2.7.3.8　付録

付録 2.7.3-1　患者の内訳（日本人 ITT 集団）－IA2－

Disposition of Participants

(Japan ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	42		48		90	
Status for Study Medication in Trial						
Started	41		48		89	
Completed	19	(46.3)	17	(35.4)	36	(40.4)
Discontinued	15	(36.6)	17	(35.4)	32	(36.0)
Adverse Event	5	(12.2)	3	(6.3)	8	(9.0)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(1.1)
Radiographic Progression	9	(22.0)	13	(27.1)	22	(24.7)
Withdrawal By Subject	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
Participants Ongoing	7	(17.1)	14	(29.2)	21	(23.6)
Status for Trial						
Discontinued	7	(16.7)	8	(16.7)	15	(16.7)
Death	4	(9.5)	8	(16.7)	12	(13.3)
Withdrawal By Subject	3	(7.1)	0	(0.0)	3	(3.3)
Participants Ongoing	35	(83.3)	40	(83.3)	75	(83.3)

If the overall count of participants is calculated and displayed within a section in the first row, then it is used as the denominator for the percentage calculation. Otherwise, participants in population is used as the denominator for the percentage calculation.

For the status for study medication of treatment phase, participants treated with study medication is used as the denominator for percentage calculation.

For the status for trial, participants in population is used as the denominator for percentage calculation.

CCRT: Concurrent chemoradiotherapy

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl]

付録 2.7.3-2　治験担当医師が評価した PFS の解析（日本人 ITT 集団）－IA2－

Analysis of Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule)

Based on Investigator Assessment

(Japan ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT (N=42)	Placebo + CCRT (N=48)
Number of Events (%)	11 (26.2)	14 (29.2)
DOCUMENTED PROGRESSION	11 (26.2)	14 (29.2)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (26.7, NR)	NR (NR, NR)
[Q1, Q3]	[22.2, NR]	[15.7, NR]
Person-months	833.3	920.9
Event Rate / 100 Person-months	1.3	1.5
vs Placebo + CCRT		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.88 (0.40, 1.95)	
p-valuec	0.3800	
PFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	89.9 (75.2, 96.1)	87.5 (74.3, 94.2)
PFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	82.2 (66.2, 91.1)	77.1 (62.5, 86.6)
PFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	82.2 (66.2, 91.1)	74.7 (59.7, 84.8)
PFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	71.7 (53.3, 83.9)	68.7 (52.5, 80.3)
PFS Rate at month 30 (%) (95% CI)	66.2 (45.8, 80.5)	68.7 (52.5, 80.3)
PFS Rate at month 36 (%) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

[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.

NR = Not reached.

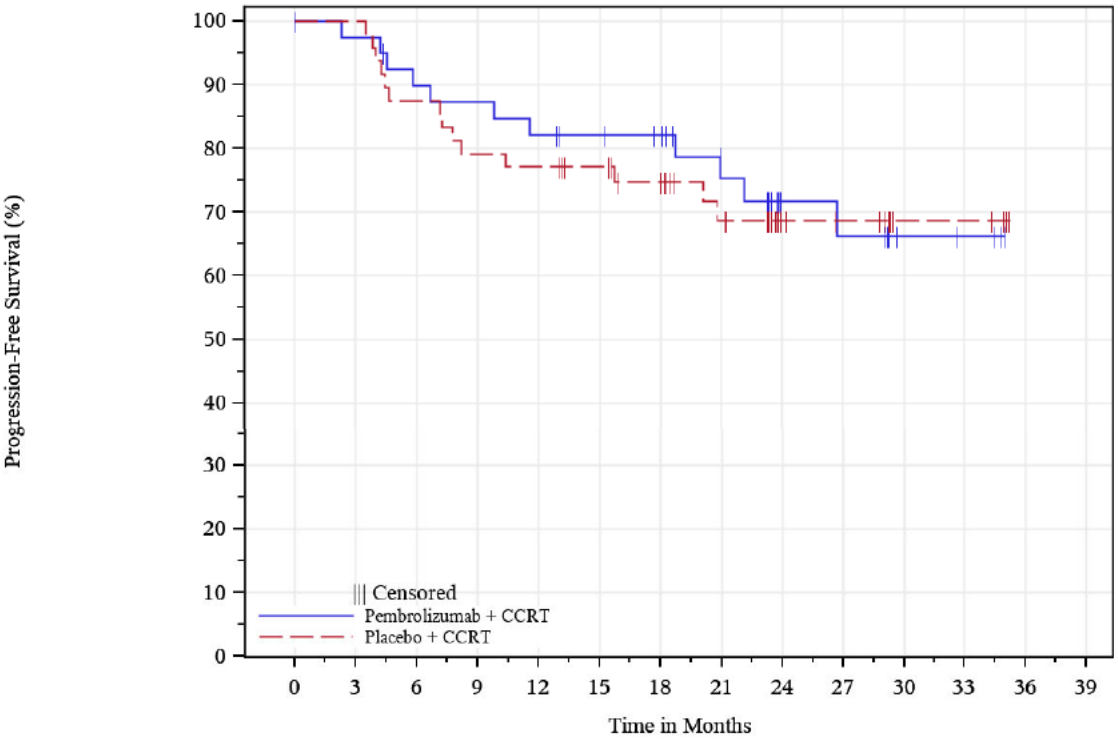
Progression-free survival based on investigator assessment per RECIST 1.1 or by histopathologic confirmation of suspected disease progression (in the absence of radiographic disease progression per RECIST 1.1)

