CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

表一覧
図一覧
略号及び用語の定義
2.5　臨床に関する概括評価
2.5.1　製品開発の根拠
2.5.1.1　薬理学的分類
2.5.1.2　目標適応症及びその臨床的背景
2.5.1.2.1　目標適応症
2.5.1.2.2　疾患又は症状
2.5.1.2.3　現行の治療
2.5.1.3　本剤の開発意義
2.5.1.4　臨床開発計画
2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価
2.5.3.1　ヒトにおける MK-3475の薬物動態
2.5.3.2　内因性要因の評価
2.5.3.3　外因性要因の評価
2.5.3.4　免疫原性の評価
2.5.3.5　承認申請用法及び用量の設定根拠
2.5.4　有効性の概括評価
2.5.4.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）
2.5.4.1.1　試験デザイン
2.5.4.1.2　統計解析計画
2.5.4.1.3　試験成績
2.5.4.2　国内 A33試験
2.5.4.2.1　試験デザイン
2.5.4.2.2　統計解析計画
2.5.4.2.3　試験成績
2.5.4.3　全有効性試験の結果の比較検討
2.5.4.4　有効性のまとめ
2.5.5　安全性の概括評価
2.5.5.1　全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約
2.5.5.2　全般的な曝露状況
2.5.5.3　有害事象の解析
2.5.5.3.1　比較的よくみられる有害事象
2.5.5.3.2　重篤な有害事象

2.5.5.3.3　その他の重要な有害事象
2.5.5.4　臨床検査の評価
2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性
2.5.5.6　その他の安全性
2.5.5.7　市販後の使用経験
2.5.5.8　安全性のまとめ
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論
2.5.6.1　治療の背景
2.5.6.1.1　疾患又は症状
2.5.6.1.2　現行の治療
2.5.6.2　ベネフィット
2.5.6.3　リスク
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価
2.5.7　参考文献

表一覧

表 2.5.1-1　本申請の臨床データパッケージ
表 2.5.4-1　170試験（rrPMBCL 患者）の主要及び副次評価項目
表 2.5.4-2　IWG の効果判定基準に基づく ORR（中央判定）の要約 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.5.4-3　A33試験（rrPMBCL 患者）の主要及び副次評価項目
表 2.5.4-4　IWG の効果判定基準に基づく ORR（中央判定）の要約 A33試験（APaT 集団）
表 2.5.5-1　有害事象の要約 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.5.5-2　有害事象の要約 A33試験（APaT 集団）

図一覧

図 2.5.3-1　rrPMBCL 患者に MK-3475を200 mg Q3W で単独投与した際の血清中 MK-3475濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく90%予測区間の比較（013試験及び170試験）
図 2.5.4-1　IWG の効果判定基準に基づく標的病変における腫瘍サイズの ベースラインからの最大変化率（%）（中央判定）の Waterfall Plot 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
図 2.5.4-2　IWG の効果判定基準に基づく DOR（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
図 2.5.4-3　IWG の効果判定基準に基づく PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
図 2.5.4-4　OS の Kaplan-Meier 曲線 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
図 2.5.4-5　IWG の効果判定基準に基づく標的病変における腫瘍サイズの ベースラインからの最大変化率（%）（中央判定）の Waterfall Plot A33試験（APaT 集団）
図 2.5.4-6　IWG の効果判定基準に基づく標的病変における腫瘍サイズの ベースラインからの変化率（%）（中央判定）の Spider Plot A33試験（APaT 集団）

略号及び用語の定義

略号	定義	
AEOSI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASaT/APaT	All subjects as treated / All participants as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLBCL	Diffuse Large B-cell Lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DOR	Duration of response	奏効期間
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
[redacted]	[redacted]	[redacted]
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NHL	Non-Hodgkin's Lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
[redacted]	[redacted]	[redacted]
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
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PMBCL	Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma	原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
PR	Partial response	部分奏効
Q2W	Every 2 weeks	2週間間隔
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6週間間隔
rrDLBCL	Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell lymphoma	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
rrPMBCL	Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma	再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
rrRS	Relapsed or Refractory Richter Syndrome	再発又は難治性のリヒター症候群
SD	Stable disease	安定
[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（キイトルーダ®、MK-3475）は、PD-1経路の受容体であるPD-1と、そのリガンドである PD-L1及び PD-L2との結合を直接阻害する、強力かつ高い選択性を有する免疫グロブリン G4/kappa アイソタイプのヒト化モノクローナル抗体である。この阻害により、標的リンパ球の機能を活性化し、腫瘍を退縮させ、最終的には免疫拒絶反応を高める。In vitro及び in vivo 試験において、モノクローナル抗体を用いた PD-1又は PD-L1の阻害により、T 細胞の活性化とその後の腫瘍退縮をもたらすことが示されている。ヒトドナー血液細胞を用いた T 細胞活性化アッセイでは、最大有効濃度の半分は0.1～0.3 nM の範囲であった。また、MK-3475は、インターロイキン-2、腫瘍壊死因子 α、インターフェロン γ 及び他のサイトカインのレベルを調節する。MK-3475は、抗原の存在下でのみ既存の免疫応答を促進し、T 細胞を非特異的に活性化することはない。

2.5.1.2　目標適応症及びその臨床的背景

2.5.1.2.1　目標適応症

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

2.5.1.2.2　疾患又は症状

非ホジキンリンパ腫（NHL）は、悪性リンパ腫の1つに分類され、B 細胞、T 細胞又はナチュラルキラー細胞等のリンパ球に起因する不均質な疾患グループである。原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（PMBCL）は、NHL のうち組織学的に DLBCL と類縁の病型とされるが、病理組織学的には軽度の線維化を背景として淡明な胞体を有する中型～大型細胞からなり、ホジキンリンパ腫と類似しており鑑別が困難なこともある。遺伝子発現解析によると、PMBCL でみられる遺伝子発現パターンは、DLBCL よりも古典的ホジキンリンパ腫に類似していることが示されており[5.4: 045PY3][5.4: 045R66]、国内外において診断に用いられる WHO 分類2016では DLBCL とは独立した疾患概念として記載されている[5.4: 04KTLT]。PMBCL の頻度はまれであり海外では全 NHL のわずか約2.5%と報告されている[5.4: 04PRVM]。

政府統計（e-Stat）の最新の令和2年患者調査によれば（2022年6月30日公開）、本邦における「ホジキンリンパ腫」の総患者数は約5,000人、「非ホジキンリンパ腫」の総患者数は約124,000人と報告されている。これを踏まえ、日本での悪性リンパ腫の総患者数は約129,000人と推計される[5.4: 511]。PMBCL はまれな疾患であり国内の全悪性リンパ腫のわずか約0.35%と報告されている[5.4: 512]。上記より国内における PMBCL 総患者数は約450人と推定した。令和2年患者調査においても、PMBCL の総患者数は1,000人未満と報告されており、上記推定と矛盾しない[5.4: 513]。

海外の報告では PMBCL は若年成人に発生する傾向があり、年齢平均値は37歳で、やや女性に多くみられる[5.4: 501]。国内からの報告では年齢中央値は32歳で58%が女性とされている[5.4: 502]。

PMBCL は、3分の2を超える患者で、前縦隔に巨大な腫瘤を認め、しばしば上大静脈症候群や気道閉塞を伴う。発熱、盗汗、体重減少のような B 症状は約3分の1の患者で認められる。骨髄浸潤は1%～5%程度で認められ、他にも胸水や心嚢液貯留を認め生活の質を低下させる一因となっている[5.4: 503]。

2.5.1.2.3　現行の治療

PMBCL はまれな疾患であることから前向きの研究は限られており、PMBCL に対する標準治療についての明確なコンセンサスは得られていない。国内外を問わず PMBCL 患者を対象とした無作為化臨床試験は実施されておらず、造血器腫瘍診療ガイドラインによると、本邦での PMBCL に対する治療アプローチは DLBCL とまとめて記載されており、一次治療として R-CHOP 療法（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）又は involved-field radiotherapy との併用療法が標準的な治療選択肢であるとされている[5.4: 504]。一方で R-CHOP 療法を行っても、進行期や高リスクの PMBCL 患者においては難治性疾患となる可能性が高いことも示唆されている[5.4: 503]。他の治療選択肢としては、未治療の PMBCL 患者51例に対して行われた海外第 II 相試験で、dose-adjusted EPOCH-R 療法（エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン、シクロフォスファミド、ドキソルビシン及びリツキシマブ）が追跡調査時に51例のうち2例（4%）を除く全例が完全寛解を維持しているという良好な成績を示している[5.4: 505]。しかし、dose-adjusted EPOCH-R 療法は R-CHOP 療法よりも発熱性好中球減少症などの有害事象の発生率が高い可能性も示されている[5.4: 503][5.4: 508]。米国でも NCCN ガイドラインにおいて、一次治療として R-CHOP 療法や dose-adjusted EPOCH-R 療法が推奨されているものの、PMBCL 患者を対象とした無作為化臨床試験は実施されておらず、他の亜型よりも治療選択肢について議論の余地が大きいと記載されている[5.4: 506]。また、PMBCL 患者の10%～30%は再発又は難治性となることが報告されている[5.4: 507][5.4: 508]。

