注射用エンドキサン（4）

11.1.2 骨髄抑制（頻度不明）
汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1参照]

11.1.3 出血性膀胱炎、排尿障害（いずれも頻度不明※）
〔※：造血幹細胞移植の前治療に、メスナ未使用で本剤を投与した場合、出血性膀胱炎の発現頻度が35%（肉眼的血尿）であったとの報告がある[3]。〕
[7.2、8.1、8.4参照]

11.1.4 イレウス、胃腸出血（5%未満注）

11.1.5 間質性肺炎、肺線維症（いずれも頻度不明）

11.1.6 心筋障害、心不全（5%未満注）、**心タンポナーデ、心膜炎**（いずれも頻度不明）
心筋障害、心不全、心タンポナーデ、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがある。特に本剤を高用量で投与する場合（造血幹細胞移植の前治療等）は、十分に注意すること。

11.1.7 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような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。

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.9 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
[8.1参照]

11.1.10 急性腎障害（頻度不明）
急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.11 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

11.2.1 再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類＼頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常、黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿、浮腫	
消化器	悪心・嘔吐（20.7%）	口渇、潰瘍性口内炎、腹痛、便秘、下痢	食欲不振、味覚異常、胸やけ、おくび、腹部膨満感
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛（24.3%）	皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛、眩暈、不眠、運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫、鼻道刺激感
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症、卵巣機能不全
その他		発熱、注射時熱感、局所痛、CK上昇	創傷の治癒遅延、高血糖、低ナトリウム血症

11.2.2 造血幹細胞移植の前治療に対する第II相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類＼頻度	5%以上	5%未満
血液		血清FDP増加、AT-3減少、播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST上昇（23.9%）、ALT上昇（38.8%）、ビリルビン値上昇、Al-P上昇、LDH上昇	
腎臓		クレアチニン上昇、BUN上昇
消化器	悪心・嘔吐（91.0%）、下痢（62.7%）、口内炎（62.7%）、便秘	胃痛
皮膚	脱毛（56.7%）	そう痒、色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常、不整脈
その他	発熱（34.3%）、感染（37.3%）、血清ナトリウム低下	咽頭炎、咽頭痛、疼痛、ウイルス性脳炎、血清カリウム上昇、血清クロール低下、血清総蛋白減少、血清マグネシウム低下

注）再評価結果に基づく。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 シクロホスファミド（無水物換算）100mgあたり5mLの生理食塩液、注射用水等を加えて溶解する。

14.1.2 静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。

14.1.3 本剤は溶解後速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。
(1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に小児等には注意すること。
(2) 神経走行部位を避けること。
(3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
(4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

各種の悪性腫瘍患者8例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物（4-ヒドロキシシクロホスファミド＋アルドホスファミド）の薬物動態パラメータを表16-1に示す[8]（外国人データ）。

表16-1　活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量※（mg/kg）	例数	Cmax（μg/mL）	AUC_{0-12}（μg・hr/mL）
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

※：活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。
（測定法：蛍光法）（平均値±標準偏差）

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表16-2に示す（外国人データ）。

表16-2　造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期（hr）		P値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p<0.0005	9)
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02	10)
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000	11)
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	12)

（平均値±標準偏差）

16.3 分布

16.3.1 シクロホスファミドの分布容積は0.763±0.161 L/kg（平均値±標準偏差）であった[13]（外国人データ）。

16.3.2 シクロホスファミドの血漿蛋白結合率は12～24%であった[14]（外国人データ）。

16.3.3 マウスに^{14}C-標識シクロホスファミド500mg/kgを腹腔内投

与又は皮下投与した際の組織内濃度は、血液、肝では投与後1時間で最高濃度を示し、腸を除く他の組織では、2時間まで増加し、その後減少した。腸では4時間で最高濃度を示した[15]。

16.4 代謝

16.4.1 シクロホスファミドは、主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6もシクロホスファミドの代謝に関与していることが報告されている[16]（*in vitro*）。[10.参照]

16.4.2 シクロホスファミドの代謝物は4-ヒドロキシシクロホスファミド[注1]、アルドホスファミド[注1]、ホスファミドマスタード[注1]、アクロレイン、4-ケトシクロホスファミド、カルボキシホスファミドである[14]。

注1）活性代謝物

16.5 排泄

16.5.1 各種の悪性腫瘍患者26例に、^{14}C-標識シクロホスファミド6.8～80mg/kg[注2]を静脈内投与した場合、尿中には投与量の約62%が2日以内に、約68%が4日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約1.8%が4日以内に排泄され、呼気中には投与量の約0.9～1.4%が4日以内に排泄された[17]（外国人データ）。

注2）本剤の承認された用量とは異なる。

16.5.2 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[14]、活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1%[8]、未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10%であった[18]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈自覚的並びに他覚的症状の緩解〉

17.1.1 治療成績

再評価結果における自覚的並びに他覚的症状の緩解による有効性評価対象例（本剤の単独投与例）4976例の疾患別有効率は、表17-1のとおりであった。

表17-1 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)	疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膵癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	－	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

〈造血幹細胞移植の前治療〉

17.1.2 国内第II相試験

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血の有効性評価対象66例の患者に対して、他の前治療の併用下で、本剤1日50～60mg/kgを2～4日点滴静注し、その後造血幹細胞移植を実施し、前治療薬剤の評価を実施した。本剤の骨髄抑制効果ありは98.5%（65例/66例）、移植骨髄生着あり97.0%（64例/66例）、前治療の総合効果は95.5%（63例/66例）で、すぐれた有効性を示した。本剤は白血球数を速やかに減少（300/mm^{3}未満、平均7.5日）させ、その後白血球数1000/mm^{3}以上に比較的早く回復（移植後平均16.5日）させることから、造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

副作用発現頻度は97.0%（65例/67例）であった。主な副作用は悪心・嘔吐91.0%（61例/67例）、下痢及び口内炎各62.7%（42例/67例）、脱毛56.7%（38例/67例）であった。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

***17.1.3 国際共同第III相試験**

未治療の全身性ALアミロイドーシスを有する18歳以上の患者388例（日本人28例を含む）を対象にシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（CyBorD療法）とダラツムマブを上乗せしたDCyBorD療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。いずれの療法も28日間を1サイクルとし、CyBorD群ではシクロホスファミド300mg/m^2（無水物換算、経口又は静脈内）[注]、ボルテゾミブ1.3mg/m^2（皮下）及びデキサメタゾン40mg（経口）を1週間間隔で投与し、最大6サイクルまで施行した。DCyBorD群ではCyBorDに上乗せしダラツムマブ1800mg（皮下）をサイクル1～2は1週間隔、サイクル3～6は2週間隔、サイクル7以降は4週間隔で投与し、最大24サイクルまで施行した。各薬剤は症状に応じ適宜減量した。

有効性主要評価項目である血液学的完全奏功（CR）率はDCyBorD群（195例）53.3%（95%信頼区間：46.1-60.5）、CyBorD群（193例）18.1%（95%信頼区間：13.0-24.3）であり、両群間のオッズ比は5.13（95%信頼区間：3.22-8.16）、p＜0.0001でありDCyBorD群が統計的に有意に高かった（層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準0.04999）。日本人サブグループ解析においても全体と同様の傾向であった。

安全性評価対象例（DCyBorD群193例）の副作用発現率は90.2%であった。主な副作用は末梢性感覚ニューロパチー27.5%、便秘20.7%、疲労20.2%、下痢19.7%、不眠症18.1%、貧血16.6%、リンパ球減少症16.1%、血小板減少症15.5%、悪心15.0%及び末梢性浮腫14.5%であった。DCyBorD群の72.5%がベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全8.3%、動悸5.7%、心房細動5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全6.2%、心停止3.6%、心房細動2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験ではMayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期stage IIIb（NT-proBNP＞8500pg/mL）、NYHA分類クラスIIIB又はIVの患者は除外された[19]。

注）シクロホスファミドの最大絶対週間投与量は被験者の体表面積にかかわらず500mg（無水物換算）とした。また、経口投与（錠剤）時には1回用量を50mg単位で切り捨てた。静脈内投与時にはマンニトールを併用した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞のDNA合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

18.1.1 マウスEhrlich癌（腹水型）に75mg/kgを腹腔内投与し、腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ、DNA及びRNAの合成を共に抑制したが、DNAの合成をより著明に抑制した[20]。

18.1.2 マウスEhrlich癌（腹水型）に30、60、120mg/kgを腹腔内に投与した場合、いずれの投与量においても、腫瘍細胞分裂周期のG_2期（分裂前期）に作用し、M期（分裂期）への移行を遅らせ、その結果として細胞の増殖を抑制した。

なお、120mg/kg投与群においてはS期（DNA合成期）にも作用した[21]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 動物移植性腫瘍に対する効果

マウスのEhrlich癌、Bashford癌、ラットの吉田肉腫、Walker癌、Jensen肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し、マウスL1210白血病、ラット腹水肝癌AH13等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている[22)～25)]（*in vivo*）。

18.2.2 細胞学的効果

ラット吉田肉腫の試験において、短時間内に分裂像の減少、異常

分裂像がみられ、細胞の膨化、核の崩壊、細胞質の融解を認めた[26]（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シクロホスファミド水和物
(Cyclophosphamide Hydrate)（JAN）［日局］

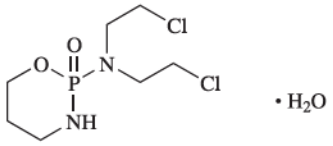
化学名：*N*,*N*-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

分子量：279.10

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく、エタノール（95）、無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

