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。
	Grade4 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。

【用法及び用量に関連する注意の設定根拠】

「1」について

根治切除不能な甲状腺癌，切除不能な肝細胞癌及び切除不能な胸腺癌に対しては，他の抗悪性腫瘍剤との併用については十分な症例数による比較試験結果は得られておらず，有効性及び安全性はこれまでどおり確立していないため，記載を整備した。

「2」について

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とした 309/KN-775 試験において設定した休薬・減量基準，並びに 309/KN-775 試験から得られた安全性データに基づき，減量，休薬及び中止基準を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を以下に示す。なお，改訂前（現行）はレンビマカプセル 4 mg，レンビマカプセル10 mg添付文書（2021年3月改訂，第2版）の「使用上の注意」を示し，改訂後の変更箇所には下線を付した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
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。	**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。	変更なし
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］	**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］	変更なし
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。	**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。	変更なし

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
［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］	［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］	

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
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. 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］	変更なし

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
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。	**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。	

<table>
<tr><th>改訂前（現行）</th><th>改訂後（下線部：変更箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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］</td><td>本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td><td>これらの薬剤がCYP3A及びP-gp等を誘導することによる。</td></tr>
</table>

</td><td>

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）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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］</td><td>本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td><td>これらの薬剤がCYP3A及びP-gp等を誘導することによる。</td></tr>
</table>

</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>

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（56.0%），高血圧クリーゼ（頻度不明）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（16.2%）

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

</td><td>

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

</td><td>甲状腺癌承認時，肝細胞癌効能追加，胸腺癌効能追加，及び子宮体癌効能追加時の臨床試験結果の合計による副作用発現頻度に基づき記載した。</td></tr>
</table>

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
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**（2.2%） 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**（2.2%） 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（18.2%），アルブミン低下（6.9%），肝性脳症（2.3%），肝不全（0.7%）等があらわれることがある。[8.4参照] **11.1.6 急性胆嚢炎**（0.5%） 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（32.2%），腎機能障害（1.3%），腎不全（0.4%），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（0.1%），痔瘻（0.1%），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（5.1%），駆出率減少	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	

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠

（1.6%），心房細動・粗動（0.5%），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（33.3%）

11.1.12 感染症

気道感染（1.7%），肺炎（1.8%），敗血症（0.6%）等があらわれることがある。

11.1.13 骨髄抑制

血小板減少（20.1%），白血球減少（9.1%），好中球減少（9.0%），リンパ球減少（3.6%），貧血（4.3%）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（3.2%）

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（0.4%），創離開（0.1%）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（0.4%）

11.1.17 甲状腺機能低下（18.7%）［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（42.1%）	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

（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

「全身症状」の「10～30%未満」に記載していた「浮腫」を「5～10%未満」に記載を移動した。ま

<table>
<tr><th>改訂前（現行）</th><th>改訂後（下線部：変更箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退
(37.6%)</td><td></td><td></td><td>脱水，血中コレステロールの上昇，血中カリウムの低下</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>関節痛，筋肉痛</td><td></td><td>背部痛，筋痙縮，四肢痛</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td></td><td>咳嗽</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>脱毛症，皮膚病変，皮膚乾燥，皮膚炎</td><td>瘙痒症</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>体重減少</td><td></td><td>CRP の上昇</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退
(37.5%)</td><td></td><td></td><td>脱水，血中コレステロールの上昇，血中カリウムの低下</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>関節痛，筋肉痛</td><td></td><td>背部痛，筋痙縮，四肢痛</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td></td><td>咳嗽</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>脱毛症，皮膚病変，皮膚乾燥，皮膚炎，瘙痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>体重減少</td><td></td><td>CRP の上昇</td></tr>
</table>
</td><td>た，「皮膚」の「5％未満」に記載していた「瘙痒症」を「5～10％未満」に記載を移動した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>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。</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>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。</td><td>変更なし</td></tr>
</table>

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称に係る文書

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品一般的名称届出書（登録番号〔23−4−B9〕）を提出し，2012 年 5 月 17 日付薬食審査発 0517 第 1 号にて，以下のとおり通知された。

