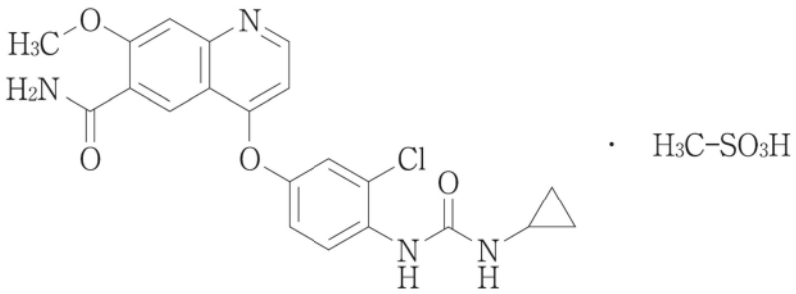
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[現行]

化学名 ・別名	4-{3-クロロ-4-[(シクロプロピルカルバモイル)アミノ]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド （別名 レンバチニブ），その塩類及びそれらの製剤
構造式	
効能・効果	根治切除不能な甲状腺癌
用法・用量	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。
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：劇薬，処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：レンバチニブメシル酸塩 製剤：レンビマカプセル 4 mg（1 カプセル中にレンバチニブを 4 mg 含有） レンビマカプセル 10 mg（1 カプセル中にレンバチニブを 10 mg 含有）
毒性	(1) 急性

動物種	概略の致死量（経口）
ラット♂♀	1000 mg/kg
イヌ♂♀	>1000 mg/kg
サル♂	>1000 mg/kg

(2) 亜急性・慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見等
ラット	4 週間	経口	1, 10, 15, 30, 100	<1	1 mg/kg 以上：切歯異形成 10 mg/kg 以上：切歯白色化，骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚，腎糸球体病変，精巣精上皮細胞減少，卵巣卵胞閉鎖，副腎類洞拡張・皮質壊死 30 mg/kg 以上：体重・摂餌量減少，被毛汚れ，肝臓類洞拡張，胃粘液細胞増加，小腸十二指腸腺の炎症 100 mg/kg：死亡
	13 週間	経口	0.4, 2, 10	0.4	2 mg/kg 以上：切歯白色化・破折・異形成，被毛汚れ，軟便，体重・摂餌量

						減少，卵巣卵胞閉鎖 10 mg/kg：骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚，腎糸球体病変，精巣精上皮細胞減少，副腎類洞拡張及び皮質壊死，肝臓類洞拡張，胃腺胃粘膜過形成，小腸十二指腸腺の炎症，脳脈絡叢の血管病変
		26 週間	経口	0.4, 2, 10	0.4	2 mg/kg 以上：切歯白色化・破折・異形成，腎糸球体病変，副腎類洞拡張 10 mg/kg：死亡，体重・摂餌量減少，被毛汚れ，軟便，骨端軟骨成長板の肥厚，精巣精上皮細胞減少，卵巣卵胞閉鎖，副腎皮質壊死，小腸十二指腸腺の炎症，脳脈絡叢血管周囲好酸性滲出物
	イヌ	4 週間	経口	0.1, 0.5, 2, 6, 30	<0.1	0.1 mg/kg 以上：精巣精上皮細胞減少 0.5 mg/kg 以上：水様便，腎糸球体病変，胆嚢動脈フィブリノイド壊死，小腸リンパ球減少/壊死 2 mg/kg 以上：軟便・水様便・血性便，体重・摂餌量減少，諸臓器動脈フィブリノイド壊死，消化管出血・粘膜萎縮，卵巣卵胞閉鎖 30 mg/kg：死亡
	サル	4 週間	経口	0.3, 3, 30	0.3	3 mg/kg 以上：諸臓器動脈フィブリノイド壊死・中膜変性，粘膜下浮腫・出血 30 mg/kg：死亡，軟便・水様便，体重・摂餌量減少，腎糸球体病変，小腸十二指腸腺の炎症，精巣精上皮細胞減少
		13 週間	経口	0.1, 0.5, 3	0.1	0.5 mg/kg 以上：卵巣卵胞閉鎖 3 mg/kg：死亡，腎糸球体病変，小腸十二指腸腺の萎縮
		39 週間	経口	0.1, 0.5, 3	0.1	0.5 mg/kg 以上：月経頻度の減少，腎糸球体病変，骨端軟骨成長板の肥厚，卵巣卵胞閉鎖 3 mg/kg：死亡，胆嚢限局性動脈変性・フィブリノイド壊死・粘膜下織炎症細胞浸潤，脳脈絡叢好酸性滲出物・動脈フィブリノイド壊死，小腸十二指腸腺の萎縮・陰窩過形成

