

レンビマカプセル 4mg
レンビマカプセル 10mg
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

開発の経緯を除く当該内容については、2.5.1 項に記載した。

1.5.1 胸腺癌に対する開発の経緯

1.5.1.1 非臨床試験

本承認申請のための追加の非臨床試験としては、20■年■月から20■年■月にかけて本薬の胸腺癌に対する効力を裏付けるための薬理試験を実施した。薬物動態、毒性について追加試験は実施していない。

1.5.1.1.1 薬理試験

胸腺癌細胞株 Ty-82 の無胸腺マウス皮下移植モデルにおいて、本薬の1日1回28日間の経口投与(10, 30, 100 mg/kg, Day 1~28)は全ての用量で抗腫瘍効果を示した。投与群の平均の体重減少はいずれも10%以内(Day1との比較)であり忍容性は良好であった。以上、非臨床モデルにより本薬が胸腺癌に対しても有用であることが示唆された。

1.5.1.2 臨床試験

本承認申請における臨床試験一覧を表 1.5-1 に、胸腺癌に関する臨床開発経緯を図 1.5-1 に示した。

日本において安全性、忍容性及び薬物動態を検討する3つの第1相試験(101試験、102試験、103試験)を実施し、固形がん患者に対する本薬の推奨用法・用量を24 mg 1日1回連続投与と決定した。加えて105試験において、日本人における本薬の推奨用法・用量である24 mg 1日1回連続投与の忍容性が確認された。なお、国内における固形がんを対象とした103試験に登録された胸腺癌患者に対し、比較的低用量である6 mg BID(2週間投与、1週間休薬)で病勢の安定が確認された。

第2相試験は、国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 先端医療科 山本昇医師によって20■年■月■日までに医薬品戦略相談が実施され、医師主導の国内第2相試験(NCCH1508試験)が2017年4月より開始された。本試験は1レジメン以上の化学療法歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象とし、主要評価項目を中心判定のORRとした本薬の有効性及び安全性を評価する試験である。本薬の用法・用量は、固形がんの推奨用量であり、105試験で日本人における忍容性が確認された1日1回24 mg連続投与を用いて実施された。主要評価項目である中央判定における有効性評価により、事前に設定した統計的基準(閾値奏効率10%)を達成し、本薬の臨床的に意義のある有効性を示した。安全性評価においては、既承認である甲状腺癌同様に管理可能な安全性プロファイルが確認された。

以上の結果を踏まえ、「切除不能な胸腺癌」を予定効能・効果とした本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請(以下、一変申請)を行うことを計画し、20■年■月■日までに医薬品申請前相談を実施した結果、「相談者が提示する臨床データパッケージ(評価資料)(案)をもって、本剤の一変申請を行うことは可能と考える。」との機構の意見を得た。

胸腺癌患者は国内における患者数が少なく、完全切除不能な場合は予後不良な疾患であることから、希少疾病用医薬品指定申請を行い、以下のとおり指定を受けた。

- ・指定日：2020年6月5日
- ・予定される効能又は効果：切除不能な胸腺癌
- ・指定番号：(R2薬) 第469号

表 1.5-1 本承認申請における臨床試験一覧

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2相 (医師主導治験)	国内 NCCH1508 試験	プラチナ製剤を含む化学(放射線)療法の治療歴を有する切除不能または再発胸腺癌	有効性及び安全性の評価	24 mg 1日1回投与	42 ^a	評価

a:登録例数。

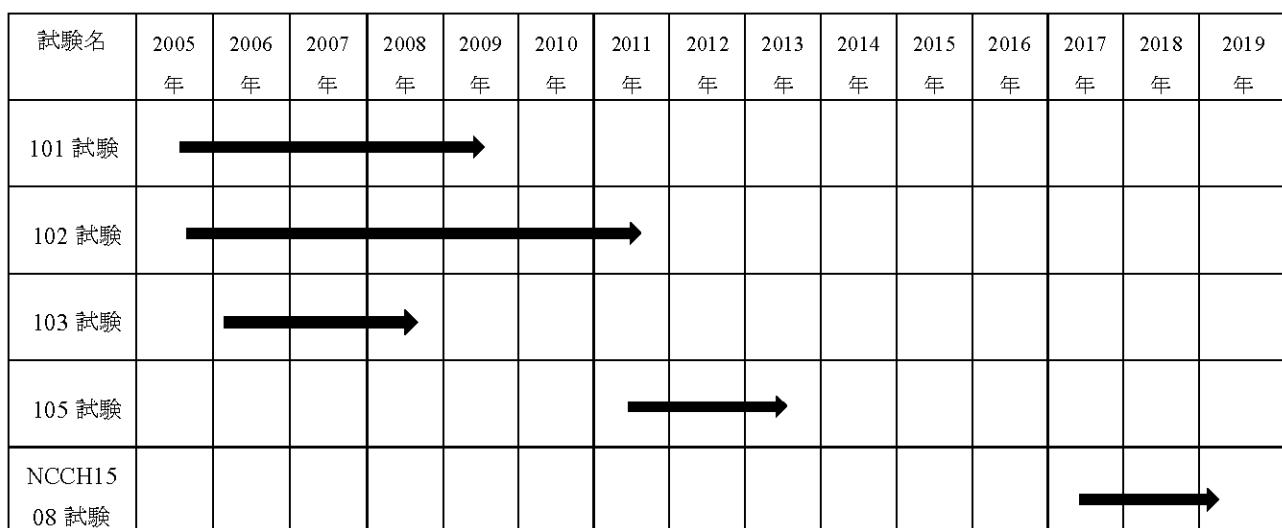


図 1.5-1 開発の経緯図

1.5.2 まとめ

国内で実施した NCCH1508 試験の結果、本薬は 1 レジメン以上の化学療法歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者に対する有効性を示した。また、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、本薬は切除不能な胸癌を適応とする承認申請に必要な試験成績が得られていると判断し、以下の効能・効果及び用法・用量にて一変申請を行うこととした。なお、レンバチニブはエーザイ株式会社と MSD 株式会社の共同開発品であり、胸腺癌に係る非臨床試験はエーザイ株式会社が実施した。また、本申請はエーザイ株式会社が行う。用法・用量は既に承認されている根治切除不能な甲状腺癌と同一である。

効能・効果：切除不能な胸腺癌

用法・用量：通常、成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 24mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

2020年6月現在、レンバチニブメシル酸塩は、甲状腺癌、肝細胞癌に関する適応で、50カ国以上の国又は地域で承認を取得している。また、エベロリムスとの併用療法による腎細胞癌（二次治療）に関する適応として米国及び欧州を含む50カ国以上の国又は地域で承認を取得している。さらに、ペムブロリズマブとの併用療法による子宮体癌（二次治療）に関する適応として、米国、カナダ、オーストラリアを含む7カ国において承認されている。

2020年6月現在、今回の一変申請の適応症である胸腺癌に対する効能・効果で本剤の承認を取得している国はない。

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) 2018年8月15日 (肝細胞癌) 2019年9月17日 (子宮内膜癌)	2015年5月28日 (分化型甲状腺癌) 2018年8月20日 (肝細胞癌) 2016年8月25日 (腎細胞癌)	
引用文書作成年月	2020年12月	2020年12月 (LENVIMA 4 mg/10mg) 2020年12月 (Kisplyx 4 mg/10m)	
販売名	LENVIMA	LENVIMA 4 mg, hard capsules LENVIMA 10 mg, hard capsules	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 (メシル酸塩として) を含む	硬カプセル剤 : 各カプセルに 4 mg, 10 mg のレンバチニブ (メシル酸塩として) 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 (RCC) 患者のエベロリムスとの併用治療を適応とする。 LENVIMA は、切除不能な肝細胞癌 (HCC) 患者の第一選択治療を適用とする。 LENVIMA は、ペムブロリズマブを併用し、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) を有さない、またはミスマッチ修復欠損 (dMMR) を有さない進行性の子宮内膜癌で、全身療法後に疾患進行し、根治的手術や放射線療法の候補ではない患者の	LENVIMA は、進行性の局所進行性または転移性の放射性ヨウ素剤 (RAI) に抵抗性の分化型 (乳頭・濾胞・Hürthle 細胞) 甲状腺癌 (DTC) の成人患者を対象とした単剤療法として適応される。 LENVIMA は、事前に全身療法を受けていない進行性または切除不能な肝細胞癌 (HCC) の成人患者の治療に対する単剤療法として適応される (薬力学的特性参照)。	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。

国名	米国	欧州
	<p>治療を適用とする。</p> <p>本效能・効果は、腫瘍反応率および反応の持続性に基づき、迅速承認を取得している[臨床試験参照]。本適応症の継続承認には、検証的試験における臨床的有用性の検証と記載が条件となる可能性がある。</p>	
用法・用量	<p><u>重要な用量情報</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎障害または肝障害のある特定の患者には減量する [用法・用量 (2.7, 2.8) 参照]。 ・LENVIMA を 1 日 1 回、食事に関係なく、毎日同じ時間に服用する [臨床薬理 (12.3) 参照]。1 回の服用を忘れ、12 時間以内に服用できない場合は、その服用をスキップし、通常の服用時間に次回分の服用を行う。 <p><u>推奨用量</u></p> <p><u>分化型甲状腺癌 (DTC)</u></p> <p>LENVIMA の推奨用量は、24 mg の 1 日 1 回経口投与であり、疾患が進行するまで、または許容できない毒性が発現するまで投与する。</p> <p><u>腎細胞癌 (RCC)</u></p> <p>LENVIMA の推奨用量は、エペロリムス 5 mg との併用で、18 mg の 1 日 1 回経口投与であり、疾患が進行するまで、または許容できない毒性が発現するまで投与する。</p> <p>エペロリムスの推奨用量については、エペロリムスの処方情報を参照。</p> <p><u>肝細胞癌 (HCC)</u></p> <p>LENVIMA の推奨用量は、実体重を基準とする：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・60 kg 以上の患者に対して 12 mg ・60 kg 未満の患者に対して 8 mg <p>疾患が進行するまで、または許容できない毒性が発現するまで、LENVIMA を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p><u>子宮内膜癌</u></p> <p>LENVIMA の推奨用量は、20 mg の 1 日 1 回経口投与</p> <p>LENVIMA の投与は、抗癌療法の使用経験のある医療従事者が開始し、監督する必要がある。患者が服用を忘れ、12 時間以内に服用できない場合は、その服用をスキップし、次回の服用は通常の投与時に行う必要がある。治療は、臨床的有用性が認められる限り、または許容できない毒性が発生するまで継続する必要がある。</p> <p>レンバチニブ療法を中断または減量する前に、恶心、嘔吐および下痢の最適な医療管理（つまり、治療または療法）を開始する必要がある。胃腸毒性については、腎機能障害または腎不全の発症リスクを軽減するため積極的に治療する必要がある（警告・使用上の注意、腎不全および腎障害を参照）。</p> <p><u>用法・用量</u></p> <p><u>分化型甲状腺癌 (DTC)</u></p> <p>レンバチニブの推奨 1 日用量は、24 mg (10 mg カプセル 2 つと 4 mg カプセル 1 つ) を 1 日 1 回である。1 日用量は、用量/毒性管理計画に従って必要に応じて変更する。</p> <p><u>DTC の用量調整および投与中止</u></p> <p>副作用の管理には、レンバチニブ療法の投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある（警告・使用上の注意参照）。軽度から中等度の副作用（例、グレード 1 または 2）は、最適な管理にもかかわらず患者が許容できない場合を除き、レンバチニブの中止を保証するものではない。重度（例：グレード 3）または許容できない副作用が生じた場合</p> <p>Kisplyx の投与は、抗癌療法の使用経験のある医療従事者が開始し、監督する必要がある。</p> <p><u>用法・用量</u></p> <p>レンバチニブの推奨 1 日用量は、1 日 1 回 5 mg のエペロリムスと併用して、1 日 1 回 18 mg (10 mg カプセル 1 つと 4 mg カプセル 2 つ) である。レンバチニブおよび必要に応じてエペロリムスの 1 日用量は、用量/毒性管理計画に従って、必要に応じて変更する必要がある。</p> <p>患者が服用を忘れ、12 時間以内に服用できない場合は、その服用をスキップし、次回の服用は通常の投与時に行う必要がある。</p> <p>治療は、臨床的有用性が認められる限り、または許容できない毒性が発生するまで継続する必要がある。</p> <p>レンバチニブ療法を中断または減量する前に、恶心、嘔吐および下痢の最適な医療管理（つまり、治療または療法）を開始する必要がある。ただし、胃腸毒性については、腎機能障害または腎不全の発症リスクを軽減するため積極的に治療する必要がある（「腎不全および腎障害」を参照）。</p> <p><u>用量調製</u></p> <p>副作用の管理には、併用療法の投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある（警告・使用上の注意を参照）。軽度から中等度の副作用（例、グレード 1 または 2）は、最適な管理にもかかわらず患者が許容できない場合を除き、併用療法の中止を保証するものではない。</p>	

