目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 臨床試験で用いた製剤 3
2.7.1.1.2 分析法の概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4 付録 3

生物薬剤学試験及び関連する分析法の略号一覧表

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）
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー – タンデム質量分析

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

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。

臨床試験に使用した製剤の処方及び生体試料の分析法の概要を以下に示す。

2.7.1.1.1 臨床試験で用いた製剤

レンビマカプセルの適応症に対する本承認事項一部変更承認申請にあたり，製剤の追加及び変更はない。本承認事項一部変更申請に用いた臨床試験で使用した製剤を表 2.7.1 -1 に示す。これら錠剤及びカプセル剤は，溶出試験及びバイオアベイラビリティをヒト試験により評価した結果，変更可能であることが確認されている（初回申請資料 2.7.1 項）。

表 2.7.1 -1 本承認事項一部変更申請に用いた臨床試験で使用した製剤の一覧

臨床試験番号 （国，地域）	試験の目的	剤形	含量	ロット番号
E7080-J081-202 （国際共同）	有効性，安全性，薬物動態	錠剤	4 mg	[redacted]
E7080-G000-304 （国際共同）	有効性，安全性，薬物動態	カプセル剤	4 mg	[redacted]

2.7.1.1.2 分析法の概観

2.7.1.1.2.1 生体試料の分析法

血漿中レンバチニブ濃度は，既承認の適応症における血漿中レンバチニブ濃度測定法から変更はなく，バリデートされた LC-MS/MS 法により測定した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 3
2.7.2.2.2 ヒトでの検討 4
2.7.2.2.2.1 国際共同 202 試験 4
2.7.2.2.2.2 国際共同 304 試験 7
2.7.2.2.2.3 母集団解析による薬物動態，薬物動態/薬力学の検討 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.3.1 国際共同 304 試験で設定した用法・用量の設定根拠 15
2.7.2.3.2 肝細胞癌患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果 16
2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼすがん腫の影響 16
2.7.2.3.4 薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響 16
2.7.2.3.5 薬物動態に及ぼす人種の影響 16
2.7.2.3.6 暴露量と有効性の関係 17
2.7.2.3.7 暴露量と有害事象の関係 17
2.7.2.4 特別な試験 17
2.7.2.5 付録 17

臨床薬理試験の略号一覧表

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）
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
$AUC_{(0\text{-}xh)}$	area under the concentration-time curve from zero time to fixed time point x	投与時から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$	area under the concentration-time curve over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
$C_{ss,av}$	average steady-state concentration	定常状態における平均血漿中濃度
$C_{ss,max}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	minimum observed concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CL/F	apparent total clearance following oral administration	みかけのクリアランス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態／薬力学
PPK/PD	population pharmacokinetics/ pharmacodynamics	母集団薬物動態／薬力学
PS	performance status	一般状態
R_{ac}	accumulation ratio	累積係数
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高血漿中濃度到達時間
$t_{ss,max}$	time at which the highest drug concentration occurs at steady state	定常状態における最高血漿中濃度到達時間

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本薬の薬物動態に関しては，ヒト生体試料を用いた試験並びに国内外の健康成人及びがん患者を対象とした臨床試験において検討されている。試験の詳細については，初回申請資料 2.7.1 及び 2.7.2 項に示した。以下に本薬の薬物動態特性を要約する。

本薬は，低投与量（0.5 mg 以下）の初回投与時を除き，経口投与から約 3 時間（中央値）以内に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達し，3 相性の消失を示した。日本人固形がん患者に，本薬 0.5～20 mg を絶食下で単回投与した際の最終消失半減期（$t_{½}$）の平均値は約 19～47 時間であった（国内 103 試験）。1 日 1 回反復投与したときの初回投与時と定常状態の投与時から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}24h)}$）を基に算出した累積係数の平均値は，3.2 mg～32 mg の用量範囲において 0.96～1.56 であり，異常な蓄積はないと考えられた（外国 101 試験，国内 105 試験）。また，本薬は，3.2 mg～32 mg の用量範囲において線形の薬物動態を示した。

絶食下投与と比較して，摂食下投与によりレンバチニブの暴露量（C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC］）に臨床的に意義のある影響は認められなかったことから，本薬は食事のタイミングによらず投与可能と考えられた。

本薬の血清タンパク結合率は，日本人固形がん患者で 96.6%～98.2%と，高い値を示した。主な結合タンパクはアルブミンであった。母集団薬物動態解析の結果，本薬の分布容積は約 117 L であり，分布容積は大きく，組織へも分布していると考えられた。

^{14}C–レンバチニブを投与した際，血漿中及び血液中では主に未変化体として検出された。投与された放射能の平均 89%が排泄物から回収され，その内訳は糞中で約 64%，尿中で約 25%であったことから，少なくとも投与量の 25%以上が体内へ吸収されると考えられた。尿中及び糞中への未変化体の排泄率は，それぞれ投与量の 0.38%及び 2.5%であり，本薬の消失における尿中排泄の寄与は低いと考えられた。本薬の消失に関与するアルデヒドオキシダーゼ，チトクローム P450（CYP）3A，非酵素的過程の寄与度はおおよそ 3:4:3 と推定された。

臨床薬物相互作用試験の結果から，本薬の薬物動態に及ぼす CYP3A／P 糖タンパク（P-gp）阻害剤及び誘導剤の影響は小さいと考えられた。

本薬の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した結果，臨床的に意味のある影響は認められなかった。本薬の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した結果，軽度，中等度及び高度肝機能障害群の C_{max} は正常群のそれぞれ 0.97 倍，0.79 倍及び 1.1 倍，AUC はそれぞれ 1.2 倍，1.1 倍及び 1.8 倍であった。高度の肝機能障害を有する被験者では，血漿中レンバチニブ濃度が上昇するおそれがあることから，開始用量の減量を考慮し慎重に投与する必要があると考えられた。

日本人と外国人の単回投与後の薬物動態を比較したところ，用量補正した C_{max} 及び AUC はほぼ同様の値を示した（国内 103 試験，外国 101 試験及び外国 102 試験）。また，甲状腺癌患者を対象とした臨床第 3 相試験データを含む母集団薬物動態解析の結果，レンバチニブの薬物動態に人種及びがん腫（甲状腺癌／その他の固形がん）の有意な影響は認められなかった。

本薬投与により，臨床的に意味のある QT 間隔延長は認められなかった。

本項では，肝細胞癌患者を対象に実施した国際共同第 1/2 相試験（国際共同 202 試験）及び国際共同第 3 相試験（国際共同 304 試験）から得られたレンバチニブの薬物動態の結果を示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

新たな追加資料なし。

2.7.2.2.2　ヒトでの検討

2.7.2.2.2.1　国際共同 202 試験

本試験は，切除不能な肝細胞癌患者を対象とした，単一群の非盲検第 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 相パートにおいて，グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）の初回用量は 12 mg，次コホートでは 16 mg，グループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）の初回用量はグループ 1 で忍容性が認められていた 12 mg，次コホートでは 12 mg で忍容性が認められなかったため 8 mg を投与した。第 2 相パートでは，Child-Pugh A（Child-Pugh スコア 5～6）の被験者を対象に 12 mg を 1 日 1 回投与した。

