目次

2.5. 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬学的分類 5
2.5.1.2 肝細胞癌の臨床的・病態生理学的側面 5
2.5.1.2.1 肝細胞癌の疫学 5
2.5.1.2.2 肝細胞癌の治療の現状 6
2.5.1.3 臨床開発計画 8
2.5.1.3.1 臨床データパッケージ 8
2.5.1.3.2 国際共同 202 試験 8
2.5.1.3.3 国際共同 304 試験 8
2.5.1.3.4 対面助言相談 9
2.5.1.3.5 臨床試験の標準的方法との一致点，不一致点 9
2.5.1.4 GCP に関する陳述 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 10
2.5.3.2 ヒトでの検討 10
2.5.3.2.1 国際共同 304 試験で設定した用法・用量の設定根拠 10
2.5.3.2.2 肝細胞癌患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果 10
2.5.3.2.3 薬物動態に及ぼすがん腫の影響 11
2.5.3.2.4 薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響 11
2.5.3.2.5 薬物動態に及ぼす人種の影響 11
2.5.3.2.6 暴露量と有効性の関係 11
2.5.3.2.7 暴露量と有害事象の関係 11
2.5.4 有効性の概括評価 13
2.5.4.1 有効性評価対象試験の概略 13
2.5.4.2 被験者背景 15
2.5.4.2.1 国際共同 304 試験 15
2.5.4.2.2 国際共同 202 試験 18
2.5.4.3 肝細胞癌に対する本薬の有効性 19
2.5.4.3.1 国際共同 304 試験 19
2.5.4.3.2 国際共同 202 試験 36
2.5.4.4 有効性のまとめ 37
2.5.5 安全性の概括評価 38
2.5.5.1 安全性の評価方法 38
2.5.5.1.1 解析対象集団 38
2.5.5.1.2 安全性評価項目 38

2.5.5.1.3 集計方法 39
2.5.5.2 被験者集団の特徴及び暴露の程度 39
2.5.5.2.1 本薬の休薬・減量基準 39
2.5.5.2.2 治験薬の暴露状況 41
2.5.5.3 有害事象 44
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象 44
2.5.5.3.2 Grade 3 以上の有害事象 47
2.5.5.3.3 死亡 49
2.5.5.3.4 重篤な有害事象 49
2.5.5.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 52
2.5.5.3.6 治験薬の休薬又は減量に至った有害事象 53
2.5.5.3.7 特に関心のある有害事象 53
2.5.5.3.8 開始用量別の有害事象 61
2.5.5.3.9 発現時期別の有害事象 62
2.5.5.3.10 臨床検査値異常 62
2.5.5.3.11 安全性に関するその他の観察項目 63
2.5.5.4 妊婦，産婦，授乳婦への使用 64
2.5.5.5 過量投与 64
2.5.5.6 市販後の使用経験 64
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 64
2.5.6.1 本薬のベネフィット 64
2.5.6.1.1 切除不能な肝細胞癌患者に対しソラフェニブ群と比較して OS の非劣性を検証した 65
2.5.6.1.2 切除不能な肝細胞癌患者に対しソラフェニブ群と比較して PFS，TTP，ORR において統計学的に有意かつ臨床的意義のある改善を示した 65
2.5.6.1.3 切除不能な肝細胞癌患者に対しソラフェニブ群と比較して QoL の複数の項目で良好な結果が認められた 66
2.5.6.1.4 簡便な服薬 66
2.5.6.2 本薬のリスク 66
2.5.6.2.1 高血圧事象 67
2.5.6.2.2 肝性脳症事象 67
2.5.6.3 総合評価 68
2.5.7 参考文献 69

臨床に関する概括評価の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AFP	α-fetoprotein	–
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
AUC	area under the concentration–time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer	–
BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	–
BOR	best overall response	最良総合効果
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CL/F	apparent total clearance following oral administration	みかけのクリアランス
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
CR	complete response	完全奏効
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	–
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	–
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension	–
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
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する省令
GGT	gamma-glutamyltransferase	–
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	health-related quality of life	–
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IxRS	interactive voice/web response system	自動音声／ウェブ応答システム
Ki	inhibition constance	阻害定数
KIT	–	幹細胞因子受容体
LCL	lower confindence limit	下側信頼限界
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴断層撮影
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
Na	sodium	ナトリウム
NE	not evaluable	評価不能
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
PDGF	platelet derived growth factor	血小板由来増殖因子
PDGFR	platelet derived growth factor receptor	血小板由来増殖因子受容体
PEI	percutaneous ethanol injection	経皮的エタノール注入療法
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	partial response	部分奏効
QD	once a day	1 日 1 回
QLQ	quality of life questionnaire	–
QoL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
RET	–	Rearranged during transfection がん原遺伝子
RFA	radiofrequency ablation	ラジオ波焼灼法
SD	stable disease	安定
SY	subject year	–
TACE	transcatheter arterial chemoembolization	肝動脈化学塞栓療法
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory values	臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常
TTP	time to progression	無増悪期間
UCL	upper confindence limit	上側信頼限界
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
WHO	United Nations World Health Organization	世界保健機関

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬学的分類

レンバチニブメシル酸塩（以下，本薬）はエーザイ筑波研究所で創製されたマルチキナーゼ阻害剤である。血管内皮増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR1～3）及び Rearranged during transfection がん原遺伝子（RET）に対し，阻害定数（K_i）約 1 nmol/L の強力な阻害活性を示すほか，線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR1～4），血小板由来増殖因子（PDGF）受容体（PDGFR）の一つである PDGFRα，及び幹細胞因子受容体（KIT）に対しても強力な阻害活性を示す。標的キナーゼ（VEGFR2，FGFR1）と本薬との複合体の X 線結晶構造解析等から，本薬はソラフェニブを含む既存のマルチキナーゼ阻害剤とは異なる結合様式によりキナーゼ阻害作用を発揮することが示されている。

VEGFR は，血管内皮細胞等で発現し，VEGF により惹起される VEGFR シグナルは生理的あるいは腫瘍組織等における病的な血管新生及びリンパ管新生に重要な役割を担っている（Ferrara N, et al., 2003; Ellis LM and Hicklin DJ, 2008; Hattori K, et al., 2002; Laakkonen P, et al., 2007; Tammela T and Alitalo K, 2010）。血管内皮細胞は FGFR も発現しており，がん細胞等から産生される FGF により惹起される FGFR シグナルは VEGFR シグナルと協働して腫瘍血管新生に関与している（Cross MJ and Claesson-Welsh L, 2001; Lieu C, et al., 2011; Murakami M, et al., 2011; Limaverde-Sousa G, et al., 2014）。FGFR，PDGFRα，RET 及び KIT はそれぞれ腫瘍血管新生，腫瘍増殖，あるいはその両者への関与が知られており（Turner N and Grose R, 2010; Matsui J, et al., 2004; Hirota S, et al., 1998; Williams D, 2002; Kondo T, et al., 2006; Phay JE and Shah MH, 2010; Gild ML, et al., 2011; Hirota S, et al., 2003; Oseini AM and Roberts LR, 2009），これらの受容体チロシンキナーゼを同時に阻害することは効果的な抗がん療法となる可能性がある。

肝細胞癌は腫瘍血管網が発達した典型的な多血性腫瘍（Finn RS and Zhu AX, 2009）であることから，VEGFR シグナルを標的とする血管新生阻害療法が注目され（Zhu AX, et al., 2011），ソラフェニブが承認されている。肝細胞癌の悪性形質には FGFR シグナルも関与しているとの報告があり（Huang X, et al., 2006; Gu Q, et al., 2015; Lee HJ, et al., 2015; Repana D and Ross P, 2015），VEGFR シグナル及び FGFR シグナル等を標的とする本薬は肝細胞癌に対する有効な治療法を提供できると期待される。

2.5.1.2 肝細胞癌の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 肝細胞癌の疫学

原発性肝癌は肝細胞癌と肝内胆管癌に大別され，国内では肝細胞癌が 90%以上を占めている。最近の調査報告によると，国内の肝細胞癌の患者数は約 42,000 人（厚生労働省，2015），年間の死亡者数は約 26,000 人と報告されている（厚生労働省，2015）。

