

審査報告（2）

平成 30 年 2 月 14 日

申請品目

[販売名]	レンビマカプセル 4 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]	平成 29 年 6 月 23 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（304 試験）において、主要評価項目とされた OS について、ソラフェニブ群に対する本薬群の非劣性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬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、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、根治切除不能な甲状腺癌に係る初回承認時に注意が必要と判断された事象（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、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、血栓塞栓症、消化管穿孔及び消化管瘻、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延並びに血中甲状腺刺激ホルモン增加）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の甲状腺癌と同様に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。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者においても本薬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、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 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/TACE、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 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、本薬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。

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・効果に関連する使用上の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、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本薬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。
- 重度の肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 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。中等度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対しては減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 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、本薬を減量、休薬又は中止すること。

減量段階基準

	1段階減量	2段階減量	3段階減量
体重 60 kg 以上	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
体重 60 kg 未満	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	本薬の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にもかかわらず、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 以下になるまで本薬を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本薬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	本薬の投与を中止する。
血液毒性 及びタンパク尿	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)	本薬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。 本薬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	本薬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。 本薬の投与を再開する場合、1段階減量する。
その他の副作用	忍容性がない Grade 2 の副作用が発現した場合	本薬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、又は本薬の投与量を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薬を休薬又は減量すること)。 本薬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)	本薬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薬を休薬すること)。 本薬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)	本薬の投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 国際共同第 I / II 相試験（202 試験）の第 I 相パートのグループ 2（肝機能の状態が Child-Pugh 分類 B (7~9 点) のうち、7 又は 8 点の患者）における DLT の発現状況（審査報告 (1) 7.1.1.1 参照）について、本薬が投与された患者の体重に関する情報とともに資材等で情報提供することが望ましい。
- 減量段階基準について、中等度以上の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に本薬の投与を 8 mg で開始した際にも参考にできるように、体重別ではなく開始用量別で示されるように整備することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

減量段階基準について、専門協議における議論を踏まえ、体重別ではなく開始用量別で減量段階基準が示されるように、下記のとおり整備することが適切であると判断した。

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

以上より、機構は、202試験の第I相パートのグループ2に関する以下の内容を情報提供した上で、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の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。

- 8mg群及び12mg群における体重の中央値（範囲）（kg）は、それぞれ65.3（58.5, 70.4）及び62.9（55.8, 71.3）であったこと。
- DLTは12mg群のみで認められ（2/5例）、いずれも60kg以上であったこと。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された切除不能な肝細胞癌患者を対象に、目標症例数を500例、観察期間を本薬投与開始後12カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下における本薬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実施し、得られた安全性等の情報を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、機構は、本調査の実施計画について、安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

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。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表14に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表15及び16に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表14 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• 腎障害• 消化管穿孔及び消化管瘻• 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	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はなし。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした特定使用成績調査 • 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査 • 製造販売後臨床試験（303 試験の継続試験） 	<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

表 16 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	切除不能な肝細胞癌患者
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	500 例
主な調査項目	安全性検討事項：肝性脳症 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、ECOG PS、Child-Pugh スコア、合併症、既往歴等）、原疾患に対する治療歴、本薬の投与状況、併用薬、併用療法、有害事象等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（CT 又は MRI の撮像に係る規定の不遵守）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬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、本申請は希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果等の追加に係るものであることから、本申請に係る効能・効果等の再審査期間は 5 年 10 カ月と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌

[用法・用量] (下線部追加)

根治切除不能な甲状腺癌

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。

[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婦人

[効能・効果に関する使用上の注意] (下線部追加)

<根治切除不能な甲状腺癌>

1. 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<切除不能な肝細胞癌>

1. 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。
2. 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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関する使用上の注意] (下線部追加)

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. 重度の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

＜根治切除不能な甲状腺癌＞

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。

休薬減量、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140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg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160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg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、投与量を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。
その他の副作用	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（恶心・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＞

1. 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。中等度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対しては減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
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。

減量段階基準

開始用量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
12mgを1日1回投与	8mgを1日1回投与	4mgを1日1回投与	4mgを隔日投与
8mgを1日1回投与	4mgを1日1回投与	4mg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 <u>(臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)</u>	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。
その他の副作用	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 <u>(臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)</u>	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 <u>(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)</u>	本剤の投与を中止する。

* : Grade は CTCAE version 4.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BID	bis in die	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
CT	computerized tomography	コンピュータ断層診断装置
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FRS2	fibroblast growth factor receptor substrate 2	
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ITT	intention-to-treat	
KIT		幹細胞因子受容体
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬品用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断装置
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
NCI	National Cancer Institute	
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
PDQ	Physician Data Query	
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
RET	rearranged during transfection	
ROC	receiver operating characteristics	受信者動作特性
SOC	system organ class	器官別大分類
S6	ribosomal protein S6	
S6K	ribosomal protein S6 kinase	

TACE	transcatheter chemoembolization	arterial	肝動脈化学塞栓療法
TTP	time to progression		無増悪期間
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor		血管内皮増殖因子受容体
202 試験			E7080-J081-202 試験
303 試験			E7080-G000-303 試験
304 試験			E7080-G000-304 試験
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			肝癌診療ガイドライン 2017 年度版 日本肝臓学会編
ソラフェニブ			ソラフェニブトシル酸塩
本薬			レンバチニブメシル酸塩