レンビマカプセル 4 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエーザイ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

レンバチニブメシル酸塩（以下，本薬）はエーザイ筑波研究所で創製されたマルチキナーゼ阻害剤である。血管内皮増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR1～3）及び Rearranged during transfection がん原遺伝子（RET）に対し，阻害定数（K_i）約 1 nmol/L の強力な阻害活性を示すほか，線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR1～4），血小板由来増殖因子（PDGF）受容体（PDGFR）の一つである PDGFRα，及び幹細胞因子受容体（KIT）に対しても強力な阻害活性を示す。標的キナーゼ（VEGFR2，FGFR1）と本薬との複合体の X 線結晶構造解析等から，本薬はソラフェニブを含む既存のマルチキナーゼ阻害剤とは異なる結合様式によりキナーゼ阻害作用を発揮することが示されている。

VEGFR は，血管内皮細胞等で発現し，VEGF により惹起される VEGFR シグナルは生理的あるいは腫瘍組織等における病的な血管新生及びリンパ管新生に重要な役割を担っている（Ferrara N, et al., 2003; Ellis LM and Hicklin DJ, 2008; Hattori K, et al., 2002; Laakkonen P, et al., 2007; Tammela T and Alitalo K, 2010）。血管内皮細胞は FGFR も発現しており，がん細胞等から産生される FGF により惹起される FGFR シグナルは VEGFR シグナルと協働して腫瘍血管新生に関与している（Cross MJ and Claesson-Welsh L, 2001; Lieu C, et al., 2011; Murakami M, et al., 2011; Limaverde-Sousa G, et al., 2014）。FGFR，PDGFRα，RET 及び KIT はそれぞれ腫瘍血管新生，腫瘍増殖，あるいはその両者への関与が知られており（Turner N and Grose R, 2010; Matsui J, et al., 2004; Hirota S, et al., 1998; Williams D, 2002; Kondo T, et al., 2006; Phay JE and Shah MH, 2010; Gild ML, et al., 2011; Hirota S, et al., 2003; Oseini AM and Roberts LR, 2009），これらの受容体チロシンキナーゼを同時に阻害することは効果的な抗がん療法となる可能性がある。

肝細胞癌は腫瘍血管網が発達した典型的な多血性腫瘍（Finn RS and Zhu AX, 2009）であることから，VEGFR シグナルを標的とする血管新生阻害療法が注目され（Zhu AX, et al., 2011），ソラフェニブが承認されている。肝細胞癌の悪性形質には FGFR シグナルも関与しているとの報告があり（Huang X, et al., 2006; Gu Q, et al., 2015; Lee HJ, et al., 2015; Repana D and Ross P, 2015），VEGFR シグナル及び FGFR シグナル等を標的とする本薬は肝細胞癌に対する有効な治療法を提供できると期待される。

本薬は国内で 2015 年 3 月に根治切除不能な甲状腺癌の効能・効果で承認され，世界 50 ヵ国以上において甲状腺癌患者に対する治療薬として承認されている。また，米国及び欧州をはじめとする世界 30 ヵ国以上で腎細胞癌患者に対する治療薬として承認されている（2017 年 4 月時点）。

本申請は，本薬の医薬品製造販売承認事項に効能・効果として「切除不能な肝細胞癌」を追加するため，及び当該適応症に対する用法・用量を追加するための承認事項一部変更承認申請である。

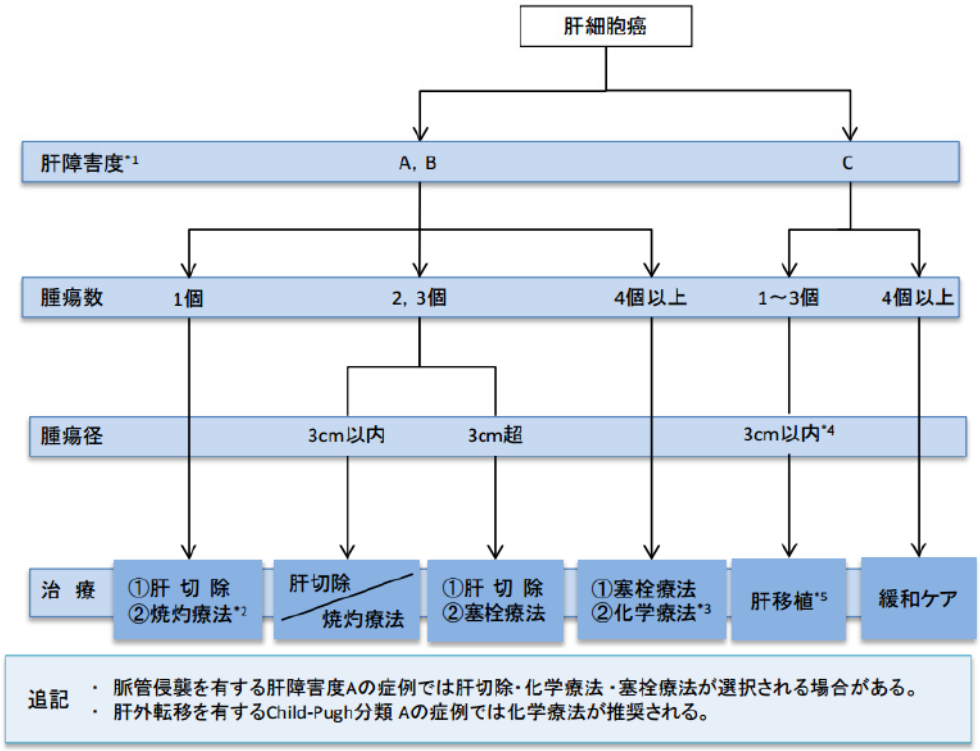
1.5.2 肝細胞癌の現状及び治療

原発性肝癌は肝細胞癌と肝内胆管癌に大別され，国内では肝細胞癌が 90%以上を占めている。最近の調査報告によると，国内の肝細胞癌の患者数は約 42,000 人（厚生労働省，2015），年間の死亡者数は約 26,000 人と報告されている（厚生労働省，2015）。

肝細胞癌は，主として B 型又は C 型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎及び肝硬変に強く関連しており，B 型及び C 型肝炎ウイルスのいずれかの保因者は最もリスクが高いといえる（El-Serag HB, et al., 2011）。国内では欧米と同様に C 型肝炎由来の肝細胞癌が多いが，中国や韓国を始めとするアジア地域では B 型肝炎由来の肝細胞癌が多い（EASL-EORTC, 2012）。その他の危険因子としては，男性，高齢，アルコール摂取，alpha-fetoprotein（AFP）高値，血小板数低値が挙げられる（日本肝臓学会，2015）。肝細胞癌による自覚症状はほとんど無いが，慢性肝炎や肝硬変による食欲不振，消化器症状，黄疸及び浮腫などの症状を伴う場合がある。

肝細胞癌に対する治療は主として外科切除，焼灼療法（ラジオ波焼灼等），塞栓療法（肝動脈化学塞栓療法［TACE］等），化学療法及び肝移植等の中から選択される。国内では，エビデンスに基づく標準的な治療アルゴリズムとして，肝癌診療ガイドラインの治療アルゴリズムが用いられる（図 1.5.2-1）（日本肝臓学会，2013）。肝障害度又は Child-Pugh A, B の患者において腫瘍数，腫瘍径を鑑みて限局と考えられる場合，根治治療として外科切除又は焼灼療法が選択される。これらの根治治療の対象とならない場合，塞栓療法の一つである TACE が主に選択されるが，TACE 不応例／不適格例の場合，Child-Pugh A の患者にはソラフェニブの投与が推奨される。肝障害度又は Child-Pugh C の患者には腫瘍数，腫瘍径を鑑みて肝移植又は緩和ケアを検討する。欧米では Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）分類（図 1.5.2-2）に基づく治療方針が推奨されている（EASL-EORTC, 2012; Bruix J, et al., 2011）。その治療方針は日本と概ね同じであり，Child-Pugh A, B の患者に対しては全身状態，肝内腫瘍数及び腫瘍径に応じて外科切除，肝移植又はラジオ波焼灼療法等の根治治療を行う。根治治療の対象とならない場合，BCLC 分類の stagc B の患者（肝内多発例）には TACE を行う。stagc B の TACE 不応又は stagc C（門脈侵襲例，リンパ節転移例，遠隔転移例，全身状態が不良な例）の場合，Child-Pugh A の患者にはソラフェニブの投与が推奨されている。ソラフェニブの投与対象は日本と概ね同じである。なお，アジアにおける治療方針も日本，欧米と概ね同様である（Omata M, et al., 2010）。

