

審議結果報告書

令和3年3月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] レンビマカプセル4 mg、同カプセル10 mg
[一般名] レンバチニブメシル酸塩
[申請者名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和2年7月30日

[審議結果]

令和3年2月22日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年2月1日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①レンビマカプセル 4 mg
 ②レンビマカプセル 10 mg
- [一般名] レンバチニブメシル酸塩
- [申請者] エーザイ株式会社
- [申請年月日] 令和2年7月30日
- [剤形・含量] 1カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 4.90 mg 又は 12.25 mg (レンバチニブとして
 それぞれ 4 mg 又は 10 mg) を含有するカプセル剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2薬) 第469号、令和2年6月5日付け薬生薬審
 発0605第1号)
- [審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の切除不能な胸腺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、甲状腺機能低下について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

- ①根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、切除不能な胸腺癌
②根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

- ①根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

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。

②根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

通常、成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 24mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 2 年 12 月 23 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	①レンビマカプセル 4 mg ②レンビマカプセル 10 mg
[一 般 名]	レンバチニブメシル酸塩
[申 請 者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	令和 2 年 7 月 30 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 4.90 mg 又は 12.25 mg (レンバチニブとしてそれぞれ 4 mg 又は 10 mg) を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	①根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、 <u>切除不能な胸腺癌</u> ②根治切除不能な甲状腺癌、 <u>切除不能な胸腺癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	①根治切除不能な甲状腺癌、 <u>切除不能な胸腺癌</u> 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 60 kg 以上の場合 12 mg、体重 60 kg 未満の場合は 8 mg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

②根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

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。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	15

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、申請者により創製された、VEGFR1、2 及び 3、RET、FGFR1、2、3 及び 4、PDGFR α 、KIT 等のキナーゼを阻害する低分子化合物である。本薬は、当該キナーゼ活性を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は 2015 年 3 月に「根治切除不能な甲状腺癌」、2018 年 3 月に「切除不能な肝細胞癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

切除不能な胸腺癌に対する本薬の臨床開発について、国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院により、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業による医師主導治験として、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（REMORA 試験）が 2017 年 4 月から実施された。

なお、2020 年 11 月時点において、胸腺癌に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、REMORA 試験を主要な試験成績として、切除不能な胸腺癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2020 年 6 月に「切除不能な胸腺癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 469 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.1.1 *in vivo* (CTD 4.2.1.1)

ヒト胸腺癌由来 Ty-82 細胞株を皮下移植したヌードマウス（8 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 8 日目を試験開始日（第 1 日目）とし、第 1 日目から本薬 10、30 又は 100 mg/kg が QD で 28 日間経口投与され、第 29 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照（3 mmol/L HCl）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

