表 2.7.4-32 3 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

	全体集団						日本人集団					
	24 mg 群 (N=82) n (%)		20 mg 群 (N=27) n (%)		合計 (N=109) n (%)		24 mg 群 (N=7) n (%)		20 mg 群 (N=2) n (%)		合計 (N=9) n (%)	
MedDRA PT	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
いずれかの有害事象	56 (68.3)	6 (7.3)	14 (51.9)	0	70 (64.2)	6 (5.5)	7 (100.0)	0	2 (100.0)	0	9 (100.0)	0
高血圧	22 (26.8)	0	8 (29.6)	0	30 (27.5)	0	5 (71.4)	0	1 (50.0)	0	6 (66.7)	0
無力症	8 (9.8)	0	1 (3.7)	0	9 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	7 (8.5)	0	1 (3.7)	0	8 (7.3)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	6 (7.3)	0	1 (3.7)	0	7 (6.4)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (11.1)	0
疲労	5 (6.1)	0	1 (3.7)	0	6 (5.5)	0	2 (28.6)	0	1 (50.0)	0	3 (33.3)	0
全身健康状態低下	5 (6.1)	0	0	0	5 (4.6)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	4 (4.9)	0	0	0	4 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	4 (4.9)	0	0	0	4 (3.7)	0	3 (42.9)	0	0	0	3 (33.3)	0
食欲減退	3 (3.7)	0	2 (7.4)	0	5 (4.6)	0	1 (14.3)	0	1 (50.0)	0	2 (22.2)	0
肺炎	3 (3.7)	0	0	0	3 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
悪性胸水	3 (3.7)	0	0	0	3 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.2.3.1 を引用）

全体において，3 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の副作用を表 2.7.4-33 に示した。

Grade 3 の副作用は 56.0%（61/109 例），Grade 4 の副作用は 1.8%（2/109 例）に発現した。発現頻度の高かった（発現率 5%以上の）Grade 3 の副作用は，高血圧（24.8%），体重減少（7.3%），蛋白尿（6.4%），疲労及び無力症（各 5.5%）であった。

日本人集団において，Grade 3 の副作用は 9 例全例（100.0%）に発現し，Grade 4 の副作用の発現はなかった。発現例の多かった Grade 3 の副作用は，高血圧（6 例），疲労及び血小板減少症（各 3 例）であった。

表 2.7.4-33 3 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の副作用
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

	全体集団						日本人集団					
	24 mg 群 (N=82) n (%)		20 mg 群 (N=27) n (%)		合計 (N=109) n (%)		24 mg 群 (N=7) n (%)		20 mg 群 (N=2) n (%)		合計 (N=9) n (%)	
MedDRA PT	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
いずれかの有害事象	49 (59.8)	2 (2.4)	12 (44.4)	0	61 (56.0)	2 (1.8)	7 (100.0)	0	2 (100.0)	0	9 (100.0)	0
高血圧	20 (24.4)	0	7 (25.9)	0	27 (24.8)	0	5 (71.4)	0	1 (50.0)	0	6 (66.7)	0
体重減少	7 (8.5)	0	1 (3.7)	0	8 (7.3)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	6 (7.3)	0	1 (3.7)	0	7 (6.4)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (11.1)	0
疲労	5 (6.1)	0	1 (3.7)	0	6 (5.5)	0	2 (28.6)	0	1 (50.0)	0	3 (33.3)	0
無力症	5 (6.1)	0	1 (3.7)	0	6 (5.5)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	4 (4.9)	0	0	0	4 (3.7)	0	3 (42.9)	0	0	0	3 (33.3)	0
食欲減退	3 (3.7)	0	2 (7.4)	0	5 (4.6)	0	1 (14.3)	0	1 (50.0)	0	2 (22.2)	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.2.3.2 を引用）

2.7.4.2.1.5.2 甲状腺癌合計

甲状腺癌合計において 3 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象を表 2.7.4-34 に示した。

Grade 3 の有害事象は 65.7%（343/522 例）に，Grade 4 の有害事象は 9.0%（47/522 例）に発現した。発現頻度の高かった（発現率 5%以上の）Grade 3 の有害事象は，高血圧（32.2%），体重減少（9.4%），下痢（9.2%），蛋白尿（7.7%），食欲減退（5.7%），無力症（5.7%）及び疲労（5.0%）であった。発現頻度の高かった（発現率 1%以上の）Grade 4 の有害事象は低カルシウム血症（1.1%）及び肺塞栓症（1.0%）であった。

DTC において，Grade 3 の高血圧（DTC 35.3%，MTC 11.1%）の発現が MTC に比較して高く，Grade 4 の高血圧は DTC の 1 例のみに発現した。また，ATC の症例数は 9 例と非常に少なく，DTC 又は MTC との比較は困難であったが，Grade 4 の血小板減少は ATC のみに認められた。その他，ATC において特徴的に発現率の高い Grade 3 又は 4 の有害事象はみられなかった。

表 2.7.4-34 3 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象
（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）

	DTC (N=450) n (%)		MTC (N=63) n (%)		ATC (N=9) n (%)		甲状腺癌合計 (N=522) n (%)	
MedDRA PT	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
いずれかの有害事象	298 (66.2)	39 (8.7)	40 (63.5)	7 (11.1)	5 (55.6)	1 (11.1)	343 (65.7)	47 (9.0)
高血圧	159 (35.3)	1 (0.2)	7 (11.1)	0	2 (22.2)	0	168 (32.2)	1 (0.2)
体重減少	46 (10.2)	0	3 (4.8)	0	0	0	49 (9.4)	0
下痢	37 (8.2)	0	11 (17.5)	0	0	0	48 (9.2)	0
蛋白尿	39 (8.7)	0	1 (1.6)	0	0	0	40 (7.7)	0
無力症	27 (6.0)	0	3 (4.8)	0	0	0	30 (5.7)	0
食欲減退	22 (4.9)	0	7 (11.1)	0	1 (11.1)	0	30 (5.7)	0
疲労	22 (4.9)	1 (0.2)	3 (4.8)	0	1 (11.1)	0	26 (5.0)	1 (0.2)
肺炎	12 (2.7)	1 (0.2)	4 (6.3)	0	1 (11.1)	0	17 (3.3)	1 (0.2)
低カルシウム血症	13 (2.9)	6 (1.3)	2 (3.2)	0	1 (11.1)	0	16 (3.1)	6 (1.1)
脱水	13 (2.9)	0	3 (4.8)	0	0	0	16 (3.1)	0

表 2.7.4-34 3 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象
（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）（続き）

	DTC (N=450) n (%)		MTC (N=63) n (%)		ATC (N=9) n (%)		甲状腺癌合計 (N=522) n (%)	
MedDRA PT	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (2.9)	0	2 (3.2)	0	0	0	15 (2.9)	0
口内炎	12 (2.7)	0	0	0	0	0	12 (2.3)	0
頭痛	11 (2.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	12 (2.3)	0
悪心	9 (2.0)	0	2 (3.2)	0	0	0	11 (2.1)	0
背部痛	10 (2.2)	0	1 (1.6)	0	0	0	11 (2.1)	0
嘔吐	9 (2.0)	0	1 (1.6)	0	0	0	10 (1.9)	0
全身健康状態低下	9 (2.0)	0	1 (1.6)	0	0	0	10 (1.9)	0
呼吸困難	7 (1.6)	0	2 (3.2)	0	0	0	9 (1.7)	0
低カリウム血症	9 (2.0)	0	0	1 (1.6)	0	0	9 (1.7)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	7 (1.6)	2 (0.4)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (11.1)	0	9 (1.7)	3 (0.6)
血小板減少症	8 (1.8)	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	9 (1.7)	1 (0.2)
腹痛	5 (1.1)	0	3 (4.8)	0	0	0	8 (1.5)	0
血圧上昇	8 (1.8)	0	0	0	0	0	8 (1.5)	0
嚥下障害	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (4.8)	0	0	0	7 (1.3)	1 (0.2)
低血圧	6 (1.3)	2 (0.4)	1 (1.6)	0	0	0	7 (1.3)	2 (0.4)
肺塞栓症	6 (1.3)	4 (0.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	7 (1.3)	5 (1.0)
心電図 QT 延長	7 (1.6)	0	0	0	0	0	7 (1.3)	0
貧血	5 (1.1)	0	1 (1.6)	0	1 (11.1)	0	7 (1.3)	0
関節痛	5 (1.1)	0	1 (1.6)	0	0	0	6 (1.1)	0
四肢痛	4 (0.9)	0	2 (3.2)	0	0	0	6 (1.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	0	3 (4.8)	0	0	0	6 (1.1)	0
アミラーゼ増加	6 (1.3)	0	0	1 (1.6)	0	0	6 (1.1)	1 (0.2)
胃腸炎	5 (1.1)	0	1 (1.6)	0	0	0	6 (1.1)	0
リンパ球減少症	3 (0.7)	0	2 (3.2)	0	1 (11.1)	0	6 (1.1)	0
胸水	4 (0.9)	0	1 (1.6)	0	0	0	5 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	0	2 (3.2)	0	0	0	5 (1.0)	0
リンパ球数減少	4 (0.9)	0	1 (1.6)	0	0	0	5 (1.0)	0
低アルブミン血症	4 (0.9)	0	1 (1.6)	0	0	0	5 (1.0)	0
失神	3 (0.7)	0	2 (3.2)	0	0	0	5 (1.0)	0
敗血症	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (1.6)	0	1 (11.1)	0	5 (1.0)	2 (0.4)
急性腎不全	4 (0.9)	0	1 (1.6)	0	0	0	5 (1.0)	0
好中球減少症	4 (0.9)	0	1 (1.6)	0	0	0	5 (1.0)	0
心房細動	5 (1.1)	1 (0.2)	0	0	0	0	5 (1.0)	1 (0.2)
悪性胸水	5 (1.1)	0	0	0	0	0	5 (1.0)	0
上腹部痛	3 (0.7)	0	1 (1.6)	0	0	0	4 (0.8)	0
口腔知覚不全	4 (0.9)	0	0	0	0	0	4 (0.8)	0
膵炎	3 (0.7)	0	1 (1.6)	0	0	0	4 (0.8)	0
筋肉痛	4 (0.9)	0	0	0	0	0	4 (0.8)	0
病的骨折	4 (0.9)	0	0	0	0	0	4 (0.8)	0
発声障害	4 (0.9)	0	0	0	0	0	4 (0.8)	0
リパーゼ増加	4 (0.9)	1 (0.2)	0	1 (1.6)	0	0	4 (0.8)	2 (0.4)
高カルシウム血症	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (3.2)	0	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)

表 2.7.4-34 3 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象
（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）（続き）

	DTC (N=450) n (%)		MTC (N=63) n (%)		ATC (N=9) n (%)		甲状腺癌合計 (N=522) n (%)	
MedDRA PT	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
肺感染	3 (0.7)	0	0	0	1 (11.1)	0	4 (0.8)	0
転移部痛	4 (0.9)	0	0	0	0	0	4 (0.8)	0
筋骨格痛	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
頚部痛	2 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	0
側腹部痛	2 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	0
深部静脈血栓症	2 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	0
皮膚潰瘍	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
駆出率減少	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
白血球数減少	2 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
高カリウム血症	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)
低リン酸血症	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
代謝性脳症	1 (0.2)	0	2 (3.2)	0	0	0	3 (0.6)	0
尿路感染	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
錯乱状態	2 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	0
心不全	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
白内障	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
肝機能異常	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
胆嚢炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
高尿酸血症	1 (0.2)	4 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.2)	4 (0.8)
血中尿酸増加	0	4 (0.9)	0	0	0	0	0	4 (0.8)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.1 を引用）

