

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	レンビマカプセル 4mg 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) 含有 レンビマカプセル 10mg 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) 含有
一般名	和名：レンバチニブメシル酸塩 (JAN) 洋名：Lenvatinib Mesilate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年3月26日 薬価基準収載年月日：2015年5月20日 発売年月日：2015年5月20日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社 販売提携：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2022年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの

医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.-5. 臨床成績」や「VII. 参考資料」、「VIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 4
 - (1) 承認条件…………… 4
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 4
6. RMP の概要…………… 5

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 6
 - (1) 和名…………… 6
 - (2) 洋名…………… 6
 - (3) 名称の由来…………… 6
2. 一般名…………… 6
 - (1) 和名 (命名法)…………… 6
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 6
 - (3) ステム (stem)…………… 6
3. 構造式又は示性式…………… 6
4. 分子式及び分子量…………… 6
5. 化学名 (命名法) 又は本質…………… 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
 - (1) 外観・性状…………… 7
 - (2) 溶解性…………… 7
 - (3) 吸湿性…………… 7
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 7
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
 - (6) 分配係数…………… 7
 - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 8

- (2) 電解質等の濃度…………… 8
- (3) 熱量…………… 9
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 9
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 10
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 10
 - (2) 包装…………… 10
 - (3) 予備容量…………… 10
 - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 11
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 16
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 16
 - (2) 臨床薬理試験…………… 18
 - (3) 用量反応探索試験…………… 19
 - (4) 検証的試験…………… 24
 - 1) 有効性検証試験…………… 24
 - 2) 安全性試験…………… 32
 - (5) 患者・病態別試験…………… 32
 - (6) 治療的使用…………… 32
 - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 32
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 32
 - (7) その他…………… 32

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 33
2. 薬理作用…………… 33
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 33
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 39

(3) 作用発現時間・持続時間	48
-----------------	----

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	49
(1) 治療上有効な血中濃度	49
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	49
(3) 中毒域	53
(4) 食事・併用薬の影響	54
2. 薬物速度論的パラメータ	54
(1) 解析方法	54
(2) 吸収速度定数	54
(3) 消失速度定数	54
(4) クリアランス	55
(5) 分布容積	55
(6) その他	55
3. 母集団（ポピュレーション）解析	55
(1) 解析方法	55
(2) パラメータ変動要因	55
4. 吸収	56
5. 分布	56
(1) 血液－脳関門通過性	56
(2) 血液－胎盤関門通過性	56
(3) 乳汁への移行性	56
(4) 髄液への移行性	56
(5) その他の組織への移行性	56
(6) 血漿蛋白結合率	57
6. 代謝	57
(1) 代謝部位及び代謝経路	57
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	57
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	57
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	58
7. 排泄	58
8. トランスポーターに関する情報	58
9. 透析等による除去率	58
10. 特定の背景を有する患者	58
11. その他	58

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	59
2. 禁忌内容とその理由	59
3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	59
4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	59
5. 重要な基本的注意とその理由	60

6. 特定の背景を有する患者に関する 注意	61
(1) 合併症・既往歴等のある患者	61
(2) 腎機能障害患者	62
(3) 肝機能障害患者	62
(4) 生殖能を有する者	62
(5) 妊婦	63
(6) 授乳婦	63
(7) 小児等	63
(8) 高齢者	63
7. 相互作用	64
(1) 併用禁忌とその理由	64
(2) 併用注意とその理由	64
8. 副作用	64
(1) 重大な副作用と初期症状	64
(2) その他の副作用	67
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	104
10. 過量投与	104
11. 適用上の注意	104
12. その他の注意	105
(1) 臨床使用に基づく情報	105
(2) 非臨床試験に基づく情報	105

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	106
(1) 薬効薬理試験	106
(2) 安全性薬理試験	106
(3) その他の薬理試験	106
2. 毒性試験	106
(1) 単回投与毒性試験	106
(2) 反復投与毒性試験	106
(3) 遺伝毒性試験	107
(4) がん原性試験	107
(5) 生殖発生毒性試験	107
(6) 局所刺激性試験	108
(7) その他の特殊毒性	108

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	109
2. 有効期間	109
3. 包装状態での貯法	109
4. 取扱い上の注意	109
5. 患者向け資材	109
6. 同一成分・同効薬	109
7. 国際誕生年月日	110
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	110

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	110
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	110
11. 再審査期間	110
12. 投薬期間制限に関する情報	111
13. 各種コード	111
14. 保険給付上の注意	111

XI. 文献

1. 引用文献	112
2. その他の参考文献	113

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	114
2. 海外における臨床支援情報	116

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	118
(1) 粉碎	118
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	118
2. その他の関連資料	118

略語表

略語	略語内容
RTK	受容体チロシンキナーゼ
VEGF	血管内皮増殖因子
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体
FGF	線維芽細胞増殖因子
PDGFR	血小板由来増殖因子受容体
KIT	幹細胞因子受容体
RET	Rearranged During Transfection <i>がん原遺伝子</i>
TAM	腫瘍関連マクロファージ
TACE	冠動脈化学塞栓療法
抗PD-1 抗体	抗Programmed cell death 1 抗体
MTD	最大耐用量
QD	1日1回投与
BID	1日2回投与
BIW	週2回投与
DTC	分化型甲状腺癌
MTC	甲状腺髄様癌
ATC	甲状腺未分化癌
MMR	ミスマッチ修復機構
pMMR	ミスマッチ修復機構保有
dMMR	ミスマッチ修復機構欠損

斜体表記は遺伝子表記であることを示す

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レンビマ[®]カプセルは、レンバチニブメシル酸塩を有効成分とし、腫瘍血管新生に関わる各種受容体チロシンキナーゼ（RTK）の活性を阻害する薬剤の探索研究において、エーザイ筑波研究所において合成された。

レンバチニブメシル酸塩はキナーゼ阻害剤であり、主に血管内皮増殖因子（VEGF）の受容体VEGFR 1～3、及び線維芽細胞増殖因子（FGF）の受容体FGFR1～4を阻害することにより、腫瘍の増殖・転移等に重要な血管新生を阻害し、抗腫瘍効果を発揮することが期待される。また、がんの悪性化に関与することが報告されているRTKである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）も阻害することが確認されている。レンバチニブメシル酸塩は、甲状腺癌、肝細胞癌、胸腺癌、腎細胞癌を含む各種の癌細胞株を移植したマウスにおいて腫瘍増殖抑制効果を示した。また、癌細胞株を移植したマウスにおいて腫瘍組織内の腫瘍関連マクロファージ（TAM）を減少、腫瘍所属リンパ節内での活性化細胞傷害性T細胞を増加させる腫瘍免疫調節作用を示した。

放射性ヨウ素により病変が制御不能となった分化型甲状腺癌、並びに切除不能の甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌では標準治療が存在しないことから、新たな治療薬の開発が望まれていた。外国臨床試験、国内臨床試験及び国際共同試験の結果から、レンバチニブメシル酸塩は上記の進行した甲状腺癌に対して有効性を示し、発現した副作用は休薬・減量等で管理可能なものであった。レンバチニブメシル酸塩は、2012年8月、甲状腺癌の適応にて希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受け、2014年6月にレンビマカプセル4mg、レンビマカプセル10mgとして世界に先駆けて製造販売申請を行い、2015年3月「根治切除不能な甲状腺癌」の効能・効果にて製造販売承認取得に至った。

肝細胞癌に対する治療は主として外科切除、焼灼療法（ラジオ波焼灼等）、塞栓療法（肝動脈化学塞栓療法〔TACE〕等）、化学療法及び肝移植等の中から病態の進行度により選択される。切除不能な肝細胞癌に対する薬物治療は限られており、新たな薬剤の開発が求められていた。切除不能な肝細胞癌に対する国際共同試験の結果、レンバチニブメシル酸塩は有効性を示し、発現した副作用は休薬・減量等で管理可能であった。レンビマカプセル4mg^注は、2017年6月、「切除不能な肝細胞癌」の効能・効果、用法・用量を追加するため、承認事項一部変更承認申請を行い、2018年3月承認取得に至った。切除不能な胸腺癌に対する治療は、放射線治療、化学放射線療法、薬物療法等から選択される。切除不能な胸腺癌に対する薬物療法は「胸腺腫瘍診療ガイドライン2020年版」では、1次治療にプラチナ製剤を含む化学療法が推奨されているが、2次以降の標準治療は確立されておらず、新たな治療薬の開発が望まれていた。切除不能な胸腺癌に対する国内第Ⅱ相試験の結果、レンバチニブメシル酸塩は有効性を示し、発現した副作用は休薬・減量等で管理可能であった。レンビマカプセル4mg、10mgは、2020年6月、「切除不能な胸腺癌」の適応にて希少疾病用医薬品の指定を受け、同年7月、「切除不能な胸腺癌」の効能又は効果を追加するため、承認事項一部変更承認申請を行い、2021年3月承認取得に至った。

切除不能な進行・再発の子宮体癌に対する2次治療以降の標準治療は確立されていないことから、新たな治療選択肢が求められていた。外国臨床試験、国内臨床試験及び国際共同試験の結果から、レンバチニブメシル酸塩は、抗Programmed cell death 1抗体（抗PD-1抗体）であるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用で、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌に対して有効性を示し、発現した副作用は休薬・減量等で管理可能であった。レンビマカプセル4mg、10mgは、2021年3月、「子宮体癌」の適応にて希少疾病用医薬品の指定を受け、同年4月、「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」の効能又は効果を追加するため、承認事項一部変更承認申請を行い、2021年12月承認取得に至った。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する薬物療法は、複数存在するものの依然として予後不良であり、1次治療を含め新たな治療が求められていた。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する国際共同試験の結果から、レンバチニブメシル酸塩は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用で、

I. 概要に関する項目

有効性を示し、発現した副作用は休薬・減量等で管理可能であった。レンビマカプセル 4mg、10mg は、2021 年 3 月、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能又は効果を追加するため、承認事項一部変更承認申請を行い、2022 年 2 月承認取得に至った。

注) カプセル 10mg は、「切除不能な肝細胞癌」の効能又は効果を取得していない。

2. 製品の治療学的特性

- (1) レンバチニブは、腫瘍血管新生、腫瘍増殖等に関与する、VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR α 、KIT、RET等の受容体チロシンキナーゼを阻害することで、抗腫瘍効果を発揮する。また、レンバチニブは、腫瘍組織内のTAMを減少、腫瘍所属リンパ節内の活性化細胞傷害性T細胞を増加させて、免疫促進的な腫瘍内微小環境へ変化させる。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
(33 ページ参照)
- (2) 根治切除不能な甲状腺癌における臨床成績
 - 1) 国際共同第Ⅲ相試験(303 試験)において、レンバチニブは放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者に対し、プラセボに比べて無増悪生存期間を有意に延長し、抗腫瘍効果を示した。(「V. 治療に関する項目」の項参照) (24 ページ参照)
 - 2) 外国第Ⅱ相試験(201 試験)において、レンバチニブは放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者及び切除不能の甲状腺髄様癌患者に対し、抗腫瘍効果を示した。(「V. 治療に関する項目」の項参照) (19 ページ参照)
 - 3) 国内第Ⅱ相試験(208 試験)において、レンバチニブは放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者、切除不能の甲状腺髄様癌患者及び切除不能の甲状腺未分化癌患者に対し、抗腫瘍効果を示した。(「V. 治療に関する項目」の項参照) (20 ページ参照)
 - 4) 放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(303 試験)(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)において、副作用が254例(97.3%)に認められた。主な副作用は、高血圧、下痢、食欲減退、体重減少、悪心、疲労、口内炎、蛋白尿、手掌・足底発赤知覚不全症候群等であった。(甲状腺癌承認時)(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の項参照) (68 ページ参照)
- (3) 切除不能な肝細胞癌における臨床成績
 - 1) 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ／Ⅱ相試験(202 試験)の第Ⅰ相パートにおいてレンバチニブの最大耐用量は、軽度(Child-Pughスコア5~6)の肝機能障害患者では12mg、中等度(Child-Pughスコア7~8)の肝機能障害患者では8mgであった。
(11、12、14 ページ参照)
 - 2) 国際共同第Ⅲ相試験(304 試験)において、レンバチニブは全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者(Child-Pugh分類A)に対し、主要評価項目である全生存期間(OS)にて、ソラフェニブ群に対して非劣性が統計学的に検証された。
(26 ページ参照)
 - 3) 切除不能な肝細胞癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験で本剤が投与された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。主な副作用は、高血圧、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、食欲減退、蛋白尿、疲労、発声障害等であった。
(78 ページ参照)
- (4) 切除不能な胸腺癌における臨床成績
 - 1) 国内第Ⅱ相試験(NCCH1508 試験)において、レンバチニブは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又は再発胸腺癌患者に対し、抗腫瘍効果を示した。(「V. 治療に関する項目」の項参照) (28 ページ参照)
 - 2) 切除不能な胸腺癌患者を対象にした国内第Ⅱ相試験で本剤が投与された42例において、副作用が42例(100%)に認められた。主な副作用は、高血圧、蛋白尿、手掌・足底発赤知覚不全症

I. 概要に関する項目

- 候群、甲状腺機能低下症、血小板数減少、下痢等であった。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）
(85 ページ参照)
- (5) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌における臨床成績
- 1) 国際共同第Ⅲ相試験（309 試験/KEYNOTE-775 試験）において、レンバチニブ+ペムブロリズマブ併用療法は、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に対し、主要評価項目である全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）を化学療法（ドキシソルビシン又はパクリタキセル）に比べて有意に延長した。（「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照）
(29 ページ参照)
 - 2) 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で本剤が投与された 406 例において、副作用が 395 例（97.3%）に認められた。主な副作用は、高血圧、甲状腺機能低下症、下痢、悪心、食欲減退、疲労、蛋白尿、嘔吐、体重減少、関節痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群等であった。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）
(87 ページ参照)
- (6) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における臨床成績
- 1) 国際共同第Ⅲ相試験（CLEAR 試験：307 試験/KEYNOTE-581 試験）において、レンバチニブ+ペムブロリズマブ併用療法は、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者に対し、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）をスニチニブに比べて有意に延長した。（「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照）
(31 ページ参照)
 - 2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験でのレンバチニブ+ペムブロリズマブ併用療法の安全性解析対象例 352 例において、副作用が 341 例（96.9%）に認められた。主な副作用は、下痢、高血圧、甲状腺機能低下症、食欲減退、疲労、口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蛋白尿、悪心、発声障害、発疹、無力症等であった。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）
(96 ページ参照)
- (7) 本剤投与による重大な副作用は、高血圧、出血、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、肝障害、急性胆嚢炎、腎障害、消化管穿孔、瘻孔形成、気胸、可逆性後白質脳症候群、心障害、手足症候群、感染症、骨髄抑制、低カルシウム血症、創傷治癒遅延、間質性肺疾患、甲状腺機能低下であった。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）
(64～67 ページ参照)
- (8) 本剤を使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等については、「I.-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項目を参照すること。
(4 ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド「XIII. 備考」の項参照 ・患者向け資料：患者向医薬品ガイド
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

〈希少疾病用医薬品について〉

本剤は予定される効能又は効果「甲状腺癌」について、2012年8月16日に希少疾病用医薬品指定を受けている〔指定番号：(24薬)第279号〕。

本剤は予定される効能又は効果「切除不能な胸腺癌」について、2020年6月5日に希少疾病用医薬品指定を受けている〔指定番号：(R2薬)第469号〕。

本剤は予定される効能又は効果「子宮体癌」について、2021年3月11日に希少疾病用医薬品指定を受けている〔指定番号：(R3薬)第511号〕。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

〈効能共通〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

製造販売承認に際して、「高血圧／高血圧クリーゼ、感染症、腎障害、出血関連事象、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血液毒性、肝障害、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、血栓塞栓症、消化管穿孔及び消化管瘻、可逆性後白質脳症候群、創傷治癒遅延並びに血中甲状腺刺激ホルモン増加については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。」と判断され、下記の承認条件が付された。

なお、その後特定使用成績調査（全例調査）を実施しデータ集積したことから、2019年12月承認条件が解除となった。（「V. 5. (6) 2 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

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。（「VIII.-1. 警告内容とその理由」の項参照）

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】	
高血圧 出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血を含む） 動脈血栓塞栓症 静脈血栓塞栓症 肝障害 急性胆嚢炎 腎障害 消化管穿孔、消化管瘻、気胸 可逆性後白質脳症症候群 心障害 手足症候群 感染症 血液毒性 低カルシウム血症 創傷治癒遅延 間質性肺疾患 甲状腺機能低下	該当なし	該当なし	
有効性に関する検討事項			
該当なし			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後データベース調査（切除不能な胸腺癌） ・特定使用成績調査（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とペムプロリズマブ併用投与） ・製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験（309試験/KEYNOTE-775試験）の継続試験
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌））の作成、改訂、提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な肝細胞癌））の作成、改訂、提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド（切除不能な胸腺癌））の作成、改訂、提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド（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））の作成、改訂、提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌））の作成、改訂、提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レンビマ[®]カプセル 4mg
レンビマ[®]カプセル 10mg

(2) 洋名

Lenvima[®] Capsules 4mg
Lenvima[®] Capsules 10mg

(3) 名称の由来

一般名であるレンバチニブ (Lenvatinib) と、生命・活発を意味する「vim」を組み合わせ「Lenvima (レンビマ)」とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レンバチニブメシル酸塩 (JAN)

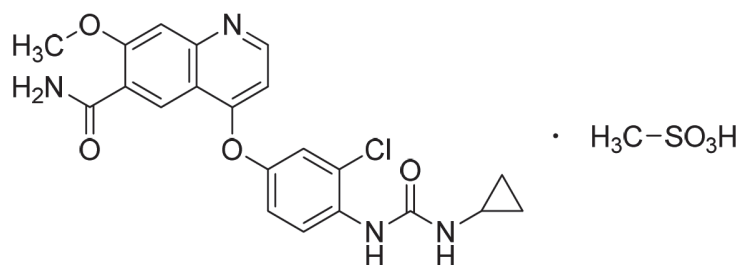
(2) 洋名 (命名法)

Lenvatinib Mesilate (JAN)

(3) ステム (stem)

-tinib：チロシンキナーゼ阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₁₉ClN₄O₄ · CH₄O₃S

分子量：522.96

5. 化学名 (命名法) 又は本質

4- {3-Chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl) amino] phenoxy} -7-methoxyquinoline-6-carboxamide monomethanesulfonate (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E7080

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～うすい帯赤黄色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：221～224℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：5.05

(6) 分配係数

log P = 3.30 (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	結果
長期保存試験		5℃	ポリエチレン袋/アルミニウムラミネート袋	24ヵ月間保存した結果、全ての試験項目において明確な品質の変化は認められなかった。
加速試験		25℃/60%RH	ポリエチレン袋/アルミニウムラミネート袋	6ヵ月間保存した結果、全ての試験項目において明確な品質の変化は認められなかった。
苛酷試験	光	20000lx、 25℃/60%RH	石英製容器	光苛酷については、総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上曝露させ、その他の苛酷条件では 1 ヶ月間曝露させた結果、全ての試験項目において明確な品質の変化は認められなかった。
	温度	60℃	遮光ガラス瓶(密栓)	
	湿度、酸化	30℃/75%RH	遮光ガラス瓶(開栓/密栓)	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル、日局一般試験法「粉末X線解析」

定量法

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

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	€ LENV 4mg	€ LENV 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

(3) 識別コード

カプセル 4mg : € LENV 4mg

カプセル 10mg : € LENV 10mg

(4) 製剤の物性

PH、浸透圧比、粘度、比重等
該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中に、分解由来類縁物質が検出されているが、「IV.-6. 製剤の各種条件下における安定性」に示すように、品質に影響を与えない程度であった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

レンビマカプセル 4mg 及びレンビマカプセル 10mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP (両面アルミニウム)	36ヵ月	性状 (外観) 類縁物質 水分 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
加速試験	40℃/75%RH	PTP (両面アルミニウム)	6ヵ月		いずれの測定項目においても規格内であった。	
無包装	温度	40℃	PTP (両面アルミニウム)		6ヵ月	いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)		3ヵ月	1ヵ月で水分増加 (規格値外)、その他の測定項目においては規格内であった。
	光	キセノンランプ 2万lx	シャーレ (開放)		60時間*	水分増加 (規格値外)、その他の測定項目においては規格内であった。

*: 総照度 120 万 lx・hr+ 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法 (パドル法)」により試験を行うとき、これに適合する。

Ⅳ. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：アルミニウムラミネートフィルム、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

〈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、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

2. 効能又は効果に関連する注意

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]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.10 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 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 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	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。 パンプロリズマブ（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。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照のこと

参考 国際共同第 I / II 相試験 (202 試験) での肝細胞癌患者に対する用法・用量の検討

国際共同第 I / II 相試験 (202 試験) 第 I 相パートでは、切除不能な肝細胞癌患者を対象として、20 例 (軽度 [Child-Pugh 分類 A] の肝機能障害患者 9 例、中等度 [Child-Pugh 分類 B、スコア 7~8] の肝機能障害患者 11 例) に本剤を 1 日 1 回投与したときの最大耐用量を検討した。軽度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者での最大耐用量は 12mg であった。中等度 (スコア 7~8) の肝機能障害患者群の 12mg コホートにおいて 5 例中 2 例に用量制限毒性が認められ、中等度 (スコア 7~8) の肝機能障害を有する肝細胞癌患者での最大耐用量は 8mg であった。

国際共同第 I / II 相試験 (202 試験) 第 I 相パートにおける用量制限毒性 (DLT) の概要

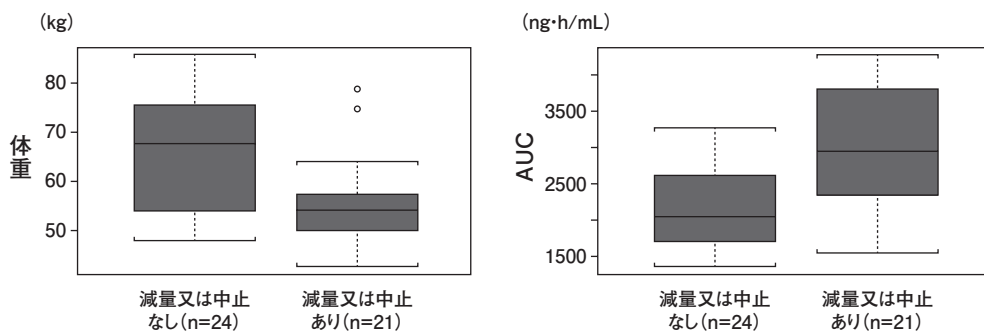
肝機能障害の程度	開始用量	投与例数	体重 ^a kg 中央値(範囲)	DLT例数	DLT症例	
					DLTの詳細	体重 ^a kg
軽度 [Child-Pugh 分類A]	12mg	6例	62.0 (56.6-68.0)	1例	Grade2の発熱及びGrade1の嘔吐により 規定投与回数の75%に満たなかった	56.6
	16mg	3例	54.3 (42.7-58.8)	2例	Grade3の肝機能障害及び肝性脳症 Grade3の蛋白尿	58.8 42.7
中等度 [Child-Pugh 分類B、スコア 7~8]	8mg	6例	65.3 (58.5-70.4)	0例	該当せず	—
	12mg	5例	62.9 (55.8-71.3)	2例	Grade3の肝性脳症 Grade3のAST増加, Grade3の高ビリル ビン血症, Grade2のクレアチニン増加により 規定投与回数の75%に満たなかった	62.9 67.1

a: ベースライン時の体重

また、第 II 相パートでは、軽度 [Child-Pugh 分類 A] の肝細胞癌患者を対象に 12mg を 1 日 1 回投与した。45 例のうち、21 例が試験早期に発現した有害事象により本薬の減量又は中止を必要とし、減量又は中止を必要としなかった群 (24 例) と比較しベースラインの体重が低い傾向にあった (中央値: 54.3kg、67.6kg)。また、レンバチニブの AUC 中央値はそれぞれ 2950ng・h/mL 及び 2050ng・h/mL であり、本薬の減量又は中止を必要とした群では、必要としなかった群と比較し AUC が約 1.4 倍高値であった。

以上の結果から、国際共同第 III 相試験 (304 試験, REFLECT) では体重 60kg 以上の被験者は 1 日 1 回 12mg、60kg 未満の被験者は 1 日 1 回 8mg の用法及び用量となった。

国際共同第 I / II 相試験 (202 試験) 第 II 相パートにおける有害事象による本薬の減量又は中止の有無と体重及び AUC の関係



V. 治療に関する項目

4. 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。

(解説)

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確立していないことから設定した。

〈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。

(解説)

甲状腺癌における減量、休薬及び中止基準は、国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において設定した基準に基づき設定した。これら2試験の試験計画においては、24mg から本剤投与を開始して減量は10mg までとし、10mg 投与において減量が必要な場合は、治験依頼者と相談する旨を規定していた。10mg 未満の用量が必要な場合には、8mg 又は4mg の投与を治験責任医師又は治験分担医師に推奨した。国際共同第Ⅲ相試験において、8mg 又は4mg で投与が継続できた症例が存在していたことから、4mg までの減量方法を設定した。

切除不能な胸腺癌を対象とした国内第Ⅱ相試験における休薬・減量基準は、甲状腺癌を対象とした臨床試験で用いた基準と同様であったことから、根治切除不能な甲状腺癌の項目に追記した。

〈切除不能な肝細胞癌〉

7.3 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。

(解説)

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確立していないことから設定した。

V. 治療に関する項目

〈切除不能な肝細胞癌〉

7.4 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]

（解説）

国際共同第I/II相試験の第I相パートにおいて、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であった。

なお、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おいて、1日1回8mg投与群及び12mg投与群のベースライン時の体重の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ65.3kg（58.5kg、70.4kg）及び62.9kg（55.8kg、71.3kg）であった。用量制限毒性は12mg投与群のみで5例中2例に認められ、この2例のベースライン時の体重は62.9kg及び67.1kgといずれも60kg以上であった。

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、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。

V. 治療に関する項目

(解説)

減量、休薬及び中止基準は、国際共同第Ⅲ相試験において設定した基準に基づき設定した。国際共同第Ⅲ相試験の試験計画においては、ベースライン時の体重が60kg以上の場合は1日1回12mgから、60kg未満の場合は1日1回8mgから本剤投与を開始し、減量は4mg隔日投与までとしていた。国際共同第Ⅲ相試験では、当該基準に従うことにより本剤の臨床的有用性が認められたことから、国際共同第Ⅲ相試験の設定に準じた減量、休薬及び中止の目安を用法及び用量に関連する注意の項に設定した。

〈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、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.6 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。
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。

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験での休薬・減量基準、並びに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。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ 〈根治切除不能な甲状腺癌〉

試験の種類	試験番号	対象	試験の主な目的	本剤の投与方法	投与症例数	剤型	資料区分 ^{注)}
第Ⅰ相	E7080-E044-101 (外国 101 試験)	固形がん リンパ腫	最大耐用量 (MTD) の推定、 安全性及び薬物動態の評価	0.2~32mg QD	82	T	◎
	E7080-A001-102 (外国 102 試験)	固形がん メラノーマ	MTDの推定、安全性及び 薬物動態の評価	1) 0.1~3.2mg BID 1週間連続投与後1 週間休薬 2) 3.2~12mg BID 3) 20~24mg QD (テモゾロミドとの 併用)	109	T	○
	E7080-J081-103 (国内 103 試験)	固形がん	MTDの推定、安全性及び 薬物動態の評価	0.5~20mg BID 2週間連続投与後1週間 休薬	27	T	◎
	E7080-J081-105 (国内 105 試験)	固形がん	忍容性及び安全性の評価	20~24mg QD	9	C	◎
第Ⅱ相	E7080-G000-201 (外国 201 試験)	DTC、MTC	有効性 (奏効率)、安全性 及び薬物動態の評価	10mg BID 又は 24mg QD	117	T	◎
	E7080-J081-208 (国内 208 試験)	DTC、MTC ATC	安全性の評価	24mg QD	43	C	◎
第Ⅲ相	E7080-G000-303 (国際共同303試験)	DTC	有効性 (無増悪生存期間) 及び安全性の評価	無作為化期: 24mg QD オープンラベル期: 20mg QD 又は 24mg QD	392	C	◎
臨床薬理	E7080-E044-104 (外国 104 試験)	固形がん リンパ腫	マスバランスの評価	¹⁴ C-E7080 として 24mg 単回投与後に 24mg QD	6	液剤 T	◎
	E7080-A001-001 (外国 001 試験)	健康成人	カプセル剤及び錠剤の バイオアベイラビリティ比較	10mg 単回投与を 2 回 (錠剤及びカプセル剤を 各 1 回)	20	T C	◎
	E7080-A001-002 (外国 002 試験)	健康成人	QT/QTcの評価	32mg 単回投与	52	C	◎
	E7080-A001-003 (外国 003 試験)	健康成人	バイオアベイラビリティに 対する食事の影響の評価	10mg 単回投与を 2 回 (絶食下及び摂食下)	16	C	◎
	E7080-A001-004 (外国 004 試験)	健康成人	本剤の薬物動態に対する ケトコナゾールの影響の評価	5mg 単回投与 (ケトコナゾール又は プラセボとの併用)	18	C	◎
	E7080-A001-005 (外国 005 試験)	健康成人 腎機能障害を 有する被験者	腎機能障害を有する被験者 における薬物動態の評価	24mg 単回投与	26	C	◎
	E7080-A001-006 (外国 006 試験)	健康成人 肝機能障害を 有する被験者	肝機能障害を有する被験者 における薬物動態の評価	5mg 又は 10mg 単回投 与	26	C	◎
	E7080-A001-007 (外国 007 試験)	健康成人	本剤の薬物動態に対する リファンピシンの影響の評価	24mg 単回投与を 3 回 (リファンピシンとの併 用)	15	C	◎
臨床薬理	E7080-A001-008 (外国 008 試験)	健康成人	結晶含有率の異なる製剤と本 剤の生物学的同等性の評価	10mg 単回投与を 3 回 (本剤、結晶含有率の多 い製剤及び結晶含有率 の少ない製剤を各 1 回)	60	C	◎

QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与、T: 錠剤、C: カプセル剤
DTC: 分化型甲状腺癌、MTC: 甲状腺髄様癌、ATC: 甲状腺未分化癌
注) 審査における資料区分 ◎: 評価資料、○: 参考資料

V. 治療に関する項目

〈切除不能な肝細胞癌〉

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	本剤の投与方法	被験者数	資料区分 ^{注)}
第 I / II 相	国際共同 202 試験 ^a	第 I 相パート： 標準治療がない又は他に適切な治療法のない切除不能な肝細胞癌	第 I 相パート： MTD の決定、安全性及び薬物動態の評価	第 I 相パート： Child-Pugh スコア 5~6 ^b ： 12 又は 16mg QD Child-Pugh スコア 7~8 ^b ： 8 又は 12mg QD	20 ^c	◎
		第 II 相パート： 全身化学療法又は肝動注化学療法歴が 1 レジメン以内の切除不能な肝細胞癌	第 II 相パート： 有効性、安全性及び薬物動態の評価	第 II 相パート： 12mg QD	46 ^c	
第 III 相	国際共同 304 試験 ^d	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌	有効性、安全性及び薬物動態の評価	体重 60kg 以上：12mg QD 体重 60kg 未満：8mg QD	954 ^e	◎

MTD = 最大耐用量、QD = 1 日 1 回投与

a：第 I 相パートは日本のみで実施。第 II 相パートは日本及び韓国で実施。

b：Child-Pugh スコア 5~6 は Child-Pugh A、Child-Pugh スコア 7~8 は Child-Pugh B。

c：登録例数。

d：日本、米国、欧州、アジア等が参加。

e：無作為化例数。本剤群は 478 例

注) 審査における資料区分 ◎：評価資料、○：参考資料

〈切除不能な胸腺癌〉

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	本剤の投与方法	登録例数	資料区分
第 II 相 (医師主導試験)	国内 NCCH1508 試験	プラチナ製剤を含む化学(放射線)療法の治療歴を有する切除不能または再発胸腺癌	有効性及び安全性の評価	24mg QD	42	評価

〈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〉

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	本剤の投与方法	登録例数	資料区分
第 I b/ II 相	外国 111 試験/ KEYNOTE- 146 試験	特定の固形がん患者 [*]	第 I b 相パート： MTD の決定 第 II 相パート： 有効性及び安全性の評価	第 I b 相パート：20、24mg QD 第 II 相パート：20mg QD (いずれもペムプロリズマブ 200mg、 3 週間間隔との併用)	286	評価
第 I b 相	国内 115 試験/ KEYNOTE- 523 試験	特定の固形がん患者 [*]	忍容性、安全性及び薬物動態の評価	20mg QD (ペムプロリズマブ 200mg、3 週間間隔との併用)	6	評価
第 III 相	国際共同 309 試験/ KEYNOTE- 775 試験	プラチナ製剤を含む化学療法を少なくとも 1 レジメン施行している進行子宮体癌患者	有効性及び安全性の評価	20mg QD (ペムプロリズマブ 200mg、3 週間間隔との併用)	827	評価

※：子宮体癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、悪性黒色腫

V. 治療に関する項目

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

試験の種類	試験名	対象	試験の主な目的	本剤の投与方法	登録例数	資料区分
第I b相	外国 111 試験/ KEYNOTE-146 試験	特定の固形がん患者*	MTDの決定	20、24mg QD (ペムプロリズマブ 200mg、3週間 間隔との併用)	13	評価
第I b相	国内 115 試験/ KEYNOTE-523 試験	特定の固形がん患者*	忍容性、安全性及び 薬物動態の評価	20mg QD (ペムプロリズマブ 200mg、3週間 間隔との併用)	6	評価
第III相	国際共同 307 試験/ KEYNOTE-581 試験	化学療法歴のない 根治切除不能又は 転移性の腎細胞癌 患者	有効性及び安全性 の評価	20mg QD (ペムプロリズマブ 200mg、3週間 間隔との併用)、 (エベロリムス 5mgQDとの併用)	1069	評価
第II相	外国 205 試験	1 レジメンのVEGF 標的治療後に病勢 進行した根治切除 不能又は転移性の 腎細胞癌患者	有効性及び安全性 の評価	18mg QD (エベロリムス 5mg QD との併用)、 24mg QD	153	参考
第II相	外国 111 試験/ KEYNOTE-146 試験	根治切除不能又は 転移性の淡明細胞 型腎細胞癌患者	有効性及び安全性 の評価	20mg QD (ペムプロリズマブ 200mg、3週間 間隔との併用)	145	参考

※：腎細胞癌、子宮体癌、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、悪性黒色腫

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第I相試験 (国内 105 試験)

目的	固形がん患者を対象として、4週間を1サイクルとしてレンバチニブを1日1回経口投与した場合の24mgまでの忍容性及び安全性を検討する。
試験デザイン	単施設、非無作為化、用量漸増、オープン試験
対象	標準的治療法で効果がなかったか、他に適切な治療法がない固形がん患者
試験方法	レンバチニブ (カプセル剤) 20、24mgを、1日1回朝に経口投与
主要評価項目	最大耐用量 (用量制限毒性 (DLT) 発現率が33%未満の最大投与量)
副次評価項目	薬物動態

国内の第I相試験 (国内 105 試験) は、標準的治療法で効果がなかったか、他に適切な治療法がない固形がん患者9例に対して、4週間を1サイクルとして本剤20mg (3例) 又は24mg (6例) を1日1回投与した場合の忍容性及び安全性を評価した。

DLTは発現せず、24mgは忍容性があると判断された。また、9例全例で有害事象が発現し、Grade 3の有害事象は20mg群で100% (3/3例) 及び24mg群で50.0% (3/6例) に発現した。Grade 4の有害事象は認められなかった。治験薬最終投与30日後までの死亡例の報告はなかった。また、重篤な有害事象は24mg群で1例に1件報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象は24mgの1例に発現し、減量を要する有害事象は各群1例ずつに発現した。 (7)

2) 外国臨床薬理試験 (外国 002 試験)

目的	プラセボ及び陽性対照としてモキシフロキサシンを用いて、32mgの投与量でレンバチニブによる心電図QT/QTc間隔の延長の可能性を評価する。
試験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、3期クロスオーバー、単回投与試験
対象	健康成人
試験方法	レンバチニブ (カプセル剤) 32mg、モキシフロキサシン 400mg、プラセボを絶食下経口投与
主要評価項目	QTcF
副次評価項目	QTcB、QT、PR、QRS、心拍数、薬物動態、安全性

外国の臨床薬理試験 (外国 002 試験) は、健康成人52例に対し、レンバチニブ32mg、モキシフロ

V. 治療に関する項目

キサシン 400mg 及びプラセボを 3 期クロスオーバーでそれぞれ絶食下单回投与し、QT/QTc 間隔を評価した。

モキシフロキサシンの投与は、投与後 5 時間まで平均の Δ QTcF (ベースラインからの変化量) が明らかに増加し、最大の効果は、投与後 4 時間の 10.7ms であった。プラセボ投与では、 Δ QTcF は最初の 5 時間はほぼ一定であり、その後減少した。レンバチニブを投与すると、プラセボと同様なパターンの推移を示し、プラセボに比べて Δ QTcF 間隔をやや短縮させた。投与後 6 時間では、 Δ QTcF は -11.1ms であった。

レンバチニブは Δ Δ QTcF (Δ QTcF のプラセボとの差) に対して臨床的に意味のある効果は認められなかった。わずかな QTc の短縮が認められたが、10ms を超える QTc 延長作用は全く認められなかった。平均の Δ Δ QTcF は投与後 23.5 時間を除いて全てマイナスの値であり、全ての測定時点で信頼区間の上限は 2ms を超えていなかった。(8)

