weeks	3	N	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0042, Subject ID=164021, Gender=F, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=428									
164021	Treatment Cycle 13	274	Anaemia	Continuing	3	N	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0071, Subject ID=164031, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=176									
164031	Treatment Cycle 1	21	Tooth infection	1.14 Weeks	2	N	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 7	146	Cough	Continuing	2	N	N	Interrupted	Resolving
		164	Pulmonary embolism	1.86 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0071, Subject ID=164058, Gender=F, Race=White, Age=41 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=375									
164058	Treatment Cycle 11	230	Diarrhoea	1.29 Weeks	1	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0072, Subject ID=164029, Gender=M, Race=White, Age=84 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=243									

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg									
Trial Number=3475-164, Site Number=0072, Subject ID=164029, Gender=M, Race=White, Age=84 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=243									
164029	Treatment Cycle 10	190	Anaemia	1.08 Months	3	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0080, Subject ID=164006, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=64									
164006	Safety Follow-up	76	Incisional hernia	3.43 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0081, Subject ID=164005, Gender=F, Race=Asian, Age=21 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=477									
164005	Treatment Cycle 5	106	Blood creatinine increased	6 Days	3	N	N	Interrupted	Resolved
		106	Urinary tract obstruction	1.81 Months	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 15	325	Urinary tract obstruction	1.97 Months	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 18	402	Hypomagnesaemia	3 Days	3	N	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 20	448	Alanine aminotransferase increased	1.14 Weeks	3	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0106, Subject ID=164014, Gender=M, Race=White, Age=29 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=99									
164014	Treatment Cycle 2	47	Anaemia	Continuing	3	N	N	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 3	68	Pulmonary embolism	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0106, Subject ID=164052, Gender=F, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=379									
164052	Treatment Cycle 17	349	Herpes zoster	Continuing	2	N	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-164, Site Number=0132, Subject ID=164034, Gender=F, Race=White, Age=50 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=129									

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg									
Trial Number=3475-164, Site Number=0132, Subject ID=164034, Gender=F, Race=White, Age=50 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=129									
164034	Safety Follow-up	149	Small intestinal obstruction	2.14 Months	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE. Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED. Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.. MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' ,'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. (Database Cutoff Date: 10FEB2017).									

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus; ceplus; explus]
Data Source: [資料5.3.5.2.1: P164V02]

Confidential

付録 2.7.4-16　　治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	94	
with one or more adverse events resulting in treatment interruption	27	(28.7)
with no adverse events resulting in treatment interruption	67	(71.3)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(2.1)**
Leukopenia	1	(1.1)
Thrombocytopenia	2	(2.1)
Cardiac disorders	**1**	**(1.1)**
Atrial fibrillation	1	(1.1)
Endocrine disorders	**3**	**(3.2)**
Hyperthyroidism	1	(1.1)
Hypothyroidism	2	(2.1)
Eye disorders	**1**	**(1.1)**
Cataract	1	(1.1)
Gastrointestinal disorders	**4**	**(4.3)**
Colitis	1	(1.1)
Diarrhoea	1	(1.1)
Intestinal obstruction	1	(1.1)
Pancreatic duct obstruction	1	(1.1)
Rectal haemorrhage	1	(1.1)
General disorders and administration site conditions	**5**	**(5.3)**
Catheter site swelling	1	(1.1)
Fatigue	1	(1.1)
Malaise	1	(1.1)
Mucosal inflammation	1	(1.1)
Pain	1	(1.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(2.1)**
Bile duct obstruction	1	(1.1)
Cholangitis	1	(1.1)
Infections and infestations	**4**	**(4.3)**
Lymphangitis	1	(1.1)
Sepsis	2	(2.1)
Urinary tract infection	1	(1.1)
Injury, poisoning and procedural complications	**1**	**(1.1)**
Spinal fracture	1	(1.1)
Investigations	**8**	**(8.5)**
Alanine aminotransferase increased	2	(2.1)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(1.1)
Blood bilirubin increased	1	(1.1)
Blood creatinine increased	2	(2.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	(2.1)
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)
Lipase increased	1	(1.1)
Platelet count decreased	1	(1.1)
Metabolism and nutrition disorders	**2**	**(2.1)**
Fulminant type 1 diabetes mellitus	1	(1.1)
Hypercalcaemia	1	(1.1)
Hyperglycaemia	1	(1.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(1.1)**
Tumour pain	1	(1.1)
Nervous system disorders	**1**	**(1.1)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Nervous system disorders	**1**	**(1.1)**
Spinal cord compression	1	(1.1)
Psychiatric disorders	**1**	**(1.1)**
Abulia	1	(1.1)
Confusional state	1	(1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(2.1)**
Pneumonitis	2	(2.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**2**	**(2.1)**
Rash generalised	1	(1.1)
Rash pruritic	1	(1.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

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]

Confidential

付録 2.7.4-17　　治験薬の休薬に至った副作用（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）
Subjects With Drug-Related Adverse Events Resulting in Treatment Interruption
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	94	
with one or more adverse events resulting in treatment interruption	9	(9.6)
with no adverse events resulting in treatment interruption	85	(90.4)
Endocrine disorders	**3**	**(3.2)**
Hyperthyroidism	1	(1.1)
Hypothyroidism	2	(2.1)
Gastrointestinal disorders	**1**	**(1.1)**
Colitis	1	(1.1)
Diarrhoea	1	(1.1)
Investigations	**2**	**(2.1)**
Alanine aminotransferase increased	1	(1.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.1)
Metabolism and nutrition disorders	**1**	**(1.1)**
Fulminant type 1 diabetes mellitus	1	(1.1)
Hyperglycaemia	1	(1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(2.1)**
Pneumonitis	2	(2.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(1.1)**

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events Resulting in Treatment Interruption
(Incidence > 0%)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg Q3W	
	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(1.1)**
Rash generalised	1	(1.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

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]

C Confidential

付録 2.7.4-18　　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

158 試験（MSI-High 癌患者）（ASaT）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0004, Subject ID=580692, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85									
580692	Safety Follow-up	100	Lipase increased	Continuing	4	N	N	Interrupted	Not Resolved
		100	Pancreatic duct obstruction	1 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Sequelae
Trial Number=3475-158, Site Number=0011, Subject ID=580931, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=222									
580931	Treatment Cycle 3	54	Diarrhoea	Continuing	2	N	Y	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 5	117	Colitis	3.14 Weeks	2	N	Y	Interrupted	Resolved
		117	Urinary tract infection	3.14 Weeks	2	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0011, Subject ID=580981, Gender=M, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=127									
580981	Treatment Cycle 1	23	Leukopenia	Continuing	1	N	N	Interrupted	Not Resolved
		23	Thrombocytopenia	Continuing	2	N	N	Interrupted	Not Resolved
		29	Platelet count decreased	Continuing	2	N	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0017, Subject ID=580839, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=274									
580839	Treatment Cycle 7	148	Rash generalised	1.45 Months	3	N	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0022, Subject ID=580947, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=43									
580947	Treatment Cycle 2	42	Hypercalcaemia	Continuing	4	Y	N	Interrupted	Not Resolved
	Safety Follow-up	62	Spinal cord compression	Continuing	2	N	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0054, Subject ID=580833, Gender=M, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=58									

