CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
図一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類 6
2.5.1.2　目標適応症及びその臨床的背景 6
2.5.1.2.1　目標適応症 6
2.5.1.2.2　疾患又は症状 7
2.5.1.2.3　現行の治療 7
2.5.1.3　本剤の開発意義 8
2.5.1.4　臨床開発計画 9
2.5.1.4.1　臨床データパッケージ 9
2.5.1.4.2　規制当局によるガイダンス及び助言 9
2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守 10
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1　ヒトにおける MK-3475の薬物動態 11
2.5.3.2　内因性要因の評価 11
2.5.3.3　外因性要因の評価 12
2.5.3.4　免疫原性の評価 12
2.5.3.5　承認申請用法及び用量の設定根拠 12
2.5.4　有効性の概括評価 15
2.5.4.1　試験デザイン 15
2.5.4.1.1　概要 15
2.5.4.1.2　有効性解析及び統計手法 15
2.5.4.1.3　患者集団の特性 15
2.5.4.1.4　患者の内訳 16
2.5.4.2　有効性の結果 16
2.5.4.2.1　pMMR 集団の有効性の結果 16
2.5.4.2.2　全集団の有効性の結果 21
2.5.4.2.3　部分集団解析 24
2.5.4.2.4　MK-3475と E7080の併用療法の臨床的意義に関する検討 24
2.5.4.3　有効性の結論 32

2.5.5　安全性の概括評価 33
2.5.5.1　全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約 33
2.5.5.2　安全性の結果 34
2.5.5.2.1　全般的な曝露状況 34
2.5.5.2.2　有害事象の要約 34
2.5.5.2.3　MK-3475の特に注目すべき有害事象（AEOSI） 42
2.5.5.2.4　E7080の特に注目すべき有害事象（CSAE） 43
2.5.5.2.5　臨床検査、バイタルサイン及びその他の安全性に関連する所見 44
2.5.5.2.6　特別な患者集団及び状況下における安全性（内因性及び外因性） 44
2.5.5.2.7　MMR ステータス別の安全性の検討 45
2.5.5.3　その他の安全性 47
2.5.5.4　市販後の使用経験 47
2.5.5.5　日本人集団の安全性 48
2.5.5.6　安全性の結論 54
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 55
2.5.6.1　治療の背景 55
2.5.6.2　ベネフィット 55
2.5.6.3　リスク 56
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 57
2.5.7　参考文献 58

表一覧

頁

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ 9
表 2.5.1-2　申請者と FDA の会議 10
表 2.5.4-1　有効性の結果の要約（pMMR 集団及び全集団、ITT 集団） 18
表 2.5.4-2　MK-3475と E7080の併用療法（pMMR 集団）並びに MK-3475及び E7080の単独療法（Non-MSI-High 又は pMMR 集団 若しくは全集団）の有効性の結果の要約 26
表 2.5.4-3　dMMR の進行・再発の子宮体癌患者に対する MK-3475と E7080の併用療法及び MK-3475の単独療法の有効性の結果の要約 28
表 2.5.5-1　安全性評価対象集団 34
表 2.5.5-2　有害事象の要約（APaT 集団） 36
表 2.5.5-3　有害事象の要約 KN775/309試験（日本人 APaT 集団） 52

図一覧

頁

図 2.5.4-1　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の KM 曲線（pMMR 集団、ITT 集団）　19
図 2.5.4-2　OS の KM 曲線（pMMR 集団、ITT 集団）　20
図 2.5.4-3　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の KM 曲線（全集団、ITT 集団）　22
図 2.5.4-4　OS の KM 曲線（全集団、ITT 集団）　23
図 2.5.4-5　KN775/309試験及び KN158試験で BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の KM 曲線（dMMR 集団）　29
図 2.5.4-6　KN775/309試験の dMMR 患者と KN158試験の MSI-High 子宮体癌患者の腫瘍の大きさの変化率　30
図 2.5.4-7　KN775/309試験の dMMR 患者と KN158試験の MSI-High 子宮体癌患者の標的病変における ベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率（%）の Waterfall Plot　31

略号及び用語の定義

略号／用語	定義	
AEOSI	Adverse Event of Special Interest	ペムブロリズマブの特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All participants as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
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
CR	Complete response	完全奏効
CSAE	Clinically Significant Adverse Event	レンバチニブの特に注目すべき有害事象
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
DOR	Duration of response	奏効期間
E7080	Lenvatinib	レンバチニブ
EC	Endometrial carcinoma	子宮体癌
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
HR	Hazard ratio	ハザード比
IA1	First interim efficacy analysis	1回目の中間解析
ISS	Integrated Summary of Safety	－
ITT	Intent-to-treat	無作為化されたすべての患者
KM	Kaplan-Meier	－
KN	KEYNOTE	－
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
MMR	Mismatch repair	ミスマッチ修復機構
MSI	Microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
pMMR	Mismatch repair proficient	ミスマッチ修復機構保有
PS	Performance Status	－
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6週間間隔
QD	Once daily	1日1回
QOL	Quality of life	生活の質
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
RSD	Reference Data Set	安全性参照集団
TPC	Treatment of physician’s choice	治験担当医師選択治療
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

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）と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）の結合を阻害する、強力かつ高い選択性を有する免疫グロブリンG4/kappaアイソタイプのヒト化モノクローナル抗体（mAb）である。この阻害により、標的リンパ球の機能を活性化し、腫瘍を退縮させ、そして最終的には免疫拒絶反応を高める。*In vitro* 及び *in vivo* 試験において、抗 PD-1 mAb を用いた PD-1と PD-L1の結合阻害により、T 細胞の活性化とその後の腫瘍退縮をもたらすことが示されている。ヒト血液細胞を用いた T 細胞活性化アッセイでは、50%効果濃度は0.1～0.3 nM の範囲であった。また、MK-3475は、インターロイキン-2、腫瘍壊死因子α、インターフェロンγ及び他のサイトカインのレベルを調節する。抗体は抗原の存在下でのみ既存の免疫応答を増強し、T 細胞を非特異的に活性化することはない。

レンバチニブメシル酸塩（E7080）は、VEGFR1（FLT1）、VEGFR2（KDR）、VEGFR3（FLT4）、及びFGFR1、2、3、4の両方に活性を示す強力なチロシンキナーゼ阻害薬である。E7080は、PDGFRα、KIT、RET などの正常な細胞機能に加えて、腫瘍血管新生、腫瘍増殖、がんの進行に関与しているとされる RTK を阻害する。同系マウス腫瘍モデルにおいて、E7080により腫瘍関連マクロファージが減少し、活性化細胞傷害性 T 細胞を増加させたことから、抗 PD-1mAb との併用により抗腫瘍活性を増強することが期待される。

2.5.1.2　目標適応症及びその臨床的背景

2.5.1.2.1　目標適応症

進行又は再発の子宮体癌を対象とした国際共同第Ⅲ相無作為化非盲検試験（KEYNOTE-775/E7080-309試験：KN775/309試験）の結果に基づき、国内での申請効能又は効果は、「がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌」を予定している。

MK-3475は、国内外で多数の効能又は効果に対し承認を取得しており、200 mg を3週間に1回（Q3W）投与する用法及び用量に加え、日本を含む複数の国で400 mg を6週間に1回（Q6W）投与する用法及び用量も承認されている。

E7080は、国内外で根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、切除不能な胸腺癌に加え、米国及び欧州では進行性腎細胞癌の治療としてエベロリムスとの併用で承認されている。甲状腺癌及び胸腺癌では24 mg を1日1回（QD）、肝細胞癌では患者の体重にあわせて60 kg 以上の場合は12 mg QD、体重60 kg 未満の場合は8 mg QD、腎細胞癌では18 mg QD をエベロリムスとの併用で経口投与する。