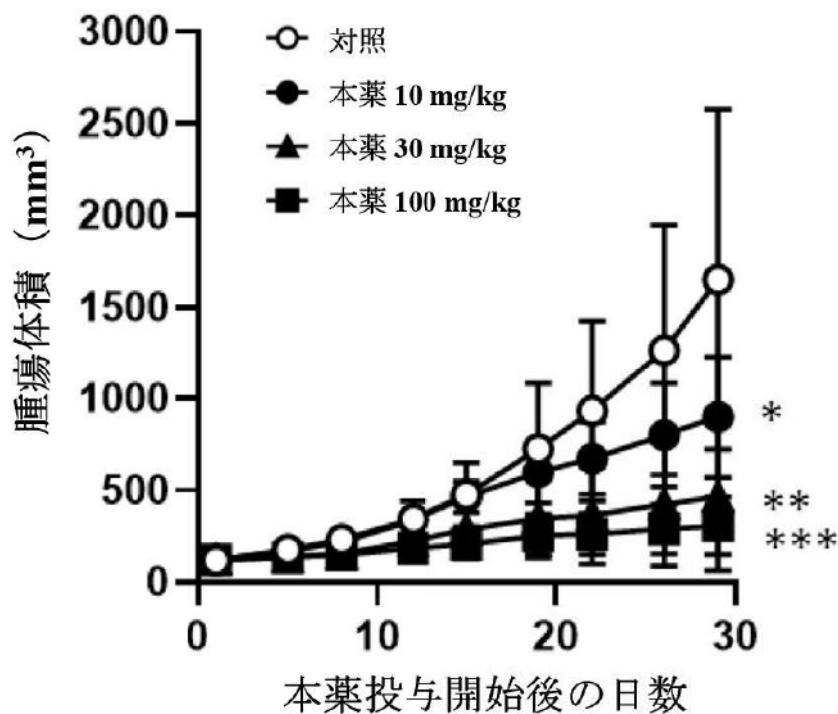


図1 Ty-82 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=8、平均値±標準偏差、*:対照群に対して $p < 0.05$ 、**:対照群に対して $p < 0.001$ 、
***:対照群に対して $p < 0.0001$ (いずれも Dunnett の多重比較検定)

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 胸腺癌に対する本薬の有効性について

申請者は、胸腺癌に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、胸腺癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は、VEGFR2 のキナーゼ活性を介したシグナル伝達を阻害することにより腫瘍組織中の血管新生に対して抑制作用を示すこと（「平成 27 年 1 月 9 日付け審査報告書 レンビマカプセル 4 mg、同カプセル 10 mg」参照）。
- 本薬は、ヒト胸腺癌由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.1.1 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬が阻害する個々のキナーゼの腫瘍増殖への関与の程度に関しては未解明の部分が多く、当該情報については、本薬の投与が適切な患者を特定するために有用と考えることから、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが望ましいと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す国内第II相試験1試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	REMORA	II	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者	42	本薬 24 mg を QD で経口投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第II相試験（CTD 5.3.5.2-1：REMORA 試験<2017年4月～実施中 [有効性のデータカットオフ日：2019年2月22日、安全性のデータカットオフ日：20■年■月■日] >）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴¹⁾のある切除不能な胸腺癌患者²⁾（目標症例数：42例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内8施設で実施された。

用法・用量は、本薬24mgをQDで経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された42例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づく中央判定による奏効率とされた。また、本試験では、2段階デザインが計画され、閾値奏効率は10%³⁾と設定された。第1段階では最大20例の患者を対象に解析を実施し、奏効が1例以上に認められた場合には組入れを継続することとされた。第2段階では最大22例の患者を追加し（合計最大42例）、奏効が8例に認められた場合に有効と判定することと

¹⁾ 1つ以上の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法又は化学放射線療法歴を有する患者が対象とされた。

²⁾ ①正岡-古賀分類IIIa若しくはIIIbの切除不能な胸腺癌患者、②正岡-古賀分類IVa若しくはIVbの胸腺癌患者、又は③術後再発の胸腺癌患者が対象とされた。

³⁾ 化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者に対する細胞傷害性抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を検討した国内外の臨床試験における奏効率が10～14%であったこと（Lung Cancer 2015; 87: 34-8等）を参考に、10%と設定された。

された。また、本試験の主要解析は、有効性の解析対象全例の観察期間が 12 カ月以上となった時点で実施することとされた。

本試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率の結果は表 2 のとおりであり、90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（10%）を上回った（2019 年 2 月 22 日データカットオフ）。

表 2 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、中央判定、2019 年 2 月 22 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	42 例
CR	0
PR	16 (38.1)
SD	24 (57.1)
PD	2 (4.8)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%))	16 (38.1 [25.6, 52.0])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、REMORA 試験における主要評価項目及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

切除不能な胸腺癌患者において、奏効が得られることにより、腫瘍縮小に伴う胸痛、呼吸困難等の臨床症状の改善が期待できることが報告されており（J Thorac Oncol 2016; 11: e125-6 等）、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えることから、REMORA 試験における主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、REMORA 試験における奏効率 [90%CI] (%) は 38.1 [25.6, 52.0] であり、90%CI の下限値が閾値奏効率である 10% を上回った（7.1.1.1 参照）ことに加え、当該試験の対象患者において OS の延長を示した標準的な治療がないこと等を考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、REMORA 試験において、RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による標的病変の径の和の最良変化率は図 2 のとおりであった。また、奏効持続期間⁴⁾ の中央値 [95%CI] (カ月) は、11.6 [5.8, 18.0] であった⁵⁾。

⁴⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 又は死亡までの期間と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の診察時点又は画像評価時点で打切りとされた。

