2.7.4.1.1.2　　安全性を評価した臨床試験の要約

2.7.4.1.1.2.1　　国際共同第Ⅲ相試験（KN775/309試験）（評価資料）

KN775/309試験は、化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌患者を対象として、MK-3475+E7080併用療法（MK-3475+E7080併用群）と治験担当医師選択治療（TPC群）の有効性及び安全性を比較する、多施設共同、無作為化、非盲検、第Ⅲ相試験である。本承認申請では、事前に規定した1回目の中間解析（IA1）（データカットオフ日：2020年10月26日）の安全性データを評価した。試験デザインの概要は[2.7.3.1.2.1 項]に、詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P775V01]に示す。

KN775/309試験では、組入れ基準に合致した827例を以下のいずれかの投与群に1：1の比で無作為に割り付けた。

- MK-3475+E7080併用群：MK-3475 200 mgの3週間間隔（Q3W）の静脈内投与とE7080 20 mgの1日1回（QD）の経口投与の併用投与
- TPC群：ドキソルビシン60 mg/m^2 Q3Wの静脈内投与、又はパクリタキセル80 mg/m^{2}の1週間間隔（QW）の3週間の静脈内投与後1週間休薬

2.7.4.1.1.2.2　　国内後期第Ⅰ相試験（KN523/115試験）（評価資料）

KN523/115試験は、特定の固形がん［非小細胞肺癌（NSCLC）、腎細胞癌（RCC）、子宮体癌、尿路上皮癌（UC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）又は悪性黒色腫］患者を対象として、MK-3475+E7080併用療法の忍容性及び安全性並びに有効性を評価する、非盲検、後期第I相試験である。KN523/115試験では、日本人の特定の固形がん患者6例がMK-3475 200 mg Q3WとE7080 20 mg QDの併用投与を受けた。試験デザイン及び試験結果の概要を[2.7.6.2.2 項]に、その詳細を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: e7080-j081-115-csr] [資料5.3.5.2.2: e7080-j081-115-csr-addendum]に示す。

2.7.4.1.1.2.3　　海外後期第Ⅰ/Ⅱ相試験（KN146/111試験）（評価資料）

KN146/111試験は、特定の固形がん（NSCLC、RCC、子宮体癌、UC、HNSCC又は悪性黒色腫）患者を対象として、MK-3475+E7080併用療法の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、非盲検、後期第Ⅰ/Ⅱ相試験である。KN146/111試験での安全性は、データカットオフ日：2019年1月10日のデータに基づき評価した。後期第I相パートでは、特定の固形がん患者（13例）を対象にMK-3475（200 mg Q3W）と併用するE7080の最大耐量を確認し、第Ⅱ相推奨用量（RP2D）を決定した。第II相パートでは、特定の固形がん患者［主に子宮体癌及びRCC患者（283例）］を対象にMK-3475及びE7080のRP2Dを投与して有効性及び安全性を検討した。本2.7.4項では、後期第I相パートの結果の概要及び第II相パートの化学療法後に悪化した子宮体癌患者に対する安全性の要約を示した。KN146/111試験の試験デザイン及び安全性の結果の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111]に示した。

後期第I相パート

後期第Ⅰ相パートでは、合計13例（RCC：8例、NSCLC：2例、子宮体癌：2例、悪性黒色腫：1例）が組み入れられた。最初の3例（RCC：2例、NSCLC：1例）に MK-3475 200 mg Q3W と E7080 24 mg QD が併用投与された。1コース目の3例中2例（RCC：1例、NSCLC：1例）に用量制限毒性［関節痛（Grade 3）及び疲労（Grade 3）］が発現した。いずれの患者も E7080を減量して治験薬の投与を継続した。その後、10例（うち2例は子宮体癌患者）に MK-3475 200 mg Q3W と E7080 20 mg QD を併用投与したが、新たな用量制限毒性の発現はなかった。したがって、最大耐量及び RP2D は MK-3475 200 mg Q3W 及び E7080 20 mg QD と決定した。

第II相パート

第Ⅱ相パートでは、合計283例（後期第Ⅰ相パートの10例を含む）が RP2D の投与を受けた（全集団）。第Ⅱ相パートで RP2D の投与を受けた患者のうち、124例が子宮体癌患者（All EC 集団）、159例が子宮体癌以外の患者（Non-EC 集団）であった。All EC 集団のうち、108例が化学療法を1回受けた子宮体癌患者（EC2L+集団）であった。第Ⅱ相パートでは、EC2L+集団を主要な安全性解析対象集団として評価した。化学療法後に増悪した子宮体癌患者に対する MK-3475及び E7080 の併用投与の安全性プロファイルは、全集団と概して類似していた。また、MK-3475及び E7080 の併用投与の安全性プロファイルは、各単独療法の安全性プロファイルと概して一致していた。

2.7.4.1.1.3　　安全性評価対象集団の概要

本臨床的安全性の概要で評価した安全性評価対象集団を[表 2.7.4-2]に示す。

表 2.7.4-2　　安全性評価対象集団

安全性評価対象集団	対象集団	投与群	図表中の表記	文中の表記
KEYNOTE-775/309試験 MK-3475と E7080の併用療法集団	406例。KEYNOTE-775/309試験で MK-3475と E7080の併用療法を受けた、プラチナ製剤の全身療法による前治療後に疾患進行が認められた進行・再発の子宮体癌の患者の安全性データ。	E7080（20 mg QD）+MK-3475（200 mg Q3W）	KN775 lenvatinib + pembrolizumab†	MK-3475+E7080併用群
KEYNOTE-775/309試験 ドキソルビシン又はパクリタキセルによる化学療法集団	388例。KEYNOTE-775/309試験でドキソルビシン又はパクリタキセルの化学療法を受けた、プラチナ製剤の全身療法による前治療後に疾患進行が認められた進行・再発の子宮体癌の患者の安全性データ。	ドキソルビシン又はパクリタキセル	KN775 Treatment Physician's Choice‡	TPC 群
MK-3475と E7080の併用療法－非子宮体癌集団	230例。KEYNOTE-146/111試験［NSCLC、主に明細胞 RCC、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌、又は悪性黒色腫（ぶどう膜黒色腫を除く）］で MK-3475と E7080の併用療法を受けた、転移が確認された特定の固形がんタイプ（子宮体癌を除く）の患者の安全性併合データ。 注:EC コホートはこのデータセットから除外した。	E7080（20 mg QD）+MK-3475（200 mg Q3W）	KN146 Combination lenvatinib + pembrolizumab (non-EC)	MK-3475+E7080（non-EC）集団
E7080単独療法集団	1119例。E7080-G000-201試験（進行甲状腺癌）、E7080-G000-203試験（悪性神経膠腫）、E7080-G000-204試験（進行子宮体癌）、E7080-G000-205試験（RCC）、E7080-G000-206試験（進行悪性黒色腫）、E7080-G000-209試験（NSCLC 及び他の癌における K1F5B-RET 転座）、E7080-G000-303試験（DTC）、E7080-G000-398試験（進行 DTC）、E7080-G000-703試験（進行 NSCLC）、E7080-J081-105試験（進行固形癌）、E7080-J081-208試験（甲状腺癌）を含む11試験で E7080単独投与を受けた患者の安全性併合データ。	E7080（24 mg QD）	Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset	E7080単独療法集団
MK-3475単独療法安全性参照集団	2799例。KEYNOTE-001試験、KEYNOTE-002試験及び KEYNOTE-006試験の進行黒色腫患者1567例、並びに試験 KEYNOTE-001試験及び KEYNOTE-010試験の NSCLC 患者1232例を含む、MK-3475単独投与を受けた患者の安全性併合データ。	MK-3475（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W、200 mg Q3W）	Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset§	MK-3475単独療法 RSD 集団

略号：DTC：分化型甲状腺癌、EC：子宮体癌、 ISS：Integrated Summary of Safety、N：例数、NSCLC：非小細胞肺癌、RCC：腎細胞癌、QD：1日1回投与、Q2W：2週間間隔投与、Q3W：3週間間隔投与、TPC：治験担当医師選択治療、RSD：安全性参照集団
データカットオフ日：KN146/111試験：2020年8月18日
† KEYNOTE-775/309試験で MK-3475と E7080の併用療法を1回以上投与された全患者を含む。
‡ KEYNOTE-775/309試験で化学療法を1回以上受けた全患者を含む。
§ MK-3475単独療法安全性参照集団を構成する試験は、本2.7.4項の付録及び ISS のデータ表の脚注に示した。

2.7.4.1.1.4　　安全性の評価方法

本項では、主要な安全性試験として評価したKN775/309試験の安全性の評価方法について示す。

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての患者（APaT）集団とした。

有害事象

本2.7.4項では、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、CTCAE version 4.03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。ただし、重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後120日まで又はがんに対する他治療開始のいずれか早い方まで（治験薬の最終投与後30日以内にがんに対する他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。

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に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の関連なしと判定されたMedDRA基本語「悪性新生物進行」、「新生物進行」及び「疾患進行」は、有害事象の集計から除外した。

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120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「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。

1)　死に至るもの
2)　生命を脅かすもの
3)　入院又は入院期間の延長が必要なもの
4)　永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5)　先天異常・出生異常
6)　その他の医学的に重要な事象
7)　新たながん（原疾患に由来するものは含まない）
8)　過量投与に伴う有害事象

MK-3475の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 Reactions を特に注目すべき有害事象［Adverse Event of Special Interest（AEOSI）］として評価した。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。

E7080の特に注目すべき有害事象（CSAE）

E7080作用機序に関連する有害事象を特に注目すべき有害事象［Clinically Significant Adverse Event（CSAE）］として評価した。CSAE 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

