レンビマカプセル 4 mg
レンビマカプセル 10 mg

に関する資料

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

エーザイ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本申請は，レンバチニブメシル酸塩（以下，レンバチニブ）の医薬品製造販売承認事項に効能・効果として「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌」を追加するため，及び当該適応症に対するレンバチニブとペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下，ペムブロリズマブ）併用療法についての用法・用量を追加するための承認事項一部変更承認申請である。

以下に，レンバチニブ，ペムブロリズマブ及びその併用療法について記載する。

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 レンバチニブ

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

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

レンバチニブは国内で 2015 年 3 月に根治切除不能な甲状腺癌，2018 年 3 月に切除不能な肝細胞癌，2021 年 3 月に切除不能な胸腺癌の効能又は効果で承認されている。

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，子宮体癌に係る E7080-G000-309/KEYNOTE-775 試験（以下，309/KN775 試験）は MSD 株式会社が実施した。また，本申請はレンバチニブについてはエーザイ株式会社，ペムブロリズマブについては MSD 株式会社が行う。

1.5.1.2 ペムブロリズマブ

ペムブロリズマブは programmed death 1（PD-1）に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり，PD-1 と programmed death-ligand 1（PD-L1）及び programmed death-ligand 2（PD-L2）の結合を阻害する（Patnaik, et al., 2015）。PD-1 は，T 細胞の活性化を補助的に制御する分子群である CD28 ファミリーに属する受容体であり，活性化した T 細胞等に発現する（Ishida Y, et al., 1992; Keir ME,

et al., 2008)。ペムブロリズマブは，T 細胞に発現する PD-1 の細胞外領域に結合し，抗原提示細胞・腫瘍細胞等に発現する PD-L1 及び PD-L2，PD-1 との結合を阻害することにより，免疫応答の負の制御を解除し，がん抗原特異的なT細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し，抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。

ペムブロリズマブは国内で 2016 年 9 月に根治切除不能な悪性黒色腫，2016 年 12 月に PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，2017 年 11 月に再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫，2017 年 12 月にがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌，2018 年 12 月にがん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る），2019 年 12 月に再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，2020 年 8 月にがん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の効能・効果で承認されている。また，2018 年 12 月に，根治切除不能な悪性黒色腫の効能・効果は，悪性黒色腫に，PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果は切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に変更された。

1.5.1.3 レンバチニブとペムブロリズマブ併用

癌細胞株のマウス皮下同種移植モデルにおいて，レンバチニブは免疫応答性マウスモデルに対し，無胸腺マウスモデルよりも有意に強い抗腫瘍効果を示した。レンバチニブ投与により腫瘍組織内の腫瘍随伴マクロファージ（TAM）の減少が観察され，腫瘍所属リンパ節内ではインターフェロンγ（IFN-γ）産生 CD8 陽性 T 細胞の増加がみられた（Kato, et al., 2019)。また，癌細胞株を免疫応答性マウス皮下に同種移植したモデルにおいて，レンバチニブと免疫チェックポイント阻害作用を有する抗 PD-1 抗体の併用は各々の単独投与よりも優れた抗腫瘍効果を示した。これらのことから，レンバチニブとペムブロリズマブ併用投与により，それぞれの単剤投与よりも抗腫瘍効果が高まると考えられた。

レンバチニブとペムブロリズマブ併用療法は，2021 年 7 月に米国において，治療ラインにかかわらず全身療法後に増悪した根治的手術又は放射線療法に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性を有さない，又はミスマッチ修復機構欠損を有さない進行性子宮体癌における適応について承認を取得した。また，2021 年 8 月には米国において，ペムブロリズマブとの併用療法による成人の進行性腎細胞がん 1 次治療に関する適応について承認を取得した。

1.5.2 子宮体癌の現状及び治療

2021 年には，米国での子宮体癌の新規患者数は約 66,570 人，年間では約 12,940 人が子宮体癌及び子宮肉腫により死亡すると推定されている（PDQ® Adult Treatment Editorial Board)。国内では，厚生労働省の 2017 年患者調査によると，国内の子宮体癌の総患者数は約 30,000 人，年間の新規患者数は約 16,000 人である（e-Stat 政府統計の総合窓口：患者調査 平成 29 年患者調査　上巻第 62 表　総患者数　性・年齢階級×傷病小分類別)。また，2019 年には 2,500 人以上が亡くなっている（国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」[人口動態統計] 全国がん死亡データ)。

近年，臨床病理学的，分子病理学的観点からⅠ型（エストロゲン依存性腫瘍：類内膜癌及び粘液性癌を含む）及びⅡ型（エストロゲン非依存性特殊組織型腫瘍：漿液性癌及び明細胞癌等を含む）に区分された。2010 年に治療を行った国内の症例解析によると，エストロゲン非依存性特殊組織型の頻度は子宮体癌の約 10%を占め，その内訳は，漿液性癌（4.6%），明細胞腺癌（2.4%）及び混合癌（2.4%）であり，他は 1%に満たない。特に漿液性癌及び明細胞癌は悪性度が高く予後不良であることが知られている（子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版）。