化学構造式：



融点：45～53℃

分配係数：4.27［1-オクタノール/水］

22. 包装

〈注射用エンドキサン 100mg〉
10瓶

〈注射用エンドキサン 500mg〉
1瓶

23. 主要文献

〔文献請求番号〕

1) Gryn,J.et al.:Bone Marrow Transplantation.1993;12:217-220〔199302440〕
2) Philibert,D.et al.:Nat.Clin.Pract.Nephrol.2008;4:550-559〔201101120〕
3) Hows,J.M.et al.:Br.J.Cancer.1984;50:753-756〔198402851〕
4) Trasler,J.M.et al.:Nature.1985;316:144-146〔198503489〕
5) 永岡隆晴ほか:基礎と臨床.1982;16:517-541〔198200663〕
*6) Durodola,J.I.:J.Natl.Med.Assoc.1979;71:165-166〔202100094〕
*7) Amato,D.et al.:Med.J.Aust.1977;1:383-384〔202100095〕
8) Wagner,T.et al.:J.Cancer Res.Clin.Oncol.1981;100:95-104〔198101631〕
9) Schuler,U.et al.:Cancer Chemother.Pharmacol.1987;20:248-252〔198702539〕
10) Schuler,U.et al.:Eur.J.Clin.Pharmacol.1991;40:521-523〔200301577〕
11) Fasola,G.et al.:Hemotologica.1991;76:120-125〔200301703〕
12) Ren,S.et al.:Clin.Pharmacol.Ther.1998;64:289-301〔200301553〕
13) Wagner,T.et al.:Arzneim.-Forsch./Drug Res.1984;34:313-316〔198402886〕
14) 藤田浩:抗癌剤の薬理動態.大阪:メディカルレビュー社;1986;p9-22
15) Rutman,R.J.:Proc.3rd.Bielefelder Symposium.1962;105-115〔196200093〕
16) Chang,T.K.H.et al.:Cancer Res.1993;53:5629-5637〔199302712〕
17) Bagley,C.M.et al.:Cancer Res.1973;33:226-233〔197300522〕
18) Wagner,T.et al.:Contr.Oncol.1987;26:69-75〔198702357〕
*19) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(試験番号 AMY3001 試験)(2021/8/25 承認、ダラツムマブ皮下注製剤 申請資料概要 2.7.6.1)〔202100080〕
20) Liss,E.et al.:Antimicrob.Agents Chemother.1965;493-496〔196500117〕
21) Palme,G.et al.:Antimicrob.Agents Chemother.1965;497-502〔196500116〕
22) Sugiura,K.et al.:Cancer Res.1961;21:1412-1420〔196100101〕
23) 山口健二ほか:基礎と臨床.1982;16:2997-3008〔198200661〕
24) 桜井欽夫ほか:最新医学.1961;16:1729-1732〔196100102〕
25) Venditti,J.M.et al.:Cancer Res.1959;19:986-995〔195900062〕
26) 海老名敏明ほか:日本臨牀.1961;19:1990-1998〔196100005〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
https://www.shionogi.co.jp/med/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3丁目1番8号

26.2 提携

ドイツ バクスター社

®：バクスター社登録商標
エーザイ株式会社

貯法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品(注)

1.7

JK

日本標準商品分類番号
872478

抗悪性腫瘍経口黄体ホルモン製剤
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠

ヒスロン®H錠200mg

Hysron®-H Tablets 200mg

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22000AMX02244
販売開始	2009年1月

1. 警告

本剤の投与中に重篤な動・静脈血栓症が発現し、死亡に至った報告がある。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 血栓症を起こすおそれの高い以下の患者[1.、8.1、11.1.1参照]
- 手術後1週間以内の患者[9.1.1参照]
- 脳梗塞、心筋梗塞、血栓性静脈炎等の血栓性疾患又はその既往歴のある患者
- 動脈硬化症の患者
- 心臓弁膜症、心房細動、心内膜炎、重篤な心不全等の心疾患のある患者
- ホルモン剤(黄体ホルモン、卵胞ホルモン、副腎皮質ホルモン等)を投与されている患者[10.1参照]

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.4 診断未確定の性器出血、尿路出血、乳房病変のある患者[病因を見のがすおそれがある。]
2.5 重篤な肝障害のある患者[9.3.1参照]
2.6 高カルシウム血症の患者[電解質代謝作用等の関与により症状を増悪させるおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヒスロンH錠200mg
有効成分	1錠中日局メドロキシプロゲステロン酢酸エステル 200mg
添加剤	カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース

3.2 製剤の性状

販売名	ヒスロンH錠200mg		
直径(mm)	9.0		
厚さ(mm)	3.5		
重量(g)	0.23		
外形	表面	裏面	側面
			
色調　剤皮	白色　割線入り素錠		
識別コード	KH405 (錠剤本体、PTPシートに表示)		

4. 効能又は効果

○乳癌
○子宮体癌(内膜癌)

6. 用法及び用量

乳癌には、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして通常成人1日600～1200mgを3回に分けて経口投与する。
子宮体癌(内膜癌)には、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして通常成人1日400～600mgを2～3回に分けて経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓症があらわれることがあるので、以下のことに注意すること。[1.、2.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 投与に際しては、FDP、α_2プラスミンインヒビター・プラスミン複合体等の検査を行い、異常が認められた場合には、投与しないこと。
- 投与に際しては患者の状態を把握し、血栓症発現の危険因子の有無について十分に注意すること。
- 投与中は定期的にFDP、α_2プラスミンインヒビター・プラスミン複合体等の検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

8.2 本剤を長期間大量連用すると副腎皮質ホルモン様作用があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

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 血栓症を起こすおそれのある以下の患者

[1.、8.1、11.1.1参照]
- 手術後1ヵ月以内の患者(手術後1週間以内の患者を除く)[2.1参照]
- 高血圧症の患者
  高血圧症が悪化することもある。
- 糖尿病の患者
  糖尿病が悪化することもある。
- 高脂血症の患者
- 肥満症の患者

9.1.2 心疾患のある患者

ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。

9.1.3 うつ病又はその既往歴のある患者

副腎皮質ホルモン様作用により、病態に影響を与えるおそれがある。

9.1.4 てんかん又はその既往歴のある患者

副腎皮質ホルモン様作用により、症状が悪化するおそれがある。

®登録商標
エーザイ株式会社

9.1.5 片頭痛、喘息、慢性の肺機能障害又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。
9.1.6 ポルフィリン症の患者
症状が悪化するおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。副作用を増悪させるおそれがある。[2.5参照]
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。催奇形性を疑う疫学調査の報告があり、妊娠初期、中期に投与した場合には、女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。また、黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率が有意に高いとする疫学調査の報告がある。[2.2、16.3.3参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。[16.3.4参照]
9.8 高齢者
一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用
10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホルモン剤 黄体ホルモン 卵胞ホルモン 副腎皮質ホルモン 等 [2.1参照]	血栓症を起こすおそれが高くなる。	ともに血栓症を起こすおそれがある。

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 血栓症(頻度不明)
脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、腸間膜血栓症、網膜血栓症、血栓性静脈炎等の重篤な血栓症があらわれることがある。[1.、2.1、8.1、9.1.1参照]
11.1.2 うっ血性心不全(頻度不明)
11.1.3 アナフィラキシー(頻度不明)
11.1.4 乳頭水腫(頻度不明)
視力の低下又は消失、眼球突出、複視、片頭痛が急にあらわれた場合には、投与を一時中止し、眼科的検査を行うこと。その結果、乳頭水腫であると診断された場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用

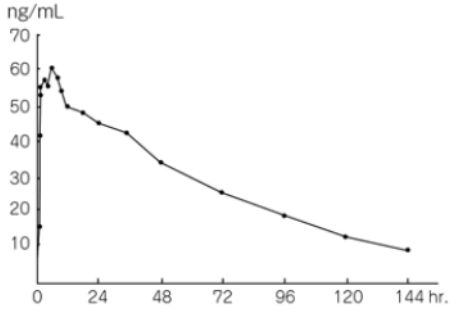
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
内分泌	満月様顔貌(12.8%)	子宮出血	乳房痛	クッシング様症状、月経異常、帯下の変化、脱毛、多毛、乳汁漏出、無月経
血液				白血球数増加、血小板数増加
糖代謝		耐糖能異常、糖尿病悪化	糖尿、糖尿病性白内障増悪	
精神神経系			筋痙攣	意識低下、興奮、錯乱様、しびれ、集中困難、神経過敏、振戦、頭痛、多幸症、眠気、不眠、無関心、めまい、抑うつ
全身症状			体重増加、倦怠感	食欲亢進、発熱、疲労感
電解質代謝		浮腫		高カルシウム血症
眼				視覚障害
肝臓		AST上昇、ALT上昇		LDH上昇、胆汁うっ滞性黄疸
循環器		動悸	血圧上昇	頻脈
消化器		口渇、悪心・嘔吐	便秘、下痢	食欲不振、腹痛
皮膚・粘膜		ざ瘡、そう痒感、発疹	発汗	じん麻疹
その他		嗄声、潮紅	息切れ、熱感	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響
本剤の投与により、以下の検査値が低値を示す可能性がある。
・血清又は尿中ステロイドホルモン(コルチゾール、エストロゲン、プロゲステロン等)
・血清又は尿中ゴナドトロピン(黄体形成ホルモン等)
・性ホルモン結合グロブリン

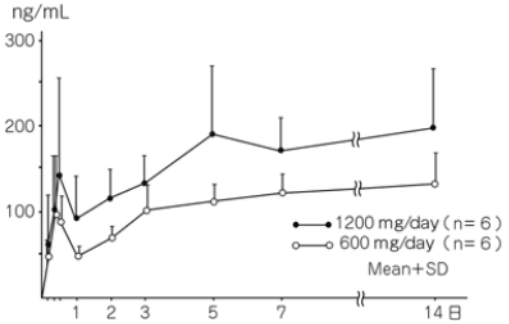
14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤有効成分を含有する筋注製剤と放射線の併用により、放射線肺炎等が認められたとの報告がある。
15.1.2 経口製剤での臨床試験成績はないが、外国において、本剤有効成分を含有する筋注製剤の長期投与で骨密度の減少が認められたとの報告がある。
15.2 非臨床試験に基づく情報
イヌに投与すると乳房に小結節が生じ、そのうちいくつかは悪性であったとの報告及びサルに投与すると子宮内膜癌を生じたとの報告がある。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
外国人健康成人男性にメドロキシプロゲステロン酢酸エステル(MPA)400mg(50mg錠×8)を単回経口投与したときの血清中濃度(19名の平均値)は以下のとおりである。投与後6時間でC_{max}は61ng/mLに達し、$AUC_{0\text{-}144}$は4.13μg・h/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$は4.90μg・h/mLであった[1)]。



16.1.2 反復投与
乳癌患者各6例にMPA 600mg(200mg錠を1日3回)及び1200mg(200mg錠×2を1日3回)を14日間反復経口投与したときの血漿中濃度の推移は以下のとおりである[2]。

