表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レンバチニブメシル酸塩</td><td>ソラフェニブトシル酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レンビマカプセル 4 mg</td><td>ネクサバール錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td></td><td>血液学的毒性
<table><tr><td>グレード</td><td>投与継続の可否</td><td>用量調節</td></tr><tr><td>グレード 0～2</td><td>投与継続</td><td>変更なし</td></tr><tr><td>グレード 3</td><td>投与継続</td><td>1 段階下げる [b]</td></tr><tr><td>グレード 4</td><td>グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [a]</td><td>2 段階下げる [b]</td></tr></table>a. 30 日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする。
b. 3 段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。

非血液学的毒性 [a]
<table><tr><td>グレード</td><td>発現回数</td><td>投与継続の可否</td><td>用量調節</td></tr><tr><td>グレード 0～1</td><td>回数問わず</td><td>投与継続</td><td>変更なし</td></tr><tr><td>グレード 2</td><td>回数問わず</td><td>投与継続</td><td>1 段階下げる [c,d]</td></tr><tr><td rowspan="3">グレード 3</td><td>1 回目</td><td>グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [b]
7 日以内に改善が見られない場合は下記参照。</td><td>1 段階下げる [c,d]</td></tr><tr><td>7 日以内に改善が見られない場合あるいは 2 回目又は 3 回目</td><td>グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [b]</td><td>2 段階下げる [c,d]</td></tr><tr><td>4 回目</td><td>グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [b]</td><td>3 段階下げる [c,d]</td></tr><tr><td>グレード 4</td><td>回数問わず</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr></table>a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
b. 30 日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする。
c. 3 段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。
d. グレード 2 又は 3 の副作用により減量し，減量後の用量でグレード 2 以上の副作用が少なくとも 28 日間認められない場合は，開始時の用量に増量又は 1 段階増量することができる。</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>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。</td><td>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，本剤の投与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。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>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
〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕</td><td>（1）本剤の成分に対し重篤な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女性
［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)高血圧症の患者 〔高血圧が悪化するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕 (2)重度の肝機能障害のある患者 〔血中濃度が上昇するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕 (3)中等度の肝機能障害のある肝細胞癌患者 〔臨床試験において，中等度（Child-Pugh スコア 7～8）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は 1 日 1 回 8 mg であることが確認されている。また，中等度（Child-Pugh スコア 9）及び重度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者への使用経験はない。「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 (4)脳転移のある患者 〔転移部位からの出血があらわれるおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 (5)血栓塞栓症又はその既往歴のある患者 〔血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 (6)外科的処置後，創傷が治癒していない患者 〔創傷治癒遅延があらわれることがある。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕 (7)頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者 〔腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出，頸動脈出血，腫瘍出血があらわれることがある。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［使用経験がない。］ (2) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。］ (3) 血栓塞栓症の既往のある患者 ［心筋虚血，心筋梗塞などがあらわれるおそれがある。］ (4) 脳転移のある患者［脳出血があらわれるおそれがある。］ (5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	2.重要な基本的注意 (1)血圧の上昇が認められることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行い，必要に応じて降圧剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと。重症，持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には，減量，休薬又は投与を中止すること。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (2)蛋白尿があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (3)骨髄抑制があらわれることがあるので，定期的に血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，感染症，出血傾向等の発現に留意すること。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (4)AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝障害，肝性脳症があらわれることがあるので，本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査，血中アンモニア値の測定を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (5)心機能不全があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に心エコー等の心機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (6)創傷治癒を遅らせる可能性があるので，外科的処置が予定されている場合には，外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は，患者の状態に応じて判断すること。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (7)疲労，無力症，めまい，筋痙縮等があらわれることがあるので，自動車の運転等，危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。 〔「その他の副作用」の項参照〕 (8)本剤を投与する際は，定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (9)本剤を投与する際は，定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。 〔「その他の副作用」の項参照〕	2. 重要な基本的注意 (1) 手足症候群，剝脱性皮膚炎，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑，ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること。［「重大な副作用」の項参照］ (2) AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。なお，主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので，これらの患者に投与する際は，血中アンモニア値等の検査を行うとともに，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］ (3) 急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，呼吸困難，発熱，咳嗽等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害，間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また，呼吸困難，発熱，咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。