目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 本薬の薬理学的分類 4
2.5.1.2 胸腺癌の疫学と病態 4
2.5.1.3 胸腺癌の治療について 5
2.5.1.4 胸腺癌に対する新規薬剤の必要性 7
2.5.1.5 胸腺癌を対象とした開発の経緯 7
2.5.1.6 臨床データパッケージ 8
2.5.1.7 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 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 9
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 9
2.5.3.2 ヒトでの検討 9
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 有効性の評価方法 10
2.5.4.2 被験者背景 10
2.5.4.3 有効性の結果 10
2.5.4.3.1 被験者の内訳 10
2.5.4.3.2 中央判定による客観的奏効率（ORR）（主要評価項目） 11
2.5.4.3.3 主治医判定による客観的奏効率（ORR） 11
2.5.4.3.4 無増悪生存期間（PFS） 12
2.5.4.3.5 全生存期間（OS） 13
2.5.4.3.6 病勢コントロール率（DCR） 14
2.5.4.3.7 奏効期間（DOR） 14
2.5.4.3.8 部分集団における結果の比較 15
2.5.4.4 有効性の結論 15
2.5.5 安全性の概括評価 16
2.5.5.1 安全性の評価方法 16
2.5.5.2 暴露状況 16
2.5.5.3 有害事象 16
2.5.5.3.1 比較的よく見られる有害事象 16
2.5.5.3.2 死亡 19
2.5.5.3.3 その他の重篤な有害事象 19
2.5.5.3.4 治験薬の投与中止に至った有害事象 19
2.5.5.3.5 治験薬の減量に至った有害事象 19
2.5.5.3.6 治験薬の休薬に至った有害事象 19
2.5.5.3.7 注目すべき有害事象 20

2.5.5.4 臨床検査値，バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目 20
2.5.5.4.1 臨床検査値異常 20
2.5.5.4.2 バイタルサイン及び身体的所見（体重） 20
2.5.5.4.3 心電図 21
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 21
2.5.5.5.1 部分集団における有害事象 21
2.5.5.5.2 薬物相互作用 21
2.5.5.5.3 妊娠及び授乳時の使用 21
2.5.5.5.4 過量投与 21
2.5.5.5.5 薬物乱用 21
2.5.5.5.6 離脱症状及び反跳現象 22
2.5.5.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 22
2.5.5.6 市販後の使用経験 22
2.5.5.7 安全性の結論 22
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 23
2.5.6.1 治療の背景 23
2.5.6.1.1 疾患又は症状 23
2.5.6.1.2 現行の治療 23
2.5.6.2 ベネフィット 24
2.5.6.3 リスク 25
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 25
2.5.6.5 補遺 25
2.5.7 参考文献 26

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）
BID	twice daily	1日2回投与
BOR	best overall response	最良総合効果
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-performance status	–
ESMO	European Society for Medical Oncology	–
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基準
Ki	inhibition constant	阻害定数
KIT	–	幹細胞因子受容体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	–
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
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
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
QD	once daily	1日1回投与
QoL	quality of life	生活の質
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors guideline, version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1
RET	rearranged during transfection	–
SD	stable disease	安定
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

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 本薬の薬理学的分類

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（RET）に対し，阻害定数（Ki）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マルチキナーゼ阻害剤である。VEGFR2 あるいは FGFR1 と本薬との複合体の X 線結晶構造解析等から，本薬は，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可能性が示唆されている。

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）。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。

切除不能な胸腺癌の二次治療は未だ標準治療が確立されておらず，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，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，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が報告されている（Lattanzio R et, al., 2014 ; Karube, et al., 2016 ; Sasaki, et al., 2001）。したがって，VEGFR 及び FGFR 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。

2.5.1.2 胸腺癌の疫学と病態

厚生労働省の平成 29 年患者調査によると，国内の胸腺上皮性腫瘍（胸腺の悪性新生物）の総患者数は，約 1,000 人と報告されている（患者調査 平成 29 年患者調査　閲覧第 95 表　総患者数，傷病基本分類別）。また欧米において胸腺腫瘍の罹患者数は 100 万人に 1.3 から 1.4 人と報告されており，世界的にまれな疾患である（Serpico, et al., 2015）。さらに胸腺腫瘍は主に胸腺腫と胸腺癌に大別され，胸腺癌は胸腺腫瘍の 10%から 14%と報告されていることから，極めて希少な癌である（Kondo, et al., 2003 ; Hishida, et al., 2016）。

胸腺腫は浸潤性が低く，根治切除可能な時点で診断されることが多いため，5 年生存率は 94.4%と報告されている。一方で，胸腺癌は浸潤性が高く，診断時には完全切除不能なことも多く，5 年生存率は 50.5%と報告されている（Kondo, et al., 2003）。特に日本肺癌学会の胸腺腫瘍診療ガイドライン 2018 年版で用いられており，胸腺腫瘍で汎用される正岡分類において，stage

IVa 及び stage IVb の患者の 5 年生存率はそれぞれ 43%及び 34%であり，予後不良である（日本肺癌学会［胸腺腫瘍診療ガイドライン］，2018 ; Hishida, et al., 2016）。また，胸腺癌は腫瘍の増大とともに気管，食道，血管，心臓等が圧迫されることで胸痛，咳，呼吸困難，嚥下困難などの自覚症状が認められ，QoL を低下させる。

2.5.1.3 胸腺癌の治療について

日本肺癌学会の胸腺腫瘍診療ガイドライン 2018 年版における，胸腺癌の治療体系を図 2.5.1-1 及び図 2.5.1-2 に記した（日本肺癌学会［胸腺腫瘍診療ガイドライン］，2018）。当該ガイドラインによれば，完全切除可能な胸腺癌の患者に対しては，外科切除が第一選択とされている。完全切除が困難な患者又は切除不能な患者に対する治療は，患者の状態に応じて放射線治療又は化学放射線療法が推奨される。臨床病期 IV 期（IVa 及び IVb）又は根治切除不能な再発胸腺癌患者に対する化学療法については，2018 年時点で承認薬がなく，保険適用となる薬剤はなかったものの，一次治療としてプラチナベースの併用化学療法が推奨されている（表 2.5.1-1）。これは，無作為化比較試験の報告はないが，レトロスペクティブな報告より，腫瘍縮小による症状緩和を期待して用いられてきたプラチナ製剤を中心とした化学療法に対して，比較的高い奏効率が得られているからである。2019 年 2 月，胸腺癌に対する一次治療としてカルボプラチン・パクリタキセルの併用療法が保険適応され，臨床現場で使用されている。国内のレトロスペクティブな調査結果によれば，胸腺癌に対する一次治療の治療成績は客観的奏効率（ORR）が約 40%，無増悪生存期間（PFS）の中央値が約 8 ヵ月，全生存期間（OS）の中央値が約 30 ヵ月であると報告されている。二次治療においては，推奨されている薬剤は存在しない。

最新の米国 NCCN ガイドラインでは，国内同様に一次治療としてカルボプラチン・パクリタキセル併用療法を主としたプラチナベースの併用療法が推奨されている（NCCN guidelines v1.2020, 2019）。二次治療の標準治療は確立されておらず，小規模な臨床試験の結果としていくつかの薬剤が記載されているが，有効性は限定的でエビデンスレベルは高くない。

欧州においては，ESMO clinical practice guideline で過去に胸腺腫瘍に対して実施された第 2 相試験より推奨レジメンが構成されており，一次治療としてシスプラチンベースの併用療法が推奨されている（Girard, et al., 2015）。二次治療としては，推奨度は一次治療に比べて落ちるものの，カルボプラチン・パクリタキセル併用療法，プラチナ製剤・エトポシド併用療法，カペシタビン・ゲムシタビン併用療法がオプションとして記載されている。無作為化比較試験が実施されておらず，延命効果を示した治療が存在しないことから，ESMO clinical practice guideline では胸腺腫瘍の治療の目的は腫瘍縮小による症状緩和としている。

