

## 肝細胞癌

日本標準商品分類番号

874291

## 適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

**レンビマ<sup>®</sup> カプセル 4mg****LENVIMA<sup>®</sup>** レンバチニブメシル酸塩製剤劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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（切除不能な肝細胞癌） .....      | 3 |
| 2. 用法及び用量（切除不能な肝細胞癌） .....      | 4 |
| 3. 減量、休薬及び中止基準（切除不能な肝細胞癌） ..... | 6 |
| 4. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....      | 8 |
| 5. 投与開始前・投与期間中の検査 .....         | 9 |

## II. 注意が必要な副作用とその対策

---

|                        |    |
|------------------------|----|
| 1. 高血圧 .....           | 11 |
| 2. 動脈解離 .....          | 13 |
| 3. 出血 .....            | 15 |
| 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 .....           | 21 |
| 9. 消化管穿孔、瘻孔形成、気胸 ..... | 22 |
| 10. 可逆性後白質脳症症候群 .....  | 24 |
| 11. 心障害 .....          | 25 |
| 12. 手足症候群 .....        | 26 |
| 13. 感染症 .....          | 27 |
| 14. 骨髄抑制 .....         | 28 |
| 15. 低カルシウム血症 .....     | 29 |
| 16. 創傷治癒遅延 .....       | 30 |
| 17. 間質性肺疾患 .....       | 31 |
| 18. 甲状腺機能低下 .....      | 33 |

## III. 臨床成績

---

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 国際共同第Ⅲ相試験（304試験, REFLECT） ..... | 35 |
|---------------------------------|----|

# I. 投与に際しての注意事項

## 1. 効能又は効果（切除不能な肝細胞癌）

### 切除不能な肝細胞癌

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### <切除不能な肝細胞癌>

5.3 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞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。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。[17.1.3 参照]

国際共同第Ⅲ相試験（304試験, REFLECT）では、全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者を対象としていました。また、局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外されました。

#### 参考 国際共同第Ⅲ相試験（304試験, REFLECT）でのChild-Pugh分類

| 項目                | スコア <sup>a</sup> |               |              |
|-------------------|------------------|---------------|--------------|
|                   | 1                | 2             | 3            |
| 腹水                | なし               | 少量<br>(治療に反応) | 中等量<br>(難治性) |
| 血清ビリルビン値(mg/dL)   | <2.0             | 2.0-3.0       | >3.0         |
| 血清アルブミン値(g/dL)    | >3.5             | 2.8-3.5       | <2.8         |
| INR               | <1.7             | 1.7-2.30      | >2.30        |
| 肝性脳症 <sup>b</sup> | 0                | 1-2           | 3-4          |

INR=international normalized ratio

a: Child-Pugh分類A: 5又は6ポイント; Child-Pugh分類B: 7-9ポイント; Child-Pugh分類C: >9ポイント

b: 肝性脳症グレードの定義:

Grade0: 意識、人格、神経学的検査値、脳波は正常

Grade1: ひきつり、睡眠・覚醒リズム逆転、刺激過敏性、振戦、手書き不明瞭、5cps(サイクル/秒)波

Grade2: 嗜眠、時間観念の喪失、不相应な情動行動、羽ばたき振戦、運動失調、緩慢な3相波

Grade3: 傾眠、昏迷、見当識の喪失、過敏反応、硬直、徐波

Grade4: 深昏迷、昏睡、人格/態度の異常、去脳状態、2-3cpsのデルタ活動

## 2. 用法及び用量（切除不能な肝細胞癌）

通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重60kg以上の場合は12mg、体重60kg未満の場合は8mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### <効能共通>

7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

#### <切除不能な肝細胞癌>

7.3 臨床試験において、中等度（Child-Pughスコア7～8）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は1日1回8mgであることが確認されている。[9.3.2 参照]

7.4 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて6～7ページの基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。

### 参考 国際共同第I/II相試験（202試験）での肝細胞癌患者に対する用法及び用量の検討

国際共同第I/II相試験（202試験）第I相パートでは、切除不能な肝細胞癌患者を対象として、20例（軽度[Child-Pugh分類A]の肝機能障害患者9例、中等度[Child-Pugh分類B、スコア7～8]の肝機能障害患者11例）に本剤を1日1回投与したときの最大耐用量を検討しました。軽度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者での最大耐用量は12mgでした。中等度（スコア7～8）の肝機能障害患者群の12mgコホートにおいて5例中2例に用量制限毒性が認められ、中等度（スコア7～8）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者での最大耐用量は8mgでした。

### 国際共同第I/II相試験（202試験）第I相パートにおける用量制限毒性（DLT）の概要

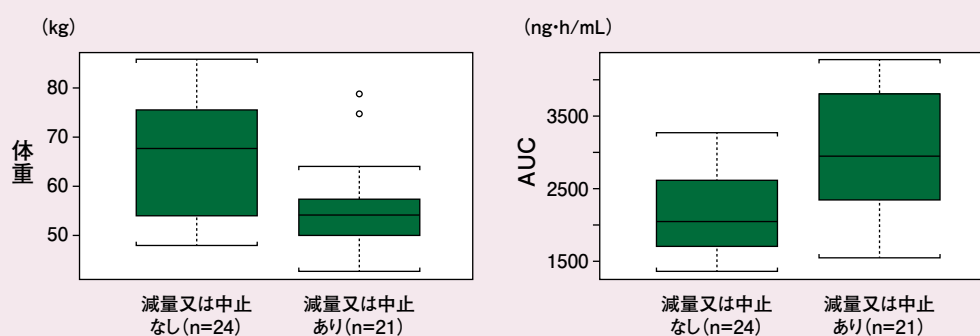
| 肝機能障害の程度                              | 開始用量 | 投与例数 | 体重 <sup>a</sup> kg<br>中央値（範囲） | DLT例数 | DLT症例                                                                                     |                    |
|---------------------------------------|------|------|-------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                       |      |      |                               |       | DLTの詳細                                                                                    | 体重 <sup>a</sup> kg |
| 軽度<br>[Child-Pugh<br>分類A]             | 12mg | 6例   | 62.0<br>(56.6-68.0)           | 1例    | Grade2の発熱及びGrade1の嘔吐により<br>規定投与回数の75%に満たなかった                                              | 56.6               |
|                                       | 16mg | 3例   | 54.3<br>(42.7-58.8)           | 2例    | Grade3の肝機能障害及び肝性脳症<br>Grade3の蛋白尿                                                          | 58.8<br>42.7       |
| 中等度<br>[Child-Pugh<br>分類B、スコア<br>7～8] | 8mg  | 6例   | 65.3<br>(58.5-70.4)           | 0例    | 該当せず                                                                                      | —                  |
|                                       | 12mg | 5例   | 62.9<br>(55.8-71.3)           | 2例    | Grade3の肝性脳症<br>Grade3のAST増加, Grade3の高ビリル<br>ビン血症, Grade2のクレアチニン増加により<br>規定投与回数の75%に満たなかった | 62.9<br>67.1       |

a: ベースライン時の体重

また、第Ⅱ相パートでは、軽度 [Child-Pugh分類A]の肝細胞癌患者を対象に12mgを1日1回投与しました。45例のうち、21例が試験早期に発現した有害事象により本薬の減量又は中止を必要とし、減量又は中止を必要としなかった群(24例)と比較しベースラインの体重が低い傾向にありました(中央値: 54.3kg、67.6kg)。また、レンバチニブのAUC中央値はそれぞれ2950ng・h/mL及び2050ng・h/mLであり、本薬の減量又は中止を必要とした群では、必要としなかった群と比較しAUCが約1.4倍高値でした。

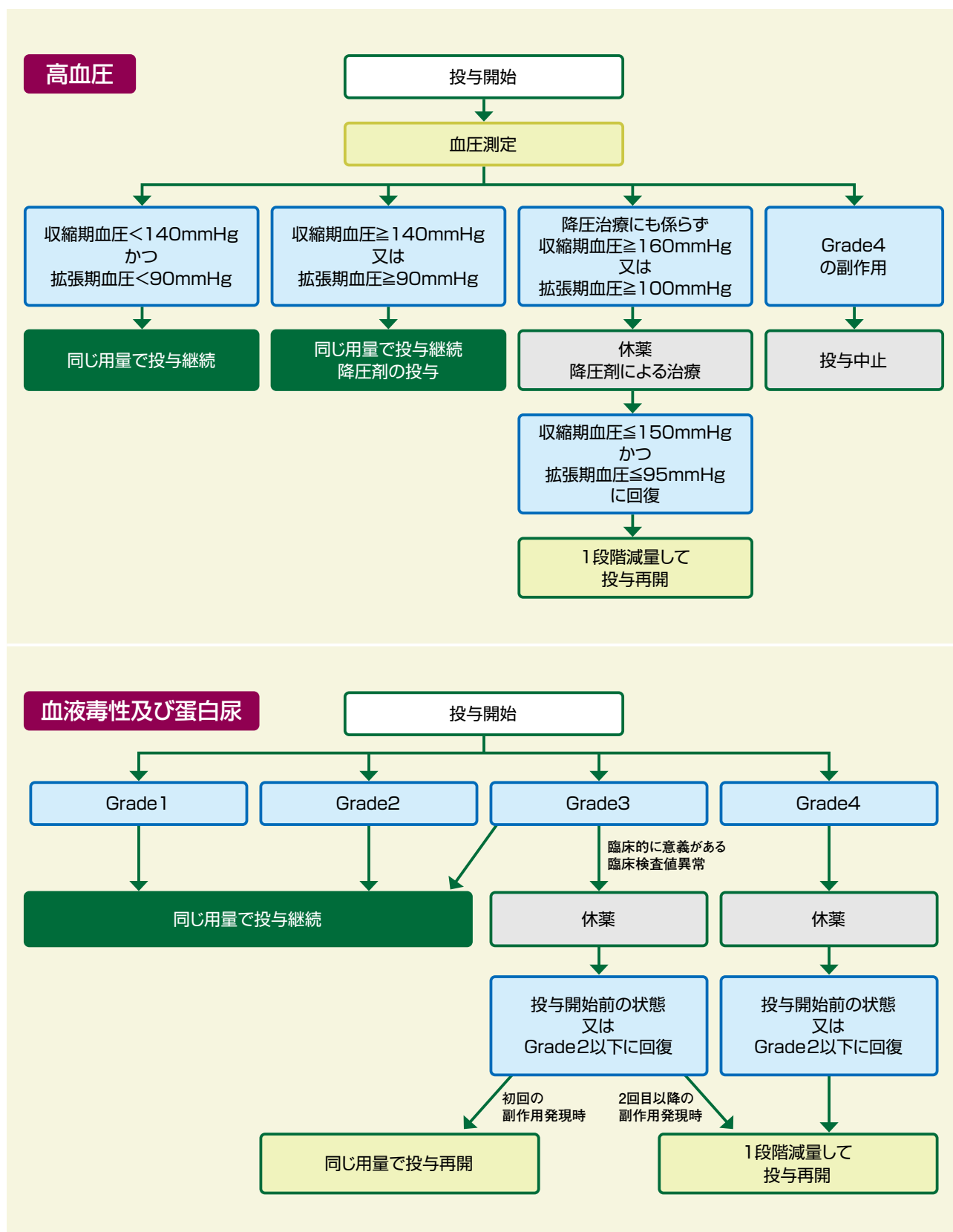
以上の結果から、国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)では体重60kg以上の被験者は1日1回12mg、60kg未満の被験者は1日1回8mgの用法及び用量となりました。