一般的名称

英名：Lenvatinib Mesilate

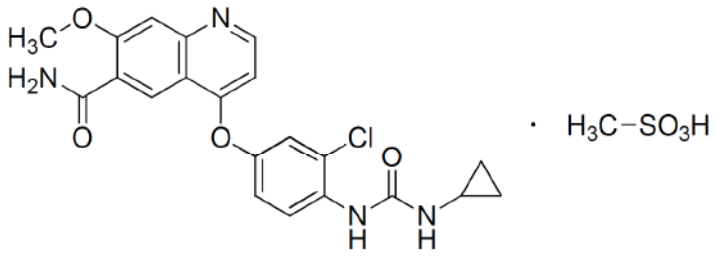
和名：レンバチニブメシル酸塩

化学名

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

和名：4-{3-クロロ-4-[(シクロプロピルカルバモイル)アミノ]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド 一メタンスルホン酸塩

構造式



1.9.2 WHO drug information

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN) List 66, Page 317-318（WHO Drug Information, Vol. 25, No. 3, 2011）に，以下のとおり収載された。

一般的名称：lenvatinib

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

薬食審査発 0517 第 1 号
平 成 24 年 5 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

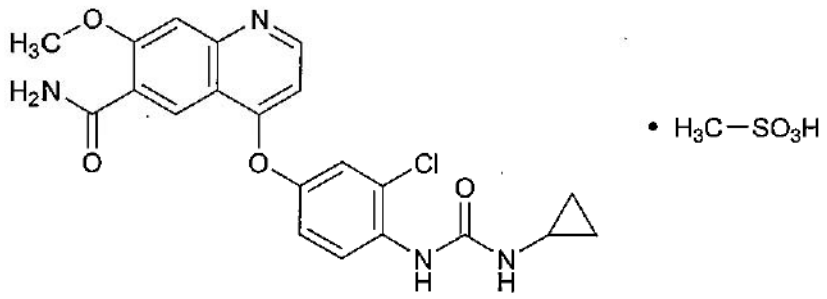
厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

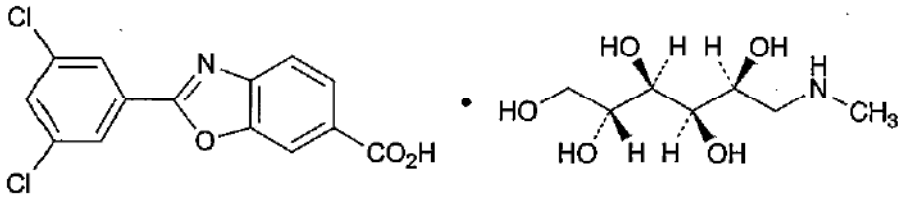
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

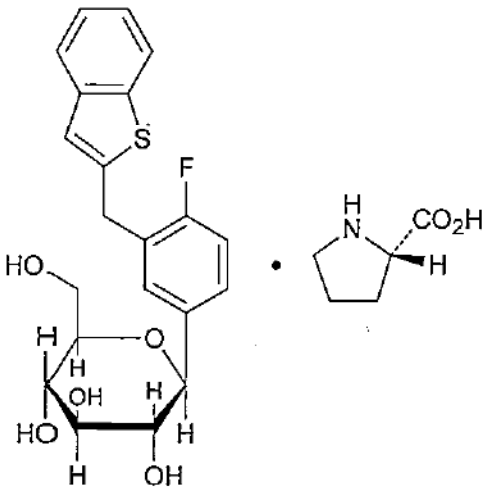
登録番号： 23-4-B9
JAN（日本名）：レンバチニブメシル酸塩
JAN（英　名）：Lenvatinib Mesilate



登録番号： 23-4-B10
JAN（日本名）：タファミジスメグルミン
JAN（英　名）：Tafamidis Meglumine



登録番号： 23-5-B1
JAN（日本名）：イプラグリフロジン　L-プロリン
JAN（英　名）：Ipragliflozin L-Proline



WHO Drug Information Vol. 25, No. 3, 2011 **Recommended** INN: List **66**

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 66

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 66

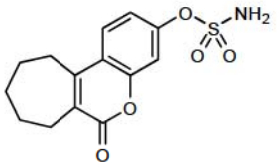
Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 66

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

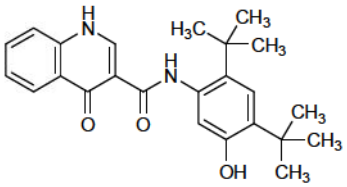
$C_{14}H_{15}NO_5S$



ivacaftorum

ivacaftor	*N*-(2,4-di-*tert*-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide
ivacaftor	*N*-[2,4-di-*tert*-butyl-5-hydroxyphényl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxamide
ivacaftor	*N*-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida

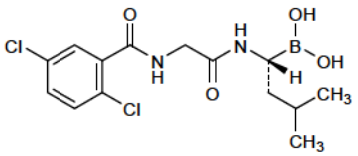
$C_{24}H_{28}N_2O_3$



ixazomibum

ixazomib	{(1*R*)-1-[(2,5-dichlorobenzamido)acetamido]-3-methylbutyl}boronic acid
ixazomib	acide [(1*R*)-1-{[*N*-(2,5-dichlorobenzoyl)glycyl]amino}-3-méthylbutyl]boronique
ixazomib	acido {(1*R*)-1-[(2,5-diclorobenzamido)acetamido]-3-metilbutil]borónico

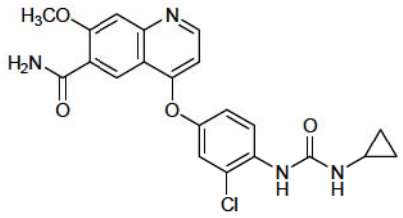
$C_{14}H_{19}BCl_2N_2O_4$



lenvatinibum

lenvatinib	4-{3-chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenoxy}-7-methoxyquinoline-6-carboxamide
lenvatinib	4-{3-chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]phénoxy}-7-méthoxyquinoléine-6-carboxamide
lenvatinib	4-{3-cloro-4-[(ciclopropilcarbamoil)amino]fenoxi}-7-metoxiquinolina-6-carboxamida

$C_{21}H_{19}ClN_4O_4$



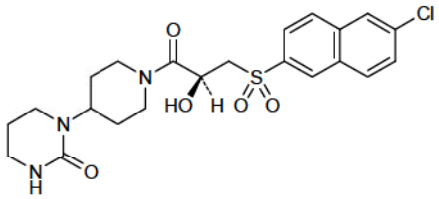
letaxabanum

letaxaban — 1-(1-{(2*S*)-3-[(6-chloronaphthalen-2-yl)sulfonyl]-2-hydroxypropanoyl}piperidin-4-yl)tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-one

létaxaban — 1-(1-{(2*S*)-3-[(6-chloronaphtalén-2-yl)sulfonyl]-2-hydroxypropanoyl}pipéridin-4-yl)tétrahydropyrimidin-2(1*H*)-one

letaxabán — 1-(1-{(2*S*)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxipropanoil}piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona

$C_{22}H_{26}ClN_3O_5S$



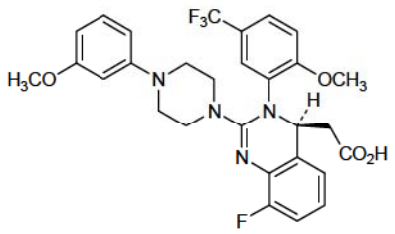
letermovirum

letermovir — (4*S*)-2-{8-fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acetic acid

létermovir — acide {(4*S*)-8-fluoro-2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]-3-[2-méthoxy-5-(trifluorométhyl)phényl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acétique

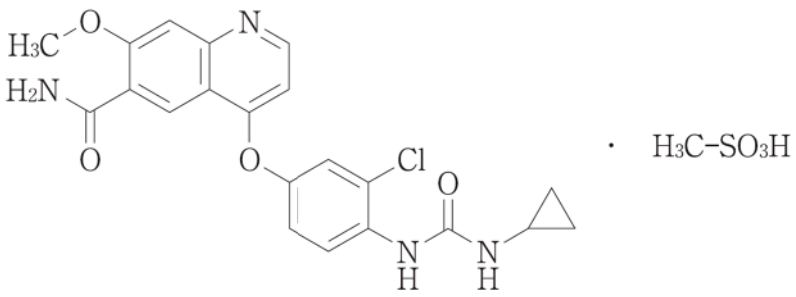
letermovir — ácido (4*S*)-2-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético

$C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[現行]

化学名 ・別名	4-{3-クロロ-4-[(シクロプロピルカルバモイル)アミノ]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド （別名レンバチニブ），その塩類及びそれらの製剤
構造式	
効能・効果	レンビマカプセル 4 mg 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 レンビマカプセル 10 mg 根治切除不能な甲状腺癌，切除不能な胸腺癌
用法・用量	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 24 mg を経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。 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。
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：劇薬，処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：レンバチニブメシル酸塩 製剤：レンビマカプセル 4 mg（1 カプセル中にレンバチニブを 4 mg 含有） レンビマカプセル 10 mg（1 カプセル中にレンバチニブを 10 mg 含有）
毒性	(1) 急性

