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）

Participants With Serious Adverse Events Up to 90 Days of Last Dose
(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	150	(28.4)	131	(24.7)	1,042	(37.2)
with no adverse events	378	(71.6)	399	(75.3)	1,757	(62.8)
貧血	15	(2.8)	13	(2.5)	31	(1.1)
尿路感染	15	(2.8)	11	(2.1)	15	(0.5)
発熱	13	(2.5)	10	(1.9)	35	(1.3)
下痢	9	(1.7)	6	(1.1)	26	(0.9)
敗血症	6	(1.1)	3	(0.6)	14	(0.5)
膣出血	6	(1.1)	5	(0.9)	0	(0.0)
急性腎障害	4	(0.8)	6	(1.1)	22	(0.8)
大腸炎	3	(0.6)	2	(0.4)	31	(1.1)
胸水	3	(0.6)	0	(0.0)	48	(1.7)
腎盂腎炎	3	(0.6)	6	(1.1)	1	(0.0)
肺臓炎	2	(0.4)	0	(0.0)	46	(1.6)
肺塞栓症	2	(0.4)	1	(0.2)	41	(1.5)
呼吸困難	1	(0.2)	0	(0.0)	45	(1.6)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	94	(3.4)

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]

2.7.4.2.1.4.2　重篤な副作用

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

重篤な副作用の発現割合は MK-3475＋同時化学放射線療法群（17.2%）とプラセボ＋同時化学

放射線療法群（12.3%）で概して類似していた[表 2.7.4-12]。比較的よくみられた重篤な副作用（発現割合1%以上）は同時化学放射線療法に関連する事象として知られているものであり、MK-3475＋同時化学放射線療法群では貧血、発熱及び下痢、プラセボ＋同時化学放射線療法群では貧血が報告された[表 2.7.4-12]。

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

重篤な副作用の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（17.2%）で安全性参照患者集団（10.1%）より高かった[表 2.7.4-12]。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」、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」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り、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概して一貫しており、MK-3475と同時化学放射線療法の併用において予想されるものであった。

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: 24	器官別大分類別及び基本語別の重篤な副作用（発現割合0%超）

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）

Participants With Drug-Related Serious Adverse Events Up to 90 Days of Last Dose
(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	91	(17.2)	65	(12.3)	282	(10.1)
with no adverse events	437	(82.8)	465	(87.7)	2,517	(89.9)
貧血	14	(2.7)	7	(1.3)	4	(0.1)
発熱	9	(1.7)	5	(0.9)	10	(0.4)
下痢	8	(1.5)	4	(0.8)	17	(0.6)
肺臓炎	2	(0.4)	0	(0.0)	44	(1.6)

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.
[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]

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　治療の中止に至った有害事象

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。

2.7.4.2.1.5.1.1　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とプラセボ＋同時化学放射線療法との比較</u>

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%であった[表 2.7.4-5]。MK-3475＋同時化学放射

線療法群で比較的よくみられたいずれかの治療の中止に至った有害事象（発現割合1%以上）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であり、プラセボ＋同時化学放射線療法群と概して類似していた（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 25）。これらは同時化学放射線療法と関連が知られる有害事象であった。MK-3475＋同時化学放射線療法群で、2%以上で報告されたいずれかの治療の中止に至った有害事象はなかった。

MK-3475又はプラセボ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7.0%、プラセボ＋同時化学放射線療法群で3.0%であり、いずれの事象も発現割合は1%未満であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-33）。MK-3475＋同時化学放射線療法群で、2例（0.4%）以上で報告された MK-3475の中止に至った有害事象は、下痢、AST 増加、ALT 増加、肺臓炎、大腸炎及びそう痒症であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-33）。これらの事象は、MK-3475との関連が知られる免疫関連の有害事象又はそれらに関連する症状や臨床検査値異常であった。

放射線治療の中止に至った有害事象は両群ともに4例（0.8%）のみであり、2例以上で放射線治療の中止に至った有害事象はなかった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-35）。

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

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（17.4%）で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、いずれも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。

MK-3475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（7.0%）と安全性参照患者集団（11.9%）で概して類似しており、両群間に臨床的に意味のある差はなかった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 26）。

2.7.4.2.1.5.1.2　治療の中止に至った副作用

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副作用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

いずれかの治療の中止に至った副作用の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で15.3%、プラセボ＋同時化学放射線療法群で12.6%と同程度であった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 27）。MK-3475＋同時化学放射線療法群で比較的よくみられたいずれかの治療の中止に至った副作用（発現割合1%以上）は、好中球減少症、白血球減少症、好中球数減少、

