2.7.4.9　付録

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

Study ID	Indication	Number of participants	Percent participants	Cumulative number of participants	Cumulative percent participants
KEYNOTE-001	Melanoma	655	23.40	655	23.40
KEYNOTE-001	NSCLC	550	19.65	1205	43.05
KEYNOTE-002	Melanoma	357	12.75	1562	55.81
KEYNOTE-006	Melanoma	555	19.83	2117	75.63
KEYNOTE-010	NSCLC	682	24.37	2799	100.00

Source: [ISS: adam-adsl]

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）

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		528		530		530	
with one or more adverse events	525	(99.4)	394	(74.6)	526	(99.2)	364	(68.7)
with no adverse events	3	(0.6)	134	(25.4)	4	(0.8)	166	(31.3)
血液およびリンパ系障害	**409**	**(77.5)**	**216**	**(40.9)**	**395**	**(74.5)**	**188**	**(35.5)**
貧血	353	(66.9)	119	(22.5)	343	(64.7)	115	(21.7)
白血球減少症	129	(24.4)	69	(13.1)	97	(18.3)	58	(10.9)
リンパ球減少症	51	(9.7)	46	(8.7)	55	(10.4)	44	(8.3)
好中球減少症	120	(22.7)	61	(11.6)	107	(20.2)	56	(10.6)
血小板減少症	80	(15.2)	10	(1.9)	66	(12.5)	6	(1.1)
内分泌障害	**141**	**(26.7)**	**5**	**(0.9)**	**37**	**(7.0)**	**1**	**(0.2)**
甲状腺機能亢進症	60	(11.4)	2	(0.4)	11	(2.1)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	101	(19.1)	3	(0.6)	24	(4.5)	0	(0.0)
胃腸障害	**448**	**(84.8)**	**51**	**(9.7)**	**462**	**(87.2)**	**55**	**(10.4)**
腹痛	70	(13.3)	3	(0.6)	70	(13.2)	7	(1.3)
便秘	109	(20.6)	0	(0.0)	118	(22.3)	2	(0.4)
下痢	296	(56.1)	25	(4.7)	297	(56.0)	26	(4.9)
悪心	317	(60.0)	8	(1.5)	334	(63.0)	10	(1.9)
嘔吐	154	(29.2)	4	(0.8)	173	(32.6)	7	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**259**	**(49.1)**	**19**	**(3.6)**	**250**	**(47.2)**	**13**	**(2.5)**
無力症	90	(17.0)	2	(0.4)	72	(13.6)	2	(0.4)
疲労	94	(17.8)	4	(0.8)	108	(20.4)	5	(0.9)
発熱	79	(15.0)	4	(0.8)	73	(13.8)	4	(0.8)
感染症および寄生虫症	**272**	**(51.5)**	**57**	**(10.8)**	**256**	**(48.3)**	**46**	**(8.7)**
ＣＯＶＩＤ－１９	53	(10.0)	0	(0.0)	46	(8.7)	3	(0.6)
尿路感染	108	(20.5)	17	(3.2)	130	(24.5)	16	(3.0)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**373**	**(70.6)**	**190**	**(36.0)**	**363**	**(68.5)**	**193**	**(36.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	98	(18.6)	10	(1.9)	82	(15.5)	7	(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	93	(17.6)	8	(1.5)	66	(12.5)	3	(0.6)
血中クレアチニン増加	51	(9.7)	1	(0.2)	58	(10.9)	2	(0.4)
リンパ球数減少	78	(14.8)	73	(13.8)	92	(17.4)	85	(16.0)
好中球数減少	160	(30.3)	81	(15.3)	151	(28.5)	80	(15.1)
血小板数減少	118	(22.3)	25	(4.7)	112	(21.1)	15	(2.8)
体重減少	75	(14.2)	6	(1.1)	78	(14.7)	3	(0.6)
白血球数減少	175	(33.1)	104	(19.7)	184	(34.7)	113	(21.3)
代謝および栄養障害	**285**	**(54.0)**	**48**	**(9.1)**	**286**	**(54.0)**	**49**	**(9.2)**
食欲減退	92	(17.4)	3	(0.6)	103	(19.4)	2	(0.4)
低カリウム血症	114	(21.6)	29	(5.5)	86	(16.2)	20	(3.8)
低マグネシウム血症	130	(24.6)	14	(2.7)	122	(23.0)	13	(2.5)
低ナトリウム血症	57	(10.8)	8	(1.5)	58	(10.9)	10	(1.9)
筋骨格系および結合組織障害	**147**	**(27.8)**	7	**(1.3)**	**154**	**(29.1)**	**4**	**(0.8)**
関節痛	50	(9.5)	2	(0.4)	57	(10.8)	0	(0.0)
神経系障害	**152**	**(28.8)**	**11**	**(2.1)**	**162**	**(30.6)**	**9**	**(1.7)**
頭痛	66	(12.5)	1	(0.2)	66	(12.5)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**175**	**(33.1)**	**23**	**(4.4)**	**156**	**(29.4)**	**21**	**(4.0)**
排尿困難	78	(14.8)	1	(0.2)	73	(13.8)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	**134**	**(25.4)**	**12**	**(2.3)**	**166**	**(31.3)**	**17**	**(3.2)**

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	**134**	**(25.4)**	**12**	**(2.3)**	**166**	**(31.3)**	**17**	**(3.2)**
骨盤痛	47	(8.9)	4	(0.8)	62	(11.7)	6	(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.

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]