⁵⁾ 奏効持続期間の範囲は、1.9~21.1 カ月であった。

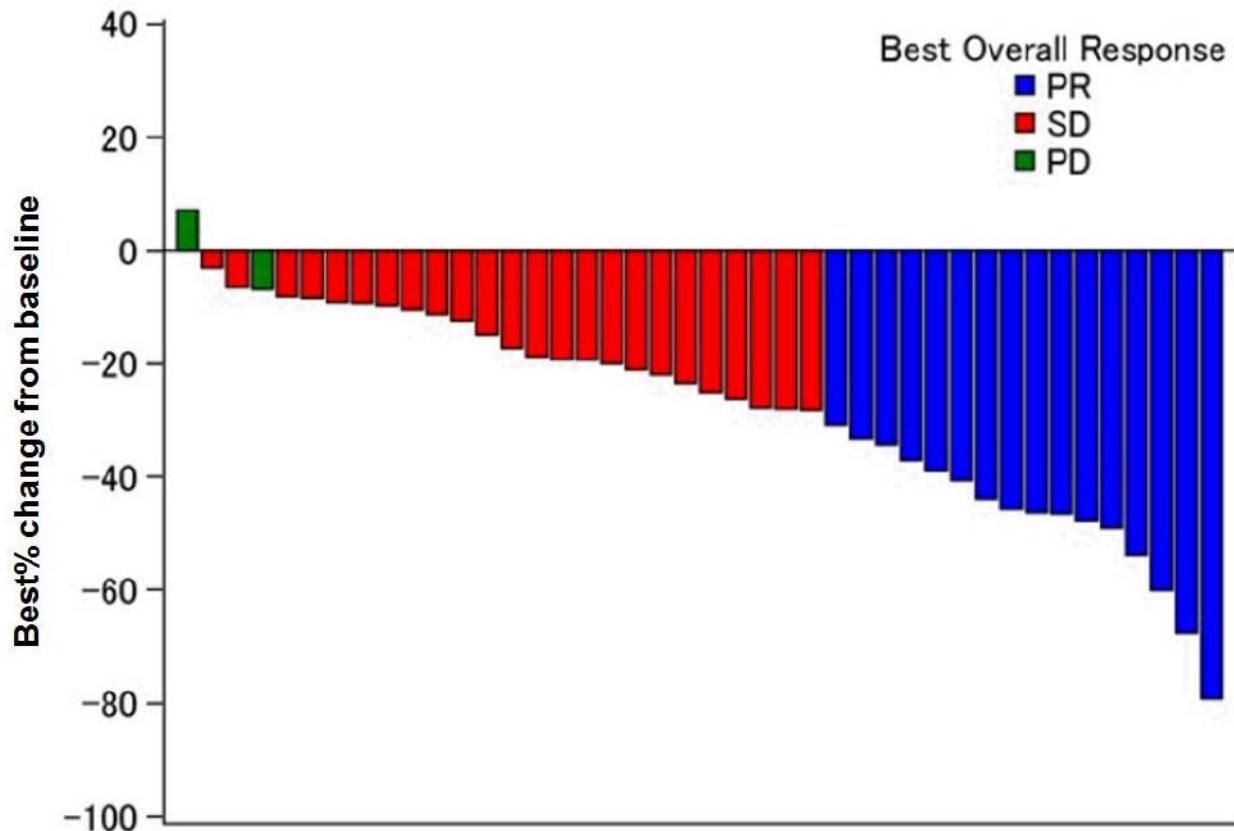


図 2 標的病変の径の和の最良変化率
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、中央判定)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者における真のエンドポイントであるOSと奏効率との関係は明らかではなく、REMORA試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難である。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、REMORA試験の奏効率の結果等から、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象⁶⁾に加え、甲状腺機能低下であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

⁶⁾ 高血圧/高血圧クリーゼ、感染症、腎障害、出血関連事象、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血液毒性、肝障害、急性胆嚢炎、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、血栓塞栓症、消化管穿孔、消化管瘻、気胸、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延、間質性肺疾患及び血中甲状腺刺激ホルモン增加（「平成27年1月9日付け審査報告書 レンビマカプセル4mg、同カプセル10mg」、「平成30年2月14日付け審査報告書 レンビマカプセル4mg」等参照）。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるもの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、胸腺癌患者において本薬は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、REMORA 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