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

付録 2.7.3-3　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）－IA2－

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



At Risk

Pembrolizumab + CCRT	42	39	35	34	32	30	28	21	13	12	5	4	0	0
Placebo + CCRT	48	48	42	38	37	34	30	23	12	10	4	4	0	0

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

表一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.4　臨床的安全性
2.7.4.1　医薬品への曝露
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法
2.7.4.1.1.3　安全性解析対象集団の概要
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況（IA1）
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（IA1）
2.7.4.2　有害事象（IA1）
2.7.4.2.1　有害事象の解析
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約
2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象
2.7.4.2.1.3　死亡
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明
2.7.4.3　臨床検査値の評価
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.5.1　内因性要因
2.7.4.5.1.1　年齢
2.7.4.5.1.2　性別
2.7.4.5.1.3　人種
2.7.4.5.1.4　ECOG PS
2.7.4.5.2　外因性要因
2.7.4.5.2.1　地域
2.7.4.5.3　免疫原性
2.7.4.5.4　薬物相互作用
2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用
2.7.4.5.6　過量投与
2.7.4.5.7　薬物乱用
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害
2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.7　日本人集団における安全性（A18試験）（IA1）
2.7.4.7.1　全般的な曝露状況（IA1）
2.7.4.7.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（IA1）
2.7.4.7.3　有害事象（IA1）
2.7.4.8　安全性の結果（IA2）
2.7.4.8.1　全集団での安全性（IA2）
2.7.4.8.1.1　全般的な曝露状況（IA2）
2.7.4.8.1.2　有害事象（IA2）
2.7.4.8.2　日本人集団での安全性（IA2）
2.7.4.9　付録

表一覧

表 2.7.4-1　臨床試験一覧（評価資料）
表 2.7.4-2　安全性解析対象集団
表 2.7.4-3　投与状況の要約（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-4　患者の特性（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-5　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-6　有害事象（いずれかの患者集団で発現割合10%以上、発現割合順）　（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-7　副作用（いずれかの患者集団で発現割合5%以上、発現割合順）　（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-8　Grade 3以上の有害事象（いずれかの患者集団で発現割合5%以上、発現割合順）（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-9　Grade 3以上の副作用（いずれかの患者集団で発現割合1%以上、発現割合順）（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-10　最終投与後90日までに発現し死亡に至った有害事象　（いずれかの患者集団で発現割合0%超、発現割合順）　（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-11　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象　（いずれかの患者集団で発現割合1%以上、発現割合順）　（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-12　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用　（いずれかの患者集団で発現割合1%以上、発現割合順）　（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-13　AEOSI の要約（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-14　有害事象の要約（年齢別：65歳未満、65歳以上）（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-15　有害事象の要約（ECOG PS 別：0、1）（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-16　有害事象の要約（地域別：米国、米国以外）（安全性解析対象集団）（APaT 集団）
表 2.7.4-17　投与状況の要約（A18試験）（日本人 APaT 集団）
表 2.7.4-18　有害事象の要約（A18試験）（日本人 APaT 集団）
表 2.7.4-19　AEOSI の要約（A18試験）（日本人 APaT 集団）
表 2.7.4-20　投与状況の要約（A18試験）（APaT 集団）－IA2－
表 2.7.4-21　有害事象の要約（A18試験）（APaT 集団）－IA2－
表 2.7.4-22　AEOSI の要約（A18試験）（APaT 集団）－IA2－
表 2.7.4-23　投与状況の要約（A18試験）（日本人 APaT 集団）－IA2－
表 2.7.4-24　有害事象の要約（A18試験）（日本人 APaT 集団）－IA2－
表 2.7.4-25　AEOSI の要約（A18試験）（日本人 APaT 集団）－IA2－

付録一覧

付録 2.7.4-1　安全性参照患者集団に含まれる臨床試験及び患者数一覧
付録 2.7.4-2　有害事象（いずれかの治療群で発現割合10%以上）　（全 Grade、Grade 3以上別）（A18試験）（APaT 集団）
付録 2.7.4-3　副作用（いずれかの治療群で発現割合5%以上）　（全 Grade、Grade 3以上別）（A18試験）（APaT 集団）
付録 2.7.4-4　有害事象（いずれかの治療群で発現割合10%以上）　（全 Grade、Grade 3以上別）（A18試験）（日本人 APaT 集団）
付録 2.7.4-5　副作用（いずれかの治療群で発現割合5%以上）　（全 Grade、Grade 3以上別）（A18試験）（日本人 APaT 集団）
付録 2.7.4-6　有害事象（いずれかの治療群で発現割合10%以上）（全 Grade、Grade 3以上別）（A18試験）（APaT 集団）－IA2－
付録 2.7.4-7　副作用（いずれかの治療群で発現割合5%以上）（全 Grade、Grade 3以上別）（A18試験）（APaT 集団）－IA2－
付録 2.7.4-8　有害事象（いずれかの治療群で発現割合10%以上）（全 Grade、Grade 3以上別）（A18試験）（日本人 APaT 集団）－IA2－
付録 2.7.4-9　副作用（いずれかの治療群で発現割合5%以上）（全 Grade、Grade 3以上別）（A18試験）（日本人 APaT 集団）－IA2－

