独群5.2%であった。MK-3475+E7080併用群で発現割合が1%以上の MK-3475の投与中止に至った副作用は、ALT 増加（1.0%）のみであった。

2.7.4.2.1.4.2　治験薬の休薬に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1　すべての治験薬の休薬に至った有害事象

MK-3475と E7080の休薬に至った有害事象(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: 29）に、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象（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: 30）に、E7080の休薬に至った有害事象（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: 31）に、MK-3475の休薬に至った有害事象（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: 32）に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、TPC 群（27.1%）と比較して MK-3475+E7080併用群（69.2%）で高かった[表 2.7.4-6]。MK-3475及び E7080の休薬に至った有害事象の発現割合は30.8%であり、MK-3475の休薬に至った有害事象（50.0%）の発現割合と比較して E7080の休薬に至った有害事象（58.6%）の発現割合で高かった[表 2.7.4-6]。最も多くみられた MK-3475及び E7080の休薬に至った有害事象（発現割合1%超）は、以下のとおりであった。

- MK-3475+E7080併用群: 下痢(4.9%)、ALT 増加(2.2%)、AST 増加(2.0%)、尿路感染(1.7%)、高血圧（1.5%)、胆嚢炎（1.5%)、血中クレアチニン増加、甲状腺機能亢進症及び嘔吐（それぞれ1.2%）
- TPC 群：好中球減少症（3.9%)、好中球数減少（3.4%）及び貧血（2.8%）

高血圧、尿路感染、胆嚢炎、ALT 増加、AST 増加及び嘔吐は、E7080に関連する既知の有害事象であり、甲状腺機能亢進症は、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。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団の比較

E7080の休薬に至った有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群（58.6%）と E7080単独療法集団（67.6%）で同程度であった。MK-3475+E7080併用群で発現割合5%以上の E7080の休薬に至った有害事象は、高血圧（11.1%)、下痢（10.6%)、蛋白尿（5.9%）及び嘔吐（5.4%）であった。

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（22.2%）と比較して MK-3475+E7080併用群（50.0%）で高かった。MK-3475+E7080併用群で5%以上の MK-3475の休薬に至った有害事象は、下痢（8.1%）のみであった。

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

MK-3475と 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(38.7%)

と MK-3475+E7080併用群（30.8%）で同程度であった[表 2.7.4-6]。

2.7.4.2.1.4.2.2　治験薬の休薬に至った副作用

いずれかの治験薬の休薬に至った副作用（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: 33）に、E7080の休薬に至った副作用（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: 34）に、MK-3475の休薬に至った副作用（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: 35）に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

いずれかの治験薬の休薬に至った副作用の発現割合は、TPC 群（15.7%）と比較して MK-3475+E7080併用群（55.2%）で高かった。E7080の休薬に至った副作用の発現割合（45.8%）は、MK-3475の休薬に至った副作用の発現割合（25.6%）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の休薬に至った副作用の発現割合は、E7080単独療法集団（61.3%）と比較して MK-3475+E7080併用群（45.8%）で低かった。MK-3475+E7080併用群で発現割合2%以上の E7080の休薬に至った副作用は、高血圧（11.1%）、下痢（8.1%）、蛋白尿（5.9%）、食欲減退（4.4%）、嘔吐（4.4%）、疲労（3.2%）、悪心（3.0%）及び体重減少（2.2%）であった。

MK-3475の休薬に至った副作用の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団（12.5%）と比較して MK-3475+E7080併用群（25.6%）で高かった。MK-3475+E7080併用群で発現割合2%以上の MK-3475の休薬に至った副作用は、下痢（4.9%）及び ALT 増加（2.5%）のみであった。

2.7.4.2.1.4.3　治験薬の減量に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.3.1　E7080の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象の種類及び発現割合は、MK-3475+E7080併用群と E7080単独療法集団との間で概して一致していた。なお、MK-3475は固定用量のため、減量は許容しなかった。

E7080の減量に至った有害事象（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: 36）に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、TPC 群（12.9%）と比較して MK-3475+E7080併用群（66.5%）で高かった。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団の比較

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（47.5%）と比較して

MK-3475+E7080併用群（66.5%）で高かった。MK-3475+E7080併用群で最も多くみられた E7080の減量に至った有害事象（発現割合10%以上）は、高血圧（17.7%）及び下痢（11.1%）であった。

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

E7080の減量に至った有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群（66.5%）及びMK-3475+E7080（non-EC）集団（66.1%）で概して一致していた。

2.7.4.2.1.4.3.2　E7080の減量に至った副作用

E7080の減量に至った副作用の種類及び発現率は、MK-3475+E7080併用群と E7080単独療法集団で概して一致していた。

E7080の減量に至った副作用（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: 37）に示す。

MK-3475+E7080併用群と TPC 群の比較

治験薬の減量に至った副作用の発現割合は、TPC 群（12.4%）と比較して MK-3475+E7080併用群（65.0%）で高かった。

MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団の比較

E7080の減量に至った副作用の発現割合は、E7080単独療法集団（46.2%）と比較してMK-3475+E7080併用群（65.0%）で高かった。MK-3475+E7080併用群で多くみられた E7080の減量に至った副作用（発現割合5%以上）は、高血圧（17.7%）、下痢（10.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.1%）、蛋白尿（7.9%）、疲労（5.9%）、食欲減退（5.9%）及び体重減少（5.2%）であった。

2.7.4.2.1.4.4　MK-3475の特に注目すべき有害事象（AEOSI）

AEOSI として、MK-3475との関連が既知の免疫関連の有害事象及び Infusion reactions を評価した。AEOSI の詳細な定義は[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1 項）に示す。KN775/309試験で E7080の併用により、MK-3475と関連のある新たな疾患特異的な免疫関連の有害事象はなかった。

AEOSI の要約を[表 2.7.4-13]に、カテゴリー別の AEOSI（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.4-14]に、最大 Grade 別の AEOSI（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: 59）に示す。

AEOSI の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。MK-3475+E7080併用群の Grade 3以上の AEOSI、重篤な AEOSI、治験薬の休薬及び治験薬の投与中止に至った AEOSI の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して高く、MK-3475+E7080（non-EC）集団と同程度であった。MK-3475+E7080併用群の AEOSI の大部分（約81%）は、軽度から中等度（Grade 2以下）であった。MK-3475+E7080併用

群の AEOSI の大部分は、治験薬の休薬、標準的な支持療法又は全身性ステロイド（ステロイド）の投与により管理可能であった。MK-3475+E7080併用群の1例が大腸炎の AEOSI により死亡した。大腸炎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]（16.2.7.1 項）。また、他の1例が自己免疫性脳炎により死亡した。当該事象は、重篤な有害事象の収集期間である治験薬投与後120日を超えていたため、有害事象の要約及び一覧には含まれていないが、有害事象の叙述にその内容が記載されている[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1 項）。

MK-3475+E7080併用群の Grade 3又は4の AEOSI の発現割合は、Grade 3の重度の皮膚反応（2.5%）、Grade 3の大腸炎（1.5%）、Grade 3の肝炎（免疫関連の肝炎1.2%を含む1.5%）を除いて、1%以下であった。

AEOSI 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。これは主に MK-3475及び E7080の既知のリスクである Grade の低い甲状腺機能低下症に起因するものであった。甲状腺機能亢進症及び大腸炎の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して MK-3475+E7080併用群でやや高かった。

甲状腺機能低下症

- MK-3475+E7080併用群の甲状腺機能低下症の発現割合［57.6%（234/406例）］は、MK-3475単独療法 RSD 集団（8.5%）及び MK-3475+E7080（non-EC）集団（37.8%）と比較して高かった。
- 甲状腺機能低下症の多くは Grade 1［17.2%（70/406例）］又は2［39.2%（159/406例）］であり[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 59）、治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は0.2%であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 64）。ステロイドの治療を受けた甲状腺機能低下症は少なく（0.4%）[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 61）、甲状腺機能低下症がみられた患者の多くは、治験実施計画書に基づきホルモン補充療法を受けた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.1-20）。データカットオフ時点で、MK-3475+E7080併用群で発現した甲状腺機能低下症の多くは未回復［62.0%（145/234例）］であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 60）。
- 治験薬の投与開始から甲状腺機能低下症の発症までの中央値は、MK-3475単独療法 RSD 集団（106.0日）と比較して MK-3475+E7080併用群（63.0日）で短かった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 63）。持続期間の中央値は、MK-3475+E7080併用群及び MK-3475単独療法 RSD 集団のいずれも未到達であった。

甲状腺機能亢進症

- MK-3475+E7080併用群の甲状腺機能亢進症の発現割合［11.6%（47/406例）］は、MK-3475単独療法 RSD 集団（3.4%）及び MK-3475+E7080（non-EC）集団（4.8%）と比較して高かった。
- 甲状腺機能亢進症の多くは Grade 1［7.4%（30/406例）］又は2［3.4%（14/406例）］であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1:

65)。ステロイドの治療を受けた甲状腺機能亢進症は少なく（4.3%）[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 61）、ほとんどの事象［87.2%（41/47例）］が回復した[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 60）。

- 治験薬の投与開始から甲状腺機能亢進の発症までの中央値は、MK-3475+E7080併用群（43.0日）と MK-3475単独療法 RSD 集団（44.0日）で一致していた[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 63）。しかしながら、持続期間の中央値は、MK-3475単独療法 RSD 集団（64.0日）と比較して MK-3475+E7080併用群（43.0日）で短かった。