再発又は難治性の PMBCL（rrPMBCL）に対する標準治療に関するデータは非常に限られている。また、一次治療に無効又は治療後に再発した患者での予後は不良であり、2年生存率は15%と報告されている[5.4: 07XKVW]。本邦では rrPMBCL に対する治療アプローチは、再発又は難治性の DLBCL（rrDLBCL）に対する治療を用いることが一般的である。すなわち、救援化学療法に引き続き自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法、又は自家造血幹細胞移植が不適格な患者に対する救援化学療法である[5.4: 504]。海外では NCCN ガイドラインにおいて、rrPMBCL に対してペムブロリズマブ単剤、同じ PD-1阻害剤であるニボルマブ単剤、若しくはニボルマブとブレンツキシマブ ベドチンの併用、又は rrDLBCL に準じた治療が記載されている[5.4: 506]。このように国内外のガイドラインにおいて rrPMBCL の治療体系には、PD-1阻害剤の記載を除いて大きな差異はないと考えられる。

しかしながら、海外で rrPMBCL 患者37例に対して救援化学療法を実施し、適格であれば自家造血幹細胞移植を行った報告において、自家造血幹細胞移植を実施した患者は22%（8/37例）と限定的であった[5.4: 04JMQQ]。また、自家造血幹細胞移植実施時点からの2年生存率は67%であった。本邦からの報告では rrPMBCL 患者44例に対して自家造血幹細胞移植を実施し、4年生存率は70%であった[5.4: 04PWZ9]。このように自家造血幹細胞移植が不適格あるいは無効な rrPMBCL 患者は一定の割合で存在する。

rrPMBCL の臨床アウトカムに関して2017年に実施した体系的な文献レビューによると、公表された臨床試験に無作為化比較試験はなく、結果が出ている試験は自家造血幹細胞移植が無効又は不適格な少数の rrPMBCL 患者を対象とした二つの単群の第Ⅱ相試験（患者数はそれぞれ6例及び15例）のみであった[5.4: 04PNHC] [5.4: 04PMXY]。これらの臨床試験では、ブレンツキシマブ ベドチンの有効性が評価されたが、ORR はそれぞれ17%及び13%であり、良好な結果ではなかった。

同種造血幹細胞移植は考えうる治療選択肢の一つであるが、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法後の rrPMBCL 患者に対して同種造血幹細胞移植を行った28例のレトロスペクティブ解析の報告では、化学療法に感受性のある患者のみで有効性が示された[5.4: 509]。さらにその5年 PFS は34%であったが、非再発死亡も32%で認めており、その適応を慎重に判断する必要がある。造血器腫瘍ガイドラインにおいても同種造血幹細胞移植は化学療法に抵抗性の患者では適応とならず、また治療関連死亡が多く、有用性を示すエビデンスが乏しいため、臨床試験での実施が推奨されていると記載されている[5.4: 504]。

さらに近年では、CAR-T 療法としてアキシカブタゲン シロルユーセルやリソカブタゲン マラルユーセルも rrDLBCL や rrPMBCL に対して承認されている。NHL に対する抗 CD19 CAR-T 療法の臨床試験では rrPMBCL 患者4例に対する奏効は CR 50%、SD 25%、unevaluable 25%と良好な結果であった[5.4: 510]。しかし輸注後に重篤な有害事象を認めることがあること、製品製造に一定期間を要すること、高度な専門性を有する施設でしか実施できないことなどから、実際に投与される患者は未だ限定的である。

2.5.1.3　本剤の開発意義

[2.5.1.2.3 項]に詳述した通り、PMBCL における治療のニーズは満たされていない。一次治療として R-CHOP 療法や dose-adjusted EPOCH-R 療法が行われているものの、必ずしも治癒が得られるわけではなく、二次発癌などの重篤な有害事象が発現する患者も存在する。さらに、170試験及び A33試験で対象としている、自家造血幹細胞移植が無効、又は自家造血幹細胞移植が不適格で2種類以上の前治療を受けた rrPMBCL 患者に対しては、これまで無作為化臨床試験が実施されておらず、標準治療のエビデンスが確立していないこと及び他の第Ⅱ相試験で認められた ORR から抗腫瘍効果は限定的であったことから、rrPMBCL に対する高いアンメット・メディカル・ニーズが示唆される。そのため、rrPMBCL 患者のアウトカムをさらに改善する新たな治療法の開発が求められていると考えられる。

2.5.1.4　臨床開発計画

海外では、再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を対象にMK-3475単独療法の安全性及び有効性を評価するための後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-013試験：013試験）を実施した。rrPMBCL患者では、MK-3475 10 mg/kgをQ2W又は200 mgをQ3Wで投与した。その予備的な結果からrrPMBCL及び再発又は難治性のリヒター症候群（rrRS）患者を対象として、MK-3475の有効性及び安全性を評価するための第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験：170試験）を実施した。170試験のrrPMBCL患者では、自家造血幹細胞移植が無効、あるいは自家造血幹細胞移植が不適格で2種類以上の前治療を受けたrrPMBCL患者53例にMK-3475 200 mg Q3Wを投与した。複数の治療歴のあるrrPMBCL患者において、臨床的に意味のある抗腫瘍効果が免疫療法で初めて示された。また、MK-3475単独療法の忍容性は概して良好であった。

2018年6月、米国においては、難治性又は2種類以上の前治療後に再発が認められた成人及び小児のrrPMBCL患者に対する治療法としてMK-3475が迅速承認され、2020年10月に正式承認された。2022年10月現在では、当該適応において米国を含む22の国又は地域で承認されている。

rrPMBCL患者に対して海外臨床試験成績からMK-3475の臨床的有益性が認められていること、及び本邦におけるPMBCLの治療における高いアンメット・メディカル・ニーズを考慮し、日本人rrPMBCL患者を対象として、MK-3475の有効性及び安全性を検討するための国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33試験：A33試験）を計画し、2020年6月より患者を組み入れた。A33試験の最終解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて日本人に対しても良好な結果が得られたことから、医薬品[redacted]相談（[redacted]）を20[redacted]年[redacted]月に実施した。[redacted]との見解を得た。本申請の臨床データパッケージを[表 2.5.1-1]に示す。

なお、PMBCLは極めて患者数が少なく、かつ医療上新規治療法の必要性が高いことから、医薬品医療機器等法に基づく希少疾病用医薬品の指定基準に合致するものと考えられるため、希少疾病用医薬品に指定された。

表 2.5.1-1　本申請の臨床データパッケージ

試験番号	試験デザイン	対象患者	用法・用量	主要評価項目
KEYNOTE-170 （170試験） 終了 ［評価資料］	海外第Ⅱ相、非盲検、単群	rrPMBCL 患者	MK-3475 200 mg Q3W	ORR
KEYNOTE-A33 （A33試験） 実施中 組入れ終了 ［評価資料］	国内第Ⅰ相、非盲検、単群	rrPMBCL 患者	MK-3475 200 mg Q3W	安全性 ORR
KEYNOTE-013 （013試験） 終了 [参考資料]	海外後期第Ⅰ相、非盲検、マルチコホート	コホート4A： rrPMBCL 患者	治験実施計画書改訂第3版までに登録された患者： MK-3475 10 mg/kg Q2W 治験実施計画書改訂第4版適用以降に登録された患者： MK-3475 200 mg Q3W	安全性 ORR

rrPMBCL：再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、Q2W：2週間間隔、Q3W：3週間間隔、ORR：奏効率

2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本薬の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、必須文書の保管を含め、計画、実施及び解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験は、GCP に従い、試験実施時に適用されていたヒト被験者に対する倫理的な扱いを考慮して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

MK-3475の臨床試験用及び市販用製剤のサプライチェーンの概要並びに血清中 MK-3475濃度測定に用いた分析法については、MK-3475の尿路上皮癌に対する承認申請時に評価済みであり（290324003、2.7.1 項）、新たな検討は実施していない。なお、本申請において、MK-3475の013試験及び170試験並びに A33試験では、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]並びに[redacted]の製剤をそれぞれ用いた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

MK-3475の臨床薬理学的な特徴は、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済みである（280926001、2.7.2 項）。

本承認申請では、rrPMBCL 患者を対象に、MK-3475を200 mg Q3W で単独投与した013試験、170試験及び A33試験の有効性及び安全性の結果、並びに013試験及び170試験で検討した薬物動態と既承認の複数のがんにおける MK-3475の薬物動態及び曝露―応答関係に基づき、MK-3475の用法及び用量の適切性を評価した。

2.5.3.1　ヒトにおける MK-3475の薬物動態

これまでに評価した MK-3475の薬物動態を以下に述べる。

MK-3475の薬物動態は、悪性黒色腫（271124002、2.7.2.3.1.1 項）及び PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（280926001、2.7.2.3.1.1 項）の承認申請時に、これらのがんを含む MK-3475単独投与における母集団薬物動態解析を実施し、薬物動態プロファイル、内因性及び外因性要因の影響も含めて評価済みである。さらに、上記の解析に用いたデータに主に未治療の非小細胞肺癌の単独投与のデータを追加して母集団薬物動態解析を新たに実施した。新たな解析と以前の解析を比較した結果、解析間で薬物動態パラメータ及び曝露―応答関係は類似しており、MK-3475の薬物動態学的特徴及び曝露－応答関係は一貫していることが示された（310807003、2.7.2 項）。さらに、以下に述べる内因性及び外因性要因の観点より、MK-3475の薬物動態プロファイルは、日本人 rrPMBCL 患者にも適用できると考えた。

