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	(%)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	24	(11.7)	26	(12.9)	--		--		11	(8.7)	19	(18.4)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	26	(12.7)	35	(17.4)	4	(2.1)	4	(2.0)	6	(4.7)	15	(14.6)
discontinued Pembrolizumab	11	(5.4)	17	(8.5)	--		--		--		--	
discontinued Lenvatinib	21	(10.2)	29	(14.4)	--		--		--		--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	6	(2.9)	11	(5.5)	--		--		--		--	

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	(%)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	--		--		--		--	
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	53	(7.6)	52	(12.4)	47	(3.0)	54	(4.5)
discontinued Pembrolizumab	--		--		47	(3.0)	54	(4.5)
discontinued Lenvatinib	53	(7.6)	52	(12.4)	--		--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	--		--		--		--	

[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]

Confidential

2.7.4.4.1.2　　性別

MK-3475+E7080併用群のすべての患者は女性であった。MK-3475+E7080併用群の性別の有害事象プロファイルは、E7080単独療法及び MK-3475単独療法を受けた女性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[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 89）。

2.7.4.4.1.3　　ECOG PS

MK-3475+E7080併用群の ECOG PS 別の有害事象のプロファイルは、E7080単独療法及び MK-3475単独療法を受けた患者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[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 90）。

2.7.4.4.1.4　　ミスマッチ修復機構（MMR）ステータス

KN775/309試験の治験計画実施書に従って、腫瘍状態が pMMR 患者の安全性を別途評価した。全体的な評価から、バイオマーカーの部分集団の安全性は、全集団の安全性データと概して同程度であり、バイオマーカーの状況により安全性プロファイルは異ならないことが示されている。MMR ステータス別の患者の詳細な安全結果を[資料5.3.5.1.1: P775V01]（12.3.1 項）に示す。なお、dMMR 集団（64例）は pMMR 集団（342例）と比較して患者数が少なかった。

pMMR 集団における有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群及び TPC 群で同程度であり、全集団の発現割合と同程度であった。いくつかの有害事象カテゴリー（Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与量変更に至った有害事象）の発現割合は、pMMR 集団と比較して dMMR 集団で高かった。これは、MK-3475及び E7080の併用投与期間が pMMR 集団（中央値219.5日、範囲1～817日）[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.1-21）と比較して dMMR 集団（中央値335.5日、範囲2～762日）[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.2-124）で長いことが影響している可能性がある。

全集団の結果と同様に、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）の発現割合は TPC 群と比較して pMMR 集団で高かった。また、pMMR 集団の治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象の発現割合も TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。死亡に至った副作用の発現割合は、投与群間で同程度であった［MK-3475+E7080併用群：1.2%（4/342例）、TPC 群：1.8%（6/325例）］[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 12-15）。

2.7.4.4.2　　外因性要因

2.7.4.4.2.1　　地域

MK-3475+E7080併用群の地域別（米国及び米国以外）の部分集団間での有害事象のプロファイルは、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。

患者の多くは米国以外の患者であった。MK-3475+E7080併用群の有害事象のプロファイルは、地域別（米国及び米国以外）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: 91）。また、地域別（米国及び米国以外）の有害事象のプロファイルは、E7080単独療法集団及びMK-3475単独療法RSD集団でも同様の傾向がみられた。

2.7.4.4.3　免疫原性

MK-3475投与における免疫原性は、本承認申請で新たな評価は実施していないものの、尿路上皮癌の承認申請にて、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌及びその他のがんの患者を統合した解析により評価済みである（290324003、2.7.2.4.1 項）。その結果、MK-3475の投与による抗MK-3475抗体の産生が惹起される可能性が低いことが確認されている。

2.7.4.4.4　薬物相互作用

MK-3475の投与経路は静脈内投与であること、また免疫グロブリンG（IgG）抗体で異化作用により消失することから、食事又は薬物相互作用によって曝露量は影響を受けないと推察される。つまり、チトクロムP450（CYP）やその他の薬物代謝酵素に影響を及ぼす薬物がIgGの異化を妨げる可能性は低い。また、IgG抗体は一般的に薬物消失に関連するCYP、その他の酵素又はトランスポーターの発現を直接調節しない。したがって、薬物相互作用を評価する試験は実施していない。また、各動物種のin vitro試験結果から、ヒトでの薬物相互作用の可能性が低いことが示されている[資料5.4: 037]。したがって、MK-3475が薬物動態的な薬物相互作用を受ける又は惹起する可能性を評価する非臨床薬物動態試験は実施していない。

ヒトにおけるE7080の主要な代謝経路は、薬物代謝酵素（CYP3A及びアルデヒドオキシダーゼ）による代謝及び非酵素的反応である。主要な9種のCYP分子種、5種のウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素分子種、アルデヒドオキシダーゼ及び11種のトランスポーターに対する50%阻害濃度は4 μM超であり、E7080の最高用量である24 mg 1日1回投与では、E7080は薬物相互作用を惹起しないことが示唆された。E7080は P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白の基質であり、評価した他のトランスポーターの基質にはならないことが示された。MK-3475を併用した際の薬物相互作用試験は実施していないものの、MK-3475はモノクローナル抗体であることから、E7080と薬物相互作用を生じる可能性は低い。

MK-3475の E7080との併用による薬力学的な薬物相互作用を評価する試験は実施していない一方で、副作用の処置のために副腎皮質ホルモン剤を MK-3475と併用する可能性があるため、MK-3475と副腎皮質ホルモン剤との薬物相互作用の有無について、母集団薬物動態解析により評価した。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期投与とMK-3475の曝露量の間に関連性は認められなかった。しかし、副腎皮質ホルモン剤がMK-3475の薬力学的活性及び有効性に影響を及ぼす可能性があることから、MK-3475の投与開始前は、全身性副腎皮質ホルモン剤又はその他の免疫抑制剤の使用を避けることが望ましい。ただし、MK-3475投与開始後に発現した免疫関連の有害事象の治療のために副腎皮質ホルモン剤又はその他の免疫抑制剤を使用することは可能である。

2.7.4.4.5　　妊娠及び授乳時の使用

KN775/309試験でのデータカットオフ時点で、MK-3475+E7080併用群において妊娠の報告はなかった。

妊婦に対する E7080の投与に関する十分な情報は得られていない。妊娠中は治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、E7080を投与するべきである。妊娠可能な女性は妊娠を避け、E7080の投与中は適切な避妊を行うこと。E7080のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、新生児又は乳幼児への危険性を除外できないことから、授乳中は E7080を投与しないこと。

妊娠中は治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、MK-3475を投与するべきである。また、MK-3475のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、多くの薬剤及び IgG 抗体は母乳中に移行することが知られているため、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の中止、又は MK-3475の投与中止を決定すること。

2.7.4.4.6　　過量投与

過量投与は、E7080では処方された用量を超える有害事象を伴う用量、また、MK-3475では 1000 mg 以上（規定用量の5倍以上）の用量と定義した[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.1.1 項）。KN775/309試験では、有害事象を伴わない偶発的過量投与が1件報告されたが、本事象は回復し、治験薬の投与中止に至らなかった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1 項）。

2.7.4.4.7　　薬物乱用

抗 PD-1モノクローナル抗体又は E7080で薬物乱用や薬物依存を引き起こす可能性は予測されておらず、MK-3475又は E7080の薬物乱用は報告されていない。

2.7.4.4.8　　離脱症状及び反跳現象

抗 PD-1モノクローナル抗体又は E7080で離脱症状及び反跳現象を引き起こす可能性は予測されておらず、これまでの MK-3475又は E7080の臨床試験においても離脱症状及び反跳現象は認められていない。

2.7.4.4.9　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

E7080又は MK-3475などの抗 PD-1モノクローナル抗体で認知機能の障害は予測されていない。E7080又はMK-3475が運転操作又は精神機能に及ぼす影響を検討する追加試験は実施していない。

2.7.4.5　　市販後データ

国内外で得られた市販後の安全性データを、最新の Periodic Safety Update Report（PSUR）（調査単位期間：2019年9月4日～2020年9月3日）を基に記載した。

2.7.4.5.1　　市販後の使用経験

MK-3475は、米国をはじめとする世界各国において悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、尿路上皮癌、膀胱癌、胃癌、食道癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）癌、MSI-Highを有する結腸・直腸癌、肝細胞癌、子宮頸癌、腎細胞癌、子宮体癌（MSI-High以外）、メルケル細胞癌、皮膚扁平上皮癌又は腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB-High）固形癌のうち少なくとも一つの効能・効果で承認されている（2020年9月3日現在）。適応症や体重により用量が異なる患者を少数含むため本剤の推定使用患者数（人年）を厳密に算出することは困難であるものの、発売から2020年9月3日までの累積出荷量は[redacted]サイクル分であることから、1回投与量200 mgとして患者1人あたりの投与サイクルを年間[redacted]サイクルと仮定した場合、推定使用患者は約[redacted]人年であった。

