国名	米国	欧州
	腎細胞癌の Study 2 では，腎障害が LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 18%の患者で報告され，エベロリムス投与群では 12%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 及びエベロリムス併用投与群で 10%，エベロリムス投与群で 2%であった。 LENVIMA が投与された患者のうち重症な腎障害に対する 1 つのリスク要因は，下痢と嘔吐による脱水及び血液量減少であった。下痢及び他の胃腸症状に対する積極的管理は，Grade 1 の事象が発現した時点で開始されるべきである。Grade 3 又は 4 の腎不全/腎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。腎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。 消化管穿孔及び瘻孔形成 分化型甲状腺癌の Study 1 では，LENVIMA 投与群の 2%の患者，プラセボ投与群の 0.8%の患者で消化管穿孔又は瘻孔形成の事象が報告された。 腎細胞癌の Study 2 では，Grade 3 以上の消化管穿孔，膿瘍又は瘻孔が LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 2%の患者で報告され，エベロリムス投与群では報告されなかった。これらの事象は全例で回復した。 消化管穿孔又は生命を脅かす瘻孔が認められた患者は LENVIMA の投与を中止すること。 QT 間隔延長 分化型甲状腺癌の Study 1 では，LENVIMA 投与群の 9%の患者，プラセボ投与群の 2%の患者で QT/QTc 間隔の延長が報告された。500ms 以上の QT 間隔の延長の発現率は，LENVIMA 投与群で 2%であるのに対	手術歴や放射線治療はリスクファクターになりうる。悪化を避けるため瘻を有する患者にはレンバチニブの投与の開始をせず，食道又は気道に関連した又は Grade 4 の瘻が発現した場合はレンバチニブを中止する。その他のイベントを管理する上での休薬減量の意義に関する情報は限られているが，いくつかのケースで悪化が認められているので注意を要する。レンバチニブは同じクラスの薬と同様に創傷治癒に悪影響を与える可能性がある。 QT 間隔延長 QT/QTc 間隔延長はプラセボを投与された患者よりもレンバチニブを投与された患者においてより高い頻度で認められた（4.8 章，代表的な副作用参照）。先天性 QT 延長症候群，うっ血性心不全，徐脈性不整脈，クラス Ia 及び III の抗不整脈薬剤を含む QT 延長が知られている薬剤を服薬する患者は心電図のモニタリングにおいて特段の注意を要する。500 ms を超える QT 間隔延長が発現した場合は，レンバチニブの使用を控えること。480 ms 未満又はベースラインにまで回復した場合は，1 段階減量してレンバチニブを再開する。 低カリウム血症，低カルシウム血症，低マグネシウム血症などの電解質異常は QT 延長のリスクが増大することから，レンバチニブの投与を開始する前には電解質異常をモニターし，異常があれば対処すること。治療中は定期的な心電図検査と電解質検査（マグネシウム，カリウム，カルシウム）を考慮すること。カルシウムは最低でも月 1 度検査し，必要に応じてその他の検査に置き換えること。レンバチニブの投与は重症度，心電図変化の有無及び低カルシウム血症の持続期間に応じて必要に応じて休薬又は減量すること。 甲状腺刺激ホルモン抑制の障害/甲状腺機能障害 レンバチニブの投与により甲状腺機能低下症が報告されている（4.8 章，代表的な副作用参照）。甲状腺機能は投与前及び投与期間中定期的にモニターすること。甲状腺機能を維持するため，甲状腺機能低下症は標準的な治療方法に従って処置すること。

国名	米国	欧州
	し，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，60 ms 以上の QTc 間隔の上昇が，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 11%の患者で報告された。500 ms 以上の QTc 間隔の延長の発現率は，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群で 6%であった。エベロリムス投与群では，500 ms 以上の QTc 間隔の延長又は 60 ms 以上の QTc 間隔の上昇はいずれも認められなかった。 全症例に対しモニターと電解質の補正を行うこと。クラス Ia と III の抗不整脈薬を含む QT 間隔の延長が知られている薬剤を服薬する先天性 QT 延長症候群，鬱血性心不全，徐脈性不整脈又はこれらの疾患を有する患者について心電図をモニターすること。500 ms 以上の QTc 間隔の延長が認められた場合，LENVIMA の投与を中断すること。QTc 間隔の延長がベースラインまで回復した際に，減量して LENVIMA の投与を再開すること。 <u>低カルシウム血症</u> 分化型甲状腺癌の Study 1 では，LENVIMA 投与群の 9%の患者で Grade 3 以上の低カルシウム血症が発現したのに対し，プラセボ投与群では 2%の患者で発現した。大部分の症例で，低カルシウム血症はカルシウム補充及び投与中断/減量に反応した。 腎細胞癌の Study 2 では，Grade 3 以上の低カルシウム血症が，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 6%の患者で認められ，エベロリムス投与群では 2%の患者で認められた。低カルシウム血症により投与を中止した患者は認められなかった。 少なくとも 1 ヵ月毎に血中カルシウム量をモニターし，LENVIMA の投与期間中に必要であればカルシウム補充を行うこと。重症度，心電図の変化及び低カルシウム血症の持続性に応じて，必要であれば投与中	レンバチニブは外因性の甲状腺抑制を阻害する。甲状腺刺激ホルモン（TSH）を定期的にモニタリングし，TSH を適切なレベルとするため，甲状腺ホルモンの投与を調節しなければならない。 <u>下痢</u> 下痢はレンバチニブ投与後に高頻度で発現し，通常，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。脱水を防ぐために，下痢に対する早期の対処が必要である。支持療法にもかかわらず，Grade 4 の下痢が継続する場合は，レンバチニブの投与を中止すること。 <u>特別な集団</u> 白人及びアジア人並びに 75 歳以上の患者のデータは限られている。アジア人及び高齢者で忍容性が低いことから，レンバチニブを投与する際は注意を要する。 ソラフェニブやその他の抗がん剤の直後にレンバチニブを投与した場合のデータはなく，十分なウォッシュアウト期間がなければ毒性が増強するリスクがある。治験で最も短いウォッシュアウト期間は 4 週間である。 <u>腎細胞癌</u> <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

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>断及び LENVIMA の投与を調節すること。

<u>可逆性後白質脳症症候群</u>
LENVIMA の単剤投与試験で投与を受けた 1160 例のうち，可逆性後白質脳症症候群（RPLS）の事象が 4 例報告された。MRI にて RPLS の確定診断を行うこと。RPLS が完全に回復するまで中断すること。回復後，神経症状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。

<u>出血事象</u>
LENVIMA の単剤投与試験で投与を受けた 1160 例のうち，Grade 3 以上の出血が 2%の患者で報告された。

分化型甲状腺癌の Study 1 では，LENVIMA 投与群の 35%の患者，プラセボ投与群の 18%の患者で出血事象が認められた。しかしながら Grade 3-5 の出血の発現率は，それぞれ 2%及び 3%であり，両群で同様であった。ベースライン時に中枢神経系の転移を有し，LENVIMA の投与を受けた 16 例の患者のうち，1 例で致死性の頭蓋内出血が認められた。最も高頻度に報告された出血事象は，鼻出血であった（Grade 1: 11%，Grade 2: 1%）。出血事象による投与中止は，LENVIMA 投与群の 1%に認められた。

腎細胞癌の Study 2 では，出血事象が LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 34%の患者で認められ，エベロリムス投与群では 26%の患者で認められた。最も高頻度に報告された出血事象は，鼻出血であった（LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群：23%，エベロリムス投与群：24%）。Grade 3 以上の事象が LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 8%の患者で認められ，エベロリムス投与群では 2%の患者で認められた。LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群には，致死性の脳出血が 1 例含まれている。出血事象による投与中止は，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 3%に認められた。</td><td>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 2 で管理することが推奨される。

