

再審査報告書

令和7年10月9日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①レンビマカプセル 4 mg ②レンビマカプセル 10 mg
有効成分名	レンバチニブメシル酸塩
申請者名	エーザイ株式会社
承認の 効能・効果	1. 根治切除不能な甲状腺癌（①②） 2. <u>切除不能な肝細胞癌（①）</u> 3. 切除不能な胸腺癌（①②） 4. 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（①②） 5. <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（①②）</u>
承認の 用法・用量	1.3. 通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. <u>通常、成人には体重にあわせて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、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> 4.5. <u>ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレンバチニブとして1日1回20 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>
承認年月日	1. ①②平成27年3月26日 2. <u>①平成30年3月23日（効能・効果及び用法・用量の追加）</u> 3. ①②令和3年3月23日（効能・効果の追加） 4. ①②令和3年12月24日（効能・効果及び用法・用量の追加） 5. <u>①②令和4年2月25日（効能・効果の追加）</u>
再審査期間	1. 10年 2. <u>5年10カ月</u> 3. 10年 4. 10年 5. <u>2.の残余期間（令和4年2月25日～令和6年1月22日）</u>
承認条件※	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	※「根治切除不能な甲状腺癌」の承認時に付与された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（令和元年12月6日付け事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（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2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、製造販売後における安全性検討事項、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レンビマカプセル4mg、同カプセル10mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表1に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして、令和元年5月に「間質性肺疾患」、令和3年3月に「甲状腺機能低下」が新たに設定され、平成30年11月に「消化管穿孔及び消化管瘻」が「消化管穿孔、消化管瘻、気胸」に変更された。

また、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。なお、今回の再審査対象のうち、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌については、追加の医薬品安全性監視活動は実施されていない。

表1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>高血圧</u> ・ <u>動脈解離*</u> ・ <u>出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血を含む）</u> ・ <u>動脈血栓塞栓症</u> ・ <u>静脈血栓塞栓症</u> ・ <u>肝障害</u> ・ <u>急性胆嚢炎</u> ・ <u>腎障害</u> ・ <u>消化管穿孔、消化管瘻、気胸</u> ・ <u>可逆性後白質脳症症候群</u> ・ <u>心障害</u> ・ <u>手足症候群</u> ・ <u>感染症</u> ・ <u>血液毒性</u> ・ <u>低カルシウム血症</u> ・ <u>創傷治癒遅延</u> ・ <u>間質性肺疾患</u> ・ <u>甲状腺機能低下</u> 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線部：今回の再審査対象

*動脈解離については、再審査期間終了から再審査申請時までの期間に、重要な特定されたリスクとして新たに設定されている（令和6年2月）。

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌） ・ 特定使用成績調査（<u>切除不能な肝細胞癌</u>） ・ 製造販売後データベース調査（<u>切除不能な胸腺癌</u>） ・ 特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムプロリズマブ併用治療） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査（全例調査）（根治切除不能な甲状腺癌） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成、改訂、提供 ・ <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド（<u>切除不能な肝細胞癌</u>））の作成、改訂、提供</u> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド（<u>切除不能な胸腺癌</u>））の作成、改訂、提供

		<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド（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））の作成、改訂、提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌））の作成、改訂、提供
--	--	---

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表3に示す特定使用成績調査が実施された。

表3 特定使用成績調査の概要

レンビマカプセル 特定使用成績調査 (切除不能な肝細胞癌患者における肝性脳症の発現リスク因子に関する調査)	
目的	切除不能な肝細胞癌患者に対する使用実態下における本剤投与時の肝性脳症の発現リスク因子を検討する。
安全性検討事項	肝障害（肝性脳症）
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	切除不能な肝細胞癌患者で、本剤を初めて投与される患者
実施期間	平成30年7月～令和2年12月
目標症例数	500例（安全性解析対象症例として450例）
観察期間	本剤投与開始日から12カ月間
実施施設数	143施設
収集症例数	708例
安全性解析対象症例数	703例
有効性解析対象症例数	703例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌））の作成、改訂、提供	
目的	安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。
安全性検討事項	高血圧、動脈解離※、出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血を含む）、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、肝障害、急性胆嚢炎、腎障害、消化管穿孔、消化管瘻、気胸、可逆性後白質脳症症候群、心障害、手足症候群、感染症、血液毒性、低カルシウム血症、創傷治癒遅延、間質性肺疾患、甲状腺機能低下
具体的な方法	企業及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）のホームページに掲載する。納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	承認時（肝細胞癌：平成30年3月23日、腎細胞癌：令和4年2月25日）～実施中
備考	※再審査期間終了後、動脈解離が重要な特定されたリスクとして新たに設定された際に、安全性検討事項に動脈解離を追記する改訂が行われた（令和6年2月）。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、特定使