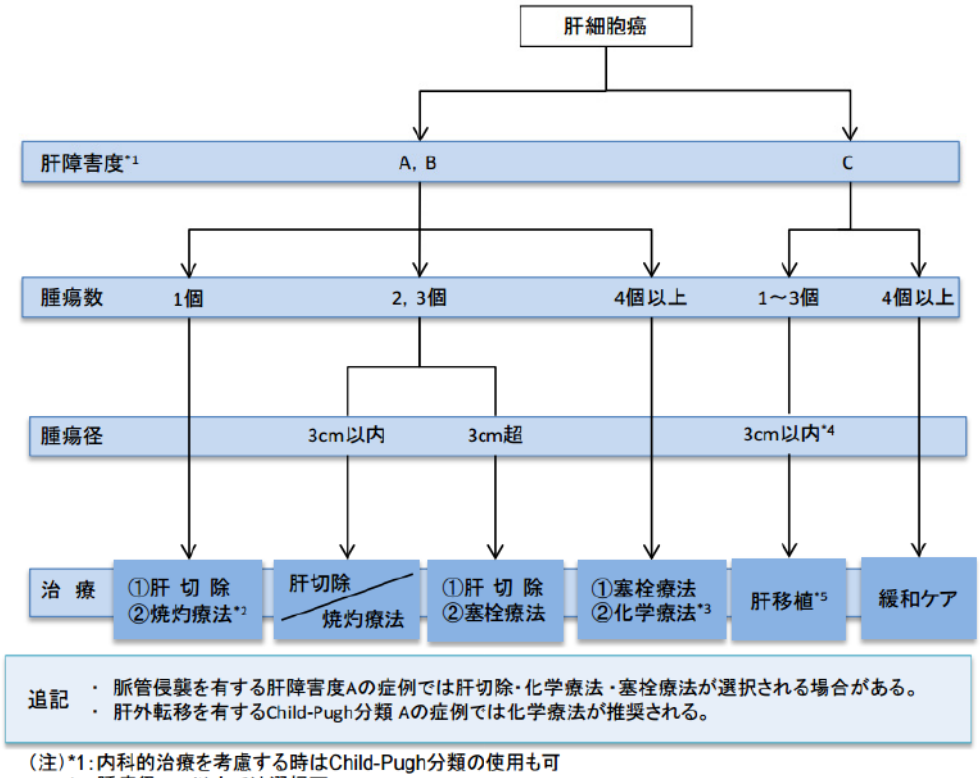
肝細胞癌は，主として B 型又は C 型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎及び肝硬変に強く関連しており，B 型及び C 型肝炎ウイルスのいずれかの保因者は最もリスクが高いといえる（El-Serag HB, et al., 2011）。国内では欧米と同様に C 型肝炎由来の肝細胞癌が多いが，中国や韓国を始めとするアジア地域では B 型肝炎由来の肝細胞癌が多い（EASL-EORTC, 2012）。その他の危険因子としては，男性，高齢，アルコール摂取，alpha-fetoprotein（AFP）高値，血小板数低値が

挙げられる（日本肝臓学会，2015）。肝細胞癌による自覚症状はほとんど無いが，慢性肝炎や肝硬変による食欲不振，消化器症状，黄疸及び浮腫などの症状を伴う場合がある。

2.5.1.2.2 肝細胞癌の治療の現状

肝細胞癌に対する治療は主として外科切除，焼灼療法（ラジオ波焼灼等），塞栓療法（肝動脈化学塞栓療法［TACE］等），化学療法及び肝移植等の中から選択される。国内では，エビデンスに基づく標準的な治療アルゴリズムとして，肝癌診療ガイドラインの治療アルゴリズムが用いられる（図 2.5.1-1）（日本肝臓学会，2013）。肝障害度又は Child-Pugh A, B の患者において腫瘍数，腫瘍径を鑑みて限局と考えられる場合，根治治療として外科切除又は焼灼療法が選択される。これらの根治治療の対象とならない場合，塞栓療法の一つである TACE が主に選択されるが，TACE 不応例／不適格例の場合，Child-Pugh A の患者にはソラフェニブの投与が推奨される。肝障害度又は Child-Pugh C の患者には腫瘍数，腫瘍径を鑑みて肝移植又は緩和ケアを検討する。欧米では Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）分類（図 2.5.1-2）に基づく治療方針が推奨されている（EASL-EORTC, 2012; Bruix J, et al., 2011）。その治療方針は日本と概ね同じであり，Child-Pugh A, B の患者に対しては全身状態，肝内腫瘍数及び腫瘍径に応じて外科切除，肝移植又はラジオ波焼灼療法等の根治治療を行う。根治治療の対象とならない場合，BCLC 分類の stage B の患者（肝内多発例）には TACE を行う。stage B の TACE 不応又は stage C（門脈侵襲例，リンパ節転移例，遠隔転移例，全身状態が不良な例）の場合，Child-Pugh A の患者にはソラフェニブの投与が推奨されている。ソラフェニブの投与対象は日本と概ね同じである。なお，アジアにおける治療方針も日本，欧米と概ね同様である（Omata M, et al., 2010）。

切除不能な肝細胞癌に対する薬物治療は限られており，2017 年 5 月現在，ソラフェニブ以外に標準的な全身化学療法は国内に存在しない。また，ソラフェニブの無増悪期間（TTP）の中央値は 2.8～5.5 ヵ月と半年に満たず，全生存期間（OS）の中央値は 6.5～10.7 ヵ月と半年～1 年程度であることが報告されており（Cheng AL, et al., 2009；Llovet JM, et al., 2008），ソラフェニブによる治療を行った場合でもその予後は不良である。また，ソラフェニブはプラセボと比較して quality of life を考慮した臨床症状悪化までの期間が短い傾向にあったことが報告されている（Llovet JM, et al., 2008）。ソラフェニブは重度の手掌・足底発赤知覚不全症候群等の副作用により，治療の中断を余儀なくされる場合も多い。以上より，肝細胞癌に対する薬物治療のニーズは満たされておらず，新たな薬剤の開発が求められている。



（注）*1：内科的治療を考慮する時はChild-Pugh分類の使用も可
*2：腫瘍径3cm以内では選択可
*3：経口投与や肝動注などがある
*4：腫瘍が1個では5cm以内
*5：患者年齢は65歳以下