2.7.4.5.2　　市販後の副作用

海外での販売開始から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間に、海外規制当局からの情報及び文献からの報告を含め企業が収集した国内外の自発報告として50,166件の副作用が報告された。50,166件のうち、28,217件が重篤な副作用、21,949件が非重篤な副作用であった。これら副作用のMedDRA器官別大分類別の発現件数を[表2.7.4-18]に示す。なお、MedDRA基本語別の発現件数はPSURに示す（[資料5.3.6.1: PSUR]のAppendix 20.3.1項参照）。

表 2.7.4-18　市販後の副作用の器官別大分類一覧

器官別大分類	重篤（件）	非重篤（件）	合計（件）
血液およびリンパ系障害	993	356	1,349
心臓障害	1,002	116	1,118
先天性、家族性および遺伝性障害	16	25	41
耳および迷路障害	42	37	79
内分泌障害	1,704	945	2,649
眼障害	412	348	760
胃腸障害	2,290	2,506	4,796
一般・全身障害および投与部位の状態	3,251	4,545	7,796
肝胆道系障害	1,404	366	1,770
免疫系障害	676	102	778
感染症および寄生虫症	1,468	410	1,878
傷害、中毒および処置合併症	258	629	887
臨床検査	956	2,683	3,639
代謝および栄養障害	1,124	689	1,813
筋骨格系および結合組織障害	1,046	1,478	2,524
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3,136	104	3,240
神経系障害	1,683	851	2,534
妊娠、産褥および周産期の状態	7	3	10
製品の問題	3	18	21
精神障害	258	327	585
腎および尿路障害	1,071	189	1,260
生殖系および乳房障害	25	90	115
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3,570	1,385	4,955
皮膚および皮下組織障害	1,263	3,250	4,513
社会環境	21	43	64
外科および内科処置	185	198	383
血管障害	353	256	609
合計	28,217	21,949	50,166

MedDRA version 23.0で集計

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

当該調査単位期間（2019年9月4日から2020年9月3日）に安全性に関連した Company Core Data Sheet（CCDS）の改訂として、以下の事項を追記した。

- WARNINGS AND PRECAUTIONS：免疫介在性有害事象の項に「脊髄炎」を追記
- ADVERSE REACTIONS：7.2 市販後経験の項に、「血球貪食性リンパ組織球症」を追記

2.7.4.5.4　市販後データにおける結論

最新の PSUR に記載されたデータを分析、検討した結果、今までに確立された本剤の良好なベネフィットリスクプロファイルが再確認された。また、安全性上の懸念を示す知見は適切に医薬

品リスク管理計画書に反映されており、医薬品リスク管理計画に基づき実施される安全性監視計画及びリスク最小化計画により、本剤の市販後の安全性は確保できると考える。

2.7.4.6　　日本人集団の安全性

本項では、KN775/309試験の日本人集団の安全性に関する解析結果を要約する。日本人集団の安全性に関する解析結果の詳細は、Japanese Subgroup Analysis Report [資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]に示す。

全般的な曝露状況

KN775/309試験では、データカットオフ時点で、MK-3475+E7080併用群52例及び TPC 群51例の合計103例の日本人患者が治験薬を1回以上投与された[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（1.3.2項）。治験薬の投与期間は、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[表 2.7.4-19]。

治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

日本人集団（日本人 APaT 集団）の人口統計学的特性及びベースライン特性は、MK-3475+E7080 併用群及び TPC 群で概して同程度であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（1.4.3項）。

有害事象の要約

日本人集団の有害事象、副作用及び Grade 3以上の有害事象（副作用を含む）の発現割合は両群間で概して同程度であった。重篤な有害事象（副作用を含む）、いずれかの治験薬の用量調整（減量、休薬又は投与中止）に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（副作用を含む）及びいずれかの治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（副作用を含む）の発現割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。死亡に至った有害事象は、TPC 群で2例みられたが、MK-3475+E7080併用群ではなかった[表 2.7.4-20]。

治験薬の投与期間で調整された有害事象の要約では、全有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象（副作用を含む）及びいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で低い傾向がみられた。これら以外のカテゴリー別の有害事象の発現率は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高い発現傾向に変化はなかった[付録 2.7.4-4]。

有害事象

日本人集団の全例に有害事象が発現した。MK-3475+E7080併用群で多くみられた有害事象（発現割合30%以上）は、高血圧、甲状腺機能低下症、蛋白尿、悪心、血小板数減少、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、貧血、口内炎、倦怠感、発熱及び嘔吐であった。TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で発現割合が20%以上高い有害事象は、高血圧（MK-3475+E7080 併用群：78.8%、TPC 群：0.0%、以下同順）、甲状腺機能低下症（75.0%、0.0%）、蛋白尿（63.5%、

7.8%）、血小板数減少（48.1%、13.7%）、食欲減退（46.2%、25.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（46.2%、0.0%）、下痢（44.2%、9.8%）、発熱（38.5%、11.8%）、体重減少（28.8%、3.9%）及び関節痛（25.0%、3.9%）であった[付録 2.7.4-5]。

MK-3475+E7080併用群で多くみられた Grade 3以上の有害事象（発現割合10%以上）は、高血圧、蛋白尿、貧血、体重減少、食欲減退、リパーゼ増加、好中球数減少及び血小板数減少であった。TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で発現割合が5%以上高い Grade 3以上の有害事象（発現割合10%以上）は、高血圧（30.8%、0.0%）、蛋白尿（17.3%、2.0%）、体重減少（13.5%、0.0%）、食欲減退（11.5%、0.0%）、リパーゼ増加（11.5%、2.0%）及び血小板数減少（11.5%、2.0%）であった[付録 2.7.4-5]。

副作用

日本人集団の MK-3475+E7080併用群の1例を除く全例に副作用が発現した[表 2.7.4-20]。MK-3475+E7080併用群で多くみられた副作用（発現割合30%以上）は、高血圧、甲状腺機能低下症、蛋白尿、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血小板数減少、悪心、食欲減退、口内炎及び倦怠感であった。TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で発現割合が20%以上高い副作用は、高血圧（78.8%、0.0%）、甲状腺機能低下症（75.0%、0.0%）、蛋白尿（61.5%、2.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（44.2%、0.0%）、血小板数減少（44.2%、13.7%）、発熱（28.8%、3.9%）及び下痢（26.9%、5.9%）であった[付録 2.7.4-6]。

Grade 3 以上の副作用の発現割合は、両群間で大きな違いはなかった[表 2.7.4-20]。MK-3475+E7080併用群で多くみられた Grade 3以上の副作用（発現割合5%以上）は、高血圧、蛋白尿、食欲減退、好中球数減少、血小板数減少、貧血、下痢、リパーゼ増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群、体重減少及び白血球数減少であった。TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で発現割合が5%以上高い Grade 3以上の副作用は、高血圧（30.8%、0.0%）、蛋白尿（17.3%、0.0%）、血小板数減少（9.6%、2.0%）、食欲減退（9.6%、0.0%）、下痢（7.7%、0.0%）、体重減少（5.8%、0.0%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（5.8%、0.0%）であった[付録 2.7.4-6]。

死亡に至った有害事象

日本人集団の TPC 群の2例に死亡に至った有害事象が発現した[表 2.7.4-20]。TPC 群でみられた死亡に至った有害事象は、心不全及び中毒性心筋症であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.3.1項）、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された[資料 5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.2項）。なお、MK-3475+E7080併用群で死亡に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象

MK-3475＋E7080併用群で最も多くみられた重篤な有害事象（発現割合5%以上）は、食欲減退（4例、7.7%）であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.4.2項）。いずれの食欲減退も治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.4.4項）。

治験薬の投与中止に至った有害事象

MK-3475+E7080併用群で2例以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、消化管穿孔（2例、3.8%）及び蛋白尿（2例、3.8%）のみであった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.5.2項）。これらの有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.5.4項）。

治験薬の休薬に至った有害事象

MK-3475+E7080併用群で多くみられたいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合5%以上）は、蛋白尿（9.6%）、下痢（7.7%）、高血圧、倦怠感、好中球数減少、発熱及び嘔吐（それぞれ5.8%）であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.6.2項）。これらの有害事象は、下痢、倦怠感及び好中球数減少のそれぞれ1例を除いて治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.6.4項）。

治験薬の減量に至った有害事象

MK-3475は固定用量のため、減量は許容しなかった。MK-3475+E7080併用群で多くみられた治験薬（E7080）の減量に至った有害事象（発現割合10%以上）は、蛋白尿（23.1%）、血小板数減少（21.2%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（19.2%）であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.7.2項）。いずれの有害事象も治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.7.4項）。

