

各 3 例（100%）、便秘、顔面浮腫、ALT 増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中 ALP 増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）増加、血中フィブリノゲン増加及び好中球数減少各 2 例（66.7%）、20mg BID 群で貧血、頭痛、高血圧、疲労、末梢性浮腫、尿中血陽性、AST 増加、尿中タンパク陽性、ALT 増加、血中アルブミン減少、血中 ALP 増加、 γ -GTP 増加、血小板数減少、総タンパク減少、血中尿素増加、ロイシンアミノペプチダーゼ上昇及び体重増加各 2 例（100%）であった。このうち、0.5mg BID 群の血中乳酸脱水素酵素増加 1 例、4mg BID 群の AST 増加及び ALT 増加各 1 例、9mg BID 群の呼吸困難 2 例、貧血、AST 増加、血中乳酸脱水素酵素増加、及び血小板数減少各 1 例、13mg BID 群の食欲不振、高血圧、下痢、恶心及び嘔吐各 1 例、16mg BID 群の高血圧、疲労、AST 増加、尿中タンパク陽性、ALT 増加及び血中 ALP 増加各 1 例、20mg BID 群の高血圧及び血小板数減少各 2 例、貧血及び γ -GTP 増加各 1 例は Grade 3 以上と判定された。

重篤な有害事象は、0.5mg BID 群で 1/3 例（33.3%）、1mg BID 群で 0/3 例（0%）、2mg BID 群で 0/3 例（0%）、4mg BID 群で 0/3 例（0%）、6mg BID 群で 3/4 例（75.0%）、9mg BID 群で 2/3 例（66.7%）、13mg BID 群で 0/3 例（0%）、16mg BID 群で 0/3 例（0%）、20mg BID 群で 1/2 例（50.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、0.5mg BID 群で高血圧 1 例（33.3%）、6mg BID 群で高血圧、腎後性腎不全及び出血各 1 例（25.0%）、9mg BID 群で肺炎、呼吸困難及び血小板数減少各 1 例（33.3%）、20mg BID 群で上腕骨骨折 1 例（50.0%）であった。このうち、0.5mg BID 群の高血圧 1 例、6mg BID 群の高血圧及び出血各 1 例、9mg BID 群の肺炎、呼吸困難及び血小板数減少各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかつた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.5mg BID 群で 0/3 例（0%）、1mg BID 群で 0/3 例（0%）、2mg BID 群で 0/3 例（0%）、4mg BID 群で 0/3 例（0%）、6mg BID 群で 0/4 例（0%）、9mg BID 群で 1/3 例（33.3%）、13mg BID 群で 0/3 例（0%）、16mg BID 群で 0/3 例（0%）、20mg BID 群で 2/2 例（100%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、9mg BID で肺炎及び呼吸困難各 1 例（33.3%）、20mg BID 群で γ -GTP 増加及び上腕骨骨折各 1 例（50.0%）であった。このうち、9mg BID 群の肺炎及び呼吸困難各 1 例、20mg BID 群の γ -GTP 増加 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかつた。

（2）国内第 I 相試験（E7080-J081-105 試験）

有害事象は 20mg 群で 3/3 例（100%）、24mg 群で 6/6 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 20mg 群で 3/3 例（100%）、24mg 群で 6/6 例（100%）に認められた。

いずれかの群で発現率が 40% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40% 以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)			
	20mg 群 3 例		24mg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	3 (50.0)
胃腸障害				
悪心	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
下痢	0	0	5 (83.3)	1 (16.7)
腹部不快感	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
上腹部痛	0	0	3 (50.0)	0
嘔吐	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
倦怠感	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
末梢性浮腫	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
眼障害				
眼瞼浮腫	2 (66.7)	0	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)			
	20mg 群		24mg 群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0
筋肉痛	0	0	5 (83.3)	0
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	2 (66.7)	0	6 (100)	0
白血球減少症	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (83.3)	0
好中球減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
血管障害				
高血圧	2 (66.7)	0	6 (100)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0
神経系障害				
頭痛	3 (100)	0	4 (66.7)	0
腎及び尿路障害				
タンパク尿	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (83.3)	0
血尿	3 (100)	0	0	0
代謝及び栄養障害				
高トリグリセリド血症	1 (33.3)	0	5 (83.3)	1 (16.7)
食欲減退	0	0	4 (66.7)	0
低アルブミン血症	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	0	0	3 (50.0)	0
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
発疹	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
臨床検査				
血中 TSH 増加	3 (100)	0	5 (83.3)	0
AST 増加	3 (100)	0	3 (50.0)	0
血中コレステロール増加	2 (66.7)	0	4 (66.7)	2 (33.3)
ALT 增加	3 (100)	0	2 (33.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
心電図 T 波逆転	0	0	4 (66.7)	0
血中 ALP 増加	0	0	3 (50.0)	0

TSH：甲状腺刺激ホルモン、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、20mg 群で 0/3 例 (0%)、24mg 群で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、24mg 群で下痢 1 例 (16.7%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、20mg 群で 0/3 例 (0%)、24mg 群で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、24mg 群で関節痛及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例 (16.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 国内第Ⅱ相試験 (E7080-J081-208 試験)

有害事象は DTC 群で 23/23 例 (100%)、MTC 群で 9/9 例 (100%)、ATC 群で 11/11 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は DTC 群で 23/23 例 (100%)、MTC 群で 9/9 例 (100%)、ATC 群で 11/11 例 (100%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)					
	DTC 群 23 例		MTC 群 9 例		ATC 群 11 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	23 (100)	16 (69.6)	9 (100)	7 (77.8)	11 (100)	8 (72.7)
胃腸障害						
口内炎	14 (60.9)	0	4 (44.4)	0	6 (54.5)	0
下痢	12 (52.2)	3 (13.0)	6 (66.7)	2 (22.2)	4 (36.4)	0
悪心	8 (34.8)	1 (4.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	9 (81.8)	0
上腹部痛	5 (21.7)	0	3 (33.3)	0	2 (18.2)	0
嘔吐	4 (17.4)	0	1 (11.1)	0	5 (45.5)	0
便秘	2 (8.7)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (27.3)	0
腹痛	1 (4.3)	0	0	0	3 (27.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	19 (82.6)	0	7 (77.8)	0	7 (63.6)	1 (9.1)
末梢性浮腫	2 (8.7)	0	4 (44.4)	1 (11.1)	1 (9.1)	0
倦怠感	1 (4.3)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (9.1)	0
発熱	1 (4.3)	0	0	0	3 (27.3)	0
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	8 (34.8)	0	1 (11.1)	0	1 (9.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	12 (52.2)	0	1 (11.1)	0	4 (36.4)	0
筋肉痛	6 (26.1)	0	1 (11.1)	0	1 (9.1)	0
血液及びリンパ系障害						
血小板減少症	4 (17.4)	0	2 (22.2)	0	4 (36.4)	2 (18.2)
貧血	0	0	3 (33.3)	1 (11.1)	2 (18.2)	1 (9.1)
血管障害						
高血圧	21 (91.3)	13 (56.5)	7 (77.8)	1 (11.1)	9 (81.8)	2 (18.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
発声障害	9 (39.1)	0	4 (44.4)	0	5 (45.5)	0
鼻出血	4 (17.4)	0	2 (22.2)	0	3 (27.3)	0
呼吸困難	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (36.4)	0
神経系障害						
頭痛	3 (13.0)	0	3 (33.3)	0	3 (27.3)	0
腎及び尿路障害						
タンパク尿	14 (60.9)	2 (8.7)	6 (66.7)	1 (11.1)	5 (45.5)	0
精神障害						
不眠症	1 (4.3)	0	5 (55.6)	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	17 (73.9)	1 (4.3)	9 (100)	2 (22.2)	10 (90.9)	1 (9.1)
低カルシウム血症	3 (13.0)	3 (13.0)	2 (22.2)	0	1 (9.1)	1 (9.1)
脱水	1 (4.3)	0	0	0	3 (27.3)	0
低アルブミン血症	0	0	2 (22.2)	0	1 (9.1)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	0	0	2 (22.2)	0	3 (27.3)	0
皮膚及び皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全症候群	20 (87.0)	2 (8.7)	8 (88.9)	0	7 (63.6)	0
発疹	6 (26.1)	0	2 (22.2)	0	2 (18.2)	0
脱毛症	6 (26.1)	0	0	0	3 (27.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (21.7)	0	0	0	2 (18.2)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）						
癌疼痛	2 (8.7)	0	2 (22.2)	0	1 (9.1)	0
臨床検査						

