審査報告書

令和 4 年 1 月 14 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12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 区 分〕 医療用医薬品(6)新用量医薬品

[特記事項] なし

[審 查 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、本品目の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するレンバチニブメシル酸塩との併用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。

「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

(二重線部は本承認申請後の令和3年8月25日付け、令和3年11月25日付け 又は令和3年12月24日付けで変更)

[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、 $1 回 200 \,\mathrm{mg}$ を $3 週間間隔又は <math>1 回 400 \,\mathrm{mg}$ 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、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>

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、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PD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

<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、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和3年8月25日付け、 令和3年11月25日付け又は令和3年12月24日付けで変更)

[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。

審查報告(1)

令和3年11月30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4mg②レンビマカプセル10mg[一般名]レンバチニブメシル酸塩

[申 請 者]エーザイ株式会社[申請年月日]令和3年3月31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 $10 \, \mathrm{mg}$)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>、根治</u>

切除不能又は転移性の腎細胞癌

②根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌<u>、根治切除不能又は転移性の</u> 腎細胞癌

(下線部追加)

「申請時の用法・用量」

①根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

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

切除不能な肝細胞癌

通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重 60 kg 以上の場合は 12 mg、体重 60 kg 未満の場合は 8 mg を $1 \text{ } 1 \text{$

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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。

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。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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。

(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12日

[剤形・含量] 1 バイアル $(4\,\text{mL})$ 中にペムブロリズマブ (遺伝子組換え) $100\,\text{mg}$ 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

(変更なし)

「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、 $1 回 200 \,\mathrm{mg} \, \epsilon$ 3 週間間隔又は $1 回 400 \,\mathrm{mg} \, \epsilon$ 6 週間間隔で $30 \,\mathrm{分間}$ 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 $12 \,\mathrm{カ月間までとする}$ 。

<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 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<u>他の抗悪性腫瘍剤</u>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 $200 \, \mathrm{mg}$ を 3 週間間隔又は 1 回 $400 \, \mathrm{mg}$ を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

(下線部追加、取消線部削除)

[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
	品質に関する資料及び機構における審査の概略	
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	7
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
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	.7
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	7
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	31
9.	審査報告(1)作成時における総合評価	31

[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根治切除不能な尿路上皮癌」、⑤2018 年 12 月に「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)」、⑥2019 年 12 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、⑦2020 年 8 月に「がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」、⑧2021 年 8 月に「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌」及び「PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。また、2018 年 12 月に、上記①及び②の効能・効果が、それぞれ「悪性黒色腫」及び「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に変更され、本一変申請後の 2021 年 11 月に上記⑦の効能・効果が「根治切除不能な進行・再発の食道癌」に変更されている。

1.2 開発の経緯等

RCC 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、RCC を含む進行固形癌患者を対象とした海外第 Ib/II 相試験(111 試験)が 2015 年 7 月から実施された。また、根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした国際共同第III 相試験(307 試験)が 2016年 10 月から実施された。

米国及び EU では、307 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2021 年 2 月及び 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 8 月にそれぞれ「LENVIMA, in combination with pembrolizumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).」及び「KEYTRUDA, in combination with lenvatinib, is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced RCC.」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。

なお、2021年10月時点において、根治切除不能又は転移性のRCC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 (115 試験) が 2017 年 1 月から実施され、307 試験への患者の組入れが 20■ 年 ■ 月から開始された。

今般、307 試験を主要な試験成績として、根治切除不能又は転移性の RCC に係る LEN の効能・効果及び用法・用量並びに、Pembro の用法・用量を追加する一変申請が行われた。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 免疫細胞に対する作用(LEN: CTD 4.2.1.1.3)

マウス肝細胞癌由来 BNL 1ME A.7R.1 細胞株を皮下移植したマウス(10 例/群)を用いて、LEN の免疫細胞に対する作用が、フローサイトメトリー法により検討された。移植後 50 日目を試験開始日(第 1 日)として、第 1 日目から LEN 10 mg/kg が QD で 7 日間経口投与され、第 8 日目に腫瘍組織及びリンパ節が採取された。その結果、腫瘍組織における TAM 及びリンパ節における活性化した細胞傷害性 T 細胞の割合は表 1 のとおりであった。

表1 腫瘍組織における TAM 及びリンパ節における活性化した細胞傷害性 T 細胞の割合

	対照*1	LEN
TAM (%) *2	37.84 ± 4.91	26.89 ± 8.54
活性化した細胞傷害性 T 細胞 (%) *3	0.54 ± 0.21	1.05 ± 0.32

平均値±標準偏差、n=10、*1:蒸留水、*2:CD45 陽性 (総白血球) 画分中の CD45 陽性 CD11b 陽性 Ly6G 陰性 F4/80 陽性 Ly6C 低発現画分の割合、*3:CD3 陽性 CD8 陽性画分中の IFN-γ 陽性画分の割合

3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.2.1 in vivo (LEN: CTD 4.2.1.1.1)

マウス RCC 由来 RAG 細胞株を皮下移植したマウス(20 例/群)を用いて、LEN 単独投与及び LEN とマウス PD-1 に対する抗体である RMP1-14 との併用投与の腫瘍増殖抑制作用及び生存期間が検討された。移植後 7 日目を試験開始日(第 1 日)として、第 1 日目から LEN 10 mg/kg が QD で 28 日間経口投与、並びに RMP1-14 10 mg/kg が 1 週間に 2 回腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果は、以下のとおりであった。

- 第8、11、15、18 及び 22 日目において、対照(3 mmol/L 塩酸及びアイソタイプ抗体)群と比較して、LEN 単独¹⁾群及び LEN と RMP1-14 との併用群で、(i) 第18 及び 22 日目において、LEN 単独群と比較して、又は(ii) 第8、11、15、18 及び 22 日目において、RMP1-14 単独²⁾群と比較して、LEN と RMP1-14 との併用群で、それぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた(図1)。
- 対照(3 mmol/L 塩酸及びアイソタイプ抗体)群、LEN単独群、RMP1-14単独群及びLENとRMP1-14との併用群の生存期間の中央値はそれぞれ25、47、27及び67.5日であり、①対照(3 mmol/L 塩酸及びアイソタイプ抗体)群と比較してLEN単独群及びLENとRMP1-14との併用群で、②LEN又はRMP1-14単独群と比較してLENとRMP1-14との併用群で、それぞれ統計学的に有意な生存期間

¹⁾ LEN に加えて、アイソタイプ抗体 10 mg/kg が 1 週間に 2 回腹腔内投与された。

²⁾ RMP1-14 に加えて、3 mmol/L 塩酸が QD で 28 日間経口投与された。

の延長が認められた(それぞれ①p<0.001、Bonferroni 補正をした log-rank 検定及び②p<0.0001、log-rank 検定)。

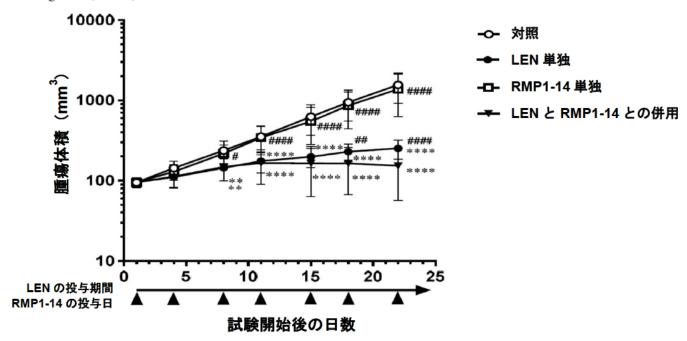


図 1 RAG 細胞株を皮下移植したマウスにおける LEN と RMP1-14 との併用投与の腫瘍増殖抑制作用 (n=20、平均値±標準偏差、対照群に対して、**: p<0.01、****: p<0.0001、LEN と RMP1-14 との併用群に対して、#: p<0.05、##: p<0.01、###: p<0.001 (いずれも Dunnett の多重比較検定))

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、LEN の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 RCC に対する LEN/Pembro 投与の有効性について

申請者は、RCC に対する LEN 及び Pembro の有効性について、それぞれ以下のように説明している。 RCC では、FGFR1 等の高発現が認められ(Scand J Urol Nephrol 2011; 45: 190-5)、腫瘍組織中に血管網が発達している(Jpn J Cancer Res 1995; 86: 182-6)と考えられている。LEN は、FGFR1 のほか、VEGFR2 等のキナーゼのリン酸化を阻害することにより、これらのキナーゼを介したシグナル伝達を阻害し、腫瘍組織中の血管新生に対して抑制作用を示すと考えられている(「平成 27 年 1 月 9 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」及び「平成 30 年 2 月 14 日付け審査報告書 レンビマカプセル 4 mg」参照)。上記に加え、マウス RCC 由来細胞株を皮下移植したマウスにおいて、LEN は腫瘍増殖抑制作用を示したこと(3.1.2.1 参照)も考慮すると、RCC に対し、LEN の有効性は期待できると考える。

一方、Pembro は、RCC においてキナーゼ阻害剤であるアキシチニブとの併用投与による有効性が示されており(「令和元年 11 月 12 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)、RCC の腫瘍組織において、PD-L1 の発現が認められた旨の報告(Lancet Oncol 2020; 21: 1563-73 及び J Clin Oncol 2021; 39: 1020-8)があることから、Pembro は、RCC の腫瘍組織においても、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る(「平成 28 年 8 月

