



図 11 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(MSI-High 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

機構は、子宮体癌を含め、MSI-High を有する固形癌に対して Pembro の単独投与が承認¹⁵⁾されていることを踏まえ、当該患者に対し、Pembro と LEN の併用投与を行うことの臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記①及び②より、MSI-High を有する子宮体癌患者に対する LEN/Pembro 投与の臨床的有用性は期待できると考えることから、LEN/Pembro 投与を、MSI-High を有する子宮体癌患者を含め、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治療選択肢として提供することの臨床的意義は認められると考える。なお、当該患者に対する LEN/Pembro 投与と Pembro 単独投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点でこれらの治療の使い分けについては不明であり、各治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

① 有効性：

- 775 試験の対象患者において OS の延長を示した薬剤はなく、Pembro の単独投与についても OS の延長効果に基づき有効性を評価した試験成績は得られていない一方で、775 試験において、MSI の状況によらず、OS の延長効果に基づき IC と比較した LEN/Pembro 投与の有効性が示されたこと（7.R.2 参照）。
- 775 試験及び 158 試験¹⁶⁾に組み入れられた MSI-High を有する子宮体癌患者における奏効率はそれぞれ 40.0% (26/65 例) 及び 48.1% (38/79 例) と同程度であったものの、158 試験と比較して 775 試

¹⁵⁾ 「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）」の効能・効果に対する Pembro 単独投与の用法・用量が承認されている（「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）。

¹⁶⁾ 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目的とした国際共同第 II 相試験。

験では治療開始後早期に腫瘍径が増大した患者が少なかったこと等から、LEN/Pembro 投与は治療開始後早期の病勢制御の点で優れている可能性が示唆されたこと¹⁷⁾。

② 安全性：

775 試験（LEN/Pembro 投与）及び 158 試験（Pembro 単独投与）に組み入れられた MSI-High を有する子宮体癌患者における有害事象の発現状況について、全 Grade の有害事象はそれぞれ 64 例（100%）及び 86 例（95.6%）、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 61 例（95.3%）及び 47 例（52.2%）、死亡に至った有害事象はそれぞれ 7 例（10.9%）及び 0 例、重篤な有害事象はそれぞれ 44 例（68.8%）及び 34 例（37.8%）、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 28 例（43.8%）及び 6 例（6.7%）、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象はそれぞれ 46 例（71.9%）及び 30 例（33.3%）であった。MSI-High を有する子宮体癌患者において 158 試験（Pembro 単独投与）と比較して 775 試験（LEN/Pembro 投与）で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、甲状腺機能低下症（775 試験：44 例（68.8%）、158 試験：13 例（14.4%）、以下同順）、高血圧（36 例（56.3%）、5 例（5.6%））、恶心（32 例（50.0%）、25 例（27.8%））、食欲減退（31 例（48.4%）、21 例（23.3%））、貧血（23 例（35.9%）、13 例（14.4%））、体重減少（21 例（32.8%）、4 例（4.4%））、発声障害（19 例（29.7%）、1 例（1.1%））及び蛋白尿（18 例（28.1%）、3 例（3.3%））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、高血圧（24 例（37.5%）、1 例（1.1%））及び体重減少（8 例（12.5%）、1 例（1.1%））であった。同様に、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は下痢（8 例（12.5%）、2 例（2.2%））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。上記のとおり、775 試験において、158 試験と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれの有害事象も管理可能であった。

以上より、LEN 及び Pembro の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌」と設定した。ただし、子宮体癌患者に対する術後補助療法としての LEN/Pembro 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、LEN/Pembro 投与は推奨されないと考えることから、当該内容を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、国内診療ガイドラインにおいて、化学療法の対象となる子宮体癌患者は切除不能な進行・再発の患者である旨が記載されていることから、LEN/Pembro 投与の対象となる患者が切除不能な患者である旨について、効能・効果で明確にすることが適切であると判断した。また、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する LEN/Pembro 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該内容を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、LEN 及び Pembro の効能・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>

¹⁷⁾ 治験薬投与後の初回の画像評価時点における腫瘍（評価病変の径和）の増大率が 20%以上となった患者は、158 試験の Pembro 単独投与では 14/75 例（18.7%）、775 試験の LEN/Pembro 投与では 1/60 例（1.7%）であった。

