# CTD 第 2 部

# 2.5　臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

# 目次

表一覧
図一覧
略号及び用語の定義
2.5　臨床に関する概括評価
2.5.1　製品開発の根拠
2.5.1.1　緒言
2.5.1.2　薬理学的分類
2.5.1.3　目標適応症
2.5.1.4　科学的背景
2.5.1.4.1　疾患又は症状
2.5.1.4.2　現行の治療
2.5.1.5　本剤の開発意義
2.5.1.6　臨床開発計画
2.5.1.6.1　MK-3475の子宮頸癌に対する開発の経緯
2.5.1.6.2　臨床データパッケージ
2.5.1.6.3　規制当局によるガイダンス及び助言
2.5.1.7　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価
2.5.3.1　ヒトにおける MK-3475の薬物動態
2.5.3.2　内因性要因の評価
2.5.3.3　外因性要因の評価
2.5.3.4　免疫原性の評価
2.5.3.5　承認申請用法及び用量の設定根拠
2.5.4　有効性の概括評価
2.5.4.1　試験デザイン
2.5.4.2　試験対象集団（IA1）
2.5.4.3　有効性の結果（IA1）
2.5.4.3.1　主要評価項目
2.5.4.3.2　副次評価項目
2.5.4.3.3　日本人集団の有効性
2.5.4.4　有効性の結果（IA2）
2.5.4.4.1　試験対象集団
2.5.4.4.2　主要評価項目
2.5.4.4.3　日本人集団の有効性
2.5.4.5　有効性の考察及びまとめ
2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　全体的な安全性評価及び計画
2.5.5.2　安全性の結果（IA1）
2.5.5.2.1　全般的な曝露状況
2.5.5.2.2　有害事象の要約
2.5.5.2.3　特に注目すべき有害事象
2.5.5.2.4　臨床検査値、バイタルサイン及びその他の安全性に関連する所見
2.5.5.2.5　特別な患者集団及び状況下における安全性（内因性及び外因性）
2.5.5.2.6　日本人集団の安全性
2.5.5.3　その他の安全性
2.5.5.4　市販後の使用経験
2.5.5.5　安全性の結果（IA2）
2.5.5.6　安全性の考察及びまとめ
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論
2.5.6.1　治療の背景
2.5.6.1.1　疾患又は症状
2.5.6.1.2　現行の治療
2.5.6.2　ベネフィット
2.5.6.3　リスク
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価
2.5.6.5　補遺
2.5.7　参考文献

# 表一覧

表 2.5.1-1　国内外のガイドラインで推奨される FIGO 2009分類別の子宮頸癌に対する治療法
表 2.5.1-2　MK-3475の子宮頸癌に対する臨床試験
表 2.5.1-3　臨床データパッケージ
表 2.5.4-1　主要評価項目の結果概要（ITT 集団）
表 2.5.4-2　主要評価項目の結果概要（日本人 ITT 集団）
表 2.5.4-3　主要評価項目の結果概要（ITT 集団）－IA2－
表 2.5.4-4　主要評価項目の結果概要（日本人 ITT 集団）－IA2－
表 2.5.5-1　有害事象の要約　安全性解析対象集団（APaT 集団）
表 2.5.5-2　AEOSI の要約　安全性解析対象集団（APaT 集団）
表 2.5.5-3　有害事象の要約　A18試験（日本人 APaT 集団）
表 2.5.5-4　有害事象の要約　安全性解析対象集団（APaT 集団）－IA2－
表 2.5.5-5　AEOSI の要約　安全性解析対象集団（APaT 集団）－IA2－
表 2.5.5-6　有害事象の要約　A18試験（日本人 APaT 集団）－IA2－

# 図一覧

図 2.5.4-1　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）
図 2.5.4-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）
図 2.5.4-3　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）
図 2.5.4-4　OS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）
図 2.5.4-5　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）－IA2－
図 2.5.4-6　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）－IA2－
図 2.5.4-7　OS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）－IA2－

# 略号及び用語の定義

| 略号／用語 | 定義 | |
|---|---|---|
| 5-FU | 5-fluorouracil | 5-フルオロウラシル |
| AEOSI | Adverse event of special interest | 特に注目すべき有害事象 |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| 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回以上投与された全ての患者 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 血中濃度－時間曲線下面積 |
| BIB | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG（ドイツ、Biberach） |
| BICR | Blinded independent central review | 盲検下の独立した中央画像判定機関 |
| CAR | Carlow, Ireland manufacturing facility | Carlow 製造施設（アイルランド、Carlow） |
| CCRT | Concurrent chemoradiotherapy | 同時化学放射線療法 |
| CD | Cluster of differentiation | － |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use | 欧州医薬品委員会 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CPS | Combined positive score | PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値 |
| CR | Complete response | 完全奏効 |
| 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 |
| DOR | Duration of response | 奏効期間 |
| EBRT | External beam radiation therapy | 外部照射 |
| $EC_{50}$ | Half-maximal effective concentration | 50%効果濃度 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | 米国東海岸がん臨床試験グループ |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer | 欧州がん研究・治療機構 |
| EQD2 | Equieffective dose in 2 Gy per fraction | 2 Gy 換算等価線量 |
| ESMO | European Society for Medical Oncology | 欧州臨床腫瘍学会 |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| FIGO | International Federation of Gynecology and Obstetrics | 国際産婦人科連合 |
| FoxP3 | Forkhead box protein 3 | － |
| Gy | Gray | グレイ（放射線量の単位） |
| HPV | human papillomavirus | ヒトパピローマウイルス |
| HR | Hazard ratio | ハザード比 |
| IA1 | Interim analysis 1 | 1回目の中間解析 |
| IA2 | Interim analysis 2 | 2回目の中間解析 |
| IFNγ | Interferon γ | インターフェロンγ |
| IL-2 | Interleukin-2 | インターロイキン-2 |
| IMRT | Intensity modulated radiotherapy | 強度変調放射線治療 |
| ISS | Integrated summary of safety | － |
| ITT | Intent-to-treat | 無作為化された全ての患者 |
| KM | Kaplan-Meier | － |

| 略号／用語 | 定義 | |
|---|---|---|
| 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） |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network | － |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| NR | Not reached | 未到達 |
| ORR | Objective response rate | 奏効率 |
| OS | Overall survival | 全生存期間 |
| OSS | DP manufacturing site, N.V. Organon, Oss, The Netherlands | N.V. Organon, Oss、DP manufacturing site（オランダ、Oss） |
| PD | Progressive disease | 疾患進行 |
| 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 |
| PFS2 | Progression-free survival 2 | 治験薬投与中止後の次治療での無増悪生存期間 |
| PR | Partial response | 部分奏効 |
| PS | Performance status | 全身状態の指標 |
| Q3W | Every 3 weeks | 3週間間隔 |
| Q6W | Every 6 weeks | 6週間間隔 |
| QW | Every week | 1週間間隔 |
| 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 |
| sBLA | supplemental Biologics License Application | 生物製剤承認一部変更申請 |
| TNFα | Tumor necrosis factor-α | 腫瘍壊死因子-α |
| VMAT | Volumetric-modulated arc therapy | 強度変調回転放射線治療 |

# 2.5　臨床に関する概括評価

## 2.5.1　製品開発の根拠

### 2.5.1.1　緒言

本申請資料では、評価資料とした国際共同第III相試験（KEYNOTE-A18試験：A18試験）の1回目の中間解析（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）の結果に基づき、局所進行子宮頸癌患者に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、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を評価した。

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、EU、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。

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その傾向は強く、治療選択肢も限られている。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：826試験）の 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±ベバシズマブ併用投与はプラセボ及び化学療法±ベバシズマブ併用投与と比較し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS 及び OS の延長を示したことから[5.4: 0820NH]、MK-3475は日本、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試験では、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 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。IA2（フォローアップ期間の中央値：27.5ヵ月、IA1から10.5ヵ月追加）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、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一貫しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