白血球数減少及び下痢であり、概してプラセボ＋同時化学放射線療法群と類似していた（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 27）。

MK-3475又はプラセボの中止に至った副作用の発現割合はMK-3475＋同時化学放射線療法群で6.1%、プラセボ＋同時化学放射線療法群で1.9%であり、いずれの事象も発現割合は1%未満であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-36）。MK-3475＋同時化学放射線療法群で、2例（0.4%）以上で報告されたMK-3475の中止に至った副作用は、下痢、AST増加、ALT増加、肺臓炎及び大腸炎であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-36）。これらの事象は、MK-3475との関連が知られる免疫関連の有害事象又はそれらに関連する症状や臨床検査値異常であった。

放射線治療の中止に至った副作用の発現割合はMK-3475＋同時化学放射線療法群で1例（0.2%）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で3例（0.6%）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.3-38）。

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

いずれかの治療の中止に至った副作用の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（15.3%）で安全性参照患者集団（5.2%）より高かった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 27）。この差は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。MK-3475の中止に至った副作用の発現割合はMK-3475＋同時化学放射線療法群（6.1%）と安全性参照患者集団（5.2%）で同程度であった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 28）。

2.7.4.2.1.5.2　治療の中断に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.2.1　治療の中断に至った有害事象

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断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。

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

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おり、MK-3475と同時化学放射線療法の併用において予想されるものであった。

MK-3475又はプラセボ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（42.6%）でプラセボ＋同時化学放射線療法群（35.5%）より高かった（[5.3.5.3.1: ISS] Table

5.3.5.3.3-cervical4: 30)。MK-3475＋同時化学放射線療法群で、比較的よくみられた MK-3475又はプラセボの中断に至った有害事象（発現割合5%以上）は、貧血及び COVID-19であり、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

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り、いずれも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。

MK-3475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（42.6%）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: 30)。この違いは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り、いずれも MK-3475に同時化学放射線療法を併用したこと、並びに 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によるものと考えられ、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同様であった。

2.7.4.2.1.5.2.2　治療の中断に至った副作用

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断に至った副作用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

いずれかの治療の中断に至った副作用の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（45.3%）でプラセボ＋同時化学放射線療法群（37.7%）より高かった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 31)。MK-3475＋同時化学放射線療法群で比較的よくみられたいずれかの治療の中断に至った副作用（発現割合5%以上）は、好中球数減少、白血球数減少、貧血、下痢及び血小板数減少であり、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。

MK-3475又はプラセボの中断に至った副作用の発現割合は MK-3475＋同時化学放射線療法群（18.6%）でプラセボ＋同時化学放射線療法群（8.9%）より高かった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 32)。MK-3475＋同時化学放射線療法群において、1%以上で報告された MK-3475の中断に至った副作用は、ALT 増加、下痢、好中球数減少、貧血、AST 増加及び発疹であり、いずれも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。

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

いずれかの治療の中断に至った副作用の発現割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群（45.3%）で安全性参照患者集団（12.5%）より高かった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 31）。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多くみられたいずれかの治療の中断に至った副作用（5パーセントポイント以上の差）は、好中球数減少、白血球数減少、貧血及び血小板数減少であり、いずれも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。

MK-3475の中断に至った副作用の発現割合は MK-3475＋同時化学放射線療法群で18.6%、安全性参照患者集団で12.5%であった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 32）。この違いは器官別大分類のうち「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」に含まれる事象によるものであり、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同様であった。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多くみられた MK-3475の中断に至った副作用（1パーセントポイント以上の差）は、ALT 増加、好中球数減少及び下痢であった。いずれも同時化学放射線療法に関連する事象として知られており、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。

2.7.4.2.1.5.3　特に注目すべき有害事象（AEOSI）

特に注目すべき有害事象（AEOSI）として、MK-3475との関連が知られる免疫関連の有害事象及び Infusion Reactions を評価した。MedDRA 基本語に基づく AEOSI の定義及び叙述は[5.3.5.1.1: PA18V01] 16.2.7.2 項に記載する。

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。AEOSIによる死亡はなかった[表 2.7.4-13]。

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 2.7.4-13]。これは主に、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（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 36）。また、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較して治験での治療の実施期間が長かったことも一因であると考えられた。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。

AEOSIのプロファイルはMK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団で概して類似していた[表 2.7.4-13]。Grade 3以上の有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、並びに治験での治療の中止に至った有害事象及び副作用、治験での治療の中止に至った重篤な有害事象及び副作用の発現割合は同程度であり[表 2.7.4-13]、同時化学放射線療法の併用による MK-3475 特異的な免疫関連の有害事象のリスク増加はないことが示唆された。