［「重大な副作用」の項参照］ (4) 血圧の上昇が認められることがあるので，本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧があらわれた場合には，降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。重症，持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には，投与の中止を考慮すること。［「重大な副作用」の項参照］ (5) 白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血があらわれることがあるので，定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，感染症，出血傾向等の発現に留意すること。［「重大な副作用」の項参照］ (6) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］ (7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。 (8) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。 (9) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	(10)甲状腺癌患者において，本剤投与中に腫瘍縮小・壊死に伴い，頸動脈露出，頸動脈出血，腫瘍出血があらわれることがある。また，頸動脈露出部位や皮膚瘻形成部位より大量出血した例が認められており，気管瘻や食道瘻を形成している場合には，喀血や吐血のおそれがある。本剤投与前には頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤を十分確認するとともに，本剤の投与期間中は患者の状態の観察や瘻孔形成の有無の確認を十分に行うこと。出血が認められた場合には，必要に応じて投与を中止し，適切な処置を行うこと。なお，甲状腺未分化癌患者では，頸動脈・静脈への腫瘍浸潤例が多いので，特に注意すること。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レンバチニブメシル酸塩</td><td>ソラフェニブトシル酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レンビマカプセル 4 mg</td><td>ネクサバール錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>3.相互作用
本剤は P 糖蛋白（P-gp）及び CYP3A の基質となる。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>P-gp 阻害剤
ケトコナゾール
イトラコナゾール
リファンピシン
アミオダロン
クラリスロマイシン
シクロスポリン
キニジン
ベラパミル等</td><td>P-gp 阻害剤との併用により，本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>これらの薬剤が消化管の P-gp 活性を阻害することにより，本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP3A/P-gp 誘導剤
リファンピシン
フェニトイン
カルバマゼピン
セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等</td><td>CYP3A 及び P-gp 誘導剤との併用により，本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td><td>これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp 等を誘導することにより，本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
In vitro 試験において，本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素（UGT1A9）によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので，本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には，注意して投与すること。また，in vitro 試験で，本剤の UGT1A1，UGT1A9，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP2C8 に対する阻害活性が示されており，これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>イリノテカン</td><td>イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の AUC がそれぞれ 26～42%及び 67～120%増加するとの報告がある。</td><td>本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することにより，SN-38 の代謝を阻害し，血中濃度を上昇させる可能性がある。</td></tr><tr><td>ドキソルビシン</td><td>ドキソルビシンの AUC が 21%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>CYP3A4 誘導薬（リファンピシン，フェノバルビタール，フェニトイン，カルバマゼピン，デキサメタゾン等）及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>リファンピシンとの併用により本剤の AUC が 37%減少したとの報告がある。CYP3A4 誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td><td>In vitro 試験において，本剤は CYP3A4 によって代謝されることが示唆されている。</td></tr><tr><td>ワルファリン</td><td>ワルファリンを併用した症例において，出血又はプロトロンビン時間の延長（INR 値の上昇）の報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には，定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニタリングを行うこと。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>ドセタキセル</td><td>ドセタキセルの AUC が 36～80%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>パクリタキセル
/カルボプラチン</td><td>パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤の AUC が 47%増加し，パクリタキセル及びその活性代謝物である 6-OH パクリタキセルの AUC がそれぞれ 29%及び 50%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>カペシタビン</td><td>カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルの AUC がそれぞれ 50%及び 52%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr></table></td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）		フラジオマイシン（経口剤：国内未発売）：フラジオマイシンとの併用により本剤の AUC が 54%低下したとの報告がある。抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある.：フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により，本剤の腸肝循環が抑制される。
使用上の注意（続き）	4.副作用 ＜根治切除不能な甲状腺癌＞ 放射性ヨウ素治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第 III 相試験（無作為化期）において，本剤が投与された 261 例（日本人 30 例を含む）中 254 例（97.3%）に副作用が認められた。 主な副作用は，高血圧 177 例（67.8%），下痢 159 例（60.9%），食欲減退 135 例（51.7%），体重減少 123 例（47.1%），悪心 107 例（41.0%），疲労 104 例（39.8%），口内炎 96 例（36.8%），蛋白尿 85 例（32.6%），手掌・足底発赤知覚不全症候群 83 例（31.8%）等であった。（甲状腺癌承認時） ＜切除不能な肝細胞癌＞ 切除不能な肝細胞癌患者を対象にした国際共同第 III 相試験において，本剤が投与された 476 例（日本人 81 例を含む）中 447 例（93.9%）に副作用が認められた。 主な副作用は，高血圧 189 例（39.7%），下痢 143 例（30.0%），手掌・足底発赤知覚不全症候群 126 例（26.5%），食欲減退 122 例（25.6%），蛋白尿 114 例（23.9%），疲労 111 例（23.3%），発声障害 104 例（21.8%）等であった。（肝細胞癌効能追加承認時） 重大な副作用及びその他の副作用の頻度については，放射性ヨウ素治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第 III 相試験（無作為化期）及び切除不能な肝細胞癌を対象にした国際共同第 III 相試験の集計に基づき記載した。なお，これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。	4. 副作用 腎細胞癌患者を対象とした国内第 II 相臨床試験，肝細胞癌患者を対象とした国内第 I 相臨床試験，分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験並びに甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第 II 相臨床試験において，370 例（日本人 175 例を含む）中 359 例（97.0%）に副作用が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は，手足症候群 250 例（67.6%），脱毛 202 例（54.6%），下痢 190 例（51.4%），発疹・皮膚落屑 166 例（44.9%），疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む）126 例（34.1%），高血圧 126 例（34.1%），疲労 116 例（31.4%），体重減少 95 例（25.7%），リパーゼ上昇 87 例（23.5%），口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）85 例（23.0%），食欲不振 83 例（22.4%），アミラーゼ上昇 65 例（17.6%），瘙痒 63 例（17.0%），悪心 46 例（12.4%），ALT（GPT）上昇 39 例（10.5%）等であった。 （甲状腺癌効能追加承認時）

