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

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Oropharyngeal pain	3	(5.7)
Pain in extremity	3	(5.7)
Pharyngitis	3	(5.7)
Pleural effusion	3	(5.7)
Tachycardia	3	(5.7)
Abdominal pain upper	2	(3.8)
Anxiety	2	(3.8)
Aspartate aminotransferase increased	2	(3.8)
Blood lactate dehydrogenase increased	2	(3.8)
C-reactive protein increased	2	(3.8)
Cytomegalovirus infection	2	(3.8)
Decreased appetite	2	(3.8)
Delirium	2	(3.8)
Face oedema	2	(3.8)
Febrile neutropenia	2	(3.8)
Gastroenteritis	2	(3.8)
Hyperthyroidism	2	(3.8)
Hypocalcaemia	2	(3.8)
Hypokalaemia	2	(3.8)
Hyponatraemia	2	(3.8)
Hypotension	2	(3.8)
Influenza	2	(3.8)
Influenza like illness	2	(3.8)
Localised oedema	2	(3.8)
Lymphocyte count decreased	2	(3.8)
Musculoskeletal chest pain	2	(3.8)
Musculoskeletal pain	2	(3.8)
Oral herpes	2	(3.8)
Paraesthesia	2	(3.8)
Pericarditis	2	(3.8)
Somnolence	2	(3.8)
Thrombocytopenia	2	(3.8)
Vulvovaginal dryness	2	(3.8)
Weight decreased	2	(3.8)

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

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Weight increased	2	(3.8)
White blood cell count decreased	2	(3.8)
Abdominal rigidity	1	(1.9)
Acute kidney injury	1	(1.9)
Alanine aminotransferase increased	1	(1.9)
Allergic cough	1	(1.9)
Anaemia of chronic disease	1	(1.9)
Angular cheilitis	1	(1.9)
Anorectal discomfort	1	(1.9)
Arthropod bite	1	(1.9)
Ascites	1	(1.9)
Aspergillus infection	1	(1.9)
Atelectasis	1	(1.9)
Atrial fibrillation	1	(1.9)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(1.9)
Blood fibrinogen decreased	1	(1.9)
Bone pain	1	(1.9)
Candida infection	1	(1.9)
Cardiac tamponade	1	(1.9)
Chest discomfort	1	(1.9)
Clostridium difficile infection	1	(1.9)
Confusional state	1	(1.9)
Contrast media allergy	1	(1.9)
Contusion	1	(1.9)
Cytomegalovirus infection reactivation	1	(1.9)
Dehydration	1	(1.9)
Dermatitis allergic	1	(1.9)
Dermatitis contact	1	(1.9)
Diplopia	1	(1.9)
Dry mouth	1	(1.9)
Dyspepsia	1	(1.9)
Dysphagia	1	(1.9)
Dysphonia	1	(1.9)
Dysuria	1	(1.9)

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

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Epistaxis	1	(1.9)
Erythema	1	(1.9)
Escherichia urinary tract infection	1	(1.9)
Euthyroid sick syndrome	1	(1.9)
Fear	1	(1.9)
Flatulence	1	(1.9)
Fungal infection	1	(1.9)
Gait disturbance	1	(1.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.9)
Gastric perforation	1	(1.9)
Gastroenteritis viral	1	(1.9)
Genital herpes simplex	1	(1.9)
Gingivitis	1	(1.9)
Haemorrhage	1	(1.9)
Haemorrhoids	1	(1.9)
Hallucination	1	(1.9)
Hemiparesis	1	(1.9)
Hepatic enzyme increased	1	(1.9)
Hepatic necrosis	1	(1.9)
Hepatotoxicity	1	(1.9)
Herpes simplex	1	(1.9)
Herpes virus infection	1	(1.9)
Hyperuricaemia	1	(1.9)
Hypoalbuminaemia	1	(1.9)
Hypoglycaemia	1	(1.9)
Hypomagnesaemia	1	(1.9)
Hypophosphataemia	1	(1.9)
Hypothermia	1	(1.9)
Insomnia	1	(1.9)
Joint swelling	1	(1.9)
Lichen planus	1	(1.9)
Muscle spasms	1	(1.9)
Muscular weakness	1	(1.9)
Myocardial infarction	1	(1.9)