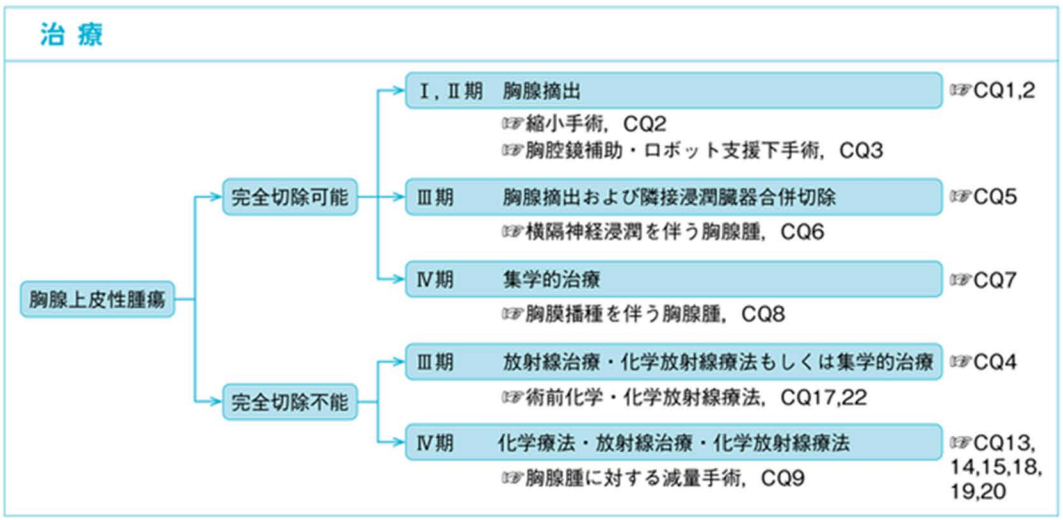


図 2.5.1-1　胸腺腫瘍の治療体系

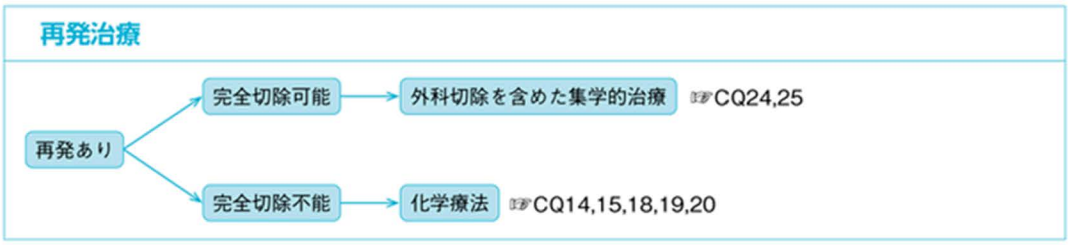


図 2.5.1-2　術後再発胸腺腫瘍の治療体系

表 2.5.1-1　胸腺腫・胸腺癌に対する化学療法

レジメン名	治療薬剤	治療期間
ADOC	アドリアシン 40 mg/m^2（day 1），シスプラチン 50 mg/m^2（day 1），ビンクリスチン 0.6 mg/m^2（day 2 or day 3），シクロホスファミド 700 mg/m^2（day 4）	3 週毎
PAC	シスプラチン 50 mg/m^2（day 1），ドキソルビシン 50 mg/m^2（day 1），シクロホスファミド 500 mg/m^2（day 1）	3 週毎（最大 4 コース）
VIP	シスプラチン 20 mg/m^2（day 1-4），エトポシド 75 mg/m^2（day 1-4），イホスファミド 1,200 mg/m^2（day 1-4）	3 週毎（最大 4 コース）
CAMP	シクロホスファミド 700 mg/m^2（day 1），シスプラチン 30 mg/m^2（day 1-3），ドキソルビシン 20 mg/m^2（day 1-3），プレドニゾロン 100 mg/日（day 1-5）	3 週毎
CAMP	シスプラチン 20 mg/m^2（day 1-4），ドキソルビシン 40 mg/m^2（day 1），メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日（day 1-4）＋500 mg/日（day 5, 6）	3～4 週毎
CP	カルボプラチン（AUC=6），パクリタキセル 200 mg/m^2	3 週毎（最大 6 コース）
CODE	シスプラチン 25 mg/m^2（毎週），ビンクリスチン 1 mg/m^2（第 1，2，4，6，8 週目），ドキソルビシン 40 mg/m^2＋エトポシド 80 mg/m^2（day 1-3，第 1，3，5，7，9 週目）	9 週間
CBDCA+AMR	カルボプラチン（AUC=4），アムルビシン（35 mg/m^2，day 1-3）（二次 治療以降では 30 mg/m^2，day 1-3）	3 週毎

2.5.1.4 胸腺癌に対する新規薬剤の必要性

切除不能な胸腺癌患者に対する一次治療後の二次治療において，国内のガイドラインで推奨されている薬物治療は無く，標準治療は確立されていない。また実臨床で用いられている二次治療における治療成績は，ORR が約 20.0%と報告されており，効果は限定的である（Tateishi, et al., 2019）。したがって，切除不能な胸腺癌に対する二次治療に対する，アンメットメディカルニーズは極めて高く，抗腫瘍効果の高い新たな治療選択肢が求められている。

2.5.1.5 胸腺癌を対象とした開発の経緯

日米欧において安全性，忍容性及び薬物動態を検討する 3 つの第 1 相試験を実施し，固形がん患者に対する本薬の推奨用法・用量を 24 mg 1 日 1 回連続投与と決定した。加えて 105 試験において，日本人における本薬の推奨用法・用量である 24 mg 1 日 1 回連続投与の忍容性が確認された。VEGF は多くのがん腫に関与していることから，種々の固形がんを対象に本薬の臨床試験

を実施している。先行して実施した甲状腺癌を対象とした外国及び国内第 2 相試験並びに国際共同第 3 相試験の結果に基づき，2015 年 3 月に日本で「根治切除不能な甲状腺癌」の適応症で承認を取得し，海外では 2015 年 2 月に米国で，同年 5 月に欧州で承認を取得した。

また，肝細胞癌を対象とした国内第 1 相試験，国際共同第 2 相試験及び国際共同第 3 相試験の結果に基づき，2018 年 3 月に日本で「切除不能な肝細胞癌」の適応症で承認を取得した。なお，肝細胞癌はその疾患背景に慢性肝疾患が関与していることから，その他の固形がんとは別に用量設定を行い，レンバチニブとして体重 60 kg 以上の場合は 12 mg，体重 60 kg 未満の場合は 8 mg を 1 日 1 回経口投与の用法・用量で承認されている。

胸腺癌に関連する臨床開発については，国内における固形がんを対象とした国内 103 試験において胸腺癌患者が組み入れられ，比較的低用量である 6 mg BID（2 週間投与，1 週間休薬）で病勢の安定が確認された。第 2 相試験は，国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院先端医療科　山本昇医師によって 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに医薬品戦略相談が実施され，医師主導の国内第 2 相試験（NCCH1508 試験）が 2017 年 4 月より開始された。本試験は 1 レジメン以上の化学療法歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象とし，主要評価項目を中央判定の ORR とした本薬の有効性及び安全性を評価する試験である。本薬の用法・用量は，固形がんの推奨用量であり，国内 105 試験で日本人における忍容性が確認された 1 日 1 回 24 mg 連続投与を用いて実施された。2018 年 2 月に予定症例数であった 42 例の登録を完了し，事前に規定した登録後 1 年間のフォローアップ期間を経た 2019 年 2 月 22 日に主解析のためのデータカットオフを実施した。

