CTD 第 2 部

2.2　緒言

MSD 株式会社

目次

略号及び用語の定義
2.2　緒言

略号及び用語の定義

略号／用語	定義	
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
HPV	Human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
IA1	Interim analysis 1	1回目の中間解析
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
OS	Overall survival	全生存期間
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PD-L2	Programmed cell death ligand 2	プログラム細胞死リガンド2
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1

2.2　緒言

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）は、プログラム細胞死-1（PD-1）とそのリガンドである PD-L1及び PD-L2との結合を選択的に阻害するヒト化抗 PD-1モノクローナル抗体である。MK-3475は、2014年9月に米国で初めて悪性黒色腫の治療薬として承認され、本邦では2016年9月に初めて悪性黒色腫の治療薬として承認されている。MK-3475は、2023年10月現在、米国、欧州連合、日本を含む100以上の国又は地域において、複数のがんに対する治療薬として承認されている。

子宮頸癌は、主に HPV 感染に起因するがんである。HPV ワクチンの実用化に伴い、浸潤性子宮頸癌の発症リスクの低下が報告されているものの[5.4: 501]、全世界で、2020年の子宮頸癌の診断は女性で4番目に多く、また、がん関連死亡のうち4番目に多いがんである。2020年の子宮頸癌の新規罹患者数は全世界で604,127人、年間死亡者数は341,831人と推定されている[5.4: 05QDW7]。本邦においては、2020年患者調査から国内の子宮頸癌の総罹患者数は約47,000人と推定されている[5.4: 502]。本邦における子宮頸癌の罹患者数及び死亡者数は年々増加傾向にあり、2019年の年間罹患者数は約10,900人、2020年の年間死亡者数は約3,000人である[5.4: 503] [5.4: 504]。

子宮頸癌患者では診断時の疾患の進行度が重要な予後因子であり、早期に診断及び治療すれば治癒可能である。その一方で局所進行子宮頸癌患者（IB2～IVA 期）の再発率は、子宮頸部に限局し、組織学的にのみ診断できる早期の子宮頸癌患者よりも高く、局所進行子宮頸癌患者（IB 期）での手術単独の場合の再発率は30.7%であった[5.4: 058KCF]。局所進行子宮頸癌患者の5年生存率は、IB 期の83%からIVA 期の32%まで幅がある[5.4: 058KCG]。再発率は病期が進むにつれて高くなり、同時化学放射線療法のベネフィットは早期の局所進行子宮頸癌患者の方が大きく、局所進行期の IB 期、IIA 期、IIB 期、IIIA 期、IIIB 期及びIVA 期の5年生存率は、それぞれ83%、80%、70%、42%、42%及び32%と報告されている[5.4: 058KCG]。

本邦においても局所進行期のIB2期、II期、III期及びVIA 期の患者の5年生存率は、それぞれ81.8%、76.2%、56.5%及び49.7%であり、手術及び放射線療法が治療の選択肢とはならないIVB 期の患者の5年生存率は26.4%である[5.4: 505]。

局所進行子宮頸癌の標準療法は、同時化学放射線療法（化学療法併用下での外部照射とその後の小線源治療）である[5.4: 510] [5.4: 08BPP2] [5.4: 04SF6F]。子宮頸癌は早期に診断及び治療すれば治癒可能であるものの、局所進行子宮頸癌では、同時化学放射線療法後も再発のリスクがある。特に FIGO 2014分類の IB2～IIB 期でリンパ節転移陽性又は III～IVA 期の局所進行子宮頸癌患者ではその傾向が強く、治療選択肢は限られている。子宮頸癌の治療は、依然として困難であり、アンメットメディカルニーズが高い領域である。

MK-3475の子宮頸癌に対する開発状況については、根治治療の対象とならない進行又は再発の子宮頸癌に対する MK-3475と化学療法±ベバシズマブの併用療法の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826試験）の1回目の中間解析（IA1、データカットオフ日：2021年5月3日）の試験成績において、MK-3475及び化学療法±ベバシズマブ併用療法はプラセボ及び

化学療法±ベバシズマブ併用療法と比較し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS 及び OS の延長が示されたことから[5.4: 0820NH]、日本、米国を含む複数の国において子宮頸癌に対する治療薬として承認されている。

A18試験は、局所進行子宮頸癌に対する治療法として、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法の有効性及び安全性が検討された。A18試験の IA1（データカットオフ日：2023年1月9日）及び2回目の中間解析（IA2、データカットオフ日：2024年1月8日）の結果から、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、同時化学放射線療法の単独療法に対する優越性を示し、治験担当医師評価による RECIST 1.1に基づく PFS 及び OS において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。また、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法の安全性プロファイルは管理可能であり、MK-3475及び同時化学放射線療法の個々の安全性プロファイルと概して類似しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上のことから、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、局所進行子宮頸癌患者に対する新たな治療選択肢となるものと考え、「局所進行子宮頸癌」の効能又は効果の追加に係る MK-3475の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。