

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対して、LEN/Pembro 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、775 試験の対照群として DXR 及び PTX を設定した理由について、以下のように説明している。

775 試験の計画時点において、NCCN ガイドライン (v.2.2017) では DXR による治療歴を有する患者が多く含まれた報告 (Gynecol Oncol 2003; 88: 277-81) に基づき、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する二次治療として、PTX が最も有効である旨が記載されていた。一方、775 試験の治験参加施設を対象とした使用実態調査の結果、前治療として PTX が既に投与されている患者が認められたこと⁸⁾、及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者について、一次治療と同様の薬剤による二次治療の有効性は乏しい旨が報告されていた (Cancer Chemother Pharmacol 2011; 67: 829-35 等) ことに加え、775 試験の計画時点における国内外の診療ガイドラインにおいて、775 試験の対象患者に対して PTX 及び DXR が推奨されていたことを考慮し、PTX に加えて DXR についても対照群において選択可能な薬剤として設定することが適切であると考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、IC 群で選択された薬剤の差異が LEN/Pembro の有効性評価に影響を及ぼす可能性については、IC 群で選択された各薬剤と LEN/Pembro 投与を比較した有効性の評価結果に基づき確認する必要があると判断した (7.R.2.2 参照)。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、775 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における LEN/Pembro 投与の有効性について、以下のように説明している。

化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者において PFS が延長することは、疾患進行までの期間の延長により、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、身体機能の低下等を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えること、また、当該患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、775 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

775 試験において、主要評価項目とされた BICR 判定による PFS 及び OS について、IC 群に対する LEN/Pembro 群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)。また、無作為化前に選択された IC 群の薬剤別の部分集団における PFS 及び OS の結果は、それぞれ表 5 及び表 6 のとおりであった。なお、無作為化前に IC として PTX が選択された患者集団と DXR が選択された患者集団との間で、有効性評価に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子⁹⁾ の分布に明確な偏りは認められなかった。

⁸⁾ 775 試験の対象となる患者の前治療として、DXR 又は PTX を含む化学療法がそれぞれ約 13%及び約 60%に使用されていたこと (Gynecol Oncol. 2009; 115: 456-9)。

⁹⁾ 組織型、骨転移、肝転移、肺転移、初回診断からの期間等。

表 5 無作為化前に選択された IC 群の薬剤別の PFS の結果 (BICR 判定、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

患者集団	薬剤 ^{*1}	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *2	p 値 (両側) *3
Non MSI-High 集団	DXR	LEN/Pembro 群	244	173 (70.9)	6.4 [5.6, 7.4]	0.52 [0.41, 0.64]	< 0.001
		IC 群	255	178 (69.8)	3.6 [2.9, 3.9]		
	PTX	LEN/Pembro 群	102	74 (72.5)	7.4 [5.5, 7.9]	0.89 [0.62, 1.28]	0.542
		IC 群	96	60 (62.5)	5.6 [3.7, 7.5]		
ITT 集団	DXR	LEN/Pembro 群	298	202 (67.8)	7.2 [5.7, 7.6]	0.47 [0.39, 0.58]	< 0.001
		IC 群	307	216 (70.4)	3.7 [3.3, 3.9]		
	PTX	LEN/Pembro 群	113	79 (69.9)	7.4 [5.5, 7.9]	0.85 [0.61, 1.20]	0.358
		IC 群	109	70 (64.2)	5.5 [3.7, 7.4]		

— : 推定不能、*1 : 無作為化前に選択された IC 群の薬剤、*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)

表 6 無作為化前に選択された IC 群の薬剤別の OS の結果 (2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

患者集団	薬剤 ^{*1}	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *2	p 値 (両側) *3
Non MSI-High 集団	DXR	LEN/Pembro 群	244	116 (47.5)	17.4 [14.9, 20.0]	0.54 [0.43, 0.69]	< 0.001
		IC 群	255	165 (64.7)	10.7 [8.9, 12.1]		
	PTX	LEN/Pembro 群	102	49 (48.0)	14.5 [11.6, —]	1.43 [0.92, 2.22]	0.110
		IC 群	96	38 (39.6)	21.3 [13.0, —]		
ITT 集団	DXR	LEN/Pembro 群	298	134 (45.0)	18.5 [16.1, 21.3]	0.49 [0.39, 0.61]	< 0.001
		IC 群	307	202 (65.8)	10.0 [8.4, 11.3]		
	PTX	LEN/Pembro 群	113	54 (47.8)	17.5 [11.6, —]	1.40 [0.93, 2.12]	0.110
		IC 群	109	43 (39.4)	21.3 [13.0, —]		

— : 推定不能、*1 : 無作為化前に選択された IC 群の薬剤、*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)

