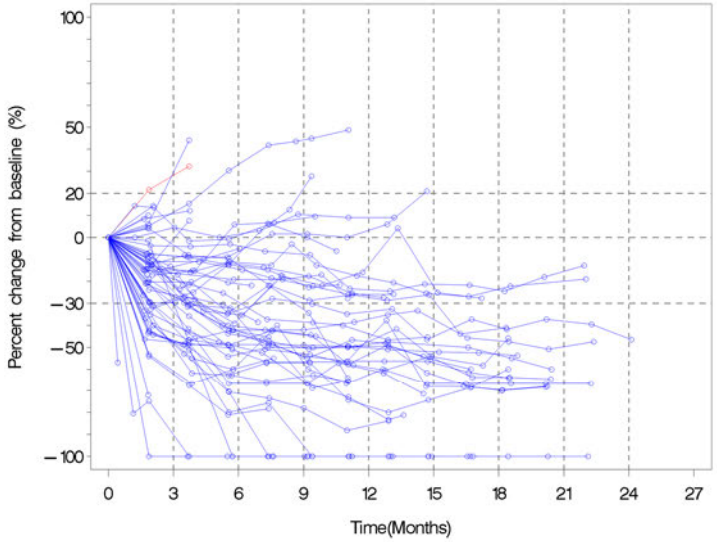
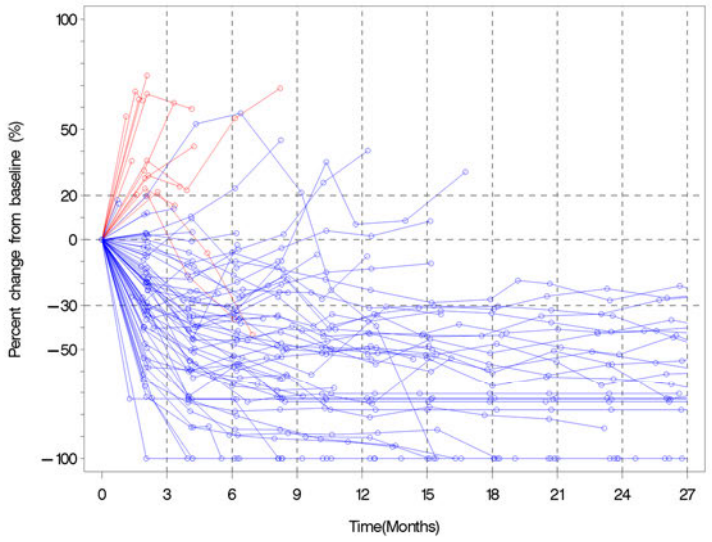
図 2.5.4-6　　KN775/309 試験の dMMR 患者と KN158 試験の MSI-High 子宮体癌患者の腫瘍の大きさの変化率

KN775/309 試験 dMMR 集団
MK-3475+E7080 併用



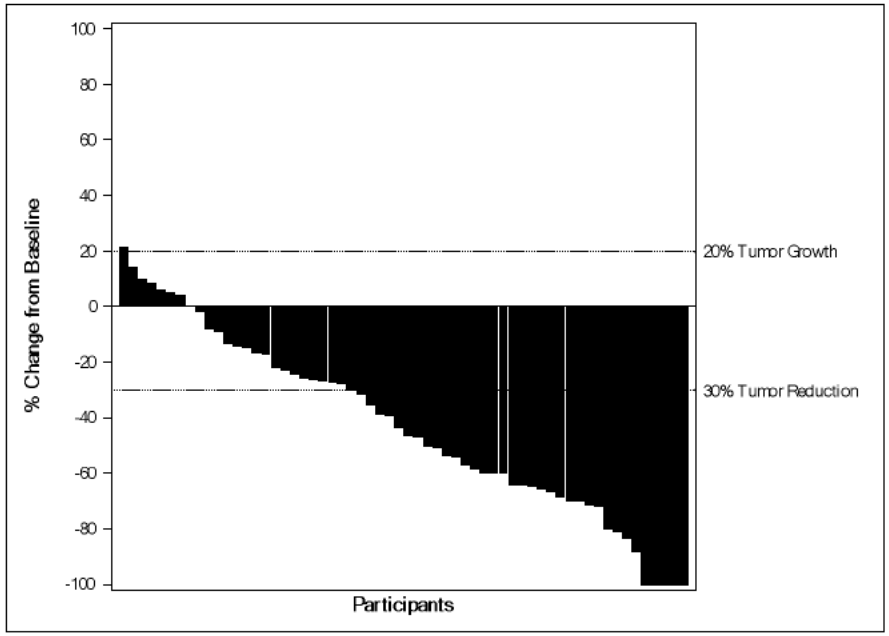
KN158 試験 MSI-High 集団
MK-3475 単剤



赤：投与開始後の初回の画像評価時点でベースラインと比較した腫瘍の大きさの変化率が20%以上であった患者
青：投与開始後の初回の画像評価時点でベースラインと比較した腫瘍の大きさの変化率が20%未満であった患者

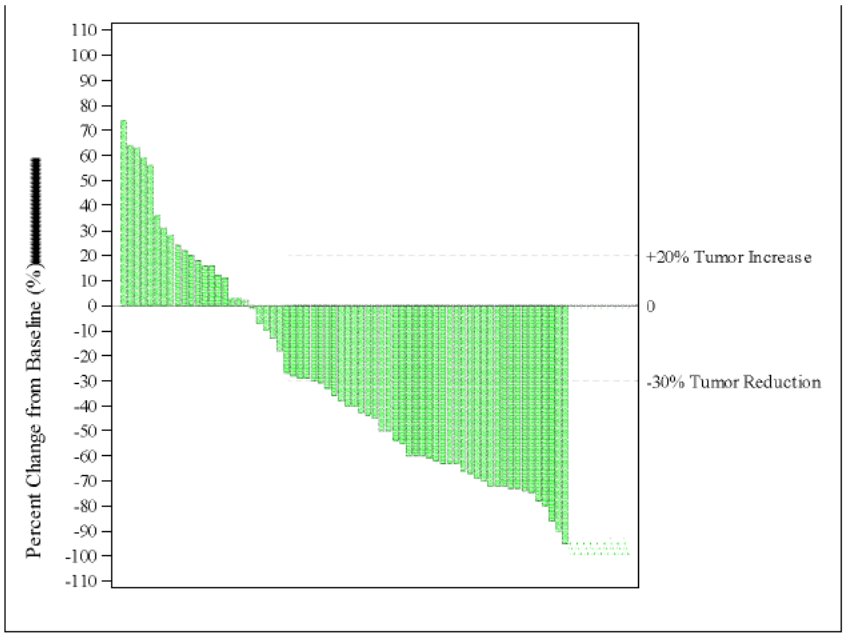
図 2.5.4-7　KN775/309 試験の dMMR 患者と KN158 試験の MSI-High 子宮体癌患者の標的病変における
ベースラインからの腫瘍サイズの最大変化率（%）の Waterfall Plot

KN775/309試験dMMR集団
MK-3475+E7080併用
Waterfall Plot of Best Percentage Change From Baseline
for Target Lesions Based on BICR Assessment per RECIST 1.1
in dMMR Participants with Measurable Disease
(Lenvatinib + Pembrolizumab Arm)



Data Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtl]
Database cutoff date: 26OCT2020

KN158試験MSI-High集団
MK-3475単剤
Waterfall Plot of Best Tumor Change from Baseline Based on
RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment (Baseline MSI-High)
(Cohort D and K - Endometrial Carcinoma)
(MK3475 200mg Q3W)
(Efficacy Analysis Population)



Percentage changes >100% were truncated at 100%.
(Database Cutoff Date: 05OCT2020).
Source: [P158V05MK3475: adam-adsl; adtl; adrs]

2.5.4.3　　有効性の結論

KN775/309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MK-3475とE7080の併用療法の有効性をTPCと比較して評価した。

その結果、BICRがRECIST 1.1に基づいて評価したpMMR集団及び全集団での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。また、pMMR集団及び全集団でのOSについても、MK-3475とE7080の併用は、TPCに対して優越性を示した。

