

子宮体癌

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 4 mgレンビマ[®] カプセル 10 mgLENVIMA[®] 〈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（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌）	3
2. 用法及び用量（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌）	4
3. 減量、休薬及び中止基準（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌）	5
4. 特定の背景を有する患者に関する注意	7
5. 投与開始前・投与期間中の検査	8

II. 注意が必要な副作用とその対策

〈特に注意を要する副作用〉

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	23
10. 可逆性後白質脳症症候群	25
11. 心障害	26
12. 手足症候群	27
13. 感染症	29
14. 骨髄抑制	31
15. 低カルシウム血症	32
16. 創傷治癒遅延	33
17. 間質性肺疾患	34
18. 甲状腺機能低下	37

〈発現のおそれのある副作用〉

19. 腫瘍崩壊症候群	39
-------------	----

III. 臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE -775/309試験）	41
-------------------------------	----

I. 投与に際しての注意事項

1. 効能又は効果（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌）

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

<効能又は効果に関連する注意>

5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.8 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.9 「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。[17.1.5参照]

⇒ Ⅲ. 臨床成績の項参照

2. 用法及び用量（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌）

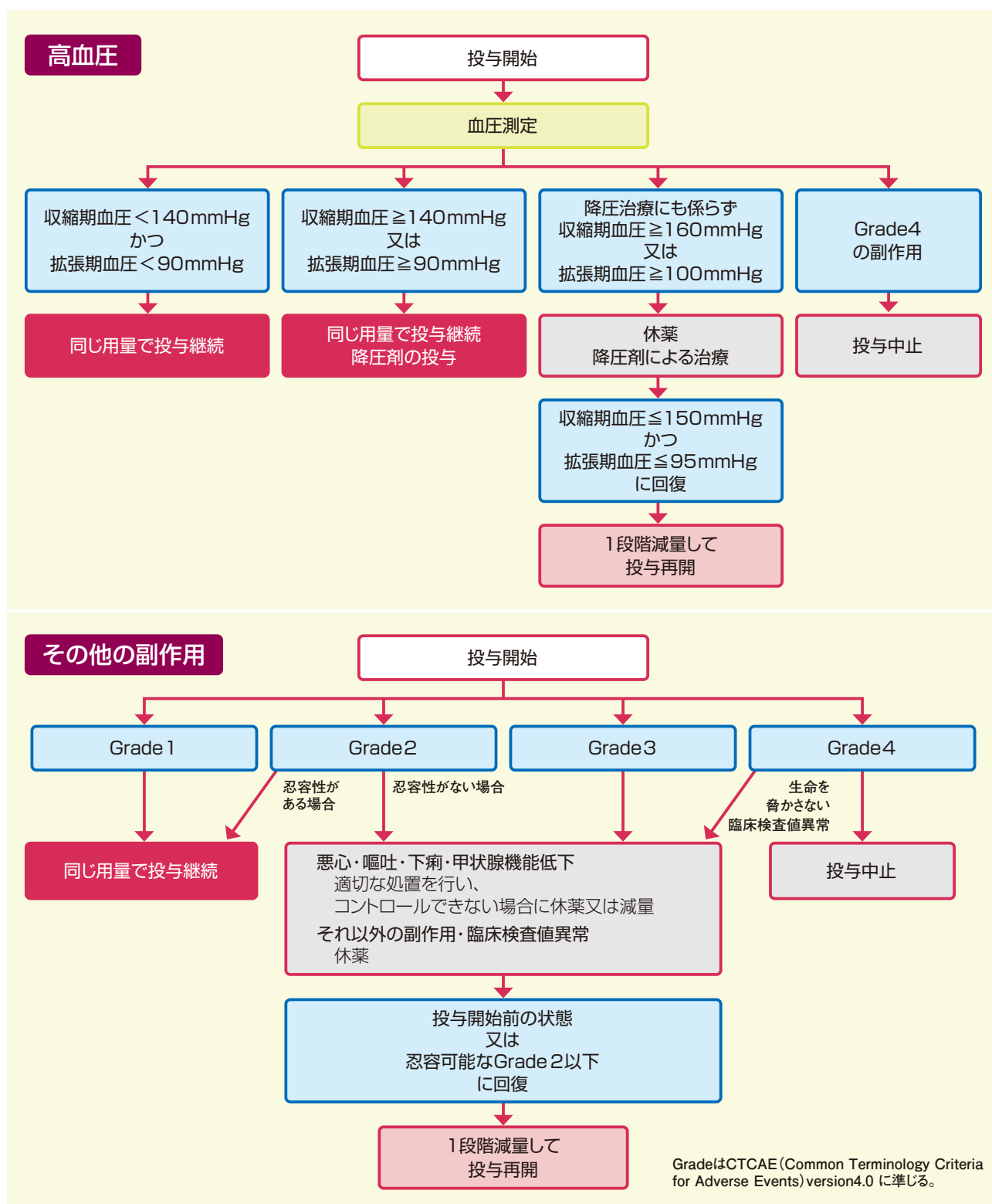
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレンバチニブとして1日1回20mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法及び用量に関連する注意>

7.5 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて5～6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。減量して投与を継続する場合には、1日1回14mg、10mg、8mg又は4mgに減量すること。

3. 減量、休薬及び中止基準(がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌)

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。また、併用薬による影響の可能性も考慮し、必要に応じて併用薬の電子添文等を参考に適切な処置を行ってください。



■ 減量段階基準(がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌)

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

本剤は4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な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Grade 3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

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)では、レンバチニブを投与中の患者が試験期間中に手術を要する場合、レンバチニブの投与中断時期及び投与再開時期は下記のとおりとしておりました。

- ・**軽微な手術の場合**：レンバチニブの投与を手術の少なくとも2日前に休薬し、術後少なくとも2日経過し、十分に治癒しており出血のリスクがないことを確認してから投与を再開する。
- ・**大規模な手術の場合**：レンバチニブの投与を手術の少なくとも1週間前(半減期の5倍)に休薬し、術後少なくとも1週間経過し、十分に治癒しており出血のリスクがないことを確認してから投与を再開する。

(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。

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
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
血中アンモニア値	○  定期的に検査を実施してください

*電子添文「8.重要な基本的注意」に記載している検査項目

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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(KEYNOTE-775/309試験)における主な検査スケジュール(一部改変)

治験期間	スクリーニング期	1サイクル		2サイクル		3サイクル～最終投与		投与終了時
		1日目	15日目	1日目	15日目	1日目	15日目	
バイタルサイン(安静時血圧など)及び体重 ^a	○	○	○	○	○	○	○	○
NYHA ^b	○							
12誘導心電図	○	○		○		○		○
MUGA又は心エコー	○							○
血液学的検査及び血液生化学検査 ^c	○		○	○	○	○		○
尿検査/尿試験紙検査 ^c	○		○	○	○	○		○
凝固系検査(PT/INR及びaPTT/PTT)	○							
甲状腺検査(T ₃ 又はFT ₃ 、FT ₄ 及びTSH) ^d	○			○				○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG) ^e	○			○		○		
ECOG PS	○			○		○		

