

胸腺癌

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 10mgLENVIMA[®] 〈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（切除不能な胸腺癌）	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（切除不能な胸腺癌）	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	14
5. 静脈血栓塞栓症	15
6. 肝障害	16
7. 急性胆嚢炎	17
8. 腎障害	18
9. 消化管穿孔、瘻孔形成、気胸	19
10. 可逆性後白質脳症症候群	21
11. 心障害	22
12. 手足症候群	23
13. 感染症	24
14. 骨髄抑制	25
15. 低カルシウム血症	26
16. 創傷治癒遅延	27
17. 間質性肺疾患	28
18. 甲状腺機能低下	30

III. 臨床成績

国内第Ⅱ相試験（NCCH1508試験, REMORA）	32
-----------------------------	----

I. 投与に際しての注意事項

1. 効能又は効果（切除不能な胸腺癌）

切除不能な胸腺癌

<効能又は効果に関連する注意>

5.5 本剤の術前補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.6 「17. 臨床試験」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。[17.1.4 参照]

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。

(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

国内第Ⅱ相試験 (NCCH1508試験, REMORA) では、登録前28日以内に全身麻酔下の手術を受けた患者及び完治していない創傷や活動性の消化管潰瘍を合併した患者は除外されていました。

(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。

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。

(7) 肺転移を有する患者

気胸を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	○  定期的に検査を実施してください
蛋白尿	○  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)	○  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]	○  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)	○  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、 甲状腺機能検査等)	○  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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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 国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における主な検査スケジュール(一部改変)

検査項目	スクリーニング時	上段：サイクル* ¹ 、下段：day				治療中止時 または後観察
		1サイクル		2サイクル以降		
		Day 1* ¹¹	Day 8、15	Day 1	Day 15* ¹³	
検査項目						
ECOG PS	◎		◎	◎	◎	◎
バイタルサイン* ²	◎* ⁹	△	◎	◎	◎	◎
感染症検査	◎* ¹⁰					
血液学的検査* ³	◎* ⁹	△	◎	◎	◎	◎
生化学的検査* ⁴	◎* ⁹	△	◎	◎	◎	◎
凝固検査* ⁵	◎* ⁹	△		◎		◎
内分泌検査* ⁶	◎* ⁹	△		◎		◎
尿検査* ⁷	◎* ⁹	△		◎		◎
妊娠検査* ⁸	◎* ⁹					
12誘導心電図	◎* ⁹					◎
胸部X線	◎* ⁹	△		◎* ¹²		◎

*1 1サイクルは28日間とした。

◎:必須 △:任意

*2 血圧、脈拍数、体温、経皮的酸素飽和度

*3 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

*4 総ビリルビン、アルブミン、ALP、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、BUN、クレアチニン、Ca (Ca 補正值)、Na、K、Cl、CRP

*5 PT-INR

*6 TSH、free T3、free T4

*7 蛋白 (ただし、結果に応じて以下のとおり追加検査を行う)

スクリーニング時:尿蛋白が2+以上の場合は24時間尿蛋白を追加

レンパチニブ投与開始後:尿蛋白が3+以上の場合は尿蛋白/クレアチニン比の測定及び必要に応じて24時間蛋白尿を追加

*8 尿中β-hCG 検査 (妊娠可能な女性患者のみ実施)

