表 2.7.6-2　　KN775/309 試験で使用した治験薬

薬剤名	用量	投与間隔	投与方法
MK-3475	200 mg	3週間間隔	静脈内投与
E7080	20 mg	1日1回	経口投与
ドキソルビシン	60 mg/m^2	3週間間隔	静脈内投与
パクリタキセル	80 mg/m^2	1週間間隔3週投与後1週休薬	静脈内投与

2.7.6.2.1.1.2　　主な組入れ基準

1) 組織学的に子宮体癌と診断された患者
2) 進行、再発又は遠隔転移を有する患者
3) 子宮体癌に対するプラチナ製剤を含む全身性の化学療法を1レジメン以上施行後に画像診断で PD が確認された患者（プラチナ製剤を含む術前化学療法又は術後補助化学療法を施行した患者では、プラチナ製剤を含む化学療法を追加で1レジメンまで許容される）
4) RECIST 1.1の基準に準じた測定可能な標的病変を有していることが BICR で確認されている患者
5) ECOG PS が0又は1の患者

2.7.6.2.1.1.3　　目的及び評価項目

主要目的	主要評価項目
MK-3475と E7080の併用療法は、TPC に対して PFS の優越性を示すことを検証する。	PFS：無作為割付けから最初に記録された PD（RECIST 1.1に基づく BICR 判定）又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
MK-3475と E7080の併用療法は、TPC に対して OS の優越性を示すことを検証する。	OS：無作為割付けから原因を問わない死亡までの期間
副次目的	副次評価項目
MK-3475と E7080の併用療法と TPC の BICR に基づく ORR を比較する。	ORR： RECIST 1.1に基づき BICR が判定する CR 又は PR の最良総合効果を得た患者の割合
EORTC QLQ-C30のグローバルスコアを用いて、MK-3475と E7080の併用療法と TPC が健康関連 QOL に及ぼす影響を、pMMR 集団及び全集団のそれぞれで比較する。	健康関連 QOL : EORTC QLQ-C30のグローバルスコア
MK-3475と E7080の併用療法の安全性及び忍容性を、pMMR 集団及び全集団のそれぞれで比較する。	AE、SAE、免疫関連有害事象の発現割合 AEによって治験薬の投与を中止した患者の割合 毒性による治療脱落までの期間（無作為割付け

	からAEによって治験薬の投与を中止するまでの期間）
MK-3475と併用投与した場合のpMMR集団及び全集団でのE7080の母集団薬物動態の特性を明らかにする。	E7080の血漿中濃度の経時変化
E7080への曝露とE7080に関連する安全性事象との関係を、pMMR集団と全集団で評価する。	E7080のクリアランス及びAUC

2.7.6.2.1.1.4　　目標及び登録例数

- 目標症例数：780例
- 登録例数：827例（MK-3475＋E7080併用群：411例、TPC群：416例）

2.7.6.2.1.1.5　　統計手法

有効性の主要解析対象集団は無作為化されたすべての患者（ITT）集団とした。無作為割付けされた全患者をこの集団に含めた。患者は無作為に割り付けられた投与群に含めて解析した。ノンパラメトリックなKM法を用いて、各投与群のPFS曲線及び生存曲線をそれぞれ推定し、PFS及びOSの治療群間差をlog-rank検定により評価した。2群間のORRの比較には、Miettinen and Nurminen法を用いた。主要目的であるpMMR及び全集団でのPFS及びOSの解析、ORRの解析での第一種の過誤の確率の合計は、片側0.025に厳密に制御した。

安全性解析は、無作為割付けされた全患者のうち、APaT集団で実施した。安全性データの解析は、段階的アプローチ（tiered approach）を用いた。安全性データの解析は、段階（Tier）に応じて、統計学的な推定及び記述統計量を用いて実施した。

2.7.6.2.1.2　　結果

2.7.6.2.1.2.1　　患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

<u>患者の内訳</u>

MK-3475＋E7080併用群：411例が無作為割付けされ、406例が治験薬の投与を受けた。このうち、124例（30.5%）が治療を継続中で、282例（69.5%）が治療を中止した。

TPC群：416例が無作為割付けされ、388例が治験薬の投与を受けた。このうち、103例（26.6%）が治療を終了又は継続中であり、285例（73.5%）が治療を中止した。

<u>年齢：中央値（範囲）</u>

MK-3475＋E7080併用群：64.0歳（30歳～82歳）

TPC群：65.0歳（35歳～86歳）

<u>性別</u>

MK-3475＋E7080併用群：女性411例（100%）、男性0例（0%）
TPC 群：女性416例（100%）、男性0例（0%）

民族

MK-3475＋E7080併用群：ヒスパニック系又はラテン系以外308例（74.9%）、ヒスパニック系又はラテン系60例（14.6%）、報告なし34例（8.3%）、不明9例（2.2%）
TPC 群：ヒスパニック系又はラテン系以外287例（69.0%）、ヒスパニック系又はラテン系73例（17.5%）、報告なし46例（11.1%）、不明10例（2.4%）

人種

MK-3475＋E7080併用群：アジア人85例（20.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人17例（4.1%）、白人261例（63.5%）、その他12例（2.9%）、未入手36例（8.8%）
TPC群：アジア人92例（22.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人14例（3.4%）、白人246例（59.1%）、その他20例（4.8%）、未入手44例（10.6%）

2.7.6.2.1.2.2　有効性の結果

1回目の中間解析においてKN775/309試験は、pMMR集団と全集団の両方でPFS及びOSの主要仮説、並びにORRの副次仮説について、あらかじめ定義された成功基準を満たした。

2.7.6.2.1.2.2.1　主要評価項目

pMMR集団

- プラチナ製剤を含む全身性化学療法による前治療に抵抗性であった進行子宮体癌患者（pMMR集団）でのPFSについて、MK-3475とE7080の併用療法はTPCに対して優越性を示し、統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。PFSのHRは0.60［95%CI：0.50～0.72、P<0.0001］であった。
- 前治療に抵抗性であった進行子宮体癌患者（pMMR集団）でのOSについて、MK-3475とE7080の併用療法は、TPCに対して優越性を示し、統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。OSのHRは0.68（95% CI：0.56～0.84、P＝0.0001）であった。
- TPCと比較したMK-3475とE7080の併用療法によるPFS及びOSの改善は、pMMR集団で解析された主要な部分集団（組織型を含む）でも一貫して認められた。

全集団

- プラチナ製剤を含む全身性化学療法による前治療に抵抗性であった進行子宮体癌患者（全集団）でのPFSについて、MK-3475とE7080の併用療法はTPCに対して優越性を示し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。PFSのHRは0.56（95% CI：0.47～0.66、P<0.0001）であった。

- 前治療に抵抗性であった進行子宮体癌患者（全集団）での OS について、MK-3475と E7080の併用療法は TPC に対して優越性を示し、統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。OS の HR は0.62（95% CI：0.51～0.75、P<0.0001）であった。
- TPC と比較した MK-3475と E7080の併用療法による PFS 及び OS の改善は、全集団で解析された主要な部分集団（組織型を含む）でも一貫して認められた。

2.7.6.2.1.2.2.2　副次評価項目

pMMR 集団

- 前治療に抵抗性であった進行子宮体癌患者（pMMR 集団）での ORR について、MK-3475と E7080の併用療法は、TPC に対して優越性を示した（30.3% vs 15.1%）。MK-3475＋E7080併用群は TPC 群と比較して統計的かつ臨床的に有意に奏効が持続した。
- TPC と比較した MK-3475 と E7080の併用療法による ORR の改善は、pMMR 集団で解析された主要な部分集団（組織型を含む）でも一貫して認められた。
- MK-3475＋E7080併用群と TPC 群との間で、EORTC QLQ-C30の QOL スコアに差は認められなかった。