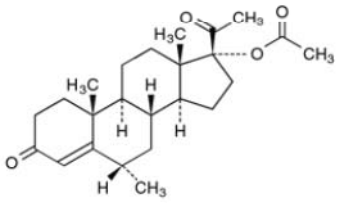


16.3 分布
16.3.1 血漿蛋白結合率
^{14}C-MPAのヒト(健康成人女性)血漿蛋白結合率は93.3%(120ng/mL)であった[3](*in vitro*)。
16.3.2 体組織への分布
雌性ラットに^{14}C-MPA 70mg/kgを単回投与したとき、回腸、肝臓、白色脂肪、褐色脂肪、乳腺、胃及び副腎に高い放射能が認められた[3]。
16.3.3 胎児への移行
妊娠ラットに^{14}C-MPA 70mg/kgを単回投与したとき、胎児への移行が認められ、胎児の肝、腎及び心臓の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度とほぼ同程度であった[3]。[9.5参照]
16.3.4 乳汁への移行
授乳期のラットに^{14}C-MPA 70mg/kgを単回投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の3~8倍高かった[3]。[9.6参照]
16.5 排泄
乳癌患者12例にMPA 1200mg(200mg錠×2を1日3回)を反復経口投与したとき、尿中への17-O-hydroxycorticosteroids排泄量は正常域の上限をはるかに上回る増加を示し、17-ketosteroidsの排泄量も同様であった。これは本剤の代謝産物が尿中に排泄された結果と考えられた[4]。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈乳癌〉
17.1.1 国内臨床試験(二重盲検試験)
再発又は根治手術不能の女性乳癌患者57例に対し、本剤1日1200mgを3回に分けて12週間投与した。進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準に基づき効果を判定した結果、有効率は40.4%であり、内訳は完全寛解(CR)8.5%(4/47例)、部分寛解(PR)31.9%(15/47例)であった[5]。
副作用発現頻度は、32.1%(17/53例)であった。主な副作用は、満月様顔貌15.1%(8/53例)、動悸7.5%(4/53例)、嗄声5.7%(3/53例)であった。
17.1.2 国内臨床試験(用量検討試験(一般臨床試験))
進行・再発の女性乳癌患者110例に対し、本剤1日600、800、1000、1200、1600、1800又は2400mgを2~4回に分けて4週間以上投与した。進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準に基づき効果を判定した結果、有効率は29.1%であり、内訳はCR 3.6%(4/110例)、PR 25.5%(28/110例)であった。試験中に投与量を変更した6例を除く投与量別の有効率は、600~1000mg群が14.3%(6/42例)、1200mg群が38.2%(21/55例)、1600~2400mg群が28.6%(2/7例)であった[6]。
副作用発現頻度は31.8%(35/110例)であった。なお、試験中に投与量を変更した6例を除く投与量別の副作用発現頻度は、600~1000mg群が21.4%(9/42例)、1200mg群が38.2%(21/55例)、1600~2400mg群が28.6%(2/7例)であった。主な副作用は、満月様顔貌、性器出血、耐糖能異常、発疹、口渇、そう痒、糖尿病悪化、ざ瘡であった。
17.1.3 国内臨床試験(一般臨床試験)
原発進行・再発の女性乳癌患者42例に対し、本剤1日1200mgを3回に分けて12週間投与した。進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準に基づき効果を判定した結果、有効率は36.1%であり、内訳はCR 13.9%(5/36例)、PR 22.2%(8/36例)であった[7]。
副作用発現頻度は19.0%(8/42例)であった。主な副作用は満月様顔貌であった。
〈子宮体癌〉
17.1.4 国内臨床試験(一般臨床試験)
子宮内膜癌患者88例に対し、本剤1日200、400、600又は800mgを2~3回に分けて12週間以上投与した。子宮頸がん及び体がん化学療法直接効果判定基準に基づき効果を判定した結果、有効率は23.6%であり、内訳はCR 9.1%(5/55例)、PR 14.5%(8/55例)であった。試験中に投与量を変更した5例を除く投与量別の有効率は、400mg群が36.8%(7/19例)、600mg群が15.4%(4/26例)、800mg群が20.0%(1/5例)であった[注),8]。
副作用発現頻度は13.3%(8/60例)であった。なお、試験中に投与量を変更した5例を除く投与量別の副作用発現頻度は、400mg群が4.5%(1/22例)、600mg群が11.5%(3/26例)、800mg群が40.0%(2/5例)であった。主な副作用は満月様顔貌であった。
注)1日投与量200mgの症例は、全例試験中に投与量を変更した。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
DNA合成抑制作用、下垂体・副腎・性腺系への抑制作用及び抗エストロゲン作用などにより抗腫瘍効果を発現すると考えられている[4,9-13]。
18.2 抗腫瘍作用
〈乳癌〉
18.2.1 DMBA誘発ラット乳癌に対し、MPA 24、60、120mg/kg経口投与により用量依存的な抗腫瘍作用が認められた[14]。
ヒト乳癌培養細胞MCF-7及びそのTamoxifen耐性株R-27を用いてコロニー形成能に及ぼす効果を検討した結果、両株ともE$_2$(エストラジオール)の存在に関係なく10^{-8}~10^{-5}mol/Lで濃度依存的な細胞増殖抑制作用を示した[15]。
また、ヒト乳癌細胞ZR-75-1に対する効果を細胞数計測により検討した結果、E$_2$の存在に関係なく、10^{-10}及び10^{-5}mol/Lで濃度依存的な細胞増殖抑制作用を示し、その作用はE$_2$存在下よりE$_2$非存在下で強かった[9]。
〈子宮内膜癌〉
18.2.2 ヌードマウスに移植したヒト子宮内膜腺癌細胞AD-30に対する効果を0.1、10、100mg/kg/日の経口投与により検討した結果、各投与群で腫瘍倍加時間の有意な延長が認められ、組織学的には細胞の萎縮崩壊とともに、腺腔内への体液成分の貯留が認められた[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般名
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
(Medroxyprogesterone Acetate)
化学名
6α-Methyl-3,20-dioxopregn-4-en-17-yl acetate
分子式
$C_{24}H_{34}O_4$
分子量
386.52
化学構造式



性状
白色の結晶性の粉末で、においはない。
溶解性
アセトンにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
融点
204~209℃

22. 包装
[PTP]100錠(10錠×10)

23. 主要文献
1) Antal EJ, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1983; 21: 257-259
2) 社内資料: 連続投与時における血漿中濃度推移
3) 江角凱夫ほか: 薬理と治療. 1985; 13: 1951-1978
4) 泉雄勝ほか: 癌の臨床. 1983; 29: 207-211
5) 吉田穣ほか: 臨床評価. 1985; 13, 381-418
6) 冨永健ほか: 癌と化学療法. 1982; 9: 1994-2004
7) 吉田穣ほか: 癌と化学療法. 1985; 12, 516-523
8) 栗原操寿ほか: 産婦人科の実際. 1985; 34: 517-536
9) 高谷治ほか: 基礎と臨床. 1984; 18: 6162-6168
10) 松井義明ほか: 日本産科婦人科学会雑誌. 1985; 37: 1177-1184
11) Di Marco A.Role of Medroxyprogesterone in Endocrine-Related Tumors. Progress in Cancer Research and Therapy. Vol 15. New York: Raven Press; 1980. p1-20
12) 善積昇ほか: 日内分泌会誌. 1985; 61: 220-227
13) 西谷巌ほか: 日本産科婦人科学会雑誌. 1985; 37: 1161-1168
14) 冨永健ほか: 薬理と治療. 1984; 12: 3933-3939
15) 野村雍夫ほか: 癌と化学療法. 1985; 12: 844-850

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9：00～17：30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

	カプセル 4mg	カプセル 10mg
承認番号	22700AMX00640000	22700AMX00641000
販売開始	2015年5月	2015年5月

抗悪性腫瘍剤
レンバチニブメシル酸塩製剤

劇薬，処方箋医薬品[注)]

レンビマ®カプセル4mg
レンビマ®カプセル10mg
Lenvima®capsules

（案）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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	レンビマカプセル 4mg	レンビマカプセル 10mg
有効成分	1カプセル中 レンバチニブメシル酸塩 4.90mg（レンバチニブとして4mg）	1カプセル中 レンバチニブメシル酸塩 12.25mg（レンバチニブとして10mg）
添加剤	結晶セルロース，タルク，沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，D-マンニトール，ラウリル硫酸ナトリウム	結晶セルロース，タルク，沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，D-マンニトール，ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	レンビマカプセル 4mg	レンビマカプセル 10mg
剤形	硬カプセル	硬カプセル
識別コード	ЄLENV 4mg	ЄLENV 10mg
外形		
全長（mm）	14.3	14.3
質量（mg）	137	137
号数	4	4
色	カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：黄赤色不透明 内容物 白色の顆粒	カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：黄色不透明 内容物 白色の顆粒

4. 効能又は効果

〈レンビマカプセル 4mg〉

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，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

〈レンビマカプセル 10mg〉

根治切除不能な甲状腺癌，切除不能な胸腺癌，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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

5.1 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.1，17.1.2参照］

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.3 局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波焼灼療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法，放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.3参照］

〈切除不能な胸腺癌〉

5.5 本剤の術前補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.6「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.4参照］

〈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〉

5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.8 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.9 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.5参照］

6. 用法及び用量

	効能又は効果	用法及び用量
レンビマカプセル4mg レンビマカプセル10mg	根治切除不能な甲状腺癌 切除不能な胸腺癌	通常，成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。
	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	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20mgを経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。
レンビマカプセル4mg	切除不能な肝細胞癌	通常，成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重60kg以上の場合は12mg，体重60kg未満の場合は8mgを1日1回，経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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〉

7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な甲状腺癌，切除不能な胸腺癌〉

7.2 副作用があらわれた場合は，症状，重症度等に応じて以下の基準を考慮して，本剤を減量，休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には，1日1回20mg，14mg，10mg，8mg又は4mgに減量すること。

減量，休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧［8.1，9.1.1，11.1.1参照］	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し，降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず，収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し，降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合，1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	忍容性がないGrade 2又はGrade 3の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢に対しては休薬の前に適切な処置を行い，コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤の投与を再開する場合，1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は，Grade 3の副作用と同じ処置とする）	本剤の投与を中止する。

*：GradeはCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0に準じる。

〈切除不能な肝細胞癌〉

7.3 臨床試験において，中等度（Child-Pughスコア7～8）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は1日1回8mgであることが確認されている。［9.3.2参照］

7.4 副作用があらわれた場合は，症状，重症度等に応じて以下の基準を考慮して，本剤を減量，休薬又は中止すること。

減量段階基準

開始用量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
12mgを1日1回投与	8mgを1日1回投与	4mgを1日1回投与	4mgを隔日投与
8mgを1日1回投与	4mgを1日1回投与	4mgを隔日投与	投与を中止する

減量，休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧 ［ 8.1，9.1.1，11.1.1 参照］	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg 以上のとき	本剤の投与を継続し，降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず，収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg 以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し，降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合，1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
血液毒性及び蛋白尿 ［8.2，8.3，11.1.7，11.1.13参照］	Grade 3の副作用が発現した場合（臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く）	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合，初回の副作用発現時は減量せず，2回目以降の副作用発現時は1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合，1段階減量する。
上記以外の副作用	忍容性がない Grade 2の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態若しくは Grade 1 以下に回復するまで休薬する，又は本剤の投与量を1段階減量して投与を継続する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量の前に適切な処置を行い，コントロールできない場合に本剤を休薬又は減量すること）。 本剤の投与を再開する場合，1段階減量する。
	Grade 3の副作用が発現した場合（臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く）	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬の前に適切な処置を行い，コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤の投与を再開する場合，1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は，Grade 3の副作用と同じ処置とする）	本剤の投与を中止する。

*：Grade は CTCAE version 4.0 に準じる。

〈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〉

7.5 副作用があらわれた場合は，症状，重症度等に応じて以下の基準を考慮して，本剤を減量，休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には，1日1回14mg，10mg，8mg 又は 4mg に減量すること。

