CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

表一覧
図一覧
略号及び用語の定義
2.7.3　臨床的有効性
2.7.3.1　背景及び概観
2.7.3.1.1　試験デザイン
2.7.3.1.1.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）
2.7.3.1.1.2　国内 A33試験
2.7.3.1.1.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）
2.7.3.1.2　統計解析
2.7.3.1.2.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）
2.7.3.1.2.2　国内 A33試験
2.7.3.1.2.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）
2.7.3.2　個々の試験結果の要約
2.7.3.2.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）
2.7.3.2.1.1　試験対象集団
2.7.3.2.1.2　有効性の結果
2.7.3.2.2　国内 A33試験
2.7.3.2.2.1　試験対象集団
2.7.3.2.2.2　有効性の結果
2.7.3.2.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）
2.7.3.2.3.1　試験対象集団
2.7.3.2.3.2　有効性の結果
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.3.3.1　試験対象集団
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

表一覧

表 2.7.3-1　170試験（rrPMBCL 患者）の主要及び副次評価項目
表 2.7.3-2　A33試験（rrPMBCL 患者）の主要及び副次評価項目
表 2.7.3-3　患者の内訳 170試験（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.3-4　患者背景 170試験（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.3-5　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 2.7.3-6　IWG の効果判定基準に基づく奏効までの期間 及び DOR（中央判定）の要約 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.3-7　IWG の効果判定基準に基づく PFS（中央判定）の要約 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.3-8　OS の要約 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.3-9　患者の内訳 A33試験（APaT 集団）
表 2.7.3-10　患者背景 A33試験（APaT 集団）
表 2.7.3-11　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 2.7.3-12　IWG の効果判定基準に基づく奏効までの期間及び DOR（中央判定）の要約 A33試験（APaT 集団）
表 2.7.3-13　IWG の効果判定基準に基づく PFS（中央判定）の要約 A33試験（APaT 集団）
表 2.7.3-14　OS の要約 A33試験（APaT 集団）

図一覧

図 2.7.3-1　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 2.7.3-2　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 2.7.3-3　IWG の効果判定基準に基づく奏効又は疾患進行（中央判定）までの 期間の Swimmer Plot 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
図 2.7.3-4　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 2.7.3-5　OS の Kaplan-Meier 曲線 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
図 2.7.3-6　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最大変化率（%）（中央判定）の Waterfall Plot A33試験（APaT 集団）
図 2.7.3-7　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）
図 2.7.3-8　IWG の効果判定基準に基づく DOR（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 A33試験（APaT 集団）
図 2.7.3-9　IWG の効果判定基準に基づく奏効又は疾患進行（中央判定）までの 期間の Swimmer Plot A33試験（APaT 集団）
図 2.7.3-10　IWG の効果判定基準に基づく PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 A33試験（APaT 集団）
図 2.7.3-11　OS の Kaplan-Meier 曲線 A33試験（APaT 集団）

略号及び用語の定義

略号	定義	
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
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
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FAS	Full Analysis Set	ベースライン及び投与後に1回以上有効性評価を実施したすべての患者
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患進行
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
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態の指標
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
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

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（rrPMBCL）患者に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（キイトルーダ®、MK-3475）の有効性を、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試験を有効性の評価資料とし、013試験を参考資料とした。

2.7.3.1.1　試験デザイン

2.7.3.1.1.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）

170試験は、非日本人 rrPMBCL 患者及び再発又は難治性のリヒター症候群（rrRS）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）の治験総括報告書を[5.4: P170Final]に示し、有効性データの一部（OS）を本項で参照した。

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 2.7.3-1]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 2.7.3-1　170 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。

2.7.3.1.1.2　国内 A33試験

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 2.7.3-2]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 2.7.3-2　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。

2.7.3.1.1.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

013試験は、非日本人造血器悪性腫瘍患者を対象に MK-3475単独療法の有効性及び安全性を評価した、多施設共同、非盲検、マルチコホート後期第 I 相試験である。

本申請資料では、目標適応症である rrPMBCL 患者をコホート4A に基づき評価した。そのため、本項では、rrPMBCL 患者（コホート4A）の試験デザイン、統計解析及び結果を示す。

本コホートには、造血幹細胞移植に無効、不適格又は造血幹細胞移植を拒否した rrPMBCL 患者が組み入れられた。患者は、MK-3475 10 mg/kg Q2W で静脈内投与（治験実施計画書改訂第3版までに登録された患者）、又は200 mg Q3W で静脈内投与（治験実施計画書改訂第4版又は第5版適用時に登録された患者）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52コース（Q2W の場合）又は35コース（Q3W の場合）受けた。

本試験の主要評価項目は、治験担当医師が判定した 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。副次評価項目は、PFS、OS、DOR 及びベースライン時の PD-L1発現状況による ORR とした。探索的評価項目は、治験実施計画書（[5.3.5.2.4: P013]の16.1.1項）に示す。

2.7.3.1.2　統計解析

2.7.3.1.2.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）

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。

2.7.3.1.2.2　国内A33試験

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。

2.7.3.1.2.3　海外013試験（rrPMBCL患者）

有効性解析はFASを用いた。FASは、ベースライン時と投与後に1回以上有効性を評価したすべての患者とした。主要評価項目であるORRについては、点推定値、90%CIを計算した。副次評価項目（PFS、DOR及びOS）はKaplan-Meier法を用いた要約統計量を計算した。その他の副次評価項目は点推定値及び90%CIを計算した。

統計解析の詳細は、治験実施計画書（[5.3.5.2.4: P013]の16.1.1項）に示す。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）

2.7.3.2.1.1　試験対象集団

2.7.3.2.1.1.1　患者の内訳

V04時点

V04時点の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。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[表 2.7.3-3]。

Final

Final の患者の内訳は、V04時点と同様であった（[5.4: P170Final] Table 2-1）。

表 2.7.3-3　患者の内訳
170 試験（ASaT 集団）V04 時点

Disposition of Subjects
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
Status for Study medication in Trial		
Completed	13	(24.5)
Discontinued	40	(75.5)
Adverse Event	6	(11.3)
Clinical Progression	12	(22.6)
Complete Response	1	(1.9)
Physician Decision	3	(5.7)
Progressive Disease	18	(34.0)
Database Cutoff Date: [redacted]		

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl]

2.7.3.2.1.1.2　患者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

V04時点

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。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、放射線療法の前治療なし、PD-L1陽性の患者が多かった[表2.7.3-4]。

Final

Final の患者背景は、V04時点と同様であった（[5.4: P170Final] Table 2-3）。

表 2.7.3-4　患者背景
170 試験（ASaT 集団）V04 時点

Subject Characteristics
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
Gender		
Male	23	(43.4)
Female	30	(56.6)
Age (Years)		
< 65	53	(100.0)
>65	0	(0.0)
Mean	34.4	
SD	9.8	
Median	33.0	
Range	20 to 61	
Race		
Black Or African American	1	(1.9)
White	49	(92.5)
Missing	3	(5.7)
Ethnicity		
Hispanic Or Latino	4	(7.5)
Not Hispanic Or Latino	36	(67.9)
Not Reported	11	(20.8)
Unknown	2	(3.8)
BMI		
>=25	20	(37.7)
<25	33	(62.3)
Race Group		
White	49	(92.5)
Non-White	1	(1.9)
Missing	3	(5.7)

