国名	米国	欧州	
	者の 8%に発生したのに対し，エベ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]。 LENVIMA の開始前及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]。 下痢 SELECT （ DTC ） 及 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。 205 試験（RCC）では，LENVIMA とエベ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]。 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]。 瘻孔形成及び消化管穿孔 SELECT（DTC），205 試験（RCC）及び REFLECT（HCC）で LENVIMA，又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%に瘻孔又は消化管穿孔が発生した。 あらゆる重症度の消化管穿孔又はグレード 3 又は 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]。 QT 間隔延長 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	腎不全及び腎障害 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。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・用量及び薬物動態を参照）。 下痢 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。 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・用量項を参照）。 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，	及びその他の視覚的又は神経学的障害を呈する可能性のある神経障害である。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 の徴候又は症状がある患者では，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）。 肝毒性 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，アスパ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 ヵ月間は 2 週間ごと，その後は毎月モニタリングする必要がある。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）。 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）。 動脈血栓塞栓症 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，一過性脳虚血発作及び心筋梗塞）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）。 レンバチニブは，過去 6 ヵ月以内に動脈血栓塞栓症を起こした患者については検討されていないため，そのような患者には注意して使用する必要がある。

国名	米国	欧州	
	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。 ベースライン時及び治療中，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，うっ血性心不全，徐脈性不整脈，クラス Ia 及び 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]。 低カルシウム血症 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又は消失し，投与の中断や減量を行った場合も行わなかった場合もあった。 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]。 可逆性後白質脳症症候群 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。 磁気共鳴画像で RPLS の診断を確認する。神経症状の	及びその他の視覚的又は神経学的障害を呈する可能性のある神経障害である。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 の徴候又は症状がある患者では，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）。 動脈血栓塞栓症 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，一過性脳虚血発作及び心筋梗塞）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）。 レンバチニブは，過去 6 ヵ月以内に動脈血栓塞栓症を起こした患者については検討されていないため，そのような患者には注意して使用する必要がある。治療の決定は，個々の患者の利益/リスクの評価に基づいて行う必要がある。レンバチニブは，動脈血栓性事象が生じた場合は中止する必要がある。 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，妊娠及び授乳を参照）。 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。 出血 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 又は他の腫瘍タイプよりも頻繁に見られた。レンバ	治療の決定は，個々の患者の利益/リスクの評価に基づいて行う必要がある。レンバチニブは，動脈血栓性事象が生じた場合は中止する必要がある。 出血 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 又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。 出血が認められた場合には，投与中断，用量調整又は投与中止が必要となることがある（用法・用量，表 2 参照）。 消化管穿孔及び瘻孔形成 レンバチニブ治療患者に消化管穿孔又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。消化管穿孔又は瘻孔の場合，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）。 非胃腸管瘻 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。臨床試験及び市販後使用経験で，胃又は腸以外の体の領域を含む瘻孔の形成又は拡大の症例が観察された（例，気管

国名	米国	欧州	
	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]。 出血イベント 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）及び REFLECT（HCC）全体で，LENVIMA を単剤又はエベ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，鼻出血及び血尿であった。 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 とエベ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。 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]。 臨床試験及び市販後の状況で 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。 腫瘍の浸潤又は主要な血管（頸動脈など）の浸潤に関連する重度又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]。	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。 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。 出血が認められた場合には，投与中断，用量調整又は投与中止が必要となることがある（用法・用量，表 3 参照）。 消化管穿孔及び瘻孔形成 レンバチニブ治療患者に消化管穿孔又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。消化管穿孔又は瘻孔の場合，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）。 非胃腸管瘻 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。臨床試験及び市販後使用経験で，胃又は腸以外の体の領域を含む瘻孔の形成又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。瘻孔及び気胸のいくつかの報告は，腫瘍の退行又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	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。瘻孔及び気胸のいくつかの報告は，腫瘍の退行又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，食道又は気管食道の病変及びグレード 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。 QT 間隔延長 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，及びクラス Ia 及び 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全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 ミリ秒未満又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。 低カリウム血症，低カルシウム血症又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及び修正する必要がある。心電図及

国名	米国	欧州	
	甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害 LENVIMA は外因性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。 205 試験（RCC）でエベロリムスの 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 又は 2 の甲状腺機能低下症が発症した。 ベースラインでTSHが正常又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 試験でエベロリムスと LENVIMA を受けた患者の 60%に観察された[副作用参照]。 LENVIMA を開始前，及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。 創傷治癒障害 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]。 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。 顎骨壊死 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，又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 による治療前及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。	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，食道又は気管食道の病変及びグレード 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。 QT 間隔延長 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，及びクラス Ia 及び 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患者に特に注意を払い，全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 ミリ秒未満又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。 低カリウム血症，低カルシウム血症又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及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	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，適宜中断又は用量調整する必要がある。 甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害 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。 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。 下痢 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。 創傷治癒合併症 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

国名	米国	欧州	
	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又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。 胚胎児毒性 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。 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 による治療中及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[特別な患者集団への投与参照]。	無，低カルシウム血症の持続性に応じて，適宜中断又は用量調整する必要がある。 甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害 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。 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。 創傷治癒合併症 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。 顎骨壊死（ONJ） 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，吸収抑制性骨療法及び/又はベバシズマブ，TKI，mTOR 阻害剤等の他の血管新生阻害剤による前治療又は併用治療を受けていた。したがって，吸収抑制療法及び/又は他の血管新生阻害剤と併用又は続けてレンバチニブを使用	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。 顎骨壊死（ONJ） 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，吸収抑制性骨療法及び/又はベバシズマブ，TKI，mTOR 阻害剤等の他の血管新生阻害剤による前治療又は併用治療を受けていた。したがって，吸収抑制療法及び/又は他の血管新生阻害剤と併用又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，又は受けている患者の場合，侵襲的な歯科治療は，可能であれば避けること（副作用・有害事象を参照）。 特殊集団 白人又はアジア人以外の人種の患者，及び 75 歳以上の患者のデータは限定的である。アジア人患者及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）。 ソラフェニブ又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。