全集団

- 前治療に抵抗性であった進行子宮体癌患者（全集団）での ORR について、MK-3475と E7080の併用療法は、TPC に対して優越性を示した（31.9% vs 14.7%）。MK-3475＋E7080併用群は TPC 群と比較して統計的かつ臨床的に有意に奏効が持続した。
- TPC と比較した MK-3475 と E7080の併用療法による ORR の改善は、全集団で解析された主要な部分集団（組織型を含む）で一貫して認められた。
- MK-3475＋E7080併用群と TPC 群との間で、EORTC QLQ-C30の QOL スコアに差は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.2.3　dMMR 集団における有効性の結果の要約

- PFS、OS 及び ORR について、MK-3475と E7080の併用療法は TPC よりも優れていた。
- BICR により評価された奏効例の DOR に関して、MK-3475＋E7080併用群では TPC 群よりも奏効が持続した。

2.7.6.2.1.2.2.4　安全性の結果

以下に AE の要約を示す。

表 2.7.6-3　　有害事象の要約

KN775/309 試験（APaT 集団）

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

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388	
with one or more adverse events	405	(99.8)	386	(99.5)
with no adverse event	1	(0.2)	2	(0.5)
with drug-related[a] adverse events	395	(97.3)	364	(93.8)
with toxicity grade 3-5 adverse events	361	(88.9)	282	(72.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	316	(77.8)	229	(59.0)
with serious adverse events	214	(52.7)	118	(30.4)
with serious drug-related adverse events	135	(33.3)	55	(14.2)
with dose modification[b] due to an adverse event	380	(93.6)	161	(41.5)
with dose interruption[c] due to an adverse event	281	(69.2)	105	(27.1)
interruption of Pembrolizumab	203	(50.0)	0	(0.0)
interruption of Lenvatinib	238	(58.6)	0	(0.0)
interruption of both Pembrolizumab and Lenvatinib	125	(30.8)	0	(0.0)
with dose reduction[d] due to an adverse event	270	(66.5)	50	(12.9)
who died	23	(5.7)	19	(4.9)
who died due to a drug-related adverse event	6	(1.5)	8	(2.1)
discontinued[e] due to an adverse event	134	(33.0)	31	(8.0)
discontinued Pembrolizumab	76	(18.7)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	125	(30.8)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	57	(14.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	108	(26.6)	22	(5.7)
discontinued Pembrolizumab	40	(9.9)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	92	(22.7)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	20	(4.9)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	88	(21.7)	14	(3.6)
discontinued Pembrolizumab	60	(14.8)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	81	(20.0)	0	(0.0)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	50	(12.3)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	61	(15.0)	8	(2.1)
discontinued Pembrolizumab	28	(6.9)	0	(0.0)
discontinued Lenvatinib	50	(12.3)	0	(0.0)

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

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
discontinued both Pembrolizumab and Lenvatinib	17	(4.2)	0	(0.0)

[a] Determined by the investigator to be related to the drug.
[b] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.
[c] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose interruption of either Pembrolizumab or Lenvatinib.
[d] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the dose reduction for only Lenvatinib.
[e] For Lenvatinib + Pembrolizumab, the discontinuation of either Pembrolizumab or Lenvatinib.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 120 days of last dose are included.
MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.03
TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

2.7.6.2.1.3　　結論

有効性の結論

pMMR 集団及び全集団のいずれにおいても、プラチナ製剤を含む治療後に増悪した進行子宮体癌患者での PFS、OS 及び ORR について、MK-3475と E7080の併用療法は TPC に対して優越性を示した。

また、以下の主要な有効性の結果は、pMMR 集団及び全集団に共通して認められた。

- TPC と比較した MK-3475と E7080の併用療法による治療有益性（OS、PFS 及び ORR）は、進行子宮体癌の患者で解析されたすべての主要な部分集団（組織型を含む）において一貫して認められた。
- MK-3475 + E7080併用群と TPC 群との間で、EORTC QLQ-C30による QOL スコアに差は認められなかった。

安全性

- MK-3475と E7080の併用療法は、臨床的に管理可能な安全性を示した。治験薬の投与中に発現した AE は、概して支持療法及び用量変更により管理可能であった。
- MK-3475の AEOSI の多くは、治験薬の休薬、ステロイドの投与及び一般的な支持療法で管理可能であった。また、E7080の特に注目すべき有害事象（CSAE）においても、治験薬の休薬、減量、及び支持療法で管理可能であった。

2.7.6.2.1.4　公表文献

なし

2.7.6.2.2　特定の固形がん患者を対象としたレンバチニブ及びペムブロリズマブ併用の非盲検臨床後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-523/E7080-115試験：KN523/115試験）（評価資料）

2.7.6.2.2.1　試験方法

2.7.6.2.2.1.1　概要

開発の相

後期第Ⅰ相

治験実施医療機関

国内1施設：[redacted]

治験実施期間

治験開始日（第1症例の同意取得日）：2017年1月12日

治験終了日：2020年4月15日

治験デザイン

本試験は、特定の固形がん患者†を対象に、MK-3475と E7080の併用投与での忍容性及び安全性を確認するために実施した後期第Ⅰ相非盲検試験である。

† NSCLC、RCC、EC、UC、HNSCC 又は悪性黒色腫（ブドウ膜黒色腫を除く）

本試験は、21日間の治療サイクルとし、1コースでは MK-3475 200 mg Q3W の静脈内投与及び E7080 20 mg QD の経口投与を実施した。各用量の忍容性の確認のため、その用量を投与したコース（21日間）で発現した DLT を評価した。各コホートの患者6例中1例以下に DLT が発現した場合、そのコホートで投与した用量は忍容可能であると定義した。いずれかのコホートで2例以上の DLT が認められた場合には組入れを中断し、治験依頼者及び治験担当医師が DLT の性質及び重症度を確認し、治験継続が可能と判断した場合、最大6例まで組入れを継続することとした。治験継続が可能な場合は合計10例まで組み入れることとした。合計10例中3例以下に DLT が認められた場合、その用量は忍容可能と判断した。治験依頼者及び治験担当医師は、必要に応じて、効果安全性評価アドバイザーに用量に関する検討について意見を聞くこととした。

治験依頼者と治験担当医師との検討により、MK-3475 200 mg Q3W 及び E7080 20 mg QD の用量段階で忍容性が認められなかった場合には、E7080の用量を14 mg QD に減量し、MK-3475 200 mg Q3W と併用するか治験中止を考慮し、必要に応じて治験実施計画書を改訂することとした。必要に応じて、効果安全性評価アドバイザーに用量に関する検討について助言を受けることとした。

DLT の評価ができない可能性がある場合（例：第1コース中に治療に関連した毒性以外の理由により、E7080の予定投与量の75%以上の投与ができなかった患者がいた場合）、治験担当医師と治験依頼者は、当該患者を DLT 解析対象集団に含めるか否かを検討し、DLT の評価不能とした場合は、患者を補充することとした。

DLT：

以下のいずれかと定義した。

- 第1コース中に下表に示す血液学的又は非血液学的毒性のいずれかの事象が発現し、MK-3475又は E7080との因果関係が否定できないと考えられた場合
- 第1コース中に治療に関連した毒性の結果、E7080の予定投与量の75%以上を投与できなかった場合
- 第1コースで治療に関連した毒性により治療を中止した場合
- 治療に関連した毒性が DLT 基準を満たしていなくても、治療に関連した毒性のために第2コースで MK-3475の投与開始が2週間以上遅れた場合

表 2.7.6-4　　用量制限毒性の一覧

毒性の種類	毒性の CTCAE*Grade
血液毒性	7日以上続く Grade 4の好中球減少症
	Grade 3又は Grade 4の発熱性好中球減少症 [a]
	出血に関連する及び/又は血小板輸血を要する25,000 /mm^{3}未満の血小板減少症
非血液毒性	すべての Grade 4又は Grade 5の毒性
	3日を超えて持続する Grade 3の毒性、ただし以下は除く -医療介入によって72時間以内にコントロールされる悪心、嘔吐、下痢
	落屑を伴わず、粘膜病変を伴わず、ステロイドを必要とせず、次回の MK-3475予定投与までに Grade 1に回復する Grade 3の発疹
	薬物治療でコントロールできない Grade 3の高血圧
	Grade 3以上の消化管穿孔
	内科的又は外科的介入を必要とする Grade 3以上の離開
	いずれかの Grade の血栓塞栓性イベント
	Grade 3の非血液学的検査値が認められた場合で、患者の治療のために医学的介入が必要な場合又はその毒性が入院につながる場合