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）

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		528		530		530	
with one or more adverse events	507	(96.0)	354	(67.0)	509	(96.0)	321	(60.6)
with no adverse events	21	(4.0)	174	(33.0)	21	(4.0)	209	(39.4)
血液およびリンパ系障害	**379**	**(71.8)**	**195**	**(36.9)**	**348**	**(65.7)**	**160**	**(30.2)**
貧血	313	(59.3)	99	(18.8)	292	(55.1)	84	(15.8)
白血球減少症	125	(23.7)	67	(12.7)	92	(17.4)	57	(10.8)
リンパ球減少症	48	(9.1)	44	(8.3)	47	(8.9)	39	(7.4)
好中球減少症	113	(21.4)	56	(10.6)	92	(17.4)	51	(9.6)
血小板減少症	72	(13.6)	7	(1.3)	58	(10.9)	6	(1.1)
耳および迷路障害	**31**	**(5.9)**	**1**	**(0.2)**	**37**	**(7.0)**	**1**	**(0.2)**
耳鳴	26	(4.9)	1	(0.2)	33	(6.2)	0	(0.0)
内分泌障害	**129**	**(24.4)**	**5**	**(0.9)**	**31**	**(5.8)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能亢進症	54	(10.2)	2	(0.4)	11	(2.1)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	93	(17.6)	3	(0.6)	19	(3.6)	0	(0.0)
胃腸障害	**415**	**(78.6)**	**37**	**(7.0)**	**433**	**(81.7)**	**45**	**(8.5)**
腹痛	30	(5.7)	0	(0.0)	33	(6.2)	2	(0.4)
便秘	69	(13.1)	0	(0.0)	64	(12.1)	1	(0.2)
下痢	266	(50.4)	22	(4.2)	271	(51.1)	23	(4.3)
悪心	302	(57.2)	7	(1.3)	315	(59.4)	9	(1.7)
嘔吐	132	(25.0)	3	(0.6)	150	(28.3)	7	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**200**	**(37.9)**	**16**	**(3.0)**	**185**	**(34.9)**	**9**	**(1.7)**
無力症	75	(14.2)	2	(0.4)	63	(11.9)	2	(0.4)
疲労	80	(15.2)	4	(0.8)	93	(17.5)	4	(0.8)
発熱	33	(6.3)	4	(0.8)	22	(4.2)	2	(0.4)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**98**	**(18.6)**	**22**	**(4.2)**	**73**	**(13.8)**	7	**(1.3)**
尿路感染	35	(6.6)	6	(1.1)	33	(6.2)	2	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	**84**	**(15.9)**	**6**	**(1.1)**	**81**	**(15.3)**	**1**	**(0.2)**
放射線皮膚損傷	32	(6.1)	0	(0.0)	30	(5.7)	0	(0.0)
臨床検査	**323**	**(61.2)**	**172**	**(32.6)**	**304**	**(57.4)**	**174**	**(32.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	80	(15.2)	9	(1.7)	57	(10.8)	5	(0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	74	(14.0)	5	(0.9)	48	(9.1)	2	(0.4)
血中クレアチニン増加	39	(7.4)	0	(0.0)	42	(7.9)	0	(0.0)
リンパ球数減少	67	(12.7)	63	(11.9)	82	(15.5)	75	(14.2)
好中球数減少	153	(29.0)	77	(14.6)	148	(27.9)	78	(14.7)
血小板数減少	116	(22.0)	25	(4.7)	108	(20.4)	13	(2.5)
体重減少	52	(9.8)	5	(0.9)	53	(10.0)	3	(0.6)
白血球数減少	172	(32.6)	102	(19.3)	181	(34.2)	111	(20.9)
代謝および栄養障害	**206**	**(39.0)**	**40**	**(7.6)**	**202**	**(38.1)**	**34**	**(6.4)**
食欲減退	82	(15.5)	3	(0.6)	85	(16.0)	2	(0.4)
低カルシウム血症	26	(4.9)	6	(1.1)	28	(5.3)	4	(0.8)
低カリウム血症	72	(13.6)	22	(4.2)	57	(10.8)	15	(2.8)
低マグネシウム血症	89	(16.9)	12	(2.3)	86	(16.2)	11	(2.1)
低ナトリウム血症	43	(8.1)	5	(0.9)	44	(8.3)	7	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	**75**	**(14.2)**	**3**	**(0.6)**	**66**	**(12.5)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	32	(6.1)	2	(0.4)	30	(5.7)	0	(0.0)
神経系障害	**87**	**(16.5)**	**5**	**(0.9)**	**94**	**(17.7)**	**1**	**(0.2)**

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**87**	**(16.5)**	**5**	**(0.9)**	**94**	**(17.7)**	**1**	**(0.2)**
味覚不全	21	(4.0)	0	(0.0)	28	(5.3)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**122**	**(23.1)**	**11**	**(2.1)**	**104**	**(19.6)**	**10**	**(1.9)**
排尿困難	60	(11.4)	1	(0.2)	49	(9.2)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	**75**	**(14.2)**	**7**	**(1.3)**	**90**	**(17.0)**	**6**	**(1.1)**
骨盤痛	27	(5.1)	3	(0.6)	27	(5.1)	0	(0.0)

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

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

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]

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）

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	41		41		48		48	
with one or more adverse events	41	(100.0)	36	(87.8)	48	(100.0)	39	(81.3)
with no adverse events	0	(0.0)	5	(12.2)	0	(0.0)	9	(18.8)
血液およびリンパ系障害	**28**	**(68.3)**	**14**	**(34.1)**	**30**	**(62.5)**	**16**	**(33.3)**
貧血	25	(61.0)	11	(26.8)	26	(54.2)	12	(25.0)
耳および迷路障害	**4**	**(9.8)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**
耳鳴	2	(4.9)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
内分泌障害	**10**	**(24.4)**	**1**	**(2.4)**	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能低下症	7	(17.1)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
胃腸障害	**41**	**(100.0)**	**9**	**(22.0)**	**48**	**(100.0)**	**7**	**(14.6)**
腹痛	2	(4.9)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
上腹部痛	4	(9.8)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
便秘	18	(43.9)	0	(0.0)	22	(45.8)	0	(0.0)
下痢	36	(87.8)	9	(22.0)	42	(87.5)	7	(14.6)
悪心	33	(80.5)	0	(0.0)	32	(66.7)	0	(0.0)
肛門周囲痛	2	(4.9)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)
嘔吐	4	(9.8)	0	(0.0)	10	(20.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**27**	**(65.9)**	**2**	**(4.9)**	**33**	**(68.8)**	**0**	**(0.0)**
倦怠感	14	(34.1)	2	(4.9)	21	(43.8)	0	(0.0)
末梢性浮腫	5	(12.2)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
発熱	18	(43.9)	0	(0.0)	18	(37.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**24**	**(58.5)**	**4**	**(9.8)**	**23**	**(47.9)**	**4**	**(8.3)**
ＣＯＶＩＤ－１９	7	(17.1)	0	(0.0)	4	(8.3)	0	(0.0)
膀胱炎	10	(24.4)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**34**	**(82.9)**	**24**	**(58.5)**	**38**	**(79.2)**	**32**	**(66.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(19.5)	0	(0.0)	13	(27.1)	4	(8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(7.3)	0	(0.0)	8	(16.7)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	6	(14.6)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
リンパ球数減少	12	(29.3)	12	(29.3)	19	(39.6)	19	(39.6)
好中球数減少	26	(63.4)	18	(43.9)	27	(56.3)	19	(39.6)
血小板数減少	17	(41.5)	2	(4.9)	23	(47.9)	3	(6.3)
体重減少	7	(17.1)	0	(0.0)	9	(18.8)	0	(0.0)
白血球数減少	23	(56.1)	16	(39.0)	23	(47.9)	18	(37.5)
代謝および栄養障害	**22**	**(53.7)**	**6**	**(14.6)**	**29**	**(60.4)**	**4**	**(8.3)**
食欲減退	15	(36.6)	2	(4.9)	21	(43.8)	1	(2.1)
低アルブミン血症	2	(4.9)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
低カリウム血症	9	(22.0)	5	(12.2)	6	(12.5)	3	(6.3)
低マグネシウム血症	9	(22.0)	2	(4.9)	9	(18.8)	1	(2.1)
低ナトリウム血症	6	(14.6)	2	(4.9)	9	(18.8)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**15**	**(36.6)**	**0**	**(0.0)**	**13**	**(27.1)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	3	(7.3)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)
背部痛	6	(14.6)	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
神経系障害	**16**	**(39.0)**	**1**	**(2.4)**	**24**	**(50.0)**	**3**	**(6.3)**
浮動性めまい	2	(4.9)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
味覚不全	10	(24.4)	0	(0.0)	7	(14.6)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	4	(9.8)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
精神障害	**9**	**(22.0)**	**1**	**(2.4)**	**4**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**
不眠症	5	(12.2)	0	(0.0)	4	(8.3)	0	(0.0)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**21**	**(51.2)**	**2**	**(4.9)**	**23**	**(47.9)**	**1**	**(2.1)**
湿疹	2	(4.9)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
発疹	6	(14.6)	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
血管障害	**8**	**(19.5)**	**3**	**(7.3)**	**7**	**(14.6)**	**0**	**(0.0)**
高血圧	5	(12.2)	3	(7.3)	2	(4.2)	0	(0.0)