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)					
	DTC 群 23 例		MTC 群 9 例		ATC 群 11 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
体重減少	2 (8.7)	0	2 (22.2)	0	5 (45.5)	0
AST 増加	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (36.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (4.3)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (9.1)	0
ALT 増加	0	0	0	0	4 (36.4)	0
心電図 QT 延長	1 (4.3)	0	0	0	3 (27.3)	0

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、DTC 群で 7/23 例 (30.4%)、MTC 群で 5/9 例 (55.6%)、ATC 群で 7/11 例 (63.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は DTC 群で食欲減退、恶心、胆囊炎、憩室炎、胃腸炎、悪性胸水、気胸、気道感染及び気管狭窄各 1 例 (4.3%)、MTC 群で食欲減退 2 例 (22.2%)、恶心、下痢、胃癌、胃潰瘍、肝不全、低血糖症及び末梢性浮腫各 1 例 (11.1%)、ATC 群で食欲減退、悪性新生物進行及び肺炎各 2 例 (18.2%)、疲労、痔出血、肺感染、胸水、敗血症及び迷走神経障害各 1 例 (9.1%) であった。このうち、DTC 群の食欲減退、恶心、胆囊炎、憩室炎、胃腸炎、悪性胸水及び気道感染 1 例、MTC 群の食欲減退、恶心、下痢、胃潰瘍及び末梢性浮腫各 1 例、ATC 群の食欲減退及び肺炎各 2 例、疲労、痔出血、肺感染及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) 国際共同第III相試験 (E7080-G000-303 試験)

1) 無作為化期

有害事象は本薬群で 260/261 例 (99.6%)、プラセボ群で 118/131 例 (90.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 254/261 例 (97.3%)、プラセボ群で 80/131 例 (61.1%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 10% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)			
	本薬群 261 例		プラセボ群 131 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	260 (99.6)	227 (87.0)	118 (90.1)	39 (29.8)
胃腸障害				
下痢	176 (67.4)	24 (9.2)	22 (16.8)	0
恶心	122 (46.7)	6 (2.3)	33 (25.2)	1 (0.8)
口内炎	96 (36.8)	11 (4.2)	9 (6.9)	0
嘔吐	93 (35.6)	5 (1.9)	19 (14.5)	0
便秘	75 (28.7)	1 (0.4)	20 (15.3)	1 (0.8)
口内乾燥	44 (16.9)	1 (0.4)	11 (8.4)	0
腹痛	43 (16.5)	4 (1.5)	5 (3.8)	1 (0.8)
上腹部痛	41 (15.7)	2 (0.8)	10 (7.6)	0
消化不良	34 (13.0)	1 (0.4)	5 (3.8)	0
嚥下障害	29 (11.1)	5 (1.9)	11 (8.4)	4 (3.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	111 (42.5)	12 (4.6)	32 (24.4)	2 (1.5)
無力症	66 (25.3)	16 (6.1)	17 (13.0)	3 (2.3)
末梢性浮腫	54 (20.7)	1 (0.4)	10 (7.6)	0
発熱	38 (14.6)	1 (0.4)	15 (11.5)	1 (0.8)
感染症及び寄生虫症				

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)			
	本薬群 261 例		プラセボ群 131 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
尿路感染	30 (11.5)	3 (1.1)	7 (5.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	68 (26.1)	1 (0.4)	9 (6.9)	1 (0.8)
筋肉痛	50 (19.2)	4 (1.5)	6 (4.6)	0
背部痛	46 (17.6)	5 (1.9)	12 (9.2)	0
筋骨格痛	42 (16.1)	1 (0.4)	11 (8.4)	1 (0.8)
四肢痛	40 (15.3)	3 (1.1)	9 (6.9)	2 (1.5)
筋骨格系胸痛	29 (11.1)	0	13 (9.9)	0
頸部痛	20 (7.7)	2 (0.8)	15 (11.5)	1 (0.8)
血管障害				
高血圧	181 (69.3)	112 (42.9)	20 (15.3)	5 (3.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	82 (31.4)	3 (1.1)	7 (5.3)	0
咳嗽	62 (23.8)	0	23 (17.6)	0
口腔咽頭痛	41 (15.7)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
呼吸困難	40 (15.3)	5 (1.9)	25 (19.1)	4 (3.1)
鼻出血	31 (11.9)	0	1 (0.8)	0
神経系障害				
頭痛	100 (38.3)	8 (3.1)	15 (11.5)	1 (0.8)
味覚異常	47 (18.0)	0	4 (3.1)	0
浮動性めまい	40 (15.3)	1 (0.4)	12 (9.2)	0
腎及び尿路障害				
タンパク尿	88 (33.7)	28 (10.7)	4 (3.1)	0
精神障害				
不眠症	31 (11.9)	0	4 (3.1)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	142 (54.4)	18 (6.9)	24 (18.3)	1 (0.8)
低カリウム血症	36 (13.8)	9 (3.4)	5 (3.8)	0
低カルシウム血症	33 (12.6)	13 (5.0)	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	84 (32.2)	9 (3.4)	1 (0.8)	0
発疹	49 (18.8)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
脱毛症	32 (12.3)	0	7 (5.3)	0
皮膚乾燥	28 (10.7)	0	8 (6.1)	0
臨床検査				
体重減少	134 (51.3)	35 (13.4)	19 (14.5)	1 (0.8)

重篤な有害事象は、本薬群で 139/261 例 (53.3%)、プラセボ群で 31/131 例 (23.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 10 例 (3.8%)、高血圧 9 例 (3.4%)、脱水及び全身健康状態低下各 7 例 (2.7%)、敗血症、肺塞栓症及び急性腎不全各 5 例 (1.9%)、下気道感染、低カルシウム血症、頭痛、嘔吐及び低血圧各 4 例 (1.5%)、嚥下障害、悪性胸水、脊髄圧迫、発熱、癌疼痛、尿路感染、背部痛、肺感染、痙攣、変形性関節症及び呼吸困難各 3 例 (1.1%)、血中尿酸増加、高カルシウム血症、心筋梗塞、体重減少、死亡、AST 増加、ALT 増加、胃腸炎、下痢、会陰膿瘍、気管支炎、菌血症、上腹部痛、心肺停止、心房細動、声帯麻痺、胆囊炎、腸壁気腫症、頭蓋内腫瘍出血、脳血管発作、浮動性めまい、無力症、膵炎、食欲減退、不全単麻痺、錯乱状態、急性呼吸不全及び冠動脈狭窄各 2 例 (0.8%)、プラセボ群で、呼吸困難 5 例 (3.8%)、肺炎、嚥下障害及び喀血各 3 例 (2.3%)、呼吸不全、肺塞栓症及び敗血症各 2 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の高血圧 9 例、肺炎 6 例、肺塞栓症、頭痛及び嘔吐各 4 例、下気道感染、全身健康状態低下、脱水及び低血