- 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.5 用法・用量について

本一変申請において、子宮体癌に係る LEN 及び Pembro の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
LEN	Pembro との併用において、通常、成人には LEN 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。	<ul style="list-style-type: none"> LEN と Pembro 以外の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 副作用発現時の LEN の減量、休薬及び中止の目安について。
Pembro	LEN との併用において、通常、成人には、Pembro 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。	<ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）。

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、LEN 及び Pembro の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切であると判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
LEN	Pembro との併用において、通常、成人には LEN 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。	<ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の LEN の減量、休薬及び中止の目安について。
Pembro	LEN との併用において、通常、成人には、Pembro 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。	<ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）。

7.R.5.1 LEN 及び Pembro の用法・用量について

申請者は、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌に係る LEN 及び Pembro の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、子宮体癌に係る LEN 及び Pembro の申請用法・用量を設定した。

- 以下の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で 775 試験が実施され、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 投与の臨床的有用性が示されたこと。
 - 海外第 I b / II 相試験（146 試験）及び国内第 I 相試験（523 試験）において、LEN 20 mg を QD で経口投与及び Pembro 200 mg を Q3W で静脈内投与した際の忍容性が確認された（7.1.3.1、7.1.1.1 参照）こと。
- Pembro について、PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、200 mg Q3W 投与と 400 mg Q6W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、すべての効能・効果に対する用法・用量として 400 mg Q6W 投与が承認されていること（「令和 2 年 7 月 7 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照）。

なお、子宮体癌患者において、LEN の単独投与及び LEN と Pembro 以外の他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床的有用性が示された臨床試験成績は得られていないことから、当該内容について LEN の用法・用量に関する注意の項において注意喚起することが適切であると考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、LEN の用法・用量に関する注意の項に設定されていた LEN と Pembro 以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関する注意喚起については、LEN の用法・用量において Pembro との併用投与であることが明記されていることから、設定する必要はないとした判断した。

7.R.5.2 LEN 及び Pembro の用量調節について

申請者は、LEN 及び Pembro の用量調節基準について、以下のように説明している。

LEN については既承認の甲状腺癌及び胸腺癌と概ね同様の用量調節基準、Pembro については既承認の効能・効果と同一の用量調節基準が設定された 775 試験において、当該基準に従うことにより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 投与の臨床的有用性が示されたことから、775 試験における設定に基づき、LEN 及び Pembro の用法・用量に関する注意の項においてそれぞれの用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、LEN 及び Pembro の用法・用量に関する注意の項において、申請どおり下記の用量調節基準を設定することが適切であると判断した。

<LEN>

- 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、LEN を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1 日 1 回 14 mg、10 mg、8 mg 又は 4 mg に減量すること。

減量、休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧	収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上のとき	LEN の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上のとき	収縮期血圧 150 mmHg 以下及び拡張期血圧 95 mmHg 以下になるまで LEN を休薬し、降圧剤による治療を行う。 LEN の投与を再開する場合、1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	LEN の投与を中止する。
上記以外の副作用	忍容性がない Grade 2 又は Grade 3 の副作用が発現した場合	LEN の投与開始前の状態又は忍容性のある Grade 2 以下に回復するまで休薬する（恶心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に LEN を休薬又は減量すること）。LEN の投与を再開する場合、1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする)	LEN の投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

<Pembro>

- 副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安について（既承認内容と同一のため省略）。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

775 試験の LEN/Pembro 群において、既承認の効能・効果と比較して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 の既知の有害事象であること等（7.R.3 参照）を考慮すると、本一変申請に際し、LEN 又は Pembro について新たに特定された安全性上の懸念はないと考える。しかしながら、日本人のがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する LEN/Pembro 投与時の安全性情報は限られていることを踏まえ、製造販売後の使用実態下における LEN/Pembro 投与の安全性等を検討することを目的として、当該患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、LEN¹⁸⁾ 及び Pembro¹⁹⁾ の重要な特定されたリスクを設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定した事象の 775 試験の LEN/Pembro 群における日本人集団での発現率等を考慮し、160 例と設定した。