用成績調査（切除不能な肝細胞癌）における発現状況は表5のとおりであった。本調査における肝性脳症に該当する事象は全て肝性脳症であり、肝性昏睡、脳症及び代謝性脳症は認められなかった。製造販売承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験（E7080-G000-304試験）、以下、「304試験」）の日本人集団における肝性脳症の発現割合7.4%（6/81例）と比較して、本調査における肝性脳症の発現割合は高くなかった。また、本調査における重篤な肝性脳症の発現割合は、304試験の日本人集団における発現割合2.5%（2/81例）と同程度であり、安全性について新たに懸念となる事項は認められなかった。

また、肝性脳症の発現に影響を与える因子については、本調査における多変量解析の結果、「腫瘍の数」（肝外病変あり）、「投与開始時mALBI Grade¹⁾」（Grade 2b以上）、及び「肝性脳症の予防に使用された薬剤の使用の有無」（あり）が影響を与える要因と示唆されたが、特段の問題はないと考えられた。

表5 特定使用成績調査における副作用等の発現状況^{※1}

安全性解析対象症例数	703	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-
肝障害（肝性脳症） ^{※2}	19（2.7）	19（2.7）

MedDRA/J version（23.1）

^{※1} 特定使用成績調査の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表には記載していない。

^{※2} 肝障害としての肝性脳症に含まれる事象は、肝性脳症、肝性昏睡、脳症及び代謝性脳症とした。

本調査における副作用発現割合は84.9%（597/703例）であった。主な副作用（基本語で発現割合10%以上）は、食欲減退23.9%（168/703例）、倦怠感21.8%（153/703例）、高血圧21.3%（150/703例）、蛋白尿18.3%（129/703例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群16.5%（116/703例）、甲状腺機能低下症15.8%（111/703例）、下痢13.9%（98/703例）であった。304試験の日本人集団において発現した副作用（副作用発現割合100%（81/81例））と比較して、本調査において発現した副作用の発現頻度は高くなく、副作用の発現傾向について新たな懸念事項は認められなかった。なお、その他の重要な特定されたリスクについては、再審査期間中に収集した副作用発現状況を踏まえ、添付文書への追記等の対応を行っていること等から、現時点で更なる安全対策は不要と考えられた。

以上の結果から、安全性に関して現時点で特段の対応は不要と判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は3,039例4,336件、予測できない重篤な副作用は1,046例1,240件、予測できない非重篤な副作用は1,535例1,810件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時点における「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数25件以上）の発現状況は表6のとおりであった。なお、「使用上の注意」から予測できない動脈解離に

¹⁾ ALBIの計算式： $(\log_{10} \text{総ビリルビン} (\mu\text{mol/L}) \times 0.66) + (\text{血清アルブミン} (\text{g/L}) \times -0.085)$

上記で算出したALBIを以下の条件で振り分ける。Grade 1= ≤ -2.60 、Grade 2a= < -2.60 ALBI < -2.27 、Grade 2b以上= ≤ -2.27 ALBI

関して、機構が実施した、本剤を含む VEGF/VEGFR²⁾阻害剤においてクラスエフェクトとして動脈解離を生じる可能性を検討するための医療情報データベース調査の結果³⁾から、動脈解離の発現について VEGF/VEGFR 阻害剤のクラスエフェクトである可能性があると考えられること等を踏まえ、再審査期間終了後に添付文書の「重大な副作用」の項に動脈解離を追記する改訂を行うと共に、重要な特定されたリスクとして動脈解離を追加する医薬品リスク管理計画書の改訂及び医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂を実施した（令和 6 年 2 月）。それ以外の「使用上の注意」から予測できない副作用については、本剤以外の要因（原疾患、合併症等）が示唆されること、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であること等から、現時点においては「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	2,462	3,050	1,046	1,240	1,535	1,810
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	211	224	62	64	150	160
悪性新生物進行	152	156	30	30	122	126
内分泌障害	189	199	107	114	83	85
副腎機能不全	84	85	84	85	0	0
甲状腺障害	53	54	0	0	53	54
代謝および栄養障害	216	254	120	124	101	130
低ナトリウム血症	42	48	10	10	32	38
腫瘍崩壊症候群	49	50	49	50	0	0
神経系障害	294	314	121	129	174	185
意識変容状態	33	34	23	24	10	10
感覚鈍麻	55	56	2	2	53	54
呼吸器、胸郭および縦隔障害	156	162	74	77	84	85
胸水	51	53	18	20	33	33
胃腸障害	411	439	182	194	234	245
大腸炎	26	26	13	13	13	13
十二指腸潰瘍	25	25	11	11	14	14
腸炎	52	54	18	20	34	34
皮膚および皮下組織障害	116	118	17	18	99	100
皮膚障害	43	43	2	2	41	41
筋骨格系および結合組織障害	128	134	39	40	89	94
関節炎	27	29	2	3	25	26
筋力低下	36	39	4	4	32	35
一般・全身障害および投与部位の状態	207	209	103	103	106	106
死亡	45	45	45	45	0	0
臨床検査	325	364	45	48	286	316
血圧低下	29	31	14	16	15	15
傷害、中毒および処置合併症	64	68	32	35	33	33
転倒	24	25	7	8	17	17