大腸炎

- MK-3475+E7080併用群の大腸炎の発現割合［4.7%（19/406例）］は、MK-3475単独療法 RSD 集団（1.7%）と比較して高く、MK-3475+E7080（non-EC）集団（5.7%）と同程度であった。
- 大腸炎のほとんど［約58%（11/19例）］は Grade 1［1.2%（5/406例）］又は2［1.5%（6/406例）］であり、6例は Grade 3、1例は Grade 4と判定され、1例は死亡した。いずれかの治験薬の投与中止に至った事象は4例に発現した[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 66)。ステロイドの治療を8例（42.1%）が受け[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 61）、ほとんど［63.2%（12/19例）］が回復した[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 60）。
- 治験薬の投与開始から大腸炎の発症までの中央値は、MK-3475単独療法 RSD 集団（108.0日）と比較して MK-3475+E7080併用群（161.0日）で長かった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 63）。持続期間の中央値は、MK-3475単独療法 RSD 集団（41.5日）と MK-3475+E7080併用群（31.0日）で大きな違いはなかった。

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: 62	各事象のステロイドの使用
Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 64～ Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 85	AEOSI カテゴリー別の AEOSI の要約

表 2.7.4-13　AEOSI の要約（MK-3475）（APaT 集団）
Adverse Event Summary for AEOSI (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		2,799	
with one or more adverse events	273	(67.2)	17	(4.4)	118	(51.3)	600	(21.4)
with no adverse event	133	(32.8)	371	(95.6)	112	(48.7)	2,199	(78.6)
with drug-related[a] adverse events	259	(63.8)	8	(2.1)	105	(45.7)	516	(18.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	53	(13.1)	1	(0.3)	26	(11.3)	156	(5.6)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	46	(11.3)	0	(0.0)	23	(10.0)	132	(4.7)
with serious adverse events	41	(10.1)	1	(0.3)	16	(7.0)	163	(5.8)
with serious drug-related adverse events	38	(9.4)	0	(0.0)	15	(6.5)	142	(5.1)
with dose interruption of any drug due to an adverse event	49	(12.1)	3	(0.8)	30	(13.0)	133	(4.8)
interruption of Pembrolizumab	40	(9.9)	--		19	(8.3)	133	(4.8)
interruption of Lenvatinib	30	(7.4)	--		20	(8.7)	--	
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	18	(4.4)	--		9	(3.9)	--	
with dose reduction of Lenvatinib due to an adverse event	12	(3.0)	--		7	(3.0)	--	
who died	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
discontinued any drug due to an adverse event	23	(5.7)	1	(0.3)	15	(6.5)	85	(3.0)
discontinued Pembrolizumab	20	(4.9)	--		14	(6.1)	85	(3.0)
discontinued Lenvatinib	16	(3.9)	--		6	(2.6)	--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	13	(3.2)	--		5	(2.2)	--	
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	22	(5.4)	0	(0.0)	14	(6.1)	84	(3.0)
discontinued Pembrolizumab	19	(4.7)	--		--		84	(3.0)
discontinued Lenvatinib	9	(2.2)	--		--		--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	6	(1.5)	--		--		--	
discontinued any drug due to a serious adverse event	20	(4.9)	0	(0.0)	8	(3.5)	69	(2.5)
discontinued Pembrolizumab	17	(4.2)	--		7	(3.0)	69	(2.5)

Adverse Event Summary
for AEOSI
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued Lenvatinib	16	(3.9)	--		3	(1.3)	--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	13	(3.2)	--		2	(0.9)	--	
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	19	(4.7)	0	(0.0)	8	(3.5)	68	(2.4)
discontinued Pembrolizumab	16	(3.9)	--		--		68	(2.4)
discontinued Lenvatinib	9	(2.2)	--		--		--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	6	(1.5)	--		--		--	

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.

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 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.

[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)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

表 2.7.4-14　AEOSI（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（MK-3475）（APaT 集団）

Participants With Adverse Events of Special Interest by AEOSI Category and Preferred Term (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		2,799	
with one or more adverse events	273	(67.2)	17	(4.4)	118	(51.3)	600	(21.4)
with no adverse events	133	(32.8)	371	(95.6)	112	(48.7)	2,199	(78.6)
Adrenal Insufficiency	**5**	**(1 2)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(7.0)**	**22**	**(0 8)**
副腎機能不全	5	(1 2)	0	(0.0)	16	(7.0)	20	(0.7)
急性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
続発性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Colitis	**19**	**(4.7)**	**1**	**(0 3)**	**13**	**(5.7)**	**48**	**(1.7)**
大腸炎	16	(3 9)	1	(0 3)	11	(4.8)	45	(1.6)
腸炎	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
自己免疫性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
顕微鏡的大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
免疫性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 9)	0	(0.0)
Encephalitis	**2**	**(0 5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
脳炎	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
自己免疫性脳炎	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Guillain-Barre Syndrome	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0 1)**
軸索型ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
ギラン・バレー症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatitis	**6**	**(1 5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0 9)**	**19**	**(0.7)**
免疫性肝炎	5	(1 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝炎	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	6	(0 2)
自己免疫性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.4)
薬物性肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
Hyperthyroidism	**47**	**(11.6)**	**4**	**(1.0)**	**11**	**(4 8)**	**96**	**(3.4)**
甲状腺機能亢進症	47	(11.6)	4	(1.0)	11	(4.8)	96	(3.4)
Hypophysitis	**2**	**(0 5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(0.6)**
下垂体炎	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0 3)
下垂体機能低下症	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0 3)
Hypothyroidism	**234**	**(57.6)**	**3**	**(0 8)**	**87**	**(37.8)**	**237**	**(8 5)**
甲状腺機能低下症	233	(57.4)	3	(0.8)	87	(37.8)	236	(8.4)
原発性甲状腺機能低下症	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Participants With Adverse Events of Special Interest by AEOSI Category and Preferred Term (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[i]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypothyroidism	**234**	**(57.6)**	**3**	**(0 8)**	**87**	**(37.8)**	**237**	**(8 5)**
粘液水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Infusion Reactions	**12**	**(3.0)**	**6**	**(1 5)**	**6**	**(2.6)**	**70**	**(2 5)**
過敏症	6	(1 5)	3	(0.8)	5	(2 2)	22	(0.8)
薬物過敏症	4	(1.0)	2	(0 5)	1	(0.4)	13	(0 5)
アナフィラキシー反応	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0 1)
アナフィラキシー様反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
サイトカイン放出症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
注入に伴う反応	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	29	(1.0)
Myasthenic Syndrome	**1**	**(0 2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**2**	**(0 1)**
重症筋無力症	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋無力症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
Myelitis	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.0)**
横断性脊髄炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myocarditis	**1**	**(0 2)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
心筋炎	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myositis	**2**	**(0 5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0 9)**	**11**	**(0.4)**
筋炎	2	(0 5)	0	(0.0)	1	(0.4)	7	(0 3)
ミオパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0 1)
横紋筋融解症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)
Nephritis	**2**	**(0 5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0 9)**	**9**	**(0 3)**
自己免疫性腎炎	1	(0 2)	0	(0.0)	2	(0 9)	1	(0.0)
腎炎	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
尿細管間質性腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0 1)
Pancreatitis	**5**	**(1 2)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(2.6)**	**9**	**(0 3)**
急性膵炎	3	(0.7)	0	(0.0)	2	(0 9)	1	(0.0)
免疫性膵炎	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膵炎	1	(0 2)	0	(0.0)	4	(1.7)	7	(0 3)
自己免疫性膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonitis	**5**	**(1 2)**	**1**	**(0 3)**	**5**	**(2 2)**	**94**	**(3.4)**

Participants With Adverse Events of Special Interest by AEOSI Category and Preferred Term (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[i]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pneumonitis	**5**	**(1 2)**	**1**	**(0 3)**	**5**	**(2 2)**	**94**	**(3.4)**
肺臓炎	5	(1 2)	1	(0 3)	4	(1.7)	87	(3 1)
間質性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0 3)
器質化肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sarcoidosis	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0 1)**
サルコイドーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
Severe Skin Reactions	**13**	**(3 2)**	**1**	**(0 3)**	**10**	**(4 3)**	**39**	**(1.4)**
斑状丘疹状皮疹	4	(1.0)	0	(0.0)	3	(1 3)	7	(0 3)
多形紅斑	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0 1)
水疱性皮膚炎	2	(0 5)	1	(0 3)	1	(0.4)	2	(0 1)
発疹	2	(0 5)	0	(0.0)	1	(0.4)	11	(0.4)
類天疱瘡	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0 1)
膿疱性皮疹	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
中毒性皮疹	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
全身性剥脱性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
剥脱性発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0 1)
扁平苔癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
天疱瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0 1)
陰部そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thyroiditis	**8**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0 9)**	**16**	**(0.6)**
甲状腺炎	6	(1 5)	0	(0.0)	1	(0.4)	11	(0.4)
甲状腺障害	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(0 2)
Type 1 Diabetes Mellitus	**4**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(0 2)**
１型糖尿病	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0 2)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
Uveitis	**3**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**14**	**(0 5)**
ぶどう膜炎	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.4)
虹彩毛様体炎	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)
虹彩炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 1)

Participants With Adverse Events of Special Interest by AEOSI Category and Preferred Term (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vasculitis	**1**	**(0 2)**	**2**	**(0 5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0 1)**
血管炎	1	(0 2)	2	(0 5)	0	(0.0)	2	(0 1)

Every participant 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.

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 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.