*9 投与前14日以内に評価する。

*10 投与前1年以内の結果であれば可。

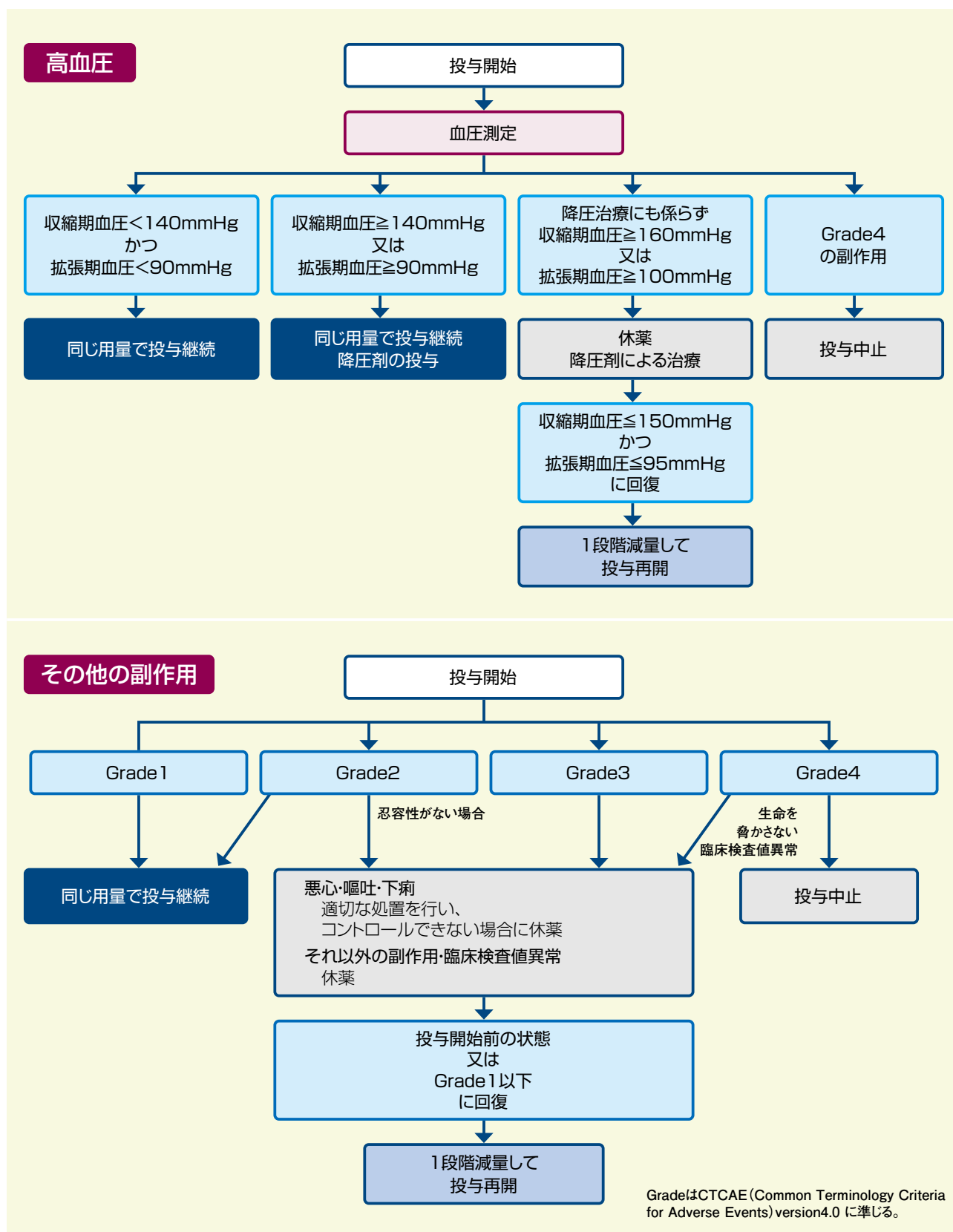
*11 1コースの開始前においては登録時の値を用いることができる。

*12 レンパチニブ投与開始後1年以上経過しており、同日に腫瘍評価のためにCT検査を実施している場合は、胸部X線検査の実施は任意とする。ただし、レンパチニブ投与中止時の胸部X線検査は実施する。

*13 レンパチニブ投与開始後1年以上経過している場合は、各サイクルのday15の来院は任意とし、担当医は被験者の状態を考慮の上、来院が必要か否かを決定する。

4. 減量、休薬及び中止基準（切除不能な胸腺癌）

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(切除不能な胸腺癌)

減量は以下の減量段階基準に従い行ってください。

	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。
- 国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)の高血圧事象の初発までの期間は8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る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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における高血圧関連の副作用

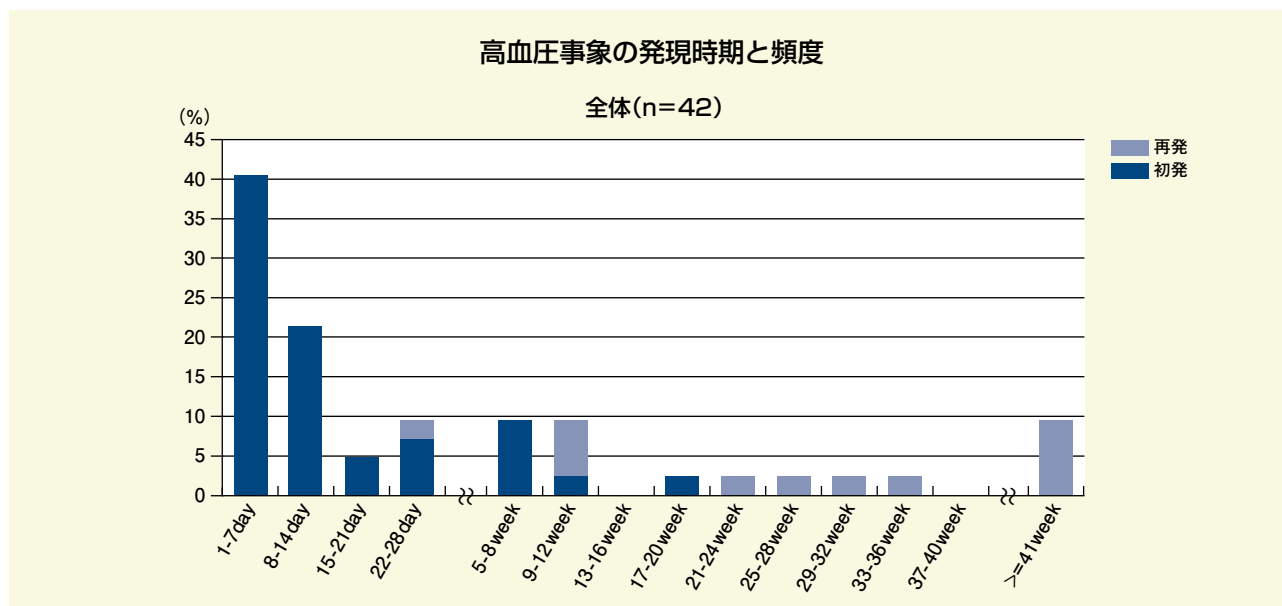
副作用	全グレード	グレード3以上*
高血圧	37(88.1)	27(64.3)