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; PS=Performance Status; FT₄=遊離チロキシン; MUGA=マルチゲートスキャン; NYHA=New York Heart Association(ニューヨーク心臓協会)

a: 安静時血圧、心拍、呼吸数、体温。高血圧の管理のため、規定された来院以外にも血圧を記録。サイクル3以降、15日目は血圧モニタリングが必要な場合のみ来院

b: 治験薬初回投与前12ヵ月以内に心機能障害を有した症例のみ実施

c: 別表(安全性臨床検査項目)を参照

d: サイクル2以降2サイクル毎に実施

e: 妊娠の可能性がある女性の場合に治療開始前72時間以内に実施

安全性臨床検査項目は以下のとおりでした。

分類	項目
血液学的検査	血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)
血液生化学検査 電解質 肝機能検査 腎機能検査 その他の検査	HCO ₃ ⁻ 、Ca、Cl、Mg、P、K、Na ALT、AST、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合、直接ビリルビン) BUN又は尿素、クレアチニン アルブミン、コレステロール、グルコース、LDH、総蛋白、トリグリセリド、アミラーゼ、リパーゼ、CPK ^a
尿検査	比重 尿糖、ヘモグロビン又は尿潜血、ケトン体、pH、尿蛋白 ^b (尿試験紙による ^c)

CPK=クレアチンホスホキナーゼ

a: 基準値上限の3倍を超えた場合、CPKアイソザイムの検査を実施。

b: 尿試験紙により尿蛋白が2+以上の場合、24時間での尿蛋白排泄量を測定。サイクル3以降、15日目は尿蛋白モニタリングが必要な場合のみ来院。

c: 尿試験紙検査で尿路感染が示唆された場合は、鏡検法、培養及び薬剤感受性検査を実施。

II. 注意が必要な副作用とその対策

〈特に注意を要する副作用〉

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、5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(KEYNOTE-775/309試験)の高血圧事象の初発までの期間は全体で15.0日(中央値)、日本人では8.0日(中央値)と報告されているため、特に投与開始早期は、血圧のコントロールができてい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

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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。

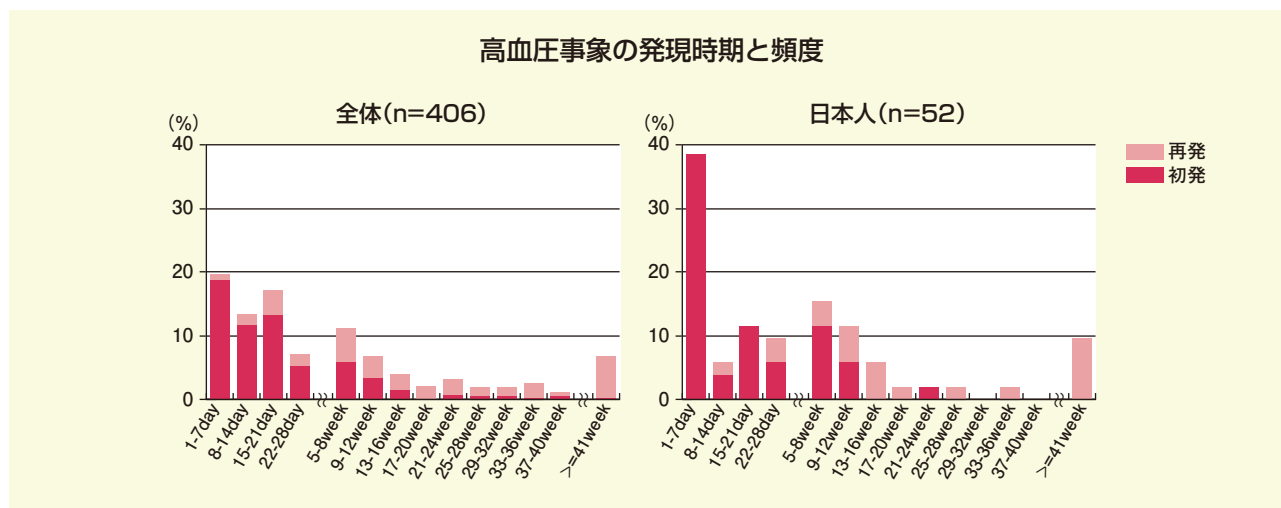
国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)における高血圧関連の副作用

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	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	249(61.3)	149(36.7)	41(78.8)	16(30.8)
血圧上昇	4(1.0)	2(0.5)	0	0
二次性高血圧	2(0.5)	1(0.2)	0	0
高血圧性脳症	1(0.2)	1(0.2)	0	0
高血圧クリーゼ	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(KEYNOTE-775/309試験)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15.0日(1日, 418日)、日本人では8.0日(1日, 147日)でした。



■ 降圧剤の使用状況

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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=406)	日本人 (n=52)
カルシウム拮抗剤	215(53.0)	38(73.1)
ACE阻害剤	117(28.8)	0
βブロッカー	119(29.3)	2(3.8)
利尿剤	124(30.5)	8(15.4)
アンジオテンシンⅡ拮抗剤	145(35.7)	25(48.1)
その他	71(17.5)	4(7.7)

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

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)の全体集団において、本剤開始時に高血圧を合併しない症例と比較して、高血圧を合併していた症例では高頻度に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

高血圧合併症例	全体 (n=406)		日本人 (n=52)	
	合併あり (n=169)	合併なし (n=237)	合併あり (n=13)	合併なし (n=39)
Grade 3以上の高血圧関連の副作用	79(46.7)	72(30.4)	4(30.8)	12(30.8)

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(KEYNOTE-775/309試験)における動脈解離関連の副作用の発現例はありませんでした。

国内におけるデータベース調査結果

出典：NDBを用いた調査結果の概要(VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価)：
<https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf> より本剤の結果を抜粋

(1) 調査概要

調査デザイン コホートデザイン

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

主要目的 追跡期間中の動脈解離の発現状況の評価

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

A：以下の①～③のすべてを満たす。

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

B：以下を満たす。

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

(2) 調査結果

総追跡期間、動脈解離の発現数、発現率、並びにベバシズマブ(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

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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。

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)における出血関連の副作用

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
鼻出血	26(6.4)	0	7(13.5)	0
血尿	5(1.2)	0	2(3.8)	0
腔出血	5(1.2)	0	0	0
歯肉出血	4(1.0)	0	1(1.9)	0
胃腸出血	2(0.5)	1(0.2)	0	0
脳出血	2(0.5)	1(0.2)	0	0
口腔内出血	2(0.5)	0	0	0
直腸出血	2(0.5)	0	0	0
不正子宮出血	2(0.5)	0	0	0
子宮出血	1(0.2)	1(0.2)	0	0
出血性卒中	1(0.2)	1(0.2)	0	0
頭蓋内出血	1(0.2)	1(0.2)	0	0
下部消化管出血	1(0.2)	0	0	0
眼出血	1(0.2)	0	0	0
血腫	1(0.2)	0	0	0
血性水疱	1(0.2)	0	0	0
挫傷	1(0.2)	0	0	0
紫斑	1(0.2)	0	0	0
上部消化管出血	1(0.2)	0	0	0
創傷出血	1(0.2)	0	0	0
尿路出血	1(0.2)	0	0	0
喀血	1(0.2)	0	0	0

例数(%)

4. 動脈血栓塞栓症

- 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-775/309試験)において、治験薬との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各1例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X線、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 (KEYNOTE-775/309試験)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 (KEYNOTE-775/309試験)における動脈血栓塞栓症関連の副作用

副作用	全体 (n=406)		日本人 (n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
脳血管発作	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
心筋梗塞	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
血栓性微小血管症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
大動脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	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

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775/309試験）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（KEYNOTE-775/309試験）における静脈血栓塞栓症関連の副作用

