オッズ比［95%信頼区間］：2.34［1.80，3.05］）。

日本人集団における CBR（mRECIST を用いた主治医判定）についても，本薬群では 61.7%（50/81 例），ソラフェニブ群では 40.2%（35/87 例）であり，全体集団の結果と同様の傾向が示された（オッズ比［95%信頼区間］：2.32［1.25，4.29］）。

2.7.3.3.2.6 QoL 評価（HRQoL）

国際共同 304 試験

QOL は，FAS 全体集団を対象として quality of life questionnaire (QLQ)-C30，QLQ-HCC18 及び EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)-3L を用いて評価した。被験者はベースライン，各サイクルの Day 1 及び中止時（最終投与から 30 日以内）にこれらの 3 種類の質問票に記入した。QOL の質問票にデータの記入が全くなかった被験者の割合は低く，QOL の質問票の記入率は，無作為化期を通じて高かった（>90%）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 30）。

2.7.3.3.2.6.1 QLQ-C30

QLQ-C30 質問票はがん患者に対する HRQoL 尺度であり，5 項目の Functional Scales（機能的スケール；Physical［身体機能］，Role［役割機能］，Cognitive［認知機能］，Emotional［情緒機能］，Social［社会生活機能］），9 項目の Symptom Scales（症状スケール；Fatigue［疲れ］，Pain［痛み］，Nausea［悪心］及び Vomiting［嘔吐］，Dyspnea［息切れ］，Insomnia［不眠］，Appetite Loss［食欲不振］，Constipation［便秘］，Diarrhea［下痢］，Financial Difficulties［経済的困難］），1 項目の Global Health/QoL Scale（総括的な QoL；Overall health［全般的健康状態］，Overall QoL［全般的 QoL］）から構成される。全般的健康状態及び全般的 QoL は，(1) とても悪いから (7) とても良いの 7 段階のスコア，その他の項目はいずれも (1) まったくない，(2) 少しある，(3) 多い，(4) とても多いの 4 つのスコアで評価した。本質問表から得られるスケールの全ては 0 から 100 の範囲に換算され，サマリースコアは質問票の 30 項目のうち，27 項目に基づき算出される。全体の総括的な QoL と機能的スケールは，より高いスコアがより良い HRQoL と相関している一方で，症状に対するスケールではより高いスコアがより悪い HRQoL を表している（Giesinger JM, et al., 2016）。QLQ-C30 のドメインスコアである身体機能，全般的健康状態及びサマリースコアに関して，ベースラインでは本薬群とソラフェニブ群で不均衡は認められなかった。

以下，QOL 評価において，特に断りのない限り，両側検定で $P<0.05$（多重性未調整）の場合に，統計学的に有意とした。

時点ごとに本薬群とソラフェニブ群のベースラインからの変化を比較したところ，大部分の項目において大きな差は認められなかったが，複数の項目において本薬群で良好な時点が認められた。

下痢では，本薬群はソラフェニブ群と比較して，良好な結果が認められた。第 3，6，9 及び 12 サイクルでは，本薬群とソラフェニブ群で，ベースラインからのスコア変化に統計学的に有意な差が示された（それぞれ $P=0.0002$，$P=0.0000$，$P=0.0000$，$P=0.0001$）が，その他のサイクルでは有意差は認められなかった。第 3 サイクルの変化量の平均値は本薬群（382 例）で 5.06，

ソラフェニブ群（333 例）で 11.71，第 6 サイクルの変化量の平均値は本薬群（272 例）で 8.58，ソラフェニブ群（183 例）で 26.23，第 9 サイクルの変化量の平均値は本薬群（201 例）で 15.59，ソラフェニブ群（120 例）で 32.22，第 12 サイクルの変化量の平均値は本薬群（136 例）で 16.91，ソラフェニブ群（77 例）で 32.03 であった（図 2.7.3-17，添付資料 5.3.5.1.2 の Table 1.3.2.2）。

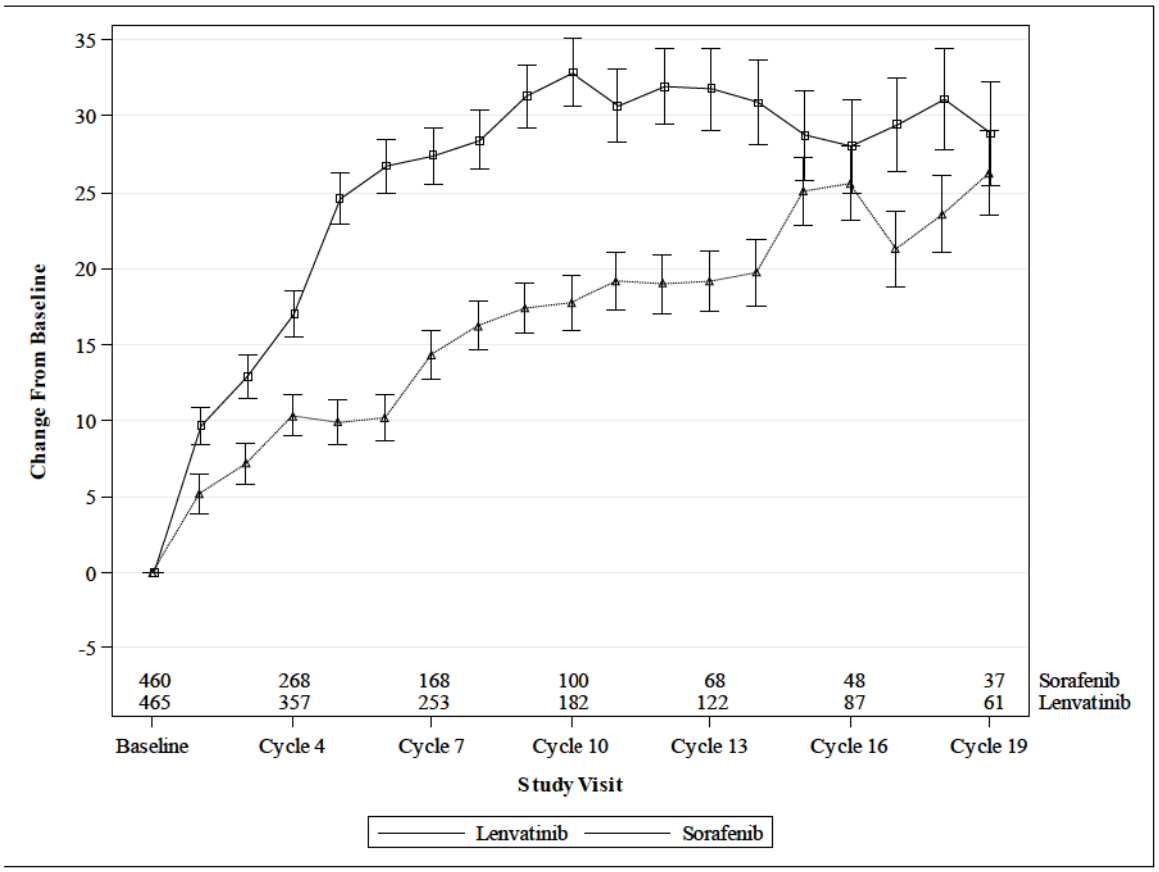


図 2.7.3-17　QLQ-C30（下痢）のベースラインからのスコア変化（調整平均値±標準誤差）（国際共同 304 試験）

QLQ = quality of life questionnaire.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 7 を引用）

不眠，便秘，疲れ及び認知機能では，ソラフェニブ群は本薬群と比較して良好な時点が認められた（nominal $P<0.05$）。ただし，投与開始後，長期間が経過した時点で認められた差は，両群とも評価対象例が少なく，特にソラフェニブ群で減少しているため，解釈には留意すべきと考えられた（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 1.3.1.2，Table 1.3.2.2）。

QLQ-C30 について，臨床的に意義のある悪化までの期間の解析を行った。本解析結果を図 2.7.3-18 に示した。

QLQ-C30 では Physical（身体機能），Role（役割機能），Emotional（情緒機能），Fatigue（疲れ），Pain（痛み），Dyspnea（息切れ），Diarrhea（下痢）及び Financial Difficulties（経済的困難）の評価スケール及びサマリースコアについて，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が 1.00 を下回った。このうち，役割機能，痛み，下痢のスコアに両群間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $P=0.0193$，$P=0.0105$，$P<0.0001$）ことから，これらの項目について，本薬群は臨床的に意義のある悪化の遅延を示した。なお，本薬群と比較してソラフェニブ群で臨床的に意義のある悪化の遅延を示した項目は認められなかった。