### 2.5.1.2　薬理学的分類

MK-3475は、PD-1とそのリガンドである PD-L1及び PD-L2との相互作用を直接阻害するようデザインされた強力かつ選択性の高い免疫グロブリン（Ig）G4/kappa アイソタイプのヒト化モノクローナル抗体である。この阻害により標的リンパ球の機能的活性が増強され、腫瘍退縮及び最終的には免疫拒絶反応が促進される。In vitro 及び in vivo の非臨床試験からの知見では、モノクローナル抗体を用いた PD-1及び PD-L1の阻害により、抗腫瘍 T 細胞が活性化され、その後腫瘍が退縮することが示されている。ヒトドナー血液細胞を用いた T 細胞活性化試験における $EC_{50}$値は0.1～0.3 nM の範囲であった。また、MK-3475は、IL-2、TNFα、IFNγ 及びその他のサイトカインの濃度を調節する。MK-3475は抗原の存在下でのみ既存の免疫応答を増強し、T 細胞を非特異的に活性化することはない。

### 2.5.1.3　目標適応症

A18試験の IA1の試験成績に基づき、効能又は効果を「局所進行子宮頸癌」に設定した。

### 2.5.1.4　科学的背景

#### 2.5.1.4.1　疾患又は症状

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%である[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 IVA 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]。

### 2.5.1.4.2　現行の治療

子宮頸癌患者の治療選択肢は、FIGO の進行期に応じて手術療法、放射線療法（同時化学放射線療法を含む）、全身性の化学療法（単独又は併用）又は緩和療法である。国内外のガイドラインで推奨されていた FIGO の進行期（FIGO 2009分類）ごとの標準治療を[表 2.5.1-1]に示す。

局所進行子宮頸癌の標準治療は、化学療法併用下での外部照射とその後の小線源治療を行う同時化学放射線療法である[5.4: 510] [5.4: 08BPP2] [5.4: 04SF6F]。最近では、大規模な多施設臨床研究において、子宮頸癌患者に対する同時化学放射線療法の有効性及び安全性が検討され、重度な毒性は少なく、良好な疾患コントロールを示したことが報告されている[5.4: 058KCG]。

同時化学放射線療法は、放射線治療単独と比較して死亡のリスクを30%～50%減少させることが複数の臨床試験結果で示されているため[5.4: 506]、プラチナ製剤を含む化学療法（シスプラチン単剤を推奨）を用いた同時化学放射線療法は、IB2～IVA 期の患者に対する治療選択肢として国内外の治療ガイドラインで推奨されている[表 2.5.1-1]。

局所進行子宮頸癌に対しては、同時化学放射線療法の有用性が示されているものの[5.4: 516] [5.4: 517] [5.4: 518] [5.4: 519] [5.4: 520] [5.4: 521] [5.4: 522]、適応となる患者の予後は十分でない。骨盤リンパ節及び傍大動脈リンパ節転移の有無、並びに骨盤リンパ節転移の数は確立された予後因子であり[5.4: 507] [5.4: 523] [5.4: 524]、リンパ節転移有無別の5年生存率は、リンパ節転移あり48%、リンパ節転移なし70%と報告されている[5.4: 507]。特にリンパ節転移を有する患者では他の治療選択肢がなく、依然としてアンメットメディカルニーズは高い。傍大動脈リンパ節転移はIB1期で8.4%、IB2期で11.1%、IIA1期で17.2%、IIA2期で21.7%の患者に認められ、骨盤リンパ節転移もまたIB1期で30.9%、IB2期で42.2%、IIA1期で41.9%、IIA2期で59.4%の患者に認められることが報告されており[5.4: 525]、IB～IIA 期の子宮頸癌患者においてもリンパ節転移を有する予後不良な患者が多く存在することが示唆されている。

局所進行子宮頸癌の治療法は進歩しているにもかかわらず、局所進行子宮頸癌（IB2～IVA 期）の患者は、より早期の病期の患者に比べて再発率は高く、リンパ節転移を有する予後不良な局所進行子宮頸癌患者の約半数は同時化学放射線療法を行ったとしても2年以内に再発を経験する[5.4: 507] [5.4: 508]。一度再発を来してしまうと治癒は困難であり、再発した子宮頸癌患者の5年生存率は極めて低いため[5.4: 505]、局所進行子宮頸癌に対する治療は依然としてアンメットメディカルニーズが高く、再発を抑制し予後を改善するより効果的な新たな治療法の開発が必要とされている。

表 2.5.1-1　国内外のガイドラインで推奨される FIGO 2009 分類別の子宮頸癌に対する治療法

| 病期 | NCCN ガイドライン（Version 3. 2019） | ESMO ガイドライン（2017年） | 子宮頸癌治療ガイドライン（2017年版） |
|---|---|---|---|
| IA1期 | ・ 手術療法 | ・ 手術療法 | ・ 手術療法 |
| IA2期 | ・ 手術療法<br>・ 放射線療法（医学的に手術不能又は手術拒否の場合） | ・ 手術療法 | ・ 手術療法<br>・ 放射線療法（高齢者や合併症のために手術療法が困難な場合） |
| IB1期 | ・ 手術療法<br>・ 放射線療法又は CCRT（医学的に手術不能又は手術拒否の場合） | ・ 手術療法 | ・ 手術療法<br>・ 放射線療法又は CCRT |
| IB2期 | ・ CCRT*<br>・ 手術療法 | ・ CCRT<br>・ 手術療法<br>・ 術前化学療法を伴う手術療法 | ・ 手術療法<br>・ CCRT |
| IIA1期 | ・ 手術療法<br>・ 放射線療法又は CCRT（医学的に手術不能又は手術拒否の場合） | ・ CCRT<br>・ 手術療法 | ・ 手術療法<br>・ 放射線療法又は CCRT |
| IIA2期 | ・ CCRT*<br>・ 手術療法 | ・ CCRT<br>・ 手術療法 | ・ 手術療法<br>・ CCRT |
| IIB 期 | ・ CCRT* | ・ CCRT<br>・ 術前化学療法を伴う手術療法 | ・ 手術療法<br>・ CCRT |
| IIIA 期 | ・ CCRT* | ・ CCRT | ・ CCRT |
| IIIB 期 | ・ CCRT* | ・ CCRT<br>・ 術前化学療法を伴う手術療法 | ・ CCRT |
| IVA 期 | ・ CCRT* | ・ CCRT | ・ CCRT |
| IVB 期 | ・ 全身性の化学療法<br>・ 緩和療法 | ・ 全身性の化学療法<br>・ 緩和療法 | ・ 全身性の化学療法<br>・ 緩和療法 |

CCRT：同時化学放射線療法、ESMO：European Society for Medical Oncology、FIGO：International Federation of Gynecology and Obstetrics、NCCN：National Comprehensive Cancer Network
*NCCN ガイドラインでは、IB2～IVA 期の患者に対する初回治療としては CCRT が一般的に第一選択の治療法である。


C Confidential

### 2.5.1.5　本剤の開発意義

局所進行子宮頸癌に対する治療成績は同時化学放射線療法により向上したものの、患者の約半数は2年以内に再発を経験する[5.4: 507] [5.4: 508]。再発後は再発部位（局所再発又は遠隔再発）、年齢や全身状態などにより治療戦略は異なるものの、腫瘍関連合併症の頻度も高まり、best supportive care や症状緩和を目的とした全身性の薬物治療も考慮されるなど、患者の身体的負担は大きく予後も不良である[5.4: 510]。放射線照射歴のある局所再発に対しては、骨盤除臓術などの手術療法や放射線再照射が行われることもあるものの、病巣の根絶は困難なことが多く治癒は望みにくい上に、侵襲的治療及びそれに伴う合併症など、患者の負担も大きい[5.4: 510]。また、再発後の子宮頸癌患者の予後因子の一つに初回診断から再発までの期間が特定されており[5.4: 511]、同様に同時化学放射線療法による治療を受けた局所進行子宮頸癌患者においても recurrence-free interval が予後因子として特定されている[5.4: 512]。これらの研究結果は、局所進行子宮頸癌に対して如何に再発リスクを抑える治療を提供するかが重要となることを示している。

