目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

生物薬剤学試験及び関連する分析法の略号一覧表

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）
ISR	incurred sample reanalysis	実試料の再分析
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MRM	multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
QC	quality control	精度管理

2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.1.1 背景及び概観

レンバチニブ（MK-7902）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。

臨床試験に使用した製剤の処方及び生体試料の分析法の概要を以下に示す。

2.7.1.1.1 臨床試験で用いた製剤

レンバチニブの適応症に対する本承認事項一部変更承認申請にあたり，製剤の追加及び変更はない。本承認事項一部変更承認申請に用いた臨床試験で使用した製剤を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 本承認事項一部変更承認申請に用いた臨床試験で使用した製剤の一覧

臨床試験番号 （国，地域）	剤形	含量	ロット番号
E7080-A001-111 /KEYNOTE-146 （外国）	カプセル剤	4 mg	[redacted]
E7080-A001-111 /KEYNOTE-146 （外国）	カプセル剤	10 mg	[redacted]
E7080-J081-115 /KEYNOTE-523 （国内）	カプセル剤	4 mg	[redacted]
E7080-J081-115 /KEYNOTE-523 （国内）	カプセル剤	10 mg	[redacted]
E7080-G000-309 /KEYNOTE-775 （国際共同）	カプセル剤	4 mg	[redacted]
E7080-G000-309 /KEYNOTE-775 （国際共同）	カプセル剤	10 mg	[redacted]

2.7.1.1.2 分析法の概観
2.7.1.1.2.1 生体試料中レンバチニブ濃度測定法の概略

レンバチニブ（MK-7902）のヒト血漿中濃度測定法は，液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて，高感度かつ特異的な再現性の高い分析法を確立しバリデーシ

ョンを実施した。本項では E7080-J081-115/KEYNOTE-523 試験（115/KN523 試験）及び E7080-G000-309/KEYNOTE-775 試験（309/KN775 試験）で用いた分析法について示す。

115/KN523 試験のレンバチニブ濃度測定法は初回申請時に提出した方法（報告書番号 NB12077V）を用いた。一方，309/KN775 試験では新たに[redacted]社で濃度測定法を確立しバリデートした分析法を用いた。[redacted]社で確立した方法（報告書番号 187184AUWZ [添付資料 5.3.1.4.1]）と既存の米国[redacted]社で確立した方法（報告書番号 RPT03716）は同等な分析性能を有すことがクロスバリデーション試験で示された（報告書番号 RPT05042 [添付資料 5.3.1.4.2]）。

表 2.7.1-2 にレンバチニブの主要な濃度測定法バリデーション試験一覧を示す。

表 2.7.1-2 主要なレンバチニブ濃度測定法バリデーション試験

バリデーション報告書番号[添付資料]	生体試料	測定化合物	測定施設
NB12077V [提出済]	血漿	レンバチニブ	[redacted]
187184AUWZ [5.3.1.4.1]	血漿	レンバチニブ	[redacted]

2.7.1.1.2.2 新規レンバチニブ濃度測定法及び安定性

新たに[redacted]社でバリデートした 187184AUWZ の方法について示す。レンバチニブは 100 µL の血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）から液-液抽出し LC-MS/MS 法により測定した。内標準物質には，安定同位体で標識した $^{13}C_6$-レンバチニブを用いた。レンバチニブは，逆相クロマトグラフィーで分離した後，四重極型タンデム質量分析を用いてエレクトロスプレーイオン化法による正イオン検出，MRM（multiple reaction monitoring）モードで測定した。流速は 0.35 mL/min で測定時間は 5 分であった。レンバチニブ及び内標準物質に特徴的なプリカーサーイオン及びプロダクトイオンは，それぞれ *m/z* 427→370 及び *m/z* 433→318 を用いた。レンバチニブ濃度は最小二乗法による回帰直線（重み $1/X^2$）による検量線から算出した。定量下限は 0.250 ng/mL，検量線範囲は 0.250～250 ng/mL で設定した。

血漿中のレンバチニブは室温で 23 時間，–20°C 及び–80°C で 675 日間安定であった。また，凍結融解を 4 回繰り返しても安定であった。さらに，全血中において氷水冷下で 4 時間，前処理後試料はオートサンプラー中（4°C）で 96 時間安定であった。なお，メタノール溶液中でレンバチニブは室温で 23 時間，–20°C で 363 日間安定であった。