甲状腺癌合計において 3 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の副作用を表 2.7.4-35 に示した。

Grade 3 の副作用は 62.6%（327/522 例）に，Grade 4 の副作用は 4.2%（22/522 例）に発現した。発現頻度の高かった（発現率 5%以上の）Grade 3 の副作用は，高血圧（31.0%），下痢（7.9%），体重減少（7.9%），蛋白尿（7.7%）及び食欲減退（5.4%）であった。

DTC において，Grade 3 の高血圧（DTC 34.0%，MTC 11.1%）の発現が MTC に比較して高く，Grade 4 の高血圧は DTC の 1 例のみに発現した。また，ATC の症例数は 9 例と非常に少なく，DTC 又は MTC との比較は困難であったが，ATC のみに認められた Grade 4 の血小板減少症は副作用と判断された。その他，ATC に特徴的に発現率の高い Grade 3 又は 4 の副作用はみられなかった。

表 2.7.4-35 3 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の副作用
（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）

	DTC (N=450) n (%)		MTC (N=63) n (%)		ATC (N=9) n (%)		甲状腺癌合計 (N=522) n (%)	
MedDRA PT	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
いずれかの副作用	288 (64.0)	20 (4.4)	35 (55.6)	1 (1.6)	4 (44.4)	1 (11.1)	327 (62.6)	22 (4.2)
高血圧	153 (34.0)	1 (0.2)	7 (11.1)	0	2 (22.2)	0	162 (31.0)	1 (0.2)
下痢	34 (7.6)	0	7 (11.1)	0	0	0	41 (7.9)	0
体重減少	38 (8.4)	0	3 (4.8)	0	0	0	41 (7.9)	0
蛋白尿	39 (8.7)	0	1 (1.6)	0	0	0	40 (7.7)	0
食欲減退	21 (4.7)	0	6 (9.5)	0	1 (11.1)	0	28 (5.4)	0
疲労	21 (4.7)	1 (0.2)	3 (4.8)	0	1 (11.1)	0	25 (4.8)	1 (0.2)
無力症	21 (4.7)	0	2 (3.2)	0	0	0	23 (4.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (2.9)	0	2 (3.2)	0	0	0	15 (2.9)	0
口内炎	12 (2.7)	0	0	0	0	0	12 (2.3)	0
脱水	8 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0	9 (1.7)	0
頭痛	8 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0	9 (1.7)	0
肺炎	6 (1.3)	0	2 (3.2)	0	1 (11.1)	0	9 (1.7)	0
血小板減少症	8 (1.8)	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	9 (1.7)	1 (0.2)
悪心	7 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	8 (1.5)	0
嘔吐	7 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0	8 (1.5)	0
血圧上昇	7 (1.6)	0	0	0	0	0	7 (1.3)	0
心電図 QT 延長	6 (1.3)	0	0	0	0	0	6 (1.1)	0
低カルシウム血症	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (1.6)	0	0	0	6 (1.1)	4 (0.8)
肺塞栓症	6 (1.3)	3 (0.7)	0	0	0	0	6 (1.1)	3 (0.6)
胃腸炎	5 (1.1)	0	1 (1.6)	0	0	0	6 (1.1)	0
口腔知覚不全	4 (0.9)	0	0	0	0	0	4 (0.8)	0
低ナトリウム血症	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	1 (11.1)	0	4 (0.8)	1 (0.2)
発声障害	4 (0.9)	0	0	0	0	0	4 (0.8)	0
筋肉痛	4 (0.9)	0	0	0	0	0	4 (0.8)	0
腹痛	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
全身健康状態低下	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
低血圧	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	2 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	2 (3.2)	0	0	0	3 (0.6)	0
駆出率減少	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
白血球数減少	2 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	0
リパーゼ増加	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
アミラーゼ増加	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
四肢痛	2 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	0
急性腎不全	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
貧血	2 (0.4)	0	0	0	1 (11.1)	0	3 (0.6)	0
好中球減少症	2 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	0
心不全	3 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0

表 2.7.4-35 3 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の副作用
（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）（続き）

	DTC (N=450) n (%)		MTC (N=63) n (%)		ATC (N=9) n (%)		甲状腺癌合計 (N=522) n (%)	
MedDRA PT	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
錯乱状態	2 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	0
敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (11.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.5.3 DTC 以外の単剤合計

DTC 以外の単剤合計において，発現率 1%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象を表 2.7.4-36 に示した。

Grade 3 の有害事象は 55.9%（367/656 例）に，Grade 4 の有害事象は 8.5%（56/656 例）に発現した。発現頻度の高かった（発現率 5%以上の）Grade 3 の有害事象は，高血圧（24.1%），疲労（12.0%），蛋白尿（5.5%）及び下痢（5.0%）であった。発現頻度の高かった（3 例以上に発現した）Grade 4 の有害事象は，肺塞栓症（7 例，1.1%），高血圧（5 例，0.8%），血小板減少症（4 例，0.6%）及び低ナトリウム血症（3 例，0.5%）であった。

表 2.7.4-36 発現率 1%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象
（DTC 以外の単剤合計，安全性解析対象集団）

	(N=656) n (%)	
MedDRA PT	Grade 3	Grade 4
いずれかの有害事象	367 (55.9)	56 (8.5)
高血圧	158 (24.1)	5 (0.8)
疲労	79 (12.0)	1 (0.2)
蛋白尿	36 (5.5)	1 (0.2)
下痢	33 (5.0)	0
脱水	27 (4.1)	0
腹痛	25 (3.8)	2 (0.3)
体重減少	22 (3.4)	0
悪心	21 (3.2)	0
無力症	21 (3.2)	0
嘔吐	17 (2.6)	1 (0.2)
肺塞栓症	9 (1.4)	7 (1.1)
食欲減退	15 (2.3)	0
貧血	15 (2.3)	0
呼吸困難	13 (2.0)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	13 (2.0)	3 (0.5)
頭痛	12 (1.8)	1 (0.2)
血小板減少症	7 (1.1)	4 (0.6)
口内炎	10 (1.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.5)	0
高血糖	9 (1.4)	1 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (1.4)	0
低血圧	7 (1.1)	1 (0.2)

表 2.7.4-36 発現率 1%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象
（DTC 以外の単剤合計，安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA PT	(N=656) n (%)	
	Grade 3	Grade 4
甲状腺機能低下症	7 (1.1)	0
背部痛	7 (1.1)	0
四肢痛	7 (1.1)	0
胸水	7 (1.1)	0
胆嚢炎	7 (1.1)	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 5.3.3 を引用）

DTC 以外の単剤合計において，発現率 1%以上の Grade 3 又は 4 の副作用を表 2.7.4-37 に示した。

Grade 3 の副作用は 48.2%（316/656 例）に，Grade 4 の副作用は 5.3%（35/656 例）に発現した。発現頻度の高かった（発現率 5%以上の）Grade 3 の副作用は，高血圧（23.6%），疲労（10.4%）及び蛋白尿（5.2%）であった。発現頻度の高かった（3 例以上に発現した）Grade 4 の副作用は，高血圧（5 例，0.8%），肺塞栓症（5 例，0.8%）及び血小板減少症（4 例，0.6%）であった。

表 2.7.4-37 発現率 1%以上の Grade 3 又は 4 の副作用
（DTC 以外の単剤合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	(N=656) n (%)	
	Grade 3	Grade 4
いずれかの副作用	316 (48.2)	35 (5.3)
高血圧	155 (23.6)	5 (0.8)
疲労	68 (10.4)	1 (0.2)
蛋白尿	34 (5.2)	1 (0.2)
下痢	25 (3.8)	0
体重減少	18 (2.7)	0
脱水	14 (2.1)	0
悪心	13 (2.0)	0
食欲減退	11 (1.7)	0
無力症	11 (1.7)	0
嘔吐	10 (1.5)	0
口内炎	10 (1.5)	0
腹痛	9 (1.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (1.4)	0
血小板減少症	5 (0.8)	4 (0.6)
肺塞栓症	4 (0.6)	5 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.2)	0
頭痛	7 (1.1)	0
甲状腺機能低下症	7 (1.1)	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 7.3.3 を引用）

2.7.4.2.1.6 死亡（Grade 5 の有害事象）

2.7.4.2.1.6.1 国際共同 303 試験

(1)無作為化期

全体及び日本人集団における Grade 5 の有害事象を表 2.7.4-38 に，Grade 5 の副作用を表 2.7.4-39 にそれぞれ示した。

全体において Grade 5 の有害事象はレンバチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 20/261 例（7.7%）及び 6/131 例（4.6%）に発現した。レンバチニブ群で 2 例以上に認められた Grade 5 の有害事象は全身健康状態低下（3 例），肺塞栓症，死亡及び心肺停止（各 2 例）であった。レンバチニブ群での Grade 5 の副作用は死亡（2 例），全身健康状態低下，突然死，出血性卒中及び肺塞栓症（各 1 例）の計 6 例であった。

日本人集団においては Grade 5 の有害事象としてレンバチニブ群で肝不全が 1 例認められたが，Grade 5 の副作用は認められなかった。

死亡例一覧は，表 2.7.6.17-19 に示した。

表 2.7.4-38 Grade 5 の有害事象（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
MedDRA PT	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)	レンバチニブ群 (N=30) n (%)	プラセボ群 (N=10) n (%)
Grade 5 の有害事象	20 (7.7)	6 (4.6)	1 (3.3)	0
全身健康状態低下	3 (1.1)	0	0	0
肺塞栓症	2 (0.8)	0	0	0
死亡	2 (0.8)	0	0	0
心肺停止	2 (0.8)	0	0	0
肺炎	1 (0.4)	0	0	0
敗血症	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
急性腎不全	1 (0.4)	0	0	0
肺感染	1 (0.4)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.4)	0	0	0
突然死	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
多臓器不全	1 (0.4)	0	0	0
急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0	0
出血性卒中	1 (0.4)	0	0	0
悪性新生物進行	1 (0.4)	0	0	0
肝不全	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
呼吸困難	0	2 (1.5)	0	0
疾患進行	0	1 (0.8)	0	0
血胸	0	1 (0.8)	0	0

MedDRA Version 16.1

各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.1 を引用）

表 2.7.4-39 Grade 5 の副作用（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	全体集団 レンバチニブ群 (N=261) n (%)	全体集団 プラセボ群 (N=131) n (%)	日本人集団 レンバチニブ群 (N=30) n (%)	日本人集団 プラセボ群 (N=10) n (%)
Grade 5 の副作用	6 (2.3)	0	0	0
死亡	2 (0.8)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0	0	0
全身健康状態低下	1 (0.4)	0	0	0
突然死	1 (0.4)	0	0	0
出血性卒中	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.2 を引用）

