

審議結果報告書

令和3年12月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] レンビマカプセル4mg、同カプセル10mg
[一般名] レンバチニブメシル酸塩
[申請者名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和3年4月23日

[審議結果]

令和3年12月2日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] レンビマカプセル4mg、同カプセル10mg
[一般名] レンバチニブメシル酸塩
[申請者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和3年4月23日

令和3年11月16日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
8	表2	Non MSI-High 集団 p 値 ^{*3} <0.0001 <u>(有意水準 (片側)) (0.0005)</u>	Non MSI-High 集団 p 値 ^{*3} <0.0001
8	表2	ITT 集団 p 値 ^{*3} <0.0001 <u>(有意水準 (片側)) (0.0005)</u>	ITT 集団 p 値 ^{*3} <0.0001

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和3年11月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①レンビマカプセル 4 mg
②レンビマカプセル 10 mg
- [一般名] レンバチニブメシル酸塩
- [申請者] エーザイ株式会社
- [申請年月日] 令和3年4月23日
- [剤形・含量] 1カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 4.90 mg又は 12.25 mg (レンバチニブとしてそれぞれ 4 mg又は 10 mg) を含有するカプセル剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R3 薬) 第 511 号、令和3年3月11日付け薬生薬審発 0311 第1号)
- [審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、高血圧/高血圧クリーゼ、感染症、腎障害、出血関連事象、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血液毒性、肝障害、急性胆嚢炎、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、血栓塞栓症、消化管穿孔、消化管瘻、気胸、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延、間質性肺炎患、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び甲状腺機能低下について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

- ①根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、切除不能な胸腺癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
- ②根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

①根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

切除不能な肝細胞癌

通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重60 kg以上の場合は12 mg、体重60 kg未満の場合は8 mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレンバチニブとして1日1回20 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

②根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレンバチニブとして1日1回20 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和3年10月8日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①レンビマカプセル 4 mg
②レンビマカプセル 10 mg
- [一般名] レンバチニブメシル酸塩
- [申請者] エーザイ株式会社
- [申請年月日] 令和3年4月23日
- [剤形・含量] 1カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 4.90 mg 又は 12.25 mg (レンバチニブとしてそれぞれ 4 mg 又は 10 mg) を含有するカプセル剤
- [申請時の効能・効果] ①根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、切除不能な胸腺癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌
②根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌
- (下線部追加)
- [申請時の用法・用量] ①根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌
通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 切除不能な肝細胞癌
通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重60kg以上の場合は12mg、体重60kg未満の場合は8mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌
ペムプロリズマブとの併用において、通常、成人にはレンバチニブとして1日1回20mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- ②根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌
通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌

ペムプロリズマブとの併用において、通常、成人にはレンバチニブとして
1日1回20mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[販売名] キイトルーダ点滴静注 100 mg
[一般名] ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和3年4月23日
[剤形・含量] 1バイアル (4mL) 中にペムプロリズマブ (遺伝子組換え) 100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
がん化学療法後に増悪した進行・再発の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 (標準的な治療が困難な場合に限る)
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌
がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] <悪性黒色腫>
通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌>
通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>
アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌＞

レンバチニブとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

（下線部変更）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	33

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

LEN は、エーザイ株式会社により創製された、VEGFR1、2 及び 3、RET、FGFR1、2、3 及び 4、PDGFR α 、KIT 等のキナーゼを阻害する低分子化合物である。LEN は、当該キナーゼ活性を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

Pembro は、英国医学研究会議により創製された、ヒト PD-1 に対する免疫グロブリン (Ig) G4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域 (PD-L 結合領域) に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、LEN は 2015 年 3 月に「根治切除不能な甲状腺癌」、2018 年 3 月に「切除不能な肝細胞癌」、2021 年 3 月に「切除不能な胸腺癌」を効能・効果として承認されている。

