国名	米国	欧州	
	a　ベースラインから1グレード以上の上昇 b　臨床検査値異常の割合は，各パラメータについてベースライン時及びベースライン後に1回以上臨床検査値が測定された被験者数から算出される。 LENVIMA／ペムブロリズマブ群（n=343～349）及びスニチニブ群（n=329～35）。 グレード 3 及び 4 の ALT 又は AST 増加は，患者の 9%で認められた。グレード 2 以上の ALT 又は AST 増加が 64 例（18%）の患者で報告され，そのうち 20 例（31%）が 1 日 40mg 以上のプレドニゾン経口投与を受けていた。グレード 2 以上の ALT 又は AST 増加の再発は，LENVIMA を投与された患者の再投与中の 3 例の患者，及び LENVIMA とペムブロリズマブの両剤を投与された 10 例の患者で認められた。 エベロリムスとの併用による既治療の腎細胞癌（205 試験） LENVIMA の安全性は 205 試験で評価され，切除不能な進行性又は遠隔転移を伴う腎細胞癌（RCC）の患者が，LENVIMA 18 mg の 1 日 1 回経口投与+エベロリムス 5 mg を 1 日 1 回経口投与する群（n = 51），LENVIMA 24 mg を 1 日 1 回経口投与する群（n = 52），エベロリムス 10 mg を 1 日 1 回経口投与する群（n = 50）に無作為化された[臨床試験参照]。このデータには，エベロリムスとともに LENVIMA を投与された試験の用量漸増部分の患者も含まれる（n = 11）。エベロリムスを併用した LENVIMA の治療期間中央値は 8.1 ヵ月であった。LENVIMA とエベロリムスを併用した 62 例の患者のうち，年齢の中央値は 61 歳であり，71%が男性，98%が白人であった。 LENVIMA でエベロリムス治療群に観察された最も多い副作用は（30%以上），頻度の高い順に，下痢，疲労，関節痛/筋肉痛，食欲減退，嘔吐，悪心，口内炎/口腔炎症，高血圧，末梢浮腫，咳嗽，腹痛，呼吸	レード 3 以上の出血が報告され，患者 3 例（0.2%）がグレード 4 の出血，患者 8 例（0.6%）が，動脈出血，出血性卒中，頭蓋内出血，頭蓋内腫瘍出血，吐血，メレナ，喀血，腫瘍出血を含むグレード 5 反応を示した。 低カルシウム血症（警告・使用上の注意「QT 間隔延長」を参照） DTC 第 3 相 SELECT ピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，低カルシウム血症が，レンバチニブ治療患者の 12.6%に報告されたのに対し，プラセボ群では症例が報告されなかった。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。レンバチニブ治療患者の 5.0%に重症度グレード 3 又は 4 の反応が発生し，プラセボ患者には発生しなかった。ほとんどの反応は投与中断や用量減量を実施することなく支持療法後に消失し，1.5%が投与中断，1.1%が用量減量となった。患者 1 例がグレード 4 の低カルシウム血症を呈し，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，低カルシウム血症が患者の 1.1%に報告され，グレード 3 の反応が 0.4%に発生した。低カルシウム血症によるレンバチニブの投与中断が 1 例（0.2%）に発生し，用量減量や投与中止はなかった。 消化管穿孔及び瘻孔形成（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 1.9%，プラセボ群患者の 0.8%に，消化管穿孔又は瘻孔の事象が報告された。 HCC	のに対し，プラセボ治療患者では 0 であった。ほとんどの反応は支持療法後に消失し，患者の 1.5%が投与中断，1.1%が用量を減量するにとどまった。 グレード 4 の低カルシウム血症の患者 1 例が治療を永久に中止した。 消化管穿孔及び瘻孔形成（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で，穿孔性虫垂炎（グレード 3）の症例が 1.6%発生した。レンバチニブやエベロリムスの治療群には報告がなかった。 DTC 試験では，レンバチニブ治療患者の 1.9%，プラセボ群患者の 0.8%に，消化管穿又は瘻孔の事象が報告された。 非胃腸管瘻（警告・使用上の注意参照） レンバチニブの使用により，死亡に至る反応を含む瘻の症例が発生した。胃又は腸以外の身体領域を含む瘻の報告が，様々な適応症で観察された。反応は，レンバチニブ開始から 2 週間から 1 年以上の範囲の治療中の様々な時点で報告され，潜伏期間の中央値は約 3 ヵ月であった。 QT 間隔延長（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 11%に，60 ミリ秒を超える QTc 間隔増加が報告された。500 ミリ秒を超える QTc 間隔延長の発生率は，レンバチニブ＋エベロリムス治療群で 6%であった。500 ミリ秒を超える QTc 間隔延長や 60 ミリ秒を超える増加は，エベロリムス治療群では発生しなかった。 DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療患者の 8.8%，プラセボ群患者の 1.5%に QT / QTc 間隔の延長が報告された。500 ミリ秒を超える QT 間隔延長の発生率は，レンバチニブ治療患者では