30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)。

さらに、LEN 又は抗 PD-1 抗体の単独投与と比較して、LEN と抗 PD-1 抗体との併用投与により、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められたこと(3.1.2.1 参照)、下記の点等を考慮すると、LEN/Pembro 投与は、LEN 又は Pembro 単独投与と比較して、より高い有効性が期待できると考える。

・ LEN は、リンパ節における活性化した細胞傷害性 T 細胞の割合を増加させること、腫瘍組織における免疫抑制性細胞である TAM の割合を減少させること(3.1.1 参照)等が示唆されており、Pembroを含む抗 PD-1 抗体との併用により抗腫瘍免疫応答を増強させる可能性があること(PLoS One 2019; 14: e0212513)。

また、申請者は、LEN と RCC に対して本邦で承認されている他のキナーゼ阻害剤(スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブ及び CABO)との薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

LEN 及び他のキナーゼ阻害剤は、いずれも VEGFR2 等に対する阻害作用を有する点で同じであるが、 LEN は上記のキナーゼに加えて、FGFR に対する阻害作用も有する(「平成 27 年 1 月 9 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」参照)点で他のキナーゼ阻害剤とは異なる。

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、①個々のキナーゼに対する LEN の阻害作用と腫瘍増殖抑制との関連、及び②LEN による細胞傷害性 T 細胞の割合の増加、免疫抑制性細胞である TAM の割合の減少等による抗腫瘍免疫応答への寄与に関しては未解明の部分が多く、当該情報については、LEN/Pembro 投与が適切な患者を特定するために有用と考えることから、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが望ましいと考える。

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 及び Pembro に関する新たな「臨床薬理試験に関する資料」として 115 試験成績等が提出されたが、機構は、LEN 及び Pembro の PK 等に関する申請者の説明について、初回承認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 2 に示す国際共同第III 相試験 1 試験のほか、国内第 I b 相試験 1 試験及び海外第 I b/ II 相試験の第 I b 相パート 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す海外第 I b/ II 相試験の第 I 相パート 2 試験が提出された。なお、国内第 I b 相

試験(115 試験)及び海外第 Ib/II 相試験(111 試験)の第 Ib 相パートについては、LEN 及び Pembro のがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌に係る承認時に評価済みであることから(「令和 3 年 11 月 16 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」、「令和 3 年 11 月 16 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照)、試験の概略の記載を省略した。

資料	実施	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な
区分	地域		IH	7137			評価項目
	国内	115 試験	Ιb	進行固形癌患者	l 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
評価	国際共同	307 試験	Ш	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	1,069 ①357 ②355 ③357	①LEN 18 mg 及び EVE 5 mg を QD で 経口投与 ②LEN 20 mg を QD で経口投与との併 用で、Pembro 200 mg を Q3W で静 脈内投与 ③スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経 口投与した後、2 週間休薬	有効性 安全性
	海外	111 試験	I b/ II	<第 I b 相パート> 進行固形癌患者	<第 I b 相パート> 13	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	安全性 忍容性
		111 試験	I b/ II	<第Ⅱ相パート> RCC コホート: 根治切除不能又は転移性 の淡明細胞型 RCC 患者		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
参考	海外	205 試験	I b/ П	<第Ⅱ相パート> 1つの血管新生阻害剤に よる治療後に増悪した根 治切除不能又は転移性の 淡明細胞型 RCC 患者	<第Ⅱ相パート> 153 ①51 ②52 ③50	①LEN 18 mg 及び EVE 5 mg を QD で 経口投与 ②LEN 24 mg を QD で経口投与 ③EVE 10 mg を QD で経口投与	有効性 安全性

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

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、「7.3 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 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1:307 試験 < 2016 年 10 月~実施中 [データカットオフ日: 2020 年 8 月 28 日])

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³⁾ RCC 患者(目標症例数:1,050 例)を対象に、LEN/EVE 投与又は LEN/Pembro 投与とスニチニブ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 20 の国又は地域、181 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、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。

- LEN/EVE 群: LEN 18 mg 及び EVE 5 mg を QD で経口投与する。
- LEN/Pembro 群: 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 する⁴⁾。

³⁾ 腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

⁴⁾ Pembro の 35 回の投与が完了した時点で臨床的有用性があると判断された場合は、LEN 単独投与の継続が可能とされた。

• スニチニブ群:スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経口投与後、2 週間休薬する。

本試験の主要評価項目として、RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による PFS が設定された。試験開始時の計画では中間解析は予定されていなかったが、 等を目的とした 2 回の中間解析が追加され、それぞれ以下の時点で実施することとされた。さらに、CheckMate-214 試験 $^{5)}$ の結果を踏まえ、スニチニブ群の PFS(中央値)の仮定を 9 カ月から 12.3 カ月に変更することに加え、OS の検出力を高めること等を目的として、目標症例数が 735 例から 1,050 例に変更された(治験実施計画書改訂第 4 版(2018 年 6 月 30 日付け))。

- 奏効率及び奏効期間の中間解析(中間解析 1): LEN/Pembro 群の最初の 88 例の追跡期間(中央値)
 が 12 カ月以上及び奏効期間の追跡期間(最小期間)が6カ月以上となった時点。
- PFS の主要解析及び OS の中間解析 (中間解析 2) : 551 件⁶⁾ の PFS イベントが確認された時点。
- OS の最終解析: 456 件 ⁶⁾ の OS イベントが確認された時点。

また、PFS 並びに副次評価項目とされた OS 及び奏効率において、複数の仮説に対する検定を実施することに伴う多重性の調整方法については、LEN/Pembro 群とスニチニブ群及び LEN/EVE 群とスニチニブ群の比較に対し、PFS 及び奏効率では truncated Hochberg 法を、OS では Holm 法を適用し、①PFS、② 奏効率、③OS の順に検定を実施する並列型のゲートキーピング法を用いる計画であった。

しかしながら、奏効率及び奏効期間の中間解析(中間解析 1:2018 年 12 月 6 日データカットオフ)の後、426 試験⁷⁾ 及び B9991003 試験⁸⁾ において、PD-1/PD-L1 阻害剤と血管新生阻害剤との併用投与の臨床的有用性が示されたこと(N Engl J Med 2019; 380: 1116-27、N Engl J Med 2019; 380: 1103-15 等)、426 試験では、PFS のイベント発生割合が約 80%の時点で PFS 及び OS の優越性が検証されたこと等を踏まえ、 を目的として、PFS 及び OS について、イベント発生割合 80%の時点における中間解析をそれぞれ 1 回追加することとされ、以下の時点で PFS 及び OS の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(2019 年 9 月 10 日付け))。

- PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析(中間解析 2):310 件⁹⁾ の PFS 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 4 カ月以上経過した時点。
- PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析(中間解析 3):388 件¹⁰⁾ の PFS イベントが確認された時点。
- OS の 3 回目の中間解析(中間解析 4): 243 件 10)の OS イベントが確認された時点。
- OS の最終解析: 304 件 10) の OS イベントが確認された時点。

また、評価項目間の多重性の調整方法についても、

等を目的として、LEN/Pembro群とスニチニブ群及びLEN/EVE群とスニチニブ群のPFSの比較

⁵⁾ 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 患者を対象に、IPI/NIVO とスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

⁶⁾ LEN/Pembro 群、LEN/EVE 群及びスニチニブ群の3群におけるイベント数の合計。

⁷⁾ 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 患者を対象に、アキシチニブ/Pembro とスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

⁸⁾ 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 患者を対象に、アキシチニブ/アベルマブとスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

⁹⁾ LEN/Pembro 群とスニチニブ群の2群におけるイベント数の合計。

¹⁰⁾ LEN/Pembro 群とスニチニブ群及び LEN/EVE 群とスニチニブ群の、それぞれ 2 群におけるイベント数の合計。

に対して、それぞれ 0.045 及び 0.0049 の有意水準(両側)を割り当てた上で 11)、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両側 0.05 に制御されるよう調整することとされた(図 2)。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、PFS と OS のいずれについても 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ていたが、上記の変更に伴い、 こととされていたが、上記の変更に伴い、 こととされていたが、上記の変更に伴い、 こととされていたが、上記の変更に伴い、 こととされていたが、上記の変更に伴い、 ことに変更された (治験実施計画書改訂第 6 版(2019 年 9 月 10 日付け))。

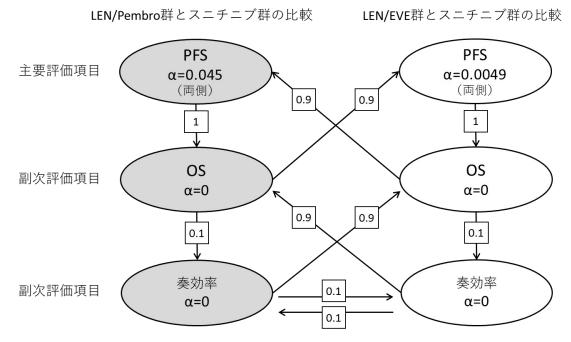


図2 PFS、OS 等に関する検定手順及び有意水準の割当て

以下、本審査報告書では 307 試験に関しては、LEN/Pembro 群及びスニチニブ群の結果についてのみ記載する。

本試験に登録され、無作為化された 712 例(LEN/Pembro 群 355 例、スニチニブ群 357 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 42 例、スニチニブ群 31 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 20 例(LEN/Pembro 群 3 例、スニチニブ群 17 例)を除く 692 例(LEN/Pembro 群 352 例、スニチニブ群 340 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 42 例、スニチニブ群 31 例)。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の最終解析(2020 年 8 月 28 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 3 のとおりであり、スニチニブ群に対する LEN/Pembro 群の優越性が検証された。

