CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

頁

略号及び用語の定義 2
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤の概要 3
2.7.1.1.1.1　原薬 3
2.7.1.1.1.2　製剤開発 3
2.7.1.1.1.3　臨床試験用及び市販用の製剤 3
2.7.1.1.2　生物学的分析法及び分析法バリデーションの概観 3
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.3.1　原薬及び製剤の変更の影響 4
2.7.1.4　結論 4

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADA	Anti-drug antibody	抗 MK-3475抗体
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
NAb	Neutralizing antibodies	中和抗体
[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本項では、化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌（以下、子宮体癌）患者を対象としたペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）とレンバチニブとの併用療法を評価した国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775/E7080-309試験：KN775/309試験）、海外後期第Ⅰ/Ⅱ相試験（KEYNOTE-146/E7080-111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）にて使用した製剤について述べる。なお、原薬、製剤開発、臨床試験用及び市販用製剤のサプライチェーンは、MK-3475の非小細胞肺癌（280926001、2.7.1項）及び尿路上皮癌（290324003、2.7.1項）に対する承認申請時に評価済みであり、新たな検討は実施していない。また、本承認申請では、子宮体癌患者における薬物動態及び免疫原性の評価は実施していない[2.5.3項]。なお、血清中MK-3475濃度、抗MK-3475抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の生物学的分析法並びに分析法バリデーションは、MK-3475の非小細胞肺癌（280926001、2.7.1項）、古典的ホジキンリンパ腫（281207001、2.7.1項）又は尿路上皮癌（290324003、2.7.1項）に対する承認申請時に評価済みであり、本承認申請にあたり新たな検討は実施していない。

2.7.1.1.1　製剤の概要

2.7.1.1.1.1　原薬

MK-3475の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.1.1.1項）。

2.7.1.1.1.2　製剤開発

MK-3475の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.1.1.2項）。

2.7.1.1.1.3　臨床試験用及び市販用の製剤

MK-3475の臨床試験用及び市販用製剤のサプライチェーンの概要については、MK-3475の尿路上皮癌に対する承認申請時に評価済み（290324003、2.7.1.1.1.3項）。

KN775/309試験では[redacted]100及び[redacted]100、KN146/111試験では[redacted]50LYO及び[redacted]100並びにKN523/115試験では[redacted]100の製剤を用いた。

2.7.1.1.2　生物学的分析法及び分析法バリデーションの概観

血清中MK-3475濃度、ADA及びNAbの生物学的分析法並びに分析法バリデーションは、MK-3475の非小細胞肺癌（280926001、2.7.1項）、古典的ホジキンリンパ腫（281207001、2.7.1項）及び尿路上皮癌（290324003、2.7.1項）に対する承認申請時に評価済みである。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

新たな臨床生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

MK-3475の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済み（280926001、2.7.1.3 項）。

2.7.1.3.1　原薬及び製剤の変更の影響

MK-3475の尿路上皮癌に対する承認申請時に評価済み（290324003、2.7.1.3.1 項）。

2.7.1.4　結論

- 初期の臨床試験用の製剤は、凍結乾燥した MK-3475を50 mg 含む単回使用のバイアルとして供給された。後期の臨床試験用及び市販用製剤は、同一成分組成の MK-3475溶液を100 mg 又は20 mg 含む単回使用のバイアルとして供給された。
- 幅広い in vitro 分析試験を実施し、臨床試験において使用した製剤と市販用製剤を比較した。その結果、市販用製剤は臨床試験に使用した製剤と同等／同質であることが示された。
- バリデーション済みの生物学的分析法により、（1）MK-3475の血清中濃度、（2）ADA 及び（3）NAb を測定することが可能であった。血清中薬物濃度に関しては、各医薬品開発業務受託機関で異なる生物学的分析法を用いて測定を実施したが、母集団薬物動態解析により、これらの分析法の違いは測定値に影響しないことが確認された。

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 5
略号及び用語の定義 6
2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.1.1　緒言 7
2.7.3.1.2　試験デザイン 7
2.7.3.1.2.1　KN775/309試験 7
2.7.3.1.2.2　KN146/111試験 13
2.7.3.1.3　統計解析 13
2.7.3.1.3.1　KN775/309試験 13
2.7.3.1.3.2　KN146/111試験 14
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1　KN775/309試験 15
2.7.3.2.1.1　試験対象集団 15
2.7.3.2.1.2　有効性の結果 31
2.7.3.2.2　KN146/111試験 47
2.7.3.2.2.1　試験対象集団 47
2.7.3.2.2.2　有効性の結果 47
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 49
2.7.3.3.1　pMMR 集団 50
2.7.3.3.1.1　PFS 50
2.7.3.3.1.2　OS 50
2.7.3.3.1.3　ORR 及び DOR 50
2.7.3.3.2　全集団 51
2.7.3.3.2.1　PFS 51
2.7.3.3.2.2　OS 51
2.7.3.3.2.3　ORR 及び DOR 52
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 52
2.7.3.5　日本人集団 53
2.7.3.5.1　試験対象集団 53
2.7.3.5.1.1　患者の内訳 53
2.7.3.5.1.2　患者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 61

2.7.3.5.2　有効性の結果 70
2.7.3.5.2.1　日本人 pMMR 集団での有効性の結果 70
2.7.3.5.2.2　日本人全集団での有効性の結果 78
2.7.3.5.2.3　PFS に関する予後因子の特定と影響 85
2.7.3.5.2.4　日本人 dMMR 集団での有効性の結果 89
2.7.3.6　有効性のまとめ 96

表一覧

頁

表 2.7.3-1　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 子宮体癌患者に対する単剤療法の実態調査結果 10
表 2.7.3-2　子宮体癌における二次化学療法及び三次化学療法 11
表 2.7.3-3　患者の特性（pMMR 集団、ITT 集団） 17
表 2.7.3-4　患者の特性（全集団、ITT 集団） 22
表 2.7.3-5　患者の特性（dMMR 集団、ITT 集団） 27
表 2.7.3-6　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS 及び OS の解析 （pMMR 集団、ITT 集団） 32
表 2.7.3-7　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR 及び DOR の解析（pMMR 集団、ITT 集団） 37
表 2.7.3-8　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS 及び OS の解析（全集団、ITT 集団） 38
表 2.7.3-9　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR 及び DOR の解析（全集団、ITT 集団） 43
表 2.7.3-10　有効性の結果の要約（dMMR 集団、ITT 集団） 44
表 2.7.3-11　患者の内訳（日本人、pMMR 集団、ITT 集団） 55
表 2.7.3-12　追跡期間の要約（日本人、pMMR 集団、ITT 集団） 56
表 2.7.3-13　患者の内訳（日本人、全集団、ITT 集団） 57
表 2.7.3-14　追跡期間の要約（日本人、全集団、ITT 集団） 58
表 2.7.3-15　患者の内訳（日本人、dMMR 集団、ITT 集団） 59
表 2.7.3-16　追跡期間の要約（日本人、dMMR 集団、ITT 集団） 60
表 2.7.3-17　患者の特性（日本人、pMMR 集団、ITT 集団） 61
表 2.7.3-18　患者の特性（日本人、全集団、ITT 集団） 64
表 2.7.3-19　患者の特性（日本人、dMMR 集団、ITT 集団） 67
表 2.7.3-20　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の解析（日本人、pMMR 集団、ITT 集団） 71
表 2.7.3-21　OS の解析（日本人、pMMR 集団、ITT 集団） 73
表 2.7.3-22　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR の解析（日本人、pMMR 集団、ITT 集団） 75
表 2.7.3-23　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した最良総合効果の要約（日本人、pMMR 集団、ITT 集団） 76
表 2.7.3-24　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した奏効までの期間及び DOR の解析（日本人、pMMR 集団、ITT 集団） 77

表 2.7.3-25　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の解析（日本人、全集団、ITT 集団）　79
表 2.7.3-26　OS の解析（日本人、全集団、ITT 集団）　81
表 2.7.3-27　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR の解析（日本人、全集団、ITT 集団）　83
表 2.7.3-28　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した最良総合効果の要約（日本人、全集団、ITT 集団）　84
表 2.7.3-29　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した奏効までの期間及び DOR の解析（日本人、全集団、ITT 集団）　85
表 2.7.3-30　全集団における比例ハザードモデルに基づくカテゴリー間の HR 及び P 値　86
表 2.7.3-31　全集団における最終モデルの各因子の HR の推定値及び P 値　87
表 2.7.3-32　日本人 pMMR 集団における比例ハザードモデルに基づく HR の推定値及び P 値　89
表 2.7.3-33　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の解析（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）　90
表 2.7.3-34　OS の解析（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）　92
表 2.7.3-35　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR の解析（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）　94
表 2.7.3-36　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した最良総合効果の要約（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）　95
表 2.7.3-37　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した奏効までの期間及び DOR の解析（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）　96

図一覧

頁

図 2.7.3-1　試験デザイン（KN775/309試験）.....8
図 2.7.3-2　子宮体癌患者の治療体系及び各症例数.....10
図 2.7.3-3　治験の仮説に対する第一種の過誤の確率を制御する多重性の調整方法.....14
図 2.7.3-4　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）.....33
図 2.7.3-5　OS の KM 曲線（pMMR 集団、ITT 集団）.....34
図 2.7.3-6　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の HR の部分集団ごとの フォレストプロット（pMMR 集団、ITT 集団）.....35
図 2.7.3-7　OS の HR の部分集団ごとのフォレストプロット（pMMR 集団、ITT 集団）.....36
図 2.7.3-8　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）.....39
図 2.7.3-9　OS の KM 曲線（全集団、ITT 集団）.....40
図 2.7.3-10　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の HR の部分集団ごとの フォレストプロット（全集団、ITT 集団）.....41
図 2.7.3-11　OS の HR の部分集団ごとのフォレストプロット（全集団、ITT 集団）.....42
図 2.7.3-12　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の KM 曲線（dMMR 集団、ITT 集団）.....45
図 2.7.3-13　OS の KM 曲線（dMMR 集団、ITT 集団）.....46
図 2.7.3-14　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の KM 曲線 （日本人、pMMR 集団、ITT 集団）.....72
図 2.7.3-15　OS の KM 曲線（日本人、pMMR 集団、ITT 集団）.....74
図 2.7.3-16　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の KM 曲線 （日本人、全集団、ITT 集団）.....80
図 2.7.3-17　OS の KM 曲線（日本人、全集団、ITT 集団）.....82
図 2.7.3-18　最終モデルに含まれる因子及び投与群で層別した KM 曲線.....88
図 2.7.3-19　BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の KM 曲線 （日本人、dMMR 集団、ITT 集団）.....91
図 2.7.3-20　OS の KM 曲線（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）.....93

略号及び用語の定義

略号／用語	定義	
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
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
E7080	Lenvatinib	レンバチニブ
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
HR	Hazard ratio	ハザード比
IIR	Independent imaging review	独立画像判定機関
ITT	Intent-to-treat	無作為化されたすべての患者
IV	Intravenous	静脈内投与
KM	Kaplan-Meier	―
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-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NE	Not estimable	推定不可
NR	Not reached	未到達
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
OS 率	Overall survival rate	全生存率
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
PFS 率	Progression-free survival rate	無増悪生存率
pMMR	Mismatch repair proficient	ミスマッチ修復機構保有
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance Status	―
QW	Once weekly	1週間間隔
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
QD	Once daily	1日1回
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
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
SD	Stable disease	安定
TPC	Treatment of physician’s choice	治験担当医師選択治療

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　緒言

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。

本承認申請に用いるKN775/309試験の有効性データは、治験実施計画書で事前に規定した1回目の中間解析（データカットオフ日：2020年10月26日）の成績に基づいている。KN146/111試験については、2019年1月10日をデータカットオフ日とした有効性データを示す。

