CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

表一覧
図一覧
略号及び用語の定義
2.7.3　臨床的有効性
2.7.3.1　背景及び概観
2.7.3.1.1　序文
2.7.3.1.2　試験デザイン
2.7.3.1.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（A18試験）
2.7.3.2　個々の試験結果の要約
2.7.3.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（A18試験）
2.7.3.2.1.1　試験対象集団（IA1）
2.7.3.2.1.2　有効性の結果（IA1）
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析
2.7.3.5　日本人集団の有効性
2.7.3.5.1　国際共同第Ⅲ相試験（A18試験）
2.7.3.5.1.1　試験対象集団（IA1）
2.7.3.5.1.2　有効性の結果（IA1）
2.7.3.6　有効性の結果（IA2）
2.7.3.6.1　試験対象集団（IA2）
2.7.3.6.2　主要評価項目の結果（IA2）
2.7.3.6.3　日本人集団の有効性の結果（IA2）
2.7.3.7　効果の持続、耐薬性
2.7.3.8　付録

表一覧

表 2.7.3-1　A18試験の目的及び有効性の評価項目
表 2.7.3-2　A18試験の統計解析計画
表 2.7.3-3　患者の内訳（ITT 集団）
表 2.7.3-4　患者の特性（ITT 集団）
表 2.7.3-5　治験担当医師が評価した PFS の解析（ITT 集団）
表 2.7.3-6　OS の解析（ITT 集団）
表 2.7.3-7　BICR が評価した PFS の解析（ITT 集団）
表 2.7.3-8　患者の内訳（日本人 ITT 集団）
表 2.7.3-9　患者の特性（日本人 ITT 集団）
表 2.7.3-10　治験担当医師が評価した PFS の解析（日本人 ITT 集団）
表 2.7.3-11　OS の解析（日本人 ITT 集団）
表 2.7.3-12　BICR が評価した PFS の解析（日本人 ITT 集団）
表 2.7.3-13　患者の内訳（ITT 集団）－IA2－
表 2.7.3-14　OS の解析（ITT 集団）－IA2－
表 2.7.3-15　治験担当医師が評価した PFS の解析（ITT 集団）－IA2－
表 2.7.3-16　OS の解析（日本人 ITT 集団）－IA2－

図一覧

図 2.7.3-1　A18試験の治験デザイン
図 2.7.3-2　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）
図 2.7.3-3　治験担当医師が評価した PFS のハザード比の 部分集団ごとの Forest Plot（ITT 集団）
図 2.7.3-4　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）
図 2.7.3-5　BICR が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）
図 2.7.3-6　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）
図 2.7.3-7　OS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）
図 2.7.3-8　BICR が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）
図 2.7.3-9　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）－IA2－
図 2.7.3-10　OS のハザード比の部分集団ごとの Forest Plot（ITT 集団）－IA2－
図 2.7.3-11　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）－IA2－
図 2.7.3-12　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	
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BICR	Blinded independent central review	盲検下の独立した中央画像判定機関
CI	Confidence interval	信頼区間
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
DOR	Duration of response	奏効期間
EBRT	External beam radiation therapy	外部照射
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
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
Gy	Gray	グレイ（放射線量の単位）
IA1	Interim analysis 1	1回目の中間解析
IA2	Interim analysis 2	2回目の中間解析
IMRT	Intensity modulated radiotherapy	強度変調放射線治療
ITT	Intent-to-treat	無作為化された全ての患者
KM	Kaplan-Meier	－
MK-3475	Pembrolizumab	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
NR	Not reached	未到達
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患進行
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
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
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30	－
QLQ-CX24	Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module	－
QoL	Quality of life	生活の質
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
SD	Stable disease	安定
VMAT	Volumetric-modulated arc therapy	強度変調回転放射線治療

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　序文

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 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。

2.7.3.1.2　試験デザイン

2.7.3.1.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（A18試験）

A18試験は、高リスクの局所進行子宮頸癌患者を対象に 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。

治験デザインを[図 2.7.3-1]に示す。

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）］を対象として、適格性が確認された患者を、以下の治療群のいずれかに1：1の比で無作為に割り付けた。

- 同時化学放射線療法＋MK-3475 200 mg Q3W 5コースを実施後、MK-3475 400 mg Q6W 15コースを単独投与
- 同時化学放射線療法＋プラセボ Q3W 5コースを実施後、プラセボ Q6W 15コースを単独投与

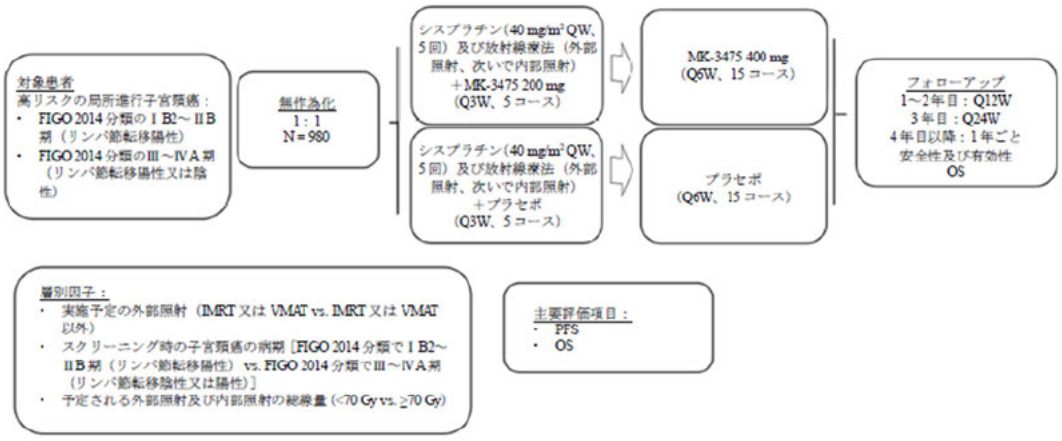
層別因子は以下のとおりとした。

- 実施予定の外部照射（IMRT 又は VMAT vs. IMRT 又は VMAT 以外）
- スクリーニング時の子宮頸癌の病期［FIGO 2014分類でIB2～IIB 期（リンパ節転移陽性）vs. FIGO 2014分類でIII～IVA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）］
- 予定される外部照射及び小線源治療の総線量［<70 Gy（EQD2）vs. ≥70 Gy（EQD2）］

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、Radiation Manual に規定す

る総線量、分割回数及び照射方法で施行した。

図 2.7.3-1　A18 試験の治験デザイン



FIGO：International Federation of Gynecology and Obstetrics、IMRT：強度変調放射線治療、QW：週1回、Q3W：3週間間隔、Q6W：6週間間隔、Q12W：12週間間隔、Q24W：24週間間隔、VMAT：強度変調回転放射線治療
注：シスプラチンは、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る。
MK-3475 200 mg 又はプラセボ Q3W の5コースの投与が完了後、MK-3475 400 mg 又はプラセボ Q6W の投与を開始すること。

目的及び評価項目

本治験の目的及び評価項目を[表 2.7.3-1]に示す。A18試験では 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評価若しくは（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 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］、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）を主要評価項目として設定した。

表 2.7.3-1　A18 試験の目的及び有効性の評価項目

目的	評価項目
主要	
• 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 PD に基づく PFS を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。 • 仮説（H1）：MK-3475併用同時化学放射線療法は、プラセボ併用同時化学放射線療法と比較して、治験担当医師による RECIST 1.1評価又は生検（必要な場合）での評価に基づく PFS を延長する。	• PFS：無作為割付けから最初に記録された 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
• MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法の OS を比較する。 • 仮説（H2）：MK-3475併用同時化学放射線療法は、プラセボ併用同時化学放射線療法と比較して、OS を延長する。	• 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	
• BICR による RECIST 1.1評価に基づく PFS を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• PFS：無作為割付けから最初に記録された 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
• 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 PD に基づく2年無増悪生存率を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• 2年無増悪生存率：2年目時点で無増悪生存が認められた患者の割合
• BICR による RECIST 1.1評価に基づく2年無増悪生存率を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• 2年無増悪生存率：2年目時点で無増悪生存が認められた患者の割合
• MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法の3年生存率を比較する。	• 3年生存率：3年目時点で、生存していた患者の割合
• 本治験組入れ時に測定可能病変を有する患者を対象に、同時化学放射線療法実施後12週時点で、治験担当医師による RECIST 1.1評価に基づく CR 率を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• 同時化学放射線療法実施後、12週目時点の CR
• 本治験組入れ時に測定可能病変を有する患者を対象に、治験担当医師による RECIST 1.1評価に基づく ORR を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• 客観的奏効：CR 又は PR

目的	評価項目
• 本治験組入れ時に測定可能病変を有する患者を対象に、同時化学放射線療法実施後12週時点で、BICR による RECIST 1.1評価に基づく CR 率を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• 同時化学放射線療法実施後、12週目時点の CR
• 本治験組入れ時に測定可能病変を有する患者を対象に、BICR による RECIST 1.1評価に基づく ORR を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• 客観的奏効：CR 又は PR
• PD-L1の発現状況（CPS に基づく）別に、治験担当医師による RECIST 1.1評価又は病理組織学的に確認された PD に基づく PFS 及び OS を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• OS • PFS
• PD-L1の発現状況（CPS に基づく）別に、BICR による RECIST 1.1評価に基づく PFS 及び OS を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• OS • PFS
• 治験実施医療機関の手順に従い、治験担当医師の評価に基づく PFS2を、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• PFS2：無作為割付けから次治療での 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
• Global quality of life 及び physical function のベースラインスコアからの変化を、EORTC QLQ-C30の Global Health Status/ QoL scale 及び Physical Function subscale を用いて、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• EORTC QLQ-C30の Global Score 及び Physical Function subscale
• Symptom experience のベースラインスコアからの変化を、EORTC QLQ-CX24の Symptom Specific scale（11項目）を用いて、MK-3475併用同時化学放射線療法とプラセボ併用同時化学放射線療法で比較する。	• EORTC QLQ-CX24（子宮頸癌の症状スコア）の Symptom Specific scale

<u>統計解析計画</u>

本治験の統計解析計画を[表 2.7.3-2]に示す。なお、A18試験のこれまでの治験実施計画書及び統計解析計画の全ての改訂は、IA1の実施前に行われており、その後の改訂は実施していない。