¹¹⁾ LEN/Pembro 群の奏効率及び奏効期間の中間解析を考慮し、有意水準(両側)0.0001 を、全体の有意水準(両側)0.05 から除いた上で、LEN/Pembro 群とスニチニブ群及び LEN/EVE 群とスニチニブ群の PFS の比較に対して割り当てることとされた。

表 3 PFS の最終解析結果 (独立中央判定、ITT 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

	LEN/Pembro 群	スニチニブ群
例数	355	357
イベント数(%)	160 (45.1)	205 (57.4)
中央値[95%CI] (カ月)	23.9 [20.8, 27.7]	9.2 [6.0, 11.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.39 [0.3	32, 0.49]
p 値(両側)* ²	< 0.	.0001

*1:地域(西欧及び北米、その他)及びMSKCCリスク分類(favorable、intermediate、poor)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2:層別log-rank検定(Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準(両側)0.0411

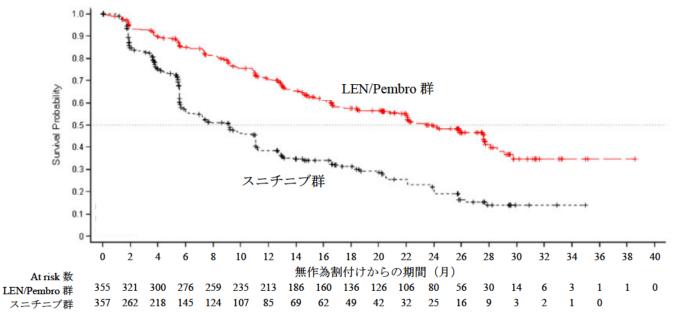


図 3 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線(独立中央判定、ITT 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

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 27/352 例 (7.7%)、スニチニブ群 23/340 例 (6.8%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は LEN/Pembro 群 1 例、スニチニブ群 0 例)。疾患進行による死亡例 (LEN/Pembro 群 12 例、スニチニブ群 12 例)を除く患者の死因は、LEN/Pembro 群で敗血症 2 例、心停止、死亡、クレブシエラ性敗血症、くも膜下出血、血中クレアチニン増加、高血圧クリーゼ、多臓器機能不全症候群、呼吸困難、動脈瘤破裂、筋無力症候群、心肺停止、心肺停止/不整脈及び自己免疫性肝炎/心筋炎/腎炎/肺臓炎各 1 例、スニチニブ群で死亡及び急性腎障害各 2 例、呼吸不全、悪性心嚢液貯留、悪液質、腹腔内出血、気道感染、胸水及び急性腎障害/呼吸不全各 1 例であり、うち、LEN/Pembro 群の血中クレアチニン増加、高血圧クリーゼ、筋無力症候群及び自己免疫性肝炎/心筋炎/腎炎/肺臓炎各 1 例、スニチニブ群の死亡 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 LEN/Pembro 群の心肺停止であり、治験薬との因果関係は否定された)。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第 I b/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.4:111 試験 (第Ⅱ相パートの RCC コホート) <2015 年 7 月 ~実施中 [データカットオフ日:2020 年 8 月 18 日] >)

根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 12)RCC 患者(目標症例数:145 例)を対象に、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非盲検非対照試験の第 Π 相パート 13 の RCC コホート 14 が、海外 46 施設で実施された。

第II相パートの用法・用量は、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 $^{4)}$ 。

RCC コホートの 145 例全例に LEN/Pembro が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、16/145 例(11.0%)に認められた¹⁵⁾。疾患進行による死亡例(6 例)を除く患者の死因は、心停止、心停止/肺塞栓症、上部消化管出血、低酸素症、敗血症、心不全、突然死、感染/肝不全、頭蓋内腫瘍出血及び肺炎各 1 例であり、うち、上部消化管出血、突然死及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.1.2: 205 試験 (第 II 相パート) < 2012 年 3 月~2014 年 6 月>)

1 つの血管新生阻害剤による治療後に増悪した根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 ¹²⁾ RCC 患者 (目標症例数:150例)を対象に、LEN/EVE 投与又は LEN 単独投与と EVE 単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化試験(第Ⅱ相パート)が、海外 37 施設で実施された。

用法・用量は、LEN/EVE 群では、LEN 18 mg 及び EVE 5 mg を QD で経口投与、LEN 単独群では、LEN 24 mg を QD で経口投与、EVE 単独群では、EVE 10 mg を QD で経口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Ⅱ相パートに登録され、無作為化された 153 例 (LEN/EVE 群:51 例、LEN 単独投与群:52 例、EVE 単独投与群:50 例) 全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

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、LEN/EVE群で4/51例(7.8%)、LEN 単独群で4/52例(7.7%)、EVE 単独群で4/50例(8.0%)に認められた。疾患進行による死亡例(LEN/EVE群3例、LEN単独群1例、EVE単独群2例)を除く患者の死因は、LEN/EVE群で脳出血1例、LEN単独群で心筋梗塞、頭蓋内出血及び敗血症各1例、EVE単独群で急性呼吸不全及び大腸菌性敗血症各1例であり、うち、LEN/EVE群の脳出血及び LEN 単独群の心筋梗塞は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

¹²⁾ 組織学的又は細胞学的に淡明細胞型を主とする組織型であることが確認された患者が対象とされた。

¹³⁾ 第 I b 相パートでは標準的治療に不応又は不耐の進行固形癌患者(目標症例数:10~30例)が、第 II 相パートでは未治療又は2つ以下の前治療歴を有する固形癌患者(目標症例数:約345例)が対象とされた。第 II 相パートでは、RCC、子宮体癌、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、RCC約145例及び子宮体癌約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それぞれ約20例とされた。

¹⁴⁾ 第Ⅱ相パートに登録された RCC 患者 (139 例) 及び第 I b 相パートに組み入れられ、LEN 20 mg QD 経口投与と Pembro 200 mg Q3W 静脈内投与との併用投与を受けた RCC 患者 (6 例) が、RCC コホートの解析対象集団とされた。

¹⁵⁾ 死亡した16例はいずれも第Ⅱ相パートに組み入れられた患者であった。

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(307 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、307 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 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 対照群について

申請者は、307 試験の対照群としてスニチニブを設定した理由について、以下のように説明している。 307 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2016) 等において、307 試験の対象患者に対して高い有効性が認められた旨の報告 (N Engl J Med 2007; 356: 115-24) に基づき、スニチニブが推奨されていたことから、スニチニブを対照群に設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、307試験における主要評価項目の適切性について、以下のように説明している。

307 試験の対象患者において 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を遅らせることが期待でき (Eur J Cancer 2012; 48: 311-23)、臨床的意義があると考えることから、307 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 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り、307 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者において PFS が延長することについては一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であることから、OS の結果も確認した上で、307 試験において主要評価項目とされた PFS の結果に基づき LEN/Pembro 投与の有効性を評価することは可能であると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

307 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による PFS について、スニチニブ群に対する LEN/Pembro 群の優越性が検証された $(7.1.1.1 \, \delta \, \mathrm{M})$ 。

副次評価項目の一つとされた OS について、OS の 2 回目の中間解析(2020 年 8 月 28 日データカットオフ)の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 4 のとおりであり、図 2 の検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、スニチニブ群と比較して LEN/Pembro 群で統計学的に有意な延長が認められた。

表 4 OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

	LEN/Pembro 群	スニチニブ群
例数	355	357
イベント数(%)	80 (22.5)	101 (28.3)
中央値[95%CI](カ月)	− [33.6, −]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.66 [0.4	49, 0.88]
p 値(両側)* ²	0.0	049

- : 推定不能、*1:地域(西欧及び北米、その他)及びMSKCCリスク分類(favorable、intermediate、poor)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2:層別log-rank検定(Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準(両側)0.0161

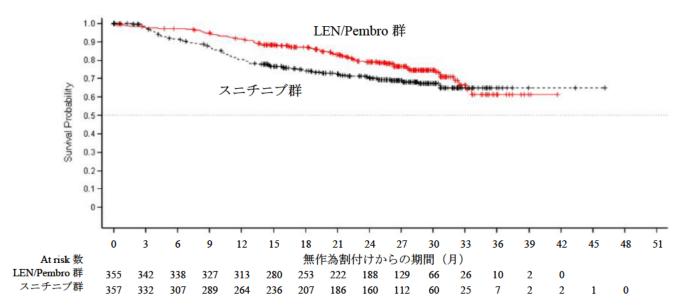


図 4 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

また、307 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 5 及び図 5 のとおりであった。

表5 日本人集団における PFS の最終解析結果(独立中央判定、ITT 集団、2020年8月28日データカットオフ)

	LEN/Pembro 群	スニチニブ群
例数	42	31
イベント数(%)	19 (45.2)	19 (61.3)
中央値[95%CI] (カ月)	22.1 [11.9, -]	10.9 [5.6, 11.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.39 [0	.20, 0.74]
p 値(両側)* ²	0.	0031

