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

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。安全性の評価に用いた3つの臨床試験の概要を以下に、一覧を[表 2.7.4-1]に示す。

海外第Ⅱ相170試験（評価資料）

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、rrPMBCL患者の安全性結果を記載する。170試験では、rrPMBCL患者を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再発又は難治性のPMBCL患者と定義した。本項では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、170試験の安全性の結果を示す。なお、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を含む最終（Final）の治験総括報告書を[5.4: P170Final]に示し、安全性データの一部を本項で参照した。

国内第Ⅰ相A33試験（評価資料）

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。A33試験でのrrPMBCL患者の定義は170試験と同様であり、rrPMBCL患者を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再発又は難治性のPMBCL患者と定義した。

海外後期第Ⅰ相013試験（参考資料）

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［10 mg/kgを2週間間隔

（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 を 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）］の安全性及び有効性を評価した、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。本項では、rrPMBCL 患者の安全性結果を記載する。013試験では、rrPMBCL 患者を造血幹細胞移植が無効又は不適格、あるいは造血幹細胞移植を拒否した再発又は難治性の患者と定義した。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	安全性評価対象例数	投与群	主な評価項目	試験状況
評価	海外	KEYNOTE-170（170試験）	II	非盲検 非無作為化	rrPMBCL 患者及び rrRS 患者	rrPMBCL 患者：53例	MK-3475 200 mg Q3W	安全性 有効性	完了
評価	国内	KEYNOTE-A33（A33試験）	I	非盲検 非無作為化	rrPMBCL 患者	7例	MK-3475 200 mg Q3W	安全性 有効性	実施中
参考	海外	KEYNOTE-013（013試験）	後期 I	非盲検 非無作為化	造血器悪性腫瘍患者	rrPMBCL 患者：21例	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版又は第5版適用時に登録された患者：MK-3475 200 mg Q3W	安全性 有効性	完了

注：実施中の試験とは、データカットオフ日までに試験の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：A33：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

安全性解析対象集団

安全性の評価に用いた3つの臨床試験において、安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての患者（APaT 又は ASaT）集団とした。

有害事象

本申請資料では、臨床症状及び臨床検査値のすべての有害事象を評価した。治験担当医師は、有害事象と治験薬との因果関係を2段階（関連あり、関連なし）で判定し、170試験及び013試験では NCI CTCAE version 4.0、A33試験では NCI CTCAE version 5.0に基づき、有害事象を Grade 分類した。また、CTCAE の Grade にかかわらず、すべての有害事象の重篤度を評価した。

有害事象の事象名の読み替えは、170試験及び013試験では MedDRA version 23.0を、A33試験では MedDRA version 25.0を用いた。

有害事象の収集期間は、割付けから治験薬最終投与後30日までとした。ただし、重篤な有害事象の収集期間は、割付けから治験薬最終投与後90日、又はがんに対する他治療を開始した場合は治験薬最終投与後30日のいずれか早い方までとした。

同一患者に同一有害事象が2回以上発現した場合には、1件として集計した。疾患進行は治験の有効性評価項目であるため、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された、MedDRA基本語で「悪性新生物進行」、「新生物進行」及び「疾患進行」の事象は、有害事象の集計から除外した。

有害事象の集計表及び一覧表では、治験薬最終投与後30日までに発現した非重篤な有害事象及び治験薬最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象を含めた。

副作用

治験薬との因果関係が上述の2段階評価で「関連あり」と治験担当医師に判定された有害事象を副作用とした。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、投与量にかかわらず生じた以下の事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・出生異常
- その他の医学的に重要な事象

注：上記の基準に加え、ICH で規定する重篤な有害事象には含まれないが、一部の国及び地域で重篤な有害事象と同じ報告期限内に治験依頼者に報告する必要があるため、重篤とみなした。

- 新たながん（本治験で対象とするがんは含まない）
- 過量投与に伴う有害事象

注目すべき事象（ECI）

ECI は以下の事象と定義した。

- 治験薬の過量投与のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの
- 臨床検査又は規定外検査において AST 又は ALT が基準値上限の3倍以上の上昇かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が基準値上限の2倍未満の事象
- MK-3475の投与を受けた患者で、同種造血幹細胞移植を受けた日から18ヵ月以内に発現した移植関連合併症

特に注目すべき有害事象（AEOSI）

MK-3475の作用機序に基づき、免疫関連の有害事象及びInfusion reactionsをAEOSIとして評価した。AEOSIはMedDRA基本語を用いて事前に特定し、治験薬との因果関係にかかわらず、詳細な情報を評価した。

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）

V04時点

V04時点で 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[表 2.7.4-2]。投与期間の分布は、データカットオフ日時点で12ヵ月以上が15例（28.5%）、18ヵ月以上が13例（25.9%）、24ヵ月以上が3例（6.3%）であった[表 2.7.4-3]。

Final

Finalの曝露状況はV04時点と同様であった（[5.4: P170Final] Table 2-5）。

表 2.7.4-2　　投与状況の要約

170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

Summary of Drug Exposure
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg (N=53)
Study Days On-Therapy (days)	
n	53
Mean	264.4
Median	107.0
SD	287.48
Range	1 to 794
Number of Administrations	
n	53
Mean	13.2
Median	6.0
SD	13.51
Range	1 to 35
Study Days On-Therapy (days) is calculated as last dose date - first dose date + 1.	
Database Cutoff Date: [redacted]	