切除不能な肝細胞癌に対する薬物治療は限られており，2017 年 5 月現在，ソラフェニブ以外に標準的な全身化学療法は国内に存在しない。また，ソラフェニブの無増悪期間（TTP）の中央値は 2.8～5.5 ヵ月と半年に満たず，全生存期間（OS）の中央値は 6.5～10.7 ヵ月と半年～1 年程度であることが報告されており（Cheng AL, et al., 2009；Llovet JM, et al., 2008），ソラフェニブによる治療を行った場合でもその予後は不良である。また，ソラフェニブはプラセボと比較して quality of life を考慮した臨床症状悪化までの期間が短い傾向にあったことが報告されている（Llovet JM, et al., 2008）。ソラフェニブは重度の手掌・足底発赤知覚不全症候群等の副作用により，治療の中断を余儀なくされる場合も多い。以上より，肝細胞癌に対する薬物治療のニーズは満たされておらず，新たな薬剤の開発が求められている。



（注）*1：内科的治療を考慮する時はChild-Pugh分類の使用も可
*2：腫瘍径3cm以内では選択可
*3：経口投与や肝動注などがある
*4：腫瘍が1個では5cm以内
*5：患者年齢は65歳以下

図 1.5.2-1 肝細胞癌治療アルゴリズム

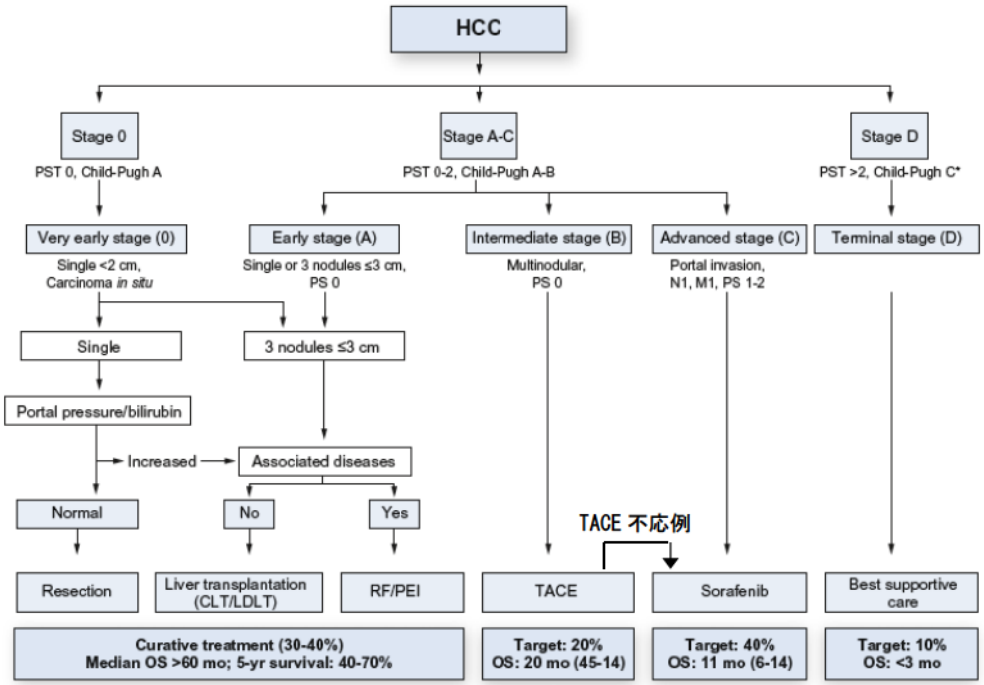


図 1.5.2-2 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)分類（一部改変）

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 肝細胞癌に対する開発の経緯（非臨床試験）

本薬の非臨床薬理試験，薬物動態試験，毒性試験は，それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月，20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月，20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月の期間に実施された試験をもって，根治切除不能な甲状腺癌の効能・効果での医薬品製造販売承認申請（初回申請）を行った。肝細胞癌に対する開発にあたっては，非臨床薬理試験について 20[redacted] 年 [redacted] 月以降新たに肝細胞癌に対する薬理試験及び固形がん一般に対する作用機序に関する試験を実施した。本承認申請の非臨床パッケージにはこれらの新たな試験の他，初回申請時に提出済みの肝細胞癌に対する薬理試験 2 報（20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）を含めた。非臨床薬理試験の開発経緯を図 1.5.3-1 に示した。

試験の種類／内容	[redacted]
初回申請に用いた薬理試験 （内，肝細胞癌に対する試験） 新たに実施した薬理試験	

←――→：試験期間，図中の数字は月を示す。

図 1.5.3-1　開発の経緯図：非臨床薬理試験

1.5.3.1.1 薬理試験

In vitro 試験として，本薬のキナーゼ阻害様式について VEGFR2 と本薬の複合体の X 線結晶構造解析に加え，新たに FGFR1 と本薬の複合体の X 線結晶構造解析を行った。細胞レベルの試験としてヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた in vitro 血管新生モデルにおいて，VEGF によって誘導される血管様管腔構造の形成に対する阻害作用に加え，FGF によって誘導される血管様管腔構造の形成に対する阻害作用を評価した。またヒト肝細胞癌細胞株の FGFR シグナル及び FGFR シグナル依存性細胞増殖に対する阻害作用を評価した。

In vivo 試験として，本薬（経口投与）の腫瘍増殖抑制作用を，ヒト肝細胞癌細胞株，及び肝細胞癌患者の腫瘍組織片の無胸腺マウス皮下移植モデルを用いて評価した。いくつかの移植モデルにおいてはソラフェニブの腫瘍増殖抑制作用も同時に比較検討した。また本薬の血管新生抑制作用に関して腫瘍内の血管密度の低下を測定した。免疫応答性マウスを用いたマウス肝細胞癌同種皮下移植モデルにおいて，本薬の腫瘍免疫促進作用を検討した。

1.5.3.2 肝細胞癌に対する開発の経緯（臨床試験）

本承認申請における臨床試験一覧を表 1.5.3-1 に，臨床開発経緯を図 1.5.3-2 に示した。

本薬は主に肝臓で代謝されるため，肝炎・肝硬変等により肝機能が低下している患者が多い肝細胞癌は，他の固形がんとは最大耐量（MTD）が異なる可能性が考えられた。そのため切除不能な肝細胞癌を対象とした第 1/2 相試験（国際共同 202 試験）を 2009 年 7 月より開始した。本試験の第 1 相パートは日本で実施し，Child-Pugh スコア 5～6 及び 7～8 のそれぞれに対する MTD が決定された。第 2 相パートは Child-Pugh スコア 5～6 の肝細胞癌患者を対象として日本及び韓国で実施し，本薬の有効性が示された。さらに，本試験における本薬の中止・減量状況，

ベースライン時の体重，及び薬物動態パラメータに関する解析結果を基に，第 3 相試験（国際共同 304 試験）では被験者の体重に応じて本薬の開始用量を決定することとした。

国際共同 202 試験の結果を踏まえ，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談を 20[redacted] 年[redacted] 月に実施した後，切除不能な肝細胞癌を対象とした国際共同 304 試験を日本，米国，欧州，アジア等で 2013 年 3 月に開始した。国際共同 304 試験の主要評価項目である OS において，本薬群はソラフェニブ群と比較して非劣性を統計学的に検証した。