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="2">欧州</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
困難，発疹，体重減少，出血イベント，蛋白尿であった。最も多い重篤な副作用は（5%超），腎不全（11%），脱水（10%），貧血（6%），血小板減少症（5%），下痢（5%），嘔吐（5%），呼吸困難（5%）であった。
副作用により，LENVIMA とエベロリムスの併用療法を受けた患者の 89%が用量減量又は中断となった。エベロリムス治療群で LENVIMA の減量に至った最も多い副作用は（5%以上），下痢（21%），疲労（8%），血小板減少症（6%），嘔吐（6%），悪心（5%），蛋白尿（5%）であった。
LENVIMA のエベロリムス治療群の患者の 29%が，副作用により投与中止となった。
LENVIMA のエベロリムス群患者の 15%を超える副作用を表 7 に示す。205 試験は，表 7 に記載されている特定の 副作用について，エベロリムスと比較して，エベロリムスと併用した LENVIMA の副作用発生率に統計的有意差を示すようには設計されていない。
<table>
<tr><td colspan="5">表 7：205 試験（RCC）で，エベロリムス群の LENVIMA患者の15%超に生じた副作用</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">LENVIMA 18 mg＋エベロリムス 5 mg
N=62</td><td colspan="2">エベロリムス10 mg
N=50</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>グレード 1～4 （%）</td><td>グレード 3～4 （%）</td><td>グレード 1～4 （%）</td><td>グレード 3～4 （%）</td></tr>
<tr><td colspan="5">内分泌</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>24</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">消化管</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>81</td><td>19</td><td>34</td><td>2</td></tr>
</table>
</td>
<td>
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 1.9%に，消化管穿孔又は瘻孔の事象が報告された。
<u>非胃腸管瘻（警告・使用上の注意参照）</u>
レンバチニブの使用により，死亡に至る反応を含む瘻の症例が発生した。胃又は腸以外の身体領域を含む瘻の報告が，様々な適応症で観察された。反応は，レンバチニブ開始から 2 週間から 1 年以上の範囲の治療中の様々な時点で報告され，潜伏期間の中央値は約 3 ヵ月であった。
<u>QT 間隔延長（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，レンバチニブ治療患者の 8.8%，プラセボ群患者の 1.5%に QT / QTc 間隔延長が報告された。500 ms を超える QT 間隔延長の発生率は，レンバチニブ治療患者では 2%であり，プラセボ群では報告がなかった。
<u>HCC</u>
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 6.9%に QT / QTc 間隔延長が報告された。500 ミリ秒を超える QTcF 間隔延長の発生率は 2.4%であった。
<u>血中甲状腺刺激ホルモン増加</u>（警告・使用上の注意「甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害」を参照）
<u>DTC</u>
第 3 相 SELECT ピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，全患者の 88%のベースライン 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，レンバチニブ治療患者の 57%，プラセボ患者の 14%に，ベースライン後に 0.5 mU/L を超える TSH レベルの上昇が観察された。
<u>HCC</u>
</td>
<td>
2%，プラセボ群では報告がなかった。
<u>血中甲状腺刺激ホルモン増加</u>（警告・使用上の注意「甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害」を参照）（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 24%，エベロリムス治療群患者の 2%に甲状腺機能低下症が発生した。レンバチニブ＋エベロリムス治療群における甲状腺機能低下症は，いずれも，グレード 1 又は 2 の事象であった。ベースラインで TSH が正常な患者では，レンバチニブ＋エベロリムスの 60.5%で TSH レベルの上昇が観察された。エベロリムスのみを投与された患者では認められなかった。
DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，全患者の 88%のベースライン 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，レンバチニブ治療患者の 57%にベースライン後に 0.5 mU / L を超える TSH レベルの上昇が観察されたのに対し，プラセボ患者では 14%であった。
<u>下痢（警告・使用上の注意項参照）</u>
RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，下痢がレンバチニブ＋エベロリムス治療群患者の 80.6%（21.0%がグレード 3 以上），エベロリムス治療群患者の 34.0%（2.0%がグレード 3 以上）に報告された。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 4.1 週間（全グレード）及び 8.1 週間（グレード 3 以上）であった。下痢が投与中断/用量減量の最も頻繁な原因であり，用量減量にもかかわらず再発した。患者 1 例が下痢によって投与中止となった。
DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，下痢がレンバチニブ治療群患者の 67.4%（9.2%がグレード 3 以上），プラセボ群患者の 16.8%（グレード 3 以上な
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>嘔吐</td><td>48</td><td>7</td><td>12</td><td>0</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>45</td><td>5</td><td>16</td><td>0</td></tr>
<tr><td>口内炎/口腔炎症 [a]</td><td>44</td><td>2</td><td>50</td><td>4</td></tr>
<tr><td>腹痛[b]</td><td>37</td><td>3</td><td>8</td><td>0</td></tr>
<tr><td>口腔内痛[c]</td><td>23</td><td>2</td><td>4</td><td>0</td></tr>
<tr><td>消化不良/胃食道逆流症</td><td>21</td><td>0</td><td>12</td><td>0</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>16</td><td>0</td><td>18</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">全般</td></tr>
<tr><td>疲労[d]</td><td>73</td><td>18</td><td>40</td><td>2</td></tr>
<tr><td>末梢浮腫</td><td>42</td><td>2</td><td>20</td><td>0</td></tr>
<tr><td>発熱/体温上昇</td><td>21</td><td>2</td><td>10</td><td>2</td></tr>
<tr><td colspan="5">代謝及び栄養</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>53</td><td>5</td><td>18</td><td>0</td></tr>
<tr><td>体重減少</td><td>34</td><td>3</td><td>8</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">筋骨格及び結合組織</td></tr>
<tr><td>関節痛/筋肉痛[e]</td><td>55</td><td>5</td><td>32</td><td>0</td></tr>
<tr><td>筋骨格系胸痛</td><td>18</td><td>2</td><td>4</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">神経系</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>19</td><td>2</td><td>10</td><td>2</td></tr>
<tr><td colspan="5">精神症状</td></tr>
<tr><td>不眠症</td><td>16</td><td>2</td><td>2</td><td>0</td></tr>
</table>
</td><td>第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，患者の 89.6%のベースライン TSH レベルが正常の上限未満であった。レンバチニブ治療を受けた患者の 69.6%では，ベースライン後に TSH が正常値の上限を超えて上昇することが観察された。
下痢（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，下痢がレンバチニブ治療群患者の 67.4%（9.2%がグレード 3 以上），プラセボ群患者の 16.8%（グレード 3 以上はなし）に報告された。
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 38.7%に下痢が報告された（4.2%がグレード 3 以上）。
小児集団
この集団の臨床データはない（用法・用量を参照）。
他の特殊集団
高齢者
DTC
75 歳以上の患者は，グレード 3 又は 4 の高血圧，蛋白尿，食欲減退，脱水を発現する可能性が高かった。
HCC
75 歳以上の患者は，高血圧，蛋白尿，食欲減退，無力症，脱水，浮動性めまい，倦怠感，末梢浮腫，そう痒症，肝性脳症を発現する可能性が高かった。肝性脳症は，75 歳以上の患者（17.2%）の方が 75 歳未満の患者（7.1%）よりも 2 倍を超える発生率で発生した。
肝性脳症は，ベースライン時の有害な疾患特性又は併用薬の使用に関連する傾向があった。この年齢層では，動脈血栓塞栓症の発生率も高かった。
性別</td><td>し）に報告された。
小児集団
小児への投与については，用法・用量を参照。
他の特殊集団
高齢者
RCC の 75 歳以上の患者に関するデータは限定的である。ただし，DTC では，75 歳以上の患者は，グレード 3 又は 4 の高血圧，蛋白尿，食欲減退，脱水を発現する可能性が高かった。
性別
DTC 患者では，女性の方が高血圧（グレード 3 又は 4 の高血圧を含む），蛋白尿，PPE の発生率が高かったのに対し，男性の方が駆出率低下，及び消化管穿孔及び瘻孔形成の発生率が高かった。
人種
RCC のアジア人患者に関するデータは限定的である。ただし，DTC のアジアの患者は，白人患者よりも，末梢浮腫，高血圧，疲労，PPE，蛋白尿，口内炎，血小板減少症，筋肉痛の発生率が高かった。一方白人患者は，下痢，体重減少，吐き気，嘔吐，便秘，無力症，腹痛，四肢の痛み，口内乾燥の発生率が高かった。
ベースライン高血圧
DTC では，ベースライン高血圧の患者はグレード 3 又は 4 の高血圧，蛋白尿，下痢，及び脱水の発生率が高く，脱水，低血圧，肺塞栓症，悪性胸水，心房細動，及び GI 症状（腹痛，下痢，嘔吐）のさらに重篤な症例発現した。RCC では，ベースライン高血圧の患者は，グレード 3 又は 4 の脱水，疲労，及び高血圧の発生率が高かった。
ベースライン糖尿病
RCC では，ベースライン糖尿病の患者はグレード 3 又は 4 の高血圧，高トリグリセリド血症及び急性腎</td></tr>
</table>

国名	米国	欧州

腎尿路				
蛋白尿/尿蛋白陽性	31	8	14	2
腎不全イベント[f]	18	10	12	2
呼吸器，胸部及び縦隔				
咳嗽	37	0	30	0
呼吸困難/労作時呼吸困難	35	5	28	8
発声障害	18	0	4	0
皮膚及び皮下組織				
皮疹[g]	35	0	40	0
血管				
高血圧/血圧上昇	42	13	10	2
出血イベント[h]	32	6	26	2

a:アフタ性口内炎，歯肉炎，舌炎，口腔内潰瘍形成を含む。
b:腹部不快感，消化器痛，下腹部痛，上腹部痛を含む
c:歯肉痛，舌痛，口腔咽頭痛を含む。
d:無力症，疲労，嗜眠，倦怠感を含む。
e:関節痛，背部痛，四肢疼痛，筋骨格痛，筋肉痛を含む。
f:血中クレアチニン増加，血中尿素増加，腎クレアチニンクリアランス減少，中毒性ネフロパシー，腎不全，急性腎不全，腎機能障害を含む。
g:紅斑，紅斑性発疹，性器発疹，黄斑発疹，斑状丘