副作用

放射性ヨード治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第 3 相試験（無作為化期）で本剤が投与された 261 例（日本人 30 例を含む）において，副作用が 254 例（97.3%）に認められた。

副作用発現率　254/261=97.3%

副作用の種類	例数
高血圧	177
下痢	159
食欲減退	135

	体重減少　123 悪心　107 疲労　104 等
会社	エーザイ株式会社

[変更*]

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	根治切除不能な甲状腺癌，切除不能な肝細胞癌
用法・用量	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 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 60kg 以上の場合は 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	放射性ヨード治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第 3 相試験（無作為化期）で本剤が投与された 261 例（日本人 30 例を含む）において，副作用が 254 例（97.3%）に認められた。 副作用発現率　254/261=97.3% 副作用の種類 / 例数 高血圧 177 下痢 159 食欲減退 135 体重減少 123 悪心 107 疲労 104 等 切除不能な肝細胞癌患者を対象にした国際共同第 3 相試験で本剤が投与された 476 例（日本人 81 例を含む）において，副作用が 447 例（93.9%）に認められた。 副作用発現率　447/476=93.9% 副作用の種類 / 例数 高血圧 189 下痢 143

	手掌・足底発赤知覚不全症候群 126 食欲減退 122 蛋白尿 114 疲労 111 発声障害 104 等
会社	

（下線部：変更箇所）

*: 今回の新効能，新用量の追加に伴う承認事項一部変更承認申請はレンビマカプセル 4mg についてのみ行う。

第4部　非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.1.1.1	X-ray Structure Analysis of Human Fibroblast Growth Factor Receptor 1 in Complex With Lenvatinib (W-20[redacted]0357)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（ドイツ）Eisai Co., Ltd	外国及び国内	社内報	評価資料
2	4.2.1.1.2	X-ray Structure Analysis of Human KDR (VEGFR2) in Complex With Either Lenvatinib and Sorafenib (W-20[redacted]0522)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（ドイツ）Eisai Co., Ltd	外国及び国内	社内報	参考資料
3	4.2.1.1.3	Inhibitory Effects of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate on Tube Formation of HUVEC Induced by bFGF (M[redacted]012)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
4	4.2.1.1.4	Effects of Lenvatinib Mesilate in Combination With Everolimus on VEGF-Activated Intracellular Signaling in HUVEC (BIOMT-20[redacted]-009)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
5	4.2.1.1.5	Effects of Lenvatinib Mesilate in Combination With Everolimus on bFGF-Activated Intracellular Signaling in HUVEC (BIOMT-20[redacted]-010)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
6	4.2.1.1.6	Effect of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate on FGFR Signaling in Hep 3B2.1-7 Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line (M[redacted]014)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
7	4.2.1.1.7	Effect of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate on FGFR Signaling in HuH-7 Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line (M[redacted]019)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
8	4.2.1.1.8	Effect of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate on FGFR Signaling in SNU-449 Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line (M[redacted]015)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
9	4.2.1.1.9	Antiproliferative Activity of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate in 3 Human Hepatocellular Carcinoma Cell Lines (M[redacted]007)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
10	4.2.1.1.10	Lenvatinib, an Angiogenesis Inhibitor Targeting VEGFR/FGFR, Shows Broad Antitumor Activity in Human Tumor Xenograft Models Associated With Microvessel Density and Pericyte Coverage (Yamamoto, et al., 2014)	Yuji Yamamoto	2014.8 （報告書作成日）	Eisai Co., Ltd.	国内	Vasc Cell. 2014;6:18	参考資料
11	4.2.1.1.11	Effects of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate on Plasma Fibroblast Growth Factor 23 in Mice (W-20[redacted]0842)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
12	4.2.1.1.12	E7080: The Anti-Tumor Effect of E7080 in a Mouse Xenograft Model of Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line PLC/PRF/5 (K[redacted]004)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
13	4.2.1.1.13	Comparison of Antitumor Effects of E7080 and Sorafenib on PLC/PRF/5 Human Hepatocellular Carcinoma Xenograft in Mice (W-20[redacted]0793)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
14	4.2.1.1.14	Antitumor Activity of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate in Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line Hep 3B2.1-7 Xenografts in Mice (M[redacted]008)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
15	4.2.1.1.15	Antiangiogenic Activity of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate in Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line Hep 3B2.1-7 Xenografts in Mice (M[redacted]011)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
16	4.2.1.1.16	In Vivo Efficacy Study of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate in Hepatocellular Carcinoma (HCC) Patient-Derived Xenograft (PDX)-Derived Cell Line (LIXC-012) Xenograft Model in Mice (CPB-P[redacted]-5670)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（中国）	外国	社内報	評価資料
17	4.2.1.1.17	In Vivo Anti-Tumor Efficacy Study of Eisai's Test Compounds in the Treatment of HuPrime(R) HCC Xenograft LI0050 in Female BALB/c Nude Mice (E0606-U[redacted]02.LI0050)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（中国）	外国	社内報	評価資料
18	4.2.1.1.18	In Vivo Anti-Tumor Efficacy Study of Eisai's Test Compounds in the Treatment of HuPrime(R) HCC Xenograft LI0334 in Female BALB/c Nude Mice (E0606-U[redacted]02.LI0334)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（中国）	外国	社内報	評価資料
19	4.2.1.1.19	Immunostimulatory Effect of Lenvatinib Mesilate on BNL 1ME A.7R.1 Murine Hepatocellular Carcinoma Cell Line Xenografts in Mice (W-20[redacted]0959)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料