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	(1)重大な副作用 1) 高血圧　高血圧（49.7%），高血圧クリーゼ（頻度不明）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお，コントロールできない高血圧が認められた場合には減量・休薬すること。また，高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2) 出血　鼻出血，血尿，喀血，肺出血，消化管出血，脳出血，腫瘍出血等の出血（14.9%）があらわれることがある。また，甲状腺癌患者において，腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量や休薬等の適切な処置を行うこと。重篤な出血があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 3) 動脈血栓塞栓症　心筋梗塞，脳血管発作，脾臓梗塞等の動脈血栓塞栓症（2.0%）があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 4) 静脈血栓塞栓症　肺塞栓症，深部静脈血栓症，網膜静脈血栓症，門脈血栓症等の静脈血栓塞栓症（2.4%）があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 5) 肝障害　AST，ALT 等の上昇を伴う肝障害（16.8%），アルブミン低下（6.5%），肝性脳症（2.4%），肝不全（0.8%）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 6) 急性胆嚢炎　無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎（頻度不明）があらわれることがあり，胆嚢穿孔に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，休薬等の適切な処置を行うこと。 7) 腎障害　蛋白尿（27.0%），腎機能障害（0.8%），腎不全（0.4%），ネフローゼ症候群（0.3%）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 8) 消化管穿孔，瘻孔形成　腸管穿孔（頻度不明），痔瘻（0.1%），腸膀胱瘻（0.1%）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，中止等の適切な処置を行うこと。 9) 可逆性後白質脳症症候群　可逆性後白質脳症症候群（0.3%）があらわれることがあるので，痙攣，頭痛，錯乱，視覚障害，皮質盲等が認められた場合には投与を中止し，血圧のコントロールを含め，適切な処置を行うこと。 10) 心障害　心電図 QT 延長（5.0%），駆出率減少（1.8%），心房細動・粗動（0.5%），心不全（0.3%）等があらわれることがある。十二誘導心電図検査の実施等，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。	（1）重大な副作用 1）手足症候群（10%以上），剝脱性皮膚炎（1～10%未満）：手足症候群，剝脱性皮膚炎があらわれることがあるので，皮膚症状があらわれた場合には対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮すること。 2）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明），多形紅斑（1～10%未満）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 3）ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌（1～10%未満）：ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 4）出血（消化管出血，気道出血，脳出血，口腔内出血，鼻出血，爪床出血，血腫，腫瘍出血）（10%以上）：消化管出血，気道出血，脳出血，腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている．本剤投与中は観察を十分に行い，重篤な出血が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 5）劇症肝炎（頻度不明），肝機能障害・黄疸（1～10%未満），肝不全（頻度不明），肝性脳症（頻度不明）：劇症肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全，肝性脳症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと。なお，肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので，これらの患者に投与する際は，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。 6）急性肺障害，間質性肺炎（頻度不明）：急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，呼吸困難，発熱，咳嗽等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害，間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 7）高血圧クリーゼ（0.1～1%未満）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 8）可逆性後白質脳症症候群（0.1～1%未満）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，血圧のコントロール，抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。 9）心筋虚血・心筋梗塞（1～10%未満）：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	11) 手足症候群　手掌・足底発赤知覚不全症候群（28.4%）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 12) 感染症　気道感染（1.6%），肺炎（1.2%），敗血症（0.4%）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 13) 骨髄抑制　血小板減少（17.9%），白血球減少（9.0%），好中球減少（8.7%），リンパ球減少（3.7%），貧血（3.5%）等があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 14) 低カルシウム血症　低カルシウム血症（2.7%）があらわれることがあり，副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，血清カルシウム濃度を確認し，カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて，減量，休薬又は中止を考慮すること。 15) 創傷治癒遅延　治癒不良（0.4%），創離開（0.1%）があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。	10) うっ血性心不全（1～10%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 11) 消化管穿孔（0.1～1%未満），消化管潰瘍（頻度不明）：消化管穿孔，消化管潰瘍があらわれることがあり，消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので，消化管穿孔，消化管潰瘍が疑われた場合には，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 12) 出血性腸炎，虚血性腸炎（頻度不明）：出血性腸炎，虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 13) 白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血（頻度不明）：白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと。 14) 膵炎（0.1～1%未満）：膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には，本剤を休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと。 15) 腎不全（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 16) ネフローゼ症候群，蛋白尿（頻度不明）：ネフローゼ症候群，蛋白尿があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 17) 低ナトリウム血症（頻度不明）：意識障害，全身倦怠感，嘔吐等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 18) ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，血管浮腫，発疹，血圧低下等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと. 19) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 20) 低カルシウム血症（1～10%未満）：低カルシウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，血清カルシウム濃度を確認し，カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて，減量，休薬又は投与中止を考慮すること。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レンバチニブメシル酸塩</td><td>ソラフェニブトシル酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レンビマカプセル 4 mg</td><td>ネクサバール錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>(2)その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>30%以上</th><th>10～30%未満</th><th>5～10%未満</th><th>5%未満[注)]</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td>悪心，口内炎，嘔吐，腹痛</td><td>口腔咽頭痛，口腔内乾燥，便秘，消化不良</td><td>嚥下障害，舌痛</td><td>膵炎，血中リパーゼ上昇，血中アミラーゼ上昇</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td></td><td>疲労，無力症，浮腫</td><td>発熱</td><td>創傷</td><td></td></tr>
<tr><td>精神
神経系</td><td></td><td>発声障害，頭痛</td><td>味覚異常，めまい</td><td>睡眠障害</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退</td><td></td><td></td><td>脱水，血中コレステロールの上昇，血中カリウムの低下</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td></td><td>筋肉痛，関節痛，四肢痛</td><td>背部痛，筋痙縮</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td></td><td>咳嗽</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>皮膚病変，皮膚乾燥，脱毛症</td><td>皮膚炎，そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>体重減少，甲状腺機能低下</td><td></td><td></td><td>CRP 上昇</td></tr>
</table>
注）分化型甲状腺癌患者又は肝細胞癌患者を対象にした国際共同第 III 相試験それぞれ単独にて発現頻度 5%以上の副作用</td><td>（2）その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>0.1～1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏性反応（皮膚反応及び蕁麻疹を含む）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>プロトロンビン時間延長，INR 上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛，発疹・皮膚落屑，瘙痒，皮膚乾燥，紅斑</td><td>潮紅，痤瘡，過角化</td><td>湿疹</td><td>白血球破砕性血管炎</td></tr>
<tr><td>精神
神経系</td><td></td><td>末梢感覚神経障害，浮動性めまい，うつ，耳鳴</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>筋・
骨格系</td><td>関節痛</td><td>筋痛，筋痙縮</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>嗄声，鼻漏</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>高血圧</td><td></td><td></td><td>QT 延長</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢，リパーゼ上昇，口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む），食欲不振，アミラーゼ上昇，悪心，便秘，嘔吐</td><td>消化不良，嚥下障害，胃食道逆流性疾患</td><td>胃炎</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）上昇</td><td>AST （ GOT ） 上昇，Al-P 上昇，ビリルビン上昇</td><td>胆嚢炎，胆管炎</td><td>LDH 上昇</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む），疲労，体重減少，感染，発熱，低リン酸血症</td><td>浮腫，味覚異常，粘膜の炎症，低カリウム血症，インフルエンザ様症状，無力症，甲状腺機能低下，勃起不全，毛包炎</td><td>脱水，甲状腺機能亢進，高カリウム血症，女性化乳房</td><td>放射線照射リコール反応</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	5.高齢者への投与 本剤の臨床試験成績から，高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 本剤の臨床試験成績から，高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること。 〔外国臨床試験において，本剤の投与終了後に妊娠が判明し，自然流産となったことが報告されている。ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が報告されている。なお，ラットでは臨床曝露量以下で認められた。〕 （2）授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。 〔ラットにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。〕	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては，投与中及び投与中止後少なくとも 2 週間は有効な避妊を行うよう指導すること。［動物実験（ラット，ウサギ）でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている。］ （2）授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット，経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。］
	7.小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において，切歯の異形成及び骨の短小など成長を阻害する影響が認められ，成熟ラットに比較し，致死量での死亡がより早期にみられた。	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［小児等に対する使用経験がない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている。］
	8. 過量投与 (1)徴候，症状 臨床試験において，手掌・足底発赤知覚不全症候群の悪化，口腔乾燥，口内炎，急性腎障害，嘔吐及び腎尿細管壊死が認められた。 (2)処置 本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には，休薬し観察を十分に行い，異常が認められた場合には，対症療法や本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。	8. 過量投与 国外臨床試験において投与された最高用量は，800 mg 1 日 2 回である。この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった。過量投与が疑われた場合には，投与を中止し，症状に応じ適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	9.適用上の注意 薬剤交付時 （1）PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） （2）本剤は湿気に不安定なため，服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］
	10.その他の注意 （1）反復投与毒性試験（ラット，イヌ及びサル）の病理組織学的検査において，精巣（精上皮細胞の減少）及び卵巣（卵胞閉鎖）の変化が認められており，生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。 （2）反復投与毒性試験において，ラット及びサル （成長板が残存する場合）に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。 （3）ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，副腎の出血（イヌ）及び副腎皮質壊死（ラット）が認められた。	10. その他の注意 反復投与毒性試験の病理組織学的検査で，ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等，ラットにおいて黄体の中心壊死，卵胞の成熟抑制等が認められており，生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。
引用添付文書作成年月	2018 年 2 月添付文書案	2016 年 2 月改訂　第 16 版
備考	-	国際共同 304 試験の対照薬