DTC
女性は高血圧（グレード 3 又は 4 の高血圧を含む），蛋白尿，及び PPE の発生率が高く，男性は駆出率低下，及び消化管穿孔及び瘻孔形成の発生率が高かった。
HCC
女性は高血圧，疲労，ECG QT 延長及び脱毛症の発生率が高かった。男性は発声障害（26.5%）の発生率が女性（12.3%）よりも高く，体重減少や血小板数減少も高かった。肝不全事象は男性患者でのみ観察された。
人種
DTC
アジア人患者は，白人患者よりも，末梢浮腫，高血圧，疲労，PPE，蛋白尿，口内炎，血小板減少症，筋肉痛の発生率が高〔10%以上）かった。一方，白人患者では下痢，体重減少，吐き気，嘔吐，便秘，無力症，腹痛，四肢の痛み，口内乾燥の発生率が高かった。アジア人の患者の方がは白人患者と比較してレンバチニブを減量した割合が多かった。最初の減量までの時間の中央値と平均 1 日投与量は，白人患者よりもアジア人患者の方が低かった。
HCC
アジア人患者は，白人患者よりも，蛋白尿，好中球数減少，血小板数減少，白血球数減少及び PPE の発生率が高かった。一方，白人患者では 疲労，肝性脳症，急性腎障害，不安，無力症，悪心，血小板減少症及び嘔吐の発生率が高かった。
ベースライン高血圧
DTC
ベースライン高血圧の患者は，グレード 3 又は 4 の高血圧，蛋白尿，下痢，脱水の発生率が高く，脱水，低血圧，肺塞栓症，悪性胸水，心房細動，GI 症状（腹痛，下痢，嘔吐）の重篤症例が多かった。
不全の発生率が高かった。
肝機能障害
RCC の肝障害の患者に関するデータは限定的である。ただし，DTC では，肝機能が正常な患者と比較して，ベースライン肝機能障害の患者に高血圧及び PPE の発生率が高く，グレード 3 又は 4 の高血圧，無力症，疲労，低カルシウム血症の発生率が高かった。
腎機能障害
DTC では，ベースライン腎機能障害の患者は，腎機能が正常な被験者と比較して，グレード 3 又は 4 の高血圧，蛋白尿，疲労，口内炎，末梢性浮腫，血小板減少症，脱水，心電図 QT 延長，甲状腺機能低下，低ナトリウム血症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，肺炎の発生率が高かった。これらの患者はまた，腎臓反応の発生率が高く，肝臓反応の発生率が高くなる傾向があった。RCC では，ベースライン腎機能障害の患者はグレード 3 の疲労の発生率が高かった。
体重 60 kg 未満の患者
RCC の体重 60 kg 未満の患者に関するデータは限定的である。ただし，DTC では，低体重（体重 60 kg 未満の患者は，PPE，蛋白尿，グレード 3 又は 4 の低カルシウム血症及び低ナトリウム血症の発生率が高く，グレード 3 又は 4 の食欲減退の発生率が高くなる傾向にあった。
副作用と疑われるものについての報告
医薬品の承認後，副作用と疑われるものを報告することが重要である。これにより，医薬品のベネフィット/リスクのバランスを継続的に監視できようになる。医療従事者は，付録Ⅴに記載されている国の報告システムを介して，疑わしい副作用を報告することが求められる。

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>
疹状皮疹，丘疹状発疹，掻痒性発疹，膿疱性発疹，敗血症を含む。
h:出血性下痢，鼻出血，胃出血，関節症，血腫，血尿，喀血，唇出血，腎血腫，陰嚢血性血腫を含む。

LENVIMA のエベロリムス群患者の 3%以上に生じたグレード 3～4 の検査値異常を表 8 に示す。
表8：205試験（RCC）でエベロリムス群[a]，[b]のLENVIMA患者の3%以上に生じたグレード3～4の検査値異常
<table>
<tr><th>検査値異常</th><th>LENVIMA 18 mg +エベロリムス5 mg</th><th>エベロリムス 10 mg</th></tr>
<tr><th></th><th>グレード 3～4 (%)</th><th>グレード 3～4 (%)</th></tr>
<tr><td colspan="3">血液生化学的検査</td></tr>
<tr><td>高トリグリセリド血症</td><td>18</td><td>18</td></tr>
<tr><td>リパーゼ上昇</td><td>13</td><td>12</td></tr>
<tr><td>高コレステロール血症</td><td>11</td><td>0</td></tr>
<tr><td>低ナトリウム血症</td><td>11</td><td>6</td></tr>
<tr><td>低リン血症</td><td>11</td><td>6</td></tr>
<tr><td>高カリウム血症</td><td>6</td><td>2</td></tr>
<tr><td>低カルシウム血症</td><td>6</td><td>2</td></tr>
<tr><td>低カリウム血症</td><td>6</td><td>2</td></tr>
<tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加</td><td>3</td><td>0</td></tr>
<tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ</td><td>3</td><td>2</td></tr>
</table>
</td><td>
肝機能障害
DTC
ベースライン肝機能障害の患者は，肝機能が正常な患者と比較して，高血圧と PPE の発生率が高く，グレード 3 又は 4 の高血圧，無力症，疲労，低カルシウム血症の発生率が高かった。
HCC
ベースラインの Child Pugh（CP）スコアが 6 の患者（REFLECT 試験では患者の約 20%）は，ベースライン CP スコアが 5 の患者と比較して，食欲減退，疲労，蛋白尿，肝性脳症，肝不全の発生率が高かった。肝毒性事象及び出血事象も，CP スコア 6 の患者の方が CP スコア 5 の患者よりも発生率が高かった。
腎機能障害
DTC
ベースライン腎機能障害の患者は，腎機能が正常な患者と比較して，グレード 3 又は 4 の高血圧，蛋白尿，疲労，口内炎，末梢性浮腫，血小板減少症，脱水，QT 延長，甲状腺機能低下症，低ナトリウム血症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，肺炎の発生率が高かった。これらの患者はまた，腎反応の発生率が高く，肝反応の発生率が高くなる傾向があった。
HCC
ベースライン腎機能障害の患者は，疲労，甲状腺機能低下症，脱水，下痢，食欲減退，蛋白尿，肝性脳症の発生率が高かった。これらの患者はまた，腎反応及び動脈血栓塞栓性事象の発生率が高かった。
体重 60 kg 未満の患者
DTC
低体重（60 kg 未満）の患者は，グレード 3 の PPE，蛋白尿，又は 4 の低カルシウム血症，低ナトリウム血症の発生率が高く，グレード 3 又は 4 の食欲減退の発生率が高くなる傾向があった。
副作用と疑われるものについての報告
</td><td></td></tr>
</table>

国名	米国	欧州

（ALT）増加		
アルカリホスファターゼ増加	3	0
高血糖	3	16
クレアチニンキナーゼ上昇	3	4
血液学		
リンパ球減少症	10	20
貧血	8	16
血小板減少症	5	0

a:ベースラインから1グレード以上増加
b: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+エベロリムス（n＝262），エベロリムス（n＝50）。

肝細胞癌

LENVIMA の安全性は REFLECT で評価され，切除不能な肝細胞癌（HCC）の患者を LENVIMA（n = 476）又はソラフェニブ（n = 475）に無作為化（1：1）した[臨床試験（14.3）参照]。LENVIMA の用量は，ベースライン体重が 60 kg 以上の患者の場合は 12 mg の 1 日 1 回経口投与，ベースライン体重 60 kg 未満の患者の場合，8 mg の 1 日 1 回経口投与であった。ソラフェニブの用量は，400mg の 1 日 2 回経口投与であった。

治療期間は，LENVIMA 群患者の 49%及びソラフェニブ群患者の 32%の患者が 6 ヵ月以上であった。

REFLECT で LENVIMA を受けた 476 例の患者のうち，年齢の中央値は 63 歳であり，85%が男性，28%が白人，70%がアジア人であった。

医薬品の承認後，副作用と疑われるものを報告することが重要である。これにより，医薬品のベネフィット/リスクのバランスを継続的に監視できようになる。医療従事者は，付録Vに記載されている国の報告システムを介して，疑わしい副作用を報告することが求められる。

