

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-519576

(P2020-519576A)

(43) 公表日 令和2年7月2日 (2020. 7. 2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/47 (2006. 01)	A 6 1 K 31/47	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/16 (2006. 01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 98 頁)

(21) 出願番号	特願2019-559868 (P2019-559868)	(71) 出願人	506137147 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ ジメント株式会社 東京都文京区小石川四丁目6番10号
(86) (22) 出願日	平成30年5月15日 (2018. 5. 15)	(74) 代理人	100088155 弁理士 長谷川 芳樹
(85) 翻訳文提出日	令和1年12月27日 (2019. 12. 27)	(74) 代理人	100128381 弁理士 清水 義憲
(86) 国際出願番号	PCT/JP2018/018810	(74) 代理人	100126653 弁理士 木元 克輔
(87) 国際公開番号	W02018/212202	(72) 発明者	玉井 俊行 東京都文京区小石川四丁目6番10号 エ ーザイ株式会社内
(87) 国際公開日	平成30年11月22日 (2018. 11. 22)		
(31) 優先権主張番号	62/506, 900		
(32) 優先日	平成29年5月16日 (2017. 5. 16)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肝細胞癌の治療

(57) 【要約】

本開示は、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩による、肝細胞癌（例えば、切除不能なHCC）を治療する方法を提供する。本明細書に記載されている方法のいずれかによって、肝細胞癌（例えば、切除不能な肝細胞癌）を治療に使用するための、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の、本明細書に記載されている用法・用量も、本開示によって包含される。特に、有害事象（単数又は複数）の発生時に有用な投与量及び用量修正も開示されている。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、12 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、8 mg/日となる用法・用量で、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

【請求項 2】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラス B に分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg/日となる用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

10

【請求項 3】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、12 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、8 mg/日となる用量を含む第 1 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第 1 の用法・用量による治療の間に、第 1 のグレード 3 の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第 1 のグレード 3 の非血液毒性の発生後、第 1 のグレード 3 の非血液毒性が、グレード 0～1 又はベースラインまで解消するまで第 1 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、8 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、4 mg/日となる用量を含む第 2 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 2 の用法・用量による治療の間に、第 2 のグレード 3 の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、

20

(b) 第 2 のグレード 3 の非血液毒性の発生後、第 2 のグレード 3 の非血液毒性が、グレード 0～1 又はベースラインまで解消するまで第 2 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、4 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 3 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 3 の用法・用量による治療の間に、第 3 のグレード 3 の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

30

(c) 第 3 のグレード 3 の非血液毒性の発生後、第 3 のグレード 3 の非血液毒性が、グレード 0～1 又はベースラインまで解消するまで第 3 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 4 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

をさらに含む方法。

【請求項 4】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラス B に分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg/日の用量を含む第 1 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

40

前記ヒト対象が、第 1 の用法・用量による治療の間に、第 1 のグレード 3 の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第 1 のグレード 3 の非血液毒性の発生後、第 1 のグレード 3 の非血液毒性が、グレード 0～1 又はベースラインまで解消するまで第 1 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4 mg/日となる用量を含む第 2 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 2 の用法・用量による治療の間に、第 2 のグレード 3 の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、

50

(b) 第2のグレード3の非血液毒性の発生後、第2のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード3の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3のグレード3の非血液毒性の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップ

をさらに含む方法。

【請求項5】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後、第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

をさらに含む方法。

【請求項6】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬

10

20

30

40

50

学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップ
をさらに含む方法。

【請求項7】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくは、グレード3の非血液毒性又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップ
をさらに含む方法。

【請求項8】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラス B に分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg / 日の用量を含む第 1 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第 1 の用法・用量による治療の間に、第 1 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第 1 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生後、第 1 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常が、グレード 0 ～ 1 又はベースラインまで解消するまで第 1 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む第 2 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 2 の用法・用量による治療の間に、第 2 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、

(b) 第 2 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生後、第 2 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常が、グレード 0 ～ 1 又はベースラインまで解消するまで第 2 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 3 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 3 の用法・用量による治療の間に、第 3 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第 3 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生後に、第 3 の用法・用量の投与を止めるステップ

をさらに含む方法。

【請求項 9】

前記ヒト対象が、第 1、第 2、第 3 又は第 4 の用法・用量による治療の間に、生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常を除くグレード 4 の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常を除くグレード 4 の非血液毒性の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、請求項 2 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、12 mg / 日、又は (i i) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、8 mg / 日となる用量を含む第 1 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第 1 の用法・用量による治療の間に、第 1 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第 1 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第 1 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿が、グレード 0 ～ 2 又はベースラインまで解消するまで第 1 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、12 mg / 日、又は (i i) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、8 mg / 日となる用量を含む第 2 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 2 の用法・用量による治療の間に、第 2 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(b) 第 2 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第 2 のグレード 3 の血液毒

性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(c)第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第4の用法・用量による治療の間に、第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、及び

(d)第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第4の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第5の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

をさらに含む方法。

【請求項11】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ビュー分類下でチャイルド・ビュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈し、前記方法が、

(a)第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、8mg/日の用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(b)第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(c)第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第4の用法・用量による治療の間に、第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、及び

(d)第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後に、第4の用法・用量の投与を止めるステップ

をさらに含む方法。

【請求項12】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる

10

20

30

40

50

用量を含む第 1 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第 1 の用法・用量による治療の間に、第 1 のグレード 4 の血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第 1 のグレード 4 の血液毒性の発生後、第 1 のグレード 4 の血液毒性が、グレード 0～2 又はベースラインまで解消するまで第 1 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、8 mg/日、又は (ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、4 mg/日となる用量を含む第 2 の用法・用量でのレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 2 の用法・用量による治療の間に、第 2 のグレード 4 の血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 第 2 のグレード 4 の血液毒性の発生後、第 2 のグレード 4 の血液毒性が、グレード 0～2 又はベースラインまで解消するまで第 2 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、4 mg/日、又は (ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 3 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 3 の用法・用量による治療の間に、第 3 のグレード 4 の血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第 3 のグレード 4 の血液毒性の発生後、第 3 のグレード 4 の血液毒性が、グレード 0～2 又はベースラインまで解消するまで第 3 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 4 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

をさらに含む方法。

【請求項 13】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラス B に分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg/日の用量を含む第 1 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第 1 の用法・用量による治療の間に、第 1 のグレード 4 の血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第 1 のグレード 4 の血液毒性の発生後、第 1 のグレード 4 の血液毒性が、グレード 0～2 又はベースラインまで解消するまで第 1 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4 mg/日となる用量を含む第 2 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 2 の用法・用量による治療の間に、第 2 のグレード 4 の血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 第 2 のグレード 4 の血液毒性の発生後、第 2 のグレード 4 の血液毒性が、グレード 0～2 又はベースラインまで解消するまで第 2 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 3 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 3 の用法・用量による治療の間に、第 3 のグレード 4 の血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第 3 のグレード 4 の血液毒性の発生後に、第 3 の用法・用量の投与を止めるステップ

をさらに含む方法。

【請求項 14】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、12 mg/日、又は (ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、8 mg/日となる用量を含む第 1 の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

(II) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(c) 第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、

10

20

30

40

50

4 mg となる用量を含む第 4 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 4 の用法・用量による治療の間に、第 4 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、及び

(d) 第 4 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第 4 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿が、グレード 0～2 又はベースラインまで解消するまで第 4 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 5 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、又は

(III) 前記ヒト対象が、第 1 の用法・用量による治療の間に、第 1 のグレード 4 の血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第 1 のグレード 4 の血液毒性の発生後、第 1 のグレード 4 の血液毒性が、グレード 0～2 又はベースラインまで解消するまで第 1 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、8 mg/日、又は (ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、4 mg/日となる用量を含む第 2 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 2 の用法・用量による治療の間に、第 2 のグレード 4 の血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 第 2 のグレード 4 の血液毒性の発生後、第 2 のグレード 4 の血液毒性が、グレード 0～2 又はベースラインまで解消するまで第 2 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、4 mg/日、又は (ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 3 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 3 の用法・用量による治療の間に、第 3 のグレード 4 の血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第 3 のグレード 4 の血液毒性の発生後、第 3 のグレード 4 の血液毒性が、グレード 0～2 又はベースラインまで解消するまで第 3 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 4 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

をさらに含む方法。

【請求項 15】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラス B に分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg/日の用量を含む第 1 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I) 前記ヒト対象が、第 1 の用法・用量による治療の間に、第 1 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第 1 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生後、第 1 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常が、グレード 0～1 又はベースラインまで解消するまで第 1 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4 mg/日となる用量を含む第 2 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 2 の用法・用量による治療の間に、第 2 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、

(b) 第 2 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生後、第 2 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨

10

20

30

40

50

床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、

(c) 第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

(I I) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、8mg/日の用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(c) 第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第4の用法・用量による治療の間に、第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、及び

(d) 第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後に、第4の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、又は

(I I I) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード4の血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1のグレード4の血液毒性の発生後、第1のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード4の血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2のグレード4の血液毒性の発生後、第2のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード4の血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3のグレード4の血液毒性の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む方法。

【請求項16】

ヒト対象が、第1、第2、第3、第4又は第5の用法・用量による治療の間に、生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生を呈し、前

10

20

30

40

50

記方法が、生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、請求項10～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈し、前記方法が、

(a)臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(b)臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(c)臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第4の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、及び、

(d)臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第4の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第5の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

(II)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード4の血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a)第1のグレード4の血液毒性の発生後、第1のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対

象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード4の血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2のグレード4の血液毒性の発生後、第2のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード4の血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3のグレード4の血液毒性の発生後、第3のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

(III) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生後、第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び第1の用法・用量の中断を伴って又は伴わないで、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで、前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生後、第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び第1の用法・用量の中断を伴って又は伴わないで、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性がグレード0～1又はベースラインまで解消するまで、前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生後、第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び第1の用法・用量の中断を伴って又は伴わないで、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで、前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

(IV) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の非血液毒性の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の非血液毒性が、グレード

10

20

30

40

50

0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c)臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の非血液毒性の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、又は

(V)前記ヒト対象が、第1、第2、第3、第4又は第5の用法・用量による治療の間に、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生を呈しており、前記方法が、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、方法。

【請求項18】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈し、前記方法が、

(a)臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、8mg/日の用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(b)臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第3の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、

(c)臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第4の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する、ステップ、及び

(d)臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後に、第4の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

(II)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード4の血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a)第1のグレード4の血液毒性の発生後、第1のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及

10

20

30

40

50

び前記ヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード4の血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2のグレード4の血液毒性の発生後、第2のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量を含む第3の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード4の血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3のグレード4の血液毒性の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

10

(I I I) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生後、第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び第1の用法・用量の中断を伴って又は伴わないで、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで、前記ヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、

20

(b) 第2の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生後、第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び第1の用法・用量の中断を伴って又は伴わないで、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで、前記ヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量を含む第3の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生後、及び第1の用法・用量の中断を伴って又は伴わないで、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

30

(I V) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、

(a) 臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、

(b) 臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の非血液毒性の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第2のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量を含む第3の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の非血液毒性の発生を呈する、ステップ、及び

40

(c) 臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第3のグレード3の非血液毒性の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、又は

(V) 前記ヒト対象が、第1、第2、第3又は第4の用法・用量による治療の間に、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生を呈しており、前記方

50

法が、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、方法。

【請求項19】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈し、前記方法が、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、

(II)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード4の血液毒性の発生を呈し、前記方法が、第1のグレード4の血液毒性の発生後、第1のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

(III)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生後、第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び第1の用法・用量の中断を伴って又は伴わないで、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで、前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

(IV)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生を呈し、前記方法は、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、又は

(V)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、方法。

【請求項20】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈し、前記方法は、

臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、8 mg／日の用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

(I I) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード4の血液毒性の発生を呈し、前記方法が、第1のグレード4の血液毒性の発生後、第1のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4 mg／日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

(I I I) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生後、第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び第1の用法・用量の中断を伴って又は伴わないで、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで、前記ヒト対象に、4 mg／日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

(I V) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4 mg／日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、又は

(V) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生を呈し、前記方法が、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、方法。

【請求項21】

第1、第2及び第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の各々の医療的管理が、グレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発症時に、投与されている用法・用量の投与を止める前に開始される、請求項3～9及び14～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

第1、第2、第3及び第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の各々の医療的管理が、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発症時に、投与されている用法・用量の投与を止める前に開始される、請求項10、11及び14～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

第1、第2及び第3の持続性のある忍容性がないグレード4の血液毒性の各々の医療的管理が、グレード4の血液毒性の発症時に、投与されている用法・用量の投与を止める前に開始される、請求項12～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、第2及び／若しくは第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性、或いは生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常と同じである、請求項3～9及び14～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

第 1 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿が、第 2 及び／若しくは第 3 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿と同じである、請求項 10、11 及び 14～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

第 1 のグレード 4 の血液毒性が、第 2 及び／又は第 3 のグレード 4 の血液毒性と同じである、請求項 12～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

グレード 3 の非血液毒性が、グレード 3 の高血圧、グレード 3 の下痢、グレード 3 の関節痛、グレード 3 の筋肉痛、グレード 3 の食欲減退、グレード 3 の倦怠感、グレード 3 の体重減少、グレード 3 の発生障害、グレード 3 の吐き気、グレード 3 の腹痛、グレード 3 の Q T / Q T c 間隔延長、グレード 3 の甲状腺機能低下、グレード 3 の嘔吐、グレード 3 の便秘、グレード 3 の発疹及びグレード 3 の手掌足底発赤知覚不全症候群からなる群から選択される、請求項 3～9 及び 14～20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

グレード 2 又はグレード 3 の非血液毒性が、グレード 3 の高血圧、グレード 2 の高血圧、グレード 3 の下痢、グレード 2 の下痢、グレード 3 の食欲減退、グレード 2 の食欲減退、グレード 3 の関節痛、グレード 2 の関節痛、グレード 3 の筋肉痛、グレード 2 の筋肉痛、グレード 3 の倦怠感、グレード 2 の倦怠感、グレード 3 の体重減少、グレード 2 の体重減少、グレード 2 の脱毛、グレード 3 の発生障害、グレード 2 の発生障害、グレード 3 の吐き気、グレード 2 の吐き気、グレード 3 の腹痛、グレード 2 の腹痛、グレード 3 の Q T / Q T c 間隔延長、グレード 2 の Q T / Q T c 間隔延長、グレード 3 の甲状腺機能低下、グレード 2 の甲状腺機能低下、グレード 3 の嘔吐、グレード 2 の嘔吐、グレード 3 の便秘、グレード 2 の便秘、グレード 3 の発疹、グレード 2 の発疹、グレード 3 の手掌足底発赤知覚不全症候群及びグレード 2 の手掌足底発赤知覚不全症候群からなる群から選択される、請求項 5～9 及び 14～20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

グレード 4 の臨床検査値異常が、グレード 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、グレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、グレード 4 のアルカリホスファターゼ上昇、グレード 4 の低カリウム血症、グレード 4 の低ナトリウム血症、グレード 4 の低血糖、グレード 4 の血中ビリルビン上昇及びグレード 4 のガンマグルタミルトランスフェラーゼ上昇からなる群から選択される、請求項 7～9 及び 14～20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

グレード 3 の血液毒性又はタンパク尿が、グレード 3 のタンパク尿、グレード 3 の血小板減少（血小板減少症）、グレード 3 の貧血、白血球数のグレード 3 の減少、グレード 3 の好中球減少及びグレード 3 のリンパ球減少からなる群から選択される、請求項 10、11 及び 14～20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

グレード 4 の血液毒性が、グレード 4 の血小板減少（血小板減少症）、グレード 4 の貧血、白血球数のグレード 4 の減少、グレード 4 の好中球減少及びグレード 4 のリンパ球減少からなる群から選択される、請求項 12～20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、以下：

（i）ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は（i i）ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、（i）ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、12 mg / 日、又は（i i）ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、8 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード 3 の非血液毒性の発生を呈した、用法・用量、

(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の非血液毒性の発生を呈した、用法・用量、又は
前記ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、4mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の非血液毒性の発生を呈した、用法・用量
を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

10

【請求項33】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、以下：
4mg/日となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、8mg/日の用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の非血液毒性の発生を呈した、用法・用量、又は
1日おきに、4mgとなる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、4mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の非血液毒性の発生を呈した、用法・用量
を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

20

【請求項34】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、以下：

(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性の発生を呈した、用法・用量、

30

(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性の発生を呈した、用法・用量、又は

40

前記ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、4mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性の発生を呈した、用法・用量

50

を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

【請求項 35】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラス B に分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、以下：

4 mg / 日となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、8 mg / 日の用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性の発生を呈した、用法・用量、又は

1 日おきに、4 mg となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性の発生を呈した、用法・用量

を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

【請求項 36】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、以下：

(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は (ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、12 mg / 日、又は (ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、8 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、

前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈した、用法・用量、

(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、4 mg / 日、又は (ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は (ii) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈した、用法・用量、又は

前記ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈した、用法・用量

を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

【請求項 37】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラス B に分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、以下：

4 mg / 日となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、8 mg / 日の用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈した、用法・用量、又は

