

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包 装】

レンビマカプセル 4mg …… 20 カプセル (PTP10C×2)
 レンビマカプセル 10mg …… 20 カプセル (PTP10C×2)

【主要文献】

文献請求番号

- | | |
|--|-----------------|
| ①社内資料：固形がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（国内試験） | LEN-0001 |
| ②Shumaker, R. et al. : Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. , 52, 284 (2014) | LEN-0002 |
| ③社内資料：代謝（ <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> ） | LEN-0003 |
| ④社内資料：がん患者を対象としたマスパランス試験（外国試験） | LEN-0004 |
| ⑤社内資料：血漿蛋白結合率（ <i>in vitro</i> ） | LEN-0005 |
| ⑥Yamada, K. et al. : Clin.Cancer Res., 17, 2528 (2011) | LEN-0006 |
| ⑦社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（外国試験） | LEN-0008 |
| ⑧社内資料：腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（外国試験） | LEN-0009 |
| ⑨社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（外国試験） | LEN-0010 |
| ⑩社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（外国試験） | LEN-0011 |
| ⑪社内資料：トランスポーター（ <i>in vitro</i> ） | LEN-0018 |
| ⑫社内資料： ¹³¹ I 難治性の甲状腺分化癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験） | LEN-0012 |
| ⑬社内資料：進行性甲状腺癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験） | LEN-0014 |
| ⑭社内資料： <u>切除不能な肝細胞癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験）</u> | <u>LEN-XXXX</u> |
| ⑮社内資料： <u><i>In vitro</i> 薬理試験（1）</u> | LEN-0015 |
| ⑯社内資料： <u><i>In vitro</i> 薬理試験（2）</u> | <u>LEN-XXXX</u> |
| ⑰社内資料： <u><i>In vivo</i> 薬理試験（1）</u> | LEN-0016 |
| ⑱社内資料： <u><i>In vivo</i> 薬理試験（2）</u> | <u>LEN-XXXX</u> |

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhc ホットライン
 フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



エーザイ株式会社
 東京都文京区小石川4-6-10

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

【効能・効果】（下線部追加）

根治切除不能な甲状腺癌

切除不能な肝細胞癌

【効能・効果の設定根拠】

国際共同第 1/2 相試験（国際共同 202 試験）及び国際共同第 3 相試験（国際共同 304 試験）の 2 試験の成績に基づき、本薬の効能・効果を上記のとおり設定した。設定根拠を以下に示す。

国際共同 202 試験の第 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 レジメン以内の切除不能な肝細胞癌を対象に本薬を 1 日 1 回 12 mg 投与し、有効性及び安全性を検討した。modified response evaluation criteria in solid tumor (mRECIST) に基づく独立画像判定の結果、Full Analysis Set に対する無増悪期間 (TTP) の中央値は 7.4 ヶ月、客観的奏効率 (ORR) は 37.0% であり、全生存期間 (OS) の中央値は 18.7 ヶ月と本薬の有効性が示された。

国際共同 202 試験の結果を踏まえ、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、非盲検の第 3 相試験（国際共同 304 試験）を実施した。本薬群では体重 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。その結果、主要評価項目である OS のハザード比 (95%信頼区間) は 0.92 (0.79, 1.06) であり、95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 1.08 を下回ったことから、本薬群はソラフェニブ群と比較して OS における非劣性を統計学的に検証した (図 1.8.2-1)。日本人集団における OS のハザード比は 0.90 (95%信頼区間: 0.62, 1.29) であることから全体集団と同じ傾向を示した (図 1.8.2-2)。また、副次評価項目である無増悪生存期間 (PFS), TTP, ORR において、本薬群はソラフェニブ群と比較して統計学的に有意な改善を示した (いずれの項目も $P < 0.00001$)。