REMORA 試験における安全性の概要は表 3 のとおりであった。

表 3 安全性の概要（REMORA 試験、安全性解析対象集団）

	例数 (%)
	42 例
全有害事象	42 (100)
Grade 3 以上の有害事象	37 (88.1)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	12 (28.6)
投与中止に至った有害事象	4 (9.5)
休薬に至った有害事象	13 (31.0)
減量に至った有害事象	42 (100)

REMORA 試験において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、高血圧 37 例 (88.1%)、タンパク尿 30 例 (71.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 29 例 (69.0%)、甲状腺機能低下症 27 例 (64.3%)、下痢 24 例 (57.1%)、血小板数減少 23 例 (54.8%)、食欲減退 18 例 (42.9%)、体重減少及び発声障害各 17 例 (40.5%)、AST 増加、倦怠感及び口内炎各 14 例 (33.3%)、ALT 増加、恶心、頭痛及び疲労各 12 例 (28.6%)、低アルブミン血症 11 例 (26.2%)、嘔吐 10 例 (23.8%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 27 例 (64.3%)、下痢 4 例 (9.5%)、体重減少及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 3 例 (7.1%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、下痢 3 例 (7.1%)、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、タンパク尿 18 例 (42.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 11 例 (26.2%)、高血圧 10 例 (23.8%)、食欲減退及び倦怠感各 6 例 (14.3%)、下痢及び尿タンパク各 5 例 (11.9%)、関節痛及び疲労各 3 例 (7.1%) であった。発現率が 5%以上の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、切除不能な胸腺癌患者（REMORA 試験）と、既承認の効能・効果のうち REMORA 試験と同一の用法・用量で本薬が投与された根治切除不能な甲状腺癌患者（303 試験⁷⁾）との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

REMORA 試験及び 303 試験の本薬群における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

⁷⁾ 放射性ヨード製剤による治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺分化癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験。

表4 REMORA 試験及び303 試験の安全性の概要

	例数 (%)	
	胸腺癌 (REMORA 試験)	甲状腺癌 (303 試験)
	42 例	261 例
全有害事象	42 (100)	260 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	37 (88.1)	227 (87.0)
死亡に至った有害事象	0	20 (7.7)
重篤な有害事象	12 (28.6)	139 (53.3)
投与中止に至った有害事象	4 (9.5)	46 (17.6)
休薬に至った有害事象	13 (31.0)	217 (83.1)
減量に至った有害事象	42 (100)	178 (68.2)

303 試験と比較して REMORA 試験で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、タンパク尿 (REMORA 試験 : 30 例 (71.4%) 、303 試験 : 88 例 (33.7%) 、以下、同順) 、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (29 例 (69.0%) 、84 例 (32.2%)) 、甲状腺機能低下症 (27 例 (64.3%) 、14 例 (5.4%)) 、血小板数減少 (23 例 (54.8%) 、17 例 (6.5%)) 、倦怠感 (14 例 (33.3%) 、14 例 (5.4%)) 、AST 増加 (14 例 (33.3%) 、18 例 (6.9%)) 及び ALT 増加 (12 例 (28.6%) 、20 例 (7.7%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 (27 例 (64.3%) 、112 例 (42.9%)) 、発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、タンパク尿 (18 例 (42.9%) 、28 例 (10.7%)) 、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (11 例 (26.2%) 、20 例 (7.7%)) 、高血圧 (10 例 (23.8%) 、35 例 (13.4%)) 、倦怠感 (6 例 (14.3%) 、2 例 (0.8%)) 及び尿タンパク (5 例 (11.9%) 、0 例) であった。303 試験と比較して REMORA 試験で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

REMORA 試験において、既承認の効能・効果である甲状腺癌と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、ほとんどが本薬の既知の有害事象であり、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかった。以上の点等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、胸腺癌患者において本薬は忍容可能であると判断した。