観察期間については、775 試験の LEN/Pembro 群において、本調査の安全性検討事項に設定した事象は LEN/Pembro 投与開始後概ね 12 カ月以内に認められていること等から、12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人のがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する LEN/Pembro 投与時の安全性情報は限られていること等から、使用実態下での LEN/Pembro 投与の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定した事象の 775 試験の LEN/Pembro 群における全体集団での発現率等に基づき設定する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第 I b 相試験（523 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、AST 増加及び高血圧各 6 例（100%）、甲状腺機能低下症、疲労及び ALT 増加各 5 例（83.3%）、恶心、食欲減退及び蛋白尿各 4 例（66.7%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ

¹⁸⁾ 高血圧、出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血を含む）、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、肝障害、急性胆囊炎、腎障害、消化管穿孔、消化管瘻、気胸、可逆性後白質脳症症候群、心障害、手足症候群、感染症、血液毒性、低カルシウム血症、創傷治癒遅延、ILD、甲状腺機能低下。

¹⁹⁾ 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、胰炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壞死融解症、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、赤芽球瘡、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核。

増加、リバーゼ増加、血小板数減少、白血球数減少及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 3 例（50%）、貧血、甲状腺機能亢進症、腹痛、便秘、下痢、口内炎、嘔吐、倦怠感、上咽頭炎、血中ビリルビン増加、リンパ球数減少、好中球数減少、体重減少、低アルブミン血症、癌疼痛、不眠症、鼻出血及び発疹各 2 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は、4/6 例（66.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、亜イレウス、胆管狭窄、アスペルギルス感染及び肺臓炎各 1 例（16.7%）であった。このうち、肺臓炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/6 例（50.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、胆管狭窄、アスペルギルス感染、体重減少及び肺臓炎各 1 例（16.7%）であった。このうち、体重減少及び肺臓炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（775 試験）

有害事象は LEN/Pembro 群で 405/406 例（99.8%）、IC 群で 386/388 例（99.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、LEN/Pembro 群で 395/406 例（97.3%）、IC 群で 364/388 例（93.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA Ver.23.1)	例数 (%)			
	LEN/Pembro 群 406 例		IC 群 388 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	405 (99.8)	361 (88.9)	386 (99.5)	282 (72.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	106 (26.1)	25 (6.2)	189 (48.7)	57 (14.7)
好中球減少症	30 (7.4)	7 (1.7)	131 (33.8)	100 (25.8)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	233 (57.4)	5 (1.2)	3 (0.8)	0
胃腸障害				
腹痛	83 (20.4)	10 (2.5)	53 (13.7)	5 (1.3)
便秘	105 (25.9)	3 (0.7)	96 (24.7)	2 (0.5)
下痢	220 (54.2)	31 (7.6)	78 (20.1)	8 (2.1)
悪心	201 (49.5)	14 (3.4)	179 (46.1)	5 (1.3)
嘔吐	149 (36.7)	11 (2.7)	81 (20.9)	9 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	96 (23.6)	24 (5.9)	95 (24.5)	15 (3.9)
疲労	134 (33.0)	21 (5.2)	107 (27.6)	12 (3.1)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	104 (25.6)	16 (3.9)	39 (10.1)	4 (1.0)
臨床検査				
ALT 増加	86 (21.2)	19 (4.7)	20 (5.2)	3 (0.8)
好中球数減少	22 (5.4)	10 (2.5)	94 (24.2)	83 (21.4)
体重減少	138 (34.0)	42 (10.3)	22 (5.7)	1 (0.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	182 (44.8)	32 (7.9)	82 (21.1)	2 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	124 (30.5)	7 (1.7)	31 (8.0)	0
神経系障害				
頭痛	101 (24.9)	2 (0.5)	34 (8.8)	1 (0.3)
腎および尿路障害				
蛋白尿	117 (28.8)	22 (5.4)	11 (2.8)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
発声障害	93 (22.9)	0	2 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	22 (5.4)	0	120 (30.9)	2 (0.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	86 (21.2)	11 (2.7)	3 (0.8)	0
血管障害				
高血圧	260 (64.0)	154 (37.9)	20 (5.2)	9 (2.3)