図 2.5.1-1 肝細胞癌治療アルゴリズム

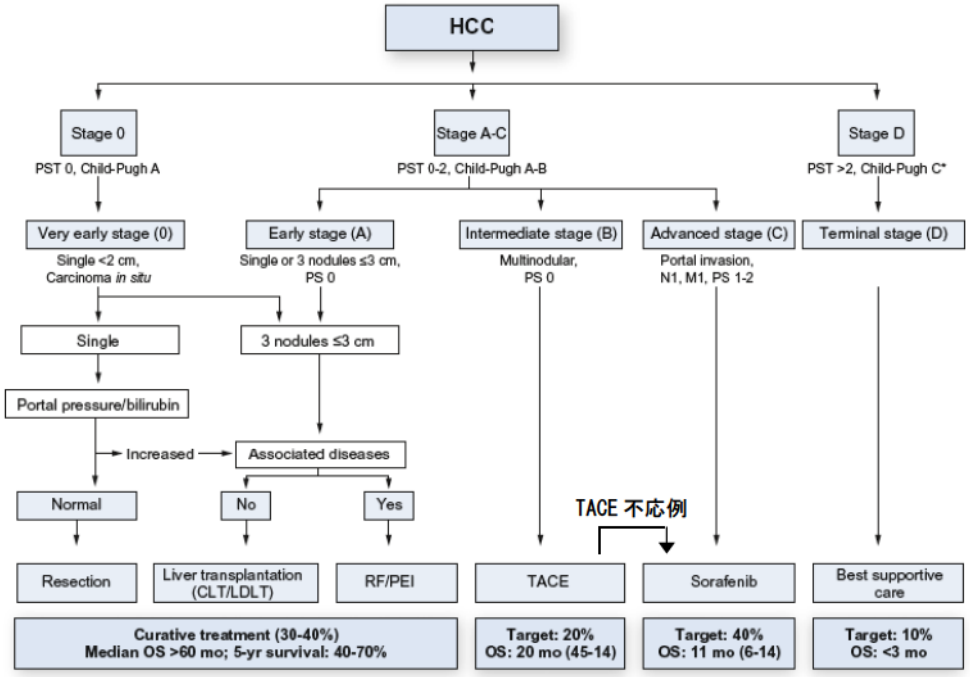


図 2.5.1-2 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)分類（一部改変）

2.5.1.3 臨床開発計画

2.5.1.3.1 臨床データパッケージ

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第 1/2 相試験（国際共同 202 試験）及び第 3 相試験（国際共同 304 試験）の計 2 試験の成績を評価資料とした。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	本薬の投与方法	被験者数	資料区分
第 1/2 相	国際共同 202 試験 [a]	第 1 相パート： 標準治療がない又は他に適切な治療法のない切除不能な肝細胞癌	第 1 相パート： MTD の決定，安全性及び薬物動態の評価	第 1 相パート： Child-Pugh スコア 5～6 [b]：12 又は 16 mg QD Child-Pugh スコア 7～8 [b]：8 又は 12 mg QD	20 [c]	評価
		第 2 相パート： 全身化学療法又は肝動注化学療法歴が 1 レジメン以内の切除不能な肝細胞癌	第 2 相パート： 有効性，安全性及び薬物動態の評価	第 2 相パート： 12 mg QD	46 [c]	
第 3 相	国際共同 304 試験 [d]	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌	有効性，安全性及び薬物動態の評価	体重 60 kg 以上：12 mg QD 体重 60 kg 未満：8 mg QD	954 [e]	評価

MTD=最大耐量，QD=1 日 1 回投与

a: 第 1 相パートは日本のみで実施。第 2 相パートは日本及び韓国で実施。

b: Child-Pugh スコア 5～6 は Child-Pugh A，Child-Pugh スコア 7～8 は Child-Pugh B。

c: 登録例数。

d: 日本，米国，欧州，アジア等が参加。

e: 無作為化例数。本薬群は 478 例

2.5.1.3.2 国際共同 202 試験

本試験は，切除不能な肝細胞癌を対象とした，単一群，非盲検の第 1/2 相試験である。4 週間を 1 サイクルとして本薬を 1 日 1 回投与した。第 1 相パートでは，標準治療がない又は他に適切な治療法のない被験者を対象に Child-Pugh スコア別に MTD を検討した。初回投与量 12 mg から検討した結果，Child-Pugh スコア 5～6（Child-Pugh A）では 12 mg，Child-Pugh スコア 7～8（Child-Pugh B）では 8 mg が MTD となった。

第 2 相パートでは，全身化学療法又は肝動注化学療法歴が 1 レジメン以内の Child-Pugh A の被験者を対象に 1 日 1 回 12 mg が投与され，本薬の有効性が示された。発現した副作用は，休薬・減量等で管理可能であった。

2.5.1.3.3 国際共同 304 試験

本試験は，全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌を対象とした，ソラフェニブ対照の無作為化，非盲検の非劣性第 3 相試験である。本試験では Child-Pugh A の被験者を対象として，本薬とソラフェニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした。本試験では 4 週間を 1 サイクルとして本薬又はソラフェニブを投与した。本薬群では開始用量として体重 60 kg 以上の被験者に本薬 12 mg を 1 日 1 回，体重 60 kg 未満の被験者に本薬 8 mg を 1 日 1 回投与した。ソラフェニブ群ではソラフェニブ 400 mg を 1 日 2 回投与した。

主要評価項目である OS において，本薬群はソラフェニブ群と比較して非劣性を統計学的に検

証した。発現した副作用は，休薬・減量等で管理可能であった。

2.5.1.3.4 対面助言相談

2.5.1.3.4.1 医薬品第 2 相試験終了後相談

国際共同 304 試験の実施に際し，20[redacted] 年 [redacted] 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談を実施し，以下の点について協議した。

(1)[redacted]の妥当性について

(2)[redacted]について

[redacted]

(3)[redacted]方法について

[redacted]

(4)[redacted]の妥当性について

PMDA より，[redacted]との見解を得た。その他の事項については PMDA と合意に至った。

2.5.1.3.5 臨床試験の標準的方法との一致点，不一致点

抗腫瘍効果の判定には Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）又はその邦訳，及びその改変版である modified RECIST を用いた。国際共同 202 試験においてはこれらに加え，modified 世界保健機関（WHO）基準を探索的に抗腫瘍効果判定基準の一つとして用いた。また，有害事象評価にあたっては，「Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）」又は邦訳にあたる「有害事象共通用語規準日本語訳」を用いた。RECIST 及び CTCAE の版については，各試験の計画立案時に最新の版を使用した。

なお，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 1101001 号平成 17 年 11 月 1 日）に準じて試験デザイン等を設定した。

2.5.1.4 GCP に関する陳述

全ての臨床試験において，国内では薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（GCP）又は医薬品規制調和国際会議（ICH） ガイドラインに則って実施された。外国では，ICH-GCP 及び実施国の GCP 基準に則って実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学に関する資料は初回申請時に提出しており，製剤及び生物学的同等性試験

についての新たな追加資料はない。また，生体試料の分析法の変更はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

新たな追加資料なし。

2.5.3.2 ヒトでの検討

2.5.3.2.1 国際共同 304 試験で設定した用法・用量の設定根拠

国際共同 304 試験の用法・用量は国際共同 202 試験の結果を基に設定した。以下に国際共同 304 試験で設定した用法・用量の設定根拠を示す。

国際共同 202 試験の第 2 相パートは，第 1 相パートの安全性の結果に基づき，Child-Pugh A の被験者を対象に本薬 12 mg を 1 日 1 回投与した。試験終了後の解析において，以下の結果が得られた。

第 2 相パートの約半数の被験者が，第 1 サイクル中（試験早期）に発現した有害事象による本薬の減量又は中止を必要とした。試験早期の有害事象による本薬の減量又は中止を必要とした群と必要としなかった群のベースラインの体重の中央値はそれぞれ 54.3 kg 及び 67.6 kg であり，本薬の減量又は中止を必要とした群ではベースラインの体重が低い傾向にあった。また，本薬の減量又は中止を必要とした群では，必要としなかった群と比較してレンバチニブの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は約 1.4 倍高かった。肝細胞癌患者を含む臨床第 1 相及び第 2 相試験の母集団薬物動態解析の結果，肝細胞癌患者ではベースライン時の体重とレンバチニブの AUC は強い相関を示し，体重の低い患者ではレンバチニブの AUC が高い傾向を示した。

以上より，国際共同 202 試験の第 2 相パートで認められた試験早期の有害事象による本薬の減量又は中止の一つの要因として，体重が低い被験者に対するレンバチニブの高暴露が考えられた。そのためベースライン時の体重による本薬の用量調整を検討したところ，体重 60 kg 以上の被験者は 1 日 1 回 12 mg，体重 60 kg 未満の被験者は 1 日 1 回 8 mg（国際共同 304 試験で設定した用法・用量）を用いることで，体重が低い被験者に対するレンバチニブの高暴露を回避し，体重 60 kg 以上及び未満の両集団における暴露量範囲を概ね同程度に調整できると考えられた。さらに，国際共同 202 試験の第 2 相パートにおいて，レンバチニブの AUC と無増悪期間には明確な関係が認められなかったため，本薬の用量を体重で調整することによって，有効性に対する影響は無いと考えられた。

2.5.3.2.2 肝細胞癌患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果

肝細胞癌患者を対象とした臨床第 3 相試験を含めた母集団薬物動態解析の結果，レンバチニブの薬物動態は初回申請時に示した母集団薬物動態モデルである一次速度の吸収過程及び 1 次速度の消失過程を有する 3–コンパートメントモデルに適合した。みかけのクリアランス（CL/F）は体重の減少に伴い減少し，初回申請時に CL/F に対する影響が認められた共変量である基準値上限を超えるアルカリホスファターゼ濃度，30 g/L 未満のアルブミン濃度，がん患者か否か，さらに本解析で新たに検討した肝細胞癌患者か否かにより影響を受けた。しかし，今回検討を行った共変量のうち体重以外の影響については，その影響の程度は小さく，臨床的意義はないと