機構は、以下の項では、甲状腺癌患者と比較して胸腺癌患者で特に発現率が高かった甲状腺機能低下に着目して検討を行った。

7.R.2.2 甲状腺機能低下

申請者は、本薬投与による甲状腺機能低下について、以下のように説明している。

甲状腺機能低下として、MedDRA PT の「甲状腺機能低下症」、「血中甲状腺刺激ホルモン增加」、「サイロキシン減少」、「トリヨードチロニン減少」、「遊離サイロキシン減少」、「遊離トリヨードチロニン減少」、「サイログロブリン減少」及び「甲状腺ホルモン減少」に該当する事象を集計した。

REMORA 試験における甲状腺機能低下の発現状況は、表5 のとおりであった。

表5 甲状腺機能低下の発現状況（REMORA 試験）

PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能低下*	31 (73.8)	0
甲状腺機能低下症	27 (64.3)	0
血中甲状腺刺激ホルモン增加	6 (14.3)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

REMORA 試験において、死亡に至った甲状腺機能低下、重篤な甲状腺機能低下、投与中止に至った甲状腺機能低下、休薬に至った甲状腺機能低下及び減量に至った甲状腺機能低下は認められなかった。

REMORA 試験における甲状腺機能低下の初回発現時期の中央値（範囲）は、29 日（8～168 日）であった。

また、国内の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な甲状腺機能低下（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表6 のとおりであった。なお、本薬の国内外の臨床試験⁸⁾において、重篤な甲状腺機能低下は認められなかった。

表6 国内製造販売後において重篤な甲状腺機能低下（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

年齢	性別	原疾患	投与量 (mg)	PT (MedDRA/J ver.23.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の処置	転機
■	女	甲状腺癌	24	甲状腺機能低下症	2	29	77	減量	軽快
■	女	肝細胞癌	不明	甲状腺機能低下症	不明	24	不明	中止	軽快
50代	男	肝細胞癌	12	甲状腺機能低下症	不明	20	96	中止	回復
■	女	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	不明	11	2	中止	回復
■	男	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	不明	20	22	減量	回復
■	男	肝細胞癌	12	甲状腺機能低下症	不明	36	不明	中止	未回復
■	男	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	不明	16	42	中止	回復
■	女	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	3	14	29	減量	回復
■	男	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	不明	57	不明	減量	不明
■	男	肝細胞癌	12	甲状腺機能低下症	不明	53	5	中止	回復
■	男	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	2	32	30	減量	回復
■	男	肝細胞癌	12	甲状腺機能低下症	3	71	71	中止	回復
■	男	肝細胞癌	12	甲状腺機能低下症	不明	8	不明	中止	未回復
■	男	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	不明	28	31	中止	軽快
■	女	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	3	40	44	休薬	回復
70代	男	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	不明	不明	不明	減量	回復
■	男	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	2	8	15	減量	軽快
■	女	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	不明	24	29	中止	回復
■	男	肝細胞癌	8	甲状腺機能低下症	3	1	不明	中止	未回復

機構は、本薬投与による甲状腺機能低下の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬を含む VEGFR 阻害剤は、甲状腺実質及び甲状腺の血管に作用し、甲状腺組織の破壊や虚血を引き起こすこと（Ann Intern Med 2006; 145: 660-4、Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290: H560-76 等）等

⁸⁾ REMORA 試験、303 試験、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第III相試験（304 試験）、放射性ヨード製剤による治療抵抗性の甲状腺分化癌及び甲状腺髓様癌患者を対象とした海外第II相試験（201 試験）、標準的な治療のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第I / II相試験（202 試験）、放射性ヨード製剤による治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺分化癌患者、甲状腺髓様癌患者及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第II相試験（208 試験）。

が考えられるものの、現時点での本薬投与による甲状腺機能低下の発現機序及びリスク因子は特定されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

REMORA 試験において、本薬投与により一定の発現率で甲状腺機能低下が認められていること、国内の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な甲状腺機能低下が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して甲状腺機能低下の発現には注意が必要である。したがって、REMORA 試験における甲状腺機能低下の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「切除不能な胸腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、化学療法治療歴のない胸腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨、並びに本薬と放射線療法との併用について有効性及び安全性は確立していない旨が設定されていた。しかしながら、本一変申請後に申請者より、以下のように効能・効果に関連する注意の項を変更し、放射線療法との併用に関する注意喚起については、用法・用量に関連する注意として設定する旨が説明された（7.R.4 参照）。