MK-3475（200 mg Q3W）と E7080（20 mg QD）の併用は、海外多施設共同非盲検後期第Ⅰ/Ⅱ相試験（KEYNOTE-146/E7080-111試験：KN146/111試験）の結果に基づき、全身療法後に疾患が進行した高頻度マイクロサテライト不安定性／ミスマッチ修復機構欠損（MSI-High/dMMR）では

ない進行性子宮体癌の治療として2019年に米国、カナダ及びオーストラリアで迅速承認を受けている。

2.5.1.2.2　　疾患又は症状

子宮体癌は女性のがんのうち世界で6番目に多いがんであり[資料5.4: 009]、2021年には、米国での子宮体癌の新規患者数は約66,570名、年間では約12,940名が子宮体癌及び子宮肉腫により死亡すると推定されている[資料5.4: 014]。欧州では、2018年の子宮体癌の新規患者数は約121,600名、死亡数は約26,000名と推定されている[資料5.4: 015]。国内では、2017年の患者調査によると年間の新規患者数は約16,000名、死亡数は約2,500名と推定され、罹患数及び死亡数は年々増加傾向にある[資料5.4: 011]。

子宮体癌で最も頻度の高い組織型は類内膜腺癌である。子宮体癌は臨床病理学的、分子病理学的観点からⅠ型及びⅡ型に分類される。Ⅰ型はエストロゲン依存性の腫瘍で比較的進行が緩徐であり、新規症例の70%から80%を占め、類内膜腺癌が最も代表的である。対照的に、Ⅱ型はエストロゲンとの関連性が不明な腫瘍であり、一般的に予後不良で、悪性度の高い漿液性腺癌及び明細胞腺癌が含まれる[資料5.4: 016][資料5.4: 017][資料5.4: 018]。漿液性腺癌及び明細胞腺癌のような高悪性度の腫瘍は再発を来すことが多い[資料5.4: 019] [資料5.4: 020] [資料5.4: 021]。

子宮体癌の予後は病期に大きく左右される。子宮体癌の診断時に限局性病変を有する患者は67%、隣接組織、臓器への浸潤病変を有する患者は21%、遠隔転移を有する患者は9%と報告されている[資料5.4: 022]。限局性病変を有する患者の5年生存率は95%であるのに対し、浸潤病変又は遠隔転移を有する患者の5年生存率は、それぞれ69%及び16.8%と報告されている[資料5.4: 022]。早期に診断された患者の予後は良好である一方、約20%の患者は再発し予後不良であることが報告されている[資料5.4: 023]。再発の子宮体癌は、組織学的に異なるサブタイプやグレード、初診時の病期、前治療、無再発期間、再発（遠隔又は局所）など不均一な集団であり、生存期間の中央値はわずか12ヵ月と予後不良の集団である[資料5.4: 024][資料5.4: 018]。また、子宮体癌は初期の診断時に、出血、排尿時の痛み、下腹部の痛み及び進行した場合には腹部膨満感などの自覚症状を伴うことも多く、生活の質（QOL）を低下させる一因となっている。

近年、ミスマッチ修復機構（MMR）欠損（dMMR）による高頻度マイクロサテライト不安定性が注目されており、これらを対象とした治療薬の開発が進められているが[資料5.4: 025]、子宮体癌患者の多くは non MSI-High 又は MMR 保有（pMMR）であり、その割合は85%と報告されている[資料5.4: 026]。

2.5.1.2.3　　現行の治療

子宮体癌は、悪性度、組織型、病期及び MSI/MMR のステータスに応じて治療法が選択される。子宮体癌の一次治療は、子宮摘出術と両側卵管卵巣摘出術を伴う手術であり、これに放射線療法あるいは化学療法が追加で実施される[資料5.4: 017]。NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドライン等では、プラチナ製剤をベースとした化学療法が転移、再発又はハイリス

ク患者の標準治療とされている[資料5.4: 027]。PORTEC-3試験の分子プロファイルに基づくレトロスペクティブな解析によると、pMMR［POLE（DNA polymerase epsilon）変異及びNSMP（no specific molecular profile）］の患者と比較しdMMRの患者では化学療法の効果が乏しいことが報告されている[資料5.4: 028]。

近年、バイオマーカーに基づく治療薬の開発が進められ、進行性の子宮体癌を含むMSI-High又はdMMR固形がん患者に対して、MK-3475単独療法が国内外（米国：2017年、国内：2018年）で承認されている。また、2019年には米国、カナダ及びオーストラリアでMK-3475とE7080の併用療法がMSI-High/dMMRではない進行性の子宮体癌患者に対して承認された。これらの薬剤の承認以前には、MMRのステータスによらず子宮体癌の二次治療としての標準的な治療法はなく、既存の化学療法の奏効率は15%以下であり、無増悪生存期間（PFS）の中央値はわずか4ヵ月と報告されている[資料5.4: 013]。

上述のとおり、MSI-High又はdMMR固形がん患者に対してMK-3475単独療法が承認されているが、これは単群の第II相試験（KEYNOTE-158試験：KN158試験）の結果に基づくものであった。そのため、既存の化学療法を含む他の治療法とMK-3475単独療法を比較した全生存期間（OS）又はPFSデータは得られていない。dMMR腫瘍を伴う進行性の子宮体癌患者を含むKN158試験の最新データ（データカットオフ日：2020年10月5日）によると、MK-3475単独療法では良好な結果が得られている。しかしながら、投与開始から3ヵ月以内に約30%の患者が増悪していることから、増殖が速い腫瘍ゆえにMK-3475単独療法のみでは病勢コントロールが困難な患者も存在する（[資料5.3.5.4.2: P158_Statistical_Report]: Table 5-1, 5-4, Figure 5-2）。

MMRのステータスによらず、すべての組織型を含む子宮体癌患者を対象に、迅速な疾患コントロールと持続的なベネフィット並びに予後の改善が期待できる新しい治療選択肢が望まれている。

2.5.1.3　本剤の開発意義

E7080は前臨床モデルにおいて、腫瘍微小環境における免疫調節因子として知られる腫瘍関連マクロファージを減少させることにより、サイトカインと免疫調節受容体の発現レベルを抑制し、免疫活性を増加させた[資料5.4: 007]。このE7080の免疫調節作用により、PD-1/PD-L1シグナル阻害薬との併用で強力な抗腫瘍効果が得られる可能性が示唆された。E7080と抗PD-1/PD-L1抗体との併用効果は、CT26直腸癌同系モデル（抗PD-L1抗体）及びLL/2細胞肺癌同系モデル（抗PD-1抗体）において検討され、E7080及び抗PD-1/PD-L1抗体との併用治療は、これら2つの相乗モデル[資料5.4: 008]において、いずれの化合物単独と比較しても顕著な抗腫瘍効果を示した。

MK-3475の単独投与は複数のがんに対して臨床効果が示され、E7080の単独投与も甲状腺癌、肝細胞癌及び胸腺癌に対して臨床効果が示されている。さらに、KN146/111試験の結果から、pMMRの進行性の子宮体癌に対して、MK-3475とE7080の併用投与による臨床的有効性が示されている。当該試験は単群の第II相試験であったことから、MSI/MMRのステータスによらず、すべての組織型を含む子宮体癌患者を対象としてMK-3475とE7080の併用療法の有用性を検証するため既存の治療法である化学療法と比較する第Ⅲ相試験を計画した。