1日おきに、4mgとなる用量を含むレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、4mg／日となる用量を含む先行する用法・用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈した、用法・用量

を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

【請求項38】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、以下：

(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg／日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg／日となる用量を含むレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg／日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg／日となる用量を含む先行する用法・用量により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、用法・用量、

(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg／日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg／日となる用量を含むレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg／日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg／日となる用量を含む先行する用法・用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、用法・用量、

(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg／日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含むレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg／日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg／日となる用量を含む先行する用法・用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、用法・用量、又は

1日おきに、4mgとなる用量を含むレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象の体重が60kg以上であり、前記ヒト対象が、4mg／日となる用量を含む先行する用法・用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、用法・用量

を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

【請求項39】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、以下：

8mg／日の用量を含むレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、8mg／日の用量を含む先行する用法・用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、用法・用量、

4mg／日となる用量を含むレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、8mg／日の用量を含む先行する用法・用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、用法・用量、又は

1日おきに、4mgとなる用量を含むレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法

・用量であって、前記ヒト対象が、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、用法・用量

を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

【請求項40】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、以下：

(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、12 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、8 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード4の血液毒性の発生を呈した、用法・用量、

(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、4 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、1日おきに、4 mg となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、

1日おきに、4 mg となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象の体重が60 kg 以上であり、前記ヒト対象が、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、

グレード4の血液毒性の発生を呈した、用法・用量

を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

【請求項41】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、以下：

4 mg / 日となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、8 mg / 日の用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード4の血液毒性の発生を呈した、用法・用量、又は

1日おきに、4 mg となる用量を含むレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用法・用量であって、前記ヒト対象が、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、前記ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード4の血液毒性の発生を呈した、用法・用量

を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法。

【請求項42】

グレード3の非血液毒性が、グレード3の高血圧、グレード3の下痢、グレード3の関節痛、グレード3の筋肉痛、グレード3の食欲減退、グレード3の倦怠感、グレード3の体重減少、グレード3の発生障害、グレード3の吐き気、グレード3の腹痛、グレード3のQT / QTc 間隔延長、グレード3の甲状腺機能低下、グレード3の嘔吐、グレード3の便秘、グレード3の発疹及びグレード3の手掌足底発赤知覚不全症候群からなる群から選択される、請求項32又は33に記載の方法。

【請求項43】

グレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード3の高血圧、グレード2の高血圧、グレード3の下痢、グレード2の下痢、グレード3の食欲減退、グレード2の食欲減退

、グレード3の関節痛、グレード2の関節痛、グレード3の筋肉痛、グレード2の筋肉痛、グレード3の倦怠感、グレード2の倦怠感、グレード3の体重減少、グレード2の体重減少、グレード2の脱毛、グレード3の発生障害、グレード2の発生障害、グレード3の吐き気、グレード2の吐き気、グレード3の腹痛、グレード2の腹痛、グレード3のQT/QTc間隔延長、グレード2のQT/QTc間隔延長、グレード3の甲状腺機能低下、グレード2の甲状腺機能低下、グレード3の嘔吐、グレード2の嘔吐、グレード3の便秘、グレード2の便秘、グレード3の発疹、グレード2の発疹、グレード3の手掌足底発赤知覚不全症候群及びグレード2の手掌足底発赤知覚不全症候群からなる群から選択される、請求項34～37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

10

グレード4の臨床検査値異常が、グレード4のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、グレード4のアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、グレード4のアルカリホスファターゼ上昇、グレード4の低カリウム血症、グレード4の低ナトリウム血症、グレード4の低血糖、グレード4の血中ビリルビン上昇及びグレード4のガンマグルタミルトランスフェラーゼ上昇からなる群から選択される、請求項36又は37に記載の方法。

【請求項45】

グレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード3のタンパク尿、グレード3の血小板減少（血小板減少症）、グレード3の貧血、グレード4の白血球数減少、グレード3の好中球減少及びグレード3のリンパ球減少からなる群から選択される、請求項38又は39に記載の方法。

20

【請求項46】

グレード4の血液毒性が、グレード4の血小板減少（血小板減少症）、グレード4の貧血、グレード4の白血球数減少、グレード4の好中球減少及びグレード4のリンパ球減少からなる群から選択される、請求項40又は41に記載の方法。

【請求項47】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、（i）ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は（ii）ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

（I）前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、

30

（a）第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、

及び前記ヒト対象に、（i）ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は（ii）ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、

40

（b）第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、

及び前記ヒト対象に、（i）ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は（ii）ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がない

50

グレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、又は

(II) 前記ヒト対象が、第1、第2、第3又は第4の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈し、前記方法が、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

但し、グレード3の高血圧、グレード4の高血圧、グレード3の心機能不全、グレード4の心機能不全、任意のグレードの動脈血栓塞栓事象、グレード3の肝毒性、グレード4の肝毒性、24時間で2g以上のタンパク尿、グレード3の腎不全又は障害、グレード4の腎不全又は障害、任意のグレードの胃腸管の穿孔、グレード3の瘻孔、グレード4の瘻孔、500msより長いQT/QTc間隔延長、ベースラインから60ms超長いQT/QTc間隔延長、及び任意のグレードの可逆性後白質脳症症候群が、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される、方法。

【請求項48】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、又は

(II) 前記ヒト対象が、第1、第2、第3又は第4の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈し、前記方法が、グレ

10

20

30

40

50

ード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

但し、グレード3の高血圧、グレード4の高血圧、グレード3の心機能不全、グレード4の心機能不全、任意のグレードの動脈血栓塞栓事象、グレード3の肝毒性、グレード4の肝毒性、24時間で2g以上のタンパク尿、グレード3の腎不全又は障害、グレード4の腎不全又は障害、任意のグレードの胃腸管の穿孔、グレード3の瘻孔、グレード4の瘻孔、500msより長いQT/QTc間隔延長、ベースラインから60ms超長いQT/QTc間隔延長、及び任意のグレードの可逆性後白質脳症症候群が、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される、方法。

10

【請求項49】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、又は

20

(II)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈し、前記方法が、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

但し、グレード3の高血圧、グレード4の高血圧、グレード3の心機能不全、グレード4の心機能不全、任意のグレードの動脈血栓塞栓事象、グレード3の肝毒性、グレード4の肝毒性、24時間で2g以上のタンパク尿、グレード3の腎不全又は障害、グレード4の腎不全又は障害、任意のグレードの胃腸管の穿孔、グレード3の瘻孔、グレード4の瘻孔、500msより長いQT/QTc間隔延長、ベースラインから60ms超長いQT/QTc間隔延長、及び任意のグレードの可逆性後白質脳症症候群が、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される、方法。

30

【請求項50】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

40

(I)前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、又は

50

(I I) 前記ヒト対象が、第 1 の用法・用量による治療の間に、グレード 4 の臨床検査値異常を除くグレード 4 の有害反応の発生を呈し、前記方法が、グレード 4 の臨床検査値異常を除くグレード 4 の有害反応の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

但し、グレード 3 の高血圧、グレード 4 の高血圧、グレード 3 の心機能不全、グレード 4 の心機能不全、任意のグレードの動脈血栓塞栓事象、グレード 3 の肝毒性、グレード 4 の肝毒性、24 時間で 2 g 以上のタンパク尿、グレード 3 の腎不全又は障害、グレード 4 の腎不全又は障害、任意のグレードの胃腸管の穿孔、グレード 3 の瘻孔、グレード 4 の瘻孔、500 ms より長い QT / QT c 間隔延長、ベースラインから 60 ms 超長い QT / QT c 間隔延長、及び任意のグレードの可逆性後白質脳症症候群が、持続性のある忍容性がないグレード 2、グレード 3 若しくはグレード 4 の有害反応、又はグレード 4 の臨床検査値異常から除外される、方法。

【請求項 51】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、12 mg / 日、又は (i i) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、8 mg / 日となる用量を含む第 1 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I) 前記ヒト対象が、第 1 の用法・用量による治療の間に、第 1 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又はグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第 1 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又はグレード 4 の臨床検査値異常の発生後、第 1 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又はグレード 4 の臨床検査値異常が、グレード 0 ~ 1 又はベースラインまで解消するまで第 1 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は (i i) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む第 2 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 2 の用法・用量による治療の間に、第 2 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又はグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、

(b) 第 2 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又はグレード 4 の臨床検査値異常の発生後、第 2 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又はグレード 4 の臨床検査値異常が、グレード 0 ~ 1 又はベースラインまで解消するまで第 2 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、4 mg / 日、又は (i i) ヒト対象の体重が 60 kg 未満の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 3 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第 3 の用法・用量による治療の間に、第 3 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又はグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第 3 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又はグレード 4 の臨床検査値異常の発生後、第 3 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又はグレード 4 の臨床検査値異常が、グレード 0 ~ 1 又はベースラインまで解消するまで第 3 の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、ヒト対象の体重が 60 kg 以上の場合、1 日おきに、4 mg となる用量を含む第 4 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、又は

(I I) 前記ヒト対象が、第 1、第 2、第 3 又は第 4 の用法・用量による治療の間に、グレード 4 の臨床検査値異常を除くグレード 4 の有害反応の発生を呈し、前記方法が、グレード 4 の臨床検査値異常を除くグレード 4 の有害反応の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

10

20

30

40

50

但し、高血圧、心機能不全、動脈血栓塞栓事象、肝毒性、タンパク尿、腎不全又は障害、胃腸管の穿孔、瘻孔、QT/QTc間隔延長及び可逆性後白質脳症症候群が、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される、方法。

【請求項52】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、

(a) 第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、

(b) 第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであり、前記ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップ、及び

(c) 第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、又は

(II) 前記ヒト対象が、第1、第2、第3又は第4の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈し、前記方法が、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

但し、高血圧、心機能不全、動脈血栓塞栓事象、肝毒性、タンパク尿、腎不全又は障害、胃腸管の穿孔、瘻孔、QT/QTc間隔延長及び可逆性後白質脳症症候群が、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される、方法。

【請求項53】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

(I) 前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ

、及び前記ヒト対象に、（i）ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は（ii）ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、又は

（II）前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈し、前記方法が、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

但し、高血圧、心機能不全、動脈血栓塞栓事象、肝毒性、タンパク尿、腎不全又は障害、胃腸管の穿孔、瘻孔、QT/QTc間隔延長及び可逆性後白質脳症症候群が、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される、方法。

【請求項54】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

（I）前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈し、前記方法が、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、又は

（II）前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈し、前記方法が、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、

但し、高血圧、心機能不全、動脈血栓塞栓事象、肝毒性、タンパク尿、腎不全又は障害、胃腸管の穿孔、瘻孔、QT/QTc間隔延長及び可逆性後白質脳症症候群が、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される、方法。

【請求項55】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、（i）ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は（ii）ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード3の高血圧の発生を呈し、前記方法が、グレード3の高血圧の発生後、グレード3の高血圧が、グレード2以下に制御されるまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、（i）ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は（ii）ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、方法。

【請求項56】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード3の高血圧の発生を呈し

10

20

30

40

50

、前記方法が、グレード3の高血圧の発生後、グレード3の高血圧が、グレード2以下に制御されるまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg／日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、方法。

【請求項57】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg／日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg／日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、24時間で2g以上のタンパク尿の発生を呈し、前記方法が、24時間で2g以上のタンパク尿の発生後、タンパク尿が、24時間で2g以下のタンパク尿になるまで、前記用法・用量の投与を止めるステップ、及び

前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg／日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg／日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

但し、前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、ネフローゼ症候群の発生を呈し、前記方法が、ネフローゼ症候群の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、方法。

【請求項58】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ビュー分類下でチャイルド・ビュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg／日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、24時間で2g以上のタンパク尿の発生を呈しており、前記方法が、24時間で2g以上のタンパク尿の発生後、タンパク尿が、24時間で2g以下のタンパク尿になるまで、前記用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg／日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、

但し、前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、ネフローゼ症候群の発生を呈し、前記方法が、ネフローゼ症候群の発生後に、前記用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む、方法。

【請求項59】

切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg／日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg／日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、500ms超のQT／QTc間隔延長、又はベースラインから60ms超長いQT／QTc間隔延長の発生を呈しており、前記方法が、500ms超のQT／QTc間隔延長、又はベースラインから60ms超長いQT／QTc間隔延長の発生後、QT／QTc間隔延長が、480ms以下又はベースラインまで改善されるまで、前記用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg／日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg／日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、方法。

【請求項60】

切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ビュー分類下でチャイルド・ビュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg／日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法であって、

前記ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、500ms超のQT/QTc間隔延長、又はベースラインから60ms超長いQT/QTc間隔延長の発生を呈しており、前記方法が、500ms超のQT/QTc間隔延長、又はベースラインから60ms超長いQT/QTc間隔延長の発生後、QT/QTc間隔延長が、480ms以下又はベースラインまで改善されるまで、前記用法・用量の投与を止めるステップ、及び前記ヒト対象に、4mg/日の用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む、方法。

【請求項61】

メジアン全生存率が13.6か月である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項62】

95%信頼区間によるメジアン全生存率が、12.1～14.9か月の間である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項63】

1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した全生存率のハザード比が、0.92である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項64】

1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した全生存率の、95%信頼区間によるハザード比が、0.79～1.06の間である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項65】

全生存率が、12～15か月である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項66】

メジアン無増悪生存率が、7.3か月である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項67】

95%信頼区間によるメジアン無増悪生存率が、5.6～7.5か月の間である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項68】

1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した無増悪生存率のハザード比が、0.64である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項69】

1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した、95%信頼区間による無増悪生存率のハザード比が、0.55～0.75の間である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項70】

無増悪生存率が5～8か月である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

進行までのメジアン時間が、7.3か月である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項72】

95%信頼区間による進行までのメジアン時間が、5.6～7.5か月の間である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項73】

1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した、進行までの時間のハザード比が、0.65である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した、95%信頼区間による進行までの時間のハザード比が、0.56～0.77の間である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 75】

進行までの時間が、図 6 に示されている（進行までの時間の Kaplan-Meier プロット）、請求項 1～60 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 76】

客観的奏効率が 19% である、請求項 1～60 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 77】

1 日 2 回、400 mg の投与量のソラフェニブと比較した客観的奏効率のオッズ比が、3.13 である、請求項 1～60 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 78】

1 日 2 回、400 mg の投与量のソラフェニブと比較した、95% 信頼区間による客観的奏効率のオッズ比が、2.15～4.56 の間である、請求項 1～60 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 79】

表 10 に示されている結果（HCC における効力結果）を実現するステップを含む、請求項 1～60 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 80】

図 15 に示されている結果（クオリティオブライフ）を実現するステップを含む、請求項 1～60 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 81】

前記ヒト対象が、チャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラス A に分類される軽度の肝障害を有する対象から実質的になる、請求項 1～80 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 82】

前記ヒト対象が、バルセロナ臨床肝がん（BCLC）ステージシステムに基づきステージ B 又はステージ C に分類される、請求項 1～81 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 83】

レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩が、カプセル剤として製剤化されている、請求項 1～82 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 84】

レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩が、前記ヒト対象に経口投与される、請求項 1～83 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 85】

レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩が、レンバチニブメシル酸塩である、請求項 1～84 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001] 本出願は、全体として、肝細胞癌を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

40

[0002] 肝細胞癌（HCC）は、世界中で、2 番目の主要ながんの死因であり、毎年、ほぼ 745,000 人の死亡の原因である。肝細胞癌は、通常、慢性肝疾患の遠因、特に肝硬変で発生し、これにより、外科的手術の実行可能性を制限する。経口マルチキナーゼ阻害剤であるソラフェニブは、HCC に対する第 1 選択治療として使用される場合、全生存率が延び、2% という低い奏効率であるにも関わらず、プラセボと比べて、2.8 か月のメジアン改善を実証している（10.7 か月対 7.9 か月；ハザード比 [HR]：0.69； $P < 0.001$ ）（Llovet, N Engl. J Med., 359 巻：378～390 頁、2008 年）。

【0003】

[0003] 過去 10 年間ににおける HCC の薬物開発は、全生存率が、ソラフェニブに対して

50

、非劣性（Cheng, J. Clin. Oncol.、31巻：4067～4075頁、2013年；Johnson, J. Clin. Oncol.、31巻：36517～3524頁、2013年；Cainap, J. Clin. Oncol.、33巻：172～179頁、2015年）、又は優越性（Zhu, J. Clin. Oncol.、33巻（6号）：559～66頁、2015年）であることを実証しなかった、不成功に終わった4つの第3相試験（スニチニブ、ブリバニブ、リニファニブ、及びエルロチニブとソラフェニブ）により記録されている。したがって、切除不能なHCCは、非常に満たされていない医療的必要性がある。

【発明の概要】

【0004】

10

[0004]本開示は、HCC（例えば、進行性HCC、切除不能なHCC（uHCC）、又は進行性uHCC）を有する対象をレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により治療する方法に、一部、関する。一部の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩が、第1選択単剤として、切除不能なHCCを有する患者に投与される。一部の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の投与量は、治療された対象における、1つ又は複数の有害事象の発生時に修正される。

【0005】

[0005]第1の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、（i）ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は（ii）ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日の用法・用量で、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ある種の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、経口投与される。ある種の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、1日1回、投与される。ある種の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、1日1回、経口投与される。