4.3 参考文献

番号	タイトル
1	Blanc J, Geney R, Menet C. Type II kinase inhibitors: an opportunity in cancer for rational design. Anticancer Agents Med Chem. 2013;13(5):731-47.
2	Desnoyers LR, Pai R, Ferrando RE, Hötzel K, Le T, Ross J, et al. Targeting FGF19 inhibits tumor growth in colon cancer xenograft and FGF19 transgenic hepatocellular carcinoma models. Oncogene. 2008;27(1):85-97.
3	Dieci MV, Arnedos M, Andre F, Soria JC. Fibroblast growth factor receptor inhibitors as a cancer treatment: from a biologic rationale to medical perspectives. Cancer Discov. 2013;3(3):264-79.
4	Ding T, Xu J, Wang F, Shi M, Zhang Y, Li SP, et al. High tumor-infiltrating macrophage density predicts poor prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma after resection. Hum Pathol. 2009;40(3):381-9.
5	Finn RS, Zhu AX. Targeting angiogenesis in hepatocellular carcinoma: focus on VEGF and bevacizumab. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9(4):503-9.
6	French DM, Lin BC, Wang M, Adams C, Shek T, Hötzel K, et al. Targeting FGFR4 inhibits hepatocellular carcinoma in preclinical mouse models. PLoS One. 2012;7(5):e36713.
7	Funahashi Y, Wakabayashi T, Semba T, Sonoda J, Kitoh K, Yoshimatsu K. Establishment of a quantitative mouse dorsal air sac model and its application to evaluate a new angiogenesis inhibitor. Oncol Res. 1999;11(7):319-29.

番号	タイトル
8	Futami T, Okada H, Kihara R, Kawase T, Nakayama A, Suzuki T, et al. ASP5878, a novel inhibitor of FGFR 1, 2, 3, and 4, inhibits the growth of FGF19-expressing hepatocellular carcinoma. Mol Cancer Ther. 2017;16(1):68-75.
9	Gu Q, Zhang B, Sun H, Xu Q, Tan Y, Wang G, et al. Genomic characterization of a large panel of patient-derived hepatocellular carcinoma xenograft tumor models for preclinical development. Oncotarget. 2015;6(24):20160-76.
10	Guagnano V, Kauffmann A, Wöhrle S, Stamm C, Ito M, Barys L, et al. FGFR genetic alterations predict for sensitivity to NVP-BGJ398, a selective pan-FGFR inhibitor. Cancer Discov. 2012;2(12):1118-33.
11	Hagel M, Miduturu C, Sheets M, Rubin N, Weng W, Stransky N, et al. First Selective Small Molecule Inhibitor of FGFR4 for the Treatment of Hepatocellular Carcinomas with an Activated FGFR4 Signaling Pathway. Cancer Discov. 2015;5(4):424-37.
12	Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
13	Heusinkveld M, van der Burg SH. Identification and manipulation of tumor associated macrophages in human cancers. J Transl Med. 2011;9:216.
14	Ho HK, Pok S, Streit S, Ruhe JE, Hart S, Lim SK, et al. Fibroblast growth factor receptor 4 regulates proliferation, anti-apoptosis and alpha-fetoprotein secretion during hepatocellular carcinoma progression and represents a potential target for therapeutic intervention. J Hepatol. 2009;50(1):118–27.