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

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

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]

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）

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	41		41		48		48	
with one or more adverse events	41	(100.0)	35	(85.4)	48	(100.0)	39	(81.3)
with no adverse events	0	(0.0)	6	(14.6)	0	(0.0)	9	(18.8)
血液およびリンパ系障害	**28**	**(68.3)**	**13**	**(31.7)**	**29**	**(60.4)**	**15**	**(31.3)**
貧血	25	(61.0)	10	(24.4)	25	(52.1)	11	(22.9)
骨髄抑制	3	(7.3)	3	(7.3)	4	(8.3)	4	(8.3)
耳および迷路障害	**2**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(12.5)**	**0**	**(0.0)**
耳鳴	1	(2.4)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
内分泌障害	**9**	**(22.0)**	**1**	**(2.4)**	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能亢進症	4	(9.8)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	6	(14.6)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
胃腸障害	**40**	**(97.6)**	**7**	**(17.1)**	**45**	**(93.8)**	**7**	**(14.6)**
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(8.3)	0	(0.0)
便秘	16	(39.0)	0	(0.0)	18	(37.5)	0	(0.0)
下痢	33	(80.5)	7	(17.1)	41	(85.4)	7	(14.6)
悪心	33	(80.5)	0	(0.0)	30	(62.5)	0	(0.0)
嘔吐	4	(9.8)	0	(0.0)	4	(8.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**22**	**(53.7)**	**2**	**(4.9)**	**22**	**(45.8)**	**0**	**(0.0)**
倦怠感	14	(34.1)	2	(4.9)	17	(35.4)	0	(0.0)
末梢性浮腫	5	(12.2)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
発熱	10	(24.4)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**10**	**(24.4)**	**1**	**(2.4)**	**6**	**(12.5)**	**0**	**(0.0)**
膀胱炎	5	(12.2)	0	(0.0)	2	(4.2)	0	(0.0)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**(14.6)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**
放射線皮膚損傷	3	(7.3)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
臨床検査	**34**	**(82.9)**	**24**	**(58.5)**	**35**	**(72.9)**	**31**	**(64.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(14.6)	0	(0.0)	11	(22.9)	4	(8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(7.3)	0	(0.0)	7	(14.6)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	5	(12.2)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
リンパ球数減少	12	(29.3)	12	(29.3)	17	(35.4)	17	(35.4)
好中球数減少	26	(63.4)	18	(43.9)	27	(56.3)	19	(39.6)
血小板数減少	17	(41.5)	2	(4.9)	23	(47.9)	3	(6.3)
体重減少	3	(7.3)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
白血球数減少	23	(56.1)	16	(39.0)	23	(47.9)	18	(37.5)
代謝および栄養障害	**19**	**(46.3)**	**4**	**(9.8)**	**23**	**(47.9)**	**4**	**(8.3)**
食欲減退	14	(34.1)	2	(4.9)	17	(35.4)	1	(2.1)
低アルブミン血症	2	(4.9)	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
低カルシウム血症	3	(7.3)	0	(0.0)	2	(4.2)	1	(2.1)
低カリウム血症	6	(14.6)	3	(7.3)	6	(12.5)	3	(6.3)
低マグネシウム血症	8	(19.5)	2	(4.9)	8	(16.7)	1	(2.1)
低ナトリウム血症	5	(12.2)	1	(2.4)	9	(18.8)	0	(0.0)
低リン血症	2	(4.9)	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
神経系障害	**11**	**(26.8)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(31.3)**	**0**	**(0.0)**
味覚不全	10	(24.4)	0	(0.0)	7	(14.6)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	3	(7.3)	0	(0.0)	4	(8.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**17**	**(41.5)**	**2**	**(4.9)**	**12**	**(25.0)**	**1**	**(2.1)**

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**17**	**(41.5)**	**2**	**(4.9)**	**12**	**(25.0)**	**1**	**(2.1)**
多形紅斑	1	(2.4)	0	(0.0)	3	(6.3)	1	(2.1)
斑状丘疹状皮疹	4	(9.8)	1	(2.4)	2	(4.2)	0	(0.0)

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

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

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]

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－

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		528		530		530	
with one or more adverse events	528	(100.0)	413	(78.2)	526	(99.2)	371	(70.0)
with no adverse events	0	(0.0)	115	(21.8)	4	(0.8)	159	(30.0)
血液およびリンパ系障害	**415**	**(78.6)**	**220**	**(41.7)**	**402**	**(75.8)**	**190**	**(35.8)**
貧血	358	(67.8)	122	(23.1)	349	(65.8)	117	(22.1)
白血球減少症	129	(24.4)	69	(13.1)	98	(18.5)	59	(11.1)
リンパ球減少症	52	(9.8)	47	(8.9)	56	(10.6)	44	(8.3)
好中球減少症	123	(23.3)	61	(11.6)	109	(20.6)	57	(10.8)
血小板減少症	80	(15.2)	10	(1.9)	68	(12.8)	6	(1.1)
内分泌障害	**159**	**(30.1)**	**7**	**(1.3)**	**52**	**(9.8)**	**1**	**(0.2)**
甲状腺機能亢進症	63	(11.9)	2	(0.4)	15	(2.8)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	118	(22.3)	3	(0.6)	36	(6.8)	0	(0.0)
胃腸障害	**455**	**(86.2)**	**62**	**(11.7)**	**465**	**(87.7)**	**58**	**(10.9)**
腹痛	78	(14.8)	5	(0.9)	82	(15.5)	7	(1.3)
便秘	118	(22.3)	1	(0.2)	124	(23.4)	2	(0.4)
下痢	301	(57.0)	27	(5.1)	298	(56.2)	25	(4.7)
悪心	320	(60.6)	8	(1.5)	338	(63.8)	10	(1.9)
嘔吐	160	(30.3)	5	(0.9)	177	(33.4)	7	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**273**	**(51.7)**	**20**	**(3.8)**	**261**	**(49.2)**	**13**	**(2.5)**
無力症	92	(17.4)	2	(0.4)	73	(13.8)	2	(0.4)
疲労	102	(19.3)	4	(0.8)	113	(21.3)	5	(0.9)
発熱	87	(16.5)	5	(0.9)	81	(15.3)	4	(0.8)
感染症および寄生虫症	**302**	**(57.2)**	**65**	**(12.3)**	**289**	**(54.5)**	**55**	**(10.4)**
ＣＯＶＩＤ－１９	58	(11.0)	0	(0.0)	54	(10.2)	3	(0.6)
尿路感染	121	(22.9)	21	(4.0)	146	(27.5)	18	(3.4)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**387**	**(73.3)**	**198**	**(37.5)**	**373**	**(70.4)**	**196**	**(37.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	115	(21.8)	13	(2.5)	87	(16.4)	7	(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	106	(20.1)	11	(2.1)	71	(13.4)	3	(0.6)
血中クレアチニン増加	57	(10.8)	1	(0.2)	63	(11.9)	2	(0.4)
リンパ球数減少	81	(15.3)	74	(14.0)	93	(17.5)	85	(16.0)
好中球数減少	164	(31.1)	83	(15.7)	152	(28.7)	81	(15.3)
血小板数減少	118	(22.3)	25	(4.7)	113	(21.3)	15	(2.8)
体重減少	82	(15.5)	9	(1.7)	81	(15.3)	3	(0.6)
白血球数減少	175	(33.1)	105	(19.9)	186	(35.1)	113	(21.3)
代謝および栄養障害	**305**	**(57.8)**	**51**	**(9.7)**	**296**	**(55.8)**	**50**	**(9.4)**
食欲減退	96	(18.2)	3	(0.6)	106	(20.0)	2	(0.4)
低カリウム血症	116	(22.0)	30	(5.7)	92	(17.4)	20	(3.8)
低マグネシウム血症	130	(24.6)	15	(2.8)	124	(23.4)	13	(2.5)
低ナトリウム血症	59	(11.2)	8	(1.5)	59	(11.1)	10	(1.9)
筋骨格系および結合組織障害	**171**	**(32.4)**	**9**	**(1.7)**	**179**	**(33.8)**	**6**	**(1.1)**
関節痛	61	(11.6)	2	(0.4)	65	(12.3)	0	(0.0)
背部痛	47	(8.9)	2	(0.4)	59	(11.1)	3	(0.6)
神経系障害	**158**	**(29.9)**	**12**	**(2.3)**	**172**	**(32.5)**	**12**	**(2.3)**
頭痛	67	(12.7)	1	(0.2)	73	(13.8)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**188**	**(35.6)**	**27**	**(5.1)**	**171**	**(32.3)**	**27**	**(5.1)**
排尿困難	79	(15.0)	1	(0.2)	73	(13.8)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	**146**	**(27.7)**	**14**	**(2.7)**	**180**	**(34.0)**	**18**	**(3.4)**