表 2 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>
<u>妊娠する可能性のある女性</u>
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。</td></tr>
</table>

国名	米国	欧州
	LENVIMA の投与を受けた患者において，致死性の出血事象を含む重篤な腫瘍関連出血が臨床試験で認められており，製造販売後の投与からも報告されている。製造販売後調査では，他のがん腫よりも未分化型甲状腺癌の患者において重篤及び致死性の頸動脈出血が高頻度に認められている。未分化型甲状腺癌の患者に対する LENVIMA の安全性及び有効性は臨床試験で立証されていない。 主要血管（例：頸動脈）の腫瘍の侵入/浸潤に関連する重症又は致死性の出血のリスクを考慮すること。Grade 3 の出血が認められた場合は，Grade 0-1 に回復するまで LENVIMA の投与を中断すること。出血の重症度及び持続性に応じて，減量して再開する，又は LENVIMA の投与を中止すること。Grade 4 の出血が認められた患者には LENVIMA の投与を中止すること。 甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害 LENVIMA は外因性の甲状腺抑制を阻害する。分化型甲状腺癌の Study 1 では，88%の患者でベースラインの甲状腺刺激ホルモン（TSH）の値が 0.5 mU/L 以下であった。ベースラインで通常の TSH 値であったこれらの患者のうち，ベースライン後に TSH が 0.5 mU/L を超える上昇が認められた患者の割合は，LENVIMA 投与群では 57%であるのに対し，プラセボ投与群では 14%であった。 腎細胞癌の Study 2 では，Grade 1 又は 2 の甲状腺機能低下症が LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の 24%の患者で認められ，エベロリムス投与群では 2%の患者で認められた。ベースラインで TSH が通常値又は低値であった患者のうち，ベースライン後に TSH の上昇が認められた患者の割合は，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群では 60%であるのに対し，エベロリムス投与群では 3%であった。 投与開始前及び LENVIMA の投与期間中は少なくとも 1 ヵ月毎に甲状	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。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。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。併用療法の際は急性腎不全のリスクが高まることから，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の薬剤を使用する際は注意を要する。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。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）。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

国名	米国	欧州
	腺機能をモニターすること。甲状腺機能を正常な状態に維持するために標準的な治療法に準じて，甲状腺機能低下症を治療すること。 胚胎児毒性 作用機序及び動物生殖試験のデータから，LENVIMA は妊婦に投与した際に胎児に害を及ぼすと考えられる。動物生殖試験では，器官形成期間中にヒトの推奨用量よりも低い用量のレンバチニブを経口投与したところ，ラット及びウサギにおいて胚毒性，胎児毒性及び催奇形性が認められた。妊婦に胎児への潜在的なリスクを通告すること。妊娠可能な女性に対し，LENVIMA の投与期間中及び治療完了後少なくとも 2 週間は効果的な避妊を行うことを通告すること。	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。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と。 出血 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（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：先天性気管食道瘻）。生命を脅かす頭蓋内出血は脳転

国名	米国	欧州
		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）。手術歴や放射線治療はリスクファクターになりうる。悪化を避けるため瘻を有する患者にはレンバチニブの投与の開始をせず，食道又は気道に関連した又は Grade 4 の瘻が発言した場合はレンバチニブを中止する。その他のイベントを管理する上での休薬減量の意義に関する情報は限られているが，いくつかのケースで悪化が認められているので注意を要する。レンバチニブは同じクラスの薬と同様に創傷治癒に悪影響を与える可能性がある。 <u>QT 間隔延長</u> QT/QTc 間隔延長はプラセボを投与された患者よりもレンバチニブを投与された患者においてより高い頻度で認められた。先天性 QT 延長症候

国名	米国	欧州
		群，うっ血性心不全，徐脈性不整脈，クラス Ia 及び III の抗不整脈薬剤を含む QT 延長が知られている薬剤を服薬する患者は心電図のモニタリングにおいて特段の注意を要する。500 ms を超える QT 間隔延長が発生した場合は，レンバチニブの使用を一時中止し，480 ms 未満又はベースラインまでに回復後，レンバチニブを減量して再開すること。 低カリウム血症，低カルシウム血症，低マグネシウム血症などの電解質異常は QT 延長のリスクが増大することから，レンバチニブの投与を開始する前には電解質異常をモニターし，異常があれば対処すること。定期的な ECG と電解質（マグネシウム，カリウム，カルシウム）のモニタリングも検討すること。レンバチニブ投与中は血中カルシウム値を少なくとも毎月モニタリングし，必要に応じてカルシウムを補充する。重症度，ECG 変化，低カルシウム血症の持続に応じてレンバチニブを休薬，減量すること。 甲状腺刺激ホルモン抑制の障害 レンバチニブを投与した患者において，甲状腺機能低下症が報告されている。甲状腺機能はレンバチニブの投与開始前，開始後で定期的にモニタリングすること。甲状腺機能低下症は標準的な治療方法により管理すること。 レンバチニブは外因性の甲状腺抑制を阻害する。甲状腺刺激ホルモン（TSH）を定期的にモニタリングし，TSH を適切なレベルとするため，甲状腺ホルモンの投与を調節しなければならない。 下痢 下痢はレンバチニブ投与後に高頻度で発現し，通常，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。脱水を防ぐために，下痢に対する早期の対処が必要である。支持療法にもかかわらず，Grade 4 の下痢が継続する場合は，レンバチニブの投与を中止すること。 特別な集団 白人及びアジア人並びに 75 歳以上の患者のデータは限られている。ア

国名	米国	欧州
		ジア人及び高齢者で忍容性が低いことから，レンバチニブを投与する際は注意を要する。 ソラフェニブやその他の抗がん剤の直後にレンバチニブを投与した場合のデータはなく，十分なウォッシュアウト期間がなければ毒性が増強するリスクがある。治験で最も短いウォッシュアウト期間は 4 週間である。
相互作用	LENVIMA に対する他の薬物の影響 CYP3A，P 糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の阻害剤，CYP3A 及び P-gp の誘導剤と併用投与する際に，LENVIMA の投与調節は不要である。	分化型甲状腺癌 化学療法 レンバチニブとカルボプラチン，パクリタキセルの併用はそれぞれの薬物動態に有意な影響を与えない。 レンバチニブが他の医薬品に与える影響 レンバチニブが CYP3A4 又は消化管の Pgp の誘導剤となるリスクを排除することができるデータは存在せず，経口投与の CYP3A4 又は Pgp の基質の暴露が低下する可能性がある。経口投与の CYP3A4/Pgp の基質による有効性の保持が非常に重要である場合は注意を要する。CYP3A4 の基質で治療域が狭い薬剤（例：アステミゾール，テルフェナジン，シサプリド，ピモジド，キニジン，ベプリジル，麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン））をレンバチニブと併用する際は注意を要する。 経口避妊薬 現時点ではレンバチニブがホルモン避妊薬の効果を減弱させるかどうかは不明であることから，ホルモン避妊薬を使用する女性は，バリア法を追加するべきである。 腎細胞癌 化学療法 レンバチニブとカルボプラチン，パクリタキセルの併用はそれぞれの

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>薬物動態に有意な影響を与えない。

<u>CYP3A4 基質</u>
レンバチニブが CYP3A4 又は消化管の Pgp の誘導剤となるリスクを排除することができるデータは存在せず，経口投与の CYP3A4 又は Pgp の基質の暴露が低下する可能性がある。経口投与の CYP3A4/Pgp の基質による有効性の保持が非常に重要である場合は注意を要する。CYP3A4 の基質で治療域が狭い薬剤（例：アステミゾール，テルフェナジン，シサプリド，ピモジド，キニジン，ベプリジル，麦角アルカロイド（エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン））をレンバチニブと併用する際は注意を要する。