2.7.3.1.2　試験デザイン

2.7.3.1.2.1　KN775/309試験

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無作為化多施設共同非盲検第Ⅲ相試験である。

KN775/309試験の試験デザインを[図 2.7.3-1]に示す。詳細は、治験総括報告書（[資料5.3.5.1.1: P775V01] 9.1項）を参照。

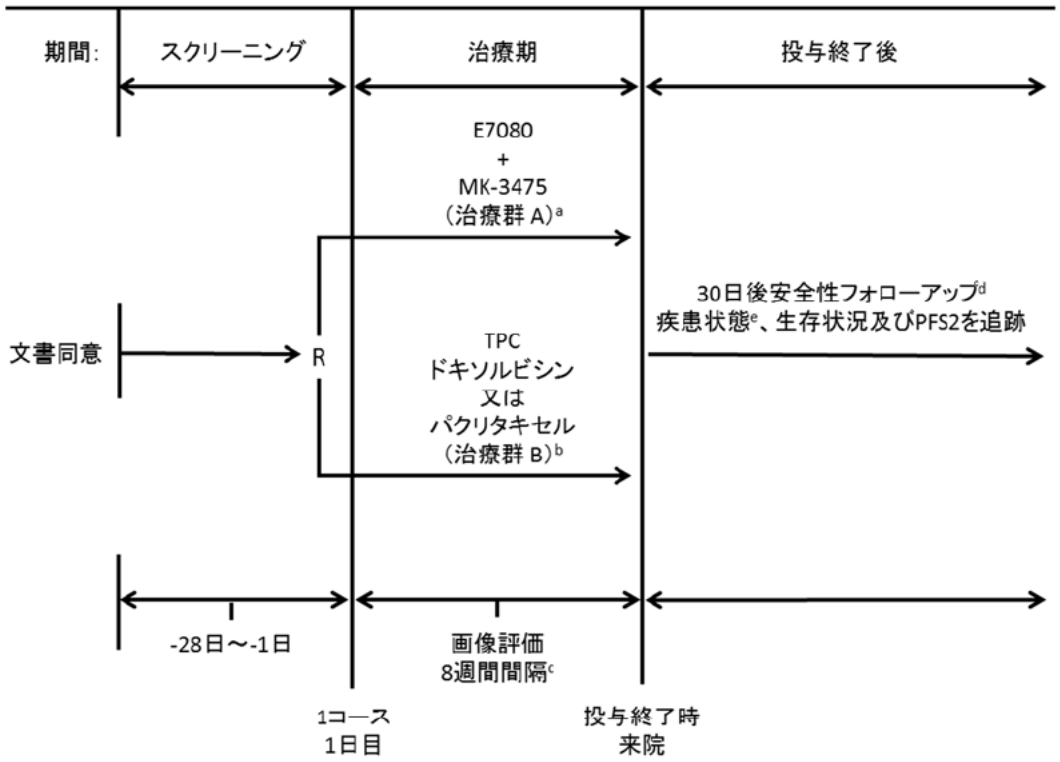
本治験の組入れ基準を満たし、適格と判定された患者は、まずミスマッチ修復機構（MMR）ステータス［保有（pMMR）又は欠損（dMMR）］で層別され、このうちpMMRの患者層は、ECOG PS（0又は1）、地域（地域1：欧州、米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド及びイスラエル、又は地域2：その他の地域）及び骨盤照射による放射線治療歴（あり又はなし）でさらに層別され、MK-3475 + E7080併用群又はTPC群のいずれかに、1：1の割合で無作為に割り付けられた。TPCは、ドキソルビシン又はパクリタキセルから選択され、治験担当医師は、患者がTPC群に割り付けられた場合の治療法を無作為割付け前に選択し、記録した。

治療歴のある子宮体癌患者でのdMMRの割合（～15%と推定）に基づき、dMMR患者の組入れは最大120例［全体（約780例）の約15%］までとした。

有効性の主要評価項目は、pMMR集団及び全集団におけるPFS（BICRがRECIST 1.1に基づいて判定）及びOS、副次評価項目はORR（BICRがRECIST 1.1に基づいて判定）、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。

探索的評価項目は、統計解析計画書（[資料5.3.5.1.1: P775V01] 16.1.1項）を参照。

図 2.7.3-1　　試験デザイン（KN775/309 試験）



a. E7080 20 mg QD 経口投与及び MK-3475 200 mg Q3W IV
b. ドキソルビシン 60 mg/m^2 Q3W（ボーラス IV、1時間かけて IV 又は治験実施医療機関の手順に従う）、又はパクリタキセル 80 mg/m^2 QW 3週投与後1週休薬（1時間かけて IV 又は治験実施医療機関の手順に従う）。ドキソルビシンの生涯最大累積投与量は500 mg/m^{2}以下（治験実施医療機関の手順に従う）、パクリタキセルの最大投与量は設定なし（治験実施医療機関の手順に従う）。
c. 画像評価は無作為割付けから8週間間隔又は臨床的に必要な場合にはより早期に行い、BICR によって RECIST 1.1に基づく PD が確認されるまで継続する。
d. 治験薬最終投与から30日以上経過後に投与終了時来院を実施した場合、安全性フォローアップ来院は不要とする。
e. BICR による PD の確認以外の理由で治験薬の投与を中止する患者は、画像評価を無作為割付けから8週間間隔又は臨床的に必要な場合にはより頻回に行い、有効性フォローアップ期間中に BICR によって PD が確認されるまで継続する。本治験の主要解析実施後は、フォローアップ来院及び画像評価は12週間間隔又は必要な場合には、地域の手順に従い、より頻回に行う。

Source: [資料5.3.5.1.1: P775V01] 16.1.1項

TPC の設定根拠

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実施された KN775/309試験における TPC 群には、ドキソルビシン又はパクリタキセルを設定した。

国内外の診療ガイドラインにおいて、子宮体癌患者に対する二次治療としての標準的な化学療法は確立されていないが、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドライン[資料5.4:027]において進行・再発の子宮体癌患者に対する治療薬としてドキソルビシン及びパクリタキセルの単独療法が category 2A として推奨されていたこと及び国内においてもドキソルビシン又はパクリタキセルの単独療法は、実臨床で一定の使用実績があることから、対照群として設定することは妥当と判断した。以下に国内で一定の使用実績があることの根拠を示す。なお、KN775/309試験の[redacted]については、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の[redacted]及び医薬品[redacted]を利用して、[redacted]を確認している。

対照群に設定したドキソルビシン及びパクリタキセルの用法・用量は、日本の承認用法・用量ではないことから、日本人の子宮体癌患者における臨床有用性を明確に示す公表論文等はない。そのため、本治験開始前に国内の本治験参加施設（18施設）に対して、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における単剤療法の使用実態調査を実施した。その結果を[表 2.7.3-1]に示す。国内18施設中14施設（78%）にて本治験で設定したドキソルビシン60 mg/m^2 Q3W と同一の用法・用量が使用されており、その使用頻度は約35%～41%で最も高かった。また、7施設（39%）にて本治験で設定したパクリタキセル80 mg/m^2 QW 3週投与後1週休薬と同一の用法・用量が使用されており、その使用頻度は約19%～23%で2番目に高かった。この結果から、調査範囲は限定されているものの、本治験の対照薬の用法・用量は実臨床で一般的に広く使用されていると判断した。

さらに、上記調査から範囲を拡大した使用実態調査を行い、その結果を以下に記載する。すべてのデータ解析は、Medical Data Vision Co., Ltd.より提供を受けた Japanese health insurance claims database を用いて行った。子宮体癌と診断された12,449例に対し、一次化学療法を受けた患者は5,457例、二次化学療法を受けた患者は1,327例及び三次化学療法を受けた患者は588例であった[図 2.7.3-2]。KN775/309試験の対象である二次化学療法を受けた患者1,327例のうち、単剤化学療法を受けた患者は292例（22.0%）であった[表 2.7.3-2]。そのうち、パクリタキセルによる治療を受けた患者は91例、ドキソルビシンによる治療を受けた患者は43例であり、二次化学療法全体において両化学療法を受けた患者の割合は10.1%（134例/1,327例）であった。また、三次化学療法を受けた患者588例のうち、単剤化学療法を受けた患者は214例（36.4%）であった。そのうち、パクリタキセルによる治療を受けた患者は25例、ドキソルビシンによる治療を受けた患者は34例であり、三次化学療法全体において両化学療法を受けた患者の割合は10.0%（59例／588例）であった。

以上のことから、KN775/309試験の比較対照群として設定したドキソルビシン又はパクリタキセルは国内において実臨床で一定の使用実績があると考えられた。

表 2.7.3-1　　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に対する単剤療法の実態調査結果

薬剤／用法・用量	使用施設数（%）[a]	年間使用頻度[b]
ドキソルビシン		
60 mg/m^2 Q3W	14施設（約78%）	約35～41%
パクリタキセル		
80 mg/m^2 QW 3週投与後1週休薬	7施設（約39%）	約19～23%
175 mg/m^2 Q3W	3施設（約17%）	約8%
60 mg/m^2 Q3W	1施設（約6%）	約1%
ドセタキセル		
70 mg/m^2 Q3W	4施設（約22%）	約5%
60～70 mg/m^2 Q3W	1施設（約6%）	約4%
40 mg/m^2 Q3W	1施設（約6%）	1%未満
経口エトポシド	1施設（約6%）	約4%
イリノテカン	1施設（約6%）	約3%
ゲムシタビン	2施設（約11%）	約2%
黄体ホルモン療法	3施設（約17%）	約2%
カルボプラチン AUC 3～5	1施設（約6%）	約1%

a　　調査対象施設数：18施設
b　　対象症例全体における割合

図 2.7.3-2　　子宮体癌患者の治療体系及び各症例数

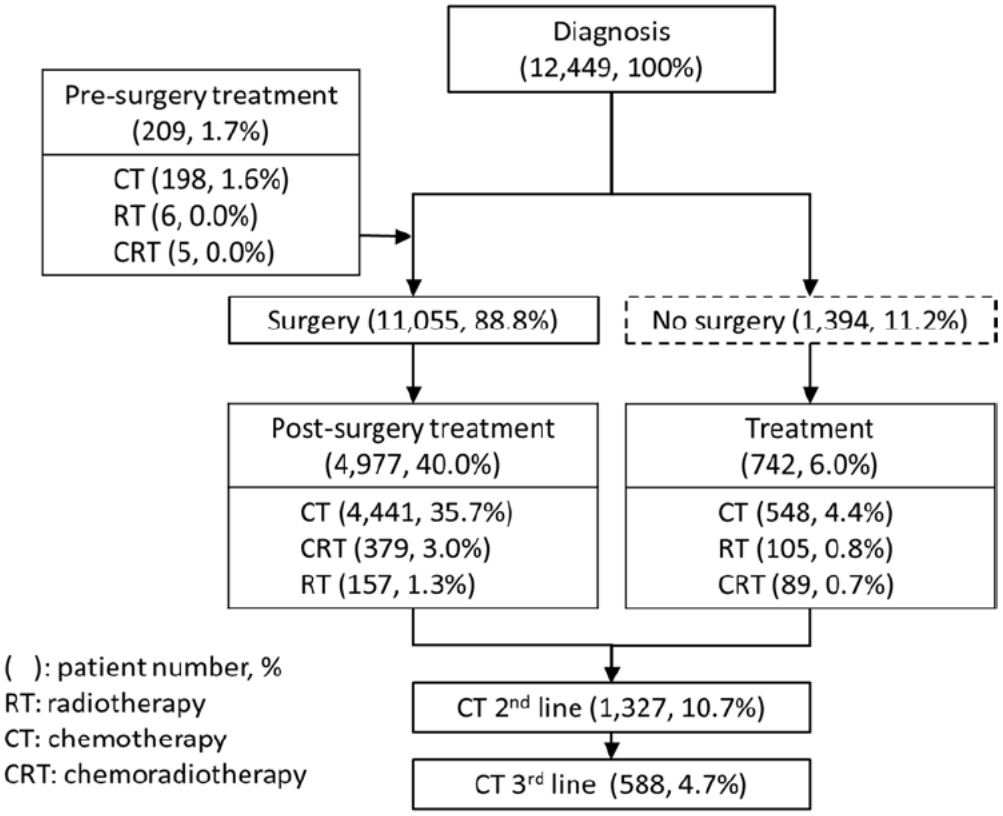


表 2.7.3-2　　子宮体癌における二次化学療法及び三次化学療法

	2nd line		3rd line	
Total: N (%)	1327 (100)		588 (100)	
Combination	1035 (78.0)	1035 (100)	374 (63.6)	374 (100)
Paclitaxel/Carboplatin		395 (38.2)		112 (29.9)
Docetaxel/Carboplatin		254 (24.5)		63 (16.8)
Doxorubicin/Cisplatin		154 (14.9)		74 (19.8)
Other combinations		232 (22.4)		125 (33.4)
Monotherapy	292 (22.0)	292 (100)	214 (36.4)	214 (100)
Paclitaxel		91 (31.2)		25 (11.7)
Doxorubicin		43 (14.7)		34 (15.9)
Docetaxel		34 (11.6)		45 (21.0)
Gemcitabine		17 (5.8)		20 (9.3)
Cisplatin		17 (5.8)		8 (3.7)
Carboplatin		13 (4.5)		8 (3.7)
Other monotherapies		77 (26.4)		74 (34.6)

Combination and monotherapy regimens used for >4.0% of patients in 2nd line are listed.