現在、子宮体癌のほかMK-3475とE7080のいずれか、あるいはこれらの併用により非臨床又は

臨床で抗腫瘍効果を示した複数のがんを対象に MK-3475と E7080の併用投与の第Ⅲ相試験が実施されている。

2.5.1.4　　臨床開発計画

2.5.1.4.1　　臨床データパッケージ

進行又は再発の子宮体癌の承認申請における臨床データパッケージを表2.5.1-1に示す。

表 2.5.1-1　　臨床データパッケージ

試験番号	試験デザイン	対象患者	治験薬・投与方法	主な評価項目	例数	区分
KN775/309	第Ⅲ相 非盲検 無作為化 実薬対照	プラチナ製剤を含む化学療法を少なくとも1レジメン施行している進行子宮体癌患者	MK-3475+E7080併用群： E7080 20 mg QD+MK-3475 200 mg Q3W 治験担当医師選択治療（TPC）群： ドキソルビシン60 mg/m^2 Q3W 又はパクリタキセル 80 mg/m^2 QW 3週投与後1週休薬	有効性 安全性	全集団：827例 日本人：104例	評価
KN523/115	後期第Ⅰ相 非盲検	固形がん（NSCLC、RCC、EC、UC、HNSCC、悪性黒色腫）患者	E7080 20 mg QD＋MK-3475 200 mg Q3W	安全性 PK 有効性	非日本人：0例 日本人：6例	評価
KN146/111	後期第Ⅰ/Ⅱ相 非盲検	固形がん（EC、RCC、NSCLC、UC、HNSCC、悪性黒色腫）患者	後期第Ⅰ相： E7080 24 mg QD +MK-3475 200 mg Q3W 第Ⅱ相： E7080 20 mg QD＋MK-3475 200 mg Q3W	有効性 安全性	全集団：286例（子宮体癌コホート125例） 日本人：0例	評価

NSCLC：非小細胞肺癌、RCC：腎細胞癌、EC：子宮体癌、UC：尿路上皮癌、HNSCC：頭頸部扁平上皮癌

2.5.1.4.2　　規制当局によるガイダンス及び助言

米国では、少なくとも1回以上の全身性の治療後に増悪した進行性の Non-MSI-High/pMMR の子宮体癌患者に対する治療として、MK-3475と E7080の併用療法が2018年7月25日に FDA による画期的治療薬の指定を受けた。

MK-3475と E7080の併用療法による進行性子宮体癌の適応に関して、申請者と FDA で以下の協議が行われた。

表 2.5.1-2　　申請者と FDA の会議

日付	会議目的	要約
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]
[redacted]		

欧州では、[redacted]について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に EMA CHMP より科学的助言を得た。CHMP は[redacted]との見解を述べた。

国内では20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と[redacted]を実施し[redacted]について科学的助言を得た。対面助言での PMDA の見解に基づき、[redacted]さらなる検討を実施し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と[redacted]を実施した。

また、2021年3月11日付で MK-3475及び E7080は、子宮体癌に対する希少疾病用医薬品としての指定を受けた。

2.5.1.5　　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本薬の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、必須文書の保管を含め、計画、実施及び解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験は、ICH-GCP に従い、試験実施時に適用されていたヒト被験者に対する倫理的な扱いを考慮して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

MK-3475の本承認申請において使用した製剤の概要は、MK-3475の尿路上皮癌に対する承認申請時に評価済みであり（290324003、2.5.2 項）、新たな検討は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

MK-3475の臨床薬理学的な特徴は、MK-3475の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済みである（280926001、2.7.2 項）。これらの結果は、悪性黒色腫、非小細胞肺癌（単独投与及び化学療法併用投与）、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、腎細胞癌、MSI-High 癌、頭頸部癌及び食道癌の承認申請時に評価済みである。

本承認申請では、薬物動態及び免疫原性に関して新たな検討は実施していないものの、子宮体癌患者を対象に MK-3475と E7080を併用した国際共同第Ⅲ相試験（KN775/309試験）、海外後期第Ⅰ/Ⅱ相試験（KN146/111試験）及び国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-523/E7080-115試験：KN523/115試験）の有効性及び安全性の結果、並びに既承認の複数のがんにおける MK-3475の薬物動態及び曝露－応答関係に基づき、MK-3475の用法及び用量の適切性を評価した。

2.5.3.1　ヒトにおける MK-3475の薬物動態

MK-3475の薬物動態は、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認申請時に、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌を含む MK-3475単独投与における母集団薬物動態解析を実施し、薬物動態プロファイル、内因性及び外因性要因の影響も含めて評価済みである（280926001、2.7.2.3.1.1 項）。また、上記の解析に用いたデータに切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の単独投与のデータを追加して母集団薬物動態解析を新たに実施した。新たな解析と以前の解析を比較した結果、解析間で薬物動態パラメータ及び曝露－応答関係は類似しており、MK-3475の薬物動態的特徴及び曝露－応答関係は一貫していることが示された。これは MK-3475の食道癌に対する承認申請時に評価済みである（311024002、2.7.2 項）。さらに、以下に述べる内因性及び外因性要因の観点より、MK-3475の薬物動態プロファイルは、日本人子宮体癌患者にも適用できると考えた。

2.5.3.2　内因性要因の評価

内因性要因が MK-3475の曝露量に与える影響は、MK-3475の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済みであり（280926001、2.7.2.3.3 項）、日本人と非日本人で、MK-3475の薬物動態に臨床的に意味のある相違は認められないことを確認した。また、様々ながん（悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、MSI-High 癌、胃癌、肝細胞癌及び子宮頸癌）において、MK-3475の薬物動態は、概して類似していた（400 mg Q6W の用法及び用量追加の承認申請時に評価済み、311024002、2.7.2.3.2項）。したがって、MK-3475の薬物動態に、がんの種類による臨床的に意味のある違いは認められないことが示唆された。

2.5.3.3　外因性要因の評価

外因性要因が MK-3475の曝露量に与える影響は、MK-3475の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済みであり（280926001、2.7.2.3.4 項）、本承認申請において新たな検討は実施していない。一般的に、生物製剤と低分子医薬品の薬物相互作用の可能性はほとんどなく、MK-3475と E7080の消失経路は異なることから、MK-3475と E7080を併用した際の薬物相互作用は起こらないと考えられる。

2.5.3.4　免疫原性の評価

MK-3475投与における免疫原性は、本承認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の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の投与による抗 MK-3475抗体の産生が惹起される可能性が低いことが確認されている。

2.5.3.5　承認申請用法及び用量の設定根拠

子宮体癌患者に対し MK-3475を E7080と併用する際の MK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W 及び400 mg Q6W と設定した根拠を以下に示す。

200 mg Q3W

MK-3475の子宮体癌患者に対する用法及び用量について、これまでに MK-3475単独投与では、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、MSI-High 癌、頭頸部癌及び食道癌患者並びに併用療法では、非小細胞肺癌、腎細胞癌及び頭頸部癌患者を対象に、200 mg Q3W にて日本、米国及び EU 等で既に承認されている。また、MK-3475と E7080との間に薬物相互作用は起こらないと考えられること、様々ながんの種類で MK-3475の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと、並びに子宮体癌患者を対象とした KN146/111試験、KN523/115試験及び KN775/309試験の成績に基づき、本承認申請においても、子宮体癌患者に対して E7080を併用投与した際の MK-3475の用法及び用量は、同一の200 mg Q3W とした。その根拠を以下に示す。

KN146/111試験では、子宮体癌患者を含む非日本人固形がん患者を対象として、MK-3475と E7080の併用療法の有効性及び安全性を検討した。まず、後期第 I 相パートで MK-3475 200 mg Q3W と併用する E7080の最大耐量及び第 II 相推奨用量を20 mg QD と決定した[2.7.4.1.1.2.3項]。続いて、第 II 相パートで子宮体癌患者に対する第 II 相推奨用量の有効性及び安全性を検討した結果、子宮体癌患者に対する MK-3475 200 mg Q3W と E7080 20 mg QD の併用療法の忍容性が確認され、有効性が示唆された[2.7.6.2.3項]。

KN523/115試験では、日本人固形がん患者を対象として MK-3475と E7080の併用療法の安全性を検討した。その結果、日本人患者でも MK-3475 200 mg Q3W と E7080 20 mg QD の併用療法の安全性及び忍容性が確認された[2.7.6.2.2項]。