減量，休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧 ［ 8.1，9.1.1，11.1.1 参照］	収縮期血圧 140mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上のとき	本剤の投与を継続し，降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず，収縮期血圧 160mmHg 以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧 150mmHg 以下及び拡張期血圧 95mmHg 以下になるまで本剤を休薬し，降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合，1 段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。

副作用	程度*	処置
上記以外の副作用	忍容性がないGrade 2又はGrade 3の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は忍容性のあるGrade 2以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量の前に適切な処置を行い，コントロールできない場合に本剤を休薬又は減量すること）。 本剤の投与を再開する場合，1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は，Grade 3の副作用と同じ処置とする）	本剤の投与を中止する。

*：GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 血圧の上昇が認められることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行うこと。［7.2，7.4，9.1.1，11.1.1参照］

8.2 蛋白尿があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。［7.4，11.1.7参照］

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので，定期的に血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。［7.4，11.1.13参照］

8.4 肝障害があらわれることがあるので，本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査，血中アンモニア値の測定を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］

8.5 心機能不全があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に心エコー，十二誘導心電図検査等の心機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。［11.1.10参照］

8.6 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，外科的処置が予定されている場合には，外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は，患者の状態に応じて判断すること。［9.1.4，11.1.15参照］

8.7 疲労，無力症，めまい，筋痙縮等があらわれることがあるので，自動車の運転等，危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

8.8 定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。［11.1.14参照］

8.9 甲状腺機能低下があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。［11.1.17参照］

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

8.10 本剤投与前には頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤を十分確認するとともに，本剤の投与期間中は患者の状態の観察や瘻孔形成の有無の確認を十分に行うこと。［9.1.5，11.1.2参照］

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 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。［7.2，7.4，8.1，11.1.1参照］

9.1.2 脳転移のある患者

転移部位からの出血があらわれるおそれがある。［11.1.2参照］

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。［11.1.3，11.1.4参照］

9.1.4 外科的処置後，創傷が治癒していない患者

創傷治癒遅延があらわれることがある。［8.6，11.1.15参照］

9.1.5 頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者

腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出，頸動脈出血，腫瘍出血があらわれることがある。なお，甲状腺未分化癌患者では，頸動脈・静脈への腫瘍浸潤例が多いので，特に注意すること。［8.10，11.1.2参照］

9.1.6 肺転移を有する患者

気胸が発現するおそれがある。［11.1.8参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。なお，重度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］

9.3.2 中等度の肝機能障害のある肝細胞癌患者

減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること。なお，中等度（Child-Pugh スコア 9）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する臨床試験は実施していない。［7.3参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては，本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5，15.2.1参照］

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。外国臨床試験において，本剤の投与終了後に妊娠が判明し，自然流産となったことが報告されている。ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が報告され

ている。なお，ラットでは臨床曝露量以下で認められた。［2.2，9.4 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。

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。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において，切歯の異形成及び骨の短小など成長を阻害する影響が認められ，成熟ラットに比較し，致死量での死亡がより早期にみられた。［15.2.2 参照］

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白（P-gp）及びCYP3Aの基質となる。［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
P-gp阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール リファンピシン アミオダロン クラリスロマイシン シクロスポリン キニジン ベラパミル等 ［16.7.1 参照］	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤が消化管の P-gp 活性を阻害することによる。
CYP3A／P-gp誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 ［16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gp等を誘導することによる。

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 高血圧

高血圧（58.1%），高血圧クリーゼ（0.1%）等があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与を行うなど適切な処置を行うこと。重症，持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には，減量，休薬又は投与を中止すること。また，高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。［7.2，7.4，8.1，9.1.1 参照］

11.1.2 出血（15.8%）

鼻出血，血尿，喀血，肺出血，消化管出血，脳出血，腫瘍出血等の出血があらわれることがある。また，甲状腺癌患者において，腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出，頸動脈出血，腫瘍出血があらわれることがある。頸動脈露出部位や皮膚瘻形成部位より大量出血した例が認められており，気管瘻や食道瘻を形成している場合には，喀血や吐血のおそれがある。重篤な出血があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。［8.10，9.1.2，9.1.5 参照］

11.1.3 動脈血栓塞栓症（1.5%）

心筋梗塞，脳血管発作，脾臓梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。［9.1.3 参照］

11.1.4 静脈血栓塞栓症（2.9%）

肺塞栓症，深部静脈血栓症，網膜静脈血栓症，門脈血栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。［9.1.3 参照］

11.1.5 肝障害

AST，ALT 等の上昇を伴う肝障害（20.1%），アルブミン低下（4.4%），肝性脳症（1.5%），肝不全（0.6%）等があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.6 急性胆嚢炎（0.7%）

無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎があらわれることがあり，胆嚢穿孔に至った例も報告されている。

11.1.7 腎障害

蛋白尿（30.0%），腎機能障害（1.9%），腎不全（0.6%），ネフローゼ症候群（0.2%）等があらわれることがある。［7.4，8.2 参照］

11.1.8 消化管穿孔，瘻孔形成，気胸

腸管穿孔（0.6%），痔瘻（0.2%），腸膀胱瘻（0.1%），気胸（0.2%）等があらわれることがある。［9.1.6 参照］

11.1.9 可逆性後白質脳症症候群（0.2%）

痙攣，頭痛，錯乱，視覚障害，皮質盲等が認められた場合には投与を中止し，血圧のコントロールを含め，適切な処置を行うこと。

11.1.10 心障害

心電図 QT 延長（4.3%），駆出率減少（1.1%），心房細動・粗動（0.4%），心不全（0.4%）等があらわれることがある。［8.5 参照］

11.1.11 手足症候群（29.3%）

11.1.12 感染症

気道感染（1.3%），肺炎（1.4%），敗血症（0.4%）等があらわれることがある。

11.1.13 骨髄抑制

血小板減少（19.5%），白血球減少（9.0%），好中球減少（9.4%），リンパ球減少（4.5%），貧血（7.6%）等があらわれることがある。感染症，出血傾向等の発現に留意すること。［7.4，8.3 参照］

11.1.14 低カルシウム血症（3.0%）
副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，血清カルシウム濃度を確認し，カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.8 参照］

11.1.15 創傷治癒遅延
治癒不良（0.3%），創離開（0.2%）があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。［8.6, 9.1.4 参照］

11.1.16 間質性肺疾患（0.7%）

11.1.17 甲状腺機能低下（33.3%）［8.9 参照］

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満	5%未満
消化器	下痢（42.4%）	悪心，口内炎，嘔吐，腹痛	口腔咽頭痛，口腔内乾燥，便秘，消化不良	嚥下障害，血中リパーゼの上昇，舌痛，血中アミラーゼの上昇，膵炎
全身症状	疲労	無力症	浮腫，発熱，疼痛	創傷
精神神経系		発声障害，頭痛	味覚異常，めまい	睡眠障害
代謝	食欲減退（37.5%）			脱水，血中コレステロールの上昇，血中カリウムの低下
筋骨格系		関節痛，筋肉痛		背部痛，筋痙縮，四肢痛
呼吸器				咳嗽
皮膚		発疹	脱毛症，皮膚病変，皮膚乾燥，皮膚炎，瘙痒症	
その他		体重減少		CRP の上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は湿気に不安定なため，服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 反復投与毒性試験（ラット，イヌ及びサル）の病理組織学的検査において，精巣（精上皮細胞の減少）及び卵巣（卵胞閉鎖）の変化が認められており，生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。［9.4 参照］

15.2.2 反復投与毒性試験において，ラット及びサル（成長板が残存する場合）に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。［9.7 参照］

15.2.3 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，副腎の出血（イヌ）及び副腎皮質壊死（ラット）が認められた。

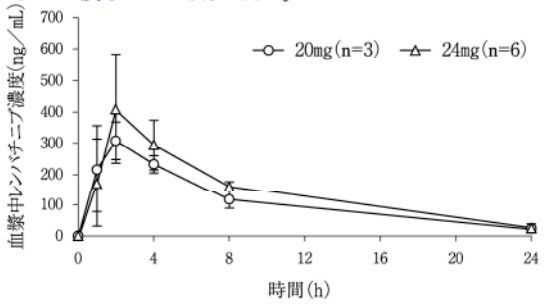
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

（1）固形がん患者

日本人固形がん患者 9 例に本剤 20mg 注）又は 24mg 注）を 1 日 1 回経口投与したときの，初回投与時の血漿中レンバチニブ濃度推移を以下の図に示した。初回投与時及び 1 日 1 回反復投与した 15 日目の薬物動態パラメータを表に示した。レンバチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ には用量比例性が認められた。反復投与 15 日後の薬物動態は，初回投与の結果から推測可能であり，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ の累積係数の平均値は，20mg 投与群で 1.27 及び 1.44，24mg 投与群で 1.42 及び 1.32 であった [1]。



日本人固形がん患者に本剤を経口投与したときの血漿中レンバチニブ濃度（1 日目）　（平均値±標準偏差）

日本人固形がん患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中レンバチニブの薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng／mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng・h／mL)	t_{max}^{c} (h)
20mg／日注）	1 日目 (n=3)	309±60.1	2500±647	2 (2-2)
	15 日目 (n=3)	415±267	3690±1790	2 (2-2)
24mg／日注）	1 日目 (n=6)	418±167	3150±352[a]	2 (2-4)
	15 日目 (n=6)	518±209	4140±1350[b]	2 (2-4)

平均値±標準偏差
a：n=4，b：n=5，c：中央値（最小値-最大値）

注）本剤の承認された用法及び用量は，「根治切除不能な甲状腺癌」，「切除不能な胸腺癌」は 24mg／日，「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」はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において 20mg／

日，「切除不能な肝細胞癌」は体重 60kg 以上の場合は 12mg／日，体重 60kg 未満の場合は 8mg／日である。

（2）肝細胞癌患者

国際共同第Ⅲ相試験において，日本人及び外国人肝細胞癌患者に開始用量として本剤 8mg（体重 60kg 未満）又は 12mg（体重 60kg 以上）を 1 日 1 回反復経口投与したときのレンバチニブの血漿中トラフ濃度を開始用量ごとに表に示した。開始用量 8mg とした場合と 12mg とした場合との間でレンバチニブの血漿中トラフ濃度に明確な差異は認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験におけるレンバチニブの血漿中トラフ濃度

測定時点	開始用量			
	8mg		12mg	
	N	C_{trough}（ng/mL）	N	C_{trough}（ng/mL）
第 1 サイクル第 15 日目	136	37.70±25.58	299	40.83±34.97
第 2 サイクル第 1 日目	128	36.80±33.01	275	37.30±28.19
第 3 サイクル第 1 日目	62	32.46±33.83	139	40.95±40.39
第 4 サイクル第 1 日目	65	29.74±28.01	136	38.25±36.82
第 5 サイクル第 1 日目	65	36.07±40.59	129	34.02±27.09
第 6 サイクル第 1 日目	59	38.73±50.49	128	32.94±25.89