表 1.5.3-1 臨床試験一覧

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	本薬の投与方法	被験者数	資料区分
第 1/2 相	国際共同 202 試験 [a]	第 1 相パート： 標準治療がない又は他に適切な治療法のない切除不能な肝細胞癌	第 1 相パート： MTD の決定，安全性及び薬物動態の評価	第 1 相パート： Child-Pugh スコア 5～6 [b]：12 又は 16 mg QD Child-Pugh スコア 7～8 [b]：8 又は 12 mg QD	20 [c]	評価
		第 2 相パート： 全身化学療法又は肝動注化学療法歴が 1 レジメン以内の切除不能な肝細胞癌	第 2 相パート： 有効性，安全性及び薬物動態の評価	第 2 相パート： 12 mg QD	46 [c]	
第 3 相	国際共同 304 試験 [d]	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌	有効性，安全性及び薬物動態の評価	体重 60 kg 以上：12 mg QD 体重 60 kg 未満：8 mg QD	954 [e]	評価

MTD：最大耐量，QD：1 日 1 回投与

a: 第 1 相パートは日本のみで実施。第 2 相パートは日本及び韓国で実施。

b: Child-Pugh スコア 5～6 は Child-Pugh A，Child-Pugh スコア 7～8 は Child-Pugh B。

c: 登録例数。

d: 日本，米国，欧州，アジア等が参加。

e: 無作為化例数。本薬群は 478 例。

試験名	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
国際共同 202 試験	7 ◀	―	―	―	―	―	― ▶ 8		
国際共同 304 試験					3 ◀	―	―	―	― ▶ 6[a]

◀―▶ 試験期間，図中の数字は月を示す。

a: [redacted]

図 1.5.3-2 開発の経緯図：臨床試験

1.5.3.2.1 国際共同 202 試験

本試験は，切除不能な肝細胞癌を対象とした，単一群，非盲検の第 1/2 相試験である。4 週間を 1 サイクルとして本薬を 1 日 1 回投与した。第 1 相パートでは，標準治療がない又は他に適切な治療法のない被験者を対象に Child-Pugh スコア別に MTD を検討した。初回投与量 12 mg から検討した結果，Child-Pugh スコア 5～6（Child-Pugh A）では 12 mg，Child-Pugh スコア 7～8（Child-Pugh B）では 8 mg が MTD となった。

第 2 相パートでは，全身化学療法又は肝動注化学療法歴が 1 レジメン以内の Child-Pugh A の被験者を対象に 1 日 1 回 12 mg が投与され，本薬の有効性が示された。発現した副作用は，休

薬・減量等で管理可能であった。

1.5.3.2.2 国際共同 304 試験

本試験は，全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌を対象とした，ソラフェニブ対照の無作為化，非盲検の非劣性第 3 相試験である。本試験では Child-Pugh A の被験者を対象として，本薬とソラフェニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした。本試験では 4 週間を 1 サイクルとして本薬又はソラフェニブを投与した。本薬群では開始用量として体重 60 kg 以上の被験者に本薬 12 mg を 1 日 1 回，体重 60 kg 未満の被験者に本薬 8 mg を 1 日 1 回投与した。ソラフェニブ群ではソラフェニブ 400 mg を 1 日 2 回投与した。

主要評価項目である OS において，本薬群はソラフェニブ群と比較して非劣性を統計学的に検証した。発現した副作用は，休薬・減量等で管理可能であった。

1.5.3.3 その他の癌腫に対する臨床開発

甲状腺癌，肝細胞癌以外の癌腫に関しても臨床開発が行われている。

1.5.4 対面助言

1.5.4.1 医薬品[redacted]相談

国際共同 304 試験の実施に際し，20[redacted] 年[redacted] 月に PMDA と医薬品[redacted]相談を実施し，以下の点について協議した。

(1)[redacted]の妥当性について

(2)[redacted]について

[redacted]

(3)[redacted]方法について

[redacted]

(4)[redacted]の妥当性について

PMDA より，[redacted]との見解を得た。その他の事項については PMDA と合意に至った。

1.5.5 まとめ

国際共同 202 試験の結果，本薬は肝細胞癌に対する有効性を示し，国際共同 304 試験では，有効性の主要評価項目である OS において，本薬群はソラフェニブ群と比較して非劣性を統計学的に検証した。発現した副作用は，休薬・減量等で管理可能であった。

以上より，本薬は肝細胞癌を適応とする承認申請に必要な試験成績が十分に得られていると判断し，以下の効能・効果及び用法・用量にて承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

効能・効果：切除不能な肝細胞癌
用法・用量：通常，成人には体重にあわせてレンバチニブとして 1 日 1 回次の投与量を経口投与する。体重 60 kg 以上の場合は 12 mg，体重 60 kg 未満の場合は 8 mg とする。なお，患者の状態により適宜減量する。

1.5.5.1 参考文献

Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases.Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53(3):1020-2.

Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10(1):25-34.

Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. Trends Pharmacol Sci. 2001;22(4):201-7.

Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. Nat Rev Cancer. 2008;8(8):579-91.

El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2011 22;365(12):1118-27.

European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56(4):908-43.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669-76.

Finn RS, Zhu AX. Targeting angiogenesis in hepatocellular carcinoma: focus on VEGF and bevacizumab. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9(4):503-9.

Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(10):617-24.

Gu Q, Zhang B, Sun H, Xu Q, Tan Y, Wang G, et al. Genomic characterization of a large panel of patient-derived hepatocellular carcinoma xenograft tumor models for preclinical development. Oncotarget. 2015;6(24):20160-76.

Hattori K, Heissig B, Wu Y, Dias S, Tejada R, Ferris B, et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1 (+) stem cells from bone-marrow microenvironment. Nat Med. 2002;8(8):841-9.

Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998;279(5350):577-80.

Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. Gastroenterology. 2003;125(3):660-7.

Huang X, Yu C, Jin C, Kobayashi M, Bowles CA, Wang F, et al. Ectopic activity of fibroblast growth factor receptor 1 in hepatocytes accelerates hepatocarcinogenesis by driving proliferation and vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. Cancer Res. 2006;66(3):1481-90.

Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer. 2006;6(4):292-306.

Laakkonen P, Waltari M, Holopainen T, Takahashi T, Pytowski B, Steiner P, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 is involved in tumor angiogenesis and growth. Cancer Res. 2007;67(2):593-9.

Lee HJ, Kang HJ, Kim KM, Yu ES, Kim KH, Kim SM, et al. Fibroblast growth factor receptor isotype expression and its association with overall survival in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol. 2015;21(1):60-70.

Lieu C, Heymach J, Overman M, Tran H, Kopetz S. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis. Clin Cancer Res. 2011;17(19):6130-9.

Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG. Antiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents. Cancer Treat Rev. 2014;40(4):548-57.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. ; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008 24;359(4):378-90.

Matsui J, Wakabayashi T, Asada M, Yoshimatsu K, Okada M. Stem cell factor/c-kit signaling promotes the survival, migration, and capillary tube formation of human umbilical vein endothelial cells. J Biol Chem. 2004;279(18):18600-7.

Murakami M, Nguyen LT, Hatanaka K, Schachterle W, Chen PY, Zhuang ZW, et al. FGF-dependent regulation of VEGF receptor 2 expression in mice. J Clin Invest. 2011;121(7):2668-78.

Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. Hepatol Int. 2010 18;4(2):439-74.

Oseini AM, Roberts LR. PDGFRα: a new therapeutic target in the treatment of hepatocellular carcinoma? Expert Opin Ther Targets. 2009;13(4):443-54.

Phay JE, Shah MH. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(24):5936-41.

Repana D, Ross P. Targeting FGF19/FGFR4 pathway: A novel therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma. Diseases. 2015;3:294-305.

Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. Cell. 2010;140(4):460-76.

Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10(2):116-29.

Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. Nat Rev Cancer. 2002;2(7):543-9.

Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. Nat Rev Clin Oncol. 2011 May;8(5):292-301.

日本肝臓学会編. 肝癌診療ガイドライン 2013 年版. 東京: 金原出版株式会社. 2013.

日本肝臓学会編. 肝癌診療マニュアル第 3 版. 東京: 医学書院. 2015.

厚生労働省. 平成 26 年患者調査. 2015.