<u>第 1 相パート</u>

グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）の被験者に本薬 12 mg 又は 16 mg，及びグループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）の被験者に本薬 8 mg 又は 12 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのレンバチニブの平均血漿中濃度推移を，初回投与後（第 1 サイクル Day 1）は図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に，反復投与後（第 1 サイクル Day 15）は図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4 に示した。また，グループ 1 及びグループ 2 の第 1 サイクル Day 1 及び第 1 サイクル Day 15 のレンバチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2 に示した。

本薬 8～16 mg を単回及び反復投与したとき，レンバチニブの血漿中濃度は投与後約 2～4 時間（中央値）で C_{max} に達した。グループ 1 及び 2 の被験者に単回投与したときの暴露レベル（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$）並びに反復投与したときの暴露レベル（定常状態における最高血漿中濃度［$C_{ss,max}$］，反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{(0\text{-}\tau)}$］）は，レンバチニブの用量増加に伴い増加した。Day 1 及び Day 15 の投与後 24 時間までの C_{max} 又は AUC を比較した累積係数はそれぞれ 1.23～1.91（C_{max}）及び 1.49～2.11（AUC）であり，反復投与による血漿中濃度の累積が認められた。

Child-Pugh スコアの異なるグループ 1 及び 2 の被験者の間で，レンバチニブの薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

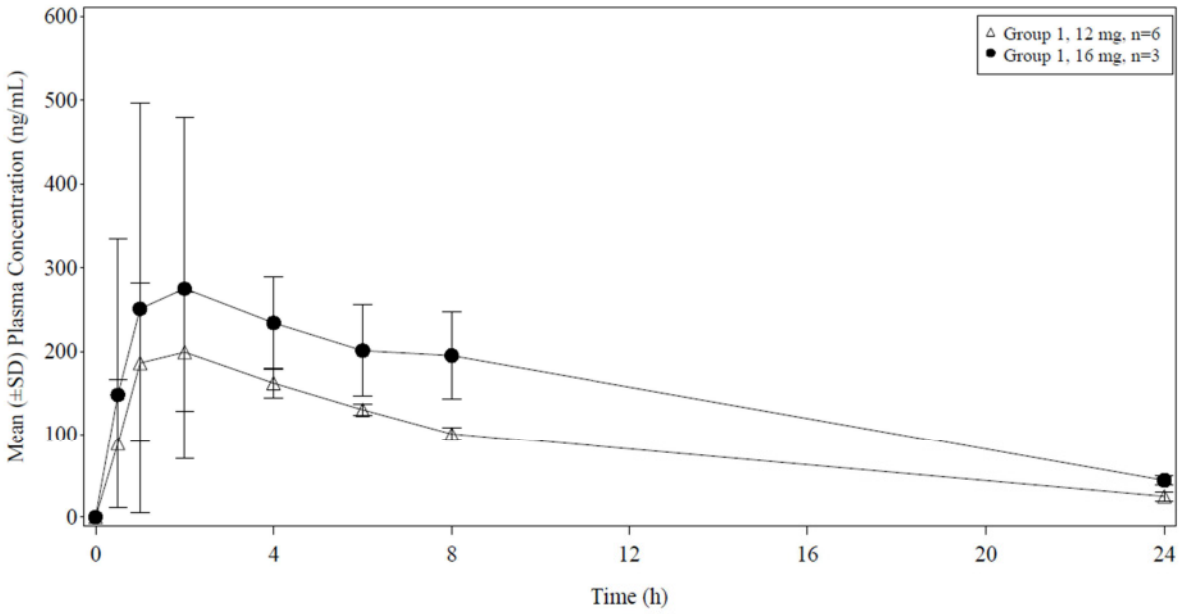


図 2.7.2.2-1　グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）の被験者に本薬 12 mg 又は 16 mg を初回投与したときの平均血漿中レンバチニブ濃度推移（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

（図 2.7.6.2–1 を引用）

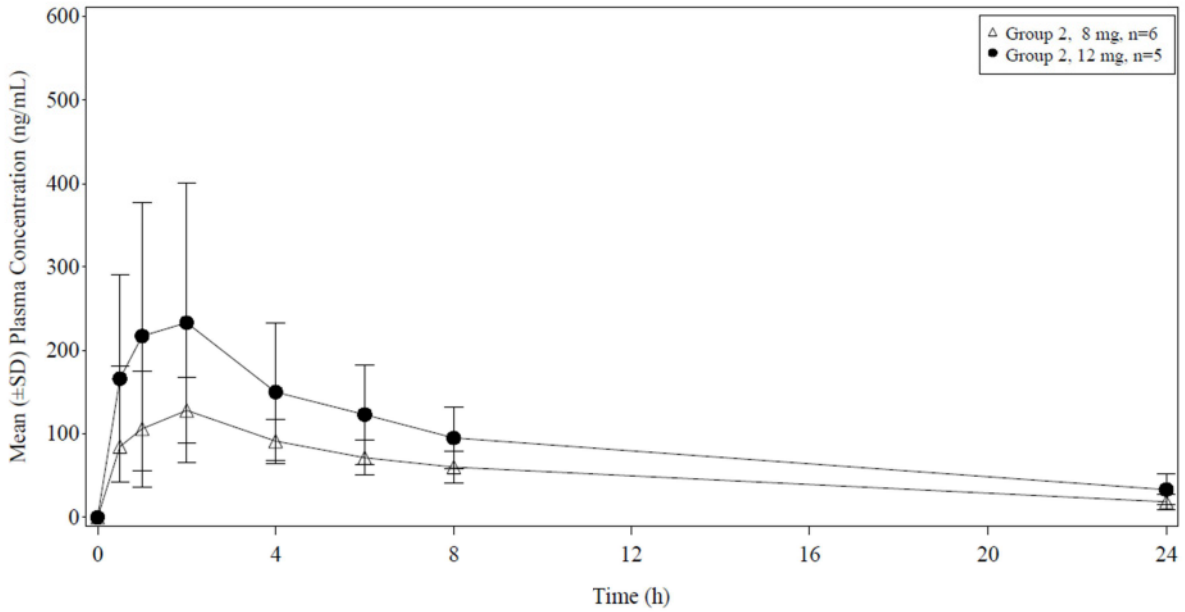


図 2.7.2.2-2　グループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）の被験者に本薬 8 mg 又は 12 mg を初回投与したときの平均血漿中レンバチニブ濃度推移（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

