表 2.7.6.17-35　医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

	24 mg 群 (N=82)	20 mg 群 (N=27)	合計 (N=109)
PFS (ヵ月)			
中央値 (95%信頼区間)[a]	12.4 (8.3, NE)	NE (5.2, NE)	10.1 (8.3, NE)
25%点, 75%点	5.6, NE	5.3, NE	5.3, NE
PFS 率, % (95%信頼区間)[a]			
6 ヵ月	71.1 (59.2, 80.2)	63.3 (35.3, 81.8)	69.5 (58.7, 78.1)
12 ヵ月	50.8 (37.9, 62.3)	NE (NE, NE)	49.7 (37.4, 60.8)
18 ヵ月	47.6 (34.2, 59.9)	NE (NE, NE)	46.6 (33.7, 58.5)
イベント例, n (%)	34 (41.5)	6 (22.2)	40 (36.7)
進行	22 (26.8)	5 (18.5)	27 (24.8)
死亡	12 (14.6)	1 (3.7)	13 (11.9)
打ち切り例, n (%)	48 (58.5)	21 (77.8)	69 (63.3)
ベースライン又は投与後の腫瘍評価がない	2 (2.4)	8 (29.6)	10 (9.2)
進行又は死亡していない	34 (41.5)	13 (48.1)	47 (43.1)
2 回以上の欠測後に進行又は死亡が認められた	0	0	0
抗がん治療を開始した	2 (2.4)	0	2 (1.8)
進行又は死亡以外の理由で投与を中止した	10 (12.2)	0	10 (9.2)

NE = not estimable
a:　中央値は Kaplan-Meier 法，95%信頼区間は generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いて推定
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 10 を引用）

医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier plot を図 2.7.6.17-8 に示した。

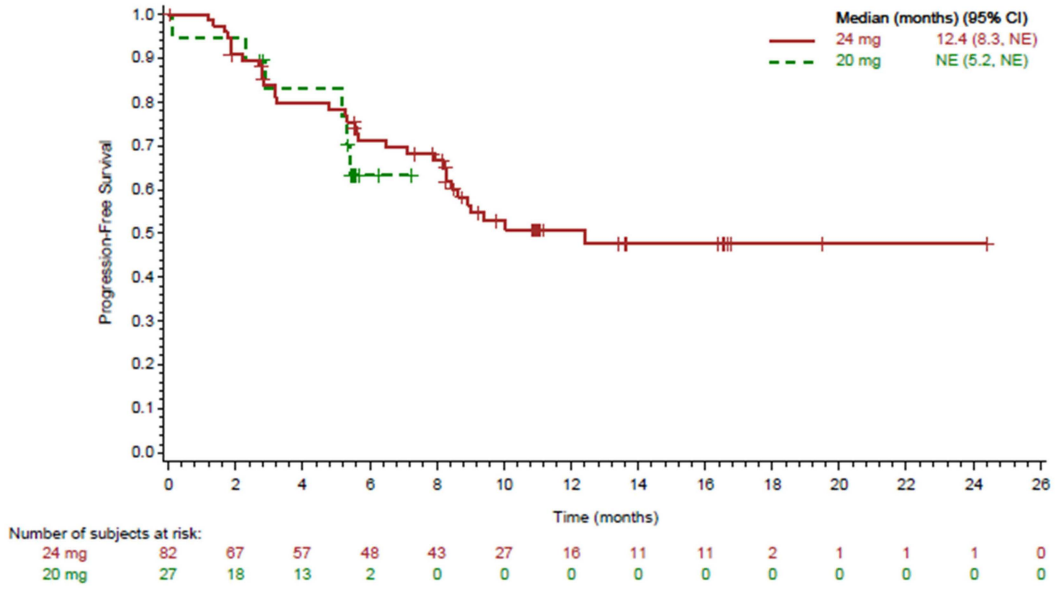


図 2.7.6.17-8　医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier plot
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）
（添付資料 5.3.5.1.2 の Figure 3 を引用）

2.7.6.17.2.2.5.2 奏効率，病勢コントロール率及び臨床的有用率

OOL 期解析対象集団を対象とした医師判定に基づく奏効率，病勢コントロール率及び臨床的有用率の解析結果を表 2.7.6.17-36 に示した。

奏効率は，24 mg 群及び 20 mg 群合計で 52.3%（95%信頼区間：42.5%～61.9%），24 mg 群で 54.9%（43.5%～65.9%），20 mg 群で 44.4%（25.5%～64.7%）であった。なお，24 mg 群の奏効例（45 例）の最良総合効果の内訳は CR が 1 例（1.2%），PR が 44 例（53.7%）であり，20 mg 群の奏効例 12 例（44.4%）の最良総合効果はいずれも PR であった。

病勢コントロール率は，24 mg 群及び 20 mg 群合計で 72.5%（95%信頼区間：63.1%～80.6%），24 mg 群で 76.8%（66.2%～85.4%），20 mg 群で 59.3%（38.8%～77.6%）であった。

臨床的有用率は，24 mg 群及び 20 mg 群合計で 67.0%（95%信頼区間：57.3%～75.7%），24 mg 群で 72.0%（60.9%～81.3%），20 mg 群で 51.9%（31.9%～71.3%）であった。

表 2.7.6.17-36　医師判定に基づく奏効率，病勢コントロール率及び臨床的有用率
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

	24 mg 群 (N=82)	20 mg 群 (N=27)	合計 (N=109)
奏効率 (CR+PR), n (%)	45 (54.9)	12 (44.4)	57 (52.3)
95%信頼区間 [a]	(43.5, 65.9)	(25.5, 64.7)	(42.5, 61.9)
病勢コントロール率 (CR+PR+SD), n (%)	63 (76.8)	16 (59.3)	79 (72.5)
95%信頼区間 [a]	(66.2, 85.4)	(38.8, 77.6)	(63.1, 80.6)
臨床的有用率 (CR+PR+長期 SD), n (%)	59 (72.0)	14 (51.9)	73 (67.0)
95%信頼区間 [a]	(60.9, 81.3)	(31.9, 71.3)	(57.3, 75.7)
最良総合効果, n (%)			
CR	1 (1.2)	0	1 (0.9)
PR	44 (53.7)	12 (44.4)	56 (51.4)
SD (7 週以上)	18 (22.0)	4 (14.8)	22 (20.2)
長期 SD (23 週以上)	14 (17.1)	2 (7.4)	16 (14.7)
PD	9 (11.0)	2 (7.4)	11 (10.1)
NE	2 (2.4)	0	2 (1.8)
不明	8 (9.8)	9 (33.3)	17 (15.6)

a:　二項分布に基づく正確な 95%信頼区間

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 11 を引用）

2.7.6.17.2.2.5.3 標的病変径和の最大変化率

OOL 期解析対象集団における標的病変径和のベースラインからの最大変化率（最小値）の waterfall plot を図 2.7.6.17-9 に示した。

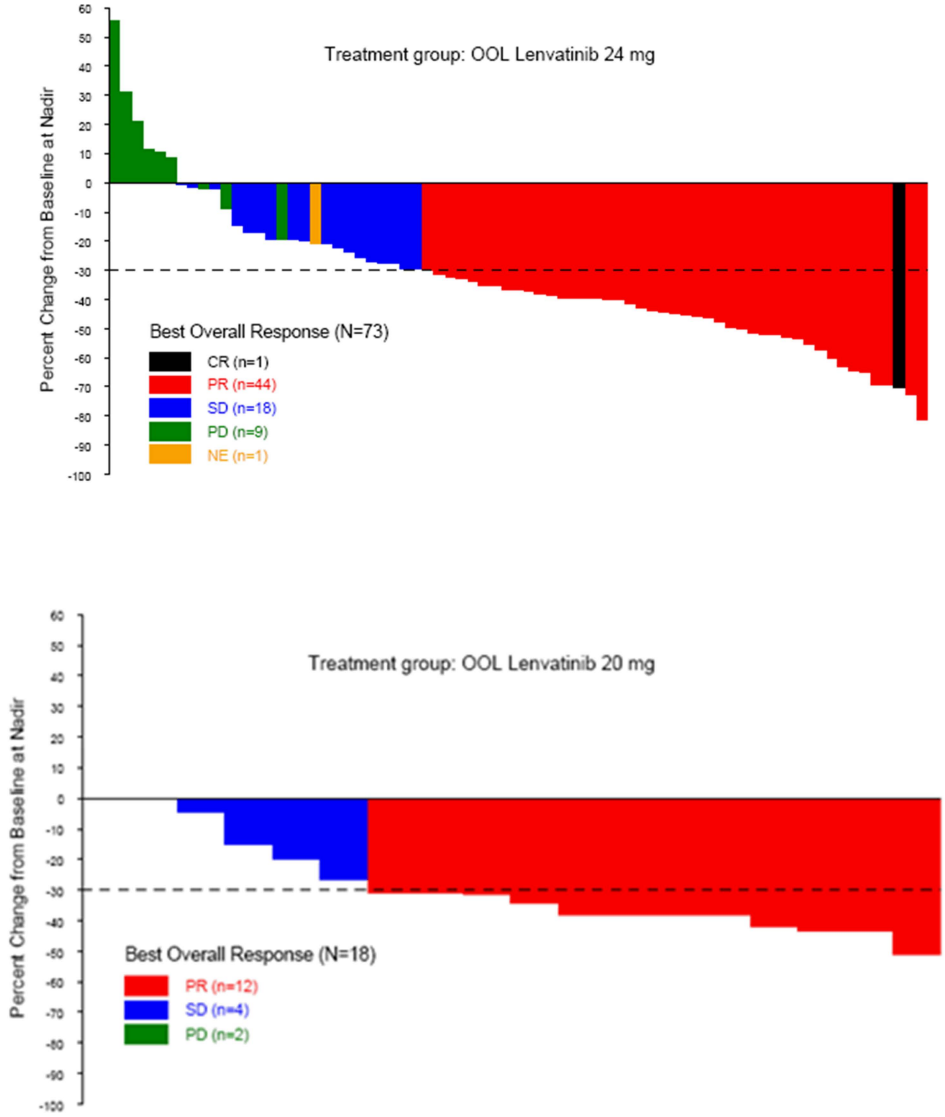


図 2.7.6.17-9　医師判定に基づく標的病変径和のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