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0054, Subject ID=580833, Gender=M, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=58									
580833	Treatment Cycle 3	58	Catheter site swelling	30 Minutes	1	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0062, Subject ID=580190, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=360									
580190	Treatment Cycle 18	365	Cataract	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Resolving
		386	Cataract	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-158, Site Number=0063, Subject ID=580613, Gender=F, Race=Asian, Age=82 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=110									
580613	Treatment Cycle 1	22	Malaise	4 Days	2	N	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 4	82	Spinal fracture	Continuing	2	Y	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-158, Site Number=0063, Subject ID=580993, Gender=M, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=127									
580993	Safety Follow-up	148	Tumour pain	Continuing	1	N	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0081, Subject ID=580433, Gender=F, Race=White, Age=50 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=255									
580433	Treatment Cycle 8	162	Blood alkaline phosphatase increased	Continuing	3	N	N	Interrupted	Resolving
		162	Gamma-glutamyltransferase increased	Continuing	4	N	N	Interrupted	Resolving
		162	Hepatic enzyme increased	2.14 Weeks	4	N	N	Interrupted	Resolved
		164	Cholangitis	1.14 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0083, Subject ID=580047, Gender=F, Race=White, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=174									
580047	Treatment Cycle 3	63	Hypothyroidism	Continuing	1	N	Y	Interrupted	Not Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0083, Subject ID=580047, Gender=F, Race=White, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=174									
580047	Treatment Cycle 6	129	Pneumonitis	1.35 Months	2	Y	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0083, Subject ID=580841, Gender=F, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=106									
580841	Safety Follow-up	125	Pneumonitis	Continuing	1	N	Y	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0083, Subject ID=580870, Gender=M, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=260									
580870	Treatment Cycle 8	169	Blood creatinine increased	23 Hours	1	N	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 9	186	Abulia	Continuing	2	N	N	Interrupted	Not Resolved
		186	Confusional state	Continuing	1	N	N	Interrupted	Not Resolved
		186	Fatigue	Continuing	1	N	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0083, Subject ID=580961, Gender=F, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=207									
580961	Treatment Cycle 9	199	Blood creatinine increased	23 Hours	1	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0106, Subject ID=580440, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=352									
580440	Treatment Cycle 11	232	Alanine aminotransferase increased	Continuing	3	N	N	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 15	323	Blood bilirubin increased	Continuing	3	N	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0107, Subject ID=580138, Gender=M, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=150									
580138	Safety Follow-up	167	Hyperthyroidism	1.48 Months	3	Y	Y	Interrupted	Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0107, Subject ID=580219, Gender=M, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=204									
580219	Treatment Cycle 1	14	Bile duct obstruction	2.14 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0108, Subject ID=580430, Gender=F, Race=White, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=302									
580430	Treatment Cycle 3	47	Rectal haemorrhage	Continuing	4	Y	N	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 13	259	Sepsis	1.29 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0109, Subject ID=580679, Gender=F, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=310									
580679	Treatment Cycle 2	43	Atrial fibrillation	23 Hours	2	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0109, Subject ID=580982, Gender=F, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=209									
580982	Treatment Cycle 5	101	Mucosal inflammation	Continuing	2	N	N	Interrupted	Not Resolved
		102	Rash pruritic	2.14 Weeks	2	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0116, Subject ID=580792, Gender=M, Race=White, Age=44 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=54									
580792	Treatment Cycle 1	13	Intestinal obstruction	2.71 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0118, Subject ID=580660, Gender=F, Race=White, Age=45 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=309									
580660	Treatment Cycle 2	42	Hypothyroidism	Continuing	1	N	Y	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0118, Subject ID=580972, Gender=M, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=213									
580972	Treatment Cycle 2	43	Thrombocytopenia	1.29 Weeks	2	N	N	Interrupted	Resolved

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0118, Subject ID=580972, Gender=M, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=213									
580972	Treatment Cycle 4	94	Sepsis	1.71 Weeks	4	Y	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 8	189	Sepsis	2 Weeks	4	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0118, Subject ID=580978, Gender=F, Race=White, Age=26 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=197									
580978	Treatment Cycle 2	42	Lymphangitis	4.29 Weeks	1	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0162, Subject ID=580200, Gender=F, Race=Asian, Age=80 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=386									
580200	Treatment Cycle 7	148	Fulminant type 1 diabetes mellitus	2.14 Weeks	3	Y	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 8	179	Pain	Continuing	2	N	N	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 9	183	Hyperglycaemia	3.25 Months	2	N	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0163, Subject ID=580014, Gender=F, Race=Asian, Age=44 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=199									
580014	Treatment Cycle 1	8	Gamma-glutamyltransferase increased	4.24 Months	3	N	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0206, Subject ID=580813, Gender=F, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									

Confidential

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0206, Subject ID=580813, Gender=F, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
580813	Safety Follow-up	20	Alanine aminotransferase increased	Continuing	1	N	Y	Interrupted	Not Resolved
Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.0. Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE. Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED. MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded. 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-adae; adex]

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P158V02]

Confidential

付録 2.7.4-19　　有害事象の要約

164 試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）

Adverse Event Summary by Population
(Cohort A , ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	54		7	
with one or more adverse events	53	(98.1)	7	(100.0)
with no adverse event	1	(1.9)	0	(0.0)
with drug-related[†] adverse events	30	(55.6)	5	(71.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	31	(57.4)	5	(71.4)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	7	(13.0)	2	(28.6)
with serious adverse events	27	(50.0)	2	(28.6)
with serious drug-related adverse events	4	(7.4)	0	(0.0)
who died	1	(1.9)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued[‡] due to an adverse event	3	(5.6)	1	(14.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(14.3)
discontinued due to a serious adverse event	1	(1.9)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	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.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

C Confidential

付録 2.7.4-20　　有害事象（いずれかの集団で発現割合 0%超）

164 試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	54		54		7		7	
with one or more adverse events	53	(98.1)	31	(57.4)	7	(100.0)	5	(71.4)
with no adverse events	1	(1.9)	23	(42.6)	0	(0.0)	2	(28.6)
Blood and lymphatic system disorders	**12**	**(22.2)**	**3**	**(5.6)**	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
Anaemia	8	(14.8)	3	(5.6)	3	(42.9)	1	(14.3)
Blood disorder	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypochromic anaemia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytosis	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**5**	**(9.3)**	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Acute myocardial infarction	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Extrasystoles	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachycardia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**4**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Ear pain	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinnitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Vertigo	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Vertigo positional	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**5**	**(9.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Hyperthyroidism	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	5	(9.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**6**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Blepharitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pruritus	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid cyst	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid oedema	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	**6**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Lacrimation increased	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vision blurred	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**45**	**(83.3)**	**9**	**(16.7)**	**5**	**(71.4)**	**3**	**(42.9)**
Abdominal discomfort	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal distension	2	(3.7)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Abdominal pain	19	(35.2)	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal rigidity	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal wall disorder	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anal fissure	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	11	(20.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Dental caries	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	20	(37.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Duodenal ulcer	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Duodenitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enteritis	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eructation	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces soft	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastritis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hiatus hernia	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ileus	5	(9.3)	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	2	(3.7)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Mesenteric vein thrombosis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	19	(35.2)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Odynophagia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophagitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Pancreatitis	2	(3.7)	2	(3.7)	1	(14.3)	1	(14.3)
Proctalgia	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**45**	**(83.3)**	**9**	**(16.7)**	**5**	**(71.4)**	**3**	**(42.9)**
Rectal discharge	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	2	(3.7)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Steatorrhoea	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subileus	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toothache	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	14	(25.9)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**37**	**(68.5)**	**6**	**(11.1)**	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
Asthenia	14	(25.9)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest pain	2	(3.7)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chills	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device embolisation	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	17	(31.5)	2	(3.7)	1	(14.3)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inflammation	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Local swelling	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malaise	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Oedema peripheral	8	(14.8)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Pain	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral swelling	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	14	(25.9)	1	(1.9)	1	(14.3)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**6**	**(11.1)**	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Autoimmune hepatitis	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholangitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholecystitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholecystitis acute	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic hypertrophy	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Jaundice	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular icterus	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Portal vein thrombosis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Immune system disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Drug hypersensitivity	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**33**	**(61.1)**	**4**	**(7.4)**	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
Body tinea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Bronchitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cystitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device related infection	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Escherichia urinary tract infection	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital herpes	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infected fistula	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	2	(3.7)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Liver abscess	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised infection	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	3	(5.6)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Oesophageal candidiasis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral fungal infection	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral herpes	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sepsis	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin infection	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinea infection	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	4	(7.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Urinary tract infection	6	(11.1)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract infection bacterial	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound infection	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**9**	**(16.7)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**9**	**(16.7)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Fall	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incisional hernia	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laceration	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ligament sprain	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural diarrhoea	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Procedural pain	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rib fracture	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin abrasion	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stoma site pain	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound dehiscence	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wrist fracture	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**22**	**(40.7)**	**10**	**(18.5)**	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
Alanine aminotransferase increased	7	(13.0)	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amylase increased	2	(3.7)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Aspartate aminotransferase increased	7	(13.0)	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	5	(9.3)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	3	(5.6)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase MB increased	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	5	(9.3)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood glucose increased	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood iron decreased	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	2	(3.7)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase increased	2	(3.7)	2	(3.7)	1	(14.3)	1	(14.3)
Transaminases increased	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight decreased	5	(9.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Weight increased	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(28.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**22**	**(40.7)**	**6**	**(11.1)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Decreased appetite	11	(20.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Dehydration	2	(3.7)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folate deficiency	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypocalcaemia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypokalaemia	3	(5.6)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	2	(3.7)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyponatraemia	4	(7.4)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malnutrition	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**26**	**(48.1)**	**3**	**(5.6)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Arthralgia	10	(18.5)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Autoimmune arthritis	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	7	(13.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flank pain	4	(7.4)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Groin pain	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle swelling	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myalgia	4	(7.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Myopathy	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain in extremity	5	(9.3)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**5**	**(9.3)**	**3**	**(5.6)**	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
Cancer pain	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemangioma of skin	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**5**	**(9.3)**	**3**	**(5.6)**	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
Infected neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Metastatic gastric cancer	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour pain	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Nervous system disorders	**19**	**(35.2)**	**1**	**(1.9)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Dizziness	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysgeusia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	6	(11.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Horner's syndrome	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Meningism	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paralysis	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sciatica	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**8**	**(14.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Depression	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphoria	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	7	(13.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Libido decreased	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**8**	**(14.8)**	**1**	**(1.9)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Azotaemia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bladder pain	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bladder spasm	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysuria	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematuria	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Hydronephrosis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Micturition disorder	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nocturia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pollakiuria	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal vein thrombosis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary retention	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract obstruction	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	**5**	**(9.3)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Female genital tract fistula	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menorrhagia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal discharge	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**25**	**(46.3)**	**5**	**(9.3)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Aspiration	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthma	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchospasm	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough	10	(18.5)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)
Dysphonia	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea	6	(11.1)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower respiratory tract congestion	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleural effusion	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleuritic pain	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Productive cough	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	2	(3.7)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**24**	**(44.4)**	**1**	**(1.9)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Alopecia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blister	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cold sweat	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis contact	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erythema multiforme	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**24**	**(44.4)**	**1**	**(1.9)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Hyperhidrosis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intertrigo	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	8	(14.8)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Rash	5	(9.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pruritic	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin reaction	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	**10**	**(18.5)**	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Haematoma	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertension	4	(7.4)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypotension	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Varicose vein	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vena cava thrombosis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