(2)オープンラベル期

Grade 5 の有害事象を表 2.7.4-40 に，副作用を表 2.7.4-41 に示した。

全体において，Grade 5 の有害事象は 9 例に発現し，4 例（呼吸困難，死亡，呼吸窮迫，呼吸不全各 1 例）が副作用と判断された。

また，日本人集団において，Grade 5 の有害事象の発現はなかった。

死亡例一覧は，表 2.7.6.17-41 に示した。

表 2.7.4-40 Grade 5 の有害事象
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

MedDRA PT	全体集団 24 mg 群 (N=82) n (%)	全体集団 20 mg 群 (N=27) n (%)	全体集団 合計 (N=109) n (%)	日本人集団 24 mg 群 (N=7) n (%)	日本人集団 20 mg 群 (N=2) n (%)	日本人集団 合計 (N=9) n (%)
Grade 5 の有害事象	8 (9.8)	1 (3.7)	9 (8.3)	0	0	0
死亡	2 (2.4)	0	2 (1.8)	0	0	0
呼吸困難	1 (1.2)	0	1 (0.9)	0	0	0
呼吸窮迫	1 (1.2)	0	1 (0.9)	0	0	0
呼吸不全	1 (1.2)	0	1 (0.9)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2)	0	1 (0.9)	0	0	0
浸透圧性脱髄症候群	1 (1.2)	0	1 (0.9)	0	0	0
リンパ節感染	0	1 (3.7)	1 (0.9)	0	0	0
悪性新生物進行	1 (1.2)	0	1 (0.9)	0	0	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.2.3.1 を引用）

表 2.7.4-41 Grade 5 の副作用
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

MedDRA PT	全体集団			日本人集団		
	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)	24 mg 群 (N=7) n (%)	20 mg 群 (N=2) n (%)	合計 (N=9) n (%)
Grade 5 の副作用	4 (4.9)	0	4 (3.7)	0	0	0
呼吸困難	1 (1.2)	0	1 (0.9)	0	0	0
死亡	1 (1.2)	0	1 (0.9)	0	0	0
呼吸窮迫	1 (1.2)	0	1 (0.9)	0	0	0
呼吸不全	1 (1.2)	0	1 (0.9)	0	0	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.2.3.2 を引用）

2.7.4.2.1.6.2 甲状腺癌合計

Grade 5 の有害事象を表 2.7.4-42 に，副作用を表 2.7.4-43 に示した。

甲状腺癌合計（522 例）で Grade 5 の有害事象は 36 例（6.9%）であり，11 例（2.1%）が副作用と判断された。Grade 5 の副作用は，死亡（3 例），呼吸不全（2 例），呼吸困難，呼吸窮迫，突然死，出血性卒中，肺塞栓症及び全身健康状態低下（各 1 例）であった。

各試験の死亡例一覧は，表 2.7.6.17-19（国際共同 303 試験：無作為化期），表 2.7.6.17-41（国際共同 303 試験：オープンラベル期），表 2.7.6.15-17（外国 201 試験）及び表 2.7.6.16-15（国内 208 試験）に示した。

表 2.7.4-42 Grade 5 の有害事象（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	DTC (N=450) n (%)	MTC (N=63) n (%)	ATC (N=9) n (%)	甲状腺癌合計 (N=522) n (%)
Grade 5 の有害事象	32 (7.1)	4 (6.3)	0	36 (6.9)
死亡	4 (0.9)	0	0	4 (0.8)
全身健康状態低下	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
急性呼吸不全	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
呼吸不全	1 (0.2)	1 (1.6)	0	2 (0.4)
心肺停止	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
悪性新生物進行	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
肺塞栓症	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
腫瘍合併症	0	1 (1.6)	0	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
心停止	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
多臓器不全	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
突然死	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
動脈出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
呼吸停止	0	1 (1.6)	0	1 (0.2)
出血性卒中	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
浸透圧性脱髄症候群	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
リンパ節感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
敗血症性ショック	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
腫瘍随伴症候群	0	1 (1.6)	0	1 (0.2)
肝不全	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)

表 2.7.4-42 Grade 5 の有害事象（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA PT	DTC (N=450) n (%)	MTC (N=63) n (%)	ATC (N=9) n (%)	甲状腺癌合計 (N=522) n (%)
肺炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
急性腎不全	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
敗血症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
肺感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
呼吸窮迫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.1 を引用）

表 2.7.4-43 Grade 5 の副作用（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	DTC (N=450) n (%)	MTC (N=63) n (%)	ATC (N=9) n (%)	甲状腺癌合計 (N=522) n (%)
Grade 5 の副作用	10 (2.2)	1 (1.6)	0	11 (2.1)
死亡	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
呼吸不全	1 (0.2)	1 (1.6)	0	2 (0.4)
呼吸困難	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
呼吸窮迫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
突然死	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
出血性卒中	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
肺塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
全身健康状態低下	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.6.3 DTC 以外の単剤合計

Grade 5 の有害事象を表 2.7.4-44 に，副作用を表 2.7.4-45 に示した。

DTC 以外の単剤合計（656 例）で Grade 5 の有害事象は 52 例（7.9%）であり，11 例（1.7%）が副作用と判断された。Grade 5 の副作用は，肺塞栓症及び全身健康状態低下（各 2 例），無力症，脳血管発作，腎不全，敗血症，肝不全，呼吸不全及び腫瘍出血（各 1 例）であった。

各試験の死亡例一覧は，表 2.7.6.4-16（外国 101 試験），表 2.7.6.5-15（国内 103 試験），表 2.7.6.7-13（外国 102 試験：単剤），表 2.7.6.9-10（外国 104 試験），表 2.7.6.15-17（外国 201 試験），表 2.7.6.18-11～表 2.7.6.18-12（外国 203 試験），表 2.7.6.19-12（外国 204 試験），表 2.7.6.20-11（外国 206 試験）にそれぞれ示した。

表 2.7.4-44 Grade 5 の有害事象（DTC 以外の単剤合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	(N=656) n (%)
Grade 5 の有害事象	52 (7.9)
全身健康状態低下	10 (1.5)
疾患進行	7 (1.1)
敗血症	3 (0.5)
心肺不全	3 (0.5)
肺塞栓症	2 (0.3)
急性腎不全	2 (0.3)
腎不全	2 (0.3)
脳血管発作	2 (0.3)
肝不全	2 (0.3)
悪性新生物進行	2 (0.3)
呼吸困難	1 (0.2)
無力症	1 (0.2)
喀血	1 (0.2)
創傷感染	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.2)
腫瘍合併症	1 (0.2)
腫瘍出血	1 (0.2)
呼吸不全	1 (0.2)
心不全	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2)
肝腎症候群	1 (0.2)
腹膜転移	1 (0.2)
多臓器不全	1 (0.2)
腫瘍随伴症候群	1 (0.2)
呼吸停止	1 (0.2)
敗血症性ショック	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.2)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 5.3.3 を引用）

表 2.7.4-45 Grade 5 の副作用（DTC 以外の単剤合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	(N=656) n (%)
Grade 5 の副作用	11 (1.7)
肺塞栓症	2 (0.3)
全身健康状態低下	2 (0.3)
無力症	1 (0.2)
脳血管発作	1 (0.2)
腎不全	1 (0.2)
敗血症	1 (0.2)
肝不全	1 (0.2)
呼吸不全	1 (0.2)
腫瘍出血	1 (0.2)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 7.3.3 を引用）

2.7.4.2.1.7 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1 国際共同 303 試験

(1)無作為化期

レンバチニブ群での発現例数が全体で 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上の重篤な有害事象（死亡を含む）を表 2.7.4-46 に，重篤な副作用を表 2.7.4-47 に示した。

全体において，重篤な有害事象はレンバチニブ群（51.0%，133/261 例）でプラセボ群（23.7%，31/131 例）よりも多く認められた。重篤な副作用についてもレンバチニブ群（31.0%，81/261 例）でプラセボ群（6.1%，8/131 例）より多く認められた。レンバチニブ群における発現頻度の高かった（発現率 2%以上の）重篤な有害事象は，肺炎（3.8%，10/261 例），高血圧（3.4%，9/261 例），脱水（2.7%，7/261 例），全身健康状態低下（2.3%，6/261 例）であった。重篤な副作用は，レンバチニブ群（31.0%，81/261 例）でプラセボ群（6.1%，8/131 例）よりも多く認められた。レンバチニブ群における発現頻度の高かった（発現率 2%以上の）重篤な副作用は，高血圧（3.4%，9/261 例）及び肺炎（2.3%，6/261 例）であった。

日本人集団においても重篤な有害事象はレンバチニブ群で 43.3%（13/30 例）に発現し，プラセボ群では認められなかった。日本人集団のレンバチニブ群において 2 例以上に発現した重篤な有害事象は癌疼痛（3 例）及び肺炎（2 例）であった。重篤な副作用はレンバチニブ群（23.3%，7/30 例）に発現した。日本人集団のレンバチニブ群において 2 例以上で発現した重篤な副作用は肺炎（2 例）であった。

表 2.7.4-46 レンバチニブ群における発現が 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上の重篤な有害事象（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
MedDRA PT	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)	レンバチニブ群 (N=30) n (%)	プラセボ群 (N=10) n (%)
重篤な有害事象	133 (51.0)	31 (23.7)	13 (43.3)	0
肺炎	10 (3.8)	3 (2.3)	2 (6.7)	0
高血圧	9 (3.4)	0	1 (3.3)	0
呼吸困難	3 (1.1)	5 (3.8)	1 (3.3)	0
脱水	7 (2.7)	0	1 (3.3)	0
敗血症	5 (1.9)	2 (1.5)	0	0
肺塞栓症	5 (1.9)	2 (1.5)	0	0
急性腎不全	5 (1.9)	1 (0.8)	0	0
全身健康状態低下	6 (2.3)	0	0	0
嚥下障害	3 (1.1)	3 (2.3)	0	0
悪性胸水	3 (1.1)	1 (0.8)	0	0
下気道感染	4 (1.5)	0	0	0
脊髄圧迫	3 (1.1)	1 (0.8)	0	0
低カルシウム血症	4 (1.5)	0	0	0
頭痛	4 (1.5)	0	0	0
発熱	3 (1.1)	1 (0.8)	0	0
嘔吐	4 (1.5)	0	0	0
癌疼痛	3 (1.1)	0	3 (10.0)	0
急性呼吸不全	2 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中尿酸増加	2 (0.8)	1 (0.8)	0	0
高カルシウム血症	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (3.3)	0
心筋梗塞	2 (0.8)	1 (0.8)	0	0
体重減少	2 (0.8)	1 (0.8)	0	0
低血圧	3 (1.1)	0	0	0
尿路感染	3 (1.1)	0	0	0
背部痛	3 (1.1)	0	0	0
肺感染	3 (1.1)	0	1 (3.3)	0
痙攣	3 (1.1)	0	1 (3.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	2 (0.8)	0	1 (3.3)	0
下痢	2 (0.8)	0	0	0
会陰膿瘍	2 (0.8)	0	0	0
気管支炎	2 (0.8)	0	0	0
菌血症	2 (0.8)	0	0	0
死亡	2 (0.8)	0	0	0
上腹部痛	2 (0.8)	0	0	0
心肺停止	2 (0.8)	0	0	0
心房細動	2 (0.8)	0	0	0
声帯麻痺	2 (0.8)	0	0	0
胆嚢炎	2 (0.8)	0	0	0
腸壁気腫症	2 (0.8)	0	0	0