Subject Characteristics
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
US Region		
US	4	(7.5)
Non-US	49	(92.5)
ECOG Performance Status		
0	23	(43.4)
1	30	(56.6)
Baseline Transplant Status		
Yes	14	(26.4)
No	39	(73.6)
Prior Lines of Therapy		
>=2	53	(100.0)
Prior Lines Therapy (Statistics)		
Subjects with data	53	
Mean	3.2	
SD	1.2	
Median	3.0	
Range	2.0 to 8.0	
Refractory or Relapsed After 2 or More Lines		
Yes	52	(98.1)
No	1	(1.9)
Rituximab Use		
Yes	53	(100.0)
Prior Radiation		
Yes	17	(32.1)
No	36	(67.9)
Bulky Lymphadenopathy		

Subject Characteristics
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Yes	35	(66.0)
No	15	(28.3)
Unknown	3	(5.7)
Baseline B Symptoms		
Yes	17	(32.1)
No	36	(67.9)
Baseline Bone Marrow Involvement		
No	53	(100.0)
Baseline PDL1 Status		
Positive	34	(64.2)
Negative	3	(5.7)
Missing	16	(30.2)
Database Cutoff Date: [redacted]		

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl]

2.7.3.2.1.2　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]。

なお、[2.7.3.1.1.1 項]に示したとおり、本項には、中央画像判定機関による評価項目の最終解析結果（V04時点）を示し、OS については最終来院日までの追跡データの結果（Final）も参考までに示す。

2.7.3.2.1.2.1　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 2.7.3-5]。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 2.7.3-1]。

表 2.7.3-5　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.

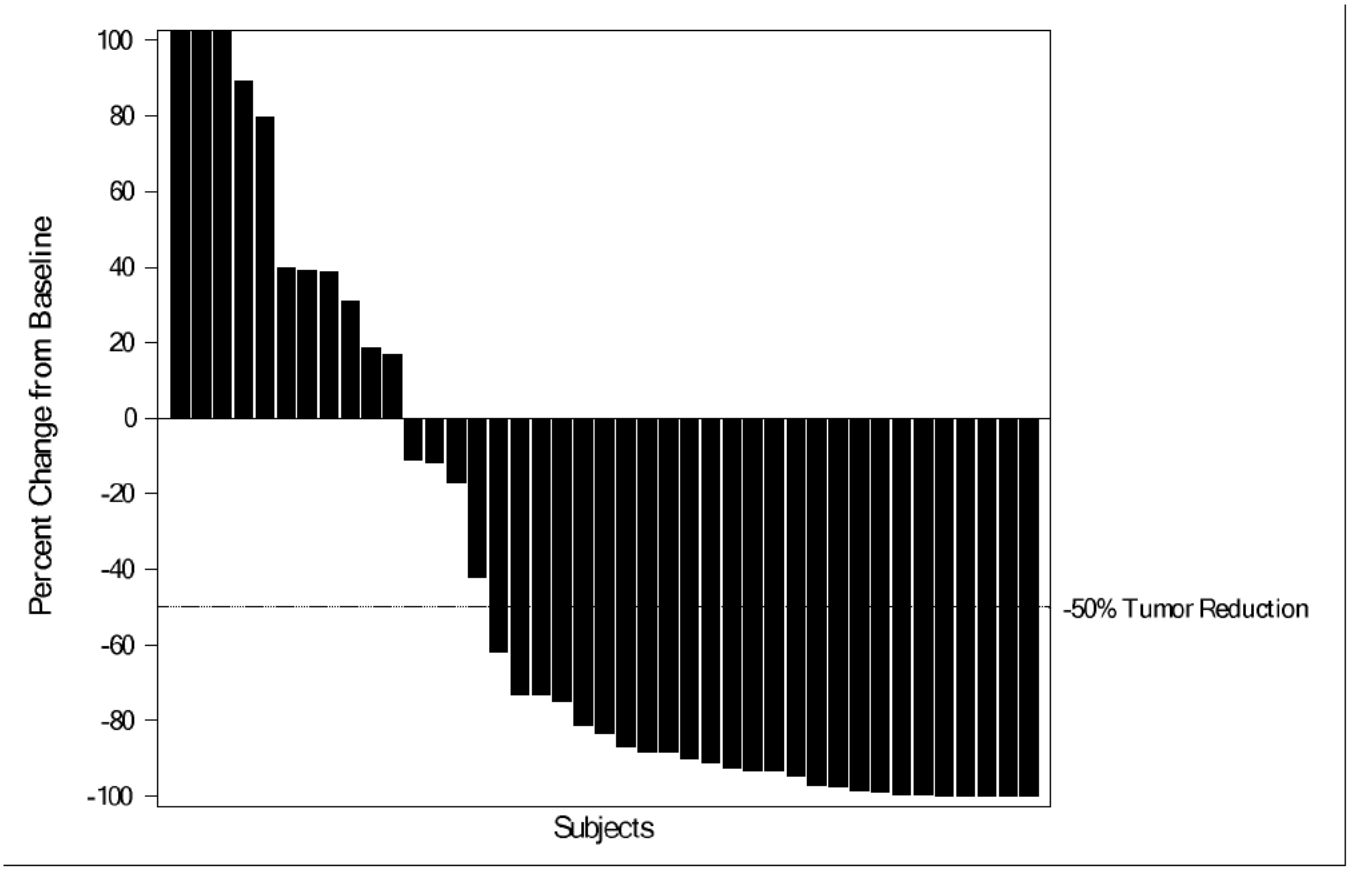
‡ Non-Evaluable (NE) includes subjects with insufficient data for assessment of response per IWG (Cheson, 2007)

Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adrs]

図 2.7.3-1　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

Waterfall Plot of Best Tumor Change from Baseline Based per Central Review
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)



Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adtl]

2.7.3.2.1.2.2　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（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.1-11）。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[表 2.7.3-6]。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（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 11-3）。

表 2.7.3-6　IWG の効果判定基準に基づく奏効までの期間
及び DOR（中央判定）の要約
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

Summary of Time to Response and Response Duration Based on IWG per Central Review in Subjects with Response
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

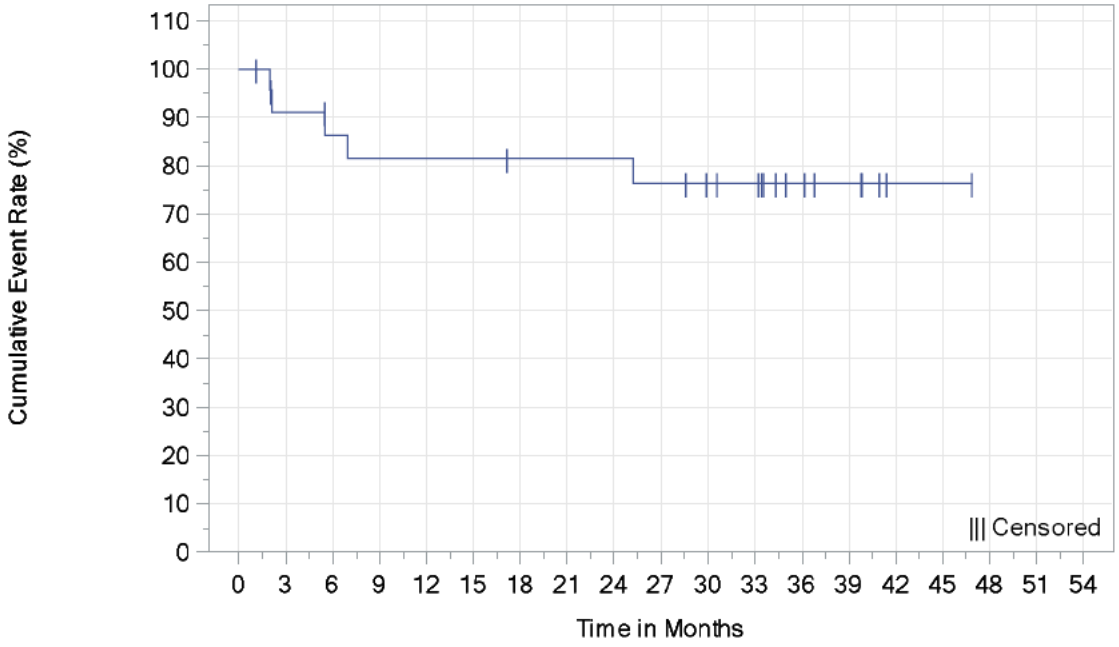
	MK-3475 200 mg (N=53)
Number of Subjects with Response†	24
Time to Response † (months)	
Mean (SD)	4.2 (3.2)
Median (Range)	2.9 (2.1-16.4)
Response Duration‡ (months)	
Median (Range)	Not reached (1.1+ - 46.9+)
95% CI	(Not reached, Not reached)
Number of Subjects with Response ≥ 6 Months (%)‡	18 (86.3)
Number of Subjects with Response ≥ 12 Months (%)‡	17 (81.5)
Number of Subjects with Response ≥ 24 Months (%)‡	16 (81.5)
Number of Subjects with Response ≥ 36 Months (%)‡	7 (76.4)