厚生労働省. 平成 26 年人口動態調査. 2015.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

2017 年 11 月現在，レンバチニブメシル酸塩は甲状腺癌の治療薬として世界 50 ヵ国以上で承認・販売されている。また，腎細胞癌の治療薬として，米国及び欧州をはじめとする世界 40 ヵ国以上で承認・販売されている。

表 1.6-1 に主要国の承認・許可状況を示した。

2017 年 11 月現在，肝細胞癌に対する効能・効果で本剤の承認を取得している国はない。

表 1.6-1　主要国の承認・許可状況（2017 年 11 月現在）

国名	販売名	剤型・含量	承認年月日	承認効能・効果	承認用法・用量
米国	LENVIMA	カプセル剤 4 mg, 10 mg	2015年 2月13日	LENVIMAは，進行性の局所再発又は転移性で放射性ヨード治療抵抗性の分化型甲状腺癌患者の治療を適応とする。	LENVIMAの推奨用量は24 mg（10 mgを2カプセル，4 mgを1カプセル）であり，1日1回経口投与する。
			2016年 5月13日	LENVIMAは，血管新生阻害薬の前治療を有する進行性腎細胞癌患者のエベロリムスとの併用治療を適応とする。	5 mgのエベロリムスと併用する際のLENVIMAの推奨用量は18 mg（10 mgを1カプセル，4 mgを2カプセル）であり，1日1回経口投与する。
欧州	LENVIMA 4 mg hard capsules LENVIMA 10 mg hard capsules	硬カプセル剤 （レンバチニブとして4 mg） 硬カプセル剤 （レンバチニブとして10 mg）	2015年 5月28日	LENVIMAは，進行性の局所進行又は転移性の放射性ヨウ素抵抗性である成人の甲状腺分化癌患者（乳頭癌，濾胞癌，Hürthle細胞型）の治療を適応とする。	レンバチニブの推奨用量は1日1回24 mgである。なお，必要に応じて用量/毒性管理計画に従い用量を調節する。
	Kisplyx 4 mg hard capsules Kisplyx 10 mg hard capsules	硬カプセル剤 （レンバチニブとして4 mg） 硬カプセル剤 （レンバチニブとして10 mg）	2016年 8月25日	Kisplyxは，VEGF標的治療の前治療を有する成人の進行性腎細胞癌患者のエベロリムスとの併用治療を適応とする。	5 mgのエベロリムスと併用する際のレンバチニブの推奨用量は1日1回18 mg（10 mgを1カプセル，4 mgを2カプセル）である。なお，必要に応じて用量/毒性管理計画に従い用量を調節する。

1.6.2 外国における添付文書

米国の添付文書及び欧州の製品情報概要（SmPC：Summary of Product Characteristics）の和訳（概要）を表 1.6.2-1 に記載した。また，米国の添付文書，欧州の製品情報概要（原文）及び Company Core Data Sheet を添付した。

表 1.6.2-1　米国の添付文書及び欧州の製品情報概要

国名	米国	欧州
承認日	2015 年 2 月 13 日（分化型甲状腺癌） 2016 年 5 月 13 日（腎細胞癌）	2015 年 5 月 28 日（分化型甲状腺癌） 2016 年 8 月 25 日（腎細胞癌）
引用文書作成年月日	2017 年 2 月 1 日	2017 年 3 月 23 日（分化型甲状腺癌） 2017 年 3 月 23 日（腎細胞癌）
販売名	LENVIMA	分化型甲状腺癌 LENVIMA 4 mg, hard capsules LENVIMA 10 mg, hard capsules 腎細胞癌 Kisplyx 4 mg, hard capsules Kisplyx 10 mg, hard capsules
剤型・含量	カプセル：4 mg 及び 10 mg	硬カプセル剤：各カプセルに 4 mg，10 mg のレンバチニブ（レンバチニブはメシル酸塩として存在する）を含む
効能・効果	LENVIMAは，進行性の局所再発又は転移性で放射性ヨード治療抵抗性の分化型甲状腺癌患者の治療を適応とする。 LENVIMA は，血管新生阻害薬の前治療を有する進行性腎細胞癌患者のエベロリムスとの併用治療を適応とする。	LENVIMA は，進行性の局所進行又は転移性の放射性ヨウ素抵抗性である成人の甲状腺分化癌患者（乳頭癌，濾胞癌，Hürthle 細胞型）の治療を適応とする。 Kisplyx は，VEGF 標的治療の前治療を有する成人の進行性腎細胞癌患者のエベロリムスとの併用治療を適応とする。
用法・用量	推奨用量 分化型甲状腺癌 LENVIMAの推奨用量は1日1回24 mg（10 mgを2カプセル，4 mgを1カプセル）である。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでLENVIMAの投与を継続する。 毎日同じ時間にLENVIMAを服薬する。服薬を忘れた場合や12時間以内に服薬できなかった場合は，その日は服薬せず，翌日の通常時刻に服薬する。 腎細胞癌 5 mg のエベロリムスと併用する際の LENVIMA の推奨用量は 1 日 1 回	分化型甲状腺癌 LENVIMA は抗がん剤の適切な使用に関して十分な知識と経験を有する医師の管理下で投薬すべきである。 レンバチニブの推奨用量は 1 日 1 回 24 mg（10 mg カプセル 2 つ，4 mg カプセル 1 つ）である。なお，必要に応じて以下の用量/毒性管理計画に従い用量を調節する。 患者が服薬を忘れ 12 時間以内に服薬できなかった場合，その日の服薬はスキップすることとし，翌日は通常通りの時間に服薬する。治療は臨床的利益が認められているか，許容できない毒性が発現するまで継続する。

<table>
<tr><td>国名</td><td>米国</td><td>欧州</td></tr>
<tr><td></td><td>18 mg（10 mg を 1 カプセル，4 mg を 2 カプセル）である。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで LENVIMA の投与を継続する。
毎日同じ時間にLENVIMAとエベロリムスを服薬する。服薬を忘れた場合や12時間以内に服薬できなかった場合は，その日は服薬せず，翌日の通常時刻に服薬する。

投与方法の説明
LENVIMA カプセルはそのまま服用すること。あるいは，カプセルは小さなグラスの液体中で溶かすことができる。大さじ 1 杯の水又はりんごジュースにカプセルを壊す又は潰すことなく入れ，少なくとも 10 分間そのままとする。その後，少なくとも 3 分間かき混ぜてから服薬すること。服薬後，同じ量（大さじ 1 杯）の水又はりんごジュースをグラスに入れ，数回かきまぜて飲むこと。

用量調節（分化型甲状腺癌及び腎細胞癌）
表 1: 用量調節が必要な有害事象
<table><tr><th>有害事象</th><th>CTCAE Grade</th><th>対応</th><th>LENVIMA の減量及び再開</th></tr><tr><td rowspan="2">高血圧</td><td>Grade 3[1]</td><td>継続</td><td>Grade 0~2 に回復</td></tr><tr><td>Grade 4</td><td>中止</td><td>再開しない</td></tr><tr><td rowspan="2">心不全</td><td>Grade 3</td><td>継続</td><td>Grade 0~2 に回復</td></tr><tr><td>Grade 4</td><td>中止</td><td>再開しない</td></tr><tr><td>動脈血栓事象</td><td>全ての Grade</td><td>中止</td><td>再開しない</td></tr><tr><td>肝毒性</td><td>Grade 3 又は 4</td><td>継続又は中止</td><td>Grade 0~1 又はベースラインに回復した場合，減量して再開を検討する</td></tr><tr><td>肝不全</td><td>Grade 3 又は 4</td><td>中止</td><td>再開しない</td></tr><tr><td>蛋白尿</td><td>24 時間で 2 gm 以上</td><td>継続</td><td>24 時間で 2 gm 未満に回復</td></tr><tr><td>ネフローゼ症候群</td><td>-</td><td>中止</td><td>再開しない</td></tr><tr><td>悪心，嘔吐</td><td>Grade 3</td><td>継続</td><td>Grade 0~1 又は</td></tr></table></td><td>悪心，嘔吐及び下痢に対しては，レンバチニブの休薬又は減量の前に適切な支持療法を行うこと。消化器毒性に対しては腎障害又は腎不全の発生リスクを低減させるため，積極的な管理を行うこと。