MK-3475＋同時化学放射線療法群で多く報告された AEOSI（発現割合1%以上）は、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、大腸炎及び肺臓炎であった。これらのうち、甲状腺機能低下症（MK-3475＋同時化学放射線療法群：19.1%、安全性参照患者集団：8.4%、以下同順）及び甲状腺機能亢進症（11.4%、3.4%）の発現割合は 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（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 35）。MK-3475＋同時化学放射線療法群で報告された AEOSI の大多数が軽度（Grade 1：11.2%）から中等度（Grade 2：17.2%）であり（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 36）、非重篤で、支持療法や治験での治療の中断、並びに副腎皮質ホルモン剤の使用により管理され、治験での治療の中止には至らなかった。

MK-3475＋同時化学放射線療法群における、MK-3475の初回投与からAEOSIが最初に発現するまでの期間及び持続期間の中央値は、安全性参照患者集団と概して同様であった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 40）。MK-3475＋同時化学放射線療法群でAEOSIの治療を目的とした副腎皮質ホルモン剤の使用状況は、MK-3475単独投与の安全性参照患者集団と同様であった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 38、Table 5.3.5.3.3-cervical4: 39）。データカットオフ時点で、AEOSI の転帰は回復（39.5%、44.6%）、回復したが後遺症あり（1.2%、1.2%）、軽快（22.1%、3.7%）又は未回復（37.2%、47.8%）であり、MK-3475＋同時化学放射線療法群と安全性参照患者集団で概して同様であった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 37）。

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: 41～67	AEOSI カテゴリー別の AEOSI の要約

表 2.7.4-13　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]

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

A18試験の MK-3475＋同時化学放射線療法群で死亡、重篤な副作用、治験での治療の中止に至った有害事象及び AEOSI を含むその他の重要な有害事象を発現した患者の叙述は[5.3.5.1.1: PA18V01] 16.2.7.2 項に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

A18試験の 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。

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又は4の事象を含め、多くみられた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った。

比較的よくみられた Grade 3又は4の臨床検査値異常（発現割合20%以上）は、同時化学放射線療法に関連する骨髄抑制（リンパ球数減少、白血球数減少、好中球数減少及びヘモグロビン減少）であり、発現割合は両群で同程度であった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 68）。臨床検査値異常の多くは Grade 1又は2であった。

いずれの治療群においても、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）。

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

臨床検査値異常が認められた患者の割合は、MK-3475＋同時化学放射線療法群及びプラセボ＋同時化学放射線療法群ともに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）。

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発現割合が高かった（20パーセントポイント以上の差）臨床検査値異常は、白血球数減少（MK-3475＋同時化学放射線療法群：96.0%、プラセボ＋同時化学放射線療法群：12.1%、以下同順）、好中球数減少（72.5%、6.9%）、リンパ球数減少（99.1%、35.5%）、血小板数減少（65.1%、11.7%）、マグネシウム減少（59.2%、15.7%）、ヘモグロビン減少（85.6%、42.3%）、カリウム減少（39.5%、12.6%）及び ALT 増加（48.0%、23.7%）であった。

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発現割合が高かった（5パーセントポイント以上の差）Grade 3以上の臨床検査値異常は、リンパ球数減少（96.4%、7.9%）、白血球数減少（50.3%、0.5%）、好中球数減少（32.6%、1.2%）、ヘモグロビン減少（24.1%、4.5%）、マグネシウム減少（10.5%、0.2%）及び血小板数減少（7.6%、1.3%）であった。

発現割合が高かったこれらの臨床検査値異常は、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。

2.7.4.4　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

A18試験で評価したバイタルサイン及びその他の身体的所見については[5.3.5.1.1: PA18V01] 12.4項に記載する。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因として年齢（65歳未満又は65歳以上）、人種（白人、白人以外又は報告なし）、性別及び ECOG PS（0又は1）、外因性要因として地域（米国又は米国以外）の部分集団での有害事象を検討した。MK-3475＋同時化学放射線療法群で認められた年齢、人種、ECOG PS 及び地域に基づく所見は 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同様であった。また、特別な患者集団及び状況下において、MK-3475と同時化学放射線療法の併用に安全性の懸念を示唆する傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢

いずれの年齢層においても、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。

A18試験の両群の有害事象プロファイルは、以下の違いを除き、65歳未満と65歳以上の部分集団で概して同程度であった[表 2.7.4-14]。

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：重篤な副作用の発現割合は65歳以上の患者で高かった。
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：治験での治療の中止に至った有害事象及び副作用の発現割合は65歳以上の患者で高かった。