KN775/309試験では、日本人及び非日本人子宮体癌患者を対象として、MK-3475 200 mg Q3W と

E7080 20 mg QD の併用療法の有効性及び安全性を治験担当医師選択治療（TPC）と比較して検討した。その結果、MK-3475 200 mg Q3W と E7080 20 mg QD の併用群は、TPC 群と比較して、統計的に有意かつ臨床的に意味のある OS、PFS 及び奏効率（ORR）の改善を示した[2.5.4.2項]。安全性プロファイルは、MK-3475の単独療法及び併用療法で確立された安全性プロファイルと概して類似しており、子宮体癌患者集団に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった[2.5.5項]。また、日本人集団での有効性は、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。

以上より、日本人子宮体癌患者に対して E7080と併用する際の MK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W とするのは妥当と考えた。

400 mg Q6W

MK-3475の既承認の効能又は効果に対して、400 mg Q6W の用法及び用量が本邦で承認された（2020年8月）。MK-3475の薬物動態及び曝露－応答関係から（400 mg Q6W の用法及び用量追加の承認申請時に評価済み、311024002、2.7.2 項）、がんの種類にかかわらず、子宮体癌患者においても MK-3475の400 mg Q6W を適用することは妥当と判断した。その根拠を以下に示す。

MK-3475の用法及び用量は免疫細胞の PD-1標的への結合を飽和するのに必要な曝露量によって決定づけられると考えられ、血清中 MK-3475濃度が PD-1標的への結合を飽和するのに必要な濃度を超えている限り、MK-3475の治療効果は維持されると考えられる。これまでに検討した複数のがんにおいて、MK-3475の曝露量に、臨床的に意味のある相違は認められていない。MK-3475の曝露―応答関係より、有効性及び安全性は、がんの種類によらず、2 mg/kg Q3W から10 mg/kg 2 週間間隔の5倍超の用量及び曝露量（AUC）の範囲において一定であることが示された（311024002、2.7.2.3.1 項）。また、200 mg Q3W 投与時の曝露量は、上述の有効性又は安全性がほぼ一定である曝露量の範囲に含まれることを確認した（280926001、2.7.2.1.2.6 項）。MK-3475を400 mg Q6W で投与した際の予測曝露量（AUC）は、200 mg Q3W 投与時の曝露量と類似していた。さらに400 mg Q6W における有効性及び安全性も、モデリング&シミュレーションに基づき併せて検討した結果、MK-3475 400 mg Q6W の用法及び用量は、200 mg Q3W の用法及び用量と同程度の有効性及び安全性を有すると予想された（311024002、2.7.2.3.3 項）。

200 mg Q3W の用法及び用量での日本人患者における MK-3475の曝露量は、これまでに検討した複数のがんにおいて、非日本人患者と類似しており、日本人患者での MK-3475の有効性及び安全性に関する曝露―応答関係は、非日本人患者と同様と考えられた（311024002、2.7.2.4.1 項、2.7.2.4.2項、2.7.2.4.3 項）。さらに、日本人患者に MK-3475を400 mg Q6W で投与した際の曝露量は、200 mg Q3W 投与時の曝露量と類似すると予測された（311024002、2.7.2.4.4 項）。したがって、200 mg Q3W 投与時の曝露量が日本人患者及び非日本人患者ともに他のがんと類似していれば、400 mg Q6W で投与した際の有効性及び安全性は、200 mg Q3W で投与した際の有効性及び安全性と同程度であることが期待される。

子宮体癌患者における薬物動態は評価していないものの、既承認の複数のがんにおいて、日本人及び非日本人ともに、MK-3475の薬物動態に臨床的に意味のある相違は認められていないこと

から、MK-3475の薬物動態プロファイルは子宮体癌患者にも適用可能と考えた。したがって、日本人の子宮体癌患者に対するMK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3Wに加えて、400 mg Q6Wを適用することは妥当と考えた。

以上より、子宮体癌患者に対してE7080と併用投与する際のMK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W及び400 mg Q6Wを設定した。

2.5.4　有効性の概括評価

本承認申請では、国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775/E7080-309試験：KN775/309試験）及び海外多施設共同非盲検後期第Ⅰ/Ⅱ相試験（KEYNOTE-146/E7080-111試験：KN146/111試験）の結果に基づいて、化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）とレンバチニブ（E7080）の併用療法の有効性を評価した。

本項では、KN775/309試験の治験実施計画書で事前に規定した1回目の中間解析（IA1）（データカットオフ日：2020年10月26日）の有効性データを中心に記載する。

2.5.4.1　試験デザイン

2.5.4.1.1　概要

KN775/309試験は、プラチナ製剤を含む全身性の化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌患者を対象に、MK-3475とE7080の併用療法と治験担当医師選択治療（TPC）の有効性及び安全性を比較する多施設共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験である。KN775/309試験のデザインの概要を[2.7.3.1.2項]に示す。

2.5.4.1.2　有効性解析及び統計手法

有効性解析は、ITT集団（無作為割付けされたすべての患者）を用いて実施した。

有効性の結果は、IA1（PFSの最終解析／OSの中間解析）の成績に基づいている。IA1は、ミスマッチ修復機構（MMR）保有（pMMR）集団で368件のOSのイベントが観察され、かつ最後の患者が無作為割付けされてから少なくとも6ヵ月後の時点で実施された。

pMMR集団及び全集団を対象に評価された有効性の主要評価項目は、盲検下の独立した中央画像判定機関（BICR）がRECIST 1.1に基づいて判定したPFS及びOSであった。

副次評価項目は、BICRがRECIST 1.1に基づいて判定したORR、健康関連QOL（EORTC QLQ-C30：European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire core 30）、安全性及び忍容性、E7080の母集団薬物動態並びにE7080への曝露とE7080に関連した安全性イベントとの関係とした。ORRは、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR：partial response）の最良総合効果を得た患者の割合と定義した。pMMR集団及び全集団におけるORRの仮説検定は、多重性の調整方法に従い第一種の過誤の確率を制御して実施した。

これらの評価項目に対する統計手法の詳細は、[2.7.3.1.3項]に記載する。

2.5.4.1.3　患者集団の特性

KN775/309試験に登録された患者の特性は、少なくとも1レジメンのプラチナ製剤を含む化学療法による治療歴を有する進行・再発の子宮体癌患者を代表するものであった。全集団（合計827例の進行・再発の子宮体癌を有する女性患者）では、MK-3475＋E7080併用群に411例、TPC群に416例が無作為割付けされた（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 10-3）。

患者は、MMR ステータス［pMMR 又は MMR 欠損（dMMR）］で層別され、腫瘍の状態が pMMR であった患者697例のうち、346例が MK-3475＋E7080併用群、351例が TPC 群であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 10-2）。腫瘍の状態が dMMR であった患者は合計130例（各群65例）であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-21）。

pMMR 集団、全集団及び dMMR 集団のベースラインの人口統計学的特性は、概して投与群間で類似していた。患者の大半は白人、非ヒスパニック系であり、年齢の中央値は65歳（dMMR 集団では64歳）、ECOG PS は0が大半であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 10-5、Table 10-6及び Table 11-23）。

日本人患者（全集団：104例）は、MK-3475＋E7080併用群に52例、TPC 群に52例が無作為割付けされた。104例のうち、pMMR 患者は91例（MK-3475＋E7080併用群：44例、TPC 群：47例）、dMMR 患者は13例（MK-3475＋E7080併用群：8例、TPC 群：5例）であり、いずれも全集団での割合と同程度であった。日本人患者のベースラインの人口統計学的特性は、[2.7.3.5.1.2項]に示す。ベースラインの特性は概して投与群間で大きな差異はなく、全集団の傾向と同様であった。ただし、日本人の pMMR 集団及び全集団での骨転移、肝転移及び肺転移を有する患者の割合は、MK-3475 + E7080併用群が TPC 群と比較して高かった。これらの背景因子の不均衡が日本人集団の解析結果に与えた影響について検討した結果は、[2.7.3.5.2.3項]に示す。