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="2">欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>
LENVIMA 治療患者に観察された最も多い副作用は（20%以上），頻度の高い順に，高血圧，疲労，下痢，食欲減退，関節痛/筋肉痛，体重減少，腹痛，手掌足底発赤知覚不全症候群，蛋白尿，発声障害，出血性イベント，甲状腺機能低下症，悪心であった。
LENVIMA 治療患者で最も多い重篤な副作用は（2%以上），肝性脳症（5%），肝不全（3%），腹水（3%），食欲減退（2%）であった。

副作用により，LENVIMA 投与を受けた患者の 62%が用量減量又は中断となった。LENVIMA の用量減量又は中断に至った最も多い副作用は（5%以上），疲労（9%），食欲減退（8%），下痢（8%），蛋白尿（7%），高血圧（6%），手掌足底発赤知覚不全症候群（5%）であった。
LENVIMA 治療群の患者の 20%が，副作用により投与中止となった。LENVIMA の中止に至った最も多い副作用は（1%以上），疲労（1%），肝性脳症（2%），高ビリルビン血症（1%），肝不全（1%）であった。
REFLECT で LENVIMA 投与を受けた患者の 10%以上に生じた副作用を表 9 に要約する。REFLECT は，表 9にリストされている特定の副作用について，ソラフェニブと比較して，LENVIMA の副作用発生率の統計的に有意な減少を示すようには設計されていない。

表9：REFLECT（HCC）でLENVIMA群患者の10%以上に生じた副作用
<table>
<tr><th>副作用</th><th>LENVIMA
8 mg/12 mg
N=476</th><th>ソラフェニブ
800 mg
N=475</th></tr>
</table>
</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

国名	米国				欧州	
		グレード1～4（%）	グレード3～4（%）	グレード1～4（%）	グレード3～4（%）	
	内分泌					
	甲状腺機能低下症[a]	21	0	3	0	
	消化管					
	下痢	39	4	46	4	
	腹痛[b]	30	3	28	4	
	悪心	20	1	14	1	
	嘔吐	16	1	8	1	
	便秘	16	1	11	0	
	腹水[c]	15	4	11	3	
	口内炎[d]	11	0.4	14	1	
	全般					
	疲労[e]	44	7	36	6	
	発熱[f]	15	0	14	0.2	
	末梢浮腫	14	1	7	0.2	
	代謝及び栄養					
	食欲減退	34	5	27	1	
	体重減少	31	8	22	3	
	筋骨格及び結合組織					
	関節痛/筋肉痛[g]	31	1	20	2	
	神経系					
	頭痛	10	1	8	0	

国名	米国	欧州	

腎尿路					
蛋白尿[h]	26	6	12	2	
呼吸器，胸部及び縦隔					
発声障害	24	0.2	12	0	
皮膚及び皮下組織					
手掌足底発赤知覚不全症候群	27	3	52	11	
皮疹[i]	14	0	24	2	
血管					
高血圧[j]	45	24	31	15	
出血イベント[k]	23	4	15	4	

a:甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン増加を含む。
b:腹部不快感，腹痛，腹部圧痛，心窩部不快感，消化器痛，下腹部痛，上腹部痛を含む。
c:腹水，悪性腹水を含む。
d:アフタ性潰瘍，歯肉びらん，歯肉潰瘍，舌炎，口腔内潰瘍形成，口腔粘膜水疱形成，口内炎を含む。
e:無力症，疲労，嗜眠，倦怠感を含む。
f:体温上昇，発熱を含む。
g:関節痛，背部痛，四肢疼痛，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，筋骨格痛，筋肉痛を含む。
h:蛋白尿，尿蛋白増加，尿中蛋白陽性を含む。
i:紅斑，紅斑性発疹，剥脱性発疹，性器発疹，黄斑発疹[，黄斑丘疹発疹，丘疹発疹，掻痒性発疹，膿疱性発疹，発疹を含む。
j:拡張期血圧上昇，血圧上昇，高血圧，起立性高血圧

国名	米国	欧州

を含む。
k:全ての出血の基本語を含める。いずれかの治療群の5例以上の被験者に発生した出血の基本語として，鼻出血，血尿，歯肉出血，喀血，食道静脈瘤出血，痔核出血，口内出血，直腸出血，上部消化管出血などがある。

REFLECT（HCC）で，LENVIMA群患者の2%以上に生じたグレード3～4の検査値異常を表10に示す。

表10：REFLECT（HCC）でLENVIMA群[a]，[b]患者の2%以上に生じたグレード3～4の検査値異常

検査値異常	レンバチニブ（%）	ソラフェニブ（%）
血液生化学的検査		
GGT増加	17	20
低ナトリウム血症	15	9
高ビリルビン血症	13	10
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加	12	18
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加	8	9
アルカリホスファターゼ増加	7	5
リパーゼ増加	6	17

国名	米国	欧州

低カリウム血症	3	4
高カリウム血症	3	2
アルブミン減少	3	1
クレアチニン増加	2	2

血液学		
血小板減少症	10	8
リンパ球減少症	8	9
好中球減少症	7	3
貧血	4	5

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 = 278 ～ 470），ソラフェニブ（n＝260 ～473）。

子宮体癌

ペムブロリズマブと LENVIMA の併用による安全性は，ネオアジュバント及びアジュバントを含む，過去に少なくとも，1剤のプラチナ製剤による化学療法で治療された進行性子宮体癌患者を対象とした多施設非盲検ランダム化（1:1）実薬対照試験である 309 試験で調査された[臨床試験参照]。MSI-H 又は dMMR を有さない子宮体癌患者は，3 週間ごとに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 を 1 日 1 回経口投与する群（n = 342），又はドキソルビシン又はパクリタキセルを投与する群（n＝325）にランダム化された。
MSI-H 又は dMMR を有さない患者の場合，試験治療期間の中央値は 7.2 ヵ月（1 日から 26.8 ヵ月の範囲）であり，LENVIMA への曝露期間の中央値は 6.7 ヵ月（1 日から 26.8 ヵ月の範囲）であった。

国名	米国	欧州	
	これらの患者の死亡に至った副作用は，LENVIMA とペンブロリズマブで治療された患者の 4.7%で発生した。これには肺炎が 2 例，急性腎障害，急性心筋梗塞，大腸炎，食欲減退，腸管穿孔，下部消化管出血，悪性消化管閉塞，多臓器不全症候群，骨髄異形成症候群，肺塞栓症，及び右室機能不全の各 1 例が含まれていた。 LENVIMA とペムブロリズマブを投与されたこれらの患者の 50%で重篤な副作用が発生した。頻度が 3%以上の重篤な副作用は，高血圧（4.4%）と尿路感染症（3.2%）であった。 副作用による LENVIMA の投与中止は，これらの患者の 26%で発生した。LENVIMA の投与中止につながる最も一般的な（≥1%）副作用は，高血圧（2%），無力症（1.8%），下痢（1.2%），食欲減退（1.2%），蛋白尿（1.2%），及び嘔吐（1.2%）であった。 副作用による LENVIMA の減量は，これらの患者の 67%で発生した．LENVIMA の減量につながる最も一般的な（≥5%）副作用は，高血圧（18%），下痢（11%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（9%），蛋白尿（7%），倦怠感（7%），食欲減退（6%），無力症（5%），及び体重減少（5%）であった。 副作用による LENVIMA の休薬は，これらの患者の 58%で発生した。LENVIMA の休薬につながる最も一般的な（≥2%）副作用は，高血圧（11%），下痢（11%），蛋白尿（6%），食欲減退（5%），嘔吐（5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.5%），倦怠感（3.5%），悪心（3.5%），腹痛（2.9%），体重減少（2.6%），尿路感染症（2.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.3%），無力症（2.3 %），及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（2%）であった。		

