

甲状腺癌

日本標準商品分類番号 874291

適正使用ガイド

劇薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること 薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤

レンビマ[®]カプセル 4mg
レンビマ[®]カプセル 10mg

LENVIMA[®] 〈レンバチニブメシル酸塩製剤〉

本資料では、レンビマを適正に使用していただくため、発現する可能性のある副作用とその対策等について解説しています。

本剤をご使用いただく前に最新の電子添文とともに必ず本資料をご熟読いただき、本剤の適正で安全な使用のためにご活用ください。

また、治療開始前には、患者及びその家族に本剤の有効性及び副作用について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

CONTENTS

I. 投与に際しての注意事項

1. 効能又は効果（根治切除不能な甲状腺癌）	3
2. 特定の背景を有する患者に関する注意	4
3. 投与開始前・投与期間中の検査	5
4. 減量、休薬及び中止基準（根治切除不能な甲状腺癌）	7

II. 注意が必要な副作用とその対策

1. 高血圧	9
2. 動脈解離	11
3. 出血	13
4. 動脈血栓塞栓症	16
5. 静脈血栓塞栓症	17
6. 肝障害	18
7. 急性胆嚢炎	20
8. 腎障害	22
9. 消化管穿孔、瘻孔形成、気胸	23
10. 可逆性後白質脳症症候群	25
11. 心障害	26
12. 手足症候群	27
13. 感染症	28
14. 骨髄抑制	29
15. 低カルシウム血症	30
16. 創傷治癒遅延	31
17. 間質性肺疾患	32
18. 甲状腺機能低下	34

III. 臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験（303試験, SELECT）	36
--------------------------	----

監修(五十音順)

神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科 特命准教授
がん研究会有明病院 総合腫瘍科 部長
国立がん研究センター東病院 頭頸部内科長

清田 尚臣 先生
高橋 俊二 先生
田原 信 先生

I. 投与に際しての注意事項

1. 効能又は効果（根治切除不能な甲状腺癌）

根治切除不能な甲状腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.1、17.1.2参照]

放射性ヨウ素による治療の適応となる患者では、「甲状腺癌の放射性ヨウ素内用療法に関するガイドライン」を参照し、放射性ヨウ素による治療を優先して行ってください。

国際共同第Ⅲ相試験（303試験，SELECT）において、対象である放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の症例には、下記aのみを満たす放射性ヨウ素治療歴のない症例も含まれました（レンバチニブ群8例及びプラセボ群3例）。

参考 国際共同第Ⅲ相試験（303試験，SELECT）における放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の基準

以下のうち、少なくとも1つ以上を満たす。

- a. いずれかの放射性ヨウ素検査によってヨウ素の取り込みが認められない測定可能病変を1つ以上有する。
- b. 放射性ヨウ素治療前又は治療後の検査で、放射性ヨウ素の取り込みが認められたにも関わらず、放射性ヨウ素治療後の12ヵ月以内にRECIST version 1.1に基づく病勢進行が認められた測定可能病変を1つ以上有する。当該患者は根治的切除に不適でなければならない。
- c. 放射性ヨウ素の最終投与が登録の6ヵ月以上前であり、600mCi又は22GBqを超える放射性ヨウ素の積算活性を認める。

2. 特定の背景を有する患者に関する注意

以下の患者には、本剤を慎重に投与してください。

(1) 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがあります。高血圧を合併している患者において、高頻度でGrade3以上の高血圧の発現が報告されています。

(2) 重度の肝機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。

(3) 脳転移のある患者

転移部位からの出血があらわれるおそれがあります。頭蓋内腫瘍出血の発現が報告されています。

(4) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがあります。血栓塞栓症の既往歴又はリスク因子を有する場合に、本剤投与により当該事象の発現率が上昇する可能性がありますので、投与中は観察を十分に行ってください。

<動脈血栓塞栓症のリスク因子>

①年齢65歳以上、②BMI25以上、③抗凝固薬又は抗血小板薬の併用投与、④降圧剤の投与歴、⑤次の既往又は合併症：糖尿病、高血圧、高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、心房細動、僧帽弁閉鎖不全症、⑥スクリーニング時の収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上、⑦ベースライン時のコレステロール又はトリグリセリド基準値超

<静脈血栓塞栓症のリスク因子>

①年齢65歳以上、②BMI25以上、③抗凝固薬又は抗血小板薬の併用投与、④降圧剤の投与歴、⑤経口避妊薬の併用、⑥次の既往又は合併症：糖尿病、高血圧、高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、⑦スクリーニング時の収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上、⑧ベースライン時のコレステロール又はトリグリセリド基準値超、⑨ベースライン時より1ヵ月以内の手術歴

(5) 外科的処置後、創傷が治癒していない患者

創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断してください。

参考 国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)において、外科的処置を必要とする場合には本剤の半減期の5倍に相当する7日間を目安に休薬した後に、処置を行っていただくよう依頼していました。また、軽度*の処置の場合でも2日間は休薬するよう依頼していました。

* 軽度の程度について定義はしていませんでしたが、例として冠動脈造影を行う場合には7日間、抜歯を行う場合には2日間の休薬を行うことを依頼していました。

(6) 頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者

腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがあります。

市販後において、頸動脈露出部位や皮膚瘻形成部位より大量出血の発現が報告されています。また、気管瘻や食道瘻を形成している場合には、咯血や吐血のおそれがあります。本剤投与前には頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤を十分確認するとともに、本剤の投与期間中は患者の状態の観察や瘻孔形成の有無の確認を十分に行い、出血が認められた場合には、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行ってください。なお、甲状腺未分化癌患者では、頸動脈・静脈への腫瘍浸潤例が多いので、特に注意してください。

(7) 肺転移を有する患者

気胸が発現するおそれがあります。

3. 投与開始前・投与期間中の検査

本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、又は必要に応じて以下の検査項目について確認してください。異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

検査項目*	投与開始前及び投与期間中
血圧	<input type="radio"/>  定期的に検査を実施してください
尿蛋白	<input type="radio"/>  定期的に検査を実施してください
血液学的検査 (血小板、白血球等)	<input type="radio"/>  定期的に検査を実施してください
肝機能検査 [AST(GOT)、ALT(GPT)等]	<input type="radio"/>  定期的に検査を実施してください
心機能検査 (心エコー、12誘導心電図等)	<input type="radio"/>  定期的に検査を実施してください
血液生化学検査 (血清カルシウム濃度、 甲状腺刺激ホルモン濃度等)	<input type="radio"/>  定期的に検査を実施してください

*電子添文「8. 重要な基本的注意」に記載している検査項目

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)における検査スケジュールを参考として記載しましたのでご参照ください。

参考 国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)における主な検査スケジュール

検査項目	スクリーニング時 (投与開始28 ~2日前)	ベースライン (投与前日又は 投与開始日の投与前)	サイクル1 (4週)			サイクル2 (4週)		サイクル3~ 最終サイクル		中止時
			1日目	8日目	15日目	1日目	15日目	1日目	15日目	
検査項目										
ECOG PS	○	○					○		○	
NYHA分類クラス	○									
バイタルサイン (安静時血圧、心拍数、 呼吸数、体温)	○	○	○		○	○	○	○	○	○
全身の身体所見 (神経学的検査を含む)	○	○			○	○		○		○
12誘導心電図	○						○		○	○
心エコー	○	治療薬の投与開始後16週ごと、又は臨床的に必要と判断された場合はより短い間隔で実施する。								○
血液学的検査*1 血液生化学検査*2	○	○			○	○		○		○
尿試験紙による検査*3	○	○			○	○	○	○	○	○
妊娠検査	○	○					○		○	○
電話連絡*4				○						

*1 ヘマトクリット値、ヘモグロビン、赤血球数、血小板数、白血球、白血球分画(桿状核球、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球)、MCH、MCHC、MCV、PT-INR^{a)}

a) PT-INRはスクリーニング評価の一部として及び臨床的に必要とされた場合にのみ実施

*2 重炭酸塩(HCO₃)、Cl、K、Na、BUN又は尿素、クレアチニン、グルコース、Mg、無機リン、Ca、アルブミン、総蛋白、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、抱合型(直接)ビリルビン、総ビリルビン、LDH(スクリーニング時のみ)、アミラーゼ^{b)}(ベースライン、投与中止後、投与期のみのみ)、リパーゼ(ベースライン、投与中止後、投与期のみのみ)、CPK^{b)}(ベースライン、投与中止後、投与期のみのみ)、総コレステロール(ベースライン、投与中止後のみ)、トリグリセリド(ベースライン、投与中止後のみ)、TSH、FT4(スクリーニング時のみ)、甲状腺抗体(スクリーニング時のみ)^{c)}

b) アミラーゼアインゼンザイム(膵臓及び唾液型)及びCPKアインゼンザイム(CK-MM及びCK-MB)は、アミラーゼ又はCPKが基準値上限の3倍を超えた場合に検討

c) 甲状腺抗体用の検体は保存し、臨床的に必要とされた場合に試験実施期間中のみ処理

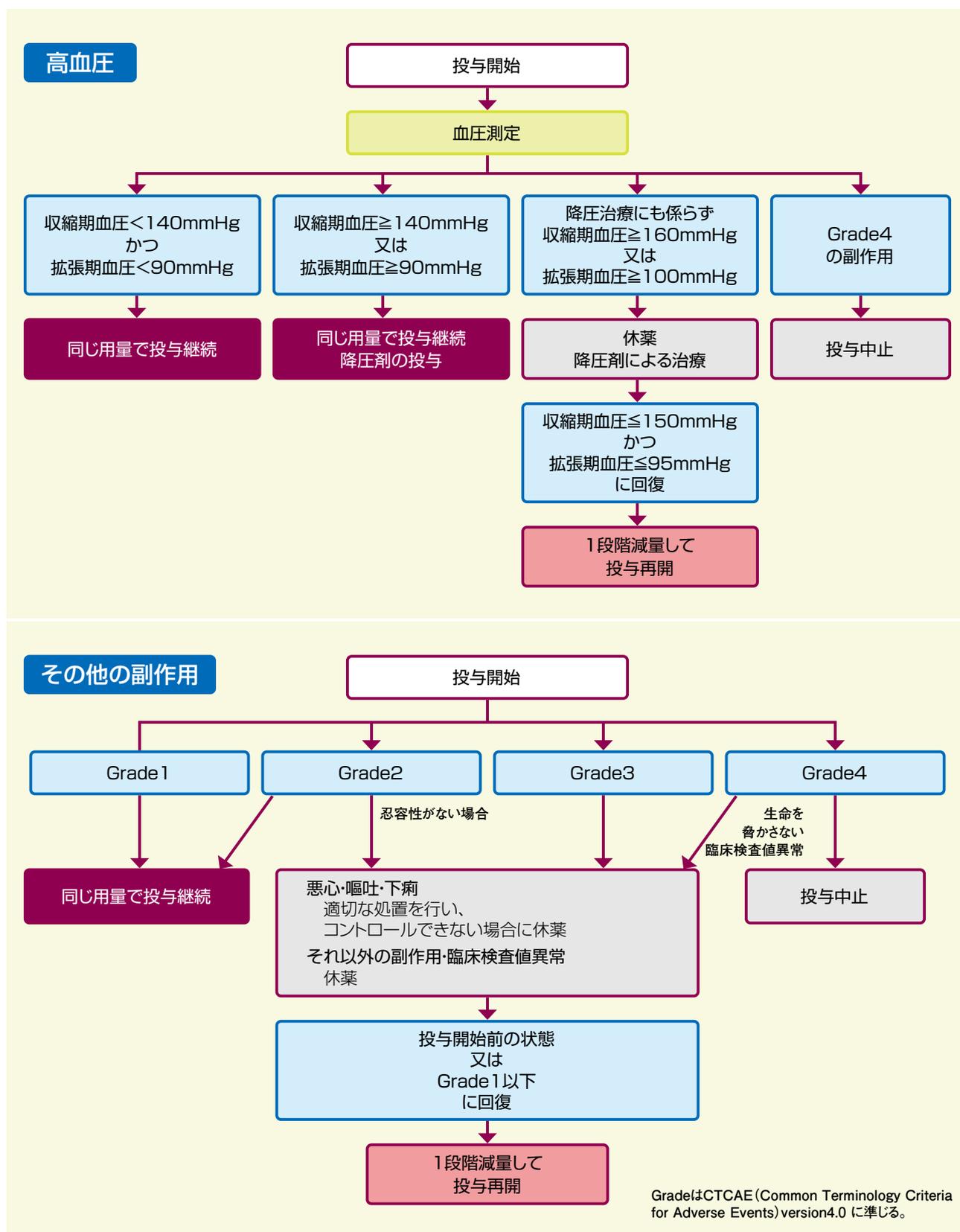
*3 グルコース、ヘモグロビン(又は血液)、ケトン体、pH、蛋白^{d)}、比重

d) 尿蛋白が2+以上であれば、24時間蓄尿を行って24時間尿蛋白を定量

*4 サイクル1 8日目(±2日)に患者の早期毒性発現を評価

4. 減量、休薬及び中止基準 (根治切除不能な甲状腺癌)