*CTCAE = 有害事象共通用語規準 v4.03
[a]Grade 3は、好中球絶対数<1000 /mm^{3}で、1回の体温が>38.3°C（101°F）又は持続体温が≥38°C（100.4°F）で1時間以上持続した場合と定義する。Grade 4は好中球絶対数<1000 /mm^{3}で、1回の体温が>38.3°C（101°F）又は持続体温が≥38°C（100.4°F）で1時間以上持続した場合と定義され、生命を脅かす結果があり、緊急介入の適応となる。

毒性所見に明確な別の原因（例：原疾患の進行）が存在したり、一過性（72時間以下）の臨床検査値異常で関連する臨床的に重要な徴候又は症状を伴わない場合は、治験担当医師の判断に基づき非 DLT とみなすことができる。

治験の構成：

本試験は、前治療期、治療期及び継続期の3期で構成された。

(1)　前治療期

前治療期（同意を取得後、治験実施計画書の適格性を確認するためのスクリーニング期間、及び治療前の治験実施計画書の適格性を確認するためのベースライン期間）は28日間を超えないように設定された。

(2)　治療期

治療期は、各患者の第1コース（21日間）とされた。各患者の治療期は、第1コースの治療を完了した後、又は早期に中止した場合に終了した。第1コースで治験薬の投与を中止した患者は、継続期の追跡調査期間の投与中止時来院に移行した。第1コースを完了した患者は、継続期の投与期間に移行した。

(3)　継続期

継続期は、患者が第1コースを完了した後に開始し、患者が投与中止時来院を完了した時点で終了した。投与期間と追跡調査期間から構成された。

a)　投与期間（継続期）

治療期終了時に試験治療が継続されている患者は、同一の治療を継続した。治験薬の投与を中止した患者は、投与期間後の観察期間に移行した。

b)　追跡調査期間（継続期）

追跡調査期間は投与中止時来院として実施された。投与中止時来院は、治験薬の最終投与後30日以内に実施した。

<u>治験薬、用量、投与方法</u>

E7080：

- E7080は4 mgカプセル及び10 mgカプセルとして提供された。E7080は、21日間サイクルで、毎日同じ時刻に、水とともに（食事の有無にかかわらず）経口投与した。各コースの第1日では、両薬剤を投与する場合、E7080をMK-3475の点滴終了から約1時間以内に投与することとした。

MK-3475：

- MK-3475の各バイアルには溶液4 mL中MK-3475 100 mgが含まれていた。MK-3475 200 mgを30分間点滴静注（25分～40分の点滴時間を許容）、Q3Wで投与した。MK-3475は、最長でC1D1の2年後まで投与された。

治験薬の用量変更：

第1コース：

- DLTが発生した場合

MK-3475とE7080の投与を直ちに中断することとした。毒性がGrade 0～1（E7080投与に関連した毒性の場合はGrade 2まで）又はベースラインに回復し、治験担当医師が治験の継続を決定した場合には、第2コースにおいて、MK-3475は同用量（ガイダンスに従い中止を必要とした毒性を除

く）、及び1段階低用量の E7080で治療を再開することとした。

- DLT なし

治験担当医師により臨床的に必要と判断された場合は E7080の投与を中断し、適切なタイミングで同用量にて治療を再開することとした。

第2コース以降：

MK-3475と E7080の併用療法に関連する毒性が発現した患者に対する E7080の減量及び休薬は、規定されたガイダンスに従った。4 mg/日を下回る減量（4 mg 隔日投与）については、治験依頼者と検討することとした。減量した場合は、増量は不可とした。MK-3475は薬剤関連毒性及び重度又は生命を脅かす AE に対して中止された。

治験薬の投与中断は、医療あるいは外科的理由又は治験薬投与とは無関係な理由（例、待機手術、無関係な医学的事象、患者の休暇又は祝日）の場合にも認められた。この場合、治験依頼者と検討されない限り、中断から3週間以内に治療を再開することとした。

投与期間

MK-3475と E7080の併用療法の忍容性を確認するため、治療期の投与を1コース（21日間）とした。その後、投与期間（継続期）として、PD、許容できない毒性の発現、同意撤回、又は治験依頼者が治験を中止するまで、治験薬の投与を継続できることとした。

2.7.6.2.2.1.2　　主な組入れ基準

主要な選択基準

- 組織学的又は細胞学的に特定の固形がんと診断され、標準療法による治療後に進行したかあるいは他に適切な治療法がない成人患者（20歳以上）
- ニボルマブ又は MK-3475で承認されたがんの種類を有する患者でそれらの治療を受けていない患者
- mRECIST 1.1に基づき測定可能な標的病変を1つ以上有しており、治験実施計画書で定義された腎機能、骨髄機能、血液凝固機能、肝機能の基準を満たす患者

その他の主要な組入れ選択基準

- 降圧薬の投与の有無によらず血圧が適切にコントロールされた患者［定義：スクリーニング時の血圧が≤150/90 mmHg であり、C1D1前1週間以内に降圧薬の変更がない場合］
- ECOG PS が0又は1の患者

主な除外基準

- 治験薬の初回投与前28日以内（又は半減期の5倍のいずれか短い方）に抗がん剤治療を受けた患者、又は治験薬初回投与前28日以内に他の治験薬を投与された患者
- 治験組入れ前28日以内に何らかの生物学的反応修飾物質（例、顆粒球コロニー刺激因子）を投与された患者
- E7080又はいずれかの PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤又は PD-L2阻害剤による前治療歴を有する

患者（PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤又はPD-L2阻害剤による前治療が許容されている悪性黒色腫及びNSCLCなどの癌種を除く）

2.7.6.2.2.1.3　　目的及び評価項目

主要目的

特定の固形がん患者を対象にMK-3475とE7080の併用療法の忍容性及び安全性を確認する。

副次目的

irRECIST及びmRECIST 1.1に基づく以下の有効性評価項目を評価する:

- ORR
- DOR
- MK-3475及びE7080の薬物動態プロファイルを評価する
- MK-3475に対するADAの検出

2.7.6.2.2.1.4　　目標症例数及び登録例数

目標症例数：6～10例

登録例数：6例

2.7.6.2.2.1.5　　評価方法

有効性

腫瘍評価［胸部、腹部、骨盤及び他の既知の疾患部位のコンピュータ断層撮影（CT）/MRI検査］は、irRECIST及びmRECIST 1.1の両方に基づいて実施された。治療法はirRECISTに基づき治験担当医師が決定した。

腫瘍評価は、前治療期及び継続期［24週目までは6週間ごと（±1週間、C1D1から計数）、その後は9週間ごと（±1週間）］に実施した。スクリーニング時に頭部画像検査を実施し、CRを確認するため、又は臨床的に適応がある場合は、フォローアップを実施した。頭部画像検査は、既治療の適格な脳転移が認められた患者について、すべての腫瘍評価時点で実施することとした。骨スキャンはスクリーニング時、24週毎（必要に応じて）、又は臨床的に適応がある場合はより早く、そしてCRの確認時に実施した。PDが認められずに治療を中止した例については、PDが確認されるか、別の治療が開始されるまで、スケジュールに従って腫瘍評価も実施した。