2.5.4.1.4　　患者の内訳

データカットオフ日（2020年10月26日）の時点で、全集団での追跡期間の中央値は、MK-3475＋E7080併用群では12.2ヵ月、TPC 群では10.7ヵ月であり、投与群間で同程度であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-2）。また、主な投与中止理由は疾患進行及び有害事象であった。

pMMR 集団及び dMMR 集団の投与中止状況並びに追跡期間の中央値は全集団と類似しており、pMMR 及び dMMR の部分集団間でも大きな差異はなかった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] 10.1.2項、11.1項、11.4.1.1項及び11.4.2項）。

日本人患者（日本人全集団）の追跡期間の中央値は、MK-3475＋E7080併用群では12.1ヵ月、TPC 群では11.2ヵ月であり、全集団と同程度であった。また、主な投与中止理由は疾患進行及び有害事象であり、いずれの割合も全集団と類似していた[2.7.3.5.1.1項]。

2.5.4.2　　有効性の結果

進行・再発の子宮体癌患者に対する KN775/309試験の主要な有効性の結果を以下に示す。

KN775/309試験での第一種の過誤の確率を制御する多重性の調整方法に従い、pMMR 集団、全集団の順で結果を示す。

2.5.4.2.1　　pMMR 集団の有効性の結果

- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した pMMR 集団での PFS について、MK-3475と E7080の併用は、TPC に対して優越性を示した[表 2.5.4-1]。

- pMMR 集団での PFS の KM 曲線は治験実施計画書で規定した最初の画像評価時点（8週時点）から MK-3475＋E7080併用群が TPC 群を上回って明確に分離し、評価期間を通じて一貫して分離したままであった[図 2.5.4-1]。
- pMMR 集団での OS について、MK-3475と E7080の併用は、TPC に対して優越性を示した[表 2.5.4-1]。
- pMMR 集団での OS の KM 曲線は約3ヵ月時点から MK-3475＋E7080併用群が TPC 群を上回って明確に分離し、評価期間を通じて分離したままであった[図 2.5.4-2]。
- TPC 群では、32例（9.1%）の患者が本治験後に MK-3475と E7080の併用療法を受けていたが（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-11）、MK-3475＋E7080併用群では依然として TPC 群と比較して OS の改善が認められた。
- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した pMMR 集団での ORR について、MK-3475と E7080の併用は、TPC に対して優越性を示した[表 2.5.4-1]。
- pMMR 集団の奏効例での DOR の中央値は、MK-3475＋E7080併用群が TPC 群よりも長く、より持続した奏効が認められた[表 2.5.4-1]。

表 2.5.4-1　有効性の結果の要約（pMMR 集団及び全集団、ITT 集団）

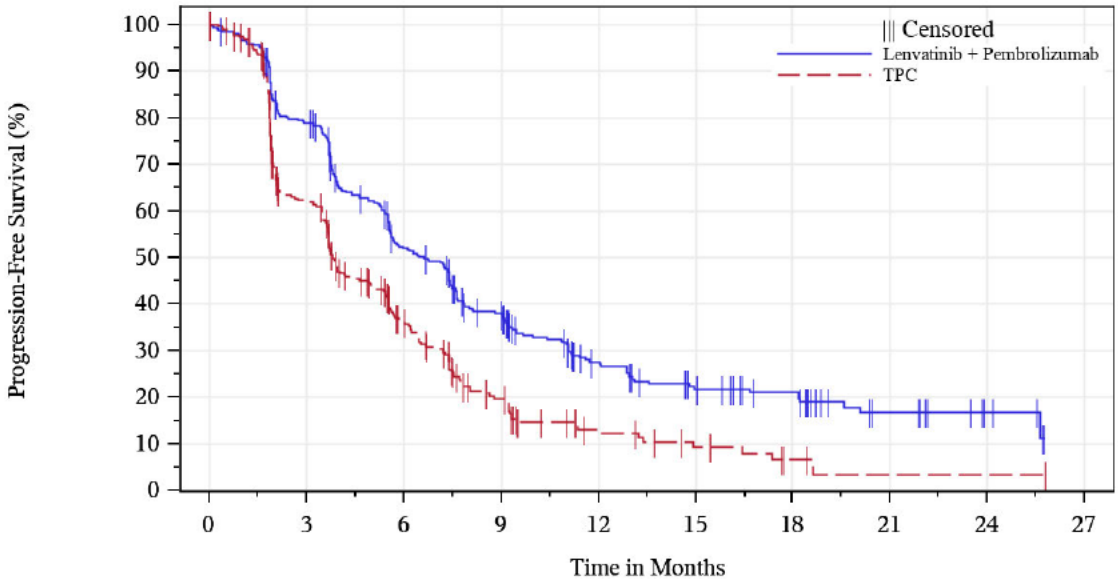
Efficacy Summary for pMMR and All-Comer Populations (ITT Population)

Endpoint	pMMR Endometrial Carcinoma		All-Comer Participants	
	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=346)	TPC (Chemotherapy) (N=351)	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=411)	TPC (Chemotherapy) (N=416)
PFS (BICR Assessment per RECIST 1.1)				
Median PFS[a], months (95% CI)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
HR (95% CI)[b] p-value[c]	0.60 (0.50, 0.72), <0.0001		0.56 (0.47, 0.66), <0.0001	
OS				
Median OS[a], months (95% CI)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)	18.3 (15.2, 20.5)	11.4 (10.5, 12.9)
HR (95% CI)[b] p-value[c]	0.68 (0.56, 0.84), 0.0001		0.62 (0.51, 0.75), <0.0001	
ORR % (95% CI) (BICR Assessment per RECIST 1.1)	30.3 (25.5, 35.5)	15.1 (11.5, 19.3)	31.9 (27.4, 36.6)	14.7 (11.4, 18.4)
CR, n (%) (95% CI)	18 (5.2) (3.1, 8.1)	9 (2.6) (1.2, 4.8)	27 (6.6) (4.4, 9.4)	11 (2.6) (1.3, 4.7)
ORR Difference % (95% CI)[d], p-value[e]	15.2 (9.1, 21.4), <0.0001		17.2 (11.5, 22.9), <0.0001	
Median Duration of Response[a] months (range)	N=105 9.2 (1.6+ - 23.7+)	N=53 5.7 (0.0+ - 24.2+)	N=131 14.4 (1.6+ - 23.7+)	N=61 5.7 (0.0+ - 24.2+)

a: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
b: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG performance status, geographic region, MMR status (all-comer only) and prior history of pelvic radiation.
c: One-sided p-value based on log-rank test stratified by ECOG performance status, MMR status (all-comer only), geographic region, and prior history of pelvic radiation.
d: Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ECOG performance status, geographic region, MMR status (all-comer only), and prior history of pelvic radiation.
e: One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
Data cutoff: 26-OCT-2020
Source: [資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-3, Table 11-5, Table 11-7, Table 11-9, Table 11-13, Table 11-14, Table 11-15, Table 11-16, Table 11-17, Table 11-18.