子宮体癌は，根治切除可能な時点で診断されることが多いため，子宮体癌全体の 5 年生存率（相対生存率）は 82.2%と報告されている（がん診療連携拠点病院等院内がん登録 2010 2011 年 5 年生存率集計報告書）。しかしながら，Ⅲ期及びⅣ期（UICC TNM 第 6 版準拠）の患者の 5 年生存率はそれぞれ 72.8%及び 22.3%であり，依然として新たな治療法が必要とされている（がん診療連携拠点病院等院内がん登録 2010-2011 年 5 年生存率集計報告書）。また，子宮体癌は出血，排尿時の痛み，下腹部の痛み及び進行した場合には腹部膨満感などの自覚症状を伴うことも多く，生活の質（QOL）を低下させる一因となっている。

子宮体癌は，子宮頸癌に比べ放射線感受性が低いこと及び卵巣癌に比べ化学療法の効果が高くないことなどから，国内では外科手術が治療法の第一選択である（子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版）。当該ガイドラインによれば，子宮体癌と診断され術前にⅠ若しくはⅡ期と考えられる手術可能患者においては，初回治療として摘出術が行われる。術前にⅢ若しくはⅣ期と考えられる手術可能患者（全身状態を考慮）においては，初回治療として摘出術が行われた後，術後再発リスク分類に従って，化学療法又は放射線療法が適用となる。その際，腫瘍減量術として残存腫瘍を最適にした後，化学療法や放射線療法を追加することにより良好な予後が得られることが示されている。手術不能患者は，化学療法又は放射線治療等の対象となるが，基本的には根治は期待できないため，患者の QOL に配慮した治療選択を行うことになる。化学療法は通常，多剤併用療法が用いられるが，患者の状態によっては単剤療法が望ましい場合もある。進行癌における化学療法としては，アドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）及びシスプラチンの AP 療法が推奨され，有効性や安全性を勘案し AP 療法にパクリタキセルを加えた TAP 療法又はパクリタキセル及びカルボプラチンの TC 療法が国内では考慮される。

再発患者は膣と骨盤中央部への単独再発を除き，根治が非常に困難である。再発癌における化学療法としては，レジメンの選択に有用なエビデンスは存在しないが，前治療や再発までの期間を勘案して AP 又は TC 療法の再投与，若しくはプラチナ製剤，アントラサイクリン系薬剤及びタキサン製剤などの単剤療法を考慮するのが妥当と考えられる。

NCCN ガイドライン最新版では，再発，転移若しくは高リスク群に対する治療として TC 療法が優先されることが明示されている（National Comprehensive Cancer Network, Uterine Neoplasms, Version 1.2021）。他に推奨されている化学療法としては，複数の併用療法や単剤療法がある（表 1.5.2-2）。一方，バイオマーカーを用いて特定した患者に対する 2 次治療としては，本併用療法（高頻度マイクロサテライト不安定性を有さない又はミスマッチ修復機能欠損を有さない），ペムブロリズマブ（腫瘍遺伝子変異量高値又は高頻度マイクロサテライト不安定性），ニボルマブ（ミスマッチ修復機能欠損），ラロトレクチニブ又はエヌトレクチニブ（NTRK 遺伝子融合陽性）が承認されている。

進行，再発子宮体癌の 1 次治療について，臨床第 3 相試験の成績を表 1.5.2-2 に示した

（Bestvina and Fleming, 2016）。当該報告によると，主な 1 次治療の併用療法による臨床試験成績は，PFS の中央値が 3.9～8.3 ヵ月，OS の中央値が 7.3～15.3 ヵ月であった（III 期の患者を含んだ Miller らの試験は除く）。NCCN ガイドラインには，カルボプラチン及びパクリタキセルの併用療法以外の推奨レジメンとして，複数の併用療法や単剤療法が記述されているものの子宮体癌の全患者に対する 2 次治療として明確な記述はない（表 1.5.2-1）。

以上のように進行，再発の子宮体癌に対しては複数の化学療法が存在するが，1 次治療の治療成績は十分ではなく，2 次治療以降の標準治療は確立されていないことから，新たな薬剤及び治療法が求められている。

表 1.5.2-1 再発，転移及び高リスク子宮体癌に対して NCCN ガイドラインが推奨している主な化学療法一覧

優先レジメン			
カルボプラチン＋パクリタキセル			
推奨レジメン			
カルボプラチン＋ ドセタキセル	シスプラチン＋ ドキソルビシン	シスプラチン＋ ドキソルビシン＋ パクリタキセル	カルボプラチン＋ パクリタキセル＋ ベバシズマブ
シスプラチン	カルボプラチン	ドキソルビシン	ドキソルビシン リポソーム製剤
パクリタキセル	ナノ粒子アルブミン結合 パクリタキセル	トポテカン	ベバシズマブ
テムシロリムス	ドセタキセル		