略号及び用語の定義

略号	定義	
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
AEOSI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All participants as treated	治験薬を1回以上投与された全ての患者
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCDS	Company core data sheet	企業中核データシート
CCRT	Concurrent chemoradiotherapy	同時化学放射線療法
COVID-19	Coronavirus disease 2019	－
CPS	Combined positive score	PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EBRT	External beam radiotherapy	外部照射
ECI	Event of clinical interest	注目すべき事象
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
IA1	Interim analysis 1	1回目の中間解析
IA2	Interim analysis 2	2回目の中間解析
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ISS	Integrated summary of safety	－
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PS	Performance status	全身状態の指標
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6週間間隔
QW	Every week	1週間間隔
SD	Standard deviation	標準偏差

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

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（KEYNOTE-A18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）及び2回目の中間解析（IA2、データカットオフ日：2024年1月8日）の結果に基づき評価した。安全性の評価資料とした A18試験の概要を以下に、一覧を[表 2.7.4-1]に示す。また、IA2の結果を[2.7.4.8 項]に示す。

<u>A18試験</u>

A18試験は、高リスクの局所進行子宮頸癌患者［FIGO 2014分類のIB2～IIB期（リンパ節転移陽性）又はIII～IVA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）］を対象に MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法又は同時化学放射線療法の単独療法を実施した際の有効性及び安全性を評価する、第Ⅲ相、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検試験である。治験デザインの詳細は[5.3.5.1.1: PA18V01]の9.1項に示す。

同時化学放射線療法はシスプラチン40 mg/m^2 QW を5回（治験実施医療機関の標準的な手順に従い、6回目の投与も許容された）静脈内投与、シスプラチン同時併用下での外部照射、外部照射終了後直ちに小線源治療を実施することとし、MK-3475又はプラセボの Q3W 投与期間中に施行した。外部照射は開始後40日以内に完了し、放射線療法（外部照射及び小線源治療）の治療期間は50日間（予期しない遅延のために最大56日間まで延長可能）を超えないこととした。また、許容される最小処方線量は80 Gy（体積処方）及び75 Gy（点処方）とした。

表 2.7.4-1　臨床試験一覧（評価資料）

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†	治療群	主な評価項目	試験状況
評価	国内及び海外	KEYNOTE-A18（A18試験）	Ⅲ	多施設共同無作為化二重盲検	高リスクの局所進行子宮頸癌患者	合計：1,058例（89例‡） ・ MK-3475＋同時化学放射線療法群：528例（41例‡） ・ プラセボ＋同時化学放射線療法群：530例（48例‡）	・ 同時化学放射線療法§＋MK-3475 200 mg Q3W 5コース実施後、MK-3475 400 mg Q6W 15コース単独投与 ・ 同時化学放射線療法§＋プラセボ Q3W 5コース実施後、プラセボ Q6W 15コース単独投	有効性 安全性	実施中

注：実施中の試験とは、データカットオフ日までに最終来院日を迎えていない臨床試験である。
IA1のデータカットオフ日：2023年1月9日、IA2のデータカットオフ日：2024年1月8日
† MK-3475又はプラセボを1回以上、あるいは同時化学放射線療法を1回以上受けた患者を含む
‡ 日本人例数
§ 同時化学放射線療法はシスプラチン40 mg/m^2 QW を5回（治験実施医療機関の標準的な手順に従い、6回目の投与も許容された）静脈内投与、シスプラチン同時併用下での外部照射、外部照射終了後の小線源治療とし、MK-3475又はプラセボの Q3W 投与期間中に施行した

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

A18試験の安全性の評価方法を以下に示す。

安全性解析対象集団

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。安全性解析は APaT 集団のデータを用い、実際に投与された治験薬に対応する群に基づき評価した。

有害事象

本申請資料では、臨床症状及び臨床検査値の全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、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、全ての有害事象の重篤度を評価した。有害事象名は IA1では MedDRA version 25.1、IA2では MedDRA version 26.1の基本語に読み替えた。

有害事象の収集期間は、無作為化の時点から本治験で実施する治療の終了後30日までとした。ただし、重篤な有害事象の収集期間は、無作為化の時点から本治験で実施する治療の終了後90日まで又はがんに対する他治療開始のいずれか早い時点までとした。また、重篤な副作用については、有害事象の収集期間として規定した期間外であっても収集することとした。

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。同一有害事象で Grade が異なる場合には、最も高い Grade に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関連なしと判定された MedDRA 基本語「悪性新生物進行」、「新生物進行」及び「疾患進行」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、本治験で実施する治療の終了後30日までに発現した非重篤な有害事象及び本治験で実施する治療の終了後90日までに発現した重篤な有害事象を含めた。

副作用

本治験で実施する治療（MK-3475／プラセボ、シスプラチン又は放射線治療）との因果関係について、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