奏効（PR又はCR）は、最初に奏効と判定されてから4週間以上経過後に確認され、概して次回の予定腫瘍評価時点で確認された。なお、腫瘍評価時点がPDであった場合は、少なくとも4週間治療を継続し、腫瘍評価を再実施することが可能とされたが、概してimmune-related（ir） PDを確認するため実施された次回の予定腫瘍評価時点で確認された。再度の画像検査で、PDが示された初回腫瘍評価と比較して腫瘍量の減少が認められた場合には、治療スケジュールどおりに治療を継続することとした。

再度の画像検査で irPD が確認された場合、患者は治験薬の投与を中止することとした。最初の PD 確認後に治験薬の投与を継続するか否かは、患者の臨床状態に基づいて治験担当医師が判断することとした。腫瘍評価は mRECIST 1.1に基づき判定したが、従来の RECIST 1.1で言及されている最大5個、1臓器あたり最大2個の標的病変とは違い、最大10個、1臓器あたり最大5個の標的病変を選択可能とした。

薬物動態

血清中 MK-3475濃度、血漿中 E7080濃度及び血清中 ADA を測定した。

薬力学／薬理ゲノム学

探索的予測バイオマーカーの開発のため、治験薬初回投与前（C1D1）、1コースの第15日（C1D15）、2～18コースまでを含むその後のコースの1日目及び投与終了時の評価時に、同意を得た患者から血液検体を採取した。

治療前に採取された突然変異、他の遺伝子変異、遺伝子又は蛋白質［PD-1/PD-L1/PD-L2発現状況及び他の関連バイオマーカー（例、腫瘍浸潤リンパ球、T 細胞レパトア、RNA シグネチャープロファイル、遺伝子変異量）］を評価する可能性があるため、保管されたホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織又は新たに得た生検検体を、同意を得た患者から収集した。

標的分子との結合度のマーカー、関連する薬力学的バイオマーカー、及び有効性の潜在的マーカーを含むバイオマーカーを評価するために、同意を得た患者から任意で腫瘍生検検体を新たに採取することとした。新たな生検は、治験薬初回投与前及び初回投与後3～6週間の時点で実施することとした。

治験薬の初回投与前（C1D1）、1コースの第15日の投与前、2～18コースまでを含むその後のコースの1日目及び投与終了評価時に、循環血中の遊離核酸を分離するための血漿検体及び免疫細胞プロファイリング用の全血検体を、同意を得た患者から採取した。

安全性

安全性評価は、CTCAE v4.03を用いて、すべての AE と SAE をモニタリングし、血液学、生化学、尿検査、身体的所見、バイタルサイン、心電図、左心室駆出率を含む心エコー又はマルチゲート取得スキャンを定期的に実施して記録した。

生体試料分析法

MK-3475の血清中濃度及び E7080の血漿中濃度は検証された手法を用いて測定した。血清中 ADA は確立された手法を用いて検出した。

2.7.6.2.2.1.6　　統計手法

評価項目

現在実施中の臨床データに基づき、治験実施計画書に規定された「irRECIST に基づく有効性評

価項目」と「RECIST 1.1に基づく ORR（24週時）」は、「RECIST 1.1に基づく有効性評価項目」、「RECIST 1.1に基づく ORR」とほぼ同様の結果であったことから解析計画から除外された。

主要評価項目

主要目的は、特定の固形がんを有する患者を対象に、MK-3475と E7080の併用療法に対する忍容性及び安全性を確認することであった。したがって、主要評価項目は DLT を含む安全性関連評価項目とした。

副次評価項目

有効性評価項目に関連する副次評価項目は、mRECIST 1.1に基づく ORR 及び DOR とされた。これらの有効性評価項目は以下のように定義した。

ORR は、CR 又は PR の BOR が得られた患者の割合と定義した。

DOR は、CR 又は PR が最初に記録されてから、PD が最初に記録された日（mRECIST 1.1に基づく）又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。

患者が併用療法を受けている間の MK-3475の血清中濃度及び E7080の血漿中濃度、E7080の血漿中濃度を用いたノンコンパートメント解析によって導かれた薬物動態パラメータも副次評価項目であった。血清中 ADA も測定した。

解析対象集団

DLT 解析対象集団は、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく第1コースを完了し、治験薬の服薬遵守率が75%以上で DLT の評価が実施された患者、及び第1コース中に DLT が発現した患者と定義し、忍容性を確認するための解析対象集団とした。安全性解析対象集団／有効性解析対象集団には、治験薬が1回以上投与された全例が含まれた。薬物動態解析対象集団は、MK-3475及び E7080を1回以上投与され、血中濃度データが評価可能な全患者と定義した。

有効性解析

有効性の解析は、有効性解析対象集団に基づいて行った。BOR を要約し、ORR とそれに対応する正確な両側95% CI を算出した。DOR も KM 法により集計し、経時的にプロットした。同様に、PFS 及び反応までの時間（TTR）も解析した。DCR、CBR、及び対応する正確な両側95%CI も算出した。ベースライン後の nadir における標的病変の直径の合計（最大腫瘍縮小）のベースラインからの変化率について、ウォーターフォールプロット図を提示した。

薬物動態解析

MK-3475併用下における E7080の主要薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて算出し、薬物動態解析対象集団を用いて単回投与後の過去のデータと比較した。

本試験及び他の試験から得られたデータに基づき、薬物動態パラメータの特徴を明らかにするために母集団薬物動態解析を実施し、提案された投与法を裏付けることとした。

薬力学解析

可溶性、組織、遺伝的及び/又は画像上のバイオマーカーに対する MK-3475と E7080の併用療法の効果は、記述統計量を用いて要約することとした。薬物動態／薬力学の関係をグラフで探索することとし、さらにモデルに基づく解析により検討することとした。

忍容性／安全性解析

すべての忍容性解析はDLT解析対象集団に対して実施した。DLTの発現例数及び割合を算出した。安全性解析は安全性解析対象集団に対して実施した。AE及びSAEの発現例数と割合を器官別大分類及び基本語別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図について要約統計量を提示し、ベースラインからの変化についても集計した。

症例数の設定根拠

症例数の設定（6～10例）は、統計的な検出力に基づくものではなかった。

2.7.6.2.2.2　結果

2.7.6.2.2.2.1　患者の内訳

MK-3475 200 mg Q3WとE7080 20 mg QDの併用療法を1回以上受けた患者は計6例であった。6例全例が治験実施計画書に従い第1コースで治療を完了し、継続期に移行した。このうち、5例はPDにより投与を完了し、1例はAEにより治験薬の投与を中止した。6例全例がDLT解析対象集団、安全性解析対象集団、有効性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団として評価を行った。

2.7.6.2.2.2.2　有効性の結果

mRECIST 1.1に基づく治験担当医師判定のORRは、33.3%（95%CI：4.3～77.7）であり、1例（16.7%）にCRが確認され、1例（16.7%）にPRが確認された。SDは2例（33.3%）、PDは2例（33.3%）に報告された。計5例（83.3%）に腫瘍量の減少が認められた。奏効例2例では、70%以上の縮小（-74.25%及び-77.27%）が認められた。奏効例2例で観察されたDORは16.8ヵ月と37.5ヵ月であった。TTRは1.2ヵ月と1.4ヵ月であった。

2.7.6.2.2.2.3　薬物動態の結果

MK-3475と併用した初回投与（C1D1）後のE7080の最高血中濃度（Cmax）の平均は374 ng/mL、最高血中濃度到達時間（Tmax）の中央値は3.85時間であった。AUC $_{(0\text{-}t)}$ の平均値は3370 ng•h/mLであった。反復投与（C1D15）後のE7080の定常状態での最高血中濃度（Css,max）の平均は443 ng/mL、定常状態での最高血中濃度到達時間（Tss,max）の中央値は7.14時間であった。AUC $_{(0\text{-}t)}$ の平均値は4840 ng•h/mLであった。Cmax及びAUC $_{(0\text{-}t)}$ に基づくE7080の平均蓄積比はそれぞれ1.14及び1.46であり、蓄積性は比較的低いことが示された。