Pembro は、①2016 年 9 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、②2016 年 12 月に「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、③2017 年 11 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、④2017 年 12 月に「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」、⑤2018 年 12 月に「がん化学療法後に増悪した進行・再発の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 (標準的な治療が困難な場合に限る)」、⑥2019 年 12 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、⑦2020 年 8 月に「がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」、⑧2021 年 8 月に「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌」及び「PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。また、2018 年 12 月に、上記①及び②の効能・効果が、それぞれ「悪性黒色腫」及び「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に変更されている。

1.2 開発の経緯等

切除不能な進行・再発の子宮体癌に対する LEN/Pembro 投与の臨床開発として、海外において、米国 Eisai 社及び英国 Eisai 社により、子宮体癌患者を含む進行固形癌患者を対象とした海外第 I b/II 相試験 (146 試験) が 2015 年 7 月から実施された。また、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (775 試験) が 2018 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、775 試験を主要な試験成績として、いずれも 2021 年 3 月に LEN/Pembro 投与に係る LEN 及び Pembro の承認申請が行われ、米国では 2021 年 7 月にそれぞれ「LENVIMA, in combination with pembrolizumab, is indicated for the treatment of patients with advanced endometrial carcinoma (EC) that is not microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR), who have disease progression following prior systemic therapy in any setting and are not candidates for curative surgery or radiation.」及び「KEYTRUDA, in combination with lenvatinib, is indicated for the treatment of patients with advanced endometrial carcinoma that is not MSI-H or dMMR, who have disease progression following prior systemic therapy in any setting and are not candidates for curative surgery or radiation.」を効能・効果として承認され¹⁾、EU では現在審査中である。

¹⁾ 米国では、146 試験を主要な試験成績として 2019 年 9 月に迅速承認されたが、775 試験に基づき通常承認に切り替えられた。

なお、2021年8月時点において、775試験を主要な試験成績とした切除不能な進行・再発の子宮体癌に対するLEN/Pembro投与は、米国のみで承認されている。

本邦においては、エーザイ株式会社により、進行固形癌患者を対象とした国内第I b相試験（523試験）が2017年1月から実施された。また、上記の775試験への患者の組入れが2020年11月から開始された。

今般、775試験を主要な試験成績として、切除不能な進行・再発の子宮体癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加するLEN及びPembroの一変申請が行われた。

なお、LEN及びPembroは、「子宮体癌」を予定される効能・効果として2021年3月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(R3薬)第511号及び(R3薬)第512号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、LENに関する新たな「臨床薬理試験に関する資料」として523試験成績等が提出されたが、機構は、LENのPK等に関する申請者の説明について、初回申請時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す国内第I b相試験1試験、国際共同第III相試験1試験及び海外第I b/II相試験1試験の計3試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	523 試験	I b	進行固形癌患者	6	LEN 20 mg を QD で経口投与及び Pembro 200 mg を Q3W で静脈内投与	安全性 忍容性
	国際共同	775 試験	III	化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者	827 ①411 ②416	①LEN 20 mg を QD で経口投与及び Pembro 200 mg を Q3W で静脈内投与 ②DXR 60 mg/m ² を Q3W で静脈内投与、又は 4 週間を 1 サイクルとして、PTX 80 mg/m ² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与	有効性 安全性
	海外	146 試験	I b/ II	進行固形癌患者	286 第 I b 相パート： 13 第 II 相パート： 273	第 I b 相パート： LEN 20 又は 24 mg を QD で経口投与及び Pembro 200 mg を Q3W で静脈内投与 第 II 相パート： LEN 20 mg を QD で経口投与及び Pembro 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 忍容性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 523 試験<2017 年 1 月~2020 年 4 月>)

進行固形癌患者²⁾ (目標症例数: 6~10 例) を対象に、LEN/Pembro 投与の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、LEN 20 mg を QD で経口投与及び Pembro 200 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 6 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

治験薬投与開始後 21 日間が DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められなかった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。LEN 投与終了後 32 日目 (Pembro 投与終了後 42 日目) に、LEN/Pembro 投与期間中に発現した肺臓炎による死亡が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 775 試験<2018 年 6 月~実施中 [データカットオフ日: 2020 年 10 月 26 日])