最新の添付文書を参照すること。

2018 年 2 月作成

劇薬、処方箋医薬品[注)]

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤

レンビマ®カプセル4mg
レンビマ®カプセル10mg LENVIMA®

（案）

<レンバチニブメシル酸塩製剤>

〔貯　　法〕室温保存

〔使用期限〕外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	カプセル 4mg	カプセル 10mg
承認番号	22700AMX00640000	22700AMX00641000
薬価収載	2015 年 5 月	
販売開始	2015 年 5 月	
効能追加	XXXX 年 XX 月	―
国際誕生	2015 年 2 月	

【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】（次の患者には投与しないこと）

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

〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

カプセル 4mg：本剤は、1 カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 4.90mg（レンバチニブとして 4mg）を含有する上下とも黄赤色不透明な硬カプセル剤である。

添加物として結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

カプセル 10mg：本剤は、1 カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 12.25mg（レンバチニブとして 10mg）を含有する上半分は黄赤色不透明、下半分は黄色不透明な硬カプセル剤である。

添加物として結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外　形	性　状
レンビマカプセル 4mg	硬カプセル		カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：黄赤色不透明 内容物 白色の顆粒
	ϵ LENV 4mg	全長(mm)・質量(mg)・号数 14.3　137　4	
レンビマカプセル 10mg	硬カプセル		カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：黄色不透明 内容物 白色の顆粒
	ϵ LENV 10mg	全長(mm)・質量(mg)・号数 14.3　137　4	

【効能・効果】【用法・用量】

	効能・効果	用法・用量
レンビマカプセル 4mg レンビマカプセル 10mg	根治切除不能な甲状腺癌	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。
レンビマカプセル 4mg	切除不能な肝細胞癌	通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重 60kg 以上の場合は 12mg、体重 60kg 未満の場合は 8mg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

＜根治切除不能な甲状腺癌＞

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。

〔「臨床成績」の項参照〕

＜切除不能な肝細胞癌＞

1. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞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肝機能障害の程度等について、「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。