考えられた。

国際共同 304 試験では，開始用量をベースライン時の体重が 60 kg 以上の場合は 12 mg 1 日 1 回経口投与，60 kg 未満の場合は 8 mg 1 日 1 回経口投与とした結果，開始用量 12 mg の被験者及び開始用量 8 mg の被験者のレンバチニブの暴露量は概ね同程度であった。CL/F は体重により影響を受けるものの，本薬の開始用量を上記のとおり体重で調整することで，暴露量は肝細胞癌患者の体重によらず概ね同程度になると考えられる。

2.5.3.2.3 薬物動態に及ぼすがん腫の影響

初回申請時に，甲状腺癌患者を対象とした臨床第 3 相試験を含めた母集団薬物動態解析の結果，がん腫（甲状腺癌／その他の固形がん）による薬物動態に及ぼす影響は認められていない。

今回，肝細胞癌患者を対象とした臨床第 3 相試験を含めた母集団薬物動態解析の結果，肝細胞癌患者の CL/F はその他のがん患者と比較して約 13%小さくなるものの，CL/F の個体間変動（約 25%）の範囲内であり，これまでの結果と同様，がん腫による薬物動態に及ぼす影響の臨床的意義はないと考えられた。

2.5.3.2.4 薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響

初回申請時に，高度の肝機能障害を有する被験者ではレンバチニブの暴露量が高くなり開始用量の減量を考慮する必要があると考えられるものの，軽度及び中等度肝機能障害により，レンバチニブの薬物動態に臨床的な意味のある影響を与えないことが示されている。

肝細胞癌患者を対象とした国際共同 202 試験で，Child-Pugh スコアの異なる 2 グループ（Child-Pugh スコア 5～6 又は 7～8）で肝機能障害の薬物動態に及ぼす影響について検討したところ，これまでの結果と同様，グループ間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.5.3.2.5 薬物動態に及ぼす人種の影響

初回申請時に，本薬の薬物動態に人種による大きな影響は認められていない。今回，肝細胞癌患者を対象とした臨床第 3 相試験を含めた母集団薬物動態解析の結果から，これまでの結果と同様，肝細胞癌患者においてもレンバチニブの薬物動態に人種による大きな影響は認められなかった。

2.5.3.2.6 暴露量と有効性の関係

肝細胞癌患者を対象とした国際共同 304 試験の本薬群を対象に，レンバチニブの暴露量と全生存期間の関係について探索的に評価した結果，レンバチニブの暴露量と全生存期間に明らかな関連性はないと考えられた。

2.5.3.2.7 暴露量と有害事象の関係

肝細胞癌患者を対象とした国際共同 304 試験の本薬群を対象に，レンバチニブの暴露量と有害事象発現の関係を探索的に評価した結果，食欲減退については，レンバチニブの暴露量の増加とともに有意に発現率が上昇する傾向が認められ，レンバチニブの暴露量との関連性が示唆された。その他の有害事象については，国際共同 304 試験の暴露量範囲において，レンバチニ

ブの暴露量との明らかな関連性は認められなかった。

本薬の処置を必要とした有害事象（本薬の投与中止に至った有害事象，減量に至った有害事象，休薬に至った有害事象）の発現例数及び発現率について，レンバチニブの暴露量との関係を評価した結果，本薬の減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象については，レンバチニブの暴露量の増加とともに発現率が有意に上昇する傾向が認められ，レンバチニブの暴露量との関連性が示唆された。本薬の投与中止に至った有害事象については，国際共同 304 試験の暴露量範囲において，レンバチニブの暴露量との明らかな関連性は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

本薬の有効性は，肝細胞癌患者を対象とした第 3 相試験（国際共同 304 試験）及び第 1/2 相試験（国際共同 202 試験）の計 2 試験の成績に基づき評価した。国際共同 304 試験については，全体集団の成績の他に，日本人集団（国内の治験実施医療機関から登録された被験者）における成績についても評価した。国際共同 202 試験については，第 2 相パートを有効性評価の対象とした。

2.5.4.1 有効性評価対象試験の概略

有効性の評価対象とした 2 試験の概略を表 2.5.4-1 に示した。

国際共同 304 試験は，全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌を対象とした，ソラフェニブ対照の無作為化，非盲検の非劣性第 3 相試験である。地域（地域 1：アジア太平洋地域，2：欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域），肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移（あり，なし），ECOG-PS（0，1），及び体重（60kg 未満，60kg 以上）に基づいて登録時に層別し，本薬群とソラフェニブ群に 1:1 で無作為に割り付けた。国際共同 202 試験は，切除不能な肝細胞癌を対象とした，単一群，非盲検の第 1/2 相試験である。

国際共同 304 試験及び国際共同 202 試験の第 2 相パートでは共に，Child-Pugh A，ECOG-PS 0 又は 1 の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした。国際共同 304 試験では，全身化学療法歴のない被験者を対象に，本薬群では体重 60 kg 以上の被験者に本薬 12 mg を 1 日 1 回，体重 60 kg 未満の被験者に本薬 8 mg を 1 日 1 回投与した。国際共同 202 試験の第 2 相パートでは，全身化学療法又は肝動注化学療法歴が 1 レジメン以内の被験者を対象に体重によらず本薬 12mg を 1 日 1 回投与した。

有効性の主要評価項目は国際共同 304 試験では OS とし，国際共同 202 試験では TTP とした。本項では，有効性評価項目として，OS，無増悪生存期間（PFS），TTP，客観的奏効率（ORR）を含む抗腫瘍効果及び Quality of Life（QoL）を示した。PFS をはじめとする画像評価に基づく有効性評価において，国際共同 304 試験では modified RECIST による主治医評価の結果を示し，国際共同 202 試験の第 2 相パートでは modified RECIST による第三者判定の結果を示した。

有効性の主要な解析対象集団は，国際共同 304 試験では Full Analysis Set（FAS），国際共同 202 試験の第 2 相パートでは Per Protocol Set（PPS）であったが，本項では国際共同 202 試験の有効性は国際共同 304 試験と同じ FAS の結果を示した。

表 2.5.4-1 有効性評価対象試験の概略

	国際共同 304 試験 （第 3 相試験）	国際共同 202 試験 （第 1/2 相試験［第 2 相パート］）
試験デザイン 対照の種類	非盲検，無作為化 ソラフェニブ対照	非盲検 単一群
対象患者	【選択基準】 ・切除不能な肝細胞癌と確定診断されている患者 ・modified RECIST 基準により，測定可能な標的病変を少なくとも 1 つ有する患者 ・Child-Pugh A（スコア 5～6） ・ECOG-PS：0 又は 1 ・18 歳以上の男女 【除外基準】 ・過去に進行性／切除不能な肝細胞癌に対する全身化学療法（VEGF 阻害剤を含む）又は全身化学療法の治験薬（本薬を含む）の投与歴を有する患者。ただし，局所の肝動注化学療法を受けている患者は適格とした。	【選択基準】 ・臨床的に進行性肝細胞癌（造影 CT／MRI によって，早期腫瘍濃染が確認され，画像上典型的な肝細胞癌所見を呈したもの）と診断された患者 a) 肝切除術，局所療法（PEI，RFA 等）又は肝動脈化学側線療法で完全壊死が見込めない原発性又は再発性肝細胞癌 b) 適切な治療法がない肝細胞癌 ・modified RECIST 基準により，測定可能な病変を少なくとも 1 ヵ所以上を有する患者（非リンパ節においては 15 mm 以上，リンパ節においては 20 mm 以上） ・Child-Pugh A（スコア 5～6） ・ECOG-PS：0 又は 1 ・20 歳以上 80 歳以下の男女 【除外基準】 ・全身化学療法又は肝動注化学療法を 2 レジメン以上施行した患者 ・本薬を含む血管新生阻害作用を有する治験薬（未承認薬を含む）の投与歴を有する患者
投与方法	本薬： ベースライン時の体重が 60 kg 以上の開始用量：12 mg QD を経口投与 ベースライン時の体重が 60 kg 未満の開始用量：8 mg QD を経口投与 ソラフェニブ： 1 回 400 mg BID を経口投与	本薬： 12 mg QD を朝に経口投与
本薬の減量方法	12 mg→ 8 mg→4 mg → 4 mg 隔日投与 [a]	12 mg→ 8 mg→4 mg