TPC の用法・用量の適切性

ドキソルビシン及びパクリタキセルの用法・用量は、国内外で汎用されている用法・用量及び安全性の観点から適切な用法・用量を選択した。本治験で設定したドキソルビシン（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）の用法・用量は、国内で承認されている用法・用量とは異なるものの、試験開始前に実施した使用実態調査では実臨床で使用され

ている用法・用量であった（ドキソルビシン60 mg/m^2 Q3W の使用頻度は約35%～41%、パクリタキセル80 mg/m^2 QW 3週投与後1週休薬の使用頻度は約19%～23%）。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に対し、プラチナ製剤の併用投与の意義は乏しいと考えられることから、作用機序の異なるドキソルビシン又はパクリタキセルが一定数使用されているものと考える。また、本試験で設定したドキソルビシン及びパクリタキセルの用法・用量の有効性は、以下のとおり複数の論文によって検証されており、ドキソルビシン及びパクリタキセルの有効性に明確な差異はなかった。

- 海外で実施された、進行・再発の子宮体癌患者356例を対象にドキソルビシン60 mg/m^2 Q3W 投与とドキソルビシン及びシクロホスファミド併用療法を比較するランダム化比較試験において、ドキソルビシン60 mg/m^2 Q3W の ORR は22%（132例中 CR 7例、PR 22例）と報告されている[資料5.4: 032]。
- 海外で実施された、進行・再発の子宮体癌患者を対象にドキソルビシン60 mg/m^2 Q4W 投与とドキソルビシン及びシスプラチン併用療法を比較する第Ⅱ／Ⅲ相試験において、ドキソルビシン60 mg/m^2 Q4W の ORR は17%、OS の中央値は7ヵ月とその有効性が示されている[資料5.4: 033]。
- 海外で実施された、子宮体癌の二次治療としてパクリタキセル80 mg/m^2 QW の有効性及び安全性を評価した第Ⅱ相試験においては、ORR は26.7%（15例中 CR 1例、PR 3例）と報告されている[資料5.4: 034]。
- 国内では、プラチナ製剤抵抗性の進行・再発子宮体癌患者を対象としてパクリタキセル80 mg/m^2 QW 6週投与後2週休薬の有効性をまとめた報告があり、症例数は少ないものの4例中 CR 1例、PR 2例と高い有効性が示されている[資料5.4: 035]。

また、安全性については、国内において、ドキソルビシンは、シスプラチンとの併用ではあるが60 mg/m^2 Q3W の用法・用量で子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）の適応で承認されており、パクリタキセルは、カルボプラチンとの併用ではあるが1週間ごとに80 mg/m^{2}を3週間投与する用法・用量が卵巣癌の適応で承認されている。このため、日本人患者での投与経験を踏まえると、本治験の対照薬として設定した TPC の忍容性及び安全性に特段の懸念はないと考える。

以上のことから、対照薬の用法・用量は国内で承認されている用法・用量と差異があるものの、臨床的に広く使用されている用法・用量であり、日本人での安全性にも懸念がないことからドキソルビシン（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）の用法・用量を本治験で設定したことは適切であり、これらの化学療法を対照群として日本人を含めた全体集団で MK-3475 + E7080併用の有効性及び安全性を評価することは妥当であると考える。

2.7.3.1.2.2　KN146/111試験

KN146/111試験は、子宮体癌患者を含む転移性固形がん患者を対象とした海外多施設共同非盲検後期第Ⅰ／Ⅱ相試験である。

本治験は、2つのパートで構成され、後期第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの2段階で実施された。試験デザインの詳細は、治験総括報告書（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] 9.1項）に示す。

後期第Ⅰ相パートの主要目的は、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（RP2D）を決定することであった。E7080の開始用量は24 mg QD とし、3＋3デザインによる用量漸減法を用いて用量制限毒性（DLT）を評価し、各用量レベルの安全性データに基づいて最大耐量及び RP2D が決定された。

第Ⅱ相パートは、6つのコホート（子宮体癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌及び悪性黒色腫）で構成され、後期第Ⅰ相パートで決定した RP2D（MK-3475 200 mg Q3W と E7080 20 mg QD）が投与された。各コホートでの最初の10例の有効性及び安全性データを評価し、3例以上に奏効（CR 又は PR）が認められた場合に追加で20例の患者を組み入れた。子宮体癌コホートについては、その後、治験実施計画書の改訂により約120例まで患者を組み入れる計画とした。

KN146/111試験は当初、シグナル検出試験としてデザインされたため、第Ⅱ相パートの主要評価項目として、治験担当医師が immune-related RECIST（irRECIST）に基づいて評価した24週時の ORR（$ORR_{[Week\ 24]}$）が選択された。その後、治験実施計画書の改訂により、独立画像判定機関（IIR）が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR 及び DOR を主要評価項目に追加し、PFS（IIR が RECIST 1.1 に基づいて判定）及び OS も含めて評価を実施した。

なお、本治験に日本人は参加していない。

2.7.3.1.3　統計解析

2.7.3.1.3.1　KN775/309試験

PFS の主要解析では、ノンパラメトリックな KM 法を用いて各投与群の PFS の曲線を推定した。層別ログランク検定により PFS の群間差を評価した。層別 Cox 比例ハザードモデル（タイデータには Efron 法で対応）を用いて、群間差の大きさ［すなわちハザード比（HR）］を評価した。無作為割付けに用いた層別因子［MMR ステータス（pMMR 又は dMMR）、ECOG PS（0又は1）、地域（地域1：欧州、米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド及びイスラエル、又は地域2：その他の地域）、及び骨盤照射による放射線治療歴（あり又はなし）］を層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルに用いた。統計解析に関する追加の情報は、治験実施計画書の9章及び補足の統計解析計画書（[資料5.3.5.1.1: P775V01] 16.1.1項及び16.1.9.1.1項）を参照。患者の PFS は、治験実施計画書（[資料5.3.5.1.1: P775V01] 16.1.1項）の表8の打切り規定に従って打切りとした。

OS の主要解析では、ノンパラメトリックな KM 法を用いて生存曲線を推定した。層別ログラン

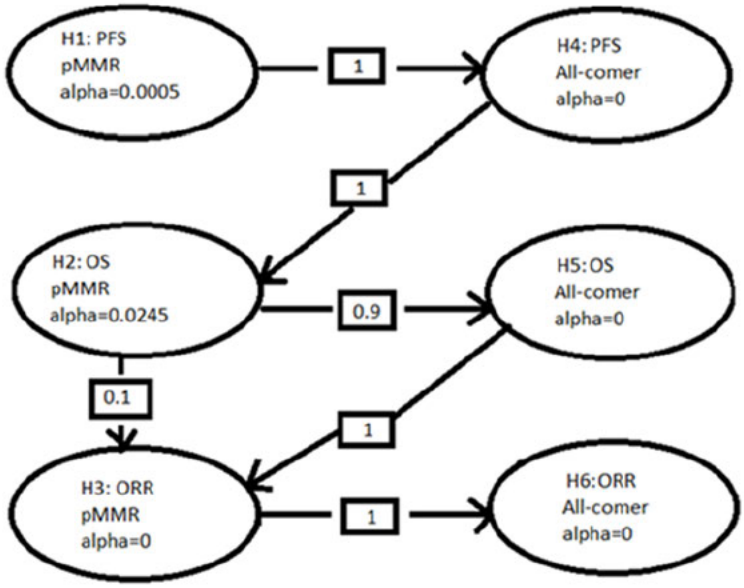
ク検定により生存率の群間差を評価した。層別 Cox 比例ハザードモデル（タイデータには Efron 法で対応）を用いて、群間差の大きさ（すなわち HR）を評価した。無作為割付けに用いた層別因子を層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルに用いた。

多重性の調整ルール[図 2.7.3-3]に従い、まず pMMR 集団の PFS に有意水準片側0.0005、pMMR 集団の OS に有意水準片側0.0245を配分した。pMMR 集団での PFS の帰無仮説が棄却された場合には、有意水準片側0.0005を全集団の PFS に再配分することとした。全集団での PFS の帰無仮説が棄却された場合には、当該有意水準片側0.0005を pMMR 集団の OS に再配分し、pMMR 集団の OS を有意水準片側0.025で検定することとした（[資料5.3.5.1.1: P775V01] 16.1.1項）。pMMR 集団の PFS 又は OS のいずれかが統計学的に有意であった場合に、本治験は成功とみなすこととした。

副次評価項目である ORR の仮説検定も、多重性の調整ルールに従い第一種の過誤の確率を制御して実施した。

有効性解析対象集団は、ITT 集団（いずれかの投与群に無作為割付けされたすべての患者：827例）とし、無作為割付けされた投与群に患者を含めて分析した。

図 2.7.3-3　　治験の仮説に対する第一種の過誤の確率を制御する多重性の調整方法



略語：ORR = 奏効率; OS = 全生存期間; PFS = 無増悪生存期間; pMMR = ミスマッチ修復機構保有

Source: [資料5.3.5.1.1: P775V01] 16.1.1項

2.7.3.1.3.2　　KN146/111試験

ORR については、CR 又は PR と判定された患者数及びその割合を要約した。各解析対象集団について、ORR 及び対応する二項分布に基づく正確な95%信頼区間（CI）を計算した。何らかの理

由で腫瘍縮小効果の評価が行われなかった患者は非奏効例とみなし、ORR を算出する際に分母に含めた。

DOR の分布は KM 法を用いて推定し、DOR の中央値と対応する95% CI を算出した。PD の記録がない、又はデータカットオフ日時点で生存していた患者については、入手可能な最後の腫瘍評価時点で打切りとした。

PFS の分布及び時間曲線は、KM 法を用いて推定した。各解析対象集団について、PFS の中央値及び対応する95% CI を算出した。また、KM 法を用いて3、6、9及び12ヵ月時点の PFS 率を推定し、対応する95% CI を算出した。PFS の打切り規定の詳細は、治験総括報告書（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] 16.1.9項）を参照。

OS の分布及び時間曲線は、KM 法を用いて推定した。各解析対象集団について、OS の中央値及び対応する95% CI を算出した。また、KM 法を用いて12、18及び24ヵ月時点の生存率を推定し、対応する95% CI を算出した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