用量調整

副作用の管理にはレンバチニブの休薬，減量，中止が必要となることがある。軽度から中程度の副作用（例：Grade 1 又は 2）は一般的にレンバチニブの休薬を必要としない（支持療法にもかかわらず，忍容できない患者は除く）。重症な副作用（例：Grade 3）又は忍容できない副作用は軽快するまで（Grade 0-1 又はベースライン）レンバチニブの休薬を必要とし（表 1），その後，表 2 に従って 1 段階減量して投与を再開する。生命を脅かす副作用（例：Grade 4）が発現した場合はレンバチニブを中止する（生命を脅かさないと判断される臨床検査値は除き，この場合は重症な副作用（例：Grade 3）として管理する）。

Grade は National Cancer Institute (NCI)の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)に基づく。

表 1　用量調整を要する有害事象
<table><tr><th>有害事象</th><th>重症度</th><th>対処</th><th>減量及び再開</th></tr><tr><td rowspan="2">高血圧</td><td>Grade 3（最適な降圧剤にもかかわらず）</td><td>休薬</td><td>Grade 0，1，2 に回復するまで
詳細は表 3 を参照</td></tr><tr><td>Grade 4</td><td>中止</td><td>再開不可</td></tr><tr><td>蛋白尿</td><td>2 gm/24 時間以上</td><td>休薬</td><td>2 gm/24 時間以下に回復するまで</td></tr><tr><td>ネフロー</td><td></td><td>中止</td><td>再開不可</td></tr></table></td></tr>
</table>

国名：米国

及び下痢[2]			ベースラインに回復
嘔吐及び下痢[2]	Grade 4	中止	再開しない
腎不全又は腎機能障害	Grade 3 又は 4	継続又は中止	Grade 0~1 又はベースラインに回復した場合，減量して再開を検討する
消化管穿孔	全ての Grade	中止	再開しない
瘻孔	Grade 3 又は 4	中止	再開しない
QT 延長	500 ms 以上	継続	480 ms 未満又はベースラインに回復
可逆性後白質脳症症候群	全ての Grade	継続又は中止	Grade 0~1 に回復した場合，減量して再開を検討する
出血	Grade 3	継続	Grade 0~1 に回復
	Grade 4	中止	再開しない

1: 最適な高血圧治療を行っても Grade 3 の場合
2: 悪心，嘔吐又は下痢に対し初期に迅速な内科的治療を行う。内科的治療を行っても Grade 4 の嘔吐及び下痢が継続する場合は投与を中止する。

用量調節（分化型甲状腺癌）

表 2: 持続的で許容できない Grade 2 又は 3 の有害事象，Grade 4 の臨床検査値異常が発現した際の用量調節[a]

有害事象	処置	用量調節[b]
1 回目の発現	Grade 0~1 又はベースラインに回復するまで中断	20 mg (10 mg を 2 カプセル)を 1 日 1 回経口投与
2 回目の発現[c]		14 mg (10 mg と 4 mg を各 1 カプセル)を 1 日 1 回経口投与
3 回目の発現[c]		10 mg (10 mg を 1 カプセル)を 1 日 1 回経口投与

a: 悪心，嘔吐又は下痢については，中断又は減量を行う前に初期に内科的治療を行うこと
b: 以前の投与量レベル（1 日 24 mg, 20 mg 又は 14 mg）に基づき連続して減量する

欧州

ゼ症候群			
腎障害又は腎不全	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
	Grade 4*	中止	再開不可
心機能不全	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
	Grade 4	中止	再開不可
可逆性白質脳症/可逆性後頭葉白質脳症	全ての Grade	休薬	Grade 0-1 に回復後，減量して再開することを考慮
肝毒性	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
	Grade 4*	中止	再開不可
動脈血栓塞栓症	全ての Grade	中止	再開不可
出血	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
	Grade 4	中止	再開不可
消化管穿孔又は瘻	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
	Grade 4	中止	再開不可
消化管でない瘻	Grade 4	中止	再開不可

国名：米国

c: 用量調節を要する以前と同じ又は異なる有害事象の発現

・重度な腎又は肝機能障害を有する患者

重度な腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 法にて測定した 30 mL/分未満のクレアチニンクリアランス）又は重度な肝機能障害患者（Child-Pugh C）に対する LENVIMA の推奨用量は 1 日 1 回 14 mg の経口投与である。

用量調節（腎細胞癌）

表 3: 持続的で許容できない Grade 2 又は 3 の有害事象，Grade 4 の臨床検査値異常が発現した際の用量調節 [a]

有害事象	処置	用量調節 [b]
1 回目の発現	Grade 0~1 又はベースラインに回復するまで中断	14 mg (10 mg と 4 mg を各 1 カプセル)を 1 日 1 回経口投与
2 回目の発現 [c]		10 mg (10 mg を 1 カプセル)を 1 日 1 回経口投与
3 回目の発現 [c]		8 mg (4 mg を 2 カプセル)を 1 日 1 回経口投与

a: 悪心，嘔吐又は下痢については，中断又は減量を行う前に初期に内科的治療を行うこと

b: 以前の投与量レベル（1 日 18 mg, 14 mg, 10 mg 又は 8 mg）に基づき連続して減量する

c: 用量調節を要する以前と同じ又は異なる有害事象の発現

・推奨されるエベロリムスの用量調節

推奨される用量調節についてエベロリムスの添付文書を確認すること。エベロリムスのみに関連すると考えられる毒性に対して，中止，中断又は隔日投与を行うこと。LENVIMA 及びエベロリムスの両方に関連すると考えられる毒性に対して，最初に LENVIMA を減量し，その後エベロリムスを減量すること。

欧州

QT 間隔延長	500 ms を超える	休薬	480 ms 未満又はベースライン時まで回復
下痢	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
	Grade 4（最適な支持療法にもかかわらず）	中止	再開不可

*生命を脅かさないと判断される Grade 4 の臨床検査値は重症な副作用（例：Grade 3）として管理する。

表 2 推奨用量からの用量調整

用量レベル	1 日用量	カプセル数
推奨用量	24 mg 1 日 1 回経口投与	10 mg カプセル 2 つ 4 mg カプセル 1 つ
1 回目の減量	20 mg 1 日 1 回経口投与	10 mg カプセル 2 つ
2 回目の減量	14 mg 1 日 1 回経口投与	10 mg カプセル 1 つ 4 mg カプセル 1 つ
3 回目の減量	10 mg 1 日 1 回経口投与 [a]	10 mg カプセル 1 つ

a: 10 mg 未満のデータは限られているため，更なる減量は個別に検討すること。

特別な集団

75 歳以上の患者，アジア人種，合併症を有する患者（高血圧，肝障害，腎障害等）又は 60 kg 未満の患者はレンバチニブに対する忍容性が低下する可能性がある。重度の肝障害又は腎障害を有する患者以外には 24 mg を初回用量とし，各患者の忍容性に基づき投与量を調整すること。