20

【0006】

[0006]第2の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ある種の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、経口投与される。ある種の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、1日1回、投与される。ある種の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、1日1回、経口投与される。

30

【0007】

[0007]本開示の全体にわたって使用される場合、指定用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む用法・用量とは、当該用法・用量においてレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩がこの指定用量で存在することを意味する。そのような用法・用量は、追加の構成成分を含むことができるが、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、列挙されている指定用量でしか存在していない。レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩（例えば、12mg、8mg又は4mg）の用量は、全体を通じて、レンバチニブの遊離形態の用量を指す。

40

【0008】

[0008]第3の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、（i）ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は（ii）ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を提供する。この方法を実施する際に、ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード3の非血液毒性の発生を呈する。その結果、本方法は、第1のグレード3の非血液毒性の発生後、第1のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラ

50

インまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード3の非血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第2のグレード3の非血液毒性の発生後、第2のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、4 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、1日おきに、4 mg となる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード3の非血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第3のグレード3の非血液毒性の発生後、第3のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、1日おきに、4 mg となる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。

10

【0009】

[0009]第4の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg / 日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を提供する。この方法を実施する際に、ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード3の非血液毒性の発生を呈する。その結果、本方法は、第1のグレード3の非血液毒性の発生後、第1のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード3の非血液毒性の発生を呈する。このような実施形態で、本方法は、第2のグレード3の非血液毒性の発生後、第2のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード3の非血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第3のグレード3の非血液毒性の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。

20

30

【0010】

[0010]第5の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、12 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、8 mg / 日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を提供する。この方法を実施する際に、ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈する。その結果、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療の間に、第2

40

50

の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後、第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。

10

【0011】

[0011]第6の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を提供する。この方法を実施する際に、ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈する。その結果、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。

20

30

【0012】

[0012]第7の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を提供する。この方法を実施する際に、ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する。その結果、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止める

40

50

ステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、4 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、1日おきに、4 mg となる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、1日おきに、4 mg となる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。

【0013】

[0013]第8の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg / 日の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む第1の用法・用量を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を提供する。この方法を実施する際に、ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する。その結果、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む第3の用法・用量を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かすことがないグレード4の臨床検査値異常の発生後に、

第 3 の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。

【 0 0 1 4 】

[0014] 第 3 から第 8 の態様の一部の実施形態では、ヒト対象は、第 2 の用法・用量による治療後又は治療の間に、第 2 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈さない。このような実施形態では、本方法は、ヒト対象に第 2 の用法・用量の投与を継続するステップ（すなわち、第 2 の用法・用量時に投与される用量を低下させない）をさらに含む。

【 0 0 1 5 】

[0015] 第 3 から第 8 の態様の一部の実施形態では、ヒト対象は、第 3 の用法・用量による治療後又は治療の間に、第 3 の持続性のある忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常の発生を呈さない。このような実施形態では、本方法は、ヒト対象に第 3 の用法・用量の投与を継続するステップ（すなわち、第 3 の用法・用量時に投与される用量を低下させない）をさらに含む。

【 0 0 1 6 】

[0016] ある種の実施形態では、ヒト対象は、上記の用法・用量による治療の間、生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常を除く、グレード 4 の非血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常を除く、グレード 4 の非血液毒性の発生後に、用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。

【 0 0 1 7 】

[0017] 第 9 の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、（ i ）ヒト対象の体重が 6 0 k g 以上の場合、1 2 m g / 日、又は（ i i ）ヒト対象の体重が 6 0 k g 未満の場合、8 m g / 日となる用量を含む第 1 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を提供する。この方法を実施する際に、ヒト対象は、第 1 の用法・用量による治療の間に、第 1 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する。その結果、本方法は、第 1 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第 1 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿が、グレード 0 ～ 2 又はベースラインまで解消するまで第 1 の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、（ i ）ヒト対象の体重が 6 0 k g 以上の場合、1 2 m g / 日、又は（ i i ）ヒト対象の体重が 6 0 k g 未満の場合、8 m g / 日となる用量を含む第 2 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第 2 の用法・用量による治療の間に、第 2 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第 2 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第 2 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿が、グレード 0 ～ 2 又はベースラインまで解消するまで第 2 の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、（ i ）ヒト対象の体重が 6 0 k g 以上の場合、8 m g / 日、又は（ i i ）ヒト対象の体重が 6 0 k g 未満の場合、4 m g / 日となる用量を含む第 3 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第 3 の用法・用量による治療の間に、第 3 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第 3 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第 3 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿が、グレード 0 ～ 2 又はベースラインまで解消するまで第 3 の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、（ i ）ヒト対象の体重が 6 0 k g 以上の場合、4 m g / 日、又は（ i i ）ヒト対象の体重が 6 0 k g 未満の場合、1 日おきに、4 m g となる用量を含む第 4 の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第 4 の用法・用量による治療の間に、第 4 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第 4 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第 4 のグレード 3 の血液毒性又はタンパク尿が、グレード 0 ～ 2 又はベースラインまで解消するまで第 4 の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、ヒ

10

20

30

40

50

ト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第5の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。

【0018】

[0018]第10の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を提供する。この方法を実施する際に、ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する。その結果、本方法は、第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、8mg/日の用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第4の用法・用量による治療の間に、第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後に、第4の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。

【0019】

[0019]第9又は第10の態様の一部の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療後又は治療の間に、第2のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈さない。このような実施形態では、本方法は、ヒト対象に第2の用法・用量の投与を継続するステップ（すなわち、第2の用法・用量時に投与される用量を低下させない）をさらに含む。

【0020】

[0020]第9又は第10の態様の一部の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療後又は治療の間に、第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈さない。このような実施形態では、本方法は、ヒト対象に第3の用法・用量の投与を継続するステップ（すなわち、第3の用法・用量時に投与される用量を低下させない）をさらに含む。

【0021】

[0021]第9又は第10の態様の一部の実施形態では、ヒト対象は、第4の用法・用量による治療後又は治療の間に、第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈さない。このような実施形態では、本方法は、ヒト対象に第4の用法・用量の投与を継続するステップ（すなわち、第4の用法・用量時に投与される用量を低下させない）をさらに含む。

【0022】

[0022]第11の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、（i）ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は（ii）ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬

学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を提供する。この方法を実施する際に、ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード4の血液毒性の発生を呈する。その結果、本方法は、第1のグレード4の血液毒性の発生後、第1のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード4の血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第2のグレード4の血液毒性の発生後、第2のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード4の血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第3のグレード4の血液毒性の発生後、第3のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。

【0023】

[0023]第12の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を提供する。この方法を実施する際に、ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード4の血液毒性の発生を呈する。その結果、本方法は、第1のグレード4の血液毒性の発生後、第1のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療の間に、第2のグレード4の血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第2のグレード4の血液毒性の発生後、第2のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ある種の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療の間に、第3のグレード4の血液毒性の発生を呈する。このような実施形態では、本方法は、第3のグレード4の血液毒性の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。

【0024】

[0024]第13の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する場合、本方法は、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の

用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、12 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、8 mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード4の血液毒性の発生を呈する場合、本方法は、第1のグレード4の血液毒性の発生後、第1のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生を呈する場合、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生後、第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び第1(f i r s t)の用法・用量の中断を伴って又は伴わないで、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで、ヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生を呈する場合、本方法は、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生を呈する場合、本方法は、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。

10

20

【0025】

30

[0025]第14の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg/日の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む第1の用法・用量を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈する場合、本方法は、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、8 mg/日の用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1のグレード4の血液毒性の発生を呈する場合、本方法は、第1のグレード4の血液毒性の発生後、第1のグレード4の血液毒性が、グレード0～2又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4 mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生を呈する場合、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性の発生後、第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及び第1の用法・用量の中断を伴って又は伴わないで、第1の持続性のある忍容性がないグレード2の非血液毒性が、グレード0～1又はベー

40

50

スラインまで解消するまで、ヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生を呈する場合、本方法は、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性の発生後、臨床的に関連しない臨床検査値異常を除く第1のグレード3の非血液毒性が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生を呈する場合、本方法は、生命を脅かさない臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。

10

【0026】

[0026]第11から第14の態様の一部の実施形態では、ヒト対象は、第2の用法・用量による治療後又は治療の間に、第2のグレード4の血液毒性の発生を呈さない。このような実施形態では、本方法は、ヒト対象に第2の用法・用量の投与を継続する（すなわち、第2の用法・用量時に投与される用量を低下させない）ステップをさらに含む。

【0027】

[0027]第11から第14の態様の一部の実施形態では、ヒト対象は、第3の用法・用量による治療後又は治療の間に、第3のグレード4の血液毒性の発生を呈さない。このような実施形態では、本方法は、ヒト対象に第3の用法・用量の投与を継続する（すなわち、第3の用法・用量時に投与される用量を低下させない）ステップをさらに含む。

20

【0028】

[0028]第15の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、12 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、8 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の非血液毒性の発生を呈する、ステップを含む。他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、4 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、1日おきに、4 mg となる用量を含む用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の非血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。さらに他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む用法・用量を投与するステップであって、ヒト対象の体重が60 kg 以上であり、ヒト対象が、4 mg / 日となる用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む先行する用法・用量により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の非血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。

30

40

【0029】

[0029]第16の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステッ

50

プであって、ヒト対象が、8 mg / 日の用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間にグレード3の非血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の非血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。

【0030】

[0030]第17の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、12 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、8 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、4 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、1日おきに、4 mg となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。さらに他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象の体重が60 kg 以上であり、ヒト対象が、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。

【0031】

[0031]第18の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、8 mg / 日の用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。

【0032】

[0032]第19の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈した、ステップを含む。他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈した、ステップを含む。

10

20

【0033】

[0033]第20の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、4mg/日となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、8mg/日の用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈した、ステップを含む。他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、4mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発生を呈した、ステップを含む。

30

40

【0034】

[0034]第21の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩によ

50

り既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、ステップを含む。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、12 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、8 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、ステップを含む。ある種の場合、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、4 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、1日おきに、4 mg となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、ステップを含む。他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象の体重が60 kg 以上であり、ヒト対象が、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、ステップを含む。

10

20

【0035】

[0035]第22の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg / 日の用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、8 mg / 日の用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、ステップを含む。他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、4 mg / 日となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、8 mg / 日の用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、ステップを含む。さらに他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、4 mg / 日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発生を呈した、ステップを含む。

30

40

【0036】

[0036]第23の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg / 日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg / 日となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の

50

場合、12 mg/日、又は (i i) ヒト対象の体重が60 kg未満の場合、8 mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード4の血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg以上の場合、4 mg/日、又は (i i) ヒト対象の体重が60 kg未満の場合、1日おきに、4 mgとなる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、(i) ヒト対象の体重が60 kg以上の場合、8 mg/日、又は (i i) ヒト対象の体重が60 kg未満の場合、4 mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード4の血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。さらに他の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、1日おきに、4 mgとなる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象の体重が60 kg以上であり、ヒト対象が、4 mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード4の血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。

【0037】

[0037]第24の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、4 mg/日となる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、8 mg/日の用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード4の血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。一部の例では、本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、1日おきに、4 mgとなる用量を含む用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、4 mg/日となる用量を含む先行する用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩により既に治療されており、ヒト対象が、先行する用法・用量による治療の間に、グレード4の血液毒性の発生を呈した、ステップを含む。

【0038】

[0038]第25の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg以上の場合、12 mg/日、又は (i i) ヒト対象の体重が60 kg未満の場合、8 mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する。一部の例では、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg以上の場合、8 mg/日、又は (i i) ヒト対象の体重が60 kg未満の場合、4 mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップをさらに含む。本方法は、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレー

ド4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップをさらに含む。本方法は、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む第4の用法・用量を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1、第2、第3又は第4の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈する例では、本方法は、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。上記の態様では、グレード3の高血圧、グレード4の高血圧、グレード3の心機能不全、グレード4の心機能不全、任意のグレードの動脈血栓塞栓事象、グレード3の肝毒性、グレード4の肝毒性、24時間で2g以上のタンパク尿、グレード3の腎不全又は障害、グレード4の腎不全又は障害、任意のグレードの胃腸管の穿孔、グレード3の瘻孔、グレード4の瘻孔、500msより長いQT/QTc間隔延長、ベースラインから60ms超長いQT/QTc間隔延長、及び任意のグレードの可逆性後白質脳症症候群は、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される。

10

20

【0039】

[0039]第26の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する。一部の例では、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップをさらに含む。本方法は、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップをさらに含む。本方法は、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。ヒト対象が、第1、第2、第3又は第4の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨

30

40

50

床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈する例では、本方法は、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。上記の態様では、グレード3の高血圧、グレード4の高血圧、グレード3の心機能不全、グレード4の心機能不全、任意のグレードの動脈血栓塞栓事象、グレード3の肝毒性、グレード4の肝毒性、24時間で2g以上のタンパク尿、グレード3の腎不全又は障害、グレード4の腎不全又は障害、任意のグレードの胃腸管の穿孔、グレード3の瘻孔、グレード4の瘻孔、500msより長いQT/QTc間隔延長、ベースラインから60ms超長いQT/QTc間隔延長、及び任意のグレードの可逆性後白質脳症症候群は、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される。

10

【0040】

[0040]第27の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する例では、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈する例では、本方法は、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。上記の態様では、グレード3の高血圧、グレード4の高血圧、グレード3の心機能不全、グレード4の心機能不全、任意のグレードの動脈血栓塞栓事象、グレード3の肝毒性、グレード4の肝毒性、24時間で2g以上のタンパク尿、グレード3の腎不全又は障害、グレード4の腎不全又は障害、任意のグレードの胃腸管の穿孔、グレード3の瘻孔、グレード4の瘻孔、500msより長いQT/QTc間隔延長、ベースラインから60ms超長いQT/QTc間隔延長、及び任意のグレードの可逆性後白質脳症症候群は、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される。

20

30

【0041】

[0041]第28の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する例では、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈する例では、本方法は、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に

40

50

、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。上記の態様では、グレード3の高血圧、グレード4の高血圧、グレード3の心機能不全、グレード4の心機能不全、任意のグレードの動脈血栓塞栓事象、グレード3の肝毒性、グレード4の肝毒性、24時間で2g以上のタンパク尿、グレード3の腎不全又は障害、グレード4の腎不全又は障害、任意のグレードの胃腸管の穿孔、グレード3の瘻孔、グレード4の瘻孔、500msより長いQT/QTc間隔延長、ベースラインから60ms超長いQT/QTc間隔延長、及び任意のグレードの可逆性後白質脳症症候群は、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される。

【0042】

[0042]第29の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する。一部の例では、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップをさらに含む。本方法は、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、4mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップをさらに含む。本方法は、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第3の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、ヒト対象の体重が60kg以上の場合、1日おきに、4mgとなる用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1、第2、第3又は第4の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈する例では、本方法は、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。上記の態様では、高血圧、心機能不全、動脈血栓塞栓事象、肝毒性、タンパク尿、腎不全又は障害、胃腸管の穿孔、瘻孔、QT/QTc間隔延長及び可逆性後白質脳症症候群は、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される。

【0043】

[0043]第30の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする

。本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg /日の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む第1の用法・用量を投与するステップを含む。ヒト対象は、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する。一部の例では、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4 mg /日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、第2の用法・用量による治療の間に、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップをさらに含む。本方法は、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第2の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第2の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、1日おきに、4 mg となる用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップであって、ヒト対象が、第3の用法・用量による治療の間に、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する、ステップをさらに含む。本方法は、第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後に、第3の用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。ヒト対象が、第1、第2、第3又は第4の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈する例では、本方法は、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。上記の態様では、高血圧、心機能不全、動脈血栓塞栓事象、肝毒性、タンパク尿、腎不全又は障害、胃腸管の穿孔、瘻孔、QT / QT c 間隔延長及び可逆性後白質脳症症候群は、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される。

【0044】

[0044]第31の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、12 mg /日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、8 mg /日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する例では、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg /日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg /日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈する例では、本方法は、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。上記の態様では、高血圧、心機能不全、動脈血栓塞栓事象、肝毒性、タンパク尿、腎不全又は障害、胃腸管の穿孔、瘻孔、QT / QT c 間隔延長及び可逆性後白質脳症症候群は、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレー

ド4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される。

【0045】

[0045]第32の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生を呈する例では、本方法は、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常の発生後、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常が、グレード0～1又はベースラインまで解消するまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生を呈する例では、本方法は、グレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の有害反応の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。上記の態様では、高血圧、心機能不全、動脈血栓塞栓事象、肝毒性、タンパク尿、腎不全又は障害、胃腸管の穿孔、瘻孔、QT/QTc間隔延長及び可逆性後白質脳症症候群は、持続性のある忍容性がないグレード2、グレード3若しくはグレード4の有害反応、又はグレード4の臨床検査値異常から除外される。

10

20

【0046】

[0046]第33の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード3の高血圧の発生を呈する場合、本方法は、グレード3の高血圧の発生後、グレード3の高血圧が、グレード2以下に制御されるまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、8mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。

