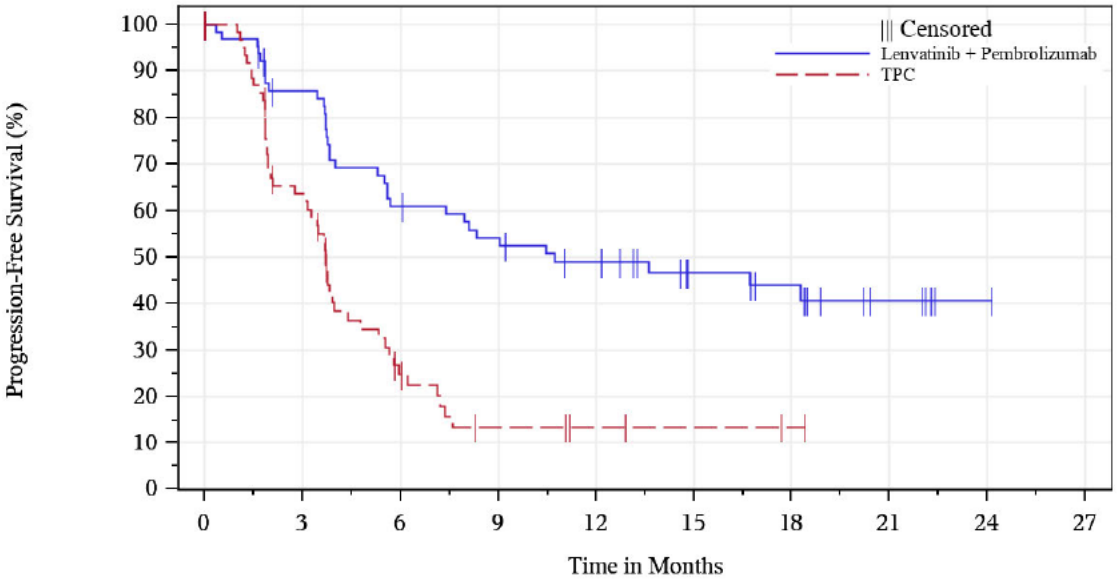
図 2.7.3-12　BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS の KM 曲線（dMMR 集団、ITT 集団）

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



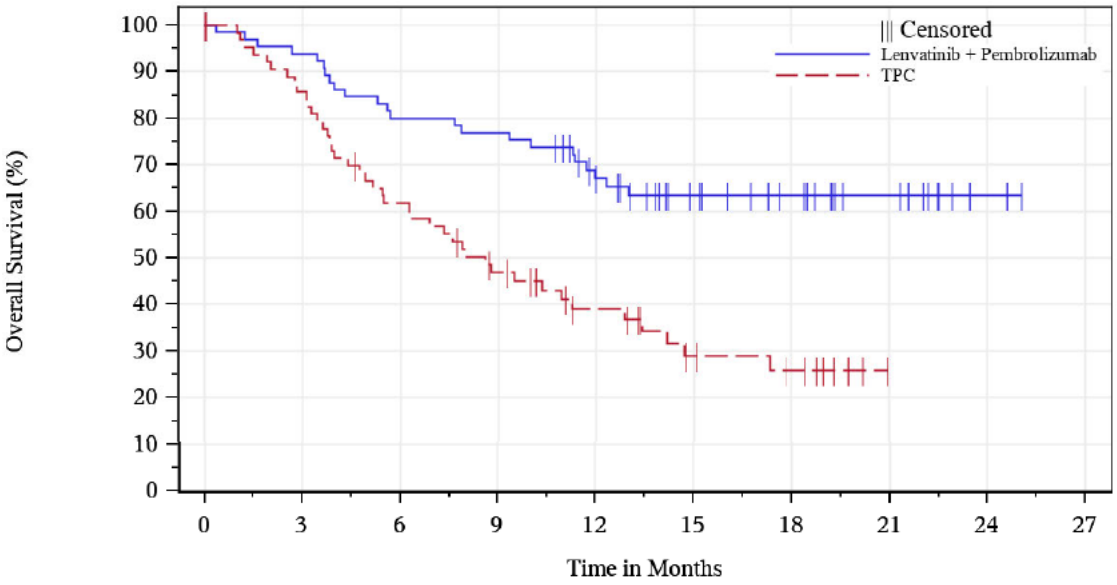
n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	65	52	37	32	26	17	13	5	1	0
TPC	65	37	12	5	3	2	1	0	0	0

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

図 2.7.3-13　OS の KM 曲線（dMMR 集団、ITT 集団）

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



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	65	61	52	50	38	27	19	12	2	0
TPC	65	54	38	27	18	10	7	0	0	0

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

2.7.3.2.2　KN146/111試験

2.7.3.2.2.1　試験対象集団

2.7.3.2.2.1.1　患者の内訳

合計283例（後期第Ⅰ相パート：10例、第Ⅱ相パート：273例）に RP2D が投与された。このうち、KN775/309試験の対象患者と同様に少なくとも1レジメンの全身性の治療歴があり、事前に規定した有効性のフォローアップ基準を満たした子宮体癌患者は108例であり、本承認申請では、この集団を KN146/111試験における全集団とした。108例のうち、腫瘍の状態が MSI-High 又は dMMR でなかった患者（Non-MSI-High/pMMR）は94例、MSI-High 又は dMMR であった患者（MSI-High/dMMR）は11例であった。3例の患者では MSI/MMR の結果が得られなかった。

治験薬の投与を中止した患者の割合は73.1%（79/108例）であり、主な投与中止理由は画像評価による PD（45.4%）、有害事象（11.1%）及び臨床的 PD（7.4%）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 5）。

追跡期間の中央値は、18.7ヵ月であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18）。

全集団と Non-MSI-High/pMMR 集団の投与中止の状況、並びに追跡期間の中央値は同程度であった。

2.7.3.2.2.1.2　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

Non-MSI-High/pMMR 集団、全集団及び MSI-High/dMMR 集団のベースラインの人口統計学的特性は、概して類似していた。各集団の患者の大半は白人であり、年齢の中央値は66歳であった。ECOG PS について、Non-MSI-High/pMMR 集団と全集団では0と1の割合が同程度であったが、MSI-High/dMMR 集団では1の割合が高かった（90.9%）（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 8）。

Non-MSI-High/pMMR 集団、全集団及び MSI-High/dMMR 集団のベースラインの疾患特性も、概して類似していた。全集団108例のうち、55例が類内膜癌、53例が非類内膜癌の患者であった。Non-MSI-High/pMMR 集団94例及び MSI-High/dMMR 集団11例のうち、類内膜癌の患者はそれぞれ46例及び8例、非類内膜癌の患者はそれぞれ48例及び3例であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 9）。

2.7.3.2.2.2　有効性の結果

少なくとも1レジメンの全身性の治療歴があり、事前に規定した有効性のフォローアップ基準を満たした子宮体癌患者（108例）を対象とした KN146/111試験の有効性データは、治験総括報告書（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] 11.4項）に示す。

[2.7.3.2.1.2項] の KN775/309 試験と同様に、以下、Non-MSI-High/pMMR 集団、全集団、MSI-High/dMMR 集団の順で有効性の結果を示す。

2.7.3.2.2.2.1　Non-MSI-High/pMMR 集団での有効性の結果

2.7.3.2.2.2.1.1　主要評価項目

- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR は38.3%（95% CI：28.5～48.9）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 13）。
- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した DOR の中央値は未到達であり、奏効が6ヵ月以上及び12ヵ月以上にわたって持続する確率は、それぞれ0.76 (95% CI : 0.58～0.87) 及び0.51 (95% CI：0.30～0.68）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 14）。
- MK-3475と E7080の併用により、解析したすべての部分集団（年齢、人種、地域、PD-L1発現状況、組織型）で一貫して臨床的に意味のある奏効が認められた（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 19及び Table 20）。

2.7.3.2.2.2.1.2　副次評価項目及びその他の有効性評価項目

- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の中央値は5.4ヵ月（95% CI : 4.4～7.6）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 17）。
- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した3、6、9、12及び18ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ、71.0%（95% CI：60.3～79.2）、49.4%（95% CI：38.4～59.4）、34.9%（95% CI：24.8～45.3）、33.2%（95% CI：23.1～43.6）及び27.2%（95% CI：16.6～38.9）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 17）。
- OS 中央値は16.4ヵ月（95% CI：13.5～25.9）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18）。
- 12、18及び24ヵ月時点の OS 率はそれぞれ、69.5%（95% CI：58.6～78.1）、43.8%（95% CI：31.2～55.7）及び39.2%（95% CI：26.7～51.5）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18）。

2.7.3.2.2.2.2　全集団での有効性の結果

2.7.3.2.2.2.2.1　主要評価項目

- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR は40.7%（95% CI：31.4～50.6）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 13）。
- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した DOR の中央値は14.8ヵ月であり、奏効が6ヵ月以上及び12ヵ月以上にわたって持続する確率は、それぞれ0.78 (95% CI : 0.62～0.88) 及び0.54 (95% CI：0.36～0.69）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 14及び Figure 5）。
- MK-3475と E7080の併用により、解析したすべての部分集団（年齢、人種、地域、PD-L1発現状況、組織型）で一貫して臨床的に意味のある奏効が認められた（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 19及び Table 20）。

2.7.3.2.2.2.2.2　副次評価項目及びその他の有効性評価項目

- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の中央値は7.5ヵ月（95% CI：5.0～8.3）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 17及び Figure 6）。
- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した3、6、9、12及び18ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ、72.9%（95% CI：63.2～80.4）、51.1%（95% CI：40.8～60.4）、37.5%（95% CI：27.8～47.2）、36.0%（95% CI：26.3～45.8）及び30.9%（95% CI：20.6～41.7）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 17）。
- OS 中央値は16.7ヵ月（95% CI：15.0～NE）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18及び Figure 7）。
- 12、18及び24ヵ月時点の OS 率はそれぞれ、68.8%（95% CI：58.7～76.9）、46.0%（95% CI：34.1～57.0）及び41.8%（95% CI：29.9～53.3）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18）。

2.7.3.2.2.2.3　MSI-High/dMMR 集団での有効性の結果

- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR は63.6%（95% CI：30.8～89.1）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 13）。
- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した DOR の中央値は未到達であり、奏効が6ヵ月以上及び12ヵ月以上にわたって持続する確率は、それぞれ1.00（95% CI：NE～NE）及び0.83（95% CI：0.27～0.97）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 14）。
- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS の中央値は18.9ヵ月（95% CI：3.9～NE）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 17）。
- IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した3、6、9、12及び18ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ、90.9%（95% CI：50.8～98.7）、72.7%（95% CI：37.1～90.3）、62.3%（95% CI：27.7～84.0）、62.3%（95% CI：27.7～84.0）及び62.3%（95% CI：27.7～84.0）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 17）。
- OS 中央値は未到達（95% CI：7.4～NE）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18及び Figure 7）。
- 12、18及び24ヵ月時点の OS 率は、いずれも72.7%（95% CI：37.1～90.3）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本承認申請のために評価した試験である KN775/309試験と KN146/111試験の主な有効性データとして、両試験に共通する MK-3475＋E7080併用群の結果を以下に比較して示す。なお、KN146/111試験については、KN775/309試験の対象患者と同様に少なくとも1レジメンの全身性の治療歴があり、事前に規定した有効性のフォローアップ基準を満たした子宮体癌患者の有効性データを用い