(3) 用量反応探索試験

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

1) 外国第 II 相試験 (外国 201 試験)

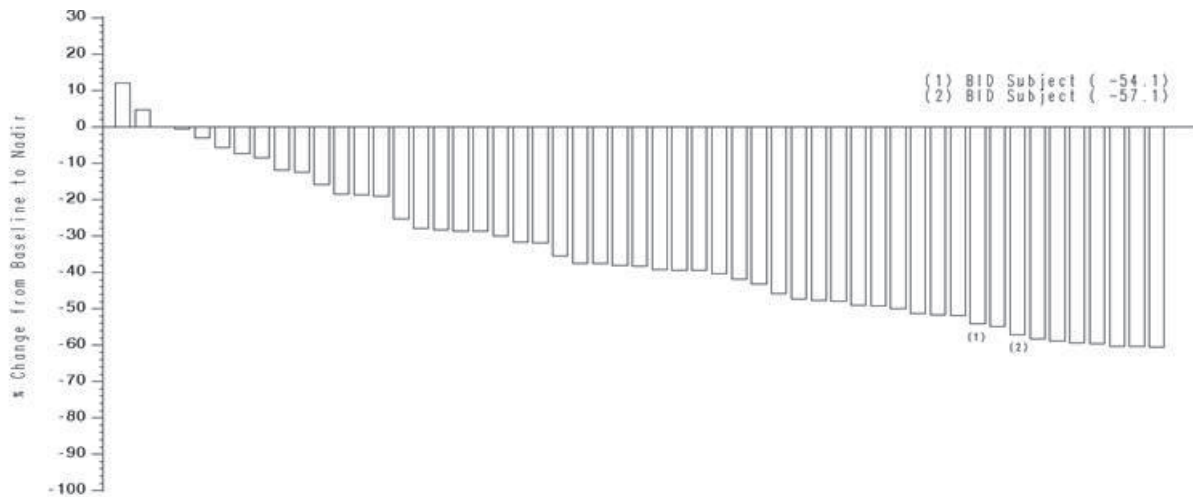
目的	甲状腺髄様癌又は ^{131}I 難治性の分化型甲状腺癌患者において ・独立画像判定による modified RECIST に基づく奏効率を評価する。 ・レンバチニブの薬物動態プロファイル及び薬物動態/薬力学を検討する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非無作為化、オープン試験
対象	甲状腺髄様癌又は ^{131}I 難治性の分化型甲状腺癌
試験方法	投与量：10mg 1 日 2 回 (BID) 又は 24mg 1 日 1 回 (QD) 投与方法：28 日間を 1 サイクルとし、1 日 2 回又は 1 日 1 回経口投与した。 投与期間：病勢の進行、忍容できない毒性発現、死亡、同意撤回、又は治験依頼者がレンバチニブの開発を中止するまで継続できることとした。
主要評価項目	奏効率、薬物動態
副次評価項目	その他有効性、安全性等

外国第 II 相試験 (外国 201 試験) は、甲状腺髄様癌又は ^{131}I 難治性の分化型甲状腺癌を対象とし、本剤 10mg BID 又は 24mg QD における有効性を評価した。主要な解析のためのデータカットオフ時点において 117 例が本剤の投与を受けた。117 例中、10mg BID で投与を受けたのは分化型甲状腺癌の 2 例のみであり、115 例 (分化型甲状腺癌：56 例、甲状腺髄様癌：59 例) は 24mg QD で投与を受けた。

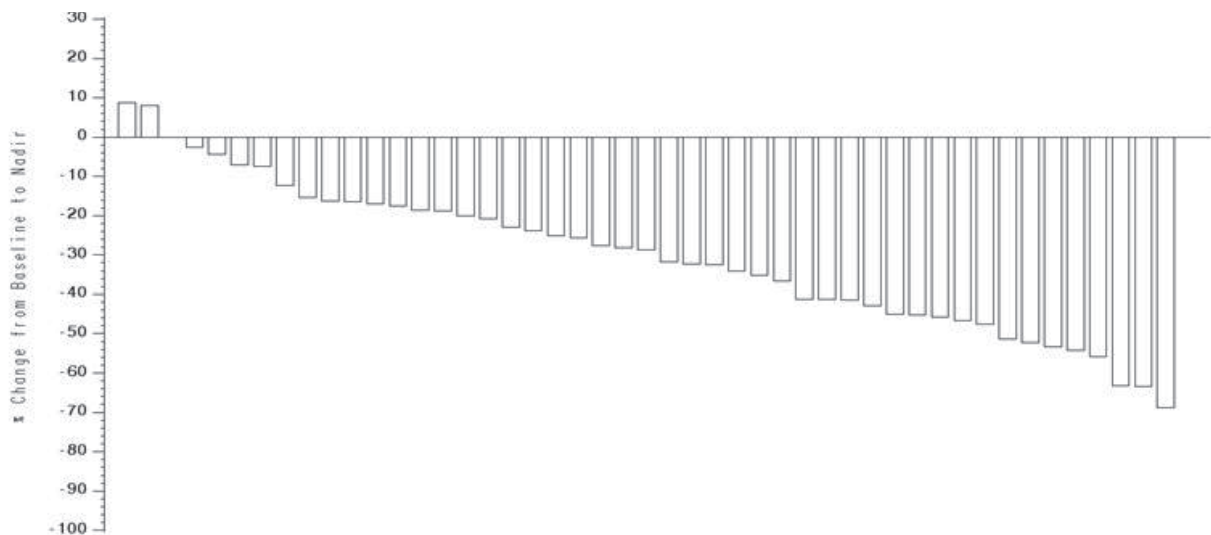
独立画像判定に基づく奏効率 (CR (完全奏効) +PR (部分奏効) の被験者の割合、ITT (Intention to Treat) 解析) は、分化型甲状腺癌で 50%、甲状腺髄様癌で 36% であった。分化型甲状腺癌において、PR は 50%、SD (安定) は 43%、長期 SD (23 週以上の SD) は 28% に認められた。甲状腺髄様癌において、PR は 36%、SD は 44%、長期 SD は 29% に認められた。分化型甲状腺癌、甲状腺髄様癌ともに CR は認められなかった。

独立画像判定に基づく標的病変長径和のベースラインからの最大変化率の waterfall plot を以下に示す。(9)

V. 治療に関する項目



分化型甲状腺癌における標的病変長径和のベースラインからの最大変化率（最小値）の waterfall plot



甲状腺髄様癌における標的病変長径和のベースラインからの最大変化率（最小値）の waterfall plot

2) 国内第Ⅱ相試験（国内 208 試験）

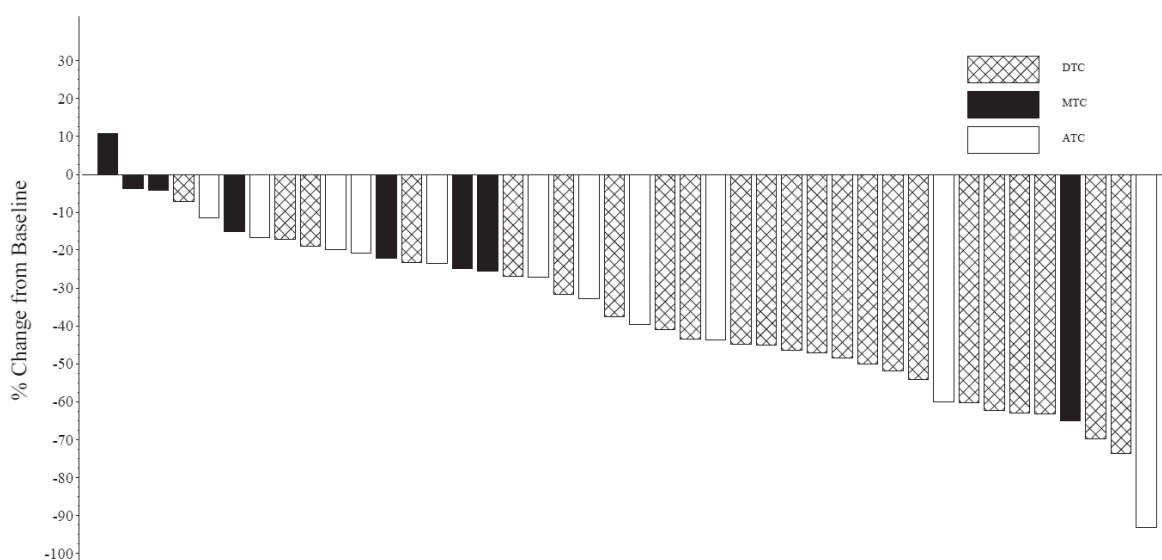
目的	進行性甲状腺癌（分化型甲状腺癌、甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌）患者を対象として、レンバチニブを1日1回経口投与した場合の安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非無作為化、オープン試験
対象	進行性甲状腺癌（分化型甲状腺癌、甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌）患者
試験方法	レンバチニブ（カプセル剤）24mgを、4週間を1サイクルとし、1日1回、毎朝投与。治験薬は毎朝ほぼ同じ時刻に服用するものとした。治験薬との因果関係が否定できない毒性が発現した場合は、休薬減量基準に従い、休薬・減量を行うこととした。減量後の増量は禁止とした。治験薬の投与は中止基準に該当するまで継続できることとした。
主要評価項目	安全性
副次評価項目	有効性、薬物動態

国内第Ⅱ相試験（国内 208 試験）は、進行性甲状腺癌患者（放射性ヨード難治性の分化型甲状腺癌並びに切除不能の甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌）を対象とし、本剤 24mg 1日1回投与における安全性を評価した。有効性・薬物動態は副次的に評価した。データカットオフ時点で 43 例（分化型甲状腺癌：23 例、甲状腺髄様癌：9 例、甲状腺未分化癌：11 例）が本剤の投与を受けた。43 例全例（100.0%）に何らかの有害事象及び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%）、

V. 治療に関する項目

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。Grade 3 又は 4 の有害事象は全体で 43 例中 31 例 (72.1%)、分化型甲状腺癌の 16/23 例 (69.6%)、甲状腺髄様癌の 7/9 例 (77.8%)、甲状腺未分化癌の 8/11 例 (72.7%) に発現した。重篤な有害事象は 43 例中 19 例 (分化型甲状腺癌 7 例、甲状腺髄様癌 5 例、甲状腺未分化癌 7 例) に報告された。有害事象による死亡例は 2 例 (甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌各 1 例) であった。全体 (43 例) において、治験薬の減量に至った有害事象は 42 例 (分化型甲状腺癌 23 例、甲状腺髄様癌 9 例、甲状腺未分化癌 10 例)、休薬に至った有害事象は 25 例 (分化型甲状腺癌 14 例、甲状腺髄様癌 5 例、甲状腺未分化癌 6 例) に発現した。中止に至った有害事象の発現はなかった。

有効性について、医師判定に基づく最良総合効果 (RECIST 1.1、Full Analysis Set (FAS) 解析) は、分化型甲状腺癌において 23 例中 16 例 (69.6%) が PR、7 例 (30.4%) が SD であった。甲状腺髄様癌においては、8 例中 1 例 (12.5%) が PR、7 例 (87.5%) が SD、甲状腺未分化癌においては、11 例中 3 例 (27.3%) が PR、7 例 (63.6%) が SD、1 例 (9.1%) が PD であった。医師判定に基づく、各被験者における標的病変径和のベースラインからの最大変化率 (最小値) の waterfall plot を以下に示す。 (2)



標的病変径和のベースラインからの最大変化率 (最小値) の waterfall plot

V. 治療に関する項目

〈切除不能な肝細胞癌〉

国際共同第 I / II 相試験（国際共同 202 試験）

目的	<p>第 I 相パート Child-Pugh スコア 5~6 及び 7~8 の進行性肝細胞癌患者において 4 週間を 1 サイクルとしてレンバチニブを QD 投与した場合の用量制限毒性（DLT）に基づく最大耐用量（MTD）を決定する</p> <p>第 II 相パート Child-Pugh スコア 5~6 の進行性肝細胞癌患者を対象にレンバチニブの第 I 相パートで決定した推奨用量を投与した場合の有効性（主要評価項目：無増悪期間 [TTP]）及び安全性を評価する</p>
試験デザイン	<p>第 I 相パート 多施設共同、用量漸増、非盲検試験 Child-Pugh スコア 5~6（グループ 1）及び 7~8（グループ 2）の被験者における用量漸増試験</p> <p>第 II 相パート 多施設共同、単一群、非盲検試験 Child-Pugh スコア 5~6 の被験者を対象とし、第 I 相パート（グループ 1）で決定された推奨用量を選択する。</p>
対象	標準治療又は他の適切な治療の適用外となる進行性肝細胞癌の患者
試験方法	<p>第 I 相パート レンバチニブを以下の開始用量にて 1 日 1 回（QD）、朝に経口投与（空腹時又は食後 1 時間以上後に投与し、投与後は水を除き 2 時間以上は摂食しない） グループ 1 の初回用量は 12mg QD とし、グループ 2 の初回用量はグループ 1 で忍容性が確認された最小用量（12mg）とした。本試験における開始用量は以下のとおりである。レンバチニブの投与は 4 週間を 1 サイクルとして被験者ごとの中止基準に該当する場合、又は試験の終了まで継続することとした。</p> <p>グループ 1 の開始用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> 最初の 6 例に 12mg QD（4mg 錠 × 3） 次の 3 例に 16mg QD（4mg 錠 × 4） <p>グループ 2 の開始用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> 最初の 5 例に 12mg QD（4mg 錠 × 3） 次の 6 例に 8mg QD（4mg 錠 × 2） <p>第 II 相パート レンバチニブの開始用量は第 I 相パートのグループ 1 で決定された推奨用量（12mg）とした。レンバチニブの投与は 4 週間を 1 サイクルとして被験者ごとの中止基準に該当する場合、又は試験の終了まで継続することとした。 12mg QD（4mg 錠 × 3）を朝に経口投与（空腹時又は食後 1 時間以上後に投与）</p>
主要評価項目	<p>第 I 相パート 該当せず</p> <p>第 II 相パート TTP</p>
副次評価項目	<p>第 I 相パート 抗腫瘍効果</p> <p>第 II 相パート PFS、ORR、DCR、OS</p>

〈第 I 相パート〉

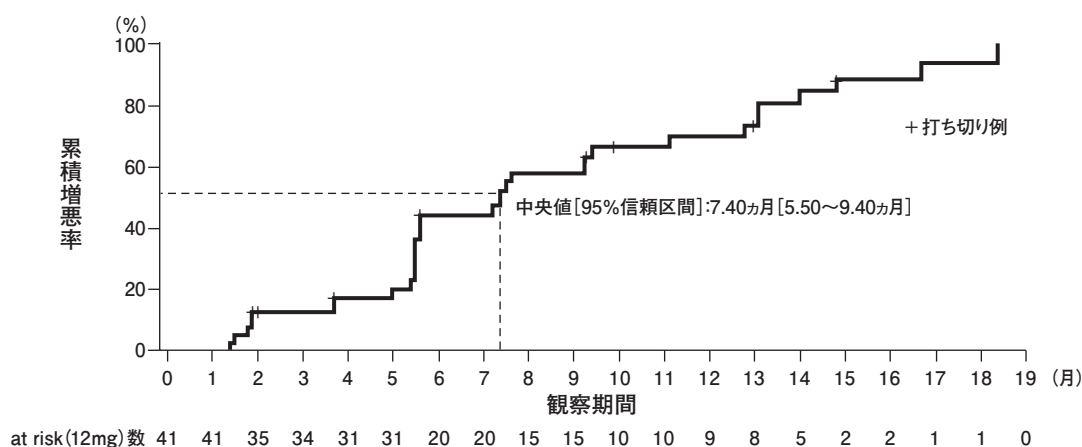
国内で実施した第 I 相パートでは、切除不能な肝細胞癌患者を対象として、20 例（軽度 [Child-Pugh 分類 A] の肝機能障害患者 9 例、中等度 [Child-Pugh スコア 7~8] の肝機能障害患者 11 例）に本剤を 1 日 1 回投与したときの最大耐用量を検討した。軽度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者においては 12mg QD では 6 例中 1 例に DLT（発熱及び嘔吐^注）、16mg QD では 3 例中 2 例に DLT（肝機能障害及び肝性脳症 1 例、蛋白尿 1 例）が認められた。中等度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者においては 12mg QD では 5 例中 2 例に DLT（肝性脳症 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高ビリルビン血症及びクレアチニン増加 1 例）が認められ、8mg QD では 6 例中 DLT の発現は認められなかった。

注）嘔吐の程度は Grade 1 であったが、本薬の投与回数が、DLT の評価期間における投与予定回数の 75% 未満となったことから、DLT と判断された。

V. 治療に関する項目

〈第Ⅱ相パート〉

第Ⅱ相パートでは、全身化学療法又は肝動注化学療法歴が1レジメン以内のChild-Pugh分類Aの被験者を対象に、第Ⅰ相パートのグループ1で決定された推奨用量12mgを、1日1回投与した。有効性解析では、PPSを対象とし、mRECISTを用いた第三者判定を主とした。第三者判定によるTTPの中央値(95%信頼区間)は7.40ヵ月(5.50, 9.40)であった。また、PPSを対象としたOSの中央値(95%信頼区間)は18.30ヵ月(12.70, 25.10)、ORRは41.5%(17/41例)であった。なお、FASを対象とした第三者判定によるTTPの中央値(95%信頼区間)は7.40ヵ月(5.50, 9.40)であり、PPSを対象とした結果と同様であった。以上の結果から、進行性肝細胞癌患者におけるレンバチニブ(本剤)の有効性が示された。(10)



第三者判定によるTTPのKaplan-Meier plot (PPS、mRECIST)

〈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、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
外国第Ⅰb/Ⅱ相試験(111試験/KEYNOTE-146試験)

目的	<p>第Ⅰb相パート 特定の固形がん患者を対象として、ペムプロリズマブ200mg、3週間間隔と併用するレンバチニブの最大耐用量(MTD)及び第Ⅱ相推奨用量(RP2D)を決定する。</p> <p>第Ⅱ相パート 特定の固形がん患者を対象として、第Ⅰb相パートで決定したRP2Dを投与した場合の有効性及び安全性を評価する。</p>
試験デザイン	<p>第Ⅰb相パート 多施設共同、非盲検試験</p> <p>第Ⅱ相パート 多施設共同、非盲検試験</p> <p>癌種別(子宮体癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、悪性黒色腫)の各コホート10例に第Ⅰb相パートで決定したRP2Dを投与し、3例以上に奏効(CR+PR)が認められた場合は、20例まで登録を継続した(治験実施計画書の改訂により、子宮体癌及び腎細胞癌のコホートは、それぞれ約120例及び約145例までの登録に変更)。</p>
対象	固形がん(子宮体癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、悪性黒色腫)患者
試験方法	<p>第Ⅰb相パート レンバチニブは24mgを開始用量として1日1回、ペムプロリズマブは200mgを3週間間隔で投与</p> <p>第Ⅱ相パート レンバチニブは20mgを1日1回、ペムプロリズマブは200mgを3週間間隔で投与</p>

V. 治療に関する項目

主要評価項目	第 I b 相パート RP2D を決定するための用量制限毒性 (DLT) と MTD 第 II 相パート immune-related RECIST (ir RECIST) に基づく主治医判定での 24 週時点での ORR (治験総括報告書では、RECIST v1.1 に基づく独立画像判定機関 (IIR) 判定による ORR 及び DOR が主要目的として規定された)
副次評価項目	安全性、OS、irRECIST に基づく主治医判定の ORR、DOR、DCR、CBR 並びに PFS、レンバチニブ血漿中濃度

〈第 I b 相パート〉

13 例が登録された。レンバチニブ 24mg + ペムブロリズマブ 200mg が投与された 3 例中 2 例にサイクル 1 (21 日間) に DLT (Grade 3 の関節痛、Grade 3 の疲労) が確認された。レンバチニブ 20mg + ペムブロリズマブ 200mg が投与された 10 例では DLT は認められず、MTD 及び RP2D は、レンバチニブ 20mg + ペムブロリズマブ 200mg と決定された。

〈第 II 相パート〉

子宮体癌コホート：RP2D の投与を受けた、1 レジメン以上の全身療法歴を有する子宮体癌患者 108 例で解析を行った。IIR 判定による ORR (95% 信頼区間) は 40.7% (31.4, 50.6)、DOR 中央値 (95% 信頼区間) は 14.8 ヶ月 (7.2, NE)、PFS 中央値 (95% 信頼区間) は 7.5 ヶ月 (5.0, 8.3) であり、OS 中央値 (95% 信頼区間) は 16.7 ヶ月 (15.0, NE) であった。有害事象は、108 例中 108 例に認められ、主なものは高血圧、下痢、疲労、食欲減退、悪心及び甲状腺機能低下症であった。

腎細胞癌コホート：根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 145 例のうち、RP2D の投与を受けた、抗 PD-1/L1 抗体治療歴を有する根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者 104 例で解析を行った。IIR 判定による ORR (95% 信頼区間) は 55.8% (45.7, 65.5)、DOR 中央値 (範囲) は 10.6 ヶ月 (2.0 +, 24.3 +)、PFS 中央値 (95% 信頼区間) は 11.1 ヶ月 (7.9, 14.1) であり、OS 中央値は未到達であった。有害事象は、104 例中 104 例に認められ、主なものは疲労、下痢、悪心、食欲減退、発声障害、高血圧、蛋白尿及び咳嗽であった。 (⑪⑫)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

国際共同第 III 相試験 (国際共同 303 試験)

目的	画像検査により 12 ヶ月以内に病勢の進行が認められた ¹³¹ I 難治性の分化型甲状腺癌の被験者を対象に、レンバチニブとプラセボを投与した場合の無増悪生存期間 (PFS) を比較する。
試験デザイン	無作為化期：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 オープンラベル期：多施設共同、単群、非無作為化、オープン試験
対象	¹³¹ I 難治性の分化型甲状腺癌
試験方法	無作為化：レンバチニブ群とプラセボ群に 2:1 で無作為に割り付けられた。無作為化においては、地域 (欧州、北米、その他)、VEGF/VEGF 受容体を標的とした前治療歴 (有無) 及び年齢 (65 歳以下、65 歳超) を層別因子とした。 投与量：24mg 又はプラセボ 1 日 1 回 (QD) 投与方法：治験薬は毎朝ほぼ同じ時間に 1 日 1 回経口投与する。治験薬の投与は絶食下、摂食後を問わない。薬物動態検体採取日には、治験薬は医療機関で投与する。 投与期間：被験者は病勢の進行の確定、忍容できない毒性発現、同意撤回又は治験依頼者による試験中止まで治験薬の投与を継続することとした。また、無作為化期の投与期間中にプラセボを投与されていた場合で、独立画像判定により病勢の進行が確定し、希望する被験者にオープンラベルでのレンバチニブを投与することができることとした。
主要評価項目	PFS
副次評価項目	奏効率、全生存期間 (OS)、安全性、薬物動態

画像検査により 12 ヶ月以内に病勢の進行が認められた ¹³¹I 難治性分化型甲状腺癌の被験者を対象に、本剤とプラセボを投与した場合の PFS の比較を主要評価項目とした。地域 (欧州、北米、その他)、VEGF/VEGF 受容体を標的とした前治療歴 (有無) 及び年齢 (65 歳以下、65 歳超) を層別因子と

V. 治療に関する項目

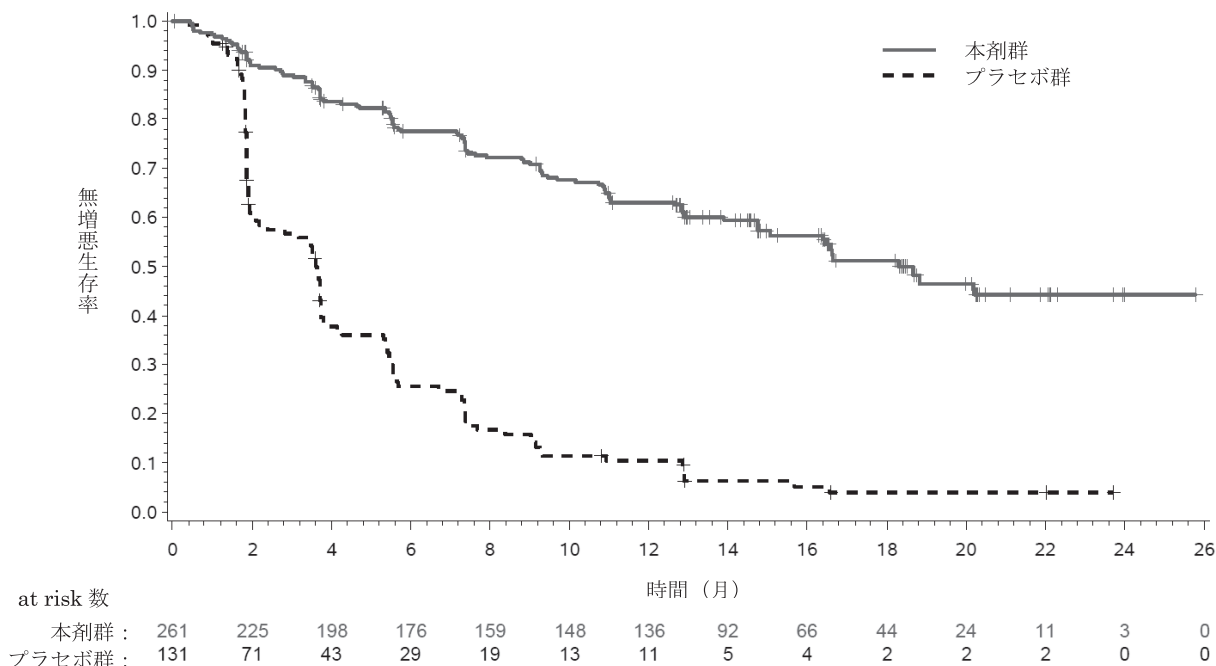
して、本剤群及びプラセボ群に2:1に割り付けられた。392例が登録され、本剤群が261例及びプラセボ群が131例であった。

FASにおける独立画像判定に基づくPFSの中央値は本剤群で18.3ヵ月、プラセボ群で3.6ヵ月であり、本剤投与により有意なPFS延長が認められた ($p < 0.0001$ [有意水準: 両側1%]; 地域、年齢、VEGF標的治療歴を層別因子としたLog Rank検定)。また、本剤群のプラセボ群に対するハザード比は0.21 (99%信頼区間: 0.14~0.31; 地域、年齢、VEGF標的治療歴を層別因子としたCox回帰モデル) であった。

独立画像判定に基づく奏効率は、本剤群で64.8%、プラセボ群で1.5%であり、プラセボ群に比較して本剤群で有意に高かった (オッズ比28.87 [95%信頼区間: 12.46~66.86]、 $p < 0.0001$; 地域、年齢及びVEGF標的治療歴を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定)。

本剤群のプラセボ群に対するOSのハザード比は0.73 (95%信頼区間: 0.50~1.07) と推定され、RPSFTモデル (注) で調整した推定値は0.62 (95%信頼区間: 0.40~1.00) であった。なお、RPSFTモデルで調整しない場合においても、OSはプラセボ群に対してレンバチニブ群で延長する傾向にあったが、両群ともに中央値には達しておらず、群間に有意差は示されなかった。

注: OSの解析においては、主要な解析のためのデータカットオフ日までに確認されたすべての生存データ、すなわち、無作為化期のプラセボ投与時に進行が確定された後に本剤のオープンラベル投与を受けた被験者のデータも評価対象とした。プラセボ群のオープンラベル期における本剤投与 (クロスオーバー効果) の影響を調整するため、RPSFT (Rank-Preserving Structural Failure Time) モデルを用い、OSの解析を行った。



独立画像判定に基づくPFSのKaplan-Meier plot

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。 (1)

V. 治療に関する項目

〈切除不能な肝細胞癌〉

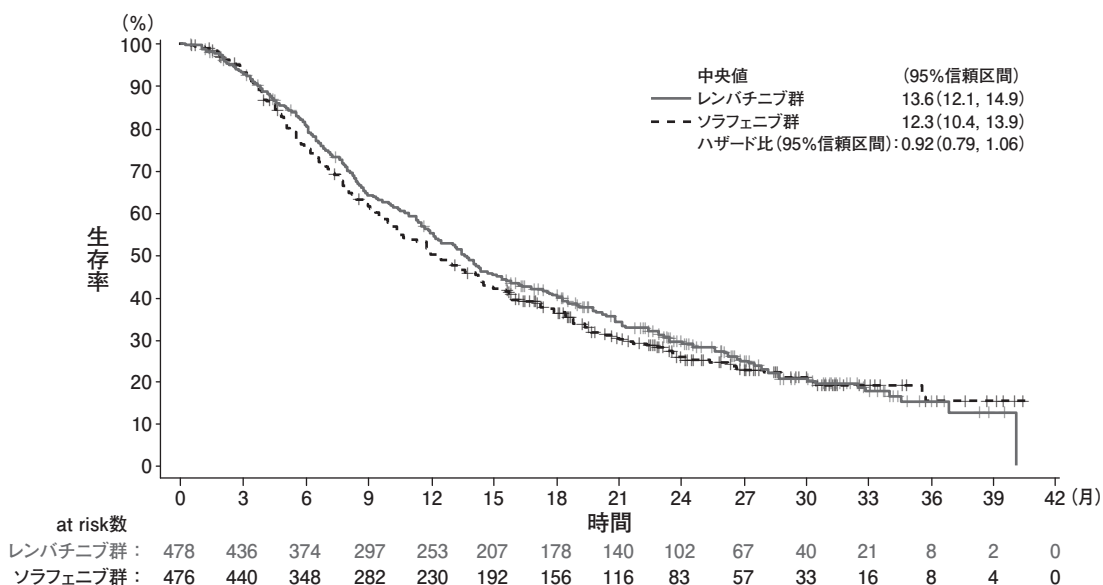
国際共同第Ⅲ相試験（国際共同 304 試験）

目的	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本剤とソラフェニブの有効性及び安全性を比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間試験
対象	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者
試験方法	無作為化：本剤群又はソラフェニブ群のいずれかに1：1で無作為に割り付けた。無作為化は、地域（地域1（アジア太平洋地域）；地域2（欧州などの西洋諸国、北米、その他の地域））、肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移（有；無）、全身状態（Eastern Cooperative Oncology Group-performance status [ECOG-PS]）（PS = 0；PS = 1）、体重（60kg未満；60kg以上）を層別因子とした。 投与量： 本剤群は、ベースライン時の体重が60kg以上の開始用量は12mg QD（4mgカプセル×3）を経口投与、ベースライン時の体重が60kg未満の開始用量は8mg QD（4mgカプセル×2）を経口投与した。 ソラフェニブ群は、1回400mg（200mg錠×2）を1日2回（BID）経口投与した。その他、投与方法等については各国／地域のソラフェニブの添付文書に従った。 治験薬（レンパチニブ又はソラフェニブ）の投与は、病勢の進行、忍容できない毒性の発現、被験者の要望、同意の撤回、臨床的な有益性の喪失が認められた場合に、中止することとした。
主要評価項目	OS
副次評価項目	PFS, TTP, ORR, EORTC QLQ-C30, HCC用質問票（HCC18）及びgeneric質問票EQ-5D-3LによるHRQoL、安全性、薬物動態

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本剤とソラフェニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験を、本邦を含む21ヵ国183施設で実施した。

用法・用量は、本剤群では体重60kg未満の患者及び体重60kg以上の患者に、それぞれ本剤8及び12mgをQD、ソラフェニブ群ではソラフェニブ400mgをBIDで経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとした。

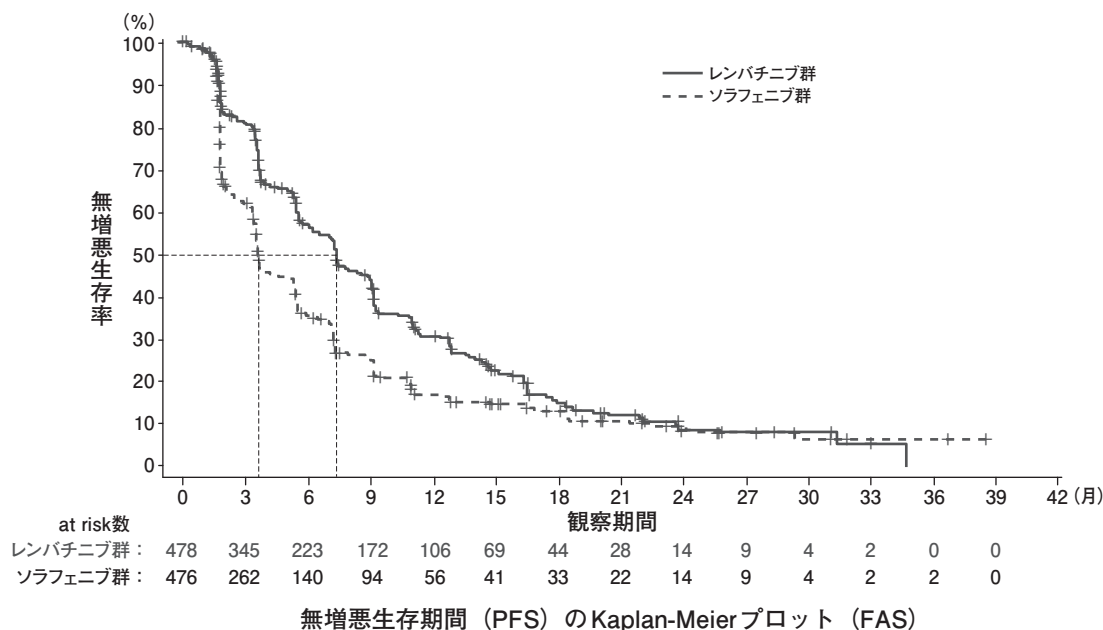
データカットオフ時の死亡例は本剤群で351例（73.4%）、ソラフェニブ群で350例（73.5%）であった。OSのハザード比（95%信頼区間）は0.92（0.79, 1.06）であり、95%信頼区間の上限が非劣性マージンの1.08を下回ったことから、本剤群はソラフェニブ群と比較してOSにおける非劣性を統計的に検証した。優越性の統計学的基準は満たさなかったが、ハザード比の点推定値は1を下回っており、本剤群で数値的に良好な結果が示された（OSの中央値 [95%信頼区間]：本剤群13.6ヵ月 [12.1, 14.9]、ソラフェニブ群12.3ヵ月 [10.4, 13.9]）。



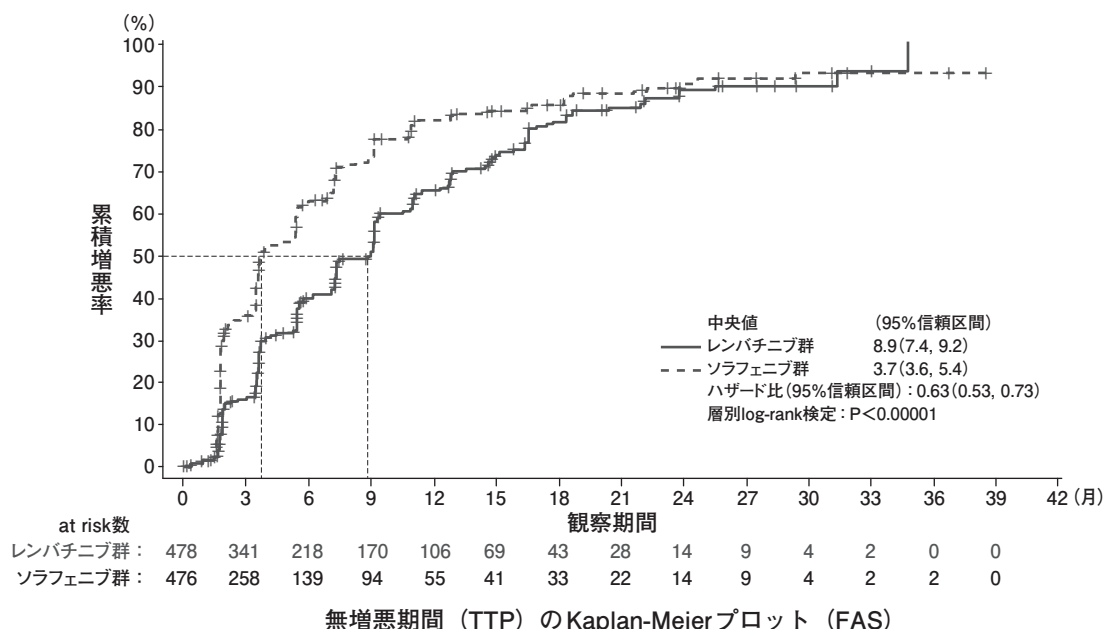
全生存期間のKaplan-Meier曲線

V. 治療に関する項目

mRECISTを用いた主治医判定によるPFSの中央値（95%信頼区間）は本剤群（478例）で7.4ヵ月（6.9, 8.8）、ソラフェニブ群（476例）で3.7ヵ月（3.6, 4.6）であり、本剤群はソラフェニブ群に対して統計学的に有意かつ臨床的意義のあるPFSの延長が認められた（ $P < 0.00001$ ；層別log-rank検定、ハザード比：0.66 [95%信頼区間：0.57, 0.77]）。



mRECISTを用いた主治医判定によるTTPの中央値（95%信頼区間）は本剤群（478例）で8.9ヵ月（7.4, 9.2）、ソラフェニブ群で3.7ヵ月（3.6, 5.4）であり、本剤群はソラフェニブ群に対して統計学的に有意かつ臨床的意義のあるTTPの延長が認められた（ $P < 0.00001$ ；層別log-rank検定、ハザード比：0.63 [95%信頼区間：0.53, 0.73]）。