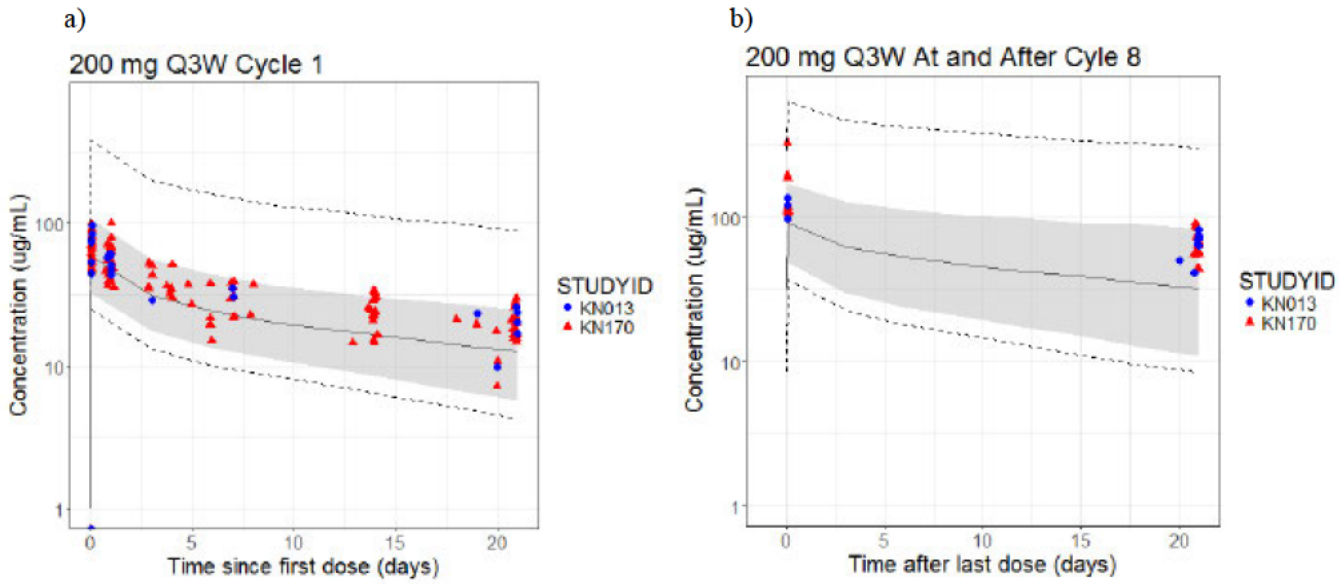
2.5.3.2　内因性要因の評価

内因性要因が MK-3475の曝露量に与える影響は、MK-3475の PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済みであり（280926001、2.7.2.3.3 項）、日本人と非日本人で、MK-3475の薬物動態には臨床的に意味のある相違は認められないことを確認した。

また、様々ながん（悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性を有する固形がん、胃癌、肝細胞癌及び子宮頸癌）において、MK-3475の薬物動態は、概して類似していた。したがって、MK-3475の薬物動態は、がんの種類によって臨床的に意味のある違いはないことが示唆された（311024002、2.7.2.3.2項）。

非日本人 rrPMBCL 患者に MK-3475を200 mg Q3W で単独投与した013試験及び170試験より、血清中 MK-3475濃度データを得た[5.3.1.4.1: 04PPD2][5.3.1.4.2: 04PPD4]。これら非日本人 rrPMBCL 患者の血清中 MK-3475濃度の実測値と既存の母集団薬物動態モデルからの予測値（中央値及び90%予測区間）を比較した。その結果、血清中 MK-3475濃度の実測値は、そのほとんどが、モデルに基づく90%予測区間に含まれた[図 2.5.3-1]。したがって、rrPMBCL 患者における MK-3475の薬物動態は、他の様々ながん患者における薬物動態と明らかな差はないことが示唆され、これまでに他のがんの種類で明らかにした薬物動態プロファイルは、rrPMBCL 患者においても適用できると判断した。

図 2.5.3-1　rrPMBCL 患者に MK-3475 を 200 mg Q3W で単独投与した際の血清中 MK-3475 濃度の実測値と母集団薬物動態モデルに基づく 90%予測区間の比較（013 試験及び 170 試験）



a) After 1st dose on log scale; b) At and after cycle 8 (21 weeks) on log scale.
Symbols are individual observed data from subjects with rrPMBCL in KN013-4A (blue circle) and KN170 (red triangle); black solid line (–) represents median predicted concentrations from the model for a regimen of 200 mg Q3W and the grey shaded area represents the 90% PI. Dashed lines (- -) represent the predicted concentrations for the 5th percentile of 2 mg/kg Q3W and 95th percentile of 10 mg/kg Q3W.
[5.3.3.5.1: 04P6TD]

2.5.3.3　外因性要因の評価

外因性要因が MK-3475の曝露量に与える影響は、MK-3475の PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済みであり（280926001、2.7.2.3.4 項）、本承認申請で新たな検討は実施していない。MK-3475は、投与経路が静脈内投与であること、また IgG 抗体であり異化作用によって消失することから、MK-3475の曝露量は食事又は併用薬物によって影響を受けないと推察される。したがって、MK-3475の薬物動態は併用等の外因性民族的要因によって影響を受けないと考えた。

2.5.3.4　免疫原性の評価

本申請で、MK-3475単独療法の免疫原性の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、古典的ホジキンリンパ腫を含む悪性黒色腫、非小細胞肺癌、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の投与により抗 MK-3475抗体の産生が惹起される可能性は低いことを確認した。

2.5.3.5　承認申請用法及び用量の設定根拠

rrPMBCL 患者に対する MK-3475の用法及び用量は、200 mg Q3W 又は400 mg Q6W と設定した。

根拠を以下に示す。

200 mg Q3W

MK-3475の薬物動態は、これまで日本人患者を含む様々ながんで評価済みである。その結果、内因性要因であるがんの種類や民族（日本人及び非日本人）の違いは、MK-3475の薬物動態に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されている。さらに、本承認申請にて、013試験及び170試験の非日本人 rrPMBCL 患者においても MK-3475の曝露量は、有効性及び安全性がほぼ一定である曝露量の範囲に含まれることを確認した。したがって、日本人 rrPMBCL 患者においても、これまで明らかになっている MK-3475の薬物動態プロファイルが適用できると考えた。

非日本人 rrPMBCL 患者を対象とした170試験では、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から構成される有効性解析対象集団53例を評価した結果、ORR（中央判定）は45.3%（24/53例、95%CI：31.6～59.6）であり、臨床的に意味のある ORR が得られた[2.5.4.1.3.2.1 項]。53例中10例（18.9%）が CR、14例（26.4%）が PR であった[2.5.4.1.3.2.1 項]。また、DOR（中央判定）は、フォローアップ期間の中央値が22.3ヵ月の時点で未到達であった[2.5.4.1.3.2.2 項]。PFS（中央判定）の中央値は5.5ヵ月（95%CI：2.7～15.1）、OS の中央値は22.3ヵ月（95%CI：7.3～未到達）で、Kaplan-Meier 曲線ではプラトーに近い曲線が得られ、アンメット・メディカル・ニーズを有する rrPMBCL 患者で長期生存を期待できる傾向がみられた[2.5.4.1.3.2.4 項] [2.5.4.1.3.2.5 項] [2.5.4.3 項]。

170試験の rrPMBCL 患者での安全性プロファイルは、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルの結果と大きく異ならず、安全性に新たな懸念が生じることはなかった[2.5.5.8 項]。

日本人 rrPMBCL 患者を対象とした A33試験では、有効性解析対象集団7例を評価した結果、主要評価項目である ORR（中央判定）は42.9%（3/7例、95%CI：9.9～81.6）であり、7例中1例（14.3%）が CR、2例（28.6%）が PR であった[2.5.4.2.3.2.1 項]。DOR（中央判定）は、フォローアップ期間の中央値が5.6ヵ月の時点で未到達であった[2.5.4.2.3.2.2 項]。PFS（中央判定）の中央値は2.9ヵ月（95%CI：2.6～未到達）、OS の中央値は17.5ヵ月（95%CI：算出不能）であった[2.5.4.2.3.2.4 項] [2.5.4.2.3.2.5 項]。A33試験の症例数及びフォローアップ期間は限られているものの、日本人患者においても、170試験と同様の良好な ORR 及び生存期間の延長傾向が認められた[2.5.4.3 項]。

170試験及び A33試験における MK-3475投与時の安全性プロファイルに大きな差異はなく、日本人患者に特有の安全性の懸念は認められなかった[2.5.5.8 項]。

以上より、rrPMBCL 患者に対する MK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W は妥当であると判断した。

400 mg Q6W

MK-3475を400 mg Q6W で投与した際の予測曝露量は、200 mg Q3W 投与時の曝露量と類似していた。さらに400 mg Q6W における有効性及び安全性も、モデリング&シミュレーションに基づき併せて検討した結果、200 mg Q3W の用法及び用量と同程度の有効性及び安全性を有すると予想された（311024002、2.7.2.3.3 項）。400 mg Q6W の用法及び用量は、200 mg Q3W の代替レジメンとして、2020年8月に、MK-3475の当該時点までの既承認の効能又は効果に対して本邦で承認された。また、それ以降に承認申請を行った効能又は効果においても、200 mg Q3W に加えて、400 mg Q6W の用法及び用量が承認されている。

これまでに検討した複数のがんにおいて、MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の日本人患者における MK-3475の曝露量は、非日本人患者の結果と類似しており、日本人患者における MK-3475の有効性及び安全性に関する曝露―応答関係は、非日本人患者と同様と考えられた（311024002、2.7.2.4.1 項、2.7.2.4.2 項、2.7.2.4.3 項）。さらに、日本人患者に MK-3475を400 mg Q6W で投与した際の曝露量は、200 mg Q3W 投与時の曝露量と類似すると予測された（311024002、2.7.2.4.4 項）。したがって、rrPMBCL 患者にて200 mg Q3W 投与時の曝露量が日本人患者及び非日本人患者ともに他のがんと類似していれば、400 mg Q6W で投与した際の有効性及び安全性は、200 mg Q3W で投与した際の有効性及び安全性と同程度であることが期待される。