非臨床での検討において、放射線治療及びシスプラチンと免疫チェックポイント阻害剤が相乗的に作用することが示唆されている。治療線量による放射線治療と一部の細胞傷害性薬剤は、免疫原性細胞死や腫瘍抗原の放出を誘導することで、抗原提示細胞を効果的に刺激する可能性があり[5.4: 058N3J] [5.4: 04KLMV]、さらに放射線治療と化学療法は微小環境に作用して T 細胞を誘導するサイトカイン及びケモカインの放出を誘導することにより、微小環境の免疫抑制的性質を改善する可能性が示されている[5.4: 04G54G]。この他、放射線治療は、腫瘍浸潤リンパ球数を増加させ、細胞傷害性エフェクター細胞の T 細胞受容体レパトアを拡張させる可能性も報告されている[5.4: 04G54G] [5.4: 058KBN] [5.4: 04G4JC]。これまでに得られているエビデンスから、がん組織中の腫瘍浸潤リンパ球と良好な予後に関連性があることが様々ながんで示されており[5.4: 058M46]、多くの固形がんでは、CD8+T 細胞の存在や CD8+エフェクターT 細胞／FoxP3+制御性 T 細胞の比が、予後の改善及び長期生存と関連していると考えられている。また、放射線治療が腫瘍細胞上の PD-L1発現量を増加させることが報告されており[5.4: 04G598]、実際に非臨床モデルにより放射線治療と PD-1阻害剤の相乗作用が示されている[5.4: 04G6TW]。

臨床での検討において、局所進行子宮頸癌患者（IB2～IVA 期又はリンパ節転移を有するIB1期）を対象とした第II相無作為化試験において、同時化学放射線療法と MK-3475（200 mg Q3W を3コース）の同時投与と逐次投与が検討されており、忍容可能な安全性と予備的な有効性が確認されている[5.4: 513]。

以上のことから、局所進行子宮頸癌患者の再発リスクを低減するために、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法を新たな治療選択肢として開発・提供することの臨床的・社会的意義は大きいと考えた。

### 2.5.1.6　臨床開発計画

#### 2.5.1.6.1　MK-3475の子宮頸癌に対する開発の経緯

MK-3475の子宮頸癌に対する開発は、MK-3475の単独療法を用いて開始した[表 2.5.1-2]。20の固形がんを対象とした第Ib 相 KEYNOTE-028試験（028試験）及び10の固形がんを対象とした第II相 KEYNOTE-158試験（158試験）において、MK-3475単独療法による抗腫瘍効果及び安全性を評価した[5.4: 514] [5.4: 05725V]。再発又は転移性の子宮頸癌は世界的にも治療選択肢が限られており、アンメットメディカルニーズの高い疾患であったことから、子宮頸癌に対する MK-3475単独療法による抗腫瘍効果は限定的であったものの、再発又は転移性の子宮頸癌患者（二次治療以降）に対する MK-3475単独療法を評価した158試験の結果に基づき、米国では PD-L1陽性（CPS 1以上）で化学療法による治療中又は治療後の再発又は転移性の子宮頸癌に対して、MK-3475単独療法が2018年6月に迅速承認された。

その後、化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治治療の対象とならない治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌患者を対象に、MK-3475及び化学療法±ベバシズマブ併用投与とプラセボ及び化学療法±ベバシズマブ併用投与を比較する国際共同第III相試験［KEYNOTE-826試験（826試験）］が計画された[5.4: 0820NH]。826試験の IA1において良好な結果が得られたことから、IA1の結果に基づき、PD-L1陽性（CPS 1以上）の治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌に対する MK-3475の化学療法±ベバシズマブとの併用投与は、米国を含む複数の国又は地域で承認されている。本邦においても「進行又は再発の子宮頸癌」の効能又は効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を2021年10月に行い、2022年9月に承認されている。

局所進行子宮頸癌を対象とした MK-3475の臨床開発として、国際共同第III相試験（A18試験）を実施している[表 2.5.1-2]。A18試験は、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法及び同時化学放射線療法の単独療法を比較する国際共同第III相試験であり、主要評価項目として治験担当医師が評価する PFS 及び OS を設定した。A18試験の IA1において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の改善及び統計学的には有意でなかったものの OS の改善傾向が示されたことから、米国では2023年7月に、EU では2023年10月に承認申請を行った。米国では、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の改善を示した IA1の結果を根拠として、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、「FIGO 2014分類のIII-IV期の子宮頸癌」に対する治療として2024年1月に承認された。

IA2（フォローアップ期間の中央値：27.5ヵ月、IA1から10.5ヵ月追加）において、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と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の改善を示した。

本邦でも A18試験成績を評価資料として「局所進行子宮頸癌」を効能又は効果とする 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。

表 2.5.1-2　MK-3475 の子宮頸癌に対する臨床試験

| 試験番号 | 試験デザイン | 対象患者 | 用法・用量 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|
| KEYNOTE-028<br>終了 | 国際共同第Ib 相、非無作為化、非盲検 | PD-L1陽性の進行性固形がん患者 | MK-3475 10 mg/kg Q2W | ORR |
| KEYNOTE-158<br>終了 | 国際共同第 II 相、非無作為化、非盲検 | 切除不能又は転移性の多様な進行希少がん患者 | MK-3475 200 mg Q3W | ORR |
| KEYNOTE-826<br>2018年10月～実施中<br>組入れ終了 | 国際共同第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 | 治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌患者 | MK-3475 200 mg Q3W+化学療法（パクリタキセル及びシスプラチン又はカルボプラチン）±ベバシズマブ<br>又はプラセボ Q3W+化学療法±ベバシズマブ | PFS、OS |
| KEYNOTE-A18<br>2020年5月～実施中<br>組入れ終了 | 国際共同第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 | 高リスクの局所進行子宮頸癌患者 | 同時化学放射線療法+MK-3475 200 mg Q3W を5コース、その後 MK-3475 400 mg Q6W を最大15コース<br>又は同時化学放射線療法+プラセボ Q3W を5コース、その後プラセボ Q6W を最大15コース | PFS、OS |

AUC：血中濃度－時間曲線下面積、ORR：奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、QW：1週間間隔、Q2W：2週間間隔、Q3W：3週間間隔、Q6W：6週間間隔
KEYNOTE-826の化学療法及びベバシズマブ：パクリタキセル175 mg/m$^2$ Q3W＋シスプラチン 50 mg/m$^2$ Q3W 又はカルボプラチン AUC 5 Q3W±ベバシズマブ 15 mg/kg Q3W
KEYNOTE-A18の同時化学放射線療法：シスプラチン（40 mg/m$^2$ QW、5コース）及び放射線療法（外部照射、次いで小線源治療）

## 2.5.1.6.2　臨床データパッケージ

局所進行子宮頸癌患者に対する同時化学放射線療法と MK-3475の併用療法の臨床的有用性が期待できると考えることから、A18試験成績を評価資料とした臨床データパッケージ[表 2.5.1-3]をもって、本剤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。

表 2.5.1-3　臨床データパッケージ

| 試験 | 評価項目 | 用法・用量 | 例数<br>（日本人） |
|---|---|---|---|
| 国際共同第III相試験<br>（KEYNOTE-A18試験）<br>［評価資料］ | 有効性<br>安全性 | 同時化学放射線療法+MK-3475 200 mg Q3W を5コース、その後 MK-3475 400 mg Q6W を最大15コース<br>又は<br>同時化学放射線療法+プラセボ Q3W を5コース、その後プラセボ Q6W を最大15コース | 1,060<br>（90） |

## 2.5.1.6.3　規制当局によるガイダンス及び助言

A18試験の[redacted]規制当局のガイダンス及び助言は、20[redacted]年[redacted]月に行われた FDA との[redacted]で得られている。この[redacted]において、FDA は[redacted]した。また、20[redacted]年[redacted]月に FDA との[redacted]