ORR (mRECISTを用いた主治医判定) は本剤群では24.1% (115/478例)、ソラフェニブ群では9.2% (44/476例) であり、本剤群がソラフェニブ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的意義のある改善を示した（ $P < 0.00001$ ；Cochran-Mantel-Haenszel検定、オッズ比 [95%信頼区間]：3.13 [2.15, 4.56]）。CRは本剤群で6例（1.3%）、ソラフェニブ群で2例（0.4%）に認められた。

V. 治療に関する項目

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。（③）

〈切除不能な胸腺癌〉

国内第Ⅱ相試験（NCCH1508 試験）

目的	プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象にレンバチニブの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、単一群、オープン、非対照試験
対象	プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者
試験方法	28 日間を 1 サイクルとし、レンバチニブ 24mg を 1 日 1 回、投与中止基準に該当するまで経口投与を継続する。
主要評価項目	RECIST v1.1 を用いた中央判定による ORR
副次評価項目	RECIST v1.1 を用いた主治医判定による ORR、主治医判定による PFS、OS、中央判定による DCR、安全性

プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象にレンバチニブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、単一群、オープン、非対照試験が国内 8 施設で実施された。

42 例が登録され、本剤 24mg を 1 日 1 回、投与中止基準に該当するまで経口投与を継続した。主要評価項目である奏効率（RECIST v1.1 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）であり、90%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値 10%を上回った。

RECIST v1.1 に基づく中央判定による抗腫瘍効果

例数 (%)	切除不能な胸腺癌 (n = 42)
CR	0
PR	16 (38.1)
SD	24 (57.1)
PD	2 (4.8)
ORR [90%信頼区間]	16 (38.1) [25.6, 52.0]

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。（④）

V. 治療に関する項目

〈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〉

国際共同第Ⅲ相試験（309 試験/KEYNOTE-775 試験）

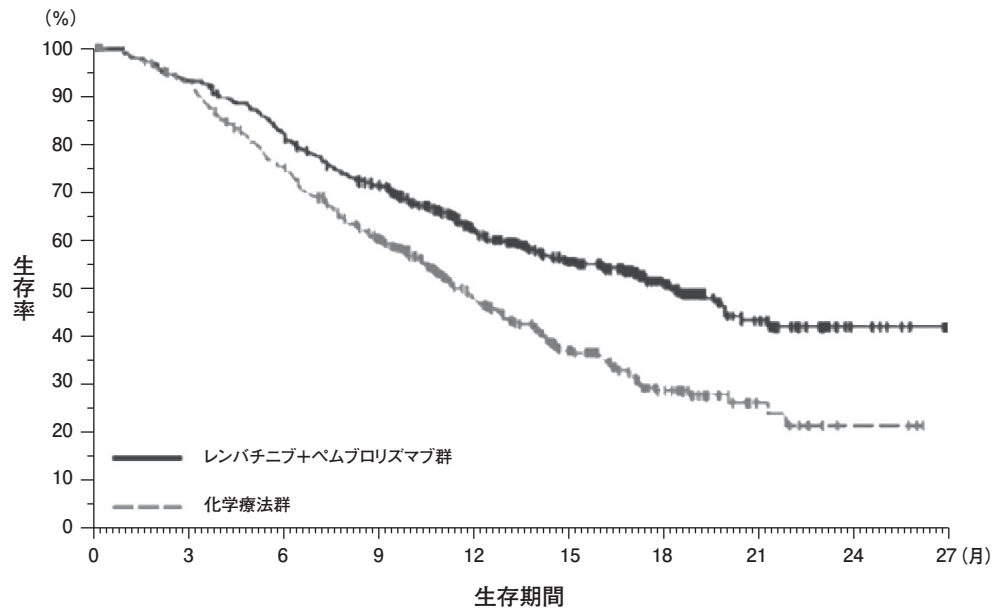
目的	プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者を対象に、レンバチニブ+ペムブロリズマブ併用療法と化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）の有効性及び安全性を比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験
対象	プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者
試験方法	無作為化：レンバチニブ+ペムブロリズマブ群あるいは化学療法群に、ミスマッチ修復機構（MMR）ステータス（MMR保有（pMMR）、MMR欠損（dMMR））、さらにpMMRでは、ECOG PS（0、1）、地域（ヨーロッパ/アメリカ/カナダ/オーストラリア/ニュージーランド/イスラエル、その他の地域）、骨盤照射による放射線療法歴（あり、なし）を層別因子として、1:1で無作為化した。 投与方法：レンバチニブ+ペムブロリズマブ群では、レンバチニブ 20mg を 1日 1回連日経口投与、ペムブロリズマブ 200mg を 3週間間隔で点滴静注し、化学療法群では、主治医選択により、ドキソルビシン 60mg/m ² を 3週間間隔で点滴静注、又はパクリタキセル 80mg/m ² を 1週間間隔で 3週間点滴静注した後 1週間休薬を病勢進行、忍容できない有害事象の発現等による投与中止又は投与完了まで継続した（ペムブロリズマブ投与は最大 35 サイクル）。
主要評価項目	OS、RECIST v1.1 に基づく盲検下独立中央画像判定機関（BICR）評価での PFS
副次評価項目	RECIST v1.1 に基づく BICR 評価での ORR、EORTC QLQ-C30 のグローバルスコアによる健康関連 QOL、安全性など

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を対象に、レンバチニブ+ペムブロリズマブ併用療法と化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）の有効性及び安全性を比較する多施設共同、無作為化、非盲検試験が、本邦を含む 21カ国 167 施設で実施された。827 例（日本人 104 例）が登録され、レンバチニブ+ペムブロリズマブ群 411 例（日本人 52 例）、化学療法群 416 例（日本人 52 例）であった。

主要評価項目である OS 中央値は、レンバチニブ+ペムブロリズマブ群 18.3 ヶ月、化学療法群 11.4 ヶ月 [p < 0.0001；層別 log-rank 検定、ハザード比（95%信頼区間）：0.62（0.51, 0.75）]、PFS 中央値は、それぞれ 7.2 ヶ月、3.8 ヶ月であり [p < 0.0001；層別 log-rank 検定、ハザード比（95%信頼区間）：0.56（0.47, 0.66）]、レンバチニブ+ペムブロリズマブ群の化学療法群に対する優越性が検証された。

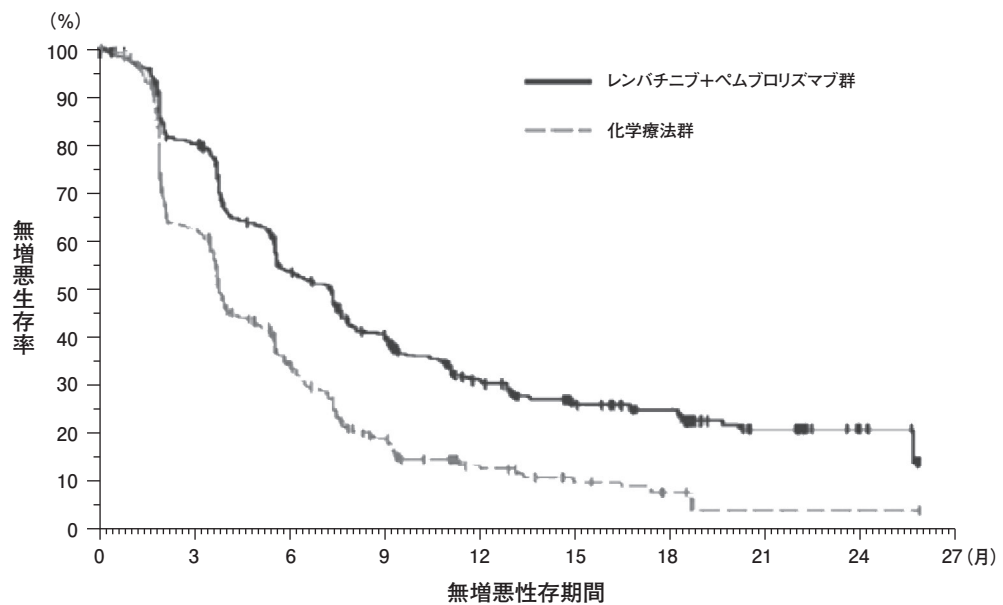
また、無作為化前に選択された化学療法群の薬剤（①ドキソルビシン（605 例）又は②パクリタキセル（222 例））別の部分集団解析を事後的に実施した結果、化学療法群に対する本剤とペムブロリズマブの併用群の PFS のハザード比 [95%信頼区間] は、それぞれ① 0.47 [0.39, 0.58] 及び② 0.85 [0.61, 1.20] であった。また、OS のハザード比 [95%信頼区間] は、それぞれ① 0.49 [0.39, 0.61] 及び② 1.40 [0.93, 2.12] であった（2020 年 10 月 26 日カットオフ）。

V. 治療に関する項目



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
レンバチニブ+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

OSのKaplan-Meier曲線



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
レンバチニブ+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

PFSのKaplan-Meier曲線

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)

V. 治療に関する項目

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験：CLEAR試験（307試験/KEYNOTE-581試験）

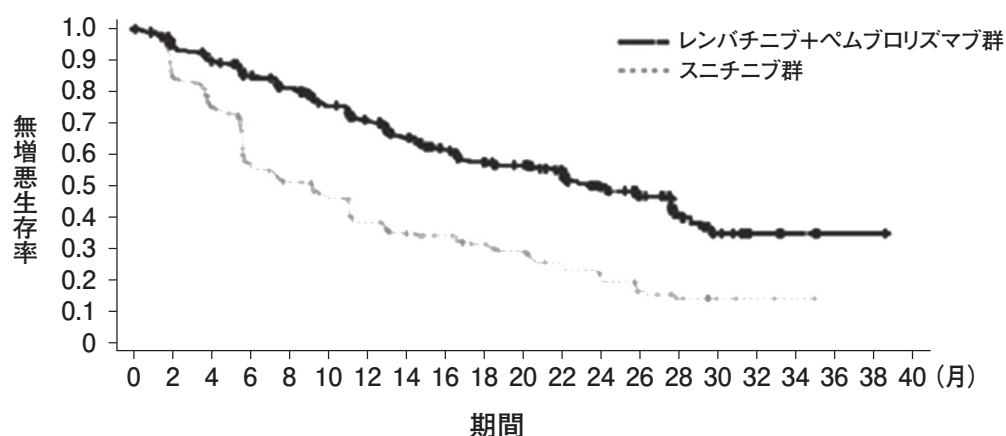
目的	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、レンバチニブ+ペムブロリズマブ併用療法又はレンバチニブ+エベロリムス併用療法 ^a とスニチニブの有効性及び安全性を比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験
対象	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 ^b
試験方法	無作為化：レンバチニブ+ペムブロリズマブ群、レンバチニブ+エベロリムス群あるいはスニチニブ群に、地域（西欧及び北米、その他の地域）、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類（favorable、intermediate、poor risk）を層別因子として、1：1：1で無作為化した。 投与方法：レンバチニブ+ペムブロリズマブ群では、レンバチニブ20mgを1日1回連日経口投与、ペムブロリズマブ200mgを3週間間隔で点滴静注し、レンバチニブ+エベロリムス群では、レンバチニブ18mgを1日1回連日経口投与、エベロリムス5mgを1日1回連日経口投与し、スニチニブ群では、スニチニブ50mgを1日1回4週間経口投与、2週間休薬で、病勢進行、忍容できない有害事象の発現等による投与中止又は投与完了まで継続した（ペムブロリズマブ投与は最大35サイクル）。
主要評価項目	RECIST v1.1を用いた独立画像判定に基づくPFS
副次評価項目	RECIST v1.1を用いた独立画像判定に基づくORR、OS、FKSI-DRS、EORTC QLQ-C30及びEQ-5D-3Lを用いた健康関連QOL、安全性など

a：本邦未承認

b：腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象に、レンバチニブ+ペムブロリズマブ併用療法とスニチニブの有効性及び安全性を比較する多施設共同、無作為化、非盲検試験が、本邦を含む20カ国181施設で実施された。1069例が登録され、レンバチニブ+ペムブロリズマブ群355例（日本人42例）、スニチニブ群357例（日本人31例）であった。

主要評価項目であるPFS中央値は、レンバチニブ+ペムブロリズマブ群23.9ヵ月、スニチニブ群9.2ヵ月〔 $p < 0.0001$ ；層別log-rank検定、ハザード比（95%信頼区間）：0.39（0.32, 0.49）〕であり、レンバチニブ+ペムブロリズマブ群のスニチニブ群に対する優越性が検証された。



at risk数

レンバチニブ+ペムブロリズマブ群	355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0
スニチニブ群	357	262	218	145	124	107	85	69	62	49	42	32	25	16	9	3	2	1	0		

PFSのKaplan-Meier曲線

安全性解析対象例352例中341例（96.9%）（日本人42例中42例を含む）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢192例（54.5%）、高血圧184例（52.3%）、甲状腺機能低下症150例（42.6%）、食欲減退123例（34.9%）、疲労113例（32.1%）、口内炎113例（32.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群99例（28.1%）、蛋白尿97例（27.6%）、悪心94例（26.7%）、発声障害87例（24.7%）、発疹77例（21.9%）、無力症71例（20.2%）等であった。

(6)

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

製造販売承認時（2015年3月26日）に次の承認条件が付与された。その後、患者背景、安全性及び有効性に係る情報を集積し、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、本剤の適正使用に必要な措置が講じられていると判断されたことから、2019年12月承認条件が解除となった。

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

承認条件に基づき、以下の内容の全例調査を実施する。

調査の目的：

本調査は、根治切除不能な甲状腺癌患者に対するレンビマカプセル4mg、同カプセル10mg（以下、本剤）の使用実態下における以下の事項を把握することを目的とする。

- (1) 未知の副作用
- (2) 副作用の発現状況
- (3) 長期投与における安全性、有効性
- (4) 安全性及び有効性等に影響を与えられ得る要因
- (5) 重点調査項目として以下の副作用の発現状況

高血圧、血栓塞栓症、腎障害、手足症候群、感染症、出血関連事象、血液毒性、肝障害、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、消化管穿孔及び消化管瘻、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延、血中甲状腺刺激ホルモン増加、出血関連事象（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血を除く）、腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血

- ・観察期間：12ヵ月
- ・調査予定症例数：本剤の販売開始日から登録期間12ヵ月の間に本剤が投与された全ての根治切除不能な甲状腺癌患者の症例数（推計約400例）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

血管新生及び腫瘍の増殖を抑制するマルチキナーゼ阻害剤として同種の化合物には、ソラフェニブトシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、パゾパニブ塩酸塩、アキシチニブ、レゴラフェニブ水和物、バンデタニブ及びカボザンチニブリンゴ酸塩がある。このうちソラフェニブトシル酸塩は「切除不能な肝細胞癌」「根治切除不能な甲状腺癌」「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、スニチニブリンゴ酸塩、パゾパニブ塩酸塩、アキシチニブは「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、レゴラフェニブ水和物は「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」、カボザンチニブリンゴ酸塩は「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、バンデタニブは「根治切除不能な甲状腺髄様癌」の効能又は効果を有する。

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

- レンバチニブはType Vに分類される新しい結合様式のキナーゼ阻害剤であり、標的キナーゼに対する高い選択性と強い親和性を有する。
- 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（PDGF）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の働きを阻害する。
- 二次発癌のリスクが報告されているRAF阻害、心血管の恒常性維持に参与するPDGFR β の阻害作用が弱い。
- 腫瘍微小環境において、免疫調節作用を有する。

甲状腺癌、肝細胞癌、胸腺癌及び腎細胞癌に対する作用機序

- VEGFRシグナルとFGFRシグナルが協働的に働いて惹起される腫瘍血管新生を強力に阻害する。
- 甲状腺癌の悪性化に関わるFGFRシグナル及びRETシグナルを阻害する。
- 肝細胞癌の悪性化に関わるFGFRシグナルを阻害する。
- 胸腺癌の悪性度との相関が知られているVEGFシグナルを阻害する。
- 腎細胞癌の悪性化に関わるFGFRシグナルを阻害する。

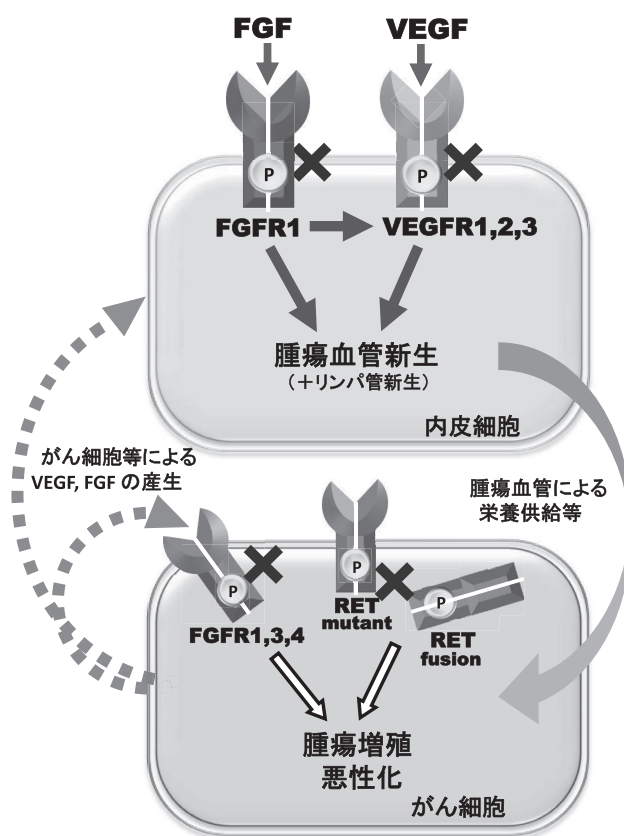
(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)

レンバチニブは、VEGFRに対する強力な阻害活性に加え、これまでのキナーゼ阻害剤の標的とならなかったFGFRに対する阻害活性を有することで、VEGFRとFGFRが協働的に働いて惹起される腫瘍血管新生を強力に阻害する。FGFR、PDGFR α 、KIT、RETは様々ながん細胞の増殖や悪性化への関与が報告されており、これらのキナーゼの阻害もレンバチニブの抗腫瘍効果に寄与していると考えられる。レンバチニブは一方で臨床用量において、二次発癌のリスクが報告されているRAFや、また心血管の恒常性維持に参与するPDGFR β の阻害作用が弱い特徴も有する。これらの特徴は後述するように、本薬のキナーゼへの結合機構が、新規の結合様式Type Vに起因しているものと考えられている。免疫抑制性の腫瘍微小環境において、VEGFRシグナルなどの血管新生シグナルは、重要な免疫抑制の役割を担っていることが報告されており、レンバチニブによる腫瘍微小環境を免疫抑制的から免疫促進的な環境へ変える免疫調節作用が抗腫瘍効果に寄与していると考えられている。

VI. 薬効薬理に関する項目

(甲状腺癌に対する作用機序)

癌細胞、間質細胞、血管内皮細胞等から構成される腫瘍微小環境では血管新生が亢進している。間質細胞あるいは癌細胞が産生する VEGF 及び FGF はそれぞれ、血管内皮細胞が発現する VEGFR に作用して VEGFR シグナルを、FGFR (特に FGFR1) に作用して FGFR シグナルを惹起させる。両シグナルは共に腫瘍血管新生を誘導するが、FGFR のシグナルは更に VEGFR のシグナルを増強させる働きもある (図上)。抗 VEGF 抗体又は既存の VEGFR 阻害剤で VEGFR シグナルを阻害した場合、bFGF (FGF2) の産生が亢進し、代償的に FGFR のシグナルが増強されることも報告されており、VEGFR と FGFR 両方のシグナルを同時に抑制することは非常に効果的に腫瘍血管新生を抑制できると考えられる。甲状腺癌では FGFR のうち、FGFR1、3、4 が高発現し、悪性化に関与することが報告されている (図下)。RET については家族性甲状腺髄様癌のほぼ全例及び後天性甲状腺髄様癌の約半数で RET 遺伝子変異、分化型甲状腺癌乳頭癌の 13~43% で RET 融合遺伝子による恒常的活性化が認められるなど、RET は多くの甲状腺癌の発症と悪性化に関わっている (図下)。レンバチニブは甲状腺癌の高い腫瘍血管依存性を遮断し、悪性化シグナルを惹起する FGFR 及び RET を阻害することで、甲状腺癌 (分化型甲状腺癌、甲状腺未分化癌、甲状腺髄様癌) に対して優れた抗腫瘍効果を発揮することが期待される。



レンバチニブの甲状腺癌に対する作用機序 (模式図)

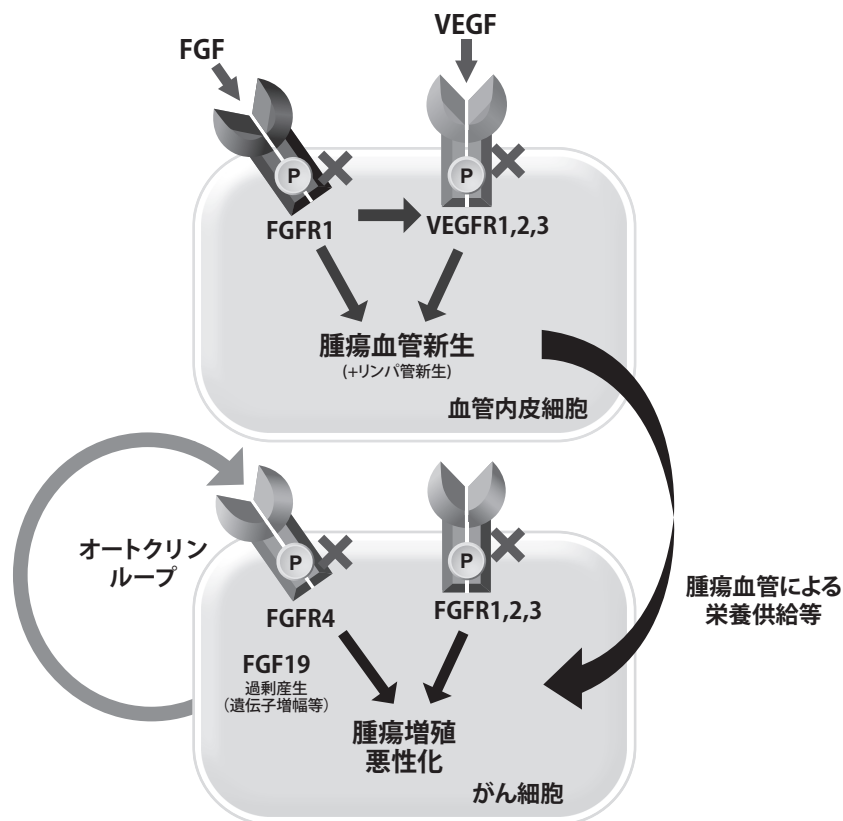
×レンバチニブは図中のキナーゼの活性ドメインを阻害する

VI. 薬効薬理に関する項目

(肝細胞癌に対する作用機序)

肝細胞癌は、腫瘍血管網が発達した典型的な多血性腫瘍であることから、VEGFおよびFGF誘導性の血管新生が重要な役割を果たしていると考えられている(図上)。また、肝細胞癌はFGFR1~4を発現しており、FGFRシグナルの亢進ががん細胞の悪性化や予後不良に関連することが示唆されている。特にFGF19を過剰産生する肝細胞癌では、FGF19と対応する受容体FGFR4のオートクリンループ*によるFGFRシグナルの亢進が報告されている(図下)。そのため、レンバチニブはVEGFR及びFGFRの阻害による血管新生阻害に加えて、肝細胞癌の悪性化シグナルを惹起するFGFRを阻害することで、肝細胞癌に対する治療効果が期待される。

*オートクリンループ：細胞が産生し分泌した物質がその細胞自身に作用を及ぼすこと、その回路



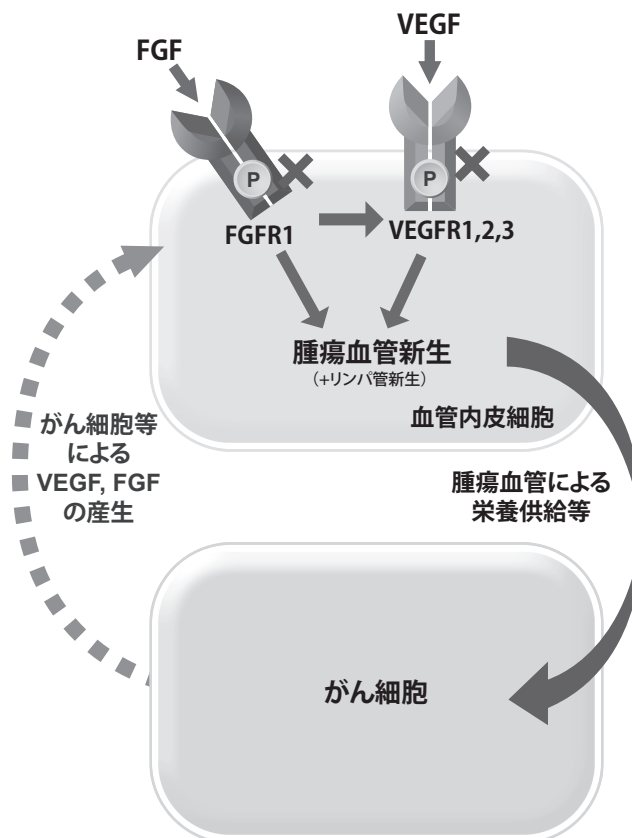
レンバチニブの肝細胞癌に対する作用機序(模式図)

×レンバチニブは図中のキナーゼの活性ドメインを阻害する

VI. 薬効薬理に関する項目

(胸腺癌に対する作用機序)

胸腺癌では増殖や浸潤性の高いハイリスクの腫瘍においてVEGFの発現が高いこと、VEGFの発現と予後不良が相関していること、VEGF及びFGFが健常人に比べて有意に高値であることが報告されている。そのため、VEGFR及びFGFRシグナルの阻害による血管新生阻害は、胸腺癌に対する抗腫瘍効果を示すと考えられる。レンバチニブは、VEGFR1～3やFGFR1～4などの受容体型チロシンキナーゼに対する阻害活性を有しており、腫瘍血管新生を阻害することにより、胸腺癌に対する治療効果が期待される。



レンバチニブの胸腺癌に対する作用機序 (模式図)

×レンバチニブは図中のキナーゼの活性ドメインを阻害する

(腎細胞癌に対する作用機序)

腎細胞癌は腫瘍内血管が豊富であることが知られ、VEGF/VEGFR 及びFGF/FGFR シグナルは協働して腫瘍組織の血管新生に重要な役割を担っている。また、FGFR1 とその下流分子のFRS2 α の発現亢進が転移性腎細胞癌の予後不良に関連することが報告されている。そのため、レンバチニブはVEGFR とFGFR 等の阻害により、腎細胞癌に対する治療効果が期待される。

1) 受容体チロシンキナーゼ (RTK) 抑制作用

66種類の蛋白質キナーゼ (チロシンキナーゼ、セリンスレオニンキナーゼ) に対するレンバチニブの50%阻害濃度 (IC₅₀) 値を評価した結果、1~10nmol/Lの阻害活性を示したキナーゼは4種 (VEGFR1~3 及びRET; それぞれ、4.7、3.0、2.3 及び6.4 nmol/L)、10~100nmol/Lの阻害活性を示したキナーゼは6種 (FGFR1~4、PDGFR α 、及びKIT; それぞれ、61、27、52、43、29 及び85 nmol/L) と、合計10種のキナーゼに対する強い阻害活性かつ選択性が示された。

IC₅₀ 値において強い阻害が認められたキナーゼのうちVEGFR1~3、RET、FGFR1~3、KIT等において、より普遍的な阻害活性を示す指標として阻害定数 (K_i) 値を求めた。即ちそれぞれ6通りのATP濃度におけるレンバチニブの用量依存曲線を基に、K_i 値を求めた。レンバチニブのVEGFR1~

VI. 薬効薬理に関する項目

3 及び RET に対する K_i 値は、それぞれ 1.3、0.74、0.71 及び 1.5 nmol/L と 1 nmol/L 前後であった。また FGFR1~3 及び KIT に対する K_i 値はそれぞれ 22、8.2、15 及び 11 nmol/L であった。これらのキナーゼに対するレンバチニブの阻害様式はいずれも ATP 競合的であった。

表には上記キナーゼに加え PDGFR β 、RAF1 に対する IC_{50} 値も示した。RAF を阻害することについては二次性の皮膚がん（皮膚有棘細胞癌）及びケラトアカントーマの発症のリスクが報告されている。また PDGFR β は、その遺伝子を心臓組織でのみノックアウトしたマウスに運動負荷をかけた際に心血管傷害が起こることから、PDGFR β 阻害と心血管の恒常性維持の関連が議論されている。レンバチニブは RAF 及び PDGFR β の阻害については、それぞれ IC_{50} 値 1600 及び 160 nmol/L であり、VEGFR/FGFR/RET に比して十分に弱かった。

各種キナーゼに対する阻害作用 (IC_{50} 及び K_i 値)

標的 キナーゼ	IC_{50} (nmol/L)	K_i (nmol/L)
VEGFR1	4.7	1.3
VEGFR2	3.0	0.74
VEGFR3	2.3	0.71
RET	6.4	1.5
FGFR1	61	22
FGFR2	27	8.2
FGFR3	52	15
FGFR4	43	NT
KIT	85	11
PDGFR α	29	NT
PDGFR β	160	NT
RAF1	1600	NT

NT = 試験を実施せず。

2) VEGFR2 との相互作用についての速度論的解析

レンバチニブの標的キナーゼのうち、腫瘍血管新生シグナルにおいて中心的な役割を担っている VEGFR2 について、レンバチニブとの相互作用についての速度論的解析を行なった。レンバチニブの VEGFR2 との相互作用における平衡解離定数 (K_d) 値は 2.1 nmol/L であり、これは対照として測定したソラフェニブの K_d 値の 1/16 倍、即ち、ソラフェニブよりも 16 倍高い親和性であった。これにはレンバチニブの VEGFR2 への結合速度が速い (K_{on} 値が大きい) ことが大きく寄与していた。

VEGFR2 との相互作用についての速度論的解析

	K_d (nmol/L)	k_{on} ($s^{-1} \cdot L/nmol$)	k_{off} (s^{-1})	Residence Time (min)
レンバチニブ	2.1	4.8×10^{-4}	9.9×10^{-4}	17
ソラフェニブ	33	7.9×10^{-6}	2.6×10^{-4}	64

K_d = 平衡解離定数 (= k_{off}/k_{on})、 k_{on} = 結合速度定数、 k_{off} = 解離速度定数 (= 1/residence time)。

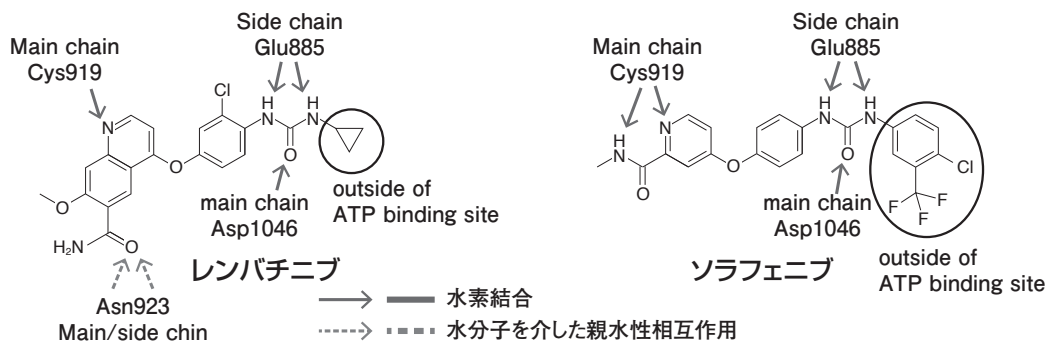
3) VEGFR2 及び FGFR1 との相互作用、結合様式

レンバチニブと VEGFR2 及びレンバチニブと FGFR1 との複合体について X 線結晶構造解析を行った結果、レンバチニブは、それぞれのキナーゼドメインの ATP 結合サイト及び隣接するアロステリック領域に結合しており、アロステリック領域への結合は本薬の高いキナーゼ選択性を支持するものであった。蛋白質キナーゼに特徴的に認められるアスパラギン酸-フェニルアラニン-グリシ

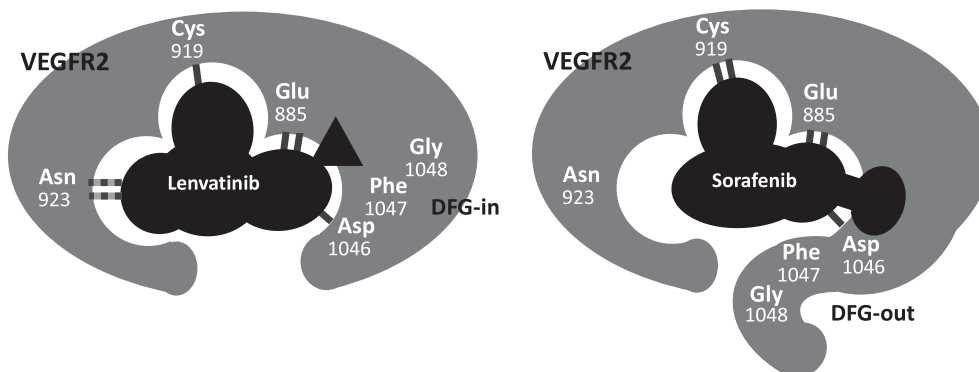
VI. 薬効薬理に関する項目

ン (DFG)モチーフの構造には、フェニルアラニンが分子内に埋もれたDFG-in構造 (活性化型フォーム)と、フェニルアラニンの側鎖が反転して活性部位側に露出したDFG-out構造 (不活性化型フォーム)があるが、レンバチニブと結合したVEGFR2及びFGFR1はDFG-in構造であった。一方、対照としてソラフェニブとVEGFR2の複合体についてX線結晶構造解析を行ったところ、ソラフェニブもATP結合サイト及び隣接するアロステリック領域に結合していたが、ソラフェニブと結合したVEGFR2はDFG-out構造であった。

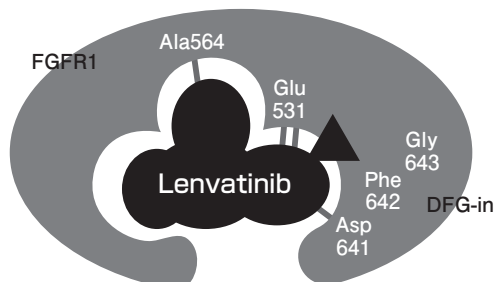
既存のキナーゼ阻害剤の殆どはType I (アロステリック領域に結合せずDFG-in)あるいはType II (アロステリック領域に結合しDFG-out)の結合様式をとるが、レンバチニブの場合は「アロステリック領域に結合しDFG-in構造」という新規結合様式であり、Type Vと呼ばれている。一般にキナーゼ阻害剤は、キナーゼがDFG-in構造 (基質に対して開かれた構造)をとる際にキナーゼの活性中心に侵入する。Type Vでは、結合後キナーゼがDFG-in構造のまま安定した複合体を形成することから、結合後にDFG-outへの構造変換が必要なType IIに比べ、結合速度が速く、親和性が高くなる。加えてアロステリック領域に結合することからキナーゼ選択性も高い、という特徴を有すると考えられる。レンバチニブの1)及び2)で示した高い選択性と、高い親和性に基づく強い阻害活性は、本剤の結合様式がType Vであることに起因している可能性がある。



VEGFR2とレンバチニブあるいはソラフェニブとの結合



FGFR1とレンバチニブとの結合



レンバチニブ及びソラフェニブの標的キナーゼへの結合様式 (模式図)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

In vitro

- 血管内皮細胞のVEGF誘導性リン酸化、増殖、管腔形成（血管様構造形成）を阻害した。
- 血管内皮細胞のFGF誘導性管腔形成（血管様構造形成）を阻害した。
- RETが恒常的に活性化されている甲状腺癌細胞のRETシグナルと増殖を阻害した。
- FGFRが恒常的に活性化されている肝細胞癌細胞のFGFRシグナルと細胞増殖を阻害した。

In vivo

- VEGF誘導血管新生、FGF誘導血管新生を阻害した。
- 各種甲状腺細胞株移植モデルで、腫瘍内血管新生を阻害し、腫瘍増殖を阻害した。
- RETが恒常的に活性化されている甲状腺癌細胞の移植モデルで、腫瘍内RETシグナルを抑制した。
- 各種肝細胞癌細胞株及び患者由来腫瘍片移植モデルで腫瘍増殖を抑制した。
- ヒト胸腺癌由来細胞株移植モデルで腫瘍増殖を抑制した。
- 腎細胞癌細胞株移植モデルで腫瘍増殖を抑制した。
- 肝細胞癌細胞株を移植した免疫応答性モデルで、腫瘍微小環境を免疫促進的に変化させた。

(16)(17)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(27)(28)

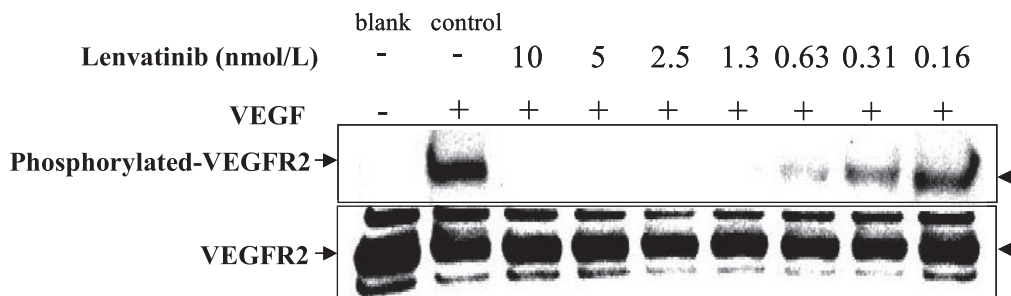
1) HUVECのVEGF誘導性VEGFR2リン酸化、増殖、管腔形成に対する阻害作用 (*in vitro*)