日本人 rrPMBCL 患者を対象とした A33試験では MK-3475の薬物動態は評価していないものの、非日本人 rrPMBCL 患者における薬物動態は、他の様々ながん患者における薬物動態と明らかな差はないことが示唆されており、さらに、これまでに検討した既承認の複数のがん患者のデータにおいて、日本人及び非日本人ともに、MK-3475の薬物動態に臨床的に意味のある相違は認められていないことから、MK-3475の薬物動態プロファイルは rrPMBCL 患者にも適用可能と考えた。したがって、日本人 rrPMBCL 患者に対する MK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W に加えて、400 mg Q6W を適用することは妥当と考えた。

以上より、日本人 rrPMBCL 患者に対する MK-3475の用法及び用量は、200 mg Q3W 又は400 mg Q6W が適切であると判断した。

2.5.4　有効性の概括評価

rrPMBCL 患者に対する MK-3475の有効性を、以下の3つ臨床試験成績に基づき評価した。

- 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験：170試験）（rrPMBCL 患者）
- 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33試験：A33試験）
- 海外後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-013試験：013試験）（rrPMBCL 患者）

本項においては、有効性の評価資料とした170試験（rrPMBCL 患者）及び A33試験の結果を中心

に記載する。参考資料とした013試験（rrPMBCL 患者）については、[2.7.3.2.3 項]に記載する。なお、013試験では170試験の結果を支持する結果が得られている。

2.5.4.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）

2.5.4.1.1　試験デザイン

170試験は、非日本人 rrPMBCL 患者及び rrRS 患者を対象に MK-3475単独療法（200 mg Q3W で静脈内投与）の有効性及び安全性を評価した、多施設共同、非盲検、単群、第Ⅱ相試験である。

本項では、170試験の V04時点（有効性の主要評価項目である ORR をはじめとする中央画像判定機関による評価項目に関する最終解析の時点）の治験総括報告書（P170V04CSR）に基づき、170試験の有効性の結果を示す。

また、参考までに、中央画像判定機関による評価項目の最終解析後、最終来院日までの追跡データ（OS 及び治験担当医師が評価した有効性評価項目等）を含む最終（Final）の治験総括報告書（P170FinalCSR）を[5.4: P170Final]に示し、有効性データの一部（OS）を[2.7.3.2.1.2.5 項]で参照した。

本試験には、自家造血幹細胞移植後60日以内に CR 若しくは PR が得られなかった又は自家造血幹細胞移植後に再発が認められた rrPMBCL 患者、あるいは自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効又は直近の治療後に再発した rrPMBCL 患者が組み入れられた。患者は MK-3475 200 mg Q3W の投与を PD が認められるまで又は治験薬の投与中止基準のいずれかに該当するまで、最大35コース（約2年間）継続することとした。

本試験の主要及び副次評価項目を[表 2.5.4-1]に示す。

本試験の主要評価項目は、IWG の効果判定基準に基づき、中央画像判定機関が評価した ORR とし、ORR を試験期間中に IWG の効果判定基準に基づき客観的奏効（CR 又は PR）が認められた患者が解析対象集団に占める割合と定義した。

表 2.5.4-1　170 試験（rrPMBCL 患者）の主要及び副次評価項目

主要目的	主要評価項目
• IWG の効果判定基準に基づき ORR（中央判定）を評価する	• ORR：疾患進行までに試験期間中に CR 又は PR が認められた患者が解析対象集団に占める割合
副次目的	副次評価項目
• IWG の効果判定基準に基づき ORR（治験担当医師判定）を評価する	• ORR
• IWG の効果判定基準に基づき PFS、DOR、DCR（いずれも中央判定及び治験担当医師判定）を評価する	• PFS：初回投与から最初に記録された疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間 • DOR：CR 又は PR が認められた患者で、最初に CR 又は PR が認められた時点から疾患進行までの期間 • DCR：疾患進行までに試験期間中に病勢コントロール（CR、PR 又は SD）が認められた患者が解析対象集団に占める割合
• OS を評価する	• OS：初回投与から原因を問わない死亡までの期間
• MK-3475の安全性及び忍容性を評価する	• 有害事象、注目すべき事象、臨床検査値、バイタルサインを含むすべての安全性評価項目

探索的評価項目は、治験実施計画書（[5.3.5.2.2: P170V04]の16.1.1項）に示す。

2.5.4.1.2　統計解析計画

本試験の有効性及び安全性評価の主要な解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から構成される ASaT とした。有効性の主要評価項目は、中央画像判定機関が IWG の効果判定基準に基づき判定した ORR とした。ORR（中央判定）の点推定値及び正確な両側95%CI を算出した。

V01時点の解析［有効性の主要評価項目である ORR（中央判定）の主要仮説に関する中間解析］は、治験薬投与開始から12週時点まで追跡した患者が、計画した患者数の50%～60%の人数に達した時点で実施することとした。主要評価項目の解析では、historical control のデータから ORR の閾値を15%として主要仮説を設定し、二項分布による正確法を用いて有意水準片側2.5%で解析を行うこととした。本試験では、FDA の助言を鑑みて[redacted]、V01時点の解析結果を統計学的に厳密に評価するには限界があった。そのため、解釈には注意が必要ではあるが、中間解析の結果として、V01時点では治験薬を1回以上投与された最初の29例が有効性解析対象となり、主要評価項目である ORR（中央判定）は、41.4%（12/29例、95%CI：23.5～61.1）であった[5.3.5.2.1: P170V01]。統計解析に関わる計画の変更の経緯を[5.3.5.4.1: P170ST]に示す。

有効性の主要評価項目の最終解析（試験計画時）は、最後の患者が治験薬投与開始から12週時

点の奏効評価に到達又は治験薬投与を中止した時点で実施することとした。

有効性の副次評価項目（PFS、DOR 及び OS）については Kaplan-Meier 法を用いて解析し、要約統計量を示した。ORR（治験担当医師判定）及び DCR（中央判定及び治験担当医師判定）については、点推定値及び正確な両側90%CI を算出した。

統計解析の詳細は、治験実施計画書（[5.3.5.2.2: P170V04]の16.1.1項）に示す。

2.5.4.1.3　試験成績

2.5.4.1.3.1　試験対象集団

有効性解析対象集団である ASaT は53例であり、このうち、13例（24.5%）が治験薬の投与を完了し、40例（75.5%）が治験薬の投与を中止した[2.7.3.1.1.1 項]。データカットオフ時点で治験薬の投与を継続している患者はいなかった。最も多かった中止の理由は PD 18例（34.0%）であった。

患者はすべて65歳未満で、2種類以上の前治療歴があった[2.7.3.2.1.1.2 項]。男性より女性の方が多く、白人、米国以外、自家造血幹細胞移植歴なし、PD-L1陽性、放射線療法の前治療なしの患者が多かった。

2.5.4.1.3.2　有効性の結果

本項には、IWG の効果判定基準に基づく、中央画像判定機関による評価項目（ORR、DOR、DCR、PFS）及び OS の結果を示す。中央画像判定機関と治験担当医師による判定結果は、総じて一貫していた[5.3.5.2.2: P170V04]。

2.5.4.1.3.2.1　ORR（中央判定）（主要評価項目）

ORR（中央判定）は45.3%（24/53例、95%CI：31.6～59.6）であり、臨床的に意味のある ORR を示した[表 2.5.4-2]。53例中10例（18.9%）が CR、14例（26.4%）が PR であった。また、53例中26例で、ベースラインから50%を超える腫瘍サイズの縮小が認められた[図 2.5.4-1]。

表 2.5.4-2　IWG の効果判定基準に基づく ORR（中央判定）の要約
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

Summary of Best Overall Response Based on IWG per Central Review
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

Response Evaluation	MK-3475 200 mg (N=53)		
	n	%	95% CI†
Complete Remission (CR)	10	18.9	(9.4, 32.0)
Partial Remission (PR)	14	26.4	(15.3, 40.3)
Objective Response (CR+PR)	**24**	**45.3**	**(31.6, 59.6)**
Stable Disease (SD)	5	9.4	(3.1, 20.7)
Progressive Disease (PD)	13	24.5	(13.8, 38.3)
Non-evaluable (NE)‡	0	0.0	(0.0, 6.7)
No Assessment	11	20.8	(10.8, 34.1)