動物種	概略の致死量（経口）
ラット♂♀	1000 mg/kg
イヌ♂♀	>1000 mg/kg
サル♂	>1000 mg/kg

(2) 亜急性・慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見等

	ラット	4 週間	経口	1, 10, 15, 30, 100	<1	1 mg/kg 以上：切歯異形成 10 mg/kg 以上：切歯白色化，骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚，腎糸球体病変，精巣精上皮細胞減少，卵巣卵胞閉鎖，副腎類洞拡張・皮質壊死 30 mg/kg 以上：体重・摂餌量減少，被毛汚れ，肝臓類洞拡張，胃粘液細胞増加，小腸十二指腸腺の炎症 100 mg/kg：死亡
		13 週間	経口	0.4, 2, 10	0.4	2 mg/kg 以上：切歯白色化・破折・異形成，被毛汚れ，軟便，体重・摂餌量減少，卵巣卵胞閉鎖 10 mg/kg：骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚，腎糸球体病変，精巣精上皮細胞減少，副腎類洞拡張及び皮質壊死，肝臓類洞拡張，胃腺胃粘膜過形成，小腸十二指腸腺の炎症，脳脈絡叢の血管病変
		26 週間	経口	0.4, 2, 10	0.4	2 mg/kg 以上：切歯白色化・破折・異形成，腎糸球体病変，副腎類洞拡張 10 mg/kg：死亡，体重・摂餌量減少，被毛汚れ，軟便，骨端軟骨成長板の肥厚，精巣精上皮細胞減少，卵巣卵胞閉鎖，副腎皮質壊死，小腸十二指腸腺の炎症，脳脈絡叢血管周囲好酸性滲出物
	イヌ	4 週間	経口	0.1, 0.5, 2, 6, 30	<0.1	0.1 mg/kg 以上：精巣精上皮細胞減少 0.5 mg/kg 以上：水様便，腎糸球体病変，胆嚢動脈フィブリノイド壊死，小腸リンパ球減少/壊死 2 mg/kg 以上：軟便・水様便・血性便，体重・摂餌量減少，諸臓器動脈フィブリノイド壊死，消化管出血・粘膜萎縮，卵巣卵胞閉鎖 30 mg/kg：死亡
	サル	4 週間	経口	0.3, 3, 30	0.3	3 mg/kg 以上：諸臓器動脈フィブリノイド壊死・中膜変性，粘膜下浮腫・出血 30 mg/kg：死亡，軟便・水様便，体重・摂餌量減少，腎糸球体病変，小腸十二指腸腺の炎症，精巣精上皮細胞減少
		13 週間	経口	0.1, 0.5, 3	0.1	0.5 mg/kg 以上：卵巣卵胞閉鎖 3 mg/kg：死亡，腎糸球体病変，小腸十二指腸腺の萎縮
		39 週間	経口	0.1, 0.5, 3	0.1	0.5 mg/kg 以上：月経頻度の減少，腎糸球体病変，骨端軟骨成長板の肥厚，卵巣卵胞閉鎖 3 mg/kg：死亡，胆嚢限局性動脈変性・フィブリノイド壊死・粘膜下織炎症細胞浸潤，脳脈絡叢好酸性滲出物・動脈フィブリノイド壊死，小腸十二指腸腺の萎縮・陰窩過形成

副作用

放射性ヨード治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第 3 相試験（無作為化期）で本剤が投与された 261 例（日本人 30 例を含む）において，副作用が 254 例（97.3%）に認められた。

副作用発現率　254/261=97.3%

副作用の種類	例数
高血圧	177
下痢	159
食欲減退	135
体重減少	123
悪心	107
疲労	104
等	

切除不能な肝細胞癌患者を対象にした国際共同第 3 相試験において本剤が投与された 476 例（日本人 81 例を含む）において，副作用が 447 例（93.9%）に認められた。