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

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-2　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

Figure 3-1
Kaplan-Meier Estimates of Objective Response Duration Based on IWG per Central Review in Subjects with Response
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)



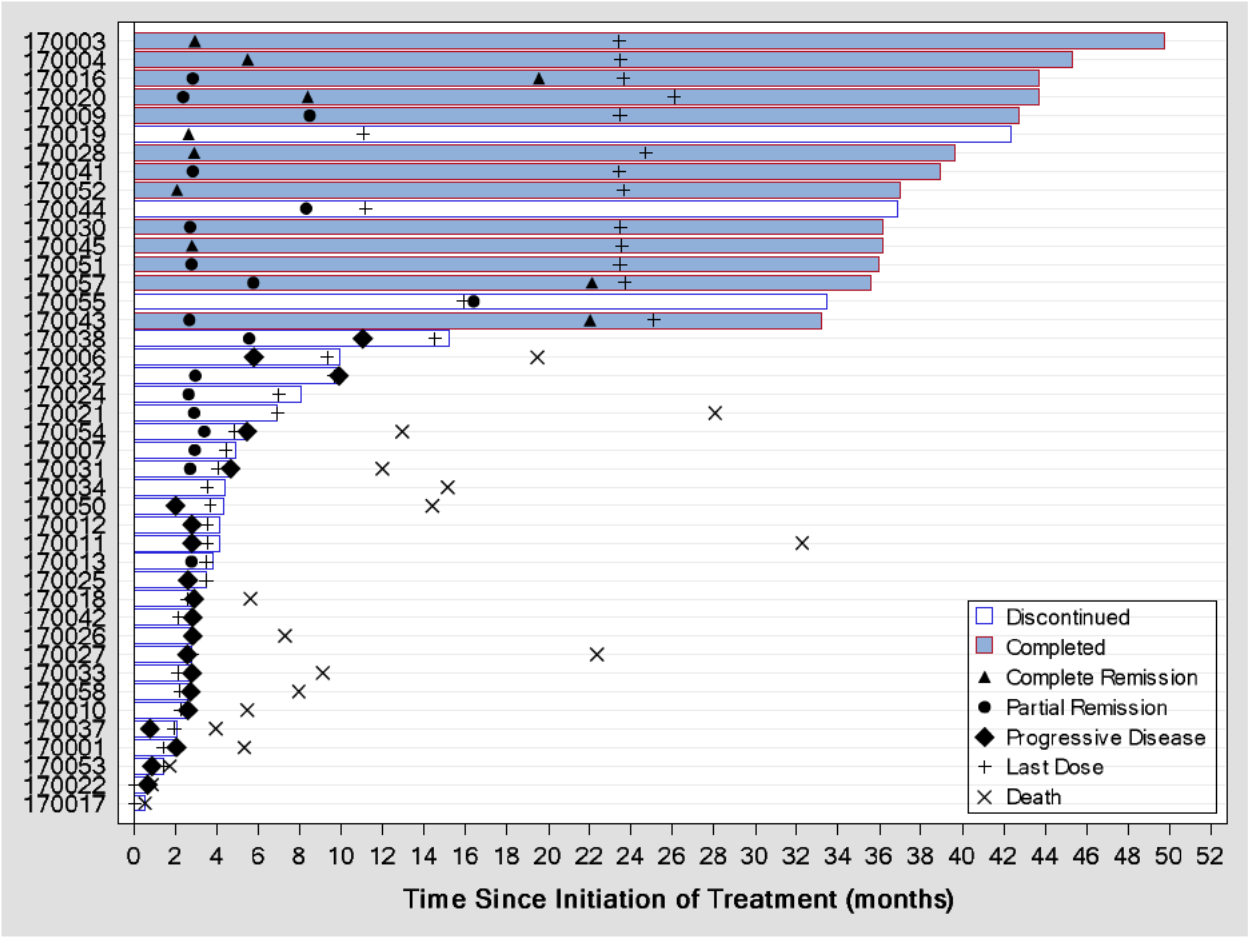
n at risk

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]

図 2.7.3-3　IWG の効果判定基準に基づく奏効又は疾患進行（中央判定）までの期間の Swimmer Plot
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

Time on Study (Months) with Response Based on IWG per Central Review
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)



Source: *[P170V04MK3475: adam-adsl; adrs; adintdt]*

2.7.3.2.1.2.3　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（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 11-4）。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。

2.7.3.2.1.2.4　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[表 2.7.3-7]。

表 2.7.3-7　IWG の効果判定基準に基づく PFS（中央判定）の要約
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

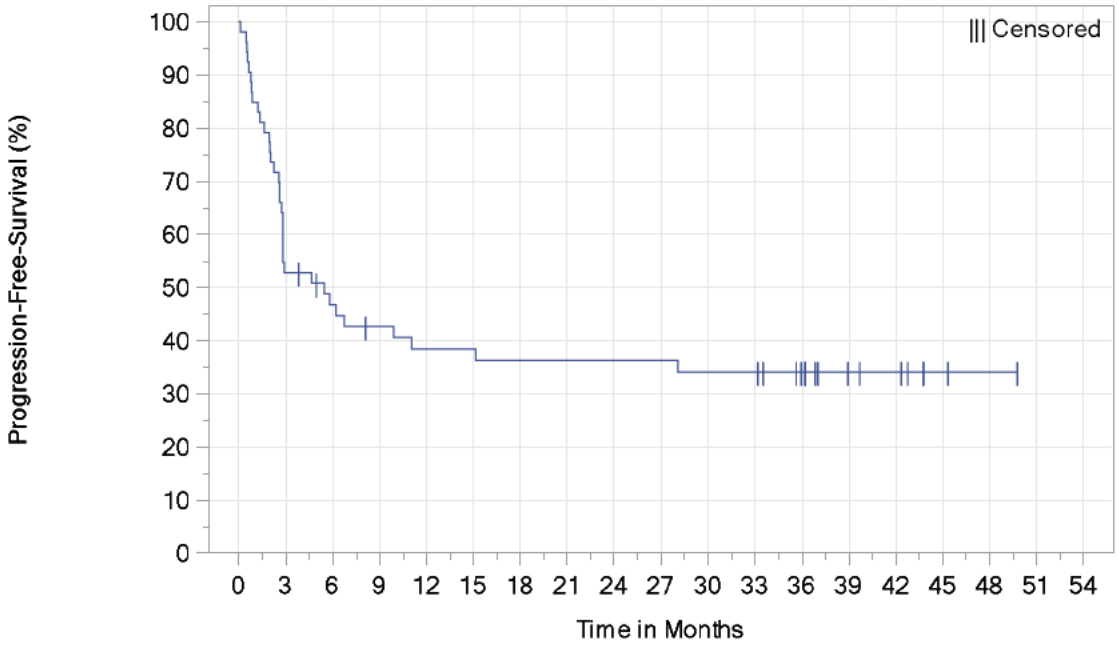
Summary of Progression-Free Survival Based on IWG per Central Review
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg (N=53)
Number (%) of PFS Events	34 (64.2)
Person-Months	785
Event Rate/100 Person-Months (%)	4.3
Median PFS (Months)†	5.5
95% CI for Median PFS†	(2.7, 15.1)
PFS rate at 6 Months in % †	46.8
PFS rate at 12 Months in % †	38.5
PFS rate at 24 Months in % †	36.3
PFS rate at 36 Months in % †	34.2
Progression-free survival is defined as time from first dose to disease progression, or death, whichever occurs first. † From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. Database Cutoff Date: [redacted]	