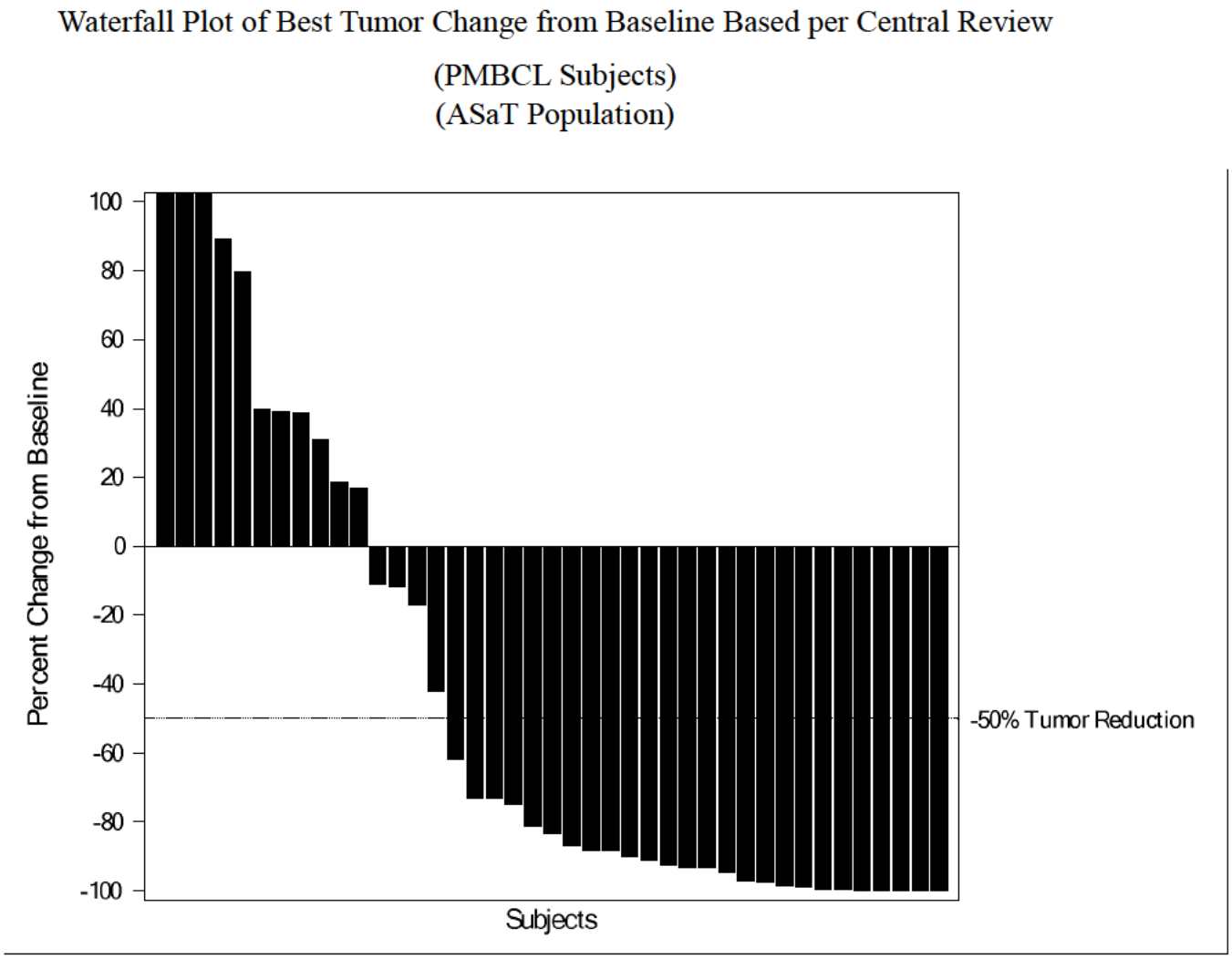
† Based on binomial exact confidence interval method.

‡ Non-Evaluable (NE) includes subjects with insufficient data for assessment of response per IWG (Cheson, 2007)

Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adrs]

図 2.5.4-1　IWG の効果判定基準に基づく標的病変における腫瘍サイズの
ベースラインからの最大変化率（%）（中央判定）の Waterfall Plot
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点



Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adtl]

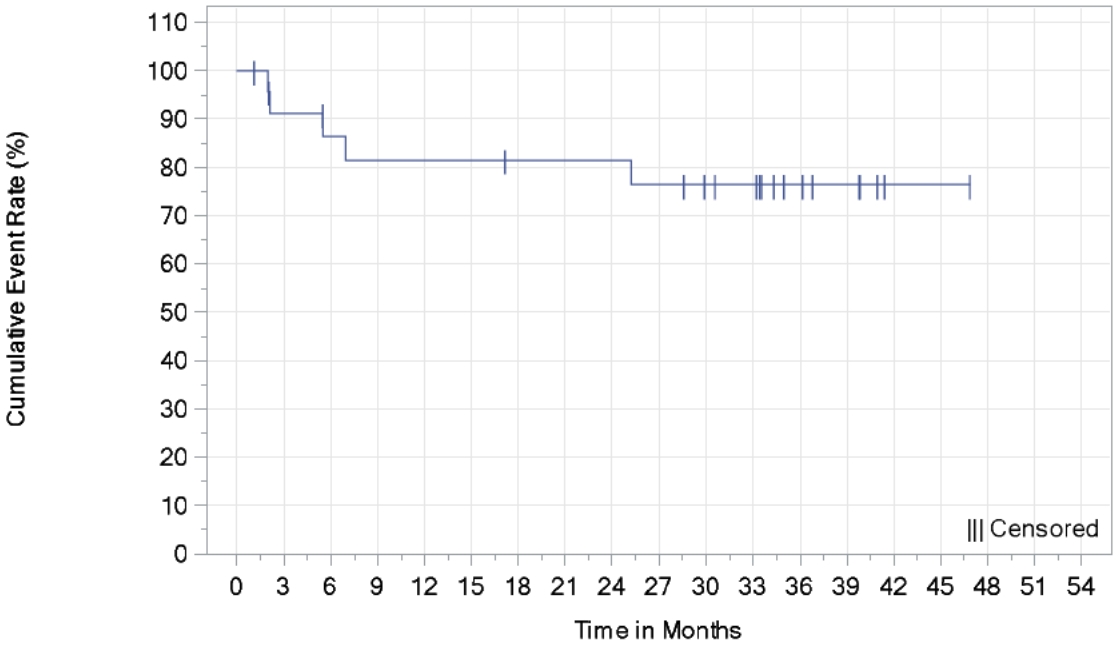
2.5.4.1.3.2.2　DOR（中央判定）

フォローアップ期間の中央値は、22.3ヵ月（範囲：0.1～50.4ヵ月）であった[2.7.3.2.1.2.2 項]。奏効までの期間（中央判定）の中央値は2.9ヵ月（範囲：2.1～16.4ヵ月）であり、DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：1.1+～46.9+ヵ月）（95%CI：未到達）であった。データカットオフ時点で、13例（54.2%）は奏効が継続していた。

図 2.5.4-2　IWG の効果判定基準に基づく DOR（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

Kaplan-Meier Estimates of Objective Response Duration Based on IWG per Central Review in Subjects with Response

(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)



n at risk

MK-3475 200 mg	24	20	18	17	17	17	16	16	16	15	13	12	7	5	1	1	0	0	0

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adtte]

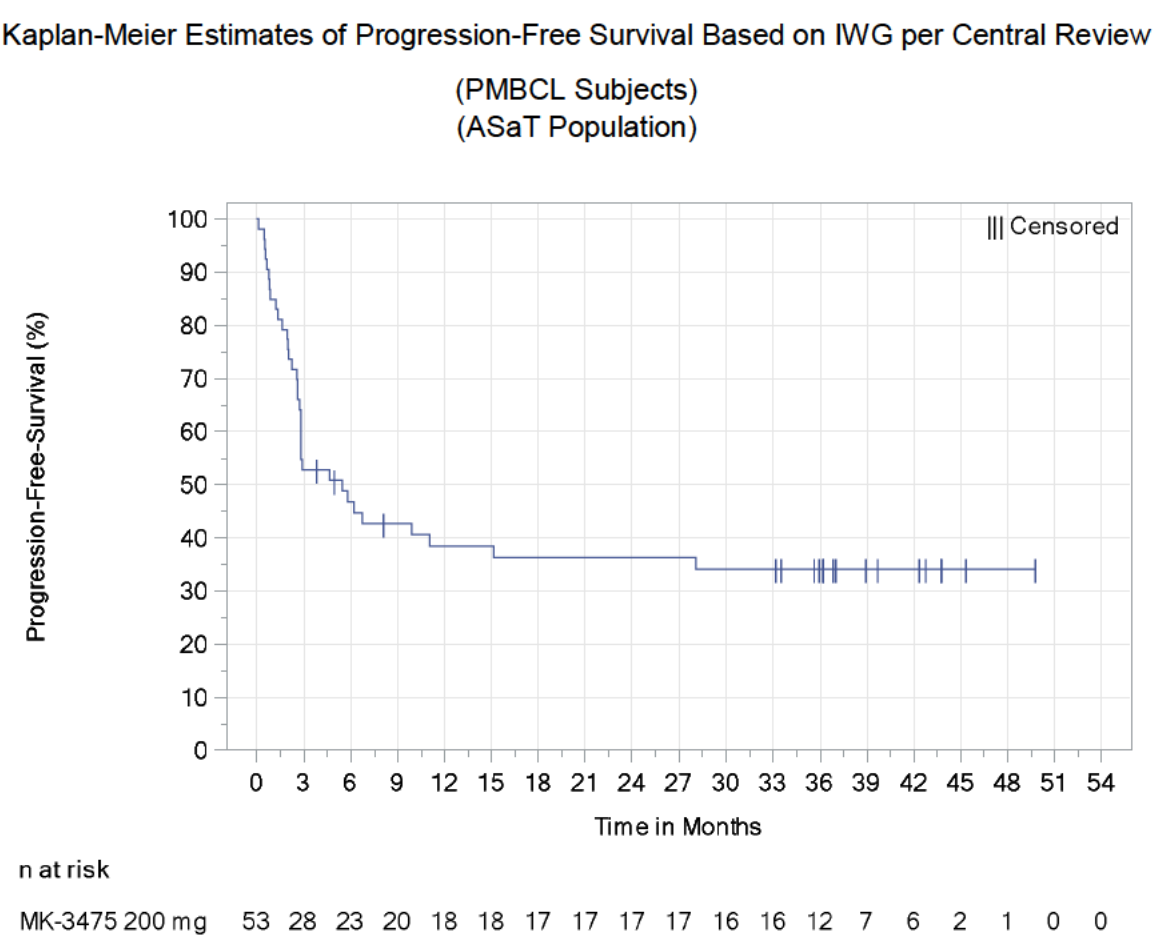
2.5.4.1.3.2.3　DCR（中央判定）

DCR（中央判定）は54.7%（29/53例、90%CI：42.6～66.5）であった[2.7.3.2.1.2.3 項]。病勢コントロールが認められた患者の大部分は CR 又は PR であった。