た。また、Non-MSI-High/pMMR 集団を pMMR 集団とみなした。

2.7.3.3.1　pMMR 集団

2.7.3.3.1.1　PFS

- KN775/309試験で BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した MK-3475 + E7080併用群の PFS 中央値は6.6ヵ月（95% CI：5.6～7.4）であった[表 2.7.3-6]。
- KN775/309試験の MK-3475 + E7080併用群の6、12及び18ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ、52.1%（95% CI：46.5～57.3）、27.6%（95% CI：22.5～32.8）及び21.1%（95% CI：16.3～26.3）であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-4）。
- KN146/111試験で IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した MK-3475 + E7080併用群の PFS 中央値は5.4ヵ月（95% CI：4.4～7.6）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 17）。
- KN146/111試験の MK-3475 + E7080併用群の6、12及び18ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ、49.4%（95% CI：38.4～59.4）、33.2%（95% CI：23.1～43.6）及び27.2%（95% CI：16.6～38.9）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 17）。
- MK-3475 + E7080併用群（pMMR 集団）の PFS 中央値及び各評価時点での PFS 率は、KN775/309試験と KN146/111試験で同程度であった。

2.7.3.3.1.2　OS

- KN775/309試験での MK-3475 + E7080併用群の OS 中央値は17.4ヵ月（95% CI：14.2～19.9）であった[表 2.7.3-6]。
- KN775/309試験での MK-3475 + E7080併用群の12、18及び24ヵ月時点の OS 率はそれぞれ、61.6%（95% CI：56.1～66.6）、48.2%（95% CI：41.9～54.3）及び37.2%（95% CI：29.5～45.0）であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-8）。
- KN146/111試験での MK-3475 + E7080併用群の OS 中央値は16.4ヵ月（95% CI：13.5～25.9）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18）。
- KN146/111試験での MK-3475 + E7080併用群の12、18及び24ヵ月時点の OS 率はそれぞれ、69.5%（95% CI：58.6～78.1）、43.8%（95% CI：31.2～55.7）及び39.2%（95% CI：26.7～51.5）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18）。
- MK-3475 + E7080併用群（pMMR 集団）の OS 中央値及び各評価時点での OS 率は、KN775/309試験と KN146/111試験で同程度であった。

2.7.3.3.1.3　ORR 及び DOR

- KN775/309試験での MK-3475 + E7080併用群の ORR は30.3%（95% CI：25.5～35.5）であった[表 2.7.3-7]。
- KN775/309試験での MK-3475 + E7080併用群の DOR の中央値は9.2ヵ月であり[表 2.7.3-7]、

奏効が6ヵ月以上及び12ヵ月以上にわたって持続した症例の割合は、それぞれ65.6%及び42.3%であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-17）。

- KN146/111試験での MK-3475＋E7080併用群の ORR は38.3%（95% CI：28.5～48.9）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 13）。
- KN146/111試験での MK-3475＋E7080併用群の DOR の中央値は未到達であり、奏効が6ヵ月以上及び12ヵ月以上にわたって持続する確率は、それぞれ0.76（95% CI：0.58～0.87）及び0.51（95% CI：0.30～0.68）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 14）。
- MK-3475＋E7080併用群（pMMR 集団）の ORR は、KN775/309試験と KN146/111試験で同程度であり、いずれの試験でも一定の割合で長期間の持続した奏効が認められた。

2.7.3.3.2　全集団

2.7.3.3.2.1　PFS

- KN775/309試験で BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した MK-3475＋E7080併用群の PFS 中央値は7.2ヵ月（95% CI：5.7～7.6）であった[表 2.7.3-8]。
- KN775/309試験での MK-3475＋E7080併用群の6、12及び18ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ、53.5%（95% CI：48.4～58.3）、31.2%（95% CI：26.4～36.0）及び25.0%（95% CI：20.4～29.9）であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-6）。
- KN146/111試験で IIR が RECIST 1.1に基づいて評価した MK-3475＋E7080併用群の PFS 中央値は7.5ヵ月（95% CI：5.0～8.3）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 17）。
- KN146/111試験での MK-3475＋E7080併用群の6、12及び18ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ、51.1%（95% CI：40.8～60.4）、36.0%（95% CI：26.3～45.8）及び30.9%（95% CI：20.6～41.7）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 17）。
- MK-3475＋E7080併用群（全集団）の PFS 中央値及び各評価時点での PFS 率は、KN775/309試験と KN146/111試験で同程度であった。

2.7.3.3.2.2　OS

- KN775/309試験での MK-3475＋E7080併用群の OS 中央値は18.3ヵ月（95% CI：15.2～20.5）であった[表 2.7.3-8]。
- KN775/309試験での MK-3475＋E7080併用群の12、18及び24ヵ月時点の OS 率はそれぞれ、62.5%（95% CI：57.5～67.1）、50.9%（95% CI：45.2～56.3）及び42.0%（95% CI：35.1～48.8）であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-10）。
- KN146/111試験での MK-3475＋E7080併用群の OS 中央値は16.7ヵ月（95% CI：15.0～NE）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18）。
- KN146/111試験での MK-3475＋E7080併用群の12、18及び24ヵ月時点の OS 率はそれぞれ、68.8%（95% CI：58.7～76.9）、46.0%（95% CI：34.1～57.0）及び41.8%（95% CI：29.9～53.3）

であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 18）。

- MK-3475＋E7080併用群（全集団）のOS中央値及び各評価時点でのOS率は、KN775/309試験とKN146/111試験で同程度であった。

2.7.3.3.2.3　ORR及びDOR

- KN775/309試験でのMK-3475＋E7080併用群のORRは31.9%（95% CI：27.4～36.6）であった[表 2.7.3-9]。
- KN775/309試験でのMK-3475＋E7080併用群のDORの中央値は14.4ヵ月であり[表 2.7.3-9]、奏効が6ヵ月以上及び12ヵ月以上にわたって持続した症例の割合は、それぞれ71.9%及び50.6%であった（[資料5.3.5.1.1: P775V01] Table 11-18）。
- KN146/111試験でのMK-3475＋E7080併用群のORRは40.7%（95% CI：31.4～50.6）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 13）。
- KN146/111試験でのMK-3475＋E7080併用群のDORの中央値は14.8ヵ月であり、奏効が6ヵ月以上及び12ヵ月以上にわたって持続する確率は、それぞれ0.78（95% CI：0.62～0.88）及び0.54（95% CI：0.36～0.69）であった（[資料5.3.5.2.3: e7080-a001-111] Table 14）。
- MK-3475＋E7080併用群（全集団）のORR及びDOR中央値は、いずれもKN775/309試験とKN146/111試験で同程度であり、いずれの試験でも一定の割合で長期間の持続した奏効が認められた。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

進行・再発の子宮体癌の治療に対するMK-3475とE7080の併用療法としての用法及び用量は、MK-3475は200 mg Q3W又は400 mg 6週間間隔（Q6W）、E7080は20 mg QDとした。

まず、MK-3475 200 mg Q3WとE7080 20 mg QDの用法及び用量は、KN146/111試験の結果に基づき設定された。KN146/111試験でのMK-3475の用法及び用量は固定用量の200 mg Q3Wであり、E7080の開始用量を24 mg QDとした後期第Ⅰ相パートに組み入れられた13例のうち、3例ではE7080 24 mg QD、10例ではE7080 20 mg QDがそれぞれ併用投与された。後期第Ⅰ相パートの患者のうち2例が子宮体癌患者であり、いずれもE7080 20 mg QDとの併用投与を受けた。MK-3475 200 mg Q3WとE7080 24 mg QDを併用する用量段階でDLTが2件発現したが、子宮体癌患者を含むE7080 20 mg QDとの併用段階ではDLTは報告されなかった。これにより、MK-3475とE7080の併用療法のRP2Dは、MK-3475 200 mg Q3WとE7080 20 mg QDと決定された。KN146/111試験の第Ⅱ相パートでは、子宮体癌患者での当該用法及び用量の忍容性が確認され、有効性が示唆された。

国内では、MK-3475とE7080の併用療法の日本人患者での安全性を確認するため、固形がんを対象とした非盲検後期第Ⅰ相試験［KEYNOTE-523/E7080-115試験（KN523/115試験）］が2017年より実施された。当該試験により、日本人患者でも上記RP2Dの安全性及び忍容性が確認された。

KN775/309試験では、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、上記 RP2D と同じ用法及び用量（E7080 20 mg QD と MK-3475 200 mg Q3W）にて E7080と MK-3475 を併用投与した。その結果、主要評価項目である PFS 及び OS、並びに副次評価項目である ORR のいずれについても、MK-3475と E7080の併用は、TPC と比較して統計的に有意かつ臨床上意味のある改善を示した。また、これらの改善は、MMR ステータスや組織型にかかわらず、解析したすべての部分集団で一貫して認められた。安全性及び忍容性は、進行・再発の子宮体癌患者にとって許容可能であった。また、KN775/309試験における日本人集団の有効性は、概して全集団と同様の傾向を示し、日本人での安全性の重大な懸念はみられなかった。

以上より、進行・再発の子宮体癌患者における用法及び用量として、MK-3475 200 mg Q3W 及び E7080 20 mg QD は適切であると判断した。

なお、進行・再発の子宮体癌患者に対する MK-3475 400 mg Q6W の用法及び用量については、[2.5.3項]を参照のこと。

2.7.3.5　日本人集団

2.7.3.5.1　試験対象集団

2.7.3.5.1.1　患者の内訳

104例の日本人患者を、MK-3475＋E7080併用群（52例）又は TPC 群（52例）のいずれかに無作為に割り付けた。日本人全集団104例のうち、腫瘍の状態が pMMR であった患者は91例（MK-3475＋E7080併用群：44例、TPC 群：47例）、dMMR であった患者は13例（MK-3475＋E7080併用群：8例、TPC 群：5例）であり、いずれの割合も全集団と同程度であった。

日本人の pMMR 集団、全集団及び dMMR 集団の内訳をそれぞれ、[表 2.7.3-11]、[表 2.7.3-13]及び[表 2.7.3-15]に示す。日本人全集団で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65.4%、TPC 群では56.9%であり、TPC 群では、37.3%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。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48.1%及び15.4%、TPC 群での割合は39.2%及び7.8%であった。

日本人の pMMR 集団、全集団及び dMMR 集団の追跡期間の要約をそれぞれ、[表 2.7.3-12]、[表 2.7.3-14]及び[表 2.7.3-16]に示す。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、投与群間で同程度であった。また、全集団の追跡期間の中央値（MK-3475＋E7080併用群：12.2ヵ月、TPC 群：10.7ヵ月）とも同程度であった。

概して、日本人 pMMR 集団の投与中止の状況、並びに追跡期間の中央値は日本人全集団及び全集団と同様であった。一方、日本人 dMMR 集団で治験薬の投与を中止した患者の割合は、日本人 pMMR 集団及び日本人全集団と比較して、MK-3475 + E7080併用群で低く（37.5%）、TPC 群では高かった（80.0%）。また、日本人 dMMR 集団の追跡期間の中央値は、日本人 pMMR 集団及び日本人全集団と比較して、MK-3475＋E7080併用群では長く（21.5ヵ月）、TPC 群では短かった（8.0

カ月）。

表 2.7.3-11　患者の内訳（日本人、pMMR 集団、ITT 集団）

Disposition of Participants
in pMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	44		47		91	
Status for Trial						
Discontinued	20	(45.5)	27	(57.4)	47	(51.6)
Death	20	(45.5)	26	(55.3)	46	(50.5)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(1.1)
Participants Ongoing	24	(54.5)	20	(42.6)	44	(48.4)
Status for Study medication in Trial						
Started	44		46		90	
Completed	0	(0.0)	18	(39.1)	18	(20.0)
Discontinued	31	(70.5)	25	(54.3)	56	(62.2)
Adverse Event	6	(13.6)	3	(6.5)	9	(10.0)
Clinical Progression	0	(0.0)	2	(4.3)	2	(2.2)
Complete Response	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(1.1)
Progressive Disease	24	(54.5)	17	(37.0)	41	(45.6)
Withdrawal By Subject	1	(2.3)	2	(4.3)	3	(3.3)
Participants Ongoing	13	(29.5)	3	(6.5)	16	(17.8)

If the overall count of participants is calculated and displayed within a section in the first row, then it is used as the denominator for the percentage calculation. Otherwise, participants in population is used as the denominator for the percentage calculation.