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

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Neck pain	1	(1.9)
Neuropathy peripheral	1	(1.9)
Neutrophil count decreased	1	(1.9)
Night sweats	1	(1.9)
Non-cardiac chest pain	1	(1.9)
Oedema peripheral	1	(1.9)
Oliguria	1	(1.9)
Oral infection	1	(1.9)
Pain	1	(1.9)
Pain of skin	1	(1.9)
Palpitations	1	(1.9)
Pancytopenia	1	(1.9)
Parvovirus infection	1	(1.9)
Pericardial effusion	1	(1.9)
Peripheral sensory neuropathy	1	(1.9)
Peripheral swelling	1	(1.9)
Photosensitivity reaction	1	(1.9)
Platelet count decreased	1	(1.9)
Pneumonia	1	(1.9)
Pneumonitis	1	(1.9)
Procedural pain	1	(1.9)
Rash	1	(1.9)
Rash macular	1	(1.9)
Renal impairment	1	(1.9)
Respiratory disorder	1	(1.9)
Respiratory tract infection	1	(1.9)
Respiratory tract infection viral	1	(1.9)
Rhinitis allergic	1	(1.9)
Rhinorrhoea	1	(1.9)
Rib fracture	1	(1.9)
Sinus tachycardia	1	(1.9)
Sinusitis	1	(1.9)
Skin papilloma	1	(1.9)
Supraventricular tachycardia	1	(1.9)

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

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Swelling face	1	(1.9)
Thyroiditis	1	(1.9)
Tinnitus	1	(1.9)
Tracheal stenosis	1	(1.9)
Tumour flare	1	(1.9)
Urate nephropathy	1	(1.9)
Urinary tract infection	1	(1.9)
Urinary tract infection enterococcal	1	(1.9)
Urticaria	1	(1.9)
Vaginal discharge	1	(1.9)
Vascular pain	1	(1.9)
Venous thrombosis	1	(1.9)
Vertigo	1	(1.9)
Vulvovaginal pruritus	1	(1.9)
Vulvovaginitis	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

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]

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

Subjects With Drug-Related 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	30	(56.6)
with no adverse events	23	(43.4)
Neutropenia	10	(18.9)
Asthenia	5	(9.4)
Hypothyroidism	4	(7.5)
Fatigue	3	(5.7)
Pyrexia	3	(5.7)
Arthralgia	2	(3.8)
Aspartate aminotransferase increased	2	(3.8)
Hyperthyroidism	2	(3.8)
Leukopenia	2	(3.8)
Myalgia	2	(3.8)
Vulvovaginal mycotic infection	2	(3.8)
White blood cell count decreased	2	(3.8)
Abdominal pain	1	(1.9)
Alanine aminotransferase increased	1	(1.9)
Anaemia	1	(1.9)
Back pain	1	(1.9)
Clostridium difficile infection	1	(1.9)
Dermatitis allergic	1	(1.9)
Diarrhoea	1	(1.9)
Dry skin	1	(1.9)
Erythema	1	(1.9)
Fear	1	(1.9)
Febrile neutropenia	1	(1.9)
Hepatic enzyme increased	1	(1.9)
Hepatic necrosis	1	(1.9)
Herpes zoster	1	(1.9)
Hyperglycaemia	1	(1.9)
Lichen planus	1	(1.9)
Muscle spasms	1	(1.9)
Nasopharyngitis	1	(1.9)

Subjects With Drug-Related Adverse Events by Decreasing Incidence
(Incidence > 0%)
(PMBCL Subjects)
(ASaT Population)

	MK-3475 200 mg	
	n	(%)
Nausea	1	(1.9)
Neuropathy peripheral	1	(1.9)
Paraesthesia	1	(1.9)
Pericarditis	1	(1.9)
Pharyngitis	1	(1.9)
Photosensitivity reaction	1	(1.9)
Pleural effusion	1	(1.9)
Pneumonia	1	(1.9)
Respiratory disorder	1	(1.9)
Respiratory tract infection	1	(1.9)
Swelling face	1	(1.9)
Thyroiditis	1	(1.9)
Tumour flare	1	(1.9)
Upper respiratory tract infection	1	(1.9)
Urinary tract infection	1	(1.9)
Venous thrombosis	1	(1.9)
Vulvovaginal dryness	1	(1.9)
Vulvovaginal pruritus	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

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]

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

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in Any Column)
APaT population