C Confidential

付録 2.7.4-21　　副作用（いずれかの集団で発現割合 0%超）

164 試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）

Subjects With Drug-related Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	54		54		7		7	
with one or more drug-related adverse events	30	(55.6)	7	(13.0)	5	(71.4)	2	(28.6)
with no drug-related adverse events	24	(44.4)	47	(87.0)	2	(28.6)	5	(71.4)
Blood and lymphatic system disorders	**3**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Anaemia	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Palpitations	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Vertigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Hyperthyroidism	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Dry eye	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vision blurred	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**18**	**(33.3)**	**2**	**(3.7)**	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
Abdominal wall disorder	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	8	(14.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Duodenitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	8	(14.8)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Oral dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Pancreatitis	2	(3.7)	2	(3.7)	1	(14.3)	1	(14.3)
Steatorrhoea	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	5	(9.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**13**	**(24.1)**	**4**	**(7.4)**	**1**	**(14.3)**	**1**	**(14.3)**
Asthenia	7	(13.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**13**	**(24.1)**	**4**	**(7.4)**	**1**	**(14.3)**	**1**	**(14.3)**
Chest pain	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	6	(11.1)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inflammation	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema peripheral	3	(5.6)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Pain	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(1.9)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Autoimmune hepatitis	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**5**	**(9.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Conjunctivitis	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital herpes	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin infection	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**3**	**(5.6)**	**2**	**(3.7)**	**1**	**(14.3)**	**1**	**(14.3)**
Alanine aminotransferase increased	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amylase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Aspartate aminotransferase increased	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase increased	1	(1.9)	1	(1.9)	1	(14.3)	1	(14.3)
Metabolism and nutrition disorders	**4**	**(7.4)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Decreased appetite	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dehydration	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**11**	**(20.4)**	**1**	**(1.9)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Arthralgia	9	(16.7)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**11**	**(20.4)**	**1**	**(1.9)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Musculoskeletal chest pain	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myalgia	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myopathy	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain in extremity	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(1.9)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Squamous cell carcinoma	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**4**	**(7.4)**	**1**	**(1.9)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Dysgeusia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	2	(3.7)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Meningism	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paralysis	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Bladder pain	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Menorrhagia	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**14**	**(25.9)**	**1**	**(1.9)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Dry skin	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erythema multiforme	1	(1.9)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	6	(11.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Rash	2	(3.7)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin reaction	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg							
	Non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**14**	**(25.9)**	**1**	**(1.9)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Xeroderma	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Hypertension	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the incidence specified in the report title, after rounding.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

Confidential

付録 2.7.4-22　　有害事象の要約

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）

Adverse Event Summary by Population
(ASaT Population)

	MSI-High			
	non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	87		7	
with one or more adverse events	84	(96.6)	7	(100.0)
with no adverse event	3	(3.4)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	53	(60.9)	5	(71.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	36	(41.4)	5	(71.4)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	9	(10.3)	3	(42.9)
with serious adverse events	29	(33.3)	3	(42.9)
with serious drug-related adverse events	6	(6.9)	1	(14.3)
who died	6	(6.9)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	12	(13.8)	1	(14.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	5	(5.7)	1	(14.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	9	(10.3)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	2	(2.3)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

(Database Cutoff Date: 28APR2017).

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

C Confidential

付録 2.7.4-23　　有害事象（いずれかの集団で発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）
Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	87		87		7		7	
with one or more adverse events	84	(96.6)	36	(41.4)	7	(100.0)	5	(71.4)
with no adverse events	3	(3.4)	51	(58.6)	0	(0.0)	2	(28.6)
Blood and lymphatic system disorders	**18**	**(20.7)**	**5**	**(5.7)**	**2**	**(28.6)**	**2**	**(28.6)**
Anaemia	10	(11.5)	4	(4.6)	2	(28.6)	2	(28.6)
Febrile neutropenia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukopenia	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutropenia	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normochromic normocytic anaemia	2	(2.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**5**	**(5.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Atrial fibrillation	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorder	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachycardia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**3**	**(3.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Vertigo	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**10**	**(11.5)**	**2**	**(2.3)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Cushing's syndrome	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	4	(4.6)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	4	(4.6)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Thyroid mass	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**5**	**(5.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
Cataract	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Dry eye	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erythema of eyelid	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Eyelid oedema	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periorbital oedema	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	**5**	**(5.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Vision blurred	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**58**	**(66.7)**	**10**	**(11.5)**	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
Abdominal distension	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain	9	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	5	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal tenderness	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ascites	4	(4.6)	1	(1.1)	1	(14.3)	1	(14.3)
Colitis	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	13	(14.9)	1	(1.1)	3	(42.9)	0	(0.0)
Diarrhoea	25	(28.7)	2	(2.3)	2	(28.6)	0	(0.0)
Dry mouth	4	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Duodenal obstruction	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Duodenal ulcer haemorrhage	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia	4	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphagia	3	(3.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melaena	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	22	(25.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)
Oral pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatic duct obstruction	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatic failure	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	3	(3.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	2	(2.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subileus	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	14	(16.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**57**	**(65.5)**	**5**	**(5.7)**	**4**	**(57.1)**	**0**	**(0.0)**
Asthenia	17	(19.5)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Catheter site haematoma	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Catheter site swelling	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**57**	**(65.5)**	**5**	**(5.7)**	**4**	**(57.1)**	**0**	**(0.0)**
Chest pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chills	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Crying	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Death	2	(2.3)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Early satiety	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	24	(27.6)	2	(2.3)	2	(28.6)	0	(0.0)
Gait disturbance	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	6	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Local swelling	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malaise	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema peripheral	6	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Pyrexia	13	(14.9)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)
Xerosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(2.3)**	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Bile duct obstruction	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholangitis	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholangitis acute	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Seasonal allergy	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**31**	**(35.6)**	**9**	**(10.3)**	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
Abdominal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Abscess	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Biliary tract infection	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic sinusitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Device related infection	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**31**	**(35.6)**	**9**	**(10.3)**	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
Ear infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingivitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hordeolum	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphangitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral fungal infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	3	(3.4)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyelonephritis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sepsis	3	(3.4)	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Septic shock	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sputum purulent	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract infection	8	(9.2)	2	(2.3)	1	(14.3)	0	(0.0)
Urinary tract infection fungal	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**3**	**(3.4)**	**2**	**(2.3)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Cystitis radiation	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fall	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Femoral neck fracture	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Rib fracture	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Investigations	**29**	**(33.3)**	**10**	**(11.5)**	**3**	**(42.9)**	**2**	**(28.6)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**29**	**(33.3)**	**10**	**(11.5)**	**3**	**(42.9)**	**2**	**(28.6)**
Alanine aminotransferase increased	4	(4.6)	1	(1.1)	1	(14.3)	0	(0.0)
Amylase increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	4	(4.6)	1	(1.1)	1	(14.3)	0	(0.0)
Bilirubin conjugated increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	6	(6.9)	3	(3.4)	2	(28.6)	1	(14.3)
Blood bilirubin increased	2	(2.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	4	(4.6)	3	(3.4)	2	(28.6)	2	(28.6)
Haemoglobin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Heart rate increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	2	(2.3)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inspiratory capacity decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase increased	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Liver function test increased	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	2	(2.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight decreased	6	(6.9)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight increased	3	(3.4)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**28**	**(32.2)**	**4**	**(4.6)**	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
Decreased appetite	13	(14.9)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Dehydration	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fulminant type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**28**	**(32.2)**	**4**	**(4.6)**	**3**	**(42.9)**	**1**	**(14.3)**
Gout	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	2	(2.3)	1	(1.1)	1	(14.3)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	3	(3.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	2	(2.3)	1	(1.1)	1	(14.3)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypokalaemia	4	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyponatraemia	3	(3.4)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	3	(3.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin D deficiency	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**30**	**(34.5)**	**3**	**(3.4)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Arthralgia	8	(9.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthritis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	7	(8.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flank pain	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	4	(4.6)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Muscular weakness	2	(2.3)	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myalgia	6	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Osteoarthritis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain in extremity	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periarthritis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Lipoma	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transitional cell carcinoma	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**29**	**(33.3)**	**4**	**(4.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**29**	**(33.3)**	**4**	**(4.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Amnesia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Balance disorder	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebral haemorrhage	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	6	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness postural	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysgeusia	4	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	7	(8.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hemiparesis	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lethargy	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Presyncope	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seizure	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sensory loss	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal cord compression	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Product issues	**3**	**(3.4)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Device dislocation	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device occlusion	2	(2.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**13**	**(14.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Abulia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anxiety	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Confusional state	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	8	(9.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**7**	**(8.0)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Bladder spasm	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cystitis noninfective	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysuria	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hydronephrosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incontinence	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**7**	**(8.0)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Proteinuria	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ureteric obstruction	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**8**	**(9.2)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Erectile dysfunction	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	3	(3.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prostatitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Uterine prolapse	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**23**	**(26.4)**	**4**	**(4.6)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Acute respiratory failure	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough	8	(9.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphonia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea	5	(5.7)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epistaxis	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperoxia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Pneumonitis	4	(4.6)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Productive cough	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	3	(3.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wheezing	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**25**	**(28.7)**	**1**	**(1.1)**	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
Dermal cyst	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis contact	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail ridging	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	10	(11.5)	0	(0.0)	3	(42.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**25**	**(28.7)**	**1**	**(1.1)**	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
Pruritus generalised	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	7	(8.0)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)
Rash erythematous	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash generalised	2	(2.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Rash pruritic	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin mass	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Vascular disorders	**12**	**(13.8)**	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Deep vein thrombosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Embolism	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematoma	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hot flush	6	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphoedema	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic venous thrombosis	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombosis	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