主要評価項目である中央判定の ORR は 38.1%（95%信頼区間：23.6% – 54.4%）であり，事前に設定した統計的基準（閾値奏効率 10%）を達成し，本薬の臨床的に意義のある有効性を示した。また副次評価項目である PFS の中央値は 9.3 ヵ月，OS の中央値は未達であり，良好な結果が得られた。安全性評価においては，既承認である根治切除不能な甲状腺癌同様に管理可能な安全性プロファイルが確認された。

以上の結果を踏まえ，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに医薬品申請前相談を実施し，「相談者が提示する臨床データパッケージ（評価資料）（案）をもって，本剤の一変申請を行うことは可能と考える。」との機構の意見を得た。

2.5.1.6 臨床データパッケージ

先に述べた臨床結果を踏まえ，NCCH1508 試験を評価資料として，国内において「切除不能な胸腺癌」を本薬の効能・効果に追加する一変申請を行うこととした。本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2　本申請の臨床データパッケージ

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	評価対象症例数	本薬の投与方法	主な評価項目
評価	国内	NCCH1508（1508 試験）	2	オープン非無作為化	プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌	42 例	24 mg QD[a]	有効性 安全性

a:1 日 1 回投与。

2.5.1.7 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本承認申請に含まれる NCCH1508 試験は，「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」第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）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

新たな追加資料なし。

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

新たな追加資料なし。

2.5.4 有効性の概括評価

切除不能又は再発胸腺癌患者に対する本薬の有効性は，国内第 2 相試験（NCCH1508 試験）（評価資料）の成績に基づき評価した。

2.5.4.1 有効性の評価方法

NCCH1508 試験は，プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を評価することを目的として計画された，多施設共同，単一群，オープン，非対照試験である。試験デザインの詳細は 2.7.3.1.1 項に示した。

選択基準を満たし除外基準に該当しない被験者が試験に組み入れられ，全ての被験者に本薬 24 mg が 1 日 1 回経口投与された。投与は 28 日間を 1 サイクルとし，中止基準に該当しない限り，継続することとした。事前に設定された用量レベル（24，20，14，10，8 及び 4 mg）に従い，減量は 1 レベルずつとし，同時に 2 レベル以上減量しないこととした。

腫瘍は画像検査で評価した。腫瘍縮小効果は，「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1」（RECIST v1.1）（Eisenhauer, et al., 2009）に準じて評価した。

主要評価項目は，RECIST v1.1 に基づく画像中央判定（以下，中央判定）による客観的奏効率（ORR）（定義：最良総合効果［BOR］として完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］が得られた被験者の割合）とした。

本承認申請では，登録終了後，追跡 1 年時点（最終登録被験者の登録日から 1 年）である 2019 年 2 月 22 日を主たる解析のデータカットオフ時点に設定し，それまでのデータを確定した後に，有効性に関する解析を行い，その結果を示した。データカットオフ時点でフォローアップ期間の中央値は 15.5 ヵ月であった。NCCH1508 試験の有効性の主要な解析は，二重登録又は誤登録された被験者を除く全ての登録例（全登録例）のうち，組み入れ基準を満たした被験者（全適格例）を対象とした。統計解析計画の詳細は 2.7.3.1.2 項に記載した。

2.5.4.2 被験者背景

プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者 42 例を対象とした。被験者は全員が日本人であった。年齢の平均値は 56.3 歳，体重の平均値は 63.14 kg，性別の割合は男性 69.0%（29/42 例），女性 31.0%（13/42 例）であった。被験者背景の詳細は表 2.7.3-4 に示した。

2.5.4.3 有効性の結果

NCCH1508 試験の有効性の結果は 2.7.3.2 項及び 2.7.3.3 項に要約した。主な結果を以下に示した。

2.5.4.3.1 被験者の内訳

有効性のデータカットオフ日の 2019 年 2 月 22 日の時点で，42 例のうち 14 例が投与を継続し，28 例が投与を中止していた。中止理由は，20 例が治療無効，7 例が有害事象，1 例が有害事象と関連しない理由による被験者の申し出であった。被験者の内訳の詳細は 2.7.3.3.1.1 項に示した。

2.5.4.3.2 中央判定による客観的奏効率（ORR）（主要評価項目）

抗腫瘍効果の評価に基づく，中央判定による ORR は 38.1%（90%信頼区間［CI］：25.6% – 52.0%，16/42 例）であり，事前に設定した閾値奏効率 10%を ORR の 90%CI の下限が上回り，本薬は臨床的意義のある抗腫瘍効果を示した（*P*<0.0001）。CR は認められなかったが，1 例を除き，全ての被験者で標的病変の縮小が確認された。BOR は 42 例のうち 16 例が PR であり，24 例が SD であった（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1　中央判定による客観的奏効率（全適格例）

	レンバチニブ群 （N = 42）
BOR，n（%）	
CR	0（0.0）
PR	16（38.1）
SD	24（57.1）
PD	2（4.8）
NE	0（0.0）
奏効例数	16
ORR（%）	38.1 [a]
90%CI	25.6 – 52.0
95%CI	23.6 – 54.4

BOR = best overall response, CI = confidence interval, CR = complete response, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.
a:　帰無仮説に対して二項検定により有意差あり（*P*<0.0001）

（表 2.7.3-5 を引用）

2.5.4.3.3 主治医判定による客観的奏効率（ORR）

中央判定による評価と同様に，主治医判定による ORR も 38.1%（16/42 例）であった。CR は認められなかったが，42 例全例で標的病変の縮小が確認された。42 例のうち 16 例が PR であり，25 例が SD であった（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2　主治医判定による客観的奏効率（全適格例）

	レンバチニブ群 （N = 42）
BOR，n（%）	
CR	0（0.0）
PR	16（38.1）
SD	25（59.5）
PD	1（2.4）
NE	0（0.0）
奏効例数	16
ORR（%）	38.1
95%CI	23.6 – 54.4

BOR = best overall response, CI = confidence interval, CR = complete response, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（表 2.7.3-6 を引用）

2.5.4.3.4 無増悪生存期間（PFS）

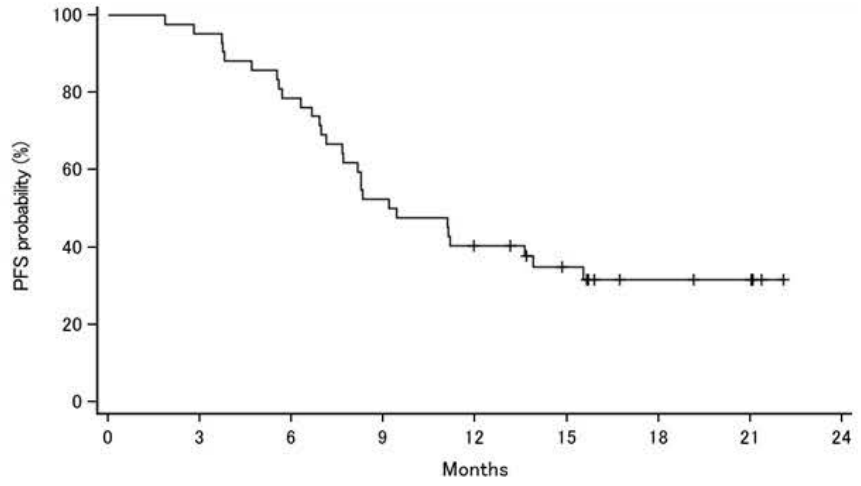
主治医判定による PFS の中央値（95%CI）は 9.3 ヵ月（7.7 – 13.9）であった。6 ヵ月，12 ヵ月及び 18 ヵ月における無増悪生存率（95%CI）は，それぞれ 78.6%（62.9% – 88.2%），40.5%（25.8% – 54.7%）及び 31.7%（18.0% – 46.3%）であった（表 2.5.4-3，図 2.5.4-1）。

表 2.5.4-3　主治医判定による無増悪生存期間（全適格例）

	レンバチニブ群 （N = 42）
イベント数	28
PFS（月）	
中央値（95%CI）	9.3（7.7 – 13.9）
無増悪生存率（%）	
6 ヵ月（95%CI）	78.6（62.9 – 88.2）
12 ヵ月（95%CI）	40.5（25.8 – 54.7）
18 ヵ月（95%CI）	31.7（18.0 – 46.3）

CI = confidence interval, PFS = progression-free survival.