Completed study medication: For Lenvatinib + Pembrolizumab, completed 35 infusions of pembrolizumab. For TPC of doxorubicin, received a lifetime maximum cumulative dose of doxorubicin or for TPC of paclitaxel, a maximum tolerable dose was reached per investigator.

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

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl]

表 2.7.3-12　追跡期間の要約（日本人、pMMR 集団、ITT 集団）

Summary of Follow-up Duration
in pMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

Follow-up duration (months)[a]	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=44)	TPC (N=47)	Total (N=91)
Median (Range)	11.8 (1.1, 26.9)	11.3 (2.4, 26.3)	11.5 (1.1, 26.9)
Mean (SD)	13.3 (6.8)	12.3 (5.5)	12.8 (6.2)

[a] Follow-up duration is defined as the time from randomization to the date of death or the database cutoff date if the participant is still alive.

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

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl]

表 2.7.3-13　患者の内訳（日本人、全集団、ITT 集団）
Disposition of Participants in All-comer Participants (ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	52		52		104	
Status for Trial						
Discontinued	21	(40.4)	30	(57.7)	51	(49.0)
Death	21	(40.4)	29	(55.8)	50	(48.1)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.0)
Participants Ongoing	31	(59.6)	22	(42.3)	53	(51.0)
Status for Study medication in Trial						
Started	52		51		103	
Completed	0	(0.0)	19	(37.3)	19	(18.4)
Discontinued	34	(65.4)	29	(56.9)	63	(61.2)
Adverse Event	8	(15.4)	4	(7.8)	12	(11.7)
Clinical Progression	0	(0.0)	2	(3.9)	2	(1.9)
Complete Response	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(1.0)
Progressive Disease	25	(48.1)	20	(39.2)	45	(43.7)
Withdrawal By Subject	1	(1.9)	2	(3.9)	3	(2.9)
Participants Ongoing	18	(34.6)	3	(5.9)	21	(20.4)

If the overall count of participants is calculated and displayed within a section in the first row, then it is used as the denominator for the percentage calculation. Otherwise, participants in population is used as the denominator for the percentage calculation.

Completed study medication: For Lenvatinib + Pembrolizumab, completed 35 infusions of pembrolizumab. For TPC of doxorubicin, received a lifetime maximum cumulative dose of doxorubicin or for TPC of paclitaxel, a maximum tolerable dose was reached per investigator.

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

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl]

表 2.7.3-14　追跡期間の要約（日本人、全集団、ITT 集団）

Summary of Follow-up Duration
in All-comer Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

Follow-up duration (months)[a]	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=52)	TPC (N=52)	Total (N=104)
Median (Range)	12.1 (1.1, 26.9)	11.2 (1.2, 26.3)	11.8 (1.1, 26.9)
Mean (SD)	14.3 (6.9)	12.0 (5.8)	13.1 (6.4)

[a] Follow-up duration is defined as the time from randomization to the date of death or the database cutoff date if the participant is still alive.

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

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl]

表 2.7.3-15　患者の内訳（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）

Disposition of Participants
in dMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	8		5		13	
Status for Trial						
Discontinued	1	(12.5)	3	(60.0)	4	(30.8)
Death	1	(12.5)	3	(60.0)	4	(30.8)
Participants Ongoing	7	(87.5)	2	(40.0)	9	(69.2)
Status for Study medication in Trial						
Started	8		5		13	
Completed	0	(0.0)	1	(20.0)	1	(7.7)
Discontinued	3	(37.5)	4	(80.0)	7	(53.8)
Adverse Event	2	(25.0)	1	(20.0)	3	(23.1)
Progressive Disease	1	(12.5)	3	(60.0)	4	(30.8)
Participants Ongoing	5	(62.5)	0	(0.0)	5	(38.5)

If the overall count of participants is calculated and displayed within a section in the first row, then it is used as the denominator for the percentage calculation. Otherwise, participants in population is used as the denominator for the percentage calculation.

Completed study medication: For Lenvatinib + Pembrolizumab, completed 35 infusions of pembrolizumab. For TPC of doxorubicin, received a lifetime maximum cumulative dose of doxorubicin or for TPC of paclitaxel, a maximum tolerable dose was reached per investigator.

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

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl]

表 2.7.3-16　追跡期間の要約（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）

Summary of Follow-up Duration
in dMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

Follow-up duration (months)[a]	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=8)	TPC (N=5)	Total (N=13)
Median (Range)	21.5 (11.3, 25.1)	8.0 (1.2, 20.9)	19.1 (1.2, 25.1)
Mean (SD)	19.8 (4.5)	8.9 (7.6)	15.6 (7.9)

[a] Follow-up duration is defined as the time from randomization to the date of death or the database cutoff date if the participant is still alive.

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

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl]

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

日本人の pMMR 集団、全集団及び dMMR 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を、それぞれ[表 2.7.3-17]、[表 2.7.3-18]及び[表 2.7.3-19]に示す。日本人の各集団での人口統計学的特性及びベースライン特性は、概して投与群間で大きな差異はなかった。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。

割り付けられた104例のうち、類内膜癌の患者は68例（MK-3475＋E7080併用群：37例、TPC 群：31例）であり、その割合は投与群間で同程度であり、全集団での割合とも同程度であった。

表 2.7.3-17　患者の特性（日本人、pMMR 集団、ITT 集団）
Participant Characteristics
in pMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	44		47	
Sex				
Female	44	(100.0)	47	(100.0)
Age (Years)				
< 65	27	(61.4)	29	(61.7)
>= 65	17	(38.6)	18	(38.3)
Mean	60.8		60.8	
SD	8.7		9.9	
Median	63.0		62.0	
Range	36 to 76		37 to 77	
Race				
Asian	44	(100.0)	47	(100.0)
Ethnicity				
Hispanic Or Latino	1	(2.3)	0	(0.0)
Not Hispanic Or Latino	43	(97.7)	46	(97.9)
Not Reported	0	(0.0)	1	(2.1)
Age (Years) Group				
< 75	43	(97.7)	44	(93.6)
>= 75	1	(2.3)	3	(6.4)
Age (Years) at Initial Diagnosis				
< 65	32	(72.7)	32	(68.1)
>= 65	12	(27.3)	15	(31.9)

Participant Characteristics
in pMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Age (Years) at Initial Diagnosis				
Participants with data	44		47	
Mean	59.3		58.5	
SD	9.2		11.0	
Median	61.9		59.0	
Range	34 to 74		27 to 76	
Region [a]				
Region 2	44	(100.0)	47	(100.0)
MMR Status				
pMMR	44	(100.0)	47	(100.0)
ECOG				
0	37	(84.1)	41	(87.2)
1	7	(15.9)	6	(12.8)
Prior History of Pelvic Radiation				
Yes	4	(9.1)	4	(8.5)
No	40	(90.9)	43	(91.5)
Elapsed Time (Years) from Initial Diagnosis				
Participants with data	44		47	
Mean	2.0		2.8	
SD	1.6		2.8	
Median	1.3		1.8	
Range	0.5 to 8.6		0.4 to 16.2	
Histology of Initial Diagnosis				
Clear Cell Carcinoma	2	(4.5)	2	(4.3)
Endometrioid Carcinoma	1	(2.3)	0	(0.0)
High Grade Endometrioid Carcinoma	11	(25.0)	11	(23.4)
High Grade Mucinous Carcinoma	0	(0.0)	1	(2.1)
High Grade Serous	0	(0.0)	6	(12.8)
Low Grade Endometrioid Carcinoma	18	(40.9)	15	(31.9)
Mixed	2	(4.5)	3	(6.4)
Neuroendocrine	1	(2.3)	0	(0.0)
Serous Carcinoma	8	(18.2)	8	(17.0)
Undifferentiated Histology	1	(2.3)	1	(2.1)
FIGO Stage at Initial Diagnosis				
IA	4	(9.1)	11	(23.4)
IB	4	(9.1)	3	(6.4)

Participant Characteristics
in pMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
II	2	(4.5)	2	(4.3)
IIIA	2	(4.5)	1	(2.1)
IIIB	0	(0.0)	2	(4.3)
IIIC	1	(2.3)	3	(6.4)
IIIC1	7	(15.9)	2	(4.3)
IIIC2	2	(4.5)	3	(6.4)
IV	1	(2.3)	1	(2.1)
IVB	21	(47.7)	19	(40.4)
Brain Metastasis [c]				
No	44	(100.0)	47	(100.0)
Bone Metastasis [c]				
Yes	6	(13.6)	1	(2.1)
No	38	(86.4)	46	(97.9)
Liver Metastasis [c]				
Yes	13	(29.5)	5	(10.6)
No	31	(70.5)	42	(89.4)
Lung Metastasis [c]				
Yes	18	(40.9)	13	(27.7)
No	26	(59.1)	34	(72.3)
Intra-abdominal Metastasis [b] [c]				
Yes	20	(45.5)	23	(48.9)
No	24	(54.5)	24	(51.1)
Lymph node Metastasis [c]				
Yes	22	(50.0)	24	(51.1)
No	22	(50.0)	23	(48.9)

[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: [P775V01MK3475: adam-adsl]

表 2.7.3-18　患者の特性（日本人、全集団、ITT 集団）
Participant Characteristics
in All-comer Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	52		52	
Sex				
Female	52	(100.0)	52	(100.0)
Age (Years)				
< 65	33	(63.5)	33	(63.5)
>= 65	19	(36.5)	19	(36.5)
Mean	60.3		61.1	
SD	8.7		9.5	
Median	62.5		63.0	
Range	36 to 76		37 to 77	
Race				
Asian	52	(100.0)	52	(100.0)
Ethnicity				
Hispanic Or Latino	1	(1.9)	0	(0.0)
Not Hispanic Or Latino	51	(98.1)	51	(98.1)
Not Reported	0	(0.0)	1	(1.9)
Age (Years) Group				
< 75	51	(98.1)	49	(94.2)
>= 75	1	(1.9)	3	(5.8)
Age (Years) at Initial Diagnosis				
< 65	38	(73.1)	36	(69.2)
>= 65	14	(26.9)	16	(30.8)
Age (Years) at Initial Diagnosis				
Participants with data	52		52	
Mean	58.9		58.8	
SD	9.1		10.6	
Median	61.4		60.2	
Range	34 to 74		27 to 76	