表 2.7.4-46 レンバチニブ群における発現が 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上の重篤な有害事象（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）（続き）

	全体集団		日本人集団	
MedDRA PT	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)	レンバチニブ群 (N=30) n (%)	プラセボ群 (N=10) n (%)
頭蓋内腫瘍出血	2 (0.8)	0	1 (3.3)	0
脳血管発作	2 (0.8)	0	0	0
浮動性めまい	2 (0.8)	0	0	0
変形性関節症	2 (0.8)	0	0	0
無力症	2 (0.8)	0	0	0
膵炎	2 (0.8)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
リパーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
肝機能異常	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
肝不全	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
紅斑	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
食欲減退	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
虫垂炎	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
椎間板炎	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
鼻出血	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
不全単麻痺	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.3 を引用）

表 2.7.4-47 レンバチニブ群における発現が 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上の重篤な副作用（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
MedDRA PT	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)	レンバチニブ群 (N=30) n (%)	プラセボ群 (N=10) n (%)
重篤な副作用	81 (31.0)	8 (6.1)	7 (23.3)	0
高血圧	9 (3.4)	0	1 (3.3)	0
肺炎	6 (2.3)	0	2 (6.7)	0
肺塞栓症	4 (1.5)	2 (1.5)	0	0
頭痛	4 (1.5)	0	0	0
嘔吐	4 (1.5)	0	0	0
下気道感染	3 (1.1)	0	0	0
全身健康状態低下	3 (1.1)	0	0	0
脱水	3 (1.1)	0	1 (3.3)	0
胃腸炎	2 (0.8)	0	1 (3.3)	0
下痢	2 (0.8)	0	0	0
急性腎不全	2 (0.8)	0	0	0
死亡	2 (0.8)	0	0	0
低血圧	2 (0.8)	0	0	0
敗血症	2 (0.8)	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
高カルシウム血症	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
食欲減退	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
椎間板炎	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0
鼻出血	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.4 を引用）

(2)オープンラベル期

2 例以上に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）を表 2.7.4-48 に，副作用を表 2.7.4-49 に示した。

重篤な有害事象は，全体で 50.5%（55/109 例）に発現した。発現頻度の高かった（3 例以上に発現した）重篤な有害事象は，肺炎（4 例），心房細動，腹痛及び悪性胸水（各 3 例）であった。

重篤な副作用は，全体で 25.7%（28/109 例）に発現した。発現頻度の高かった（2 例以上に発現した）重篤な副作用は，腹痛，食欲減退，悪性胸水及び脳血管発作（各 2 例）であった。

表 2.7.4-48 2 例以上に発現した重篤な有害事象
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

MedDRA PT	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
重篤な有害事象	49 (59.8)	6 (22.2)	55 (50.5)
肺炎	4 (4.9)	0	4 (3.7)
心房細動	3 (3.7)	0	3 (2.8)
腹痛	3 (3.7)	0	3 (2.8)
悪性胸水	3 (3.7)	0	3 (2.8)
死亡	2 (2.4)	0	2 (1.8)
食欲減退	1 (1.2)	1 (3.7)	2 (1.8)
転移部痛	2 (2.4)	0	2 (1.8)
脳血管発作	2 (2.4)	0	2 (1.8)
呼吸困難	1 (1.2)	1 (3.7)	2 (1.8)
喀血	2 (2.4)	0	2 (1.8)
呼吸窮迫	2 (2.4)	0	2 (1.8)
呼吸不全	2 (2.4)	0	2 (1.8)
高血圧クリーゼ	2 (2.4)	0	2 (1.8)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（表 2.7.6.17-42 を引用）

表 2.7.4-49 2 例以上に発現した重篤な副作用
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

MedDRA PT	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
重篤な副作用	25 (30.5)	3 (11.1)	28 (25.7)
腹痛	2 (2.4)	0	2 (1.8)
食欲減退	1 (1.2)	1 (3.7)	2 (1.8)
悪性胸水	2 (2.4)	0	2 (1.8)
脳血管発作	2 (2.4)	0	2 (1.8)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（表 2.7.6.17-43 を引用）

2.7.4.2.1.7.2 甲状腺癌合計

甲状腺癌合計で 3 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-50 に示した。

重篤な有害事象は 52.9%（276/522 例）に発現した。発現頻度の高かった（2%以上に発現した）重篤な有害事象は，肺炎（3.8%），脱水（2.9%），高血圧（2.5%），肺塞栓症（2.3%）及び食欲減退（2.1%）であった。

表 2.7.4-50 3 例以上に発現した重篤な有害事象（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	DTC (N=450) n (%)	MTC (N=63) n (%)	ATC (N=9) n (%)	甲状腺癌合計 (N=522) n (%)
重篤な有害事象	226 (50.2)	45 (71.4)	5 (55.6)	276 (52.9)
肺炎	15 (3.3)	4 (6.3)	1 (11.1)	20 (3.8)
脱水	12 (2.7)	3 (4.8)	0	15 (2.9)
高血圧	12 (2.7)	1 (1.6)	0	13 (2.5)
肺塞栓症	9 (2.0)	3 (4.8)	0	12 (2.3)
食欲減退	5 (1.1)	4 (6.3)	2 (22.2)	11 (2.1)
低血圧	8 (1.8)	1 (1.6)	0	9 (1.7)
悪性胸水	8 (1.8)	0	0	8 (1.5)
全身健康状態低下	7 (1.6)	1 (1.6)	0	8 (1.5)
急性腎不全	6 (1.3)	1 (1.6)	0	7 (1.3)
呼吸困難	5 (1.1)	2 (3.2)	0	7 (1.3)
心房細動	6 (1.3)	1 (1.6)	0	7 (1.3)
肺感染	4 (0.9)	2 (3.2)	1 (11.1)	7 (1.3)
下痢	3 (0.7)	3 (4.8)	0	6 (1.1)
敗血症	5 (1.1)	0	1 (11.1)	6 (1.1)
腹痛	3 (0.7)	3 (4.8)	0	6 (1.1)
嘔吐	5 (1.1)	1 (1.6)	0	6 (1.1)
胃腸炎	4 (0.9)	1 (1.6)	0	5 (1.0)
下気道感染	4 (0.9)	1 (1.6)	0	5 (1.0)
低カルシウム血症	5 (1.1)	0	0	5 (1.0)
背部痛	5 (1.1)	0	0	5 (1.0)
無力症	5 (1.1)	0	0	5 (1.0)
嚥下障害	4 (0.9)	1 (1.6)	0	5 (1.0)
膵炎	3 (0.7)	2 (3.2)	0	5 (1.0)
気管支炎	3 (0.7)	1 (1.6)	0	4 (0.8)
胸水	2 (0.4)	1 (1.6)	1 (11.1)	4 (0.8)
高カルシウム血症	3 (0.7)	1 (1.6)	0	4 (0.8)
死亡	4 (0.9)	0	0	4 (0.8)
体重減少	3 (0.7)	1 (1.6)	0	4 (0.8)
胆嚢炎	4 (0.9)	0	0	4 (0.8)
転移部痛	4 (0.9)	0	0	4 (0.8)
頭痛	4 (0.9)	0	0	4 (0.8)
脳血管発作	4 (0.9)	0	0	4 (0.8)
関節痛	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
癌疼痛	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
気胸	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
急性呼吸不全	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
血中尿酸増加	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
呼吸窮迫	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)

表 2.7.4-50 3 例以上に発現した重篤な有害事象（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA PT	DTC (N=450) n (%)	MTC (N=63) n (%)	ATC (N=9) n (%)	甲状腺癌合計 (N=522) n (%)
呼吸不全	2 (0.4)	1 (1.6)	0	3 (0.6)
心不全	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
心房粗動	2 (0.4)	1 (1.6)	0	3 (0.6)
脊髄圧迫	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
頭蓋内腫瘍出血	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
尿路感染	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
発熱	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
喀血	2 (0.4)	1 (1.6)	0	3 (0.6)
痙攣	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.3 を引用）

2.7.4.2.1.7.3 DTC 以外の単剤合計

3 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-51 に示した。

DTC 以外の単剤合計において重篤な有害事象は 47.9%（314 /656 例）に発現した。発現頻度の高かった（発現率 2%以上の）重篤な有害事象は，腹痛（3.2%），脱水（2.9%），嘔吐（2.9%），高血圧（2.7%），悪心（2.7%），肺塞栓症（2.6%）及び下痢（2.1%）であった。

表 2.7.4-51 3 例以上に発現した重篤な有害事象（DTC 以外の単剤合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	(N=656) n (%)
重篤な有害事象	314 (47.9)
腹痛	21 (3.2)
脱水	19 (2.9)
嘔吐	19 (2.9)
高血圧	18 (2.7)
悪心	18 (2.7)
肺塞栓症	17 (2.6)
下痢	14 (2.1)
全身健康状態低下	12 (1.8)
肺炎	12 (1.8)
呼吸困難	9 (1.4)
低血圧	9 (1.4)
急性腎不全	9 (1.4)
無力症	8 (1.2)
痙攣	8 (1.2)
食欲減退	8 (1.2)
精神状態変化	8 (1.2)
発熱	8 (1.2)
胆嚢炎	7 (1.1)
錯乱状態	7 (1.1)
便秘	7 (1.1)
疾患進行	7 (1.1)
胸水	7 (1.1)
小腸閉塞	7 (1.1)

表 2.7.4-51 3 例以上に発現した重篤な有害事象（DTC 以外の単剤合計，安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA PT	(N=656) n (%)
疲労	6 (0.9)
頭痛	6 (0.9)
膵炎	6 (0.9)
腎不全	6 (0.9)
蜂巣炎	5 (0.8)
脳血管発作	5 (0.8)
大腸炎	4 (0.6)
深部静脈血栓症	4 (0.6)
低カリウム血症	4 (0.6)
甲状腺機能低下症	4 (0.6)
イレウス	4 (0.6)
敗血症	4 (0.6)
頻脈	4 (0.6)
腫瘍出血	4 (0.6)
尿路感染	4 (0.6)
うっ血性心不全	3 (0.5)
心肺不全	3 (0.5)
駆出率減少	3 (0.5)
女性生殖器瘻	3 (0.5)
低ナトリウム血症	3 (0.5)
腸閉塞	3 (0.5)
腸管穿孔	3 (0.5)
下気道感染	3 (0.5)
肺感染	3 (0.5)
中枢神経系転移	3 (0.5)
心筋梗塞	3 (0.5)
直腸出血	3 (0.5)
脊髄圧迫	3 (0.5)
失神	3 (0.5)
血小板減少症	3 (0.5)
創傷感染	3 (0.5)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 8.2.3 を引用）

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象
2.7.4.2.1.8.1 中止に至った有害事象
2.7.4.2.1.8.1.1 国際共同 303 試験

(1)無作為化期

中止に至った有害事象のうち，レンバチニブ群での発現が全体で 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上の事象を表 2.7.4-52 に示した。