表 1.5.2-2 進行，再発子宮体癌に対する 1 次治療の主な臨床試験成績

試験	治療群	例数	RR（%）	PFS 中央値 （月）	OS 中央値 （月）
Thigpen ら	ドキソルビシン	132	22	3.2	6.7
	ドキソルビシン＋シクロホスファミド	144	30	3.9	7.3
van Wijk ら	ドキソルビシン	87	17	7	7
	シスプラチン＋ドキソルビシン	90	43	8	9
Thigpen ら	ドキソルビシン	150	25	3.8	9.2
	シスプラチン＋ドキソルビシン	131	42	5.7	9
Fleming ら	シスプラチン＋ドキソルビシン	156	40	7.2	12.6
	パクリタキセル＋ドキソルビシン	157	43	6	13.6
Fleming ら	シスプラチン＋ドキソルビシン	129	34	5.3	12.3
	シスプラチン＋ドキソルビシン＋ パクリタキセル	134	57	8.3	15.3
Miller ら [a]	カルボプラチン＋パクリタキセル	1,381	NA	14	32
	シスプラチン＋ドキソルビシン＋ パクリタキセル	total	NA	14	38

a: ステージ III の患者を含む

NA = not available, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, RR = response rate

1.5.2.1 子宮体癌に対する開発の経緯（臨床試験）

1.5.2.1.1 レンバチニブとペムブロリズマブ併用療法

レンバチニブとペムブロリズマブ併用療法の本承認申請における臨床試験一覧を表 1.5.2-3 に，臨床試験の経緯を図 1.5.2-1 に示した。

レンバチニブとペムブロリズマブ併用の最大耐量（MTD）及び推奨用量を検討するため，外国第 1b/2 相試験（E7080-A001-111/KEYNOTE-146 試験，以下，111/KN146 試験）の第 1b 相パートを 2015 年 7 月に開始した。111/KN146 試験の第 1b 相パートでは非小細胞肺癌，腎細胞癌，子宮体癌，尿路上皮癌，頭頸部扁平上皮癌又は悪性黒色腫に限定した固形がん患者を対象にペムブロリズマブ 200 mg（3 週間ごと点滴静注）とレンバチニブ 20 及び 24 mg（1 日 1 回経口投与）の併用を検討した。その結果，ペムブロリズマブ併用時のレンバチニブの MTD 及び推奨用量を 20 mg（1 日 1 回経口投与）と設定した。また，111/KN146 試験と同様の患者を対象に，日本人患者におけるレンバチニブ 20 mg（1 日 1 回経口投与）とペムブロリズマブ 200 mg（3 週間ごと点滴静注）の忍容性及び安全性を確認するため，国内第 1b 相試験（E7080-J081-115/KEYNOTE-523 試験，以下，115/KN523 試験）を 2017 年 1 月に開始した。その結果，レンバチニブとペムブロリズマブ併用における忍容性及び安全性が確認された。111/KN146 試験及び 115/KN523 試験の結果を踏まえ，プラチナ製剤を含む化学療法を少なくとも 1 レジメン施行している進行子宮体癌患者を対象とした国際共同第 3 相試験（309/KN775 試験）を 2018 年 6 月に開始した。

309/KN775 試験において，レンバチニブとペムブロリズマブ併用群は，がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌に対し，治験担当医師選択治療（TPC）群と比較して，主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）について，pMMR 集団及び全集団で統計学的に有意な改善を示した。レンバチニブとペムブロリズマブ併用療法は，治験実施計画書のガイダンス及び標準的な支持療法を行うことにより，管理可能な安全性を示した。

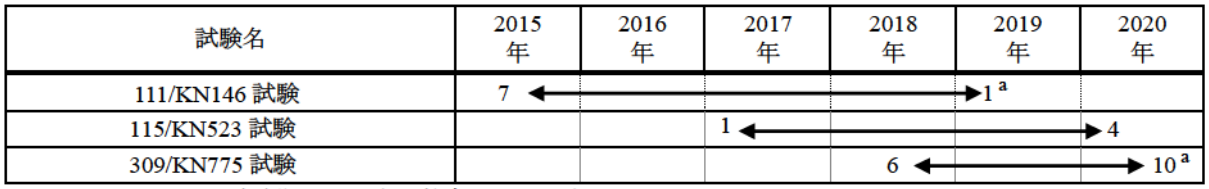
なお，2021 年 7 月に米国において，ペムブロリズマブとの併用療法による治療ラインにかかわらず全身療法後に増悪した根治的手術又は放射線治療に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性を有さない，又はミスマッチ修復機構欠損を有さない進行性子宮体癌に関する適応について承認を取得した。また，111/KN146 試験結果に基づき，類似の適応にてカナダ及びオーストラリアを含む世界 10 ヵ国以上で承認を取得している（2021 年 8 月時点）。加えて，2021 年 8 月には米国において，ペムブロリズマブとの併用療法による成人の進行性腎細胞がん 1 次治療に関する適応について承認を取得している。

