

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] キイトルーダ点滴静注100mg
[一 般 名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] MSD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] キイトルーダ点滴静注 100 mg
[一 般 名] ペムブロリズマブ（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

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] 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（4 mL）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 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512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、間質性肺疾患、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、膵炎、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、赤芽球癆、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及び結核について、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]

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

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

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

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、二重下線部は本承認申請後の令和 3 年 8 月 25 日付けで追加）

[用法及び用量]

<悪性黒色腫>

通常、成人には、ペムブロリズマブ（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。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、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌>

通常、成人には、ペムブロリズマブ（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。

<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、ペムブロリズマブ（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。

<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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（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。

<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>

レンバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（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。

（下線部追加、二重下線部は本承認申請後の令和 3 年 8 月 25 日付けで追加）

[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、 <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌</u>
	②根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌、 <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌</u>

(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。 <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌</u> <u>ペムブ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。</u>
	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。 <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌</u>

ペムブロリズマブとの併用において、通常、成人にはレンパチニブとして
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]	ペムブロリズマブ（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（4 mL）中にペムブロリズマブ（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 <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<悪性黒色腫> 通常、成人には、ペムブロリズマブ（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、ペムブロリズマブ（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、ペムブロリズマブ（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、ペムブロリズマブ（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	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「治療切除不能な進行・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 20 年 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、
と
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。