化学療法歴のある³⁾切除不能な進行・再発の子宮体癌患者 (目標症例数: 780 例) を対象に、LEN/Pembro 投与と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 21 の国又は地域、167 施設で実施された。

用法・用量は、LEN/Pembro 群では、LEN 20 mg を QD で経口投与及び Pembro 200 mg を Q3W で最大 35 回静脈内投与、IC 群では、DXR⁴⁾ (60 mg/m² を Q3W) 又は PTX (4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 80 mg/m²) を静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することと

²⁾ 子宮体癌、腎細胞癌、NSCLC、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌又は悪性黒色腫のいずれかの患者が対象とされた。

³⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある患者が組み入れられた。

⁴⁾ 生涯累積投与量が 500 mg/m² 以下となるように投与された。

された。

本試験に登録され無作為化された 827 例 (LEN/Pembro 群 411 例、IC 群 416 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は LEN/Pembro 群 52 例、IC 群 52 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 33 例 (LEN/Pembro 群 5 例、IC 群 28 例) を除く 794 例 (LEN/Pembro 群 406 例、IC 群 388 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は LEN/Pembro 群 52 例、IC 群 51 例)。

775 試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS 及び OS とされ、主要解析対象集団は Non MSI-High 集団⁵⁾ 及び ITT 集団とされた。試験開始時の計画では、OS について有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、①PFS の主要解析及び OS の中間解析、並びに②OS の最終解析はそれぞれ、Non MSI-High 集団において①363 件及び②518 件の OS イベントが確認された時点で実施することとされた。しかしながら、

が生じたため、であると考えられたことを踏まえ、され、以下の時点で解析を実施することとされた (治験実施計画書改訂第 6 版 (2020 年 2 月 18 日付け))。

- PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析 : Non MSI-High 集団において 314 件の PFS イベントかつ 233 件の OS イベントが確認された時点。
- PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析 : Non MSI-High 集団において 363 件の OS イベントが確認された時点。
- OS の最終解析 : Non MSI-High 集団において 518 件の OS イベントが確認された時点。

さらに、

を踏まえ、以下の時点で解析を実施することとされた (治験実施計画書改訂第 7 版 (2020 年 6 月 12 日付け))。

- PFS の最終解析及び OS の 1 回目の中間解析 : Non MSI-High 集団において 368 件の OS イベントが確認され、かつ最後に登録された患者の無作為化から 6 カ月以上経過した時点。
- OS の 2 回目の中間解析 : Non MSI-High 集団において 463 件の OS イベントが確認され、かつ最後に登録された患者の無作為化から 12 カ月以上経過した時点。
- OS の最終解析 : Non MSI-High 集団において 526 件の OS イベントが確認され、かつ最後に登録された患者の無作為化から 18 カ月以上経過した時点。

複数の主要評価項目及び主要解析対象集団を設定することに伴う多重性については、Non MSI-High 集団における PFS 及び OS に対してそれぞれ 0.0005 及び 0.0245 の有意水準 (片側) を割り当てた上で、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ (Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20) により、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された (図 1)。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

⁵⁾ 中央検査機関における IHC 法により、腫瘍組織において、ミスマッチ修復タンパクである MLH1、MSH2、MSH6 又は PMS2 のすべての発現が認められた場合に Non MSI-High と判定された。

