

腎細胞癌

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（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）	3
2. 用法及び用量（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）	3
3. 減量、休薬及び中止基準（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）	4
4. 特定の背景を有する患者に関する注意	6
5. 投与開始前・投与期間中の検査	7

II. 注意が必要な副作用とその対策

1. 高血圧	10
2. 動脈解離	12
3. 出血	14
4. 動脈血栓塞栓症	15
5. 静脈血栓塞栓症	16
6. 肝障害	17
7. 急性胆嚢炎	19
8. 腎障害	20
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	28
14. 骨髄抑制	30
15. 低カルシウム血症	31
16. 創傷治癒遅延	32
17. 間質性肺疾患	33
18. 甲状腺機能低下	36

III. 臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581試験)]	38
---	----

I. 投与に際しての注意事項

1. 効能又は効果（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

<効能又は効果に関連する注意>

5.10 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。

2. 用法及び用量（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）

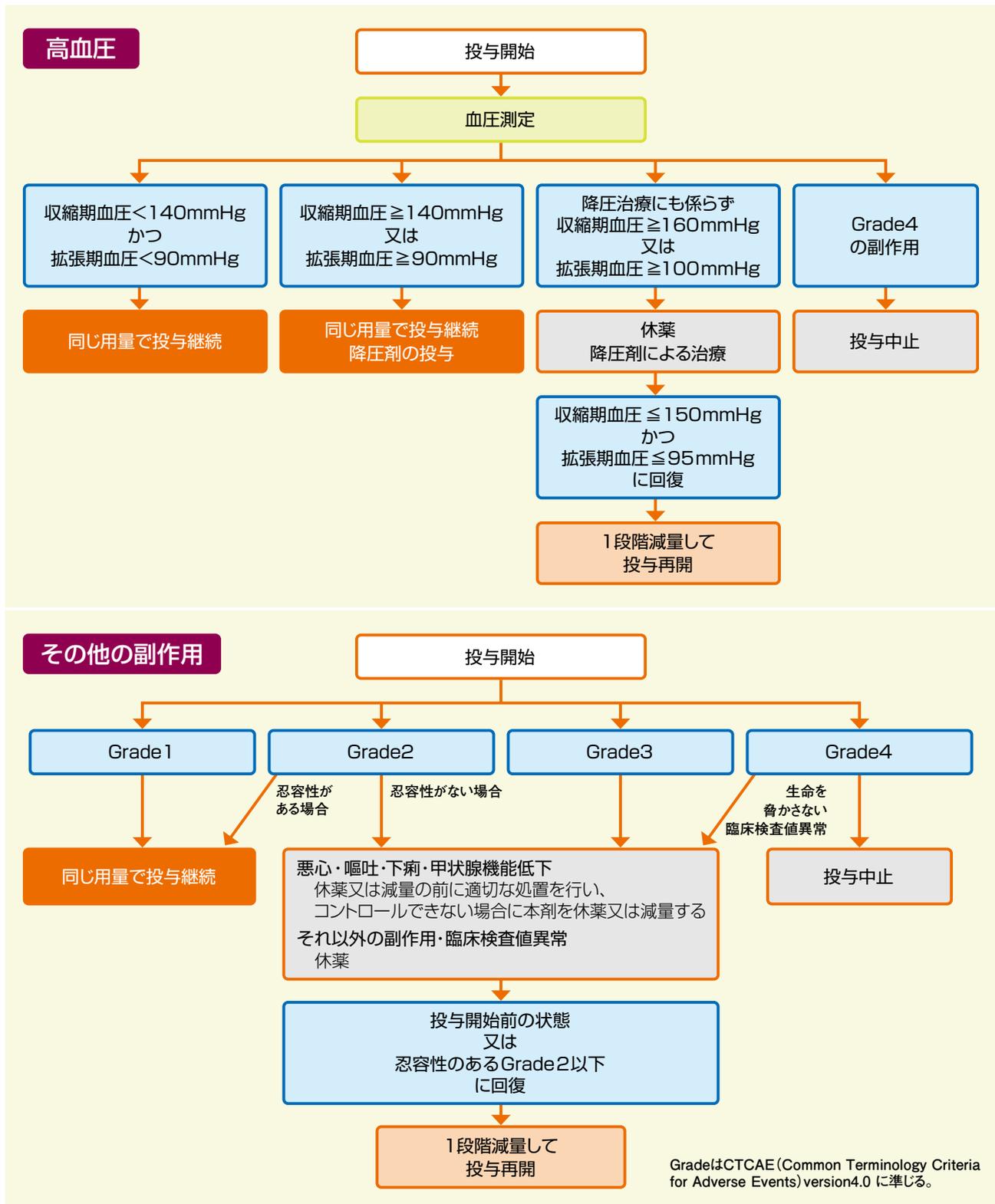
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレンバチニブとして1日1回20mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法及び用量に関連する注意>

7.6 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて4～5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 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

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。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(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

	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 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581試験)] では、レンバチニブを投与中の被験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でした。

- ・ **簡単な処置** : レンバチニブは、処置の2日以上前に中止する。処置の2日以上後で、十分に回復し、かつ出血のリスクがないことが示された後に再開する。
- ・ **大手術** : レンバチニブは、手術の1週間 (半減期の5倍) 以上前に中止する。手術の1週間以上後で、十分に回復し、かつ出血のリスクがないことが示された後に再開する。

追加の手順又は被験者特有の事項に関しては、治験責任医師又は治験分担医師は、治験依頼者と協議すること。

(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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] における
主な検査スケジュール (一部改変)

治療期間	スクリーニング期 (投与開始28~3日前)	ベースライン (投与開始3~1日前)	サイクル1 (21日)			サイクル2 (21日)		サイクル3~ 最終サイクル		中止時	フォロー アップ期
			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											
KPS	○	○				○		○		○	
NYHA	○										
電話連絡 ^a				○							
バイタルサイン及び 体重 ^b	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身体所見 ^c	○	○ ^h			○	○		○		○	
12誘導心電図 ^d	○		○			○		○		○	
MUGAスキャン又は 心エコー検査 ^e	○									○	
血液学的検査及び 血液生化学検査	○	○			○	○	○	○		○	
尿定性検査 ^f	○	○			○	○	○	○	○	○	
妊娠検査 ^g	○	○					○	○		○	○