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	**146**	**(27.7)**	**14**	**(2.7)**	**180**	**(34.0)**	**18**	**(3.4)**
骨盤痛	52	(9.8)	4	(0.8)	68	(12.8)	7	(1.3)

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.

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]

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－

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		528		530		530	
with one or more adverse events	512	(97.0)	365	(69.1)	513	(96.8)	325	(61.3)
with no adverse events	16	(3.0)	163	(30.9)	17	(3.2)	205	(38.7)
血液およびリンパ系障害	**381**	**(72.2)**	**197**	**(37.3)**	**354**	**(66.8)**	**162**	**(30.6)**
貧血	317	(60.0)	101	(19.1)	296	(55.8)	85	(16.0)
白血球減少症	125	(23.7)	67	(12.7)	92	(17.4)	57	(10.8)
リンパ球減少症	49	(9.3)	45	(8.5)	47	(8.9)	40	(7.5)
好中球減少症	114	(21.6)	56	(10.6)	94	(17.7)	52	(9.8)
血小板減少症	73	(13.8)	8	(1.5)	60	(11.3)	6	(1.1)
耳および迷路障害	**34**	**(6.4)**	**1**	**(0.2)**	**38**	**(7.2)**	**1**	**(0.2)**
耳鳴	28	(5.3)	1	(0.2)	34	(6.4)	0	(0.0)
内分泌障害	**148**	**(28.0)**	**7**	**(1.3)**	**45**	**(8.5)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能亢進症	56	(10.6)	2	(0.4)	15	(2.8)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	112	(21.2)	3	(0.6)	30	(5.7)	0	(0.0)
胃腸障害	**421**	**(79.7)**	**41**	**(7.8)**	**438**	**(82.6)**	**46**	**(8.7)**
腹痛	32	(6.1)	0	(0.0)	37	(7.0)	2	(0.4)
便秘	72	(13.6)	1	(0.2)	66	(12.5)	1	(0.2)
下痢	268	(50.8)	24	(4.5)	271	(51.1)	22	(4.2)
悪心	304	(57.6)	7	(1.3)	317	(59.8)	10	(1.9)
嘔吐	135	(25.6)	3	(0.6)	150	(28.3)	7	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**203**	**(38.4)**	**15**	**(2.8)**	**186**	**(35.1)**	**9**	**(1.7)**
無力症	77	(14.6)	2	(0.4)	63	(11.9)	2	(0.4)
疲労	84	(15.9)	4	(0.8)	94	(17.7)	4	(0.8)
発熱	35	(6.6)	3	(0.6)	22	(4.2)	2	(0.4)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**106**	**(20.1)**	**23**	**(4.4)**	**81**	**(15.3)**	**8**	**(1.5)**
尿路感染	38	(7.2)	7	(1.3)	37	(7.0)	2	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	**99**	**(18.8)**	**8**	**(1.5)**	**91**	**(17.2)**	**5**	**(0.9)**
放射線性直腸炎	28	(5.3)	3	(0.6)	28	(5.3)	4	(0.8)
放射線皮膚損傷	32	(6.1)	0	(0.0)	31	(5.8)	0	(0.0)
臨床検査	**332**	**(62.9)**	**176**	**(33.3)**	**308**	**(58.1)**	**175**	**(33.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	89	(16.9)	10	(1.9)	58	(10.9)	5	(0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	80	(15.2)	5	(0.9)	51	(9.6)	2	(0.4)
血中クレアチニン増加	42	(8.0)	0	(0.0)	42	(7.9)	0	(0.0)
リンパ球数減少	70	(13.3)	65	(12.3)	83	(15.7)	75	(14.2)
好中球数減少	156	(29.5)	79	(15.0)	148	(27.9)	78	(14.7)
血小板数減少	116	(22.0)	25	(4.7)	109	(20.6)	13	(2.5)
体重減少	55	(10.4)	6	(1.1)	54	(10.2)	3	(0.6)
白血球数減少	173	(32.8)	104	(19.7)	183	(34.5)	111	(20.9)
代謝および栄養障害	**213**	**(40.3)**	**41**	**(7.8)**	**208**	**(39.2)**	**34**	**(6.4)**
食欲減退	83	(15.7)	3	(0.6)	88	(16.6)	2	(0.4)
低カルシウム血症	26	(4.9)	6	(1.1)	29	(5.5)	4	(0.8)
低カリウム血症	74	(14.0)	22	(4.2)	58	(10.9)	15	(2.8)
低マグネシウム血症	91	(17.2)	13	(2.5)	88	(16.6)	11	(2.1)
低ナトリウム血症	45	(8.5)	5	(0.9)	45	(8.5)	7	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	**88**	**(16.7)**	**5**	**(0.9)**	**76**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	39	(7.4)	2	(0.4)	34	(6.4)	0	(0.0)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**90**	**(17.0)**	**6**	**(1.1)**	**98**	**(18.5)**	**2**	**(0.4)**
味覚不全	22	(4.2)	0	(0.0)	28	(5.3)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**128**	**(24.2)**	**15**	**(2.8)**	**107**	**(20.2)**	**12**	**(2.3)**
排尿困難	60	(11.4)	1	(0.2)	47	(8.9)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	**81**	**(15.3)**	**8**	**(1.5)**	**102**	**(19.2)**	**6**	**(1.1)**
骨盤痛	29	(5.5)	3	(0.6)	29	(5.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**112**	**(21.2)**	**8**	**(1.5)**	**73**	**(13.8)**	**1**	**(0.2)**
そう痒症	28	(5.3)	1	(0.2)	17	(3.2)	0	(0.0)
発疹	30	(5.7)	2	(0.4)	21	(4.0)	0	(0.0)

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

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

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]

