# 目次

2.4 非臨床試験の概括評価 ..... 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 ..... 3
2.4.2 薬理試験 ..... 3
2.4.3 総括及び結論 ..... 3
2.4.4 参考文献一覧 ..... 4

**非臨床試験の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） |
|---|---|---|
| dT/C | change in treatment / change in control | 処理群での変化 / 対照群での変化 |
| 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 |
| RTK | receptor tyrosine kinase | 受容体型チロシンキナーゼ |
| 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 |

## 2.4 非臨床試験の概括評価

レンバチニブメシル酸塩（本薬）は，経口投与で有効性を示すマルチキナーゼ阻害剤であり，血管内皮増殖因子(VEGF)受容体（VEGFR1～3）をはじめ，線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR1～4），血小板由来増殖因子受容体の一つ PDGFRα，KIT，RET などの腫瘍血管新生あるいは腫瘍の悪性形質に関与する受容体型チロシンキナーゼ（RTK）に対する選択的な阻害活性を有する。VEGFR2-レンバチニブ複合体及び FGFR1-レンバチニブ複合体の X 線結晶構造解析から，本薬の標的 RTK への結合様式は他の市販されているマルチキナーゼ阻害剤とは異なることが示されている。レンバチニブメシル酸塩は主として VEGF 受容体（VEGFR）シグナル及び FGF 受容体（FGFR）シグナルの阻害による腫瘍血管新生阻害作用に基づき，様々ながん腫に対し抗腫瘍効果を発揮する。

本薬は国内で 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」の効能又は効果で承認を取得している。海外においても米国，欧州，韓国，中国を含む多くの国で承認され，使用されている。本申請は，レンバチニブメシル酸塩の医薬品製造販売承認事項に効能又は効果として「切除不能な胸腺癌」を追加するための一変申請である。

### 2.4.1 非臨床試験計画概略

レンバチニブメシル酸塩の胸腺癌に対する効力を裏付ける薬理試験として，ヒト胸腺癌細胞株 Ty-82 に対する抗腫瘍効果を，無胸腺マウス移植モデルを用いて検討した。

副次的薬理試験，安全性薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験については新たな試験を実施していない。

### 2.4.2 薬理試験

胸腺癌細胞株 Ty-82 の無胸腺マウス皮下移植モデルにおいて，レンバチニブ（10，30，100 mg/kg）の 1 日 1 回 28 日間の経口投与は全ての用量で腫瘍増殖抑制効果を示し，Day 29 における腫瘍体積の処理群 / 対照群比（dT/C [%] = 処理群の Day 1 からの変化 / 対照群の Day 1 からの変化 × 100）は，それぞれ 51%，22%，12%であった。投与群の平均の体重減少はいずれも 10%以内（Day1 との比較）であり忍容性は良好であった。以上，非臨床モデルにより本薬が胸腺癌に対しても有用であることが示唆された。

### 2.4.3 総括及び結論

レンバチニブメシル酸塩は，エーザイ筑波研究所で創製された経口投与で有効性を示すマルチキナーゼ阻害剤であり，VEGFR1～3，FGFR1～4 をはじめ，PDGFRα，KIT，RET などの腫瘍血管新生あるいは腫瘍の悪性形質に関与する RTK に対する選択的な阻害活性を有する。VEGFR1～3 に加え FGFR1～4 も阻害することは，市販されている既存のマルチキナーゼ阻害剤のなかでの本薬の大きな特徴である（Stjepanovic and Capdevila, 2014; Wu, et al., 2016; Eso and Marusawa, 2018）。VEGFR2-レンバチニブ複合体及び FGFR1-レンバチニブ複合体の X 線結晶構造解析から，本薬の標的 RTK への結合様式（Type V）は他の市販されているマルチキナーゼ阻害剤とは異なることが示されている（Okamoto, et al., 2015; Wu, et al., 2016; Matsuki, et al., 2018）。

VEGFR は，血管内皮細胞等で発現し，間質細胞及びがん細胞等から分泌される VEGF の刺激で惹起される 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, et al., 2003; Ellis and Hicklin, 2008; Laakkonen, et al., 2007; Tammela and Aliato, 2010）。FGFR もまた血管内皮細胞等で発現しており，がん細胞等から分泌される FGF の刺激で惹起される FGFR シグナルは，VEGFR シグナルと協働して血管新生を促進する（Cross and Claesson-Welsh, 2001; Lieu, et al., 2011; Limaverde-Sousa, et al., 2014）。VEGFR 阻害剤に耐性化した腫瘍組織では代償的に FGFR シグナルが亢進する例も報告されている（Hojjat-Farsangi, 2014; Ichikawa, et al., 2020）。FGFR シグナルは様々な腫瘍の増殖にも寄与している（Turner and Grose, 2010）。近年，VEGFR シグナル及び FGFR シグナルは，腫瘍微小環境において免疫担当細胞の比率や機能を調節し，腫瘍免疫に対し抑制的な役割を有していることも報告されている（Yang, et al., 2018; Ye, et al., 2014; Takase, et al., 2016）。

本薬は主として VEGFR シグナル及び FGFR シグナルの阻害による腫瘍血管新生阻害作用に基づき，様々ながん腫に対し抗腫瘍効果を発揮する（Tohyama, et al., 2014; Yamamoto, et al., 2014; Matsuki, et al., 2017; Matsuki, et al., 2018）。加えて本薬は，腫瘍免疫に対し抑制的に働く腫瘍関連マクロファージ（TAM）のポピュレーションを減少させ，一方でがん細胞の直接攻撃を担う活性化細胞傷害性 T 細胞のポピュレーションを増加させるという，宿主の腫瘍免疫バランスを抗腫瘍免疫の方向に調節する作用を有することも明らかになり（Kimura, et al., 2018; Kato, et al., 2019），この免疫調節作用もまた本薬の抗腫瘍効果に寄与していると考えられる。