PFS について、IC 群で選択された薬剤間で、LEN/Pembro 投与の有効性評価に影響を及ぼす明らかな差異は認められなかったが、OS については、無作為化前に PTX が選択された患者において、IC 群に対する LEN/Pembro 群の OS のハザード比の点推定値が 1 を上回った。当該結果について、後治療等が影響した可能性が考えられるものの、その影響について感度解析等に基づき明確に結論付けることは困難であった。部分集団解析結果のみに基づき検討することには限界があるものの、775 試験では DXR と PTX との間で OS の中央値に差異が認められており、PTX が投与された患者集団における OS の中央値は公表論文の報告よりも長かったこと¹⁰⁾ 等も考慮すると、IC と比較した際の LEN/Pembro 投与の有効性を否定するものではないと考える。

また、申請者は、日本人患者における LEN/Pembro 投与の有効性について、以下のように説明している。

775 試験の日本人集団における PFS の最終解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 6～図 7 のとおりであった。

¹⁰⁾ 化学療法のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者における PTX 投与後の OS の中央値は 10～10.3 カ月と報告されている (Gynecol Oncol 2003; 88: 277-81、Int J Clin Oncol. 2003; 8: 45-8 等) もの、775 試験において PTX が選択された患者の OS の中央値は 21.3 カ月であった。

表 7 日本人集団における 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	44	47	52	52
イベント数 (%)	35 (79.5)	27 (57.4)	37 (71.2)	32 (61.5)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	5.6 [3.7, 7.6]	5.6 [3.7, 9.2]	7.2 [3.7, 8.8]	5.4 [3.7, 7.2]
ハザード比 [95%CI] *1	1.04 [0.63, 1.73]		0.81 [0.50, 1.31]	
p 値 (片側) *2	0.5646		0.1961	

*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 非層別 log-rank 検定

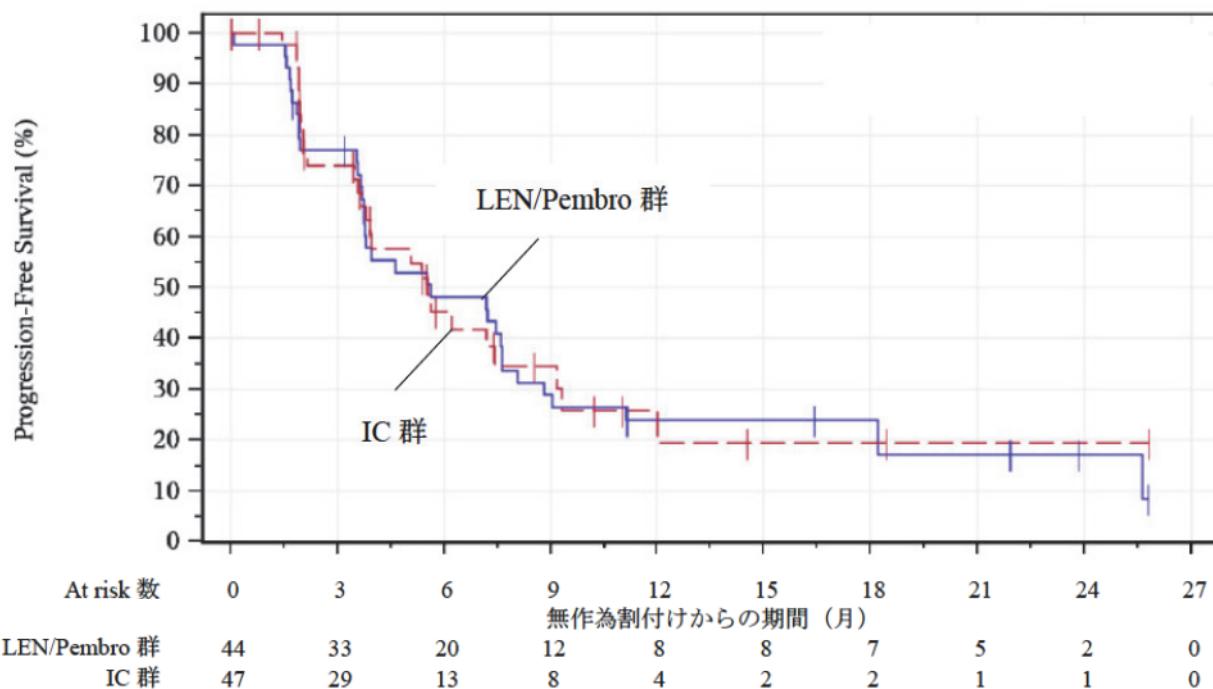


図 6 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、Non MSI-High 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

