

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] 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 mg）を含有するカプセル剤

[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] なし

[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、本品目の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するペムプロリズマブ（遺伝子組換え）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]

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

(下線部追加、二重下線部は本承認申請後の令和3年12月24日付けで追加)

[用法及び用量]

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。

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。

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、二重下線部は本承認申請後の令和3年12月24日付けて追加)

[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。

別 紙

審査報告 (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 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 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 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>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u> 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腎細胞癌</u>
[申請時の用法・用量]	(下線部追加) 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 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。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

ペムプ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 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。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

ペムプ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 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。

(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12日
[剤形・含量]	1バイアル（4mL）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>
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。

(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
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	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。

Pembrolizumab 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。

Pembrolizumab 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/Pembrolizumab 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 I b/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/Pembrolizumab 投与に係る LEN 及び Pembrolizumab 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/Pembrolizumab 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、Pembrolizumab 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 10mg/kg が QD で 7日間経口投与され、第8日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 10mg/kg が QD で 28日間経口投与、並びに RMP1-14 10mg/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（3mmol/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（3mmol/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（3mmol/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 10mg/kg が 1週間に 2回腹腔内投与された。

²⁾ RMP1-14 に加えて、3mmol/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① $p < 0.001$ 、Bonferroni 補正をした log-rank 検定及び② $p < 0.0001$ 、log-rank 検定）。

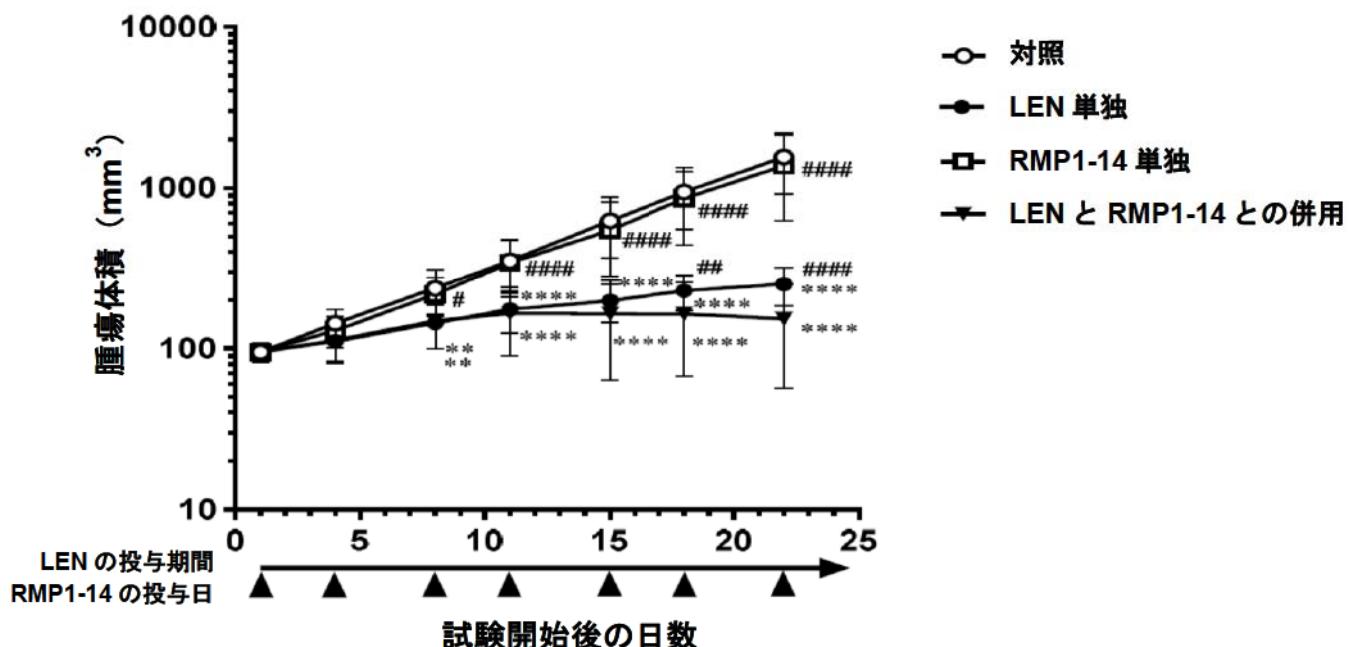


図 1 RAG 細胞株を皮下移植したマウスにおける LEN と RMP1-14 との併用投与の腫瘍増殖抑制作用
(n=20、平均値土標準偏差、対照群に対して、** : $p < 0.01$ 、**** : $p < 0.0001$ 、LEN と RMP1-14 との併用群に対して、# : $p < 0.05$ 、## : $p < 0.01$ 、##### : $p < 0.0001$ (いずれも Dunnett の多重比較検定))