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adexsum]

表 2.7.4-3　　投与期間の分布

170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

Exposure by Duration
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg (N=53)	
	n	Person-years
Duration of Exposure		
> 0 months	53	(38.4)
>= 1 months	42	(38.0)
>=3 months	30	(35.9)
>=6 months	21	(33.1)
>=12 months	15	(28.5)
>=18 months	13	(25.9)
>=24 months	3	(6.3)
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date + 1. Database Cutoff Date: [redacted]		

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adexsum]

2.7.4.1.2.2　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[表 2.7.4-4]。投与期間の分布は、データカットオフ日時点で3ヵ月以上が4例（57.1%）であった[表 2.7.4-5]。

表 2.7.4-4　投与状況の要約
A33 試験（APaT 集団）

Summary of Drug Exposure
APaT Population

	MK-3475 200 mg (N=7)
Study Days On-Therapy (days)	
n	7
Mean	104.4
Median	106.0
SD	45.87
Range	43 to 169
Number of Cycles	
n	7
Mean	5.9
Median	6.0
SD	2.27
Range	3 to 9
Study Days On-Therapy (days) is calculated as last dose date - first dose date + 1. Database Cutoff Date: [redacted]	

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adexsum]

表 2.7.4-5　　投与期間の分布

A33 試験（APaT 集団）

Exposure by Duration

APaT Population

	MK-3475 200 mg (N=7)	
	n	(%)
Duration of Exposure		
> 0 months	7	(100.0)
>= 1 months	7	(100.0)
>=3 months	4	(57.1)
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date + 1. Database Cutoff Date: [redacted]		

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adexsum]

2.7.4.1.2.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

MK-3475を1回以上投与された患者数は21例（10例：10 mg/kg Q2W、11例：200 mg Q3W）であった。投与期間の中央値及び投与回数の中央値は、10 mg/kg Q2W の10例では4.2ヵ月（127.8日）［範囲：0～24.2ヵ月（736.6日）］、10.0回（範囲：1～52回）であり、200 mg Q3W の11例では3.0ヵ月（91.3日）［範囲：0～24.0ヵ月（730.5日）］、5.0回（範囲：1～35回）であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 10-15）。

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）

V04時点

V04時点の53例の患者背景としては、女性の割合は56.6%で、白人が大多数（92.5%）であり、年齢の中央値は33.0歳（範囲：20～61歳）で、全例が65歳未満であった[表 2.7.4-6]。また、全例が、リツキシマブを含む2種類以上の前治療を受けていた（前治療数の中央値：3.0、範囲：2.0～8.0）。

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 2.7.4-6　患者背景

170 試験（rrPMBCL 患者）（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]

2.7.4.1.3.2　国内 A33試験

日本人 rrPMBCL 患者を対象とした A33試験の患者背景は、女性の割合が高く（85.7%）、年齢の中央値は32.0歳（範囲：26～43歳）で、全例が65歳未満であった[表 2.7.4-7]。全例が、リツキシマブを含む2種類以上の前治療を受けていた。

表 2.7.4-7　　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]

2.7.4.1.3.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

013試験の患者背景は、女性の割合が高く（66.7%）、白人が大多数（95.2%）であり、年齢の中央値は31.0歳（範囲：22～62歳）で、全例が65歳未満であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 10-7）。全例が2種類以上の前治療を受けており（前治療数の中央値：3.0、範囲：2.0～9.0）、1例を除き前治療の一部としてリツキシマブの投与を受けていた。

2.7.4.2　有害事象

170試験の安全性については、[2.7.4.1.1.1 項]で述べたとおり、本項では rrPMBCL 患者に関連す

る V04時点の治験総括報告書に基づき結果を示す。なお、「有害事象の要約」項（[2.7.4.2.1.1.1.1　項]）には、参考までに Final の治験総括報告書に含まれる rrPMBCL 患者の結果も示す。

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

2.7.4.2.1.1.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）

2.7.4.2.1.1.1.1　有害事象の要約

V04時点

V04時点で有害事象は50/53例（94.3%）に、副作用は30例（56.6%）に発現した[表　2.7.4-8]。Grade 3以上の有害事象は31例（58.5%）に、Grade 3以上の副作用は12例（22.6%）に発現した。重篤な有害事象は14例（26.4%）に発現し、そのうち4例（7.5%）では重篤な副作用と判定された。有害事象による死亡は3例（5.7%）で報告されたが、3例とも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。投与中止に至った有害事象は6例（11.3%）に発現し、5例（9.4%）は重篤と判定された。5例のうち、1例（1.9%）は重篤な副作用による投与中止であった。

Final

Final の有害事象の要約は、V04時点と同様であった（[5.4: P170Final] Table 2-31）。

表 2.7.4-8　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]

2.7.4.2.1.1.1.2　有害事象

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]。これらの事象のうち、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20%以上高かった。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。[2.7.4.1.3.1 項]で示したとおり、170試験では53例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、[2.7.4.2.1.4.4.1 項]に示す。