全体において，中止に至った有害事象はレンバチニブ群（16.5%，43/261 例）でプラセボ群（4.6%，6/131 例）よりも多く認められた。レンバチニブ群において，2 例以上で認められた中止に至った有害事象は，高血圧及び無力症（各 3 例）並びに死亡，急性腎不全，蛋白尿及び敗血症（各 2 例）であった。

日本人集団における中止に至った有害事象は，レンバチニブ群の椎間板炎（1 例）のみであった。

表 2.7.4-52 レンバチニブ群での発現が全体で 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上の中止に至った有害事象（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
MedDRA PT	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)	レンバチニブ群 (N=30) n (%)	プラセボ群 (N=10) n (%)
中止に至った有害事象	43 (16.5)	6 (4.6)	1 (3.3)	0
高血圧	3 (1.1)	0	0	0
無力症	3 (1.1)	0	0	0
急性腎不全	2 (0.8)	0	0	0
死亡	2 (0.8)	0	0	0
蛋白尿	2 (0.8)	0	0	0
敗血症	2 (0.8)	0	0	0
椎間板炎	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.5 を引用）

(2)オープンラベル期

中止に至った有害事象を表 2.7.4-53 に示した。

中止に至った有害事象は 19.3%（21/109 例）に発現した。ほとんどの中止に至った有害事象は，各 1 例の発現であり，2 例以上に発現したのは，無力症，死亡及び全身健康状態低下（各 2 例）であった。

表 2.7.4-53 中止に至った有害事象（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

MedDRA PT	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
中止に至った有害事象	19 (23.2)	2 (7.4)	21 (19.3)
無力症	2 (2.4)	0	2 (1.8)
死亡	2 (2.4)	0	2 (1.8)
全身健康状態低下	2 (2.4)	0	2 (1.8)
心臓内血栓	1 (1.2)	0	1 (0.9)
憩室穿孔	1 (1.2)	0	1 (0.9)
嚥下障害	1 (1.2)	0	1 (0.9)
腸管膿瘍	1 (1.2)	0	1 (0.9)
蓄膿	1 (1.2)	0	1 (0.9)
リンパ節感染	0	1 (3.7)	1 (0.9)
骨髄炎	1 (1.2)	0	1 (0.9)
心電図 T 波逆転	0	1 (3.7)	1 (0.9)
関節痛	1 (1.2)	0	1 (0.9)
軟部組織壊死	1 (1.2)	0	1 (0.9)
頭蓋内腫瘍出血	1 (1.2)	0	1 (0.9)
転移部痛	1 (1.2)	0	1 (0.9)
失語症	1 (1.2)	0	1 (0.9)

表 2.7.4-53 中止に至った有害事象
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）（続き）

MedDRA PT	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
脳血管発作	1 (1.2)	0	1 (0.9)
認知症	1 (1.2)	0	1 (0.9)
片麻痺	1 (1.2)	0	1 (0.9)
浸透圧性脱髄症候群	1 (1.2)	0	1 (0.9)
脊髄虚血	1 (1.2)	0	1 (0.9)
くも膜下出血	1 (1.2)	0	1 (0.9)
労作性呼吸困難	1 (1.2)	0	1 (0.9)
呼吸窮迫	1 (1.2)	0	1 (0.9)
呼吸不全	1 (1.2)	0	1 (0.9)
動脈瘤破裂	1 (1.2)	0	1 (0.9)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（表 2.7.6.17-44 を引用）

2.7.4.2.1.8.1.2 甲状腺癌合計

2 例以上に発現した中止に至った有害事象を表 2.7.4-54 に示した。

甲状腺癌合計において，中止に至った有害事象は 19.7%（103/522 例）に発現した。発現頻度の高かった（3 例以上に発現した）中止に至った有害事象は，蛋白尿，無力症（各 6 例），高血圧（5 例），下痢，死亡，食欲減退（各 4 例），悪性胸水，全身健康状態低下，体重減少，肺塞栓症（各 3 例）であった。

表 2.7.4-54 2 例以上に発現した中止に至った有害事象（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	DTC (N=450) n (%)	MTC (N=63) n (%)	ATC (N=9) n (%)	甲状腺癌合計 (N=522) n (%)
中止に至った有害事象	82 (18.2)	21 (33.3)	0	103 (19.7)
蛋白尿	6 (1.3)	0	0	6 (1.1)
無力症	5 (1.1)	1 (1.6)	0	6 (1.1)
高血圧	4 (0.9)	1 (1.6)	0	5 (1.0)
下痢	2 (0.4)	2 (3.2)	0	4 (0.8)
死亡	4 (0.9)	0	0	4 (0.8)
食欲減退	1 (0.2)	3 (4.8)	0	4 (0.8)
悪性胸水	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
全身健康状態低下	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
体重減少	0	3 (4.8)	0	3 (0.6)
肺塞栓症	3 (0.7)	0	0	3 (0.6)
悪心	1 (0.2)	1 (1.6)	0	2 (0.4)
急性呼吸不全	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
急性腎不全	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
深部静脈血栓症	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
頭蓋内腫瘍出血	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
脳血管発作	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
敗血症	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
肺炎	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
皮膚潰瘍	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
腹痛	1 (0.2)	1 (1.6)	0	2 (0.4)
嘔吐	1 (0.2)	1 (1.6)	0	2 (0.4)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.4 を引用）

2.7.4.2.1.8.1.3 DTC 以外の単剤合計

2 例以上に発現した中止に至った有害事象を表 2.7.4-55 に示した。

DTC 以外の単剤合計において，中止に至った有害事象は 25.6%（168/656 例）に発現した。発現頻度の高かった（5 例以上に発現した）中止に至った有害事象は，疲労（22 例），高血圧（12 例），無力症，蛋白尿（各 7 例），食欲減退，呼吸困難，肺塞栓症，体重減少（各 6 例）及び全身健康状態低下（5 例）であった。

表 2.7.4-55 2 例以上に発現した中止に至った有害事象
（DTC 以外の単剤合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	(N=656) n (%)
中止に至った有害事象	168 (25.6)
疲労	22 (3.4)
高血圧	12 (1.8)
無力症	7 (1.1)
蛋白尿	7 (1.1)
食欲減退	6 (0.9)
呼吸困難	6 (0.9)
肺塞栓症	6 (0.9)
体重減少	6 (0.9)
全身健康状態低下	5 (0.8)
下痢	4 (0.6)
低カリウム血症	4 (0.6)
精神状態変化	4 (0.6)
嘔吐	4 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5)
低ナトリウム血症	3 (0.5)
筋力低下	3 (0.5)
悪心	3 (0.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.5)
敗血症	3 (0.5)
腫瘍出血	3 (0.5)
腹痛	2 (0.3)
脳血管発作	2 (0.3)
便秘	2 (0.3)
深部静脈血栓症	2 (0.3)
発声障害	2 (0.3)
女性生殖器瘻	2 (0.3)
頭痛	2 (0.3)
不全片麻痺	2 (0.3)
甲状腺機能低下症	2 (0.3)
悪性新生物進行	2 (0.3)
中枢神経系転移	2 (0.3)
筋骨格系胸痛	2 (0.3)
直腸穿孔	2 (0.3)
小腸閉塞	2 (0.3)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 6.1.3 を引用）

2.7.4.2.1.8.2 休薬又は減量に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.2.1 休薬・減量基準

国際共同 303 試験，国内 208 試験及び外国 201 試験における休薬・減量基準を表 2.7.4-56 に示した。

Grade 2 の副作用発現時，治験担当医師又は被験者により忍容性がないと判断された場合には，外国 201 試験では初回発現時は休薬のみで 2 回目の発現時から減量としたが，国際共同 303 試

験及び国内 208 試験では初回発現時から減量とした。Grade 3 の副作用発現時には 3 試験とも減量することとした。Grade 2 又は 3 の副作用の回復による投与再開の定義は 3 試験で同様に「Grade 0 – 1 又はベースライン時の Grade への回復」と設定していた。Grade 4 の副作用発現時には，外国 201 試験では 14 mg QD に減量して再開することとしたが，国際共同 303 試験及び国内 208 試験では中止することとした。高血圧の場合は 3 試験とも休薬・減量の前に最大限の降圧療法を行う規定とし，国際共同 303 試験及び国内 208 試験では収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上の場合に休薬し減量して再開としたが，外国 201 試験では収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上の場合に休薬し減量して再開することとした。

表 2.7.4-56 休薬・減量基準（国際共同 303 試験，国内 208 試験，外国 201 試験）

基準	国際共同 303 試験及び国内 208 試験	外国 201 試験
忍容性のない[a] Grade 2 の副作用	Grade 0 – 1 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，1 段階減量して再開 （高血圧の場合を除く）	初回発現時：Grade 0-1 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，24 mg で再開 2 回目：Grade 0-1 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，20 mg で再開 3 回目：Grade 0-1 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，14 mg で再開 4 回目：治験依頼者と協議
Grade 3 の副作用	Grade 0 – 1 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，1 段階減量して再開 （高血圧の場合を除く）	初回発現時：Grade 0-1 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，20 mg で再開 2 回目：Grade 0-1 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，14 mg で再開 3 回目：治験依頼者と協議
Grade 4 の副作用	中止 （生命を脅かすおそれのない臨床検査値異常の場合は Grade 3 の基準に従う）	初回発現時：Grade 0-1 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，14 mg で再開 2 回目：治験依頼者と協議
高血圧の場合（副作用）	降圧療法を実施し，最大限の降圧療法にもかかわらず 160/100 mmHg 以上の場合，150/95 mmHg 以下となるまで休薬し，1 段階減量して再開	規定なし （最大限の降圧療法を行ったにもかかわらず 140/90 mmHg を超えた場合に Grade 3 と規定した）
用量段階	24 mg，20 mg，14 mg，10 mg，治験依頼者と協議	24 mg，20 mg，14 mg，治験依頼者と協議

a: 被験者又は治験担当医師によって忍容性がないと判断された場合

2.7.4.2.1.8.2.2 国際共同 303 試験

(1)無作為化期

休薬又は減量に至った有害事象のうち全体又は日本人集団においてレンバチニブ群で発現率が 5%以上の有害事象を表 2.7.4-57 に示した。

全体において，休薬又は減量に至った有害事象は，レンバチニブ群（89.3%，233/261 例）でプラセボ群（19.1%，25/131 例）よりも多く認められた。レンバチニブ群において発現頻度の高かった（発現率 10%以上の）休薬又は減量に至った有害事象は，下痢（22.6%），高血圧（19.9%），蛋白尿（18.8%），食欲減退（18.0%），悪心（13.8%），体重減少（13.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（12.3%）及び無力症（10.0%）であった。

日本人集団においても休薬又は減量に至った有害事象はレンバチニブ群（93.3%，28/30 例）でプラセボ群（30.0%，3/10 例）よりも多く認められた。休薬又は減量に至った有害事象のうち，レンバチニブ群での発現率が日本人集団において全体よりも 10%以上高かった事象は，高血圧（日本人集団 36.7%及び全体 19.9%），食欲減退（33.3%及び 18.0%），蛋白尿（36.7%及び 18.8%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（40.0%及び 12.3%），疲労（23.3%及び 9.2%）及び血小