表 1.5.2-3 臨床試験一覧

試験番号	試験デザイン	対象患者	治験薬・投与方法	主な評価項目	登録例数	区分
309/KN775	3相 非盲検 無作為化 実薬対照	プラチナ製剤を含む化学療法を少なくとも1レジメン施行している進行子宮体癌患者	LEN+PEM 併用群： LEN 20 mg QD+PEM 200 mg Q3W TPC 群： ドキソルビシン60 mg/m^2 Q3W 又はパクリタキセル 80 mg/m^2 QW3週投与後1週休薬	有効性 安全性	全集団：827例 日本人：104例	評価
115/KN523	1b 相 非盲検	特定の固形がん患者 [a]	LEN 20 mg QD+PEM 200 mg Q3W	忍容性 安全性 薬物動態 有効性	非日本人：0例 日本人：6例	評価
111/KN146	1b/2相 非盲検	特定の固形がん患者 [a]	1b 相： LEN 24 mg QD+PEM 200 mg Q3W LEN 20 mg QD+PEM 200 mg Q3W 2相： LEN 20 mg QD+PEM 200 mg Q3W	1b 相： MTD の決定 2相： 有効性 安全性	全集団：286例（子宮体癌コホート125例） 日本人：0例	評価

LEN：レンバチニブ，MTD：最大耐量，PEM：ペムブロリズマブ，QD：1 日 1 回，QW：1 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

a: 特定の固形がん患者：非小細胞肺癌，腎細胞癌，子宮体癌，尿路上皮癌，頭頸部扁平上皮癌，悪性黒色腫



a: データカットオフの月を示した。

図 1.5.2-1 開発の経緯図：臨床試験

1.5.3 対面助言

1.5.3.1 医薬品[redacted]相談

国際共同 309/KN775 試験の実施に際し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談を実施し，以下の点について協議した。

(1)[redacted]について

[redacted]

(2)[redacted]について

上記事項に関して，対面助言での PMDA の見解に基づき，[redacted]さらなる検討を実施し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と[redacted]を実施した。

1.5.4 希少疾病用医薬品の指定

子宮体癌は国内における患者数が少なく，進行・再発した場合に予後不良となる疾患である。レンバチニブはペムブロリズマブとの併用により子宮体癌に対して有効性を示すと考えたため，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。同日，ペムブロリズマブも希少疾病用医薬品指定を受けた。

- 指定日：2021 年 3 月 11 日
- 指定番号：（R3 薬）第 511 号
- 予定される効能又は効果：子宮体癌

1.5.5 まとめ

309/KN775 試験において，レンバチニブとペムブロリズマブ併用群は，がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌に対し，TPC 群と比較して，主要評価項目である PFS 及び OS について，pMMR 集団及び全集団で統計学的に有意な改善を示した。レンバチニブとペムブロリズマブ併用療法は，治験実施計画書のガイダンス及び標準的な支持療法を行うことにより，管理可能な安全性を示した。

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

効能又は効果：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

用法及び用量：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

1.5.5.1 参考文献

Bestvina CM, Fleming GF. Chemotherapy for endometrial cancer in adjuvant and advanced disease setting. Oncologist. 2016;21(10):1250-1259.

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

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

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

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

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

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

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

Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J. 1992;11(11):3887-95.

Kato Y, Tabata K, Kimura T, Yachie-Kinoshita A, Ozawa Y, Yamada K, Ito J, Tachino S, Hori Y, Matsuki M, Matsuoka Y, Ghosh S, Kitano H, Nomoto K, Matsui J, Funahashi Y. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. PLoS One. 2019 Feb 27;14(2):e0212513.

Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704.

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

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

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

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

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

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

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. 2021; Version 1.

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

Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2015;21(19):4286-93.

PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Endometrial Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <1/25/2021>. Available at: https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq. Accessed <3/15/2021>. [PMID: 26389270]

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

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

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

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

e-Stat 政府統計の総合窓口：患者調査 平成 29 年患者調査　上巻第 62 表　総患者数，性・年齢階級×傷病小分類別

がん診療連携拠点病院等院内がん登録 2010-2011 年 5 年生存率集計報告書

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（人口動態統計）全国がん死亡データ

子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版（金原出版）

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

レンバチニブメシル酸塩は，甲状腺癌，肝細胞癌及びエベロリムス又はペムブロリズマブとの併用療法による腎細胞癌に関する適応で，75 ヵ国以上の国又は地域で承認を取得している（2021 年 8 月時点）。また，ペムブロリズマブとの併用療法による治療ラインにかかわらず全身療法後に増悪した根治的手術又は放射線治療に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性を有さない，又はミスマッチ修復機構欠損を有さない進行性子宮体癌に関する適応として，米国において承認を取得した。なお，111/KN146 試験結果に基づき，類似の適応にて，カナダ，オーストラリアを含む 10 ヵ国以上において承認されている。