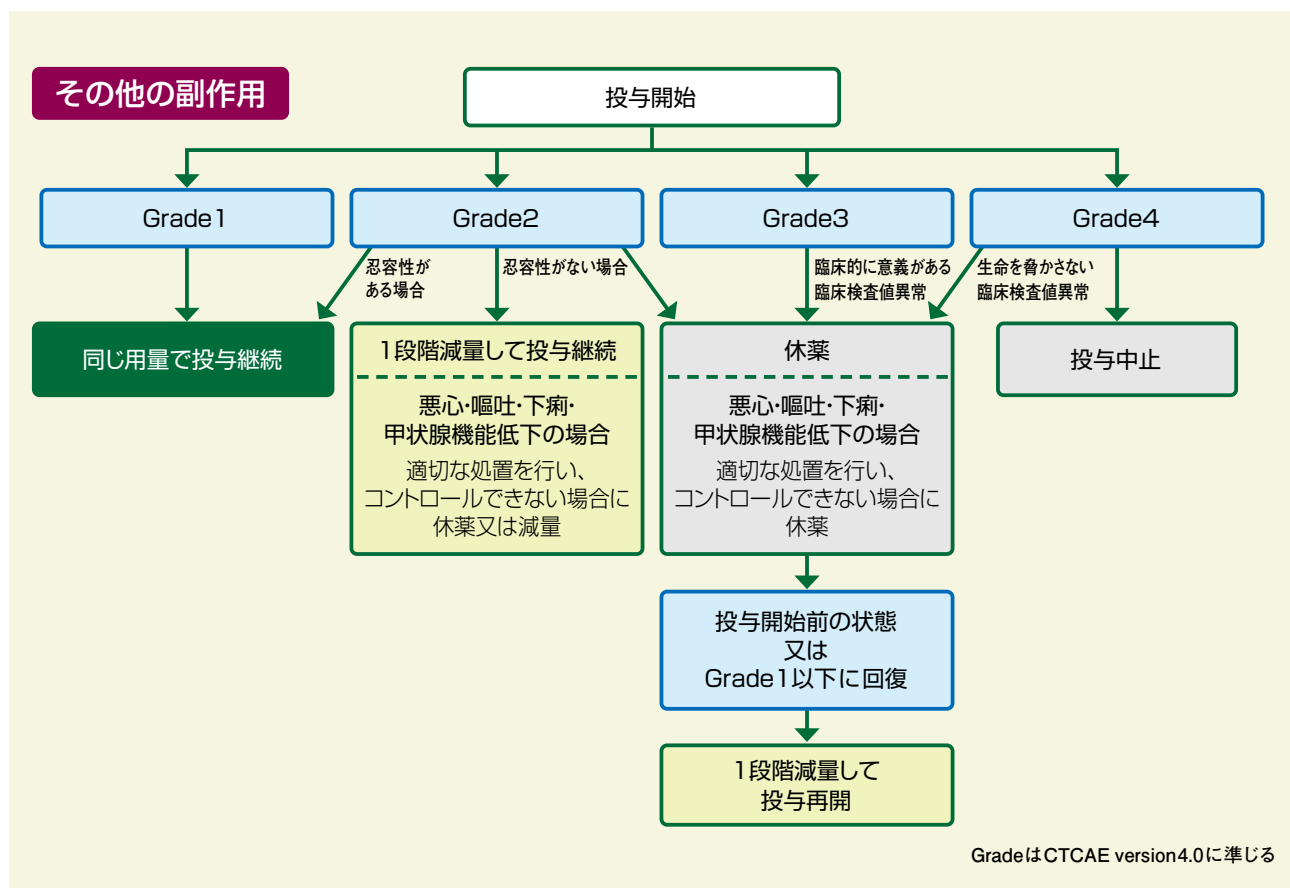
#### 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(202試験) 第Ⅱ相パートにおける 有害事象による本薬の減量又は中止の有無と体重及びAUC の関係



### 3. 減量、休薬及び中止基準（切除不能な肝細胞癌）

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(切除不能な肝細胞癌)

減量は以下の減量段階基準に従い行ってください。

|       |           |          |
|-------|-----------|----------|
| 開始用量  | 1回12mg/1日 | 1回8mg/1日 |
| 1段階減量 | 1回8mg/1日  | 1回4mg/1日 |
| 2段階減量 | 1回4mg/1日  | 1回4mg/隔日 |
| 3段階減量 | 1回4mg/隔日  | 投与中止     |

本剤は患者の体重により投与量が異なり、また3段階の用量調節があるため、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。

## 4. 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) 中等度の肝機能障害のある肝細胞癌患者

臨床試験において、中等度 (Child-Pughスコア7～8) の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量が1日1回8mgであることが確認されています。また、中等度 (Child-Pughスコア9) 及び重度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者への使用経験はありません。

### (4) 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。

### (5) 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。

### (6) 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(304試験, REFLECT)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処置の前後各2日間は休薬するよう依頼していました。



## (7) 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。

甲状腺癌患者において、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。

### 参考

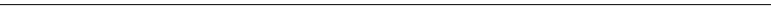
国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)において、肝細胞癌患者でも腫瘍出血が報告されています。腫瘍が大動脈や大静脈、出血した際に重篤な転帰をたどるリスクのある部位に近接している場合には、血管等への腫瘍浸潤を十分確認するとともに、患者の状態をよく観察してください。異常が認められた場合には、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行ってください。

## (8) 肺転移を有する患者

気胸を発現するおそれがあります。

# 5. 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                                      | ○  定期的に検査を実施してください   |
| 尿蛋白                                     | ○  定期的に検査を実施してください   |
| 血液学的検査<br>(血小板、白血球等)                    | ○  定期的に検査を実施してください   |
| 肝機能検査<br>[AST(GOT)、ALT(GPT)等]           | ○  定期的に検査を実施してください   |
| 心機能検査<br>(心エコー、12誘導心電図等)                | ○  定期的に検査を実施してください   |
| 血液生化学検査<br>(血清カルシウム濃度、<br>甲状腺刺激ホルモン濃度等) | ○  定期的に検査を実施してください   |
| 血中アンモニア値                                | ○  必要に応じて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(304試験, REFLECT)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(304試験, REFLECT)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<br>(投与開始21<br>～2日前) | ベースライン<br>(投与前日又は<br>投与開始日の投与前) | サイクル1<br>(4週) |     |      | サイクル2<br>(4週) |      | サイクル3～<br>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                              | ○                            |                                 |               |     |      |               |      |                  |      |     |
| 電話連絡*1                                 |                              |                                 |               | ○   |      |               |      |                  |      |     |
| バイタルサイン*2、体重<br>(安静時血圧、心拍数、<br>呼吸数、体温) | ○                            | ○                               | ○             |     | ○    | ○             | ○    | ○                | ○    | ○   |
| 全身の身体所見<br>(神経学的検査を含む)                 | ○                            | ○                               |               |     | ○    | ○             |      | ○                |      | ○   |
| 12誘導心電図                                | ○                            |                                 | ○             |     |      | ○             |      | ○                |      | ○   |
| MUGA又は心エコー*3                           | ○                            |                                 |               |     |      |               |      |                  |      | ○   |
| 血液学的検査*4及び<br>血液生化学検査*5                | ○                            | ○                               |               |     | ○    | ○             | ○    | ○                |      | ○   |
| 尿検査*6                                  | ○                            | ○                               |               |     | ○    | ○             | ○    | ○                | ○    | ○   |
| 妊娠検査                                   | ○                            | ○                               |               |     |      |               |      |                  |      | ○   |
| Child-Pughスコア                          | ○                            | ○                               |               |     |      | ○             |      | ○                |      | ○   |
| アンモニア検査                                | ○                            |                                 |               |     |      |               |      |                  |      |     |