AEOSI

日本人集団の AEOSI の発現割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[表2.7.4-21]。MK-3475+E7080併用群での AEOSI の発現割合は88.5%（46/52例）であり、その多くは Grade 1又は2（40/46例）であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.4項）、死亡に至った AEOSI はなかった。MK-3475+E7080併用群で多くみられた AEOSI（発現割合10%以上）は、甲状腺機能低下症（75.0%）及び甲状腺機能亢進症（15.4%）であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.3項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた甲状腺機能低下症は、いずれも Grade 1（11/40例）又は Grade 2（28/40例）であり、Grade 3以上の事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.4項）。甲状腺機能低下症に対してステロイド治療を受けた患者はなく[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.6項）、治験薬の投与中止に至った事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.4項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた甲状腺機能亢進症は、いずれも Grade 1（7/8例）又は Grade 2（1/8例）であり、Grade 3以上の事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.4項）。甲状腺機能亢進症に対してステロイド治療を受けた患者はなく[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.6項）、治験薬の投与中止に至った事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.4項）。

CSAE

日本人集団の CSAE の発現割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[表

2.7.4-22]。MK-3475+E7080併用群でみられた CSAE の発現割合は98.1%（51/52例）であり、そのうち、半数以上は Grade 3以上の CSAE（55.8%、29/52例）であった。しかしながら、重篤な CASE は比較的少なく（25.0%、13/52例）、死亡に至った CSAE はなかった。MK-3475+E7080併用群で多くみられた CSAE（発現割合20%以上）は、高血圧（78.8%）、甲状腺機能低下症（75.0%）、蛋白尿（63.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（46.2%）、ALT 増加（25.0%）及び AST 増加（21.2%）であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.9項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた高血圧の約40%が Grade 3（16/41例）であったが[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、重篤な事象は1.9%（1/52例）と低頻度であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）。また、治験薬の投与中止に至った事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた甲状腺機能低下症の程度は Grade 1（11/39例）又は Grade 2（28/39例）であり、Grade 3以上の事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）。また、重篤な事象[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた蛋白尿（尿蛋白陽性を含む）の大部分は Grade 1（4/34例）又は Grade 2（21/34例）であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、重篤な事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）。尿蛋白による治験薬の投与中止に至った患者は2/34例のみであった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた手掌・足底発赤知覚不全症候群の大部分は Grade 1（10/24例）又は Grade 2（11/24例）であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、重篤な事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）。手掌・足底発赤知覚不全症候群がみられた患者のうち、治験薬の投与中止に至った患者はいなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた ALT 増加の大部分は Grade 1（7/13例）又は Grade 2（3/13例）であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、重篤な事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）。ALT 増加がみられた患者のうち、治験薬の投与中止に至った患者はいなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた AST 増加は Grade 1（10/11例）又は Grade 2（1/11例）であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、Grade 3の事象及び重篤な事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）。AST 増加がみられた患者のうち、治験薬の投与中止に至った患者はいなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

臨床検査値

日本人集団で臨床検査値異常（全 Grade）がみられた患者の割合は、多くの検査項目において、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かったが、MK-3475+E7080併用群で多くみられた臨床検査値異常の多くは Grade 1又は2であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.9.1項）。多くみられた Grade 3以上の臨床検査値異常（発現割合10%以上）は、リンパ球数減少（MK-3475+E7080併用群：17.6%、TPC 群：16.3%、以下同順）、ALT 増加（17.3%、0.0%）、好中球数減少（17.3%、78.4%）、

AST 増加（15.4%、0.0%）、ヘモグロビン減少（11.5%、13.7%）、ヘモグロビン増加（11.5%、13.7%）、低ナトリウム血症（11.5%、0.0%）、高ナトリウム血症（11.5%、0.0%）、リパーゼ増加（11.5%、5.9%）、血小板数減少（11.5%、3.9%）及び白血球数減少（9.6%、58.8%）であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.9.1項）。

日本人集団の MK-3475+E7080併用群の2例に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5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.9.2項）。

表 2.7.4-19　投与状況の要約

KN775/309 試験（日本人 APaT 集団）
Summary of Drug Exposure
All-comer Participants
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=52)	TPC (N=51)
Duration On Therapy (days) [a]		
Mean	317.5	137.0
Median	287.5	120.0
SD	231.2	126.5
Range	1.0 to 817.0	1.0 to 785.0
Duration on Both Lenvatinib and Pembrolizumab (days) [b]		
Mean	264.3	NA
Median	213.0	NA
SD	225.1	NA
Range	1.0 to 784.0	NA
Duration on Lenvatinib (days) [c]		
Mean	278.7	NA
Median	218.5	NA
SD	237.5	NA
Range	1.0 to 817.0	NA
Duration on Pembrolizumab (days) [d]		
Mean	303.1	NA
Median	277.0	NA
SD	220.9	NA
Range	1.0 to 784.0	NA

[a] Duration on Therapy is calculated as the days between first dose date and last dose date in each treatment arm.

[b] For Lenvatinib + Pembrolizumab, defined as from the first date when both drugs were taken until the date when one of the two drugs was first discontinued.

[c] For Lenvatinib + Pembrolizumab, defined as from the first date when Lenvatinib was taken until the date when Lenvatinib was discontinued.

[d] For Lenvatinib + Pembrolizumab, defined as from the first date when Pembrolizumab was taken until the date when Pembrolizumab was discontinued.

NA = Not applicable.

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adexsum]

表 2.7.4-20　有害事象の要約

KN775/309 試験（日本人 APaT 集団）

Adverse Event Summary
in All-comer Participants
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	52		51	
with one or more adverse events	52	(100.0)	51	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related[a] adverse events	51	(98.1)	51	(100.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	47	(90.4)	42	(82.4)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	40	(76.9)	42	(82.4)
with serious adverse events	31	(59.6)	12	(23.5)
with serious drug-related adverse events	23	(44.2)	9	(17.6)
with dose modification[b] due to an adverse event	51	(98.1)	23	(45.1)
with dose interruption[c] due to an adverse event	33	(63.5)	11	(21.6)
interruption of Pembrolizumab	28	(53.8)	0	(0.0)
interruption of Lenvatinib	19	(36.5)	0	(0.0)
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	9	(17.3)	0	(0.0)
with dose reduction[d] due to an adverse event	43	(82.7)	9	(17.6)
who died	0	(0.0)	2	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(3.9)
discontinued[e] due to an adverse event	19	(36.5)	4	(7.8)
discontinued Pembrolizumab	8	(15.4)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	19	(36.5)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	6	(11.5)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	18	(34.6)	4	(7.8)
discontinued Pembrolizumab	6	(11.5)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	18	(34.6)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	5	(9.6)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	13	(25.0)	3	(5.9)
discontinued Pembrolizumab	7	(13.5)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	12	(23.1)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	5	(9.6)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	12	(23.1)	3	(5.9)
discontinued Pembrolizumab	5	(9.6)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	11	(21.2)	0	(0.0)

Adverse Event Summary
in All-comer Participants
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	4	(7.7)	0	(0.0)

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

[b] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.

[c] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose interruption of either Pembrolizumab or Lenvatinib.

[d] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose reduction for only Lenvatinib.

[e] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the discontinuation of either Pembrolizumab or Lenvatinib.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

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 4.03

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adae]

表 2.7.4-21　AEOSI の要約

KN775/309 試験（日本人 APaT 集団）

Adverse Event Summary
AEOSI
in All-comer Participants
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	52		51	
with one or more adverse events	46	(88.5)	3	(5.9)
with no adverse event	6	(11.5)	48	(94.1)
with drug-related[a] adverse events	46	(88.5)	3	(5.9)
with toxicity grade 3-5 adverse events	6	(11.5)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	6	(11.5)	0	(0.0)
with serious adverse events	7	(13.5)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	7	(13.5)	0	(0.0)
with dose modification[b] due to an adverse event	11	(21.2)	0	(0.0)
with dose interruption[c] due to an adverse event	7	(13.5)	0	(0.0)
interruption of Pembrolizumab	7	(13.5)	0	(0.0)
interruption of Lenvatinib	2	(3.8)	0	(0.0)
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	1	(1.9)	0	(0.0)
with dose reduction[d] due to an adverse event	3	(5.8)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued[e] due to an adverse event	4	(7.7)	0	(0.0)
discontinued Pembrolizumab	3	(5.8)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	3	(5.8)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	2	(3.8)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	4	(7.7)	0	(0.0)
discontinued Pembrolizumab	3	(5.8)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	3	(5.8)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	2	(3.8)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	4	(7.7)	0	(0.0)
discontinued Pembrolizumab	3	(5.8)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	3	(5.8)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	2	(3.8)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	4	(7.7)	0	(0.0)
discontinued Pembrolizumab	3	(5.8)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	3	(5.8)	0	(0.0)

Adverse Event Summary
AEOSI
in All-comer Participants
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	2	(3.8)	0	(0.0)

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

[b] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.

[c] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose interruption of either Pembrolizumab or Lenvatinib.

[d] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose reduction for only Lenvatinib.