KPS=Karnofsky performance status; MUGA=マルチゲート収集法; NYHA=New York Heart Association

a: 早期毒性発現の有無を評価する。

b: 評価項目には、バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)及び体重を含む。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実施する。

c: 包括的な身体所見(神経学的検査を含む)を確認し、サイクル1の1日目及び臨床的に必要な場合は、徴候に基づく身体所見を調査する。

d: 単回の12誘導心電図検査。心電図検査を実施する前に被験者は臥位で5分間安静を保つこととする。

e: 各評価は同じ方法(MUGAスキャン又は心エコー検査)で行う。

f: 2+以上の蛋白尿が認められた被験者では、2サイクル連続で1+又は-になるまで尿定性検査を実施する。サイクル3以降、15日目は尿蛋白のモニタリングが必要な場合のみ実施する。

g: 血清又は尿による妊娠検査は、妊娠する可能性がある女性において治療開始前72時間以内に実施する。サイクル2からはサイクル毎に実施する。

h: スクリーニング時の身体所見がサイクル1の1日目の前7日を超えている場合に実施する。

各臨床検査項目の内容は以下のとおりでした。

分類	項目
血液学的検査	赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数及び白血球分画(好中球、桿状核球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)、血小板数 プロトロンビン時間(INR) ^a
血液生化学検査 電解質 肝機能検査 腎機能検査 甲状腺機能検査 ^b その他の検査	Na、K、Cl、Ca、リン、Mg、重碳酸塩 AST、ALT、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン 尿素/BUN、クレアチニン 遊離T4、甲状腺刺激ホルモン(TSH) 総蛋白、アルブミン、LDH、血糖値 ^c 、アミラーゼ、リパーゼ、CPK ^d 、コレステロール、トリグリセリド、妊娠検査(血清又は尿中 β -hCG)
尿検査/尿定性検査 ^e	比重、pH、蛋白 ^f 、糖、ヘモグロビン(又は血液)、ケトン体

β -hCG= β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン; CPK=クレアチンホスホキナーゼ; INR=国際標準比

a: INRは、スクリーニング評価の一部として及び臨床的に必要とされた場合にのみ実施する。

b: 甲状腺機能は、2サイクルごとに評価する。

c: 血糖値が基準値上限を超える被験者は、空腹時(6時間を超えて水のみ摂取)の血糖値を確認する。

d: CPKアイソoenザイム(CK-MM及びCK-MB)は、CPKが基準値上限の3倍を超えた場合に検討する。

e: 尿定性検査において尿路感染症が示唆される場合又は臨床的に必要な場合、尿の顕微鏡検査、培養及び感受性試験を各実施医療機関の検査機関で実施する。

f: 尿蛋白が2+以上であれば(初発又は同用量において尿定性検査が悪化した場合)、24時間蓄尿又は蛋白尿/クレアチニン比(UPCR)迅速検査を行って24時間尿蛋白を定量する。

II. 注意が必要な副作用とその対策

1. 高血圧

- 国際共同第Ⅲ相試験[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581試験)]のレンバチニブとペムプロリズマブ併用群において、治験薬との因果関係が否定できない死亡例として高血圧クリーゼが報告されています。
- 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、4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[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581試験)]の高血圧事象の初発までの期間は全体集団で21.0日(中央値)、日本人集団で12.0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[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581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[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581試験)]における高血圧関連の副作用

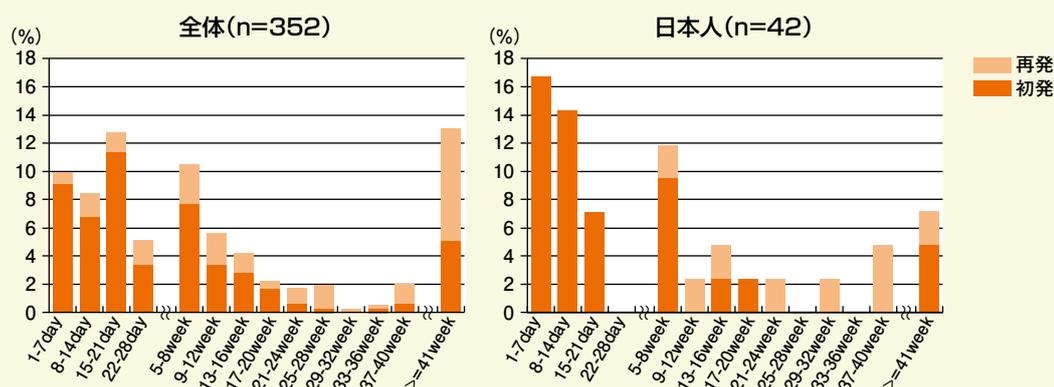
副作用	全体(n=352)		日本人(n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
高血圧	184(52.3)	89(25.3)	24(57.1)	8(19.0)
血圧上昇	4(1.1)	3(0.9)	1(2.4)	1(2.4)
高血圧クリーゼ	2(0.6)	2(0.6)	0	0
拡張期血圧上昇	2(0.6)	0	0	0

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581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21.0日(1日, 888日)、日本人では12.0日(1日, 822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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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=352)	日本人 (n=42)
カルシウム拮抗剤	175(49.7)	30(71.4)
ACE阻害剤	119(33.8)	3(7.1)
βブロッカー	105(29.8)	9(21.4)
利尿剤	106(30.1)	9(21.4)
アンジオテンシンⅡ拮抗剤	127(36.1)	22(52.4)
その他	33(9.4)	2(4.8)

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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] 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=352)		日本人 (n=42)	
	合併あり (n=197)	合併なし (n=155)	合併あり (n=23)	合併なし (n=19)
Grade 3以上の高血圧関連の副作用	61(31.0)	32(20.6)	6(26.1)	3(15.8)

同一症例に異なるGradeの有害事象が2件以上発現した場合は、最も高いGradeを集計した

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[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581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、並びにペバシズマブ(遺伝子組換え)に対する本剤の発現率比及び調整発現率比は下表のとおりでした。

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

* 調整因子: 性別及び年齢(65歳未満/65歳以上)

3. 出血

- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行ってください。重篤な出血があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて、専門医へご相談ください。
- 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 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581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 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581試験)] における出血関連の副作用

副作用	全体 (n=352)		日本人 (n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
歯肉出血	6 (1.7)	0	0	0
血便排泄	3 (0.9)	0	0	0
直腸出血	3 (0.9)	0	0	0
痔出血	2 (0.6)	0	0	0
腎出血	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (2.4)	0
咯血	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
点状出血	2 (0.6)	0	0	0
鼻出血	18 (5.1)	0	1 (2.4)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肛門出血	1 (0.3)	0	0	0
血性下痢	1 (0.3)	0	0	0
吐血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
下部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (2.4)	1 (2.4)
メレナ	1 (0.3)	0	0	0
後腹膜出血	1 (0.3)	0	0	0
挫傷	1 (0.3)	0	0	0
腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (2.4)	1 (2.4)
血尿	1 (0.3)	0	0	0
尿路出血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (2.4)	1 (2.4)

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[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581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[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581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=352)		日本人(n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
急性心筋梗塞	6(1.7)	6(1.7)	0	0
心筋梗塞	4(1.1)	4(1.1)	1(2.4)	1(2.4)

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 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581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 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581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=352)		日本人(n=42)	
	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	2(0.6)	1(0.3)	0	0
深部静脈血栓症	1(0.3)	1(0.3)	0	0

例数(%)