表 2.5.4-1 有効性評価対象試験の概略（続き）

	国際共同 304 試験 （第 3 相試験）	国際共同 202 試験 （第 1/2 相試験［第 2 相パート］）
有効性評価		
主要評価項目	OS	TTP
副次評価項目（探索的評価項目）	PFS，TTP，ORR，EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-HCC18，Generic 質問票 EQ-5D-3L による HRQoL，（DCR），（CBR）	PFS，ORR，DCR，OS
生存調査	12 週ごとに調査	治験終了時を基点として，必要に応じて調査
腫瘍評価方法	基準：modified RECIST 判定：主治医判定（主要な判定結果） 評価時期：無作為化日から増悪が確認されるまで 8 週間ごとに modified RECIST（肝外病変は RECIST 1.1）を用いて主治医が行った。	基準：modified RECIST 判定：第三者判定（主要な判定結果），主治医判定 評価時期：投与開始日から増悪が確認されるまで 8 週間ごとに modified RECIST を用いて主治医が行った。それに加えて，modified RECIST を用いて第三者判定を行った。
主要な解析対象集団	無作為に割り付けられた全ての被験者（FAS）	FAS のうち治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）

BID = twice daily，CBR = clinical benefit rate，CT = computerized tomography，DCR = disease control rate，ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status，EORTC= European Organisation for Research and Treatment of Cancer，EQ-5D = EuroQol 5 Dimension，FAS = Full Analysis Set，HRQoL = health related qual ity of life，MRI = magnetic resonance imaging，ORR = objective response rate，OS = overall survival，PEI = percutaneous ethanol infusion，PFS = progression-free survival，PPS=per protocol set，QD = once a day，QLQ = QoL Questionnaire，QoL = quality of life，RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RFA = radiofrequency ablation, TTP = time to progression. VEGF=vascular endothelial growth factor.

a:　さらに減量する場合には治験依頼者と協議することとした。

（表 2.7.3-2，表 2.7.3-3 を引用）

2.5.4.2　被験者背景

2.5.4.2.1　国際共同 304 試験

国際共同 304 試験の主要解析対象集団である FAS に対する主な被験者背景の要約を表 2.5.4-2 に，主な疾患特性を表 2.5.4-3 に示した。

被験者背景及び疾患特性について，本薬群とソラフェニブ群で概ね均衡が取れていた。しかし，予後因子である AFP や，ソラフェニブの効果予測因子と考えられる C 型肝炎において，ベースライン時の AFP 値が 200 ng/mL 以上の被験者（本薬群 222 例［46.4%］，ソラフェニブ群 187 例［39.3%］）は本薬群で多く，肝細胞癌発症の要因が C 型肝炎の被験者（本薬群 91 例［19.0%］，ソラフェニブ群 126 例［26.5%］）はソラフェニブ群で多かった。

また，日本人集団においても，本薬群とソラフェニブ群間の傾向は全体集団と概ね同様であった。

表 2.5.4-2 主な被験者背景の要約【国際共同 304 試験，FAS】

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	61.3 (11.69)	61.2 (12.01)	68.7 (9.97)	68.5 (9.85)
中央値	63.0	62.0	71.0	70.0
最小値，最大値	20, 88	22, 88	35, 86	33, 88
年齢の分布				
65 歳未満	270 (56.5)	283 (59.5)	18 (22.2)	30 (34.5)
65 歳以上 75 歳未満	150 (31.4)	126 (26.5)	42 (51.9)	31 (35.6)
75 歳以上	58 (12.1)	67 (14.1)	21 (25.9)	26 (29.9)
性別				
男性	405 (84.7)	401 (84.2)	65 (80.2)	72 (82.8)
女性	73 (15.3)	75 (15.8)	16 (19.8)	15 (17.2)
地域				
欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域 [a]	157 (32.8)	157 (33.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア太平洋地域 [a]	321 (67.2)	319 (67.0)	81 (100.0)	87 (100.0)
人種				
White	135 (28.2)	141 (29.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	7 (1.5)	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	334 (69.9)	326 (68.5)	81 (100.0)	87 (100.0)
Japanese	80 (16.7)	86 (18.1)	80 (98.8)	86 (98.9)
Chinese	158 (33.1)	157 (33.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
Other Asian	96 (20.1)	83 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaskan Native	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重 [b]（kg）				
平均値（標準偏差）	68.6 (16.32)	68.1 (13.90)	61.2 (11.59)	60.0 (10.28)
中央値	66.2	67.0	59.9	59.3
最小値，最大値	39, 142	39, 123	39, 92	42, 88
体重の分布 [b], n (%)				
60 kg 未満	153 (32.0)	146 (30.7)	41 (50.6)	46 (52.9)
60 kg 以上	325 (68.0)	330 (69.3)	40 (49.4)	41 (47.1)

FAS = Full Analysis Set.
分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の FAS に対する割合（%）
a: 欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域は北米，欧州（ロシア，イスラエルを含む），アジア太平洋地域は中国，香港，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，シンガポール，台湾，タイが含まれる。
b: 投与直前の値

（表 2.7.3-10 を引用）

表 2.5.4-3 主な疾患特性【国際共同 304 試験，FAS】

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
ECOG-PS				
0	304 (63.6)	301 (63.2)	76 (93.8)	75 (86.2)
1	174 (36.4)	175 (36.8)	5 (6.2)	12 (13.8)
Child-Pugh スコア				
5	368 (77.0)	357 (75.0)	58 (71.6)	67 (77.0)
6	107 (22.4)	114 (23.9)	23 (28.4)	20 (23.0)
7	3 (0.6)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
8	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
BCLC 分類				
Stage B	104 (21.8)	92 (19.3)	31 (38.3)	34 (39.1)
Stage C	374 (78.2)	384 (80.7)	50 (61.7)	53 (60.9)
腫瘍部位の数				
1	207 (43.3)	207 (43.5)	44 (54.3)	49 (56.3)
2	167 (34.9)	183 (38.4)	22 (27.2)	26 (29.9)
3 以上	103 (21.5)	86 (18.1)	15 (18.5)	12 (13.8)
肉眼的門脈侵襲				
あり	109 (22.8)	90 (18.9)	15 (18.5)	15 (17.2)
なし	369 (77.2)	386 (81.1)	66 (81.5)	72 (82.8)
肝外転移				
あり	291 (60.9)	295 (62.0)	41 (50.6)	45 (51.7)
なし	187 (39.1)	181 (38.0)	40 (49.4)	42 (48.3)
肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移				
あり	329 (68.8)	336 (70.6)	49 (60.5)	52 (59.8)
なし	149 (31.2)	140 (29.4)	32 (39.5)	35 (40.2)
最初の診断からの期間（月）				
平均値（標準偏差）	21.1 (30.17)	23.3 (34.66)	35.9 (40.83)	49.0 (47.40)
中央値	8.2	9.0	19.9	35.9
最小値，最大値	0, 180	0, 250	0, 180	1, 250

表 2.5.4-3 主な疾患特性【国際共同 304 試験，FAS】（続き）

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
肝細胞癌の要因				
B 型肝炎	251 (52.5)	228 (47.9)	23 (28.4)	19 (21.8)
C 型肝炎	91 (19.0)	126 (26.5)	37 (45.7)	49 (56.3)
アルコール性肝障害	36 (7.5)	21 (4.4)	10 (12.3)	6 (6.9)
その他	38 (7.9)	32 (6.7)	5 (6.2)	2 (2.3)
不明	62 (13.0)	69 (14.5)	6 (7.4)	11 (12.6)
ベースライン時の血清中 AFP 値（ng/mL）				
被験者数	471	463	80	86
平均値（標準偏差）	17507.5 (105137.39)	16678.5 (94789.46)	5192.7 (18693.13)	10338.0 (60348.86)
中央値	133.1	71.2	57.1	49.8
最小値，最大値	0, 1567470	0, 1446396	2, 108846	1, 530494
ベースライン時の血清中 AFP 値				
200 ng/mL 未満	255 (53.3)	286 (60.1)	50 (61.7)	59 (67.8)
200 ng/mL 以上	222 (46.4)	187 (39.3)	31 (38.3)	28 (32.2)
不明	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎又は C 型肝炎に対する併用治療の有無				
あり	163 (34.1)	149 (31.3)	16 (19.8)	14 (16.1)
前治療				
肝細胞癌に対する前治療	327 (68.4)	344 (72.3)	70 (86.4)	79 (90.8)
放射線療法	49 (10.3)	60 (12.6)	5 (6.2)	18 (20.7)