[redacted]が行われ、[redacted]に関する助言を得られ、FDA は[redacted]した。また、EU CHMP においても、20[redacted]年[redacted]月に行われた治験相談において、A18試験の[redacted]について助言が得られ、CHMP は[redacted]した。

本邦においては、A18試験の[redacted]について、20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談を実施した。なお、子宮頸癌は患者数が少なく、かつ医療上新規治療法の必要性が高いことから、医薬品医療機器等法に基づく希少疾病用医薬品の指定基準に合致するものと考えられたため、2023年12月に希少疾病用医薬品に指定された。

### 2.5.1.7　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本剤の製造販売承認申請に関わる全ての臨床試験は、必須文書の保管を含め、計画、実施及び解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。全ての試験は、GCP に従い、試験実施時に適用されていたヒト被験者に対する倫理的な扱いを考慮して実施した。

### 2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

MK-3475の本承認申請において使用した製剤の概要は、MK-3475の尿路上皮癌に対する承認申請時に評価済みであり（290324003、2.7.1.1.1.3 項）、新たな検討は実施していない。なお、本申請にあたり実施した A18試験では、MK-3475の製剤として OSS/CAR100及び BIB/CAR100を用いた。

### 2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

MK-3475の臨床薬理学的な特徴は、MK-3475の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済みである（280926001、2.7.2 項）。

本承認申請では、薬物動態及び免疫原性に関して新たな検討は実施していないものの、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者における 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の中間解析結果、過去に実施した進行子宮頸癌患者に MK-3475を単独投与した際の薬物動態[2.5.3.2 項]及び既承認の複数のがんにおける MK-3475の薬物動態並びに曝露―応答関係に基づき、MK-3475の用法及び用量の適切性を評価した。

#### 2.5.3.1　ヒトにおける MK-3475の薬物動態

MK-3475の薬物動態は、悪性黒色腫（271124002、2.7.2.3.1.1 項）及び非小細胞肺癌（280926001、2.7.2.3.1.1 項）の承認申請時に、これらのがんを含む MK-3475単独投与における母集団薬物動態解析を実施し、薬物動態プロファイル、内因性及び外因性要因の影響も含めて評価済みである。さらに、上記の解析に用いたデータに非小細胞肺癌の単独投与のデータを追加して母集団薬物動態解析を新たに実施した。新たな解析と以前の解析を比較した結果、解析間で薬物動態パラメータ及び曝露―応答関係は類似しており、MK-3475の薬物動態的特徴及び曝露―応答関係は一貫していることが示された（311024002、2.7.2 項）。

なお、日本人子宮頸癌患者における MK-3475の薬物動態は既に評価済みであり（330917001、2.5.3.2 項）、以下に述べる内因性及び外因性要因の観点より、MK-3475の薬物動態プロファイルは、日本人の局所進行子宮頸癌患者にも適用できると考えた。

#### 2.5.3.2　内因性要因の評価

内因性要因が MK-3475の曝露量に与える影響は、MK-3475の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済みであり（280926001、2.7.2.3.3 項）、日本人と非日本人で、MK-3475の薬物動態には臨床的に意味のある相違は認められないことを確認した。また、子宮頸癌を含め、様々ながん［悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌、胃癌、肝細胞癌及び子宮頸癌］において、MK-3475の薬物動態は概して類似していた。したがって、MK-3475の薬物動態はがんの種類によって臨床的に意味のある違いは

ないことが示唆された。

なお、日本人子宮頸癌患者における MK-3475の薬物動態は既に評価済みであり、非日本人患者の薬物動態と概して類似していた（330917001、2.5.3.2 項）。

以上のことから、内因性要因によって MK-3475の用法及び用量を調整する必要はないと考えた。

### 2.5.3.3　外因性要因の評価

外因性要因が MK-3475の曝露量に与える影響は、MK-3475の非小細胞肺癌に対する承認申請時に評価済みである（280926001、2.7.2.3.4 項）。

MK-3475は静脈内投与される IgG 抗体であり、異化作用によって消失することから、食事又は薬物との相互作用によって MK-3475の曝露量は影響を受けないと推察される。特に、CYP 及びその他の代謝酵素に影響を与える薬物が免疫グロブリンの異化作用を阻害する可能性はほとんどなく、MK-3475が薬物動態学的薬物相互作用を受ける可能性は考えにくいことから、薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない。なお、MK-3475とシスプラチンの相互作用については、MK-3475の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する承認申請時に評価済みであり、MK-3475と5-FU 及びシスプラチンを併用した際の薬物相互作用は認められていない（310122001、2.7.2.3.3.2 項）。

以上のことから、外因性要因によって MK-3475の用法及び用量を調整する必要はないと考えた。

### 2.5.3.4　免疫原性の評価

MK-3475の免疫原性について、本申請で新たな評価は実施していないものの尿路上皮癌の承認申請にて、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌及びその他のがん患者を統合した解析により評価済みである（290324003、2.7.2.4.1 項）。その結果、MK-3475の投与により抗 MK-3475抗体の産生が惹起される可能性は低いことを確認した。

### 2.5.3.5　承認申請用法及び用量の設定根拠

局所進行子宮頸癌患者に対して同時化学放射線療法を併用する際の MK-3475の用法及び用量は、既承認の他のがんにおける用法及び用量と同一の200 mg Q3W 又は400 mg Q6W と設定した。根拠を以下に示す。

<u>200 mg Q3W</u>

MK-3475の曝露―応答関係より、有効性及び安全性は、がんの種類によらず、2 mg/kg Q3W から10 mg/kg 2週間間隔の5倍超の用量及び曝露量（AUC）の範囲において一定であることが示され

た（311024002、2.7.2.3.1 項）。200 mg Q3W 投与時の曝露量は、検討したがんにおいて、上述の有効性及び安全性がほぼ一定である曝露量の範囲に含まれることを確認した（280926001、2.7.2.1.2.6 項）。

様々ながんの種類で MK-3475の薬物動態に臨床的に重要な差は認められていないこと[2.5.3.2 項]、MK-3475と化学療法薬との間に薬物相互作用は起こらないと考えられること[2.5.3.3 項]、並びに後述の A18試験の臨床成績に基づき、本承認申請においても、局所進行子宮頸癌患者に対して同時化学放射線療法を併用する際の MK-3475の用法及び用量として、同一の200 mg Q3W とすることは適切であると判断した。

400 mg Q6W

200 mg Q3W の代替レジメンとして、MK-3475の既承認の効能又は効果について、400 mg Q6W の用法及び用量が本邦で承認された（2020年8月）。

MK-3475を400 mg Q6W で投与した際の予測曝露量（AUC）は、200 mg Q3W 投与時の曝露量と類似していた。さらに400 mg Q6W における有効性及び安全性も、モデリング&シミュレーションに基づき併せて検討した結果、200 mg Q3W の用法及び用量と同程度の有効性及び安全性を有すると予想された（311024002、2.7.2.3.3 項）。

MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の日本人患者における MK-3475の曝露量は、これまでに検討した複数のがんにおいて、非日本人患者の結果と類似しており、日本人患者における MK-3475の有効性及び安全性に関する曝露―応答関係は、非日本人患者と同様と考えられた（311024002、2.7.2.4.1 項、2.7.2.4.2 項、2.7.2.4.3 項）。さらに、日本人患者に MK-3475を400 mg Q6W で投与した際の曝露量は、200 mg Q3W 投与時の曝露量と類似すると予測された（311024002、2.7.2.4.4 項）。したがって、200 mg Q3W 投与時の曝露量が日本人患者及び非日本人患者ともに他のがんと類似していれば、400 mg Q6W で投与した際の有効性及び安全性は、200 mg Q3W で投与した際の有効性及び安全性と同程度であることが期待される。

A18試験成績

A18試験では、日本人及び非日本人の高リスクの局所進行子宮頸癌患者に対して、MK-3475と同時化学放射線療法を併用した際の有効性及び安全性を同時化学放射線療法の単独療法と比較して検討した。MK-3475は、同時化学放射線療法との併用で200 mg Q3W を5コース実施後、400 mg Q6W を最大15コースまで単独投与した。