この結果から、MK-3475と E7080の併用療法は、化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌に対し有望かつ新たな治療選択肢になると考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

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

化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌（進行・再発の子宮体癌）患者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）の併用投与時の安全性は、以下の3つの臨床試験成績に基づき評価した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775/E7080-309試験、KN775/309試験）
- 国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-523/E7080-115試験、KN523/115試験）
- 海外後期第Ⅰ/Ⅱ相試験（KEYNOTE-146/E7080-111試験、KN146/111試験）

本承認申請資料では、いずれの臨床試験も安全性の評価資料としたが、進行・再発の子宮体癌患者を対象としたKN775/309試験をMK-3475及びE7080の併用投与時の安全性を評価する主要な試験と位置付けた。また、KN775/309試験の用法及び用量の設定の根拠となったKN523/115試験及びKN146/111試験も本承認申請資料に含めた。KN523/115試験の安全性の要約を[2.7.6.2.2項]に、安全性の結果の詳細を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: e7080-j081-115-csr] [資料5.3.5.2.2: e7080-j081-115-csr-addendum]に示す。また、KN146/111試験の安全性の要約を [2.7.6.2.3項]に、安全性の結果の詳細を治験総括報告書[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111]に示す。

KN775/309試験は、進行・再発の子宮体癌患者を対象として、MK-3475+E7080併用療法（MK-3475+E7080併用群）と治験担当医師選択治療（TPC 群）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試験の安全性データは、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）の結果に基づき評価した。安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての患者（APaT）集団とした。有害事象名は MedDRA version 23.1の基本語に読み替えた。KN775/309試験の有害事象は、CTCAE version 4.03に基づき Grade 分類した。

本承認申請資料では、KN775/309試験で MK-3475及び E7080の併用療法を受けた子宮体癌患者集団（MK-3475+E7080併用群）を主要な安全性評価対象集団とした。対照群であるドキソルビシン又はパクリタキセルによる化学療法（TPC 群）のほか、E7080単独療法を受けた患者集団（E7080単独療法集団）及びMK-3475単独療法を受けた患者集団（MK-3475単独療法 RSD 集団）のデータを用いて、KN775/309試験の MK-3475+E7080併用群の安全性プロファイルと各単独療法の確立された安全性プロファイルと比較した。また、MK-3475及び E7080の併用療法を受けた子宮体癌以外の患者集団［MK-3475+E7080（non-EC）集団］のデータを用いて、MK-3475+E7080併用群の安全性プロファイルについて様々な適応症との一貫性を確認した。

本2.5.5項では、以下の評価対象集団での安全性の結果を示す。

表 2.5.5-1　　安全性評価対象集団

安全性評価対象集団	文中の表記
KEYNOTE-775/309試験 MK-3475と E7080の併用群（406例）	MK-3475+E7080併用群
KEYNOTE-775/309試験 TPC 群（388例）	TPC 群
MK-3475と E7080の併用療法 非子宮体癌集団（230例）	MK-3475+E7080（non-EC）集団
E7080単独療法集団（1119例）	E7080単独療法集団
MK-3475単独療法安全性参照集団（2799例）	MK-3475単独療法 RSD 集団

EC=子宮体癌、RSD=安全性参照集団、TPC=治験担当医師選択治療（ドキソルビシン又はパクリタキセルによる化学療法）

2.5.5.2　　安全性の結果

2.5.5.2.1　　全般的な曝露状況

MK-3475+E7080併用群の治験薬の投与期間の中央値（7.6ヵ月）は、TPC 群（3.4ヵ月）、E7080単独療法集団（5.6ヵ月）及び MK-3475単独療法 RSD 集団（4.2ヵ月）と比較して長かった[表2.7.4-3]。

各時点の治験薬の投与を受けた患者の割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。治験薬の投与を3ヵ月以上受けた患者の割合及び6ヵ月以上受けた患者の割合は、E7080単独療法集団及び MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[表2.7.4-4]。

安全性解析結果の解釈に際しては、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で治験薬の投与期間が長いため、有害事象の収集期間は TPC 群と比較して長いことを考慮する必要がある。

MK-3475+E7080併用群の投与期間の中央値は、MK-3475+E7080（non-EC）集団（9.8ヵ月）と比較して短かった。MK-3475+E7080併用群の追跡期間の中央値は、KN775/309試験（12.2ヵ月）と比較して KN146/111試験（18.7ヵ月）で長かった[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111]。

2.5.5.2.2　　有害事象の要約

MK-3475+E7080併用群でみられた有害事象プロファイルは、MK-3475と E7080の単独療法で確立された安全性プロファイルを反映しており、今までにみられた両剤の併用投与時の安全性プロファイルと概して一致していた。

有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と TPC 群で同程度であった。その他の有害事象の発現割合は、死亡に至った副作用の発現割合が投与群間で同程度であったことを除き、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[表 2.5.5-2]。治験薬の投与期間で調整した有害事象の発現率は、いずれも TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で低い又は同程度であった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 12-2）。また、治験薬の投与期間を調整した死亡に至った副作用の発現率では、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で低かった。

全体的な有害事象の要約プロファイルは、Grade 3以上の副作用の発現割合が MK-3475+E7080

併用群で高かったことを除いて、MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団で概して一致していた[表 2.5.5-2]。

MK-3475+E7080併用群の有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、Grade 3以上の副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用の詳細な解析を[2.7.4.2.1項]に示す。

表 2.5.5-2　　有害事象の要約（APaT 集団）
Adverse Event Summary
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388		230		1,119		2,799	
with one or more adverse events	405	(99.8)	386	(99.5)	230	(100.0)	1,108	(99.0)	2,727	(97.4)
with no adverse event	1	(0.2)	2	(0.5)	0	(0.0)	11	(1.0)	72	(2.6)
with drug-related[a] adverse events	395	(97.3)	364	(93.8)	225	(97.8)	1,060	(94.7)	2,062	(73.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	361	(88.9)	282	(72.7)	203	(88.3)	899	(80.3)	1,273	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	316	(77.8)	229	(59.0)	151	(65.7)	724	(64.7)	386	(13.8)
with serious adverse events	214	(52.7)	118	(30.4)	129	(56.1)	613	(54.8)	1,042	(37.2)
with serious drug-related adverse events	135	(33.3)	55	(14.2)	59	(25.7)	330	(29.5)	282	(10.1)
with dose interruption of any drug due to an adverse event	281	(69.2)	105	(27.1)	195	(84.8)	757	(67.6)	622	(22.2)
interruption of Pembrolizumab	203	(50.0)	--		122	(53.0)	--		622	(22.2)
interruption of Lenvatinib	238	(58.6)	--		187	(81.3)	757	(67.6)	--	
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	125	(30.8)	--		89	(38.7)	--		--	
with dose reduction of Lenvatinib due to an adverse event	270	(66.5)	--		152	(66.1)	531	(47.5)	--	
who died	23	(5.7)	19	(4.9)	24	(10.4)	97	(8.7)	110	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	6	(1.5)	8	(2.1)	5	(2.2)	27	(2.4)	10	(0.4)
discontinued any drug due to an adverse event	134	(33.0)	31	(8.0)	65	(28.3)	299	(26.7)	334	(11.9)
discontinued Pembrolizumab	76	(18.7)	--		55	(23.9)	--		334	(11.9)
discontinued Lenvatinib	125	(30.8)	--		57	(24.8)	299	(26.7)	--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	57	(14.0)	--		42	(18.3)	--		--	
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	108	(26.6)	22	(5.7)	40	(17.4)	208	(18.6)	146	(5.2)
discontinued Pembrolizumab	40	(9.9)	--		--		--		146	(5.2)

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued Lenvatinib	92	(22.7)	--		--		208	(18.6)	--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	20	(4.9)	--		--		--		--	
discontinued any drug due to a serious adverse event	88	(21.7)	14	(3.6)	41	(17.8)	179	(16.0)	253	(9.0)
discontinued Pembrolizumab	60	(14.8)	--		35	(15.2)	--		253	(9.0)
discontinued Lenvatinib	81	(20.0)	--		36	(15.7)	179	(16.0)	--	
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	50	(12.3)	--		30	(13.0)	--		--	
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	61	(15.0)	8	(2.1)	21	(9.1)	105	(9.4)	101	(3.6)
discontinued Pembrolizumab	28	(6.9)	--		--		--		101	(3.6)
discontinued Lenvatinib	50	(12.3)	--		--		105	(9.4)	--	

Adverse Event Summary
(APaT Population)

	KN775 Lenvatinib + Pembrolizumab		KN775 Treatment Physician´s Choice		KN146 Lenvatinib + Pembrolizumab (Non-Endometrial Cancer)		Lenvatinib Monotherapy Safety Dataset[i]		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset[j]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	17	(4.2)	--		--		--		--	

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

For KN775 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

For KN146 dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

For lenvatinib monotherapy safety dataset, both non-serious adverse events and serious adverse events up to 30 days of last dose are included.