番号	タイトル
15	Huang X, Yu C, Jin C, Kobayashi M, Bowles CA, Wang F, et al. Ectopic activity of fibroblast growth factor receptor 1 in hepatocytes accelerates hepatocarcinogenesis by driving proliferation and vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. Cancer Res. 2006;66(3):1481-90.
16	Hyeon J, Ahn S, Lee JJ, Song DH, Park CK. Expression of fibroblast growth factor 19 is associated with recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci. 2013;58(7):1916-22.
17	Iijima Y, Laser M, Shiraishi H, Willey D, Sundaravadivel B, Xu L, et al. c-Raf/MEK/ERK pathway controls protein kinase C-mediated p70S6K activation in adult cardiac muscle cells. J Biol Chem. 2002;277:23065-75.
18	Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. Nat Rev Cancer. 2009;9(4):239-52.
19	Kim KB, Chesney J, Robinson D, Gardner H, Shi MM, Kirkwood JM. Phase I/II and pharmacodynamic study of dovitinib (TKI258), an inhibitor of fibroblast growth factor receptors and VEGF receptors, in patients with advanced melanoma. Clin Cancer Res. 2011;17(23):7451-61.
20	Lee HJ, Kang HJ, Kim KM, Yu ES, Kim KH, Kim SM, et al. Fibroblast growth factor receptor isotype expression and its association with overall survival in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol. 2015;21(1):60-70.
21	Lehman JA, Calvo V, Gomez-Cambronero J. Mechanism of ribosomal p70S6 kinase activation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in neutrophils: cooperation of a MEK-related, THR421/SER424 kinase and a rapamycin-sensitive, m-TOR-related THR389 kinase. J Biol Chem. 2003;278(30):28130-8.

番号	タイトル
22	Liao JJ. Molecular recognition of protein kinase binding pockets for design of potent and selective kinase inhibitors. J Med Chem. 2007;50(3):409-24.
23	Matsuki M, Adachi Y, Ozawa Y, Kimura T, Hoshi T, Okamoto K, et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. Cancer Sci. 2017;108(4):763–71.
24	McTigue M, Murray BW, Chen JH, Deng YL, Solowiej J, Kania RS. Molecular conformations, interactions, and properties associated with drug efficiency and clinical performance among VEGFR TK inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(45):18281-9.
25	Miura S, Mitsuhashi N, Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, Otsuka M, et al. Fibroblast growth factor 19 expression correlates with tumor progression and poorer prognosis of hepatocellular carcinoma. BMC Cancer. 2012;12:56.
26	Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. Immunity. 2014;41(1):49-61.
27	Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Jestel A, von König K, Funahashi Y, Matsushima T, et al. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization. ACS Med Chem Lett. 2015;6(1):89-94.
28	Pollard JW Tumor-educated macrophages promote tumor progression and metastasis. Nat Rev Cancer 2004;4(1):71-8.