圧各3例、胃腸炎、下痢、急性腎不全、死亡、食欲減退及び敗血症各2例、尿路感染、痙攣、高カルシウム血症、体重減少、AST増加、ALT増加、会陰膿瘍、気管支炎、菌血症、上腹部痛、声帯麻痺、腸壁気腫症、頭蓋内腫瘍出血、脳血管発作、無力症、肺炎、錯乱状態、低カルシウム血症及び冠動脈狭窄各1例、プラセボ群の咯血3例、肺塞栓症2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で46/261例(17.6%)、プラセボ群で6/131例(4.6%)に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で高血圧及び無力症各3例(1.1%)、急性腎不全、死亡、タンパク尿、敗血症及び全身健康状態低下各2例(0.8%)であり、プラセボ群では認められなかった。このうち、本薬群の高血圧及び無力症各3例、死亡及びタンパク尿各2例、敗血症及び急性腎不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) オープンラベル期

有害事象は24mg群で82/82例(100%)、20mg群で29/29例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は24mg群で77/82例(93.9%)、20mg群で28/29例(96.6%)に認められた。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)			
	24mg群 82例		20mg群 29例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	82 (100)	71 (86.6)	29 (100)	19 (65.5)
胃腸障害				
下痢	51 (62.2)	5 (6.1)	9 (31.0)	0
悪心	33 (40.2)	2 (2.4)	10 (34.5)	0
嘔吐	32 (39.0)	3 (3.7)	6 (20.7)	0
口内炎	26 (31.7)	0	10 (34.5)	0
便秘	20 (24.4)	0	4 (13.8)	0
腹痛	19 (23.2)	2 (2.4)	4 (13.8)	0
嚥下障害	15 (18.3)	0	3 (10.3)	0
上腹部痛	9 (11.0)	0	5 (17.2)	0
消化不良	10 (12.2)	0	3 (10.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	33 (40.2)	5 (6.1)	11 (37.9)	1 (3.4)
無力症	21 (25.6)	9 (11.0)	8 (27.6)	1 (3.4)
末梢性浮腫	12 (14.6)	0	1 (3.4)	0
発熱	8 (9.8)	0	3 (10.3)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	4 (4.9)	0	3 (10.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	19 (23.2)	0	6 (20.7)	1 (3.4)
筋肉痛	9 (11.0)	0	7 (24.1)	0
四肢痛	11 (13.4)	1 (1.2)	5 (17.2)	0
筋骨格痛	14 (17.1)	0	1 (3.4)	0
背部痛	12 (14.6)	2 (2.4)	3 (10.3)	0
筋骨格系胸痛	11 (13.4)	0	1 (3.4)	0
血管障害				
高血圧	48 (58.5)	23 (28.0)	18 (62.1)	11 (37.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	32 (39.0)	1 (1.2)	8 (27.6)	0
咳嗽	21 (25.6)	0	3 (10.3)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)			
	24mg 群 82 例		20mg 群 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
鼻出血	12 (14.6)	0	5 (17.2)	0
呼吸困難	9 (11.0)	3 (3.7)	5 (17.2)	1 (3.4)
喀血	9 (11.0)	0	3 (10.3)	0
口腔咽頭痛	9 (11.0)	0	0	0
神経系障害				
頭痛	18 (22.0)	1 (1.2)	6 (20.7)	1 (3.4)
浮動性めまい	11 (13.4)	0	6 (20.7)	0
味覚異常	9 (11.0)	0	4 (13.8)	0
腎及び尿路障害				
タンパク尿	20 (24.4)	6 (7.3)	7 (24.1)	1 (3.4)
生殖系及び乳房障害				
骨盤痛	0	0	3 (10.3)	0
精神障害				
不眠症	9 (11.0)	0	2 (6.9)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	39 (47.6)	3 (3.7)	7 (24.1)	2 (6.9)
低アルブミン血症	11 (13.4)	2 (2.4)	1 (3.4)	1 (3.4)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (26.8)	1 (1.2)	9 (31.0)	0
発疹	12 (14.6)	0	3 (10.3)	0
皮膚乾燥	10 (12.2)	0	2 (6.9)	0
脱毛症	8 (9.8)	0	3 (10.3)	0
臨床検査				
体重減少	41 (50.0)	7 (8.5)	7 (24.1)	1 (3.4)
血小板数減少	2 (2.4)	0	4 (13.8)	0

重篤な有害事象は、24mg 群で 52/82 例 (63.4%)、20mg 群で 8/29 例 (27.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、24mg 群で腹痛及び肺炎各 4 例(4.9%)、心房細動及び悪性胸水各 3 例 (3.7%)、脳血管発作、脱水、無力症、死亡、喀血、高血圧クリーゼ、転移部痛、呼吸窮迫及び呼吸不全各 2 例 (2.4%) であり、20mg 群では認められなかった。このうち、24mg 群の腹痛、脳血管発作及び悪性胸水各 2 例、心房細動、無力症、死亡、呼吸窮迫及び呼吸不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、24mg 群で 21/82 例 (25.6%)、20mg 群で 3/29 例 (10.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、24mg 群で無力症、死亡及び全身健康状態低下各 2 例 (2.4%) であった。このうち、24mg 群の無力症、死亡及び全身健康状態低下各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (E7080-E044-101 試験)

有害事象は 0.2mg 群で 4/4 例 (100%)、0.4mg 群で 4/4 例 (100%)、0.8mg 群で 4/4 例 (100%)、1.6mg 群で 3/3 例 (100%)、3.2mg 群で 3/3 例 (100%)、6.4mg 群で 3/3 例 (100%)、12mg 群で 12/12 例 (100%)、12.5mg 群で 9/9 例 (100%)、16mg 群で 6/6 例 (100%)、20mg 群で 3/3 例 (100%)、25mg 群で 24/24 例 (100%)、32mg 群で 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.2mg 群で 3/4 例 (75.0%)、0.4mg 群で 3/4 例 (75.0%)、0.8mg 群で 2/4 例 (50.0%)、1.6mg 群で 2/3 例 (66.7%)、3.2mg 群で 3/3 例 (100%)、6.4mg 群で 3/3 例 (100%)、12mg 群で 11/12 例 (91.7%)、12.5mg 群で 9/9 例 (100%)、16mg 群で 6/6 例 (100%)、20mg 群で 3/3 例 (100%)、25mg 群で 24/24 例 (100%)、32mg 群で 6/7 例 (85.7%) に認められた。