<u>経口避妊薬</u>
現時点ではレンバチニブがホルモン避妊薬の効果を減弱させるかどうかは不明であることから，ホルモン避妊薬を使用する女性は，バリア法を追加するべきである。</td></tr>
<tr><td>副作用
/有害事象</td><td>次の副作用については，他の項において詳細に考察した。
・高血圧（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・心機能障害（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・動脈血栓塞栓症（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・肝毒性（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・蛋白尿（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・下痢（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・腎不全及び腎障害（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・胃腸穿孔及び瘻孔形成（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・QT 間隔延長（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・低カルシウム血症（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・可逆性後白質脳症症候群（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・出血事象（「警告・使用上の注意」の項を参照）
・甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害（「警告・使用上の注意」の項を参照）</td><td><u>分化型甲状腺癌</u>
下表に，臨床試験において認められた有害事象の発現率を示した。発現頻度は，次のように定義した：
「極めて多い」（≥1/10），「多い」（≥1/100，<1/10），「多くない」（≥1/1,000，<1/100），「頻度不明」。各頻度グループにおいて，有害事象を重篤度の高い順に記載した。

<table>
<tr><th rowspan="2">器官別大分類
（MedDRA terminology*）</th><th colspan="4">有害事象 －全 Grade</th></tr>
<tr><th>極めて多い</th><th>多い</th><th>多くない</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>尿路感染</td><td></td><td>会陰膿瘍</td><td></td></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td>血小板減少症 a</td><td>リンパ球減少症 a</td><td>脾臓梗塞</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

国名	米国	欧州

「警告・使用上の注意」の項のデータは，LENVIMA の単剤投与として 261 例の分化型甲状腺癌患者（Study 1），LENVIMA 及びエルロチニブ併用の 62 例の腎細胞癌患者（Study 2）の暴露を反映している。複数の臨床試験の中で単剤として LENVIMA の投与を受けた進行性固形癌患者 1160 例から得られた安全性データは，さらなる重篤な副作用のリスクを示していた。単剤投与を受けた集団の年齢の中央値は 60 歳（年齢幅 21-89 歳），用量幅は 0.2 mg - 32 mg 及び暴露期間の中央値は 5.5 ヵ月であった。

<u>分化型甲状腺癌</u>

以下に示した安全性データは，2:1 に無作為化された放射性ヨード治療抵抗性の分化型甲状腺癌患者に LENVIMA（n=261）又はプラセボ（n=131）を投与した Study 1 の結果である。治療期間の中央値は，LENVIMA 投与群 16.1 ヵ月及びプラセボ投与群 3.9 ヵ月であった。Study 1 で LENVIMA の投与を受けた 261 例の患者の内訳は，年齢の中央値 64 歳，女性が 52%，白人が 80%，アジア人が 18%，黒人が 2%及びヒスパニック又はラテンと自身で認識している患者が 4%であった。

Study 1 において，LENVIMA 投与群で最も多く認められた有害事象（30%以上）は頻度が高い順に，高血圧，疲労，下痢，関節痛/筋肉痛，食欲減退，体重減少，悪心，口内炎，頭痛，嘔吐，蛋白尿，手掌・足底発赤知覚不全症候群，腹痛及び発声障害であった。最も多く認められた重篤な有害事象（少なくとも 2%）は，肺炎（4%），高血圧（3%）及び脱水（3%）であった。

LENVIMA 投与群の 68%の患者及びプラセボ投与群の 5%の患者で減量を要する有害事象が認められた。また，LENVIMA 投与群の 18%の患者及びプラセボ投与群の 5%の患者で有害事象により投与を中止した。LENVIMA の減量を要する最も多く認められた有害事象（少なくとも 10%）は，高血圧（13%），蛋白尿（11%），食欲減退（10%）及び下痢

内分泌障害		甲状腺機能低下症 血中甲状腺刺激ホルモン増加[‡]		
代謝および栄養障害	低カルシウム血症[‡] 低カリウム血症 体重減少 食欲減退	脱水 低マグネシウム血症[b] 高コレステロール血症[b]		
精神障害	不眠症			
神経系障害	浮動性めまい 頭痛 味覚異常	脳血管発作	可逆性後白質脳症症候群 不全単麻痺 一過性脳虚血発作	
心臓障害		心筋梗塞[c,†] 心不全 心電図 QT 延長 駆出率減少		
血管障害	出血[d,†,‡] 高血圧[e,‡] 低血圧			
呼吸器，胸郭および縦隔障害	発声障害	肺塞栓症[†]		

国名：米国

（10%）であった。LENVIMA の投与中止に至った最も多く認められた有害事象（少なくとも 1%）は，高血圧（1%）及び無力症（1%）であった。

分化型甲状腺癌の二重盲検化期におけるプラセボ投与群よりも LENVIMA 投与群で発現率が高い有害事象について，表 4 に発現率を示している。

表 4 両投与群間において全 Grade で 5%以上又は Grade 3 及び 4 で 2%以上の発現率の違いが認められる有害事象

有害事象	LENVIMA 24 mg N= 261		プラセボ N=131	
	全 Grade (%)	Grade 3-4 (%)	全 Grade (%)	Grade 3-4 (%)
血管障害				
高血圧 [a]	73	44	16	4
低血圧	9	2	2	0
胃腸障害				
下痢	67	9	17	0
悪心	47	2	25	1
口内炎 [b]	41	5	8	0
嘔吐	36	2	15	0
腹痛 [c]	31	2	11	1
便秘	29	0.4	15	1
口腔内痛 [d]	25	1	2	0
口内乾燥	17	0.4	8	0
消化不良	13	0.4	4	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 [e]	67	11	35	4
末梢浮腫	21	0.4	8	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛/筋肉痛 [f]	62	5	28	3
代謝および栄養障害				

欧州

胃腸障害	下痢 消化器痛及び腹痛 [f] 嘔吐 悪心 口内炎 [g] 口腔内痛 [h] 便秘 消化不良 口内乾燥	痔瘻 放屁 リパーゼ増加 アミラーゼ増加	膵炎	
肝胆道系障害		AST 増加‡ 低アルブミン血症‡ ALT 増加‡ 血中アルカリホスファターゼ増加 肝機能異常 γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 [k] 血中ビリルビン増加‡ 胆嚢炎	肝細胞障害/肝炎 [i]	
皮膚および皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群 発疹 脱毛症	過角化		
筋骨格系および結合組織障害	背部痛 関節痛 筋肉痛 四肢痛 筋骨格痛			

国名	米国					欧州				
	体重減少	51	13	15	1	**腎および尿路障害**	蛋白尿‡	腎不全[j,†] 腎機能障害 血中クレアチニン増加 血中尿素増加		
	食欲減退	54	7	18	1	**一般・全身障害および投与部位の状態**	疲労 無力症 末梢性浮腫	倦怠感		消化管でない瘻[k]
	脱水	9	2	2	1					
	神経系障害									
	頭痛	38	3	11	1					
	味覚異常	18	0	3	0					
	浮動性めまい	15	0.4	9	0					
	腎および尿路障害									
	蛋白尿	34	11	3	0					
	皮膚および皮下組織障害									
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	32	3	1	0					
	発疹[g]	21	0.4	3	0					
	脱毛症	12	0	5	0					
	過角化	7	0	2	0					
	呼吸器，胸郭および縦隔障害									
	発声障害	31	1	5	0					
	咳嗽	24	0	18	0					
	鼻出血	12	0	1	0					
	精神障害									
	不眠症	12	0	3	0					
	感染症および寄生虫症									
	歯科及び口腔感染[h]	10	1	1	0					
	尿路感染	11	1	5	0					
	心臓障害									
	心電図 QT 延長	9	2	2	0					

a: 高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇及び血圧上昇を含む
b: アフタ性口内炎，口内炎，舌炎，口腔内潰瘍形成及び粘膜の炎症を含む
c: 腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，心窩部不快感及び消化器痛を含む
d: 口腔内痛，舌痛及び口腔咽頭痛を含む
e: 無力症，疲労及び倦怠感を含む
f: 筋骨格痛，背部痛，四肢痛，関節痛及び筋肉痛を含む