For pembrolizumab monotherapy reference safety dataset, non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

[i] Includes all subjects who received at least one dose of lenvatinib in E7080-G000-398, E7080-G000-303, E7080-G000-201, E7080-G000-204, E7080-G000-703, E7080-G000-203, E7080-G000-205, E7080-G000-206, E7080-J081-208, E7080-G000-209 and E7080-J081-105.

[j] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010.

Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, E7080-G000-206: 01SEP2016)

Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, E7080-G000-703: 01SEP2016)

Database cutoff date for Thyroid (E7080-G000-398: 01SEP2016, E7080-G000-303: 01SEP2016, E7080-G000-201: 01SEP2016, E7080-J081-208: 01SEP2016)

Database cutoff date for Endometrial Cancer (KN775: 26OCT2020, E7080-G000-204: 01SEP2016)

Database cutoff date for Malignant Glioma (E7080-G000-203: 01SEP2016)

Database cutoff date for Renal Cell Carcinoma (E7080-G000-205: 15MAR2018)

Database cutoff date for Adenocarcinoma (E7080-G000-209: 01SEP2016)

Database cutoff date for Solid Tumor (KN146: 18AUG2020, E7080-J081-105: 01SEP2016)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.5.5.2.2.1　　比較的よくみられる有害事象

MK-3475+E7080併用群でみられた有害事象及び副作用の発現割合、種類及び程度は、MK-3475と E7080の単独療法で確立された個々の安全性プロファイルを反映しており、今までにみられた両剤の併用時の安全性プロファイルと概して一致していた[2.7.4.2.1.1項]。

有害事象及び副作用の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と TPC 群で同程度であった[表2.7.4-6]。治験薬の投与期間で調整した多くの有害事象の発現率は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で低い又は同程度であった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 12-4）。

MK-3475+E7080併用群で多くみられた有害事象及び副作用の発現割合は、MK-3475及び E7080の単独療法で確立された安全性プロファイルと概して一致していた[表2.7.4-7] [表2.7.4-8]。

有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と各単独療法集団で同程度であったが、副作用の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高く、E7080単独療法集団と同程度であった。MK-3475及び E7080の併用療法は、高血圧、下痢、悪心、食欲減退、嘔吐、体重減少、疲労、関節痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び蛋白尿などの E7080と関連して多くみられる有害事象及び副作用の発現割合を増加させることはなかった。

甲状腺機能低下症、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、貧血及び粘膜の炎症の発現割合（副作用）は、各単独療法集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。甲状腺機能低下症は、MK-3475及び E7080の既知のリスクであり、ALT 増加及び AST 増加は E7080の既知のリスクである。甲状腺機能低下症、ALT 増加及び AST 増加については、[2.5.5.2.4 項]で述べる。

貧血は、進行・再発の子宮体癌患者に発現することが知られている。口内炎は E7080の既知のリスクであり、口内炎の発現割合は E7080単独療法集団（27.7%）、MK-3475+E7080（non-EC）集団（33.0%）と比較して MK-3475+E7080併用群（19.2%）で低かった。したがって、貧血及び粘膜の炎症は新たな安全性上の懸念となるものではないと考えられた。

特に注目すべき有害事象（AEOSI 及び CSAE）の詳細は、[2.7.4.2.1.4.4項]及び[2.7.4.2.1.4.5項]に示す。

2.5.5.2.2.2　　Grade 3以上の有害事象

MK-3475+E7080併用群でみられた Grade 3以上の有害事象及び副作用の発現割合及び種類は、MK-3475と E7080の単独療法で確立された安全性プロファイルと概して一致していた。

Grade 3以上の有害事象及び副作用の発現割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。治験薬の投与期間で調整した Grade 3以上の有害事象の発現率は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で低かった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 12-7）。MK-3475+E7080併用群で多くみられた Grade 3以上の有害事象及び副作用は、E7080単独療法集団又は MK-3475単独療法 RSD 集団でみられた事象と概して一致していた。TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群でリスク差が大きい Grade 3以上の有害事象（95%信頼区間の下限が0を超える）は、KN146/111試験での子宮体癌患者に対する MK-3475及び E7080の併用療法の既知の安全プロファイルと概して一致し

ていた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Figure 12-3）。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と E7080単独療法集団で概して同程度であったが、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して高かった。Grade 3以上の副作用の発現割合は、E7080単独療法集団及び MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[表 2.5.5-2]。

MK-3475及び E7080の併用療法は、高血圧を含む E7080又は MK-3475の単独療法と関連して多くみられた Grade 3以上の有害事象及び副作用の発現割合を増加させることはなかったが、貧血の発現割合は E7080単独療法集団及び MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[2.7.4.2.1.1.3項]。Grade 3以上の貧血はいずれも Grade 3であり、うち1件は重篤な有害事象、1件は MK-3475及び E7080の投与中止に至った有害事象であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 8）（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 18）（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 22）。

Grade 3以上の有害事象及び副作用の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団で同程度であった。MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して MK-3475+E7080併用群で発現割合が高かった Grade 3以上の有害事象及び副作用は、高血圧のみであった[表 2.7.4-9] [表2.7.4-10]。

2.5.5.2.2.3　　重篤な有害事象

MK-3475+E7080併用群でみられた重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合及び種類は、MK-3475と E7080の単独療法で確立された個々の安全性プロファイルを反映しており、今までにみられた両剤の併用時の安全性プロファイルと概して一致していた。

重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[表 2.5.5-2]。MK-3475+E7080併用群で多くみられた重篤な有害事象及び副作用は、個々の単独療法の確立された安全性プロファイルと概して一致していた。治験薬の投与期間で調整した重篤な有害事象の発現率は、MK-3475+E7080併用群と TPC 群で同程度であった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 12-10）。また、治験薬の投与期間を調整した器官別大分類の有害事象の発現率は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で低い又は同程度であった。

TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群でリスクの高い重篤な有害事象（95% 信頼区間の下限が0を超える）は、KN146/111試験での子宮体癌患者に対する MK-3475及び E7080の併用療法の安全プロファイルと概して一致していた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Figure 12-4）。

MK-3475+E7080併用群の重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して高かったが、E7080単独療法集団と概して一致しており、新たな安全性上の懸念はないと考えられた[表2.7.4-12] [資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 20）。

重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は、MK-3475+E7080併用群と MK-3475+E7080（non-EC）集団で概して一致していた[表2.7.4-12] [資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 20）。

2.5.5.2.2.4　死亡

MK-3475+E7080併用群でみられた死亡に至った有害事象の発現割合及び種類は、E7080単独療法及びMK-3475単独療法の確立された安全性プロファイルと概して一致していた[表 2.7.4-11]。

MK-3475+E7080併用群の死亡に至った有害事象の発現割合は、TPC 群と同程度であった[表 2.7.4-11]。治験薬の投与期間で調整した死亡に至った有害事象の発現率は、TPC 群と比較してMK-3475+E7080併用群で低かった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 12-2）。

MK-3475+E7080併用群で死亡に至った有害事象の発現割合は、E7080単独療法集団、MK-3475単独療法 RSD 集団及び MK-3475+E7080併用（non-EC）集団と概して一致していた[2.7.4.2.1.2項]。

死亡に至った有害事象を評価した結果、ほとんどが1例のみで発現し、MK-3475及びE7080の併用療法、E7080単独療法及び MK-3475単独療法で新たな安全性上の懸念を示唆する臨床的兆候はなかった。