表 2.7.3-2　A18 試験の統計解析計画

解析対象集団	有効性： ITT ORR の解析対象集団は、測定可能病変を有する無作為割付けされた全ての患者とする。 安全性：All-Participants-as-Treated（APaT）
主要評価項目	• RECIST 1.1に基づき治験担当医師により評価された又は病理組織学的に確認された疾患進行による PFS • OS
副次評価項目	• RECIST 1.1に基づき BICR により評価された PFS • RECIST 1.1に基づき治験担当医師により評価された又は病理組織学的に確認された疾患進行による2年無増悪生存率 • RECIST 1.1に基づき BICR により評価された疾患進行による2年無増悪生存率 • 3年生存率 • 測定可能病変を有する無作為割付けされた全ての患者における、治験担当医師の評価及び BICR の評価それぞれによる RECIST 1.1に基づく同時化学放射線療法実施後12週目の CR 率 • 測定可能病変を有する無作為割付けされた全ての患者における、治験担当医師の評価及び BICR の評価それぞれによる RECIST 1.1に基づく ORR • RECIST 1.1に基づき治験担当医師により評価された又は病理組織学的に確認された疾患進行による PD-L1の発現状況（CPS）別の PFS • RECIST 1.1に基づき BICR により評価された PD-L1発現状況（CPS）別の PFS • PD-L1発現状況（CPS）別の OS • PFS2：無作為割付けからがんに対する他治療の開始後の 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 • EORTC QLQ-C30の Global Score 及び Physical Function subscale、並びに EORTC QLQ-CX24の Symptom Specific scale に基づく、患者から報告された QoL • 2つの治療群の安全性及び忍容性
重要な有効性解析手法	層別ログランク検定を用いて両治療群の PFS 及び OS を比較することにより、主要仮説を評価する。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を推定する。Kaplan-Meier 法を用いて、2年無増悪生存率及び3年生存率を推定する。
重要な安全性解析手法	安全性解析では段階的アプローチを用いる。段階（Tier）により解析方法が異なる。本治験では、Tier 1の注目すべき事象は設定しない。Tier 2の評価項目については、群間比較のための点推定値及び95% CI を算出する。Tier 3の安全性評価項目については、治療群ごとの点推定値のみを算出する。群間差（%）の 95% CI の算出には Miettinen and Nurminen 法を用いる。
中間解析	本治験では、2回の中間解析及び最終解析を計画している。中間解析及び最終解析時に両群間の比較を実施する。中間解析の結果は eDMC が検討する。 • 1回目の中間解析（PFS 及び OS の中間解析）：最初の患者の無作為割付けから約28ヵ月後である、登録完了及び約237件の PFS のイベントが観察された時点

	• 2回目の中間解析（PFS の最終解析及び OS の中間解析）：最初の患者の無作為割付けから約34ヵ月後である、約304件の PFS のイベントが観察された時点 • 最終解析（OS の最終解析）：最初の患者の無作為割付けから約42ヵ月後である、約240件の OS のイベントが観察された時点 注：イベントの集積が想定より緩徐であった場合、治験依頼者は1回目の中間解析を追加で最長3ヵ月の追跡を行った後又は規定のイベント数が集積した、いずれか早い時点で実施する場合がある。2回目の中間解析及び最終解析は、イベントの集積が想定より緩徐であった場合、追加で最長6ヵ月の追跡を行った後又は規定のイベント数が集積した、いずれか早い時点で実施する場合がある。
多重性	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%に厳密に制御する。最初に、PFS の優越性の検定に2.5%を配分する。OS の優越性の検定には最初の配分は行わない。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]を適用する。特に、OS は PFS が成功した場合に検定が可能となる。Lan-DeMets による O'Brien-Fleming 型の消費関数を用いて、PFS 及び OS の評価項目に関する中間解析及び最終解析間で有意水準を配分する。
例数及び検出力	目標例数は約980例、各群490例とする。本治験は、イベント数に基づき、PFS 又は OS に関する有効性の十分な情報が得られた時点で完了する。計画された PFS の中間解析及び最終解析の時点において、それぞれ約237件及び304件のイベントが得られた場合、有意水準片側0.025で両群間のハザード比0.660を検出する検出力は95%となる。計画された OS の中間解析及び最終解析の時点において、それぞれ約132件、182件及び240件のイベントが得られた場合、有意水準片側0.025で両群間のハザード比0.671を検出する検出力は86%となる。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（A18試験）

本項では、A18試験のIA1（データカットオフ日：2023年1月9日）のデータに基づく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）の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）に対する有効性の結果を示す。日本人集団の有効性の結果は[2.7.3.5.1.2項]に示す。

2.7.3.2.1.1　試験対象集団（IA1）

患者の内訳

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。最も多かった治療の中止理由は画像上の疾患進行であった[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）。

患者の特性

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、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 2.7.3-4]。

A18試験に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（CPS1以上）であった[表 2.7.3-4]。

表 2.7.3-3　患者の内訳（ITT 集団）

Disposition of Participants
(ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	529		531		1060	
Status for Study Medication in Trial						
Started	528		530		1058	
Completed	58	(11.0)	56	(10.6)	114	(10.8)
Discontinued	165	(31.3)	183	(34.5)	348	(32.9)
Adverse Event	45	(8.5)	18	(3.4)	63	(6.0)
Clinical Progression	5	(0.9)	8	(1.5)	13	(1.2)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Non-Compliance With Study Drug	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
Non-Study Anti-Cancer Therapy	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Physician Decision	4	(0.8)	4	(0.8)	8	(0.8)
Progressive Disease	2	(0.4)	5	(0.9)	7	(0.7)
Protocol Violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Radiographic Progression	84	(15.9)	122	(23.0)	206	(19.5)
Withdrawal By Subject	21	(4.0)	24	(4.5)	45	(4.3)
Participants Ongoing	305	(57.8)	291	(54.9)	596	(56.3)
Status for Trial						
Discontinued	54	(10.2)	65	(12.2)	119	(11.2)
Death	42	(7.9)	59	(11.1)	101	(9.5)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Withdrawal By Subject	12	(2.3)	5	(0.9)	17	(1.6)
Participants Ongoing	475	(89.8)	466	(87.8)	941	(88.8)

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.

For the status for study medication of treatment phase, participants treated with study medication is used as the denominator for percentage calculation.

For the status for trial, participants in population is used as the denominator for percentage calculation.

CCRT: Concurrent chemoradiotherapy

Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl]

表 2.7.3-4　患者の特性（ITT 集団）

Participant Characteristics
(ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	529		531		1,060	
Sex						
Female	529	(100.0)	531	(100.0)	1,060	(100.0)
Age (Years)						
< 65	473	(89.4)	454	(85.5)	927	(87.5)
>= 65	56	(10.6)	77	(14.5)	133	(12.5)
Mean	49.4		50.1		49.8	
SD	11.9		12.3		12.1	
Median	49.0		50.0		50.0	
Range	22 to 87		22 to 78		22 to 87	
Race						
American Indian Or Alaska Native	24	(4.5)	22	(4.1)	46	(4.3)
Asian	155	(29.3)	148	(27.9)	303	(28.6)
Black Or African American	14	(2.6)	8	(1.5)	22	(2.1)
Multiple	78	(14.7)	86	(16.2)	164	(15.5)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
White	254	(48.0)	264	(49.7)	518	(48.9)
Missing	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.4)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	161	(30.4)	174	(32.8)	335	(31.6)
Not Hispanic Or Latino	362	(68.4)	355	(66.9)	717	(67.6)
Not Reported	4	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.4)
Unknown	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Missing	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Geographic Region						
Asia Pacific	155	(29.3)	150	(28.2)	305	(28.8)
EMEA	186	(35.2)	183	(34.5)	369	(34.8)
North America	34	(6.4)	45	(8.5)	79	(7.5)

Participant Characteristics
(ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Latin America	154	(29.1)	153	(28.8)	307	(29.0)
Geographic Region 2						
North America	34	(6.4)	45	(8.5)	79	(7.5)
Western Europe	137	(25.9)	127	(23.9)	264	(24.9)
Rest of the World	358	(67.7)	359	(67.6)	717	(67.6)
Age Group (Years)						
< 65	473	(89.4)	454	(85.5)	927	(87.5)
65 - 74	50	(9.5)	70	(13.2)	120	(11.3)
75 - 84	5	(0.9)	7	(1.3)	12	(1.1)
85+	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Baseline ECOG						
0	380	(71.8)	397	(74.8)	777	(73.3)
1	149	(28.2)	134	(25.2)	283	(26.7)
FIGO 2014 Stage at Screening						
IB2 to IIB	235	(44.4)	227	(42.7)	462	(43.6)
III to IVA	294	(55.6)	304	(57.3)	598	(56.4)
Presence of Lymph Node						
Positive Pelvic and/or Para-Aortic	445	(84.1)	438	(82.5)	883	(83.3)
No Positive Pelvic nor Para-Aortic	84	(15.9)	93	(17.5)	177	(16.7)
Histology Subtype						
Non-squamous	96	(18.1)	80	(15.1)	176	(16.6)
Squamous	433	(81.9)	451	(84.9)	884	(83.4)
Planned Type of EBRT						
IMRT or VMAT	469	(88.7)	470	(88.5)	939	(88.6)
non-IMRT and non-VMAT	60	(11.3)	61	(11.5)	121	(11.4)
Planned Total Radiationtherapy Dose per (EQ2D)						
< 70 Gy	47	(8.9)	46	(8.7)	93	(8.8)

Participant Characteristics
(ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>= 70 Gy	482	(91.1)	485	(91.3)	967	(91.2)
PD-L1 Status						
CPS<1	22	(4.2)	28	(5.3)	50	(4.7)
CPS>=1	502	(94.9)	498	(93.8)	1,000	(94.3)
Missing	5	(0.9)	5	(0.9)	10	(0.9)

EMEA = Europe, the Middle East and Africa, EBRT = External beam radiotherapy, IMRT = Intensity modulated radiotherapy, VMAT = Volumetric modulated arc therapy.

Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adbase]

2.7.3.2.1.2　有効性の結果（IA1）

2.7.3.2.1.2.1　主要評価項目：治験担当医師が評価した PFS

局所進行子宮頸癌患者を対象に、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 PD が確認されていない場合）病理組織学的に確認された PD に基づく PFS を主要評価項目とした。無作為割付けから最初に記録された 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を PFS と定義した。

- MK-3475＋同時化学放射線療法群では、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 の改善が認められた。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 2.7.3-5]。
- p 値（0.0020）は、事前に規定した IA1における境界値（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（KM）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 2.7.3-2]。
- 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 2.7.3-5]。
- 事前に規定した全ての部分集団解析において、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 2.7.3-5　治験担当医師が評価した PFS の解析（ITT 集団）

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

	Pembrolizumab + CCRT (N=529)	Placebo + CCRT (N=531)
Number of Events (%)	115 (21.7)	154 (29.0)
DEATH	13 (2.5)	12 (2.3)
DOCUMENTED PROGRESSION	102 (19.3)	142 (26.7)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
[Q1, Q3]	[15.2, NR]	[10.1, NR]
Person-months	6576.7	6241.1
Event Rate / 100 Person-months	1.7	2.5
vs Placebo + CCRT		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.70 (0.55, 0.89)	
p-valuec	0.0020	
PFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	92.0 (89.1, 94.2)	87.3 (83.9, 90.1)
PFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	78.2 (73.9, 81.9)	72.2 (67.7, 76.3)
PFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	73.6 (68.9, 77.7)	64.3 (59.1, 69.0)
PFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	67.8 (61.8, 73.0)	57.3 (51.2, 62.9)

[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 pre-specified 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 pre-specified in the sSAP.

NR = Not reached.