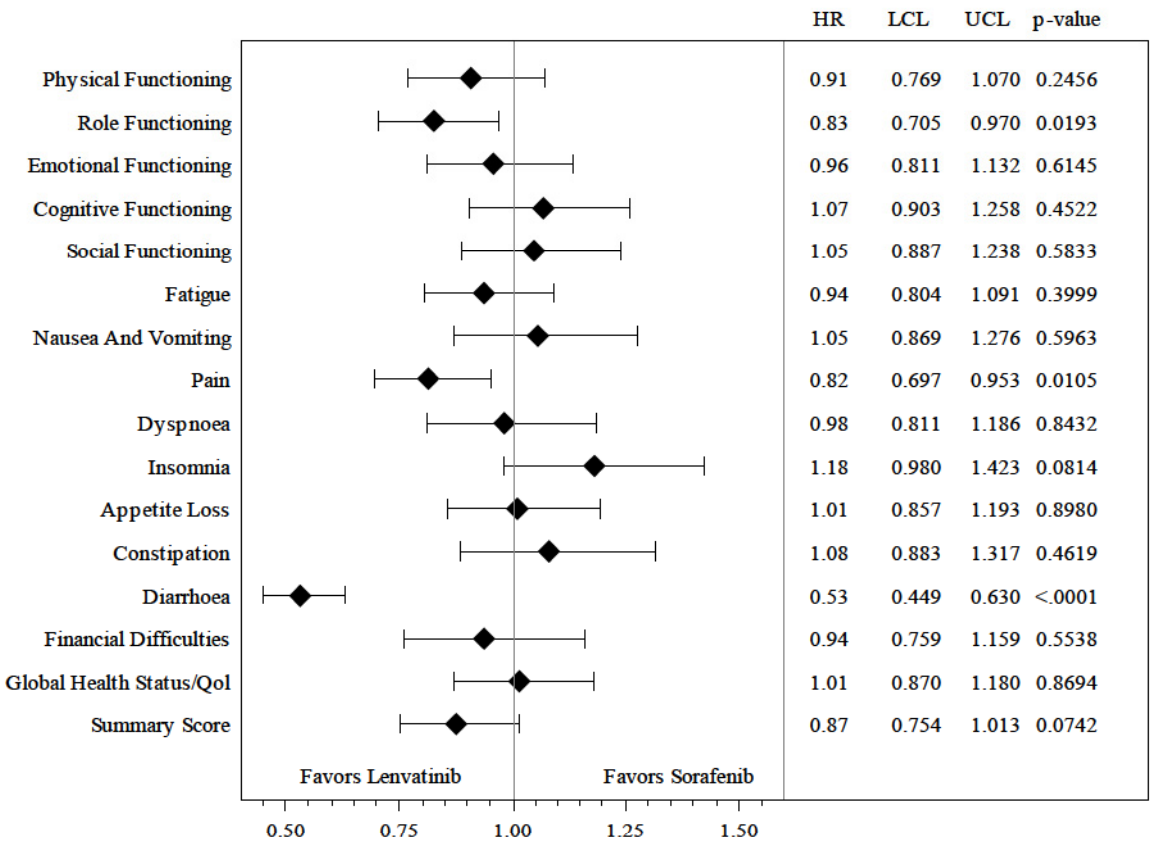


図 2.7.3-18　QLQ-C30 における臨床的に意義のある悪化までの期間のハザード比（国際共同 304 試験）

HR = hazard ratio, LCL = lower confidence limit, QLQ = quality of life questionnaire, UCL = upper confidence limit.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 9 を引用）

2.7.3.3.2.6.2 QLQ-HCC18

QLQ-HCC18 質問票（18 項目の質問）は QLQ-C30 を増補したものであり，肝細胞癌関連 HRQoL 項目の感度と特異度を強化するため開発された 18 項目の肝細胞癌に特異的な追加モジュールである。QLQ-HCC18 は 6 項目の複数症状スケール（Fatigue［疲れ］，Body Image［身体イメージ］，Jaundice［黄疸］，Nutrition［栄養状態］，Pain［痛み］，Fever［発熱］），2 項目の単一症状スケール（Sex Life［性生活］，Abdominal Swelling［腹部膨満］）から構成される。いずれの項目も，(1) まったくない，(2) 少しある，(3) 多い，(4) とても多いの 4 つのスコアで評価した。QLQ-HCC18 から得られるスケールの換算（0 から 100 の範囲），スコアの解釈は QLQ-C30 と同様である（Blazeby JM, et al., 2004）。QLQ-HCC18 の症状スコアに関して，ベースラインでは本薬群とソラフェニブ群で不均衡は認められなかった。

栄養状態の項目において，本薬群はソラフェニブ群と比較して，良好な結果が認められた。このうち，第 6 サイクルでは本薬群とソラフェニブ群で統計学的に有意な差が示された（*P*=0.0242）。その他のサイクル（第 3，9 サイクル）においても本薬群で数値的に良好な結果が示されたが，いずれも有意差は認められなかった（それぞれ *P*=0.0651，*P*=0.0596）。第 6 サイクルのベースラインからの変化量の平均値は本薬群（270 例）で 5.27，ソラフェニブ群（182 例）で 8.79，第 3 サイクルのベースラインからの変化量の平均値は本薬群（382 例）で 4.55，ソラフェニブ群（333 例）で 6.62，第 9 サイクルのベースラインからの変化量の平均値は本薬群（200 例）で 6.58，ソラフェニブ群（120 例）で 10.11 であった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 1.3.2.1）。

痛みの項目において，ソラフェニブ群は本薬群と比較して，第 6 サイクルで数値的に良好な結果が認められたが，統計学的に有意な差は認められなかった（*P*=0.0796）。第 6 サイクルのベースラインからの変化量の平均値は本薬群（270 例）で 5.74，ソラフェニブ群（182 例）で 2.56 であった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 1.3.2.1）。

QLQ-HCC18 について，臨床的に意義のある悪化までの期間の解析を行った。本解析結果を図 2.7.3-19 に示した。

QLQ-HCC18 では Fatigue（疲れ），Body Image（身体イメージ），Jaundice（黄疸），Nutrition（栄養状態），Fever（発熱），Sex Life（性生活）の評価スケールについて，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が 1.00 を下回った。このうち，栄養状態，身体イメージのスコアに両群間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ *P*=0.0113，*P*=0.0051）ことから，これらの項目について，本薬群は臨床的に意義のある悪化の遅延を示した。なお，本薬群と比較してソラフェニブ群で臨床的に意義のある悪化の遅延を示した項目は認められなかった。

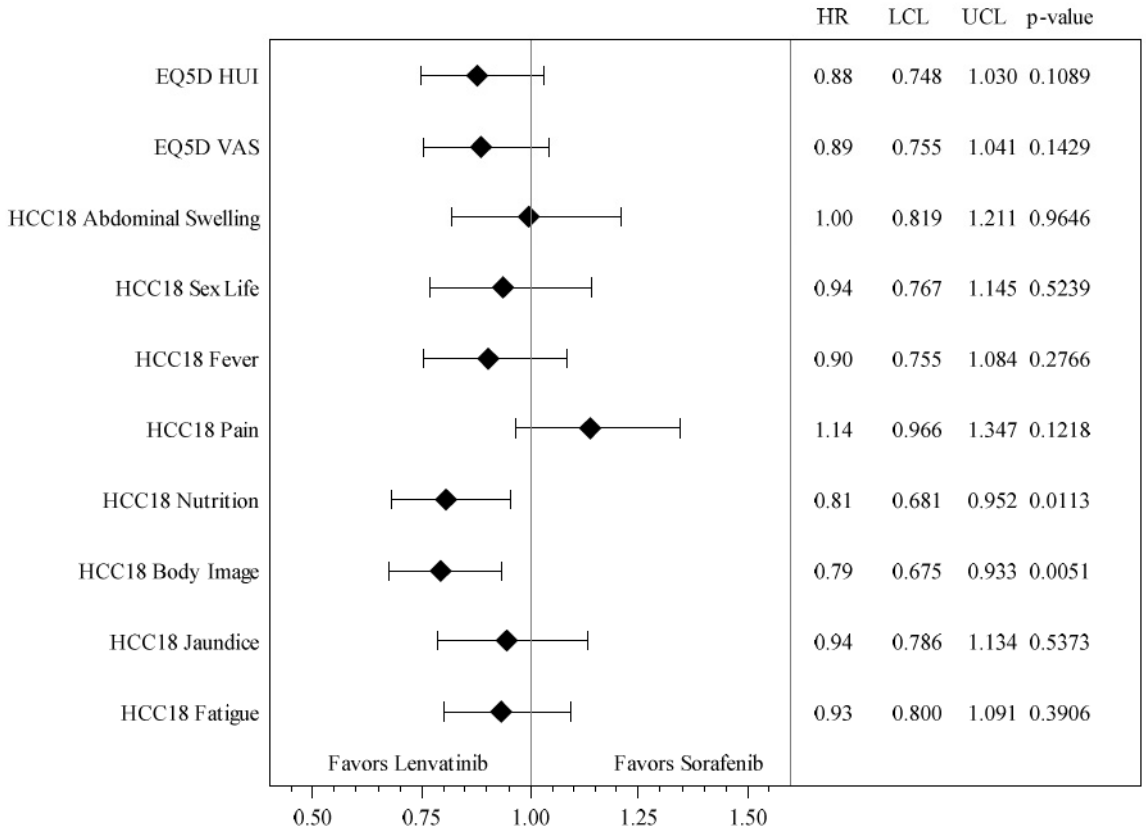


図 2.7.3-19　QLQ-HCC18 及び EQ-5D-3L における臨床的に意義のある悪化までの期間のハザード比（国際共同 304 試験）

EQ-5D = EuroQol 5 Dimension, HUI = health utilities index, HR = hazard ratio, LCL = lower confidence limit, QLQ = quality of life questionnaire, UCL = upper confidence limit.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 10 を引用）

2.7.3.3.2.6.3　EQ-5D-3L

EQ-5D-3L 質問票は 5 つの側面（Mobility［移動の程度］, Self-care［身の回りの管理］, Usual Activities［普段の活動］, Pain or Discomfort［痛み/不快感］, Anxiety or Depression［不安/ふさぎ込み］）から構成される。各側面は，(1) 問題ない，(2) いくらか問題がある，(3) 極めて問題があるの 3 つの段階がある。したがって，最終的なスコアは 243 の可能な健康状態の組み合わせから構成される。各状態に対する health utilities index（HUI）は，一般集団から導き出された当該国独自の選好ウェイトのセット（換算表）に基づいて割り当てた（van Reenen M and Oppe M, 2015）。

EQ-5D-3L のドメインスコアである HUI 及び Visual Analogue Scale（VAS）値に関して，第 3, 6, 9, 12, 15 及び 18 サイクルで本薬群とソラフェニブ群で統計学的に有意な差は認められなかった（nominal P>0.05）（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 1.3.2.3）。

EQ-5D-3L について，臨床的に意義のある悪化までの期間の解析を行った（図 2.7.3-19）。その

結果，HUI，VAS 値について，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が 1 を下回った。なお，本薬群と比較してソラフェニブ群で臨床的に意義のある悪化の遅延を示した項目は認められなかった。