*：Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.1. 基本語（Preferred terms）は最も関連のある臓器の SOC に割り当てた。
†：生命を脅かす事象を含む
‡：詳細は代表的な副作用を参照
各事象名は以下の事象を含む
a：血小板減少症は血小板減少症，血小板数減少を含む。リンパ球減少症はリンパ球減少症とリンパ球数減少を含む
b：マグネシウム減少症はマグネシウム減少症と血中マグネシウム減少を含む。高コレステロール血症と血中コレステロール増加を含む
c：心筋梗塞は心筋梗塞と急性心筋梗塞を含む
d：出血は鼻出血，喀血，血尿，挫傷，血便排泄，歯肉出血，点状出血，肺出血，直腸出血，尿中血陽性，血腫，膣出血，結膜出血，痔出血，頭蓋内腫瘍出血，喉頭出血，斑状出血，内出血発生の増加傾向，処置後出血，紫斑，皮膚出血，脈瘤破裂，動脈出血，眼出血，胃出血，出血性胃十二指腸炎，胃腸出血，吐血，出血，出血性卒中，メレナ，不正子宮出血，爪床出血，胸腔内出血，閉経後出血，出血性直腸炎，腎血腫，脾臓出血，線状出血，くも膜下出血，気管出血，腫瘍出血を含む
e：高血圧は高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇及び血圧上昇を含む
f：消化器痛及び腹痛は腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，心窩部不快感及び消化器痛を含む
g：口内炎はアフタ性口内炎，口内炎，舌炎，口腔内潰瘍形成及び粘膜の炎症を含む
h：口腔内痛は口腔内痛，舌痛及び口腔咽頭痛を含む
i：肝細胞障害及び肝炎は薬物性肝障害，脂肪肝及び胆汁うっ滞性肝損傷を含む
j：腎不全は急性腎前性腎不全，腎不全，急性腎不全及び腎尿細管壊死を含む

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>
g: 斑状発疹，斑状丘疹状発疹，全身性発疹及び発疹を含む
h: 歯肉炎，口腔感染，耳下腺炎，歯冠周囲炎，歯周炎，唾液腺炎，歯膿瘍及び歯感染

発現頻度は 5%未満であるが，プラセボ投与群よりも LENVIMA 投与群で発現率が高い臨床的に重要な有害事象として，肺塞栓症が認められた（LENVIMA 投与群：3% [致死性の報告を含む]，プラセボ投与群：2%）。

表 5 Grade 3-4 の事象が少なくとも 2%以上両投与群間で異なっており，LENVIMA 投与群で発現率が高かった臨床検査値異常 [a]
<table>
<tr><th rowspan="2">臨床検査値異常</th><th>LENVIMA 24 mg
N= 258[b]</th><th>プラセボ
N=131[b]</th></tr>
<tr><th>Grade 3-4
(%)</th><th>Grade 3-4
(%)</th></tr>
<tr><td>生化学検査</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血中クレアチニン増加</td><td>3</td><td>0</td></tr>
<tr><td>ALT 増加</td><td>4</td><td>0</td></tr>
<tr><td>AST 増加</td><td>5</td><td>0</td></tr>
<tr><td>低カルシウム血症</td><td>9</td><td>2</td></tr>
<tr><td>低カリウム血症</td><td>6</td><td>1</td></tr>
<tr><td>リパーゼ増加</td><td>4</td><td>1</td></tr>
<tr><td>血液学検査</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>2</td><td>0</td></tr>
</table>
a: ベースラインから少なくとも 1 グレード上昇
b: ベースライン後に臨床検査値が少なくとも 1 つある患者

さらに，以下の臨床検査値異常（全 Grade）は，LENVIMA 投与群で 5%以上であり，プラセボ投与群と比較して 2 倍以上発現率が高かった事象である。
低アルブミン血症，血中アルカリホスファターゼ増加，低マグネシウム血症，低血糖症，血中ビリルビン増加，血中カルシウム増加，高コレステロール血症，血中アミラーゼ増加及び高カリウム血症
</td><td>
k：気管癌，気管食道癌，食道癌，女性生殖管癌，皮膚癌など，胃や腸以外の癌を含む

<u>代表的な副作用</u>
高血圧
第 3 相試験（SELECT 試験）では，高血圧（高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，血圧上昇を含む）がレンバチニブを服薬した 72.8%の患者に発現し，プラセボを服薬した 16.0%の患者に発現した。レンバチニブを服薬した患者で高血圧が発現するのに要した期間の中央値は 16 日であった。Grade 3 以上の高血圧（1 例の Grade 4 を含む）はレンバチニブを服薬した 44.4%の患者で発現し，プラセボを服薬した 3.8%の患者で発現した。多くの患者では休薬，減量により回復し，休薬を要した患者は 13.0%，減量を要した患者は 13.4%であった。1.1%の患者で高血圧によるレンバチニブの投与中止が認められた。

蛋白尿
第 3 相試験（SELECT 試験）では，蛋白尿がレンバチニブを服薬した 33.7%の患者に発現し，プラセボを服薬した 3.1%の患者に発現した。蛋白尿が発現するのに要した期間の中央値は 6.7 週間であった。Grade 3 の蛋白尿はレンバチニブを服薬した 10.7%の患者で発現し，プラセボを服薬した患者では発現しなかった。多くの患者では休薬，減量により回復し，休薬を要した患者は 16.9%，減量を要した患者は 10.7%であった。0.8%の患者で蛋白尿によるレンバチニブの投与中止が認められた。

腎不全及び腎障害
第 3 相試験（SELECT 試験）では，腎不全が 5%の患者に発現し，腎障害が 1.9%の患者に発現した（Grade 3 以上の腎不全又は腎障害は 3.1%）。プラセボを服用した患者の 0.8%に腎不全が発現した（Grade 3 以上は 0.8%）。
</td></tr>
</table>