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず生じた以下の事象と定義した。

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

また、治験依頼者は各国の規制要件を満たすために以下の基準に合致する事象を収集する必要があることから、ICH で規定する重篤な有害事象の基準には含まれないが、これらの事象を重篤な有害事象と同様に治験依頼者へ報告することとした。

- 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

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 を特に注目すべき有害事象［Adverse Event of Special Interest（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収集した。

注目すべき事象（ECI）

MK-3475の過量投与、及び潜在的薬物性肝障害（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）を注目すべき事象［Event of Clinical Interest（ECI）］として評価した。

2.7.4.1.1.3　安全性解析対象集団の概要

本申請では、A18試験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提示する。また、IA1では、A18試験とMK-3475単独投与安全性参照患者集団（安全性参照患者集団）の安全性データを比較する。安全性参照患者集団のデータセットは、既承認の悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者対象試験で MK-3475単独療法を受けた集団の安全性データであり、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と既知の MK-3475単独療法の安全性プロファイルを比較するために解析表に含めた。

A18試験の安全性解析対象集団を[表 2.7.4-2]に示す。安全性参照患者集団に含む臨床試験の一覧を[付録 2.7.4-1]に示す。

A18試験の日本人集団の結果は[2.7.4.7 項]に記載する。

表 2.7.4-2　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団	対象患者	図表中の記載
A18試験 MK-3475＋同時化学放射線療法群	A18試験で MK-3475を同時化学放射線療法（シスプラチン＋外部照射及び小線源治療）と併用した高リスクの局所進行子宮頸癌患者（528例）	KN-A18 Pembrolizumab + CCRT
A18試験 プラセボ＋同時化学放射線療法群	A18試験でプラセボを同時化学放射線療法（シスプラチン＋外部照射及び小線源治療）と併用した高リスクの局所進行子宮頸癌患者（530例）	KN-A18 Placebo + CCRT
MK-3475単独投与安全性参照患者集団（安全性参照患者集団）	001試験、002試験及び006試験の悪性黒色腫患者1,567例、並びに001試験及び010試験の非小細胞肺癌患者1,232例を含む、MK-3475を単独投与された患者（2,799例）	Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況（IA1）

<u>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との比較</u>

A18試験では IA1のデータカットオフ日時点で、MK-3475＋同時化学放射線療法群528例及びプラセボ＋同時化学放射線療法群530例が治験薬を1回以上投与された[表 2.7.4-3]。割り付けられた患者のうち、MK-3475＋同時化学放射線療法群の305例（57.8%）及びプラセボ＋同時化学放射線療法群の291例（54.9%）が治験での治療を継続中であった[表 2.7.3-3]。

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、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 2.7.4-3]。放射線治療を完了した患者では、シスプラチン投与及び放射線療法実施期間の中央値は両群で同程度であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.1-14、Table 14.1-15）。

MK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団との比較

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）で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]。

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く、有害事象が発現し得る期間も長くなるため、安全性の解釈は慎重に行う必要がある。

表 2.7.4-3　投与状況の要約（安全性解析対象集団）（APaT 集団）

Summary of Drug Exposure
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+CCRT (N=528)	KN-A18 Placebo+CCRT (N=530)	Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g] (N=2799)
Duration of Exposure (month)			
Mean	12.08	11.80	6.51
Median	11.76	10.92	4.17
SD	7.51	7.48	5.93
Range	0.03 to 27.01	0.07 to 26.58	0.03 to 30.39
Number of Cycles			
Mean	11.59	11.42	11.08
Median	11.00	11.00	7.00
SD	5.68	5.63	9.60
Range	1.00 to 20.00	1.00 to 20.00	1.00 to 59.00

Each participant is counted once on each applicable duration category row.
Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date + 1.
In KN-A18, number of cycles of Pembro/Placebo refer to Q3W cycles from C1 to C5 and Q6W from C6 onward.
[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; adexsum]

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（IA1）

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との比較

患者の特性は A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者集団で予想されるものであり、両群で類似していた[表 2.7.4-4]。A18試験には女性のみが組み入れられた。両群ともに大多数の患者が白人又はアジア人、65歳未満、ECOG PS は0であり、米国以外の治験実施医療機関で登録された。FIGO 2014分類で Stage III～IVA、骨盤リンパ節転移又は傍大動脈リンパ節転移を有し、扁平

上皮子宮頸癌の患者が多かった。90%以上の患者が PD-L1陽性（CPS 1以上）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 10-4）。

MK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団との比較

A18試験の患者は全て女性であり、安全性参照患者集団と比較してアジア人の割合が高く、米国以外の地域、65歳未満、ECOG PS 0の患者が多かった[表 2.7.4-4]。これらの違いは対象疾患の疫学や特徴と一致するものであり、MK-3475の安全性の結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。