[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)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.4.5　E7080の特に注目すべき有害事象（CSAE）

E7080の作用機序と関連のある事象を CSAE として評価した。CSAE の詳細な定義は[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1 項）に示した。CSAE の要約を[表 2.7.4-15]に、カテゴリー別の CSAE（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.4-16]に、最大 Grade 別の CSAE（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: 40）に示す。

MK-3475+E7080併用群の CSAE、Grade 3以上の CSAE、重篤な CSAE、いずれかの治験薬の休薬に至った CSAE 及びいずれかの治験薬の投与中止に至った CSAE の発現割合は、E7080単独療法集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と概して一致していた。E7080の減量に至った CSAE 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。

CSAE の大部分（約95%）は Grade 3以下であった。MK-3475+E7080併用群の8例（2.0%）は、CSAE により死亡した（急性心筋梗塞、脳血管発作、右室機能不全、腸管穿孔、大腸穿孔、腟出血、下部消化管出血及び急性腎障害）。このうち、2例（脳血管発作及び右室機能不全）は、治験担当医師により E7080との関連ありと判定された[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1 項）。

MK-3475+E7080併用群の CSAE の発現割合は、肝毒性、甲状腺機能低下症及び腎イベントを除いて、E7080単独療法集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と概して一致していた。

肝毒性イベント

肝毒性イベント（MK-3475+E7080併用群：33.7%、E7080単独療法集団：17.5%、MK-3475+E7080（non-EC）集団：19.6%、以下、同順）、Grade 3以上の肝毒性イベント（12.1%、5.5%、5.7%）及び Grade 3以上の治験薬と関連のある肝毒性イベント（7.9%、3.0%、3.0%）の発現割合は、E7080単独療法集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 48）。

MK-3475+E7080併用群での主な肝毒性イベントの事象は ALT 増加［21.2%（86/406例）、8.0%（90/1,119例）、10.4%（24/230例）］及び AST 増加［19.7%（80/406例）、7.3%（82/1,119例）、10.4%（24/230 例）］であり、MK-3475+E7080 併用群の発現割合は E7080 単独療法集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して高かった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 39）。

MK-3475+E7080併用群の ALT 増加及び AST 増加の多くは Grade 1［ALT 増加：11.8%（48/406例）、AST 増加：12.6%（51/406例）］又は2［ALT 増加：4.7%（19/406例）、AST 増加：2.7%（11/406例）］であり、肝毒性イベントにより治験薬の投与中止となった患者は3.2%（13/406例）とわずかであった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 48）。Grade 3の ALT 増加及び AST 増加の発現割合は、E7080単独療法集団（それぞれ1.3%及び0.7%）及び MK-3475+E7080（non-EC）集団（それぞれ1.3%及び1.7%）と比較して MK-3475+E7080併用群（それぞれ4.4%及び4.2%）で高かった。

治験薬の投与開始から肝毒性イベントの発症までの中央値は、MK-3475+E7080併用群（56.0日）、E7080単独療法集団（56.0日）及び MK-3475+E7080（non-EC）集団（64.0日）で同程度であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 42）。

MK-3475+E7080併用群の肝毒性イベントの多くは、回復［63.5%（87/137例）］又は軽快［10.2%（14/137例）］した[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 41）。

甲状腺機能低下症イベント

甲状腺機能低下症イベントの発現割合は、E7080単独療法集団［19.8%（222/1,119例）］及びMK-3475+E7080（non-EC）集団［43.5%（100/230例）］と比較してMK-3475+E7080併用群［68.2%（277/406例）］で高かった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 51）。

MK-3475+E7080併用群の甲状腺機能低下症イベントの多くはGrade 1［17.2%（70/406例）］又は2［38.9%（158/406例）］であり、治験薬の投与中止となった患者は0.2%（1/406例）とわずかであった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 51）。Grade 1の甲状腺機能低下症の発現割合は、E7080単独療法集団（9.0%）及びMK-3475+E7080（non-EC）（12.2%）集団と比較してMK-3475+E7080併用群（24.9%）で高かった（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 40）。

治験薬の投与開始から甲状腺機能低下症イベントの発症までの中央値は、E7080単独療法集団（51.0日）と比較してMK-3475+E7080併用群（62.0日）で長く、MK-3475+E7080（non-EC）集団（62.5日）と同程度であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 42）。

MK-3475+E7080併用群の甲状腺機能低下症の多くは、未回復［60.6%（168/277例）］であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 41）。また、甲状腺機能低下症がみられた患者の多くは、治験実施計画書に基づきホルモン補充療法を受けた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.1-20）。

腎イベント

腎イベントのCSAEの発現割合は、E7080単独療法集団［10.0%（112/1,119例）］と比較してMK-3475+E7080併用群［18.2%（74/406例）］で高く、MK-3475+E7080（non-EC）集団［18.7%（43/230例）］と同程度であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 56）。

MK-3475+E7080併用群の腎イベントの多くはGrade 1［9.4%（38/406例）］又は2［4.7%（19/406例）］であり、治験薬の投与中止となった患者は1.2%（5/406例）とわずかであった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 56）。MK-3475+E7080併用群の1例が急性腎障害（CSAE）により死亡したが、治験担当医師は治験薬との関連なしと判定した[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1項）。

治験薬の投与開始から腎イベントの発症までの中央値は、E7080単独療法集団（71.0日）及びMK-3475+E7080（non-EC）集団（70.0日）と比較してMK-3475+E7080併用群（86.0日）で長かった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 42）。

MK-3475+E7080併用群の腎イベントの多くは回復［67.6%（50/74例）］又は軽快［12.2%（9/74例）］し、未回復［18.9%（14/74例）］は少なかった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 41）。

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: 43～56	カテゴリー別のCSAEの要約

表 2.7.4-15　CSAE の要約（E7080）（APaT 集団）
Adverse Event Summary for CSAE (APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119	
with one or more adverse events	385	(94.8)	146	(37.6)	206	(89.6)	972	(86.9)
with no adverse event	21	(5.2)	242	(62.4)	24	(10.4)	147	(13.1)
with drug-related[a] adverse events	369	(90.9)	69	(17.8)	189	(82.2)	907	(81.1)
with toxicity grade 3-5 adverse events	218	(53.7)	49	(12.6)	107	(46.5)	559	(50.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	195	(48.0)	16	(4.1)	81	(35.2)	482	(43.1)
with serious adverse events	80	(19.7)	27	(7.0)	47	(20.4)	202	(18.1)
with serious drug-related adverse events	60	(14.8)	11	(2.8)	25	(10.9)	126	(11.3)
with dose interruption of any drug due to an adverse event	138	(34.0)	11	(2.8)	87	(37.8)	376	(33.6)
interruption of Pembrolizumab	72	(17.7)	--		32	(13.9)	--	
interruption of Lenvatinib	109	(26.8)	--		82	(35.7)	376	(33.6)
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	34	(8.4)	--		19	(8.3)	--	
with dose reduction of Lenvatinib due to an adverse event	148	(36.5)	--		67	(29.1)	265	(23.7)
who died	8	(2.0)	5	(1.3)	7	(3.0)	29	(2.6)
who died due to a drug-related adverse event	2	(0.5)	3	(0.8)	3	(1.3)	9	(0.8)
discontinued any drug due to an adverse event	60	(14.8)	9	(2.3)	23	(10.0)	108	(9.7)
discontinued Pembrolizumab	27	(6.7)	--		17	(7.4)	--	
discontinued Lenvatinib	55	(13.5)	--		21	(9.1)	108	(9.7)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	18	(4.4)	--		14	(6.1)	--	
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	54	(13.3)	5	(1.3)	17	(7.4)	82	(7.3)
discontinued Pembrolizumab	17	(4.2)	--		--		--	
discontinued Lenvatinib	47	(11.6)	--		--		82	(7.3)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	8	(2.0)	--		--		--	
discontinued any drug due to a serious adverse event	35	(8.6)	6	(1.5)	14	(6.1)	62	(5.5)
discontinued Pembrolizumab	18	(4.4)	--		10	(4.3)	--	

Adverse Event Summary
for CSAE
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued Lenvatinib	34	(8.4)	--		13	(5.7)	62	(5.5)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	16	(3.9)	--		9	(3.9)	--	
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	28	(6.9)	2	(0.5)	10	(4.3)	41	(3.7)
discontinued Pembrolizumab	8	(2.0)	--		--		--	
discontinued Lenvatinib	26	(6.4)	--		--		41	(3.7)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	6	(1.5)	--		--		--	

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.

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.

[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.

