2.5.4.4　有効性の結果（IA2）

本項では、IA2における主要評価項目の結果を示す。IA2における副次評価項目の結果は、[5.3.5.1.2: PA18V02]の11.1.2項に示す。

2.5.4.4.1　試験対象集団

IA2のデータカットオフ時点（2024年1月8日）において、患者の内訳及び治療の中止理由は両群間で類似していた。最も多かった治療の中止理由は画像上の疾患進行であった[表 2.7.3-13]。

IA2におけるフォローアップ期間の中央値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で27.8ヵ月（範囲：3.2～43.0）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で26.9ヵ月（範囲：0.9～41.5）であった（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 11-1）。

A18試験に組み入れられた局所進行子宮頸癌患者のベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性は、IA1と同様に MK-3475＋同時化学放射線療法群とプラセボ＋同時化学放射線療法群で概して類似していた（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 10-4）。

2.5.4.4.2　主要評価項目

<u>OS</u>

IA1から10.5ヵ月間（中央値）が追加でフォローアップされた IA2での OS のイベントの集積割合は、IA1では42.9%（103イベント）であったのに対して IA2では76.7%（184イベント）であった[表 2.7.3-6]（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 11-2）。A18試験の IA2の結果から、局所進行子宮頸癌患者において、MK-3475＋同時化学放射線療法群は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の改善を示した。

- OS のハザード比は0.67（95% CI：0.50～0.90、p＝0.0040）であり、MK-3475＋同時化学放射線療法群は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して死亡のリスクを33%減少させた[表 2.5.4-3]。
- p 値（0.0040）は、事前に規定した境界値（0.0126）を下回ったことから、主要評価項目である OS の成功基準を満たした（[5.3.5.1.2: PA18V02] 11.1.1.1項）。
- OS の KM 曲線は約10.5ヵ月時点から分離して、MK-3475＋同時化学放射線療法群がプラセボ＋同時化学放射線療法群を上回り、評価期間を通じて分離したまま推移した[図 2.5.4-5]。
- OS の中央値は両群ともに未到達であった。MK-3475＋同時化学放射線療法群の24ヵ月以降の OS 率は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して高かった[表 2.5.4-3] [図 2.5.4-5]。
- 症例数が限られているため結果の解釈には注意が必要であるが、事前に規定した部分集団解析において、OS のハザード比は、ITT 集団の結果と概して一貫していた[図 2.7.3-10]

（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.2-3）。

- IA2の FIGO 2014分類の IB2-IIB 期の患者集団の OS のハザード比は0.89（95% CI：0.55～1.44）であり（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.2-4, Figure 14.2-3）、IA1以降の追加フォローアップで臨床的に意味のある OS の改善が得られた（IA1の OS のハザード比：1.62、95%CI：0.79～3.34）（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-7, Figure 14.2-6）。
- IA2の FIGO 2014分類の III-IVA 期の患者集団の OS のハザード比は0.57（95%CI：0.39～0.83）（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.2-5, Figure 14.2-4）と ITT 集団全体の結果及び IA1の結果と一貫していた（IA1の OS のハザード比：0.51、95%CI：0.31～0.83）（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-7）。

<u>治験担当医師が評価した PFS</u>

IA1において、MK-3475＋同時化学放射線療法群では、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の改善が認められた [表 2.5.4-1]。そのため、IA2の PFS に対する統計学的な検定は実施しなかった。IA2の PFS の結果は IA1と一貫しており、MK-3475＋同時化学放射線療法群では、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して、臨床的に意味のある PFS の改善が認められた。

- PFS のハザード比は0.68（95% CI：0.56～0.84）であり、MK-3475＋同時化学放射線療法群では、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して PFS の改善が認められた[表 2.5.4-3]。
- PFS の KM 曲線は約3ヵ月時点から分離して、MK-3475＋同時化学放射線療法群がプラセボ＋同時化学放射線療法群を上回り、評価期間を通じて分離したまま推移した[図 2.5.4-6]。
- PFS の中央値は両群ともに未到達であった。MK-3475＋同時化学放射線療法群の PFS 率は、6ヵ月後からプラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して高かった[表 2.5.4-3]。
- 事前に規定した部分集団解析において、PFS のハザード比は、ITT 集団の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.2: PA18V02] Figure 11-4, Table 14.2-11）。
- IA2の FIGO 2014分類の IB2-IIB 期の患者集団の PFS のハザード比は0.85（95% CI：0.62～1.16）（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.2-12, Figure 14.2-7）に対して、IA1の PFS のハザード比は0.91（95%CI：0.63～1.31）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-3）。
- IA2の FIGO 2014分類の III-IVA 期の患者集団の PFS のハザード比は0.57（95%CI：0.43～0.76）（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.2-13, Figure 14.2-8）と ITT 集団全体の結果及び IA1の結果と一貫していた（IA1の PFS のハザード比：0.58、95%CI：0.42～0.80）（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-3, Figure 11-2）。

表 2.5.4-3　主要評価項目の結果概要（ITT 集団）－IA2－

	Pembrolizumab + Chemoradiotherapy (N=529)	**Placebo + Chemoradiotherapy (N=531)**
OS[a]		
Median OS, months (95% CI)[a]	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% CI)[b] p-value[c]	0.67 (0.50, 0.90) 0.0040	
Rate at month 12 (%) (95% CI)	95.1 (92.8, 96.6)	93.4 (90.9, 95.2)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	87.2 (83.9, 89.9)	82.2 (78.4, 85.4)
Rate at month 36 (%) (95% CI)	82.6 (78.4, 86.1)	74.8 (70.1, 78.8)
PFS[a] by Investigator Assessment per RECIST 1.1 or by Histopathologic Confirmation		
Median PFS, months (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (32.0, NR)
HR (95% CI)[b] p-value[c d]	0.68 (0.56, 0.84) 0.0002	
Rate at month 12 (%) (95% CI)	79.9 (76.2, 83.1)	72.9 (68.8, 76.5)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	70.6 (66.3, 74.5)	58.6 (54.0, 62.9)
Rate at month 36 (%) (95% CI)	62.7 (56.4, 68.4)	54.5 (49.3, 59.3)

Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NR=not reached; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; sSAP=supplemental statistical analysis plan.

a. From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

b. Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by planned type of EBRT (IMRT or VMAT vs non-IMRT and non-VMAT), stage at screening (FIGO [2014] IB2-IIB vs III-IVA) and planned total radiotherapy dose (<70 Gy vs >=70 Gy) with small strata collapsed as prespecified in the sSAP.

c. One-sided p-value based on log-rank test stratified by planned type of EBRT (IMRT or VMAT vs non-IMRT and non-VMAT), Stage at screening (FIGO [2014] IB2-IIB vs III-IVA) and planned total radiotherapy dose (<70 Gy vs >=70 Gy) with small strata collapsed as prespecified in the sSAP.