治験実施計画書に事前に規定した IA1（データカットオフ日：2023年1月9日）の結果、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、ITT 集団において、同時化学放射線療法の単独療法と比較して、PFS の統計学的有意かつ臨床的意味のある延長と、OS の改善傾向を示した[2.5.4.3 項]。MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者において、

管理可能な安全性プロファイルを示し、また、新たな安全性上の懸念も認められなかった[2.5.5.2 項]。日本人 ITT 集団での有効性の結果は、同時化学放射線療法の単独療法と比較して臨床的に意味のある PFS（治験担当医師判定）の改善を示し、ITT 集団の PFS の結果と一貫していた[2.5.4.3 項]。また、日本人集団の安全性の結果は全集団と同様の管理可能な安全性プロファイルを示し、新たな安全性上の懸念は認められなかった[2.5.5.2.6 項]。

さらに、治験実施計画書に事前に規定した IA2（データカットオフ日：2024年1月8日）の結果、MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、IA1に引き続き臨床的有用性を示した。ITT 集団において、同時化学放射線療法の単独療法と比較して、MK-3475＋同時化学放射線療法群では OS の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示し、PFS の IA1と一貫した臨床的に意味のある改善を示した[2.5.4.4.2 項]。MK-3475と同時化学放射線療法の併用療法は、IA2時点でも IA1と同様に、MK-3475単独療法及び同時化学放射線療法で既に確立された安全性プロファイルと一貫した管理可能な安全性プロファイルが示された[2.5.5.5 項]。日本人 ITT 集団の有効性データより、同時化学放射線療法の単独療法と比較して、MK-3475＋同時化学放射線療法群で OS 及び PFS の良好な結果が示唆された[2.5.4.4.3 項]。また、日本人集団の安全性の結果は IA2時点においても全集団と同様の管理可能な安全性プロファイルを示し、新たな安全性上の懸念は認められなかった[2.5.5.5 項]。

A18試験では MK-3475の薬物動態は評価していないものの、子宮頸癌を含め、これまでに検討した既承認の複数のがん患者のデータにおいて、日本人及び非日本人ともに MK-3475の薬物動態に臨床的に意味のある相違は認められていない。また、日本人患者における MK-3475の有効性及び安全性に関する曝露―応答関係は、非日本人患者と同様と考えられた。

以上より、MK-3475の薬物動態及び曝露―応答関係、MK-3475を200 mg Q3W 及び400 mg Q6W で投与した際の曝露量の類似性並びに A18試験の成績に基づき、日本人の局所進行子宮頸癌患者に対して同時化学放射線療法を併用する際の MK-3475の用法及び用量として、200 mg Q3W 又は400 mg Q6W を適用することは妥当と考えた。

## 2.5.4　有効性の概括評価

国際共同第Ⅲ相試験（A18試験）のIA1（データカットオフ日：2023年1月9日）及びIA2（データカットオフ日：2024年1月8日）の結果に基づき、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者に対するMK-3475と同時化学放射線療法の併用療法の有効性を評価した。

### 2.5.4.1　試験デザイン

<u>試験デザインの概要</u>

A18試験は、高リスクの局所進行子宮頸癌患者［FIGO 2014分類のIB2～IIB期（リンパ節転移陽性）又はIII～IVA期（リンパ節転移陽性又は陰性）］を対象にMK-3475と同時化学放射線療法の併用療法又は同時化学放射線療法の単独療法を実施した際の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検試験である。1,060例の患者をMK-3475と同時化学放射線療法の併用療法（MK-3475＋同時化学放射線療法群）529例又は同時化学放射線療法の単独療法（プラセボ＋同時化学放射線療法群）531例に1：1の割付比で無作為に割り付けた。標準治療である同時化学放射線療法は、MK-3475又はプラセボのQ3W投与期間中に施行した。同時化学放射線療法のレジメンは、シスプラチン40 mg/m$^2$ QWを5回（治験実施医療機関の標準的な手順に従い、6回目の投与も許容された）静脈内投与、シスプラチン同時併用下での外部照射、外部照射終了後の小線源治療とした。外部照射と小線源治療を合わせた全体の放射線療法の治療期間は50日（予期しない遅延のために最大56日間まで延長可能）を超えないこととした。試験デザインの詳細は[2.7.3.1.2.1 項]に示す。

<u>有効性解析及び統計解析手法</u>

A18試験の有効性の評価項目、解析計画、統計手法並びに例数及び検出力の算出方法は、[表2.7.3-1] [表2.7.3-2]に示す。

A18試験の有効性の解析対象集団はITT集団（無作為化された全ての患者）とした。

A18試験の主要評価項目は、PFS［無作為割付けから最初に記録された、治験担当医師によるRECIST 1.1評価又は（RECIST 1.1に基づく画像上の疾患進行が確認されていない場合）病理組織学的に確認された疾患進行（PD）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］（以下、治験担当医師が評価したPFS）、及びOS（無作為割付けから原因を問わない死亡までの期間）とした。

複数の評価項目における全体の第一種の過誤の確率を片側2.5%に厳密に制御した。最初に、PFSの優越性の検定に有意水準2.5%を配分し、OSの優越性の検定には有意水準を配分しないこととした。PFS及びOSの仮説間での有意水準の再配分にはMaurer and Bretzのグラフィカルアプローチ[5.4: 03XQVB]を適用した。

### 2.5.4.2　試験対象集団（IA1）

ITT 集団

無作為化された全患者1,060例（MK-3475＋同時化学放射線療法群529例、プラセボ＋同時化学放射線療法群531例、以下同順）のうち、IA1のデータカットオフ時点において1,058例（528例、530例）が治験薬の投与を受けた[表 2.7.3-3]。患者の内訳及び治療の中止理由は両群間で類似していた[表 2.7.3-3]。IA1のデータカットオフ時点におけるフォローアップ期間の中央値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で17.0ヵ月（範囲：0.9～31.0）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で17.0ヵ月（範囲：0.9～29.5）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 11-1）。

A18試験に組み入れられた局所進行子宮頸癌患者のベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性は、両群間で概して類似していた[表 2.7.3-4]。組み入れられた患者は全て女性であり、その大部分は白人又はアジア人、組織型は扁平上皮癌が83.4%であった。組み入れられた患者の年齢の中央値は50.0歳であり、FIGO 2014の病期分類でIB2～IIB 期であった患者の割合が43.6%、III～IVA 期であった患者の割合が56.4%であった。骨盤リンパ節又は傍大動脈リンパ節転移が陽性であった患者の割合は83.3%であった。A18試験では、患者は PD-L1の発現状態にかかわらず組み入れられたが、患者の大部分（94.3%）は PD-L1陽性（CPS 1以上）であった[表 2.7.3-4]。

日本人 ITT 集団

無作為化された日本人患者90例（MK-3475＋同時化学放射線療法群42例、プラセボ＋同時化学放射線療法群48例、以下同順）のうち、89例（41例、48例）が治験薬の投与を受けた[表 2.7.3-8]。患者の内訳及び治療の中止理由は両群間で類似していた[表 2.7.3-8]。IA1のデータカットオフ時点におけるフォローアップ期間の中央値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で14.2ヵ月（範囲：1.6～26.4）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で15.2ヵ月（範囲：2.4～26.4）であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 1.4.1項）。

日本人集団のベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性は、実施予定の外部照射及び予定される総線量（EQD2）にわずかな違いがみられたことを除いて、MK-3475＋同時化学放射線療法群とプラセボ＋同時化学放射線療法群で概して類似していた[表 2.7.3-9]。日本人集団のうち、PD-L1陽性（CPS 1以上）患者の割合は、98.9%であった。