副作用があらわれた場合は、「減量、休薬及び中止基準」を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止してください。



■ 減量段階基準(根治切除不能な甲状腺癌)

減量は以下の減量段階基準に従って行ってください。

	投与量	カプセル数
開始用量	1日1回24mg	10mg×2 4mg×1
1段階減量	1日1回20mg	10mg×2
2段階減量	1日1回14mg	10mg×1 4mg×1
3段階減量	1日1回10mg	10mg×1
4段階減量	1日1回8mg	4mg×2
5段階減量	1日1回4mg	4mg×1

本剤は5段階の用量調節が可能であるため、含量の異なる2種類のカプセル剤の組み合わせによる飲み間違いが生じないように、特に用量調節を行った際には患者に十分に服薬指導を行ってください。

II. 注意が必要な副作用とその対策

1. 高血圧

- 高血圧症の患者では、高血圧が悪化するおそれがあります。
- 定期的に血圧測定を行い、高血圧が認められた場合は、7頁の「減量、休薬及び中止基準」を参照し、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。
- 国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)の高血圧事象の初発までの期間は全体集団で16.0日(中央値)、日本人集団で8.0日(中央値)と報告されているため、特に投与開始早期は、血圧のコントロールができていのかどうかを確認するため、頻回に血圧測定を行ってください。
- 患者に対して、自宅の家庭用血圧測定器等によって可能な限り毎日血圧を測定し、記録をつけるよう指導するとともに、測定結果に応じて処方医へ連絡するよう指導してください。

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における高血圧関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。全体集団と比較して日本人集団で高頻度に発現し、発現した患者のほとんどがGrade3でした。

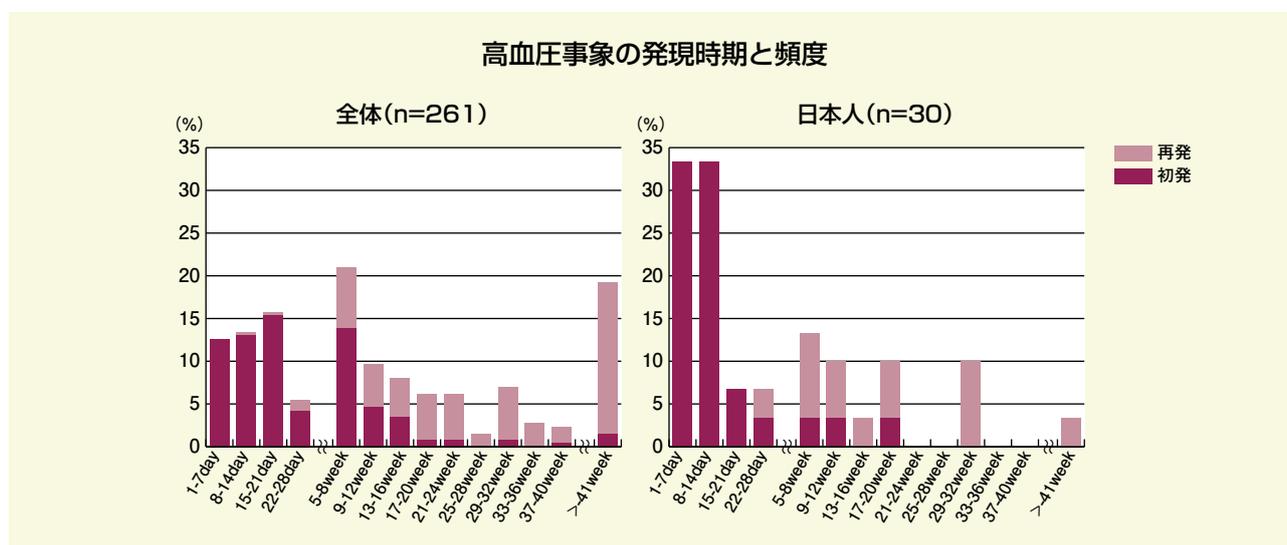
国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)レンバチニブ投与群における高血圧関連の副作用

副作用	全体(n=261)				日本人(n=30)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
高血圧	177(67.8)	108(41.4)	1(0.4)	0	26(86.7)	24(80.0)	0	0
血圧上昇	10(3.8)	4(1.5)	0	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

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における高血圧事象の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は全体で16.0日(1日, 392日)、日本人では8.0日(1日, 127日)でした。



■ 降圧剤の使用状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における降圧剤の使用状況は以下のとおりです。

降圧剤の使用状況

降圧剤	全体 (n=261)	日本人 (n=30)
カルシウム拮抗剤	134(51.3)	24(80.0)
ACE 阻害剤	101(38.7)	12(40.0)
βブロッカー	53(20.3)	4(13.3)
利尿剤	68(26.1)	2(6.7)
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	76(29.1)	17(56.7)
その他	43(16.5)	2(6.7)

例数(%)

■ 高血圧合併の有無によるGrade3以上の高血圧関連の副作用発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群の全体集団において、本剤開始時に高血圧を合併しない症例と比較して、高血圧を合併していた症例では高頻度にGrade3以上の高血圧関連の副作用が認められました。ただし、日本人では高血圧合併の有無にかかわらず、Grade3以上の高血圧関連の副作用が高頻度に認められました。

レンバチニブ群における高血圧合併の有無によるGrade3以上の高血圧関連の副作用発現状況

	全体 (n=261)		日本人 (n=30)	
	合併あり (n=147)	合併なし (n=114)	合併あり (n=14)	合併なし (n=16)
Grade3以上の高血圧関連の副作用	70(47.6)	43(37.7)	10(71.4)	14(87.5)

例数(%)

2. 動脈解離

- レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いた調査結果より、VEGF又はVEGF受容体の阻害作用を有する薬剤では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ(遺伝子組換え)と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められています。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、中止等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。

■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における動脈解離関連の副作用の発現例はありませんでした。

■ 国内におけるデータベース調査結果

出典: NDBを用いた調査結果の概要(VEGF/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> より本剤の結果を抜粋

(1) 調査概要

調査デザイン コホートデザイン

追跡期間 2012年4月1日～2020年3月31日の期間における最初の処方日を初回処方日とし、その翌日から、アウトカム発現日、処方終了日に30日を足した日又はデータ期間終了日のいずれか早い日までの期間

主要目的 追跡期間中の動脈解離の発現状況の評価

アウトカム定義 下記のA又はBのいずれかを満たす場合を動脈解離の発現とし、追跡期間における最も早い発現日をアウトカム発現日とした。

A: 以下の①～③のすべてを満たす。

- ① DPCLレセプトにおける傷病名(主傷病名、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も投入した傷病名、医療資源を2番目に投入した傷病名、入院時併存症名又は入院後発症疾患名のいずれか)に動脈解離に関する病名(疑いを除く)がある。
- ② 動脈解離による入院年月日(以下、「index date」)の当日又は翌日にステントグラフト内挿術(胸部大動脈)、大動脈瘤切除術(吻合又は移植を含む。上行大動脈、弓部大動脈、上行大動脈及び弓部大動脈の同時手術に関するもの)のいずれかの実施又はニカルジピン注射剤の処方がある。
- ③ index dateの当日又は7日後以内に血管塞栓術(頭部、胸腔、腹腔内血管等における止血術、その他のもの)の実施がない。

B: 以下を満たす。

- ① DPCLレセプトにおける傷病名(主傷病名、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も投入した傷病名、医療資源を2番目に投入した傷病名、入院時併存症名又は入院後発症疾患名のいずれか)に動脈解離に関する病名があり、index dateと同日又は翌日に退院日がある。

(2) 調査結果

総追跡期間、動脈解離の発現数、発現率、並びにペバシズマブ(遺伝子組換え)に対する本剤の発現率比及び調整発現率比は下表のとおりでした。

	患者数 (人)	総追跡期間 (人年)	発現数 (人)	発現率 (/10万人年)	発現率比 (95%信頼区間)	調整発現率比* (95%信頼区間)
ペバシズマブ (遺伝子組換え)	278,722	281,401.43	125	44.4	Reference	Reference
レンバチニブ メシル酸塩	20,359	13,687.92	19	138.8	3.12 (1.93-5.06)	2.51 (1.54-4.09)

* 調整因子: 性別及び年齢(65歳未満/65歳以上)

3. 出血

- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行ってください。重篤な出血があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。
- 国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)において、出血性卒中中で1例、死亡が報告されています。(出血性卒中の発現状況については、16頁「4. 動脈血栓塞栓症」をご参照ください。)
- 脳転移のある患者では頭蓋内腫瘍出血に注意が必要です。
- 市販後において、腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血が報告されています。また、頸動脈露出部位や皮膚瘻形成部位より大量出血した例が認められており、気管瘻や食道瘻を形成している場合には、咯血や吐血のおそれがあります。本剤投与期間中は患者の状態の観察や瘻孔形成の有無を十分に確認してください。なお、甲状腺未分化癌患者では、頸動脈・静脈への腫瘍浸潤例が多いので、特に注意してください。

■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における出血関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。また、市販後において、腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血が報告されています。

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)レンバチニブ投与群における出血関連の副作用

副作用	全体(n=261)				日本人(n=30)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
鼻出血	23(8.8)	0	0	0	6(20.0)	0	0	0
血尿	13(5.0)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
咯血	6(2.3)	0	0	0	3(10.0)	0	0	0
歯肉出血	5(1.9)	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	3(1.1)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
肺出血	4(1.5)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
直腸出血	4(1.5)	0	0	0	0	0	0	0
腔出血	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭出血	1(0.4)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
点状出血	2(0.8)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
頭蓋内腫瘍出血	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0
吐血	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎血腫	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
線状出血	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1(0.4)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1(0.4)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
脾臓出血	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0

例数(%)

市販後に報告された副作用(2015/10/30時点)

No.	年齢 (年代)	性別	原疾患	副作用 (PT)	投与前の腫瘍浸潤部位	発現日	重篤性	出血部位	転帰
1	60	女	ATC	頸部腫瘍自壊部出血 (腫瘍出血)	頸動脈、頸静脈、気管、皮膚	Day 21	重篤	頸静脈	未回復
2	60	女	ATC	自壊(腫瘍壊死) 創部出血(創傷出血)	頸動脈、気管	Day 20 Day 20	重篤	腫瘍脱落 部位	未回復 回復
3	70	女	DTC	瘻孔形成(瘻孔) 出血(出血)	右咽頭部全体	Day 57 Day 107	重篤	頸静脈	未回復 死亡
4	50	男	DTC	左総頸動脈出血 (動脈出血)	頸動脈、気管、皮膚、食道	Day 38	重篤	頸動脈	死亡
5	60	女	ATC	出血(動脈出血)	頸動脈、皮膚	Day 40	重篤	頸動脈	回復
6	40	女	DTC	左副腎出血(副腎出血)	不明	Day 5	重篤	副腎	回復
7	60	男	ATC	腫瘍出血(腫瘍出血)	頸動脈	Day 42	重篤	腫瘍部位	不明
8	80	女	ATC	総頸動脈出血 (動脈出血)	頸動脈、気管、皮膚	Day 30	重篤	頸動脈	死亡
9	60	女	ATC	出血(動脈出血)	気管、皮膚、食道	Day 9	重篤	頸動脈	未回復