国名	米国	欧州
	<u>腎細胞癌</u> 以下に示したデータは，1:1:1 に無作為化された切除不能な進行又は転移性の腎細胞癌患者に LENVIMA 18 mg 及びエベロリムス 5mg（n=51），LENVIMA 24 mg（n=52）又はエベロリムス 10 mg（n=50）を 1 日 1 回投与した Study 2 の結果である。このデータは本試験の用量漸増期に LENVIMA 18 mg 及びエベロリムス 5 mg（n=11）の投与を受けた患者も含まれている。投与期間の中央値は，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群で 8.1 ヵ月並びにエベロリムス投与群で 4.1 ヵ月であった。この試験で LENVIMA 及びエベロリムス併用投与を受けた 62 例の内訳は，年齢の中央値 61 歳，男性が 71%及び白人が 98%であった。 Study 2 において，LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群で最も多く認められた有害事象（30%以上）は頻度が高い順に，下痢，疲労，関節痛/筋肉痛，食欲減退，嘔吐，悪心，口内炎/口腔感染，高血圧，末梢浮腫，咳嗽，腹痛，呼吸困難，発疹，体重減少，出血事象及び蛋白尿であった。最も多く認められた重篤な有害事象（5%以上）は，腎不全（11%），脱水（10%），貧血（6%），血小板減少症（5%），下痢（5%），嘔吐（5%）及び呼吸困難（5%）であった。 LENVIMA 及びエベロリムス併用投与を受けた患者の 89%，エベロリムス投与を受けた患者の 54%で，減量又は投与中断を要する有害事象が認められた。LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群で減量を要する最も多く認められた有害事象（5%以上）は，下痢（21%），疲労（8%），血小板減少症（6%），嘔吐（6%）及び呼吸困難（5%）であった。 LENVIMA 及びエベロリムス併用投与を受けた患者の 29%，エベロリムス投与を受けた患者の 12%で，有害事象により投与を中止した。 LENVIMA 及びエベロリムス併用投与を受けた患者の 15%より大きい頻度で認められた有害事象を表 6 に示した。	**心機能不全** 第 3 相試験（SELECT 試験）では，駆出率低下又は心不全がレンバチニブ投与群の 6.5%に発現し（Grade 3 以上は 1.5%），プラセボを服用した患者の 2.3%に発現した（Grade 3 以上はなし）。 **可逆性後白質脳症症候群** 第 3 相試験（SELECT 試験）ではレンバチニブ投与群の 1 例で可逆性後白質脳症症候群（Grade 2）が発現し，プラセボ投与群では認められなかった。 レンバチニブの投与を受けた 1166 例の患者の中で 4 例（0.3%）の可逆性後白質脳症症候群が発現し（0.3%が Grade 3 又は 4），処置，休薬又は中止により全例が回復した。 **肝毒性** 第 3 相試験（SELECT 試験）において最も多く発現した肝臓関連の有害事象は，低アルブミン血症（9.6%レンバチニブ，1.5%プラセボ）及び肝機能酵素の上昇（ALT 増加（7.7%レンバチニブ，0%プラセボ），AST 増加（6.9&レンバチニブ，1.5%プラセボ）及び血中ビリルビン増加（1.9%レンバチニブ，0%プラセボ）を含む）であった。肝毒性が発現するのに要した期間の中央値は 12.1 週間であった。Grade 3 以上の肝毒性（Grade 5 の肝不全を含む）はレンバチニブを服薬した 5.4%の患者で発現し，プラセボを服薬した 0.8%の患者で発現した。肝毒性により休薬を要した患者は 16.9%，減量を要した患者は 10.7%，中止に至った患者は 0.4%であった。 レンバチニブを投与した 1166 例の患者の中で，3 例（0.3%）が肝不全を発現し，これらは生命を脅かすものであった。1 例の患者は肝転移がなかった。肝転移が存在せず，急性肝炎を発症した症例も存在した。 **動脈血栓塞栓症** 第 3 相試験（SELECT 試験）では，動脈血栓塞栓症がレンバチニブと

国名	米国	欧州

表 6 LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の患者で発現率が 15%より大きかった Grade 1-4 の有害事象

有害事象	LENVIMA 18 mg + エベロリムス 5 mg N= 62		エベロリムス 10 mg N=50	
	Grade 1-4 (%)	Grade 3-4 (%)	Grade 1-4 (%)	Grade 3-4 (%)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	24	0	2	0
胃腸障害				
便秘	16	0	18	0
下痢	81	19	34	2
消化不良/胃食道逆流	21	0	12	0
腹痛 [a]	37	3	8	0
悪心	45	5	16	0
口腔内痛 [b]	23	2	4	0
口内炎/口腔感染 [c]	44	2	50	4
嘔吐	48	7	12	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 [d]	73	18	40	2
末梢浮腫	42	2	20	0
発熱/体温上昇	21	2	10	2
臨床検査				
体重減少	34	3	8	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	53	5	18	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛/筋肉痛 [e]	55	5	32	0
筋骨格系胸痛	18	2	4	0
神経系障害				
頭痛	19	2	10	2
精神障害				

エベロリムスを併用した患者の 5.4%に発現し，プラセボを服用した患者の 2.3%に動脈血栓塞栓症が発現した。

レンバチニブを投与した 1166 例の患者の中で，5 例（0.4%）が動脈血栓塞栓症を発現し（3 例が心筋梗塞，2 例が脳血管発作），これらは生命を脅かすものであった。

出血

第 3 相試験（SELECT 試験）では，出血がレンバチニブを服薬した 34.9%（1.9%は Grade 3 以上）の患者に発現し，プラセボを服薬した 18.3%（3.1%は Grade 3 以上）の患者に発現した。プラセボより頻度が高く 0.75%以上の頻度で発現した有害事象は鼻出血（11.9%），血尿（6.5%），挫傷（4.6%），歯肉出血（2.3%），血便排泄（2.3%），直腸出血（1.5%），血腫（1.1%），痔出血（1.1%），喉頭出血（1.1%），点状出血（1.1%）及び頭蓋内腫瘍出血（0.8%）であった。本試験では，脳転移を有する患者 16 例にレンバチニブが投与され，1 例に生命を脅かす脳出血が認められた。レンバチニブを服薬した患者で発現するのに要した期間の中央値は 10.1 週間であった。レンバチニブ群とプラセボ分で重篤な有害事象（3.4%，3.8%），早期中止に至った有害事象（1.1%，1.5%），休薬を要した有害事象（3.4%，3.8%），減量を要した有害事象（0.4%，0%）の発生頻度に違いはなかった。

レンバチニブを投与した 1166 例の患者の中で，Grade 3 以上の出血が 2%の患者に認められ，3 例（0.3%）が Grade 4 の出血を発現し，5 例（0.4%）が動脈出血，出血性卒中，頭蓋内腫瘍出血，喀血，腫瘍出血を含む Grade 5 の事象を発現した。

低カルシウム血症

第 3 相試験（SELECT 試験）では，低カルシウム血症がレンバチニブを服薬した 12.6%の患者に発現し，プラセボを服薬した患者では発現しなかった。低カルシウム血症が発現するのに要した期間の中央値は 11.1 週間であった。Grade 3 又は 4 の事象はレンバチニブを服薬した

国名：米国

不眠症	16	2	2	0
腎および尿路障害				
蛋白尿/尿蛋白	31	8	14	2
腎不全事象 [f]	18	10	12	2
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	37	0	30	0
発声障害	18	0	4	0
呼吸困難/労作性呼吸困難	35	5	28	8
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [g]	35	0	40	0
血管障害				
出血事象 [h]	32	6	26	2
高血圧/血圧上昇	42	13	10	2

a: 腹部不快感，消化器痛，下腹部痛及び上腹部痛を含む
b: 歯肉痛，舌痛及び口腔咽頭痛を含む
c: アフタ性口内炎，歯肉炎，舌炎及び口腔内潰瘍形成
d: 無力症，疲労，嗜眠及び倦怠感を含む
e: 関節痛，背部痛，四肢痛，筋骨格痛及び筋肉痛を含む
f: 血中クレアチニン増加，血中尿素増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，中毒性ネフロパシー，腎不全，急性腎不全及び腎機能障害
g: 紅斑，紅斑性発疹，性器発疹，斑状発疹，斑状丘疹状発疹，丘疹，掻痒性発疹，膿疱性発疹及び敗血疹
h: 出血性下痢，鼻出血，胃出血，関節血症，血腫，血尿，喀血，口唇出血，腎出血及び陰嚢血瘤を含む

表 7 LENVIMA 及びエベロリムス併用投与群の患者で発現率が 3%以上の Grade 3-4 の臨床検査値異常 [a,b]

臨床検査値異常	LENVIMA 18 mg + エベロリムス 5 mg N= 62 Grade 3-4 (%)	エベロリムス 10 mg N=50 Grade 3-4 (%)
生化学検査		
AST 増加	3	0

欧州

5.0%の患者で発現し，プラセボを服薬した患者では発現しなかった。多くの患者では支持療法により回復し，休薬，減量を要しないケースが多かった。休薬を要した患者は 1.5%，減量を要した患者は 1.1%であった。1 例の患者で低カルシウム血症によるレンバチニブの投与中止が認められた。

消化管穿孔及び瘻孔
第 3 相試験（SELECT 試験）では，消化管穿孔又は瘻孔がレンバチニブ投与群の 1.9%に，プラセボ投与群の 0.8%に発現した。

消化管ではない瘻
レンバチニブの投与は死に至る瘻孔を引き起こす可能性がある。胃や腸以外の瘻は全身の様々な部位に生じる。レンバチニブの投与期間中は投与後 2 週間から 1 年以上までを範囲として（中央値：3 ヵ月）様々な時期に発症することが報告されている。