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

例数(%)

副作用の発現時期

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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8日(1日, 139日)でした。



■ 降圧剤の使用状況

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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=42)
カルシウム拮抗剤	35 (83.3)
ACE阻害剤	0
β ブロッカー	0
利尿剤	3 (7.1)
アンジオテンシンⅡ拮抗剤	25 (59.5)
その他	3 (7.1)

例数(%)

■ 高血圧合併の有無によるGrade 3以上の高血圧関連の副作用発現状況

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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Grade 3以上の高血圧関連の副作用が認められました。

高血圧合併の有無によるGrade 3以上の高血圧関連の副作用発現状況

	全体 (n=42)	
	合併あり (n=11)	合併なし (n=31)
Grade 3以上の高血圧関連の副作用	9 (81.8)	18 (58.1)

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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)において、当該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、並びにベバシズマブ(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)
ベバシズマブ (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。
- 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。

■ 副作用の発現状況

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における出血関連の副作用

副作用	全グレード	グレード3以上*
鼻出血	8 (19.0)	0
歯肉出血	3 (7.1)	0
血尿	1 (2.4)	0
咯血	1 (2.4)	0
点状出血	1 (2.4)	0

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。
また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

例数(%)

4. 動脈血栓塞栓症

- 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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)において、当該副作用の発現例はありませんでした。

参考 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)における動脈血栓塞栓症の発現状況

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。

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(%)

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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)において、当該副作用の発現例はありませんでした。

参考 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)における静脈血栓塞栓症の発現状況

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。

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(%)

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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における肝障害関連の副作用

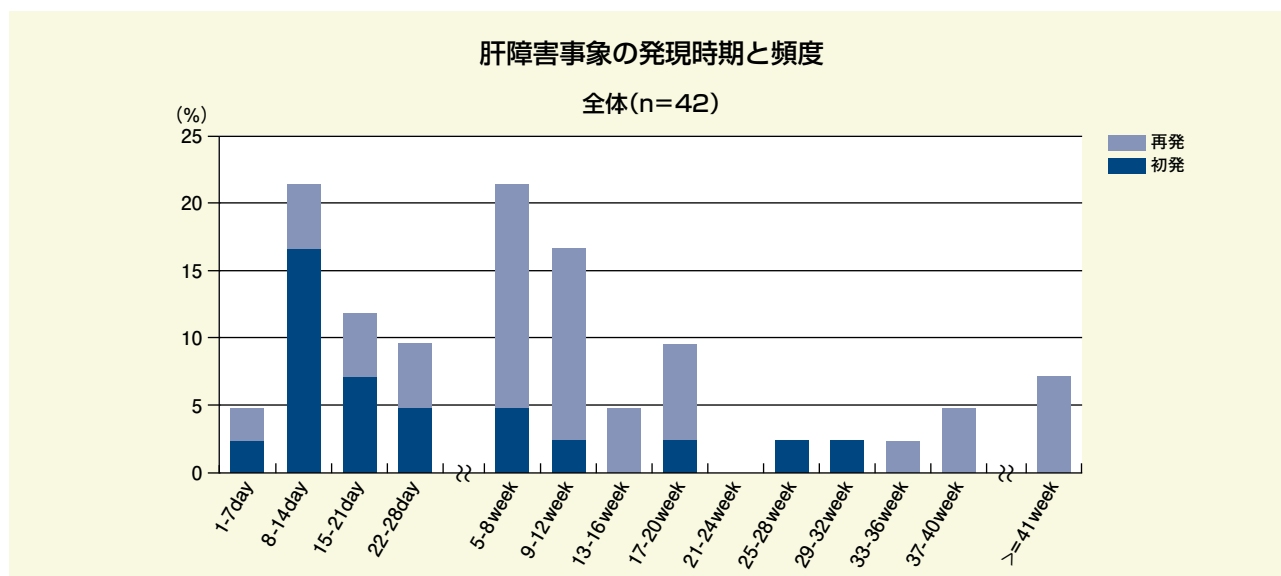
副作用	全グレード	グレード3以上*
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(26.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10(23.8)	0
低アルブミン血症	8(19.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2(4.8)	0
肝機能異常	1(2.4)	0