投与状況の要約を[表 2.7.4-3]に、投与期間別の分布を[表 2.7.4-4]に示す。

2020年10月26日のデータカットオフ時点で、KN775/309試験では、MK-3475+E7080併用群406例及び TPC 群388例が治験薬を1回以上投与された。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

治験薬の投与期間の中央値は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で2倍以上長く、各時点での治験薬の投与を受けた患者の割合も TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。本2.7.4項における安全性解析結果の解釈は、有害事象の収集期間が TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で長いことを考慮する必要がある。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団の比較

MK-3475+E7080併用群の治験薬の投与期間の中央値は、E7080単独療法集団及び MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して長かった。治験薬の投与を1ヵ月以上から6ヵ月以上まで受けた患者の割合は、E7080単独療法集団及び MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。

MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団の比較

治験薬の投与期間の中央値は、MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して MK-3475+E7080併用群で短かったが、治験薬の投与を6ヵ月以上受けた患者の割合は、投与群間で類似していた。

追加の参照データとして以下の結果を[資料5.3.5.3.1: ISS]に示した。

Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 4	E7080の投与状況の要約
Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 5	MK-3475の投与状況の要約

表 2.7.4-3　投与状況の要約（APaT 集団）
Summary of Drug Exposure (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab (N=406)	KN775 Treatment Physician´s Choice (N=388)	KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer) (N=230)	Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i] (N=1119)	Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j] (N=2799)
Duration of Exposure (month)					
Mean	8.93	3.58	11.77	11.61	6.51
Median	7.59	3.43	9.79	5.55	4.17
SD	6.393	2.969	10.579	14.066	5.932
Range	0.03 to 26.84	0.03 to 25.79	0.10 to 50.40	0.03 to 78.66	0.03 to 30.39

Duration of exposure (month) is calculated as (last dose date - first dose date + 1) / 30.4367.

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl; adexsum]

表 2.7.4-4　　投与期間別の分布（APaT 集団）
Drug Exposure by Duration
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab (N=406)			KN775 Treatment Physician´s Choice (N=388)			KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer) (N=230)			Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i] (N=1119)			Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j] (N=2799)		
	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time
Duration of Exposure (month)															
> 0	406	(100.0)	3,627.1	388	(100.0)	1,388.6	230	(100.0)	2,706.1	1,119	(100.0)	12,994.4	2,799	(100.0)	18,216.1
≥ 1	376	(92.6)	3,611.2	323	(83.2)	1,358.3	215	(93 5)	2,699.2	985	(88.0)	12,910.7	2,394	(85.5)	18,047.2
≥ 3	325	(80.0)	3,505.7	213	(54.9)	1,163.3	182	(79 1)	2,632.3	738	(66.0)	12,436.7	1,656	(59.2)	16,557.1
≥ 6	243	(59.9)	3,143.4	42	(10.8)	403.5	144	(62.6)	2,465.0	518	(46.3)	11,449.9	1,153	(41.2)	14,376.5
≥ 12	110	(27.1)	1,939.7	10	(2.6)	151.7	88	(38 3)	1,941.1	331	(29.6)	9,827.9	600	(21.4)	9,605.4
≥ 18	48	(11.8)	1,017.5	1	(0.3)	25.8	47	(20.4)	1,331.1	248	(22.2)	8,607.8	125	(4.5)	2,683.9

Drug Exposure by Duration
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab (N=406)			KN775 Treatment Physician´s Choice (N=388)			KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer) (N=230)			Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i] (N=1119)			Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j] (N=2799)		
	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time	n	(%)	Person-time
≥ 24	5	(1.2)	128.2	1	(0.3)	25.8	28	(12 2)	944.5	186	(16.6)	7,313.1	21	(0.8)	555.4

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

Duration of exposure (month) is calculated as (last dose date - first dose date + 1) / 30.4367.

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl; adexsum]

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

安全性解析対象集団での患者の特性を[表 2.7.4-5]に示す。

MK-3475+E7080併用群の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、各単独療法集団及びMK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して以下に示す患者特性で違いがみられたが、これらの違いは、一般的な子宮体癌の患者集団（女性、65歳以上）と概して一致していることから、MK-3475+E7080併用群の安全性結果の解釈に影響を及ぼすものではないと考えた。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

KN775/309試験の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、概して投与群間で類似していた。KN775/309試験の患者の全例が女性で、白人（人種）、ECOG PS 0、米国以外の組入れ患者（地域）の割合が高かった。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団の比較

MK-3475+E7080併用群の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、E7080単独療法集団及びMK-3475単独療法 RSD 集団と比較して、概して同程度であった。

MK-3475+E7080併用群は、E7080単独療法集団と比較して、65歳以上（年齢）、アジア人（人種）、ヒスパニック又はラテン系（民族）及びECOG PS 0の割合が高く、米国の組入れ患者（地域）の割合が低かった。

MK-3475+E7080併用群は、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して、アジア人（人種）、ヒスパニック又はラテン系（民族）及びECOG PS 0の割合が高く、米国の組入れ患者（地域）の割合が低かった。

MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団の比較

MK-3475+E7080併用群は、MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して、アジア人（人種）、ヒスパニック又はラテン系（民族）及びECOG PS 0の割合が高く、米国での組入れ患者（地域）の割合が低かった。

表 2.7.4-5　患者の特性（APaT 集団）
Participant Characteristics (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119		2,799	
Sex										
Male	0	(0.0)	0	(0.0)	173	(75.2)	554	(49.5)	1,659	(59.3)
Female	406	(100.0)	388	(100.0)	57	(24.8)	565	(50.5)	1,140	(40.7)
Age (Years)										
<65	205	(50.5)	192	(49.5)	127	(55.2)	700	(62.6)	1,587	(56.7)
>=65	201	(49.5)	196	(50.5)	103	(44.8)	419	(37.4)	1,212	(43.3)
Mean	63 2		63.8		61.7		59.8		61.0	
SD	9 1		9.3		11.1		11.6		12.5	
Median	64.0		65.0		63.0		61.0		62.0	
Range	30 to 82		35 to 86		31 to 87		21 to 89		15 to 94	
Race										
American Indian Or Alaska Native	4	(1.0)	7	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.2)	7	(0.3)
Asian	85	(20.9)	86	(22.2)	3	(1.3)	178	(15.9)	233	(8.3)
Black Or African American	17	(4.2)	14	(3.6)	12	(5.2)	23	(2.1)	48	(1.7)
Multiracial	7	(1.7)	13	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.4)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)	4	(0.1)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(4.3)	12	(1.1)	0	(0.0)
White	256	(63.1)	225	(58.0)	201	(87.4)	900	(80.4)	2,474	(88.4)
Missing	36	(8.9)	43	(11.1)	4	(1.7)	0	(0.0)	22	(0.8)
Ethnicity										
Hispanic Or Latino	60	(14.8)	68	(17.5)	22	(9.6)	43	(3.8)	128	(4.6)
Not Hispanic Or Latino	304	(74.9)	266	(68.6)	208	(90.4)	1,069	(95.5)	2,582	(92.2)
Not Reported	33	(8.1)	45	(11.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	47	(1.7)
Unknown	9	(2.2)	9	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	37	(1.3)
Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.5)	5	(0.2)
Age Category (year)										
<65	205	(50.5)	192	(49.5)	127	(55.2)	700	(62.6)	1,587	(56.7)
65-74	166	(40.9)	157	(40.5)	78	(33.9)	321	(28.7)	857	(30.6)
75-84	35	(8.6)	37	(9.5)	23	(10.0)	96	(8.6)	316	(11.3)
>=85	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.9)	2	(0.2)	39	(1.4)
ECOG Performance Status										

Participant Characteristics
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[0] Normal Activity	244	(60.1)	224	(57.7)	105	(45.7)	492	(44.0)	1,446	(51.7)
[1] Symptoms, but ambulatory	162	(39.9)	164	(42.3)	125	(54.3)	452	(40.4)	1,347	(48.1)
Other/Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	175	(15.6)	6	(0.2)
Geographic Region										
US	57	(14.0)	49	(12.6)	216	(93.9)	423	(37.8)	1,250	(44.7)
Ex-US	349	(86.0)	339	(87.4)	14	(6.1)	696	(62.2)	1,549	(55.3)

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl]

2.7.4.2　有害事象

本項では、KN775/309試験の MK-3475+E7080併用群と TPC 群との比較のほか、各単独療法の安全性の併合データ（E7080単独療法集団及び MK-3475単独療法 RSD 集団）及び子宮体癌以外の患者を対象として MK-3475+E7080を併用投与した複数試験の安全性の併合データ［MK-3475+E7080（non-EC）集団（KN146/111試験）］を比較した結果を要約する。

有害事象名は MedDRA version 23.1の基本語に読み替えた。KN775/309試験の有害事象は、NCI CTCAE version 4.03に基づき Grade 分類した。本項で表示していない安全性の参照データは[資料5.3.5.3.1: ISS]に示した。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

MK-3475+E7080併用群の有害事象プロファイルは、各単独療法の確立された安全性プロファイルを反映しており、両剤を併用投与した際の安全性プロファイルと概して一致していた。

有害事象の要約を[表 2.7.4-6]に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と TPC 群で同程度であった。その他の有害事象の発現割合は、死亡に至った副作用の発現割合が両投与群で同程度であったことを除き、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。

治験薬の投与期間の中央値は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で2倍以上長かったことから、治験薬の投与期間で調整した有害事象の発現率を算出した。その結果、有害事象（MK-3475+E7080併用群：231.94件／100人月、TPC 群：256.41件／100人月、以下同順）、副作用（133.21件／100人月、153.13件／100人月）、Grade 3以上の有害事象（31.02件／100人月、48.78件／100人月）、Grade 3以上の副作用（18.52件／100人月、34.50件／100人月）、重篤な有害事象（10.15件／100人月、10.08件／100人月）、重篤な副作用（5.15件／100人月、4.08件／100人月）及び死亡に至った有害事象（0.59件／100人月、1.08件／100人月）は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で低い又は同程度であった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 12-2）。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団の比較