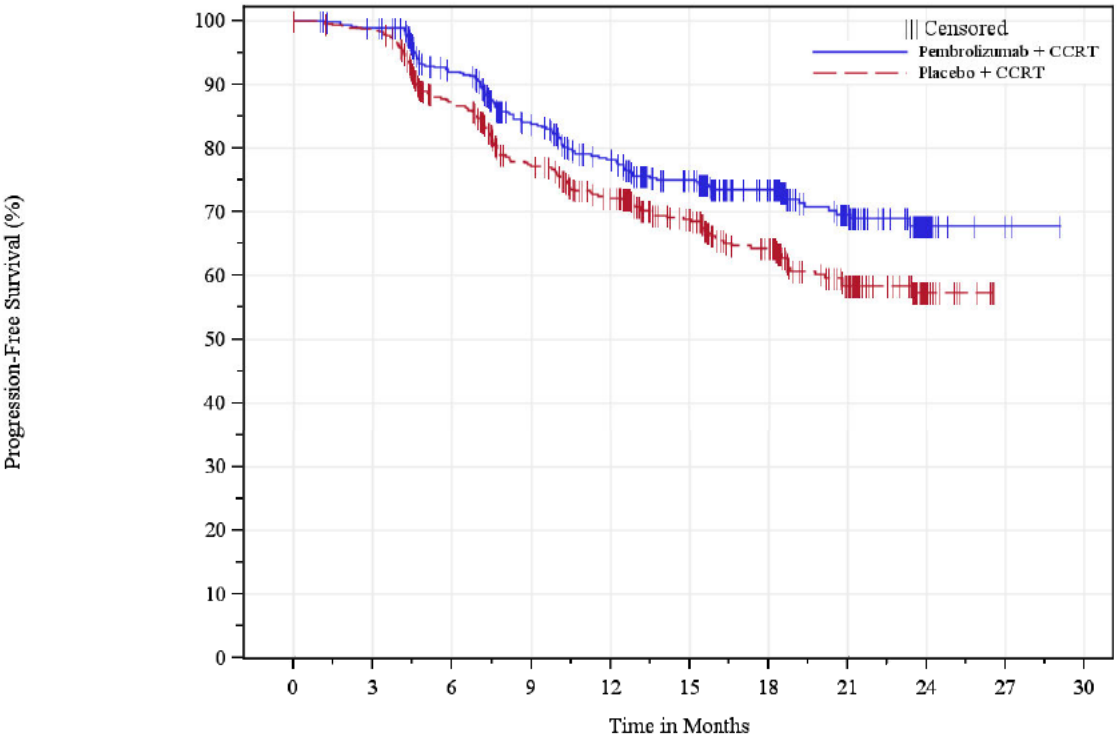
Progression-free survival based on investigator assessment per RECIST 1.1 or by histopathologic confirmation of suspected disease progression (in the absence of radiographic disease progression per RECIST 1.1)

Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-2　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

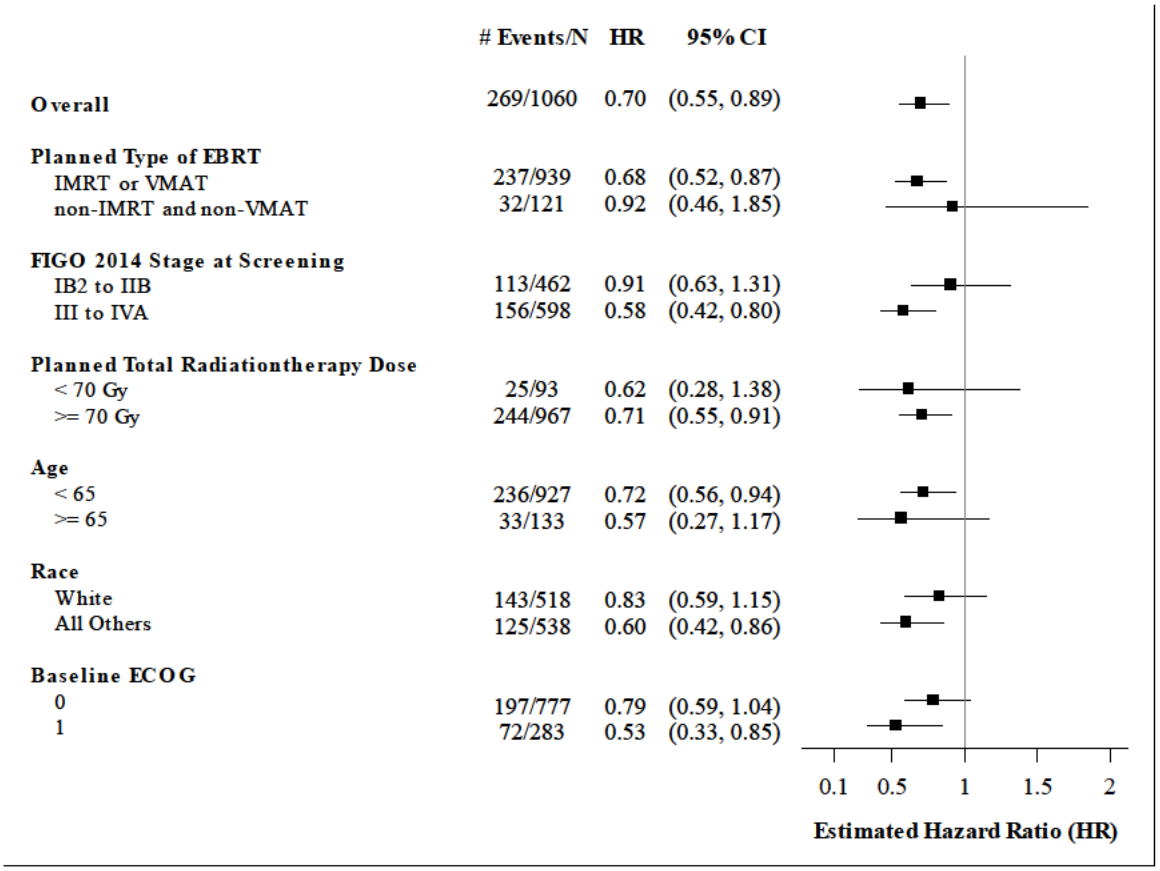
Pembrolizumab + CCRT	529	462	400	331	282	222	171	100	26	3	0
Placebo + CCRT	531	463	379	306	263	208	149	88	20	0	0

Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-3　治験担当医師が評価した PFS のハザード比の
部分集団ごとの Forest Plot（ITT 集団）

Forest Plot of Progression-Free Survival Hazard Ratio by Subgroup Factors Based on Investigator Assessment
(Primary Censoring Rule)
(ITT Population)



For overall population, analysis is 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 pre-specified in the sSAP. For subgroups, analysis is based on unstratified Cox regression model with treatment as a covariate. If total number of participants in one level of a subgroup is <5%, that particular level will not be displayed.

Progression-free survival based on investigator assessment per RECIST 1.1 or by histopathologic confirmation of suspected disease progression (in the absence of radiographic disease progression per RECIST 1.1).

Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.2　主要評価項目：OS

OS は、無作為割付けから原因を問わない死亡までの期間と定義した。

- 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、IA1では統計学的には有意でなかった[表 2.7.3-6]（[5.3.5.1.1: PA18V01] 11.1.1.2項）。
- OS の中央値は、両群で未到達であった[表 2.7.3-6]。MK-3475＋同時化学放射線療法群の24ヵ月生存率は、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して高かった[表 2.7.3-6]。
- 事前に規定した部分集団解析の結果は、IA1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）。

表 2.7.3-6　OS の解析（ITT 集団）

Analysis of Overall Survival (ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT (N=529)	Placebo + CCRT (N=531)
Number of Events (%)	44 (8.3)	59 (11.1)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
[Q1, Q3]	[NR, NR]	[NR, NR]
Person-months	8127.7	7968.6
Event Rate / 100 Person-months	0.5	0.7
vs Placebo + CCRT		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.73 (0.49, 1.07)	
p-valuec	0.0541	
OS Rate at month 6 (%) (95% CI)	99.4 (98.0, 99.8)	97.5 (95.7, 98.6)
OS Rate at month 12 (%) (95% CI)	94.4 (91.8, 96.2)	93.7 (91.0, 95.6)
OS Rate at month 18 (%) (95% CI)	89.6 (85.9, 92.4)	88.0 (84.1, 91.0)
OS Rate at month 24 (%) (95% CI)	87.2 (82.4, 90.8)	80.8 (74.8, 85.5)
OS Rate at month 36 (%) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

[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 pre-specified 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 pre-specified in the sSAP.

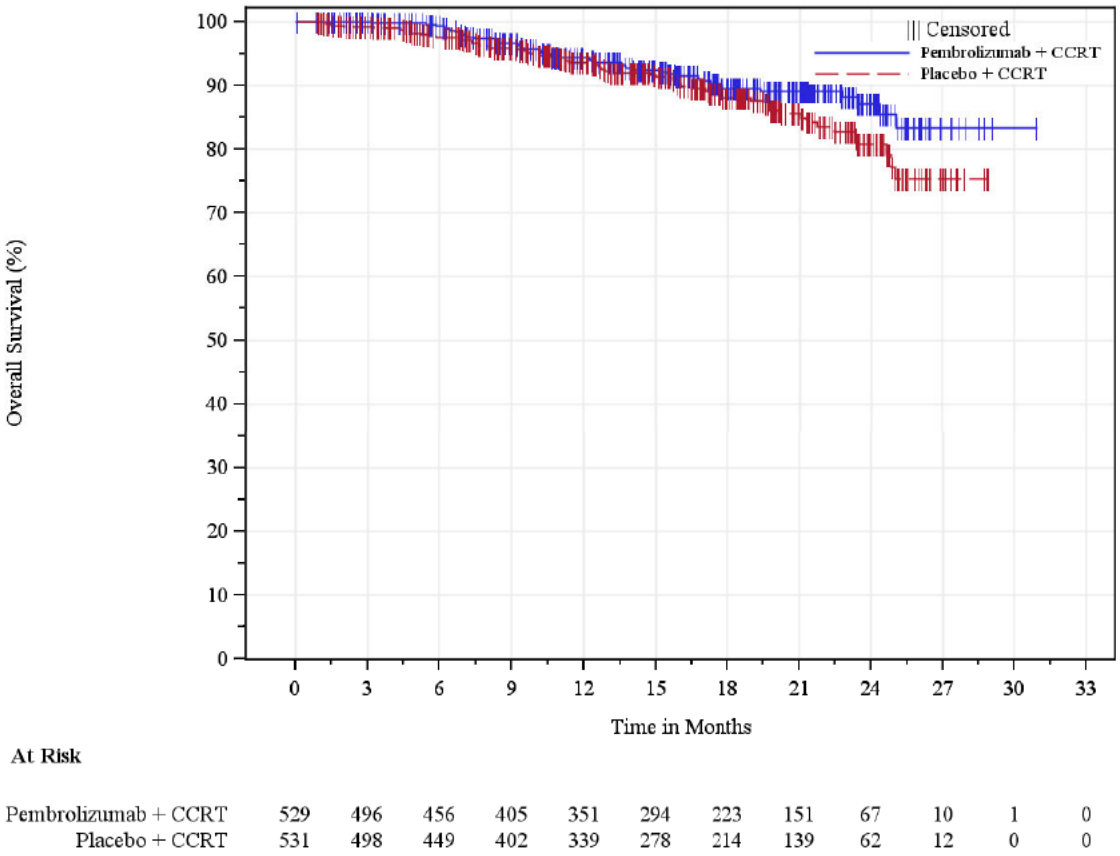
NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-4　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
(ITT Population)



At Risk

Pembrolizumab + CCRT	529	496	456	405	351	294	223	151	67	10	1	0
Placebo + CCRT	531	498	449	402	339	278	214	139	62	12	0	0

Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.3　副次評価項目

2.7.3.2.1.2.3.1　BICR が評価した PFS

RECIST 1.1に基づき BICR が評価した PFS の結果は、治験担当医師が評価した PFS の結果と概して一貫していた。MK-3475＋同時化学放射線療法群の BICR が評価した PFS 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改善が認められた［ハザード比 (95% CI) : 0.76（0.58～1.00）］[表 2.7.3-7][図 2.7.3-5]。

表 2.7.3-7　BICR が評価した PFS の解析（ITT 集団）

Analysis of Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on BICR per RECIST 1.1
(ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT (N=529)	Placebo + CCRT (N=531)
Number of Events (%)	91 (17.2)	114 (21.5)
DEATH	21 (4.0)	28 (5.3)
DOCUMENTED PROGRESSION	70 (13.2)	86 (16.2)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (25.0, NR)	NR (24.8, NR)
[Q1, Q3]	[22.8, NR]	[15.6, NR]
Person-months	6668.5	6267.7
Event Rate / 100 Person-months	1.4	1.8
vs Placebo + CCRT		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.76 (0.58, 1.00)	
p-valuec	0.0259	
PFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	93.6 (90.9, 95.5)	90.7 (87.6, 93.1)
PFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	83.4 (79.4, 86.7)	79.8 (75.6, 83.4)
PFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	79.3 (74.7, 83.1)	73.0 (68.0, 77.3)
PFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	71.1 (63.3, 77.5)	65.6 (58.9, 71.4)

[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 pre-specified in the sSAP.