30

【0047】

[0047]第34の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8mg/日の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む第1の用法・用量を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、グレード3の高血圧の発生を呈する場合、本方法は、グレード3の高血圧の発生後、グレード3の高血圧が、グレード2以下に制御されるまで第1の用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。

40

【0048】

[0048]第35の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i)ヒト対象の体重が60kg以上の場合、12mg/日、又は(ii)ヒト対象の体重が60kg未満の場合、8mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、24時間で2g以上のタンパク尿の発生を呈する場合、本方法は、24時間で2g以上のタンパク尿の発生後、タンパク尿が、24時間で2g以下のタンパク尿になるまで、この用法・用量

50

の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。上記の態様の場合、ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、ネフローゼ症候群の発生を呈し、本方法は、ネフローゼ症候群の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。

【0049】

[0049]第36の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、24時間で2 g以上のタンパク尿の発生を呈する場合、本方法は、24時間で2 g以上のタンパク尿の発生後、タンパク尿が、24時間で2 g以下のタンパク尿になるまで、この用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、4 mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。上記の態様の場合、ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、ネフローゼ症候群の発生を呈し、本方法は、ネフローゼ症候群の発生後に、この用法・用量の投与を止めるステップをさらに含む。

10

【0050】

[0050]第37の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌を有するヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、12 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、8 mg/日となる用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、500 ms超のQT/QTc間隔延長、又はベースラインから60 ms超長いQT/QTc間隔延長の発生を呈する場合、本方法は、500 ms超のQT/QTc間隔延長、又はベースラインから60 ms超長いQT/QTc間隔延長の発生後、QT/QTc間隔延長が、480 ms以下又はベースラインまで改善されるまで、この用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、(i) ヒト対象の体重が60 kg 以上の場合、8 mg/日、又は(ii) ヒト対象の体重が60 kg 未満の場合、4 mg/日となる用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。

20

30

【0051】

[0051]第38の態様では、本開示は、切除不能な肝細胞癌を治療する方法を特徴とする。本方法は、切除不能な肝細胞癌、及びチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有するヒト対象に、8 mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。ヒト対象が、第1の用法・用量による治療の間に、500 ms超のQT/QTc間隔延長、又はベースラインから60 ms超長いQT/QTc間隔延長の発生を呈する場合、本方法は、500 ms超のQT/QTc間隔延長、又はベースラインから60 ms超長いQT/QTc間隔延長の発生後、QT/QTc間隔延長が、480 ms以下又はベースラインまで改善されるまで、この用法・用量の投与を止めるステップ、及びヒト対象に、ヒト対象の体重が60 kg 未満である場合、4 mg/日の用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップをさらに含む。

40

【0052】

[0052]上記の態様の一部の実施形態では、メジアン全生存率は、13.6か月である。

【0053】

[0053]上記の態様の一部の実施形態では、95%信頼区間を有するメジアン全生存率は、12.1～14.9か月の間である。

【0054】

[0054]上記の態様の一部の実施形態では、1日2回、400 mgの投与量のソラフェニ

50

ブと比較した全生存率のハザード比は、0.92である。

【0055】

[0055]上記の態様の一部の実施形態では、1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した全生存率の、95%信頼区間でのハザード比は、0.79～1.06の間である。

【0056】

[0056]上記の態様の一部の実施形態では、全生存率は、図1に示されている（全生存率のカプラン-マイヤープロット）。

【0057】

[0057]上記の態様の一部の実施形態では、メジアン無増悪生存率は、7.4か月である。 10

【0058】

[0058]上記の態様の一部の実施形態では、95%信頼区間でのメジアン無増悪生存率は、6.9～8.8か月の間である。

【0059】

[0059]上記の態様の一部の実施形態では、1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した無増悪生存率のハザード比は、0.66である。

【0060】

[0060]上記の態様の一部の実施形態では、1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した無増悪生存率の、95%信頼区間でのハザード比は、0.57～0.77の間である。 20

【0061】

[0061]上記の態様の一部の実施形態では、無増悪生存率は、図2に示されている（無増悪生存率のカプラン-マイヤープロット）。

【0062】

[0062]上記の態様の一部の実施形態では、進行までのメジアン時間は、8.9か月である。

【0063】

[0063]上記の態様の一部の実施形態では、95%信頼区間での、進行までのメジアン時間は、7.4～9.2か月の間である。 30

【0064】

[0064]上記の態様の一部の実施形態では、1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した進行までの時間のハザード比は、0.63である。

【0065】

[0065]上記の態様の一部の実施形態では1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した進行までの時間の、95%信頼区間でのハザード比は、0.53～0.73の間である。

【0066】

[0066]上記の態様の一部の実施形態では、進行までの時間は、図6に示されている（進行までの時間の Kaplan-Meierプロット）。 40

【0067】

[0067]上記の態様の一部の実施形態では、客観的奏効率は24.1%である。

【0068】

[0068]上記の態様の一部の実施形態では、1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した客観的奏効率のオッズ比は、3.13である。

【0069】

[0069]上記の態様の一部の実施形態では、1日2回、400mgの投与量のソラフェニブと比較した、95%信頼区間での客観的奏効率のオッズ比は、2.15～4.56の間である。

【0070】

[0070]上記の態様の一部の実施形態では、本方法は、表2又は表10に示されている結果（HCCにおける効力結果）を実現するステップを含む。

【0071】

[0071]上記の態様の一部の実施形態では、本方法は、図15に示されている結果（クリティオブライフ）を実現するステップを含む。

【0072】

[0072]上記の態様の一部の実施形態では、ヒト対象は、チャイルド・ビュー分類下でチャイルド・ビュークラスAに分類される軽度の肝障害を有する対象から実質的になる。

【0073】

[0073]上記の態様の一部の実施形態では、ヒト対象は、バルセロナ臨床肝がん（BCLC）ステージシステムに基づきステージB又はステージCに分類される。

10

【0074】

[0074]上記の態様の一部の実施形態では、第1、第2及び第3の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の各々の医療的管理は、グレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の発症時に、投与されている用法・用量の投与を止める前に開始される。

【0075】

[0075]上記の態様の一部の実施形態では、第1、第2、第3及び第4のグレード3の血液毒性又はタンパク尿の各々の医療的管理は、グレード3の血液毒性又はタンパク尿の発症時に、投与されている用法・用量の投与を止める前に開始される。

20

【0076】

[0076]上記の態様の一部の実施形態では、第1、第2及び第3のグレード4の血液毒性の各々の医療的管理は、グレード4の血液毒性の発症時に、投与されている用法・用量の投与を止める前に開始される。

【0077】

[0077]上記の態様の一部の実施形態では、第1の持続性のある忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常は、第2及び／若しくは第3の持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性、或いは生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常と同じである。

30

【0078】

[0078]上記の態様の一部の実施形態では、第1のグレード3の血液毒性又はタンパク尿は、第2及び／若しくは第3のグレード3の血液毒性又はタンパク尿と同じである。

【0079】

[0079]上記の態様の一部の実施形態では、第1のグレード4の血液毒性は、第2及び／又は第3のグレード4の血液毒性と同じである。

【0080】

[0080]上記の態様のいずれかの一部の実施形態では、グレード3の非血液毒性は、グレード3の高血圧、グレード3の下痢、グレード3の食欲減退、グレード3の倦怠感、グレード3の関節痛、グレード3の筋肉痛、グレード3の体重減少、グレード3の発生障害、グレード3の吐き気、グレード3の腹痛、グレード3のQT/QTc間隔延長、グレード3の甲状腺機能低下、グレード3の嘔吐、グレード3の便秘、グレード3の発疹及びグレード3の手掌足底発赤知覚不全症候群からなる群から選択される。

40

【0081】

[0081]上記の態様のいずれかの一部の実施形態では、グレード2又はグレード3の非血液毒性は、グレード3の高血圧、グレード2の高血圧、グレード3の下痢、グレード2の下痢、グレード3の食欲減退、グレード2の食欲減退、グレード3の倦怠感、グレード2の倦怠感、グレード3の関節痛、グレード2の関節痛、グレード3の筋肉痛、グレード2の筋肉痛、グレード3の体重減少、グレード2の体重減少、グレード2の脱毛、グレード3の発生障害、グレード2の発生障害、グレード3の吐き気、グレード2の吐き気、グレ

50

ード3の腹痛、グレード2の腹痛、グレード3のQT/QTc間隔延長、グレード2のQT/QTc間隔延長、グレード3の甲状腺機能低下、グレード2の甲状腺機能低下、グレード3の嘔吐、グレード2の嘔吐、グレード3の便秘、グレード2の便秘、グレード3の発疹、グレード2の発疹、グレード3の手掌足底発赤知覚不全症候群及びグレード2の手掌足底発赤知覚不全症候群からなる群から選択される。

【0082】

[0082]上記の態様のいずれかの一部の実施形態では、グレード4の臨床検査値異常は、グレード4のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、グレード4のアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、グレード4のアルカリホスファターゼ上昇、グレード4の低カリウム血症、グレード4の低ナトリウム血症、グレード4の低血糖、グレード4の血中ビリルビン上昇及びグレード4のガンマグルタミルトランスフェラーゼ上昇からなる群から選択される。

10

【0083】

[0083]上記の態様のいずれかの一部の実施形態では、グレード3の血液毒性又はタンパク尿は、グレード3のタンパク尿、グレード3の血小板減少（血小板減少症）、グレード3の貧血、グレード3の白血球数減少、グレード3の好中球減少及びグレード3のリンパ球減少からなる群から選択される。

【0084】

[0084]上記の態様のいずれかの一部の実施形態では、グレード4の血液毒性は、グレード4の血小板減少（血小板減少症）、グレード4の貧血、グレード4の白血球数減少、グレード4の好中球減少及びグレード4のリンパ球減少からなる群から選択される。

20

【0085】

[0085]上記の態様の一部の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、カプセル剤として製剤化される。

【0086】

[0086]上記の態様の一部の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、ヒト対象に経口投与される。

【0087】

[0087]上記の態様の一部の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、レンバチニブメシル酸塩である。

30

【0088】

[0088]同様に、本明細書に記載されている方法のいずれかによって、肝細胞癌（例えば、切除不能な肝細胞癌）を治療するために使用するための、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の、本明細書に記載されている用法・用量が、本開示によって包含される。

【0089】

[0089]特に定義されない限り、本明細書において使用される技術的及び科学的用語はすべて、本発明が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似又は等価な方法及び物質を、本発明の実施又は試験に使用することができるが、例示的な方法及び物質が、以下に記載されている。本明細書において言及されているすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合、定義を含めた本出願が優先する。物質、方法及び例は、単なる例示であり、限定を意図するものではない。

40

【0090】

[0090]本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細説明及び特許請求の範囲から明白になる。

【図面の簡単な説明】

【0091】

【図1】治療群による全生存率のカプラン-マイヤー推定値のグラフである。CIは、信頼区間を意味し、HRは、ハザード比を意味する。

【図2】固形腫瘍の治療効果判定のための新ガイドライン(modified Resp

50

onse Evaluation Criteria in Solid Tumors : mRECIST) による、無増悪生存率を示すグラフである。CI は、信頼区間を意味し、HR は、ハザード比を意味する。

【図 3】関連するハザード比及び 95% 信頼区間を示す、全生存率の部分群解析を示すグラフである。AFP は、アルファフェトプロテインを意味し、BCLC は、バルセロナ臨床肝がんを意味し、CI は、信頼区間を意味し、HR は、ハザード比を意味する。

【図 4】関連するハザード比及び 95% 信頼区間を示す、無増悪生存率の部分群解析を示すグラフである。AFP は、アルファフェトプロテインを意味し、BCLC は、バルセロナ臨床肝がんを意味し、CI は、信頼区間を意味し、HR は、ハザード比を意味する。

【図 5】第 3 相試験における、954 名の患者の、登録、無作為化及び治療の概略を示す図である。

【図 6】進行までの時間の Kaplan-Meier 推定値を示すグラフである。CI は、信頼区間を意味し、HR は、ハザード比を意味する。

【図 7】部分群解析における、進行までの時間に関するハザード比を示すフォレストプロットである。AFP、アルファフェトプロテイン；BCLC、バルセロナ臨床肝がん；CI、信頼区間；HR、ハザード比。

【図 8】部分群解析における、進行までの時間に関するハザード比を示すフォレストプロットである。AFP、アルファフェトプロテイン；BCLC、バルセロナ臨床肝がん；CI、信頼区間；HR、ハザード比。

【図 9】部分群解析における、進行までの時間に関するハザード比を示すフォレストプロットである。AFP、アルファフェトプロテイン；BCLC、バルセロナ臨床肝がん；CI、信頼区間；HR、ハザード比。

【図 10】部分群解析における、進行までの時間に関するハザード比を示すフォレストプロットである。AFP、アルファフェトプロテイン；BCLC、バルセロナ臨床肝がん；CI、信頼区間；HR、ハザード比。

【図 11】標的病変の合計した直径における百分率変化の滝グラフである。病変サイズの百分率変化は、ベースラインから一番下まで示されている。

【図 12】部分群解析における、進行までの時間に関するハザード比を示すフォレストプロットである。AFP、アルファフェトプロテイン；BCLC、バルセロナ臨床肝がん；CI、信頼区間；HR、ハザード比。

【図 13】部分群解析における、進行までの時間に関するハザード比を示すフォレストプロットである。AFP、アルファフェトプロテイン；BCLC、バルセロナ臨床肝がん；CI、信頼区間；HR、ハザード比。

【図 14】部分群解析における、進行までの時間に関するハザード比を示すフォレストプロットである。AFP、アルファフェトプロテイン；BCLC、バルセロナ臨床肝がん；CI、信頼区間；HR、ハザード比。

【図 15】レンバチニブとソラフェニブとを比較した、QLQC30 質問票スコア（上部）及び HCC18 質問票スコア（下部）の臨床的に有意な悪化に至るまでの時間のハザード比のフォレストプロットである。* 名目上の p 値；HR、ハザード比；LCL、下方管理限界線；UCL、上方管理限界線。

【発明を実施するための形態】

【0092】

[0092] 本開示は、肝細胞癌（例えば、進行性 HCC、切除不能な HCC、又は切除不能な進行性 HCC）を有するヒト対象を治療する方法を提供する。本方法は、対象に、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩の開始用量を投与するステップを含む。開始用量は、対象の体重に基づいて決定される：ヒト対象の体重が 60 kg 以上である場合、12 mg/日であり、ヒト対象の体重が 60 kg 未満である場合、8 mg/日である。しかし、ヒト対象が、チャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラス B に分類される中度の肝障害がある場合、開始用量は、対象の体重にかかわらず、8 mg/日とすることができる。対象が、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療の結果、1 つ又

10

20

30

40

50

は複数の有害事象を発症する場合、本開示は、治療レジメンの修正及び投与レジメンの調節（レンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩の用量の低下）を提供する。これらの用量修正によって、対象は、レンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療を継続することが可能となる。対象が、レンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩の特定の用量の投与の結果、有害反応を発症しない場合、この対象は、同じ用法・用量で維持され得る。

【0093】

[0093]肝細胞癌

原発性肝臓がんは、2012年に、世界中で、約782,000の新規症例を含む、世界中で6番目に最も一般的ながんである。世界の症例の合計で83%が、発展途上地域で発生しており、中国単独では、50%を超えて発生している。しかし、肝臓がんの出現率は、オーストラリア、英国及び米国などの、いくつかの低発生率地域において向上している。すべての集団で、男性は、女性よりも肝臓がんの率は高い。肝臓がんは、世界中で、がんによる死亡の3番目に多い原因であり、毎年、746,000名が、がんで死亡しているとの推定値を占めている。

10

【0094】

[0094]肝細胞癌（HCC）は、肝臓の原発性がんの85%～90%を占めており、根本の慢性肝疾患、特に、肝硬変を有する患者に主に起こる。肝硬変の主な原因には、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びアルコール性肝疾患が挙げられる。B型肝炎は、HCCの最も頻度の高い根本的原因であり、世界中で、慢性感染を有する人は、3億人と推定されている。慢性HBVキャリアは、一般集団と比べ、HCCを発症するリスクが5～15倍、増大している。慢性HCV感染はまた、HCCの主要なリスク因子でもある。HCCのリスクは、HCV陰性対照と比べて、HCV感染患者では、17倍高かった。

20

【0095】

[0095]致死率を低下させるため、肝炎ウイルスが根絶され得ない患者において、HCCの発症を予防する、及び早期検出を促進するだけではなく、HCCを既に発症している患者に対する有効な治療的介入を開発することも重要である。

【0096】

[0096]HCCの場合、少なくとも8つの異なる病期システムを利用することができる。これらには、バルセロナ臨床肝がん（BCLC）システム、Okuda病期システム、TNM病期システム、JISスコア、CLIPスコア、CUPISコア、フランス分類及びERシステム（Ponsら、HPB、7巻（1号）：35～41頁、2005年）が挙げられる。BCLCシステムは、腫瘍、肝機能、パフォーマンスステータス及びがん関連症状の特徴に基づいてHCCを分類するものである。BCLC病期分類には、