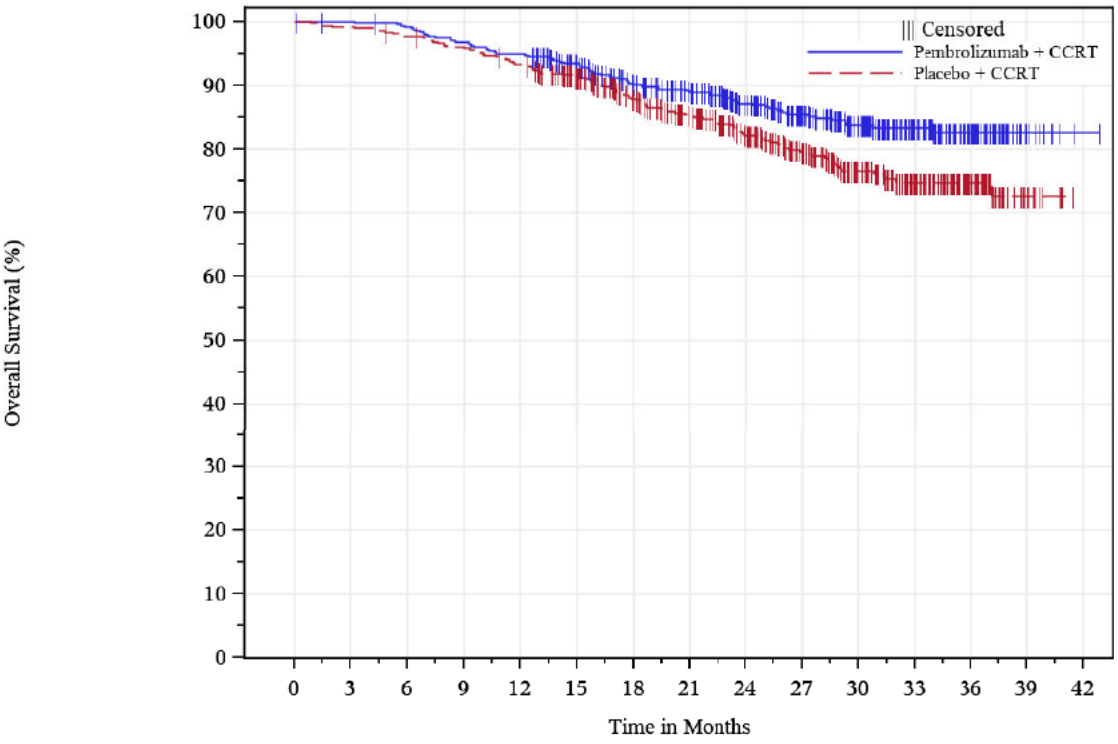
d. PFS was not formally tested at IA2 and the p-value is nominal.

Database Cutoff Date: 08-JAN-2024

Source: ([5.3.5.1.2: PA18V02] Table 11-2, Table 11-3).

図 2.5.4-5　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）－IA2－

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
(ITT Population)



At Risk

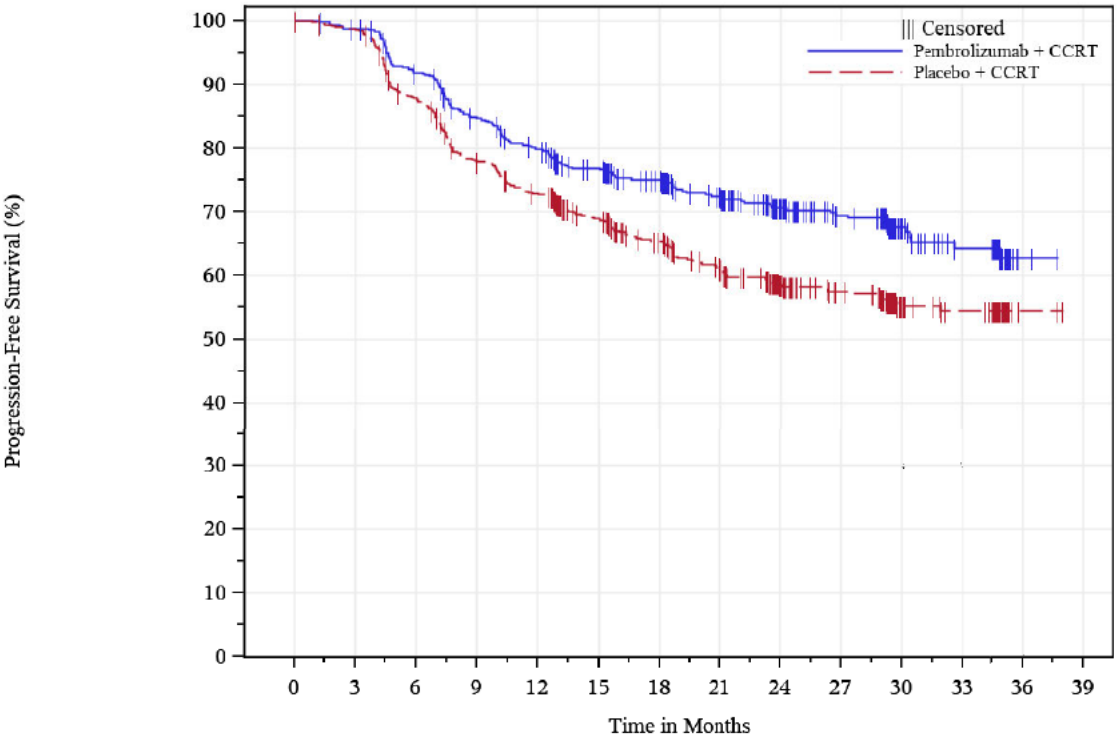
Pembrolizumab + CCRT	529	527	522	509	500	463	412	374	326	273	210	136	63	11	1
Placebo + CCRT	531	527	518	508	493	455	405	366	316	259	194	125	58	12	0

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.5.4-6　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）－IA2－

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on Investigator Assessment
(ITT Population)



At Risk

Pembrolizumab + CCRT	529	515	474	430	402	353	317	280	217	179	86	69	2	0
Placebo + CCRT	531	513	452	395	366	325	283	241	178	148	78	69	2	0

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

2.5.4.4.3　日本人集団の有効性

本項では IA2における主要評価項目の結果を示す。IA2の副次評価項目の結果は、[5.3.5.4.2: PA18V02_J_list]の2.2項に示す。

試験対象集団（IA2）

IA2のデータカットオフ時点（2024年1月8日）において、日本人患者の内訳及び治療の中止理由は両群間で類似していた。最も多かった治療の中止理由は画像診断による疾患進行であった[付録 2.7.3-1]。

IA2におけるフォローアップ期間の中央値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で26.1ヵ月（範囲：6.7～38.4）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で25.6ヵ月（範囲：4.8～38.4）であった（[5.3.5.4.2: PA18V02_J_list] 1.4.1項）。

日本人集団のベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性は、IA1と同様に MK-3475＋同時化学放射線療法群とプラセボ＋同時化学放射線療法群で概して類似していた（[5.3.5.4.2: PA18V02_J_list] 1.2.1項）。

有効性の結果（IA2）

IA2における日本人 ITT 集団での OS のハザード比は0.60（95% CI：0.18～2.01）であり、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して、MK-3475＋同時化学放射線療法群で OS の良好な結果が示唆された[表 2.5.4-4] [図 2.5.4-7]。

日本人 ITT 集団での治験担当医師が評価した PFS のハザード比は0.88（95% CI：0.40～1.95）であり、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して、MK-3475＋同時化学放射線療法群で PFS の良好な結果が示唆された[表 2.5.4-4] [付録 2.7.3-3]。

表 2.5.4-4　主要評価項目の結果概要（日本人 ITT 集団）－IA2－

	Pembrolizumab + Chemoradiotherapy (N=42)	**Placebo + Chemoradiotherapy (N=48)**
OS[a]		
Median OS, months (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% CI)[b] p-value[c]	0.60 (0.18, 2.01) 0.2035	
Rate at month 12 (%) (95% CI)	95.0 (81.5, 98.7)	95.8 (84.4, 98.9)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	89.0 (73.0, 95.8)	85.7 (70.5, 93.4)
Rate at month 36 (%) (95% CI)	89.0 (73.0, 95.8)	74.6 (52.1, 87.7)
PFS[a] by Investigator Assessment per RECIST 1.1 or by Histopathologic Confirmation		
Median PFS, months (95% CI)	NR (26.7, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% CI)[b] p-value[c]	0.88 (0.40, 1.95) 0.3800	
Rate at month 12 (%) (95% CI)	82.2 (66.2, 91.1)	77.1 (62.5, 86.6)
Rate at month 24 (%) (95% CI)	71.7 (53.3, 83.9)	68.7 (52.5, 80.3)
Rate at month 36 (%) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NR=not reached; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

a. From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

b. Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.