HUVEC（ヒト臍帯静脈内皮細胞）を用いたVEGF誘導*in vitro*血管新生モデルにおいてレンバチニブは細胞内VEGFR2自己リン酸化、増殖、及び管腔形成を濃度依存的に阻害し、IC₅₀値はそれぞれ0.25、3.4、及び2.1nmol/Lであった。

HUVECのVEGF誘導性VEGFR2リン酸化、増殖、管腔形成に対するレンバチニブの阻害作用 (IC₅₀値)

HUVECアッセイ系	IC ₅₀
VEGF誘導性VEGFR2リン酸化	0.25nmol/L (95% CI : 0.21-0.29nmol/L)
VEGF誘導性増殖	3.4nmol/L (95% CI : 1.4-8.4nmol/L)
VEGF誘導性管腔形成	2.1nmol/L (95% CI : 2.0-2.3nmol/L)

CI = 信頼区間、IC₅₀ = 50%阻害濃度



HUVECのVEGF誘導性VEGFR2のリン酸化に対するレンバチニブの阻害作用

VI. 薬効薬理に関する項目

2) HUVECのFGF誘導性管腔形成に対する阻害作用 (*in vitro*)

HUVECを用いたFGF誘導 *in vitro* 血管新生モデルにおいてレンバチニブはHUVECのFGF誘導管腔形成を濃度依存的に阻害し、IC₅₀値は7.3nmol/Lであった。

HUVECのFGF誘導性管腔形成に対するレンバチニブの阻害作用 (IC₅₀値)

HUVECアッセイ系	IC ₅₀
FGF誘導性管腔形成	7.3nmol/L (95% CI : 2.1-26nmol/L)

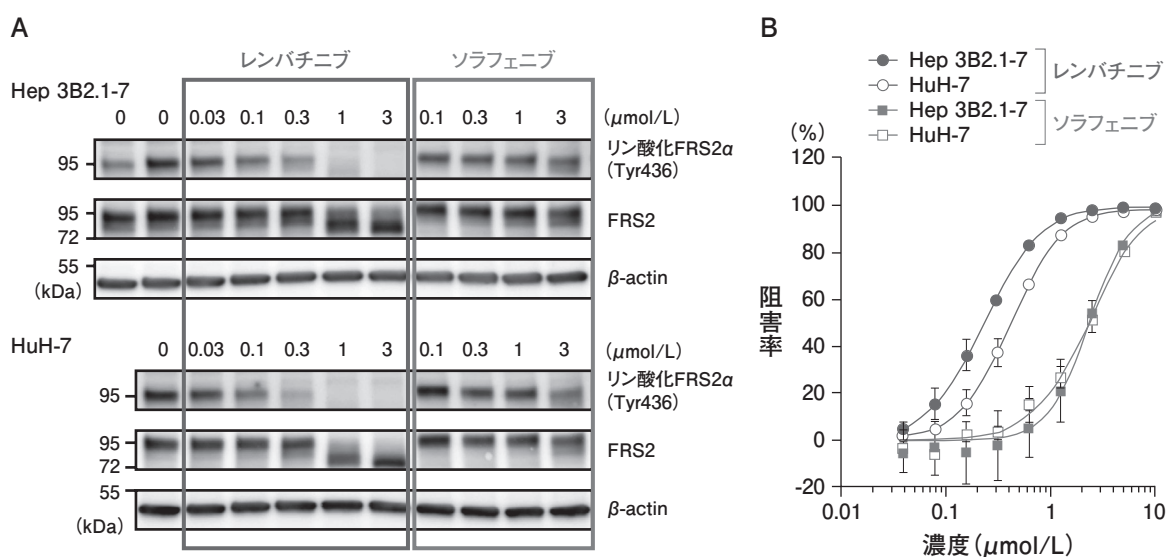
CI = 信頼区間、IC₅₀ = 50%阻害濃度

3) RET活性化ヒト甲状腺癌細胞の細胞増殖に対する効果 (*in vitro*)

多くのMTCではRET変異、DTC乳頭癌の一部ではRET遺伝子融合によるRETの恒常的活性化が認められ、これらの甲状腺癌はRET依存の細胞増殖を示す。レンバチニブは、RETがC634W変異により活性化しているTTヒトMTC細胞株の *in vitro* 細胞増殖を、IC₅₀値78nmol/Lで抑制した。またRETがCCDC-RET融合により活性化しているTPC-1ヒト乳頭癌細胞株の *in vitro* 細胞増殖を27nmol/Lで抑制し、細胞内RETの自己リン酸化とその下流シグナルを抑制した。

4) FGFR活性化ヒト肝細胞癌細胞の細胞増殖に対する効果 (*in vitro*)

ヒト肝細胞癌株 (Hep 3B2.1-7 及び HuH-7) は遺伝子増幅によるFGF19の過剰発現とその受容体であるFGFR4の発現が認められており、FGF19-FGFR4のオートクリンループ形成により、FGFRシグナルが恒常的に活性化されている。Hep 3B2.1-7 及び HuH-7 ヒト肝細胞癌細胞株について、細胞内FGFRシグナル (FGFR1~4の下流に共通するシグナル分子であるFRS2のリン酸化で評価) と細胞増殖に対するレンバチニブの阻害作用を検討した。レンバチニブ (0.03~3 μmol/L) はHep 3B2.1-7細胞及びHuH-7細胞のFGFRシグナルを濃度依存的に阻害し、1 μmol/L以上の濃度では完全に阻害した (図A)。またほぼ同じ濃度範囲で両細胞の細胞増殖を濃度依存的に阻害した (図B)。IC₅₀値はHep 3B2.1-7細胞及びHuH-7細胞に対してそれぞれタンパク質非結合濃度として86及び160nmol/Lであった。このことより、レンバチニブはFGFRシグナルが活性化しているヒト肝細胞癌株に対し、FGFRシグナルの抑制に基づいて細胞増殖阻害を示したと考えられた。



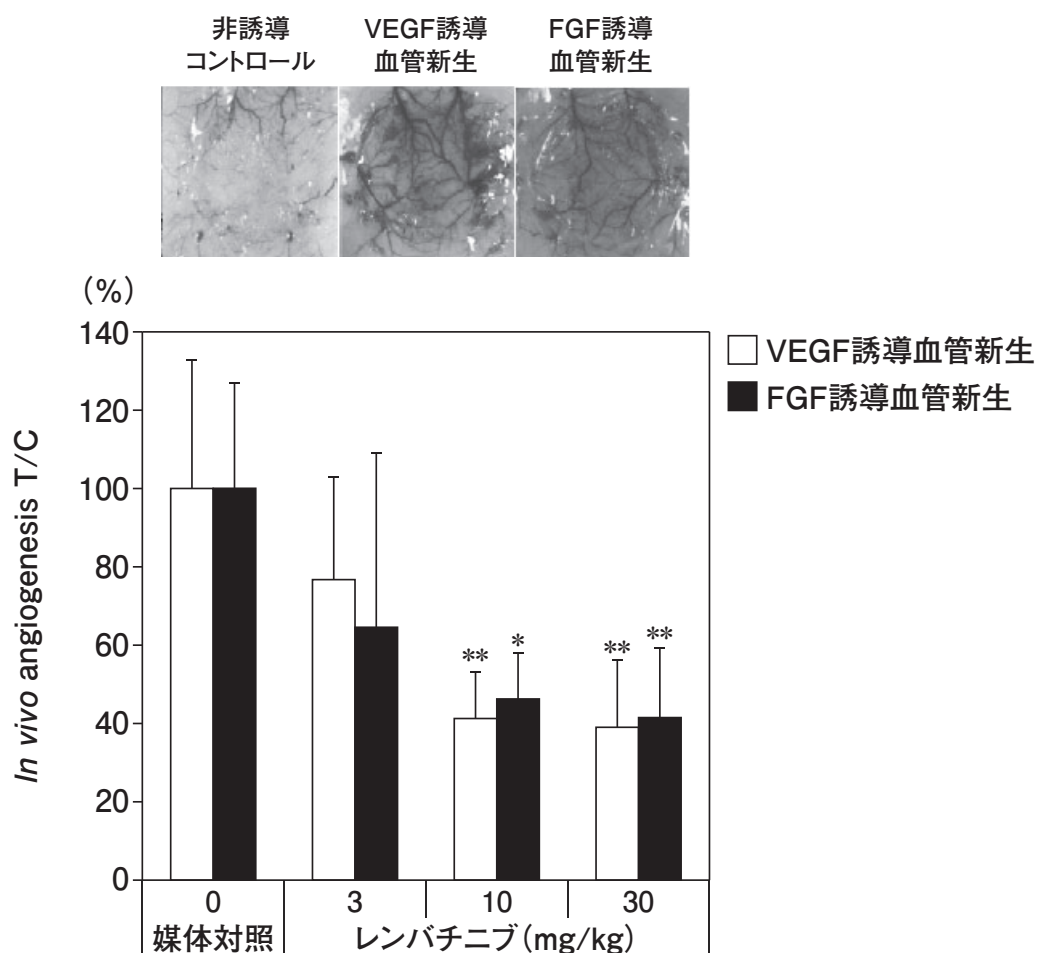
FGFR活性化ヒト肝細胞癌細胞株のFGFRシグナルと細胞増殖に対するレンバチニブ及びソラフェニブの効果

A : FGFRシグナル (FGFRの下流シグナル分子であるFRS2のリン酸化)、B : 細胞増殖

VI. 薬効薬理に関する項目

5) *In vivo* 血管新生モデルに対する阻害作用

マウス *in vivo* 血管新生モデル (dorsal air sac [DAS] assay) においてレンバチニブの血管新生阻害作用を検討した。本モデルでは、VEGFあるいはFGFを産生するがん細胞をコラーゲンゲル内に包埋後、チャンバーに入れてマウス皮下に移植し、がん細胞由来のVEGFあるいはFGFにより皮膚内に誘導された血管新生を定量的に評価した。図のグラフに示すように、本薬 (3、10 及び 30mg/kg、以下 mg/kg 表示はレンバチニブメチル酸塩としての投与量を示す) の経口投与 (1日1回、4日間) は、VEGFあるいはFGFにより誘導された血管新生をそれぞれ用量依存的に同程度に抑制し、10 及び 30mg/kg では有意な抑制が認められた。以上、レンバチニブは *in vivo* において VEGF 誘導性血管新生、及び FGF 誘導性血管新生の両者を阻害した。



VEGF 誘導性及び FGF 誘導性の *In vivo* 血管新生モデルにおけるレンバチニブの効果

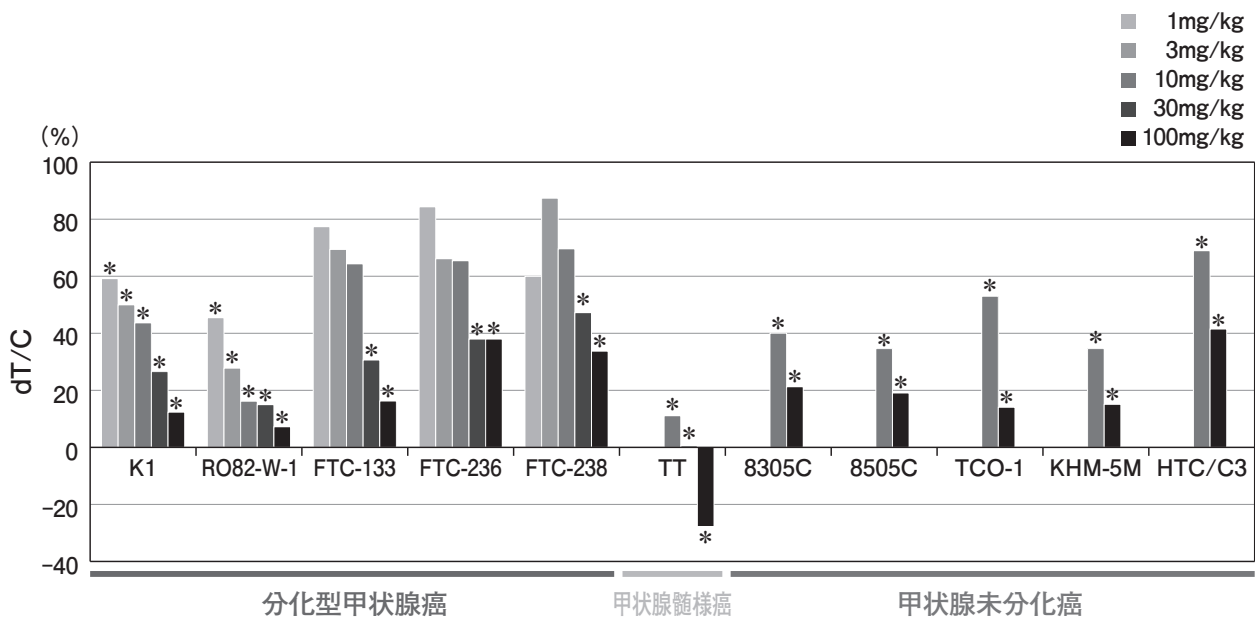
マウス血管新生モデル (DAS assay) においてレンバチニブを1日1回4日間経口投与後、5日目の血管新生を評価した。写真は、本モデルにおいて対照がん細胞、VEGF産生がん細胞、FGF産生がん細胞を移植した際に形成された新生血管網を示す。各カラムは平均値±標準偏差 (n=3~5) を示す。

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ (媒体対照群との比較) (Dunnnettの多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

6) 各種ヒト甲状腺癌細胞株移植モデルにおける抗腫瘍効果 (*in vivo*)

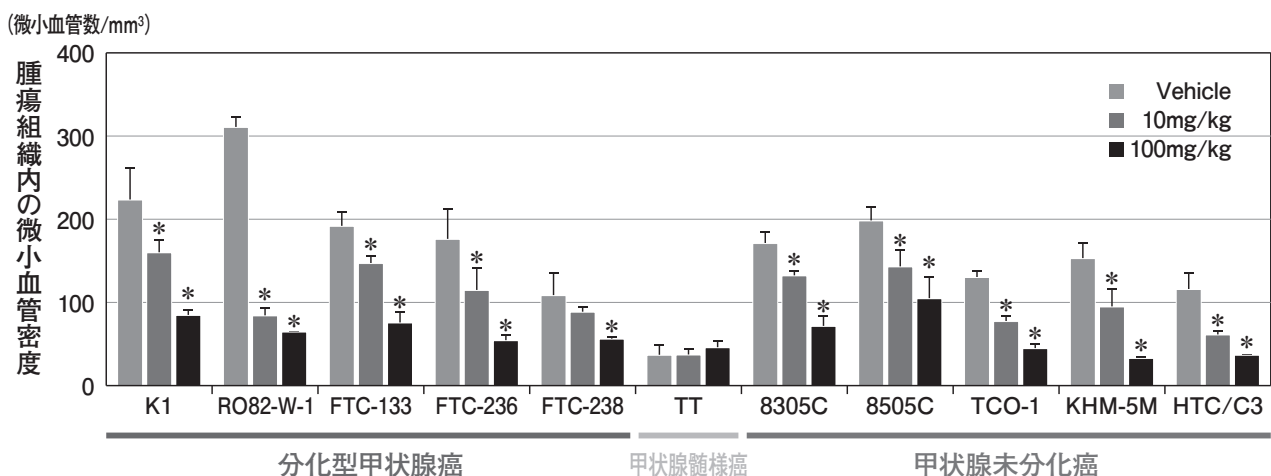
レンバチニブの腫瘍増殖抑制作用を 11 種類のヒト癌細胞株 (ヒト DTC 乳頭癌 [K1]、ヒト DTC 濾胞癌 [RO82-W-1、FTC-133、FTC-236、FTC-238]、ヒト MTC [TT]、ヒト ATC 未分化癌 [8305C、8505C、TCO-1、KHM-5M、HTC/C3]) の無胸腺マウス皮下移植モデルで評価した。レンバチニブの 1 日 1 回の経口投与 (TT 移植モデルでは 15 日間、他 29 日間) は、以下の図に示すように ~100mg/kg の範囲で 11 種類すべてのモデルで腫瘍増殖抑制作用を示した。TT 移植モデルの 100mg/kg 投与群を除いてレンバチニブの投与に起因する顕著な体重減少は認められなかった。



ヒト各種甲状腺癌細胞株移植モデルにおけるレンバチニブの抗腫瘍効果

縦軸は投与開始時からの腫瘍体積増加における処理群/対照群の比 (%) を示す。負の値は腫瘍縮小を示す。各カラムは平均値を示す (n=5)。*P<0.05 (媒体投与群との比較) 一元配置分散分析後Dunnnettの多重比較検定

これらの腫瘍中の腫瘍内微小血管密度 (MVD) を測定した結果、TT 移植モデルを除く全ての移植モデルで腫瘍増殖抑制と相関した MVD の減少がみとめられ、レンバチニブの抗腫瘍効果が主として血管新生抑制作用に基づくことが示された。



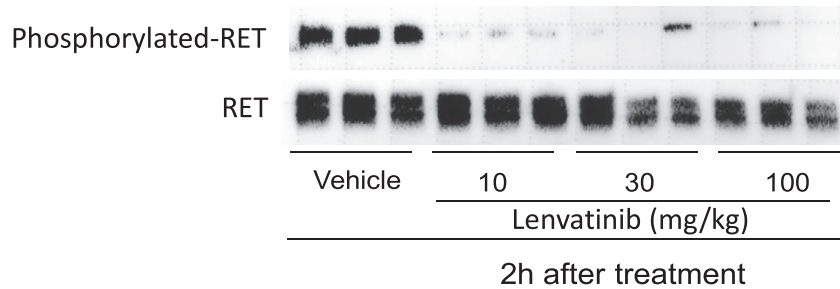
ヒト各種甲状腺癌細胞株移植モデルにおけるレンバチニブの腫瘍組織内 MVD に対する効果

各カラムは 5 匹の動物の平均値 ± 標準偏差を示す。

* P<0.05 (媒体対照群との比較) 一元配置分散分析後Dunnnettの多重比較検定

VI. 薬効薬理に関する項目

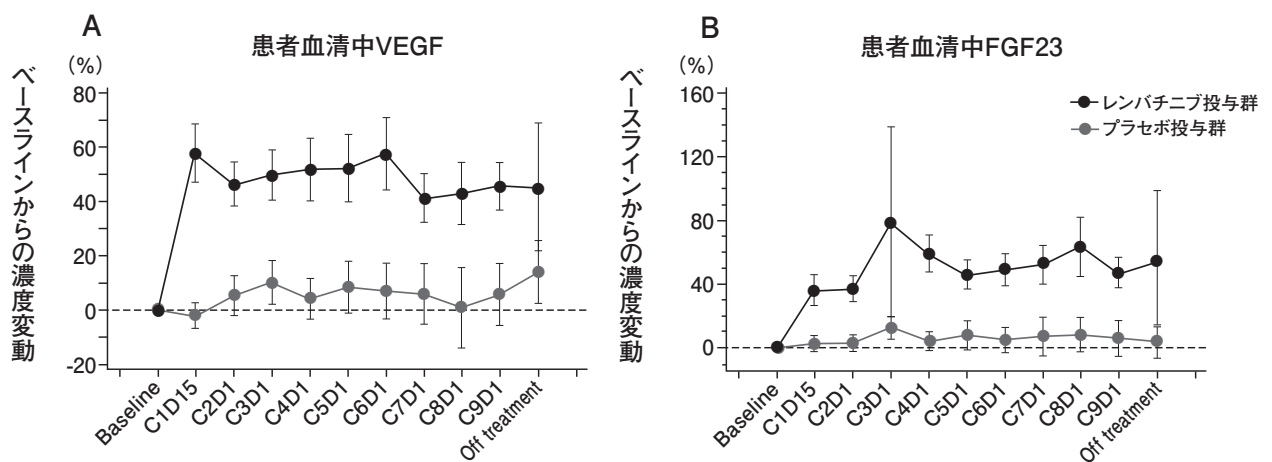
ヒトMTC細胞株であるTT細胞では、前述のようにRETが恒常的に活性化され、自己リン酸化されている。以下の図に示すようにレンバチニブは、TT移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示した用量（10、30及び100mg/kg）で腫瘍内RETの自己リン酸化を抑制した。前述のレンバチニブがTT細胞の*in vitro*増殖を抑制することとあわせ、本モデルでは、レンバチニブのRET阻害による直接の癌細胞増殖阻害により、腫瘍縮小を含む抗腫瘍効果を発揮したと考えられた（なお、TT移植モデルは他のモデルに比べ腫瘍血管密度が低く、血管新生のメカニズムや血管新生依存度が異なっていると考えられた）。



ヒトMTC細胞株TT移植モデルにおけるレンバチニブの腫瘍中RET自己リン酸化に対する効果

7) 探索的バイオマーカー解析によるVEGFRシグナルとFGFRシグナル阻害の検証（参考）

レンバチニブがVEGF誘導性血管新生及びFGF誘導性血管新生を阻害することについての非臨床薬理試験成績は、臨床での探索的バイオマーカー解析結果によっても支持されている。放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌を対照とした国際共同第Ⅲ相試験（303試験、SELECT）においてレンバチニブ投与群（28日を1サイクルとして24mgを1日1回経口投与）の血清では投与期間中に体内でのVEGFR2シグナルの阻害を反映するVEGFの継続的な増加（図A）と、FGFR1シグナルの阻害を反映するFGF23の継続的な増加（図B）が認められた。従ってレンバチニブが臨床においてVEGFRシグナルとFGFRシグナルをとともに阻害していることが支持された。



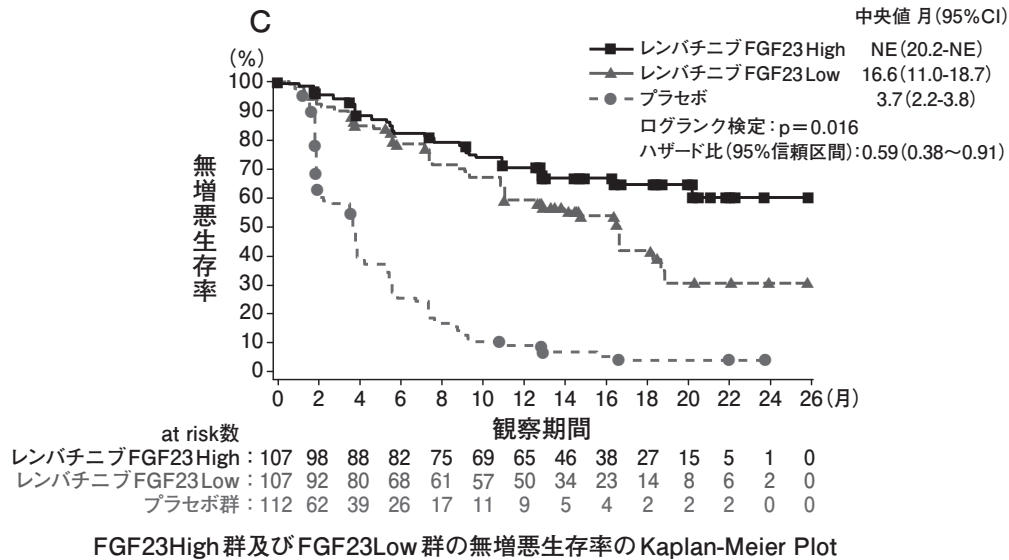
レンバチニブを投与した甲状腺癌患者血清中のVEGF及びFGF23の変動

各点は平均値（95%信頼区間）を示す。Baseline = 投与前、C1D15 = 1サイクル15日目、CnD1 = nサイクル1日目、Off Treatment = 試験終了後。

VI. 薬効薬理に関する項目

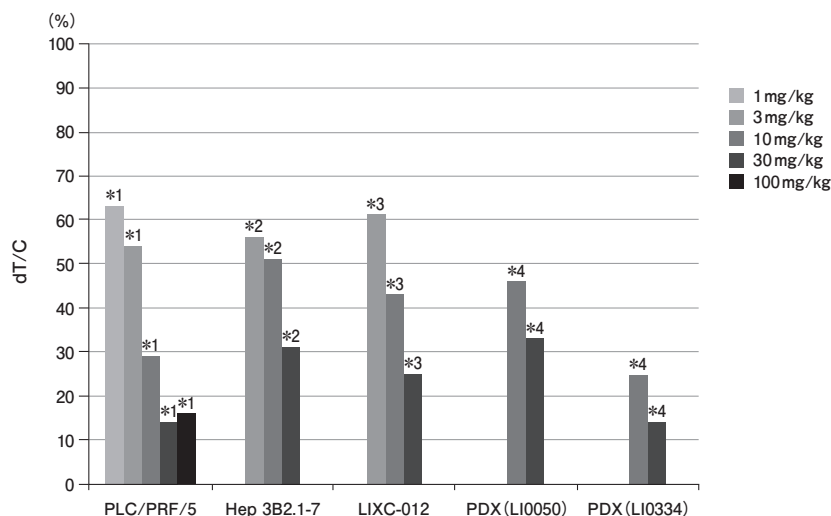
試験終了後にレンバチニブ投与群を治療期間中のFGF23濃度が中央値より高値の群 (FGF23 High) と低値の群 (FGF23 Low) に群分けし、それぞれについての無増悪生存率のKaplan-Meier plotを行った結果、FGF23 Highでは、FGF23 Lowに比べて有意に無増悪生存期間の中央値が延長していた。従ってレンバチニブによるFGFRシグナル阻害もまた薬効に貢献していることが示唆された。

(25)(26)



8) 各種ヒト肝細胞癌移植モデルにおける抗腫瘍効果 (*in vivo*)

レンバチニブの腫瘍増殖抑制作用を3種類のヒト肝細胞癌細胞株 (PLC/PRF/5、Hep 3B2.1-7、LIXC-012) 及び2種類の患者由来腫瘍組織片 (LI0050 及び LI0334) を用いた無胸腺マウス皮下移植モデルで評価した。レンバチニブの1日1回経口投与 (各移植モデルでそれぞれ14日間、7日間、14日間、28日間、28日間) は以下の図に示すように1~100mg/kgの範囲で5種類すべてのモデルで有意な腫瘍増殖抑制作用を示した (図はそれぞれ別個に行った試験結果のサマリーを示す)。いずれの移植モデルにおいてもレンバチニブの投与に起因する顕著な体重減少は認められなかった。



ヒト各種肝細胞癌移植モデルにおけるレンバチニブの抗腫瘍効果

縦軸は投与開始時からの腫瘍体積増加における処理群/対照群の比 (%) を示す。負の値は腫瘍縮小を示す。

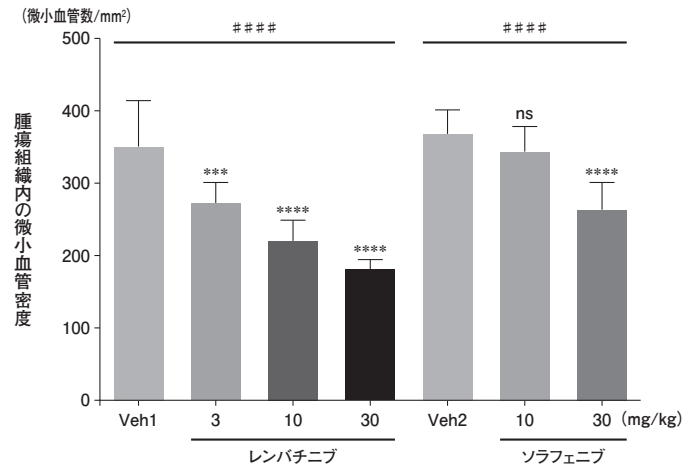
各カラムはそれぞれ3~5、8、8、15、15匹の平均値を示す。PDX = 患者由来腫瘍片移植

*¹ $P < 0.05$ 一元配置分散分析後Dunnettの多重比較検定、*² $P < 0.0001$ Dunnettの多重比較検定

*³ $P < 0.001$ 二元配置分散分析後ボンフェローニの多重比較検定、*⁴ $P < 0.001$ 一元配置分散分析後Dunnettの多重比較検定 (いずれもそれぞれ別個に実施した移植モデルにおける媒体投与群と処理群の腫瘍体積の比較)

VI. 薬効薬理に関する項目

Hep 3B2.1-7 移植モデルでは腫瘍内のMVDを評価したところ、レンバチニブ（3、10及び30mg/kg）は、用量依存的に有意なMVDの減少が認められた。レンバチニブの腫瘍増殖抑制作用とMVD減少は関連していたことから、腫瘍増殖抑制作用には血管新生抑制作用が寄与している可能性が示唆された。



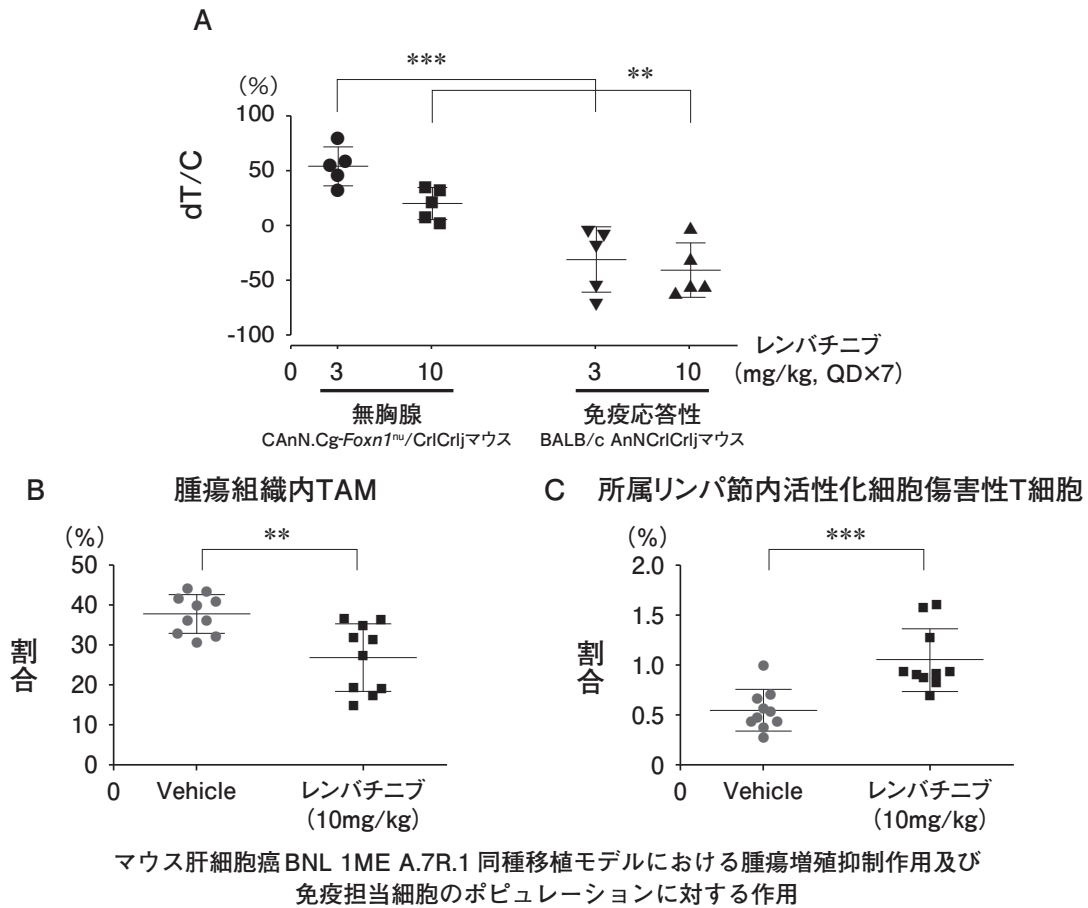
ヒト肝細胞癌 Hep 3B2.1-7 移植モデルにおける腫瘍内MVD に対する作用

各カラムは8匹の動物の平均値±標準偏差を示す。Veh1 = レンバチニブの媒体対照、Veh2 = ソラフェニブの媒体対照、ns = 有意差なし、***P < 0.001、****P < 0.0001、(Day 8における各々の媒体対照群との比較)、Dunnettの多重比較検定、#### P < 0.0001 (用量依存)

9) 腫瘍免疫促進作用

マウス肝細胞癌細胞株 (BNL 1ME A.7R.1) を免疫応答性マウス及び無胸腺マウスに移植したモデルにおいて、レンバチニブ（3及び10mg/kg、1日1回7日間経口投与）は、無胸腺マウスモデルに比べて免疫応答性マウスモデルで有意に強い腫瘍増殖抑制作用を示し、腫瘍縮小を示した（図A及びB）。レンバチニブ（10mg/kg）あるいは媒体対照を投与した免疫応答性マウスから腫瘍及びリンパ節を採取し、フローサイトメトリーにより免疫細胞のポピュレーションを比較解析したところ、レンバチニブ投与群では、媒体対照群に比べて腫瘍組織内での免疫抑制的に働く腫瘍関連マクロファージ（TAM）の有意な減少、腫瘍所属リンパ節内での活性化細胞傷害性T細胞の有意な増加が認められ（図C）、レンバチニブは腫瘍の微小環境において免疫細胞のポピュレーションを免疫促進的に変化させることが示唆された。免疫応答性マウスの移植モデルにおけるレンバチニブの腫瘍増殖抑制作用では本薬の腫瘍免疫の促進作用が寄与していると考えられた。（24）

VI. 薬効薬理に関する項目



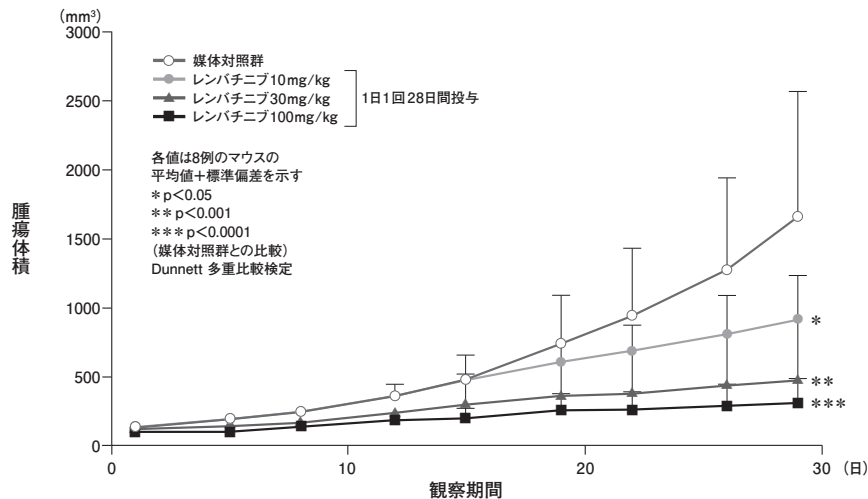
A：無胸腺マウス及び免疫応答性マウスを用いた移植モデルにおける抗腫瘍効果の比較
縦軸は投与開始時からの腫瘍体積増加における処理群／対照群の比（%）を示す。負の値は腫瘍縮小を示す
各点は個々のマウスの値を、各ラインは5匹の動物の平均値±標準偏差を示す。**P<0.01、***P<0.001、(Day 8での両モデルにおける同じ投与量での比較) 対応のないt検定

B、C：腫瘍組織内TAM及び所属リンパ節内活性化細胞傷害性T細胞のポピュレーションに対する作用
各点は個々のマウスの値を、各ラインは10匹の動物の平均値±標準偏差を示す。
P<0.01、*P<0.001、(媒体対照群との比較) 対応のないt検定

VI. 薬効薬理に関する項目

10) ヒト胸腺癌由来細胞株移植モデルにおける抗腫瘍効果 (*in vivo*)

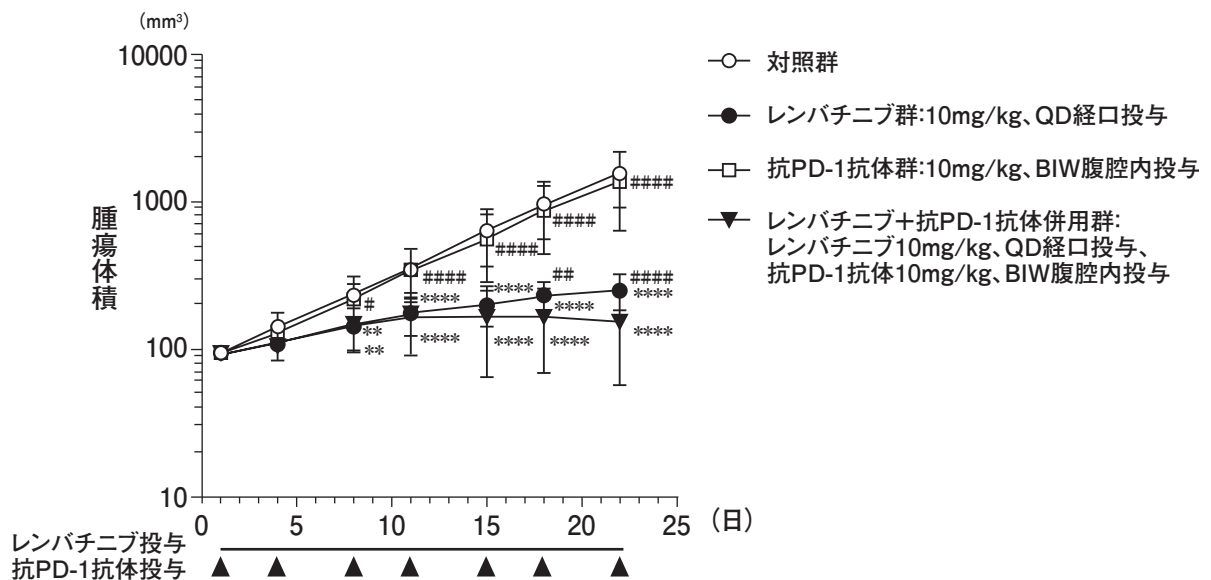
レンバチニブの腫瘍増殖抑制作用についてヒト胸腺癌由来細胞株 (Ty-82) を用いた無胸腺マウス移植モデルで評価した。レンバチニブ 10、30、100mg/kg、1日1回 28日間経口投与は、有意な腫瘍増殖抑制作用を示した。100mg/kg投与群 8例中1例を除いて、レンバチニブ投与に起因する顕著な体重減少は認められなかった。