図 2.5.4-1　　BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS の KM 曲線（pMMR 集団、ITT 集団）

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule)
in pMMR Participants
(ITT Population)



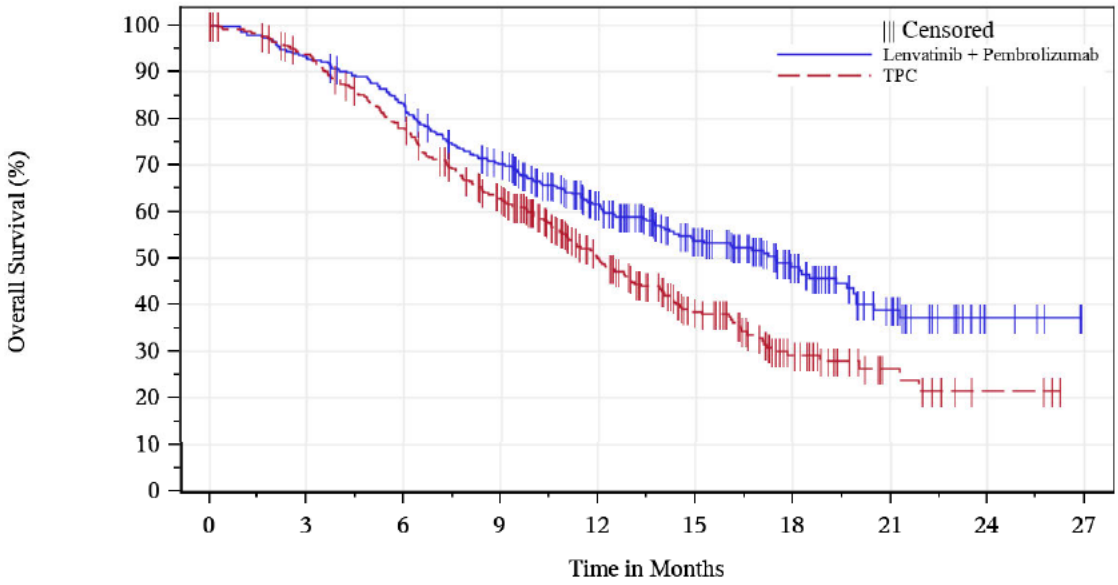
n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	346	264	165	112	60	39	30	12	5	0
TPC	351	177	83	37	15	8	3	1	1	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.5.4-2　　OS の KM 曲線（pMMR 集団、ITT 集団）

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
in pMMR Participants
(ITT Population)



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	346	322	285	232	160	109	62	28	5	0
TPC	351	319	262	201	120	70	33	11	3	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

日本人集団 [2.7.3.5.2.1項]

- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した日本人 pMMR 集団での PFS の HR は1.04（95%CI：0.63～1.73、P＝0.5646）であり、KM 曲線は、評価期間を通じて分離することなくほぼ重なっていた。
- 日本人 pMMR 集団での OS の HR は0.74（95%CI：0.41～1.34、P＝0.1610）であった。KM 曲線は、約10ヵ月時点から MK-3475＋E7080併用群が TPC 群を上回って明確に分離し、以降は評価期間を通じて分離したままであった。
- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した日本人 pMMR 集団での ORR は、MK-3475＋E7080併用群で31.8%（95%CI：18.6～47.6）、TPC 群で29.8%（95%CI：17.3～44.9）であり、差の推定値は2.0%（95% CI：-16.9～21.0、P＝0.4174）であった。
- 日本人 pMMR 集団での DOR の中央値は、MK-3475＋E7080併用群（23.7ヵ月）が TPC 群（5.2ヵ月）よりも長く、より持続した奏効を示した。

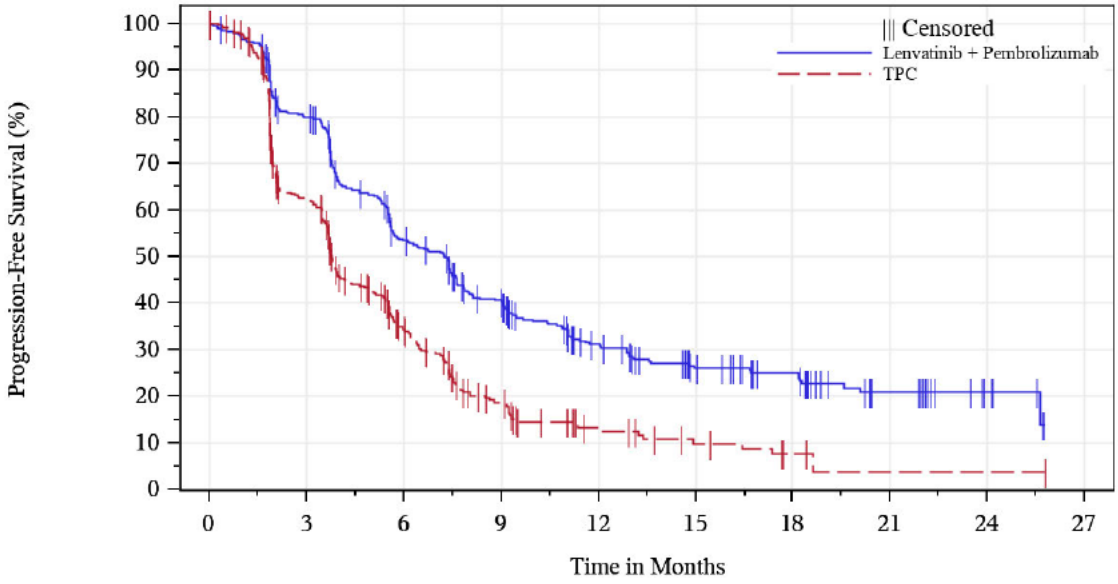
日本人 pMMR 集団の PFS については投与群間で明確な差が認められなかったが、背景因子の不均衡が解析結果に影響を与えた可能性が考えられた。その影響について検討した結果を[2.7.3.5.2.3 項]に示す。

2.5.4.2.2　　全集団の有効性の結果

- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した全集団での PFS について、MK-3475と E7080の併用は、TPC に対して優越性を示した[表 2.5.4-1]。
- 全集団での PFS の KM 曲線は治験実施計画書で規定した最初の画像評価時点（8週時点）から MK-3475＋E7080併用群が TPC 群を上回って明確に分離し、評価期間を通じて一貫して分離したままであった[図 2.5.4-3]。
- 全集団での OS について、MK-3475と E7080の併用は、TPC に対して優越性を示した[表 2.5.4-1]。
- 全集団での OS の KM 曲線は約3ヵ月時点から MK-3475＋E7080併用群が TPC 群を上回って早期に分離し、評価期間を通じて分離したままであった[図 2.5.4-4]。
- TPC 群では、32例（7.7%）の患者が本治験後に MK-3475と E7080の併用療法を受けていたが（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-12）、MK-3475＋E7080併用群では依然として TPC 群と比較して OS の改善が認められた。
- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した全集団での ORR について、MK-3475と E7080の併用は、TPC に対して優越性を示した[表 2.5.4-1]。
- 全集団の奏効例での DOR の中央値は、MK-3475＋E7080併用群が TPC 群よりも長く、より持続した奏効が認められた[表 2.5.4-1]。

図 2.5.4-3　　BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS の KM 曲線（全集団、ITT 集団）

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule)
in All-comer Participants
(ITT Population)



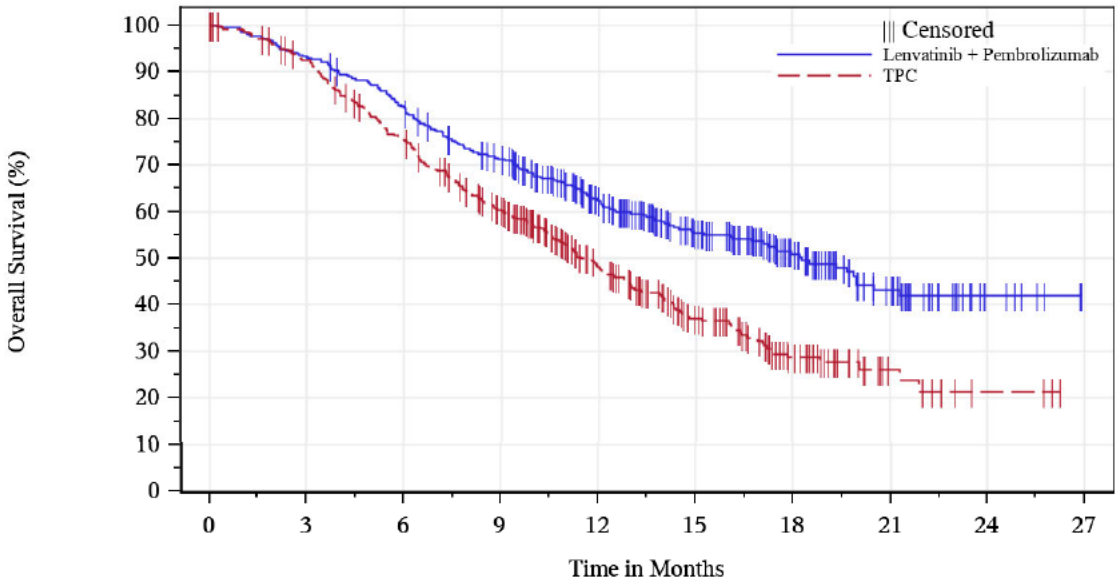
n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
TPC	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.5.4-4　　OS の KM 曲線（全集団、ITT 集団）