KN775/309試験及び KN146/111試験の結果の要約を以下に示す。

2.7.3.2.1　KN775/309試験

2.7.3.2.1.1　試験対象集団

2.7.3.2.1.1.1　患者の内訳

827例の進行・再発の子宮体癌患者を1：1の比で、MK-3475 + E7080併用群（411例）又は TPC 群（416例）のいずれかに無作為に割り付けた。割り付けられた827例のうち、腫瘍の状態が pMMR であった患者は697例（MK-3475＋E7080併用群：346例、TPC 群：351例）であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 10-3及び Table 10-4）。腫瘍の状態が dMMR であった患者は130例（各群65例）であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-21）。

治験薬の投与を中止した患者の割合は、MK-3475 + E7080併用群では69.5%、TPC 群では73.5%であり、投与群間で概して同程度であった。TPC 群では、24.0%の患者が治験実施計画書の規定に従い治験薬投与を完了した（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 10-1）。両群での主な投与中止理由は PD 及び有害事象であり、それぞれの MK-3475＋E7080併用群での割合は41.9%及び18.0%、TPC 群での割合は44.6%及び8.5%であった。

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）。

概して、pMMR 集団及び dMMR 集団の投与中止の状況、並びに追跡期間の中央値は全集団と同様であり、pMMR と dMMR の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項、11.1項及び11.4.1項）。

2.7.3.2.1.1.2　　患者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

登録された患者はすべて進行・再発の子宮体癌と診断された女性であり、1例を除いてプラチナ製剤を含む化学療法を少なくとも1レジメン投与されていた（[資料5.3.5.1.1: P775V01] 10.4項及びTable 14.1-9）。

pMMR 集団、全集団及び dMMR 集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を、それぞれ[表 2.7.3-3]、[表 2.7.3-4]及び[表 2.7.3-5]に示す。

各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 は大半が0であった。

pMMR 集団及び全集団のベースラインの疾患特性は、概して投与群間で類似しており、進行・再発の子宮体癌患者で一般的にみられる特徴と一致していた。全集団827例のうち、497例が類内膜癌、330例が非類内膜癌の患者であった。pMMR 集団697例及び dMMR 集団130例のうち、類内膜癌の患者はそれぞれ386例及び111例、非類内膜癌の患者はそれぞれ311例及び19例であった。

表 2.7.3-3　　患者の特性（pMMR 集団、ITT 集団）

Participant Characteristics
in pMMR Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	346		351		697	
Sex						
Female	346	(100.0)	351	(100.0)	697	(100.0)
Age (Years)						
< 65	171	(49.4)	165	(47.0)	336	(48.2)
>= 65	175	(50.6)	186	(53.0)	361	(51.8)
Mean	63.3		64.0		63.7	
SD	8.9		9.2		9.0	
Median	65.0		66.0		65.0	
Range	30 to 82		35 to 86		30 to 86	
Race						
American Indian Or Alaska Native	4	(1.2)	6	(1.7)	10	(1.4)
Asian	74	(21.4)	80	(22.8)	154	(22.1)
Black Or African American	15	(4.3)	9	(2.6)	24	(3.4)
Multiple	3	(0.9)	9	(2.6)	12	(1.7)
American Indian Or Alaska Native Black Or African American	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
American Indian Or Alaska Native White	3	(0.9)	5	(1.4)	8	(1.1)
Black Or African American White	0	(0.0)	3	(0.9)	3	(0.4)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
White	220	(63.6)	211	(60.1)	431	(61.8)
Missing	29	(8.4)	36	(10.3)	65	(9.3)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	48	(13.9)	58	(16.5)	106	(15.2)
Not Hispanic Or Latino	261	(75.4)	247	(70.4)	508	(72.9)
Not Reported	28	(8.1)	37	(10.5)	65	(9.3)
Unknown	9	(2.6)	9	(2.6)	18	(2.6)
Age (Years) Group						
< 75	318	(91.9)	312	(88.9)	630	(90.4)
>= 75	28	(8.1)	39	(11.1)	67	(9.6)

Participant Characteristics in pMMR Participants (ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age (Years) at Initial Diagnosis						
< 65	212	(61.3)	211	(60.1)	423	(60.7)
>= 65	134	(38.7)	140	(39.9)	274	(39.3)
Age (Years) at Initial Diagnosis						
Participants with data	346		351		697	
Mean	61.3		61.7		61.5	
SD	9.0		9.4		9.2	
Median	62.5		62.9		62.6	
Range	30 to 81		27 to 84		27 to 84	
Region [a]						
Region 1	202	(58.4)	204	(58.1)	406	(58.2)
Region 2	144	(41.6)	147	(41.9)	291	(41.8)
MMR Status						
pMMR	346	(100.0)	351	(100.0)	697	(100.0)
ECOG						
0	212	(61.3)	207	(59.0)	419	(60.1)
1	133	(38.4)	144	(41.0)	277	(39.7)
3	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Prior History of Pelvic Radiation						
Yes	142	(41.0)	148	(42.2)	290	(41.6)
No	204	(59.0)	203	(57.8)	407	(58.4)
Elapsed Time (Years) from Initial Diagnosis						
Participants with data	346		351		697	
Mean	2.5		2.9		2.7	
SD	2.4		2.8		2.6	
Median	1.7		2.1		1.9	
Range	0 to 21		0 to 26		0 to 26	
Histology of Initial Diagnosis						
Clear Cell Carcinoma	29	(8.4)	17	(4.8)	46	(6.6)

Participant Characteristics
in pMMR Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Endometrioid Carcinoma	60	(17.3)	74	(21.1)	134	(19.2)
Endometrioid Carcinoma With Squamous Differentiation	5	(1.4)	6	(1.7)	11	(1.6)
High Grade Endometrioid Carcinoma	73	(21.1)	77	(21.9)	150	(21.5)
High Grade Mucinous Carcinoma	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
High Grade Serous	62	(17.9)	64	(18.2)	126	(18.1)
Low Grade Endometrioid Carcinoma	50	(14.5)	41	(11.7)	91	(13.1)
Low Grade Mucinous Carcinoma	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mixed	18	(5.2)	13	(3.7)	31	(4.4)
Neuroendocrine	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)
Serous Carcinoma	37	(10.7)	48	(13.7)	85	(12.2)
Unclassified	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.3)
Undifferentiated Histology	4	(1.2)	2	(0.6)	6	(0.9)
Other	5	(1.4)	6	(1.7)	11	(1.6)
FIGO Stage at Initial Diagnosis						
I	9	(2.6)	10	(2.8)	19	(2.7)
IA	41	(11.8)	53	(15.1)	94	(13.5)
IB	40	(11.6)	51	(14.5)	91	(13.1)
II	30	(8.7)	22	(6.3)	52	(7.5)
III	5	(1.4)	6	(1.7)	11	(1.6)
IIIA	23	(6.6)	29	(8.3)	52	(7.5)
IIIB	11	(3.2)	8	(2.3)	19	(2.7)
IIIC	22	(6.4)	20	(5.7)	42	(6.0)
IIIC1	14	(4.0)	20	(5.7)	34	(4.9)
IIIC2	22	(6.4)	20	(5.7)	42	(6.0)
IV	25	(7.2)	23	(6.6)	48	(6.9)
IVA	4	(1.2)	7	(2.0)	11	(1.6)
IVB	100	(28.9)	82	(23.4)	182	(26.1)
Brain - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.4)
No	345	(99.7)	349	(99.4)	694	(99.6)
Bone - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	34	(9.8)	31	(8.8)	65	(9.3)
No	312	(90.2)	320	(91.2)	632	(90.7)

Participant Characteristics
in pMMR Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Liver - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	93	(26.9)	92	(26.2)	185	(26.5)
No	253	(73.1)	259	(73.8)	512	(73.5)
Lung - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	142	(41.0)	135	(38.5)	277	(39.7)
No	204	(59.0)	216	(61.5)	420	(60.3)
Intra-abdominal - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [b] [c]						
Yes	171	(49.4)	160	(45.6)	331	(47.5)
No	175	(50.6)	191	(54.4)	366	(52.5)
Lymph Node - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	204	(59.0)	203	(57.8)	407	(58.4)
No	142	(41.0)	148	(42.2)	290	(41.6)
Brain - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
No	345	(99.7)	351	(100.0)	696	(99.9)
Bone - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	12	(3.5)	7	(2.0)	19	(2.7)
No	334	(96.5)	344	(98.0)	678	(97.3)
Liver - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	19	(5.5)	13	(3.7)	32	(4.6)
No	327	(94.5)	338	(96.3)	665	(95.4)
Lung - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	26	(7.5)	13	(3.7)	39	(5.6)
No	320	(92.5)	338	(96.3)	658	(94.4)
Intra-abdominal - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [b] [c]						
Yes	94	(27.2)	85	(24.2)	179	(25.7)
No	252	(72.8)	266	(75.8)	518	(74.3)

Participant Characteristics
in pMMR Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lymph Node - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	115	(33.2)	108	(30.8)	223	(32.0)
No	231	(66.8)	243	(69.2)	474	(68.0)

[a] Region 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, Israel; Region 2: Rest of World.
[b] Includes reported locations of colon, abdominal cavity, omentum, small intestine, peritoneal cavity, and peritoneum. Does not include lymph nodes or other organs.
[c] Lesion location as determined by investigator review.
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 10-6

表 2.7.3-4　　患者の特性（全集団、ITT 集団）

Participant Characteristics
in All-comer Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	411		416		827	
Sex						
Female	411	(100.0)	416	(100.0)	827	(100.0)
Age (Years)						
< 65	206	(50.1)	204	(49.0)	410	(49.6)
>= 65	205	(49.9)	212	(51.0)	417	(50.4)
Mean	63.2		63.8		63.5	
SD	9.1		9.2		9.1	
Median	64.0		65.0		65.0	
Range	30 to 82		35 to 86		30 to 86	
Race						
American Indian Or Alaska Native	4	(1.0)	7	(1.7)	11	(1.3)
Asian	85	(20.7)	92	(22.1)	177	(21.4)
Black Or African American	17	(4.1)	14	(3.4)	31	(3.7)
Multiple	7	(1.7)	13	(3.1)	20	(2.4)
American Indian Or Alaska Native Black Or African American	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.4)
American Indian Or Alaska Native White	5	(1.2)	8	(1.9)	13	(1.6)
Black Or African American White	1	(0.2)	3	(0.7)	4	(0.5)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
White	261	(63.5)	246	(59.1)	507	(61.3)
Missing	36	(8.8)	44	(10.6)	80	(9.7)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	60	(14.6)	73	(17.5)	133	(16.1)
Not Hispanic Or Latino	308	(74.9)	287	(69.0)	595	(71.9)
Not Reported	34	(8.3)	46	(11.1)	80	(9.7)
Unknown	9	(2.2)	10	(2.4)	19	(2.3)
Age (Years) Group						
< 75	376	(91.5)	373	(89.7)	749	(90.6)
>= 75	35	(8.5)	43	(10.3)	78	(9.4)

Participant Characteristics in All-comer Participants (ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age (Years) at Initial Diagnosis						
< 65	253	(61.6)	255	(61.3)	508	(61.4)
>= 65	158	(38.4)	161	(38.7)	319	(38.6)
Age (Years) at Initial Diagnosis						
Participants with data	411		416		827	
Mean	61.3		61.5		61.4	
SD	9.1		9.3		9.2	
Median	62.4		62.1		62.3	
Range	30 to 81		27 to 84		27 to 84	
Region [a]						
Region 1	234	(56.9)	240	(57.7)	474	(57.3)
Region 2	177	(43.1)	176	(42.3)	353	(42.7)
MMR Status						
pMMR	346	(84.2)	351	(84.4)	697	(84.3)
dMMR	65	(15.8)	65	(15.6)	130	(15.7)
ECOG						
0	246	(59.9)	241	(57.9)	487	(58.9)
1	164	(39.9)	175	(42.1)	339	(41.0)
3	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Prior History of Pelvic Radiation						
Yes	174	(42.3)	186	(44.7)	360	(43.5)
No	237	(57.7)	230	(55.3)	467	(56.5)
Elapsed Time (Years) from Initial Diagnosis						
Participants with data	411		416		827	
Mean	2.4		2.9		2.7	
SD	2.4		2.8		2.6	
Median	1.7		2.1		1.9	
Range	0 to 21		0 to 26		0 to 26	
Histology of Initial Diagnosis						