ヒト胸腺癌細胞株 Ty-82 移植モデルにおける抗腫瘍効果

11) マウス腎細胞癌由来細胞株移植モデルにおける抗腫瘍効果 (*in vivo*)

レンバチニブと抗PD-1抗体との併用での腫瘍増殖抑制作用をマウス腎細胞癌由来細胞株 (RAG) を用いた免疫応答性マウス皮下移植モデルで評価した。レンバチニブ 10mg/kg、1日1回 28日間経口投与、及び抗PD-1抗体 10mg/kg、週2回 (BIW) の計8回腹腔内投与との併用により、対照群に比べて有意な腫瘍増殖抑制作用を示した。



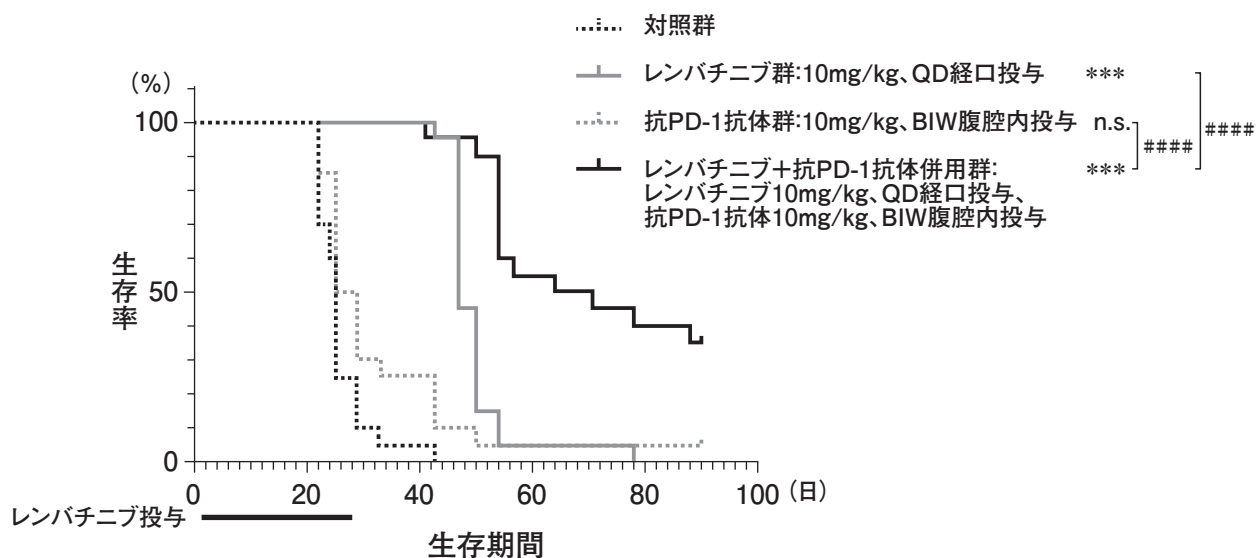
マウス腎細胞癌由来細胞株 (RAG) 移植モデルにおける抗腫瘍効果

平均値±標準偏差 (各群 n=20)

** p < 0.01 *** p < 0.0001 (対照群との比較)、# p < 0.05 ## p < 0.01 ### p < 0.0001 (併用群との比較)、
対数変換値について対応がある一元配置分散分析後Dunnett多重比較検定

VI. 薬効薬理に関する項目

また、生存日数中央値は、対照群 25 日、抗PD-1 抗体群 27 日、レンバチニブ群 47 日、レンバチニブ+抗PD-1 抗体併用群 67.5 日であり、レンバチニブ群及びレンバチニブ+抗PD-1 抗体併用群は対照群に比べて有意な延長を示した。



マウス腎細胞癌由来細胞株 (RAG) 移植モデルにおける Kaplan-Meier 曲線

(各群 n=20)

*** p < 0.001、n.s. (対照群との比較)、log-rank 検定 (Bonferroni 補正)

p < 0.0001 (併用群との比較)、log-rank 検定

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

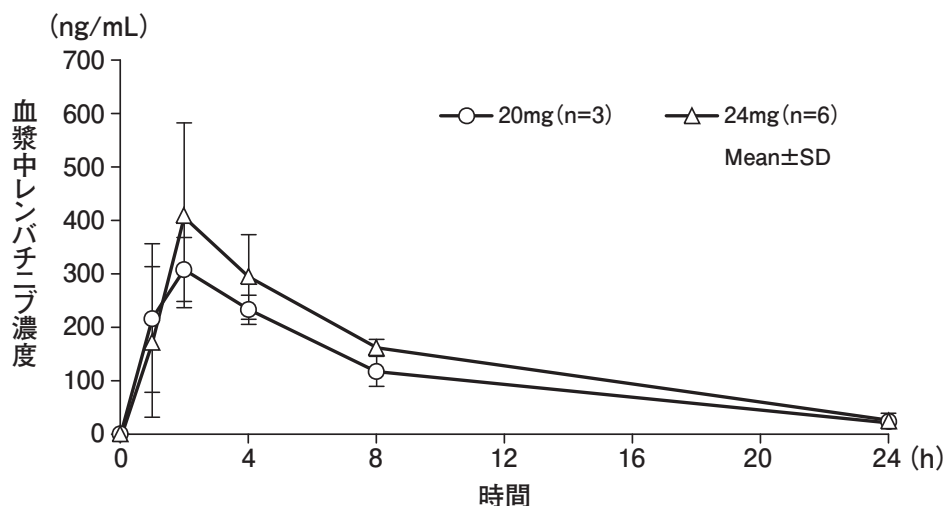
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人固形がん患者

日本人固形がん患者9例を対象に、4週間を1サイクルとして20mg^{注)}あるいは24mg^{注)}の投与量で1日1回反復経口投与した際の、Cycle1 Day1及びCycle1 Day15の薬物動態について検討を行った。初回投与(Cycle1 Day1)時の C_{max} 及び投与時から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積($AUC_{(0-24h)}$)並びに反復投与(Cycle1 Day15)後の最高血漿中濃度($C_{ss, max}$)及び反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積($AUC_{(0-\tau)}$)は、いずれも投与量の増加に伴って増加した。最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は初回投与及び反復投与時のいずれにおいても2時間(中央値)であった。Day15とDay1の薬物動態パラメータの比を取ることでより累積係数を算出したところ、 C_{max} を元に計算した累積係数($Rac(C_{max})$)の平均値と $AUC_{(0-24h)}$ を元に計算した累積係数($Rac(AUC)$)の平均値は類似していた。(29)



レンバチニブを単回経口投与した際の血漿中レンバチニブ濃度 (1日目)
平均値±標準偏差

レンバチニブを Cycle 1 Day 1 に単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	20mg 群 (N=3)	24mg 群 (N=6)
C_{max} (ng/mL)	309 ± 60.1	418 ± 167
t_{max} (h)	2 (2, 2)	2 (2, 4)
$AUC_{(0-24h)}$ (ng · h/mL)	2500 ± 647	3150 ± 352 ^a

表中の各値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値(最小値、最大値)を示す。
投与量の下の()のNは被験者数を示す。

a : n=4

VII. 薬物動態に関する項目

レンバチニブを1日1回反復経口投与した際のCycle 1 Day 15における薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	20mg 群 (N=3)	24mg 群 (N=6)
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	415 ± 267	518 ± 209
$t_{ss,max}$ (h)	2 (2, 2)	2 (2, 4)
$AUC_{(0-t)}$ (ng · h/mL)	3690 ± 1790	4140 ± 1350 ^a
$R_{ac}(C_{max})$	1.27 ± 0.562	1.42 ± 0.708
$R_{ac}(AUC)$	1.44 ± 0.356	1.32 ± 0.417 ^b

$R_{ac}(C_{max}) = C_{ss,max} / C_{max}$, $R_{ac}(AUC) = AUC_{(0-t)} / AUC_{(0-24h)}$.

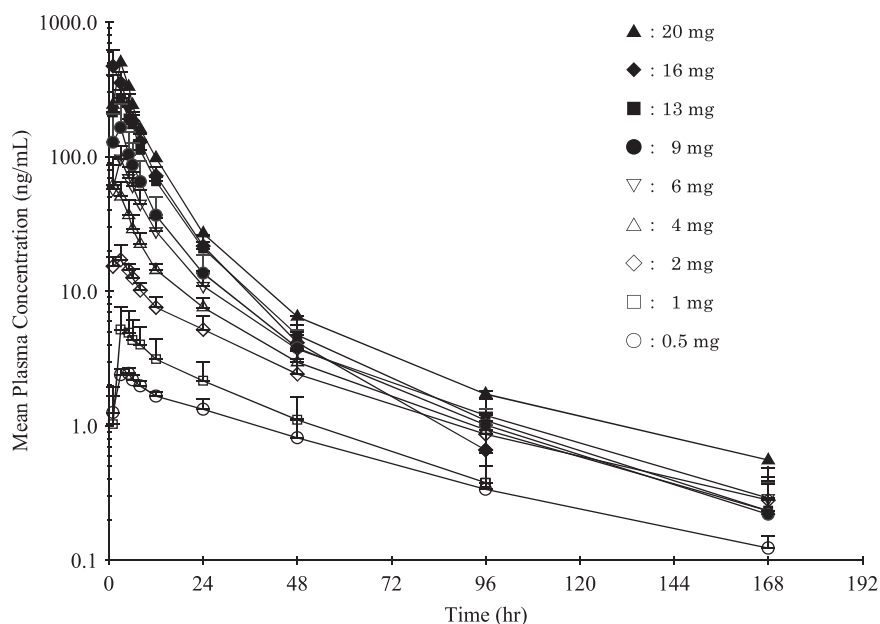
表中の各値は平均値 ± 標準偏差を示す。ただし $t_{ss,max}$ は中央値 (最小値、最大値) を示す。

投与量の下の () のNは被験者数を示す。

a : n=5, b : n=4

2) 日本人固形がん患者

日本人固形がん患者を対象に、レンバチニブ 0.5~20mg^{註)} を絶食下、初期開発の錠剤を用いて単回経口投与した際の薬物動態について検討を行った。血漿中レンバチニブ濃度は単回投与後、1~5時間 (中央値) で C_{max} に達した後、最初は速やかに、その後緩徐に低下し、最終相の消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は 19.1~46.5 時間であった。みかけのクリアランス (CL/F) の平均値は 4.5~7.2L/h、みかけの最終相の分布容積 (V_z/F) の平均値は 136~312Lであった。なお、初期開発の錠剤に対する市販製剤であるカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは 90% である。 (30)



レンバチニブ 0.5~20mg を単回経口投与した際の投与後 168 時間までの平均血漿中レンバチニブ濃度推移 (平均値 + 標準偏差、片対数表示)

図中のポイントは各投与群 3 例 (ただし、6mg 群は 4 例、20mg 群は 2 例) の平均値を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

レンバチニブ 0.5~20mg を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	投与群									
	0.5mg (N=3)	1mg (N=3)	2mg (N=3)	4mg (N=3)	6mg (N=4)	9mg (N=3)	13mg (N=3)	16mg (N=3)	20mg (N=2)	
C_{max} (ng/mL)	2.5 ± 0.2	5.3 ± 2.5	18.4 ± 3.5	61.3 ± 25.6	99.3 ± 20.6	201 ± 49.4	303 ± 72.5	472 ± 152	329	674
t_{max} (h)	5 (3, 5)	3 (3, 5)	3 (1, 3)	1 (1, 3)	3 (1, 3)	1 (1, 3)	1 (1, 3)	1 (1, 1)	3	3
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	107 ± 26	155 ± 74	415 ± 84	748 ± 93	1190 ± 257	1650 ± 456	2730 ± 421	3410 ± 521	2810	5380
$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	115 ± 27	164 ± 76	429 ± 89	759 ± 89	1200 ± 265	1660 ± 460	2740 ± 418	3420 ± 515	2850	5410
$t_{1/2}$ (h)	46.5 ± 5.9	30.3 ± 8.9	36.4 ± 4.0	32.0 ± 5.9	31.6 ± 5.0	28.6 ± 4.0	25.0 ± 8.2	19.1 ± 13.0	38.1	31.6
CL/F (L/h)	4.5 ± 1.3	7.2 ± 3.7	4.8 ± 1.1	5.3 ± 0.6	5.2 ± 1.1	5.8 ± 1.9	4.8 ± 0.7	4.8 ± 0.7	7.0	3.7
V_z/F (L)	312 ± 128	299 ± 136	253 ± 63	247 ± 67	232 ± 33	236 ± 68	171 ± 54	136 ± 106	386	169

表中の各値は 0.5~16mg 群については平均値 ± 標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値 (最小値, 最大値) を示す。

20mg 群については被験者ごとの個別値を示す。

投与量の下 () の N は被験者数を示す。

3) 日本人及び外国人肝細胞癌患者 (国際共同第Ⅲ相 304 試験)

日本人及び外国人の全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、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。 (3)

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

4) 日本人肝細胞癌患者 (国際共同第 I / II 相 202 試験: 第 I 相パート)

初期開発の錠剤を用いて軽度肝機能障害 (Child-Pugh スコア 5~6: グループ 1) を有する肝細胞癌患者に本剤 12mg 又は 16mg、及び中等度肝機能障害 (Child-Pugh スコア 7~8: グループ 2) を有する肝細胞癌患者に本剤 8mg 又は 12mg を 1 日 1 回反復経口投与した^{注)}。

本剤 8~16mg を単回及び反復投与したとき、レンバチニブの血漿中濃度は投与後約 2~4 時間 (中央値) で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達した。グループ 1 及び 2 の被験者に単回投与したときの曝露レベル (C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$) 並びに反復投与したときの曝露レベル (定常状態における最高血漿中濃度 [$C_{ss,max}$]、反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 [$AUC_{(0-\tau)}$]) は、

VII. 薬物動態に関する項目

レンバチニブの用量増加に伴い増加した。Day 1 及び Day 15 の投与後 24 時間までの C_{max} 又は AUC を比較した累積係数はそれぞれ 1.23~1.91 (C_{max}) 及び 1.49~2.11 (AUC) であり、反復投与による血漿中濃度の累積が認められた。

12mg 群の薬物動態パラメータを比較すると、軽度及び中等度の肝機能障害患者でレンバチニブの薬物動態に大きな違いはないと考えられた。(10)

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」、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」はベムプロリズマブ (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。

グループ 1 (Child-Pugh スコア 5~6) の被験者に本薬 12mg 又は 16mg を
1 日 1 回反復経口投与したときのレンバチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	12mg 群	16mg 群
Day 1	n = 6	n = 3
C_{max} (ng/mL)	212 ± 70.8	344 ± 166
t_{max} (h)	2.00 (0.97, 5.95)	1.97 (0.97, 4.00)
AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	2020 ± 170	3280 ± 961
Day 15	n = 5	n = 2
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	346 ± 75.4	402 ± 62.9
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	43.1 ± 21.7	84.6 ± 33.1
$C_{ss,av}$ (ng/mL)	130 ± 23.5	213 ± 41.0
$t_{ss,max}$ (h)	1.95 (1.00, 3.98)	3.92 (3.83, 4.00)
AUC _(0-τ) (ng·h/mL)	3120 ± 566	5110 ± 976
$R_{ac}(C_{max})^a$	1.67 ± 0.645	1.64 ± 1.32
$R_{ac}(AUC)^b$	1.54 ± 0.290	1.73 ± 0.990

平均値 ± 標準偏差を示す。ただし、 t_{max} 及び $t_{ss,max}$ は中央値 (最小値, 最大値) を示す。

a : $R_{ac}(C_{max}) = \text{Day 15 の } C_{ss,max} / \text{Day 1 の } C_{max}$

b : $R_{ac}(AUC) = \text{Day 15 の } AUC_{(0-\tau)} / \text{Day 1 の } AUC_{(0-24h)}$

グループ 2 (Child-Pugh スコア 7~8) の被験者に本薬 8mg 又は 12mg を
1 日 1 回反復経口投与したときのレンバチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	8mg 群	12mg 群
Day 1	n = 6	n = 5
C_{max} (ng/mL)	146 ± 56.9	254 ± 169
t_{max} (h)	2.02 (0.50, 3.93)	2.00 (1.00, 3.98)
AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	1250 ± 399	2140 ± 1030
Day 15	n = 6	n = 2
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	167 ± 40.4	349 ± 180
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	29.9 ± 13.4	64.0 ± 34.7
$C_{ss,av}$ (ng/mL)	73.8 ± 14.2	165 ± 83.4
$t_{ss,max}$ (h)	2.03 (1.98, 4.02)	2.00 (1.97, 2.02)
AUC _(0-τ) (ng·h/mL)	1770 ± 340	3960 ± 1990
$R_{ac}(C_{max})^a$	1.23 ± 0.315	1.91 ± 1.34
$R_{ac}(AUC)^b$	1.49 ± 0.385	2.11 ± 0.778

平均値 ± 標準偏差を示す。ただし、 t_{max} 及び $t_{ss,max}$ は中央値 (最小値, 最大値) を示す。

a : $R_{ac}(C_{max}) = \text{Day 15 の } C_{ss,max} / \text{Day 1 の } C_{max}$

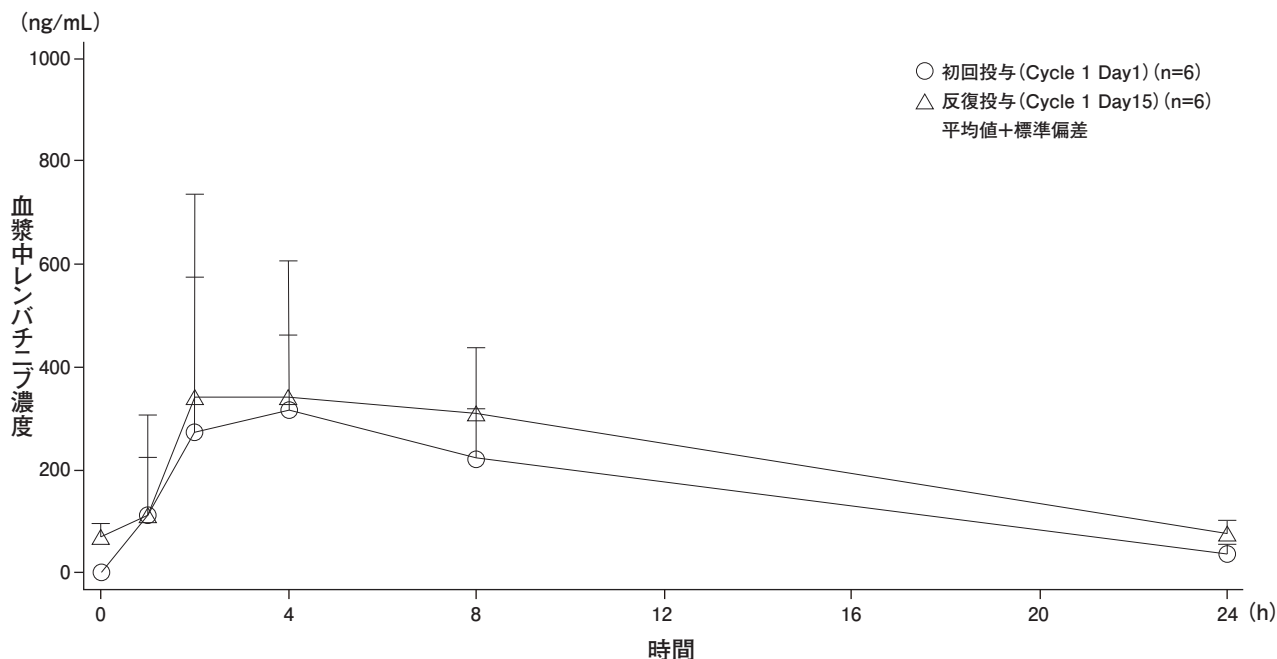
b : $R_{ac}(AUC) = \text{Day 15 の } AUC_{(0-\tau)} / \text{Day 1 の } AUC_{(0-24h)}$

VII. 薬物動態に関する項目

5) ペムブロリズマブ併用時の日本人の特定の固形がん患者（115 試験/KEYNOTE-523 試験）

日本人の特定の固形がん（子宮体癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、悪性黒色腫）患者 6 例にレンバチニブ 20mg を 1 日 1 回経口投与及びペムブロリズマブ 200mg を 3 週間間隔で点滴静注したときの初回投与（Cycle 1 Day1）後及び反復投与（Cycle 1 Day15）後のレンバチニブの薬物動態について検討した。

初回投与後の最高濃度（ C_{max} ）平均値は 374ng/mL、最高濃度到達時間（ t_{max} ）中央値は 3.85 時間、最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-t} ）平均値は 3,370ng・h/mL、反復投与後では、それぞれ 443ng/mL、7.14 時間、4,840ng・h/mL であり、累積係数は、 C_{max} で 1.14、 AUC_{0-t} で 1.46 であった。 (31)



レンバチニブ 20mg を 1 日 1 回経口投与及びペムブロリズマブ 200mg を経口投与したときの血漿中レンバチニブ濃度

レンバチニブ 20mg を 1 日 1 回経口投与及びペムブロリズマブ 200mg を経口投与したときのレンバチニブの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL) ^{※1}	t_{max} (h) ^{※2}	AUC_{0-t} (ng・h/mL) ^{※1}
初回投与（Cycle 1 Day1）（n=6）	374 ± 233	3.85 (1.78, 7.02)	3,370 ± 1,780
反復投与（Cycle 1 Day15）（n=6）	443 ± 319	7.14 (2.07, 7.83)	4,840 ± 2,600

※1 平均値±標準偏差 ※2 中央値（最小値，最大値）
最終採血ポイントは投与後 24 時間

注) 本剤のペムブロリズマブとの併用において承認された効能又は効果は、「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」である。

6) 高齢者における薬物動態

高齢者（国内外データの併合解析）

高齢者を対象とした試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果から、レンバチニブの薬物動態パラメータに年齢の有意な影響は認められなかった。 (32)

(3) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人のデータ）

薬物動態に及ぼす食事の影響について外国人健康成人を対象とした臨床試験において検討した。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。食後投与時の薬物動態パラメータの絶食下投与時に対する幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）の 90%信頼区間は、AUC では 0.80～1.25 の範囲内であり、 C_{max} では 0.80～1.25 の範囲をわずかに超えていた。しかしながら、その差は臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。 (35)

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」、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」はベムプロリズマブ（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) 併用薬の影響

(a) ケトコナゾール（外国人のデータ）

外国人健康成人を対象に 2 期のクロスオーバー法を用いてプラセボ併用時とケトコナゾール併用時のレンバチニブの薬物動態を比較し、本薬の薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響を検討した。本薬の C_{max} は、ケトコナゾールの併用投与により 19%増加し、 $AUC_{(0-t)}$ 及び $AUC_{(0-inf)}$ は 15%増加した。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ にケトコナゾール併用による変化はみられなかった。強力な CYP3A の阻害剤かつ消化管における P 糖蛋白 (P-gp) 阻害作用を有するケトコナゾールとの併用においても、曝露量の増大の程度はあまり大きくないことから、CYP3A の阻害剤及び消化管における P-gp 阻害剤とレンバチニブの併用は、臨床上問題とされないと考えられた。 (36)

(b) リファンピシン（外国人のデータ）

外国人健康成人を対象に、本薬単独投与時、リファンピシン単回併用投与時及びリファンピシン反復投与後に本薬と同時併用した時のレンバチニブの薬物動態を比較し、本薬の薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響を検討した。本薬を単独投与したときと比べ、リファンピシン単回併用投与によりレンバチニブの C_{max} は 33%増加し、AUC は 31%増加した。これはリファンピシン単回投与によって消化管の P-gp が阻害され、P-gp の基質であるレンバチニブの吸収が増加したためと考えられた。一方、リファンピシン反復併用投与時では、リファンピシン単回併用投与時と比べ、レンバチニブの C_{max} は 24%低下し、AUC は 37%低下した。 $t_{1/2}$ は本薬単独投与時で 23.2 ± 7.28 時間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、リファンピシン単回併用投与時で 22.8 ± 7.57 時間と同程度であったが、リファンピシン反復併用投与時では 19.7 ± 8.60 時間となった。リファンピシンの誘導作用による薬物動態パラメータの変化は小さく、臨床上問題とされないと考えられた。 (37)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはモデルインディペンデント解析及び母集団薬物動態解析によって算出した。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析により算出した吸収速度定数の母集団平均値は 1.02 (1/h) であった。 (32)

(3) 消失速度定数

モデルインディペンデント解析により算出した日本人固形がん患者における最終相の消失速度定数の平均値は、0.5～20mg の用量範囲で 0.0150～0.0466 (1/h) であった。 (30)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

日本人固形がん患者におけるCL/Fの平均値は、0.5～20mgの用量範囲で4.5～7.2 (L/h) であった。(30)

(5) 分布容積

日本人固形がん患者におけるみかけの最終相の分布容積の平均値は、0.5～20mgの用量範囲で136～312 (L) であった。(30)

(6) その他

該当しない

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(国内外データの併合解析)

日本人のがん患者 200 例を含む 1148 例の被験者を対象とした母集団薬物動態解析により、レンバチニブの薬物動態に対する人口統計学的因子 (年齢、体重、性別、人種、Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG PS)、臨床検査項目 (アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、ビリルビン、クレアチニンクリアランス)、がん腫、製剤、併用薬 (CYP3A 誘導剤及び阻害剤、H2 ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤、制酸剤、胃内 pH を上昇させる薬剤) の影響を検討した。

レンバチニブの薬物動態は、1 次速度の吸収過程及び 1 次速度の消失過程を有する 3-コンパートメントモデルに適合した。

本モデルのCL/F及び分布容積に関する全てのパラメータに体重が共変量として組み入れられた。CL/Fには、体重、CYP3A誘導剤の有無、CYP3A阻害剤の有無、アルブミン濃度及びアルカリホスファターゼ濃度の影響が認められた。CL/Fは、体重の増加に伴い増加し、基準値上限を超えるアルカリホスファターゼ濃度及び30g/L未満のアルブミン濃度により、それぞれ8.6%及び10.2%減少した。CL/FはCYP3A誘導剤により30%増加し、CYP3A阻害剤により8%減少した。また、がん患者に比較してがん患者以外のCL/Fは、15%大きかった。さらに、肝細胞癌患者のCL/Fは、その他のがん患者のCL/Fと比較して、13.2%小さかった。錠剤に対するカプセル剤の相対的バイオバイラビリティは90%であった。(32)

(ペムブロリズマブ併用を含む国内外データの併合解析)

レンバチニブとペムブロリズマブを併用した2試験を含む22試験のデータを併合して3,025例を対象とした母集団薬物動態解析を実施した。レンバチニブの薬物動態データは、0次及び1次速度の吸収過程及び1次速度の消失過程を有する3-コンパートメントモデルに適合した。本モデルでは、クリアランス及び分布容積に関する全てのパラメータに体重が共変量として組み入れられている。

共変量探索として、レンバチニブのみかけのクリアランス (CL/F) に対するペムブロリズマブ併用及び性別の影響を検討した結果、いずれも臨床的に意義のある影響は認められなかった。また、レンバチニブのCL/Fに対するがん種 (子宮体癌又はその他のがん種) の影響について検討した結果、子宮体癌患者のCL/Fは甲状腺癌、肝細胞癌及び腎細胞癌患者を除く固形がん患者のCL/Fと比較して24.9%低いと推定されたが、この影響はCL/Fの個体間変動 (変動係数として33.5%) の範囲内であり、臨床的意義はないものと考えられた。(38)

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

レンバチニブの血漿中濃度は、臨床用量の範囲において、経口投与から約 3 時間（中央値）以内に C_{max} に達した。また、マスバランス試験の結果、投与後 10 日までの尿中への放射能の排泄率が投与量の 25% であることから、少なくとも投与量の 25% 以上が体内へ吸収されると考えられた。(41)

〈参考：ラット及びサル〉

総胆管にカニューレーションを施した雄性ラットに [^{14}C] レンバチニブ（キノリン環に標識）を単回経口投与したときの排泄試験の結果から、レンバチニブの経口吸収はラットにおいて少なくとも 65% であると推定された。雄性サルに [^{14}C] CB-レンバチニブ（クロロベンゼン環に標識）を単回経口投与したときの排泄試験の結果から、レンバチニブのサルにおけるみかけの経口吸収は投与量の約 80% と推定された。(42)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

〈参考：ラット及びサル〉

雄性ラットに [^{14}C] レンバチニブを単回経口投与したときの投与後 30 分における脳の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.4% と低値であった。

雄性サルに [^{14}C] レンバチニブを単回経口投与したときの投与後 4 時間における脳の放射能濃度は、血漿中放射能濃度の 10% と低値を示した。同様に、雄性サルに [^{14}C] CB-レンバチニブを単回経口投与したときの中枢神経系の平均放射能濃度は血漿中放射能濃度の 10% であった。以上の結果より、レンバチニブの脳への移行は低いことが示唆された。(39)

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考：ラット〉

妊娠ラットに [^{14}C] レンバチニブを単回経口投与したときの胎盤通過性について検討した。妊娠 13 及び 18 日目において投与後 0.5 時間では胎児中の放射能濃度は低く、母獣の血漿中放射能濃度の 2% 以下であった。また、各胎児への放射能の分布は投与放射能の 0.02% 以下であった。以上の結果より、レンバチニブの胎盤通過性は非常に低いことが示唆された。(39)

(3) 乳汁への移行性

授乳期ラットに [^{14}C] レンバチニブを単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 2 倍高い値で推移し、血漿中放射能濃度推移と同様の半減期で消失した。乳汁及び血漿中の放射能は主として未変化体のレンバチニブであった。これらの結果から、レンバチニブの乳汁への移行性は比較的高いことが示された。また、レンバチニブの乳汁中への排泄は血漿中濃度と並行に推移すると推察された。(43)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考：サル、メラニン含有組織〉

雄性サルに [^{14}C] レンバチニブ及び [^{14}C] CB-レンバチニブを単回経口投与したときのメラニン含有組織の放射能濃度の消失は緩やかであり、これはメラニンとの強い結合に由来すると推察された。(39)

〈参考：血球移行 (*in vitro*)〉

レンバチニブのヒト血液／血漿濃度比 (*in vitro*) は、レンバチニブ濃度：0.1～10 $\mu g/mL$ （メシル酸塩として）において、0.589～0.608 であった。(39)(40)

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro 試験において、レンバチニブメシル酸塩の濃度範囲 0.3~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ におけるヒト血漿蛋白結合率は 97.87%~98.62% であった。また、レンバチニブは主にアルブミンと結合していた。一方、臨床試験において、レンバチニブ投与後の平均血清蛋白結合率は 96.6%~98.2% であり、*in vitro* の値と類似していた。(30)(39)(40)

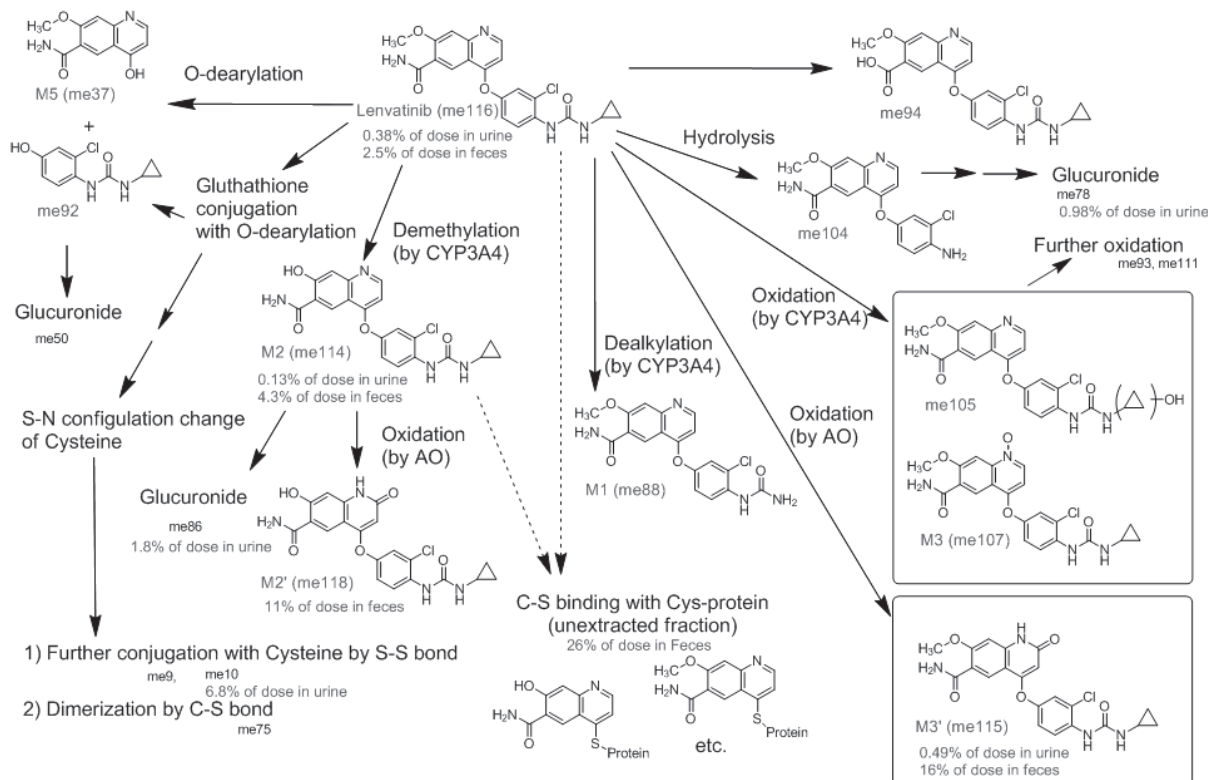
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人のデータ)

マスバランス試験の結果から、レンバチニブは広範囲に代謝され、尿糞中へのレンバチニブの排泄率は投与量の 2.88% であった。ヒトにおける主な代謝経路は、アルデヒドオキシダーゼ (AO) による酸化、CYP3A による脱メチル化、キノリン骨格へのグルタチオン (GSH) の抱合であり、以後それらの複合的なさらなる代謝 (グルクロン酸抱合、グルタチオン部分の加水分解、システイン部分の分解及びシステイングリシンの分子内転換及びシステイン部分での二量体形成) を受けると推定された。CYP による代謝 (主に CYP3A) は、投与量の約 20% で認められ、AO による代謝と同程度であった。GSH の関与する抱合は投与量の約 7% 程度であった。さらに、非酵素的な過程もレンバチニブの主な消失経路の一つであると推定された。

血漿中の主な存在形態は未変化体であった。(41)(44)



レンバチニブの代謝経路

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒトにおけるレンバチニブの消失にはアルデヒドオキシダーゼ (AO)、CYP3A 及び非酵素的過程がおおよそ 3 : 4 : 3 で寄与していると推定された。(44)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

レンバチニブの代謝物である me88、me114 及び me107 について、VEGF により誘導される HUVEC の *in vitro* 増殖に対する阻害作用を検討した際の IC₅₀ 値は、それぞれ 57nmol/L、250nmol/L 及び 230nmol/L であった（別試験回におけるレンバチニブの IC₅₀ 値：3.4nmol/L）。 (16)

7. 排泄

外国人固形がん患者 6 例に ¹⁴C 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。 (41)

8. トランスポーターに関する情報

レンバチニブは P 糖蛋白 (P-gp = MDR1) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であった。P-gp 及び BCRP を介するトランスポート活性に対する阻害活性はわずかかあるいは無いことが示された (IC₅₀ 値 > 30 μmol/L)。

レンバチニブは有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター (OCT) 1、OCT2 及び胆汁酸移送ポンプ (BSEP) の基質ではなかった。レンバチニブは OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び BSEP に対して阻害効果を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 7.36、4.11、14.9、10.8、7.29 及び 14.2 μmol/L であり、OATP1B3 に対する阻害効果はわずかかあるいは無いことが示された (IC₅₀ 値 > 30 μmol/L)。 (40)(45)

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

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-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。 (34)

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-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。 (33)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

(解説)

患者の安全確保並びに本剤の適正使用の推進のために、抗悪性腫瘍剤における一般的な注意喚起として設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

2.1 重篤な過敏症が発現する可能性があることから設定した。

2.2 ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が確認されていることから設定した。外国 008 試験において投与終了後に妊娠が判明し自然流産となった症例が報告されている。（「VIII.-6.(4)生殖能を有する者」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

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、7.5、7.6、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。[7.5、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。[7.5、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ため、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]