30

非常に早期の段階が含まれる。腫瘍は、2cm未満である。門脈に圧迫の上昇はない。ビリルビンレベルは、正常である。手術が、通常、推奨される。

早期。腫瘍は、5cmより小さい。肝機能が変わる。門脈に圧迫の上昇がない、門脈の圧迫の上昇がありビリルビンレベルは正常である、又は門脈の圧迫の上昇及びビリルビンレベルの上昇があることがある。早期段階の疾患を有する人は、肝臓移植、手術又はラジオ波アブレーション（RFA）の候補となり得る。

40

中期。腫瘍は、大きいことがあり、複数の腫瘍があることがある。医師は、通常、肝動脈閉塞術などの局所療法を推奨する。

進行期。腫瘍は、門脈を侵すか、又は肺及び骨などの身体の他の部分に広がっている。標的治療が、一般に、推奨される。

【0097】

[0097]HCCの診断及び治療に関する根拠に基づくガイドラインが確立されて、採用されている（El-Serafyら、Ann. Intern. Med.、139巻（10号）：817～23頁、2003年；Llovetら、Lancet、362巻（9399号）：1907～17頁、2003年）。早期HCCを有する患者の場合の最近の技術的進

50

歩には、外科的切除、ラジオ波アブレーション（RFA）などの局所治療、経皮エタノール注入（PEI）、冷凍療法及び肝動脈閉塞術（TACE）が含まれる。HCCの場合の治療選択肢は、疾患の段階によって決まる。非常に早期のHCCの場合、肝硬変のない患者では、外科的切除が最適な治療である。根底に肝硬変を有する患者のうち、同所性肝臓移植は、最低の腫瘍再発リスクを伴う治療選択肢である。外科的切除又は移植に適格ではない早期HCCを有する患者の場合、RFAが、最良の代替治療である可能性が高いが、PEI及び冷凍アブレーションもまた、常套的に行われる。HCCの場合の他の局所領域治療選択肢には、保存された肝臓機能及び切除不能なHCCであって、経皮アブレーション技法をするにはその疾患が大きすぎる又は多発性すぎるかのどちらか一方の切除不能なHCCを有する患者間で、生存率が改善されることを示した肝動脈TACE、及び中期HCCでの対症治療として使用されてきた放射線塞栓療法が含まれる。しかし、残留腫瘍細胞による再発が、HCCの臨床的特徴であり、最終的には、手術、RFA及びTACEがもはや適切ではない、進行期に至る。

【0098】

[0098]本開示は、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を使用する、切除不能なHCCを治療する方法を提供する。

【0099】

[0099]レンバチニブ

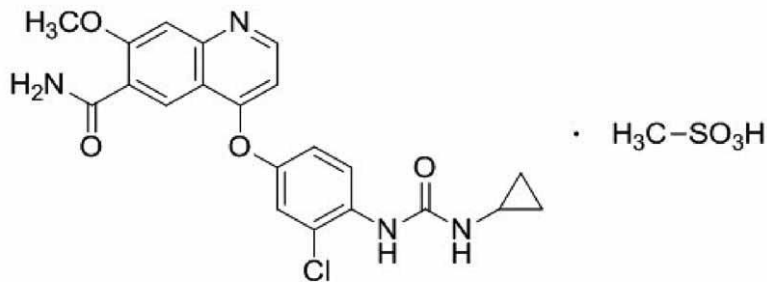
いくつかのキナーゼ阻害剤が、抗腫瘍剤として開発されてきた。例えば、血管内皮細胞成長因子受容体（VEGFR）などの受容体チロシンキナーゼに対して阻害活性を有する化合物の一群は、血管新生を阻害することで知られ、抗腫瘍剤の新規クラスと考えられている。レンバチニブは、VEGFR1（FLT1）、VEGFR2（KDR）及びVEGFR3（FLT4）のキナーゼ活性を阻害する多重標的受容体チロシンキナーゼ阻害剤である。レンバチニブは、線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体であるFGFR1、FGFR2、FGFR3及びFGFR4；トランスフェクション中に再構成した受容体、KIT及び血小板由来成長因子受容体アルファ（PDGFR α ）を含めた、その正常な細胞機能に加えて、病理性血管新生、腫瘍成長及びがんの進行に関連している他の受容体チロシンキナーゼを阻害する。レンバチニブはまた、FGF-受容体基質2 α （FRS2 α ）リン酸化の同時阻害を伴う、活性化FGFRシグナル伝達に依存する肝細胞癌細胞株において、抗増殖活性を示す。

【0100】

[0100]用語「レンバチニブ」とは、4-（3-クロロ-4（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを指す。この化合物は、米国特許第7,253,286号の実施例368（第270列目を参照されたい）に開示されている。米国特許第7,253,286号は、その全体が参照により組み込まれている。用語「薬学的に許容される塩」とは、塩のタイプに関して特に限定されない。このような塩の例には、以下に限定されないが、塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、臭化水素酸塩及びヨウ化水素酸塩などの無機の酸付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩及びトリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩及びタウリン塩などの有機のスルホン酸付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルジエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩及びフェネチルベンジルアミン塩などのアミン付加塩；並びにアルギニン塩、リシン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、及びグルタミン酸塩などのアミノ酸付加塩が含まれる。一実施形態では、薬学的に許容される塩は、メタンスルホン酸塩（「メシル酸塩」）である。レンバチニブのメタンスルホン酸塩形態（すなわち、メシル酸塩）は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第7,612,208号に開示される。レンバチニブメシル酸塩の化学名は、4-[3-クロロ-4-（N'-

シクロプロピルウレイド) フェノキシ]ー7-メトキシキノリン-6-カルボキサミドメ
タンスルホン酸塩であり、その化学構造は、以下に提示されている：

【化1】



10

【0101】

[0101] レンバチニブメシル酸塩は、レンビマ (LENVIMA) (登録商標) とも称される。

【0102】

[0102] レンバチニブメシル酸塩は、白色から淡い赤みがかった黄色粉末である。レンバチニブメシル酸塩は、水にわずかに可溶であり、エタノール（無水）中には実質的に不溶である。レンバチニブメシル酸塩の解離定数 (pKa 値) は、25℃で5.05である。分配係数 (log P 値) は、3.30である。

20

【0103】

[0103] 投与

とりわけ、切除不能なHCCを有する対象における、第3相非盲検ヒト臨床試験の結果を記載している実施例に示されている通り、レンバチニブは、全生存率の点でソラフェニブに非劣性であることが示された (レンバチニブの場合、メジアンが13.6か月であるのに対し、ソラフェニブの場合、12.3か月である；ハザード比 [HR] : 0.92；95%信頼区間 [CI]、0.79対1.06)。レンバチニブは、ソラフェニブに対して、無増悪生存率を延長した (メジアンで7.3対3.6か月；HR : 0.64；95% CI、0.55対0.75；P<0.001)。客観的奏効率は、レンバチニブの場合、41%であるのに対して、ソラフェニブの場合12%であった (P<0.001)。総合的に、レンバチニブは、ソラフェニブに対して、無増悪生存率、進行までの時間及び客観的奏効率を改善した。したがって、レンバチニブは、HCCの治療に使用することができる。

30

【0104】

[0104] レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、医療供給者が有用と考えている任意の手段によって、それを必要とするヒト対象 (例えば、進行性HCC、uHCC又は進行性uHCCを有するヒト対象) に経口投与することができる。

【0105】

[0105] 経口投与の場合、レンバチニブ化合物は、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁液剤又は液体剤の形態とすることができる。医薬組成物は、特定量の活性成分を含有する投与量単位の形態で作製されるのが好ましい。このような投与量単位の例は、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプン又はバレイショデンプンなどの慣用的な添加物、結晶性セルロース、セルロース誘導体、アカシア、トウモロコシデンプン又はゼラチンなどの結合剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン又はナトリウムカルボキシメチルセルロースなどの崩壊剤、及びタルク又はステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含む、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤又は懸濁液剤である。活性成分はまた、組成物として注射により投与されてもよく、例えば、生理食塩水、デキストロース又は水が、好適な薬学的に許容される担体として使用することができる。

40

【0106】

[0106] 一実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩 (例えば、レンバ

50

チニブメシル酸塩)は、カプセル剤としてヒト対象に投与される。カプセル剤は、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg又は12 mgのレンバチニブに等価なレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩(例えば、レンバチニブメシル酸塩)を含有することができる。ある種の場合、カプセル剤は、4 mgのレンバチニブに等価なレンバチニブメシル酸塩を含有する。ある種の場合、カプセル剤は、8 mgのレンバチニブに等価なレンバチニブメシル酸塩を含有する。ある種の場合、カプセル剤は、12 mgのレンバチニブに等価なレンバチニブメシル酸塩を含有する。一部の実施形態では、これらのカプセル剤はまた、以下の不活性成分：炭酸カルシウム、マンニトール、マイクロクリスタリンセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ(H型)及びタルクのうちの1種又は複数を含む。一部の実施形態では、これらのカプセル剤のシェルは、ヒプロメロースのシェルであり、二酸化チタン、黄色三二酸化鉄及び赤色三二酸化鉄のうちの1つ又は複数を含むことができる。カプセル剤に使用される印刷用インクは、シェラック、黒色酸化鉄、水酸化カリウム及びプロピレングリコールのうちの1つ又は複数を含むことができる。

10

【0107】

[0107]ある種の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩(例えば、レンバチニブメシル酸塩)は、1日1回、12 mgの用量で、ヒト対象に投与される。この用量は、例えば、4 mgのカプセル剤として1日1回、3錠、経口投与され得る。他の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩(例えば、レンバチニブメシル酸塩)は、1日1回、8 mgの用量で、ヒト対象に投与される。この用量は、例えば、4 mgのカプセル剤として、1日1回、2錠、経口投与され得る。一部の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩(例えば、レンバチニブメシル酸塩)は、1日1回、4 mgの用量で、ヒト対象に投与される。この用量は、例えば、4 mgのカプセル剤として、1日1回、1錠、経口投与され得る。一部の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩(例えば、レンバチニブメシル酸塩)は、1日おきに、4 mgの用量で、ヒト対象に投与される。この用量は、例えば、4 mgのカプセル剤として、1日おきに1回、1錠、経口投与され得る。

20

【0108】

[0108]対象は、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を、毎日1回、食事とほぼ同時に、又は食事なしで服用することが推奨される。

30

【0109】

[0109]患者が、レンバチニブカプセル剤全体を呑み込むことができない場合、患者は、コップを使用して、テーブルスプーン約1杯分の水又はリンゴジュースをグラスに測定し、薬剤カプセルを割る又は砕くことをしないで、前記液体に入れてもよい。カプセル剤は、少なくとも10分間、液体中で放置するべきであり、次に、内容物を少なくとも3分間、攪拌する。次に、患者はこの混合物を飲むことができる。飲んだ後、患者は、少量の追加の水又はリンゴジュースでグラスを洗い、この液体を飲み干すべきである。

【0110】

[0110]ある種の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩は、HCC(例えば、進行性HCC又は切除不能なHCC)を有する対象に、少なくとも7週間、少なくとも14週間、少なくとも28週間、少なくとも56週間、少なくとも84週間、少なくとも112週間、少なくとも140週間、少なくとも168週間又は少なくとも196週間、1日1回、投与される。

40

【0111】

[0111]有害事象の制御、低減又は予防のための治療方法

新規治療法による対象を治療する際の主要な問題は、治療中に発生した有害事象(TAE)の発症である。治療中に発生した有害事象は、治療の開始前に、対象に存在していない任意の有害事象、又は治療への曝露後に強度又は頻度のいずれかが悪化する、既に存在している任意の有害事象である。ある種の実施形態では、有害事象は、持続性のある忍容性がない有害事象である。

50

【0112】

[0112]米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 (CTCAE、出版：2009年5月28日；v. 4.03：2010年6月14日) (その全体が参照により本明細書に組み込まれている) は、有害事象の報告に利用され得る記述用語集である。CTCAEは、各有害事象用語に関する等級付け (重症度) スケールを提示している。有害事象 (AE) は、医療的治療又は手技に関連すると考えることができる、又は関連すると考えることができない、医療的治療又は手技の使用に一時的に関連する、不都合な及び意図しない兆候 (異常な臨床検査値を含む)、症状又は疾患である。AEは、医療文書及び科学的解析に使用される、具体的な事象の固有の表示である用語である。AEは、等級付けされ得る。CTCAEグレードは、AEの重症度を指す。CTCAEは、このガイドラインに基づいて、各AEに関する重症度の固有の臨床的説明により、グレード1～5を表す：

グレード1：軽度；症状がない、又は軽度の症状；臨床的又は診断的観察のみ；介入は要さない。

グレード2：中度；最小限の局所的又は非侵襲的な介入を要する；年齢に適する手段的日常生活動作 (ADL) に制限がある。[「手段的ADL」とは、食事の用意、食料品又は衣料品の買い物、電話の使用、お金の管理などを指す]。

グレード3：重度又は医療的に深刻であるが、直ちに生命を脅かさない；入院又は長期入院を要する；身体的障害がある；身の回りのADLが制限される。[「身の回りのADL」とは、入浴、着衣及び脱衣、食事の摂取、トイレの使用、服薬であり、寝たきりではないことを指す]。

グレード4：生命を脅かす結果；緊急介入を要する。

グレード5：AEに関連する死亡。

【0113】

[0113]すべてのグレードが、すべてのAEに適切とは限らない。したがって、AEの一部が、CTCAEに列挙されており、グレード選択に関して、5つの選択肢より少ない。

【0114】

[0114]レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩 (例えば、レンバチニブメシル酸塩) による治療法は、治療中に発生する有害事象もたらすおそれがある (実施例を参照されたい)。ある種の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療法に関連した有害事象は、持続性のある忍容性がないAEである。ある種の場合、持続性のある忍容性がないAEは、グレード2のAEである。他の例では、持続性のある忍容性がないAEは、グレード3のAEである。ある種の実施形態では、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を使用する治療法に関連した有害事象は、グレード4のAEである。さらに他の例では、持続性のある忍容性がないAEは、グレード4の臨床検査値異常である。ある種の場合、グレード2又はグレード3のAEは、非血液毒性である。他の場合、グレード3又はグレード4のAEは、血液学的毒性である。さらに他の症例では、グレード3のAEは、タンパク尿である。レンバチニブで治療されたHCC対象に観察される最も一般的な有害反応は、頻度が少ない順に、高血圧、倦怠感、下痢、食欲減退、関節痛／筋肉痛及び体重減少で頻度であった。

【0115】

[0115]高血圧は、血圧の病的上昇；90 mmHgより高く、140 mmHgを超える血圧の反復的な向上を特徴とする障害であり、以下の通り等級付けされる：

グレード1：高血圧前症 (収縮期BP 120～139 mmHg又は拡張期BP 80～89 mmHg)

グレード2：段階1の高血圧 (収縮期BP 140～159 mmHg又は拡張期BP 90～99 mmHg)；医療的介入を要する；再発性又は持続性 (≥ 24 時間)；以前にWNLがある場合、 > 20 mmHg (拡張期)となる症候的上昇又は $> 140/90$ mmHgまでの症候的上昇；単剤療法を要する小児：再発性又は持続性 (≥ 24 時間) BP $> U$

L N；単剤療法を要する

グレード3：段階2の高血圧（収縮期B P $\geq$ 160 mmHg又は拡張期B P $\geq$ 100 mmHg）；医療的介入を要する；1種超の薬物、又は先に使用したものよりも強力な治療を要する小児：成人と同じ

グレード4：生命を脅かす結果（例えば、悪性高血圧、一過性又は恒久的な神経学的欠陥、高血圧クリーゼ）；緊急介入を要する小児：成人と同じ

グレード5：死亡

【0116】

[0116]倦怠感は、日常の活動を行うために十分なエネルギーを奮い起こすことが顕著にできない、全身的な脱力感の状態により特徴づけられる障害であり、以下の通り等級付けされる：

グレード1：休息によって緩和される倦怠感。

グレード2：休息により緩和されない、又は手段的日常生活動作（A D L）を制限する倦怠感。手段的A D Lとは、食事の用意、食料品又は衣料品の買い物、電話の使用、お金の管理などを指す。

グレード3：休息により緩和されない倦怠感、身の回りのA D Lが制限される。身の回りのA D Lとは、入浴、着衣及び脱衣、食事の摂取、トイレの使用、服薬であり、寝たきりではないことを指す。

グレード4：適用等級がない。

グレード5：適用等級がない。

【0117】

[0117]下痢は、頻度が高い、水状排便を特徴とする障害であり、以下の通り等級付けされる：

グレード1：ベースラインより1日あたり $<$ 4回の排便回数の増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加

グレード2：ベースラインよりも1日あたり4～6回の排便回数の増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中度増加

グレード3：ベースラインより1日あたり、 $\geq$ 7回の排便回数の増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加；身の回りのA D Lの制限