（図 2.7.6.2–2 を引用）

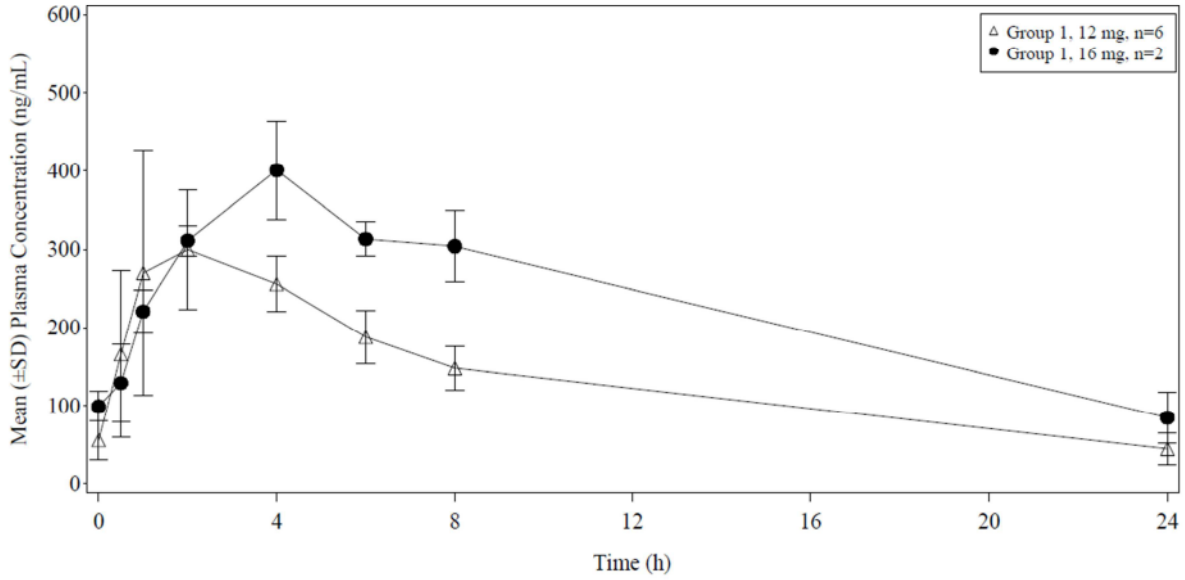


図 2.7.2.2-3　グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）の被験者に本薬 12 mg 又は 16 mg を反復経口投与したときの第 1 サイクル Day 15 の平均血漿中レンバチニブ濃度推移（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

△:　被験者識別コード 10021005 の被験者の減量のため，投与前 n=6，投与後 0.5 時間以降 n=5

（図 2.7.6.2–3 を引用）

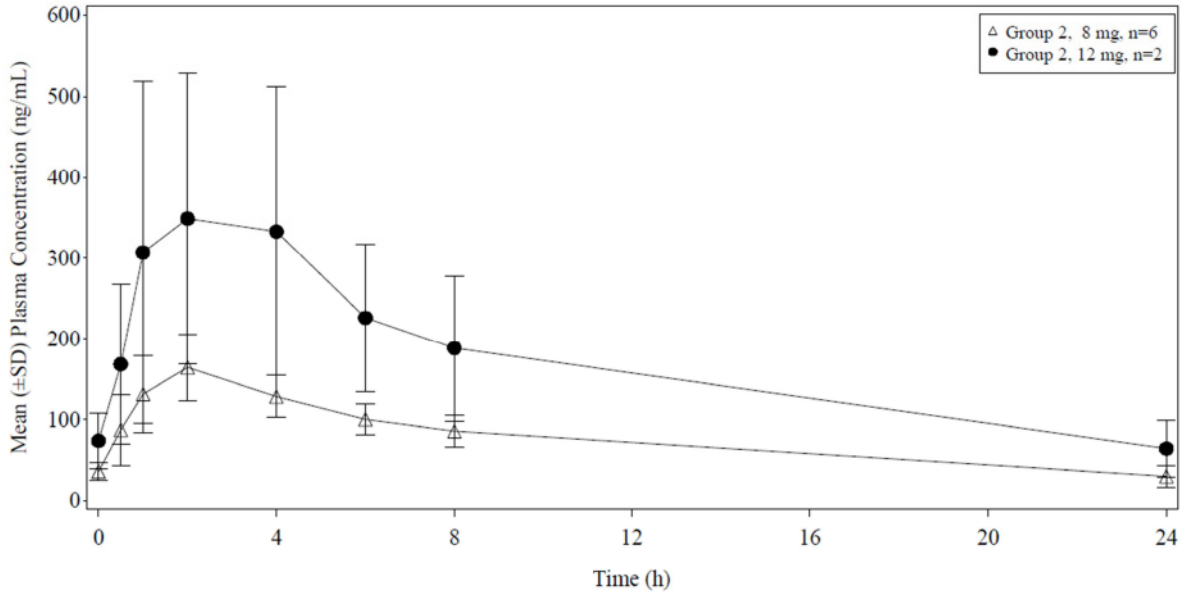


図 2.7.2.2-4　グループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）の被験者に本薬 8 mg 又は 12 mg を反復経口投与したときの第 1 サイクル Day 15 の平均血漿中レンバチニブ濃度推移（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

（図 2.7.6.2–4 を引用）

表 2.7.2.2-1　グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）の被験者に本薬 12 mg 又は 16 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのレンバチニブの薬物動態パラメータ（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	12 mg 群	16 mg 群
Day 1	n=6	n=3
C_{max} (ng/mL)	212±70.8	344±166
t_{max} (h)	2.00 (0.97, 5.95)	1.97 (0.97, 4.00)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	2020±170	3280±961
Day 15	n=5	n=2
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	346±75.4	402±62.9
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	43.1±21.7	84.6±33.1
$C_{ss,av}$ (ng/mL)	130±23.5	213±41.0
$t_{ss,max}$ (h)	1.95 (1.00, 3.98)	3.92 (3.83, 4.00)
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	3120±566	5110±976
R_{ac} (C_{max})[a]	1.67±0.645	1.64±1.32
R_{ac} (AUC)[b]	1.54±0.290	1.73±0.990

平均値±標準偏差を示す。ただし，t_{max} 及び $t_{ss,max}$ は中央値（最小値，最大値）を示す。

a:　R_{ac} (C_{max}) = Day 15 の $C_{ss,max}$ / Day 1 の C_{max}

b:　R_{ac} (AUC) = Day 15 の $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ / Day 1 の $AUC_{(0\text{-}24h)}$

（表 2.7.6.2–14 を引用）

表 2.7.2.2-2　グループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）の被験者に本薬 8 mg 又は 12 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのレンバチニブの薬物動態パラメータ（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

薬物動態パラメータ	8 mg 群	12 mg 群
Day 1	n=6	n=5
C_{max} (ng/mL)	146±56.9	254±169
t_{max} (h)	2.02 (0.50, 3.93)	2.00 (1.00, 3.98)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	1250±399	2140±1030
Day 15	n=6	n=2
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	167±40.4	349±180
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	29.9±13.4	64.0±34.7
$C_{ss,av}$ (ng/mL)	73.8±14.2	165±83.4
$t_{ss,max}$ (h)	2.03 (1.98, 4.02)	2.00 (1.97, 2.02)
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	1770±340	3960±1990
R_{ac} (C_{max})[a]	1.23±0.315	1.91±1.34
R_{ac} (AUC)[b]	1.49±0.385	2.11±0.778

平均値±標準偏差を示す。ただし，t_{max} 及び $t_{ss,max}$ は中央値（最小値，最大値）を示す。

a:　R_{ac} (C_{max}) = Day 15 の $C_{ss,max}$ / Day 1 の C_{max}

b:　R_{ac} (AUC) = Day 15 の $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ / Day 1 の $AUC_{(0\text{-}24h)}$