表 2.7.4-4　患者の特性（安全性解析対象集団）（APaT 集団）

Participant Characteristics
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		530		2,799	
Sex						
Male	0	(0.0)	0	(0.0)	1,659	(59.3)
Female	528	(100.0)	530	(100.0)	1,140	(40.7)
Age (Years)						
<65	472	(89.4)	453	(85.5)	1,587	(56.7)
>=65	56	(10.6)	77	(14.5)	1,212	(43.3)
Mean	49.4		50.1		61.0	
SD	11.9		12.3		12.5	
Median	49.0		50.0		62.0	
Range	22 to 87		22 to 78		15 to 94	
Race						
American Indian Or Alaska Native	24	(4.5)	21	(4.0)	7	(0.3)
Asian	154	(29.2)	148	(27.9)	233	(8.3)
Black Or African American	14	(2.7)	8	(1.5)	48	(1.7)
Multiracial	78	(14.8)	86	(16.2)	11	(0.4)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.1)
White	254	(48.1)	264	(49.8)	2,474	(88.4)
Missing	2	(0.4)	2	(0.4)	22	(0.8)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	161	(30.5)	173	(32.6)	128	(4.6)
Not Hispanic Or Latino	361	(68.4)	355	(67.0)	2,582	(92.2)
Not Reported	4	(0.8)	0	(0.0)	47	(1.7)
Unknown	1	(0.2)	2	(0.4)	37	(1.3)
Missing	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
Age category (year)						
<65	472	(89.4)	453	(85.5)	1,587	(56.7)
65-74	50	(9.5)	70	(13.2)	857	(30.6)
75-84	5	(0.9)	7	(1.3)	316	(11.3)

Participant Characteristics
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>=85	1	(0.2)	0	(0.0)	39	(1.4)
ECOG performance scale						
[0] Normal Activity	380	(72.0)	396	(74.7)	1,446	(51.7)
[1] Symptoms, but ambulatory	148	(28.0)	134	(25.3)	1,347	(48.1)
Other/Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.2)
Geographic region						
US	22	(4.2)	33	(6.2)	1,250	(44.7)
Ex-US	506	(95.8)	497	(93.8)	1,549	(55.3)
Geographic region						
North America	34	(6.4)	45	(8.5)	1,372	(49.0)
Western Europe	137	(25.9)	127	(24.0)	961	(34.3)
Rest of the World	357	(67.6)	358	(67.5)	466	(16.6)

SD=Standard deviation.

[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]

2.7.4.2　有害事象（IA1）

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　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管理可能な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とプラセボ＋同時化学放射線療法との比較

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 2.7.4-5]。

MK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団との比較

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、[表 2.7.4-3]に示したとおり、治験での治療の実施期間は 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。

追加の参照データとして以下の結果を[5.3.5.3.1: ISS]に示す。

Table 5.3.5.3.3-cervical4: 5	治験での治療の実施期間で調整した有害事象の要約

表 2.7.4-5　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]

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1　全有害事象

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。

<u>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との比較</u>

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] Table 12-3、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）。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）。

予想されたとおり、貧血、悪心、下痢、白血球数減少、好中球数減少、嘔吐、低マグネシウム血症、好中球減少症及び血小板数減少等、一般的に同時化学放射線療法との関連が知られている有害事象の発現割合は、両群で同様であった[表 2.7.4-6]。

最大 Grade 別の有害事象の発現割合に偏りはなく、両群で概して同様であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-4）。

MK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団との比較

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 2.7.4-6]。

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（20パーセントポイント以上の差）。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。

追加の参照データとして以下の結果を[5.3.5.3.1: ISS]に示す。

Table 5.3.5.3.3-cervical4: 7	器官別大分類別及び基本語別の有害事象（発現割合0%超）
Table 5.3.5.3.3-cervical4: 8	器官別大分類及び最大 Grade 別の有害事象（発現割合0%超）
Table 5.3.5.3.3-cervical4: 9	治験での治療の実施期間で調整した有害事象（発現割合10%以上）

表 2.7.4-6　有害事象（いずれかの患者集団で発現割合 10%以上、発現割合順）
（安全性解析対象集団）（APaT 集団）

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants 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 events	3	(0.6)	4	(0.8)	72	(2.6)
貧血	353	(66.9)	343	(64.7)	347	(12.4)
悪心	317	(60.0)	334	(63.0)	685	(24.5)
下痢	296	(56.1)	297	(56.0)	625	(22.3)
白血球数減少	175	(33.1)	184	(34.7)	28	(1.0)
好中球数減少	160	(30.3)	151	(28.5)	21	(0.8)
嘔吐	154	(29.2)	173	(32.6)	387	(13.8)
低マグネシウム血症	130	(24.6)	122	(23.0)	80	(2.9)
白血球減少症	129	(24.4)	97	(18.3)	22	(0.8)
好中球減少症	120	(22.7)	107	(20.2)	17	(0.6)
血小板数減少	118	(22.3)	112	(21.1)	29	(1.0)
低カリウム血症	114	(21.6)	86	(16.2)	124	(4.4)
便秘	109	(20.6)	118	(22.3)	498	(17.8)
尿路感染	108	(20.5)	130	(24.5)	162	(5.8)
甲状腺機能低下症	101	(19.1)	24	(4.5)	236	(8.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	98	(18.6)	82	(15.5)	172	(6.1)
疲労	94	(17.8)	108	(20.4)	1,044	(37.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	93	(17.6)	66	(12.5)	168	(6.0)
食欲減退	92	(17.4)	103	(19.4)	630	(22.5)
無力症	90	(17.0)	72	(13.6)	362	(12.9)
血小板減少症	80	(15.2)	66	(12.5)	50	(1.8)
発熱	79	(15.0)	73	(13.8)	357	(12.8)
排尿困難	78	(14.8)	73	(13.8)	46	(1.6)
リンパ球数減少	78	(14.8)	92	(17.4)	44	(1.6)
体重減少	75	(14.2)	78	(14.7)	220	(7.9)
腹痛	70	(13.3)	70	(13.2)	274	(9.8)
頭痛	66	(12.5)	66	(12.5)	400	(14.3)
甲状腺機能亢進症	60	(11.4)	11	(2.1)	96	(3.4)
低ナトリウム血症	57	(10.8)	58	(10.9)	146	(5.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	53	(10.0)	46	(8.7)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	51	(9.7)	58	(10.9)	108	(3.9)