2021 年 8 月時点の，主要国（米国，カナダ，オーストラリア）における子宮体癌に係る承認状況は表 1.6.1-1 のとおりである。

表 1.6.1-1　主要国の承認状況

国名	販売名	効能又は効果	用法及び用量	承認年月日	含量/剤型
米国	LENVIMA	LENVIMA は、ペムブロリズマブを併用し，治療ラインにかかわらず全身療法後に増悪した根治的手術又は放射線療法に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）を有さない，又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）を有さない進行性子宮体癌（EC）を適応とする。	LENVIMA の推奨用量は，20 mg の 1 日 1 回経口投与であり，許容範囲を超える毒性又は疾患の進行まで，ペムブロリズマブ 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。 ペムブロリズマブの他の用量については，ペムブロリズマブの処方情報を参照すること。	2021/07/21*	4 mg/cap 10 mg/cap
カナダ	LENVIMA	LENVIMA は，プラチナ製剤を含む全身療法後に増悪した，根治的手術又は放射線療法に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）を有さない，又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）を有さない成人の進行性子宮体癌患者のペムブロリズマブとの併用治療を適応とする。	LENVIMA の推奨用量は，3 週間ごとに 30 分かけて静脈内投与するペムブロリズマブ 200 mg との併用で，1 日 1 回 20 mg の経口投与であり，疾患が進行するまで，又は許容できない毒性が発現するまで投与する。	2019/9/20	4 mg/cap 10 mg/cap
オーストラリア	LENVIMA	LENVIMA は、全身療法後に増悪した，根治的手術又は放射線療法に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）を有さない，又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）を有さない進行性子宮体癌患者のペムブロリズマブとの併用治療を適応とする。	LENVIMA の推奨用量は，3 週間ごとに 30 分かけて静脈内投与するペムブロリズマブ 200 mg との併用で，1 日 1 回 20 mg の経口投与である。治療は，臨床上のベネフィットがある限り，又は許容できない毒性が発現するまで継続投与する必要がある。	2019/9/17	4 mg/cap 10 mg/cap

*米国では、111/KN146 試験を主要な試験成績として 2019 年 9 月に迅速承認されたが、309/KN775 試験に基づき通常承認に切り替えられた。

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） 2021 年 7 月 21 日（子宮体癌） 2021 年 8 月 10 日（腎細胞癌）	2015 年 5 月 28 日（分化型甲状腺癌） 2016 年 8 月 25 日（腎細胞癌） 2018 年 8 月 20 日（肝細胞癌）	
引用文書作成年月	2021 年 8 月	2021 年 1 月（LENVIMA 4 mg/10mg）	2021 年 1 月（Kisplyx 4 mg/10mg）
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，ペムブロリズマブと併用し，進行性腎細胞癌（RCC）患者の一次治療を適応とする。 LENVIMA は，エベロリムスと併用し，血管新生阻害薬による前治療を 1 回受けた進行性腎細胞癌（RCC）患者の治療を適応とする。 LENVIMA は，切除不能な肝細胞癌（HCC）患者の第一選択治療を適応とする。 LENVIMA は，ペムブロリズマブを併用し，治療ラインに関わらず全身療法後に増悪した根治的手術又は放射線療法に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性を有さない，又はミスマッチ修復機構欠損を有さない進行性子宮体癌（EC）を適応とする。	LENVIMA は，進行性の局所進行性又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又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	
用法 用量	重要な用量情報 ·腎障害又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。 分化型甲状腺癌（DTC）の推奨用量 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，又は許容できない毒性が発現するまで投与する。 腎細胞癌（RCC）の推奨用量 進行性 RCC 患者の一次治療 LENVIMA の推奨用量は，20 mg の 1 日 1 回経口投与であり，疾患の進行又は許容範囲を超える毒性の発現まで，ペムブロリズマブ 200 mg を 3 週ごとに 30 分かけて静脈内注入投与と併用する。 ペムブロリズマブの他の用量については，ペムブロリズマブの処方情報を参照すること。 既治療の RCC LENVIMA の推奨用量は，18 mg の 1 日 1 回経口投与であり，疾患の進行又は許容範囲を超える毒性の発現まで，エベロリムス 5 mg の 1 日 1 回経口投与と併用する。 推奨されるエベロリムスの用量については，エベロリムスの処方情報を参照すること。 肝細胞癌（HCC）の推奨用量 LENVIMA の推奨用量は，実体重を基準とする： ·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 疾患が進行するまで，又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。	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，又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。 レンバチニブ療法を中断又は減量する前に，悪心，嘔吐及び下痢の最適な医療管理（つまり，治療又は療法）を開始する必要がある。胃腸毒性については，腎機能障害又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，腎不全及び腎障害を参照）。 用法・用量 分化型甲状腺癌（DTC） 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。 DTC の用量調整及び投与中止 副作用の管理には，レンバチニブ療法の投与中断，用量調整又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 又は 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，レンバチニブの中断を保証するものではない。重度（例：グレード 3）又は許容できない副作用が生じた場合は，グレード 0～1 又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。 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 又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。	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。 用法・用量 レンバチニブの推奨 1 日用量は，1 日 1 回 5 mg のエベ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。レンバチニブ及び必要に応じてエベロリムスの 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。 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，又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。 レンバチニブ療法を中断又は減量する前に，悪心，嘔吐及び下痢の最適な医療管理（つまり，治療又は療法）を開始する必要がある。ただし，胃腸毒性については，腎機能障害又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（「腎不全及び腎障害」を参照）。 用量調製 副作用の管理には，併用療法の投与中断，用量調整又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 又は 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，併用療法の中断を保証するものではない。 重度（例：グレード 3）又は許容できない副作用が生じた場合は，グレード 0～1 又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。 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 又はベースラインに回復/改善したら，表 2 に示すように，レ