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-4　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

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on IWG per Central Review
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)



n at risk

MK-3475 200 mg	53	28	23	20	18	18	17	17	17	17	16	16	12	7	6	2	1	0	0

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.5　OS

V04時点

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[表 2.7.3-8]。

Final

OS の中央値は22.3ヵ月（95%CI：7.3～未到達）であり、36ヵ月及び48ヵ月時点の OS 率はいずれも45.3%であった（[5.4: P170Final] Table 2-21）。

表 2.7.3-8　OS の要約
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

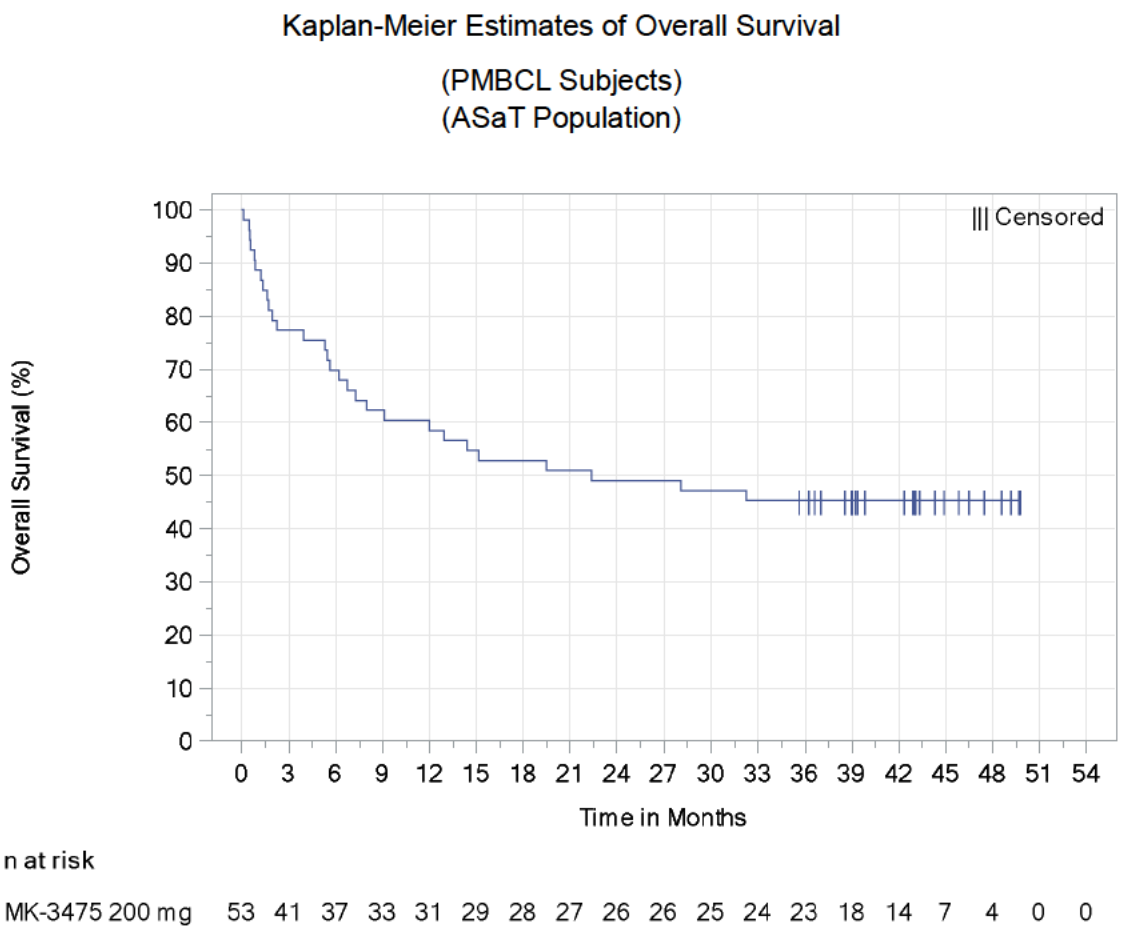
Summary of Overall Survival
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg (N=53)
Death (%)	29 (54.7)
Median Survival (Months)†	22.3
95% CI for Median Survival†	(7.3, Not reached)
OS rate at 6 Months in % †	69.8
OS rate at 12 Months in % †	58.5
OS rate at 24 Months in % †	49.1
OS rate at 36 Months in % †	45.3

OS: Overall survival.
† From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-5　OS の Kaplan-Meier 曲線
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点



Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.6　部分集団解析

本項では、ORR（中央判定）が種々の部分集団間で一貫したものであるか検討するため、自家造血幹細胞移植の有無、年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（女性、男性）、人種（白人、白人以外）、地域（US、US 以外）ごとに実施した部分集団解析の結果を示す。

- 自家造血幹細胞移植を受けた患者集団の ORR（中央判定）は、57.1%（8/14例、95%CI：28.9～82.3）であった。自家造血幹細胞移植を受けていない患者集団の ORR（中央判定）は、41.0%（16/39例、95%CI：25.6～57.9）であった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.2-36）。
- すべての患者が65歳未満だったため、年齢（65歳未満、65歳以上）ごとの部分集団解析は行わなかった。
- 性別ごとの部分集団解析では、女性の ORR（中央判定）は46.7%（14/30例、95%CI：28.3～65.7）、男性の ORR（中央判定）は43.5%（10/23例、95%CI：23.2～65.5）であった（[5.3.5.2.2: P170V04] 表14.2-30）。
- 人種ごとの部分集団解析は、患者の大部分が白人（49/53例）であったため評価することは困難であった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.2-32）。
- 地域ごと（US、US 以外）の部分集団解析は、患者の大部分が US 以外（49/53例）であったため評価することは困難であった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.2-34）。

2.7.3.2.2　国内 A33試験

2.7.3.2.2.1　試験対象集団

2.7.3.2.2.1.1　患者の内訳

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。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[表 2.7.3-9]。

表 2.7.3-9　患者の内訳
A33 試験（APaT 集団）

Disposition of Participants
(APaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
Status for Trial		
Discontinued	1	(14.3)
Death	1	(14.3)
Status Not Recorded	6	(85.7)
Status for Study medication in Trial		
Started	7	
Discontinued	5	(71.4)
Physician Decision	2	(28.6)
Progressive Disease	2	(28.6)
Other	1	(14.3)
Status Not Recorded	2	(28.6)
Database Cutoff Date: [redacted]		

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl]

2.7.3.2.2.1.2　患者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

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。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[表 2.7.3-10]。