2.5.5.2.2.5　その他の重要な有害事象

2.5.5.2.2.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

MK-3475+E7080併用群で多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用は、E7080単独療法及び MK-3475単独療法の確立された安全性プロファイルと概して一致しており、MK-3475及び E7080の併用療法の新たな安全性上の懸念は示唆されなかった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 23）（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 27）。

KN775/309試験におけるE7080及びMK-3475の投与中止に至った有害事象の発現割合は14.0%であり、E7080の投与中止に至った有害事象（30.8%）の発現割合は、MK-3475の投与中止に至った有害事象の発現割合（18.7%）と比較して高かった[表 2.5.5-2]。E7080及びMK-3475の投与中止に至った有害事象は、KN146/111試験での子宮体癌患者に対する MK-3475及び E7080の併用療法の安全性プロファイルと概して一致しており、E7080又はMK-3475の投与中止に至った有害事象は、E7080単独療法及び MK-3475単独療法の既知の安全性プロファイルと概して一致していた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-49）。

治験薬の投与中止に至った有害事象について、以下の注目すべき点があった。

- E7080の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群（30.8%）及びE7080単独療法集団（26.7%）で概して一致していた[表 2.5.5-2]。
- MK-3475+E7080併用群で発現割合が2%以上の唯一のE7080の投与中止に至った有害事象は、E7080の既知の有害事象である高血圧であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 24）。
- MK-3475の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団（11.9%）と比較して MK-3475+E7080併用群（18.7%）で高かった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 25）。
- E7080及び MK-3475の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475+E7080併用群（14.0%）及び MK-3475+E7080（non-EC）集団（18.3%）で概して一致していた[資料5.3.5.3.1:

ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 22）。

2.5.5.2.2.5.2　治験薬の減量に至った有害事象

KN775/309試験では、MK-3475は200 mg 3週間間隔（Q3W）の固定用量のため、MK-3475の減量は許容しなかった。E7080の開始用量は20 mg 1日1回（QD）であり、治験実施計画書の標準的な治療に従って用量変更は許容された。

MK-3475+E7080併用群で多くみられた E7080の減量に至った有害事象（発現割合5%超）は、高血圧、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蛋白尿、食欲減退、疲労及び体重減少であった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-62）が、いずれも E7080の既知の事象であった。

MK-3475+E7080併用群の E7080の減量に至った有害事象の種類及び発現割合は、E7080単独療法集団と概して一致していた[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 36）。MK-3475+E7080併用群の E7080の減量に至った有害事象の発現割合（66.5%）は、E7080単独療法集団（47.5%）と比較して高く、MK-3475+E7080（non-EC）（66.1%）と概して一致していた[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 36）。

2.5.5.2.3　MK-3475の特に注目すべき有害事象（AEOSI）

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。AEOSI の詳細な定義を[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1項）に示す。

KN775/309試験において、MK-3475及び E7080の併用療法で MK-3475と関連する新たな疾患特異的な免疫関連の有害事象はなかった。

MK-3475+E7080併用群の AEOSIの発現割合は、MK-3475単独療法RSD集団及びMK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して高かった[表 2.7.4-13]。

MK-3475+E7080併用群での Grade 3以上の AEOSI、重篤な AEOSI、治験薬の休薬及び治験薬の投与中止に至った AEOSI の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して高く、MK-3475+E7080（non-EC）集団と同程度であった[表 2.7.4-13]。MK-3475+E7080併用群でみられた AEOSI の多くは、Grade 2以下であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 59）。MK-3475+E7080併用群の1例は、AEOSI である大腸炎の発現により死亡した[表 2.7.4-13]。治験担当医師は、大腸炎を MK-3475との関連ありと判定した[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1項）。自己免疫性脳炎により死亡に至った1例は、有害事象の収集期間外（治験薬投与後120日以降）であったため、有害事象の要約及び死亡に至った有害事象の一覧には含まれなかったが、死亡に至った有害事象として叙述は作成した[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1項）。MK-3475+E7080併用群の多くの AEOSI は、治験薬の休薬、標準的な支持療法又は全身性のステロイド（ステロイド）の投与により管理可能であった。

AEOSI における MK-3475単独療法 RSD 集団と MK-3475+E7080併用群の比較において、以下の注目すべき点があった。

- MK-3475+E7080併用群の AEOSI の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して高

かったが、これは主に低 Grade の甲状腺機能低下症に起因するものであった。甲状腺機能低下症は MK-3475及び E7080の既知のリスクである。甲状腺機能亢進症及び大腸炎の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して MK-3475+E7080併用群でやや高かった[2.7.4.2.1.4.4項]。

- MK-3475+E7080併用群の甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して高かった。甲状腺機能低下症の多くは Grade 1又は2であり、治験薬の投与中止に至った事象はわずかであった[2.7.4.2.1.4.4項]。
- MK-3475+E7080併用群の大腸炎の発現割合は、MK-3475単独療法 RSD 集団と比較して高く、MK-3475+E7080（non-EC）集団と同程度であった[表 2.7.4-14]。大腸炎の多く［約58%（11/19例）］は Grade 1又は2であり、6例は Grade 3、1例は Grade 4と判定され、1例は死亡した[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 59）。大腸炎がみられた患者の多く（約42%）は、ステロイドによる治療を受け[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3- endometrial1: 61）、その多くは回復した（63.2%）[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3- endometrial1: 60）。

これらの事象から、MK-3475との関連が知られる免疫関連の有害事象について、新たな安全性上の懸念はなく、進行・再発の子宮体癌の治療での MK-3475及び E7080の併用療法のベネフィット・リスクに影響を及ぼすものはなかった。

2.5.5.2.4　　E7080の特に注目すべき有害事象（CSAE）

CSAE は、E7080の作用機序に関連する有害事象である。CSAE の詳細な定義は[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1項）に示す。

MK-3475+E7080併用群の CSAE、重篤な CSAE、Grade 3以上の CSAE、いずれかの治験薬の休薬及び投与中止に至った CSAE の発現割合は、E7080単独療法集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と概して一致していた。E7080の減量に至った CSAE の発現割合は、E7080単独療法集団と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[表 2.7.4-15]。MK-3475+E7080併用群の多くの CSAE は Grade 3以下であった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3- endometrial1: 40）。MK-3475+E7080併用群の8例（2.0%）が CSAE により死亡し[表 2.7.4-15]、このうち2例（脳血管発作及び右室機能不全）は、治験担当医師により E7080との関連ありと判定された[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1項）。

MK-3475+E7080併用群の CSAE の発現割合は、肝毒性、甲状腺機能低下症及び腎イベントを除き、E7080単独療法集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と概して一致していた[表 2.7.4-16]。全体的に、CSAE は適切なモニタリング、治験薬の減量、休薬及び標準的な支持療法により管理可能であった[2.7.4.2.1.4.5項]。

CSAE について以下の注目すべき点があった。

- MK-3475+E7080併用群の肝毒性イベントの CSAE の発現割合は、E7080単独療法集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して高かった。肝毒性イベントの CSAE の発現割合が MK-3475+E7080併用群で高いことは、主に ALT 増加及び AST 増加に起因するものであった。ALT 増加及び AST 増加は、その多くが Grade 1又は2であり、肝毒性イベントの治験

薬の投与中止に至った事象はわずかであった。また、肝毒性イベントの CSAE の多くは、回復又は軽快した[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 40）（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 48）（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 41）。

- MK-3475+E7080併用群の甲状腺機能低下症の CSAE の発現割合は、E7080単独療法集団及び MK-3475+E7080（non-EC）集団と比較して高かった[表2.7.4-16]。甲状腺機能低下症は、MK-3475及び E7080の既知のリスクである。甲状腺機能低下症の多くは Grade 1又は2であり[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 40）、治験薬の投与中止に至った事象はわずかであった[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 51）。甲状腺機能低下症がみられた患者の多くはホルモン補充療法を受けた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.1-20）。
- MK-3475+E7080併用群の腎イベントの CSAE の発現割合は、E7080単独療法集団と比較して高く、MK-3475+E7080（non-EC）集団と同程度であった[表2.7.4-16]。腎イベントの多くは Grade 1又は2であり、治験薬の投与中止に至った事象はわずかであった。腎イベントの多くは回復又は軽快した[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 40）（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 56）（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 41）。最も多くみられた腎イベントは、血中クレアチニン増加であった[表 2.7.4-16]。