（添付資料 5.3.5.1.2 の Figure 4 を引用）

2.7.6.17.2.2.6 安全性の結果

2.7.6.17.2.2.6.1 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.17-37 に示した。

オープンラベル期において，24 mg 群，20 mg 群ともに全例で何らかの有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 24 mg 群 85.4%，20 mg 群 55.6%に，重篤な有害事象は 24 mg 群 59.8%，20 mg 群 22.2%に認められ，いずれも 20 mg 群に比較して 24 mg 群で発現率が高かった。

治験薬の中止，減量及び休薬に至った有害事象についても，24 mg 群（それぞれ 23.2%，43.9%，70.7%）の方が 20 mg 群（7.4%，18.5%，44.4%）に比較して発現率が高かった。

以上，20 mg 群に比較して 24 mg 群の方が有害事象の発現率が高かったが，それぞれの投与期間の中央値は 24 mg 群が 20 mg 群に比較して 2 倍以上長く（表 2.7.6.17-33 参照），投与期間（SY[Subject-years]：各投与群の全被験者の休薬期間を含む投与期間［年］）で調整した結果，24 mg 群と 20 mg 群の有害事象の発現は 26.52/SY 及び 26.04/SY，Grade 3 以上の有害事象は 3.56/SY 及び 2.38/SY であった。また，死亡に至った重篤な有害事象の発現も 24 mg 群で 0.13/SY，20 mg 群で 0.11/SY であり，同程度であった。調整後の死亡以外の重篤な有害事象の発現は 24 mg 群で 1.76/SY であり，20 mg 群の 0.86/SY より高かった。

表 2.7.6.17-37　有害事象の概要
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
有害事象	82 (100.0)	27 (100.0)	109 (100.0)
副作用	77 (93.9)	26 (96.3)	103 (94.5)
Grade 3 以上の有害事象	70 (85.4)	15 (55.6)	85 (78.0)
Grade 3 以上の副作用	55 (67.1)	12 (44.4)	67 (61.5)
重篤な有害事象	49 (59.8)	6 (22.2)	55 (50.5)
死亡	8 (9.8)	1 (3.7)	9 (8.3)
その他の重篤な有害事象	47 (57.3)	6 (22.2)	53 (48.6)
治験薬の処置を要する有害事象			
中止	19 (23.2)	2 (7.4)	21 (19.3)
減量	36 (43.9)	5 (18.5)	41 (37.6)
休薬	58 (70.7)	12 (44.4)	70 (64.2)

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 5.3.5.1.2 の Table 14 を引用）

2.7.6.17.2.2.6.2 主な有害事象

全体において発現率 5%以上の有害事象を表 2.7.6.17-38 に，副作用を表 2.7.6.17-39 に示した。

発現率の高かった（全体で発現率 20%以上の）有害事象は，高血圧（58.7%），下痢（47.7%），体重減少（41.3%），食欲減退（40.4%），疲労（37.6%），悪心（36.7%），発声障害（35.8%），嘔吐（33.9%），口内炎（32.1%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.6%），無力症（24.8%），蛋白尿（22.9%），頭痛（22.0%），便秘（21.1%）及び関節痛（20.2%）であった。

発現率の高かった（全体で発現率 20%以上）副作用は，高血圧（54.1%），下痢（43.1%），疲労及び食欲減退（各 35.8%），体重減少（33.9%），悪心（30.3%），口内炎（29.4%），発声障害（29.4%），嘔吐（27.5%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.6%），蛋白尿（22.9%）及び無力症（22.0%）であった。

表 2.7.6.17-38　全体における発現率 5%以上の有害事象
（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	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
いずれかの有害事象	82 (100.0)	27 (100.0)	109 (100.0)
高血圧	48 (58.5)	16 (59.3)	64 (58.7)
下痢	48 (58.5)	4 (14.8)	52 (47.7)
体重減少	40 (48.8)	5 (18.5)	45 (41.3)
食欲減退	39 (47.6)	5 (18.5)	44 (40.4)
疲労	32 (39.0)	9 (33.3)	41 (37.6)
悪心	33 (40.2)	7 (25.9)	40 (36.7)
発声障害	32 (39.0)	7 (25.9)	39 (35.8)
嘔吐	32 (39.0)	5 (18.5)	37 (33.9)
口内炎	26 (31.7)	9 (33.3)	35 (32.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	21 (25.6)	8 (29.6)	29 (26.6)
無力症	20 (24.4)	7 (25.9)	27 (24.8)
蛋白尿	19 (23.2)	6 (22.2)	25 (22.9)
頭痛	18 (22.0)	6 (22.2)	24 (22.0)
便秘	19 (23.2)	4 (14.8)	23 (21.1)
関節痛	18 (22.0)	4 (14.8)	22 (20.2)
咳嗽	19 (23.2)	2 (7.4)	21 (19.3)
腹痛	18 (22.0)	2 (7.4)	20 (18.3)
嚥下障害	15 (18.3)	2 (7.4)	17 (15.6)
鼻出血	12 (14.6)	3 (11.1)	15 (13.8)
浮動性めまい	11 (13.4)	4 (14.8)	15 (13.8)
筋骨格痛	14 (17.1)	0	14 (12.8)
筋肉痛	9 (11.0)	5 (18.5)	14 (12.8)
四肢痛	11 (13.4)	3 (11.1)	14 (12.8)
背部痛	12 (14.6)	2 (7.4)	14 (12.8)
発疹	12 (14.6)	2 (7.4)	14 (12.8)
末梢性浮腫	12 (14.6)	1 (3.7)	13 (11.9)
消化不良	10 (12.2)	2 (7.4)	12 (11.0)
皮膚乾燥	10 (12.2)	2 (7.4)	12 (11.0)
低アルブミン血症	11 (13.4)	1 (3.7)	12 (11.0)
味覚異常	9 (11.0)	3 (11.1)	12 (11.0)
上腹部痛	8 (9.8)	3 (11.1)	11 (10.1)
呼吸困難	8 (9.8)	3 (11.1)	11 (10.1)
発熱	8 (9.8)	2 (7.4)	10 (9.2)
喀血	9 (11.0)	1 (3.7)	10 (9.2)
不眠症	9 (11.0)	1 (3.7)	10 (9.2)
口内乾燥	8 (9.8)	1 (3.7)	9 (8.3)
筋骨格系胸痛	8 (9.8)	1 (3.7)	9 (8.3)
舌痛	8 (9.8)	0	8 (7.3)
口腔咽頭痛	8 (9.8)	0	8 (7.3)
筋痙縮	8 (9.8)	0	8 (7.3)
脱毛症	7 (8.5)	1 (3.7)	8 (7.3)
低カルシウム血症	6 (7.3)	2 (7.4)	8 (7.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (7.3)	1 (3.7)	7 (6.4)
心電図 QT 延長	6 (7.3)	1 (3.7)	7 (6.4)

表 2.7.6.17-38　全体における発現率 5%以上の有害事象
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）（続き）

MedDRA PT	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
低血圧	6 (7.3)	1 (3.7)	7 (6.4)
歯痛	5 (6.1)	1 (3.7)	6 (5.5)
痔核	6 (7.3)	0	6 (5.5)
全身健康状態低下	6 (7.3)	0	6 (5.5)
頚部痛	6 (7.3)	0	6 (5.5)
肺炎	6 (7.3)	0	6 (5.5)
血小板減少症	6 (7.3)	0	6 (5.5)
甲状腺機能低下症	5 (6.1)	1 (3.7)	6 (5.5)

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 5.3.5.1.2 の Table 16 を引用）

表 2.7.6.17-39　全体における発現率 5%以上の副作用
（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	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
いずれかの副作用	77 (93.9)	26 (96.3)	103 (94.5)
高血圧	44 (53.7)	15 (55.6)	59 (54.1)
下痢	43 (52.4)	4 (14.8)	47 (43.1)
疲労	31 (37.8)	8 (29.6)	39 (35.8)
食欲減退	35 (42.7)	4 (14.8)	39 (35.8)
体重減少	32 (39.0)	5 (18.5)	37 (33.9)
悪心	26 (31.7)	7 (25.9)	33 (30.3)
口内炎	24 (29.3)	8 (29.6)	32 (29.4)
発声障害	26 (31.7)	6 (22.2)	32 (29.4)
嘔吐	25 (30.5)	5 (18.5)	30 (27.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	21 (25.6)	8 (29.6)	29 (26.6)
蛋白尿	19 (23.2)	6 (22.2)	25 (22.9)
無力症	17 (20.7)	7 (25.9)	24 (22.0)
関節痛	12 (14.6)	4 (14.8)	16 (14.7)
頭痛	10 (12.2)	5 (18.5)	15 (13.8)
腹痛	12 (14.6)	2 (7.4)	14 (12.8)
嚥下障害	11 (13.4)	2 (7.4)	13 (11.9)
皮膚乾燥	10 (12.2)	2 (7.4)	12 (11.0)
鼻出血	9 (11.0)	3 (11.1)	12 (11.0)
発疹	9 (11.0)	2 (7.4)	11 (10.1)
筋肉痛	7 (8.5)	4 (14.8)	11 (10.1)
味覚異常	9 (11.0)	2 (7.4)	11 (10.1)
口内乾燥	8 (9.8)	1 (3.7)	9 (8.3)
便秘	7 (8.5)	2 (7.4)	9 (8.3)
上腹部痛	5 (6.1)	3 (11.1)	8 (7.3)
舌痛	8 (9.8)	0	8 (7.3)
脱毛症	7 (8.5)	1 (3.7)	8 (7.3)
末梢性浮腫	6 (7.3)	1 (3.7)	7 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (7.3)	1 (3.7)	7 (6.4)

表 2.7.6.17-39　全体における発現率 5%以上の副作用
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）（続き）

MedDRA PT	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
四肢痛	6 (7.3)	1 (3.7)	7 (6.4)
浮動性めまい	5 (6.1)	2 (7.4)	7 (6.4)
発熱	4 (4.9)	2 (7.4)	6 (5.5)
心電図 QT 延長	5 (6.1)	1 (3.7)	6 (5.5)
咳嗽	5 (6.1)	1 (3.7)	6 (5.5)
口腔咽頭痛	6 (7.3)	0	6 (5.5)
血小板減少症	6 (7.3)	0	6 (5.5)