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
肺塞栓症	6(1.5)	5(1.2)	0	0
深部静脈血栓症	4(1.0)	0	1(1.9)	0
静脈血栓症	2(0.5)	0	1(1.9)	0
大静脈血栓症	2(0.5)	0	0	0
静脈塞栓症	1(0.2)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1(0.2)	0	0	0
門脈血栓症	1(0.2)	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

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)における肝障害関連の副作用の発現状況は下表のとおりです。

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)における肝障害関連の副作用

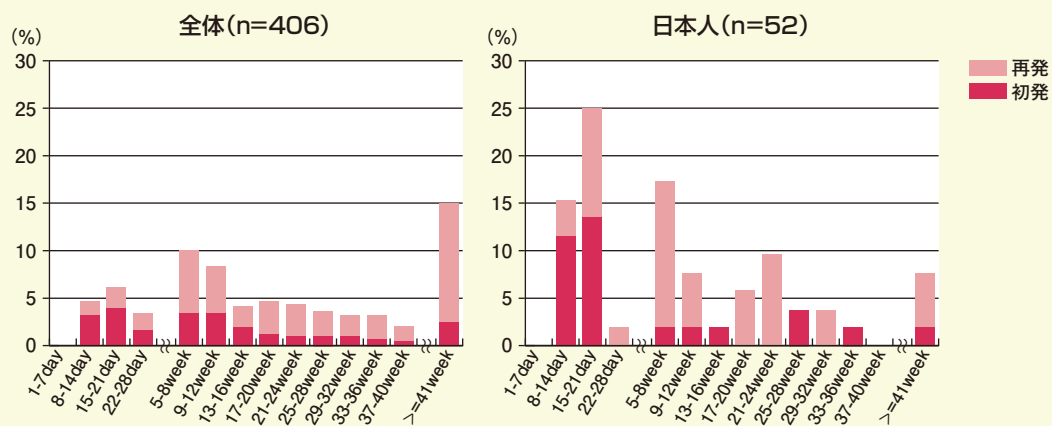
副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	66(16.3)	12(3.0)	12(23.1)	2(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62(15.3)	12(3.0)	11(21.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	27(6.7)	4(1.0)	4(7.7)	0
血中ビリルビン増加	11(2.7)	2(0.5)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7(1.7)	3(0.7)	0	0
免疫性肝炎	5(1.2)	5(1.2)	0	0
肝機能異常	4(1.0)	0	3(5.8)	0
肝毒性	4(1.0)	3(0.7)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	3(0.7)	1(0.2)	0	0
肝障害	2(0.5)	2(0.5)	2(3.8)	2(3.8)
肝酵素上昇	2(0.5)	2(0.5)	1(1.9)	1(1.9)
肝細胞損傷	2(0.5)	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2(0.5)	0	0	0
高ビリルビン血症	2(0.5)	0	0	0
肝炎	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
肝機能検査異常	1(0.2)	0	1(1.9)	0
肝不全	1(0.2)	1(0.2)	0	0
血中非結合ビリルビン増加	1(0.2)	1(0.2)	0	0
結合ビリルビン増加	1(0.2)	1(0.2)	0	0
尿中ビリルビン陽性	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(KEYNOTE-775/309試験)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59.5日(8日, 588日)、日本人では15.0日(8日, 427日)でした。

肝障害事象の発現時期と頻度



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(KEYNOTE-775/309試験)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(KEYNOTE-775/309試験)における急性胆嚢炎関連の副作用

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	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	4(1.0)	2(0.5)	1(1.9)	1(1.9)

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)

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

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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。

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)における腎障害関連の副作用

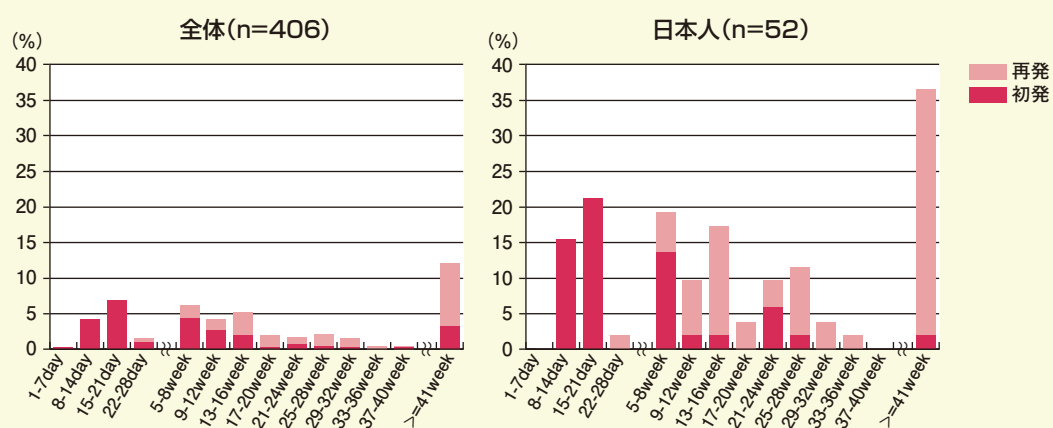
副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
蛋白尿	105(25.9)	17(4.2)	32(61.5)	9(17.3)
血中クレアチニン増加	20(4.9)	1(0.2)	4(7.7)	1(1.9)
低ナトリウム血症	15(3.7)	9(2.2)	1(1.9)	1(1.9)
低アルブミン血症	10(2.5)	2(0.5)	5(9.6)	1(1.9)
急性腎障害	9(2.2)	6(1.5)	1(1.9)	1(1.9)
腎不全	4(1.0)	2(0.5)	0	0
腎機能障害	3(0.7)	0	2(3.8)	0
尿中蛋白陽性	3(0.7)	0	1(1.9)	0
高カリウム血症	3(0.7)	0	0	0
糸球体濾過率減少	3(0.7)	0	0	0
血中カリウム増加	2(0.5)	1(0.2)	0	0
二次性高血圧	2(0.5)	1(0.2)	0	0
血中尿素増加	2(0.5)	0	0	0
自己免疫性腎炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
慢性腎臓病	1(0.2)	1(0.2)	0	0
高クレアチニン血症	1(0.2)	0	0	0
高リン酸塩血症	1(0.2)	0	0	0
腎炎	1(0.2)	0	0	0
副甲状腺機能亢進症	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(KEYNOTE-775/309試験)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36.0日(1日, 542日)、日本人では21.0日(13日, 511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36.0日(1日, 532日)、日本人では21.0日(13日, 511日)でした。

蛋白尿事象の発現時期と頻度



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 (KEYNOTE-775/309試験)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。

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-775/309試験)における消化管穿孔、瘻孔形成、気胸関連の副作用

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
女性生殖器瘻	3(0.7)	3(0.7)	0	0
消化管穿孔	2(0.5)	2(0.5)	2(3.8)	2(3.8)
腸管穿孔	2(0.5)	2(0.5)	0	0
直腸穿孔	2(0.5)	0	0	0
下部消化管穿孔	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
腸管瘻	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
穿孔性潰瘍	1(0.2)	1(0.2)	0	0
大腸穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0	0
尿生殖器瘻	1(0.2)	1(0.2)	0	0
痔瘻	1(0.2)	0	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

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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(KEYNOTE-775/309試験)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=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
高血圧性脳症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

例数(%)