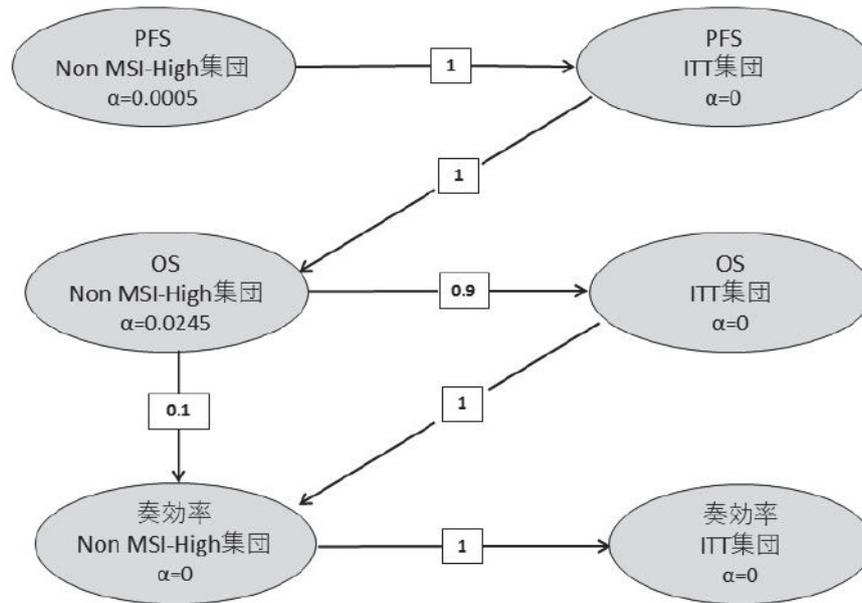


図1 PFS、OS 等に関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた PFS の最終解析（2020 年 10 月 26 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 2～図 3 のとおりであり、Non MSI-High 集団及び ITT 集団のいずれの集団においても IC 群に対する LEN/Pembro 群の優越性が検証された。

表 2 PFS の最終解析結果（BICR 判定、2020 年 10 月 26 日データカットオフ）

	Non MSI-High 集団		ITT 集団	
	LEN/Pembro 群	IC 群	LEN/Pembro 群	IC 群
例数	346	351	411	416
イベント数 (%)	247 (71.4)	238 (67.8)	281 (68.4)	286 (68.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.6 [5.6, 7.4]	3.8 [3.6, 5.0]	7.2 [5.7, 7.6]	3.8 [3.6, 4.2]
ハザード比 [95%CI]	0.60 [0.50, 0.72] *1		0.56 [0.47, 0.66] *2	
p 値*3	<0.0001		<0.0001	

*1： ECOG PS (0, 1)、地域（北米/欧州/イスラエル/オーストラリア/ニュージーランド、その他）及び骨盤部放射線照射歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2： MSI (Non MSI-High、MSI-High)、ECOG PS (0, 1)、地域（北米/欧州/イスラエル/オーストラリア/ニュージーランド、その他）及び骨盤部放射線照射歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