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

KN775/309試験において、MK-3475+E7080併用群の臨床検査値異常に関する新たな安全性上の懸念はなかった。

MK-3475+E7080併用群の臨床検査値異常（Grade 3～4）の発現割合は低く、E7080単独療法集団及び MK-3475単独療法 RSD 集団と一致していた[資料5.3.5.3.1: ISS]（Table 5.3.5.3.3-endometrial1: 86）。

有害事象の解析で臨床検査値異常を評価した結果、新たな安全性上の徴候はなかった。

MK-3475+E7080併用群の3例は、事前に規定した薬物性肝障害の基準［ALT 又は AST 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、アルカリホスファターゼ（ALP）が基準値上限の2倍未満］を満たす肝機能検査値異常を示した[資料5.3.5.1.1: P775V01]（12.4.2.3.1 項）。これらの3例の患者では、薬物性肝障害以外の有害事象がみられ、その叙述が治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P775V01]（16.2.7.1項）に記載されている。これらの所見は新たな安全性上の懸念を示すものではないと考えられた[2.7.4.3項]。

なお、臨床検査の安全性に関連する所見の詳細は、[2.7.4.3項]に示した。

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）

MK-3475+E7080併用群における年齢、性別、ECOG PS 及び地域に基づく安全性所見は、E7080単独療法及び MK-3475単独療法の確立された安全性プロファイルと概して一致していた[2.7.4.4.1項]。

MK-3475及び E7080の併用投与では、年齢、性別及び ECOG PS に基づく有害事象プロファイル

に新たな安全性上の懸念はなかった。なお、MMR ステータス別の安全性の検討は[2.5.5.2.7 項]に示す。

有害事象の発現割合、種類及び重症度において、MK-3475+E7080併用群と E7080単独療法集団及び MK-3475単独療法 RSD 集団の間に地域差はなかった。

2.5.5.2.7　MMR ステータス別の安全性の検討

KN775/309試験の治験計画実施書に従って、腫瘍の MMR ステータス別（pMMR 及び dMMR 患者）の安全性を別途評価した。全体的な評価から、MMR ステータスに基づく MK-3475＋E7080併用群の安全性プロファイルは、バイオマーカーの発現状況にかかわらず、全集団の安全性プロファイルと概して一致していた。本項では、MMR ステータス別の安全性について考察した。MK-3475+E7080併用群の MMR ステータス別の安全性の詳細は、KN775/309試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P775V01]に示す。

pMMR 集団における安全性の検討

pMMR 集団の MK-3475+E7080併用群の安全性プロファイルは、全集団の安全性プロファイルと概して一致していた。有害事象の要約では、有害事象及び死亡に至った有害事象を除くカテゴリー別の有害事象（Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象等）の発現割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 12-15）。MK-3475+E7080併用群でカテゴリー別の有害事象の発現割合が高かった要因の１つとして、治験薬の投与期間（中央値）が TPC 群（106.0日）と比較して MK-3475+E7080併用群（219.5日）で2倍以上長かったことが考えられた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.1-21）。pMMR 集団の AEOSI の発現割合は、TPC 群（4.9%）と比較して MK-3475+E7080併用群（66.1%）で高かったが[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-81）、全集団の MK-3475+E7080併用群（67.2%）の AEOSI の発現割合と同程度であった[表2.7.4-13]。MK-3475+E7080併用群で多くみられた AEOSI（発現割合5%以上）の種類（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）及び重症度（大部分は Grade 1又は Grade 2）についても pMMR 集団と全集団で類似していた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-71）。pMMR 集団の CSAE の発現割合は、TPC 群（39.1%）と比較して MK-3475+E7080併用群（94.7%）で高かったが[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-120）、全集団の MK-3475+E7080併用群（94.8%）の CSAE の発現割合と同程度であった[表2.7.4-15]。MK-3475+E7080併用群で多くみられた CSAE（発現割合5%以上）の種類（高血圧、甲状腺機能低下症、蛋白尿、肝毒性、出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び腎イベント）及び重症度（大部分は Grade 1又は Grade 2）についても pMMR 集団と全集団で類似していた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-103）。pMMR 集団の MK-3475+E7080併用群は、全集団の安全性プロファイルと類似し、管理可能な安全性を示した。

dMMR 集団における安全性の検討

dMMR 集団の患者数（MK-3475+E7080併用群：64例、TPC 群：63例）は限られているため[資料

5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.2-124）、厳密な比較は困難であるが、MK-3475+E7080併用群の安全性プロファイルは、全集団の安全性プロファイルと概して一致していた。有害事象の要約では、有害事象及び死亡に至った有害事象を除くカテゴリー別の有害事象（Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象等）の発現割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 12-15）。MK-3475+E7080併用群でカテゴリー別の有害事象の発現割合が高かった要因の 1 つとして、治験薬の投与期間（中央値）が TPC 群（86.0日）と比較して MK-3475+E7080併用群（335.5日）で3倍以上長かったことが考えられた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.2-124）。dMMR 集団の AEOSI の発現割合は、TPC 群（1.6%）と比較して MK-3475+E7080併用群（73.4%）で高かったが[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-81）、全集団の MK-3475+E7080併用群（67.2%）の AEOSI の発現割合と同程度であった[表2.7.4-13]。MK-3475+E7080併用群で多くみられた AEOSI（発現割合5%以上）の種類（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）及び重症度（大部分は Grade 1又は Grade 2）についても dMMR 集団と全集団で類似していた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-70）。dMMR 集団の CSAE の発現割合は、TPC 群（30.2%）と比較して MK-3475+E7080併用群（95.3%）で高かったが[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-120）、全集団の MK-3475+E7080併用群（94.8%）の CSAE の発現割合と同程度であった[表2.7.4-15]。MK-3475+E7080併用群で多くみられた CSAE（発現割合10%以上）の種類（甲状腺機能低下症、高血圧、蛋白尿、肝毒性、出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び腎イベント）及び重症度（大部分は Grade 1又は Grade 2）についても dMMR 集団と全集団で類似していた[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.3-102）。pMMR 集団の MK-3475+E7080併用群は、全集団の安全性プロファイルと類似し、管理可能な安全性を示した。

<u>dMMR/MSI-High 集団における MK-3475及び E7080併用療法と MK-3475単独療法の安全性の比較検討</u>

子宮体癌患者を対象とした KN775/309試験の dMMR 集団の MK-3475+E7080併用群と KN158試験のコホート D 及び K の dMMR/MSI-High 集団の MK-3475単独療法（MK-3475単独群）の安全性について、探索的に比較検討した。KN158試験のコホート D 及び K の解析結果の詳細は、[資料5.3.5.4.2: P158_Statistical_Report]に示す。

治験薬を1回以上投与された KN775/309試験の dMMR 集団の MK-3475+E7080併用群64例及び KN158の dMMR/MSI-High 集団の MK-3475単独群90例の治験薬の投与期間（中央値）は、MK-3475単独群（252.6日）と比較して MK-3475+E7080併用群（335.5日）で長かった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 14.2-124）[資料5.3.5.4.2: P158_Statistical_Report]（Table 4-6）。有害事象の要約の有害事象を除く各カテゴリー別の有害事象の発現割合は、いずれも MK-3475単独群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[資料5.3.5.1.1: P775V01]（Table 12-15）[資料5.3.5.4.2: P158_Statistical_Report]（Table 6-1）。

AEOSI の発現割合では、MK-3475単独群（27.8%）と比較して MK-3475+E7080併用群（73.4%）で高かった。Grade 3以上の AEOSI 及び重篤な AEOSI の発現割合は、MK-3475単独群（Grade 3以上の AEOSI：6.7%、重篤な AEOSI：4.4%）と比較して MK-3475+E7080併用群（Grade 3以上の