（表 2.7.6.2–15 を引用）

第 2 相パート

得られた血漿中レンバチニブ濃度は，本試験の第 1 相パート及び他試験のデータと併合し，母集団薬物動態及び母集団薬物動態/薬力学解析に利用した。

2.7.2.2.2.2　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患者を対象とした，ソラフェニブ対照の無作為化，非盲検の第 3 相試験である。本試験では Child-Pugh A（Child-Pugh スコア 5～6）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。

本試験期間中，母集団薬物動態解析用に採血を行った。本試験のデータと他治験のデータを併合して母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。解析結果は 2.7.2.2.2.3.1 項に示した。

2.7.2.2.2.3　母集団解析による薬物動態，薬物動態/薬力学の検討

複数試験のデータを用いた母集団解析により，レンバチニブの薬物動態，薬物動態／薬力学について検討を行った。

- 肝細胞癌患者，甲状腺癌患者，進行固形がん患者及びがん患者以外を対象とした臨床第 1，2，3 相試験の薬物動態／薬力学解析（添付資料 5.3.3.5.1）

  本解析では，国際共同 202 試験及び国際共同 304 試験の肝細胞癌患者を含めたデータを用い，肝細胞癌患者における薬物動態及び薬物動態／薬力学的特性を検討する目的で解析を実施した。
- 肝細胞癌患者，進行固形がん患者及びがん患者以外を対象とした臨床第 1，2 相試験の薬物動態／薬力学解析（添付資料 5.3.3.5.2）

  本解析では，国際共同 202 試験実施後，国際共同 304 試験開始に向けた投与量設定を主な目的として実施した。

以下にその結果を示す。なお，母集団解析の日本人集団は，人種が日本人である症例とした。

2.7.2.2.2.3.1 肝細胞癌患者，甲状腺癌患者，進行固形がん患者及びがん患者以外を対象とした臨床第 1，2，3 相試験の薬物動態／薬力学解析（添付資料 5.3.3.5.1）

2.7.2.2.2.3.1.1 母集団薬物動態解析

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），甲状腺癌患者を対象とした第 3 相試験（国際共同 303 試験），進行固形がん患者を対象とした第 1 相試験 4 試験（外国 101 試験，外国 102 試験，国内 103 試験，国内 105 試験）及びがん患者以外を対象とした臨床薬理試験 6 試験（外国 001 試験，外国 002 試験，外国 003 試験，外国 005 試験，外国 006 試験，外国 008 試験）のデータを統合して母集団薬物動態解析を実施した（添付資料 5.3.3.5.1）。本解析では 1148 例の被験者から経時的に得られた 13240 点のレンバチニブの血漿中濃度データを用い，レンバチニブの母集団薬物動態パラメータを推定した。レンバチニブの薬物動態に対する人口統計学的因子（年齢，体重，性別，人種，ECOG-PS），臨床検査項目（アルブミン，アルカリホスファターゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］，ビリルビン，クレアチニンクリアランス），がん腫の影響を検討した。

本解析に用いた解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2-3 に示した。

表 2.7.2-3 母集団薬物動態解析に用いた解析対象集団の被験者背景（N = 1148）

項目　（単位）	平均値 （標準偏差）	中央値	範囲 （最小値–最大値）
年齢　（歳）	57.3 (14.5)	59	18 – 89
体重　（kg）	72.8 (18.2)	70.0	32.6 – 154.7
アルブミン　（g/L）	39.7 (5.0)	40.0	19.0 – 58.0
アルカリホスファターゼ　（IU/L）	135.4 (116.9)	96.5	19.0 – 1135.0
ALT　（IU/L）	32.3 (30.9)	24.0	4.0 – 660.0
AST　（IU/L）	40.9 (43.1)	27.0	7.0 – 930.0
ビリルビン　（μmol/L）	10.8 (7.3)	9.0	2.0 – 101.1
クレアチニンクリアランス （mL/min）	98.4 (35.1)	95.0	17.0 – 268.0
性別	男性=786 (68.5%)，女性=362 (31.5%)		
ECOG-PS	0 = 534 (46.5%)，1 = 334 (29.1%)，2 = 14 (1.2%)， 3 = 1 (0.1%)，不明 = 265 (23.1%)		
人種	White=566 (49.3%)，Black/Afro-American=72 (6.3%)， Japanese=200 (17.4%)，Chinese=157 (13.7%)，Asian other than Chinese and Japanese=99 (8.6%)，Others=54 (4.7%)		
がん腫	肝細胞癌　= 534 (46.5%)，甲状腺癌 = 260 (22.6%)，その他のがん腫 = 155 (13.5%)，健康成人= 199 (17.3%)		
CYP3A の誘導剤	併用あり= 5 (0.4%)，併用なし= 1143 (99.6%)		
CYP3A の阻害剤	併用あり= 49 (4.3%)，併用なし= 1099 (95.7%)		
製剤	カプセル= 926 (80.7%)，錠剤= 222 (19.3%)		

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 4 を引用）

本解析のレンバチニブの薬物動態データは，初回申請時に示した母集団薬物動態モデルに適合した。本モデルは，1 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であり，クリアランス及び分布容積に関する全てのパラメータに体重が共変量として組

み入れられている。本解析ではレンバチニブのみかけのクリアランス（CL/F）に対する肝細胞癌の影響が認められた。母集団薬物動態解析により得られた最終モデル及び母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示した。

表 2.7.2-4　レンバチニブの母集団薬物動態モデルとパラメータ推定値

パラメータ（単位）	点推定値	相対標準誤差（%）	95%信頼区間
$CL/F\ [L/h] = \Theta_{CL} \cdot (WGT/70)^{0.75} \cdot \Theta_{INDU}^{INDU} \cdot \Theta_{INHIB}^{INHIB} \cdot \Theta_{ALB}^{ALB} \cdot \Theta_{ALP}^{ALP} \cdot \Theta_{TM}^{TM} \cdot \Theta_{HCC}^{HCC}$			
CL/F [Θ_{CL}]（L/h）	6.25	1.81	6.03 – 6.47
CYP3A 誘導剤併用の影響 [Θ_{INDU}]	1.30 FIX		
CYP3A 阻害剤併用の影響 [Θ_{INHIB}]	0.922 FIX		
アルブミン（< 30 g/L）の影響 [Θ_{ALB}]	0.898	1.85	0.865 – 0.931
基準値上限を超えるアルカリホスファターゼの影響 [Θ_{ALP}]	0.914	0.0941	0.912 – 0.916
がん患者以外の集団の影響 [Θ_{TM}]	1.15	3.07	1.08 – 1.22
肝細胞患者の影響 [Θ_{HCC}]	0.868	2.15	0.831 – 0.905
$V1/F = \Theta_{V1} \cdot (WGT/70)$			
V1/F [Θ_{V1}]　（L）	48.7	0.232	48.5 – 48.9
$V2/F = \Theta_{V2} \cdot (WGT/70)$			
V2/F [Θ_{V2}]　（L）	25.4	4.33	23.2 – 27.6
$V3/F = \Theta_{V3} \cdot (WGT/70)$			
V3/F [Θ_{V3}]　（L）	37.1 FIX		
$Q1/F = \Theta_{Q1} \cdot (WGT/70)^{0.75}$			
Q1/F [Θ_{Q1}]　（L/h）	3.25	3.51	3.03 – 3.47
$Q2/F = \Theta_{Q2} \cdot (WGT/70)^{0.75}$			
Q2/F [Θ_{Q2}]　（L/h）	0.798	3.28	0.747 – 0.849
$KA = \Theta_{KA}$			
KA [Θ_{KA}]（1/h）	1.02 FIX		
$D1\ [h] = \Theta_{D1}$			
D1 [Θ_{D1}]（h）	1.22 FIX		
$F1 = \Theta_{F1}$			
錠剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ [Θ_{F1}]	0.9 FIX		