安全性参照患者集団では、重篤な有害事象が65歳未満（34.8%）と65歳以上（40.3%）で異なっていたことを除き、65歳以上と65歳未満の部分集団で概して同様であった[表 2.7.4-14]。A18試験では65歳以上の患者数が少ないことから、MK-3475＋同時化学放射線療法群の結果の解釈には注意が必要である。

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）

Adverse Event Summary by Age Category (<65, ≥65 Years)
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+CCRT				KN-A18 Placebo+CCRT				Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]			
	<65		>=65		<65		>=65		<65		>=65	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	472		56		453		77		1,587		1,212	
with one or more adverse events	469	(99.4)	56	(100.0)	449	(99.1)	77	(100.0)	1,547	(97.5)	1,180	(97.4)
with no adverse event	3	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.9)	0	(0.0)	40	(2.5)	32	(2.6)
with drug-related[a] adverse events	452	(95.8)	55	(98.2)	434	(95.8)	75	(97.4)	1,164	(73.3)	898	(74.1)
with toxicity grade 3-5 adverse events	353	(74.8)	41	(73.2)	309	(68.2)	55	(71.4)	695	(43.8)	578	(47.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	316	(66.9)	38	(67.9)	273	(60.3)	48	(62.3)	202	(12.7)	184	(15.2)
with serious adverse events	132	(28.0)	18	(32.1)	106	(23.4)	25	(32.5)	553	(34.8)	489	(40.3)
with serious drug-related adverse events	77	(16.3)	14	(25.0)	54	(11.9)	11	(14.3)	145	(9.1)	137	(11.3)
who died	4	(0.8)	1	(1.8)	4	(0.9)	2	(2.6)	46	(2.9)	64	(5.3)
who died due to a drug-related adverse event	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	6	(0.5)
discontinued drug due to an adverse event	80	(16.9)	12	(21.4)	56	(12.4)	19	(24.7)	164	(10.3)	170	(14.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	69	(14.6)	12	(21.4)	52	(11.5)	15	(19.5)	66	(4.2)	80	(6.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	22	(4.7)	4	(7.1)	12	(2.6)	8	(10.4)	123	(7.8)	130	(10.7)

C Confidential

Adverse Event Summary by Age Category (<65, ≥65 Years)
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+CCRT				KN-A18 Placebo+CCRT				Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]			
	<65		>=65		<65		>=65		<65		>=65	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	16	(3.4)	4	(7.1)	9	(2.0)	4	(5.2)	47	(3.0)	54	(4.5)

[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]

C Confidential

2.7.4.5.1.2　性別

A18試験の患者は全て女性であり、MK-3475＋同時化学放射線療法群の有害事象プロファイルに性別に関連した特定の傾向は認められなかった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 70）。

2.7.4.5.1.3　人種

MK-3475＋同時化学放射線療法群の有害事象プロファイルは人種別で概して同様であり、特定の傾向は認められなかった（[5.3.5.3.1: ISS] Table 5.3.5.3.3-cervical4: 71）。

2.7.4.5.1.4　ECOG PS

MK-3475＋同時化学放射線療法群の有害事象プロファイルは ECOG PS 別で概して同様であり、特定の傾向は認められなかった。

A18試験の両群の有害事象プロファイルは、以下の違いを除き、ECOG PS が0と1の患者で概して同程度であった[表 2.7.4-15]。

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：重篤な有害事象及び治療の中止に至った副作用の発現割合は、ECOG PS が1の患者で高かった。
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：Grade 3以上の有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、治療の中止に至った有害事象及び副作用の発現割合は、ECOG PS が1の患者で高かった。

安全性参照患者集団では、治療の中止に至った副作用の発現割合は、ECOG PS が0と1の患者で同程度であったことを除き、MK-3475＋同時化学放射線療法群と概して同様の傾向がみられた。