- : 推定不能、*1:治療群のみを共変量としたCox比例ハザードモデル、*2:非層別log-rank検定

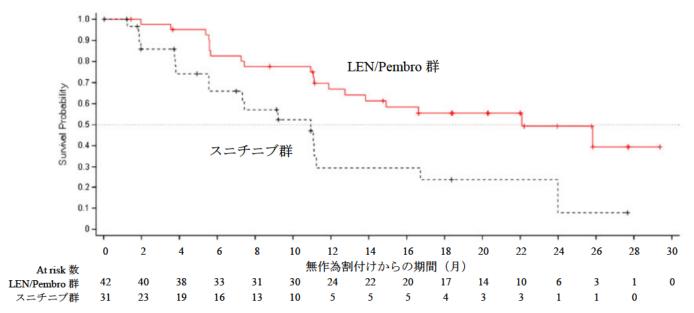


図 5 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (独立中央判定、ITT 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

さらに、機構は、307 試験の奏効率及び奏効期間の中間解析(中間解析 1)の実施後に、PFS 及び OS の中間解析が追加され、多重性の調整方法についても変更されたこと(7.1.1.1 参照)から、当該変更が LEN/Pembro 投与の有効性評価に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記の試験計画の変更(治験実施計画書改訂第6版(2019年9月10日付け))は、307試験の奏効率及び奏効期間の中間解析(2018年12月6日データカットオフ)の後に実施されたものの、下記の点等を考慮すると、当該変更がLEN/Pembro投与の有効性の結果解釈に影響を及ぼすものではなかったと考える。

• 上記の試験計画の変更は、307 試験以外の臨床試験成績等に基づいて実施されたものであったこと (7.1.1.1 参照) に加えて、当該中間解析結果は申請者には開示されず、以降も307 試験の有効性及 び安全性の結果について申請者に対する盲検性が維持されていたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

307 試験における中間解析 1 の実施後の解析計画の変更については、有効性の結果解釈に及ぼす影響を否定することは困難であると考えるものの、上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、当該変更が PFS 及び OS に係る結論に重大な影響を与えるものではないと考える。以上に加えて、下記の点等から、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 患者に対する LEN/Pembro 投与の有効性は示されたと判断した。

- 307 試験において、主要評価項目とされた PFS について、スニチニブ群に対する LEN/Pembro 群の 優越性が示されたこと。
- 307 試験における日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に、日本人における LEN/Pembro 投与の有効性を評価することには限界があるものの、307 試験の日本人集団の PFS の 結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。
- 307 試験において、副次評価項目の一つとされた OS について、スニチニブ群と比較して LEN/Pembro 群で有意な延長が認められたこと。

7.R.3 安全性について(有害事象については、「7.3 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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 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11月16日付け審査報告書 レンビマカプセル4mg、同カプセル10mg」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11月16日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注100 mg」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べきであるものの、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、RCC 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、307 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。

307 試験における安全性の概要は、表6のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (307 試験)

		例数	(%)	
	LEN/	Pembro 群	スニ	チニブ群
	3	52 例	3	40 例
全有害事象	351	(99.7)	335	(98.5)
Grade 3 以上の有害事象	290	(82.4)	244	(71.8)
死亡に至った有害事象	15	(4.3)	11	(3.2)
重篤な有害事象	178	(50.6)	113	(33.2)
投与中止に至った有害事象				
LEN	90	(25.6)		_
Pembro	101	(28.7)		_
LEN 及び Pembro	47	(13.4)		_
スニチニブ		_	49	(14.4)
休薬に至った有害事象				
LEN	257	(73.0)		_
Pembro	194	(55.1)		_
LEN 及び Pembro	138	(39.2)		_
スニチニブ		_	183	(53.8)
減量に至った有害事象				
LEN	242	(68.8)		_
スニチニブ		_	171	(50.3)

-:該当なし

307 試験において、スニチニブ群と比較して LEN/Pembro 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢(LEN/Pembro 群: 216 例(61.4%)、スニチニブ群: 168 例(49.4%)、以下、同順)、高血圧(195 例(55.4%)、141 例(41.5%))、甲状腺機能低下症(166 例(47.2%)、90 例(26.5%))、体重減少(105 例(29.8%)、31 例(9.1%))、発声障害(105 例(29.8%)、14 例(4.1%))、蛋白尿(104 例(29.5%)、43 例(12.6%))、関節痛(99 例(28.1%)、52 例(15.3%))、発疹(96 例(27.3%)、47 例(13.8%))、腹痛(74 例(21.0%)、28 例(8.2%))及び筋肉痛(56 例(15.9%)、12 例(3.5%))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(97 例(27.6%)、64 例(18.8%))、アミラーゼ増加(32 例(9.1%)、10 例(2.9%))及び体重減少(28 例(8.0%)、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(79 例(22.4%)、17 例(5.0%))及びリパーゼ増加(23 例(6.5%)、5 例(1.5%))であった。同様に、発現率が 5%以上高かったれき事象は、下痢(56 例(15.9%)、17 例(5.0%))、高血圧(41 例(11.6%)、16 例(4.7%))、蛋白尿(36 例(10.2%)、5 例(1.5%))及び食欲減退(27 例(7.7%)、7 例(2.1%))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、307 試験と、Pembro の既承認の効能・効果のうち、307 試験と同様に、Pembro が細胞傷害性以外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。

307 試験の LEN/Pembro 群及び 426 試験のアキシチニブ/Pembro 群において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表7のとおりであった。

表7 安全性の概要 (307 試験及び 426 試験)

	例数 (%)			
·	淡明細胞型 RCC 患者	淡明細胞型 RCC 患者		
	(307 試験)	(426 試験)		
•	LEN/Pembro 群	アキシチニブ/Pembro 群		
	352 例	429 例		
全有害事象	351 (99.7)	422 (98.4)		
Grade 3 以上の有害事象	290 (82.4)	325 (75.8)		
死亡に至った有害事象	15 (4.3)	11 (2.6)		
重篤な有害事象	178 (50.6)	173 (40.3)		
投与中止に至った有害事象*	131 (37.2)	131 (30.5)		
休薬に至った有害事象*	276 (78.4)	300 (69.9)		

^{*:}いずれかの治験薬

426 試験と比較して 307 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(307 試験: 195 例(55.4%)、426 試験: 191 例(44.5%)、以下、同順)、甲状腺機能低下症(166 例(47.2%)、152 例(35.4%))、食欲減退(142 例(40.3%)、127 例(29.6%))、口内炎(122 例(34.7%)、67 例(15.6%))、体重減少(105 例(29.8%)、76 例(17.7%))、蛋白尿(104 例(29.5%)、75 例(17.5%))、発疹(96 例(27.3%)、63 例(14.7%))、嘔吐(92 例(26.1%)、65 例(15.2%))、リパーゼ増加(64 例(18.2%)、4 例(0.9%))、アミラーゼ増加(63 例(17.9%)、1 例(0.2%))及び高トリグリセリド血症(42 例(11.9%)、6 例(1.4%))であった。同様に、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧(97 例(27.6%)、95 例(22.1%))、リパーゼ増加(45 例(12.8%)、2 例(0.5%))、アミラーゼ増加(32 例(9.1%)、0 例)、体重減少(28 例(8.0%)、13 例(3.0%))、蛋白尿(27 例(7.7%)、12 例(2.8%))、高トリグリセリド血症(17 例(4.8%)、2 例(0.5%))、発疹(13 例(3.7%)、2 例(0.5%))及び嘔吐(12 例(3.4%)、1 例(0.2%))であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Pembro の休薬に至った有害事象はリパーゼ増加(18 例(5.1%)、0 例)であった。同様に、発現率が 5%以上高かったの休薬に至った有害事象、重篤な有害事象及び Pembro の投与中止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。

307 試験において、スニチニブ群と比較して 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 RCC の患者に対する 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、引き続きがん化学療法に十分な知識・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、RCC 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、307 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。

307 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 8 のとおりであった。

表 8 国内外の安全性の概要 (307 試験の LEN/Pembro 群)

	例数	(%)
	日本人患者	外国人患者
	42 例	310 例
全有害事象	42 (100)	309 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	40 (95.2)	250 (80.6)
死亡に至った有害事象	1 (2.4)	14 (4.5)
重篤な有害事象	23 (54.8)	155 (50.0)
投与中止に至った有害事象*1	16 (38.1)	115 (37.1)
休薬に至った有害事象*1	36 (85.7)	240 (77.4)
減量に至った有害事象*2	39 (92.9)	203 (65.5)