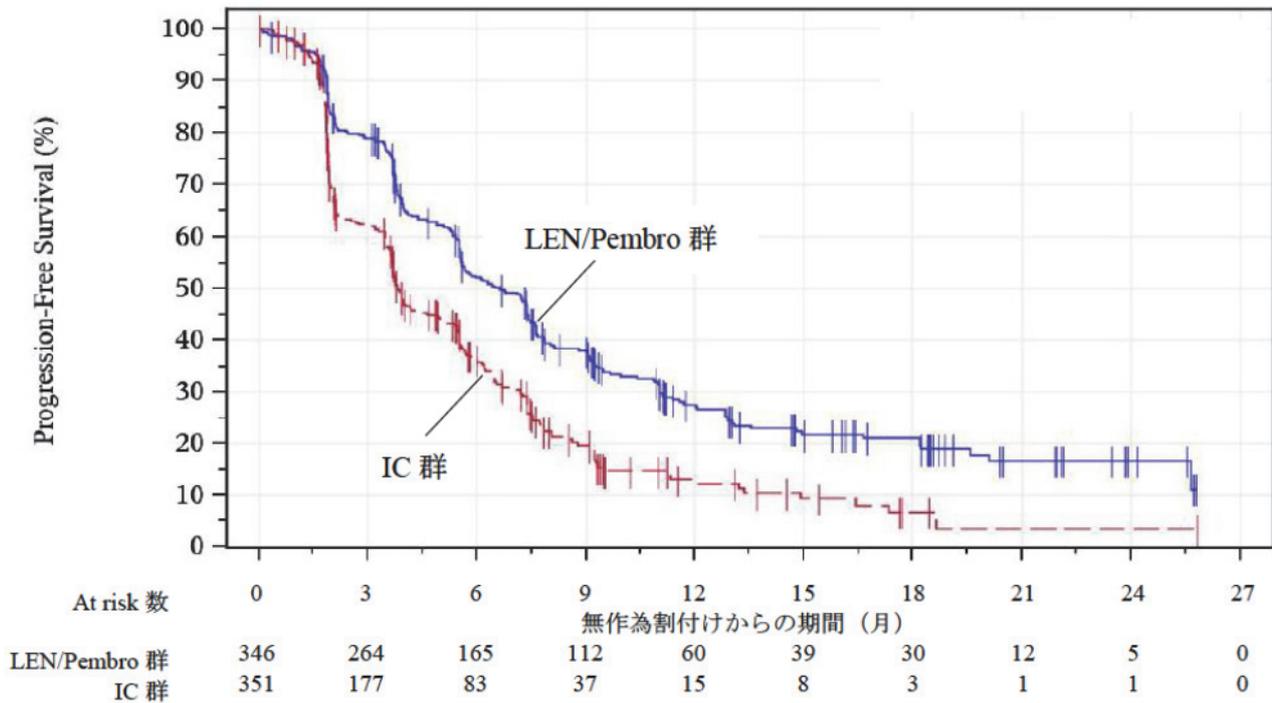


図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、Non MSI-High 集団、2020年10月26日データカットオフ)