表 2.7.3-10　患者背景

A33 試験（APaT 集団）

Participant Characteristics

APaT Population

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
Sex		
Male	1	(14.3)
Female	6	(85.7)
Age (Years)		
< 65	7	(100.0)
Mean	32.3	
SD	6.7	
Median	32.0	
Range	26 to 43	
Race		
Asian	7	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	7	(100.0)
BMI		
Participants with data	7	
Mean	21.2	
SD	2.2	
Median	21.4	
Range	17.2 to 24.0	
Country		
JPN	7	(100.0)
Primary diagnosis		
PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA	7	(100.0)
Status of disease at screening		
Relapsed	1	(14.3)
Relapsed And Refractory	6	(85.7)

Participant Characteristics
APaT Population

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
ECOG Performance Status		
0	1	(14.3)
1	6	(85.7)
Baseline transplant status		
Yes	1	(14.3)
No	6	(85.7)
Prior radiation		
Yes	3	(42.9)
No	4	(57.1)
Prior lines of therapy		
SECOND LINE	2	(28.6)
THIRD LINE	3	(42.9)
FOURTH LINE	1	(14.3)
FIFTH LINE OR GREATER	1	(14.3)
Rituximab use		
Yes	7	(100.0)
Bulky Disease		
No	7	(100.0)
Baseline B Symptoms		
Yes	1	(14.3)
No	6	(85.7)
Baseline bone marrow involvement		
No	7	(100.0)
Database Cutoff Date: [redacted]		

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl]

2.7.3.2.2.2　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]。

2.7.3.2.2.2.1　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 2.7.3-11]。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 2.7.3-6]。

表 2.7.3-11　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）

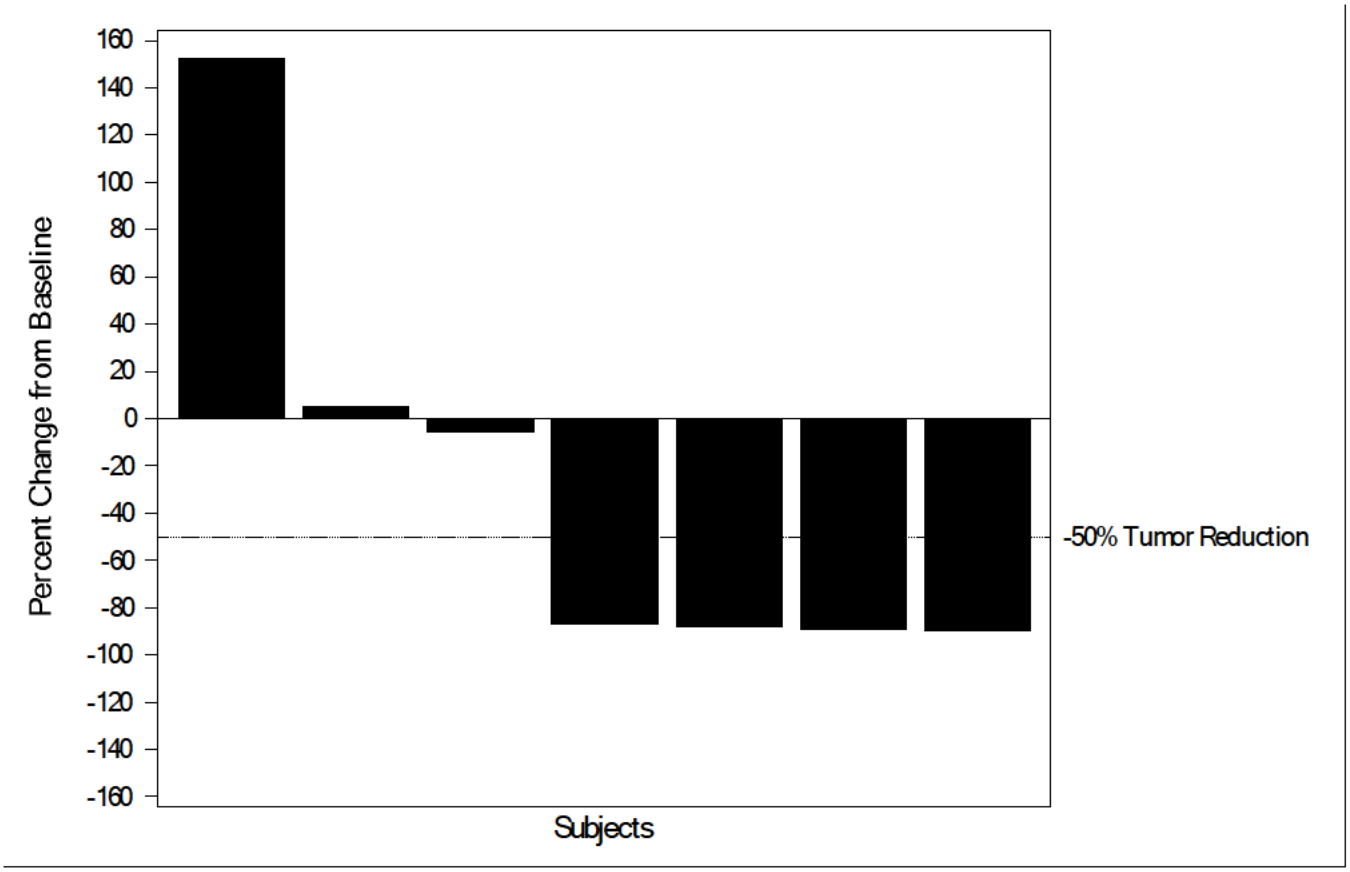
Summary of Best Overall Response Based on IWG per Central Review
(APaT Population)

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 2.7.3-6　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）

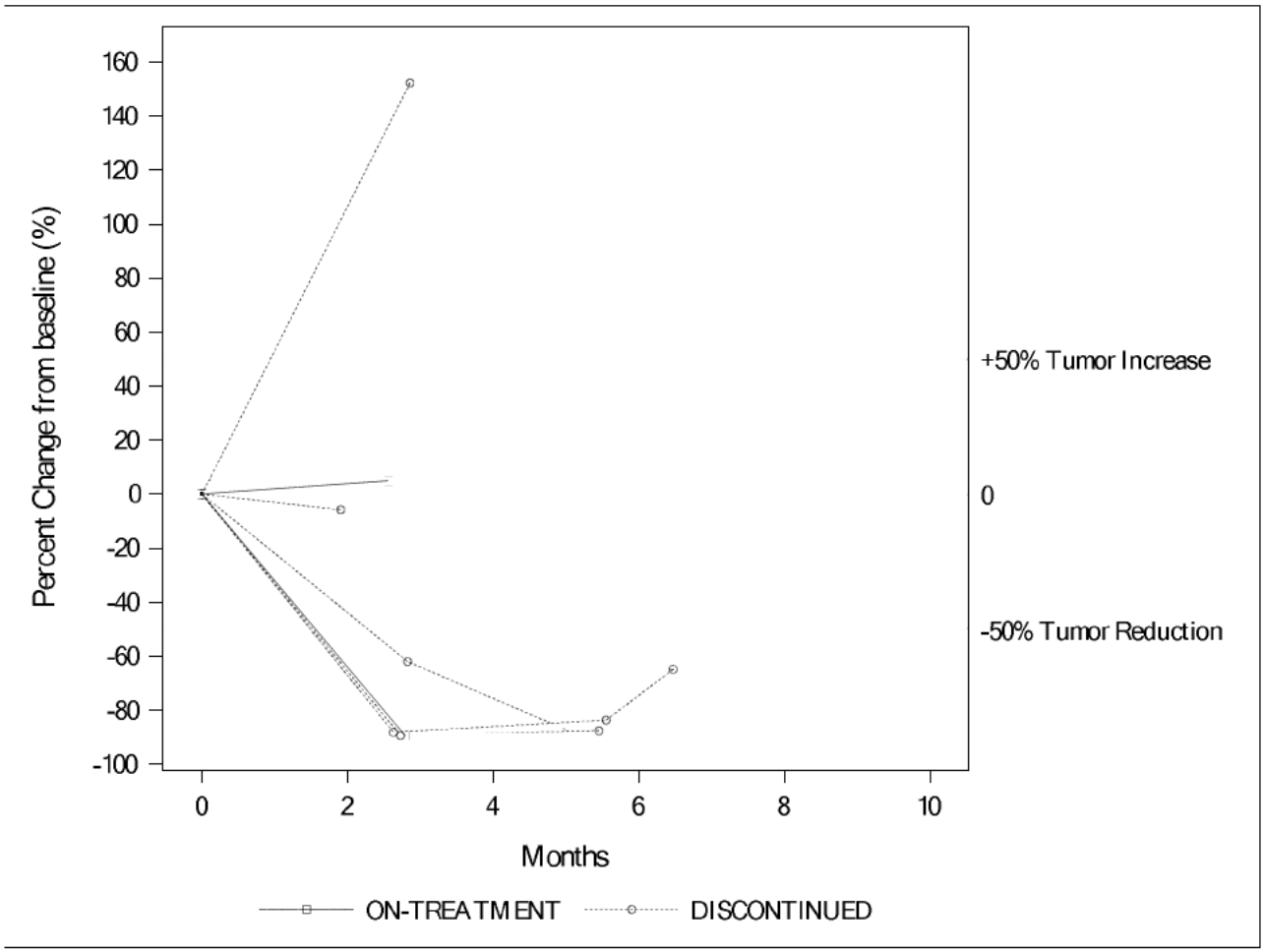
Waterfall Plot of Subjects with Maximum Target Lesion Change from Baseline Based on IWG as Assessed by Independent Central Review
(APaT Population)



Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adtl]

図 2.7.3-7　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]

2.7.3.2.2.2.2　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。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[表 2.7.3-12]。

表 2.7.3-12　IWG の効果判定基準に基づく奏効までの期間及び DOR（中央判定）の要約
A33 試験（APaT 集団）

Summary of Time to Response and Response Duration Based on IWG per Central Review in Subjects with Response

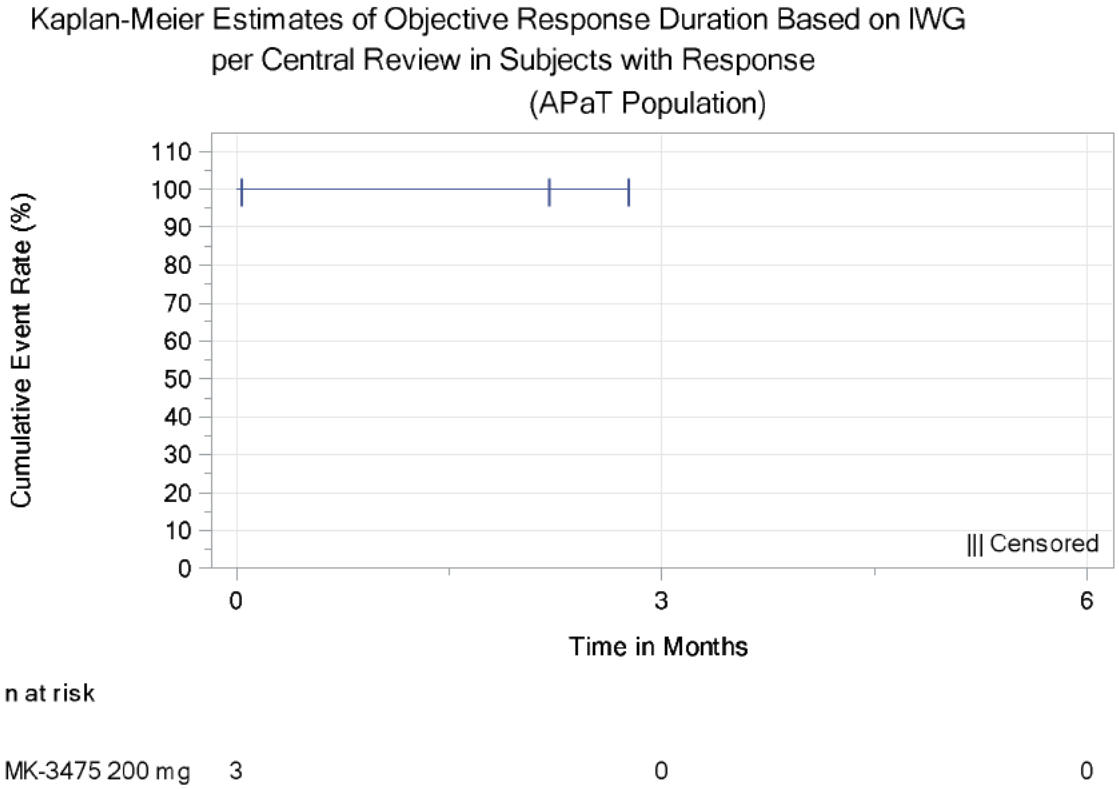
(APaT Population)

	(N=7)
Number of Subjects with Response†	3
Time to Response † (months)	
Mean (SD)	2.8 (0.1)
Median (Range)	2.8 (2.7-2.8)
Response Duration‡ (months)	
Median (Range)	Not reached (0.0+ - 2.8+)
95% CI	(NE, NE)
Number of Subjects with Response ≥ 2 Months (%)‡	2 (100.0)

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

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adtte]

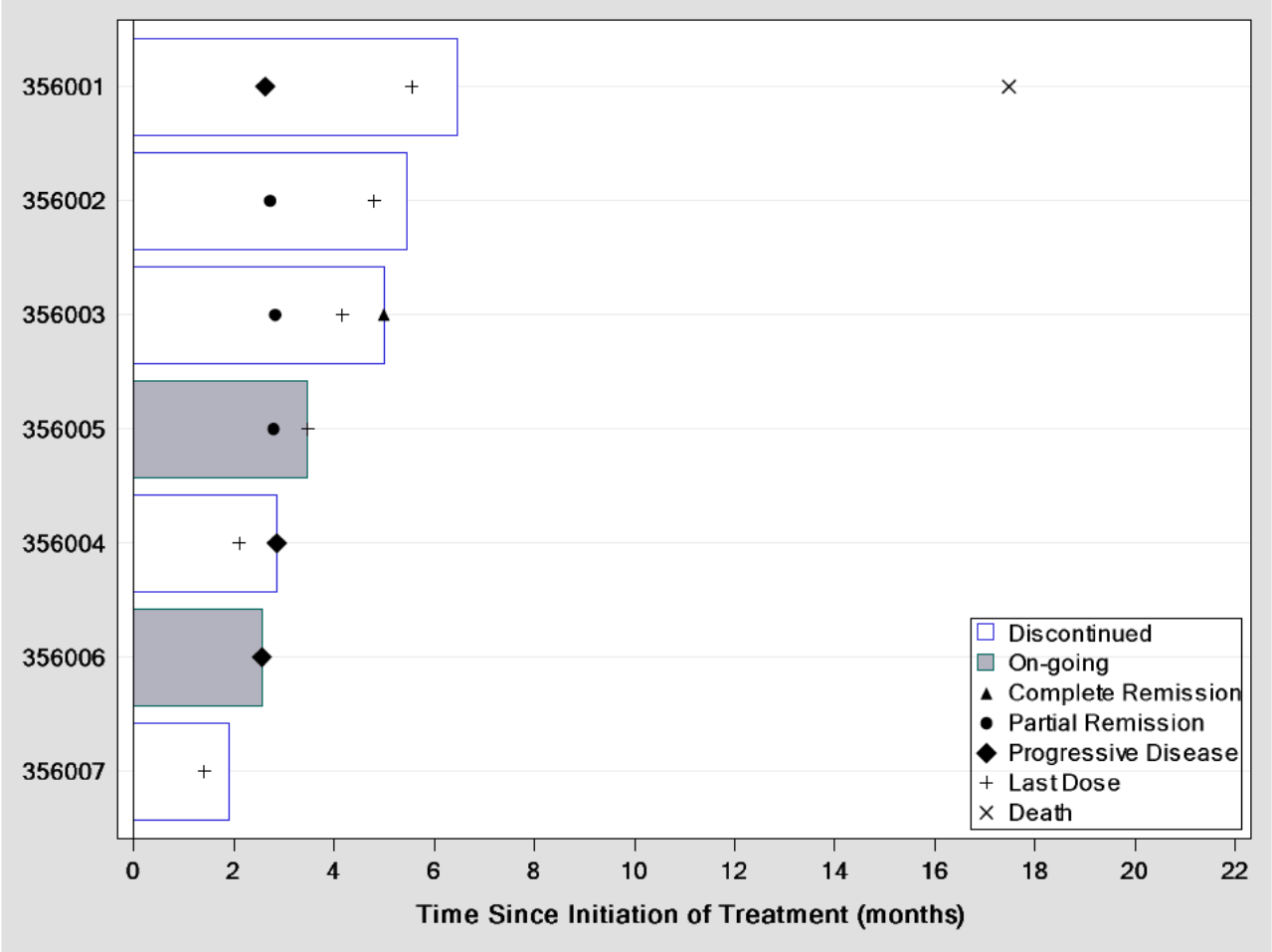
図 2.7.3-8　IWG の効果判定基準に基づく DOR（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線
A33 試験（APaT 集団）



Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-9　IWG の効果判定基準に基づく奏効又は疾患進行（中央判定）までの期間の Swimmer Plot
A33 試験（APaT 集団）

Swimmer Plot of Subjects With Time to Response and Time to Progression Based on IWG as Assessed by Independent Central Review
(APaT Population)



Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adrs; adintdt]

2.7.3.2.2.2.3　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[表 2.7.3-11]。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。

2.7.3.2.2.2.4　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[表 2.7.3-13]。

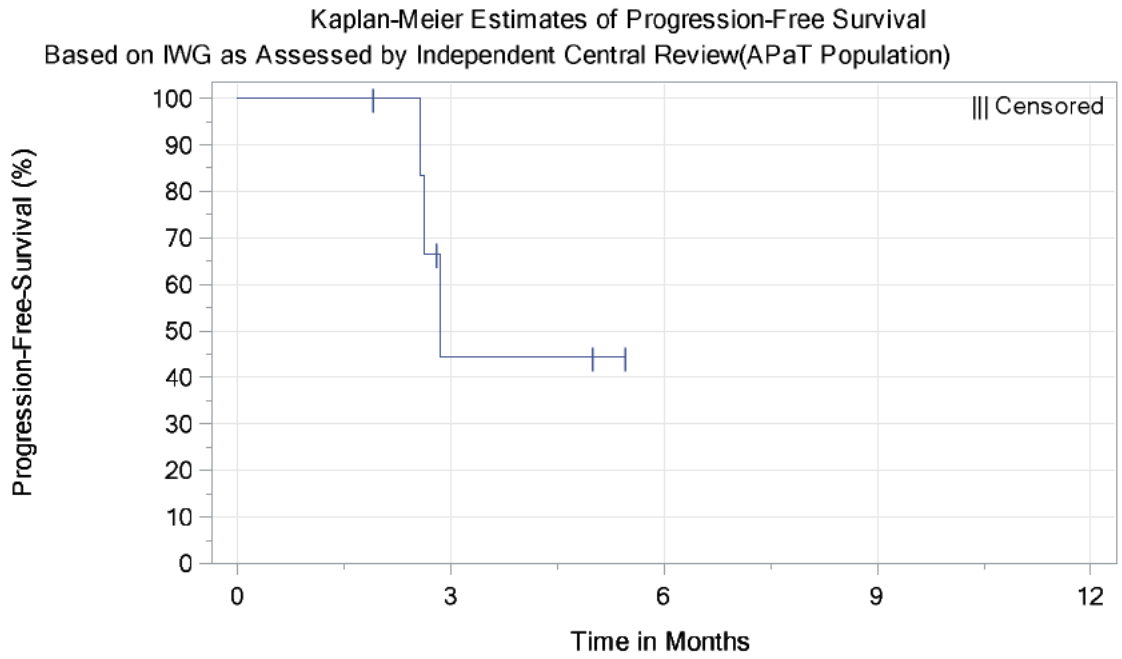
表 2.7.3-13　IWG の効果判定基準に基づく PFS（中央判定）の要約
A33 試験（APaT 集団）

Summary of Progression-Free Survival
Based on IWG as Assessed by Independent Central Review(APaT Population)

	MK-3475 200 mg (N=7)
Number (%) of PFS Events	3 (42.9)
Person-Months	23
Event Rate/100 Person-Months (%)	12.9
Median PFS (Months)†	2.9
95% CI for Median PFS†	(2.6, Not reached)
PFS rate at 2 Months in % †	100.0
PFS rate at 4 Months in % †	44.4
Progression-free survival is defined as time from first dose to disease progression, or death † From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. Database Cutoff Date: [redacted]	

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-10　IWG の効果判定基準に基づく PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線
A33 試験（APaT 集団）



Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.2.5　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[表 2.7.3-14]。

表 2.7.3-14　OS の要約
A33 試験（APaT 集団）

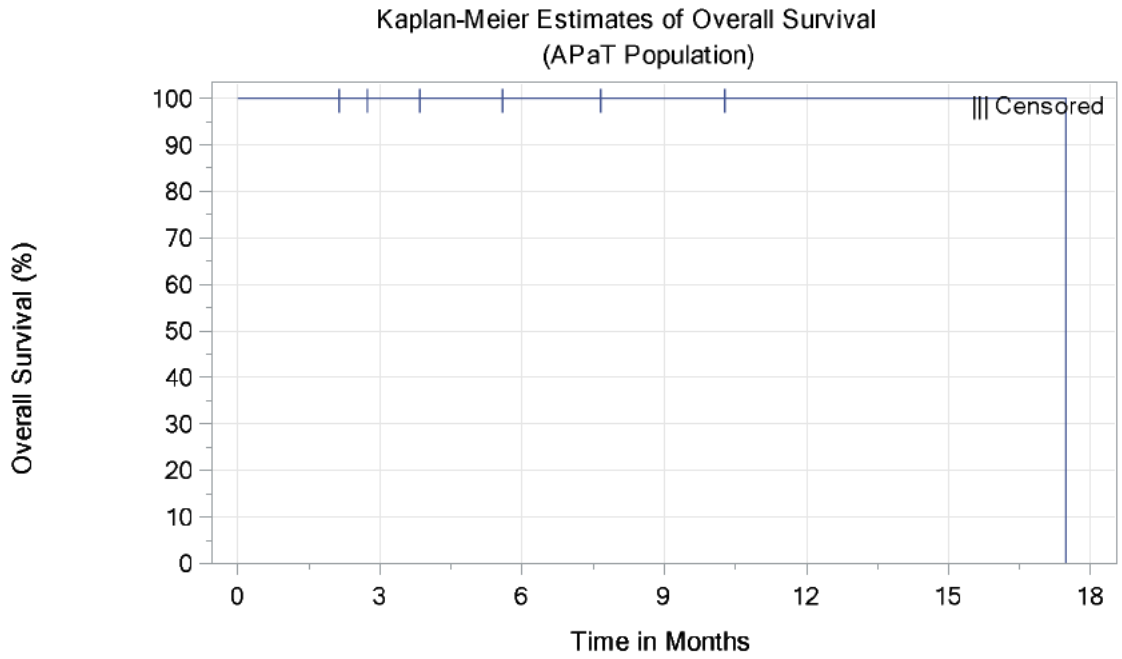
Summary of Overall survival
(APaT Population)