副作用発現率　447/476=93.9%

副作用の種類	例数
高血圧	189
下痢	143
手掌・足底発赤知覚不全症候群	126
食欲減退	122
蛋白尿	114
疲労	111
発声障害	104
等	

<table>
<tr><td></td><td>切除不能な胸腺癌患者を対象にした国内第 2 相試験で本剤が投与された日本人 42 例において，副作用が 42 例（100%）に認められた。

副作用発現率　42/42=100%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr><tr><td>高血圧</td><td>37</td></tr><tr><td>蛋白尿</td><td>30</td></tr><tr><td>手掌・足底発赤知覚不全症候群</td><td>29</td></tr><tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>27</td></tr><tr><td>血小板数減少</td><td>22</td></tr><tr><td>下痢</td><td>21</td></tr><tr><td></td><td>等</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>エーザイ株式会社</td></tr>
</table>

[変更]

<table>
<tr><td>化学名
・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>レンビマカプセル 4 mg
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 10 mg
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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 24 mg を経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。
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 1 日 1 回次の投与量を経口投与する。体重 60 kg 以上の場合は 12 mg，体重 60 kg 未満の場合は 8 mg とする。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 20 mg を経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の
指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・
分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>放射性ヨード治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第 3 相試験（無作為化期）で本剤が投与された 261 例（日本人 30 例を含む）において，副作用が 254 例（97.3%）に認められた。

副作用発現率　254/261=97.3%

副作用の種類　例数
高血圧　177
下痢　159
食欲減退　135
体重減少　123
悪心　107
疲労　104</td></tr>
</table>

	等 切除不能な肝細胞癌患者を対象にした国際共同第 3 相試験において本剤が投与された 476 例（日本人 81 例を含む）において，副作用が 447 例（93.9%）に認められた。 副作用発現率　447/476=93.9% 副作用の種類　例数 高血圧　189 下痢　143 手掌・足底発赤知覚不全症候群　126 食欲減退　122 蛋白尿　114 疲労　111 発声障害　104 等 切除不能な胸腺癌患者を対象にした国内第 2 相試験で本剤が投与された日本人 42 例において，副作用が 42 例（100%）に認められた。 副作用発現率　42/42=100% 副作用の種類　例数 高血圧　37 蛋白尿　30 手掌・足底発赤知覚不全症候群　29 甲状腺機能低下症　27 血小板数減少　22 下痢　21 等

<table>
<tr><td></td><td>プラチナ製剤を含む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した国際共同第3相試験で併用療法として本剤とペムブロリズマブが投与された406例（日本人52例を含む）において，395例（97.3%）に副作用が認められた。

副作用発現率　395/406=97.3%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr><tr><td>高血圧</td><td>249</td></tr><tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>222</td></tr><tr><td>下痢</td><td>171</td></tr><tr><td>悪心</td><td>158</td></tr><tr><td>食欲減退</td><td>151</td></tr><tr><td>疲労</td><td>113</td></tr><tr><td>蛋白尿</td><td>105</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>98</td></tr><tr><td>体重減少</td><td>91</td></tr><tr><td>関節痛</td><td>87</td></tr><tr><td>手掌・足底発赤知覚不全症候群</td><td>84</td></tr><tr><td colspan="2">等</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

（下線部：変更箇所）

第5部　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.1.4.1	Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of MK-7902 (0.25 to 250 ng/mL) in Human Sodium Heparinized Plasma (187184AUWZ)	20[redacted].21 （報告書作成日）	[redacted] （カナダ）	外国	参考資料	無
2	5.3.1.4.2	Cross Laboratory Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of E7080 in Sodium Heparin Human Plasma Between [redacted] and [redacted] (Canada) (RPT05042)	20[redacted].13 （報告書作成日）	[redacted] （米国）	外国	参考資料	無
3	5.3.1.4.3	Determination of MK-7902 in Human Sodium Heparinized Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-3475-775 (E7080-G000-309) (180407AUID)	20[redacted].22 （報告書作成日）	[redacted] （カナダ）	外国	評価資料	無
4	5.3.1.4.4	Determination of E7080 Concentration in Human Plasma From the Clinical Study Entitled “An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects with Selected Solid Tumors (study No. E7080-J081-115)” (NB16104D)	20[redacted].25 （報告書作成日）	[redacted]	国内	評価資料	無

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic (Pooled Studies) and Safety Exposure-Response (Study MK-3475-775/ E7080-G000-309) Analysis of Lenvatinib in Subjects with Advanced Endometrial Cancer (CPMS-E7080-015R)	2021.2 （報告書作成年月）	Eisai Ltd.	外国	評価資料	有