国名	米国	欧州	

309 試験における LENVIMA とペムブロリズマブを併用した患者に生じた副作用及び検査値異常を，表 11 及び表 12 に，それぞれ示す。

表 11：309 試験（EC）における LENVIMA とペムブロリズマブを併用した患者の 20%以上に生じた副作用

	子宮体癌（MSI-H 又は dMMR ではない）			
	LENVIMA 20 mg とペムブロリズマブ 200mg の併用 N=342		ドキソルビシン又はパクリタキセル N=325	
副作用	全グレード[a] (%)	グレード 3~4 (%)	全グレード[a] (%)	グレード 3~4 (%)
内分泌				
甲状腺機能低下症[b]	67	0.9	0.9	0
血管				
高血圧[c]	67	39	6	2.5
出血イベント[d]	25	2.6	15	0.9
全般				
疲労[e]	58	11	54	6
消化管				
下痢[f]	55	8	20	2.8

国名	米国					欧州	
	悪心	49	2.9	47	1.5		
	嘔吐	37	2.3	21	2.2		
	口内炎[g]	35	2.6	26	1.2		
	腹痛[h]	34	2.6	21	1.2		
	便秘	27	0	25	0.6		
	筋骨格及び結合組織						
	筋骨格痛[i]	53	5	27	0.6		
	代謝						
	食欲減退[j]	44	7	21	0		
	臨床検査						
	体重減少	34	10	6	0.3		
	腎及び尿路障害						
	蛋白尿[k]	29	6	3.4	0.3		
	感染						
	尿路感染[l]	31	5	13	1.2		
	神経系						
	頭痛	26	0.6	9	0.3		
	呼吸器、胸腔及び縦隔						
	嗄声	22	0	0.6	0		
	皮膚及び皮下組織						
	手掌・足底発赤知覚不全	23	2.9	0.9	0		

国名	米国	欧州

症候群[m]				
皮疹	20	2.3	4.9	0

a グレードは NCI CTCAE v4.03 に準じる。
b 甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモンの増加，甲状腺炎，原発性甲状腺機能低下症，及び続発性甲状腺機能低下症を含む。
c 高血圧，血圧上昇，高血圧クリーゼ，続発性高血圧，血圧異常，高血圧性脳症，及び血圧変動を含む。
d 鼻出血，膣出血，血尿，歯肉出血，不正出血，直腸出血，挫傷，血便，脳出血，結膜出血，胃腸出血，喀血，尿路出血，下部消化管出血，口内出血，点状出血，子宮出血，肛門出血，血性水疱，眼出血，血腫，頭蓋内出血，出血性脳卒中，注射部位出血，メレナ，紫斑，ストーマ部位出血，上部胃腸出血，創傷出血，血尿の存在，性交出血，斑状出血，吐血，皮下出血，肝血腫，注射部位のあざ，腸出血，喉頭出血，肺出血，硬膜下血腫，臍帯出血，及び血管穿刺部位の打撲傷を含む。
e 疲労，倦怠感，無力症，及び無気力を含む。
f 下痢及び胃腸炎を含む。
g 口内炎，粘膜の炎症，口腔咽頭痛，アフタ性潰瘍，口内潰瘍，口唇炎，口腔粘膜紅斑，及び舌潰瘍を含む。
h 腹痛，上腹部痛，下腹部痛，腹部不快感，胃腸痛，腹部圧痛，心窩部不快感を含む。
i 関節痛，筋痛，背部痛，四肢痛，骨痛，首痛，筋骨格痛，関節炎，筋骨格の胸痛、筋骨格のこわばり、非心臓性胸痛、顎痛を含む。
j 食欲減退及び早期満腹感を含む。
k 蛋白尿，蛋白尿の存在，血色素尿症を含む。
l 尿路感染症，膀胱炎，及び腎盂腎炎を含む。

国名：米国

m 手掌・足底発赤知覚不全症候群，手掌紅斑，足底紅斑，及び皮膚反応を含む。
n 発疹，発疹斑状丘疹，そう痒性皮疹，紅斑性皮疹，斑点状発疹，膿疱疹，発疹丘疹，発疹小胞，及び適用部位発疹を含む。

表 12：309 試験（EC）における LENVIMA とペムブロリズマブを併用した患者の 20%以上（全グレード）又は 3%以上（グレード 3～4）に生じた検査値異常[a]

	子宮体癌（MSI-H 又は dMMR ではない）			
	LENVIMA 20 mg とペムブロリズマブ 200mg の併用 N=342		ドキソルビシン又はパクリタキセル N=325	
検査値異常[b]	全グレード[c] (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード[c] (%)	グレード 3～4 (%)
血液生化学的検査				
高トリグリセリド血症	70	6	45	1.7
低アルブミン血症	60	2.7	42	1.6
アスパラギン酸アミノトラ	58	9	23	1.6

国名：欧州

国名	米国					欧州	
	ンスフェラーゼ増加						
	高血糖	58	8	45	4.4		
	低マグネシウム血症	53	6	32	3.8		
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	55	9	21	1.2		
	高コレステロール血症	53	3.2	23	0.7		
	低ナトリウム血症	46	15	28	7		
	アルカリホスファターゼ増加	43	4.7	18	0.9		
	低カルシウム血症	40	4.7	21	1.7		
	リパーゼ増加	36	14	13	3.9		
	クレアチニン増加	35	4.7	18	1.9		

国名	米国				欧州	
	低カリウム血症	34	10	24	5	
		26	8	17	3.2	
	アミラーゼ増加	25	7	8	1	
	高カリウム血症	23	2.4	12	1.2	
	クレアチンキナーゼ増加	19	3.7	7	0	
	ビリルビン増加	18	3.6	6	1.6	
	血液学					
	リンパ球減少症	50	16	65	20	
	血小板減少症	50	8	30	4.7	
	貧血	49	8	84	14	
	白血球減少症	43	3.5	83	43	
	好中球減少症	31	6	76	58	
	a ベースラインから 1 グレード以上増加。 b 検査値異常率は，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／ペムブロリズマブ（範囲：312～404 例）及びドキソル					

国名	米国	欧州	
	ビシン又はパクリタキセル（280～380 例）。 c グレードは NCI CTCAE v4.03 に準じる。 市販後 LENVIMA の承認後の使用期間中に以下の副作用が確認された。これらの副作用は不確実なサイズの母集団から自発的に報告されたものであるため，それらの頻度を確実に推定したり，薬物曝露との因果関係を確立したりすることが常に可能であるとは限らない。 消化管：膵炎，アミラーゼ増加 全般：創傷治癒障害 肝胆道：胆嚢炎 腎及び尿：ネフローゼ症候群 血管：動脈（大動脈を含む）動脈瘤，解離，及び破裂		
高齢者への投与	SELECT で LENVIMA を受けた分化型甲状腺癌（DTC）患者 261 例のうち，45%が 65 歳以上，11%が 75 歳以上であった。これらの被験者と若年被験者の間に安全性や有効性の全体的な差は観察されなかった。 205 試験でエベロリムスと LENVIMA を投与された腎細胞癌（RCC）の 62 例の患者のうち，36%が 65 歳以上であった。サンプルサイズが小さいため結論は限定的であるが，これらの被験者と若年被験者の間に安全性や有効性に全体的な差はないように見える。 REFLECT で LENVIMA を受けた肝細胞癌（HCC）の 476 例の患者のうち，44%が 65 歳以上，12%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と若年被験者の間に安全性や有効性に全体的な差は観察されなかった。 75 歳以上の患者は LENVIMA への忍容性低下を示した。	DTC 併存症（高血圧，肝機能障害又は腎機能障害など），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	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）。 RCC の 75 歳以上の患者に関するデータは限定的である。ただし，DTC では，75 歳以上の患者は，グレード 3 又は 4 の高血圧，蛋白尿，食欲減退，脱水が多く発現した。