国名：米国

子宮体癌（EC）の推奨用量

LENVIMA の推奨用量は，20 mg の 1 日 1 回経口投与であり，許容範囲を超える毒性又は疾患の進行まで，ペムブロリズマブ 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。

ペムブロリズマブの他の用量については，ペムブロリズマブの処方情報を参照すること。

副作用による用量変更

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。

表1. LENVIMAの副作用による用量変更

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・使用上の注意参照］	グレード3	グレード0～1又はベースラインに改善するまで中断する。 副作用の重症度及び持続性に応じて，減量して再開するか，又は中止する。

国名：欧州

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]

用量レベル	1 日月量	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

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。

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。

肝細胞癌

レンバチニブの推奨 1 日用量は，体重 60 kg 未満の患者の場合 8 mg（4 mg カプセル 2 つ）を 1 日 1 回，体重 60 kg 以上の患者の場合 12 mg（4 mg カプセル 3 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 の用量調整及び投与中止

一部の副作用の管理には，レンバチニブ療法の投与

ンバチニブの減量投与で治療を再開すること。

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）。

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）。

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。

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。

表 1 レンバチニブの用量変更を必要とする副作用

副作用	重症度	措置	レンバチニブの用量減量及び再開
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，又は 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
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
ネフローゼ症候群	-------	投与中止	再開せず
腎機能	グレード 3	投与	グレード 0～1 又

国名：米国

	グレード4	投与を永久に中止する。
動脈血栓塞栓症イベント［警告・使用上の注意参照］	グレードを問わない	投与を永久に中止する。
肝毒性［警告・使用上の注意参照］	グレード3又は4	グレード0～1又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，又は中止する。 肝不全の場合には投与を永久に中止する。
腎不全又は腎障害［警告・使用上の注意参照］	グレード3又は4	グレード0～1又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，又は中止する。
蛋白尿［警告・使用上の注意参照]	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。

国名：欧州

中断，用量調整又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 又は 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，レンバチニブの中断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 又はグレード 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 又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
2 回目の発現（同一の反応又は新規の反	グレード 0～1 又はベースラインに回復す	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

障害又は腎不全		中断	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 又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/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	投与中断	グレード 0～1 又はベースラインに回復後
	グレード 4*	投与中止	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 穿孔又は瘻孔	グレード 3	投与中断	グレード 0～1 又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

国名：米国

消化管穿孔[警告・使用上の注意参照]	グレードを問わない	投与を永久に中止する。
瘻孔形成[警告・使用上の注意（5.8）参照]	グレード3又は4	投与を永久に中止する。
QT延長[警告・使用上の注意参照]	500 ms超，又はベースラインから60 ms以上の増加	480 ms又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。
可逆性後白質脳症症候群[警告・使用上の注意参照]	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，又は中止する。
その他の副作用[警告・使用上の注意参照]	持続性又は許容できないグレード2又は3の副作用 グレード4の臨床検査値異常	グレード0～1又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。
	グレード4の副作用	投与を永久に中止する。

国名：欧州

応）	るまで中断する[d]		
3回目の発現（同一の反応又は新規の反応）	グレード0～1又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	投与中止

生命を脅かす毒性（グレード4）：投与中止[e]

a 投与を中断又は減量する前に，悪心，嘔吐又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又は4 mgを隔日）に基づき，連続して用量を減量する。
c 血液毒性又は蛋白尿-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）の有害事象共通用語基準（CTCAE）に基づく。