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

例数(%)

副作用の発現時期

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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16日(7日, 199日)でした。



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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)において、当該副作用の発現例はありませんでした。

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)

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。

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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における腎障害関連の副作用

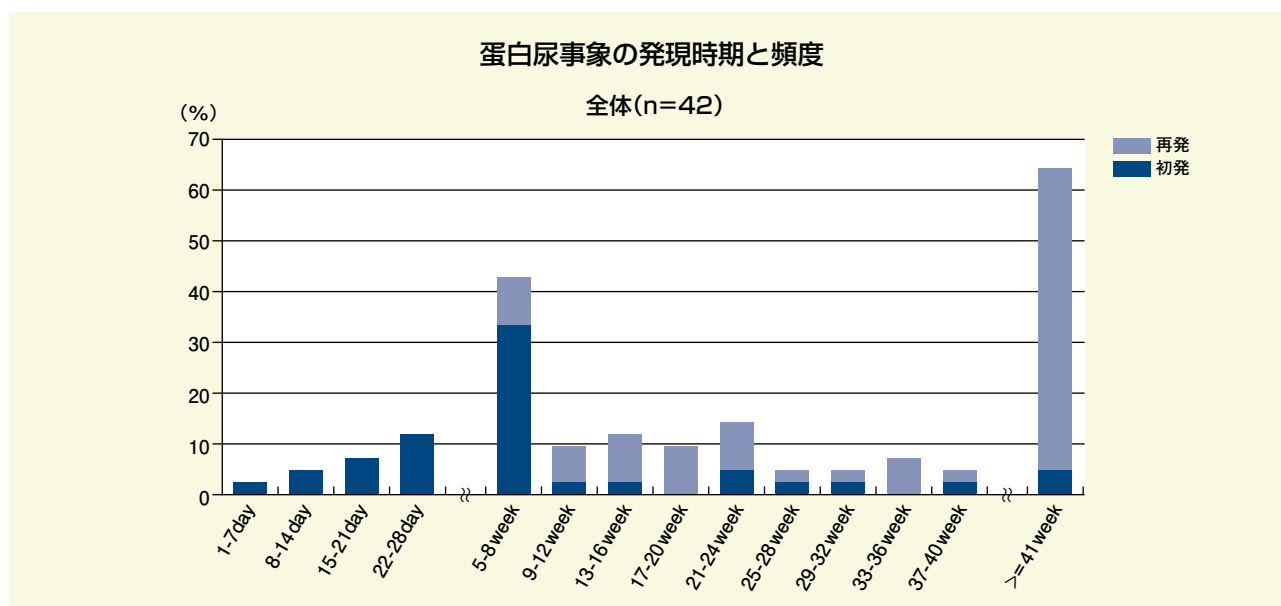
副作用	全グレード	グレード3以上*
蛋白尿	30(71.4)	0
尿蛋白	8(19.0)	0
血中クレアチニン増加	5(11.9)	0

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

例数(%)

副作用の発現時期

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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29日(1日, 784日)でした。そのうち蛋白尿事象の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は29日(1日, 784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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における消化管穿孔、瘻孔形成、気胸関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における消化管穿孔、瘻孔形成、気胸関連の副作用

副作用	全グレード	グレード3以上*
大腸穿孔	1 (2.4)	1 (2.4)

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。
また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

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)のレンパ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)レンパ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	休薬	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	休薬	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 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
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 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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)において、当該副作用の発現例はありませんでした。

参考 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)における可逆性後白質脳症症候群の発現状況

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。

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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における心障害関連の副作用

副作用	全グレード	グレード3以上*
左室機能不全	1 (2.4)	1 (2.4)
洞性徐脈	1 (2.4)	1 (2.4)
心電図QT延長	1 (2.4)	0
心電図ST部分下降	1 (2.4)	0
心電図異常T波	1 (2.4)	0

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。
また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における手足症候群関連の副作用

副作用	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	29(69.0)	3(7.1)