Database cutoff date for Melanoma (E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (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]

表 2.7.4-16　CSAE（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（E7080）（APaT 集団）

Participants With Clinically Significant Adverse Events by CSAE Category and Preferred Term (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]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119	
with one or more adverse events	385	(94.8)	146	(37.6)	206	(89.6)	972	(86.9)
with no adverse events	21	(5 2)	242	(62.4)	24	(10.4)	147	(13.1)
Arterial Thromboembolic Events	**15**	**(3.7)**	**3**	**(0 8)**	**15**	**(6 5)**	**64**	**(5.7)**
急性心筋梗塞	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0 5)
脳梗塞	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳血管発作	3	(0.7)	3	(0.8)	0	(0.0)	11	(1.0)
大動脈血栓症	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
医療機器関連血栓症	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
不全片麻痺	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	13	(1 2)
不全単麻痺	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)
心筋梗塞	1	(0 2)	0	(0.0)	6	(2.6)	9	(0.8)
血栓性微小血管症	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	7	(0.6)
一過性失明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
心室血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0 2)
頚動脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
カテーテル留置部位血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脳虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
冠動脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
動脈塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
片麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0 3)
心臓内血栓	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
ラクナ梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
腸間膜動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腸間膜動脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
単麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0 3)
対麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
末梢血管塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 9)	0	(0.0)
脾臓梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
Cardiac Dysfunction	**4**	**(1.0)**	**12**	**(3 1)**	**14**	**(6 1)**	**62**	**(5 5)**
心不全	1	(0 2)	4	(1.0)	3	(1 3)	9	(0.8)
心原性ショック	1	(0 2)	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)
右室機能不全	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ストレス心筋症	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性左室不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)

Participants With Clinically Significant Adverse Events by CSAE Category and Preferred Term
(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]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac Dysfunction	**4**	**(1.0)**	**12**	**(3 1)**	**14**	**(6 1)**	**62**	**(5 5)**
慢性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
うっ血性心不全	0	(0.0)	2	(0 5)	4	(1.7)	5	(0.4)
心肺不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
心毒性	0	(0.0)	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)
うっ血性心筋症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
心エコー像異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
駆出率減少	0	(0.0)	2	(0 5)	6	(2.6)	37	(3 3)
左室機能不全	0	(0.0)	2	(0 5)	0	(0.0)	5	(0.4)
左室不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
肺うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.7)	3	(0 3)
中毒性心筋症	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室壁運動低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
Fistula Formation	**10**	**(2 5)**	**4**	**(1.0)**	**3**	**(1 3)**	**23**	**(2 1)**
女性生殖器瘻	5	(1 2)	1	(0 3)	0	(0.0)	5	(0.4)
尿生殖器瘻	2	(0 5)	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)
瘻孔	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸管瘻	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0 1)
感染性瘻孔	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸管瘻	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
後天性気管食道瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
痔瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	8	(0.7)
気管支瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
結腸瘻	0	(0.0)	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸管皮膚瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
腸膀胱瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0 2)
瘻孔分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
胃瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
食道瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
食道気管支瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
咽頭瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
気管瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
GI Perforation	**16**	**(3 9)**	**1**	**(0 3)**	**6**	**(2.6)**	**25**	**(2 2)**
腸管穿孔	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)
腹膜炎	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
肛門膿瘍	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
消化管穿孔	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Participants With Clinically Significant Adverse Events by CSAE Category and Preferred Term
(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]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
GI Perforation	**16**	**(3 9)**	**1**	**(0 3)**	**6**	**(2.6)**	**25**	**(2 2)**
大腸穿孔	2	(0 5)	0	(0.0)	2	(0 9)	1	(0 1)
直腸穿孔	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
穿孔性虫垂炎	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
結腸膿瘍	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)
憩室穿孔	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
下部消化管穿孔	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
穿孔性潰瘍	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
会陰膿瘍	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
腹部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
化学性腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
食道穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
直腸周囲膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0 1)
気腹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0 1)
直腸膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0 2)
後腹膜膿瘍	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	0	(0.0)
小腸穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hemorrhage	**99**	**(24.4)**	**51**	**(13.1)**	**80**	**(34.8)**	**367**	**(32.8)**
鼻出血	32	(7 9)	10	(2.6)	27	(11.7)	140	(12.5)
腟出血	22	(5.4)	12	(3 1)	2	(0 9)	20	(1.8)
血尿	18	(4.4)	11	(2.8)	18	(7.8)	49	(4.4)
歯肉出血	6	(1 5)	0	(0.0)	8	(3 5)	20	(1.8)
不正子宮出血	6	(1 5)	1	(0 3)	0	(0.0)	1	(0 1)
直腸出血	6	(1 5)	0	(0.0)	2	(0 9)	21	(1 9)
挫傷	4	(1.0)	6	(1 5)	17	(7.4)	34	(3.0)
血便排泄	3	(0.7)	1	(0 3)	1	(0.4)	16	(1.4)
脳出血	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
結膜出血	2	(0 5)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
胃腸出血	2	(0 5)	0	(0.0)	2	(0 9)	3	(0 3)
喀血	2	(0 5)	2	(0 5)	9	(3 9)	56	(5.0)
尿路出血	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下部消化管出血	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔内出血	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
点状出血	2	(0 5)	1	(0 3)	1	(0.4)	10	(0 9)
子宮出血	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肛門出血	1	(0 2)	2	(0 5)	0	(0.0)	1	(0 1)
血性水疱	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
眼出血	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
血腫	1	(0 2)	0	(0.0)	2	(0 9)	4	(0.4)

Participants With Clinically Significant Adverse Events by CSAE Category and Preferred Term
(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]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hemorrhage	**99**	**(24.4)**	**51**	**(13.1)**	**80**	**(34.8)**	**367**	**(32.8)**
頭蓋内出血	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
出血性卒中	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
注射部位出血	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0 1)
メレナ	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
紫斑	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)
ストーマ部出血	1	(0 2)	0	(0.0)	2	(0 9)	1	(0 1)
上部消化管出血	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
創傷出血	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
動脈瘤破裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
動脈出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
動脈破裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
尿中血陽性	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	4	(0.4)
脳挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
カテーテル留置部位内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
性交出血	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
斑状出血	0	(0.0)	1	(0 3)	3	(1 3)	6	(0 5)
眼挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
眼瞼血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
胃出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
出血性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
性器出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
出血性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
吐血	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	3	(0 3)
出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
皮下出血	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血性素因	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
痔出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0 5)
血胸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
肝血腫	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	0	(0.0)
埋込み部位内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
内出血発生の増加傾向	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0 3)
注入部位内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
注射部位内出血	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸出血	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹腔内血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
頭蓋内腫瘍出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0 3)
喉頭出血	0	(0.0)	1	(0 3)	2	(0 9)	3	(0 3)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)

Participants With Clinically Significant Adverse Events by CSAE Category and Preferred Term
(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]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hemorrhage	**99**	**(24.4)**	**51**	**(13.1)**	**80**	**(34.8)**	**367**	**(32.8)**
爪床出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)
口腔挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
口腔粘膜血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
眼窩周囲血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
眼窩周囲出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0 1)
咽頭出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0 1)
処置後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1 3)	2	(0 2)
閉経後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
出血性直腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
肺出血	0	(0.0)	1	(0 3)	2	(0 9)	7	(0.6)
腎血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
破裂性脳動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
陰嚢出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
小腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脾臓出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
線状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)
特発性血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0 3)
皮下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
硬膜下血腫	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	1	(0 1)
舌出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
気管出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
外傷性血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
腫瘍出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)
臍出血	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿潜血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
血管穿刺部位内出血	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatotoxicity	**137**	**(33.7)**	**44**	**(11.3)**	**45**	**(19.6)**	**196**	**(17.5)**
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)
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)
血中ビリルビン増加	22	(5.4)	7	(1.8)	9	(3 9)	30	(2.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	19	(4.7)	10	(2.6)	2	(0 9)	15	(1 3)
肝機能異常	8	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(1 3)
腹水	7	(1.7)	5	(1 3)	4	(1.7)	9	(0.8)
肝毒性	5	(1 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫性肝炎	5	(1 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
抱合ビリルビン増加	4	(1.0)	2	(0 5)	1	(0.4)	0	(0.0)

Participants With Clinically Significant Adverse Events by CSAE Category and Preferred Term
(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]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatotoxicity	**137**	**(33.7)**	**44**	**(11.3)**	**45**	**(19.6)**	**196**	**(17.5)**
トランスアミナーゼ上昇	4	(1.0)	1	(0 3)	2	(0 9)	11	(1.0)
肝細胞損傷	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
高ビリルビン血症	3	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝酵素上昇	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)
肝障害	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中ビリルビン陽性	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆汁うっ滞	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝不全	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
肝炎	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝腫大	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0 2)
黄疸	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0 3)
肝機能検査異常	1	(0 2)	1	(0 3)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(0.4)
代謝性脳症	1	(0 2)	0	(0.0)	3	(1 3)	3	(0 3)
アンモニア増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
固定姿勢保持困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
胆汁うっ滞性肝損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
薬物性肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
脳症	0	(0.0)	1	(0 3)	1	(0.4)	3	(0 3)
肝切除	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
肝嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
肝性脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝臓痛	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	1	(0 1)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
急性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
肝胆道系疾患	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝脾腫大	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
国際標準比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 9)	7	(0.6)
肝損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
肝圧痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
肝周囲不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	2	(0 2)
尿中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0 1)
Hypertension	**264**	**(65.0)**	**21**	**(5.4)**	**99**	**(43.0)**	**703**	**(62.8)**
高血圧	260	(64.0)	20	(5 2)	97	(42.2)	672	(60.1)
血圧上昇	4	(1.0)	1	(0 3)	1	(0.4)	37	(3 3)