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 5.3.5.1.2 の Table 20 を引用）

2.7.6.17.2.2.6.3 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6.17.2.2.6.3.1 死亡

Grade 5 の有害事象を表 2.7.6.17-40 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。

表 2.7.6.17-40　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	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
Grade 5 の有害事象	8 (9.8)	1 (3.7)	9 (8.3)
死亡	2 (2.4)	0	2 (1.8)
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)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2)	0	1 (0.9)
浸透圧性脱髄症候群	1 (1.2)	0	1 (0.9)
リンパ節感染	0	1 (3.7)	1 (0.9)
悪性新生物進行	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。
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.2.3.1.o を引用）

治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日以内の死亡例一覧（死亡に至った重篤な有害事象）を表 2.7.6.17-41 に示した。

オープンラベル期において，9 例（24 mg 群 8 例，20 mg 群 1 例）が死亡した。

24 mg 群の 8 例中 4 例及び 20 mg 群の 1 例は，病勢の進行（医師判定）及び病勢の進行に関連した重篤な有害事象による死亡であった。

死亡例の詳細は付録 2.7.6-33 に示した。

表 2.7.6.17-41　死亡例一覧（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

被験者番号，年齢(歳)，性別，人種	死亡に至った有害事象 PT/ (医師記載名)	治験薬との因果関係 [a]	死亡日 [b] (Day)	最終投与量 (mg)	投与期間 [c] (日)	最終投与から死亡までの期間 (日)
24 mg 群						
15021001 74，女性，White	死亡/ (Death cause unknown)	関連なし	97	20	72	25
15031017 61，女性，White	死亡/ (Death cause unknown)	関連あるかもしれない	67	14	64	3
30051004 50，女性，Other Asian	浸透圧性脱髄症候群/ (Central pontine myelinolysis)	関連なし	145	20	132	13
31011007 79，女性，White	呼吸不全/ (Respiratory failure)	関連あるかもしれない	97	24	97	0

MedDRA Version 16.1
病勢の進行による死亡及び病勢の進行による死亡時に継続していた有害事象は含めなかった。
年齢は同意取得時の年齢，F = Female, M = Male. OA = Other Asian, W = White
a:　医師判定
b:　死亡日 (Day) = 死亡日–治験薬初回投与日+1
c:　投与期間 (日) = 治験薬最終投与日–治験薬初回投与日+1

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 21 を引用）

2.7.6.17.2.2.6.3.2 重篤な有害事象（死亡を含む）

全体において 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.17-42 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。2 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），死亡，食欲減退，転移部痛，脳血管発作，呼吸困難，喀血，呼吸窮迫，呼吸不全及び高血圧クリーゼ（各 2 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。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 2.7.6.17-42　全体で 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。
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 23 を引用）

表 2.7.6.17-43　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。
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.2.5.o を引用）

死亡以外の重篤な有害事象の一覧を付録 2.7.6-35 に示した。
重篤な有害事象発現例の詳細は付録 2.7.6-33 に示した。

2.7.6.17.2.2.6.4 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.17-44 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 2.7.6.17-44　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)
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。
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.2.17.1.o を引用）

2.7.6.17.2.2.6.5 休薬又は減量に至った有害事象

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 2.7.6.17-45 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 2.7.6.17-45　全体で 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。
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.2.18.1.o を引用）

2.7.6.17.2.2.6.6 臨床検査値

Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常を表 2.7.6.17-46 に示した。

Grade 3 又は 4 の発現頻度の高かった血液学的検査項目は，リンパ球数減少の 10 例であり，Grade 3 が 24 mg 群の 10.7%（8/75 例）及び 20 mg 群の 4.3%（1/23 例）に発現した。Grade 4 のリンパ球数減少は，24 mg 群の 1/75 例（1.3%）に発現した。Grade 3 の血小板数減少は 24 mg 群のみに 5.3%（4/75 例）発現した。その他の血液学的検査項目において，Grade 3 又は 4 の発現は稀であり，2 例以上に発現した項目はなかった。

20 mg 群において，Grade 3 又は 4 の ALT，AST，ビリルビン又はクレアチニンの上昇はなかった。

24 mg 群において，Grade 4 の ALT，AST，ビリルビン又はクレアチニンの上昇はなく，Grade 3 の発現は，ALT 増加が 2/77 例（2.6%），アルカリフォスファターゼ増加及びクレアチニン増加が各 1/77 例（1.3%）であった。

その他の検査項目において，Grade 4 はいずれも 24 mg 群であり，高カルシウム血症及び低ナ

トリウム血症が各 1/77 例（1.3%）であった。発現頻度の高かった Grade 3 のその他の検査項目は，低ナトリウム血症であり 24 mg 群 6.5%（5/77 例），20 mg 群 4.0%（1/25 例）であった。次いで血清アミラーゼ増加であり 24 mg 群 5.2%（4/77 例），20 mg 群 4.2%（1/24 例）が多かった。その他の Grade 3 の発現は稀であり，24 mg 群，20 mg 群ともに 4 例以上に発現した項目はなかった。

表 2.7.6.17-46　Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

検査項目（CTCAE Term）	24 mg 群 (N=82) n (%)		20 mg 群 (N=27) n (%)		合計 (N=109) n (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
血液学的検査						
白血球（白血球数減少）	1/75 (1.3)	1/75 (1.3)	0	0	1/99 (1.0)	1/99 (1.0)
リンパ球（リンパ球数減少）	8/75 (10.7)	1/75 (1.3)	1/23 (4.3)	0	9/98 (9.2)	1/98 (1.0)
好中球（好中球数減少）	1/75 (1.3)	0	0	1/23 (4.3)[a]	1/98 (1.0)	1/98 (1.0)
血小板（血小板数減少）	4/75 (5.3)	0	0	0	4/99 (4.0)	0
肝腎機能						
ALT（ALT 増加）	2/77 (2.6)	0	0	0	2/101 (2.0)	0
アルカリフォスファターゼ（アルカリフォスファターゼ増加）	1/77 (1.3)	0	0	0	1/102 (1.0)	0
クレアチニン（クレアチニン増加）	1/77 (1.3)	0	0	0	1/102 (1.0)	0
その他の検査項目						
アルブミン（低アルブミン血症）	3/77 (3.9)	0	1/25 (4.0)	0	4/102 (3.9)	0
アミラーゼ（血清アミラーゼ増加）	4/77 (5.2)	0	1/24 (4.2)	0	5/101 (5.0)	0
カルシウム（高カルシウム血症）	0	1/77 (1.3)	0	0	0	1/102 (1.0)
カルシウム（低カルシウム血症）	2/77 (2.6)	0	0	0	2/102 (2.0)	0
コレステロール（コレステロール高値）	1/29 (3.4)	0	0	0	1/33 (3.0)	0
CPK（CPK 増加）	0	0	0	0	0	0
グルコース（高血糖）	2/77 (2.6)	0	1/24 (4.2)	0	3/101 (3.0)	0
リパーゼ（リパーゼ増加）	1/77 (1.3)	0	1/24 (4.2)	0	2/101 (2.0)	0
リン酸（低リン酸血症）	3/24 (3.9)	0	0	0	3/101 (3.0)	0
カリウム（低カリウム血症）	3/77 (3.9)	0	0	0	3/102 (2.9)	0
ナトリウム（低ナトリウム血症）	5/77 (6.5)	1/77 (1.3)	1/25 (4.0)	0	6/102 (5.9)	1/102 (1.0)
トリグリセリド（高トリグリセリド血症）	1/28 (3.6)	0	0	0	1/30 (3.3)	0

a:　国際単位への変換ミスに伴うデータベース上のエラーであり，当該症例の測定値は正常範囲内であった。
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 33，Table 34，Table 35，Table 14.3.4.2.1.o，Table 14.3.4.2.2.o 及び Table 14.3.4.2.3.o を引用）

2.7.6.17.2.2.6.7 バイタルサイン

(1)血圧

血圧値の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表 2.7.6.17-47 に示した。

最も多かったのはベースラインから 1 段階の悪化（Grade 0 から 1 又は Grade 1 から 2）又は 2 段階の悪化（Grade 0 から 2 又は Grade 1 から 3）であった。

表 2.7.6.17-47　血圧値のシフトテーブル
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

	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 (%)
24 mg 群 (N=79)				
Grade 0	2 (2.5)	0	0	0
Grade 1	12 (15.2)	9 (11.4)	0	0
Grade 2	9 (11.4)	19 (24.1)	1 (1.3)	0
Grade 3	7 (8.9)	18 (22.8)	2 (2.5)	0
20 mg 群 (N=24)				
Grade 0	0	0	0	0
Grade 1	4 (16.7)	3 (12.5)	0	0
Grade 2	3 (12.5)	5 (20.8)	0	0
Grade 3	1 (4.2)	7 (29.2)	1 (4.2)	0
合計 (N=103)				
Grade 0	2 (1.9)	0	0	0
Grade 1	16 (15.5)	12 (11.7)	0	0
Grade 2	12 (11.7)	24 (23.3)	1 (1.0)	0
Grade 3	8 (7.8)	25 (24.3)	3 (2.9)	0

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 28 を引用）

(2)体重

ベースライン及び終了時の体重を表 2.7.6.17-48 に示した。

全体において，終了時の体重の変化量の中央値は，–4.0 kg（範囲：–24 – 6 kg）であった。

表 2.7.6.17-48　体重（kg）の測定値及び変化量
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

		24 mg 群 (N=82)		20mg 群 (N=27)		合計 (N=109)	
		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
ベースライン時	n	81	–	26	–	107	–
	平均値 (標準偏差)	77.9 (22.91)	–	75.6 (18.07)	–	77.4 (21.78)	–
	中央値	75.0	–	71.0	–	73.0	–
	最小値, 最大値	31, 150	–	52, 133	–	31, 150	–
終了時	n	21	21	3	3	24	24
	平均値 (標準偏差)	74.8 (20.78)	–5.3 (5.66)	66.7 (9.96)	–1.3 (7.77)	73.8 (19.79)	–4.8 (5.91)
	中央値	76.0	–4.1	62.3	–0.1	75.5	–4.0
	最小値, 最大値	29, 139	–24, 1	60, 78	–10, 6	29, 139	–24, 6