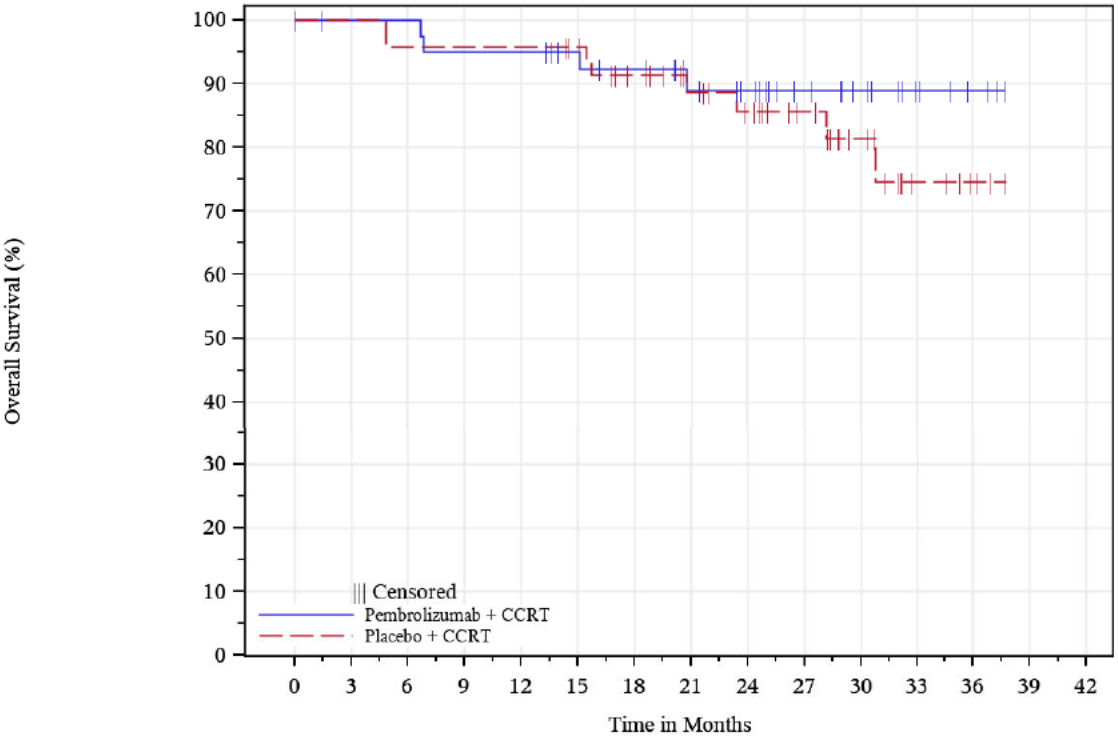
c. One-sided p-value based on log-rank test.

Database Cutoff Date: 08-JAN-2024

Source:　([表 2.7.3-16] [付録 2.7.3-2].

図 2.5.4-7　OS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）－IA2－

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
(Japan ITT Population)



At Risk

Pembrolizumab + CCRT	42	40	40	38	38	35	33	27	24	17	11	6	3	0	0
Placebo + CCRT	48	48	46	46	46	44	38	32	28	21	14	6	3	0	0

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

2.5.4.5　有効性の考察及びまとめ

考察

A18試験は、高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対する国際的な標準治療である同時化学放射線療法にMK-3475を上乗せした際の有効性及び安全性を評価するために行われた二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相国際共同治験である。主要評価項目として治験担当医師によるRECIST 1.1に基づく評価又は病理組織学的に確認された疾患進行に基づくPFS（治験担当医師が評価したPFS）及びOSを評価した。

IA1の結果から、主要評価項目である治験担当医師が評価したPFSにおいては、MK-3475＋同時化学放射線療法群は、プラセボ＋同時化学放射線療法群に対してPD又は死亡のリスクを30%減少させた。また、治験担当医師が評価したPFSのKaplan-Meier曲線は、3ヵ月時点からMK-3475＋同時化学放射線療法群がプラセボ＋同時化学放射線療法群を上回り、評価期間を通じて分離したまま推移した。また、MK-3475＋同時化学放射線療法群の治験担当医師が評価した12ヵ月及び24ヵ月PFS率は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して高かった。さらに、FIGO 2014分類の病期別（IB2-IIB期及びIII-IVA期）、放射線療法の外部照射の種類及び総線量並びにPD-L1発現状況を含む事前に規定された部分集団解析において、PFSのハザード比は、ITT集団の結果と概して一貫していた。加えて、BICRが評価したPFSの結果は、治験担当医師が評価したPFSの結果と概して一貫していた。

IA2（フォローアップ期間の中央値：27.5ヵ月、IA1から10.5ヵ月）の結果から、主要評価項目であるOSにおいては、MK-3475＋同時化学放射線療法群は、プラセボ＋同時化学放射線療法群に対して死亡のリスクを33%減少させた。OSのKaplan-Meier曲線は約10.5ヵ月の時点から分離し始め、MK-3475＋同時化学放射線療法群がプラセボ＋同時化学放射線療法群を上回り、評価期間を通じて分離したまま推移した。FIGO 2014分類の病期別（IB2-IIB期及びIII-IVA期）、外部照射の種類及び総線量並びにPD-L1発現状況を含む事前に規定された部分集団解析において、OSのハザード比は、ITT集団の結果と概して一貫していた。また、FIGO 2014分類の病期別の部分集団解析において、FIGO 2014分類のIB2-IIB期の患者集団では臨床的に意味のあるOSの改善が認められ、FIGO 2014分類のIII-IVA期の患者集団ではITT集団全体及びIA1の結果と一貫したOSの改善が認められた。

日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人ITT集団の結果を基に日本人におけるMK-3475と同時化学放射線療法の併用療法の有効性を評価することには限界があるものの、MK-3475＋同時化学放射線療法群は、プラセボ＋同時化学放射線療法群に対して良好なOS及びPFSの結果を示し、ITT集団の結果と一貫していた。

以上のことから、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、局所進行子宮頸癌患者に対して臨床的に有用であり、新たな治療選択肢として提供することが可能であると考える。

有効性のまとめ

A18試験のIA1及びIA2の試験結果から、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌に対するMK-3475と同時化学放射線療法の併用療法の臨床的有用性（ベネフィット）が示された。以下に有効性のまとめを示す。

- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、ITT集団において、同時化学放射線療法の単独療法と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるOSの改善を示した。
- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、ITT集団において、同時化学放射線療法の単独療法と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある治験担当医師が評価したPFS及びBICRが評価したPFSの持続的な改善を示した。
- 事前に規定した部分集団解析において、OS及び治験担当医師が評価したPFSのハザード比は、ITT集団の結果と概して一貫していた。
  - IA1からのより長いフォローアップ後のFIGO 2014分類のIB2-IIB期の患者集団のOS及び治験担当医師が評価したPFSのハザード比は、ITT集団の結果と概して一貫しており、臨床的に意味のある改善を示した。
  - FIGO 2014分類のIII-IVA期の患者集団のOS及び治験担当医師が評価したPFSのハザード比は、ITT集団の結果と一貫しており、臨床的に意味のある改善を示した。
- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、日本人ITT集団において、同時化学放射線療法の単独療法と比較して良好なOS及び治験担当医師が評価したPFSの改善を示し、ITT集団の結果と概して一貫していた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　全体的な安全性評価及び計画