〔「臨床成績」の項参照〕

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 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。
2. 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。

〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

＜根治切除不能な甲状腺癌＞

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。

減量、休薬及び中止基準

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、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）version 4.0 に準じる。

＜切除不能な肝細胞癌＞

1. 臨床試験において、中等度（Child-Pugh スコア 7～8）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は 1 日 1 回 8mg であることが確認されている。中等度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対しては減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
〔「慎重投与」の項参照〕
2. 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。

減量段階基準

開始用量	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
12mg を 1 日 1 回投与	8mg を 1 日 1 回投与	4mg を 1 日 1 回投与	4mg を隔日投与
8mg を 1 日 1 回投与	4mg を 1 日 1 回投与	4mg を隔日投与	投与を中止する

減量、休薬及び中止基準

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、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。
血液毒性及び蛋白尿	Grade 3 の副作用が発現した場合 （臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く）	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、初回の副作用発現時は減量せず、2 回目以降の副作用発現時は 1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
その他の副作用	忍容性がない Grade 2 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態若しくは Grade 1 以下に回復するまで休薬する、又は本剤の投与量を 1 段階減量して投与を継続する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量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又は減量すること）。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
	Grade 3 の副作用が発現した場合 （臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く）	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・甲状腺機能低下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 version 4.0 に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)高血圧症の患者
〔高血圧が悪化するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

(2)重度の肝機能障害のある患者
〔血中濃度が上昇するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕

(3)中等度の肝機能障害のある肝細胞癌患者

〔臨床試験において、中等度（Child-Pugh スコア 7～8）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は 1 日 1 回 8mg であることが確認されている。また、中等度（Child-Pugh スコア 9）及び重度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者への使用経験はない。「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

⑷脳転移のある患者
〔転移部位からの出血があらわれるおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕

⑸血栓塞栓症又はその既往歴のある患者
〔血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕

⑹外科的処置後、創傷が治癒していない患者
〔創傷治癒遅延があらわれることがある。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

⑺頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者
〔腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

⑴血圧の上昇が認められることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。
〔「重大な副作用」の項参照〕

⑵蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
〔「重大な副作用」の項参照〕

⑶骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症、出血傾向等の発現に留意すること。
〔「重大な副作用」の項参照〕

⑷AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査、血中アンモニア値の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
〔「重大な副作用」の項参照〕

⑸心機能不全があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に心エコー等の心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
〔「重大な副作用」の項参照〕

⑹創傷治癒を遅らせる可能性があるので、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。
〔「重大な副作用」の項参照〕

⑺疲労、無力症、めまい、筋痙縮等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。
〔「その他の副作用」の項参照〕

⑻本剤を投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。
〔「重大な副作用」の項参照〕

⑼本剤を投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。
〔「その他の副作用」の項参照〕

⑽甲状腺癌患者において、本剤投与中に腫瘍縮小・壊死に伴い、頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。また、頸動脈露出部位や皮膚瘻形成部位より大量出血した例が認められており、気管瘻や食道瘻を形成している場合には、喀血や吐血のおそれがある。本剤投与前には頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤を十分確認するとともに、本剤の投与期間中は患者の状態の観察や瘻孔形成の有無の確認を十分に行うこと。出血が認められた場合には、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、甲状腺未分化癌患者では、頸動脈・静脈への腫瘍浸潤例が多いので、特に注意すること。

3. 相互作用

本剤は P 糖蛋白（P-gp）及び CYP3A の基質となる。
〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp 阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール リファンピシン アミオダロン クラリスロマイシン シクロスポリン キニジン ベラパミル等	P-gp 阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤が消化管の P-gp 活性を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A／P-gp 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	CYP3A 及び P-gp 誘導剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp 等を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

4. 副 作 用

＜根治切除不能な甲状腺癌＞

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（無作為化期）において、本剤が投与された 261 例（日本人 30 例を含む）中 254 例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧 177 例（67.8%）、下痢 159 例（60.9%）、食欲減退 135 例（51.7%）、体重減少 123 例（47.1%）、悪心 107 例（41.0%）、疲労 104 例（39.8%）、口内炎 96 例（36.8%）、蛋白尿 85 例（32.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 83 例（31.8%）等であった。（甲状腺癌承認時）

＜切除不能な肝細胞癌＞

切除不能な肝細胞癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 476 例（日本人 81 例を含む）中 447 例（93.9%）に副作用が認められた。

主な副作用は、高血圧 189 例（39.7%）、下痢 143 例（30.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 126 例（26.5%）、食欲減退 122 例（25.6%）、蛋白尿 114 例（23.9%）、疲労 111 例（23.3%）、発声障害 104 例（21.8%）等であった。（肝細胞癌効能追加承認時）

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（無作為化期）及び切除不能な肝細胞癌を対象にした国際共同第Ⅲ相試験の集計に基づき記載した。なお、これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

(1)重大な副作用

1) **高血圧**　高血圧（49.7%）、高血圧クリーゼ（頻度不明）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない高血圧が認められた場合には減量・休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **出血**　鼻出血、血尿、喀血、肺出血、消化管出血、脳出血、腫瘍出血等の出血（14.9%）があらわれることがある。また、甲状腺癌患者において、腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。重篤な出血があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **動脈血栓塞栓症**　心筋梗塞、脳血管発作、脾臓梗塞等の動脈血栓塞栓症（2.0%）があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

4) **静脈血栓塞栓症**　肺塞栓症、深部静脈血栓症、網膜静脈血栓症、門脈血栓症等の静脈血栓塞栓症（2.4%）があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