板数減少（16.7%及び 2.3%）であった。

レンバチニブ群において，有害事象により休薬又は減量に至った症例数は日本人集団で多かったが，中止に至った症例数（日本人集団 3.3%及び全体 16.5%）は多くなかったことから，多くの有害事象は休薬及び減量で管理可能であると考えられた。

表 2.7.4-57 全体又は日本人集団のレンバチニブ群で発現率 5%以上の休薬又は減量に至った有害事象（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
MedDRA PT	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)	レンバチニブ群 (N=30) n (%)	プラセボ群 (N=10) n (%)
休薬又は減量に至った有害事象	233 (89.3)	25 (19.1)	28 (93.3)	3 (30.0)
下痢	59 (22.6)	0	5 (16.7)	0
高血圧	52 (19.9)	1 (0.8)	11 (36.7)	0
食欲減退	47 (18.0)	2 (1.5)	10 (33.3)	0
蛋白尿	49 (18.8)	0	11 (36.7)	0
悪心	36 (13.8)	3 (2.3)	1 (3.3)	0
体重減少	35 (13.4)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	32 (12.3)	0	12 (40.0)	0
無力症	26 (10.0)	2 (1.5)	0	0
疲労	24 (9.2)	1 (0.8)	7 (23.3)	1 (10.0)
口内炎	22 (8.4)	0	1 (3.3)	0
嘔吐	21 (8.0)	0	2 (6.7)	0
頭痛	14 (5.4)	1 (0.8)	0	0
関節痛	13 (5.0)	0	2 (6.7)	0
脱水	9 (3.4)	0	3 (10.0)	0
肺炎	8 (3.1)	1 (0.8)	3 (10.0)	1 (10.0)
血小板減少症	7 (2.7)	1 (0.8)	5 (16.7)	1 (10.0)
血小板数減少	6 (2.3)	0	5 (16.7)	0
末梢性浮腫	5 (1.9)	1 (0.8)	3 (10.0)	0
アミラーゼ増加	4 (1.5)	1 (0.8)	2 (6.7)	1 (10.0)
倦怠感	5 (1.9)	0	2 (6.7)	0
リパーゼ増加	3 (1.1)	0	2 (6.7)	0
肝機能異常	2 (0.8)	0	2 (6.7)	0
顔面浮腫	2 (0.8)	0	2 (6.7)	0

MedDRA Version 16.1

各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.6 を引用）

(2)オープンラベル期

2 例以上に発現した休薬又は減量に至った有害事象を表 2.7.4-58 に示した。

休薬又は減量に至った有害事象は，全体で 70.6%（77/109 例）に発現した。発現率の高かった（全体で 10%以上に発現した）休薬又は減量に至った有害事象は，高血圧（12.8%），疲労（11.9%），蛋白尿（11.0%），下痢（11.0%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（10.1%）であった。

表 2.7.4-58 2 例以上に発現した休薬又は減量に至った有害事象
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

MedDRA PT	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
休薬又は減量に至った有害事象	65 (79.3)	12 (44.4)	77 (70.6)
高血圧	12 (14.6)	2 (7.4)	14 (12.8)
疲労	10 (12.2)	3 (11.1)	13 (11.9)
蛋白尿	11 (13.4)	1 (3.7)	12 (11.0)
下痢	11 (13.4)	1 (3.7)	12 (11.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (11.0)	2 (7.4)	11 (10.1)
無力症	7 (8.5)	3 (11.1)	10 (9.2)
体重減少	8 (9.8)	2 (7.4)	10 (9.2)
悪心	5 (6.1)	1 (3.7)	6 (5.5)
口内炎	4 (4.9)	2 (7.4)	6 (5.5)
血小板減少症	5 (6.1)	0	5 (4.6)
食欲減退	3 (3.7)	2 (7.4)	5 (4.6)
嘔吐	4 (4.9)	0	4 (3.7)
舌痛	2 (2.4)	0	2 (1.8)
全身健康状態低下	2 (2.4)	0	2 (1.8)
胆石症	2 (2.4)	0	2 (1.8)
肺炎	2 (2.4)	0	2 (1.8)
アミラーゼ増加	2 (2.4)	0	2 (1.8)
駆出率減少	2 (2.4)	0	2 (1.8)
好中球数減少	2 (2.4)	0	2 (1.8)
低ナトリウム血症	2 (2.4)	0	2 (1.8)
筋骨格痛	2 (2.4)	0	2 (1.8)
悪性胸水	2 (2.4)	0	2 (1.8)
浮動性めまい	1 (1.2)	1 (3.7)	2 (1.8)
血尿	2 (2.4)	0	2 (1.8)
発疹	1 (1.2)	1 (3.7)	2 (1.8)
低血圧	2 (2.4)	0	2 (1.8)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（表 2.7.6.17-45 を引用）

2.7.4.2.1.8.2.3 甲状腺癌合計

甲状腺癌合計で 5%以上に発現した休薬又は減量に至った有害事象を表 2.7.4-59 に示した。

甲状腺癌合計において，休薬又は減量に至った有害事象は 85.2%（445/522 例）に発現した。発現頻度の高かった（発現率 10%以上の）休薬又は減量に至った有害事象は，下痢（20.5%），高血圧（18.6%），蛋白尿（18.4%），食欲減退（14.0%），体重減少（14.0%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（12.6%），疲労（12.3%）及び悪心（11.1%）であった。

表 2.7.4-59 甲状腺癌合計で 5%以上に発現した休薬又は減量に至った有害事象
（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	DTC (N=450) n (%)	MTC (N=63) n (%)	ATC (N=9) n (%)	甲状腺癌合計 (N=522) n (%)
休薬又は減量に至った有害事象	382 (84.9)	55 (87.3)	8 (88.9)	445 (85.2)
下痢	88 (19.6)	18 (28.6)	1 (11.1)	107 (20.5)
高血圧	89 (19.8)	6 (9.5)	2 (22.2)	97 (18.6)
蛋白尿	81 (18.0)	14 (22.2)	1 (11.1)	96 (18.4)
食欲減退	60 (13.3)	9 (14.3)	4 (44.4)	73 (14.0)
体重減少	63 (14.0)	10 (15.9)	0	73 (14.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	56 (12.4)	9 (14.3)	1 (11.1)	66 (12.6)
疲労	54 (12.0)	8 (12.7)	2 (22.2)	64 (12.3)
悪心	49 (10.9)	8 (12.7)	1 (11.1)	58 (11.1)
無力症	42 (9.3)	2 (3.2)	0	44 (8.4)
嘔吐	33 (7.3)	7 (11.1)	0	40 (7.7)
口内炎	31 (6.9)	0	0	31 (5.9)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.7 を引用）

2.7.4.2.1.8.2.4 DTC 以外の単剤合計

1%以上に発現した休薬又は減量に至った有害事象を表 2.7.4-60 に示した。

DTC 以外の単剤合計において休薬又は減量に至った有害事象は 61.6%（404/656 例）に発現した。発現頻度の高かった（発現率 5%以上の）休薬又は減量に至った有害事象は，高血圧（14.2%），疲労（11.9%），蛋白尿（11.6%），下痢（8.5%），悪心（6.6%），嘔吐（6.4%）及び食欲減退（5.5%）であった。

表 2.7.4-60 1%以上に発現した休薬又は減量に至った有害事象
（DTC 以外の単剤合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	(N=656) n (%)
休薬又は減量に至った有害事象	404 (61.6)
高血圧	93 (14.2)
疲労	78 (11.9)
蛋白尿	76 (11.6)
下痢	56 (8.5)
悪心	43 (6.6)
嘔吐	42 (6.4)
食欲減退	36 (5.5)
腹痛	30 (4.6)
口内炎	29 (4.4)
体重減少	27 (4.1)
無力症	23 (3.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	23 (3.5)
脱水	19 (2.9)
頭痛	19 (2.9)
上腹部痛	16 (2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (2.3)
血小板減少症	14 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (1.8)
甲状腺機能低下症	11 (1.7)
リパーゼ増加	10 (1.5)
呼吸困難	8 (1.2)
肺炎	8 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (1.1)
血中クレアチニン増加	7 (1.1)
発熱	7 (1.1)

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 6.4.3 を引用）

2.7.4.2.1.9 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として，国際共同 303 試験において，高血圧事象，蛋白尿事象，動脈血栓塞栓事象，静脈血栓塞栓事象，可逆性後白質脳症症候群，腎関連事象及び肝関連事象について検討した。また，甲状腺癌合計において上記事象に加えて，消化管穿孔及び消化管瘻事象，QTc 延長，駆出率減少，低カルシウム血症事象，出血事象，手掌・足底発赤知覚不全症候群事象及び血小板減少についても検討した。それぞれの注目すべき有害事象の集計に用いた MedDRA PT については，付録 2.7.4–19 に示した。

2.7.4.2.1.9.1 注目すべき有害事象の概要

(1)国際共同 303 試験（無作為化期）

注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-61 に示した。

全体において，高血圧事象，蛋白尿事象，動脈血栓塞栓事象，腎関連事象及び肝関連事象の発現は，レンバチニブ群において全 Grade，Grade 3 以上ともにプラセボ群より多かった。静脈血栓塞栓事象は，全 Grade では大きな違いはなかったが，Grade 3 以上はレンバチニブ群でプラセボ群より高かった。可逆性後白質脳症症候群はレンバチニブ群において 1 例に認められた。

日本人集団において，高血圧事象，蛋白尿事象，腎関連事象及び肝関連事象はレンバチニブ群のみに認められた。Grade 3 以上の腎関連事象の発現はなかった。動脈血栓塞栓事象は各群 1 例のみの発現であったが，レンバチニブ群の 1 例は Grade 3 の事象であった。日本人集団において静脈血栓塞栓事象及び可逆性後白質脳症症候群の発現はなかった。

表 2.7.4-61 注目すべき有害事象の概要
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	レンバチニブ群 (N=261) n (%)		プラセボ群 (N=131) n (%)		レンバチニブ群 (N=30) n (%)		プラセボ群 (N=10) n (%)	
注目すべき有害事象	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧事象	190 (72.8)	116 (44.4)	20 (15.3)	5 (3.8)	26 (86.7)	24 (80.0)	0	0
蛋白尿事象	84 (32.2)	26 (10.0)	4 (3.1)	0	19 (63.3)	6 (20.0)	0	0
動脈血栓塞栓事象	14 (5.4)	7 (2.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (10.0)	0
静脈血栓塞栓事象	14 (5.4)	10 (3.8)	6 (4.6)	2 (1.5)	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎関連事象	37 (14.2)	8 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	5 (16.7)	0	0	0
肝関連事象	65 (24.9)	12 (4.6)	5 (3.8)	1 (0.8)	16 (53.3)	4 (13.3)	0	0

各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
それぞれの注目すべき有害事象の詳細は付録 2.7.4–19 に示した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 43 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.7.1 を引用）

(2)甲状腺癌合計

注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-62 に示した。

甲状腺癌合計（522 例）に対し，MTC（63 例）及び ATC（9 例）の例数が少ないため，単純比較はできないものの，注目すべき有害事象のうち，MTC では蛋白尿事象（65.1%）及び出血事象（57.1%）の発現が甲状腺癌合計（それぞれ 39.7%及び 39.5%）に比べて高く，ATC では高血圧事象（100.0%，9/9 例），肝関連事象（77.8%，7/9 例）及び血小板減少（44.4%，4/9 例）の発現が甲状腺癌合計（それぞれ 70.1%，25.9%及び 13.2%）に比べて高かった。