A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者に対する MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法の安全性について、国際共同第Ⅲ相試験（A18試験）の1回目の中間解析（IA1、データカットオフ日：2023年1月9日）の結果に基づき評価した。安全性の評価は、A18試験の MK-3475＋同時化学放射線療法群の安全性プロファイルについて、主にプラセボ＋同時化学放射線療法群と比較検討した。また、既知の MK-3475単独療法の安全性プロファイルとの比較のため、MK-3475単独投与安全性参照患者集団（安全性参照患者集団）との比較検討も実施した。全体的な安全性評価及び計画の詳細を[2.7.4.1.1 項]に示す。さらに、2回目の中間解析（IA2、データカットオフ日：2024年1月8日）の安全性データの要約を[2.5.5.5 項]に示し、詳細は治験総括報告書[5.3.5.1.2: PA18V02]に示す。

2.5.5.2　安全性の結果（IA1）

安全性解析対象集団は治験薬を1回以上投与された全ての患者（APaT）集団とした。なお、IA1の日本人集団の安全性の結果は[2.5.5.2.6 項]に示す。

2.5.5.2.1　全般的な曝露状況

治験での治療を受けた期間の中央値は MK-3475＋同時化学放射線療法群（11.76ヵ月）とプラセボ＋同時化学放射線療法群（10.92ヵ月）で同程度であり、安全性参照患者集団（4.17ヵ月）よりも長かった[表 2.7.4-3]。また、治験での治療期間が6ヵ月以上及び12ヵ月以上であった患者の割合は MK-3475＋同時化学放射線療法群とプラセボ＋同時化学放射線療法群で同程度であり、安全性参照患者集団よりも高かった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 2）。

MK-3475＋同時化学放射線療法群では安全性参照患者集団と比べて治験での治療期間が長いことから、安全性の解釈は慎重に行う必要がある。

2.5.5.2.2　有害事象の要約

MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者において、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法（シスプラチン＋外部照射、次いで小線源治療）で既に確立された安全性プロファイルと一貫した安全性プロファイルを示した。

MK-3475＋同時化学放射線療法群における有害事象のカテゴリー別の有害事象及び副作用の発現割合は、いずれもプラセボ＋同時化学放射線療法群と概して同程度であった[表 2.5.5-1]。有害事象のカテゴリー別の発現割合のうち、副作用、Grade 3以上の有害事象及び副作用、重篤な副作用、並びに治験での治療の中止に至った有害事象及び副作用は MK-3475＋同時化学放射線療法群で安全性参照患者集団より高かった[表 2.7.4-5]。A18試験の患者では MK-3475に加えてシスプラ

チン及び放射線療法が併用投与されていることから、これらの発現割合の増加は予想されるものであった。さらに、[2.5.5.2.1 項]に示したとおり、治験での治療の実施期間が MK-3475＋同時化学放射線療法群（11.76ヵ月）で安全性参照患者集団（4.17ヵ月）と比べて長かったことも一因であると考えられた。

表 2.5.5-1　有害事象の要約　安全性解析対象集団（APaT 集団）

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	528		530		2,799	
with one or more adverse events	525	(99.4)	526	(99.2)	2,727	(97.4)
with no adverse event	3	(0.6)	4	(0.8)	72	(2.6)
with drug-related[a] adverse events	507	(96.0)	509	(96.0)	2,062	(73.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	394	(74.6)	364	(68.7)	1,273	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	354	(67.0)	321	(60.6)	386	(13.8)
with serious adverse events	150	(28.4)	131	(24.7)	1,042	(37.2)
with serious drug-related adverse events	91	(17.2)	65	(12.3)	282	(10.1)
who died	5	(0.9)	6	(1.1)	110	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	2	(0.4)	2	(0.4)	10	(0.4)
discontinued drug due to an adverse event	92	(17.4)	75	(14.2)	334	(11.9)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	81	(15.3)	67	(12.6)	146	(5.2)
discontinued drug due to a serious adverse event	26	(4.9)	20	(3.8)	253	(9.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	20	(3.8)	13	(2.5)	101	(3.6)

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

Grades for KN-A18 are based on NCI CTCAE version 5.0

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 25.1 preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

[g] Includes all participants who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006,and KN010.

Database cutoff date for Cervical Cancer (KN-A18: 09JAN2023). The list of studies and database cutoff dates for the aggregate safety datasets within this table are provided in the appendix of Module 2.7.4.

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

2.5.5.2.2.1　比較的よくみられる有害事象

MK-3475＋同時化学放射線療法群で報告された有害事象の種類、発現割合及び重症度は、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法で確立されている個々の安全性プロファイルと概して同様であった。MK-3475と同時化学放射線療法の併用による、同時化学放射線療法に関連することが知られる有害事象の発現割合の増加や重症度の悪化は概して認められなかった。

全有害事象の発現割合及び比較的よくみられた有害事象（発現割合10%以上）の発現割合は、両群で概して同様であった[表 2.7.4-6] [付録 2.7.4-2]。発現割合10%以上の有害事象のうち、MK-3475＋同時化学放射線療法群で発現割合が高く、プラセボ＋同時化学放射線療法群との差が大きかった主な有害事象は、白血球減少症（MK-3475＋同時化学放射線療法群：24.4%、プラセボ＋同時化学放射線療法群：18.3%、以下同順）、低カリウム血症（21.6%、16.2%）、甲状腺機能低下症（19.1%、4.5%）、AST 増加（17.6%、12.5%）及び甲状腺機能亢進症（11.4%、2.1%）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Figure 12-1）。甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症は、MK-3475との関連が知られる免疫関連の有害事象である（[5.3.5.1.1: PA18V01] 12.2.3 項）。これらの有害事象の重症度はほとんどが Grade 1又は2であり（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-4）、治験での治療の中止を必要としなかった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-33、Table 14.3-34、Table 14.3-35）。また、白血球減少症、低カリウム血症及び AST 増加は、シスプラチンベースの同時化学放射線療法との関連が知られる典型的な事象であり、治験での治療の実施期間で調整したこれらの有害事象の発現率（件／100人･月）は両群間で概して類似していた（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-6）。

1件以上の有害事象が認められた患者の割合は MK-3475＋同時化学放射線療法群（99.4%）と安全性参照患者集団（97.4%）の間で同程度であった[表 2.5.5-1]。MK-3475＋同時化学放射線療法群では、有害事象のうち貧血、悪心、下痢、白血球数減少、好中球数減少、低マグネシウム血症、白血球減少症、好中球減少症及び血小板数減少の発現割合が安全性参照患者集団と比較して高かった[表 2.7.4-6]。これらの有害事象は、シスプラチンベースの同時化学放射線療法で確立された安全性プロファイルと一貫しており、新たな安全性の懸念を示すものではなかった。

2.5.5.2.2.2　Grade 3以上の有害事象

MK-3475＋同時化学放射線療法群で報告された Grade 3以上の有害事象の種類は、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法の個々の安全性プロファイルから予想できるものであり、新たな安全性の懸念を示唆する特定の傾向は認められなかった。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群とプラセボ＋同時化学放射線療法群で概して類似しており[表 2.5.5-1]、MK-3475＋同時化学放射線療法群で発現割合が高く、プラセボ＋同時化学放射線療法群との差が大きかった Grade 3以上の有害事象はなかった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Figure 12-2）。