重篤な有害事象は、LEN/Pembro 群で 214/406 例 (52.7%)、IC 群で 118/388 例 (30.4%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、LEN/Pembro 群で高血圧 17 例 (4.2%)、尿路感染 13 例 (3.2%)、下痢 10 例 (2.5%)、食欲減退及び嘔吐各 9 例 (2.2%)、急性腎障害及び発熱各 8 例 (2.0%)、胆嚢炎及び大腸炎各 7 例 (1.7%)、肺炎 6 例 (1.5%)、死亡、脱水、腸閉塞及び敗血症各 5 例 (1.2%)、腹痛、イレウス及び肺塞栓症各 4 例 (1.0%)、IC 群で発熱性好中球減少症 16 例 (4.1%)、貧血 9 例 (2.3%)、好中球減少症 7 例 (1.8%)、肺塞栓症及び敗血症各 5 例 (1.3%) であった。このうち、LEN/Pembro 群の高血圧 17 例、大腸炎、食欲減退及び嘔吐各 7 例、下痢 6 例、急性腎障害及び発熱各 4 例、胆嚢炎及び脱水各 3 例、腹痛、死亡、肺炎、肺塞栓症及び尿路感染各 1 例、IC 群の発熱性好中球減少症 15 例、貧血及び好中球減少症各 7 例、敗血症 2 例、肺塞栓症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、LEN/Pembro 群で 134/406 例(33.0%)、IC 群で 31/388 例(8.0%)に認められた。各群で 4 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、LEN/Pembro 群で高血圧 8 例 (2.0%)、無力症、食欲減退及び下痢各 7 例 (1.7%)、体重減少 6 例 (1.5%)、蛋白尿 5 例 (1.2%)、ALT 増加、腸閉塞及び嘔吐各 4 例 (1.0%) であった。このうち、高血圧 8 例、無力症 7 例、下痢及び体重減少各 6 例、食欲減退及び蛋白尿各 5 例、ALT 増加及び嘔吐各 4 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第 I b/II 相試験 (146 試験)

7.2.3.1 第 I b 相パート²⁰⁾

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、LEN 20 mg 群で下痢 8 例 (80%)、甲状腺機能低下症、恶心、疲労、食欲減退、関節痛及び高血圧各 6 例 (60.0%)、嘔吐、上気道感染、頭痛、蛋白尿及び発声障害各 4 例 (40.0%)、LEN 24 mg 群で下痢、口内炎、疲労、食欲減退、発声障害及び高血圧各 3 例 (100%)、甲状腺機能低下症、恶心、皮膚感染及び蛋白尿各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、LEN 20 mg 群で 5/10 例 (50.0%)、LEN 24 mg 群で 2/3 例 (66.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、LEN 20 mg 群で恶心、嘔吐、胆嚢炎、造影剤アレルギー、脱水、横紋筋融解症、頭痛、痙攣発作、腎不全及び薬疹各 1 例 (10.0%)、LEN 24 mg 群でクロストリジウム性敗血症及び脳症各 1 例 (33.3%) であった。このうち、LEN 20 mg 群の胆嚢炎、横紋筋融解症、痙攣発作及び薬疹は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、LEN 20 mg 群で 1/10 例 (10.0%) に認められ、LEN 24 mg 群では認められなかった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、LEN 20 mg 群で横紋筋融解症 1 例 (10.0%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3.1 第 II 相パート (子宮体癌コホート)

有害事象は 108/108 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、105/108 例 (97.2%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、下痢及び高血圧各 68 例 (63.0%)、疲労 59 例 (54.6%)、食欲減退 55 例 (50.9%)、恶心 52 例 (48.1%)、甲状腺機能低下症 51 例 (47.2%)、関節痛 40 例 (37.0%)、嘔吐 42 例 (38.9%)、口内炎及び体重減少各 37 例 (34.3%)、頭痛 35 例 (32.4%) 便秘及び腹痛各 33 例 (30.6%) であった。