（解説）

- 8.1 臨床試験において、高血圧の発現が報告されていることから設定した。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い、必要に応じて降圧剤の投与など、適切な処置を行うこととした。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発現した場合には、本剤の減量、休薬又は投与を中止することとした。
- 8.2 臨床試験において、蛋白尿の発現が報告されていることから設定した。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し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこととした。
- 8.3 臨床試験において、骨髄抑制（血小板減少、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、貧血等）の発現が報告されていることから設定した。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し、感染症、出血傾向等の発現に留意することとした。
- 8.4 臨床試験において、AST、ALT等の上昇を伴う肝障害や肝性脳症が報告されていることから設定した。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し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこととした。
- 8.5 臨床試験において、心機能不全の発現が報告されていることから設定した。本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に心エコー等の心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこととした。
- 8.6 本剤は血管新生阻害剤であり、臨床試験において、創傷治癒遅延の発現が報告されていることから設定した。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とした。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とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.7 臨床試験において、疲労、無力症、めまい、筋痙縮等の副作用が高頻度に発現することが報告されていることから設定した。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とした。
- 8.8 臨床試験において、低カルシウム血症の発現が報告されていることから設定した。本剤を投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定することとした。
- 8.9 臨床試験において、甲状腺機能低下の発現が報告されていることから設定した。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、患者の状態を観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこととした。
- 8.10 市販後において、甲状腺癌患者で本剤投与中の腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血が報告されている。また、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報告されており、気管瘻や食道瘻を形成している患者では、咯血や吐血を起こすおそれがあることから設定した。本剤の投与開始前には頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤の状態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とした。また、出血が認められた場合には、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこととした。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、特に注意が必要である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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、7.5、7.6、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]

(解説)

- 9.1.1 本剤の臨床試験において、高血圧等の副作用が報告されている。分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、高血圧関連事象の初発までの期間 [中央値 (最小値、最大値)] は、全体集団 16 日 (1 日、392 日)、日本人集団では 8 日 (1 日、127 日) であり、日本人集団では早期に発現することが報告されている。肝細胞癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、高血圧関連事象の初発までの期間 [中央値 (最小値、最大値)] は全体集団で 26 日 (1 日、551 日)、日本人集団では 15 日 (2 日、450 日) であった。胸腺癌を対象とした国内第Ⅱ相試験では、高血圧関連事象の初発までの期間 [中央値 (最小値、最大値)] は、8 日 (1 日、139 日) であった。子宮体癌を対象として本剤とペムブロリズマブを併用した国際共同第Ⅲ相試験では、高血圧関連事象の初発までの期間 [中央値 (最小値、最大値)] は、全体集団で 15 日 (1 日、418 日)、日本人集団では 8 日 (1 日、147 日) であった。腎細胞癌を対象として本剤とペムブロリズマブを併用した

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国際共同第Ⅲ相試験では、高血圧関連事象の初発までの期間〔中央値（最小値、最大値）〕は、全体集団で21日（1日、888日）、日本人集団では12日（1日、822日）であった。

- 9.1.2 臨床試験において、頭蓋内腫瘍出血の発現が報告されている。本剤の投与開始前に脳転移を有する患者では、転移部位から出血を起こす可能性がある。
- 9.1.3 臨床試験において、動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症の発現が報告されている。本剤の投与開始前に血栓塞栓症又はその既往歴を有する患者では、動脈血栓塞栓症又は静脈血栓塞栓症の血栓塞栓症悪化又はその再発を起こす可能性がある。
- 9.1.4 臨床試験において、治癒不良及び創離開の発現が報告されている。本剤の投与開始前に創傷が治癒していない患者では、創傷治癒遅延を起こす可能性がある。
- 9.1.5 市販後において、本剤を投与した甲状腺癌患者で腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれ、大量出血した例が報告されている。本剤の投与開始前に頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者では、腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血を起こす可能性がある。
- 9.1.6 臨床試験及び市販後において、本剤を投与した患者で気胸の発現が報告されている。本剤投与開始前に肺転移、特に胸膜直下又は気管支周辺に転移巣を有する患者では、腫瘍縮小・壊死に伴う気胸を起こす可能性がある。

(2) 腎機能障害患者

該当資料なし

(3) 肝機能障害患者

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。[7.4 参照]

（解説）

- 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者において、レンパチニブの投与量で補正した C_{max} 及びAUCが肝機能正常被験者のそれぞれ約1.1倍及び約1.8倍に増加することが示されている。
- 9.3.2 肝細胞癌を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅰ相パートにおいて、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。また、本剤の臨床試験において、中等度（Child-Pughスコア9）及び重度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者での使用経験はなく、有効性及び安全性は確立していない。

(4) 生殖能を有する者

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]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

妊婦、産婦、授乳婦は本剤の臨床試験から除外されていた。

(5) 妊婦

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]

（解説）

妊婦、産婦、授乳婦は本剤の臨床試験から除外されていた。

ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が確認されていることから、設定した。外国 008 試験において投与終了後に妊娠が判明し自然流産となった症例が報告されている。

(6) 授乳婦

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。

（解説）

妊婦、産婦、授乳婦は本剤の臨床試験から除外されていた。

ラットにおいて本剤が乳汁中へ移行することが報告されていることから、設定した。

(7) 小児等

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]

（解説）

小児等での使用経験がなく、安全性が確立していないこと、及び幼若ラットにおける試験結果を踏まえて設定した。

(8) 高齢者

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。

（解説）

一般に高齢者では、肝機能や腎機能等の生理機能が低下していることから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として、設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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]

（解説）

（「Ⅶ.-6. 代謝」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血圧

高血圧（56.8%）、高血圧クリーゼ（0.2%）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、7.5、7.6、8.1、9.1.1 参照]

（解説）

本剤の臨床試験において、高血圧等の副作用が報告されている。分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、高血圧関連事象の初発までの期間〔中央値（最小値、最大値）〕は、全体集団16日（1日、392日）、日本人集団では8日（1日、127日）であり、日本人集団では早期に発現することが報告されている。肝細胞癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、高血圧関連事象の初発までの期間〔中央値（最小値、最大値）〕は全体集団で26日（1日、551日）、日本人集団では15日（2日、450

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

日)であった。胸腺癌を対象とした国内第Ⅱ相試験では、高血圧関連事象の初発までの期間〔中央値(最小値、最大値)〕は、8日(1日、139日)であった。子宮体癌を対象として本剤とペムプロリズマブを併用した国際共同第Ⅲ相試験では、高血圧関連事象の初発までの期間〔中央値(最小値、最大値)〕は、全体集団で15日(1日、418日)、日本人集団では8日(1日、147日)であった。腎細胞癌を対象として本剤とペムプロリズマブを併用した国際共同第Ⅲ相試験では、高血圧関連事象の初発までの期間〔中央値(最小値、最大値)〕は、全体集団で21日(1日、888日)、日本人集団では12日(1日、822日)であった。

11.1.2 出血 (14.9%)

鼻出血、血尿、消化管出血、咯血、脳出血、肺出血、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、咯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]

(解説)

本剤の臨床試験において、鼻出血、血尿、消化管出血、咯血、脳出血、肺出血、腫瘍出血等の副作用が報告されている。また、市販後において、甲状腺癌患者で本剤投与中の腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血が報告されている。

11.1.3 動脈血栓塞栓症 (1.8%)

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]

(解説)

本剤の臨床試験において、心筋梗塞、脳血管発作、脾臓梗塞等の副作用が報告されている。

11.1.4 静脈血栓塞栓症 (2.4%)

肺塞栓症、深部静脈血栓症、門脈血栓症、網膜静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]

(解説)

本剤の臨床試験において、肺塞栓症、深部静脈血栓症、門脈血栓症、網膜静脈血栓症等の副作用が報告されている。

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 (3.8%)、肝性脳症 (1.1%)、肝不全 (0.4%) 等があらわれることがある。[8.4 参照]

(解説)

本剤の臨床試験において、AST、ALT等の上昇を伴う肝障害、アルブミン低下、肝性脳症、肝不全等の副作用が報告されている。

11.1.6 急性胆嚢炎 (0.6%)

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。

(解説)

市販後において、甲状腺癌患者で無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎関連の副作用が報告されている。また、本剤の臨床試験においても、胆嚢穿孔や胆嚢炎の副作用が報告されている。

11.1.7 腎障害

蛋白尿 (29.7%)、腎機能障害 (1.8%)、腎不全 (0.7%)、ネフローゼ症候群 (0.2%) 等があらわれることがある。[7.5、8.2 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤の臨床試験において、蛋白尿、腎機能障害、腎不全、ネフローゼ症候群等の副作用が報告されている。

11.1.8 消化管穿孔、瘻孔形成、気胸

腸管穿孔（0.4%）、気胸（0.2%）、痔瘻（0.1%）、腸膀胱瘻（0.1%）等があらわれることがある。[9.1.6 参照]

（解説）

本剤の臨床試験において、腸管穿孔、気胸、痔瘻、腸膀胱瘻等の副作用が報告されている。また、市販後において、本剤投与中の腫瘍縮小・壊死に伴う気胸の副作用が報告されている。

11.1.9 可逆性後白質脳症症候群（0.3%）

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。

（解説）

本剤の臨床試験において、可逆性後白質脳症症候群の副作用が報告されている。

11.1.10 心障害

心電図QT延長（4.1%）、駆出率減少（0.9%）、心不全（0.6%）、心房細動・粗動（0.4%）等があらわれることがある。[8.5 参照]

（解説）

本剤の臨床試験において、心電図QT延長、駆出率減少、心不全、心房細動・粗動等の発現が報告されている。

11.1.11 手足症候群（29.1%）

（解説）

本剤の臨床試験において、手掌・足底発赤知覚不全症候群等の副作用が報告されている。

11.1.12 感染症

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

（解説）

本剤の臨床試験において、気道感染、肺炎、敗血症等の副作用が報告されている。

11.1.13 骨髄抑制

血小板減少（17.2%）、好中球減少（8.2%）、白血球減少（7.8%）、貧血（7.2%）、リンパ球減少（4.2%）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。[7.5、8.3 参照]

（解説）

本剤の臨床試験において、血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血、リンパ球減少等の副作用が報告されている。

11.1.14 低カルシウム血症（2.5%）

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]

（解説）

本剤の臨床試験において、低カルシウム血症の副作用が報告されており、特に副甲状腺機能低下症の既往がある患者において、高頻度での発現が報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.15 創傷治癒遅延

治癒不良（0.3%）、創離開（0.2%）等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]

（解説）

本剤の臨床試験において、治癒不良、創離開等の副作用が報告されている。

11.1.16 間質性肺疾患（1.8%）

（解説）

本剤の臨床試験において、間質性肺疾患関連の副作用として、肺臓炎、特発性肺線維症、間質性肺疾患が報告されている。

11.1.17 甲状腺機能低下（37.5%）[8.9 参照]

（解説）

本剤の臨床試験において、甲状腺機能低下の副作用が報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	下痢（45.1%）	悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	口腔内乾燥、便秘、血中リパーゼの上昇、口腔咽頭痛、消化不良、血中アミラーゼの上昇	嚥下障害、舌痛、腭炎	
全身症状	疲労（30.6%）	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（36.9%）		血中コレステロールの上昇、血中トリグリセリドの上昇	血中カリウムの低下、脱水	
筋骨格系		関節痛、筋肉痛		四肢痛、筋痙縮、背部痛	
呼吸器				咳嗽、呼吸困難	
皮膚		発疹	掻痒症、皮膚乾燥、皮膚病変	脱毛症、皮膚炎	
その他		体重減少		CRPの上昇	甲状腺炎

（解説）

頻度は各第Ⅲ相試験で5%以上の事象、甲状腺癌第Ⅱ相試験及び胸腺癌第Ⅱ相試験の合計による副作用発現頻度に基づき算出し、頻度別に記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

副作用発現状況（国際共同第Ⅲ相試験、無作為化期）

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
安全性解析対象例数	261	261	261	261	261	261	—	261	—
副作用発現例数	6	45	186	11	6	203	77.8%	254	97.3%
胃腸障害	71	109	50	0	0	50	19.2%	230	88.1%
下痢	72	64	23	0	0	23	8.8%	159	60.9%
悪心	60	41	6	0	0	6	2.3%	107	41.0%
口内炎	53	32	11	0	0	11	4.2%	96	36.8%
嘔吐	48	22	5	0	0	5	1.9%	75	28.7%
便秘	30	7	1	0	0	1	0.4%	38	14.6%
口内乾燥	28	7	1	0	0	1	0.4%	36	13.8%
上腹部痛	19	15	0	0	0	0	0.0%	34	13.0%
腹痛	18	12	2	0	0	2	0.8%	32	12.3%
口腔内痛	17	7	1	0	0	1	0.4%	25	9.6%
消化不良	16	10	0	0	0	0	0.0%	26	10.0%
舌痛	9	7	1	0	0	1	0.4%	17	6.5%
嚥下障害	8	5	2	0	0	2	0.8%	15	5.7%
鼓腸	11	1	0	0	0	0	0.0%	12	4.6%
胃食道逆流性疾患	6	3	1	0	0	1	0.4%	10	3.8%
口唇炎	10	0	0	0	0	0	0.0%	10	3.8%
歯肉痛	9	2	0	0	0	0	0.0%	11	4.2%
舌炎	2	5	1	0	0	1	0.4%	8	3.1%
口腔知覚不全	3	2	3	0	0	3	1.1%	8	3.1%
歯痛	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	2.3%
嚥下痛	6	1	0	0	0	0	0.0%	7	2.7%
胃炎	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
腹部不快感	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	2.3%
口腔内潰瘍形成	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
歯肉出血	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
痔核	1	4	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
舌潰瘍	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
直腸出血	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
アフタ性口内炎	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
血便排泄	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
口唇のひび割れ	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
口唇痛	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
歯周病	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
歯肉腫脹	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
食道痛	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
唾液変性	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
大腸炎	1	0	2	0	0	2	0.8%	3	1.1%
腹部膨満	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
肛門周囲痛	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
口腔内不快感	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
口唇潰瘍	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
地図状舌	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
裂肛	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
垂イレウス	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
胃腸障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
下腹部痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
憩室	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
口の錯感覚	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
口腔粘膜水泡形成	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
口唇乾燥	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
口唇上皮剥脱	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
歯肉の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
歯肉退縮	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
痔出血	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
痔瘻	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
出血性胃十二指腸炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
出血性直腸炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
食道炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
心窩部不快感	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
舌腫脹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
舌障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
舌浮腫	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
腸壁気腫症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
腸膀胱瘻	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
吐血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
排便回数増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
白色便	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
腹水	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
腹部圧痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
便失禁	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
便習慣変化	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
流涎過多	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
肛門そう痒症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
肛門の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
睪炎	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
一般・全身障害および投与部位の状態	82	68	29	0	4	33	12.6%	183	70.1%
疲労	56	36	12	0	0	12	4.6%	104	39.8%
無力症	23	23	13	0	0	13	5.0%	59	22.6%
末梢性浮腫	20	10	1	0	0	1	0.4%	31	11.9%
発熱	10	1	0	0	0	0	0.0%	11	4.2%
倦怠感	8	5	0	0	0	0	0.0%	13	5.0%
インフルエンザ様疾患	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
顔面浮腫	3	1	1	0	0	1	0.4%	5	1.9%
局所腫脹	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
全身健康状態低下	0	2	2	0	1	3	1.1%	5	1.9%
悪寒	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
温度変化不耐症	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
歩行障害	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
冷感	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
胸部不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
口渇	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
高熱	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
死亡	0	0	0	0	2	2	0.8%	2	0.8%
治癒不良	1	0	1	0	0	1	0.4%	2	0.8%
早期満腹	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
非心臓性胸痛	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
疼痛	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
カテーテル留置部位紅斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
活動状態低下	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
乾燥症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
顔面痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
限局性浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
腫脹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
全身性浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
足のもつれ	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
突然死	0	0	0	0	1	1	0.4%	1	0.4%
捻髪音	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
不快感	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
埋込み部位疼痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血管障害	18	56	109	2	0	111	42.5%	185	70.9%
高血圧	14	54	108	1	0	109	41.8%	177	67.8%
低血圧	4	3	2	1	0	3	1.1%	10	3.8%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
ほてり	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
潮紅	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
起立性低血圧	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
高血圧前症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
骨盤静脈血栓症	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
充血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
深部静脈血栓症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
毛細血管脆弱	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
皮膚および皮下組織障害	99	59	11	0	0	11	4.2%	169	64.8%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	40	34	9	0	0	9	3.4%	83	31.8%
発疹	35	7	1	0	0	1	0.4%	43	16.5%
脱毛症	27	2	0	0	0	0	0.0%	29	11.1%
皮膚乾燥	22	3	0	0	0	0	0.0%	25	9.6%
過角化	10	4	0	0	0	0	0.0%	14	5.4%
そう痒症	6	1	0	0	0	0	0.0%	7	2.7%
紅斑	6	1	1	0	0	1	0.4%	8	3.1%
ざ瘡様皮膚炎	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	2.3%
斑状丘疹状皮膚	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
皮膚潰瘍	2	3	1	0	0	1	0.4%	6	2.3%
皮膚炎	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
丘疹性皮膚	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
水疱	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
痂皮	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
ざ瘡	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
手掌紅斑	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
爪破損	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
斑状皮膚疹	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
皮膚刺激	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
皮膚剥脱	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
毛髪変色	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
そう痒性皮膚	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
寝汗	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
全身性そう痒症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
多形紅斑	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
点状出血	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
剥脱性発疹	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
皮膚亀裂	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
皮膚灼熱感	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
皮膚嚢腫	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
皮膚肥厚	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
皮膚病変	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
乾皮症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
汗腺炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
顔面腫脹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
後天性リポジトロフィー	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
紅色症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
紅斑性皮膚	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
紫斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
手皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
水疱性皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
全身紅斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
全身性皮膚	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
苔癬化	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
爪の障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
爪甲離床症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
爪痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
皮膚萎縮	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
皮膚硬結	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
皮膚障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
皮膚反応	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
薬疹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
蕁麻疹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
褥瘡性潰瘍	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
臨床検査	35	85	53	2	0	55	21.1%	175	67.0%
体重減少	27	67	29	0	0	29	11.1%	123	47.1%
心電図QT延長	12	5	4	0	0	4	1.5%	21	8.0%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	4	2	0	0	2	0.8%	17	6.5%
血小板数減少	8	7	1	0	0	1	0.4%	16	6.1%
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6	9	0	0	0	0	0.0%	15	5.7%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	0	2	0	0	2	0.8%	14	5.4%
駆出率減少	1	9	3	0	0	3	1.1%	13	5.0%
白血球数減少	2	7	2	0	0	2	0.8%	11	4.2%
リパーゼ増加	2	3	3	1	0	4	1.5%	9	3.4%
血圧上昇	3	3	4	0	0	4	1.5%	10	3.8%
血中クレアチニン増加	4	6	0	0	0	0	0.0%	10	3.8%
血中アルカリホスファターゼ増加	6	3	1	0	0	1	0.4%	10	3.8%
血中コレステロール増加	1	5	1	0	0	1	0.4%	7	2.7%
アミラーゼ増加	1	0	3	0	0	3	1.1%	4	1.5%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	3	0	0	0	0	0.0%	6	2.3%
血中尿素増加	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	2.3%
リンパ球数減少	1	3	1	0	0	1	0.4%	5	1.9%
血中アルブミン減少	2	2	1	0	0	1	0.4%	5	1.9%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2	2	0	0	2	0.8%	4	1.5%
血中ビリルビン増加	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
血中マグネシウム減少	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
血中リン減少	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
血中尿酸増加	1	1	0	1	0	1	0.4%	3	1.1%
好中球数減少	1	1	1	0	0	1	0.4%	3	1.1%
ヘモグロビン減少	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
血小板数増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
ECOG パフォーマンスステータス悪化	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
トランスアミナーゼ上昇	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
ビタミンB ₁₂ 減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
ビタミンD減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
ビタミンD増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
ヘマトクリット減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
ヘマトクリット増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
拡張期血圧上昇	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
肝酵素上昇	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血中アルカリホスファターゼ異常	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
血中カリウム減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血中カリウム増加	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
血中カルシウム減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血中カルシウム増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血中クロール増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血中トリグリセリド増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血中ブドウ糖減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血中ブドウ糖増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
国際標準比増加	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
心電図ST-T部分異常	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
心電図異常	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
心電図異常T波	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
心電図再分極異常	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
心拍数減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
赤血球数減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
尿中血陽性	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
尿中蛋白陽性	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
白血球数増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
平均赤血球ヘモグロビン減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
平均赤血球容積異常	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
平均赤血球容積増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
代謝および栄養障害	63	66	29	2	0	31	11.9%	160	61.3%
食欲減退	64	54	17	0	0	17	6.5%	135	51.7%
低カルシウム血症	6	5	5	2	0	7	2.7%	18	6.9%
脱水	5	7	3	0	0	3	1.1%	15	5.7%
低カリウム血症	10	2	2	0	0	2	0.8%	14	5.4%
低アルブミン血症	6	7	1	0	0	1	0.4%	14	5.4%
高血糖	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
高コレステロール血症	1	4	1	0	0	1	0.4%	6	2.3%
低マグネシウム血症	1	4	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
高カルシウム血症	1	2	1	0	0	1	0.4%	4	1.5%
高トリグリセリド血症	0	2	2	0	0	2	0.8%	4	1.5%
低ナトリウム血症	2	0	2	0	0	2	0.8%	4	1.5%
栄養障害	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
高脂血症	0	3	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
低リン酸血症	1	1	1	0	0	1	0.4%	3	1.1%
低血糖症	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
過小食	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
高カリウム血症	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
脂肪不耐性	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
痛風	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
低蛋白血症	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
ビタミンD欠乏	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
高アマラーゼ血症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
高クレアチニン血症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
高リパーゼ血症	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
体液貯留	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
耐糖能障害	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
鉄欠乏	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
神経系障害	72	45	15	1	1	17	6.5%	134	51.3%
頭痛	47	19	7	0	0	7	2.7%	73	28.0%
味覚異常	33	12	0	0	0	0	0.0%	45	17.2%
浮動性めまい	17	7	0	0	0	0	0.0%	24	9.2%
錯感覚	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	2.3%
末梢性感覚ニューロパシー	4	2	1	0	0	1	0.4%	7	2.7%
振戦	6	0	0	0	0	0	0.0%	6	2.3%
感覚鈍麻	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
健忘	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
記憶障害	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
平衡障害	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
灼熱感	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
会話障害	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
体位性めまい	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
知覚過敏	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
認知障害	1	1	1	0	0	1	0.4%	3	1.1%
嗜眠	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
てんかん	0	1	0	1	0	1	0.4%	2	0.8%
一過性脳虚血発作	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
失神	0	0	2	0	0	2	0.8%	2	0.8%
精神的機能障害	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
注意力障害	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
味覚減退	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
味覚消失	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
嗅覚錯誤	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
ジスキネジー	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
パーキンソン病	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
異常感覚	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
運動失調	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
可逆性後白質脳症症候群	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
過眠症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
虚血性脳卒中	0	1	0	0	0	1	0.4%	1	0.4%
坐骨神経痛	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
手根管症候群	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
出血性卒中	0	0	0	0	1	1	0.4%	1	0.4%
神経毒性	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
声帯麻痺	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
代謝性脳症	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
頭部不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
認知症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
脳虚血	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
脳血管発作	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
発作後麻痺	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
不全単麻痺	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
不全片麻痺	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
複合性局所疼痛症候群	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
片頭痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
末梢性運動ニューロパチー	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
痙攣	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	75	38	12	2	1	15	5.7%	128	49.0%
発声障害	47	13	3	0	0	3	1.1%	63	24.1%
咳嗽	17	7	0	0	0	0	0.0%	24	9.2%
口腔咽頭痛	18	8	1	0	0	1	0.4%	27	10.3%
鼻出血	21	2	0	0	0	0	0.0%	23	8.8%
呼吸困難	9	3	0	0	0	0	0.0%	12	4.6%
咯血	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	2.3%
肺塞栓症	0	0	6	0	1	7	2.7%	7	2.7%
湿性咳嗽	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
肺出血	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
咽頭の炎症	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
しゃっくり	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
胸水	2	0	1	0	0	1	0.4%	3	1.1%
鼻乾燥	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
喀痰増加	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
咽喉乾燥	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
喉頭浮腫	1	0	0	1	0	1	0.4%	2	0.8%
鼻の炎症	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
鼻痛	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
鼻漏	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
アレルギー性鼻炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
下気道の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
気管支分泌物貯留	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
気管支痙攣	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
逆流性喉頭炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
呼吸窮迫	0	0	0	1	0	1	0.4%	1	0.4%
呼吸性アルカローシス	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
口腔咽頭不快感	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
喉頭壊死	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
喉頭出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
高粘稠性気管支分泌物	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
上気道分泌増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
低酸素症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
肺硬化	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
肺浸潤	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
鼻部不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
鼻閉	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
副鼻腔うっ血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
痰貯留	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
筋骨格系および結合組織障害	79	41	10	0	0	10	3.8%	130	49.8%
関節痛	33	15	0	0	0	0	0.0%	48	18.4%
筋肉痛	24	11	4	0	0	4	1.5%	39	14.9%
四肢痛	14	7	2	0	0	2	0.8%	23	8.8%
背部痛	16	4	0	0	0	0	0.0%	20	7.7%
筋痙縮	16	1	0	0	0	0	0.0%	17	6.5%
筋骨格痛	13	2	0	0	0	0	0.0%	15	5.7%
頸部痛	5	5	0	0	0	0	0.0%	10	3.8%
筋骨格系胸痛	5	3	0	0	0	0	0.0%	8	3.1%
筋力低下	5	4	0	0	0	0	0.0%	9	3.4%
骨痛	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
筋骨格硬直	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
関節周囲炎	0	2	1	0	0	1	0.4%	3	1.1%
関節硬直	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
関節腫脹	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
リウマチ性障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
横紋筋融解症	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
顎関節症候群	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
滑液包炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
関節炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
筋腫脹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
筋肉減少症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
骨炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
四肢不快感	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
重感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
脊椎炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
脊椎痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
足底筋膜炎	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
多発性関節炎	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
腱炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
腱痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
単径部痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
腎および尿路障害	22	44	32	0	0	32	12.3%	98	37.5%
蛋白尿	16	41	28	0	0	28	10.7%	85	32.6%
血尿	12	1	0	0	0	0	0.0%	13	5.0%
排尿困難	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
腎機能障害	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
頻尿	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
急性腎不全	0	0	2	0	0	2	0.8%	2	0.8%
腎不全	1	0	1	0	0	1	0.4%	2	0.8%
糖尿	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
尿意切迫	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
尿失禁	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
ケトン尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
ネフローゼ症候群	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
急性腎前性腎不全	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
腎虚血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
腎結石症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
腎尿細管壊死	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
尿閉	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
排尿躊躇	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
白血球尿	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
慢性腎不全	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
夜間頻尿	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
矮小腎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
感染症および寄生虫症	28	35	16	1	0	17	6.5%	80	30.7%
歯肉炎	6	2	1	0	0	1	0.4%	9	3.4%
上気道感染	0	5	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
尿路感染	0	5	1	0	0	1	0.4%	6	2.3%
肺炎	0	2	5	0	0	5	1.9%	7	2.7%
下気道感染	1	2	2	0	0	2	0.8%	5	1.9%
爪囲炎	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
鼻咽頭炎	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
気管支炎	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
毛包炎	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
胃腸炎	1	0	2	0	0	2	0.8%	3	1.1%
眼感染	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
歯感染	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
歯周炎	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
帯状疱疹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
膀胱炎	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
せつ	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
外陰腔真菌感染	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
口腔カンジダ症	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
口腔感染	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
喉頭炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
足部白癬	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
敗血症	0	0	1	1	0	2	0.8%	2	0.8%
麦粒腫	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
副鼻腔炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
ウイルス感染	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
ウイルス性上気道感染	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
レンサ球菌性咽頭炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
会陰膿瘍	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
壊死性肺炎	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
外陰部膿瘍	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
外耳炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
感染性陰嚢水腫	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
感染性皮膚潰瘍	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
急性扁桃炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
胸壁膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
菌血症	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
憩室炎	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
頸部膿瘍	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
口腔ヘルペス	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
骨髄炎	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
四肢膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
歯冠周囲炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
歯膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
性器カンジダ症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
唾液腺炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
大腸菌性尿路感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
丹毒	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
胆道感染	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
腸管膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
直腸膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
椎間板炎	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
軟部組織膿瘍	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
膿疱性皮疹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
肺感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
皮下組織膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
皮膚カンジダ	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
迷路炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血液およびリンパ系障害	20	25	9	0	0	9	3.4%	54	20.7%
血小板減少症	16	3	4	0	0	4	1.5%	23	8.8%
リンパ球減少症	3	10	1	0	0	1	0.4%	14	5.4%
貧血	3	7	2	0	0	2	0.8%	12	4.6%
白血球減少症	3	7	0	0	0	0	0.0%	10	3.8%
好中球減少症	2	4	1	0	0	1	0.4%	7	2.7%
脾臓梗塞	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
リンパ節症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
リンパ節痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
大球性貧血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
内出血発生の増加傾向	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
脾臓出血	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
心臓障害	19	11	1	0	0	1	0.4%	31	11.9%
動悸	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
頻脈	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
狭心症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
洞性徐脈	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
洞性頻脈	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
右脚ブロック	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
心筋虚血	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
心不全	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
心房細動	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
第一度房室ブロック	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
うっ血性心筋症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
冠動脈狭窄	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
期外収縮	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
急性心筋梗塞	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
左脚ブロック	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
左室肥大	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
徐脈	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
心室性期外収縮	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
心室壁運動低下	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
心嚢液貯留	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
心房粗動	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
線状出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
精神障害	18	8	3	0	0	3	1.1%	29	11.1%
不眠症	9	2	0	0	0	0	0.0%	11	4.2%
うつ病	5	3	1	0	0	1	0.4%	9	3.4%
不安	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
錯乱状態	0	2	1	0	0	1	0.4%	3	1.1%
抑うつ気分	1	0	1	0	0	1	0.4%	2	0.8%
気分変化	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
激越	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
幻覚	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
睡眠障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
精神状態変化	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
妄想症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
落ち着きのなさ	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
傷害、中毒および処置合併症	15	6	4	1	0	5	1.9%	26	10.0%
挫傷	7	0	0	0	0	0	0.0%	7	2.7%
擦過傷	3	3	0	0	0	0	0.0%	6	2.3%
転倒	2	1	1	0	0	1	0.4%	4	1.5%
サンバーン	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
偶発的過量投与	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
血管偽動脈瘤	0	0	0	1	0	1	0.4%	1	0.4%
股関節部骨折	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
処置部位反応	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
上顎炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
腎血腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
脊椎骨折	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
創傷	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
創離開	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
眼障害	20	4	1	0	0	1	0.4%	25	9.6%
霧視	7	0	0	0	0	0	0.0%	7	2.7%
眼乾燥	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
眼脂	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
眼痛	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
眼瞼炎	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
眼瞼痙攣	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
眼窩周囲浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
結膜炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
結膜出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
視力障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
硝子体浮遊物	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
点状角膜炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
白内障	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
複視	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
網膜静脈血栓症	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
網脈絡膜症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
流涙増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
緑内障	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
生殖系および乳房障害	7	6	1	0	0	1	0.4%	14	5.4%
生殖器病変	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
乳房圧痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
陰出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
女性化乳房	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
女性外陰部潰瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
性器灼熱感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
性器発疹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
前立腺炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
乳頭痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
乳房痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
不規則月経	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
勃起不全	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
陰の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
陰分泌物	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
耳および迷路障害	7	2	0	0	0	0	0.0%	9	3.4%
耳痛	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.5%
回転性めまい	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
耳鳴	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	1.1%
耳不快感	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
鼓膜穿孔	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
頭位性回転性めまい	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
片耳難聴	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
内分泌障害	8	3	0	0	0	0	0.0%	11	4.2%
甲状腺機能低下症	6	3	0	0	0	0	0.0%	9	3.4%
甲状腺機能亢進症	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.9%
肝胆道系障害	4	2	2	1	0	3	1.1%	9	3.4%
肝機能異常	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
肝損傷	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
脂肪肝	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
胆汁うっ滞性肝損傷	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
胆石症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
胆嚢腫大	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
胆嚢穿孔	0	0	0	1	0	1	0.4%	1	0.4%
胆嚢粘液嚢胞	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.16.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2	4	1	0	0	1	0.4%	7	2.7%
悪性胸水	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.8%
ボーエン病	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
メラノサイト性母斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
頭蓋内腫瘍出血	0	0	1	0	0	1	0.4%	1	0.4%
皮膚乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
皮膚有棘細胞癌	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.4%
社会環境	0	1	1	0	0	1	0.4%	2	0.8%
日常生活動作障害者	0	1	1	0	0	1	0.4%	2	0.8%

〈切除不能な肝細胞癌〉

副作用発現状況（国際共同第Ⅲ相試験）

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
安全性解析対象例数	476	476	476	476	476	476	—	476	—
副作用発現例数	43	133	239	21	11	271	56.9%	447	93.9%
胃腸障害	139	104	36	1	1	38	8.0%	281	59.0%
下痢	82	41	20	0	0	20	4.2%	143	30.0%
悪心	40	22	2	0	0	2	0.4%	64	13.4%
嘔吐	29	13	2	0	0	2	0.4%	45*	9.5%
口内炎	27	15	1	0	0	1	0.2%	43	9.0%
腹水	8	16	7	0	0	7	1.5%	31	6.5%
腹痛	19	9	2	0	0	2	0.4%	30	6.3%
上腹部痛	20	9	1	0	0	1	0.2%	30	6.3%
口内乾燥	24	4	0	0	0	0	0.0%	28	5.9%
便秘	18	8	0	0	0	0	0.0%	26	5.5%
消化不良	17	3	0	0	0	0	0.0%	20	4.2%
腹部膨満	14	1	0	0	0	0	0.0%	15	3.2%
歯肉腫脹	7	1	0	0	0	0	0.0%	8	1.7%
歯肉出血	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	1.3%
歯肉痛	6	0	0	0	0	0	0.0%	6	1.3%
鼓腸	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.1%
痔核	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
口腔内潰瘍形成	3	0	1	0	0	1	0.2%	4	0.8%
食道静脈瘤出血	0	0	3	1	0	4	0.8%	4	0.8%
歯痛	0	4	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
おくび	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
胃潰瘍	0	3	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
舌痛	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
口腔内出血	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
口腔内痛	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
歯周病	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
直腸炎	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
上部消化管出血	0	1	1	0	1	2	0.4%	3	0.6%
排便回数増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
胃炎	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
消化器痛	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
舌炎	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
痔出血	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
嚥下痛	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
直腸出血	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
腹部不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
裂肛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
肛門の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
口唇のひび割れ	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
十二指腸潰瘍	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
出血性十二指腸潰瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%