11. 心障害

- 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-775/309試験)において、治験薬との因果関係が否定できない死亡例として右室機能不全が報告されています。
- 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 (KEYNOTE-775/309試験)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 (KEYNOTE-775/309試験)における心障害関連の副作用

副作用	全体 (n=406)		日本人 (n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
末梢性浮腫	18 (4.4)	0	3 (5.8)	0
呼吸困難	14 (3.4)	1 (0.2)	2 (3.8)	0
浮腫	11 (2.7)	0	8 (15.4)	0
心電図QT延長	11 (2.7)	2 (0.5)	2 (3.8)	0
頻脈	5 (1.2)	0	0	0
胸痛	4 (1.0)	0	0	0
動悸	4 (1.0)	0	0	0
狭心症	2 (0.5)	0	0	0
洞性頻脈	2 (0.5)	0	0	0
ストレス心筋症	1 (0.2)	0	1 (1.9)	0
心電図ST部分下降	1 (0.2)	0	1 (1.9)	0
右室機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
左脚ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
徐脈	1 (0.2)	0	0	0
心筋虚血の心電図所見	1 (0.2)	0	0	0
心不全	1 (0.2)	0	0	0
心房細動	1 (0.2)	0	0	0
不整脈	1 (0.2)	0	0	0
末梢腫脹	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(KEYNOTE-775/309試験)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。

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)における手足症候群関連の副作用

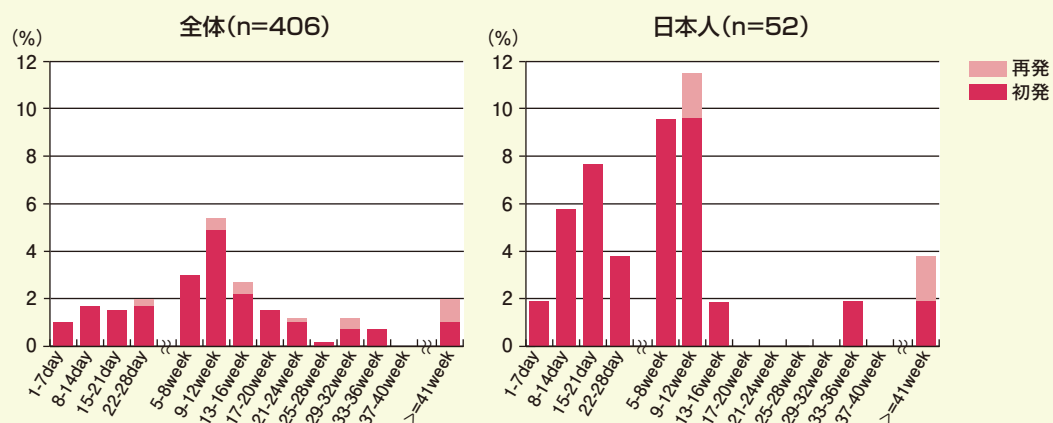
副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	84(20.7)	11(2.7)	23(44.2)	3(5.8)
手掌紅斑	1(0.2)	0	0	0
足底紅斑	1(0.2)	0	0	0

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅱ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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67.0日(3日, 544日)、日本人では34.0日(3日, 467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

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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。

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)における感染症及び寄生虫症関連の副作用

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
尿路感染	15(3.7)	3(0.7)	0	0
膀胱炎	4(1.0)	1(0.2)	0	0
口腔カンジダ症	3(0.7)	0	0	0
爪囲炎	3(0.7)	0	0	0
腹膜炎	2(0.5)	2(0.5)	1(1.9)	1(1.9)
膿疱性皮疹	2(0.5)	1(0.2)	0	0
肺炎	2(0.5)	1(0.2)	0	0
咽頭炎	2(0.5)	0	0	0
上気道感染	2(0.5)	0	0	0
副鼻腔炎	2(0.5)	0	0	0
感染	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
毛包炎	1(0.2)	0	1(1.9)	0
胃腸炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
医療機器関連感染	1(0.2)	1(0.2)	0	0
感染性下痢	1(0.2)	1(0.2)	0	0
口腔ヘルペス	1(0.2)	1(0.2)	0	0
手足口病	1(0.2)	1(0.2)	0	0
術後創感染	1(0.2)	1(0.2)	0	0
穿孔性虫垂炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
創傷感染	1(0.2)	1(0.2)	0	0
唾液腺炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
虫垂炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
扁桃炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
膣炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
カンジダ感染	1 (0.2)	0	0	0
外陰部膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.2)	0	0	0
憩室炎	1 (0.2)	0	0	0
結膜炎	1 (0.2)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.2)	0	0	0
真菌感染	1 (0.2)	0	0	0
足部白癬	1 (0.2)	0	0	0
体部白癬	1 (0.2)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	0	0	0
膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.2)	0	0	0
無症候性細菌尿	1 (0.2)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	0	0	0

例数(%)

14. 骨髄抑制

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

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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。

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)における骨髄抑制関連の副作用

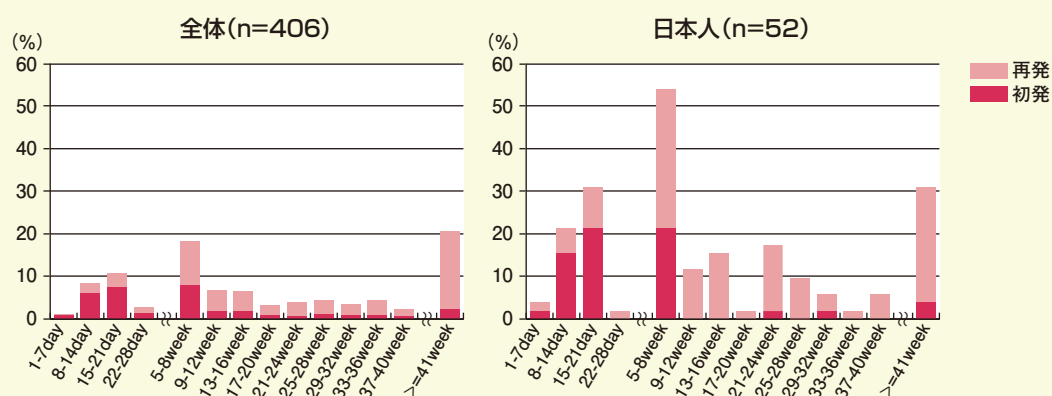
副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
貧血	57(14.0)	8(2.0)	13(25.0)	4(7.7)
血小板数減少	44(10.8)	7(1.7)	23(44.2)	5(9.6)
血小板減少症	33(8.1)	4(1.0)	2(3.8)	1(1.9)
好中球減少症	24(5.9)	4(1.0)	2(3.8)	0
白血球減少症	20(4.9)	0	0	0
好中球数減少	17(4.2)	7(1.7)	10(19.2)	5(9.6)
白血球数減少	15(3.7)	4(1.0)	8(15.4)	3(5.8)
リンパ球減少症	15(3.7)	2(0.5)	0	0
リンパ球数減少	10(2.5)	3(0.7)	4(7.7)	2(3.8)
発熱性好中球減少症	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
ヘモグロビン減少	1(0.2)	0	1(1.9)	0
骨髄異形成症候群	1(0.2)	1(0.2)	0	0
単球減少症	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(KEYNOTE-775/309試験)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34.5日(1日, 554日)、日本人では21.0日(4日, 342日)でした。