（表 2.7.3-7 を引用）



At risk	42	40	33	22	16	11	6	5	0
Censoring	-	0	0	0	1	3	4	1	5

図 2.5.4-1　主治医判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（全適格例）
PFS = progression-free survival.

（図 2.7.3-4 を引用）

2.5.4.3.5 全生存期間（OS）

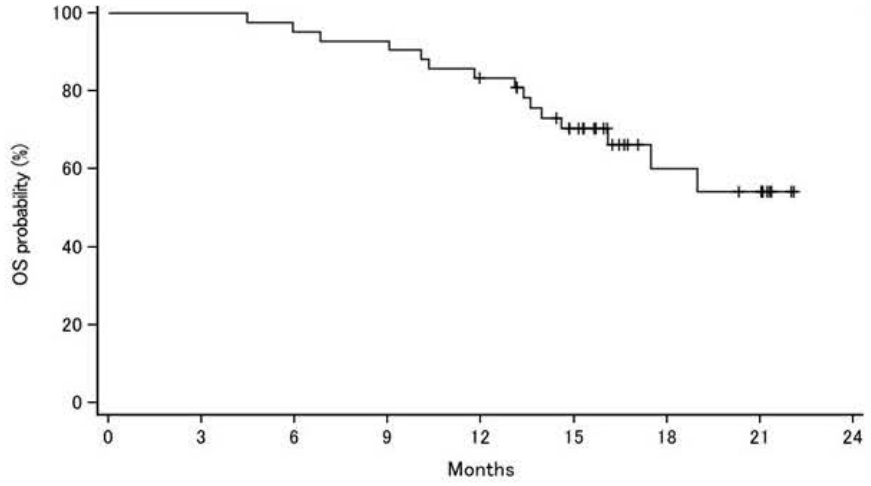
データカットオフ時点（フォローアップ期間の中央値は 15.5 ヵ月）で，OS は中央値に未達であった（評価不能［NE］［95%CI：16.1 ヵ月 – NE］）。6 ヵ月，12 ヵ月及び 18 ヵ月における全生存率（95%CI）は，それぞれ 95.2%（82.3% – 98.8%），83.3%（68.2% – 91.7%）及び 60.2%（40.0% – 75.5%）であった（表 2.5.4-4，図 2.5.4-2）。

表 2.5.4-4　全生存期間（全適格例）

	レンバチニブ群 （N = 42）
イベント数	15
OS（月）	
中央値（95%CI）	NE（16.1 – NE）
全生存率（%）	
6 ヵ月（95%CI）	95.2（82.3 – 98.8）
12 ヵ月（95%CI）	83.3（68.2 – 91.7）
18 ヵ月（95%CI）	60.2（40.0 – 75.5）

CI = confidence interval, NE = not evaluable, OS = overall survival.

（表 2.7.3-9 を引用）



At risk	42	42	40	39	34	24	10	8	0
Censoring	-	0	0	0	1	5	12	1	8

図 2.5.4-2　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（全適格例）
OS = overall survival.

（図 2.7.3-7 を引用）

2.5.4.3.6 病勢コントロール率（DCR）

中央判定による DCR は，95.2%（95%CI：83.8% – 99.4%）であった。

2.5.4.3.7 奏効期間（DOR）

中央判定による奏効例の DOR の中央値は 11.6 ヵ月（95%CI：5.8 – 18.0）であった（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5　中央判定による奏効期間及び奏効持続率（奏効例）

奏効例数	16
DOR（月）	
中央値（95%CI）	11.6（5.8 – 18.0）
奏効持続率（%）	
3 ヵ月（95%CI）	93.3（61.3 – 99.0）
6 ヵ月（95%CI）	78.3（46.5 – 92.5）
9 ヵ月（95%CI）	62.7（32.0 – 82.6）
12 ヵ月（95%CI）	47.0（14.7 – 74.2）
15 ヵ月（95%CI）	31.3（5.5 – 62.9）
18 ヵ月（95%CI）	31.3（5.5 – 62.9）
21 ヵ月（95%CI）	15.7（0.9 – 48.6）

CI = confidence interval, DOR = duration of response.

（表 2.7.3-11 を引用）

2.5.4.3.8 部分集団における結果の比較

NCCH1508 試験における中央判定による ORR の結果について，被験者の年齢（65 歳未満，65 歳以上），体重（58 kg 未満，58 kg 以上），喫煙歴の有無，病理組織学的分類（扁平上皮癌，腺癌，未分化癌，他の希少胸腺癌），stage（I～IVb）及び抗がん剤前治療レジメン数（1 レジメン以下，2 レジメン以上）の分類に基づき部分集団解析を行った。その結果，中央判定による ORR の結果に対して，年齢，体重，喫煙歴の有無，病理組織学的分類，stage 及び抗がん剤前治療レジメン数の違いによる明らかな影響は認められなかった（表 2.7.3-12）。

主治医判定による ORR についても，中央判定による ORR と同様の部分集団解析を行い，同様の結果を得た（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 14.2.2.2，添付資料 5.3.5.2.1 の Table 11.4-4）。また，主治医判定による PFS，OS 及び中央判定による DCR について，被験者の年齢及び体重の分類に基づくサブグループの部分集団解析を行った。その結果，これらの評価項目に対しても年齢及び体重の明らかな影響は認められなかった（添付資料 5.3.5.2.1 の 11.4.1.2 項）。

2.5.4.4 有効性の結論

胸腺癌は極めてまれな疾患であり，治療選択肢が限られている。本試験において示された本薬の有効性（ORR，PFS，OS 等）は，これまで試験的に使用されてきた二次治療の報告やガイドラインに引用されている試験結果（2.5.1.3 項，2.5.1.4 項及び 2.5.6.1.2 項）と比べて良好であった。本薬は，高い腫瘍縮小効果及び長期の病勢コントロールに代表される臨床的に意義のある抗腫瘍効果により，自覚症状の改善や長期生存が期待される。

2.5.5 安全性の概括評価

切除不能又は再発胸腺癌患者に対する本薬の安全性は，国内第 2 相試験（NCCH1508 試験）（評価資料）の成績に基づき評価した。試験の概要を 2.7.4.1.1.1 項に示した。

2.5.5.1 安全性の評価方法

NCCH1508 試験において，本薬を少なくとも 1 回投与された被験者（全投与例）を安全性解析対象集団とした。試験には，42 例の日本人被験者が組み入れられ，本薬が 1 日 1 回経口投与された。

安全性評価項目を以下に示した。

・有害事象
・臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，内分泌検査，凝固検査）
・バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，酸素飽和度）
・身体的所見（体重）
・12 誘導心電図（ECG）
・一般状態（Eastern Cooperative Oncology Group-performance status［ECOG-PS］）
・胸部 X 線