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.5.1.o を引用）

2.7.6.17.2.2.6.8 心電図

心電図の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表 2.7.6.17-49 に示した。

ベースラインの正常から投与後に臨床的に重要な異常となった被験者は，5/94 例（5.3%）であった。

表 2.7.6.17-49　心電図のシフトテーブル
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

投与群	最悪値	ベースライン時		
		正常 n (%)	異常 （臨床的に重要でない） n (%)	異常 （臨床的に重要） n (%)
24 mg 群 (n=71)	正常	18 (25.4)	1 (1.4)	0
	異常 （臨床的に重要でない）	23 (32.4)	22 (31.0)	0
	異常 （臨床的に重要）	4 (5.6)	2 (2.8)	1 (1.4)
20 mg 群 (n=23)	正常	11 (47.8)	1 (4.3)	0
	異常 （臨床的に重要でない）	6 (26.1)	4 (17.4)	0
	異常 （臨床的に重要）	1 (4.3)	0	0
合計 (n=94)	正常	29 (30.9)	2 (2.1)	0
	異常 （臨床的に重要でない）	29 (30.9)	26 (27.7)	0
	異常 （臨床的に重要）	5 (5.3)	2 (2.1)	1 (1.1)

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 37 を引用）

QTc のカテゴリー分類の結果を表 2.7.6.17-50 に示した。QTcF のベースラインからの最大変化量が 30 ms 以下の被験者は 52.3%，30 から 60 ms の被験者が 19.3%，60 ms 超の被験者が 8.3%であった。QTcB についても，同様の結果であった。

表 2.7.6.17-50　QTc のカテゴリー分類
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

	24 mg 群 (N=82) n (%)	20 mg 群 (N=27) n (%)	合計 (N=109) n (%)
QTc Bazett			
投与前後のデータを有する被験者	69 (84.1)	22 (81.5)	91 (83.5)
最大変化量 (ms)			
≤30	46 (56.1)	17 (63.0)	63 (57.8)
30-60	15 (18.3)	4 (14.8)	19 (17.4)
>60	8 (9.8)	1 (3.7)	9 (8.3)
最大値 (ms)			
≤450	36 (43.9)	12 (44.4)	48 (44.0)
450-480	25 (30.5)	9 (33.3)	34 (31.2)
480-500	3 (3.7)	1 (3.7)	4 (3.7)
>500	5 (6.1)	0	5 (4.6)
QTc Fridericia			
投与前後のデータを有する被験者	67 (81.7)	20 (74.1)	87 (79.8)
最大変化量 (ms)			
≤30	42 (51.2)	15 (55.6)	57 (52.3)
30-60	16 (19.5)	5 (18.5)	21 (19.3)
>60	9 (11.0)	0	9 (8.3)
最大値 (ms)			
≤450	49 (59.8)	17 (63.0)	66 (60.6)
450-480	12 (14.6)	3 (11.1)	15 (13.8)
480-500	3 (3.7)	0	3 (2.8)
>500	3 (3.7)	0	3 (2.8)

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 38 を引用）

2.7.6.17.2.2.6.9 心エコー

心エコー検査の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表 2.7.6.17-51 に示した。

ベースライン時に過剰収縮/正常又は軽度機能不全から中等度又は高度機能不全にシフトした被験者は，過剰収縮/正常から中等度となった 1 例（1.9%）のみであった。

表 2.7.6.17-51　心エコー検査のシフトテーブル
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

投与群	最悪値	ベースライン時			
		過剰収縮/正常 n (%)	軽度機能不全 n (%)	中等度機能不全 n (%)	高度機能不全 n (%)
24 mg 群 (n=42)	過剰収縮/正常	37 (88.1)	0	0	0
	軽度機能不全	3 (7.1)	1 (2.4)	0	0
	中等度機能不全	1 (2.4)	0	0	0
	高度機能不全	0	0	0	0
20 mg 群 (n=12)	過剰収縮/正常	12 (100.0)	0	0	0
	軽度機能不全	0	0	0	0
	中等度機能不全	0	0	0	0
	高度機能不全	0	0	0	0
全体 (n=54)	過剰収縮/正常	49 (90.7)	0	0	0
	軽度機能不全	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0
	中等度機能不全	1 (1.9)	0	0	0
	高度機能不全	0	0	0	0

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 39 を引用）

2.7.6.17.2.2.6.10 ECOG PS

ECOG PS の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表 2.7.6.17-52 に示した。投与後に ECOG PS が 2 以上悪化した被験者は，4 例（4.0%）であった。

表 2.7.6.17-52　ECOG PS のシフトテーブル
（国際共同 303 試験：オープンラベル期，OOL 期解析対象集団）

投与群	最悪値	ベースライン時			
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)
24 mg 群 (n=75)	0	13 (17.3)	1 (1.3)	0	0
	1	15 (20.0)	24 (32.0)	0	0
	2	0	12 (16.0)	3 (4.0)	0
	3	0	3 (4.0)	4 (5.3)	0
20 mg 群 (n=24)	0	9 (37.5)	1 (4.2)	0	0
	1	4 (16.7)	8 (33.3)	0	0
	2	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
	3	0	0	0	0
全体 (n=99)	0	22 (22.2)	2 (2.0)	0	0
	1	19 (19.2)	32 (32.3)	0	0
	2	1 (1.0)	12 (12.1)	4 (4.0)	0
	3	0	3 (3.0)	4 (4.0)	0

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.7.3.o を引用）

2.7.6.17.2.2.7 結論

PFS の中央値は全体で 10.1 ヵ月，24 mg 群で 12.4 ヵ月であった。フォローアップ期間が短いため，20 mg 群では，データカットオフ時点で中央値に達していなかった。本試験の無作為化期におけるプラセボ群の PFS の中央値は 3.6 ヵ月であり，無作為化期のプラセボ投与後に病勢の進行が確定した被験者において，その後オープンラベル期でクロスオーバーでの投与により，レンバチニブは PFS に対して有益な効果をもたらすことが示された。

24 mg 群では，奏効率の数値は 20 mg 群より高く，waterfall plots で示されるように，腫瘍縮小効果が高かったものの，両群の暴露期間の違いによる可能性がある。

24 mg 群と 20 mg 群は，暴露期間の大きな違い，ベースラインの ECOG PS の違いを考慮する

と，大部分で有効性及び安全性は類似していると考えられた。開始用量の違いによる比較に対する結論は得られなかった。

オープンラベルでのレンバチニブ投与に関連した有害事象のほとんどは，早期に毒性を感知し，休薬，減量又は併用薬により管理する手順に従うことで投与継続可能であった。

オープンラベルでのレンバチニブの安全性プロファイルは，プラセボ対照の無作為化期及び DTC を対象とした第 2 相試験における結果と一貫していた。

2.7.6.17.3 安全性データカットオフ延長（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づく結果

2.7.6.17.3.1 無作為化期

2.7.6.17.3.1.1 被験者の内訳

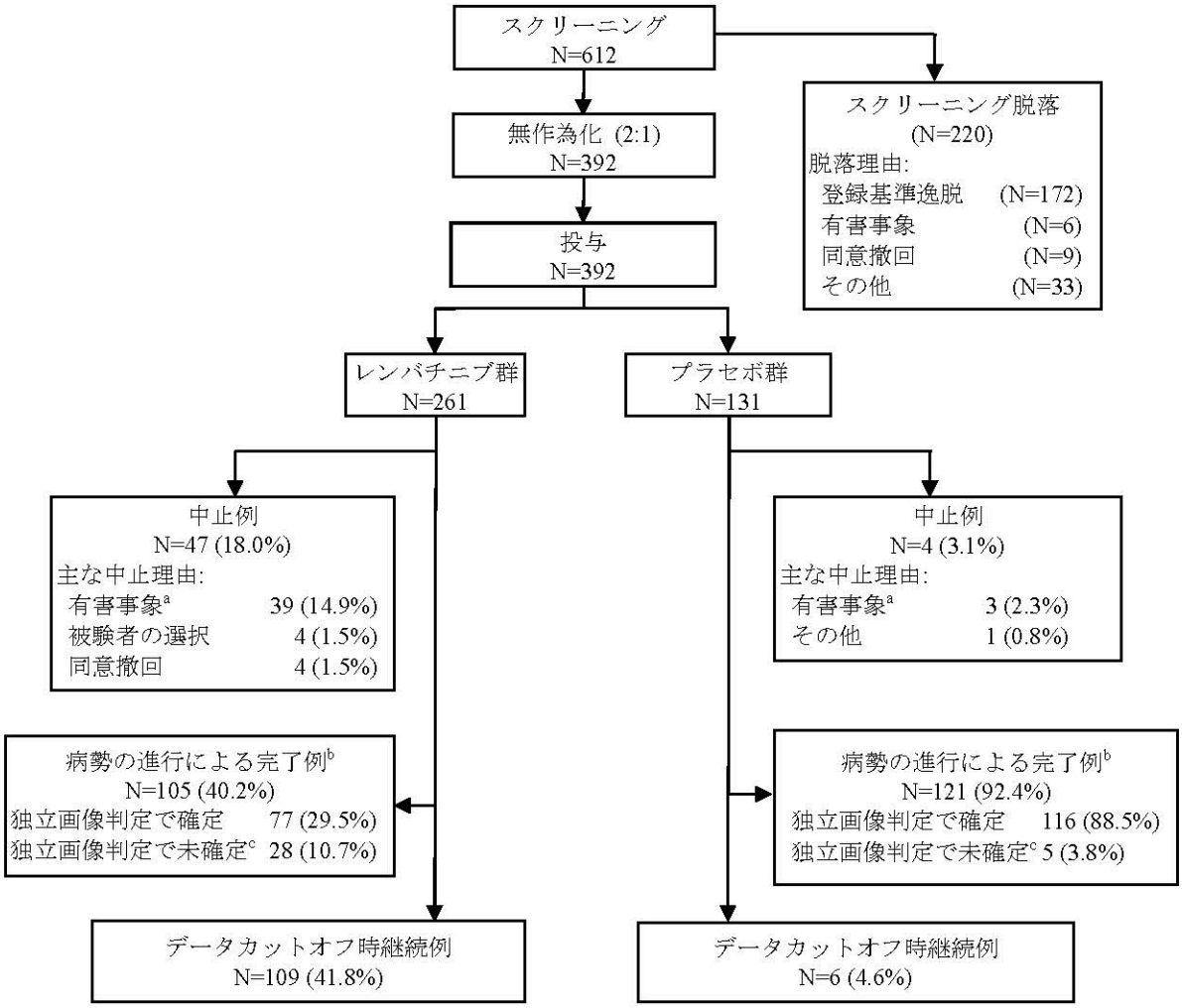
被験者の内訳を図 2.7.6.17-10 及び表 2.7.6.17-53 に示した。