骨髄抑制事象の発現時期と頻度



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(KEYNOTE-775/309試験)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(KEYNOTE-775/309試験)における低カルシウム血症関連の副作用

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	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	10(2.5)	3(0.7)	1(1.9)	0
血中カルシウム減少	1(0.2)	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 (KEYNOTE-775/309試験) では、レンバチニブを投与中の患者が治験期間中に手術を要する場合、レンバチニブの投与中断時期及び投与再開時期は下記のとおりとしておりました。

- 軽微な手術の場合: レンバチニブの投与を手術の少なくとも2日前に休薬し、術後少なくとも2日経過し、十分に治癒しており出血のリスクがないことを確認してから投与を再開する。
- 大規模な手術の場合: レンバチニブの投与を手術の少なくとも1週間前(半減期の5倍)に休薬し、術後少なくとも1週間経過し、十分に治癒しており出血のリスクがないことを確認してから投与を再開する。
- 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 (KEYNOTE-775/309試験) 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 (KEYNOTE-775/309試験) における創傷治癒遅延関連の副作用

副作用	全体 (n=406)		日本人 (n=52)	
	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)	0	1 (1.9)	0
創合併症	1 (0.2)	0	0	0
創離開	1 (0.2)	0	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

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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。

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)における間質性肺疾患関連の副作用

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
肺臓炎	5(1.2)	3(0.7)	1(1.9)	0

例数(%)

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.4)>

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。		
		Day 12 (転帰日)	KL-6:831U/mL(陽性)。薬剤性間質性肺炎による呼吸不全で永眠。		
併用薬	ニフェジピン、アセトアミノフェン、ロペラミド塩酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、プロクロルペラジンマレイン酸塩、酸化マグネシウム				

18. 甲状腺機能低下

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

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)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(KEYNOTE-775/309試験)における甲状腺機能低下関連の副作用

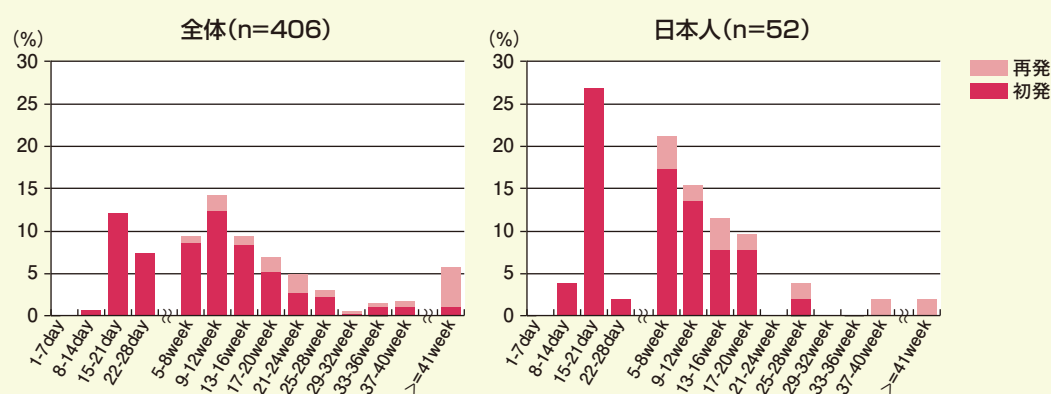
副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
甲状腺機能低下症	222(54.7)	4(1.0)	39(75.0)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	42(10.3)	0	5(9.6)	0
原発性甲状腺機能低下症	1(0.2)	0	1(1.9)	0
続発性甲状腺機能低下症	1(0.2)	0	0	0
遊離サイロキシン減少	1(0.2)	0	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	1(0.2)	0	0	0

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309)における甲状腺機能低下関連の初発までの期間[中央値(最小値, 最大値)]は全体で63.0日(14日, 451日)、日本人では39.0日(14日, 169日)でした。

甲状腺機能低下事象の発現時期と頻度



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

Ⅱ. 注意が必要な副作用とその対策

〈発現のおそれのある副作用〉

19. 腫瘍崩壊症候群

- 国内市販後において、本剤投与後に腫瘍崩壊症候群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、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

副作用の発現状況

国内市販後（2025年10月24日時点）において、本剤との因果関係は明確でないものの、腫瘍崩壊症候群が57例報告されています。このうち腫瘍崩壊症候群の診断基準を満たす情報が収集された症例は3例であり、これらには死亡に至った症例（1例）も含まれています。

国内市販後における腫瘍崩壊症候群で診断基準を満たす情報が収集された副作用（2025/10/24時点）

No.	年齢 (年代)	性別	原疾患	発現時の 投与量 (mg)	投与開始～発現 (日数)	発現～転帰 (日数)	本剤の処置	転帰	発現時の検査値
1	60	男	甲状腺癌	24	4	3	継続	回復	尿酸：10.7mg/dL K：5.1mEq/L P：5.1mg/dL Ca：9.8mg/dL Cr：0.84mg/dL
2	70	男	肝細胞癌	12	2	—	休薬 (回復後に減量再開)	回復	尿酸：10.9mg/dL K：5.07mEq/L P：7.9mg/dL Ca：8.6mg/dL Cr：2.45mg/dL
3	50	男	腎細胞癌	20	1	2	中止	死亡	尿酸：8.6mg/dL K：6.5mEq/L Ca：8.5mg/dL Cr：1.48mg/dL

—：不明

参考 腫瘍崩壊症候群について

<診断基準>

- laboratory TLS(LTLS)：以下の4項目*のうち2項目以上の異常が化学療法開始3日前から開始後7日以内に認められた場合
- clinical TLS(CTLS)：LTLSに加え、腎機能障害、不整脈、痙攣などを合併した場合、もしくは突然死した場合

	LTLS	CTLS
高尿酸血症 *	尿酸値 > 8mg/dL (成人) 尿酸値 > 基準値上限 (小児)	—
高リン血症 *	リン > 4.5mg/dL (成人) リン > 6.5mg/dL (小児)	—
高カリウム血症 *	カリウム > 6.0mEq/L	不整脈、突然死 (高カリウム血症による)
低カルシウム血症 *	カルシウム < 7.0mg/dL または イオン化カルシウム < 1.12mmol/L	不整脈、突然死、痙攣、テタニーなどの神経筋症状、低血圧、心不全 (低カルシウム血症による)
急性腎障害	—	血清クレアチニン値：ベースラインから 0.3mg/dL の上昇 (ベースライン不明の場合は基準上限の 1.5 倍を超える) または尿量の減少：6 時間尿 < 0.5mL/kg/ 時

出典：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「腫瘍崩壊症候群」

<リスク因子>

固形腫瘍における一般的なリスク因子として、以下のようなものが挙げられています。

- 腫瘍量が多いこと
- 肝転移
- LDH高値あるいは尿酸値上昇
- 化学療法高感受性
- 治療前からの腎機能障害
- 腎毒性のある薬剤での治療
- 感染、脱水の併存

出典：Gemici, C: Clin Oncol 2006; 18 (10) : 773-780.