すべての有害事象の集計を[付録 2.7.4-1]に、有害事象の器官別大分類及び最大 Grade 別集計を

[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-8に、All Grade、Grade 3以上別の集計を[付録 2.7.4-3]に示す。

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

Subjects With Adverse Events by Decreasing Incidence
(Incidence ≥ 10%)
(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 events	3	(5.7)
発熱	16	(30.2)
好中球減少症	15	(28.3)
呼吸困難	11	(20.8)
咳嗽	10	(18.9)
下痢	8	(15.1)
上咽頭炎	8	(15.1)
無力症	7	(13.2)
貧血	6	(11.3)
疲労	6	(11.3)
頭痛	6	(11.3)
悪心	6	(11.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
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]

2.7.4.2.1.1.1.3　Grade 3以上の有害事象

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の各 Grade の内訳は、Grade 3がそれぞれ6例及び5例、Grade 4がそれぞれ3例及び1例であり、Grade 5の事象は認められなかった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-8）。

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

Subjects With Grade 3-5 Adverse Events
(Incidence ≥ 5%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	31	(58.5)
with no adverse events	22	(41.5)
血液およびリンパ系障害	**12**	**(22.6)**
好中球減少症	9	(17.0)
心臓障害	**6**	**(11.3)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**4**	**(7.5)**
感染症および寄生虫症	**3**	**(5.7)**
臨床検査	**6**	**(11.3)**
代謝および栄養障害	**3**	**(5.7)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8**	**(15.1)**
呼吸困難	6	(11.3)

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 meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
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]

2.7.4.2.1.1.1.4　副作用

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]。

すべての副作用の集計を[付録 2.7.4-2]に、副作用の器官別大分類及び最大 Grade 別集計を[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-16に、All Grade、Grade 3以上別の集計を[付録 2.7.4-4]に示す。

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

Subjects With Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence
(Incidence ≥ 5%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	30	(56.6)
with no adverse events	23	(43.4)
好中球減少症	10	(18.9)
無力症	5	(9.4)
甲状腺機能低下症	4	(7.5)
疲労	3	(5.7)
発熱	3	(5.7)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.1.5　Grade 3以上の副作用

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]。好中球減少症の Grade の内訳は、Grade 3が5例、Grade 4が2例であった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-16）。

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

Subjects With Drug-Related Grade 3-5 Adverse Events
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	12	(22.6)
with no adverse events	41	(77.4)
血液およびリンパ系障害	**8**	**(15.1)**
発熱性好中球減少症	1	(1.9)
好中球減少症	7	(13.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(1.9)**
無力症	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	**2**	**(3.8)**
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(1.9)
肺炎	1	(1.9)
臨床検査	**3**	**(5.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)
肝酵素上昇	1	(1.9)
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）	**1**	**(1.9)**
腫瘍フレア	1	(1.9)
血管障害	**1**	**(1.9)**
静脈血栓症	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
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.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.2　国内 A33試験

2.7.4.2.1.1.2.1　有害事象の要約

有害事象は7例全例（100.0%）に、副作用は5例（71.4%）に発現した[表 2.7.4-13]。Grade 3以上

の有害事象は4例（57.1%）に、Grade 3以上の副作用は2例（28.6%）に発現した。重篤な有害事象（副腎機能不全）は1例（14.3%）に発現し、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。有害事象による死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-13　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]

2.7.4.2.1.1.2.2　有害事象

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]。A33試験でも7例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。

有害事象の器官別大分類及び最大 Grade 別集計を[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-3に、All Grade、Grade 3以上別の集計を[付録 2.7.4-5]に示す。

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）

Participants With Adverse Events by Decreasing Incidence
(Incidence > 0%)
APaT population

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
with one or more adverse events	7	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)
好中球減少症	3	(42.9)
発熱	3	(42.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)
下痢	2	(28.6)
副腎機能不全	1	(14.3)
結膜炎	1	(14.3)
便秘	1	(14.3)
咳嗽	1	(14.3)
食欲減退	1	(14.3)
口内乾燥	1	(14.3)
皮膚乾燥	1	(14.3)
紅斑	1	(14.3)
発熱性好中球減少症	1	(14.3)
頭痛	1	(14.3)
帯状疱疹	1	(14.3)
過敏症	1	(14.3)
不眠症	1	(14.3)
倦怠感	1	(14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	1	(14.3)
蕁麻疹	1	(14.3)

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

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 90 days of last dose are included.

Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.2.3　Grade 3以上の有害事象

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]。好中球減少症の Grade の内訳は、Grade 3が1例、Grade 4が2例であり、Grade 5の事象は認められなかった（[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-3）。

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）

Participants With Toxicity Grade 3-5 Adverse Events by Decreasing Incidence
(Incidence > 0%)
APaT population

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
with one or more adverse events	4	(57.1)
with no adverse events	3	(42.9)
好中球減少症	3	(42.9)
副腎機能不全	1	(14.3)
発熱性好中球減少症	1	(14.3)
帯状疱疹	1	(14.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
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 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.2.4　副作用

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]。

副作用の器官別大分類及び最大 Grade 別集計を[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-5に、All Grade、Grade 3以上別の集計を[付録 2.7.4-6]に示す。

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）

Participants With Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence
(Incidence > 0%)
APaT population