^{*1:}LEN 又は Pembro、*2:LEN

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高かった全Gradeの有害事象は、手掌・足底発 赤知覚不全症候群(日本人患者:28例(66.7%)、外国人患者:73例(23.5%)、以下、同順)、蛋白尿 (23 例 (54.8%) 、81 例 (26.1%)) 、発声障害(22 例 (52.4%) 、83 例 (26.8%)) 及び倦怠感(14 例 (33.3%)、3 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、リ パーゼ増加(8例(19.0%)、37例(11.9%))、下痢(6例(14.3%)、28例(9.0%))、体重減少(6 例(14.3%)、22例(7.1%))、蛋白尿(6例(14.3%)、21例(6.8%))、手掌・足底発赤知覚不全症 候群(5例(11.9%)、9例(2.9%))、リンパ球数減少及び副腎機能不全(3例(7.1%)、1例(0.3%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、副腎機能不全(5 例(11.9%)、2 例 (0.6%)) 及び食欲減退(3例(7.1%)、0例)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、食欲減退(4例(9.5%)、14例(4.5%))、副腎機能不全(4例 (9.5%)、0例)及び倦怠感(3例(7.1%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高かったLEN の減量に至った有害事象は、蛋白尿(10 例(23.8%)、26 例(8.4%))、手掌・足底発赤知覚不全症候 群(10 例(23.8%)、21 例(6.8%))、下痢(9 例(21.4%)、47 例(15.2%))、食欲減退(6 例(14.3%)、 21 例(6.8%))、血小板数減少(4 例(9.5%)、2 例(0.6%))及び筋肉痛(3 例(7.1%)、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

307 試験において検討された日本人の患者数は限られており、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

<LEN>

本一変申請において、LEN の効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」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 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>

本一変申請において、RCC に係る Pembro の効能・効果は、既承認の効能・効果である「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」から変更されていない。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の旨が設定されていた(既承認の内容と同一)。

• 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、LEN 及び Pembro の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 LEN/Pembro の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、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 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):

IMDC リスク分類及び MSKCC リスク分類にかかわらず、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する一次治療として LEN/Pembro 投与は推奨される。

申請者は、307 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。

下記の理由等から、307 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。
 - ➤ LEN は、リンパ節における活性化した細胞傷害性 T 細胞の割合を増加させること、腫瘍組織における免疫抑制性細胞である TAM の割合を減少させること (3.1.1 参照) 等が示唆されていることから、LEN と Pembro の併用投与により、Pembro による PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との結合阻害を介したがん抗原特異的な T 細胞の活性化等をさらに増強させる可能性があること (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、安全性等を検討することを目的とした海外第 I b/II 相試験 (111 試験) の I b 相パートにおいて、LEN/Pembro 投与は忍容可能であったこと (「令和 3 年 11 月 16 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」、「令和 3 年 11 月 16 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照)。

機構は、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説明を求め、申請者は以下のように回答した。

307 試験の結果、LEN/Pembro 投与の奏効率は、71.0%(252/355 例)であった一方で、KEYNOTE-427 試験¹⁶⁾ に組み入れら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 患者に対する Pembro 単独投与(200 mg Q3W)及び 205 試験(7.2.1.2 参照)の LEN 単独投与(24 mg QD)における奏 効率は、それぞれ 36.4%(40/110 例)及び 34.6%(18/52 例)であった。試験間の比較であること、205 試験の対象患者は化学療法歴のある患者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、当該併用投与により、いずれの薬剤の単独投与と比較しても高い抗腫瘍効果が得られると考える。

また、307 試験において、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 患者において 臨床的有用性が示されたことに加えて、下記の結果を考慮すると、LEN/Pembro 投与は、MSKCC リスク 分類及び IMDC リスク分類にかかわらず、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 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

• ①MSKCC リスク分類及び②IMDC リスク分類が favorable、intermediate 及び poor リスクの患者集団 における、スニチニブ群に対する LEN/Pembro 群の PFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.36 [0.23,0.54]、0.44 [0.34,0.58] 及び 0.18 [0.08,0.42]、並びに②0.41 [0.28,0.62]、0.39 [0.29,0.52] 及び 0.28 [0.13,0.60] であり、明確な差異は認められていないこと。

さらに、腫瘍組織において淡明細胞が認められない RCC 患者について、307 試験の対象とされなかったことから、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ものの、国内診療ガイドラインにおいて RCC に対する治療法は組織型ごとに区別されていないこと、医療現場において非淡明細胞型 RCC に対しては淡明細胞型 RCC に準じた治療が行われていること等から、淡明細胞が認められない RCC 患者に対しても、LEN/Pembro 投与は治療選択肢の一つとなると考える。

以上より、LEN 及び Pembro の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定した。ただし、術後補助療法の対象となる RCC 患者に対して LEN/Pembro 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する LEN/Pembro 投与は推奨されないと考える。

なお、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性のRCC患者に対するLEN/Pembroと既承認のアキシチニブ/Pembro、アキシチニブ/アベルマブ、CABO/NIVO及びIMDCリスク分類のintermediate/poorリスクにおけるIPI/NIVOとの使い分けについて、既承認の治療法と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、現時点で使い分けについては不明であり、それぞれの治療法の安全性プロファイル等を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 PD-L1発現状況別のLEN/Pembro投与の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、PembroがヒトPD-1に対する抗体医薬品であることから、PD-1のリガンドであるPD-L1の発現 状況別のLEN/Pembro投与の有効性及び安全性、並びにLEN/Pembro投与の投与対象について説明を求め、 申請者は以下のように回答した。

307 試験では、「PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」」(アジレント・テクノロジー株式会社)を用いて解析を行い、腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況 (CPS) を解析可能であった患者集団を対象として、

¹⁶⁾ 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC 患者等を対象に、Pembro 単独投与の有効性及び安全性を検討する ことを目的とした海外第Ⅱ相試験。

PD-L1 発現状況 (CPS のカットオフ値:1) 別の LEN/Pembro 投与の①有効性及び②安全性について検討を行った。

① 有効性:

307 試験における PD-L1 発現状況 (CPS のカットオフ値:1) 別の PFS の最終解析 (2020 年 8 月 28 日 データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 6~図 7 のとおりであった。

PD-L1 陰性 (CPS<1) 集団及び陽性 (CPS≥1) 集団ともに、スニチニブ群と比較して LEN/Pembro 群における PFS の延長効果が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず LEN/Pembro 投与の有効性が期待できると考える。

表9 PD-L1 発現状況別の PFS の結果(独立中央判定、ITT 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値[95%CI] (カ月)	ハザード比* ¹ [95%CI]	交互作用の p 値*2
CDC < 1	LEN/Pembro 群	112	27.6 [18.4, -]	0.39 [0.26, 0.59]	
CPS<1	スニチニブ群	103	9.2 [6.0, 18.2]		0.0463
CPS≧1	LEN/Pembro 群	107	23.9 [16.6, 29.1]	0.40 [0.27, 0.58]	0.9463
CPS≦1	スニチニブ群	119	9.2 [5.6, 11.0]	0.40 [0.27, 0.38]	

- : 推定不能、*1 : 地域(西欧及び北米、その他)及び MSKCC リスク分類(favorable、intermediate、poor)を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : ①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル

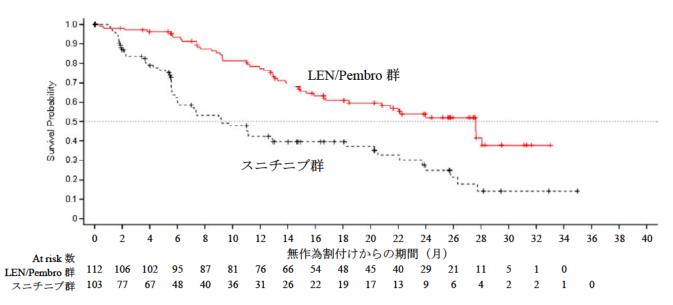


図 6 PD-L1 発現状況別の PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (CPS<1 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

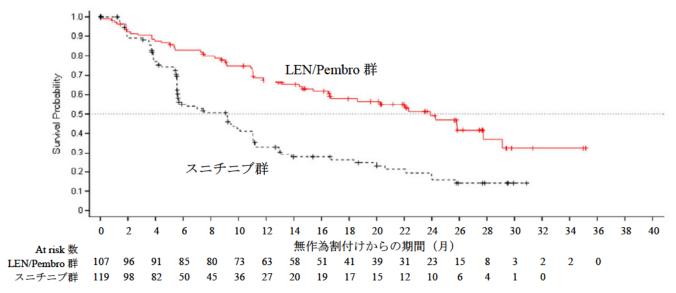


図 7 PD-L1 発現状況別の PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (CPS≥1 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

② 安全性:

PD-L1 陰性 (CPS<1) 及び陽性 (CPS≥1) の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 99.1 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 82.0 及び 79.4%、死亡に至った有害事象はそれぞれ 4.5 及び 6.5%、重篤な有害事象はそれぞれ 52.3 及び 54.2%であった。

PD-L1 発現状況別の LEN/Pembro 投与の安全性について、PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で LEN/Pembro 投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず LEN/Pembro 投与は忍容可能であると考える。

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC に対して、PD-L1 発現状況にかかわらず、LEN/Pembro 投与が推奨されると考える。

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について了承した。なお、LEN/Pembro 投与の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、RCC 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、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20mgを経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。	
Pembro	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。	

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20mgを経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。	
Pembro	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。	

7.R.5.1 LEN 及び Pembro の用法・用量について

申請者は、根治切除不能又は転移性の RCC 患者に係る 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、RCC 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307試験が実施され、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(111 試験)の第 I b 相パート及び国内第 I 相試験(115 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 されたこと(「令和3年11月16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」、 「令和3年11月16日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注100 mg」参照)。
- 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)。