<市販後に報告された症例の概要1 (No.9)>

患者背景	【年齢・性別・体重】		【原疾患】		【治療歴】	
		60歳代・女性・不明		初発時期:不明 ECOG-PS:0 組織型:甲状腺未分化癌 TNM分類:不明 転移:不明 腫瘍径(最長径):80mm 腫瘍浸潤:皮膚に浸潤。食道、気管に浸潤疑い。		外科治療: 甲状腺全摘(投与約2年前) 化学療法: ソラフェニブ (約1年前から19日前) 放射線外照射: 部位不明(線量不明、約1年半前)
副作用/ 経過及び処置	副作用 (PT名)	出血(動脈出血)			転 帰	未回復
		1 日前	レンビマ投与前の腫瘍径:80mm。 皮膚、食道、気管への腫瘍浸潤あり。皮膚は完全浸潤、食道・気管は浸潤疑い。エコーでは血管への浸潤はなかった。			
		24mg Day 1	レンビマ 24mg 投与開始(入院導入)。			
		Day 7	腫瘍が壊死・脱落。腫瘍脱落部位(頸部)に皮膚瘻が出来、血管の露出はなかったが滲出液が出ていた。 瘻孔に対しては、ガーゼで覆い、滲出液をふき取る処置をした。その時点で出血はなかった。			
		中 止 Day 9	頸動脈周辺から出血し、患者本人から救急コールがあった。2分後に意識消失、心停止。血管外科による総頸動脈結紮を行い、ICUにて人工呼吸管理となった。レンビマを中止。			
		Day 11	人工呼吸状態から自発呼吸となり、病棟に戻った。			
	Day 47	腫瘍増大、原疾患悪化により死亡した。				
担当医 コメント	出血の予兆はなく、突然、左総頸動脈から出血した。急速な腫瘍消失からみて、レンビマの影響が強く疑われる。総頸動脈結紮により一度は救命することができたが、その後腫瘍が増大し、未回復のまま原疾患悪化により死亡した。					

<市販後に報告された症例の概要2 (No.5)>

患者背景	【年齢・性別・体重】		【原疾患】		【治療歴】	
		60歳代・女性・不明		初発時期:約1年半 ECOG-PS:0 組織型:甲状腺未分化癌 TNM分類:不明 転移:不明 腫瘍径(最長径):43mm 腫瘍浸潤:頸動脈、皮膚に浸潤。		外科治療: 甲状腺摘出術(約1年4ヵ月前) 化学療法: PTX(約1年半前から1ヵ月前) 放射線外照射:頸部~上縦隔 (60Gy、54日前)
副作用/ 経過及び処置	副作用 (PT名)	出血(動脈出血)			転 帰	回復
		24mg Day 1	レンビマ 24mg 投与開始(入院導入)。腫瘍径(最長径):43mm。腫瘍は頸動脈、皮膚に浸潤あり。皮膚への再発腫瘍で深部浸潤は不明瞭であった。			
		Day 14	退院。			
		休 薬 Day 18	AST/ALT 上昇、蛋白尿のため、レンビマ休薬。			
		20mg Day 23	レンビマを 20mg に減量して投与再開。			
		Day 36	腫瘍径:0mm。			
		休 薬 Day 39	朝から少量のじわじわした出血があり、自己にて圧迫止血。その後、夜になり、止血困難となったため入院した。圧迫止血。レンビマは休薬。			
	Day 40	早朝、右総頸動脈から多量に出血し、制御不能。緊急手術、右総頸動脈結紮術を行った。出血は回復。				
担当医 コメント	出血の予兆はあった。腫瘍が消失した後の部位が深い潰瘍を形成し、潰瘍底が白苔に覆われており不明瞭な状態であった。なお、出血前後に瘻孔は認められなかった。					

4. 動脈血栓塞栓症

- 国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT)において、出血性卒中では1例、死亡が報告されています。
- 動脈血栓塞栓症又はその既往歴のある患者では、症状が悪化又は再発するおそれがあります。
- 脳虚血や心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症が疑われる場合は、頭部CT、脳MRI、胸部レントゲン、心エコー等の画像診断、心電図や血液検査等を行ってください。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。

■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における動脈血栓塞栓症関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。日本人での当該副作用の発現例はありませんでした。なお、動脈血栓塞栓症の既往歴又はリスク因子を有する場合に、本剤投与により当該事象の発現率が上昇しました。

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT)レンバチニブ投与群における動脈血栓塞栓症関連の副作用

副作用	全体(n=261)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
脳血管発作	1(0.4)	0	0	0
脾臓梗塞	2(0.8)	0	0	0
一過性脳虚血発作	2(0.8)	0	0	0
急性心筋梗塞	1(0.4)	1(0.4)	0	0
脳虚血	1(0.4)	1(0.4)	0	0
出血性卒中	1(0.4)	0	0	1(0.4)
虚血性脳卒中	1(0.4)	0	0	0

例数(%)

動脈血栓塞栓症事象とそれに関する既往歴又はリスク因子の有無との関連 [国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT)]

		レンバチニブ投与群(n=261)			プラセボ投与群(n=131)		
		発現あり		発現なし n(%)	発現あり		発現なし n(%)
		全Grade n(%)	Grade3以上 n(%)		全Grade n(%)	Grade3以上 n(%)	
既往歴又は リスク因子	あり ^a	14(5.4)	7(2.7)	227(87.0)	3(2.3)	1(0.8)	116(88.5)
	なし ^b	0	0	20(7.7)	0	0	12(9.2)
	不明 ^c	0	0	0	0	0	0

a: レンバチニブ群241例、プラセボ群119例

b: レンバチニブ群20例、プラセボ群12例

c: レンバチニブ群0例、プラセボ群0例

5. 静脈血栓塞栓症

- 国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)において、肺塞栓症で1例、死亡が報告されています。
- 静脈血栓塞栓症又はその既往歴のある患者では、症状が悪化又は再発するおそれがあります。
- 肺塞栓症等の静脈血栓塞栓症が疑われる場合は、下肢静脈エコー、全身造影CT等の画像診断や血液検査(D-dimerの測定等)等を行ってください。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における静脈血栓塞栓症関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。日本人での当該副作用の発現例はありませんでした。なお、静脈血栓塞栓症の既往歴又はリスク因子を有する場合に、本剤投与により当該事象の発現率が上昇しました。

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)レンバチニブ投与群における静脈血栓塞栓症関連の副作用

副作用	全体(n=261)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
肺塞栓症	7(2.7)	6(2.3)	0	1(0.4)
骨盤静脈血栓症	1(0.4)	1(0.4)	0	0
網膜静脈血栓症	1(0.4)	1(0.4)	0	0
深部静脈血栓症	1(0.4)	0	0	0

例数(%)

静脈血栓塞栓症事象とそれに関する既往歴又はリスク因子の有無との関連[国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)]

		レンバチニブ投与群(n=261)			プラセボ投与群(n=131)		
		発現あり		発現なし n(%)	発現あり		発現なし n(%)
		全Grade n(%)	Grade3以上 n(%)		全Grade n(%)	Grade3以上 n(%)	
既往歴又は リスク因子	あり ^a	14(5.4)	10(3.8)	227(87.0)	5(3.8)	2(1.5)	114(87.0)
	なし ^b	0	0	20(7.7)	1(0.8)	0	11(8.4)
	不明 ^c	0	0	0	0	0	0

a: レンバチニブ群241例、プラセボ群119例

b: レンバチニブ群20例、プラセボ群12例

c: レンバチニブ群0例、プラセボ群0例

6. 肝障害

- AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。

■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT:無作為化期)のレンバチニブ投与群における肝障害関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。

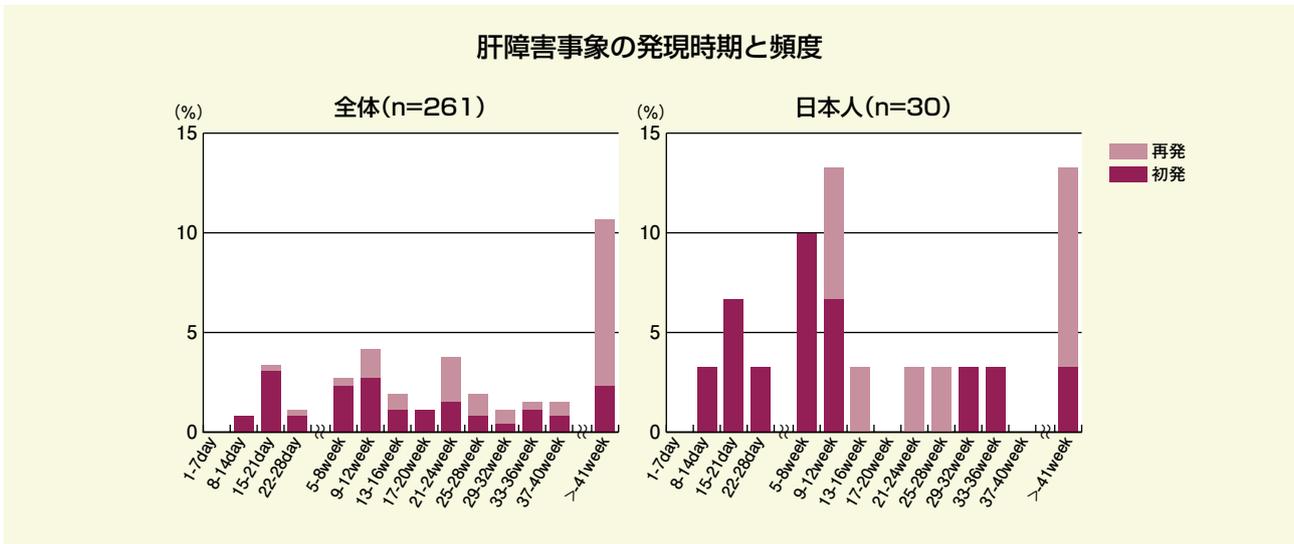
国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT)レンバチニブ投与群における肝障害関連の副作用

副作用	全体(n=261)				日本人(n=30)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
低アルブミン血症	14(5.4)	1(0.4)	0	0	6(20.0)	1(3.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	17(6.5)	2(0.8)	0	0	1(3.3)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	14(5.4)	2(0.8)	0	0	1(3.3)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	10(3.8)	1(0.4)	0	0	1(3.3)	0	0	0
血中アルブミン減少	5(1.9)	1(0.4)	0	0	3(10.0)	1(3.3)	0	0
肝機能異常	2(0.8)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	4(1.5)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(1.5)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ異常	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性肝損傷	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
腹水	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	1(0.4)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
肝損傷	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT:無作為化期)のレンバチニブ投与群における肝障害事象の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は全体で84日(14日, 588日)、日本人では43日(14日, 392日)でした。



参考

国内第Ⅱ相試験(208試験)においてHBV-DNA測定値陽性が1例認められました。なお、当該症例はHBV再活性化を認めていません。

7. 急性胆嚢炎

- 国内市販後において、無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎が報告されています。また、急性胆嚢炎から胆嚢穿孔に至った症例も報告されています。
- 急性胆嚢炎が疑われる場合には、超音波検査、CT、MRI等の検査を行い、必要に応じて、専門医へご相談ください。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行ってください。