Participant Characteristics
in All-comer Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Region [a]				
Region 2	52	(100.0)	52	(100.0)
MMR Status				
pMMR	44	(84.6)	47	(90.4)
dMMR	8	(15.4)	5	(9.6)
ECOG				
0	43	(82.7)	44	(84.6)
1	9	(17.3)	8	(15.4)
Prior History of Pelvic Radiation				
Yes	6	(11.5)	4	(7.7)
No	46	(88.5)	48	(92.3)
Elapsed Time (Years) from Initial Diagnosis				
Participants with data	52		52	
Mean	1.9		2.7	
SD	1.5		2.7	
Median	1.3		1.8	
Range	0.5 to 8.6		0.4 to 16.2	
Histology of Initial Diagnosis				
Clear Cell Carcinoma	2	(3.8)	2	(3.8)
Endometrioid Carcinoma	1	(1.9)	1	(1.9)
High Grade Endometrioid Carcinoma	14	(26.9)	12	(23.1)
High Grade Mucinous Carcinoma	0	(0.0)	1	(1.9)
High Grade Serous	0	(0.0)	6	(11.5)
Low Grade Endometrioid Carcinoma	22	(42.3)	18	(34.6)
Mixed	3	(5.8)	3	(5.8)
Neuroendocrine	1	(1.9)	0	(0.0)
Serous Carcinoma	8	(15.4)	8	(15.4)
Undifferentiated Histology	1	(1.9)	1	(1.9)
FIGO Stage at Initial Diagnosis				
IA	7	(13.5)	12	(23.1)

Participant Characteristics
in All-comer Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
IB	5	(9.6)	3	(5.8)
II	2	(3.8)	2	(3.8)
IIIA	4	(7.7)	1	(1.9)
IIIB	0	(0.0)	3	(5.8)
IIIC	1	(1.9)	3	(5.8)
IIIC1	7	(13.5)	2	(3.8)
IIIC2	4	(7.7)	4	(7.7)
IV	1	(1.9)	2	(3.8)
IVA	0	(0.0)	1	(1.9)
IVB	21	(40.4)	19	(36.5)
Brain Metastasis [c]				
No	52	(100.0)	52	(100.0)
Bone Metastasis [c]				
Yes	6	(11.5)	2	(3.8)
No	46	(88.5)	50	(96.2)
Liver Metastasis [c]				
Yes	13	(25.0)	5	(9.6)
No	39	(75.0)	47	(90.4)
Lung Metastasis [c]				
Yes	19	(36.5)	15	(28.8)
No	33	(63.5)	37	(71.2)
Intra-abdominal Metastasis [b] [c]				
Yes	23	(44.2)	26	(50.0)
No	29	(55.8)	26	(50.0)
Lymph node Metastasis [c]				
Yes	27	(51.9)	26	(50.0)
No	25	(48.1)	26	(50.0)

[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: [P775V01MK3475: adam-adsl]

表 2.7.3-19　患者の特性（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）
Participant Characteristics
in dMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	8		5	
Sex				
Female	8	(100.0)	5	(100.0)
Age (Years)				
< 65	6	(75.0)	4	(80.0)
>= 65	2	(25.0)	1	(20.0)
Mean	57.6		63.4	
SD	8.7		2.2	
Median	55.5		64.0	
Range	48 to 71		60 to 66	
Race				
Asian	8	(100.0)	5	(100.0)
Ethnicity				
Not Hispanic Or Latino	8	(100.0)	5	(100.0)
Age (Years) Group				
< 75	8	(100.0)	5	(100.0)
Age (Years) at Initial Diagnosis				
< 65	6	(75.0)	4	(80.0)
>= 65	2	(25.0)	1	(20.0)
Age (Years) at Initial Diagnosis				
Participants with data	8		5	
Mean	56.6		61.7	
SD	8.7		2.9	
Median	54.0		61.9	
Range	48 to 71		58 to 66	
Region [a]				
Region 2	8	(100.0)	5	(100.0)

Participant Characteristics
in dMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
MMR Status				
dMMR	8	(100.0)	5	(100.0)
ECOG				
0	6	(75.0)	3	(60.0)
1	2	(25.0)	2	(40.0)
Prior History of Pelvic Radiation				
Yes	2	(25.0)	0	(0.0)
No	6	(75.0)	5	(100.0)
Elapsed Time (Years) from Initial Diagnosis				
Participants with data	8		5	
Mean	1.6		2.1	
SD	0.8		2.0	
Median	1.4		1.1	
Range	0.7 to 3.1		0.7 to 5.4	
Histology of Initial Diagnosis				
Endometrioid Carcinoma	0	(0.0)	1	(20.0)
High Grade Endometrioid Carcinoma	3	(37.5)	1	(20.0)
Low Grade Endometrioid Carcinoma	4	(50.0)	3	(60.0)
Mixed	1	(12.5)	0	(0.0)
FIGO Stage at Initial Diagnosis				
IA	3	(37.5)	1	(20.0)
IB	1	(12.5)	0	(0.0)
IIIA	2	(25.0)	0	(0.0)
IIIB	0	(0.0)	1	(20.0)
IIIC2	2	(25.0)	1	(20.0)
IV	0	(0.0)	1	(20.0)
IVA	0	(0.0)	1	(20.0)
Brain Metastasis [c]				
No	8	(100.0)	5	(100.0)

Participant Characteristics
in dMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Bone Metastasis [c]				
Yes	0	(0.0)	1	(20.0)
No	8	(100.0)	4	(80.0)
Liver Metastasis [c]				
No	8	(100.0)	5	(100.0)
Lung Metastasis [c]				
Yes	1	(12.5)	2	(40.0)
No	7	(87.5)	3	(60.0)
Intra-abdominal Metastasis [b] [c]				
Yes	3	(37.5)	3	(60.0)
No	5	(62.5)	2	(40.0)
Lymph node Metastasis [c]				
Yes	5	(62.5)	2	(40.0)
No	3	(37.5)	3	(60.0)

[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: [P775V01MK3475: adam-adsl]

2.7.3.5.2　有効性の結果

2.7.3.5.2.1　日本人 pMMR 集団での有効性の結果

- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した日本人 pMMR 集団での PFS の中央値は、MK-3475＋E7080併用群で5.6ヵ月（95% CI：3.7～7.6）、TPC 群で5.6ヵ月（95% CI：3.7～9.2）であった（HR＝1.04、95% CI：0.63～1.73、P＝0.5646）[表 2.7.3-20]。
- 日本人 pMMR 集団での PFS の 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[図 2.7.3-14]。
- 日本人 pMMR 集団での OS の中央値は、MK-3475＋E7080併用群で16.7ヵ月［95% CI：11.8～NR］、TPC 群で12.2ヵ月（95% CI：10.3～15.2）であった（HR＝0.74、95% CI：0.41～1.34、P＝0.1610）[表 2.7.3-21]。
- 日本人 pMMR 集団での OS の 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一貫して分離したままであった[図 2.7.3-15]。
- 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（31.8%、95% CI：18.6～47.6）と TPC 群（29.8%、95% CI：17.3～44.9）で同程度であった[表 2.7.3-22] [表 2.7.3-23]。
- 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[表 2.7.3-24]。

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）

Analysis of Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule) in pMMR Participants (ITT Population, Japan Subgroup)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/ 100 Person-months	Median PFS [a] (months) (95% CI)	PFS Rate at 6 months in % [a] (95% CI)
Lenvatinib + Pembrolizumab	44	35 (79.5)	346.2	10.1	5.6 (3.7, 7.6)	48.1 (32.5, 62.1)
TPC	47	27 (57.4)	248.8	10.9	5.6 (3.7, 9.2)	45.3 (28.8, 60.5)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio[b] (95% CI)[b]	p-Value
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. TPC					1.04 (0.63, 1.73)	0.5646[c]

[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.

Analysis includes one participant who was stratified with a dMMR status, but actually had a pMMR status.

BICR= Blinded Independent Central Review.

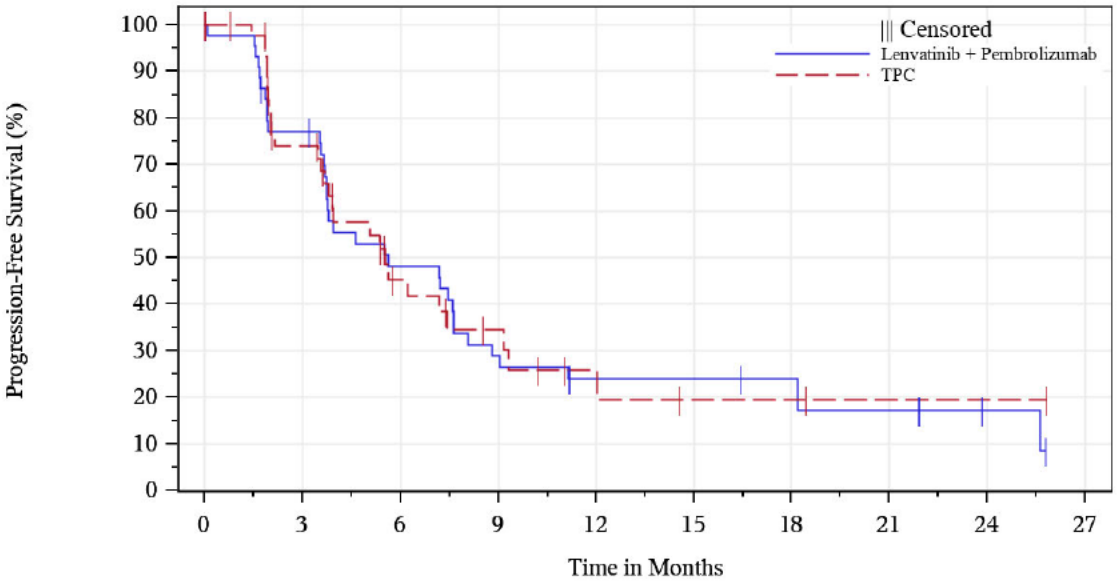
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

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）

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



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	44	33	20	12	8	8	7	5	2	0
TPC	47	29	13	8	4	2	2	1	1	0

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

表 2.7.3-21　OS の解析（日本人、pMMR 集団、ITT 集団）

Analysis of Overall Survival
in pMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/ 100 Person-months	Median OS [a] (months) (95% CI)	OS Rate at 12 months in % [a] (95% CI)
Lenvatinib + Pembrolizumab	44	20 (45.5)	563.9	3.5	16.7 (11.8, NR)	64.0 (47.3, 76.6)
TPC	47	25 (53.2)	537.2	4.7	12.2 (10.3, 15.2)	53.0 (36.2, 67.3)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio[b] (95% CI)[b]	p-Value
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. TPC					0.74 (0.41, 1.34)	0.1610[c]

[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.

NR = Not reached.

Analysis includes one participant who was stratified with a dMMR status, but actually had a pMMR status.