612 例がスクリーニングを受け，適格とされた 392 例がレンバチニブ群又はプラセボ群に 2:1 で無作為化された。

安全性データカットオフ延長時点において，レンバチニブ群の 109 例（41.8%），プラセボ群の 6 例（4.6%）が投与継続中であった。レンバチニブ群の 105 例（40.2%）及びプラセボ群の 121 例（92.4%）が病勢の進行により投与を終了した。226 例の病勢の進行は，中止理由として治験担当医師により報告された。有効性の主要解析（表 2.7.6.17-8）における，FDA の PFS のための打ち切りガイドラインに従い，2 名の放射線科医の判断を必要とした正式な独立画像判定により確定された病勢の進行とは異なる。

合計 51 例（13.0%），レンバチニブ群 47 例（18.0%）及びプラセボ群 4 例（3.1%）が試験を中止した。最も多かった主な中止理由は，有害事象であり，レンバチニブ群の 39 例（14.9%）及びプラセボ群の 3 例（2.3%）であった。

データカットオフ時点において，115 例（29.3%）が無作為化期にて治験薬投与を継続中であった。



a: 有害事象には，主な中止理由として報告された病勢の進行以外の死亡を含む（表 2.7.6.17-22 の中止に至った有害事象を全て含むものではなく，主な中止理由として治験担当医師により報告された事象のみ対象とした）。
b: 試験中止理由として治験担当医師により報告された病勢の進行。有効性の主要解析（**Error! Reference source not found.**）における，FDA の PFS のための打ち切りガイドラインに従い，2 名の放射線科医の判断を必要とした正式な独立画像判定により確定された病勢の進行とは異なる。
c: 独立画像判定で未確定の病勢の進行には，医師判定による病勢の進行が含まれる。

図 2.7.6.17-10　被験者の内訳（国際共同 303 試験：無作為化期，スクリーニング例）

（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 1.2.0 を引用）

表 2.7.6.17-53　被験者の内訳（国際共同 303 試験：無作為化期，無作為化例）

	レンバチニブ群 n (%)	プラセボ群 n (%)	計 n (%)
無作為化例	261	131	392
投与例	261 (100)	131 (100)	392 (100)
データカットオフ時継続例	109 (41.8)	6 (4.6)	115 (29.3)
完了例 – 病勢の進行 [a]	105 (40.2)	121 (92.4)	226 (57.7)
独立画像判定で確定	77 (29.5)	116 (88.5)	193 (49.2)
独立画像判定で未確定 [b]	28 (10.7)	5 (3.8)	33 (8.4)
中止例	47 (18.0)	4 (3.1)	51 (13.0)
主な中止理由			
有害事象 [c]	39 (14.9)	3 (2.3)	42 (10.7)
被験者の選択	4 (1.5)	0	4 (1.0)
同意撤回	4 (1.5)	0	4 (1.0)
その他	0	1 (0.8)	1 (0.3)

割合は，無作為化され，適切な投与群における投与を受けた被験者を基に算出した。

a:　試験中止理由として治験担当医師により報告された病勢の進行。有効性の主要解析（**Error! Reference source not found.**）における，FDA の PFS のための打ち切りガイドラインに従い，2 名の放射線科医の判断を必要とした正式な独立画像判定により確定された病勢の進行とは異なる。

b:　独立画像判定で未確定の病勢の進行には，医師判定による病勢の進行が含まれる。

c:　有害事象には，主な中止理由として報告された病勢の進行以外の死亡を含む（表 2.7.6.17-22 の中止に至った有害事象を全て含むものではなく，主な中止理由として治験担当医師により報告された事象のみ対象とした）。

（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 1.2.0 を引用）

2.7.6.17.3.1.2 解析対象集団

解析対象集団の構成を表 2.7.6.17-54 に示した。無作為化された 392 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団となった。主要な実施計画書の逸脱のあった 8 例及び投与後の有効性評価データを有さない 1 例を除き，383 例（97.7%），レンバチニブ群の 256 例（98.1%）及びプラセボ群の 127 例（96.9%）が PPS 解析対象集団となった。

表 2.7.6.17-54　解析対象集団（国際共同 303 試験：無作為化期，無作為化例）

解析対象集団	レンバチニブ群 n	プラセボ群 n	計 n
FAS[a]	261	131	392
PPS[b]	256	127	383
安全性解析対象集団 [c]	261	131	392

a:　無作為化された被験者

b:　無作為化され投与を受けた被験者のうち，主要な治験実施計画書の逸脱がなく，投与前と投与後（1 つ以上）の腫瘍評価を両方有する被験者，又は無作為化後 125 日以内に死亡した被験者。

c:　無作為化期において治験薬の投与を受けた全ての被験者

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 10 を引用）

2.7.6.17.3.1.3 被験者背景

被験者背景の要約を表 2.7.6.17-55 に示した。

全体において，年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：21 – 89）であった。ほとんどの被験者は white（79.3%），性別は，51.0%が男性であった。男性の割合はプラセボ群（57.3%）がレンバチニブ群（47.9%）より高かった。登録が最も多かった地域は欧州（49.7%）であり，次に北米（29.6%）が多かった。ベースライン時の甲状腺刺激ホルモン（TSH）値は，ほとんどの被験者（88.3%）で 0.5 μIU/mL 以下であったが，>2.0 – 5.5 μIU/mL の被験者はレンバチニブ群（3.8%）において

プラセボ群（0.8%）より高かった。ほとんどの被験者（76.3%）は VEGF 標的治療を受けておらず，VEGF 標的治療歴を有する被験者の割合はレンバチニブ群（25.3%）においてプラセボ群（20.6%）よりわずかに高かった。ECOG PS が 0，1 又は 2 の被験者の割合はいずれの治療群でも同等であった。全体として，レンバチニブ群とプラセボ群の被験者背景の違いは小さかった。

表 2.7.6.17-55　被験者背景の要約
（国際共同 303 試験：無作為化期，FAS，安全性解析対象集団）

	レンバチニブ群 (N=261)	プラセボ群 (N=131)	計 (N=392)
年齢 (歳) [a]			
n	261	131	392
平均 (標準偏差)	62.1 (10.57)	61.5 (10.09)	61.9 (10.40)
中央値	64.0	61.0	63.0
最小値, 最大値	27, 89	21, 81	21, 89
年齢の分布 (歳), n (%)			
≤65	155 (59.4)	81 (61.8)	236 (60.2)
>65	106 (40.6)	50 (38.2)	156 (39.8)
性別, n (%)			
男性	125 (47.9)	75 (57.3)	200 (51.0)
女性	136 (52.1)	56 (42.7)	192 (49.0)
地域 [b], n (%)			
欧州	131 (50.2)	64 (48.9)	195 (49.7)
北米	77 (29.5)	39 (29.8)	116 (29.6)
その他	53 (20.3)	28 (21.4)	81 (20.7)
人種, n (%)			
White	208 (79.7)	103 (78.6)	311 (79.3)
Black or African American	4 (1.5)	4 (3.1)	8 (2.0)
Asian	46 (17.6)	24 (18.3)	70 (17.9)
Japanese	30 (11.5)	11 (8.4)	41 (10.5)
Other Asian	16 (6.1)	13 (9.9)	29 (7.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Other	2 (0.8)	0	2 (0.5)
民族, n (%)			
Hispanic or Latino	10 (3.8)	9 (6.9)	19 (4.8)
Not Hispanic or Latino	251 (96.2)	122 (93.1)	373 (95.2)
ベースライン時の TSH (μIU/mL), n (%)			
≤0.5	226 (86.6)	120 (91.6)	346 (88.3)
>0.5 – 2.0	25 (9.6)	10 (7.6)	35 (8.9)
>2.0 – 5.5	10 (3.8)	1 (0.8)	11 (2.8)

表 2.7.6.17-55　被験者背景の要約
（国際共同 303 試験：無作為化期，FAS，安全性解析対象集団）（続き）

	レンバチニブ群 (N=261)	プラセボ群 (N=131)	計 (N=392)
体重 (kg)			
n	261	131	392
平均 (標準偏差)	75.7 (19.94)	78.3 (22.36)	76.6 (20.79)
中央値	73.3	74.0	73.5
最小値，最大値	33, 155	31, 165	31, 165
身長 (cm)			
n	255	130	385
平均 (標準偏差)	166.2 (10.68)	168.2 (11.71)	166.8 (11.07)
中央値	166.0	168.0	166.4
最小値，最大値	138, 193	145, 198	138, 198
ECOG PS, n (%)			
0	144 (55.2)	68 (51.9)	212 (54.1)
1	104 (39.8)	61 (46.6)	165 (42.1)
2	12 (4.6)	2 (1.5)	14 (3.6)
3	1 (0.4)	0	1 (0.3)
VEGF 標的治療歴, n (%)			
0	195 (74.7)	104 (79.4)	299 (76.3)
1	66 (25.3)	27 (20.6)	93 (23.7)

TSH = thyroid stimulating hormone, VEGF = vascular endothelial growth factor.
a:　同意取得時の年齢
b:　北米にはオーストラリアを含む。その他は，ブラジル，チリ，日本，韓国，ロシア及びタイを含む。地域は層別因子であり，純粋に地理的なものではない。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11 を引用）