国名	米国			欧州																																					
	<p>であり、許容範囲を超える毒性または疾患の進行まで、ペムプロリズマブ 200 mg を 3 週間ごとに 30 分かけて静脈内注入で併用投与する。</p> <p>ペムプロリズマブの他の用量については、ペムプロリズマブの処方情報を参照すること。</p> <p><u>副作用による用量変更</u></p> <p>LENVIMA の副作用による中断、減量、中止に関する推奨事項を表 1 に示す。表 2 には、LENVIMA の副作用による推奨減量を示す。</p> <table border="1" data-bbox="276 584 842 1254"> <caption>表1. LENVIMAの副作用による用量変更</caption> <thead> <tr> <th>副作用</th><th>重症度^a</th><th>LENVIMAの用量変更</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">高血圧 [警告・使用上の注意参照]</td><td>グレード3</td><td>最適な降圧療法にもかかわらず持続するグレード3の場合は中断する。 高血圧がグレード2以下にコントロールされている場合は、減量投与を再開する。</td></tr> <tr> <td>グレード4</td><td>投与を永久に中止する。</td></tr> <tr> <td>心機能障害 [警告・使用上の注意参考]</td><td>グレード3</td><td>グレード0～1またはベースラインに改善するまで中断する。 副作用の重症度および持続性に応じて、減量して再開するか、または中止する。</td></tr> </tbody> </table>	副作用	重症度 ^a	LENVIMAの用量変更	高血圧 [警告・使用上の注意参照]	グレード3	最適な降圧療法にもかかわらず持続するグレード3の場合は中断する。 高血圧がグレード2以下にコントロールされている場合は、減量投与を再開する。	グレード4	投与を永久に中止する。	心機能障害 [警告・使用上の注意参考]	グレード3	グレード0～1またはベースラインに改善するまで中断する。 副作用の重症度および持続性に応じて、減量して再開するか、または中止する。	<p>は、グレード 0～1 またはベースラインへ改善するまで、レンバチニブを中断する必要がある。</p> <p>レンバチニブに関連する毒性（表 3 を参照）については、副作用がグレード 0～1 またはベースラインに回復/改善したら、表 1 に示すように、レンバチニブの減量投与で治療を再開すること。</p>	<p>重複（例：グレード3）または許容できない副作用が生じた場合は、グレード 0～1 またはベースラインへ改善するまで、併用投与を中断する必要がある。</p> <p>レンバチニブに関連すると考えられる毒性（表 1 を参照）については、副作用がグレード 0～1 またはベースラインに回復/改善したら、表 2 に示すように、レンバチニブの減量投与で治療を再開すること。</p> <p>エベロリムスに関連すると考えられる毒性については、治療を中断するか、隔日投与に減量するか、中止する必要がある（特定の副作用に関する助言については、エベロリムス SmPC を参照）。</p> <p>レンバチニブとエベロリムスの双方に関連すると考えられる毒性については、エベロリムスを減量する前にレンバチニブを減量する必要がある（表 2 を参照）。</p> <p>生命を脅かす反応（例：グレード4）の場合は治療を中止する必要があるが、生命を脅かすものではないと判断された検査値異常は例外であり、その場合は重篤な反応（例：グレード3）として管理する必要がある。</p> <p>グレードは、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語基準（CTCAE）に基づく。</p> <table border="1" data-bbox="1459 952 2057 1308"> <caption>表 1 レンバチニブの用量変更を必要とする副作用</caption> <thead> <tr> <th>副作用</th><th>重症度</th><th>措置</th><th>レンバチニブの用量減量および再開</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">高血圧</td><td>グレード3 (最適な降圧療法にもかかわらず)</td><td>投与中断</td><td>グレード 0, 1, または 2 に回復後 詳細は警告・有害事象表 3 のガイダンス参照。</td></tr> <tr> <td>グレード4</td><td>投与中止</td><td>再開せず</td></tr> </tbody> </table>	副作用	重症度	措置	レンバチニブの用量減量および再開	高血圧	グレード3 (最適な降圧療法にもかかわらず)	投与中断	グレード 0, 1, または 2 に回復後 詳細は警告・有害事象表 3 のガイダンス参照。	グレード4	投与中止	再開せず	<p>表 1 DTC 患者における推奨レンバチニブ 1 日用量からの用量変更^a</p> <table border="1" data-bbox="875 539 1437 889"> <thead> <tr> <th>用量レベル</th><th>1 日用量</th><th>カプセル数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>推奨 1 日用量</td><td>24 mg 1 日 1 回経口</td><td>10 mg カプセル 2 つ + 4 mg カプセル 1 つ</td></tr> <tr> <td>減量 1 回目</td><td>20 mg 1 日 1 回経口</td><td>10 mg カプセル 2 つ</td></tr> <tr> <td>減量 2 回目</td><td>14 mg 1 日 1 回経口</td><td>10 mg カプセル 1 つ + 4 mg カプセル 1 つ</td></tr> <tr> <td>減量 3 回目</td><td>10 mg 1 日 1 回経口^a</td><td>10 mg カプセル 1 つ</td></tr> </tbody> </table> <p>a: 10 mg 以下の用量についてはデータが限られているため、さらなる減量は患者ごとに検討する必要がある。</p> <p>生命を脅かす反応（例：グレード4）の場合は治療を中止する必要があるが、生命を脅かすものではないと判断された検査値異常は例外であり、その場合は重篤な反応（例：グレード3）として管理する必要がある。</p> <p>グレードは、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語基準（CTCAE）に基づく。</p>	用量レベル	1 日用量	カプセル数	推奨 1 日用量	24 mg 1 日 1 回経口	10 mg カプセル 2 つ + 4 mg カプセル 1 つ	減量 1 回目	20 mg 1 日 1 回経口	10 mg カプセル 2 つ	減量 2 回目	14 mg 1 日 1 回経口	10 mg カプセル 1 つ + 4 mg カプセル 1 つ	減量 3 回目	10 mg 1 日 1 回経口 ^a	10 mg カプセル 1 つ
副作用	重症度 ^a	LENVIMAの用量変更																																							
高血圧 [警告・使用上の注意参照]	グレード3	最適な降圧療法にもかかわらず持続するグレード3の場合は中断する。 高血圧がグレード2以下にコントロールされている場合は、減量投与を再開する。																																							
	グレード4	投与を永久に中止する。																																							
心機能障害 [警告・使用上の注意参考]	グレード3	グレード0～1またはベースラインに改善するまで中断する。 副作用の重症度および持続性に応じて、減量して再開するか、または中止する。																																							
副作用	重症度	措置	レンバチニブの用量減量および再開																																						
高血圧	グレード3 (最適な降圧療法にもかかわらず)	投与中断	グレード 0, 1, または 2 に回復後 詳細は警告・有害事象表 3 のガイダンス参照。																																						
	グレード4	投与中止	再開せず																																						
用量レベル	1 日用量	カプセル数																																							
推奨 1 日用量	24 mg 1 日 1 回経口	10 mg カプセル 2 つ + 4 mg カプセル 1 つ																																							
減量 1 回目	20 mg 1 日 1 回経口	10 mg カプセル 2 つ																																							
減量 2 回目	14 mg 1 日 1 回経口	10 mg カプセル 1 つ + 4 mg カプセル 1 つ																																							
減量 3 回目	10 mg 1 日 1 回経口 ^a	10 mg カプセル 1 つ																																							

国名	米国			欧州			
	グレード4 動脈血栓栓症 イベント [警告・使用上の注意参考]	投与を永久に中止する。 グレードを問わない	投与を永久に中止する。	蛋白尿	2 gm / 24 時間以上	投与中断	2 gm / 24 時間未満に回復後
	肝毒性 [警告・使用上の注意参考]	グレード3または4 グレード0～1またはベースラインに改善するまで中断する。 肝毒性の重症度及び持続性に応じて、減量して再開するか、または中止する。 肝不全の場合には投与を永久に中止する。	グレード0～1またはベースラインに改善するまで中断する。 肝機能の重症度及び持続性に応じて、減量して再開するか、または中止する。 肝不全の場合には投与を永久に中止する。	ネフローゼ症候群	-----	投与中断	再開せず
	腎不全または腎障害 [警告・使用上の注意参考]	グレード3または4 グレード0～1またはベースラインに改善するまで中断する。 腎機能障害の重症度及び持続性に応じて、減量して再開するか、または中止する。	グレード0～1またはベースラインに改善するまで中断する。 腎機能障害の重症度及び持続性に応じて、減量して再開するか、または中止する。	腎機能障害または腎不全	グレード3 グレード4*	投与中断	グレード0～1またはベースラインに回復後
	蛋白尿 [警告・使用上の注意参考]	24時間に2 g以上の蛋白尿	蛋白尿が24時間あたり2 g以下になるまで中断する。 減量して再開する。 ネフローゼ症候群の場合には投与を永久に中止する。	心機能障害	グレード3 グレード4	投与中断	グレード0～1またはベースラインに回復後
				PRES/RPLS	全グレード	投与中断	グレード0～1に回復した場合は、減量して再開することを検討する。
				肝毒性	グレード3 グレード4*	投与中断	グレード0～1またはベースラインに回復後
				動脈血栓栓症	全グレード	投与中断	再開せず
				出血	グレード3 グレード4	投与中断	グレード0～1に回復後
							再開せず

つ)を1日1回である。用量調整は、観察された毒性のみに基づくものであり、治療中の体重の変化には基づいていない。1日用量は、用量/毒性管理計画に従って、必要に応じて変更する。

HCC の用量調整および投与中止

一部の副作用の管理には、レンバチニブ療法の投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある。軽度から中等度の副作用(例、グレード1または2)は、最適な管理にもかかわらず患者が許容できない場合を除き、レンバチニブの中止を保証するものではない。モニタリング、用量調整、投与中止の詳細を表2に示す。

表2 HCC 患者における推奨レンバチニブ 1日用量からの用量変更

開始用量	≥60 kg BW 12 mg (1日1回, 4 mg カプセル3つを経口投与)	<60 kg BW 8 mg (1日1回, 4 mg カプセル2つを経口投与)	
持続的で許容できないグレード2またはグレード3の毒性 ^a			
副作用	変更	用量調整 ^b (≥60 kg BW)	用量調整 ^b (<60 kg BW)
初回発現 ^c	グレード0～1またはベースラインに回復するまで中断する ^d	8 mg (4 mg カプセル2つ) 1日1回経口	4 mg (4 mg カプセル1つ) 1日1回経口

国名	米国			欧州							
	消化管穿孔 [警告・使用上の注意参考]	グレードを問わない	投与を永久に中止する。	GI 穿孔または瘻孔	グレード3	投与中断	グレード0~1またはベースラインに回復後				
	瘻孔形成[警告・使用上の注意 (5.8) 参照]	グレード3または4	投与を永久に中止する。	2回目の発現 (同一の反応または新規の反応)	グレード0~1またはベースラインに回復するまで中断する ^d	4 mg (4 mg カプセル1つ) 4 mg を1日1回経口	4 mg (4 mg カプセル1つ) 隔日経口投与	GI 穿孔または瘻孔	グレード4	投与中断	再開せず
	QT延長 [警告・使用上の注意参照]	500 ms超、またはベースラインから60 ms以上の増加	480 msまたはベースライン以下に改善するまで中断する。 減量して再開する。	3回目の発現 (同一の反応または新規の反応)	グレード0~1またはベースラインに回復するまで中断する ^d	4 mg (4 mg カプセル1つ) 隔日経口投与	投与中断	非 GI 瘻孔	グレード4	投与中断	再開せず
	可逆性後白質脳症症候群 [警告・使用上の注意参考]	グレードを問わない	完全に消失するまで中断する。 神経症状の重症度及び持続性に応じて、減量して再開するか、または中止する。					QT間隔延長	500 ms未満	投与中断	480 ms未満またはベースラインに回復後
	その他の副作用 [警告・使用上の注意参考]	持続性または許容できないグレード2または3の副作用 グレード4の臨床検査値異常	グレード0~1またはベースラインに改善するまで中断する。 減量して再開する。					下痢	グレード3	投与中断	グレード0~1またはベースラインに回復後
		グレード4の副作用	投与を永久に中止する。						グレード4 (医療管理にもかかわらず)	投与中断	再開せず
				生命を脅かす毒性 (グレード4) : 投与中止 ^e a 投与を中断または減量する前に、恶心、嘔吐または下痢の医学的管理を開始する。 b 以前の用量レベル (12 mg, 8 mg, 4 mg または 4 mg を隔日)に基づき、連続して用量を減量する。 c 血液毒性または蛋白尿-初回発現には用量調整は必要ない。 d 血液毒性については、グレード2に回復すれば投薬を再開可能。蛋白尿、2g / 24時間未満に回復したら再開する。 e 生命を脅かすと判断された検査値異常を除く。これは、グレード3として管理する必要がある。							
				グレードは、米国国立がん研究所 (NCI) の有害事							
				*生命を脅かすものではないと判断されたグレード4の検査値異常は、重度の反応として管理可能 (例: グレード3)							
				表2 推奨レンバチニブ1日用量からの用量変更 ^a							
				用量レベル	1日用量	カプセル数					
				推奨1日用量	18 mg の1日 1回経口投与	10 mg カプセル1つ + 4 mg カプセル2つ					
				初回用量減量	14 mg の1日 1回経口投与	10 mg カプセル1つ + 4 mg カプセル1つ					
				2回目用量減量	10 mg の1日 1回経口投与	10 mg カプセル1つ					