<予防方法・対処方法>

重篤副作用疾患別対応マニュアルをご参照ください。

Ⅲ. 臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)

(1) 試験概要

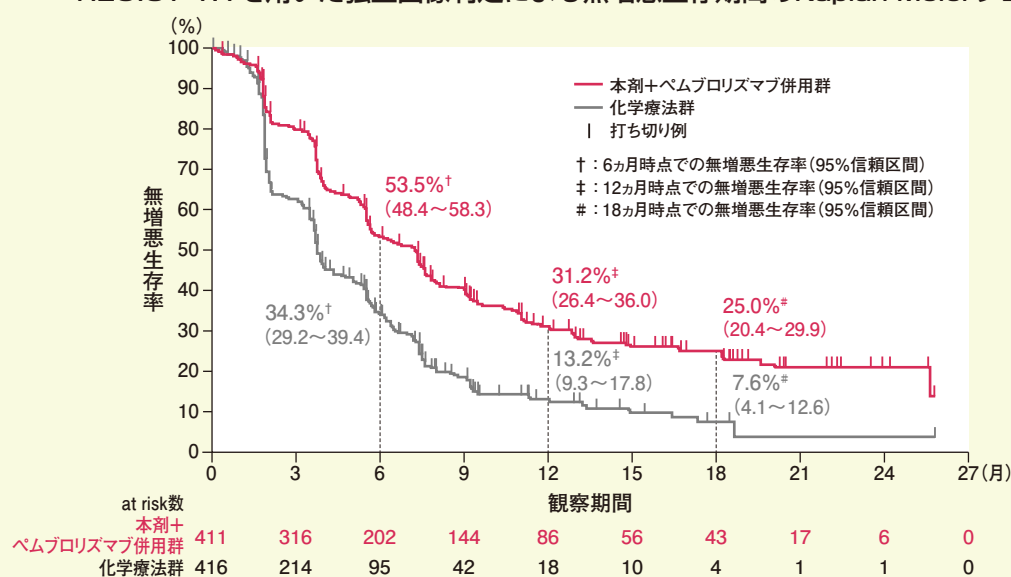
目的	進行性子宮体癌(EC)患者に対するレンバチニブ及びペムブロリズマブ併用療法(A群)の無増悪生存期間(PFS)(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors[RECIST 1.1]を用いた独立画像判定に基づく)及び全生存期間(OS)の治験担当医師選択治療(B群)に対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化
対象	プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者827例 A群：411例[日本人患者52例] B群：416例[日本人患者52例] (主な除外患者) <u>既往歴及び合併症</u> 1) 癌肉腫(悪性ミューラ管混合腫瘍)、子宮平滑筋肉腫、及び子宮内膜間質肉腫 2) Grade 3以上の消化管又は非消化管の瘻孔を有する患者 3) 画像上明らかな主要な血管への腫瘍の浸潤/侵入を有する患者 4) 治験薬初回投与前2週間以内に臨床的に重大な喀血又は腫瘍出血を有した患者 5) 治験薬初回投与前12ヵ月以内に重大な心血管系の機能不全(NYHA Class IIを超えるうっ血性心不全、不安定狭心症、心筋梗塞又は脳血管障害若しくは不安定な血行動態に伴う不整脈等)の既往を有する患者 6) 治療開始前に行われた大手術による毒性及び/又は合併症から十分に回復していない患者 7) 過去にVEGFを介する血管新生を標的とした薬剤、抗PD-1、抗PD-L1又は抗PD-L2の薬剤による治療歴を有する患者 8) 抗PD-1、抗PD-L1、抗PD-L2以外の刺激性又は共抑制性T細胞受容体(CTLA-4、OX-40、CD137等)を標的とした薬剤の治療歴があり、Grade 3以上の免疫関連有害事象により当該治療を中止した患者 9) 尿試験紙検査で尿蛋白が2+以上を示した患者は24時間の蓄尿を行い尿蛋白の定量的評価を実施する。24時間尿で1g以上の尿蛋白を示した患者は不適格とする 10) 480msを超えるQTc間隔の延長 11) マルチゲートスキャン(MUGA)又は心エコーで測定した左心室駆出率(LVEF)が治験実施医療機関(又は近隣の検査機関)の基準値を下回る患者
方法	・A群：レンバチニブ20mgを1日1回経口投与する。ペムブロリズマブは3週間ごとに200mgを30分かけて点滴静注する。 ・B群：ドキソルビシン60mg/m ² を3週間ごとに静脈内投与、又はパクリタキセル80mg/m ² を週1回静脈内投与3週投与後1週休薬を行う。
評価項目	主要評価項目：無増悪生存期間(PFS)(RECIST 1.1を用いた独立画像判定に基づく)、全生存期間(OS) 副次評価項目：客観的奏効率(ORR)、健康関連QoL、安全性

(2) 有効性

無増悪生存期間(PFS)(主要評価項目)

RECIST 1.1による独立画像判定に基づくPFSの中央値は、レンバチニブとペムブロリズマブ併用群で7.2ヵ月、治験担当医師選択治療群で3.8ヵ月(ハザード比0.56[95%信頼区間:0.47~0.66]、 $p<0.0001$)でした。6ヵ月及び12ヵ月時点のPFS率はレンバチニブとペムブロリズマブ併用群で53.5%及び31.2%、治験担当医師選択治療群では34.3%及び13.2%でした。

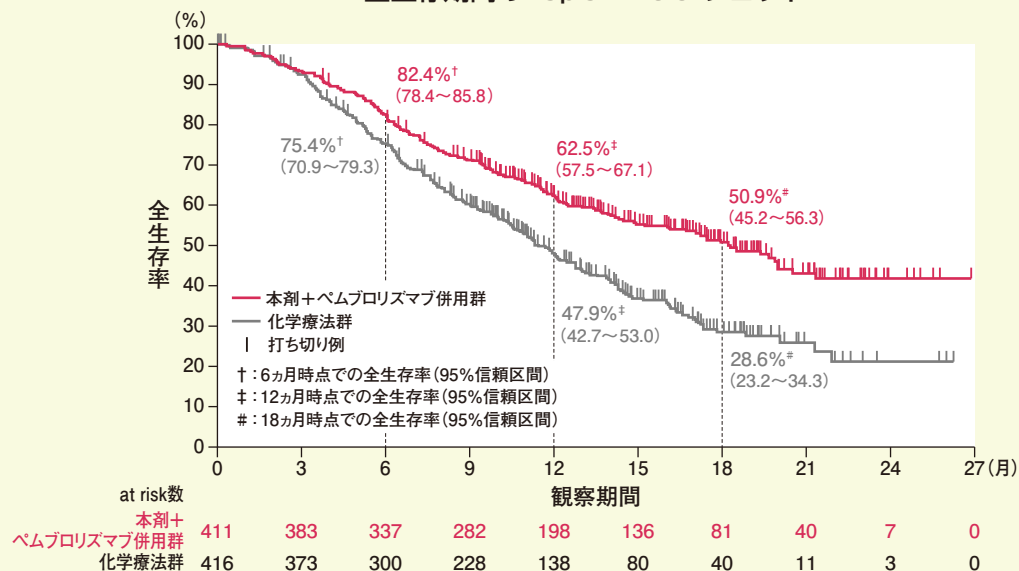
RECIST 1.1を用いた独立画像判定による無増悪生存期間のKaplan-Meierプロット



全生存期間(OS)(主要評価項目)

OSの中央値は、レンバチニブとペムブロリズマブ併用群で18.3ヵ月、治験担当医師選択治療群で11.4ヵ月(ハザード比0.62[95%信頼区間:0.51~0.75]、 $p<0.0001$)でした。