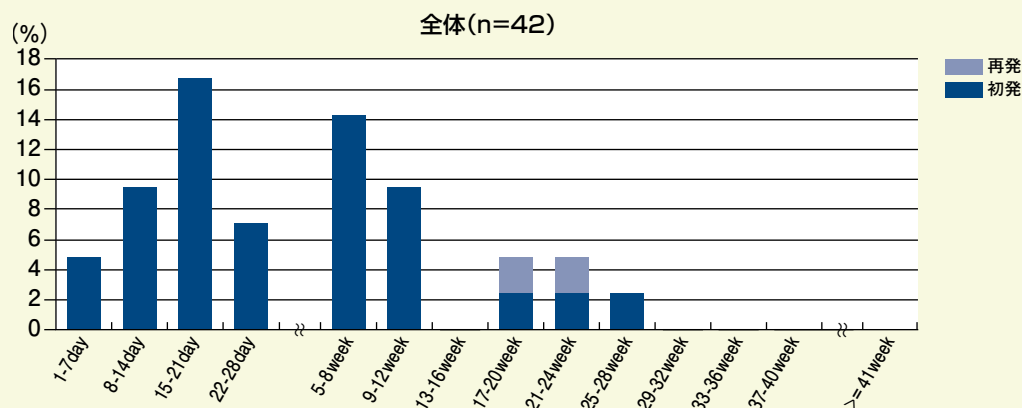
*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。
また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

例数(%)

副作用の発現時期

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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25日(4日, 169日)でした。

手足症候群事象の発現時期と頻度



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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における感染症及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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における感染症及び寄生虫症関連の副作用

副作用	全グレード	グレード3以上*
胃炎	2(4.8)	0
歯肉炎	1(2.4)	1(2.4)
上咽頭炎	1(2.4)	0
爪囲炎	1(2.4)	0
咽頭炎	1(2.4)	0
咽頭の炎症	1(2.4)	0

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。
また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における骨髄抑制関連の副作用

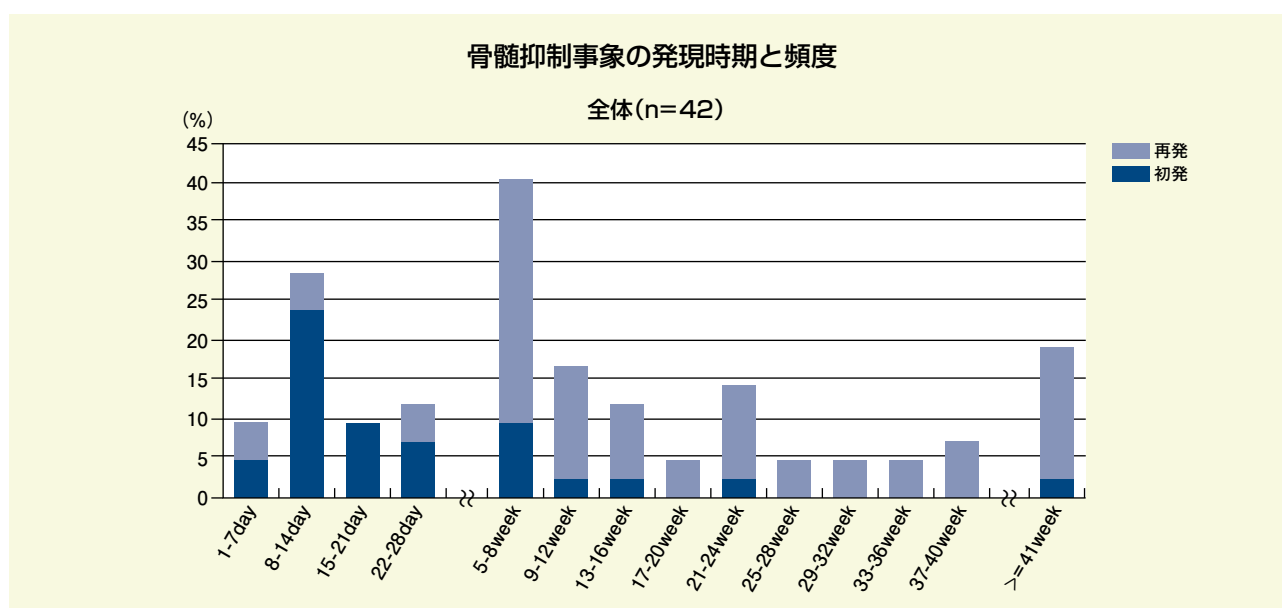
副作用	全グレード	グレード3以上*
血小板数減少	22(52.4)	2(4.8)
好中球数減少	8(19.0)	2(4.8)
白血球数減少	8(19.0)	2(4.8)
貧血	5(11.9)	0
リンパ球数減少	3(7.1)	1(2.4)

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。
また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

例数(%)

副作用の発現時期

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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15日(7日, 435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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における低カルシウム血症関連の副作用

副作用	全グレード	グレード3以上*
低カルシウム血症	2(4.8)	0

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。
また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

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** 国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)では、登録前28日以内に全身麻酔下の手術を受けた患者及び完治していない創傷や活動性の消化管潰瘍を合併した患者は除外されていました。
- 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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)において、当該副作用の発現例はありませんでした。

参考 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)における創傷治癒遅延の発現状況

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。

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(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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における間質性肺疾患関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。また、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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における間質性肺疾患関連の副作用