	MK-3475 200 mg (N=7)
Number (%) of OS Events	1 (14.3)
Person-Months	50
Event Rate/100 Person-Months (%)	2.0
Median OS (Months)†	17.5
95% CI for Median OS†	(NE , NE)
OS rate at 6 Months in % †	100.0
OS rate at 12 Months in % †	100.0
OS: Overall survival. † From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. Database Cutoff Date: [redacted]	

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-11　OS の Kaplan-Meier 曲線

A33 試験（APaT 集団）



n at risk

MK-3475 200 mg	7	5	3	2	1	1	0

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

2.7.3.2.3.1　試験対象集団

2.7.3.2.3.1.1　患者の内訳

21例に治験薬が投与され、このうち、10例（47.6%）が MK-3475 10 mg Q2W、11例（52.4%）が MK-3475 200 mg Q3W の投与を受けた（[5.3.5.2.4: P013] Table 10-8）。4例（19.0%）が治験薬の投与を完了し、17例（81.0%）が治験薬の投与を中止した（[5.3.5.2.4: P013] Table 10-4）。最終解析のデータカットオフ時点で14例（66.7%）が試験を中止した。

2.7.3.2.3.1.2　患者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

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（[5.3.5.2.4: P013] Table 10-7）。前治療数の中央値（範囲）は、3.0レジメン（2.0～9.0レジメン）であった。男性より女性の方が多く、白人、ヒスパニック又はラテン系以外、PD-L1陽性の患者が多かった。

2.7.3.2.3.2　有効性の結果

本項には、IWG の効果判定基準に基づく、治験担当医師判定による評価項目（ORR、DOR、PFS）及び OS の結果を示す。

2.7.3.2.3.2.1　ORR（治験担当医師判定）（主要評価項目）

IWG の効果判定基準に基づく ORR（治験担当医師判定）は47.6%（10/21例、90%CI：28.6～67.2）であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 11-23）。

2.7.3.2.3.2.2　DOR（治験担当医師判定）

フォローアップ期間の中央値は、37.1ヵ月（範囲：0.6～76.4ヵ月）であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 10-21）。奏効までの期間（治験担当医師判定）の中央値は2.9ヵ月（範囲：1.4～8.0ヵ月）であり、DOR の中央値は未到達（範囲：5.4+～71.2+ヵ月）（95%CI：6.9～未到達）であった（[5.3.5.2.4: P013] Table11-24）。12ヵ月以上奏効が持続していたのは、6例であった。

2.7.3.2.3.2.3　PFS（治験担当医師判定）

PFS（治験担当医師判定）の中央値は19.0ヵ月（95%CI：1.9～未到達）であり、Kaplan-Meier 法による推定で12ヵ月時点の PFS 率は54.4%であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 11-28）。

2.7.3.2.3.2.4　OS

OS の中央値は37.1ヵ月（95%CI：4.9～未到達）であり、Kaplan-Meier 法による推定で12ヵ月時点の OS 率は66.7%であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 11-29）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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。

2.7.3.3.1　試験対象集団

170試験（rrPMBCL 患者）、A33試験の対象患者は同様であり、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患者であった。患者背景は両試験で同様であった[2.7.3.2.1.1.2 項] [2.7.3.2.2.1.2 項]。いずれの試験においても、年齢は65歳未満で、年齢の中央値は32.0～33.0であった。男性より女性の方が多く、患者の大部分は自家造血幹細胞移植を受けていなかった。患者はすべて、2種類以上の前治療を受けていた。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

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。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

表一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.4　臨床的安全性
2.7.4.1　医薬品への曝露
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況
2.7.4.1.2.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）
2.7.4.1.2.2　国内 A33試験
2.7.4.1.2.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.4.1.3.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）
2.7.4.1.3.2　国内 A33試験
2.7.4.1.3.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）
2.7.4.2　有害事象
2.7.4.2.1　有害事象の解析
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象
2.7.4.2.1.2　死亡
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明
2.7.4.3　臨床検査値の評価
2.7.4.3.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）
2.7.4.3.2　国内 A33試験
2.7.4.3.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）
2.7.4.4　特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.4.1　内因性要因
2.7.4.4.1.1　性別
2.7.4.4.2　外因性要因
2.7.4.4.2.1　地域
2.7.4.4.3　免疫原性
2.7.4.4.4　薬物相互作用
2.7.4.4.5　妊娠及び授乳時の使用
2.7.4.4.6　過量投与
2.7.4.4.7　薬物乱用

2.7.4.4.8　離脱症状及び反跳現象
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
2.7.4.5　市販後データ
2.7.4.5.1　市販後の使用経験
2.7.4.5.2　市販後の副作用
2.7.4.5.3　企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の改訂
2.7.4.5.4　市販後データにおける結論
2.7.4.6　付録

表一覧

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧
表 2.7.4-2　投与状況の要約 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-3　投与期間の分布 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-4　投与状況の要約 A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-5　投与期間の分布 A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-6　患者背景 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-7　患者背景 A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-8　有害事象の要約 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-9　有害事象（発現割合10%以上、発現割合順） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-10　Grade 3以上の有害事象（発現割合5%以上） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-11　副作用（発現割合5%以上、発現割合順） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-12　Grade 3以上の副作用（発現割合0%超） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-13　有害事象の要約 A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-14　有害事象（発現割合0%超、発現割合順） A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-15　Grade 3以上の有害事象（発現割合0%超、発現割合順） A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-16　副作用（発現割合0%超、発現割合順） A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-17　Grade 3以上の副作用（発現割合0%超、発現割合順） A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-18　死亡に至った有害事象（発現割合0%超） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-19　重篤な有害事象（発現割合0%超） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-20　重篤な副作用（発現割合0%超） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-21　重篤な有害事象（発現割合0%超） A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-22　治験薬の投与中止に至った有害事象（発現割合0%超） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-23　治験薬の投与中止に至った副作用（発現割合0%超） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-24　休薬に至った有害事象（発現割合0%超） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-25　休薬に至った副作用（発現割合0%超） 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-26　休薬に至った有害事象（発現割合0%超） A33試験（APaT 集団）

表 2.7.4-27　休薬に至った副作用（発現割合0%超）　A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-28　AEOSI の要約 170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-29　AEOSI（発現割合0%超）　170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
表 2.7.4-30　AEOSI の要約 A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-31　AEOSI（発現割合0%超）　A33試験（APaT 集団）
表 2.7.4-32　有害事象の要約（性別）　170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点

付録一覧

付録 2.7.4-1　有害事象（発現割合0%超、発現割合順）　170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
付録 2.7.4-2　副作用（発現割合0%超、発現割合順）　170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
付録 2.7.4-3　有害事象（発現割合10%以上、All Grade、Grade 3以上別）　170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
付録 2.7.4-4　副作用（発現割合5%以上、All Grade、Grade 3以上別）　170試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04時点
付録 2.7.4-5　有害事象（発現割合0%超、All Grade、Grade 3以上別）　A33試験（APaT 集団）
付録 2.7.4-6　副作用（発現割合0%超、All Grade、Grade 3以上別）　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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASaT/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
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ORR	Objective response rate	奏効率
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
Q2W	Every 2 weeks	2週間間隔
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
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