予想されたとおり、Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（74.6%）で安全性参照患者集団（45.5%）より高かった[表 2.5.5-1]。MK-3475＋同時化学放射線療法群において、安全性参照患者集団と比較して発現割合が高かった Grade 3以上の有害事象（貧血、白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、白血球減少症及び好中球減少症）[表 2.7.4-8]は、シスプラチンベースの同時化学放射線療法の安全性プロファイルから予想される有害事象であり、新たな安全性の懸念は示唆されなかった。

2.5.5.2.2.3　死亡

MK-3475＋同時化学放射線療法群で報告された死亡に至った有害事象は、原疾患並びに MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法の個々の安全性プロファイルから予想できるものであり、新たな安全性の懸念を示唆する特定の傾向は認められなかった。

死亡に至った有害事象の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（0.9%）とプラセボ＋同時化学放射線療法群（1.1%）で同程度であり、安全性参照患者集団（3.9%）とも概して類似していた[表 2.7.4-10]。

死亡に至った有害事象を全て検討した結果、MK-3475と同時化学放射線療法の併用による新たな安全性の懸念を示唆する傾向は認められなかった[2.7.4.2.1.3 項]。死亡に至った有害事象の叙述を[5.3.5.1.1: PA18V01] 16.2.7.2 項に示す。

2.5.5.2.2.4　重篤な有害事象

MK-3475＋同時化学放射線療法群で比較的よくみられた重篤な有害事象の種類及び発現割合は、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法で確立されている個々の安全性プロファイルと概して同様であり、新たな安全性の懸念は示唆されなかった。

重篤な有害事象の発現割合は MK-3475＋同時化学放射線療法群（28.4%）とプラセボ＋同時化学放射線療法群（24.7%）で同程度であり、安全性参照患者集団（37.2%）より低かった[表 2.5.5-1]。両群で比較的多く報告された重篤な有害事象は貧血、尿路感染、発熱及び下痢であった[表 2.7.4-11]。

2.5.5.2.2.5　重要な有害事象

<u>治療の中止に至った有害事象</u>

MK-3475＋同時化学放射線療法群で報告されたいずれかの治療の中止に至った有害事象の種類及び発現割合は、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法で確立されている個々の安全性プロファイルと概して同様であり、新たな安全性の懸念を示唆する傾向は認められなかった[2.7.4.2.1.5.1 項]。

いずれかの治療の中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で17.4%、プラセボ＋同時化学放射線療法群で14.2%であり、いずれも安全性参照患者集団（11.9%）より高かった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 25）。この差は好中球減少症、貧血、白血球減少症、好中球数減少、白血球数減少及び下痢によるものであり、シスプラチンベースの同時化学放射線療法を併用する際に予想される有害事象であった。

治療の中断に至った有害事象

いずれかの治療の中断に至った有害事象の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（58.7%）でプラセボ＋同時化学放射線療法群（50.0%）より高かった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 29）。この違いは主に、器官別大分類のうち「血液およびリンパ系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」に含まれる有害事象の発現割合がMK-3475＋同時化学放射線療法群で高かったことによるものであった。これらはいずれもMK-3475及び同時化学放射線療法で確立されている個々の安全性プロファイルと概して一貫していた。

いずれかの治療の中断に至った有害事象の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（58.7%）で安全性参照患者集団（22.2%）より高かった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 29）。この違いは主に、器官別大分類のうち「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」に含まれる事象によるものであった。

MK-3475と同時化学放射線療法の併用による新たな安全性の懸念を示唆する傾向は認められなかった。

2.5.5.2.3　特に注目すべき有害事象

MK-3475＋同時化学放射線療法群で認められたAEOSIの種類及び重症度は、MK-3475単独療法で既に確立された安全性プロファイルと概して類似しており、新たな疾患特異的な免疫関連の有害事象は認められなかった。MK-3475＋同時化学放射線療法群で報告されたAEOSIの大多数が治験での治療の中断、副腎皮質ホルモン剤の使用や標準的な医学的処置により管理可能であった[2.7.4.2.1.5.3 項]。

AEOSIの発現割合はMK-3475＋同時化学放射線療法群（32.6%）で安全性参照患者集団（21.5%）より高かった[表 2.5.5-2]。これは主に、MK-3475の中止を必要としない Grade 1又は2の甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症の発現割合が高かったことによるものであった。この結果の解釈には、治験での治療の実施期間がMK-3475＋同時化学放射線療法群で安全性参照患者集団と比較して長かったことを考慮する必要がある。なお、治験での治療の実施期間で調整したAEOSIの発現割合は MK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団で同程度であった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 34）。AEOSIのうち、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及び大腸炎がプラセボ＋同時化学放射線療法群でも報告されたことから、これらの事象がMK-3475＋同時化学放射線療法群で安全性参照患者集団と比較して AEOSI の発現割合が高かったことの一因である可能性が示唆された。

表 2.5.5-2　AEOSI の要約　安全性解析対象集団（APaT 集団）

Adverse Event Summary
For AEOSI
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	528		530		2,799	
with one or more adverse events	172	(32.6)	62	(11.7)	601	(21.5)
with no adverse event	356	(67.4)	468	(88.3)	2,198	(78.5)
with drug-related[a] adverse events	156	(29.5)	52	(9.8)	516	(18.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	22	(4.2)	6	(1.1)	155	(5.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	21	(4.0)	6	(1.1)	131	(4.7)
with serious adverse events	15	(2.8)	6	(1.1)	162	(5.8)
with serious drug-related adverse events	15	(2.8)	6	(1.1)	141	(5.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
discontinued drug due to an adverse event	12	(2.3)	2	(0.4)	86	(3.1)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	12	(2.3)	2	(0.4)	85	(3.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	7	(1.3)	1	(0.2)	69	(2.5)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	7	(1.3)	1	(0.2)	68	(2.4)

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

Grades for KN-A18 are based on NCI CTCAE version 5.0

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

[g] Includes all participants who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006,and KN010.

Database cutoff date for Cervical Cancer (KN-A18: 09JAN2023). The list of studies and database cutoff dates for the aggregate safety datasets within this table are provided in the appendix of Module 2.7.4.

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

2.5.5.2.4　臨床検査値、バイタルサイン及びその他の安全性に関連する所見

MK-3475＋同時化学放射線療法群において、臨床検査値異常に基づく新たな安全性の懸念は認められなかった。

比較的よくみられた臨床検査値異常及びGrade 3又は4の臨床検査値異常の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群とプラセボ＋同時化学放射線療法群で同程度であり、安全性参照患者集団と比較して高かった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 68）。発現割合が高かった臨床検査値異常は、いずれも同時化学放射線療法で確立されている安全性プロファイルと概して一貫しており、MK-3475に同時化学放射線療法を併用した場合に予想されるものであった[2.7.4.3 項]。

いずれの投与群においても、事前に定義した潜在的薬物性肝障害の基準（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）に該当した患者はいなかった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 12-9）。詳細は[2.7.4.3 項]に示す。

2.5.5.2.5　特別な患者集団及び状況下における安全性（内因性及び外因性）

内因性要因として年齢、人種、性別及びECOG PS、外因性要因として地域別の部分集団での有害事象を評価した。その結果、いずれの部分集団においても、A18試験全集団の安全性の結果、並びにMK-3475及び同時化学放射線療法の個々の安全性プロファイルと概して類似していた[2.7.4.5 項]。

年齢、人種、性別及びECOG PS別の部分集団解析に基づく、MK-3475と同時化学放射線療法の併用に関する安全性の懸念は特定されなかった[2.7.4.5.1 項]。

MK-3475＋同時化学放射線療法群、プラセボ＋同時化学放射線療法群及び安全性参照患者集団のいずれも、有害事象の発現割合の部分集団に基づく地域差は認められなかった[2.7.4.5.2 項]。