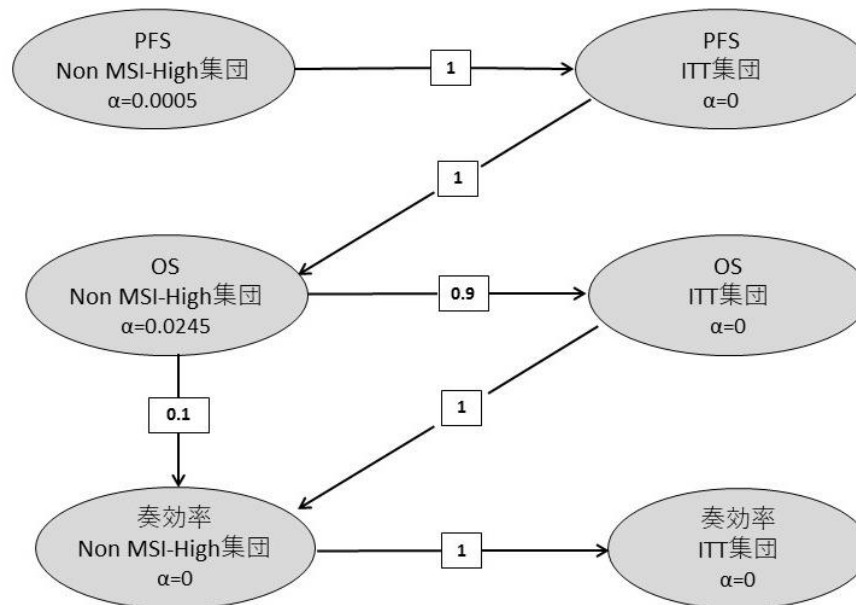


図1 PFS、OS 等に関する検定手順及び有意水準（片側）の割当て

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）

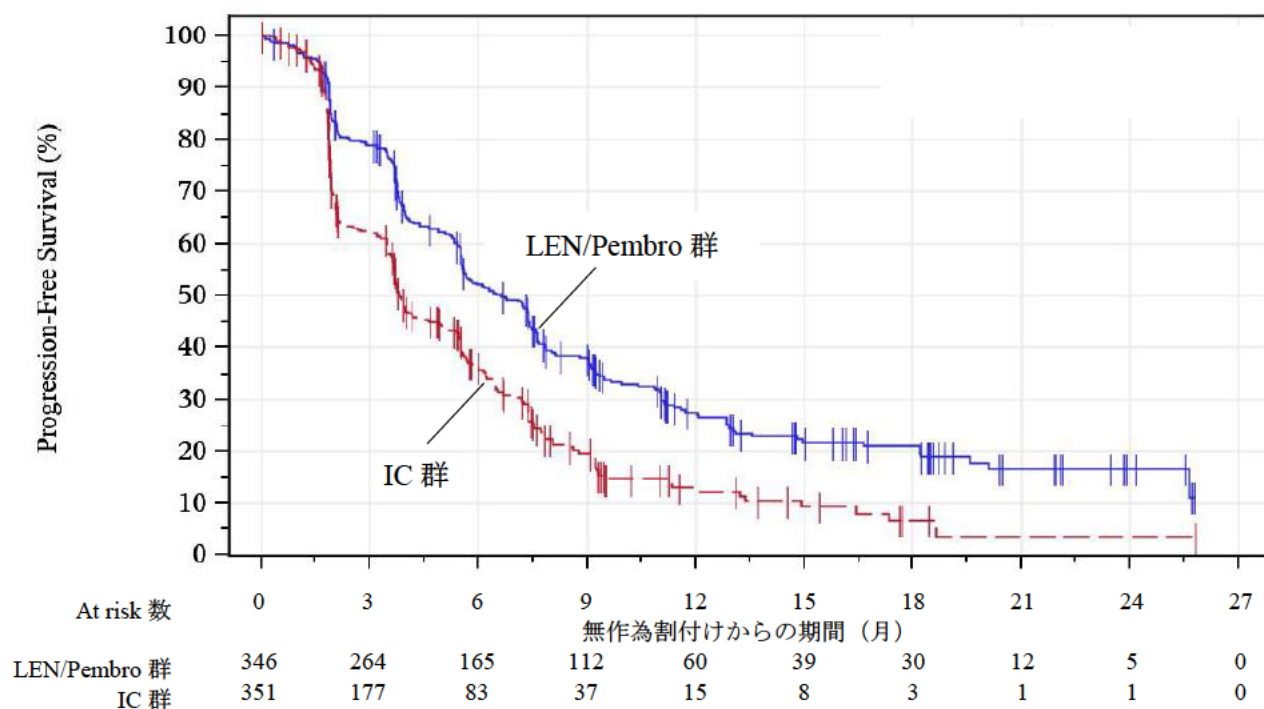


図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、Non MSI-High 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

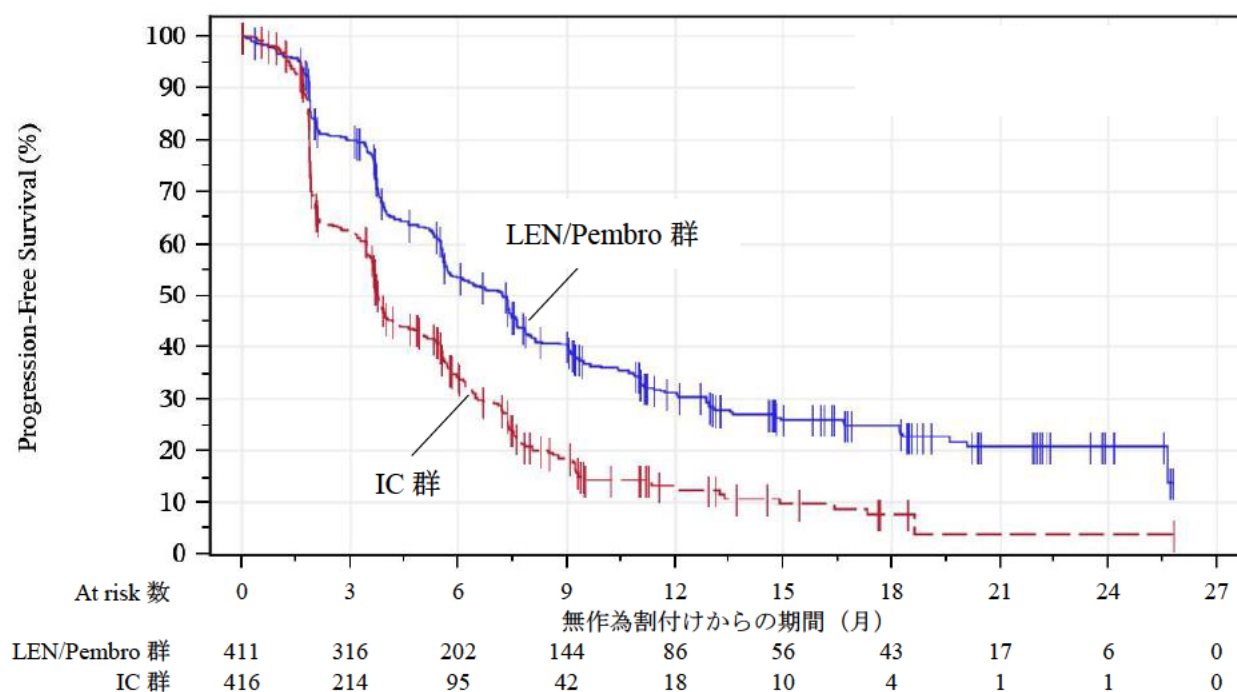


図3 PFSの最終解析時のKaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、ITT 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

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)