表3 DTC及びHCCで，レンバチニブの用量変更を必要とする副作用

副作用	重症度	措置	レンバチニブの用量減量及び再開
QT間隔延長	500 ms未満	投与中断	480 ms未満又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又はベースラインに回復後
	グレード4（医療管理にもかかわらず）	投与中止	再開せず

*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
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 8 mg未満の用量については入手可能なデータが限定的である

特殊集団

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;

国名：米国

a 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 v4.0

表2. LENVIMAの副作用による推奨減量

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
子宮体癌	14 mg 1日1回	10 mg 1日1回	8 mg 1日1回
HCC			
実体重60 kg以上	8 mg 1日1回	4 mg 1日1回	4 mg 隔日
実体重60 kg未満	4 mg 1日1回	4 mg 隔日	中止

LENVIMA とペムブロリズマブの併用投与における副作用による推奨用量変更
LENVIMA をペムブロリズマブと併用投与する場合は，必要に応じ，1 剤又は 2 剤の用量を変更すること。表 1 に示すとおり，LEVIMA を中断，減量又は投与中止すること。追加の用量変更情報については，ペムブロリズマブの処方情報を参照すること。
LENVIMA とエベロリムスの併用投与における副作用による推奨用量変更
LENVIMA をエベロリムスと併用投与したときに，LENVIMA とエベロリムス両方の副作用が発現した場合は，まず LENVIMA を中断又は用量を減量してから，エベロリムスの投与を中断又は減量するこ

欧州

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，又は 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
腎機能障害又は腎不全	グレード3	投与中断	グレード 0～1 又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 又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/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	投与中断	グレード 0～1 又はベースラインに回復後
	グレード4*	投与中止	再開せず

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。
重度の肝機能障害又は腎機能障害（下記参照）の患者以外の患者は全て，レンバチニブ 18 mg の推奨用量で治療を開始し，エベロリムス 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。
高血圧の患者
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。
肝機能障害のある患者
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）又は中等度（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，エベロリムス SmPC で重度の肝障害がある患者に推奨されるエベ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，予想されるベ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
軽度又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

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="5">欧州</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>と。追加の用量変更情報については，エベロリムス処方情報を参照すること。

重篤な腎機能障害による用量変更
DTC，RCC 又は子宮体癌，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ンクリアランスが 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
·子宮体癌：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 又は子宮体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
·子宮体癌：10 mg の 1 日 1 回経口投与
調製及び投与
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 杯の水又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。カプセルを水又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 杯の水又はりんごジュースを入れ，数回攪拌してから，その水又はりんごジュースを飲み込む。</td>
<td colspan="4">
<table>
<tr><td>動脈血栓塞栓症</td><td>全グレード</td><td>投与中止</td><td>再開せず</td></tr>
<tr><td rowspan="2">出血</td><td>グレード 3</td><td>投与中断</td><td>グレード 0～1 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">GI 穿孔又は瘻孔</td><td>グレード 3</td><td>投与中断</td><td>グレード 0～1 又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>非 GI 瘻孔</td><td>グレード 4</td><td>投与中止</td><td>再開せず</td></tr>
<tr><td>QT 間隔延長</td><td>500 ms 未満</td><td>投与中断</td><td>480 ms 未満又はベースラインに回復後</td></tr>
<tr><td rowspan="2">下痢</td><td>グレード 3</td><td>投与中断</td><td>グレード 0～1 又はベースラインに回復後</td></tr>
<tr><td>グレード 4（医療管理にもかかわらず）</td><td>投与中止</td><td>再開せず</td></tr>
<tr><td colspan="4">*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）</td></tr>
</table>

特殊集団
高齢者集団
DTC
併存症（高血圧，肝機能障害又は腎機能障害など），なかったため，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的である（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）。白人又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的である（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的である（副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照）。
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）。これらの患者のベ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
</td>
</tr>
</table>

国名	米国	欧州	
		又は体重が 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）。 重度の肝機能障害又は腎機能障害（以下を参照）以外の全ての患者は，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。 HCC 75 歳以上の白人又は女性，又はベ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。 中等度及び重度の肝機能障害又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。 高血圧の患者 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。 肝機能障害のある患者 DTC 軽度（Child-Pugh A）又は中等度（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 14 mg 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。 HCC HCC 試験に登録された患者集団では，軽度の肝機能	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砕いたりせず，小さなコップに大さじ 1 杯の水又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，同量の水又はリンゴジュース（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	
		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極めて限定的であり，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・使用上の注意及び薬物動態を参照）。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。 腎機能障害のある患者 DTC 軽度又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 14 mg 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ったため，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。 HCC 軽度又は中等度の腎障害のある患者では，腎機能に基づく用量調整は必要ない。入手可能なデータから，HCC 及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。 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的である（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	

国名	米国	欧州	
		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）。データが得られていない。 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）。白人又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的である（副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照）。 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砕いたりせず，小さじ 1 杯の水又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。飲んだ後，同量の水又はリンゴジュース（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。	有効成分又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 新生児又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	有効成分又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 新生児又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	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 又は 12 mg を 1 日 1 回経口投与した REFLECT（HCC）患者の 45%に発症した。新規高血圧又は高血圧悪化の	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	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