グレード4：生命を脅かす結果；緊急介入を要する

グレード5：死亡

【0118】

[0118]食欲減退（食欲不振）は、食欲喪失を特徴とする障害であり、以下の通り等級付けされる：

グレード1：節食習慣の変化を伴わない食欲低下

グレード2：顕著な体重減少や栄養失調を伴わない経口摂食量の変化；経口栄養剤による補充を要する

グレード3：顕著な体重減少又は栄養失調を伴う（例：カロリー及び／又は流動物の経口摂取が不十分）；経管栄養又はT P Nを要する

グレード4：生命を脅かす結果；緊急介入を要する

グレード5：死亡

【0119】

[0119]関節痛は、関節における顕著な不快感の感覚を特徴とし、以下の通り等級付けされる：

グレード1：軽度の疼痛

グレード2：中度の疼痛；手段的A D Lの制限

グレード3：重度の疼痛；身の回りのA D Lの制限

グレード4：適用なし

グレード5：適用なし

10

20

30

40

50

【0120】

[0120]筋肉痛は、筋肉又は筋肉群に由来する顕著な不快感のある感覚を特徴とする障害であり、以下の通り等級付けされる：

グレード1：軽度の疼痛

グレード2：中度の疼痛；手段的A D Lの制限

グレード3：重度の疼痛；身の回りのA D Lの制限

グレード4：適用なし

グレード5：適用なし

【0121】

[0121]体重減少（体重喪失）は、全体重が低下すること；小児の場合、ベースラインの成長曲線未満であることを特徴とする所見であり、以下の通り等級付けされる：

グレード1：ベースラインより5～<10%の体重減少；介入を要さない

グレード2：ベースラインより10～<20%；栄養補給を要する

グレード3：ベースラインより $\geq 20\%$ ；経管栄養又はT P Nを要する

グレード4：適用なし

グレード5：適用なし

【0122】

[0122]レンビマにより治療された患者における、最も一般的な深刻な有害反応（ $\geq 2\%$ ）は、肝性脳症（4%）、肝不全（3%）、腹水（3%）及び食欲減退（2%）であった。

【0123】

[0123]肝性脳症は、肝胆汁性障害を含み、以下の通り等級付けされる：

グレード1：症状がない又は軽度の症状；臨床所見又は診断所見のみ；介入を要さない

グレード2：中度；最小限の局所的又は非侵襲的な介入を要する；年齢に適する手段的A D Lに制限がある

グレード3：重度又は医療的に深刻であるが、直ちに生命を脅かさない；入院又は入院中の場合、長期入院を要する；身体的障害がある；身の回りのA D Lが制限される

グレード4：生命を脅かす結果；緊急介入を要する。

グレード5：死亡

【0124】

[0124]肝不全は、身体における化学物質を肝臓が代謝することができないことを特徴とする障害である。臨床検査の結果により、アンモニア、ビリルビン、乳酸デヒドロゲナーゼ及びアルカリホスファターゼの血漿中レベルの異常が明らかになる。肝不全は、以下の通り等級付けされる：

グレード1：適用なし

グレード2：適用なし

グレード3：羽ばたき振戦又は軽度脳症、又は身の回りのA D Lの制限

グレード4：中度から重度の脳症若しくは昏睡、又は生命を脅かす結果

グレード5：死亡

【0125】

[0125]腹水は、腹腔における漿液性又は出血性の体液の蓄積を特徴とする障害であり、以下の通り等級付けされる：

グレード1：症状がない、又は臨床所見若しくは診断所見のみ、又は介入を要さない

グレード2：症状がある又は医療的介入を要する

グレード3：高度の症状がある又は侵襲的な介入を要する

グレード4：生命を脅かす結果又は緊急の外科的な介入を要する

グレード5：死亡

【0126】

[0126]有害反応は、レンビマの投与を受けた患者の約62%に、用量減量又は中断をもたらした。レンビマの用量減量又は中断をもたらした最も一般的な有害反応（ $> 5\%$ ）は

、倦怠感（9%）、食欲減退（8%）、下痢（8%）、タンパク尿（7%）、高血圧（6%）及び手掌足底発赤知覚不全症候群（5%）であった。

【0127】

[0127]タンパク尿は、尿中の過度のタンパク質の存在を示す臨床検査の結果を特徴とする障害である。タンパク尿は、主にアルブミンであるが、やはりグロブリンでもあり、以下の通り等級付けされる：

グレード1：タンパク尿1+；尿中タンパク質<1.0g/24時間

グレード2：成人：タンパク尿2+；尿中タンパク質1.0~3.4g/24時間；小児：尿P/C（タンパク質/クレアチニン）比が0.5~1.9

グレード3：成人：尿中タンパク質≥3.5g/24時間；小児：尿P/C>1.9

グレード4：適用なし

グレード5：適用なし

10

【0128】

[0128]手掌足底発赤知覚不全症候群は、手のひら又は足の裏における、赤み、顕著な不快感、腫れ及びヒリヒリ感を特徴とする障害であり、以下の通り等級付けされる：

グレード1：疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化又は皮膚炎（例：紅斑、浮腫又は角質増殖症）

グレード2：疼痛を伴う皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、浮腫又は角質増殖）；手段的ADLの制限

グレード3：疼痛を伴う高度の皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、浮腫又は角質増殖）；身の回りのADLの制限

グレード4：適用なし

グレード5：適用なし

20

【0129】

[0129]有害反応による治療中止は、レンビマ治療群では、20%の患者に発生した。レンビマの中止に至った最も一般的な有害反応（≥1%）は、倦怠感（1%）、肝性脳症（1%）、高ビリルビン血症（1%）及び肝不全（1%）であった。

【0130】

[0130]高ビリルビン血症（「血中ビリルビン上昇」）は、血液中のビリルビンのレベルが異常に高いことを示す、臨床検査の結果に基づいた所見である。過剰のビリルビンは、黄疸を伴う。

グレード1：>1.0ULN~1.5xULN（正常範囲の上限値（ULN））。

グレード2：>1.5ULN~3.0xULN

グレード3：>3.0ULN~10.0xULN

グレード4：>10.0xULN

グレード5：適用なし

30

【0131】

[0131]この開示は、治療の経過中に、治療中に発生した有害事象の発生時に、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を含む治療法に関する用量修正を提供する。ある種の実施形態では、ベースライン体重が60kg以上を有しており、且つHCCを有する対象に、12mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩が投与される。他の実施形態では、ベースライン体重が60kg未満を有しており、且つHCCを有する対象に、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩が投与される。一部の実施形態では、対象が、HCCを有しており、且つチャイルド・ピュー分類下でチャイルド・ピュークラスBに分類される中度の肝障害を有する場合、対象には、対象の体重にかかわらず、8mg/日の用量を含む第1の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩が投与される。

40

【0132】

[0132]一部の有害反応のために、レンビマの投与中断、減量及び中止に関する例示的な推薦は、以下の表Iに列挙されている。

50

【 0 1 3 3 】

[0133]

【表 1】

表 1.例示的な有害反応の場合の用量修正

有害反応	重症度 ^a	レンビマの場合の用量修正
高血圧	グレード 3	- 最適降圧療法にもかかわらず持続するグレード 3 の場合、保留する。 - 高血圧が、グレード 2 以下に制御される場合、用量を減量して再開する。
	グレード 4	生命を脅かす高血圧の場合、恒久的に中止する。
心機能不全	グレード 3	- グレード 0 若しくは 1、又はベースラインまで改善されるまで保留する。 - 有害反応の重症度及び持続性に応じて、用量を減量して再開するか、又は中止する。
	グレード 4	恒久的に中止する。
動脈血栓塞栓事象	任意のグレード	恒久的に中止する。
肝毒性	グレード 3 又は 4	- グレード 0 若しくは 1、又はベースラインまで改善されるまで保留する。 - 肝毒性の重症度及び持続性に応じて、用量を減量して再開するか、又は中止する。 - 肝不全の場合、恒久的に中止する。
	グレード 3 又は 4	- グレード 0 若しくは 1、又はベースラインまで改善されるまで保留する。 - 腎臓損傷の重症度及び持続性に応じて、用量を減量して再開するか、又は中止する。

10

20

30

【表 2】

表 1.(続き)例示的な有害反応の場合の用量修正

有害反応	重症度 ^a	レンビマの場合の用量修正
尿タンパク	24 時間で 2g 以上の 尿タンパク	24 時間あたり 2 グラム以下の尿タンパクになるまで保留する。 - 用量を減量して再開する。 - ネフローゼ症候群の場合、中止する。
胃腸管の穿孔	任意のグレード	恒久的に中止する。
瘻孔形成	グレード 3 又は 4	恒久的に中止する。
QT 長期化	500ms 超、 又はベース ラインから 60ms 超の 増大	480ms 以下又はベースラインまで改善されるまで保留する。 - 用量を減量して再開する。
可逆性後白質脳症 症候群	任意のグレード	- 完全に解消されるまで保留する。 - 神経学的症状の重症度及び持続性に応じて、用量を減量して再開するか、又は中止する。
他の有害性のもの	持続性若しくは不耐容性のグレード 2 又は 3 の有害反応 グレード 4 の検査異常	- グレード 0 若しくは 1、又はベースラインまで改善されるまで保留する。 - 用量を減量して再開する。
	グレード 4 の有害反応	恒久的に中止する。

^a 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準バージョン 4.0

【0134】

[0134] 非血液毒性

一部の場合、対象は、第 1 の用法・用量の投与を受けた後に、グレード 1 又は忍容性があるグレード 2 の有害反応（例えば、非血液毒性）を発症することがある。このような例では、対象の治療は、第 1 の用法・用量に何ら変更を加えることなく、継続することができる。12 mg/日又は 8 mg/日の用量を含む第 1 の用法・用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療期間後又はその間、ヒト対象が、忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常（例えば、非血液毒性）を発症しない場合、用法・用量は、第 1 の用法・用量に何ら変更を加えることなく維持することができる。

【0135】

[0135] 一部の実施形態では、対象は、レンバチニブ毒性と関係のある第 1 の用法・用量による治療期間の間の、忍容性がないグレード 2 若しくはグレード 3 の有害反応、又は生命を脅かさないグレード 4 の臨床検査値異常（例えば、非血液毒性）を発症する。ある種の場合、対象は、第 1 の用法・用量の投与後、1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間

、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間又は20週間内に、グレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を発症する。一実施形態では、対象は、第1の用法・用量の投与後の12週間以内に、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を発症する。別の実施形態では、対象は、第1の用法・用量の投与後の16週間以内に、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を発症する。ある種の場合、忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性は、グレード3の高血圧、グレード2の高血圧、グレード3の倦怠感、グレード2の倦怠感、グレード3の手掌足底発赤知覚不全症候群、グレード2の手掌足底発赤知覚不全症候群、グレード3の下痢、グレード2の下痢、グレード3の食欲減退、グレード2の食欲減退、グレード3の倦怠感、グレード2の倦怠感、グレード3の関節痛、グレード2の関節痛、グレード3の筋肉痛、グレード2の筋肉痛、グレード3の体重減少、グレード2の体重減少、グレード2の脱毛、グレード3の発生障害、グレード2の発生障害、グレード3の吐き気、グレード2の吐き気、グレード3の腹痛、グレード2の腹痛、グレード3のQT/QTc間隔延長（心電図QT補正間隔延長）、グレード2のQT/QTc間隔延長、グレード3の甲状腺機能低下、グレード2の甲状腺機能低下、グレード3の嘔吐、グレード2の嘔吐、グレード3の便秘、グレード2の便秘、グレード3の発疹及びグレード2の発疹である。特定の例では、持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性は、グレード3の高血圧、グレード2の高血圧、グレード3の倦怠感、グレード2の倦怠感、グレード3の下痢、グレード2の下痢、グレード3の食欲減退、グレード2の食欲減退、グレード3の関節痛、グレード2の関節痛、グレード3の筋肉痛、グレード2の筋肉痛、グレード3の体重減少又はグレード2の体重減少である。ある種の場合、グレード2の毒性は、対象と医療従事者のどちらによっても忍容性がある、又は忍容性がないことを決定され得る。ある種の場合、グレード4の臨床検査値異常は、グレード4のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、グレード4のアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、グレード4のアルカリホスファターゼ上昇、グレード4の低カリウム血症、グレード4の低ナトリウム血症、グレード4の低血糖、グレード4の血中ビリルビン上昇又はグレード4のガンマグルタミルトランスフェラーゼ上昇である。上記の実施形態では、医療従事者は、グレード4の臨床検査値異常が生命を脅かすか否を判定することができる。

10

20

30

【0136】

[0136]対象が、第1の用法・用量（すなわち、12mg/日（患者が、60kg以上のベースライン体重を有する場合）又は8mg/日（患者が、60kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩）が投与された後に、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を発症する場合、医療従事者は、第1の用法・用量を終え、この対象に、8mg/日（患者が、60kg以上のベースライン体重を有する場合）又は4mg/日（患者が、60kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与することができる。ある種の場合、第2の用法・用量は、第1の用法・用量の中断後、及び第1の用法・用量後に観察される非血液毒性がグレード0～1又はベースラインにまで解消された後に、投与される。一部の例では、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の医療的管理の開始後にしか、第1の用法・用量は終了されない。具体的な実施形態では、忍容性がないグレード2又はグレード3の有害反応は、高血圧、倦怠感、下痢、関節痛/筋肉痛、食欲減退又は体重減少である。グレード3の非血液毒性が、高血圧である場合、一実施形態では、対象に降圧療法が施され、高血圧が、グレード1以下に制御されると、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療が、より少ない用量（例えば、8又は4mg/日）で再開される。しかし、生命を脅かす高血圧の場合、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療は

40

50

中止される。

【0137】

[0137] 一部の場合、第2の用法・用量の投与後でさえも、対象は、有害反応（例えば、非血液毒性）を発症することがある。ある種の場合、対象は、第2の用法・用量の投与後、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間又は12週間内に、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を発症する。第2の用法・用量後の非血液毒性は、第1の用法・用量後の非血液毒性と同じであることがあり、又は異なることがある。第2の用法・用量の後の非血液毒性は、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常とすることができる。一部の例では、非血液毒性は、高血圧である。一部の例では、非血液毒性は、倦怠感である。一部の例では、非血液毒性は、関節痛である。一部の例では、非血液毒性は、筋肉痛である。一部の例では、非血液毒性は、下痢である。一部の例では、非血液毒性は、食欲減退である。一部の例では、非血液毒性は、体重減少である。

10

【0138】

[0138] 対象が、第2の用法・用量（すなわち、8 mg / 日（患者が、60 kg 以上のベースライン体重を有する場合）又は4 mg / 日（患者が、60 kg 未満のベースライン体重を有する場合）の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩）が投与された後に、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を発症する場合、医療従事者は、第2の用法・用量を終了し、この対象に、4 mg / 日（患者が、60 kg 以上のベースライン体重を有する場合）又は1日おきに、4 mg（患者が、60 kg 未満のベースライン体重を有する場合）の用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与することができる。ある種の場合、第3の用法・用量は、第2の用法・用量の中断後、及び第2の用法・用量後に観察される非血液毒性がグレード0～1又はベースラインにまで解消された後に投与される。一部の例では、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の医療的管理の開始後にしか、第2の用法・用量は終了されない。具体的な実施形態では、忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性は、高血圧、倦怠感、下痢、食欲減退、関節痛／筋肉痛又は体重減少である。グレード3の非血液毒性が、高血圧である場合、一実施形態では、対象に降圧療法が供され、高血圧がグレード1以下に制御されると、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療が、より少ない用量（例えば、1日おきに、4 mg）で再開される。しかし、生命を脅かす高血圧の場合、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療は中止される。

20

30

【0139】

[0139] 一部の場合、第3の用法・用量の投与後でさえも、対象は、有害反応（例えば、非血液毒性）を発症することがある。ある種の場合、対象は、第3の用法・用量の投与後、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間又は12週間内に、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を発症する。第3の用法・用量後の非血液毒性は、第2の用法・用量後の非血液毒性と同じであることがあり、又は異なることがある。第3の用法・用量後の非血液毒性は、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常とすることができる。一部の例では、非血液毒性は、高血圧である。一部の例では、非血液毒性は、倦怠感である。一部の例では、非血液毒性は、関節痛である。一部の例では、非血液毒性は、筋肉痛である。一部の例では、非血液毒性は、下痢である。一部の例では、非血液毒性は、食欲減退である。一部の例では、非血液毒性は、体重減少である。

40

【0140】

[0140] 対象が、第3の用法・用量（すなわち、4 mg / 日（患者が、60 kg 以上のベースライン体重を有する場合）又は1日おきに、4 mg（患者が、60 kg 未満のベース

50

ライン体重を有する場合)の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩)が投与された後に、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を発症する場合、医療従事者は、第3の用法・用量を終了し、この対象に、1日おきに、4mg(患者が、60kg以上のベースライン体重を有する場合)の用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与することができる。患者が、60kg未満のベースライン体重を有する場合、ある種の場合、レンバチニブ治療は、中止されてもよい。ある種の場合、第4の用法・用量は、第3の用法・用量の中断後、及び第3の用法・用量後に観察される非血液毒性がグレード0～1又はベースラインまで解消された後に投与される。一部の例では、忍容性がないグレード2若しくはグレード3の非血液毒性、又は生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常の医療的管理の開始後にしか、第3の用法・用量は終了されない。具体的な実施形態では、持続性のある忍容性がないグレード2又はグレード3の非血液毒性は、高血圧、倦怠感、下痢、食欲減退、関節痛／筋肉痛又は体重減少である。グレード3の非血液毒性が高血圧である場合、一実施形態では、対象に降圧療法が供され、高血圧が、グレード1以下に制御されると、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療が、より少ない用量で再開される。しかし、生命を脅かす高血圧の場合、レンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩による治療は中止される。