CL/F: みかけのクリアランス，V1/F: みかけの中心コンパートメントの分布容積，V2/F 及び V3/F: みかけの末梢コンパートメント 2 及び 3 の分布容積，Q1: コンパートメント 1 及びコンパートメント 2 の間の分布クリアランス，Q2: コンパートメント 1 及びコンパートメント 3 の間の分布クリアランス，KA: 1 次吸収速度定数，D1: 0 次溶出速度（投与量/D1［mg/h］），F1: 錠剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ，TAD: 投与後経過時間，WGT: 体重（kg），ALB: アルブミン（≥ ALB 30 g/L：0，<ALB 30 g/L：1），ALP: アルカリホスファターゼ（基準値上限以下：0，基準値上限を超える：1），TM: がん患者以外の集団（がん患者：0，がん患者以外の集団：1），HCC: 肝細胞癌患者（その他のがん患者：0，肝細胞癌患者：1），FIX：初回申請資料 2.7.2 項に示したパラメータ推定値を使用

表 2.7.2-4　レンバチニブの母集団薬物動態モデルとパラメータ推定値（続き）

パラメータ（単位）	点推定値	相対標準誤差 (%)	95%信頼区間
個体間変動 (%CV)			
CL/F	25.4	5.53	–
V1/F	28.3	10.2	–
V2/F	43.0	14.0	–
V3/F	32.4	11.3	–
KA	51.7	13.4	–
D1	93.6	6.34	–
F1	26.2	7.19	–
残差変動			
比例誤差 (%CV) (TAD > 2 h，がん患者以外)	17.0	0.817	–
比例誤差 (%CV) (TAD > 2 h，がん患者)	36.3	1.40	–
比例誤差 (%CV) (TAD ≤ 2 h)	49.0	3.57	–
絶対誤差 (ng/mL) (TAD ≤ 2 h)	6.65	16.8	–

CL/F: みかけのクリアランス，V1/F: みかけの中心コンパートメントの分布容積，V2/F 及び V3/F =みかけの末梢コンパートメント 2 及び 3 の分布容積，Q1: コンパートメント 1 及びコンパートメント 2 の間の分布クリアランス，Q2: コンパートメント 1 及びコンパートメント 3 の間の分布クリアランス，KA: 1 次吸収速度定数，D1: 0 次溶出速度（投与量/D1［mg/h］），F1: 錠剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ，TAD: 投与後経過時間，WGT: 体重（kg），ALB: アルブミン（≥ALB 30 g/L：0，<ALB 30 g/L：1），ALP: アルカリホスファターゼ（基準値上限以下：0，基準値上限を超える：1），TM: がん患者以外の集団（がん患者：0，がん患者以外の集団：1），HCC: 肝細胞癌患者（その他のがん患者：0，肝細胞癌患者：1），FIX：初回申請資料 2.7.2 項に示したパラメータ推定値を使用

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 13 を引用）

CL/F は体重の減少に伴い減少した。CL/F は，基準値上限を超えるアルカリホスファターゼ濃度及び 30 g/L 未満のアルブミン濃度により，それぞれ 8.6%及び 10.2%低下した。また，がん患者に比較してがん患者以外の CL/F は，15%大きかった。さらに，肝細胞癌患者の CL/F は，その他のがん患者の CL/F と比較して，13.2%小さかった。これらの影響は，CL/F の個体間変動（25.4%）の範囲内であり，臨床的意義はないものと考えられた。

国際共同 304 試験の母集団薬物動態解析対象集団 468 例について，母集団薬物動態モデルから被験者ごとに推定した CL/F，定常状態の血漿中レンバチニブの $AUC_{(0-\tau)}$，ベースラインの体重の要約統計量を開始用量別に，表 2.7.2-5（全体集団）及び表 2.7.2-6（日本人集団）に示した。国際共同 304 試験の母集団薬物動態解析対象集団（468 例）のうち，開始用量 12 mg の被験者（318 例）のレンバチニブ $AUC_{(0-\tau)}$ の中央値及び範囲は 1996.0 ng•h/mL 及び 925.5～5427.9 ng•h/mL，開始用量 8 mg の被験者（150 例）のレンバチニブ $AUC_{(0-\tau)}$ の中央値及び範囲は 1820.2 ng•h/mL 及び 704.8～4980.7 ng•h/mL であり，概ね同程度の暴露量範囲であった。この傾向は日本人集団でも同様であった。さらに，日本人とその他の人種で CL/F 及び $AUC_{(0-\tau)}$ に大きな差は認められなかった。

表 2.7.2-5　母集団薬物動態モデルから推定したみかけのクリアランス，$AUC_{(0-\tau)}$，ベースラインの体重（国際共同 304 試験の母集団薬物動態解析対象集団 468 例，全体集団）

開始用量	パラメータ（単位）	N	平均値（標準偏差）	中央値	最小値 – 最大値
8 mg	CL/F (L/h)	150	4.14 (0.98)	4.06	1.93 – 6.96
	$AUC_{(0-\tau)}$ (ng•h/mL)	150	1969.6 (743.0)	1820.2	704.8 – 4980.7
	ベースラインの体重 (kg)	150	52.6 (4.9)	53.0	39.4 – 59.9
12 mg	CL/F (L/h)	318	5.64 (1.20)	5.64	2.66 – 8.97
	$AUC_{(0-\tau)}$ (ng•h/mL)	318	2120.9 (685.6)	1996.0	925.5 – 5427.9
	ベースラインの体重 (kg)	318	75.9 (14.4)	72.0	59.6 – 142.2

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 14 を引用）

表 2.7.2-6　母集団薬物動態モデルから推定したみかけのクリアランス，$AUC_{(0-\tau)}$，ベースラインの体重（国際共同 304 試験の母集団薬物動態解析対象集団 80 例，日本人集団）

開始用量	パラメータ（単位）	N	平均値（標準偏差）	中央値	最小値 – 最大値
8 mg	CL/F (L/h)	40	3.93 (0.82)	3.94	2.22 – 5.64
	$AUC_{(0-\tau)}$ (ng•h/mL)	40	2069.9 (719.1)	1868.8	1197.1 – 4121.7
	ベースラインの体重 (kg)	40	51.8 (5.2)	52.9	39.4 – 59.9
12 mg	CL/F (L/h)	40	5.19 (1.01)	5.21	2.71 – 7.51
	$AUC_{(0-\tau)}$ (ng•h/mL)	40	2281.2 (750.4)	2077.9	1116.6 – 4545.4
	ベースラインの体重 (kg)	40	70.6 (8.2)	69.4	59.6 – 91.8