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.5.1.1	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer (Protocol Number: E7080-G000-309) Clinical Study Report	2018.6～実施中（データカットオフ日：2020.10.26）	167施設（米国，欧州，日本等）	国際共同	評価資料	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.5.2.1	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects with Selected Solid Tumors (Protocol Number: E7080-J081-115) Clinical Study Report	2017.1-2019.9（データカットオフ日：2019.9.2）	1施設（日本）	国内	評価資料	有
2	5.3.5.2.2	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects with Selected Solid Tumors (Protocol Number: E7080-J081-115) Clinical Study Report Addendum	2017.1-2020.4	1施設（日本）	国内	評価資料	有
3	5.3.5.2.3	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors (Protocol Number: E7080-A001-111) Clinical Study Report (Endometrial Carcinoma)	2015.7～実施中（データカットオフ日：2019.1.10）	38施設（米国等）	外国	評価資料	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

番号	添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.5.3.1	レンバチニブの添付文書用解析	—	—	国内	評価資料	無

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

番号	添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.6.1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 （報告回数：第9回，調査対象期間2019年8月13日～2020年2月12日）	2019.8-2020.2	—	国内	—	—

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

番号	添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
1	5.3.7.1	症例一覧表（E7080-G000-309試験）	2018.6-2020.10	167施設（米国，欧州，日本等）	国際共同	評価資料
2	5.3.7.2	症例一覧表　（E7080-J081-115試験）	2017.1-2020.4	1施設（日本）	国内	評価資料
3	5.3.7.3	症例一覧表　（E7080-A001-111試験：Endometrial Carcinoma）	2015.7-2019.1	38施設（米国等）	外国	評価資料
4	5.3.7.4	有害事象一覧表（E7080-G000-309試験）	2018.6-2020.10	167施設（米国，欧州，日本等）	国際共同	評価資料
5	5.3.7.5	有害事象一覧表　（E7080-J081-115試験）	2017.1-2020.4	1施設（日本）	国内	評価資料
6	5.3.7.6	有害事象一覧表　（E7080-A001-111試験：Endometrial Carcinoma）	2015.7-2019.1	38施設（米国等）	外国	評価資料
7	5.3.7.7	重篤な有害事象一覧表（E7080-G000-309試験）	2018.6-2020.10	167施設（米国，欧州，日本等）	国際共同	評価資料
8	5.3.7.8	重篤な有害事象一覧表　（E7080-J081-115試験）	2017.1-2020.4	1施設（日本）	国内	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
9	5.3.7.9	重篤な有害事象一覧表　(E7080-A001-111試験：Endometrial Carcinoma)	2015.7-2019.1	38施設(米国等)	外国	評価資料
10	5.3.7.10	臨床検査異常値一覧表 (E7080-G000-309試験)	2018.6-2020.10	167施設(米国，欧州，日本等)	国際共同	評価資料
11	5.3.7.11	臨床検査異常値一覧表　(E7080-J081-115試験)	2017.1-2020.4	1施設(日本)	国内	評価資料
12	5.3.7.12	臨床検査異常値一覧表　(E7080-A001-111試験：Endometrial Carcinoma)	2015.7-2019.1	38施設(米国等)	外国	評価資料

5.4　参考文献

番号	添付資料番号	タイトル
1	5.4.2.5.1	Bestvina CM, Fleming GF. Chemotherapy for endometrial cancer in adjuvant and advanced disease setting. Oncologist. 2016;21(10):1250-1259.
2	5.4.2.5.2	Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. Trends Pharmacol Sci. 2001;22(4):201-7.
3	5.4.2.5.3	Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. Nat Rev Cancer. 2008;8(8):579-91.
4	5.4.2.5.4	Eso Y, Marusawa H. Novel approaches for molecular targeted therapy against hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2018;48(8):597–607.
5	5.4.2.5.5	Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669-76.
6	5.4.2.5.6	Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(10):617-24.
7	5.4.2.5.7	Hattori K, Heissig B, Wu Y, Dias S, Tejada R, Ferris B, et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting $VEGFR1^{+}$ stem cells from bone-marrow microenvironment. Nat Med. 2002;8(8):841-9.
8	5.4.2.5.8	Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998;279(5350):577-80.