Confidential

付録 2.7.4-24　　副作用（いずれかの集団で発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）

Subjects With Drug-related Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	87		87		7		7	
with one or more adverse events	53	(60.9)	9	(10.3)	5	(71.4)	3	(42.9)
with no adverse events	34	(39.1)	78	(89.7)	2	(28.6)	4	(57.1)
Blood and lymphatic system disorders	**4**	**(4.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Anaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukopenia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutropenia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normochromic normocytic anaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**7**	**(8.0)**	**1**	**(1.1)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Hyperthyroidism	4	(4.6)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Eye disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Eye pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**23**	**(26.4)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Abdominal pain	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ascites	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	9	(10.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry mouth	4	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	8	(9.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	5	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**18**	**(20.7)**	**1**	**(1.1)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Asthenia	8	(9.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	9	(10.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)
Influenza like illness	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**18**	**(20.7)**	**1**	**(1.1)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Local swelling	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Xerosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Conjunctivitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Influenza	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Investigations	**13**	**(14.9)**	**4**	**(4.6)**	**3**	**(42.9)**	**2**	**(28.6)**
Alanine aminotransferase increased	2	(2.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(14.3)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(28.6)	1	(14.3)
Blood creatinine increased	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(28.6)	2	(28.6)
Haemoglobin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Liver function test increased	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**6**	**(6.9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
Decreased appetite	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Fulminant type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)
Hypercalcaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Hypokalaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**8**	**(9.2)**	**1**	**(1.1)**	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Arthralgia	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Muscular weakness	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myalgia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**6**	**(6.9)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Amnesia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysgeusia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Insomnia	2	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Erectile dysfunction	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**5**	**(5.7)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Hyperoxia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	4	(4.6)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Drug-related Adverse Events by Population
(Incidence > 0%)
(ASaT Population)

	non-Japanese				Japanese			
	All Grades		Grades 3-5		All Grades		Grades 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**14**	**(16.1)**	**1**	**(1.1)**	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
Eczema	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	8	(9.2)	0	(0.0)	3	(42.9)	0	(0.0)
Pruritus generalised	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)
Rash generalised	2	(2.3)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Vitiligo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)
Vascular disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Hot flush	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

Database Cutoff Date: 28APR2017

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]
Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

Confidential

付録 2.7.4-25　　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象
（いずれかの集団で発現割合 0%超）
164 試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）
Subjects With Serious Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
(Cohort A , ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	54		7	
with one or more serious adverse events	27	(50.0)	2	(28.6)
with no serious adverse events	27	(50.0)	5	(71.4)
Cardiac disorders	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
Acute myocardial infarction	1	(1.9)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	1	(1.9)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**10**	**(18.5)**	**1**	**(14.3)**
Abdominal pain	2	(3.7)	0	(0.0)
Duodenal ulcer	0	(0.0)	1	(14.3)
Enteritis	1	(1.9)	0	(0.0)
Ileus	4	(7.4)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	1	(1.9)	0	(0.0)
Nausea	1	(1.9)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	2	(3.7)	0	(0.0)
Subileus	1	(1.9)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(1.9)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
Pyrexia	2	(3.7)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Cholecystitis acute	1	(1.9)	0	(0.0)
Infections and infestations	**3**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**
Influenza	1	(1.9)	0	(0.0)
Sepsis	1	(1.9)	0	(0.0)
Urinary tract infection	2	(3.7)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
Incisional hernia	1	(1.9)	0	(0.0)
Wrist fracture	1	(1.9)	0	(0.0)
Investigations	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Blood bilirubin increased	1	(1.9)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**3**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**
Dehydration	1	(1.9)	0	(0.0)
Hyponatraemia	1	(1.9)	0	(0.0)
Malnutrition	1	(1.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Serious Adverse Events by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
(Cohort A , ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
Flank pain	1	(1.9)	0	(0.0)
Muscle swelling	1	(1.9)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(1.9)**	**1**	**(14.3)**
Squamous cell carcinoma	1	(1.9)	0	(0.0)
Tumour pain	0	(0.0)	1	(14.3)
Nervous system disorders	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
Headache	1	(1.9)	0	(0.0)
Paralysis	1	(1.9)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Urinary tract obstruction	1	(1.9)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
Female genital tract fistula	1	(1.9)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	1	(1.9)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**3**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**
Aspiration	1	(1.9)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	2	(3.7)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Erythema multiforme	1	(1.9)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

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: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]

Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

Confidential

付録 2.7.4-26　　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象
（いずれかの集団で発現割合 0%超）
158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）
Subjects With Serious Adverse Events up to 90 days of last dose by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	87		7	
with one or more adverse events	29	(33.3)	3	(42.9)
with no adverse events	58	(66.7)	4	(57.1)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Febrile neutropenia	1	(1.1)	0	(0.0)
Normochromic normocytic anaemia	1	(1.1)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Cushing's syndrome	1	(1.1)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	1	(1.1)	0	(0.0)
Eye disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**
Cataract	0	(0.0)	1	(14.3)
Gastrointestinal disorders	**8**	**(9.2)**	**0**	**(0.0)**
Diarrhoea	1	(1.1)	0	(0.0)
Duodenal ulcer haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)
Dysphagia	1	(1.1)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	1	(1.1)	0	(0.0)
Pancreatic duct obstruction	1	(1.1)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	1	(1.1)	0	(0.0)
Subileus	1	(1.1)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**4**	**(4.6)**	**0**	**(0.0)**
Death	2	(2.3)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(1.1)	0	(0.0)
Pyrexia	1	(1.1)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Bile duct obstruction	1	(1.1)	0	(0.0)
Cholangitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Cholangitis acute	1	(1.1)	0	(0.0)
Infections and infestations	**8**	**(9.2)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Serious Adverse Events up to 90 days of last dose by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**8**	**(9.2)**	**0**	**(0.0)**
Biliary tract infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Device related infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Pneumonia	2	(2.3)	0	(0.0)
Sepsis	3	(3.4)	0	(0.0)
Septic shock	1	(1.1)	0	(0.0)
Urinary tract infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**2**	**(2.3)**	**1**	**(14.3)**
Cystitis radiation	1	(1.1)	0	(0.0)
Femoral neck fracture	1	(1.1)	0	(0.0)
Spinal fracture	0	(0.0)	1	(14.3)
Investigations	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**1**	**(1.1)**	**1**	**(14.3)**
Fulminant type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(14.3)
Hypercalcaemia	1	(1.1)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Back pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Muscular weakness	1	(1.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**3**	**(3.4)**	**0**	**(0.0)**
Cerebral haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	1	(1.1)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	1	(1.1)	0	(0.0)
Product issues	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Device occlusion	1	(1.1)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Renal failure	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Serious Adverse Events up to 90 days of last dose by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Pelvic pain	1	(1.1)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**5**	**(5.7)**	**0**	**(0.0)**
Acute respiratory failure	1	(1.1)	0	(0.0)
Cough	1	(1.1)	0	(0.0)
Pneumonitis	2	(2.3)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	1	(1.1)	0	(0.0)
Vascular disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Deep vein thrombosis	1	(1.1)	0	(0.0)
Pelvic venous thrombosis	1	(1.1)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Adverse event terms are based on MedDRA version 19.1.

(Database Cutoff Date: 28APR2017).

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

Confidential

付録 2.7.4-27　　治験薬の投与中止に至った有害事象
（いずれかの集団で発現割合 0%超）
164 試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）
Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
(Cohort A , ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	54		7	
with one or more adverse events resulting in treatment discontinuation	3	(5.6)	1	(14.3)
with no adverse events resulting in treatment discontinuation	51	(94.4)	6	(85.7)
Metabolism and nutrition disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Decreased appetite	1	(1.9)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Autoimmune arthritis	1	(1.9)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1**	**(1.9)**	**1**	**(14.3)**
Aspiration	1	(1.9)	0	(0.0)
Pneumonitis	0	(0.0)	1	(14.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

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: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

C Confidential

付録 2.7.4-28　　治験薬の投与中止に至った有害事象

（いずれかの集団で発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	87		7	
with one or more adverse events	12	(13.8)	1	(14.3)
with no adverse events	75	(86.2)	6	(85.7)
Endocrine disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Cushing's syndrome	1	(1.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Duodenal ulcer haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**3**	**(3.4)**	**0**	**(0.0)**
Death	2	(2.3)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(1.1)	0	(0.0)
Investigations	**3**	**(3.4)**	**1**	**(14.3)**
Blood alkaline phosphatase increased	1	(1.1)	1	(14.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0.0)	1	(14.3)
Haemoglobin decreased	0	(0.0)	1	(14.3)
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)	0	(0.0)
Liver function test increased	1	(1.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Cerebrovascular accident	1	(1.1)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	1	(1.1)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Acute respiratory failure	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
(ASaT Population)

	MSI-High			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Pneumonitis	1	(1.1)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Adverse event terms are based on MedDRA version 19.1.

(Database Cutoff Date: 28APR2017).

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

Confidential

付録 2.7.4-29　　治験薬の休薬に至った有害事象
（いずれかの集団で発現割合 0%超）
164 試験（コホート A）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）
Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
(Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	54		7	
with one or more adverse events resulting in treatment interruption	15	(27.8)	2	(28.6)
with no adverse events resulting in treatment interruption	39	(72.2)	5	(71.4)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(3.7)**	**1**	**(14.3)**
Anaemia	2	(3.7)	1	(14.3)
Gastrointestinal disorders	**4**	**(7.4)**	**1**	**(14.3)**
Abdominal pain	1	(1.9)	0	(0.0)
Diarrhoea	1	(1.9)	0	(0.0)
Duodenitis	1	(1.9)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	1	(14.3)
Small intestinal obstruction	1	(1.9)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(1.9)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Influenza like illness	1	(1.9)	0	(0.0)
Pyrexia	1	(1.9)	0	(0.0)
Infections and infestations	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
Herpes zoster	1	(1.9)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(1.9)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Incisional hernia	1	(1.9)	0	(0.0)
Investigations	**5**	**(9.3)**	**1**	**(14.3)**
Alanine aminotransferase increased	4	(7.4)	0	(0.0)
Amylase increased	0	(0.0)	1	(14.3)
Aspartate aminotransferase increased	3	(5.6)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	2	(3.7)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	1	(1.9)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	1	(1.9)	0	(0.0)
Lipase increased	0	(0.0)	1	(14.3)
Metabolism and nutrition disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Hypomagnesaemia	1	(1.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption by Population (Incidence > 0% in Any Column) (Cohort A, ASaT Population)

	MK-3475 200 mg			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Metastatic gastric cancer	1	(1.9)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Urinary tract obstruction	1	(1.9)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
Cough	1	(1.9)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	2	(3.7)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Erythema multiforme	1	(1.9)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

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: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

Confidential

付録 2.7.4-30　　治験薬の休薬に至った有害事象

（いずれかの集団で発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団及び非日本人集団）（ASaT）

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption by Population (Incidence > 0% in Any Column) (ASaT Population)

	MSI-High			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	87		7	
with one or more adverse events	22	(25.3)	5	(71.4)
with no adverse events	65	(74.7)	2	(28.6)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Leukopenia	1	(1.1)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	2	(2.3)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Atrial fibrillation	1	(1.1)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**3**	**(3.4)**	**0**	**(0.0)**
Hyperthyroidism	1	(1.1)	0	(0.0)
Hypothyroidism	2	(2.3)	0	(0.0)
Eye disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**
Cataract	0	(0.0)	1	(14.3)
Gastrointestinal disorders	**4**	**(4.6)**	**0**	**(0.0)**
Colitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Diarrhoea	1	(1.1)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	1	(1.1)	0	(0.0)
Pancreatic duct obstruction	1	(1.1)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**3**	**(3.4)**	**2**	**(28.6)**
Catheter site swelling	1	(1.1)	0	(0.0)
Fatigue	1	(1.1)	0	(0.0)
Malaise	0	(0.0)	1	(14.3)
Mucosal inflammation	1	(1.1)	0	(0.0)
Pain	0	(0.0)	1	(14.3)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Bile duct obstruction	1	(1.1)	0	(0.0)
Cholangitis	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption by Population (Incidence > 0% in Any Column) (ASaT Population)

	MSI-High			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**4**	**(4.6)**	**0**	**(0.0)**
Lymphangitis	1	(1.1)	0	(0.0)
Sepsis	2	(2.3)	0	(0.0)
Urinary tract infection	1	(1.1)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**
Spinal fracture	0	(0.0)	1	(14.3)
Investigations	**7**	**(8.0)**	**1**	**(14.3)**
Alanine aminotransferase increased	2	(2.3)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(1.1)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	1	(1.1)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	2	(2.3)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.1)	1	(14.3)
Hepatic enzyme increased	1	(1.1)	0	(0.0)
Lipase increased	1	(1.1)	0	(0.0)
Platelet count decreased	1	(1.1)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**1**	**(1.1)**	**1**	**(14.3)**
Fulminant type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(14.3)
Hypercalcaemia	1	(1.1)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	1	(14.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**
Tumour pain	0	(0.0)	1	(14.3)
Nervous system disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Spinal cord compression	1	(1.1)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Abulia	1	(1.1)	0	(0.0)
Confusional state	1	(1.1)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Pneumonitis	2	(2.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption by Population (Incidence > 0% in Any Column) (ASaT Population)

	MSI-High			
	Non-Japanese		Japanese	
	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
Rash generalised	1	(1.1)	0	(0.0)
Rash pruritic	1	(1.1)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Adverse event terms are based on MedDRA version 19.1.

(Database Cutoff Date: 28APR2017).