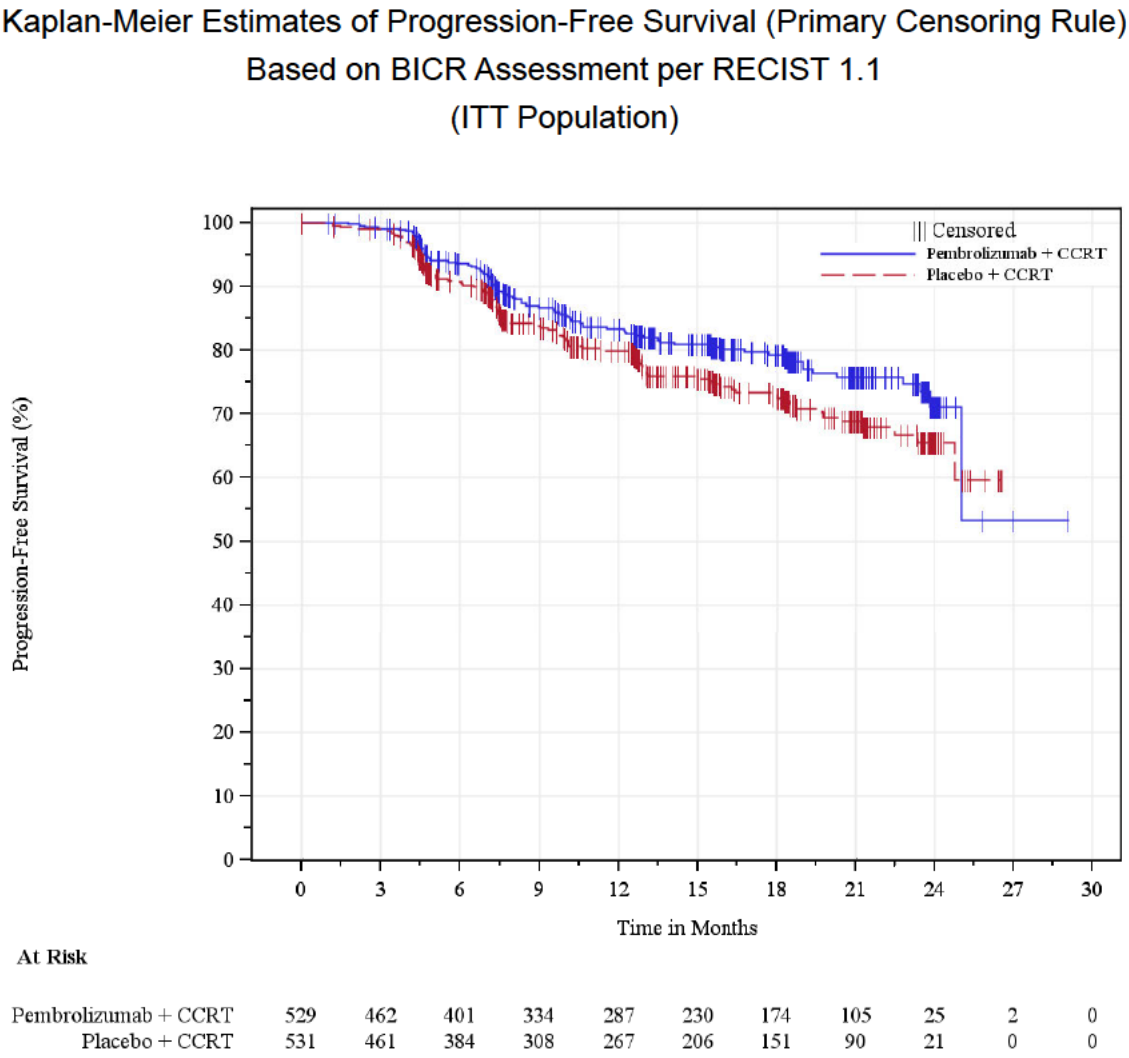
[c] One-sided p-value based on log-rank test stratified by planned type of EBRT (IMRT or VMAT vs non-IMRT and non-VMAT), Stage at screening (FIGO [2014] IB2-IIB vs III-IVA), and Planned total radiotherapy dose (<70 Gy vs >=70 Gy) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP.

NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-5　BICR が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.2.3.2　2年無増悪生存率

RECIST 1.1に基づき治験担当医師により評価された又は病理組織学的に確認された疾患進行による2年無増悪生存率は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で67.8%（95% CI：61.8～73.0）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で57.3%（95% CI：51.2～62.9）であり、2年無増悪生存率の群間差は10.5%（95% CI：2.4～18.5）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 11-5）。

RECIST 1.1に基づき BICR により評価された疾患進行による2年無増悪生存率は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で71.1%（95% CI：63.3～77.5）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で65.6%（95% CI：58.9～71.4）であり、2年無増悪生存率の群間差は5.5%（95% CI：-3.9～15.0）であった（[5.3.5.1.1:

PA18V01] Table 11-6）。

2.7.3.2.1.2.3.3　3年生存率

IA1におけるフォローアップ期間が17.0ヵ月（0.9～31.0ヵ月）と短かったため、3年生存率は計算できなかった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 11-1）。

2.7.3.2.1.2.3.4　同時化学放射線療法実施後12週時点の CR 率

治験担当医師が評価した同時化学放射線療法実施後12週時点の CR 率の点推定値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で32.4%（95% CI：28.4～36.6）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で30.3%（95% CI：26.4～34.4）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 11-7）。

BICR が評価した同時化学放射線療法実施後12週時点の CR 率の点推定値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で39.0%（95% CI：34.8～43.3）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で37.6%（95% CI：33.5～41.9）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-17）。

2.7.3.2.1.2.3.5　ORR

治験担当医師が評価した ORR の点推定値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で79.3%（95% CI：75.5～82.7）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で75.9%（95% CI：72.0～79.5）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 11-8）。

BICR が評価した ORR の点推定値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で81.6%（95% CI：78.0～84.8）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で79.2%（95% CI：75.5～82.6）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-19）。

2.7.3.2.1.2.3.6　PD-L1発現状況別の患者集団における有効性（PFS 及び OS）

<u>PD-L1発現状況別の治験担当医師が評価した PFS</u>

PD-L1陽性（CPS1以上）の患者集団における治験担当医師が評価した PFS の結果は、ITT 集団における治験担当医師が評価した PFS の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.1: PA18V01] 11.1.2.4.1 項）。PFS のハザード比は0.72（95% CI：0.56～0.92）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 の改善傾向が認められた（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-21, Figure 14.2-10）。

PD-L1陰性（CPS1未満）の患者集団における治験担当医師が評価した PFS のハザード比は0.61（95% CI：0.18～2.07）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良好な結果が示唆された（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-21, Figure 14.2-11）。しかしながら、A18試験の PD-L1陰性（CPS1未満）の患者数が少なく（50例、ITT 集団の約5%）

（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 10-4）、PFS のイベント数も少なかったことから（各治療群で7件以下）（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-21）、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発現状況別の BICR が評価した PFS

PD-L1陽性（CPS1以上）の患者集団における BICR が評価した PFS の結果は、ITT 集団における BICR が評価した PFS の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.1: PA18V01] 11.1.2.4.2項）。PFS のハザード比は0.77（95% CI：0.58～1.02）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 の改善傾向が認められた（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-24）。

PD-L1陰性（CPS1未満）の患者集団における BICR が評価した PFS のハザード比は0.55（95% CI：0.14～2.21）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良好な結果が示唆された（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-24）。しかしながら、A18試験の PD-L1陰性（CPS1未満）の患者数は少なく（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 10-4）、PFS のイベント数が少なかったことから（各治療群で6件以下）（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-24）、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発現状況別の OS

PD-L1陽性（CPS1以上）の患者集団における OS の結果は、ITT 集団における結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.1: PA18V01] 11.1.2.4.3項）。OS のハザード比は0.73（95% CI：0.49～1.09）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良好な結果が示唆された（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-25, Table 14.2-26, Figure 14.2-12）。

PD-L1陰性（CPS1未満）の患者集団における OS のハザード比は0.51（95% CI：0.05～5.72）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-25, Table 14.2-27, Figure 14.2-13）。A18試験の PD-L1陰性（CPS1未満）の患者数は少なく、OS のイベント数が少なかったことから（各治療群で2件以下）（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-25）、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。

2.7.3.2.1.2.3.7　治験担当医師が評価した PFS2

MK-3475＋同時化学放射線療法群の無作為割付けからの PFS2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延長が認められた［ハザード比（95% CI）：0.65（0.45～0.94）］（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-28, Figure 14.2-14）。

2.7.3.2.1.2.3.8　患者報告アウトカム：全般的な健康状態／QOL

EORTC QLQ-C30を用いて評価した健康関連 QOL は、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臨床的に意味のある違いは認められなかった（[5.3.5.1.1: PA18V01] 11.1.2.5.3項）。

EORTC QLQ-CX24の疾患特異的な質問票を用いて評価した36週時点のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、性的不安の項目に関するスコアを除き、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臨床的に意味のある違いは認められなかった（[5.3.5.1.1: PA18V01] 11.1.2.5.4項）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

MK-3475は、本邦を含め世界各国で様々ながんに対して200 mg Q3W の用法及び用量で承認されている。その他の用法及び用量として400 mg Q6W が、日本、米国、EU 及びその他の市場において、既承認の全ての MK-3475の単独療法及び併用療法で承認されている。

400 mg Q6W は200 mg Q3W の代替レジメンとして、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）。

A18試験では、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。MK-3475の同時化学放射線療法への上乗せ投与は、A18試験で対象とした局所進行子宮頸癌患者において統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットを示した（IA1の有効性成績：[2.7.3.2.1.2 項]及び IA2の有効性成績：[2.7.3.6.2 項]）。

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[2.5.3.5 項]。

2.7.3.5　日本人集団の有効性

2.7.3.5.1　国際共同第Ⅲ相試験（A18試験）

2.7.3.5.1.1　試験対象集団（IA1）

患者の内訳

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]。

日本人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。最も多かった治療の中止理由は画像診断による疾患進行であった[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）。

患者の特性

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（CPS1以上）患者の割合は、98.9%であった。

表 2.7.3-8　患者の内訳（日本人 ITT 集団）

Disposition of Participants
(Japan ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	42		48		90	
Status for Study Medication in Trial						
Started	41		48		89	
Completed	3	(7.3)	3	(6.3)	6	(6.7)
Discontinued	11	(26.8)	15	(31.3)	26	(29.2)
Adverse Event	4	(9.8)	3	(6.3)	7	(7.9)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(1.1)
Radiographic Progression	6	(14.6)	11	(22.9)	17	(19.1)
Withdrawal By Subject	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
Participants Ongoing	27	(65.9)	30	(62.5)	57	(64.0)
Status for Trial						
Discontinued	4	(9.5)	3	(6.3)	7	(7.8)
Death	2	(4.8)	3	(6.3)	5	(5.6)
Withdrawal By Subject	2	(4.8)	0	(0.0)	2	(2.2)
Participants Ongoing	38	(90.5)	45	(93.8)	83	(92.2)

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.