国名	米国				欧州																																																								
					3回目用量減量	8 mg の 1 日 1 回経口投与	4 mg カプセル 2 つ																																																						
	a 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 v4.0				象共通用語基準 (CTCAE) に基づく。																																																								
	表2. LENVIMAの副作用による推奨減量				表 3 DTC および HCC で、レンバチニブの用量変更を必要とする副作用																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>適応症</th> <th>最初の減量</th> <th>2回目の減量</th> <th>3回目の減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DTC</td> <td>20 mg 1日1回</td> <td>14 mg 1日1回</td> <td>10 mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>RCC</td> <td>14 mg 1日1回</td> <td>10 mg 1日1回</td> <td>8 mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>子宮内膜癌</td> <td>14 mg 1日1回</td> <td>10 mg 1日1回</td> <td>8 mg 1日1回</td> </tr> </tbody> </table>				適応症	最初の減量	2回目の減量	3回目の減量	DTC	20 mg 1日1回	14 mg 1日1回	10 mg 1日1回	RCC	14 mg 1日1回	10 mg 1日1回	8 mg 1日1回	子宮内膜癌	14 mg 1日1回	10 mg 1日1回	8 mg 1日1回	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>重症度</th> <th>措置</th> <th>レンバチニブの用量減量および再開</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">高血圧</td> <td>グレード 3 (最適な降圧療法にもかかわらず)</td> <td>投与中断</td> <td>グレード 0, 1, または 2 に回復後 詳細は表4のガイダンス参照。</td> </tr> <tr> <td>グレード 4</td> <td>投与中止</td> <td>再開せず</td> </tr> <tr> <td>蛋白尿</td> <td>2 g / 24 時間以上</td> <td>投与中断</td> <td>2 g / 24 時間未満に回復後</td> </tr> <tr> <td>ネフローゼ症候群</td> <td>-----</td> <td>投与中止</td> <td>再開せず</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">腎機能障害または腎不全</td> <td>グレード 3</td> <td>投与中断</td> <td>グレード 0~1 またはベースラインに回復後</td> </tr> <tr> <td>グレード 4*</td> <td>投与中止</td> <td>再開せず</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">心機能障害</td> <td>グレード 3</td> <td>投与中断</td> <td>グレード 0~1 またはベースラインに回復後</td> </tr> <tr> <td>グレード 4</td> <td>投与中止</td> <td>再開せず</td> </tr> <tr> <td>PRES/R</td> <td>全グレー</td> <td>投与中断</td> <td>グレード 0~1</td> </tr> </tbody> </table>				副作用	重症度	措置	レンバチニブの用量減量および再開	高血圧	グレード 3 (最適な降圧療法にもかかわらず)	投与中断	グレード 0, 1, または 2 に回復後 詳細は表4のガイダンス参照。	グレード 4	投与中止	再開せず	蛋白尿	2 g / 24 時間以上	投与中断	2 g / 24 時間未満に回復後	ネフローゼ症候群	-----	投与中止	再開せず	腎機能障害または腎不全	グレード 3	投与中断	グレード 0~1 またはベースラインに回復後	グレード 4*	投与中止	再開せず	心機能障害	グレード 3	投与中断	グレード 0~1 またはベースラインに回復後	グレード 4	投与中止	再開せず	PRES/R	全グレー	投与中断	グレード 0~1
適応症	最初の減量	2回目の減量	3回目の減量																																																										
DTC	20 mg 1日1回	14 mg 1日1回	10 mg 1日1回																																																										
RCC	14 mg 1日1回	10 mg 1日1回	8 mg 1日1回																																																										
子宮内膜癌	14 mg 1日1回	10 mg 1日1回	8 mg 1日1回																																																										
副作用	重症度	措置	レンバチニブの用量減量および再開																																																										
高血圧	グレード 3 (最適な降圧療法にもかかわらず)	投与中断	グレード 0, 1, または 2 に回復後 詳細は表4のガイダンス参照。																																																										
	グレード 4	投与中止	再開せず																																																										
蛋白尿	2 g / 24 時間以上	投与中断	2 g / 24 時間未満に回復後																																																										
ネフローゼ症候群	-----	投与中止	再開せず																																																										
腎機能障害または腎不全	グレード 3	投与中断	グレード 0~1 またはベースラインに回復後																																																										
	グレード 4*	投与中止	再開せず																																																										
心機能障害	グレード 3	投与中断	グレード 0~1 またはベースラインに回復後																																																										
	グレード 4	投与中止	再開せず																																																										
PRES/R	全グレー	投与中断	グレード 0~1																																																										
	<p>腎細胞癌の治療でエペロリムスと併用する場合は、LENVIMA とエペロリムスの双方の副作用を考慮し、LENVIMA を減量した後、エペロリムスを減量すること。その他の用量変更情報については、エペロリムスの処方情報を参照。</p> <p>子宮内膜癌の治療にペムプロリズマブと併用してLENVIMA を投与する場合は、1 剤を中断または 2 剤とも中断するか、適宜 LENVIMA を減薬すること。ペムプロリズマブについては、減量は推奨しない。ペムプロリズマブの処方情報に記載されている指示に従って、ペムプロリズマブを中断または中止すること。</p>				<p>a 8 mg 未満の用量については入手可能なデータが限定期的である</p> <p><u>特殊集団</u></p> <p>併用投与のデータは、ほとんどの特殊集団で入手できない。以下の情報は、分化型甲状腺癌 (DTC; Lenvima SmPC を参照) 患者におけるレンバチニブ単剤の臨床経験から入手したものである。</p> <p>重度の肝機能障害または腎機能障害（下記参照）の患者以外の患者はすべて、レンバチニブ 18 mg の推奨用量で治療を開始し、エペロリムス 5 mg を 1 日 1 回服用する。その後、個々の忍容性に基づき、さらに用量を調整する必要がある。</p> <p><u>高血圧の患者</u></p> <p>レンバチニブ治療の前に血圧を十分に管理し、治療中は定期的にモニタリングする必要がある（警告・使用用の注意を参照）。副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照。</p> <p><u>肝機能障害のある患者</u></p> <p>肝機能障害のある患者について、併用投与に関するデータはない。軽度 (Child-Pugh A) または中等度 (Child-Pugh B) の肝機能障害のある患者では、肝機能に基づいて併用投与の開始用量を調整する必要はない。重度 (Child-Pugh C) の肝機能障害のある患者では、レンバチニブの推奨開始用量は、エペロリムス SmPC で重度の肝障害がある患者に推奨されるエペロリムスの用量と併用して、1 日 1 回 10 mg とする。個々の忍容性に基づいて、用量調整がさらに必要になる場合がある。この併用投与は、予想されるペネフィットがリスクを上回る場合にのみ、重度の肝機能障害のある患者に用いること。副作用・有害</p>																																																								

国名	米国	欧洲					
重篤な腎機能障害による用量変更 DTC, RCC または子宮内膜癌, 重度の腎機能障害（実体重を用いた Cockcroft-Gault の式により算出したクレアチニクリアランスが 30 mL/分未満）の患者への推奨用量については、「警告・使用上の注意（5.5）, 特別な患者集団への投与」を参照： ・分化型甲状腺癌：14 mg の 1 日 1 回経口投与 ・腎細胞癌：10 mg の 1 日 1 回経口投与 ・子宮内膜癌：10 mg の 1 日 1 回経口投与 重度肝障害による用量変更 DTC, RCC または子宮内膜癌と重度の肝機能障害（Child-Pugh C）を有する患者への LENVIMA の推奨用量については「警告・使用上の注意（5.4）, 特別な患者集団への投与（8.7）」を参照： ・分化型甲状腺癌：14 mg の 1 日 1 回経口投与 ・腎細胞癌：10 mg の 1 日 1 回経口投与 ・子宮内膜癌：10 mg の 1 日 1 回経口投与 調製および投与 LENVIMA カプセルは、そのまま飲み込んでも、少量の液体に溶かして飲んでもよい。液体に溶かすには、大さじ 1 杯の水またはりんごジュースにカプセルを入れる。カプセルを割ったり潰したりしないこと。カプセルを水またはリンゴジュースに入れて 10 分以上放置し、3 分間以上攪拌する。飲んだ後は、グラスに大さじ 1 杯の水またはりんごジュースを入れ、数回攪拌してから、その水またはりんごジュースを飲み込む。	PLS ド に回復した場合は、減量して再開することを検討する	肝毒性	グレード 3 グレード 4*	投与中断 投与中止	グレード 0～1 またはベースラインに回復後 再開せず		
		動脈血栓塞栓症	全グレード	投与中止	再開せず		
		出血	グレード 3	投与中断	グレード 0～1 に回復後		
			グレード 4	投与中止	再開せず		
		GI 穿孔または瘻孔	グレード 3	投与中断	グレード 0～1 またはベースラインに回復後		
			グレード 4	投与中止	再開せず		
		非 GI 瘻孔	グレード 4	投与中止	再開せず		
		QT 間隔延長	500 ms 未満	投与中断	480 ms 未満またはベースラインに回復後		
		下痢	グレード 3	投与中断	グレード 0～1 またはベースラインに回復後		
			グレード	投与中止	再開せず		
事象「その他の特殊集団」も参照。 腎機能障害のある患者 軽度または中等度の腎機能障害患者では、腎機能に基づいて開始用量を調整する必要はない。重度の腎機能障害の患者では、推奨される開始用量はレンバチニブ 10 mg, エベロリムス 5 mg の 1 日 1 回服用である。個々の忍容性に基づいて、用量調整がさらに必要になる場合がある。末期腎疾患の患者は検討されなかつたため、このような患者でのレンバチニブの使用は推奨しない。副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照。							
高齢者集団 年齢に基づいて開始用量を調整する必要はない。75 歳以上の患者での使用に関するデータは限定期である（副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照）。							
小児集団 動物実験で安全性の懸念が確認されたため、レンバチニブを 2 歳未満の子供には使用しないこと（前臨床安全性データを参照）。2 歳から 18 歳未満の小児におけるレンバチニブの安全性と有効性は未だ確立されていない（薬力学的特性を参照）。データは得られていない。							
人種 人種に基づいて開始用量を調整する必要はない（薬物動態特性を参照）。白人またはアジア人以外の人種の患者での使用に関するデータは限定期である（副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照）。							
体重 60 kg 未満 体重に基づいて開始用量を調整する必要はない。RCC で 60 kg 未満の患者については、入手可能なデータは限定期である（副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照）。							

国名	米国	欧州			
	<p>4 (医療管理にもかかわらず)</p> <p>*生命を脅かすものではないと判断されたグレード 4 の検査値異常は、重度の反応として管理可能 (例: グレード 3)</p> <p><u>特殊集団</u></p> <p><u>高齢者集団</u></p> <p><u>DTC</u></p> <p>併存症 (高血圧、肝機能障害または腎機能障害など)、または体重が 60 kg 未満のアジア人種の 75 歳以上の患者は、レンバチニブへの忍容性が低下すると思われる (副作用・有害事象「その他の特殊集団」参照)。重度の肝機能障害または腎機能障害 (以下を参照) 以外のすべての患者は、推奨される 24 mg の用量で治療を開始し、その後、個人の忍容性に基づいて用量をさらに調整する必要がある。</p> <p><u>HCC</u></p> <p>75 歳以上の白人または女性、またはペースラインで肝機能障害のある患者 (Child-Pugh A スコアが 5 と比較して 6) は、レンバチニブへの忍容性が低下すると思われる。</p> <p>中等度および重度の肝機能障害または重度の腎機能障害以外の HCC 患者は、体重 60 kg 未満で 8 mg (4 mg カプセル 2 つ)、体重 60 kg 以上で 12 mg (4 mg カプセル 3 つ) の推奨開始用量で治療を開始する必要がある。その後、個々の忍容性に基づいて用量をさらに調整する必要がある。</p> <p><u>高血圧の患者</u></p> <p>レンバチニブ治療の前に血圧を十分に管理し、治療中は定期的にモニタリングする必要がある (警告・</p>	ECOG パフォーマンスステータスが高い患者	ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) パフォーマンスステータスが 2 以上の患者は、RCC 研究から除外された (薬力学的特性を参照)。これらの患者のペネフィットリスクは評価されていない。	投与方法	レンバチニブは経口用である。カプセルは、食事の有無を問わず、毎日ほぼ同時刻に服用する必要がある (薬物動態特性を参照)。カプセル全体を水で飲み込む必要がある。介護者は、カプセルの内容物に繰り返しきらされることを避けるため、カプセルを開けないこと。 代わりに、レンバチニブカプセルを壊したり碎いたりせず、小さなコップに大さじ 1 杯の水またはリンゴジュースと加えて、懸濁液を作成することもできる。カプセルは、液体中に少なくとも 10 分間放置し、少なくとも 3 分間攪拌して、カプセルシェルを溶解する必要がある。懸濁液を飲み込む。飲んだ後、同量の水またはリンゴジュース (大さじ 1) をグラスに加え、数回拡販する。追加した液体を飲み込む必要がある。

国名	米国	欧州
	<p>使用上の注意を参照)。副作用・有害事象、その他の特殊集団も参照。</p> <p>肝機能障害のある患者</p> <p><u>DTC</u></p> <p>軽度（Child-Pugh A）または中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害のある患者では、肝機能に基づいて開始用量を調整する必要はない。重度（Child-Pugh C）の肝機能障害のある患者では、推奨される開始用量は1日1回14mgである。個々の忍容性に基づいて、用量調整がさらに必要になる場合がある。副作用・有害事象、その他の特殊集団も参照。</p> <p><u>HCC</u></p> <p>HCC 試験に登録された患者集団では、軽度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh A）の肝機能に基づく用量調整は必要なかった。入手可能なデータがきわめて限定的であり、中等度の肝機能障害のあるHCC患者（Child-Pugh B）の推奨用量を判断するのに十分ではない。このような患者には、全体的な安全性の綿密な監視が推奨される（警告・使用上の注意および薬物動態を参照）。レンバチニブは、重度の肝機能障害（Child-Pugh C）の患者では検討されておらず、これらの患者での使用は推奨されていない。</p> <p><u>腎機能障害のある患者</u></p> <p><u>DTC</u></p> <p>軽度または中等度の腎機能障害患者では、腎機能に基づいて開始用量を調整する必要はない。重度の腎機能障害の患者では、推奨される開始用量は1日1回14mgである。個々の忍容性に基づいて、用量調整がさらに必要になる場合がある。末期腎疾患の患者については検討されなかつたため、このような患者でのレンバチニブの使用は推奨しない。副作用・有害事象、その他の特殊集団も参照。</p> <p><u>HCC</u></p> <p>軽度または中等度の腎障害のある患者では、腎機能</p>	