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
with one or more adverse events	5	(71.4)
with no adverse events	2	(28.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)
好中球減少症	2	(28.6)
発熱	2	(28.6)
咳嗽	1	(14.3)
紅斑	1	(14.3)
発熱性好中球減少症	1	(14.3)
頭痛	1	(14.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
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 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.2.5　Grade 3以上の副作用

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%、ともにGrade 4）及び発熱性好中球減少症（1例、14.3%、Grade 3）であった[表 2.7.4-17]（[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-5）。

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）

Participants With Drug-Related Toxicity Grade 3-5 Adverse Events by Decreasing Incidence (Incidence > 0%)
APaT population

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
with one or more adverse events	2	(28.6)
with no adverse events	5	(71.4)
好中球減少症	2	(28.6)
発熱性好中球減少症	1	(14.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
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 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

2.7.4.2.1.1.3.1　有害事象の要約

有害事象は21例全例（100.0%）に、副作用は15例（71.4%）に発現した（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-2）。Grade 3以上の有害事象は9例（42.9%）に、Grade 3以上の副作用は5例（23.8%）に発現した。重篤な有害事象は8例（38.1%）に発現し、1例（4.8%）では重篤な副作用と判定された。有害事象による死亡は認められなかった。投与中止に至った有害事象は1例（4.8%）に発現し、重篤な副作用と判定された。

2.7.4.2.1.1.3.2　有害事象

有害事象は、21例全例（100.0%）に発現した。発現割合が20%以上の有害事象は、咳嗽（12例、57.1%）、下痢、発熱（各7例、33.3%）、悪心、貧血及び好中球減少症（各5例、23.8%）であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-4）。これらの事象は既承認の効能又は効果ですでに認められた事象である。好中球減少症の詳細については、[2.7.4.2.1.4.4.1 項]に示す。170試験及びA33試験と同様に、013試験でも1例（当該患者での好中球減少症の発現はなし）を除き前治療の一部としてリツキシマブの投与を受けていた。

すべての有害事象の集計を[5.3.5.2.4: P013] Table 14.3-2に、有害事象の器官別大分類及び最大Grade 別集計を[5.3.5.2.4: P013] Table 14.3-4に示す。

2.7.4.2.1.1.3.3　Grade 3以上の有害事象

Grade 3以上の有害事象は、9/21例（42.9%）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、14.3%）のみであった（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-8）。好中球減少症の Grade の内訳は、Grade 3が2例、Grade 4が1例であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 14.3-4）。

2.7.4.2.1.1.3.4　副作用

副作用は、15/21例（71.4%）に発現した。発現割合が10%以上の副作用は、悪心、下痢（各4例、19.0%）、疲労、食欲減退及び好中球減少症（各3例、14.3%）であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-6）。

すべての副作用の集計を[5.3.5.2.4: P013] Table 14.3-6に示す。

2.7.4.2.1.1.3.5　Grade 3以上の副作用

Grade 3以上の副作用は、5/21例（23.8%）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（3例、14.3%）のみであった（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-10）。

2.7.4.2.1.2　死亡

2.7.4.2.1.2.1　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。

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

Subjects With Grade 5 Adverse Events
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	3	(5.7)
with no adverse events	50	(94.3)
心臓障害	**2**	**(3.8)**
心タンポナーデ	1	(1.9)
心筋梗塞	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	**1**	**(1.9)**
アスペルギルス感染	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
Grades are based on NCI CTCAE.
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]

2.7.4.2.1.2.2　国内 A33試験

有害事象による死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

有害事象による死亡は認められなかった（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-2）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　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]。14例のうち、4例（7.5%）では重篤な副作用と判定された。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）。

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

Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	14	(26.4)
with no adverse events	39	(73.6)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(1.9)**
発熱性好中球減少症	1	(1.9)
心臓障害	**6**	**(11.3)**
心タンポナーデ	1	(1.9)
心筋梗塞	1	(1.9)
心嚢液貯留	1	(1.9)
心膜炎	1	(1.9)
上室性頻脈	1	(1.9)
頻脈	1	(1.9)
胃腸障害	**2**	**(3.8)**
下痢	1	(1.9)
胃穿孔	1	(1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(1.9)**
発熱	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	**3**	**(5.7)**
アスペルギルス感染	1	(1.9)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(1.9)
肺炎	1	(1.9)
臨床検査	**2**	**(3.8)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)
肝酵素上昇	1	(1.9)
腎および尿路障害	**1**	**(1.9)**
急性腎障害	1	(1.9)

Subjects With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(5.7)**
呼吸困難	1	(1.9)
胸水	1	(1.9)
肺臓炎	1	(1.9)
血管障害	**1**	**(1.9)**
静脈血栓症	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
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 2.7.4-20　重篤な副作用（発現割合 0%超）
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

Subjects With Drug-Related Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	4	(7.5)
with no adverse events	49	(92.5)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(1.9)**
発熱性好中球減少症	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	**2**	**(3.8)**
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(1.9)
肺炎	1	(1.9)
臨床検査	**2**	**(3.8)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)
肝酵素上昇	1	(1.9)
血管障害	**1**	**(1.9)**
静脈血栓症	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.3.2　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）。