国名	米国	欧州	
		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，又は受けている患者の場合，侵襲的な歯科治療は，可能であれば避けること（副作用・有害事象を参照）。 特殊集団 白人又はアジア人以外の人種の患者，及び 75 歳以上の患者のデータは限定的である。アジア及び高齢者の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）。 ソラフェニブ又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。	
相互作用	QT 間隔を延長する薬剤 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]。	レンバチニブに対する他の医薬品の影響 化学療法薬 レンバチニブ，カルボプラチン及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。 レンバチニブの他の医薬品への影響 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 及び 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と予想される。 経口避妊薬 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	レンバチニブに対する他の医薬品の影響 化学療法薬 レンバチニブ，カルボプラチン及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。 レンバチニブの他の医薬品への影響 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 及び 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と予想される。 経口避妊薬 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

国名	米国	欧州	
		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，妊娠及び授乳を参照）。	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，妊娠及び授乳を参照）。
副作用/有害事象	以下の副作用については，他の項で考察した： ·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] ·腎不全及び腎障害[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] ·瘻孔形成及び消化管穿孔[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] ·胚胎児毒性 [警告・使用上の注意参照] ·顎骨壊死 [警告・使用上の注意参照] 臨床試験 臨床試験は様々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）及び HCC 患者 476 例（REFLECT 試験）を対象とした LENVIMA の単剤投与，子宮体癌 406 例（309 試験）を対象としたペムブロリズマブとの併用投与，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，及び RCC 患者 352 例（CLEAR）を対象としたペムブロリ	安全性プロファイルの概要 レンバチニブの安全性プロファイルは，DTC 患者 452 例及び HCC 患者 496 例のデータに基づくものである。DTC 及び 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）。 DTC 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%），悪心（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。高血圧及び蛋白尿は，レンバチニブ治療中に早期に発生する傾向がある（警告・使用上の注意及び副作用・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 ヵ月間に発生したが，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。 最も重要な重篤な副作用は，腎不全及び腎障害（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。 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%）及び投与中止（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	安全性プロファイルの概要 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）及び 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。 RCC 及び 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%），悪心（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（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。高血圧及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・使用上の注意及び副作用・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）。 最も重要な重篤な副作用は，腎不全及び腎機能障害（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）。 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った。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

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="2">欧州</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>ズマブ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 ヵ月であった。
以下のデータは，無作為化実薬対照試験（REFLECT; 205 試験，CLEAR，309 試験），及び無作為化プラセボ対照試験（SELECT），に登録された 1557 例の患者における LENVIMA への曝露を反映している。これら 5 つの試験における LENVIMA への曝露期間の中央値は 6 ヵ月～16 ヵ月であった。各臨床試験集団の人口統計及び曝露のデータを，以下のサブセクションで記載する。
<u>分化型甲状腺癌</u>
LENVIMA の安全性は SELECT で評価され，放射性ヨウ素不応性分化型甲状腺癌患者は LENVIMA（n = 261）又はプラセボ（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 ヵ月であった。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。
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，悪心，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。
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</td>
<td>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。
<u>HCC</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（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。
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。
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（中断又は減量）（62.3%）及び投与中止（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。
<u>副作用の一覧表</u>
DTC と HCC の臨床試験でも同様の副作用が観察された。
DTC 及び 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。
頻度を以下のように定義する：</td>
<td>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。
RCC 試験及び 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，及び重度の下痢である。
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。
頻度を以下のように定義する：
·非常に多い （≥1/10）
·多い （≥1/100 to <1/10）
·少ない （≥1/1，000 to <1/100）
·不明 （利用可能データから推定不可）

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。

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
<table>
<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>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td>尿路感染</td><td></td><td>会陰膿瘍</td><td></td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</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</td><td>甲状腺</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

国名：米国

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。

.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。

表3：SELECT（DTC）において，群間差があらゆるグレードで5%以上，又はグレード3及び4で2%以上の患者に発生した副作用

副作用	LENVIMA 24 mg N=261		プラセボ N=131	
	全グレード（%）	グレード3～4（%）	全グレード（%）	グレード3～4（%）
血管				
高血圧[a]	73	44	16	4
低血圧	9	2	2	0
消化管				
下痢	67	9	17	0
悪心	47	2	25	1
口内炎[b]	41	5	8	0
嘔吐	36	2	15	0
腹痛[c]	31	2	11	1
便秘	29	0.4	15	1
口腔内痛[d]	25	1	2	0
口内乾燥	17	0.4	8	0

国名：欧州

・非常に多い　(≥1/10)
・多い　(≥1/100 ～ <1/10)
・少ない　(≥1/1，000 ～<1/100)
・不明　(利用可能データから推定不可)

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。

表 5 レンバチニブで治療された患者で報告された副作用

器官別大分類（MedDRA 共通用語*）	非常に多い	多い	少ない	不明
感染及び寄生	尿路感染		会陰膿瘍	
血液及びリンパ系障害	血小板減少症[a] 白血球減少症[a] 好中球減少症[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‡		
代謝及び栄養障害	低カルシウム血症‡	脱水 低マグネシウム		
害	機能低下症** 血中甲状腺刺激ホルモン増加‡**			
代謝及び栄養障害	低カルシウム血症‡ 高コレステロール血症[b]** 低カリウム血症 食欲減退 体重減少	脱水 低マグネシウム血症[b]		
精神障害	不眠症			
神経系障害	浮動性めまい 頭痛 味覚不全	脳血管発作	可逆性後白質脳症候群 不全単麻痺 一過性脳	