Participants With Clinically Significant Adverse Events by CSAE Category and Preferred Term
(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]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypertension	**264**	**(65.0)**	**21**	**(5.4)**	**99**	**(43.0)**	**703**	**(62.8)**
高血圧クリーゼ	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)
二次性高血圧	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧性脳症	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
拡張期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
拡張期高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
高血圧切迫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
起立性高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
高血圧前症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
収縮期高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypocalcemia	**16**	**(3 9)**	**14**	**(3.6)**	**8**	**(3 5)**	**98**	**(8 8)**
低カルシウム血症	15	(3.7)	13	(3.4)	8	(3 5)	94	(8.4)
血中カルシウム減少	1	(0 2)	2	(0 5)	0	(0.0)	5	(0.4)
Hypothyroidism	**277**	**(68.2)**	**4**	**(1.0)**	**100**	**(43.5)**	**222**	**(19.8)**
甲状腺機能低下症	233	(57.4)	3	(0.8)	87	(37.8)	146	(13.0)
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)
原発性甲状腺機能低下症	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
続発性甲状腺機能低下症	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
Palmar-plantar Erythrodysesthesia Syndrome	**90**	**(22.2)**	**4**	**(1.0)**	**56**	**(24.3)**	**250**	**(22.3)**
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)
紅斑性皮疹	2	(0 5)	1	(0 3)	6	(2.6)	7	(0.6)
手掌紅斑	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0 9)
足底紅斑	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
皮膚反応	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome	**1**	**(0 2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**3**	**(0 3)**
可逆性後白質脳症症候群	1	(0 2)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0 3)
Proteinuria	**120**	**(29.6)**	**12**	**(3 1)**	**93**	**(40.4)**	**395**	**(35.3)**
蛋白尿	117	(28.8)	11	(2.8)	93	(40.4)	389	(34.8)

Participants With Clinically Significant Adverse Events by CSAE Category and Preferred Term
(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]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Proteinuria	**120**	**(29.6)**	**12**	**(3 1)**	**93**	**(40.4)**	**395**	**(35.3)**
尿中蛋白陽性	3	(0.7)	1	(0 3)	0	(0.0)	8	(0.7)
ミクロアルブミン尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
ネフローゼ症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0 3)
QT Prolongation	**16**	**(3 9)**	**8**	**(2 1)**	**8**	**(3 5)**	**54**	**(4 8)**
心電図ＱＴ延長	16	(3 9)	8	(2 1)	8	(3 5)	53	(4.7)
心室性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)
Renal Events	**74**	**(18.2)**	**23**	**(5 9)**	**43**	**(18.7)**	**112**	**(10.0)**
血中クレアチニン増加	44	(10.8)	10	(2.6)	28	(12.2)	54	(4.8)
急性腎障害	20	(4 9)	5	(1 3)	16	(7.0)	32	(2 9)
血中尿素増加	5	(1 2)	4	(1.0)	2	(0 9)	19	(1.7)
腎不全	5	(1 2)	3	(0.8)	3	(1 3)	10	(0 9)
糸球体濾過率減少	3	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0 1)
腎機能障害	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.7)
高窒素血症	2	(0 5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
高クレアチニン血症	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
腎炎	1	(0 2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
乏尿	1	(0 2)	1	(0 3)	0	(0.0)	1	(0 1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0 3)
腎前性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
腎動脈の動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
腎虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0 1)
腎尿細管壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0 2)

Participants With Clinically Significant Adverse Events by CSAE Category and Preferred Term
(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]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal Events	**74**	**(18.2)**	**23**	**(5 9)**	**43**	**(18.7)**	**112**	**(10.0)**
尿量減少	0	(0.0)	1	(0 3)	0	(0.0)	3	(0 3)

Every participant 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.

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.

[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.

Database cutoff date for Melanoma (E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (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]

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

KN775/309試験で死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を含むその他の重要な有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1項）に示す。以下に死亡に至った副作用がみられた6例の叙述の要約を示す。

患者[redacted]（死亡に至った副作用：多臓器機能不全症候群）（MK-3475+E7080併用群）

患者[redacted]は、5[redacted]歳の白人女性で、癌治療歴として化学療法歴（カルボプラチン、パクリタキセル）及び手術歴（子宮摘出術、両側卵管卵巣摘出術、結腸切除術、ヘルニア嵌頓修復術、癒着剥離術、腸管吻合術）があった。病歴として喘息、白衣性高血圧、起立性低血圧、高血圧、肥満、薬物不耐性、過角化、末梢性浮腫、脱毛症、皮膚潰瘍、骨盤痛、血栓性静脈炎、錯感覚、肺塞栓症、甲状腺機能低下症、不安、悪心、嘔吐、軟便、食欲減退、筋肉痛、四肢痛、鼠径部痛、蛋白尿、貧血及び疲労があった。

当該患者は、治験薬初回投与の約11年5ヵ月13日前に、ステージ IA の子宮体癌と診断され、組織学的診断では類内膜癌と診断された。登録時の診断はミスマッチ修復機構（MMR）保有（pMMR）子宮体癌であった。腫瘍部位は腹腔、リンパ節、鼠径部及び鼠径リンパ節であった。直近の再発又は疾患進行は投与63日目であった。スクリーニング時、ECOG PS 1であった。

臨床経過

MK-3475（200 mg Q3W）及び E7080（20 mg QD）の投与を投与1日目（1コース目）に開始した。

当該患者は、進行子宮体癌の治療を受けた。MK-3475（投与1日目、1コース目）及び E7080（投与21日目、1コース目）の投与後、無力症（投与22日目、Grade 3）が発現した。MK-3475（投与22日目、2コース目）及び E7080（投与26日目、2コース目）の投与後、多臓器機能不全症候群（投与27日目、Grade 5）が発現した。

投与22日目、血圧は97/65 mm Hg（ベースライン：138/65 mm Hg）であり、MK-3475の最終投与（2コース目）が行われた。同日、脱力のため救急外来を受診し、無力症（Grade 3）、意気消沈、疲労及び経口摂取不良のため入院した。検査結果からヘモグロビン減少及びクレアチニン増加が認められた。入院期間中、左鼠径部創傷の治療が行われた。創部培養検査結果は、感染に対しては陰性、壊死に対しては陽性であった。退院日、自宅にて転倒し、失神の可能性ありと報告された。

投与23日目に入院した。検査結果からトロポニン T 増加が認められた。コデインリン酸塩（+）パラセタモール、ヒドロモルフォン塩酸塩、塩化ナトリウム、塩酸メトクロプラミド及びジメンヒドリナートによる治療を開始した。

投与24日目に悪心及び嘔吐（いずれも Grade 2）が発現した。検査結果ではヘモグロビン減少は改善したが基準値下限未満のままであり、クレアチニン増加の悪化、白血球増加及び尿素増加が認められた。腹部 X 線検査を実施したが、最適な検査結果は得られなかったため CT 検査が推奨された。鼠径部創部の疼痛が増強した。創傷治療として VAC 治療システムによる陰圧閉鎖療法（400 mL 以上/8時間）を施行した。同日、臨床症状に伴い適応障害及び抑うつが発現したため、

精神科医による評価を受けた。投与25日目に食欲減退が認められたが無力症はGrade 2に改善した。

投与26日目の検査結果ではヘモグロビン減少は改善したが基準値下限未満であり、白血球増加、クレアチニン増加及び尿素増加の悪化及びリン減少が認められた。不安（呼吸困難の徴候及び症状なし）及び鼠径部創傷部疼痛は持続していたが、悪心及び嘔吐は回復した。E7080の最終投与（2コース目）が行われた。

投与27日目の心電図検査で洞性頻脈（111 bpm）及び QRS 電位の低下が認められた。検査結果では、ヘモグロビン減少が悪化し、白血球、クレアチニン及び尿素増加が悪化し、乳酸増加及び PT-INR 増加が認められ、尿酸値は723 µmol/L（ベースライン：報告なし、基準値：167～409 µmol/L）であった。尿培養は大腸菌陽性、血液培養は陰性で便培養でのクロストリジウム・ディフィシルは陰性であった。早朝にショック状態となり、外科集中治療室に移送された。末梢静脈カテーテルが留置された。血液培養は陰性であった。クレアチニンが増加し、腎機能が悪化した。腹部及び骨盤 CT で左腹部創傷部に泡沫状の浸潤が認められた。胸部 X 線では肺容量の減少、肺実質に陰影及び両肺の複数の肺区域に無気肺が認められた。気管挿管が施行された。ピペラシリンナトリウム（+）タゾバクタムナトリウム、バンコマイシン塩酸塩、バンコマイシン、カスポファンギン酢酸塩、メトロニダゾール、ヒトアルブミン、酒石酸水素ノルエピネフリン、バソプレシン、ロラゼパム、電解質 NOS（+）乳酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム及びヘパリンが投与された。

投与28日目の検査では、ヘモグロビン減少は悪化し、白血球、クレアチニン、リン、トロポニン T、尿素及び乳酸増加は悪化し、PT-INR 延長は悪化した。ALP、AST、活性化部分トロンボプラスチン時間63秒（ベースライン：29秒、基準値範囲：22～31秒）及びクレアチンキナーゼ0.38 µkat/L（ベースライン：0.18 µkat/L、基準値：0.40～3.07 µkat/L）が増加した。腎不全のため透析が施行された。胸部 X 線にて軽度の左胸水貯留、直腸出血及びアシドーシスが認められた。臨床状態が悪化し、支持療法のみ継続することとなった。患者の臨床症状は不可逆的となり、支持療法は中止した。患者は多臓器機能不全症候群（Grade 5）により死亡した。

治験担当医師は、多臓器機能不全症候群を MK-3475及び E7080との関連ありと判定した。

患者[redacted]（死亡に至った副作用：脳血管発作）（MK-3475+E7080併用群）

患者[redacted]は、8[redacted]歳の白人の女性であった。癌治療歴として化学療法歴（カルボプラチン）及び手術歴（子宮摘出術、両側卵管卵巣摘除、大網切除、リンパ節郭清）があった。病歴として骨粗鬆症、高脂血症及び上室性頻脈を有していた。

治験薬初回投与の約1年2ヵ月10日前、ステージⅢA の子宮体癌と診断され、組織学的診断では高悪性度の漿液性癌と診断された。登録時の診断は MMR 欠損（dMMR）癌であった。腫瘍部位は、肝臓、肺及び腹腔であった。直近の再発又は疾患進行は投与-77日目であり、スクリーニング時、ECOG PS 1であった。