表 2.7.4-21　重篤な有害事象（発現割合 0%超）
A33 試験（APaT 集団）

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0%)
APaT population

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
with one or more adverse events	1	(14.3)
with no adverse events	6	(85.7)
内分泌障害	**1**	**(14.3)**
副腎機能不全	1	(14.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
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 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.3.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

重篤な有害事象は8/21例（38.1%）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（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-14）。8例のうち、1例（4.8%）では重篤な副作用と判定された。重篤な副作用と判定された発熱性好中球減少症（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-16）は、データカットオフ日時点で回復していた（[5.3.5.2.4: P013] 16.2.7.1.5項）。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　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]。6例のうち、2例（3.8%）では投与中止に至った副作用と判定された。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）。

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

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	6	(11.3)
with no adverse events	47	(88.7)
心臓障害	**2**	**(3.8)**
心タンポナーデ	1	(1.9)
心筋梗塞	1	(1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(1.9)**
発熱	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	**1**	**(1.9)**
アスペルギルス感染	1	(1.9)
臨床検査	**1**	**(1.9)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(1.9)**
扁平苔癬	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
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 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

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

Subjects With Drug-Related Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	2	(3.8)
with no adverse events	51	(96.2)
臨床検査	**1**	**(1.9)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(1.9)**
扁平苔癬	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.4.1.2　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。

2.7.4.2.1.4.1.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

投与中止に至った有害事象は1/21例（4.8%）に発現し（[5.3.5.2.4: P013] Table 14.3-18）、投与中止に至った副作用と判定された。投与中止に至った副作用は発熱性好中球減少症（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-20）であり、重篤な副作用と判定された（[5.3.5.2.4: P013] 16.2.7.1.7項）。

2.7.4.2.1.4.2　休薬に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1　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]。9例のうち、4例（7.5%）では休薬に至った副作用と判定された。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（転帰：後遺症）を除くすべての休薬に至った副

作用（好中球減少症、心膜炎、ALT 増加、AST 増加、肝酵素上昇及び腫瘍フレア）はデータカットオフ日時点で回復又は軽快していた（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.1.8項）。

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

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	9	(17.0)
with no adverse events	44	(83.0)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(3.8)**
好中球減少症	2	(3.8)
心臓障害	**1**	**(1.9)**
心膜炎	1	(1.9)
胃腸障害	**1**	**(1.9)**
胃穿孔	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	**3**	**(5.7)**
真菌感染	1	(1.9)
陰部単純ヘルペス	1	(1.9)
帯状疱疹	1	(1.9)
パルボウイルス感染	1	(1.9)
臨床検査	**3**	**(5.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)
肝酵素上昇	1	(1.9)
好中球数減少	1	(1.9)
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）	**1**	**(1.9)**
腫瘍フレア	1	(1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(1.9)**

Subjects With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(1.9)**
肺臓炎	1	(1.9)

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

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 90 days of last dose are included.

Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

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

Subjects With Drug-Related Adverse Events Resulting in Treatment Interruption
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	4	(7.5)
with no adverse events	49	(92.5)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(1.9)**
好中球減少症	1	(1.9)
心臓障害	**1**	**(1.9)**
心膜炎	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	**1**	**(1.9)**
帯状疱疹	1	(1.9)
臨床検査	**2**	**(3.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)
肝酵素上昇	1	(1.9)
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）	**1**	**(1.9)**
腫瘍フレア	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.4.2.2　国内 A33試験

休薬に至った有害事象は1/7例（14.3%、好中球減少症）に発現し[表 2.7.4-26]、副作用と判定された[表 2.7.4-27]。好中球減少症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] 16.2.7.1.8項）。

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）

Participants With Adverse Events Resulting in Treatment Interruption of Drug
(Incidence > 0%)
APaT population

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
with one or more adverse events	1	(14.3)
with no adverse events	6	(85.7)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(14.3)**
好中球減少症	1	(14.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
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 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

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）

Participants With Drug-Related Adverse Events Resulting in Treatment Interruption of Drug
(Incidence > 0%)
APaT population

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
with one or more adverse events	1	(14.3)
with no adverse events	6	(85.7)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(14.3)**
好中球減少症	1	(14.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
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 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.4.2.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

休薬に至った有害事象は9/21例（42.9%）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気管支炎（2例、9.5%）のみであった（[5.3.5.2.4: P013] Table 14.3-16）。9例のうち、2例（9.5%）では休薬に至った副作用と判定された。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（好中球減少症及び顕微鏡的大腸炎）（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-18）は、両事象とも、データカットオフ日時点で回復していた（[5.3.5.2.4: P013] 16.2.7.1.6項）。

2.7.4.2.1.4.3　特に注目すべき有害事象（AEOSI）

AEOSI として、MK-3475との関連が知られる免疫関連の有害事象及び Infusion reactions を評価した。rrPMBCL 患者において、新規又は疾患特異的な免疫関連の有害事象は認められなかった。各試験の AEOSI の結果を以下に示す。

2.7.4.2.1.4.3.1　海外170試験（rrPMBCL 患者）

MedDRA 基本語に基づく AEOSI のリスト（Version 23.0）を[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.2項に示す。

AEOSI は6/53例（11.3%）に発現し、5例（9.4%）では副作用と判定された[表 2.7.4-28]。Grade 3以上の AEOSI は1例（1.9%）のみであり、その他の AEOSI は Grade 1又は2であった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 12-12）。重篤な AEOSI は1例（1.9%）に発現したが、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。死亡に至った AEOSI 及び投与中止に至った AEOSI は認められなかった。