2.7.3.3.2.6.4 QoL 評価のまとめ

QoL について，時点ごとに本薬群とソラフェニブ群のベースラインからの変化を比較したところ，大部分の項目において大きな差は認められなかったが，複数の項目において本薬群で良好な時点が認められた（nominal $P<0.05$）。特に下痢（QLQ-C30）及び栄養状態（QLQ-HCC18）においてソラフェニブ群と比較して本薬群の良好な結果が認められた。QLQ-C30 の役割機能，痛み，下痢，及び QLQ-HCC18 の栄養状態，身体イメージについては，本薬群はソラフェニブ群と比較して臨床的に意義のある悪化の遅延を示した（nominal $P<0.05$）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 全生存期間（OS）

国際共同 304 試験

FAS（全体集団）を対象とした OS（主要評価項目）について，以下の分類に基づき，部分集団解析を行った。本解析結果を図 2.7.3-20（Forest プロット）に示した。

＜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）

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，部分集団を通して一貫して良好な結果が示された。

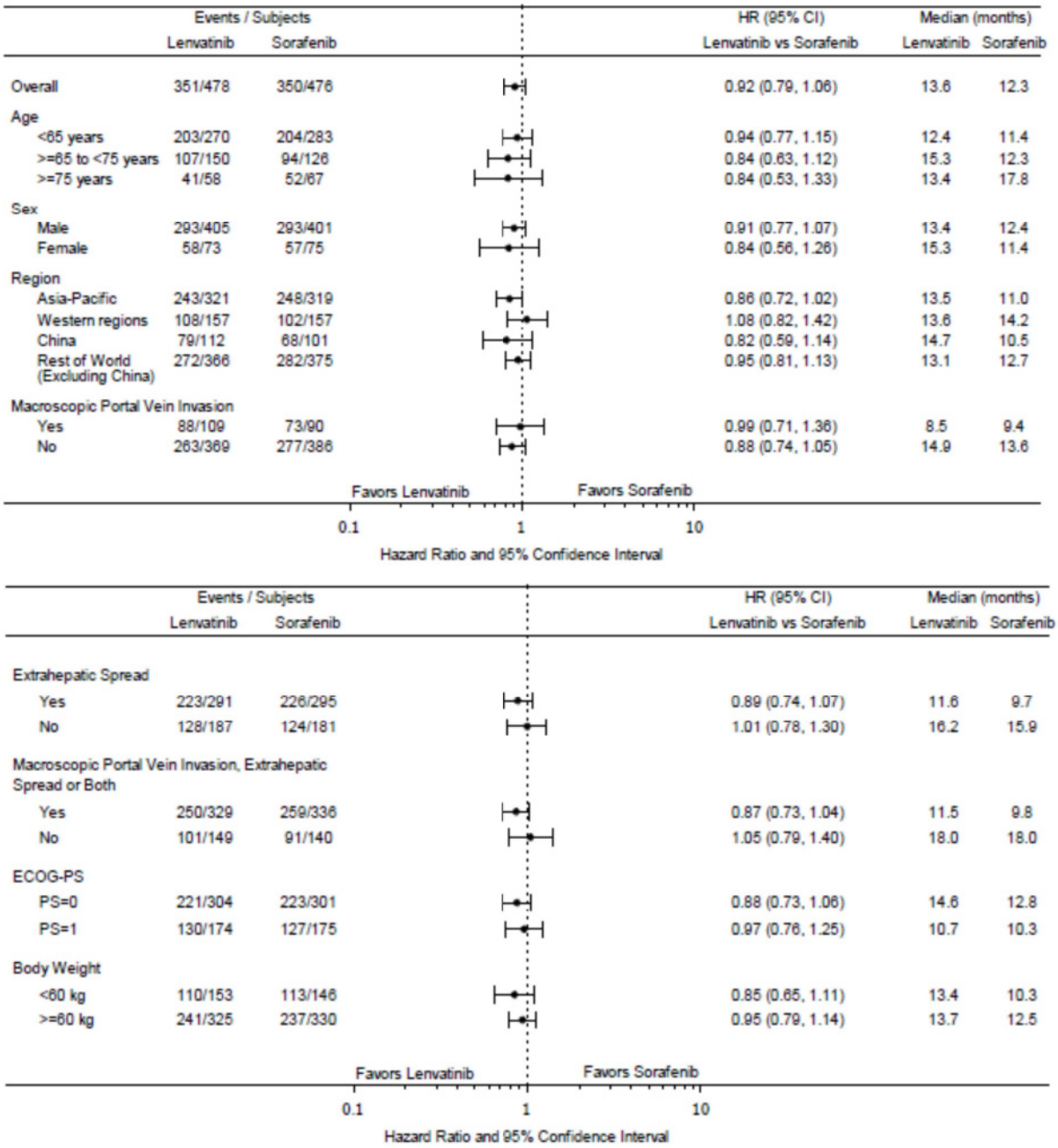


図 2.7.3-20　全生存期間（OS）における Forest プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　OS = overall survival.

（図 2.7.6.1-2 を引用）

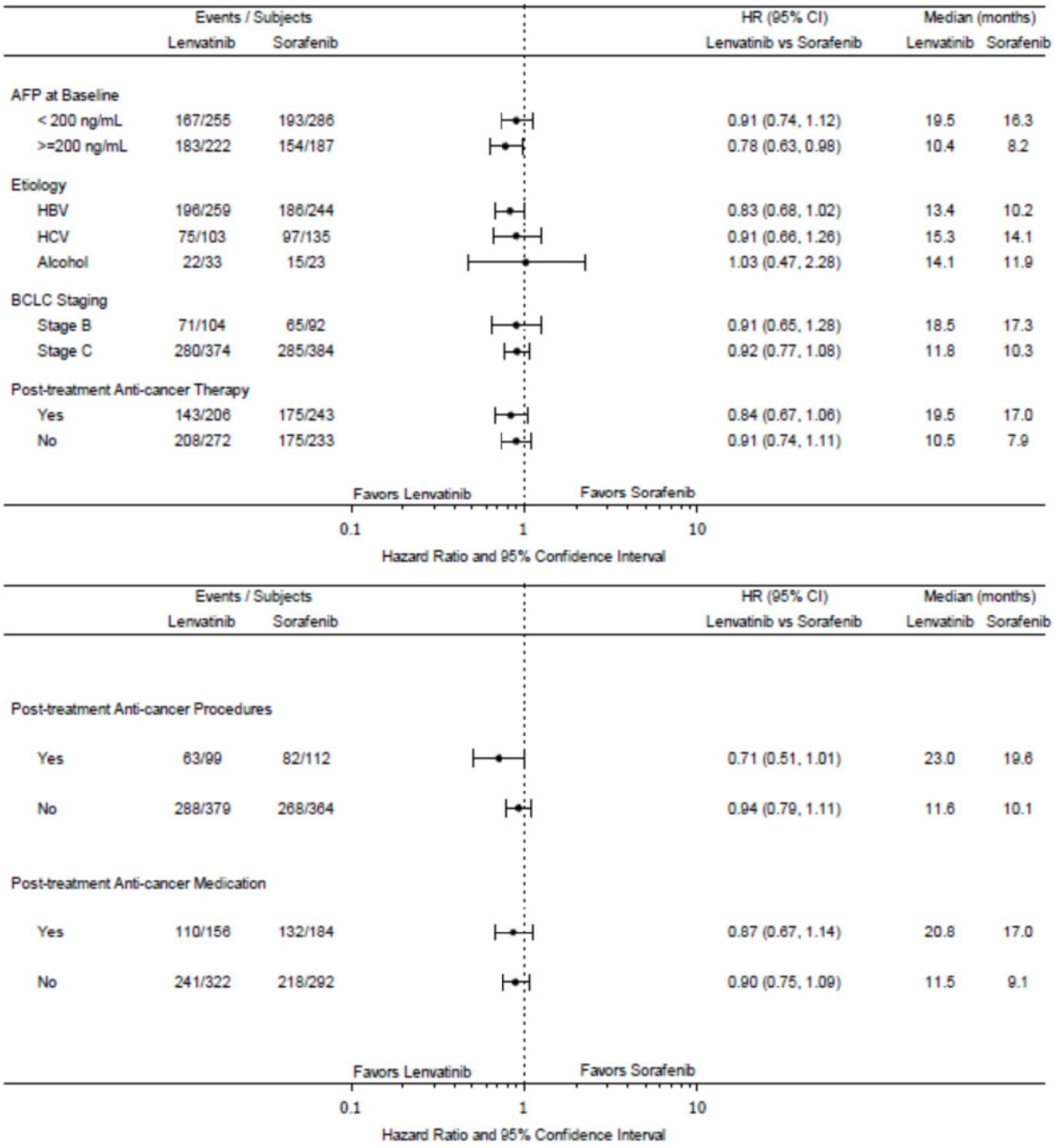


図 2.7.3-20　全生存期間（OS）における Forest プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）（続き）

FAS = Full Analysis Set,　OS = overall survival.