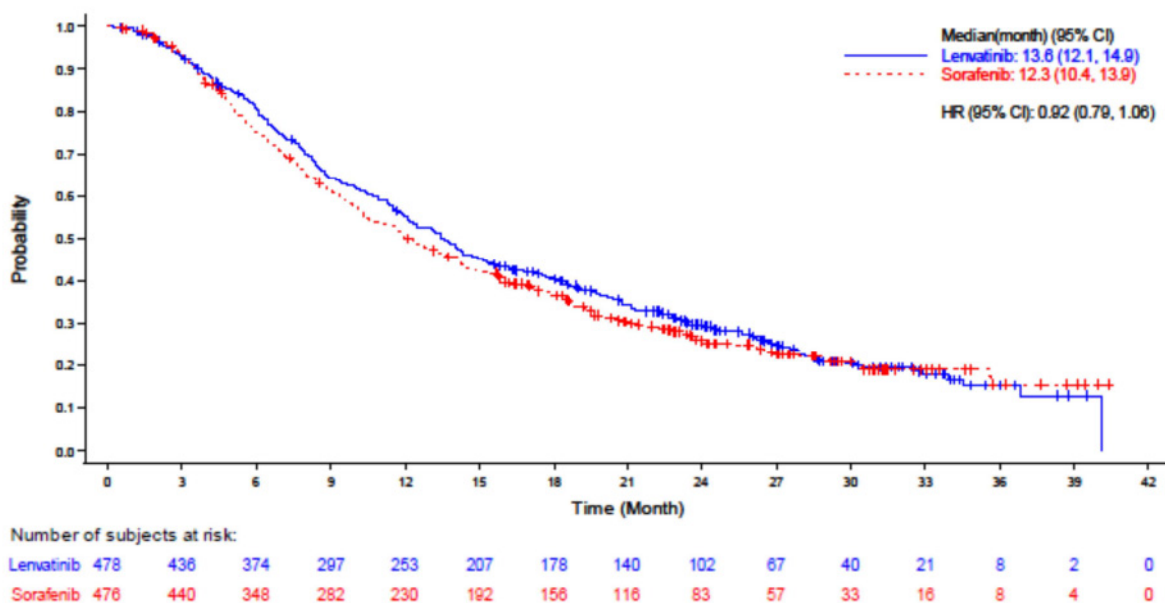


図 1.8.2-1 OS の Kaplan-Meier プロット【国際共同 304 試験, 全体集団】

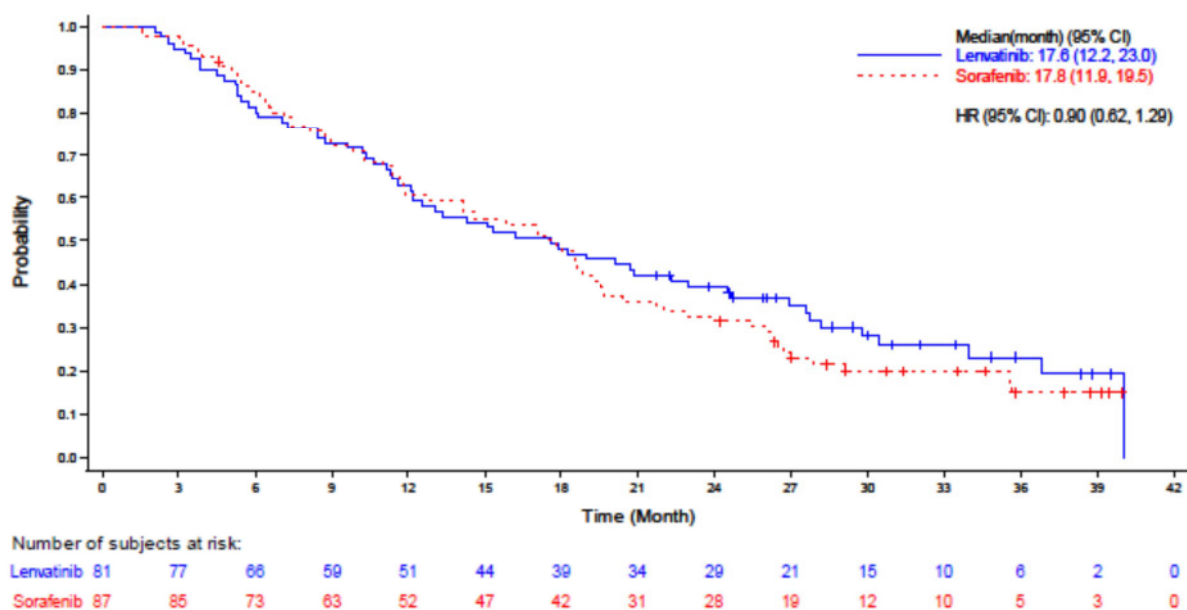


図 1.8.2-2 OS の Kaplan-Meier プロット【国際共同 304 試験, 日本人集団】

以上の結果より本薬は切除不能な肝細胞癌を対象に有効性を示したことから、本承認事項一部変更承認申請の効能・効果を「切除不能な肝細胞癌」と設定した。

1.8.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠**【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〕