MedDRA/J version (26.1)

²⁾ VEGF : vascular endothelial growth factor (血管内皮細胞増殖因子)、VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor (血管内皮細胞増殖因子受容体)

³⁾ VEGFR 阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価: <https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本調査における有効性は、日常診療下の条件で得られた情報（mRESIST⁴⁾による画像評価）を基に、担当医師の判定によりCR（完全奏効）、PR（部分奏効）、SD（安定）、PD（進行）及びNE（評価不能）の5区分で評価された症例について、CR及びPRの症例を奏効として集計した。また、全生存期間⁵⁾についても検討した。

有効性解析対象症例703例のうち、mRECISTによる画像評価が実施された症例は494例であり、奏効率⁶⁾は39.5%（195/494例）⁷⁾であった。また、全生存期間は16.3カ月（中央値）であった。製造販売承認時までの臨床試験とは患者背景、症例の追跡期間等が異なるため厳密な比較は困難であるが、製造販売承認時の304試験の日本人集団における奏効率（mRECIST）及び全生存期間は、それぞれ29.6%（24/81例）⁸⁾及び17.6カ月（中央値、81例）であり、本調査における奏効率及び全生存期間は、304試験の日本人集団における奏効率及び全生存期間と比較して大きな違いはなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は4件であり、その概要は表7のとおりであった（研究報告はなし）。このうち、措置報告①及び②を踏まえ、国内で実施中の治験について治験中止届を提出した。その他については、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告の概要

措置報告	①国際共同臨床試験（転移性非小細胞肺癌患者に対するペムブロリズマブとの併用試験）において、外部独立データモニタリング委員会からの勧告（当該試験の安全性レビューにおいてペムブロリズマブ単独療法と比べて併用療法は重篤な有害事象の発現割合が高く、ベネフィット／リスクの観点から試験の継続は好ましくないとの判断）に基づき、レンバチニブの投与を中止することとなった。（令和3年8月） ②国際共同臨床試験（局所進行又は転移性尿路上皮癌患者に対するペムブロリズマブとの併用試験）において、外部独立データモニタリング委員会からの勧告（当該試験の安全性レビューにおいて肯定的なベネフィット／リスクが得られないとの判断等）に基づき、レンバチニブの投与を中止することとなった。（令和3年9月） ③国際共同臨床試験（転移性結腸・直腸癌患者に対するペムブロリズマブとの併用試験）において、主要評価項目を達成しなかったことがプレスリリースで公表され、治験責任医師宛でのレターが発出された。（令和5年4月）
------	--

⁴⁾ modified RECIST。肝細胞癌における特有の血流動態を考慮した抗腫瘍効果判定基準。

⁵⁾ 本調査では、Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間を検討した。死亡をイベント、死亡が確認できない場合は打ち切りとし、最終生存確認日を打ち切り日とした。観察期間（12カ月）以降において調査票に症例の転帰情報（生存確認日又は死亡日）が記入された場合は、その情報を集計に用いた。なお、304試験における症例の追跡期間は27.7ヶ月であった。

⁶⁾ 有効性解析対象症例のうち、画像所見による評価実施症例に対する奏効症例の割合。

⁷⁾ 本調査における494例の画像評価結果評価（最良総合効果判定（mRECIST）：CR 36例、PR 159例、SD 195例、PD 104例、NE 0例）

⁸⁾ 304試験の日本人における画像評価結果（mRECIST）：CR 1例、PR 23例、SD 40例、PD 15例、評価不能／不明2例。

	④国際共同臨床試験（再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者に対するペムブロリズマブとの併用試験）において、主要評価項目である全生存期間の改善を示さなかったことがプレスリリースで公表され、レンバチニブ及びプラセボの投与中止について治験責任医師宛てのレターが発出された。（令和5年9月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、製造販売後における安全性検討事項、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上