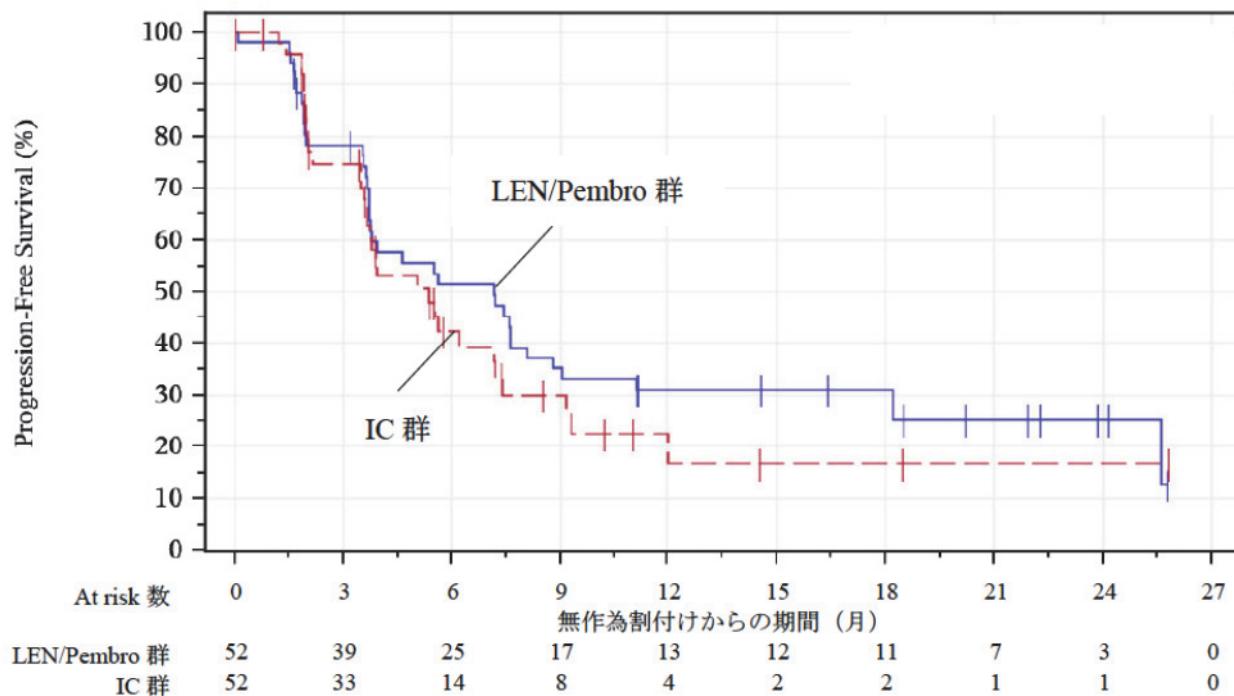


図 7 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、ITT 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

また、775 試験の日本人集団における 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 8 及び図 8～図 9 のとおりであった。

表 8 日本人集団における 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/Pembrolizumab 群	IC 群	LEN/Pembrolizumab 群	IC 群
例数	44	47	52	52
イベント数 (%)	20 (45.5)	25 (53.2)	21 (40.4)	28 (53.8)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	16.7 [11.8, -]	12.2 [10.3, 15.2]	- [12.1, -]	12.0 [10.0, 15.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.74 [0.41, 1.34]		0.59 [0.33, 1.04]	
p 値 (片側) *2	0.1610		0.0314	