6. 肝障害

- 国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] のレンバチニブとペムプロリズマブ併用群において、治験薬との因果関係が否定できない死亡例として自己免疫性肝炎が報告されています。
- 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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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。

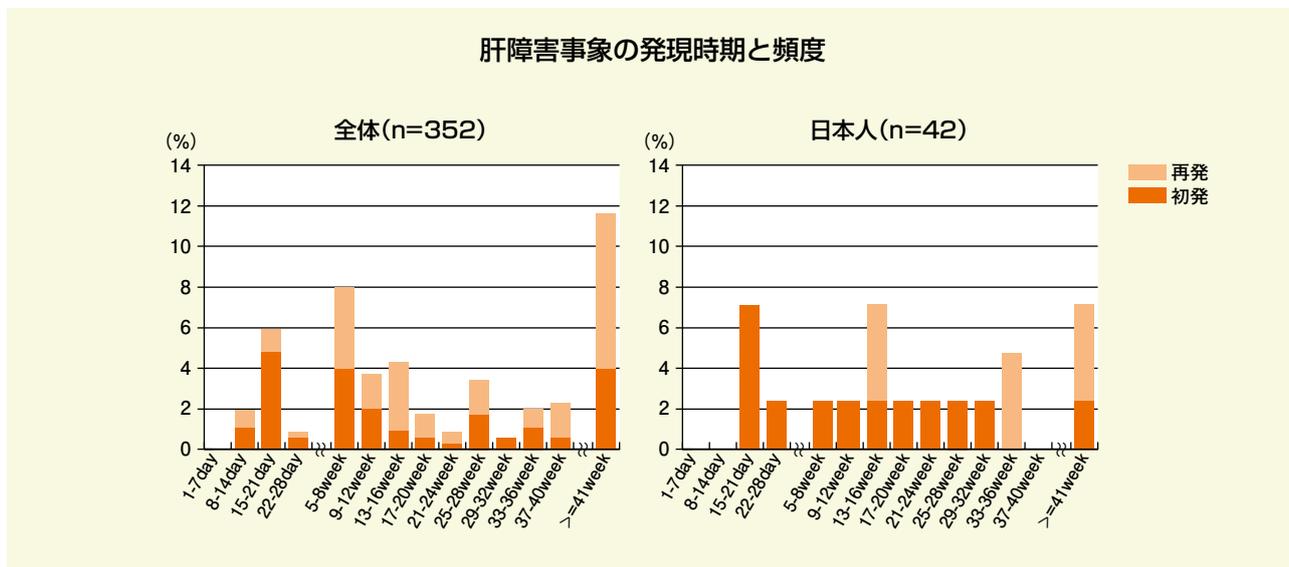
国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] における肝障害関連の副作用

副作用	全体 (n=352)		日本人 (n=42)	
	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	34 (9.7)	11 (3.1)	1 (2.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33 (9.4)	9 (2.6)	2 (4.8)	0
血中ビリルビン増加	12 (3.4)	3 (0.9)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (2.8)	2 (0.6)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	9 (2.6)	2 (0.6)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (2.3)	3 (0.9)	1 (2.4)	0
肝機能異常	7 (2.0)	1 (0.3)	7 (16.7)	1 (2.4)
免疫性肝炎	4 (1.1)	4 (1.1)	1 (2.4)	1 (2.4)
高トランスアミナーゼ血症	4 (1.1)	2 (0.6)	0	0
肝機能検査値上昇	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (2.4)	0
国際標準比増加	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
薬物性肝障害	1 (0.3)	0	1 (2.4)	0
肝損傷	1 (0.3)	0	1 (2.4)	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	0	0	0

例数 (%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581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67.5日(12日, 924日)、日本人では83.0日(15日, 485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

国際共同第Ⅲ相試験[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581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[CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581試験)]における急性胆嚢炎関連の副作用

副作用	全体(n=352)		日本人(n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
急性胆嚢炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0
胆嚢炎	1(0.3)	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)

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	メロベネム水和物	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	イミベネム水和物/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

- 国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] のレンバチニブとペムプロリズマブ併用群において、治験薬との因果関係が否定できない死亡例として血中クレアチニン増加及び腎炎が報告されています。
- 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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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。

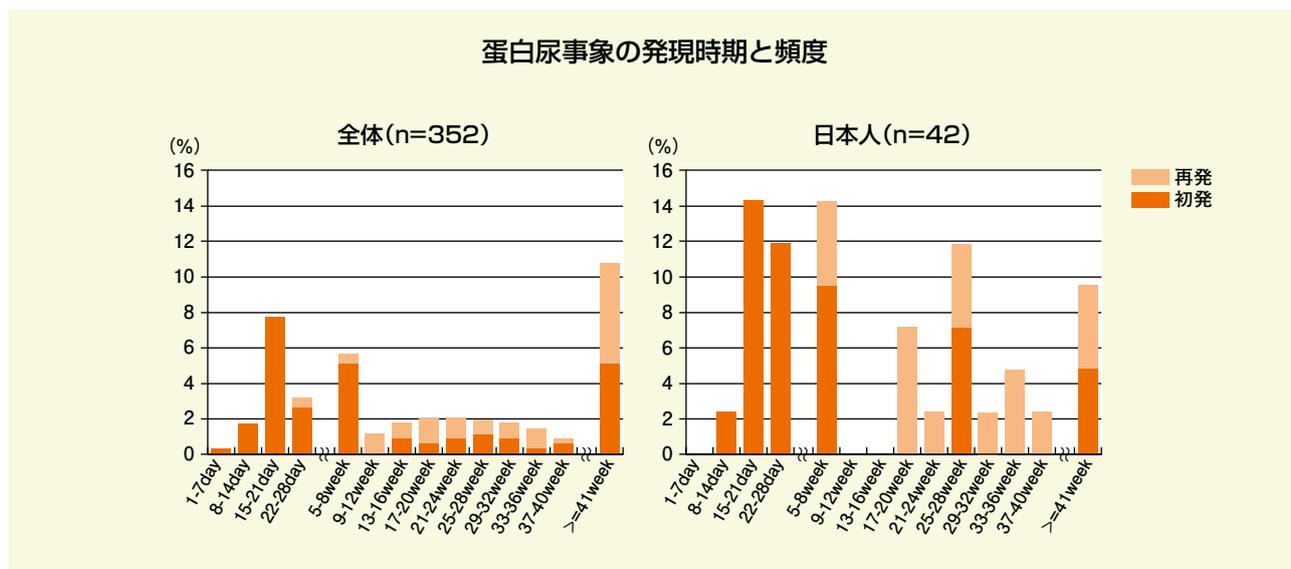
国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] における腎障害関連の副作用