国名	米国	欧州
	・重度な腎又は肝機能障害を有する患者 重度な腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 法にて測定した 30 mL/分未満のクレアチニンクリアランス）又は重度な肝機能障害患者（Child-Pugh C）に対する LENVIMA の推奨用量は 1 日 1 回 10 mg の経口投与である。	高血圧の患者 レンバチニブの投与を開始する前に血圧を十分コントロールすることとし，投与期間中は血圧を定期的にモニタリングすること。詳細は 4.8 章，その他の特別な集団を参照。 肝障害を有する患者 軽度（Child-Pugh A）又は中等度（Child-Pugh-B）の肝障害を有する患者については，肝機能に基づき初回投与量を変更する必要はない。重度（Child-Pugh C）の肝障害を有する患者は，14 mg 1 日 1 回を初回投与量とする。各患者の忍容性に基づき，更なる用量の調整を必要とする場合がある。詳細は 4.8 章，その他の特別な集団を参照。 腎障害を有する患者 軽度又は中等度の腎障害を有する患者については，腎機能に基づき初回投与量を変更する必要はない。重度の腎障害を有する患者は，14 mg 1 日 1 回を初回投与量とする。各患者の忍容性に基づき，更なる用量の調整を必要とする場合がある。末期の慢性腎不全患者におけるレンバチニブ投与は検討されていないことから，これらの患者に対するレンバチニブの使用は推奨されない。詳細は 4.8 章，その他の特別な集団を参照。 高齢者の患者 年齢に基づき初回投与量を変更する必要はない。75 歳以上の患者に対してレンバチニブを使用したデータは限られている。詳細は 4.8 章，その他の特別な集団を参照。 小児の患者 動物試験の結果より安全性の懸念があることから，2 歳未満小児に対してレンバチニブは使用しないこと。2 歳から 18 歳までの小児に対するレンバチニブの安全性及び有効性は確立していない。利用可能なデータはない。

国名	米国	欧州
		人種 人種に基づき初回投与量を変更する必要はない。白人とアジア人以外の人種のデータは限られている。詳細は 4.8 章，その他の特別な集団を参照。 投与方法 レンバチニブは経口薬である。食事の有無にかかわらず，カプセル剤を毎日概ね同時刻に服薬する。カプセルは水により飲み込むものとする。介護者はカプセルの内容物に繰り返し暴露されないよう，カプセルをあけないこと。 <u>腎細胞癌</u> Kisplyx は抗がん剤の適切な使用に関して十分な知識と経験を有する医師の管理下で投薬すべきである。 5 mg のエベロリムスと併用する際の Kisplyx の推奨用量は 1 日 1 回 18 mg（10 mg を 1 カプセル，4 mg を 2 カプセル）である。なお，必要に応じて以下の用量/毒性管理計画に従い用量を調節する。 患者が服薬を忘れ 12 時間以内に服薬できなかった場合，その日の服薬はスキップすることとし，翌日は通常通りの時間に服薬する。治療は臨床的利益が認められているか，許容できない毒性が発現するまで継続する。 悪心，嘔吐，下痢に対しては休薬，減量の前に最適な支持療法を開始すること。しかし，腎障害や腎不全の発生リスクを低下させるために消化器毒性に対しては積極的に処置すること。 副作用の管理には併用療法の休薬，減量，中止が必要となることがある。軽度から中程度の副作用（例：Grade 1 又は 2）は一般的に併用療法の休薬を必要としない（支持療法にもかかわらず，忍容できない患

国名	米国	欧州

者は除く）。重症な副作用（例：Grade 3）又は忍容できない副作用は Grade 0-1 又はベースラインに回復するまで併用療法を休薬する。

レンバチニブに関連のあると思われる毒性（表 1）は Grade 0-1 又はベースラインにまで回復後，表 2 にあるように減量して再開すること。

エベロリムスに関連のあると思われる毒性は，休薬，隔日投与，中止を検討すること（エベロリムスの SmPC を参照）。

両方に関連のあると思われる毒性は，エベロリムスの減量の前に，レンバチニブを減量すること（表 2）。

生命を脅かす副作用（例：Grade 4）が発現した場合はレンバチニブを中止する（生命を脅かさないと判断される臨床検査値は除き，この場合は重症な副作用（例：Grade 3）として管理する）。

Grade は National Cancer Institute (NCI)の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)に基づく。

表 1　用量調整を要する有害事象

有害事象	重症度	対処	減量及び再開
高血圧	Grade 3（最適な降圧剤にもかかわらず）	休薬	Grade 0，1，2 に回復するまで 詳細は表 3 を参照
	Grade 4	中止	再開不可
蛋白尿	2 gm/24 時間以上	休薬	2 gm/24 時間以下に回復するまで
ネフローゼ症候群		中止	再開不可

国名	米国	欧州			
		腎障害又は腎不全	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
			Grade 4*	中止	再開不可
		心機能不全	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
			Grade 4	中止	再開不可
		可逆性白質脳症/可逆性後頭葉白質脳症	全ての Grade	休薬	Grade 0-1 に回復後，減量して再開することを考慮
		肝毒性	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
			Grade 4*	中止	再開不可
		動脈血栓塞栓症	全ての Grade	中止	再開不可
		出血	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
			Grade 4	中止	再開不可
		消化管穿孔又は瘻	Grade 3	休薬	Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで
			Grade 4	中止	再開不可
		消化管でない瘻	Grade 4	中止	再開不可
		QT 間隔	500 ms を超える	休薬	480 ms 未満又

<table>
<tr><td>国名</td><td>米国</td><td>欧州</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>延長</td><td></td><td></td><td>はベースライン時まで回復</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>Grade 3</td><td>休薬</td><td>Grade 0-1 又はベースライン時に回復するまで</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 4（最適な支持療法にもかかわらず）</td><td>中止</td><td>再開不可</td></tr>
</table>
*生命を脅かさないと判断される Grade 4 の臨床検査値は重症な副作用（例：Grade 3）として管理する。

表 2 推奨用量からの用量調整 [a]
<table>
<tr><td>用量</td><td>1 日用量</td><td>カプセル数</td></tr>
<tr><td>推奨用量</td><td>18 mg 1 日 1 回経口投与</td><td>10 mg カプセル 1 カプセル，4 mg カプセル 2 カプセル</td></tr>
<tr><td>1 回目の減量</td><td>14 mg 1 日 1 回経口投与</td><td>10 mg カプセル 1 カプセル，4 mg カプセル 1 カプセル</td></tr>
<tr><td>2 回目の減量</td><td>10 mg 1 日 1 回経口投与</td><td>10 mg カプセル 1 カプセル</td></tr>
<tr><td>3 回目の減量</td><td>8 mg 1 日 1 回経口投与</td><td>4 mg カプセル 2 カプセル</td></tr>
</table>
a：8 mg 未満のデータは限られている

特別な集団
併用による投与データはほとんどの特殊な集団に対して存在しない。
以下の情報は単剤の分化型甲状腺癌（DTC；レンビマの SmPC を参照）におけるデータである。
重度の肝障害又は腎障害を有する患者以外は，開始用量をレンバチニ
</td></tr>
</table>

国名	米国	欧州
		ブ 18 mg，エベロリムス 5 mg とし，各患者の忍容性に基づき用量を調節する。 高血圧の患者 レンバチニブの投与を開始する前に血圧を十分コントロールすることとし，投与期間中は血圧を定期的にモニタリングすること。 肝障害を有する患者 併用による投与データは肝障害患者に対して存在しない。 軽度（Child-Pugh A）又は中等度（Child-Pugh B）の肝障害を有する患者については，肝機能に基づき初回投与量を変更する必要はない。重度（Child-Pugh C）の肝障害を有する患者は，レンバチニブ 10 mg 1 日 1 回を初回投与量とし，エベロリムスは SmPC に記載の重度の肝障害患者における推奨用量を投与する。各患者の忍容性に基づき，更なる用量の調整を必要とする場合がある。重度の肝障害の患者に対しての併用療法は，ベネフィットがリスクを上回ると予想されるときのみに使用すること。 腎障害を有する患者 軽度又は中等度の腎障害を有する患者については，腎機能に基づき初回投与量を変更する必要はない。重度の腎障害を有する患者は，レンバチニブ 10 mg，エベロリムスは 5 mg を初回投与量とする。各患者の忍容性に基づき，更なる用量の調整を必要とする場合がある。終末期の腎障害の患者に対しての併用療法は検討されていないため，このような患者に対しては使用しないことが推奨される。 高齢者の患者 年齢に基づき初回投与量を変更する必要はない。75 歳以上の患者に対するデータは限られている。 小児の患者