2例以上に発現した AEOSI は、甲状腺機能低下症（4例、7.5%）及び甲状腺機能亢進症（2例、3.8%）であった[表 2.7.4-29]。これらの事象はすべて副作用と判定された（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.1.11項）。データカットオフ日時点で甲状腺機能低下症は4例とも未回復であり、甲状腺機能亢進症の2例は回復していた。

Grade 3以上の AEOSI は肺臓炎（1例）であり、重篤で治験薬との因果関係は関連なしと判定された（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.1.11項）。肺臓炎は全身性ステロイドによる治療により回復した（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.1.12項）。

表 2.7.4-28　AEOSI の要約
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

Adverse Event Summary
(PMBCL Subjects)
for AEOSI (ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	6	(11.3)
with no adverse event	47	(88.7)
with drug-related† adverse events	5	(9.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	1	(1.9)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)
with non-serious adverse events	5	(9.4)
with serious adverse events	1	(1.9)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
with dose modification‡ due to an adverse event	1	(1.9)
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)

† 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.

Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

表 2.7.4-29　AEOSI（発現割合 0%超）
170 試験（rrPMBCL 患者）（ASaT 集団）V04 時点

Subjects With AEOSI Adverse Events
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Subjects in population	53	
with one or more adverse events	6	(11.3)
with no adverse events	47	(88.7)
甲状腺機能亢進症	**2**	**(3.8)**
甲状腺機能亢進症	2	(3.8)
甲状腺機能低下症	**4**	**(7.5)**
甲状腺機能低下症	4	(7.5)
肺臓炎	**1**	**(1.9)**
肺臓炎	1	(1.9)
甲状腺炎	**1**	**(1.9)**
甲状腺炎	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.4.3.2　国内 A33試験

MedDRA 基本語に基づく AEOSI のリスト（Version 23.0）を[5.3.5.2.3: PA33V01] 16.2.7.2項に示す。

AEOSI は2/7例（28.6%）に発現し、副作用と判定された AEOSI は認められなかった[表 2.7.4-30]。Grade 3以上の AEOSI は1例（14.3%）に認められた。死亡に至った AEOSI 及び投与中止に至った AEOSI は認められなかった。

発現した AEOSI の内訳は、副腎機能不全及び過敏症（各1例）であった[表 2.7.4-31]。いずれの事象もデータカットオフ日時点で回復していた（[5.3.5.2.3: PA33V01] 16.2.7.1.9項）。Grade 3以上の AEOSI は副腎機能不全（1例）であり、重篤で治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

表 2.7.4-30　AEOSI の要約
A33 試験（APaT 集団）

Adverse Event Summary
AEOSI
(APaT population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
with one or more adverse events	2	(28.6)
with no adverse event	5	(71.4)
with drug-related[a] adverse events	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	1	(14.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)
with non-serious adverse events	1	(14.3)
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	0	(0.0)
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]

表 2.7.4-31　AEOSI（発現割合 0%超）
A33 試験（APaT 集団）

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
AEOSI
(APaT population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Participants in population	7	
with one or more adverse events	2	(28.6)
with no adverse events	5	(71.4)
副腎機能不全	**1**	**(14.3)**
副腎機能不全	1	(14.3)
Infusion Reactions	**1**	**(14.3)**
過敏症	1	(14.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
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 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: [redacted]

Source:　[PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.4.3.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

MedDRA 基本語に基づく AEOSI のリスト（Version 23.0）を[5.3.5.2.4: P013] 16.2.7.2項に示す。

AEOSI は4/21例（19.0%）に発現し、3例（14.3%）では副作用と判定された（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-22）。Grade 3以上の AEOSI は1例（4.8%）に認められた。重篤な AEOSI、死亡に至った AEOSI 及び投与中止に至った AEOSI は認められなかった。

2例以上に発現した AEOSI は、甲状腺機能低下症（2例、9.5%）であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-24）。これらの事象はいずれも副作用と判定された（[5.3.5.2.4: P013] 16.2.7.1.8項及び16.2.7.2項）。データカットオフ日時点で2例の甲状腺機能低下症は回復していた。

Grade 3以上の AEOSI は横紋筋融解症（1例）であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された（[5.3.5.2.4: P013] 16.2.7.1.8項及び16.2.7.2項）。横紋筋融解症は全身性ステロイドによる治療なしに回復した（[5.3.5.2.4: P013] Table 14.3-42）。

2.7.4.2.1.4.4　その他の注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.4.4.1　好中球減少症

3試験の rrPMBCL 患者で発現した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より高く、各試験での発現割合は、170試験では28.3%（15/53例）、A33試験では42.9%（3/7例）、013試験では23.8%（5/21例）で、副作用は、170試験では18.9%（10/53例）、A33試験では28.6%（2/7例）、013試験では14.3%（3/21例）であった。Grade 3以上の好中球減少症の発現割合は、170試験では17.0%（9/53例）、A33試験では42.9%（3/7例）、013試験では14.3%（3/21例）で、Grade 3以上の副作用は、170試験では13.2%（7/53例）、A33試験では28.6%（2/7例）、013試験では14.3%（3/21例）であった。Grade 3以上の好中球減少症のうち、Grade 4と判定された好中球減少症は、170試験では5.7%（3/53例）、A33試験では28.6%（2/7例）、013試験では4.8%（1/21例）であった。3試験全体では、好中球減少症の大部分は Grade 1から Grade 3であり、いずれの試験でも Grade 5の好中球減少症は認められなかった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-8、[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-3、[5.3.5.2.4: P013] Table 14.3-4）。