平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人 16 例に本剤 10mg 注) をクロスオーバー法により，空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与した。空腹時と比較して，食後投与の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の臨床的に意味のある変化は認められなかった[2]。

注）本剤の承認された用法及び用量は，「根治切除不能な甲状腺癌」，「切除不能な胸腺癌」は 24mg／日，「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」はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において 20mg／日，「切除不能な肝細胞癌」は体重 60kg 以上の場合は 12mg／日，体重 60kg 未満の場合は 8mg／日である。

16.3 分布

レンバチニブの蛋白結合率は 97.9～98.6%（*in vitro* 試験），96.6～98.2%（日本人固形がん患者）であった。主な結合蛋白はアルブミンであった[3),4)]。

16.4 代謝

本剤は主にアルデヒドオキシダーゼ，CYP3A により代謝され，グルタチオンが非酵素的に結合する[5)]（*in vitro* 試験）。

外国人固形がん患者 6 例に ^{14}C 標識-レンバチニブ 24mg を単回経口投与した結果，血漿中の放射能の大部分は未変化体であった[6)]。［10. 参照］

16.5 排泄

外国人固形がん患者 6 例に ^{14}C 標識-レンバチニブ 24mg を単回経口投与したとき，投与 10 日後までに投与した総放射能の 25%が尿中に，64%が糞中に回収された。また，尿及び糞中に排泄された未変化体は投与量のそれぞれ 0.38%及び 2.5%であった。未変化体の血漿中消失半減期は，約 35.4 時間であった[6)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

レンバチニブ 24mg を外国人の腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス［CL_{cr}］：≥90mL／min，n＝8），軽度（CL_{cr}：60～89mL／min），中等度（CL_{cr}：30～59mL／min）及び重度（CL_{cr}：15～29mL／min）の腎機能障害を有する被験者（各 6 例）に単回投与した。

軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者における C_{max} は健康被験者のそれぞれ 1.0，0.61 及び 0.87 倍であり，$AUC_{(0\text{-}inf)}$ は，健康被験者のそれぞれ 1.0，0.90 及び 1.2 倍であった[7)]。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤 10mg を外国人の肝機能が正常な被験者（n＝8），軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者（各 6 例）に単回投与した。また，本剤 5mg を外国人の重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者（6 例）に単回投与した。

軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における投与量補正した C_{max} は健康被験者のそれぞれ 0.97，0.79 及び 1.1 倍であり，投与量補正した $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は健康被験者のそれぞれ 1.2，1.1 及び 1.8 倍であった[8)]。

［9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

外国人健康成人 16 例に，レンバチニブをケトコナゾールと併用投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は，レンバチニブをプラセボと併用した場合と比べてそれぞれ 19%及び 15%上昇した[9)]。［10.2 参照］

16.7.2 リファンピシン

外国人健康成人 15 例に，レンバチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は，レンバチニブを単独投与した場合と比べてそれぞれ 33%及び 31%上昇した。リファンピシンの反復投与後に，レンバチニブをリファンピシンと同時併用投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は，レンバチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した場合と比べてそれぞれ 24%及び 37%減少した[10)]。［10.2 参照］

16.7.3 その他

レンバチニブは，乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となること，及び UGT1A1 を阻害すること（IC_{50} 値：10.6 μmol／L）が示されている[5),11)]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

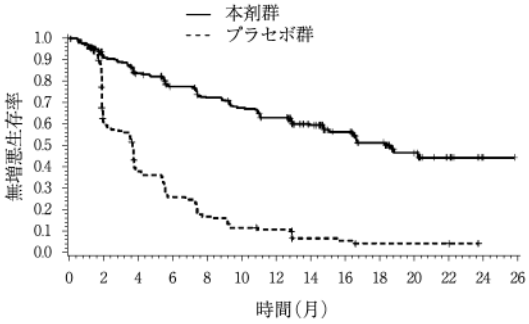
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性（ヨウ素の取込みが認められない，放射性ヨウ素治療後 12 ヵ月以内に病勢の進行が認められた，又は累積線量が 600mCi［22GBq］を超える放射性ヨウ素治療を受けている）の分化型甲状腺癌患者（乳頭癌，濾胞癌，Hürthle 細胞癌，及び低分化癌）392 例（本剤群 261 例［日本人患者 30 例］，プラセボ群 131 例［日本人患者 10 例］）において，プラセボを比較対照として本剤 24mg を 1 日 1 回投与した場合の有効性と安全性を評価した。

なお，心不全の既往，心血管系疾患の既往，不整脈，出血性疾患，血栓性疾患又は活動性の喀血がある患者，抗凝固剤を投与されている患者，3 週間以内に大手術を受けた患者，及び QTc 間隔が 480ms 超の患者は除外された。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の中央値は本剤投与群で 18.3 ヵ月，プラセボ群で 3.6 ヵ月であり，本剤はプラセボ群に対して PFS を有意に延長した（P＜0.0001；層別 Log Rank 検定，ハザード比：0.21，99％信頼区間：0.14，0.31）[12]。

無作為化期において，本剤が投与された 261 例（日本人 30 例を含む）中 254 例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，高血圧 177 例（67.8%），下痢 159 例（60.9%），食欲減退 135 例（51.7%），体重減少 123 例（47.1%），悪心 107 例（41.0%），疲労 104 例（39.8%），口内炎 96 例（36.8%），蛋白尿 85 例（32.6%），手掌・足底発赤知覚不全症候群 83 例（31.8%）等であった。［5.2 参照］

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



at risk数

本剤群：	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
プラセボ群：	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

甲状腺癌（放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌［ヨウ素の取込みが認められない，放射性ヨウ素治療後 12 ヵ月以内に病勢の進行が認められた，又は累積線量が 600mCi［22GBq］を超える放射性ヨウ素治療を受けている］，切除不能の甲状腺髄様癌及び切除不能の甲状腺未分化癌）43 例に対し，本剤 24mg を 1 日 1 回投与した場合の安全性と有効性を評価した。主要評価項目を安全性とし，副次評価項目として有効性を評価した。有効性解析対象例はそれぞれ 23 例，8 例及び 11 例であった[13]。

43 例中全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は，高血圧 37 例（86.0%），手掌・足底発赤知覚不全症候群 34 例（79.1%），食欲減退 33 例（76.7%），疲労 31 例（72.1%），蛋白尿 25 例（58.1%），口内炎 24 例（55.8%）及び下痢 22 例（51.2%）であった。［5.2 参照］

n（%）	分化型甲状腺癌（N=23）	甲状腺髄様癌（N=8）	甲状腺未分化癌（N=11）
完全奏効（CR）	0	0	0
部分奏効（PR）	16（69.6）	1（12.5）	3（27.3）
安定（SD）	7（30.4）	7（87.5）	7（63.6）
病勢進行（PD）	0	0	1（9.1）

〈切除不能な肝細胞癌〉

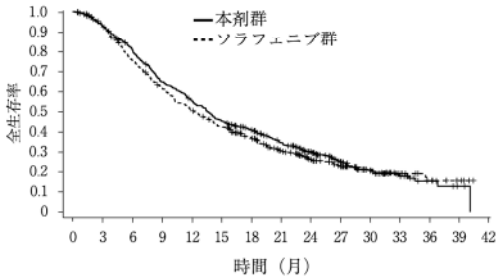
17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者 954 例（本剤群 478 例［日本人患者 81 例］，ソラフェニブ群 476 例［日本人患者 87 例］）において，ソラフェニブを比較対照として本剤の有効性と安全性を評価した。本剤群では体重 60kg 以上の患者には本剤 12mg を 1 日 1 回，体重 60kg 未満の患者には本剤 8mg を 1 日 1 回投与した。

なお，局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波焼灼療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法，放射線療法等）の適応となる患者は除外された。主要評価項目である全生存期間（OS）において，ハザード比（95%信頼区間）は 0.92（0.79，1.06）であり，95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンの 1.08 を下回ったことから，本剤群のソラフェニブ群に対する非劣性が統計学的に検証された（OS の中央値：本剤群 13.6 ヵ月，ソラフェニブ群 12.3 ヵ月）[14]。

本剤が投与された 476 例（日本人 81 例を含む）中 447 例（93.9%）に副作用が認められた。主な副作用は，高血圧 189 例（39.7%），下痢 143 例（30.0%），手掌・足底発赤知覚不全症候群 126 例（26.5%），食欲減退 122 例（25.6%），蛋白尿 114 例（23.9%），疲労 111 例（23.3%），発声障害 104 例（21.8%）等であった。［5.4 参照］

全生存期間のKaplan-Meier曲線



at risk数

本剤群：	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
ソラフェニブ群：	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

〈切除不能な胸腺癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法歴を有する切除不能な胸腺癌患者[注)] 42 例に対し，本剤 24mg を 1 日 1 回投与した場合の安全性と有効性を評価した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 38.1%（90%信頼区間：25.6, 52.0）であった。[15)] また安全性評価対象 42 例中全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は，高血圧 37 例（88.1%），蛋白尿 30 例（71.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群 29 例（69.0%），甲状腺機能低下症 27 例（64.3%），血小板数減少 22 例（52.4%）及び下痢 21 例（50.0%）であった。[5.6 参照]

注）正岡-古賀分類Ⅲa～Ⅳb 又は術後再発の患者が臨床試験に組入れられた。

n（%）	切除不能な胸腺癌 (N=42)
完全奏効（CR）	0
部分奏効（PR）	16（38.1）
安定（SD）	24（57.1）
病勢進行（PD）	2（4.8）

〈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〉

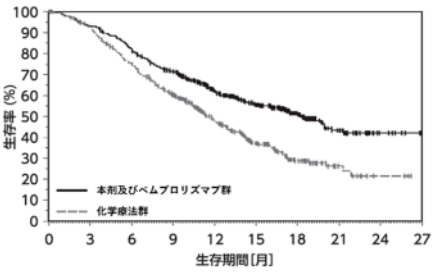
17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者 827 例（日本人 104 例を含む）を対象に，本剤 20mg1 日 1 回投与とペムブロリズマブ 200mg 3 週間間隔投与の併用療法の有効性及び安全性が，化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）[注)] を対照として検討された。化学療法は担当医師が患者ごとに選択した。なお，画像評価で疾患進行が認められた場合に，疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では，次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ，OS の中央値は本剤とペムブロリズマブの併用群では 18.3 ヵ月，化学療法群では 11.4 ヵ月（P＜0.0001；層別 Log Rank 検定，ハザード比：0.62，95%信頼区間：0.51，0.75），PFS の中央値は本剤とペムブロリズマブの併用群では 7.2 ヵ月，化学療法群では 3.8 ヵ月（P＜0.0001；層別 Log Rank 検定，ハザード比：0.56，95%信頼区間：0.47，0.66）であり，本剤とペムブロリズマブの併用群は化学療法と比較して OS 及び PFS を有意に延長した[16)]。また，無作為化前に選択された化学療法群の薬剤（①ドキソルビシン（605 例）又は②パクリタキセル（222 例））別の部分集団解析を事後的に実施した結果，化学療法群に対する本剤とペムブロリズマブの併用群の PFS のハザード比［95%信頼区間］は，それぞれ①0.47［0.39，0.58］及び②0.85［0.61，1.20］であった。また，OS のハザード比［95%信頼区間］は，それぞれ①0.49［0.39，0.61］及び②1.40［0.93，2.12］であった（2020 年 10 月 26 日カットオフ）。

