

副作用	程度	処置
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> 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。
	<ul style="list-style-type: none"> 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 	Pembro 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、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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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、通常的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 参照）。

- 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

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	LEN/Pembro 群 352 例		スニチニブ群 340 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 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。

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	LEN/Pembro 群 352 例		スニチニブ群 340 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査				
体重減少	105 (29.8)	28 (8.0)	31 (9.1)	1 (0.3)
リパーゼ増加	64 (18.2)	45 (12.8)	44 (12.9)	30 (8.8)
アミラーゼ増加	63 (17.9)	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 (40.3)	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 (28.1)	5 (1.4)	52 (15.3)	1 (0.3)
背部痛	59 (16.8)	4 (1.1)	52 (15.3)	7 (2.1)
筋肉痛	56 (15.9)	3 (0.9)	12 (3.5)	0
神経系障害				
頭痛	80 (22.7)	2 (0.6)	55 (16.2)	3 (0.9)
味覚不全	43 (12.2)	1 (0.3)	95 (27.9)	1 (0.3)
腎および尿路障害				
蛋白尿	104 (29.5)	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 (29.8)	0	14 (4.1)	0
咳嗽	70 (19.9)	0	53 (15.6)	1 (0.3)
呼吸困難	54 (15.3)	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 (28.7)	14 (4.0)	127 (37.4)	13 (3.8)
発疹	96 (27.3)	13 (3.7)	47 (13.8)	2 (0.6)
そう痒症	58 (16.5)	1 (0.3)	26 (7.6)	1 (0.3)
血管障害				
高血圧	195 (55.4)	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

SOC PT (MedDRA ver.16.1)	例数 (%)					
	LEN/EVE 群 51 例		LEN 単独群 52 例		EVE 単独群 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
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部位の状態						
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						
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						
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)	0	11 (22.0)	5 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害						
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						
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						
蛋白尿	11 (21.6)	2 (3.9)	16 (30.8)	10 (19.2)	7 (14.0)	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦郭障害						
咳嗽	19 (37.3)	0	9 (17.3)	1 (1.9)	15 (30.0)	0
呼吸困難	12 (23.5)	1 (2.0)	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						
発疹	9 (17.6)	0	9 (17.3)	0	11 (22.0)	0
血管障害						
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。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 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴の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、可逆性後白質脳症候群、創傷治癒遅延、ILD、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び甲

状腺機能低下。

- ② ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、infusion reaction 及び結核。

また、機構は、LEN/Pembro 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、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 20 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の LEN の減量・休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）。
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。	<ul style="list-style-type: none"> 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、通常的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			
重要な特定されたリスク		重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 高血圧 出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血を含む） 動脈血栓塞栓症 静脈血栓塞栓症 肝障害 急性胆嚢炎 腎障害 消化管穿孔、消化管瘻、気胸 	<ul style="list-style-type: none"> 可逆性後白質脳症症候群 心障害 手足症候群 感染症 血液毒性 低カルシウム血症 創傷治癒遅延 ILD 甲状腺機能低下 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項			
該当なし			

今般の一変申請において変更なし

表 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

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 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） 	<ul style="list-style-type: none"> 重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等） 脳炎・髄膜炎 重症筋無力症 心筋炎 重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等） 血球貪食症候群 infusion reaction 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への投与 結核 	<ul style="list-style-type: none"> Pembro 投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加（造血器悪性腫瘍） 胚・胎児毒性
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし、波線：今般の一変申請後に追加

表 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
<ul style="list-style-type: none"> 胸腺癌を対象とした製造販売後データベース調査（甲状腺機能低下） 子宮体癌患者を対象とした特定使用成績調査（Pembro との併用） 製造販売後臨床試験（E7080-309 試験の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動、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

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） cHL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした使用成績調査 腎細胞癌患者を対象とした使用成績調査（アキシチニブとの併用） 子宮体癌患者を対象とした特定使用成績調査（LEN との併用） 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} 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） cHL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした使用成績調査 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^{*2} 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する用法・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 4 mg

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、切除不能な胸腺癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、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、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

[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 24 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜切除不能な肝細胞癌＞

通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重 60 kg 以上の場合は 12 mg、体重 60 kg 未満の場合は 8 mg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、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 20 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

②レンビマカプセル 10 mg

＜根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌＞

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

＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、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 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20mg、14mg、10mg、8mg又は4mgに減量すること。

減量、休薬及び中止基準

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

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

<切除不能な肝細胞癌>

3. 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8mgであることが確認されている。
54. 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。

減量段階基準

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

減量、休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧	収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上のとき	収縮期血圧 150 mmHg 以下及び拡張期血圧 95 mmHg 以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
血液毒性及び蛋白尿	Grade 3 の副作用が発現した場合（臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く）	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、初回の副作用発現時は減量せず、2 回目以降の副作用発現時は 1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
上記以外の副作用	忍容性がない Grade 2 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態若しくは Grade 1 以下に回復するまで休薬する、又は本剤の投与量を 1 段階減量して投与を継続する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬又は減量すること）。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 3 の副作用が発現した場合（臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く）	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする）	本剤の投与を中止する。

* : Grade は CTCAE version 4.0 に準じる。

＜がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、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

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

*: Grade は CTCAE 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~~

治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌

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、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

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。

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、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した 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

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（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。~~
1044. 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
1142. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
1243. 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

1344. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

1445. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

1546. 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1 発現率 (CPS) により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1647. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌>

~~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。

<治療切除不能な進行・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、~~治療切除不能な進行・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。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> 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。
	<ul style="list-style-type: none"> 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。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2以上の下垂体炎 症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) Grade 3以上の甲状腺機能障害 Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病 	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> 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ン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合 	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において Grade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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	NCCN ガイドライン (RCC)
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	血小板由来増殖因子受容体
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
Pembro	pembrolizumab (genetical recombination)	ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmakokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語

略語	英語	日本語
QD	quaque die	1日1回
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	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		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		スニチニ布林ゴ酸塩
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