国名	米国					欧州									
	消化不良	13	0.4	4	0		低カリウム血症 体重減少 食欲減退	ムム血症[b] 高コレステロール血症[b]						虚血発作	
	全般										心臓障害		心筋梗塞[c,†] 心不全 心電図QT延長 駆出率減少		
	疲労[e]	67	11	35	4										
	末梢浮腫	21	0.4	8	0										
	筋骨格及び結合組織										血管障害	出血[d,†,‡] 高血圧[e,‡] 低血圧			動脈瘤及び動脈解離
	関節痛/筋肉痛[f]	62	5	28	3										
	代謝及び栄養										呼吸器，胸郭及び縦隔障害	発声障害	肺塞栓症[†]	気胸	
	食欲減退	54	7	18	1										
	体重減少	51	13	15	1						胃腸障害	下痢[‡,**] 消化管痛及び腹痛[f] 嘔吐 悪心 口腔炎症[g] 口腔内痛[h] 便秘 消化不良 口内乾燥	痔瘻 鼓腸 リパーゼ増加 アミラーゼ増加	膵炎	
	脱水	9	2	2	1										
	神経系														
	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										肝胆道系		アスパ	肝細	
	蛋白尿	34	11	3	0										
	皮膚及び皮下組織														
	手掌足底発赤知覚不全症候群	32	3	1	0										
	皮疹[g]	21	0.4	3	0										
	脱毛症	12	0	5	0										
							精神障害	不眠症							
							神経系障害	浮動性めまい 頭痛 味覚不全	脳血管発作[†]	可逆性後白質脳症症候群 不全単麻痺 一過性脳虚血発作					
							心臓障害		心筋梗塞[c,†] 心不全 心電図QT延長 駆出率低下						
							血管障害	出血[d,†,‡] 高血圧[e,‡] 低血圧			動脈瘤及び動脈解離				
							呼吸器，胸郭及び	発声障害	肺塞栓症[†]	気胸					

国名	米国				欧州										
	過角化	7	0	2	0	縦隔障害					障害		ラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加‡ 低アルブミン血症‡ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加‡ 血中アルカリホスファターゼ増加 肝機能異常 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 k 血中ビリルビン増加‡ 胆嚢炎	胞障害/肝炎	
	I呼吸器，胸部及び縦隔					胃腸障害	下痢 消化管痛及び腹痛 f 嘔吐 悪心 口腔炎症 g 口腔内痛 h 便秘 消化不良 口内乾燥	痔瘻 鼓腸 リパーゼ上昇 アミラーゼ上昇	膵炎 i, †						
	発声障害	31	1	5	0	肝胆道系障害	血中ビリルビン増加 j, ‡ 低アルブミン血症 j, ‡ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 ‡ アスパ	肝不全 k, ‡, † 肝性脳症 l, ‡, † 血中アルカリホスファターゼ増加 肝機能異常 γ-グルタミルトランスフェラーゼ	肝細胞障害/肝炎 m						
	咳嗽	24	0	18	0										
	鼻出血	12	0	1	0										
	精神症状														
	不眠症	12	0	3	0										
	感染														
	尿路感染	11	1	5	0										
	口腔感染 h	10	1	1	0										
	心臓														
	心電図QT延長	9	2	2	0										
	皮膚及び	手掌・	過角化												

a 高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，血圧上昇を含む。
b アフタ性口内炎，口内炎，舌炎，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症を含む。
c 腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，心窩部不快感，消化器痛を含む。
d 口腔痛，舌痛，口腔咽頭痛を含む。
e 無力症，疲労，倦怠感を含む。
f 筋骨格痛，背部痛，四肢痛，関節痛，筋肉痛を含む。
g 黄斑発疹，黄斑丘疹発疹，全身性発疹，発疹を含む。
h 歯肉炎，口腔感染，耳下腺炎，歯冠周囲炎，歯周炎，唾液腺炎，歯膿瘍，歯感染を含む。

LENVIMA 治療患者の方が，プラセボを投与された

国名	米国	欧州

患者よりも臨床的に重要な副作用が頻繁に発生したが，発生率は 5%未満，肺塞栓症（3%（致死的報告 2%））,顎骨壊死（0.4%（致死的報告 0%））であった。
グレード 3～4 のイベントで 2%以上の群間差がある。LENVIMA 群に発生率が高い検査値異常を表 4 に示す

表4：SELECT（DTC）において，グレード3～4のイベントで2%以上の群間差があり，LENVIMA群[a, b]に発生率が高い検査値異常

検査値異常	LENVIMA 24 mg	プラセボ
	グレード 3～4 （%）	グレード 3～4 （%）
血液生化学的検査		
低カルシウム血症	9	2
低カリウム血症	6	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加	5	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加	4	0
リパーゼ増加	4	1
クレアチニン増加	3	0
血液学		
血小板減少症	2	0

ベースラインから1グレード以上増加
検査異常率は，各パラメータについてベースラインと1つ以上のベースライン後の検査値をともに有する患者数に基づく。LENVIMA（n = 253～258），プラセ

	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[‡]	増加 胆嚢炎		
皮膚及び皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群 発疹 脱毛症	過角化		
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛 関節痛 筋肉痛 四肢痛 筋骨格痛		顎骨壊死	
腎及び尿路障害	蛋白尿[‡]	腎不全症例[n, †] 腎機能障害 血中クレアチニン増加 血中尿素増加	ネフローゼ症候群	
一般・全身障	疲労 無力症	倦怠感	治癒不良[*]	非胃腸瘻[o]

皮下組織障害	足底発赤知覚不全症候群 手掌紅斑 発疹 脱毛症			
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛 関節痛 筋肉痛 四肢痛 筋骨格痛		顎骨壊死	
腎及び尿路障害	蛋白尿[‡]	腎不全[j, †, ‡] 腎機能障害[‡] 血中クレアチニン増加 血中尿素増加	ネフローゼ症候群	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労 無力症 末梢性浮腫	倦怠感	治癒不良[***]	非胃腸瘻[k]

*:医薬品規制用語集（MedDRA）バージョン 17.1。基本語は，標的臓器に最も関連性の高い SOC に再

国名	米国	欧州

ボ（n＝129～131）

以下の検査値異常（あらゆるグレード）は，LENVIMA 治療患者の 5%超，プラセボ患者の 2 倍以上の割合で発生した：低アルブミン血症，アルカリホスファターゼ増加，低マグネシウム血症，低血糖，高ビリルビン血症，高カルシウム血症， 高コレステロール血症，血清アミラーゼ増加，高カリウム血症。

ペムブロリズマブとの併用による腎細胞癌の一次治療（CLEAR）

CLEAR において LENVIMA の安全性を評価した[臨床試験参照]。CLEAR では，進行性腎細胞癌（RCC）患者を 3 週間ごとに 30 分かけ静脈内投与するペムブロリズマブ 200 mg と併用する LENVIMA 20 mg の 1 日 1 回経口投与群（n=352），エベロリムス 5 mg の 1 日 1 回経口投与と併用する LENVIMA 18 mg の 1 日 1 回経口投与群（n=355），又はスニチニブ 50 mg の 1 日 1 回 4 週間経口投与とその後 2 週間休薬する群（n=340）のいずれかに無作為に割り付けた。LENVIMA とペムブロリズマブの併用療法への暴露期間の中央値は，17 ヵ月（範囲：0.1～39 ヵ月）であった。