番号	タイトル
29	Repana D, Ross P. Targeting FGF19/FGFR4 pathway: A novel therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma. Diseases. 2015;3:294-305.
30	Riabov V, Gudima A, Wang N, Mickley A, Orekhov A, Kzhyshkowska J. Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. Front Physiol. 2014;5:75.
31	Rigamonti N, Kadioglu E, Keklikoglou I, Wyser Rmili C, Leow CC, De Palma M. Role of angiopoietin-2 in adaptive tumor resistance to VEGF signaling blockade. Cell Rep. 2014;8(3):696-706.
32	Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene. 2000;19(49):5548-57.
33	Roux PP, Shahbazian D, Vu H, Holz MK, Cohen MS, Taunton J, et al. RAS/ERK signaling promotes site-specific ribosomal protein S6 phosphorylation via RSK and stimulates cap-dependent translation. J Biol Chem. 2007;282(19):14056-64.
34	Salmond RJ, Emery J, Okkenhaug K, Zamoyska R. MAPK, phosphatidylinositol 3-kinase, and mammalian target of rapamycin pathways converge at the level of ribosomal protein S6 phosphorylation to control metabolic signaling in CD8 T Cells. J Immunol. 2009;183:7388-97.
35	Sawey ET, Chanrion M, Cai C, Wu G, Zhang J, Zender L, et al. Identification of a therapeutic strategy targeting amplified FGF19 in liver cancer by Oncogenomic screening. Cancer Cell. 2011;19(3):347-58.

番号	タイトル
36	Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015;372(7):621-30.
37	Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. Biologics:Targets and Therapy. 2014;8:129-39.
38	Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, Habra MA, Kiyota N, Paschke R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. Eur J Cancer. 2017;75:213-21.
39	Traxler P, Furet P. Strategies toward the design of novel and selective protein tyrosine kinase inhibitors. Pharmacol Ther. 1999;82(2-3):195-206.
40	Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res. 2004;64(19):7099-109.
41	Wöhrle S, Bonny O, Beluch N, Gaulis S, Stamm C, Scheibler M, et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2486-97.
42	Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. Drug Discov Today. 2016;21(1):5-10.

番号	タイトル
43	Xin H, Wang K, Hu G, Xie F, Ouyang K, Tang X, et al. Establishment and characterization of 7 novel hepatocellular carcinoma cell lines from patient-derived tumor xenografts. PLoS One. 2014;9(1):e85308.
44	Yu XX, Watts LM, Manchem VP, Chakravarty K, Monia BP, McCaleb ML, et al. Peripheral reduction of FGFR4 with antisense oligonucleotides increases metabolic rate and lowers adiposity in diet-induced obese mice. PLoS One. 2013;8(7):e66923.
45	Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. Nat Rev Clin Oncol. 2011;8(5):292-301.
46	Zhu AX. Molecularly targeted therapy for advanced hepatocellular carcinoma in 2012. Current status and future perspectives. Semin Oncol. 2012;39:493-502.
47	Zuccotto F, Ardini E, Casale E, Angiolini M. Through the "gatekeeper door": Exploiting the active kinase conformation. J Med Chem. 2010;53(7):2681-94.

第5部　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.1.4.1	Determination of the concentration of E7080 in human plasma by LC-MS/MS, in support of clinical study referenced E7080-G000-304	[redacted]	20[redacted].-20[redacted]	[redacted](中国)	外国	社内報	評価資料

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Analysis of Lenvatinib (Pooled Data) and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Lenvatinib Efficacy and Safety in Subjects with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (Study E7080-G000-304) (CPMS-E7080-011R)	Eisai Ltd.	2017.4 （報告書作成年月）	Eisai Ltd.	外国	社内報	評価資料
2	5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Lenvatinib Safety and Efficacy in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) (Study E7080-J081-202) (CPMS-E7080-005R)	Eisai Ltd.	2015.10 （報告書作成年月）	Eisai Ltd.	外国	社内報	評価資料

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.5.1.1	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma （Protocol Number: E7080-G000-304） Clinical Study Report	Eisai Inc.	2013.3-2016.11	183施設 （米国，日本等）	国際共同	社内報	評価資料
2	5.3.5.1.2	Analysis of patient-reported outcomes for E7080-G000-304 “A multicenter, randomized, open label, Phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib (E7080) versus sorafenib in first line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma”	Eisai Inc.	20[redacted] （報告書作成年月）	—	国際共同	社内報	評価資料
3	5.3.5.1.3	Study E7080-G000-304 Constancy Report	Eisai Inc.	20[redacted] （報告書作成年月）	—	国際共同	社内報	評価資料
4	5.3.5.2.1	Phase 1/2 Study of E7080 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)（Protocol Number: E7080-J081-202）Clinical Study Report	エーザイ株式会社	2009.7-2015.8	14施設 （日本，韓国）	国際共同	社内報	評価資料
5	5.3.5.2.2	Phase 1/2 Study of E7080 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)（Protocol Number: E7080-J081-202）Clinical Study Report Addendum	エーザイ株式会社	2009.7-2015.8	14施設 （日本，韓国）	国際共同	社内報	評価資料