– : 推定不能、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 非層別 log-rank 検定

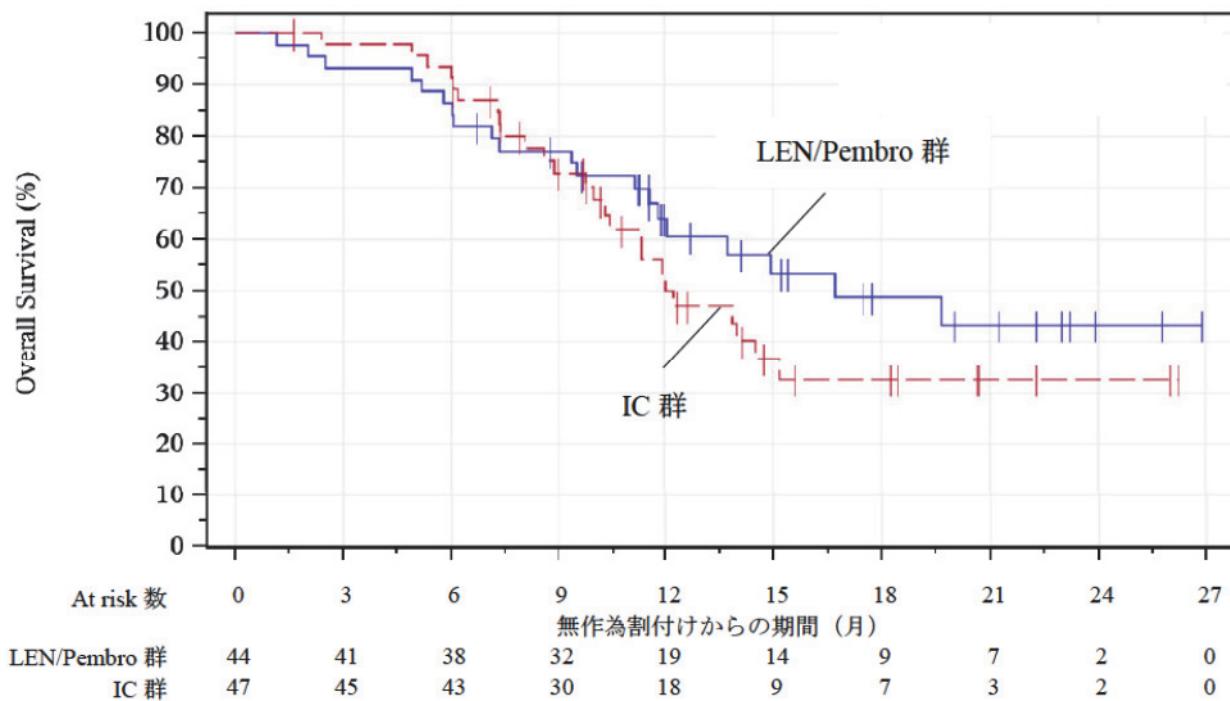


図 8 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(Non MSI-High 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

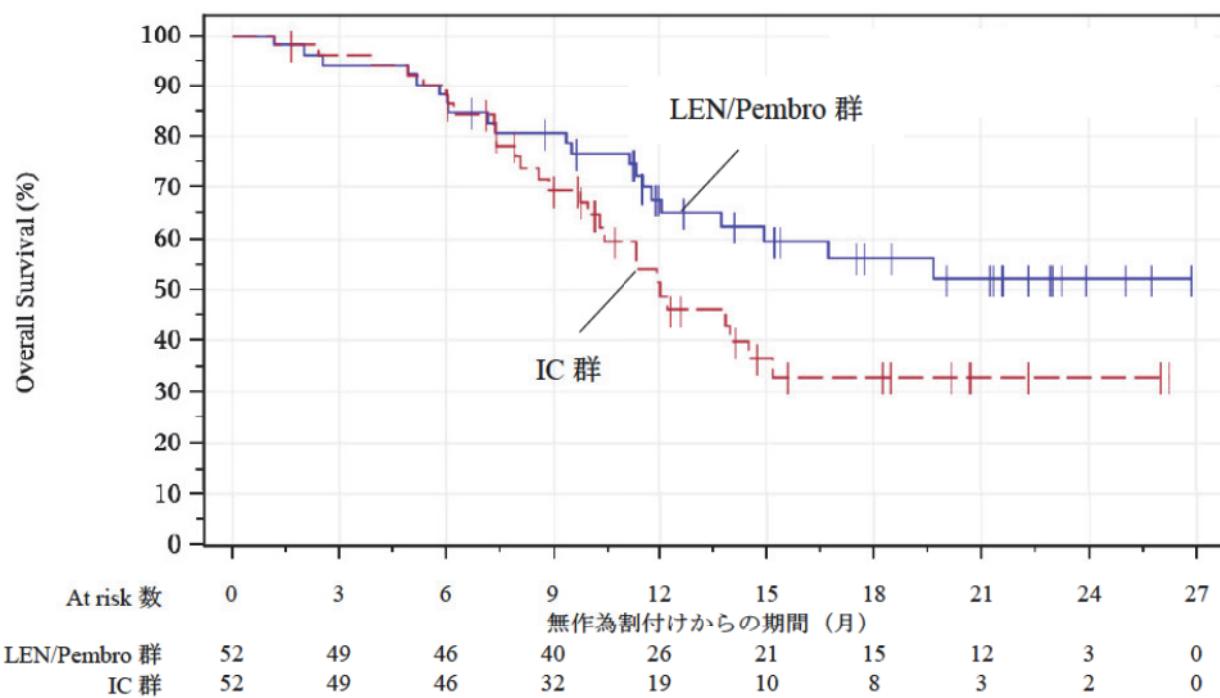


図 9 日本人集団における 1 回目の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

日本人の Non MSI-High 集団において、IC 群に対する LEN/Pembro 群の PFS のハザード比の点推定値が 1 を上回ったことについて、日本人集団における投与群間での患者背景因子の分布の不均衡¹¹⁾が PFS の結果に影響を及ぼした可能性があると考えられたことから、補足的な解析を実施した。日本人の Non MSI-High 集団を対象に、全体集団から抽出¹²⁾された因子（組織型、骨転移、肝転移、肺転移、初回診断からの期間及びベースラインの腫瘍径）及び投与群を共変量とした多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて調整解析を実施した結果、IC 群に対する LEN/Pembro 群の PFS のハザード比[95%CI]は 0.829[0.478, 1.437] であった。