### 2.5.4.3　有効性の結果（IA1）

#### 2.5.4.3.1　主要評価項目

##### 2.5.4.3.1.1　治験担当医師が評価した PFS

MK-3475＋同時化学放射線療法群は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の改善を示した。

- PFS のハザード比は0.70（95% CI：0.55～0.89、p＝0.0020）であり、PD 又は死亡のリスク

を30%減少させた[表 2.5.4-1]。

- p 値（0.0020）は、事前に規定した IA1における境界値（α=0.0172）を下回ったことから、主要評価項目である PFS の成功基準を満たした（[5.3.5.1.1: PA18V01] 11.1.1.1項）
- PFS の Kaplan-Meier 曲線は、3ヵ月時点から MK-3475＋同時化学放射線療法群がプラセボ＋同時化学放射線療法群を上回り、評価期間を通じて分離したまま推移した[図 2.5.4-1]
- PFS の中央値は、両群ともに未到達であった。MK-3475＋同時化学放射線療法群の12ヵ月及び24ヵ月 PFS 率は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して高かった[表 2.5.4-1]
- 事前に規定した全ての部分集団解析において、MK-3475＋同時化学放射線療法群の PFS のハザード比は、ITT 集団の結果と概して一貫していた[図 2.7.3-3]

表 2.5.4-1　主要評価項目の結果概要（ITT 集団）

| | **Pembrolizumab + Chemoradiotherapy (N=529)** | **Placebo + Chemoradiotherapy (N=531)** |
|---|---|---|
| PFS[a] by Investigator Assessment per RECIST 1.1 or by Histopathologic Confirmation | | |
| Median PFS, months (95% CI) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| HR (95% CI)[b]<br>*p*-value[c] | 0.70 (0.55, 0.89)<br>0.0020 | |
| PFS[a] Rate by Investigator Assessment per RECIST 1.1 or by Histopathologic Confirmation | | |
| 12 months (%) (95% CI) | 78.2 (73.9, 81.9) | 72.2 (67.7, 76.3) |
| 24 months (%) (95% CI) | 67.8 (61.8, 73.0) | 57.3 (51.2, 62.9) |
| OS[a] | | |
| Median OS, months (95% CI) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| HR (95% CI)[b]<br>*p*-value[c] | 0.73 (0.49, 1.07)<br>0.0541 | |
| Rate at month 12 (%) (95% CI) | 94.4 (91.8, 96.2) | 93.7 (91.0, 95.6) |
| Rate at month 24 (%) (95% CI) | 87.2 (82.4, 90.8) | 80.8 (74.8, 85.5) |

Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NR=not reached; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; sSAP=supplemental statistical analysis plan.

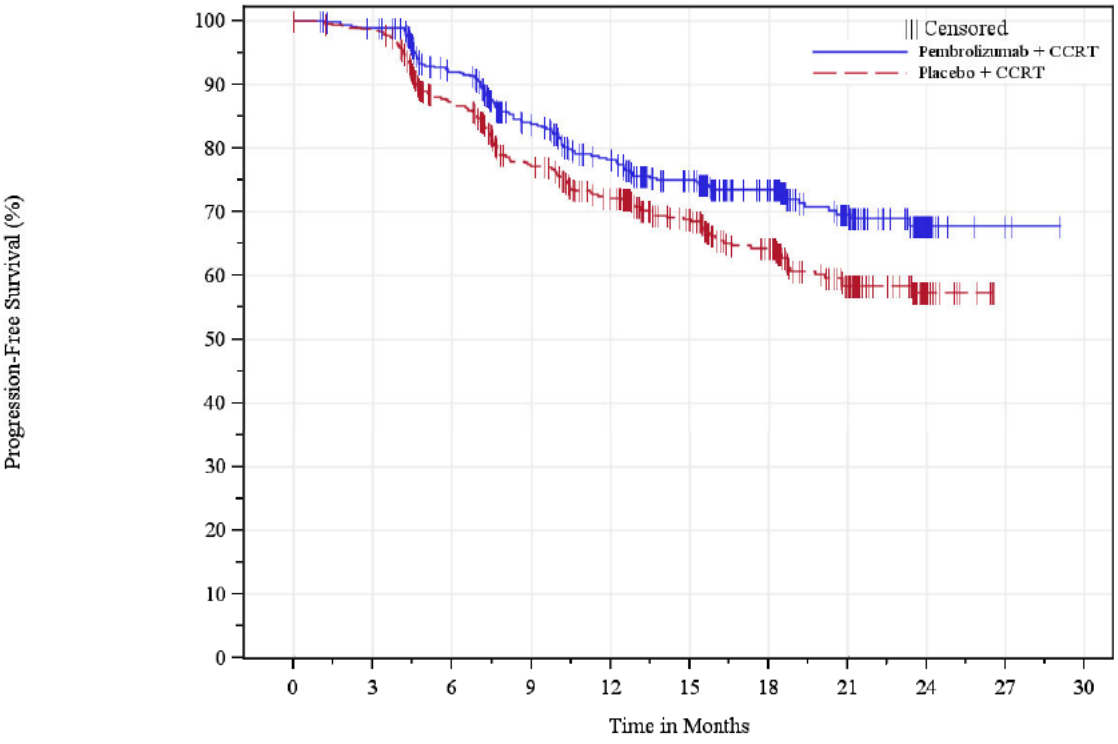
a. From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
b. Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by planned type of EBRT (IMRT or VMAT vs non-IMRT and non-VMAT), stage at screening (FIGO [2014] IB2-IIB vs III-IVA), and planned total radiotherapy dose (<70 Gy vs >=70 Gy) with small strata collapsed as prespecified in the sSAP.
c. One-sided *p*-value based on log-rank test stratified by planned type of EBRT (IMRT or VMAT vs non-IMRT and non-VMAT), stage at screening (FIGO [2014] IB2-IIB vs III-IVA), and planned total radiotherapy dose (<70 Gy vs >=70 Gy) with small strata collapsed as prespecified in the sSAP.

Database Cutoff Date: 09-JAN-2023

Source: ([5.3.5.1.1: PA18V01]: Table 11-2, Table 11-3).

図 2.5.4-1　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on Investigator Assessment
(ITT Population)




At Risk

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + CCRT | 529 | 462 | 400 | 331 | 282 | 222 | 171 | 100 | 26 | 3 | 0 |
| Placebo + CCRT | 531 | 463 | 379 | 306 | 263 | 208 | 149 | 88 | 20 | 0 | 0 |