Participant Characteristics
in All-comer Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Clear Cell Carcinoma	30	(7.3)	17	(4.1)	47	(5.7)
Endometrioid Carcinoma	83	(20.2)	103	(24.8)	186	(22.5)
Endometrioid Carcinoma With Squamous Differentiation	7	(1.7)	7	(1.7)	14	(1.7)
High Grade Endometrioid Carcinoma	94	(22.9)	90	(21.6)	184	(22.2)
High Grade Mucinous Carcinoma	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
High Grade Serous	65	(15.8)	65	(15.6)	130	(15.7)
Low Grade Endometrioid Carcinoma	59	(14.4)	54	(13.0)	113	(13.7)
Low Grade Mucinous Carcinoma	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mixed	22	(5.4)	16	(3.8)	38	(4.6)
Neuroendocrine	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)
Serous Carcinoma	38	(9.2)	50	(12.0)	88	(10.6)
Unclassified	0	(0.0)	3	(0.7)	3	(0.4)
Undifferentiated Histology	4	(1.0)	3	(0.7)	7	(0.8)
Other	6	(1.5)	7	(1.7)	13	(1.6)
FIGO Stage at Initial Diagnosis						
I	10	(2.4)	11	(2.6)	21	(2.5)
IA	54	(13.1)	64	(15.4)	118	(14.3)
IB	47	(11.4)	64	(15.4)	111	(13.4)
II	32	(7.8)	26	(6.3)	58	(7.0)
III	5	(1.2)	8	(1.9)	13	(1.6)
IIIA	28	(6.8)	33	(7.9)	61	(7.4)
IIIB	11	(2.7)	11	(2.6)	22	(2.7)
IIIC	30	(7.3)	24	(5.8)	54	(6.5)
IIIC1	17	(4.1)	25	(6.0)	42	(5.1)
IIIC2	27	(6.6)	27	(6.5)	54	(6.5)
IV	27	(6.6)	26	(6.3)	53	(6.4)
IVA	7	(1.7)	8	(1.9)	15	(1.8)
IVB	116	(28.2)	89	(21.4)	205	(24.8)
Brain - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.5)
No	409	(99.5)	414	(99.5)	823	(99.5)
Bone - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	40	(9.7)	36	(8.7)	76	(9.2)

Participant Characteristics
in All-comer Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
No	371	(90.3)	380	(91.3)	751	(90.8)
Liver - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	104	(25.3)	101	(24.3)	205	(24.8)
No	307	(74.7)	315	(75.7)	622	(75.2)
Lung - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	166	(40.4)	157	(37.7)	323	(39.1)
No	245	(59.6)	259	(62.3)	504	(60.9)
Intra-abdominal - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [b] [c]						
Yes	193	(47.0)	188	(45.2)	381	(46.1)
No	218	(53.0)	228	(54.8)	446	(53.9)
Lymph Node - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	250	(60.8)	242	(58.2)	492	(59.5)
No	161	(39.2)	174	(41.8)	335	(40.5)
Brain - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
No	410	(99.8)	416	(100.0)	826	(99.9)
Bone - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	13	(3.2)	8	(1.9)	21	(2.5)
No	398	(96.8)	408	(98.1)	806	(97.5)
Liver - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	21	(5.1)	15	(3.6)	36	(4.4)
No	390	(94.9)	401	(96.4)	791	(95.6)
Lung - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	31	(7.5)	17	(4.1)	48	(5.8)
No	380	(92.5)	399	(95.9)	779	(94.2)
Intra-abdominal - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [b] [c]						
Yes	109	(26.5)	91	(21.9)	200	(24.2)
No	302	(73.5)	325	(78.1)	627	(75.8)

Participant Characteristics
in All-comer Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lymph Node - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	137	(33.3)	128	(30.8)	265	(32.0)
No	274	(66.7)	288	(69.2)	562	(68.0)

[a] Region 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, Israel; Region 2: Rest of World.

[b] Includes reported locations of colon, abdominal cavity, omentum, small intestine, peritoneal cavity, and peritoneum. Does not include lymph nodes or other organs.

[c] Lesion location as determined by investigator review.

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

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 10-5

表 2.7.3-5　　患者の特性（dMMR 集団、ITT 集団）

Participant Characteristics
in dMMR Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	65		65		130	
Sex						
Female	65	(100.0)	65	(100.0)	130	(100.0)
Age (Years)						
< 65	35	(53.8)	39	(60.0)	74	(56.9)
>= 65	30	(46.2)	26	(40.0)	56	(43.1)
Mean	62.8		62.7		62.8	
SD	9.9		9.4		9.6	
Median	64.0		63.0		64.0	
Range	38 to 81		38 to 85		38 to 85	
Race						
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
Asian	11	(16.9)	12	(18.5)	23	(17.7)
Black Or African American	2	(3.1)	5	(7.7)	7	(5.4)
Multiple	4	(6.2)	4	(6.2)	8	(6.2)
American Indian Or Alaska Native Black Or African American	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.5)
American Indian Or Alaska Native White	2	(3.1)	3	(4.6)	5	(3.8)
Black Or African American White	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
White	41	(63.1)	35	(53.8)	76	(58.5)
Missing	7	(10.8)	8	(12.3)	15	(11.5)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	12	(18.5)	15	(23.1)	27	(20.8)
Not Hispanic Or Latino	47	(72.3)	40	(61.5)	87	(66.9)
Not Reported	6	(9.2)	9	(13.8)	15	(11.5)
Unknown	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
Age (Years) Group						
< 75	58	(89.2)	61	(93.8)	119	(91.5)
>= 75	7	(10.8)	4	(6.2)	11	(8.5)

Participant Characteristics in dMMR Participants (ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age (Years) at Initial Diagnosis						
< 65	41	(63.1)	44	(67.7)	85	(65.4)
>= 65	24	(36.9)	21	(32.3)	45	(34.6)
Age (Years) at Initial Diagnosis						
Participants with data	65		65		130	
Mean	61.2		60.2		60.7	
SD	9.7		8.8		9.2	
Median	61.9		61.2		61.6	
Range	37 to 80		38 to 82		37 to 82	
Region [a]						
Region 1	32	(49.2)	36	(55.4)	68	(52.3)
Region 2	33	(50.8)	29	(44.6)	62	(47.7)
MMR Status						
dMMR	65	(100.0)	65	(100.0)	130	(100.0)
ECOG						
0	34	(52.3)	34	(52.3)	68	(52.3)
1	31	(47.7)	31	(47.7)	62	(47.7)
Prior History of Pelvic Radiation						
Yes	32	(49.2)	38	(58.5)	70	(53.8)
No	33	(50.8)	27	(41.5)	60	(46.2)
Elapsed Time (Years) from Initial Diagnosis						
Participants with data	65		65		130	
Mean	2.2		2.9		2.5	
SD	2.0		2.6		2.3	
Median	1.7		2.4		1.9	
Range	0 to 13		0 to 17		0 to 17	
Histology of Initial Diagnosis						
Clear Cell Carcinoma	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
Endometrioid Carcinoma	23	(35.4)	29	(44.6)	52	(40.0)

Participant Characteristics
in dMMR Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Endometrioid Carcinoma With Squamous Differentiation	2	(3.1)	1	(1.5)	3	(2.3)
High Grade Endometrioid Carcinoma	21	(32.3)	13	(20.0)	34	(26.2)
High Grade Serous	3	(4.6)	1	(1.5)	4	(3.1)
Low Grade Endometrioid Carcinoma	9	(13.8)	13	(20.0)	22	(16.9)
Mixed	4	(6.2)	3	(4.6)	7	(5.4)
Serous Carcinoma	1	(1.5)	2	(3.1)	3	(2.3)
Unclassified	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
Undifferentiated Histology	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
Other	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.5)
FIGO Stage at Initial Diagnosis						
I	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.5)
IA	13	(20.0)	11	(16.9)	24	(18.5)
IB	7	(10.8)	13	(20.0)	20	(15.4)
II	2	(3.1)	4	(6.2)	6	(4.6)
III	0	(0.0)	2	(3.1)	2	(1.5)
IIIA	5	(7.7)	4	(6.2)	9	(6.9)
IIIB	0	(0.0)	3	(4.6)	3	(2.3)
IIIC	8	(12.3)	4	(6.2)	12	(9.2)
IIIC1	3	(4.6)	5	(7.7)	8	(6.2)
IIIC2	5	(7.7)	7	(10.8)	12	(9.2)
IV	2	(3.1)	3	(4.6)	5	(3.8)
IVA	3	(4.6)	1	(1.5)	4	(3.1)
IVB	16	(24.6)	7	(10.8)	23	(17.7)
Brain - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)
No	64	(98.5)	65	(100.0)	129	(99.2)
Bone - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	6	(9.2)	5	(7.7)	11	(8.5)
No	59	(90.8)	60	(92.3)	119	(91.5)
Liver - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	11	(16.9)	9	(13.8)	20	(15.4)
No	54	(83.1)	56	(86.2)	110	(84.6)

Participant Characteristics
in dMMR Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lung - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	24	(36.9)	22	(33.8)	46	(35.4)
No	41	(63.1)	43	(66.2)	84	(64.6)
Intra-abdominal - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [b] [c]						
Yes	22	(33.8)	28	(43.1)	50	(38.5)
No	43	(66.2)	37	(56.9)	80	(61.5)
Lymph Node - Primary Lesion or Metastasis at Study Enrollment [c]						
Yes	46	(70.8)	39	(60.0)	85	(65.4)
No	19	(29.2)	26	(40.0)	45	(34.6)
Brain - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
No	65	(100.0)	65	(100.0)	130	(100.0)
Bone - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(1.5)
No	64	(98.5)	64	(98.5)	128	(98.5)
Liver - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	2	(3.1)	2	(3.1)	4	(3.1)
No	63	(96.9)	63	(96.9)	126	(96.9)
Lung - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	5	(7.7)	4	(6.2)	9	(6.9)
No	60	(92.3)	61	(93.8)	121	(93.1)
Intra-abdominal - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [b] [c]						
Yes	15	(23.1)	6	(9.2)	21	(16.2)
No	50	(76.9)	59	(90.8)	109	(83.8)
Lymph Node - Primary Lesion or Metastasis at Initial Diagnosis [c]						
Yes	22	(33.8)	20	(30.8)	42	(32.3)

Participant Characteristics
in dMMR Participants
(ITT Population)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
No	43	(66.2)	45	(69.2)	88	(67.7)

[a] Region 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, Israel; Region 2: Rest of World.

[b] Includes reported locations of colon, abdominal cavity, omentum, small intestine, peritoneal cavity, and peritoneum. Does not include lymph nodes or other organs.

[c] Lesion location as determined by investigator review.