発熱性好中球減少症は、170試験では2例、A33試験及び013試験では各1例に認められ、170試験の1例を除き、すべて副作用と判定された。各試験で副作用と判定された発熱性好中球減少症はすべて Grade 3以上で、013試験の1例では Grade 4であった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-16、[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-5、[5.3.5.2.4: P013] 16.2.7.1.2項）。Grade 5の発熱性好中球減少症はいずれの試験でも認められなかった。170試験及び013試験で認められた副作用の発熱性好中球減少症は重篤と判定され、いずれもデータカットオフ日時点で回復していた。

臨床検査値の好中球減少の Grade がベースラインより悪化し、Grade 3又は4となった患者の割合は、170試験では11.6%（5/43例）、A33試験では28.6%（2/7例）、013試験では25.0%（5/20例）であった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-45、[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-25、[5.3.5.2.4: P013] Table 14.3-46）。

好中球減少症の発現割合が、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より高かった要因としては、複数の骨髄毒性を有する治療薬を前治療として実施し、前治療の中にリツキシマブが含まれていたことが影響したと考えられる。リツキシマブが遅発性の好中球減少をしばしば引き起こすことは知られており、本邦のリツキサン®点滴静注の添付文書では、好中球減少は重大な副作用の1つで（発現割合43.9%）、「リツキサンの最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている」旨が示されている[5.4: 514]。実際、013試験の1例（当該患者での好中球減少症の発現はなし）を除き、3試験の rrPMBCL 患者は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。

骨髄毒性を有する治療薬での前治療を複数回実施し、その前治療に好中球減少をしばしば引き起こすリツキシマブが含まれていたことが、3試験の rrPMBCL 患者での好中球減少症の発現割合に影響を与えた可能性があると考えられる。

2.7.4.2.1.4.4.2　MK-3475治療後に発現した同種造血幹細胞移植後の移植関連合併症

MK-3475治療後に同種造血幹細胞移植を受けた患者は、170試験では2/53例（3.8%）（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-44）、A33試験では1/7例（14.3%）（[5.3.5.2.3: PA33V01] 16.2.4.4項）であった。

170試験の2例のうち、1例は急性移植片対宿主病及び慢性移植片対宿主病を発現し、その後疾患進行により死亡した（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.8.5項及び16.2.7.1.2項）。本患者は、MK-3475の最終投与約1ヵ月後に同種造血幹細胞移植を受けた。急性移植片対宿主病は同種造血幹細胞移植の約70日後に発現し、回復後、移植の約160日後に慢性移植片対宿主病へと移行した。その後、同種造血幹細胞移植の約20ヵ月後に死亡した。もう1例はMK-3475の最終投与約1ヵ月後に同種造血幹細胞移植を受け、移植関連の合併症は認められなかった。

A33試験の1例は、MK-3475の最終投与約50日後に同種造血幹細胞移植を受けた（[5.3.5.2.3: PA33V01] 16.2.7.1.11項）。同種造血幹細胞移植の約100日後に急性移植片対宿主病を発現した（転帰：未回復）。その後、同種造血幹細胞移植の約10ヵ月後に疾患進行により死亡した（[5.3.5.2.3: PA33V01] 16.2.7.1.5項）。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

各試験の死亡、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象及び AEOSI の叙述を[5.3.5.2.2: P170V04]、[5.3.5.2.3: PA33V01]及び[5.3.5.2.4: P013]の16.2.7.2 項に示す。なお、上記に示したすべてのイベントを割付番号ごとに1つの叙述に要約したため、1例の叙述の中に2つ以上のイベントが含まれる場合や、2件以上の事象の要約が含まれる場合がある。

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）

ベースライン及び投与後の測定値があり、投与後の臨床検査値の Grade がベースラインより悪化し、Grade 3又は4となった患者の割合が10%以上の臨床検査値異常は、リンパ球減少（16.3%、7/43例）、血中リン減少（12.8%、6/47例）及び好中球減少（11.6%、5/43例）であった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-45）。

治験実施計画書で規定した薬物性肝障害の基準を満たす肝機能検査値異常を示した患者は認められなかった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-47）。

2.7.4.3.2　国内 A33試験

ベースライン及び投与後の測定値があり、投与後の臨床検査値の Grade がベースラインより悪化し、Grade 3又は4となった患者が2例以上の臨床検査値異常は、白血球減少（42.9%、3/7例）及

び好中球減少（28.6%、2/7例）であった（[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-25）。

治験実施計画書で規定した薬物性肝障害の基準を満たす肝機能検査値異常を示した患者は認められなかった（[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-24）。