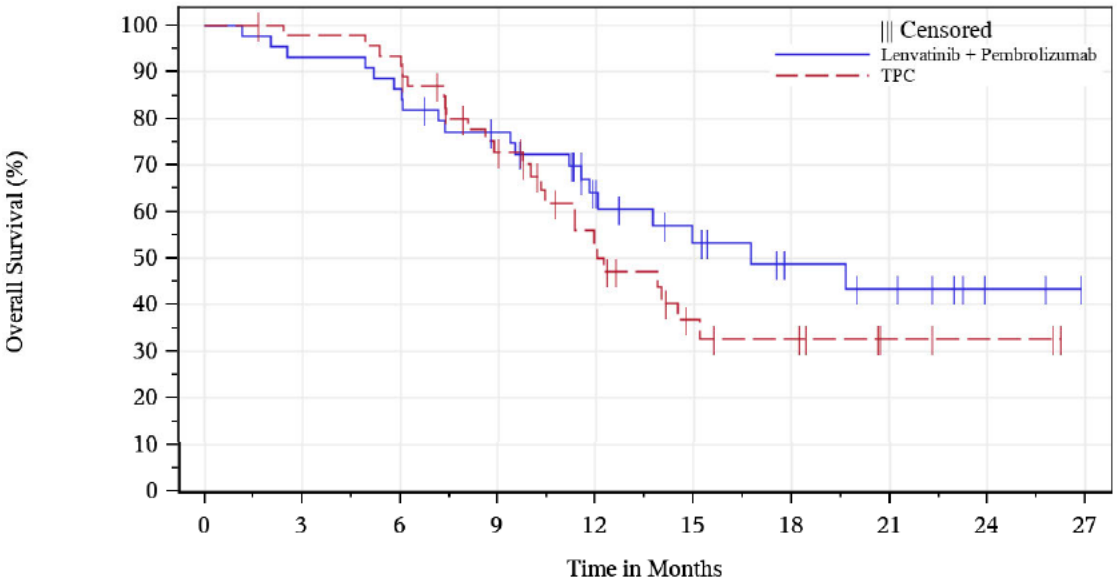
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-15　OS の KM 曲線（日本人、pMMR 集団、ITT 集団）

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



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	44	41	38	32	19	14	9	7	2	0
TPC	47	45	43	30	18	9	7	3	2	0

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

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）

Analysis of Confirmed Objective Response Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 in pMMR Participants (ITT Population, Japan Subgroup)

Treatment	N	Number of Responses	Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. TPC	
				Estimate (95% CI)[a]	p-Value[b]
Lenvatinib + Pembrolizumab	44	14	31.8 (18.6, 47.6)	2.0 (-16.9, 21.0)	0.4174
TPC	47	14	29.8 (17.3, 44.9)		

[a] Based on Miettinen & Nurminen method .

[b] One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

Analysis includes one participant who was stratified with a dMMR status, but actually had a pMMR status; stratification factors for this participant are derived from actual ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.

BICR = Blinded Independent Central Review.

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

Database cutoff date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adrs]

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）
Summary of Best Overall Response
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1
in pMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

Response Evaluation	Lenvatinib + Pembrolizumab			TPC		
	N	%	95% CI[a]	N	%	95% CI[a]
Participants in population	**44**			**47**		
Complete Response (CR)	5	11.4	(3.8, 24.6)	3	6.4	(1.3, 17.5)
Partial Response (PR)	9	20.5	(9.8, 35.3)	11	23.4	(12.3, 38.0)
Objective Response (CR+PR)	**14**	**31.8**	**(18.6, 47.6)**	**14**	**29.8**	**(17.3, 44.9)**
Stable Disease (SD)	20	45.5	(30.4, 61.2)	18	38.3	(24.5, 53.6)
Disease Control [CR+PR+(SD ≥ 7 Weeks)]	**32**	**72.7**	**(57.2, 85.0)**	**27**	**57.4**	**(42.2, 71.7)**
Clinical Benefit [CR+PR+(SD ≥ 23 Weeks)]	**20**	**45.5**	**(30.4, 61.2)**	**18**	**38.3**	**(24.5, 53.6)**
Progressive Disease (PD)	10	22.7	(11.5, 37.8)	12	25.5	(13.9, 40.3)
Not Evaluable (NE)	0	0.0	(0.0, 8.0)	1	2.1	(0.1, 11.3)
No Assessment (NA)	0	0.0	(0.0, 8.0)	2	4.3	(0.5, 14.5)

[a]Based on binomial exact confidence interval method.
NE: Post-baseline assessment(s) available, but not evaluable.
No Assessment: No post-baseline assessment available for response evaluation.
For best overall response of CR and PR, only confirmed responses are included.
BICR = Blinded independent central review.
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adrs; adtte]

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）

Summary of Time to Response and Duration of Response
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 in Participants with Confirmed Response
in pMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=44)	TPC (N=47)
Number of participants with response[a]	14	14
Time to Response (months)		
Mean (SD)	2.6 (0.9)	3.0 (1.6)
Median (Range)	2.1 (1.7-3.9)	2.0 (1.7-7.4)
Response Duration[b] (months)		
Median (Range)	23.7 (1.6 - 23.7+)	5.2 (2.1+ - 24.2+)
Number (%[b]) of Participants with Extended Response Duration:		
≥6 months	10 (71.4)	4 (46.9)
≥12 months	7 (63.5)	2 (46.9)
≥18 months	5 (54.4)	1 (46.9)
≥24 months	0 (NR)	1 (46.9)

[a] Includes participants with complete response or partial response
[b] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
NR = Not Reached.
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte; adrs]

2.7.3.5.2.2　　日本人全集団での有効性の結果

- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した日本人全集団での PFS の中央値は、MK-3475 + E7080併用群で7.2ヵ月（95% CI：3.7～8.8）、TPC 群で5.4ヵ月（95% CI：3.7～7.2）であった（HR = 0.81、95% CI：0.50～1.31、P = 0.1961）[表 2.7.3-25]。
- 日本人全集団での PFS の 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一貫して分離したままであった[図 2.7.3-16]。
- 日本人全集団での OS の中央値は、MK-3475 + E7080併用群で NR（95% CI：12.1～NR）、TPC 群で12.0ヵ月（95% CI：10.0～15.2）であった（HR = 0.59、95% CI：0.33～1.04、P = 0.0314）[表 2.7.3-26]。
- 日本人全集団での OS の 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一貫して分離したままであった[図 2.7.3-17]。
- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した ORR は、MK-3475 + E7080併用群（36.5%、95% CI：23.6～51.0）が TPC 群（26.9%、95% CI：15.6～41.0）よりも高かった[表 2.7.3-27] [表 2.7.3-28]。
- 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[表 2.7.3-29]。

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）
Analysis of Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule) in All-comer Participants (ITT Population, Japan Subgroup)

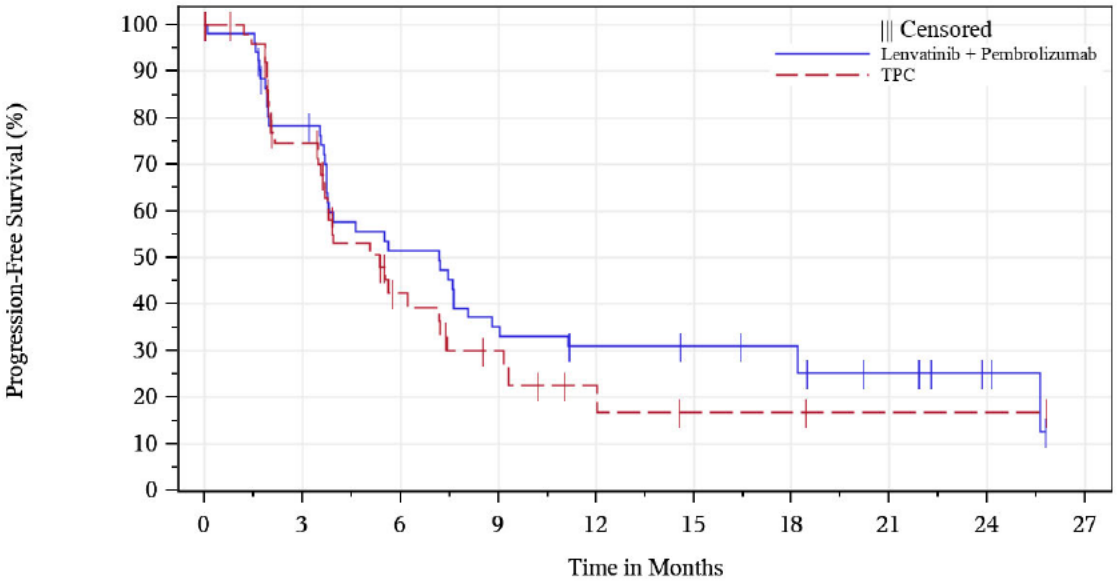
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/ 100 Person-months	Median PFS [a] (months) (95% CI)	PFS Rate at 6 months in % [a] (95% CI)
Lenvatinib + Pembrolizumab	52	37 (71.2)	453.3	8.2	7.2 (3.7, 8.8)	51.5 (36.9, 64.4)
TPC	52	32 (61.5)	268.2	11.9	5.4 (3.7, 7.2)	42.4 (27.2, 56.7)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio[b] (95% CI)[b]	p-Value
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. TPC					0.81 (0.50, 1.31)	0.1961[c]

[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.
BICR= Blinded Independent Central Review.
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

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）

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



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	52	39	25	17	13	12	11	7	3	0
TPC	52	33	14	8	4	2	2	1	1	0

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

表 2.7.3-26　OS の解析（日本人、全集団、ITT 集団）

Analysis of Overall Survival
in All-comer Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

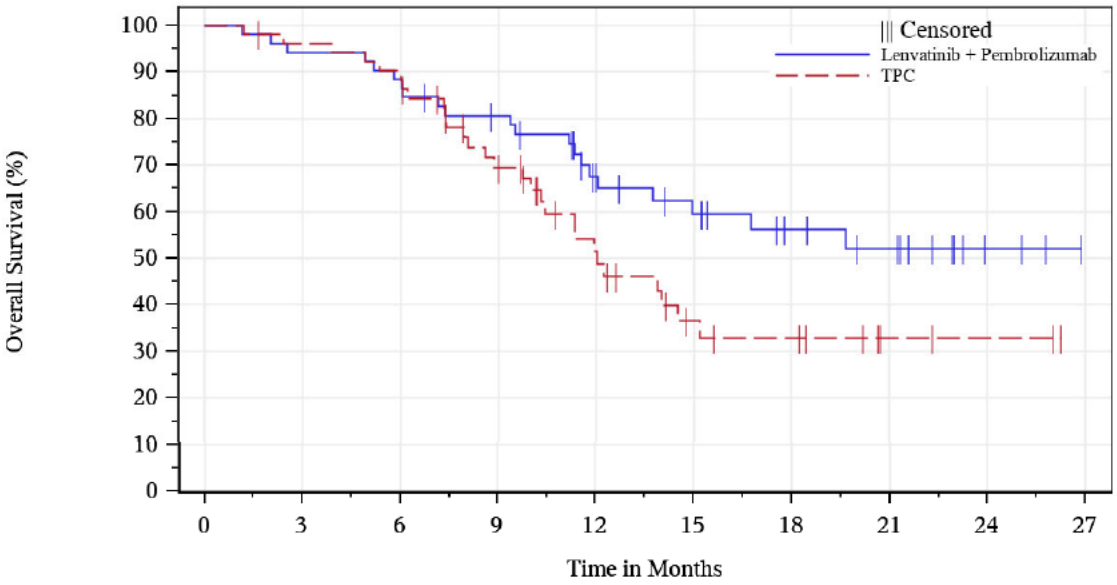
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/ 100 Person-months	Median OS [a] (months) (95% CI)	OS Rate at 12 months in % [a] (95% CI)
Lenvatinib + Pembrolizumab	52	21 (40.4)	721.5	2.9	NR (12.1, NR)	67.6 (52.5, 78.9)
TPC	52	28 (53.8)	580.6	4.8	12.0 (10.0, 15.2)	51.4 (35.7, 65.1)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio[b] (95% CI)[b]	p-Value
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. TPC					0.59 (0.33, 1.04)	0.0314[c]

[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.
NR = Not reached.
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-17　OS の KM 曲線（日本人、全集団、ITT 集団）

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



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	52	49	46	40	26	21	15	12	3	0
TPC	52	49	46	32	19	10	8	3	2	0

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

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）
Analysis of Confirmed Objective Response Based on BICR Assessment per RECIST 1.1
in All-comer Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

Treatment	N	Number of Responses	Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. TPC	
				Estimate (95% CI)[a]	p-Value[b]
Lenvatinib + Pembrolizumab	52	19	36.5 (23.6, 51.0)	9.6 (-8.4, 27.1)	0.1472
TPC	52	14	26.9 (15.6, 41.0)		

[a] Based on Miettinen & Nurminen method .