	MK-3475 200 mg			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	53		53	
with one or more adverse events	50	(94.3)	31	(58.5)
with no adverse events	3	(5.7)	22	(41.5)
Blood and lymphatic system disorders	**20**	**(37.7)**	**12**	**(22.6)**
Anaemia	6	(11.3)	2	(3.8)
Neutropenia	15	(28.3)	9	(17.0)
Cardiac disorders	**8**	**(15.1)**	**6**	**(11.3)**
Endocrine disorders	**6**	**(11.3)**	**0**	**(0.0)**
Gastrointestinal disorders	**22**	**(41.5)**	**2**	**(3.8)**
Diarrhoea	8	(15.1)	1	(1.9)
Nausea	6	(11.3)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**30**	**(56.6)**	**4**	**(7.5)**
Asthenia	7	(13.2)	1	(1.9)
Fatigue	6	(11.3)	0	(0.0)
Pyrexia	16	(30.2)	0	(0.0)
Infections and infestations	**31**	**(58.5)**	**3**	**(5.7)**
Nasopharyngitis	8	(15.1)	0	(0.0)
Investigations	**13**	**(24.5)**	**6**	**(11.3)**
Metabolism and nutrition disorders	**10**	**(18.9)**	**3**	**(5.7)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**15**	**(28.3)**	**1**	**(1.9)**
Nervous system disorders	**12**	**(22.6)**	**0**	**(0.0)**

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 10% in Any Column)
APaT population

	MK-3475 200 mg			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**12**	**(22.6)**	**0**	**(0.0)**
Headache	6	(11.3)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**7**	**(13.2)**	**0**	**(0.0)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**25**	**(47.2)**	**8**	**(15.1)**
Cough	10	(18.9)	1	(1.9)
Dyspnoea	11	(20.8)	6	(11.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**11**	**(20.8)**	**0**	**(0.0)**

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

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

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

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

Database Cutoff Date: [redacted]

Source: [P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

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

Participants With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in Any Column)
APaT population

	MK-3475 200 mg			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	53		53	
with one or more Drug-Related adverse events	30	(56.6)	12	(22.6)
with no Drug-Related adverse events	23	(43.4)	41	(77.4)
Blood and lymphatic system disorders	**13**	**(24.5)**	**8**	**(15.1)**
Neutropenia	10	(18.9)	7	(13.2)
Endocrine disorders	**5**	**(9.4)**	**0**	**(0.0)**
Hypothyroidism	4	(7.5)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**3**	**(5.7)**	**0**	**(0.0)**
General disorders and administration site conditions	**11**	**(20.8)**	**1**	**(1.9)**
Asthenia	5	(9.4)	1	(1.9)
Fatigue	3	(5.7)	0	(0.0)
Pyrexia	3	(5.7)	0	(0.0)
Infections and infestations	**7**	**(13.2)**	**2**	**(3.8)**
Investigations	**5**	**(9.4)**	**3**	**(5.7)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**4**	**(7.5)**	**0**	**(0.0)**

Participants With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence ≥ 5% in Any Column)
APaT population

	MK-3475 200 mg			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**4**	**(7.5)**	**0**	**(0.0)**

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

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

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

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

Database Cutoff Date: [redacted]

Source: [P170V04MK3475: adam-adsl; adae]

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）

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence > 0% in Any Column)
APaT population

	MK-3475 200 mg			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	7		7	
with one or more adverse events	7	(100.0)	4	(57.1)
with no adverse events	0	(0.0)	3	(42.9)
Blood and lymphatic system disorders	**3**	**(42.9)**	**3**	**(42.9)**
Febrile neutropenia	1	(14.3)	1	(14.3)
Neutropenia	3	(42.9)	3	(42.9)
Endocrine disorders	**1**	**(14.3)**	**1**	**(14.3)**
Adrenal insufficiency	1	(14.3)	1	(14.3)
Gastrointestinal disorders	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
Constipation	1	(14.3)	0	(0.0)
Diarrhoea	2	(28.6)	0	(0.0)
Dry mouth	1	(14.3)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**4**	**(57.1)**	**0**	**(0.0)**
Malaise	1	(14.3)	0	(0.0)
Pyrexia	3	(42.9)	0	(0.0)
Immune system disorders	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Hypersensitivity	1	(14.3)	0	(0.0)
Infections and infestations	**2**	**(28.6)**	**1**	**(14.3)**
Conjunctivitis	1	(14.3)	0	(0.0)
Herpes zoster	1	(14.3)	1	(14.3)
Investigations	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Alanine aminotransferase increased	2	(28.6)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(28.6)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**

Participants With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence > 0% in Any Column)
APaT population