2.5.5.2.6　日本人集団の安全性

<u>全般的な曝露状況</u>

IA1のデータカットオフ時点で、治験での治療を受けた期間の中央値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（12.22ヵ月）でプラセボ＋同時化学放射線療法群（8.30ヵ月）より長かった[表 2.7.4-17]。

<u>有害事象</u>

日本人集団に対するMK-3475と同時化学放射線療法の併用療法の安全性プロファイルは、全集団と概して同様であった。日本人集団において新たな安全性の懸念は認められなかった。

MK-3475＋同時化学放射線療法群の有害事象の要約において、各カテゴリー別の有害事象及び副作用の発現割合はいずれもプラセボ＋同時化学放射線療法群と概して類似していた。全ての患者で1件以上の有害事象及び副作用が報告され、死亡に至った有害事象の報告はなかった[表 2.5.5-3]。

MK-3475＋同時化学放射線療法群で報告された有害事象の種類、発現割合及び重症度は、いずれもプラセボ＋同時化学放射線療法群と概して類似していた。MK-3475＋同時化学放射線療法群で発現割合50%以上の有害事象は、下痢、悪心、好中球数減少、貧血及び白血球数減少であった[付録 2.7.4-4]。MK-3475＋同時化学放射線療法群で発現割合が10%以上のGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、貧血、下痢及び低カリウム血症であった[付録 2.7.4-4]。

日本人集団で死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象の発現割合はMK-3475＋同

時化学放射線療法群（29.3%）とプラセボ＋同時化学放射線療法群（22.9%）で同程度であった[表 2.5.5-3]。

いずれかの治療の中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（29.3%）とプラセボ＋同時化学放射線療法群（22.9%）で概して類似していた[表 2.5.5-3]。

特に注目すべき有害事象（AEOSI）

AEOSI の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（34.1%）でプラセボ＋同時化学放射線療法群（10.4%）より高かった[表 2.7.4-19]。主な AEOSI は甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症であり（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.8.3 項）、両群でみられた AEOSI の大部分が Grade 1又は2（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.8.4 項）かつ非重篤[表 2.7.4-19]であった。日本人集団の AEOSI のプロファイルは全集団と概して類似していた。

表 2.5.5-3　有害事象の要約　A18 試験（日本人 APaT 集団）

Adverse Event Summary
(Japan APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	41		48	
with one or more adverse events	41	(100.0)	48	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related[a] adverse events	41	(100.0)	48	(100.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	36	(87.8)	39	(81.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	35	(85.4)	39	(81.3)
with serious adverse events	12	(29.3)	11	(22.9)
with serious drug-related adverse events	8	(19.5)	6	(12.5)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to an adverse event	12	(29.3)	11	(22.9)
discontinued MK-3475/PLACEBO	4	(9.8)	4	(8.3)
discontinued CISPLATIN	10	(24.4)	8	(16.7)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	11	(26.8)	10	(20.8)
discontinued MK-3475/PLACEBO	4	(9.8)	4	(8.3)
discontinued CISPLATIN	9	(22.0)	7	(14.6)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious adverse event	3	(7.3)	4	(8.3)
discontinued MK-3475/PLACEBO	3	(7.3)	3	(6.3)
discontinued CISPLATIN	1	(2.4)	2	(4.2)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	3	(7.3)	3	(6.3)
discontinued MK-3475/PLACEBO	3	(7.3)	3	(6.3)
discontinued CISPLATIN	1	(2.4)	1	(2.1)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)

Adverse Event Summary
(Japan APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.
Grades are based on NCI CTCAE version 5.0.
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 V25.1 preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.
Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.5.5.3　その他の安全性

その他の安全性（免疫原性、薬物相互作用、妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象並びに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）に関する情報は、[2.7.4.5.3 項]から[2.7.4.5.9 項]に示す。

2.5.5.4　市販後の使用経験

2023年3月3日現在、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。販売開始から2023年3月3日までの推定使用患者を販売されたバイアル数を基に算出すると、約[redacted]人年であった。販売開始から2023年3月3日までに集積された市販後データにおいて、新たな安全性の懸念や重要な特定されたリスクの傾向に変化はなかった。

2.5.5.5　安全性の結果（IA2）

全集団の安全性（IA2）

A18試験のIA2のデータカットオフ（2024年1月8日）時点の安全性データに基づき、MK-3475＋同時化学放射線療法群の安全性プロファイルをプラセボ＋同時化学放射線療法群と比較した。IA2時点でもIA1と同様に、MK-3475＋同時化学放射線療法群において、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法（シスプラチン＋外部照射、次いで小線源治療）で既に確立された安全性プロファイルと一貫した管理可能な安全性プロファイルが示された。詳細は治験総括報告書[5.3.5.1.2: PA18V02]に示す。

IA2のデータカットオフ時点で、MK-3475＋同時化学放射線療法群の86例（16.3%）及びプラセボ＋同時化学放射線療法群の85例（16.0%）が治験での治療を継続中であった[表 2.7.3-13]。治験での治療を受けた期間の中央値はMK-3475＋同時化学放射線療法群（18.96ヵ月）とプラセボ＋同時化学放射線療法群（18.14ヵ月）で同程度であり、治験での治療のサイクル数の中央値も両群で

同程度であった[表 2.7.4-20]。

MK-3475＋同時化学放射線療法群の有害事象の要約に含まれるカテゴリー（以下、有害事象のカテゴリー）別の有害事象及び副作用の発現割合は、いずれもプラセボ＋同時化学放射線療法群と概して同程度であった[表 2.5.5-4]。有害事象のカテゴリー別の有害事象及び副作用の発現割合はIA2でIA1[表 2.5.5-1]と比較してやや高かった。

IA2の MK-3475＋同時化学放射線療法群で報告された有害事象の種類、発現割合及び重症度は両群間で概して類似しており、IA1と同様であった。比較的よくみられた有害事象（発現割合10%以上）の種類及び発現割合は両群で概して同程度であり[付録 2.7.4-6]（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 12-3）、IA1と同様であった。発現割合10%以上の有害事象のうち、MK-3475＋同時化学放射線療法群で発現割合が高く、プラセボ＋同時化学放射線療法群との差が大きかった主な有害事象は、白血球減少症（MK-3475＋同時化学放射線療法群：24.4%、プラセボ＋同時化学放射線療法群：18.5%、以下同順）、甲状腺機能低下症（22.3%、6.8%）、ALT 増加（21.8%、16.4%）、AST 増加（20.1%、13.4%）及び甲状腺機能亢進症（11.9%、2.8%）であり、IA1と同様に MK-3475との関連が知られる免疫関連の有害事象又はシスプラチンベースの同時化学放射線療法との関連が知られる典型的な事象であった（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 12-3、Figure 12-1）。主な副作用（発現割合5%以上）の発現割合は、MK-3475との関連が知られる免疫関連の有害事象である甲状腺機能低下症（21.2%、5.7%）及び甲状腺機能亢進症（10.6%、2.8%）を除き概して両群で同程度であり（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 12-4）[付録 2.7.4-7]、IA1と同様であった。Grade 3以上の有害事象及び副作用においても有害事象及び副作用の種類及び発現割合ともに両群間で概して類似していた。IA1と同様に、MK-3475＋同時化学放射線療法群で発現割合が高く、プラセボ＋同時化学放射線療法群との差が大きかった Grade 3以上の有害事象はなかった[付録 2.7.4-6] [付録 2.7.4-7]（[5.3.5.1.2: PA18V02] 12.1 項）。