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20mg、同点滴静注100mg」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4mg、同カプセル10mg」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Ib相試験及び海外第Ib/II相試験の第Ib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Ib/II相試験の第II相パート2試験が提出された。なお、国内第Ib相

試験（115 試験）及び海外第 I b / II 相試験（111 試験）の第 I b 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。

表 2 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	115 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	307 試験	III	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の透明細胞型 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 週間經 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
参考	海外	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透明細胞型 RCC 患者	<第 II 相パート> 145	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
		205 試験	I b / II	<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透明細胞型 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

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透明細胞型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透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、[REDACTED] 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、[REDACTED] 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、[REDACTED]
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、[REDACTED] を目的として、OS については Lan-DeMets 法に基づく Pocock 型の α 消費関数を用いることに変更された（治験実施計画書改訂第 6 版（2019 年 9 月 10 日付け））。

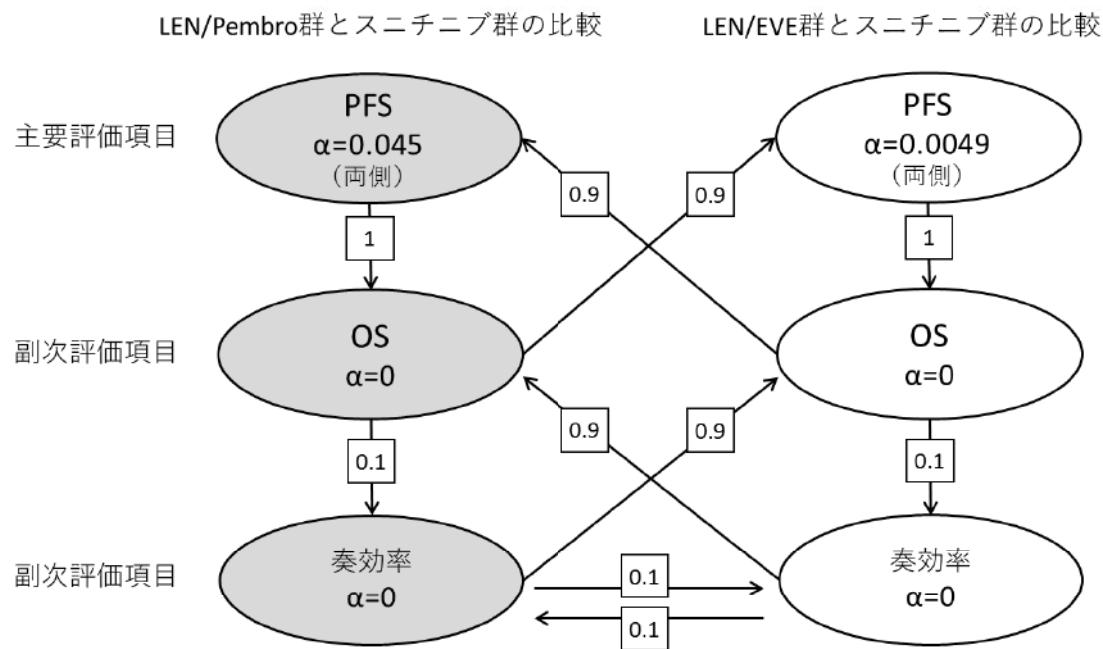


図 2 PFS、OS 等に関する検定手順及び有意水準の割当て

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] (ヶ月)	23.9 [20.8, 27.7]	9.2 [6.0, 11.0]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.39 [0.32, 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