副作用	全グレード	グレード3以上*
肺炎	1 (2.4)	1 (2.4)

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。

例数(%)

また、グレード4の有害事象の発現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(間質性肺疾患)		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。		
併用薬		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。		
	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

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)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。

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における甲状腺機能低下関連の副作用

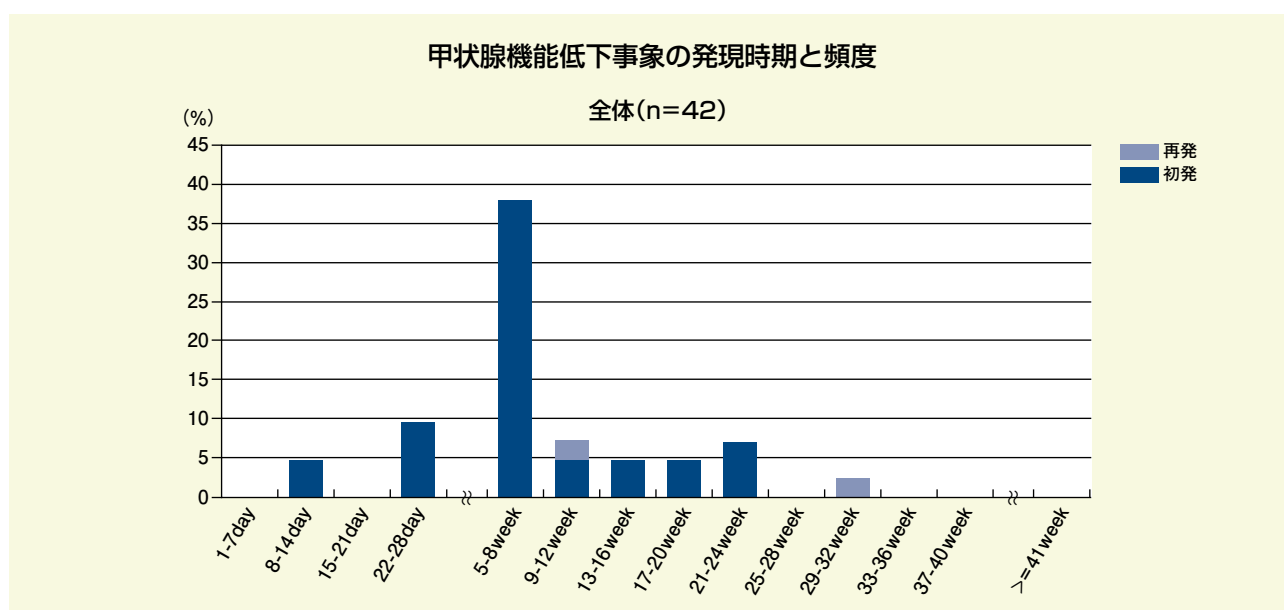
副作用	全グレード	グレード3以上*
甲状腺機能低下症	27(64.3)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6(14.3)	0

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。
また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

例数(%)

副作用の発現時期

国内第Ⅱ相試験(NCCH1508試験, REMORA)における甲状腺機能低下症の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は29日(8日, 168日)でした。



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

国内第Ⅱ相試験 (NCCH1508試験, REMORA)

(1) 試験概要

目的	プラチナ製剤を含む化学(放射線)療法の治療歴を有する切除不能または再発胸腺癌患者を対象に、レンバチニブの有効性および安全性を多施設共同非盲検非対照試験により評価する。
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、医師主導治験
対象	プラチナ製剤を含む化学(放射線)療法の治療歴を有する切除不能または再発胸腺癌患者42例 (主な除外患者) ・ 全身的治療を必要とする感染症[*]を有する ※HCV抗体陽性で、HCV-RNA定量検査も陽性の場合は登録不可 ・ 登録時に38℃以上の発熱を有する ・ 活動性咯血(小さじ1/2以上の鮮血)が登録前21日以内に認められた ・ 画像所見または臨床所見により診断された明らかな肺臓炎もしくは肺線維症[*]の合併または既往を有する ※放射線療法に伴う非活動性の瘢痕または線維化であれば登録可 ・ 心筋梗塞・肺塞栓・深部静脈血栓症・脳出血・脳梗塞の既往、もしくは登録前6ヵ月以内の不安定狭心症・一過性脳虚血発作・動脈性血栓塞栓症の既往を有する ・ ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている
方法	・ レンバチニブ24mgを1日1回経口投与した。 ・ 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。 ・ 腫瘍評価は、RECIST version1.1に基づいて行った。
評価項目	主要評価項目：客観的奏効率(ORR) 副次評価項目：主治医判定による客観的奏効率(ORR)、主治医判定による無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、中央判定による病勢コントロール率(DCR)、有害事象発現率