本試験で認められたMK-3475の血清中濃度は、これまでに実施されたMK-3475単独投与試験と概して一致していた。

またADA陽性例は認められなかった。これは、以前の免疫原性評価によるMK-3475単独投与後の免疫原性発現割合が低いことと一致する。

2.7.6.2.2.2.4　安全性の結果

DLT解析対象集団においてDLTの発現はなかった。6例全例にAEの発現が認められた。最も多く報告されたAEは、AST増加及び高血圧（各6例：100.0%）、甲状腺機能低下症、疲労及びALT

増加（各5例：83.3%）、悪心、食欲減退及び蛋白尿（各4例：66.7%）であった。Grade 3の AE は5例（83.3%）に発現したが、Grade 4又は5の AE の発現はなかった。治験中に1例以上に発現した Grade 3の AE は、AST 増加、ALT 増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各2例： 33.3%）であった。

6例全例に副作用の発現が1件以上認められた。最も多く報告された副作用は、高血圧（6例：100.0%）、甲状腺機能低下症、ALT 増加及び AST 増加（各5例：83.3%）、並びに疲労及び蛋白尿（各4例：66.7%）であった。

本治験では治験薬の投与中の AE による死亡はなかったが、1例に SAE［肺臓炎（Grade 3）］が発現し、両治験薬の投与を中止した。当該患者は、E7080最終投与32日後（MK-3475最終投与42日後）に肺臓炎（Grade 5）により死亡した。肺臓炎は、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。非致死性の SAE は4例（66.7%）に発現した。非致死性の SAE は、アスペルギルス感染、胆管狭窄、肺臓炎及び亜イレウス（各1例）であった。このうち、アスペルギルス感染及び亜イレウスは回復した。アスペルギルス感染、胆管狭窄及び亜イレウスは、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。アスペルギルス感染、胆管狭窄、肺臓炎の発現により、3例（50.0%）が E7080の投与を中止した。体重減少、胆管狭窄、及び肺臓炎の発現により、3例（50.0%）の患者が MK-3475の投与を中止した。E7080の減量に至った AE は3例（50.0%）に発現した。2例以上に発現した E7080の減量に至った AE は、蛋白尿（2例：33.3%）であった。本治験で注目すべき AE には、Hy's Law の可能性が含まれているが、Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった。臨床検査データ、バイタルサイン、心電図、その他の安全性に関連する観察項目では、新たな安全性のシグナルは認められなかった。

2.7.6.2.2.3　結論

MK-3475 200 mg と E7080 20 mg の併用療法は、特定の固形がんを有する患者において忍容性が認められ、安全であった。

有効性の結果から、MK-3475と E7080の併用療法は、特定の固形がん患者において抗腫瘍活性をもたらすことが示された。

MK-3475と併用した際の E7080の薬物動態パラメータは、E7080単剤療法試験と一致していた。E7080との併用下で得られた MK-3475の血清中濃度は、MK-3475単剤療法試験での血清中濃度と概して一致していた。E7080と MK-3475の薬物動態学的な薬物相互作用は認められないことが示唆された。

2.7.6.2.2.4　公表文献

なし

2.7.6.2.3　特定の固形がん患者を対象としたレンバチニブ及びペムブロリズマブ併用の多施設共同非盲検臨床後期第Ⅰ/Ⅱ相試験（KEYNOTE-146/E7080-111試験：

KN146/111試験）（評価資料）

2.7.6.2.3.1　試験方法

2.7.6.2.3.1.1　概要

開発の相

後期第Ⅰ／Ⅱ相

治験実施医療機関

3ヵ国（米国、スペイン及びノルウェー）、38施設

治験実施期間

治験開始日（第1症例の同意取得日）：2015年7月21日

データカットオフ日：2019年1月10日

治験デザイン

本試験は、EC、RCC、NSCLC、HNSCC、UC 又は悪性黒色腫のいずれかの組織型の転移性固形がんが確認された患者を対象に、MK-3475と E7080の併用療法を施行した多施設共同、非盲検、後期第Ⅰ/Ⅱ相試験である。

本試験は、後期第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの2段階で実施した。試験のいずれのパートも、前治療期、治療期及び継続期で構成された。

後期第Ⅰ相パート：

本試験の後期第Ⅰ相パートでは、3 + 3デザインによる用量漸減法を用いて、本試験の後期第Ⅰ相パートの投与量規定部分で MTD を検討した。MTD の決定のために、治験薬投与開始から21日間（1コース）の DLT を評価した。MTD は、各用量投与時の安全性データを治験依頼者と治験担当医師が共同で検討し、決定した。MTD の決定後、MK-3475と併用する E7080の RP2D を選択し、第Ⅱ相パートへの組入れを開始した。後期第Ⅰ相パートで1コースの治療期が終了した時点で治療を受けていた各患者は、延長期に移行した。

第Ⅱ相パート：

第Ⅱ相パートでは6つのコホート（EC、RCC、NSCLC、HNSCC、UC、又は悪性黒色腫）のうち1つに癌の種類別に患者を割付け、RP2D（MK-3475 200 mg Q3W 静注 + E7080 20 mg QD 経口）を投与した。各コホートの最初の10例の患者から得られた有効性及び安全性のデータは、治験依頼者及び治験担当医師が評価し、3例以上に治療効果（CR 又は PR）が認められた場合、各コホートの評価可能な患者が20例になるまで登録を継続した。治験実施計画書の改訂により、EC コホート及び RCC コホートの目標症例数を評価可能な患者約120例に変更した。RCC コホートを除き、本試験への登録は完了している。

毒性は、薬剤ごとにあらかじめ規定された用量変更の指示に従って管理した。MK-3475の減量は認められなかった。

治験総括報告書では、EC 2L+集団108例を解析対象集団とした有効性を示した。EC 2L+集団は、全身性化学療法による治療歴があり（すなわち、本治験での治療が二次治療以降）、追跡調査期間の中央値が12ヵ月以上であり、奏効例の場合治験担当医師が評価した初回奏効後に6ヵ月以上の追跡調査の期間があり、組織学的に確認されたECを有する患者でRP2D（MK-3475 200 mg Q3W + E7080 20 mg QD）が投与された患者とした。この108例のうち、腫瘍のステータスがNon-MSI-High/pMMRであった患者は94例、MSI-High/dMMRであった患者は11例、MSI/MMR評価不能であった患者は3例であった。

2.7.6.2.3.1.2　目標症例数及び登録例数

後期第Ⅰ相パート（RP2D）

- 目標症例数：検討した用量ごとに評価可能例数として10～30例とした。
- 登録例数：13例が登録され、3例にはMK-3475 200 mg + E7080 24 mg、10例にはRP2D（MK-3475 200 mg + E7080 20 mg）を投与した。この13例のうち、RCCは8例、NSCLCは2例、ECは2例、悪性黒色腫は1例であった。

第Ⅱ相パート

目標症例数：当初は各コホート約20例としていたが、治験実施計画書の改訂により、ECコホート及びRCCコホートはそれぞれ約120例とした。

登録例数：273例が第Ⅱ相パートに登録され、RP2D用量のMK-3475 200 mg + E7080 20 mgが投与された。RP2Dでは10例が後期第Ⅰ相パートに登録された。そのため、計283例にMK-3475 200 mg + E7080 20 mgのRP2Dが投与された。

後期第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートの合計

後期第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートを合わせて、本試験のデータカットオフ時点で、286例が登録され、後期第Ⅰ相及び／又は第Ⅱ相パートでE7080 24 mg又は20 mgの投与を受けた。これらの患者における癌の種類は以下のとおりであった。EC（125例）、RCC（76例）、NSCLC（22例）、HNSCC（22例）、悪性黒色腫（21例）及びUC（20例）。ECコホートには、平滑筋肉腫が1例組み入れられた。この患者のデータは、non-EC集団に含めた。