* Grade不明の1例を含む

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
排便障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
嚥下障害	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心窩部不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
糞塊	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
軟便	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
胃出血	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
消化管運動障害	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
胃食道逆流性疾患	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
歯肉潰瘍	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
口唇痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
舌不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
食道静脈瘤	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
一般・全身障害および投与部位の状態	98	76	24	0	0	24	5.0%	198	41.6%
疲労	61	40	10	0	0	10	2.1%	111	23.3%
無力症	12	15	9	0	0	9	1.9%	36	7.6%
末梢性浮腫	17	13	1	0	0	1	0.2%	31	6.5%
発熱	22	6	0	0	0	0	0.0%	28	5.9%
倦怠感	10	11	0	0	0	0	0.0%	21	4.4%
悪寒	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	1.3%
全身性浮腫	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
肝疾患による浮腫	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
全身健康状態低下	0	0	2	0	0	2	0.4%	2	0.4%
非心臓性胸痛	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
疼痛	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
口渇	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
乾燥症	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
胸痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
薬物不耐性	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
早期満腹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
顔面浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
冷感	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
高熱	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
治癒不良	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
インフルエンザ様疾患	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
小結節	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
温度変化不耐症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血管障害	6	81	106	1	1	108	22.7%	195	41.0%
高血圧	3	81	105	0	0	105	22.1%	189	39.7%
循環虚脱	1	0	0	0	1	1	0.2%	2	0.4%
潮紅	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
大動脈解離	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
動脈解離	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
深部静脈血栓症	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
静脈塞栓症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
起立性低血圧	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血栓性静脈炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚および皮下組織障害	131	64	16	0	0	16	3.4%	211	44.3%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	69	43	14	0	0	14	2.9%	126	26.5%
発疹	29	9	0	0	0	0	0.0%	38	8.0%
そう痒症	20	3	0	0	0	0	0.0%	23	4.8%
皮膚乾燥	13	0	0	0	0	0	0.0%	13	2.7%
脱毛症	12	0	0	0	0	0	0.0%	12	2.5%
紅斑	6	1	0	0	0	0	0.0%	7	1.5%
斑状丘疹状皮疹	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	1.3%
ざ瘡様皮膚炎	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
過角化	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
爪変色	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
皮膚剥脱	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
皮膚反応	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
水疱	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
ざ瘡	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
皮膚炎	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
湿疹	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
多形紅斑	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
丘疹性皮膚疹	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
そう痒性皮膚疹	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
皮膚血管炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
皮膚嚢腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
接触皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
異汗性湿疹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
間擦疹	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
爪線状隆起	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
寝汗	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
爪破損	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚疼痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
手掌紅斑	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
点状出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
紫斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
紅斑性皮膚疹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
脂漏性皮膚炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
皮膚障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚びらん	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚色素減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚刺激	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
顔面腫脹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
蕁麻疹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
乾皮症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
臨床検査	42	93	80	13	0	93	19.5%	228	47.9%
体重減少	22	45	19	0	0	19	4.0%	86	18.1%
血小板数減少	20	25	21	0	0	21	4.4%	66	13.9%
血中ビリルビン増加	16	14	11	4	0	15	3.2%	45	9.5%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	16	10	0	0	10	2.1%	40	8.4%
好中球数減少	8	17	11	2	0	13	2.7%	38	8.0%
白血球数減少	12	16	8	0	0	8	1.7%	36	7.6%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	12	9	0	0	9	1.9%	33	6.9%
血中甲状腺刺激ホルモン増加	20	1	0	0	0	0	0.0%	21	4.4%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	9	4	0	13	2.7%	19	4.0%
血中アルカリホスファターゼ増加	12	3	3	0	0	3	0.6%	18	3.8%
心電図QT延長	12	3	1	0	0	1	0.2%	16	3.4%
リパーゼ増加	5	0	4	3	0	7	1.5%	12	2.5%
血圧上昇	1	9	1	0	0	1	0.2%	11	2.3%
尿中蛋白陽性	5	3	1	0	0	1	0.2%	9	1.9%
血中アルブミン減少	5	3	0	0	0	0	0.0%	8	1.7%
血中乳酸脱水素酵素増加	8	0	0	0	0	0	0.0%	8	1.7%
C-反応性蛋白増加	7	1	0	0	0	0	0.0%	8	1.7%
リンパ球数減少	2	2	4	0	0	4	0.8%	8	1.7%
国際標準比増加	6	1	0	0	0	0	0.0%	7	1.5%
血中コレステロール増加	4	2	0	0	0	0	0.0%	6	1.3%
アミラーゼ増加	1	2	2	0	0	2	0.4%	5	1.1%
血中クレアチニン増加	2	3	0	0	0	0	0.0%	5	1.1%
血中尿素増加	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
プロトロンビン時間延長	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
抱合ビリルビン増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
ヘモグロビン増加	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
赤血球数減少	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
尿中ビリルビン増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
体重増加	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
尿中白血球陽性	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
アンモニア増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血中カルシウム減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血中クレアチニン減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血中フィブリノゲン増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血中カリウム減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
拡張期血圧上昇	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血中ナトリウム減少	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
体温上昇	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
ECOG パフォーマンスステータス悪化	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心電図ST部分下降	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心電図異常T波	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
尿中ブドウ糖	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
尿中ブドウ糖陽性	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
肝酵素上昇	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
国際標準比減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
リパーゼ減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
リンパ球数増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
好中球数増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
総蛋白減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
プロトロンビン量増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
トリヨードチロニン増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
トロポニンT増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
尿中蛋白/クレアチニン比増加	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
尿中ウロビリノーゲン増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
白血球数増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
代謝および栄養障害	52	64	30	3	0	33	6.9%	149	31.3%
食欲減退	55	51	16	0	0	16	3.4%	122	25.6%
低アルブミン血症	6	13	2	0	0	2	0.4%	21	4.4%
脱水	1	7	2	0	0	2	0.4%	10	2.1%
高アンモニア血症	4	4	0	0	0	0	0.0%	8	1.7%
低ナトリウム血症	0	0	8	0	0	8	1.7%	8	1.7%
高カリウム血症	2	1	1	0	0	1	0.2%	4	0.8%
低マグネシウム血症	2	0	0	1	0	1	0.2%	3	0.6%
高血糖	1	0	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%
低カルシウム血症	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%
低血糖	1	0	0	1	0	1	0.2%	2	0.4%
低カリウム血症	0	1	0	1	0	1	0.2%	2	0.4%
低リン酸血症	0	0	2	0	0	2	0.4%	2	0.4%
糖尿病性代謝代償不全	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
痛風	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
高脂血症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
高尿酸血症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
過小食	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
低蛋白血症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
神経系障害	58	28	12	2	4	18	3.8%	104	21.8%
頭痛	17	6	1	0	0	1	0.2%	24	5.0%
浮動性めまい	18	3	0	0	0	0	0.0%	21	4.4%
味覚異常	14	5	0	0	0	0	0.0%	19	4.0%
肝性脳症	3	7	7	1	0	8	1.7%	18	3.8%
嗜眠	1	3	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
末梢性感覚ニューロパシー	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
傾眠	3	0	1	0	0	1	0.2%	4	0.8%
脳出血	0	0	0	0	3	3	0.6%	3	0.6%
感覚鈍麻	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
失語症	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
脳梗塞	0	0	2	0	0	2	0.4%	2	0.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
錯感覚	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
多発ニューロパチー	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
平衡障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
灼熱感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
脳血管発作	0	0	0	0	1	1	0.2%	1	0.2%
肝性昏睡	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
ジスキネジア	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
顔面麻痺	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
蟻走感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
頭蓋内出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
味覚減退	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
末梢性ニューロパチー	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
末梢性運動ニューロパチー	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
末梢性感覚運動ニューロパチー	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
可逆性後白質脳症症候群	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
痙攣発作	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
緊張性頭痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
中毒性ニューロパチー	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
振戦	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
三叉神経痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	116	11	5	0	2	7	1.5%	134	28.2%
発声障害	98	6	0	0	0	0	0.0%	104	21.8%
呼吸困難	6	4	2	0	0	2	0.4%	12	2.5%
鼻出血	12	0	0	0	0	0	0.0%	12	2.5%
口腔咽頭痛	8	1	0	0	0	0	0.0%	9	1.9%
咯血	4	1	1	0	0	1	0.2%	6	1.3%
咳嗽	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.1%
胸水	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.1%
肺塞栓症	0	0	3	0	0	3	0.6%	3	0.6%
呼吸不全	0	0	0	0	2	2	0.4%	2	0.4%
慢性気管支炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
しゃっくり	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
特発性肺線維症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
喉頭の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
壊死性細気管支炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
非心原性肺水腫	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
口腔咽頭不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
肺臓炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
肺梗塞	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
肺腫瘍	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
鼻痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
上気道の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
筋骨格系および結合組織障害	48	25	1	0	0	1	0.2%	74	15.5%
関節痛	16	3	0	0	0	0	0.0%	19	4.0%
四肢痛	8	6	1	0	0	1	0.2%	15	3.2%
筋肉痛	9	5	0	0	0	0	0.0%	14	2.9%
筋骨格痛	6	4	0	0	0	0	0.0%	10	2.1%
背部痛	7	2	0	0	0	0	0.0%	9	1.9%
筋力低下	6	1	0	0	0	0	0.0%	7	1.5%
頸部痛	1	3	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
筋痙攣	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
側腹部痛	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
骨痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
関節腫脹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
筋緊張	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
筋骨格系胸痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
筋骨格不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
脊椎痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
腎および尿路障害	45	48	29	1	0	30	6.3%	123	25.8%
蛋白尿	42	45	27	0	0	27	5.7%	114	23.9%
血尿	13	2	0	0	0	0	0.0%	15	3.2%
急性腎障害	1	0	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%
ビリルビン尿	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
着色尿	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
夜間頻尿	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
腎機能障害	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
無尿	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
慢性腎臓病	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
排尿困難	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
糖尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
白血球尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
ネフローゼ症候群	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
腎仙痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
腎不全	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
腎梗塞	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
腎尿細管壊死	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
感染症および寄生虫症	15	14	6	0	1	7	1.5%	37*	7.8%
咽頭炎	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
口角口唇炎	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
毛包炎	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
胃腸炎	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
歯肉炎	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
鼻咽頭炎	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
肺炎	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%
膿疱性皮疹	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
尿路感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	2*	0.4%
気管支肺アスペルギルス症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
結膜炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
膀胱炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
耳感染	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
細菌性胃腸炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
インフルエンザ	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
腎感染	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
肺感染	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
爪感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
口腔カンジダ症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
爪囲炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
術後膿瘍	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
陰嚢感染	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
敗血症	0	0	0	0	1	1	0.2%	1	0.2%
副鼻腔炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
皮膚感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
歯感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
気管炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
上気道感染	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血液およびリンパ系障害	17	20	19	2	0	21	4.4%	58	12.2%
血小板減少症	15	9	6	1	0	7	1.5%	31	6.5%
好中球減少症	3	9	6	0	0	6	1.3%	18	3.8%
貧血	4	6	4	0	0	4	0.8%	14	2.9%
白血球減少症	5	7	1	0	0	1	0.2%	13	2.7%
骨髄機能不全	0	0	1	1	0	2	0.4%	2	0.4%
白血球増加症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
リンパ球減少症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
汎血球減少症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
赤血球増加症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心臓障害	11	5	2	0	1	3	0.6%	19	4.0%

* Grade不明の1例を含む

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
心筋梗塞	0	0	2	0	1	3	0.6%	3	0.6%
洞性徐脈	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
心房細動	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
心筋虚血	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
動悸	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
上室性期外収縮	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
第一度房室ブロック	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
左脚ブロック	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
期外収縮	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
左室肥大	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
プリントメタル狭心症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
洞性不整脈	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
洞性頻脈	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
頻脈	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心室性期外収縮	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
精神障害	11	2	2	0	0	2	0.4%	15	3.2%
不眠症	10	1	0	0	0	0	0.0%	11	2.3%
錯乱状態	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%
うつ病	1	0	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%
無感情	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
抑うつ気分	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
傷害、中毒および処置合併症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
サンバーン	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼障害	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.1%
眼刺激	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼瞼浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼瞼そう痒症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼充血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
生殖系および乳房障害	7	6	1	0	0	1	0.2%	14	2.9%
女性化乳房	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
骨盤痛	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.4%
後天性陰嚢水腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
性器発疹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
不規則月経	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
骨盤液貯留	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
前立腺閉塞	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
陰部そう痒症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
陰嚢血腫	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
陰嚢浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
陰嚢潰瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
精巣痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
耳および迷路障害	8	2	0	0	0	0	0.0%	10	2.1%
耳鳴	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
回転性めまい	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.6%
難聴	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
耳不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
耳の障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
内分泌障害	29	47	0	0	0	0	0.0%	76	16.0%
甲状腺機能低下症	27	45	0	0	0	0	0.0%	72	15.1%
甲状腺機能亢進症	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	0.8%
甲状腺炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
肝胆道系障害	3	12	18	2	3	23	4.8%	38	8.0%
肝機能異常	1	1	6	0	0	6	1.3%	8	1.7%
高ビリルビン血症	1	4	3	0	0	3	0.6%	8	1.7%
肝不全	0	0	2	1	3	6	1.3%	6	1.3%
門脈血栓症	0	3	1	0	0	1	0.2%	4	0.8%
胆管炎	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%
胆嚢炎	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
肝臓痛	1	0	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%
黄疸	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1	1	0	2	0.4%	2	0.4%
胆管結石	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
後天性胆管拡張症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
血性胆汁	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
肝硬変	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
肝腎症候群	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
肝障害	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
門脈圧亢進症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	0	1	0	0	1	0.2%	2	0.4%
腫瘍熱	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
腫瘍出血	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%

〈切除不能な胸腺癌〉

副作用発現状況（国内第Ⅱ相試験）

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
安全性解析対象例数	42	42	42	42	42	42	—	42	—
副作用発現例数	0	7	35	0	0	35	83.3%	42	100.0%
胃腸障害	16	18	5	0	0	5	11.9%	39	92.9%
下痢	9	10	2	0	0	2	4.8%	21	50.0%
口内炎	11	3	0	0	0	0	0.0%	14	33.3%
悪心	7	3	0	0	0	0	0.0%	10	23.8%
嘔吐	6	3	0	0	0	0	0.0%	9	21.4%
腹痛	3	0	2	0	0	2	4.8%	5	11.9%
便秘	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	11.9%
上腹部痛	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	9.5%
腹部膨満	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	7.1%
歯肉出血	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	7.1%
舌炎	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	7.1%
腹部不快感	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
肛門の炎症	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
口唇炎	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
胃炎	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
口内乾燥	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
大腸穿孔	0	0	1	0	0	1	2.4%	1	2.4%
一般・全身障害および投与部位の状態	16	14	1	0	0	1	2.4%	31	73.8%
倦怠感	5	9	0	0	0	0	0.0%	14	33.3%
疲労	7	5	0	0	0	0	0.0%	12	28.6%
浮腫	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	11.9%
末梢性浮腫	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	11.9%
疼痛	1	2	1	0	0	1	2.4%	4	9.5%
粘膜の炎症	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
顔面浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
発熱	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
血管障害	0	10	27	0	0	27	64.3%	37	88.1%
高血圧	0	10	27	0	0	27	64.3%	37	88.1%
皮膚および皮下組織障害	13	16	3	0	0	3	7.1%	32	76.2%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	14	12	3	0	0	3	7.1%	29	69.0%
皮膚乾燥	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	11.9%
発疹	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	11.9%
ざ瘡様皮膚炎	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	7.1%
脱毛症	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
紅斑	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
斑状丘疹状皮疹	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
薬疹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
爪の障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
点状出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
臨床検査	9	18	7	0	0	7	16.7%	34	81.0%
血小板数減少	13	7	2	0	0	2	4.8%	22	52.4%
体重減少	4	9	2	0	0	2	4.8%	15	35.7%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	1	0	0	0	0	0.0%	11	26.2%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	2	0	0	0	0	0.0%	10	23.8%
好中球数減少	1	5	2	0	0	2	4.8%	8	19.0%
尿蛋白	0	8	0	0	0	0	0.0%	8	19.0%
白血球数減少	1	5	2	0	0	2	4.8%	8	19.0%
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	14.3%
血中クレアチニン増加	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	11.9%
リンパ球数減少	1	1	1	0	0	1	2.4%	3	7.1%
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
心電図QT延長	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
心電図ST部分下降	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
心電図異常T波	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
ヘモグロビン増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
代謝および栄養障害	13	8	4	0	0	4	9.5%	25	59.5%
食欲減退	10	7	1	0	0	1	2.4%	18	42.9%
低アルブミン血症	5	3	0	0	0	0	0.0%	8	19.0%
高カリウム血症	2	0	1	0	0	1	2.4%	3	7.1%
高カルシウム血症	1	0	1	0	0	1	2.4%	2	4.8%
低カルシウム血症	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
低カリウム血症	1	0	1	0	0	1	2.4%	2	4.8%
高尿酸血症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
低ナトリウム血症	0	0	1	0	0	1	2.4%	1	2.4%
神経系障害	15	3	0	0	0	0	0.0%	18	42.9%
頭痛	9	2	0	0	0	0	0.0%	11	26.2%
味覚異常	8	0	0	0	0	0	0.0%	8	19.0%
浮動性めまい	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
末梢性ニューロパチー	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
末梢性運動ニューロパチー	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
末梢性感覚ニューロパチー	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	1	1	0	0	1	2.4%	20	47.6%
発声障害	14	0	0	0	0	0	0.0%	14	33.3%
鼻出血	8	0	0	0	0	0	0.0%	8	19.0%
口腔咽頭痛	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
咳嗽	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
咯血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
咽頭の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
肺臓炎	0	0	1	0	0	1	2.4%	1	2.4%
筋骨格系および結合組織障害	5	5	1	0	0	1	2.4%	11	26.2%
関節痛	2	2	1	0	0	1	2.4%	5	11.9%
筋肉痛	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	7.1%
筋痙縮	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
筋骨格痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
頸部痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
顎骨壊死	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
腎および尿路障害	3	27	0	0	0	0	0.0%	30	71.4%
蛋白尿	3	27	0	0	0	0	0.0%	30	71.4%
血尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
感染症および寄生虫症	2	1	1	0	0	1	2.4%	4	9.5%
歯肉炎	0	0	1	0	0	1	2.4%	1	2.4%
鼻咽頭炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
爪囲炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
咽頭炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
血液およびリンパ系障害	2	3	0	0	0	0	0.0%	5	11.9%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.19.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
貧血	2	3	0	0	0	0	0.0%	5	11.9%
心臓障害	0	0	2	0	0	2	4.8%	2	4.8%
左室機能不全	0	0	1	0	0	1	2.4%	1	2.4%
洞性徐脈	0	0	1	0	0	1	2.4%	1	2.4%
生殖系および乳房障害	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	4.8%
陰部そう痒症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
陰囊潰瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
内分泌障害	1	26	0	0	0	0	0.0%	27	64.3%
甲状腺機能亢進症	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	9.5%
甲状腺機能低下症	1	26	0	0	0	0	0.0%	27	64.3%
肝胆道系障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%
肝機能異常	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	2.4%

〈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〉

副作用発現状況（国際共同第Ⅲ相試験）

MedDRA/J (ver.23.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
安全性解析対象例数	406	406	406	406	406	406	—	406	—
副作用発現例数	10	67	287	25	6	318	78.3%	395	97.3%
胃腸障害	98	130	70	2	1	73	18.0%	301	74.1%
下痢	71	74	26	0	0	26	6.4%	171	42.1%
悪心	87	59	12	0	0	12	3.0%	158	38.9%
嘔吐	59	29	10	0	0	10	2.5%	98	24.1%
口内炎	35	27	8	0	0	8	2.0%	70	17.2%
便秘	29	7	0	0	0	0	0.0%	36	8.9%
口内乾燥	31	3	0	0	0	0	0.0%	34	8.4%
腹痛	14	16	4	0	0	4	1.0%	34	8.4%
上腹部痛	22	7	0	0	0	0	0.0%	29	7.1%
消化不良	13	5	1	0	0	1	0.2%	19	4.7%
口腔内痛	12	2	2	0	0	2	0.5%	16	3.9%
胃食道逆流性疾患	12	3	0	0	0	0	0.0%	15	3.7%
大腸炎	6	2	6	0	1	7	1.7%	15	3.7%
胃炎	5	8	0	0	0	0	0.0%	13	3.2%
アフタ性潰瘍	7	1	0	0	0	0	0.0%	8	2.0%
嚥下障害	5	2	0	0	0	0	0.0%	7	1.7%
鼓腸	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	1.5%
口腔知覚不全	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	1.5%
軟便	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	1.5%
腹部膨満	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.2%
歯肉出血	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
歯肉痛	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
口角口唇炎	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
口腔内潰瘍形成	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
歯周病	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
痔核	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
腹部不快感	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
裂肛	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
びらん性胃炎	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
胃腸出血	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
急性膵炎	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
口腔内出血	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
口唇炎	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
消化管穿孔	0	0	1	1	0	2	0.5%	2	0.5%
舌痛	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
腸炎	0	1	0	1	0	1	0.2%	2	0.5%
腸管穿孔	0	0	2	0	0	2	0.5%	2	0.5%
直腸出血	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
直腸穿孔	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
排便回数増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
嚥下痛	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
下部消化管出血	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
下部消化管穿孔	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
過敏性腸症候群	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
機械的イレウス	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
口腔障害	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
口腔粘膜紅斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
歯の脱落	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
痔瘻	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
消化器痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
上部消化管出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
食道痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心窩部不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
舌色素沈着	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
舌潰瘍	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
舌不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
大腸穿孔	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
腸管瘻	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
腹部圧痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
腹部硬直	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
免疫性膵炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
肛門周囲痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
肛門直腸不快感	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
膵炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
血管障害	22	84	150	1	0	151	37.2%	257	63.3%
高血圧	22	78	148	1	0	149	36.7%	249	61.3%
低血圧	1	2	2	0	0	2	0.5%	5	1.2%
深部静脈血栓症	1	3	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
ほてり	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
塞栓症	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
静脈血栓症	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
大静脈血栓症	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
二次性高血圧	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
血管炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
血腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血栓症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
高血圧クリーゼ	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
静脈塞栓症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
大動脈血栓症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
潮紅	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
表在性血栓性静脈炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
臨床検査	73	84	83	11	0	94	23.2%	251	61.8%
体重減少	21	45	25	0	0	25	6.2%	91	22.4%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38	16	11	1	0	12	3.0%	66	16.3%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42	8	12	0	0	12	3.0%	62	15.3%
血小板数減少	19	18	6	1	0	7	1.7%	44	10.8%
血中甲状腺刺激ホルモン増加	30	12	0	0	0	0	0.0%	42	10.3%
リパーゼ増加	10	6	14	6	0	20	4.9%	36	8.9%
血中アルカリホスファターゼ増加	16	7	4	0	0	4	1.0%	27	6.7%
アミラーゼ増加	11	5	5	1	0	6	1.5%	22	5.4%
血中クレアチニン増加	12	7	1	0	0	1	0.2%	20	4.9%
好中球数減少	4	6	7	0	0	7	1.7%	17	4.2%
白血球数減少	5	6	4	0	0	4	1.0%	15	3.7%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4	4	1	0	5	1.2%	13	3.2%
血中コレステロール増加	8	4	1	0	0	1	0.2%	13	3.2%
血中ビリルビン増加	4	5	2	0	0	2	0.5%	11	2.7%
血中乳酸脱水素酵素増加	11	0	0	0	0	0	0.0%	11	2.7%
心電図QT延長	5	4	2	0	0	2	0.5%	11	2.7%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
リンパ球数減少	3	4	3	0	0	3	0.7%	10	2.5%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	0	2	1	0	3	0.7%	7	1.7%
血中トリグリセリド増加	3	4	0	0	0	0	0.0%	7	1.7%
血圧上昇	1	1	2	0	0	2	0.5%	4	1.0%
トランスアミナーゼ上昇	1	1	1	0	0	1	0.2%	3	0.7%
血中マグネシウム減少	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
糸球体濾過率減少	0	3	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
尿中蛋白陽性	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
トリヨードチロニン減少	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
肝酵素上昇	0	0	2	0	0	2	0.5%	2	0.5%
血中カリウム増加	1	0	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
血中尿酸増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
血中尿素増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
遊離サイロキシン増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
ECOGパフォーマンスステータス悪化	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
アミラーゼ減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
サイロキシン減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
トロポニンI増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
ヘモグロビン減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
肝機能検査異常	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血圧異常	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
血中カルシウム減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血中クレアチン増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血中クロール減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血中フィブリノゲン増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血中リン減少	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
好酸球数増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
高比重リポ蛋白増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
脂質増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心筋虚血の心電図所見	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心電図ST部分下降	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
体重増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
低比重リポ蛋白増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
尿中ビリルビン陽性	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
白血球数増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
抱合ビリルビン増加	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
遊離サイロキシン減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
遊離トリヨードチロニン減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
遊離トリヨードチロニン増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
一般・全身障害および投与部位の状態	89	110	41	0	1	42	10.3%	241	59.4%
疲労	41	57	15	0	0	15	3.7%	113	27.8%
無力症	25	34	17	0	0	17	4.2%	76	18.7%
粘膜の炎症	31	10	6	0	0	6	1.5%	47	11.6%
発熱	16	9	1	0	0	1	0.2%	26	6.4%
倦怠感	11	6	1	0	0	1	0.2%	18	4.4%
末梢性浮腫	11	7	0	0	0	0	0.0%	18	4.4%
浮腫	8	3	0	0	0	0	0.0%	11	2.7%
悪寒	4	2	0	0	0	0	0.0%	6	1.5%
インフルエンザ様疾患	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
胸痛	1	3	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
胸部不快感	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
乾燥症	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
全身健康状態悪化	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
早期満腹	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
疼痛	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
温度変化不耐症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
顔面痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
顔面浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
治癒不良	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
疾患	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
穿孔性潰瘍	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
全身性浮腫	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	1	1	0.2%	1	0.2%
体温調節障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
粘膜乾燥	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
末梢腫脹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
内分泌障害	70	160	11	0	0	11	2.7%	241	59.4%
甲状腺機能低下症	65	153	4	0	0	4	1.0%	222	54.7%
甲状腺機能亢進症	26	12	4	0	0	4	1.0%	42	10.3%
甲状腺炎	0	6	0	0	0	0	0.0%	6	1.5%
副腎機能不全	0	2	2	0	0	2	0.5%	4	1.0%
甲状腺障害	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
下垂体炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
下垂体機能低下症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
原発性甲状腺機能低下症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
甲状腺腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
続発性甲状腺機能低下症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
副甲状腺機能亢進症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
代謝および栄養障害	74	86	52	5	0	57	14.0%	217	53.4%
食欲減退	62	65	24	0	0	24	5.9%	151	37.2%
低マグネシウム血症	26	10	3	0	0	3	0.7%	39	9.6%
高トリグリセリド血症	12	9	2	0	0	2	0.5%	23	5.7%
低カリウム血症	11	2	6	1	0	7	1.7%	20	4.9%
脱水	1	10	3	1	0	4	1.0%	15	3.7%
低ナトリウム血症	5	1	7	2	0	9	2.2%	15	3.7%
高血糖	6	4	4	0	0	4	1.0%	14	3.4%
低アルブミン血症	3	5	2	0	0	2	0.5%	10	2.5%
低カルシウム血症	3	4	3	0	0	3	0.7%	10	2.5%
高コレステロール血症	6	2	1	0	0	1	0.2%	9	2.2%
高脂血症	2	1	1	0	0	1	0.2%	4	1.0%
1型糖尿病	0	0	2	1	0	3	0.7%	3	0.7%
高カリウム血症	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
高カルシウム血症	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
脂質異常症	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
耐糖能障害	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
低リン酸血症	1	0	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
低血糖	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
糖尿病	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
アシドーシス	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
異常体重減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
高クレアチニン血症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
高リン酸塩血症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
細胞死	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
多飲症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
代謝障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
低クロール血症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
電解質失調	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
皮膚および皮下組織障害	93	64	28	0	0	28	6.9%	185	45.6%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	30	43	11	0	0	11	2.7%	84	20.7%
発疹	39	9	2	0	0	2	0.5%	50	12.3%
そう痒症	27	2	0	0	0	0	0.0%	29	7.1%
皮膚乾燥	15	3	1	0	0	1	0.2%	19	4.7%
脱毛症	16	1	0	0	0	0	0.0%	17	4.2%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
斑状丘疹状皮疹	9	1	3	0	0	3	0.7%	13	3.2%
紅斑	5	0	2	0	0	2	0.5%	7	1.7%
皮膚病変	3	1	2	0	0	2	0.5%	6	1.5%
皮膚剥脱	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	1.2%
ざ瘡様皮膚炎	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
皮膚炎	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
皮膚疼痛	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
そう痒性皮疹	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
蕁麻疹	0	3	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
掌蹠角皮症	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
水疱	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
水疱性皮膚炎	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
多形紅斑	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
苔癬様角化症	1	0	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
爪変色	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
斑状皮疹	1	0	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
皮膚毒性	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
敏感肌	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
扁平苔癬	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
うっ滞性皮膚炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
ステイーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
乾皮症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
乾癬	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
丘疹性皮疹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血性水疱	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
光線過敏性反応	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
紅斑性皮疹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
紫斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
脂漏性皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
湿疹	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
手掌紅斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
足底紅斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
男性型多毛症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
中毒性皮疹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
爪床圧痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
肌のきめ異常	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮脂欠乏症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚刺激	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚障害	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
皮膚色素過剰	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚潰瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚反応	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚変色	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
薬疹	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
類天疱瘡	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
筋骨格系および結合組織障害	78	60	15	0	0	15	3.7%	153	37.7%
関節痛	50	33	4	0	0	4	1.0%	87	21.4%
筋肉痛	35	16	3	0	0	3	0.7%	54	13.3%
四肢痛	9	8	4	0	0	4	1.0%	21	5.2%
筋痙縮	7	2	0	0	0	0	0.0%	9	2.2%
筋骨格痛	3	5	0	0	0	0	0.0%	8	2.0%
筋力低下	7	0	1	0	0	1	0.2%	8	2.0%
背部痛	8	0	0	0	0	0	0.0%	8	2.0%
筋骨格硬直	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
関節炎	0	2	1	0	0	1	0.2%	3	0.7%
筋骨格系胸痛	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
骨痛	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
側腹部痛	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
関節硬直	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
筋炎	0	0	2	0	0	2	0.5%	2	0.5%
リウマチ性多発筋痛	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
関節リウマチ	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
関節可動域低下	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
関節腫脹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
関節滲出液	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
筋固縮	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
筋骨格障害	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
筋肉疲労	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
頸部痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
四肢不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
線維筋痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
足底筋膜炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
腱炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
腱鞘炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	98	23	8	2	0	10	2.5%	131	32.3%
発声障害	73	4	0	0	0	0	0.0%	77	19.0%
鼻出血	21	5	0	0	0	0	0.0%	26	6.4%
咳嗽	12	4	0	0	0	0	0.0%	16	3.9%
呼吸困難	9	4	1	0	0	1	0.2%	14	3.4%
失声症	5	2	0	0	0	0	0.0%	7	1.7%
肺塞栓症	1	0	5	0	0	5	1.2%	6	1.5%
口腔咽頭痛	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.2%
肺臓炎	0	2	3	0	0	3	0.7%	5	1.2%
鼻乾燥	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.2%
鼻漏	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
くしゃみ	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
アレルギー性鼻炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
咽喉乾燥	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
呼吸不全	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
誤嚥	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
湿性咳嗽	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
肺高血圧症	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
鼻そう痒症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
鼻閉	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
労作性呼吸困難	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
喀血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
腎および尿路障害	31	66	27	1	0	28	6.9%	125	30.8%
蛋白尿	22	66	16	1	0	17	4.2%	105	25.9%
急性腎障害	1	2	6	0	0	6	1.5%	9	2.2%
血尿	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.2%
腎不全	1	1	2	0	0	2	0.5%	4	1.0%
腎機能障害	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
多尿	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
尿失禁	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
排尿困難	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
自己免疫性腎炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
腎炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
切迫性尿失禁	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
尿生殖器瘻	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
尿路出血	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
排尿回数減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
頻尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
慢性腎臓病	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
神経系障害	80	34	3	4	1	8	2.0%	122	30.0%
頭痛	39	15	1	0	0	1	0.2%	55	13.5%
味覚不全	24	8	0	0	0	0	0.0%	32	7.9%
浮動性めまい	13	4	0	0	0	0	0.0%	17	4.2%
末梢性ニューロパチー	7	2	0	0	0	0	0.0%	9	2.2%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
味覚障害	5	1	0	0	0	0	0.0%	6	1.5%
振戦	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
脳血管発作	0	2	0	0	1	1	0.2%	3	0.7%
末梢性感覚ニューロパチー	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
異常感覚	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
脳出血	1	0	0	1	0	1	0.2%	2	0.5%
一過性脳虚血発作	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
過眠症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
感覚鈍麻	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
記憶障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
健忘	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
高血圧性脳症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
錯感覚	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
視神経炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
自己免疫性脳炎	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
手根管症候群	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
重症筋無力症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
出血性卒中	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
声帯麻痺	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
知覚過敏	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
頭蓋内出血	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
脳梗塞	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
平衡障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
片側感覚消失	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
片頭痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
末梢性運動ニューロパチー	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
嗅覚錯誤	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
嗜眠	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
血液およびリンパ系障害	29	49	19	0	0	19	4.7%	97	23.9%
貧血	18	31	8	0	0	8	2.0%	57	14.0%
血小板減少症	19	10	4	0	0	4	1.0%	33	8.1%
好中球減少症	9	11	4	0	0	4	1.0%	24	5.9%
白血球減少症	15	5	0	0	0	0	0.0%	20	4.9%
リンパ球減少症	10	3	2	0	0	2	0.5%	15	3.7%
血栓性微小血管症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
好酸球増加症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
好中球増加症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
単球減少症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
白血球増加症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
発熱性好中球減少症	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
感染症および寄生虫症	8	23	18	2	0	20	4.9%	51	12.6%
尿路感染	4	8	3	0	0	3	0.7%	15	3.7%
膀胱炎	0	3	1	0	0	1	0.2%	4	1.0%
口腔カンジダ症	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
爪囲炎	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
咽頭炎	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
上気道感染	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
膿疱性皮疹	0	1	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
肺炎	1	0	1	0	0	1	0.2%	2	0.5%
副鼻腔炎	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
腹膜炎	0	0	1	1	0	2	0.5%	2	0.5%
カンジダ感染	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
胃腸炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
医療機器関連感染	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
外陰部膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
外陰腔真菌感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
感染	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
感染性下痢	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
憩室炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
結膜炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
口腔ヘルペス	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
歯肉炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
手足口病	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
術後創感染	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
真菌感染	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
穿孔性虫垂炎	0	0	0	1	0	1	0.2%	1	0.2%
創傷感染	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
足部白癬	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
唾液腺炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
体部白癬	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
大腸菌性尿路感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
虫垂炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
無症候性細菌尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
毛包炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
扁桃炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
肛門膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
臍炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
肝胆道系障害	8	5	15	0	0	15	3.7%	28	6.9%
免疫性肝炎	0	0	5	0	0	5	1.2%	5	1.2%
肝機能異常	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%
肝毒性	0	1	3	0	0	3	0.7%	4	1.0%
胆嚢炎	0	2	2	0	0	2	0.5%	4	1.0%
肝細胞損傷	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
肝障害	0	0	2	0	0	2	0.5%	2	0.5%
高トランスアミナーゼ血症	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
高ビリルビン血症	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
肝炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
肝不全	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
胆道閉塞	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
門脈血栓症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼障害	20	8	0	0	0	0	0.0%	28	6.9%
ドライアイ	6	0	0	0	0	0	0.0%	6	1.5%
霧視	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	1.2%
ぶどう膜炎	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
眼球乾燥症	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
眼部不快感	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
複視	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
流涙増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
マイボーム腺機能不全	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
黄斑虚血	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼そう痒症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼の異物感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼球突出症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼刺激	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼充血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼瞼紅斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
眼瞼浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
視力障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
硝子体浮遊物	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
全眼球炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
虹彩毛様体炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
網膜症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心臓障害	10	6	3	1	2	6	1.5%	22	5.4%
頻脈	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.2%
動悸	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.0%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.1)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
狭心症	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
心筋梗塞	0	0	0	1	1	2	0.5%	2	0.5%
洞性頻脈	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
ストレス心筋症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
右室機能不全	0	0	0	0	1	1	0.2%	1	0.2%
急性冠動脈症候群	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
左脚ブロック	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
徐脈	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心筋炎	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
心不全	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
心房細動	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
不整脈	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
精神障害	15	4	1	0	0	1	0.2%	20	4.9%
うつ病	4	3	1	0	0	1	0.2%	8	2.0%
不眠症	7	0	0	0	0	0	0.0%	7	1.7%
錯乱状態	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
激越	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
神経過敏	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
不安	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
生殖系および乳房障害	7	5	4	0	0	4	1.0%	16	3.9%
膣出血	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	1.2%
骨盤痛	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.7%
女性生殖器瘻	0	0	3	0	0	3	0.7%	3	0.7%
不正子宮出血	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
外陰腔灼熱感	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
外陰腔不快感	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
子宮出血	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
傷害、中毒および処置合併症	4	2	0	0	0	0	0.0%	6	1.5%
サンバーン	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
挫傷	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
創合併症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
創傷	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
創傷出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
創離開	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
皮膚裂傷	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
耳および迷路障害	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	1.2%
回転性めまい	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
耳鳴	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
耳閉	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
聴力低下	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
免疫系障害	1	2	2	0	0	2	0.5%	5	1.2%
アナフィラキシー反応	0	0	2	0	0	2	0.5%	2	0.5%
過敏症	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.5%
薬物過敏症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	0	0	0	1	1	0.2%	2	0.5%
化膿性肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	1	1	0.2%	1	0.2%
皮膚乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.2%
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%
筋ジストロフィー	0	0	1	0	0	1	0.2%	1	0.2%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