機構は、申請者の説明を了承した。

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¹⁷⁾ が設定された 307 試験において、当該基準に従うことにより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 患者に対する LEN/Pembro 投与の臨床的有用性が示されたことから、307 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
	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。
高血圧	降圧治療にも係らず、収縮期皿圧 160 mmHg	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 CTCAE ver4.0 に準じる。

滴静注 100 mg」参照)を除く。

<Pembro> (既承認の内容に下線部追加)

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

副作用	程度	処置		
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、Pembro 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、Pembro を中止する。		
	Grade 3以上又は再発性の Grade 2の場合	Pembro 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、Pembro 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、Pembro を中止する。		
	Grade 4又は再発性の Grade 3の場合	Pembro を中止する。		

^{17) 307} 試験と同時期に行われた 426 試験の結果に基づき、307 試験の実施中に新たに設定された、RCC におけるアキシチニブとの併用投与時の肝機能障害に対する用量調節基準 (「令和元年 11 月 12 日付け審査報告書 キイトルーダ点

副作用	程度	処置
	 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 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用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、Pembro 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、Pembro を中止する。
肝機能障害	 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 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用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 	Pembro を中止する。
腎機能障害	上限の2倍以上に増加した場合 Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、Pembro 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、Pembro を中止する。
	Grade 3以上の場合	Pembro 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、Pembro 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、Pembro の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	Pembro 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	Pembro 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 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、Pembro 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 Pembro を休薬する。

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

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、根治切除不能又は転移性の RCC 患者における、LEN/Pembro 投与の安全性等を検討することを目的とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 既承認の効能・効果の患者を対象とした臨床試験のLEN 単独群と比較して、307 試験のLEN/Pembro 群において発現率の高かった事象¹⁸⁾ が認められたものの、当該事象はLEN 又は Pembro において既知の有害事象であったこと。
- RCC 患者を対象とした 426 試験のアキシチニブ/Pembro 群又は RCC 以外の患者を対象とした臨床 試験の Pembro と抗悪性腫瘍剤との併用投与群と比較して、307 試験の LEN/Pembro 群において発現

_

¹⁸⁾ 局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺癌患者を対象とした 303 試験及び切除不能な肝細胞癌患者を対象とした 304 試験の LEN 単独群と比較して、307 試験の LEN/Pembro 群において、発現率が 10%以上高かった有害事象、又は発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象。

率の高かった事象が認められたものの、当該事象は LEN 又は Pembro において既知の有害事象であったこと $(7.R.3.1 \, \delta \mathbb{H})$ 。

- 307 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと(7.R.3.2 参照)。
- 既承認の効能・効果に係る製造販売後調査¹⁹⁾ において、日本人患者に対する LEN 又は Pembro 投与 時の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報等からは、新 たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 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」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (307 試験)

有害事象は LEN/Pembro 群で 351/352 例(99.7%)、スニチニブ群で 335/340 例(98.5%)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 341/352 例(96.9%)、スニチニブ群で 313/340 例(92.1%)に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

900	例数 (%)							
SOC -	LEN/Pembro 群			スニチニブ群				
(MedDRA ver.23.0)	352 例				340 例			
(MedSR1 Vel.23.0)	全	Grade	Grad	le 3 以上	全	Grade	Grad	le 3 以上
全有害事象	351	(99.7)	290	(82.4)	335	(98.5)	244	(71.8)
血液およびリンパ系障害								
貧血	43	(12.2)	7	(2.0)	66	(19.4)	18	(5.3)
血小板減少症	15	(4.3)	2	(0.6)	53	(15.6)	19	(5.6)
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	166	(47.2)	5	(1.4)	90	(26.5)		0
胃腸障害								
下痢	216	(61.4)	34	(9.7)	168	(49.4)	18	(5.3)
悪心	126	(35.8)	9	(2.6)	113	(33.2)	2	(0.6)
口内炎	122	(34.7)	6	(1.7)	131	(38.5)	7	(2.1)
嘔吐	92	(26.1)	12	(3.4)	68	(20.0)	5	(1.5)
便秘	89	(25.3)	3	(0.9)	64	(18.8)		0
腹痛	74	(21.0)	7	(2.0)	28	(8.2)	3	(0.9)
消化不良	39	(11.1)		0	55	(16.2)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	141	(40.1)	15	(4.3)	125	(36.8)	15	(4.4)
無力症	78	(22.2)	19	(5.4)	61	(17.9)	15	(4.4)
発熱	54	(15.3)	2	(0.6)	44	(12.9)	1	(0.3)

¹⁹⁾ LEN: ①甲状腺癌及び②肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査が実施されている。登録例数は、それぞれ①629 例及び②713 例である。Pembro: ①悪性黒色腫、②NSCLC、③cHL、④尿路上皮癌、⑤MSI-High 固形癌及び⑥RCC(アキシチニブとの併用)を対象とした製造販売後調査が実施されている。2021 年 6 月時点における登録例数は、それぞれ①921 例、②22,510 例、③136 例、④5,694 例、⑤399 例及び⑥99 例である。

900	例数 (%)							
SOC PT	LEN/Pembro 群			スニチニブ群				
(MedDRA ver.23.0)	352 例		340 例					
	全 Gr	rade	Grad	e 3 以上	全	Grade	Grad	le 3 以上
臨床検査								
体重減少	105 (2	9.8)	28	(8.0)	31	(9.1)	1	(0.3)
リパーゼ増加	64 (1	8.2)	45	(12.8)	44	(12.9)	30	(8.8)
アミラーゼ増加	63 (1	7.9)	32	(9.1)	28	(8.2)	10	(2.9)
血小板数減少	22 (6	(.3)	4	(1.1)	61	(17.9)	21	(6.2)
代謝および栄養障害								
食欲減退	142 (4	0.3)	14	(4.0)	105	(30.9)	5	(1.5)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	99 (2	8.1)	5	(1.4)	52	(15.3)	1	(0.3)
背部痛	59 (1	6.8)	4	(1.1)	52	(15.3)	7	(2.1)
筋肉痛	56 (1	5.9)	3	(0.9)	12	(3.5)		0
神経系障害								
頭痛	80 (2	2.7)	2	(0.6)	55	(16.2)	3	(0.9)
味覚不全	43 (1	2.2)	1	(0.3)	95	(27.9)	1	(0.3)
腎および尿路障害								
蛋白尿	104 (2	9.5)	27	(7.7)	43	(12.6)	10	(2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
発声障害	105 (2	9.8)		0	14	(4.1)		0
咳嗽	70 (1	9.9)		0	53	(15.6)	1	(0.3)
呼吸困難	54 (1	5.3)	9	(2.6)	34	(10.0)	8	(2.4)
皮膚および皮下組織障害								
手掌・足底発赤知覚不全症候群	101 (2	8.7)	14	(4.0)	127	(37.4)	13	(3.8)
発疹	96 (2	7.3)	13	(3.7)	47	(13.8)	2	(0.6)
そう痒症	58 (1			(0.3)		(7.6)		(0.3)
血管障害	(-	,		,		,		,
高血圧	195 (5	5.4)	97	(27.6)	141	(41.5)	64	(18.8)

重篤な有害事象は、LEN/Pembro 群で 178/352 例(50.6%)、スニチニブ群で 113/340 例(33.2%)に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、LEN/Pembro 群で下痢 12 例(3.4%)、嘔吐 10 例(2.8%)、肺臓炎 9 例(2.6%)、急性腎障害及び高血圧各 8 例(2.3%)、副腎機能不全、肺炎及び呼吸困難各 7 例(2.0%)、心筋梗塞、膵炎、発熱及び病的骨折各 6 例(1.7%)、急性心筋梗塞、腹痛、悪心、精神状態変化及び肺塞栓症各 5 例(1.4%)、免疫性肝炎、尿路感染、リパーゼ増加、腎不全及び胸水各 4 例(1.1%)、甲状腺機能低下症、便秘、敗血症、食欲減退及び腎炎各 3 例(0.9%)、スニチニブ群で発熱 7 例(2.1%)、肺炎 6 例(1.8%)、急性腎障害、胸水及び血小板減少症各 5 例(1.5%)、下痢、無力症、脱水、貧血、背部痛、尿路感染及び血尿各 4 例(1.2%)、嘔吐、全身健康状態悪化、肺塞栓症及び敗血症各 3 例(0.9%)であった。このうち、LEN/Pembro 群の下痢 10 例、肺臓炎 8 例、嘔吐、高血圧及び副腎機能不全各 7 例、膵炎及び急性心筋梗塞各 5 例、悪心、急性腎障害、心筋梗塞及び免疫性肝炎各 4 例、食欲減退、腎不全及び腎炎各 3 例、肺炎、腹痛、発熱、甲状腺機能低下症、リパーゼ増加及び精神状態変化各 2 例、肺塞栓症、呼吸困難、便秘及び病的骨折各 1 例、スニチニブ群の発熱 5 例、脱水及び血小板減少症各 3 例、下痢、無力症及び尿路感染各 2 例、嘔吐、急性腎障害、肺塞栓症、敗血症及び血尿各 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 131/352 例(37.2%)、スニチニブ群で 49/340 例(14.4%)に認められた。各群で 3 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 群で肺臓炎 10 例(2.8%)、下痢 8 例(2.3%)、発疹 7 例(2.0%)、蛋白尿 6 例(1.7%)、急性心筋梗塞 5 例(1.4%)、心筋梗塞、ALT 増加、急性腎障害及び腎不全各 4 例(1.1.%)、AST 増加