	MK-3475 200 mg			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Decreased appetite	1	(14.3)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Headache	1	(14.3)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	1	(14.3)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Insomnia	1	(14.3)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Cough	1	(14.3)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**3**	**(42.9)**	**0**	**(0.0)**
Dry skin	1	(14.3)	0	(0.0)
Erythema	1	(14.3)	0	(0.0)
Urticaria	1	(14.3)	0	(0.0)

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

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

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

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

Database Cutoff Date: [redacted]

Source: [PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

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）

Participants With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence > 0% in Any Column)
APaT population

	MK-3475 200 mg			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	7		7	
with one or more Drug-Related adverse events	5	(71.4)	2	(28.6)
with no Drug-Related adverse events	2	(28.6)	5	(71.4)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(28.6)**	**2**	**(28.6)**
Febrile neutropenia	1	(14.3)	1	(14.3)
Neutropenia	2	(28.6)	2	(28.6)
General disorders and administration site conditions	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Pyrexia	2	(28.6)	0	(0.0)
Investigations	**2**	**(28.6)**	**0**	**(0.0)**
Alanine aminotransferase increased	2	(28.6)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(28.6)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Headache	1	(14.3)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Cough	1	(14.3)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**

Participants With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grade 3-5
(Incidence > 0% in Any Column)
APaT population

	MK-3475 200 mg			
	All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
Erythema	1	(14.3)	0	(0.0)

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

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

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

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

Database Cutoff Date: [redacted]

Source: [PA33V01MK3475: adam-adsl; adae]

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

表一覧
略号及び用語の定義
2.7.6　個々の試験のまとめ
2.7.6.1　臨床試験一覧表
2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ
2.7.6.2.1　再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫及び再発又は難治性のリヒター症候群患者を対象とした第Ⅱ相試験［海外試験］［評価資料］（KEYNOTE-170：170試験）
2.7.6.2.1.1　概要
2.7.6.2.1.2　結果
2.7.6.2.1.3　結論
2.7.6.2.1.4　公表文献
2.7.6.2.2　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）患者を対象とした第 I 相試験［国内試験］［評価資料］（KEYNOTE-A33：A33試験）
2.7.6.2.2.1　概要
2.7.6.2.2.2　結果
2.7.6.2.2.3　結論
2.7.6.2.2.4　公表文献
2.7.6.2.3　造血器悪性腫瘍患者を対象とした後期第 I 相試験［海外試験］［参考資料］（KEYNOTE-013：013試験）
2.7.6.2.3.1　概要
2.7.6.2.3.2　結果
2.7.6.2.3.3　結論
2.7.6.2.3.4　公表文献

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧
表 2.7.6.2-1　有害事象の要約（ASaT 集団）（170試験）
表 2.7.6.2-2　有害事象の要約（ASaT 集団）（A33試験）
表 2.7.6.2-3　有害事象の要約（ASaT 集団）（013試験）

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
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	新型コロナウイルス感染症
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
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
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-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

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	解析対象例数	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 多施設共同	rrPMBCL 患者又は rrRS 患者	rrPMBCL 患者：53 rrRS 患者：23	MK-3475 200 mg Q3W	有効性 安全性	完了
評価	国内	KEYNOTE-A33（A33試験）	I	非盲検 非無作為化 多施設共同	rrPMBCL 患者	7	MK-3475 200 mg Q3W	有効性 安全性	実施中
参考	海外	KEYNOTE-013（013試験）	後期 I	非盲検 非無作為化 多施設共同	造血器悪性腫瘍患者	コホート1～5：197 ［コホート4A（rrPMBCL 患者）：21］	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。
A33試験のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.2.1　再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫及び再発又は難治性のリヒター症候群患者を対象とした第Ⅱ相試験［海外試験］［評価資料］（KEYNOTE-170：170試験）

2.7.6.2.1.1　概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)

治験実施計画書標題

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）及び再発又は難治性のリヒター症候群（rrRS）患者を対象としたMK-3475（ペムブロリズマブ）の第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170）

開発の相

第Ⅱ相

対象疾患

rrPMBCL及びrrRS

実施医療機関

多施設共同（13ヵ国、25施設）

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、rrPMBCL及びrrRS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、単群、第Ⅱ相試験である。

本試験の一部は、COVID-19パンデミック下で行われた。治験依頼者は、パンデミックの期間、標準業務手順書に従い、試験実施、モニタリング及び監視を継続し、リスクに応じた方法で試験実施への影響を評価し、パンデミックの影響を軽減した。