2.7.6.2.3.1.3　主な組入れ基準

主な選択基準

後期第Ⅰ相パート

- 標準療法による治療後に進行した、又は標準的な有効な治療法がない組織学的又は細胞学的に確認された転移性の特定の種類の固形がんを有する患者

- 前治療の化学療法の回数の制限は設定しなかった

<u>第Ⅱ相パート</u>

- 未治療から二次治療（治験依頼者と検討しない限り）の全身性化学療法による組織学的及び／又は細胞学的に確認された転移性の特定の種類の固形がんを有する患者
- 化学療法後に PD が認められた患者
- irRECIST に基づく治験担当医師判定で測定可能な病変を有する患者

<u>後期第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パート</u>

- 12週以上の生存が期待できる18歳以上の患者
- ECOG PS が0又は1の患者
- 降圧薬の有無にかかわらず血圧が適切にコントロールされており、適切な腎機能、骨髄機能、肝機能、心機能、血液凝固機能を有する患者
- 脳転移に対する初回治療（例、全脳放射線療法、定位放射線手術、外科的完全切除）を完了し、臨床的に安定しており、無症候性であり、治験薬投与開始の少なくとも28日前にステロイドの使用を中止している脳転移を有する患者

主な除外基準：

- 過去6ヵ月以内に重大な心機能障害を有する患者
- ステロイド治療を必要とした非感染性肺臓炎の既往又は現病歴を有する患者
- 臓器同種移植の既往を有する患者
- ヒト免疫不全ウイルスを有する患者
- B 型肝炎又は C 型肝炎の検査結果が陽性の患者

2.7.6.2.3.1.4　　目的及び評価項目

<u>主要目的</u>

治験総括報告書は、1レジメン以上の化学療法を受けた EC 患者に対する MK-3475と E7080の併用療法の承認申請をサポートするために作成された。治験総括報告書に規定された主要目的は、EC 患者を対象に、MK-3475 200 mg Q3W 及び E7080 20 mg QD 投与時の、RECIST1.1に基づく IIR が判定し ORR 及び DOR を評価することであった。以後、この有効性の主要評価項目は「治験総括報告書に規定された主要評価項目」と記載している。

治験実施計画書に規定された主要目的は、後期第Ⅰ相パートでは特定の固形がん患者を対象に、MK-3475 200 mg Q3W と併用した場合の E7080 QD の MTD を評価すること、第Ⅱ相パートでは各コホートにおける MK-3475と E7080の併用療法の、irRECIST に基づく治験担当医師の判定で24週時点の ORR を評価することであった。以後、この有効性の主要評価項目は「治験実施計画書に規定された主要評価項目」と記載している。

<u>副次目的</u>

以下の項目を評価した。

- MK-3475と E7080の併用療法の安全性及び忍容性
- irRECIST に基づく治験担当医師判定の ORR、DOR 、DCR（CR、PR 又は SD を認めた患者の割合）、CBR（ CR、PR、又は持続的な SD を認めた患者の割合）並びに PFS
- OS
- E7080の血漿中濃度

2.7.6.2.3.1.5　　評価方法

有効性／腫瘍評価

腫瘍評価は irRECIST 及び mRECIST 1.1の両方に基づき治験担当医師が判定し、前治療期（スクリーニング）及びその後は6週間毎（6週目の間：C1D1から計数）に24週目まで、その後は9週間ごとに実施した。脳スキャン及び骨スキャンは、評価スケジュールに従って実施した。腫瘍評価スケジュールは、治験薬の休薬にかかわらず実施された。

治療法は治験担当医師の評価に基づいて決定した。

irRECIST 及び mRECIST 1.1に基づき PD が最初に確認された後に治験薬の投与を継続するかどうかは、患者の臨床状態に基づいて治験担当医師が判断した。

EC の患者に対する腫瘍評価は、治験実施計画書の改訂第03版の時点で irRECIST 及び mRECIST 1.1を用いて IIR による評価を行い、改訂第06版の時点で RECIST 1.1を用いて評価した。PD を認めずに治療を中止した患者は、PD が認められるか、別の化学療法が開始されるまで腫瘍評価を受けることとした。

奏効（CR 又は PR）は、初回奏効から4週間以上経過後に確認され、概して次回の予定腫瘍評価時点で確認された。SD は治験薬の初回投与から5週間以上経過した時点で評価された。

薬物動態及び薬力学的評価

全患者において、E7080の血漿中濃度を測定することとした。

バイオマーカー評価

利用可能な治療前の腫瘍組織検体並びに治療前及び治療後の血液検体を試験期間中に採取した。治療前の MSI と MMR のステータス及び PD-L1の発現を後ろ向きに測定した。

安全性

安全性評価は、CTCAE v4.03を用いて、すべての AE をモニタリングし、血液学、生化学、甲状腺機能検査、尿検査、身体的所見、バイタルサイン、心電図、左心室駆出率を含む心エコー又はマルチゲート取得スキャンを定期的に実施し記録した。

生物分析法

E7080の血漿中薬物濃度は、検証された高速液体クロマトグラフィー（HPLC）-タンデム質量分光法を用いて測定した。MSI のステータスを判定するために、MSI 解析システム（Promega, Madison,

Wisconsin）を用いて中央検査を行った。MMR のステータスは、Ventana MMR 免疫組織化学染色（IHC）アッセイ（Neogenomics Laboratories）を用いて中央検査にて実施した。治験実施医療機関のガイドラインに従って実施された独自の検査による利用可能な MSI/MMR の検査結果も収集した。PD-L1発現状況は、治験段階である PD-L1 IHC 22C3 pharmDx を用いて判定した。

2.7.6.2.3.1.6　　統計手法

後期第 I 相パートの主要評価項目

RP2D を決定するための DLT と MTD の評価

第 II 相パートの主要評価項目（治験総括報告書に規定された主要評価項目）

IIR により評価された RECIST 1.1に基づく ORR

- ORR はデータカットオフ時に CR 又は PR を認めた BOR が得られた患者の割合と定義した。

IIR により評価された RECIST 1.1に基づく DOR

- DOR は最初に奏効（CR 又は PR）が確認された日から最初に病勢進行が確認された日又は原因を問わない死亡日の早い方までの期間と定義した。

第 II 相の主要評価項目（治験実施計画書に規定された主要評価項目）

ORR は24週時の腫瘍評価時点で irRECIST に基づき治験担当医師により判断された。

ORR（24週時）は24週時点の腫瘍評価で CR（24週時）又は PR（24週時）と判定された BOR を認めた患者の割合と定義された。

副次評価項目

副次評価項目は、irRECIST に基づく ORR、DOR、DCR、CBR、PFS、及び OS であった。

- DCR：CR、PR 又は SD（SD の期間≥5週間） の BOR を認めた患者の割合
- CBR：CR、PR 又は継続する SD（SD の期間≥23週間） の BOR を認めた患者の割合
- PFS：治療開始日から PD 又は死亡（いずれか早い方）の最初の記録日までの期間
- OS：治療開始日から irRECIST に基づく原因を問わない死亡までの期間

安全性評価項目

安全性評価項目は治験薬の投与中に発現した AE、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図及び左室駆出率を含む心エコー又はマルチゲート取得スキャンの結果が含まれる。

解析対象集団

- MTD 解析対象集団：後期第 I 相パートで1コースの治療を完了又は、DLT により中止した全患者とした。MTD/RP2D の評価は MTD 解析対象集団で実施した。
- 安全性解析対象集団：MTD/RP2D（MK-3475 200 mg Q3W + E7080 20 mg QD）で治験薬を1回以上投与された全患者を対象とした。