国名	米国	欧州
	<p>に基づく用量調整は必要ない。入手可能なデータから、HCC および重度の腎機能障害の患者に対する推奨用量は判断できない。</p> <p>高齢者集団 年齢に基づいて開始用量を調整する必要はない。75歳以上の患者での使用に関するデータは限定期である（副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照）。</p> <p>小児集団 動物実験で安全性の懸念が確認されたため、レンバチニブは 2 歳未満の子供には使用しないこと（前臨床安全性データを参照）。2 歳から 18 歳未満の小児におけるレンバチニブの安全性と有効性はまだ確立されていない（薬力学的特性を参照）。データが得られていない。</p> <p>人種 人種に基づいて開始用量を調整する必要はない（薬物動態特性を参照）。白人またはアジア人以外の人種の患者での使用に関するデータは限定期である（副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照）。</p> <p>投与方法 レンバチニブは経口用である。カプセルは、食事の有無を問わず、毎日ほぼ同時刻に服用する必要がある（薬物動態特性を参照）。カプセル全体を水で飲み込む必要がある。介護者は、カプセルの内容物に繰り返しさらされることを避けるため、カプセルを開けないこと。 代わりに、レンバチニブカプセルを壊したり碎いたりせず、小さじ 1 杯の水またはリンゴジュースの大さじ 1 杯に加えて、懸濁液を作成することもできる。カプセルは、液体中に少なくとも 10 分間放置し、少なくとも 3 分間攪拌して、カプセルシェルを溶解する必要がある。懸濁液を飲み込む。飲んだ</p>	

国名	米国	欧州	
		後、同量の水またはリンゴジュース（大さじ1）をグラスに加え、数回拡販する。追加した液体を飲み込む必要がある。	
禁忌	なし。	有効成分またはセクション添加物リストに記載されている成分のいずれかに対する過敏症 新生児または乳児へのリスクは排除できないため、授乳中はレンバチニブは禁忌である	有効成分または添加物リストに記載されている成分のいずれかに対する過敏症 新生児または乳児へのリスクは排除できないため、授乳中はレンバチニブは禁忌である
警告・使用上の注意	<p>高血圧 高血圧は、LENVIMA 24 mg を 1 日 1 回経口投与した SELECT (DTC) 患者の 73%と、LENVIMA 8 mg または 12 mg を 1 日 1 回経口投与した REFLECT (HCC) 患者の 45%に発症した。新規高血圧または高血圧悪化の発症までの期間の中央値は、SELECT で 16 日、REFLECT で 26 日であった。SELECT の患者の 44%、REFLECT の患者の 24%にグレード 3 の高血圧が発症した。グレード 4 の高血圧は SELECT で 1%未満発生し、REFLECT では報告されなかった。 205 試験 (RCC) で LENVIMA 18 mg をエベロリムスとともに 1 日 1 回経口投与した患者では、42%に高血圧が報告され、新規高血圧または高血圧悪化の発症までの期間の中央値は 35 日であった。グレード 3 の高血圧が患者の 13%に発生した。最高血圧 160 mmHg 以上が患者の 29%に発生し、拡張期血圧 100 mmHg 以上が 21%に発生した [副作用・有害事象参照]。 重篤な合併症として、コントロール不良の高血圧が報告された。 LENVIMA を開始する前に血圧を管理する。最初の 2 カ月間は、1 週間後、その後 2 週間ごとに、その後は治療中に少なくとも月 1 回血圧を監視する。重症度に基づき LENVIMA を中断し、高血圧がコントロールされている場合は減量して再開し、コントロール</p>	<p>高血圧 レンバチニブ治療患者に高血圧が報告されており、通常は治療過程の初期に発生する（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。レンバチニブ治療前に血圧（BP）を十分に管理する必要があり、患者が高血圧であることがわかっている場合は、レンバチニブ治療前に少なくとも 1 週間安定した降圧療法を行う必要がある。重篤な合併症として、大動脈解離を含め、コントロール不良の高血圧が報告されている。高血圧の早期発見と効果的な管理は、レンバチニブの投与中断と減量の必要性を最小限に抑えるために重要である。血圧上昇が確認されたら直ちに降圧薬を開始する必要がある。BP は、1 週間のレンバチニブ治療後、最初の 2 カ月は 2 週間ごと、その後は毎月モニタリングする必要がある。降圧治療の選択は、患者の臨床状況に応じて個別化し、標準的な医療行為に従う必要がある。これまで正常血圧の被験者については、血圧上昇が観察された場合、降圧薬のクラスの 1 つによる単独療法を開始する必要がある。すでに降圧薬を服用している患者の場合、必要に応じて現在の薬剤の用量を増やすか、別の種類の降圧薬の 1 つ以上の薬剤を追加する必要がある。必要に応じて、表 4 で推奨されているように高血圧を管理すること。</p>	<p>高血圧 レンバチニブ治療患者に高血圧が報告されており、通常は治療過程の初期に発生する（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。レンバチニブ治療前に血圧（BP）を十分に管理する必要があり、患者が高血圧であることがわかっている場合は、レンバチニブ治療前に少なくとも 1 週間安定した降圧療法を行う必要がある。重篤な合併症として、大動脈解離を含め、コントロール不良の高血圧が報告されている。高血圧の早期発見と効果的な管理は、レンバチニブの投与中断と減量の必要性を最小限に抑えるために重要である。 血圧上昇が確認されたら直ちに降圧薬を開始する必要がある。BP は、1 週間のレンバチニブ治療後、最初の 2 カ月は 2 週間ごと、その後は毎月モニタリングする必要がある。降圧治療の選択は、患者の臨床状況に応じて個別化し、標準的な医療行為に従う必要がある。これまで正常血圧の被験者については、血圧上昇が観察された場合、降圧薬のクラスの 1 つによる単独療法を開始する必要がある。すでに降圧薬を服用している患者の場合、必要に応じて現在の薬剤の用量を増やすか、別の種類の降圧薬の 1 つ以上の薬剤を追加する必要がある。必要に応じて、表 4 で推奨されているように高血圧を管理すること。</p>

国名	米国	欧州																
	<p>されていない場合は永久に中止する [用法・用量参照]。</p> <p><u>心機能障害</u></p> <p>LENVIMA では、重篤で致死的な心機能障害が発生することがある。DTC, RCC または HCC の患者 799 例を対象とした臨床試験では、LENVIMA 治療を受けた患者の 3%にグレード 3 以上的心機能障害（心筋症、左室機能不全または右室機能不全、うつ血性心不全、心不全、心室壁運動低下、または左室または右室駆出率がベースラインから 20%以上低下したもの）が発生した。</p> <p>心機能障害の臨床症状や徵候がないか患者を監視する。重症度に基づき LENVIMA を中断し、回復した場合は減量して再開し、回復しない場合は永久に中止する[用法・用量参照]。</p> <p><u>血栓塞栓症イベント</u></p> <p>LENVIMA またはエペロリムスと LENVIMA を投与されている患者では、試験 205 (RCC) の患者の 2%, REFLECT (HCC) 患者の 2%, SELECT (DTC) 患者の 5%に、あらゆる重症度の動脈血栓塞栓症が発生した。グレード 3~5 の動脈血栓塞栓性イベントは、すべての臨床試験で 2%~3% の範囲に及んだ[副作用参照]。</p> <p>動脈血栓性イベントが発生したら、LENVIMA を永久に中止する [用法・用量参照]。動脈血栓塞栓性イベント後の LENVIMA の再開の安全性は確立されておらず、LENVIMA は過去 6 カ月以内に動脈血栓塞栓性イベントが発生した患者には行われていない。</p> <p><u>肝毒性</u></p> <p>LENVIMA 治療を受けた HCC 以外の悪性腫瘍を伴う患者 1327 例を対象とした臨床研究全体で、重篤な肝臓の副作用が患者の 1.4% に発生した。肝不全、急性肝炎、肝腎症候群などの致死的な事象が患者の 0.5%</p>	<p>表 4 推奨する高血圧管理</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血圧 (BP) レベル</th> <th>推奨措置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>収縮期血圧 140mmHg 以上～160 mmHg 未満または拡張期血圧 90mmHg 以上～100 mmHg 未満</td> <td>レンバチニブを継続し、まだ受けていない場合は降圧療法を開始する または レンバチニブを継続し、現在の降圧療法の用量を増やすか、追加の降圧療法を開始する</td> </tr> <tr> <td>収縮期血圧 160mmHg 以上または 拡張期血圧 100mmHg 以上 最適な降圧療法にもかかわらず</td> <td>1. レンバチニブを中断する 2. 収縮期血圧 150mmHg 以下、拡張期血圧 95mmHg 以下、および患者が少なくとも 48 時間安定した降圧療法を受けている場合は、レンバチニブを減量して再開する（用法・用量を参照）</td> </tr> <tr> <td>生命を脅かす結果 (悪性高血圧、神経学的欠損または高血圧クリーゼ)</td> <td>緊急の介入が必要。レンバチニブを中止し、適切な医療管理を開始すること。</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>動脈瘤および動脈解離</u></p> <p>高血圧の有無を問わず、VEGF 経路阻害薬の患者への使用は、動脈瘤の形成およびまたは動脈解離を促進する可能性がある。高血圧や動脈瘤の病歴などの危険因子がある患者には、レンバチニブ開始前に、</p> <p>表 3 推奨する高血圧管理</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血圧 (BP) レベル</th> <th>推奨措置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>収縮期血圧 140mmHg 以上～160 mmHg 未満または 拡張期血圧 90mmHg 以上～100 mmHg 未満</td> <td>レンバチニブを継続し、まだ受けていない場合は降圧療法を開始する または レンバチニブを継続し、現在の降圧療法の用量を増やすか、追加の降圧療法を開始する</td> </tr> <tr> <td>最適な降圧療法にもかかわらず</td> <td>1. レンバチニブを中断する 2. 収縮期血圧 150mmHg 以下、拡張期血圧 95mmHg 以下、および患者が少なくとも 48 時間安定した降圧療法を受けている場合は、レンバチニブを減量して再開する（用法・用量を参照）</td> </tr> <tr> <td>生命を脅かす結果 (悪性高血圧、神経学的欠損または高血圧クリーゼ)</td> <td>緊急の介入が必要。レンバチニブを中止し、適切な医療管理を開始すること。</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>動脈瘤および動脈解離</u></p> <p>高血圧の有無を問わず、VEGF 経路阻害薬の患者への使用は、動脈瘤の形成およびまたは動脈解離を促進する可能性がある。高血圧や動脈瘤の病歴などの危険因子がある患者には、レンバチニブ開始前に、</p>	血圧 (BP) レベル	推奨措置	収縮期血圧 140mmHg 以上～160 mmHg 未満または拡張期血圧 90mmHg 以上～100 mmHg 未満	レンバチニブを継続し、まだ受けていない場合は降圧療法を開始する または レンバチニブを継続し、現在の降圧療法の用量を増やすか、追加の降圧療法を開始する	収縮期血圧 160mmHg 以上または 拡張期血圧 100mmHg 以上 最適な降圧療法にもかかわらず	1. レンバチニブを中断する 2. 収縮期血圧 150mmHg 以下、拡張期血圧 95mmHg 以下、および患者が少なくとも 48 時間安定した降圧療法を受けている場合は、レンバチニブを減量して再開する（用法・用量を参照）	生命を脅かす結果 (悪性高血圧、神経学的欠損または高血圧クリーゼ)	緊急の介入が必要。レンバチニブを中止し、適切な医療管理を開始すること。	血圧 (BP) レベル	推奨措置	収縮期血圧 140mmHg 以上～160 mmHg 未満または 拡張期血圧 90mmHg 以上～100 mmHg 未満	レンバチニブを継続し、まだ受けていない場合は降圧療法を開始する または レンバチニブを継続し、現在の降圧療法の用量を増やすか、追加の降圧療法を開始する	最適な降圧療法にもかかわらず	1. レンバチニブを中断する 2. 収縮期血圧 150mmHg 以下、拡張期血圧 95mmHg 以下、および患者が少なくとも 48 時間安定した降圧療法を受けている場合は、レンバチニブを減量して再開する（用法・用量を参照）	生命を脅かす結果 (悪性高血圧、神経学的欠損または高血圧クリーゼ)	緊急の介入が必要。レンバチニブを中止し、適切な医療管理を開始すること。
血圧 (BP) レベル	推奨措置																	
収縮期血圧 140mmHg 以上～160 mmHg 未満または拡張期血圧 90mmHg 以上～100 mmHg 未満	レンバチニブを継続し、まだ受けていない場合は降圧療法を開始する または レンバチニブを継続し、現在の降圧療法の用量を増やすか、追加の降圧療法を開始する																	
収縮期血圧 160mmHg 以上または 拡張期血圧 100mmHg 以上 最適な降圧療法にもかかわらず	1. レンバチニブを中断する 2. 収縮期血圧 150mmHg 以下、拡張期血圧 95mmHg 以下、および患者が少なくとも 48 時間安定した降圧療法を受けている場合は、レンバチニブを減量して再開する（用法・用量を参照）																	
生命を脅かす結果 (悪性高血圧、神経学的欠損または高血圧クリーゼ)	緊急の介入が必要。レンバチニブを中止し、適切な医療管理を開始すること。																	
血圧 (BP) レベル	推奨措置																	
収縮期血圧 140mmHg 以上～160 mmHg 未満または 拡張期血圧 90mmHg 以上～100 mmHg 未満	レンバチニブを継続し、まだ受けていない場合は降圧療法を開始する または レンバチニブを継続し、現在の降圧療法の用量を増やすか、追加の降圧療法を開始する																	
最適な降圧療法にもかかわらず	1. レンバチニブを中断する 2. 収縮期血圧 150mmHg 以下、拡張期血圧 95mmHg 以下、および患者が少なくとも 48 時間安定した降圧療法を受けている場合は、レンバチニブを減量して再開する（用法・用量を参照）																	
生命を脅かす結果 (悪性高血圧、神経学的欠損または高血圧クリーゼ)	緊急の介入が必要。レンバチニブを中止し、適切な医療管理を開始すること。																	