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

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-23

2.7.3.2.1.2　有効性の結果

プラチナ製剤を含む化学療法を少なくとも1レジメン投与された進行・再発の子宮体癌に対するMK-3475と E7080の併用を支持する有効性の主要解析の結果は、治験総括報告書（[資料5.3.5.1.1: P775V01] 11.1.1項）に示す。

第一種の過誤の確率を制御する多重性の調整方法[図 2.7.3-3]に合わせて、以下、pMMR 集団、全集団、dMMR 集団の順で有効性の結果を示す。

2.7.3.2.1.2.1　pMMR 集団での有効性の結果

2.7.3.2.1.2.1.1　主要評価項目

- 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 と比較して、統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した[表 2.7.3-6]。
- 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（約2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、評価期間を通じて一貫して分離したままであった[図 2.7.3-4]。
- pMMR 集団での OS について、MK-3475と E7080の併用は、TPC と比較して、統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した[表 2.7.3-6]。
- 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 群を上回って早期に分離し、評価期間を通じて一貫して分離したままであった[図 2.7.3-5]。
- TPC と比較した MK-3475と E7080の併用による pMMR 集団での 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（0、1）、骨盤照射歴（あり、なし）、地域、組織型（類内膜癌、非類内膜癌）、前治療ライン数（1、2、≥3)）間でおおむね一貫し

て認められた[図 2.7.3-6] [図 2.7.3-7]。

- pMMR 集団で本治験後に他の抗がん剤治療を受けた患者の割合は、TPC 群（50.1%）と比較して MK-3475＋E7080併用群（31.5%）で低かった。また、TPC 群の32例（9.1%）の患者は、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)、TPC 群と比較した MK-3475＋E7080併用群の OS の結果は、依然として頑健であった。

表 2.7.3-6　　BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS 及び OS の解析
（pMMR 集団、ITT 集団）

Summary of Primary Efficacy Results Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 in pMMR Participants (ITT Population)

Endpoint	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=346)	TPC (Chemotherapy) (N=351)
PFS[a]		
Median PFS, months (95% CI)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)
HR (95% CI) [b], p-value [c]	0.60 (0.50, 0.72), <0.0001	
OS[a]		
Median OS, months (95% CI)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)
HR (95% CI)[b], p-value [c]	0.68 (0.56, 0.84), 0.0001	

[a] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

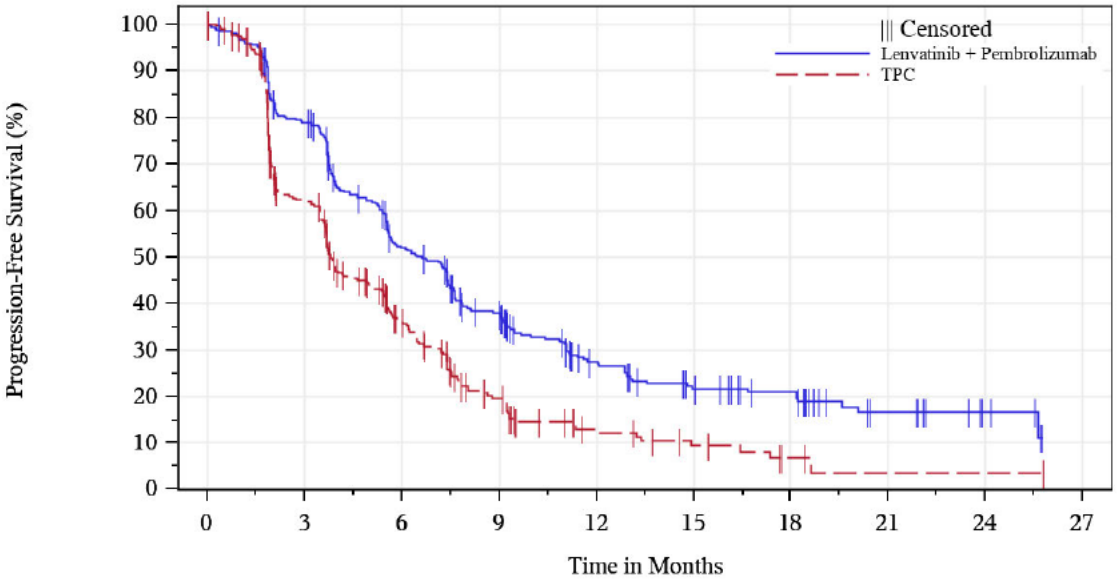
[b] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.

[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.

Source: [資料 5.3.5.1.1: P775V01]: Table 11-3, Table 11-7.

図 2.7.3-4　　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)



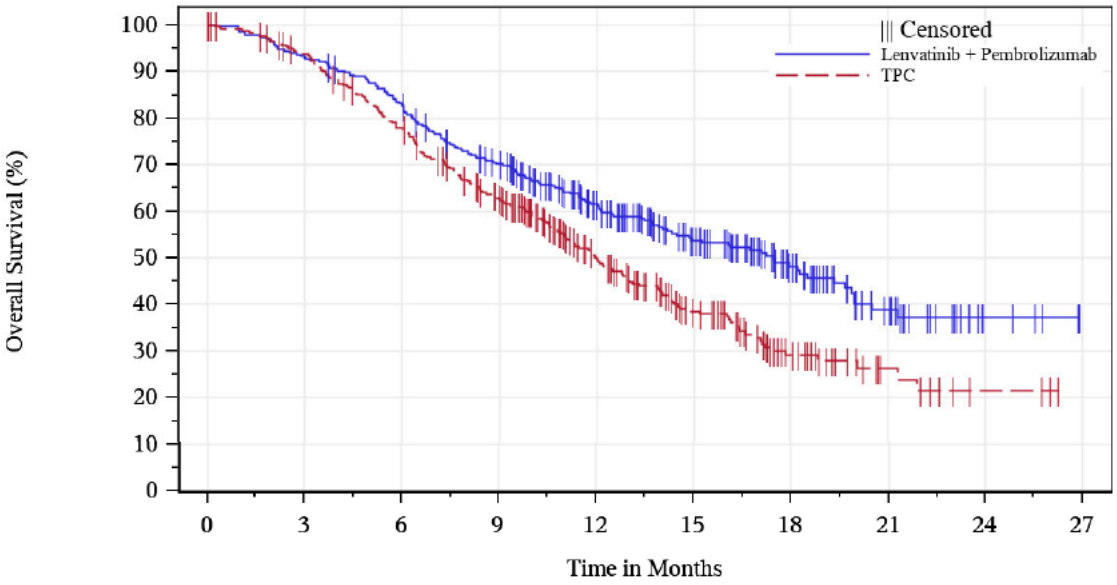
n at risk

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 2.7.3-5　　OS の KM 曲線（pMMR 集団、ITT 集団）

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



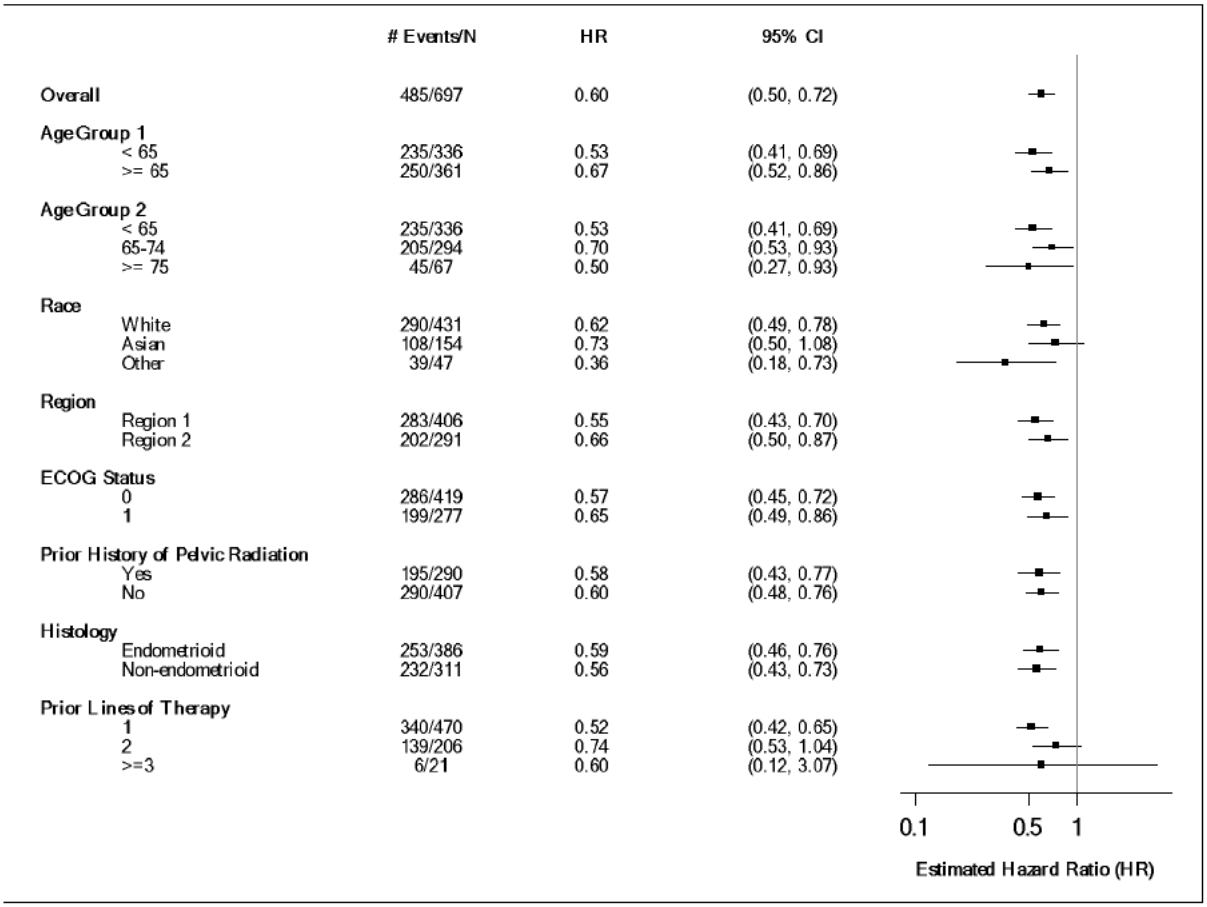
n at risk

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]

図 2.7.3-6　　BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS の HR の部分集団ごとのフォレストプロット（pMMR 集団、ITT 集団）

Progression-Free Survival by Subgroup Factors Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule) in pMMR Participants (ITT Population)