MK-3475＋同時化学放射線療法群の AEOSI の発現割合は IA1（32.6%）と比較して IA2（40.2%）で高かった。プラセボ＋同時化学放射線療法群の AEOSI の発現割合も同様に、IA1（11.7%）と比較して IA2（18.3%）で増加した。この一因として、フォローアップ期間の延長に加え、IA1のデータカットオフ以降 IA2のデータカットオフ時点までに AEOSI のカテゴリーに新たに胃炎及び溶血性貧血を追加したことが挙げられる（[5.3.5.1.2: PA18V02] 16.2.7.2 項）。これらの事象は IA1では AEOSI に含まれていなかったが、IA2では免疫関連の胃炎及び溶血性貧血として AEOSI の集計に含まれた。IA1のデータカットオフ以前に MK-3475＋同時化学放射線療法群で1例に死亡に至った免疫性胃炎が発現していたため、上述のカテゴリー追加に伴い IA2において AEOSI として集計された。MK-3475＋同時化学放射線療法群で認められた免疫関連の有害事象を収集した AEOSI の種類及び重症度は、MK-3475単剤療法で既に確立された安全性プロファイルと概して一貫していた[表 2.7.4-22]。

表 2.5.5-4　有害事象の要約　安全性解析対象集団（APaT 集団）－IA2－

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		530	
with one or more adverse events	528	(100.0)	526	(99.2)
with no adverse event	0	(0.0)	4	(0.8)
with drug-related[a] adverse events	512	(97.0)	513	(96.8)
with toxicity grade 3-5 adverse events	413	(78.2)	371	(70.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	365	(69.1)	325	(61.3)
with serious adverse events	172	(32.6)	151	(28.5)
with serious drug-related adverse events	102	(19.3)	71	(13.4)
who died	5	(0.9)	7	(1.3)
who died due to a drug-related adverse event	2	(0.4)	2	(0.4)
discontinued any drug due to an adverse event	109	(20.6)	79	(14.9)
discontinued MK-3475/PLACEBO	50	(9.5)	22	(4.2)
discontinued CISPLATIN	67	(12.7)	62	(11.7)
discontinued EBRT	3	(0.6)	2	(0.4)
discontinued BRACHYTHERAPY	2	(0.4)	2	(0.4)
discontinued All Drugs	1	(0.2)	2	(0.4)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	99	(18.8)	69	(13.0)
discontinued MK-3475/PLACEBO	44	(8.3)	14	(2.6)
discontinued CISPLATIN	61	(11.6)	57	(10.8)
discontinued EBRT	0	(0.0)	1	(0.2)
discontinued BRACHYTHERAPY	2	(0.4)	2	(0.4)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	1	(0.2)
discontinued any drug due to a serious adverse event	35	(6.6)	23	(4.3)
discontinued MK-3475/PLACEBO	28	(5.3)	14	(2.6)
discontinued CISPLATIN	10	(1.9)	12	(2.3)
discontinued EBRT	2	(0.4)	2	(0.4)
discontinued BRACHYTHERAPY	1	(0.2)	1	(0.2)
discontinued All Drugs	1	(0.2)	2	(0.4)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	29	(5.5)	14	(2.6)
discontinued MK-3475/PLACEBO	24	(4.5)	6	(1.1)
discontinued CISPLATIN	6	(1.1)	9	(1.7)
discontinued EBRT	0	(0.0)	1	(0.2)
discontinued BRACHYTHERAPY	1	(0.2)	1	(0.2)

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	1	(0.2)

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

Grades are based on NCI CTCAE version 5.0.

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 V26.1 preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source: [PA18V02MK3475: adam-adsl; adae]

表 2.5.5-5　AEOSI の要約　安全性解析対象集団（APaT 集団）－IA2－

Adverse Event Summary
Adverse Events of Special Interest (AEOSI)
(APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		530	
with one or more adverse events	212	(40.2)	97	(18.3)
with no adverse event	316	(59.8)	433	(81.7)
with drug-related[a] adverse events	188	(35.6)	76	(14.3)
with toxicity grade 3-5 adverse events	26	(4.9)	8	(1.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	25	(4.7)	8	(1.5)
with serious adverse events	20	(3.8)	7	(1.3)
with serious drug-related adverse events	19	(3.6)	7	(1.3)
who died	1	(0.2)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.2)	0	(0.0)
discontinued any drug due to an adverse event	17	(3.2)	4	(0.8)
discontinued MK-3475/PLACEBO	15	(2.8)	2	(0.4)
discontinued CISPLATIN	3	(0.6)	2	(0.4)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	17	(3.2)	4	(0.8)
discontinued MK-3475/PLACEBO	15	(2.8)	2	(0.4)
discontinued CISPLATIN	3	(0.6)	2	(0.4)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious adverse event	10	(1.9)	2	(0.4)
discontinued MK-3475/PLACEBO	10	(1.9)	1	(0.2)
discontinued CISPLATIN	1	(0.2)	1	(0.2)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	10	(1.9)	2	(0.4)
discontinued MK-3475/PLACEBO	10	(1.9)	1	(0.2)
discontinued CISPLATIN	1	(0.2)	1	(0.2)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)

Adverse Event Summary
Adverse Events of Special Interest (AEOSI)
(APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.
Grades are based on NCI CTCAE version 5.0.
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 V26.1 preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.
Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adae]

日本人集団の安全性（IA2）

日本人集団の IA2での安全性解析結果は[5.3.5.4.2: PA18V02_J_list]に示す。

A18試験の日本人集団の IA2における治験での治療を受けた期間の中央値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（20.73ヵ月）でプラセボ＋同時化学放射線療法群（18.96ヵ月）よりやや長く、治験での治療のサイクル数の中央値も MK-3475＋同時化学放射線療法群でプラセボ＋同時化学放射線療法群より多かった[表 2.7.4-23]。

IA2の日本人集団では、MK-3475＋同時化学放射線療法群の有害事象の要約における有害事象のカテゴリー別の有害事象及び副作用の発現割合は、いずれもプラセボ＋同時化学放射線療法群と概して類似しており、IA1と同様に全集団と概して同程度であった[表 2.7.4-24]。カテゴリー別の有害事象及び副作用の発現割合は IA1と比較してやや高かったものの、全集団と概して同程度であった。IA2の日本人集団の MK-3475＋同時化学放射線療法群で発現割合が50%以上の有害事象は、下痢、悪心、好中球数減少、貧血及び白血球数減少、MK-3475＋同時化学放射線療法群で発現割合が30%以上の副作用は下痢、悪心、好中球数減少、貧血、白血球数減少、血小板数減少、便秘、食欲減退及び倦怠感であり、いずれも IA1と同様に全集団と概して一貫していた。日本人集団において新たな安全性の懸念は認められなかった[付録 2.7.4-8] [付録 2.7.4-9]。日本人集団でも MK-3475＋同時化学放射線療法群の AEOSI の発現割合は IA1（34.1%）と比較して IA2（41.5%）で高かったものの、プラセボ＋同時化学放射線療法群でも、AEOSI の発現割合は IA1（10.4%）と比較して IA2（18.8%）で高く[表 2.7.4-19] [表 2.7.4-25]、全集団と概して同様であった。

表 2.5.5-6　有害事象の要約　A18 試験（日本人 APaT 集団）－IA2－

Adverse Event Summary

(Japan APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	41		48	
with one or more adverse events	41	(100.0)	48	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related[a] adverse events	41	(100.0)	48	(100.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	36	(87.8)	39	(81.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	35	(85.4)	39	(81.3)
with serious adverse events	15	(36.6)	11	(22.9)
with serious drug-related adverse events	11	(26.8)	6	(12.5)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to an adverse event	13	(31.7)	11	(22.9)
discontinued MK-3475/PLACEBO	5	(12.2)	4	(8.3)
discontinued CISPLATIN	10	(24.4)	8	(16.7)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	12	(29.3)	10	(20.8)
discontinued MK-3475/PLACEBO	5	(12.2)	4	(8.3)
discontinued CISPLATIN	9	(22.0)	7	(14.6)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious adverse event	3	(7.3)	4	(8.3)
discontinued MK-3475/PLACEBO	3	(7.3)	3	(6.3)
discontinued CISPLATIN	1	(2.4)	2	(4.2)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	3	(7.3)	3	(6.3)
discontinued MK-3475/PLACEBO	3	(7.3)	3	(6.3)
discontinued CISPLATIN	1	(2.4)	1	(2.1)
discontinued EBRT	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued BRACHYTHERAPY	0	(0.0)	0	(0.0)

Adverse Event Summary
(Japan APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Grades are based on NCI CTCAE version 5.0.