■ 副作用の発現状況

国内市販後（2017/10/31時点）において、11例の重篤な急性胆嚢炎関連の副作用が報告されており、そのうち5例は無石胆嚢炎でした。

また、国際共同第Ⅲ相試験（303試験,SELECT: 無作為化期）のレンバチニブ投与群における急性胆嚢炎関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。なお、日本人での当該副作用の発現例はありませんでした。

国際共同第Ⅲ相試験（303試験,SELECT）レンバチニブ投与群における急性胆嚢炎関連の副作用

副作用	全体(n=261)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
胆嚢穿孔	1(0.4)	0	1(0.4)	0

例数(%)

国内市販後に報告された重篤な副作用（2017/10/31時点）

No.	年齢(年代)	性別	副作用(PT)	発現日	転帰	本剤の処置	事象に対する治療	胆石	胆泥
								(発現時)	
1	40	女	胆嚢炎	Day 25	回復	休薬	スルバクタムナトリウム/セフォペラゾンナトリウム	なし	なし
2	80	女	急性胆嚢炎	Day 88	回復	中止	セフメタゾールナトリウム、 腹腔鏡下胆嚢摘出	なし	あり
3	50	男	胆嚢炎	Day 99	回復	休薬	メロペネム水和物	なし	あり
4	70	女	胆嚢炎	Day 361	回復	休薬	抗生剤、ウルソデオキシコール酸	なし	あり
5	70	女	急性胆嚢炎	Day 326	回復	休薬	スルバクタムナトリウム/セフォペラゾンナトリウム、 経皮経肝的胆嚢ドレナージ	なし	あり
6	70	女	胆嚢炎	Day 72	回復	中止	セフェピム塩酸塩水和物、 経皮経肝的胆嚢ドレナージ、胆嚢摘出	あり	なし
7	60	女	胆嚢胆管炎	Day 71	回復	休薬	内視鏡的経鼻胆管ドレナージ、 腹腔鏡下胆嚢摘出	あり	あり
8	60	女	急性胆嚢炎	不明	未回復	中止	経皮経肝的胆嚢ドレナージ	あり	不明
9	70	女	胆嚢炎	Day 62	死亡	中止	不明	あり	不明
10	80	女	胆嚢炎	Day 29	死亡	中止	不明	あり	不明
11	60	女	胆嚢穿孔	Day 127	回復	休薬	イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム、 胆嚢炎手術	不明	不明

太枠内No.1～5の5例は無石胆嚢炎の症例です。

<市販後に報告された症例の概要 (No.2)>

患者背景	【年齢・性別・身長・体重】		【原疾患】	【治療歴】		
		80歳代・女性・ 162cm・46kg		初発時期:約12年前 ECOG-PS:2 組織型:甲状腺乳頭癌 TNM分類:TXN1BM1 転移:肺、リンパ節	外科治療: 全摘(約12年前) 再発リンパ節摘出(約2年前) 化学療法: ソラフェニブトシル酸塩 放射線外照射:未実施	
副作用/ 経過及び処置	副作用 (PT名)	急性胆のう炎(急性胆嚢炎)		転帰	回復	
		6カ月前	胆石の有無:無(CT検査) 胆泥の有無:無(CT検査)			
	24mg	Day 0	レンビマ24mg投与開始(入院導入)。			
		Day 2	食欲不振を発現。糖・電解質・アミノ酸液、輸液用電解質液にて治療。			
		Day 6	高血圧を発現。CT検査:胆嚢は軽度腫大があるが病的でない。			
		Day 7	高血圧に対してニフェジピン(20mg/日)投与開始(~Day 76)。			
		Day 13	胆石、胆泥は認めず。CT検査:Day 6に比較すると腫大しているが病的でない。			
	休薬	Day 14	レンビマ休薬。			
	20mg	Day 25	レンビマ20mg/日で投与再開。			
	休薬	Day 29	レンビマ休薬。			
		Day 32	食欲不振は軽快。			
	14mg	Day 33	レンビマ14mg/日で投与再開。			
		Day 50	血小板減少を発現。			
		Day 77	外来受診。腹痛の訴えなし。高血圧に対してニフェジピンを40mg/日に増量し投与。			
	休薬	Day 88 (発現日)	急性胆嚢炎の疑いで緊急受診。CT検査にて確定診断。緊急入院。 急性胆嚢炎を発現。レンビマ休薬。 症 状:季肋部の腹痛(圧痛)あり。発熱はなし。 ※ 一週間前に異状は見られず 画 像 診 断:超音波検査およびMRI検査 所 見:著明な胆嚢腫大、胆嚢壁肥厚 胆石の有無:無(MRI検査) 胆泥の有無:有(超音波検査) 治 療:セフメタゾールナトリウム 3g/日(~Day 94)			
	Day 92	高血圧は未回復。				
	Day 102	血小板減少は回復。				
	Day 106	レンビマを投与中止して保存加療するも、急性胆嚢炎は軽快せず、腹腔鏡下胆嚢摘出術施行。				
	Day 125	退院。急性胆嚢炎が回復。				

8. 腎障害

- 異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。
- 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は定期的に尿蛋白を観察してください。

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT:無作為化期)のレンバチニブ投与群における腎障害関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。全体集団と比較して、日本人集団では高頻度に蛋白尿が発現しました。

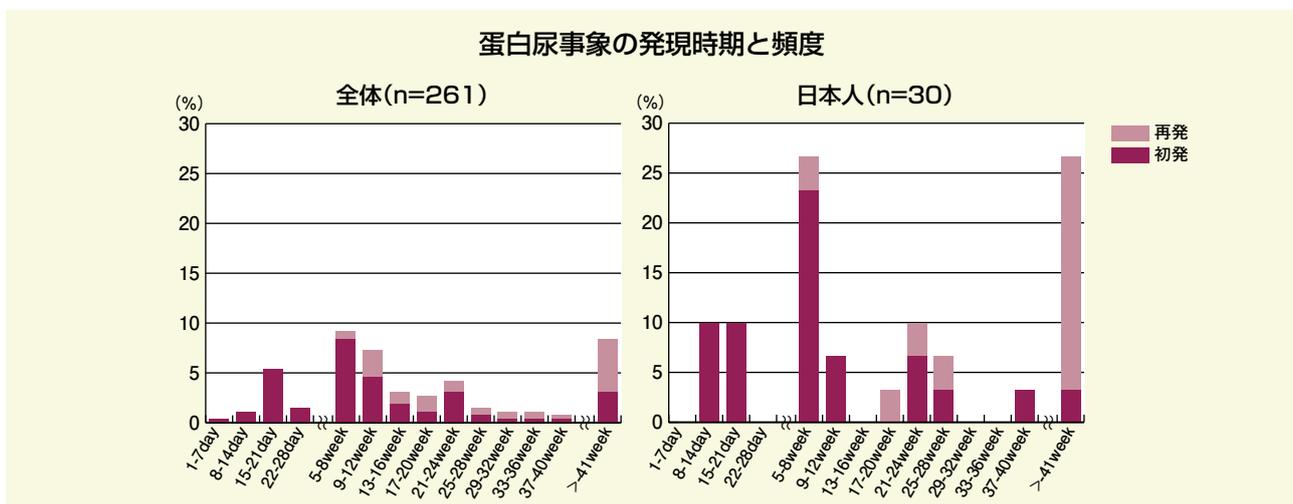
国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT)レンバチニブ投与群における腎障害関連の副作用

副作用	全体(n=261)				日本人(n=30)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
蛋白尿	85(32.6)	28(10.7)	0	0	20(66.7)	7(23.3)	0	0
尿中蛋白陽性	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	10(3.8)	0	0	0	3(10.0)	0	0	0
血中尿素増加	6(2.3)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
急性腎不全	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	4(1.5)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0
腎不全	2(0.8)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
急性腎前性腎不全	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
腎尿管細管壊死	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎虚血	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎不全	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ネフローゼ症候群	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT:無作為化期)のレンバチニブ投与群における腎障害事象の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は全体で43日(5日, 799日)、日本人では43日(13日, 560日)でした。特に蛋白尿事象の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は全体で43日(5日, 799日)、日本人では43日(13日, 560日)でした。



9. 消化管穿孔、瘻孔形成、気胸

- 消化管穿孔では、激しい腹痛、発熱、悪寒、動悸、口渇等の症状があらわれます。また、突然の便意を伴うこともあります。
出典:消化器外科NURSING 2011 秋季増刊 p177-179
- 国内市販後において、本剤投与後に気胸が認められたとの報告があります。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、中止等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT:無作為化期)のレンバチニブ投与群における消化管穿孔、瘻孔形成関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。なお、日本人での当該副作用の発現例はありませんでした。また、気胸の副作用の発現例はありませんでした。

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT)レンバチニブ投与群における消化管穿孔、瘻孔形成関連の副作用

副作用	全体(n=261)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
痔瘻	1(0.4)	0	0	0
腸膀胱瘻	1(0.4)	1(0.4)	0	0
腸管膿瘍	1(0.4)	0	0	0
直腸膿瘍	1(0.4)	0	0	0
会陰膿瘍	1(0.4)	1(0.4)	0	0

例数(%)

国内市販後における気胸の重篤な副作用(2018/10/11時点)

No.	年齢(年代)	性別	原疾患(組織型)	肺転移の数	投与開始~発現(日)	発現~転帰(日)	本剤の処置	転帰	事象に対する治療
1	60	男	甲状腺癌(ATC)	多発	17	1	中止	死亡	胸腔ドレーン挿入
2	60	男	甲状腺癌(DTC)	多発	17	12	休業	回復	胸腔ドレーン挿入 胸膜癒着術
					37	4	非該当*	軽快	処置なし
3	40	男	甲状腺癌(DTC)	多発	13	41	休業	軽快	胸腔ドレーン挿入 胸膜癒着術
4	70	女	甲状腺癌(DTC)	多発	19	17	休業	回復	処置なし
5	70	女	甲状腺癌(DTC)	多発	276	9	中止	死亡	胸腔ドレーン挿入
6	50	男	甲状腺癌(ATC)	多発	53	13	休業	軽快	胸腔ドレーン挿入 胸膜癒着術
					80	0	中止	軽快	胸腔ドレーン挿入
7	60	女	甲状腺癌(ATC)	多発	126	144	減量	未回復	胸腔ドレーン挿入
8	80	女	甲状腺癌(ATC)	多発	97	不明	非該当*	未回復	胸腔ドレーン挿入
9	60	男	甲状腺癌(ATC)	多発	34	41	減量	軽快	胸腔ドレーン挿入 胸膜癒着術
10	70	男	甲状腺癌(DTC)	多発	257	51	中止	回復	治療あり
					161	16	休業	軽快	胸腔ドレーン挿入
11	70	男	甲状腺癌(ATC)	多発	不明	不明	中止	軽快	不明
					14	5	中止	未回復	胸腔ドレーン挿入
12	40	男	甲状腺癌(ATC)	多発	14	5	中止	未回復	胸腔ドレーン挿入
13	70	男	肝細胞癌	多発	56	6	中止	回復	胸腔鏡下肺部分切除術