国名	米国	欧州
	<p>に発生した。</p> <p>REFLECT (HCC) では、肝性脳症（肝性脳症、脳症、代謝性脳症、肝性昏睡を含む）が LENVIMA 治療患者の 8%，ソラフェニブ治療患者の 3%に発生した。グレード 3~5 の肝性脳症は、LENVIMA 治療患者の 5%，ソラフェニブ治療患者の 2%に発生した。グレード 3~5 の肝不全は、LENVIMA 治療患者の 3%，ソラフェニブ治療患者の 3%に発生した。患者の 2%が LENVIMA を中止し、0.2%が肝性脳症によりソラフェニブを中止した。また、患者の 1%は肝不全のため LENVIMA またはソラフェニブを中止した[副作用・有害事象参照]。</p> <p>LENVIMA を開始前に肝機能を監視し、その後最初の 2 カ月は 2 週間ごとに、その後は治療中に少なくとも毎月監視する。肝性脳症を含む肝不全の徴候がないか、HCC 患者を注意深く監視する。重症度に基づき LENVIMA を中断し、回復した場合は減量して再開し、回復しない場合は永久に中止する[用法・用量参照]。</p> <p><u>腎不全または腎障害</u></p> <p>LENVIMA では、致死的な腎不全などの重篤な障害が発生する可能性がある。SELECT (DTC) で LENVIMA を受けた患者の 14%および REFLECT (HCC) で LENVIMA を受けた患者の 7%に腎機能障害が発生した。グレード 3~5 の腎不全または腎障害は、各試験で 1 例の死亡を含め、患者の 3% (DTC) および 2% (HCC) に発生した。</p> <p>205 試験 (RCC) では、LENVIMA とエベロリムスを併用した患者の 18%に腎機能障害または腎不全が発生し、患者の 10%がグレード 3 であった[副作用参照]。</p> <p>下痢または脱水/血液量減少の迅速な管理を開始する。重症度に基づき LENVIMA を中断し、腎不全ま</p> <p>このリスクを慎重に検討する必要がある。</p> <p><u>蛋白尿</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に蛋白尿が報告されており、通常は治療過程の初期に発生する（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。尿蛋白質は定期的に監視する必要がある。尿ディップスティック蛋白尿 2+以上が検出された場合、投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある（用法・用量を参照）。レンバチニブを使用している患者にネフローゼ症候群の症例が報告されている。ネフローゼ症候群の場合は、レンバチニブを中止する必要がある。</p> <p><u>肝毒性</u></p> <p>DTC では、レンバチニブ治療患者に最も多く報告されている肝臓関連の副作用として、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) および血中ビリルビンがある。レンバチニブによる治療を受けた DTC 患者に、肝不全および急性肝炎が報告されている（1%未満、副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。肝不全の症例は、一般に進行性転移性肝転移疾患の患者に報告された。</p> <p>REFLECT 試験でレンバチニブによる治療を受けた HCC 患者では、ソラフェニブで治療された患者と比較して、肝性脳症および肝不全（致死的な反応を含む）を含め、肝臓関連の副作用がより高い頻度で報告された（副作用・有害事象を参照）。ベースライン時の肝機能障害および/または肝腫瘍量が多い患者は、肝性脳症や肝不全を発症するリスクが高かった。75 歳以上の患者では肝性脳症もさらに頻繁に発生した。肝不全事象の約半分と肝性脳症事象の 3 分の 1 は、疾患進行の患者に報告された。</p> <p>中等度の肝機能障害 (Child-Pugh B) を伴う HCC 患</p> <p>このリスクを慎重に検討する必要がある。</p> <p><u>妊娠可能な女性</u></p> <p>妊娠の可能性のある女性には、レンバチニブを服用している間、および治療を中止してから 1 カ月間、避妊効果の高い避妊薬を使用する必要がある（受胎・妊娠・授乳を参照）。レンバチニブを経口避妊薬と併用した際に血栓塞栓性事象のリスクが増加するかどうかは現在不明である。</p> <p><u>蛋白尿</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に蛋白尿が報告されており、通常は治療過程の初期に発生する（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。尿蛋白質は定期的に監視する必要がある。尿ディップスティック蛋白尿 2+以上が検出された場合、投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある（用法・用量を参照）。レンバチニブを使用している患者にネフローゼ症候群の症例が報告されている。ネフローゼ症候群の場合は、レンバチニブを中止する必要がある。</p> <p><u>腎不全および腎機能障害</u></p> <p>レンバチニブで治療患者に腎機能障害および腎不全が報告されている（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。確認された主な危険因子は、脱水および/または胃腸毒性による血液量減少であった。腎機能障害または腎不全の発症リスクを軽減するため、胃腸毒性を積極的に管理する必要がある。併用療法で急性腎不全のリスクが高くなる可能性があるため、レニン-アンジオテンシンアルドステロン系に作用する薬剤を投与されている患者には注意が必要である。投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある（用法・用量を参照）。患者が重度の腎機能障害である場合は、レンバチニブの初期用量を調整する必要がある（用法・用量お</p>	<p>このリスクを慎重に検討する必要がある。</p> <p><u>妊娠可能な女性</u></p> <p>妊娠の可能性のある女性には、レンバチニブを服用している間、および治療を中止してから 1 カ月間、避妊効果の高い避妊薬を使用する必要がある（受胎・妊娠・授乳を参照）。レンバチニブを経口避妊薬と併用した際に血栓塞栓性事象のリスクが増加するかどうかは現在不明である。</p> <p><u>蛋白尿</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に蛋白尿が報告されており、通常は治療過程の初期に発生する（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。尿蛋白質は定期的に監視する必要がある。尿ディップスティック蛋白尿 2+以上が検出された場合、投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある（用法・用量を参照）。レンバチニブを使用している患者にネフローゼ症候群の症例が報告されている。ネフローゼ症候群の場合は、レンバチニブを中止する必要がある。</p> <p><u>腎不全および腎機能障害</u></p> <p>レンバチニブで治療患者に腎機能障害および腎不全が報告されている（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。確認された主な危険因子は、脱水および/または胃腸毒性による血液量減少であった。腎機能障害または腎不全の発症リスクを軽減するため、胃腸毒性を積極的に管理する必要がある。併用療法で急性腎不全のリスクが高くなる可能性があるため、レニン-アンジオテンシンアルドステロン系に作用する薬剤を投与されている患者には注意が必要である。投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある（用法・用量を参照）。患者が重度の腎機能障害である場合は、レンバチニブの初期用量を調整する必要がある（用法・用量お</p>

国名	米国	欧州
	<p>たは腎障害が回復したら減量して再開し、回復しない場合は永久に中止する[用法・用量参照]。</p> <p><u>蛋白尿</u></p> <p>蛋白尿は、SELECT (DTC) で LENVIMA 治療を受けた患者の 34%, REFLECT (HCC) で LENVIMA 治療を受けた患者の 26%に発生した。グレード 3 の蛋白尿は、SELECT で 11%, REFLECT で 6%に発生した。205 試験 (RCC) では、蛋白尿は、エペロリムスとともに LENVIMA を受けた患者の 31%, エペロリムスを受けた患者の 14%に発生した。グレード 3 の蛋白尿は、エペロリムスとともに LENVIMA を受けた患者の 8%に発生したのに対し、エペロリムスを投与された患者では 2%に発生した[副作用参照]。</p> <p>LENVIMA の開始前および治療中は定期的に蛋白尿を監視する。尿ディップスティックで蛋白尿 2+以上が検出された場合は、24 時間尿蛋白を採取する。重症度に基づき LENVIMA を中断し、回復したら減量して再開し、回復しない場合は永久に中止する[用法・用量参照]。</p> <p><u>下痢</u></p> <p>SELECT (DTC) および REFLECT (HCC) で LENVIMA を投与した 737 例の患者のうち、49%の患者に下痢が発生し、6%がグレード 3 であった。</p> <p>205 試験 (RCC) では、LENVIMA とエペロリムスを併用した患者の 81%に下痢が発生し、19%がグレード 3 であった。下痢は投与中断/投与量減量の最も頻繁な原因であり、用量減少にもかかわらず下痢が再発した[副作用参照]。</p> <p>下痢の管理を迅速に開始する。重症度に基づき LENVIMA を中断し、回復したら減量して再開し、回復しない場合は永久に中止する[用法・用量参照]。</p> <p><u>瘻孔形成および消化管穿孔</u></p> <p>SELECT (DTC), 205 試験 (RCC) および REFLECT</p>	<p>者のデータはきわめて限定的であり、現在、重度の肝機能障害 (Child-Pugh C) を伴う HCC 患者で利用可能なデータはない。レンバチニブは主に肝代謝によって排出されるため、中等度から重度の肝機能障害のある患者では曝露の増加が予想される。軽度または中等度の肝機能障害患者では、全体的な安全性を綿密に監視することを推奨する(用法・用量および薬物動態も参照)。治療開始前に肝機能検査をモニターし、その後は最初の 2 カ月間は 2 週間ごと、その後は毎月モニターする必要がある。HCC 患者については、肝性脳症を含め肝機能の悪化がないか監視する必要がある。肝毒性の場合、投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある(用法・用量を参照)。</p> <p><u>腎不全および腎障害</u></p> <p>レンバチニブで治療患者に腎機能障害および腎不全が報告されている(副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。確認された主な危険因子は、脱水および/または胃腸毒性による血液量減少であった。腎機能障害または腎不全の発症リスクを軽減するため、胃腸毒性を積極的に管理する必要がある。投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある(用法・用量参照)。</p> <p>患者が重度の腎機能障害である場合は、レンバチニブの初期用量を調整する必要がある(用法・用量および薬物動態を参照)。</p> <p><u>下痢</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に下痢が頻繁に報告されており、通常は治療過程の初期に発生する(副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。脱水を防ぐため、下痢の迅速な医学的管理を開始する必要がある。医学的管理にもかかわらず、グレード 4 の下痢が持続する場合は、レンバチニブを中止する</p> <p>より薬物動態特性を参照)</p> <p><u>心機能障害</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に心不全(1%未満)および左室駆出率の低下が報告されている(副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合があるため、患者の臨床症状や心代償不全の徵候を監視する必要がある(用法・用量を参照)。</p> <p><u>可逆性後白質脳症症候群 (PRES) / 可逆性後頭葉皮質下白質脳症症候群 (RPLS)</u></p> <p>PRES は RPLS とも呼ばれ、レンバチニブ治療患者に報告されている(1%未満、副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。PRES は、頭痛、痙攣発作、嗜眠、錯乱、精神機能変化、失明、およびその他の視覚的または神経学的障害を呈する可能性のある神經障害である。軽度から重度の高血圧が見られることがある。PRES の診断を確定するには、磁気共鳴画像が必要である。血圧を制御するため適切な対策を講じる必要がある(警告・使用上の注意「高血圧」を参照)。PRES の徵候または症状がある患者では、投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある(用法・用量を参照)。</p> <p><u>肝毒性</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に最も多く報告されている肝臓関連の副作用として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加がある。レンバチニブによる治療を受けた患者に、肝不全および急性肝炎が報告されている(1%未満、副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。肝不全の症例は、一般に進行性の肝転移患者に報告された。治療開始前に肝機能検査をモニターし、その後、最初の 2 カ月間は 2 週間ごと、その後は毎月モニタリ</p>

国名	米国	欧州
	<p>(HCC) で LENVIMA、またはエベロリムスと併用した LENVIMA による治療を受けた 799 例の患者のうち、2%に瘻孔または消化管穿孔が発生した。あらゆる重症度の消化管穿孔またはグレード 3 または 4 の瘻孔を発症した患者に対しては、LENVIMA を永久に中止する[用法・用量参照]。</p> <p><u>QT 間隔延長</u></p> <p>SELECT (DTC) では、LENVIMA 治療患者の 9%に QT/QTc 間隔の延長が生じ、2%に 500 ms を超える QT 間隔の延長が生じた。205 試験 (RCC) では、エベロリムスと併用した LENVIMA による治療を受けた患者の 11%に 60 ms を超える QTc 間隔増加が生じ、6%に 500 ms を超える QTc 間隔増加が生じた。REFLECT (HCC) では、LENVIMA 治療患者の 8%に 60 ms 超の QTc 間隔増加が生じ、2%に 500 ms を超える QTc 間隔増加が生じた。</p> <p>ベースライン時および治療中、定期的に電解質異常を監視、修正する。先天性 QT 延長症候群、うつ血性心不全、徐脈性不整脈、クラス Ia および III 抗不整脈薬など、QT 間隔を延長することが既知の薬物を服用している患者の心電図を監視する。重症度に基づき LENVIMA を中断し、回復したら減量して再開し、回復しない場合は永久に中止する[用法・用量参照]。</p> <p><u>低カルシウム血症</u></p> <p>SELECT (DTC) では、LENVIMA を受けた患者の 9%にグレード 3~4 の低カルシウム血症が発症した。症例の 65%では、カルシウム補給後に低カルシウム血症が改善または消失し、投与の中止や減量を行った場合も行わなかつた場合もあった。</p> <p>205 試験 (RCC) では、LENVIMA とエベロリムスによる治療を受けた患者の 6%にグレード 3~4 の低カルシウム血症が発症した。REFLECT (HCC) では、LENVIMA 治療を受けた患者の 0.8%にグレード 3 の</p>	<p>必要がある。</p> <p><u>心機能障害</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に心不全（1%未満）および左室駆出率の低下が報告されている（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合があるため、患者の臨床症状や心代償不全の徵候を監視する必要がある（用法・用量項を参照）。</p> <p><u>可逆性後白質脳症症候群 (PRES) / 可逆性後頭葉皮質下白質脳症症候群 (RPLS)</u></p> <p>PRES は RPLS とも呼ばれ、レンバチニブ治療患者に報告されている（1%未満、副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。PRES は、頭痛、痙攣発作、嗜眠、錯乱、精神機能変化、失明、およびその他の視覚的または神経学的障害を呈する可能性のある神經障害である。軽度から重度の高血圧が見られることがある。PRES の診断を確定するには、磁気共鳴画像が必要である。血圧を制御するため適切な対策を講じる必要がある（警告・使用上の注意「高血圧」を参照）。PRES の徵候または症状がある患者では、投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある（用法・用量を参照）。</p> <p><u>動脈血栓塞栓症</u></p> <p>レンバチニブによる治療を受けた患者に、動脈血栓塞栓症（脳血管発作、一過性脳虚血発作および心筋梗塞）が報告されている（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。市販後調査では、重篤かつ致死的な頸動脈出血が、甲状腺未分化癌 (ATC) 患者で DTC または他の腫瘍タイプよりも頻繁に見られた。レンバチニブ治療後の腫瘍の縮小/壊死に関連する重度の出血の潜在的なリスクがあるため、腫瘍浸潤/主要血管（頸動脈など）の浸潤の程度を考慮する必要がある。出血のいくつかの症例は、気管食道瘻など、腫瘍の収縮と瘻孔の形成に続発して発生した。脳転移の有無を問わず一部の患者に、致死的な頭蓋内出血の症例が報告されている。脳以外の部位（気管、腹腔内、肺など）での出血も報告されている。</p> <p>出血が認められた場合には、投与中断、用量調整ま</p>