AFP = α-fetoprotein，BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer Stage，ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, FAS = Full Analysis Set.
分類別集計の数字は例数，（　）内は各投与群の FAS に対する割合（%）

（表 2.7.3-11 を引用）

2.5.4.2.2 国際共同 202 試験

国際共同 202 試験の被験者背景，疾患特性及び前治療歴は，FAS（46 例）と PPS（41 例）で概ね同様であった。FAS において，年齢の平均値は 64.9 歳，性別の割合は男性 33 例（71.7%），女性 13 例（28.3%）であった。ECOG-PS は，PS 0 が 38 例（82.6%），PS 1 が 8 例（17.4%）であった。Child-Pugh スコアは，スコア 5 が 39 例（84.8%），スコア 6 が 6 例（13.0%），スコア 7 が 1 例（2.2%）であった。ほとんどの被験者の肝腫瘍の数は，4 以上であった（35 例［76.1%］）。肝細胞癌の要因は，B 型肝炎が 15 例（32.6%），C 型肝炎が 27 例（58.7%），アルコール性肝障害が 2 例（4.3%），非アルコール性脂肪肝炎が 1 例（2.2%），その他（不明）が 2 例（4.3%）であった。BCLC 分類は，Stage B が 19 例（41.3%），Stage C が 27 例（58.7%）であった。ソラフェニブの全化学療法歴を有する被験者は 6 例（13.0%）であった。

2.5.4.3 肝細胞癌に対する本薬の有効性

2.5.4.3.1 国際共同 304 試験

本項では国際共同 304 試験における有効性の結果を記載した。特に記載がない限り，主要評価の解析に用いた FAS の全体集団（954 例）及び日本人集団（168 例）の結果を記載した。PFS をはじめとする画像評価に基づく有効性評価においては，mRECIST に基づく主治医判定の結果を記載した。各評価項目の部分集団解析においては，以下の分類に基づき評価した。

＜部分集団の分類＞
年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上），性別（男性，女性），地域（「アジア太平洋地域」，「欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域」）（中国，中国以外の地域），肉眼的門脈侵襲（あり，なし），肝外転移（あり，なし），肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移（あり，なし），ECOG-PS（0，1），体重（60 kg 未満，60 kg 以上），ベースライン時の血清中 AFP 値（200 ng/mL 未満，200 ng/mL 以上），肝細胞癌の要因（B 型肝炎，C 型肝炎，アルコール性肝障害），BCLC 分類（Stage B，Stage C），後治療（anticancer therapy，anticancer procedures，anticancer medication）

2.5.4.3.1.1 OS

国際共同 304 試験における主要評価項目である OS の結果を表 2.5.4-4 に，OS の Kaplan-Meier プロットの全体集団及び日本人集団を図 2.5.4-1 及び図 2.5.4-2 に示した。

全体集団において，ハザード比（95%信頼区間）は 0.92（0.79，1.06）であり，95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 1.08 を下回ったことから，本薬群はソラフェニブ群と比較して OS における非劣性を統計学的に検証した。優越性の統計学的基準は満たさなかったが，ハザード比の点推定値は 1 を下回っており，本薬群で数値的に良好な結果が示された（OS の中央値［95%信頼区間］：本薬群 13.6 ヵ月［12.1，14.9］，ソラフェニブ群 12.3 ヵ月［10.4，13.9］）。

日本人集団において，ハザード比は 0.90（95%信頼区間：0.62，1.29）であることから全体集団と同じ傾向を示した。

表 2.5.4-4 OS の結果【国際共同 304 試験】

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
イベント（死亡）例，例数（%）	351 (73.4)	350 (73.5)	60 (74.1)	70 (80.5)
打ち切り例，例数（%）	127 (26.6)	126 (26.5)	21 (25.9)	17 (19.5)
追跡不能	5 (1.0)	11 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
被験者の同意撤回	13 (2.7)	8 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
データカットオフ時の生存例	109 (22.8)	107 (22.5)	21 (25.9)	16 (18.4)
OS（月）				
中央値（95%信頼区間）[a]	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)	17.6 (12.2, 23.0)	17.8 (11.9, 19.5)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	6.9 (6.1, 7.8)	6.1 (5.3, 6.9)	8.4 (5.3, 11.3)	8.8 (6.2, 11.4)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	26.9 (24.5, 30.1)	25.4 (22.0, 30.2)	33.9 (26.9, 40.1)	26.7 (22.0, 35.7)
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[b, c]	0.92 (0.79, 1.06)		0.90 (0.62, 1.29)	
生存率（%）				
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	80.8 (76.9, 84.1)	75.2 (71.0, 78.8)	81.5 (71.2, 88.4)	85.0 (75.5, 91.0)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	55.0 (50.4, 59.4)	50.0 (45.4, 54.5)	63.0 (51.5, 72.4)	60.5 (49.4, 69.9)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	40.8 (36.3, 45.2)	36.6 (32.2, 41.0)	48.1 (36.9, 58.5)	48.9 (38.0, 58.9)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	29.9 (25.6, 34.2)	26.2 (22.1, 30.5)	39.4 (28.7, 49.8)	32.6 (23.0, 42.5)

FAS = Full Analysis Set, OS = overall survival.

a: 第 1 四分位値，第 3 四分位値は Kaplan-Meier 法に基づき算出した。95%信頼区間の算出には generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

b: ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比は，投与群を共変量とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。

c: IxRS データに基づく地域（1. アジア太平洋地域，2. 欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域），肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移（あり，なし），ECOG-PS（0，1），体重（60 kg 未満，60 kg 以上）を層別因子とした。ただし，日本人集団における解析では，層別因子から地域を除外した。

