目次

2.5 臨床に関する概括評価 3
2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 薬学的分類 3
2.5.1.2 目標適応症及びその臨床的背景 3
2.5.1.3 レンバチニブの開発意義 3
2.5.1.4 臨床開発計画 4
2.5.1.4.1 開発経緯及び臨床データパッケージ 4
2.5.1.4.2 規制当局によるガイダンス及び助言 5
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 5
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 5
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 5
2.5.4 有効性の概括評価 6
2.5.5 安全性の概括評価 6
2.5.5.1 全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約 6
2.5.5.2 安全性の結果 6
2.5.5.3 その他の安全性 6
2.5.5.4 市販後の使用経験 6
2.5.5.5 日本人集団の安全性 7
2.5.5.6 安全性の結論 7
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 7
2.5.7 参考文献 8

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）
$AUC_{(0-\tau)}$	AUC over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度–時間曲線下面積
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CL/F	apparent total clearance following oral administration	みかけのクリアランス
DLT	dose limited toxicity	用量制限毒性
dMMR	mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
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省令
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
KIT	–	幹細胞因子受容体
LEN	lenvatinib	レンバチニブ
MMR	mismatch repair	ミスマッチ修復機構
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed death 1	–
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
PEM	pembrolizumab	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
pMMR	mismatch repair proficient	ミスマッチ修復機構保有
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
QD	once a day	1 日 1 回
QW	once weekly	1 週間間隔
Q3W	once every 3 weeks	3 週間間隔
RET	–	Rearranged during transfection がん原遺伝子
RTK	Receptor tyrosine kinase	受容体型チロシンキナーゼ
TAM	tumor-associated macrophage	腫瘍随伴マクロファージ
TPC	treatment of physician’s choice	治験担当医師選択治療
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 薬学的分類

レンバチニブメシル酸塩（以下，レンバチニブ）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（PDGF）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。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におけるレンバチニブの大きな特徴である(Stjepanovic N and Capdevila J, 2014; Wu P, et al., 2016; Eso Y and Marusawa H, 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，レンバチニブ薬の標的 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(Okamoto K, et al., 2015; Wu P, et al., 2016; Matsuki M, et al., 2018)。レンバチニブは主として 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 O, et al., 2014; Yamamoto Y, et al., 2014; Matsuki M, et al., 2017; Matsuki M, et al., 2018)。

レンバチニブは国内で 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，2021 年 3 月に切除不能な胸腺癌の効能又は効果で承認されている。

2.5.1.2 目標適応症及びその臨床的背景

MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の CTD 同項参照

2.5.1.3 レンバチニブの開発意義

癌細胞株のマウス皮下同種移植モデルにおいて，レンバチニブは免疫応答性マウスモデルに対し，無胸腺マウスモデルよりも有意に強い抗腫瘍効果を示した。レンバチニブ投与により腫瘍組織内の腫瘍随伴マクロファージ（TAM）の減少が観察され，腫瘍所属リンパ節内ではインターフェロンγ（IFN-γ）産生 CD8 陽性 T 細胞の増加がみられた（Kato, et al., 2019）。また，癌細胞株を免疫応答性マウス皮下に同種移植したモデルにおいて，レンバチニブと免疫チェックポイント阻害作用を有する抗 Programmed cell death 1（PD-1）抗体の併用は各々の単独投与よりも優れた抗腫瘍効果を示した。これらのことから，レンバチニブとペムブロリズマブ併用投与により，それぞれの単剤投与よりも抗腫瘍効果が高まると考えられた。

レンバチニブの単独投与は甲状腺癌及び肝細胞癌に対して臨床効果が示され，ペムブロリズマブの単独投与は複数のがんに対して臨床効果が示されている。さらに，外国第 1b/2 相試験（E7080-A001-111/KEYNOTE-146 試験，以下，111/KN146 試験）の結果から，高頻度マイクロサテライト不安定性（Microsatellite instability-high: MSI-H）を有さない，又はミスマッチ修復機構欠損（Mismatch repair deficient: dMMR）を有さない進行性の子宮体癌に対して，レンバチニブとペムブロリズマブの併用投与による臨床的有効性が示されている。111/KN146 試験は単群の第 2 相試験であったことから，ミスマッチ修復機構（MMR）のステータスによらず，全ての組織型を含む子宮体癌患者を対象としてレンバチニブとペムブロリズマブの併用療法の有用性を検証