国名	米国	欧州
	<p>低カルシウム血症が発症した[副作用 (6.1) 参照]。血中カルシウム濃度を少なくとも毎月監視し、治療中に必要に応じてカルシウムを補充すること。重症度に基づき LENVIMA を中断し、回復したら減量して再開し、回復しない場合は永久に中止する[用法・用量参照]。</p> <p>可逆性後白質脳症症候群</p> <p>LENVIMA を単剤で投与された 1823 例の患者を対象とした臨床試験[副作用 (6.1) 参照]では、可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) が 0.3% 発生した。</p> <p>磁気共鳴画像で RPLS の診断を確認する。神経症状の重症度と持続性に応じて LENVIMA を中断し、回復したら減量して再開し、回復しない場合は永久に中止する[用法・用量参照]。</p> <p>出血イベント</p> <p>LENVIMA により、致死的出血を含め重篤なイベントが発生する可能性がある。SELECT (DTC), 205 試験 (RCC) および REFLECT (HCC) 全体で、LENVIMA を単剤またはエペロリムスとの併用で投与した 799 例の患者のうち、29% にあらゆるグレードの出血イベントが発生した。最も頻繁に報告された出血イベント（あらゆるグレードで、患者の少なくとも 5% 以上に発生）は、鼻出血および血尿であった。</p> <p>SELECT では、LENVIMA を受けた患者の 2% にグレード 3~5 の出血が発生した。これには、LENVIMA を受け、ベースラインで CNS 転移があった 16 例の患者のうち 1 例の致死的な頭蓋内出血が含まれる。205 試験では、LENVIMA とエペロリムスを併用した患者の 8% にグレード 3~5 の出血が発生した。</p> <p>REFLECT では、LENVIMA を受けた患者の 5% にグレード 3~5 の出血が発生した。これには 7 つの致死的な出血イベントが含まれる[副作用参照]。</p>	<p>妊娠可能な女性</p> <p>妊娠の可能性のある女性には、レンバチニブを服用している間、および治療を中止してから 1 カ月間、避妊効果の高い避妊薬を使用する必要がある（受胎、妊娠および授乳を参照）。レンバチニブを経口避妊薬と併用した際に血栓塞栓性事象のリスクが増加するかどうかは現在不明である。</p> <p>出血</p> <p>臨床試験で、致死的な出血事象を含め、重大な腫瘍関連の出血が発生し、市販後使用経験で報告されている（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。市販後調査では、重篤かつ致死的な頸動脈出血が、甲状腺未分化癌 (ATC) 患者で DTC または他の腫瘍タイプよりも頻繁に見られた。レンバチニブ治療後の腫瘍の縮小/壊死に関連する重度の出血の潜在的なリスクがあるため、腫瘍浸潤/主要血管（頸動脈など）の浸潤の程度を考慮する必要がある。出血のいくつかの症例は、気管食道瘻など、腫瘍の収縮と瘻孔の形成に続発して発生した。脳転移の有無を問わず一部の患者に、致死的な頭蓋内出血の症例が報告されている。脳以外の部位（気管、腹腔内、肺など）での出血も報告されている。HCC 患者における肝腫瘍出血の致死的な症例が 1 例報告されている。</p> <p>肝硬変患者における食道静脈瘤のスクリーニングとその後の治療は、レンバチニブ治療を開始前に、標準治療に準じて行う必要がある。</p> <p>出血が認められた場合には、投与中断、用量調整または投与中止が必要となることがある（用法・用量、表 3 参照）。</p> <p>消化管穿孔および瘻孔形成</p> <p>レンバチニブ治療患者に消化管穿孔または瘻孔が報告されている（副作用・有害事象を参照）。消化管穿孔は投与中止が必要となることがある（用法・用量、表 2 参照）。</p> <p>消化管穿孔および瘻孔形成</p> <p>レンバチニブ治療患者に消化管穿孔または瘻孔が報告されている（副作用・有害事象を参照）。消化管穿孔と瘻孔はほとんどの場合、手術歴や放射線療法歴などの危険因子のある患者に発生した。消化管穿孔または瘻孔の場合、投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある（用法・用量を参照）。</p> <p>非胃腸管瘻</p> <p>レンバチニブによる治療を受けた患者は瘻孔の発生のリスクが高くなる可能性がある。臨床試験および市販後使用経験で、胃または腸以外の体の領域を含む瘻孔の形成または拡大の症例が観察された（例、気管瘻、気管食道瘻、食道瘻、皮膚瘻、女性性器瘻）。さらに、気管支胸膜瘻の明確な証拠の有無を問わず気胸が報告されている。瘻孔および気胸のいくつかの報告は、腫瘍の退行または壊死に関連して発生した。手術歴や放射線療法歴が危険因子の原因の可能性がある。肺転移も気胸のリスクを高める可能性がある。レンバチニブは、瘻孔のある患者では悪化を避けるために開始するべきではなく、食道または気管食道の病変およびグレード 4 瘻孔がある患者では永久中止するべきである（用法・用量を参照）。他の事象を管理するため、投与を中断したり用量を減量したりすることについては入手情報が限定的であるが、悪化が観察された症例もあることから、注意が必要である。レンバチニブは、同じクラスの他の薬剤と同様に、創傷治癒過程に悪影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>QT 間隔延長</p> <p>QT/QTc 間隔延長は、プラセボで治療された患者よりもレンバチニブで治療された患者の方が高い発生率</p>

国名	米国	欧州
	<p>臨床試験および市販後の状況</p> <p>LENVIMAによる治療を受けた患者に、致死的な出血イベントを含め、重篤な腫瘍関連出血が発生した。市販後調査では、重篤で致死的な頸動脈出血が、他の種類の腫瘍よりも未分化甲状腺癌(ATC)の患者により頻繁に認められた。ATC患者におけるLENVIMAの安全性と有効性は、臨床試験で実証されていない。</p> <p>腫瘍の浸潤または主要な血管(頸動脈など)の浸潤に関連する重度または致死的な出血のリスクを考慮する。LENVIMAを中断し、回復したら減量して再開し、回復しない場合は永久に中止する[用法・用量参照]。</p> <p>甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害</p> <p>LENVIMAは外因性甲状腺抑制障害を引き起こす。SELECT(DTC)では、全患者の88%が、ベースラインの甲状腺刺激ホルモン(TSH)レベルが0.5 mU/L以下であった。ベースラインでTSHが正常な患者では、LENVIMA治療患者の57%がベースライン後にTSHレベルが0.5 mU/L超上昇した。</p> <p>205試験(RCC)でエペロリムスのLENVIMAを受けた患者の24%, REFLECT(HCC)でLENVIMAを受けた患者の21%に、グレード1または2の甲状腺機能低下症が発症した。ベースラインでTSHが正常または低かった患者では、ベースライン後にTSHの上昇がREFLECTでLENVIMAを受けた患者の70%, 205試験でエペロリムスとLENVIMAを受けた患者の60%に観察された[副作用参照]。</p> <p>LENVIMAを開始前、および少なくとも治療中は毎月甲状腺機能を監視する。標準的な医療行為に従って甲状腺機能低下症を治療する。</p> <p>創傷治癒障害</p> <p>LENVIMAを受けた患者に創傷治癒障害が報告されている[副作用参照]。</p>	<p>孔と瘻孔</p> <p>ほとんどの場合、手術歴や放射線療法歴などの危険因子のある患者に発生した。消化管穿孔または瘻孔の場合、投与中断、用量調整または投与中止が必要になる場合がある(用法・用量を参照)。</p> <p>非胃腸管瘻</p> <p>レンバチニブによる治療を受けた患者は瘻孔の発生のリスクが高くなる可能性がある。臨床試験および市販後使用経験で、胃または腸以外の体の領域を含む瘻孔の形成または拡大の症例が観察された(例、気管瘻、気管食道瘻、食道瘻、皮膚瘻、女性性器瘻)。さらに、気管支胸膜瘻の明確な証拠の有無を問わず気胸が報告されている。瘻孔および気胸のいくつかの報告は、腫瘍の退行または壊死に関連して発生した。手術歴や放射線療法歴が危険因子の原因の可能性がある。肺転移も気胸のリスクを高める可能性がある。レンバチニブは、瘻孔のある患者では悪化を避けるために開始するべきではなく、食道または気管食道の病変およびグレード4瘻孔がある患者では永久中止するべきである(用法・用量を参照)。</p> <p>他の事象を管理するため、投与を中断したり用量を減量したりすることについては入手情報が限定的であるが、悪化が観察された症例もあることから、注意が必要である。レンバチニブは、同じクラスの他の薬剤と同様に、創傷治癒過程に悪影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>QT間隔延長</p> <p>QT/QTc間隔延長は、プラセボで治療された患者よりもレンバチニブで治療された患者の方が高い発生率で報告されている(副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。心電図は、先天性のQT延長症候群、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、およびクラスIaおよびIII抗不整脈薬を含むQT間隔を延長することが知られている医薬品を服用している</p> <p>で報告されている(副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。心電図は、先天性のQT延長症候群、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、およびクラスIaおよびIII抗不整脈薬を含むQT間隔を延長することが知られている医薬品を服用しているすべての患者に特に注意を払って監視する必要がある。レンバチニブは、500ミリ秒を超えるQT間隔の延長が発生した場合は使用を控えるべきである。レンバチニブは、QTc延長が480ミリ秒未満またはベースラインに回復した際には、減量した用量で再開する必要がある。</p> <p>低カリウム血症、低カルシウム血症または低マグネシウム血症などの電解質障害は、QT延長のリスクを高める。このため、治療を開始前に全患者に対して電解質異常を監視および修正する必要がある。心電図および電解質(マグネシウム、カリウム、カルシウム)は、治療中定期的に監視することを検討すべきである。血中カルシウムレベルは少なくとも毎月監視し、カルシウムはレンバチニブ治療中に必要に応じて補充する必要がある。レンバチニブの投与は、重症度、心電図の変化の有無、低カルシウム血症の持続性に応じて、適宜中断または用量調整する必要がある。</p> <p>甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害</p> <p>レンバチニブ治療患者に甲状腺機能低下症が報告されている(副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。甲状腺機能は、レンバチニブによる治療を開始する前に、また定期的にモニタリングする必要がある。甲状腺機能正常状態を維持するため、標準的な医療処置に従って甲状腺機能低下症を治療する必要がある。</p> <p>レンバチニブは外因性甲状腺抑制を引き起こす(副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を</p>