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adae]

Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

Confidential

付録 2.7.4-31　　AEOSI を発現した患者の一覧

164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）

Listing of Subjects With Adverse Events
AEOSI
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg										
Trial Number=3475-164, Site Number=0040, Subject ID=164019, Gender=M, Race=Asian, Age=51 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=177										
164019	Treatment Cycle 2	56	Pancreatitis	1.22 Months		3	N	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-164, Site Number=0042, Subject ID=164002, Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=167										
164002	Safety Follow-up	190	Pneumonitis	Continuing		2	N	Y	Discontinued	Resolving

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl; adae] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus; ceplus; explus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

Confidential

付録 2.7.4-32　　AEOSI を発現した患者の一覧

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Listing of Subjects With Adverse Events AEOSI
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-158, Site Number=0062, Subject ID=580190, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=360									
580190	Treatment Cycle 5	88	Hypothyroidism	Continuing	2	N	Y	None	Not Resolved
Trial Number=3475-158, Site Number=0162, Subject ID=580200, Gender=F, Race=Asian, Age=80 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=386									
580200	Treatment Cycle 1	2	Infusion related reaction	2 Days	1	N	Y	None	Resolved
	Treatment Cycle 7	148	Fulminant type 1 diabetes mellitus	2.14 Weeks	3	Y	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 17	384	Hypersensitivity	Continuing	1	N	N	None	Not Resolved

Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.0.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

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-adae; adex]

Confidential

付録 2.7.4-33　　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約
（臨床的に意味のある変化の発現割合 0%超）
164 試験（コホート A）（日本人集団）（ASaT）
Summary of Worsening in Laboratory CTCAE Grades from Baseline to Worst Value Post-baseline
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

Laboratory Test	MK-3475 200 mg (N=7)
Alkaline Phosphatase Increased	
Improved from baseline	0 (0.0)
Worsened from baseline	1 (14.3)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (14.3)
Amylase Increased	
Improved from baseline	0 (0.0)
Worsened from baseline	1 (14.3)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (14.3)
Hemoglobin Decreased	
Improved from baseline	0 (0.0)
Worsened from baseline	5 (71.4)
Clinically meaningful† worsened from baseline	2 (28.6)
Leukocytes Decreased	
Improved from baseline	0 (0.0)
Worsened from baseline	4 (57.1)
Clinically meaningful† worsened from baseline	2 (28.6)
Lymphocytes Decreased	
Improved from baseline	0 (0.0)
Worsened from baseline	3 (42.9)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (14.3)
Neutrophils Decreased	
Improved from baseline	0 (0.0)
Worsened from baseline	2 (28.6)
Clinically meaningful† worsened from baseline	2 (28.6)
Phosphate Decreased	
Improved from baseline	0 (0.0)
Worsened from baseline	1 (14.3)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (14.3)

C Confidential

Summary of Worsening in Laboratory CTCAE Grades from Baseline to Worst Value Post-baseline
(Cohort A, ASaT Population, Japan Subgroup)

Laboratory Test	MK-3475 200 mg (N=7)
Potassium Increased	
Improved from baseline	0 (0.0)
Worsened from baseline	1 (14.3)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (14.3)
Sodium Decreased	
Improved from baseline	0 (0.0)
Worsened from baseline	2 (28.6)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (14.3)
Triacylglycerol Lipase Increased	
Improved from baseline	0 (0.0)
Worsened from baseline	1 (14.3)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (14.3)

A missing baseline value was set to Grade 0.

† A clinically meaningful worsening in CTCAE grade was defined as a shift from less than Grade 3 to Grade 3 , 4 or 5 or a shift from Grade 0 to Grade 2.

(Database Cutoff Date: 10FEB2017).

Source:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-lbplus]
Data Source: [資料5.3.5.4.3: P164_J_list]

C Confidential

付録 2.7.4-34　　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約

（発現割合 0%超）

158 試験（MSI-High 癌患者）（日本人集団）（ASaT）

Summary of Subjects with Increases in Highest Laboratory Test Toxicity Grade from Baseline
(Overall Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Laboratory Test	MK-3475 200 mg Q3W (N=7) n	(%)
Alanine Aminotransferase Increased (Alanine aminotransferase increased)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	2	(28.6)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	0	(0.0)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	0	(0.0)
All Grades	2	(28.6)
Albumin Decreased (Hypoalbuminemia)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	0	(0.0)
Grade 2	1	(14.3)
Grade 3	1	(14.3)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	1	(14.3)
All Grades	2	(28.6)
Alkaline Phosphatase Increased (Alkaline phosphatase increased)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	3	(42.9)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	2	(28.6)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	2	(28.6)
All Grades	5	(71.4)
Aspartate Aminotransferase Increased (Aspartate aminotransferase increased)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	2	(28.6)

C Confidential

Summary of Subjects with Increases in Highest Laboratory Test Toxicity Grade from Baseline
(Overall Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Laboratory Test	MK-3475 200 mg Q3W (N=7) n	(%)
Aspartate Aminotransferase Increased (Aspartate aminotransferase increased)		
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	0	(0.0)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	0	(0.0)
All Grades	2	(28.6)
Calcium Decreased (Hypocalcemia)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	1	(14.3)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	0	(0.0)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	0	(0.0)
All Grades	1	(14.3)
Calcium Increased (Hypercalcemia)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	1	(14.3)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	0	(0.0)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	0	(0.0)
All Grades	1	(14.3)
Creatinine Increased (Creatinine increased)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	2	(28.6)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	0	(0.0)

C Confidential

Summary of Subjects with Increases in Highest Laboratory Test Toxicity Grade from Baseline
(Overall Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Laboratory Test	MK-3475 200 mg Q3W (N=7) n	(%)
Creatinine Increased (Creatinine increased)		
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	0	(0.0)
All Grades	2	(28.6)
Gamma Glutamyl Transferase Increased (GGT increased)		
Subjects with Post-baseline Measurement	1	
Grade 1	0	(0.0)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	1	(100.0)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	1	(100.0)
All Grades	1	(100.0)
Glucose Decreased (Hypoglycemia)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	1	(14.3)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	0	(0.0)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	0	(0.0)
All Grades	1	(14.3)
Glucose Increased (Hyperglycemia)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	4	(57.1)
Grade 2	1	(14.3)
Grade 3	2	(28.6)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	2	(28.6)

C Confidential

Summary of Subjects with Increases in Highest Laboratory Test Toxicity Grade from Baseline
(Overall Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Laboratory Test	MK-3475 200 mg Q3W (N=7) n	(%)
Glucose Increased (Hyperglycemia)		
All Grades	7	(100.0)
Hemoglobin Decreased (Anemia)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	1	(14.3)
Grade 2	2	(28.6)
Grade 3	2	(28.6)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	2	(28.6)
All Grades	5	(71.4)
Lymphocytes Decreased (Lymphocyte count decreased)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	1	(14.3)
Grade 2	2	(28.6)
Grade 3	1	(14.3)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	1	(14.3)
All Grades	4	(57.1)
Neutrophils Decreased (Neutrophil count decreased)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	1	(14.3)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	0	(0.0)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	0	(0.0)
All Grades	1	(14.3)

C Confidential

Summary of Subjects with Increases in Highest Laboratory Test Toxicity Grade from Baseline
(Overall Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Laboratory Test	MK-3475 200 mg Q3W (N=7) n	(%)
Phosphate Decreased (Hypophosphatemia)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	0	(0.0)
Grade 2	1	(14.3)
Grade 3	1	(14.3)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	1	(14.3)
All Grades	2	(28.6)
Platelets Decreased (Platelet count decreased)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	1	(14.3)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	0	(0.0)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	0	(0.0)
All Grades	1	(14.3)
Potassium Decreased (Hypokalemia)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	1	(14.3)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	0	(0.0)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	0	(0.0)
All Grades	1	(14.3)
Potassium Increased (Hyperkalemia)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	1	(14.3)

C Confidential

Summary of Subjects with Increases in Highest Laboratory Test Toxicity Grade from Baseline
(Overall Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(Baseline MSI-H)
(MK3475 200mg Q3W)
(ASaT Population, Japan subgroup)

Laboratory Test	MK-3475 200 mg Q3W (N=7) n	(%)
Potassium Increased (Hyperkalemia)		
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	0	(0.0)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	0	(0.0)
All Grades	1	(14.3)
Sodium Decreased (Hyponatremia)		
Subjects with Post-baseline Measurement	7	
Grade 1	5	(71.4)
Grade 2	0	(0.0)
Grade 3	1	(14.3)
Grade 4	0	(0.0)
Grade 3-4	1	(14.3)
All Grades	6	(85.7)

If a subject had more than one toxicity grade for a laboratory test, only the highest grade is counted.
The baseline value was set to Grade 0 for any subject missing a baseline measurement.
Number of subjects with post-baseline laboratory measurement is used as the denominator in percentage calculation.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
(Database Cutoff Date: 28APR2017).