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
in All-comer Participants
(ITT Population)



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
TPC	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

日本人集団 [2.7.3.5.2.2項]

- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した日本人全集団での PFS の HR は0.81（95%CI：0.50～1.31、P＝0.1961）であり、KM 曲線は約4ヵ月時点から MK-3475＋E7080併用群が TPC 群をやや上回って分離し、以降は評価期間を通じて分離したままであった。
- 日本人全集団での OS の HR は0.59（95%CI：0.33～1.04、P＝0.0314）であった。KM 曲線は、約8ヵ月時点から MK-3475＋E7080併用群が TPC 群を上回って明確に分離し、以降は評価期間を通じて分離したままであった。
- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した日本人全集団での ORR は、MK-3475＋E7080併用群で36.5%（95%CI：23.6～51.0）、TPC 群で26.9%（95%CI：15.6～41.0）であり、差の推定値は9.6%（95% CI：-8.4～27.1、P＝0.1472）であった。
- 日本人全集団での DOR の中央値は、MK-3475＋E7080併用群（23.7ヵ月）が TPC 群（5.2ヵ月）よりも長く、より持続した奏効を示した。

2.5.4.2.3　部分集団解析

以下に、pMMR 集団及び全集団の部分集団解析の結果を示す。
dMMR 集団の部分集団解析の結果については、[2.7.3.2.1.2.3項]及び[2.7.3.5.2.4項]を参照のこと。

- pMMR 集団において、TPC と比較した MK-3475と E7080の併用による PFS 及び OS の改善は、解析したすべての部分集団（年齢、人種、ECOG PS、骨盤照射歴、地域、組織型及び前治療ライン数）で一貫して認められた[図 2.7.3-5] [図 2.7.3-6]。
- 全集団において、TPC と比較した MK-3475と E7080の併用による PFS 及び OS の改善は、解析したすべての部分集団（年齢、人種、ECOG PS、骨盤照射歴、地域、組織型、MMR ステータス及び前治療ライン数）で一貫して認められた[図2.7.3-9] [図2.7.3-10]。
- pMMR 集団において、TPC と比較した MK-3475と E7080の併用による ORR の改善は、解析したすべての部分集団（年齢、人種、ECOG PS、骨盤照射歴、地域、組織型及び前治療ライン数）間で一貫して認められた（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Figure 11-11）。
- 全集団において、TPC と比較した MK-3475と E7080の併用による ORR の改善は、解析したすべての部分集団（年齢、人種、ECOG PS、骨盤照射歴、地域、組織型、MMR ステータス及び前治療ライン数）で一貫して認められた（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Figure 11-14）。

2.5.4.2.4　MK-3475と E7080の併用療法の臨床的意義に関する検討

MK-3475と E7080の併用を支持する非臨床データについては、[1.5.1.2項]に示す。

2.5.4.2.4.1　pMMR 集団に対する臨床的意義

がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌患者のうち pMMR 集団に対して、MK-3475と E7080の併用療法を用いる臨床的意義について検討した結果を以下に示す。

<u>KN775/309試験における TPC との比較</u>

[2.5.4.2.1項]に詳述したとおり、pMMR 集団において、MK-3475 + E7080併用群では、TPC 群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある PFS 及び OS の延長が認められた。また、pMMR 集団での PFS 及び OS の延長は、解析したすべての部分集団でおおむね一貫して認められた。さらに、ORR についても、MK-3475と E7080の併用は TPC に対して優越性を示し、MK-3475＋E7080併用群では TPC 群よりも持続した奏効が認められた。

<u>MK-3475及び E7080単独療法との比較</u>

検討に際して、MK-3475及び E7080の単独療法の試験として、標準治療後に増悪した固形がん患者（子宮体癌患者を含む）を対象に MK-3475を単独投与する国際共同非盲検第 II 相試験である KEYNOTE-158試験（KN158試験）の Non-MSI-High 又は pMMR の子宮体癌患者での結果[資料5.4:

029]、進行性固形がん患者を対象に MK-3475を単独投与する国際共同非盲検後期第 I 相試験である KEYNOTE-028試験（KN028試験）の子宮体癌患者での結果[資料5.4: 030]、及び一次治療後に増悪した子宮体癌患者を対象に E7080を単独投与する国際共同非盲検第II相試験である E7080-204試験（204試験）の結果[資料5.4: 031]と比較した。なお、KN028試験及び204試験では MSI/MMR検査が実施されていないため、子宮体癌では pMMR の割合が高いこと（KN775/309試験では84.3%）をふまえて、当該2試験については全集団での結果との比較とした。

有効性の結果の要約を[表 2.5.4-2]に示す。

- KN775/309試験の pMMR 集団での MK-3475 + E7080併用群の ORR（30.3%）は、各単独療法（MK-3475単独療法：9.5%、7.8%、E7080単独療法：14.3%）と比較して高く、CR を達成した患者の割合も MK-3475 + E7080併用群でより高かった。
- KN775/309試験の pMMR 集団での MK-3475 + E7080併用群の PFS 及び OS は、各単独療法と比較して良好であった。

同一試験内での比較ではないため厳密な比較は困難であるものの、上記の試験間比較の結果から、MK-3475と E7080の併用投与では、それぞれの単独療法と比較して ORR、PFS 及び OS のいずれも改善する傾向がみられた。このことから、MK-3475と E7080を併用して用いることで、それぞれの単独療法よりも、既治療の子宮体癌患者に対する臨床的なベネフィットが高まると考えられた。

以上より、MK-3475と E7080の併用療法は、TPC と比較してより高く持続した抗腫瘍効果を示し、生命予後を改善したこと、また MK-3475と E7080を併用することにより、それぞれの単独療法と比較して有効性の向上が期待されることから、pMMR の子宮体癌患者に対する新たな治療選択肢として両剤を併用する臨床的意義があると考えられた。

表 2.5.4-2　MK-3475 と E7080 の併用療法（pMMR 集団）並びに MK-3475 及び E7080 の単独療法（Non-MSI-High 又は pMMR 集団若しくは全集団）の有効性の結果の要約

Summary of Efficacy Results of Lenvatinib plus Pembrolizumab, Lenvatinib Monotherapy, and Pembrolizumab Monotherapy Based on BICR Assessment in pMMR or All-comer Participants

Parameters	Study 309/KN-775 Combination Therapy[a]	Study 309/KN-775 TPC (Chemotherapy)[a]	Lenvatinib Monotherapy Study-204[b]	Pembrolizumab Monotherapy	
				KN-028[c]	KN158
Therapy	Pembrolizumab plus lenvatinib	Doxorubicin or paclitaxel	Lenvatinib (24 mg)	Pembrolizumab	Pembrolizumab
Population	≥1 previous systemic therapy	≥1 previous systemic therapy	PD after 1 prior systemic platinum-based chemotherapy	PD-L1+ Advanced EC with ≥1 previous systemic therapy	Advanced EC ≥1 previous systemic therapy
No. of participants	pMMR (N=346)	pMMR (N=351)	(N=133)	(N=24)	Non-MSI-High/pMMR[d] (N=90)
Median PFS (months), (95% CI)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)	5.6 (3.7, 6.3)	1.8 (1.6, 2.7)	2.1 (2.1, 2.2)
Median OS (months) (95% CI)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)	10.6 (8.9, 14.9)	13.6 (2.2, 25.2)	10.1 (7.7, 14.9)
ORR (%) (95% CI)	30.3 (25.5, 35.5)	15.1 (11.5, 19.3)	14.3 (8.8, 21.4)	9.5 (1.2, 30.4)	7.8 (3.2, 15.4)
CR n (%)	18 (5.2)	9 (2.6)	1 (0.8)	1 (4.8)	0

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; CR = complete response; EC = endometroid carcinoma; MMR = mismatch repair; MSI = Microsatellite instability; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PD-L1 = Programmed cell death ligand 1; PFS =progression-free survival; pMMR = mismatch repair proficient; TPC = treatment of physician's choice.