国名	米国	欧州
	<p>待期的手術の前に少なくとも 1 週間 LENVIMA を中断する。大手術後は 2 週間以上、創傷が適切に治癒するまで投与しないこと。創傷治癒合併症の治癒後の LENVIMA の安全性は確立されていない。</p> <p><u>顎骨壊死</u></p> <p>LENVIMA を投与されている患者で顎骨壊死 (ONJ) が報告されている[副作用参照]。ビスフォスフォネート、デノスマブ、歯科疾患、または侵襲的な歯科治療などの他の危険因子への同時曝露は、ONJ のリスクを高める可能性がある。LENVIMA による治療前および治療中は定期的に口腔検査を行うこと。良好な口腔衛生を習慣づけるよう患者に指導すること。LENVIMA 治療中、特にリスクの高い患者は、可能であれば侵襲的な歯科治療を避けること。可能であれば、予定されている歯科手術または侵襲的な歯科治療の前に、少なくとも 1 週間は LENVIMA の投与を避けること。侵襲的な歯科治療を必要とする患者の場合、ビスフォスフォネート治療の中止することにより、ONJ のリスクを減らす可能性がある。ONJ が悪化した場合には LENVIMA の投与を中止し、適切な解決策の臨床的判断に基づき投与を再開すること。</p> <p><u>胚胎児毒性</u></p> <p>LENVIMA は、その作用機序と動物の生殖試験のデータに基づき、妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性が考えられる。動物の生殖試験では、ラットとウサギに推奨される臨床用量未満の用量で器官形成中にレンバチニブを経口投与すると、胚毒性、胎児毒性、催奇形性が生じた。</p> <p>妊娠中の女性に胎児への潜在的なリスクを助言すること。生殖能を有する女性に対し、LENVIMA による治療中および最終投与から少なくとも 30 日間、効果的な避妊を使用するよう助言する[特別な患者集団</p> <p>患者に特に注意を払い、すべての患者のベースラインと定期的に監視する必要がある。レンバチニブは、500 ミリ秒を超える QT 間隔の延長が発生した場合は使用を控えるべきである。レンバチニブは、QTc 延長が 480 ミリ秒未満またはベースラインに回復した際には、減量した用量で再開する必要がある。</p> <p>低カリウム血症、低カルシウム血症または低マグネシウム血症などの電解質障害は、QT 延長のリスクを高める。このため、治療を開始前に全患者に対して電解質異常を監視および修正する必要がある。電解質（マグネシウム、カリウム、カルシウム）は、治療中定期的に監視する必要がある。血中カルシウムレベルは少なくとも毎月監視し、カルシウムはレンバチニブ治療中に必要に応じて補充する必要がある。レンバチニブの投与は、重症度、心電図の変化の有無、低カルシウム血症の持続性に応じて、適宜中断または用量調整する必要がある。</p> <p><u>甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に甲状腺機能低下症が報告されている（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。甲状腺機能は、レンバチニブによる治療を開始する前に、また定期的にモニタリングする必要がある。甲状腺機能正常状態を維持するため、標準的な医療処置に従って甲状腺機能低下症を治療する必要がある。</p> <p>レンバチニブは外因性甲状腺抑制を引き起こす（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。甲状腺刺激ホルモン (TSH) レベルを定期的に監視する必要があり、甲状腺ホルモン投与は患者の治療目標に応じて適切な TSH レベルに到達するように調整する必要がある。</p> <p><u>創傷治癒合併症</u></p> <p>参照）。甲状腺刺激ホルモン (TSH) レベルを定期的に監視する必要があり、甲状腺ホルモン投与は患者の治療目標に応じて適切な TSH レベルに到達するように調整する必要がある。</p> <p><u>下痢</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に下痢が頻繁に報告されており、通常は治療過程の初期に発生する（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。脱水を防ぐため、下痢の迅速な医学的管理を開始する必要がある。医学的管理にもかかわらず、グレード 4 の下痢が持続する場合は、レンバチニブを中止する必要がある。</p> <p><u>創傷治癒合併症</u></p> <p>レンバチニブの創傷治癒に対する効果についての正式な試験は行われていない。レンバチニブ投与を受けた患者に創傷治癒障害が報告されている。主要な外科的処置を受けている患者では、レンバチニブの一時的な中断を考慮する必要がある。大きな外科的処置後のレンバチニブの再開のタイミングに関する臨床経験は限定的であるため、大きな外科的処置後にレンバチニブを再開するかどうかの決定は、適切な創傷治癒の臨床的判断に基づく必要がある。</p> <p><u>顎骨壊死 (ONJ)</u></p> <p>レンバチニブで治療された患者で ONJ の症例が報告されている。いくつかの症例は、吸収抑制性骨療法および/またはペバシズマブ、TKI、mTOR 阻害剤等の他の血管新生阻害剤による前治療または併用治療を受けていた。したがって、吸収抑制療法および/または他の血管新生阻害剤と併用または続けてレンバチニブを使用する場合は注意する必要がある。侵襲的な歯科治療は特定された危険因子である。レンバチニブによる治療の前に、歯科検診と適切な予防歯科を検討する必要がある。ビスフォスフォネートの</p>	<p>患者に特に注意を払い、すべての患者のベースラインと定期的に監視する必要がある。レンバチニブは、500 ミリ秒を超える QT 間隔の延長が発生した場合は使用を控えるべきである。レンバチニブは、QTc 延長が 480 ミリ秒未満またはベースラインに回復した際には、減量した用量で再開する必要がある。</p> <p>低カリウム血症、低カルシウム血症または低マグネシウム血症などの電解質障害は、QT 延長のリスクを高める。このため、治療を開始前に全患者に対して電解質異常を監視および修正する必要がある。電解質（マグネシウム、カリウム、カルシウム）は、治療中定期的に監視する必要がある。血中カルシウムレベルは少なくとも毎月監視し、カルシウムはレンバチニブ治療中に必要に応じて補充する必要がある。レンバチニブの投与は、重症度、心電図の変化の有無、低カルシウム血症の持続性に応じて、適宜中断または用量調整する必要がある。</p> <p><u>甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に甲状腺機能低下症が報告されている（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。甲状腺機能は、レンバチニブによる治療を開始する前に、また定期的にモニタリングする必要がある。甲状腺機能正常状態を維持するため、標準的な医療処置に従って甲状腺機能低下症を治療する必要がある。</p> <p>レンバチニブは外因性甲状腺抑制を引き起こす（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。甲状腺刺激ホルモン (TSH) レベルを定期的に監視する必要があり、甲状腺ホルモン投与は患者の治療目標に応じて適切な TSH レベルに到達するように調整する必要がある。</p> <p><u>創傷治癒合併症</u></p> <p>参照）。甲状腺刺激ホルモン (TSH) レベルを定期的に監視する必要があり、甲状腺ホルモン投与は患者の治療目標に応じて適切な TSH レベルに到達するように調整する必要がある。</p> <p><u>下痢</u></p> <p>レンバチニブ治療患者に下痢が頻繁に報告されており、通常は治療過程の初期に発生する（副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照）。脱水を防ぐため、下痢の迅速な医学的管理を開始する必要がある。医学的管理にもかかわらず、グレード 4 の下痢が持続する場合は、レンバチニブを中止する必要がある。</p> <p><u>創傷治癒合併症</u></p> <p>レンバチニブの創傷治癒に対する効果についての正式な試験は行われていない。レンバチニブ投与を受けた患者に創傷治癒障害が報告されている。主要な外科的処置を受けている患者では、レンバチニブの一時的な中断を考慮する必要がある。大きな外科的処置後のレンバチニブの再開のタイミングに関する臨床経験は限定的であるため、大きな外科的処置後にレンバチニブを再開するかどうかの決定は、適切な創傷治癒の臨床的判断に基づく必要がある。</p> <p><u>顎骨壊死 (ONJ)</u></p> <p>レンバチニブで治療された患者で ONJ の症例が報告されている。いくつかの症例は、吸収抑制性骨療法および/またはペバシズマブ、TKI、mTOR 阻害剤等の他の血管新生阻害剤による前治療または併用治療を受けていた。したがって、吸収抑制療法および/または他の血管新生阻害剤と併用または続けてレンバチニブを使用する場合は注意する必要がある。侵襲的な歯科治療は特定された危険因子である。レンバチニブによる治療の前に、歯科検診と適切な予防歯科を検討する必要がある。ビスフォスフォネートの</p>

国名	米国	欧州
	<p>への投与参照]。</p> <p>レンバチニブの創傷治癒に対する効果についての正式な試験は行われていない。レンバチニブ投与を受けた患者に創傷治癒障害が報告されている。主要な外科的処置を受けている患者では、レンバチニブの一時的な中断を考慮する必要がある。大きな外科的処置後のレンバチニブの再開のタイミングに関する臨床経験は限定的であるため、大きな外科的処置後にレンバチニブを再開するかどうかの決定は、適切な創傷治癒の臨床的判断に基づく必要がある。</p> <p><u>頸骨壊死 (ONJ)</u></p> <p>レンバチニブで治療された患者で ONJ の症例が報告されている。いくつかの症例は、吸収抑制性骨療法および/またはペバシズマブ、TKI、mTOR 阻害剤等の他の血管新生阻害剤による前治療、または併用治療を受けていた。したがって、吸収抑制療法および/または他の血管新生阻害剤と併用または続けてレンバチニブを使用する場合は注意する必要がある。侵襲的な歯科治療は特定された危険因子である。レンバチニブによる治療の前に、歯科検診と適切な予防歯科を検討する必要がある。ビスフォスフォネートの静注の前治療歴のある患者、または受けている患者の場合、侵襲的な歯科治療は、可能であれば避けこと (副作用・有害事象を参照)。</p> <p><u>特殊集団</u></p> <p>白人またはアジア人以外の人種の患者、および 75 歳以上の患者のデータは限定的である。アジア人患者および高齢患者におけるレンバチニブの忍容性が低下していることを考慮し、そのような患者にはレンバチニブを注意して使用する必要がある (副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。ソラフェニブまたは他の抗癌治療直後のレンバチニブの使用に関するデータはなく、治療の間に適切な休薬期間がない限り、相加的な毒性の潜在的なリスクが生じることが考えられる。臨床試験での最小休薬期間は 4 週間であった。</p>	<p>静注の前治療歴のある患者、または受けている患者の場合、侵襲的な歯科治療は、可能であれば避けこと (副作用・有害事象を参照)。</p> <p><u>特殊集団</u></p> <p>白人またはアジア人以外の人種の患者、および 75 歳以上の患者のデータは限定的である。アジア人患者および高齢患者におけるレンバチニブの忍容性が低下していることを考慮し、そのような患者にはレンバチニブを注意して使用する必要がある (副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。ソラフェニブまたは他の抗癌治療直後のレンバチニブの使用に関するデータはなく、治療の間に適切な休薬期間がない限り、相加的な毒性の潜在的なリスクが生じることが考えられる。臨床試験での最小休薬期間は 4 週間であった。</p>

国名	米国	欧州	
相互作用	<p><u>QT 間隔を延長する薬剤</u> LENVIMA は QT/QTc 間隔を延長すると報告されている。QT/QTc 間隔を延長する可能性のある既知の医薬品と LENVIMA の同時投与は避けること[警告・使用上の注意参照]。</p>	<p>クが生じることが考えられる。臨床試験での最小休薬期間は 4 週間であった。</p> <p><u>レンバチニブに対する他の医薬品の影響</u> <u>化学療法薬</u> レンバチニブ、カルボプラチナおよびパクリタキセルの併用投与は、これら 3 つの物質の薬物動態に大きな影響を及ぼさない。 <u>レンバチニブの他の医薬品への影響</u> 癌患者の臨床薬物間相互作用 (DDI) 試験では、ミダゾラム（敏感な CYP3A および Pgp 基質）の血漿濃度はレンバチニブの存在下では変化しなかった。したがって、レンバチニブと他の CYP3A4 / Pgp 基質との間に重大な薬物間相互作用はない予想される。 <u>経口避妊薬</u> レンバチニブがホルモン避妊薬の有効性を低下させるかどうかは現在不明であるため、経口ホルモン避妊薬を使用している女性はバリア法を追加する必要がある（受胎、妊娠および授乳を参照）。</p>	<p><u>レンバチニブに対する他の医薬品の影響</u> <u>化学療法薬</u> レンバチニブ、カルボプラチナおよびパクリタキセルの併用投与は、これら 3 つの物質の薬物動態に大きな影響を及ぼさない。 <u>レンバチニブの他の医薬品への影響</u> 癌患者の臨床薬物間相互作用 (DDI) 試験では、ミダゾラム（敏感な CYP3A および Pgp 基質）の血漿濃度はレンバチニブの存在下では変化しなかった。したがって、レンバチニブと他の CYP3A4 / Pgp 基質との間に重大な薬物間相互作用はない予想される。 <u>経口避妊薬</u> レンバチニブがホルモン避妊薬の有効性を低下させるかどうかは現在不明であるため、経口ホルモン避妊薬を使用している女性はバリア法を追加する必要がある（受胎、妊娠および授乳を参照）。</p>
副作用/有害事象	<p>以下の副作用については、他の項で考察した：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高血圧[警告・使用上の注意参照] ・心機能障害[警告・使用上の注意参照] ・動脈血栓塞栓イベント[警告・使用上の注意参照] ・肝毒性[警告・使用上の注意参照] ・腎不全および腎障害[警告・使用上の注意参照] ・蛋白尿[警告・使用上の注意参照] ・下痢[警告・使用上の注意参照] ・瘻孔形成および消化管穿孔[警告・使用上の注意参照] ・QT 間隔延長 [警告・使用上の注意参照] ・低カルシウム血症[警告・使用上の注意参照] ・可逆性後白質脳症症候群[警告・使用上の注意参照] ・出血イベント[警告・使用上の注意参照] ・甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害 [警 	<p><u>安全性プロファイルの概要</u> レンバチニブの安全性プロファイルは、DTC 患者 452 例および HCC 患者 496 例のデータに基づくものである。DTC および HCC 患者に多い副作用のみ評価可能である。この項で説明する副作用は、DTC と HCC の双方の患者の安全性データに基づくものである（薬力学的特性を参照）。</p> <p><u>DTC</u> 最も頻繁に報告された副作用（患者の 30% 以上に発生）は、高血圧（68.6%）、下痢（62.8%）、食欲減退（51.5%）、体重減少（49.1%）、疲労（45.8%）、恶心（44.5%）、蛋白尿（36.9%）、口内炎（35.8%）、嘔吐（34.5%）、発声障害（34.1%）、頭痛（34.1%）手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPE）（32.7%）である。高血圧および蛋白尿は、レンバチニブ治療中に</p>	<p><u>安全性プロファイルの概要</u> レンバチニブとエベロリムスの併用投与の安全性プロファイルは 62 例のデータに基づいており、RCC 患者に多い副作用のみ評価可能である。この項で説明する副作用は、RCC 患者 62 例（薬力学的特性を参照）および DTC 患者 458 例（Lenvima SmPC を参照）の安全性データを組み合わせたものに基づくものである。</p> <p>RCC および DTC の患者集団に最も頻繁に報告された副作用（患者の 30% 以上に発生）は、下痢（80.6%）、高血圧（70.1%）*、疲労（59.7%）、食欲減退（53.7%）、体重減少（52.6%）*、嘔吐（48.4%）、恶心（45.2%）、蛋白尿（38.9%）*、口内炎（36.9%）*、頭痛（35.8%）*、発声障害（35.6%）*、手掌・足底発赤知覚不全症候群</p>