Source:　[P158V02MK3475: adam-adsl; adlbgrd]
Data Source: [資料5.3.5.4.4: P158_J_list]

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 52]	Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications	Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, et al.	J Immunother Cancer. 2017; 16: 43.

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　臨床試験一覧表 4
2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ 5
2.7.6.2.1　MSI-High 結腸・直腸癌患者を対象とした第Ⅱ相試験［国際共同治験］［評価資料］（KEYNOTE-164試験：164試験） 5
2.7.6.2.1.1　概要 5
2.7.6.2.1.2　結果 7
2.7.6.2.1.3　結論 8
2.7.6.2.2　進行性固形がん患者を対象とした第Ⅱ相試験［国際共同治験］［評価資料］（KEYNOTE-158試験：158試験） 10
2.7.6.2.2.1　概要 10
2.7.6.2.2.2　結果 12
2.7.6.2.2.3　結論 13

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧 4
表 2.7.6.2.1-1　有害事象の要約 164試験（コホート A）（ASaT） 8
表 2.7.6.2.2-1　有害事象の要約 158試験（MSI-High 癌患者）（ASaT） 13

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AEOSI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ASaT	All subjects as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
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
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
GEP	Gene Expression Profile	遺伝子発現プロファイル
IRC	Independent Review Committee	独立判定委員会
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMR	Mismatch repair	ミスマッチ修復
MSI	Microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔投与
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, 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
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Stable disease	安定
VEGF	Vascular endothelial cell growth factor	血管内皮増殖因子

C Confidential

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　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	評価対象例数	投与群	主な評価項目	試験状況
評価	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
評価	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（MSI-High癌患者）：2017年4月28日
PK：薬物動態
† 日本人例数

C Confidential

2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.2.1　MSI-High 結腸・直腸癌患者を対象とした第Ⅱ相試験［国際共同治験］［評価資料］（KEYNOTE-164試験：164試験）

2.7.6.2.1.1　概要

治験依頼者	MSD 株式会社	
治験薬名及び用法・用量・投与経路	MK-3475 200 mg 3週間間隔（Q3W）の静脈内投与	
本申請資料に記載する対象患者	切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（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	
治験実施計画書標題： 治療歴のある切除不能な局所進行又は転移性（Stage Ⅳ）の MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌患者を対象とした MK-3475単独療法の第Ⅱ相試験		
試験の識別情報	治験実施計画書番号	MK-3475-164
	開発の相	第Ⅱ相試験
	EudraCT 番号	2015-001852-32
	IND 番号	123482
実施医療機関（患者を組み入れた施設）	多施設共同（9ヵ国、21施設）	
治験デザイン	本治験は、治療歴があり切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌患者を対象に MK-3475を投与する単群、マルチコホート、非盲検、多施設共同試験である。本治験には、コホート A 及びコホート B の2つのコホートがある。コホート A は、標準治療（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）を過去に受けた患者を対象とした。コホート B は、標準治療［フッ化ピリミジン系製剤＋オキサリプラチン若しくはフッ化ピリミジン系製剤＋イリノテカンのいずれか、又はそのいずれかに抗血管内皮増殖因子（VEGF）若しくは抗上皮成長因子受容体（EGFR）モノクローナル抗体を加えたレジメン］を1レジメン以上実施している患者を対象とした。	
目標例数（組入れ例）	約60例（コホート A）	
治験開始日（第1症例の来院1の来院日）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
データカットオフ日	2017年2月10日（本治験は継続中であり、本申請資料には本データカットオフ時点の結果を記載した）	

対象

本治験では、切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌の18歳以上の男性及び女性を組み入れる。

コホート B は、コホート A の組入れ終了後に新たに追加されたコホートであり、本申請資料ではコホート A の結果について記載した。

C Confidential

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要（コホート A）	
1. 目的：切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌で、過去に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を実施している患者に MK-3475 200 mg を Q3W で投与した時の、独立判定委員会（IRC）が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（RECIST 1.1）に基づき判定した奏効率（ORR）を評価する。	有効性の主要評価項目は、RECIST 1.1に基づき IRC により判定された確定及び未確定を含む ORR と定義する。最初に奏効が判定されてから4週間以上経過後、再度画像検査を実施して奏効を確定する。
副次（コホート A）	
1. 目的：IRC が RECIST 1.1に基づき評価した奏効期間（DOR）、病勢コントロール率（DCR）及び無増悪生存期間（PFS）を評価する。	DOR は、初めて完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示した時点から、疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義する。 DCR は、CR 若しくは PR が確定した又は疾患進行となる前に24週間以上安定（SD）を示した患者の割合と定義する。 PFS は、割り付けられてから RECIST1.1に基づく最初の疾患進行又は原因を問わない死亡の、いずれか早い時点までの期間と定義する。
2. 目的：全生存期間（OS）を評価する。	OS は、割り付けられてから原因を問わない死亡までの期間と定義する。
3. 目的：MK-3475 200 mg Q3W の安全性及び忍容性を評価する。	米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0に基づき有害事象の重症度の Grade 分類を行う。有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（AEOSI）及び免疫関連の有害事象を確認し、安全性を評価する。

統計手法

All subjects as treated（ASaT）集団を有効性の主要な解析対象集団とする。ASaT 集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から構成される。RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR について、点推定値及び Clopper-Pearson による二項分布に基づく正確な95%信頼区間を算出する。奏効データがない患者は無効例とする。

RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく DOR 及び PFS は、Kaplan-Meier 法により要約する。OS も Kaplan-Meier 法により要約する。非奏効例は DOR の解析から除外する。

ASaT 集団を安全性の主要な解析対象集団とする。治験薬を1回以上投与され、その後臨床検査値又はバイタルサインが1回以上測定された患者が各測定項目の解析に含まれる。

C Confidential

2.7.6.2.1.2　結果

2.7.6.2.1.2.1　患者の内訳及びベースラインの特性

- 患者の内訳：コホート A では、 61例の患者を組み入れ、治験薬を投与した。データカットオフ時点で、17例（27.9%）が死亡、26例（42.6%）が治験薬の投与を継続、35例（57.4%）が治験薬の投与を中止していた。
- 年齢の中央値：53歳（範囲：21～84）
- 性別：男性36例（59.0%）、女性25例（41.0%）
- 民族性：ヒスパニック系又はラテン系以外54例（88.5%）、ヒスパニック系又はラテン系1例（1.6%）、未報告3例（4.9%）、不明3例（4.9%）
- 人種：アジア人19例（31.1%）、白人42例（68.9%）

2.7.6.2.1.2.2　有効性

- ASaT 集団61例では、IRC 評価に基づく ORR は、27.9%［95%信頼区間（CI）：17.1～40.8］であった。データカットオフ時点ですべての奏効例で奏効が確定されていた。
- 標的病変における腫瘍サイズの縮小は、34例（55.7%）で認められた。
- フォローアップ期間の中央値が13.2ヵ月の時点では、奏効が認められた17例において DOR の中央値は未到達であった。データカットオフ時点で、奏効が確定した17例のうち15例（88.2%）で奏効が継続しており、14例（82.4%）で奏効が6ヵ月以上継続していた。奏効までの期間の中央値は、4.0ヵ月（範囲：1.8～10.4）であった。
- DCR は50.8%（95%CI：37.7～63.9）であった。
- PFS の中央値は2.3ヵ月（95%CI：2.1～8.1）であった。Kaplan-Meier 法で推定した3ヵ月 PFS 率は49.2%、6ヵ月 PFS 率は42.6%であった。
- OS の中央値は未到達であった。Kaplan-Meier 法で推定した6ヵ月 OS 率は86.8%であった。

2.7.6.2.1.2.3　安全性

- 有害事象を[表 2.7.6.2.1-1]に要約する。
- ASaT 集団のすべての有害事象、副作用及び重篤な有害事象をそれぞれ[付録2.7.4-1]、[付録2.7.4-2]及び[付録2.7.4-5]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-1　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:　[P164V02MK3475: analysis-adsl] [P164V02MK3475: tabulations-aeplus]

2.7.6.2.1.3　結論

2.7.6.2.1.3.1　有効性

- 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の治療を受けた転移性の MSI-High 結腸・直腸癌患者に対して、MK-3475は臨床的に意味のある持続的な奏効を示した。
- 以上の164試験（コホート A）の結果から、治療歴が多く治療選択肢が限られ、アンメットニーズの高い MSI-High 結腸・直腸癌患者に対する、MK-3475の臨床的に意味のある治療効果が示された。

2.7.6.2.1.3.2　安全性

- MK-3475は転移性の MSI-High 結腸・直腸癌患者に対して、概して良好な忍容性を示し、本治験でこれまでに MK-3475の安全性に新たな懸念は認められていない。

C Confidential

- 本治験で報告された有害事象の発現数、種類及び頻度は、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。

2.7.6.2.1.3.3　　公表文献

Diaz LA, Marabelle A, Delord JP, et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC [abstract]. J Clin Oncol. 2017;35 Suppl 15: Abstract no. 3071.