- 化学療法治療歴のない胸腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な胸腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術前補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、切除不能な胸腺癌に対する本薬に関する記載内容は以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（v.1.2021）：

化学療法歴を有する切除不能な胸腺癌患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬は推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

REMORA 試験の結果から、本薬は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

また、REMORA 試験の対象とされなかった、化学療法歴のない切除不能な胸腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等を考慮すると、化学療

法歴のない切除不能な胸腺癌患者に対しても、本薬の投与は許容されると考える。したがって、効能・効果において本薬の投与対象を化学療法歴のある患者に限定するのではなく、添付文書の臨床成績の項において、REMORA 試験の対象患者について情報提供した上で、効能・効果に関する注意の項において、化学療法歴のない胸腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると考える。

- 国内診療ガイドラインにおいて、化学療法歴のない切除不能な胸腺癌患者に対する治療選択肢の一つとして記載されているカルボプラチントとパクリタキセルとの併用投与について、国内第Ⅱ相試験における奏効率は36%と報告されており（Lung Cancer 2010; 67: 194-7）、当該併用投与による化学療法歴のある患者を対象としたREMORA 試験における奏効率の結果と同程度であること。
- カルボプラチント及びパクリタキセルと本薬の薬理作用は異なることを踏まえると、当該化学療法歴の有無により本薬の有効性が異なる可能性は低いと考えられること。

なお、本薬の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前及び術後補助化学療法としての本薬投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な胸腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 化学療法治療歴のない胸腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本邦における胸腺癌に係る効能・効果を有する薬剤の承認状況や疾患の希少性を考慮すると、効能・効果に関する注意の項において、化学療法治療歴のない胸腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起するのではなく、添付文書の臨床成績の項において、REMORA 試験に組み入れられた患者の詳細な情報を記載し、効能・効果に関する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な胸腺癌」と設定することが適切であると判断した。なお、胸腺癌に係る国内診療ガイドラインにおいて、術前補助療法が治療選択肢として推奨されているものの、術後補助療法は記載されておらず、推奨されている治療ではないこと等を踏まえると、本薬が術後補助療法として投与される可能性は低いことから、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は不要と判断した。

- 本薬の術前補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、既承認の甲状腺癌と同一の「通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関する注意の項においても、既承認の甲状腺癌と同一の内容が設定されていた。しかしながら、本一変申請後に申請者より、用法・用量に関する注意の項について、以下のように変更する旨が説明された（7.R.3 参照）。

- ・ 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬と放射線療法との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 副作用発現時の本薬の減量、休薬及び中止の目安について。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

- ・ 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 副作用発現時の本薬の減量、休薬及び中止の目安について。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、切除不能な胸腺癌患者に対する本薬の用法・用量等の設定根拠について、以下のように説明している。

既承認の甲状腺癌と同一の用法・用量及び用量調節基準が設定されたREMORA試験において、切除不能な胸腺癌に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、REMORA試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量及び用量調節基準を設定した。

また、胸腺癌においては、肺癌の治療体系を参考に放射線療法が実施されているものの、放射線療法の併用により本薬を含む血管新生阻害剤の出血関連のリスクが高まる可能性が想定されることを踏まえると、切除不能な胸腺癌に対して本薬と放射線療法との併用が積極的に行われる可能性は低いと考える。しかしながら、現時点において、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する。なお、REMORA試験では化学放射線療法歴を有する患者も対象とされたが、当該患者において出血関連等のリスクが上昇する傾向は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬と放射線療法との併用に係る注意喚起については、下記の点等を考慮すると、積極的に放射線療法との併用による治療が行われる可能性は低いと考えられることから、設定する必要ないと判断した。

- ・ 胸腺癌に係る国内外の診療ガイドラインにおいて、本薬又は血管新生阻害剤と放射線療法との併用に関する記載はなく、推奨される治療ではないこと。
- ・ 胸腺癌患者における本薬と放射線療法との併用について、REMORA試験等において当該併用の安全性は検討されていないこと。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、REMORA試験において、甲状腺機能低下の発現率が高かったこと（7.R.2.2参照）等を踏まえ、本薬が投与された切除不能な胸腺癌患者を対象に、使用実態下における甲状腺機能低下の発現状況等を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