【0141】

[0141]一部の実施形態では、対象が、第1、第2、第3又は第4の用法・用量を投与された後に、生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性を発症する場合、医療従事者は、生命を脅かさないグレード4の臨床検査値異常を除くグレード4の非血液毒性の発生後に、この用法・用量の投与を終了することができる。

【0142】

[0142]一部の実施形態では、医療従事者の判断に基づく臨床的に関連しないグレード3の臨床検査値異常は、グレード3の非血液毒性から除外される。

【0143】

[0143]上記の実施形態では、グレード3のタンパク尿は、それらの用法・用量に対して、グレード3の非血液毒性から除外される。

【0144】

[0144] グレード1～3の血液毒性及び／又はグレード1～3のタンパク尿

一部の実施形態では、対象は、第1の用法・用量(すなわち、12mg/日(患者が、60kg以上のベースライン体重を有する場合)又は8mg/日(患者が、60kg未満のベースライン体重を有する場合)の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩)による治療期間の間に、レンバチニブ毒性に関連する、グレード1又はグレード2の血液毒性又はグレード1又はグレード2のタンパク尿を発症することがある。このような例では、対象は、第1の用法・用量による治療を継続することができる。しかし、一部の例では、対象は、第1の用法・用量による治療期間の間に、レンバチニブ毒性に関連する、グレード3の有害反応(例えば、血液毒性又はタンパク尿)を発症することがある。ある種の場合、対象は、第1の用法・用量の投与後、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間又は20週間内に、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症する。一実施形態では、対象は、第1の用法・用量の投与後の12週間以内に、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症する。別の実施形態では、対象は、第1の用法・用量の投与後の16週間以内に、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症する。ある種の場合、グレード3の血液毒性は、グレード3の血小板減少(血小板減少症；血小板数の減少)、グレード3の貧血(ヘモグロビンの減少)、グレード3の白血球数の低下(白血球数の減少；白血球の減少)、グレード3の好中球減少(好中球数の減少)又はグレード3のリンパ球減少(リンパ球数の減少)である。

【0145】

10

20

30

40

50

[0145]対象が、第1の用法・用量（すなわち、12 mg/日（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）又は8 mg/日（患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩）が投与された後に、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症する場合、医療従事者は、第1の用法・用量を終了し、この対象に、12 mg/日（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）又は8 mg/日（患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量を含む第2の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与することができる。ある種の場合、第2の用法・用量は、第1の用法・用量の中断後、及び第1の用法・用量後に観察される非血液毒性がグレード0～2又はベースラインにまで解消された後に投与される。一部の例では、第1の用法・用量は、グレード3の血液毒性の医療的管理の開始後にしか終了されない。具体的な実施形態では、グレード3の血液毒性は、グレード3の血小板減少（血小板減少症）、グレード3の貧血、グレード3の白血球数の減少、グレード3の好中球減少又はグレード3のリンパ球減少である。

10

【0146】

[0146]一部の場合、第2の用法・用量の投与後でさえも、対象は、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症することがある。ある種の場合、対象は、第2の用法・用量の投与後、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間又は12週間内に、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症する。第2の用法・用量後のグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿は、第1の用法・用量後のグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿と同じであることがあり、又は異なることがある。第2の用法・用量後の血液毒性又はタンパク尿は、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿であることがある。

20

【0147】

[0147]対象が、第2の用法・用量（すなわち、12 mg/日（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）又は8 mg/日（患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩）が投与された後に、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症する場合、医療従事者は、第2の用法・用量を終了し、この対象に、8 mg/日（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）又は4 mg/日（患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量を含む第3の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与することができる。ある種の場合、第3の用法・用量は、第2の用法・用量の中断後、及び第2の用法・用量の後に観察されるグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿がグレード0～2又はベースラインにまで解消された後に投与される。一部の例では、第2の用法・用量は、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿の医療的管理の開始後にしか終了されない。

30

【0148】

[0148]一部の場合、第3の用法・用量の投与後でさえも、対象は、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症することがある。ある種の場合、対象は、第3の用法・用量の投与後、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間又は12週間内に、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症する。第3の用法・用量後のグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿は、第2の用法・用量後のグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿と同じであることがあり、又は異なることがある。第3の用法・用量後のグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿は、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿であることがある。

40

【0149】

[0149]対象が、第3の用法・用量（すなわち、8 mg/日（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）又は4 mg/日（患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩）が投与された後に、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症する場合、医療従事者は、

50

第3の用法・用量を終了し、この対象に、4 mg / 日（患者が、60 kg 以上のベースライン体重を有する場合）、又は1日おきに、4 mg（患者が、60 kg 未満のベースライン体重を有する場合）の用量を含む第4の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与することができる。ある種の場合、第4の用法・用量は、第3の用法・用量の中断後、及び第3の用法・用量の後に観察されるグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿がグレード0～2又はベースラインにまで解消された後に投与される。一部の例では、第3の用法・用量は、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿の医療的管理の開始後にしか終了されない。

【0150】

[0150] 一部の例では、第4の用法・用量の投与後でさえも、対象は、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症することがある。ある種の場合、対象は、第3の用法・用量の投与後、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間又は12週間内に、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症する。第3の用法・用量後のグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿は、第2の用法・用量後のグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿と同じであることがあり、又は異なることがある。第3の用法・用量後のグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿は、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿であることがある。

【0151】

[0151] 対象が、第4の用法・用量（すなわち、4 mg / 日（患者が、60 kg 以上のベースライン体重を有する場合）又は1日おきに、4 mg（患者が、60 kg 未満のベースライン体重を有する場合）の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩）が投与された後に、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿を発症する場合、医療従事者は、第4の用法・用量を終了し、この対象に、1日おきに、4 mg（患者が、60 kg 以上のベースライン体重を有する場合）の用量を含む第5の用法・用量でレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与することができる。一部の例では、患者が、60 kg 未満のベースライン体重を有する場合、レンバチニブ治療は、中止されてもよい。ある種の場合、第5の用法・用量は、第4の用法・用量の中断後、及び第3の用法・用量の後に観察されるグレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿がグレード0～2又はベースラインにまで解消された後に投与される。一部の例では、第4の用法・用量は、グレード3の血液毒性又はグレード3のタンパク尿の医療的管理の開始後にしか終了されない。

【0152】

[0152] 一部の実施形態では、医療従事者の判断に基づく臨床的に関連しないグレード3の臨床検査値異常は、グレード3の血液毒性から除外される。

【0153】

[0153] グレード4の血液毒性

一部の実施形態では、対象は、第1の用法・用量（すなわち、12 mg / 日（患者が、60 kg 以上のベースライン体重を有する場合）又は8 mg / 日（患者が、60 kg 未満のベースライン体重を有する場合）の用量のレンバチニブ又は薬学的に許容されるその塩）による治療期間の間に、レンバチニブ毒性に関連する、グレード4の血液毒性を発症することがある。ある種の場合、対象は、第1の用法・用量の投与後、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間又は20週間内に、グレード4の血液毒性を発症する。一実施形態では、対象は、第1の用法・用量の投与後の12週間以内に、グレード4の血液毒性を発症する。別の実施形態では、対象は、第1の用法・用量の投与後の16週間以内に、グレード4の血液毒性を発症する。ある種の場合では、グレード4の血液毒性は、グレード4の血小板減少（血小板減少症；血小板数の減少）、グレード4の貧血、白血球数のグレード4の減少、グレード4の好中球減少、又はグレード4のリンパ球減少である。

【0154】

[0154]対象が、第1の用法・用量（すなわち、12 mg／日（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）又は8 mg／日（患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩）が投与された後に、グレード4の血液毒性を発症する場合、医療従事者は、第1の用法・用量を終了し、この対象に、8 mg／日（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）又は4 mg／日（患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量を含む第2の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与することができる。ある種の場合、第2の用法・用量は、第1の用法・用量の中断後、及び第1の用法・用量後に観察されるグレード4の血液毒性がグレード0～2又はベースラインにまで解消された後に投与される。一部の例では、第1の用法・用量は、グレード4の血液毒性の医療的

10

20

【0155】

[0155]一部の場合、第2の用法・用量の投与後でさえも、対象は、グレード4の血液毒性を発症することがある。ある種の場合、対象は、第2の用法・用量の投与後、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間又は12週間内に、グレード4の血液毒性を発症する。第2の用法・用量後のグレード4の血液毒性は、第1の用法・用量後のグレード4の血液毒性と同じであり、又は異なることがある。第2の用法・用量後の血液毒性は、持続性のある忍容性がないグ

30

40

【0156】

[0156]対象が、第2の用法・用量（すなわち、8 mg／日（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）又は4 mg／日（患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩）が投与された後に、グレード4の血液毒性を発症する場合、医療従事者は、第2の用法・用量を終了し、この対象に、4 mg／日（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）又は1日おきに、4 mg（患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量を含む第3の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与することができる。ある種の場合、第3の用法・用量は、第2の用法・用量の中断後、及び第2の用法・用量後に観察されるグレード4の血液毒性がグレード0～2又はベースラインにまで解消された後に投与される。一部の例では、第2の用法・用量は、グレード4の血液毒性の医療的管理の開始後にしか終了されない。

【0157】

[0157]一部の場合、第3の用法・用量の投与後でさえも、対象は、グレード4の血液毒性を発症することがある。ある種の場合、対象は、第3の用法・用量の投与後、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間又は12週間内に、グレード4の血液毒性を発症する。第3の用法・用量後のグレード4の血液毒性は、第2の用法・用量後のグレード4の血液毒性と同じであり、又は異なることがある。第3の用法・用量後のグレード4の血液毒性は、持続性のある忍

【0158】

[0158]対象が、第3の用法・用量（すなわち、4 mg／日（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）又は1日おきに、4 mg（患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合）の用量のレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩）が投与された後に、グレード4の血液毒性を発症する場合、医療従事者は、第3の用法・用量を終了し、この対象に、1日おきに、4 mg（患者が、60 kg以上のベースライン体重を有する場合）の用量を含む第4の用法・用量でレンパチニブ又は薬学的に許容されるその塩を投与することができる。患者が、60 kg未満のベースライン体重を有する場合、一部の実施形態では、レンパチニブ治療は、中止され得る。ある種の場合、第4の用法・用

50

量は、第3の用法・用量の中断後、及び第3の用法・用量後に観察されるグレード4の血液毒性がグレード0～2又はベースラインにまで解消された後に投与される。一部の例では、第3の用法・用量は、グレード4の血液毒性の医療的管理の開始後にしか終了されない。

【0159】

[0159]上で議論された用量修正は、レンバチニブ治療法（例えば、非血液毒性、血液毒性、タンパク尿、又は臨床検査値異常）に対する有害反応を発症する対象が、レンバチニブ治療を継続して、この治療から利益を受けることを可能にする一助となり得る。

【0160】

[0160]以下の表IIは、上で議論した第1の用法・用量の投与後に、有害反応によるレンビマの例示的な用量減量を列挙している。

【0161】

[0161]

【表3】

表II.レンビマの場合の例示的な用量修正

指示	以下まで第1の 用量減量	以下まで第2の 用量減量	以下まで第3の 用量減量
HCC (例えば、切除不能な HCC)			
実際の体重が 60kg 以上	8mg 1日1回	4mg 1日1回	4mg 1日おき
実際の体重が 60kg 未満	4mg 1日1回	4mg 1日おき	中止

【0162】

[0162]以下の実施例は、特許請求されている発明を良好に例示するために提示されており、本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきではない。特定の物質が言及される範囲では、例示目的に過ぎず、本発明を限定することを意図するものではない。当業者は、発明能力を行使することなく、及び本発明の範囲から逸脱することなく、等価な手段又は反応剤を開発することができる。

【実施例】

【0163】

[0163]

実施例1：切除不能な肝細胞癌のためのレンバチニブ

この実施例は、切除不能なHCCにおいて、レンバチニブを使用した、非盲検の第3相の非劣性試験を記載する。この試験では、478名の患者を、レンバチニブ（体重 $\geq$ 60kg：12mg/日； $<$ 60kg：8mg/日）に、及び476名をソラフェニブ（400mg、1日2回）に無作為化した。一次エンドポイントは、全生存率とした。二次エンドポイントは、無増悪生存率、進行までの時間、客観的奏効率、安全性及びクオリティオブライフを含ませた。

【0164】

[0164]物質及び方法

試験適格性

登録に適格な患者は、組織学的又は細胞学的に確認された診断、又は肝疾患の診断基準の試験に関する米国協会（American Association for the Study of Liver Diseases criteria）に準拠して臨床的に確認された診断を有する、切除不能なHCCを有した。含んだ患者はまた、固形腫瘍の治療効果判定のための新ガイドライン（Lencioni 2010年）；バルセロナ臨床肝がんステージB又はC分類（Bruix Hepatology 2011年）；チャイルド・ピュークラスA；及び米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）のパフォーマンスステータス

≤ 1 に基づいて、 ≥ 1 の測定可能な標的病変も有した。適格患者はすべて、血圧 ($< 150/90 = \text{mmHg}$) 管理され、適切な器官機能を有した。 $\geq 50\%$ の肝占有率、明瞭な胆管侵襲又は門脈本幹に門脈侵襲を有する患者は除外した。患者が、HCCのための全身療法を以前に受けた場合も、除外した。

【0165】

[0165]試験のオーバーサイト

本試験は、すべての関連する施設内審査委員会により承認を受け、ヘルシンキ宣言及び現地法に準拠して行った。試験は、患者登録の開始前に登録した。患者はすべて、いずれかの試験に固有の手技を受ける前に、書面のインフォームドコンセントを提出した。試験は、独立したデータモニタリング委員会によって監視を受けた。

10

【0166】

[0166]試験の設計

この複数の施設での第3相の無作為化非盲検の非劣性試験は、アジア太平洋、欧州及び北米地域にわたり行った。2013年3月1日から2016年7月30日まで患者を募った。無作為化は、地域（アジア太平洋又は欧米地域）、巨視的門脈侵襲及び／又は肝外転移（あり又はなし）、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス（0又は1）、及び体重 ($< 60 \text{ kg}$ 又は $\geq 60 \text{ kg}$) に応じて階層化した。層別因子内で、患者を、28日間のサイクルで、1日あたり 12 mg （体重が $\geq 60 \text{ kg}$ の場合）若しくは1日あたり 8 mg （体重が $< 60 \text{ kg}$ の場合）の投与量の経口レンバチニブ、又は1日2回、 400 mg の投与量のソラフェニブを服用するよう、無作為に割り当てた（1:1）。レンバチニブ関連毒性がある場合、投与中断及び減量を許可した（1日あたり、 8 mg 及び 4 mg まで、又は1日おきに、 4 mg まで）。ソラフェニブの投与量の修正は、地域ごとにおける処方箋情報に従い実行した。

20

【0167】

[0167]エンドポイント及びアセスメント

一次エンドポイントは、全生存率とした。二次エンドポイントには、無増悪生存率、進行までの時間、客観的奏効率、及びEORTC QLQ-C30 (Cocks, J., Clin. Oncol., 29巻: 89~96頁、2011年、Giesinger, J., Clin. Epidemiol., 69巻: 79~88頁、2016年) 及びHCCに固有のEORTC QLQ-HCC18 (Chie, Hepatology, 55巻(4号): 1122~9頁、2012年) 健康質問票の使用を含めた測定としてクオリティオブライフを含ませた。

30

【0168】

[0168]腫瘍は、mRECISTに準拠して評価した (Lencioni R., Semin Liver Dis., 30巻(1号): 52~60頁、2010年)。RECIST 1.1を非肝臓病変に適用した (Eisenhauer, Eur J Cancer, 45巻(2号): 228~47頁、2009年)。肝臓は、コンピュータ断層撮影を用いて検査するか、又は三相スキャン技法 (triphasic scanning technique) を使用して磁気共鳴画像法を行った。アセスメントは、疾患進行まで、8週間ごとに行った。クオリティオブライフに関する質問票は、ベースライン時、その後の各治療サイクルの1日目、及び治療終了後の訪問時に行った。

40

【0169】

[0169]安全性評価は、バイタルサイン、血液及び生化学臨床検査、尿検査及び心電図検査の記録を含んだ。有害事象は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準バージョン 4.0 (CTCAE v4.0, NCI 2013年) に準拠して等級付けされた。

【0170】

[0170]統計解析

非劣性、次に優越性に関して、全生存率の一次エンドポイントを最初に試験した。一次解析に関する事象の必要数は、最大解析集団に基づいて、700名の死亡とした。HR及びその95%信頼区間 (CI) は、因子として治療群により、及び無作為化の場合に適用

50

した同じ因子に基づいて階層化した解析により、コックス比例ハザードモデルから推定した。非劣性マージンは、ソラフェニブの以前の第3相試験に基づいて、1.08に設定した（Llovet NEJM 2008年、Cheng Lancet Oncol 2009年）。