臨床経過

MK-3475（200 mg Q3W）の投与を投与1日目（1コース目）に、E7080（20 mg QD）の投与を投

与2日目（1コース目）に開始した。

当該患者は、進行性子宮体癌の治療を受けた。当該患者へのMK-3475の投与は初回の1回のみであった。投与3日目に脳血管発作（Grade 5）、投与6日目に低カリウム血症（Grade 2）が発現した。

投与1日目の血圧は113/71 mm Hgであった。投与3日目に左片麻痺が急性に発現し、持続性転倒、左顔面下垂及び構語障害が発現した。入院後のCTスキャン及び頭頸部血管造影で中大脳動脈右上M2区域に非閉塞性血栓が認められた。脳血管発作（Grade 4）と診断され、アルテプラーゼを投与した。脳血管発作のためE7080は休薬した。投与4日目に肺転移による肺出血が発現し、第I因子（フィブリノーゲン）及びトラネキサム酸を投与した。投与6日目にアトルバスタチンカルシウムを投与した。同日（投与6日目）、検査結果からカリウム減少が認められ、低カリウム血症（Grade 2）と診断された。血圧は140/65 mm Hgであった。脳血管発作及び低カリウム血症のためMK-3475及びE7080の投与を中止した。投与2日目にE7080の最終投与を行い、追跡調査に移行した。投与7日目にエノキサパリンナトリウムの投与を開始した。投与8日目に低カリウム血症は回復した。投与19日目に退院し、リハビリテーションセンターに入所した。退院時のmodified ranking scale（mRS）は4であった。退院時の診断は急性虚血性脳卒中であり、アトルバスタチンカルシウム及びエノキサパリンナトリウムの投与は継続していた。

投与21日目に高カルシウム血症（検査値及び単位は不明）によるせん妄、下痢及び急性手首痛のため再入院した。エノキサパリンナトリウムの投与を継続したが、その他の治療は報告されなかった。投与25日目の腹部及び骨盤CTスキャンで転移性骨腫瘍は認められず、左手及び手首CTスキャンで急性骨折及び脱臼は認められなかった。投与27日目の骨シンチグラフィで転移性骨腫瘍は認められず、投与34日目に退院した。退院時の診断は高カルシウム血症及び脳卒中であり、エノキサパリンナトリウムの投与は継続していた。

投与49日目に再入院したが、意識及び機能レベルが急速に低下し、死亡した。主な死因は脳血管発作（Grade 5）と報告された。

治験担当医師は、脳血管発作をE7080との関連あり、MK-3475との関連なしと判定した。

患者[redacted]（死亡に至った副作用：右室機能不全）（MK-3475+E7080併用群）

患者[redacted]は、5[redacted]歳の白人女性で癌治療歴として化学療法歴（カルボプラチン、パクリタキセル）があった。病歴として便秘、膣出血、直腸出血、骨盤痛、咳嗽及び筋痙縮を有していた。治験薬初回投与の約9ヵ月25日前にステージIV子宮体癌と診断され、組織学的診断では高悪性度の漿液性癌と診断された。登録時の原疾患はpMMR子宮体癌であった。腫瘍部位は腹腔、肝臓、腹膜及び子宮であった。直近の再発又は疾患進行は投与前57日目であり、スクリーニング時、ECOG PS 1であった。

臨床経過

MK-3475（200 mg Q3W）及びE7080（20 mg QD）の投与を投与1日目（1コース目）に開始した。

当該患者は、進行子宮体癌の治療を受けた。

投与2日目に疲労（Grade 1）が発現し、投与10日目にGrade 2に悪化したが、新たな症状は認め

られず、治療は行わなかった。

投与14日目にそう痒症（Grade 1）及び斑状丘疹状皮疹（Grade 3）が発現し、ステロイドを投与した。

投与15日目の検査結果から低ナトリウム血症（Grade 3）及び甲状腺機能低下症（Grade 1）が認められた。低ナトリウム血症及び甲状腺機能低下症の治療は行われなかった。投与17日目に低ナトリウム血症、投与21日目に甲状腺機能低下症は回復した。

投与22日目に疲労はGrade 1に改善し、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹は回復した。疲労、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹のためE7080の投与を休薬し、投与36日目（2コース目）に再開した。そう痒症、斑状丘疹状皮疹、低ナトリウム血症及び甲状腺機能低下症のためMK-3475の投与を中止した。

投与293日目に脱水（Grade 2）の持続、呼吸困難（Grade 3）、疲労の悪化（Grade 3）、原因不明の低血圧及び日常生活動作（ADL）の完遂不能が認められた。患者は、軽度の低体温（36.4°C）、息切れ、極度の疲労感を訴えて来院した。患者から浮動性めまいや失神のエピソードの訴えはなかったが、息切れのため横たわる必要があった。口腔粘膜の乾燥が発現し、悪心のため1週間にわたり飲食不能となり、疲労が徐々に高まっていた。評価及び治療のため入院した。酸素飽和度は93%であり、頻呼吸が認められたため、鼻カニューレによる酸素吸入（2 L/分）を行った。前夜に1回嘔吐したが、発熱、咳嗽、胸痛、腹痛、出血、悪寒、筋肉痛、鼻炎及び咽喉痛は認められなかった。患者は、過去数週間の血圧が基準値範囲内であったため、1週間前に降圧薬の服用を中止した。その他の徴候及び症状は認められず、酸素飽和度は鼻プロングによる4 L の酸素吸入下で96～100%であった。胸部聴診では両側肺への空気流入は同等であり、肺音に異常は認められなかった。胸部 CT では肺塞栓症の可能性は否定されたが、右肺尖部に浸潤影の経時的進行が認められ、肺全体に新たなすりガラス陰影の領域が複数認められ、肺臓炎（Grade 3）と診断された。SARS Coronavirus 2検査は陰性であった。同日（投与293日目）にトロポニンI増加（Grade 1）及び洞性頻脈（Grade 2）も発現し、心電図で二段脈の心室期外収縮の頻発並びに著明なT波異常及びQTc延長が認められたが、虚血の徴候は認められなかった。投与294日目、低血圧（血圧：94/65 mm Hg）は持続していた。治療として塩化ナトリウム静注、アジスロマイシン及びメロペネムを投与した。

投与295日目のSARS Coronavirus 2検査は陰性であった。気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄を予定していたが、体調が悪化し、投与296日目に右心不全による心原性ショックのためICUに搬送された。テレメトリー式心電計及びベッドサイドの経胸壁心エコー検査では、重度の収縮機能不全、中等度の三尖弁逆流及び右房拡大を伴う著明な拡張及び壁運動低下を呈す右室が認められた。肺性心及び右室収縮期圧49 mm Hgを伴う中等度の肺高血圧症（Grade 4、発現日：投与293日目）と診断された。低血圧のため、ノルエピネフリン、ドブタミン及び吸入一酸化窒素を投与し、メチルプレドニゾロンも追加投与した。脱水、呼吸困難、肺高血圧症及び肺臓炎のため E7080の投与は中断したが再開しなかった。肺動脈性肺高血圧症の所見が認められたため、一酸化窒素を投与したが、反応せず、肺高血圧症はグループ3の肺高血圧症（低酸素症又は薬剤関連）の可能性があると判断された。血圧は入院中に改善し、投与301日目からすべての血管作動薬を中止した。投与303日目に右心カテーテル検査が実施され、充満圧の低下を伴う右弁機能不全が認められ、右室機

能不全（Grade 3、発現日：296日目）と診断された。低酸素症は改善したが、体位変換に伴う酸素飽和度の低下のため、鼻経由（高流量）での酸素補給を継続した。投与305日目のSARS Coronavirus 2検査は陰性であった。投与306日目の胸部X線検査では、血管気管支影辺縁が不明瞭（peribronchial cuffing）であり、肺胞性陰影及び間質性陰影の増強が認められた。これまでに認められた右上区域及び右中間区域の陰影は改善し、気胸の所見は認められなかった。投与308日目のフォローアップ胸部X線撮影及び胸部CT検査では、右肺尖部の浸潤影が縮小し、空洞であることが示された。両側上葉に新たな数ヵ所のすりガラス陰影及び中隔肥厚が認められた。鑑別診断を実施したところ、感染（病原体特異的ではない）、薬物関連肺炎及び敗血症性塞栓と診断された。また、新たな両側胸水及び腹水、体液過剰を示唆する全身浮腫の悪化、並びに左上腹部の小腸ループの軽度拡張が認められた。投与309日目の検査結果では、CA125が509 U/mL（基準値：0～34 U/mL）と高値であった。投与310日目に退院し、高度の緩和的サポートを受けることとなった。退院時の診断は、進行性呼吸困難、低血圧、肺動脈性肺高血圧症、甲状腺機能低下症及び肺臓炎であった。終末期ケアとして、自宅で高流量経鼻酸素療法の施行が必要であった。同日（投与310日目）に右室機能不全（Grade 5）により死亡した。

治験担当医師は、右室機能不全をE7080との関連あり、MK-3475との関連なしと判定した。

患者[redacted]（死亡に至った副作用：骨髄異形成症候群）（MK-3475+E7080併用群）

患者[redacted]は、7[redacted]歳の白人女性で癌治療歴として化学療法歴（カルボプラチン、パクリタキセル）、放射線治療歴（放射線、近接照射療法）及び手術歴（子宮摘出術）があった。病歴として甲状腺機能低下症、変形性関節症、脂質異常症、高血圧、心室性期外収縮、糖尿病、うつ病及び老年期認知症を有していた。治験薬初回投与の約3年9ヵ月14日前にステージIVB子宮体癌と診断され、組織学的診断では高悪性度の類内膜癌と診断された。登録時の原疾患はpMMR子宮体癌であった。腫瘍部位は肺であった。直近の再発又は疾患進行は投与前68日目であり、スクリーニング時、ECOG PS 1であった。