各群で発現率が40%以上の有害事象は、0.4mg群で悪心3例(75.0%)、下痢、嘔吐及び腹痛各2例(50.0%)、0.8mg群で呼吸困難3例(75.0%)、悪心2例(50.0%)、1.6mg群で悪心2例(66.7%)、3.2mg群で悪心及び嘔吐各3例(100%)、下痢、発熱、尿路感染、関節痛、嗜眠及び食欲減退各2例(66.7%)、6.4mg群で悪心、歯痛及び筋骨格痛各2例(66.7%)、12mg群で便秘6例(50.0%)、高血圧5例(41.7%)、12.5mg群で嘔吐及び食欲減退4例(44.4%)、16mg群で高血圧及び咳嗽4例(66.7%)、下痢、口内炎及びタンパク尿3例(50.0%)、20mg群で悪心及び下痢3例(100%)、嘔吐、消化不良、発熱、疼痛、タンパク尿及び食欲減退2例(66.7%)、25mg群で悪心17例(70.8%)、下痢16例(66.7%)、口内炎及び高血圧各15例(62.5%)、嘔吐14例(58.3%)、便秘13例(54.2%)、発声障害及び食欲減退各12例(50.0%)、腹痛及び皮膚乾燥各11例(45.8%)、背部痛、嗜眠及び頭痛各10例(41.7%)、32mg群で下痢、口内炎、高血圧及び頭痛各4例(57.1%)、悪心、疲労、鼻咽頭炎、呼吸困難、発声障害、タンパク尿及び食欲減退各3例(42.9%)であった。このうち、0.4mg群の悪心1例、0.8mg群の呼吸困難1例、6.4mg群の筋骨格痛1例、12mg群の高血圧1例、16mg群の高血圧1例、20mg群の悪心、下痢、嘔吐、発熱及び疼痛各1例、25mg群の腹痛及び高血圧各3例、下痢2例、悪心、嘔吐、便秘、頭痛、及び食欲減退各1例、32mg群の高血圧及びタンパク尿各2例、呼吸困難1例はGrade3以上と判定された。

重篤な有害事象は、0.2mg群で2/4例(50.0%)、0.4mg群で2/4例(50.0%)、0.8mg群で1/4例(25.0%)、1.6mg群で1/3例(33.3%)、3.2mg群で0/3例(0%)、6.4mg群で3/3例(100%)、12mg群で5/12例(41.7%)、12.5mg群で4/9例(44.4%)、16mg群で2/6例(33.3%)、20mg群で3/3例(100%)、25mg群で15/24例(62.5%)、32mg群で3/7例(42.9%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、25mg群で腹痛及び嘔吐各3例(12.5%)、高血圧、悪心及び肺炎各2例(8.3%)、32mg群で呼吸困難2例(28.6%)であった。このうち、25mg群の高血圧2例(8.3%)、腹痛、悪心及び嘔吐各1例(4.2%)は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.2mg群で1/4例(25.0%)、0.4mg群で1/4例(25.0%)、0.8mg群で1/4例(25.0%)、1.6mg群で0/3例(0%)、3.2mg群で0/3例(0%)、6.4mg群で2/3例(66.7%)、12mg群で3/12例(25.0%)、12.5mg群で2/9例(22.2%)、16mg群で1/6例(16.7%)、20mg群で1/3例(33.3%)、25mg群で6/24例(25.0%)、32mg群で0/7例(0%)に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、25mg群でタンパク尿3例(12.5%)であり、いずれも因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第II相試験(E7080-G000-201試験)

有害事象は甲状腺分化癌(以下、「DTC」)群で58/58例(100%)、甲状腺髓様癌(以下、「MTC」)群で59/59例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はDTC群で58/58例(100%)、MTC群で59/59例(100%)に認められた。

いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)			
	DTC群 58例		MTC群 59例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	58 (100)	45 (77.6)	59 (100)	47 (79.7)
胃腸障害				
下痢	40 (69.0)	9 (15.5)	45 (76.3)	9 (15.3)
悪心	30 (51.7)	0	29 (49.2)	1 (1.7)
嘔吐	23 (39.7)	2 (3.4)	25 (42.4)	1 (1.7)
腹痛	20 (34.5)	1 (1.7)	18 (30.5)	3 (5.1)
上腹部痛	18 (31.0)	1 (1.7)	18 (30.5)	1 (1.7)
口内炎	19 (32.8)	1 (1.7)	15 (25.4)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)			
	DTC 群 58 例		MTC 群 59 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	16 (27.6)	0	16 (27.1)	1 (1.7)
口内乾燥	21 (36.2)	0	10 (16.9)	0
嚥下障害	13 (22.4)	1 (1.7)	11 (18.6)	3 (5.1)
舌痛	9 (15.5)	0	12 (20.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	35 (60.3)	5 (8.6)	32 (54.2)	3 (5.1)
発熱	15 (25.9)	0	12 (20.3)	0
末梢性浮腫	14 (24.1)	1 (1.7)	9 (15.3)	0
無力症	13 (22.4)	3 (5.2)	6 (10.2)	3 (5.1)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	12 (20.7)	0	11 (18.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	21 (36.2)	3 (5.2)	20 (33.9)	1 (1.7)
筋骨格痛	20 (34.5)	2 (3.4)	16 (27.1)	0
背部痛	23 (39.7)	3 (5.2)	13 (22.0)	1 (1.7)
四肢痛	18 (31.0)	0	17 (28.8)	2 (3.4)
筋骨格系胸痛	14 (24.1)	1 (1.7)	14 (23.7)	1 (1.7)
筋肉痛	14 (24.1)	0	14 (23.7)	0
筋痙攣	13 (22.4)	0	6 (10.2)	0
血管障害				
高血圧	45 (77.6)	6 (10.3)	31 (52.5)	6 (10.2)
低血圧	16 (27.6)	3 (5.2)	10 (16.9)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	27 (46.6)	1 (1.7)	23 (39.0)	0
発声障害	25 (43.1)	0	19 (32.2)	0
呼吸困難	20 (34.5)	0	18 (30.5)	2 (3.4)
鼻出血	19 (32.8)	0	12 (20.3)	0
口腔咽頭痛	14 (24.1)	0	13 (22.0)	1 (1.7)
神経系障害				
頭痛	27 (46.6)	1 (1.7)	26 (44.1)	1 (1.7)
浮動性めまい	10 (17.2)	0	13 (22.0)	0
味覚異常	12 (20.7)	0	9 (15.3)	0
腎及び尿路障害				
タンパク尿	41 (70.7)	6 (10.3)	38 (64.4)	1 (1.7)
精神障害				
不眠症	13 (22.4)	0	7 (11.9)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	31 (53.4)	1 (1.7)	32 (54.2)	6 (10.2)
低カルシウム血症	9 (15.5)	2 (3.4)	12 (20.3)	2 (3.4)
脱水	12 (20.7)	6 (10.3)	8 (13.6)	3 (5.1)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15 (25.9)	1 (1.7)	15 (25.4)	2 (3.4)
発疹	10 (17.2)	0	16 (27.1)	0
臨床検査				
体重減少	40 (69.0)	7 (12.1)	29 (49.2)	3 (5.1)
血中 TSH 増加	4 (6.9)	0	13 (22.0)	0

TSH：甲状腺刺激ホルモン

重篤な有害事象は、DTC 群で 32/58 例 (55.2%)、MTC 群で 42/59 例 (71.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、DTC 群で 脱水、肺塞栓症及び低血圧 各 4 例 (6.9%)、高血圧、下腹部痛、無力症及び心不全各 2 例 (3.4%)、MTC 群で 肺炎 4 例