5) **肝障害**　AST、ALT 等の上昇を伴う肝障害（16.8%）、アルブミン低下（6.5%）、肝性脳症（2.4%）、肝不全（0.8%）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

6) **急性胆嚢炎**　無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎（頻度不明）があらわれることがあり、胆嚢穿孔に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。

7) **腎障害**　蛋白尿（27.0%）、腎機能障害（0.8%）、腎不全（0.4%）、ネフローゼ症候群（0.3%）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

8) **消化管穿孔、瘻孔形成**　腸管穿孔（頻度不明）、痔瘻（0.1%）、腸膀胱瘻（0.1%）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。

9) **可逆性後白質脳症症候群**　可逆性後白質脳症症候群（0.3%）があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

10) **心障害**　心電図 QT 延長（5.0%）、駆出率減少（1.8%）、心房細動・粗動（0.5%）、心不全（0.3%）等があらわれることがある。十二誘導心電図検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

11) **手足症候群**　手掌・足底発赤知覚不全症候群（28.4%）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

12) **感染症**　気道感染（1.6%）、肺炎（1.2%）、敗血症（0.4%）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

13) **骨髄抑制**　血小板減少（17.9%）、白血球減少（9.0%）、好中球減少（8.7%）、リンパ球減少（3.7%）、貧血（3.5%）等があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

14) **低カルシウム血症**　低カルシウム血症（2.7%）があらわれることがあり、副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて、減量、休薬又は中止を考慮すること。

15) **創傷治癒遅延**　治癒不良（0.4%）、創離開（0.1%）があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。

(2)その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満	5%未満[注]	頻度不明
消化器	下痢	悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	口腔咽頭痛、口腔内乾燥、便秘、消化不良	嚥下障害、舌痛	膵炎、血中リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇
全身症状		疲労、無力症、浮腫	発熱	創傷	
精神神経系		発声障害、頭痛	味覚異常、めまい	睡眠障害	
代謝	食欲減退			脱水、血中コレステロールの上昇、血中カリウムの低下	
筋骨格系			筋肉痛、関節痛、四肢痛	背部痛、筋痙縮	
呼吸器				咳嗽	

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満	5%未満[注]	頻度不明
皮膚		発疹	皮膚病変、皮膚乾燥、脱毛症	皮膚炎、そう痒症	
その他		体重減少、甲状腺機能低下			CRP 上昇

注）分化型甲状腺癌患者又は肝細胞癌患者を対象にした国際共同第 III 相試験それぞれ単独にて発現頻度 5%以上の副作用

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。
〔外国臨床試験において、本剤の投与終了後に妊娠が判明し、自然流産となったことが報告されている。ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が報告されている。なお、ラットでは臨床曝露量以下で認められた。〕

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。
〔ラットにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯の異形成及び骨の短小など成長を阻害する影響が認められ、成熟ラットに比較し、致死量での死亡がより早期にみられた。

8. 過量投与

(1)徴候、症状

臨床試験において、手掌・足底発赤知覚不全症候群の悪化、口腔乾燥、口内炎、急性腎障害、嘔吐及び腎尿細管壊死が認められた。

(2)処置

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、休薬し観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法や本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

(1)PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

(2)本剤は湿気に不安定なため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

10. その他の注意

(1)反復投与毒性試験（ラット、イヌ及びサル）の病理組織学的検査において、精巣（精上皮細胞の減少）及び卵巣（卵胞閉鎖）の変化が認められており、生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。

(2)反復投与毒性試験において、ラット及びサル（成長板が残存する場合）に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。

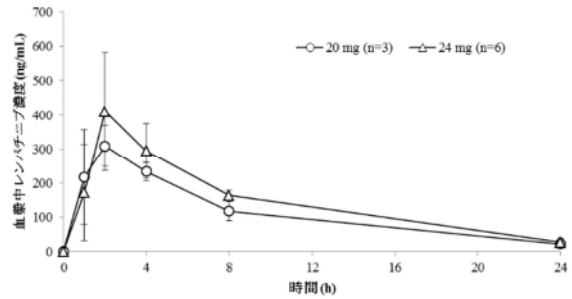
(3)ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、副腎の出血（イヌ）及び副腎皮質壊死（ラット）が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)反復投与（日本人固形がん患者における成績）

日本人固形がん患者 9 例に本剤 20 又は 24mg を 1 日 1 回経口投与したときの、初回投与時の血漿中レンバチニブ濃度推移を以下の図に示した。初回投与時及び 1 日 1 回反復投与した 15 日目の薬物動態パラメータを表に示した。レンバチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$には用量比例性が認められた。反復投与 15 日後の薬物動態は、初回投与の結果から推測可能であり、C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数の平均値は、20mg 投与群で 1.27 及び 1.44、24mg 投与群で 1.42 及び 1.32 であった。　(①)



日本人固形がん患者に本剤を経口投与したときの血漿中レンバチニブ濃度（1 日目）（平均値±標準偏差）

日本人固形がん患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中レンバチニブの薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng／mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h／mL)	t_{max}[c] (h)
20mg／日	1 日目 (n=3)	309±60.1	2500±647	2 (2–2)
	15 日目 (n=3)	415±267	3690±1790	2 (2–2)
24mg／日	1 日目 (n=6)	418±167	3150±352[a]	2 (2–4)
	15 日目 (n=6)	518±209	4140±1350[b]	2 (2–4)