2.5.4.1.3.2.4　PFS（中央判定）

PFS（中央判定）の中央値は5.5ヵ月（95%CI：2.7～15.1）であり、24ヵ月及び36ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ36.3%及び34.2%であった[2.7.3.2.1.2.4 項]。

図 2.5.4-3　IWG の効果判定基準に基づく PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

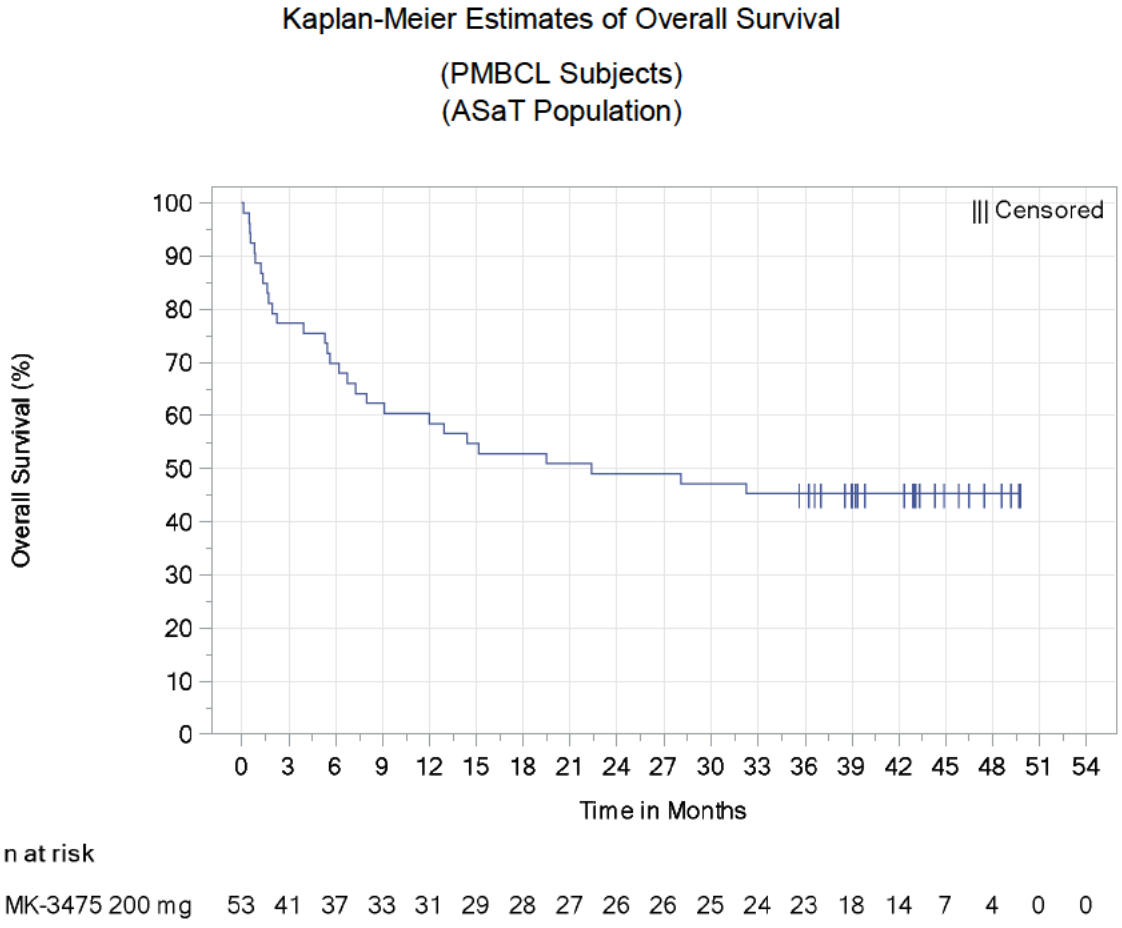


Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adtte]

2.5.4.1.3.2.5　OS

OS の中央値は22.3ヵ月（95%CI：7.3～未到達）であり、24ヵ月及び36ヵ月時点の OS 率はそれぞれ49.1%及び45.3%であった[2.7.3.2.1.2.5 項]。

図 2.5.4-4　OS の Kaplan-Meier 曲線
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点



Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adtte]

2.5.4.2　国内 A33試験

2.5.4.2.1　試験デザイン

A33試験は、日本人 rrPMBCL 患者を対象に MK-3475単独療法［200 mg を Q3W で静脈内投与］の有効性及び安全性を評価した、多施設共同、非盲検、単群、第 I 相試験である。

本試験には、自家造血幹細胞移植後60日以内に CR 若しくは PR が得られなかった又は自家造血幹細胞移植後に再発が認められた rrPMBCL 患者、あるいは自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効又は直近の治療後に再発した rrPMBCL 患者が組み入れられた。患者は MK-3475 200 mg Q3W の投与を PD が認められるまで又は治験薬の投与中止基準のいずれかに該当するまで、最大35コース（約2年間）継続することとした。

本試験の主要及び副次評価項目を[表 2.5.4-3]に示す。

本試験の主要評価項目は、IWG の効果判定基準に基づき、中央画像判定機関が評価した客観的奏効とし、ORR を試験期間中に IWG の効果判定基準に基づき客観的奏効（CR 又は PR）が認められた患者が解析対象集団に占める割合と定義した。本試験では、評価可能な5例目の患者の12週時点で、中央画像判定機関により抗腫瘍効果を評価することとした。

表 2.5.4-3　A33 試験（rrPMBCL 患者）の主要及び副次評価項目

主要目的	主要評価項目
• IWG の効果判定基準に基づき客観的奏効（中央判定）を評価する。	• 客観的奏効： CR 又は PR
• MK-3475の安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象 • 有害事象による治験薬投与中止
副次目的	副次評価項目
• IWG の効果判定基準に基づき病勢コントロール（中央判定）を評価する。 • IWG の効果判定基準に基づき客観的奏効及び病勢コントロール（治験担当医師判定）を評価する。	• 病勢コントロール：CR、PR 又は SD • 客観的奏効：CR 又は PR

探索的評価項目は、治験実施計画書（[5.3.5.2.3: PA33V01]の16.1.1項）に示す。

2.5.4.2.2　統計解析計画

本試験の有効性の主要な解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から構成される APaT とした。

ORR（中央判定及び治験担当医師判定）、DCR（中央判定及び治験担当医師判定）の点推定値及び二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson による方法）を用いた95%CI を算出した。

統計解析の詳細は、治験実施計画書（[5.3.5.2.3: PA33V01]の16.1.1項）に示す。

2.5.4.2.3　試験成績

2.5.4.2.3.1　試験対象集団

有効性解析対象集団である APaT は7例であり、このうち、治験薬の投与を完了した患者はいなかった[2.7.3.2.2.1.1 項]。5例（71.4%）が治験薬の投与を中止し、2例（28.6%）が治験薬の投与を継続していた。主な中止の理由は治験担当医師判断及び PD 各2例（28.6%）であった。

患者はすべて65歳未満で、2種類以上の前治療歴があった[2.7.3.2.2.1.2 項]。男性より女性の方が多く、自家造血幹細胞移植歴なしの患者が多かった。

2.5.4.2.3.2　有効性の結果

本項には、IWG の効果判定基準に基づく、中央画像判定機関による評価項目（ORR、DOR、DCR、PFS）及び OS の結果を示す。中央画像判定機関と治験担当医師による判定結果は、総じて一貫していた[5.3.5.2.3: PA33V01]。

2.5.4.2.3.2.1　ORR（中央判定）（主要評価項目）

ORR（中央判定）は42.9%（3/7例、95%CI：9.9～81.6）であり臨床的に意味のある ORR を示した[表 2.5.4-4]。7例中1例（14.3%）が CR、2例（28.6%）が PR であった。また、7例中4例で、ベースラインから50%を超える腫瘍サイズの縮小が認められた[図 2.5.4-5]。