国名	米国	欧州	
		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。 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）。	
妊婦への投与	リスク概要 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ある[臨床薬理参照]。動物の生殖に関する試験では，ラットとウサギに器官形成期に推奨されるヒト用量未満の用量で LENVIMA を経口投与したところ，胚毒性，胎児毒性，催奇形性が生じた（データを参照）。薬物関連リスクを知らせるヒトのデータは入手されていない。妊娠中の女性に胎児への潜在的なリスクを忠告すること。 米国の一般集団では，臨床的に認められている妊娠における主要な先天性欠損症及び流産の推定バックグラウンドリスクは，それぞれ 2% ～4%及び 15%～20%である。 動物データ 胎児発生の研究では，器官形成中に妊娠ラットにメシル酸レンバチニブを 0.3 mg/kg 以上（体表面積（BSA）に基づく推奨臨床用量 24 mg の約 0.14 倍）で毎日経口投与すると，用量に関連した平均胎児体重の低下，胎児の骨化の遅延，用量に関連した胎児の外部異常（頭頂部浮腫と尾部異常），内臓異常及び骨格異常の増加を引き起こす。1.0 mg/kg/日で，80%を超える着床後の損失が観察された（BSA に基づく推奨臨床用量 24 mg の約 0.5 倍）。 器官形成中の妊娠ウサギへメシル酸レンバチニブを	妊娠可能な女性 妊娠の可能性がある女性は，妊娠を避け，レンバチニブによる治療中及び治療終了後少なくとも 1 ヵ月間は極めて効果的な避妊法を使用する必要がある。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。 妊娠 妊婦におけるレンバチニブの使用に関するデータはない。レンバチニブは，ラット及びウサギに投与した場合，胚毒性及び催奇形性を示した（前臨床安全性データを参照）。 レンバチニブは，明確に必要な場合を除き，母親のニーズと胎児へのリスクを慎重に検討した後でなければ，妊娠中は使用しないこと。	妊婦におけるレンバチニブの使用に関するデータはない。レンバチニブは，ラット及びウサギに投与した場合，胚毒性及び催奇形性を示した（前臨床安全性データを参照）。 レンバチニブは，明確に必要な場合を除き，母親のニーズと胎児へのリスクを慎重に検討した後でなければ，妊娠中は使用しないこと。

国名	米国	欧州	
	毎日経口投与すると，0.03 mg/kg（BSA に基づく推奨臨床用量 24 mg の約 0.03 倍）以上の用量で，胎児の外部異常（短尾），内臓異常（食道鎖骨下動脈）及び骨格異常が生じた。0.03 mg/kg の用量では，胎児 1 例の死亡を含め，着床後の損失の増加も観察された。レンバチニブはウサギに対して堕胎作用があり，その結果，0.5 mg/kg/日の用量レベル（BSA に基づく推奨臨床用量の 24 mg の約 0.5 倍）で処理されたウサギの約 3 分の 1 が晩期流産となった。		
授乳婦への投与	リスク概要 LENVIMA が母乳に存在するかどうかは不明である。ただし，レンバチニブとその代謝物は，母体血漿よりも高濃度でラットの乳汁中に排泄される（データを参照）。母乳で育てられた乳児に重篤な副作用が生じる可能性があるため，LENVIMA 治療中及び最終投与後少なくとも 1 週間は授乳を中止するように女性に助言すること。 動物データ 授乳中の Sprague Dawley ラットへの放射性標識レンバチニブの投与後，レンバチニブ関連放射能は，母体血漿よりも乳汁中の方が約 2 倍高かった（曲線下面積（AUC）に基づく）。	レンバチニブが母乳中に排泄されるかどうかは不明である。レンバチニブとその代謝物はラットの乳汁中に排泄される（前臨床安全性データを参照）。 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（禁忌を参照）。	レンバチニブが母乳中に排泄されるかどうかは不明である。レンバチニブとその代謝物はラットの乳汁中に排泄される（前臨床安全性データを参照）。 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（禁忌を参照）。
小児への投与	小児患者における LENVIMA の安全性と有効性は確立されていない。 幼若動物データ 幼若ラットへメシル酸レンバチニブを生後 21 日目（約 2 歳のヒト小児年齢にほぼ等しい）から 8 週間毎日経口投与することにより，成長遅延（体重増加の減少，食物消費量減少，及び大腿骨と脛骨の幅及び/又は長さの減少），及び 2 mg/kg 以上の用量で身体発達及び生殖器官の未熟性の二次遅延（推奨臨床投与量 24 mg での AUC に基づくヒト曝露の約 1.2 から 5 倍）が生じた。大腿骨と脛骨の長さの減少は，4 週	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。	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）。データが得られていない。

国名	米国	欧州	
	間の回復後も持続した。 一般的に，レンバチニブの毒性プロファイルは幼若ラットと成体ラットで類似していたが，幼若ラットでは，初期治療時点であらゆる用量レベルで歯が折れ，10 mg/kg/日の用量レベルで死亡する（原発性十二指腸病変に起因する）などの毒性が発生した。		
過量投与	血漿タンパク結合が高いため，レンバチニブは透析不可能と考えられる[臨床薬理参照]。LENVIMA 120 mg を単回経口投与した患者で多臓器不全による死亡が発生した。	臨床的に検討されたレンバチニブの最高用量は，1 日あたり 32 mg 及び 40 mg であった。臨床試験では，40～48 mg の単回投与に起因する偶発的な投薬過誤が発生している。これらの用量で最も頻繁に観察された医薬品副作用は，高血圧，悪心，下痢，疲労，口内炎，蛋白尿，頭痛，PPE 悪化であった。レンバチニブの過量投与については，推奨 1 日用量の 6～10 倍の単回投与の症例も報告されている。これらの症例は，レンバチニブの既知の安全性プロファイル（すなわち，腎不全及び心不全）に合致する副作用に関連していたか，副作用は認められなかった。 症状及び管理 レンバチニブの過量投与に対する特定の解毒薬はない。過量投与が疑われる場合は，レンバチニブを控え，必要に応じて適切な支持療法を行う必要がある。	臨床的に検討されたレンバチニブの最高用量は，1 日あたり 32 mg 及び 40 mg であった。臨床試験では，40～48 mg の単回投与に起因する偶発的な投薬過誤が発生している。これらの用量で最も頻繁に観察された医薬品副作用は，高血圧，悪心，下痢，疲労，口内炎，蛋白尿，頭痛，PPE 悪化であった。レンバチニブの過量投与については，推奨 1 日用量の 6～10 倍の単回投与の症例も報告されている。これらの症例は，レンバチニブの既知の安全性プロファイル（すなわち，腎不全及び心不全）に合致する副作用に関連していたか，副作用は認められなかった。 レンバチニブの過量投与に対する特定の解毒薬はない。過量投与が疑われる場合は，レンバチニブを控え，必要に応じて適切な支持療法を行う必要がある。

※adverse reaction は副作用と表記した

[redacted]

Lenvatinib:
Company Core Data Sheet (CCDS)

[redacted]