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
リンパ球減少症	51	(9.7)	55	(10.4)	33	(1.2)
関節痛	50	(9.5)	57	(10.8)	636	(22.7)
骨盤痛	47	(8.9)	62	(11.7)	23	(0.8)
発疹	40	(7.6)	23	(4.3)	508	(18.1)
背部痛	39	(7.4)	41	(7.7)	344	(12.3)
そう痒症	30	(5.7)	26	(4.9)	580	(20.7)
咳嗽	25	(4.7)	23	(4.3)	615	(22.0)
末梢性浮腫	16	(3.0)	12	(2.3)	285	(10.2)
呼吸困難	9	(1.7)	22	(4.2)	534	(19.1)

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.

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]

2.7.4.2.1.2.2　副作用

MK-3475と同時化学放射線療法の併用による、MK-3475単独療法及び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。

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との比較

副作用を1件以上発現した患者の割合は両群ともに96.0%であり、類似していた[表 2.7.4-7]。主な副作用（発現割合10%以上）の発現割合は、甲状腺機能低下症（MK-3475＋同時化学放射線療法群：17.6%、プラセボ＋同時化学放射線療法群：3.6%、以下同順）及び甲状腺機能亢進症（10.2%、2.1%）を除き、概して両群で同程度であった[表 2.7.4-7] [付録 2.7.4-3]。甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症はいずれもMK-3475との関連が知られる免疫関連の有害事象であり、MK-3475単独療法で確立された安全性プロファイルと一貫していると考えられ、新たな安全性の懸念を示すものではなかった。

最大 Grade 別の副作用の発現割合に偏りはなく、両群で概して同様であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-8）。

MK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団との比較

副作用の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（96.0%）で安全性参照患者集団（73.7%）より高かった[表 2.7.4-7]。これは、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、また治験での治療の実施期間が長かったことが要因であると考えられた。

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副作用（20パーセントポイント以上の差）は、貧血、悪心、下痢、白血球数減少、好中球数減少、嘔吐、白血球減少症、血小板数減少及び好中球減少症であった[表 2.7.4-7]。これら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事象であり、新たな安全性の懸念は示唆されなかった。

追加の参照データとして以下の結果を[5.3.5.3.1: ISS]に示す。

Table 5.3.5.3.3-cervical4: 11	器官別大分類別及び基本語別の副作用（発現割合0%超）
Table 5.3.5.3.3-cervical4: 12	器官別大分類及び最大 Grade 別の副作用（発現割合0%超）

表 2.7.4-7　副作用（いずれかの患者集団で発現割合 5%以上、発現割合順）（安全性解析対象集団）（APaT 集団）

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		530		2,799	
with one or more adverse events	507	(96.0)	509	(96.0)	2,062	(73.7)
with no adverse events	21	(4.0)	21	(4.0)	737	(26.3)
貧血	313	(59.3)	292	(55.1)	94	(3.4)
悪心	302	(57.2)	315	(59.4)	304	(10.9)
下痢	266	(50.4)	271	(51.1)	343	(12.3)
白血球数減少	172	(32.6)	181	(34.2)	14	(0.5)
好中球数減少	153	(29.0)	148	(27.9)	15	(0.5)
嘔吐	132	(25.0)	150	(28.3)	107	(3.8)
白血球減少症	125	(23.7)	92	(17.4)	15	(0.5)
血小板数減少	116	(22.0)	108	(20.4)	12	(0.4)
好中球減少症	113	(21.4)	92	(17.4)	8	(0.3)
甲状腺機能低下症	93	(17.6)	19	(3.6)	213	(7.6)
低マグネシウム血症	89	(16.9)	86	(16.2)	19	(0.7)
食欲減退	82	(15.5)	85	(16.0)	255	(9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	80	(15.2)	57	(10.8)	97	(3.5)
疲労	80	(15.2)	93	(17.5)	678	(24.2)
無力症	75	(14.2)	63	(11.9)	218	(7.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	74	(14.0)	48	(9.1)	94	(3.4)
低カリウム血症	72	(13.6)	57	(10.8)	18	(0.6)
血小板減少症	72	(13.6)	58	(10.9)	23	(0.8)
便秘	69	(13.1)	64	(12.1)	90	(3.2)
リンパ球数減少	67	(12.7)	82	(15.5)	24	(0.9)
排尿困難	60	(11.4)	49	(9.2)	4	(0.1)
甲状腺機能亢進症	54	(10.2)	11	(2.1)	82	(2.9)
体重減少	52	(9.8)	53	(10.0)	60	(2.1)
リンパ球減少症	48	(9.1)	47	(8.9)	14	(0.5)
低ナトリウム血症	43	(8.1)	44	(8.3)	17	(0.6)
血中クレアチニン増加	39	(7.4)	42	(7.9)	35	(1.3)
尿路感染	35	(6.6)	33	(6.2)	5	(0.2)
発熱	33	(6.3)	22	(4.2)	126	(4.5)
関節痛	32	(6.1)	30	(5.7)	297	(10.6)
放射線皮膚損傷	32	(6.1)	30	(5.7)	1	(0.0)