2.7.1.1.2.3 レンバチニブ濃度測定法の真度・精度

新たに実施した 187184AUWZ のレンバチニブ濃度測定法の真度及び精度について表 2.7.1-3 に示す。バリデーション試験において少なくとも 4 濃度（定量下限，低，中及び高濃度）の QC 試料を用いて評価し，判定基準（真度±15%以内，精度 15%以下，定量下限については真度±20%以内，精度 20%以下）を満たした。

表 2.7.1-3 血漿中レンバチニブ濃度測定法の真度及び精度

バリデーション報告書番号[添付資料]	日内真度 (%)	日間真度 (%)	日内精度 (%)	日間精度 (%)
187184AUWZ [5.3.1.4.1]	–5.33～8.67	–1.99～2.33	0.71～7.66	1.47～7.28

2.7.1.1.2.4 臨床試験におけるレンバチニブ濃度測定

各臨床試験に用いた血漿中レンバチニブの濃度測定法一覧を表 2.7.1-4 に示す。各臨床試験において incurred sample reanalysis (ISR)を実施し，予め定めた合格基準（ISR を実施したサンプルの 2/3 以上において初回値と ISR 値の差がその平均値の±20%以内）を満たし，これらの測定法の妥当性が検証された。

表 2.7.1-4 臨床試験で使用したレンバチニブ濃度測定法一覧

バリデーション報告書番号[添付資料]	生体試料	定量範囲 (ng/mL)	試料量 (mL)	濃度測定報告書番号[添付資料]	臨床試験番号
NB12077V [提出済]	血漿	0.100～500	0.2	NB16104D [5.3.1.4.4]	115/KN523
187184AUWZ [5.3.1.4.1]	血漿	0.250～250	0.1	180407AUID [5.3.1.4.3]	309/KN775

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当せず

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず

2.7.1.4 付録

該当せず

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.4 特別な試験 8
2.7.2.5 付録 8

臨床薬理試験の略号一覧表

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	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$	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
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{ss,max}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態における最高濃度
$C_{ss,min}$	minimum observed concentration at steady state	定常状態における最低濃度
CL/F	apparent total clearance following extravascular (e.g., oral) administration	みかけのクリアランス
LEN	lenvatinib	レンバチニブ
PEM	pembrolizmab	ペムブロリズマブ
QD	once a day	1 日 1 回
R_{ac}	accumulation ratio	累積係数
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
$t_{ss,max}$	time at which the highest drug concentration occurs at steady state	定常状態における最高濃度到達時間

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本承認申請でレンバチニブとペムブロリズマブの併用療法におけるレンバチニブの薬物動態評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に示した。本項では，日本人の固形がん患者を対象とした国内第 1b 相試験（E7080-J081-115/KEYNOTE-523 試験：115/KN523 試験）及び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 相無作為化非盲検試験（E7080-G000-309/KEYNOTE-775 試験：309/KN775 試験）から得られたレンバチニブの薬物動態の結果を示す。

レンバチニブ単剤療法の製造販売承認申請及び製造販売承認事項一部変更承認申請の資料に含めた臨床薬理評価の結果については既提出であり，再掲していない。

表 2.7.2-1　レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法のレンバチニブの薬物動態評価に用いた臨床試験一覧

実施地域	試験番号	試験デザイン	対象	投与方法
国内	115/KN523	1b 相 非盲検	特定の固形がん [a]	LEN 20 mg QD + PEM 200 mg Q3W
国内及び外国	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	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

LEN＝ レンバチニブ，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：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

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

新たな追加資料なし。

2.7.2.2.2 ヒトでの検討

2.7.2.2.2.1 115/KN523 試験

115/KN523 試験は，特定の固形がん患者（非小細胞肺癌，腎細胞癌［淡明細胞］，子宮体癌，尿路上皮癌，頭頸部扁平上皮癌，悪性黒色腫）を対象とした，レンバチニブとペムブロリズマブ併用療法による，オープンラベルの国内第 1b 相試験である。レンバチニブ 20 mg を 1 日 1 回経口投与及びペムブロリズマブ 200 mg を 3 週間ごとに点滴静注した。

レンバチニブの薬物動態を評価した結果を以下に示す。

<u>レンバチニブ</u>

日本人の特定の固形がん患者にレンバチニブ 20 mg を 1 日 1 回経口投与及びペムブロリズマブ 200 mg を 3 週間ごとに点滴静注したときの初回投与（Cycle 1 Day 1）後及び反復投与（Cycle 1 Day 15）後のレンバチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-1 に示した。また，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 のレンバチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示した。