有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び死亡に至った有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と E7080単独療法集団で概して同程度であった。Grade 3以上の有害事象（副作用を含む）及び E7080の減量に至った有害事象の発現割合は、E7080単独療法集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。

有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と MK-3475単独療法 RSD 集団で概して同程度であった。副作用、Grade 3以上の有害事象（副作用を含む）、重篤な有害事象（副作用を含む）及び MK-3475の休薬に至った有害事象の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。

MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団の比較

全体的な有害事象の要約のプロファイルは、Grade 3以上の副作用を除いて、MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団で概して同程度であった。E7080の休薬に至った有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して MK-3475+E7080併用群で低かった。

有害事象の発現割合は、それぞれの治験薬の投与期間の影響を受ける可能性があり、治験薬の投与期間は、各単独療法集団と比較して MK-3475+E7080併用群で長く、MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して MK-3475+E7080併用群で短かった[2.7.4.1.2 項]。

表 2.7.4-6　　有害事象の要約（APaT 集団）
Adverse Event Summary
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119		2,799	
with one or more adverse events	405	(99.8)	386	(99.5)	230	(100.0)	1,108	(99.0)	2,727	(97.4)
with no adverse event	1	(0.2)	2	(0.5)	0	(0.0)	11	(1.0)	72	(2.6)
with drug-related[a] adverse events	395	(97.3)	364	(93.8)	225	(97.8)	1,060	(94.7)	2,062	(73.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	361	(88.9)	282	(72.7)	203	(88.3)	899	(80.3)	1,273	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	316	(77.8)	229	(59.0)	151	(65.7)	724	(64.7)	386	(13.8)
with serious adverse events	214	(52.7)	118	(30.4)	129	(56.1)	613	(54.8)	1,042	(37.2)
with serious drug-related adverse events	135	(33.3)	55	(14.2)	59	(25.7)	330	(29.5)	282	(10.1)
with dose interruption of any drug due to an adverse event	281	(69.2)	105	(27.1)	195	(84.8)	757	(67.6)	622	(22.2)
interruption of Pembrolizumab	203	(50.0)	--		122	(53.0)	--		622	(22.2)
interruption of Lenvatinib	238	(58.6)	--		187	(81.3)	757	(67.6)	--	
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	125	(30.8)	--		89	(38.7)	--		--	
with dose reduction of Lenvatinib due to an adverse event	270	(66.5)	--		152	(66.1)	531	(47.5)	--	
who died	23	(5.7)	19	(4.9)	24	(10.4)	97	(8.7)	110	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	6	(1.5)	8	(2.1)	5	(2.2)	27	(2.4)	10	(0.4)
discontinued any drug due to an adverse event	134	(33.0)	31	(8.0)	65	(28.3)	299	(26.7)	334	(11.9)
discontinued Pembrolizumab	76	(18.7)	--		55	(23.9)	--		334	(11.9)
discontinued Lenvatinib	125	(30.8)	--		57	(24.8)	299	(26.7)	--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	57	(14.0)	--		42	(18.3)	--		--	
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	108	(26.6)	22	(5.7)	40	(17.4)	208	(18.6)	146	(5.2)
discontinued Pembrolizumab	40	(9.9)	--		--		--		146	(5.2)

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued Lenvatinib	92	(22.7)	--		--		208	(18.6)	--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	20	(4.9)	--		--		--		--	
discontinued any drug due to a serious adverse event	88	(21.7)	14	(3.6)	41	(17.8)	179	(16.0)	253	(9.0)
discontinued Pembrolizumab	60	(14.8)	--		35	(15.2)	--		253	(9.0)
discontinued Lenvatinib	81	(20.0)	--		36	(15.7)	179	(16.0)	--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	50	(12.3)	--		30	(13.0)	--		--	
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	61	(15.0)	8	(2.1)	21	(9.1)	105	(9.4)	101	(3.6)
discontinued Pembrolizumab	28	(6.9)	--		--		--		101	(3.6)
discontinued Lenvatinib	50	(12.3)	--		--		105	(9.4)	--	

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	17	(4.2)	--		--		--		--	

[a] 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.

For KN775 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

For KN146 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

For lenvatinib monotherapy safety dataset, both non-serious adverse events and serious adverse events up to 30 days of last dose are included.

For pembrolizumab monotherapy reference safety dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1　　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　　全有害事象

MK-3475+E7080併用群の有害事象の発現割合、種類及び程度は、各単独療法の確立された安全性プロファイルと同様であり、両剤を併用投与した際の安全性プロファイルとも概して一致していた。また、TPC 群の有害事象の発現割合、種類及び程度は、ドキソルビシン又はパクリタキセルの安全性プロファイルと一致していた。

KN775/309試験でみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-7]に、器官別大分類別の有害事象を[付録 2.7.4-2]に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

KN775/309試験で最も多くみられた有害事象（発現割合30%以上）は、以下のとおりであった。

- MK-3475+E7080併用群：高血圧、甲状腺機能低下症、下痢、悪心、食欲減退、嘔吐、体重減少、疲労及び関節痛
- TPC 群：貧血、悪心、好中球減少症及び脱毛症

高血圧、悪心、食欲減退、嘔吐、体重減少、疲労及び関節痛は、E7080に関連する既知の有害事象であり、甲状腺機能低下症及び下痢は、E7080及び MK-3475の既知の有害事象であった。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団又は MK-3475+E7080（non-EC）集団の比較

有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団で同程度であった。

MK-3475+E7080併用群で比較的多くみられた有害事象（発現割合10%以上）のうち、発現割合が各単独療法集団又は MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して高かった有害事象は、甲状腺機能低下症、貧血、尿路感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、低マグネシウム血症、高トリグリセリド血症、リパーゼ増加、粘膜の炎症及び甲状腺機能亢進症であった。

以下に記載する有害事象は、MK-3475+E7080併用群で高い発現割合を示したが、これらの事象の特性（CTCAE の重症度分類の傾向、転帰及び管理の可否）は、他のがんの種類に対する各単独療法又は併用療法でみられたものと類似していたことから、新たな安全性上の懸念を示すものではないと考えた。

- 甲状腺機能低下症： MK-3475及び E7080の既知のリスクである。MK-3475+E7080併用群で報告された甲状腺機能低下症の多くは Grade 1～2であり[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）、MK-3475+E7080併用群の1例のみが MK-3475の投与中止となった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 25）。
- 貧血：進行・再発の子宮体癌患者でみられる症状である。MK-3475+E7080併用群で報告された貧血の多くは Grade 1～2であり[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）、MK-3475及び E7080の投与中止に至った有害事象は1例であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table

5.3.5.3.3-endometrial1: 22）。

- 尿路感染：E7080の既知のリスクであり、骨盤内腫瘍の潜在的な合併症である。MK-3475+E7080併用群で報告された尿路感染の多くは Grade 1～2であり[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 23）。
- ALT 増加／AST 増加：E7080の既知のリスクである。MK-3475+E7080併用群で報告された ALT 増加／AST 増加の多くは Grade 1～2であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）。ALT 増加／AST 増加のうち、MK-3475及び E7080の投与中止に至った有害事象は2件[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 22）、MK-3475の投与中止に至った有害事象は7件（うち3件は AST 増加）であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 25）。肝毒性の詳細は、[2.7.4.2.1.4.5 項]で述べる。
- 低マグネシウム血症：E7080の既知のリスクである。MK-3475+E7080併用群で報告された低マグネシウム血症の多くは Grade 1～2であり[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）、E7080の投与中止に至った有害事象は1件のみであった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 24）。
- 高トリグリセリド血症：トリグリセリド値が基準値上限を超えた事象を評価した。MK-3475+E7080併用群で報告された高トリグリセリド血症の多くは Grade 1～2であり[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）、治験薬の投与中止に至った有害事象は、MK-3475+E7080併用群又は MK-3475+E7080（non-EC）集団のいずれもなかった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 23）。各単独療法集団との比較では、膵炎の増加率との相関はなかったことから[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）、高トリグリセリド血症の多くは臨床検査値異常と考えられた。
- リパーゼ増加：E7080の既知のリスクである。MK-3475+E7080併用群で報告されたリパーゼ増加の多くは Grade 3以下であり[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）、MK-3475又は E7080の投与中止に至った有害事象はそれぞれ1例のみであった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 24）（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 25）。各単独療法集団との比較では、膵炎の増加率との相関はなかったことから[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）、リパーゼ増加の多くは臨床検査値異常と考えられた。
- 粘膜の炎症：MK-3475+E7080併用群で報告された粘膜の炎症の多くは Grade 1～2であり[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）、MK-3475及び E7080の投与中止に至った有害事象は1例のみであった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 22）。粘膜の炎症の1つである口内炎は、E7080の既知のリスクであり、口内炎の発現割合は、E7080単独療法集団（27.7%）又は MK-3475+E7080（non-EC）集団（33.0%）と比較して MK-3475+E7080併用群（19.2%）で低かった。したがって、粘膜の炎症は新たな安全性上の懸念を示すものではないと考えられた。
- 甲状腺機能亢進症：MK-3475の既知のリスクである。MK-3475+E7080併用群で報告された甲状腺機能亢進症の多くは Grade 1～2であり[資料5.3.5.3.1: ISS]

（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）、治験薬の投与中止に至った甲状腺機能亢進症はなかった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 23）。