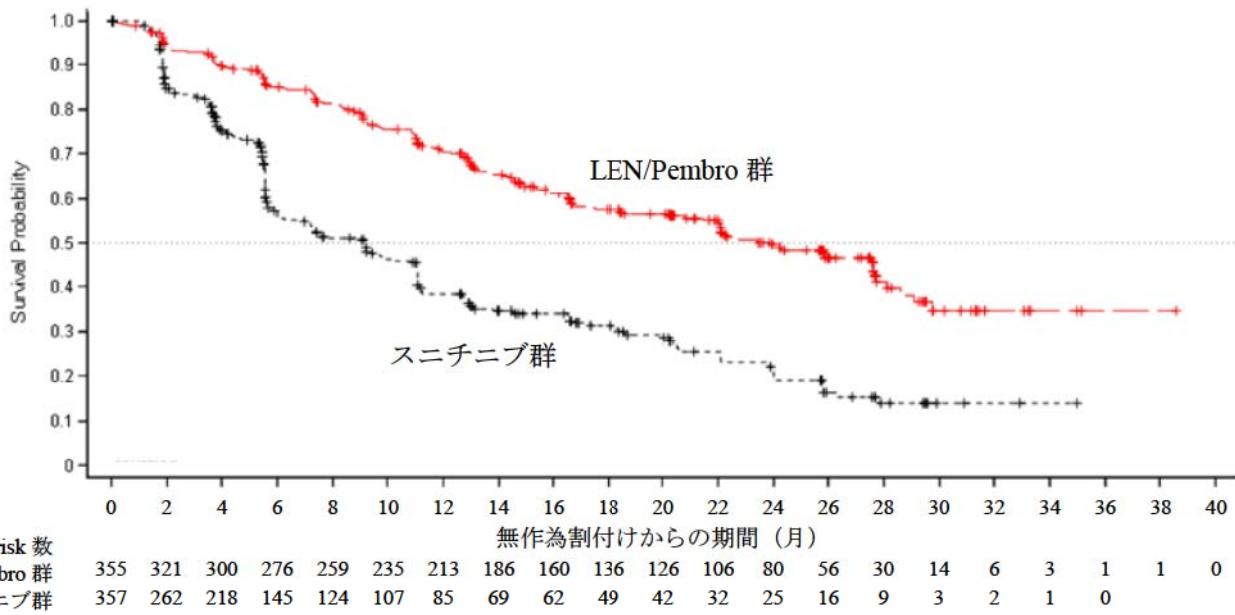


図 3 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（独立中央判定、ITT 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ）

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透明細胞型¹²⁾ RCC 患者（目標症例数：145 例）を対象に、LEN/Pembrolizumab 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 II 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 Pembrolizumab 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/Pembrolizumab 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透明細胞型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透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 Pembrolizumab 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透明細胞型 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透明細胞型 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透明細胞型 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 参照）。

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] (ヶ月)	- [33.6, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] *1		0.66 [0.49, 0.88]
p 値 (両側) *2		0.0049

– : 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

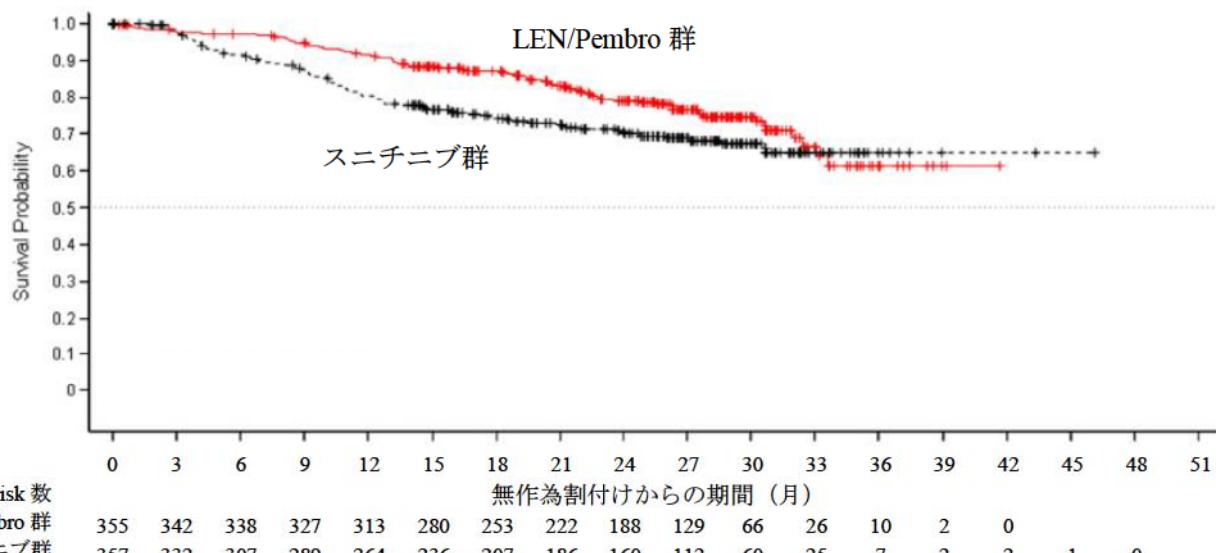


図 4 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

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] (ヶ月)	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