\*1 サイクル1 8日目に早期毒性発現の有無を評価する。

\*2 サイクル3以降では、血圧測定が必要な場合のみ15日目に来院する。サイクル1及び2の15日目の来院は必須とする。

\*3 スクリーニング中及び中止時来院時又は臨床的に必要とされた場合に実施する。

\*4 赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、好中球数、リンパ球数

\*5 ナトリウム、カリウム、塩化物、カルシウム、ALP、AST、ALT、総ビリルビン、γ-GTP、BUN、クレアチニン、アルブミン、コレステロール、LDH、総蛋白、CRP、リパーゼ、アミラーゼ、および血清HCG(検査依頼があった場合)  
スクリーニング時の適格性評価時のみ、アミラーゼとリパーゼを採取する。

\*6 蛋白、血液、白血球、亜硝酸、グルコース、ケトン、pH、比重、ビリルビン、ウロビリノーゲン  
2+以上の蛋白尿を尿試験紙による検査で認めた場合、治験薬の投与を継続し、72時間以内でなるべく早く24時間蓄尿を実施して尿蛋白量を測定し、蛋白尿のグレードを確認する。サイクル3以降では、尿検査が必要な場合のみ15日目に来院する。  
サイクル1及び2の15日目の来院は必須とする。

## 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、6ページの「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(304試験, REFLECT)の高血圧事象の初発までの期間は全体集団で26.0日(中央値)、日本人集団で15.0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(304試験, REFLECT)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。

国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)における高血圧関連の副作用

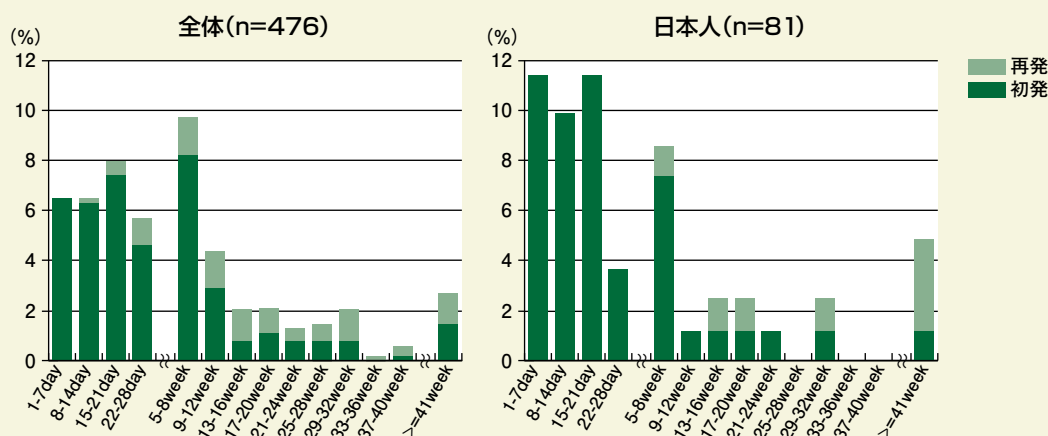
| 副作用     | レンバチニブ    |           |           |          | ソラフェニブ    |          |           |          |
|---------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
|         | 全体(n=476) |           | 日本人(n=81) |          | 全体(n=475) |          | 日本人(n=87) |          |
|         | 全グレード     | グレード3以上   | 全グレード     | グレード3以上  | 全グレード     | グレード3以上  | 全グレード     | グレード3以上  |
| 高血圧     | 189(39.7) | 105(22.1) | 40(49.4)  | 26(32.1) | 132(27.8) | 62(13.1) | 42(48.3)  | 23(26.4) |
| 血圧上昇    | 11(2.3)   | 1(0.2)    | 1(1.2)    | 0        | 3(0.6)    | 1(0.2)   | 0         | 0        |
| 拡張期血圧上昇 | 1(0.2)    | 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(304試験, REFLECT)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26.0日(1日, 551日)、日本人では15.0日(2日, 450日)でした。

高血圧事象の発現時期と頻度



## ■ 降圧剤の使用状況

国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)のレンバチニブ投与群における降圧剤の使用状況(レンバチニブ投与開始以前から併用している降圧剤を含む)は以下のとおりです。

### 降圧剤の使用状況

| 降圧剤             | 全体<br>(n=476) | 日本人<br>(n=81) |
|-----------------|---------------|---------------|
| カルシウム拮抗剤        | 203(42.6)     | 50(61.7)      |
| ACE 阻害剤         | 95(20.0)      | 5(6.2)        |
| βブロッカー          | 99(20.8)      | 8(9.9)        |
| 利尿剤             | 164(34.5)     | 34(42.0)      |
| アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 | 112(23.5)     | 34(42.0)      |
| その他             | 17(3.6)       | 2(2.5)        |

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(304試験, REFLECT)のレンバチニブ投与群の全体集団及び日本人集団において、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。

### 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<br>(n=476)   |                 | 日本人<br>(n=81)  |                |
|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
|                    | 合併あり<br>(n=196) | 合併なし<br>(n=280) | 合併あり<br>(n=42) | 合併なし<br>(n=39) |
| Grade3以上の高血圧関連の副作用 | 58(29.6)        | 48(17.1)        | 17(40.5)       | 9(23.1)        |

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(304試験, REFLECT)のレンバチニブ投与群において、動脈解離関連の副作用としてグレード1の動脈解離が1例(0.2%)、グレード3の大動脈解離が1例(0.2%)報告されています。

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

- 国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)のレンバチニブ投与群において、因果関係が否定できない死亡例として脳出血及び上部消化管出血が報告されています。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、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。
- 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。
- 静脈瘤に関連した出血が発現することがあるため、必要に応じて内視鏡による上部消化管検査を行ってください。

### ■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)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、甲状腺癌患者で腫瘍縮小・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(304試験, REFLECT)における出血関連の副作用

| 副作用                  | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|----------------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|                      | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|                      | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 血尿                   | 15(3.2)   | 0       | 3(3.7)    | 0       | 5(1.1)    | 0       | 3(3.4)    | 0       |
| 鼻出血                  | 12(2.5)   | 0       | 2(2.5)    | 0       | 7(1.5)    | 0       | 2(2.3)    | 0       |
| 歯肉出血                 | 6(1.3)    | 0       | 0         | 0       | 6(1.3)    | 0       | 0         | 0       |
| 咯血                   | 6(1.3)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 2(0.4)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 食道静脈瘤出血              | 4(0.8)    | 4(0.8)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 口腔内出血                | 3(0.6)    | 0       | 2(2.5)    | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 上部消化管出血              | 3(0.6)    | 2(0.4)  | 2(2.5)    | 1(0.2)  | 3(0.6)    | 2(0.4)  | 1(1.1)    | 0       |
| 脳出血 <sup>a</sup>     | 3(0.6)    | 3(0.6)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 痔出血                  | 2(0.4)    | 0       | 2(2.5)    | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 直腸出血                 | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 胃出血                  | 1(0.2)    | 0       | 1(1.2)    | 0       | 2(0.4)    | 2(0.4)  | 0         | 0       |
| 血性胆汁                 | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 腫瘍出血                 | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 1(1.2)    | 1(1.2)  | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 1(1.1)    | 1(1.1)  |
| 頭蓋内出血 <sup>a</sup>   | 1(0.2)    | 0       | 1(1.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 陰嚢血腫                 | 1(0.2)    | 0       | 1(1.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 点状出血                 | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 下部消化管出血              | 0         | 0       | 0         | 0       | 2(0.4)    | 2(0.4)  | 2(2.3)    | 2(2.3)  |
| 胃腸出血                 | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 血便排泄                 | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| メレナ                  | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 腹膜出血                 | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| ストーマ部出血              | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 大脳基底核出血 <sup>a</sup> | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 斑状出血                 | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |

a: いずれの症例も脳転移はありませんでした

例数(%)

## 4. 動脈血栓塞栓症

- 国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)のレンパチニブ投与群において、因果関係が否定できない死亡例として脳血管発作及び心筋梗塞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。
- 脳出血・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(304試験, REFLECT)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。

国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)における動脈血栓塞栓症関連の副作用

| 副作用    | レンパチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|--------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|        | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|        | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 心筋梗塞   | 3(0.6)    | 3(0.6)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 脳梗塞    | 2(0.4)    | 2(0.4)  | 1(1.2)    | 1(1.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 脳血管発作  | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 腎梗塞    | 1(0.2)    | 0       | 1(1.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 虚血性脳卒中 | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 血栓性脳梗塞 | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |

例数(%)



## 5. 静脈血栓塞栓症

- 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（304試験, REFLECT）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。

国際共同第Ⅲ相試験（304試験, REFLECT）における静脈血栓塞栓症関連の副作用

| 副作用     | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|         | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|         | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 門脈血栓症   | 4(0.8)    | 1(0.2)  | 2(2.5)    | 1(1.2)  | 2(0.4)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 肺塞栓症    | 3(0.6)    | 3(0.6)  | 0         | 0       | 2(0.4)    | 2(0.4)  | 0         | 0       |
| 肺梗塞     | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 深部静脈血栓症 | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 静脈塞栓症   | 1(0.2)    | 0       | 1(1.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 血栓性静脈炎  | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |

例数(%)

## 6. 肝障害

- 国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)のレンバチニブ投与群において、因果関係が否定できない死亡例として肝不全が報告されています。
- AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症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、血中アンモニア値の測定を行うなど、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(304試験, REFLECT)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。なお、肝性脳症事象<sup>a)</sup>はレンバチニブ群で3.8%(18例/476例)、ソラフェニブ群で0.8%(4例/475例)認められました。

a: 「肝性脳症」、「肝性昏睡」、「脳症」及び「代謝性脳症」を肝性脳症事象と定義し、そのうち、「肝性脳症」、「肝性昏睡」及び「代謝性脳症」は因果関係が否定できない副作用として報告されました。