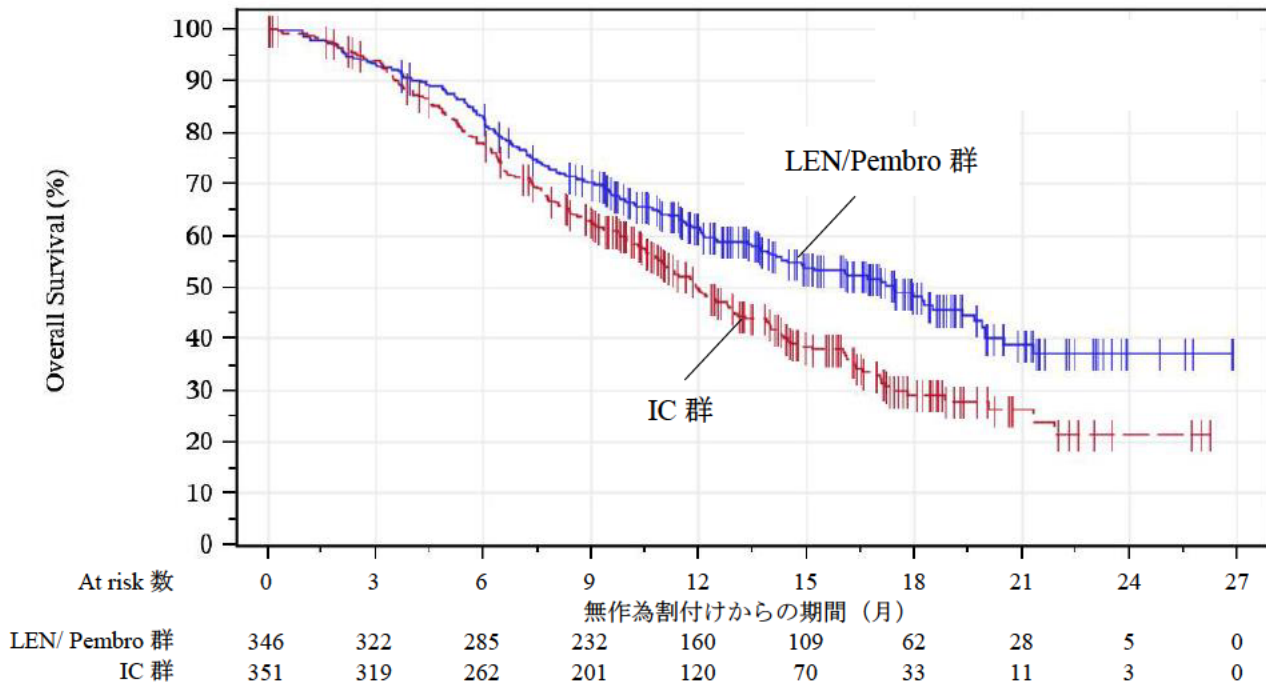


図4 OSの1回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(Non MSI-High 集団、2020年10月26日データカットオフ)

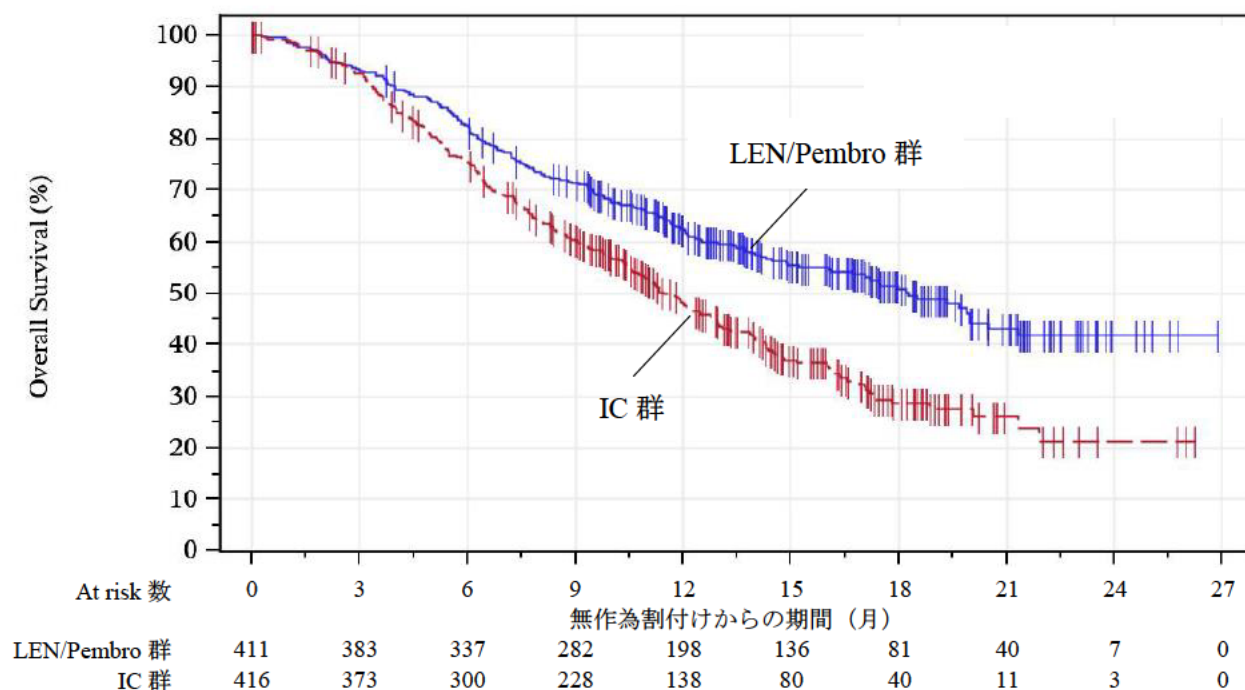


図5 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2020年10月26日データカットオフ)

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、うつ血性心不全、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Ⅰb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Ⅰb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Ⅰb相パートにおいて、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、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Ⅰb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Ⅰb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ち切りとされた。

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]		

ー：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, -]		

ー：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⁾ 化学療法歴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] (カ月)	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