(6.8%)、脱水、肺塞栓症、食欲減退及び腹痛各 3 例 (5.1%)、下痢、呼吸困難、肺感染、肺炎及び早発閉経各 2 例 (3.4%) であった。このうち、DTC 群の脱水及び肺塞栓症各 3 例、高血圧、無力症及び心不全各 2 例、下腹部痛 1 例、MTC 群の肺炎、食欲減退及び早発閉経各 2 例、脱水、肺塞栓症、下痢及び肺感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、DTC 群で 18/58 例 (31.0%)、MTC 群で 21/59 例 (35.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、DTC 群でタンパク尿 4 例 (6.9%)、下痢、深部静脈血栓症、悪性胸水及び肺塞栓症各 2 例 (3.4%)、MTC 群で食欲減退及び体重減少各 3 例 (5.1%)、下痢 2 例 (3.4%) であった。このうち、DTC 群のタンパク尿 4 例、下痢、深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 2 例、MTC 群の食欲減退及び体重減少各 3 例、下痢 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (E7080-E044-104 試験)

単回投与期及び拡張期を通じて、有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/6 例 (100%) に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は、下痢、口内炎、疲労及び発声障害各 4 例 (66.7%)、恶心、嘔吐、皮膚乾燥及び体重減少各 3 例 (50.0%)、病勢進行、冷感、筋肉痛、背部痛及び水疱各 2 例 (33.3%) であった。このうち病勢進行 2 例、口内炎、恶心、嘔吐及び疲労各 1 例は Grade 3 以上と判定された。

重篤な有害事象は、3/6 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、病勢進行 2 例 (33.3%)、嘔吐、恶心、低ナトリウム血症及びイレウス各 1 例 (16.7%) であった。このうち、嘔吐、恶心及び低ナトリウム血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (E7080-A001-001 試験)

有害事象は 10mg カプセル群で 3/20 例 (15.0%)、10mg 錠群で 3/19 例 (15.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10mg カプセル群で 0/20 例 (0%)、10mg 錠群で 1/19 例 (5.3%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (E7080-A001-002 試験)

有害事象はプラセボ (Day 1) 群で 1/52 例 (1.9%)、プラセボ (Day 2、15 及び 29) 群で 12/50 例 (24.0%)、モキシフロキサシン 400mg 群で 14/50 例 (28.0%)、本薬 32mg 群で 13/51 例 (25.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ (Day 1) 群で 0/52 例 (0%)、プラセボ (Day 2、15 及び 29) 群で 5/50 例 (10.0%)、モキシフロキサシン 400mg 群で 9/50 例 (18.0%)、本薬 32mg 群で 11/51 例 (21.6%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (E7080-A001-003 試験)

有害事象は絶食下で 2/15 例 (13.3%)、食後で 2/16 例 (12.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は絶食下で 2/15 例 (13.3%)、食後で 0/16 例 (0%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

(11) 海外第I相試験（E7080-A001-004 試験）

有害事象はプラセボ併用群（本薬5mg+プラセボ）で10/17例（58.8%）、ケトコナゾール併用群（本薬5mg+ケトコナゾール）で8/18例（44.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ併用群で1/17例（5.9%）、ケトコナゾール併用群で3/18例（16.7%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

(12) 海外第I相試験（E7080-A001-005 試験）

有害事象は腎機能正常群で2/8例（25.0%）、軽度腎機能障害群で4/6例（66.7%）、中等度腎機能障害群で2/6例（33.3%）、高度腎機能障害群で1/6例（16.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は腎機能正常群で1/8例（12.5%）、軽度腎機能障害群で3/6例（50.0%）、中等度腎機能障害群で1/6例（16.7%）、高度腎機能障害群で0/6例（0%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

(13) 海外第I相試験（E7080-A001-006 試験）

有害事象は肝機能正常群で3/8例（37.5%）、軽度肝機能障害群で1/6例（16.7%）、中等度肝機能障害群で3/6例（50.0%）、高度肝機能障害群で4/6例（66.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は肝機能正常群で1/8例（12.5%）、軽度肝機能障害群で1/6例（16.7%）、中等度肝機能障害群で2/6例（33.3%）、高度肝機能障害群で3/6例（50.0%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

(14) 海外第I相試験（E7080-A001-007 試験）

有害事象は本薬単独群で4/15例（26.7%）、本薬+リファンピシン単回群で6/15例（40.0%）、リファンピシン単独群で3/15例（20.0%）、本薬+リファンピシン反復群で3/14例（21.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独群で2/15例（13.3%）、本薬+リファンピシン単回群で4/15例（26.7%）、リファンピシン単独群で1/15例（6.7%）、本薬+リファンピシン反復群で2/14例（14.3%）に認められた。

各群で発現率が20%以上の有害事象は、本薬+リファンピシン単回投与群で悪心3例（20.0%）であり、いずれも軽度と判定された。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬単独群で0/15例（0%）、本薬+リファンピシン単回群で0/15例（0%）、リファンピシン単独群で1/15例（6.7%）、本薬+リファンピシン反復群で0/14例（0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はリファンピシン単独群で発疹及び口唇浮腫各1例（6.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第I相試験（E7080-A001-008 試験）

有害事象は処置 1 (結晶含有率が低い製剤) 群で 14/59 例 (23.7%)、処置 2 (標準製剤) 群で 14/59 例 (23.7%)、処置 3 (結晶含有率が高い製剤) 群で 12/59 例 (20.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は処置 1 群で 11/59 例 (18.6%)、処置 2 群で 9/59 例 (15.2%)、処置 3 群で 10/59 例 (16.9%) に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、処置 1 群で 1/59 例 (1.7%)、処置 2 群で 0/59 例 (0%)、処置 3 群で 0/59 例 (0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、処置 1 群で自然流産 1 例 (1.7%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(16) 国内第 I b 相試験 (E7080-J081-110 試験)