AEOSI 及び CSAE の詳細は、それぞれ[2.7.4.2.1.4.4 項]及び[2.7.4.2.1.4.5 項]に示す。

上述した以外の有害事象の発現割合は、全体的に MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団で同程度であった。MK-3475+E7080 併用群で多くみられた有害事象は、MK-3475+E7080（non-EC）集団で多くみられた有害事象と概して一致していたが、一部の有害事象の発現割合では、投与群間で差がみられた。

追加の参照データとして以下の結果を[資料5.3.5.3.1: ISS]に示した。

Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 9	有害事象（発現割合0%超）（器官別大分類別）

表 2.7.4-7　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（APaT 集団）
Participants With Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician's Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119		2,799	
with one or more adverse events	405	(99.8)	386	(99.5)	230	(100.0)	1,108	(99.0)	2,727	(97.4)
with no adverse events	1	(0.2)	2	(0.5)	0	(0.0)	11	(1.0)	72	(2.6)
高血圧	260	(64.0)	20	(5.2)	97	(42.2)	672	(60.1)	106	(3.8)
甲状腺機能低下症	233	(57.4)	3	(0.8)	87	(37.8)	146	(13.0)	236	(8.4)
下痢	220	(54.2)	78	(20.1)	135	(58.7)	580	(51.8)	625	(22.3)
悪心	201	(49.5)	179	(46.1)	116	(50.4)	475	(42.4)	685	(24.5)
食欲減退	182	(44.8)	82	(21.1)	113	(49.1)	509	(45.5)	630	(22.5)
嘔吐	149	(36.7)	81	(20.9)	77	(33.5)	373	(33.3)	387	(13.8)
体重減少	138	(34.0)	22	(5.7)	65	(28.3)	390	(34.9)	220	(7.9)
疲労	134	(33.0)	107	(27.6)	147	(63.9)	537	(48.0)	1,044	(37.3)
関節痛	124	(30.5)	31	(8.0)	93	(40.4)	343	(30.7)	644	(23.0)
蛋白尿	117	(28.8)	11	(2.8)	93	(40.4)	389	(34.8)	14	(0.5)
貧血	106	(26.1)	189	(48.7)	32	(13.9)	92	(8.2)	347	(12.4)
便秘	105	(25.9)	96	(24.7)	70	(30.4)	300	(26.8)	498	(17.8)
尿路感染	104	(25.6)	39	(10.1)	29	(12.6)	119	(10.6)	162	(5.8)
頭痛	101	(24.9)	34	(8.8)	59	(25.7)	357	(31.9)	400	(14.3)
無力症	96	(23.6)	95	(24.5)	16	(7.0)	193	(17.2)	362	(12.9)
発声障害	93	(22.9)	2	(0.5)	82	(35.7)	351	(31.4)	68	(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	86	(21.2)	20	(5.2)	24	(10.4)	90	(8.0)	172	(6.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	86	(21.2)	3	(0.8)	53	(23.0)	233	(20.8)	9	(0.3)
腹痛	83	(20.4)	53	(13.7)	46	(20.0)	229	(20.5)	274	(9.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	80	(19.7)	17	(4.4)	24	(10.4)	82	(7.3)	168	(6.0)
口内炎	78	(19.2)	47	(12.1)	76	(33.0)	310	(27.7)	59	(2.1)
低マグネシウム血症	72	(17.7)	26	(6.7)	28	(12.2)	51	(4.6)	80	(2.9)
筋肉痛	72	(17.7)	19	(4.9)	27	(11.7)	168	(15.0)	253	(9.0)
発疹	61	(15.0)	13	(3.4)	35	(15.2)	162	(14.5)	508	(18.1)
発熱	58	(14.3)	29	(7.5)	27	(11.7)	134	(12.0)	357	(12.8)
上腹部痛	53	(13.1)	27	(7.0)	15	(6.5)	167	(14.9)	115	(4.1)
咳嗽	53	(13.1)	51	(13.1)	88	(38.3)	245	(21.9)	615	(22.0)
低カリウム血症	53	(13.1)	26	(6.7)	22	(9.6)	96	(8.6)	124	(4.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	52	(12.8)	1	(0.3)	16	(7.0)	80	(7.1)	37	(1.3)
高トリグリセリド血症	51	(12.6)	11	(2.8)	31	(13.5)	35	(3.1)	80	(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	50	(12.3)	15	(3.9)	22	(9.6)	56	(5.0)	112	(4.0)

Participants With Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血小板数減少	50	(12.3)	22	(5.7)	12	(5.2)	55	(4.9)	29	(1.0)
背部痛	49	(12.1)	29	(7.5)	44	(19.1)	200	(17.9)	349	(12.5)
粘膜の炎症	49	(12.1)	38	(9.8)	0	(0.0)	25	(2.2)	38	(1.4)
末梢性浮腫	49	(12.1)	36	(9.3)	44	(19.1)	193	(17.2)	285	(10.2)
甲状腺機能亢進症	47	(11.6)	4	(1.0)	11	(4.8)	29	(2.6)	96	(3.4)
呼吸困難	46	(11.3)	42	(10.8)	63	(27.4)	202	(18.1)	534	(19.1)
リパーゼ増加	45	(11.1)	8	(2.1)	32	(13.9)	41	(3.7)	5	(0.2)
四肢痛	45	(11.1)	21	(5.4)	40	(17.4)	153	(13.7)	237	(8.5)
血中クレアチニン増加	44	(10.8)	10	(2.6)	28	(12.2)	54	(4.8)	108	(3.9)
血小板減少症	44	(10.8)	26	(6.7)	8	(3.5)	103	(9.2)	50	(1.8)
浮動性めまい	42	(10.3)	22	(5.7)	41	(17.8)	153	(13.7)	244	(8.7)
そう痒症	42	(10.3)	12	(3.1)	31	(13.5)	69	(6.2)	580	(20.7)
口内乾燥	40	(9.9)	11	(2.8)	29	(12.6)	147	(13.1)	142	(5.1)
味覚不全	40	(9.9)	27	(7.0)	24	(10.4)	79	(7.1)	45	(1.6)
低ナトリウム血症	36	(8.9)	18	(4.6)	36	(15.7)	66	(5.9)	146	(5.2)
不眠症	33	(8.1)	20	(5.2)	32	(13.9)	133	(11.9)	219	(7.8)
鼻出血	32	(7.9)	10	(2.6)	27	(11.7)	140	(12.5)	49	(1.8)
好中球減少症	30	(7.4)	131	(33.8)	2	(0.9)	34	(3.0)	17	(0.6)
皮膚乾燥	28	(6.9)	11	(2.8)	27	(11.7)	117	(10.5)	166	(5.9)
白血球減少症	28	(6.9)	51	(13.1)	2	(0.9)	32	(2.9)	22	(0.8)
消化不良	27	(6.7)	19	(4.9)	25	(10.9)	113	(10.1)	66	(2.4)
脱水	26	(6.4)	8	(2.1)	34	(14.8)	105	(9.4)	106	(3.8)
脱毛症	22	(5.4)	120	(30.9)	6	(2.6)	90	(8.0)	52	(1.9)
好中球数減少	22	(5.4)	94	(24.2)	4	(1.7)	18	(1.6)	21	(0.8)
口腔咽頭痛	22	(5.4)	9	(2.3)	43	(18.7)	119	(10.6)	90	(3.2)
口腔内痛	20	(4.9)	3	(0.8)	23	(10.0)	79	(7.1)	13	(0.5)
白血球数減少	20	(4.9)	60	(15.5)	3	(1.3)	26	(2.3)	28	(1.0)
斑状丘疹状皮疹	15	(3.7)	2	(0.5)	32	(13.9)	15	(1.3)	100	(3.6)
筋力低下	13	(3.2)	5	(1.3)	27	(11.7)	79	(7.1)	89	(3.2)
鼻閉	7	(1.7)	5	(1.3)	27	(11.7)	23	(2.1)	83	(3.0)

Participants With Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻漏	3	(0.7)	4	(1.0)	26	(11.3)	36	(3.2)	53	(1.9)

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

A 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.

For KN775 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

For KN146 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

For lenvatinib monotherapy safety dataset, both non-serious adverse events and serious adverse events up to 30 days of last dose are included.

For pembrolizumab monotherapy reference safety dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.2　副作用

MK-3475+E7080併用群でみられた副作用の発現割合は、TPC 群及び E7080単独療法集団と同程度であり、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して高かった。

KN775/309試験でみられた副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表 2.7.4-8]に、器官別大分類別の副作用を[付録 2.7.4-3]に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

KN775/309試験で最も多くみられた副作用（発現割合30%以上）は、以下のとおりであった。

- MK-3475+E7080併用群：高血圧、甲状腺機能低下症、下痢、悪心及び食欲減退
- TPC 群：悪心、貧血、好中球減少症及び脱毛症

高血圧、悪心、食欲減退及び嘔吐は、E7080に関連する既知の有害事象であり、甲状腺機能低下症及び下痢は、E7080及び MK-3475の既知の有害事象であった。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団の比較

MK-3475+E7080併用群で比較的多くみられた副作用（発現割合10%以上）のうち、E7080単独療法集団及び MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して発現割合が高かった副作用は、甲状腺機能低下症、ALT 増加、AST 増加、貧血及び粘膜の炎症であった。これらの副作用の多くは Grade 1～2であり[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 11）、いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用はわずかであった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 26）。

MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団の比較

MK-3475+E7080併用群でみられた副作用の発現割合は、MK-3475+E7080（non-EC）集団と同程度であった。MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して MK-3475+E7080併用群で比較的多くみられた副作用（発現割合10%以上）は、高血圧、甲状腺機能低下症、無力症、貧血及び粘膜の炎症であった。