初回投与（Cycle 1 Day 1）後のレンバチニブの最高濃度（C_{max}）の平均値は 374 ng/mL であり，最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 3.85 時間であった。投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}t)}$）の平均値は 3370 ng•h/mL であった。反復投与（Cycle 1 Day 15）後のレンバチニブの定常状態における最高濃度（$C_{ss,max}$）の平均値は 443 ng/mL であり，定常状態における最高濃度到達時間（$t_{ss,max}$）の中央値は 7.14 時間であった。$AUC_{(0\text{-}t)}$の平均値は 4840 ng•h/mL であった。Day 1 及び Day 15 の C_{max} 又は $AUC_{(0\text{-}t)}$を比較した累積係数はそれぞれ 1.14 及び 1.46 であり，反復投与によるレンバチニブ血漿中濃度の累積はほとんど認められなかった。

115/KN523 試験及び過去に実施したレンバチニブ単剤投与試験（日本人対象 105 試験及び非日本人対象 101 試験）から得られたレンバチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$の個別値をプロットした図を図 2.7.2-2 に示した。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は投与量 20 mg あたりに補正した。なお，101 試験については，0.2～32 mg まで投与が実施されたが，用量比例性が認められた 3.2～32 mg 投与後の薬物動態パラメータのみ用いた。

個体間のばらつきが認められたものの，115/KN523 試験のレンバチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$の分布は，過去に実施したレンバチニブ単剤投与試験の分布の範囲内であった。

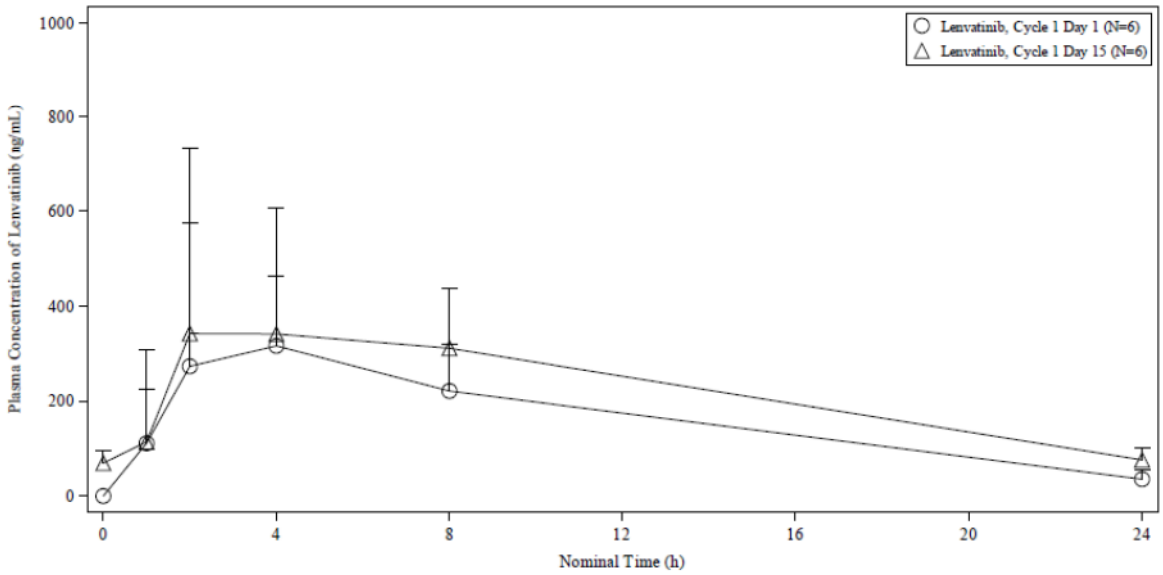


図 2.7.2-1　日本人の特定の固形がん患者にレンバチニブ 20 mg 及びペムブロリズマブ 200 mg を投与したときの Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の平均血漿中レンバチニブ濃度推移（115/KN523 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す（N=6）。

（MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 6 を引用）

表 2.7.2-2　日本人の特定の固形がん患者にレンバチニブ 20 mg 及びペムブロリズマブ 200 mg を投与したときのレンバチニブの薬物動態パラメータ（115/KN523 試験）