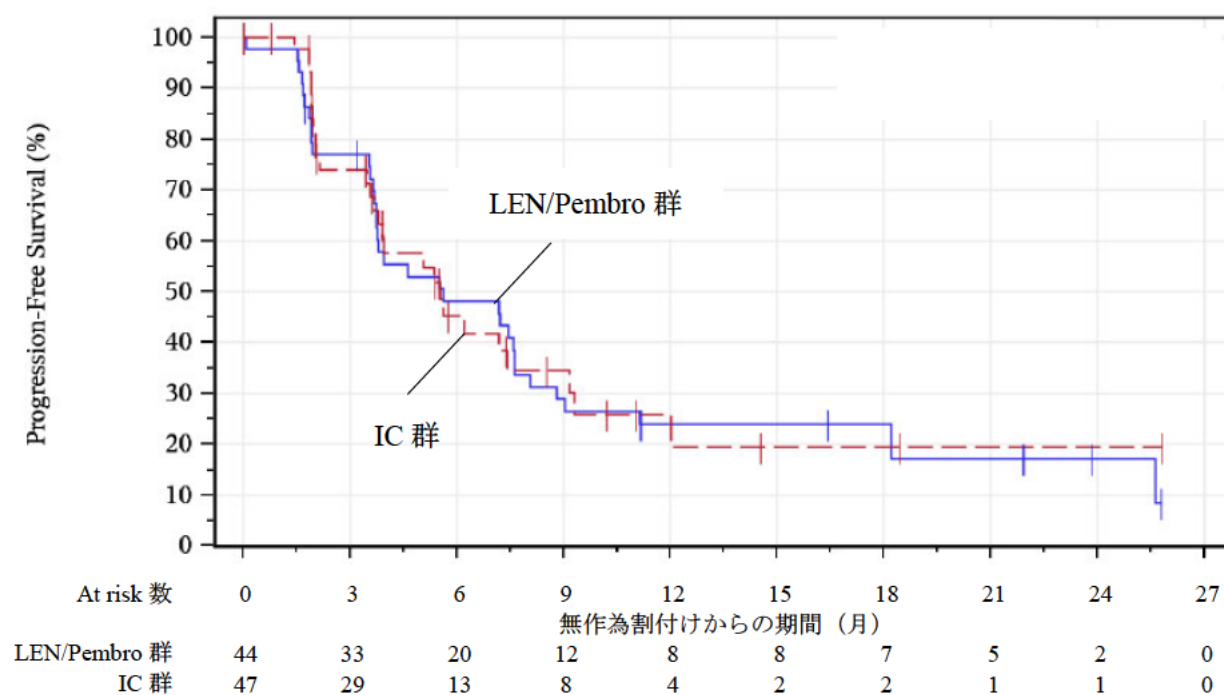


図 6 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、Non MSI-High 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

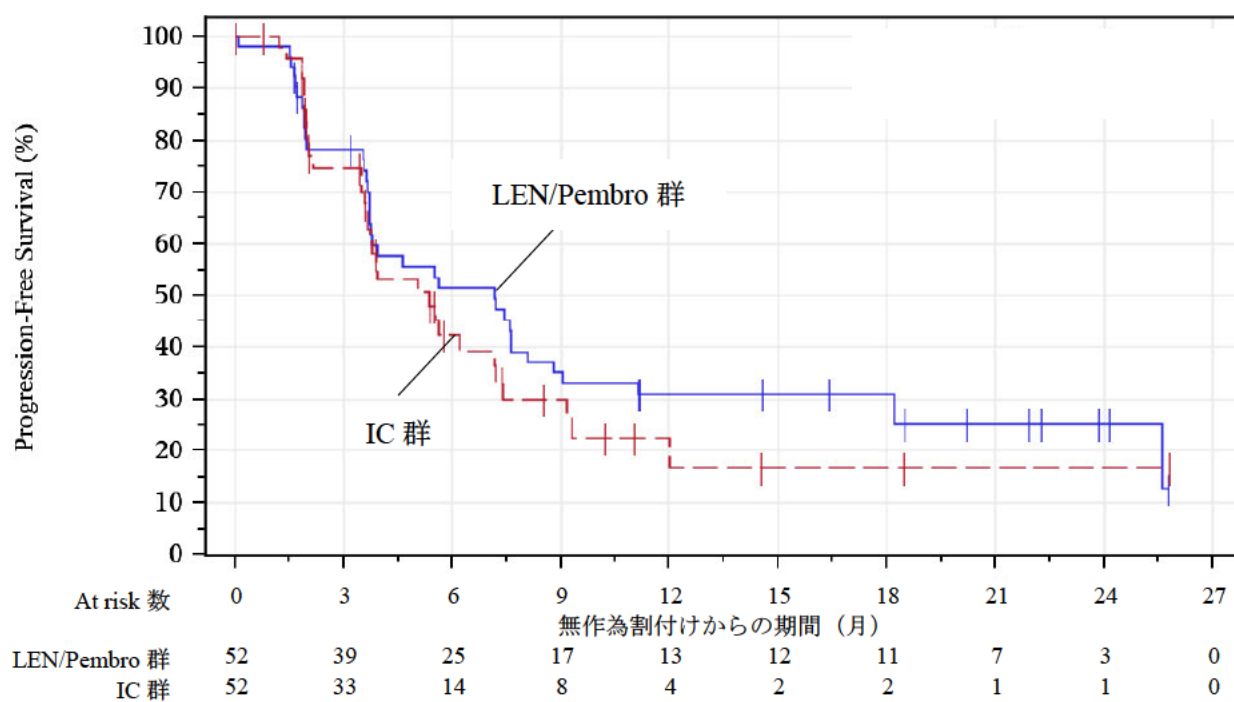


図7 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、ITT 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