【効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠】

切除不能な肝細胞癌の「1.」について

国際共同 304 試験の対象は、Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 分類の stage B の肝動脈化学塞栓療法が不応な患者又は stage C の患者であり、局所療法の適応とならない。そのため、局所療法の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の十分な有効性及び安全性データは得られていないことから、設定した。

切除不能な肝細胞癌の「2.」について

本薬の適応となる患者の選択に際して注意喚起及び情報提供を行う必要があると考え、設定した。

1.8.2.3 用法・用量及びその設定根拠**【用法・用量】**

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 24 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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 60 kg 以上の場合は 12 mg、体重 60 kg 未満の場合は 8 mg 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。

【用法・用量の設定根拠】

本薬の用法・用量は主に国際共同 304 試験の結果に基づいて設定した。国際共同 304 試験の用法・用量は国際共同 202 試験の結果を基に設定した。以下に国際共同 304 試験で設定した用法・用量の設定根拠を示す（2.5.3 項参照）。

国際共同 202 試験の第 2 相パートは、第 1 相パートの用量漸増の結果に基づき、1 日 1 回 12 mg の用法・用量で実施した。試験終了後の解析において、下記 3 点が認められた。

- ・ 第 1 サイクル中に発現した有害事象によって、第 2 相パートの約半数の被験者が本薬の減量又は中止を必要とした。
- ・ 本薬の減量又は中止を必要としなかった群と比較したところ、本薬の減量又は中止を必要とした群ではベースライン時の体重が低く、本薬の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が高かった。
- ・ 肝細胞癌患者を含む臨床第 1, 2 相試験の母集団薬物動態解析の結果、肝細胞癌患者ではベースライン時の体重と本薬の AUC は強い相関を示し、体重の低い患者では本薬の AUC が高い傾向を示した。

以上より、国際共同 202 試験の第 2 相パートで認められた第 1 サイクル中に発現した有害事象による本薬の減量又は中止の一つの要因として、体重が低い被験者に対する本薬の高暴露が考えられた。そのためベースライン時の体重による本薬の用量調整を検討したところ、国際共同 304 試験で用いた用法・用量（体重 60 kg 以上の被験者は 1 日 1 回 12 mg、体重 60 kg 未満の被験者は 1 日 1 回 8 mg）を用いることで、体重が低い被験者に対する本薬の高暴露を回避し、体重 60 kg 以上及び未満の両集団における暴露量範囲を概ね同程度に調整できると考えられた。さらに、国際共同 202 試験の第 2 相パートにおいて、本薬の AUC と TTP には明確な関係が認められなかったため、本薬の用量を体重で調整することによって、有効性に対する影響は無いと考えられた。以上より、国際共同 304 試験の用法・用量を設定した。

国際共同 304 試験では、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。本薬で発現した主な副作用は高血圧及び下痢であったが、休薬・減量等で管理可能であった。国際共同 304 試験において切除不能な肝細胞癌に対する有効性及び安全性が示されたことから、同試験の用法・用量を本承認事項一部変更承認申請の用法・用量とした。また、国際共同 304 試験において、本薬の暴露量は開始用量 12 mg の被験者

及び 8 mg の被験者で概ね同程度であり、安全性プロファイルに大きな違いは認められなかったことから、本用法・用量設定は支持されるものであった。

なお、申請時の用法・用量は、「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、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。」であったが、審査の過程で、本項に示した用法・用量と設定することが適切であると判断された。

1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

【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。

【用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠】

切除不能な肝細胞癌の「1.」について

国際共同 202 試験の第 1 相パートにおいて、中等度 (Child-Pugh 分類 B, 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 1 日 1 回 12 mg の忍容性は認められず、最大耐用量は 1 日 1 回 8 mg となった。軽度 (Child-Pugh 分類 A) の肝機能障害を有する肝細胞癌患者の最大耐用量は 1 日 1 回 12 mg であった。肝細胞癌者において、軽度 (Child-Pugh 分類 A) と中等度 (Child-Pugh 分類 B, スコア 7~8) では異なる最大耐用量が確認されたことから、中等度 (Child-Pugh 分類 B, 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注意喚起及び情報提供を行う必要があると考え、設定した。