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="2">欧州</th></tr>
<tr><td>注意</td><td>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，新規高血圧又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 ヵ月間は，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，コントロールされていない場合は永久に中止する [用法・用量参照]。
<u>心機能障害</u>
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 又は 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 以上の心機能障害（心筋症，左室機能不全又は右室機能不全，うっ血性心不全，心不全，心室壁運動低下，又は左室又は右室駆出率がベースラインから 20%以上低下したものを含む）が発生した。
心機能障害の臨床症状や徴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</td><td>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 ヵ月は 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。既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。
<table>
<tr><th colspan="2">表 4 推奨する高血圧管理</th></tr>
<tr><th>血圧（BP）レベル</th><th>推奨措置</th></tr>
<tr><td>収縮期血圧 140mmHg以上～160 mmHg 未満又は拡張期血圧 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
又は
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以上又は</td><td>1.レンバチニブを中断する</td></tr>
</table></td><td>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 ヵ月は 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。既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。
<table>
<tr><th colspan="2">表 3 推奨する高血圧管理</th></tr>
<tr><th>血圧（BP）レベル</th><th>推奨措置</th></tr>
<tr><td>収縮期血圧 140mmHg 以上～160 mmHg 未満又は拡張期血圧 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
又は
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</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="4">欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>止する[用法・用量参照]。
血栓塞栓症イベント
LENVIMA 又はエベロリムスと 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，全ての臨床試験で 2%～3%の範囲に及んだ[副作用参照]。
ペムブロリズマブと LENVIMA を投与されている患者では，心筋梗塞（3.4%）や脳血管障害（2.3%）など、CLEAR の患者の 5%に，あらゆる重症度の動脈血栓塞栓性イベントが発生した。
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ヵ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。
肝毒性
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%に発生した。
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</td><td colspan="2"><table>
<tr><td>拡張期血圧 100mmHg以上
最適な降圧療法にもかかわらず</td><td>2.収縮期血圧 150mmHg 以下，拡張期血圧 95mmHg 以下，及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，神経学的欠損又は高血圧クリーゼ）</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>
</table>
動脈瘤及び動脈解離
高血圧の有無を問わず，VEGF 経路阻害薬の患者への使用は，動脈瘤の形成及び/又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，このリスクを慎重に検討する必要がある。
蛋白尿
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，用量調整又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。
肝毒性
DTC では，レンバチニブ治療患者に最も多く報告さ</td><td colspan="2"><table>
<tr><td>収縮期血圧 160mmHg 以上又は拡張期血圧 100mmHg 以上</td><td>2. 収縮期血圧 150mmHg 以下，拡張期血圧 95mmHg 以下，及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，神経学的欠損又は高血圧クリーゼ）</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>
</table>
動脈瘤及び動脈解離
高血圧の有無を問わず，VEGF 経路阻害薬の患者への使用は，動脈瘤の形成及び/又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，このリスクを慎重に検討する必要がある。
妊娠可能な女性
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，及び治療を中止してから 1 ヵ月間，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。
蛋白尿
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，</td></tr>
</table>

国名	米国	欧州	
	のため LENVIMA 又はソラフェニブを中止した[副作用・有害事象参照]。 LENVIMA を開始前に肝機能を監視し，その後最初の 2 ヵ月は 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]。 腎不全又は腎障害 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%及び 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 の腎不全又は腎障害は，各試験で 1 例の死亡を含め，患者の 3%（DTC）及び 2%（HCC）に発生した。 205 試験（RCC）では，LENVIMA とエベロリムスを併用した患者の 18%に腎機能障害又は腎不全が発生し，患者の 10%がグレード 3 であった[副作用参照]。下痢又は脱水/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，腎不全又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]。 蛋白尿 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，エベロリムスとともに LENVIMA を受けた患者の 31%，エベ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，エベロリムスとともに LENVIMA を受けた患	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）及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，肝不全及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。 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，肝性脳症及び肝不全（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及び/又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。 中等度の肝機能障害（Child-Pugh B）を伴う HCC 患者のデータは極めて限定的であり，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。 軽度又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・用量及び薬物動態も参照）。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 ヵ月間は 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，用量調整又は投与中止が必要になる場合がある（用法・用量を参照）。	用量調整又は投与中止が必要になる場合がある（4 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。 腎不全及び腎機能障害 レンバチニブで治療患者に腎機能障害及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，脱水及び/又は胃腸毒性による血液量減少であった。腎機能障害又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，用量調整又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・用量及び薬物動態特性を参照） 心機能障害 レンバチニブ治療患者に心不全（1%未満）及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，用量調整又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徴候を監視する必要がある（用法・用量を参照）。 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） 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，