全生存期間のKaplan-Meierプロット



参考 無作為化前に選択された化学療法群の薬剤別の事後部分集団解析

子宮体癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775/309試験)では、本剤+ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)群又は化学療法群への無作為化前に、治験担当医師は患者が化学療法群に割付けられた場合の薬剤[ドキシソルビン塩酸塩(DXR)又はパクリタキセル(PTX)]を選択する試験デザインでした。無作為化前に選択された薬剤別の部分集団解析を事後的に実施した結果、無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)の結果は下表の通りでした。

子宮体癌において本剤及びペムブロリズマブ(遺伝子組換え)を併用投与される際には、以下の情報を十分に理解した上で、投与を判断してください。

	患者集団	治験医師 選択薬 ^{*1}	治療群	例数	イベント数(%)	中央値 (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区間) ^{*2}
PFS	pMMR集団 ^{*3}	DXR	本剤+ペムブロリズマブ群	244	173(70.9)	6.4(5.6~7.4)	0.52(0.41~0.64)
			化学療法群	255	178(69.8)	3.6(2.9~3.9)	
		PTX	本剤+ペムブロリズマブ群	102	74(72.5)	7.4(5.5~7.9)	0.89(0.62~1.28)
			化学療法群	96	60(62.5)	5.6(3.7~7.5)	
	ITT集団 ^{*4}	DXR	本剤+ペムブロリズマブ群	298	202(67.8)	7.2(5.7~7.6)	0.47(0.39~0.58)
			化学療法群	307	216(70.4)	3.7(3.3~3.9)	
		PTX	本剤+ペムブロリズマブ群	113	79(69.9)	7.4(5.5~7.9)	0.85(0.61~1.20)
			化学療法群	109	70(64.2)	5.5(3.7~7.4)	
OS	pMMR集団 ^{*3}	DXR	本剤+ペムブロリズマブ群	244	116(47.5)	17.4(14.9~20.0)	0.54(0.43~0.69)
			化学療法群	255	165(64.7)	10.7(8.9~12.1)	
		PTX	本剤+ペムブロリズマブ群	102	49(48.0)	14.5(11.6~)	1.43(0.92~2.22)
			化学療法群	96	38(39.6)	21.3(13.0~)	
	ITT集団 ^{*4}	DXR	本剤+ペムブロリズマブ群	298	134(45.0)	18.5(16.1~21.3)	0.49(0.39~0.61)
			化学療法群	307	202(65.8)	10.0(8.4~11.3)	
		PTX	本剤+ペムブロリズマブ群	113	54(47.8)	17.5(11.6~)	1.40(0.93~2.12)
			化学療法群	109	43(39.4)	21.3(13.0~)	

ー：推定不能、*1：無作為化前に治験医師が選択した化学療法群の薬剤、*2：層別Cox比例ハザードモデル[MMRステータス(pMMR:ミスマッチ修復機構保有、dMMR:ミスマッチ修復機構欠損)、ECOG PS(0、1)、地域(ヨーロッパ/アメリカ/カナダ/オーストラリア/ニュージーランド/イスラエル、その他)及び骨盤照射による放射線治療歴(あり、なし)を層別因子とする]、*3：ミスマッチ修復機構保有、*4：無作為化されたすべての患者

(3) 安全性

副作用

併用療法として本剤又はベムプロリズマブが投与された406例(日本人52例を含む)中395例(97.3%)に副作用が認められました。主な副作用は、高血圧249例(61.3%)、甲状腺機能低下症222例(54.7%)、下痢171例(42.1%)、悪心158例(38.9%)、食欲減退151例(37.2%)、疲労113例(27.8%)、蛋白尿105例(25.9%)、嘔吐98例(24.1%)、体重減少91例(22.4%)、関節痛87例(21.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群84例(20.7%)等でした。

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)

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	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	395(97.3)	318(78.3)	51(98.1)	40(76.9)
高血圧	249(61.3)	149(36.7)	41(78.8)	16(30.8)
甲状腺機能低下症	222(54.7)	4(1.0)	39(75.0)	0
下痢	171(42.1)	26(6.4)	14(26.9)	4(7.7)
悪心	158(38.9)	12(3.0)	21(40.4)	1(1.9)
食欲減退	151(37.2)	24(5.9)	20(38.5)	5(9.6)
疲労	113(27.8)	15(3.7)	7(13.5)	0
蛋白尿	105(25.9)	17(4.2)	32(61.5)	9(17.3)
嘔吐	98(24.1)	10(2.5)	14(26.9)	0
体重減少	91(22.4)	25(6.2)	7(13.5)	3(5.8)
関節痛	87(21.4)	4(1.0)	11(21.2)	1(1.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	84(20.7)	11(2.7)	23(44.2)	3(5.8)
発声障害	77(19.0)	0	7(13.5)	0
無力症	76(18.7)	17(4.2)	0	0
口内炎	70(17.2)	8(2.0)	18(34.6)	2(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	66(16.3)	12(3.0)	12(23.1)	2(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62(15.3)	12(3.0)	11(21.2)	0
貧血	57(14.0)	8(2.0)	13(25.0)	4(7.7)
頭痛	55(13.5)	1(0.2)	9(17.3)	0
筋肉痛	54(13.3)	3(0.7)	10(19.2)	1(1.9)
発疹	50(12.3)	2(0.5)	9(17.3)	0
粘膜の炎症	47(11.6)	6(1.5)	0	0
血小板数減少	44(10.8)	7(1.7)	23(44.2)	5(9.6)
甲状腺機能亢進症	42(10.3)	4(1.0)	9(17.3)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	42(10.3)	0	5(9.6)	0
リパーゼ増加	36(8.9)	20(4.9)	7(13.5)	3(5.8)
味覚不全	32(7.9)	0	7(13.5)	0
発熱	26(6.4)	1(0.2)	15(28.8)	1(1.9)
鼻出血	26(6.4)	0	7(13.5)	0
高トリグリセリド血症	23(5.7)	2(0.5)	6(11.5)	1(1.9)
倦怠感	18(4.4)	1(0.2)	17(32.7)	1(1.9)
好中球数減少	17(4.2)	7(1.7)	10(19.2)	5(9.6)
白血球数減少	15(3.7)	4(1.0)	8(15.4)	3(5.8)
浮腫	11(2.7)	0	8(15.4)	0

例数(%)

減量、休薬又は中止に至った副作用

治験薬（レンバチニブ又はペムブロリズマブ）の内、本剤の減量に至った副作用が266例（65.5%）、治験薬の休薬に至った副作用が243例（59.9%）、治験薬の投与中止に至った副作用が118例（29.1%）に認められました。

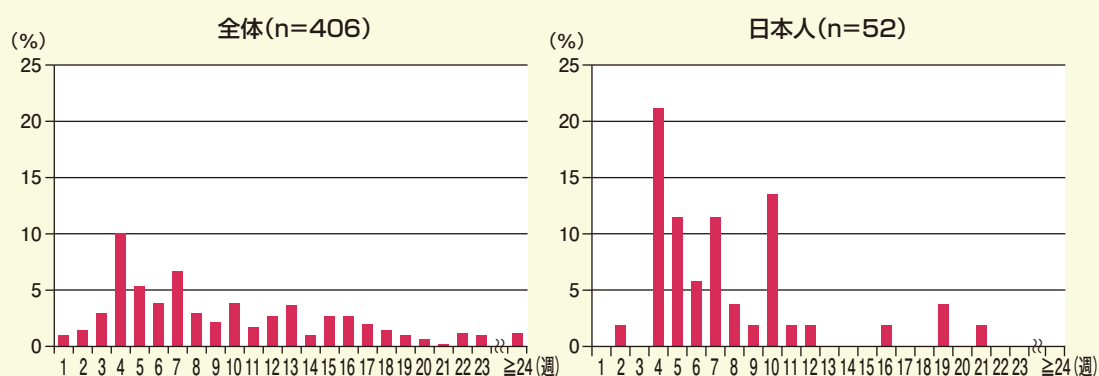
減量、休薬又は中止に至った副作用（安全性解析対象集団）

	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
本剤の減量に至った副作用	266(65.5)	165(40.6)	43(82.7)	32(61.5)
治験薬の休薬に至った副作用	243(59.9)	154(37.9)	31(59.6)	14(26.9)
治験薬の中止に至った副作用	118(29.1)	89(21.9)	19(36.5)	14(26.9)