AEOSI：12.5%、重篤な AEOSI：9.4%）で高かったものの、その差の程度は小さく、治験薬の投与中止に至った AEOSI の発現割合では、両群間で大きな違いはなかった（MK-3475+E7080併用群 ：3.1%、MK-3475単 独 群 ：2.2%）[資 料5.3.5.1.1:　P775V01]（Table 14.3-81）[資 料5.3.5.4.2: P158_Statistical_Report]（Table 6-5）。両群ともに死亡に至った AEOSI はなかった。また、多くみられた AEOSI（発現割合5%以上）の種類（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）も MK-3475+E7080併 用 群 及 び MK-3475単 独 群 で 違 い は な か っ た[資 料5.3.5.1.1:　P775V01]（Table 14.3-70）[資料5.3.5.4.2: P158_Statistical_Report]（Table 6-6）。

dMMR/MSI-High 集団の子宮体癌患者での有害事象及び AEOSI の発現割合は、MK-3475単独群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった。しかしながら、治験薬の投与の中止に至った AEOSI の発現割合は両群間で大きな違いはなく、Grade 3以上の AEOSI 及び重篤な AEOSI の発現割合は、MK-3475単独群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かったものの、その差は小さく、多くみられた AEOSI の種類にも違いはなかった。すなわち、dMMR/MSI-High 集団における MK-3475+E7080併用群は、MK-3475単独群と比較して有害事象及び AEOSI の発現割合が高くなる傾向を示すものの、AEOSI の特性（重症度及び管理可能性）に大きな違いはなく、管理可能な安全性を示した。dMMR/MSI-High 集団の患者数は限られており、また、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が、MK-3475+E7080併用群と MK-3475単独群の安全性プロファイルの違いが、MK-3475及び E7080の併用療法のベネフィット・リスクに大きな影響を及ぼすものではないと考えられた。

2.5.5.3　その他の安全性

そのほかの安全性事項（免疫原性、薬物相互作用、妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象並びに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）に関する情報は[2.7.4.4.3項]～[2.7.4.4.9項]に示す。

2.5.5.4　市販後の使用経験

2020年9月3日現在、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、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、尿路上皮癌、膀胱癌、胃癌、食道癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形がん、MSI-High を有する結腸・直腸癌、肝細胞癌、子宮頸癌、腎細胞癌、子宮体癌（MSI-High 以外）、メルケル細胞癌、皮膚扁平上皮癌又は腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB-High）を有する固形がんのうち少なくとも一つの効能・効果で承認されている。

販売開始から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの推定使用患者数を販売されたバイアル数を基に算出すると、約[redacted]人年であった。

販売開始から2020年9月3日までに集積された市販後データにおいて、新たな安全性上の懸念や重要な特定されたリスクの傾向に変化はなかった。

2.5.5.5　日本人集団の安全性

日本人集団のMK-3475+E7080併用群の安全性プロファイルは、全集団と類似しており、MK-3475及び E7080の単独療法で確立された安全性プロファイルを反映していた。日本人集団の安全性解析の要約は[2.7.4.6項]に、日本人集団の安全性解析の詳細は、Japanese Subgroup Analysis Report [資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]に示す。

全般的な曝露状況

日本人集団の MK-3475+E7080併用群の治験薬の投与期間は全集団と同程度であった。

KN775/309試験では、MK-3475+E7080併用群52例及び TPC 群51例の合計103例の日本人患者が治験薬を1回以上投与された[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list] (1.3.2項)。治験薬の投与期間の中央値は、TPC 群（120日）と比較して MK-3475+E7080併用群（288日）で2倍以上長かった[表2.7.4-19]。

有害事象の要約

日本人集団の MK-3475+E7080併用群の有害事象プロファイルは、全集団と類似しており、MK-3475及び E7080の単独療法で確立された安全性プロファイルを反映していた。

日本人集団の有害事象、副作用及び Grade 3以上の有害事象（副作用を含む）の発現割合は両群間で概して同程度であったが、これら以外の有害事象の発現割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[表2.7.4-20]。なお、MK-3475+E7080併用群では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の投与期間で調整した有害事象の要約では、有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象（副作用を含む）及びいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で低い傾向がみられた[付録2.7.4-4]。これら以外の有害事象は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高い発現傾向に変化はなかった。

有害事象

日本人集団の MK-3475+E7080併用群で多くみられた有害事象及び副作用の発現割合は、全集団と概して一致しており、MK-3475及び E7080の単独療法で確立された安全性プロファイルを反映していた。

KN775/309試験で多くみられた有害事象（発現割合30%以上）は、以下のとおりであった[付録2.7.4-5]。

- MK-3475+E7080併用群：高血圧、甲状腺機能低下症、蛋白尿、悪心、血小板数減少、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、貧血、口内炎、倦怠感、発熱及び嘔吐
- TPC 群： 好中球数減少、悪心、貧血、白血球数減少、脱毛症、口内炎及び倦怠感

日本人集団の MK-3475+E7080併用群で多くみられた有害事象のほとんどは、MK-3475又はE7080の既知の有害事象であった。

日本人集団の MK-3475+E7080併用群で多くみられた副作用は、有害事象と同様の発現傾向を示した[付録2.7.4-6]。

Grade 3以上の有害事象

日本人集団の MK-3475+E7080併用群で多くみられた Grade 3以上の有害事象及び副作用の発現割合は、全集団と概して一致しており、MK-3475及び E7080の単独療法で確立された安全性プロファイルを反映していた。

KN775/309試験における日本人集団で多くみられた Grade 3以上の有害事象（発現割合10%以上）は、以下のとおりであった[付録2.7.4-5]。

- MK-3475+E7080併用群：高血圧、蛋白尿、貧血、体重減少、リパーゼ増加、好中球数減少、血小板数減少及び食欲減退
- TPC 群：好中球数減少、白血球数減少、貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び白血球減少症

日本人集団の MK-3475+E7080併用群で多くみられた Grade 3以上の有害事象のほとんどは、MK-3475又は E7080の既知の有害事象であった。

日本人集団の MK-3475+E7080併用群で多くみられた Grade 3以上の副作用は、Grade 3以上の有害事象と同様の発現傾向を示した[付録2.7.4-6]。

死亡に至った有害事象

日本人集団の MK-3475+E7080併用群で死亡に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象

MK-3475＋E7080併用群で多くみられた重篤な有害事象（発現割合5%以上）は、食欲減退（4例、7.7%）であった。食欲減退は、MK-3475及び E7080の既知の有害事象であった。

その他の重要な有害事象

MK-3475+E7080併用群で2例以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、消化管穿孔及び蛋白尿のみであった。これらの事象は、E7080の既知の有害事象であった。

MK-3475+E7080併用群で多くみられた E7080の減量に至った有害事象（発現割合10%超）は、蛋白尿、血小板数減少及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。これらの事象は、いずれも E7080の既知の有害事象であった。

AEOSI

日本人集団の AEOSI 全体の発現割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[表2.7.4-21]。MK-3475+E7080併用群での AEOSI の発現割合は88.5%であり、その多くは Grade 1又は Grade 2であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.4項）、死亡に至った AEOSI はなかった。MK-3475+E7080併用群で多くみられた AEOSI（発現割合10%以上）は、甲状腺機能低下症（75.0%）及び甲状腺機能亢進症（15.4%）であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.3項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた甲状腺機能低下症は、いずれも Grade 1又は Grade 2であり、

Grade 3以上の事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.4項）。甲状腺機能低下症に対してステロイド治療を受けた患者はなく[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.6項）、治験薬の投与中止に至った事象もなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.4項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた甲状腺機能亢進症は、いずれも Grade 1又は Grade 2であり、Grade 3以上の事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.4項）。甲状腺機能亢進症に対してステロイド治療を受けた患者はなく[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.6項）、治験薬の投与中止に至った事象もなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.4項）。