副作用	全体 (n=352)		日本人 (n=42)	
	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	97 (27.6)	26 (7.4)	21 (50.0)	6 (14.3)
血中クレアチニン増加	23 (6.5)	1 (0.3)	6 (14.3)	0
低ナトリウム血症	11 (3.1)	9 (2.6)	2 (4.8)	1 (2.4)
高カリウム血症	8 (2.3)	3 (0.9)	1 (2.4)	0
低アルブミン血症	6 (1.7)	0	1 (2.4)	0
腎炎	5 (1.4)	3 (0.9)	0	0
高クレアチニン血症	5 (1.4)	0	0	0
急性腎障害	4 (1.1)	4 (1.1)	0	0
腎不全	4 (1.1)	3 (0.9)	1 (2.4)	1 (2.4)
白血球尿	3 (0.9)	0	0	0
血中尿素素増加	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
腎機能障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
ネフローゼ症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (2.4)	1 (2.4)
脳症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.3)	0	0	0
高リン酸塩血症	1 (0.3)	0	0	0
高窒素血症	1 (0.3)	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.3)	0	0	0
中毒性ネフロパシー	1 (0.3)	0	0	0

例数 (%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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39.0日 (1日, 797日)、日本人では23.5日 (14日, 442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, 876日)、日本人では23.0日 (14日, 442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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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=352)		日本人(n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
気胸	1(0.3)	0	1(2.4)	0
穿孔性弾性線維症	1(0.3)	0	0	0

例数(%)

参考 子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(309試験/KEYNOTE-775試験)における消化管穿孔、瘻孔形成、気胸の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(309試験/KEYNOTE-775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(309試験/KEYNOTE-775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の上、痙攣、意識障害、視覚異常、高血圧等を主症候とし、画像上、脳浮腫が主に後部白質を中心に出現し、さらに臨床的・画像的異常所見が可逆性で治療により消退する特徴を有する臨床的・神経放射線学的症候群です。(出典: 伊藤泰広, 日本内科学会雑誌 2006; 95: 1297-1304)

■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581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 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581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=352)		日本人 (n=42)	
	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	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0

例数 (%)

11. 心障害

- 国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] のレンバチニブとペムプロリズマブ併用群において、治験薬との因果関係が否定できない死亡例として心筋炎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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] における心障害関連の副作用

副作用	全体 (n=352)		日本人 (n=42)	
	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	17(4.8)	1(0.3)	3(7.1)	0
心電図QT延長	12(3.4)	5(1.4)	2(4.8)	1(2.4)
心筋炎	3(0.9)	2(0.6)	0	0
洞性徐脈	3(0.9)	0	0	0
末梢腫脹	3(0.9)	0	0	0
狭心症	2(0.6)	0	0	0
心房細動	2(0.6)	1(0.3)	0	0
心筋症	2(0.6)	1(0.3)	0	0
左室機能不全	2(0.6)	1(0.3)	0	0
動悸	2(0.6)	0	0	0
浮腫	2(0.6)	0	1(2.4)	0
不安定狭心症	1(0.3)	0	0	0
房室ブロック	1(0.3)	0	0	0
左脚ブロック	1(0.3)	0	0	0
急性心不全	1(0.3)	1(0.3)	1(2.4)	1(2.4)
右室機能不全	1(0.3)	0	0	0
駆出率減少	1(0.3)	0	0	0
心電図異常T波	1(0.3)	0	0	0
心電図再分極異常	1(0.3)	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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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。

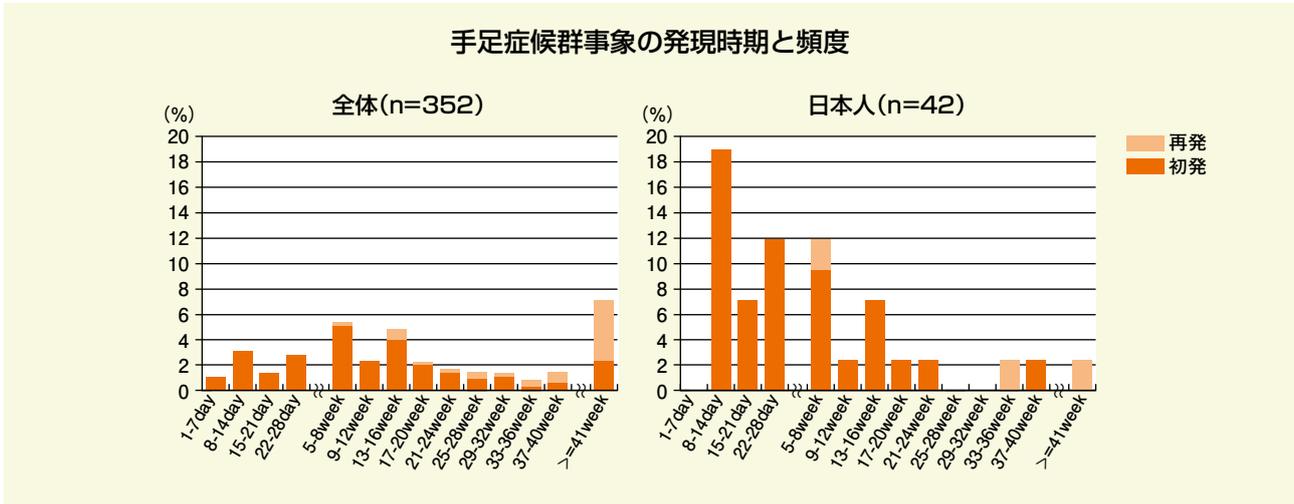
国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)]における手足症候群関連の副作用

副作用	全体(n=352)		日本人(n=42)	
	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	99(28.1)	14(4.0)	27(64.3)	5(11.9)
手掌紅斑	1(0.3)	0	0	0

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581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64.5日 (3日, 735日)、日本人では25.0日 (8日, 279日) でした。



13. 感染症

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

■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581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 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581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=352)		日本人 (n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
歯肉炎	5 (1.4)	0	1 (2.4)	0
上気道感染	5 (1.4)	0	1 (2.4)	0
肺炎	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
胃腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
気管支炎	2 (0.6)	0	0	0
結膜炎	2 (0.6)	0	0	0
毛包炎	2 (0.6)	0	0	0
带状疱疹	2 (0.6)	0	0	0
歯髄炎	2 (0.6)	0	0	0
副鼻腔炎	2 (0.6)	0	0	0
歯膿瘍	2 (0.6)	0	0	0
尿路感染	2 (0.6)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (2.4)	1 (2.4)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (2.4)	1 (2.4)
膀胱炎	1 (0.3)	0	1 (2.4)	0
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.3)	0	1 (2.4)	0
上咽頭炎	1 (0.3)	0	1 (2.4)	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	1 (2.4)	0
結腸膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
ウイルス性脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.3)	0	0	0