安全性解析対象例 406 例中 395 例（97.3%）（日本人 52 例中 51 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用は，高血圧 249 例（61.3%），甲状腺機能低下症 222 例（54.7%），下痢 171 例（42.1%），悪心 158 例（38.9%），食欲減退 151 例（37.2%），疲労 113 例（27.8%），蛋白尿 105 例（25.9%），嘔吐 98 例（24.1%），体重減少 91 例（22.4%），関節痛 87 例（21.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群 84 例（20.7%）であった（2021 年 2 月 8 日カットオフ）。[5.9 参照]

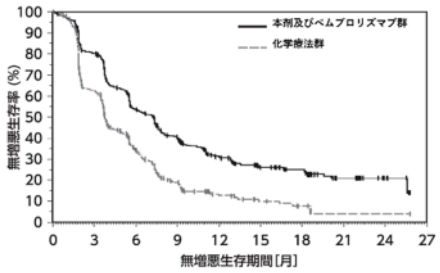
注）ドキソルビシン塩酸塩 60mg/m^2 を 3 週間隔投与，又はパクリタキセル 80mg/m^2 を各コース（1 コース 28 日間）の 1，8，15 日目に投与した。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



at risk数										
本剤及びペムブロリズマブ群	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
化学療法群	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



at risk数										
本剤及びペムブロリズマブ群	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
化学療法群	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レンバチニブは，腫瘍血管新生及び腫瘍増殖等に関与する，血管内皮増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR1-3），線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR1-4），血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α，幹細胞因子受容体（KIT），Rearranged During Transfection がん原遺伝子（RET）等の受容体チロシンキナーゼを阻害した。また，レンバチニブは，VEGF 及び FGF によって誘導される血管内皮細胞の血管様管腔構造の形成を阻害した[17)，18)]。

18.2 抗腫瘍効果

レンバチニブは，ヒト甲状腺乳頭癌由来細胞株（K1），ヒト甲状腺濾胞癌由来細胞株（RO82-W-1），ヒト甲状腺髄様癌由来細胞株（TT），ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株（8305C），ヒト甲状腺由来扁平上皮癌由来細胞株（SW579），ヒト肝細胞癌由来細胞株（Hep 3B2.1-7，LIXC-012 及び PLC/PRF/5），肝細胞癌患者由来腫瘍組織片（LI0050 及び LI0334）及びヒト胸腺癌由来細胞株（Ty-82）を移植したマウスにおいて，腫瘍増殖抑制作用を示した[19),20),21)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レンバチニブメシル酸塩（Lenvatinib Mesilate）

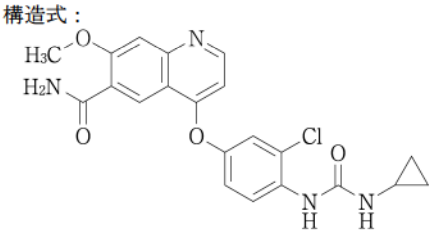
化学名：4-｛3-Chloro-4-［(cyclopropylcarbamoyl) amino］phenoxy｝-7-methoxyquinoline-6-carboxamide monomethanesulfonate

分子式：$C_{21}H_{19}ClN_4O_4 \cdot CH_4O_3S$

分子量：522.96

性　状：レンバチニブメシル酸塩は白色～うすい帯赤黄色の粉末である。
本品は水，メタノール又は N-メチルピロリドンに溶けにくく，エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



・ $H_3C\text{-}SO_3H$

融点：221～224℃（分解）

分配係数：log P＝3.30（1-オクタノール／水系）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

22. 包装

〈レンビマカプセル 4mg〉

20 カプセル［10 カプセル（PTP）×2］

〈レンビマカプセル 10mg〉

20 カプセル［10 カプセル（PTP）×2］

23. 主要文献

1) 社内資料：固形がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（国内試験）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.7.6.6）［LEN-0001］

2) Shumaker, R. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2014；52（4）：284-291［LEN-0002］

3) 社内資料：血漿蛋白結合率（*in vitro*）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.6.4.4.2）［LEN-0005］

4) Yamada, K. et al. : Clin. Cancer Res., 2011；17（8）：2528-2537［LEN-0006］

5) 社内資料：代謝（*in vitro* 及び *in vivo*）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.7.2.3.2.3）［LEN-0003］

6) 社内資料：がん患者を対象としたマスバランス試験（外国試験）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.7.2.2.2.2.1，2.7.6.9）［LEN-0004］

7) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（外国試験）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.7.2.2.2.3.2）［LEN-0009］

8) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（外国試験）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.7.2.2.2.3.1）［LEN-0008］

9) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（外国試験）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.7.2.2.2.3.3.1）［LEN-0010］

10) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（外国試験）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.7.2.2.2.3.3.2）［LEN-0011］

11) 社内資料：トランスポーター（*in vitro*）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.6.4.8.1）［LEN-0018］

12) 社内資料：^{131}I 難治性の甲状腺分化癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.7.6.17）［LEN-0012］

13) 社内資料：進行性甲状腺癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.7.6.16）［LEN-0014］

14) 社内資料：切除不能な肝細胞癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験）（2018 年 3 月 23 日承認，CTD 2.7.6.1）［LEN-0168］

15) 社内資料：NCCH1508 試験（2021 年 3 月 23 日承認，CTD 2.7.6.1）［LEN-0470］

16) 社内資料：進行子宮体癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験）（20xx 年 x 月 x 日承認，CTD 2.7.6.X.X）［LEN-xxxx］

17) 社内資料：*In vitro* 薬理試験（1）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.6.2.2.1）［LEN-0015］

18) 社内資料：*In vitro* 薬理試験（2）（2018 年 3 月 23 日承認，CTD 2.6.2.2.1）［LEN-0169］

19) 社内資料：*In vivo* 薬理試験（1）（2015 年 3 月 26 日承認，CTD 2.6.2.2.2）［LEN-0016］

20) 社内資料：*In vivo* 薬理試験（2）（2018 年 3 月 23 日承認，CTD 2.6.2.2.2）［LEN-0170］

21) 社内資料：効力を裏付ける試験（2021 年 3 月 23 日承認，CTD 2.6.2.2）［LEN-0508］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhc ホットライン
〒112-8088　東京都文京区小石川 4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

26.2 販売提携

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

1.8.2. 効能又は効果，用法及び用量とその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果とその設定根拠

【効能又は効果】

＜レンビマカプセル 4mg＞＜レンビマカプセル 10mg＞
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

【効能又は効果の設定根拠】

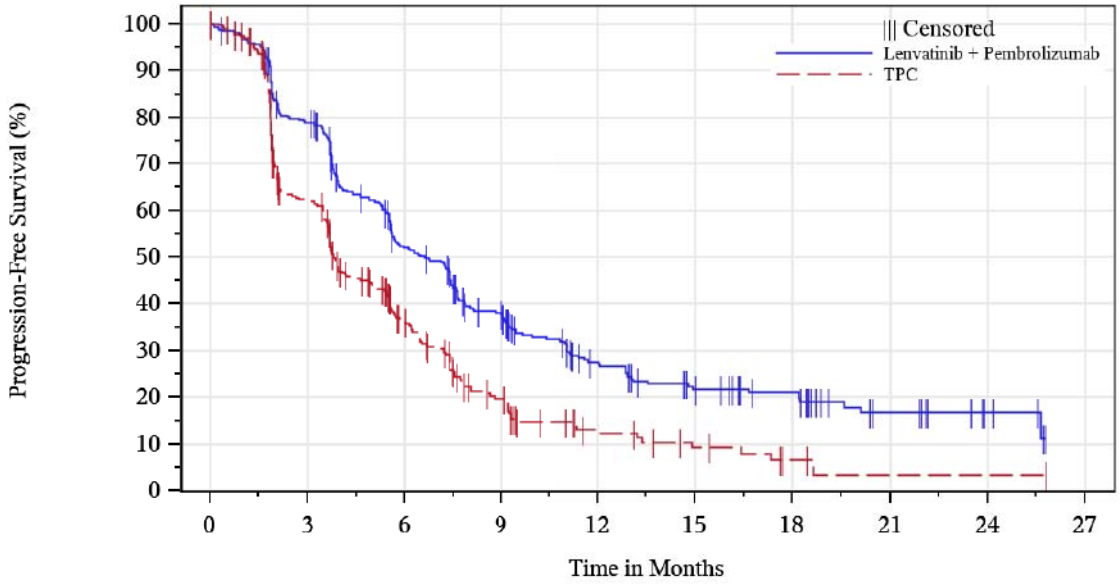
国際共同第 3 相試験（309/KN775 試験）の成績に基づき，レンバチニブの効能又は効果を上記の通り設定した。設定根拠を以下に示す。

309/KN-775 試験は，プラチナ製剤を含む全身性の化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌患者を対象に，レンバチニブ及びペムブロリズマブの併用療法と治験担当医師選択治療（TPC）の有効性及び安全性を比較する無作為化多施設共同非盲検第 3 相試験である。本試験において，主要評価項目であるミスマッチ修復機構を有する（pMMR）集団及び全集団における無増悪生存期間（PFS）（盲検下の独立した中央画像判定機関［BICR］が RECIST 1.1 に基づいて判定）及び全生存期間（OS）について，治験実施計画書で事前に規定した 1 回目の中間解析（IA1，データカットオフ日：2020 年 10 月 26 日）を行った。その結果，pMMR 集団での PFS 及び OS について，レンバチニブとペムブロリズマブの併用は，TPC と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した（PFS ハザード比 0.60［95%信頼区間：0.50, 0.72］，*P*<0.0001，OS ハザード比 0.68［95%信頼区間：0.56, 0.84］，*P*=0.0001）（図 1.8.2-1，図 1.8.2-2）。ITT 集団での PFS 及び OS について，レンバチニブとペムブロリズマブの併用は，TPC と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した（PFS ハザード比 0.56［95%信頼区間：0.47, 0.66］，*P*<0.0001，OS ハザード比 0.62［95%信頼区間：0.51, 0.75］，*P*<0.0001）（図 1.8.2-3，図 1.8.2-4）。