* 別事由による本剤中止後に発現

<市販後に報告された症例の概要(No.6)>

患者背景	【年齢・性別】		【原疾患】		【合併症】	
		50歳代・男性		組織型：甲状腺未分化癌 転移：肺		高血圧
副作用/ 経過及び処置	副作用名 (PT名)	①肺気胸(気胸) ②右気胸(気胸)			転帰	軽快 軽快
	24mg	Day 0	他施設より紹介。甲状腺未分化癌を確認。 紹介された時点で肺の多発転移を確認。肺全体に細かい転移が広がっており、 部位・大きさの特定は困難。 レンビマ24mg/日にて投与開始。			
		Day 53 (①発現日)	呼吸苦・胸痛を理由に受診。 肺気胸(左肺上部)を確認。胸腔ドレナージを実施。			
	休薬	Day 57	胸腔ドレナージを実施するも治りが悪く、念のためレンビマ休薬。 入院中は酸素マスク2~3L/minで対応。一時SpO ₂ 90%になることもあった が、それ以上の悪化はなし。			
		Day 62	胸部外科にて胸膜癒着術を実施。			
	20mg	Day 65	レンビマ20mg/日にて投与再開。			
		Day 66 (① 転帰日)	胸腔ドレーン抜去。 肺気胸は軽快。			
		Day 71	退院。			
	中止	Day 80 (②発現日、転帰日)	呼吸苦のため、来院。レンビマ投与中止。 胸部レントゲン撮影で右気胸と診断。胸腔ドレナージを実施し、右気胸は軽快。			
		Day 82	肺転移増悪のため、死亡。			

10. 可逆性後白質脳症症候群

- 痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められることがあります。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、血圧のコントロールやMRI検査等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。

*可逆性後白質脳症症候群は臨床の上、痙攣、意識障害、視覚異常、高血圧等を主症候とし、画像上、脳浮腫が主に後部白質を中心に出現し、さらに臨床的・画像的異常所見が可逆性で治療により消退する特徴を有する臨床的・神経放射線学的症候群です。(出典:伊藤泰広, 日本内科学会雑誌 2006; 95: 1297-1304)

■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT:無作為化期)のレンバチニブ投与群における可逆性後白質脳症症候群関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。なお、日本人での当該副作用の発現例はありませんでした。

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT)レンバチニブ投与群における可逆性後白質脳症症候群関連の副作用

副作用	全体(n=261)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
可逆性後白質脳症症候群	1(0.4)	0	0	0

例数(%)

11. 心障害

- 本剤の投与期間中は、定期的に心エコーや十二誘導心電図検査等の心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT:無作為化期)のレンバチニブ投与群における心障害関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT)レンバチニブ投与群における心障害関連の副作用

副作用	全体(n=261)				日本人(n=30)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
心電図QT延長	21(8.0)	4(1.5)	0	0	3(10.0)	1(3.3)	0	0
駆出率減少	13(5.0)	3(1.1)	0	0	2(6.7)	0	0	0
頻脈	4(1.5)	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	3(1.1)	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	3(1.1)	0	0	0	0	0	0	0
心不全	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
心電図ST-T部分異常	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
左室肥大	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心筋症	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心室壁運動低下	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心房粗動	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常T波	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心電図再分極異常	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
期外収縮	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈狭窄	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0

例数(%)

- 国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT)において、突然死が1例報告されています。

12. 手足症候群

- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行ってください。
- 手や足の刺激を受けやすい部分に生じやすいことが知られています。物理的刺激等が生じやすい部分を確認し、長時間又は反復して同じ部分に刺激がかからないように患者に指導してください。

〈予防方法〉

●物理的刺激を避ける

- ・ 締めつけの強い靴下や足に合わない靴等は避ける
- ・ 雑巾しぼりのような、手に摩擦がかかることは控える
- ・ 洗剤類が直接肌に触れないよう、炊事等、水仕事の際にはゴム手袋等を使用する

●熱刺激を避ける

- ・ 熱い風呂や熱いシャワーを控える

●皮膚を保護する

- ・ 手足には、保湿剤を使用する
- ・ 靴下は木綿の厚手のもの、靴は中敷きが柔らかく足に合ったものを選ぶ

●二次感染を予防する

- ・ 手足を清潔に保つよう、心がける

●直射日光を避ける

- ・ 外出時には、日傘や帽子、手袋を使用する
- ・ 肌が露出する場合は、日焼け止めを使用する

出典:厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「手足症候群」

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT:無作為化期)のレンバチニブ投与群における手足症候群関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。全体集団と比較して日本人集団で高頻度に発現しました。

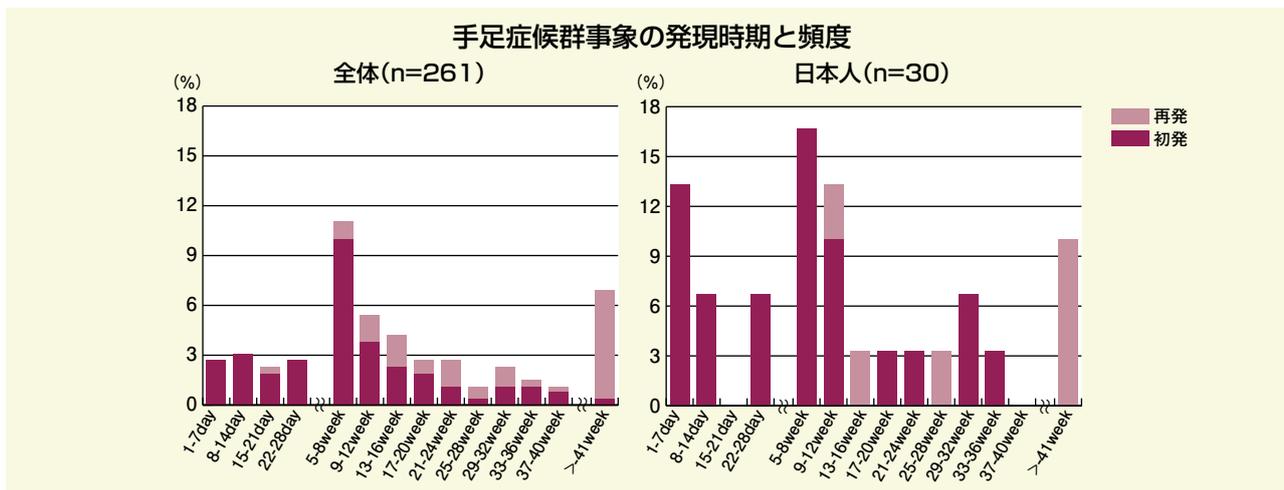
国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT)レンバチニブ投与群における手足症候群関連の副作用

副作用	全体(n=261)				日本人(n=30)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
手掌・足底発赤知覚不全症候群	83(31.8)	9(3.4)	0	0	21(70.0)	1(3.3)	0	0
手掌紅斑	3(1.1)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚反応	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(303試験,SELECT:無作為化期)のレンバチニブ投与群における手足症候群事象の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は全体で42日(3日, 608日)、日本人では36日(3日, 225日)でした。



13. 感染症

- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行ってください。

■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における主な*感染症および寄生虫症関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)レンバチニブ投与群における主な*感染症および寄生虫症関連の副作用

副作用	全体(n=261)				日本人(n=30)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
尿路感染	6(2.3)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	4(1.5)	0	0	0	4(13.3)	0	0	0
上気道感染	5(1.9)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
肺炎	7(2.7)	5(1.9)	0	0	3(10.0)	2(6.7)	0	0
下気道感染	5(1.9)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0
気管支炎	3(1.1)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	3(1.1)	2(0.8)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0
歯肉炎	9(3.4)	1(0.4)	0	0	3(10.0)	0	0	0
敗血症	2(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0
歯感染	3(1.1)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
帯状疱疹	1(0.4)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
毛包炎	4(1.5)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	3(1.1)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
爪囲炎	5(1.9)	0	0	0	4(13.3)	0	0	0
歯周炎	3(1.1)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0
麦粒腫	2(0.8)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
眼感染	3(1.1)	0	0	0	0	0	0	0
せつ	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
会陰膿瘍	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
菌血症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔感染	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	2(0.8)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0
壊死性肺炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
憩室炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
頸部膿瘍	1(0.4)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
骨髄炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0
歯冠周囲炎	1(0.4)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
唾液腺炎	1(0.4)	0	0	0	1(3.3)	0	0	0
丹毒	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
胆道感染	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0
椎間板炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(3.3)	1(3.3)	0	0
軟部組織膿瘍	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0

*全体で2例以上発現している、Grade3以上の発現がある又は日本人での発現がある副作用

例数(%)

14. 骨髄抑制

- 定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症、出血傾向等の発現に留意してください。異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行ってください。

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における骨髄抑制関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。全体集団と比較して、日本人集団では高頻度に血小板減少症が発現しました。

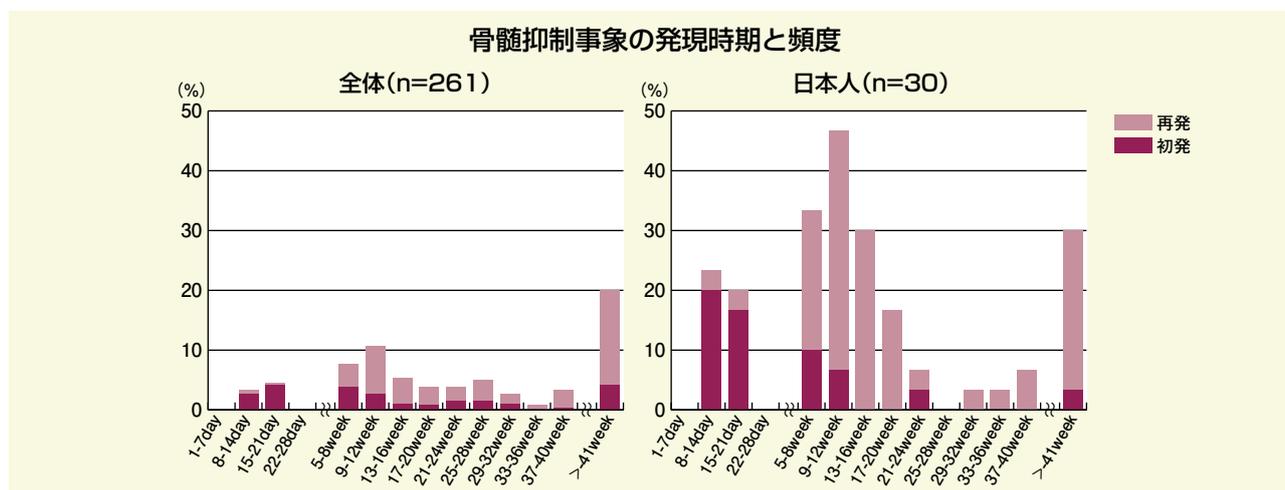
国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)レンバチニブ投与群における骨髄抑制関連の副作用

副作用	全体(n=261)				日本人(n=30)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
貧血	12(4.6)	2(0.8)	0	0	1(3.3)	0	0	0
血小板減少症	23(8.8)	4(1.5)	0	0	14(46.7)	2(6.7)	0	0
リンパ球減少症	14(5.4)	1(0.4)	0	0	2(6.7)	0	0	0
血小板数減少	16(6.1)	1(0.4)	0	0	5(16.7)	1(3.3)	0	0
白血球数減少	11(4.2)	2(0.8)	0	0	4(13.3)	0	0	0
白血球減少症	10(3.8)	0	0	0	2(6.7)	0	0	0
リンパ球数減少	5(1.9)	1(0.4)	0	0	3(10.0)	0	0	0
好中球減少症	7(2.7)	1(0.4)	0	0	2(6.7)	0	0	0
好中球数減少	3(1.1)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
平均赤血球ヘモグロビン減少	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
大球性貧血	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における骨髄抑制事象の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は全体で58日(8日, 504日)、日本人では15日(8日, 309日)でした。



15. 低カルシウム血症

- 定期的に血清カルシウム濃度を測定し、異常が認められた場合にはカルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行ってください。必要に応じて、減量、休薬又は中止を考慮してください。
- 副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されています。

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における低カルシウム血症関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)レンバチニブ投与群における低カルシウム血症関連の副作用

副作用	全体(n=261)				日本人(n=30)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
低カルシウム血症	18(6.9)	5(1.9)	2(0.8)	0	2(6.7)	1(3.3)	0	0
血中カルシウム減少	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0

例数(%)

なお、副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者での発現状況は下表のとおりです。

低カルシウム血症事象の発現状況(副甲状腺機能低下症の有無別)