平均値±標準偏差

a: n=4、 b: n=5、 c:中央値（最小値–最大値）

注）本剤の承認された用量は、24mg／日である。

(2)反復投与（日本人及び外国人肝細胞癌患者における成績）

国際共同第 III 相試験において、開始用量として本剤 8mg（体重 60kg 未満）又は 12mg（体重 60kg 以上）を 1 日 1 回反復経口投与したときのレンバチニブの血漿中トラフ濃度を開始用量ごとに表に示した。開始用量 8mg とした場合と 12mg とした場合との間でレンバチニブの血漿中トラフ濃度に明確な差異は認

められなかった。

国際共同第 III 相試験におけるレンバチニブの血漿中トラフ濃度

測定時点	開始用量			
	8mg		12mg	
	n	C_{trough} (ng/mL)	n	C_{trough} (ng/mL)
第 1 サイクル第 15 日目	136	37.70±25.58	299	40.83±34.97
第 2 サイクル第 1 日目	128	36.80±33.01	275	37.30±28.19
第 3 サイクル第 1 日目	62	32.46±33.83	139	40.95±40.39
第 4 サイクル第 1 日目	65	29.74±28.01	136	38.25±36.82
第 5 サイクル第 1 日目	65	36.07±40.59	129	34.02±27.09
第 6 サイクル第 1 日目	59	38.73±50.49	128	32.94±25.89

平均値±標準偏差

(3) 食事の影響（外国人における成績）

健康成人 16 例に本剤 10mg をクロスオーバー法により、空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与した。空腹時と比較して、食後投与の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の臨床的に意味のある変化は認められなかった。(②)

2. 代謝（外国人における成績）

本剤は主にアルデヒドオキシダーゼ、CYP3A により代謝され、グルタチオンが非酵素的に結合する（*in vitro* 試験）。(③)

外国人固形がん患者 6 例に ^{14}C 標識-レンバチニブ 24mg を単回経口投与した結果、血漿中の放射能の大部分は未変化体であった。(④)

3. 分布

レンバチニブの蛋白結合率は 97.9～98.6%（*in vitro* 試験）、96.6～98.2%（日本人固形がん患者）であった。主な結合蛋白はアルブミンであった。(⑤⑥)

4. 排泄（外国人における成績）

外国人固形がん患者 6 例に ^{14}C 標識-レンバチニブ 24mg を単回経口投与したとき、投与 10 日後までに投与した総放射能の 25%が尿中に、64%が糞中に回収された。また、尿及び糞中に排泄された未変化体は投与量のそれぞれ 0.38%及び 2.5%であった。未変化体の血漿中消失半減期は、約 35.4 時間であった。(④)

5. 肝機能障害患者（外国人における成績）

本剤 10mg を肝機能が正常な被験者（n=8）、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者（各 6 例）に単回投与した。また、本剤 5mg を重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者（6 例）に単回投与した。

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における投与量補正した C_{max} は健康被験者のそれぞれ 0.97、0.79 及び 1.1 倍であり、投与量補正した $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は健康被験者のそれぞれ 1.2、1.1 及び 1.8 倍であった。(⑦)

6. 腎機能障害患者（外国人における成績）

レンバチニブ 24mg を腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス[CL_{cr}]:≥90mL／min、n=8）、軽度（CL_{cr}:60～89mL/min）、中等度（CL_{cr}:30～59mL／min）及び重度（CL_{cr}: 15～29mL／min）の腎機能障害を有する被験者（各 6 例）に単回投与した。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者における C_{max} は健康被験者のそれぞれ 1.0、0.61 及び 0.87 倍であり、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ は、健康被験者のそれぞれ 1.0、0.90 及び 1.2 倍であった。(⑧)

7. 薬物相互作用（外国人における成績）

外国人健康成人 16 例に、レンバチニブをケトコナゾールと併用投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は、レンバチニブをプラセボと併用した場合と比べてそれぞれ 19%及び 15%上昇した。(⑨)

外国人健康成人 15 例に、レンバチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は、レンバチニブを単独投与した場合と比べてそれぞれ 33%及び 31%上昇した。リファンピシンの反復投与後に、レンバチニブをリファンピシンと同時併用投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は、レンバチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した場合と比べてそれぞれ 24%及び 37%減少した。(⑩)

In vitro において、レンバチニブは、乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となること、及び UGT1A1 を阻害すること（IC_{50} 値：10.6 μ mol／L）が示されている。(③⑪)

【臨床成績】

＜根治切除不能な甲状腺癌＞

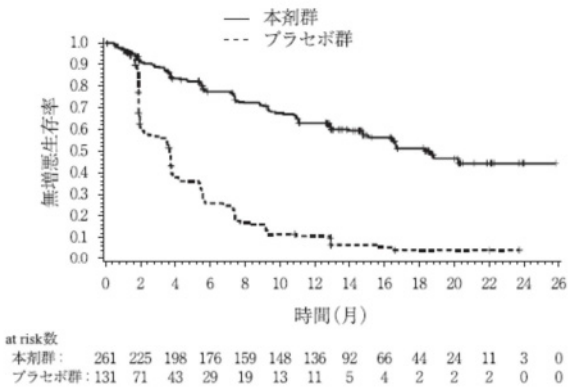
1. 国際共同第 III 相試験

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性（ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後 12 ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が 600mCi［22GBq］を超える放射性ヨウ素治療を受けている）の分化型甲状腺癌患者（乳頭癌、濾胞癌、Hürthle 細胞癌、及び低分化癌）392 例（本剤群 261 例［日本人患者 30 例］、プラセボ群 131 例［日本人患者 10 例］）において、プラセボを比較対照として本剤 24mg を 1 日 1 回投与した場合の有効性と安全性を評価した。