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/Pembro 群	IC 群	LEN/Pembro 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] (カ月)	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

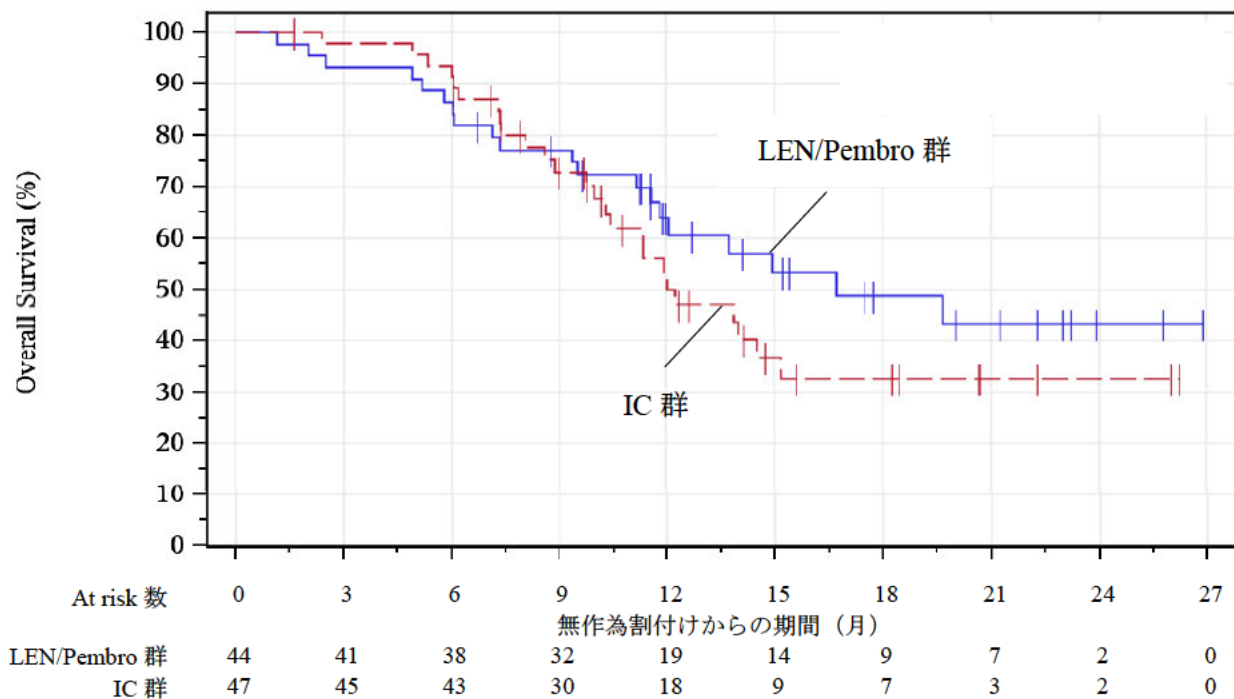


図 8 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(Non MSI-High 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