表 2.7.4-62 注目すべき有害事象の概要（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）

	DTC (N=450) n (%)		MTC (N=63) n (%)		ATC (N=9) n (%)		甲状腺癌合計 (N=522) n (%)	
注目すべき有害事象	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧事象	321 (71.3)	167 (37.1)	36 (57.1)	7 (11.1)	9 (100.0)	2 (22.2)	366 (70.1)	176 (33.7)
蛋白尿事象	161 (35.8)	39 (8.7)	41 (65.1)	1 (1.6)	5 (55.6)	0	207 (39.7)	40 (7.7)
動脈血栓塞栓事象	24 (5.3)	14 (3.1)	1 (1.6)	0	0	0	25 (4.8)	14 (2.7)
静脈血栓塞栓事象	20 (4.4)	15 (3.3)	5 (7.9)	4 (6.3)	0	0	25 (4.8)	19 (3.6)
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
腎関連事象	52 (11.6)	10 (2.2)	7 (11.1)	2 (3.2)	1 (11.1)	0	60 (11.5)	12 (2.3)
肝関連事象	105 (23.3)	18 (4.0)	23 (36.5)	7 (11.1)	7 (77.8)	0	135 (25.9)	25 (4.8)
消化管穿孔及び消化管瘻事象	9 (2.0)	6 (1.3)	4 (6.3)	3 (4.8)	0	0	13 (2.5)	9 (1.7)
QTc 延長	32 (7.1)	7 (1.6)	4 (6.3)	0	1 (11.1)	0	37 (7.1)	7 (1.3)
駆出率減少	17 (3.8)	3 (0.7)	4 (6.3)	0	0	0	21 (4.0)	3 (0.6)
低カルシウム血症事象	54 (12.0)	19 (4.2)	14 (22.2)	2 (3.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	69 (13.2)	22 (4.2)
出血事象	167 (37.1)	10 (2.2)	36 (57.1)	1 (1.6)	3 (33.3)	0	206 (39.5)	11 (2.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群事象	150 (33.3)	13 (2.9)	19 (30.2)	2 (3.2)	4 (44.4)	0	173 (33.1)	15 (2.9)
血小板減少	55 (12.2)	9 (2.0)	10 (15.9)	0	4 (44.4)	2 (22.2)	69 (13.2)	11 (2.1)

各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
それぞれの注目すべき有害事象の詳細は付録 2.7.4–19 に示した。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.1，Table 2.2.9.1～Table 2.2.9.7 及び Table 2.2.9.9～Table 2.2.9.12 を引用）

2.7.4.2.1.9.2 高血圧事象

(1)国際共同 303 試験（無作為化期）

高血圧事象の PT 別の発現率を表 2.7.4-63 に，Grade，初発までの期間及び処置を表 2.7.4-64 に，測定値のシフトテーブルを表 2.7.4-65（全体）及び表 2.7.4-66（日本人集団）に示した。

レンバチニブ群では高血圧事象は 72.8%（190/261 例）に，Grade 3 以上は 44.4%（116/261 例）に発現した。Grade 4 の高血圧事象は 1 例にみられた。一方，プラセボ群では高血圧事象は 15.3%（20/131 例），Grade 3 は 3.8%（5/131 例）に発現し，Grade 4 の発現はなかった。高血圧事象の初発までの期間の中央値は，レンバチニブ群で 2.3 週，プラセボ群で 5.1 週であった。レンバチニブ群において，高血圧事象による減量は 13.4%，休薬は 13.0%であり，3 例（1.1%）が高血圧事象により中止した。プラセボ群において高血圧事象に対する処置を行った症例は少なく，休薬が 1 例（0.8%）のみであり，減量及び中止はなかった。レンバチニブ群の 67.8%，プラセボ群の 9.2%が高血圧事象に対して併用薬の投与を受けた。

バイタルサインの血圧値を用い，ベースラインから投与後の最悪値へのシフトテーブルを検討した。Grade 1（収縮期血圧 120 – 139 mmHg 又は拡張期血圧 80 – 89 mmHg），Grade 2（収縮期

血圧 140 – 159 mmHg 又は拡張期血圧 90 – 99 mmHg）及び Grade 3（収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上）に分類し，評価した。

Grade 0 から 3 への悪化はレンバチニブ群の 13.2%，プラセボ群の 0.8%にみられた。また，Grade 1 から 3 への悪化はレンバチニブ群の 24.9%，プラセボ群の 1.5%にみられた。

日本人集団のレンバチニブ群（30 例）において，高血圧事象は 26 例（86.7%），Grade 3 以上は 24 例（80.0%）に発現した。Grade 4 の発現はなかったが，Grade 3 の発現は全体に比べて高かった。また，高血圧事象の初発までの期間の中央値は 1.1 週と全体より短く，測定値のシフトテーブルを比較すると，Grade 0 から 3（全体 13.2%，日本人集団 23.3%）及び Grade 1 から 3（全体 24.9%，日本人集団 40.0%）への悪化が日本人集団で多かった。高血圧事象による中止例は認められなかったことから，日本人集団においては高血圧事象の発現が早く，減量に至るケースが多いものの，休薬，減量又は併用薬の投与により管理可能であった。

なお，重篤な高血圧事象はレンバチニブ群の 9 例に発現したが，プラセボ群では認められなかった。

表 2.7.4-63 注目すべき有害事象【高血圧事象：PT 別】
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	レンバチニブ群 (N=261) n (%)		プラセボ群 (N=131) n (%)		レンバチニブ群 (N=30) n (%)		プラセボ群 (N=10) n (%)	
MedDRA PT	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧事象	190 (72.8)	116 (44.4)	20 (15.3)	5 (3.8)	26 (86.7)	24 (80.0)	0	0
高血圧	181 (69.3)	112 (42.9)	19 (14.5)	5 (3.8)	26 (86.7)	24 (80.0)	0	0
血圧上昇	10 (3.8)	4 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧前症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 45 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.7.1 を引用）

表 2.7.4-64 注目すべき有害事象【高血圧事象：有害事象データ】
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	レンバチニブ群 (N=261)	プラセボ群 (N=131)	レンバチニブ群 (N=30)	プラセボ群 (N=10)
高血圧事象, n (%)	190 (72.8)	20 (15.3)	26 (86.7)	0
最大 Grade, n (%)				
Grade 1	17 (6.5)	1 (0.8)	0	0
Grade 2	57 (21.8)	14 (10.7)	2 (6.7)	0
Grade 3	115 (44.1)	5 (3.8)	24 (80.0)	0
Grade 4	1 (0.4)	0	0	0
初発までの期間 (週)				
中央値	2.3	5.1	1.1	–
Q1, Q3	1.4, 5.0	1.9, 14.4	0.4, 2.0	–
高血圧事象に対する処置, n (%)				
減量	35 (13.4)	0	11 (36.7)	–
休薬	34 (13.0)	1 (0.8)	2 (6.7)	–
中止	3 (1.1)	0	0	–
併用薬	177 (67.8)	12 (9.2)	26 (86.7)	–
降圧剤, n (%)				
カルシウム拮抗剤	133 (51.0)	12 (9.2)	24 (80.0)	0
ACE 阻害剤	100 (38.3)	16 (12.2)	12 (40.0)	0
β ブロッカー	53 (20.3)	19 (14.5)	4 (13.3)	0
利尿剤	67 (25.7)	12 (9.2)	2 (6.7)	0
アンジオテンシン II 拮抗剤	76 (29.1)	19 (14.5)	17 (56.7)	0
その他	42 (16.1)	1 (0.8)	2 (6.7)	0

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 46 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.7.6 を引用）

表 2.7.4-65 注目すべき有害事象【高血圧事象：測定値のシフトテーブル】
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団：全体集団）

	ベースライン時の Grade			
投与群 最大 Grade	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)
レンバチニブ群 (N=257)				
Grade 0	2 (0.8)	0	0	0
Grade 1	29 (11.3)	16 (6.2)	2 (0.8)	0
Grade 2	25 (9.7)	50 (19.5)	8 (3.1)	0
Grade 3	34 (13.2)	64 (24.9)	26 (10.1)	1 (0.4)
プラセボ群 (N=130)				
Grade 0	9 (6.9)	2 (1.5)	0	0
Grade 1	27 (20.8)	38 (29.2)	8 (6.2)	0
Grade 2	5 (3.8)	26 (20.0)	8 (6.2)	0
Grade 3	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (3.1)	0

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 47 を引用）

表 2.7.4-66 注目すべき有害事象【高血圧事象：測定値のシフトテーブル】
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団：日本人集団）

投与群 最大 Grade	ベースライン時の Grade			
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)
レンバチニブ群 (N=30)				
Grade 0	0	0	0	0
Grade 1	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0
Grade 2	2 (6.7)	5 (16.7)	0	0
Grade 3	7 (23.3)	12 (40.0)	0	0
プラセボ群 (N=10)				
Grade 0	2 (20.0)	0	0	0
Grade 1	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0
Grade 2	0	2 (20.0)	0	0
Grade 3	0	0	0	0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.9 を引用）

(2)甲状腺癌合計

高血圧事象の PT 別の発現率を表 2.7.4-67 に示した。

高血圧事象は，甲状腺癌合計において 70.1%（366/522 例），DTC で 71.3%（321/450 例），MTC で 57.1%（36/63 例），ATC で 100.0%（9/9 例），Grade 3 以上の高血圧事象は，甲状腺癌合計において 33.7%（176/522 例），DTC で 37.1%（167/450 例），MTC で 11.1%（7/63 例），ATC で 22.2%（2/9 例）に発現した。ATC において全例に高血圧事象が発現したが，例数が 9 例と少なく，Grade 3 以上の高血圧事象の発現は甲状腺癌合計よりも少なかった。

表 2.7.4-67 注目すべき有害事象【高血圧事象：PT 別】（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	DTC (N=450) n (%)		MTC (N=63) n (%)		ATC (N=9) n (%)		甲状腺癌合計 (N=522) n (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧事象	321 (71.3)	167 (37.1)	36 (57.1)	7 (11.1)	9 (100.0)	2 (22.2)	366 (70.1)	176 (33.7)
高血圧	308 (68.4)	160 (35.6)	34 (54.0)	7 (11.1)	9 (100.0)	2 (22.2)	351 (67.2)	169 (32.4)
血圧上昇	17 (3.8)	8 (1.8)	5 (7.9)	0	0	0	22 (4.2)	8 (1.5)
高血圧クリーゼ	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
拡張期血圧上昇	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
高血圧前症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.9.1 を引用）

2.7.4.2.1.9.3 蛋白尿事象

(1)国際共同 303 試験（無作為化期）

蛋白尿事象の PT 別の発現率を表 2.7.4-68 に，Grade，初発までの期間及び処置を表 2.7.4-69 に，測定値のシフトテーブルを表 2.7.4-70（全体）及び表 2.7.4-71（日本人集団）に示した。