Database Cutoff Date: 09JAN2023

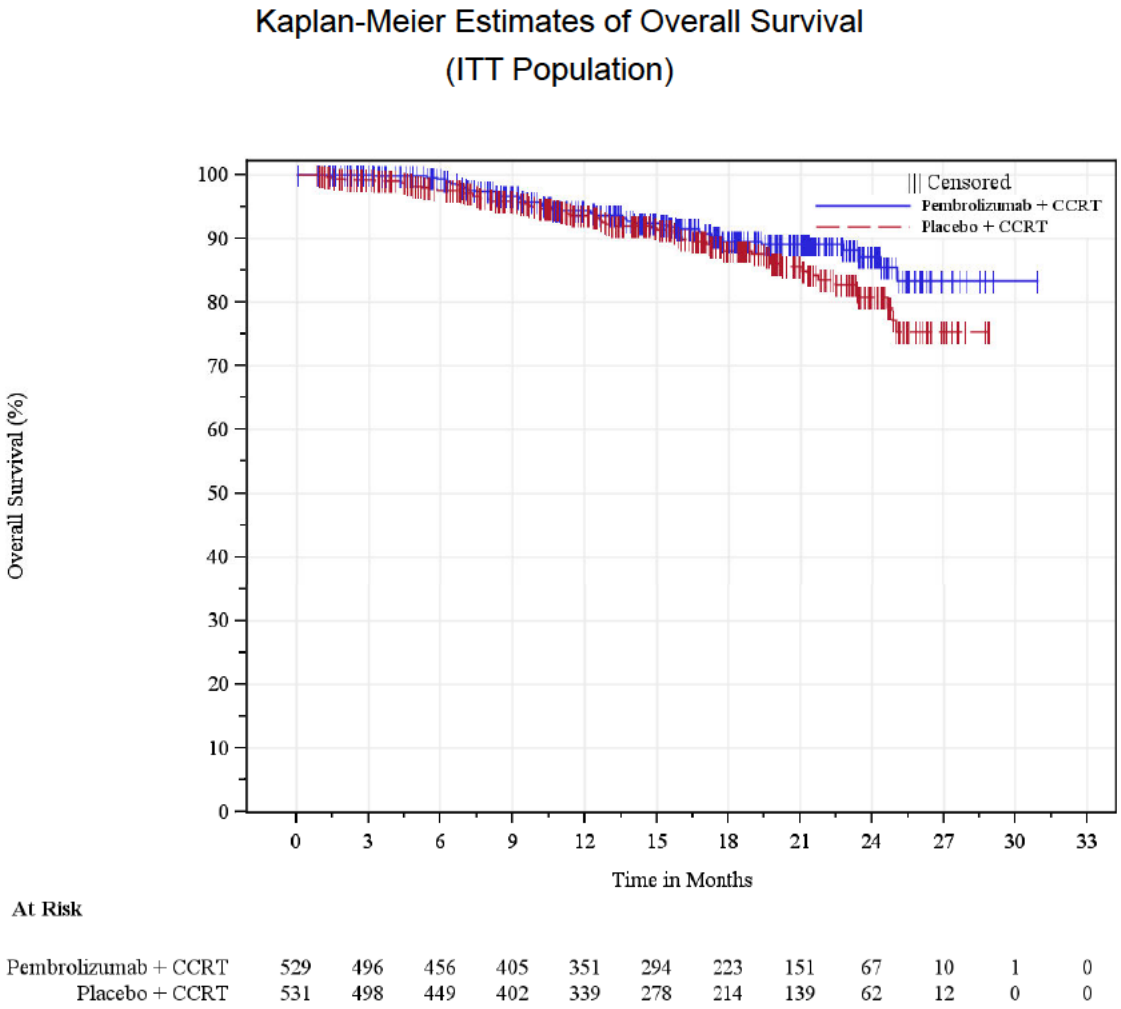
Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

#### 2.5.4.3.1.2　OS

MK-3475＋同時化学放射線療法群は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して、OS の改善傾向を示したものの、統計学的に有意ではなかった。

- OS のハザード比は0.73（95% CI：0.49～1.07）であり、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して、MK-3475＋同時化学放射線療法群で OS の改善傾向が認められたものの[表 2.5.4-1]、p 値（0.0541）は、事前に規定した IA1における境界値（α=0.00006）を下回らなかった（[5.3.5.1.1: PA18V01] 11.1.1.2項）。
- 比較的早期に OS の解析が行われたため、OS のイベント数は最終解析で想定している42.9%の集積状況であった[表 2.7.3-2] [表 2.7.3-6]
- OS の中央値は両群ともに未到達であったが、MK-3475＋同時化学放射線療法群の24ヵ月 OS 率は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して高かった[表 2.5.4-1] [図 2.5.4-2]
- 事前に規定した一部の部分集団解析（IB2-IIB 期 vs III-IVA 期）の結果は、IA1時点での OS のイベント数が少なかったため、解釈が困難であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-7, Figure 14.2-6）

図 2.5.4-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）




Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

### 2.5.4.3.2　副次評価項目

本項では、有効性評価項目として特に重要な PFS 及び OS に関連する結果について示す。全ての副次評価項目の結果は、[2.7.3.2.1.2.3 項]に示す。

#### 2.5.4.3.2.1　BICR が評価した PFS

MK-3475＋同時化学放射線療法群は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して、臨床的に意味のある PFS の改善を示した。

- PFS のハザード比は0.76（95% CI：0.58～1.00）であり、治験担当医師が評価した PFS の結果と一貫していた[表 2.5.4-1] [表 2.7.3-7]

- PFS の中央値は両群ともに未到達であり、MK-3475＋同時化学放射線療法群の12ヵ月（MK-3475＋同時化学放射線療法群：83.4%、プラセボ＋同時化学放射線療法群：79.8%、以下同順）及び24ヵ月 PFS 率（71.1%、65.6%）は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して高かった[表 2.7.3-7]

### 2.5.4.3.2.2　その他の PFS 及び OS に関する副次評価項目

2年無増悪生存率

2年無増悪生存率は、治験担当医師により評価された2年無増悪生存率（67.8%、57.3%）及び BICR により評価された2年無増悪生存率（71.1%、65.6%）のいずれもプラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して MK-3475＋同時化学放射線療法群で一貫して高かった[表 2.5.4-1] [表 2.7.3-7]。

PD-L1発現状況別の患者集団における有効性（PFS 及び OS）

PD-L1陽性（CPS 1以上）又は PD-L1陰性（CPS 1未満）の患者集団での治験担当医師が評価した PFS の結果［CPS 1以上：ハザード比：0.72（95% CI：0.56～0.92）、CPS 1未満：ハザード比：0.61（95% CI：0.18～2.07）］及び BICR が評価した PFS の結果［CPS 1以上：ハザード比：0.77（95% CI：0.58～1.02）、CPS 1未満：0.55（95% CI：0.14～2.21）］は、いずれも ITT 集団の PFS の結果と一貫していた[2.7.3.2.1.2.3.6 項]。しかしながら、PD-L1陰性（CPS 1未満）の患者数は少なく（50例、ITT 集団の約5%）、PFS のイベント数も少なかったことから、PFS のハザード比の95%CI の幅は広く結果の解釈には注意が必要である。

PD-L1陽性（CPS 1以上）又は PD-L1陰性（CPS 1未満）の患者集団での OS の結果［CPS 1以上：ハザード比：0.73（95% CI：0.49～1.09）、CPS 1未満：0.51（95% CI：0.05～5.72）］は、いずれも ITT 集団の OS の結果と一貫していた[2.7.3.2.1.2.3.6 項]。しかしながら、PD-L1陰性（CPS 1未満）の患者数は少なく、OS のイベント数も少なかったことから（各治療群で2件以下）、OS のハザード比の95%CI の幅は広く結果の解釈には注意が必要である。

### 2.5.4.3.3　日本人集団の有効性

### 2.5.4.3.3.1　主要評価項目

### 2.5.4.3.3.1.1　治験担当医師が評価した PFS

IA1における日本人 ITT 集団での治験担当医師が評価した PFS のハザード比は0.60（95% CI：0.24～1.52）であり、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して、MK-3475＋同時化学放射線療法群で PFS の良好な結果が示唆された[表 2.5.4-2][図 2.5.4-3]。

表 2.5.4-2　主要評価項目の結果概要（日本人 ITT 集団）

| | **Pembrolizumab + Chemoradiotherapy (N=42)** | **Placebo + Chemoradiotherapy (N=48)** |
|---|---|---|
| PFS[a] by Investigator Assessment per RECIST 1.1 or by Histopathologic Confirmation | | |
| Median PFS, months (95% CI) | NR (18.7, NR) | NR (20.8, NR) |
| HR (95% CI)[b]<br>*p*-value[c] | 0.60 (0.24, 1.52)<br>0.1386 | |
| PFS[a] Rate by Investigator Assessment per RECIST 1.1 or by Histopathologic Confirmation | | |
| 12 months (%) (95% CI) | 81.8 (63.7, 91.5) | 71.8 (54.6, 83.4) |
| 24 months (%) (95% CI) | 71.6 (43.1, 87.6) | NR (NR, NR) |
| OS[a] | | |
| Median OS, months (95% CI) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| HR (95% CI)[b]<br>*p*-value[c] | 0.78 (0.13, 4.64)<br>0.3916 | |
| Rate at month 12 (%) (95% CI) | 94.4 (79.3, 98.6) | 95.6 (83.4, 98.9) |
| Rate at month 24 (%) (95% CI) | 94.4 (79.3, 98.6) | 90.8 (71.9, 97.2) |

Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NR=not reached; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