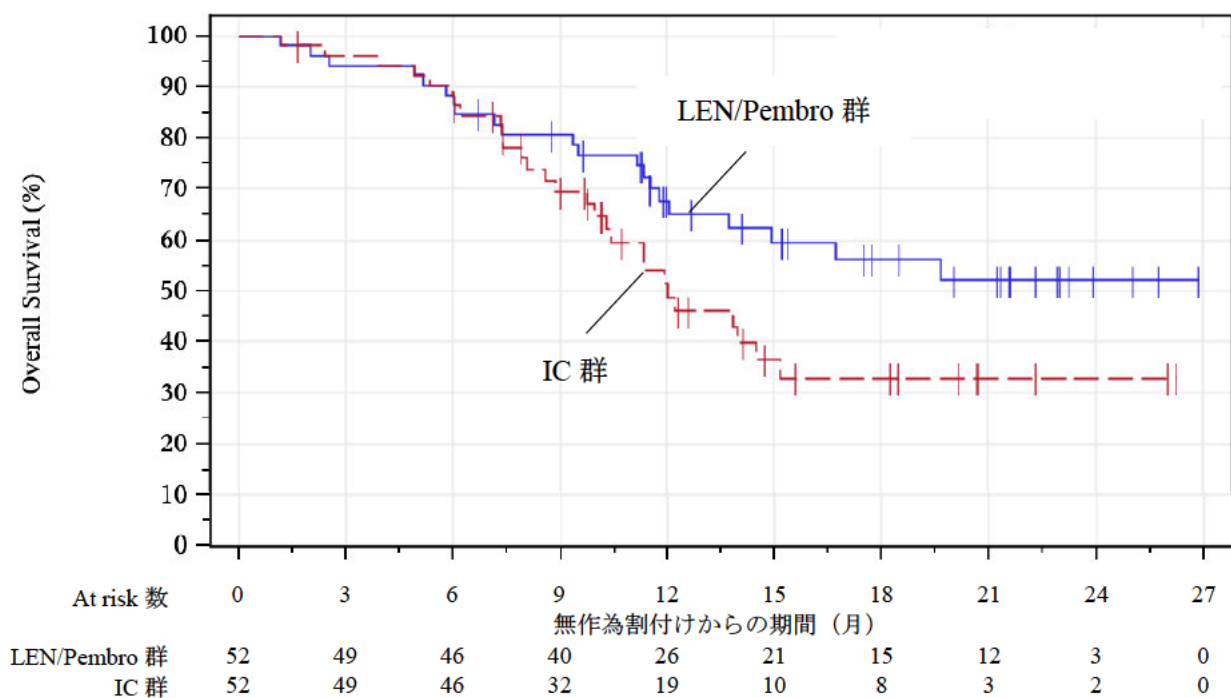


図 9 日本人集団における 1 回目の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

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、膵炎、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、赤芽球癆、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は、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 増加 (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 増加 (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増加 (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%以上高かっ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 406 例	アキシチニブ/Pembro 群 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%)) 及びリパーゼ増加 (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%))、リパーゼ増加 (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%））、リパーゼ増加（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、効能・効果に関連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>

- 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

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

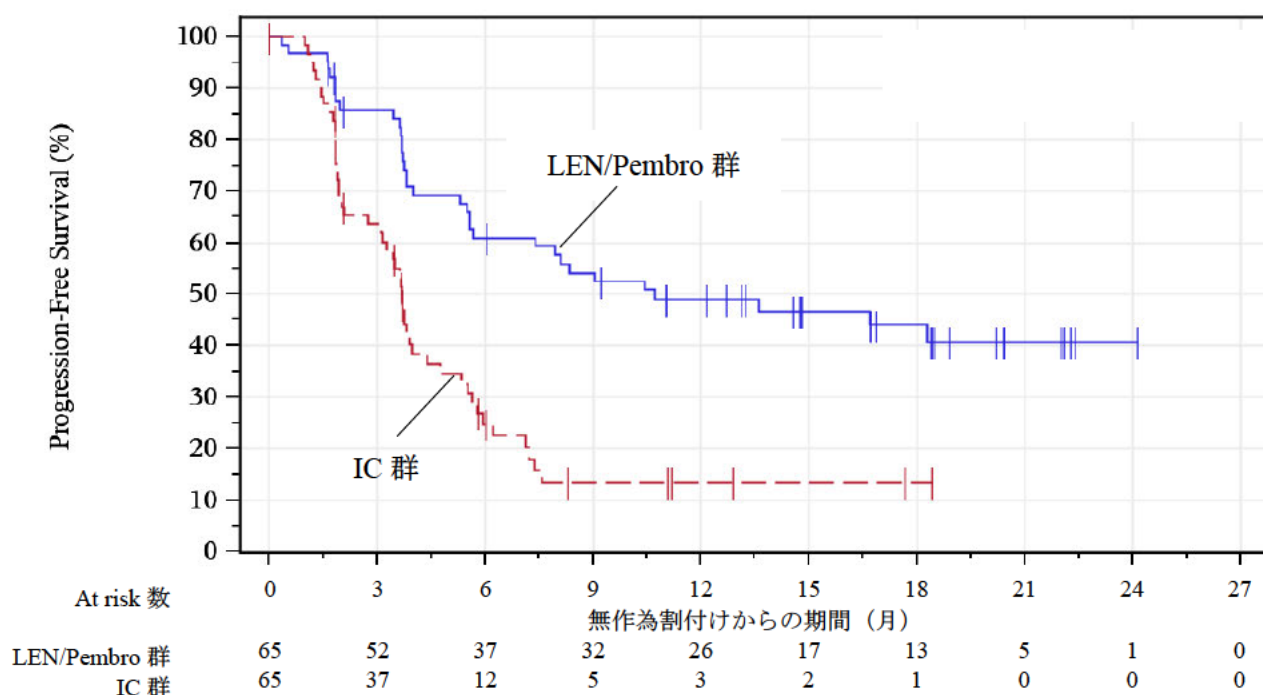


図 10 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、MSI-High 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