なお、心不全の既往、心血管系疾患の既往、不整脈、出血性疾患、血栓性疾患又は活動性の喀血がある患者、抗凝固剤を投与されている患者、3 週間以内に大手術を受けた患者、及び QTc 間隔が 480ms 超の患者は除外された。

主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の中央値は本剤投与群で 18.3 ヵ月、プラセボ群で 3.6 ヵ月であり、本剤はプラセボ群に対して PFS を有意に延長した（P<0.0001；層別 Log Rank 検定、ハザード比：0.21、99%信頼区間：0.14、0.31）。(⑫)

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



2. 国内第 II 相試験

甲状腺癌（放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌［ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後 12 ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が 600mCi［22GBq］を超える放射性ヨウ素治療を受けている］、切除不能の甲状腺髄様癌及び切除不能の甲状腺未分化癌）43 例に対し、本剤 24mg を 1 日 1 回投与した場合の安全性と有効性を評価した。主要評価項目を安全性とし、副次評価項目として有効性を評価した。有効性解析対象例はそれぞれ 23 例、8 例及び 11 例であった。（⑬）

n（%）	分化型甲状腺癌 (N=23)	甲状腺髄様癌 (N=8)	甲状腺未分化癌 (N=11)
完全奏効（CR）	0	0	0
部分奏効（PR）	16 (69.6)	1 (12.5)	3 (27.3)
安定（SD）	7 (30.4)	7 (87.5)	7 (63.6)
病勢進行（PD）	0	0	1 (9.1)

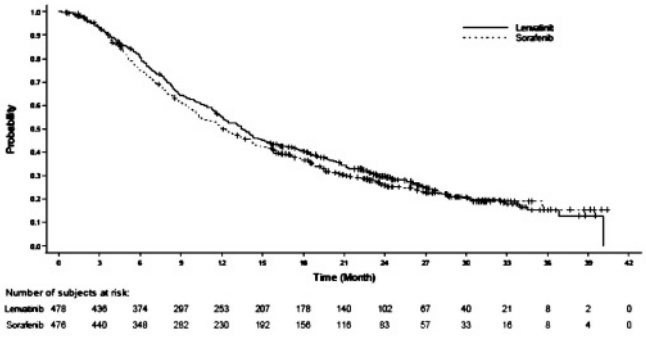
＜切除不能な肝細胞癌＞

国際共同第 III 相試験

全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者 954 例（本剤群 478 例［日本人患者 81 例］、ソラフェニブ群 476 例［日本人患者 87 例］）において、ソラフェニブを比較対照として本剤の有効性と安全性を評価した。本剤群では体重 60kg 以上の患者には本剤 12mg を 1 日 1 回、体重 60kg 未満の患者には本剤 8mg を 1 日 1 回投与した。

なお、局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。主要評価項目である全生存期間（OS）において、ハザード比（95%信頼区間）は 0.92（0.79, 1.06）であり、95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンの 1.08 を下回ったことから、本剤群のソラフェニブ群に対する非劣性が統計学的に検証された（OS の中央値：本剤群 13.6 ヵ月、ソラフェニブ群 12.3 ヵ月）。（⑭）

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



【薬効薬理】

1. 作用機序

レンバチニブは、腫瘍血管新生及び腫瘍増殖等に関与する、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR1-3）、線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR1-4）、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α、幹細胞因子受容体（KIT）、Rearranged During Transfection がん原遺伝子（RET）等の受容体チロシンキナーゼを阻害した。また、レンバチニブは、VEGF 及び FGF によって誘導される血管内皮細胞の血管様管腔構造の形成を阻害した。（⑮⑯）

2. 抗腫瘍効果

レンバチニブは、ヒト甲状腺乳頭癌由来細胞株（K1）、ヒト甲状腺濾胞癌由来細胞株（RO82-W-1）、ヒト甲状腺髄様癌由来細胞株（TT）、ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株（8305C）、ヒト甲状腺由来扁平上皮癌由来細胞株（SW579）、ヒト肝細胞癌由来細胞株（Hep 3B2.1-7、LIXC-012 及び PLC/PRF/5）及び肝細胞癌患者の腫瘍組織片（LI0050 及び LI0334）を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。（⑰⑱）

【有効成分に関する理化学的知見】

一 般 名：レンバチニブメシル酸塩（Lenvatinib Mesilate）

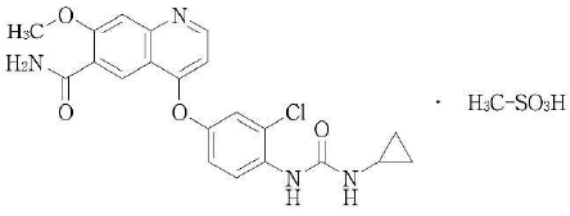
化 学 名：

4-{3-Chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenoxy}-7-methoxyquinoline-6-carboxamide monomethanesulfonate

分 子 式：$C_{21}H_{19}ClN_4O_4 \cdot CH_4O_3S$

分 子 量：522.96

構 造 式：



性　　状：レンバチニブメシル酸塩は白色～うすい帯赤黄色の粉末である。
本品は水、メタノール又は *N*-メチルピロリドンに溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融　　点：221～224°C（分解）

分配係数：log P＝3.30（1-オクタノール／水系）