[a] Data cutoff date: 26-OCT-2020.

[b] Data cutoff date: 21-MAY-2012 (for primary analysis); 26-Nov-2012 for OS in Study 204 (based on the updated analysis of OS, 6 months after the cutoff for the primary analysis). In Study 204, participants were not assessed for MMR status.

[c] Data cutoff date: [redacted].

[d] Data cutoff date: 06-DEC-2018.

Source: Study 309/KN-775: [資料 5.3.5.1.1: P775V01]: Table 11-3, 11-7, 11-13, 11-14; Study 204: [資料 5.4: 031]: Table 15, 18, 21; KN-158: [資料 5.4: 029]: Table 11-5, 11-12, 11-16; KN-028: [資料 5.4: 030]: Table 14.2-4, 11-3, 11-4.

2.5.4.2.4.2　dMMR 集団に対する臨床的意義

MK-3475は、本邦において「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」の効能又は効果で承認を取得しており、がん化学療法後に増悪し、MSI-High を有する進行・再発の子宮体癌に対しても MK-3475の単独療法が適応となる。

この状況下で、がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌患者のうち dMMR 集団に対して、MK-3475と E7080の併用療法を用いる臨床的意義について検討した結果を以下に示す。

なお、検討に際して、KN158試験の dMMR 又は MSI-High の子宮体癌患者での結果[資料5.3.5.4.2: P158_Statistical_Report]と比較した。

- KN775/309試験は、PFS、OS 及び ORR について、pMMR 集団及び全集団を対象に MK-3475 と E7080の併用療法と TPC を比較するようデザインし、検出力を計算した。その結果、MK-3475＋E7080併用群の dMMR 患者数（65例）は、pMMR 患者数（346例）と比べて少なく、これは既治療の子宮体癌患者での dMMR の割合を反映していた。
- KN775/309試験の dMMR 集団における MK-3475 + E7080併用群の ORR、PFS 及び OS の点推定値に関する信頼区間は広く、これらの評価項目に関して KN158試験の dMMR 集団との試験間比較を実施することには限界があった。
- KN775/309試験での MK-3475 + E7080併用群の dMMR 患者数は、この集団で予測される有病率と一致しており、全集団の15.8%であった。無作為割付けされた dMMR 患者65例のうち64例が治験薬の投与を受けた。ORR、PFS 及び OS の95% CI は、pMMR 集団よりもはるかに広く、データカットオフ時点では、PFS 及び OS の95% CI の上限は未到達であった[表 2.5.4-3]。
- KN775/309試験で BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した dMMR 集団の PFS 及び KN158試験（データカットオフ日：2020年10月5日）の PFS の KM 曲線を比較すると、投与開始から最初の3ヵ月間までに、KN158試験では約30%の患者で PFS イベントが発生したのに対し、KN775/309試験の MK-3475 + E7080併用群（dMMR 集団）では約15%に抑えられていた[図 2.5.4-5]。このことから、MK-3475単独投与では免疫療法の効果発現の遅延により約3割の患者で投与開始後早期に腫瘍の増大がみられるが、MK-3475に E7080を併用することによって、早期に病勢をコントロールできる患者の割合が高くなることが示唆された。
- KN158試験（データカットオフ日：2020年10月5日）の MSI-High の子宮体癌患者と KN775/309試験の dMMR の子宮体癌患者での初回の画像評価時点における腫瘍の大きさのベースラインからの変化率が20%以上となった患者の割合、及びベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率を比較した[図 2.5.4-6] [図 2.5.4-7]。症例数が限られるため解釈に限界はあるが、初回の画像評価時点における腫瘍の大きさの変化率が20%以上となった患者は、KN158試験の MK-3475単独投与では75例中14例（18.7%）、KN775/309試験の MK-3475 + E7080併用群では60例中1例（1.7%）であり、MK-3475＋E7080併用群が約17ポイント少なかった。また、KN158試験の MK-3475単独投与と比較して KN775/309試験の MK-3475 + E7080併用群

では腫瘍が増大する患者の割合が低く、MK-3475単独投与では腫瘍の増大率が非常に高い患者が複数例認められたのに対して、MK-3475＋E7080併用群ではそのような症例は認められなかった。すなわち、dMMR の子宮体癌患者に対して MK-3475に E7080を併用することにより、MK-3475の単独投与では急速な増悪を止めることができない一部の患者に対しても、治療開始後早期に病勢をコントロールすることが可能になると考えられた。

以上より、症例数の観点でデータの解釈には限界があるものの、MK-3475の単独投与では治療開始後早期に疾患が進行してしまう一部の dMMR の子宮体癌患者において、MK-3475と E7080を併用することにより、治療開始後早期に腫瘍を縮小し病勢をコントロールすることが可能になると示唆されたことから、dMMR の子宮体癌患者に対しても治療選択肢として本併用療法を提供する臨床的意義があると考えられた。

表 2.5.4-3　dMMR の進行・再発の子宮体癌患者に対する MK-3475 と E7080 の併用療法及び MK-3475 の単独療法の有効性の結果の要約

Summary of Efficacy Results of Lenvatinib Plus Pembrolizumab and Pembrolizumab Monotherapy in dMMR Participants with Advanced Endometrial Carcinoma

Parameters	Study 309/KN-775 Combination Therapy (data cutoff date: 26-OCT-2020)	Study 309/KN-775 TPC (Chemotherapy) (data cutoff date: 26-OCT-2020)	KN-158 Pembrolizumab Monotherapy (data cutoff date: 05-OCT-2020)
No. of participants	dMMR (N = 65)	dMMR (N = 65)	MSI-High/dMMR (N = 79)
ORR, (%) (95% CI)	40.0 (28.0, 52.9)	12.3 (5.5, 22.8)	48.1 (36.7, 59.6)
CR, n (%)	9 (13.8)	2 (3.1)	11 (13.9)
PR, n (%)	17 (26.2)	6 (9.2)	27 (34.2)
DOR (months) Median (Range: min, max)	n=26[a] NR (2.1+, 20.4+)	n=8[a] 4.1 (1.9+, 15.6+)	n=38[a] NR (2.9, 49.7+)
Median PFS (months) (95% CI)	10.7 (5.6, NR)	3.7 (3.1, 4.4)	13.1 (4.3, 34.4)
Median OS (months) (95% CI)	NR (NR, NR)	8.6 (5.5, 12.9)	NR (27.2, NR)
Follow-up duration (months) median (range)	13.5 (0.4, 25.1)	8.8 (1.0, 23.8)	16.5 (0.5, 56.1)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; dMMR = mismatch repair deficient; DOR = duration of response; max = maximum; min = minimum; MSI-High = microsatellite instability-high; NR = not reached; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; TPC = treatment of physician's choice; + = indicates there is no progressive disease by the time of the last disease assessment.

a:　Number of participants with response.

Source: Study 309/KEYNOTE-775: [資料5.3.5.1.1: P775V01]: Table 11-24, 11-25, 11-26, 14.2-126, 14.2-132, 14.2-133; KEYNOTE-158 (data cutoff date: 05-OCT-2020): [資料5 3 5.4 2: P158 Statistical Report]: Table 4-3, 5-1, 5-2, 5-4, 5-5.

図 2.5.4-5　KN775/309 試験及び KN158 試験で BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS の KM 曲線（dMMR 集団）

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on BICR in dMMR Participants in KEYNOTE-158 and Study 309/KEYNOTE-775