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腹痛	30	(5.7)	33	(6.2)	65	(2.3)
骨盤痛	27	(5.1)	27	(5.1)	3	(0.1)
低カルシウム血症	26	(4.9)	28	(5.3)	21	(0.8)
発疹	26	(4.9)	18	(3.4)	395	(14.1)
耳鳴	26	(4.9)	33	(6.2)	1	(0.0)
筋肉痛	22	(4.2)	17	(3.2)	146	(5.2)
そう痒症	22	(4.2)	15	(2.8)	483	(17.3)
味覚不全	21	(4.0)	28	(5.3)	27	(1.0)
尋常性白斑	2	(0.4)	0	(0.0)	159	(5.7)

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.

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]

2.7.4.2.1.2.3　Grade 3以上の有害事象

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との比較

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%）とプラセボ＋同時化学放射線療法群（68.7%）で概して類似していた[表 2.7.4-8]。

Grade 3以上の有害事象の種類及び発現割合は両群で概して同様であり、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）。

MK-3475＋同時化学放射線療法群で比較的よくみられた Grade 3以上の有害事象（発現割合5%以上）は、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、好中球減少症、リンパ球減少症及び低カリウム血症であり[表 2.7.4-8] [付録 2.7.4-2]、いずれも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事象であった。

Grade 3以上の有害事象の発現までの期間の中央値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で17.5日、プラセボ＋同時化学放射線療法群で16.0日と同程度であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-

12)。

MK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団との比較

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 2.7.4-8]。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（10パーセントポイント以上の差）は、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であった。これら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。

追加の参照データとして以下の結果を[5.3.5.3.1: ISS]に示す。

Table 5.3.5.3.3-cervical4: 14	治験での治療の実施期間で調整した Grade 3以上の有害事象（発現割合5%以上）
Table 5.3.5.3.3-cervical4: 15	器官別大分類別及び基本語別の Grade 3以上の有害事象（発現割合0%超）

表 2.7.4-8　Grade 3 以上の有害事象（いずれかの患者集団で発現割合 5%以上、発現割合順）（安全性解析対象集団）（APaT 集団）

Participants With Grade 3-5 Adverse Events
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		530		2,799	
with one or more adverse events	394	(74.6)	364	(68.7)	1,273	(45.5)
with no adverse events	134	(25.4)	166	(31.3)	1,526	(54.5)
貧血	119	(22.5)	115	(21.7)	90	(3.2)
白血球数減少	104	(19.7)	113	(21.3)	2	(0.1)
好中球数減少	81	(15.3)	80	(15.1)	3	(0.1)
リンパ球数減少	73	(13.8)	85	(16.0)	12	(0.4)
白血球減少症	69	(13.1)	58	(10.9)	4	(0.1)
好中球減少症	61	(11.6)	56	(10.6)	5	(0.2)
リンパ球減少症	46	(8.7)	44	(8.3)	6	(0.2)
低カリウム血症	29	(5.5)	20	(3.8)	25	(0.9)

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.

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]

2.7.4.2.1.2.4　Grade 3以上の副作用

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との比較

Grade 3以上の副作用の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（67.0%）とプラセボ＋同時化学放射線療法群（60.6%）との間で同程度であり、Grade 3以上の副作用の種類及び発現割合は両群で概して同様であった[表 2.7.4-9]。

MK-3475＋同時化学放射線療法群で比較的よくみられた Grade 3以上の副作用（発現割合10%以上）は、白血球数減少、貧血、好中球数減少、白血球減少症、リンパ球数減少及び好中球減少症

であり[表 2.7.4-9] [付録 2.7.4-3]、いずれも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事象であった。

MK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団との比較

Grade 3以上の副作用の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（67.0%）で安全性参照患者集団（13.8%）より高かった[表 2.7.4-9]。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以上の副作用（10パーセントポイント以上の差）は、白血球数減少、貧血、好中球数減少、白血球減少症、リンパ球数減少及び好中球減少症であった。これら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。