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 18 を引用）

2.7.2.2.2.3.1.2　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（母集団薬物動態解析対象集団 468 例）を対象に，レンバチニブの暴露量と全生存期間の関係を探索的に評価した（添付資料 5.3.3.5.1）。全生存期間について，開始用量から算出した定常状態の $AUC_{(0-\tau)}$の四分位点に基づいて 4 分割した部分集団別の全生存期間の中央値（95%CI）は，$AUC_{(0-\tau)}$の低い集団から順にそれぞれ 18.5 ヵ月（13.5，23.2），14.9 ヵ月（10.9，19.1），11.7 ヵ月（8.9，14.0）及び 11.5 ヵ月（9.0，14.2）であり，$AUC_{(0-\tau)}$の高い部分集団では，$AUC_{(0-\tau)}$の低い部分集団よりも全生存期間が短い傾向を示した。一方，多変量 Cox 回帰を用いて全生存期間に対するレンバチニブの開始用量から算出した定常状態の $AUC_{(0-\tau)}$の影響を検討した結果，$AUC_{(0-\tau)}$は全生存期間の有意な説明変数とはならなかった。

以上の結果より，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全生存期間の間に明らかな関連性はないと考えられた。

2.7.2.2.2.3.1.3　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（母集団薬物動態解析対象集団 468 例）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（添付資料 5.3.3.5.1）。本解析の有害事象の集計では，治験薬投与後に認められた有害事象（TEAE）を用いた。

高血圧，蛋白尿，体重減少，疲労，嘔吐，血小板減少症，血小板数減少，下痢，手足症候群，食欲減退及び肝性脳症の 11 事象の発現例数及び発現率について，開始用量から算出した定常状態の $AUC_{(0-\tau)}$の四分位点に基づいて 4 分割した部分集団別（Q1～Q4）に集計し，レンバチニブの暴露量と有害事象発現の関係を評価した（表 2.7.2-7）。

レンバチニブの $AUC_{(0-\tau)}$を説明変数としたロジスティック回帰の結果，食欲減退については，レンバチニブの $AUC_{(0-\tau)}$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（P=0.0078，尤度比検定），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。

表 2.7.2-7　有害事象の AUC 別の発現率（国際共同 304 試験の母集団薬物動態解析対象集団 468 例）

		AUC Q1 group (N=117)	AUC Q2 group (N=117)	AUC Q3 group (N=117)	AUC Q4 group (N=117)
AUC 範囲（ng•h/mL）		704.8 – 1556.9	1566.5 – 1946.5	1947.0 – 2441.8	2443.8 – 5427.9
基本語（PT）		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高血圧	全 Grade	42 (35.9%)	50 (42.7%)	56 (47.9%)	47 (40.2%)
	Grade 3 以上	19 (16.2%)	33 (28.2%)	30 (25.6%)	28 (23.9%)
蛋白尿	全 Grade	23 (19.7%)	34 (29.1%)	31 (26.5%)	28 (23.9%)
	Grade 3 以上	5 (4.3%)	8 (6.8%)	8 (6.8%)	5 (4.3%)
体重減少	全 Grade	28 (23.9%)	36 (30.8%)	39 (33.3%)	42 (35.9%)
	Grade 3 以上	9 (7.7%)	3 (2.6%)	10 (8.5%)	13 (11.1%)
疲労	全 Grade	35 (29.9%)	32 (27.4%)	38 (32.5%)	33 (28.2%)
	Grade 3 以上	5 (4.3%)	3 (2.6%)	5 (4.3%)	5 (4.3%)
嘔吐	全 Grade	14 (12.0%)	24 (20.5%)	16 (13.7%)	21 (17.9%)
	Grade 3 以上	2 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)
血小板減少症	全 Grade	9 (7.7%)	8 (6.8%)	10 (8.5%)	6 (5.1%)
	Grade 3 以上	2 (1.7%)	2 (1.7%)	3 (2.6%)	2 (1.7%)
血小板数減少	全 Grade	27 (23.1%)	17 (14.5%)	18 (15.4%)	21 (17.9%)
	Grade 3 以上	8 (6.8%)	5 (4.3%)	2 (1.7%)	10 (8.5%)
下痢	全 Grade	42 (35.9%)	49 (41.9%)	51 (43.6%)	39 (33.3%)
	Grade 3 以上	3 (2.6%)	6 (5.1%)	6 (5.1%)	5 (4.3%)
手足症候群	全 Grade	25 (21.4%)	31 (26.5%)	32 (27.4%)	39 (33.3%)
	Grade 3 以上	1 (0.9%)	4 (3.4%)	2 (1.7%)	7 (6.0%)
食欲減退	全 Grade	32 (27.4%)	37 (31.6%)	40 (34.2%)	53 (45.3%)
	Grade 3 以上	2 (1.7%)	5 (4.3%)	4 (3.4%)	11 (9.4%)
肝性脳症	全 Grade	4 (3.4%)	12 (10.3%)	10 (8.5%)	12 (10.3%)
	Grade 3 以上	4 (3.4%)	5 (4.3%)	4 (3.4%)	10 (8.5%)

Q:　Quartile

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 19，Table 22 を引用）

さらに，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，同様にレンバチニブの

暴露量との関係を評価した。レンバチニブの $AUC_{(0-\tau)}$を説明変数としたロジスティック回帰の結果，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 $AUC_{(0-\tau)}$の増加とともに発現率が有意に上昇する傾向にあり（P<0.0001，尤度比検定），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。

2.7.2.2.2.3.2 肝細胞癌患者，進行固形がん患者及びがん患者以外を対象とした臨床第 1，2 相試験の薬物動態／薬力学解析（添付資料 5.3.3.5.2）

肝細胞癌患者を対象とした第 1/2 相試験（国際共同 202 試験），進行固形がん患者を対象とした第 1 相試験 4 試験（外国 101 試験，外国 102 試験，国内 103 試験，国内 105 試験）及びがん患者以外を対象とした臨床薬理試験 8 試験（外国 001 試験，外国 002 試験，外国 003 試験，外国 004 試験，外国 005 試験，外国 006 試験，外国 007 試験，外国 008 試験）のデータを統合して母集団薬物動態解析を実施した（添付資料 5.3.3.5.2）。国際共同 202 試験の第 1/2 相パートの母集団薬物動態解析対象集団 65 例について，母集団薬物動態モデルから被験者ごとに推定したみかけのクリアランスに基づき，12 mg を投与した際の定常状態の血漿中レンバチニブの AUC を推定し，ベースラインの体重と AUC の関係を図 2.7.2.2-5 に示した。体重と AUC は強く相関し，体重が低い被験者ではレンバチニブの AUC が高くなる傾向を示した。