以上より、骨転移、肝転移、肺転移等を含む複数の予後因子の投与群間での不均衡が 775 試験の日本人の Non MSI-High 集団における PFS の結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。

また、申請者は、PD-L1 の発現状況別の LEN/Pembro 投与の有効性について、以下のように説明している。

775 試験において、PD-L1 測定のための腫瘍組織検体の提出は必須とされていなかったことから、当該試験に基づき検討を行うことは困難であるものの、下記の点等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌に対する LEN/Pembro 投与の有効性は期待できると考える。

- 進行固形癌患者を対象に、LEN/Pembro 投与の忍容性、有効性及び安全性を検討することを目的として実施された海外第 I b / II 相試験（146 試験）において、PD-L1 の発現状況にかかわらず、子宮体癌患者に対し一定の奏効率（CPS が 1 以上 : 37.7% (20/53 例)、CPS が 1 未満 : 44.2% (19/43 例)）等が得られていること（J Clin Oncol 2020; 38: 2981-92）。
- 化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象に、Pembro の有効性及び安全性を検討することを目的として実施された国際共同第 II 相試験（158 試験）において、PD-L1 の発現状況にかかわらず、子宮体癌患者に対し一定の奏効率（CPS が 1 以上 : 47.1% (8/17 例)、CPS が 1 未満 : 66.7% (4/6 例)）が得られていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から 775 試験の対象患者に対する LEN/Pembro 投与の有効性は示されたと判断した。

- 775 試験の Non MSI-High 集団及び ITT 集団において、主要評価項目とされた PFS 及び OS について IC 群に対する LEN/Pembro 群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 775 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、当該試験における日本人集団の結果のみに基づき日本人患者における LEN/Pembro 投与の有効性を評価することには限界があると

¹¹⁾ 骨転移を有する患者（LEN/Pembro 群 6/44 例 (13.6%)、IC 群 1/47 例 (2.1%)、以下、同順）、肝転移を有する患者（13/44 例 (29.5%)、5/47 例 (10.6%)）、肺転移を有する患者（18/44 例 (40.9%)、13/47 例 (27.7%)）等。

¹²⁾ 登録時の年齢（65 歳未満、65 歳以上）、ベースラインの ECOG PS (0, 1 以上)、人種（アジア系、白人、その他）、地域（北米、欧州、その他）、組織型（類内膜癌、非類内膜癌）、診断時の年齢（65 歳未満、65 歳以上）、MSI（MSI-High、Non MSI-High）、骨盤部放射線照射歴（あり、なし）、脳転移（あり、なし）、骨転移（あり、なし）、肝転移（あり、なし）、肺転移（あり、なし）、腹腔内転移（あり、なし）、リンパ節転移（あり、なし）、前治療のライン数（1, 2 以上）、FIGO 分類（I 期、II 期、III 期、IV 期）、ベースラインの腫瘍径（mm）及び初回診断からの期間（年）から、投与群及び背景因子のうちの 1 因子をモデルに含めた PFS の Cox 比例ハザードモデルを用いて、変数増減法により共変量が選択された。

考えるものの、日本人集団における投与群間での患者背景因子の分布の不均衡が PFS の結果に影響を及ぼした可能性がある旨の申請者の説明について一定の理解は可能であること。

また、無作為化前に IC として選択された薬剤別の有効性について、775 試験における OS の部分集団解析結果のみに基づき DXR と PTX の有効性の差異について検討することには限界がある旨の申請者の説明については一定の理解が可能であるものの、当該試験の結果から、無作為化前に IC として PTX が選択された患者集団と無作為化前に IC として DXR が選択された患者集団で有効性が同様であると結論付けることは困難である。したがって、無作為化前に IC として選択された薬剤別の有効性の結果について情報提供することが適切と判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する LEN/Pembro 投与時に特に注意を要する有害事象は、①LEN 及び②Pembro の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象であり、LEN/Pembro 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

- ① 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、ILD、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び甲状腺機能低下（「令和 3 年 2 月 1 日付け審査報告書 レンビマカプセル 4 mg、同カプセル 10 mg」等参照）。
- ② ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、肺炎、神經障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、infusion reaction 及び結核（「令和 3 年 7 月 13 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」等参照）。

また、機構は、LEN/Pembro 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるもの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、LEN 及び Pembro の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、子宮体癌患者において LEN/Pembro 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、775 試験において認められた安全性情報を基に、LEN/Pembro 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