（図 2.7.6.1-2 を引用）

2.7.3.3.3.2 無増悪生存期間（PFS）

国際共同 304 試験

FAS（全体集団）を対象とし，mRECIST を用いた主治医判定による PFS（副次評価項目）について，OS（2.7.3.3.3.1 項）と同じ分類に基づき，部分集団解析を行った。本解析結果を図 2.7.3-21（Forest プロット）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，全ての部分集団で 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。

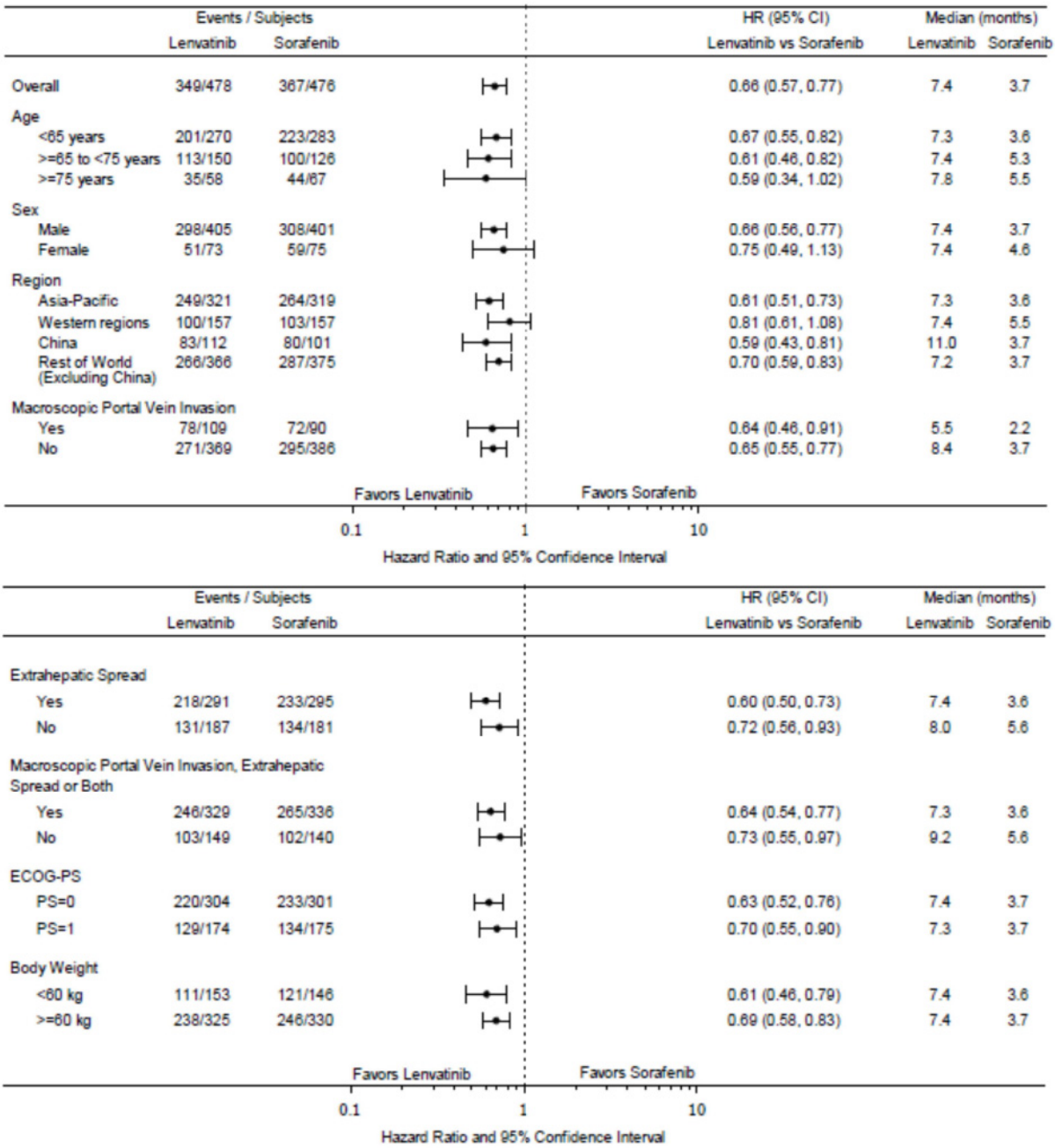


図 2.7.3-21　無増悪生存期間（PFS）における Forest プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.4.2 を引用）

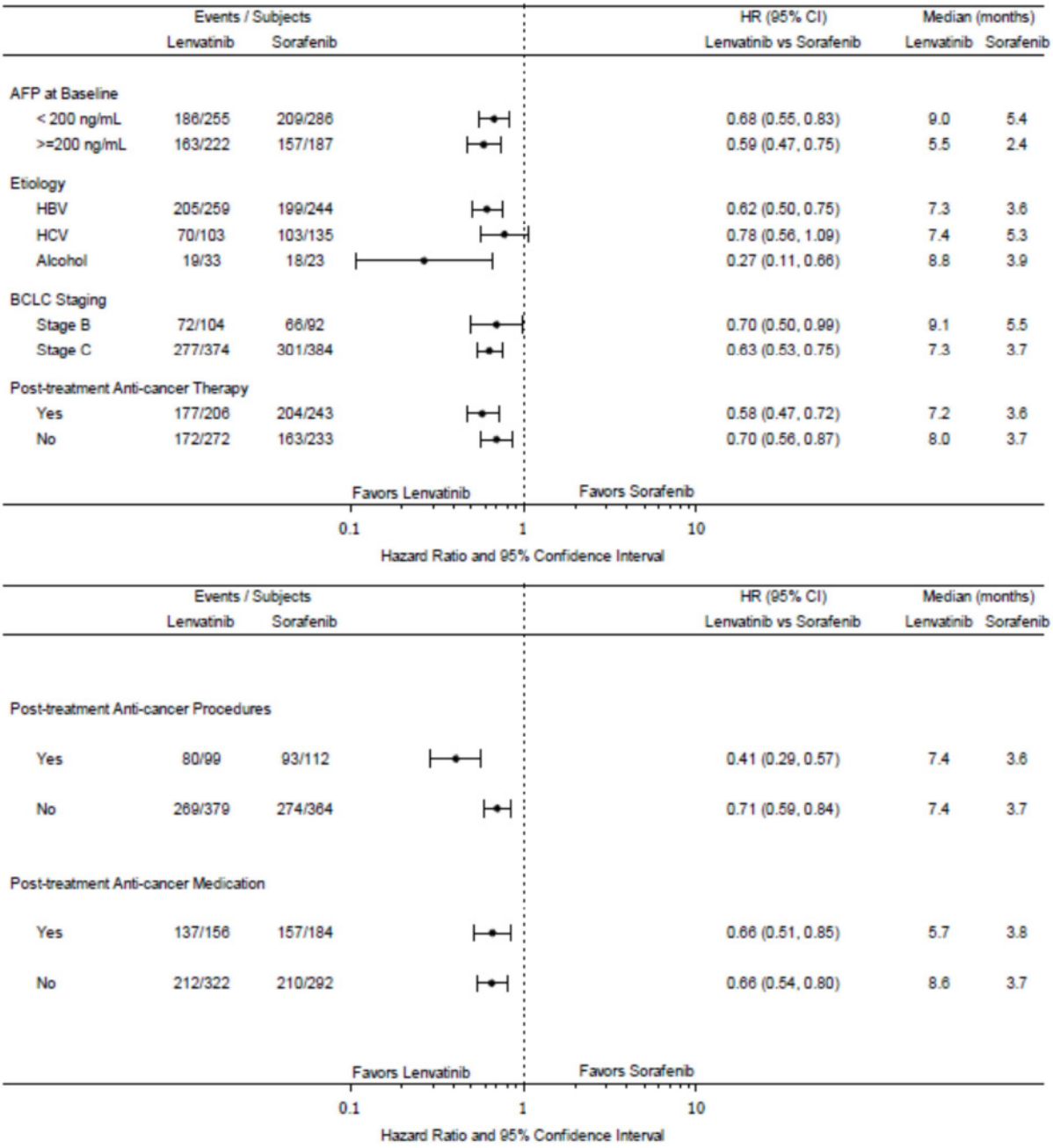


図 2.7.3-21　無増悪生存期間（PFS）における Forest プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）（続き）

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.4.2 を引用）

2.7.3.3.3.3 無増悪期間（TTP）

国際共同 304 試験

FAS（全体集団）を対象とし，mRECIST を用いた主治医判定による TTP（副次評価項目）について，OS（2.7.3.3.3.1 項）と同じ分類に基づき，部分集団解析を行った。本解析結果を図 2.7.3-22（Forest プロット）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，全ての部分集団で 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。

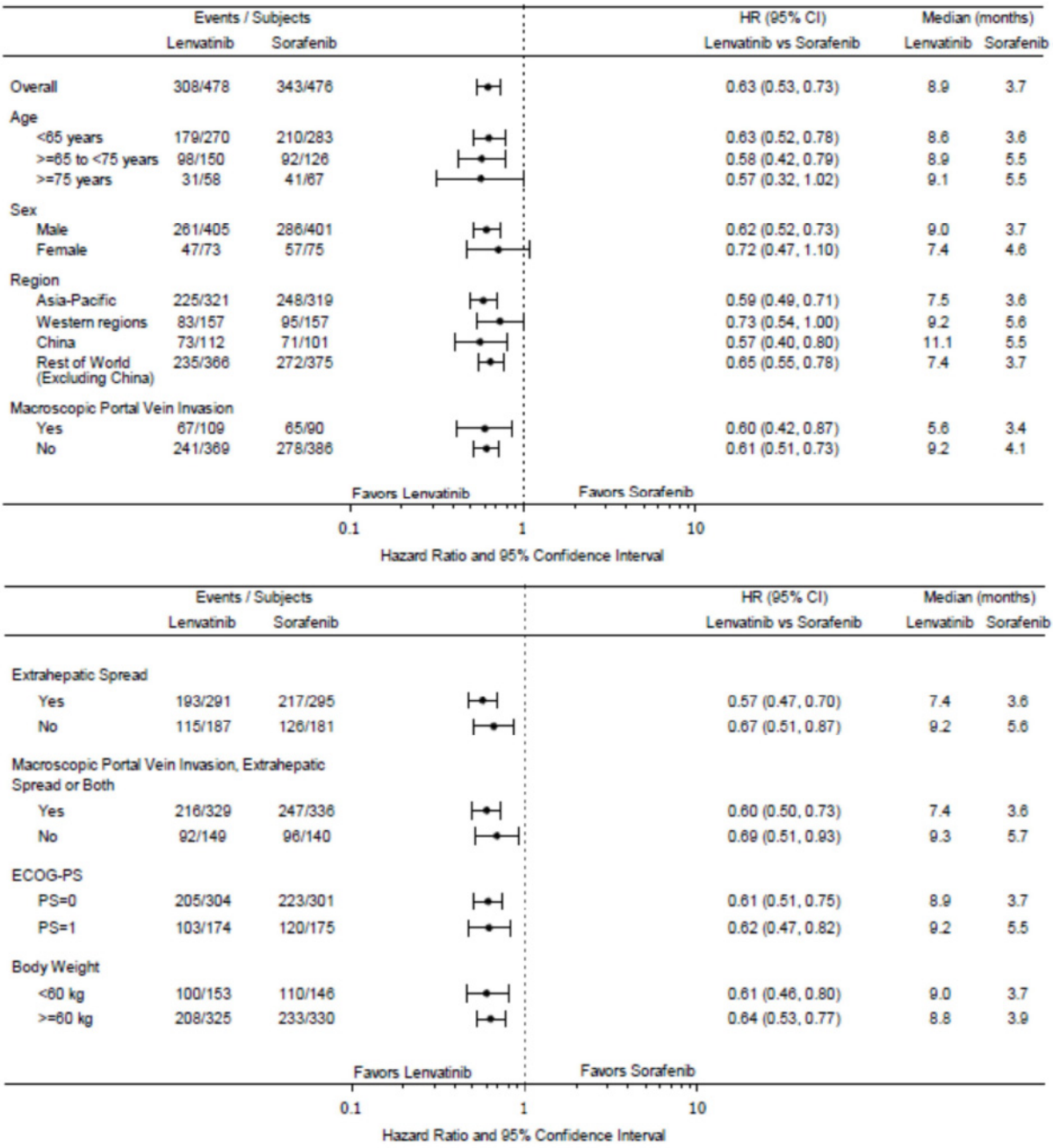


図 2.7.3-22　無増悪期間（TTP）における Forest プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　TTP = time to progression.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.4.3 を引用）