本承認申請資料では，臨床症状及び臨床検査値の全ての有害事象を評価した。

本承認申請では，総括報告書で実施したカットオフから，安全性情報の更新を目的として追加のカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施した。その時点までに確定したデータを用いて解析し，その結果を示した。安全性解析対象集団は，有効性の解析対象集団（全適格例）と同一であった。

有害事象，Grade 3 以上の有害事象，副作用，Grade 3 以上の副作用，死亡及びその他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止，減量及び休薬に至った有害事象），並びに注目すべき有害事象について，国際医薬用語集（MedDRA）の基本語別にその発現頻度を集計した。

2.5.5.2 暴露状況

NCCH1508 試験では，42 例の登録被験者全例に治験実施計画書に従って，本薬 24 mg が 1 日 1 回，28 日を 1 サイクルとして経口投与された。投与期間の平均値は 13.1 ヵ月（標準偏差：9.36，範囲：2～30）であった。相対用量強度の平均値は 51.2%であり，相対用量強度別の被験者の割合は 0%～<20%が 0.0%，20%～<40%が 19.0%，40%～<60%が 61.9%，60%～<80%が 14.3%，及び 80%～100%が 4.8%であった（表 2.7.4-2）。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的よく見られる有害事象

本項では，放射性ヨード難治性の甲状腺分化癌患者を対象として，本薬の同一の用法及び用量で実施した国際共同第 3 相試験（303 試験）における全体集団及び日本人集団で報告された結果（1.13.1.1 既承認資料［初回申請］5.3.5.1.1 参照）の一部を示し，NCCH1508 試験の結果と比較した。303 試験は，二重盲検，無作為化，プラセボ対照の無作為化期とオープンラベル期から

なる多施設共同試験であり，本薬の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された。このうち，本項では無作為化期の結果との比較を行った。無作為化期には 392 例の被験者が組み入れられ，このうち 40 例（プラセボ 10 例を含む）は日本人被験者で，これら被験者に本薬 24 mg が 1 日 1 回経口投与された。本薬の投与期間の平均値は，全体集団で 12.00 ヵ月（標準偏差：6.753，範囲：0.2～26.8），日本人集団で 12.62 ヵ月（標準偏差：6.579，範囲：0.5～25.4）であった（1.13.1.1 既承認資料［初回申請］5.3.5.1.1 参照）。303 試験の全体集団及び日本人集団における本薬の投与期間は，NCCH1508 試験における投与期間と同様であった。

2.5.5.3.1.1 有害事象の概要

NCCH1508 試験及び 303 試験における有害事象の概要を表 2.5.5-1 に示した。

NCCH1508 試験では，42 例全例（100.0%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。Grade 3 の有害事象は 37 例（88.1%）に発現し，Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。また，42 例全例（100.0%）で少なくとも 1 件の治験薬に関連する有害事象（副作用）が発現した。Grade 3 の副作用は 35 例（83.3%）に発現した。

有害事象，Grade 3 以上の有害事象，副作用及び Grade 3 以上の副作用の発現率に，NCCH1508 試験と 303 試験の全体集団及び日本人集団で大きな違いは認められなかった。

表 2.5.5-1　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

カテゴリー	NCCH1508 試験 (N = 42) n（%）	303 試験	
		日本人集団 (N=30) n（%）	全体集団 (N=261) n（%）
有害事象	42（100.0）	30（100.0）	260（99.6）
副作用	42（100.0）	30（100.0）	254（97.3）
Grade 3 以上の有害事象	37（88.1）	28（93.3）	223（85.4）
Grade 3 以上の副作用	35（83.3）	27（90.0）	198（75.9）
重篤な有害事象	12（28.6）	14（46.7）	139（53.3）
死亡に至った有害事象	0（0.0）	1（3.3）	20（7.7）
投与中止に至った有害事象	4（9.5）	2（6.7）	46（17.6）
休薬又は減量に至った有害事象	42（100.0）	28（93.3）	234（89.7）

（表 2.7.4-9 を引用）

2.5.5.3.1.2 全有害事象

NCCH1508 試験で発現率が 30%以上の有害事象は，高血圧（88.1%），蛋白尿（71.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%），甲状腺機能低下症（64.3%），下痢（57.1%），血小板数減少（54.8%），食欲減退（42.9%），発声障害及び体重減少（各 40.5%），並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，倦怠感及び口内炎（各 33.3%）であった（表 2.7.4-5）。

NCCH1508 試験及び 303 試験の全体集団における有害事象では，蛋白尿（NCCH1508 試験 71.4%，303 試験 33.7%［以下，同順で示す］），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%，32.2%），甲状腺機能低下症（64.3%，5.4%），血小板数減少（54.8%，6.5%），アスパラギン酸アミノトラ

ンスフェラーゼ増加（33.3%，6.9%），倦怠感（33.3%，5.4%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（28.6%，7.7%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上高かった。NCCH1508 試験及び 303 試験の日本人集団における有害事象では，甲状腺機能低下症（NCCH1508 試験 64.3%，303 試験 0.0%［以下，同順で示す］），血小板数減少（54.8%，16.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（33.3%，3.3%）倦怠感（33.3%，10.0%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（28.6%，3.3%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上高く，口内炎（33.3%，53.3%），疲労（28.6%，63.3%）及び末梢性浮腫（11.9%，43.3%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上低かった（表 2.7.4-10）。その他の有害事象については，NCCH1508 試験と 303 試験の全体集団，日本人集団のいずれでも，大きな違いは認められなかった。

2.5.5.3.1.3 Grade 3 以上の有害事象

NCCH1508 試験で発現率が 10%以上の Grade 3 の有害事象は高血圧（64.3%）であり，Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった（表 2.7.4-6）。

Grade 3 以上の有害事象では，NCCH1508 試験の高血圧の発現率が 303 試験の全体集団と比較して 20%以上高かったが，303 試験の日本人集団とは大きな違いはなかった（NCCH1508 試験 64.3%，303 試験全体集団 42.9%，303 試験日本人集団 80.0%）（表 2.7.4-10）。

2.5.5.3.1.4 副作用

NCCH1508 試験で発現率が 30%以上の副作用は，高血圧（88.1%），蛋白尿（71.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%），甲状腺機能低下症（64.3%），血小板数減少（52.4%），下痢（50.0%），食欲減退（42.9%），体重減少（35.7%），並びに発声障害，倦怠感及び口内炎（各 33.3%）であった（表 2.7.4-7）。

NCCH1508 試験及び 303 試験の全体集団における副作用では，高血圧（NCCH1508 試験 88.1%，303 試験 67.8%［以下，同順で示す］），蛋白尿（71.4%，32.6%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%，31.8%），甲状腺機能低下症（64.3，3.4%），血小板数減少（52.4%，6.1%），倦怠感（33.3%，5.0%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（26.2%，5.4%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上高かった。NCCH1508 試験及び 303 試験の日本人集団における副作用では，甲状腺機能低下症（NCCH1508 試験 64.3%，303 試験 0.0%［以下，同順で示す］），血小板数減少（52.4%，16.7%），倦怠感（33.3%，10.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（26.2%，3.3%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（23.8%，3.3%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上高く，口内炎（33.3%，53.3%），疲労（28.6%，63.3%）及び末梢性浮腫（11.9%，43.3%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上低かった（表 2.7.4-11）。その他の副作用については，NCCH1508 試験と 303 試験の全体集団，日本人集団のいずれでも，大きな違いは認められなかった。