表 2.5.4-4　IWG の効果判定基準に基づく ORR（中央判定）の要約
A33 試験（APaT 集団）

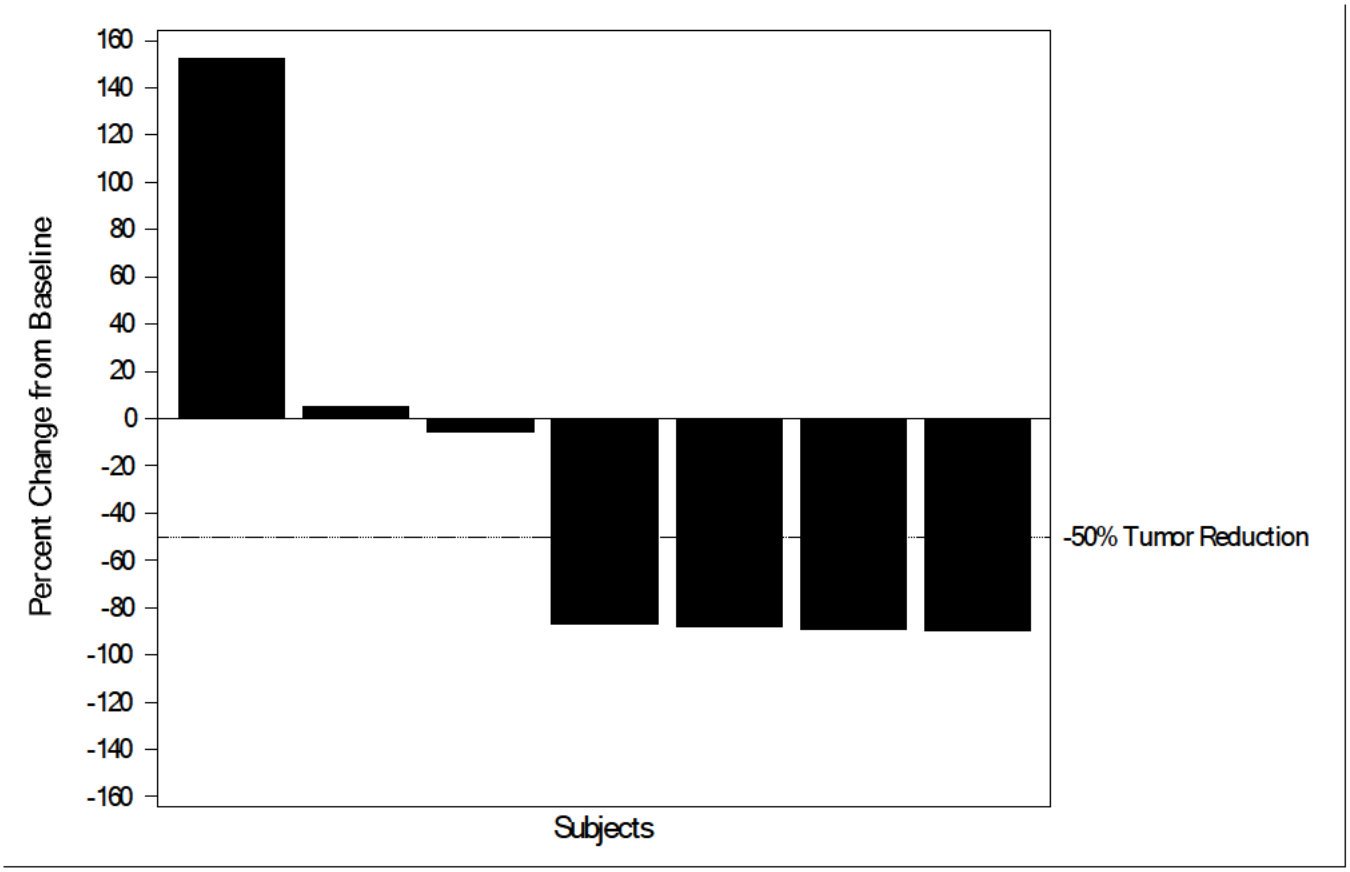
Summary of Best Overall Response Based on IWG per Central Review
(APaT Population)

Response Evaluation	MK-3475 200 mg	
	n(%)	95% CI†
Patients in Population	7	
Complete Remission (CR)	1(14.3)	(0.4, 57.9)
Partial Remission (PR)	2(28.6)	(3.7, 71.0)
Objective Response (CR+PR)	**3(42.9)**	**(9.9, 81.6)**
Stable Disease (SD)	1(14.3)	(0.4, 57.9)
Disease Control (CR+PR+SD)	**4(57.1)**	**(18.4, 90.1)**
Progressive Disease (PD)	3(42.9)	(9.9, 81.6)
Responses are based on best assessment across timepoints.		
† Based on binomial exact confidence interval method.		
Database Cutoff Date: [redacted]		

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adrs]

図 2.5.4-5　IWG の効果判定基準に基づく標的病変における腫瘍サイズの
ベースラインからの最大変化率（%）（中央判定）の Waterfall Plot
A33 試験（APaT 集団）

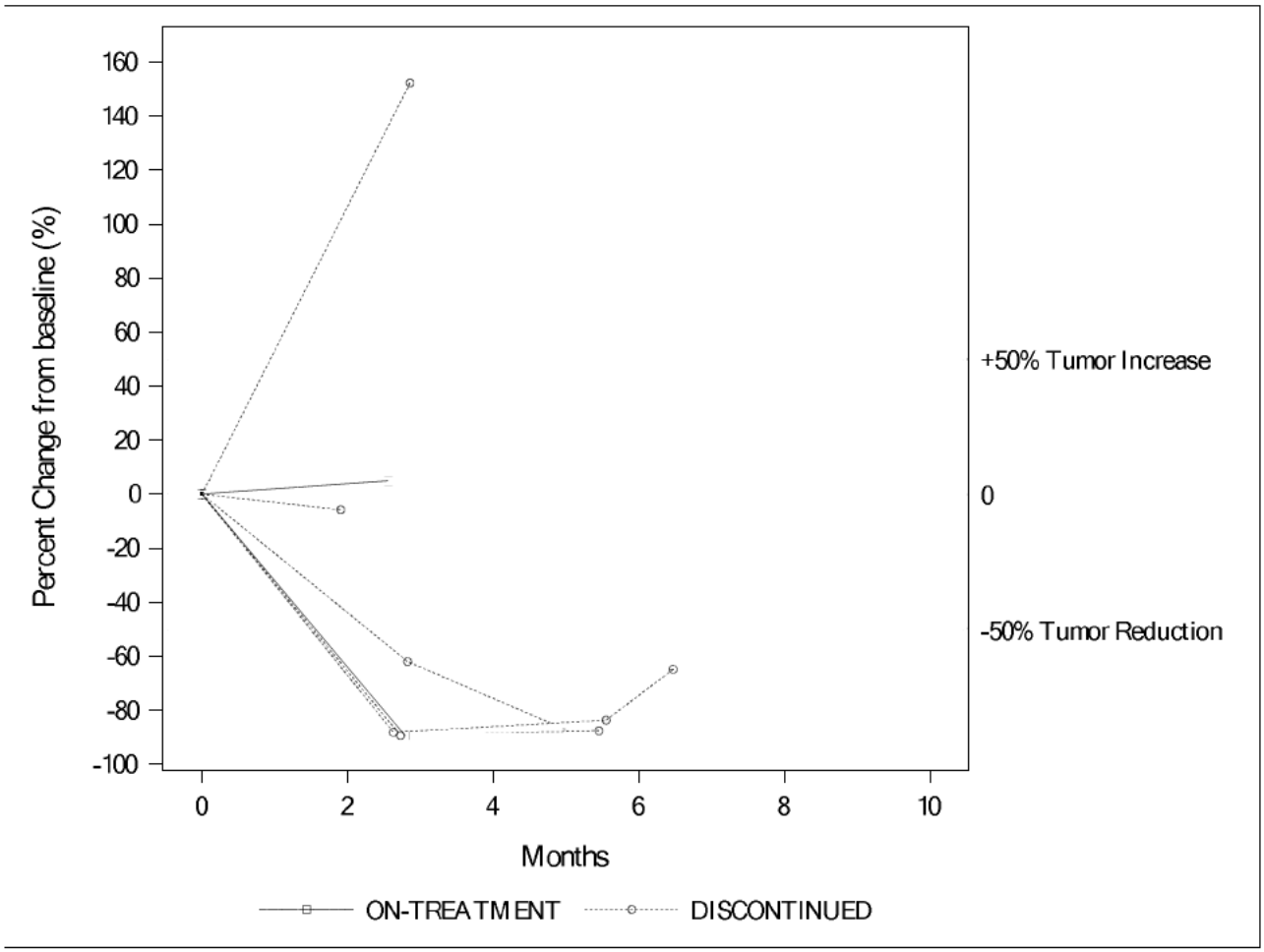
Waterfall Plot of Subjects with Maximum Target Lesion Change from Baseline Based on IWG as Assessed by Independent Central Review
(APaT Population)



Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adtl]

図 2.5.4-6　IWG の効果判定基準に基づく標的病変における腫瘍サイズの
ベースラインからの変化率（%）（中央判定）の Spider Plot
A33 試験（APaT 集団）

Spider Plot of Subjects with Percent Change from Baseline in Target Lesion
Based on IWG as Assessed by Independent Central Review
(APaT Population)



Database Cutoff Date [redacted]
Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adtl]

2.5.4.2.3.2.2　DOR（中央判定）

フォローアップ期間の中央値は、5.6ヵ月（範囲：2.4～17.5ヵ月）であった[2.7.3.2.2.2.2 項]。奏効までの期間（中央判定）の中央値は2.8ヵ月（範囲：2.7～2.8ヵ月）であり、DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：0.0+～2.8+ヵ月）（95%CI：算出不能）であった。

2.5.4.2.3.2.3　DCR（中央判定）

DCR（中央判定）は57.1%（4/7例、95%CI：18.4～90.1）であった[2.7.3.2.2.2.3 項]。病勢コントロールが認められた患者の大部分は CR 又は PR であった。

2.5.4.2.3.2.4　PFS（中央判定）

PFS（中央判定）の中央値は2.9ヵ月（95%CI：2.6～未到達）であり、2ヵ月及び4ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ100.0%及び44.4%であった[2.7.3.2.2.2.4 項]。

2.5.4.2.3.2.5　OS

OS の中央値は17.5ヵ月（95%CI：算出不能）であり、6ヵ月時点及び12ヵ月時点の OS 率はいずれも100.0%であった[2.7.3.2.2.2.5 項]。

2.5.4.3　全有効性試験の結果の比較検討

本項では、有効性の評価資料である170試験（rrPMBCL 患者）と A33試験の結果を比較した。

患者背景は両試験で同様であった。

ORR（中央判定）は、170試験（rrPMBCL 患者）では45.3%、A33試験では42.9%であり、両試験で同様の結果であった。

DOR（中央判定）の中央値は、170試験（rrPMBCL 患者）及び A33試験いずれの試験においても未到達であった。なお、フォローアップ期間の中央値は、170試験（rrPMBCL 患者）では22.3ヵ月（範囲：0.1～50.4ヵ月）、A33試験では5.6ヵ月（範囲：2.4～17.5ヵ月）であった。