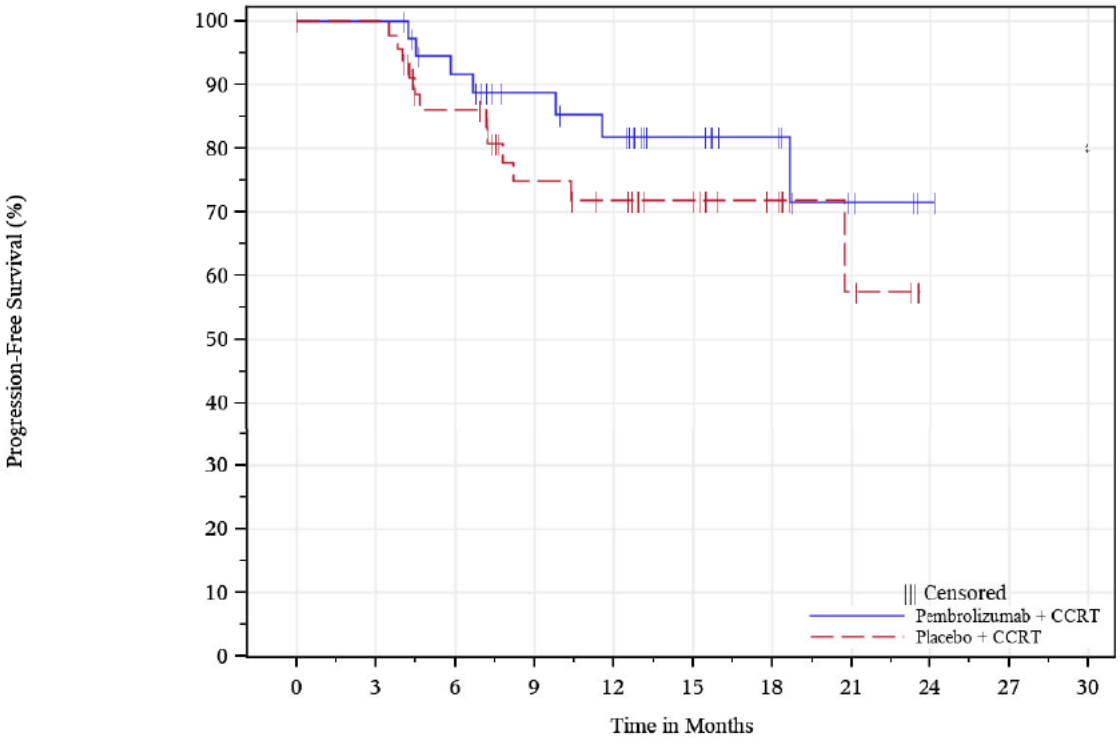
a. From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
b. Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.
c. One-sided *p*-value based on log-rank test.

Database Cutoff Date: 09-JAN-2023

Source: [表 2.7.3-10] [表 2.7.3-11].

図 2.5.4-3　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on Investigator Assessment
(Japan ITT Population)




At Risk

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab + CCRT | 42 | 38 | 32 | 26 | 23 | 15 | 10 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo + CCRT | 48 | 45 | 34 | 25 | 22 | 17 | 10 | 4 | 0 | 0 | 0 |

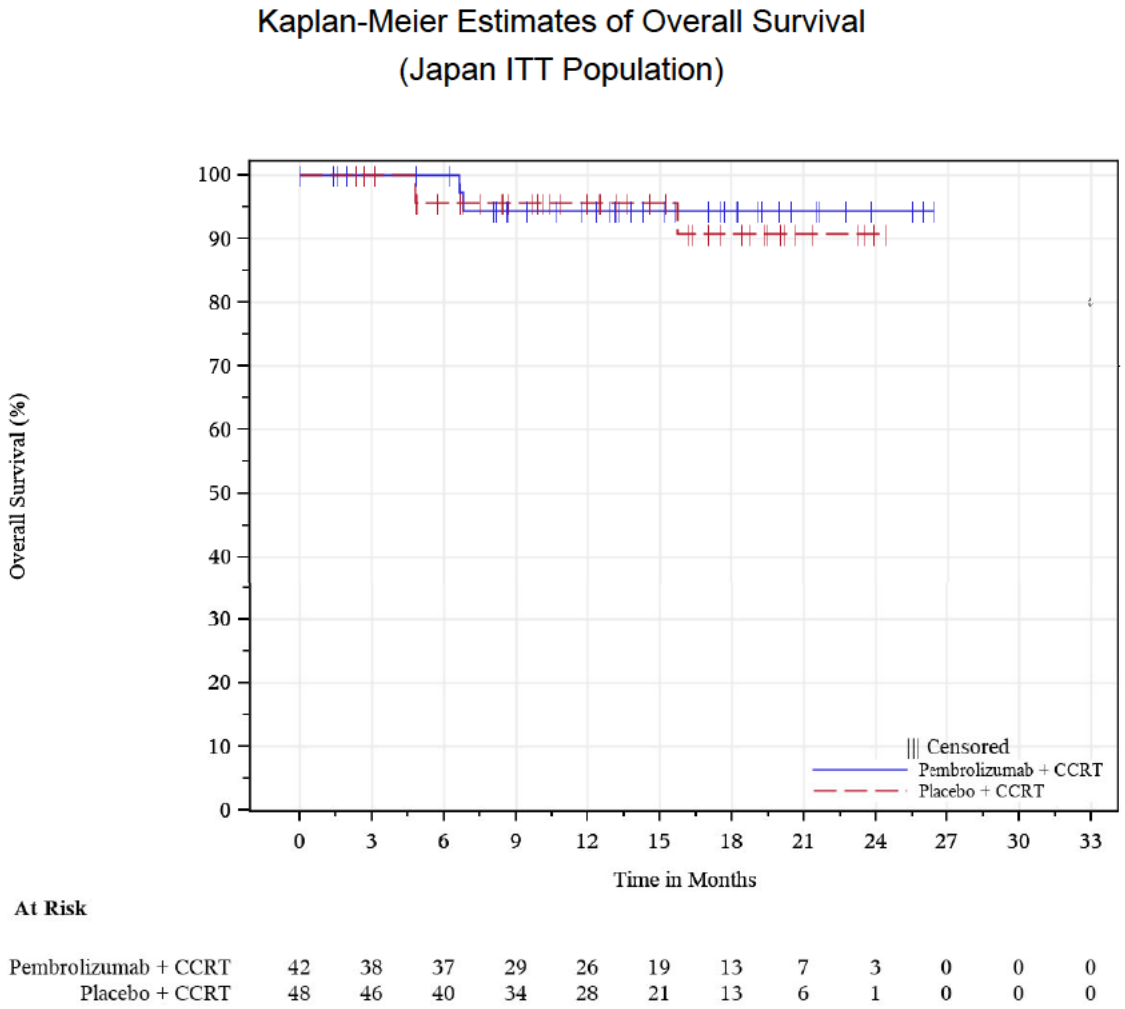
Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

### 2.5.4.3.3.1.2　OS

IA1における日本人 ITT 集団での OS のハザード比は0.78（95% CI：0.13～4.64）であった[表 2.5.4-2]。A18試験における日本人 ITT 集団の患者数及び OS のイベント数が限られており（MK-3475＋同時化学放射線療法群：2件、プラセボ＋同時化学放射線療法群：3件）、ハザード比の95% CI の幅は広かった[表 2.5.4-2] [図 2.5.4-4]。

図 2.5.4-4　OS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）




Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

### 2.5.4.3.3.2　副次評価項目

本項では、副次評価項目のうち BICR が評価した PFS の結果を示す。その他の副次評価項目については、[2.7.3.5.1.2.3 項]に示す。

#### 2.5.4.3.3.2.1　BICR が評価した PFS

IA1における日本人 ITT 集団での BICR が評価した PFS のハザード比は0.74（95% CI：0.26～2.15）であり、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して、MK-3475＋同時化学放射線療法群で PFS の良好な結果が示唆された[表 2.7.3-12][図 2.7.3-8]。