- ITT 集団：治療期に移行した全患者を対象とした。有効性の解析は主に最大の解析対象集団に基づいて行った。

EC 患者の解析対象集団の定義

- EC 解析対象集団：後期第 I 相パート及び第 II 相パートの組織学的に EC と診断された全患者とした。本解析対象集団の全例に MK-3475 200 mg Q3W＋E7080 20 mg QD が投与された。
- EC 2L+解析対象集団：後期第 I 相パート及び第 II 相パートの全身性化学療法による治療歴があり、追跡調査期間の中央値が12ヵ月以上で、奏効例の場合治験担当医師が最初に奏効と判定後に6ヵ月以上の追跡調査がされており、組織学的に EC が確認された患者とした。本解析対象集団の全例に MK-3475 200 mg Q3W＋E7080 20 mg QD を投与した。EC 2L+集団のうち、94例は Non-MSI-High/pMMR を有する患者であった。

有効性解析（EC に対する解析）

第 II 相パート：

- 有効性解析はすべて EC、EC 2L+集団を対象に実施した。
- 奏効（CR 又は PR）が確認された患者の割合を ORR（CR＋PR）として集計し、Clopper-Pearson 法を用いて対応する95%CI を求めた。
- 奏効例のうち、DOR、奏効までの期間、DOR≥6ヵ月と12ヵ月の結果をまとめた。DOR の分布は KM 法を用いて推定し、DOR の中央値と95%CI を求めた。
- irRECIST に基づく治験担当医師及び IIR により判定された ORR （24週時）を推定し、Clopper-Pearson 法を用いて正確な95%CI を求めた。
- irRECIST、mRECIST 1.1及び RECIST 1.1に基づく IIR により判定された BOR のほか、irRECIST 及び mRECIST 1.1に基づく治験担当医師により評価された BOR の集計及び一覧を作成し、統計学的比較は行わなかった。
- irRECIST 及び mRECIST 1.1.に基づく IIR と治験担当医師による判定を比較する一致分析を実施した。
- DCR 及び CBR （irRECIST 及び mRECIST 1.1に基づく治験担当医師及び IIR による判定、並びに RECIST 1.1を用いた IIR による評価）について、Clopper-Pearson 法を用いた正確な95% CI とともに要約した。
- PFS の中央値及び対応する95%CI を求め、KM 法による KM プロットを用いて PFS を解析した。KM 法を用いて3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月、及び1年時点の PFS 率を推定し、対応する95%CI を求めた。
- 12ヵ月、18ヵ月及び24ヵ月時点での OS の中央値及び生存率は、KM 法を用いて算出し、両側95%CI を求めた。OS の KM プロットを作成した。
- EC 2L+集団のすべての腫瘍縮小効果の評価項目のデータは MSI/MMR のステータス別にも提示した。

サブグループ有効性解析

年齢（<65歳及び≥65歳）、地域（米国及び米国以外）、人種（白人、白人以外、及び報告なし）、腫瘍の PD-L1発現状況（陽性、陰性、及び入手不可）、並びに組織学的分類（類内膜腺癌及び非類内膜腺癌）によって定義されるサブグループについて、腫瘍縮小効果の解析を行った。

安全性解析

安全性データは、データカットオフ日時点までに治療を受けた全患者について、記述統計を用いて集計した。カテゴリー変数を症例数とパーセンテージで集計した。連続変数は N（利用可能なデータのある症例数）、平均、標準偏差、中央値、範囲を集計した。

2.7.6.2.3.2　結果

2.7.6.2.3.2.1　患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

後期第 I 相パート（MTD 解析対象集団）

後期第 I 相パートでは13例が治験薬の投与を受けた。3例が E7080 24 mg＋MK-3475（EC 症例は0例）、追加で10例が E7080 20 mg＋MK-3475（EC 症例は2例）を投与された。後期第 I 相パートに組み入れられた13例のうち、AE による治験薬の投与中止はなかった。

第Ⅱ相パート

EC 2L+集団解析（108例）：

本解析のデータカットオフ時点で、EC 2L+集団の79例（73.1%）が治験薬を中止した。治験薬の投与中止理由として最も多かったものは、irRECIST に基づく治験担当医師による画像上の PD（49例、45.4%）、AE（12例、11.1%）及び臨床的 PD（8例、7.4%）であった。

安全性解析対象集団（283例）：

本解析のデータカットオフ時点で、計196例（69.3%）の患者が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止理由として最も多かったものは、治験担当医師の評価に基づく irRECIST を用いた画像上の PD（99例、35.0%）、AE （39例、13.8%）、そして臨床的 PD（27例、9.5%）であった。

患者背景と病歴

EC 2L+集団（108例）：

EC 2L+集団の93例（86.1%）は白人であり、93例（86.1%）は米国で組み入れられた。年齢中央値は66.0歳（範囲40～80歳）であった。53例（49.1%）は ECOG の PS 0、55例（50.9%）で PS 1であった。

全患者で1回以上の全身性化学療法歴があった（前治療歴1レジメン: 57例、52.8%、前治療歴2レジメン: 40例、37.0%、前治療歴3レジメン以上: 11例、10.2%）。

患者の多く（76例、70.4%）は、初診時に International Federation of Gynecology and Obstetrics（FIGO）

進行期分類 Grade 3と診断された。最も多かった組織学的サブグループは、類内膜腺癌（55例、50.9%）及び漿液性腺癌（35例、32.4%）であった。

Non-MSI-High 又は pMMR は94例、MSI-High 又は dMMR が11例、MSI/MMR のステータスが不明は3例であった。

PD-L1発現状況は、53例（49.1%）が陽性であり、43例（39.8%）が陰性であった。12例（11.1%）が PD-L1発現状況不明であった。

安全性解析対象集団（283例）：

女性166例（58.7%）、白人248例（87.6%）、年齢中央値65歳（31～87歳）であった。

EC 集団の患者背景について、性別（non-EC 集団：73.6%が男性）、年齢≥65歳（EC 集団 62.1% ：non-EC 集団 49.7%）、body mass index （BMI）（EC 集団 30.10 kg/m^2：non-EC 集団 26.70 kg/m^2）を除き、non-EC 集団と比較して臨床的に問題となる差は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.2　　DLT と MTD の決定（後期第 I 相）

用量レベル1の最初の3例に MK-3475 200 mg + E7080 24 mg が投与された。3例中2例で第1コース中に DLT が発現した（それぞれ Grade 3の関節痛及び Grade 3の疲労）。いずれの場合も E7080の減量を行い、治験薬の投与を継続した。

その後 MTD を確認するため、用量レベル2（MK-3475 200 mg + E7080 20 mg）に10例の患者を組み入れた。さらなる DLT は観察されなかった。したがって MTD は MK-3475 200 mg + E7080 20 mg と決定され、これは第 II 相パートの RP2D であった。

2.7.6.2.3.2.3　　有効性の結果

EC 2L+ 集団（108例）

EC 2L+ 集団に対する腫瘍縮小効果の評価結果は、IIR が RECIST 1.1に基づき行った。

- ORR は40.7%（奏効例44例； 95%CI： 31.4～50.6）であり、11例（10.2%）で CR が確認され、33例（30.6%）で PR が確認された。SD の BOR は42例（38.9%）で報告され、PD は14例（13.0%）で報告された。
- 腫瘍縮小効果は MSI/MMR のステータスに関係なく認められた。Non-MSI-High/pMMR 集団（94例）では、ORR は38.3%（95%CI：28.5～48.9）であった。MSI-High/dMMR 集団（11例）では、ORR は63.6%（95%CI：30.8～89.1）であった。MSI/MMR 集団のいずれにおいても DOR 中央値に到達しなかった。
- 腫瘍縮小効果は早期に起こり、持続的であった。DOR の中央値は14.8ヵ月（95%CI：7.2～NE）であった。最大 DOR は36ヵ月であり、持続中である。44人の奏効例の中で、31人の患者は6ヵ月以上続く DOR を示し、奏効が6ヵ月以上持続する確率は0.78であった。11人の患者は1年以上持続する DOR を示し、奏効が1年以上持続する確率は0.54であった。
- 全体として、評価可能な患者の大半（85.7%）で腫瘍量の減少が認められた。最大縮小率が