副作用発現状況（国際共同第Ⅲ相試験）

MedDRA/J (ver.23.0)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
安全性解析対象例数	352	352	352	352	352	352	—	352	—
副作用発現例数	13	76	207	41	4	252	71.6%	341	96.9%
血液およびリンパ系障害	17	14	5	1	0	6	1.7%	37	10.5%
貧血	11	6	3	0	0	3	0.9%	20	5.7%
好酸球増加症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
白血球増加症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
白血球減少症	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
リンパ球減少症	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
好中球減少症	4	3	1	0	0	1	0.3%	8	2.3%
赤血球増加症	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
血小板減少症	8	4	0	1	0	1	0.3%	13	3.7%
血栓性血小板減少性紫斑病	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
心臓障害	4	8	13	2	1	16	4.5%	28	8.0%
急性冠動脈症候群	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
急性心筋梗塞	0	0	4	2	0	6	1.7%	6	1.7%
狭心症	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
不安定狭心症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
心房細動	0	1	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
房室ブロック	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
左脚ブロック	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
急性心不全	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
心筋症	1	0	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
左室機能不全	1	0	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
心筋梗塞	0	0	4	0	0	4	1.1%	4	1.1%
心筋炎	1	0	1	0	1	2	0.6%	3	0.9%
動悸	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
心嚢液貯留	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
右室機能不全	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
洞性徐脈	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
耳および迷路障害	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.4%
自声強聴	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
片耳難聴	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
乗物酔い	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
耳鳴	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
回転性めまい	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
内分泌障害	25	129	9	0	0	9	2.6%	163	46.3%
副腎機能不全	3	10	4	0	0	4	1.1%	17	4.8%
甲状腺機能正常症候群	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
甲状腺機能亢進症	11	11	0	0	0	0	0.0%	22	6.3%
下垂体炎	0	1	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
下垂体機能低下症	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
甲状腺機能低下症	25	121	4	0	0	4	1.1%	150	42.6%
続発性副腎皮質機能不全	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
甲状腺炎	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
眼障害	11	6	2	0	0	2	0.6%	19	5.4%
複視	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
ドライアイ	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
外眼筋不全麻痺	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
眼の炎症	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
眼球浮腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
眼痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
睫毛色素減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
眼瞼縁痂皮	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
眼瞼浮腫	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
流涙増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
眼窩周囲浮腫	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
羞明	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.0)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
網膜血管閉塞	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
高血圧性網膜症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
霧視	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
視力低下	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
フォークト・小柳・原田病	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
胃腸障害	83	124	55	3	0	58	16.5%	265	75.3%
腹部不快感	5	2	0	0	0	0	0.0%	7	2.0%
腹部膨満	5	2	1	0	0	1	0.3%	8	2.3%
腹痛	26	9	4	0	0	4	1.1%	39	11.1%
下腹部痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
上腹部痛	11	5	0	0	0	0	0.0%	16	4.5%
異常便	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
裂肛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
肛門出血	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
肛門そう痒症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
肛門潰瘍	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
口角口唇炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
アフタ性潰瘍	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
口唇のひび割れ	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
口唇炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
大腸炎	0	3	2	0	0	2	0.6%	5	1.4%
便秘	18	5	1	0	0	1	0.3%	24	6.8%
下痢	79	84	29	0	0	29	8.2%	192	54.5%
血性下痢	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
口内乾燥	25	3	0	0	0	0	0.0%	28	8.0%
消化不良	14	12	0	0	0	0	0.0%	26	7.4%
嚥下障害	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
小腸炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
腸炎	1	0	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
好酸球性胃炎	0	0	0	1	0	1	0.3%	1	0.3%
心窩部不快感	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
軟便	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
鼓腸	6	0	0	0	0	0	0.0%	6	1.7%
胃炎	2	1	1	1	0	2	0.6%	5	1.4%
胃腸障害	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
胃食道逆流性疾患	2	6	0	0	0	0	0.0%	8	2.3%
歯肉出血	4	2	0	0	0	0	0.0%	6	1.7%
歯肉痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
歯肉退縮	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
歯肉腫脹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
舌炎	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
舌痛	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
吐血	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
血便排泄	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
痔出血	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
痔核	4	2	1	0	0	1	0.3%	7	2.0%
免疫性腸炎	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
免疫性膵炎	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
鼠径ヘルニア	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
下部消化管出血	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
腸管リンパ管拡張症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
メレナ	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
口腔内潰瘍形成	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
悪心	50	38	6	0	0	6	1.7%	94	26.7%
非感染性歯肉炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
嚥下痛	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
食道炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
口腔知覚不全	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
口内知覚過敏	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.0)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
口腔粘膜水疱形成	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
口腔内痛	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	1.4%
膝炎	0	3	4	0	0	4	1.1%	7	2.0%
急性膝炎	0	0	0	1	0	1	0.3%	1	0.3%
口の錯感覚	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
消化性潰瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
歯周病	2	0	1	0	0	1	0.3%	3	0.9%
肛門周囲痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
直腸出血	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
後腹膜出血	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
脂肪便	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
口内炎	70	37	6	0	0	6	1.7%	113	32.1%
舌腫脹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
舌発疹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
嘔吐	35	16	5	0	0	5	1.4%	56	15.9%
一般・全身障害および投与部位の状態	95	88	28	0	0	28	8.0%	211	59.9%
無力症	27	28	16	0	0	16	4.5%	71	20.2%
胸部不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
悪寒	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.4%
顔面浮腫	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
疲労	61	41	11	0	0	11	3.1%	113	32.1%
熱感	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
歩行障害	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
全身健康状態悪化	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
異常高熱	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
インフルエンザ様疾患	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
倦怠感	9	7	1	0	0	1	0.3%	17	4.8%
粘膜の炎症	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
非心臓性胸痛	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
浮腫	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
末梢性浮腫	8	8	1	0	0	1	0.3%	17	4.8%
疼痛	0	3	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
末梢腫脹	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
発熱	12	4	0	0	0	0	0.0%	16	4.5%
顔面腫脹	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
体温調節障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
乾燥症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
肝胆道系障害	5	4	8	1	1	10	2.8%	19	5.4%
自己免疫性肝炎	0	0	0	0	1	1	0.3%	1	0.3%
胆嚢炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
急性胆嚢炎	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
薬物性肝障害	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
肝機能異常	3	3	1	0	0	1	0.3%	7	2.0%
肝毒性	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
高トランスアミナーゼ血症	1	1	2	0	0	2	0.6%	4	1.1%
免疫性肝炎	0	0	3	1	0	4	1.1%	4	1.1%
肝損傷	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
免疫系障害	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
造影剤反応	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
輸注関連過敏反応	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
感染症および寄生虫症	14	23	8	2	0	10	2.8%	47	13.4%
気管支炎	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
蜂巣炎	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
結腸膿瘍	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
結膜炎	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
膀胱炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
サイトメガロウイルス肝炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
脳炎	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
ウイルス性脳炎	0	0	0	1	0	1	0.3%	1	0.3%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.0)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
毛包炎	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
皮膚真菌感染	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
胃腸炎	0	1	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
陰部ヘルペス	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
歯肉膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
歯肉炎	4	1	0	0	0	0	0.0%	5	1.4%
鼠径部感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
単純ヘルペス	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
帯状疱疹	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
インフルエンザ	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
口唇感染	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
限局性感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
上咽頭炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
口腔カンジダ症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
口腔感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
会陰膿瘍	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
歯周炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
肺炎	0	1	2	0	0	2	0.6%	3	0.9%
歯髄炎	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
気道感染	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
敗血症性ショック	0	0	0	1	0	1	0.3%	1	0.3%
副鼻腔炎	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
皮膚カンジダ	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
真菌性舌感染	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
扁桃炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
歯膿瘍	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
上気道感染	1	4	0	0	0	0	0.0%	5	1.4%
尿路感染	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
創傷感染	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
傷害、中毒および処置合併症	4	4	3	0	0	3	0.9%	11	3.1%
偶発的過量投与	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
挫傷	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
転倒	1	2	1	0	0	1	0.3%	4	1.1%
注入に伴う反応	1	2	1	0	0	1	0.3%	4	1.1%
放射線性直腸炎	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
皮膚擦過傷	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
創離開	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
臨床検査	38	67	76	25	1	102	29.0%	207	58.8%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	10	9	2	0	11	3.1%	34	9.7%
アミラーゼ増加	19	8	21	5	0	26	7.4%	53	15.1%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	6	7	2	0	9	2.6%	33	9.4%
血中アルカリホスファターゼ増加	6	2	2	0	0	2	0.6%	10	2.8%
血中ビリルビン増加	4	5	2	1	0	3	0.9%	12	3.4%
血中コレステロール増加	6	4	2	0	0	2	0.6%	12	3.4%
血中コルチコトロピン増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	1	2	2	0	4	1.1%	9	2.6%
血中クレアチニン増加	6	16	0	0	1	1	0.3%	23	6.5%
血中ブドウ糖増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
血中乳酸脱水素酵素増加	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
血中マグネシウム減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
血中リン減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
拡張期血圧上昇	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
血圧上昇	1	0	3	0	0	3	0.9%	4	1.1%
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
血中甲状腺刺激ホルモン増加	19	19	0	0	0	0	0.0%	38	10.8%
血中トリグリセリド増加	4	6	4	0	0	4	1.1%	14	4.0%
血中尿素増加	1	0	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
血中尿酸増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.0)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
C-反応性蛋白増加	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
駆出率減少	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
心電図QT延長	4	3	5	0	0	5	14%	12	3.4%
心電図異常T波	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
心電図再分極異常	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
好酸球数増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	2	2	1	0	3	0.9%	8	2.3%
ヘマトクリット増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
ヘモグロビン増加	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
肝酵素上昇	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
国際標準比増加	0	0	2	0	0	2	0.6%	2	0.6%
リパーゼ増加	6	10	19	15	0	34	9.7%	50	14.2%
肝機能検査値上昇	1	2	1	0	0	1	0.3%	4	1.1%
リンパ球数減少	1	3	3	0	0	3	0.9%	7	2.0%
好中球数減少	0	2	3	3	0	6	1.7%	8	2.3%
血小板数減少	13	4	3	0	0	3	0.9%	20	5.7%
サイロキシン減少	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
遊離サイロキシン増加	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
サイロキシン増加	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
トランスアミナーゼ上昇	4	3	1	1	0	2	0.6%	9	2.6%
遊離トリヨードチロニン減少	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
トリヨードチロニン増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
トロポニンI増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
トロポニン増加	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
体重減少	19	30	21	0	0	21	6.0%	70	19.9%
体重増加	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
白血球数減少	8	1	1	0	0	1	0.3%	10	2.8%
代謝および栄養障害	63	65	43	6	0	49	13.9%	177	50.3%
悪液質	0	0	2	0	0	2	0.6%	2	0.6%
食欲減退	62	49	12	0	0	12	3.4%	123	34.9%
脱水	0	5	2	0	0	2	0.6%	7	2.0%
糖尿病	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	1	0	1	0.3%	1	0.3%
電解質失調	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
体液貯留	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
痛風	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
高アマラーゼ血症	3	0	1	0	0	1	0.3%	4	1.1%
高カルシウム血症	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
高コレステロール血症	9	8	1	0	0	1	0.3%	18	5.1%
高クレアチニン血症	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.4%
高血糖	3	2	2	1	0	3	0.9%	8	2.3%
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
高カリウム血症	2	3	3	0	0	3	0.9%	8	2.3%
高リパーゼ血症	2	0	1	3	0	4	1.1%	6	1.7%
高脂血症	2	2	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
高リン酸塩血症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
高トリグリセリド血症	9	11	10	0	0	10	2.8%	30	8.5%
高尿酸血症	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
低アルブミン血症	1	5	0	0	0	0	0.0%	6	1.7%
低カルシウム血症	1	1	0	1	0	1	0.3%	3	0.9%
低クロール血症	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
低血糖	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
低カリウム血症	5	4	3	0	0	3	0.9%	12	3.4%
低マグネシウム血症	10	1	1	1	0	2	0.6%	13	3.7%
低ナトリウム血症	2	0	8	1	0	9	2.6%	11	3.1%
低リン酸血症	3	2	4	0	0	4	1.1%	9	2.6%
低蛋白血症	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
ビタミン欠乏症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.0)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
食欲亢進	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
乳酸アシドーシス	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
マグネシウム欠乏	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
1型糖尿病	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
ビタミンB12欠乏	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
ビタミンD欠乏	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
筋骨格系および結合組織障害	60	48	8	0	0	8	2.3%	116	33.0%
関節痛	33	23	4	0	0	4	1.1%	60	17.0%
関節炎	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
自己免疫性関節炎	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
背部痛	8	6	0	0	0	0	0.0%	14	4.0%
骨痛	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
肋軟骨炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
側腹部痛	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
膵径部痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
高クレアチン血症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
免疫性筋炎	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
関節硬直	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
筋不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
筋痙縮	10	1	0	0	0	0	0.0%	11	3.1%
筋力低下	1	3	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
筋骨格系胸痛	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
筋骨格不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
筋骨格痛	10	2	0	0	0	0	0.0%	12	3.4%
筋骨格硬直	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.4%
筋肉痛	25	10	3	0	0	3	0.9%	38	10.8%
筋炎	1	0	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
頸部痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
四肢痛	8	3	1	0	0	1	0.3%	12	3.4%
顎痛	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
病的骨折	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
足底筋膜炎	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
リウマチ性多発筋痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
顎関節症候群	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	0	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
脂肪腫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
腫瘍出血	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
神経系障害	51	39	6	1	1	8	2.3%	98	27.8%
味覚消失	3	0	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
健忘	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
灼熱感	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
手根管症候群	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
脳虚血	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
認知障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
意識レベルの低下	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
浮動性めまい	10	2	0	0	0	0	0.0%	12	3.4%
味覚不全	26	11	1	0	0	1	0.3%	38	10.8%
脳症	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
頭痛	27	11	0	0	0	0	0.0%	38	10.8%
片麻痺	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
嗅覚減退	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
不規則睡眠覚醒リズム障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
嗜眠	2	4	0	0	0	0	0.0%	6	1.7%
筋無力症候群	0	0	0	0	1	1	0.3%	1	0.3%
神経痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
非感染性脳炎	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
錯感覚	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
末梢性感覚運動ニューロパチー	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.0)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
末梢性感覚ニューロパチー	5	2	0	0	0	0	0.0%	7	2.0%
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1	1	0	2	0.6%	2	0.6%
失神寸前の状態	0	3	1	0	0	1	0.3%	4	1.1%
下肢静止不能症候群	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
痙攣発作	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
傾眠	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
失神	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
味覚障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
緊張性頭痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
振戦	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
精神障害	8	6	2	0	0	2	0.6%	16	4.5%
不安	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
無感情	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
錯乱状態	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
うつ病	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
衝動行為	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
初期不眠症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
不眠症	3	3	0	0	0	0	0.0%	6	1.7%
易刺激性	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
リビドー減退	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
精神状態変化	0	1	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
腎および尿路障害	16	57	35	2	1	38	10.8%	111	31.5%
急性腎障害	0	0	3	1	0	4	1.1%	4	1.1%
高窒素血症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
慢性腎臓病	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
糖尿	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
血尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
尿路出血	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
ケトン尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
白血球尿	2	1	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
尿意切迫	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
腎炎	0	2	2	0	1	3	0.9%	5	1.4%
中毒性ネフロパシー	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
ネフローゼ症候群	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
頻尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
蛋白尿	18	53	26	0	0	26	7.4%	97	27.6%
腎不全	1	0	2	1	0	3	0.9%	4	1.1%
腎出血	0	1	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
腎機能障害	0	1	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
腎臓痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
腹圧性排尿	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
生殖系および乳房障害	7	2	0	0	0	0	0.0%	9	2.6%
乳房痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
性器不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
性器発疹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
女性化乳房	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
不規則月経	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
乳頭痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
陰茎発疹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
陰囊皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
陰囊刺激症状	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
外陰腔の炎症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	96	35	10	2	1	13	3.7%	144	40.9%
失声症	4	2	0	0	0	0	0.0%	6	1.7%
咳嗽	15	4	0	0	0	0	0.0%	19	5.4%
咽喉乾燥	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
発声障害	76	11	0	0	0	0	0.0%	87	24.7%
呼吸困難	11	8	3	1	0	4	1.1%	23	6.5%
労作性呼吸困難	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.0)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
鼻出血	18	0	0	0	0	0	0.0%	18	5.1%
咯血	1	0	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
しゃっくり	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
低酸素症	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
間質性肺疾患	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
肺障害	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
肺浸潤	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
鼻閉	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
鼻乾燥	3	1	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
鼻の炎症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
口腔咽頭痛	5	1	1	0	0	1	0.3%	7	2.0%
副鼻腔不快感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
咽頭の炎症	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
胸水	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
胸膜痛	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
肺臓炎	4	8	4	1	1	6	1.7%	18	5.1%
気胸	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
湿性咳嗽	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
肺塞栓症	1	0	0	1	0	1	0.3%	2	0.6%
鼻漏	4	0	0	0	0	0	0.0%	4	1.1%
副鼻腔痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
咽喉刺激感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
扁桃肥大	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
上気道咳症候群	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
皮膚および皮下組織障害	97	79	33	2	0	35	9.9%	211	59.9%
ざ瘡	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
脱毛症	8	0	0	0	0	0	0.0%	8	2.3%
水疱	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
冷汗	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
皮膚嚢腫	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
皮膚炎	6	2	1	0	0	1	0.3%	9	2.6%
ざ瘡様皮膚炎	1	0	1	0	0	1	0.3%	2	0.6%
薬疹	0	5	0	0	0	0	0.0%	5	1.4%
皮膚乾燥	14	3	0	0	0	0	0.0%	17	4.8%
湿疹	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
穿孔性弾性線維症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
紅斑	5	2	0	0	0	0	0.0%	7	2.0%
多形紅斑	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
紅色症	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
毛髪変色	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
過角化	1	2	0	0	0	0	0.0%	3	0.9%
苔癬様角化症	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
爪の障害	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
爪ジストロフィー	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
爪色素沈着	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
爪毒性	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
寝汗	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
爪痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
手掌紅斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	37	48	14	0	0	14	4.0%	99	28.1%
点状出血	0	2	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
光線過敏性反応	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
痒疹	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
そう痒症	35	11	1	0	0	1	0.3%	47	13.4%
乾癬	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
壊疽性膿皮症	0	0	0	1	0	1	0.3%	1	0.3%
発疹	47	18	12	0	0	12	3.4%	77	21.9%
紅斑性皮疹	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
斑状皮疹	1	1	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J (ver.23.0)	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥ Grade 3		全 Grade	
	発現例数					発現例数	発現率	発現例数	発現率
斑状丘疹状皮疹	13	7	4	0	0	4	1.1%	24	6.8%
丘疹性皮疹	1	3	1	0	0	1	0.3%	5	1.4%
そう痒性皮疹	3	2	0	0	0	0	0.0%	5	1.4%
癢痕痛	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
脂漏性皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
敏感肌	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
皮膚灼熱感	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
皮膚色素脱失	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
皮膚変色	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
皮膚剥脱	1	1	1	0	0	1	0.3%	3	0.9%
皮膚色素過剰	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
皮膚刺激	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%
皮膚腫瘍	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
皮膚毒性	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
皮膚潰瘍	2	1	2	0	0	2	0.6%	5	1.4%
中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	1	0	1	0.3%	1	0.3%
蕁麻疹	0	1	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
尋常性白斑	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
血管障害	22	77	89	1	1	91	25.9%	190	54.0%
深部静脈血栓症	0	0	1	0	0	1	0.3%	1	0.3%
潮紅	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
ほてり	1	0	0	0	0	0	0.0%	1	0.3%
高血圧	18	77	89	0	0	89	25.3%	184	52.3%
高血圧クリーゼ	0	0	0	1	1	2	0.6%	2	0.6%
低血圧	5	0	0	0	0	0	0.0%	5	1.4%
蒼白	2	0	0	0	0	0	0.0%	2	0.6%

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

該当しない

11. 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。

（解説）

- (1) 日本製薬団体連合会の自主申し合わせ、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に基づき設定した。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報告されている。
- (2) 開封後の安定性試験結果より、防湿保存が必要である。防湿の観点から服用直前に取り出す必要があるため、設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当しない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

(解説)

ラット、イヌ及びサルにおける反復投与毒性試験において、上記の所見が認められており、注意喚起を行う必要があることから、設定した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、レンバチニブの中樞神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響をラットとイヌを用いて検討した。また、hERGカリウム電流及び活動電位パラメータへの影響を*in vitro*電気生理学的試験で検討した。(46)

1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットにレンバチニブメシル酸塩の10、30及び100mg/kgを単回経口投与した結果、100mg/kgまで一般症状及び行動に影響は認められなかった。

2) 心血管系及び体温に及ぼす影響

hERG導入HEK293細胞を用いて、レンバチニブ(0.3、1、3、10及び30 μ mol/L)のhERGカリウム電流に及ぼす影響を評価した。その結果、レンバチニブはhERGカリウム電流を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度(IC₅₀)は11.89 μ mol/Lであった。摘出モルモット乳頭筋においては、各活動電位パラメータに対して10 μ mol/Lまで影響は認められなかった。テレメトリーを装着したビーグル犬にレンバチニブメシル酸塩の6及び30mg/kgを単回経口投与した結果、30mg/kgまで心拍数、平均血圧及び心電図に影響は認められなかった。また、体温に対する影響も認められなかった。

3) 呼吸系に及ぼす影響

ラットにレンバチニブメシル酸塩の10、30及び100mg/kgを単回経口投与した結果、100mg/kgまで呼吸数、1回換気量及び分時換気量に影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラットにおける単回経口投与試験では1000mg/kg以上の投与量において、投与後2週間経過以降に死亡がみられた。毒性所見としては体重減少、摂餌量減少及び重篤な消化管への影響がみられた。

イヌ及びサルではいずれも1000mg/kgまで重篤な毒性所見はみられなかった。(47)

(2) 反復投与毒性試験

ラット、イヌ及びサルを用いたレンバチニブの反復投与毒性試験では、種々の臓器組織に毒性学的変化がみられたが、これらの毒性所見の多くはVEGF受容体キナーゼ阻害作用を有するレンバチニブの薬理作用に起因したものであると考えられた。みられた毒性所見はいずれの動物種においても4週間の休薬後に回復性が認められた。

レンバチニブの投与により、蛋白尿を伴う糸球体病変がラット、イヌ及びサルにおいてみられた。また、フィブリノイド壊死、中膜変性あるいは出血を特徴とする動脈病変が種々の臓器組織にみられた。これらの血管病変は、イヌに比べラットやサルでは軽度であった。軟便や水様便も各動物種に共通してみられ、特にイヌの死亡用量では血便、黒色便がみられた。イヌ及びサルの高用量では著しい食欲低下を呈し、状態悪化を招いた。その他の変化として、ラットの切歯の異形成やラット及びサルでの骨端軟骨成長板の肥厚がみられた。ラット、イヌ及びサルの卵巣では、卵胞閉鎖や閉鎖卵胞の増加がみられ、サルにおける長期投与毒性試験においては月経の減少が見られた。精巣では、精上皮細胞の減少がラット、イヌ及びサルでみられた。

各反復投与毒性試験の結果を以下に示す。(48)

区. 非臨床試験に関する項目

動物種	投与経路及び投与期間	投与量 (mg/kg) (レンバチニブメシル酸塩として)	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	1mg/kg以上：切歯異形成 10mg/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 30mg/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、副腎類洞拡張・皮質壊死 100mg/kg：死亡
	13週間 経口	0.4, 2, 10	0.4	2mg/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 10mg/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	2mg/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 10mg/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	0.1mg/kg以上：精巣精上皮細胞減少 0.5mg/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 2mg/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 30mg/kg：死亡
サル	4週間 経口	0.3, 3, 30	0.3	3mg/kg以上：胆嚢粘膜下浮腫、脳脈絡叢の血管病変 30mg/kg：死亡、軟便・水様便、体重・摂餌量減少、胆嚢動脈フィブリノイド壊死、胃・盲腸・子宮の限局性中膜変性、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	0.5mg/kg以上：卵巣卵胞閉鎖 3mg/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	0.5mg/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 3mg/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

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ*tk*試験及びラットを用いた骨髄小核試験のいずれにおいても陰性であった。(49)

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギでの胚・胎児発生毒性試験において、レンバチニブは胚・胎児に対する催奇形性を有することが示された。母動物に対する無毒性量はラットでは0.3mg/kgであり、ウサギでは0.1mg/kgであった。胎児に対する無毒性量は、ラットでは0.1mg/kg未満、ウサギでは0.03mg/kgであった。血管形成は胚・胎児発生過程では重要であることから、胚・胎児発生毒性試験におけるレンバチニブの影響は薬理作用に関連するものと考えられた。(50)

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験

レンバチニブは 3T3 細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験で陰性であった。 (51)

2) 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いた毒性試験では、同一投与量で実施した成熟ラットの試験と比較し死亡がより早期に認められたが、幼若動物におけるレンバチニブの毒性プロファイルは成熟動物に極めて類似していた。標的臓器は成熟動物と同様であり、幼若動物に特異的な新たな毒性は認められなかった。 (50)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レンビマカプセル4mg、カプセル10mg 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：レンバチニブメシル酸塩 劇薬

2. 有効期間

使用期限：4年間

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

該当しない

同 効 薬

一般名	商品名
ソラフェニブトシル酸塩	ネクサバル錠 200mg
レゴラフェニブ水和物	スチバーガ錠 40mg
ブレオマイシン塩酸塩	ブレオ注射用 5mg・注射用 15mg
ストレプトコックス・ピオゲネス（A群3型） Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（有効成分）	ピシバニール注射用 0.2KE・注射用 0.5KE/ ピシバニール注射用 1KE・注射用 5KE
バンデタニブ	カプレルサ錠 100mg
カボザンチニブリンゴ酸塩	カボメテイクス錠 20mg／カボメテイクス錠 60mg
ドセタキセル水和物	タキソテル点滴静注用 80mg／タキソテル点滴静注用 20mg ワンタキソテル点滴静注 20mg/1mL/ ワンタキソテル点滴静注 80mg/4mL
パクリタキセル	タキソール注射液 30mg／タキソール注射液 100mg
フルオロウラシル	5-FU注 250mg／5-FU注 1000mg
シスプラチン	ランダ注 10mg/20mL／ランダ注 25mg/50mL/ ランダ注 50mg/100mL
マイトマイシンC	マイトマイシン注用 2mg／マイトマイシン注用 10mg
ドキシソルビシン塩酸塩	アドリアシン注用 10／アドリアシン注用 50
シクロホスファミド水和物	経口用エンドキサン原末 100mg／エンドキサン錠 50mg/ 注射用エンドキサン 100mg／注射用エンドキサン 500mg
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	ヒスロンH錠 200mg
スニチニブリンゴ酸塩	スーテントカプセル 12.5mg
ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）	キイトルーダ点滴静注 100mg
アベルマブ（遺伝子組換え）	バベンチオ点滴静注 200mg

X. 管理的事項に関する項目

一般名	商品名
イピリムマブ（遺伝子組換え）	ヤーボイ点滴静注液 20mg／ヤーボイ点滴静注液 50mg
ニボルマブ（遺伝子組換え）	オブジーボ点滴静注 20mg／オブジーボ点滴静注 100mg／オブジーボ点滴静注 120mg／オブジーボ点滴静注 240mg
パゾパニブ塩酸塩	ヴォトリエント錠 200mg
アキシチニブ	インライタ錠 1mg／インライタ錠 5mg
テムシロリムス	トーリセル点滴静注液 25mg
エベロリムス	アフィニトール錠 2.5mg／アフィニトール錠 5mg

7. 国際誕生年月日

2015年2月13日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2015年3月26日

承認番号：

レンビマカプセル 4mg 22700AMX00640000

レンビマカプセル 10mg 22700AMX00641000

薬価基準収載年月日：2015年5月20日

販売開始年月：2015年5月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

〈レンビマカプセル 4mg〉

切除不能な肝細胞癌

効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認：2018年3月23日

〈レンビマカプセル 4mg、レンビマカプセル 10mg〉

切除不能な胸腺癌

効能又は効果の一部変更承認：2021年3月23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

効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認：2021年12月24日

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

効能又は効果の一部変更承認：2022年2月25日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

2015年3月26日～2025年3月25日（10年）

〈切除不能な肝細胞癌〉

2018年3月23日～2024年1月22日（5年10ヵ月）

〈切除不能な胸腺癌〉

2021年3月23日～2031年3月22日（10年）

X. 管理的事項に関する項目

〈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〉

2021年12月24日～2031年12月23日（10年）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

2022年2月25日～2024年1月22日（残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
レンビマカプセル 4mg	4291039M1020	4291039M1020	124160001	622416001
レンビマカプセル 10mg	4291039M2027	4291039M2027	124161701	622416101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|--|----------|
| ① 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、CTD2.7.6.17） | LEN-0012 |
| ② 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、CTD2.7.6.6） | LEN-0014 |
| ③ 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、CTD2.7.6.1） | LEN-0168 |
| ④ 社内資料：NCCH1508試験（2021年3月23日承認、CTD2.7.6.1） | LEN-0470 |
| ⑤ 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）（2021年12月24日承認、CTD 2.7.6） | LEN-0653 |
| ⑥ 社内資料：根治切不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同） | LEN-0720 |
| ⑦ 社内資料：臨床第Ⅰ相試験（国内試験）（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.6） | LEN-0001 |
| ⑧ Shumaker R. et al : Cancer Chemother Pharmacol. 73, 1109 (2014) | LEN-0025 |
| ⑨ 社内資料：甲状腺髄様癌又は ¹³¹ I難治性の甲状腺分化癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.15） | LEN-0013 |
| ⑩ 社内資料：切除不能な肝細胞癌患者を対象とした臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験（国際共同試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2） | LEN-0180 |
| ⑪ 社内資料：特定の固形がん患者を対象とした臨床後期第Ⅰ/Ⅱ相試験（外国試験）（2021年12月24日承認、CTD 2.7.6） | LEN-0659 |
| ⑫ 社内資料：特定の固形がん患者を対象とした第Ⅰb/Ⅱ相試験（外国試験）、第Ⅱ相パート、腎細胞癌コホート | LEN-0728 |
| ⑬ 社内資料：薬理試験の概要（まとめ）（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.1） | LEN-0026 |
| ⑭ 社内資料：薬理試験の概要（考察及び結論）（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.6） | LEN-0027 |
| ⑮ 社内資料：薬理試験の概要（考察及び結論） | LEN-0729 |
| ⑯ 社内資料： <i>In vitro</i> 薬理試験（1）（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1） | LEN-0015 |
| ⑰ 社内資料： <i>In vivo</i> 薬理試験（1）（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2.2） | LEN-0016 |
| ⑱ Okamoto K. et al. : ACS Med. Chem. Lett. 6, 89 (2015) | LEN-0019 |
| ⑲ 社内資料： <i>In vitro</i> 薬理試験（2）（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1） | LEN-0169 |
| ⑳ 社内資料：Inhibitory Effects of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate on Tube Formation of HUVEC Induced by bFGF | LEN-0039 |
| ㉑ Tohyama O. et al. : J. Thyroid Res. Article ID 638747 (2014) | LEN-0022 |
| ㉒ Okamoto K. et al. : Cancer Lett. 340, 97 (2013) | LEN-0023 |
| ㉓ Yamamoto Y. et al. : Vasc. Cell Vol.6, No. 1, Article ID. 18 (2014) | LEN-0024 |
| ㉔ 社内資料： <i>In vivo</i> 薬理試験（2）（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2） | LEN-0170 |
| ㉕ Tahara M. et al. : Eur. J. Cancer 75, 212 (2017) | LEN-0108 |
| ㉖ 社内資料：(参考) バイオマーカー（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.6） | LEN-0179 |
| ㉗ 社内資料：効力を裏付ける試験（2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2） | LEN-0508 |
| ㉘ 社内資料： <i>In vivo</i> 薬理試験（3） | LEN-0721 |
| ㉙ 社内資料：固形がん患者を対象としたオープン用量漸増試験（国内試験）（2）（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.6） | LEN-0028 |
| ㉚ 社内資料：固形がん患者を対象としたオープン用量漸増試験（国内試験）（1）（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.5） | LEN-0029 |

XI. 文献

- ③① 社内資料：特定の固形がん患者を対象とした第 I b 相試験（国内試験） LEN-0730
- ③② 社内資料：母集団薬物動態解析（薬物動態）（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.5.1）
LEN-0007
- ③③ 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、
CTD2.7.2.2.2.3.1） LEN-0008
- ③④ 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、
CTD2.7.2.2.2.3.2） LEN-0009
- ③⑤ Shumaker R. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 52, 284 (2014) LEN-0002
- ③⑥ 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、
CTD2.7.2.2.2.3.3.1） LEN-0010
- ③⑦ 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、
CTD2.7.2.2.2.3.3.2） LEN-0011
- ③⑧ 社内資料：レンバチニブの母集団薬物動態解析の結果（2021 年 12 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.1.1）
LEN-0707
- ③⑨ 社内資料：組織分布試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.4.4.1） LEN-0030
- ④⑩ 社内資料：ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1）
LEN-0031
- ④⑪ 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、
CTD2.7.2.2.2.1.2.7.6.9） LEN-0004
- ④⑫ 社内資料：ラット及びサルに単回経口投与したときの放射能の排泄（2015 年 3 月 26 日承認、
CTD2.6.4.6.1） LEN-0032
- ④⑬ 社内資料：乳汁排泄試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.4.6.2） LEN-0033
- ④⑭ 社内資料：代謝（*in vitro* 及び *in vivo*）（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2.3）
LEN-0003
- ④⑮ 社内資料：トランスポーター（*in vitro*）（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.4.8.1）
LEN-0018
- ④⑯ 社内資料：安全性薬理試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.4） LEN-0040
- ④⑰ 社内資料：単回投与毒性試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.2） LEN-0034
- ④⑱ 社内資料：反復投与毒性試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.3） LEN-0035
- ④⑲ 社内資料：遺伝毒性試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.4） LEN-0037
- ④⑳ 社内資料：生殖発生毒性試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.6） LEN-0036
- ⑤① 社内資料：その他の毒性試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.8） LEN-0038

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

レンバチニブメシル酸塩製剤は、2022年2月現在、米国、欧州等で発売されている。

	米国	欧州	
販売名	LENVIMA [®]	LENVIMA 4 mg hard capsules LENVIMA 10 mg hard capsules	Kisplyx 4 mg hard capsules Kisplyx 10 mg hard capsules
会社名	Eisai Inc.	Eisai Inc.	Eisai Inc.
効能・効果	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>LENVIMA is a kinase inhibitor that is indicated:</p> <p><u>Differentiated Thyroid Cancer (DTC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> For the treatment of patients with locally recurrent or metastatic, progressive, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). <p><u>Renal Cell Carcinoma (RCC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> In combination with pembrolizumab, for the first line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). In combination with everolimus, for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) following one prior antiangiogenic therapy. <p><u>Hepatocellular Carcinoma (HCC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> For the first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). <p><u>Endometrial Carcinoma (EC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> In combination with pembrolizumab, for the treatment of patients with advanced endometrial carcinoma (EC) that is not microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) who have disease progression following prior systemic therapy in any setting and are not candidates for curative surgery or radiation. 	<p>Therapeutic indications</p> <p><u>Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC)</u></p> <p>LENVIMA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI).</p> <p><u>Hepatocellular Carcinoma (HCC)</u></p> <p>LENVIMA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) who have received no prior systemic therapy.</p> <p><u>Endometrial Carcinoma (EC)</u></p> <p>LENVIMA in combination with pembrolizumab is indicated for the treatment of adult patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma (EC) who have disease progression on or following prior treatment with a platinum-containing therapy in any setting and are not candidates for curative surgery or radiation.</p>	<p>Therapeutic indications</p> <p>Kisplyx is indicated for the treatment of adults with advanced renal cell carcinoma (RCC):</p> <ul style="list-style-type: none"> in combination with pembrolizumab, as first-line treatment. in combination with everolimus, following one prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy.

XII. 参考資料

	米国	欧州	
用法・用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>Single Agent Therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> · DTC: The recommended dosage is 24 mg orally once daily. · HCC: The recommended dosage is based on actual body weight: 12 mg orally once daily for patients greater than or equal to 60 kg or 8 mg orally once daily for patients less than 60 kg. <p>Combination Therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> · EC: The recommended dosage is 20 mg orally once daily in combination with pembrolizumab 200 mg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. · RCC: The recommended dosage is: <ul style="list-style-type: none"> ○ 20 mg orally once daily with pembrolizumab 200 mg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. ○ 18 mg orally once daily with everolimus 5 mg orally once daily. <p>Modify the recommended daily dose for certain patients with renal or hepatic impairment.</p>	<p>Posology</p> <p><u>Differentiated Thyroid Cancer (DTC)</u></p> <p>The recommended daily dose of lenvatinib is 24 mg (two 10 mg capsules and one 4 mg capsule) once daily. The daily dose is to be modified as needed according to the dose/toxicity management plan.</p> <p><u>Hepatocellular Carcinoma</u></p> <p>The recommended daily dose of lenvatinib is 8 mg (two 4 mg capsules) once daily for patients with a body weight of < 60 kg and 12 mg (three 4 mg capsules) once daily for patients with a body weight of ≥ 60 kg. Dose adjustments are based only on toxicities observed and not on body weight changes during treatment. The daily dose is to be modified, as needed, according to the dose/toxicity management plan.</p> <p><u>Endometrial Carcinoma (EC)</u></p> <p>The recommended dosage of LENVIMA is 20 mg orally once daily, in combination with pembrolizumab either 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks, administered as an intravenous infusion over 30 minutes, until unacceptable toxicity or disease progression.</p>	<p>Posology</p> <p><u>Kisplyx in combination with pembrolizumab as first-line treatment</u></p> <p>The recommended dose of lenvatinib is 20 mg (two 10-mg capsules) orally once daily in combination with pembrolizumab either 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks administered as an intravenous infusion over 30 minutes. The daily dose of lenvatinib is to be modified as needed according to the dose/toxicity management plan. Lenvatinib treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity. Pembrolizumab should be continued until disease progression, unacceptable toxicity or the maximum duration of therapy as specified for pembrolizumab.</p> <p><u>Kisplyx in combination with everolimus as second-line treatment</u></p> <p>The recommended daily dose of lenvatinib is 18 mg (one 10-mg capsule and two 4-mg capsules) orally once daily in combination with 5 mg of everolimus once daily. The daily dose of lenvatinib and, if necessary, everolimus is to be modified as needed according to the dose/toxicity management plan.</p>

(2022年2月現在)

XII. 参考資料

なお、国内の効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。

	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 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	ペムプロリズマブ（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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

出典	記載内容
米国の LENVIMA 添付文書 (2021年8月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on its mechanism of action and data from animal reproduction studies, LENVIMA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, oral administration of lenvatinib during organogenesis at doses below the recommended human dose resulted in embryotoxicity, fetotoxicity, and teratogenicity in rats and rabbits. There are no available human data informing the drug-associated risk. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> It is not known whether LENVIMA is present in human milk ; however, lenvatinib and its metabolites are excreted in rat milk at concentrations higher than those in maternal plasma. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women to discontinue breastfeeding during treatment with LENVIMA and for at least 1 week after the last dose.</p>
欧州の LENVIMA SmPC (2021年12月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential</u> Women of childbearing potential should avoid becoming pregnant and use highly effective contraception while on treatment with lenvatinib and for at least one month after finishing treatment. It is currently unknown whether lenvatinib may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, and therefore women using oral hormonal contraceptives should add a barrier method.</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no data on the use of lenvatinib in pregnant women. Lenvatinib was embryotoxic and teratogenic when administered to rats and rabbits. Lenvatinib should not be used during pregnancy unless clearly necessary and after a careful consideration of the needs of the mother and the risk to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is not known whether lenvatinib is excreted in human milk. Lenvatinib and its metabolites are excreted in rat milk. A risk to newborns or infants cannot be excluded and, therefore, lenvatinib is contraindicated during breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u> Effects in humans are unknown. However, testicular and ovarian toxicity has been observed in rats, dogs, and monkeys.</p>

XII. 参考資料

なお、本邦における添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

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。

(2) 小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国の LENVIMA 添付文書 (2021年8月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of LENVIMA in pediatric patients have not been established.
欧州の LENVIMA SmPC (2021年12月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> Lenvatinib should not be used in children younger than 2 years of age because of safety concerns identified in animal studies. The safety and efficacy of lenvatinib in children aged 2 to < 18 years have not yet been established. No data are available.

なお、本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

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]

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資料：適正使用ガイド

・患者向け資料：患者向医薬品ガイド

上記資料については、以下のURL（エーザイ医療従事者向けHP）で掲載していますので、ご参照ください。

<https://medical.eisai.jp/>

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10