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－

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	41		41		48		48	
with one or more adverse events	41	(100.0)	36	(87.8)	48	(100.0)	39	(81.3)
with no adverse events	0	(0.0)	5	(12.2)	0	(0.0)	9	(18.8)
血液およびリンパ系障害	**28**	**(68.3)**	**14**	**(34.1)**	**30**	**(62.5)**	**16**	**(33.3)**
貧血	25	(61.0)	11	(26.8)	26	(54.2)	12	(25.0)
耳および迷路障害	**5**	**(12.2)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**
耳鳴	2	(4.9)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
内分泌障害	**12**	**(29.3)**	**3**	**(7.3)**	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺機能低下症	8	(19.5)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
胃腸障害	**41**	**(100.0)**	**9**	**(22.0)**	**48**	**(100.0)**	**7**	**(14.6)**
腹痛	2	(4.9)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)
上腹部痛	5	(12.2)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
便秘	20	(48.8)	0	(0.0)	22	(45.8)	0	(0.0)
下痢	36	(87.8)	9	(22.0)	42	(87.5)	7	(14.6)
悪心	34	(82.9)	0	(0.0)	32	(66.7)	0	(0.0)
肛門周囲痛	2	(4.9)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)
嘔吐	5	(12.2)	0	(0.0)	10	(20.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**27**	**(65.9)**	**2**	**(4.9)**	**33**	**(68.8)**	**0**	**(0.0)**
倦怠感	14	(34.1)	2	(4.9)	21	(43.8)	0	(0.0)
末梢性浮腫	6	(14.6)	0	(0.0)	2	(4.2)	0	(0.0)
発熱	18	(43.9)	0	(0.0)	19	(39.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**25**	**(61.0)**	**4**	**(9.8)**	**28**	**(58.3)**	**5**	**(10.4)**
ＣＯＶＩＤ－１９	11	(26.8)	0	(0.0)	7	(14.6)	0	(0.0)
膀胱炎	10	(24.4)	0	(0.0)	7	(14.6)	0	(0.0)
帯状疱疹	3	(7.3)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**25**	**(61.0)**	**4**	**(9.8)**	**28**	**(58.3)**	**5**	**(10.4)**
上咽頭炎	2	(4.9)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)
臨床検査	**34**	**(82.9)**	**24**	**(58.5)**	**39**	**(81.3)**	**33**	**(68.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	(24.4)	0	(0.0)	13	(27.1)	4	(8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(9.8)	0	(0.0)	8	(16.7)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	6	(14.6)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
リンパ球数減少	12	(29.3)	12	(29.3)	19	(39.6)	19	(39.6)
好中球数減少	26	(63.4)	18	(43.9)	27	(56.3)	19	(39.6)
血小板数減少	17	(41.5)	2	(4.9)	23	(47.9)	3	(6.3)
体重減少	9	(22.0)	0	(0.0)	9	(18.8)	0	(0.0)
白血球数減少	23	(56.1)	16	(39.0)	23	(47.9)	18	(37.5)
代謝および栄養障害	**23**	**(56.1)**	**6**	**(14.6)**	**29**	**(60.4)**	**4**	**(8.3)**
食欲減退	15	(36.6)	2	(4.9)	21	(43.8)	1	(2.1)
低アルブミン血症	3	(7.3)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
低カリウム血症	9	(22.0)	5	(12.2)	6	(12.5)	3	(6.3)
低マグネシウム血症	9	(22.0)	2	(4.9)	9	(18.8)	1	(2.1)
低ナトリウム血症	6	(14.6)	2	(4.9)	9	(18.8)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**16**	**(39.0)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	3	(7.3)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)
背部痛	7	(17.1)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)
神経系障害	**16**	**(39.0)**	**1**	**(2.4)**	**25**	**(52.1)**	**3**	**(6.3)**
浮動性めまい	2	(4.9)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)
味覚不全	11	(26.8)	0	(0.0)	7	(14.6)	0	(0.0)
頭痛	3	(7.3)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	4	(9.8)	0	(0.0)	7	(14.6)	0	(0.0)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**9**	**(22.0)**	**1**	**(2.4)**	**4**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**
不眠症	5	(12.2)	0	(0.0)	4	(8.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**22**	**(53.7)**	**3**	**(7.3)**	**25**	**(52.1)**	**1**	**(2.1)**
湿疹	2	(4.9)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
発疹	6	(14.6)	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
血管障害	**9**	**(22.0)**	**3**	**(7.3)**	**7**	**(14.6)**	**0**	**(0.0)**
高血圧	5	(12.2)	3	(7.3)	2	(4.2)	0	(0.0)

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

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

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]

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－

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	41		41		48		48	
with one or more adverse events	41	(100.0)	35	(85.4)	48	(100.0)	39	(81.3)
with no adverse events	0	(0.0)	6	(14.6)	0	(0.0)	9	(18.8)
血液およびリンパ系障害	**28**	**(68.3)**	**13**	**(31.7)**	**29**	**(60.4)**	**15**	**(31.3)**
貧血	25	(61.0)	10	(24.4)	25	(52.1)	11	(22.9)
骨髄抑制	3	(7.3)	3	(7.3)	4	(8.3)	4	(8.3)
耳および迷路障害	**2**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(12.5)**	**0**	**(0.0)**
耳鳴	1	(2.4)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
内分泌障害	**11**	**(26.8)**	**3**	**(7.3)**	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
副腎機能不全	3	(7.3)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	4	(9.8)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	7	(17.1)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
胃腸障害	**41**	**(100.0)**	**7**	**(17.1)**	**45**	**(93.8)**	**7**	**(14.6)**
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(8.3)	0	(0.0)
便秘	16	(39.0)	0	(0.0)	19	(39.6)	0	(0.0)
下痢	33	(80.5)	7	(17.1)	41	(85.4)	7	(14.6)
悪心	33	(80.5)	0	(0.0)	30	(62.5)	0	(0.0)
嘔吐	5	(12.2)	0	(0.0)	4	(8.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**22**	**(53.7)**	**2**	**(4.9)**	**22**	**(45.8)**	**0**	**(0.0)**
倦怠感	14	(34.1)	2	(4.9)	17	(35.4)	0	(0.0)
末梢性浮腫	5	(12.2)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
発熱	10	(24.4)	0	(0.0)	6	(12.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**10**	**(24.4)**	**1**	**(2.4)**	**6**	**(12.5)**	**0**	**(0.0)**

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**10**	**(24.4)**	**1**	**(2.4)**	**6**	**(12.5)**	**0**	**(0.0)**
膀胱炎	5	(12.2)	0	(0.0)	2	(4.2)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**7**	**(17.1)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(14.6)**	**0**	**(0.0)**
放射線性膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
放射線皮膚損傷	3	(7.3)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
臨床検査	**34**	**(82.9)**	**24**	**(58.5)**	**35**	**(72.9)**	**31**	**(64.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(14.6)	0	(0.0)	11	(22.9)	4	(8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(7.3)	0	(0.0)	7	(14.6)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	5	(12.2)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
リンパ球数減少	12	(29.3)	12	(29.3)	17	(35.4)	17	(35.4)
好中球数減少	26	(63.4)	18	(43.9)	27	(56.3)	19	(39.6)
血小板数減少	17	(41.5)	2	(4.9)	23	(47.9)	3	(6.3)
体重減少	4	(9.8)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
白血球数減少	23	(56.1)	16	(39.0)	23	(47.9)	18	(37.5)
代謝および栄養障害	**19**	**(46.3)**	**4**	**(9.8)**	**23**	**(47.9)**	**4**	**(8.3)**
食欲減退	14	(34.1)	2	(4.9)	17	(35.4)	1	(2.1)
低アルブミン血症	2	(4.9)	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
低カルシウム血症	3	(7.3)	0	(0.0)	2	(4.2)	1	(2.1)
低カリウム血症	6	(14.6)	3	(7.3)	6	(12.5)	3	(6.3)
低マグネシウム血症	8	(19.5)	2	(4.9)	8	(16.7)	1	(2.1)
低ナトリウム血症	5	(12.2)	1	(2.4)	9	(18.8)	0	(0.0)
低リン血症	2	(4.9)	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
神経系障害	**11**	**(26.8)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**
味覚不全	11	(26.8)	0	(0.0)	7	(14.6)	0	(0.0)