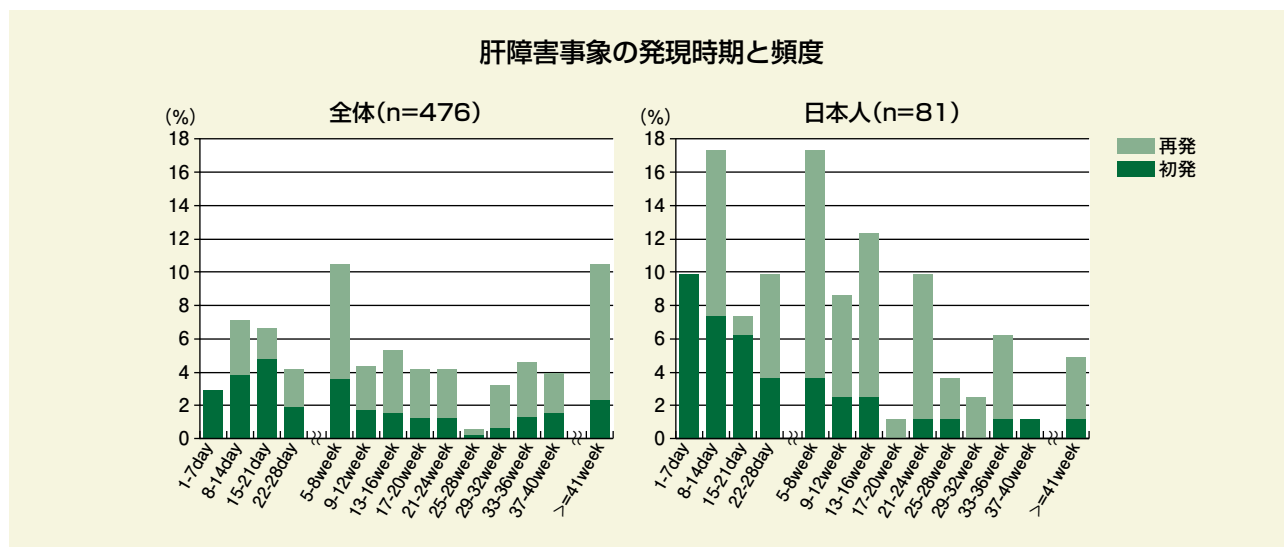
#### 国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)における肝障害関連の副作用

| 副作用                   | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|-----------------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|                       | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|                       | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 血中ビリルビン増加             | 45(9.5)   | 15(3.2) | 8(9.9)    | 2(2.5)  | 32(6.7)   | 9(1.9)  | 4(4.6)    | 1(1.1)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 40(8.4)   | 10(2.1) | 5(6.2)    | 2(2.5)  | 53(11.2)  | 22(4.6) | 7(8.0)    | 5(5.7)  |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 33(6.9)   | 9(1.9)  | 2(2.5)    | 1(1.2)  | 37(7.8)   | 11(2.3) | 5(5.7)    | 2(2.3)  |
| 腹水                    | 31(6.5)   | 7(1.5)  | 12(14.8)  | 2(2.5)  | 8(1.7)    | 2(0.4)  | 2(2.3)    | 0       |
| 低アルブミン血症              | 21(4.4)   | 2(0.4)  | 13(16.0)  | 2(2.5)  | 13(2.7)   | 0       | 5(5.7)    | 0       |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 19(4.0)   | 13(2.7) | 2(2.5)    | 1(1.2)  | 13(2.7)   | 10(2.1) | 1(1.1)    | 1(1.1)  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 18(3.8)   | 3(0.6)  | 1(1.2)    | 0       | 10(2.1)   | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 肝性脳症                  | 18(3.8)   | 8(1.7)  | 6(7.4)    | 2(2.5)  | 3(0.6)    | 2(0.4)  | 1(1.1)    | 1(1.1)  |
| 肝機能異常                 | 8(1.7)    | 6(1.3)  | 6(7.4)    | 4(4.9)  | 11(2.3)   | 8(1.7)  | 10(11.5)  | 7(8.0)  |
| 高ビリルビン血症              | 8(1.7)    | 3(0.6)  | 1(1.2)    | 0       | 5(1.1)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 血中アルブミン減少             | 8(1.7)    | 0       | 0         | 0       | 5(1.1)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 高アンモニア血症              | 8(1.7)    | 0       | 8(9.9)    | 0       | 2(0.4)    | 0       | 2(2.3)    | 0       |
| 肝不全                   | 6(1.3)    | 6(1.3)  | 1(1.2)    | 1(1.2)  | 3(0.6)    | 3(0.6)  | 0         | 0       |
| 胆管炎                   | 2(0.4)    | 1(0.2)  | 1(1.2)    | 1(1.2)  | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 黄疸                    | 2(0.4)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 2(0.4)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 胆汁うっ滞性黄疸              | 2(0.4)    | 2(0.4)  | 1(1.2)    | 1(1.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 抱合ビリルビン増加             | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 肝硬変                   | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 肝腎症候群                 | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 肝障害                   | 1(0.2)    | 0       | 1(1.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| アンモニア増加               | 1(0.2)    | 0       | 1(1.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 肝酵素上昇                 | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| トランスアミナーゼ上昇           | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 肝性昏睡                  | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 肝毒性                   | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 肝損傷                   | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 肝機能検査値上昇              | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 代謝性脳症                 | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |

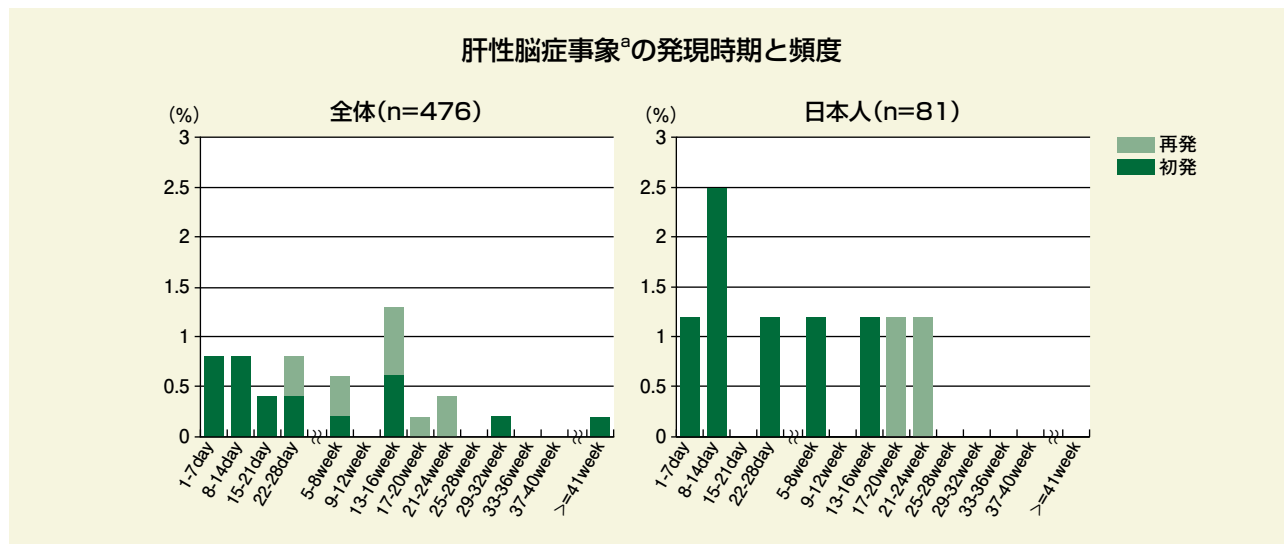
例数(%)

## 副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)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29.5日(2日, 671日)、日本人では15.0日(2日, 671日)でした。



国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)のレンバチニブ投与群における肝性脳症事象<sup>a</sup>の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は全体で16.5日(6日, 365日)、日本人では15.5日(7日, 94日)でした。



a: 本試験では、肝性脳症事象は、MedDRA基本語の「肝性脳症」、「肝性昏睡」、「脳症」及び「代謝性脳症」として収集しました。レンバチニブ投与群では、「肝性脳症」、「肝性昏睡」は因果関係が否定できない副作用として報告されました。

### 参考

甲状腺癌を対象とした国内第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

- 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

国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)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。

国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)における急性胆嚢炎関連の副作用

| 副作用 | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|-----|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|     | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|     | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 胆嚢炎 | 2(0.4)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |

例数(%)

#### 参考 国内市販後(甲状腺癌)に報告された重篤な副作用(2017/10/31時点)

国内市販後(甲状腺癌)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。

| 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、<br>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、<br>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、<br>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、<br>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、<br>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。

## 8. 腎障害

- 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。
- 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(304試験, REFLECT)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。