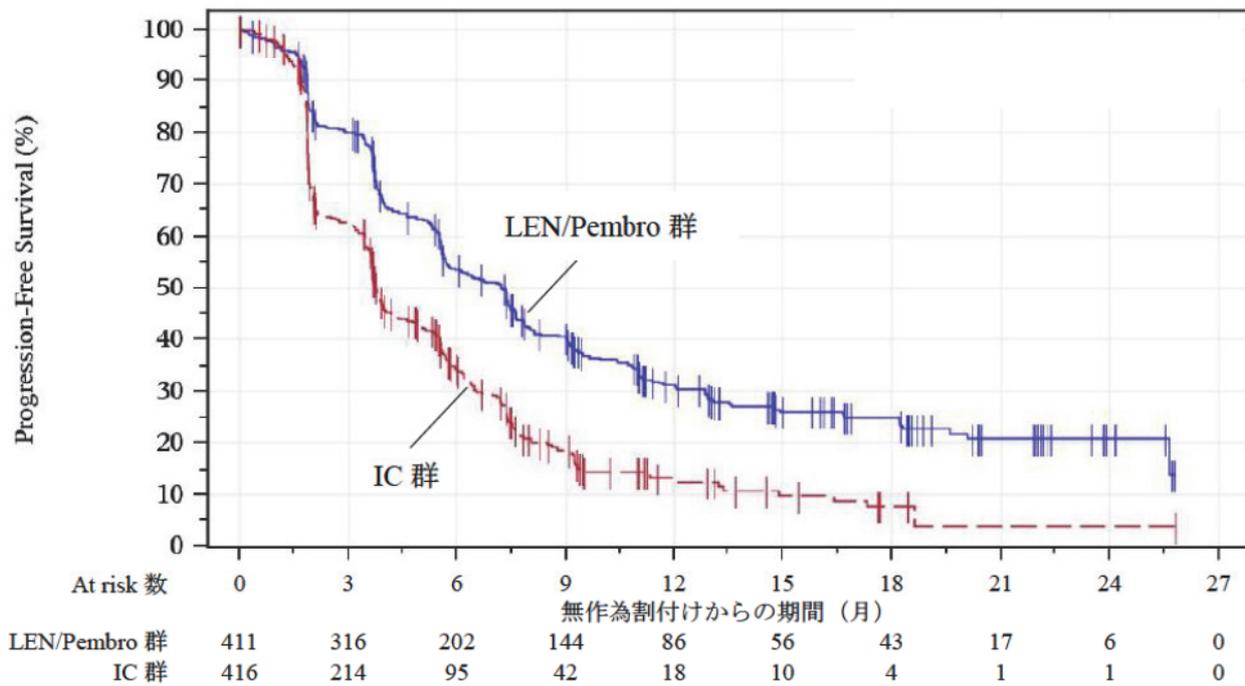


図3 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、ITT 集団、2020年10月26日データカットオフ)

もう一つの主要評価項目とされたOSの1回目の中間解析(2020年10月26日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図4~図5のとおりであり、Non MSI-High 集団及びITT 集団のいずれの集団においてもIC 群に対するLEN/Pembro 群の優越性が検証された。

表3 OSの1回目の中間解析結果 (2020年10月26日データカットオフ)

	Non MSI-High 集団		ITT 集団	
	LEN/Pembro 群	IC 群	LEN/Pembro 群	IC 群
例数	346	351	411	416
イベント数 (%)	165 (47.7)	203 (57.8)	188 (45.7)	245 (58.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.4 [14.2, 19.9]	12.0 [10.8, 13.3]	18.3 [15.2, 20.5]	11.4 [10.5, 12.9]
ハザード比 [95%CI]	0.68 [0.56, 0.84] *1		0.62 [0.51, 0.75] *2	
p 値*3	0.0001		<0.0001	
(有意水準 (片側))	(0.0073)		(0.0064)	

*1: ECOG PS (0, 1)、地域 (北米/欧州/イスラエル/オーストラリア/ニュージーランド、その他) 及び骨盤部放射線照射歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: MSI (Non MSI-High、MSI-High)、ECOG PS (0, 1)、地域 (北米/欧州/イスラエル/オーストラリア/ニュージーランド、その他) 及び骨盤部放射線照射歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