＊以下，p2～92は削除

1.7. 同種同効品一覧表

レンバチニブ

同種同効品一覧表

販売名	レンビマカプセル 4 mg レンビマカプセル 10 mg	タキソテール点滴静注用 80 mg タキソテール点滴静注用 20 mg	ワンタキソテール点滴静注 20 mg/1 mL	タキソール注射液 30 mg タキソール注射液 100 mg
一般名	レンバチニブメシル酸塩	ドセタキセル水和物	ドセタキセル水和物	パクリタキセル
会社名	エーザイ株式会社	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
効能又は効果	・根治切除不能な甲状腺癌 ・切除不能な肝細胞癌 ・切除不能な胸腺癌	○乳癌 ○非小細胞肺癌 ○胃癌 ○頭頸部癌 ○卵巣癌 ○食道癌 ○子宮体癌 ○前立腺癌	○乳癌 ○非小細胞肺癌 ○胃癌 ○頭頸部癌 ○卵巣癌 ○食道癌 ○子宮体癌 ○前立腺癌	卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，胃癌，子宮体癌，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫，進行又は再発の子宮頸癌，再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍)
添付文書改訂日	2021 年 3 月	2021 年 9 月	2021 年 9 月	2021 年 7 月

同種同効品一覧表（つづき）

販売名	5-FU 注 250 mg	ランダ注 10 mg/20 mL	マイトマイシン注用 10 mg	マイトマイシン注用 2 mg
一般名	フルオロウラシル	シスプラチン	マイトマイシン C	マイトマイシン C
会社名	協和キリン株式会社	日本化薬株式会社	協和キリン株式会社	協和キリン株式会社
効能又は効果	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 胃癌，肝癌，結腸・直腸癌，乳癌，膵癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。 食道癌，肺癌，頭頸部腫瘍 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 頭頸部癌 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌，小腸癌，治癒切除不能な膵癌	○シスプラチン通常療法 睾丸腫瘍，膀胱癌，腎盂・尿管腫瘍，前立腺癌，卵巣癌，頭頸部癌，非小細胞肺癌，食道癌，子宮頸癌，神経芽細胞腫，胃癌，小細胞肺癌，骨肉腫，胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍），悪性胸膜中皮腫，胆道癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍，子宮体癌（術後化学療法，転移・再発時化学療法），再発・難治性悪性リンパ腫，小児悪性固形腫瘍 （横紋筋肉腫，神経芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，髄芽腫等） ○M-VAC 療法 尿路上皮癌	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，胃癌，結腸・直腸癌，肺癌，膵癌，肝癌，子宮頸癌，子宮体癌，乳癌，頭頸部腫瘍，膀胱腫瘍	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，胃癌，結腸・直腸癌，肺癌，膵癌，肝癌，子宮頸癌，子宮体癌，乳癌，頭頸部腫瘍，膀胱腫瘍
添付文書改訂日	2019 年 7 月	2021 年 4 月	2019 年 7 月	2019 年 7 月

同種同効品一覧表（つづき）

販売名	アドリアシン注用 10 アドリアシン注用 50	エンドキサン錠 50 mg	経口用エンドキサン原末 100 mg	注射用エンドキサン 100 mg 注射用エンドキサン 500 mg
一般名	ドキソルビシン塩酸塩	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物
会社名	サンドファーマ株式会社	塩野義製薬株式会社	塩野義製薬株式会社	塩野義製薬株式会社
効能又は効果	下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫，肺癌，消化器癌（胃癌，胆のう・胆管癌，膵臓癌，肝癌，結腸癌，直腸癌等），乳癌，膀胱腫瘍，骨肉腫 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法），子宮体癌（術後化学療法，転移・再発時化学療法），悪性骨・軟部腫瘍，悪性骨腫瘍，多発性骨髄腫，小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫，腎芽腫等）	○下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 ○全身性 AL アミロイドーシス ○ 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマ	1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微	○下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 ○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法）

		トーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，結節性多発動脈炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，高安動脈炎等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 ○ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）	鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，結節性多発動脈炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，高安動脈炎等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）	○褐色細胞腫 ○下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血，Wiskott-Aldrich 症候群，Hunter 病等） ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 ○全身性 AL アミロイドーシス ○治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，結節性多発動脈炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，高安動脈炎等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
添付文書改訂日	2021 年 9 月	2021 年 8 月	2021 年 8 月	2021 年 8 月

同種同効品一覧表（つづき）

販売名	ヒスロン H 錠 200 mg			
一般名	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル			
会社名	協和キリン株式会社			
効能又は効果	○乳癌 ○子宮体癌（内膜癌）			
添付文書改訂日	2020 年 11 月			

**2021年9月改訂（第3版）
*2021年6月改訂（第2版）

貯　　法：室温保存
有効期間：主剤24ヵ月、添付溶解液36ヵ月

日本標準商品分類番号
87424

	タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
承認番号	22100AMX01369	22100AMX01407
販売開始	1997年6月	1997年6月

D0160727

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 注射用ドセタキセル

毒薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

タキソテール®点滴静注用80mg
タキソテール®点滴静注用20mg

TAXOTERE® for I.V. Infusion

TAXOTERE®
SANOFI

1. 警告

本剤の用量規制因子（Dose Limiting Factor, DLF）は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制（主に好中球減少）、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

・重篤な骨髄抑制のある患者
・感染症を合併している患者
・発熱を有し感染症の疑われる患者

治療の開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

［2.1-2.3、7.2、8.1、9.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［重症感染症等を併発し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.2 感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.3 発熱を有し感染症の疑われる患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］［1. 参照］
2.4 本剤又はポリソルベート80含有製剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［本剤はポリソルベート80を含有する。］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
タキソテール点滴静注用バイアル[注1]	成分	1バイアル中の分量2mL	1バイアル中の分量0.5mL
	有効成分	日局ドセタキセル水和物85.35mg（ドセタキセルとして80mg）	日局ドセタキセル水和物21.34mg（ドセタキセルとして20mg）
	添加剤	ポリソルベート80適量	ポリソルベート80適量
添付溶解液（13%エタノール溶液）[注1]	成分	1バイアル中の分量6mL	1バイアル中の分量1.5mL
	日局エタノール	764.4mg	191.1mg

注1）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名		タキソテール点滴静注用80mg	タキソテール点滴静注用20mg
タキソテール点滴静注用バイアル[注2]	性状	黄色～だいだい黄色澄明の粘稠性のある液	
	pH[注3]	3.0～4.0	
	浸透圧比[注4]	約1（生理食塩液に対する比）	
添付溶解液（13%エタノール溶液）[注2]	性状	無色澄明の液	

注2）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。
注3）本品の10w/w%水溶液について測定したとき
注4）添付溶解液で溶解後、生理食塩液250又は500mLに混和したとき

4. 効能又は効果

○乳癌
○非小細胞肺癌
○胃癌
○頭頸部癌
○卵巣癌
○食道癌
○子宮体癌
○前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈子宮体癌〉
5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立されていない。
〈前立腺癌〉
**5.2 遠隔転移を有する又は去勢抵抗性の患者に投与すること。

6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m^{2}とする。
卵巣癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m^{2}とする。
食道癌 子宮体癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
前立腺癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm^{3}未満であれば、投与を延期すること。

7.2 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[1.、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。[1.、7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.15 参照]

・投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

・特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認すること。

・本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

8.2 脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。

8.3 本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数等）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等）が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。[11.1.2、15.1.1 参照]

8.4 心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。[11.1.6 参照]

8.5 重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]

8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行うこと。[9.2、11.1.4 参照]

8.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。[11.1.7 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。[1.、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症のある患者

症状を増悪させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.3 浮腫のある患者

浮腫を増悪させるおそれがある。[11.1.13、15.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害を増悪させるおそれがある。[8.6、11.1.4 参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[15.1.2、16.4 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 以下の点に留意すること。[9.5 参照]

・投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。

・妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導すること。

・本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス、ラット、イヌ）において精巣毒性が認められている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。[2.5、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
放射線照射 [11.1.5 参照]	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（97.4%）、好中球減少（発熱性好中球減少を含む）（95.8%）、ヘモグロビン減少（53.8%）、血小板減少（14.3%）等があらわれる。[7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 ショック症状（0.1%）**・アナフィラキシー**（0.3%）
呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシーがあらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.3 黄疸、肝不全、肝機能障害（頻度不明）
黄疸、肝不全、AST・ALT・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.4 急性腎障害（0.1%）
急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.6、9.2 参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.4%）、**肺線維症**（頻度不明）
放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状（放射線肺臓炎）があらわれることがある。[9.1.2、10.2、15.1.4 参照]