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

	Pembrolizumab + CCRT				Placebo + CCRT			
	All Grade		Grade 3-5		All Grade		Grade 3-5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**11**	**(26.8)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**
末梢性感覚ニューロパチー	3	(7.3)	0	(0.0)	5	(10.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**17**	**(41.5)**	**3**	**(7.3)**	**12**	**(25.0)**	**1**	**(2.1)**
多形紅斑	1	(2.4)	0	(0.0)	3	(6.3)	1	(2.1)
斑状丘疹状皮疹	4	(9.8)	1	(2.4)	2	(4.2)	0	(0.0)

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

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

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]

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

表一覧
略号及び用語の定義
2.7.6　個々の試験のまとめ
2.7.6.1　臨床試験一覧表
2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ
2.7.6.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験）（評価資料）
2.7.6.2.1.1　試験方法
2.7.6.2.1.2　結果
2.7.6.2.1.3　結論

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧
表 2.7.6.2.1-1　A18試験で使用した治療の内訳
表 2.7.6.2.1-2　A18試験の目的、仮説及び評価項目（主要及び副次）
表 2.7.6.2.1-3　有害事象の要約 A18試験（APaT 集団）
表 2.7.6.2.1-4　有害事象の要約 A18試験（APaT 集団）－IA2－

略号及び用語の定義

略号	定義	
AEOSI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
APaT	All participants as treated	治験薬を1回以上投与された全ての患者
BICR	Blinded independent central review	盲検下の独立した中央画像判定機関
CI	Confidence interval	信頼区間
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
CR	Complete response	完全奏効
EBRT	External beam radiotherapy	外部照射
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
EQD2	Equieffective dose in 2 Gy per fraction	2 Gy 換算等価線量
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	-
Gy	Gray	グレイ（放射線量の単位）
IA1	Interim analysis 1	1回目の中間解析
IA2	Interim analysis 2	2回目の中間解析
ITT	Intention-to-treat	無作為化された全ての患者
IMRT	Intensity modulated radiotherapy	強度変調放射線治療
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）
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患進行
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	Progression-free survival 2	治験薬投与中止後の次治療での無増悪生存期間
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態の指標
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6週間間隔
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30	－
QLQ-CX24	Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module	－
QoL	Quality of life	生活の質
QW	Every week	1週間間隔
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 改訂版 version 1.1
SD	Stable disease	安定
VMAT	Volumetric arc techniques	強度変調回転放射線治療

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	登録例数（日本人例数）	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	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	高リスクの局所進行子宮頸癌患者	1,060例（90例）	MK-3475＋同時化学放射線療法群：同時化学放射線療法†＋MK-3475 200 mg Q3W を5コース、その後 MK-3475 400 mg Q6W を最大15コース プラセボ＋同時化学放射線療法群：同時化学放射線療法†＋プラセボ Q3W を5コース、その後プラセボ Q6W を最大15コース	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終了していない被験者がいる試験である。
1回目の中間解析のデータカットオフ日：2023年1月9日
2回目の中間解析のデータカットオフ日：2024年1月8日
† 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。

C Confidential

2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験）（評価資料）

2.7.6.2.1.1　試験方法

2.7.6.2.1.1.1　概要

治験依頼者	MSD 株式会社	
治験薬名・用法及び用量・投与経路	MK-3475 200 mg Q3W 及び400 mg Q6W の静脈内投与	
対象疾患	高リスクの局所進行子宮頸癌	
治験実施計画書標題	高リスクの局所進行子宮頸癌患者を対象とした MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法及び同時化学放射線療法の単独療法を比較する二重盲検、無作為化、第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047）	
試験の識別情報	治験実施計画書番号	MK-3475-A18
	Phase	第Ⅲ相
実施医療機関	多施設共同（30ヵ国、176施設）	
治験デザイン	本試験は、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リンパ節転移陰性）の局所進行子宮頸癌患者を対象に、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法と同時化学放射線療法の単独療法を比較する無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、第Ⅲ相試験である。 最長42日間のスクリーニング期間終了後、組入れ基準を満たした患者を、実施予定の外部照射（IMRT 又は VMAT vs. IMRT 又は VMAT 以外）、スクリーニング時の子宮頸癌の病期（FIGO 2014分類のIB2～IIB 期 vs. FIGO 2014分類のIII～IVA 期）、並びに予定される外部照射及び小線源治療の総線量［70 Gy（EQD2）未満 vs. 70 Gy（EQD2）以上］で層別し、以下の治療群のいずれかに1：1の比で無作為に割り付けた。 • MK-3475＋同時化学放射線療法群： MK-3475 200 mg Q3W 5コース+同時化学放射線療法を実施後、MK-3475 400 mg Q6W 15コースを単独投与 • プラセボ＋同時化学放射線療法群： プラセボ Q3W 5コース+同時化学放射線療法を実施後、プラセボ Q6W 15コースを単独投与 本試験は COVID-19パンデミック中に実施された。パンデミック中にも、試験の実施、モニタリング及び監督は標準業務手順書に従い実施し、パンデミックの試験実施への影響を評価し、リスクに基づくアプローチによりその影響を抑制した。	
例数	目標例数：980例 登録例数：1,060例（MK-3475＋同時化学放射線療法群：529例、プラセボ＋同時化学放射線療法群：531例）	
試験開始日（第1症例の来院1の来院日）	2020年5月12日	
データカットオフ日	IA1：2023年1月9日 IA2：2024年1月8日 本試験は継続中であり、本項には、IA1及び IA2の結果を示す。	

治験総括報告書の報告日	IA1（V01）：2023年6月30日 IA2（V02）：2024年6月24日

本試験で使用した治療の内訳を[表 2.7.6.2.1-1]に示す。

表 2.7.6.2.1-1 A18 試験で使用した治療の内訳

治療	用量及び投与頻度	投与経路
MK-3475	200 mg Q3W 5回後に400 mg Q6W 15回	静脈内投与
プラセボ	Q3W 5回後に Q6W 15回	静脈内投与
シスプラチン	40 mg/m^2 QW 5回†	静脈内投与
外部照射	Radiation Manual に規定の線量	外部照射
小線源治療	Radiation Manual に規定の線量	内部照射

† シスプラチンは、治験実施医療機関の標準的な手順に従い、6回目の投与も許容することとした。

2.7.6.2.1.1.2　主な組入れ基準

本試験の主な選択基準を記載する。

1) 同意取得時の年齢が18歳以上の女性患者
2) 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リンパ節転移陰性）の局所進行子宮頸癌患者
3) 組織学的に確認された子宮頸癌（扁平上皮癌、腺癌又は腺扁平上皮癌）患者
4) 過去に子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法未治療の患者
5) 本治験で実施する治療の開始前7日以内の ECOG PS が0又は1の患者