番号	添付資料番号	タイトル
9	5.4.2.5.9	Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. Gastroenterology. 2003;125(3):660-7.
10	5.4.2.5.10	Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J. 1992;11(11):3887-95.
11	5.4.2.5.11	Kato Y, Tabata K, Kimura T, Yachie-Kinoshita A, Ozawa Y, Yamada K, Ito J, Tachino S, Hori Y, Matsuki M, Matsuoka Y, Ghosh S, Kitano H, Nomoto K, Matsui J, Funahashi Y. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. PLoS One. 2019;14(2):e0212513.
12	5.4.2.5.12	Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704.
13	5.4.2.5.13	Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer. 2006;6(4):292-306.
14	5.4.2.5.14	Laakkonen P, Waltari M, Holopainen T, Takahashi T, Pytowski B, Steiner P, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 is involved in tumor angiogenesis and growth. Cancer Res. 2007;67(2):593-9.
15	5.4.2.5.15	Lieu C, Heymach J, Overman M, Tran H, Kopetz S. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis. Clin Cancer Res. 2011;17(19):6130-9.
16	5.4.2.5.16	Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG. Antiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents. Cancer Treat Rev. 2014;40(4):548-57.
17	5.4.2.5.17	Matsui J, Wakabayashi T, Asada M, Yoshimatsu K, Okada M. Stem cell factor/c-kit signaling promotes the survival, migration, and capillary tube formation of human umbilical vein endothelial cells. J Biol Chem. 2004;279(18):18600-7.

番号	添付資料番号	タイトル
18	5.4.2.5.18	Matsuki M, Adachi Y, Ozawa Y, Kimura T, Hoshi T, Okamoto K, et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus Cancer Sci. 2017;108(4):763–71.
19	5.4.2.5.19	Matsuki M, Hoshi T, Yamamoto Y, Ikemori-Kawada M, Minoshima Y, Funahashi Y, et al. Lenvatinib inhibits angiogenesis and tumor fibroblast growth factor signaling pathways in human hepatocellular carcinoma models. Cancer Med. 2018;7(6):2641–53.
20	5.4.2.5.20	Murakami M, Nguyen LT, Hatanaka K, Schachterle W, Chen PY, Zhuang ZW, et al. FGF-dependent regulation of VEGF receptor 2 expression in mice. J Clin Invest. 2011;121(7):2668-78.
21	5.4.2.5.21	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. 2021; Version 1.
22	5.4.2.5.22	Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Jestel A, von König K, Funahashi Y, Matsushima T, et al. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization. ACS Med Chem Lett. 2015;6(1):89–94.
23	5.4.2.5.23	Oseini AM, Roberts LR. PDGFRα: a new therapeutic target in the treatment of hepatocellular carcinoma? Expert Opin Ther Targets. 2009;13(4):443-54.
24	5.4.2.5.24	Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2015;21(19):4286-93.
25	5.4.2.5.25	PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Endometrial Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <1/25/2021>. Available at: https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq. Accessed <3/15/2021>. [PMID: 26389270]
26	5.4.2.5.26	Phay JE, Shah MH. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(24):5936-41.

番号	添付資料番号	タイトル
27	5.4.2.5.27	Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. Biologics. 2014;8:129–39.
28	5.4.2.5.28	Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. Cell. 2010;140(4):460-76
29	5.4.2.5.29	Tohyama O, Matsui J, Kodama K, Hata-Sugi N, Kimura T, Okamoto K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (E7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. J Thyroid Res. 2014;2014:638747.
30	5.4.2.5.30	Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10(2):116-29.
31	5.4.2.5.31	Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. Nat Rev Cancer. 2002;2(7):543-9.
32	5.4.2.5.32	Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. Drug Discov Today. 2016;21(1):5–10.
33	5.4.2.5.33	Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell. 2014;6:18.
34	5.4.2.5.34	e-Stat 政府統計の総合窓口：患者調査 平成29年患者調査　上巻第62表　総患者数，性・年齢階級×傷病小分類別
35	5.4.2.5.35	がん診療連携拠点病院等院内がん登録2010-2011年5年生存率集計報告書

番号	添付資料番号	タイトル
36	5.4.2.5.36	国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（人口動態統計）全国がん死亡データ
37	5.4.2.5.37	子宮体がん治療ガイドライン2018年版（金原出版）

提出すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

3.2.S	原薬
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

第4部　非臨床試験報告書

4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.3	参考文献

第5部　臨床試験報告書

5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書