以下に用法及び用量等を示す。

薬剤名	用法及び用量	投与経路	投与回数
MK-3475	200 mg を Q3W	点滴静注	最大35コース

試験の進行状況

本試験は完了した。

本項では、目標適応症である rrPMBCL 患者に対する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）の計画及び結果を示す。

最初の患者の初回来院日	最後の患者の最終来院日	データカットオフ日
2016年1月28日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

主な選択基準

- 同意取得時の年齢が18歳以上の男性又は女性
- 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
- 中央画像判定機関による画像診断で測定可能病変を有する患者
- ECOG PS が0又は1の患者

目的及び評価項目

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

目標症例数

約50例

統計手法

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]。

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。

安全性評価項目については要約統計量を計算した。

2.7.6.2.1.2　結果

2.7.6.2.1.2.1　患者の内訳

56例が組み入れられ、53例に治験薬を投与した。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。治験薬の投与を継続している患者はいなかった。

2.7.6.2.1.2.2　患者背景

- 年齢の中央値（範囲）：33.0歳（20～61歳）
- 性別：男性23例（43.4%）、女性30例（56.6%）
- 人種：白人49例（92.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人1例（1.9%）、欠測（報告なし）

3例（5.7%）

- 前治療数の中央値（範囲）：3.0レジメン（2.0～8.0レジメン）

2.7.6.2.1.2.3　有効性

有効性解析対象集団である ASaT は53例であった。

MK-3475は臨床的に意味のある ORR、DOR、PFS 及び OS を示した。

主要評価項目

- 最終解析の ORR（中央判定）は45.3%（24/53例、95%CI：31.6～59.6）であった。

副次評価項目

- ORR（治験担当医師判定）は41.5%（22/53例、90%CI：30.0～53.7）であった。
- 追跡期間の中央値は22.3ヵ月であった。
- 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。
- DCR（中央判定）は54.7%（29/53例、90%CI：42.6～66.5）であった。病勢コントロールが認められた患者の大部分（24/29例）は CR 又は PR であった。
- 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。
- 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。

2.7.6.2.1.2.4　安全性

安全性解析対象集団である ASaT は53例であった。

有害事象の要約を[表 2.7.6.2-1]に示す。

全有害事象

- 有害事象は50例（94.3%）に発現した。最もよくみられた有害事象は発熱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。Grade 3以上の副作用は7例（13.2%）に発現した。最もよくみられた Grade 3以上の副作用は、好中球減少症7例（13.2%）であった。

重篤な有害事象及びその他の臨床的に意味のある有害事象

- 3例（5.7%）が死亡した。死亡に至った有害事象は心タンポナーデ、心筋梗塞又はアスペルギルス感染が各1例に発現した。死亡に至った副作用は発現しなかった。
- 重篤な有害事象は14例（26.4%）に発現し、2例以上に発現した重篤な有害事象はなかっ

た。重篤な副作用は4例（7.5%）に発現した。データカットオフ時点で、1例（AST 増加）を除くすべての重篤な副作用が回復した。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は6例（11.3%）に発現した。治験薬の投与中止に至った副作用は2例（3.8%）に発現した（AST 増加及び扁平苔癬が各1例）。データカットオフ時点で、治験薬の投与中止に至った有害事象は6例中1例が回復したが、2例が未回復であり、3例が死亡に至った。休薬に至った有害事象は9例（17.0%）に16件発現した。16件中7件は休薬に至った副作用であった。データカットオフ時点で、休薬に至った有害事象の大部分（13/16件）は回復した。
- AEOSI は6例（11.3%）に発現した。最もよくみられた AEOSI は甲状腺機能低下症であり、4例（7.5%）に認められた。AEOSI の副作用は5例（9.4%）、重篤な AEOSI は1例（1.9%）に発現した。AEOSI による死亡は認められなかった。
- 薬物性肝障害は報告されなかった。好中球減少症は15例（28.3%）に発現し、15例中9例は Grade 3又は4であった。好中球減少症の発現割合が高かったのは、前治療（リツキシマブを含む2種類以上の前治療）を含む様々な要因が重なったことによるものと考えられた。

表 2.7.6.2-1　有害事象の要約（ASaT 集団）（170 試験）

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]

2.7.6.2.1.3　結論

<u>有効性</u>

- MK-3475単独療法は、前治療歴の多い rrPMBCL 患者に対して、IWG の効果判定基準に基づく臨床的に意味のある ORR 及び DOR の延長を示した。
- 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。
- 本試験で認められた全体的な有効性の結果から、希少で生命を脅かす重篤な疾患である rrPMBCL 患者に対する臨床的ベネフィットが示された。