For the status for study medication of treatment phase, participants treated with study medication is used as the denominator for percentage calculation.

For the status for trial, participants in population is used as the denominator for percentage calculation.

CCRT: Concurrent chemoradiotherapy

Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl]

表 2.7.3-9　患者の特性（日本人 ITT 集団）

Participant Characteristics
(Japan ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	42		48		90	
Sex						
Female	42	(100.0)	48	(100.0)	90	(100.0)
Age (Years)						
< 65	32	(76.2)	38	(79.2)	70	(77.8)
>= 65	10	(23.8)	10	(20.8)	20	(22.2)
Mean	56.0		52.4		54.1	
SD	11.1		12.2		11.8	
Median	55.5		52.0		55.0	
Range	31 to 74		29 to 77		29 to 77	
Race						
Asian	42	(100.0)	48	(100.0)	90	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	42	(100.0)	48	(100.0)	90	(100.0)
Geographic Region						
Asia Pacific	42	(100.0)	48	(100.0)	90	(100.0)
Geographic Region 2						
Rest of the World	42	(100.0)	48	(100.0)	90	(100.0)
Age Group (Years)						
< 65	32	(76.2)	38	(79.2)	70	(77.8)
65 - 74	10	(23.8)	8	(16.7)	18	(20.0)
75 - 84	0	(0.0)	2	(4.2)	2	(2.2)
Baseline ECOG						
0	40	(95.2)	46	(95.8)	86	(95.6)
1	2	(4.8)	2	(4.2)	4	(4.4)

Participant Characteristics
(Japan ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
FIGO 2014 Stage at Screening						
IB2 to IIB	14	(33.3)	19	(39.6)	33	(36.7)
III to IVA	28	(66.7)	29	(60.4)	57	(63.3)
Presence of Lymph Node						
Positive Pelvic and/or Para-Aortic	30	(71.4)	34	(70.8)	64	(71.1)
No Positive Pelvic nor Para-Aortic	12	(28.6)	14	(29.2)	26	(28.9)
Histology Subtype						
Non-squamous	5	(11.9)	5	(10.4)	10	(11.1)
Squamous	37	(88.1)	43	(89.6)	80	(88.9)
Planned Type of EBRT						
IMRT or VMAT	7	(16.7)	12	(25.0)	19	(21.1)
non-IMRT and non-VMAT	35	(83.3)	36	(75.0)	71	(78.9)
Planned Total Radiationtherapy Dose per (EQ2D)						
< 70 Gy	35	(83.3)	35	(72.9)	70	(77.8)
>= 70 Gy	7	(16.7)	13	(27.1)	20	(22.2)
PD-L1 Status						
CPS<1	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(1.1)
CPS>=1	42	(100.0)	47	(97.9)	89	(98.9)

EMEA = Europe, the Middle East and Africa, EBRT = External beam radiotherapy, IMRT = Intensity modulated radiotherapy, VMAT = Volumetric modulated arc therapy.
Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adbase]

2.7.3.5.1.2　有効性の結果（IA1）

2.7.3.5.1.2.1　主要評価項目：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 2.7.3-10][図 2.7.3-6]。

表 2.7.3-10　治験担当医師が評価した PFS の解析（日本人 ITT 集団）

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

	Pembrolizumab + CCRT (N=42)	Placebo + CCRT (N=48)
Number of Events (%)	7 (16.7)	12 (25.0)
DOCUMENTED PROGRESSION	7 (16.7)	12 (25.0)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (18.7, NR)	NR (20.8, NR)
[Q1, Q3]	[18.7, NR]	[8.2, NR]
Person-months	494.3	525.2
Event Rate / 100 Person-months	1.4	2.3
vs Placebo + CCRT		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.60 (0.24, 1.52)	
p-valuec	0.1386	
PFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	91.7 (76.3, 97.2)	86.0 (71.4, 93.5)
PFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	81.8 (63.7, 91.5)	71.8 (54.6, 83.4)
PFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	81.8 (63.7, 91.5)	71.8 (54.6, 83.4)
PFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	71.6 (43.1, 87.6)	NR (NR, NR)

[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.

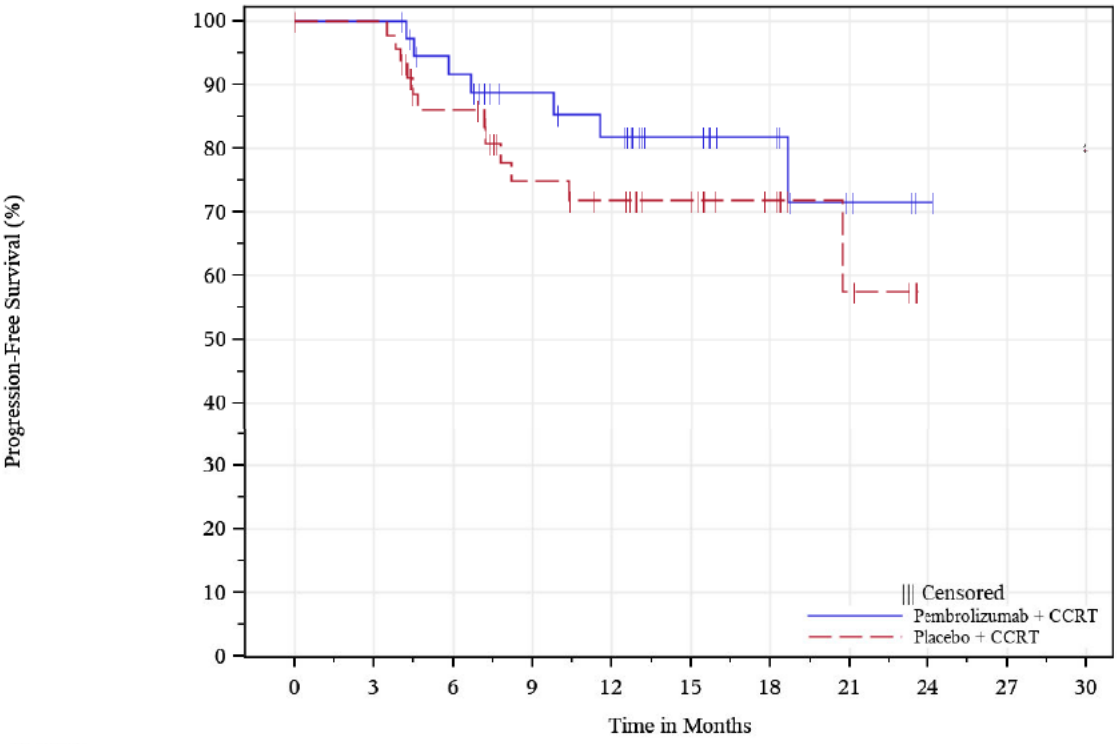
NR = Not reached.

Progression-free survival based on investigator assessment per RECIST 1.1 or by histopathologic confirmation of suspected disease progression (in the absence of radiographic disease progression per RECIST 1.1)

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-6　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]

2.7.3.5.1.2.2　主要評価項目：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 2.7.3-11]。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 2.7.3-11] [図 2.7.3-7]。

表 2.7.3-11　OS の解析（日本人 ITT 集団）

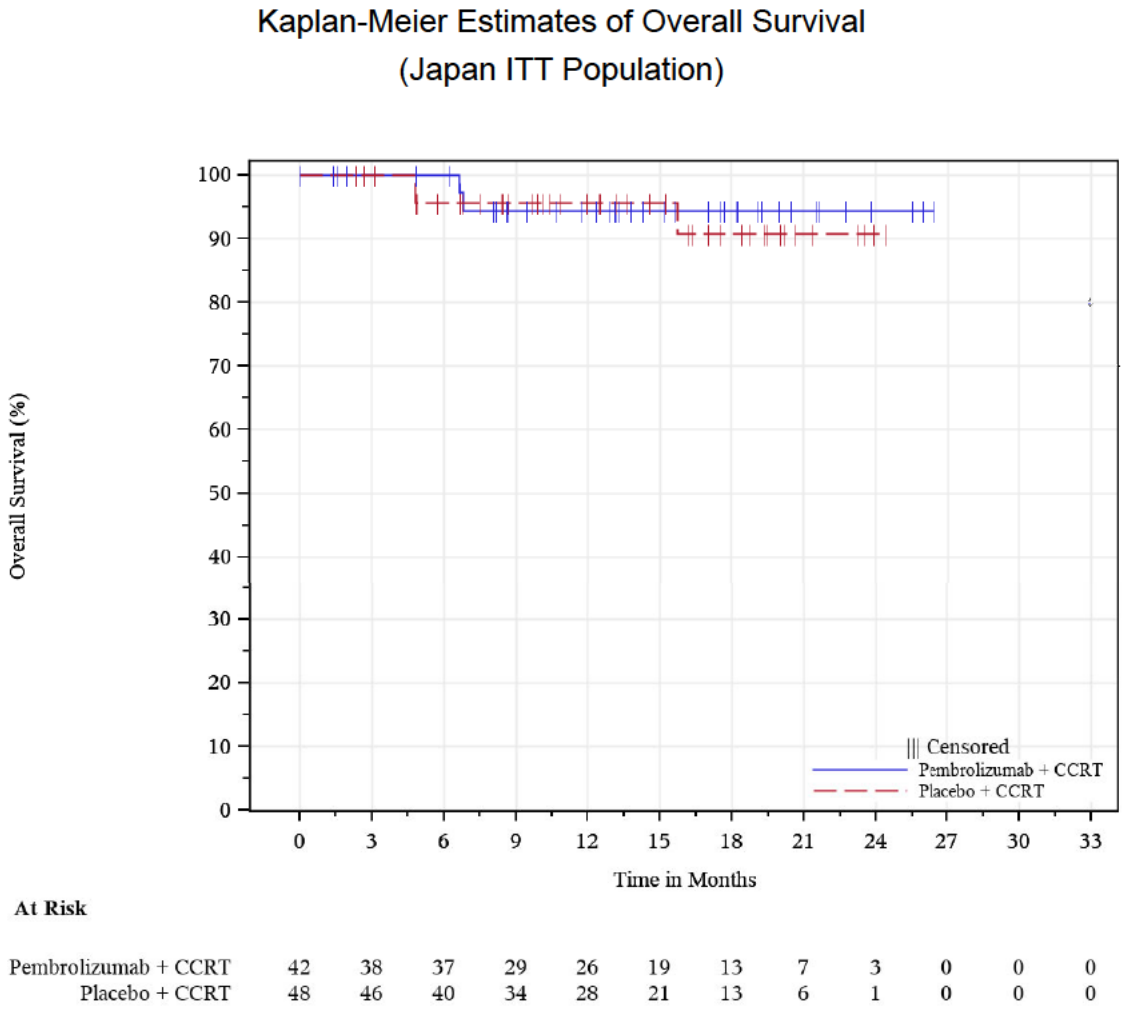
Analysis of Overall Survival
(Japan ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT (N=42)	Placebo + CCRT (N=48)
Number of Events (%)	2 (4.8)	3 (6.3)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
[Q1, Q3]	[NR, NR]	[NR, NR]
Person-months	576.4	645.7
Event Rate / 100 Person-months	0.3	0.5
vs Placebo + CCRT		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.78 (0.13, 4.64)	
p-valuec	0.3916	
OS Rate at month 6 (%) (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	95.6 (83.4, 98.9)
OS Rate at month 12 (%) (95% CI)	94.4 (79.3, 98.6)	95.6 (83.4, 98.9)
OS Rate at month 18 (%) (95% CI)	94.4 (79.3, 98.6)	90.8 (71.9, 97.2)
OS Rate at month 24 (%) (95% CI)	94.4 (79.3, 98.6)	90.8 (71.9, 97.2)
OS Rate at month 36 (%) (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