PFS（中央判定）の中央値は、170試験（rrPMBCL 患者）では5.5ヵ月（95%CI：2.7～15.1）、A33試験では2.9ヵ月（95%CI：2.6～未到達）であった。OS の中央値は、170試験（rrPMBCL 患者）では22.3ヵ月（95%CI：7.3～未到達）、A33試験では17.5ヵ月（95%CI：算出不能）であった。

170試験の Kaplan-Meier 曲線ではプラトーに近い曲線が得られ、長期生存を期待できる傾向がみられ、A33試験においても、本試験の症例数及びフォローアップ期間は限られているものの、170試験と同様の良好な ORR 及び生存期間の延長傾向が認められた。

2.5.4.4　有効性のまとめ

- 170試験（rrPMBCL 患者）において、MK-3475単独療法は、非日本人 rrPMBCL 患者に対して、臨床的に意味のある ORR 及び DOR の延長を示した。また、PFS（中央判定）及び OS の Kaplan-Meier 曲線ではプラトーに近い曲線が得られ、アンメット・メディカル・ニーズを有する rrPMBCL 患者で長期生存を期待できる傾向がみられた。以上より、希少で生命を脅かす重篤な疾患である rrPMBCL 患者に対する MK-3475の臨床的ベネフィットが示された。
- 日本人 rrPMBCL 患者を対象とした A33試験において、症例数及びフォローアップ期間は限られているものの、日本人患者においても、170試験と同様の良好な ORR 及び生存期間の延長傾向が認められた。
- 非日本人 rrPMBCL 患者を対象とした013試験（rrPMBCL 患者）でも、170試験の結果を支持する結果が得られた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約

rrPMBCL 患者に対する MK-3475の安全性を、以下の3つの臨床試験成績に基づき評価した。

- 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験：170試験）（rrPMBCL 患者）
- 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33試験：A33試験）
- 海外後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-013試験：013試験）（rrPMBCL 患者）

本申請資料では170試験及び A33試験を安全性の評価資料とし、013試験を参考資料とした。試験の概要及び一覧は[2.7.4.1.1.1 項]に示す。

本項では、評価資料とした170試験及び A33試験を中心に安全性の結果を示す。なお、170試験については、rrPMBCL 患者に関連する V04時点（有効性の主要評価項目である ORR をはじめとする中央画像判定機関による評価項目に関する最終解析の時点）の治験総括報告書に基づき、安全性の結果を示す。

2.5.5.2　全般的な曝露状況

<u>海外170試験（rrPMBCL 患者）</u>

MK-3475を1回以上投与された患者数は53例であった。投与期間の中央値は107.0日（範囲：1～794日）で、投与回数の中央値は6.0回（範囲：1～35回）であった[2.7.4.1.2.1 項]。

国内 A33試験

MK-3475を1回以上投与された患者数は7例であった。投与期間の中央値は106.0日（範囲：43～169日）で、投与回数の中央値は6.0回（範囲：3～9回）であった[2.7.4.1.2.2 項]。

2.5.5.3　有害事象の解析

2.5.5.3.1　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3.1.1　有害事象の要約

海外170試験（rrPMBCL 患者）

170試験の rrPMBCL 患者での安全性プロファイルは、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルの結果と大きく異ならなかった[表 2.5.5-1]。

国内 A33試験

A33試験の安全性プロファイルは170試験の安全性プロファイルと大きく異ならなかった[表 2.5.5-2]。

表 2.5.5-1　有害事象の要約
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

Adverse Event Summary
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	50	(94.3)
with no adverse event	3	(5.7)
with drug-related† adverse events	30	(56.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	31	(58.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	12	(22.6)
with non-serious adverse events	49	(92.5)
with serious adverse events	14	(26.4)
with serious drug-related adverse events	4	(7.5)
with dose modification‡ due to an adverse event	15	(28.3)
who died	3	(5.7)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	6	(11.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(3.8)
discontinued drug due to a serious adverse event	5	(9.4)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(1.9)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.

Grades are based on NCI CTCAE.

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

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

Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

表 2.5.5-2　有害事象の要約
A33 試験（APaT 集団）

Adverse Event Summary
APaT population

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
with one or more adverse events	7	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)
with drug-related[a] adverse events	5	(71.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	4	(57.1)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	2	(28.6)
with non-serious adverse events	7	(100.0)
with serious adverse events	1	(14.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
with dose modification[b] due to an adverse event	1	(14.3)
who died	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)

[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.

Grades are based on NCI CTCAE.

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

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

Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.5.5.3.1.2　有害事象

<u>海外170試験（rrPMBCL 患者）</u>

- 有害事象は、50/53例（94.3%）に発現した。発現割合が20%以上の有害事象は、発熱（16例、30.2%）、好中球減少症（15例、28.3%）及び呼吸困難（11例、20.8%）であった[表 2.7.4-9]。
- 副作用は、30/53例（56.6%）に発現した。発現割合が10%以上の副作用は、好中球減少症（10例、18.9%）のみであった[表 2.7.4-11]。

国内 A33試験

- 有害事象は、7例全例（100.0%）に発現した。2例以上に発現した有害事象は、好中球減少症及び発熱（各3例、42.9%）、ALT 増加、AST 増加及び下痢（各2例、28.6%）であった[表 2.7.4-14]。
- 副作用は、5/7例（71.4%）に発現した。2例以上に発現した副作用は、ALT 増加、AST 増加、好中球減少症及び発熱（各2例、28.6%）であった[表 2.7.4-16]。

好中球減少症の発現割合は、MK-3475単独療法の既承認の効能又は効果での臨床試験で認められた発現割合と比較して高かった。これは、遅発性の好中球減少をしばしば引き起こすリツキシマブと骨髄毒性を有する治療薬を組み合わせた前治療が影響したと考えられる。[2.7.4.1.3 項]で示したとおり、170試験及び A33試験の全例が前治療の一部としてリツキシマブの投与を受けていた。好中球減少症の詳細については、[2.5.5.3.3.4.1 項]に示す。

2.5.5.3.1.3　Grade 3以上の有害事象

海外170試験（rrPMBCL 患者）

- Grade 3以上の有害事象は、31/53例（58.5%）に発現した。発現割合が10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（9例、17.0%）及び呼吸困難（6例、11.3%）であった[表 2.7.4-10]。好中球減少症及び呼吸困難において、Grade 5の事象は認められなかった[2.7.4.2.1.1.1.3 項]。
- Grade 3以上の副作用は、12/53例（22.6%）に発現した。2例以上に発現した Grade 3以上の副作用は、好中球減少症（7例、13.2%）のみであった[表 2.7.4-12]。

国内 A33試験

- Grade 3以上の有害事象は、4/7例（57.1%）に発現した。2例以上に発現した Grade 3以上の有害事象は、好中球減少症（3例、42.9%）のみであった[表 2.7.4-15]。
- Grade 3以上の副作用は、2/7例（28.6%）に発現した。Grade 3以上の副作用は、好中球減少症（2例、28.6%）及び発熱性好中球減少症（1例、14.3%）であった[表 2.7.4-17]。

2.5.5.3.2　重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1　死亡

海外170試験（rrPMBCL 患者）

- 有害事象による死亡は、3/53例（5.7%）に認められた[表 2.7.4-18]が、3例（心タンポナーデ、心筋梗塞及びアスペルギルス感染）とも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

国内 A33試験

- 有害事象による死亡は認められなかった。

2.5.5.3.2.2　その他の重篤な有害事象

海外170試験（rrPMBCL 患者）

- 重篤な有害事象は、14/53例（26.4%）に発現した。2例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった[表 2.7.4-19]。
- 重篤な副作用は、4/53例（7.5%）に発現した。重篤な副作用[表 2.7.4-20]のうち、AST 増加（転帰：未回復）を除くすべての重篤な副作用（発熱性好中球減少症、クロストリジウム・ディフィシレ感染、肺炎、肝酵素上昇及び静脈血栓症）はデータカットオフ日時点で回復していた（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.1.10項）。

国内 A33試験

- 重篤な有害事象は1/7例（14.3%、副腎機能不全）に発現し[表 2.7.4-21]、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。副腎機能不全はデータカットオフ日時点で回復していた（[5.3.5.2.3: PA33V01] 16.2.7.1.6項）。

2.5.5.3.3　その他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.1　投与中止に至った有害事象

海外170試験（rrPMBCL 患者）

- 投与中止に至った有害事象は、6/53例（11.3%）に発現した。2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった[表 2.7.4-22]。
- 投与中止に至った副作用は、2/53例（3.8%）に発現した。投与中止に至った副作用（AST 増加及び扁平苔癬）[表 2.7.4-23]のうち、AST 増加は重篤な副作用と判定された。両事象とも、データカットオフ日時点で未回復であった（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.1.6項）。

国内 A33試験

- 投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.3.2　休薬に至った有害事象

海外170試験（rrPMBCL 患者）

- 休薬に至った有害事象は、9/53例（17.0%）に発現した。2例以上に発現した休薬に至った有害事象は好中球減少症（2例、3.8%）のみであった[表 2.7.4-24]。
- 休薬に至った副作用は、4/53例（7.5%）に発現した。休薬に至った副作用で2例以上に発現した事象は認められなかった。休薬に至った副作用[表 2.7.4-25]のうち、帯状疱疹（転