既承認の効能・効果を対象として本薬を投与した際の製造販売後における安全性情報は一定程度集積されつつあるものの、切除不能な胸腺癌患者に対する本薬投与時の安全性情報は限られていることを考慮すると、当該患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。安全性検討事項については、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、甲状腺機能低下を設定し、製造販売後における当該事象の発現状況等について検討する必要があると判断した。なお、情報収集の手法等の詳細については、引き続き検討が必要と判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（REMORA 試験）

有害事象は 42/42 例（100%）に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 7 のとおりであった。

表 7 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	42 (100)	37 (88.1)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	27 (64.3)	0
胃腸障害		
下痢	24 (57.1)	4 (9.5)
口内炎	14 (33.3)	0
悪心	12 (28.6)	0
嘔吐	10 (23.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	14 (33.3)	0
疲労	12 (28.6)	0
臨床検査		
血小板数減少	23 (54.8)	2 (4.8)
体重減少	17 (40.5)	3 (7.1)
AST 増加	14 (33.3)	1 (2.4)
ALT 増加	12 (28.6)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	18 (42.9)	1 (2.4)
低アルブミン血症	11 (26.2)	0
神経系障害		
頭痛	12 (28.6)	0
腎及び尿路障害		
タンパク尿	30 (71.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
発声障害	17 (40.5)	0
皮膚及び皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29 (69.0)	3 (7.1)
血管障害		
高血圧	37 (88.1)	27 (64.3)

重篤な有害事象は 12/42 例（28.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹痛、上腹部痛、食欲減退、下痢、心電図異常 T 波、大腸穿孔、左室機能不全、心嚢液貯留、肺炎、肺臓炎、気胸及び尿

路感染各 1 例（2.4%）であり、うち、腹痛、上腹部痛、食欲減退、心電図異常 T 波、大腸穿孔、左室機能不全及び肺臓炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/42 例（9.5%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、大腸穿孔、左室機能不全、肺臓炎及び気胸各 1 例（2.4%）であり、うち、大腸穿孔、左室機能不全及び肺臓炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の切除不能な胸腺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、切除不能な胸腺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和3年1月29日

申請品目

[販売名]	レンビマカプセル 4 mg、同カプセル 10 mg
[一般名]	レンバチニブメシル酸塩
[申請者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	令和2年7月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者を対象とした REMORA 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は 38.1 [25.6, 52.0] (16/42 例) であった。

機構は、審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、REMORA 試験における奏効率の 90%CI の下限値が閾値奏効率である 10% を上回ったことに加え、当該試験の対象患者において OS の延長を示した標準的な治療がないこと等を考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（高血圧/高血圧クリーゼ、感染症、腎障害、出血関連事象、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血液毒性、肝障害、急性胆嚢炎、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、血栓塞栓症、消化管穿孔、消化管瘻、気胸、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延、間質性肺疾患及び血中甲状腺刺激ホルモン増加）に加え、甲状腺機能低下であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えるもののがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、胸腺癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、REMORA 試験に組み入れられた患者の詳細な情報を記載し、効能・効果に関する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な胸腺癌」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関する注意＞

- ・ 本薬の術前補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関する注意＞

- ・ 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 副作用発現時の本薬の減量、休薬及び中止の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、REMORA 試験において、甲状腺機能低下の発現率が高かったこと等を踏まえ、本薬が投与された切除不能な胸腺癌患者を対象に、使用実態下における甲状腺機能低下の発現状況等を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬が