追加の参照データとして以下の結果を[5.3.5.3.1: ISS]に示す。

Table 5.3.5.3.3-cervical4: 17	器官別大分類別及び基本語別の Grade 3以上の副作用（発現割合0%超）

表 2.7.4-9　Grade 3 以上の副作用（いずれかの患者集団で発現割合 1%以上、発現割合順）（安全性解析対象集団）（APaT 集団）

Participants With Drug-Related Grade 3-5 Adverse Events
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		530		2,799	
with one or more adverse events	354	(67.0)	321	(60.6)	386	(13.8)
with no adverse events	174	(33.0)	209	(39.4)	2,413	(86.2)
白血球数減少	102	(19.3)	111	(20.9)	0	(0.0)
貧血	99	(18.8)	84	(15.8)	13	(0.5)
好中球数減少	77	(14.6)	78	(14.7)	2	(0.1)
白血球減少症	67	(12.7)	57	(10.8)	3	(0.1)
リンパ球数減少	63	(11.9)	75	(14.2)	4	(0.1)
好中球減少症	56	(10.6)	51	(9.6)	3	(0.1)
リンパ球減少症	44	(8.3)	39	(7.4)	2	(0.1)
血小板数減少	25	(4.7)	13	(2.5)	1	(0.0)
下痢	22	(4.2)	23	(4.3)	25	(0.9)
低カリウム血症	22	(4.2)	15	(2.8)	7	(0.3)
低マグネシウム血症	12	(2.3)	11	(2.1)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(1.7)	5	(0.9)	14	(0.5)
発熱性好中球減少症	8	(1.5)	5	(0.9)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	(1.5)	2	(0.4)	6	(0.2)
悪心	7	(1.3)	9	(1.7)	10	(0.4)
血小板減少症	7	(1.3)	6	(1.1)	3	(0.1)
低カルシウム血症	6	(1.1)	4	(0.8)	0	(0.0)
尿路感染	6	(1.1)	2	(0.4)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	5	(0.9)	7	(1.3)	11	(0.4)
疲労	4	(0.8)	4	(0.8)	30	(1.1)
大腸炎	3	(0.6)	2	(0.4)	27	(1.0)
嘔吐	3	(0.6)	7	(1.3)	9	(0.3)

Participants With Drug-Related Grade 3-5 Adverse Events
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肺臓炎	2	(0.4)	0	(0.0)	32	(1.1)

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.

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]

2.7.4.2.1.3　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の種類は、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測できるものであり、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]。

全体で、MK-3475＋同時化学放射線療法群の5例（0.9%）及びプラセボ＋同時化学放射線療法群の6例（1.1%）が有害事象により死亡した（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 12-6）。このうち治験担当医師により治験での治療との関連ありと判定された事象は、MK-3475＋同時化学放射線療法群の2例（0.4%、免疫性胃炎及び大腸穿孔）及びプラセボ＋同時化学放射線療法群の2例（0.4%、骨髄機能不全及び好中球減少性大腸炎）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-27）。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。

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。

追加の参照データとして以下の結果を[5.3.5.3.1: ISS]に示す。

Table 5.3.5.3.3-cervical4: 19	死亡に至った副作用（発現割合0%超、発現割合順）

表 2.7.4-10　最終投与後 90 日までに発現し死亡に至った有害事象
（いずれかの患者集団で発現割合 0%超、発現割合順）
（安全性解析対象集団）（APaT 集団）

Participants With Adverse Events Resulting in Death Up to 90 Days of Last Dose
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		530		2,799	
with one or more adverse events	5	(0.9)	6	(1.1)	110	(3.9)
with no adverse events	523	(99.1)	524	(98.9)	2,689	(96.1)
免疫性胃炎	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腸穿孔	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
敗血症	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
尿路性敗血症	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
膣出血	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
胃腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
誤嚥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
骨髄機能不全	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
脳浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
悪液質	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心停止	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心タンポナーデ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心肺停止	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心肺不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
自殺既遂	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
死亡	0	(0.0)	1	(0.2)	17	(0.6)
びまん性肺胞障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
消化管穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
全身健康状態悪化	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.2)

Participants With Adverse Events Resulting in Death Up to 90 Days of Last Dose
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
喀血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
出血性梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
出血性卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
血胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肝不全	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
低酸素症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
感染性胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
腸管穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
癌性リンパ管症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
精神状態変化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
多臓器機能不全症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
好中球減少性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.4)
誤嚥性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
肺臓炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
肺出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸窮迫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.2)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
軟部組織感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
脊髄圧迫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
外傷性頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Participants With Adverse Events Resulting in Death Up to 90 Days of Last Dose
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+ CCRT		KN-A18 Placebo+CCRT		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
上部消化管出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(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.

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

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]

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　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。

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との比較

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%）で同程度であった[表 2.7.4-11]。両群で比較的多く報告された重篤な有害事象（発現割合1%以上）は貧血、尿路感染、発熱及び下痢であり、MK-3475＋同時化学放射線療法群では敗血症及び腟出血も比較的多く報告された[表 2.7.4-11]。

発現割合が1%以上の重篤な有害事象のうち、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重篤な有害事象はなかった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Figure 12-3）。

MK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団との比較

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%）で安全性参照患者集団（37.2%）より低かった[表 2.7.4-11]。

追加の参照データとして以下の結果を[5.3.5.3.1: ISS]に示す。

Table 5.3.5.3.3-cervical4: 21	治験での治療の実施期間で調整した重篤な有害事象（発現割合1%以上）