副作用	全体(n=352)		日本人(n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
陰部ヘルペス	1(0.3)	0	0	0
歯肉膿瘍	1(0.3)	0	0	0
兪径部感染	1(0.3)	0	0	0
単純ヘルペス	1(0.3)	0	0	0
インフルエンザ	1(0.3)	0	0	0
口唇感染	1(0.3)	0	0	0
限局性感染	1(0.3)	0	0	0
口腔感染	1(0.3)	0	0	0
会陰膿瘍	1(0.3)	0	0	0
歯周炎	1(0.3)	0	0	0
皮膚カンジダ	1(0.3)	0	0	0
真菌性舌感染	1(0.3)	0	0	0
扁桃炎	1(0.3)	0	0	0
創傷感染	1(0.3)	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 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581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 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581試験)] における骨髄抑制関連の副作用

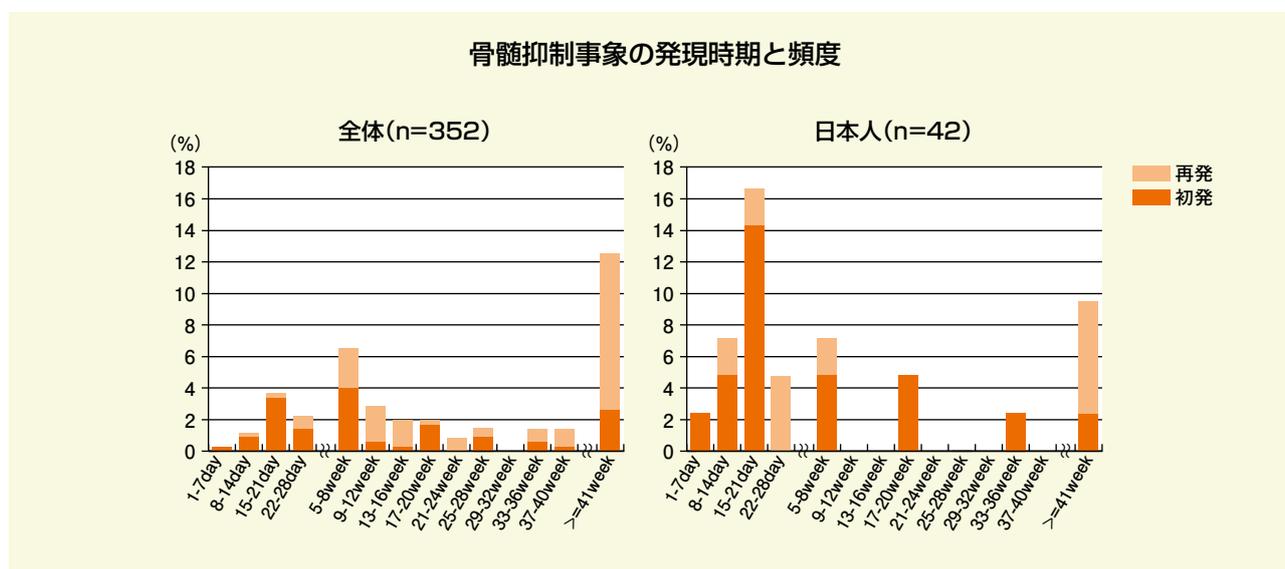
副作用	全体(n=352)		日本人(n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
貧血	20(5.7)	3(0.9)	2(4.8)	1(2.4)
血小板数減少	20(5.7)	3(0.9)	10(23.8)	0
血小板減少症	13(3.7)	1(0.3)	0	0
白血球数減少	10(2.8)	1(0.3)	1(2.4)	0
好中球数減少	8(2.3)	6(1.7)	2(4.8)	1(2.4)
好中球減少症	8(2.3)	1(0.3)	0	0
リンパ球数減少	7(2.0)	3(0.9)	4(9.5)	2(4.8)
白血球減少症	4(1.1)	0	0	0
リンパ球減少症	4(1.1)	0	0	0

例数(%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験 / KEYNOTE-581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42.0日(6日, 715日)、日本人では15.0日(6日, 568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 [CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581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 [CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581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=352)		日本人(n=42)	
	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	3(0.9)	1(0.3)	1(2.4)	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 [CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581試験)] では、レンバチニブを投与中の被験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。

- **簡単な処置**：レンバチニブは、処置の2日以上前に中止する。処置の2日以上後で、十分に回復し、かつ出血のリスクがないことが示された後に再開する。
- **大手術**：レンバチニブは、手術の1週間(半減期の5倍)以上前に中止する。手術の1週間以上後で、十分に回復し、かつ出血のリスクがないことが示された後に再開する。
追加の手順又は被験者特有の事項に関しては、治験責任医師又は治験分担医師は、治験依頼者と協議すること。
- 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 [CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581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 [CLEAR試験(307試験/KEYNOTE-581試験)] における創傷治癒遅延関連の副作用

副作用	全体(n=352)		日本人(n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
創離開	1 (0.3)	0	0	0

例数(%)

17. 間質性肺疾患

- 国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] のレンバチニブとペムブロリズマブ併用群において、治験薬との因果関係が否定できない死亡例として肺臓炎が報告されています。
- 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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] における間質性肺疾患関連の副作用

副作用	全体(n=352)		日本人(n=42)	
	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	18(5.1)	6(1.7)	3(7.1)	0
間質性肺疾患	1(0.3)	0	0	0
肺浸潤	1(0.3)	0	0	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.7)>

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

18. 甲状腺機能低下

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

副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581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 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] における甲状腺機能低下関連の副作用

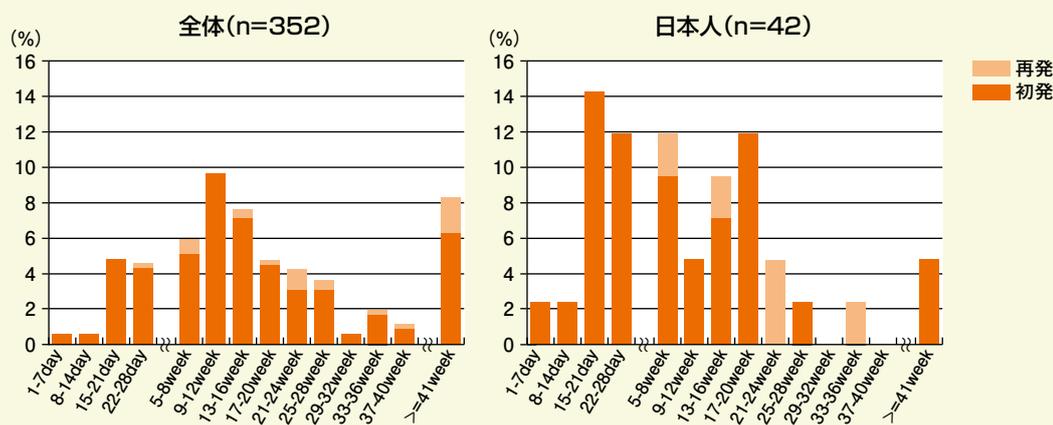
副作用	全体(n=352)		日本人(n=42)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
甲状腺機能低下症	150(42.6)	4(1.1)	26(61.9)	1(2.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	38(10.8)	0	4(9.5)	0
サイロキシン減少	2(0.6)	0	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	1(0.3)	0	1(2.4)	0