例数(%)

初回のレンバチニブ減量に至った期間の中央値は全体で8.7週、日本人では6.0週でした。最初に減量した週毎の割合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週毎の割合（安全性解析対象集団）



また、レンバチニブの減量回数は以下のとおりでした。

レンバチニブの減量回数

減量回数	全体(n=406)	日本人(n=52)
1	104(25.6)	10(19.2)
2	99(24.4)	13(25.0)
3	57(14.0)	9(17.3)
4	29(7.1)	12(23.1)

例数(%)

レンバチニブの減量、また試験薬いずれかの休薬、あるいは中止に至った副作用は下表のとおりでした。

レンバチニブの減量に至った副作用(全体集団で発現率1%以上又は日本人集団で2例以上)

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	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	266(65.5)	165(40.6)	43(82.7)	32(61.5)
高血圧	71(17.5)	57(14.0)	3(5.8)	3(5.8)
下痢	45(11.1)	8(2.0)	2(3.8)	2(3.8)
蛋白尿	33(8.1)	13(3.2)	12(23.1)	8(15.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	33(8.1)	9(2.2)	10(19.2)	3(5.8)
食欲減退	25(6.2)	12(3.0)	4(7.7)	4(7.7)
疲労	25(6.2)	3(0.7)	1(1.9)	0
体重減少	21(5.2)	9(2.2)	2(3.8)	2(3.8)
悪心	19(4.7)	4(1.0)	1(1.9)	1(1.9)
無力症	18(4.4)	8(2.0)	0	0
関節痛	15(3.7)	2(0.5)	2(3.8)	0
嘔吐	13(3.2)	5(1.2)	1(1.9)	0
血小板数減少	12(3.0)	6(1.5)	11(21.2)	5(9.6)
口内炎	11(2.7)	5(1.2)	3(5.8)	2(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(1.5)	2(0.5)	3(5.8)	2(3.8)
血小板減少症	6(1.5)	3(0.7)	1(1.9)	1(1.9)
貧血	5(1.2)	4(1.0)	4(7.7)	4(7.7)
リパーゼ増加	5(1.2)	4(1.0)	1(1.9)	1(1.9)
頭痛	5(1.2)	0	1(1.9)	0
倦怠感	4(1.0)	1(0.2)	4(7.7)	1(1.9)
発熱	4(1.0)	1(0.2)	2(3.8)	1(1.9)
好中球数減少	3(0.7)	2(0.5)	2(3.8)	2(3.8)
血中クレアチニン増加	3(0.7)	1(0.2)	2(3.8)	1(1.9)
肝障害	2(0.5)	2(0.5)	2(3.8)	2(3.8)
浮腫	2(0.5)	0	2(3.8)	0

各項目において、同一症例に2件以上発現した場合は、1例として集計

例数(%)

治験薬の休薬に至った副作用(全体集団で発現率1%以上又は日本人集団で2例以上)

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	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	243(59.9)	154(37.9)	31(59.6)	14(26.9)
高血圧	50(12.3)	40(9.9)	3(5.8)	1(1.9)
下痢	47(11.6)	13(3.2)	3(5.8)	1(1.9)
蛋白尿	29(7.1)	4(1.0)	6(11.5)	0
食欲減退	24(5.9)	10(2.5)	2(3.8)	1(1.9)
嘔吐	18(4.4)	3(0.7)	3(5.8)	0
疲労	18(4.4)	8(2.0)	0	0
悪心	16(3.9)	5(1.2)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13(3.2)	3(0.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12(3.0)	3(0.7)	1(1.9)	0
体重減少	10(2.5)	6(1.5)	1(1.9)	1(1.9)
関節痛	9(2.2)	2(0.5)	1(1.9)	0
無力症	9(2.2)	4(1.0)	0	0
腹痛	9(2.2)	1(0.2)	0	0
脱水	8(2.0)	3(0.7)	3(5.8)	1(1.9)
リパーゼ増加	8(2.0)	7(1.7)	0	0
血中クレアチニン増加	7(1.7)	0	2(3.8)	0
甲状腺機能亢進症	7(1.7)	3(0.7)	0	0
甲状腺機能低下症	6(1.5)	2(0.5)	1(1.9)	0
急性腎障害	6(1.5)	5(1.2)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(1.5)	2(0.5)	0	0
血小板減少症	6(1.5)	2(0.5)	0	0
口内炎	5(1.2)	2(0.5)	0	0
発熱	3(0.7)	1(0.2)	3(5.8)	1(1.9)
好中球数減少	3(0.7)	2(0.5)	2(3.8)	2(3.8)
倦怠感	2(0.5)	0	2(3.8)	0

各項目において、同一症例に2件以上発現した場合は、1例として集計

例数(%)

治験薬の中止に至った副作用(全体集団で0.5%以上又は日本人集団で1例以上)

副作用	全体(n=406)		日本人(n=52)	
	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	118(29.1)	89(21.9)	19(36.5)	14(26.9)
高血圧	9(2.2)	7(1.7)	0	0
無力症	8(2.0)	5(1.2)	0	0
下痢	8(2.0)	4(1.0)	0	0
体重減少	7(1.7)	2(0.5)	0	0
食欲減退	6(1.5)	0	1(1.9)	0
蛋白尿	5(1.2)	2(0.5)	1(1.9)	1(1.9)
嘔吐	5(1.2)	2(0.5)	0	0
肺臓炎	4(1.0)	2(0.5)	1(1.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(1.0)	4(1.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.7)	3(0.7)	0	0
大腸炎	3(0.7)	3(0.7)	0	0
免疫性肝炎	3(0.7)	3(0.7)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3(0.7)	2(0.5)	0	0
悪心	3(0.7)	1(0.2)	0	0
消化管穿孔	2(0.5)	2(0.5)	2(3.8)	2(3.8)
リパーゼ増加	2(0.5)	2(0.5)	1(1.9)	1(1.9)
血中クレアチニン増加	2(0.5)	0	1(1.9)	0
アナフィラキシー反応	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
下部消化管穿孔	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
肝炎	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
肝酵素上昇	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
機械的イレウス	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
呼吸不全	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
腸管瘻	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
発熱性好中球減少症	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
薬疹	1(0.2)	1(0.2)	1(1.9)	1(1.9)
黄斑虚血	1(0.2)	0	1(1.9)	0
過敏症	1(0.2)	0	1(1.9)	0
脳梗塞	1(0.2)	0	1(1.9)	0
網膜症	1(0.2)	0	1(1.9)	0

各項目において、同一症例に2件以上発現した場合は、1例として集計

例数(%)

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

[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/>