[e] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the discontinuation of either Pembrolizumab or Lenvatinib.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

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 4.03

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adae]

表 2.7.4-22　CSAE の要約

KN775/309 試験（日本人 APaT 集団）

Adverse Event Summary
CSAE
in All-comer Participants
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	52		51	
with one or more adverse events	51	(98.1)	21	(41.2)
with no adverse event	1	(1.9)	30	(58.8)
with drug-related[a] adverse events	51	(98.1)	14	(27.5)
with toxicity grade 3-5 adverse events	29	(55.8)	5	(9.8)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	27	(51.9)	4	(7.8)
with serious adverse events	13	(25.0)	4	(7.8)
with serious drug-related adverse events	10	(19.2)	4	(7.8)
with dose modification[b] due to an adverse event	35	(67.3)	4	(7.8)
with dose interruption[c] due to an adverse event	13	(25.0)	1	(2.0)
interruption of Pembrolizumab	8	(15.4)	0	(0.0)
interruption of Lenvatinib	8	(15.4)	0	(0.0)
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	2	(3.8)	0	(0.0)
with dose reduction[d] due to an adverse event	29	(55.8)	1	(2.0)
who died	0	(0.0)	2	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(3.9)
discontinued[e] due to an adverse event	10	(19.2)	2	(3.9)
discontinued Pembrolizumab	5	(9.6)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	10	(19.2)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	3	(5.8)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	9	(17.3)	2	(3.9)
discontinued Pembrolizumab	3	(5.8)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	9	(17.3)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	2	(3.8)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	7	(13.5)	2	(3.9)
discontinued Pembrolizumab	4	(7.7)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	6	(11.5)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	2	(3.8)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	6	(11.5)	2	(3.9)
discontinued Pembrolizumab	2	(3.8)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	5	(9.6)	0	(0.0)

Adverse Event Summary
CSAE
in All-comer Participants
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	1	(1.9)	0	(0.0)

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

[b] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.

[c] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose interruption of either Pembrolizumab or Lenvatinib.

[d] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose reduction for only Lenvatinib.

[e] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the discontinuation of either Pembrolizumab or Lenvatinib.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

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 4.03

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.7　　付録

付録 2.7.4-1　安全性評価対象集団に用いた臨床試験一覧

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Enrollment	Subject Exposure
KN-001	1	Australia, Canada, France, Italy, Norway, South Korea, Spain, Taiwan, UK, US	Phase 1 Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma	Open-label, nonrandomized Phase 1 study of IV MK-3475	Pembrolizumab 1, 2, 3, and 10 mg/kg IV Q2W or Q3W	Progressive, locally advanced or metastatic carcinoma, especially melanoma and NSCLC	Data cutoff: 18-SEP-2015 665 Melanoma 550 NSCLC	Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W: ~180 (mel); 202 (NSCLC) 10 mg/kg Q3W: ~313 (mel); 287 (NSCLC)2 mg/kg Q3W: ~162 (mel); 61 (NSCLC)
KN-002	2	Argentina, Australia, France, Germany, Israel, Italy, Netherlands, Norway, Spain, Sweden, Switzerland, US	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Subjects with Advanced Melanoma	Randomized, Phase 2 study of MK-3475 versus chemotherapy. MK-3475 dose is blinded to the investigator, subject, and Applicant	Pembrolizumab 2 or 10 mg/kg IV Q3W versus choice of chemotherapy (paclitaxel plus carboplatin, paclitaxel alone, dacarbazine, or temozolomide)	Advanced melanoma refractory to IPI	540 Data cutoff: 16-NOV-2015	Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W: 180 10 mg/kg Q3W: 181 investigator-choice standard of care chemotherapy: 179
KN-006	3	Australia, Austria, Belgium, Canada, Chile, Colombia, France, Germany, Israel, Netherlands, New Zealand, Norway, Spain, Sweden, UK, US	A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to IPI in Patients with Advanced Melanoma	Randomized, controlled, open-label, 3-arm pivotal study of 2 dosing regimens of MK-3475 versus IPI	Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q2W or Q3W versus IPI 3 mg/kg IV Q3W for 4 doses	Unresectable or metastatic melanoma who have not received treatment with IPI	834 Data cutoff: [redacted]-20[redacted]	Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W: 279 10 mg/kg Q3W: 277 IPI: 278

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Enrollment	Subject Exposure
KN-010	2/3	Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Japan, Lithuania, Netherlands, Portugal, Russia, South Africa, South Korea, Spain, Taiwan, UK, US	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer	Multi-center, worldwide, randomized, adaptively designed Phase 2/3 study of MK-3475 at 2 dosing schedules versus docetaxel	Pembrolizumab 2 mg/kg IV Q3W versus pembrolizumab 10 mg/kg IV Q3W versus docetaxel at 75 mg/m^2 Q3W	NSCLC with PD-L1 positive tumors who have progressed after platinum-based chemotherapy	991 Data cutoff: 30-SEP-2015	Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W: 339 10 mg/kg Q3W: 343 Docetaxel: 309
E7080-G000-201	2	Australia, France, Italy, Poland, UK, US	Phase 2, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology	Phase 2, open-label, single-arm, 2-stage, multicenter	24 mg QD or 10 mg BID (20 mg total) in 28-day treatment cycles Oral	Medullary or differentiated thyroid cancer	162 enrolled 117 treated Data cut-off: 12-FEB-2020	Lenvatinib 58 (DTC) 24 mg QD 59 (MTC) 10 mg BID

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Enrollment	Subject Exposure
E7080-G000-203	2	Canada, US	An Open-Label, Three-Cohort, Phase 2 Study of E7080 (Lenvatinib) in Subjects With Recurrent Malignant Glioma	Phase 2, randomized, multicenter, multidose, open-label, 3-cohort study	24 mg QD; Oral; bevacizumab, 10 mg/kg IV every 2 weeks in 28-day cycles.	Recurrent malignant glioma	173 enrolled 151 treated Data cut-off: 12-FEB-2020	38 Cohort 1 (Bevacizumab) 42 Cohort 1 (Lenvatinib) 39 Cohort 2 (Lenvatinib) 32 Cohort 3 (Lenvatinib)

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Enrollment	Subject Exposure
E7080-G000-205	1b/2	US	An Open-Label, Multicenter Phase 1b/2 Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior VEGF-Targeted Treatment	Phase 1b: nonrandomized, multicenter, multidose, open-label, dose escalation study Phase 2: randomized, multicenter, multidose, 3-arm study	Phase 1b: Oral lenvatinib 6 to 24 mg QD in combination with oral everolimus 5 to 10 mg QD Phase 2: Oral lenvatinib in combination with oral everolimus at the RP2 dose QD (Arm A). Oral lenvatinib 24 mg QD (Arm B). Oral everolimus 10 mg QD (Arm C	Phase 1b: Unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma. Phase 2: Unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma and disease progression following one prior VEGF-targeted treatment	178 enrolled, 173 treated Data cut-off: 12-FEB-2020	20 lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg QD 51 lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg QD 52 lenvatinib 24 mg QD 50 everolimus 10 mg QD
E7080-G000-206	2	Australia, Germany, UK, US	An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Study of E7080 (Lenvatinib) in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	Multicenter, open-label, 2-cohort, 2-stage study	24 mg QD; Oral	Unresectable Stage III or Stage IV melanoma	298 enrolled; 182 treated Data cut-off: 12-FEB-2020	182 24 mg QD

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Enrollment	Subject Exposure
E7080-G000-209	2	US	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of the Safety and Activity of Lenvatinib (E7080) in Subjects With KIF5B-RET-Positive Adenocarcinoma of the Lung	Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study	24 mg QD; Oral	Adenocarcinoma of the lung	25 enrolled and treated Data cut-off: 12-FEB-2020	25 Lenvatinib 24 mg QD
E7080-G000-303	3	US	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC)	Randomized, double-blind, placebo controlled Multicenter Phase 3 study with an OOL treatment period	24 mg QD Oral	DTC	392 (261 Lenvatinib; 131 placebo) 115 (in OOL - 85 lenvatinib; 30 placebo) Data cut-off: 12-FEB-2020	346 Lenvatinib 24 mg QD (261 +85 in OOL)
E7080-G000-398	EAP	US	An Open-label, Randomized, Multicenter, Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	Multicenter, randomized, open-label, expanded access program	24mg, 20mg, or 14mg; QD, Oral	RR/DTC	33	Lenvatinib 10 24 mg QD 11 20 mg QD 12 14 mg QD

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Enrollment	Subject Exposure
E7080-703	2	US	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral E7080 (Lenvatinib) in Addition toBest Supportive Care (BSC) Versus BSC Alone in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Who Have Failed at Least Two Systemic Anticancer Regimins	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	24 mg lenvatinib or placebo; QD, Oral	Non-squamous NSCLC	135 enrolled and treated Data cut-off: 12-FEB-2020	89 Arm 1 Lenvatinib 24 mg QD + BSC 46 Arm 2 Placebo + BSC
E7080-J081-105	1	Japan	A Phase 1 Study of E7080 (lenvatinib) in Subjects With Solid Tumor	Open-label, non-randomized, dose escalation, single-center	20 mg or 24 mg QD, Oral	Solid tumors	9 Data cut-off: 12-FEB-2020	3 20 mg QD Lenvatinib 6 24 mg QD Lenvatinib
E7080-J081-208	2	Japan	A Phase 2 Study of E7080 in Subjects With Advanced Thyroid Cancer	Multicenter, nonrandomized, open-label Phase 2 study with three phases	24mg QD; Oral	Advanced thyroid cancer (MTC, ATC and RR-DTC)	51 Data cut-off: 12-FEB-2020	51 Lenvatinib 24 mg QD