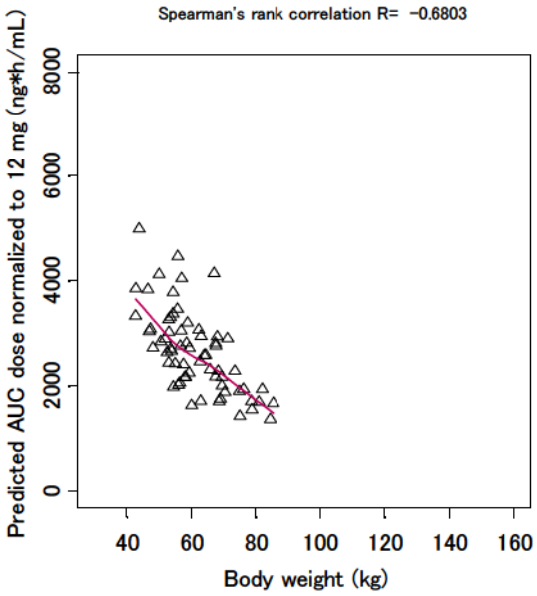


図 2.7.2.2-5　肝細胞癌患者に 12 mg を投与した際の定常状態の血漿中レンバチニブの AUC と体重の関係

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 5 を引用）

国際共同 202 試験の第 2 相パートでは，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。しかしながら，第 2 相パートの被験者 46 例のうち，22 例が試験早期である第 1 サイクル中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，減量又は中止を必要としなかった群（24 例）と比較しベースラインの体重が低い傾向にあった（Ikeda K, et al., 2017）。以上の背景から，国際共同 202 試験の第 2 相パートの母集団薬物動態解析対象集団 45 例を対象として，レンバチニブの暴露量と第 1 サイクル中に発現し

た有害事象による本薬の減量又は中止（以下，試験早期の有害事象による本薬の減量又は中止）の関係について探索的に検討した。

第 2 相パートの母集団薬物動態解析対象集団 45 例のうち，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（21 例）と必要としなかった群（24 例）でベースラインの体重を比較した結果（図 2.7.2.2-6），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（図中：Yes）及び必要としなかった群（図中：No）の体重の中央値はそれぞれ 54.3 kg 及び 67.6 kg であり，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では，必要としなかった群と比較しベースラインの体重が低かった。同様にレンバチニブの AUC を比較した結果（図 2.7.2.2-6），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及び必要としなかった群の AUC 中央値はそれぞれ 2950 ng•h/mL 及び 2050 ng•h/mL であり，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では，必要としなかった群と比較しレンバチニブの AUC が約 1.4 倍高かった。

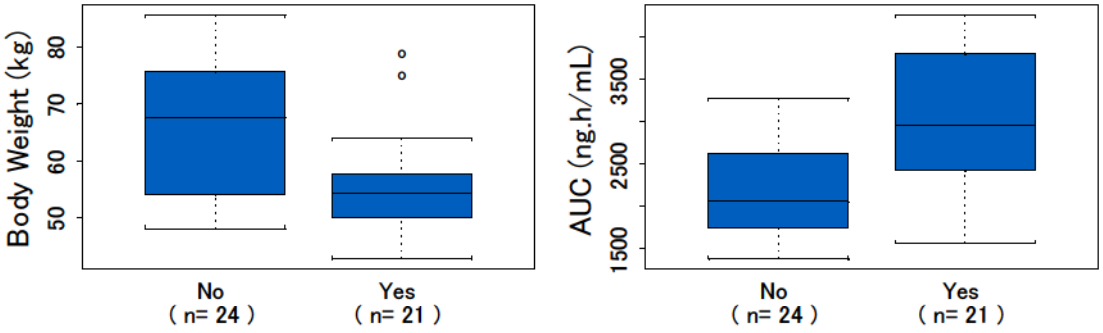


図 2.7.2.2-6　試験早期の有害事象による本薬の減量又は中止の有無とベースラインの体重及びレンバチニブの AUC の関係

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 11 を引用）

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おけるレンバチニブ高暴露の影響が考えられた。国際共同 304 試験開始前に，試験早期の本薬の減量又は中止を要する有害事象の発現を避けるため，体重が低い被験者における開始用量調整の検討を行った。本薬 12 mg 又は 8 mg を体重 40～120 kg の被験者に投与した場合の定常状態の血漿中レンバチニブの AUC を母集団薬物動態モデルから推定し，図 2.7.2.2-7 に示した。体重 60 kg 以上の被験者に本薬 12 mg を投与した場合のレンバチニブ AUC の推定値の範囲は 1410～2310 ng•h/mL，一方，体重 60 kg 未満の被験者に本薬 8 mg を投与した場合のレンバチニブ AUC の推定値の範囲は 1540～2050 ng•h/mL であり，体重で調整した開始用量（体重 60 kg 以上の被験者は 12 mg，体重 60 kg 未満の被験者は 8 mg）を用いることで，体重が低い被験者のレンバチニブ高暴露を回避し，かつ両集団の暴露量範囲を概ね同程度に調整できると考えられた。一方，国際共同 202 試験の第 2 相パートの母集団薬物動態解析対象集団において，定常状態の血漿中レンバチニブの 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，体重で調整した開始用量の有効性に対する影響は無いと考えられた。

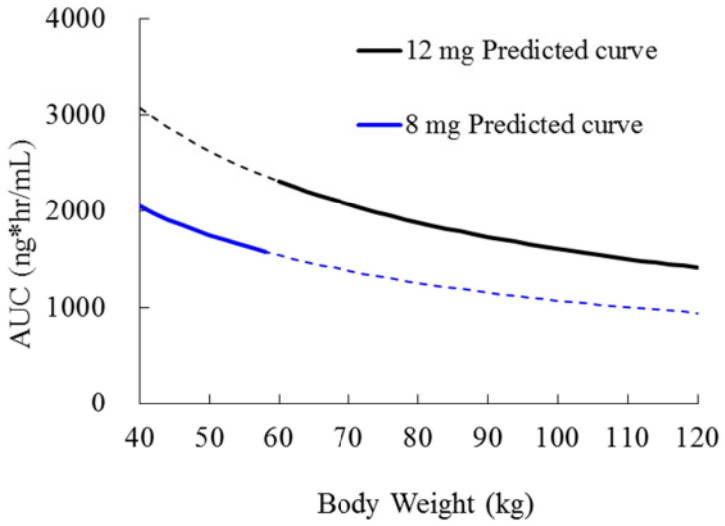


図 2.7.2.2-7　体重 40～120 kg の肝細胞癌患者に本薬 12 mg 又は 8 mg を投与した際の AUC 推定値

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 16 を引用）

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　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（2.7.2.2.2.3.2 項）。

国際共同 202 試験の第 2 相パートでは，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レンバチニブの 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 試験で用いた用法・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。

2.7.2.3.2 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，甲状腺癌患者，進行固形がん患者及びがん患者以外を対象とした臨床第 1，2，3 相試験の母集団薬物動態解析（以下，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（2.7.2.2.2.3.1.1 項），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に適合した。

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 8.6%～15%で CL/F の個体間変動（25.4%）の範囲内であり，臨床的意義はないと考えられた。