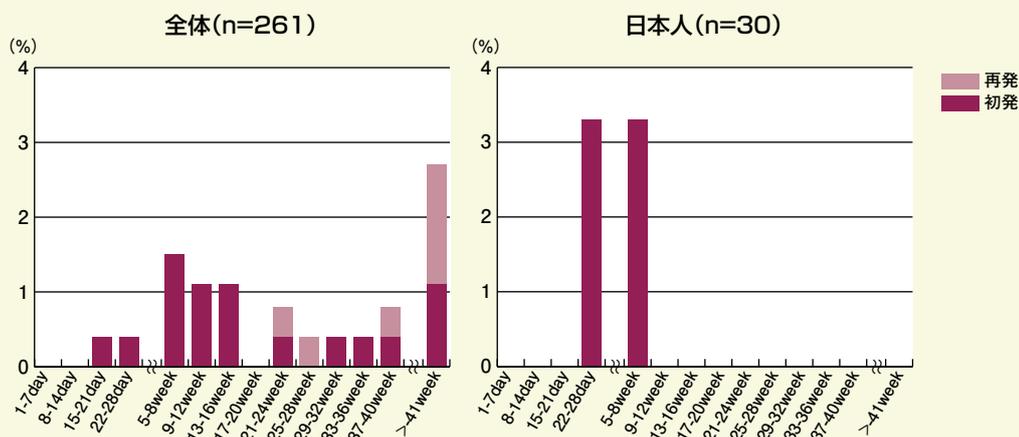
副作用	副甲状腺機能低下症あり(n=15)	副甲状腺機能低下症なし(n=246)
副作用	1(6.7)	18(7.3)
Grade3以上の副作用	1(6.7)	6(2.4)

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における低カルシウム血症事象の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は全体で85日(15日, 419日)、日本人では28日(27日, 29日)でした。

低カルシウム血症事象の発現時期と頻度



16. 創傷治癒遅延

- 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断してください。

参考 国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)において、外科的処置を必要とする場合には本剤の半減期の5倍に相当する7日間を目安に休薬した後に、処置を行っていただくよう依頼していました。また、軽度*の処置の場合でも2日間は休薬するよう依頼していました。

* 軽度の程度について定義はしていませんでしたが、例として冠動脈造影を行う場合には7日間、抜歯を行う場合には2日間の休薬を行うことを依頼していました。

- 外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断してください。処置部位が十分に治癒し、血管新生阻害作用を有する本剤を投与しても問題ない状態であることを十分に確認した後に、本剤の投与を再開してください。
- 創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止してください。

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における創傷治癒遅延関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。なお、日本人での当該副作用の発現例はありませんでした。

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)レンバチニブ投与群における創傷治癒遅延関連の副作用

副作用	全体(n=261)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
治癒不良	2(0.8)	1(0.4)	0	0
創離開	1(0.4)	1(0.4)	0	0

例数(%)

17. 間質性肺疾患

- 国内市販後において、本剤投与後に間質性肺疾患が認められたとの報告があります。
- 本剤投与後に間質性肺疾患を疑う症状(息切れ・呼吸困難、咳嗽、発熱等)や所見(胸部聴診(副雑音)、酸素飽和度低下等)が発現あるいは悪化した場合は、速やかに本剤の投与を中止し、画像検査(胸部CT、胸部X線)や血液検査(CRP、LDH、KL-6、SP-D)等を行ってください。
- 診断および処置については必要に応じて専門医へご相談ください。
- 間質性肺疾患を疑う症状が現れた場合には、担当医へ速やかに連絡するよう患者に指導してください。

出典:厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性肺炎」一部改変

■ 副作用の発現状況

国内市販後(2018年12月20日時点)において、13例の重篤な間質性肺疾患の副作用が報告されています。

また、国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における間質性肺疾患関連事象の副作用の発現例はありませんでした。

市販後に報告された間質性肺疾患の重篤な副作用(2018/12/20時点)

No.	年齢 (年代)	性別	原疾患 (組織型・背景肝)	呼吸器疾患 合併・(既往)	喫煙歴の 有無	投与開始～発現 (日数)	発現～転帰 (日数)	本剤の処置	転帰
1	70	男	甲状腺癌 (DTC)	肺転移	あり (既喫煙)	16	3	非該当*	死亡
2	60	男	甲状腺癌 (DTC)	肺転移	—	51	9	中止	軽快
3	60	男	甲状腺癌 (ATC)	なし	あり	30	167	中止	回復
4	70	男	肝細胞癌 (C型肝炎)	間質性肺炎 肺転移	あり (既喫煙)	28	3	非該当*	死亡
5	70	男	肝細胞癌 (C型肝炎)	間質性肺炎	あり (既喫煙)	43	16	中止	死亡
6	70	男	肝細胞癌 (—)	間質性肺炎	あり	46	27	非該当*	死亡
7	50	男	肝細胞癌 (非B非C)	肺転移	あり	9	3	中止	死亡
8	60	男	肝細胞癌 (—)	間質性肺炎 肺転移 COPD	あり	40	6	中止	軽快
9	70	女	肝細胞癌 (C型肝炎)	間質性肺炎	なし	6	—	中止	軽快
10	70	男	肝細胞癌 (—)	—	—	87	2	—	軽快
11	80	男	肝細胞癌 (—)	(肺炎) (肺気腫)	—	109	17	中止	回復
12	70	男	肝細胞癌 (アルコール)	なし	あり (既喫煙)	63	103	中止	軽快
13	70	女	肝細胞癌 (C型肝炎)	なし	なし	125	11	非該当*	回復

* : 別事由による本剤中止後に発現

— : 不明

DTC : 分化型甲状腺癌

ATC : 甲状腺未分化癌

<市販後に報告された症例の概要 (No.7)>

患者背景	【年齢・性別・体重】		【原疾患】	【合併症・既往歴】	
		50歳代・男性・56kg		原疾患：肝細胞癌(背景肝：非B非C) 転移：肺	合併症：高血圧 既往歴：なし その他：喫煙者
副作用/ 経過及び処置	副作用 (PT名)	薬剤性間質性肺炎(間質性肺炎患)		転帰	死亡
	投与前	Day -6	LDH:360IU/L。 画像所見：多発肺転移、右胸水(+)、間質性陰影は認めない。		
	8mg	Day 0	本剤8mg/日投与開始。		
		Day 7	LDH:468IU/L。		
		~Day 8	酸素飽和度 95~96% (room air) で推移。		
		Day 9 (発現日)	午後、酸素飽和度84%(room air)に低下。この時点では自覚症状なし。胸部CTで両肺に間質性陰影が出現。β-Dグルカン陰性(2.0 pg/mL)。薬剤性間質性肺炎と診断。LDH:497IU/L。 酸素吸入開始。ステロイドパルス療法開始(メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム1g)。SBT/ABPC 6g/日開始。呼吸困難出現。 画像所見：両側(左肺優位)に網状影。濃度上昇を新たに散見。多発肺転移は前回同様~増大。右胸水増量。左胸水ごく少量。		
	中止	Day 10	酸素化悪化。NPPV 装着、FiO ₂ 50%。本剤投与中止。		
		Day 11	酸素化悪化。NPPV FiO ₂ 80%。LDH:916IU/L。意識障害出現。		
	Day 12 (転帰日)	KL-6:831U/mL(陽性)。薬剤性間質性肺炎による呼吸不全で永眠。			
併用薬	ニフェジピン、アセトアミノフェン、ロペラミド塩酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、プロクロルペラジンマレイン酸塩、酸化マグネシウム				

18. 甲状腺機能低下

- 定期的に甲状腺刺激ホルモン(TSH)を測定し、異常が認められた場合は甲状腺ホルモン(FT4、FT3)を測定して甲状腺機能の低下をご確認ください。甲状腺機能低下が認められた場合には、甲状腺ホルモン薬の投与や本剤の減量、休薬等の適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。
- 国内市販後において、甲状腺機能亢進後に甲状腺機能低下を発現した報告があり、破壊性甲状腺炎により甲状腺機能低下を発現する可能性があります。

■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT: 無作為化期)のレンバチニブ投与群における甲状腺機能低下関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)レンバチニブ投与群における甲状腺機能低下関連の副作用

副作用	全体(n=261)				日本人(n=30)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
甲状腺機能低下症	9(3.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	15(5.7)	0	0	0	9(30.0)	0	0	0

例数(%)

市販後に報告された甲状腺機能低下の重篤な副作用(2020/10/22時点)

No.	年齢 (年代)	性別	原疾患	投与開始~発現 (日)	発現~転帰 (日)	本剤の 処置	レボチロキシン による治療	転帰	検査値		症状
									検査項目	ベースライン(発現時)	
1	60	女	甲状腺癌	29	77	減量	有	軽快	TSH(u[IU]/mL)	0.04(106.4)	倦怠感
									FT4(ng/dL)	0.9(0.6)	
2	80	女	甲状腺癌	-	-	-	-	不明	-	-	-
3	80	女	肝細胞癌	24	-	中止	-	軽快	-	-	-
4	50	男	肝細胞癌	20	96	中止	有	回復	-	-	-
5	80	女	肝細胞癌	11	2	中止	-	回復	-	-	-
6	70	男	肝細胞癌	20	22	休薬/減量	有	回復	-	-	むくみ
7	60	男	肝細胞癌	36	-	中止	-	未回復	TSH	-(32)	-
8	70	男	肝細胞癌	16	42	中止	-	回復	-	-	食欲減退
9	80	女	肝細胞癌	14	29	休薬/減量	有	回復	TSH(u[IU]/mL)	1.61(13.19)	倦怠感
									FT3(pg/mL)	-(1.83)	
10	70	男	肝細胞癌	57	-	休薬/減量	有	不明	-	-	-
11	70	男	肝細胞癌	53	5	中止	-	回復	TSH(u[IU]/mL)	1.925(44.444)	食欲減退
									FT3(pg/mL)	3.28(1.97)	
									FT4(ng/dL)	1.39(0.59)	
12	80	男	肝細胞癌	32	30	休薬/減量	-	回復	-	-	-
13	70	男	肝細胞癌	71	71	中止	有	回復	TSH(u[IU]/mL)	-(103.1)	-
14	70	男	肝細胞癌	8	-	中止	有	未回復	-	-	疲労
15	-	男	肝細胞癌	-	-	-	有	回復	-	-	-
16	60	男	肝細胞癌	28	31	中止	-	軽快	-	-	倦怠感 食欲減退
17	60	女	肝細胞癌	40	44	休薬	有	回復	-	-	-
18	60	女	肝細胞癌	-	-	-	-	軽快	-	-	倦怠感
19	70	男	肝細胞癌	-	-	休薬/減量	-	回復	-	-	疲労
20	70	男	肝細胞癌	8	15	減量	有	軽快	TSH(u[IU]/mL)	9.52(13.32)	倦怠感
21	80	男	肝細胞癌	11	8	中止	有	回復	-	-	-
22	80	男	肝細胞癌	-	-	減量	有	軽快	-	-	倦怠感
23	80	女	肝細胞癌	24	29	中止	有	回復	TSH(u[IU]/mL)	-(12.535)	-
									FT3(pg/mL)	-(2.14)	
									FT4(ng/dL)	-(1.13)	
24	70	男	肝細胞癌	1	-	中止	有	未回復	-	-	-