<u>安全性</u>

- 本試験の rrPMBCL 患者での MK-3475単独療法の安全性及び忍容性は、これまでに得られている MK-3475単独療法の安全性プロファイルと一貫していた。安全性上の新たな懸念は認められなかった。

2.7.6.2.1.4　公表文献

- Michot JM, Armand P, Ding W, et al. Pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (rrPMBCL) or relapsed or refractory Richter syndrome (rrRS): Phase 2 KEYNOTE-170 study. Ann Oncol. 2016; 27(suppl 6): vi325.
- Michot JM, Armand P, Ding W, et al. KEYNOTE-170: Phase 2 study of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (rrPMBCL) or relapsed or refractory Richter syndrome (rrRS). Ann Oncol. 2016; 27(suppl 8): viii15.
- Michot JM, Armand P, Ding W, et al. KEYNOTE-170: Phase 2 study of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (rrPMBCL) or relapsed or refractory Richter syndrome (rrRS). J Immunother Cancer. 2016; 4(suppl 1): 82.
- Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in patients with relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL): Data from the KEYNOTE-013 and KEYNOTE-170 studies. Blood. 2018; 132(suppl 1): 228.
- Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2019; 37: 3291-9.

2.7.6.2.2　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）患者を対象とした第 I 相試験［国内試験］［評価資料］（KEYNOTE-A33：A33試験）

2.7.6.2.2.1　概要

治験依頼者

MSD 株式会社

治験実施計画書標題

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）患者を対象とした MK-3475（ペムブロリズマブ）の第 I 相試験（KEYNOTE-A33）

開発の相

第 I 相

対象疾患

rrPMBCL

実施医療機関

多施設共同（日本、2施設）

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、日本人 rrPMBCL 患者を対象とした 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、単群、第 I 相試験である。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。

本試験の一部は、COVID-19パンデミック下で行われた。治験依頼者は、パンデミックの期間、標準業務手順書に従い、試験実施、モニタリング及び監視を継続し、リスクに応じた方法で試験実施への影響を評価し、パンデミックの影響を軽減した。

以下に用法及び用量等を示す。

薬剤名	用法及び用量	投与経路	投与回数
MK-3475	200 mg を Q3W	点滴静注	最大35コース

試験の進行状況

本試験は実施中である。本申請資料には20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフの最終解析の結果を記載した。

最初の患者の初回来院日	最後の患者の最終来院日	データカットオフ日
2020年6月26日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

主な選択基準

- 同意取得時の年齢が18歳以上の日本人の男性又は女性
- 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
- 中央画像判定機関による画像診断で測定可能病変を有する患者
- ECOG PSが0又は1の患者

目的及び評価項目

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。

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

目標症例数

5例

統計手法

本試験の有効性及び安全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）及び DCR（中央判定及び治験担当医師判定）を推定し、それらの95%CI を二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson による方法）を用いて計算した。有害事象について一覧表を作成し、発現例数及び発現割合を計算した。臨床検査値、バイタルサイン及び他の安全性変数については適宜要約した。

2.7.6.2.2.2　結果

2.7.6.2.2.2.1　患者の内訳

7例が組み入れられ、全例に治験薬を投与した。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。

2.7.6.2.2.2.2　患者背景

- 年齢の中央値（範囲）：32.0歳（26～43歳）
- 性別：男性1例（14.3%）、女性6例（85.7%）
- 人種：日本人7例（100.0%）
- 前治療数：2レジメン2例（28.6%）、3レジメン3例（42.9%）、4レジメン1例（14.3%）、5レジメン以上1例（14.3%）

2.7.6.2.2.2.3　有効性

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 が得られた。7例中1例（14.3%）が CR、2例（28.6%）が PR であった。

副次評価項目

- DCR（中央判定）は57.1%（4/7例、95%CI：18.4～90.1）であった。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。
- ORR（治験担当医師判定）は57.1%（4/7例、95%CI：18.4～90.1）であった。ORR（治験担当医師判定）は ORR（中央判定）と概して一貫していた。
- DCR（治験担当医師判定）は71.4%（5/7例、95%CI：29.0～96.3）であった。DCR（治験担当医師判定）は DCR（中央判定）と概して一貫していた。

2.7.6.2.2.2.4　安全性

有害事象の要約を[表 2.7.6.2-2]に示す。

全有害事象

- 有害事象は7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、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。Grade 3以上の有害事象は4例（57.1%）に発現し、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%）であった。