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）

Adverse Event Summary by ECOG Status Category (0, 1)
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+CCRT				KN-A18 Placebo+CCRT				Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]			
	[0] Normal Activity		[1] Symptoms, but ambulatory		[0] Normal Activity		[1] Symptoms, but ambulatory		[0] Normal Activity		[1] Symptoms, but ambulatory	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	380		148		396		134		1,446		1,347	
with one or more adverse events	377	(99.2)	148	(100.0)	393	(99.2)	133	(99.3)	1,417	(98.0)	1,305	(96.9)
with no adverse event	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.7)	29	(2.0)	42	(3.1)
with drug-related[a] adverse events	359	(94.5)	148	(100.0)	379	(95.7)	130	(97.0)	1,149	(79.5)	911	(67.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	278	(73.2)	116	(78.4)	262	(66.2)	102	(76.1)	588	(40.7)	682	(50.6)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	250	(65.8)	104	(70.3)	231	(58.3)	90	(67.2)	201	(13.9)	184	(13.7)
with serious adverse events	101	(26.6)	49	(33.1)	89	(22.5)	42	(31.3)	467	(32.3)	572	(42.5)
with serious drug-related adverse events	61	(16.1)	30	(20.3)	39	(9.8)	26	(19.4)	149	(10.3)	133	(9.9)
who died	2	(0.5)	3	(2.0)	3	(0.8)	3	(2.2)	38	(2.6)	71	(5.3)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.3)	1	(0.7)	1	(0.3)	1	(0.7)	4	(0.3)	6	(0.4)
discontinued drug due to an adverse event	63	(16.6)	29	(19.6)	47	(11.9)	28	(20.9)	148	(10.2)	185	(13.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	53	(13.9)	28	(18.9)	43	(10.9)	24	(17.9)	82	(5.7)	64	(4.8)
discontinued drug due to a serious adverse event	16	(4.2)	10	(6.8)	12	(3.0)	8	(6.0)	104	(7.2)	148	(11.0)

C Confidential

Adverse Event Summary by ECOG Status Category (0, 1)
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+CCRT				KN-A18 Placebo+CCRT				Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]			
	[0] Normal Activity		[1] Symptoms, but ambulatory		[0] Normal Activity		[1] Symptoms, but ambulatory		[0] Normal Activity		[1] Symptoms, but ambulatory	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	10	(2.6)	10	(6.8)	8	(2.0)	5	(3.7)	52	(3.6)	49	(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]

C Confidential

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　地域

いずれの地域においても、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。

MK-3475＋同時化学放射線療法群における有害事象プロファイルは、以下の違いを除き、米国の患者と米国以外の地域の患者で概して同様であった[表 2.7.4-16]。

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：重篤な有害事象及び副作用の発現割合は米国以外の地域の患者で高く、治療の中止に至った有害事象及び副作用の発現割合は米国の患者で高かった。
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：Grade 3以上の有害事象及び副作用の発現割合は米国以外の地域の患者で高く、重篤な副作用の発現割合は米国の患者で高かった。

安全性参照患者集団では、これらの違いはみられなかった。A18試験では米国の患者数が少なかったことから、MK-3475＋同時化学放射線療法群の結果の解釈には注意が必要である。

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）

Adverse Event Summary by Region (US, Ex-US)
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+CCRT				KN-A18 Placebo+CCRT				Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]			
	US		Ex-US		US		Ex-US		US		Ex-US	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	22		506		33		497		1,250		1,549	
with one or more adverse events	22	(100.0)	503	(99.4)	33	(100.0)	493	(99.2)	1,223	(97.8)	1,504	(97.1)
with no adverse event	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.8)	27	(2.2)	45	(2.9)
with drug-related[a] adverse events	20	(90.9)	487	(96.2)	31	(93.9)	478	(96.2)	927	(74.2)	1,135	(73.3)
with toxicity grade 3-5 adverse events	16	(72.7)	378	(74.7)	20	(60.6)	344	(69.2)	579	(46.3)	694	(44.8)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	15	(68.2)	339	(67.0)	17	(51.5)	304	(61.2)	157	(12.6)	229	(14.8)
with serious adverse events	5	(22.7)	145	(28.7)	8	(24.2)	123	(24.7)	459	(36.7)	583	(37.6)
with serious drug-related adverse events	2	(9.1)	89	(17.6)	7	(21.2)	58	(11.7)	97	(7.8)	185	(11.9)
who died	0	(0.0)	5	(1.0)	0	(0.0)	6	(1.2)	31	(2.5)	79	(5.1)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.2)	8	(0.5)
discontinued drug due to an adverse event	6	(27.3)	86	(17.0)	3	(9.1)	72	(14.5)	149	(11.9)	185	(11.9)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	5	(22.7)	76	(15.0)	3	(9.1)	64	(12.9)	65	(5.2)	81	(5.2)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	26	(5.1)	1	(3.0)	19	(3.8)	108	(8.6)	145	(9.4)

C Confidential

Adverse Event Summary by Region (US, Ex-US)
(APaT Population)

	KN-A18 Pembrolizumab+CCRT				KN-A18 Placebo+CCRT				Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[g]			
	US		Ex-US		US		Ex-US		US		Ex-US	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	20	(4.0)	1	(3.0)	12	(2.4)	39	(3.1)	62	(4.0)

[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]

C Confidential

2.7.4.5.3　免疫原性

MK-3475投与における免疫原性について、本申請で新たな評価は実施していないものの、尿路上皮癌の承認申請にて、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌及びその他のがん患者を統合した解析により評価済みである（290324003、2.7.2.4.1 項）。その結果、MK-3475の投与により抗 MK-3475抗体の産生が惹起される可能性は低いことを確認した[2.5.3.4 項]。