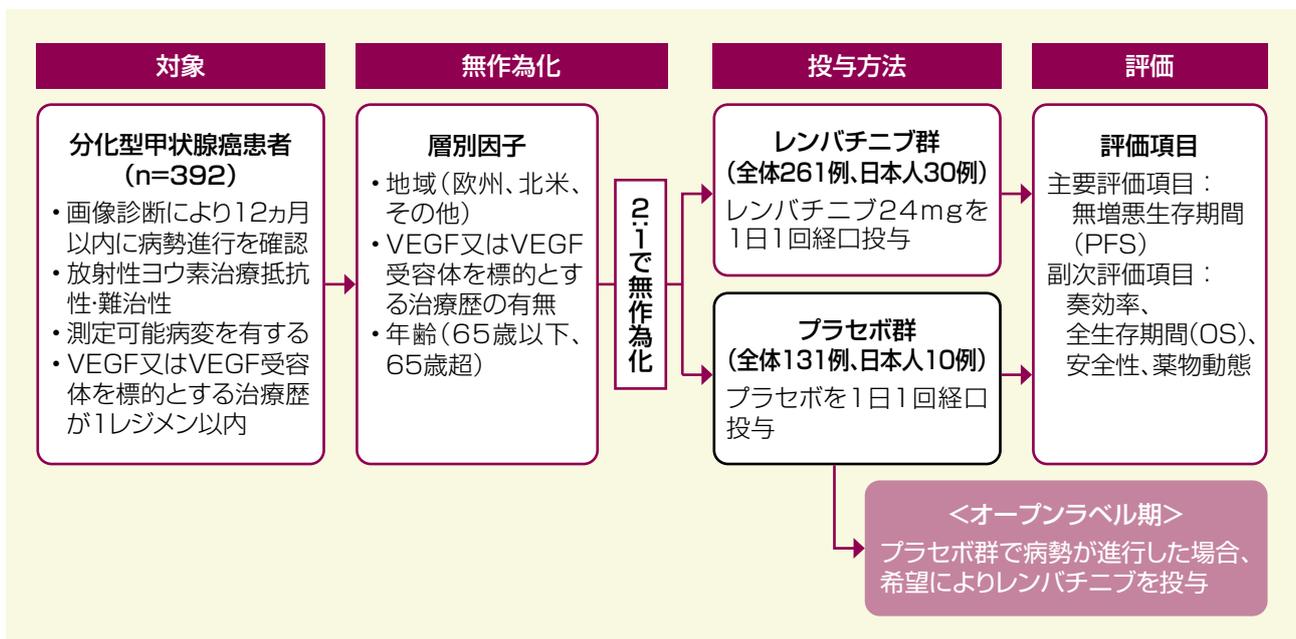
- : 不明

Ⅲ 臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)

(1) 試験概要

目的	画像診断により12ヵ月以内に病勢の進行が認められた放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性(ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後12ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が600mCi(22GBq)を超える放射性ヨウ素治療を受けている)の分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌、Hürthle細胞癌、及び低分化癌)患者を対象に、レンバチニブの有効性、安全性及び薬物動態を評価すること。
試験デザイン	無作為化期：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 オープンラベル期：多施設共同、単群、非無作為化、オープン試験
対象	放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者392例 [レンバチニブ群261例(日本人患者30例)、プラセボ群131例(日本人患者10例)] (主な除外患者) <ul style="list-style-type: none">NYHA分類クラスⅡを超えるうっ血性心不全の既往、過去6ヵ月以内の心血管系疾患の既往のある患者及び治療が必要な不整脈がある患者出血性又は血栓性疾患を有する患者、並びに抗凝固剤を投与されている患者過去3週間以内に大手術を受けた患者過去3週間以内に小スプーン半分以上の活動性の喀血のある患者QTc>480msの患者
方法	<ul style="list-style-type: none">レンバチニブ24mg又はプラセボを1日1回経口投与した。病勢進行の確定、忍容できない毒性発現、同意撤回又は治験依頼者による試験中止まで治験薬の投与を継続した。プラセボを投与されていた場合で、独立画像判定により病勢の進行が確定し、希望する患者にはオープンラベル期でレンバチニブの投与を可能とした。病変及び病勢の進行は、独立画像判定によりRECIST version 1.1に基づいて判定した。
評価項目	主要評価項目：無増悪生存期間(PFS) 副次評価項目：奏効率、全生存期間(OS)、安全性、薬物動態

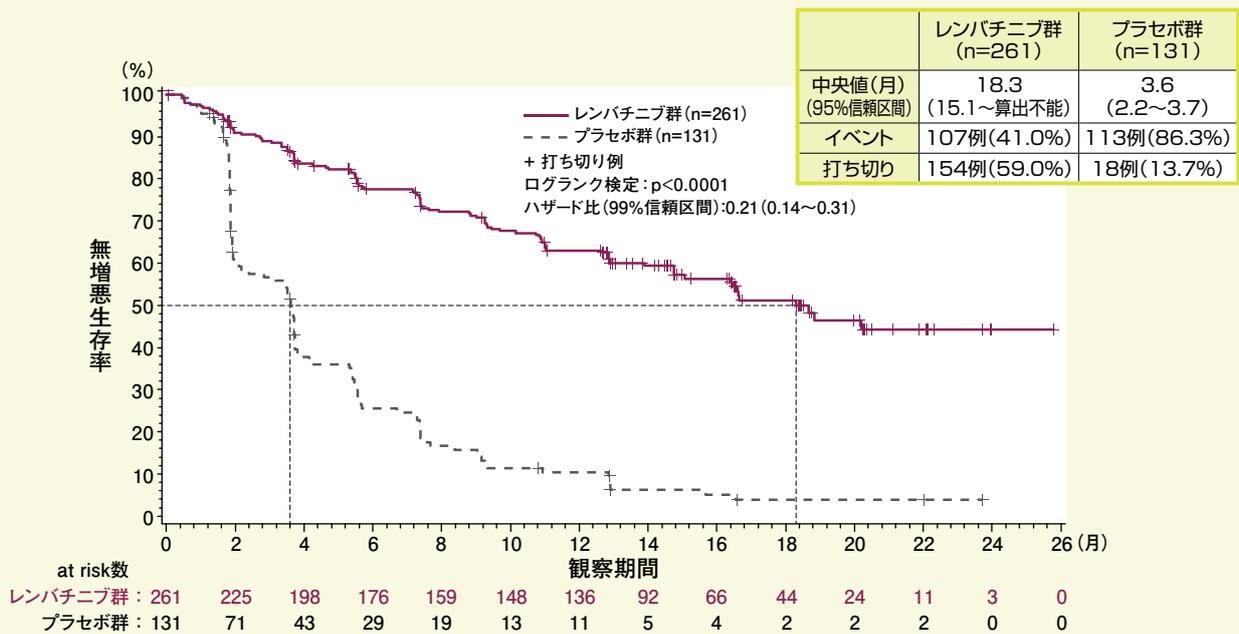


(2) 有効性

無増悪生存期間(PFS) (主要評価項目)

全体集団における無増悪生存期間(PFS)の中央値は、レンバチニブ群で18.3ヵ月(95%信頼区間: 15.1~算出不能)、プラセボ群で3.6ヵ月(95%信頼区間: 2.2~3.7)であり、レンバチニブ群はプラセボ群に比べてPFSが有意に延長しました(ハザード比0.21, $p < 0.0001$)。

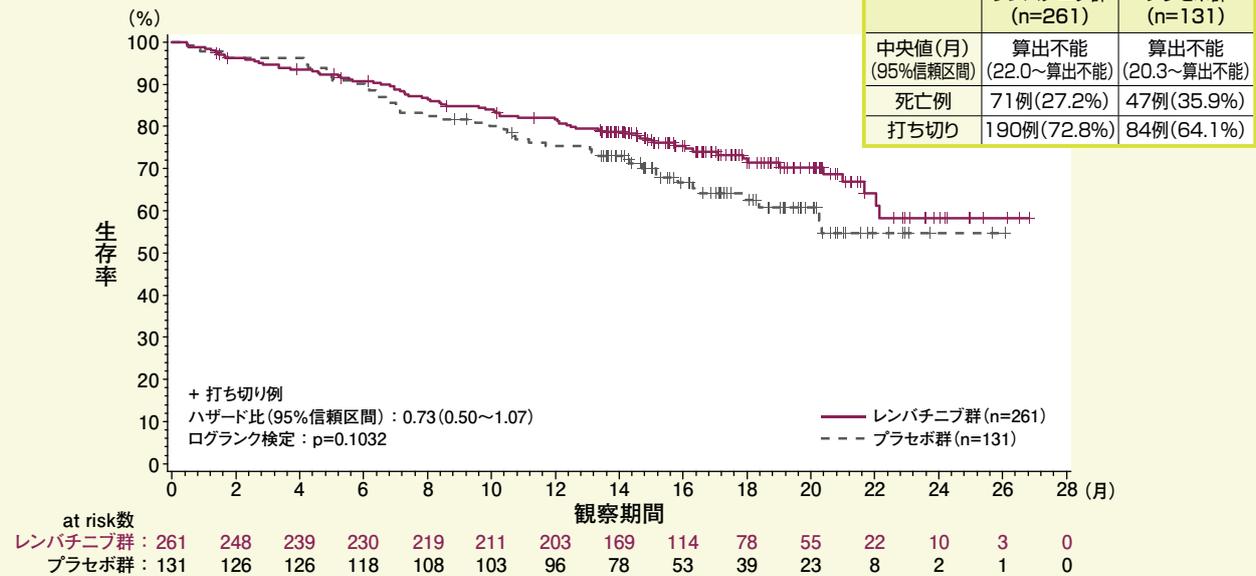
独立画像判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier plot



全生存期間(OS)^{*}(副次評価項目)

プラセボ群に登録された131例中109例(83.2%)はオープンラベル期に移行し、レンバチニブ投与による後治療を受けていました。レンバチニブ群の死亡例は261例中71例(27.2%)、プラセボ群の死亡例は131例中47例(35.9%)でした。レンバチニブ群のプラセボ群に対する全生存期間(OS)のハザード比は0.73(95%信頼区間:0.50~1.07)と推定され、レンバチニブ群のOSはプラセボ群に比べて延長する傾向がみられましたが、両群ともに中央値に達しておらず、両群間に有意差は認められませんでした。

全生存期間のKaplan-Meier plot

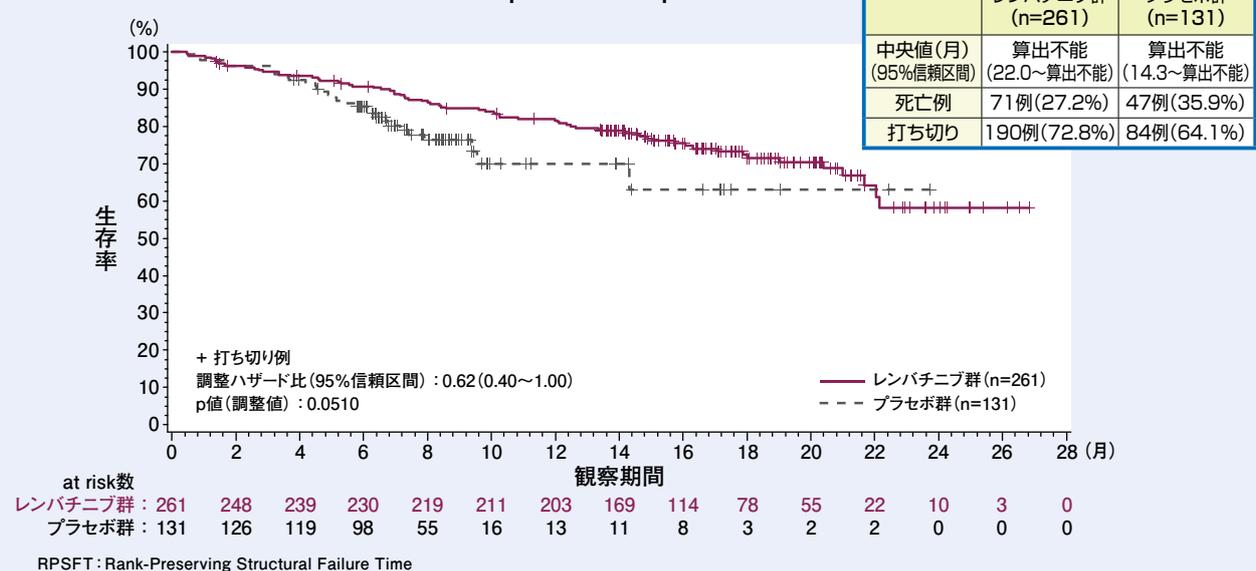


^{*} 本試験はOSの差を検出するようにデザインされており、PFSのイベント集積時期に基づいて解析を実施した。また、本解析は無作為化期及びオープンラベル期を問わず、主要な解析のためのカットオフ日までに確認された死亡イベントを評価対象とした。