薬物動態パラメータ	Statistic	Cycle 1 Day 1 (N=6)	Cycle 1 Day 15 (N=6)
C_{max} (ng/mL) on Cycle 1 Day 1 $C_{ss,max}$ (ng/mL) on Cycle 1 Day 15	平均値（標準偏差）	374 (233)	443 (319)
	幾何平均値	325	355
	変動係数（%）	61.0	84.8
t_{max} (h) on Cycle 1 Day 1 $t_{ss,max}$ (h) on Cycle 1 Day 15	中央値	3.85	7.14
	最小値，最大値	1.78, 7.02	2.07, 7.83
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	平均値（標準偏差）	3370 (1780)	4840 (2600)
	幾何平均値	3040	4280
	変動係数（%）	51.7	58.2
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	平均値（標準偏差）	NA	63.9 (24.6)
	幾何平均値	NA	60.1
	変動係数（%）	NA	39.9
R_{ac} (C_{max})	平均値（標準偏差）	NA	1.14 (0.376)
	幾何平均値	NA	1.09
	変動係数（%）	NA	32.0
R_{ac} (AUC)	平均値（標準偏差）	NA	1.46 (0.450)
	幾何平均値	NA	1.41
	変動係数（%）	NA	27.1

NA = not applicable.
最終採血ポイントは投与後 24 時間。
R_{ac} (C_{max}) = Cycle 1 Day 15 の $C_{ss,max}$ / Cycle 1 Day 1 の C_{max}
R_{ac} (AUC) = Cycle 1 Day 15 の $AUC_{(0-t)}$ / Cycle 1 Day 1 の $AUC_{(0-t)}$

（MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の添付資料 5.3.5.2.1 の Table 17 を引用）