≥50%の患者は33.7%、≥75%の患者は15.3%であった。

- 奏効までの期間の中央値は1.4ヵ月であり、これは初回に予定された腫瘍の画像評価の時点とほぼ同じであった。
- 腫瘍縮小効果は腫瘍での PD-L1発現の有無に関係なく認められた。PD-L1陽性例（53例）では、ORR は37.7%（95%CI：24.8～52.1）であり、DOR の中央値には達していなかった。PD-L1陰性例（43例）では、ORR は44.2%（95%CI：29.1～60.1）、DOR 中央値は11.2 ヵ月であった。
- 組織型にかかわらず、腫瘍縮小効果が認められた。類内膜腺癌（55例）の患者では、ORR は34.5%（95%CI：22.2～48.6）であった。非類内膜腺癌患者（53例）における ORR は47.2%（95%CI：33.3～61.4）であり、このうち漿液性腺癌患者（35例）の ORR は40.0%（95%CI：23.9～57.9）、明細胞腺癌患者（6例）の ORR は66.7%（95%CI：22.3～95.7）であった。データカットオフ時点では、いずれの組織型においても DOR の中央値に達していなかった。
- IIR が RECIST 1.1に基づき評価した PFS の中央値は、EC 2L+集団（N＝108）で7.5ヵ月（95% CI：5.0～8.3）であった。Non-MSI-High/pMMR 集団では PFS 中央値は5.4ヵ月（95%CI：4.4～7.6）、MSI-High/dMMR 集団では PFS の中央値は18.9ヵ月（95%CI：3.9～NE）であった。
- 有効性の主要評価項目及び副次評価項目（ORR、DOR、BOR、及び PFS）の全成績は、irRECIST、mRECIST 1.1及び RECIST 1.1に基づき IIR 及び治験担当医師が判定した。
- OS の中央値は16.7ヵ月（95%CI：15.0～NE）であった。Non-MSI-High/pMMR 集団では、OS の中央値は16.4ヵ月（95%CI：13.5～25.9）であった。MSI-High/dMMR 集団では、OS の中央値に達していなかった。

2.7.6.2.3.2.4　　安全性の結果

EC 2L+集団（108例）

- MK-3475及び E7080の投与期間（いずれかの治験薬の早いほうの初回投与開始日からいずれかの治験薬の遅い方の最終投与終了日まで）の中央値は7.49ヵ月（範囲：0.03～40.05ヵ月）であった。
- 全患者に AE が発現した。多くみられた AE（発現割合40%以上）は、高血圧、下痢、疲労、食欲減退、悪心及び甲状腺機能低下症であった。
- Grade 3の AE の発現割合は71.3%（77例）であった。多くみられた AE（発現割合5%以上）は、高血圧、疲労、リパーゼ上昇、下痢、低ナトリウム血症、無力症及び低カリウム血症であった。
- Grade 4の AE の発現割合は10.2%（11例）であった。多くみられた AE（発現割合1%以上）は高血圧、リパーゼ上昇、低カリウム血症及び低マグネシウム血症であった。
- 非致死的な SAE の発現割合は50.9%（55例）であった。多くみられた AE（発現割合2%以上）は、高血圧、腹痛、悪心、錯乱状態、胸水、副腎機能不全、呼吸困難及び発熱であった。
- PD を除く Grade 5（死亡）の AE（頭蓋内出血、大腸菌性敗血症、腸閉塞）が3例（2.8%）

に認められた。

- MK-3475及びE7080の投与中止に至ったAEの発現割合は16.7%（18例）であり、2例以上にみられた投与中止に至ったAEはなかった。
- E7080の減量に至ったAEの発現割合は66.7%（72例）であった。多くみられたE7080の減量に至ったAE（発現割合10%以上）は、疲労、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢及び高血圧であった。
- E7080の休薬に至ったAEの発現割合は76.9%（83例）であった。多くみられたE7080の休薬に至ったAE（発現割合10%以上）は、高血圧、下痢及び嘔吐であった。
- MK-3475の休薬に至ったAEの発現割合は51.9%（56例）であった。多くみられたMK-3475の休薬に至ったAE（発現割合5%以上）は、下痢、疲労、無力症及び食欲減退であった。
- 発現割合が20%以上のCSAEは、高血圧（63.9%）、甲状腺機能低下症（49.1%）、出血（27.8%）、蛋白尿（22.2%）及び肝毒性（20.4%）であった。発現割合が5%以上のAEOSIは、甲状腺機能低下症（47.2%）及び甲状腺機能亢進症（6.5%）であった。
- 血液学的検査項目、肝機能及び腎機能に関する臨床検査値の中央値の経時的推移は、臨床的に重要な変化又は予測されていない変化をほとんど示さなかった。
- 血圧上昇と体重減少は治験薬の投与初期に発現したが、いずれもE7080の既知の副作用である。
- Grade 3の高血圧（バイタルサインに基づく）の発現割合は37.7%であり、ベースライン時（Grade 0又はGrade 1）から治験薬投与後にGrade 3に悪化した患者の割合は32.1%であった。
- 52例（51.0%）では、ベースラインからの心電図所見の増悪は認められなかった。3例にベースラインから異常値に移行、臨床的に重要な所見（ベースライン時の正常値から1例、ベースライン時の臨床的に重要ではない異常値から2例）が認められた。
- Fridericia補正式を用いた補正QT間隔（QTcF）のベースラインからの最大増加量が60 msecを超えた患者の割合は、EC 2L+集団では10.7%、全集団では8.3%であり、同程度であった。
- ベースライン以降にQTcFの最大値が500 msecを超えた患者の割合は、EC 2L+集団（1.9%）及び全集団（4.1%）で同程度であった。
- ベースライン以降に左室駆出率が50%未満であった患者の割合は3.7%（4例）であり、そのうち1例はAEとして報告された。

2.7.6.2.3.3　　結論

結果として、MK-3475 200 mgとE7080 20 mgの併用療法は、ORRの改善、DORの延長、及び注目すべき腫瘍縮小効果をもたらすことが実証された。

すべての主要評価項目（RECIST 1.1に基づくIIR判定によるORR及びDOR）及び副次評価項目（RECIST 1.1に基づくIIR判定によるPFS及びOS）の結果から検証されたように、患者の大多数に臨床的に意義のある効果をもたらした。

MSIまたはMMRのステータス、腫瘍のPD-L1発現、ECの組織型にかかわらず、奏効が認められた。

全体として MK-3475又は E7080のいずれも、新たな安全性の懸念又はリスクは確認されなかった。主に甲状腺機能低下症の頻度が高いことに起因して MK-3475と E7080の併用療法で MK-3475単独療法と比較して AEOSI の発現割合が高かったことを除いて、本試験でみられた AE は、それぞれの治験薬の単独療法で過去に報告された AE と概して類似していた。

EC 又は転移性又は進行がんの患者における AE は、支持療法、頻度は低いが E7080の休薬又は減量、及び MK-3475の休薬によって管理可能であった。

MK-3475 200 mg と E7080 20 mg の併用投与による安全性プロファイルは、各薬剤の既知の安全性プロファイルから予想されるものと同様であった。

2.7.6.2.3.4　　公表文献

- Makker V, Rasco DW, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib + pembrolizumab in patients with advanced endometrial carcinoma: Updated results. J Clin Oncol. 2018; 36 (suppl; abstr 5596). Presented at: 54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2018 Jun 1–5; Chicago, IL. ASCO poster no. 420.
- Makker V, Rasco D, Dutcus C, et al. A phase 1b/2 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (Pembro) in patients (Pts) with endometrial carcinoma. Presented at: 53rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2017 Jun 2-6; Chicago, IL. ASCO abstract no. 5598, poster no. 420.
- Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019; 20(5): 711-8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30020-8.
- Taylor M, Dutcus CE, Schmidt E, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients with selected solid tumors. Ann Oncol. 2016; 27 (suppl 6): 266-95. Presented at: European Society of Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress; 2016 Oct 7-11; Copenhagen, Denmark. Abstract 776PD.