QT 間隔延長
第 3 相試験（SELECT 試験）では，QT 間隔延長がレンバチニブ投与群の 8.8%に，プラセボ投与群の 1.5%に発現した。500 ms を超える QT 間隔はレンバチニブ投与群の 2%に認められ，プラセボ投与群では認められなかった。

血中甲状腺刺激ホルモン増加/甲状腺機能障害
第 3 相試験（SELECT 試験）では，88%の患者のベースライン時の TSH レベルは 0.5 mU/L であった。ベースライン時の TSH レベルが正常であった患者においては，57%のレンバチニブ投与群の患者で投与後に TSH の上昇（0.5 mU/L を超える）が認められた一方，14%のプラセボ投与群の患者で投与後に TSH の上昇が認められた。

下痢
第 3 相試験（SELECT 試験）では，下痢がレンバチニブ投与群の 67.4%

国名：米国

ALT 増加	3	2
血中アルカリホスファターゼ増加	3	0
高カリウム血症	6	2
低カリウム血症	6	2
低ナトリウム血症	11	6
低カルシウム血症	6	2
低リン酸血症	11	6
高血糖	3	16
高トリグリセリド血症	18	18
高コレステロール血症	11	0
血中クレアチニン増加	3	4
リパーゼ増加	13	12
血液学検査		
ヘモグロビン減少	8	16
血小板数減少	5	0
リンパ球数減少	10	20

a: ベースラインから少なくとも 1 グレード上昇
b: ベースライン後に臨床検査値が少なくとも 1 つある患者

市販後の経験
承認後，以下の有害事象が報告されている。これらの事象は母集団サイズが不明な集団からの自発報告であることから，頻度を予測し，因果関係を決定することは常に可能ではない。

・消化器症状：アミラーゼ増加，膵炎
・肝胆道系疾患：胆嚢炎

国名：欧州

に発現し（Grade 3 以上は 9.2%），プラセボを服用した患者の 16.8%に発現した（Grade 3 以上はなし）。

腎細胞癌
下表に，臨床試験において認められた有害事象の発現率を示した。発現頻度は，次のように定義した：
「極めて多い」（≥1/10），「多い」（≥1/100，<1/10），「多くない」（≥1/1,000，<1/100），「頻度不明」。各頻度グループにおいて，有害事象を重篤度の高い順に記載した。

器官別大分類（MedDRA terminology*）	有害事象 －全 Grade			
	極めて多い	多い	多くない	頻度不明
感染症および寄生虫症	尿路感染		会陰膿瘍	
血液およびリンパ系障害	血小板減少症[a]	リンパ球減少症[a]	脾臓梗塞	
内分泌障害		甲状腺機能低下症 血中甲状腺刺激ホルモン増加[‡]		
代謝および栄養障害	低カルシウム血症[‡] 低カリウム血症 体重減少 食欲減退	脱水 低マグネシウム血症[b] 高コレステロール血症[b]		
精神障害	不眠症			

国名	米国	欧州				
		神経系障害	浮動性めまい 頭痛 味覚異常	脳血管発作	可逆性後白質脳症症候群 不全単麻痺 一過性脳虚血発作	
		心臓障害		心筋梗塞 [c,†] 心不全 心電図 QT 延長 駆出率減少		
		血管障害	出血 [d,†,‡] 高血圧 [e,‡] 低血圧			
		呼吸器，胸郭および縦隔障害	発声障害	肺塞栓症[†]		
		胃腸障害	下痢 消化器痛及び腹痛 [f] 嘔吐 悪心 口内炎 [g] 口腔内痛 [h] 便秘 消化不良 口内乾燥	痔瘻 放屁 リパーゼ増加 アミラーゼ増加	膵炎	

国名	米国	欧州				
		肝胆道系障害		AST 増加‡ 低アルブミン血症‡ ALT 増加‡ 血中アルカリホスファターゼ増加 肝機能異常 γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加[k] 血中ビリルビン増加‡ 胆嚢炎	肝細胞障害/肝炎[i]	
		皮膚および皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群 発疹 脱毛症	過角化		
		筋骨格系および結合組織障害	背部痛 関節痛 筋肉痛 四肢痛 筋骨格痛			
		腎および尿路障害	蛋白尿‡	腎不全[j,†] 腎機能障害 血中クレアチニン増加 血中尿素増加		
		一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 無力症 末梢性浮腫	倦怠感		消化管でない瘻[k]

*：Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.1. 基本語

国名	米国	欧州
		（Preferred terms）は最も関連のある臓器の SOC に割り当てた。 †：生命を脅かす事象を含む ‡：詳細は代表的な副作用を参照 各事象名は以下の事象を含む a：血小板減少症は血小板減少症，血小板数減少を含む。リンパ球減少症はリンパ球減少症とリンパ球数減少を含む b：マグネシウム減少症はマグネシウム減少症と血中マグネシウム減少を含む。高コレステロール血症と血中コレステロール増加を含む c：心筋梗塞は心筋梗塞と急性心筋梗塞を含む d：出血は鼻出血，喀血，血尿，挫傷，血便排泄，歯肉出血，点状出血，肺出血，直腸出血，尿中血陽性，血腫，腟出血，結膜出血，痔出血，頭蓋内腫瘍出血，喉頭出血，斑状出血，内出血発生の増加傾向，処置後出血，紫斑，皮膚出血，脈瘤破裂，動脈出血，眼出血，胃出血，出血性胃十二指腸炎，胃腸出血，吐血，出血，出血性卒中，メレナ，不正子宮出血，爪床出血，胸腔内出血，閉経後出血，出血性直腸炎，腎血腫，脾臓出血，線状出血，くも膜下出血，気管出血，腫瘍出血を含む e：高血圧は高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇及び血圧上昇を含む f：消化器痛及び腹痛は腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，心窩部不快感及び消化器痛を含む g：口内炎はアフタ性口内炎，口内炎，舌炎，口腔内潰瘍形成及び粘膜の炎症を含む h：口腔内痛は口腔内痛，舌痛及び口腔咽頭痛を含む i：肝細胞障害及び肝炎は薬物性肝障害，脂肪肝及び胆汁うっ滞性肝損傷を含む j：腎不全は急性腎前性腎不全，腎不全，急性腎不全及び腎尿細管壊死を含む k：気管癒，気管食道癒，食道癒，女性生殖管癒，皮膚癒など，胃や腸以外の癒を含む <u>代表的な副作用</u> 高血圧 腎細胞癌の試験では高血圧がレンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 41.9%に発現し（Grade 3, 4 は 12.9%），エベロリムスを服用した患者の 10%で発現した（Grade 3, 4 は 2%）。レンバチニブとエベロリムスを併用した患者で高血圧が発現するのに要した期間の中央値は 4.9 週間（全 Grade），6.9 週間（Grade 3 以上）であった。