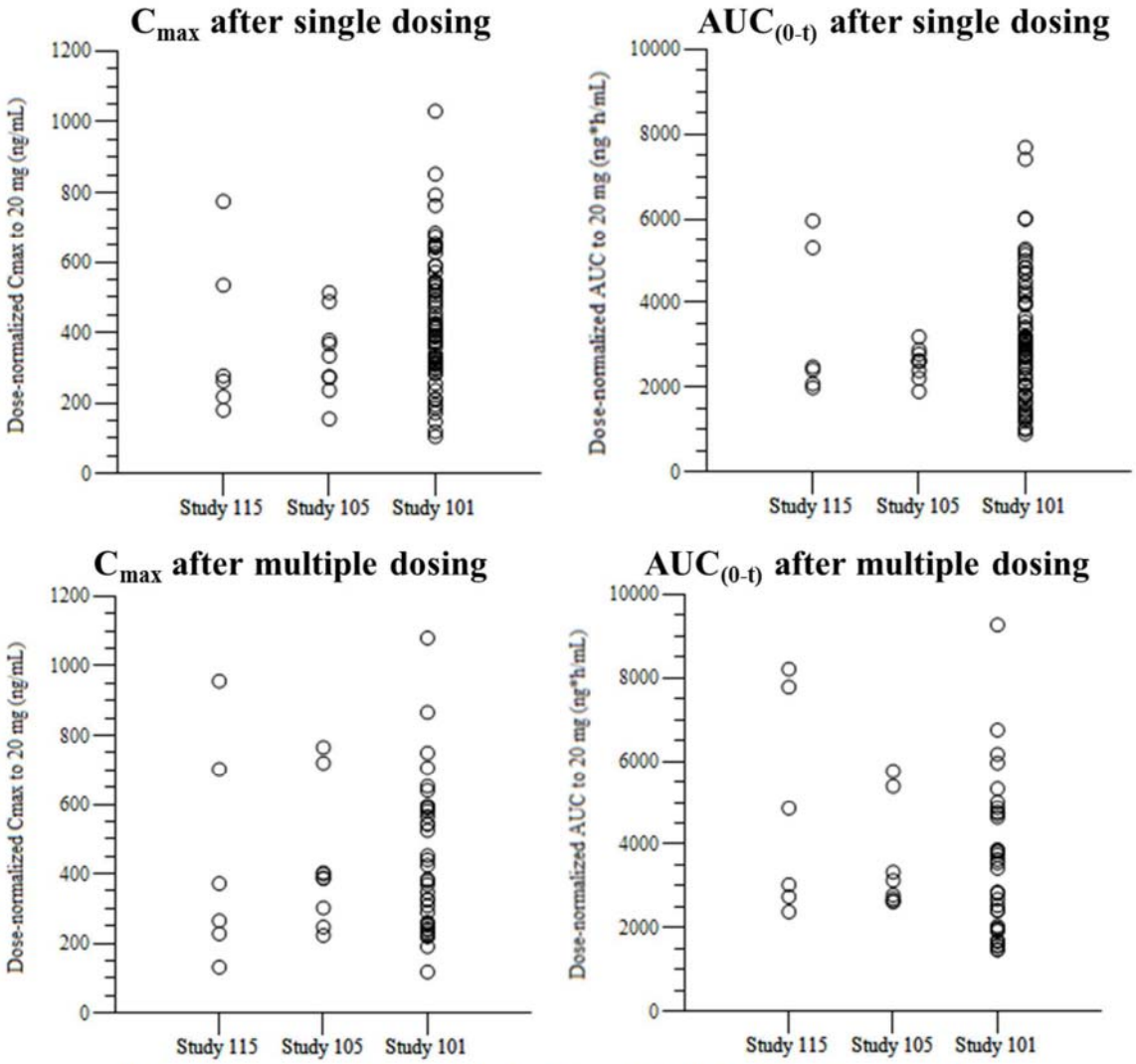


図 2.7.2-2 投与量補正したレンバチニブの薬物動態パラメータの比較

Study 115/KN523: ペムブロリズマブ併用，レンバチニブ 20 mg 投与，日本人（N=6）
Study 105: レンバチニブ単剤投与，レンバチニブ 20，24 mg 投与，日本人（N=9）
Study 101: レンバチニブ単剤投与，レンバチニブ 3.2-32 mg 投与，非日本人（N=66）
各プロットは投与量 20 mg あたりの値に補正した薬物動態パラメータを示す。
Study 105 の反復投与後の AUC については，$AUC_{(0-t)}$でなく $AUC_{(0-τ)}$を評価対象とした。
（MSD 株式会社提出の eCTD 受付番号：330324003 の添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 9 を引用）

2.7.2.2.2.2 309/KN775 試験

309/KN775 試験は，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に，レンバチニブ 1 日 1 回 20 mg 経口投与及びペムブロリズマブ 3 週ごとに 1 回 200 mg 静脈内投与を繰り返した国際共同第 3 相臨床試験である。

本試験期間中，レンバチニブの母集団薬物動態解析用に採血を行った。本試験のデータと他

試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した。解析結果は 2.7.2.3.1 項に示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析の結果
2.7.2.3.1.1 レンバチニブの母集団薬物動態解析の結果

表 2.7.2-1 に示したレンバチニブとペムブロリズマブの併用療法における薬物動態評価に用いた臨床試験（115/KN523 試験及び 309/KN775 試験），レンバチニブの製造販売承認申請及び製造販売承認事項一部変更承認申請の際にレンバチニブ単剤の薬物動態評価に用いた臨床試験並びに海外で実施した他剤との併用療法の臨床試験の計 22 試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した（添付資料 5.3.3.5.1）。本解析では 3025 例の被験者から経時的に得られた 25738 点のレンバチニブの血漿中濃度データを用い，レンバチニブの母集団薬物動態パラメータを推定した。本解析のレンバチニブの薬物動態データは，レンバチニブの製造販売承認申請時に提出した母集団薬物動態モデルに適合した。本モデルは，0 次及び 1 次速度の吸収過程及び 1 次速度の消失過程を有する 3-コンパートメントモデルであり，クリアランス及び分布容積に関する全てのパラメータに体重が共変量として組み入れられている。本解析では共変量探索として，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及び性別の影響を新たに検討した結果，いずれも臨床的に意義のある影響は認められなかった。また，レンバチニブの CL/F に対するがん腫（子宮体癌又はその他のがん腫）の影響についても新たに検討した結果，子宮体癌患者の CL/F は甲状腺癌，肝細胞癌及び腎細胞癌患者を除く固形がん患者の CL/F と比較して 24.9%低いと推定されたが，この影響は CL/F の個体間変動（変動係数として 33.5%）の範囲内であり，臨床的意義はないものと考えられた。

309/KN775 試験のレンバチニブとペムブロリズマブ併用群において開始用量としてレンバチニブ 20 mg を投与した 403 例について，母集団薬物動態モデルから被験者ごとに推定した CL/F，レンバチニブの開始用量（20 mg）投与時の定常状態における血漿中レンバチニブの $AUC_{(0-\tau)}$を表 2.7.2-3（全体集団），表 2.7.2-4（日本人集団）に示した。全体集団と日本人集団のレンバチニブの $AUC_{(0-\tau)}$の中央値及び範囲は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。