臨床経過

MK-3475（200 mg Q3W）及びE7080（20 mg QD）の投与を投与1日目（1コース目）に開始した。

当該患者は、進行子宮体癌の治療を受けた。MK-3475（投与66日目、4コース目）及びE7080（投与86日目、4コース目）の投与後、甲状腺機能低下症（投与87日目、Grade 2）が発現した。MK-3475（投与313日目、14コース目）及びE7080（投与337日目、14コース目）の投与後、骨髄異形成症候群（投与351日目、Grade 5）及び急性腎障害（投与339日目、Grade 3）が発現した。

患者には甲状腺機能低下症の既往があり、約5年前からレボチロキシンナトリウムの投与を受けていた。

投与87日目に甲状腺機能低下症の悪化（Grade 2）が認められたため、投与88日目にレボチロキシンナトリウムの用量を増量した。投与88日目に甲状腺（機能）の検査結果は報告されなかった。投与121日目の検査結果から甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加及びT3減少が認められたため、投与122日目にレボチロキシンナトリウムを投与した。投与184日目にTSH増加及びT3減少の持続

が認められたため、投与186日目にレボチロキシンナトリウムの用量を増加した。

投与267日目に下痢（Grade 1）が発現したが、11時間53分後に回復した。投与275日目に新たなに（再度）下痢（Grade 1）及び嘔吐（Grade 1）が発現した。投与336日目に下痢はGrade 3に悪化し、嘔吐はGrade 2に悪化した。治療としてロペラミドを投与した。

投与339日目に入院した。クレアチニン及び尿素（20.313 mmol/L、ベースライン値：8.991 mmol/L、基準値：1.665～8.325 mmol/L）の検査値異常から急性腎障害（Grade 2）と診断された。症状は下痢及び嘔吐のみであった。脱水による腎前性及び中毒性腎炎による腎損傷が認められた。デキサメタゾン（16 mg、1日1回静脈内投与）投与及び静脈栄養法を実施した。

投与342日目にクレアチニン及び尿素（17.982 mmol/L）が改善した。患者は退院した。退院時に急性腎障害と診断され、デキサメタゾンの投与は中止した。急性腎障害は投与346日目に回復した。MK-3475の投与を中断し、E7080の投与は中止した。E7080の最終投与日は投与337日目（14コース目）であった。

患者は投与351日目に入院した。全血球計算値（CBC）異常が認められ、血小板減少症（Grade 3）が報告された。皮下出血及び血尿が発現した（発現日不明）。投与358日目に血小板減少症がGrade 4に悪化し、投与359日目に骨髄穿刺が実施されたが、フローサイトメトリーによる病理学的所見は得られなかった。末梢血塗抹標本で赤血球大小不同及び未熟骨髄細胞が認められた。骨髄異形成症候群（Grade 3、発現日：投与351日目）が血小板減少症の原因と診断された。デキサメタゾン（12 mg を1日1回、投与358日目～366日目まで静脈内投与）が投与され、赤血球及び血小板の輸血が行われた。投与366日目、骨髄異形成症候群はGrade 4に悪化した。活動性出血は認められず、患者は退院した。退院時の診断は骨髄異形成症候群であった。急速に臨床的症状が悪化（ECOG PS 4）し、血小板減少症の改善が認められなかったため、患者は自宅で緩和ケアを受けた。投与367日目に患者は死亡した。主な死因は骨髄異形成症候群（Grade 5）と報告された。

治験担当医師は、骨髄異形成症候群をE7080との関連あり、MK-3475との関連なしと判定した。

<u>患者[redacted]（死亡に至った副作用：大腸炎）（MK-3475+E7080併用群）</u>

患者[redacted]は、6[redacted]歳の白人女性で癌治療歴として化学療法歴（カルボプラチン、パクリタキセル）、放射線治療歴（放射線、近接照射療法）及び手術歴（子宮摘出術、両側卵管卵巣摘除、リンパ節郭清、大網切除）があった。病歴として不安、放射線性直腸炎、背部痛、末梢性浮腫、貧血、血中コレステロール増加を有していた。治験薬初回投与の約4年9ヵ月1日前にステージIIIAの子宮体癌と診断され、組織学的診断では高悪性度の漿液性癌と診断された。登録時の原疾患はpMMR 子宮体癌であった。腫瘍部位は腹腔、肺及び傍大動脈リンパ節であった。直近の再発又は疾患進行は投与-206日目であり、スクリーニング時、ECOG PS 0であった。

臨床経過

MK-3475（200 mg Q3W）及びE7080（20 mg QD）の投与を投与1日目（1コース目）に開始した。当該患者は進行子宮体癌の治療を受けた。MK-3475（投与192日目、10コース目）及びE7080（投与195日目、10コース目）の投与後、大腸炎（投与196日目、Grade 5）が発現した。

放射線性直腸炎の病歴が認められ、投与18日目から下痢（Grade 1）、投与35日目から60日目まで上腹部痛（Grade 1）が認められた。

投与196日目に大腸炎（Grade 1）と診断された。投与213日目にMK-3475の最終投与（11コース目）が行われた。投与227日目に予定されていた腹腔及び骨盤の造影 MRI 検査で瘻孔の疑いを伴う大腸炎が認められ、投与232日目にE7080の最終投与（11コース目）が行われた。

投与234日目に低体温（Grade 2）及び肛門部痛の悪化が認められたが、発熱及び排便は認められなかった。大腸炎はGrade 3に悪化し、患者は入院した。治療としてトラマドール塩酸塩及びメタミゾールを投与した。投与235日目の身体的所見では、蒼白及び脱水が認められたが呼吸は正常であった。また、頻脈（数値は未報告）及び腹部の膨満及び疼痛が認められた。治療として塩化ナトリウム、ヒヨスチン及びブロモプリドを投与した。低体温は回復した。投与236日目に膣感染（Grade 2）と診断された。身体的所見では、肛門縁より4 cmの部位に線維性のリング状の病変が認められたが、膣に病変は認められなかった。治療としてラクツロース、メサラジン及びメトロニダゾールを投与した。投与237日目に傾眠状態及び腹痛が認められ、経口摂取が困難となり、便通が認められなくなった。瘻孔の疑いを伴う大腸炎と診断され、感染及び急性敗血症性ショックが発現した。治療としてメトクロプラミド、モルヒネ及びピペラシリンナトリウム（+）タゾバクタムナトリウムを投与した。投与238日目には、意識レベルの低下及び呼吸困難が認められたが、肺の聴診は正常であった。低アルブミン血症（Grade 2）、低ナトリウム血症（Grade 1）、pH 低下（7.33、基準値：7.38～7.44）及び重炭酸低下（Grade 1、代謝性アシドーシスの診断に至った）及びCRP増加（Grade 2、537 mg/L、基準値上限：10 mg/L）が認められた。血液培養は嫌気性細菌陽性であり、心電図は洞性頻脈を示した。膣感染は回復した。ミダゾラムによる緩和治療を開始した。投与238日目に患者は死亡した。主な死因は大腸炎（Grade 5）と報告された。

治験担当医師により、大腸炎はMK-3475との関連あり、E7080との関連なしと判定された。

患者[redacted]（死亡に至った副作用：死亡）（MK-3475+E7080併用群）

患者[redacted]は、4[redacted]歳の白人女性で癌治療歴として化学療法歴（カルボプラチン、パクリタキセル）があった。病歴として乳癌、末梢性ニューロパチー及び膣出血を有していた。治験薬初回投与の約7ヵ月10日前にステージⅣBの子宮体癌と診断され、組織学的診断では高悪性度の類内膜癌と診断された。登録時の原疾患はdMMR子宮体癌であった。腫瘍部位はリンパ節、膣及び軟部組織であった。直近の再発又は疾患進行は投与前40日目であり、スクリーニング時、ECOG PS 1であった。

臨床経過

MK-3475（200 mg Q3W）及びE7080（20 mg QD）の投与を投与1日目（1コース目）に開始した。当該患者は進行子宮体癌の治療を受けた。MK-3475［投与85日目（5コース目）］及びE7080［投与106日目（5コース目）］の投与後、女性生殖器瘻（投与116日目、Grade 3）及び死亡（投与131日目、Grade 5）が発現した。

MK-3475の最終投与日（5コース目）は投与85日目、E7080の最終投与日（5コース目）は投与106

日目であった。

投与116日目に悪臭を放つ帯下が認められ、救急外来を受診した。女性生殖器腟瘻（Grade 3）と診断された。投与118日目に入院して抗生剤（詳細不明）の投与を開始した。投与121日目に結腸人工肛門造設術が施行され、女性生殖器瘻は消失した。投与122日目に退院し、退院時の診断は、直腸膣瘻であった。退院時にシプロフロキサシン及びセレコキシブを投与した。患者の経過は良好で、発熱及び血行動態の代償不全は認められず、結腸人工肛門造設部位の疼痛のみが認められた。

投与131日目、突然の腹痛及び呼吸困難を発現し、20分後に死亡した。主な死因は不明であり、詳細情報は提供されなかった。

治験担当医師により、女性生殖器瘻及び死亡は E7080との関連あり、MK-3475との関連なしと判定された。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