切除不能な肝細胞癌の「2.」について

国際共同 304 試験において設定した減量・休薬基準に基づき、切除不能な肝細胞癌に対する「減量段階基準」及び「減量、休薬及び中止基準」を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を以下に記載した。なお、「改訂前（現行）」はレンビマカプセル 4mg, レンビマカプセル 10mg 添付文書（2018 年 1 月改訂，第 5 版）の「使用上の注意」を指し，変更箇所を下線で示した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
【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。	【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。	変更なし。
【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]	【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]	変更なし。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
【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〕	【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）<u>中等度の肝機能障害のある肝細胞癌患者</u> <u>〔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〕</u>	肝細胞癌患者を対象とした臨床試験結果より、肝細胞癌患者に対する肝機能障害度に基づく注意喚起が必要と考えられたため設定した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
(3) 脳転移のある患者 〔転移部位からの出血があらわれるおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 (4) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者 〔血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 (5) 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〕 (6) 頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者 〔腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕	<u>(4)</u> 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〕 <u>(5)</u> 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〕 <u>(6)</u> 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〕 <u>(7)</u> 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〕	(3) 項を加えたことに伴う番号の変更。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
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があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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〕	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、<u>肝性脳症</u>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、<u>血中アンモニア値の測定</u>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〕	肝細胞癌患者を対象とした臨床試験結果より、肝性脳症の注意喚起が必要と考えられたため設定した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
(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〕 (10) 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、咯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。	(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〕 (10) <u>甲状腺癌患者において</u>、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、咯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。	甲状腺癌患者に対する注意喚起であることを記載した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠																		
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 border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>	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。	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 border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>	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。	変更なし。
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。																		
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。																		