表 2.7.2-3　母集団薬物動態モデルから推定したレンバチニブの CL/F 及び $AUC_{(0-\tau)}$（309/KN775 試験レンバチニブとペムブロリズマブ併用群，全体集団）

開始用量	パラメータ（単位）	N	平均値（標準偏差）	中央値	最小値 – 最大値
20 mg	CL/F (L/h)	403	4.69 (1.39)	4.60	1.78 – 10.15
	$AUC_{(0-\tau)}$ (ng•h/mL)	403	4134 (1350)	3835	1738 – 9932

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 10 を引用）

表 2.7.2-4　母集団薬物動態モデルから推定したレンバチニブの CL/F 及び $AUC_{(0-\tau)}$
（309/KN775 試験レンバチニブとペムブロリズマブ併用群，日本人集団）

開始用量	パラメータ（単位）	N	平均値 (標準偏差)	中央値	最小値 – 最大値
20 mg	CL/F (L/h)	52	3.96 (0.94)	3.92	1.84 – 6.42
	$AUC_{(0-\tau)}$ (ng•h/mL)	52	4721 (1208)	4505	2747 – 9568

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 16 を引用）

2.7.2.3.1.2 暴露—反応関係

309/KN775 試験のレンバチニブとペムブロリズマブ併用群（母集団薬物動態解析対象集団 403 例）を対象に，ペムブロリズマブ併用下でのレンバチニブの暴露量と有害事象発現の関係について比例オッズモデルを用いて探索的に評価した（添付資料 5.3.3.5.1）。

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。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず

2.7.2.5 付録

該当せず

目次

2.7.3 臨床的有効性 2

2.7.3 臨床的有効性

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

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.2 有害事象 3
2.7.4.3 臨床検査値の評価 3
2.7.4.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 3
2.7.4.5 市販後データ 3
2.7.4.5.1 市販後の使用経験 3
2.7.4.5.2 市販後の副作用 3
2.7.4.5.3 市販後データの結論 4
2.7.4.6 日本人集団の安全性 4
2.7.4.7 付録 4

臨床的安全性の略号一覧表

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）
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

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

2.7.4.2 有害事象

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

2.7.4.3 臨床検査値の評価

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

2.7.4.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

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

2.7.4.5 市販後データ

レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法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進行性子宮体癌に関する適応として，米国，カナダ，オーストラリアを含む 11 ヵ国において承認されている（2021 年 3 月時点）。

レンバチニブ（国際誕生日：2015 年 2 月 13 日）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（2 次治療）に関する適応として，米国及び欧州を含む世界 50 か国以上の国又は地域で承認を取得している。さらに，国内で 2021 年 3 月に切除不能な胸腺癌の効能・効果で承認されている。

本項ではレンバチニブの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）及び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）（添付資料 5.3.6.1）に基づき，国内外の市販後の安全性情報を要約した。

2.7.4.5.1 市販後の使用経験

国内における使用患者数に関して，安全性定期報告書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。また，国際誕生日から PSUR 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。

2.7.4.5.2 市販後の副作用

国際医薬品用語集（MedDRA）器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の発現状況を含む，市販後の副作用に関する詳細は添付資料 5.3.6.1 に示した。

安全性定期報告書の調査単位期間に入手し，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ報告した副作用は 484 例 718 件であった。そのうち，未知・重篤な副作用は 139 例 165 件，既知・重篤な副作用は 390 例 553 件であった。また PMDA に医療機関より直接報告された副作

用は，既知・重篤の 3 件であった。なお，当該調査単位期間内において，PMDA に報告すべき感染症の報告はなかった。

PSUR の調査単位期間中に報告された副作用は重篤 2424 件，非重篤 6791 件であった。重篤な副作用のうち，1178 件は非介入試験からの情報又はその他の非自発報告によるものであった。

2.7.4.5.3 市販後データの結論

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，PMDA からの照会事項に基づいた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。その他の事象についてはレンバチニブとの関連性を強く示唆する集積件数が少ないことから，使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と判断した。既知・重篤な副作用に関して，各副作用の発生傾向に著しい変化は認められておらず，使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と判断した。

PSUR の調査単位期間中の市販後データはレンバチニブの臨床試験で認められた安全プロファイルと一貫しており，安全性上の理由による措置は生じなかった。当該調査単位期間中に企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の改訂はなかったものの，調査単位期間終了後に，レンバチニブ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 CCDS へ追加した。

2.7.4.6 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

2.7.4.7 付録

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

2.7.5 参考文献

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

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2

2.7.6 個々の試験のまとめ

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