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.5.3.1	レンバチニブメシル酸塩の有効性に関する解析	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
2	5.3.5.3.2	レンバチニブメシル酸塩の安全性に関する解析	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
3	5.3.5.3.3	データの更新に基づくレンバチニブメシル酸塩の有効性に関する解析	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
4	5.3.5.3.4	データの更新に基づくレンバチニブメシル酸塩の安全性に関する解析	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料

5.3.6　市販後の使用成績に関する報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.6.1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 （報告回数：第4回，調査対象期間2016年8月13日～2017年2月12日）	エーザイ株式会社	2016.8-2017.2	—	国内	社内報	—

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.7.1	症例一覧表（国際共同304試験）	Eisai Inc.	2013.3-2016.11	183施設（米国，日本等）	国際共同	社内報	評価資料
2	5.3.7.2	症例一覧表（国際共同202試験；第1相）	エーザイ株式会社	2009.7-2015.8	2施設（日本）	国際共同	社内報	評価資料
3	5.3.7.3	症例一覧表（国際共同202試験；第2相）	エーザイ株式会社	2009.7-2015.8	14施設（日本，韓国）	国際共同	社内報	評価資料
4	5.3.7.4	有害事象一覧表（国際共同304試験）	Eisai Inc.	2013.3-2016.11	183施設（米国，日本等）	国際共同	社内報	評価資料
5	5.3.7.5	有害事象一覧表（国際共同202試験；第1相）	エーザイ株式会社	2009.7-2015.8	2施設（日本）	国際共同	社内報	評価資料
6	5.3.7.6	有害事象一覧表（国際共同202試験；第2相）	エーザイ株式会社	2009.7-2015.8	14施設（日本，韓国）	国際共同	社内報	評価資料
7	5.3.7.7	重篤な有害事象一覧表（国際共同304試験）	Eisai Inc.	2013.3-2016.11	183施設（米国，日本等）	国際共同	社内報	評価資料
8	5.3.7.8	重篤な有害事象一覧表（国際共同202試験；第1相）	エーザイ株式会社	2009.7-2015.8	2施設（日本）	国際共同	社内報	評価資料
9	5.3.7.9	重篤な有害事象一覧表（国際共同202試験；第2相）	エーザイ株式会社	2009.7-2015.8	14施設（日本，韓国）	国際共同	社内報	評価資料
10	5.3.7.10	臨床検査値異常値一覧表（国際共同304試験）	Eisai Inc.	2013.3-2016.11	183施設（米国，日本等）	国際共同	社内報	評価資料

11	5.3.7.11	臨床検査値異常値一覧表（国際共同202試験；第1相）	エーザイ株式会社	2009.7-2015.8	2施設 （日本）	国際共同	社内報	評価資料
12	5.3.7.12	臨床検査値異常値一覧表（国際共同202試験；第2相）	エーザイ株式会社	2009.7-2015.8	14施設 （日本，韓国）	国際共同	社内報	評価資料

5.4　参考文献

番号	タイトル
1	Blazeby JM, Currie E, Zee BCY, Chie WC, Poon RT, Garden OJ. Development of a questionnaire module to supplement the EORTC QLQ-C30 to assess quality of life in patients with hepatocellular carcinoma, the EORTC QLQ-HCC18. Eur J Cancer 2004;40:2439-44.
2	Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases.Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53(3):1020-2.
3	Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung IK, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2015;33(2):172–9.
4	Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10(1):25-34.
5	Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31(32):4067–75.
6	Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. Trends Pharmacol Sci. 2001;22(4):201-7.
7	Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. Nat Rev Cancer. 2008;8(8):579-91.
8	El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2011 22;365(12):1118-27.
9	European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56(4):908-43.
10	Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669-76.
11	Finn RS, Zhu AX. Targeting angiogenesis in hepatocellular carcinoma: focus on VEGF and bevacizumab. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9(4):503-9.
12	Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score fo the EORTC QLQ-C30 is robust. J Clin Epidemiol 2016;69:79-88.