国名	米国	欧州
		動物試験の結果より安全性の懸念があることから，2 歳未満小児に対してレンバチニブは使用しないこと。2 歳から 18 歳までの小児に対するレンバチニブの安全性及び有効性は確立していない。利用可能なデータはない。 人種 人種に基づき初回投与量を変更する必要はない。白人とアジア人以外の人種のデータは限られている。 体重が 60 kg 未満の患者 体重に基づき初回投与量を変更する必要はない。腎細胞癌患者で 60 kg 未満の患者のデータは限られている。 ECOG-PS スコアが高い患者 ECOG-PS が 2 以上の腎細胞癌の患者は試験から除外されており，リスクベネフィットは評価されていない。 投与方法 レンバチニブは経口薬である。食事の有無にかかわらず，カプセル剤を毎日概ね同時刻に服薬する。カプセルは水により飲み込むものとする。介護者はカプセルの内容物に繰り返し暴露されないよう，カプセルをあけないこと。 また，懸濁液を作るため，レンバチニブをカプセルのままテーブルスプーン 1 杯分の水又はりんごジュースを入れた小さいグラスに加える。カプセルを加えて少なくとも 10 分間放置し，カプセルを溶かすために少なくとも 3 分間攪拌する。懸濁液は飲み干すこと。飲んだ後は同量の（テーブルスプーン 1 杯分）水又はりんごジュースをグラスに加えて数回混ぜ，本液を飲み干すこと。
禁忌	なし。	本剤の成分又は添加剤のいずれかに対する過敏症 授乳婦
警告・使用	高血圧	分化型甲状腺癌

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td>上の注意</td><td>分化型甲状腺癌の Study 1 では，LENVIMA 投与群の 73%の患者，プラセボ投与群の 16%の患者に高血圧が報告された。高血圧が新たに発現するまでの期間の中央値，又は高血圧が悪化するまでの期間の中央値は，LENVIMA 投与群で 16 日であった。Grade 3 の高血圧の発現率は，LENVIMA 投与群 44%に対し，プラセボ投与群 4%であり，Grade 4 の高血圧の発現率は，LENVIMA 投与群で 1%未満，プラセボ投与群では認められなかった。

腎細胞癌の Study 2 では，LENVIMA 及びエベロリムスの併用投与群の 42%の患者，エベロリムス投与群の 10%の患者に高血圧が報告された。高血圧が新たに発現するまでの期間の中央値，又は高血圧が悪化するまでの期間の中央値は，LENVIMA 及びエベロリムスの併用投与群で 35 日であった。Grade 3 の高血圧の発現率は，LENVIMA 及びエベロリムス投与群 13%に対し，エベロリムス投与群 2%であった。LENVIMA 及びエベロリムス投与群のうち，29%の患者で収縮期血圧 160 mmHg 以上が認められ，21%の患者で拡張期血圧 100 mmHg 以上が認められた。

LENVIMA の投与開始前に血圧をコントロールすること。血圧のモニターを投与後 1 週間，その後の 2 ヵ月間は 2 週間毎，その後 LENVIMA の投与期間中は少なくとも 1 ヵ月毎に実施する。適切な降圧治療を行ったとしても Grade 3 の高血圧が発現した場合，LENVIMA の投与を中断し，Grade 2 以下に回復した際に投与を再開すること。生命を脅かす高血圧が発現した場合は投与を中止すること。

<u>心機能障害</u>
分化型甲状腺癌の Study 1 では，心機能障害（左心室又は右心室機能低下，心不全及び肺水腫）が LENVIMA 投与群のうち 7%の患者で認められ，Grade 3 以上の発現率は 2%であった。プラセボ投与群では 2%の患者で認められ，Grade 3 以上の事象は認められなかった。LENVIMA 投与群のこれらの症例の大部分（14/17 例）は，心エコー検査により評価した駆出率低下の所見に基づいた事象であった。Study 1 の LENVIMA</td><td><u>高血圧</u>
通常，高血圧はレンバチニブ投与後，早期に発現することが報告されている。血圧はレンバチニブ投与前に十分管理されていなければならない。患者が高血圧であることがわかっている場合，レンバチニブ投与前から使用している降圧剤の用量を 1 週間以上変更しないこと。高血圧の早期発見と効果的な管理はレンバチニブの休薬・減量を最小限にとどめるのに重要である。血圧の上昇を認めた場合，降圧剤を即座に開始すること。血圧はレンバチニブ投与開始から 1 週間後，2 週間毎（最初の 2 ヵ月まで），その後 1 ヵ月毎に測定すること。降圧剤は患者の臨床的な状況や標準治療に応じて選択すること。以前正常血圧だった患者は，血圧の上昇を認めた場合，いくつかの種類の降圧剤のうち 1 つによる単剤での降圧療法を開始する。既に降圧療法を受けている患者については，適当ならば現在の薬剤の用量を増量するか又は別の種類の降圧剤の 1 剤又は複数を追加する。必要な場合，高血圧は表 3 で管理することが推奨される。

表 3 推奨される高血圧の管理
<table><tr><th>血圧レベル</th><th>推奨される対応</th></tr><tr><td>収縮期血圧が 140 mmHg 以上 160 mmHg 未満
又は
拡張期血圧 90 mmHg 以上 100 mmHg 未満</td><td>まだ降圧療法を受けていない場合，レンバチニブを継続しながら降圧療法を開始する。又はレンバチニブを継続しながら既に開始している降圧療法の用量を増量するか，他の降圧療法を追加する。</td></tr><tr><td>適切な降圧療法にもかかわらず，収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上</td><td>1. レンバチニブを休薬する
2. 収縮期血圧が 150 mmHg 以下又は拡張期血圧が 95 mmHg 以下かつ降圧療法の用量が 48 時間以上一定である場合，1 段階減量</td></tr></table></td></tr>
</table>

国名	米国	欧州
	投与群の 261 例中 6 例（2%）で，心エコー検査により 20%以上の駆出率低下が認められたが，プラセボ投与群では認められなかった。 腎細胞癌の Study 2 では，駆出率低下と心不全が LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 10%の患者，エベロリムス投与群の 6%の患者で報告された。 Grade 3 以上の事象の発現率は，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群で 3%，エベロリムス投与群で 2%であった。LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群のうち，Grade 2 の左室駆出率低下を合併していた 2 例の患者で MUGA 検査により Grade 4 への悪化が認められた。 心不全の臨床症状又は徴候をモニターすること。Grade 3 の心機能障害が認められた場合は，Grade 0-1 又はベースラインに回復するまで LENVIMA の投与を中断すること。心機能障害の重症度と持続性に応じて，減量して再開する，又は LENVIMA の投与を中止すること。Grade 4 の心機能障害が発現した際は LENVIMA の投与を中止すること。 動脈血栓塞栓症 分化型甲状腺癌の Study 1 では，動脈血栓塞栓症が LENVIMA 投与群の 5%の患者，プラセボ投与群の 2%の患者で報告された。Grade 3 以上の動脈血栓塞栓症の発現率は，LENVIMA 投与群で 3%，プラセボ投与群で 1%であった。 腎細胞癌の Study 2 では，動脈血栓塞栓症が LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 2%の患者，エベロリムス投与群の 6%の患者で報告された。Grade 3 以上の動脈血栓塞栓症の発現率は，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群で 2%，エベロリムス投与群で 4%であった。 動脈血栓塞栓症が認められた場合は LENVIMA の投与を中止すること。動脈血栓塞栓症が発現した後に LENVIMA を再開することの安全性は確立しておらず，投与前 6 ヵ月以内に動脈血栓塞栓症が認められ	<table><tr><td></td><td>してレンバチニブを再開する。</td></tr><tr><td>生命を脅かす状況 （悪性高血圧，神経障害，高血圧クリーゼ）</td><td>即座の介入を必要とする。レンバチニブを中止し，適切な医学的処置を開始する。</td></tr></table> 妊娠する可能性のある女性 妊娠する可能性のある女性は効果的な避妊方法により，レンバチニブ投与中及びレンバチニブ投与を中止してから 1 ヵ月間は避妊しなくてはならない。現時点では経口避妊薬とレンバチニブの併用により血栓塞栓性の事象のリスクが上昇するかどうかは不明である。 蛋白尿 通常，蛋白尿はレンバチニブ投与後，早期に発現することが報告されている（4.8 章，代表的な副作用参照）。尿蛋白を定期的にモニタリングすること。尿中蛋白定性検査において蛋白尿が 2+以上の場合，休薬，減量，中止が必要な場合がある。ネフローゼ症候群が発現した場合は，レンバチニブの投与を中止すること。 腎不全及び腎障害 腎障害及び腎不全はレンバチニブ投与により発現することが報告されている（4.8 章，代表的な副作用参照）。同定された主要なリスク因子として消化器毒性による脱水及び/又は血液量減少がある。腎障害又は腎不全が発生するリスクを低減するために消化器毒性は積極的に管理すること。休薬，減量中止が必要な場合がある。 重度の腎障害を有する患者では，レンバチニブの初回投与量を調整すること。 心機能不全 心不全（1%未満）及び左心駆出率低下はレンバチニブ投与により発現することが報告されている（4.8 章，代表的な副作用参照）。休薬，減量，中止が必要になることがあることから，臨床症状及び心不全の兆