Study ID	Phase	Country	Study Title	Study Design	Dosing Regimen	Study Population	Enrollment	Subject Exposure
E7080-A001-111/KN-146	1b/2	Norway, Spain and US	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors	Multicenter, open-label, adaptively designed Phase 1b/2 study to determine MTD and ORR for lenvatinib in combination with pembrolizumab	Lenvatinib at 3 dose escalation levels, 24, 20, and 14 mg QD orally combined with pembrolizumab 200 mg Q3W IV	Males/females, 18 years or older with selected tumor types: non-small cell lung cancer, predominantly clear cell RCC, EC, urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma of the head and neck, or melanoma (excluding uveal melanoma);	283 Data Cut off: 10-JAN-2019	Lenvatinib 20 and 24 mg QD and Pembrolizumab 200 mg Q3W

付録 2.7.4-2　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

KN775/309 試験（APaT 集団）

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	406		406		388		388	
with one or more adverse events	405	(99.8)	361	(88.9)	386	(99.5)	282	(72.7)
with no adverse events	1	(0.2)	45	(11.1)	2	(0.5)	106	(27.3)
血液およびリンパ系障害	**149**	**(36.7)**	**45**	**(11.1)**	**259**	**(66.8)**	**159**	**(41.0)**
貧血	106	(26.1)	25	(6.2)	189	(48.7)	57	(14.7)
白血球減少症	28	(6.9)	0	(0.0)	51	(13.1)	31	(8.0)
好中球減少症	30	(7.4)	7	(1.7)	131	(33.8)	100	(25.8)
血小板減少症	44	(10.8)	6	(1.5)	26	(6.7)	5	(1.3)
心臓障害	**50**	**(12.3)**	**11**	**(2.7)**	**45**	**(11.6)**	**12**	**(3.1)**
内分泌障害	**253**	**(62.3)**	**13**	**(3.2)**	**9**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能亢進症	47	(11.6)	3	(0.7)	4	(1.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	233	(57.4)	5	(1.2)	3	(0.8)	0	(0.0)
眼障害	**43**	**(10.6)**	**0**	**(0.0)**	**21**	**(5.4)**	**0**	**(0.0)**
胃腸障害	**355**	**(87.4)**	**106**	**(26.1)**	**293**	**(75.5)**	**41**	**(10.6)**
腹痛	83	(20.4)	10	(2.5)	53	(13.7)	5	(1.3)
上腹部痛	53	(13.1)	1	(0.2)	27	(7.0)	0	(0.0)
便秘	105	(25.9)	3	(0.7)	96	(24.7)	2	(0.5)
下痢	220	(54.2)	31	(7.6)	78	(20.1)	8	(2.1)
悪心	201	(49.5)	14	(3.4)	179	(46.1)	5	(1.3)
口内炎	78	(19.2)	8	(2.0)	47	(12.1)	2	(0.5)
嘔吐	149	(36.7)	11	(2.7)	81	(20.9)	9	(2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**306**	**(75.4)**	**64**	**(15.8)**	**264**	**(68.0)**	**39**	**(10.1)**
無力症	96	(23.6)	24	(5.9)	95	(24.5)	15	(3.9)
疲労	134	(33.0)	21	(5.2)	107	(27.6)	12	(3.1)
粘膜の炎症	49	(12.1)	6	(1.5)	38	(9.8)	3	(0.8)
末梢性浮腫	49	(12.1)	2	(0.5)	36	(9.3)	3	(0.8)
発熱	58	(14.3)	4	(1.0)	29	(7.5)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**48**	**(11.8)**	**27**	**(6.7)**	**3**	**(0.8)**	**1**	**(0.3)**
感染症および寄生虫症	**245**	**(60.3)**	**69**	**(17.0)**	**147**	**(37.9)**	**31**	**(8.0)**
尿路感染	104	(25.6)	16	(3.9)	39	(10.1)	4	(1.0)
傷害、中毒および処置合併症	**48**	**(11.8)**	**8**	**(2.0)**	**21**	**(5.4)**	**3**	**(0.8)**

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**306**	**(75.4)**	**133**	**(32.8)**	**192**	**(49.5)**	**114**	**(29.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	86	(21.2)	19	(4.7)	20	(5.2)	3	(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	80	(19.7)	18	(4.4)	17	(4.4)	3	(0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	50	(12.3)	8	(2.0)	15	(3.9)	4	(1.0)
血中クレアチニン増加	44	(10.8)	3	(0.7)	10	(2.6)	1	(0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	52	(12.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
リパーゼ増加	45	(11.1)	26	(6.4)	8	(2.1)	5	(1.3)
好中球数減少	22	(5.4)	10	(2.5)	94	(24.2)	83	(21.4)
血小板数減少	50	(12.3)	11	(2.7)	22	(5.7)	3	(0.8)
体重減少	138	(34.0)	42	(10.3)	22	(5.7)	1	(0.3)
白血球数減少	20	(4.9)	6	(1.5)	60	(15.5)	41	(10.6)
代謝および栄養障害	**290**	**(71.4)**	**97**	**(23.9)**	**157**	**(40.5)**	**27**	**(7.0)**
食欲減退	182	(44.8)	32	(7.9)	82	(21.1)	2	(0.5)
高トリグリセリド血症	51	(12.6)	8	(2.0)	11	(2.8)	1	(0.3)
低カリウム血症	53	(13.1)	21	(5.2)	26	(6.7)	6	(1.5)
低マグネシウム血症	72	(17.7)	4	(1.0)	26	(6.7)	2	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**234**	**(57.6)**	**30**	**(7.4)**	**116**	**(29.9)**	**5**	**(1.3)**
関節痛	124	(30.5)	7	(1.7)	31	(8.0)	0	(0.0)
背部痛	49	(12.1)	2	(0.5)	29	(7.5)	0	(0.0)
筋肉痛	72	(17.7)	3	(0.7)	19	(4.9)	0	(0.0)
四肢痛	45	(11.1)	8	(2.0)	21	(5.4)	1	(0.3)
神経系障害	**199**	**(49.0)**	**14**	**(3.4)**	**139**	**(35.8)**	**11**	**(2.8)**
浮動性めまい	42	(10.3)	0	(0.0)	22	(5.7)	0	(0.0)
頭痛	101	(24.9)	2	(0.5)	34	(8.8)	1	(0.3)
精神障害	**74**	**(18.2)**	**6**	**(1.5)**	**44**	**(11.3)**	**1**	**(0.3)**
腎および尿路障害	**181**	**(44.6)**	**47**	**(11.6)**	**46**	**(11.9)**	**12**	**(3.1)**
蛋白尿	117	(28.8)	22	(5.4)	11	(2.8)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	**58**	**(14.3)**	**8**	**(2.0)**	**23**	**(5.9)**	**1**	**(0.3)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**210**	**(51.7)**	**20**	**(4.9)**	**133**	**(34.3)**	**26**	**(6.7)**
咳嗽	53	(13.1)	0	(0.0)	51	(13.1)	1	(0.3)
発声障害	93	(22.9)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
呼吸困難	46	(11.3)	3	(0.7)	42	(10.8)	3	(0.8)

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**211**	**(52.0)**	**31**	**(7.6)**	**158**	**(40.7)**	**3**	**(0.8)**
脱毛症	22	(5.4)	0	(0.0)	120	(30.9)	2	(0.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	86	(21.2)	11	(2.7)	3	(0.8)	0	(0.0)
そう痒症	42	(10.3)	0	(0.0)	12	(3.1)	0	(0.0)
発疹	61	(15.0)	2	(0.5)	13	(3.4)	0	(0.0)
血管障害	**275**	**(67.7)**	**159**	**(39.2)**	**71**	**(18.3)**	**15**	**(3.9)**
高血圧	260	(64.0)	154	(37.9)	20	(5.2)	9	(2.3)

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

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

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

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.03.