国名	米国	欧州
		甲状腺分化癌の試験では，高血圧（高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，血圧上昇を含む）がレンバチニブを服薬した 72.8%の患者に発現し，プラセボを服薬した 16.0%の患者に発現した。レンバチニブを服薬した患者で高血圧が発現するのに要した期間の中央値は 16 日であった。Grade 3 以上の高血圧（1 例の Grade 4 を含む）はレンバチニブを服薬した 44.4%の患者で発現し，プラセボを服薬した 3.8%の患者で発現した。多くの患者では休薬，減量により回復し，休薬を要した患者は 13.0%，減量を要した患者は 13.4%であった。1.1%の患者で高血圧によるレンバチニブの投与中止が認められた。 **蛋白尿** 腎細胞癌の試験では蛋白尿がレンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 30.6%に発現し（Grade 3 以上は 8.1%），エベロリムスを服用した患者の 14%で発現した（Grade 3 以上は 2%）。レンバチニブとエベロリムスを併用した患者で高血圧が発現するのに要した期間の中央値は 6.1 週間（全 Grade），20.1 週間（Grade 3 以上）であった。蛋白尿により中止した患者は 4.8%であった。 甲状腺分化癌の試験では，蛋白尿がレンバチニブを服薬した 33.7%の患者に発現し，プラセボを服薬した 3.1%の患者に発現した。蛋白尿が発現するのに要した期間の中央値は 6.7 週間であった。Grade 3 の蛋白尿はレンバチニブを服薬した 10.7%の患者で発現し，プラセボを服薬した患者では発現しなかった。多くの患者では休薬，減量により回復し，休薬を要した患者は 16.9%，減量を要した患者は 10.7%であった。0.8%の患者で蛋白尿によるレンバチニブの投与中止が認められた。 **腎不全及び腎障害** 腎細胞癌の試験では腎不全がレンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 8.1%に発現し，腎障害が 3.2%に発現した（Grade 3 以上の腎不

国名	米国	欧州
		全又は腎障害は 9.7%)。エベロリムスを服用した患者の 2%に腎不全が発現した（Grade 3 は 2%)。 甲状腺分化癌の試験では，腎不全が 5%の患者に発現し，腎障害が 1.9%の患者に発現した（Grade 3 以上の腎不全又は腎障害は 3.1%)。プラセボを服用した患者の 0.8%に腎不全が発現した（Grade 3 以上は 0.8%)。 **心機能不全** 腎細胞癌の試験では駆出率低下又は心不全がレンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 4.8%に発現し（Grade 3 以上は 3.2%)，エベロリムスを服用した患者の 4%で発現した（Grade 3 以上は 2%)。レンバチニブとエベロリムスを併用した患者で駆出率低下又は心不全が発現するのに要した期間の中央値は 15.7 週間（全 Grade)，32.8 週間（Grade 3 以上）であった。 甲状腺分化癌の試験では，駆出率低下又は心不全がレンバチニブ投与群の 6.5%に発現し（Grade 3 以上は 1.5%)，プラセボを服用した患者の 2.3%に発現した（Grade 3 以上はなし)。 **可逆性後白質脳症症候群** 腎細胞癌の試験のレンバチニブ投与群の 1 例で可逆性後白質脳症症候群（Grade 3）が発現し，これは投与後 18.4 週後に発現した。レンバチニブとエベロリムス投与群及びエベロリムス投与群では報告されなかった。 甲状腺分化癌の試験ではレンバチニブ投与群の 1 例で可逆性後白質脳症症候群（Grade 2）が発現し，プラセボ投与群では認められなかった。 レンバチニブの投与を受けた 1166 例の患者の中で 4 例（0.3%）の可逆

国名	米国	欧州
		性後白質脳症症候群が発現し（0.3%が Grade 3 又は 4），処置，休薬又は中止により全例が回復した。 **肝毒性** 腎細胞癌の試験のレンバチニブとエベロリムスを併用した患者において最も頻度の高かった肝毒性は ALT 上昇（9.7%），AST 上昇（4.8%），ALP 上昇（4.8%），ビリルビン上昇（3.2%）を含む肝酵素の上昇であった。レンバチニブとエベロリムスを併用した患者で肝毒性が発現するのに要した期間の中央値は 6.7 週間（全 Grade），14.2 週間（Grade 3 以上）であった。Grade 3 の肝毒性はレンバチニブとエベロリムス併用群において 3.2%で認められた。肝毒性により休薬，減量した症例はそれぞれ 1.6%，1.6%であり，中止に至った症例は 3.2%であった。 甲状腺分化癌の試験において最も多く発現した肝臓関連の有害事象は，低アルブミン血症（9.6%レンバチニブ，1.5%プラセボ）及び肝機能酵素の上昇（ALT 増加（7.7%レンバチニブ，0%プラセボ），AST 増加（6.9&レンバチニブ，1.5%プラセボ）及び血中ビリルビン増加（1.9%レンバチニブ，0%プラセボ）を含む）であった。肝毒性が発現するのに要した期間の中央値は 12.1 週間であった。Grade 3 の肝毒性（Grade 5 の肝不全を含む）はレンバチニブを服薬した 5.4%の患者で発現し，プラセボを服薬した 0.8%の患者で発現した。肝毒性により休薬を要した患者は 16.9%，減量を要した患者は 10.7%，中止に至った患者は 0.4%であった。 レンバチニブを投与した 1166 例の患者の中で，3 例（0.3%）が肝不全を発現し，これらは生命を脅かすものであった。1 例の患者は肝転移がなかった。肝転移が存在せず，急性肝炎を発症した症例も存在した。 **動脈血栓塞栓症** 腎細胞癌の試験において，レンバチニブとエベロリムスの併用により 1.6%で動脈血栓塞栓症が発現した。動脈血栓塞栓症が発現するのに要

国名	米国	欧州
		した期間の中央値は 69.6 週間であった。エベロリムスを服用した患者の 6%で動脈血栓塞栓症が発現した（Grade 3 以上は 4%）。甲状腺分化癌の試験では，動脈血栓塞栓症がレンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 5.4%に発現し，プラセボを服用した患者の 2.3%に動脈血栓塞栓症が発現した。 レンバチニブを投与した 1166 例の患者の中で，5 例（0.4%）が動脈血栓塞栓症を発現し（3 例が心筋梗塞，2 例が脳血管発作），これらは生命を脅かすものであった。 出血 腎細胞癌の試験では出血がレンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 38.7%に発現した（Grade 3 以上は 8.1%）。2%以上の事象は鼻出血（22.6%），血尿（4.8%），血腫（3.2%）及び胃出血（3.2%）であった。レンバチニブとエベロリムスを併用した患者で発現するのに要した期間の中央値は 10.2 週間（全 Grade），7.6 週間（Grade 3 以上）であった。重篤な出血は 4.8%（脳出血，胃出血，関節血）に認められた。出血により中止に至った症例はレンバチニブとエベロリムスを併用した群の 3.2%であった。レンバチニブとエベロリムスを併用した群で 1 例の生命を脅かす脳出血が発現し，レンバチニブ投与群に 1 例の生命を脅かす頭蓋内出血が発現した。 甲状腺分化癌の試験では，出血がレンバチニブを服薬した 34.9%（1.9%は Grade 3 以上）の患者に発現し，プラセボを服薬した 18.3%（3.1%は Grade 3 以上）の患者に発現した。プラセボより頻度高く 0.75%以上の頻度で発現した有害事象は鼻出血（11.9%），血尿（6.5%），挫傷（4.6%），歯肉出血（2.3%），血便排泄（2.3%），直腸出血（1.5%），血腫（1.1%），痔出血（1.1%），喉頭出血（1.1%），点状出血（1.1%）及び頭蓋内腫瘍出血（0.8%）であった。本試験では，脳転移を有する患者 16 例にレンバチニブが投与され，1 例に生命を脅かす脳出血が認められた。レンバチニブを服薬した患者で発現するのに要