番号	タイトル
13	Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(10):617-24.
14	Gu Q, Zhang B, Sun H, Xu Q, Tan Y, Wang G, et al. Genomic characterization of a large panel of patient-derived hepatocellular carcinoma xenograft tumor models for preclinical development. Oncotarget. 2015;6(24):20160-76.
15	Hattori K, Heissig B, Wu Y, Dias S, Tejada R, Ferris B, et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1 (+) stem cells from bone-marrow microenvironment. Nat Med. 2002;8(8):841-9.
16	Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998;279(5350):577-80.
17	Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. Gastroenterology. 2003;125(3):660-7.
18	Huang X, Yu C, Jin C, Kobayashi M, Bowles CA, Wang F, et al. Ectopic activity of fibroblast growth factor receptor 1 in hepatocytes accelerates hepatocarcinogenesis by driving proliferation and vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. Cancer Res. 2006;66(3):1481-90.
19	Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, Ikeda M, Okusaka T, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 2017;52(4):512-9.
20	Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon R, Raoul JL, Philip P, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. J Clin Oncol. 2013;31(28):3517–24.
21	Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer. 2006;6(4):292-306.
22	Laakkonen P, Waltari M, Holopainen T, Takahashi T, Pytowski B, Steiner P, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 is involved in tumor angiogenesis and growth. Cancer Res. 2007;67(2):593-9.
23	Lee HJ, Kang HJ, Kim KM, Yu ES, Kim KH, Kim SM, et al. Fibroblast growth factor receptor isotype expression and its association with overall survival in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol. 2015;21(1):60-70.
24	Lieu C, Heymach J, Overman M, Tran H, Kopetz S. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis. Clin Cancer Res. 2011;17(19):6130-9.
25	Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG. Antiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents. Cancer Treat Rev. 2014;40(4):548-57.
26	Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. ; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008 24;359(4):378-90.

番号	タイトル
27	Matsui J, Wakabayashi T, Asada M, Yoshimatsu K, Okada M. Stem cell factor/c-kit signaling promotes the survival, migration, and capillary tube formation of human umbilical vein endothelial cells. J Biol Chem. 2004;279(18):18600-7.
28	Murakami M, Nguyen LT, Hatanaka K, Schachterle W, Chen PY, Zhuang ZW, et al. FGF-dependent regulation of VEGF receptor 2 expression in mice. J Clin Invest. 2011;121(7):2668-78.
29	Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. Hepatol Int. 2010 18;4(2):439-74.
30	Oseini AM, Roberts LR. PDGFRα: a new therapeutic target in the treatment of hepatocellular carcinoma? Expert Opin Ther Targets. 2009;13(4):443-54.
31	Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. Stat Med. 1998;17(24):2815-34. Erratum in Stat Med. 2004 Jun 15;23(11):1817.
32	Phay JE, Shah MH. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(24):5936-41.
33	Repana D, Ross P. Targeting FGF19/FGFR4 pathway: A novel therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma. Diseases. 2015;3:294-305.
34	Rothmann M, Li N, Chen G, Chi GYH, Temple RT, Tsou HH. Design and analysis of non-inferiority mortality trials in oncology. Stat Med. 2003;22(2):239-64.
35	Sherman M, Mazzaferro V, Amadori D, Seitz J, Moscovici M, Shan M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and vascular invasion or extrahepatic spread: A subanalysis from the SHARP trial. J Clin Oncol 26: 2008 (Suppl May 20) abstr 4584.
36	Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. Cell. 2010;140(4):460-76.
37	Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10(2):116-29.
38	van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide version 5.1.
39	Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. Nat Rev Cancer. 2002;2(7):543-9.
40	Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. Nat Rev Clin Oncol. 2011 May;8(5):292-301.

番号	タイトル
41	日本肝臓学会編. 肝癌診療ガイドライン2013年版. 東京: 金原出版株式会社. 2013.
42	日本肝臓学会編. 肝癌診療マニュアル第3版. 東京: 医学書院. 2015.
43	厚生労働省. 平成26年患者調査. 2015.
44	厚生労働省. 平成26年人口動態調査. 2015.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

3.2.S	原薬
3.2.P	製剤
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

第4部　非臨床試験報告書

4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験

第5部　臨床試験報告書

5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書