例数 (%)

副作用の発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 [CLEAR試験 (307試験/KEYNOTE-581試験)] における甲状腺機能低下事象の初発までの期間 [中央値 (最小値, 最大値)] は全体で85.0日 (1日, 652日)、日本人では35.5日 (6日, 645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

Ⅲ. 臨床成績

国際共同第Ⅳ相試験 [CLEAR試験(307試験)/KEYNOTE-581試験]

(1) 試験概要

目的 進行性腎細胞癌(RCC)患者に対する一次治療としてエベロリムス*¹(A群)又はペムプロリズマブ(B群)併用時のレンバチニブの無増悪生存期間(PFS)延長効果(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST 1.1]を用いた独立画像判定に基づく)のスニチニブ単剤(C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 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者*² 1069例

A群：357例 [日本人患者44例]*¹

B群：355例 [日本人患者42例]

C群：357例 [日本人患者31例]

(主な除外患者)

- ・中枢神経系への転移を有する患者。ただし、局所治療(例えば、全脳照射、手術又は放射線手術)が完了し、本適応に対するコルチコステロイドの使用を治験薬投与開始の4週間以上に中止している場合は許容する。中枢神経系転移のあらゆる徴候(例えば、画像)又は症状が治験薬投与開始前4週間以上にわたって安定していること。
- ・治験薬投与開始前21日以内の放射線による前治療歴。ただし、治験薬投与開始の2週間以上に完了している骨病変に対する緩和放射線療法は許容する。
- ・治験薬投与開始前4週間以内に他の試験薬を使用又は治験薬を投与された患者
- ・QTcが>480msの患者
- ・治療開始前の大手術による、いかなる毒性及び/又は合併症から十分に回復していない患者
- ・出血性若しくは血栓性疾患又は高度な出血のリスクを有する患者。レンバチニブによる治療後、腫瘍縮小/壊死に伴う高度な出血の潜在的リスクがあるため、主要血管の腫瘍浸潤の程度を考慮する必要がある
- ・治験薬投与開始前2週間以内の臨床的に意義のある喀血又は腫瘍出血
- ・治験薬投与開始前12か月以内に臨床的に意義のある心血管系障害の既往を有する患者：New York Heart Association (NYHA)分類によるクラスⅡを超えるうっ血性心不全、不安定狭心症、心筋梗塞、脳血管障害又は血行動態不安定に伴う不整脈。また、MUGAスキャン又は心エコーによる左室駆出率(LVEF)が施設基準値より低下が認められる患者を除外する。
- ・活動性の感染症(全身性の治療を要する感染症)
- ・間質性肺疾患の既往歴を有する、又は所見が認められる
- ・ステロイドの使用を要する肺臓炎(非感染性)の既往歴を有する、又は肺臓炎の合併が認められる
- ・過去2年間に全身療法(即ち、病態修飾薬、コルチコステロイド又は免疫抑制剤の使用)を要する活動性自己免疫疾患(乾癬は除く)が認められる患者。ホルモン補充療法(サイロキシン補充療法、インスリン補充療法、副腎機能不全又は下垂体機能不全に対する生理学的濃度のコルチコステロイド補充療法等)は全身療法とは判断されない

方 法 ・A群：レンバチニブ18mgとエベロリムス5mgを1日1回経口投与する*¹。

・B群：レンバチニブ20mgを1日1回経口投与する。ペムプロリズマブは3週間ごとに200mgを30分かけて点滴静注する。

・C群：スニチニブ50mgは1日1回4週間経口投与後2週間休薬(スケジュール4/2)を行う。

・レンバチニブ、エベロリムス、ペムプロリズマブ又はスニチニブに関連した毒性が発現した場合は、減量、休薬又は中止が許容された。

・独立画像判定による病勢進行の確定、許容されない毒性発現、被験者の要望、同意撤回、ペムプロリズマブの35回投与の完了(約2年)又は治験依頼者による治験の中止まで治験薬の投与を継続した。

評価項目 主要評価項目：無増悪生存期間(PFS)

副次評価項目：客観的奏効率(ORR)、全生存期間(OS)、安全性、健康関連QoL

*¹ レンバチニブとエベロリムスの併用は本邦において腎細胞癌に対する適応を有していない

*² 腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた

(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、レンパチニブとペムプロリズマブ併用群で23.9ヵ月、スニチニブ群で9.2ヵ月(ハザード比0.39 [95%信頼区間:0.32~0.49]、 $p<0.0001$)でした。6ヵ月及び12ヵ月時点のPFS率はレンパチニブとペムプロリズマブ併用群で84.9%及び70.6%、スニチニブ群では57.0%及び38.4%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

	本剤+ペムプロリズマブ併用群 (n=355)	スニチニブ群 (n=357)
PFS イベント例, n(%)	160(45.1)	205(57.4)
PFS中央値(95%信頼区間)*1、月	23.9(20.8~27.7)	9.2(6.0~11.0)
PFS追跡期間中央値(95%信頼区間)、月	22.3(21.1~25.6)	16.6(13.1~18.5)
vs. スニチニブ群 ハザード比(95%信頼区間)*2,3 p値、層別ログランク検定*3	0.39(0.32~0.49) $p<0.0001$	
6ヵ月PFS率(95%信頼区間)*4、%	84.9(80.6~88.3)	57.0(51.1~62.5)
12ヵ月PFS率(95%信頼区間)*4、%	70.6(65.3~75.2)	38.4(32.4~44.3)
18ヵ月PFS率(95%信頼区間)*4、%	57.4(51.5~62.8)	31.2(25.4~37.2)
24ヵ月PFS率(95%信頼区間)*4、%	48.9(42.7~54.9)	20.7(15.0~26.9)