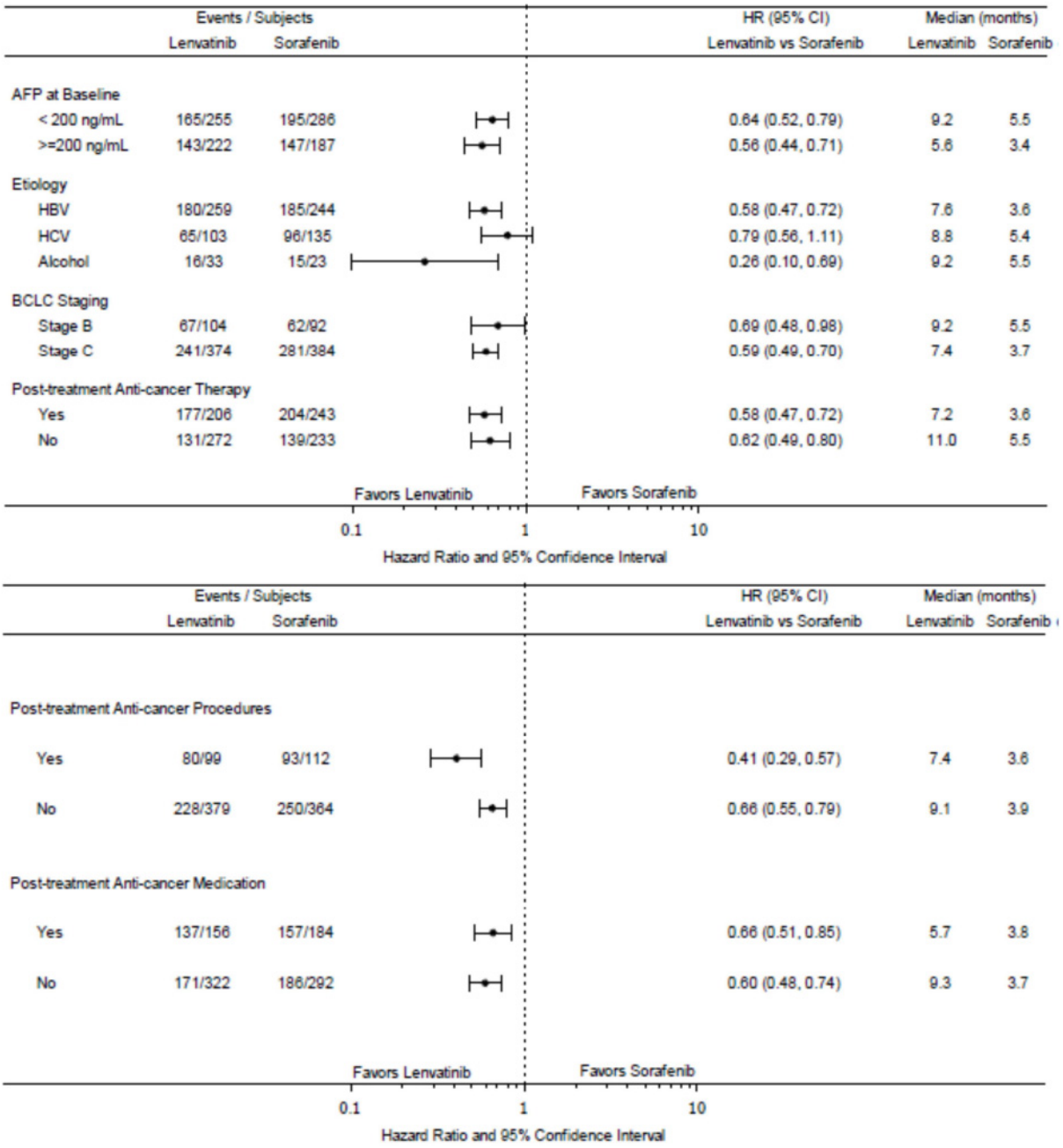


図 2.7.3-22　無増悪期間（TTP）における Forest プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）（続き）

FAS = Full Analysis Set,　TTP = time to progression.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.4.3 を引用）

2.7.3.3.3.4 客観的奏効率（ORR）

国際共同 304 試験

FAS（全体集団）を対象とし，mRECIST を用いた主治医判定による ORR（副次評価項目）について，OS（2.7.3.3.3.1 項）と同じ分類に基づき，部分集団解析を行った。本解析結果を図 2.7.3-23（Forest プロット）に示した。

ソラフェニブ群に対する本薬群のオッズ比の点推定値は，ほとんどの部分集団で 1 を超えていたことから，部分集団を通じて一貫して良好な結果が示された。

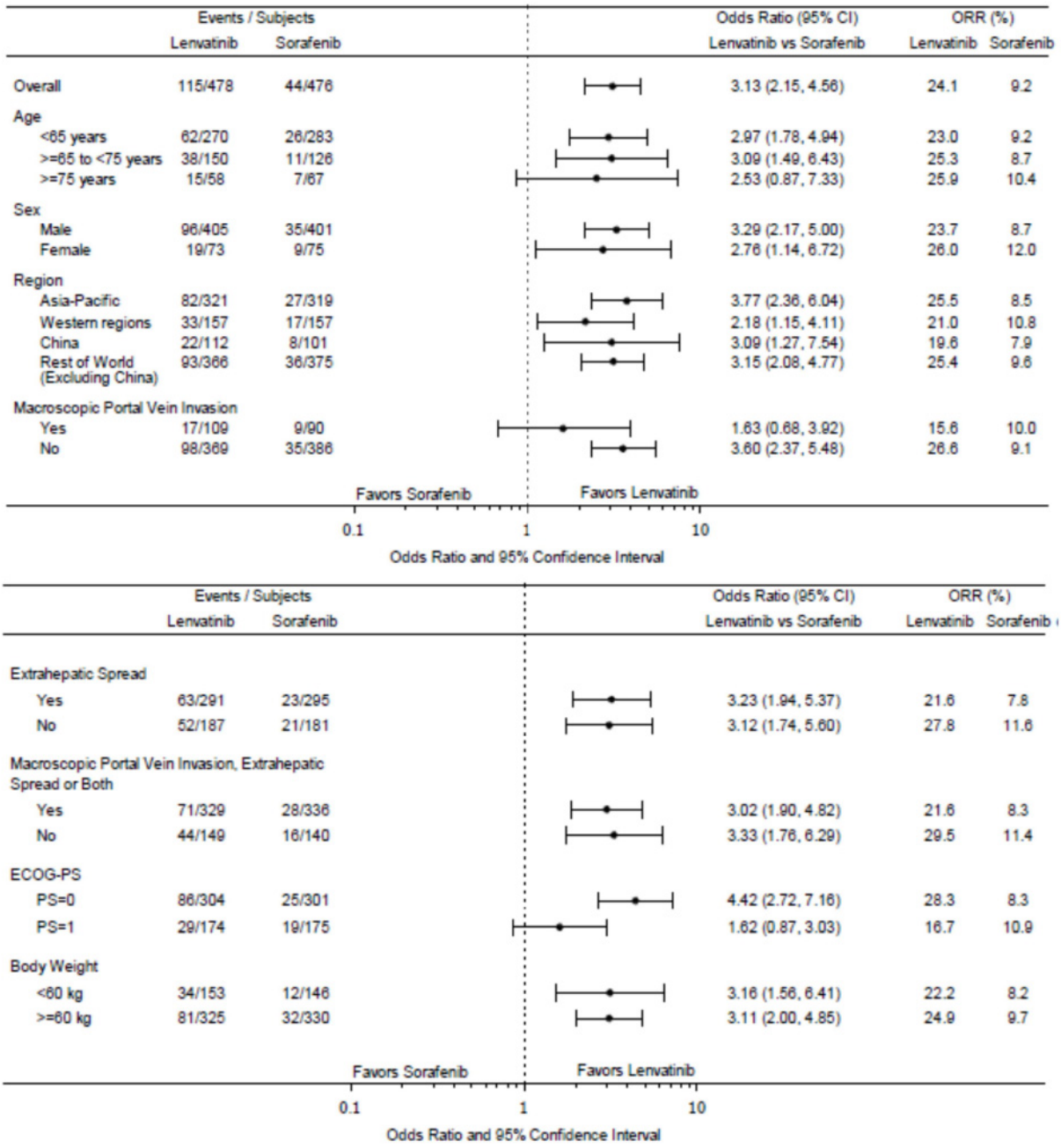


図 2.7.3-23　客観的奏効率（ORR）における Forest プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　ORR = objective response rate.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.4.4 を引用）

