# CTD 第 2 部

# 2.2　緒言

MSD 株式会社

# 目次

頁
2.2　緒言 ..... 2

## 2.2　緒言

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）は、プログラム細胞死-1（PD-1）経路の受容体である PD-1とそのリガンドであるプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）及びプログラム細胞死リガンド2（PD-L2）との結合を直接阻害する、強力かつ選択的な免疫グロブリン G4/kappa アイソタイプのヒト化モノクローナル抗体である。MK-3475は、国内外で30種類を超えるがんに対して開発が進められ、悪性黒色腫、非小細胞肺癌をはじめ複数のがんに対する治療薬として承認されている。

子宮体癌は、婦人科がんとしては患者数が最も多く、2018年に新たに診断された患者数は全世界で約380,000人、死亡者数は約90,000人と報告されている[資料5.4: 009]。子宮体癌の罹患率、有病率、死亡率はいずれも上昇傾向にあり、2017年の調査によると国内の子宮体癌の総患者数は約30,000人、年間の新規患者数は約16,000人と報告されている[資料5.4: 010] [資料5.4: 011]。

大部分の子宮体癌は早期に発見されるが、子宮体癌全体の約13%に再発がみられる[資料5.4: 012]。再発時には患者のほとんどが治癒を望めない状態であり、治療歴がある患者の全生存期間（OS）の中央値は12ヵ月未満と非常に予後不良である[資料5.4: 013]。

子宮体癌の一次治療には、プラチナ製剤、アンスラサイクリン系又はタキサン系薬剤を含む化学療法が国内外で標準的に用いられており、現時点で子宮体癌に対して使用可能な分子標的薬はない。また、二次治療でも化学療法が使用されるが、いずれも治療効果は限定的で予後の改善は認められておらず、標準治療は確立されていない。そのため、進行・再発の子宮体癌に対するアンメットメディカルニーズは高く、より効果的な治療法の開発が求められている。

子宮体癌に対する MK-3475とレンバチニブ（E7080）の併用療法の開発として、転移性子宮体癌患者を対象に含む海外後期第Ⅰ／Ⅱ相試験（KEYNOTE-146/E7080-111試験：KN146/111試験）が実施された。当該試験で、本併用療法の第Ⅱ相推奨用量（E7080 20 mg 1日1回、MK-3475 200 mg 3週間間隔）が決定されるとともに、子宮体癌患者に対するその忍容性が確認され、有効性が示唆された。その後、後期第Ⅰ相非盲検試験（KEYNOTE-523/E7080-115試験）にて日本人患者での本併用療法の用法及び用量の忍容性及び安全性を確認した後、進行・再発の子宮体癌を対象として、MK-3475＋E7080併用群と治験担当医師選択治療群（Treatment of physician’s choice：TPC 群）の有効性及び安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775/E7080-309試験：KN775/309試験）を開始し、日本からも参加した。KN775/309試験の1回目の中間解析（データカットオフ日：2020年10月26日）の結果、MK-3475＋E7080併用群では、TPC 群と比較して主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）［全集団での PFS のハザード比：0.56（95%信頼区間：0.47～0.66、P<0.0001）］及び OS［全集団での OS のハザード比：0.62（95%信頼区間：0.51～0.75、P<0.0001）］のいずれについても統計的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められた。MK-3475＋E7080併用群の安全性及び忍容性は、MK-3475又は E7080の単独投与で報告されている既知の安全性プロファイルと比較して大きく異ならなかった。また、KN775/309試験における日本人集団（104例）の有効性は、概して全集団と同様の傾向を示し、安全性に重大な懸念はみられなかった。

以上の臨床成績から、MK-3475と E7080の併用療法は、極めて治療選択肢が限られる進行・再

発の子宮体癌に対し、有望かつ新たな治療選択肢になりうるものと考え、「がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌」の効能又は効果の追加に係る製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うこととした。

なお、KN146/111試験のデータに基づき、米国、カナダ及びオーストラリアの3ヵ国では、「全身療法後に増悪した根治的手術又は放射線療法に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability-high : MSI-High）を有さない、若しくはミスマッチ修復機構欠損（mismatch repair deficient：dMMR）を有さない進行子宮体癌」を効能・効果として2019年9月に迅速承認されている。