2.5.5.3.1.5 Grade 3 以上の副作用

NCCH1508 試験で発現率が 10%以上の Grade 3 以上の副作用は，高血圧（64.3%）であった

（表 2.7.4-8）。

Grade 3 以上の副作用では，NCCH1508 試験の高血圧の発現率が 303 試験の全体集団と比較して 20%以上高く（NCCH1508 試験 64.3%，303 試験 41.8%［以下，同順で示す］），NCCH1508 試験の蛋白尿の発現率が 303 試験の日本人集団と比較して 20%以上低かった（0.0%，23.3%）（表 2.7.4-11）。

2.5.5.3.2 死亡

NCCH1508 試験では，治験薬投与との因果関係の有無にかかわらず，治験薬の投与開始から最終投与後 30 日又は後治療開始日のいずれか早い方までの間に死亡に至った有害事象はなかった。

2.5.5.3.3 その他の重篤な有害事象

NCCH1508 試験では，12 例（28.6%）の被験者で 12 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象は，心嚢液貯留，大腸穿孔，左室機能不全，肺臓炎，下痢，腹痛，心電図異常 T 波，尿路感染，肺炎，食欲減退，気胸及び上腹部痛であった。2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4-12）。

重篤な有害事象を発現した被験者のうち，重篤な副作用は 7 例（16.7%）で認められた。重篤な副作用の内訳は，大腸穿孔，左室機能不全，肺臓炎，腹痛，心電図異常 T 波，食欲減退及び上腹部痛であった。

重篤な有害事象は，治験薬の投与中止，減量又は休薬後に回復又は軽快した。

2.5.5.3.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

NCCH1508 試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象が 4 例（9.5%）の被験者で発現し，いずれも Grade 3 の有害事象であった。これらの事象は，大腸穿孔，左室機能不全，肺臓炎及び気胸（各 1 例）であった。気胸を除く 3 例の事象は副作用と判断された。また，これら 3 例の事象は重篤と判断され，治験薬の投与中止後に回復又は軽快した（表 2.7.4-13）。

2.5.5.3.5 治験薬の減量に至った有害事象

NCCH1508 試験では，42 例全例で，治験薬の減量に至った有害事象（休薬期間の有無にかかわらず，減量された被験者をカウント）が発現した。このうち，半数（50.0%）が Grade 3 の減量に至った有害事象であった。42 例の治験薬の減量に至った有害事象の中で，発現率が 5%以上を示した有害事象は，蛋白尿（42.9%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.2%），高血圧（23.8%），倦怠感及び食欲減退（各 14.3%），下痢及び尿蛋白（各 11.9%），並びに関節痛及び疲労（各 7.1%）であった（表 2.7.4-14）。

2.5.5.3.6 治験薬の休薬に至った有害事象

NCCH1508 試験では，治験薬の休薬に至った有害事象（減量を伴わない事象）が，13 例（31.0%）の被験者で発現した。このうち，5 例（11.9%）の被験者で Grade 3 の有害事象（下痢，肺炎，高血圧，心嚢液貯留及び尿路感染が各 1 件）が発現し休薬に至った。治験薬の休薬に至

った有害事象は，下痢（7.1%），倦怠感及び肺炎（各 4.8%），並びに浮動性めまい，蛋白尿，口内炎，上気道感染，肺感染，食欲減退，鼻咽頭炎，腫瘍疼痛，高血圧，心嚢液貯留及び尿路感染（各 2.4%）であった（表 2.7.4-15）。

2.5.5.3.7 注目すべき有害事象

これまでに報告されている本薬の安全性データ及び NCCH1508 試験の結果をもとに，高血圧事象，出血事象，動脈血栓塞栓症事象，静脈血栓塞栓症事象，肝障害事象，急性胆のう炎事象，腎障害事象，消化管穿孔／消化管瘻／気胸事象，可逆性後白質脳症症候群事象，心障害事象，手足症候群事象，感染症事象，血液毒性事象，低カルシウム血症事象，創傷治癒遅延事象，間質性肺疾患事象及び甲状腺機能低下事象を「注目すべき有害事象」として定義し，NCCH1508 試験において評価した（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1 及び Table 5.2）。

全 Grade で 10%以上の頻度で認められた注目すべき有害事象は，高血圧事象（88.1%），腎障害事象（81.0%），甲状腺機能低下事象（73.8%），手足症候群事象及び血液毒性事象（各 69.0%），肝障害事象（54.8%），感染症事象（52.4%），出血事象（28.6%）並びに心障害事象（11.9%）であった。また，2 例以上に認められた Grade 3 以上の注目すべき有害事象は，高血圧事象（64.3%），血液毒性事象（11.9%），手足症候群事象及び感染症事象（各 7.1%），並びに消化管穿孔／消化管瘻／気胸事象及び心障害事象（各 4.8%）であった（表 2.7.4-16）。

全 Grade で 10%以上の頻度で認められた注目すべき副作用は，高血圧事象（88.1%），腎障害事象（81.0%），甲状腺機能低下事象（73.8%），手足症候群事象（69.0%），血液毒性事象（66.7%），肝障害事象（45.2%），出血事象（28.6%），感染症事象（14.3%）及び心障害事象（11.9%）であった。また，2 例以上に認められた Grade 3 以上の注目すべき副作用は，高血圧事象（64.3%），血液毒性事象（11.9%），手足症候群事象（7.1%）及び心障害事象（4.8%）であった（表 2.7.4-16）。

動脈血栓塞栓症事象，静脈血栓塞栓症事象，急性胆のう炎事象，可逆性後白質脳症症候群事象及び創傷治癒遅延事象の発現は認められなかった。

各事象で発現した有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.5 項に示した。

2.5.5.4 臨床検査値，バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.4.1 臨床検査値異常

臨床検査値の平均値は概ね基準値内にあり，試験期間を通して，ベースライン値からの大きな変化は認められなかった。

42 例全例（100.0%）で臨床検査値異常が発現した。そのうち，9 例（21.4%）で Grade 3 の臨床検査値異常が発現した。Grade 3 の臨床検査値異常の内訳は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，血小板数，カルシウム（補正値），ナトリウム，アルカリホスファターゼ，カリウム，好中球数及び白血球数であった（表 2.7.4-20）。

2.5.5.4.2 バイタルサイン及び身体的所見（体重）

NCCH1508 試験では，治験薬投与後のバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温，酸素飽和度）及び身体的所見（体重）の平均値に，試験期間を通して，ベースライン値

からの大きな変化は認められなかった。身体的所見（体重）では，18 例の被験者で体重増加又は減少の有害事象が発現した（1 例が体重増加，17 例が体重減少）。このうち，3 例の被験者で Grade 3 の有害事象（体重減少）が発現した。また，15 例の被験者で副作用（体重減少）が発現した。

2.5.5.4.3 心電図

治験を中止した被験者 30 例について，中止時に ECG 検査を実施した。

ECG 検査では，ベースライン時点で正常が 70.0%（21 例），異常が 30.0%（9 例）であったのに対し，中止時点で正常が 83.3%（25 例），異常が 16.7%（5 例）であった。また，1 例の被験者で Grade 3 の ECG に関連する有害事象（洞性徐脈）が発現し，当該有害事象は治験薬に関連ありと判断された。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1 部分集団における有害事象

内因性要因（年齢，性別）による本薬の安全性への影響を検討した。

NCCH1508 試験では，65 歳未満の被験者が 31 例，65 歳以上の被験者が 11 例であった。年齢別の有害事象の発現率は，65 歳未満，65 歳以上ともに 100.0%であり，基本語別の個々の有害事象の発現率に対して，年齢による大きな影響は認められなかった（表 2.7.4-21 及び表 2.7.4-22）。