重篤な有害事象は、55/108 例 (50.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、高血圧 7 例 (6.5%)、腹痛 6 例 (5.6%)、恶心 5 例 (4.6%)、錯乱状態及び胸水各 4 例 (3.7%)、副腎機能不全、発熱及び呼吸困難各 3 例 (2.8%)、狭心症、下痢、大腸炎、嘔吐、胃腸出血、肺炎、小腸閉塞、無力症、疲労、尿路感染、低ナトリウム血症、成長障害、食欲減退、筋力低下、背部痛、痙攣発作、脳症、頭蓋内出血、失神、一過性脳虚血発作、水腎症及び自己免疫性腎炎各 2 例 (1.9%) であった。このうち、高血圧 5 例、錯乱状態 4 例、副腎機能不全及び恶心各 3 例、大腸炎、胃腸出血、無力症、食欲減退、痙攣発作、失神、一過性脳虚血発作及び呼吸困難各 2 例、狭心症、肺炎、腹痛、小腸閉塞、嘔吐、疲労、低ナトリウム血症、脳症、頭蓋内出血及び自己免疫性腎炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

²⁰⁾ いずれの投与群も Pembro 200 mg と併用投与された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、28/108 例（25.9%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、膵炎 3 例（2.8%）、副腎機能不全、虚血性大腸炎及び筋力低下各 2 例（1.9%）であった。このうち、副腎機能不全、虚血性大腸炎及び膵炎各 2 例、筋力低下 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、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 LEN/Pembro 投与の有効性は示され、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考える。 LEN/Pembro 投与は、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、有効性、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和3年11月16日

申請品目

① [販売名]	レンビマカプセル 4 mg、同カプセル 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
② [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

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（775 試験）において、主要評価項目とされた Non MSI-High 集団及び ITT 集団における PFS 及び OS について、いずれも IC 群に対する LEN/Pembro 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する LEN/Pembro 投与の有効性は示されたと判断した。また、775 試験における OS の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、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が同様であると結論付けることは困難であり、当該部分集団解析結果について、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、LEN/Pembro 投与の有効性に係る機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- 部分集団解析の結果ではあるものの、無作為化前に PTX が選択された患者集団において、IC 群に対する LEN/Pembro 群の OS のハザード比の点推定値は 1 を上回っており、LEN/Pembro 投与により、PTX を上回るベネフィットが期待できない患者がいる可能性も想定される。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臨床現場に十分に周知する必要があ

- り、担当医師が、当該結果も考慮した上で、LEN/Pembro 投与の対象となる患者を慎重に検討することができるような方策を講じることが重要である。
- 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適切に情報提供した上で、775 試験の結果の詳細については、関連学会及び申請者が連携して情報提供していくことが望ましい。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、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は、添付文書の臨床成績の項において情報提供し、效能・効果に関連する注意の項で、「臨床成績」の項の内容を熟知し、LEN/Pembro 投与の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。また、機構は、775 試験の結果の詳細について関連学会と連携して情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、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 の既承認の效能・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判断した。

- 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。
- 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。

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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、審査報告（1）の確定後に、775 試験について、データカットオフ日である 2020 年 10 月 26 日以前に発現したもののデータベースに入力されていなかった有害事象 6 例 52 件等を追加した安全性データが提出された。機構は、安全性データの追加により、LEN/Pembro 投与の安全性プロファイルに明確な変化は認められないことを確認した上で、LEN/Pembro 投与の安全性の評価結果の変更はないと判断した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、LEN 及び Pembro の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のとおり設定することが適切であると判断した。

効能・効果		効能・効果に関連する注意
LEN	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	<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> <ul style="list-style-type: none">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	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	<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> <ul style="list-style-type: none">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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。

機構は、「1.1 有効性について」の項に記載した専門協議における議論を踏まえ、LEN 及び Pembro の効能・効果に関連する注意の項を以下のように変更し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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、LEN の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、Pembro の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、子宮体癌に係る LEN 及び Pembro の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のとおり設定することが適切であると判断した。

用法・用量		用法・用量に関連する注意
LEN	Pembro との併用において、通常、成人には LEN 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。	<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> <ul style="list-style-type: none">副作用発現時の LEN の減量、休薬及び中止の目安について。
Pembro	LEN との併用において、通常、成人には、Pembro 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。	<効能共通> <ul style="list-style-type: none">副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）。