d: 生存率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。

（表 2.7.3-18 を引用）

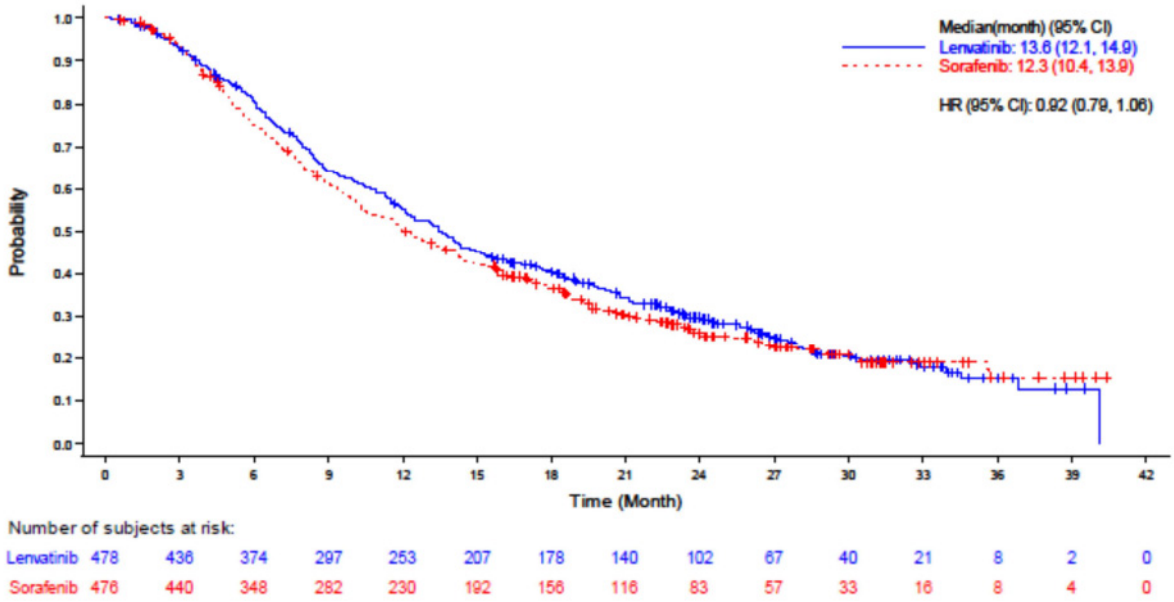


図 2.5.4-1 OS の Kaplan-Meier プロット【国際共同 304 試験，全体集団】

（図 2.7.3-3 を引用）

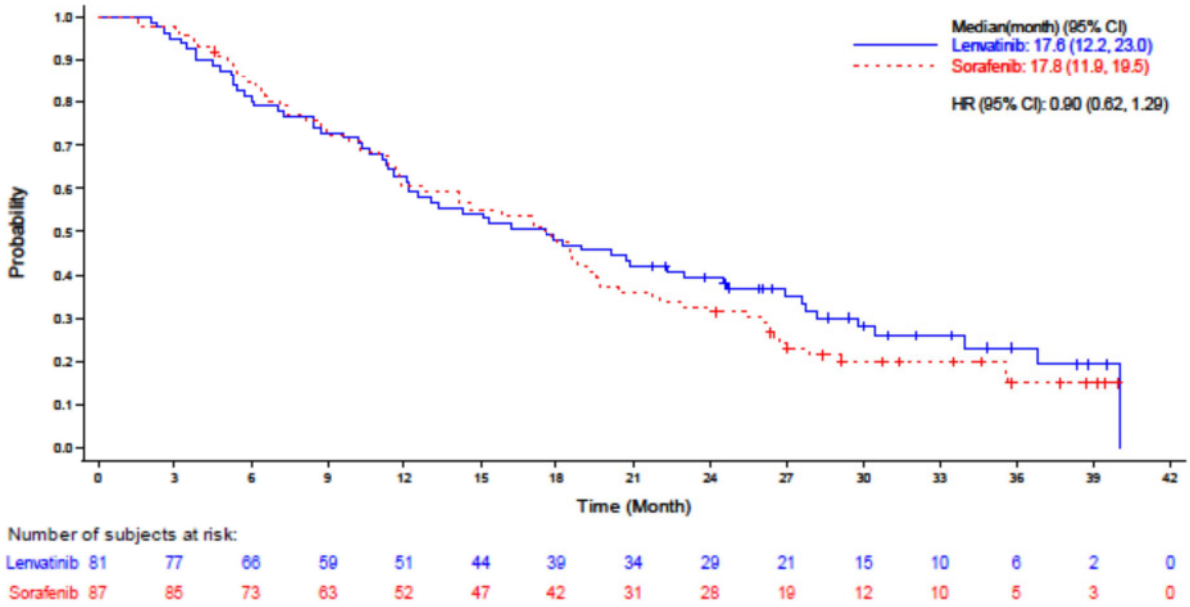


図 2.5.4-2 OS の Kaplan-Meier プロット【国際共同 304 試験，日本人集団】

（図 2.7.3-4 を引用）

上記の OS の主要な解析に加え，下記（1）～（3）の方法で OS の補助的解析並びに感度分析を実施した。いずれも主要な解析結果と一貫しており，主要な解析結果を支持するものであった（2.7.3.3.2.2 項）。

(1)PPS を解析対象集団とした OS の解析

有効性の副次解析対象集団である PPS を対象に全体集団の OS の解析を実施した。その結果，OS のハザード比（95%信頼区間）は 0.91（0.78，1.06）であった。

(2)層別因子による OS の感度分析

IxRS データを層別因子として用いた主解析の感度分析として，全体集団の FAS を対象に症例報告書に記載されたデータを層別因子として用いた解析を行った。また，全体集団の FAS を対象に層別因子を考慮しない OS の解析を行った。いずれの解析結果においても，ハザード比の 95%信頼区間の上限は 1.08 未満であった。

(3)被験者背景で調整した OS の解析

全体集団の FAS を対象として，被験者背景で調整した OS の解析を実施した。いずれの因子においても，OS のハザード比の点推定値は 1 未満であった。

次に，部分集団に対する OS の Forest プロットを図 2.5.4-3 に示した。

ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比の点推定値は，ほとんどの部分集団で 1 未満であったことから，部分集団を通じて一貫して良好な結果が示された。