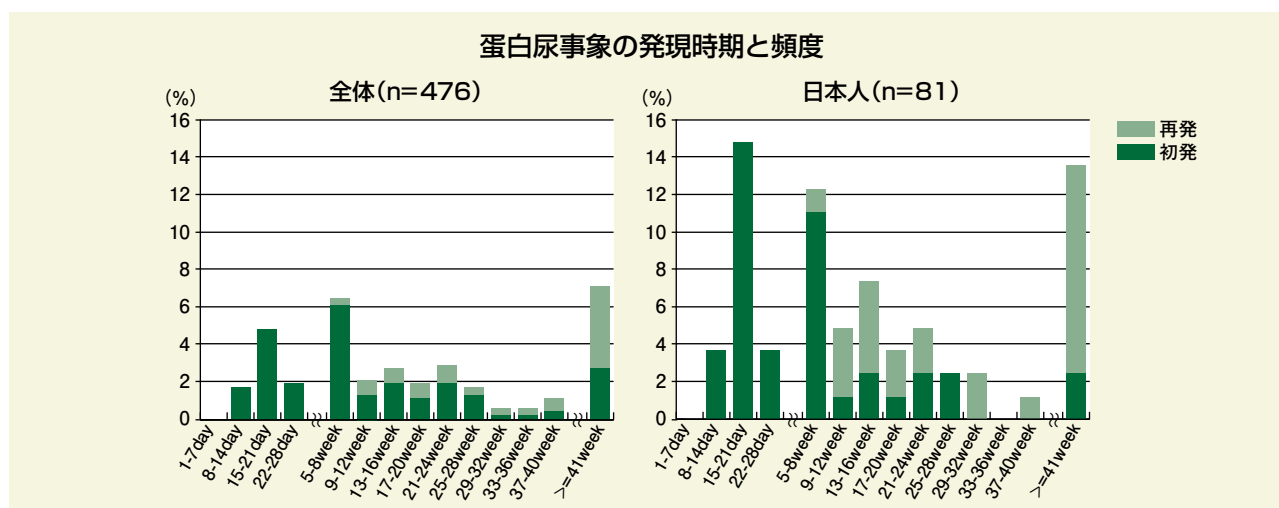
#### 国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)における腎障害関連の副作用

| 副作用            | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|----------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|                | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|                | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 蛋白尿            | 114(23.9) | 27(5.7) | 37(45.7)  | 7(8.6)  | 44(9.3)   | 6(1.3)  | 19(21.8)  | 1(1.1)  |
| 尿中蛋白陽性         | 9(1.9)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       |
| 血中クレアチニン増加     | 5(1.1)    | 0       | 2(2.5)    | 0       | 1(0.2)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 血中尿素増加         | 4(0.8)    | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 急性腎障害          | 2(0.4)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 腎機能障害          | 2(0.4)    | 0       | 2(2.5)    | 0       | 3(0.6)    | 0       | 3(3.4)    | 0       |
| 尿中蛋白/クレアチニン比増加 | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 慢性腎臓病          | 1(0.2)    | 0       | 1(1.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| ネフローゼ症候群       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 腎不全            | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 1(1.2)    | 1(1.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 腎尿管壊死          | 1(0.2)    | 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(304試験, REFLECT)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43.0日(6日, 615日)、日本人では28.0日(8日, 450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43.0日(8日, 615日)、日本人では29.0日(8日, 450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(304試験, REFLECT)における消化管穿孔、瘻孔形成の副作用の発現状況は下表のとおりです。なお、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(304試験, REFLECT)における消化管穿孔、瘻孔形成の副作用

| 副作用 | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|-----|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|     | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|     | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 胃穿孔 | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |

例数(%)

#### 参考 分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)における消化管穿孔、瘻孔形成の発現状況

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。

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<br>(年代) | 性別 | 原疾患<br>(組織型) | 肺転移<br>の数 | 投与開始～発現<br>(日) | 発現～転帰<br>(日) | 本剤の<br>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           | 休薬        | 回復  | 胸腔ドレーン挿入<br>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           | 休薬        | 軽快  | 胸腔ドレーン挿入<br>胸膜癒着術 |
| 4   | 70         | 女  | 甲状腺癌(DTC)    | 多発        | 19             | 17           | 休薬        | 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           | 休薬        | 軽快  | 胸腔ドレーン挿入<br>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<br>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              |
| 11  | 70         | 男  | 甲状腺癌(ATC)    | 多発        | 161            | 16           | 休薬        | 軽快  | 胸腔ドレーン挿入          |
|     |            |    |              |           | 不明             | 不明           | 中止        | 軽快  | 不明                |
| 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        |

ATC:甲状腺未分化癌、DTC:分化型甲状腺癌

\* 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<br>転移：肺                                                                                     | 高血圧   |          |
| 副作用/<br>経過及び処置 | 副作用名<br>(PT名) | ①肺気胸(気胸)<br>②右気胸(気胸) |                                                                                                         | 転帰    | 軽快<br>軽快 |
|                | 24mg          | Day 0                | 他施設より紹介。甲状腺未分化癌を確認。<br>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・<br>大きさの特定は困難。<br>レンビマ24mg/日にて投与開始。        |       |          |
|                |               | Day 53<br>(①発現日)     | 呼吸苦・胸痛を理由に受診。<br>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。<br>入院中は酸素マスク2～3L/minで対応。一時SpO <sub>2</sub> 90%になることもあったが、それ<br>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<br>(① 転帰日)    | 胸腔ドレーン抜去。<br>肺気胸は軽快。                                                                                    |       |          |
|                |               | Day 71               | 退院。                                                                                                     |       |          |
|                | 中止            | Day 80<br>(②発現日、転帰日) | 呼吸苦のため、来院。レンビマ投与中止。<br>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的上、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(304試験, REFLECT)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。

国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)における可逆性後白質脳症症候群関連の副作用

| 副作用         | レンパチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|-------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|             | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|             | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 可逆性後白質脳症症候群 | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 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(304試験, REFLECT)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(304試験, REFLECT)における心障害関連の副作用

| 副作用        | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|            | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|            | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 心電図QT延長    | 16(3.4)   | 1(0.2)  | 3(3.7)    | 0       | 20(4.2)   | 4(0.8)  | 1(1.1)    | 0       |
| 洞性徐脈       | 3(0.6)    | 0       | 0         | 0       | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       |
| 心房細動       | 2(0.4)    | 0       | 2(2.5)    | 0       | 4(0.8)    | 1(0.2)  | 2(2.3)    | 0       |
| 心筋虚血       | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 上室性期外収縮    | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 第一度房室ブロック  | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 左脚ブロック     | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 期外収縮       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 左室肥大       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       |
| プリンツメタル狭心症 | 1(0.2)    | 0       | 1(1.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 洞性不整脈      | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 洞性頻脈       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 頻脈         | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 心室性期外収縮    | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 心電図ST部分下降  | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 心電図異常T波    | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 徐脈性不整脈     | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 右脚ブロック     | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 心不全        | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 心臓弁狭窄      | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 心室性不整脈     | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 心電図T波逆転    | 0         | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |

例数(%)

## 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(304試験, REFLECT)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(304試験, REFLECT)における手足症候群関連の副作用

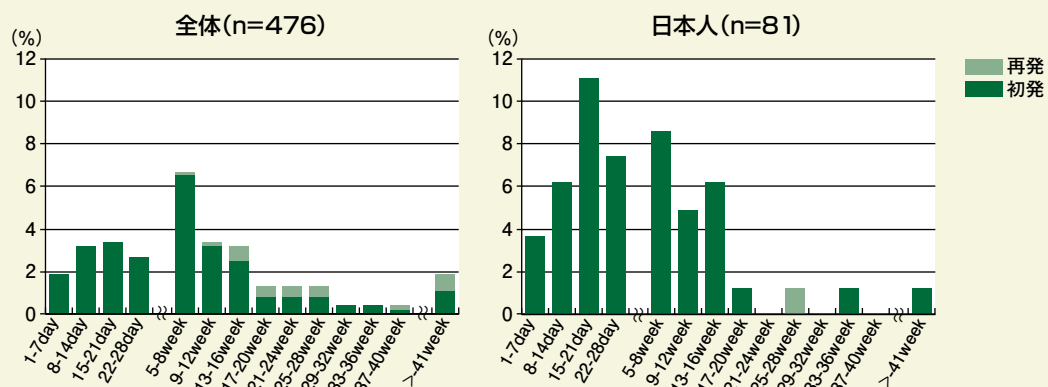
| 副作用            | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |          |           |          |
|----------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|----------|-----------|----------|
|                | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |          | 日本人(n=87) |          |
|                | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上  | 全グレード     | グレード3以上  |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 126(26.5) | 14(2.9) | 42(51.9)  | 6(7.4)  | 249(52.4) | 54(11.4) | 64(73.6)  | 15(17.2) |
| 皮膚反応           | 4(0.8)    | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0        | 0         | 0        |
| 手掌紅斑           | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0        | 0         | 0        |
| 紅斑性皮疹          | 1(0.2)    | 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(304試験, REFLECT)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35.0(1日, 420日)、日本人では26.5日(3日, 320日)でした。

### 手足症候群事象の発現時期と頻度



## 13. 感染症

- 国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)のレンバチニブ投与群において、因果関係が否定できない死亡例として敗血症が報告されています。
- 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(304試験, REFLECT)における主な<sup>a</sup>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(304試験, REFLECT)における主な<sup>a</sup>感染症および寄生虫症関連の副作用

| 副作用          | レンバチニブ              |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|--------------|---------------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|              | 全体(n=476)           |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|              | 全グレード               | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 咽頭炎          | 4(0.8)              | 0       | 2(2.5)    | 0       | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       |
| 口角口唇炎        | 3(0.6)              | 0       | 2(2.5)    | 0       | 1(0.2)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 毛包炎          | 3(0.6)              | 0       | 1(1.2)    | 0       | 3(0.6)    | 0       | 2(2.3)    | 0       |
| 胃腸炎          | 2(0.4)              | 0       | 2(2.5)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 歯肉炎          | 2(0.4)              | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 鼻咽頭炎         | 2(0.4)              | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 肺炎           | 2(0.4)              | 1(0.2)  | 1(1.2)    | 0       | 2(0.4)    | 1(0.2)  | 1(1.1)    | 0       |
| 膿疱性皮疹        | 2(0.4)              | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 尿路感染         | 2(0.4) <sup>b</sup> | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 1(0.2)              | 0       | 1(1.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 耳感染          | 1(0.2)              | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 腎感染          | 1(0.2)              | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 肺感染          | 1(0.2)              | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 爪感染          | 1(0.2)              | 0       | 1(1.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 口腔カンジダ症      | 1(0.2)              | 0       | 0         | 0       | 4(0.8)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 術後膿瘍         | 1(0.2)              | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 陰嚢感染         | 1(0.2)              | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 敗血症          | 1(0.2)              | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 副鼻腔炎         | 1(0.2)              | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 上気道感染        | 1(0.2)              | 0       | 0         | 0       | 2(0.4)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 蜂巣炎          | 0                   | 0       | 0         | 0       | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       |
| 鼻炎           | 0                   | 0       | 0         | 0       | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       |
| 医療機器関連感染     | 0                   | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 1(1.1)    | 1(1.1)  |
| 感染           | 0                   | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 食道カンジダ症      | 0                   | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       |
| 足部白癬         | 0                   | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 癬風           | 0                   | 0       | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |

a 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(%)

b Grade不明の1例を含む

## 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(304試験, REFLECT)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数減少が発現しました。