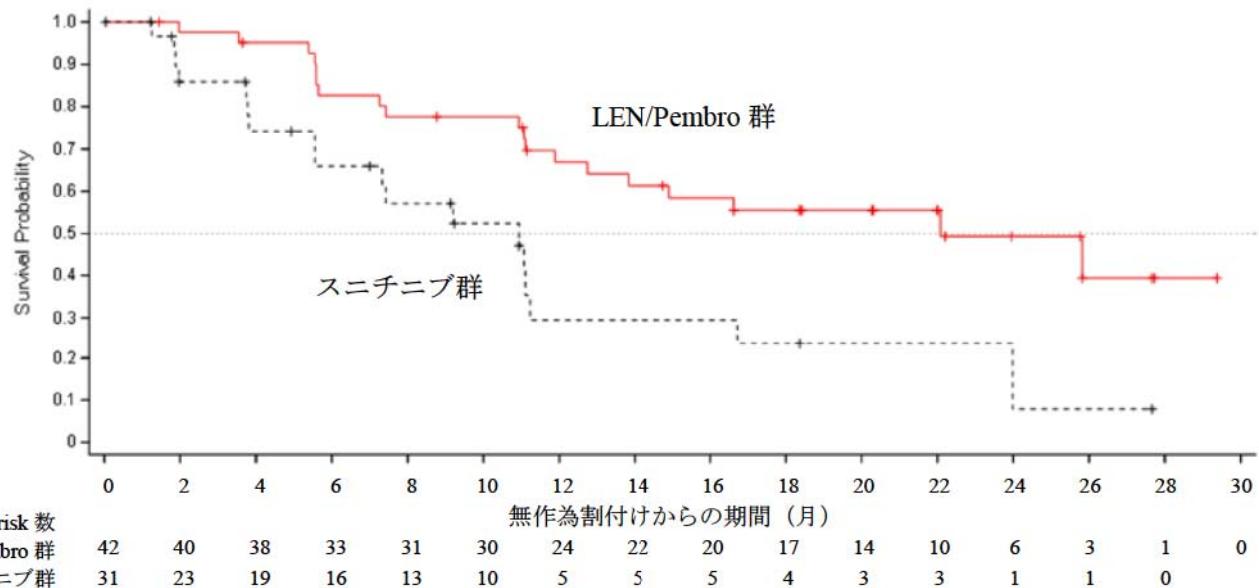


図5 日本人集団におけるPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(独立中央判定、ITT集団、2020年8月28日データカットオフ)

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/Pembrolizumab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/Pembrolizumab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、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透明細胞型RCC患者に対するLEN/Pembrolizumab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/Pembrolizumab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/Pembrolizumab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/Pembrolizumab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透明細胞型 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、肺炎、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、赤芽球病、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 352 例	スニチニブ群 340 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%以上高かつ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%以上高かつた治験薬の減量に至った有害事象は、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 (307 試験)	淡明細胞型 RCC 患者 (426 試験)
	LEN/Pembro 群 352 例	アキシチニブ/Pembro 群 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%)）、リバーゼ増加（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%)）、リバーゼ増加（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バーゼ増加（18 例 (5.1%)、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、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 42例	外国人患者 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Grade3以上の有害事象は、リバーゼ増加（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透明細胞型 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透明細胞型 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透明細胞型 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透明細胞型 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透明細胞型 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透明細胞型 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、腫瘍組織において透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つたことから、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透明細胞型 RCC に対しては透明細胞型 RCC に準じた治療が行われていること等から、透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、現時点での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] (ヶ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
CPS<1	LEN/Pembro 群	112	27.6 [18.4, -]	0.39 [0.26, 0.59]	0.9463
	スニチニブ群	103	9.2 [6.0, 18.2]		
CPS≥1	LEN/Pembro 群	107	23.9 [16.6, 29.1]	0.40 [0.27, 0.58]	
	スニチニブ群	119	9.2 [5.6, 11.0]		