2.7.4.5.4　薬物相互作用

MK-3475は静脈内投与される IgG 抗体であり、異化作用によって消失することから、食事又は薬物との相互作用によってMK-3475の曝露量は影響を受けないと推察される。特に、CYP 及びその他の代謝酵素に影響を与える薬物が免疫グロブリンの異化作用を阻害する可能性はほとんどなく、MK-3475が薬物動態学的薬物相互作用を受ける可能性は考えにくいことから、薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない。なお、MK-3475とシスプラチンの相互作用については、MK-3475の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する承認申請時に評価済みであり、MK-3475と5-FU 及びシスプラチンを併用した際の薬物相互作用は認められていない（310122001、2.7.2.3.3.2 項）[2.5.3.3 項]。

2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

A18試験で妊娠は報告されていない（[5.3.5.1.1: PA18V01] 16.2.7 項）。

妊娠中は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ、MK-3475を投与すべきである。また、MK-3475のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、多くの薬剤及びヒト IgG 抗体は母乳中に移行することが知られているため、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続若しくは中止、又は MK-3475の中止を検討すること。

2.7.4.5.6　過量投与

A18試験では過量投与を MK-3475 1,000 mg 以上（規定用量である200 mg 及び400 mg のそれぞれ5倍以上及び2.5倍以上）の用量と定義した。A18試験で過量投与は認められなかった[5.3.5.1.1: PA18V01]。

2.7.4.5.7　薬物乱用

抗 PD-1モノクローナル抗体で薬物乱用や薬物依存を引き起こす可能性は予測されておらず、MK-3475の薬物乱用は報告されていない。

2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

抗 PD-1モノクローナル抗体で離脱症状及び反跳現象は予測されておらず、これまでの MK-3475の臨床試験においても離脱症状及び反跳現象は認められていない。

2.7.4.5.9　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

抗PD-1モノクローナル抗体で認知機能の障害は予測されていない。MK-3475が自動車運転及び機械操作又は精神機能に及ぼす影響を検討する試験は実施していない。

2.7.4.6　市販後データ

国内外で得られた市販後の安全性データを、最新の PSUR（調査単位期間：2022年9月4日～2023年3月3日）を基に記載した。

2.7.4.6.1　市販後の使用経験

MK-3475は、米国をはじめとする世界各国において悪性黒色腫、非小細胞肺癌、尿路上皮癌等の様々な効能又は効果で承認されている。適応症や体重により用量が異なる患者を少数含むため本剤の推定使用患者数（人年）を厳密に算出することは困難であるものの、販売開始から2023年3月3日までの累積出荷量は[redacted]サイクル分であることから、1回投与量200 mg として患者1人あたりの投与サイクルを年間15.9サイクルと仮定した場合、推定使用患者は約[redacted]人年であった。

2.7.4.6.2　市販後の副作用

海外での販売開始から2023年3月3日までの期間に、海外規制当局からの情報及び文献からの報告を含め企業が収集した国内外の自発報告として105,348件の副作用が報告された。105,348件のうち、54,505件が重篤な副作用、50,843件が非重篤な副作用であった。これら副作用の MedDRA 器官別大分類別及び基本語別発現件数を PSUR に示す（[5.3.6.1: PSUR] Appendix 20.3.1 項）。

2.7.4.6.3　CCDS の改訂

当該調査単位期間（2022年9月4日～2023年3月3日）に安全性に関連した CCDS の改訂はなかった。

2.7.4.6.4　市販後データにおける結論

最新の PSUR に記載されたデータを分析、検討した結果、今までに確立された本剤の良好なベネフィットリスクプロファイルが再確認された。また、安全性の懸念を示す知見は適切に医薬品リスク管理計画書に反映されており、医薬品リスク管理計画に基づき実施される安全性監視計画

及びリスク最小化計画により、本剤の市販後の安全性は確保できると考える。

2.7.4.7　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）

A18試験の日本人集団では、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41例及びプラセボ＋同時化学放射線療法群48例が治験薬を1回以上投与された[表 2.7.4-17]。

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 2.7.4-17]。投与期間の分布は[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 1.3.4 項に示す。