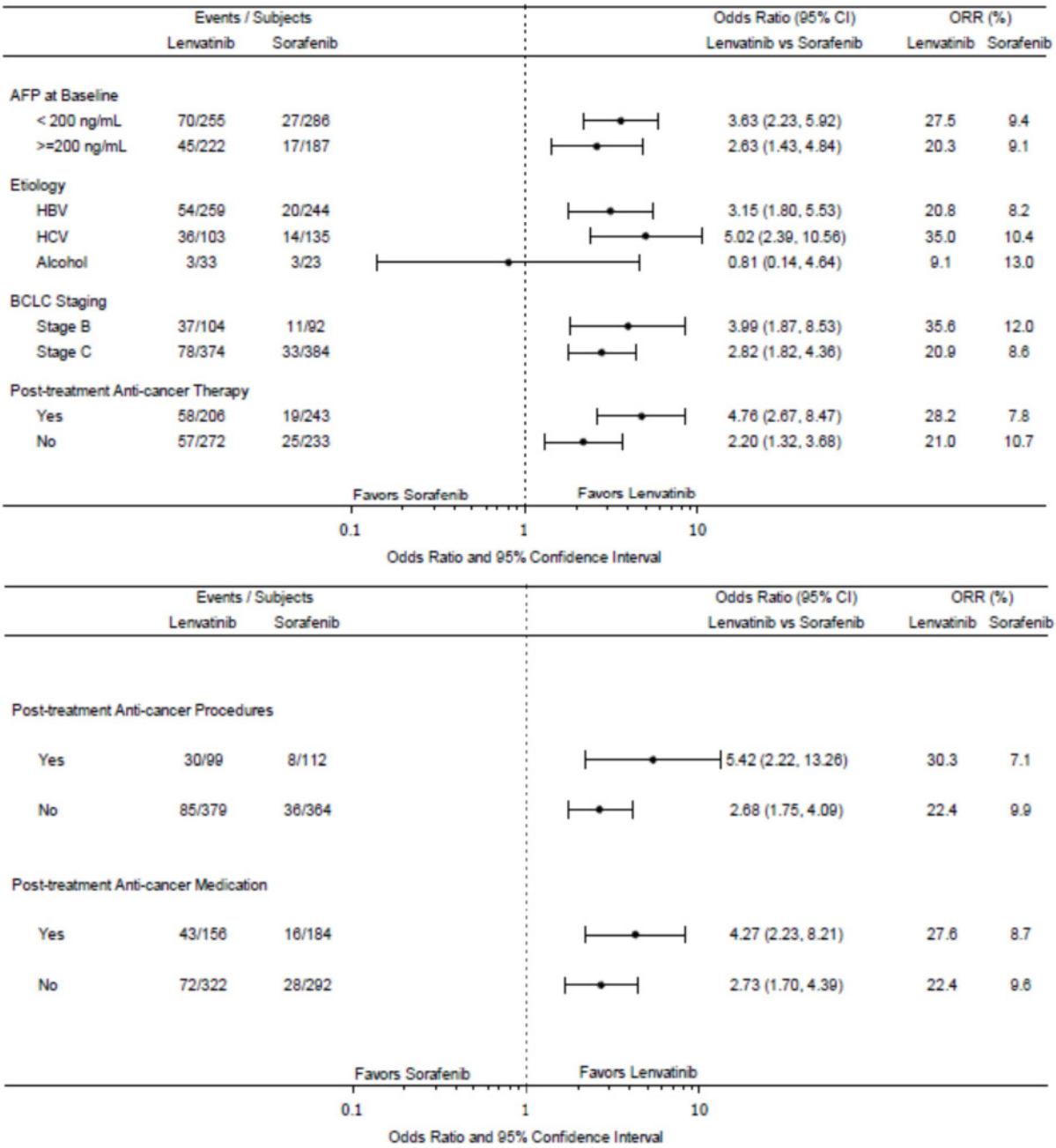


図 2.7.3-23　客観的奏効率（ORR）における Forest プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）（続き）

FAS = Full Analysis Set,　ORR = objective response rate.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.4.4 を引用）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

【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 1 日 1 回次の投与量を経口投与する。体重 60 kg 以上の場合は 12 mg，体重 60 kg 未満の場合は 8 mg とする。なお，患者の状態により適宜減量する。

国際共同 304 試験の用法・用量は，先行して実施された国際共同 202 試験の結果を基に設定した。以下に国際共同 202 試験の結果及び国際共同 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 相パートでは，第 1 相パートの用量漸増の結果（2.7.6.2.8 項参照）に基づき，1 日 1 回 12 mg の用法・用量で実施した。本試験では，全身化学療法又は肝動注化学療法歴が 1 レジメン以内の切除不能な肝細胞癌を対象に，本薬の有効性及び安全性の検討を行った。

その結果，FAS を対象とした TTP（主要評価項目）の中央値は 7.4 ヵ月，ORR は 37.0%であり，OS の中央値は 18.7 ヵ月と本薬の有効性が示された。

第 2 相パートでみられた主な有害事象は，高血圧（76.1%，35/46 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.2%，30/46 例），食欲減退，蛋白尿（各 60.9%，28/46 例），疲労（54.3%，25/46 例），下痢（43.5%，20/46 例），便秘（41.3%，19/46 例），悪心，発声障害（各 37.0%，17/46 例），血小板減少症，末梢性浮腫（各 34.8%，16/46 例），体重減少，発疹（各 30.4%，14/46 例）であった。本薬（開始用量 12 mg QD）の忍容性のプロファイルは許容される範囲であり，休薬又は減量基準により臨床管理可能であった。

その後，国際共同 202 試験の解析において，以下の 3 点が認められた。

- 第 1 サイクル中に発現した有害事象によって，第 2 相パートの約半数の被験者が本薬の減量又は中止を必要とした
- 第 1 サイクル中に本薬の減量又は中止を必要とした群では，本薬の減量又は中止を必要としなかった群と比べてベースライン時の体重が低く，母集団薬物動態により推定された本薬の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が高かった
- 肝細胞癌患者を含む臨床第 1，2 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本薬の AUC は強い相関を示し，体重の低い患者では本薬の AUC が高い傾向を示した

国際共同 202 試験の第 2 相パートで認められた第 1 サイクル中に発現した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本薬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，国際共同 304 試験で用いた用法・

用量（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）を用いることで，体重が低い被験者に対する本薬の高暴露を回避し，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。更に，国際共同 202 試験の第 2 相パートにおいて，本薬の AUC と TTP 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ないと考えられた。以上より，国際共同 304 試験の用法・用量を設定した。

上記を受け，国際共同 304 試験では，本薬の推奨用法・用量である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）で実施した。

その結果，主要評価項目である OS のハザード比（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。日本人集団における OS のハザード比は 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。また，副次評価項目である PFS，TTP，ORR において，本薬群はソラフェニブ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（いずれの項目も $P<0.00001$）。

本薬群の安全性に関して，全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用発現率が高く，最も注意すべきと考えられる副作用は，高血圧であった。また，現在の添付文書で注意喚起されている事象に加え，肝性脳症が新たなリスクとして認められた。

国際共同 304 試験では，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。また，発現した副作用は，休薬・減量等で管理可能であった。国際共同 304 試験において切除不能な肝細胞癌に対する有効性及び安全性が示されたことから，同試験の用法・用量を本承認事項一部変更承認申請の用法・用量とした。また，国際共同 304 試験において，本薬の暴露量は開始用量 12 mg の被験者及び 8 mg の被験者で概ね同程度であり，安全性プロファイルに大きな違いは認められなかったことからも，本用法・用量設定は支持されるものであった。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本薬の有効性試験（国際共同 304 試験）は切除不能な肝細胞癌を対象として実施しており，TTP，PFS，CBR 及び奏効期間は有効性の持続性を示す評価尺度となる。

国際共同 304 試験の結果，本薬群の mRECIST を用いた主治医判定による PFS の中央値（95%信頼区間）は，本薬群（478 例）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）（$P<0.00001$；層別 log-rank 検定，層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比：0.66［95%信頼区間：0.57，0.77］）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 の延長が認められた。また，6，12，18 及び 24 ヵ月時点での PFS 率は，本薬群ではそれぞれ 56.8%，30.8%，15.7%，8.5%，ソラフェニブ群ではそれぞれ 35.9%，16.7%，13.1%，9.3%であり，6，12 及び 18 ヵ月時点における PFS 率は，本薬群でソラフェニブ群と比較して良好な結果が示された（表 2.7.3-22）。本治験では，主治医判定により CR が本薬群に 6 例（1.3%），ソラフェニブ群に 2 例（0.4%），部分奏効（PR）が本薬群に 109 例（22.8%），ソラフェニブ群に 42 例（8.8%）認められた。これらの奏効期間の中央値は，本薬群で 7.3 ヵ月，ソラフェニブ群

で 11.2 ヵ月であった（表 2.7.3-26）。

その他の副次評価項目においても，本薬の有効性の持続を示唆する結果が得られた。mRECIST を用いた主治医判定による TTP の中央値（95%信頼区間）は本薬群（478 例）で 8.9 ヵ月（7.4，9.2），ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月（3.6，5.4）（*P*<0.00001；層別 log-rank 検定，層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比：0.63［95%信頼区間：0.53，0.73］）であり，本薬群では，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 TTP の延長が認められた。また，6，12，18 及び 24 ヵ月時点での累積増悪率は，本薬群ではそれぞれ 39.7%，65.2%，81.6%，89.5%，ソラフェニブ群ではそれぞれ 61.9%，82.0%，85.6%，89.9%であり，各時点における累積増悪率は，いずれも本薬群でソラフェニブ群と比較して良好な結果が示された（表 2.7.3-24）。

mRECIST を用いた主治医判定による CBR は本薬群では 59.0%（282/478 例），ソラフェニブ群では 38.4%（183/476 例）であり，本薬群がソラフェニブ群と比較して統計学的に良好な結果が示された（*P*<0.00001；Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比：2.34［1.80，3.05］）（表 2.7.3-26）。