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 V26.1 preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source: [PA18V02MK3475: adam-adsl; adae]

C Confidential

2.5.5.6　安全性の考察及びまとめ

考察

A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者に対する MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法の安全性について、A18試験の IA1の結果及び MK-3475単独投与安全性参照患者集団との比較に基づき評価した。その結果、A18試験でみられた MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法の忍容性は良好であり、これまでに得られている MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法それぞれの安全性プロファイルと大きく異なることなく管理可能であった。また、A18試験の MK-3475＋同時化学放射線療法群に登録された日本人患者数は限定的であるものの、全集団と比較して日本人集団で安全性プロファイルが異なる傾向はみられなかった。さらに、全集団におけるフォローアップ期間の中央値が27.5ヵ月（IA1から10.5ヵ月間追加）となった IA2時点でも IA1と同様に、全集団及び日本人集団ともに、既に確立された安全性プロファイルと一貫した管理可能な安全性プロファイルを示し、新たな安全性上の懸念は認められなかった。これらの結果に鑑み、MK-3475又は同時化学放射線療法それぞれの既知の安全性プロファイルに基づき発現することが予想される有害事象を注意深く観察しながら、MK-3475及び同時化学放射線療法の中断等の適切な対応がなされる環境下において、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は忍容可能であると考えられる。

安全性のまとめ

MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者において、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法で既に確立された安全性プロファイルと概して一貫した管理可能な安全性プロファイルを示した。以下に安全性のまとめを示す。

- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、同時化学放射線療法に関連する有害事象として知られる事象の発現割合及び重症度の増加を引き起こさなかった
- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法で認められた AEOSI の種類、重症度及び転帰は、MK-3475単独療法で認められている AEOSI と概して類似していた
- 年齢、人種、性別、ECOG PS 及び地域別の部分集団解析に基づく MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法に関する安全性プロファイルは、MK-3475及び同時化学放射線療法の個々の安全性プロファイル並びに疾患背景に基づく安全性プロファイルと概して類似していた
- MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、日本人の局所進行子宮頸癌患者において、全集団と同様の管理可能な安全性プロファイルを示した
- A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者に対する MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法において、新たな安全性の懸念は認められなかった

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

[2.5.1.4.1 項]に詳述したとおり、子宮頸癌は、HPV 感染に起因するがんである。全世界で、2020年の子宮頸癌の診断は女性で4番目に多く、また、がん関連死亡のうち4番目に多いがんである。2020年の子宮頸癌の新規罹患者数は全世界で604,127人、年間死亡者数は341,831人と推定されている[5.4: 05QDW7]。本邦においては、2020年患者調査から国内の子宮頸癌の総罹患者数は約47,000人と推定されている[5.4: 502]。

子宮頸癌患者では診断時の疾患の進行度が重要な予後因子である。局所進行子宮頸癌患者（IB2～IVA 期）の再発率は、子宮頸部に限局し、組織学的にのみ診断できる早期の子宮頸癌患者よりも高く、局所進行子宮頸癌患者（IB 期）での手術単独の場合の再発率は30.7%である[5.4: 058KCF]。本邦におけるI期の子宮頸癌患者の5年生存率は92.3%である一方、局所進行期のIB2期、II期、III期及びIVA 期の患者の5年生存率は、それぞれ81.8%、76.2%、56.5%及び49.7%である[5.4: 505]。

2.5.6.1.2　現行の治療

[2.5.1.4.2 項]に詳述したとおり、局所進行子宮頸癌の標準治療は、化学療法併用下での外部照射とその後の小線源治療を行う同時化学放射線療法である[5.4: 510] [5.4: 08BPP2] [5.4: 04SF6F]。プラチナ製剤を含む化学療法（シスプラチン単剤を推奨）を用いた同時化学放射線療法は、IB2～IVA 期の患者に対する治療選択肢として国内外の治療ガイドラインで推奨されている[表 2.5.1-1]。

局所進行子宮頸癌の治療法は進歩しているにもかかわらず、局所進行子宮頸癌（IB2～IVA 期）の患者は、より早期の病期の患者に比べて再発率は高く、リンパ節転移を有する予後不良な局所進行子宮頸癌患者の約半数は2年以内に再発を経験する[5.4: 507] [5.4: 508]。再発した子宮頸癌患者の5年生存率は極めて低いため、局所進行子宮頸癌に対する治療は依然としてアンメットメディカルニーズが高く、新しい治療法の開発が必要とされている。

2.5.6.2　ベネフィット

A18試験の IA2の結果から、ITT 集団全体において、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、同時化学放射線療法の単独療法に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の改善を示した。また、治験担当医師が評価した PFS では、IA1において MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は同時化学放射線療法の単独療法と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の改善を示し、フォローアップ期間（IA2：27.5ヵ月）まで臨床的に意味のある PFS の改善が持続した。さらに、FIGO 2014分類のIB2-IIB 期の子宮頸癌患者の OS 及び PFS のデータは、フォローアップの延長に伴い改善した（IA1と比較して IA2で改善）。加えて、日本人集団における

MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法の有効性は、ITT 集団全体と概して一貫していた。

以上のことから、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、局所進行子宮頸癌患者に対して臨床的に有用であり、新たな治療選択肢として提供することが可能であると考える。

2.5.6.3　リスク

MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者において、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法で既に確立された安全性プロファイルと概して一貫しており、管理可能な安全性プロファイルを示した。また、A18試験の日本人患者数は限定的であるものの、全集団と日本人集団の間に安全性プロファイルが異なる傾向はみられなかった。

MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法で発現した有害事象は、治験での治療の中断、ステロイド薬の投与及びホルモン補充療法等の標準的な医学的処置により管理可能であった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

IA1及び IA2の結果から、局所進行子宮頸癌患者において、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、同時化学放射線療法の単独療法に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の改善を示し、死亡のリスクを33%減少させた。また、PFS では、IA1及び IA2の結果と一貫しており、臨床的に意味のある PFS の改善は持続することが確認された。

MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、局所進行子宮頸癌患者において、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法で既に確立された安全性プロファイルと概して一貫しており、管理可能な安全性プロファイルを示した。また、局所進行子宮頸癌患者に対し、MK-3475を同時化学放射線療法と併用することによる新たな安全性上の懸念はなかった。

以上より、局所進行子宮頸癌患者において、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、OS 及び PFS に関して同時化学放射線療法の単独療法に対して優越性を示し、管理可能な安全性プロファイルを示したことから、同時化学放射線療法に MK-3475を併用投与するベネフィットはリスクを上回るものと考える。

2.5.6.5　補遺

該当なし

2.5.7　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。