追加の参照データとして以下の結果を[資料5.3.5.3.1: ISS]に示した。

Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 12	副作用（発現割合0%超）（器官別大分類別）

表 2.7.4-8　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）（APaT 集団）

Participants With Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119		2,799	
with one or more adverse events	395	(97.3)	364	(93.8)	225	(97.8)	1,060	(94.7)	2,062	(73.7)
with no adverse events	11	(2.7)	24	(6.2)	5	(2.2)	59	(5.3)	737	(26.3)
高血圧	248	(61.1)	4	(1.0)	90	(39.1)	643	(57.5)	13	(0.5)
甲状腺機能低下症	221	(54.4)	0	(0.0)	77	(33.5)	124	(11.1)	213	(7.6)
下痢	171	(42.1)	42	(10.8)	116	(50.4)	508	(45.4)	343	(12.3)
悪心	158	(38.9)	157	(40.5)	76	(33.0)	394	(35.2)	304	(10.9)
食欲減退	149	(36.7)	64	(16.5)	85	(37.0)	452	(40.4)	255	(9.1)
疲労	113	(27.8)	92	(23.7)	125	(54.3)	487	(43.5)	678	(24.2)
蛋白尿	102	(25.1)	4	(1.0)	87	(37.8)	378	(33.8)	3	(0.1)
嘔吐	99	(24.4)	59	(15.2)	40	(17.4)	280	(25.0)	107	(3.8)
体重減少	90	(22.2)	7	(1.8)	48	(20.9)	331	(29.6)	60	(2.1)
関節痛	84	(20.7)	17	(4.4)	68	(29.6)	210	(18.8)	297	(10.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	84	(20.7)	3	(0.8)	51	(22.2)	230	(20.6)	7	(0.3)
発声障害	76	(18.7)	2	(0.5)	71	(30.9)	284	(25.4)	6	(0.2)
無力症	75	(18.5)	76	(19.6)	10	(4.3)	146	(13.0)	218	(7.8)
口内炎	70	(17.2)	46	(11.9)	68	(29.6)	295	(26.4)	33	(1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	63	(15.5)	14	(3.6)	19	(8.3)	76	(6.8)	97	(3.5)
貧血	58	(14.3)	150	(38.7)	10	(4.3)	44	(3.9)	94	(3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	58	(14.3)	12	(3.1)	19	(8.3)	68	(6.1)	94	(3.4)
筋肉痛	54	(13.3)	13	(3.4)	22	(9.6)	132	(11.8)	146	(5.2)
頭痛	53	(13.1)	14	(3.6)	35	(15.2)	227	(20.3)	111	(4.0)
発疹	47	(11.6)	6	(1.5)	24	(10.4)	132	(11.8)	395	(14.1)
粘膜の炎症	45	(11.1)	35	(9.0)	0	(0.0)	24	(2.1)	23	(0.8)
血小板数減少	43	(10.6)	20	(5.2)	9	(3.9)	50	(4.5)	12	(0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	40	(9.9)	1	(0.3)	15	(6.5)	68	(6.1)	29	(1.0)
甲状腺機能亢進症	39	(9.6)	1	(0.3)	11	(4.8)	15	(1.3)	82	(2.9)
低マグネシウム血症	38	(9.4)	12	(3.1)	16	(7.0)	28	(2.5)	19	(0.7)
便秘	36	(8.9)	51	(13.1)	22	(9.6)	160	(14.3)	90	(3.2)
口内乾燥	33	(8.1)	9	(2.3)	25	(10.9)	124	(11.1)	77	(2.8)
味覚不全	32	(7.9)	26	(6.7)	21	(9.1)	73	(6.5)	27	(1.0)
リパーゼ増加	32	(7.9)	2	(0.5)	29	(12.6)	31	(2.8)	4	(0.1)
血小板減少症	31	(7.6)	22	(5.7)	3	(1.3)	93	(8.3)	23	(0.8)
腹痛	30	(7.4)	13	(3.4)	21	(9.1)	141	(12.6)	65	(2.3)
上腹部痛	28	(6.9)	12	(3.1)	4	(1.7)	120	(10.7)	26	(0.9)

Participants With Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
そう痒症	27	(6.7)	7	(1.8)	28	(12.2)	42	(3.8)	483	(17.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	26	(6.4)	5	(1.3)	14	(6.1)	33	(2.9)	37	(1.3)
発熱	26	(6.4)	4	(1.0)	11	(4.8)	41	(3.7)	126	(4.5)
鼻出血	25	(6.2)	7	(1.8)	17	(7.4)	100	(8.9)	3	(0.1)
高トリグリセリド血症	24	(5.9)	1	(0.3)	22	(9.6)	30	(2.7)	24	(0.9)
好中球減少症	22	(5.4)	127	(32.7)	2	(0.9)	27	(2.4)	8	(0.3)
血中クレアチニン増加	21	(5.2)	2	(0.5)	17	(7.4)	32	(2.9)	35	(1.3)
アミラーゼ増加	20	(4.9)	1	(0.3)	15	(6.5)	10	(0.9)	5	(0.2)
白血球減少症	20	(4.9)	47	(12.1)	0	(0.0)	27	(2.4)	15	(0.5)
四肢痛	20	(4.9)	9	(2.3)	17	(7.4)	96	(8.6)	44	(1.6)
皮膚乾燥	19	(4.7)	7	(1.8)	25	(10.9)	98	(8.8)	90	(3.2)
末梢性浮腫	18	(4.4)	8	(2.1)	18	(7.8)	103	(9.2)	54	(1.9)
脱毛症	17	(4.2)	117	(30.2)	5	(2.2)	86	(7.7)	24	(0.9)
浮動性めまい	17	(4.2)	4	(1.0)	13	(5.7)	82	(7.3)	46	(1.6)
消化不良	17	(4.2)	10	(2.6)	18	(7.8)	72	(6.4)	9	(0.3)
好中球数減少	17	(4.2)	93	(24.0)	2	(0.9)	18	(1.6)	15	(0.5)
咳嗽	16	(3.9)	7	(1.8)	34	(14.8)	80	(7.1)	112	(4.0)
口腔内痛	16	(3.9)	2	(0.5)	16	(7.0)	74	(6.6)	3	(0.1)
低ナトリウム血症	15	(3.7)	4	(1.0)	15	(6.5)	29	(2.6)	17	(0.6)
リンパ球減少症	15	(3.7)	26	(6.7)	0	(0.0)	25	(2.2)	14	(0.5)
白血球数減少	15	(3.7)	58	(14.9)	3	(1.3)	22	(2.0)	14	(0.5)
脱水	14	(3.4)	3	(0.8)	13	(5.7)	56	(5.0)	18	(0.6)
呼吸困難	14	(3.4)	11	(2.8)	28	(12.2)	59	(5.3)	109	(3.9)
斑状丘疹状皮疹	13	(3.2)	2	(0.5)	30	(13.0)	11	(1.0)	76	(2.7)
リンパ球数減少	10	(2.5)	22	(5.7)	4	(1.7)	12	(1.1)	24	(0.9)
筋痙縮	9	(2.2)	4	(1.0)	12	(5.2)	53	(4.7)	36	(1.3)
末梢性ニューロパチー	8	(2.0)	21	(5.4)	0	(0.0)	1	(0.1)	26	(0.9)
背部痛	7	(1.7)	6	(1.5)	10	(4.3)	70	(6.3)	47	(1.7)
味覚障害	6	(1.5)	5	(1.3)	0	(0.0)	67	(6.0)	18	(0.6)
口腔咽頭痛	5	(1.2)	1	(0.3)	24	(10.4)	77	(6.9)	8	(0.3)
副腎機能不全	4	(1.0)	0	(0.0)	16	(7.0)	0	(0.0)	15	(0.5)
発熱性好中球減少症	1	(0.2)	21	(5.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻漏	1	(0.2)	0	(0.0)	17	(7.4)	10	(0.9)	4	(0.1)

Participants With Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
尋常性白斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	159	(5.7)

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

A 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.

For KN775 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

For KN146 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

For lenvatinib monotherapy safety dataset, both non-serious adverse events and serious adverse events up to 30 days of last dose are included.

For pembrolizumab monotherapy reference safety dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.3　　Grade 3以上の有害事象

MK-3475+E7080併用群の Grade 3以上の有害事象の発現割合は、TPC 群及び MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して高く、E7080単独療法集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と同程度であった。

KN775/309試験でみられた 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[表 2.7.4-9]に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

KN775/309試験で最も多くみられた Grade 3以上の有害事象（発現割合5%以上）は、以下のとおりであった。

- MK-3475+E7080併用群：高血圧、体重減少、食欲減退、下痢、リパーゼ増加、貧血、無力症、蛋白尿、疲労及び低カリウム血症
- TPC 群：好中球減少症、好中球数減少、貧血、白血球数減少、白血球減少症及び発熱性好中球減少症

高血圧、体重減少、食欲減退、リパーゼ増加、無力症、疲労、低カリウム血症及び蛋白尿は、E7080に関連する既知の有害事象であり、下痢は E7080及び MK-3475に関連する既知の有害事象であった。貧血は、E7080又は MK-3475に関連する既知の有害事象ではなかった。

MK-3475+E7080併用群と単独療法集団の比較

MK-3475+E7080併用群で最も多くみられた Grade 3以上の有害事象は高血圧であった。高血圧の発現割合は、E7080単独療法集団と MK-3475+E7080併用群で同程度であった。高血圧以外の Grade 3以上の有害事象の種類及び発現割合は、貧血を除いて MK-3475+E7080併用群と E7080単独療法集団で概して同程度であった。MK-3475+E7080併用群でみられた Grade 3以上の貧血は、程度はすべて Grade 3であり、重篤な有害事象並びに MK-3475及び E7080の投与中止に至った有害事象として、それぞれ 1 件報告された [資料 5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 18）（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 22）。

MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団の比較

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080（non-EC）集団と MK-3475+E7080併用群で概して同程度であった。Grade 3以上の高血圧の発現割合は、MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。高血圧以外の Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団で概して一致していた。

追加の参照データとして以下の結果を[資料5.3.5.3.1: ISS]に示した。

Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 14	Grade 3以上の有害事象（発現割合0%超）（器官別大分類別）

表 2.7.4-9　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）（APaT 集団）
Participants With Grade 3-5 Adverse Events by Decreasing Incidence
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119		2,799	
with one or more adverse events	361	(88.9)	282	(72.7)	203	(88.3)	899	(80.3)	1,273	(45.5)
with no adverse events	45	(11.1)	106	(27.3)	27	(11.7)	220	(19.7)	1,526	(54.5)
高血圧	154	(37.9)	9	(2.3)	53	(23.0)	342	(30.6)	32	(1.1)
体重減少	42	(10.3)	1	(0.3)	11	(4.8)	80	(7.1)	8	(0.3)
食欲減退	32	(7.9)	2	(0.5)	9	(3.9)	41	(3.7)	26	(0.9)
下痢	31	(7.6)	8	(2.1)	22	(9.6)	82	(7.3)	36	(1.3)
リパーゼ増加	26	(6.4)	5	(1.3)	21	(9.1)	22	(2.0)	2	(0.1)
貧血	25	(6.2)	57	(14.7)	7	(3.0)	25	(2.2)	90	(3.2)
無力症	24	(5.9)	15	(3.9)	4	(1.7)	59	(5.3)	34	(1.2)
蛋白尿	22	(5.4)	1	(0.3)	21	(9.1)	99	(8.8)	0	(0.0)
疲労	21	(5.2)	12	(3.1)	24	(10.4)	102	(9.1)	69	(2.5)
低カリウム血症	21	(5.2)	6	(1.5)	3	(1.3)	26	(2.3)	25	(0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19	(4.7)	3	(0.8)	3	(1.3)	15	(1.3)	25	(0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	(4.4)	3	(0.8)	5	(2.2)	9	(0.8)	24	(0.9)
低ナトリウム血症	18	(4.4)	4	(1.0)	16	(7.0)	34	(3.0)	62	(2.2)
尿路感染	16	(3.9)	4	(1.0)	5	(2.2)	10	(0.9)	14	(0.5)
悪心	14	(3.4)	5	(1.3)	5	(2.2)	31	(2.8)	33	(1.2)
急性腎障害	12	(3.0)	4	(1.0)	5	(2.2)	17	(1.5)	17	(0.6)
アミラーゼ増加	11	(2.7)	2	(0.5)	6	(2.6)	13	(1.2)	3	(0.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11	(2.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	22	(2.0)	0	(0.0)
血小板数減少	11	(2.7)	3	(0.8)	2	(0.9)	5	(0.4)	3	(0.1)
肺塞栓症	11	(2.7)	13	(3.4)	4	(1.7)	34	(3.0)	46	(1.6)
嘔吐	11	(2.7)	9	(2.3)	6	(2.6)	29	(2.6)	32	(1.1)
腹痛	10	(2.5)	5	(1.3)	6	(2.6)	32	(2.9)	27	(1.0)
好中球数減少	10	(2.5)	83	(21.4)	3	(1.3)	2	(0.2)	3	(0.1)
脱水	9	(2.2)	1	(0.3)	12	(5.2)	39	(3.5)	28	(1.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	(2.2)	2	(0.5)	0	(0.0)	8	(0.7)	17	(0.6)
高血糖	9	(2.2)	2	(0.5)	4	(1.7)	10	(0.9)	29	(1.0)
低リン酸血症	9	(2.2)	3	(0.8)	9	(3.9)	3	(0.3)	14	(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	8	(2.0)	4	(1.0)	2	(0.9)	6	(0.5)	16	(0.6)
高トリグリセリド血症	8	(2.0)	1	(0.3)	11	(4.8)	7	(0.6)	16	(0.6)

Participants With Grade 3-5 Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
四肢痛	8	(2.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	9	(0.8)	12	(0.4)
肺炎	8	(2.0)	5	(1.3)	7	(3.0)	43	(3.8)	84	(3.0)
口内炎	8	(2.0)	2	(0.5)	1	(0.4)	24	(2.1)	1	(0.0)
関節痛	7	(1.7)	0	(0.0)	5	(2.2)	15	(1.3)	28	(1.0)
胆嚢炎	7	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.3)	9	(0.8)	5	(0.2)
大腸炎	7	(1.7)	1	(0.3)	4	(1.7)	6	(0.5)	32	(1.1)
リンパ球数減少	7	(1.7)	14	(3.6)	1	(0.4)	7	(0.6)	12	(0.4)
リンパ球減少症	7	(1.7)	13	(3.4)	0	(0.0)	8	(0.7)	6	(0.2)
好中球減少症	7	(1.7)	100	(25.8)	1	(0.4)	10	(0.9)	5	(0.2)
血中ビリルビン増加	6	(1.5)	4	(1.0)	2	(0.9)	4	(0.4)	14	(0.5)
粘膜の炎症	6	(1.5)	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血小板減少症	6	(1.5)	5	(1.3)	1	(0.4)	18	(1.6)	10	(0.4)
白血球数減少	6	(1.5)	41	(10.6)	1	(0.4)	3	(0.3)	2	(0.1)
死亡	5	(1.2)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.4)	17	(0.6)
女性生殖器瘻	5	(1.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
低アルブミン血症	5	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.3)	8	(0.7)	15	(0.5)
甲状腺機能低下症	5	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.7)	3	(0.1)
免疫性肝炎	5	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸閉塞	5	(1.2)	5	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	6	(0.2)
敗血症	5	(1.2)	6	(1.5)	5	(2.2)	17	(1.5)	13	(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	5	(0.2)
血尿	4	(1.0)	2	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.1)	1	(0.0)
肝毒性	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高カリウム血症	4	(1.0)	1	(0.3)	6	(2.6)	9	(0.8)	4	(0.1)
低カルシウム血症	4	(1.0)	1	(0.3)	3	(1.3)	26	(2.3)	2	(0.1)
低マグネシウム血症	4	(1.0)	2	(0.5)	1	(0.4)	4	(0.4)	0	(0.0)
発熱	4	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	13	(0.5)
斑状丘疹状皮疹	4	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	7	(0.3)
副腎機能不全	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	8	(0.3)
便秘	3	(0.7)	2	(0.5)	7	(3.0)	8	(0.7)	12	(0.4)
呼吸困難	3	(0.7)	3	(0.8)	10	(4.3)	36	(3.2)	78	(2.8)
全身健康状態悪化	3	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)	26	(2.3)	24	(0.9)
高カルシウム血症	3	(0.7)	2	(0.5)	3	(1.3)	5	(0.4)	15	(0.5)
低血圧	3	(0.7)	0	(0.0)	6	(2.6)	19	(1.7)	7	(0.3)
筋肉痛	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(0.4)	8	(0.3)
肺臓炎	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.1)	34	(1.2)

Participants With Grade 3-5 Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
背部痛	2	(0.5)	0	(0.0)	6	(2.6)	15	(1.3)	38	(1.4)
血圧上昇	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(1.4)	1	(0.0)
心電図ＱＴ延長	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.7)	10	(0.9)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	2	(0.5)	22	(5.7)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)
頭痛	2	(0.5)	1	(0.3)	5	(2.2)	24	(2.1)	13	(0.5)
癌疼痛	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.9)	11	(1.0)	9	(0.3)
嚥下障害	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.9)	12	(1.1)	7	(0.3)
低酸素症	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(2.6)	4	(0.4)	12	(0.4)
筋力低下	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(1.3)	9	(0.8)	10	(0.4)
心筋梗塞	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(1.7)	7	(0.6)	5	(0.2)
胸水	1	(0.2)	1	(0.3)	5	(2.2)	9	(0.8)	37	(1.3)
誤嚥性肺炎	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(1.3)	4	(0.4)	4	(0.1)
失神	1	(0.2)	4	(1.0)	0	(0.0)	13	(1.2)	15	(0.5)
心不全	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(1.3)	6	(0.5)	7	(0.3)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.1)	14	(0.5)
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.7)	6	(0.5)	3	(0.1)
駆出率減少	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	12	(1.1)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	31	(8.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.1)
精神状態変化	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(0.5)	4	(0.1)
代謝性脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	3	(0.3)	0	(0.0)

Participants With Grade 3-5 Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	3	(0.3)	0	(0.0)

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

A 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.

For KN775 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

For KN146 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

For lenvatinib monotherapy safety dataset, both non-serious adverse events and serious adverse events up to 30 days of last dose are included.