2.7.3.6 申請後のデータ更新に伴う考察

国際共同 304 試験について，申請後に発生したデータの更新 [redacted] に基づく有効性の概要を下記に示す。

2.7.3.6.1 全生存期間（OS）

データの更新に伴う影響はなかった。

2.7.3.6.2 無増悪生存期間（PFS）

mRECIST を用いた主治医判定による PFS の結果を表 2.7.3-28 に，mRECIST を用いた主治医判定による PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-24（FAS 全体集団）及び図 2.7.3-25（FAS 日本人集団）に示した。

全体集団における PFS の中央値（95%信頼区間）は本薬群（478 例）で 7.4 ヵ月（6.9，8.8），ソラフェニブ群（476 例）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：0.67［95%信頼区間：0.57，0.77］）。

日本人集団における PFS の中央値（95%信頼区間）についても，本薬群（81 例）で 7.2 ヵ月（5.4，9.1），ソラフェニブ群（87 例）で 4.6 ヵ月（3.5，5.4）であり，全体集団の結果と同様の傾向が示された（ハザード比：0.63［95%信頼区間：0.44，0.90］）。

表 2.7.3-28　データの更新に基づく無増悪生存期間（PFS）の結果（FAS）（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（%）	350 (73.2)	369 (77.5)	65 (80.2)	70 (80.5)
PD	309 (64.6)	345 (72.5)	62 (76.5)	68 (78.2)
死亡	41 (8.6)	24 (5.0)	3 (3.7)	2 (2.3)
打ち切り例，例数（%）	128 (26.8)	107 (22.5)	16 (19.8)	17 (19.5)
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	25 (5.2)	22 (4.6)	2 (2.5)	1 (1.1)
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]	0.67 (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]	15.4 (11.8, 19.5)	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]	8.3 (5.4, 12.0)	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。

（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 14.2.2.1 及び Table 3.2 を引用）

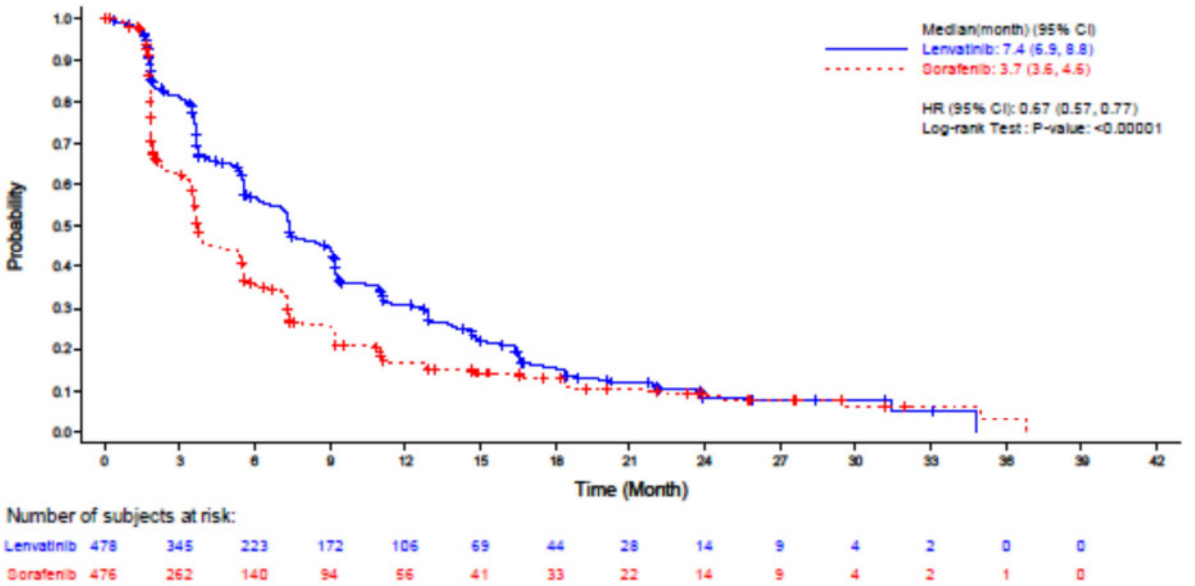


図 2.7.3-24　データの更新に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）

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

（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 14.2.2.1 を引用）

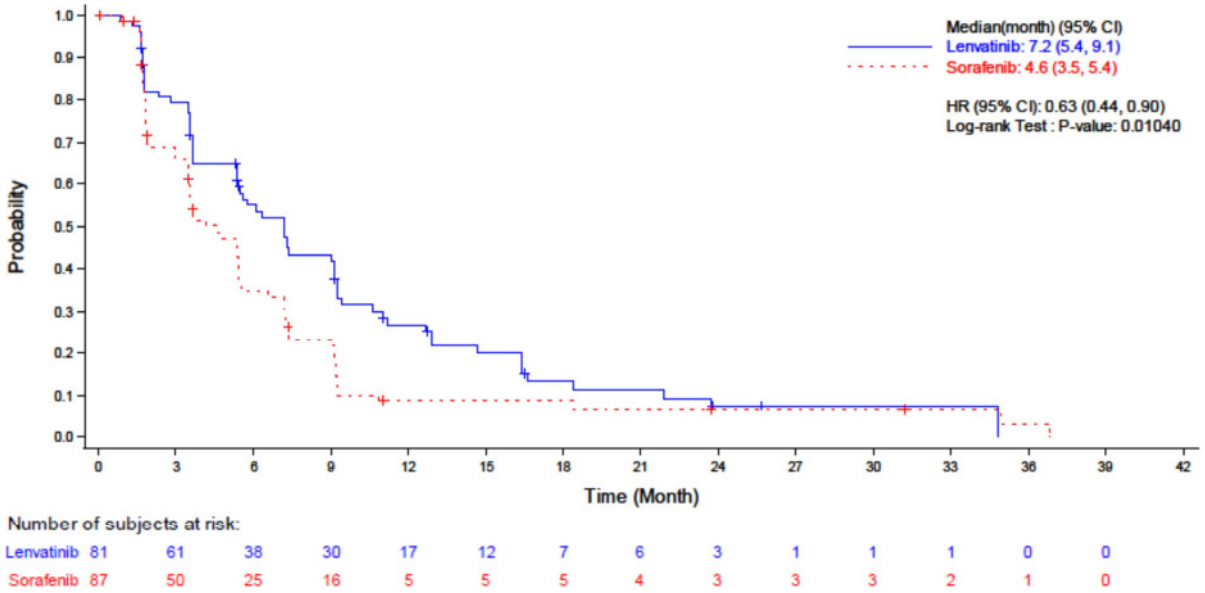


図 2.7.3-25　データの更新に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（FAS 日本人集団）（国際共同 304 試験）

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

（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 3.2 を引用）

2.7.3.6.3 無増悪期間（TTP）

mRECIST を用いた主治医判定による TTP の結果を表 2.7.3-29 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-26（FAS 全体集団）及び図 2.7.3-27（FAS 日本人集団）に示した。

全体集団における TTP の中央値（95%信頼区間）は本薬群（478 例）で 8.9 ヵ月（7.4，9.2），ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月（3.6，5.4）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 TTP の延長を示した（P<0.00001；層別 log-rank 検定，ハザード比：0.63［95%信頼区間：0.54，0.74］）。

日本人集団における TTP の中央値（95%信頼区間）についても，本薬群（81 例）で 7.2 ヵ月（5.4，9.2），ソラフェニブ群（87 例）で 4.6 ヵ月（3.5，5.4）であり，全体集団の結果と同様の傾向が示された（ハザード比：0.62［95%信頼区間：0.43，0.89］）。

表 2.7.3-29　データの更新に基づく無増悪期間（TTP）の結果（FAS）（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
増悪例（PD），例数（%）	309 (64.6)	345 (72.5)	62 (76.5)	68 (78.2)
打ち切り例，例数（%）	169 (35.4)	131 (27.5)	19 (23.5)	19 (21.8)
ベースライン後の腫瘍評価がない	33 (6.9)	34 (7.1)	1 (1.2)	8 (9.2)
2 回以上の評価欠測後に進行	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	25 (5.2)	22 (4.6)	2 (2.5)	1 (1.1)
投与中止時で進行せずに生存	97 (20.3)	60 (12.6)	12 (14.8)	6 (6.9)
TTP（月）				
中央値（95%信頼区間）[a]	8.9 (7.4, 9.2)	3.7 (3.6, 5.4)	7.2 (5.4, 9.2)	4.6 (3.5, 5.4)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	3.7 (3.6, 3.7)	1.9 (1.8, 1.9)	3.5 (1.8, 5.4)	1.8 (1.7, 3.5)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	15.8 (13.7, 16.6)	9.2 (7.4, 11.0)	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]	0.63 (0.54, 0.74)		0.62 (0.43, 0.89)	
P 値（層別 log-rank 検定）[c]	<0.00001		0.00871	
累積増悪率（%）				
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	39.7 (35.0, 44.7)	61.9 (57.2, 66.7)	44.2 (33.7, 56.3)	64.3 (53.4, 75.2)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	65.2 (60.2, 70.1)	82.0 (77.9, 85.8)	70.8 (59.6, 81.2)	91.0 (82.7, 96.3)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	81.8 (77.2, 86.0)	85.6 (81.6, 89.1)	85.6 (75.3, 93.1)	91.0 (82.7, 96.3)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	89.6 (85.2, 93.2)	89.9 (86.0, 93.1)	91.8 (82.5, 97.2)	92.8 (84.8, 97.4)

FAS = Full Analysis Set, PD = progressive disease, TTP = time to progression.