11.1.6 心不全（0.2%）
[8.4 参照]

11.1.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）
[8.7 参照]

11.1.8 腸管穿孔（0.1%）、**胃腸出血**（0.6%）、**虚血性大腸炎**（頻度不明）、**大腸炎**（0.1%）
腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 イレウス（頻度不明）

11.1.10 急性呼吸促迫症候群（頻度不明）
呼吸障害等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.11 急性膵炎（頻度不明）
血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、**中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrosis：TEN）**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（TEN）、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹があらわれることがある。

11.1.13 心タンポナーデ（頻度不明）、**肺水腫**（頻度不明）、**浮腫・体液貯留**（0.7%[注)]）
心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。[9.1.3、15.1.1 参照]

11.1.14 心筋梗塞（頻度不明）、**静脈血栓塞栓症**（頻度不明）

11.1.15 感染症（2.3%[注)]）
敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者(70mg/m^2)では他癌腫の患者（70mg/m^2）よりも感染症等の発現割合が高かった。[8.1 参照]

11.1.16 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）
低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.17 重篤な口内炎等の粘膜炎（頻度不明）

11.1.18 血管炎（頻度不明）

11.1.19 末梢神経障害（頻度不明）

11.1.20 四肢の脱力感等の末梢性運動障害（頻度不明）

11.1.21 Radiation Recall現象（頻度不明）

注）Grade 3以上の副作用から頻度を算出した。

11.2 その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便潜血	腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥	胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり
過敏症		アレルギー、発赤	そう痒感、潮紅	
皮膚	脱毛	皮疹	色素沈着、爪疾患（爪剥離、変形、変色、爪下出血、爪下血腫、爪下膿瘍等）	皮膚剥離、手足症候群、皮膚エリテマトーデス、強皮症様変化
精神・神経系		しびれ感	頭痛、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、不眠	傾眠
眼			羞明、視力異常、流涙、結膜炎	視覚障害（閃光、光のちらつき、暗点）、涙道閉塞、黄斑浮腫
神経・筋症状			筋肉痛、関節痛、筋力低下・脱力感、背部痛、痙攣	筋炎
肝臓		AST・ALT・γ-GTP・Al-P・LDH上昇	総ビリルビン上昇	
腎臓		蛋白尿、K・Na・Cl・Caの異常、BUN上昇	クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿	
循環器			血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈	
呼吸器			呼吸困難、咽頭炎、咳嗽	血痰
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン・A/G比・CK異常	静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり	脱水

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌及び前立腺癌を対象とした国内前・後期第2相臨床試験で認められた副作用に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解液に溶解後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。

14.1.2 他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.1.4 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量充填されているので、必ず下記「14.2.1 調製法①」に従い注射液の調製を行うこと。ただし、添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、「14.2.2 調製法②」の方法によること。

バイアル	実充填量	
	80mg製剤	20mg製剤
本剤（ドセタキセルとして）	2.36mL（94.4mg）	0.61mL（24.4mg）
添付溶解液（日局エタノール）	7.33mL（933.8mg）	1.98mL（252.3mg）

14.2 調製法

詳しい調製法については、巻末の調製方法をご参照ください。

14.2.1 調製法①

(1) 本剤のバイアルに、添付溶解液全量（80mgバイアル；約7mL、20mgバイアル；約1.8mL）を加えて澄明で均一になる

までゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

14.2.2 調製法②

(1) 本剤の80mgバイアルには7mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を加え、液が澄明で均一になるまで激しく振り混ぜる。

ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この溶液（プレミックス液）は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国における前投与

本剤の1回最大投与量を100mg/m^{2}としている欧米においては[注]、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン（16mg/日、8mg1日2回）等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。また、浮腫に関しては以下のような報告がある。[8.3、9.1.3、11.1.13 参照]

・本剤100mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として818.9mg/m^{2}以上、受けない患者では489.7mg/m^{2}以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。

・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg以上の体重増加を伴う全身性のものになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。

15.1.2 外国での肝機能異常患者への投与

外国において、本剤100mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与[注]したところ、血中アルカリホスファターゼ高値（正常域上限の2.5倍以上）を伴うトランスアミナーゼ高値（正常域上限の1.5倍以上）患者、又は血中ビリルビン高値（正常域上限以上）患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade4の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。[9.3 参照]

＊15.1.3 本剤を単独投与した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.4 国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m^{2}の週1回投与法[注]（1日1回35mg/m^2、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し）による第2相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められた。[11.1.5 参照]

15.1.5 乳癌の術後補助化学療法に関する海外臨床試験において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者で観察期間終了時点においても脱毛が継続していた症例が報告されている（3.9%（29/744）、観察期間中央値：96ヵ月）[1)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

変異原性試験のうち、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞（CHO-K1）を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

注）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m^2（体表面積）である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内の各種固形癌患者24例にドセタキセル10～90mg/m^{2}を60分以上かけて単回点滴静脈内投与[注2)]したとき、血漿中濃度は点滴終了後漸減した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び$AUC_{0-\infty}$は投与量依存的に増加した[2)]。

NONMEM解析によるpopulation pharmacokinetic parameterを用い、60mg/m^2、60分点滴静脈内投与時[注2)]をシミュレーションして求めた薬物動態パラメータは以下のようであった。α1-酸性糖蛋白（AAG）と肝機能障害がドセタキセルのクリアランス（CL）の主要な変動因子と考えられ、AST又はALTが60IU/L以上の患者ではクリアランスが21%減少した。

対象	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg·hr/mL）	$t_{1/2\alpha}$（min）	$t_{1/2\beta}$（min）	$t_{1/2\gamma}$（hr）	CL（L/hr/m^2）
母集団	2.0	2.9	6.3	46.4	18.8	20.4
肝機能障害時[注1)]	2.3	3.7	7.1	47.8	20.2	16.2

注1）AST又はALTが60IU/L以上

16.1.2 反復投与

国内の各種固形癌患者6例にドセタキセル20、50及び70mg/m^{2}を3又は4週間隔で2コースから最大4コースまで反復点滴静脈内投与[注2)]したとき、初回投与時と最終回投与時の血漿中濃度の推移に差はみられず、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。

16.3 分布

16.3.1 組織移行

担癌マウスにドセタキセルを単回静脈内投与したとき、肝等の広範な臓器・組織に速やかな分布が認められた。腫瘍組織における消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は20hr以上で他の臓器・組織に比べ長かった[3)]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

100mg/m^{2}を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者3例において、ドセタキセルの血漿蛋白結合率を検討したところ、点滴終了8時間までの測定において90%以上であった[4)]。

16.4 代謝

ドセタキセルは肝のモノオキシゲナーゼにより酸化を受けて代謝され、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験により、この代謝にはCYP3A4が関与しているものと考えられた。なお、主要代謝物の抗腫瘍効果はほとんど認められなかった[3, 5, 6)]。[9.3、10. 参照]

16.5 排泄

国内の各種固形癌患者19例にドセタキセル10～90mg/m^{2}を60～160分間かけて単回点滴静脈内投与[注2)]したときの尿中排泄率を検討した結果、未変化体の48時間までの尿中排泄率はいずれも5%以下であった。

^{14}C-ドセタキセル100mg/m^{2}を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者での薬物動態を検討した。投与後168時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ6.0%（n=3）及び74.1%（n=2）で、主排泄経路は糞中排泄であった。

注2）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m^2（体表面積）である。