2.7.6.17.3.1.4 前治療歴

がんに対する前治療歴を表 2.7.6.17-56 に示す。

がんに対する前治療はレンバチニブ群とプラセボ群で同様であった。全例が甲状腺癌に対して手術歴を有していた。放射性ヨード療法歴は両群ともに 96.9%が有していた。全例が放射性ヨード難治性であることとしたが，放射性ヨードの取り込みが確認されない病変を有するために放射性ヨード療法歴のない被験者が含まれていた。直近の放射性ヨード療法から治験薬の初回投与までの期間は，12 ヵ月以上がレンバチニブ群で 70.9%，プラセボ群で 71.8%であった。

抗 VEGF 療法歴はレンバチニブ群の 25.3%及びプラセボ群の 20.6%に報告された。これらのうち，レンバチニブ群の 77.3%（51/66 例）及びプラセボ群の 77.8%（21/27 例）がソラフェニブの投与を受けていた。レンバチニブ群の 10.7%及びプラセボ群の 9.9%が前化学療法を受けていた。

レンバチニブ群の 50.2%及びプラセボ群の 53.4%が外照射療法を受けており，最も多かった使用目的は緩和（レンバチニブ群 29.5%，プラセボ群 38.9%）及び治癒（レンバチニブ群 18.8%，プラセボ群 11.5%）であった。直近の外照射療法から初回の治験薬投与までの期間は 6 ヵ月以上がレンバチニブ群の 31.0%，プラセボ群の 30.5%であった。

表 2.7.6.17-56　前治療歴（国際共同 303 試験：無作為化期，FAS，安全性解析対象集団）

	レンバチニブ群 (N=261)	プラセボ群 (N=131)
甲状腺癌に対する手術歴, n (%)	261 (100)	131 (100)
放射性ヨード療法歴 [a], n (%)	253 (96.9)	127 (96.9)
使用目的, n (%)		
治癒	188 (72.0)	86 (65.6)
緩和	85 (32.6)	50 (38.2)
その他	29 (11.1)	17 (13.0)
直近の放射性ヨード療法から治験薬の初回投与までの期間, n (%)		
6 ヵ月未満	31 (11.9)	12 (9.2)
6 –12 ヵ月	37 (14.2)	21 (16.0)
12 ヵ月以上	185 (70.9)	94 (71.8)
放射性ヨード総投与量(GBq)		
n	249	126
平均値 (標準偏差)	16.108 (12.6034)	16.639 (11.7416)
中央値	11.988	13.431
最小値, 最大値	0.04, 70.00	1.85, 66.01
VEGF 標的治療歴, n (%)	66 (25.3)	27 (20.6)
ソラフェニブ	51 (19.5)	21 (16.0)
スニチニブ	5 (1.9)	3 (2.3)
パゾパニブ	3 (1.1)	2 (1.5)
その他	7 (2.7)	1 (0.8)
直近の抗 VEGF 療法の投与期間(ヵ月)		
n	66	27
平均値 (標準偏差)	14.17 (11.564)	13.67 (10.709)
中央値	11.07	11.04
最小値, 最大値	0.1, 61.7	2.5, 44.7
直近の抗 VEGF 療法から治験薬の初回投与までの期間, n (%)		
3 ヵ月未満	30 (11.5)	10 (7.6)
3 –6 ヵ月	18 (6.9)	4 (3.1)
6 ヵ月以上	18 (6.9)	13 (9.9)
化学療法歴, n (%)	28 (10.7)	13 (9.9)
放射線外照射歴, n (%)	131 (50.2)	70 (53.4)
使用目的 [b], n (%)		
治癒	49 (18.8)	15 (11.5)
予防	16 (6.1)	6 (4.6)
緩和	77 (29.5)	51 (38.9)
化学療法と併用	4 (1.5)	4 (3.1)
その他	1 (0.4)	1 (0.8)
直近の放射線外照射から治験薬の初回投与までの期間, n (%)		
3 ヵ月未満	32 (12.3)	13 (9.9)
3 – 6 ヵ月	18 (6.9)	17 (13.0)
6 ヵ月以上	81 (31.0)	40 (30.5)

GBq = gigabecquerel, VEGF = vascular endothelial growth factor

a:　放射性ヨードの取り込みが確認されない病変を有するために放射性ヨード療法歴のない被験者を含め，全例が放射性ヨード難治性であることを確認した。

b:　重複集計

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14 を引用）

2.7.6.17.3.1.5 治験薬の暴露状況

治験薬の暴露状況を表 2.7.6.17-57 に示した。

登録し無作為化された全ての被験者（レンバチニブ群 261 例，プラセボ群 131 例）が 1 回以上の治験薬投与を受けた。

データカットオフ時点において，投与期間の中央値はレンバチニブ群（16.1 ヵ月，範囲 0 – 31 ヵ月）でプラセボ群（3.9 ヵ月，範囲 0 – 28 ヵ月）の 4 倍以上であった。被験者あたりのサイクル数の中央値は，レンバチニブ群（18.0 サイクル，範囲 1 – 34 サイクル）においてプラセボ群（5.0 サイクル，範囲 1 – 31 サイクル）の 3 倍以上であった。24 サイクル以上の治験薬投与を受けた被験者は，プラセボ群では 3 例のみであった。

レンバチニブ群において，被験者あたりの総投与量の中央値は 6070.0 mg，用量強度の中央値は 16.2 mg/day（すなわち，開始用量である 24 mg/day の 70%）であった。レンバチニブ群の約半数（44.8%，117/261 例）が計画開始用量の 70%を超える投与を受けていた。

表 2.7.6.17-57　治験薬の暴露状況
（国際共同 303 試験：無作為化期，FAS，安全性解析対象集団）

	レンバチニブ群 (N=261)	プラセボ群 (N=131)
投与サイクル数 [a]		
平均 (標準偏差)	15.4 (8.93)	7.2 (5.97)
中央値	18.0	5.0
最小値, 最大値	1, 34	1, 31
サイクルごとの被験者数 [a], n (%)		
1 サイクル	261 (100)	131 (100)
2 サイクル	249 (95.4)	127 (96.9)
3 サイクル	236 (90.4)	114 (87.0)
4 サイクル	228 (87.4)	82 (62.6)
5 サイクル	218 (83.5)	71 (54.2)
6 サイクル	207 (79.3)	58 (44.3)
7 サイクル	202 (77.4)	52 (39.7)
8 サイクル	189 (72.4)	38 (29.0)
9 サイクル	184 (70.5)	38 (29.0)
10 サイクル	178 (68.2)	32 (24.4)
11 サイクル	170 (65.1)	31 (23.7)
12 サイクル	160 (61.3)	26 (19.8)
13 サイクル	155 (59.4)	23 (17.6)
14 サイクル	148 (56.7)	21 (16.0)
15 サイクル	145 (55.6)	17 (13.0)
16 サイクル	142 (54.4)	15 (11.5)
17 サイクル	135 (51.7)	9 (6.9)
18 サイクル	133 (51.0)	9 (6.9)
19 サイクル	128 (49.0)	9 (6.9)
20 サイクル	121 (46.4)	7 (5.3)
21 サイクル	91 (34.9)	5 (3.8)
22 サイクル	70 (26.8)	4 (3.1)
23 サイクル	61 (23.4)	4 (3.1)
24 サイクル以上	49 (18.8)	3 (2.3)
投与期間 (ヵ月)		
平均 (標準偏差)	13.7 (8.24)	6.1 (5.47)
中央値	16.1	3.9
最小値, 最大値	0, 31	0, 28

表 2.7.6.17-57　治験薬の暴露状況
（国際共同 303 試験：無作為化期，FAS，安全性解析対象集団）（続き）

	レンバチニブ群 (N=261)	プラセボ群 (N=131)
全被験者サイクル数 [b]	4022	938
被験者あたりの総投与量 (mg)		
平均 (標準偏差)	6573.7 (4289.54)	4311.9 (3669.98)
中央値	6070.0	2856.0
最小値，最大値	168, 17232	192, 18336
用量強度 (mg/day/Subject)		
平均 (標準偏差)	16.9 (5.13)	23.3 (1.74)
中央値	16.2	24.0
最小値，最大値	6, 25	14, 24
最頻投与量 (mg), n (%)		
24	111 (42.5)	–
20	30 (11.5)	–
14	66 (25.3)	–
10	40 (15.3)	–
8	9 (3.4)	–
4	5 (1.9)	–
計画開始投与量に対する実投与量の割合 (%)		
平均 (標準偏差)	70.4 (21.38)	97.3 (7.25)
中央値	67.5	100.0
最小値，最大値	24, 106	57, 100
≤60%, n (%)	85 (32.6)	1 (0.8)
>60 – 70%, n (%)	59 (22.6)	2 (1.5)
>70 – 80%, n (%)	17 (6.5)	3 (2.3)
>80 – 90%, n (%)	36 (13.8)	8 (6.1)
>90 – 100%, n (%)	63 (24.1)	117 (89.3)
>100%超, n (%)	1 (0.4)	0

a:　1 回でも投与を受けた場合，そのサイクルを受けたものとし，被験者ごとの最大サイクル数を算出した。
b:　全被験者のサイクル数の合計は，全被験者の投与を受けたサイクル数の合計に基づき算出した。
（添付資料 5.3.5.3.5 の Table 4.4.0.1 を引用）

2.7.6.17.3.1.6 安全性の結果

2.7.6.17.3.1.6.1 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.17-58 に示した。

ほぼ全例（レンバチニブ群 99.6%及びプラセボ群 90.1%）に何らかの有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象（レンバチニブ群 87.0%，プラセボ群 29.8%）及び重篤な有害事象（レンバチニブ群 53.3%，プラセボ群 23.7%）はレンバチニブ群に多く認められた。

治験薬の投与中止，減量及び休薬に至った有害事象は，レンバチニブ群においてそれぞれ 17.6%，68.2%及び 83.1%に発現し，いずれもプラセボ群（4.6%，4.6%及び 18.3%）より高かった。

表 2.7.6.17-58　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）

	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)
有害事象	260 (99.6)	118 (90.1)
副作用	254 (97.3)	80 (61.1)
Grade 3 以上の有害事象	227 (87.0)	39 (29.8)
Grade 3 以上の副作用	203 (77.8)	13 (9.9)
重篤な有害事象	139 (53.3)	31 (23.7)
死亡	20 (7.7)	6 (4.6)
その他の重篤な有害事象	136 (52.1)	30 (22.9)
治験薬の処置を要する有害事象		
中止	46 (17.6)	6 (4.6)
減量	178 (68.2)	6 (4.6)
休薬	217 (83.1)	24 (18.3)