国名	米国	欧州
	<p>告・使用上の注意参照] ·創傷治癒障害[警告・使用上の注意参照] ·頸骨壊死[警告・使用上の注意参照] ·胚胎児毒性 [警告・使用上の注意参照]</p> <p>臨床試験 臨床試験はさまざまな条件下で行われるため、ある薬物の臨床試験で観察された副作用の発生率を別の薬物の臨床試験での発生率と直接比較することはできず、実際に観察された発生率を反映していない場合がある。 警告・使用上の注意に記載されているデータは、DTC 患者 261 例 (SELECT 試験) および HCC 患者 476 例 (REFLECT 試験) を対象とした LENVIMA の単剤投与、子宮内膜癌 94 例 (111 試験) を対象としたペムプロリズマブとの併用投与、および RCC 患者 62 例 (205 試験) を対象としたエベロリムスとの併用投与を反映している。重篤な副作用のリスクをより明確にするため、複数の臨床試験で LENVIMA を単剤で投与された進行性固形癌患者 1823 例を対象に得られた安全性データを使用した。LENVIMA を単剤で投与された 1823 例の患者の年齢中央値は 61 歳 (20~89 歳)、用量範囲は 0.2mg~32mg/日、投与期間中央値は 5.6 カ月であった。 以下のデータは、無作為化実薬対照試験 (REFLECT; 205 試験)、無作為化プラセボ対照試験 (SELECT)、および単群試験 (111 試験) に登録された 893 例の患者における LENVIMA への曝露を反映している。これら 4 つの試験における LENVIMA への曝露期間の中央値は 6 カ月~16 カ月であった。各臨床試験集団の人口統計および曝露のデータを、以下のサブセクションで記載する。</p> <p>分化型甲状腺癌 LENVIMA の安全性は SELECT で評価され、放射性</p>	<p>早期に発生する傾向がある (警告・使用上の注意および副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。グレード 3~4 の副作用の大半は、治療の最初の 6 カ月間に発生したが、例外として、下痢が治療全体を通じて発生し、体重減少は時間とともに累積する傾向があった。</p> <p>最も重要な重篤な副作用は、腎不全および腎障害 (2.4%)、動脈血栓塞栓症 (3.9%)、心不全 (0.7%)、頭蓋内腫瘍出血 (0.7%)、PRES / RPLS (0.2%)、肝不全 (0.2%)、動脈血栓塞栓症 (脳血管発作) (1.1%)、一過性脳虚血発作 (0.7%)、心筋梗塞 (0.9%) であった。</p> <p>RAI 抵抗性 DTC の患者 452 例では、副作用に対して講じられた措置が、用量減量 (63.1%) および投与中止 (19.5%) であった。副作用で最も多く用量減量に至ったのは (患者の 5%以上)、高血圧、蛋白尿、下痢、疲労、PPE、体重減少、食欲減退であった。レンバチニブの中止に至った主な副作用は、蛋白尿、無力症、高血圧、脳血管発作、下痢、肺塞栓症であった。</p> <p>HCC 最も頻繁に報告された副作用 (患者の 30%以上に発生) は、高血圧 (44.0%)、下痢 (38.1%)、食欲減退 (34.9%)、疲労 (30.6%)、体重減少 (30.4%) であった。</p> <p>最も重要な重篤な副作用は、肝不全 (2.8%)、肝性脳症 (4.6%)、食道静脈瘤出血 (1.4%)、脳出血 (0.6%)、心筋梗塞 (0.8%) を含む動脈血栓塞栓症事象 (2.0%)、脳梗塞 (0.4%)、脳血管発作 (0.4%)、腎不全/腎障害事象 (1.4%) であった。HCC 患者では好中球数減少の発生率が高く (レンバチニブでは他の非 HCC 腫瘍タイプ (1.4%) よりも高く 8.7%)、感染、敗血症、細菌性腹膜炎とは関連がなかった。</p> <p>(PPE) (34.1%) *、末梢浮腫 (33.9%)、高コレステロール血症 (30.6%) であった。高血圧および蛋白尿はレンバチニブ治療中に早期に発生する傾向がある (警告・使用上の注意および副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照)。アスタリスク付きの頻度は DTC 患者集団からのものである。</p> <p>最も重要な重篤な副作用は、腎不全および腎機能障害 (11.3%)、動脈血栓塞栓症 (3.9%) *、心不全 (1.6%)、脳出血 (1.6%)、頭蓋内腫瘍出血 (0.7%) *、PRES / RPLS (0.2%) *、肝不全 (0.2%) * であった (アスタリスク付きの頻度は DTC 患者集団からのものである)。</p> <p>RCC 試験 (薬力学的特性を参照) では、副作用により 67.7% の患者が用量減量となり、18 例 (29.0%) の患者が投与中止となつた。レンバチニブとエベロリムスの併用投与群で用量減量に至った最も多い副作用 (5%以上) は、下痢 (21.0%)、血小板減少症 (6.5%)、嘔吐 (6.5%) であった。</p> <p>RCC 試験および DTC 試験での副作用の一覧表 RCC と DTC の臨床試験で同様の副作用が観察された。レンバチニブ単剤療法と比較して併用療法でより頻繁に発生する副作用は、甲状腺機能低下症、(血中甲状腺刺激ホルモン増加を含む)、高コレステロール血症、および重度の下痢である。</p> <p>臨床試験で観察され、市販後のレンバチニブの使用から報告された副作用を表 4 に示す。</p> <p>頻度を以下のように定義する：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非常に多い ($\geq 1/10$) ・多い ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) ・少ない ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) ・不明 (利用可能データから推定不可) <p>各頻度カテゴリ内では、重篤度の高い順に望ましく</p>

国名	米国	欧州																																																												
	<p>ヨウ素不応性分化型甲状腺癌患者は LENVIMA (n = 261) またはプラセボ (n = 131) に無作為化 (2 : 1) された[臨床試験 (14.1) 参照]。LENVIMA の治療期間中央値は 16.1 カ月であった。LENVIMA を受けた 261 例の患者のうち、年齢の中央値は 64 歳であり、52%が女性、80%が白人、18%がアジア人、2%が黒人、4%がヒスパニック/ラテン系であった。</p> <p>LENVIMA 治療患者に観察された最も多い副作用は (30%以上)、頻度の高い順に、高血圧、疲労、下痢、関節痛/筋肉痛、食欲減退、体重減少、恶心、口内炎、頭痛、嘔吐、蛋白尿、手掌足底発赤知覚不全 (PPE) 症候群、腹痛、発声障害であった。最も多い重篤な副作用は (2%以上)、肺炎 (4%)、高血圧 (3%)、脱水 (3%) であった。</p> <p>副作用により、LENVIMA 投与を受けた患者の 68% が用量減量に至った。患者の 18% が副作用のため LENVIMA を中止した。LENVIMA の減量に至った最も頻度の高い副作用は (10%以上)、高血圧 (13%)、蛋白尿 (11%)、食欲減退 (10%)、下痢 (10%) であった。LENVIMA の中止に至った最も頻度の高い副作用は (1%以上)、高血圧 (1%)、無力症 (1%) であった。</p> <p>試験の二重盲検相でプラセボ投与患者よりも LENVIMA 治療患者に高頻度で発生した副作用を表 3 に示す。</p> <p>表3：SELECT (DTC)において、群間差があらゆるグレードで5%以上、またはグレード3および4で2%以上の患者に発生した副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>LENVIMA 24 mg N=261</th> <th>プラセボ N=131</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全グレード (%)</td> <td>全グレード (%)</td> <td>全グレード (%)</td> </tr> <tr> <td>3 ~ 4 (%)</td> <td>3 ~ 4 (%)</td> <td>3 ~ 4 (%)</td> </tr> </tbody> </table>	副作用	LENVIMA 24 mg N=261	プラセボ N=131	全グレード (%)	全グレード (%)	全グレード (%)	3 ~ 4 (%)	3 ~ 4 (%)	3 ~ 4 (%)	<p>HCC 患者 496 例では、副作用に対して講じられた措置が、用量変更 (中断または減量) (62.3%) および投与中止 (20.2%) であった。副作用のうち最も多く用量変更に至ったもの (患者の 5%以上) は、食欲減退、下痢、蛋白尿、高血圧、疲労、PPE、血小板数減少であった。レンバチニブの中止に至った主な副作用は、肝性脳症、疲労、血中ビリルビン増加、蛋白尿、肝不全であった。</p> <p>副作用の一覧表</p> <p>DTC と HCC の臨床試験でも同様の副作用が観察された。</p> <p>DTC および HCC の臨床試験で観察され、市販後のレンバチニブの使用から報告された副作用を表 5 に示す。副作用の頻度カテゴリは、2つの個別の母集団からの頻度の最も保守的な推定を表す。</p> <p>頻度を以下のように定義する：</p> <ul style="list-style-type: none"> 非常に多い ($\geq 1/10$) 多い ($\geq 1/100 \sim < 1/10$) 少ない ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$) 不明 (利用可能データから推定不可) <p>各頻度カテゴリ内では、重篤度の高い順に望ましくない影響を示す。</p> <p>表 4 レンバチニブで治療された患者で報告された副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>器官別大分類 (MedDRA 共通用語*)</th> <th>非常に多い</th> <th>多い</th> <th>少ない</th> <th>不明</th> </tr> </thead> <tbody> <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> <tr> <td>内分泌障害</td> <td>甲状腺機能低下症**</td> <td>血中甲状腺刺激ホルモン増加^{†**}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td> <td>低カルシウム血症[‡]</td> <td>脱水低マグネシウム血症^b</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	器官別大分類 (MedDRA 共通用語*)	非常に多い	多い	少ない	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 [‡]	脱水低マグネシウム血症 ^b			<p>ない影響を示す。</p> <p>表 4 レンバチニブで治療された患者で報告された副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>器官別大分類 (MedDRA 共通用語*)</th> <th>非常に多い</th> <th>多い</th> <th>少ない</th> <th>不明</th> </tr> </thead> <tbody> <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> <tr> <td>内分泌障害</td> <td>甲状腺機能低下症**</td> <td>血中甲状腺刺激ホルモン増加^{†**}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td> <td>低カルシウム血症[‡]</td> <td>脱水低マグネシウム血症^b</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	器官別大分類 (MedDRA 共通用語*)	非常に多い	多い	少ない	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 [‡]	脱水低マグネシウム血症 ^b		
副作用	LENVIMA 24 mg N=261	プラセボ N=131																																																												
全グレード (%)	全グレード (%)	全グレード (%)																																																												
3 ~ 4 (%)	3 ~ 4 (%)	3 ~ 4 (%)																																																												
器官別大分類 (MedDRA 共通用語*)	非常に多い	多い	少ない	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 [‡]	脱水低マグネシウム血症 ^b																																																												
器官別大分類 (MedDRA 共通用語*)	非常に多い	多い	少ない	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 [‡]	脱水低マグネシウム血症 ^b																																																												

国名	米国				欧州							
	血管											
高血圧 ^a	73	44	16	4	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				
低血圧	9	2	2	0		白血球減少症 ^a						
消化管					内分泌障害	好中球減少症 ^a						
下痢	67	9	17	0		甲状腺機能低下症	血中甲状腺刺激ホルモン増加 [†]					
悪心	47	2	25	1								
口内炎 ^b	41	5	8	0	代謝および栄養障害	低カルシウム血症 ^b	脱水低マグネシウム血症 ^b					
嘔吐	36	2	15	0		低カリウム血症 ^b	高コレステロール血症 ^b					
腹痛 ^c	31	2	11	1		体重減少						
便秘	29	0.4	15	1		食欲減退						
口腔内痛 ^d	25	1	2	0	精神障害	不眠症						
口内乾燥	17	0.4	8	0								
消化不良	13	0.4	4	0	神経系障害	浮動性めまい	脳血管発作	可逆性白質脳症群	逆後質症候群			
全般						頭痛						
疲労 ^e	67	11	35	4		味覚不全						
末梢浮腫	21	0.4	8	0								
筋骨格および結合組織					心臓障害	心筋梗塞 ^{○†}						
関節痛/筋肉痛 ^f	62	5	28	3		心不全						
代謝および栄養						心電図QT延長駆出率減少						
食欲減退	54	7	18	1	血管障害	出血 ^{○†‡}						
体重減少	51	13	15	1		高血圧 ^{○‡}						
脱水	9	2	2	1		低血圧 ^{○‡}						

国名	米国				欧洲								
	神經系				心臓障害	脳虚血発作	害	胃腸障害	下痢 ^{i**}				
日本	頭痛	38	3	11	1								
	味覚不全	18	0	3	0								
	浮動性めまい	15	0.4	9	0								
	腎尿路				血管障害	心筋梗塞 ^{c†} 心不全 心電図QT延長 駆出率低下	動脈瘤 および 動脈解離	胃腸障害	下痢 ^{i**} 消化管痛 ^e および腹痛 ^f 嘔吐 恶心 口腔炎症 ^g 口腔内痛 ^h 便秘 消化不良 口内乾燥				
	蛋白尿	34	11	3	0								
	皮膚および皮下組織												
	手掌足底発赤	32	3	1	0								
	知覚不全症候群												
	皮疹 ^g	21	0.4	3	0	呼吸器、胸部および縦隔障害	肺塞栓症 ^{j†}	肝胆道系障害	アスピラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 ^k 低アルブミン血症 ^l アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 ^m 血中アラニン				
	脱毛症	12	0	5	0								
	過角化	7	0	2	0								
	呼吸器、胸部および縦隔				胃腸障害	下痢 消化管痛 ^e および腹痛 ^f 嘔吐 恶心 口腔炎症 ^g 口腔内痛 ^h 便秘 消化不良	脾炎 ^{i†}	肝細胞障害/肝炎	肝細胞障害/肝炎				
	発声障害	31	1	5	0								
	咳嗽	24	0	18	0								
	鼻出血	12	0	1	0								
	精神症状												
	不眠症	12	0	3	0	心臓障害	心筋梗塞 ^{c†} 心不全 心電図QT延長 駆出率低下	脾炎 ^{i†}	肝細胞障害/肝炎				
	感染												
	尿路感染	11	1	5	0								
	口腔感染 ^h	10	1	1	0								
	心臓												