するため既存の治療法である化学療法と比較する第 3 相試験を計画した。

現在、子宮体癌のほかレンバチニブとペムブロリズマブのいずれか、あるいはこれらの併用により非臨床又は臨床で抗腫瘍効果を示した複数のがんを対象にレンバチニブとペムブロリズマブの併用投与の第 3 相試験が実施されている。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 開発経緯及び臨床データパッケージ

レンバチニブとペムブロリズマブ併用の最大耐量（MTD）及び推奨用量を検討するため，111/KN146 試験の第 1b 相パートを 2015 年 7 月に開始した。111/KN146 試験の第 1b 相パートでは非小細胞肺癌，腎細胞癌，子宮体癌，尿路上皮癌，頭頸部扁平上皮癌又は悪性黒色腫に限定した固形がん患者を対象にペムブロリズマブ 200 mg（3 週間ごと点滴静注）とレンバチニブ 20 及び 24 mg（1 日 1 回経口投与）の併用を検討した。その結果，ペムブロリズマブ併用時のレンバチニブの MTD 及び推奨用量を 20 mg（1 日 1 回経口投与）と設定した。111/KN146 試験第 1b 相パートの結果を踏まえ，プラチナ製剤を含む化学療法を少なくとも 1 レジメン施行している進行子宮体癌患者を対象とした国際共同第 3 相試験（E7080-G000-309/KEYNOTE-775 試験，以下，309/KN775 試験）を 2018 年 6 月に開始した。また，111/146 試験第 1b 相パートと同様の患者を対象に，日本人患者におけるレンバチニブ 20 mg（1 日 1 回経口投与）とペムブロリズマブ 200 mg（3 週間ごと点滴静注）の忍容性及び安全性を確認するため，国内第 1b 相試験（E7080-J081-115/KEYNOTE-523 試験，以下，115/KN523 試験）を 2017 年 1 月に開始した。その結果，レンバチニブとペムブロリズマブ併用における忍容性及び安全性が確認された。

309/KN775 試験において，レンバチニブとペムブロリズマブ併用群は，治験担当医師選択治療（TPC）群と比較して，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。レンバチニブとペムブロリズマブ併用療法は，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。

臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。111/KN146 試験，115/KN523 試験及び 309/KN775 試験の計 3 試験の成績を評価資料とした。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

試験番号	試験デザイン	対象患者	治験薬・投与方法	主な評価項目	例数	区分
309/KN775	3相 非盲検 無作為化 実薬対照	プラチナ製剤を含む化学療法を少なくとも1レジメン施行している進行子宮体癌患者	LEN+PEM 併用群： LEN 20 mg QD+PEM 200 mg Q3W TPC 群： ドキソルビシン60 mg/m^2 Q3W 又はパクリタキセル 80 mg/m^2 QW 3週投与後1週休薬	有効性 安全性	全集団：827例 日本人：104例	評価
115/KN523	1b 相 非盲検	特定の固形がん患者 [a]	LEN 20 mg QD+PEM 200 mg Q3W	忍容性 安全性 薬物動態 有効性	非日本人：0例 日本人：6例	評価
111/KN146	1b/2相 非盲検	特定の固形がん患者 [a]	1b 相： LEN 24 mg QD+PEM 200 mg Q3W LEN 20 mg QD+PEM 200 mg Q3W 2相： LEN 20 mg QD+PEM 200 mg Q3W	1b 相： MTD の決定 2相： 有効性 安全性	全集団：286例（子宮体癌コホート125例） 日本人：0例	評価

LEN：レンバチニブ，MTD：最大耐量，PEM：ペムブロリズマブ，QD：1 日 1 回，QW：1 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

a: 特定の固形がん患者：非小細胞肺癌，腎細胞癌，子宮体癌，尿路上皮癌，頭頸部扁平上皮癌，悪性黒色腫

2.5.1.4.2 規制当局によるガイダンス及び助言

MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の CTD 同項参照

2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

全ての臨床試験において，国内では薬機法第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（GCP）又は医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに則って実施された。外国では，ICH-GCP 及び実施国の GCP 基準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