2.7.4.3.3　海外013試験（rrPMBCL 患者）

ベースライン及び投与後の測定値があり、投与後の臨床検査値の Grade がベースラインより悪化し、Grade 3又は4となった患者の割合が10%以上及び2例以上の患者に認められた臨床検査値異常は、リンパ球減少（28.6%、6/21例）及び好中球減少（25.0%、5/20例）であった（[5.3.5.2.4: P013] Table 14.3-46）。

治験実施計画書で規定した薬物性肝障害の基準を満たす肝機能検査値異常を示した患者は認められなかった（[5.3.5.2.4: P013] Table 12-25）。

2.7.4.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

rrPMBCL 患者における「特別な患者集団及び状況下における安全性」は、170試験の成績により評価した。内因性要因として性別（男性、女性）別、外因性要因として地域（米国、米国以外）別の安全性結果を以下に示す。なお、170試験に参加した患者は全例が65歳未満であったため、年齢（65歳未満、65歳以上）別の安全性結果は示していない。

2.7.4.4.1　内因性要因

2.7.4.4.1.1　性別

Grade 3以上の有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は、女性と比較して男性で10%以上発現割合が高かった[表 2.7.4-32]。男性患者と女性患者の例数はそれぞれ23例及び30例であり、女性と比較して男性で10%以上発現割合が高かった項目のうち、男性と女性で5例以上の差が認められた項目はなかった。170試験の rrPMBCL 患者における MK-3475の安全性プロファイルは男性と女性の部分集団間で概して同様であった。

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

Adverse Event Summary by Gender
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	Male		Female	
	MK-3475 200 mg		MK-3475 200 mg	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	23		30	
with one or more adverse events	21	(91.3)	29	(96.7)
with no adverse event	2	(8.7)	1	(3.3)
with drug-related† adverse events	12	(52.2)	18	(60.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	15	(65.2)	16	(53.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	7	(30.4)	5	(16.7)
with non-serious adverse events	21	(91.3)	28	(93.3)
with serious adverse events	9	(39.1)	5	(16.7)
with serious drug-related adverse events	4	(17.4)	0	(0.0)
with dose modification‡ due to an adverse event	7	(30.4)	8	(26.7)
who died	2	(8.7)	1	(3.3)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	4	(17.4)	2	(6.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	1	(4.3)	1	(3.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	4	(17.4)	1	(3.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(4.3)	0	(0.0)

† 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]

2.7.4.4.2　外因性要因

2.7.4.4.2.1　地域

地域（米国、米国以外）別の有害事象の発現割合は、地域（米国、米国以外）間の例数（米国：4例、米国以外：49例）に差があり、解釈には注意が必要であるが、治験薬の投与変更に至った有害事象を除き、有害事象の要約に含まれる項目で25%以上発現割合に差がある項目は認められなかった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-24）。

2.7.4.4.3　免疫原性

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。

2.7.4.4.4　薬物相互作用

MK-3475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）、本申請で新たな検討は実施していない。

2.7.4.4.5　妊娠及び授乳時の使用

170試験、A33試験及び013試験で妊娠は認められなかった。

妊娠中は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、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、多くの薬剤及びヒト 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、授乳の継続又は中止、又は MK-3475の投与中止を検討するべきである。

2.7.4.4.6　過量投与

170試験、A33試験及び013試験で過量投与は認められなかった。

2.7.4.4.7　薬物乱用

抗 PD-1モノクローナル抗体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

抗 PD-1モノクローナル抗体で認知機能の障害を引き起こす可能性は予測されておらず、MK-3475が運転操作又は精神機能に及ぼす影響を検討する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：2021年9月4日～2022年3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、尿路上皮癌等の様々な効能又は効果で承認されている。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、販売開始から2022年3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15.9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2022年3月3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75,905件の副作用が報告された。75,905件のうち、41,053件が重篤な副作用、34,852件が非重篤な副作用であった。これら副作用の MedDRA 器官別大分類別及び基本語別発現件数を PSUR に示す（[5.3.6.1: PSUR]のAppendix 20.3.1項参照）。

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（2021年9月4日～2022年3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：その他の免疫介在性有害事象の項に「[redacted]」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　付録

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

Subjects With Adverse Events by Decreasing Incidence
(Incidence > 0%)
(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 events	3	(5.7)
Pyrexia	16	(30.2)
Neutropenia	15	(28.3)
Dyspnoea	11	(20.8)
Cough	10	(18.9)
Diarrhoea	8	(15.1)
Nasopharyngitis	8	(15.1)
Asthenia	7	(13.2)
Anaemia	6	(11.3)
Fatigue	6	(11.3)
Headache	6	(11.3)
Nausea	6	(11.3)
Abdominal pain	5	(9.4)
Arthralgia	5	(9.4)
Back pain	5	(9.4)
Rhinitis	5	(9.4)
Vomiting	5	(9.4)
Chest pain	4	(7.5)
Constipation	4	(7.5)
Hyperglycaemia	4	(7.5)
Hypothyroidism	4	(7.5)
Leukopenia	4	(7.5)
Productive cough	4	(7.5)
Pruritus	4	(7.5)
Upper respiratory tract infection	4	(7.5)
Vulvovaginal mycotic infection	4	(7.5)
Bronchitis	3	(5.7)
Dizziness	3	(5.7)
Dry skin	3	(5.7)
Herpes zoster	3	(5.7)
Myalgia	3	(5.7)