死亡に至った副作用は LENVIMA とペムブロリズマブ群の患者の 4.3%に発現し，これには不整脈，自己免疫性肝炎，呼吸困難，高血圧クリーゼ，血中クレアチニン増加，多臓器機能不全症候群，筋無力症候群，心筋炎，腎炎，肺臓炎，動脈瘤破裂，敗血症，及びくも膜下出血があった。

重篤な副作用は，LENVIMA とペムブロリズマブ群の患者の 51%に発現した。患者の 2%以上に発現した

害及び投与部位の状態	末梢浮腫			

*市販後のレンバチニブの使用から特定
†：致死的転帰の症例を含む。
‡:詳細な特性については，副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照
各事象名は以下の事象を含む：
a:血小板減少症には血小板減少症と血小板数減少を含める。好中球減少症には，好中球減少症と好中球数減少を含める。白血球減少症には白血球減少症と白血球数減少を含める。リンパ球減少症にはリンパ球減少症とリンパ球数減少を含める。
b:低マグネシウム血症には，低マグネシウム血症と血中マグネシウム減少を含める。高コレステロール血症には，高コレステロール血漿と血中コレステロール増加を含める。
c:心筋梗塞には，心筋梗塞と急性心筋梗塞を含める。
d: 出血用語を全て含める。
DTC で 5 例以上の被験者に発生した出血の用語は以下のとおり：鼻出血，喀血，血尿，挫傷，血便排泄，歯肉出血，点状出血，肺出血，直腸出血，尿中血陽性，血腫，膣出血。
HCC で 5 例以上の被験者に発生した出血の用語は以下のとおり：鼻出血，血尿，歯肉出血，喀血，食道静脈瘤出血，痔出血，口腔内出血，直腸出血，上部消化管出血。
e:高血圧には，高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，起立性高血圧，血圧上昇を含める。
f:消化器痛及び腹痛には，腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，心窩部不快感，消化器痛

割り当てされている。
**:これらの副作用は，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。
*.**. 市販後のレンバチニブの使用から特定
†：致死的転帰の症例を含む。
‡:詳細な特性については，副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照
各事象名は以下の事象を含む：
a: 血小板減少症には血小板減少症と血小板数減少を含める。リンパ球減少症にはリンパ球減少症とリンパ球数減少を含める。
b:低マグネシウム血症には，低マグネシウム血症と血中マグネシウム減少を含める。高コレステロール血症には，高コレステロール血症と血中コレステロール増加を含める。
c: 心筋梗塞には，心筋梗塞と急性心筋梗塞を含める。
d:出血には以下の用語を含める：鼻出血，喀血，血尿，挫傷，血便排泄，歯肉出血，点状出血，肺出血，直腸出血，尿中血陽性，血腫，膣出血，結膜出血，痔出血，頭蓋内腫瘍出血，喉頭出血，斑状出，内出血発生の増加傾向，処置後出血，紫斑，皮膚出血，動脈瘤破裂，動脈出血，眼出血，胃出血，出血性胃十二指腸炎，胃腸出血，吐血，出血，出血性卒中，メレナ，不正子宮出血，爪床出血，血胸，閉経後出血，出血性直腸炎，腎血腫，脾臓出血，線状出血，くも膜下出血，気管出血，腫瘍出血。
e:高血圧には，高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，血圧上昇を含める。
f:消化器痛及び腹痛には，腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，心窩部不快感，消化器痛を含める。
g:口腔炎症には，アフタ性潰瘍，口内炎，舌炎，口

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="2">欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>重篤な副作用は，出血性事象（5%），下痢（4%），高血圧（3%），心筋梗塞（3%），肺臓炎（3%），嘔吐（3%），急性腎障害（2%），副腎機能不全（2%），呼吸困難（2%），及び肺炎（2%）であった。
患者の 36%が副作用（グレード 1～4）のために LENVIMA，ペムブロリズマブ，又はこれらの両方を中止した（LENVIMA で 24%，両薬剤で 12%）。
LENVIMA，ペムブロリズマブ，又は両薬剤の中止に至った主な副作用（2%以上）は，肺臓炎（3%），心筋梗塞（3%），発疹（3%），及び下痢（2%）であった。
患者の 78%が副作用のために LENVIMA，ペムブロリズマブ，又は両薬剤の投与を中断し，患者の 73%が LENVIMA を中断し，患者の 39%が両薬剤を中断した。69%の患者が LENVIMA の用量を減量した。
LENVIMA の用量減量又は投与中断に至った主な副作用（5%以上）は，下痢（26%），疲労（18%），高血圧（17%），蛋白尿（13%），食欲減退（12%），PPE（11%），悪心（9%），口内炎（9%），筋骨格痛（8%），発疹（8%），リパーゼ増加（7%），腹痛（6%），嘔吐（6%），ALT 増加（5%），及びアミラーゼ増加（5%）であった。
LENVIMA とペムブロリズマブ群の患者の 20%以上に発現した副作用及び臨床検査値異常を表 5 及び 6 に，それぞれ示す。
<table>
<tr><th colspan="3">表5：CLEAR試験においてLENVIMA+ペムブロリズマブ群及びスニチニブ群の患者の20%以上に発現した副作用（RCC）</th></tr>
<tr><th></th><th>LENVIMA 20 mgとペムブロリズマブ200 mgの併用
N=352</th><th>スニチニブ50 mg
N=342</th></tr>
</table>
</td><td colspan="2">を含める。
g:経口炎症には，アフタ性口内炎，アフタ性潰瘍，歯肉びらん，歯肉潰瘍，口腔粘膜水疱形成，口内炎，舌炎，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症を含める。
h:口腔内痛には，口腔内痛，舌痛，歯肉痛，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，舌不快感を含める。
i: 膵炎には，膵炎，急性膵炎を含める。
j:高ビリルビン血症には，高ビリルビン血症，血中ビリルビン増加，黄疸，抱合ビリルビン増加を含める。低アルブミン血症には，低アルブミン血症，血中アルブミン減少を含める。
k:肝不全には，肝不全，急性肝不全，慢性肝不全を含める。
l:肝性脳症には，肝性脳症，肝性昏睡，代謝性脳症，脳症を含める。
m:肝細胞障害及び肝炎には，薬物性肝障害，脂肪肝，胆汁うっ滞性肝損傷を含める。
n:腎不全症例には，腎前性腎不全，腎不全，急性腎不全，急性腎障害，腎尿細管壊死を含める。
o:非胃腸瘻には，気管瘻，気管食道瘻，食道瘻，女性生殖器瘻，皮膚瘻など，胃や腸の外で発生する瘻孔の症例を含める。

