

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 LEN<sup>18)</sup> 及び Pembro<sup>19)</sup> 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 • 膚炎 • 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 • 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

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>cHL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>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</li> <li>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）</li> <li><u>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）</u></li> <li>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）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>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）</li> <li>尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>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</li> <li>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）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

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 12 mg、体重 60 kg 未満の場合 8 mg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

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

②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

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

[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。
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20mg、14mg、10mg、8mg又は4mg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>

3. 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。
4. 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、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。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、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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

<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、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

[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、フル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。~~

1011. 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。

1112. 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。

1213. 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>

1314. 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>

1415. 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。

1516. 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。

1617. 「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>

1718. 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。

1819. 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>	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。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> </ul>	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以上の場合は	本剤を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2以上の下垂体炎</li> <li>症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く）</li> <li>Grade 3以上の甲状腺機能障害</li> <li>Grade 3以上の高血糖</li> <li>1型糖尿病</li> </ul>	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。
	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。
Infusion reaction	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。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4又は再発性の Grade 3の副作用</li> <li>Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群</li> <li>副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合</li> <li>12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合</li> </ul>	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。
上記以外の副作用		

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	ドキソルビシン塩酸塩
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