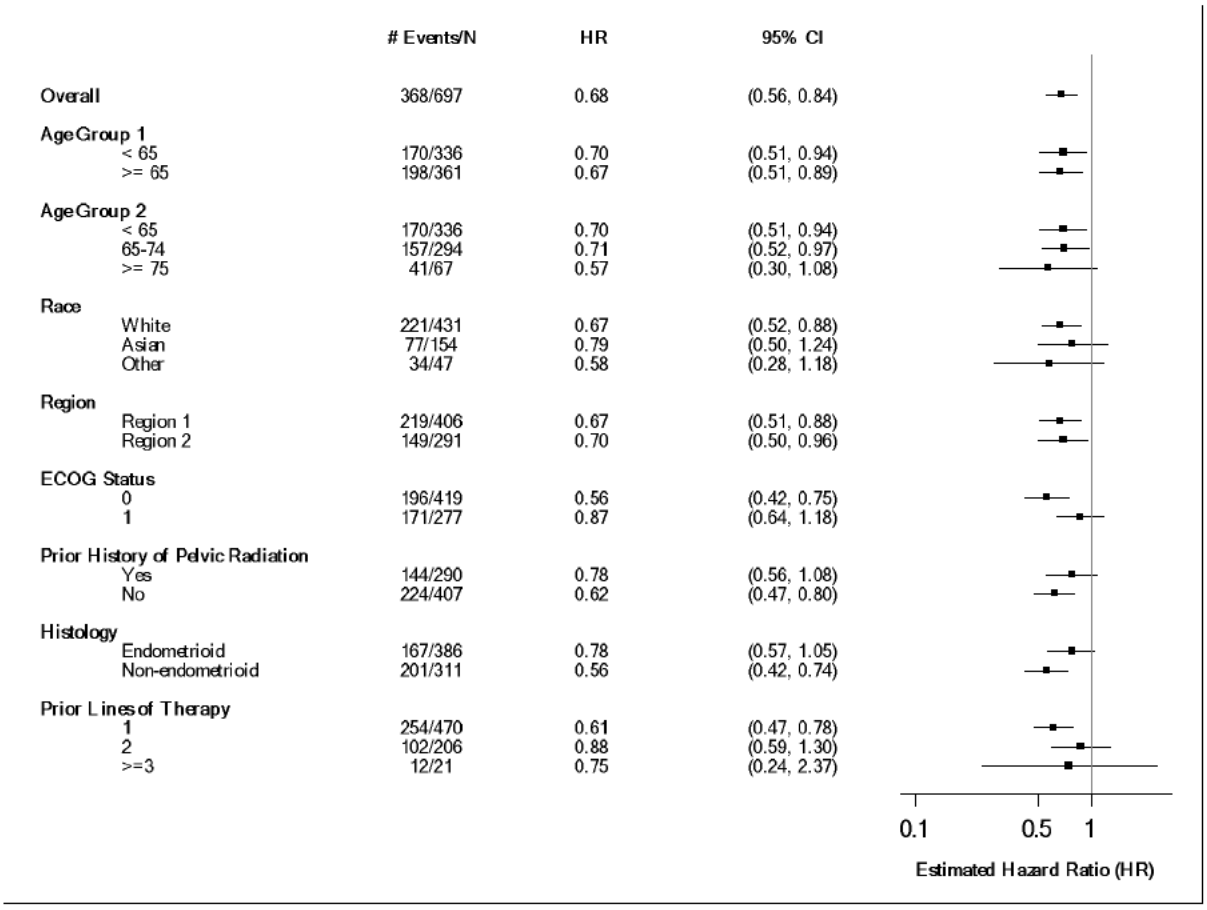


	# Events/N	HR	95% CI
Overall	485/697	0.60	(0.50, 0.72)
Age Group 1			
< 65	235/336	0.53	(0.41, 0.69)
>= 65	250/361	0.67	(0.52, 0.86)
Age Group 2			
< 65	235/336	0.53	(0.41, 0.69)
65-74	205/294	0.70	(0.53, 0.93)
>= 75	45/67	0.50	(0.27, 0.93)
Race			
White	290/431	0.62	(0.49, 0.78)
Asian	108/154	0.73	(0.50, 1.08)
Other	39/47	0.36	(0.18, 0.73)
Region			
Region 1	283/406	0.55	(0.43, 0.70)
Region 2	202/291	0.66	(0.50, 0.87)
ECOG Status			
0	286/419	0.57	(0.45, 0.72)
1	199/277	0.65	(0.49, 0.86)
Prior History of Pelvic Radiation			
Yes	195/290	0.58	(0.43, 0.77)
No	290/407	0.60	(0.48, 0.76)
Histology			
Endometrioid	253/386	0.59	(0.46, 0.76)
Non-endometrioid	232/311	0.56	(0.43, 0.73)
Prior Lines of Therapy			
1	340/470	0.52	(0.42, 0.65)
2	139/206	0.74	(0.53, 1.04)
>=3	6/21	0.60	(0.12, 3.07)

Note: Region 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, and Israel or Region 2: rest of the world.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-7　　OS の HR の部分集団ごとのフォレストプロット（pMMR 集団、ITT 集団）

Overall Survival by Subgroup Factors
in pMMR Participants
(ITT Population)



Note: Region 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, and Israel or Region 2: rest of the world.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.1.2　副次評価項目及びその他の有効性評価項目

- 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 と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した[表 2.7.3-7]。
- 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（0、1）、骨盤照射歴（あり、なし）、地域、組織型（類内膜癌、非類内膜癌）、前治療ライン数（1、2、≥3）］でおおむね一貫して認められた（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Figure 11-11）。
- DOR の中央値は、MK-3475＋E7080併用群（9.2ヵ月）が TPC 群（5.7ヵ月）より長く[表 2.7.3-7]、奏効が6ヵ月以上、12ヵ月以上及び18ヵ月以上にわたって持続した症例の割合も、MK-3475＋E7080併用群が TPC 群と比較して明らかに高かった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-17）。

表 2.7.3-7　BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した ORR 及び DOR の解析
（pMMR 集団、ITT 集団）

Summary of Key Secondary and Exploratory Efficacy Results Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 in pMMR Participants (ITT Population)

Endpoint	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=346)	TPC (Chemotherapy) (N=351)
Objective Response		
ORR % (95% CI)	30.3 (25.5, 35.5)	15.1 (11.5, 19.3)
ORR Difference % (95% CI)[a], p-value[b]	15.2 (9.1, 21.4), <0.0001	
CR, n (%)	18 (5.2)	9 (2.6)
PR, n (%)	87 (25.1)	44 (12.5)
DOR[c] (months), median (range)	9.2 (1.6+ - 23.7+)[d]	5.7 (0.0+ - 24.2+)[d]

[a] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.
[b] One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
[c] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[d] "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
Source: [資料 5.3.5.1.1: P775V01]: Table 11-13, 11-14, 11-17.

2.7.3.2.1.2.2　全集団での有効性の結果

2.7.3.2.1.2.2.1　主要評価項目

- 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 と比較して、統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した[表 2.7.3-8]。
- 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（約2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、評価期間を通じて一貫して分離したままであった[図 2.7.3-8]。

- 全集団での OS について、MK-3475と E7080の併用は、TPC と比較して、統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した[表 2.7.3-8]。
- 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、評価期間を通じて一貫して分離したままであった[図 2.7.3-9]。
- TPC と比較した MK-3475と E7080の併用による全集団での 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（0、1）、骨盤照射歴（あり、なし）、地域、組織型（類内膜癌、非類内膜癌）、前治療ライン数（1、2、≥3）及び MMR ステータス（pMMR、dMMR）］でおおむね一貫して認められた[図 2.7.3-10] [図 2.7.3-11]。
- 全集団で本治験後に他の抗がん剤治療を受けた患者の割合は、TPC 群（48.1%）と比較して MK-3475＋E7080併用群（28.0%）で低かった。また、TPC 群の32例（7.7%）の患者は、本治験後に MK-3475と E7080の併用療法を受けていた([資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-12)。さらに、TPC 群の21例（5.0%）の患者は、本治験後に Programmed cell death 1（PD-1：プログラム細胞死1）/PD-L1阻害剤の単独投与又は併用投与（MK-3475と E7080併用療法以外）を受けていたが、TPC 群と比較した MK-3475＋E7080併用群の OS の結果は、依然として頑健であった。

表 2.7.3-8　BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS 及び OS の解析（全集団、ITT 集団）

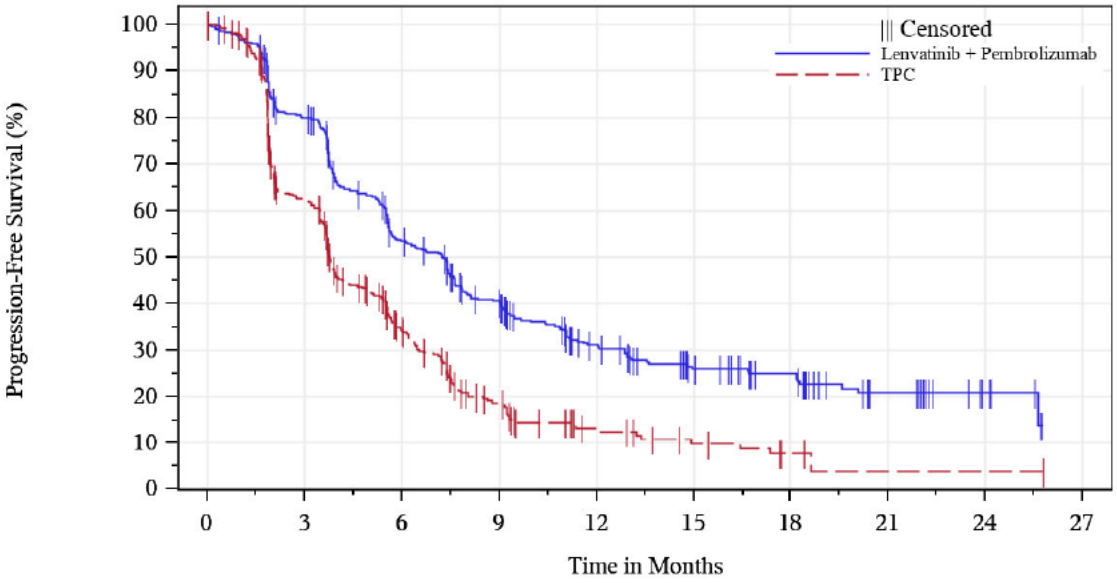
Summary of Primary Efficacy Results Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 in All-comer participants (ITT Population)

Endpoint	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=411)	TPC (Chemotherapy) (N=416)
PFS[a]		
Median PFS, months (95% CI)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
HR (95% CI)[b], p-value[c]	0.56 (0.47, 0.66), <0.0001	
OS[a]		
Median OS, months (95% CI)	18.3 (15.2, 20.5)	11.4 (10.5, 12.9)
HR (95% CI)[b], p-value[c]	0.62 (0.51, 0.75), <0.0001	

[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 MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.
[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.
Source: [資料 5.3.5.1.1: P775V01]: Table 11-5, Table 11-9.

図 2.7.3-8　　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)



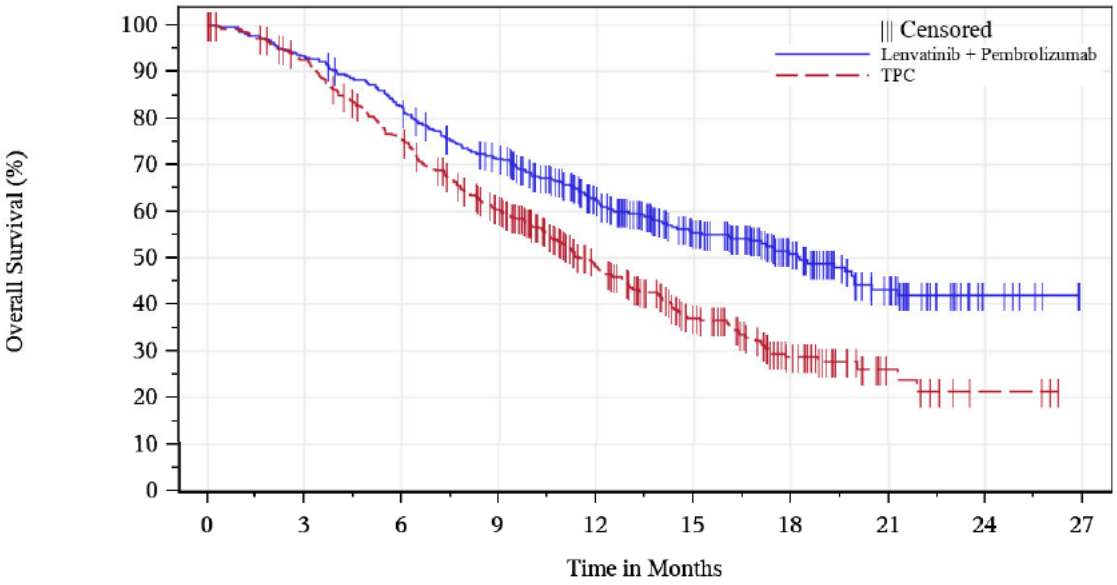
n at risk

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 2.7.3-9　　OS の KM 曲線（全集団、ITT 集団）