<u>選択した副作用に関する説明</u>
<u>DTC</u>
<u>高血圧（警告・使用上の注意参照）</u>
第3相 SELECT ピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 72.8%，プラセボ群患者の 16.0%に，高血圧（高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，血圧上昇を含む）が報告された。レンバチニブ治療患者の発症までの期間の中央値は 16 日であった。グレード 3 以上の反応（グレード 4 の 1 反応を含む）は，レンバチニブ治療患者で</td><td>腔内潰瘍形成，粘膜の炎症を含める。
h:口腔内痛には，口腔内痛，舌痛，口腔咽頭痛を含める。
i:肝細胞障害及び肝炎には，薬物性肝障害，脂肪肝，胆汁うっ滞性肝損傷を含める。
j: 腎不全には，腎前性腎不全，腎不全，急性腎障害，腎尿細管壊死を含める。
k:非胃腸管瘻には，気管瘻，気管食道瘻，食道瘻，女性生殖器瘻，皮膚瘻など，胃や腸の外で発生する瘻孔の症例を含める

<u>選択した副作用に関する説明</u>
<u>高血圧（警告・使用上の注意参照）</u>
RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムスの併用投与群患者の 41.9%に高血圧が報告され（グレード 3 又はグレード 4 の高血圧の発生率は 12.9%），エベロリムス群では 10.0%であった（グレード 3 又はグレード 4 の高血圧の発生率は 2.0%）。発症までの期間の中央値は，レンバチニブ＋エベロリムス治療群で 4.9 週間（全グレード）及び 6.9 週間（グレード 3 以上）であった。
DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ投与群の 72.8%，プラセボ投与群の 16.0%に高血圧（高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，血圧上昇を含む）が報告された。レンバチニブ治療患者の発症までの期間の中央値は 16 日であった。グレード 3 以上の反応（グレード 4 の 1 反応を含む）は，レンバチニブ治療患者の 44.4%に発生したのに対し，プラセボ治療患者では 3.8%に発生した。症例の大多数は，投与中断又は用量減量後に回復又は消失した。患者のそれぞれ 13.0%と 13.4%であった。 患者の 1.1%が高血圧によって永久に投与中止となった。</td></tr>
</table>

国名	米国	欧州

米国

副作用	全グレード (%)	グレード3～4 (%)	全グレード (%)	グレード3～4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労[a]	63	9	56	8
胃腸障害				
下痢[b]	62	10	50	6
口内炎[c]	43	2	43	2
悪心	36	3	33	1
腹痛[d]	27	2	18	1
嘔吐	26	3	20	1
便秘	25	1	19	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛[e]	58	4	41	3
内分泌障害				
頭痛	19	2	10	2
精神症状				
甲状腺機能低下症[f]	57	1	32	0
血管障害				
高血圧[g]	56	29	43	20
出血性事象[h]	27	5	26	4
代謝および栄養障害				
発疹[j]	37	5	17	1
手掌・足底発赤知覚不全症候群[k]	29	4	38	4

欧州

は 44.4%，プラセボ治療患者では 3.8%に発生した。症例の大多数は投与中断又は用量減量後に回復又は消失した。患者のそれぞれ 13.0%と 13.4%であった。患者の 1.1%が，高血圧によって永久に投与中止となった。

HCC

第 3 相 -REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 44.5%に高血圧（高血圧，血圧上昇，拡張期血圧上昇，起立性高血圧を含む）が報告された。グレード 3 の高血圧は 23.5%に発生した。発症までの期間の中央値は 26 日であった。症例の大多数は，投与中断又は用量減量後に回復又は消失した。患者のそれぞれ 3.6%と 3.4%であった。被験者 1 例（0.2%）が高血圧のためレンバチニブを中止した。

蛋白尿（警告・使用上の注意参照）

DTC

第 3 相 SELECT ピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 33.7%，プラセボ群患者の 3.1%に，蛋白尿が報告された。発症までの期間の中央値は 6.7 週間であった。グレード 3 の反応は，レンバチニブ治療患者の 10.7%に発生し，プラセボ患者には発生しなかった。症例の大多数は，投与中断又は用量減量後に回復又は消失した。患者のそれぞれ 16.9%と 10.7%であった。患者の 0.8%が蛋白尿によって永久に投与中止となった。

HCC

第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 26.3%に蛋白尿が報告され，グレード 3 の反応が 5.9%に発生した。発症までの期間の中央値は 6.1 週間であった。症例の大多数は，投与中断又は用量減量後に回復又は消失した。患者のそれぞれ 6.9%と 2.5%であった。患者の 0.6%が蛋白尿によって永久に投与中止となった。

蛋白尿（警告・使用上の注意参照）

RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，蛋白尿が，レンバチニブ＋エベロリムス治療群の患者の 30.6%（8.1%がグレード 3 以上）とエベロリムス治療群の患者の 14.0%（ 2.0%がグレード 3 以上）に報告された。蛋白尿の発症までの期間の中央値は，レンバチニブとエベロリムスの併用投与群で 6.1 週間（全グレード）及び 20.1 週間（グレード 3 以上）であった。患者の 4.8%が蛋白尿によって永久に投与中止となった。

DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療患者の 33.7%とプラセボ治療患者の 3.1%に蛋白尿が報告された。発症までの期間の中央値は 6.7 週間であった。グレード 3 の反応は，レンバチニブ治療患者の 10.7%に発生し，プラセボ治療患者には発生しなかった。症例の大多数は，投与中断又は用量減量後に回復又は消失した。患者のそれぞれ 16.9%と 10.7%であった。患者の 0.8%が蛋白尿によって永久に投与中止となった。