CSAE

日本人集団の CSAE 全体の発現割合は、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かった[表2.7.4-22]。MK-3475+E7080併用群でみられた CSAE の発現割合は98.1%であり、そのうち、半数以上は Grade 3以上の CSAE（55.8%）であった。しかしながら、重篤な CSAE の発現割合は比較的低く（25.0%）、死亡に至った CSAE もなかった。MK-3475+E7080併用群で多くみられた CSAE（発現割合20%以上）は、高血圧（78.8%）、甲状腺機能低下症（75.0%）、蛋白尿（63.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（46.2%）、ALT 増加（25.0%）及び AST 増加（21.2%）であった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.9項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた高血圧は、その約半数が Grade 3であったが[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、重篤な事象の発現割合は1.9%と低かった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）。また、治験薬の投与中止に至った事象もなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた甲状腺機能低下症は、いずれも Grade 1又は Grade 2であり、Grade 3以上の事象もなく[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、治験薬の投与中止に至った事象もなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた蛋白尿の多くは Grade 1又は Grade 2であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、重篤な事象はなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）。治験薬の投与中止に至った事象は2/34例のみであった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた手掌・足底発赤知覚不全症候群の多くは Grade 1又は Grade 2であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、重篤な事象もなく[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）、治験薬の投与中止に至った事象もなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた ALT 増加の多くは Grade 1又は Grade 2であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、重篤な事象はなく[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）、治験薬の投与中止に至った事象もなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

MK-3475+E7080併用群でみられた AST 増加は、いずれも Grade 1又は Grade 2であり[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.10項）、重篤な事象もなく[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.8.11項）、治験薬の投与中止に至った事象もなかった[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（4.1.5項）。

臨床検査値

日本人集団の臨床検査値異常（全 Grade）がみられた患者の割合は、多くの検査項目において、TPC 群と比較して MK-3475+E7080併用群で高かったが、MK-3475+E7080併用群で多くみられた臨床検査値異常の多くは Grade 1又は2であった。MK-3475+E7080併用群で多くみられた Grade 3以上の臨床検査値異常（発現割合10%以上）は、リンパ球数減少、ALT 増加、好中球数減少、AST 増加、ヘモグロビン減少、ヘモグロビン増加、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、リパーゼ増加、血小板数減少及び白血球数減少であった。

日本人集団の MK-3475+E7080併用群の2例は、事前に規定した薬物性肝障害の基準（ALT 又は AST が基準値上限の3倍以上の上昇かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が基準値上限の2倍未満）を満たす肝機能検査値異常を示した[資料5.3.5.4.1: P775V01_J_list]（3.9.2項）。

表 2.5.5-3　　有害事象の要約

KN775/309 試験（日本人 APaT 集団）

Adverse Event Summary
in All-comer Participants
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	52		51	
with one or more adverse events	52	(100.0)	51	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related[a] adverse events	51	(98.1)	51	(100.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	47	(90.4)	42	(82.4)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	40	(76.9)	42	(82.4)
with serious adverse events	31	(59.6)	12	(23.5)
with serious drug-related adverse events	23	(44.2)	9	(17.6)
with dose modification[b] due to an adverse event	51	(98.1)	23	(45.1)
with dose interruption[c] due to an adverse event	33	(63.5)	11	(21.6)
interruption of Pembrolizumab	28	(53.8)	0	(0.0)
interruption of Lenvatinib	19	(36.5)	0	(0.0)
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	9	(17.3)	0	(0.0)
with dose reduction[d] due to an adverse event	43	(82.7)	9	(17.6)
who died	0	(0.0)	2	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(3.9)
discontinued[e] due to an adverse event	19	(36.5)	4	(7.8)
discontinued Pembrolizumab	8	(15.4)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	19	(36.5)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	6	(11.5)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	18	(34.6)	4	(7.8)
discontinued Pembrolizumab	6	(11.5)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	18	(34.6)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	5	(9.6)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	13	(25.0)	3	(5.9)
discontinued Pembrolizumab	7	(13.5)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	12	(23.1)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	5	(9.6)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	12	(23.1)	3	(5.9)
discontinued Pembrolizumab	5	(9.6)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	11	(21.2)	0	(0.0)

Adverse Event Summary
in All-comer Participants
(APaT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	4	(7.7)	0	(0.0)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.

[b] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.

[c] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose interruption of either Pembrolizumab or Lenvatinib.

[d] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose reduction for only Lenvatinib.

[e] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the discontinuation of either Pembrolizumab or Lenvatinib.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.

MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.03

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adae]

2.5.5.6　　安全性の結論

KN775/309試験の結果から、MK-3475及びE7080の併用療法は、低 Grade の甲状腺機能低下症の発現割合の増加並びに一部の AEOSI 及び CSAE の発現割合の軽微な増加を除き、E7080単独療法及びMK-3475単独療法の確立された安全性プロファイルと概して一致しており、管理可能な安全性を示した。

- KN775/309試験での MK-3475及びE7080の併用療法の安全性プロファイルは、これまでのKN146/111試験での子宮体癌及びその他の癌を対象とした MK-3475及びE7080の併用療法の安全性プロファイルと概して一致していた。
- MK-3475及びE7080の併用療法に新たな安全性上の懸念はなかった。
- 進行・再発の子宮体癌患者に対する MK-3475及びE7080の併用療法は、治験実施計画書のガイダンス及び標準的な支持療法を行うことにより管理可能な安全性を示した。
- 進行・再発の子宮体癌患者での MK-3475及びE7080の併用療法の AEOSI の発現割合は、MK-3475単独療法と比較して高かったが、今までにみられた MK-3475及びE7080の併用療法と概して一致していた。この AEOSI の発現の増加は、主に低 Grade の甲状腺機能低下症の発現の増加、大腸炎及び甲状腺機能亢進症を含むそのほかの AEOSI の発現割合の軽微な増加に起因するものであった。これらの AEOSI の特性（重症度及び管理可能性）は、MK-3475単独療法でみられた AEOSI と類似しており、MK-3475及びE7080の併用療法のベネフィット・リスクに影響を及ぼすものではなかった。新たな免疫関連の事象はなかった。
- 進行・再発の子宮体癌患者に対する MK-3475及びE7080の併用療法の CSAE の発現割合は、子宮体癌以外の癌を対象とした MK-3475及びE7080の併用療法並びに E7080単独療法集団と同程度であり、また、重症度及び重篤度も類似していた。
- 進行・再発の子宮体癌患者での MK-3475及びE7080の併用療法の特定のカテゴリーの CSAE の発現割合は、子宮体癌以外の癌を対象とした E7080単独療法と比較して高かったが、今までにみられた子宮体外以外の癌を対象とした MK-3475及びE7080の併用療法と概して一致していた。この CSAE の発現割合の増加は、主に低 Grade の肝毒性、甲状腺機能低下症及び腎イベントに起因するものであった。これらの CSAE の特性（重症度及び管理可能性）は E7080単独療法でみられた CSAE と類似しており、子宮体癌患者に対する MK-3475及びE7080の併用療法のベネフィット・リスクに影響を及ぼすものではなかった。
- MMR ステータスに基づく MK-3475及びE7080の併用療法の安全性プロファイルは、バイオマーカーの発現状況にかかわらず、進行・再発の子宮体癌患者の安全性プロファイルと概して一致していた。
- MK-3475及びE7080の併用療法の安全性プロファイルは、日本人集団及び全集団との間で概して類似していた。
- MK-3475及びE7080の併用療法は、日本人子宮体癌患者に対して管理可能な安全性を示した。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

進行又は再発の子宮体癌患者は、MSI/MMR のステータスによらず、治療法は限定的でアンメットメディカルニーズは高い。これまで進行性の子宮体癌患者を対象に既存の化学療法を用いた複数の無作為化第Ⅲ相試験が実施されているものの、OS 及び PFS の改善を示したエビデンスはない。

子宮体癌の標準療法である手術、放射線療法さらにプラチナ製剤をベースとした化学療法を実施した後に、進行又は再発を認めた患者の予後は不良である。既存の化学療法の PFS と OS の中央値は、それぞれ約4ヵ月と約12ヵ月であり、奏効率は15%以下であることが報告されている。複数の臨床研究での分子特性に関するレトロスペクティブな解析によると、dMMR の腫瘍に対して化学療法の効果が乏しいことが示唆されている。また、組織型においても有効な治療法がないゆえに、悪性度の高い漿液性腺癌又は明細胞腺癌の患者は、急速に悪化を来すことが知られている。