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
4.副作用 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）において、副作用が 254 例（97.3%）に認められた。 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。（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）の集計に基づき記載した。なお、この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。	4.副作用 <u>＜根治切除不能な甲状腺癌＞</u> 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）<u>中</u> 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。（<u>甲状腺癌承認時</u>） <u>＜切除不能な肝細胞癌＞</u> <u>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。</u> <u>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）</u> 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）<u>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</u>の集計に基づき記載した。なお、<u>これらの</u>臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。	切除不能な肝細胞癌について、国際共同第 3 相試験結果における効能追加承認時の副作用発現頻度に基づき、記載した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
(1) 重大な副作用 1) 高血圧 高血圧（67.8%）、血圧上昇（3.8%）、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（8.8%）、血尿（5.0%）、咯血（2.3%）、歯肉出血（1.9%）、肺出血（1.5%）、直腸出血（1.5%）、頭蓋内腫瘍出血（0.4%）、動脈出血（頻度不明）、くも膜下出血（頻度不明）、脳出血（頻度不明）、胃腸出血（頻度不明）等の出血があらわれることがある。また、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。	(1) 重大な副作用 1) 高血圧 高血圧（<u>49.7%</u>）、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，咯血，肺出血，<u>消化管出血</u>，<u>脳出血</u>，<u>腫瘍出血</u>等の出血（<u>14.9%</u>）があらわれることがある。また，<u>甲状腺癌患者において</u>，<u>腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血</u>，<u>腫瘍出血</u>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。	甲状腺癌承認時及び肝細胞癌効能追加承認時の各国際共同第3相試験結果の合計による副作用発現頻度に基づき，記載した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
3) 動脈血栓塞栓症 一過性脳虚血発作（0.8%）、急性心筋梗塞（0.4%）、脳血管発作（0.4%）、脾臓梗塞（0.8%）、脳虚血（0.4%）、出血性卒中（0.4%）、虚血性脳卒中（0.4%）等の動脈血栓塞栓症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（2.7%）、深部静脈血栓症（0.4%）、骨盤静脈血栓症（0.4%）、網膜静脈血栓症（0.4%）等の静脈血栓塞栓症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。	3) 動脈血栓塞栓症 <u>心筋梗塞</u>、脳血管発作、脾臓梗塞等の動脈血栓塞栓症 <u>（2.0%）</u> 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、<u>門脈血栓症</u>等の静脈血栓塞栓症 <u>（2.4%）</u> 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。	甲状腺癌承認時及び肝細胞癌効能追加承認時の各国際共同第3相試験結果の合計による副作用発現頻度に基づき、記載した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
5) 肝障害 アルブミン低下（7.3%）、ALT 増加（6.5%）、AST 増加（5.4%）、血中アルカリホスファターゼ上昇（4.2%）、肝機能異常（0.8%）、血中ビリルビン増加（1.5%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.5%）、胆汁うっ滞性肝損傷（0.4%）、肝不全（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、減量、休薬又は中止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。	5) 肝障害 <u>AST、ALT 等の上昇を伴う肝障害（16.8%）</u>、<u>アルブミン低下（6.5%）</u>、<u>肝性脳症（2.4%）</u>、<u>肝不全（0.8%）</u>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。	甲状腺癌承認時及び肝細胞癌効能追加承認時の各国際共同第3相試験結果の合計による副作用発現頻度に基づき、記載した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
7) 腎障害 蛋白尿（32.6%）、尿中蛋白陽性（0.4%）、急性腎不全（0.8%）、腎不全（0.8%）、慢性腎不全（0.4%）、急性腎前性腎不全（0.4%）、腎機能障害（1.5%）、血中クレアチニン上昇（4.2%）、血中尿素増加（2.3%）、腎尿細管壊死（0.4%）、腎虚血（0.4%）、ネフローゼ症候群（0.4%）、腎クレアチニン・クリアランス減少（頻度不明）、糸球体濾過率減少（頻度不明）、尿量減少（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、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（0.4%）、腸膀胱瘻（0.4%）、腸管膿瘍（0.4%）、直腸膿瘍（0.4%）、会陰膿瘍（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、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（0.4%）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。	7) 腎障害 蛋白尿（<u>27.0%</u>）、腎機能障害（<u>0.8%</u>）、腎不全（<u>0.4%</u>）、ネフローゼ症候群（<u>0.3%</u>）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（<u>0.1%</u>）、腸膀胱瘻（<u>0.1%</u>）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（<u>0.3%</u>）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。	甲状腺癌承認時及び肝細胞癌効能追加承認時の各国際共同第3相試験結果の合計による副作用発現頻度に基づき、記載した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
10) 心障害 駆出率減少（5.0%）、心不全（0.8%）、うっ血性心筋症（0.4%）、左室肥大（0.4%）、心室壁運動低下（0.4%）、心電図 QT 延長（8.0%）、頻脈（2.7%）、徐脈（1.5%）、心房細動・粗動（0.8%）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（31.8%）、手掌紅斑（1.1%）、紅斑性皮疹（0.4%）、皮膚反応（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。 12) 感染症 気道感染（4.2%）、肺炎（2.7%）、尿路感染（2.7%）、敗血症（1.1%）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、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。	10) 心障害 心電図 QT 延長（<u>5.0%</u>）、駆出率減少（<u>1.8%</u>）、心房細動・粗動（<u>0.5%</u>）、心不全（<u>0.3%</u>）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（<u>28.4%</u>）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（<u>1.6%</u>）、肺炎（<u>1.2%</u>）、敗血症（<u>0.4%</u>）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。	甲状腺癌承認時及び肝細胞癌効能追加承認時の各国際共同第3相試験結果の合計による副作用発現頻度に基づき、記載した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
13) 骨髄抑制 血小板減少（13.8%）、白血球減少（7.3%）、リンパ球減少（6.9%）、貧血（6.1%）、好中球減少（3.8%）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（7.3%）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（0.8%）、創離開（0.4%）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。	13) 骨髄抑制 血小板減少（<u>17.9%</u>）、白血球減少（<u>9.0%</u>）、好中球減少（<u>8.7%</u>）、リンパ球減少（<u>3.7%</u>）、貧血（<u>3.5%</u>）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（<u>2.7%</u>）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（<u>0.4%</u>）、創離開（<u>0.1%</u>）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。	甲状腺癌承認時及び肝細胞癌効能追加承認時の各国際共同第3相試験結果の合計による副作用発現頻度に基づき、記載した。