腎不全及び腎障害（警告・使用上の注意参照）

RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群の患者の 8.1%が腎不全を発症し，3.2%が腎機能障害を発症した（9.7%の患者にグレード 3 事象の腎不全又は腎障害が認められた）。エベロリムス単剤療法群では，2.0%の患者が腎不を発症した（2.0%がグレード 3）。

DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，患者の 5.0%が腎不全を発症し，1.9%が腎機能障害を発症した（3.1%の患者にグレード 3 事象の腎不全又は腎障害が認められた）。プラセボ群では，患者の 0.8%が腎不全又は腎障害を発症した（0.8%がグレード 3 以上）。

心機能障害（警告・使用上の注意参照）

国名	米国	欧州	
	臨床検査 体重減少 30 8 9 0.3 呼吸器，胸郭および縦隔障害 発声障害 30 0 4 0 腎および尿路障害 蛋白尿[l] 30 8 13 3 神経系障害 頭痛 23 1 16 1 a無力症，疲労，嗜眠，及び倦怠感を含む b下痢及び胃腸炎を含む。 cアフタ性潰瘍，歯肉痛，舌炎，舌痛，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症，口腔内不快感，口腔粘膜水疱形成，口腔内痛，口腔咽頭痛，咽頭の炎症，及び口内炎を含む。 d腹部不快感，腹痛，腹部固縮，腹部圧痛，心窩部不快感，下腹部痛，及び上腹部痛を含む。 e関節痛，関節炎，背部痛，骨痛，乳房痛，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，筋骨格痛，筋骨格硬直，筋肉痛，頚部痛，非心臓性胸痛，四肢痛，及び顎痛を含む。 f甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，及び続発性甲状腺機能低下症を含む。 g本態性高血圧症，血圧上昇，拡張期血圧上昇，高血圧，高血圧クリーゼ，高血圧性網膜症，及び不安定血圧を含む。 hすべての出血用語を含む。いずれかの投与群の1例以上の被験者に発現した出血用語には以下を含む：肛門出血，動脈瘤破裂，血液水疱，失血性貧血，尿	腎不全及び腎障害（警告・使用上の注意参照） DTC 第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，患者の5.0%が腎不全を発症し，1.9%が腎機能障害を発症した（患者の3.1%にグレード3以上の腎不全又は腎機能障害事象が生じた）。プラセボ群では，患者の0.8%が腎不全又は腎機能障害を発症した（0.8%がグレード3以上であった）。 HCC 第3相REFLECT試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の7.1%が腎不全/腎機能障害の事象を発症した。グレード3以上の反応は，レンバチニブ治療患者の1.9%に発生した。 心機能障害（警告・使用上の注意参照） DTC 第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，駆出率低下/心不全がレンバチニブ治療群患者の6.5%（1.5%がグレード3以上），プラセボ群の2.3%（グレード3以上のものはなかった）に報告された。 HCC 第3相REFLECT試験（薬力学的特性を参照）では，心機能障害（うっ血性心不全，心原性ショック，心肺不全を含む）がレンバチニブ治療群患者の0.6%（0.4%はグレード3以上）に報告された。 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）（警告・使用上の注意項参照） DTC 第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療群で1件のPRES（グレード2）の事象があり，プラセボ群では報告がなかった。 HCC 第3相REFLECT試験（薬力学的特性を参照）では，RCC試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群の患者の4.8%で駆出率低下/心不全が報告され（3.2%がグレード3以上），エベロリムス群では4.0%であった（2.0%がグレード3以上）。駆出率低下及び心不全の発症までの時間の中央値は，レンバチニブとエベロリムスの併用投与群で15.7週間（全グレード）及び32.8週間（グレード3以上）であった。 DTC試験（Lenvima SmPCを参照）では，駆出率低下/心不全がレンバチニブ治療群の患者の6.5%に報告され（1.5%がグレード3以上），プラセボ群では2.3%であった（グレード3以上のものはなかった）。 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）（警告・使用上の注意参照） RCC試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療群で18.4週間の治療後にPRES（グレード3）の事象が1件発生した。レンバチニブ＋エベロリムス治療群やエベロリムスの単剤療法群には報告がなかった。 DTC試験（Lenvima SmPCを参照）では，レンバチニブ治療群でPRES（グレード2）の事象が1件あり，プラセボ群では報告がなかった。 レンバチニブによる治療を受けた1，166例の患者のうち，4例（0.3%）にPRESが認められ（0.3%がグレード3又は4），いずれも，治療及び/又は投与中断，又は永久に投与中止後に回復した。 肝毒性（警告・使用上の注意参照） RCC試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群に最も多く報告された肝臓関連の副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.8%），アルカリホスファターゼ増加	

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
中血腸性，カテーテル留置部位血腫，脳微小出血，結膜出血，挫傷，血性下痢，播種性血管内凝固，斑状出血，鼻出血，眼出血，胃出血，出血性胃炎，歯肉出血，尿路出血，血胸，吐血，血腫，血便排泄，血尿，喀血，痔出血，内出血発生の増加傾向，注射部位血腫，注射部位出血，腹腔内出血，下部消化管出血，マロリー・ワイス症候群，メレナ，点状出血，直腸出血，腎出血，後腹膜出血，小腸出血，線状出血，皮下血腫，硬膜下血腫，くも膜下出血，血栓性血小板減少性紫斑，腫瘍出血，外傷性血腫，及び上部消化管出血。
i食欲減退及び早期満腹を含む。
j性器発疹，注入部位発疹，陰茎発疹，会陰部発疹，発疹，紅斑性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，及び膿疱性皮疹を含む。
k手掌紅斑，手掌・足底発赤知覚不全症候群，及び足底紅斑を含む。
l ヘモグロビン尿，ネフローゼ症候群，及び蛋白尿を含む。