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 5.3.5.3.5 の Table 5.1.0 を引用）

2.7.6.17.3.1.6.2 主な有害事象

レンバチニブ群における発現率 10%以上の有害事象を表 2.7.6.17-59 に，副作用を表 2.7.6.17-60 に示した。

発現頻度の高かった（レンバチニブ群の発現率 30%以上の）有害事象は，高血圧（レンバチニブ群 69.3%及びプラセボ群 15.3%），下痢（67.4%及び 16.8%），食欲減退（54.4%及び 18.3%），体重減少（51.3%及び 14.5%），悪心（46.7%及び 25.2%），疲労（42.5%及び 24.4%），頭痛（38.3%及び 11.5%），口内炎（36.8%及び 6.9%），嘔吐（35.6%及び 14.5%），蛋白尿（33.7%及び 3.1%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（32.2%及び 0.8%），発声障害（31.4%及び 5.3%）であり，いずれもレンバチニブ群でプラセボ群よりも頻度が高かった。

頻度の高かった（レンバチニブ群の発現率 30%以上の）副作用は，高血圧（レンバチニブ群 67.8%及びプラセボ群 9.9%），下痢（60.9%及び 8.4%），食欲減退（51.7%及び 11.5%），体重減少（47.1%及び 9.2%），悪心（41.0%及び 13.7%），疲労（39.8%及び 19.1%），口内炎（36.8%及び 3.8%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（31.8%及び 0.8%），蛋白尿（32.6%及び 1.5%）であり，いずれもレンバチニブ群でプラセボ群よりも頻度が高かった。

表 2.7.6.17-59　レンバチニブ群における発現率 10%以上の有害事象
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)
いずれかの有害事象	260 (99.6)	118 (90.1)
高血圧	181 (69.3)	20 (15.3)
下痢	176 (67.4)	22 (16.8)
食欲減退	142 (54.4)	24 (18.3)
体重減少	134 (51.3)	19 (14.5)
悪心	122 (46.7)	33 (25.2)
疲労	111 (42.5)	32 (24.4)
頭痛	100 (38.3)	15 (11.5)
口内炎	96 (36.8)	9 (6.9)
嘔吐	93 (35.6)	19 (14.5)
蛋白尿	88 (33.7)	4 (3.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	84 (32.2)	1 (0.8)
発声障害	82 (31.4)	7 (5.3)
便秘	75 (28.7)	20 (15.3)
関節痛	68 (26.1)	9 (6.9)
無力症	66 (25.3)	17 (13.0)
咳嗽	62 (23.8)	23 (17.6)
末梢性浮腫	54 (20.7)	10 (7.6)
筋肉痛	50 (19.2)	6 (4.6)
発疹	49 (18.8)	2 (1.5)
味覚異常	47 (18.0)	4 (3.1)
背部痛	46 (17.6)	12 (9.2)
口内乾燥	44 (16.9)	11 (8.4)
腹痛	43 (16.5)	5 (3.8)
筋骨格痛	42 (16.1)	11 (8.4)
上腹部痛	41 (15.7)	10 (7.6)
口腔咽頭痛	41 (15.7)	2 (1.5)
四肢痛	40 (15.3)	9 (6.9)
呼吸困難	40 (15.3)	25 (19.1)
浮動性めまい	40 (15.3)	12 (9.2)
発熱	38 (14.6)	15 (11.5)
低カリウム血症	36 (13.8)	5 (3.8)
消化不良	34 (13.0)	5 (3.8)
低カルシウム血症	33 (12.6)	0
脱毛症	32 (12.3)	7 (5.3)
鼻出血	31 (11.9)	1 (0.8)
不眠症	31 (11.9)	4 (3.1)
尿路感染	30 (11.5)	7 (5.3)
嚥下障害	29 (11.1)	11 (8.4)
筋骨格系胸痛	29 (11.1)	13 (9.9)
皮膚乾燥	28 (10.7)	8 (6.1)

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 5.3.5.3.5 の Table 5.3.0 を引用）

表 2.7.6.17-60　レンバチニブ群における発現率 10%以上の副作用
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

MedDRA PT	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)
いずれかの副作用	254 (97.3)	80 (61.1)
高血圧	177 (67.8)	13 (9.9)
下痢	159 (60.9)	11 (8.4)
食欲減退	135 (51.7)	15 (11.5)
体重減少	123 (47.1)	12 (9.2)
悪心	107 (41.0)	18 (13.7)
疲労	104 (39.8)	25 (19.1)
口内炎	96 (36.8)	5 (3.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	83 (31.8)	1 (0.8)
蛋白尿	85 (32.6)	2 (1.5)
嘔吐	75 (28.7)	8 (6.1)
頭痛	73 (28.0)	8 (6.1)
発声障害	63 (24.1)	4 (3.1)
無力症	59 (22.6)	12 (9.2)
関節痛	48 (18.4)	1 (0.8)
味覚異常	45 (17.2)	2 (1.5)
発疹	43 (16.5)	2 (1.5)
便秘	38 (14.6)	11 (8.4)
筋肉痛	39 (14.9)	3 (2.3)
口内乾燥	36 (13.8)	5 (3.8)
上腹部痛	34 (13.0)	5 (3.8)
腹痛	32 (12.3)	1 (0.8)
末梢性浮腫	31 (11.9)	0
脱毛症	29 (11.1)	5 (3.8)
消化不良	26 (10.0)	0
口腔咽頭痛	27 (10.3)	1 (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 5.3.5.3.5 の Table 7.2.0 を引用）

2.7.6.17.3.1.6.3 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6.17.3.1.6.3.1 死亡

Grade 5 の有害事象を表 2.7.6.17-61 に示した。

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。

表 2.7.6.17-61　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）

MedDRA PT	レンバチニブ群 （N=261） n (%)	プラセボ群 （N=131） n (%)
Grade 5 の有害事象	20 (7.7)	6 (4.6)
全身健康状態低下	3 (1.1)	0
肺塞栓症	2 (0.8)	0
死亡	2 (0.8)	1 (0.8)
心肺停止	2 (0.8)	0
肺炎	1 (0.4)	0
敗血症	1 (0.4)	1 (0.8)
急性腎不全	1 (0.4)	0
肺感染	1 (0.4)	0
心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.8)
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.4)	0
突然死	1 (0.4)	1 (0.8)
多臓器不全	1 (0.4)	0
急性呼吸不全	1 (0.4)	0
出血性卒中	1 (0.4)	0
悪性新生物進行	1 (0.4)	0
肝不全	1 (0.4)	0
呼吸困難	0	2 (1.5)
血胸	0	1 (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 5.3.5.3.5 の Table 5.2.0 を引用）

死亡例一覧を表 2.7.6.17-62 に示した。

表 2.7.6.17-62　死亡例一覧（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

被験者番号，年齢（歳），性別，人種	死亡に至った有害事象 PT/ 医師記載名	治験薬との因果関係 [a]	発現日/死亡日 [b] (Day)	最終投与量 (mg)	投与期間 [c] (日)	最終投与から死亡までの期間（日）
レンバチニブ群						
10011005, 53, 女性, White	急性呼吸不全/ Acute respiratory failure	関連なし	83/ 83	144	81	2
10051003, 70, 女性, White	心筋梗塞/ Myocardial infarction (previously cardiac chest pain radiating to LUE and SOB)	関連なし	51/ 51	24	41	10
10181004, 62, 男性, White	死亡/ Death NOS	関連あるかもしれない	459/ 459	14	441	18
14061004, 78, 男性, White	肺塞栓症/ Pulmonary embolism	おそらく関連あり	140/ 140	14	139	1
14141001, 54, 男性, White	死亡/ Unspecified death	おそらく関連あり	102/ 102	24	94	8
14141004, 83, 女性, White	全身健康状態低下/ Worsening general condition	関連あるかもしれない	32/ 32	24	24	8
18051005, 79, 男性, White	肺炎/ Pneumonia 敗血症/ Multiple organ failure due to sepsis	関連なし 関連なし	14/ 14 14/ 14	24 24	9 9	5 5
27031001, 69, 男性, White	肺塞栓症/ Pulmonary thromboembolism	関連なし	171/ 171	24	159	12
30031004, 69, 女性, Other Asian	突然死/ Sudden death	おそらく関連あり	15/ 15	24	15	0
31041006, 58, 男性, White	肺感染/ Pulmonary infection	関連なし	101/ 101	24	89	12
31081002, 71, 女性, White	出血性卒中/ Hemorrhagic stroke	おそらく関連あり	76/ 77	20	76	1
プラセボ群						
14011016, 70, 男性, White	心筋梗塞/ Myocardial infarct	関連なし	52/ 52	24	52	0
16011010, 61, 女性, White	突然死/ Sudden death	関連なし	194/ 194	20	194	0
21071003, 50, 女性, White	敗血症/ Septicemia	関連なし	149/ 149	20	145	4

MedDRA Version 16.1
病勢の進行による死亡及び病勢の進行による死亡時に継続していた有害事象は含めなかった。病勢の進行による死亡か不明であった 3 例は，本表に含めた。
年齢は同意取得時の年齢
a:　医師判定
b:　死亡日 (Day)=死亡日–治験薬初回投与日+1
c:　投与期間(日)=治験薬最終投与日–治験薬初回投与日+1

（添付資料 5.3.5.3.5 の Listing 1.0.1 を引用）

2.7.6.17.3.1.6.3.2 重篤な有害事象（死亡を含む）

レンバチニブ群での発現例数が 2 例以上の重篤な有害事象を表 2.7.6.17-63 に，重篤な副作用を表 2.7.6.17-64 に示した。

重篤な有害事象は，レンバチニブ群（53.3%，139/261 例）でプラセボ群（23.7%，31/131 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）及び全身健康状態低下（2.7%，7/261 例）であった。重篤な副作用は，レンバチニブ群（32.2%，84/261 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。

表 2.7.6.17-63　レンバチニブ群における発現が 2 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）