及び血中クレアチニン増加各 3 例(0.9%)、スニチニブ群で悪心、無力症、疲労、中枢神経系転移及び 急性腎障害各 3 例(0.9%)であった。このうち、LEN/Pembro 群の肺臓炎 10 例、下痢 8 例、発疹 7 例、 急性心筋梗塞 5 例、ALT 増加、急性腎障害及び蛋白尿各 4 例、心筋梗塞、AST 増加、血中クレアチニン 増加及び腎不全各 3 例、スニチニブ群の悪心、無力症及び疲労各 3 例は治験薬との因果関係が否定され なかった。

7.3.2 海外第 I b/Ⅱ相試験(111 試験)

7.3.2.1 第Ⅱ相パート (RCC コホート)

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は 144/145 例 (99.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 93 例 (64.1%) 、下痢 91 例 (62.8%) 、悪心 71 例 (49.0%)、食欲減退 67 例 (46.2%)、咳嗽 66 例 (45.5%)、関節痛 62 例 (42.8%)、高血圧 61 例 (42.1%)、蛋白尿及び口内炎各 60 例 (41.4%) 、発声障害及び甲状腺機能低下症各 58 例 (40.0%) 、嘔吐、便秘及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 43 例 (29.7%) 、頭痛及び体重減少各 42 例 (29.0%) 、呼吸困難 39 例 (26.9%) 、腹痛 32 例 (22.1%) 、背部痛 29 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は 73/145 例 (50.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、脱水、 急性腎障害及び呼吸困難各 5 例 (3.4%)、高血圧 4 例 (2.8%)、心筋梗塞、腹痛、悪心、憩室炎、肺炎、 筋力低下及び低血圧各 3 例 (2.1%)、心停止、副腎機能不全、便秘、大腸炎、下痢、嘔吐、免疫性腸炎、 発熱、低ナトリウム血症、四肢痛、病的骨折、背部痛、咳嗽、低酸素症、肺塞栓症及び肺臓炎各 2 例 (1.4%) であった。このうち、脱水、急性腎障害及び高血圧各 3 例、心筋梗塞、副腎機能不全、大腸炎、免疫性 腸炎、憩室炎及び肺臓炎各 2 例、便秘、下痢、発熱、肺炎、低ナトリウム血症、筋力低下、咳嗽、呼吸 困難及び低血圧各 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、35/145 例(24.1%)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、心筋梗塞及び蛋白尿各 3 例(2.1%)、下痢、免疫性腸炎及び肺臓炎各 2 例(1.4%)であった。このうち、蛋白尿 3 例、心筋梗塞、下痢、免疫性腸炎及び肺臓炎各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I b/Ⅱ相試験(205 試験)

7.3.3.1 第Ⅱ相パート

有害事象は LEN/EVE 群で 51/51 例(100%)、LEN 単独群で 52/52 例(100%)、EVE 単独群で 50/50 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 LEN/EVE 群で 51/51 例(100%)、LEN 単独群で 51/52 例(98.1%)、EVE 単独群で 49/50 例(98.0%)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 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

	X 11 V	· 9 4 0 % · • > 4 + · C > C ·	99 (%) 例数 (%)	
SOC	LEN/	EVE 群	LEN 単独群	EVE 単独群
PT		1 例	52 例	50 例
(MedDRA ver.16.1)	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade Grade 3 以_	
全有害事象	51 (100)	37 (72.5)	52 (100) 44 (84.6)	50 (100) 27 (54.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	8 (15.7)	4 (7.8)	4 (7.7) 1 (1.9)	13 (26.0) 6 (12.0)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	12 (23.5)	0	19 (36.5) 1 (1.9)	1 (2.0) 0
胃腸障害				
下痢	43 (84.3)	10 (19.6)	37 (71.2) 6 (11.5)	17 (34.0) 1 (2.0)
嘔吐	23 (45.1)	4 (7.8)	20 (38.5) 2 (3.8)	5 (10.0) 0
悪心	21 (41.2)	3 (5.9)	32 (61.5) 4 (7.7)	8 (16.0) 0
口内炎	15 (29.4)	0	13 (25.0) 1 (1.9)	21 (42.0) 1 (2.0)
腹痛	9 (17.6)	2 (3.9)	12 (23.1) 2 (3.8)	1 (2.0) 0
便秘	6 (11.8)	0	19 (36.5) 0	9 (18.0) 0
一般・全身障害および投与			. (,	
疲労	24 (47.1)	5 (9.8)	20 (38.5) 3 (5.8)	16 (32.0) 0
末梢性浮腫	14 (27.5)	0	8 (15.4) 0	9 (18.0) 0
無力症	12 (23.5)	2 (3.9)	8 (15.4) 1 (1.9)	3 (6.0) 1 (2.0)
発熱	11 (21.6)	1 (2.0)	5 (9.6) 0	5 (10.0) 1 (2.0)
臨床検査	11 (21.0)	1 (2.0)	2 (3.6)	2 (10.0)
体重減少	16 (31.4)	1 (2.0)	25 (48.1) 3 (5.8)	4 (8.0) 0
代謝および栄養障害	10 (31.1)	1 (2.0)	25 (10.1)	1 (0.0)
食欲減退	26 (51.0)	3 (5.9)	30 (57.7) 2 (3.8)	9 (18.0) 0
高トリグリセリド血症	18 (35.3)	4 (7.8)	7 (13.5) 2 (3.8)	12 (24.0) 4 (8.0)
高コレステロール血症	17 (33.3)	1 (2.0)	6 (11.5) 1 (1.9)	8 (16.0) 0
高血糖	8 (15.7)	0	3 (5.8)	11 (22.0) 5 (10.0)
筋骨格系および結合組織障		O	3 (3.0)	11 (22.0) 3 (10.0)
関節痛	12 (23.5)	0	13 (25.0) 0	7 (14.0) 0
背部痛	10 (19.6)	2 (3.9)	11 (21.2) 0	7 (14.0) 0
神経系障害	10 (17.0)	2 (3.7)	11 (21.2)	7 (14.0)
頭痛	9 (17.6)	1 (2.0)	13 (25.0) 2 (3.8)	5 (10.0) 1 (2.0)
腎および尿路障害	9 (17.0)	1 (2.0)	13 (23.0) 2 (3.8)	3 (10.0) 1 (2.0)
蛋白尿	11 (21.6)	2 (3.9)	16 (30.8) 10 (19.2)	7 (14.0) 1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦郭障		2 (3.9)	10 (30.8) 10 (19.2)	7 (14.0) 1 (2.0)
咳嗽 咳嗽	19 (37.3)	0	9 (17.3) 1 (1.9)	15 (30.0) 0
呼吸困難	12 (23.5)		11 (21.2) 1 (1.9)	11 (22.0) 4 (8.0)
発声障害	10 (19.6)	0	19 (36.5) 0	2 (4.0) 0
鼻出血	9 (17.6)	0	4 (7.7) 0	11 (22.0) 0
皮膚および皮下組織障害	0 (17.6)	0	0 (17.2)	11 (22.0)
発疹	9 (17.6)	0	9 (17.3) 0	11 (22.0) 0
血管障害	21 (41.2)	7 (12.7)	05 (40.1) 0 (15.3)	5 (10.0) 1 (2.0)
高血圧	21 (41.2)	7 (13.7)	25 (48.1) 9 (17.3)	5 (10.0) 1 (2.0)

重篤な有害事象は、LEN/EVE 群で 28/51 例(54.9%)、LEN 単独群で 27/52 例(51.9%)、EVE 単独群で 21/50 例(42.0%)に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、LEN/EVE 群で貧血及び脱水各 4 例(7.8%)、血小板減少症及び下痢各 3 例(5.9%)、嘔吐、全身健康状態低下、高カリウム血症、筋骨格系胸痛、錯乱状態、急性腎不全、腎機能障害、呼吸困難及び発熱各 2 例(3.9%)、LEN単独群で急性腎不全 4 例(7.7%)、急性心筋梗塞、腹痛、胆嚢炎、肺炎、側腹部痛及び頭痛各 2 例(3.8%)、EVE 単独群で貧血 4 例(8.0%)、肺臓炎 3 例(6.0%)、下気道感染及び呼吸困難各 2 例(4.0%)であった。このうち、LEN/EVE 群の貧血、血小板減少症及び下痢各 3 例、嘔吐及び脱水各 2 例、発熱、錯乱状

態、急性腎不全及び腎機能障害各1例、LEN単独群の腹痛、頭痛及び急性腎不全各1例、EVE単独群の貧血4例、肺臓炎3例、下気道感染及び呼吸困難各2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/EVE 群で 12/51 例 (23.5%)、LEN 単独群で 13/52 例 (25.0%)、EVE 単独群で 6/50 例 (12.0%) に認められた。各群で 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、LEN/EVE 群で血小板減少症 2 例 (3.9%)、EVE 単独群で肺臓炎 2 例 (4.0%)であり、いずれも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

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。

8.2 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。

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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC 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、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC 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、臨床的位置付け及び効能・効果については、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4年1月14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3月31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12日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審查内容

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(307 試験)において、主要評価項目とされた PFS について、スニチニブ群に対する 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。

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。

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、化学療法歴のない根治 切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 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以下の事象であり、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、赤芽球療、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べきであるものの、がん化学療法に十分な知識・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、RCC 患者において LEN/Pembro 投与は忍容可能と判断した。