2.7.6.2.1.1.3　目的、仮説及び評価項目

目的、仮説及び評価項目を[表 2.7.6.2.1-2]に示す。

表 2.7.6.2.1-2 A18 試験の目的、仮説及び評価項目（主要及び副次）

主要目的及び仮説	主要評価項目
目的：治験担当医師による RECIST 1.1評価又は（RECIST 1.1に基づく画像上の疾患進行が確認されていない場合）病理組織学的に確認された PD に基づく PFS を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。 仮説：MK-3475併用同時化学放射線療法は、プラセボ併用同時化学放射線療法と比較して、治験担当医師による RECIST 1.1評価又は	PFS：無作為割付けから最初に記録された PD 又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間

生検（必要な場合）での評価に基づく PFS を延長する。	
目的：MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法の OS を比較する。 仮説：MK-3475併用同時化学放射線療法は、プラセボ併用同時化学放射線療法と比較して、OS を延長する。	OS：無作為割付けから原因を問わない死亡までの期間
副次目的	副次評価項目
目的：BICR による RECIST 1.1評価に基づく PFS を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	PFS：無作為割付けから最初に記録された PD 又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
目的：治験担当医師による RECIST 1.1評価又は（RECIST 1.1に基づく画像上の疾患進行が確認されていない場合）病理組織学的に確認された PD に基づく2年無増悪生存率を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	2年無増悪生存率：2年目時点で無増悪生存が認められた患者の割合
目的：BICR による RECIST 1.1評価に基づく2年無増悪生存率を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	2年無増悪生存率：2年目時点で無増悪生存が認められた患者の割合
目的：MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法の3年生存率を比較する。	3年生存率：3年目時点で、生存していた患者の割合
目的：本治験組入れ時に測定可能病変を有する患者を対象に、同時化学放射線療法実施後12週時点で、治験担当医師による RECIST 1.1評価に基づく CR 率を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	同時化学放射線療法実施後、12週目時点の CR
目的：本治験組入れ時に測定可能病変を有する患者を対象に、治験担当医師による RECIST 1.1評価に基づく ORR を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	客観的奏効：CR 又は PR
目的：本治験組入れ時に測定可能病変を有する患者を対象に、同時化学放射線療法実施後12週時点で、BICR による RECIST 1.1評価に基づく CR 率を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	同時化学放射線療法実施後、12週目時点の CR
目的：本治験組入れ時に測定可能病変を有する患者を対象に、BICR による RECIST 1.1評価に基づく ORR を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	客観的奏効：CR 又は PR
目的：PD-L1の発現状況（CPS に基づく）別に、治験担当医師による RECIST 1.1評価又は病理組織学的に確認された PD（RECIST 1.1に基づく画像上の疾患進行が確認されていない	OS PFS

場合）に基づく PFS 及び OS を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	
目的：PD-L1の発現状況（CPS に基づく）別に、BICR による RECIST 1.1評価に基づく PFS 及び OS を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	OS PFS
目的：治験実施医療機関の手順に従い、治験担当医師の評価に基づく PFS2を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	PFS2：無作為割付けから次治療での PD 又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
目的：Global quality of life 及び physical function のベースラインスコアからの変化を、EORTC QLQ-C30の Global Health Status/QoL scale 及び Physical Function subscale を用いて、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	EORTC QLQ-C30の Global Score 及び Physical Function subscale
目的：Symptom experience のベースラインスコアからの変化を、EORTC QLQ-CX24の Symptom Specific scale（11項目）を用いて、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	EORTC QLQ-CX24の Symptom Specific scale
目的：同時化学放射線療法併用時の MK-3475 の安全性及び忍容性を評価する。	有害事象 治験での治療の中止に至った有害事象

2.7.6.2.1.1.4　統計解析計画

有効性の主要解析は ITT 集団を対象とし、無作為割付けした全ての患者を含めた。患者を無作為化された治療群に含めて解析した。主要仮説である PFS 及び OS の群間差は層別ログランク検定を用いて評価した。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を推定した。Kaplan-Meier 法を用いて2年無増悪生存率を推定した。ORR の解析対象集団は、無作為化された測定可能病変を有する全ての患者とし、両群の ORR の比較には層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。

安全性解析は APaT 集団を対象とした。APaT 集団には、無作為割付けし、治験薬を1回以上投与された全ての患者を含めた。安全性データの解析には段階的な方法（tiered approach）を用いた。段階（tier）ごとに実施する解析を規定し、発現割合の群間差の95%CI は Miettinen and Nurminen 法を用いた。

2.7.6.2.1.2　結果

2.7.6.2.1.2.1　IA1の結果

2.7.6.2.1.2.1.1　患者の内訳及びベースラインの特性（IA1）

患者の内訳

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：529例が無作為化され、528例が治験薬を投与された。このうち58例（11.0%）が治験での治療を完了、165例（31.3%）が治験での治療を中止し、305例（57.8%）が治験での治療を継続中であった。
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：531例が無作為化され、530例が治験薬を投与された。このうち56例（10.6%）が治験での治療を完了、183例（34.5%）が治験での治療を中止し、291例（54.9%）が治験での治療を継続中であった。

年齢の中央値（範囲）

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：49.0歳（22～87歳）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：50.0歳（22～78歳）

性別

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：女性529例（100.0%）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：女性531例（100.0%）

民族

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：
  非ヒスパニック又はラテン系362例（68.4%）、ヒスパニック又はラテン系161例（30.4%）、報告なし4例（0.8%）、不明1例（0.2%）、欠測1例（0.2%）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：
  非ヒスパニック又はラテン系355例（66.9%）、ヒスパニック又はラテン系174例（32.8%）、報告なし0例（0.0%）、不明2例（0.4%）、欠測0例（0.0%）

人種

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：
  白人254例（48.0%）、アジア人155例（29.3%）、複数の混合人種78例（14.7%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民24例（4.5%）、黒人又はアフリカ系米国人14例（2.6%）、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系2例（0.4%）、欠測2例（0.4%）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：
  白人264例（49.7%）、アジア人148例（27.9%）、複数の混合人種86例（16.2%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民22例（4.1%）、黒人又はアフリカ系米国人8例（1.5%）、

ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系1例（0.2%）、欠測2例（0.4%）

PD-L1の発現状況

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：CPS1以上502例（94.9%）、CPS1未満22例（4.2%）、欠測5例（0.9%）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：CPS1以上498例（93.8%）、CPS1未満28例（5.3%）、欠測5例（0.9%）

FIGO 2014分類

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：IB2～IIB 235例（44.4%）、III～IVA 294例（55.6%）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：IB2～IIB 227例（42.7%）、III～IVA 304例（57.3%）

2.7.6.2.1.2.1.2　有効性（IA1）

主要評価項目

- 治験担当医師が評価したPFSは、プラセボ＋同時化学放射線療法群に対し、MK-3475＋同時化学放射線療法群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した［ハザード比0.70（95%CI：0.55～0.89、$p = 0.0020$）、$\alpha = 0.0172$］。
- 事前に規定した全ての部分集団解析において、MK-3475＋同時化学放射線療法群のPFSのハザード比はITT集団の結果と概して一貫していた。
- OSは、統計学的に有意ではなかったものの、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と比較して改善傾向が認められた。