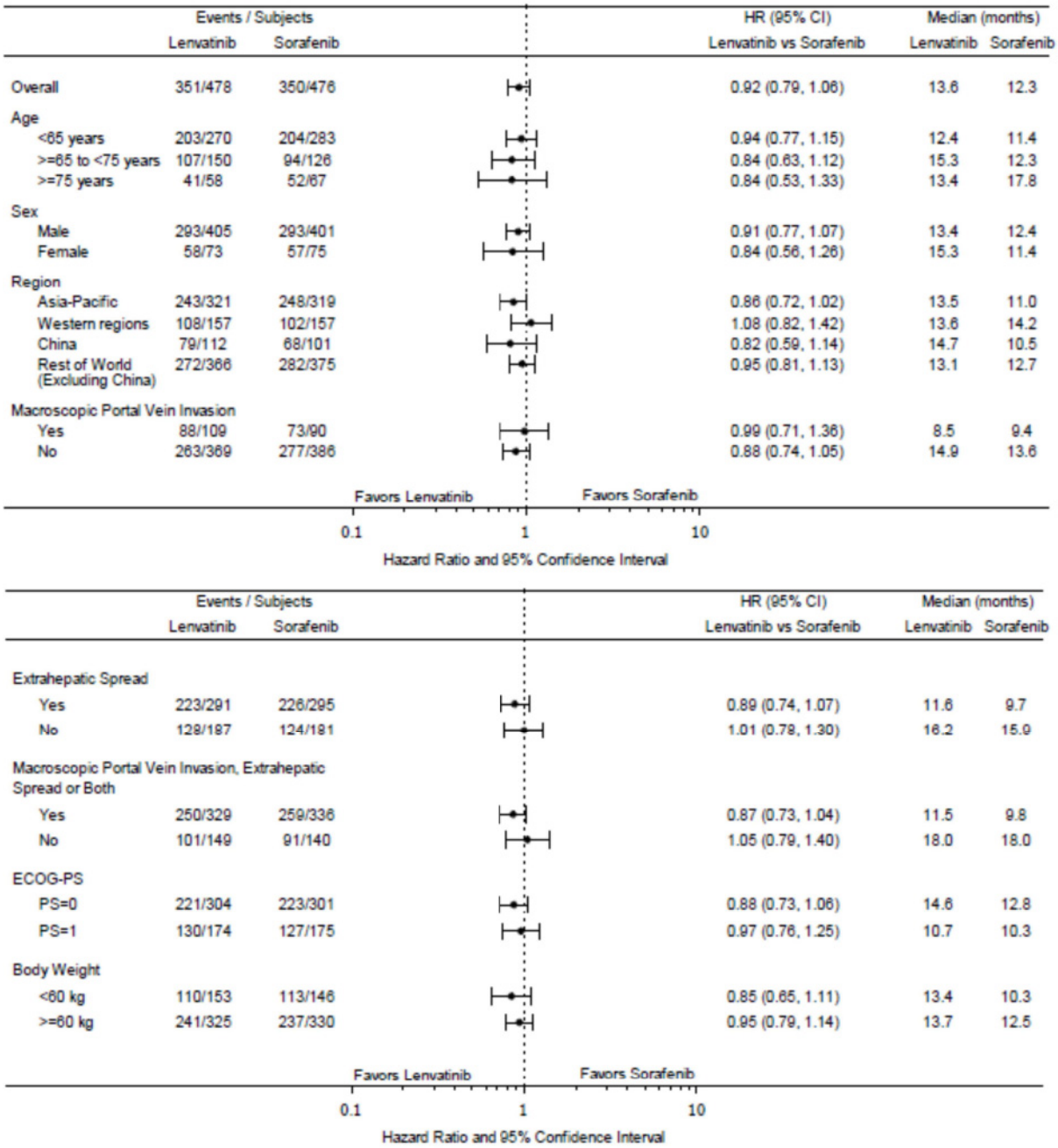


図 2.5.4-3 OS の Forest プロット【国際共同 304 試験．全体集団】

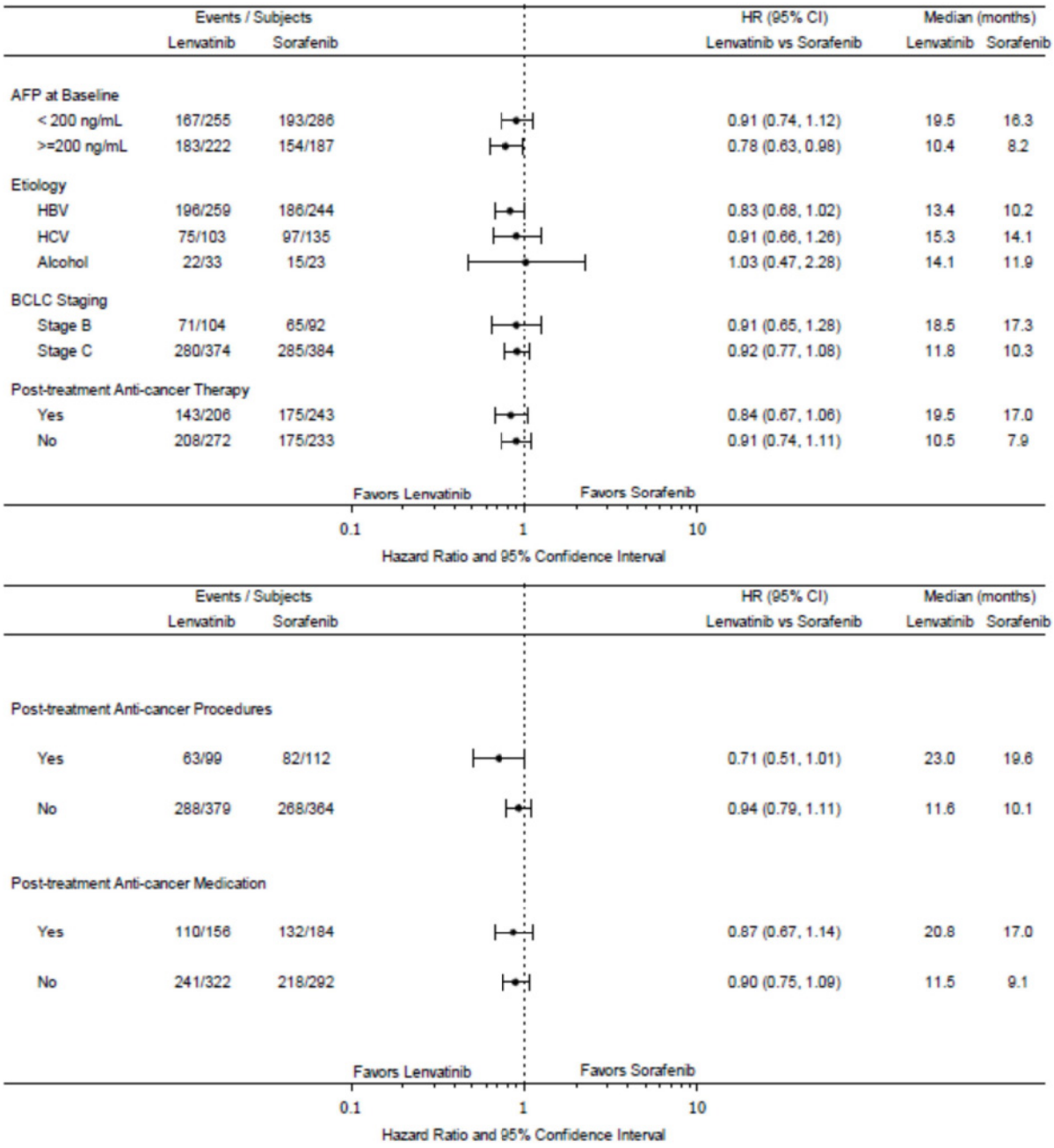


図 2.5.4-3 OS の Forest プロット【国際共同 304 試験，全体集団】（続き）

（図 2.7.3-20 を引用）

2.5.4.3.1.2 PFS

国際共同 304 試験における副次評価項目である PFS（mRECIST に基づく主治医判定）の結果を表 2.5.4-5 に，PFS の Kaplan-Meier プロットの全体集団及び日本人集団を図 2.5.4-4 及び図 2.5.4-5 に示した。

全体集団において，PFS の中央値（95%信頼区間）は，本薬群で 7.4 ヵ月（6.9，8.8），ソラフ

ェニブ群で 3.7 ヵ月（3.6，4.6）であり，本薬群はソラフェニブ群に対して統計学的に有意かつ臨床的意義のある PFS の延長を示した（*P*<0.00001；層別 log-rank 検定，ハザード比：0.66，95%信頼区間：0.57，0.77）。

日本人集団において，PFS の中央値（95%信頼区間）は，本薬群で 7.2 ヵ月（5.4，9.1），ソラフェニブ群で 4.6 ヵ月（3.5，5.4）であった。ハザード比は 0.63（95%信頼区間：0.44，0.90）であることから全体集団と同じ傾向を示した。

表 2.5.4-5 PFS の結果【国際共同 304 試験】

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
イベント例，例数（%）	349 (73.0)	367 (77.1)	65 (80.2)	68 (78.2)
PD	308 (64.4)	343 (72.1)	62 (76.5)	66 (75.9)
死亡	41 (8.6)	24 (5.0)	3 (3.7)	2 (2.3)
打ち切り例，例数（%）	129 (27.0)	109 (22.9)	16 (19.8)	19 (21.8)
ベースライン後の腫瘍評価がない	23 (4.8)	21 (4.4)	1 (1.2)	6 (6.9)
2 回以上の評価欠測後に死亡又は進行	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
新たな抗がん剤治療を開始	10 (2.1)	14 (2.9)	3 (3.7)	3 (3.4)
データカットオフ時で進行せずに生存	26 (5.4)	24 (5.0)	2 (2.5)	3 (3.4)
投与中止時で進行せずに生存	66 (13.8)	49 (10.3)	9 (11.1)	6 (6.9)
PFS（月）				
中央値（95%信頼区間）[a]	7.4 (6.9, 8.8)	3.7 (3.6, 4.6)	7.2 (5.4, 9.1)	4.6 (3.5, 5.4)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	3.6 (3.5, 3.7)	1.9 (1.8, 1.9)	3.5 (1.8, 3.7)	1.8 (1.7, 3.5)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	14.3 (12.8, 16.4)	9.1 (7.4, 9.4)	12.9 (9.2, 16.6)	7.4 (5.5, 9.2)
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[b, c]	0.66 (0.57, 0.77)		0.63 (0.44, 0.90)	
P 値（層別 log-rank 検定）[c]	<0.00001		0.01040	
PFS 率（%）				
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	56.8 (51.9, 61.4)	35.9 (31.3, 40.5)	55.0 (43.0, 65.4)	34.7 (24.1, 45.6)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	30.8 (26.3, 35.5)	16.7 (13.2, 20.7)	27.0 (17.2, 37.8)	8.8 (3.6, 16.9)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	15.7 (12.0, 19.7)	13.1 (9.9, 16.9)	13.3 (6.3, 23.0)	8.8 (3.6, 16.9)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	8.5 (5.5, 12.2)	9.3 (6.3, 12.9)	7.6 (2.6, 16.3)	7.0 (2.5, 14.8)

FAS = Full Analysis Set, PD = progressive disease, PFS = progression-free survival.

a: 第 1 四分位値，第 3 四分位値は Kaplan-Meier 法に基づき算出した。95%信頼区間の算出には generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

b: ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比は，投与群を共変量とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。

c: IxRS データに基づく地域（1. アジア太平洋地域，2. 欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域），肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移（あり，なし），ECOG-PS（0，1），体重（60 kg 未満，60 kg 以上）を層別因子とした。ただし，日本人集団における解析では，層別因子から地域を除外した。

d: PFS 率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。

（表 2.7.3-22 を引用）