Adverse event terms are based on MedDRA version 23.1.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-3　全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

KN775/309 試験（APaT 集団）

Subjects With Drug-related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	406		406		388		388	
with one or more adverse events	395	(97.3)	316	(77.8)	364	(93.8)	229	(59.0)
with no adverse events	11	(2.7)	90	(22.2)	24	(6.2)	159	(41.0)
血液およびリンパ系障害	**97**	**(23.9)**	**19**	**(4.7)**	**234**	**(60.3)**	**143**	**(36.9)**
貧血	58	(14.3)	8	(2.0)	150	(38.7)	43	(11.1)
発熱性好中球減少症	1	(0.2)	1	(0.2)	21	(5.4)	21	(5.4)
白血球減少症	20	(4.9)	0	(0.0)	47	(12.1)	27	(7.0)
リンパ球減少症	15	(3.7)	2	(0.5)	26	(6.7)	11	(2.8)
好中球減少症	22	(5.4)	4	(1.0)	127	(32.7)	95	(24.5)
血小板減少症	31	(7.6)	4	(1.0)	22	(5.7)	4	(1.0)
心臓障害	**21**	**(5.2)**	**5**	**(1.2)**	**21**	**(5.4)**	**9**	**(2.3)**
内分泌障害	**239**	**(58.9)**	**11**	**(2.7)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能亢進症	39	(9.6)	3	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	221	(54.4)	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	**25**	**(6.2)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**
胃腸障害	**302**	**(74.4)**	**71**	**(17.5)**	**235**	**(60.6)**	**15**	**(3.9)**
腹痛	30	(7.4)	4	(1.0)	13	(3.4)	0	(0.0)
上腹部痛	28	(6.9)	0	(0.0)	12	(3.1)	0	(0.0)
便秘	36	(8.9)	0	(0.0)	51	(13.1)	0	(0.0)
下痢	171	(42.1)	25	(6.2)	42	(10.8)	3	(0.8)
口内乾燥	33	(8.1)	0	(0.0)	9	(2.3)	0	(0.0)
悪心	158	(38.9)	12	(3.0)	157	(40.5)	4	(1.0)
口内炎	70	(17.2)	8	(2.0)	46	(11.9)	2	(0.5)
嘔吐	99	(24.4)	10	(2.5)	59	(15.2)	6	(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**239**	**(58.9)**	**43**	**(10.6)**	**205**	**(52.8)**	**25**	**(6.4)**
無力症	75	(18.5)	17	(4.2)	76	(19.6)	9	(2.3)
疲労	113	(27.8)	15	(3.7)	92	(23.7)	12	(3.1)
粘膜の炎症	45	(11.1)	6	(1.5)	35	(9.0)	3	(0.8)
発熱	26	(6.4)	1	(0.2)	4	(1.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**28**	**(6.9)**	**15**	**(3.7)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**
感染症および寄生虫症	**51**	**(12.6)**	**19**	**(4.7)**	**45**	**(11.6)**	**9**	**(2.3)**
臨床検査	**248**	**(61.1)**	**90**	**(22.2)**	**152**	**(39.2)**	**101**	**(26.0)**

Subjects With Drug-related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5 (Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**248**	**(61.1)**	**90**	**(22.2)**	**152**	**(39.2)**	**101**	**(26.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	63	(15.5)	13	(3.2)	14	(3.6)	2	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	58	(14.3)	13	(3.2)	12	(3.1)	2	(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	26	(6.4)	4	(1.0)	5	(1.3)	2	(0.5)
血中クレアチニン増加	21	(5.2)	1	(0.2)	2	(0.5)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	40	(9.9)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
リパーゼ増加	32	(7.9)	18	(4.4)	2	(0.5)	1	(0.3)
リンパ球数減少	10	(2.5)	3	(0.7)	22	(5.7)	13	(3.4)
好中球数減少	17	(4.2)	7	(1.7)	93	(24.0)	82	(21.1)
血小板数減少	43	(10.6)	7	(1.7)	20	(5.2)	3	(0.8)
体重減少	90	(22.2)	24	(5.9)	7	(1.8)	0	(0.0)
白血球数減少	15	(3.7)	4	(1.0)	58	(14.9)	40	(10.3)
代謝および栄養障害	**215**	**(53.0)**	**57**	**(14.0)**	**88**	**(22.7)**	**7**	**(1.8)**
食欲減退	149	(36.7)	24	(5.9)	64	(16.5)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	24	(5.9)	3	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)
低マグネシウム血症	38	(9.4)	3	(0.7)	12	(3.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**150**	**(36.9)**	**15**	**(3.7)**	**50**	**(12.9)**	**1**	**(0.3)**
関節痛	84	(20.7)	4	(1.0)	17	(4.4)	0	(0.0)
筋肉痛	54	(13.3)	3	(0.7)	13	(3.4)	0	(0.0)
神経系障害	**120**	**(29.6)**	**9**	**(2.2)**	**93**	**(24.0)**	**1**	**(0.3)**
味覚不全	32	(7.9)	0	(0.0)	26	(6.7)	0	(0.0)
頭痛	53	(13.1)	1	(0.2)	14	(3.6)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	8	(2.0)	0	(0.0)	21	(5.4)	1	(0.3)
腎および尿路障害	**122**	**(30.0)**	**29**	**(7.1)**	**13**	**(3.4)**	**4**	**(1.0)**
蛋白尿	102	(25.1)	18	(4.4)	4	(1.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**130**	**(32.0)**	**10**	**(2.5)**	**35**	**(9.0)**	**4**	**(1.0)**
発声障害	76	(18.7)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
鼻出血	25	(6.2)	0	(0.0)	7	(1.8)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**182**	**(44.8)**	**28**	**(6.9)**	**140**	**(36.1)**	**2**	**(0.5)**
脱毛症	17	(4.2)	0	(0.0)	117	(30.2)	2	(0.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	84	(20.7)	11	(2.7)	3	(0.8)	0	(0.0)
そう痒症	27	(6.7)	0	(0.0)	7	(1.8)	0	(0.0)

Subjects With Drug-related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5 (Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups) (APaT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**182**	**(44.8)**	**28**	**(6.9)**	**140**	**(36.1)**	**2**	**(0.5)**
発疹	47	(11.6)	2	(0.5)	6	(1.5)	0	(0.0)
血管障害	**255**	**(62.8)**	**149**	**(36.7)**	**25**	**(6.4)**	**2**	**(0.5)**
高血圧	248	(61.1)	146	(36.0)	4	(1.0)	1	(0.3)

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

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

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

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.03.

Adverse event terms are based on MedDRA version 23.1.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-4　治験薬の投与期間で調整した有害事象の要約

KN775/309 試験（日本人 APaT 集団）

Exposure-Adjusted Adverse Event Summary (Including Multiple Occurrences of Events) in All-comer Participants (APaT Population, Japan Subgroup)

	Event Count and Rate (Events/100 person-months)[a]			
	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
Number of Participants exposed	52		51	
Total exposure[b] in person-months	577.13		277.92	
Total events (rate)				
with one or more adverse events	1278	(221.44)	723	(260.15)
with no adverse event	0	(0.00)	0	(0.00)
with drug-related[c] adverse events	845	(146.41)	560	(201.50)
with toxicity grade 3-5 adverse events	186	(32.23)	187	(67.29)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	109	(18.89)	177	(63.69)
with serious adverse events	63	(10.92)	13	(4.68)
with serious drug-related adverse events	38	(6.58)	9	(3.24)
with dose modification[d] due to an adverse event	195	(33.79)	58	(20.87)
with dose interruption[e] due to an adverse event	77	(13.34)	42	(15.11)
interruption of Pembrolizumab	46	(7.97)	0	(0.00)
interruption of Lenvatinib	46	(7.97)	0	(0.00)
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	15	(2.60)	0	(0.00)
with dose reduction[f] due to an adverse event	111	(19.23)	0	(0.00)
who died	0	(0.00)	2	(0.72)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.00)	2	(0.72)
discontinued[g] due to an adverse event	23	(3.99)	4	(1.44)
discontinued Pembrolizumab	8	(1.39)	0	(0.00)
discontinued Lenvatinib	21	(3.64)	0	(0.00)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	6	(1.04)	0	(0.00)
discontinued due to a drug-related adverse event	20	(3.47)	4	(1.44)
discontinued Pembrolizumab	6	(1.04)	0	(0.00)
discontinued Lenvatinib	19	(3.29)	0	(0.00)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	5	(0.87)	0	(0.00)
discontinued due to a serious adverse event	15	(2.60)	3	(1.08)
discontinued Pembrolizumab	7	(1.21)	0	(0.00)
discontinued Lenvatinib	13	(2.25)	0	(0.00)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	5	(0.87)	0	(0.00)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	12	(2.08)	3	(1.08)
discontinued Pembrolizumab	5	(0.87)	0	(0.00)
discontinued Lenvatinib	11	(1.91)	0	(0.00)

Exposure-Adjusted Adverse Event Summary (Including Multiple Occurrences of Events) in All-comer Participants (APaT Population, Japan Subgroup)

	Event Count and Rate (Events/100 person-months)[a]			
	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	4	(0.69)	0	(0.00)

[a] Event rate per 100 person-months of exposure = event count *100/person-months of exposure.

[b] Drug exposure is defined as the between the first dose date + 1 day and the earlier of the last dose date + 30 or the database cutoff date.

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

[d] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.

[e] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose interruption of either Pembrolizumab or Lenvatinib.

[f] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose reduction for only Lenvatinib.

[g] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the discontinuation of either Pembrolizumab or Lenvatinib.

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

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.03.