日本人 pMMR 集団における PFS のハザード比（95%信頼区間）は 1.04（0.63, 1.73），*P*=0.5646，OS のハザード比（95%信頼区間）は 0.74（0.41, 1.34），*P*=0.1610 であった（図 1.8.2-5，図 1.8.2-6）。日本人全集団における PFS のハザード比（95%信頼区間）は 0.81（0.50, 1.31），*P*=0.1961，OS のハザード比（95%信頼区間）は 0.59（0.33, 1.04），*P*=0.0314 であった（図 1.8.2-7，図 1.8.2-8）。日本人 pMMR 集団では投与群間に明確な差は認められなかった。しかしながら，日本人集団の例数が 104 例と限られていたことに加え，日本人 pMMR 集団で予後に影響を与え得る一部の背景因子の分布が投与群間で異なっていた。レンバチニブとペムブロリズマブの併用群において，日本人 pMMR 集団での骨転移，肝転移及び肺転移を有する患者の割合は，TPC 群に比べて高かった。組織型，骨転移，肝転移，肺転移，診断からの期間及びベースラインの腫瘍量の因子を用いて調整した結果，日本人 pMMR 集団においてもレンバチニブとペムブロリズマブの併用は TPC と比較して，臨床的に意味のある PFS の改善を示した。

以上の結果より，レンバチニブはがん化学療法後に増悪した進行・再発の子宮体癌を対象に有効性を示し，国内診療ガイドラインにおいては化学療法の対象となる子宮体癌患者は切除不能な進行・再発の患者である旨が記載されていることから，本承認事項一部変更承認申請の効

能又は効果を「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」と設定した。

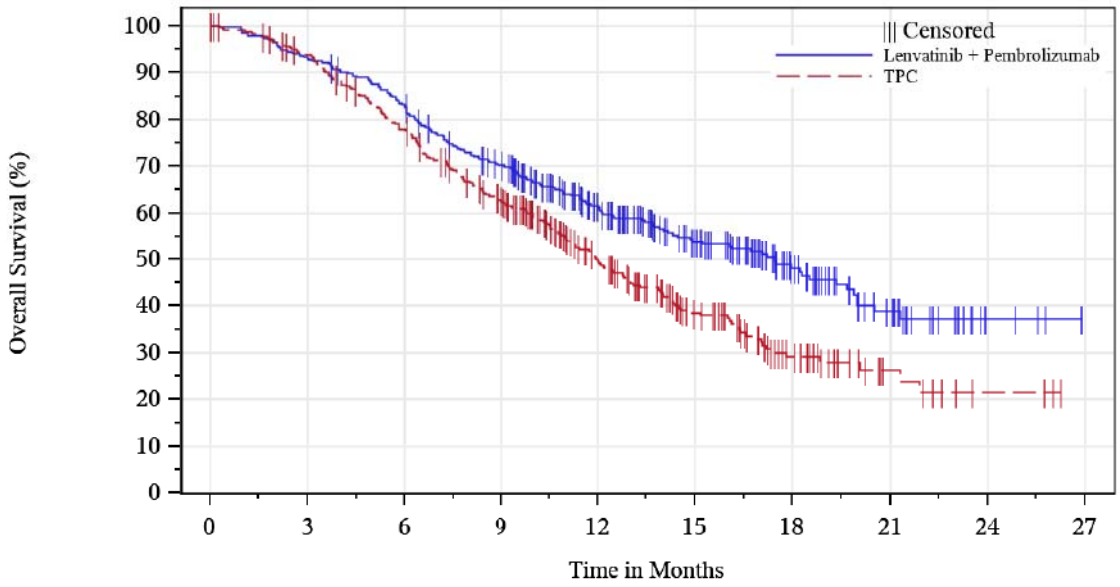


n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	346	264	165	112	60	39	30	12	5	0
TPC	351	177	83	37	15	8	3	1	1	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 1.8.2-1 BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（309/KN775 試験，pMMR，ITT 集団）

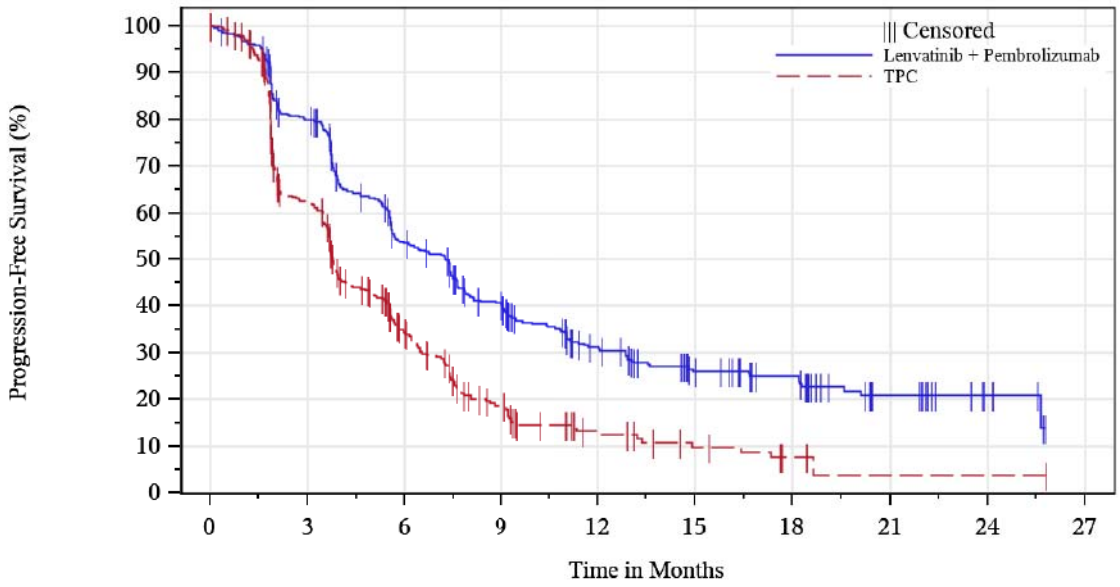


n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	346	322	285	232	160	109	62	28	5	0
TPC	351	319	262	201	120	70	33	11	3	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 1.8.2-2 OS の Kaplan-Meier 曲線
（309/KN775 試験，pMMR，ITT 集団）

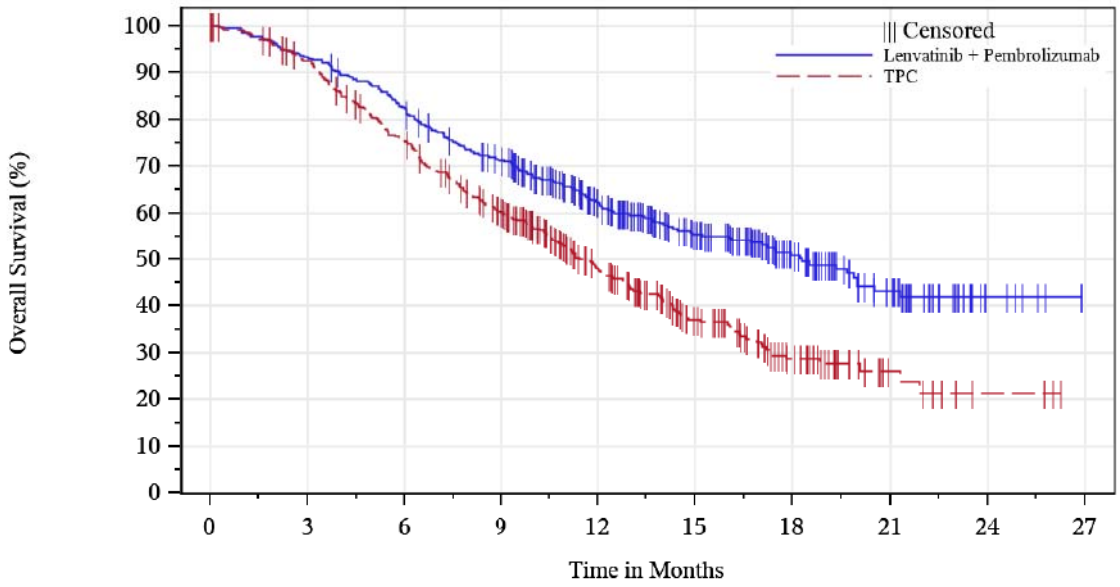


n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
TPC	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 1.8.2-3 BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（309/KN775 試験，ITT 集団）

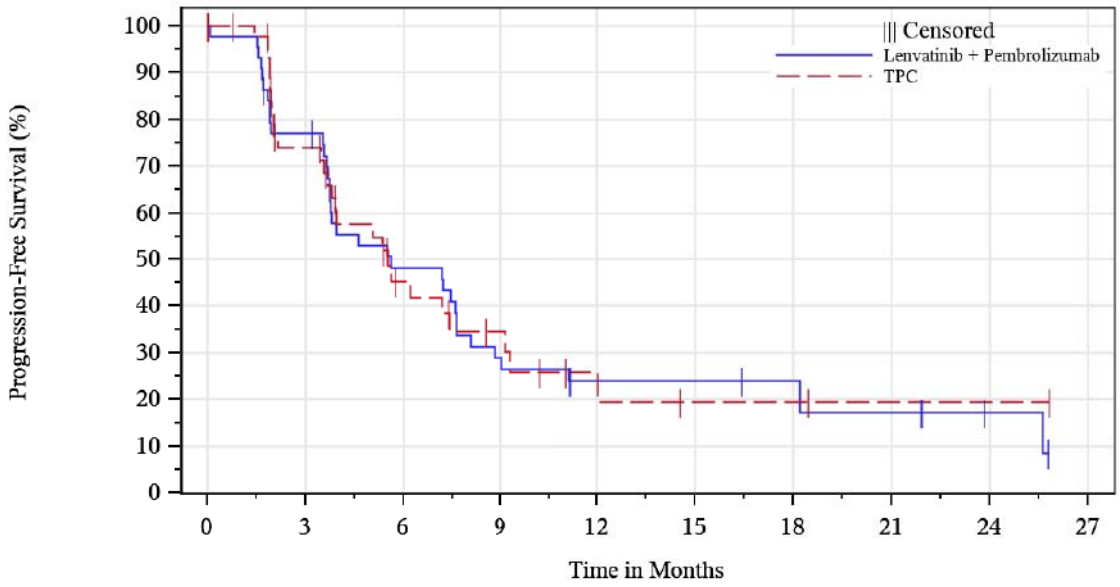


n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
TPC	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 1.8.2-4 OS の Kaplan-Meier 曲線
（309/KN775 試験，ITT 集団）