775 試験における安全性の概要是、表 9 のとおりであった。

表9 安全性の概要（775試験）

	例数 (%)	
	LEN/Pembro群 406例	IC群 388例
全有害事象	405 (99.8)	386 (99.5)
Grade 3以上の有害事象	361 (88.9)	282 (72.7)
死亡に至った有害事象	23 (5.7)	19 (4.9)
重篤な有害事象	214 (52.7)	118 (30.4)
投与中止に至った有害事象	134 (33.0)	31 (8.0)
休薬に至った有害事象	281 (69.2)	105 (27.1)
減量に至った有害事象	270 (66.5) *	50 (12.9)

－：該当なし、＊：LENの減量に至った有害事象

775試験において、IC群と比較して LEN/Pembro群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧 (LEN/Pembro群：260例 (64.0%)、IC群：20例 (5.2%)、以下、同順)、甲状腺機能低下症 (233例 (57.4%)、3例 (0.8%))、下痢 (220例 (54.2%)、78例 (20.1%))、食欲減退 (182例 (44.8%)、82例 (21.1%))、嘔吐 (149例 (36.7%)、81例 (20.9%))、体重減少 (138例 (34.0%)、22例 (5.7%))、関節痛 (124例 (30.5%)、31例 (8.0%))、蛋白尿 (117例 (28.8%)、11例 (2.8%))、尿路感染 (104例 (25.6%)、39例 (10.1%))、頭痛 (101例 (24.9%)、34例 (8.8%))、発声障害 (93例 (22.9%)、2例 (0.5%))、ALT增加 (86例 (21.2%)、20例 (5.2%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (86例 (21.2%)、3例 (0.8%))、AST增加 (80例 (19.7%)、17例 (4.4%))、低マグネシウム血症 (72例 (17.7%)、26例 (6.7%))、筋肉痛 (72例 (17.7%)、19例 (4.9%))、発疹 (61例 (15.0%)、13例 (3.4%))、血中甲状腺刺激ホルモン增加 (52例 (12.8%)、1例 (0.3%)) 及び甲状腺機能亢進症 (47例 (11.6%)、4例 (1.0%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3以上の有害事象は、高血圧 (154例 (37.9%)、9例 (2.3%))、体重減少 (42例 (10.3%)、1例 (0.3%))、食欲減退 (32例 (7.9%)、2例 (0.5%))、下痢 (31例 (7.6%)、8例 (2.1%))、リパーゼ増加 (26例 (6.4%)、5例 (1.3%)) 及び蛋白尿 (22例 (5.4%)、1例 (0.3%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かつたいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢 (54例 (13.3%)、0例)、高血圧 (50例 (12.3%)、0例)、蛋白尿 (30例 (7.4%)、0例)、食欲減退 (27例 (6.7%)、0例) 及び嘔吐 (24例 (5.9%)、3例 (0.8%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、高血圧 (72例 (17.7%)、0例)、下痢 (45例 (11.1%)、1例 (0.3%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (33例 (8.1%)、0例)、蛋白尿 (32例 (7.9%)、0例)、食欲減退 (25例 (6.2%)、1例 (0.3%)) 及び体重減少 (22例 (5.4%)、0例) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、775試験と、775試験と同様に、Pembroが細胞傷害性以外の他の抗悪性腫瘍剤と併用投与された化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (426試験)との間での安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

775試験の LEN/Pembro群及び 426 試験のアキシチニブ/Pembro群における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (775 試験及び 426 試験)

	例数 (%)	
	子宮体癌患者	淡明細胞型 RCC 患者
	LEN/Pembro 群	アキシチニブ/Pembro 群
	406 例	562 例
全有害事象	405 (99.8)	423 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	361 (88.9)	328 (76.5)
死亡に至った有害事象	23 (5.7)	17 (4.0)
重篤な有害事象	214 (52.7)	180 (42.0)
投与中止に至った有害事象	134 (33.0)	136 (31.7)
休薬に至った有害事象	281 (69.2)	301 (70.2)

426 試験と比較して 775 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧 (775 試験 : 260 例 (64.0%)、426 試験 : 191 例 (44.5%)、以下、同順)、甲状腺機能低下症 (233 例 (57.4%)、153 例 (35.7%))、悪心 (201 例 (49.5%)、119 例 (27.7%))、食欲減退 (182 例 (44.8%)、127 例 (29.6%))、嘔吐 (149 例 (36.7%)、66 例 (15.4%))、体重減少 (138 例 (34.0%)、76 例 (17.7%))、蛋白尿 (117 例 (28.8%)、76 例 (17.7%))、貧血 (106 例 (26.1%)、37 例 (8.6%))、尿路感染 (104 例 (25.6%)、41 例 (9.6%))、低マグネシウム血症 (72 例 (17.7%)、3 例 (0.7%))、高トリグリセリド血症 (51 例 (12.6%)、6 例 (1.4%)) 及びリバーゼ増加 (45 例 (11.1%)、4 例 (0.9%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 (154 例 (37.9%)、95 例 (22.1%))、体重減少 (42 例 (10.3%)、13 例 (3.0%))、食欲減退 (32 例 (7.9%)、12 例 (2.8%))、リバーゼ増加 (26 例 (6.4%)、2 例 (0.5%)) 及び貧血 (25 例 (6.2%)、4 例 (0.9%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