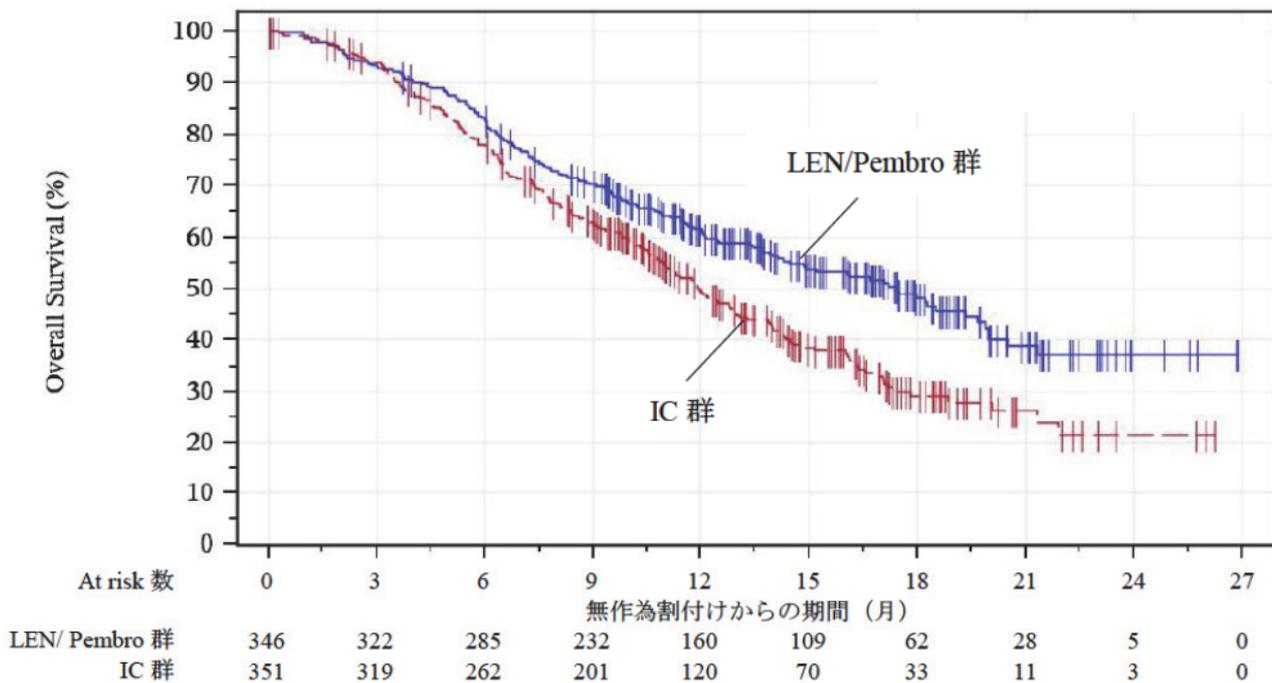


図4 OSの1回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (Non MSI-High 集団、2020年10月26日データカットオフ)