[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.

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-7　OS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）



Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.5.1.2.3　副次評価項目

2.7.3.5.1.2.3.1　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]。

表 2.7.3-12　BICR が評価した PFS の解析（日本人 ITT 集団）

Analysis of Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule)
Based on BICR per RECIST 1.1
(Japan ITT Population)

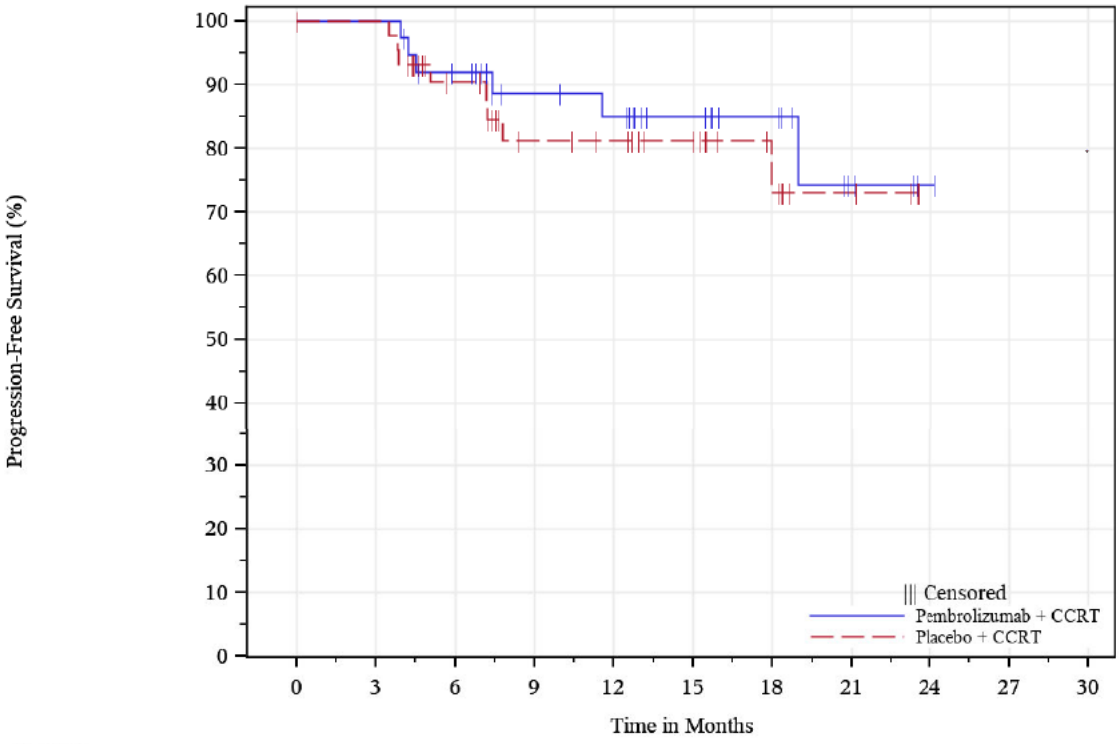
	Pembrolizumab + CCRT (N=42)	Placebo + CCRT (N=48)
Number of Events (%)	6 (14.3)	8 (16.7)
DOCUMENTED PROGRESSION	6 (14.3)	8 (16.7)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (19.0, NR)	NR (18.0, NR)
[Q1, Q3]	[19.0, NR]	[18.0, NR]
Person-months	499.4	506.8
Event Rate / 100 Person-months	1.2	1.6
vs Placebo + CCRT		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.74 (0.26, 2.15)	
p-valuec	0.2899	
PFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	92.0 (77.1, 97.3)	90.4 (76.4, 96.3)
PFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	85.0 (67.2, 93.5)	81.2 (64.2, 90.7)
PFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	85.0 (67.2, 93.5)	81.2 (64.2, 90.7)
PFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	74.4 (44.3, 89.8)	NR (NR, NR)

[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.

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-8　BICR 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 BICR Assessment per RECIST 1.1
(Japan ITT Population)



At Risk

Pembrolizumab + CCRT	42	38	32	25	23	16	11	5	1	0	0
Placebo + CCRT	48	44	32	23	21	17	10	4	0	0	0

Database Cutoff Date: 09JAN2023

Source:　[PA18V01MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.5.1.2.3.2　その他の副次評価項目

2年無増悪生存率

RECIST 1.1に基づき治験担当医師により評価された又は病理組織学的に確認された疾患進行による2年無増悪生存率は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で71.6%（95% CI：43.1～87.6）、プラセボ＋同時化学放射線療法群では未到達であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 2.1.1.1項）。

RECIST 1.1に基づき BICR により評価された疾患進行による2年無増悪生存率は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で74.4%（95% CI：44.3～89.8）、プラセボ＋同時化学放射線療法群では未到達であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 2.2.1.1項）。

同時化学放射線療法実施後12週時点の CR 率

治験担当医師が評価した同時化学放射線療法実施後12週時点の CR 率の点推定値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で33.3%（95% CI：19.6～49.5）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で31.3%（95% CI：18.7～46.3）であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 2.2.2.1項）。

BICR が評価した同時化学放射線療法実施後12週時点の CR 率の点推定値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で50.0%（95% CI：34.2～65.8）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で51.1%（95% CI：36.1～65.9）であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 2.2.4.1項）。

ORR

治験担当医師が評価した ORR の点推定値は MK-3475＋同時化学放射線療法群で81.0%（95% CI：65.9～91.4）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で79.2%（95% CI：65.0～89.5）であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 2.2.3.2項）。

BICR が評価した ORR の点推定値は、MK-3475＋同時化学放射線療法群で83.3%（95% CI：68.6～93.0）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で87.2%（95% CI：74.3～95.2）であった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 2.2.5.2項）。

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陰性（CPS1未満）の日本人集団の患者数が少なかったことから（プラセボ＋同時化学放射線療法群で1例）（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 1.2.1項）、PD-L1陰性（CPS1未満）の日本人集団での解析は実施しなかった。

IA1における PD-L1陽性（CPS1以上）の日本人 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：0.23～1.52）であり、PD-L1の発現状況によらない日本人 ITT 集団における治験担当医師が評価した PFS の結果と概して一貫していた（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 2.2.6.1項）。

IA1における PD-L1陽性（CPS1以上）の日本人 ITT 集団での BICR が評価した PFS のハザード比は0.74（95% CI：0.25～2.13）であり、PD-L1の発現状況によらない日本人 ITT 集団における BICR が評価した PFS の結果と概して一貫していた（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 2.2.7.1項）。

IA1における PD-L1陽性（CPS1以上）の日本人 ITT 集団での OS のハザード比は0.76（95% CI：0.13～4.58）であり、PD-L1の発現状況によらない日本人 ITT 集団における OS の結果と概して一貫していた（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 2.2.8.1項）。

治験担当医師が評価した PFS2

IA1における日本人 ITT 集団の PFS2のハザード比は0.70（95% CI：0.17～2.93）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 PFS2の良好な結果が示唆された。しかしながら、A18試験における日本人 ITT 集団の PFS2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：3件、プラセボ＋同時化学放射線療法群：5件）、ハザード比の95% CI の幅は広かった（[5.3.5.4.1: PA18V01_J_list] 2.2.9.1項）。

2.7.3.6　有効性の結果（IA2）

本項では、A18試験の IA2（データカットオフ日：2024年1月8日）のデータに基づく MK-3475＋同時化学放射線療法群のプラセボ＋同時化学放射線療法群に対する有効性の結果を示す。日本人集団の有効性の結果は[2.7.3.6.3項]に示す。

2.7.3.6.1　試験対象集団（IA2）

患者の内訳

IA2のデータカットオフ時点において、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。最も多かった治療の中止理由は画像上の疾患進行であった[表 2.7.3-13]。

IA2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27.8ヵ月（範囲：3.2～43.0）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で26.9ヵ月（範囲：0.9～41.5）であった（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 11-1）。

患者の特性

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、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（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 10-4）。

IA2の A18試験の人口統計学的特性及びその他の特性は（[5.3.5.1.2: PA18V02] 10.4.1項）、IA1の情報（[5.3.5.1.1: PA18V01] 10.4.1項）と概して一貫していた。なお、IA2のためのデータレビューに基づき、3例の患者のベースライン時の FIGO 分類の病期が修正された（[5.3.5.1.1: PA18V01] 10.4.1項）。

表 2.7.3-13　患者の内訳（ITT 集団）－IA2－

Disposition of Participants
(ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT		Placebo + CCRT		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	529		531		1060	
Status for Study Medication in Trial						
Started	528		530		1058	
Completed	219	(41.5)	209	(39.4)	428	(40.5)
Discontinued	223	(42.2)	236	(44.5)	459	(43.4)
Adverse Event	64	(12.1)	24	(4.5)	88	(8.3)
Clinical Progression	4	(0.8)	9	(1.7)	13	(1.2)
Excluded Medication	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lost To Follow-Up	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Non-Compliance With Study Drug	3	(0.6)	1	(0.2)	4	(0.4)
Non-Study Anti-Cancer Therapy	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Physician Decision	8	(1.5)	7	(1.3)	15	(1.4)
Progressive Disease	2	(0.4)	8	(1.5)	10	(0.9)
Protocol Violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Radiographic Progression	108	(20.5)	158	(29.8)	266	(25.1)
Withdrawal By Subject	30	(5.7)	28	(5.3)	58	(5.5)
Participants Ongoing	86	(16.3)	85	(16.0)	171	(16.2)
Status for Trial						
Discontinued	91	(17.2)	119	(22.4)	210	(19.8)
Death	71	(13.4)	109	(20.5)	180	(17.0)
Lost To Follow-Up	2	(0.4)	3	(0.6)	5	(0.5)
Withdrawal By Subject	18	(3.4)	7	(1.3)	25	(2.4)
Participants Ongoing	438	(82.8)	412	(77.6)	850	(80.2)

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.