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。

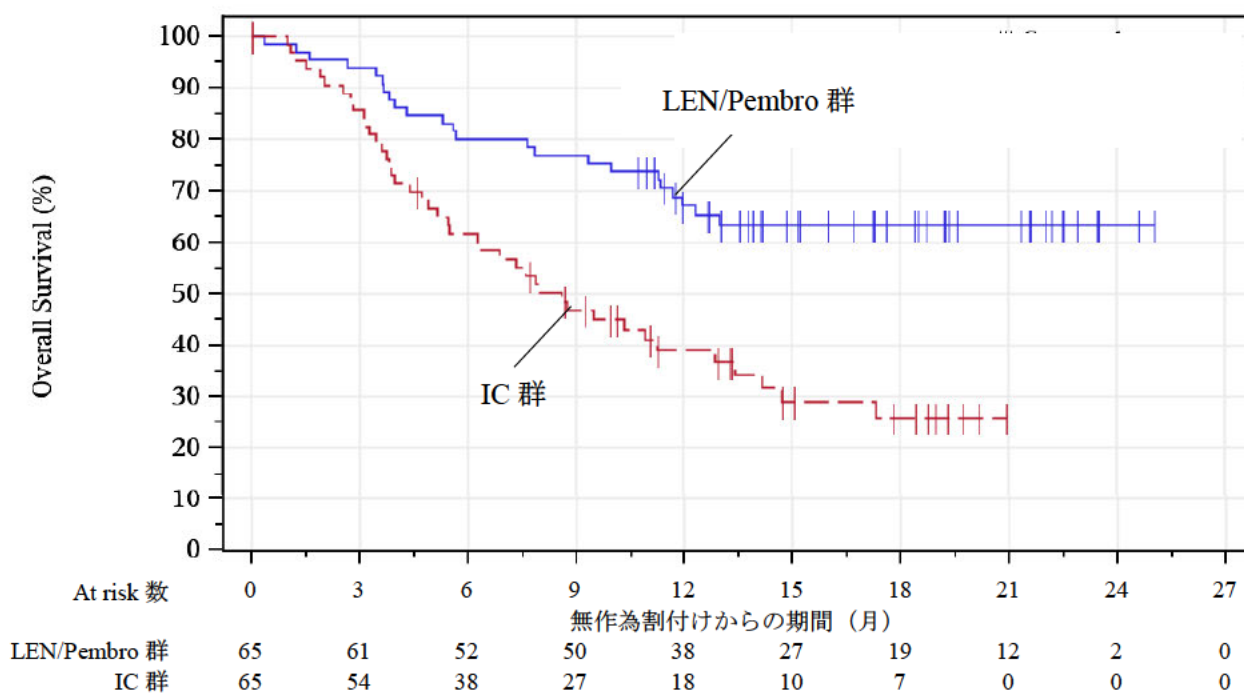


図 11 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(MSI-High 集団、2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

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则认为る。

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を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%))、悪心 (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。	• 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。	• 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。	• 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。	• 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・用量に関連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ます。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、LEN の用法・用量に関連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・用量に関連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・用量に関連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（悪心・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%）、悪心、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、急性胆嚢炎、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、膵炎、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、赤芽球癆、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、リパーゼ増加、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、悪心、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、悪心、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 群で悪心、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%)、悪心 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%)、悪心 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、膵炎、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、副腎機能不全及び悪心各 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、膵炎、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] | ペムブロリズマブ（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る

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、効能・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、膵炎、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、赤芽球癆、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> - 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> - 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> 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> 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）。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、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、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を対象に、安全性検討事項を LEN¹⁸⁾ 及び Pembro¹⁹⁾ の重要な特定されたリスク、調査予定症例数を 160 例、観察期間を 12 カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、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。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項及び観察期間については、申請者が設定した内容で差し支えない。
- 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。

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。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 調査予定症例数について、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を考慮し、160 例と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における LEN 及び Pembro の医薬品リスク管理計画（案）について、それぞれ表 14 及び表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、それぞれ表 16 及び表 17、並びに表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 LEN の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項			
重要な特定されたリスク		重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 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 - 急性胆嚢炎 - 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	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項			
該当なし			
今般の一変申請において変更なし			

表 15 Pembro の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項			
重要な特定されたリスク		重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 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 - 膵炎 - 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、赤芽球癆、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）のある患者への投与 - 結核	- Pembro 投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加（造血器悪性腫瘍） - 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）			
該当なし			
今般の一変申請において変更なし、波線：今般の一変申請後に追加			

表 16 LEN の追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 肝細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査 - 胸腺癌を対象とした製造販売後データベース調査（甲状腺機能低下） - 子宮体癌患者を対象とした特定使用成績調査（Pembro との併用） - 製造販売後臨床試験（E7080-G000-303 試験及び 775 試験の継続試験）	製造販売後臨床試験（E7080-G000-303 試験の継続試験）	医療従事者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 17 Pembro の追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - cHL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - 尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした使用成績調査 - 腎細胞癌患者を対象とした一般使用成績調査（アキシチニブとの併用） - 子宮体癌患者を対象とした特定使用成績調査（LEN との併用） - 製造販売後臨床試験（010 試験、024 試験、087 試験、204 試験、045 試験、189 試験、407 試験、042 試験、054 試験、426 試験、048 試験、587 試験、180 試験、177 試験、355 試験及び 775 試験の継続試験）	- 悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - 尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした使用成績調査 - 製造販売後臨床試験（010 試験、024 試験、087 試験、204 試験、045 試験の継続試験）	- 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動、波線：今般の一変申請後に追加

表 18 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における LEN/Pembro 投与時の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	LEN/Pembro 投与を受けた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
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	160 例
主な調査項目	安全性検討事項：LEN 及び Pembro の重要な特定されたリスク（表 14 及び表 15 参照） 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、体重、病期分類、既往歴、合併症、前治療歴等）、LEN 及び Pembro の投与状況等

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、LEN 及び Pembro の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、LEN 及び Pembro は「子宮体癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されているこ

とから、今回追加する効能・効果に対して LEN 及び Pembro の再審査期間はそれぞれ 10 年と設定することが適切と判断する。

(レンビマカプセル 4 mg、同カプセル 10 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

①レンビマカプセル 4 mg

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レンビマカプセル 10 mg

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

[用法・用量] (下線部追加)

①レンビマカプセル 4 mg

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

ペムブロリズマブ（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レンビマカプセル 10 mg

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

ペムブロリズマブ（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。

[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。

[警告] (変更なし)

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁 忌] (変更なし)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

<根治切除不能な甲状腺癌>

1. 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

<切除不能な肝細胞癌>

3. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

<切除不能な胸腺癌>

5. 本剤の術前補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
6. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