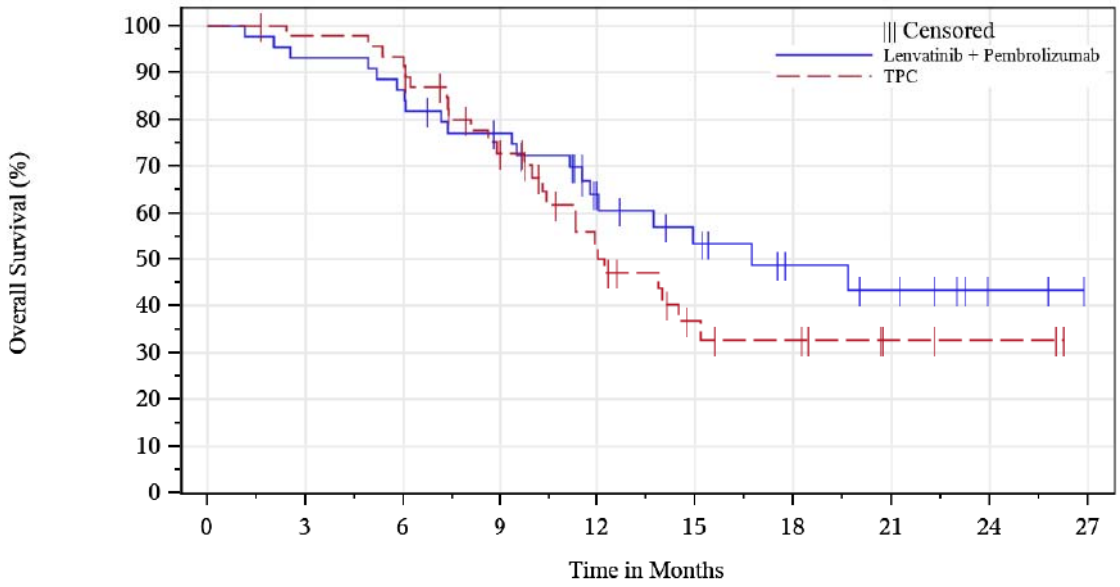


n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	44	33	20	12	8	8	7	5	2	0
TPC	47	29	13	8	4	2	2	1	1	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 1.8.2-5 BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（309/KN775 試験，日本人，pMMR，ITT 集団）

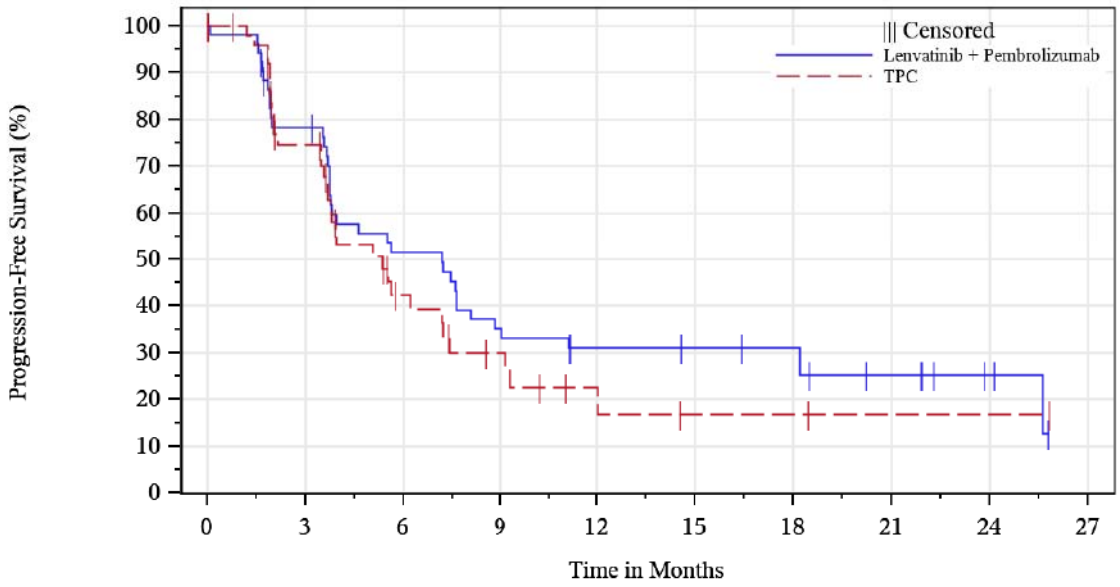


n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	44	41	38	32	19	14	9	7	2	0
TPC	47	45	43	30	18	9	7	3	2	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 1.8.2-6 OS の Kaplan-Meier 曲線
（309/KN775 試験，日本人，pMMR，ITT 集団）

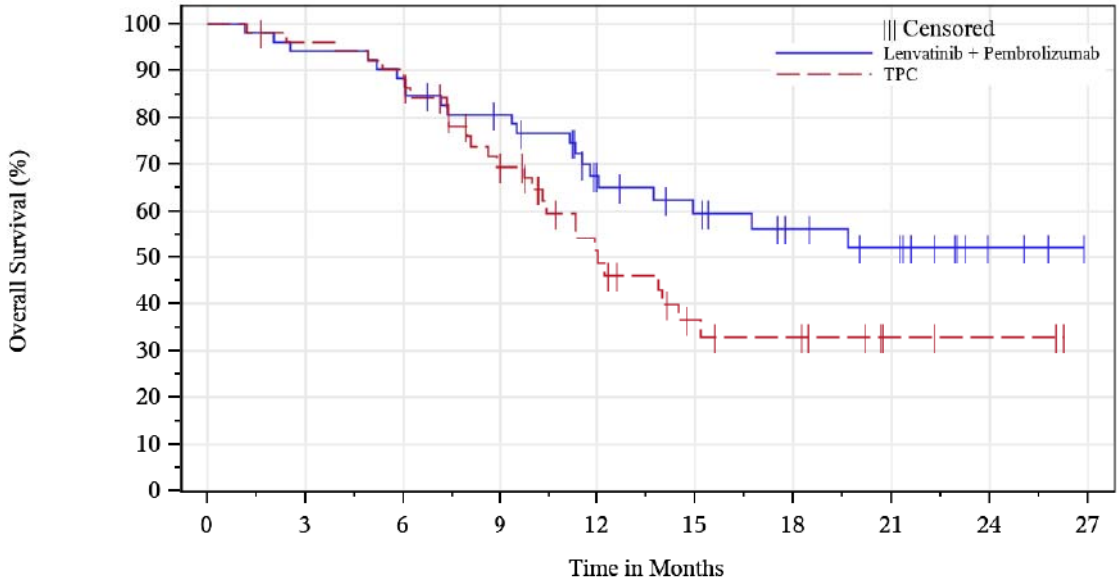


n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	52	39	25	17	13	12	11	7	3	0
TPC	52	33	14	8	4	2	2	1	1	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 1.8.2-7 BICR が RECIST 1.1 に基づいて評価した PFS の Kaplan-Meier 曲線（309/KN775 試験，日本人，ITT 集団）



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	52	49	46	40	26	21	15	12	3	0
TPC	52	49	46	32	19	10	8	3	2	0

TPC = Treatment Physician´s Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020
Source: [P775V01MK3475: adam-adsl; adtte]

図 1.8.2-8 OS の Kaplan-Meier 曲線
（309/KN775 試験，日本人，ITT 集団）

1.8.2.2 効能又は効果に関連する使用上の注意とその設定根拠

【効能又は効果に関連する使用上の注意】（下線部を変更）

<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>
・本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
・本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
・「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5 参照］

【効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠】
化学療法歴のない切除不能な進行・再発の子宮体癌患者及び術後補助療法におけるレンバチニブの有効性及び安全性データが十分に得られていないことから，有効性及び安全性は確立していないと考え，設定した。また，事後的に解析した結果ではあるが，無作為化前に選択された化学療法群の薬剤（ドキソルビシン又はパクリタキセル）別の有効性結果について「臨床成績」の項において情報提供し，注意喚起することが必要と考え，設定した。

1.8.2.3 用法及び用量とその設定根拠

【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 20mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法及び用量の設定根拠】
レンバチニブの用法及び用量は，主に国際共同第 3 相試験（309/KN775 試験）の結果に基づいて設定した。309/KN775 試験の用法及び用量は，外国第 1b/2 相試験（111/KN146 試験）及び国内第 1b 相試験（115/KN523 試験）の結果を基に設定した。以下に設定根拠を示す。
111/KN146 試験の第 1b 相パートは，特定の固形がん患者を対象にペムブロリズマブの固定用量である 200 mg（3 週間ごと点滴静注）と併用するレンバチニブの最大耐量（MTD）及び第 2 相推奨用量（RP2D）を決定することを主要目的とした。レンバチニブの開始用量は 24 mg（1 日 1 回経口投与）としたが，3 例中 2 例に用量制限毒性（DLT）が発現したため，レンバチニブの用量を 20 mg（1 日 1 回経口投与）とし，合計 10 例で MTD を確認した。その際，DLT の発現は認められなかった。以上のことから，ペムブロリズマブと併用するレンバチニブの MTD は 20 mg（1 日 1 回経口投与）と決定し，この用量を RP2D として選択した。第 2 相パートでは，特定の固形がん（子宮体癌を含む）患者を対象にレンバチニブ 20 mg（1 日 1 回経口投与）とペムブロリズマブ併用における有効性及び安全性を検討した。高頻度マイクロサテライト不安定性

（microsatellite instability-high： MSI-H）を有さない，又はミスマッチ修復機構欠損（mismatch repair deficient: dMMR）を有さない子宮体癌患者に対してレンバチニブとペムブロリズマブの併用は，客観的奏効率（ORR）38.3%を示し，許容できる安全性プロファイルであった。111/KN146 試験結果を基に，米国において「全身療法後に増悪した，根治的手術また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，2019 年 9 月に FDA より承認を取得した。また，115/KN523 試験では，特定の固形がん患者を対象に，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）の併用を検討し，6 例においてDLT は認められず，日本人での忍容性及び安全性が確認された。

309/KN-775 試験は，プラチナ製剤を含む全身性の化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者を対象に実施された。レンバチニブ 20 mg（1 日 1 回経口投与）及びペムブロリズマブ 200 mg（3 週間ごと点滴静注）の併用療法群は，ミスマッチ修復機構を有する（mismatch repair proficient: pMMR）集団及び全集団における PFS 及び OS について治験担当医師選択治療（TPC）群に対して優越性を示した。レンバチニブとペムブロリズマブ併用療法の安全性プロファイルは，低 Grade の甲状腺機能低下症の発現割合の増加並びに一部の AEOSI 及び CSAE の発現割合の軽微な増加を除き，レンバチニブ単独療法及びペムブロリズマブ単独療法で確立された安全性プロファイルと概して一致しており，管理可能な安全性を示した。

309/KN-775 試験において，がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌に対する有効性及び安全性が示されたことから，同試験の用法及び用量を本承認事項一部変更承認申請の用法及び用量とした。

1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意とその設定根拠

【用法及び用量に関連する注意】（下線部を変更）

＜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＞
1. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

＜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＞
2. 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1 日 1 回 14mg、10mg、8mg 又は 4mg に減量すること。

減量、休薬及び中止基準

副作用	程度*	処置
高血圧［8.1、9.1.1、11.1.1 参照］	収縮期血圧 140mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず，収縮期血圧 160mmHg 以上又は拡張期血圧 100mmHg 以上のとき	収縮期血圧 150mmHg 以下及び拡張期血圧 95mmHg 以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。