国名	米国	欧州
		した期間の中央値は 10.1 週間であった。レンバチニブ群とプラセボ分で重篤な有害事象（3.4%，3.8%），早期中止に至った有害事象（1.1%，1.5%），休薬を要した有害事象（3.4%，3.8%），減量を要した有害事象（0.4%，0%）の発生頻度に違いはなかった。 レンバチニブを投与した 1166 例の患者の中で，2%の患者が Grade 3 以上の脳出血を発症し，3 例（0.3%）が Grade 4 の出血を発現し，5 例（0.4%）が動脈出血，出血性卒中，頭蓋内腫瘍出血，喀血，腫瘍出血を含む Grade 5 の事象を発現した。 低カルシウム血症 腎細胞癌の試験では低カルシウム血症がレンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 8.1%に発現し（Grade 3 以上は 3.2%），エベロリムスを服用した患者の 4%で発現した（Grade 3 以上はなし）。レンバチニブとエベロリムスを併用した患者で低カルシウム血症が発現するのに要した期間の中央値は 28.3 週間（全 Grade），45.9 週間（Grade 3 以上）であった。Grade 4 以上の事象は報告されなかった。低カルシウム血症による休薬，減量，中止は報告されなかった。 甲状腺分化癌の試験では，低カルシウム血症がレンバチニブを服薬した 12.6%の患者に発現し，プラセボを服薬した患者では発現しなかった。低カルシウム血症が発現するのに要した期間の中央値は 11.1 週間であった。Grade 3 又は 4 の事象はレンバチニブを服薬した 5.0%の患者で発現し，プラセボを服薬した患者では発現しなかった。多くの患者では支持療法により回復し，休薬，減量を要しないケースが多かった。休薬を要した患者は 1.5%，減量を要した患者は 1.1%であった。1 例の患者で低カルシウム血症によるレンバチニブの投与中止が認められた。 消化管穿孔及び瘻孔 腎細胞癌の試験では，レンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 1.6%で穿孔性虫垂炎（Grade 3）が発現した，レンバチニブ単剤，エベ

国名	米国	欧州
		ロリムス単剤の投与群では発現しなかった。甲状腺分化癌の試験では，消化管穿孔又は瘻孔がレンバチニブ投与群の 1.9%に，プラセボ投与群の 0.8%に発現した。 **消化管ではない瘻** レンバチニブの投与は死に至る瘻孔を引き起こす可能性がある。胃や腸以外の瘻は全身の様々な部位に生じる。レンバチニブの投与期間中は投与後 2 週間から 1 年以上までを範囲として（中央値：3 ヵ月）様々な時期に発症することが報告されている。 **QT 間隔延長** 腎細胞癌の試験では，レンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 11%で 60 ms 以上の QT 間隔延長が発現した。レンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 6%で 500 ms を超える QT 間隔が認められた。エベロリムス投与群では 500 ms を超える QT 間隔も 60 ms を超える QT 間隔延長も認められなかった。甲状腺分化癌の試験では，QT 間隔延長がレンバチニブ投与群の 8.8%に，プラセボ投与群の 1.5%に発現した。500 ms を超える QT 間隔はレンバチニブ投与群の 2%に認められ，プラセボ投与群では認められなかった。 **血中甲状腺刺激ホルモン増加** 腎細胞癌の試験では甲状腺機能低下症がレンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 24%に発現し，エベロリムスを服用した患者の 2%で発現した。レンバチニブとエベロリムスを併用した患者で発現した甲状腺機能低下症は全て Grade 1 又は 2 であった。ベースライン時に TSH 正常値であった患者においては，レンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 60.5%で TSH 上昇が認められたのに対して，エベロリムス投与を受けた患者では 1 例も認められなかった。 甲状腺分化癌の試験では，88%の患者のベースライン時の TSH レベルは 0.5 mU/L であった。ベースライン時の TSH レベルが正常であった患

国名	米国	欧州
		者においては，57%のレンバチニブ投与群の患者で投与後に TSH の上昇（0.5 mU/L を超える）が認められた一方，14%のプラセボ投与群の患者で投与後に TSH の上昇が認められた。 下痢 腎細胞癌の試験では下痢がレンバチニブとエベロリムスを併用した患者の 80.6%に発現し（Grade 3 以上は 21.0%），エベロリムスを服用した患者の 34%で発現した（Grade 3 以上は 2%）。レンバチニブとエベロリムスを併用した患者で下痢が発現するのに要した期間の中央値は 4.1 週間（全 Grade），8.1 週間（Grade 3 以上）であった。下痢は休薬・減量に至る最も頻度の高い有害事象であり，減量後も再発した。下痢により 1 例の患者が中止した。 甲状腺分化癌の試験では，下痢がレンバチニブ投与群の 67.4%に発現し（Grade 3 以上は 9.2%），プラセボを服用した患者の 16.8%に発現した（Grade 3 以上はなし）。
高齢者への投与	Study 1 で LENVIMA の投与を受けた 261 例のうち，118 例（45.2%）が 65 歳以上であり，29 例（11.1%）が 75 歳以上であった。これらの患者と若い患者で安全性又は有効性に概して違いは認められなかった。Study 2 で LENVIMA 及びエベロリムスの併用投与を受けた 62 例のうち，22 例（35.5%）が 65 歳以上であった。症例数が少ないため結論は限定的になるが，これらの患者と若い患者で安全性又は有効性に概して違いは認められなかった。	腎細胞癌において 75 歳以上の患者に対してのデータは限られている。しかし，分化型甲状腺癌では，75 歳以上の患者で Grade 3 又は 4 の高血圧，蛋白尿，食欲減退及び脱水が多く認められた。
妊婦への投与	リスク概要 作用機序及び動物生殖試験のデータから，LENVIMA は妊婦に投与した際に胎児に害を及ぼすと考えられる。動物生殖試験では，器官形成期間中にヒトの推奨用量よりも低い用量のレンバチニブを経口投与したところ，ラット及びウサギにおいて胚毒性，胎児毒性及び催奇形性が認められた。薬剤関連性リスクを報告する十分なヒトのデータはない。妊婦に胎児への潜在的なリスクを通告すること。	妊娠した女性に対してレンバチニブを使用したデータは存在しない。レンバチニブはラットとウサギに投与すると，胎児毒性及び催奇形性を示す。 明確な必要性があり，母体へのニーズや胎児へのリスクを十分検討した後でない場合は，妊娠期間中のレンバチニブ投与は行わないこと。

国名	米国	欧州
	主な出生異常及び適応疾患に対する流産の背景リスクは不明である。しかしながら，アメリカ合衆国の一般的な集団における主な出生異常の背景リスクは 2-4%であり，流産の背景リスクは臨床的に妊娠と判断されたうち 15-20%である。 データ 動物データ 胚胎児発生試験では，器官形成期間中の妊娠したラットに 0.3 mg/kg 以上の用量（体表面積換算でヒトの推奨用量の約 0.14 倍の用量）のレンバチニブメシル酸塩を連日経口投与した結果，用量関連性の胎児の体重減少，胎児の骨形成の遅延，用量関連性の胎児の外観（頭部浮腫及び尾の異常），内臓及び骨格の異常が認められた。着床後胚損失の 80%以上が 1.0 mg/kg/日の用量（体表面積換算でヒトの推奨用量の約 0.5 倍の用量）で観察された。 器官形成期間中の妊娠したラットにレンバチニブメシル酸塩を連日経口投与した結果，0.03 mg/kg 以上の用量（体表面積換算でヒトにおける 24 mg の約 0.03 倍の用量）において，胎児の外観（尾が短い），内臓（食道後方の鎖骨下動脈）及び骨格の異常が認められた。0.03 mg/kg の用量で，1 件の胎児死亡を含む着床後胚損失の増加が観察された。0.5 mg/kg/日の用量（体表面積換算で推奨された臨床用量 24 mg の約 0.5 倍の用量）を投与したウサギの約 3 分の 1 に晩期流産が認められたため，レンバチニブはウサギで流産を促進した。	
授乳婦への投与	リスク概要 LENVIMA がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。しかしながら，レンバチニブ及びその代謝物はラットにおいて，母親の血漿中よりも高い濃度で乳汁中に分泌された。LENVIMA により乳児に重篤な副作用が発現する可能性があることから，LENVIMA 投与期間中は授乳を中止することを女性に通告すること。 データ	レンバチニブのヒトにおける乳汁移行性は不明である。レンバチニブとその代謝物はラットでは乳汁に移行する。新生児に対するリスクは排除できないことから，授乳中のレンバチニブ投与は禁忌である。