改訂前（現行）					改訂後（下線部：変更箇所）					設定根拠
(2) その他の副作用					(2) その他の副作用					甲状腺癌承認時及び肝細胞癌効能追加承認時の各国際共同第3相試験結果の合計による副作用発現頻度に基づき、記載した。
	30%以上	10～30%未満	5～10%未満	頻度不明		30%以上	10～30%未満	5～10%未満	<u>5%未満^{注)}</u>	頻度不明
消化器	下痢，悪心，口内炎	口腔内乾燥，口腔咽頭痛，腹痛，嘔吐，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	消化器	下痢	<u>悪心，口内炎，嘔吐，腹痛</u>	<u>口腔咽頭痛，口腔内乾燥，便秘，消化不良</u>	<u>嚥下障害，舌痛</u>	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	浮腫，無力症	創傷	発熱	全身症状		<u>疲労，無力症，浮腫</u>	<u>発熱</u>	<u>創傷</u>	
精神神経系		めまい，味覚異常，発声障害，頭痛	睡眠障害		精神神経系		<u>発声障害，頭痛</u>	<u>味覚異常，めまい</u>	<u>睡眠障害</u>	
代謝	食欲減退		血中カリウムの低下，血中コレステロールの上昇，脱水		代謝	食欲減退			<u>脱水，血中コレステロールの上昇，血中カリウムの低下</u>	
筋骨格系		筋肉痛，関節痛	四肢痛，筋痙縮，背部痛		筋骨格系			<u>筋肉痛，関節痛，四肢痛</u>	<u>背部痛，筋痙縮</u>	
呼吸器		咳嗽			呼吸器				<u>咳嗽</u>	
皮膚		皮膚乾燥，発疹，脱毛症	過角化，皮膚炎，皮膚病変		皮膚		<u>発疹</u>	<u>皮膚病変，皮膚乾燥，脱毛症</u>	<u>皮膚炎，そう痒症</u>	
その他	体重減少		甲状腺機能低下	CRP 上昇	その他		<u>体重減少，甲状腺機能低下</u>			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					

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
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。	変更なし。
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。〕	変更なし。
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（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。	変更なし。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
8.過量投与 （1）徴候，症状 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相試験において，過量投与により手掌・足底発赤知覚不全症候群の悪化，口腔乾燥及び口内炎が認められた。 （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 （1）徴候，症状 <u>臨床試験</u>において，手掌・足底発赤知覚不全症候群の悪化，口腔乾燥，<u>口内炎</u>，<u>急性腎障害</u>，<u>嘔吐及び腎尿細管壊死</u>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。	切除不能な肝細胞癌を対象とした国際共同第3相試験で報告された過量投与の情報を基に記載した。
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 （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。	変更なし。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
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 （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。	変更なし。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称に係る文書

2012年 5月 17日に医薬品一般的名称届出書（登録番号〔23-4-B9〕）を提出し、2012年 5月 17日付薬食審査発 0517 第1号にて、以下のとおり通知された。

一般的名称

英名：Lenvatinib Mesilate

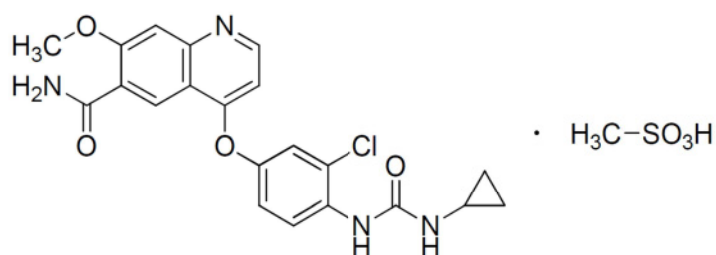
和名：レンバチニブメシル酸塩

化学名

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

和名：4-{3-クロロ-4-[(シクロプロピルカルバモイル)アミノ]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド 一メタンスルホン酸塩

構造式



1.9.2 WHO drug information

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN) List 66, Page 317-318 (WHO Drug Information, Vol. 25, No. 3, 2011) に、以下のとおり収載された。

一般的名称：lenvatinib

化学名：4-{3-chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenoxy}-7-methoxyquinoline-6-carboxamide