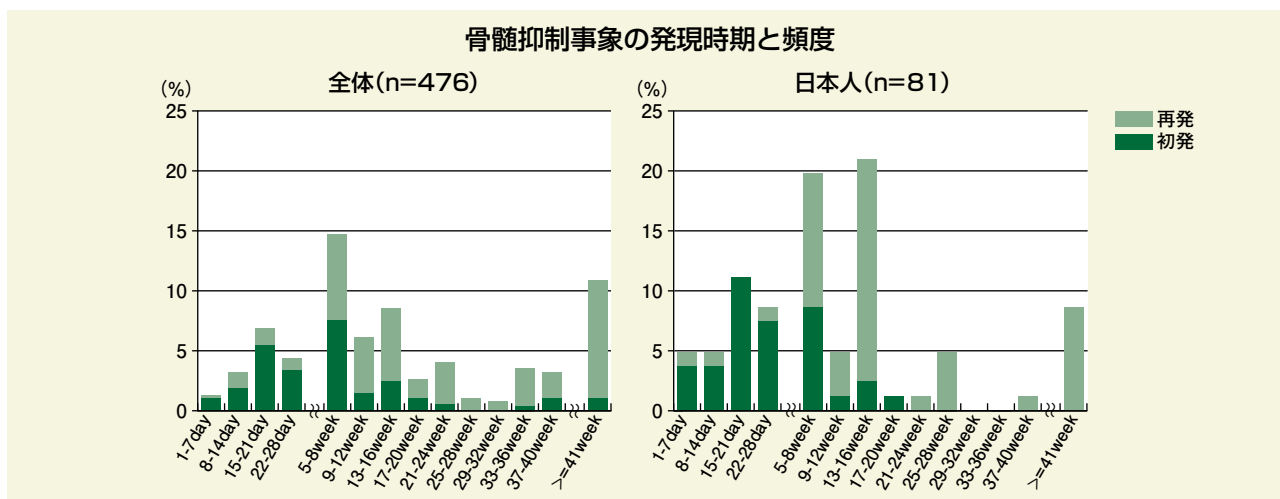
#### 国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)における骨髄抑制関連の副作用

| 副作用      | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|----------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|          | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|          | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 血小板数減少   | 66(13.9)  | 21(4.4) | 23(28.4)  | 6(7.4)  | 47(9.9)   | 12(2.5) | 16(18.4)  | 9(10.3) |
| 好中球数減少   | 38(8.0)   | 13(2.7) | 10(12.3)  | 5(6.2)  | 9(1.9)    | 6(1.3)  | 2(2.3)    | 1(1.1)  |
| 白血球数減少   | 36(7.6)   | 8(1.7)  | 5(6.2)    | 2(2.5)  | 16(3.4)   | 6(1.3)  | 4(4.6)    | 3(3.4)  |
| 血小板減少症   | 31(6.5)   | 7(1.5)  | 2(2.5)    | 1(1.2)  | 25(5.3)   | 5(1.1)  | 3(3.4)    | 1(1.1)  |
| 好中球減少症   | 18(3.8)   | 6(1.3)  | 1(1.2)    | 1(1.2)  | 6(1.3)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |
| 貧血       | 14(2.9)   | 4(0.8)  | 4(4.9)    | 1(1.2)  | 26(5.5)   | 7(1.5)  | 5(5.7)    | 3(3.4)  |
| 白血球減少症   | 13(2.7)   | 1(0.2)  | 2(2.5)    | 0       | 10(2.1)   | 1(0.2)  | 1(1.1)    | 0       |
| リンパ球数減少  | 8(1.7)    | 4(0.8)  | 1(1.2)    | 0       | 9(1.9)    | 5(1.1)  | 3(3.4)    | 1(1.1)  |
| 骨髄機能不全   | 2(0.4)    | 2(0.4)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 赤血球数減少   | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       |
| リンパ球減少症  | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       |
| 汎血球減少症   | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| ヘモグロビン減少 | 0         | 0       | 0         | 0       | 3(0.6)    | 0       | 1(1.1)    | 0       |

例数(%)

### 副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)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29.0日(3日, 644日)、日本人では22.5日(3日, 113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。
- 分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(303試験, SELECT)では、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(304試験, REFLECT)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(304試験, REFLECT)における低カルシウム血症関連の副作用

| 副作用       | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|-----------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|           | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|           | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 低カルシウム血症  | 2(0.4)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 0         | 0       | 0         | 0       |
| 血中カルシウム減少 | 1(0.2)    | 0       | 0         | 0       | 2(0.4)    | 0       | 0         | 0       |

例数(%)

## 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(304試験, REFLECT)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処置の前後各2日間は休薬するよう依頼していました。
- 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(304試験, REFLECT)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。

国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)における創傷治癒遅延関連の副作用

| 副作用  | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|      | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|      | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 治癒不良 | 1(0.2)    | 1(0.2)  | 0         | 0       | 1(0.2)    | 0       | 1(1.1)    | 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(KL-6、SP-D、CRP、LDH)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(304試験, REFLECT)のレンバチニブ投与群において、間質性肺疾患関連の副作用としてグレード1の肺臓炎が1例(0.2%)、グレード2の特発性肺線維症が1例(0.2%)報告されています。

#### 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<br>(年代) | 性別 | 原疾患<br>(組織型・背景肝) | 呼吸器疾患<br>合併・(既往)     | 喫煙歴の<br>有無  | 投与開始～発現<br>(日数) | 発現～転帰<br>(日数) | 本剤の処置 | 転帰 |
|-----|------------|----|------------------|----------------------|-------------|-----------------|---------------|-------|----|
| 1   | 70         | 男  | 肝細胞癌<br>(C型肝炎)   | 間質性肺炎<br>肺転移         | あり<br>(既喫煙) | 28              | 3             | 非該当*  | 死亡 |
| 2   | 70         | 男  | 肝細胞癌<br>(C型肝炎)   | 間質性肺炎                | あり<br>(既喫煙) | 43              | 16            | 中止    | 死亡 |
| 3   | 70         | 男  | 肝細胞癌<br>(-)      | 間質性肺炎                | あり          | 46              | 27            | 非該当*  | 死亡 |
| 4   | 50         | 男  | 肝細胞癌<br>(非B非C)   | 肺転移                  | あり          | 9               | 3             | 中止    | 死亡 |
| 5   | 60         | 男  | 肝細胞癌<br>(-)      | 間質性肺炎<br>肺転移<br>COPD | あり          | 40              | 6             | 中止    | 軽快 |
| 6   | 70         | 女  | 肝細胞癌<br>(C型肝炎)   | 間質性肺炎                | なし          | 6               | -             | 中止    | 軽快 |
| 7   | 70         | 男  | 肝細胞癌<br>(-)      | -                    | -           | 87              | 2             | -     | 軽快 |
| 8   | 80         | 男  | 肝細胞癌<br>(-)      | (肺炎)<br>(肺気腫)        | -           | 109             | 17            | 中止    | 回復 |
| 9   | 70         | 男  | 肝細胞癌<br>(アルコール)  | なし                   | あり<br>(既喫煙) | 63              | 103           | 中止    | 軽快 |
| 10  | 70         | 女  | 肝細胞癌<br>(C型肝炎)   | なし                   | なし          | 125             | 11            | 非該当*  | 回復 |
| 11  | 70         | 男  | 甲状腺癌<br>(DTC)    | 肺転移                  | あり<br>(既喫煙) | 16              | 3             | 非該当*  | 死亡 |
| 12  | 60         | 男  | 甲状腺癌<br>(DTC)    | 肺転移                  | -           | 51              | 9             | 中止    | 軽快 |
| 13  | 60         | 男  | 甲状腺癌<br>(ATC)    | なし                   | あり          | 30              | 167           | 中止    | 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.4)>

| 【年齢・性別・体重】     |  | 【原疾患】                                                           |  | 【合併症・既往歴】                                                                                                                                                                                                                                  |  |                              |  |
|----------------|--|-----------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------|--|
| 患者背景           |  | 50歳代・男性・56kg                                                    |  | 原疾患：肝細胞癌(背景肝：非B非C)<br>転移：肺                                                                                                                                                                                                                 |  | 合併症：高血圧<br>既往歴：なし<br>その他：喫煙者 |  |
| 副作用<br>(PT名)   |  | 薬剤性間質性肺炎(間質性肺疾患)                                                |  | 転帰                                                                                                                                                                                                                                         |  | 死亡                           |  |
| 投与前            |  | Day -6                                                          |  | LDH:360IU/L。<br>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。                                                                                                                                                                                                                 |  |                              |  |
| 副作用/<br>経過及び処置 |  | Day 9<br>(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。<br>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。<br>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 <sub>2</sub> 50%。本剤投与中止。                                                                                                                                                                                                 |  |                              |  |
|                |  | Day 11                                                          |  | 酸素化悪化。NPPV FiO <sub>2</sub> 80%。LDH:916IU/L。意識障害出現。                                                                                                                                                                                        |  |                              |  |
|                |  | Day 12<br>(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(304試験, REFLECT)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(304試験, REFLECT)における甲状腺機能低下関連の副作用

| 副作用           | レンバチニブ    |         |           |         | ソラフェニブ    |         |           |         |
|---------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|               | 全体(n=476) |         | 日本人(n=81) |         | 全体(n=475) |         | 日本人(n=87) |         |
|               | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 | 全グレード     | グレード3以上 |
| 甲状腺機能低下症      | 72(15.1)  | 0       | 33(40.7)  | 0       | 8(1.7)    | 0       | 4(4.6)    | 0       |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 21(4.4)   | 0       | 7(8.6)    | 0       | 4(0.8)    | 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<br>(年代) | 性別 | 原疾患  | 投与開始～発現<br>(日) | 発現～転帰<br>(日) | 本剤の<br>処置 | レボチロキシン<br>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<br>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 | —             | —             | —           |

