2.2. 緒言

レンバチニブメシル酸塩（以下，レンバチニブ）は，血管内皮増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR）である VEGFR1～3 のチロシンキナーゼ活性を阻害する。また，レンバチニブは血管新生，腫瘍増殖及び癌の進行に関与しているチロシンキナーゼである線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR）の FGFR1～4，血小板由来増殖因子（PDGF）受容体（PDGFR）の一つである PDGFRα，幹細胞因子受容体（KIT）及び Rearranged during transfection がん原遺伝子（RET）を阻害する。マウス同種移植モデルで実施された最近の研究では，レンバチニブは腫瘍関連マクロファージを減少させ，活性化細胞傷害性 T 細胞を増加させた。レンバチニブと抗 PD-1 モノクローナル抗体との併用は，それぞれの単剤と比較してより高い抗腫瘍活性を示した。

子宮体癌は，根治切除可能な時点で診断されることが多く，国内では外科手術が治療法の第一選択である。根治の期待できない手術不能患者は，化学療法の対象であり，患者の状態によっては単剤療法が望ましい場合もあるが，通常多剤併用療法が用いられる。しかしながら，多剤併用療法の治療成績は十分ではなく，2 次治療以降の化学療法に関しては，標準治療が確立されていない。以上の点から，子宮体癌における治療のニーズは満たされておらず，新たな薬剤の開発が求められている。

進行子宮体癌患者を対象として実施された国際共同第 3 相試験（E7080-G000-309/KEYNOTE-775 試験）の結果，レンバチニブとペムブロリズマブとの併用療法は治験担当医師選択治療（ドキソルビシン又はパクリタキセル）と比較して，主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）について，pMMR 集団及び全集団で統計学的に有意な改善を示した。本併用療法は，治験実施計画書のガイダンス及び標準的な支持療法を行うことにより，管理可能な安全性を示した。

以上の臨床成績から，レンバチニブの医薬品製造販売承認事項に効能又は効果として，「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌」を追加するため，かつ当該適応症に対する用法及び用量を追加するための承認事項一部変更承認申請を行う。

なお，2021 年 7 月に米国において，ペムブロリズマブとの併用療法による治療ラインにかかわらず全身療法後に増悪した根治的手術又は放射線治療に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性を有さない，又はミスマッチ修復機構欠損を有さない進行性子宮体癌に関する適応について承認を取得した。また，外国第 1b/2 相試験（E7080-A001-111/KEYNOTE-146 試験）結果に基づき，類似の適応にてカナダ及びオーストラリアを含む世界 10 ヵ国以上で承認を取得している（2021 年 8 月時点）。加えて，2021 年 8 月には米国において，ペムブロリズマブとの併用療法による成人の進行性腎細胞がん 1 次治療に関する適応について承認を取得している。