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



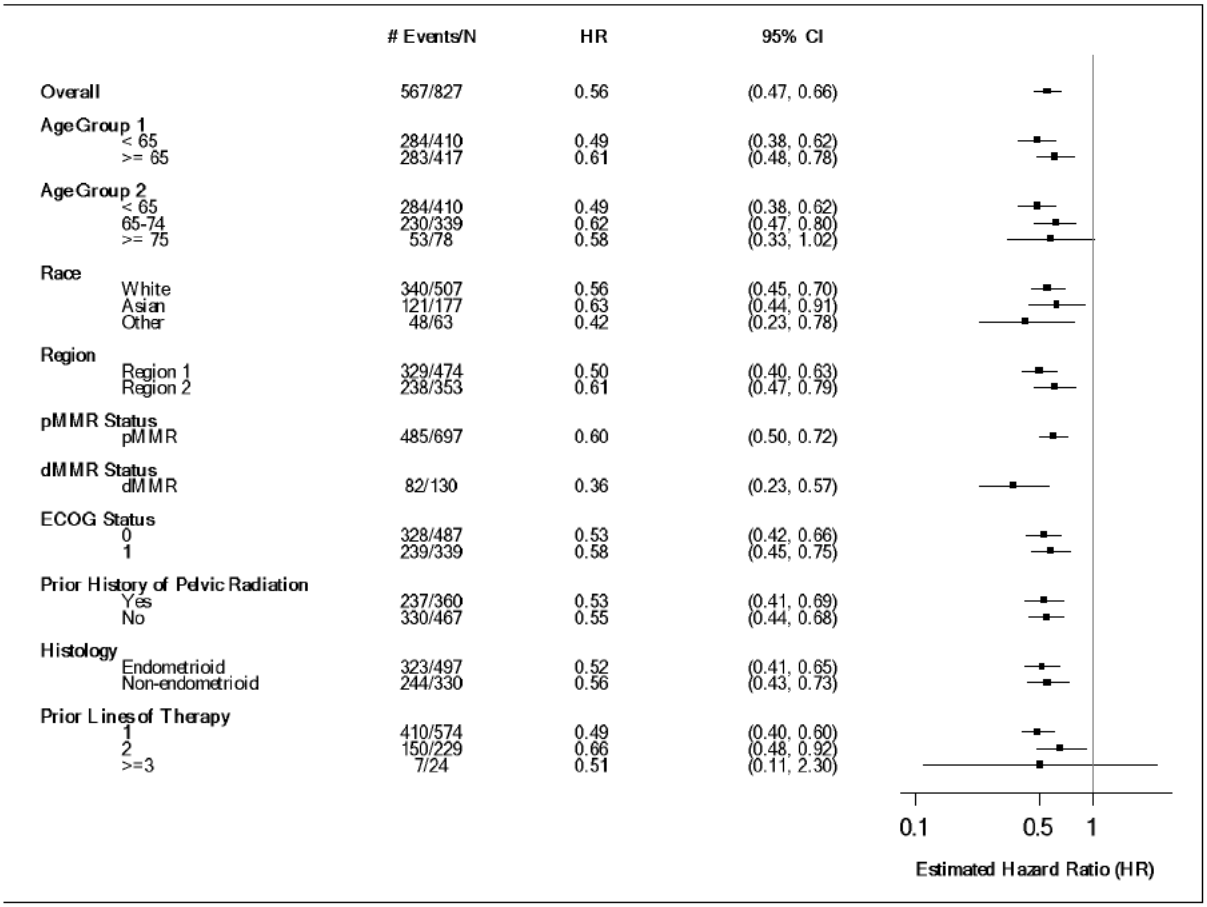
n at risk

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]

図 2.7.3-10　BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS の HR の部分集団ごとのフォレストプロット（全集団、ITT 集団）

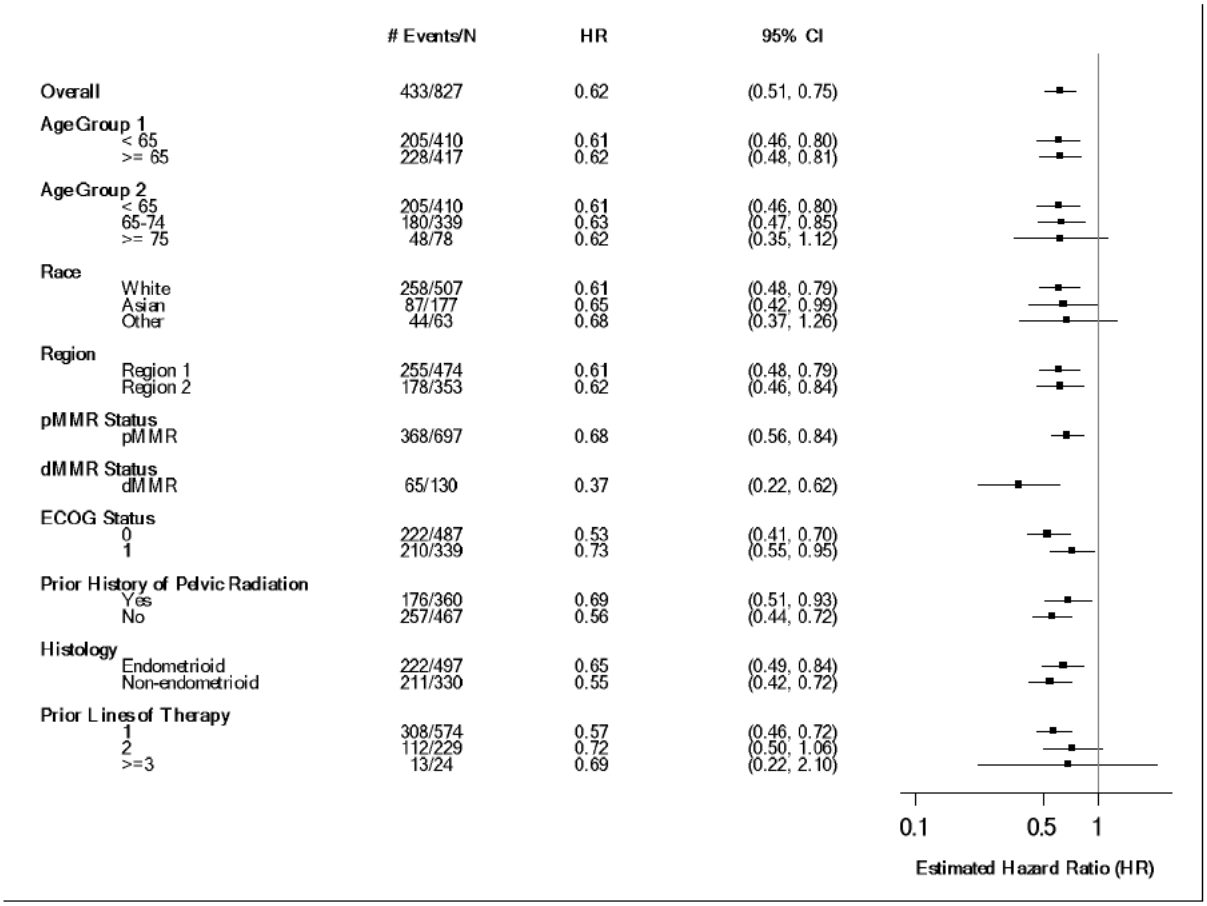
Progression-Free Survival by Subgroup Factors Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule) in All-comer Participants (ITT Population)



Note: Region 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, and Israel or Region 2: rest of the world.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-11　OS の HR の部分集団ごとのフォレストプロット（全集団、ITT 集団）

Overall Survival by Subgroup Factors in All-comer Participants
(ITT Population)



Note: Region 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, and Israel or Region 2: rest of the world.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.2.2　副次評価項目及びその他の有効性評価項目

- 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 と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した[表 2.7.3-9]。
- 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（0、1）、骨盤照射歴（あり、なし）、地域、組織型（類内膜癌、非類内膜癌）、前治療ライン数（1、2、≥3）］でおおむね一貫して認められた（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Figure 11-14）。
- DOR の中央値は、MK-3475＋E7080併用群（14.4ヵ月）が TPC 群（5.7ヵ月）より長く[表 2.7.3-9]、6ヵ月以上、12ヵ月以上及び18ヵ月以上にわたって奏効が持続した症例の割合も、MK-3475＋E7080併用群が TPC 群と比較して明らかに高かった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-18）。

表 2.7.3-9　BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した ORR 及び DOR の解析（全集団、ITT 集団）

Summary of Key Secondary and Exploratory Efficacy Results Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 in All-comer Participants (ITT Population)

Endpoint	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=411)	TPC (Chemotherapy) (N=416)
Objective Response		
ORR % (95% CI)	31.9 (27.4, 36.6)	14.7 (11.4, 18.4)
ORR Difference in % (95% CI)[a], p-value[b]	17.2 (11.5, 22.9), <0.0001	
CR, n (%)	27 (6.6)	11 (2.6)
PR, n (%)	104 (25.3)	50 (12.0)
DOR[c] (months), median (range)	14.4 (1.6+ - 23.7+)[d]	5.7 (0.0+ - 24.2+)[d]

[a] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.
[b] One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
[c] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[d] "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
Source: [資料 5.3.5.1.1: P775V01]: Table 11-15, 11-16, 11-18.

2.7.3.2.1.2.3　dMMR 集団での有効性の結果

dMMR 集団は、第一種の過誤の確率を制御する多重性の調整方法において事前に規定しなかったため、各有効性評価項目について名目上の P 値のみを以下に示す。

- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した dMMR 集団での PFS について、MK-3475と E7080の併用では、TPC と比較して頑健かつ臨床上意味のある改善が示唆された（名目上の P 値 <0.0001）[表 2.7.3-10]。

- dMMR 集団での PFS の KM 曲線は、約2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、評価期間を通じて一貫して分離したままであった[図 2.7.3-12]。
- dMMR 集団での OS について、MK-3475と E7080の併用では、TPC と比較して頑健かつ臨床的に意味のある改善が示唆された（名目上の P 値<0.0001）[表 2.7.3-10]。
- dMMR 集団での OS の KM 曲線は、約2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、評価期間を通じて一貫して分離したままであった[図 2.7.3-13]。
- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した dMMR 集団での ORR について、MK-3475と E7080の併用では、TPC と比較して頑健かつ臨床的に意味のある改善が示唆された（名目上の P 値＝0.0002）[表 2.7.3-10]。
- dMMR 集団で本治験後に他の抗がん剤治療を受けた患者の割合は、TPC 群（36.9%）と比較して MK-3475＋E7080併用群（9.2%）で低かった。dMMR 集団では、本治験後に MK-3475 と E7080の併用療法を受けた患者はいなかった。TPC 群の11例（16.9%）の患者は、本治験後に PD-1/PD-L1阻害剤の単独投与又は併用投与を受けていたが（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 14.2-134）、TPC 群と比較した MK-3475＋E7080併用群の OS の結果は、依然として頑健であった。

表 2.7.3-10　有効性の結果の要約（dMMR 集団、ITT 集団）

Summary of Efficacy Results Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 in dMMR Participants (ITT Population)

Endpoint	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=65)	TPC (Chemotherapy) (N=65)
PFS[a]		
Median PFS, months (95% CI)	10.7 (5.6, NR)	3.7 (3.1, 4.4)
HR (95% CI)[b], p-value[c]	0.36 (0.23, 0.57), <0.0001	
OS[a]		
Median OS, months (95% CI)	NR (NR, NR)	8.6 (5.5, 12.9)
HR (95% CI)[b], p-value[c]	0.37 (0.22, 0.62), <0.0001	
ORR		
Response Rate (%) (95% CI)	40.0 (28.0, 52.9)	12.3 (5.5, 22.8)
Difference in % vs. TPC (95% CI)[d], p-value[e]	27.7 (12.9, 41.7), 0.0002	

[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.
[c] One-sided p-value based on log-rank test.
[d] Based on Miettinen & Nurminen method.
[e] One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
Source: [資料 5.3.5.1.1: P775V01]: Table 11-24, 11-25, 11-26.