本剤の生物薬剤学に関する資料は初回申請時に提出しており，製剤及び生物学的同等性試験についての新たな追加資料はない。また，生体試料の分析法は初回申請時に提出した方法及び新たに実施した分析法を用いた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

日本人の固形がん患者を対象とした国内第 1b 相臨床試験（115/KN523 試験）並びに進行子宮体癌患者を対象とした国際第 3 相臨床試験（309/KN775 試験）において，レンバチニブ及びペムブロリズマブを併用した際のレンバチニブの薬物動態を評価した。さらに，309/KN775 試験において，ペムブロリズマブ併用時のレンバチニブの暴露量と有害事象発現の関係を探索的に評価した。詳細は 2.7.2 項に示した。115/KN523 試験及び 309/KN775 試験から得られたデータを含む

母集団薬物動態解析の結果，レンバチニブの薬物動態特性は，これまでに得られていたレンバチニブの薬物動態特性と一致していた。レンバチニブのみかけのクリアランス（CL/F）に対するペムブロリズマブ併用の影響及びがん腫（子宮体癌又はその他のがん腫）の影響について検討した結果，臨床的に意義のある影響は認められなかった。309/KN775 試験のペムブロリズマブ併用時におけるレンバチニブの CL/F，レンバチニブの開始用量（20 mg）投与時の定常状態の血漿中レンバチニブの $AUC_{(0-\tau)}$は，全体集団と日本人集団で概ね同程度であった。

したがって，子宮体癌患者におけるペムブロリズマブ併用時のレンバチニブの薬物動態プロファイルは，日本人と非日本人で概ね同様であり，また，これまでに明らかにしたレンバチニブの薬物動態プロファイルと同様であった。

309/KN775 試験のレンバチニブとペムブロリズマブ併用時のレンバチニブの暴露量と有害事象発現の関係を探索的に評価した結果，高血圧，蛋白尿，体重減少及び嘔吐については，レンバチニブの $AUC_{(0-\tau)}$の増加とともに発現率がやや上昇したが，いずれも統計学的に有意な関係は認められなかった。また，蛋白尿については，同じ暴露量（$AUC_{(0-\tau)}$）の場合に非日本人集団と比較して日本人集団で発現率が高い（非日本人集団 16%～21%及び日本人集団 55%～63%，オッズ比として約 6.7）と推定された。

2.5.4 有効性の概括評価

MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の CTD 同項参照

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約

MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の CTD 同項参照

2.5.5.2 安全性の結果

MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の CTD 同項参照

2.5.5.3 その他の安全性

MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の CTD 同項参照

2.5.5.4 市販後の使用経験

レンバチニブは，米国をはじめとする世界各国において甲状腺癌，肝細胞癌，腎細胞癌（エベロリムスとの併用による 2 次治療）及び子宮体癌（ペムブロリズマブとの併用による全身療法後に増悪した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患者対象）に関する適応で承認されている。国内では 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及び 2021 年 3 月に切除不能な胸腺癌の効能又は効果で承認されている。

国際誕生日（2015 年 2 月 13 日）から定期的安全性最新報告（PSUR）（調査単位期間：2019 年 2 月 13 日～2020 年 2 月 12 日）の調査単位期間終了までの全世界におけるレンバチニブの推定累積使用患者数（patient-years）は [redacted] であった。また，国内における使用患者数に関して，最新の安全性定期報告書（第 9 回，調査単位期間：2019 年 8 月 13 日～2020 年 2 月 12 日）の調査

単位期間終了までの使用成績調査の登録例数は，甲状腺癌で 629 例，肝細胞癌で 713 例であった。

安全性定期報告書及び PSUR の調査単位期間終了日までに集積された市販後データにおいて、新たな安全性上の懸念や重要な特定されたリスクの傾向に変化はなかった。安全性定期報告書の調査単位期間終了後に，未知・重篤な副作用である「動脈解離」について，使用上の注意及び医薬品リスク管理計画の改訂案を提出した。PSUR の調査単位期間終了後に，本薬の累積安全性データ評価及びベネフィット・リスク分析に基づき，「顎骨壊死」を企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）へ追加した。

2.5.5.5 日本人集団の安全性

MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の CTD 同項参照

2.5.5.6 安全性の結論

MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の CTD 同項参照

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の CTD 同項参照

2.5.7 参考文献

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

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.

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.

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

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.

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.