Adverse event terms are based on MedDRA version 23.1.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-5　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

KN775/309 試験（日本人 APaT 集団）

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	52		52		51		51	
with one or more adverse events	52	(100.0)	47	(90.4)	51	(100.0)	42	(82.4)
with no adverse events	0	(0.0)	5	(9.6)	0	(0.0)	9	(17.6)
血液およびリンパ系障害	**25**	**(48.1)**	**9**	**(17.3)**	**35**	**(68.6)**	**22**	**(43.1)**
貧血	22	(42.3)	7	(13.5)	24	(47.1)	10	(19.6)
発熱性好中球減少症	2	(3.8)	2	(3.8)	8	(15.7)	8	(15.7)
白血球減少症	1	(1.9)	0	(0.0)	8	(15.7)	6	(11.8)
好中球減少症	3	(5.8)	1	(1.9)	9	(17.6)	8	(15.7)
耳および迷路障害	**7**	**(13.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**
内分泌障害	**44**	**(84.6)**	**2**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能亢進症	8	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	39	(75.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	**6**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**
胃腸障害	**48**	**(92.3)**	**16**	**(30.8)**	**40**	**(78.4)**	**3**	**(5.9)**
便秘	8	(15.4)	0	(0.0)	10	(19.6)	0	(0.0)
下痢	23	(44.2)	5	(9.6)	5	(9.8)	0	(0.0)
悪心	25	(48.1)	2	(3.8)	31	(60.8)	3	(5.9)
口内炎	22	(42.3)	2	(3.8)	20	(39.2)	0	(0.0)
嘔吐	19	(36.5)	0	(0.0)	9	(17.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**41**	**(78.8)**	**4**	**(7.7)**	**32**	**(62.7)**	**2**	**(3.9)**
疲労	9	(17.3)	1	(1.9)	3	(5.9)	1	(2.0)
倦怠感	20	(38.5)	1	(1.9)	17	(33.3)	0	(0.0)
浮腫	9	(17.3)	0	(0.0)	3	(5.9)	0	(0.0)
末梢性浮腫	7	(13.5)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
発熱	20	(38.5)	2	(3.8)	6	(11.8)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**12**	**(23.1)**	**8**	**(15.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	7	(13.5)	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	**7**	**(13.5)**	**3**	**(5.8)**	**1**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**
感染症および寄生虫症	**29**	**(55.8)**	**12**	**(23.1)**	**24**	**(47.1)**	**4**	**(7.8)**
上咽頭炎	7	(13.5)	0	(0.0)	11	(21.6)	0	(0.0)
上気道感染	3	(5.8)	0	(0.0)	7	(13.7)	0	(0.0)

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(9.8)**	**0**	**(0.0)**
臨床検査	**45**	**(86.5)**	**28**	**(53.8)**	**38**	**(74.5)**	**31**	**(60.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(25.0)	3	(5.8)	4	(7.8)	0	(0.0)
アミラーゼ増加	6	(11.5)	4	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	(21.2)	0	(0.0)	2	(3.9)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(11.5)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	7	(13.5)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	8	(15.4)	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
リパーゼ増加	11	(21.2)	6	(11.5)	1	(2.0)	1	(2.0)
リンパ球数減少	9	(17.3)	5	(9.6)	7	(13.7)	5	(9.8)
好中球数減少	12	(23.1)	6	(11.5)	34	(66.7)	31	(60.8)
血小板数減少	25	(48.1)	6	(11.5)	7	(13.7)	1	(2.0)
体重減少	15	(28.8)	7	(13.5)	2	(3.9)	0	(0.0)
白血球数減少	9	(17.3)	4	(7.7)	23	(45.1)	17	(33.3)
代謝および栄養障害	**35**	**(67.3)**	**13**	**(25.0)**	**18**	**(35.3)**	**1**	**(2.0)**
食欲減退	24	(46.2)	6	(11.5)	13	(25.5)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	9	(17.3)	1	(1.9)	2	(3.9)	0	(0.0)
低アルブミン血症	6	(11.5)	2	(3.8)	2	(3.9)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**26**	**(50.0)**	**2**	**(3.8)**	**13**	**(25.5)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	13	(25.0)	1	(1.9)	2	(3.9)	0	(0.0)
筋肉痛	14	(26.9)	1	(1.9)	6	(11.8)	0	(0.0)
神経系障害	**23**	**(44.2)**	**1**	**(1.9)**	**22**	**(43.1)**	**1**	**(2.0)**
味覚不全	8	(15.4)	0	(0.0)	9	(17.6)	0	(0.0)
頭痛	13	(25.0)	0	(0.0)	5	(9.8)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	2	(3.8)	0	(0.0)	7	(13.7)	0	(0.0)
精神障害	**8**	**(15.4)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(11.8)**	**0**	**(0.0)**
不眠症	7	(13.5)	0	(0.0)	3	(5.9)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**36**	**(69.2)**	**12**	**(23.1)**	**5**	**(9.8)**	**1**	**(2.0)**
蛋白尿	33	(63.5)	9	(17.3)	4	(7.8)	1	(2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**24**	**(46.2)**	**3**	**(5.8)**	**14**	**(27.5)**	**0**	**(0.0)**
咳嗽	4	(7.7)	0	(0.0)	7	(13.7)	0	(0.0)
発声障害	8	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	8	(15.4)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**39**	**(75.0)**	**6**	**(11.5)**	**34**	**(66.7)**	**0**	**(0.0)**
脱毛症	6	(11.5)	0	(0.0)	23	(45.1)	0	(0.0)
皮膚乾燥	6	(11.5)	0	(0.0)	6	(11.8)	0	(0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24	(46.2)	3	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	7	(13.5)	0	(0.0)	3	(5.9)	0	(0.0)
発疹	12	(23.1)	0	(0.0)	3	(5.9)	0	(0.0)
血管障害	**43**	**(82.7)**	**16**	**(30.8)**	7	**(13.7)**	**0**	**(0.0)**
高血圧	41	(78.8)	16	(30.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

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

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

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.03.

Adverse event terms are based on MedDRA version 23.1.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-6　全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

KN775/309 試験（日本人 APaT 集団）

Subjects With Drug-related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	52		52		51		51	
with one or more adverse events	51	(98.1)	40	(76.9)	51	(100.0)	42	(82.4)
with no adverse events	1	(1.9)	12	(23.1)	0	(0.0)	9	(17.6)
血液およびリンパ系障害	**18**	**(34.6)**	**6**	**(11.5)**	**34**	**(66.7)**	**21**	**(41.2)**
貧血	13	(25.0)	4	(7.7)	21	(41.2)	8	(15.7)
発熱性好中球減少症	1	(1.9)	1	(1.9)	8	(15.7)	8	(15.7)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(15.7)	6	(11.8)
好中球減少症	2	(3.8)	0	(0.0)	9	(17.6)	8	(15.7)
心臓障害	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(7.8)**	**3**	**(5.9)**
心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.9)	2	(3.9)
内分泌障害	**44**	**(84.6)**	**2**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能亢進症	8	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	39	(75.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	**3**	**(5.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**
胃腸障害	**40**	**(76.9)**	**13**	**(25.0)**	**36**	**(70.6)**	**3**	**(5.9)**
上腹部痛	4	(7.7)	0	(0.0)	2	(3.9)	0	(0.0)
便秘	3	(5.8)	0	(0.0)	9	(17.6)	0	(0.0)
下痢	14	(26.9)	4	(7.7)	3	(5.9)	0	(0.0)
胃炎	3	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	21	(40.4)	1	(1.9)	27	(52.9)	3	(5.9)
口内炎	18	(34.6)	2	(3.8)	19	(37.3)	0	(0.0)
嘔吐	14	(26.9)	0	(0.0)	8	(15.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**33**	**(63.5)**	**2**	**(3.8)**	**25**	**(49.0)**	**1**	**(2.0)**
疲労	7	(13.5)	0	(0.0)	3	(5.9)	1	(2.0)
倦怠感	17	(32.7)	1	(1.9)	16	(31.4)	0	(0.0)
浮腫	7	(13.5)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	3	(5.8)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
発熱	15	(28.8)	1	(1.9)	2	(3.9)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**7**	**(13.5)**	**4**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	3	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	**4**	**(7.7)**	**2**	**(3.8)**	**1**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**
感染症および寄生虫症	**3**	**(5.8)**	**2**	**(3.8)**	**6**	**(11.8)**	**0**	**(0.0)**