Diaz L, Marabelle A, Kim TW, et al. Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers [abstract]. Ann Oncol. 2017;28 Suppl 5:128-9:386P.

C Confidential

2.7.6.2.2　進行性固形がん患者を対象とした第Ⅱ相試験［国際共同治験］［評価資料］（KEYNOTE-158試験：158試験）

2.7.6.2.2.1　概要

治験依頼者	MSD 株式会社	
治験薬名及び用法・用量・投与経路	MK-3475 200 mg Q3W の静脈内投与	
本申請資料に記載する対象患者	進行性 MSI-High 癌（結腸・直腸癌を除く）患者	
治験実施計画書標題： 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の臨床試験		
試験の識別情報	治験実施計画書番号	MK-3475-158
	開発の相	第Ⅱ相試験
	EudraCT 番号	2015-002067-41
	IND 番号	127548
実施医療機関（患者を組み入れた施設）	多施設共同（15ヵ国、43施設）	
治験デザイン	本治験は、切除不能又は転移性の多様ながん患者を対象に MK-3475 を投与する非無作為化、多施設共同、非盲検試験である。	
目標例数（組入れ例）	最少約200～最大約1350例	
治験開始日（第1症例の来院1の来院日）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
データカットオフ日	2017年4月28日（本治験は継続中であり、本申請資料には本データカットオフ日時点の結果を記載した）	

対象

本治験では、切除不能又は転移性の多様な進行性固形がんの18歳以上の男性及び女性を組み入れる。10種類の希少がん（以下のグループ A～J）のいずれかに罹患し、3種類［腫瘍プログラム細胞死リガンド1（PD-L1）発現状況、腫瘍 RNA 解析による遺伝子発現プロファイル（GEP）スコア、MSI ステイタス］すべての主要バイオマーカー解析が可能であることが確認された腫瘍組織検体を有する患者を組み入れる。グループ K では、MSI-High の進行性固形がん（結腸・直腸癌を除く）患者を組み入れる。

A. 肛門癌（扁平上皮癌）
B. 胆道癌［腺癌：胆嚢又は胆道系（肝内又は肝外胆管癌）、ただしファーター膨大部腫瘍は除く］
C. 肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）
D. 子宮内膜癌（肉腫又は間葉性腫瘍を除く）
E. 子宮頸癌（扁平上皮癌）
F. 外陰癌（扁平上皮癌）
G. 小細胞肺癌

C Confidential

H.　中皮腫
I.　甲状腺癌
J.　唾液腺癌（肉腫又は間葉性腫瘍を除く）
K.　MSI-High の進行性固形がん（結腸・直腸癌を除く）

データカットオフ時点において、グループ A～K に計1151例を組み入れた。そのうち、本申請資料には、組入れから27週間以上経過した MSI-High 癌患者94例（レトロスペクティブな解析で MSI-High と判定されたグループ A～J の患者11例、及びプロスペクティブな実施医療機関における解析で MSI-High と判定されたグループ K の患者83例）の結果について記載した。

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
1.　目的：進行性（切除不能又は転移性）MSI-High 癌（グループ A～K のうちいずれか1つ）患者において、RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく MK-3475の ORR を評価する。	有効性の主要評価項目は ORR である。ORR の定義は、解析対象集団（ASaT 集団）に占める、RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく CR 又は PR が確定した患者の割合である。
副次	
1.　目的：MK-3475を投与された患者における DOR（IRC が RECIST 1.1に基づき評価する）を評価する。	DOR は、初めて CR 又は PR を示した時点から疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義する。
2.　目的：MK-3475を投与された患者における PFS（IRC が RECIST 1.1に基づき評価する）を評価する。	PFS は、割り付けられてから最初に疾患進行が記録された又は、原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義する。
3.　目的：MK-3475を投与された患者における OS を評価する。	OS は、割り付けられてから原因を問わない死亡までの期間と定義する。
4.　目的：MK-3475の安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、重篤な有害事象及び AEOSI を確認し、安全性を評価する。

統計手法

ASaT 集団を有効性及び安全性の主要な解析対象集団とする。ASaT 集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から構成される。RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR について、点推定値及び Clopper-Pearson による二項分布に基づく正確な95%信頼区間を算出する。奏効データがない患者は無効例とする。

RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく DOR 及び PFS は、Kaplan-Meier 法により要約する。OS も Kaplan-Meier 法により要約する。非奏効例は DOR の解析から除外する。PFS 又は OS のイベントが観察されなかった患者は、最終評価時で打切りとする。

C Confidential

2.7.6.2.2.2　結果

2.7.6.2.2.2.1　患者の内訳及びベースラインの特性

- 患者の内訳：データカットオフ時点において、治験薬投与を受けたMSI-High癌患者のうち94例が組入れから27週間以上経過していた（グループA～Jに組み入れられた11例はレトロスペクティブな解析でMSI-Highと判定され、プロスペクティブな解析でMSI-Highと判定された83例はグループKに組み入れた）。25例（26.6%）が死亡、58例（61.7%）が治験継続、48例（51.1%）が治験薬の投与を中止した。
- 年齢の中央値：64歳（範囲：24～87）
- 性別：男性49例（52.1%）、女性45例（47.9%）
- 民族性：ヒスパニック系又はラテン系以外80例（85.1%）、ヒスパニック系又はラテン系5例（5.3%）、未報告5例（5.3%）、不明4例（4.3%）
- 人種：アジア人12例（12.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人2例（2.1%）、白人79例（84.0%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民1例（1.1%）

2.7.6.2.2.2.2　有効性

- MSI-High癌患者のORRは37.2%（95%CI：27.5～47.8）であった。
- フォローアップ期間の中央値が8.4ヵ月の時点では、奏効を認めた35例のDOR中央値は未到達（範囲：2.1+～10.7+ヵ月）であった。データカットオフ時点で、奏効が確定した35例中32例において、奏効が継続していた。奏効までの期間の中央値は2.1ヵ月（範囲：1.3～10.2）であった。
- PFSの中央値は5.4ヵ月（95%CI：3.7～10.0）であった。Kaplan-Meier法で推定した6ヵ月PFS率は48.1%、12ヵ月PFS率は34.4%であった。
- データカットオフ時点で、OSの中央値は13.4ヵ月（95%CI：10.0～未到達）であった。Kaplan-Meier法で推定した6ヵ月OS率は74.9%、12ヵ月OS率は55.7%であった。

2.7.6.2.2.3　安全性

- 有害事象を[表 2.7.6.2.2-1]に要約する。
- ASaT集団のすべての有害事象、副作用及び重篤な有害事象をそれぞれ[付録2.7.4-3]、[付録2.7.4-4]及び[付録2.7.4-8]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.2-1　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]

2.7.6.2.2.3　結論

2.7.6.2.2.3.1　有効性

- がん腫横断的に進行性 MSI-High 癌患者に対して、MK-3475は高い治療効果を示した。
- MSI-High 癌患者に対して、MK-3475は高い ORR 及び DOR の延長を示し臨床的に意味のあるベネフィットをもたらすことが示唆された。

2.7.6.2.2.3.2　安全性

- MK-3475は進行性 MSI-High 癌患者に対して、概して良好な忍容性を示し、本治験でこれまでに MK-3475の安全性に新たな懸念は認められていない。
- 本治験で報告された有害事象の発現数、種類及び頻度は、これまで得られている MK-3475

C Confidential

の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

2.7.6.2.2.3.3　公表文献

Schellens JHM, Marabelle A, Zeigenfuss S, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced cervical squamous cell cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE 158 study [abstract]. J Clin Oncol. 2017;35 Suppl 15: Abstract no. 5514.

Diaz LA, Marabelle A, Delord JP, et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC [abstract]. J Clin Oncol. 2017;35 Suppl 15: Abstract no. 3071.

Diaz L, Marabelle A, Kim TW, et al. Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers [abstract]. Ann Oncol. 2017;28 Suppl 5:128-9:386P.

C Confidential