MK-3475+E7080併用群の臨床検査値異常での新たな安全性上の懸念はなかった。

ベースラインから悪化した患者の最大 Grade 別の要約（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: 86）に示す。

最も多くみられた臨床検査値異常（Grade 1～4）（発現割合30%以上）は、MK-3475+E7080併用群と E7080単独療法集団、MK-3475単独療法 RSD 集団及び MK-3475+E7080（non-EC）で概して同程度であり、多くは CTCAE Grade 1～2であった。

有害事象の解析で臨床検査値異常を評価した結果、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

MK-3475+E7080併用群の臨床検査値異常（Grade 3～4）の発現割合は低く、E7080単独療法集団、MK-3475単独療法 RSD 集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と概して一致していた。MK-3475+E7080併用群で発現割合が5%以上の臨床検査値異常（Grade 3～4）は、リンパ球減少（16.9%）、ナトリウム減少（14.4%）、カリウム減少（10.7%）、AST 増加（8.5%）、ヘモグロビン減少（8.2%）、リン酸塩減少（8.2%）、ブドウ糖増加（8.0%）、ALT 増加（7.7%）、血小板減少（7.2%）、トリグリセリド増加（7.1%）、マグネシウム減少（6.9%）、アミラーゼ増加（6.8%）及び好中球数減少（5.9%）であった。

ALT 又は AST の上昇は、ステロイドの治療の有無にかかわらず、治験薬の休薬、減量又は投与中止により概して管理可能であった。MK-3475+E7080併用群で死亡に至った肝イベントはなかった。MK-3475+E7080併用群の3例が事前に規定した薬物性肝障害の基準（ALT 又は AST が基準値上限の3倍以上の上昇かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が基準値上限の2倍未満）を満たす肝機能検査値異常を示した[資料5.3.5.1.1: P775V01]（12.4.2.3.1 項）。

2.7.4.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因として年齢、性別及び ECOG PS、外因性要因として地域（米国及び米国以外の患者

組入れ）の部分集団での有害事象を検討した。

部分集団解析は、全集団解析（APaT集団）と一致していた。

2.7.4.4.1　内因性要因

MK-3475+E7080併用群の年齢、性別、ECOG PS及び地域に基づく安全性所見は、E7080単独療法及びMK-3475単独療法の確立された安全性プロファイルと概して一致していた。

2.7.4.4.1.1　年齢

MK-3475+E7080併用群の年齢別の有害事象プロファイルは、E7080単独療法集団及びMK-3475+E7080（non-EC）集団と概して同様であった。年齢別（65歳未満、65歳以上）の有害事象の要約を[表 2.7.4-17]に示す。

MK-3475+E7080併用群の有害事象プロファイルは、65歳以上の部分集団の E7080の休薬に至った有害事象の発現割合が高かったことを除き、65歳未満と65歳以上の部分集団間で概して同程度であった。

MK-3475+E7080併用群の有害事象プロファイルは、65歳未満、65～74歳及び75歳以上の部分集団間で概して同程度であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 88）。MK-3475+E7080併用群の75歳以上の部分集団では、重篤な副作用（65歳未満：31.2%、65～74歳：33.7%、75歳以上：42.9%、以下同順）、死亡（5.9%、3.0%、17.1%）及びE7080の投与中止に至った有害事象（27.3%、33.1%、40.0%）の発現割合は高かったが、MK-3475+E7080（non-EC）集団及びE7080単独療法集団と類似していた[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 88）。75歳以上の部分集団は患者数が少ないため、結論するには限界があると考えられた。

MK-3475+E7080併用群の年齢別の有害事象の要約において、関心のあるカテゴリー（中枢神経系：錯乱／錐体外路、転倒に関する有害事象、心血管イベント、脳血管イベント及び感染）の解析結果では、65歳未満、65～74歳及び75歳以上の部分集団間で概して同程度であることが示された[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-6）。

表 2.7.4-17　年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の要約（APaT 集団）
Adverse Event Summary by Age Category (< 65, ≥ 65 Years)
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab				KN775 Treatment Physician´s Choice				KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)			
	<65		>=65		<65		>=65		<65		>=65	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	205		201		192		196		127		103	
with one or more adverse events	204	(99.5)	201	(100.0)	191	(99.5)	195	(99.5)	127	(100.0)	103	(100.0)
with no adverse event	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related[a]adverse events	198	(96.6)	197	(98.0)	181	(94.3)	183	(93.4)	126	(99.2)	99	(96.1)
with toxicity grade 3-5 adverse events	178	(86.8)	183	(91.0)	137	(71.4)	145	(74.0)	110	(86.6)	93	(90.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	153	(74.6)	163	(81.1)	106	(55.2)	123	(62.8)	79	(62.2)	72	(69.9)
with serious adverse events	109	(53.2)	105	(52.2)	55	(28.6)	63	(32.1)	64	(50.4)	65	(63.1)
with serious drug-related adverse events	64	(31.2)	71	(35.3)	25	(13.0)	30	(15.3)	27	(21.3)	32	(31.1)
with dose interruption of any drug due to an adverse event	134	(65.4)	147	(73.1)	52	(27.1)	53	(27.0)	104	(81.9)	91	(88.3)
interruption of Pembrolizumab	103	(50.2)	100	(49.8)	--		--		63	(49.6)	59	(57.3)
interruption of Lenvatinib	111	(54.1)	127	(63.2)	--		--		99	(78.0)	88	(85.4)
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	65	(31.7)	60	(29.9)	--		--		44	(34.6)	45	(43.7)
with dose reduction of Lenvatinib due to an adverse event	130	(63.4)	140	(69.7)	--		--		80	(63.0)	72	(69.9)
who died	12	(5.9)	11	(5.5)	9	(4.7)	10	(5.1)	9	(7.1)	15	(14.6)
who died due to a drug-related adverse event	4	(2.0)	2	(1.0)	5	(2.6)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(4.9)
discontinued any drug due to an adverse event	61	(29.8)	73	(36.3)	11	(5.7)	20	(10.2)	25	(19.7)	40	(38.8)
discontinued Pembrolizumab	36	(17.6)	40	(19.9)	--		--		21	(16.5)	34	(33.0)
discontinued Lenvatinib	56	(27.3)	69	(34.3)	--		--		21	(16.5)	36	(35.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	27	(13.2)	30	(14.9)	--		--		16	(12.6)	26	(25.2)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	47	(22.9)	61	(30.3)	10	(5.2)	12	(6.1)	13	(10.2)	27	(26.2)
discontinued Pembrolizumab	19	(9.3)	21	(10.4)	--		--		--		--	
discontinued Lenvatinib	39	(19.0)	53	(26.4)	--		--		--		--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	8	(3.9)	12	(6.0)	--		--		--		--	
discontinued any drug due to a serious adverse event	40	(19.5)	48	(23.9)	5	(2.6)	9	(4.6)	15	(11.8)	26	(25.2)
discontinued Pembrolizumab	27	(13.2)	33	(16.4)	--		--		12	(9.4)	23	(22.3)
discontinued Lenvatinib	37	(18.0)	44	(21.9)	--		--		14	(11.0)	22	(21.4)

Adverse Event Summary by Age Category (< 65, ≥ 65 Years)
(APaT Population)

	Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]				Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]			
	<65		>=65		<65		>=65	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	700		419		1,587		1,212	
with one or more adverse events	692	(98.9)	416	(99.3)	1,547	(97.5)	1,180	(97.4)
with no adverse event	8	(1.1)	3	(0.7)	40	(2.5)	32	(2.6)
with drug-related[a]adverse events	660	(94.3)	400	(95.5)	1,164	(73.3)	898	(74.1)
with toxicity grade 3-5 adverse events	542	(77.4)	357	(85.2)	695	(43.8)	578	(47.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	418	(59.7)	306	(73.0)	202	(12.7)	184	(15.2)
with serious adverse events	370	(52.9)	243	(58.0)	553	(34.8)	489	(40.3)
with serious drug-related adverse events	193	(27.6)	137	(32.7)	145	(9.1)	137	(11.3)
with dose interruption of any drug due to an adverse event	445	(63.6)	312	(74.5)	323	(20.4)	299	(24.7)
interruption of Pembrolizumab	--		--		323	(20.4)	299	(24.7)
interruption of Lenvatinib	445	(63.6)	312	(74.5)	--		--	
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	--		--		--		--	
with dose reduction of Lenvatinib due to an adverse event	303	(43.3)	228	(54.4)	--		--	
who died	57	(8.1)	40	(9.5)	46	(2.9)	64	(5.3)
who died due to a drug-related adverse event	13	(1.9)	14	(3.3)	4	(0.3)	6	(0.5)
discontinued any drug due to an adverse event	172	(24.6)	127	(30.3)	164	(10.3)	170	(14.0)
discontinued Pembrolizumab	--		--		164	(10.3)	170	(14.0)
discontinued Lenvatinib	172	(24.6)	127	(30.3)	--		--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	--		--		--		--	
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	115	(16.4)	93	(22.2)	66	(4.2)	80	(6.6)
discontinued Pembrolizumab	--		--		66	(4.2)	80	(6.6)
discontinued Lenvatinib	115	(16.4)	93	(22.2)	--		--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	--		--		--		--	
discontinued any drug due to a serious adverse event	100	(14.3)	79	(18.9)	123	(7.8)	130	(10.7)
discontinued Pembrolizumab	--		--		123	(7.8)	130	(10.7)
discontinued Lenvatinib	100	(14.3)	79	(18.9)	--		--	