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。

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、申請どおり、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、LEN及びPembroの効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切であると判断した。
<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。

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、RCC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、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20mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
Pembro	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、 Pembro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。	・ 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。 ・ 副作用発現時の Pembro の休薬・中止の目安について*。

^{*:} 既承認の内容との差異は審査報告(1)の「7.R.5.2 LEN 及び Pembro の用量調節について」の項参照。

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

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、根治切除不能又は転移性のRCC患者における、LEN/Pembro投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

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 12 及び表 13 に示す安全性検討事項を設定すること、それぞれ表 14 及び表 15 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 12 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	重要な潜在的リスク	重要な不足情報	
• 高血圧	• 可逆性後白質脳症症候群	該当なし	該当なし
• 出血(腫瘍縮小・壊死に伴う頸動	• 心障害		
脈出血、腫瘍出血を含む)	• 手足症候群		
• 動脈血栓塞栓症	• 感染症		
• 静脈血栓塞栓症	• 血液毒性		
肝障害	• 低カルシウム血症		
• 急性胆嚢炎	• 創傷治癒遅延		
腎障害	• ILD		
• 消化管穿孔、消化管瘻、気胸	• 甲状腺機能低下		
有効性に関する検討事項		<u>.</u>	•
該当なし			

今般の一変申請において変更なし

表 13 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

重要な特定されたリスク 重要な潜在的リスク 重要な潜在的リスク 重要な不足情報 ・	安全性検討事項				
 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) 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 	重要な特定さ	重要な潜在的リスク	重要な不足情報		
7万、無粮性坏症等/	 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 	 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 	• 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)	該当なし	
 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) 病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 	筋炎・横紋筋融解症膵炎神経障害(ギラン・バレー症候群等)有効性に関する検討事項(今般の一変	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			

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 14 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
• 胸腺癌を対象とした製造販売後データ	該当なし	• 医療従事者向け資材の作成及び提供
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(E7080-309 試験の		
継続試験)		

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した活動

表 15 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

	女 1 cm310 0 是深 0 巨		11/// = 04// 04/11 # 14/// 12//	_	
Ī	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
Ī	• 悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査(全	•	悪性黒色腫患者を対象とした使用成	•	医療従事者向け資材の作成
	例調査)		績調査 (全例調査)		及び提供
ŀ	NSCLC 患者を対象とした使用成績調査(全例調	•	NSCLC 患者を対象とした使用成績調	•	患者向け資材の作成及び提
	査)		査 (全例調査)		<u>供</u>
ŀ	• cHL 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		
	• 尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査(全	:	(全例調査)		
	例調査)	•	尿路上皮癌患者を対象とした使用成		
ŀ	・ MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患		績調査 (全例調査)		
	者を対象とした使用成績調査	•	MSI-High を有する結腸・直腸癌以外		
ŀ	腎細胞癌患者を対象とした使用成績調査(アキ	-	の固形癌患者を対象とした使用成績		
	シチニブとの併用)		調査		
ŀ	子宮体癌患者を対象とした特定使用成績調査	•	既承認効能・効果に係る患者を対象		
	(LEN との併用)		とした製造販売後臨床試験*2		
ŀ	• 既承認効能・効果に係る患者を対象とした製造	:			
	販売後臨床試験*1				

下線:今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動、波線:今般の一変申請後に追加した活動、*1:17 試験が実施中、*2:5 試験が実施中

2. 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・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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して 差し支えないと判断する。なお、LEN の再審査期間は残余期間(令和 6 年 1 月 22 日まで)、Pembro の 再審査期間は残余期間(令和 4 年 10 月 18 日まで)と設定する。

(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、二重下線部は本一変申請後の令和3年12月24日付けで追加)

①レンビマカプセル4mg

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切除</u> 不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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<u>、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子</u>宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量] (下線部追加、二重下線部は本一変申請後の令和3年12月24日付けで追加)

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 $60 \, \mathrm{kg}$ 以上の場合は $12 \, \mathrm{mg}$ 、体重 $60 \, \mathrm{kg}$ 未満の場合は $8 \, \mathrm{mg}$ を $1 \, \mathrm{H}$ 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、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
>

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24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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、二重下線部は本一変申請後の令和3年12月24日付けで追加)

<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。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

10. 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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和3年12月 24日付けで変更)

<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>

- 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		
	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。		
高血圧	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。		
上. に 以 クト (ク 田) 「 F 州	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. 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。
- 43. 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。
- <u>54</u>. 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		
	収縮期血圧 140 mmHg 以上又は	 本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。		
	拡張期血圧 90 mmHg 以上のとき			
高血圧	降圧治療にも係らず、収縮期血	収縮期血圧 150 mmHg 以下及び拡張期血圧 95 mmHg 以下にな		
[F] IIII./	圧 160 mmHg 以上又は拡張期血	るまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。		
	圧 100 mmHg 以上のとき	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。		
	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 2 以下に回復するまで休薬		
	(臨床的に意義がない臨床検査	する。		
布法丰州	(端床的に息義かない端床検査 値異常の場合を除く)	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、		
血液毒性	個共品の場合を除く)	2回目以降の副作用発現時は1段階減量する。		
及び蛋白尿		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		
	Grade 4 の副作用が発現した場合	する。		
		本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。		
		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		
	忍容性がないGrade2の副作用が	(悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量		
	発現した場合	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。		
		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		
上記以外の副作用	Grade 3 の副作用が発現した場合	する(悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬の前		
	(臨床的に意義がない臨床検査	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		
	値異常の場合を除く)	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	大刘の地与な中山子で		
	異常の場合は、Grade 3 の副作用	本剤の投与を中止する。		
	と同じ処置とする)			

^{*:} 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、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

65. 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

<u> </u>				
<u>副作用</u>	程度*	<u>処置</u>		
	<u>収縮期血圧 140 mmHg 以上又は</u> 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。		
<u>高血圧</u>	降圧治療にも係らず、収縮期血 圧 160 mmHg 以上又は拡張期血	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。		
	<u>E 100 mmHg 以上のとき</u> <u>Grade 4 の副作用が発現した場合</u>	本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。 本剤の投与を中止する。		
<u>上記以外の副作用</u>	<u>忍容性がない Grade 2 又は Grade</u> <u>3 の副作用が発現した場合</u>	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 version 4.0 に準じる。

(キイトルーダ点滴静注 100 mg)

[効能・効果] (二重線部は本一変申請後の令和3年8月25日付け、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24日付けで変更)

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>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</u> 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・用量] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和3年8月25日付け、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24日付けで変更)

<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<u>、PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能</u> 又は再発乳癌>

<根治切除不能な進行・再発の食道癌>

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、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PD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

<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] (二重線部は本一変申請後の令和3年8月25日付け、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24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。
- 104 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>

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。
- 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。

171819. 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に対して、本剤を単独で投与する場合には、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。

181920. 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。

<治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌>

- 19. 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。
- 20. 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>

- 21. 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。
- 22. 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>

- 23. 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。
- 24. 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。
- 25. 「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、二重線部は本一変申請後の令和3年8月25日付け、令和3年11月25日付け又は令和3年12月24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。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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。

<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>

43. 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>

543 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>

654 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。
	 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 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用におけ 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。
肝機能障害	 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 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用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。
内分泌障害	 Grade 3以上の場合 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 	本剤を中止する。 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。
上記以外の副作用	 Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合 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 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合 	本剤を直ちに中止し、再投与しない。 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
CABO	cabozantinib malate	カボザンチニブリンゴ酸塩
CABO/NIVO		NIVO と CABO との併用
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
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
EVE	everolimus	エベロリムス
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
IFN-γ	interferon-gamma	インターフェロンガンマ
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium	
intermediate/poor リスク		intermediate リスク及び poor リスク
IPI	ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ (遺伝子組換え)
IPI/NIVO		NIVO と IPI との併用
ITT	intention-to-treat	
KIT	mast/stem cell growth factor receptor	幹細胞増殖因子受容体
LEN	lenvatinib mesilate	レンバチニブメシル酸塩
LEN/EVE		LEN と EVE との併用
LEN/Pembro		LEN と Pembro との併用
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定 性
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer	
NIVO	nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ(遺伝子組換え)
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	血小板由来增殖因子受容体
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	pembrolizumab (genetical recombination)	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmakokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
L ~	1 * *	

略語	英語	日本語
Q3W	quaque 3 weeks	3週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6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	
SOC	system organ class	器官別大分類
TAM	tumor-associated macrophages	腫瘍関連マクロファージ
VEGFR	_	血管内皮增殖因子受容体
一変申請	receptor	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		腎癌診療ガイドライン 日本泌尿 器科学会編
111 試験		KEYNOTE-146/E7080-111 試験
115 試験		KEYNOTE-523/E7080-115 試験
205 試験		E7080-G000-205 試験
307 試験		KEYNOTE-581/E7080-307 試験
426 試験		KEYNOTE-426 試験
アキシチニブ/Pembro		アキシチニブと Pembro との併用
アキシチニブ/アベルマブ		アキシチニブとアベルマブとの併
		用
アベルマブ		アベルマブ(遺伝子組換え)
スニチニブ		スニチニブリンゴ酸塩
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
パゾパニブ		パゾパニブ塩酸塩