Subjects With Drug-related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5 (Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups) (APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**39**	**(75.0)**	**18**	**(34.6)**	**37**	**(72.5)**	**31**	**(60.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	(23.1)	2	(3.8)	4	(7.8)	0	(0.0)
アミラーゼ増加	3	(5.8)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	(19.2)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(7.7)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	3	(5.8)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	4	(7.7)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5	(9.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	1	(1.9)	0	(0.0)	5	(9.8)	0	(0.0)
リパーゼ増加	7	(13.5)	3	(5.8)	1	(2.0)	1	(2.0)
リンパ球数減少	4	(7.7)	2	(3.8)	7	(13.7)	5	(9.8)
好中球数減少	10	(19.2)	5	(9.6)	34	(66.7)	31	(60.8)
血小板数減少	23	(44.2)	5	(9.6)	7	(13.7)	1	(2.0)
体重減少	7	(13.5)	3	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	8	(15.4)	3	(5.8)	23	(45.1)	17	(33.3)
代謝および栄養障害	**30**	**(57.7)**	**10**	**(19.2)**	**13**	**(25.5)**	**0**	**(0.0)**
食欲減退	20	(38.5)	5	(9.6)	12	(23.5)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	6	(11.5)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
低アルブミン血症	5	(9.6)	1	(1.9)	1	(2.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**17**	**(32.7)**	**2**	**(3.8)**	**7**	**(13.7)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	10	(19.2)	1	(1.9)	2	(3.9)	0	(0.0)
筋肉痛	10	(19.2)	1	(1.9)	4	(7.8)	0	(0.0)
神経系障害	**16**	**(30.8)**	**0**	**(0.0)**	**18**	**(35.3)**	**1**	**(2.0)**
味覚不全	7	(13.5)	0	(0.0)	8	(15.7)	0	(0.0)
頭痛	9	(17.3)	0	(0.0)	3	(5.9)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1	(1.9)	0	(0.0)	7	(13.7)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**34**	**(65.4)**	**10**	**(19.2)**	**1**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**
蛋白尿	32	(61.5)	9	(17.3)	1	(2.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**15**	**(28.8)**	**1**	**(1.9)**	**3**	**(5.9)**	**0**	**(0.0)**
発声障害	7	(13.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	7	(13.5)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**35**	**(67.3)**	**5**	**(9.6)**	**29**	**(56.9)**	**0**	**(0.0)**
脱毛症	4	(7.7)	0	(0.0)	22	(43.1)	0	(0.0)

Subjects With Drug-related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5 (Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups) (APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab				TPC			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**35**	**(67.3)**	**5**	**(9.6)**	**29**	**(56.9)**	**0**	**(0.0)**
皮膚乾燥	1	(1.9)	0	(0.0)	3	(5.9)	0	(0.0)
爪変色	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(7.8)	0	(0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	23	(44.2)	3	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	4	(7.7)	0	(0.0)	2	(3.9)	0	(0.0)
発疹	8	(15.4)	0	(0.0)	2	(3.9)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	3	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚色素過剰	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.9)	0	(0.0)
血管障害	**42**	**(80.8)**	**16**	**(30.8)**	**6**	**(11.8)**	**0**	**(0.0)**
高血圧	41	(78.8)	16	(30.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

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

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

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

TPC = Treatment Physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.03.

Adverse event terms are based on MedDRA version 23.1.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adae]

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.7.6　個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　臨床試験一覧表 5
2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ 6
2.7.6.2.1　進行子宮体癌患者を対象にE7080及びMK-3475の併用療法と治験担当医師選択治療の有効性及び安全性を比較する第III相無作為化多施設共同非盲検試験（KEYNOTE-775/E7080-309試験：KN775/309試験）（評価資料） 6
2.7.6.2.1.1　試験方法 6
2.7.6.2.1.2　結果 8
2.7.6.2.1.3　結論 12
2.7.6.2.1.4　公表文献 13
2.7.6.2.2　特定の固形がん患者を対象としたレンバチニブ及びペムブロリズマブ併用の非盲検臨床後期第I相試験（KEYNOTE-523/E7080-115試験：KN523/115試験）（評価資料） 13
2.7.6.2.2.1　試験方法 13
2.7.6.2.2.2　結果 20
2.7.6.2.2.3　結論 21
2.7.6.2.2.4　公表文献 21
2.7.6.2.3　特定の固形がん患者を対象としたレンバチニブ及びペムブロリズマブ併用の多施設共同非盲検臨床後期第I/II相試験（KEYNOTE-146/E7080-111試験：KN146/111試験）（評価資料） 21
2.7.6.2.3.1　試験方法 22
2.7.6.2.3.2　結果 28
2.7.6.2.3.3　結論 31
2.7.6.2.3.4　公表文献 32

表一覧

頁

表 2.7.6-1　臨床試験一覧 5
表 2.7.6-2　KN775/309試験で使用した治験薬 7
表 2.7.6-3　有害事象の要約 KN775/309試験（APaT 集団） 11
表 2.7.6-4　用量制限毒性の一覧 14

略号及び用語の定義

略　号	定　義	
2L+	Second line therapy or greater	二次治療以降
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
AEOSI	Adverse event of special interest	MK-3475の特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
APaT	All participants as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下の独立した中央画像判定機関
BOR	Best overall response	最良総合効果
C1D1	Cycle 1 Day 1	第1コース第1日
CBR	Clinical benefit rate	臨床的有用率
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DCR	Disease control rate	疾患制御率
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
DOR	Duration of response	奏効期間
E7080	Lenvatinib	レンバチニブ
EC	Endometrial carcinoma	子宮体癌
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EORTC	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma	頭頸部扁平上皮癌
HR	Hazard ratio	ハザード比
IIR	Independent imaging review	独立画像判定機関
irRECIST	immune-related RECIST	免疫関連 RECIST
KM	Kaplan-Meier	－
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
MMI	Mismatch repair	ミスマッチ修復機構
mRECIST 1.1	modified RECIST 1.1	修正 RECIST 1.1
MSI	Microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NE	Not estimable	推定不可
non-EC	Not endometrial carcinoma	子宮体癌患者以外の患者
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患進行
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1

略　号	定　義	
PD-L2	Programmed cell death ligand 2	プログラム細胞死リガンド2
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	Progression-free survival on next line of therapy	次治療での無増悪生存期間
pMMR	Mismatch repair proficient	ミスマッチ修復機構保有
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態の指標
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
QD	Once daily	1日1回
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30	－
QOL	Quality of life	生活の質
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Stable disease	安定
TPC	Treatment of physician’s choice	治験担当医師選択治療
UC	Urothelial carcinoma	尿路上皮癌

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	評価例数（日本人例数）	投与群	主な評価項目	試験状況
評価	国内及び海外	KEYNOTE-775/E7080-309試験（KN775/309試験）	III	非盲検 無作為化 実薬対照	プラチナ製剤を含む化学療法を少なくとも1レジメン施行している進行子宮体癌患者	827例（104例†）	MK-3475+E7080併用群： E7080 20 mg QD+MK-3475 200 mg Q3W TPC 群： ドキソルビシン60 mg/m^2 Q3W 又はパクリタキセル80 mg/m^2 QW 3週投与後1週休薬	有効性 安全性	実施中
評価	国内	KEYNOTE-523/E7080-115試験（KN523/115試験）	Ib	非盲検	特定の固形がん（NSCLC、RCC、EC、UC、HNSCC、悪性黒色腫）患者	6例（6例†）	E7080 20 mg QD+MK-3475 200 mg Q3W	安全性 有効性 薬物動態	完了
評価	海外	KEYNOTE-146/E7080-111試験（KN146/111試験）	Ib/II	非盲検	特定の固形がん（EC、RCC、NSCLC、UC、HNSCC、悪性黒色腫）患者	286例（0例）	Ib 相： E7080 24 mg QD+MK-3475 200 mg Q3W II相： E7080 20 mg QD+MK-3475 200 mg Q3W	有効性 安全性	実施中

注：実施中の試験とは、データカットオフ日までに最終来院日を迎えていない臨床試験である。
データカットオフ日：KN775/309試験：2020年10月26日、KN146/111試験：2019年1月10日
E7080：レンバチニブ、MK-3475：ペムブロリズマブ、QD：1日1回投与、QW：1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、 EC：子宮体癌、RCC：腎細胞癌、NSCLC：非小細胞肺癌、UC：尿路上皮癌、HNSCC：頭頸部扁平上皮癌
†日本人例数

2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.2.1　進行子宮体癌患者を対象にE7080及びMK-3475の併用療法と治験担当医師選択治療の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相無作為化多施設共同非盲検試験（KEYNOTE-775/E7080-309試験：KN775/309試験）（評価資料）

2.7.6.2.1.1　試験方法

2.7.6.2.1.1.1　概要

開発の相

第Ⅲ相

治験実施医療機関

21ヵ国（日本を含む）　167施設

治験実施期間

本試験は進行中である。本項の内容は、事前に規定した1回目の中間解析に基づいている。

治験開始日（第1症例の初回来院日）：2018年6月11日

データカットオフ日：2020年10月26日

治験デザイン

本試験は進行子宮体癌患者を対象に、MK-3475と E7080を併用した場合の有効性及び安全性をTPC と比較するための第Ⅲ相無作為化多施設共同非盲検試験である。各患者は MMR ステータス（pMMR 又は dMMR）に基づいて層別された。その後、pMMR の患者層のみ、ECOG の PS、地域、及び骨盤照射による放射線治療歴に基づいて層別された。患者は、MK-3475と E7080の併用療法（MK-3475＋E7080併用群）又はドキソルビシン又はパクリタキセルを投与する群（TPC 群）に無作為に割り付けられた。得られた画像はすべて BICR に提出され、RECIST1.1に基づき ORR及び PFS を判定した。

本試験の一部期間は新型コロナウイルス感染症のパンデミック下に実施された。申請者は、パンデミック期間中、試験の実施、モニタリング、管理に関する標準業務手順書を引き続き遵守し、リスクに基づくアプローチを採用して、試験実施への影響を評価した。