(2)有効性

客観的奏効率(ORR)(主要評価項目)

抗腫瘍効果の評価に基づく、中央判定によるORRは38.1%(90%信頼区間[CI]:25.6%~52.0、16/42例)であり、事前に設定した閾値奏効率10%をORRの90%下限が上回り、本剤は臨床的意義のある抗腫瘍効果を示しました($p<0.0001$)。CRは認められませんでした。1例を除き、全ての被験者で標的病変の縮小が確認されました。BORは42例のうち16例がPRであり、24例がSDでした。

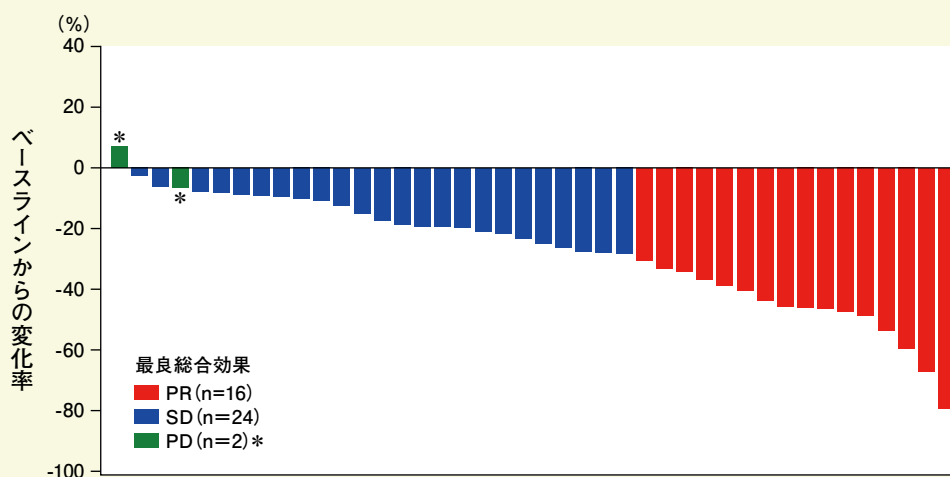
中央判定による客観的奏効率

	全体 (n=42)
最良総合効果, n(%)	
CR	0
PR	16(38.1)
SD	24(57.1)
PD	2(4.8)
評価不能	0
ORR(CR+PR), n(%)	16(38.1)*
90%CI	25.6~52.0
95%CI	23.6~54.4

CR:完全奏効、PR:部分奏効、SD:安定、PD:進行

*帰無仮説に対して二項検定により有意差あり($p<0.0001$)

中央判定による標的病変径和のベースラインからの最大変化率(最小値)のWaterfall plot



PR:部分奏効、SD:安定、PD:進行

(3) 安全性

副作用

本剤が投与された42例において、全例で副作用が認められました。

主な副作用は、高血圧(88.1%)、蛋白尿(71.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(69.0%)、甲状腺機能低下症(64.3%)、血小板数減少(52.4%)、下痢(50.0%)、食欲減退(35.7%)、発声障害、倦怠感及び口内炎(各33.3%)でした。

主な副作用(発現率10%以上、安全性解析対象集団)

	全体集団(n=42)	
	全グレード	グレード3以上*
いずれかの副作用	42(100)	35(83.3)
高血圧	37(88.1)	27(64.3)
蛋白尿	30(71.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29(69.0)	3(7.1)
甲状腺機能低下症	27(64.3)	0
血小板数減少	22(52.4)	2(4.8)
下痢	21(50.0)	2(4.8)
食欲減退	18(42.9)	1(2.4)
体重減少	15(35.7)	2(4.8)
口内炎	14(33.3)	0
倦怠感	14(33.3)	0
発声障害	14(33.3)	0
疲労	12(28.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(26.2)	0
頭痛	11(26.2)	0
悪心	10(23.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10(23.8)	0
嘔吐	9(21.4)	0
好中球数減少	8(19.0)	2(4.8)
白血球数減少	8(19.0)	2(4.8)
尿蛋白	8(19.0)	0
低アルブミン血症	8(19.0)	0
味覚不全	8(19.0)	0
鼻出血	8(19.0)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6(14.3)	0
腹痛	5(11.9)	2(4.8)
関節痛	5(11.9)	1(2.4)
貧血	5(11.9)	0
便秘	5(11.9)	0
浮腫	5(11.9)	0
末梢性浮腫	5(11.9)	0
血中クレアチニン増加	5(11.9)	0
皮膚乾燥	5(11.9)	0
発疹	5(11.9)	0

*本試験では、グレード5の有害事象をグレード4として収集していました(死亡は転帰として報告されるため)。
また、グレード4の有害事象の発現はありませんでした。

例数(%)

減量、休薬又は中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象が9.5%、減量に至った有害事象^{*1}が100%、休薬に至った有害事象^{*2}が31.0%に認められました。