重篤な有害事象及びその他の臨床的に意味のある有害事象

- 重篤な有害事象は1例（14.3%）に発現した。発現した重篤な有害事象は副腎機能不全であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。副腎機能不全は回復した。
- 死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。
- 休薬に至った有害事象は1例（14.3%）に発現した。発現した休薬に至った有害事象は好中球減少症であり、副作用と判定された。好中球減少症は回復した。
- AEOSI は2例（28.6%）に発現した。AEOSI は副腎機能不全及び過敏症であり、いずれも治験薬との関連なしと判定された。副腎機能不全は重篤な AEOSI であった。AEOSI による死亡又は治験薬の投与中止は認められなかった。いずれの AEOSI も回復した。

表 2.7.6.2-2　有害事象の要約（ASaT 集団）（A33 試験）

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]

2.7.6.2.2.3　結論

<u>有効性</u>

- MK-3475単独療法は、日本人の rrPMBCL 患者に対して、臨床的に意味のある ORR（42.9%［95%CI：9.9～81.6］）及び DCR（57.1%［95%CI：18.4～90.1］）（いずれも中央判定）が得られた。ORR 及び DCR（いずれも治験担当医師判定）は ORR 及び DCR（いずれも中央判定）と概して一貫していた。

<u>安全性</u>

- 日本人の rrPMBCL 患者での MK-3475単独療法の安全性プロファイルは、これまでに得られている MK-3475単独療法の安全性プロファイルと一貫していた。安全性上の新たな懸念は認められなかった。

2.7.6.2.2.4　公表文献

現時点では、本試験に関する公表文献はない。

2.7.6.2.3　造血器悪性腫瘍患者を対象とした後期第Ⅰ相試験［海外試験］［参考資料］（KEYNOTE-013：013試験）

2.7.6.2.3.1　概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)

治験実施計画書標題

造血器悪性腫瘍患者を対象としたMK-3475（ペムブロリズマブ）のマルチコホート後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-013）

開発の相

後期第Ⅰ相

対象疾患

造血器悪性腫瘍

実施医療機関

多施設共同（4ヵ国、22施設）

試験デザイン、用法及び用量

本試験は、18歳以上の造血器悪性腫瘍患者を対象にMK-3475単独療法（コホート1、2、3及び4）又はMK-3475及びレナリドミドの併用療法（コホート5）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。

本試験の一部は、COVID-19パンデミック下で行われた。治験依頼者は、パンデミックの期間、標準業務手順書に従い、試験実施、モニタリング及び監視を継続し、リスクに応じた方法で試験実施への影響を評価し、パンデミックの影響を軽減した。

本試験では、再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を適応症別に以下のコホートに登録した。

- コホート1：骨髄異形成症候群
- コホート2：多発性骨髄腫
- コホート3：ホジキンリンパ腫
- コホート4：非ホジキンリンパ腫

コホート4は非ホジキンリンパ腫の疾患サブタイプ別に、4つのサブコホートから成る。

- コホート4A：原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（PMBCL）
- コホート4B：PMBCL を除いた PD-L1発現陽性の非ホジキンリンパ腫
- コホート4C：濾胞性リンパ腫
- コホート4D：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）

- コホート5：DLBCL

試験の進行状況

本試験は完了した。

本申請資料では、目標適応症である rrPMBCL 患者（コホート4A）に対する計画及び結果を示す。

最初の患者の初回来院日	最後の患者の最終来院日	データカットオフ日
2013年12月3日	2020年6月26日	2020年6月26日

以下にコホート4A の用法及び用量等を示す。

薬剤名	用法及び用量	投与経路	投与回数
MK-3475	10 mg/kg を Q2W†	点滴静注	最大52コース
MK-3475	200 mg を Q3W‡	点滴静注	最大35コース
† 治験実施計画書改訂第3版までに登録された患者への用法及び用量 ‡ 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への用法及び用量			

主な選択基準

- 同意取得時の年齢が18歳以上の男性又は女性
- 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
- ECOG PS が0又は1の患者

目的及び評価項目

主要目的	主要評価項目
• MK-3475の安全性及び忍容性を評価する	• 有害事象及び臨床検査値を含む安全性パラメータ
• IWG の効果判定基準に基づき MK-3475を投与された患者での ORR（治験担当医師判定）を評価する	• ORR
副次目的	副次評価項目
• PFS を評価する	• PFS
• OS を評価する	• OS