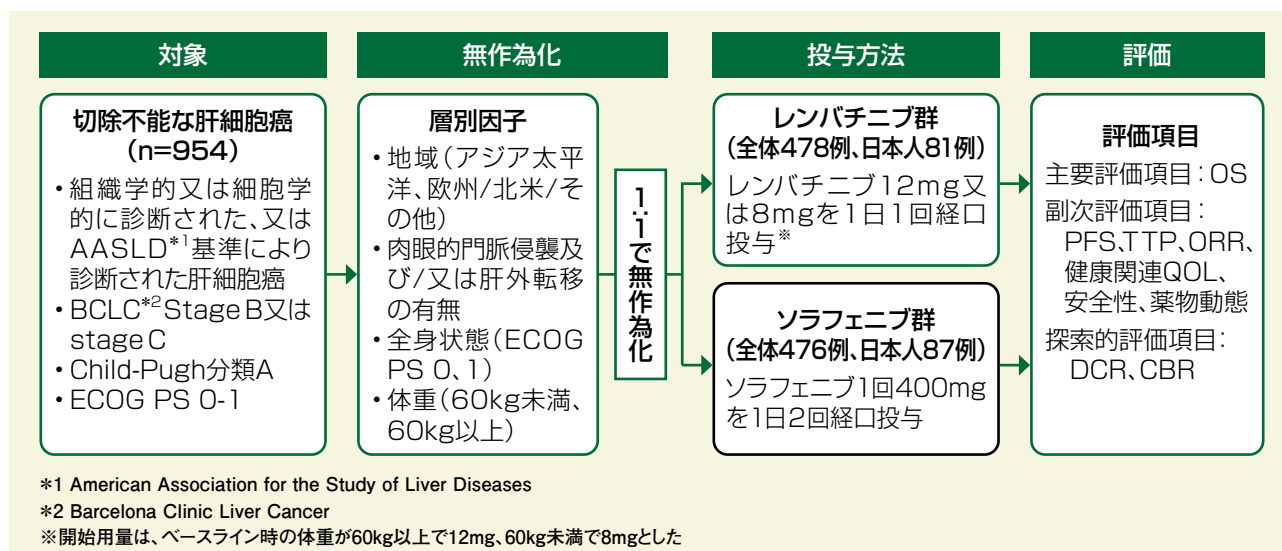
—: 不明

## Ⅲ. 臨床成績

### 国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)

#### (1) 試験概要

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、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 | 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬(ソラフェニブ)対照、並行群間試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 対象     | 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者954例<br>[レンバチニブ群478例(日本人患者81例 <sup>*1</sup> )、ソラフェニブ群476例(日本人患者87例)]<br>※1 日本から登録された症例を日本人として定義しており、中国人2名が含まれていました<br>(主な除外患者) <ul style="list-style-type: none"><li>肝細胞癌の画像所見により、肝占拠率が50%以上、又は明らかな胆管浸潤や門脈本幹への浸潤(Vp4)を有する患者</li><li>過去28日以内に抗癌治療(外科手術、経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)を受けた患者</li><li>NYHA分類のクラスⅡを超えるうっ血性心不全、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</li><li>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</li><li>過去3週間以内に大手術を受けた、又は試験期間中に外科手術を予定している患者</li><li>過去28日以内に消化管出血又は小スプーン半分以上の活動性の喀血が認められた患者</li><li>QTc間隔&gt;480msの患者</li><li>治療の必要な食道・胃静脈瘤の患者</li><li>外科的手術によるシャントを有する患者</li></ul> |
| 方法     | レンバチニブ12mg又は8mgを1日1回 <sup>*2</sup> 、又はソラフェニブ1回400mgを1日2回経口投与した。<br>病勢進行、忍容できない毒性発現、同意撤回又は臨床的な有益性がなくなるまで治験薬の投与を継続した。<br>腫瘍評価は、主治医判定によりmRECIST(肝外病変はRECIST v1.1)に基づいて行った。<br>※2 開始用量は、ベースライン時の体重が60kg以上で12mg、60kg未満で8mgとした                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 評価項目   | 主要評価項目：全生存期間(OS)<br>副次評価項目：無増悪生存期間(PFS)、無増悪期間(TTP)、客観的奏効率(ORR)、健康関連QOL、安全性、薬物動態<br>探索的評価項目：病勢コントロール率(DCR)、臨床的有用率(CBR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

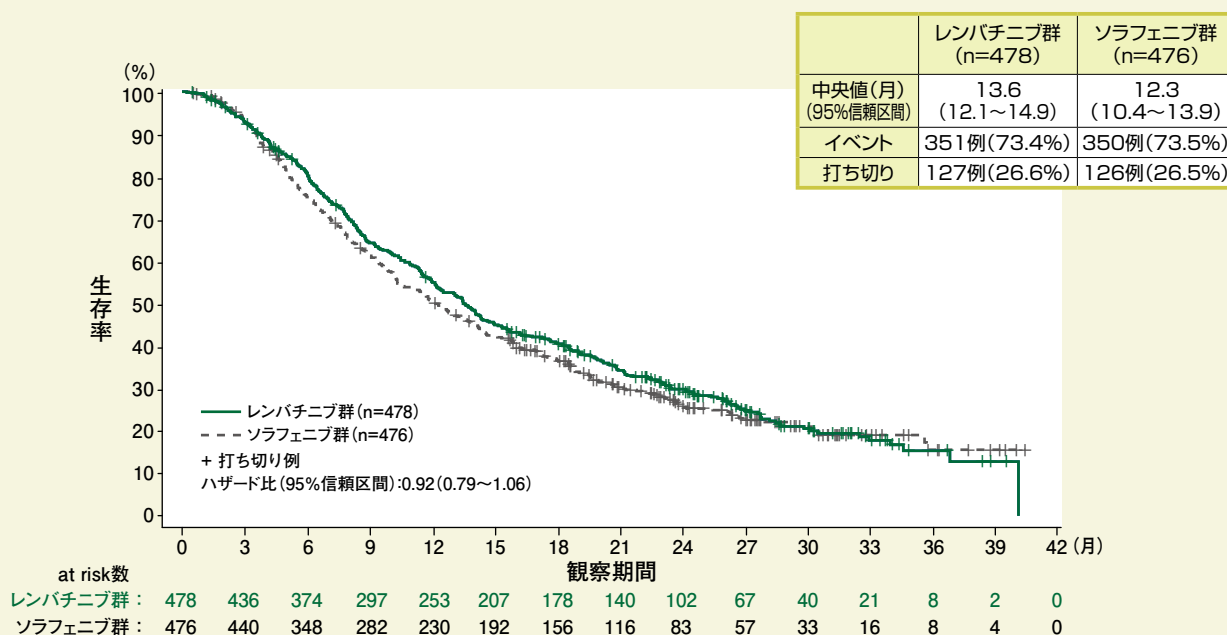


## (2)有効性

### 全生存期間(OS) (主要評価項目)

レンバチニブ群の死亡例は478例中351例(73.4%)、ソラフェニブ群の死亡例は476例中350例(73.5%)でした。レンバチニブ群のソラフェニブ群に対する全生存期間(OS)のハザード比(95%信頼区間)は0.92(0.79~1.06)であり、95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージンの1.08を下回ったことから、レンバチニブ群のソラフェニブ群に対する非劣性が統計学的に検証された。