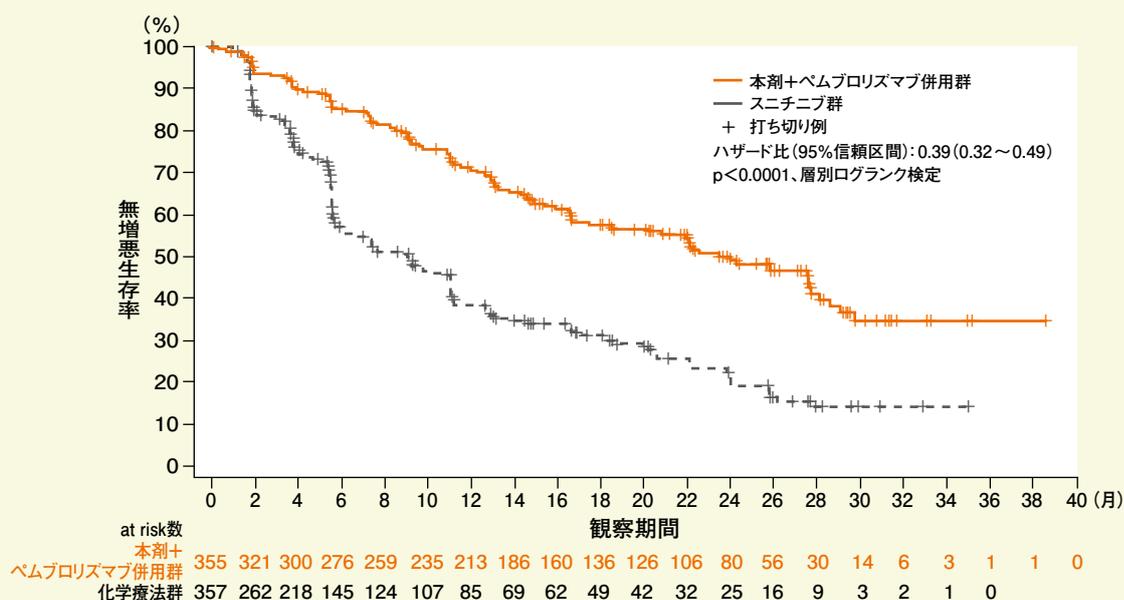
*1 中央値はKaplan-Meier法を用いて算出した

*2 地域及びMSKCCのリスク分類で層別した層別Cox比例ハザードモデル(タイデーデータの取り扱いにはEfronの方法)

*3 地域(西欧及び北米、又はその他)及びMSKCCのリスク分類(favorable, intermediate又はpoor risk)により層別した

*4 Kaplan-Meier積極限法及びGreenwood Formulaを用いて算出した

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



中央値はKaplan-Meier法、95%信頼区間はgeneralized Brookmeyer and Crowley法を用いて算出した

ハザード比の推定には投与群を共変量とし、IxRSデータの割り付け因子(地域及びMSKCCのリスク分類)で層別したCox比例ハザードモデル(タイデーデータにはEfronの方法を使用)を用いた

(3) 安全性

副作用

併用療法として本剤又はペムプロリズマブが投与された352例(日本人42例を含む)中341例(96.9%)に副作用が認められました。主な副作用は、下痢192例(54.5%)、高血圧184例(52.3%)、甲状腺機能低下症150例(42.6%)、食欲減退123例(34.9%)、疲労113例(32.1%)、口内炎113例(32.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群99例(28.1%)、蛋白尿97例(27.6%)、悪心94例(26.7%)、発声障害87例(24.7%)、発疹77例(21.9%)、無力症71例(20.2%)等でした。

主な副作用(発現率10%以上、安全性解析対象集団)

副作用	全体(n=352)		日本人(n=42)	
	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	341(96.9)	252(71.6)	42(100.0)	39(92.9)
下痢	192(54.5)	29(8.2)	21(50.0)	6(14.3)
高血圧	184(52.3)	89(25.3)	24(57.1)	8(19.0)
甲状腺機能低下症	150(42.6)	4(1.1)	26(61.9)	1(2.4)
食欲減退	123(34.9)	12(3.4)	17(40.5)	3(7.1)
疲労	113(32.1)	11(3.1)	5(11.9)	2(4.8)
口内炎	113(32.1)	6(1.7)	16(38.1)	1(2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	99(28.1)	14(4.0)	27(64.3)	5(11.9)
蛋白尿	97(27.6)	26(7.4)	21(50.0)	6(14.3)
悪心	94(26.7)	6(1.7)	5(11.9)	1(2.4)
発声障害	87(24.7)	0	21(50.0)	0
発疹	77(21.9)	12(3.4)	6(14.3)	1(2.4)
無力症	71(20.2)	16(4.5)	0	0
体重減少	70(19.9)	21(6.0)	7(16.7)	3(7.1)
関節痛	60(17.0)	4(1.1)	2(4.8)	0
嘔吐	56(15.9)	5(1.4)	8(19.0)	1(2.4)
アミラーゼ増加	53(15.1)	26(7.4)	4(9.5)	2(4.8)
リパーゼ増加	50(14.2)	34(9.7)	8(19.0)	8(19.0)
そう痒症	47(13.4)	1(0.3)	2(4.8)	0
腹痛	39(11.1)	4(1.1)	3(7.1)	0
筋肉痛	38(10.8)	3(0.9)	7(16.7)	0
味覚不全	38(10.8)	1(0.3)	8(19.0)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	38(10.8)	0	4(9.5)	0
頭痛	38(10.8)	0	4(9.5)	0
血中クレアチニン増加	23(6.5)	1(0.3)	6(14.3)	0
血小板数減少	20(5.7)	3(0.9)	10(23.8)	0
副腎機能不全	17(4.8)	4(1.1)	5(11.9)	3(7.1)
倦怠感	17(4.8)	1(0.3)	14(33.3)	0
発熱	16(4.5)	0	6(14.3)	0
肝機能異常	7(2.0)	1(0.3)	7(16.7)	1(2.4)

例数(%)

減量、休薬又は中止に至った有害事象

治験薬(レンバチニブ又はペムプロリズマブ)の投与中止に至った有害事象が37.2%、レンバチニブの減量に至った有害事象が68.8%、治験薬の休薬に至った有害事象が78.4%に認められました。

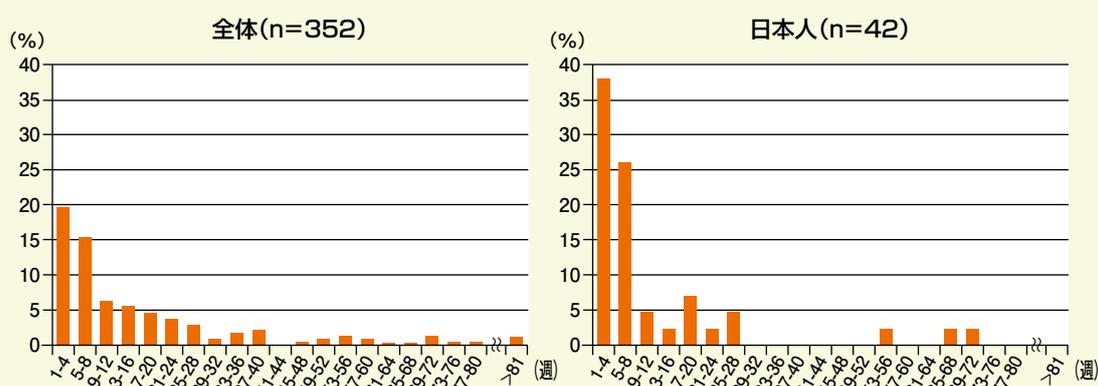
減量、休薬又は中止に至った副作用(安全性解析対象集団)