表 2.7.4-17　投与状況の要約（A18 試験）（日本人 APaT 集団）

Summary of Drug Exposure
(Japan APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT (N=41)	Placebo + CCRT (N=48)
Duration on Therapy (Months)		
n	41	48
Mean (SD)	11.87 (7.36)	10.14 (6.75)
Median	12.22	8.30
Range	1.12 to 24.38	1.08 to 22.87
Number of Cycles		
n	41	48
Mean (SD)	11.39 (5.65)	10.31 (5.31)
Median	12.00	9.00
Range	1.00 to 20.00	1.00 to 20.00
Number of cycles of Pembro/Placebo refer to Q3W cycles from C1 to C5 and Q6W from C6 onward.		
Database Cutoff Date: 09JAN2023		

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adexsum]

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）

日本人集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、[2.7.3.5.1.1 項]に示す。

2.7.4.7.3　有害事象（IA1）

<u>有害事象の要約</u>

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安全性プロファイルは、全集

団と概して同様であり、管理可能であった。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ける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 2.7.4-18]。

治験での治療の実施期間で調整した有害事象の発現率（件／100人･月）は両群間で概して同程度であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.1.2 項）。

表 2.7.4-18　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]

有害事象

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であった[付録 2.7.4-4]。日本人集団の有害事象（発現割合0%超、発現割合順）を[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.2.1 項に示す。

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]。

副作用

副作用は日本人集団の全例で発現した。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、倦怠感及び食欲減退であった[付録 2.7.4-5]。日本人集団の副作用（発現割合0%超、発現割合順）を[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.2.3 項に示す。

MK-3475＋同時化学放射線療法群で発現割合が10%以上の Grade 3以上の副作用は、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、貧血及び下痢であった[付録 2.7.4-5]。

重篤な有害事象

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%）で概して類似していた[表 2.7.4-18]。MK-3475＋同時化学放射線療法群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、食欲減退、下痢及び骨盤内感染であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.5.1 項）。

重篤な副作用

重篤な副作用の発現割合は MK-3475＋同時化学放射線療法群（19.5%）とプラセボ＋同時化学

放射線療法群（12.5%）で概して類似していた[表 2.7.4-18]。MK-3475＋同時化学放射線療法群で2例以上に認められた重篤な副作用は、下痢及び食欲減退であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.5.2 項）。

治療の中止に至った有害事象

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 2.7.4-18]。MK-3475＋同時化学放射線療法群で2例以上に報告されたいずれかの治療の中止に至った有害事象は好中球数減少のみであった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.6.1 項）。

MK-3475又はプラセボ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9.8%、プラセボ＋同時化学放射線療法群で8.3%であり、2例以上で認められた MK-3475の中止に至った有害事象はなかった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.6.2 項）。日本人集団で放射線治療の中止に至った有害事象は報告されなかった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.6.4 項）。

追加の参照データとして以下の結果を[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list]に示す。

3.6.5	いずれかの治療の中止に至った副作用（発現割合0%超）（日本人 APaT 集団）
3.6.6	MK-3475又はプラセボの中止に至った副作用（発現割合0%超）（日本人 APaT 集団）
3.6.7	シスプラチンの中止に至った副作用（発現割合0%超）（日本人 APaT 集団）
3.6.8	放射線治療の中止に至った副作用（発現割合0%超）（日本人 APaT 集団）

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（51.2%）とプラセボ＋同時化学放射線療法群（50.0%）で概して同程度であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.7.1 項）。MK-3475又はプラセボ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で46.3%、プラセボ＋同時化学放射線療法群で33.3%であり、3例以上で認められた MK-3475の中断に至った有害事象は下痢及び COVID-19のみであった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 3.7.2 項）。

追加の参照データとして以下の結果を[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list]に示す。

3.7.5	いずれかの治療の中断に至った副作用（発現割合0%超）（日本人 APaT 集団）
3.7.6	MK-3475又はプラセボの中断に至った副作用（発現割合0%超）（日本人 APaT 集団）
3.7.7	シスプラチンの中断に至った副作用（発現割合0%超）（日本人 APaT 集団）
3.7.8	放射線治療の中断に至った副作用（発現割合0%超）（日本人 APaT 集団）

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 2.7.4-19　AEOSI の要約（A18 試験）（日本人 APaT 集団）

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

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	41		48	
with one or more adverse events	14	(34.1)	5	(10.4)
with no adverse event	27	(65.9)	43	(89.6)
with drug-related[a] adverse events	12	(29.3)	5	(10.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	2	(4.9)	1	(2.1)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	2	(4.9)	1	(2.1)
with serious adverse events	1	(2.4)	1	(2.1)
with serious drug-related adverse events	1	(2.4)	1	(2.1)
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	3	(7.3)	0	(0.0)
discontinued MK-3475/PLACEBO	2	(4.9)	0	(0.0)
discontinued CISPLATIN	1	(2.4)	0	(0.0)
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	3	(7.3)	0	(0.0)
discontinued MK-3475/PLACEBO	2	(4.9)	0	(0.0)
discontinued CISPLATIN	1	(2.4)	0	(0.0)
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	1	(2.4)	0	(0.0)
discontinued MK-3475/PLACEBO	1	(2.4)	0	(0.0)
discontinued CISPLATIN	0	(0.0)	0	(0.0)
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	1	(2.4)	0	(0.0)
discontinued MK-3475/PLACEBO	1	(2.4)	0	(0.0)
discontinued CISPLATIN	0	(0.0)	0	(0.0)
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)
(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]