775 試験において、IC 群と比較して LEN/Pembro 群で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも LEN 又は Pembro において既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果と比較して子宮体癌患者に対する LEN/Pembro 投与で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも LEN 又は Pembro において既知の有害事象であったこと、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、LEN 及び Pembro の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、子宮体癌患者において LEN/Pembro 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、775 試験において認められた安全性情報を基に、LEN/Pembro 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

775 試験の LEN/Pembro 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 国内外の安全性の概要 (775 試験の LEN/Pembro 群)

	例数 (%)	
	日本人患者 52 例	外国人患者 354 例
全有害事象	52 (100)	353 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	47 (90.4)	314 (88.7)
死亡に至った有害事象	0	23 (6.5)
重篤な有害事象	31 (59.6)	183 (51.7)
投与中止に至った有害事象	19 (36.5)	115 (32.5)
休薬に至った有害事象	33 (63.5)	248 (70.1)
LEN の減量に至った有害事象	43 (82.7)	227 (64.1)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧（日本人患者：41 例 (78.8%)、外国人患者：219 例 (61.9%)、以下、同順)、甲状腺機能低下症 (39 例 (75.0%)、194 例 (54.8%))、蛋白尿 (33 例 (63.5%)、84 例 (23.7%))、血小板数減少 (25 例 (48.1%)、25 例 (7.1%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (24 例 (46.2%)、62 例 (17.5%))、貧血 (22 例 (42.3%)、84 例 (23.7%))、口内炎 (22 例 (42.3%)、56 例 (15.8%))、発熱 (20 例 (38.5%)、38 例 (10.7%))、倦怠感 (20 例 (38.5%)、5 例 (1.4%))、筋肉痛 (14 例 (26.9%)、58 例 (16.4%))、好中球数減少 (12 例 (23.1%)、10 例 (2.8%))、リバーゼ増加 (11 例 (21.2%)、34 例 (9.6%))、白血球数減少 (9 例 (17.3%)、11 例 (3.1%))、浮腫 (9 例 (17.3%)、8 例 (2.3%))、リンパ球数減少 (9 例 (17.3%)、8 例 (2.3%))、上咽頭炎 (7 例 (13.5%)、7 例 (2.0%)) 及び肝機能異常 (7 例 (13.5%)、1 例 (0.3%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、蛋白尿 (9 例 (17.3%)、13 例 (3.7%))、血小板数減少 (6 例 (11.5%)、5 例 (1.4%)) 及び好中球数減少 (6 例 (11.5%)、4 例 (1.1%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった LEN の減量に至った有害事象は、蛋白尿 (12 例 (23.1%)、20 例 (5.6%))、血小板数減少 (11 例 (21.2%)、2 例 (0.6%)) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (10 例 (19.2%)、23 例 (6.5%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

775 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、LEN 及び Pembro の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても LEN/Pembro 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも LEN 又は Pembro において既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、LEN 及び Pembro の効能・効果は「がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

<LEN>

- LEN の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<Pembro>

- Pembro の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、效能・効果に関する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、LEN 及び Pembro の效能・効果を「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」と設定することが適切であると判断した。

<LEN>

- LEN の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- LEN の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<Pembro>

- Pembro の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- Pembro の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 LEN/Pembro 投与の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌に対する LEN/Pembro 投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2021)：
治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有しない子宮体癌患者に対する二次治療として LEN/Pembro 投与は推奨される。

申請者は、775 試験において、LEN と Pembro を併用投与することとした経緯・理由について、以下のように説明している。

下記の理由から、775 試験において LEN と Pembro を併用投与することとした。

- LEN による血管新生阻害作用に加えて、以下の点等から、LEN と Pembro の併用投与により抗腫瘍免疫応答が増強することで、いずれかの薬剤の単独投与より高い抗腫瘍効果が得られると考えたこと。
 - Pembro は、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こと。
 - LEN は、細胞傷害性 T 細胞である CD8 陽性 T 細胞数の増加、腫瘍関連マクロファージ (TAM) 等の免疫抑制性細胞数の減少等により、抗腫瘍免疫応答を増強することが示唆されていること (PLoS One 2019; 27: 14: e0212513)。
- 進行固形癌患者を対象に、LEN/Pembro 投与の忍容性、有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 I b / II 相試験 (146 試験) において、LEN/Pembro 投与は忍容可能であったこと (7.1.3.1 参照)。