For the status for study medication of treatment phase, participants treated with study medication is used as the denominator for percentage calculation.

For the status for trial, participants in population is used as the denominator for percentage calculation.

CCRT: Concurrent chemoradiotherapy

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl]

2.7.3.6.2　主要評価項目の結果（IA2）

本項では、IA2における主要評価項目の結果を示す。IA2における副次評価項目の結果は、[5.3.5.1.2: PA18V02]の11.1.2項に示す。

OS

IA1から10.5ヵ月間（中央値）が追加でフォローアップされたIA2でのOSのイベントの集積割合は、IA1では42.9%（103イベント）であったのに対してIA2では76.7%（184イベント）であった[表 2.7.3-6]（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 11-2）。A18試験のIA2の結果から、局所進行子宮頸癌患者において、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OSの改善を示した。

- OSのハザード比は0.67（95% CI：0.50～0.90、p＝0.0040）であり、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死亡のリスクを33%減少させた[表 2.7.3-14]。
- p値（0.0040）は、事前に規定した境界値（0.01026）を下回ったことから、主要評価項目であるOSの成功基準を満たした（[5.3.5.1.2: PA18V02] 11.1.1.1項）。
- OSのKM曲線は約10.5ヵ月時点から分離して、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 2.7.3-9]。
- OS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24ヵ月以降の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 2.7.3-14]。
- 症例数が限られた部分集団解析の結果の解釈には注意が必要であるが、事前に規定した部分集団解析において、OSのハザード比は、ITT集団の結果と概して一貫していた[図 2.7.3-10]（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.2-3）。
- IA2のFIGO2014分類のIB2-IIB期の患者集団のOSのハザード比は0.89（95% CI：0.55～1.44）であり（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.2-4, Figure 14.2-3）、IA1以降の追加フォローアップで臨床的に意味のあるOSの改善が得られた（IA1のOSのハザード比：1.62、95%CI：0.79～3.34）（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-7, Figure 14.2-6）。
- IA2のFIGO2014分類のIII-IVA期の患者集団のOSのハザード比は0.57（95%CI：0.39～0.83）（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.2-5, Figure 14.2-4）とITT集団全体の結果及びIA1の結果と一貫していた（IA1のOSのハザード比：0.51、95%CI：0.31～0.83）（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-7）。

表 2.7.3-14　OS の解析（ITT 集団）－IA2－

Analysis of Overall Survival
(ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT (N=529)	Placebo + CCRT (N=531)
Number of Events (%)	75 (14.2)	109 (20.5)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
[Q1, Q3]	[NR, NR]	[32.0, NR]
Person-months	13763.6	13483.8
Event Rate / 100 Person-months	0.5	0.8
vs Placebo + CCRT		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.67 (0.50, 0.90)	
p-valuec	0.0040	
OS Rate at month 6 (%) (95% CI)	99.2 (98.0, 99.7)	97.7 (96.1, 98.7)
OS Rate at month 12 (%) (95% CI)	95.1 (92.8, 96.6)	93.4 (90.9, 95.2)
OS Rate at month 18 (%) (95% CI)	90.4 (87.4, 92.6)	87.9 (84.7, 90.4)
OS Rate at month 24 (%) (95% CI)	87.2 (83.9, 89.9)	82.2 (78.4, 85.4)
OS Rate at month 30 (%) (95% CI)	83.8 (79.9, 87.0)	76.6 (72.2, 80.4)
OS Rate at month 36 (%) (95% CI)	82.6 (78.4, 86.1)	74.8 (70.1, 78.8)

[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 pre-specified 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 pre-specified in the sSAP.

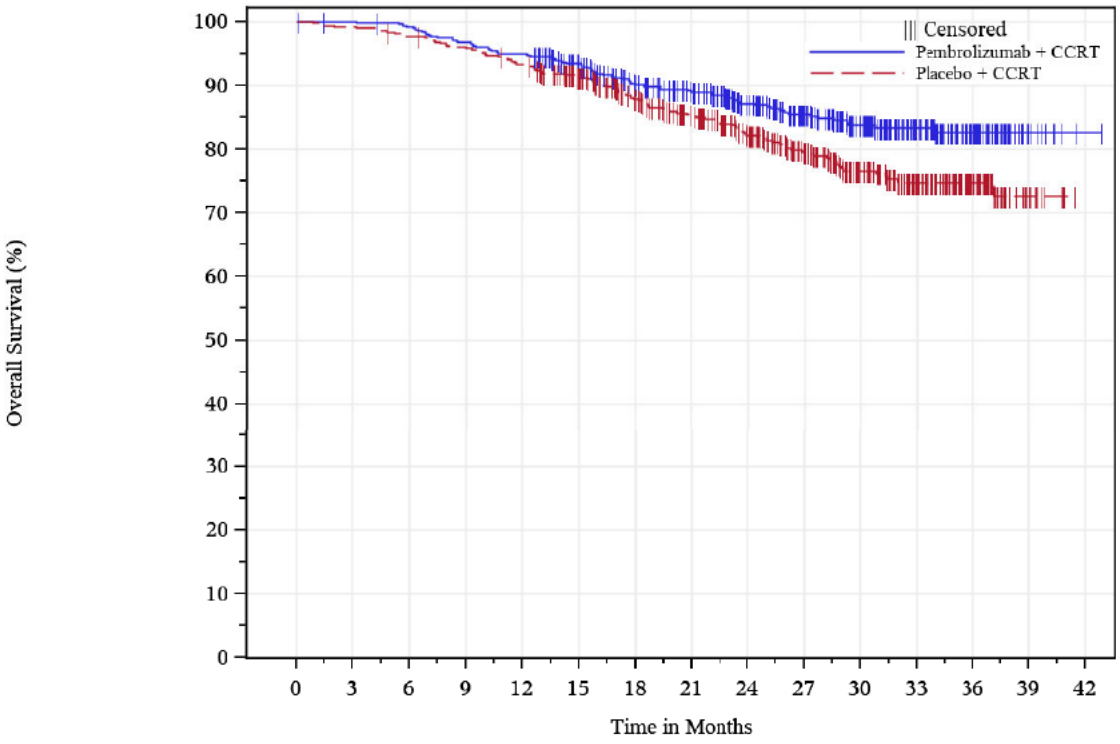
NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-9　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）－IA2－

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
(ITT Population)



At Risk

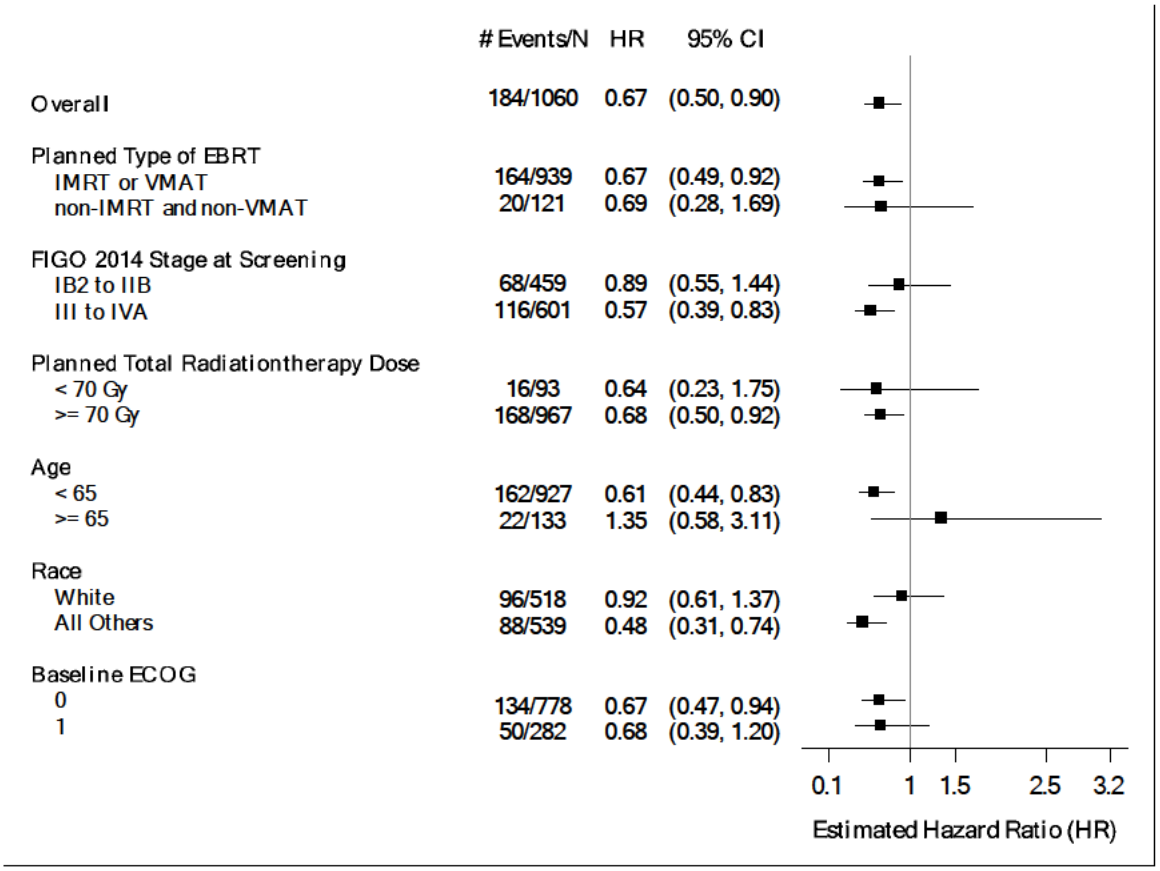
Pembrolizumab + CCRT	529	527	522	509	500	463	412	374	326	273	210	136	63	11	1
Placebo + CCRT	531	527	518	508	493	455	405	366	316	259	194	125	58	12	0

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-10　OS のハザード比の部分集団ごとの Forest Plot（ITT 集団）－IA2－

Forest Plot of Overall Survival Hazard Ratio by Subgroup Factors
(ITT Population)



For overall population, analysis is 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 pre -specified in the sSAP. For subgroups, analysis is based on unstratified Cox regression model with treatment as a covariate. If total number of participants in one level of a subgroup is <5%, that particular level will not be displayed.