For pembrolizumab monotherapy reference safety dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.4　　Grade 3以上の副作用

MK-3475+E7080併用群のGrade 3以上の副作用の発現割合は、TPC群及びMK-3475単独療法RSD集団と比較して高く、E7080単独療法集団及びMK-3475+E7080（non-EC）集団と概して同程度であった。

KN775/309試験でみられた Grade 3以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を[表2.7.4-10]に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC群の比較

KN775/309試験で最も多くみられたGrade 3以上の副作用（発現割合5%以上）は以下のとおりであった。

- MK-3475+E7080併用群：高血圧、下痢、食欲減退及び体重減少
- TPC群：好中球減少症、好中球数減少、貧血、白血球数減少、白血球減少症及び発熱性好中球減少症

高血圧、食欲減退及び体重減少は E7080に関連する既知の有害事象であり、下痢は E7080及びMK-3475の既知の有害事象であった。

MK-3475+E7080併用群と単独療法集団の比較

MK-3475+E7080併用群で最も多くみられた Grade 3以上の副作用は高血圧であった。Grade 3以上の高血圧の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と E7080単独療法集団で同程度であった。MK-3475+E7080併用群でみられた高血圧以外の Grade 3以上の副作用の種類及び発現割合は、E7080単独療法集団と概して同程度であった。

MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団の比較

MK-3475+E7080併用群でみられた Grade 3以上の副作用のうち、MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して発現割合が高かった事象は、高血圧のみであった。MK-3475+E7080併用群でみられたその他のGrade 3以上の副作用の発現割合は、MK-3475+E7080（non-EC）集団と概して一致していた。

追加の参照データとして以下の結果を[資料5.3.5.3.1: ISS]に示した。

Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 16	Grade 3以上の副作用（発現割合0%超）（器官別大分類別）

表 2.7.4-10　Grade 3 以上の副作用
（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）（APaT 集団）
Participants With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119		2,799	
with one or more adverse events	316	(77.8)	229	(59.0)	151	(65.7)	724	(64.7)	386	(13.8)
with no adverse events	90	(22.2)	159	(41.0)	79	(34.3)	395	(35.3)	2,413	(86.2)
高血圧	146	(36.0)	1	(0.3)	46	(20.0)	331	(29.6)	7	(0.3)
下痢	25	(6.2)	3	(0.8)	19	(8.3)	69	(6.2)	25	(0.9)
食欲減退	24	(5.9)	0	(0.0)	5	(2.2)	34	(3.0)	8	(0.3)
体重減少	24	(5.9)	0	(0.0)	5	(2.2)	67	(6.0)	2	(0.1)
リパーゼ増加	18	(4.4)	1	(0.3)	18	(7.8)	12	(1.1)	1	(0.0)
蛋白尿	18	(4.4)	0	(0.0)	20	(8.7)	97	(8.7)	0	(0.0)
無力症	17	(4.2)	9	(2.3)	1	(0.4)	37	(3.3)	12	(0.4)
疲労	15	(3.7)	12	(3.1)	19	(8.3)	90	(8.0)	30	(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(3.2)	2	(0.5)	3	(1.3)	10	(0.9)	14	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(3.2)	2	(0.5)	3	(1.3)	3	(0.3)	11	(0.4)
悪心	12	(3.0)	4	(1.0)	3	(1.3)	25	(2.2)	10	(0.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11	(2.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	22	(2.0)	0	(0.0)
嘔吐	10	(2.5)	6	(1.5)	1	(0.4)	20	(1.8)	9	(0.3)
低ナトリウム血症	9	(2.2)	1	(0.3)	8	(3.5)	14	(1.3)	11	(0.4)
貧血	8	(2.0)	43	(11.1)	1	(0.4)	8	(0.7)	13	(0.5)
口内炎	8	(2.0)	2	(0.5)	1	(0.4)	24	(2.1)	1	(0.0)
大腸炎	7	(1.7)	0	(0.0)	4	(1.7)	6	(0.5)	27	(1.0)
低カリウム血症	7	(1.7)	3	(0.8)	0	(0.0)	7	(0.6)	7	(0.3)
好中球数減少	7	(1.7)	82	(21.1)	2	(0.9)	2	(0.2)	2	(0.1)
血小板数減少	7	(1.7)	3	(0.8)	2	(0.9)	5	(0.4)	1	(0.0)
急性腎障害	6	(1.5)	1	(0.3)	1	(0.4)	6	(0.5)	3	(0.1)
粘膜の炎症	6	(1.5)	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
アミラーゼ増加	5	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.7)	5	(0.4)	2	(0.1)
免疫性肝炎	5	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺塞栓症	5	(1.2)	2	(0.5)	1	(0.4)	24	(2.1)	2	(0.1)
腹痛	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(1.4)	1	(0.0)
関節痛	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.7)	5	(0.4)	9	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(1.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	3	(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)

Participants With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脱水	4	(1.0)	1	(0.3)	7	(3.0)	19	(1.7)	3	(0.1)
高血糖	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.7)	0	(0.0)	4	(0.1)
甲状腺機能低下症	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.7)	3	(0.1)
好中球減少症	4	(1.0)	95	(24.5)	1	(0.4)	6	(0.5)	3	(0.1)
四肢痛	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)	2	(0.1)
血小板減少症	4	(1.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	15	(1.3)	3	(0.1)
白血球数減少	4	(1.0)	40	(10.3)	1	(0.4)	3	(0.3)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	3	(0.7)	0	(0.0)	7	(3.0)	6	(0.5)	6	(0.2)
低カルシウム血症	3	(0.7)	1	(0.3)	1	(0.4)	11	(1.0)	0	(0.0)
リンパ球数減少	3	(0.7)	13	(3.4)	0	(0.0)	3	(0.3)	4	(0.1)
肺臓炎	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	32	(1.1)
斑状丘疹状皮疹	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	7	(0.3)
副腎機能不全	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	6	(0.2)
血圧上昇	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(1.3)	0	(0.0)
リンパ球減少症	2	(0.5)	11	(2.8)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)
発熱性好中球減少症	1	(0.2)	21	(5.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(1.3)	2	(0.1)
心筋梗塞	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(1.3)	4	(0.4)	1	(0.0)
肺炎	1	(0.2)	2	(0.5)	1	(0.4)	12	(1.1)	8	(0.3)
駆出率減少	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	11	(1.0)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	27	(7.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.1)

Participants With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.7)	2	(0.2)	0	(0.0)

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

A 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.

For KN775 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

For KN146 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

For lenvatinib monotherapy safety dataset, both non-serious adverse events and serious adverse events up to 30 days of last dose are included.

For pembrolizumab monotherapy reference safety dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.2　　死亡

MK-3475+E7080併用群の死亡に至った有害事象の発現割合は、TPC、各単独療法集団及びMK-3475+E7080（non-EC）と概して同程度であった。

KN775/309試験でみられた死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表2.7.4-11]に示す。

MK-3475+E7080併用群で死亡した23例のうち、6例（1.5%）は、治験担当医師により治験薬との関連あり（副作用）と判定された。多臓器機能不全症候群により死亡に至った1例は、治験担当医師により MK-3475及び E7080との関連ありと判定された。脳血管発作、右室機能不全、骨髄異形成症候群及び死亡により死亡した各1例は、治験担当医師により E7080との関連ありと判定された。大腸炎により死亡した1例は、治験担当医師により MK-3475との関連ありと判定された[資料5.3.5.1.1: P775V01]（12.2.1.1 項）。なお、MedDRA 基本語の「death（死亡）」は、死因に関する情報が限られている場合、若しくは、死亡に至った併発疾患及び交絡因子を有する患者に治験担当医師が特定の有害事象用語を割り当てることができなかった場合に用いた。

死亡に至った有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1項）に、死亡に至った副作用の叙述の要約を[2.7.4.2.2 項]に示した。

表 2.7.4-11　死亡に至った有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（APaT 集団）
Participants With Adverse Events Resulting in Death by Decreasing Incidence (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119		2,799	
with one or more adverse events	23	(5.7)	19	(4.9)	24	(10.4)	97	(8.7)	110	(3.9)
with no adverse events	383	(94.3)	369	(95.1)	206	(89.6)	1,022	(91.3)	2,689	(96.1)
死亡	5	(1.2)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.4)	17	(0.6)
肺炎	2	(0.5)	2	(0.5)	2	(0.9)	6	(0.5)	11	(0.4)
急性腎障害	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	2	(0.1)
急性心筋梗塞	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
介助自殺	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳血管発作	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	2	(0.1)
大腸炎	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸管穿孔	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
大腸穿孔	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下部消化管出血	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪性消化管閉塞	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
多臓器機能不全症候群	1	(0.2)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.0)
骨髄異形成症候群	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺塞栓症	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.4)	5	(0.4)	3	(0.1)
右室機能不全	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路性敗血症	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腟出血	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
急性左室不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
胃腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
動脈出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
誤嚥	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脳浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
悪液質	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心停止	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.1)	2	(0.1)
心不全	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	3	(0.3)	2	(0.1)

Participants With Adverse Events Resulting in Death by Decreasing Incidence (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心タンポナーデ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心肺停止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.0)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心肺不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺既遂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
冠動脈不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
びまん性肺胞障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.6)	2	(0.1)
塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
胃腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化管穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
全身健康状態悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(1.2)	6	(0.2)
全身性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
喀血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.0)
頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
出血性卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
血胸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肝不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)	3	(0.1)
急性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染性胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
頭蓋内腫瘍出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
癌性リンパ管症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
精神状態変化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)	2	(0.1)

Participants With Adverse Events Resulting in Death by Decreasing Incidence (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
浸透圧性脱髄症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腫瘍随伴症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
活動状態低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
誤嚥性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
肺臓炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.0)
門脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
無脈性電気活動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸停止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
呼吸窮迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.4)	6	(0.2)
敗血症	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(1.3)	6	(0.5)	1	(0.0)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.1)
軟部組織感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
脊髄圧迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
硬膜下血腫	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
突然死	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺企図	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
中毒性心筋症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外傷性頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腫瘍出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
腫瘍崩壊症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上部消化管出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)

Participants With Adverse Events Resulting in Death by Decreasing Incidence (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
創傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

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

A 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.

For KN775 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

For KN146 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

For lenvatinib monotherapy safety dataset, both non-serious adverse events and serious adverse events up to 30 days of last dose are included.

For pembrolizumab monotherapy reference safety dataset, 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.