LENVIMA とペムブロリズマブ群の患者の 20%以上（全グレード）又は3%以上（グレード3～4）に発現した臨床検査値異常を表 6 に示す。
表6：CLEAR試験においてLENVIMA+ペムブロリズマブ群の患者の20%以上（全グレード）又は3%以上（グレード3～4）に発現した臨床検査値異常（RCC）
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">LENVIMA 20 mgとペムブロリズマブ200 mgの併用</th><th colspan="2">スニチニブ50 mg</th></tr>
<tr><th>臨床検査値異常[a]</th><th>全グレード[b]</th><th>グレード3～4[b]</th><th>全グレード[b]</th><th>グレード3～4[b]</th></tr>
</table>
</td>
<td>
レンバチニブ治療群に PRES（グレード 2）の事象が 1 件認められた。
臨床試験でレンバチニブ単剤療法による治療を受けた 1，823 例の患者のうち，5 例（0.3%）の PRES（0.2%がグレード 3 又は 4）が認められ，いずれも，治療及び/又は投与の中断，又は永久に投与中止後に消失した。
<u>肝毒性（警告・使用上の注意参照）</u>
<u>DTC</u>
第 3 相 SELECT ピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，最も頻繁に報告された肝臓関連の副作用は，低アルブミン血症（9.6%レンバチニブ対 1.5%プラセボ），及びアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇（レンバチニブ 7.7%対プラセボ 0），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇（レンバチニブ 6.9%対プラセボ 1.5%），血中ビリルビン増加（レンバチニブ 1.9%対プラセボ 0）を含む肝酵素レベル上昇であった。レンバチニブ治療患者における肝反応の発症までの時間の中央値は 12.1 週間であった。グレード 3 以上の肝臓関連反応（肝不全のグレード 5 の 1 症例を含む）がレンバチニブ治療患者の 5.4%に発生したのに対し，プラセボ患者では 0.8%に発生した。肝臓関連の反応により，患者の 4.6%が投与中断，2.7%が用量減量，0.4%が永久に投与中止に至った。
レンバチニブによる治療を受けた 1，166 例の患者のうち，3 例（0.3%）に肝不全が認められ，いずれも致死的転帰となった。1 例は肝転移のない患者に発生した。肝転移のない患者に急性肝炎の症例も認められた。
<u>HCC</u>
第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，最も頻繁に報告された肝毒性副作用は，血中ビリルビン増加（14.9%），アスパラギン酸アミノトランス（4.8%），血中ビリルビン増加（3.2%）を含む肝臓酵素レベルの上昇であった。レンバチニブとエベロリムスの併用投与群では，肝疾患の発症までの期間の中央値は 6.7 週間（全グレード）及び 14.2 週間（グレード≥3）であった。グレード 3 の肝臓関連反応は，レンバチニブ＋エベロリムス治療患者の 3.2%に発生した。肝臓関連の反応により，患者の 1.6%が投与中断，1.6%が用量減量，3.2%が永久に投与中止に至った。
DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）で最も多く報告された肝臓関連の副作用は，低アルブミン血症（レンバチニブ 9.6%対プラセボ 1.5%），及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（レンバチニブ 7.7%対プラセボ 0），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（レンバチニブ 6.9%対プラセボ 1.5%）及び血中ビリルビン増加（レンバチニブ 1.9%対プラセボ 0）を含む肝酵素レベルの上昇であった。レンバチニブ治療患者における肝反応の発症までの時間の中央値は 12.1 週間であった。グレード 3 以上の肝臓関連反応（肝不全のグレード 5 の 1 症例を含む）は，レンバチニブ治療患者の 5.4%に発生したのに対し，プラセボ治療患者では 0.8%であった。肝臓関連の反応により，患者の 4.6%が投与中断，2.7%が用量減量，0.4%が永久に投与中止に至った。
レンバチニブによる治療を受けた 1，166 例の患者のうち，肝不全が 3 例（0.3%）認められ，いずれも致死的転帰となった。1 例は肝転移のない患者に発生した。肝転移のない患者に急性肝炎の症例も認められた。
<u>動脈血栓塞栓症（警告・使用上の注意参照）</u>
RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群患者の 1.6%に動脈血栓塞栓性事象が認められた。 発症までの期間は 69.6 週間で
</td>
</tr>
</table>

国名	米国					欧州	
		(%)	(%)	(%)	(%)	フェラーゼ増加（13.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11.1%），低アルブミン血症（9.2%），肝性脳症（8.0%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（7.8%），血中アルカリホスファターゼ増加（6.7%）であった。肝毒性副作用の発症までの時間の中央値は 6.4 週間であった。レンバチニブ治療患者の 26.1%にグレード 3 以上の肝毒性反応が生じた。患者の 3.6%に肝不全（患者 12 例の致死的事象を含む）が発生した（いずれもグレード 3 以上）。患者の 8.4%に肝性脳症（患者 4 例の致死的事象を含む）が発生した（5.5%がグレード 3 以上）。肝毒性事象による死亡が，レンバチニブ群に 17 例（3.6%），ソラフェニブ群に 4 例（0.8%）認められた。肝毒性副作用により，レンバチニブ治療患者 12.2%が投与中断，7.4%が用量減量，5.5%が永久に投与中止に至った。 臨床試験全体で 1327 例の患者が HCC 以外の適応症でレンバチニブ単剤療法を受け，肝不全（致死的事象を含む）が 4 例（0.3%）に報告され，肝損傷が 2 例（0.2%），急性肝炎が 2 例（0.2%），肝細胞損傷が 1 例（0.1%）に報告された。 脈血栓塞栓症（警告・使用上の注意参照） DTC 第 3 相 SELECT ピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 5.4%，プラセボ群患者の 2.3%に動脈血栓塞栓症が報告された。 HCC 第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブによる治療を受けた患者の 2.3%に動脈血栓塞栓症が報告された。 臨床試験においてレンバチニブ単独療法による治療を受けた患者 1，823 例のうち 10 例（0.5%）に，致死的転帰を伴う動脈血栓塞栓症（心筋梗塞 5 例，脳あった。エベロリムス群では，患者の 6.0%に動脈血栓塞栓性事象が認められた（4.0%はグレード 3 以上であった）。DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療患者の 5.4%，プラセボ群の 2.3%に動脈血栓塞栓症が報告された。 レンバチニブによる治療を受けた 1，166 例の患者のうち，致死的転帰を伴う 5 例（0.4%）の動脈血栓塞栓症（心筋梗塞 3 例，脳血管発作 2 例）が認められた。 出血（警告・使用上の注意参照） RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群患者の 38.7%（8.1%はグレード 3 以上）に出血が報告された。2.0%以上の発生率で発生した反応は，鼻出血（22.6%），血尿（4.8%），血腫（3.2%），胃出血（3.2%）であった。 レンバチニブ＋エベロリムス治療群では，最初の発症までの期間の中央値は 10.2 週間（全グレード）及び 7.6 週間（グレード 3 以上）であった。重度の出血（脳出血，胃出血及び出血性関節症）の発生率は 4.8%であった。レンバチニブ＋エベロリムス治療群患者の 3.2%が出血性事象により投与を中止した。レンバチニブ＋エベロリムス治療群で致死的な脳出血が 1 例，レンバチニブ治療群で致死的な頭蓋内出血が 1 例認められた。 DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療患者の 34.9%（1.9%がグレード 3 以上）に出血が報告されたのに対し，プラセボ投与患者では 18.3%であった（3.1%がグレード 3 以上）。プラセボより 0.75%以上高い発生率で発生した反応は，鼻出血（11.9%），血尿（6.5%），挫傷（4.6%），歯肉出血（2.3%），血便排泄（2.3%），直腸出血（1.5%），血腫（1.1%），痔出血（1.1%），喉頭出血（1.1%），点状出血（1.1%），頭蓋内腫瘍出血（0.8%）であった。
	血液生化学的検査						
	高トリグリセリド血症	80	15	71	15		
	高コレステロール血症	64	5	43	1		
	リパーゼ増加	61	34	59	28		
	クレアチニン増加	61	5	61	2		
	アミラーゼ増加	59	17	41	9		
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加	58	7	57	3		
	高血糖	55	7	48	3		
	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加	52	7	49	4		
	高カリウム血症	44	9	28	6		
	低血糖	44	2	27	1		
	低ナトリウム血症	41	12	28	9		
	アルブミン減少	34	0.3	22	0		