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source: [PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

治験担当医師が評価した PFS

IA1において、MK-3475＋同時化学放射線療法群では、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 の改善が認められた[表 2.7.3-5]。そのため、IA2の PFS に対する統計学的な検定は実施しなかった。IA2の PFS の結果は IA1と一貫しており、MK-3475＋同時化学放射線療法群では、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 の改善が認められた。

- PFS のハザード比は0.68（95% CI：0.56～0.84）であり、MK-3475＋同時化学放射線療法群では、プラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して PFS の改善が認められた[表 2.7.3-15]。
- PFS の KM 曲線は約3ヵ月時点から分離して、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 2.7.3-11]。
- 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 PFS 率は、6ヵ月後からプラセボ＋同時化学放射線療法群と比較して高かった[表 2.7.3-15]。
- 事前に規定した部分集団解析において、PFS のハザード比は、ITT 集団の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.2: PA18V02] Figure 11-4, Table 14.2-11）。
- IA2の FIGO 2014分類の IB2-IIB 期の患者集団の PFS のハザード比は0.85（95% CI：0.62～1.16）（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.2-12, Figure 14.2-7）に対して、IA1の PFS のハザード比は0.91（95%CI：0.63～1.31）であった（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-3）。
- IA2の FIGO 2014分類の III-IVA 期の患者集団の PFS のハザード比は0.57（95%CI：0.43～0.76）（[5.3.5.1.2: PA18V02] Table 14.2-13, Figure 14.2-8）と ITT 集団全体の結果及び IA1の結果と一貫していた（IA1の PFS のハザード比：0.58、95%CI：0.42～0.80）（[5.3.5.1.1: PA18V01] Table 14.2-3, Figure 11-2）。

表 2.7.3-15　治験担当医師が評価した PFS の解析（ITT 集団）－IA2－

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

	Pembrolizumab + CCRT (N=529)	Placebo + CCRT (N=531)
Number of Events (%)	155 (29.3)	210 (39.5)
DEATH	17 (3.2)	17 (3.2)
DOCUMENTED PROGRESSION	138 (26.1)	193 (36.3)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (32.0, NR)
[Q1, Q3]	[18.1, NR]	[10.4, NR]
Person-months	10786.1	9955.5
Event Rate / 100 Person-months	1.4	2.1
vs Placebo + CCRT		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.68 (0.56, 0.84)	
p-valuec	0.0002	
PFS Rate at month 6 (%) (95% CI)	91.9 (89.2, 93.9)	87.8 (84.7, 90.4)
PFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	79.9 (76.2, 83.1)	72.9 (68.8, 76.5)
PFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	75.0 (71.0, 78.6)	65.4 (61.1, 69.4)
PFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	70.6 (66.3, 74.5)	58.6 (54.0, 62.9)
PFS Rate at month 30 (%) (95% CI)	67.6 (62.9, 71.9)	55.2 (50.3, 59.9)
PFS Rate at month 36 (%) (95% CI)	62.7 (56.4, 68.4)	54.5 (49.3, 59.3)

[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 pre-specified 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 pre-specified in the sSAP.

NR = Not reached.

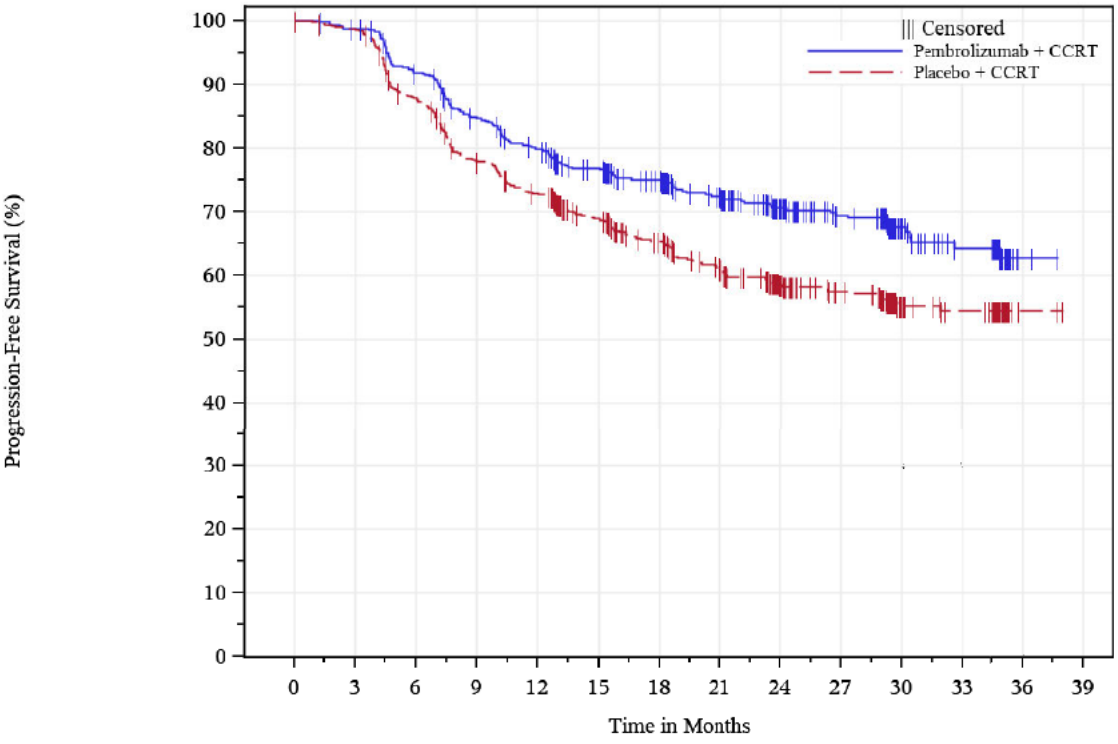
Progression-free survival based on investigator assessment per RECIST 1.1 or by histopathologic confirmation of suspected disease progression (in the absence of radiographic disease progression per RECIST 1.1)

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-11　治験担当医師が評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）－IA2－

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



At Risk

Pembrolizumab + CCRT	529	515	474	430	402	353	317	280	217	179	86	69	2	0
Placebo + CCRT	531	513	452	395	366	325	283	241	178	148	78	69	2	0

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.6.3　日本人集団の有効性の結果（IA2）

本項では IA2における主要評価項目の結果を示す。IA2の副次評価項目の結果は、[5.3.5.4.2: PA18V02_J_list]の2.2項に示す。

試験対象集団（IA2）

IA2のデータカットオフ時点において、日本人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。最も多かった治療の中止理由は画像診断による疾患進行であった[付録 2.7.3-1]。

IA2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26.1ヵ月（範囲：6.7～38.4）、プラセボ＋同時化学放射線療法群で25.6ヵ月（範囲：4.8～38.4）であった（[5.3.5.4.2: PA18V02_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、IA1と同様に 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（[5.3.5.4.2: PA18V02_J_list] 1.2.1項）。

有効性の結果（IA2）

IA2における日本人 ITT 集団での OS のハザード比は0.60（95% CI：0.18～2.01）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 の良好な結果が示唆された[表 2.7.3-16] [図 2.7.3-12]。

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0.88（95% CI：0.40～1.95）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[付録 2.7.3-2] [付録 2.7.3-3]。

表 2.7.3-16　OS の解析（日本人 ITT 集団）－IA2－

Analysis of Overall Survival

(Japan ITT Population)

	Pembrolizumab + CCRT (N=42)	Placebo + CCRT (N=48)
Number of Events (%)	4 (9.5)	8 (16.7)
Kaplan-Meier Estimates (months)[a]		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
[Q1, Q3]	[NR, NR]	[30.8, NR]
Person-months	1001.4	1191.2
Event Rate / 100 Person-months	0.4	0.7
vs Placebo + CCRT		
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.60 (0.18, 2.01)	
p-valuec	0.2035	
OS Rate at month 6 (%) (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	95.8 (84.4, 98.9)
OS Rate at month 12 (%) (95% CI)	95.0 (81.5, 98.7)	95.8 (84.4, 98.9)
OS Rate at month 18 (%) (95% CI)	92.3 (77.9, 97.4)	91.4 (78.6, 96.7)
OS Rate at month 24 (%) (95% CI)	89.0 (73.0, 95.8)	85.7 (70.5, 93.4)
OS Rate at month 30 (%) (95% CI)	89.0 (73.0, 95.8)	81.4 (63.7, 91.0)
OS Rate at month 36 (%) (95% CI)	89.0 (73.0, 95.8)	74.6 (52.1, 87.7)

[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.

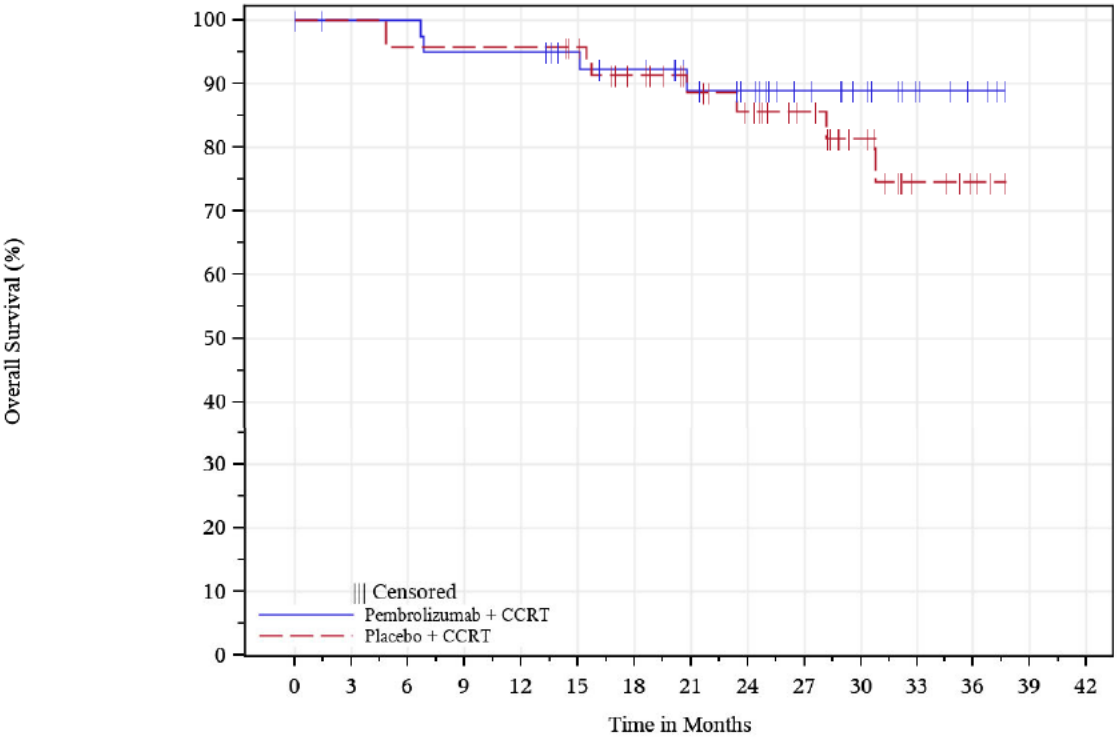
NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

図 2.7.3-12　OS の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）－IA2－

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
(Japan ITT Population)



At Risk

Pembrolizumab + CCRT	42	40	40	38	38	35	33	27	24	17	11	6	3	0	0
Placebo + CCRT	48	48	46	46	46	44	38	32	28	21	14	6	3	0	0

Database Cutoff Date: 08JAN2024

Source:　[PA18V02MK3475: adam-adsl; adtte]

2.7.3.7　効果の持続、耐薬性

該当なし