NCCH1508 試験では，男性が 29 例，女性が 13 例であった。性別の有害事象の発現率は，男性，女性ともに 100%であり，基本語別の個々の有害事象の発現率に対して，性別による大きな影響は認められなかった（表 2.7.4-23 及び表 2.7.4-24）。

2.5.5.5.2 薬物相互作用

NCCH1508 試験では，薬物相互作用が疑われる事象は認められなかった。

本薬は，P 糖タンパク及びチトクローム P450（CYP）3A の基質となることから，P 糖タンパク阻害剤，及び CYP3A 又は P 糖タンパクの誘導剤との併用に注意する必要がある。

2.5.5.5.3 妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験において，本薬は催奇形性を有することが示されている。

NCCH1508 試験では，妊娠中及び授乳中の女性は対象から除外しており，妊娠する可能性のある女性又はそのパートナーは臨床試験中に適切な避妊をすることと治験実施計画書で規定した。このため，妊婦又は授乳中の女性への投与の報告はなかった。

2.5.5.5.4 過量投与

NCCH1508 試験では，過量投与はなかった。

2.5.5.5.5 薬物乱用

NCCH1508 試験では，薬物乱用に関する報告はなかった。

2.5.5.5.6 離脱症状及び反跳現象

NCCH1508 試験では，離脱症状又は反跳現象に関する報告はなかった。

2.5.5.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.5.5.6 市販後の使用経験

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・効果で承認され，世界 50 ヵ国以上において甲状腺癌，肝細胞癌に関する適応で承認されている。また，エベロリムスとの併用療法による腎細胞癌（二次治療）に関する適応として，米国及び欧州を含む世界 50 ヵ国以上の国又は地域で承認を取得している。さらに，ペムブロリズマブとの併用療法による子宮体癌（二次治療）に関する適応として，米国，カナダ，オーストラリアを含む 7 ヵ国において承認されている（2020 年 6 月現在）。

本薬の最新の安全性定期報告書（調査期間：2019 年 8 月 13 日～2020 年 2 月 12 日，添付資料 5.3.6.1）に基づき，市販後における安全性情報を 2.7.4.6 項に要約した。

2.5.5.7 安全性の結論

NCCH1508 試験で最もよくみられた有害事象は，高血圧，蛋白尿及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）であった。有害事象の多くは適切な休薬・減量等により管理可能であり，治験薬の投与開始から最終投与後 30 日又は後治療開始日のいずれか早い方までの間に死亡に至った有害事象はなかった。

根治切除不能な甲状腺癌を効能・効果とするレンバチニブの添付文書に記載されている通り，本薬には，高血圧，出血，動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症等に代表される重大な副作用が発現するリスクがある。これらのリスクは，胸腺癌患者においても，甲状腺癌と同様に休薬，減量又は投与中止等の処置により臨床上管理可能であると考えられる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

厚生労働省の平成 29 年患者調査によると，国内の胸腺上皮性腫瘍（胸腺の悪性新生物）の総患者数は約 1,000 人と報告されている（患者調査 平成 29 年患者調査　閲覧第 95 表　総患者数，傷病基本分類別）。また，欧米において，胸腺腫瘍の罹患者数は 100 万人に 1.3 から 1.4 人と報告されており，胸腺腫瘍は世界的にまれな疾患である（Serpico, et al., 2015）。胸腺腫瘍は主に胸腺腫と胸腺癌に大別され，胸腺癌は胸腺腫瘍の 10%から 14%と報告されていることから，極めて希少な癌である（Kondo, et al., 2003；Hishida, et al., 2016）。

胸腺腫は浸潤性が低く，根治切除が可能な時点で診断されることが多いため，5 年生存率は 94.4%と報告されている。一方，胸腺癌は浸潤性が高く，診断時には完全切除不能なことも多く，5 年生存率は 50.5%と報告されている（Kondo, et al., 2003）。特に，日本肺癌学会の胸腺腫瘍診療ガイドライン 2018 年版で用いられており，胸腺腫瘍で汎用される正岡分類において，stage IVa 及び stage IVb の患者の 5 年生存率はそれぞれ 43%及び 34%であり，予後不良である（日本肺癌学会［胸腺腫瘍診療ガイドライン］，2018；Hishida, et al., 2016）。胸腺癌は腫瘍の増大とともに気管，食道，血管，心臓等が圧迫されることで胸痛，咳，呼吸困難，嚥下困難等の自覚症状が認められ，QoL を低下させる。

2.5.6.1.2 現行の治療

胸腺癌は希少な疾患であるため，胸腺癌についてエビデンスレベルの高い報告はほとんど存在しない。日本肺癌学会の胸腺腫瘍診療ガイドライン 2018 年版においても，エビデンスレベルに留意する必要性が記載されている（日本肺癌学会［胸腺腫瘍診療ガイドライン］，2018）。当該ガイドラインによれば，完全切除可能な胸腺癌の患者に対しては，外科切除が第一選択とされている。完全切除が困難な患者又は切除不能な患者に対しては，患者の状態に応じて放射線治療又は化学放射線療法が推奨される。臨床病期 IV 期（IVa 及び IVb）又は根治切除不能な再発胸腺癌患者に対しては，2018 年時点で承認薬はなく，保険適用となる薬剤はなかったものの，一次治療としてプラチナベースの併用化学療法が推奨されている（表 2.5.1-1）。これは，無作為化比較試験の報告はなかったものの，レトロスペクティブな報告により腫瘍縮小による症状緩和を期待して用いられてきたプラチナ製剤を中心とした化学療法について，比較的高い奏効率が得られていたからである。2019 年 2 月，胸腺癌に対する一次治療として，カルボプラチン・パクリタキセルの併用療法が保険適応され，現在臨床現場で使用されている。しかし，二次治療においては標準治療が確立されておらず，国内のガイドラインでは推奨されている薬剤は存在しない。承認薬がなく，標準治療が確立されていない状況下で，実臨床では二次治療が行われることがあるものの，その有効性は限定的である。

最新の米国 NCCN ガイドラインでは，国内同様に，一次治療としてカルボプラチン・パクリタキセル併用療法を主としたプラチナベースの併用療法が推奨されている（NCCN guidelines v1.2020, 2019）。一方，二次治療の標準治療は確立されておらず，小規模な臨床試験の結果としていくつかの薬剤が記載されているが，有効性は限定的でエビデンスレベルは高くない（Thomas, et al., 2015；Gbolahan, et al., 2018；Zucali, et al., 2018；Loehrer, et al., 2004；Palmieri, et

al., 2010；Cho, et al., 2019；Giaccone, et al., 2018）。

ESMO clinical practice guideline では，胸腺腫瘍を対象として過去に実施された第 2 相試験に基づく推奨レジメンが構成されており，一次治療としてシスプラチンベースの併用療法が推奨されている（Girard, et al., 2015）。二次治療として，推奨度は一次治療に比べて落ちるものの，カルボプラチン・パクリタキセル併用療法，プラチナ製剤・エトポシド併用療法，カペシタビン・ゲムシタビン併用療法がオプションとして記載されている。ESMO clinical practice guideline では，無作為化比較試験が実施されておらず，延命効果を示した治療が存在しないことから，胸腺腫瘍の治療の目的は腫瘍縮小による症状緩和としている。