2.7.4.8　安全性の結果（IA2）

2.7.4.8.1　全集団での安全性（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以下に要約する。詳細は治験総括報告書[5.3.5.1.2: PA18V02]に、また安全性参照患者集団の結果を含めた IA2の有害事象の集計は[5.3.5.3.2: ISSV02]に示す。

2.7.4.8.1.1　全般的な曝露状況（IA2）

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]。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（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.1-14、Table 14.1-15）。

表 2.7.4-20　投与状況の要約（A18 試験）（APaT 集団）－IA2－

Summary of Drug Exposure
(APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT (N=528)	Placebo + CCRT (N=530)
Duration on Therapy (Months)		
n	528	530
Mean (SD)	16.19 (8.14)	15.81 (8.17)
Median	18.96	18.14
Range	0.03 to 31.74	0.07 to 31.87
Number of Cycles		
n	528	530
Mean (SD)	14.52 (6.00)	14.29 (6.00)
Median	17.00	16.00
Range	1.00 to 20.00	1.00 to 20.00
Number of cycles of Pembro/Placebo refer to Q3W cycles from C1 to C5 and Q6W from C6 onward.		
Database Cutoff Date: 08JAN2024		

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adexsum]

2.7.4.8.1.2　有害事象（IA2）

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、IA2のデータカットオフ時点でも IA1と同様に 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 2.7.4-21]。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 2.7.4-5]と比較して高かった。

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%）で高かった[表 2.7.4-13] [表 2.7.4-22]。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] 12.2.3 項、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 2.7.4-21　有害事象の要約（A18 試験）（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 2.7.4-22　AEOSI の要約（A18 試験）（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]

2.7.4.8.2　日本人集団での安全性（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[表 2.7.4-24]、IA1と同様に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 2.7.4-23　投与状況の要約（A18 試験）（日本人 APaT 集団）－IA2－

Summary of Drug Exposure

(Japan APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT (N=41)	Placebo + CCRT (N=48)
Duration on Therapy (Months)		
n	41	48
Mean (SD)	16.75 (8.73)	15.89 (8.07)
Median	20.73	18.96
Range	1.12 to 29.67	1.08 to 25.07
Number of Cycles		
n	41	48
Mean (SD)	14.90 (6.59)	14.44 (6.26)
Median	18.00	16.50
Range	1.00 to 20.00	1.00 to 20.00
Number of cycles of Pembro/Placebo refer to Q3W cycles from C1 to C5 and Q6W from C6 onward.		
Database Cutoff Date: 08JAN2024		

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adexsum]

表 2.7.4-24　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]

表 2.7.4-25　AEOSI の要約（A18 試験）（日本人 APaT 集団）－IA2－

Adverse Event Summary

Adverse Events of Special Interest (AEOSI)

(Japan APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	41		48	
with one or more adverse events	17	(41.5)	9	(18.8)
with no adverse event	24	(58.5)	39	(81.3)
with drug-related[a] adverse events	15	(36.6)	6	(12.5)
with toxicity grade 3-5 adverse events	4	(9.8)	1	(2.1)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	4	(9.8)	1	(2.1)
with serious adverse events	3	(7.3)	1	(2.1)
with serious drug-related adverse events	3	(7.3)	1	(2.1)
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	3	(7.3)	0	(0.0)
discontinued MK-3475/PLACEBO	2	(4.9)	0	(0.0)
discontinued CISPLATIN	1	(2.4)	0	(0.0)
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	3	(7.3)	0	(0.0)
discontinued MK-3475/PLACEBO	2	(4.9)	0	(0.0)
discontinued CISPLATIN	1	(2.4)	0	(0.0)
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	1	(2.4)	0	(0.0)
discontinued MK-3475/PLACEBO	1	(2.4)	0	(0.0)
discontinued CISPLATIN	0	(0.0)	0	(0.0)
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	1	(2.4)	0	(0.0)
discontinued MK-3475/PLACEBO	1	(2.4)	0	(0.0)
discontinued CISPLATIN	0	(0.0)	0	(0.0)
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)
(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]