また、申請者は、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する LEN/Pembro 投与の併用意義、臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

775 試験の結果、ITT 集団における LEN/Pembro 投与の奏効率は 31.9% (131/411 例) であった一方で、028 試験¹³⁾に組み入れられ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における Pembro 単独投与の奏効率は 9.5% (2/21 例)、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌を対象とした 204 試験¹⁴⁾における LEN 単独投与の奏効率は 14.3% (19/133 例) であった。試験間の比較であること等から解釈には注意が必要であるものの、上記の臨床試験成績等から、LEN/Pembro 投与により、いずれかの薬剤の単独投与と比較して高い抗腫瘍効果が得られると考える。

775 試験において、主要評価項目とされた PFS 及び OS について、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こと等から、MSI-High の有無にかかわらず、LEN/Pembro 投与は推奨されると考える。なお、775 試験において、MSI-High を有する患者における PFS の最終解析及び 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 12 及び図 10～図 11 のとおりであった。

表 12 MSI-High 集団における PFS の最終解析及び OS の 1 回目の中間解析の結果
(2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

	PFS ^{*1}		OS	
	LEN/Pembro 群	IC 群	LEN/Pembro 群	IC 群
例数	65	65	65	65
イベント数 (%)	34 (52.3)	48 (73.8)	23 (35.4)	42 (64.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.7 [5.6, -]	3.7 [3.1, 4.4]	- [-, -]	8.6 [5.5, 12.9]
ハザード比 [95%CI] ^{*2}	0.36 [0.23, 0.57]		0.37 [0.22, 0.62]	
p 値 (片側) ^{*3}	<0.0001		<0.0001	

– : 推定不能、*1 : BICR 判定、*2 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3 : 非層別 log-rank 検定

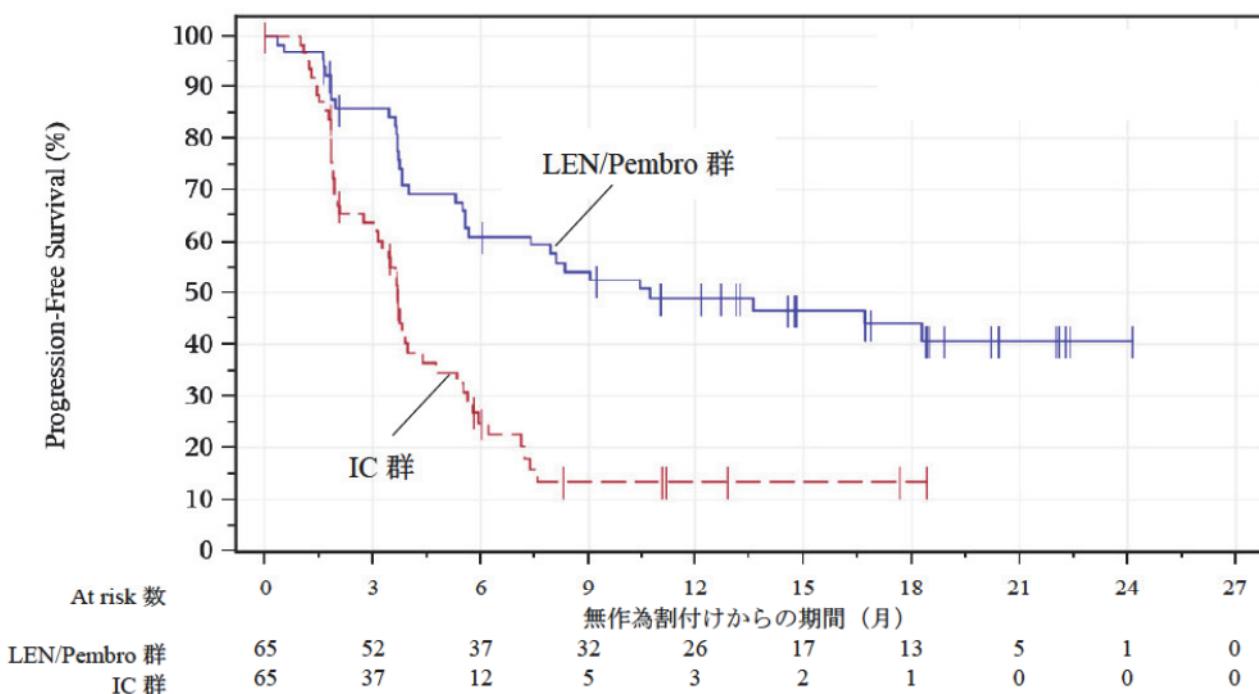


図 10 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、MSI-High 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

¹³⁾ 進行固形癌患者を対象に、Pembro の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 I b 相試験。

¹⁴⁾ 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に、LEN の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験。