レンバチニブ群において，蛋白尿事象は 32.2%（84/261 例）に，Grade 3 以上は 10.0%（26/261 例）に発現した。プラセボ群では，蛋白尿事象は 3.1%（4/131 例）であり，Grade 1 が 3 例，Grade 2 が 1 例であった。蛋白尿事象の初発までの中央値は，レンバチニブ群で 6.1 週，プラセボ群で 8.1 週であった。レンバチニブ群において，蛋白尿事象による減量は 10.7%，休薬は

16.1%であり，2 例（0.8%）が中止した。レンバチニブ群の 2 例が蛋白尿事象に対して併用薬の投与を受けた。プラセボ群において，治験薬の減量，休薬，中止又は併用薬の投与を受けた被験者はなかった。

尿検査データを用い，ベースラインから投与後の最悪値へのシフトテーブルを検討したところ，陰性から 3+又は 4+への悪化はレンバチニブ群の 12.8%，1.9%に認められた。また，±から 3+又は 4+への悪化はレンバチニブ群の 4.3%，1.6%にみられた。プラセボ群において，陰性から 3+又は 4+に悪化した被験者はなく，±から 3+に悪化した被験者は 1 例であった。

日本人集団のレンバチニブ群において，蛋白尿事象の発現は 63.3%（19/30 例），Grade 3 は 20.0%（6/30 例）であり，いずれも全体に比べて高かった。Grade 4 の発現はなかった。初発までの期間の中央値は 6.1 週であった。測定値のシフトテーブルを比較すると，陰性から 2+（全体 9.7%，日本人集団 20.0%）及び 3+（全体 12.8%，日本人集団 33.3%）への悪化が日本人集団で多いものの，中止例は全体の 2 例（0.8%）に対して日本人集団では認められていないことから，休薬又は減量により管理可能であった。

なお，重篤な蛋白尿事象の発現はなかった。

表 2.7.4-68 注目すべき有害事象【蛋白尿事象：PT 別】
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	レンバチニブ群 (N=261) n (%)		プラセボ群 (N=131) n (%)		レンバチニブ群 (N=30) n (%)		プラセボ群 (N=10) n (%)	
MedDRA PT	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
蛋白尿事象	84 (32.2)	26 (10.0)	4 (3.1)	0	19 (63.3)	6 (20.0)	0	0
蛋白尿	84 (32.2)	26 (10.0)	4 (3.1)	0	19 (63.3)	6 (20.0)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 48 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.7.1 を引用）

表 2.7.4-69 注目すべき有害事象【蛋白尿事象：有害事象データ】
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	レンバチニブ群 (N=261)	プラセボ群 (N=131)	レンバチニブ群 (N=30)	プラセボ群 (N=10)
蛋白尿事象, n (%)	84 (32.2)	4 (3.1)	19 (63.3)	0
最大 Grade, n (%)				
Grade 1	16 (6.1)	3 (2.3)	1 (3.3)	0
Grade 2	42 (16.1)	1 (0.8)	12 (40.0)	0
Grade 3	26 (10.0)	0	6 (20.0)	0
初発までの期間 (週)				
中央値	6.1	8.1	6.1	–
Q1, Q3	4.0, 15.6	3.1, 16.1	2.1, 10.1	–
蛋白尿事象に対する処置, n (%)				
減量	28 (10.7)	0	9 (30.0)	–
休薬	42 (16.1)	0	8 (26.7)	–
中止	2 (0.8)	0	0	–
併用薬	2 (0.8)	0	0	–

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 49 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.7.7 を引用）

表 2.7.4-70 注目すべき有害事象【蛋白尿事象：測定値のシフトテーブル】
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団：全体集団）

	ベースライン時の Grade			
投与群 最悪値	陰性 n (%)	± n (%)	1+ n (%)	2+ n (%)
レンバチニブ群 (N=258)				
陰性	29 (11.2)	2 (0.8)	0	0
±	43 (16.7)	10 (3.9)	2 (0.8)	0
1+	66 (25.6)	14 (5.4)	2 (0.8)	0
2+	25 (9.7)	5 (1.9)	2 (0.8)	0
3+	33 (12.8)	11 (4.3)	4 (1.6)	0
4+	5 (1.9)	4 (1.6)	1 (0.4)	0
プラセボ群 (N=130)				
陰性	51 (39.2)	1 (0.8)	0	0
±	25 (19.2)	20 (15.4)	2 (1.5)	0
1+	15 (11.5)	10 (7.7)	3 (2.3)	0
2+	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
3+	0	1 (0.8)	0	0
4+	0	0	0	0

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 50 を引用）

表 2.7.4-71 注目すべき有害事象【蛋白尿事象：測定値のシフトテーブル】
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団：日本人集団）

投与群 最悪値	ベースライン時の Grade 陰性 n (%)	± n (%)	1+ n (%)	2+ n (%)
レンバチニブ群 (N=30)				
陰性	1 (3.3)	0	0	0
±	5 (16.7)	0	0	0
1+	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0
2+	6 (20.0)	0	0	0
3+	10 (33.3)	1 (3.3)	0	0
4+	1 (3.3)	0	0	0
プラセボ群 (N=10)				
陰性	8 (80.0)	0	0	0
±	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
1+	0	0	0	0
2+	0	0	0	0
3+	0	0	0	0
4+	0	0	0	0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.10 を引用）

(2)甲状腺癌合計

蛋白尿事象の PT 別の発現率を表 2.7.4-72 に示した。

蛋白尿事象は，甲状腺癌合計において 39.7%（207/522 例），DTC で 35.8%（161/450 例），MTC で 65.1%（41/63 例），ATC で 55.6%（5/9 例），Grade 3 以上の蛋白尿事象は，甲状腺癌合計において 7.7%（40/522 例），DTC で 8.7%（39/450 例），MTC で 1.6%（1/63 例），ATC で 0%（0/9 例）に発現した。甲状腺癌合計に比較して，MTC で蛋白尿事象の発現がやや高かったが，Grade 3 以上の蛋白尿事象の発現は甲状腺癌合計よりも少なかった。

表 2.7.4-72 注目すべき有害事象【蛋白尿事象：PT 別】（甲状腺癌合計，安全性解析対象集団）

	DTC (N=450) n (%)		MTC (N=63) n (%)		ATC (N=9) n (%)		甲状腺癌合計 (N=522) n (%)	
MedDRA PT	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
蛋白尿事象	161 (35.8)	39 (8.7)	41 (65.1)	1 (1.6)	5 (55.6)	0	207 (39.7)	40 (7.7)
蛋白尿	161 (35.8)	39 (8.7)	40 (63.5)	1 (1.6)	5 (55.6)	0	206 (39.5)	40 (7.7)
尿中蛋白陽性	2 (0.4)	0	2 (3.2)	0	0	0	4 (0.8)	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.9.2 を引用）

2.7.4.2.1.9.4 動脈血栓塞栓事象

(1)国際共同 303 試験（無作為化期）

PT 別の動脈血栓塞栓事象を表 2.7.4-73 に，Grade，初発までの期間及び処置を表 2.7.4-74 に示した。

動脈血栓塞栓事象はレンバチニブ群の 5.4%（14/261 例），プラセボ群の 1.5%（2/131 例）に発現した。レンバチニブ群では，Grade 1 又は 2 の動脈血栓塞栓事象は 7 例（2.7%），Grade 3 は 5 例（1.9%）に発現した。レンバチニブ群の 2 例が動脈血栓塞栓事象により死亡した（Grade 5 の心筋梗塞，出血性卒中各 1 例，表 2.7.4-38 参照）。プラセボ群において，Grade 2 の動脈血栓塞栓事象 1 例，死亡（Grade 5）が 1 例（心筋梗塞）に発現した（表 2.7.4-38 参照）。動脈血栓塞栓事象の初発までの期間の中央値は，レンバチニブ群で 12.0 週，プラセボ群で 7.8 週であった。レンバチニブ群において，動脈血栓塞栓事象による休薬が 2.7%であり，減量例はなかった。4 例（1.5%）が動脈血栓塞栓事象により投与中止に至った。レンバチニブ群の 11 例（4.2%）が動脈血栓塞栓事象に対して併用薬の投与を受けた。プラセボ群において，動脈血栓塞栓事象による減量，休薬又は中止例はなく，1 例が併用薬の投与を受けた。

日本人集団において，動脈血栓塞栓事象はレンバチニブ群で 1 例（3.3%）に Grade 3 が，プラセボ群で 1 例（10.0%）に Grade 2 が発現した。レンバチニブ群の 1 例は，動脈血栓塞栓事象により休薬した。レンバチニブ群の 1 例（不全単麻痺）は，重篤な有害事象であった（表 2.7.4-46 参照）。

なお，レンバチニブ群の 9 例及びプラセボ群の 1 例が重篤な動脈血栓塞栓事象を発現した。

表 2.7.4-73 注目すべき有害事象【動脈血栓塞栓事象：PT 別】
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	レンバチニブ群 (N=261) n (%)		プラセボ群 (N=131) n (%)		レンバチニブ群 (N=30) n (%)		プラセボ群 (N=10) n (%)	
MedDRA PT	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
動脈血栓塞栓事象	14 (5.4)	7 (2.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (10.0)	0
心筋梗塞	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
脳血管発作	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
不全単麻痺	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
脾臓梗塞	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
脳虚血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
出血性卒中	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
不全麻痺	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
不全片麻痺	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
単麻痺	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (10.0)	0

MedDRA Version 16.1
各項目において，同一症例に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 55 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.7.1 を引用）

表 2.7.4-74 注目すべき有害事象【動脈血栓塞栓事象：有害事象データ】
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	レンバチニブ群 (N=261)	プラセボ群 (N=131)	レンバチニブ群 (N=30)	プラセボ群 (N=10)
動脈血栓塞栓事象, n (%)	14 (5.4)	2 (1.5)	1 (3.3)	1 (10.0)
最大 Grade, n (%)				
Grade 1	3 (1.1)	0	0	0
Grade 2	4 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (10.0)
Grade 3	5 (1.9)	0	1 (3.3)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	2 (0.8)	1 (0.8)	0	0
初発までの期間 (週)				
中央値	12.0	7.8	46.0	8.1
Q1, Q3	7.3, 26.7	7.4, 8.1	46.0, 46.0	8.1, 8.1
動脈血栓塞栓事象に対する処置, n (%)				
減量	0	0	0	0
休薬	7 (2.7)	0	1 (3.3)	0
中止	4 (1.5)	0	0	0
併用薬	11 (4.2)	1 (0.8)	1 (3.3)	1 (10.0)

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 56 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1.3.7.8 を引用）

(2)甲状腺癌合計

動脈血栓塞栓事象の PT 別の発現率を表 2.7.4-75 に示した。

動脈血栓塞栓事象は，甲状腺癌合計において 4.8%（25/522 例），DTC で 5.3%（24/450 例），MTC で 1.6%（1/63 例），ATC で 0%（0/9 例），Grade 3 以上の動脈血栓塞栓事象は，甲状腺癌合計において 2.7%（14/522 例），DTC で 3.1%（14/450 例），MTC で 0%（0/63 例），ATC で 0%（0/9 例）に発現した。甲状腺癌合計に比較して，DTC，MTC，ATC において全 Grade 及び Grade 3 以上の動脈血栓塞栓事象の発現が顕著に高くなることはなかった。