[b] One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

BICR = Blinded Independent Central Review.

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

Database cutoff date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adrs]

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）
Summary of Best Overall Response
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1
in All-comer Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

Response Evaluation	Lenvatinib + Pembrolizumab			TPC		
	N	%	95% CI[a]	N	%	95% CI[a]
Participants in population	**52**			**52**		
Complete Response (CR)	7	13.5	(5.6, 25.8)	3	5.8	(1.2, 15.9)
Partial Response (PR)	12	23.1	(12.5, 36.8)	11	21.2	(11.1, 34.7)
Objective Response (CR+PR)	**19**	**36.5**	**(23.6, 51.0)**	**14**	**26.9**	**(15.6, 41.0)**
Stable Disease (SD)	22	42.3	(28.7, 56.8)	22	42.3	(28.7, 56.8)
Disease Control [CR+PR+(SD ≥ 7 Weeks)]	**38**	**73.1**	**(59.0, 84.4)**	**31**	**59.6**	**(45.1, 73.0)**
Clinical Benefit [CR+PR+(SD ≥ 23 Weeks)]	**25**	**48.1**	**(34.0, 62.4)**	**19**	**36.5**	**(23.6, 51.0)**
Progressive Disease (PD)	11	21.2	(11.1, 34.7)	12	23.1	(12.5, 36.8)
Not Evaluable (NE)	0	0.0	(0.0, 6.8)	1	1.9	(0.0, 10.3)
No Assessment (NA)	0	0.0	(0.0, 6.8)	3	5.8	(1.2, 15.9)

[a]Based on binomial exact confidence interval method.
NE: Post-baseline assessment(s) available, but not evaluable.
No Assessment: No post-baseline assessment available for response evaluation.
For best overall response of CR and PR, only confirmed responses are included.
BICR = Blinded independent central review.
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adrs; adtte]

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）

Summary of Time to Response and Duration of Response
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 in Participants with Confirmed Response
in All-comer Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=52)	TPC (N=52)
Number of participants with response[a]	19	14
Time to Response (months)		
Mean (SD)	2.9 (1.2)	3.0 (1.6)
Median (Range)	2.1 (1.7-5.6)	2.0 (1.7-7.4)
Response Duration[b] (months)		
Median (Range)	23.7 (1.6 - 23.7+)	5.2 (2.1+ - 24.2+)
Number (%[b]) of Participants with Extended Response Duration:		
≥6 months	15 (78.9)	4 (46.9)
≥12 months	11 (72.9)	2 (46.9)
≥18 months	7 (66.2)	1 (46.9)
≥24 months	0 (NR)	1 (46.9)

[a] Includes participants with complete response or partial response
[b] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
NR = Not Reached.
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte; adrs]

2.7.3.5.2.3　PFS に関する予後因子の特定と影響

[2.7.3.2.1.2項]に示したとおり、全集団では、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 PFS の改善を示した。一方、日本人集団での PFS の中央値は、日本人全集団では MK-3475＋E7080併用群が TPC 群をやや上回ったものの、日本人 pMMR 集団では投与群間に明確な差は認められなかった。しかしながら、日本人集団の例数が104例と限られていたことに加え、予後に影響を与え得る一部の背景因子の分布が投与群間で異なっており、特に、日本人 pMMR 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 群に比べて高かった（骨転移：13.6% vs 2.1%、肝転移：29.5% vs 10.6%、肺転移：40.9% vs 27.7%）[表 2.7.3-17]。そのため、日本人集団での PFS の評価にいくつかの要因が影響を与えている可能性が考えられた。

投与群間の背景因子の分布の不均衡を調整した上で解析結果を解釈するため、日本人集団での

背景因子の分布の不均衡が PFS の評価に与える影響を検討した結果を以下に示す。

まず、全集団のデータを用いて、背景因子が効果に影響を与えるかどうかを検討した。検討に用いた背景因子は、年齢（<65歳 vs 65歳≤）、ベースラインの ECOG PS（0 vs 1≤）、人種（アジア系 vs 白人 vs その他）、地域（北米 vs EU vs その他）、組織型（類内膜癌 vs 非類内膜癌）、診断時の年齢（65歳≤ vs <65歳）、MMR ステータス（dMMR vs pMMR）、骨盤照射歴（無 vs 有）、脳転移（無 vs 有）、骨転移（無 vs 有）、肝転移（無 vs 有）、肺転移（無 vs 有）、腹腔内転移（無 vs 有）、リンパ節転移（無 vs 有）、前治療のライン数（1 vs 2≤）、FIGO stage（I, IA, IB vs II vs III, IIIA, IIIB, IIIC, IIIC1, IIIC2 vs IV, IVA, IVB）、ベースラインの腫瘍量（mm）及び診断からの期間（年）である。これらの項目が予後因子の候補であるかどうかを予備的に検討するため、投与群及び上述の背景因子のうちの1因子をモデルに含めた比例ハザードモデルを用いて、因子内のカテゴリー間の HR の推定値、及び因子内のカテゴリー間の HR が1であるという帰無仮説を検定する P 値を計算して定量的に評価した。その計算結果を[表 2.7.3-30]に示す。

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

因子	カテゴリーの比較	カテゴリー間の HR（95% CI）	両側 P 値
年齢	<65歳 / 65歳≤	0.994 (0.843, 1.173)	0.946
ベースラインの ECOG PS	0 / 1≤	0.821 (0.694, 0.970)	0.021
人種	アジア系 / 白人 アジア系 / その他	1.001 (0.812, 1.233) 1.276 (0.943, 1.728)	0.277
地域	EU / その他 北米 / その他	1.011 (0.834, 1.225) 1.276 (0.868, 1.323)	0.805
組織型	類内膜癌 / 非類内膜癌	0.704 (0.596, 0.832)	<0.001
診断時の年齢	65歳≤ / <65歳	0.855 (0.722, 1.012)	0.069
MMR ステータス	dMMR / pMMR	0.815 (0.644, 1.030)	0.087
骨盤照射歴	無 / 有	1.111 (0.939, 1.315)	0.220
脳転移	無 / 有	1.109 (0.276, 4.451)	0.884
骨転移	無 / 有	0.720 (0.547, 0.947)	0.019
肝転移	無 / 有	0.573 (0.477, 0.688)	<0.001
肺転移	無 / 有	0.882 (0.746, 1.044)	0.146
腹腔内転移	無 / 有	0.776 (0.656, 0.918)	0.003
リンパ節転移	無 / 有	0.884 (0.749, 1.043)	0.143
前治療のライン数	2≤ / 1	1.233 (1.024, 1.483)	0.027
FIGO stage	II / I, IA, IB III, IIIA, IIIB, IIIC, IIIC1, IIIC2 / I, IA, IB IV, IVA, IVB / I, IA, IB	1.040 (0.726, 1.489) 1.262 (1.015, 1.569) 1.314 (1.068, 1.618)	0.046
ベースラインの腫瘍量	連続量 (mm)	1.002/mm （1.001, 1.003）	<0.001
診断からの期間	連続量 (年)	0.868/年 (0.827, 0.912)	<0.001

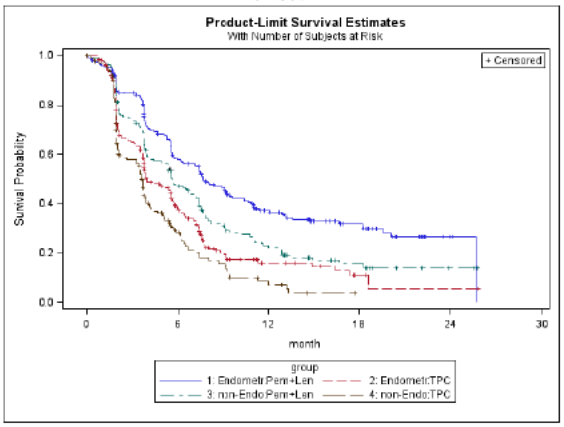
[表 2.7.3-30]の予備的解析においてP値が0.20未満の因子は、ベースラインのECOG PS、組織型、診断時の年齢、MMRステータス、骨転移、肝転移、肺転移、腹腔内転移、リンパ節転移、前治療のライン数、FIGO stage、ベースラインの腫瘍量、診断からの期間であり、それらの各因子のHRの点推定値の方向は、臨床的な観点から不合理であると思われるものはなかった。次に、P値が0.20未満となった上述のすべての変数及び投与群を比例ハザードモデルに含めたモデルを出発点として、変数の取込み及び変数の除外の基準を有意水準両側0.20とした変数増減法を用いてモデル選択を実施した。なお、投与群については常にモデルに含まれるものとした。その結果、最終的に選択されたモデルの因子は、投与群に加えて、組織型、骨転移、肝転移、肺転移、診断からの期間及びベースラインの腫瘍量であった。最終モデルにおけるHRの推定値及びHRが1であるという帰無仮説を検定するP値を[表 2.7.3-31]に、また、各因子及び投与群で層別したKM曲線を[図 2.7.3-18]に示す。なお、診断からの期間及びベースラインの腫瘍量については連続量であり、KM曲線により視覚的に検討するため、中央値未満・中央値以上のカテゴリーで層別したものを示した。

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

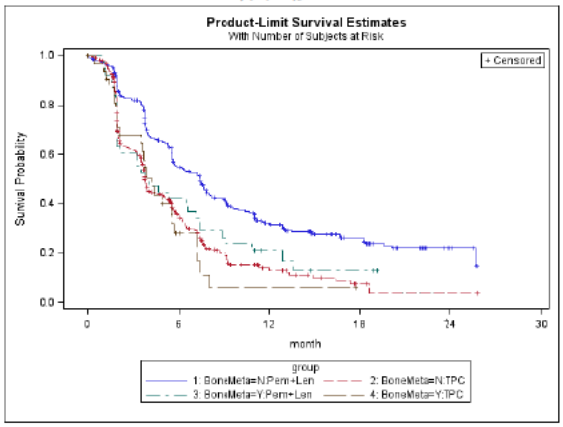
因子	カテゴリーの比較	HR（95% CI）	P値
投与群	MK-3475と E7080の併用 / TPC	0.470 (0.395, 0.559)	<0.001
組織型	類内膜癌 / 非類内膜癌	0.768 (0.645, 0.914)	0.003
骨転移	無 / 有	0.794 (0.599, 1.052)	0.108
肝転移	無 / 有	0.646 (0.533, 0.782)	<0.001
肺転移	無 / 有	0.804 (0.675, 0.958)	0.015
診断からの期間	連続量 / 年	0.892 (0.855, 0.931)	<0.001
ベースラインの腫瘍量	連続量 / mm	1.002 (1.001, 1.003)	0.003