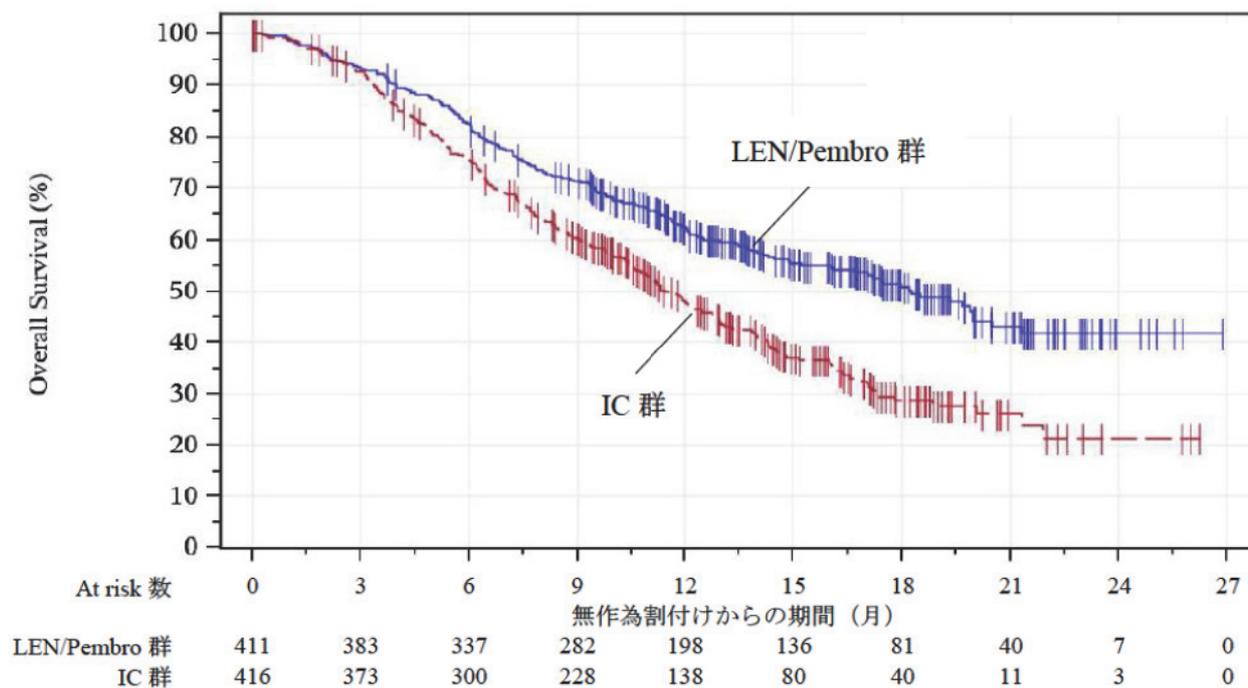


図5 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2020年10月26日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後120日以内の死亡は、LEN/Pembro群23/406例(5.7%)、IC群19/388例(4.9%)に認められた(うち、日本人患者における死亡はIC群2/51例)。患者の死因は、LEN/Pembro群で死亡5例、肺炎2例、急性腎障害、急性心筋梗塞、介助自殺、脳血管発作、大腸炎、食欲減退、腸管穿孔、大腸穿孔、下部消化管出血、悪性消化管閉塞、多臓器機能不全症候群、骨髄異形成症候群、肺塞栓症、右室機能不全、尿路性敗血症及び腔出血各1例、IC群で死亡及び敗血症各3例、多臓器機能不全症候群及び肺炎各2例、誤嚥、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、インフルエンザ、肺塞栓症、呼吸不全、硬膜下血腫及び中毒性心筋症各1例であった。このうち、LEN/Pembro群の脳血管発作、大腸炎、死亡、多臓器機能不全症候群、骨髄異形成症候群及び右室機能不全各1例、IC群の肺炎2例、誤嚥、心不全、心原性ショック、肺塞栓症、敗血症及び中毒性心筋症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における死亡例の死因はIC群の心不全及び中毒性心筋症各1例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった)。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第Ib/II相試験(CTD 5.3.5.2.3: 146試験<2015年7月~実施中[データカットオフ日: 2019年1月10日]>)

進行固形癌患者(目標症例数: 第Ib相パート10~30例、第II相パート⁶⁾約320例)を対象に、LEN/Pembro投与の忍容性、安全性等を検討することを目的とした第Ib相パート、及びLEN/Pembro投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした第II相パートから構成される非盲検非対照試験が、海外38施設で実施された。

⁶⁾ 第II相パートでは、子宮体癌、腎細胞癌、NSCLC、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌及び悪性黒色腫の患者を対象とした6つのコホートが設定され、各コホートの目標症例数は、子宮体癌及び腎細胞癌各約120例、並びにNSCLC、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌及び悪性黒色腫約20例とされた。

用法・用量は、第 I b 相パートでは LEN 20 又は 24 mg を QD で経口投与及び Pembro 200 mg を Q3W で静脈内投与、第 II 相パートでは LEN 20 mg を QD で経口投与及び Pembro 200 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

第 I b 相パートに登録された 13 例に治験薬が投与され、忍容性の解析対象とされた。また、第 II 相パートに登録され、治験薬が投与された 273 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

第 I b 相パートにおいて、治験薬投与開始後 21 日間は DLT 評価期間とされた。その結果、LEN 24 mg 群で 2/3 例 (Grade 3 の関節痛及び Grade 3 の疲労各 1 例) に DLT が認められたが、LEN 20 mg 群では DLT は認められなかったこと等から、LEN/Pembro 投与時の LEN の RP2D は 20 mg QD と決定された。

第 II 相パートの主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率及び奏効期間⁷⁾ とされた。

有効性について、146 試験の第 II 相パートの子宮体癌コホートにおける RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率の結果は、表 4 のとおりであった (2019 年 1 月 10 日データカットオフ)。また、子宮体癌コホートにおける奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、14.8 [7.3, 推定不能] であった。

表 4 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、第 II 相パート、子宮体癌コホート、IRC 判定、2019 年 1 月 10 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	122 例
CR	12 (9.8)
PR	39 (32.0)
SD	47 (38.5)
PD	15 (12.3)
NE	9 (7.4)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] [*] (%))	51 (41.8 [32.9, 51.1])

* : Clopper-Pearson 法

治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、第 I b 相パート及び第 II 相パートでそれぞれ 1/13 例 (7.7%) (LEN 24mg 群 : 1/3 例) 及び 14/108 例 (13.0%) に認められた。疾患進行による死亡 (第 I b 相パート 1 例及び第 II 相パート 11 例) を除く患者の死因は、第 II 相パートで腸閉塞、大腸菌性敗血症及び頭蓋内出血各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、LEN/Pembro 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (775 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、775 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

⁷⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点を打切りとされた。