有害事象は推奨用量検討期の 4mg BID 群で 6/6 例 (100%)、推奨用量検討期の 6mg BID 群で 6/6 例 (100%)、症例拡大期の 4mg BID 群で 16/16 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は推奨用量検討期の 4mg BID 群で 6/6 例 (100%)、推奨用量検討期の 6mg BID 群で 6/6 例 (100%)、症例拡大期の 4mg BID 群で 16/16 例 (100%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 14.0)	例数 (%)					
	推奨用量検討期 4mg BID 群 6 例		6mg BID 群 6 例		症例拡大期 4mg BID 群 16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	16 (100)	16 (100)
血液及びリンパ系障害						
貧血	4 (66.7)	0	4 (66.7)	0	13 (81.3)	3 (18.8)
白血球減少症	6 (100)	1 (16.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	15 (93.8)	10 (62.5)
リンパ球減少症	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	10 (62.5)	1 (6.3)
好中球減少症	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	15 (93.8)	15 (93.8)
血小板減少症	6 (100)	1 (16.7)	4 (66.7)	0	16 (100)	5 (31.3)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0	7 (43.8)	0
胃腸障害						
便秘	5 (83.3)	0	4 (66.7)	0	12 (75.0)	0
下痢	6 (100)	1 (16.7)	4 (66.7)	0	12 (75.0)	0
悪心	5 (83.3)	0	6 (100)	0	13 (81.3)	1 (6.3)
口内炎	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	7 (43.8)	0
嘔吐	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	8 (50.0)	1 (6.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	5 (83.3)	0	5 (83.3)	0	10 (62.5)	0
肝胆道系障害						
高ビリルビン血症	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	7 (43.8)	0
臨床検査						
ALT 増加	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0	8 (50.0)	0
AST 増加	4 (66.7)	0	6 (100)	0	5 (31.3)	0
血中 TSH 増加	3 (50.0)	0	0	0	5 (31.3)	0
尿中血陽性	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	5 (31.3)	0
体重減少	3 (50.0)	0	5 (83.3)	0	8 (50.0)	1 (6.3)
代謝及び栄養障害						
高コレステロール血症	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0	8 (50.0)	0
低アルブミン血症	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0	10 (62.5)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA Ver. 14.0)	例数 (%)					
	推奨用量検討期 4mg BID 群 6 例		6mg BID 群 6 例		症例拡大期 4mg BID 群 16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	0	13 (81.3)	0
食欲減退	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	0	13 (81.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	5 (83.3)	0	5 (83.3)	0	16 (100)	0
筋肉痛	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0	11 (68.8)	0
神経系障害						
味覚異常	0	0	0	0	8 (50.0)	0
頭痛	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	8 (50.0)	0
末梢性感觉ニューロパシー	6 (100)	0	5 (83.3)	0	15 (93.8)	1 (6.3)
腎及び尿路障害						
タンパク尿	6 (100)	0	3 (50.0)	0	11 (68.8)	2 (12.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
鼻出血	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	12 (75.0)	0
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	6 (100)	0	5 (83.3)	0	15 (93.8)	0
発疹	4 (66.7)	0	5 (83.3)	0	12 (75.0)	0
血管障害						
高血圧	5 (83.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (68.8)	6 (37.5)

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、TSH : 甲状腺刺激ホルモン

重篤な有害事象は、推奨用量検討期の 4mg BID 群で 3/6 例 (50.0%)、推奨用量検討期の 6mg BID 群で 2/6 例 (33.3%)、症例拡大期の 4mg BID 群で 6/16 例 (37.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、推奨用量検討期の 4mg BID 群で肺炎、腎孟腎炎、食欲減退及び癌性リンパ管症各 1 例 (16.7%)、推奨用量検討期の 6mg BID 群で肺炎、創傷、失神及び血腫各 1 例 (16.7%)、症例拡大期の 4mg BID 群で発熱性好中球減少症 2 例 (12.5%)、血小板減少症、腹痛、嘔吐、腫瘍崩壊症候群、髄膜転移及び血栓症各 1 例 (6.3%) であった。このうち、推奨用量検討期の 4mg BID 群の肺炎、腎孟腎炎及び食欲減退各 1 例、推奨用量検討期の 6mg BID 群の肺炎及び失神各 1 例、症例拡大期の 4mg BID 群の発熱性好中球減少症 2 例、血小板減少症、腹痛、嘔吐及び血栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかつた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、推奨用量検討期の 4mg BID 群で 0/6 例 (0%)、推奨用量検討期の 6mg BID 群で 1/6 例 (16.7%)、症例拡大期の 4mg BID 群で 2/16 例 (12.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、推奨用量検討期の 6mg BID 群で悪心、疲労、脱水及び食欲減退各 1 例 (16.7%)、症例拡大期の 4mg BID 群で肛門膿瘍、神経因性膀胱及びタンパク尿各 1 例 (6.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかつた。

(17) 海外第 I 相試験 (E7080-A001-102 試験)

1) スケジュール 1 (1 週間連続投与 1 週間休薬)

有害事象は 0.1mg BID 群で 3/3 例 (100%)、0.2mg BID 群で 2/3 例 (66.7%)、0.4mg BID 群で 3/3 例 (100%)、0.8mg BID 群で 3/3 例 (100%)、1.6mg BID 群で 3/3 例 (100%)、3.2mg BID 群で 3/3 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.1mg BID 群で 3/3 例 (100%)、0.2mg BID 群で 0/3 例 (0%)、0.4mg BID 群で 1/3 例 (33.3%)、0.8mg BID 群で 3/3 例 (100%)、1.6mg BID 群で 3/3 例 (100%)、3.2mg BID 群で 3/3 例 (100%) に認められた。

重篤な有害事象は、0.1mg BID 群で 1/3 例 (33.3%)、0.2mg BID 群で 1/3 例 (33.3%)、0.4mg BID 群で 1/3 例 (33.3%)、0.8mg BID 群で 2/3 例 (66.7%)、1.6mg BID 群で 0/3 例 (0%)、3.2mg BID 群で 2/3 例 (66.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、3.2mg BID 群で呼吸困難 2 例 (66.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.1mg BID 群で 1/3 例 (33.3%)、0.2mg BID 群で 0/3 例 (0%)、0.4mg BID 群で 0/3 例 (0%)、0.8mg BID 群で 2/3 例 (66.7%)、1.6mg BID 群で 1/3 例 (33.3%)、3.2mg BID 群で 0/3 例 (0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.1mg BID 群で血栓性血小板減少性紫斑病 1 例 (33.3%)、0.8mg BID 群でうつ血性心不全、虚血性心筋症、肺高血圧症及び食道静脈瘤出血各 1 例 (33.3%)、1.6mg BID 群で血中クレアチニン増加 1 例 (33.3%) であった。このうち、0.1mg BID の血栓性血小板減少性紫斑病 1 例、0.8mg BID 群のうつ血性心不全、虚血性心筋症及び肺高血圧症各 1 例、1.6mg BID 群の血中クレアチニン増加 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) スケジュール 2 (連続投与)

有害事象は 3.2mg BID 群で 3/3 例 (100%)、5mg BID 群で 7/7 例 (100%)、8mg BID 群で 16/16 例 (100%)、12mg BID 群で 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3.2mg BID 群で 2/3 例 (66.7%)、5mg BID 群で 6/7 例 (85.7%)、8mg BID 群で 14/16 例 (87.5%)、12mg BID 群で 7/7 例 (100%) に認められた。

重篤な有害事象は、3.2mg BID 群で 2/3 例 (66.7%)、5mg BID 群で 1/7 例 (14.3%)、8mg BID 群で 9/16 例 (56.3%)、12mg BID 群で 2/7 例 (28.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、8mg BID 群で小腸閉塞 2 例 (12.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3.2mg BID 群で 0/3 例 (0%)、5mg BID 群で 0/7 例 (0%)、8mg BID 群で 6/16 例 (37.5%)、12mg BID 群で 2/7 例 (28.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、8mg BID 群で疲労 2 例 (12.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

3) 拡張悪性黒色腫コホート (連続投与)

有害事象は 26/26 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 26/26 例 (100%) に認められた。

重篤な有害事象は、14/26 例 (53.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、脱水 5 例 (19.2%)、病勢進行及び腎不全各 4 例 (15.4%)、下痢 3 例 (11.5%)、心肺不全、錯乱状態、便秘及び恶心各 2 例 (7.7%) であった。このうち、下痢 3 例 (11.5%)、脱水及び恶心各 2 例 (7.7%)、錯乱状態 1 例 (3.8%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/26 例 (11.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、中枢神経系転移、全身健康状態低下及び悪性新生物進行各 1 例 (3.8%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