国名	米国	欧州
	た患者に対する LENVIMA の試験は実施されてない。 肝毒性 LENVIMA の単剤投与試験で投与を受けた 1160 例のうち，肝不全（致死的事象を含む）が 3 例で報告され，急性肝炎が 1 例で報告された。 分化型甲状腺癌の Study 1 では，LENVIMA 投与群で Grade 3 以上の ALT 上昇が 4%の患者及び AST 上昇が 5%の患者で認められた。プラセボ投与群では，Grade 3 以上の ALT 又は AST 上昇は認められなかった。 ALT 及び AST 上昇の発現率は腎細胞癌の Study 2 では同様であった。Study 2 では，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群のうち，Grade 3 以上の ALT 上昇が 3%の患者，AST 上昇が 3%の患者で認められた。エベロリムス投与群では，2%の患者で Grade 3 以上の ALT 上昇が認められ，Grade 3 以上の AST 上昇は認められなかった。 LENVIMA の初回投与前に肝機能をモニターし，投与後 2 ヵ月間は 2 週間毎，その後の投与期間中は少なくとも 1 ヵ月毎にモニターすること。Grade 3 以上の肝機能障害が認められた場合は，Grade 0-1 又はベースラインに回復するまで LENVIMA の投与を中断すること。肝毒性の重症度と持続性に応じて，減量して再開する，又は LENVIMA の投与を中止すること。肝不全が発現した際は LENVIMA の投与を中止すること。 蛋白尿 分化型甲状腺癌の Study 1 では，LENVIMA 投与群の 34%の患者，プラセボ投与群の 3%の患者で蛋白尿が報告された。Grade 3 の蛋白尿の発現率は，LENVIMA 投与群の 11%に対しプラセボ投与群では認められなかった。	候をモニタリングすること。 可逆性後白質脳症症候群 可逆性後白質脳症症候群はレンバチニブ投与により発現することが報告されている（1%未満，4.8 章，代表的な副作用参照）。可逆性後白質脳症症候群は神経学的異常であり，頭痛，発作，嗜眠，錯乱，精神機能変化，失明及びその他の視覚又は神経障害を発現する。軽度又は高度の高血圧を伴うことがある。可逆性後白質脳症症候群の確定診断には MRI が必要である。血圧を管理するための適切な方法が必要である。可逆性後白質脳症症候群の症状・徴候を有する患者に対して，休薬，減量又は投与中止が必要となる場合がある。 肝毒性 肝臓関連の毒性で最も多く報告された事象は ALT 上昇，AST 上昇，ビリルビン上昇であった。肝不全及び急性肝炎（1%未満）がレンバチニブの投与を受けた患者で認められた。肝不全を発現した患者では進行性の肝転移が認められることが多かった。肝機能検査はレンバチニブ投与開始前，2 週間毎（最初の 2 ヵ月まで），その後 1 ヵ月毎に測定すること。肝毒性に対して，休薬，減量又は投与中止が必要となる場合がある。 重度な肝障害を有する患者では，レンバチニブの初回投与量を調整すること。 動脈血栓塞栓症 レンバチニブを投与した患者において，動脈血栓塞栓症（脳血管発作，一過性脳虚血発作，心筋梗塞）が報告されている（4.8 章，代表的な副作用参照）。6 ヵ月以内に動脈血栓塞栓症を発症した患者におけるレンバチニブ投与は検討されていないことから，このような患者に対してレンバチニブを使用する際は注意を要する。レンバチニブによる治療の決定は，各患者のリスク・ベネフィットを考慮して行うこと。動脈血栓塞栓症が発現した場合は，レンバチニブの投与を中止するこ

国名	米国	欧州
	腎細胞癌の Study 2 では，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 31%の患者，エベロリムス投与群の 14%の患者で蛋白尿が報告された。Grade 3 の蛋白尿の発現率は，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 8%に対し，エベロリムス投与群では 2%であった。 投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白をモニターすること。尿検査で 2+以上の蛋白尿が認められた場合，24 時間蓄尿を実施すること。24 時間の尿蛋白が 2 グラム以上の場合は，LENVIMA の投与を中断し，2 グラム以下に回復した際に減量して投与を再開する。 <u>下痢</u> 腎細胞癌の Study 2 では，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 81%の患者，エベロリムス投与群の 34%の患者で下痢が報告された。Grade 3 又は 4 の発現率は，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群で 19%，エベロリムス投与群で 2%であった。下痢は投与中断/減量の原因として最も高い頻度の事象であり，減量後も繰り返し認められた。1 例の患者が下痢のため投与を中止した。 下痢が発現した際は初期に迅速な内科的治療を行うこと。脱水をモニターすること。Grade 3 又は 4 の下痢が発現した際は LENVIMA を中断すること。Grade 3 の下痢については，Grade 1 又はベースラインまで回復した際に，LENVIMA を減量して再開すること。内科的治療にもかかわらず，恒常的な Grade 4 の下痢が発現した際は LENVIMA の投与を中止する。 <u>腎不全及び腎障害</u> 分化型甲状腺癌の Study 1 では，LENVIMA 投与群の 14%の患者で腎障害の事象が報告されたのに対し，プラセボ投与群では 2%の患者で報告された。Grade 3 以上の腎不全又は腎障害の発現率は，LENVIMA 投与群で 3%，プラセボ投与群で 1%であった。	と。 <u>出血</u> 治験及び市販後臨床試験において致死的な出血イベントを含む重篤な腫瘍関連出血が報告されている（4.8 章，代表的な副作用参照）。市販後調査では，重篤で生命を脅かす頚動脈出血が甲状腺分化癌やその他の癌と比較して甲状腺未分化癌でより頻繁に認められている。レンバチニブの投与後の腫瘍縮小・ネクローシスによる重度の出血のリスクがあることから，主要な血管（例：頚動脈）への腫瘍の浸潤の程度を考慮すること。いくつかの症例では出血は腫瘍縮小及び瘻孔の二次的に発現している（例：気管食道瘻）。生命を脅かす頭蓋内出血は脳転移を有する患者でも有さない患者でも認められている。 レンバチニブを投与した患者において，重篤な出血が報告されている。脳転移を有する患者において生命を脅かす頭蓋内出血が報告されている。出血に対して，休薬，減量又は投与中止が必要となる場合がある。脳以外からの部位の出血（例：気管，腹腔内，肺）も認められている。 出血の際は，休薬，減量，中止が必要になることがある（4.2 章，表 2 を参照）。 <u>消化管穿孔及び瘻孔形成</u> レンバチニブを投与した患者において，消化管穿孔及び瘻孔が報告されている。消化管穿孔及び瘻孔を発現した患者では前治療歴として手術又は放射線療法を施行したケースが多かった。消化管穿孔及び瘻孔に対して，休薬，減量又は投与中止が必要となる場合がある。 <u>消化管でない瘻孔</u> レンバチニブの投与により瘻孔のリスクが増加する可能性がある。胃や腸以外の部位の瘻孔形成や拡大は治験や市販後臨床試験で認められている（例：気管瘻，気管食道瘻，食道瘻，皮膚瘻，女性生殖器瘻）。