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

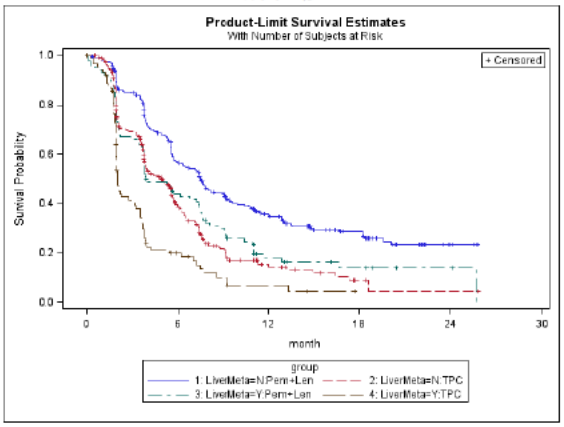
組織型



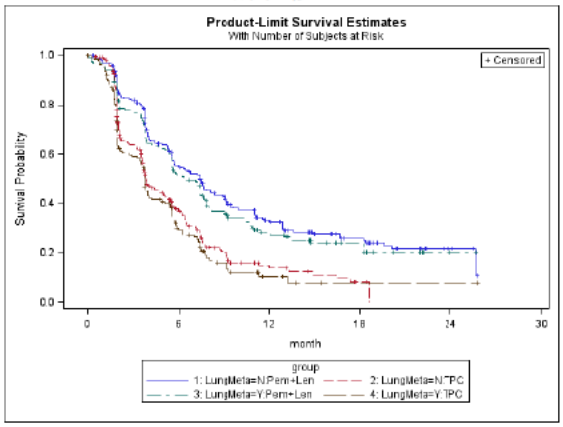
骨転移



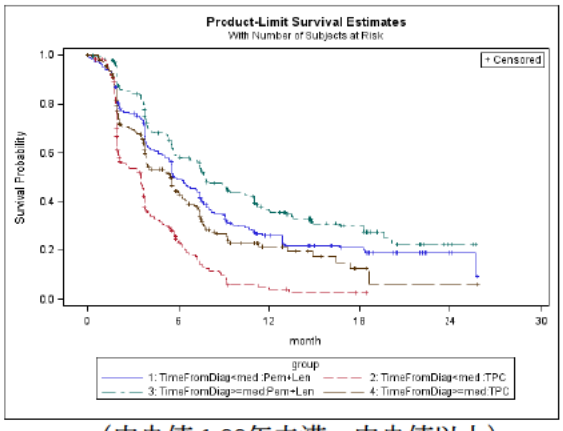
肝転移



肺転移

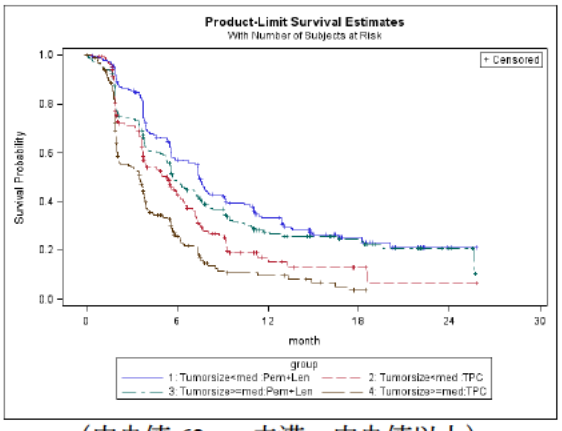


診断からの期間



（中央値:1.88年未満、中央値以上）

ベースラインの腫瘍量



（中央値:62mm 未満、中央値以上）

[表 2.7.3-31]の各因子のHRの点推定値の方向及び[図 2.7.3-18]のKM曲線を視覚的に検討した結果、これらは臨床的に合理的な結果であると考えられた。

全集団において最終モデルに含まれる投与群、組織型、骨転移、肝転移、肺転移、診断からの期間

及びベースラインの腫瘍量を比例ハザードモデルに含め、日本人 pMMR 集団のデータにモデルを適用し、各因子の HR の推定値及び HR が1であるという帰無仮説を検定する P 値を[表 2.7.3-32]に示す。

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

因子	カテゴリーの比較	HR（95% CI）	P 値
投与群	MK-3475と E7080の併用 / TPC	0.829 (0.478, 1.437)	0.503
組織型	類内膜癌 / 非類内膜癌	0.913 (0.492, 1.694)	0.773
骨転移	無 / 有	0.578 (0.227, 1.470)	0.250
肝転移	無 / 有	0.828 (0.431, 1.591)	0.571
肺転移	無 / 有	0.822 (0.455, 1.487)	0.518
診断からの期間	連続量 / 年	0.843 (0.702, 1.013)	0.069
ベースラインの腫瘍量	連続量 / mm	1.002 (0.999, 1.005)	0.188

日本人 pMMR 集団における各因子の HR の点推定値の方向は、上述した[表 2.7.3-31]の全集団のそれらと同じであった。日本人 pMMR 集団での MK-3475 + E7080併用群で骨転移、肝転移及び肺転移を有する患者の割合が TPC 群よりも高かったという偏りが見られたこと、それらを含む因子を用いて調整した MK-3475と E7080の併用 / TPC の HR が0.829（95% CI：0.478～1.437）となり、全体集団との一貫性が見られるようになったことから、日本人 pMMR 集団においても、MK-3475と E7080の併用は TPC と比較して、臨床的に意味のある PFS の改善を示すことが示唆された。

2.7.3.5.2.4　日本人 dMMR 集団での有効性の結果

- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した日本人 dMMR 集団での PFS の中央値は、MK-3475 + E7080併用群で NR（95% CI：2.0～NR）、TPC 群で3.7ヵ月（95% CI：1.2～7.2）であった（HR = 0.17、95% CI：0.03～0.91、P = 0.0099）[表 2.7.3-33]。
- 日本人 dMMR 集団での PFS の KM 曲線は、早期から 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 2.7.3-19]。
- 日本人 dMMR 集団での OS の中央値は、MK-3475 + E7080併用群で NR（95% CI：11.3～NR）、TPC 群で8.0ヵ月（95% CI：1.2～NR）であった（HR = 0.11、95% CI：0.01～1.13、P = 0.0145）[表 2.7.3-34]。
- 日本人 dMMR 集団での OS の KM 曲線は、早期から 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 2.7.3-20]。
- BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した日本人 dMMR 集団での ORR は、MK-3475 + E7080併用群（62.5%、95% CI：24.5～91.5）が TPC 群（0.0%、95% CI：0.0～52.2）よりも高かった[表 2.7.3-35] [表 2.7.3-36]。
- MK-3475 + E7080併用群の DOR の中央値は、NR（95% CI：9.0+～20.4+ヵ月）であった[表 2.7.3-37]。

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）

Analysis of Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule) in dMMR Participants (ITT Population, Japan Subgroup)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/ 100 Person-months	Median PFS [a] (months) (95% CI)	PFS Rate at 6 months in % [a] (95% CI)
Lenvatinib + Pembrolizumab	8	2 (25.0)	107.1	1.9	NR (2.0, NR)	71.4 (25.8, 92.0)
TPC	5	5 (100.0)	19.4	25.8	3.7 (1.2, 7.2)	20.0 (0.8, 58.2)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio[b] (95% CI)[b]	p-Value
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. TPC					0.17 (0.03, 0.91)	0.0099[c]

[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.

NR = Not reached.

BICR= Blinded Independent Central Review.

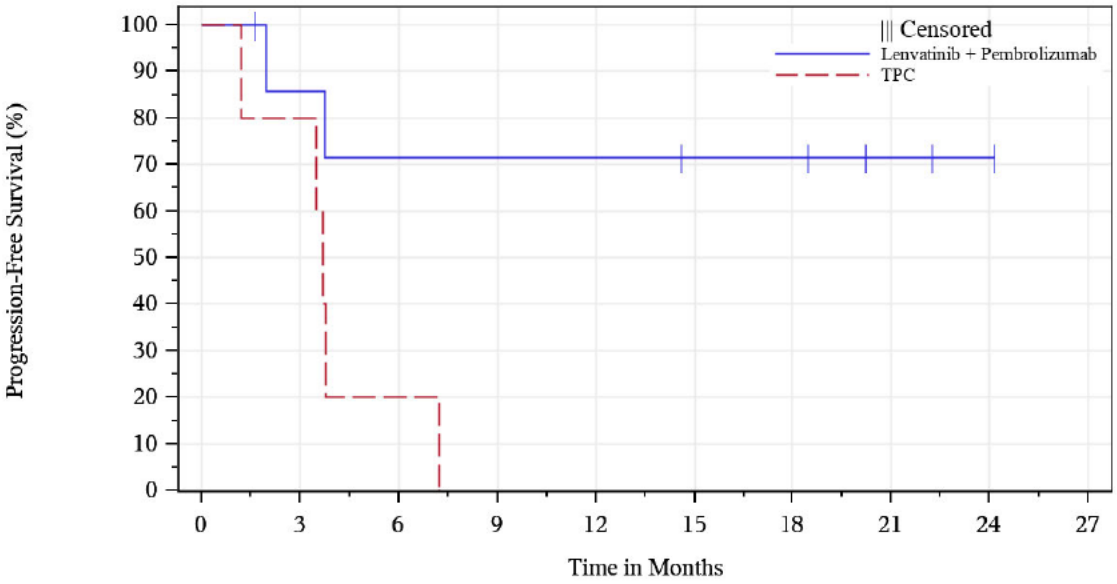
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

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）

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



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	8	6	5	5	5	4	4	2	1	0
TPC	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0

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

表 2.7.3-34　OS の解析（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）

Analysis of Overall Survival
in dMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

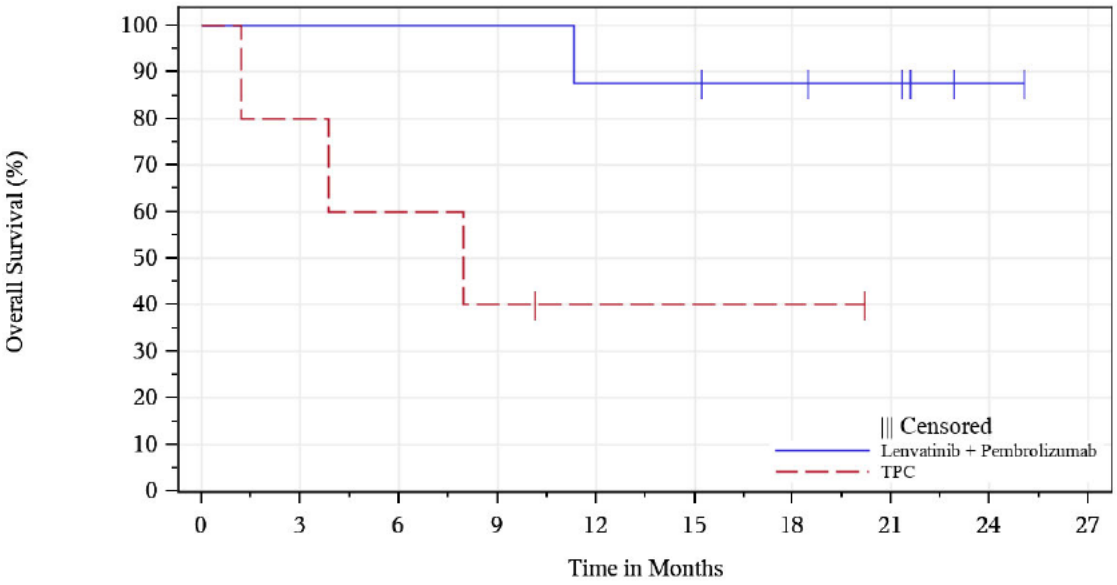
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/ 100 Person-months	Median OS [a] (months) (95% CI)	OS Rate at 12 months in % [a] (95% CI)
Lenvatinib + Pembrolizumab	8	1 (12.5)	157.6	0.6	NR (11.3, NR)	87.5 (38.7, 98.1)
TPC	5	3 (60.0)	43.4	6.9	8.0 (1.2, NR)	40.0 (5.2, 75.3)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio[b] (95% CI)[b]	p-Value
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. TPC					0.11 (0.01, 1.13)	0.0145[c]

[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.
NR = Not reached.
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-20　OS の KM 曲線（日本人、dMMR 集団、ITT 集団）

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
in dMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	8	8	8	8	7	7	6	5	1	0
TPC	5	4	3	2	1	1	1	0	0	0

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

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）
Analysis of Confirmed Objective Response Based on BICR Assessment per RECIST 1.1
in dMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

Treatment	N	Number of Responses	Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. TPC	
				Estimate (95% CI)[a]	p-Value[b]
Lenvatinib + Pembrolizumab	8	5	62.5 (24.5, 91.5)	62.5 (6.9, 86.9)	0.0152
TPC	5	0	0.0 (0.0, 52.2)		

[a] Based on Miettinen & Nurminen method for ORR difference and 95% CI.