4) 悪性黒色腫併用コホート (連続投与)

有害事象はレベル 1 (本薬 20mg + TMZ 100mg/m² 群) で 6/6 例 (100%)、レベル 2 (本薬 24mg + TMZ 100mg/m² 群) で 4/4 例 (100%)、レベル 3 (本薬 24mg + TMZ 150mg/m² 群) で 22/22 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はレベル 1 で 6/6 例 (100%)、レベル 2 で 4/4 例 (100%)、レベル 3 で 20/22 例 (90.9%) に認められた。

重篤な有害事象は、レベル 1 で 4/6 例 (66.7%)、レベル 2 で 1/4 例 (25.0%)、レベル 3 で 10/22 例 (45.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、レベル 1 で錯乱状態 2 例 (33.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、レベル1で1/6例（16.7%）、レベル2で0/4例（0%）、レベル3で0/22例（0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、レベル1で活動状態低下及び全身健康状態低下各1例（16.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

（18）海外第Ib/II相試験（E7080-701試験）

有害事象はコホート1A（本薬16mg〔Day1～21〕+CBDCA+GEM）で2/2例（100%）、コホート1B（本薬16mg〔Day2～21〕+CBDCA+GEM）で3/3例（100%）、コホート1C（本薬8mg〔Day2～21〕+CBDCA+GEM）で2/2例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート1Aで2/2例（100%）、コホート1Bで2/3例（66.7%）、コホート1Cで2/2例（100%）に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1Aで1/2例（50.0%）、コホート1Bで2/3例（66.7%）、コホート1Cで1/2例（50.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1Aで血小板数減少1例（50.0%）、コホート1Bで血小板減少症及びタンパク尿各1例（33.3%）、コホート1Cで頻尿1例（50.0%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

（19）海外第Ib/II相試験（E7080-702試験）

1) 第Ib相

有害事象はコホート1（本薬16mg+DTIC）で3/3例（100%）、コホート2（本薬20mg+DTIC）で7/7例（100%）、コホート3（本薬22mg+DTIC）で6/6例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート1で3/3例（100%）、コホート2で7/7例（100%）、コホート3で6/6例（100%）に、DTICとの因果関係が否定できない有害事象はコホート1で3/3例（100%）、コホート2で6/7例（85.7%）、コホート3で5/6例（83.3%）に認められた。

重篤な有害事象は、コホート1で2/3例（66.7%）、コホート2で4/7例（57.1%）、コホート3で2/6例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート1でうつ血性心不全、イレウス、無力症、疲労、白血球数増加及び脱水各1例（33.3%）、コホート2で嘔吐、胸痛、背部痛、肺塞栓症及び高血圧各1例（14.3%）、コホート3で発熱性好中球減少症、血小板減少症、腹痛及び背部痛各1例（16.7%）であった。このうち、コホート2の嘔吐、肺塞栓症及び高血圧各1例、コホート3の発熱性好中球減少症及び血小板減少症各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1で0/3例（0%）、コホート2で0/7例（0%）、コホート3で1/6例（16.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート3で発熱性好中球減少症及び血小板減少症各1例（16.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 第II相

有害事象は本薬とDTIC併用群で40/42例（95.2%）、DTIC単独群で31/39例（79.5%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬とDTIC併用群で35/42例（83.3%）、DTICとの因果関係が否定できない有害事象は本薬とDTIC併用群で30/42例（71.4%）、DTIC単独群で26/39例（66.7%）に認められた。

重篤な有害事象は、本薬とDTIC併用群で16/42例（38.1%）、DTIC単独群で1/39例（2.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬とDTIC併用群で白血球減少症、好中球減少症、赤血球増加症、血小板減少症、心筋梗塞、腹痛、下痢、腸管穿孔、膿瘍、丹毒、カンジダ性間擦疹、肺炎、術後創感染、高血糖、てんかん、部分発作、血尿、乳房腫脹、咳嗽、気胸、身体障害者及び低血圧各1例（2.4%）、DTIC単独群で発熱1例（2.6%）であった。こ

のうち、本薬とDTIC併用群の赤血球増加症、心筋梗塞、腹痛、下痢、膿瘍及び血尿の各1例、DTIC単独群の発熱1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(20) 海外第II相試験（E7080-G000-203 試験）

有害事象はコホート1（ベバシズマブによる治療歴のないWHO分類Grade IVの再発悪性神経膠腫（以下、「GBM」）患者）で40/42例（95.2%）、コホート2（ベバシズマブによる治療歴のないWHO分類Grade IIIの再発GBM患者）で39/39例（100%）、コホート3（ベバシズマブによる治療後に増悪した再発GBM患者）で32/32例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート1で39/42例（92.9%）、コホート2で39/39例（100%）、コホート3で28/32例（87.5%）に認められた。

重篤な有害事象は、コホート1で22/42例（52.4%）、コホート2で12/39例（30.8%）、コホート3で15/32例（46.9%）に認められた。各群において2例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート1で痙攣5例（11.9%）、全身健康状態低下、嘔吐、脳血管発作及び甲状腺機能低下症各2例（4.8%）、コホート2で頭痛及び疲労各2例（5.1%）、コホート3で痙攣2例（6.3%）であった。このうち、コホート1の脳血管発作及び甲状腺機能低下症各2例、コホート2の疲労2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1で14/42例（33.3%）、コホート2で15/39例（38.5%）、コホート3で12/32例（37.5%）に認められた。各群において2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1で疲労及び脳血管発作各2例（4.8%）、コホート2で疲労5例（12.8%）、ALT増加、高血圧及び筋力低下各2例（5.1%）であった。このうち、コホート1の疲労及び脳血管発作各2例、コホート2の疲労5例、ALT増加及び高血圧各2例、筋力低下1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(21) 海外第II相試験（E7080-G000-204 試験）

有害事象は126/133例（94.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は116/133例（87.2%）に認められた。

重篤な有害事象は、64/133例（48.1%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、腹痛7例（5.3%）、無力症、脱水、高血圧及び急性腎不全各6例（4.5%）、肺塞栓症及び嘔吐各5例（3.8%）、下痢及び低血圧各4例（3.0%）、女性生殖器瘻、全身健康状態低下、精神状態変化及び恶心各3例（2.3%）、大腸炎、便秘、呼吸困難、低カリシウム血症、低カリウム血症、腸閉塞、胸水、肋骨骨折、小腸閉塞及び尿路感染各2例（1.5%）であった。このうち、高血圧6例、無力症5例、腹痛、脱水及び肺塞栓症各4例、下痢、恶心及び嘔吐各3例、大腸炎及び急性腎不全各2例、女性生殖器瘻、全身健康状態低下、低血圧、精神状態変化及び尿路感染各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、39/133例（29.3%）に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、高血圧6例（4.5%）、無力症4例（3.0%）、低カリウム血症、肺塞栓症及び嘔吐各3例（2.3%）、疲労、女性生殖器瘻、全身健康状態低下及び精神状態変化各2例（1.5%）であった。このうち、高血圧6例、無力症及び肺塞栓症各3例、疲労及び嘔吐各2例、全身健康状態低下、低カリウム血症及び精神状態変化各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(22) 海外第II相試験（E7080-G000-206 試験）