投与された切除不能な胸腺癌患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- ・ 安全性検討事項については、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、甲状腺機能低下を設定し、製造販売後における当該事象の発現状況等について検討する必要があると判断した。
- ・ 情報収集の手法については、本薬投与時の甲状腺機能低下の情報を取得可能なデータベースが存在することから、切除不能な胸腺癌に係る製造販売後調査を製造販売後データベース調査として実施し、当該データベース調査にて情報収集することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、製造販売後調査の実施計画等について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- ・ 本薬投与時の甲状腺機能低下の情報を取得可能なデータベースが存在することから、実施可能性等を確認後、切除不能な胸腺癌における甲状腺機能低下の発現状況等について検討することを目的とした製造販売後調査を製造販売後データベース調査として実施する。
- ・ 当該調査の安全性検討事項については、甲状腺機能低下を設定し、切除不能な胸腺癌患者に対する本薬投与時の甲状腺機能低下の発現状況等を検討する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論及び審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、[表8](#)に示す安全性検討事項を設定すること、及び[表9](#)に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表8 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・高血圧 ・出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血を含む） ・動脈血栓塞栓症 ・静脈血栓塞栓症 ・肝障害 ・急性胆嚢炎 ・腎障害 ・消化管穿孔、消化管瘻、気胸 ・可逆性後白質脳症症候群 ・心障害 ・手足症候群 ・感染症 ・血液毒性 ・低カルシウム血症 ・創傷治癒遅延 ・間質性肺疾患 ・<u>甲状腺機能低下</u> 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：今般追加する検討事項

表9 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・切除不能な肝細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査 ・<u>切除不能な胸腺癌を対象とした製造販売後データベース調査（甲状腺機能低下）</u> ・製造販売後臨床試験（E7080-G000-303 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験（E7080-G000-303 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成及び提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成及び提供 ・<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は「切除不能な胸腺癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は10年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

①レンビマカプセル 4 mg

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、切除不能な胸腺癌

②レンビマカプセル 10 mg

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

[用法・用量] (下線部追加)

①レンビマカプセル 4 mg

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

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60 kg以上の場合12 mg、体重60 kg未満の場合8 mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

②レンビマカプセル 10 mg

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警 告] (変更なし)

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁 忌] (変更なし)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関する注意] (下線部追加)

<根治切除不能な甲状腺癌>

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

<切除不能な肝細胞癌>

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<切除不能な胸腺癌>

- 本剤の術前補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関する注意] (下線部追加)

<効能共通>

- 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌>

- 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1日1回 20 mg、14 mg、10 mg、8 mg 又は 4 mg に減量すること。

減量、休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧	収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上のとき	収縮期血圧 150 mmHg 以下及び拡張期血圧 95 mmHg 以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	忍容性がない Grade 2 又は Grade 3 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する（恶心・嘔吐・下痢に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする)	本剤の投与を中止する。

* : Grade は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 に準じる。

<切除不能な肝細胞癌>

3. 臨床試験において、中等度（Child-Pugh スコア 7～8）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は 1 日 1 回 8 mg であることが確認されている。
4. 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。

減量段階基準

開始用量	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
12 mg を 1 日 1 回投与	8 mg を 1 日 1 回投与	4 mg を 1 日 1 回投与	4 mg を隔日投与
8 mg を 1 日 1 回投与	4 mg を 1 日 1 回投与	4 mg を隔日投与	投与を中止する

減量、休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧	収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上のとき	収縮期血圧 150 mmHg 以下及び拡張期血圧 95 mmHg 以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
血液毒性 及び蛋白尿	Grade 3 の副作用が発現した場合 (臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、初回の副作用発現時は減量せず、2 回目以降の副作用発現時は 1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
上記以外の副作用	忍容性がない Grade 2 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態若しくは Grade 1 以下に回復するまで休薬する、又は本剤の投与量を 1 段階減量して投与を継続する (悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬又は減量すること)。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
	Grade 3 の副作用が発現した場合 (臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する (悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること)。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする)	本剤の投与を中止する。

* : Grade は CTCAE version 4.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	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
CI	confidence interval	信頼区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
CR	complete response	完全奏効
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
HCl	hydrochloric acid	塩酸
KIT		幹細胞増殖因子受容体
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor	血小板由来増殖因子受容体
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
REMORA 試験		NCCH1508 試験
RET	rearranged during transfection	
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
201 試験		E7080-G000-201 試験
202 試験		E7080-J081-202 試験
208 試験		E7080-J081-208 試験
303 試験		E7080-G000-303 試験
304 試験		E7080-G000-304 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		胸腺腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 日本肺癌学会編
白金系抗悪性腫瘍剤		カルボプラチナ又はシスプラチナ
本薬		レンバチニブメシル酸塩