副次評価項目

- RECIST 1.1に基づきBICRが評価したPFSは、MK-3475＋同時化学放射線療法群では、治験担当医師が評価したPFSと同様に、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延長がみられた［ハザード比0.76（95%CI：0.58～1.00）］。
- 2年無増悪生存率は、治験担当医師により評価された2年無増悪生存率（MK-3475＋同時化学放射線療法群：67.8%、プラセボ＋同時化学放射線療法群：57.3%、以下同順）及びBICRにより評価された2年無増悪生存率（71.1%、65.6%）のいずれも、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と比較して高く、治験担当医師が評価したPFSの延長を支持するものであった。
- PD-L1発現状況別の治験担当医師が評価したPFS及びOSは、ITT集団の結果と一貫しており、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良好な改善傾向を示した。
- EORTC QLQ-C30を用いて評価した健康関連QoL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臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.6.2.1.2.1.3　安全性（IA1）

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の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、新たな安全性の懸念は認められなかった。本試験での有害事象の要約を以下に示す[表 2.7.6.2.1-3]。

- MK-3475＋同時化学放射線療法群の有害事象プロファイルはプラセボ＋同時化学放射線療法群と概して同様であった。
- MK-3475＋同時化学放射線療法群で報告された有害事象の頻度、種類及び重症度は、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＋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 2.7.6.2.1-3 有害事象の要約 A18 試験（APaT 集団）

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	528		530	
with one or more adverse events	525	(99.4)	526	(99.2)
with no adverse event	3	(0.6)	4	(0.8)
with drug-related[a] adverse events	507	(96.0)	509	(96.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	394	(74.6)	364	(68.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	354	(67.0)	321	(60.6)
with serious adverse events	150	(28.4)	131	(24.7)
with serious drug-related adverse events	91	(17.2)	65	(12.3)
who died	5	(0.9)	6	(1.1)
who died due to a drug-related adverse event	2	(0.4)	2	(0.4)
discontinued any drug due to an adverse event	92	(17.4)	75	(14.2)
discontinued MK-3475/PLACEBO	37	(7.0)	16	(3.0)
discontinued CISPLATIN	63	(11.9)	62	(11.7)
discontinued EBRT	3	(0.6)	2	(0.4)
discontinued BRACHYTHERAPY	1	(0.2)	2	(0.4)
discontinued All Drugs	1	(0.2)	2	(0.4)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	81	(15.3)	67	(12.6)
discontinued MK-3475/PLACEBO	32	(6.1)	10	(1.9)
discontinued CISPLATIN	55	(10.4)	58	(10.9)
discontinued EBRT	0	(0.0)	1	(0.2)
discontinued BRACHYTHERAPY	1	(0.2)	2	(0.4)
discontinued All Drugs	0	(0.0)	1	(0.2)
discontinued any drug due to a serious adverse event	26	(4.9)	20	(3.8)
discontinued MK-3475/PLACEBO	19	(3.6)	11	(2.1)
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	20	(3.8)	13	(2.5)
discontinued MK-3475/PLACEBO	16	(3.0)	5	(0.9)
discontinued CISPLATIN	5	(0.9)	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 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]

2.7.6.2.1.2.2　IA2の結果

2.7.6.2.1.2.2.1　患者の内訳及びベースラインの特性（IA2）

IA2のデータカットオフ時点での患者の内訳及びベースラインの特性を以下に示す。フォローアップ期間がIA1から10.5ヵ月間（中央値）追加され、治験を完了又は中止した患者の割合が増加した。また、新たに得られたデータに基づき患者背景の一部が修正された。

患者の内訳

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：治験薬が投与された528例のうち219例（41.5%）が治験での治療を完了、223例（42.2%）が治験での治療を中止し、86例（16.3%）が治験での治療を継続中であった。
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：治験薬が投与された530例のうち209例（39.4%）が治験での治療を完了、236例（44.5%）が治験での治療を中止し、85例（16.0%）が治験での治療を継続中であった。

年齢の中央値（範囲）

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：49.0歳（22～87歳）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：50.0歳（22～78歳）

性別

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：女性529例（100.0%）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：女性531例（100.0%）

民族

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：
  非ヒスパニック又はラテン系363例（68.6%）、ヒスパニック又はラテン系161例（30.4%）、報告なし4例（0.8%）、不明1例（0.2%）、欠測0例（0.0%）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：
  非ヒスパニック又はラテン系356例（67.0%）、ヒスパニック又はラテン系173例（32.6%）、報告なし0例（0.0%）、不明2例（0.4%）、欠測0例（0.0%）

人種

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：
  白人254例（48.0%）、アジア人156例（29.5%）、複数の混合人種78例（14.7%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民24例（4.5%）、黒人又はアフリカ系米国人14例（2.6%）、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系2例（0.4%）、欠測1例（0.2%）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：
  白人264例（49.7%）、アジア人148例（27.9%）、複数の混合人種86例（16.2%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民22例（4.1%）、黒人又はアフリカ系米国人8例（1.5%）、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系1例（0.2%）、欠測2例（0.4%）

PD-L1の発現状況

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：CPS1以上502例（94.9%）、CPS1未満22例（4.2%）、欠測5例（0.9%）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：CPS1以上498例（93.8%）、CPS1未満28例（5.3%）、欠測5例（0.9%）

FIGO 2014分類

- MK-3475＋同時化学放射線療法群：IB2～IIB 233例（44.0%）、III～IVA 296例（56.0%）
- プラセボ＋同時化学放射線療法群：IB2～IIB 226例（42.6%）、III～IVA 305例（57.4%）

2.7.6.2.1.2.2.2　有効性（IA2）

主要評価項目

- OS は、プラセボ＋同時化学放射線療法群に対し、MK-3475＋同時化学放射線療法群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示し、死亡リスクを33%減少させた［ハザード比0.67（95%CI：0.50～0.90、p＝0.0040）、α＝0.01026］。
- 症例数が限られた部分集団の解析では結果の解釈に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、MK-3475＋同時化学放射線療法群の OS のハザード比は ITT 集団

の結果と概して一貫していた。

- 治験担当医師が評価した PFS は IA1で事前に規定した境界値を下回り［IA1でのハザード比0.70（95%CI：0.55～0.89、p＝0.0020）、α＝0.0172］、成功基準を満たしたことから、IA2では統計的検定は実施しなかった。IA2においても IA1と同様に、治験担当医師が評価した PFS はプラセボ＋同時化学放射線療法群に対し MK-3475＋同時化学放射線療法群で臨床的に意味のある延長を示した［ハザード比0.68（95%CI：0.56～0.84）］。

2.7.6.2.1.2.2.3　安全性（IA2）

IA1と同様に、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の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、新たな安全性の懸念は認められなかった。IA2での有害事象の要約を以下に示す[表 2.7.6.2.1-4]。

- MK-3475＋同時化学放射線療法群の有害事象プロファイルは、プラセボ＋同時化学放射線療法群と概して同様であり、IA1の結果と一貫していた。
- MK-3475＋同時化学放射線療法群で報告された有害事象の頻度、種類及び重症度は、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り、IA1の結果と一貫していた。
- MK-3475＋同時化学放射線療法群で1例に死亡に至った AEOSI（免疫性胃炎）が報告された。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 2.7.6.2.1-4 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]

2.7.6.2.1.3　結論

IA1及び IA2で得られた結果に基づき、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ついて、以下の結論を得た。

有効性

- 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する優越性を示し、治験担当医師が評価した PFS において統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した。
- 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 OS の延長を示した。

安全性

- 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、MK-3475又は同時化学放射線療法の個々の安全性プロファイルの結果と概して一貫しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。