MedDRA PT	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)
重篤な有害事象	139 (53.3)	31 (23.7)
肺炎	10 (3.8)	3 (2.3)
高血圧	9 (3.4)	0
呼吸困難	3 (1.1)	5 (3.8)
脱水	7 (2.7)	0
全身健康状態低下	7 (2.7)	0
敗血症	5 (1.9)	2 (1.5)
肺塞栓症	5 (1.9)	2 (1.5)
急性腎不全	5 (1.9)	1 (0.8)
嚥下障害	3 (1.1)	3 (2.3)
悪性胸水	3 (1.1)	1 (0.8)
下気道感染	4 (1.5)	0
脊髄圧迫	3 (1.1)	1 (0.8)
低カルシウム血症	4 (1.5)	0
頭痛	4 (1.5)	0
発熱	3 (1.1)	1 (0.8)
嘔吐	4 (1.5)	0
低血圧	4 (1.5)	0
癌疼痛	3 (1.1)	0
急性呼吸不全	2 (0.8)	1 (0.8)
血中尿酸増加	2 (0.8)	1 (0.8)
高カルシウム血症	2 (0.8)	1 (0.8)
心筋梗塞	2 (0.8)	1 (0.8)
体重減少	2 (0.8)	1 (0.8)
尿路感染	3 (1.1)	0
背部痛	3 (1.1)	0
肺感染	3 (1.1)	0
痙攣	3 (1.1)	0
変形性関節症	3 (1.1)	0
死亡	2 (0.8)	1 (0.8)
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
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0
胃腸炎	2 (0.8)	0

表 2.7.6.17-63　レンバチニブ群における発現が 2 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）

MedDRA PT	レンバチニブ群 （N=261） n (%)	プラセボ群 （N=131） n (%)
下痢	2 (0.8)	0
会陰膿瘍	2 (0.8)	0
気管支炎	2 (0.8)	0
菌血症	2 (0.8)	0
上腹部痛	2 (0.8)	0
心肺停止	2 (0.8)	0
心房細動	2 (0.8)	0
声帯麻痺	2 (0.8)	0
胆嚢炎	2 (0.8)	0
腸壁気腫症	2 (0.8)	0
頭蓋内腫瘍出血	2 (0.8)	0
脳血管発作	2 (0.8)	0
浮動性めまい	2 (0.8)	0
無力症	2 (0.8)	0
膵炎	2 (0.8)	0
食欲減退	2 (0.8)	0
不全単麻痺	2 (0.8)	0
錯乱状態	2 (0.8)	0
冠動脈狭窄	2 (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 5.3.5.3.5 の Table 8.1.0 を引用）

表 2.7.6.17-64　レンバチニブ群における発現が 2 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）

MedDRA PT	レンバチニブ群 （N=261） n (%)	プラセボ群 （N=131） n (%)
重篤な副作用	84 (32.2)	8 (6.1)
高血圧	9 (3.4)	0
肺炎	6 (2.3)	0
肺塞栓症	4 (1.5)	2 (1.5)
頭痛	4 (1.5)	0
嘔吐	4 (1.5)	0
下気道感染	3 (1.1)	0
全身健康状態低下	3 (1.1)	0
脱水	3 (1.1)	0
低血圧	3 (1.1)	0
胃腸炎	2 (0.8)	0
下痢	2 (0.8)	0
急性腎不全	2 (0.8)	0
死亡	2 (0.8)	0
敗血症	2 (0.8)	0
食欲減退	2 (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 5.3.5.3.5 の Table 8.3.0 を引用）

2.7.6.17.3.1.6.4 中止に至った有害事象

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 2 例以上の事象を表 2.7.6.17-65 に示した。

中止に至った有害事象は，レンバチニブ群（17.6%，46/261 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，敗血症及び全身健康状態低下（各 2 例）であった。

表 2.7.6.17-65　レンバチニブ群での発現が 2 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）

MedDRA PT	レンバチニブ群 （N=261） n (%)	プラセボ群 （N=131） n (%)
中止に至った有害事象	46 (17.6)	6 (4.6)
高血圧	3 (1.1)	0
無力症	3 (1.1)	0
急性腎不全	2 (0.8)	0
死亡	2 (0.8)	0
蛋白尿	2 (0.8)	0
敗血症	2 (0.8)	0
全身健康状態低下	2 (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 5.3.5.3.5 の Table 6.1.0 を引用）

2.7.6.17.3.1.6.5 休薬又は減量に至った有害事象

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発現率 5%以上の有害事象を表 2.7.6.17-66 に示した。

休薬又は減量に至った有害事象は，レンバチニブ群（89.7%，234/261 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%），食欲減退（19.5%），蛋白尿（19.2%），体重減少（14.6%），悪心（14.2%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（12.3%）及び無力症（10.3%）であった。

表 2.7.6.17-66　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）

MedDRA PT	レンバチニブ群 (N=261) n (%)	プラセボ群 (N=131) n (%)
休薬又は減量に至った有害事象	234 (89.7)	25 (19.1)
下痢	59 (22.6)	0
高血圧	52 (19.9)	1 (0.8)
食欲減退	51 (19.5)	2 (1.5)
蛋白尿	50 (19.2)	0
体重減少	38 (14.6)	0
悪心	37 (14.2)	3 (2.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	32 (12.3)	0
無力症	27 (10.3)	2 (1.5)
疲労	25 (9.6)	1 (0.8)
口内炎	23 (8.8)	0
嘔吐	21 (8.0)	0
頭痛	14 (5.4)	1 (0.8)
関節痛	13 (5.0)	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 5.3.5.3.5 の Table 6.4.0 を引用）

2.7.6.17.3.1.6.6 臨床検査値

Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常を表 2.7.6.17-67 に示した。

Grade 3 又は 4 の発現頻度の高かった血液学的検査項目は，リンパ球数減少であり，レンバチニブ群（10.5%，27/257 例）とプラセボ群（10.2%，13/128 例）で同様であった。Grade 4 の血液学的検査値は稀であり，レンバチニブ群において 2 例以上に発現した項目はリンパ球数減少のみであった。

Grade 3 の肝腎機能検査値の異常はレンバチニブ群においてプラセボ群より多く発現した。レンバチニブ群において発現頻度の高かった Grade 3 の肝腎機能検査値は，AST 増加（4.7%）及び ALT 増加（3.9%）であった。プラセボ群において Grade 3 又は 4 の AST 増加又は ALT 増加の発現はなかった。Grade 4 の肝腎機能検査値は稀であり，レンバチニブ群において 2 例以上に発現した項目はなかった。

発現頻度の高かった Grade 3 のその他の検査項目は，低カリウム血症（レンバチニブ群 6.6%，プラセボ群 0.8%），低カルシウム血症（レンバチニブ群 5.0%，プラセボ群 1.5%）及び低ナトリウム血症（レンバチニブ群 4.7%，プラセボ群 3.1%）であり，いずれもレンバチニブ群においてプラセボ群より発現頻度が高かった。最も発現頻度の高かった Grade 4 の臨床検査項目は，低カルシウム血症（レンバチニブ群 3.9%，プラセボ群 0%）であった。

表 2.7.6.17-67　Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常
（国際共同 303 試験：無作為化期，安全性解析対象集団）

検査項目（CTCAE Term）	レンバチニブ群 (N=261) n (%)		プラセボ群 (N=131) n (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
血液学的検査				
リンパ球（リンパ球数減少）	25/257 (9.7)	2/257 (0.8)	13/128 (10.2)	0/128
好中球（好中球数減少）	4/257 (1.6)	0/257	0/128	0/128
血小板（血小板数減少）	6/257 (2.3)	0/257	0/129	0/129
ヘモグロビン（貧血）	3/258 (1.2)	0/258	1/129 (0.8)	0/129
白血球（白血球数減少）	4/258 (1.6)	0/258	0/129	0/129
肝腎機能				
AST（AST 増加）	12/258 (4.7)	0/258	0/130	0/130
ALT（ALT 増加）	10/258 (3.9)	1/258 (0.4)	0/131	0/131
アルカリフォスファターゼ（アルカリフォスファターゼ増加）	5/258 (1.9)	0/258	1/130 (0.8)	0/130
クレアチニン（クレアチニン増加）	7/258 (2.7)	0/258	0/131	0/131
ビリルビン（血中ビリルビン増加）	2/241 (0.8)	1/241 (0.4)	0/128	0/128
その他の検査項目				
カリウム（低カリウム血症）	17/258 (6.6)	0/258	1/131 (0.8)	0/131
カルシウム（低カルシウム血症）	13/258 (5.0)	10/258 (3.9)	2/130 (1.5)	0/130
ナトリウム（低ナトリウム血症）	12/258 (4.7)	1/258 (0.4)	4/131 (3.1)	1/131 (0.8)
アルブミン（低アルブミン血症）	6/258 (2.3)	0/258	1/131 (0.8)	0/131
アミラーゼ（血清アミラーゼ増加）	10/252 (4.0)	0/252	3/130 (2.3)	0/130
リパーゼ（リパーゼ増加）	6/253 (2.4)	4/253 (1.6)	1/129 (0.8)	0/129
マグネシウム（低マグネシウム血症）	4/258 (1.6)	0/258	0/130	0/130
リン酸（低リン酸血症）	3/258 (1.2)	0/258	1/130 (0.8)	0/130
カリウム（高カリウム血症）	3/258 (1.2)	0/258	0/131	1/131 (0.8)
グルコース（高血糖）	3/258 (1.2)	0/258	4/131 (3.1)	1/131 (0.8)
CPK（CPK 増加）	2/245 (0.8)	1/245 (0.4)	0/128	0/128
マグネシウム（高マグネシウム血症）	3/258 (1.2)	0/258	1/130 (0.8)	0/130
カルシウム（高カルシウム血症）	1/258 (0.4)	1/258 (0.4)	0/130	1/130 (0.8)
コレステロール（コレステロール高値）	1/141 (0.7)	0/141	0/69	0/69

重症度は CTCAE version 4.0 に基づき判定した。
（添付資料 5.3.5.3.5 の Table 14.2.0.1，Table 14.2.0.2 及び Table 14.2.0.3 を引用）

2.7.6.17.3.1.6.7 バイタルサイン

(3)血圧

血圧値の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表 2.7.6.17-68 に示した。

Grade 0 から 3 への悪化はレンバチニブ群の 14.0%，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 25.3%，プラセボ群の 2.3%にみられた。