参考

プラセボ群のオープンラベル期におけるレンバチニブ投与(クロスオーバー効果)の影響を調整するため、RPSFT(Rank-Preserving Structural Failure Time)モデルを用い、OSの解析を行った結果、プラセボ群に対するレンバチニブ群のハザード比は0.62(95%信頼区間:0.40~1.00)と推定されました。

RPSFTモデルで調整した全生存期間のKaplan-Meier plot



(3) 安全性

副作用

無作為化期において本剤が投与された261例において、副作用が254例(97.3%)に認められました。

主な副作用は、高血圧177例(67.8%)、下痢159例(60.9%)、食欲減退135例(51.7%)、体重減少123例(47.1%)、悪心107例(41.0%)、疲労104例(39.8%)、口内炎96例(36.8%)、蛋白尿85例(32.6%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群83例(31.8%)等でした。

日本人集団において全体集団よりも20%以上発現率が高い副作用として、手掌・足底発赤知覚不全症候群21例(70.0%)、蛋白尿20例(66.7%)、疲労19例(63.3%)、血小板減少症14例(46.7%)、末梢性浮腫13例(43.3%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加9例(30.0%)が認められました。

主な副作用(全体又は日本人集団のいずれかにおいて発現率10%以上、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)
いずれかの副作用	254(97.3)	80(61.1)	30(100.0)	6(60.0)
高血圧	177(67.8)	13(9.9)	26(86.7)	0
下痢	159(60.9)	11(8.4)	18(60.0)	1(10.0)
食欲減退	135(51.7)	15(11.5)	18(60.0)	1(10.0)
体重減少	123(47.1)	12(9.2)	10(33.3)	2(20.0)
悪心	107(41.0)	18(13.7)	13(43.3)	1(10.0)
疲労	104(39.8)	25(19.1)	19(63.3)	2(20.0)
口内炎	96(36.8)	5(3.8)	16(53.3)	0
蛋白尿	85(32.6)	2(1.5)	20(66.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	83(31.8)	1(0.8)	21(70.0)	0
嘔吐	75(28.7)	8(6.1)	11(36.7)	1(10.0)
頭痛	73(28.0)	8(6.1)	4(13.3)	0
発声障害	63(24.1)	4(3.1)	8(26.7)	0
無力症	59(22.6)	12(9.2)	1(3.3)	0
関節痛	48(18.4)	1(0.8)	8(26.7)	0
味覚異常	45(17.2)	2(1.5)	6(20.0)	0
発疹	43(16.5)	2(1.5)	5(16.7)	0
筋肉痛	39(14.9)	3(2.3)	4(13.3)	0
便秘	38(14.6)	11(8.4)	7(23.3)	3(30.0)
口内乾燥	36(13.8)	5(3.8)	0	0
上腹部痛	34(13.0)	5(3.8)	4(13.3)	0
腹痛	32(12.3)	1(0.8)	3(10.0)	0
末梢性浮腫	31(11.9)	0	13(43.3)	0
脱毛症	29(11.1)	5(3.8)	2(6.7)	0

	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)
口腔咽頭痛	27(10.3)	1(0.8)	1(3.3)	0
消化不良	26(10.0)	0	1(3.3)	0
皮膚乾燥	25(9.6)	7(5.3)	3(10.0)	0
咳嗽	24(9.2)	4(3.1)	4(13.3)	0
血小板減少症	23(8.8)	2(1.5)	14(46.7)	2(20.0)
鼻出血	23(8.8)	1(0.8)	6(20.0)	0
心電図QT延長	21(8.0)	2(1.5)	3(10.0)	2(20.0)
背部痛	20(7.7)	4(3.1)	6(20.0)	1(10.0)
血小板数減少	16(6.1)	0	5(16.7)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	15(5.7)	0	9(30.0)	0
脱水	15(5.7)	1(0.8)	5(16.7)	0
低アルブミン血症	14(5.4)	0	6(20.0)	0
倦怠感	13(5.0)	0	3(10.0)	0
発熱	11(4.2)	4(3.1)	5(16.7)	0
白血球数減少	11(4.2)	1(0.8)	4(13.3)	0
血中クレアチニン増加	10(3.8)	1(0.8)	3(10.0)	0
リパーゼ増加	9(3.4)	2(1.5)	3(10.0)	0
歯肉炎	9(3.4)	0	3(10.0)	0
血中コレステロール増加	7(2.7)	0	5(16.7)	0
肺炎	7(2.7)	1(0.8)	3(10.0)	1(10.0)
咯血	6(2.3)	6(4.6)	3(10.0)	2(20.0)
顔面浮腫	5(1.9)	0	5(16.7)	0
爪囲炎	5(1.9)	0	4(13.3)	0
リンパ球数減少	5(1.9)	0	3(10.0)	0
血中アルブミン減少	5(1.9)	0	3(10.0)	0
鼻咽頭炎	4(1.5)	1(0.8)	4(13.3)	0
歯肉腫脹	3(1.1)	0	3(10.0)	0
高脂血症	3(1.1)	0	3(10.0)	0
胸水	3(1.1)	0	3(10.0)	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

例数(%)

減量、休薬又は有害事象による中止

無作為化期のレンバチニブ投与群において、減量は全体集団で78.9%、日本人集団で90.0%、休薬は全体集団で57.5%、日本人集団で73.3%、有害事象による中止は全体集団で17.6%、日本人集団で6.7%にみられました。

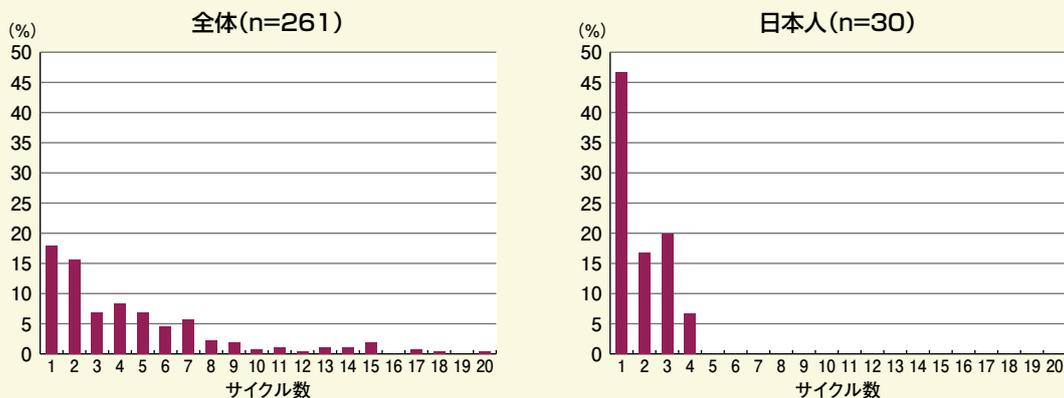
減量、休薬又は有害事象による中止(安全性解析対象集団)

	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)
減量	206(78.9)	11(8.4)	27(90.0)	4(40.0)
休薬	150(57.5)	25(19.1)	22(73.3)	5(50.0)
有害事象による中止	46(17.6)	6(4.6)	2(6.7)	0

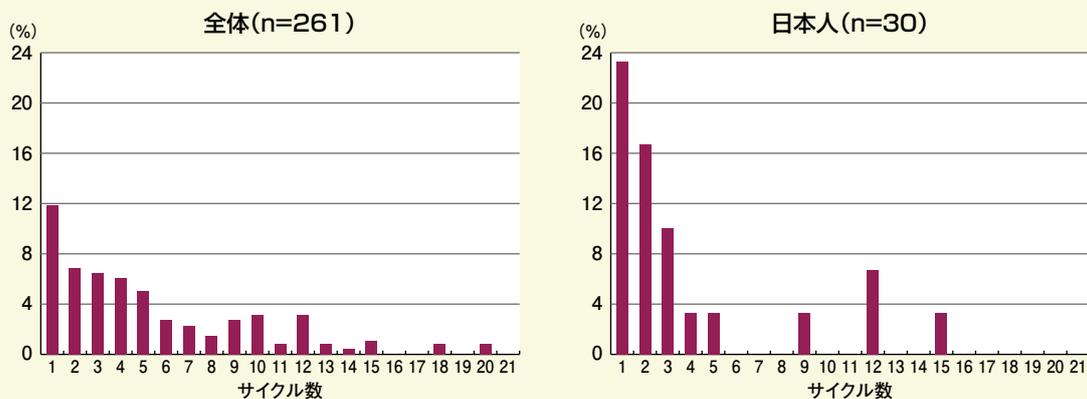
例数(%)

初回の減量又は休薬に至った時期の中央値は全体集団で3.0カ月、日本人集団で0.9カ月でした。
レンバチニブ投与群において、最初に減量したサイクル数及び最初に休薬したサイクル数は以下のとおりでした。

レンバチニブ投与群において最初に減量したサイクル[※]数毎の割合(安全性解析対象集団)



レンバチニブ投与群において最初に休薬したサイクル[※]数毎の割合(安全性解析対象集団)



※1サイクル=28日

なお、レンバチニブ投与群における、減量及び休薬の回数は以下の通りでした。

レンバチニブ投与群における減量回数(安全性解析対象集団)

	全体集団 (n=261)	日本人集団 (n=30)
1	50(19.2)	0
2	79(30.3)	4(13.3)
3	56(21.5)	16(53.3)
≥4	20(7.7)	7(23.3)

例数(%)

レンバチニブ投与群における休薬回数(安全性解析対象集団)

	全体集団 (n=261)	日本人集団 (n=30)
1	61(23.4)	4(13.3)
2	28(10.7)	1(3.3)
3	15(5.7)	3(10.0)
≥4	43(16.5)	13(43.3)

例数(%)

減量又は休薬に至った有害事象、中止に至った有害事象は下表のとおりでした。

減量又は休薬に至った有害事象(全体又は日本人集団で発現率5%以上)

	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)
減量又は休薬に至った有害事象	234(89.7)	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	51(19.5)	2(1.5)	10(33.3)	0
蛋白尿	50(19.2)	0	12(40.0)	0
体重減少	38(14.6)	0	0	0
悪心	37(14.2)	3(2.3)	1(3.3)	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	27(10.3)	2(1.5)	0	0
疲労	25(9.6)	1(0.8)	8(26.7)	1(10.0)
口内炎	23(8.8)	0	2(6.7)	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)
末梢性浮腫	6(2.3)	1(0.8)	4(13.3)	0
血小板数減少	6(2.3)	0	5(16.7)	0
倦怠感	5(1.9)	0	2(6.7)	0
アミラーゼ増加	4(1.5)	1(0.8)	2(6.7)	1(10.0)
リパーゼ増加	4(1.5)	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

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

例数(%)

中止に至った有害事象(全体集団で2例以上又は日本人集団で1例以上)

	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)
投与中止に至った有害事象	46(17.6)	6(4.6)	2(6.7)	0
高血圧	3(1.1)	0	0	0
無力症	3(1.1)	0	0	0
死亡	2(0.8)	1(0.8)	0	0
急性腎不全	2(0.8)	0	0	0
全身健康状態低下	2(0.8)	0	1(3.3)	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

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

例数(%)

製造販売元

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10
<https://www.eisai.co.jp>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先:エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日 9~17時)

販売提携

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12
<http://www.msd.co.jp/>