— : 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

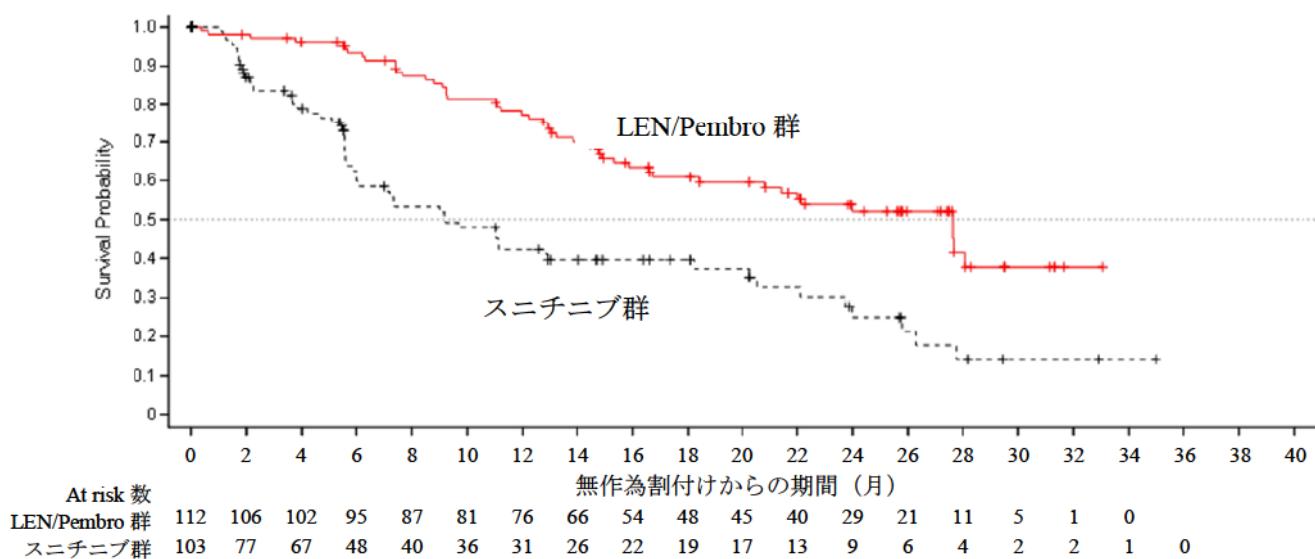


図 6 PD-L1 発現状況別の PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS<1 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

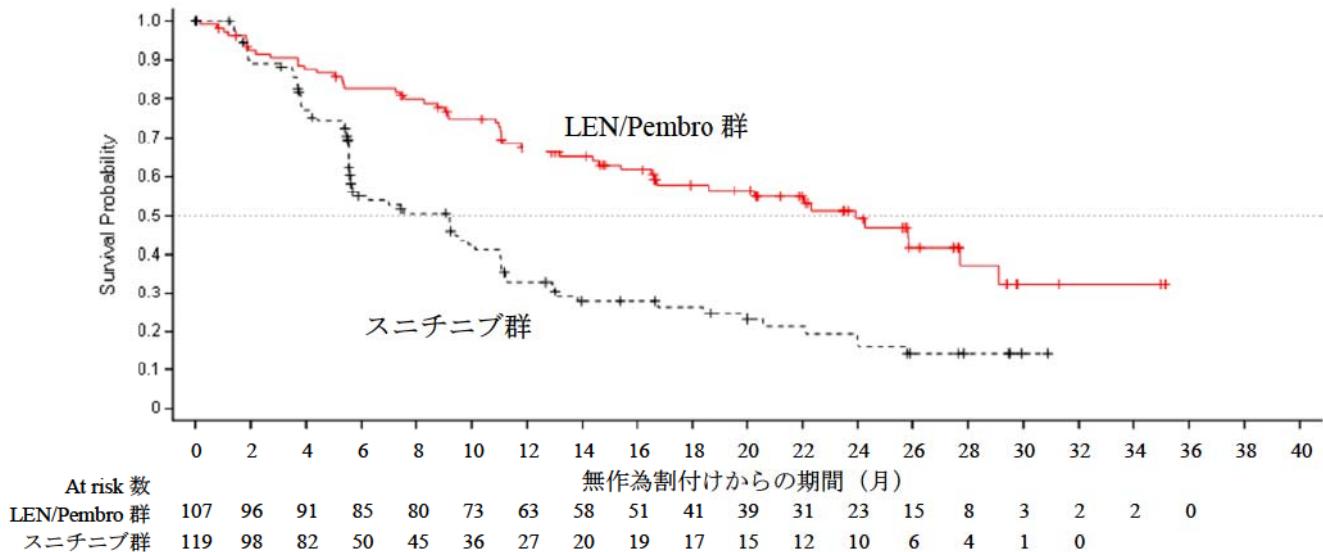


図 7 PD-L1 発現状況別の PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(CPS ≥ 1 集団、2020 年 8 月 28 日データカットオフ)

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/Pembrolizumab 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/Pembrolizumab 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/Pembrolizumab 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/Pembrolizumab 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/Pembrolizumab 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 Pembrolizumab 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・中止の目安について。
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。	• Pembro と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。

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・中止の目安について。
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。	• 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。

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

* : Grade は CTCAE ver4.0 に準じる。

<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 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照）を除く。