近年、バイオマーカーに基づく治療薬の開発が進められ、MSI-High/dMMR の進行性の子宮体癌には MK-3475単独療法が承認され、米国、カナダ及びオーストラリアでは2019年に MK-3475とE7080の併用療法が MSI-High/dMMR ではない進行性子宮体癌患者に対して承認されている。しかしながら、いずれも単群による第Ⅱ相試験の結果であるため、KN775/309試験を実施し、既存の化学療法との比較検証試験を行った。

子宮体癌は初期の診断時点で、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が多い。進行又は再発を来すと、衰弱性腹水、腸閉塞、瘻孔及び穿孔につながる可能性のある腹腔内病変を有する患者も多く QOL の低下がみられている。

進行又は再発の子宮体癌のアンメットメディカルニーズは高く、疾患をコントロールしながら QOL を維持し、予後を改善することが可能な新たな治療選択肢の提供が求められている。

2.5.6.2　ベネフィット

進行又は再発の子宮体癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（KN775/309試験）の結果により、MK-3475と E7080の併用療法は、事前に規定された pMMR の集団及び全集団において、化学療法と比較し、統計的に有意かつ臨床的にも意味のある PFS、OS 及び ORR の改善を示した。これらの評価項目の改善は、dMMR 患者を含めた全集団、類内膜又は非類内膜の組織型を含むすべてのサブグループにわたって一貫したベネフィットを示した。

KN775/309試験に基づく MK-3475と E7080の併用療法による PFS 及び ORR の結果は、進行性の子宮体癌患者を対象とした MK-3475単独療法（KN158試験の Non-MSI-High 集団）又は E7080単独療法（204試験の MMR が不明な患者集団）と比較して、いずれも大きな改善がみられ、各々の単独療法よりも MK-3475と E7080の併用療法により、強力な抗腫瘍効果をもたらすことが示された。

MSI-High/dMMR の進行性の子宮体癌患者を含む MK-3475単独療法を用いた単群の 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、ORR は48.1%、CR 率は13.9%、PFS の中央値は13.1ヵ月であり、MK-3475単独療法で一定の持続的なベネフィットが得られている。

しかしながら、進行の速いアグレッシブな腫瘍をもつ一部の患者では、免疫療法による効果発現の遅延により早期に疾患進行をきたす可能性も示唆されている。KN775/309試験と KN158試験の dMMR/MSI-High の患者での比較は、限定された症例数ゆえに信頼区間が広くなり、統計的な結論を見いだすことは困難であるが、投与開始から3ヵ月時点の早期において KN775/309試験では約15%、KN158試験では約30%の患者が疾患進行を認めた。進行又は再発の子宮体癌のように進行の速いアグレッシブな腫瘍では、免疫療法による効果発現の遅延により早期に腫瘍を縮小させることが期待できない患者も存在し、いくつかの MK-3475の単独療法による試験でも同様の傾向がみられている［KN048試験（再発又は転移性頭頸部癌）及び KN045試験（局所進行性又は転移性尿路上皮癌）］。MK-3475単独療法による OS はいずれの試験でも改善を示したが、KM 曲線の初期の段階では化学療法群が MK-3475単独療法を上回り、その後 MK-3475単独療法が化学療法を上回る曲線を示している。

また、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%以上となった患者を比較したところ、MK-3475単独投与群では75例中14例（18.7%）、MK-3475と E7080の併用投与群では60例中1例（1.7%）であり、MK-3475と E7080の併用投与群では約17ポイント少なかった。MK-3475と E7080の併用療法は、単独投与と比較して一部のアグレッシブな進行性疾患に対しても早期に腫瘍を縮小し、また、MK-3475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投与開始から速やかに疾患をコントロールすることが可能となる。子宮体癌患者では腫瘍の物理的な増大に伴う症状（腹部、消化器症状、疼痛など）が多く存在するため、腫瘍を急速に縮小することは QOL の向上に繋がる可能性もあることから、MK-3475と E7080の併用による臨床的意義は高く、MSI/MMR のステータスによらず進行又は再発の子宮体癌患者に対して必要不可欠な治療選択肢の1つになり得るものと考える。

KN775/309試験は、TPC 群の後治療に抗 PD1/PD-L1抗体の治療を受けた患者も含まれているが、dMMR 患者に MK-3475と E7080を併用することで投与開始から3ヵ月時点の早期から TPC 群と生存曲線が分離し、その後も一貫して TPC 群の化学療法との分離がみられている。このように治療開始直後に腫瘍を縮小させ疾患をコントロールすることは、患者の自覚症状（腹部、消化器症状、疼痛等）の緩和にも寄与する可能性があり QOL の向上が期待される。

KN775/309試験は、MSI/MMR のステータスを問わず進行又は再発の子宮体癌の患者に対し TPC 群との比較で統計的かつ臨床的に有意な OS 及び PFS の改善を示した最初の第Ⅲ相比較試験である。MK-3475と E7080の併用療法は、新たな治療選択肢としてアンメットメディカルニーズの高い子宮体癌患者の医療環境を改善し、この疾患に対してさらなるベネフィットをもたらすものと考える。

2.5.6.3　リスク

KN775/309試験では、進行又は再発の子宮体癌患者に対して MK-3475と E7080の併用療法は管理可能な安全性プロファイルを示し、先行して実施した KN146/111試験の安全性データと大きな

差異はなかった。また、それぞれの単独療法でみられた安全性プロファイルに基づき MK-3475と E7080の併用療法で発現した多くの有害事象は予測可能であった。

pMMR 集団又は dMMR 集団の MK-3475+E7080併用群の安全性プロファイルは、TPC 群と比較して有害事象及び死亡に至った有害事象を除くカテゴリー別の有害事象（Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象等）の発現割合は高かったものの、いずれも管理可能な安全性を示した。また、dMMR 集団の MK-3475+E7080併用群の安全性プロファイルは、KN158試験にて MK-3475単独投与を受けた dMMR/MSI-High 集団の子宮体癌患者と比較し、有害事象及び AEOSI の発現割合は高かった。しかしながら、治験薬の投与中止に至った AEOSI の発現割合は両群間で大きな違いはなく、Grade 3以上の AEOSI 及び重篤な AEOSI の発現割合は、MK-3475単独と比較して MK-3475+E7080併用で高かったものの、その差の程度は小さく許容可能であった。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が、MK-3475+E7080併用と MK-3475単独の安全性プロファイルの違いが、MK-3475及び E7080の併用療法のベネフィット・リスクに大きな影響を及ぼすものではないと考えられた。

KN775/309試験により新たな安全性のシグナルは確認されず、発現した有害事象の大多数は休薬、減量又は中止、あるいは支持療法等の適切な処置により管理可能であった。日本人患者でみられた事象の多くは全集団と同様、適切な処置等によりいずれも管理可能であり、日本人の進行又は再発の子宮体癌患者に対する安全性上の大きな懸念はみられなかった。

2.5.6.4　　ベネフィット・リスク評価

進行又は再発の子宮体癌に対する既存の化学療法による効果は限定的であり、予後を改善する新たな治療薬の開発が急務である。KN158試験の結果により、MSI-High/dMMR の進行性の子宮体癌患者に対する MK-3475の単独療法が国内外で承認され使用可能であるが、一部の患者では免疫療法による効果発現の遅延によりベネフィットが得られず、MSI/MMR のステータスによらず進行又は再発の子宮体癌患者でのアンメットメディカルニーズは依然として高い。

第Ⅲ相比較試験（KN775/309試験）の結果により、MK-3475と E7080の併用療法は、進行の早いアグレッシブな腫瘍をもつ患者に対し、投与開始から速やかに腫瘍を縮小させ疾患をコントロールすることで予後の改善をもたらすことが示された。OS のみならず PFS や ORR も統計的かつ臨床的に有意な改善を示し、MSI/MMR のステータスによらず、また組織横断的なサブグループ全体で一貫したベネフィットが得られた。MK-3475と E7080の併用療法による安全性プロファイルは、多くが予測可能であり、かつ適切な処置等により管理可能であった。

以上、MK-3475と E7080の併用療法は、良好なベネフィット及び管理可能な安全性プロファイルを示したことにより、MSI/MMR のステータスによらず進行又は再発の子宮体癌のアンメットメディカルニーズを満たす新たな治療選択肢となり得るものと考える。

2.5.7　　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。