国際共同 304 試験の開始用量 12 mg の被験者のレンバチニブ $AUC_{(0-\tau)}$の中央値及び範囲は 1996.0 ng•h/mL 及び 925.5～5427.9 ng•h/mL，開始用量 8 mg の被験者のレンバチニブ $AUC_{(0-\tau)}$の中央値及び範囲は 1820.2 ng•h/mL 及び 704.8～4980.7 ng•h/mL であり，概ね同程度の暴露量範囲であった。この傾向は日本人集団でも同様であった。さらに，日本人とその他の人種で CL/F 及び $AUC_{(0-\tau)}$に大きな差は認められなかった。

したがって，レンバチニブの CL/F は体重により影響を受けるものの，肝細胞癌患者に対する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。

2.7.2.3.3 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，その他のがん患者の CL/F と比較して，13.2%小さくなるものの（2.7.2.2.2.3.1.1 項），CL/F の個体間変動（25.4%）の範囲内であり，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。

2.7.2.3.4 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（2.7.2.2.2.1 項）。

2.7.2.3.5 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，国際共同 304 試験の開始用量 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 $AUC_{(0-\tau)}$の中央値及び範囲は，全体集団と日本人集団で同様であり，さらに，日本人とその他の人種で CL/F 及び $AUC_{(0-\tau)}$に大きな差は認められなかった（2.7.2.2.2.3.1.1 項）。したがって，肝細胞癌患者においても，人種のレンバチニブの薬物動態に及ぼす大きな影響は認められなかった。

2.7.2.3.6 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。

2.7.2.3.7 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。

2.7.2.4 特別な試験

新たな追加資料なし。

2.7.2.5 付録

該当なし

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザインの概略 6
2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略 9
2.7.3.1.3 有効性評価の定義 13
2.7.3.1.4 解析手法 14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 国際共同 304 試験 17
2.7.3.2.2 国際共同 202 試験（第 2 相パート） 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象集団 18
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 20
2.7.3.3.1.2 被験者背景 21
2.7.3.3.1.3 治験薬の暴露状況 33
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.3.2.1 国際共同 304 試験における非劣性試験の妥当性 36
2.7.3.3.2.2 全生存期間（OS） 38
2.7.3.3.2.3 無増悪生存期間（PFS） 47
2.7.3.3.2.4 無増悪期間（TTP） 51
2.7.3.3.2.5 抗腫瘍効果 55
2.7.3.3.2.6 QoL 評価（HRQoL） 62
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 68
2.7.3.3.3.1 全生存期間（OS） 68
2.7.3.3.3.2 無増悪生存期間（PFS） 71
2.7.3.3.3.3 無増悪期間（TTP） 74
2.7.3.3.3.4 客観的奏効率（ORR） 77
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 80
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 81
2.7.3.6 申請後のデータ更新に伴う考察 83
2.7.3.6.1 全生存期間（OS） 83
2.7.3.6.2 無増悪生存期間（PFS） 83
2.7.3.6.3 無増悪期間（TTP） 86
2.7.3.6.4 客観的奏効率（ORR） 89
2.7.3.6.5 結論 89
2.7.3.7 付録 90

臨床的有効性の略号一覧表

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）
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases	–
AFP	α-fetoprotein	–
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer	–
BID	twice daily	1 日 2 回
BOR	best overall response	最良総合効果
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	–
CR	complete response	完全奏効
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	health-related quality of life	–
HUI	health utilities index	健康効用値
IxRS	interactive voice/web response system	自動音声／ウェブ応答システム
LCL	lower confindence limit	下側信頼限界
MCT	microwave coagulation therapy	マイクロ波凝固療法
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴断層撮影
NA	not applicable	該当せず
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
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
PS	performance status	一般状態
QD	once a day	1 日 1 回
QLQ	quality of life questionnaire	–
QoL	quality of life	生活の質
R	randomization	無作為化

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）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
RFA	radiofrequency ablation	ラジオ波焼灼法
SD	stable disease	安定
TACE	transcatheter arterial chemoembolization	肝動脈化学塞栓療法
TAE	transcatheter arterial embolization	肝動脈塞栓療法
TTP	time to progression	無増悪期間
UCL	upper confindence limit	上側信頼限界
VAS	visual analogue scale	–
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
WHO	United Nations World Health Organization	世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

レンバチニブメシル酸塩（以下，本薬）の有効性は，切除不能な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，全体集団の他に，日本人集団における成績についても評価した。日本人集団は国内の実施医療機関から登録された症例とした。また，無増悪生存期間（PFS）をはじめとする画像評価に基づく有効性評価は，治験責任医師又は治験分担医師（主治医）による抗腫瘍評価を主要な結果とした。

国際共同 202 試験については，第 2 相パートを本項における有効性評価の対象とした。第 1 相パートの有効性の結果は 2.7.6.2.7 項に記載した。PFS をはじめとする画像評価に基づく有効性評価は，独立画像判定（以下，第三者判定）による結果を主要な結果とした。

なお，これらの 2 試験は，治験デザイン（国際共同 202 試験は単群の試験，国際共同 304 試験は実薬対照の無作為化試験）が異なることから，有効性の併合解析は実施しなかった。

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験名	試験デザイン 対照の種類	投与量	被験者数	対象被験者	実施国	有効性主要評価項目
評価資料						
国際共同 304 試験	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間試験 ソラフェニブ対照	レンバチニブ（本薬）： ベースライン時の体重が 60 kg 以上の開始用量：12 mg 1 日 1 回（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 を 1 日 2 回（BID）経口投与	954 例 [a]	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者	21 ヵ国 米国等 [c]	全生存期間（OS）
国際共同 202 試験	第 1 相パート： 多施設共同 用量漸増 非盲検	グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）： 本薬 12 mg QD 又は 16 mg QD を経口投与 グループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）： 本薬 8 mg QD 又は 12 mg QD を経口投与	20 例 [b]	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患者	1 ヵ国 日本	該当せず
	第 2 相パート： 多施設共同 単一群 非盲検	本薬 12 mg QD を経口投与	46 例 [b]	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患者	2 ヵ国 日本 韓国	無増悪期間（TTP）

BID = twice daily, OS = overall survival, QD = once a day, TTP = time to progression.

a: 無作為化例数

b: 登録例数

c: 米国，カナダ，英国，イタリア，スペイン，ドイツ，フランス，ベルギー，ポーランド，ロシア，イスラエル，日本，韓国，台湾，中国，シンガポール，香港，タイ，マレーシア，フィリピン，オーストラリア

2.7.3.1.1 試験デザインの概略

有効性評価に用いた 2 試験（国際共同 304 試験，国際共同 202 試験［第 2 相パート］）における試験デザインの概略を表 2.7.3-2 に示した。

国際共同 304 試験では，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 202 試験［第 2 相パート］では，肝切除術等で完全壊死が見込めない進行性肝細胞癌，すなわち切除不能な肝細胞癌患者を対象とした。全身化学療法又は肝動注化学療法歴は 1 レジメン以内とした。許容される前化学療法歴は 2 試験間で異なるものの，対象は概ね同じであった。

表 2.7.3-2　有効性評価対象試験の試験デザインの概略

	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

BID = twice daily，CT = computerized tomography，ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status，MRI = magnetic resonance imaging，OS = overall survival，PEI = percutaneous ethanol injection，QD = once a day，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。