[b] One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

BICR = Blinded Independent Central Review.

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

Database cutoff date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adrs]

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）
Summary of Best Overall Response
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1
in dMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

Response Evaluation	Lenvatinib + Pembrolizumab			TPC		
	N	%	95% CI[a]	N	%	95% CI[a]
Participants in population	**8**			**5**		
Complete Response (CR)	2	25.0	(3.2, 65.1)	0	0.0	(0.0, 52.2)
Partial Response (PR)	3	37.5	(8.5, 75.5)	0	0.0	(0.0, 52.2)
Objective Response (CR+PR)	**5**	**62.5**	**(24.5, 91.5)**	**0**	**0.0**	**(0.0, 52.2)**
Stable Disease (SD)	2	25.0	(3.2, 65.1)	4	80.0	(28.4, 99.5)
Disease Control [CR+PR+(SD ≥ 7 Weeks)]	**6**	**75.0**	**(34.9, 96.8)**	**4**	**80.0**	**(28.4, 99.5)**
Clinical Benefit [CR+PR+(SD ≥ 23 Weeks)]	**5**	**62.5**	**(24.5, 91.5)**	**1**	**20.0**	**(0.5, 71.6)**
Progressive Disease (PD)	1	12.5	(0.3, 52.7)	0	0.0	(0.0, 52.2)
Not Evaluable (NE)	0	0.0	(0.0, 36.9)	0	0.0	(0.0, 52.2)
No Assessment (NA)	0	0.0	(0.0, 36.9)	1	20.0	(0.5, 71.6)

[a]Based on binomial exact confidence interval method.
NE: Post-baseline assessment(s) available, but not evaluable.
No Assessment: No post-baseline assessment available for response evaluation.
For best overall response of CR and PR, only confirmed responses are included.
BICR = Blinded independent central review.
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adrs; adtte]

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）
Summary of Time to Response and Duration of Response
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 in Participants with Confirmed Response
in dMMR Participants
(ITT Population, Japan Subgroup)

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=8)	TPC (N=5)
Number of participants with response[a]	5	0
Time to Response (months)		
Mean (SD)	3.7 (1.8)	-
Median (Range)	3.9 (1.9-5.6)	-
Response Duration[b] (months)		
Median (Range)	NR (9.0+ - 20.4+)	-
Number (%[b]) of Participants with Extended Response Duration:		
≥6 months	5 (100.0)	0 (NR)
≥12 months	4 (100.0)	0 (NR)
≥18 months	2 (100.0)	0 (NR)

[a] Includes participants with complete response or partial response
[b] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
NR = Not Reached.
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte; adrs]

2.7.3.6　有効性のまとめ

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、pMMR 集団及び全集団のいずれにおいても、BICR が RECIST 1.1に基づいて評価した PFS、OS 及び 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。

KN775/309試験は、進行・再発の子宮体癌患者に対する MK-3475と E7080の併用療法の有用性を示した最初の無作為化第Ⅲ相試験であり、その結果は、KN146/111試験でみられた当該併用療法の臨床的ベネフィットを裏付けるものであった。

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
付録一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.7.4　臨床的安全性 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 6
2.7.4.1.1.2　安全性を評価した臨床試験の要約 8
2.7.4.1.1.3　安全性評価対象集団の概要 9
2.7.4.1.1.4　安全性の評価方法 11
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2　有害事象 19
2.7.4.2.1　有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 24
2.7.4.2.1.2　死亡 43
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 48
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 51
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 77
2.7.4.3　臨床検査値の評価 84
2.7.4.4　特別な患者集団及び状況下における安全性 84
2.7.4.4.1　内因性要因 85
2.7.4.4.1.1　年齢 85
2.7.4.4.1.2　性別 90
2.7.4.4.1.3　ECOG PS 90
2.7.4.4.1.4　ミスマッチ修復機構（MMR）ステータス 90
2.7.4.4.2　外因性要因 90
2.7.4.4.2.1　地域 90
2.7.4.4.3　免疫原性 91
2.7.4.4.4　薬物相互作用 91
2.7.4.4.5　妊娠及び授乳時の使用 92
2.7.4.4.6　過量投与 92
2.7.4.4.7　薬物乱用 92
2.7.4.4.8　離脱症状及び反跳現象 92

2.7.4.4.9　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 92
2.7.4.5　市販後データ 92
2.7.4.5.1　市販後の使用経験 93
2.7.4.5.2　市販後の副作用 93
2.7.4.5.3　企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の改訂 94
2.7.4.5.4　市販後データにおける結論 94
2.7.4.6　日本人集団の安全性 95
2.7.4.7　付録 107

表一覧

頁

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 7
表 2.7.4-2　安全性評価対象集団 10
表 2.7.4-3　投与状況の要約（APaT 集団） 13
表 2.7.4-4　投与期間別の分布（APaT 集団） 14
表 2.7.4-5　患者の特性（APaT 集団） 17
表 2.7.4-6　有害事象の要約（APaT 集団） 21
表 2.7.4-7　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）（APaT 集団） 27
表 2.7.4-8　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（APaT 集団） 31
表 2.7.4-9　Grade 3以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上）（APaT 集団） 35
表 2.7.4-10　Grade 3以上の副作用 （いずれかの投与群で発現割合1%以上）（APaT 集団） 40
表 2.7.4-11　死亡に至った有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超）（APaT 集団） 44
表 2.7.4-12　重篤な有害事象 （いずれかの投与群で発現割合1%以上）（APaT 集団） 49
表 2.7.4-13　AEOSI の要約（MK-3475）（APaT 集団） 58
表 2.7.4-14　AEOSI（いずれかの投与群で発現割合0%超） （MK-3475）（APaT 集団） 60
表 2.7.4-15　CSAE の要約（E7080）（APaT 集団） 66
表 2.7.4-16　CSAE（いずれかの投与群で発現割合0%超） （E7080）（APaT 集団） 68
表 2.7.4-17　年齢別（65歳未満、65歳以上）の有害事象の要約（APaT 集団） 86
表 2.7.4-18　市販後の副作用の器官別大分類一覧 94
表 2.7.4-19　投与状況の要約 KN775/309試験（日本人 APaT 集団） 100
表 2.7.4-20　有害事象の要約 KN775/309試験（日本人 APaT 集団） 101
表 2.7.4-21　AEOSI の要約 KN775/309試験（日本人 APaT 集団） 103
表 2.7.4-22　CSAE の要約 KN775/309試験（日本人 APaT 集団） 105

付録一覧

頁

付録 2.7.4-1　安全性評価対象集団に用いた臨床試験一覧 108
付録 2.7.4-2　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） KN775/309試験（APaT 集団） 115
付録 2.7.4-3　全 Grade 及び Grade 3以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上） KN775/309試験（APaT 集団） 118
付録 2.7.4-4　治験薬の投与期間で調整した有害事象の要約 KN775/309試験（日本人 APaT 集団） 121
付録 2.7.4-5　全 Grade 及び Grade 3以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） KN775/309試験（日本人 APaT 集団） 123
付録 2.7.4-6　全 Grade 及び Grade 3以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上） KN775/309試験（日本人 APaT 集団） 126

略号及び用語の定義

略号	定義	
2L+	Second line therapy or greater	二次治療以降
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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
CSAE	Clinically Significant Adverse Event	レンバチニブの特に注目すべき有害事象
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
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
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma	頭頸部扁平上皮癌
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ISS	Integrated Summary of Safety	－
KN	KEYNOTE	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
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
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
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
pMMR	Mismatch repair proficient	ミスマッチ修復機構保有
PS	Performance status	全身状態の指標
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
Q2W	Every 2 weeks	2週間間隔
Q3W	Every 3 weeks	3週間間隔
QD	Once daily	1日1回
QW	Every 1 week	1週間間隔
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
RSD	Reference safety dataset	安全性参照集団
TPC	Treatment of physician’s choice	治験担当医師選択治療
UC	Urothelial carcinoma	尿路上皮癌

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

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）

本承認申請では、いずれの臨床試験も安全性の評価資料としたが、このうち、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の併用療法の主要な安全性試験として評価した。KN775/309試験の用法及び用量の設定根拠となった KN523/115試験及び KN146/111試験も本承認申請に含めた。本承認申請で安全性を評価した臨床試験一覧を[表 2.7.4-1]に、各臨床試験の要約を[2.7.4.1.1.2 項]に示した。

本承認申請では、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、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［治験担当医師選択治療（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試験における MK-3475+E7080併用群の安全性プロファイルと MK-3475及び E7080の単独療法の確立された安全性プロファイルを比較した。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が様々な適応症を通じて一致していることを確認した。安全性評価対象集団の要約を[表 2.7.4-2]に、安全性評価対象集団に用いた臨床試験一覧を[付録 2.7.4-1]に示した。

表 2.7.4-1　　安全性評価に用いた臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	評価対象例数（日本人例数）	投与群	主な評価項目	試験状況
評価	国内及び海外	KEYNOTE-775/E7080-309試験（KN775/309試験）	III	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	827例（104例†）	MK-3475+E7080併用群： MK 3475 200 mg Q3W+E7080 20 mg QD 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 QW3週投与後1週休薬	有効性 安全性	実施中
評価	国内	KEYNOTE-523/E7080-115試験（KN523/115試験）	Ⅰb	非盲検	特定の固形がん（NSCLC、RCC、EC、UC、HNSCC、悪性黒色腫）患者	6例（6例†）	E7080 20 mg QD＋MK-3475 200 mg Q3W	安全性 有効性 薬物動態	完了
評価	海外	KEYNOTE-146/E7080-111試験（KN146/111試験）	Ⅰb/Ⅱ	非盲検	特定の固形がん（EC、RCC、NSCLC、UC、HNSCC、悪性黒色腫）患者	286例（0例）	Ⅰb相 E7080 24 mg QD （E7080は、開始用量24 mg から20 mg、14 mg まで用量漸減）+MK-3475 200 mg Q3W Ⅱ相 E7080 20 mg QD＋MK-3475 200 mg Q3W	有効性 安全性	実施中

注：実施中の試験とは、データカットオフ日までに最終来院日を迎えていない臨床試験である。
データカットオフ日：KN775/309試験：2020年10月26日、KN146/111試験：2019年1月10日
E7080：レンバチニブ、MK-3475：ペムブロリズマブ、QD：1日1回投与、Q3W：3週間間隔投与、TPC：治験担当医師選択治療、 EC：子宮体癌、RCC：腎細胞癌、NSCLC：非小細胞肺癌、UC：尿路上皮癌、HNSCC：頭頸部扁平上皮癌
† 日本人例数