有害事象はコホート1（v-rafマウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログB1（以下、「BRAF」）V600E変異のない悪性黒色腫患者）で93/93例（100%）、コホート2（BRAF V600E変異のある悪性黒色腫患者群）で89/89例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート1で91/93例（97.8%）、コホート2で80/89例（89.9%）に認められた。

重篤な有害事象は、コホート 1 で 41/93 例（44.1%）、コホート 2 で 37/89 例（41.6%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で高血圧 5 例（5.4%）、恶心、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 3 例（3.2%）、肺炎、精神状態変化、嘔吐、脳血管発作、低ナトリウム血症、膵炎及び発熱各 2 例（2.2%）、コホート 2 で恶心、腹痛及び疲労各 3 例（3.4%）、肺塞栓症、肺炎、全身健康状態低下、単径部痛及び転移部痛各 2 例（2.2%）であった。このうち、コホート 1 の高血圧 5 例、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 3 例、精神状態変化、恶心、低ナトリウム血症及び発熱各 2 例、脳血管発作、膵炎及び嘔吐各 1 例、コホート 2 の疲労 3 例、肺塞栓症、恶心、腹痛及び全身健康状態低下各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で 19/93 例（20.4%）、コホート 2 で 18/89 例（20.2%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で疲労 4 例（4.3%）、高血圧及び低ナトリウム血症各 2 例（2.2%）、コホート 2 で疲労 4 例（4.5%）であった。このうち、コホート 1 の疲労 4 例、高血圧及び低ナトリウム血症各 2 例、コホート 2 の疲労 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の根治切除不能な甲状腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1、2 及び 3、Rearranged During Transfection がん原遺伝子（RET）、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1、2、3 及び 4、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR α ）、幹細胞因子受容体（KIT）等のキナーゼに対して阻害作用を有する新有効成分含有医薬品であり、根治切除不能な甲状腺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また機関は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 27 年 1 月 8 日

I. 申請品目

[販売名]	レンビマカプセル 4mg、同カプセル 10mg
[一般名]	レンバチニブメシル酸塩
[申請者名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

機構は、審査報告（1）の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、放射性ヨード製剤による治療（以下、「RAI」）抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺分化癌（以下、「DTC」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（E7080-G000-303 試験、以下、「303 試験」）において、レンバチニブメシル酸塩（以下、「本薬」）の投与により、プラセボ投与と比較して、主要評価項目とされた中央画像判定機関による無増悪生存期間について優越性が示されたこと等から、当該患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

（2）安全性について

機構は、審査報告（1）の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬の使用に際しては、高血圧/高血圧クリーゼ、感染症、腎障害、出血関連事象、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血液毒性、肝障害、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、血栓塞栓症、消化管穿孔及び消化管瘻、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延並びに血中甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）増加に注意が必要であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

（3）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、RAI 抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する DTC 患者において使用される薬剤として位置付けられること、並びに局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺髓様癌及び甲状腺未分化癌患者においても治療選択肢の一つとして位置付けられると考えられたことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な甲状腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 放射性ヨウ素による治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下の旨を設定した上で、本薬の用法・用量を、申請どおり「通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することは可能であると判断した。

- 有害事象が発現した場合の本薬の減量、休薬、中止基準について
- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していないこと。
- 重度の肝機能障害患者では、本薬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すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された根治切除不能な甲状腺癌患者全例を対象とし、目標症例数100例、観察期間2年の全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、303試験における有害事象の発現状況に基づき、高血圧、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、タンパク尿、腎障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群を設定することを計画している。

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を全例調査方式で実施する必要があると判断した。

また、機構は、以下のように判断した。

- 重点調査項目について、申請者が設定した項目に加えて、本薬投与時に注意を要する有害事象である感染症、出血関連事象、血液毒性、肝障害、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、消化管穿孔及び消化管瘻、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延並びに血中TSH増加を設定する必要がある。
- 観察期間について、臨床試験における重点調査項目に設定された各事象の発現時期等に基づいて設定する必要がある。
- 目標症例数について、一定期間内での本薬の投与対象となる推定患者数を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して既承認のソラフェニブトシリ酸塩（以下、「ソラフェニブ」）と本薬との臨床的位置付けは明確ではない。一方で、甲状腺癌は希少疾病であり、比較臨床試験を実施することは容易ではないことから、製造販売後調査において、ソラフェニブによる治療歴の有無に関する情報も収集し、本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、可能な限り情報収集すべきと考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本調査計画の再検討を指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の登録期間を、12 カ月とする。本調査においては、一定の期間に本薬が投与された全例を対象とすることから、本薬の投与対象となる根治切除不能な甲状腺癌患者 400 例が収集される見込みである。
- 重点調査項目として、高血圧、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、タンパク尿、腎障害及び手足・足底発赤知覚不全症候群に加えて、感染症、出血関連事象、血液毒性、肝障害、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、消化管穿孔及び消化管瘻、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延並びに血中 TSH 増加を設定する。
- 観察期間は、303 試験における重点調査項目の発現時期を考慮して、12 カ月と設定する。
- 本調査において、ソラフェニブによる治療歴に関する情報を収集し、治療歴の有無別に、本薬の有効性及び安全性に関する情報を集計可能な計画とする。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を了承した。ただし、本調査の解析結果を踏まえて、解析対象症例数の追加等、調査計画の変更の要否を検討する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">• 高血圧• 腎障害• 出血• 動脈血栓塞栓症• 静脈血栓塞栓症• 肝障害• 消化管穿孔及び消化管瘻• 可逆性後白質脳症症候群• 心障害• 手足症候群• 低カルシウム血症• 血液毒性• 感染症• 創傷治癒遅延	設定なし	設定なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">• 使用実態下における有効性		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 製造販売後調査（全例調査、計画の骨子 案は下表参照） 製造販売後臨床試験（303 試験及び E7080-J081-208 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド） の作成と提供

製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	根治切除不能な甲状腺癌患者
観察期間	12 カ月
予定症例数	400 例
主な調査項目	<p>重点調査項目：高血圧、感染症、腎障害、出血関連事象、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血液毒性、肝障害、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、血栓塞栓症、消化管穿孔及び消化管瘻、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延並びに血中 TSH 増加</p> <p>上記以外の主な調査項目：患者背景（病理組織型、RAI 難治性/抵抗性の有無、ソラフェニブによる治療歴の有無、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬剤及び併用療法、有害事象、有効性等</p>

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与開始に係る手順の不遵守、治験薬の休薬に係る規定の不遵守、臨床検査値異常に係る治験依頼者への報告に係る規定の不遵守等）
治験依頼者
- 治験実施計画書からの逸脱（臨床検査値異常に係る治験依頼者への報告に係る規定の不遵守）に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、效能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 根治切除不能な甲状腺癌
- [用法・用量] 通常、成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- [承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- [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。
- [禁忌] 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- [効能・効果に関する使用上の注意] 1. 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- [用法・用量に関する使用上の注意] 1. 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、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20mg、14mg、10mg、8mg又は4mgに減量すること。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
高血圧	収縮期血圧 140mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧 160mmHg 以上又は拡張期血圧 100mmHg 以上のとき	収縮期血圧 150mmHg 以下及び拡張期血圧 95mmHg 以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
その他の副作用	忍容性がない Grade 2 又は Grade 3 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする)	本剤の投与を中止する。

Grade は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version4.0 に準じる。

2. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3. 重度の肝機能障害患者では、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すること。