国名	米国					欧州	
	アルカリホスファターゼ増加	32	4	32	1	血管作作 5 例）が認められた。 出血（警告・使用上の注意参照） DTC 第 3 相 SELECT ピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，出血がレンバチニブ治療患者の 34.9%（1.9%がグレード 3 以上），プラセボ治療患者の 18.3%（3.1%がグレード 3 以上）に報告された。プラセボより 0.75%以上高い発生率で発生した反応は，鼻出血（11.9%），血尿（6.5%），挫傷（4.6%），歯肉出血（2.3 %），血便排泄（2.3%），直腸出血（1.5%），血腫（1.1%），痔核出血（1.1%），喉頭出血（1.1%），点状出血（1.1%），頭蓋内腫瘍出血（0.8%）であった。この試験では，レンバチニブを投与され，ベースラインで CNS 転移があった 16 例の患者のうち，致死的な頭蓋内出血が 1 例認められた。 レンバチニブ治療患者の最初の発症までの期間の中央値は 10.1 週間であった。レンバチニブ治療患者とプラセボ治療患者の間に，重篤な反応（3.4%対 3.8%），早期中止に至る反応（1.1%対 1.5%），投与中断に至る反応（3.4%対 3.8%）又は用量減量（0.4%対 0）の発生率に差は観察されなかった。 HCC 第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，患者の 24.6%に出血が報告され，5.0%がグレード 3 以上であった。グレード 3 の反応は 3.4%に発生し，グレード 4 の反応は 0.2%に発生した。患者 7 例（1.5%）が，脳出血，上部消化管出血，腸出血，腫瘍出血を含むグレード 5 の反応を示した。最初の発症までの期間の中央値は 11.9 週間であった。出血事象により，患者の 3.2%が投与中断，0.8%が用量減量，1.7%が永久に投与中止に至った。 臨床試験全体で 1，327 例の患者が HCC 以外の適応症でレンバチニブの単剤療法を受け，患者の 2%にグ	この試験では，レンバチニブを投与され，ベースラインで CNS 転移があった 16 例の患者のうち，致死的な頭蓋内出血が 1 例認められた。 レンバチニブ治療患者では最初の発症までの期間の中央値は 10.1 週間であった。レンバチニブ治療患者とプラセボ治療患者の間に，重篤な反応（3.4%対 3.8%），早期中止に至る反応（1.1%対 1.5%），投与中断に至る反応（3.4%対 3.8%），用量減量（0.4%対 0）の発生率に差は認められなかった。 レンバチニブ治療患者 1，166 例のうち，2%の患者にグレード 3 以上の出血，3 例の患者（0.3%）にグレード 4 の出血が認められ，5 例の患者（0.4%）に，動脈出血，出血性卒中，頭蓋内腫瘍出血，喀血，腫瘍出血を含むグレード 5 の反応が認められた。 低カルシウム血症（警告・使用上の注意「QT 間隔延長」を参照） RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，低カルシウム血症がレンバチニブ＋エベロリムス治療群の患者の 8.1%（3.2%がグレード 3 以上），エベロリムス治療群患者の 4.0%（グレード 3 以上はなし）に報告された。低カルシウム血症の発症までの期間の中央値は，レンバチニブとエベロリムスの併用群で 28.3 週間（全グレード）及び 45.9 週間（グレード 3 以上）であった。グレード 4 TEAE が 1 件認められた。低カルシウム血症の事象は，用量減量や投与中断を必要とするものではなく，低カルシウム血症が原因で治療を中止した患者はいなかった。 DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療患者の 12.6%に低カルシウム血症が報告されたのに対し，プラセボ群には認められなかった。レンバチニブ治療患者の最初の発症までの期間の中央値は 11.1 週間であった。グレード 3 又は 4 の重症度の反応は，レンバチニブ治療患者の 5.0%に発生した
	低カルシウム血症	30	2	22	1		
	低リン酸血症	29	7	50	8		
	低マグネシウム血症	25	2	15	3		
	クレアチンホスホキナーゼ増加	24	6	36	5		
	高マグネシウム血症	23	2	22	3		
	高カルシウム血症	21	1	11	1		
	低カリウム血症	13	4	7	1		
	血液学的検査						
	リンパ球減少症	54	9	66	15		
	血小板減少症	39	2	73	13		
	貧血	38	3	66	8		
	白血球減少症	34	1	77	8		
	好中球減少症	31	4	72	16		