• DOR を評価する • MK-3475投与前の腫瘍組織検体を用いて、MK-3475の奏効例と非奏効例で、PD-L1発現状況を比較する	• DOR • ベースライン時の PD-L1発現状況による ORR

目標症例数

約20例

統計手法

安全性解析には ASaT を用いた。ASaT は治験薬を1回以上投与されたすべての患者とした。有害事象及び臨床検査値を含むすべての安全性パラメータを要約統計量（発現例数、割合、平均及び標準偏差など）を計算した。

有効性解析は FAS を用いた。FAS は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。

2.7.6.2.3.2　結果

2.7.6.2.3.2.1　患者の内訳

21例が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。21例のうち、10例（47.6%）に MK-3475 10 mg/kg Q2W、11例（52.4%）に MK-3475 200 mg Q3W が投与された。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。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。

2.7.6.2.3.2.2　患者背景

- 年齢の中央値（範囲）：31.0歳（22～62歳）
- 性別：男性7例（33.3%）、女性14例（66.7%）
- 民族：ヒスパニック又はラテン系以外15例（71.4%）、ヒスパニック又はラテン系1例（4.8%）、報告なし3例（14.3%）、不明2例（9.6%）
- 人種：白人20例（95.2%）、アジア人1例（4.8%）

2.7.6.2.3.2.3　有効性

主な結果を以下に示す。

- IWG の効果判定基準に基づく ORR（治験担当医師判定）は47.6%（90%CI：28.6～67.2）

であった。

- 奏効例（10例）の DOR の中央値は未到達（範囲：5.4+～71.2+ヵ月）で、このうち12ヵ月以上奏効が継続したのは6例であった。
- 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 PFS 率は54.4%であった。
- 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 OS 率は66.7%であった。

2.7.6.2.3.2.4　安全性

有害事象の要約を[表 2.7.6.2-3]に示す。

- 有害事象の発現割合、重症度及び種類は、MK-3475単独療法の既知の安全性プロファイルと一貫していた。
- AEOSI の発現割合、重症度及び種類は、MK-3475単独療法の既知の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。

表 2.7.6.2-3　有害事象の要約（ASaT 集団）（013 試験）

Adverse Event Summary
(Cohort 4 (NHL))
(ASaT Population)

	Cohort 4 PMBCL	
	n	(%)
Subjects in population	21	
with one or more adverse events	21	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	15	(71.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	9	(42.9)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	5	(23.8)
with serious adverse events	8	(38.1)
with serious drug-related adverse events	1	(4.8)
who died	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	1	(4.8)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	1	(4.8)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(4.8)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(4.8)

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

Non-serious adverse events up to 30 days and serious adverse events up to 90 days following the last dose of initial treatment phase are included.

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

Database Cutoff Date: 26JUN2020.

Source:　[P013MK3475: adam-adsl; adae]

2.7.6.2.3.3　結論

<u>有効性</u>

- 希少であり、予後不良で生命を脅かす重篤な疾患である rrPMBCL 患者に対して、MK-3475単独療法は、臨床的に意味のある、持続性の高い抗腫瘍効果が得られた。

<u>安全性</u>

- 有害事象による治験薬投与の中止は少ないことから、rrPMBCL 患者に対する MK-3475単独療法の忍容性は良好であった。
- 有害事象の発現割合、重症度及び種類は、MK-3475単独療法の既知の安全性プロファイルと一貫していた。MK-3475単独療法の安全性上の新たな懸念は認められなかった。
- AEOSI は標準的な臨床診療で一般的に管理可能であった。MK-3475単独療法と因果関係のある新たな免疫関連の有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.3.4　公表文献

- Ribrag V, Armand P, Kuruvilla J, et al. An open-label, multicohort Phase Ib trial of pembrolizumab (MK-3475) for advanced hematologic malignancies: KEYNOTE-013. J Immunother Cancer. 2015; 3 (Suppl 2): P169.
- Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. J Clin Oncol. 2016; 34: 3733-9.
- Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2017; 130: 267-70.
- Ribrag V, Avigan DE, Green DJ, et al. Phase 1b trial of pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma: KEYNOTE-013 [correspondence]. Br J Haematol. 2019; 186: e41-4.
- Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2019; 37: 3291-9.
- Armand P, Kuruvilla J, Michot JM, et al. KEYNOTE-013 4-year follow-up of pembrolizumab in classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. Blood Adv. 2020; 4: 2617-22.