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: 累積増悪率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。

（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 14.2.3.1 及び Table 3.3 を引用）

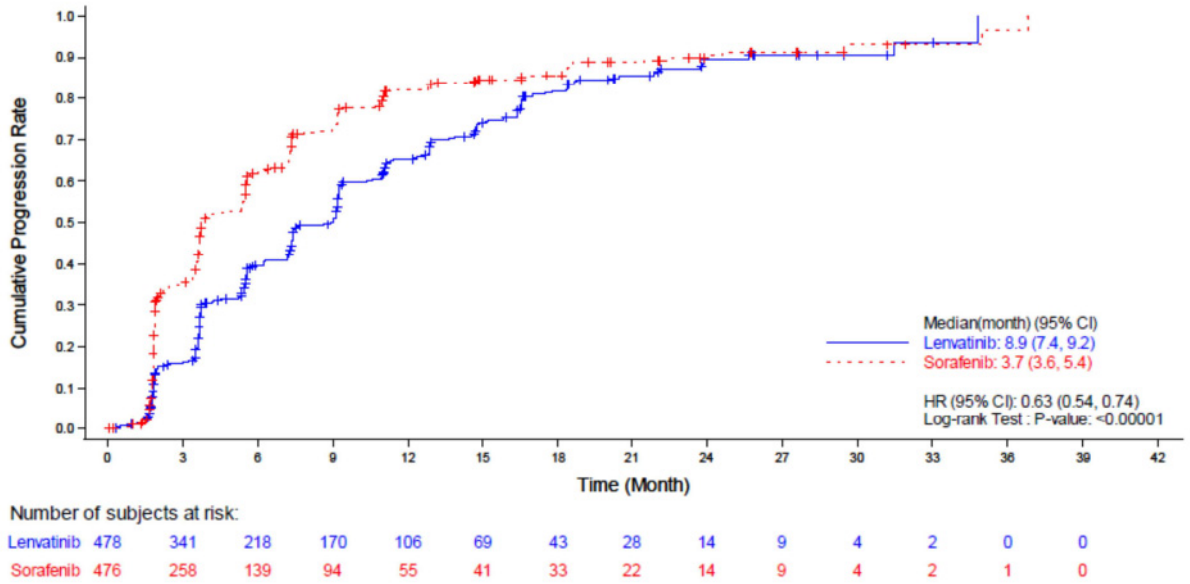


図 2.7.3-26　データの更新に基づく無増悪期間（TTP）の Kaplan-Meier プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　TTP = time to progression.

（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 14.2.3.1 を引用）

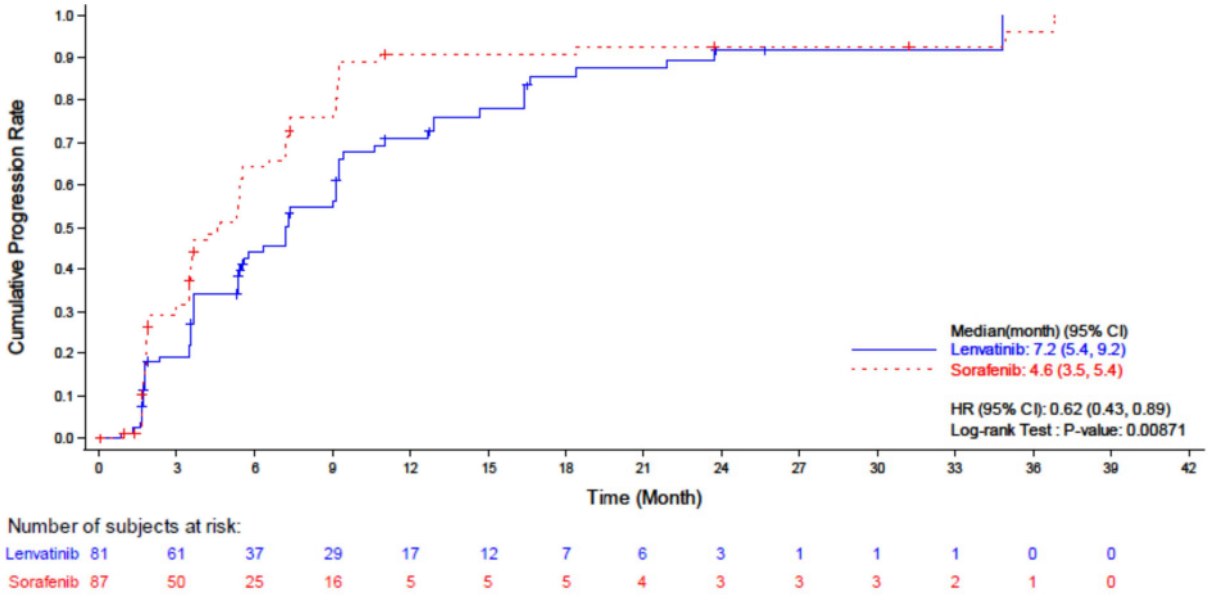


図 2.7.3-27　データの更新に基づく無増悪期間（TTP）の Kaplan-Meier プロット（FAS 日本人集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　TTP = time to progression.

（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 3.3 を引用）

2.7.3.6.4 客観的奏効率（ORR）

データの更新に伴う影響はなかった。

2.7.3.6.5 結論

以上，国際共同 304 試験の有効性データに関して，データの更新を反映した内容と申請時データで大きく異なることはなかった。

2.7.3.7 付録

付録 2.7.3-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果

付録 2.7.3-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験の種類	試験施設数 場所	試験期間	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	診断 選択基準	治験薬 投与方法 投与量，投与経路	登録被験者数[a]／ 投与被験者数[b] （群別）	男性／女性 平均年齢 （範囲）	主要評価 項目	試験報告書を 添付した場所
国際共同 304 試験 （評価資料）	183 施設 米国等[c] 21 ヵ国	2013 年 3 月～ 2016 年 11 月 （データカットオフ日）	有効性， 安全性， 薬物動態	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）	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者	レンバチニブ（本薬）： 1) 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 2) 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 BID 経口投与	レンバチニブ群 （本薬群） 478／476 ソラフェニブ群 476／475 合計 954／951	405／73 61.3 (20～88) 401／75 61.2 (22～88) 806／148 61.3 (20～88)	OS	5.3.5.1.1 CSR 5.3.5.1.2 QOL Report 5.3.5.1.3 Constancy Report
国際共同 202 試験 第 2 相パート （評価資料）	12 施設 日本 2 施設 韓国 （2 ヵ国）	2009 年 7 月 ～2015 年 8 月	最大耐量 （MTD）， 安全性， 有効性， 薬物動態	多施設共同，単一群，非盲検試験	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	本薬 12 mg QD を経口投与	46／41	29／12 64.7 (37～80)	TPP	5.3.5.2.1 CSR 5.3.5.2.2 CSR Addendum

a: 国際共同 304 試験は無作為化された被験者数，国際共同 202 試験は登録例数
b: 主要な解析対象集団（国際共同 304 試験 FAS，国際共同 202 試験は PPS）
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

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果

	非盲検					
	国際共同 304 試験（FAS）				国際共同 202 試験（PPS）	国際共同 202 試験（FAS）
	全体集団（N=954）		日本人集団（N=168）			
	本薬群（N=478）	ソラフェニブ群（N=476）	本薬群（N=81）	ソラフェニブ群（N=87）	12 mg QD（N=41）	12 mg QD（N=46）
全生存期間（OS）						
Kaplan-Meier 推定						
中央値（月）（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)	18.30 (12.70, 25.10)	18.65 (12.70, 25.10)
6 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	80.8 (76.9, 84.1)	75.2 (71.0, 78.8)	81.5 (71.2, 88.4)	85.0 (75.5, 91.0)	87.8 (73.2, 94.7)	87.0 (73.2, 93.9)
12 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	55.0 (50.4, 59.4)	50.0 (45.4, 54.5)	63.0 (51.5, 72.4)	60.5 (49.4, 69.9)	68.3 (51.7, 80.2)	67.4 (51.9, 78.9)
18 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	40.8 (36.3, 45.2)	36.6 (32.2, 41.0)	48.1 (36.9, 58.5)	48.9 (38.0, 58.9)	51.2 (35.1, 65.2)	52.2 (37.0, 65.4)
24 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	29.9 (25.6, 34.2)	26.2 (22.1, 30.5)	39.4 (28.7, 49.8)	32.6 (23.0, 42.5)	37.8 (23.0, 52.6)	37.3 (23.2, 51.4)
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[c]	0.92 (0.79, 1.06)		0.90 (0.62, 1.29)		–	–

a: generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。
b: Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。
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。また，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。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。

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（続き）

	非盲検					
	国際共同 304 試験 –主治医判定– (FAS)				国際共同 202 試験 –第三者判定– (PPS)	国際共同 202 試験 –第三者判定– (FAS)
	全体集団（N=954）		日本人集団（N=168）			
	本薬群 (N=478)	ソラフェニブ群 (N=476)	本薬群 (N=81)	ソラフェニブ群 (N=87)	12 mg QD (N=41)	12 mg QD (N=46)
無増悪生存期間（PFS）						
Kaplan-Meier 推定						
中央値（月）（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)	7.40 (5.50, 9.40)	7.40 (5.50, 9.40)
6 ヵ月 PFS 率（95%信頼区間）[b]	56.8 (51.9, 61.4)	35.9 (31.3, 40.5)	55.0 (43.0, 65.4)	34.7 (24.1, 45.6)	56.0 (39.0, 70.0)	54.8 (38.1, 68.7)
12 ヵ月 PFS 率（95%信頼区間）[b]	30.8 (26.3, 35.5)	16.7 (13.2, 20.7)	27.0 (17.2, 37.8)	8.8 (3.6, 16.9)	30.0 (16.0, 45.3)	29.4 (15.7, 44.5)
15 ヵ月 PFS 率（95%信頼区間）[b]	–	–	–	–	10.0 (2.6, 23.3)	9.8 (2.6, 22.8)
18 ヵ月 PFS 率（95%信頼区間）[b]	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 PFS 率（95%信頼区間）[b]	8.5 (5.5, 12.2)	9.3 (6.3, 12.9)	7.6 (2.6, 16.3)	7.0 (2.5, 14.8)	–	–
層別 log-rank 検定 *P* 値[c]	<0.00001		0.01040		–	–
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[c, d]	0.66 (0.57, 0.77)		0.63 (0.44, 0.90)		–	–

modified RECIST を主要な評価方法として用いた。

a:　generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

b:　Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。

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　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。