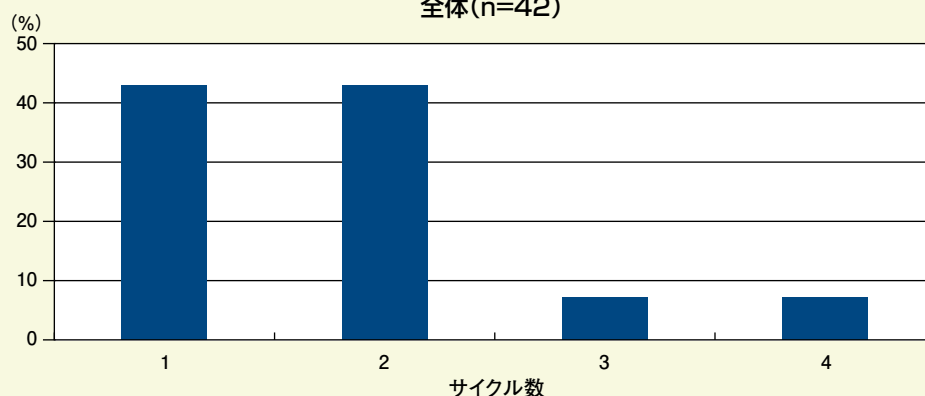
初回の減量に至った期間の中央値は4.1週であり、最初に減量したサイクル数及び最初に休薬したサイクル数は以下のとおりでした。

*1 本試験の減量基準に則り、減量前には休薬を行っています。

*2 休薬後、減量せずに投与再開した有害事象を指します。(減量基準は本剤との因果関係ありの有害事象に対してのみ適用することになっていました)

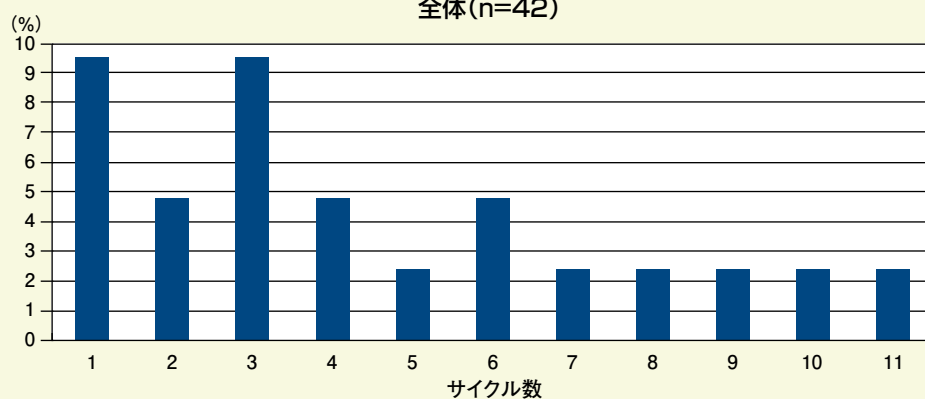
最初に減量したサイクル数毎の割合(安全性解析対象集団)

全体(n=42)



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)

全体(n=42)



また、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(n=42)
1	4(9.5)
2	3(7.1)
3	21(50.0)
4	6(14.3)
5	8(19.0)

例数 (%)

中止、減量、休薬に至った有害事象は下表のとおりでした。

中止に至った有害事象(安全性解析対象集団)

	全体集団 (n=42)
中止に至った有害事象	4(9.5)
左室機能不全	1(2.4)
大腸穿孔	1(2.4)
肺臓炎	1(2.4)
気胸	1(2.4)

例数(%)

減量に至った有害事象(2例以上、安全性解析対象集団)

	全体集団 (n=42)
減量に至った有害事象	42(100)
蛋白尿	18(42.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11(26.2)
高血圧	10(23.8)
倦怠感	6(14.3)
食欲減退	6(14.3)
下痢	5(11.9)
尿蛋白	5(11.9)
疲労	3(7.1)
関節痛	3(7.1)
腹痛	2(4.8)
上腹部痛	2(4.8)
口内炎	2(4.8)
疼痛	2(4.8)
血小板数減少	2(4.8)

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(%)

休業に至った有害事象(安全性解析対象集団)

	全体集団 (n=42)
休業に至った有害事象	13(31.0)
下痢	3(7.1)
倦怠感	2(4.8)
肺炎	2(4.8)
心嚢液貯留	1(2.4)
口内炎	1(2.4)
肺感染	1(2.4)
上咽頭炎	1(2.4)
上気道感染	1(2.4)
尿路感染	1(2.4)
食欲減退	1(2.4)
腫瘍疼痛	1(2.4)
浮動性めまい	1(2.4)
蛋白尿	1(2.4)
高血圧	1(2.4)

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
<https://www.msd.co.jp/>