	全体(n=352)	日本人(n=42)
投与中止		
レンバチニブ又はペムプロリズマブ(いずれか)	131(37.2)	16(38.1)
レンバチニブ及びペムプロリズマブ(両方)	47(13.4)	7(16.7)
レンバチニブ	90(25.6)	14(33.3)
ペムプロリズマブ	101(28.7)	11(26.2)
減量		
レンバチニブ	242(68.8)	39(92.9)
休薬		
レンバチニブ又はペムプロリズマブ(いずれか)	276(78.4)	36(85.7)
レンバチニブ及びペムプロリズマブ(両方)	138(39.2)	18(42.9)
レンバチニブ	257(73.0)	32(76.2)
ペムプロリズマブ	194(55.1)	28(66.7)
減量又は休薬		
レンバチニブ又はペムプロリズマブ (ペムプロリズマブは休薬のみ)	308(87.5)	40(95.2)
レンバチニブ	298(84.7)	40(95.2)

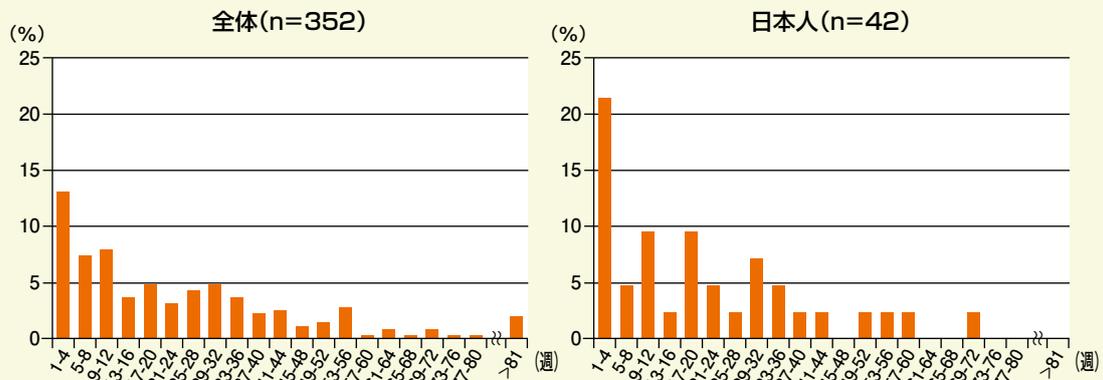
例数(%)

レンバチニブの初回の減量に至った期間の中央値は全体集団で8.1週、日本人集団で4.7週であり、最初に減量した週数及び最初に休薬した週数は以下のとおりでした。

レンバチニブの初回減量に至った週毎の割合(安全性解析対象集団)



レンバチニブの初回休薬に至った週毎の割合(安全性解析対象集団)



また、減量の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=352)	日本人(n=42)
1	106(30.1)	10(23.8)
2	82(23.3)	9(21.4)
3	42(11.9)	9(21.4)
4	19(5.4)	11(26.2)
5	0	0

例数(%)

レンバチニブの減量又は休薬に至った有害事象、中止に至った有害事象は下表のとおりでした。

レンバチニブの減量又は休薬に至った有害事象(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(n=352)	日本人(n=42)
レンバチニブの減量又は休薬に至った有害事象	298(84.7)	40(95.2)
下痢	90(25.6)	10(23.8)
高血圧	56(15.9)	5(11.9)
蛋白尿	44(12.5)	11(26.2)
食欲減退	41(11.6)	8(19.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	37(10.5)	11(26.2)
無力症	32(9.1)	0
疲労	31(8.8)	2(4.8)
悪心	30(8.5)	2(4.8)
リパーゼ増加	23(6.5)	3(7.1)
口内炎	22(6.3)	2(4.8)
嘔吐	21(6.0)	0
アミラーゼ増加	19(5.4)	1(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19(5.4)	0
発疹	18(5.1)	1(2.4)
体重減少	16(4.5)	3(7.1)
腹痛	15(4.3)	1(2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14(4.0)	0
血中クレアチニン増加	12(3.4)	2(4.8)
発熱	11(3.1)	2(4.8)
低ナトリウム血症	10(2.8)	1(2.4)
関節痛	10(2.8)	0
筋肉痛	9(2.6)	3(7.1)
甲状腺機能低下症	9(2.6)	2(4.8)
呼吸困難	9(2.6)	0
頭痛	8(2.3)	1(2.4)
血小板数減少	7(2.0)	4(9.5)
好中球数減少	7(2.0)	1(2.4)
高カリウム血症	7(2.0)	1(2.4)
膵炎	7(2.0)	0
肺炎	7(2.0)	0
肺臓炎	6(1.7)	1(2.4)
上腹部痛	6(1.7)	0
消化不良	6(1.7)	0
薬疹	5(1.4)	3(7.1)
貧血	5(1.4)	2(4.8)
上気道感染	5(1.4)	2(4.8)

血中ビリルビン増加	5(1.4)	0
高リパーゼ血症	5(1.4)	0
脱水	4(1.1)	1(2.4)
高血糖	4(1.1)	1(2.4)
急性腎障害	4(1.1)	1(2.4)
斑状丘疹状皮疹	4(1.1)	1(2.4)
血小板減少症	4(1.1)	0
上咽頭炎	4(1.1)	0
尿路感染	4(1.1)	0
トランスアミナーゼ上昇	4(1.1)	0
高トリグリセリド血症	4(1.1)	0
発声障害	4(1.1)	0
肺塞栓症	4(1.1)	0
そう痒症	4(1.1)	0
副腎機能不全	3(0.9)	3(7.1)
倦怠感	3(0.9)	2(4.8)
末梢性浮腫	3(0.9)	2(4.8)
歯周病	2(0.6)	2(4.8)
肝機能異常	2(0.6)	2(4.8)
C-反応性蛋白増加	2(0.6)	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(%)

レンパチニブの中止に至った有害事象(全体集団で2例以上又は日本人集団で1例以上)

副作用	全体(n=352)	日本人(n=42)
レンパチニブの投与中止に至った有害事象	90(25.6)	14(33.3)
蛋白尿	6(1.7)	0
下痢	5(1.4)	1(2.4)
心筋梗塞	4(1.1)	1(2.4)
急性心筋梗塞	4(1.1)	0
発疹	3(0.9)	1(2.4)
急性腎障害	3(0.9)	0
癌疼痛	2(0.6)	1(2.4)
腎不全	2(0.6)	1(2.4)
急性冠動脈症候群	2(0.6)	0
肺臓炎	2(0.6)	0
高血圧クリーゼ	2(0.6)	0
急性心不全	1(0.3)	1(2.4)
心肺停止	1(0.3)	1(2.4)
肝機能異常	1(0.3)	1(2.4)
膀胱炎	1(0.3)	1(2.4)
心電図QT延長	1(0.3)	1(2.4)
リパーゼ増加	1(0.3)	1(2.4)
肺障害	1(0.3)	1(2.4)
薬疹	1(0.3)	1(2.4)
多形紅斑	1(0.3)	1(2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(0.3)	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(%)

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/>