切除不能な胸腺癌の 2 次治療は未だ標準治療が確立しておらず，抗腫瘍効果の高い新たな治療選択肢が求められている。胸腺癌を含む悪性度の高い胸腺腫瘍において，VEGF や VEGFR が高発現しており，腫瘍の浸潤や増殖に関与していること（Lattanzio et al., 2014），胸腺癌において VEGF の発現と予後不良が相関していること（Karube, et al., 2016），胸腺癌患者の血清中で VEGF 及び FGF が健常人との比較で有意に高値であること（Sasaki, et al., 2001）が報告されている。したがって，VEGFR シグナル及び FGFR シグナルを阻害する本薬が胸腺癌に対して抗腫瘍効果を示すことが期待される。

胸腺癌細胞株 Ty-82 の無胸腺マウス皮下移植モデルにおいて，本薬（10，30，100 mg/kg）の 1 日 1 回 28 日間の経口投与は全ての用量で有意な腫瘍増殖抑制効果を示し，忍容性は良好であった。この非臨床成績は本薬が胸腺癌に対し有効な治療薬となる可能性を裏付けている。

### 2.4.4 参考文献一覧

Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. Trends Pharmacol Sci. 2001:22(4):201–7.

Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. Nat Rev Cancer. 2008;8(8):579–91.

Eso Y, Marusawa H. Novel approaches for molecular targeted therapy against hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2018;48(8):597–607.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669–76.

Hojjat-Farsangi M. Small-molecule inhibitors of the receptor tyrosine kinases: promising tools for targeted cancer therapies. Int J Mol Sci. 2014;15(8):13768–801.

Ichikawa K, Watanabe Miyano S, Minoshima Y, Matsui J, Funahashi Y. Activated FGF2 signaling pathway in tumor vasculature is essential for acquired resistance to anti-VEGF therapy. Sci Rep. 2020;10(1):2939.

Karube Y, Kobayashi S, Maeda S, Sado T, Ishihama H, Chida M. Tumor-related Gene Expression Levels in Thymic Carcinoma and Type B3 Thymoma. J Cardiothorac Surg. 2016;11(1):85.

Kato Y, Tabata K, Kimura T, Yachie-Kinoshita A, Ozawa Y, Yamada K, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates $CD8^+$ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. PLoS One. 2019;14(2):e0212513.

Kimura T, Kato Y, Ozawa Y, Kodama K, Ito J, Ichikawa K, et al. Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model. Cancer Sci. 2018;109(12):3993–4002

Laakkonen P, Waltari M, Holopainen T, Takahashi T, Pytowski B, Steiner P, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 is involved in tumor angiogenesis and growth. Cancer Res. 2007;67(2):593–9.

Lattanzio R, La Sorda R, Facciolo F, Sioletic S, Lauriola L, Martucci R, et al. Thymic Epithelial Tumors Express Vascular Endothelial Growth Factors and Their Receptors as Potential Targets of Antiangiogenic Therapy: A Tissue Micro Array-Based Multicenter Study Lung Cancer 2014;85(2):191–6.

Lieu C, Heymach J, Overman M, Tran H, Kopetz S. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis. Clin Cancer Res. 2011;17(19):6130–9.

Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG. Antiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents. Cancer Treat Rev. 2014;40(4):548–57.

Matsuki M, Adachi Y, Ozawa Y, Kimura T, Hoshi T, Okamoto K, et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus Cancer Sci. 2017;108(4):763–71.

Matsuki M, Hoshi T, Yamamoto Y, Ikemori-Kawada M, Minoshima Y, Funahashi Y, et al. Lenvatinib inhibits angiogenesis and tumor fibroblast growth factor signaling pathways in human hepatocellular carcinoma models. Cancer Med. 2018;7(6):2641–53.

Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Jestel A, von König K, Funahashi Y, Matsushima T, et al. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization. ACS Med Chem Lett. 2015;6(1):89–94.

Sasaki H, Yukiue H, Kobayashi Y, Nakashima Y, Moriyama S, Kaji M, et al. Elevated serum vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor levels in patients with thymic epithelial neoplasms. Surg Today. 2001;31(11):1038–40.

Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. Biologics:Targets and Therapy. 2014;8:129–39.

Takase N, Koma Y, Urakawa N, Nishio M, Arai N, Akiyama H, et al. NCAM- and FGF-2-mediated FGFR1 signaling in the tumor microenvironment of esophageal cancer regulates the survival and migration of tumor-associated macrophages and cancer cells. Cancer Lett. 2016;380(1):47–58.

Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. Cell. 2010;140(4):460–76.

Tohyama O, Matsui J, Kodama K, Hata-Sugi N, Kimura T, Okamoto K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. J Thyroid Res. 2014;2014:638747.

Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signaling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10(2):116–29.

Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. Drug Discov Today. 2016;21(1):5–10.

Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell. 2014;6:18.

Yang J, Yan J, Liu B. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity. Front Immunol. 2018;9:978.

Ye T, Wei X, Yin T, Xia Y, Li D, Shao B, et al. Inhibition of FGFR signaling by PD173074 improves antitumor immunity and impairs breast cancer metastasis. Breast Cancer Res Treat. 2014;143(3):435–46.