全生存期間のKaplan-Meier plot



### (3) 安全性

#### 副作用

本剤が投与された476例において、副作用が447例(93.9%)に認められました。

主な副作用は、高血圧189例(39.7%)、下痢143例(30.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群126例(26.5%)、食欲減退122例(25.6%)、蛋白尿114例(23.9%)、疲労111例(23.3%)、発声障害104例(21.8%)等でした。日本人集団において全体集団よりも10%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42例(51.9%)、食欲減退39例(48.1%)、蛋白尿37例(45.7%)、発声障害35例(43.2%)、甲状腺機能低下症33例(40.7%)、血小板数減少23例(28.4%)、末梢性浮腫18例(22.2%)、倦怠感15例(18.5%)、低アルブミン血症13例(16.0%)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(n=476) |           | 日本人集団(n=81) |          |
|----------------|-------------|-----------|-------------|----------|
|                | 全グレード       | グレード3以上   | 全グレード       | グレード3以上  |
| いずれかの副作用       | 447(93.9)   | 271(56.9) | 81(100)     | 51(63.0) |
| 高血圧            | 189(39.7)   | 105(22.1) | 40(49.4)    | 26(32.1) |
| 下痢             | 143(30.0)   | 20(4.2)   | 30(37.0)    | 3(3.7)   |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 126(26.5)   | 14(2.9)   | 42(51.9)    | 6(7.4)   |
| 食欲減退           | 122(25.6)   | 16(3.4)   | 39(48.1)    | 6(7.4)   |
| 蛋白尿            | 114(23.9)   | 27(5.7)   | 37(45.7)    | 7(8.6)   |
| 疲労             | 111(23.3)   | 10(2.1)   | 12(14.8)    | 0        |
| 発声障害           | 104(21.8)   | 0         | 35(43.2)    | 0        |
| 体重減少           | 86(18.1)    | 19(4.0)   | 16(19.8)    | 4(4.9)   |
| 甲状腺機能低下症       | 72(15.1)    | 0         | 33(40.7)    | 0        |
| 血小板数減少         | 66(13.9)    | 21(4.4)   | 23(28.4)    | 6(7.4)   |
| 悪心             | 64(13.4)    | 2(0.4)    | 12(14.8)    | 0        |
| 口内炎            | 43(9.0)     | 1(0.2)    | 14(17.3)    | 0        |
| 好中球数減少         | 38(8.0)     | 13(2.7)   | 10(12.3)    | 5(6.2)   |
| 腹水             | 31(6.5)     | 7(1.5)    | 12(14.8)    | 2(2.5)   |
| 末梢性浮腫          | 31(6.5)     | 1(0.2)    | 18(22.2)    | 1(1.2)   |
| 倦怠感            | 21(4.4)     | 0         | 15(18.5)    | 0        |
| 低アルブミン血症       | 21(4.4)     | 2(0.4)    | 13(16.0)    | 2(2.5)   |
| 味覚異常           | 19(4.0)     | 0         | 10(12.3)    | 0        |

例数(%)

## 減量、休薬又は中止に至った有害事象

レンバチニブ投与群において、減量に至った有害事象は全体集団で38.7%、日本人集団で61.7%、休薬に至った有害事象は全体集団で52.1%、日本人集団で64.2%、中止に至った有害事象は全体集団で19.7%、日本人集団で18.5%にみられました。

### 減量、休薬又は中止に至った有害事象(安全性解析対象集団)

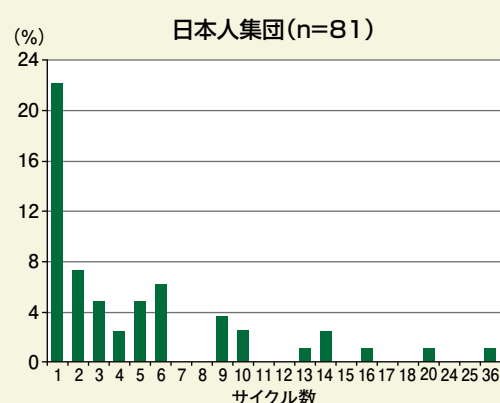
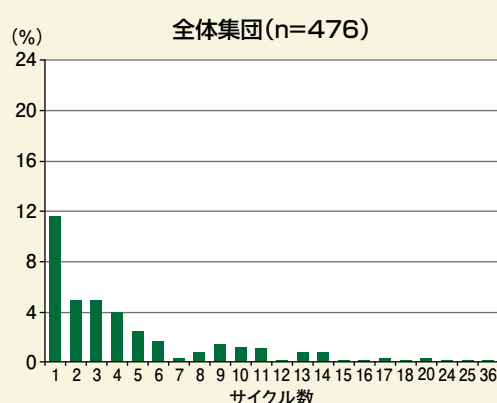
|            | 全体集団               |                    | 日本人集団             |                   |
|------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|            | レンバチニブ群<br>(n=476) | ソラフェニブ群<br>(n=475) | レンバチニブ群<br>(n=81) | ソラフェニブ群<br>(n=87) |
| 減量に至った有害事象 | 184(38.7)          | 185(38.9)          | 50(61.7)          | 53(60.9)          |
| 休薬に至った有害事象 | 248(52.1)          | 192(40.4)          | 52(64.2)          | 47(54.0)          |
| 中止に至った有害事象 | 94(19.7)           | 69(14.5)           | 15(18.5)          | 18(20.7)          |

例数(%)

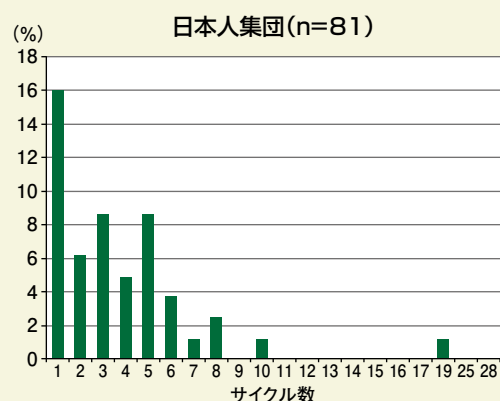
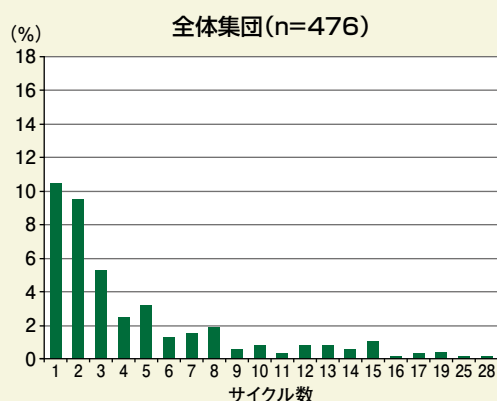
初回の減量に至った時期の中央値は全体集団で10.0週、日本人集団で9.9週でした。

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ける初回減量のサイクル<sup>※</sup>毎の割合(安全性解析対象集団)



### レンバチニブ投与群における初回休薬のサイクル<sup>※</sup>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、減量の回数は以下のとおりでした。

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)

| 減量回数 | 全体集団<br>(n=476) | 日本人集団<br>(n=81) |
|------|-----------------|-----------------|
| 1    | 133(27.9)       | 30(37.0)        |
| 2    | 40(8.4)         | 15(18.5)        |
| 3    | 12(2.5)         | 5(6.2)          |

例数(%)

休業又は減量に至った有害事象、中止に至った有害事象は下表のとおりでした。

**休業又は減量に至った有害事象(全体集団で発現率1%以上又は日本人集団で2例以上)**

|                       | 全体集団(n=476) | 日本人集団(n=81) |
|-----------------------|-------------|-------------|
| 休業又は減量に至った有害事象        | 294(61.8)   | 65(80.2)    |
| 下痢                    | 36(7.6)     | 7(8.6)      |
| 食欲減退                  | 36(7.6)     | 16(19.8)    |
| 蛋白尿                   | 33(6.9)     | 7(8.6)      |
| 高血圧                   | 29(6.1)     | 1(1.2)      |
| 疲労                    | 27(5.7)     | 6(7.4)      |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群        | 25(5.3)     | 8(9.9)      |
| 血小板数減少                | 22(4.6)     | 5(6.2)      |
| 血中ビリルビン増加             | 20(4.2)     | 4(4.9)      |
| 体重減少                  | 20(4.2)     | 6(7.4)      |
| 肝性脳症                  | 20(4.2)     | 6(7.4)      |
| 無力症                   | 16(3.4)     | 0           |
| 悪心                    | 16(3.4)     | 2(2.5)      |
| 嘔吐                    | 12(2.5)     | 0           |
| 発熱                    | 12(2.5)     | 2(2.5)      |
| 好中球数減少                | 11(2.3)     | 4(4.9)      |
| 腹水                    | 10(2.1)     | 4(4.9)      |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 9(1.9)      | 0           |
| 呼吸困難                  | 8(1.7)      | 2(2.5)      |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 7(1.5)      | 0           |
| 血小板減少症                | 7(1.5)      | 2(2.5)      |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 6(1.3)      | 0           |
| 腹痛                    | 6(1.3)      | 0           |
| 白血球数減少                | 6(1.3)      | 2(2.5)      |
| 末梢性浮腫                 | 6(1.3)      | 2(2.5)      |
| 口内炎                   | 6(1.3)      | 1(1.2)      |
| 脱水                    | 6(1.3)      | 2(2.5)      |
| 好中球減少症                | 6(1.3)      | 1(1.2)      |
| 上腹部痛                  | 5(1.1)      | 1(1.2)      |
| 食道静脈瘤出血               | 5(1.1)      | 0           |
| 低ナトリウム血症              | 5(1.1)      | 1(1.2)      |
| 倦怠感                   | 5(1.1)      | 5(6.2)      |
| 筋肉痛                   | 5(1.1)      | 2(2.5)      |
| 高アンモニア血症              | 4(0.8)      | 4(4.9)      |
| 胆管炎                   | 3(0.6)      | 2(2.5)      |
| 低アルブミン血症              | 3(0.6)      | 2(2.5)      |
| 上部消化管出血               | 2(0.4)      | 2(2.5)      |
| 胆管結石                  | 2(0.4)      | 2(2.5)      |

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(全体集団で発現率0.5%以上又は日本人集団で2例以上)

|              | 全体集団(n=476) | 日本人集団(n=81) |
|--------------|-------------|-------------|
| 投与中止に至った有害事象 | 94(19.7)    | 15(18.5)    |
| 疲労           | 7(1.5)      | 1(1.2)      |
| 肝性脳症         | 7(1.5)      | 2(2.5)      |
| 血中ビリルビン増加    | 6(1.3)      | 1(1.2)      |
| 肝不全          | 5(1.1)      | 2(2.5)      |
| 胆汁うっ滞性黄疸     | 3(0.6)      | 1(1.2)      |
| 蛋白尿          | 3(0.6)      | 1(1.2)      |
| 脳出血          | 3(0.6)      | 0           |
| 心筋梗塞         | 3(0.6)      | 0           |
| 敗血症          | 3(0.6)      | 1(1.2)      |

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

例数(%)

[illegible]



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/>