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　すべての重篤な有害事象

MK-3475+E7080併用群の重篤な有害事象の発現割合、種類及び重症度は、E7080単独療法及びMK-3475単独療法の確立された個々の安全性プロファイルを反映しており、併用した場合の安全性プロファイルと概して一致していた。

KN775/309試験でみられた重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を[表2.7.4-12]に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

KN775/309試験で多くみられた重篤な有害事象（発現割合1%以上）は以下のとおりであった。

- MK-3475+E7080併用群：高血圧、尿路感染、下痢、食欲減退、嘔吐、急性腎障害、発熱、胆嚢炎、大腸炎、肺炎、死亡、脱水、腸閉塞、敗血症、腹痛、イレウス及び肺塞栓症
- TPC 群：発熱性好中球減少症、貧血、好中球減少症、敗血症及び肺塞栓症

高血圧、尿路感染、食欲減退、嘔吐、腹痛、急性腎障害、胆嚢炎、脱水及び肺塞栓症は E7080 に関連する既知の有害事象であり、発熱及び大腸炎は、MK-3475の既知の有害事象であり、下痢は E7080及び MK-3475の既知の有害事象であった。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団の比較

MK-3475+E7080併用群の重篤な有害事象の発現割合は、E7080単独療法集団と概して一致しており、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して高かった。

MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団の比較

MK-3475+E7080併用群の重篤な有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080（non-EC）集団と概して一致していた。

追加の参照データとして以下の結果を[資料5.3.5.3.1: ISS]に示した。

Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 19	重篤な有害事象（発現割合0%超）（器官別大分類別）

表 2.7.4-12　重篤な有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）（APaT 集団）
Participants With Serious Adverse Events by Decreasing Incidence
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119		2,799	
with one or more adverse events	214	(52.7)	118	(30.4)	129	(56.1)	613	(54.8)	1,042	(37.2)
with no adverse events	192	(47.3)	270	(69.6)	101	(43.9)	506	(45.2)	1,757	(62.8)
高血圧	17	(4.2)	0	(0.0)	6	(2.6)	28	(2.5)	0	(0.0)
尿路感染	13	(3.2)	2	(0.5)	3	(1.3)	8	(0.7)	15	(0.5)
下痢	10	(2.5)	3	(0.8)	4	(1.7)	13	(1.2)	26	(0.9)
食欲減退	9	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(1.3)	4	(0.1)
嘔吐	9	(2.2)	3	(0.8)	3	(1.3)	23	(2.1)	18	(0.6)
急性腎障害	8	(2.0)	3	(0.8)	8	(3.5)	20	(1.8)	22	(0.8)
発熱	8	(2.0)	3	(0.8)	4	(1.7)	8	(0.7)	35	(1.3)
胆嚢炎	7	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.3)	12	(1.1)	6	(0.2)
大腸炎	7	(1.7)	1	(0.3)	3	(1.3)	6	(0.5)	31	(1.1)
肺炎	6	(1.5)	3	(0.8)	7	(3.0)	47	(4.2)	94	(3.4)
死亡	5	(1.2)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.4)	17	(0.6)
脱水	5	(1.2)	1	(0.3)	8	(3.5)	30	(2.7)	24	(0.9)
腸閉塞	5	(1.2)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.4)	7	(0.3)
敗血症	5	(1.2)	5	(1.3)	4	(1.7)	15	(1.3)	14	(0.5)
腹痛	4	(1.0)	1	(0.3)	4	(1.7)	27	(2.4)	22	(0.8)
イレウス	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	6	(0.2)
肺塞栓症	4	(1.0)	5	(1.3)	3	(1.3)	29	(2.6)	41	(1.5)
副腎機能不全	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	8	(0.3)
無力症	3	(0.7)	2	(0.5)	4	(1.7)	17	(1.5)	12	(0.4)
便秘	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(0.5)	10	(0.4)
全身健康状態悪化	3	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)	21	(1.9)	19	(0.7)
悪心	3	(0.7)	1	(0.3)	4	(1.7)	17	(1.5)	18	(0.6)
肺臓炎	3	(0.7)	0	(0.0)	4	(1.7)	2	(0.2)	46	(1.6)
脳血管発作	2	(0.5)	3	(0.8)	0	(0.0)	11	(1.0)	10	(0.4)
呼吸困難	2	(0.5)	1	(0.3)	8	(3.5)	22	(2.0)	45	(1.6)
発熱性好中球減少症	2	(0.5)	16	(4.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)
頭痛	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	12	(1.1)	3	(0.1)
低ナトリウム血症	2	(0.5)	2	(0.5)	5	(2.2)	10	(0.9)	21	(0.8)
低血圧	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.3)	17	(1.5)	7	(0.3)
貧血	1	(0.2)	9	(2.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	31	(1.1)
心筋梗塞	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(1.7)	7	(0.6)	5	(0.2)
好中球減少症	1	(0.2)	7	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.0)
胸水	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.4)	9	(0.8)	48	(1.7)
癌疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(1.3)	5	(0.2)

Participants With Serious Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.2)	16	(0.6)
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	6	(0.5)	3	(0.1)
低酸素症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.2)	12	(0.4)
筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	3	(0.3)	6	(0.2)
誤嚥性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	4	(0.4)	4	(0.1)
痙攣発作	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.9)	12	(1.1)	11	(0.4)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.2)	1	(0.0)

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

A 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.

For KN775 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

For KN146 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

For lenvatinib monotherapy safety dataset, both non-serious adverse events and serious adverse events up to 30 days of last dose are included.

For pembrolizumab monotherapy reference safety dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.3.2　　重篤な副作用

MK-3475+E7080併用群の重篤な副作用の発現割合は、TPC 群及び MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して高かったが、E7080単独療法集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と概して一致しており[表 2.7.4-6]、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

KN775/309試験でみられた重篤な副作用（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 20）に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

最も多くみられた重篤な副作用（発現割合1%以上）は以下のとおりであった。

- MK-3475+E7080併用群：高血圧（4.2%）、大腸炎、食欲減退、嘔吐（それぞれ1.7%）、下痢（1.5%）、発熱及び急性腎障害（それぞれ1.0%）
- TPC 群：発熱性好中球減少症（3.9%）、好中球減少症及び貧血（それぞれ1.8%）

高血圧、食欲減退、嘔吐及び急性腎障害は、E7080に関連する既知の有害事象であり、発熱及び大腸炎は、MK-3475に関連する既知の有害事象であり、下痢は E7080及び MK-3475の既知の有害事象であった。

追加の参照データとして以下の結果を[資料5.3.5.3.1: ISS]に示した。

Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 21	重篤な副作用（発現割合0%超）（器官別大分類別）

2.7.4.2.1.4　　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　　投与中止に至った有害事象

MK-3475+E7080併用群の治験薬の投与中止に至った有害事象の種類及び発現割合は、E7080単独療法集団及び MK-3475単独療法 RSD 集団と一致しており[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 23）、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

E7080と MK-3475の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 22）に、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 23）に、E7080の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 24）に、MK-3475の投与中止に至った有害事象を（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 25）に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、TPC 群（8.0%）と比較して MK-3475+E7080併用群（33.0%）で高かった[表 2.7.4-6]。MK-3475及び E7080の投与中止に至った有害事象の発現割合は14.0%であり、E7080の投与中止に至った有害事象（30.8%）の発現割合は

MK-3475の投与中止に至った有害事象（18.7%）と比較して高かった。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団の比較

E7080の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群（30.8%）及びE7080単独療法集団（26.7%）で概して一致していた[表 2.7.4-6]。MK-3475+E7080併用群で発現割合が1%以上のE7080の投与中止に至った有害事象は、高血圧（2.0%）、食欲減退、無力症（それぞれ1.7%）、体重減少（1.5%）、下痢、蛋白尿（それぞれ1.2%）、腸閉塞及び嘔吐（それぞれ1.0%）であった。MK-3475の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団（11.9%）と比較してMK-3475+E7080併用群（18.7%）で高かったが、MK-3475+E7080併用群で発現割合が1%を超えるMK-3475の投与中止に至った有害事象はなかった。

MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団の比較

MK-3475及びE7080の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群（14.0%）及びMK-3475+E7080併用群（non-EC）（18.3%）で概して一致していた[表 2.7.4-6]。MK-3475+E7080併用群で発現割合が1%以上のMK-3475及びE7080の投与中止に至った有害事象は腸閉塞（1.0%）であった。腸閉塞は、腹腔内腫瘍の癒着[資料5.4: 036]のために子宮体癌でよくみられる合併症であるが、MK-3475+E7080併用群（non-EC）ではみられなかった。

2.7.4.2.1.4.1.2　　治験薬の投与中止に至った副作用

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 26）に、E7080の投与中止に至った副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 27）に、MK-3475の投与中止に至った副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 28）に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、TPC 群（5.7%）と比較してMK-3475+E7080併用群（26.6%）で高かった[表 2.7.4-6]。MK-3475とE7080の投与中止に至った副作用の発現割合は4.9%、E7080の投与中止に至った副作用の発現割合（22.7%）はMK-3475の投与中止に至った副作用（9.9%）と比較して高かった[表 2.7.4-6]。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団の比較

E7080の投与中止に至った副作用の発現割合は、MK-3475+E7080併用群（22.7%）及びE7080単独療法集団（18.6%）で概して一致していた[表 2.7.4-6]。MK-3475+E7080併用群で発現割合が1%以上のE7080の投与中止に至った副作用は、高血圧（2.0%）、無力症（1.7%）、体重減少（1.5%）、食欲減退、蛋白尿（それぞれ1.2%）、下痢及び嘔吐（それぞれ1.0%）であった。

MK-3475の投与中止に至った副作用の発現割合は、MK-3475+E7080併用群9.9%及びMK-3475単