<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>

7. 本剤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。
8. 本剤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。
9. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

<根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、切除不能な胸腺癌効能共通>

1. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌>

2. 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、本剤を減量、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20 mg、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	本剤の投与を継続し、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 以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤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	本剤の投与を中止する。
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	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤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）	本剤の投与を中止する。

* : Grade は CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0 に準じる。

＜切除不能な肝細胞癌＞

- 臨床試験において、中等度（Child-Pugh スコア 7～8）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は 1 日 1 回 8 mg であることが確認されている。
- 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、本剤を減量、休薬又は中止すること。

減量段階基準

開始用量	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
12 mg を 1 日 1 回投与	8 mg を 1 日 1 回投与	4 mg を 1 日 1 回投与	4 mg を隔日投与
8 mg を 1 日 1 回投与	4 mg を 1 日 1 回投与	4 mg を隔日投与	投与を中止する

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	本剤の投与を継続し、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 以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤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	本剤の投与を中止する。
血液毒性及び蛋白尿	Grade 3 の副作用が発現した場合（臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く）	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、初回の副作用発現時は減量せず、2 回目以降の副作用発現時は 1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
上記以外の副作用	忍容性がない Grade 2 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態若しくは Grade 1 以下に回復するまで休薬する、又は本剤の投与量を 1 段階減量して投与を継続する（悪心・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本剤を休薬又は減量すること）。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
	Grade 3 の副作用が発現した場合（臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く）	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤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）	本剤の投与を中止する。

* : Grade は CTCAE version 4.0 に準じる。

＜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＞

5. 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、本剤を減量、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	本剤の投与を継続し、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 以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤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	本剤の投与を中止する。
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	本剤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（悪心・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本剤を休薬又は減量すること）。 本剤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）	本剤の投与を中止する。

* : Grade は CTCAE ver4.0 に準じる。

(キイトルーダ点滴静注 100 mg)

[効能・効果] (下線部追加、二重下線部は本一変申請後の令和3年8月25日付けで追加)

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

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

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

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

[用法及び用量] (下線部追加、二重下線部は本承認申請後の令和3年8月25日付けで追加)

＜悪性黒色腫＞

通常、成人には、ペムブロリズマブ (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。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、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞

通常、成人には、ペムブロリズマブ (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。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

アシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ (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。

＜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＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ (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。

＜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＞

レンバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ (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。

[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。

[警告] (変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 3 年 8 月 25 日付けで変更)

<悪性黒色腫>

1. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

2. 本剤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。
3. 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (TPS) について、「臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

5. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌>

6. 本剤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。
7. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

8. 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

＜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）＞

9. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

~~10. 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~

~~1044.~~ 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤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。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

~~1142.~~ 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

~~1243.~~ 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

~~1344.~~ 本剤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。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

~~1445.~~ 本剤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。

~~1546.~~ 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1 発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

~~1647.~~ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

＜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＞

~~1748.~~ 本剤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。

~~1849.~~ 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

~~1920.~~ PD-L1 発現率（CPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

＜治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞

20. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

21. 本剤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。

＜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＞

22. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

23. PD-L1 発現率 (CPS) について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

＜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＞

24. 本剤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。

25. 本剤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。

26. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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。

[用法・用量に関連する注意]（二重線部は本一変申請後の令和3年8月25日付けで変更）

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

1. 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

2. 本剤の用法及び用量は「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。

＜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＞

3. 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

＜悪性黒色腫、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）、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、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌＞

43. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

＜効能共通＞

54. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の Grade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性の Grade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	- AST 若しくは ALT が基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 - 腎細胞癌患者における初回発現時では、AST 又は ALT が基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	- AST 若しくは ALT が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 - 肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 - 腎細胞癌患者における初回発現時では、AST 若しくは ALT が基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	- Grade 2以上の下垂体炎 - 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） - Grade 3以上の甲状腺機能障害 - Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	- Grade 4又は再発性の Grade 3の副作用 - Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をブレドニゾン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において Grade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央審査
CI	confidence interval	信頼区間
CPS	combined positive score	腫瘍組織における 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
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DXR	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビン塩酸塩
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色法
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	independent review committee	独立画像評価委員会
ITT	intention-to-treat	
KIT	mast/stem cell growth factor receptor	幹細胞増殖因子受容体
LEN		レンバチニブメシル酸塩
LEN/Pembro		LEN と Pembro との併用
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLH1	mutL homolog 1	
MSH2	mutS homolog 2	
MSH6	mutS homolog 6	
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms	
Non MSI-High		MSI-High を有しない
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor	血小板由来増殖因子受容体
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
Pembro		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMS2	postmeiotic segregation increased 2	
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語

略語	英語	日本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QD	quaque die	1 日 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
RET	rearranged during transfection	
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
アキシチニブ/Pembro		アキシチニブと Pembro との併用
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版 日本婦人科腫瘍学会編
028 試験		KEYNOTE-028 試験
146 試験		KEYNOTE-146/E7080-111 試験
158 試験		KEYNOTE-158 試験
204 試験		E7080-204 試験
523 試験		KEYNOTE-523/E7080-115 試験
775 試験		KEYNOTE-775/E7080-309 試験