以上のように，カルボプラチン・パクリタキセル併用療法後の治療法は，アンメットメディカルニーズが極めて高く，抗腫瘍効果の高い新たな治療選択肢が求められている。

胸腺癌に対する一次治療について，国内における大規模なレトロスペクティブ調査の成績が報告されている（Ko, et al., 2018）。当該報告によれば，一次治療における化学療法の治療成績は ORR が約 40%，PFS の中央値が約 8 ヵ月，OS の中央値が約 30 ヵ月であった。二次治療については，国内では推奨レジメンは存在しないものの，最新の大規模な報告（レトロスペクティブ）によれば，二次治療における化学療法の成績は ORR が 20.0%，OS の中央値は 22.4 ヵ月であった（Tateishi, et al., 2019）。

2.5.6.2 ベネフィット

本薬の国内第 2 相試験である NCCH1508 試験を，プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象として，1 日 1 回 24 mg の用法・用量で実施し，有効性及び安全性を検討した。

その結果，RECIST v1.1（Eisenhauer et al., 2009）を用いた中央判定により 42 例中 41 例の被験者で腫瘍縮小が確認され，その大部分で効果が持続した。主要評価項目とした中央判定による ORR は 38.1%であり，事前に設定した閾値奏効率 10%を ORR の 90%CI の下限が上回り，本薬の臨床的意義のある抗腫瘍効果が裏付けられた。

副次評価項目では，主治医判定による ORR は 38.1%であり，中央判定の結果と同様であった。また，主治医判定による PFS の中央値は 9.3 ヵ月であり，長期の病勢コントロールが可能であった。データカットオフ時点（フォローアップ期間の中央値：15.5 ヵ月）で，OS は中央値に未達で長期生存が確認された。中央判定による DCR は 95.2%であった。さらに，中央判定において奏効が確認された 16 例の奏効期間の中央値は 11.6 ヵ月であった。奏効が確認された 16 例中 8 例では，データカットオフ時点まで抗腫瘍効果が維持された。

胸腺癌は極めてまれな疾患であり，治療選択肢が限られている。本試験において示された本薬の有効性（ORR，PFS，OS 等）は，これまで試験的に使用されてきた二次治療の報告やガイドラインに引用されている試験結果（2.5.1.3 項，2.5.1.4 項及び 2.5.6.1.2 項）と比べて良好であり，二次治療薬として臨床的に意義のある有効性が期待される。このことから，本薬による治療は当該胸腺癌患者に対して新たな治療選択肢となることが期待される。本薬は，高い腫瘍縮小効果及び長期の病勢制御に代表される臨床的に意義のある抗腫瘍効果により，自覚症状の改善や長期生存が期待される。

2.5.6.3 リスク

本薬の安全性については，NCCH1508 試験のデータカットオフ時点までに，42 例全例（100.0%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。Grade 3 の有害事象は 37 例（88.1%）で発現し，Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。比較的よくみられた有害事象（発現率 30%以上）は，高血圧（88.1%），蛋白尿（71.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%），甲状腺機能低下症（64.3%），下痢（57.1%），血小板数減少（54.8%），食欲減退（42.9%），発声障害及び体重減少（各 40.5%），並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，倦怠感及び口内炎（各 33.3%）であった。本薬の副作用は休薬・減量等により臨床上管理可能であり，本薬の安全性プロファイルは許容されると考えられた。有害事象の種類及び頻度は，根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした第 3 相試験である 303 試験（1.13.1.1 既承認資料［初回申請］5.3.5.1.1 参照）での日本人被験者の結果と同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。甲状腺機能低下に関連する有害事象の発現率が NCCH1508 試験では 73.8%であり，303 試験より高頻度で認められた。しかし，Grade 3 以上の有害事象は認められず，大きな懸念はなかった。

根治切除不能な甲状腺癌を効能・効果とするレンバチニブの添付文書に記載されている通り，本薬には，高血圧，出血，動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症等に代表される重大な副作用が発現するリスクがある。これらのリスクは，胸腺癌患者においても，甲状腺癌と同様に休薬，減量又は投与中止等の処置により臨床上管理可能であると考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

切除不能な胸腺癌に対し，無作為化比較試験により有効性を示した薬剤はこれまで存在せず，日本肺癌学会の胸腺腫瘍診療ガイドライン 2018 年版では，過去の使用経験に基づき，プラチナベースの併用化学療法が一次治療として推奨され，2019 年 2 月にカルボプラチン・パクリタキセルの併用療法が保険適応された。しかしながら，二次治療で推奨されている薬剤はなく，未だ標準治療は存在しない。

上述のように，胸腺癌二次治療の標準治療が確立されていない状況下で NCCH1508 試験は実施され，プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴のある胸腺癌患者に対し，既報に比べて高い本薬の抗腫瘍効果が認められた。本薬の胸腺癌に対するベネフィットとして，腫瘍縮小に伴う自覚症状の改善や長期生存が期待される。一方，副作用のリスクは，甲状腺癌をはじめとする本薬の多くの使用経験によって裏付けられた適切な支持療法や休薬，減量又は投与中止等の処置により管理可能であった。

以上のことから，本薬のベネフィットはリスクを上回り，切除不能な胸腺癌に対する新たな標準治療となることが期待される。

2.5.6.5 補遺

該当せず。

2.5.7 参考文献

Cho J, Kim HS, Ku BM, Choi YL, Cristescu R, Han J, et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial. J Clin Oncol. 2019;37(24):2162–70.

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.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228–47.

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

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

Gbolahan OB, Porter RF, Salter JT, Yiannoutsos C, Burns M, Chiorean EG, et al. A phase II study of pemetrexed in patients with recurrent thymoma and thymic carcinoma. J Thorac Oncol. 2018;13(12):1940–8.

Giaccone G, Kim C, Thompson J, McGuire C, Kallakury B, Chahine JJ, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(3):347–55.

Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v40–55.

Hishida T, Nomura S, Yano M, Asamura H, Yamashita M, Ohde Y, et al. Long-term outcome and prognostic factors of surgically treated thymic carcinoma: results of 306 cases from a Japanese Nationwide Database Study. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(3):835–41.

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.

Ko R, Shukuya T, Okuma Y, Tateishi K, Imai H, Iwasawa S, et al. Prognostic factors and efficacy of first-line chemotherapy in patients with advanced thymic carcinoma: a retrospective analysis of 286 patients from NEJ023 study. Oncologist. 2018;23(10):1210–7.

Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. Ann Thorac Surg. 2003;76:878–85.

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.

Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS; Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. J Clin Oncol. 2004;22(2):293–9.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thymomas and Thymic Carcinomas. 2020; Version 1

Palmieri G, Merola G, Federico P, Petillo L, Marino M, Lalle M, et al. Preliminary results of phase II study of capecitabine and gemcitabine (CAP-GEM) in patients with metastatic pretreated thymic epithelial tumors (TETs). Ann Oncol. 2010;21(6):1168–72.

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.

Serpico D, Trama A, Haspinger ER, Agustoni F, Botta L, Berardi R, et al. Available evidence and new biological perspectives on medical treatment of advanced thymic epithelial tumors. Ann Oncol. 2015;26(5):838–47.

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

Tateishi K, Ko R, Shukuya T, Okuma Y, Watanabe S, Kuyama S, et al. Clinical outcomes of second-line chemotherapy in patients with previously treated advanced thymic carcinoma: a retrospective analysis of 191 patients from the NEJ023 study. Oncologist. 2019;24:1–7.

Thomas A, Rajan A, Berman A, Tomita Y, Brzezniak C, Lee MJ, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(2):177–86.

Zucali PA, De Pas T, Palmieri G, Favaretto A, Chella A, Tiseo M, et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2018;36(4):342–9.

e-Stat 患者調査 平成 29 年患者調査 閲覧第 95 表 総患者数，傷病基本分類別（平成 31 年 3 月 29 日公開）.

日本肺癌学会 胸腺腫瘍診療ガイドライン 2018 年版.