【0171】

[0171]固定順序法に従い、 $\alpha = 0.05$ （両側）での一次と二次の両方の効力エンドポイントに関して、解析の全体的な第1種過誤率を制御した。非劣性が明らかになった後、二級効力エンドポイントを試験した。無増悪生存率及び進行までの時間の差異は、関連HR及びその95%CIにより、無作為化層別因子による層別ログランク検定を使用して評価した。客観的奏効率の差異は、関連オッズ比及びその95%CIにより、階層として無作為化層別因子により、コクラン・マンテル・ヘンツェルのカイ二乗検定を使用して評価した。無効を評価するため、独立したデータモニタリング委員会による非劣性設計で、ベイズ予測確率を使用して、2つの中間解析（事象の目的数の30%及び70%時）を行った。

10

【0172】

[0172]患者

20か国から合計で954名の患者を、レンバチニブ（478名の患者）又はソラフェニブ（476名の患者）に無作為に割り当てた（図5）。効力解析は、インテントトゥトリート原理に従った。治療を受けた患者（レンバチニブは476名の患者；ソラフェニブは475名の患者）だけを安全性解析に含ませた。ベースライン時の患者の特徴は、ベースラインのC型肝炎及びアルファヘトプロテインレベルを除いて、治療群間で良好にバランスがとれていた（表1）。

20

【0173】

[0173]

【表 4】

表 1. ベースライン時の人口統計学的特徴及び疾患の特徴

	レンバチニ ブ (N=478)	ソラフェニブ (N=476)	合計 (N=954)
年齢 - 歳 平均値 標準偏差	61.3 11.7	61.2 12.0	61.3 11.8
年齢群(歳) - 数(%)			
<65	270 (56.5)	283 (59.5)	553 (58.0)
≥65~<75	150 (31.4)	126 (26.5)	276 (28.9)
≥75	58 (12.1)	67 (14.1)	125 (13.1)
性別 - 数(%)			
男性	405 (84.7)	401 (84.2)	806 (84.5)
女性	73 (15.3)	75 (15.8)	148 (15.5)
地域 - 数(%)			
欧米	157 (32.8)	157 (33.0)	314 (32.9)
アジア-太平洋	321 (67.2)	319 (67.0)	640 (67.1)
人種 - 数(%)			
白人	135 (28.2)	141 (29.6)	276 (28.9)
アジア人	334 (69.9)	326 (68.5)	660 (69.2)
体重(kg) - 数(%)			
<60	153 (32.0)	146 (30.7)	299 (31.3)
≥60	325 (68.0)	330 (69.3)	655 (68.7)
ECOG パフォーマンスステータス - 数(%)			
0	304 (63.6)	301 (63.2)	605 (63.4)
1	174 (36.4)	175 (36.8)	349 (36.6)
チャイルド・ピュークラス - 数(%)			
CP-A	475 (99.4)	471 (98.9)	946 (99.2)
CP-B	3 (0.6)	5 (1.1)	8 (0.8)
巨視的門脈侵襲 - 数(%)			
あり	109 (22.8)	90 (18.9)	199 (20.9)
なし	369 (77.2)	386 (81.1)	755 (79.1)
肝外転移 - 数(%)			
あり	291 (60.9)	295 (62.0)	586 (61.4)
なし	187 (39.1)	181 (38.0)	368 (38.6)
巨視的門脈侵襲、肝外転移、又はこれらの両方 - 数(%)			
あり	329 (68.8)	336 (70.6)	665 (69.7)
なし	149 (31.2)	140 (29.4)	289 (30.3)
病歴に基づく根本的な肝硬変 - 数(%)			
あり	243 (50.8)	231 (48.5)	474 (49.7)
なし	235 (49.2)	245 (51.5)	480 (50.3)

10

20

30

40

【表 5】

表 1. (続き) ベースライン時の人口統計学的特徴及び疾患の特徴

	レンバチニブ (N=478)	ソラフェニブ (N=476)	合計 (N=954)
バルセロナ臨床肝がんステージ - 数(%)			
B (中期)	104 (21.8)	92 (19.3)	196 (20.5)
C (進行期)	374 (78.2)	384 (80.7)	758 (79.5)
併発疾患部位 - 数(%)			
肝臓	441 (92.3)	430 (90.3)	871 (91.3)
肺	163 (34.1)	144 (30.3)	307 (32.2)
患者あたりの併発疾患部位 - 数(%)			
1	207 (43.3)	207 (43.5)	414 (43.4)
2	167 (34.9)	183 (38.4)	350 (36.7)
≥3	103 (21.5)	86 (18.1)	189 (19.8)
慢性肝疾患の病因 - 数(%)			
B型肝炎	251 (52.5)	228 (47.9)	479 (50.2)
C型肝炎	91 (19.0)	126 (26.5)	217 (22.7)
アルコール	36 (7.5)	21 (4.4)	57 (6.0)
その他	38 (7.9)	32 (6.7)	70 (7.3)
未知	62 (13.0)	69 (14.5)	131 (13.7)
ベースラインアルファ-フェト プロテインレベル - ng/mL			
患者数	471	463	934
平均値	17507.7	16678.5	17096.5
標準偏差	105137.4	94789.5	100088.8
メジアン	133.1	71.2	89.0
範囲	0-1567470	0-1446396	0-1567470
ベースラインアルファ-フェト プロテインレベル群(ng/mL) - 数(%)			
<200	255 (53.3)	286 (60.1)	541 (56.7)
≥200	222 (46.4)	187 (39.3)	409 (42.9)
不明	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
B型又はC型肝炎の場合の随伴 全身性抗ウイルス治療 - 数(%)	163 (34.1)	149 (31.3)	312 (32.7)
事前の治療 - 数(%)			
以前の抗がん手技	327 (68.4)	344 (72.3)	671 (70.3)
放射線治療	49 (10.3)	60 (12.6)	109 (11.4)

ECOG、米国東海岸がん臨床試験グループ

データのカットオフ時(2016年11月13日)における、経過観察のメジアン期間は、レンバチニブ群では、27.7か月であり、ソラフェニブ群では、27.2か月であった。

【0174】

[0174] 効力

レンバチニブは、ソラフェニブと比較して、全生存率に非劣性であることを実証した。メジアン全生存率は、ソラフェニブの場合、12.3か月(95%CI、10.4~13.9)であることと比較して、レンバチニブの場合、13.6か月であった(95%CI、12.1~14.9)(HR:0.92;95%CI、0.79~1.06)(図1)。レンバチニブ治療群のメジアン全生存率は、欧米地域の部分群に由来する患者を除いて、事前に指定した階層すべてにおいて、数字的により長く、巨視的門脈侵襲も肝臓外転移もない患者では同じであった(図3)。<200ng/mLとなるベースラインのアルファ-フェトプロテインを有する患者は、≥200ng/mLのアルファ-フェトプロテインを有する患者よりも全生存率は長かった(図3)。HRは、両アルファ-フェトプロテイン部分群では、<1とレンバチニブが有利となったが、ソラフェニブ治療群(60.1%)の方が、レンバチニブ治療群(53.3%、表1)と比べると、<200ng/mLとなるベースラインのアルファ-フェトプロテインレベルを有する患者がより多かった

。

【0175】

[0175] レンバチニブは、mRECISTに基づいた腫瘍アセスメントにより決定すると、すべての二次効力エンドポイントにおいて、ソラフェニブに比べて統計学的に有意な改善を実証した。レンバチニブのメジアン無増悪生存率は、ソラフェニブの場合、3.7か月（95%CI、3.6～4.6か月）であることと比較して、7.4か月（95%CI、6.9～8.8か月）であった（HR：0.66；95%CI、0.57～0.77； $P<0.001$ ）（図2）。さらに、レンバチニブの場合、ソラフェニブと比較すると、事前に指定した部分群の各々における無増悪生存率は長かった（図4）。レンバチニブ群の患者の場合、進行までのメジアン時間は、ソラフェニブ群の患者の場合、3.7か月（95%CI、3.6～5.4か月）であることと比較して、8.9か月（95%CI、7.4～9.2か月）となった（HR：0.63；95%CI、0.53～0.73； $P<0.001$ ）（表2及び図6）。

10

【0176】

[0176]

【表6】

表2.有効性尺度

転帰	レンバチニブ (N=478)	ソラフェニブ (N=476)	ハザード比 (95% CI)
メジアン(95%CI)全生存率 - 月数	13.6 (12.1-14.9)	12.3 (10.4-13.9)	0.92 (0.79-1.06)
メジアン(95%CI)無増悪生存率 - 月数	7.4 (6.9-8.8)	3.7 (3.6-4.6)	0.66 (0.57-0.77) $P<0.001$
進行までのメジアン(95%CI)時間 - 月数	8.9 (7.4-9.2)	3.7 (3.6-5.4)	0.63 (0.53-0.73) $P<0.001$
客観的奏効率* - 数(%) 95% CI	115 (24.1) 20.2-27.9	44 (9.2) 6.6-11.8	3.13† (2.15-4.56) $P<0.001$
完全奏効	6 (1.3)	2 (0.4)	
部分奏効	109 (22.8)	42 (8.8)	
安定疾患	246 (51.5)	244 (51.3)	
持続的安定疾患が、 ≥ 23 週間続く	167 (34.9)	139 (29.2)	
進行性疾患	71 (14.9)	147 (30.9)	
未知/評価不能	46 (9.6)	41 (8.6)	
疾患制御率‡ - 数(%) 95% CI	361 (75.5) 71.7-79.4	288 (60.5) 56.1-64.9	

20

*客観的奏効率は、mRECIST(固形腫瘍の治療効果判定のための新ガイドライン)に準拠して決定した。

†オッズ比。‡疾患制御率は、以下の通り計算する:完全奏効+部分奏効+安定疾患。CI、信頼区間。

30

【0177】

[0177] レンバチニブ治療による進行までのメジアン時間は、ソラフェニブと比較して、事前指定した階層の各々において、数値的にやはり長かった（図7～10）。ソラフェニブの場合、客観的奏効率が9.2%であることに対して、レンバチニブは、24.1%を示した（オッズ比、3.13；95%CI、2.15～4.56； $P<0.001$ ）（表2及び図11）。オッズ比は、アルコール病因部分群を除いて、事前指定したすべての部分群において、レンバチニブが有利であった（図12～14）。層別因子及び他の部分群による全生存率に関する解析により、非劣性結果の頑健性が支持される（表3）。

40

【0178】

[0178]

【表 7】

表 3. ベースライン特徴によって調節された層別因子による全生存率

ベースライン特徴	(レンバチニブ/ソラフェニブ)のハザード比 (95% CI)
全体	0.916 (0.789-1.064)
年齢(<65、≥65~<75、≥75 歳)	0.919 (0.791-1.067)
性別(男性、女性)	0.916 (0.789-1.064)
領域(アジア-太平洋、欧米)	0.915 (0.789-1.062)
巨視的門脈侵襲(あり、なし)	0.910 (0.784-1.057)
肝外転移(あり、なし)	0.915 (0.788-1.062)
巨視的門脈侵襲、肝外転移、又はこれらの両方(あり、なし)	0.908 (0.783-1.054)
ECOG-PS (0、≥1)	0.923 (0.795-1.071)
体重(<60kg、≥60kg)	0.923 (0.796-1.071)
ベースライン時の AFP(<200ng/mL、≥200ng/mL)	0.856 (0.736-0.995)
HCB 又は HCV の抗ウイルス治療(あり、なし)	0.912 (0.785-1.059)
ベースライン時の疾患部位数(1、2、≥3)	0.878 (0.755-1.020)
病因(HBV、HCV、アルコール)	0.855 (0.721-1.013)
根本的な肝硬変(あり、なし)	0.916 (0.789-1.063)
BCLC ステージ(ステージ B、ステージ C)	0.918 (0.791-1.067)
以前の手技(あり、なし)	0.902 (0.777-1.048)

AFP、アルファ-フェトプロテイン;BCLC、バルセロナ臨床肝がん;ECOG-PS、米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス;HBV、B 型肝炎ウイルス;HCV、C 型肝炎ウイルス。

【0179】

[0179]レンバチニブ治療群において32.6%の患者、及びソラフェニブ治療群において38.7%の患者が、試験後に抗がん薬の投与（治験治療を含む）を受けたことに留意されたい。これらの中で、それぞれ、レンバチニブ治療群において25.3%の患者、及びソラフェニブ治療群において11.8%の患者が、生存経過観察の間にソラフェニブの投与を受けた。欧米地域では、生存経過観察中に何らかの抗がん薬の投与を、ソラフェニブ治療群では38.9%の患者が受けたのに対し、レンバチニブ治療群では26.1%の患者が受けた（表4）。

【0180】

[0180]

【表 8】

表 4.生存経過観察の間の検討後の抗がん治療

	レンバチニブ			ソラフェニブ		
	アジア-太平洋部分群 (N=321)	欧米部分群 (N=157)	合計 (N=478)	アジア-太平洋部分群 (N=319)	欧米部分群 (N=157)	合計 (N=478)
生存経過観察の間に何らかの抗がん薬(いかなる手技も受けていない)の投与を受けた - 数(%)	115 (35.8)	41 (26.1)	156 (32.6)	123 (38.6)	61 (38.9)	184 (38.7)
生存中に何らかの抗がん手技を受けた経過観察 - 数(%)	111 (34.6)	11 (7.0)	122 (25.5)	112 (35.1)	18 (11.5)	130 (27.3)

10

20

レンバチニブ治療群では、欧米地域の患者の 7.0 % は、この地域におけるソラフェニブ治療群の患者の 11.0 % であることと比べて、経過観察中に何らかの抗がん手技を受けた。

【0181】

[0181]安全性及び副作用プロファイル

レンバチニブ群の患者の場合の試験治療のメジアン期間は、ソラフェニブ群の患者の場合よりも長かった（5.7 対 3.7 か月）。レンバチニブの投与を受けた患者の 98.7 %、及びソラフェニブの投与を受けた患者の 99.4 % に、治療中に発生した有害事象が起こった。患者一年齢によって調節すると、有害事象率は、レンバチニブ群では 18.9 % であり、ソラフェニブ群では 19.7 % であった。レンバチニブの投与を受けた患者の 75.0 %、及びソラフェニブの投与を受けた患者の 66.5 % に、グレード 3 以上の治療中に発生した有害事象が起こった（有害事象率：3.2 対 3.3）。レンバチニブの投与（1 日あたり、8 mg 又は 12 mg の投与量）を受けた患者の中での最も一般的な治療中に発生した有害事象は、高血圧（1 日あたり 8 mg、43.0 %；1 日あたり 12 mg、41.8 %）、下痢（35.1 %；40.3 %）、食欲減退（33.1 %；34.5 %）及び体重減少（28.5 %；32.0 %）であった。ソラフェニブ治療群では、最も一般的な治療中に発生した有害事象は、手掌足底発赤知覚不全症候群（52.4 %）、下痢（46.3 %）、高血圧（30.3 %）及び食欲減退（26.7 %）であった（表 5）。

30

【0182】

[0182]

40

【表 9】

表 5. 有害事象

	レンバチニブ(N=476)		ソラフェニブ(N=475)	
処置に関連する処置中に発生した全有害事象 - 数(%)	447 (93.9)		452 (95.42)	
グレード ≥ 3 の処置に関連した処置中に発生した有害事象 - 数(%)	270 (56.7)		231 (48.6)	
処置中に発生した重症な有害事象 - 数(%)	205 (43.1)		144 (30.3)	
どちらか一方の処置群における患者の $\geq 15\%$ に発生した処置中に発生した有害事象	任意のグレード	グレード ≥ 3	任意のグレード	グレード ≥ 3
患者数(パーセント)				
手掌足底発赤知覚不全症候群	128 (26.9)	14 (2.9)	249 (52.4)	54 (11.4)
下痢	184 (38.7)	20 (4.2)	220 (46.3)	20 (4.2)
高血圧	201 (42.2)	111 (23.3)	144 (30.3)	68 (14.3)
食欲減退	162 (34.0)	22 (4.6)	127 (26.7)	6 (1.3)
体重減少	147 (30.9)	36 (7.6)	106 (22.3)	14 (2.9)
倦怠感	141 (29.6)	18 (3.8)	119 (25.1)	17 (3.6)
脱毛	14 (2.9)	0 (0)	119 (25.1)	0 (0)
尿タンパク	117 (24.6)	27 (5.7)	54 (11.4)	8 (1.7)
発声困難	113 (23.7)	1 (0.2)	57 (12.0)	0 (0)
吐き気	93 (19.5)	4 (0.8)	68 (14.3)	4 (0.8)
腹痛	81 (17.0)	8 (1.7)	87 (18.3)	13 (2.7)
血小板数の減少	87 (18.3)	26 (5.5)	58 (12.2)	16 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加	65 (13.7)	24 (5.0)	80 (16.8)	38 (8.0)
甲状腺機能低下	78 (16.4)	0 (0)	8 (1.7)	0 (0)
嘔吐	77 (16.2)	6 (1.3)	36 (7.6)	5 (1.1)
便秘	76 (16.0)	3 (0.6)	52 (10.9)	0 (0)
発疹	46 (9.7)	0 (0)	76 (16.0)	2 (0.4)

【0183】

[0183] 致死性の有害事象が、治療全体を通じて発生し、両方の治療群において、類似した割合で発生したように思われた。治験責任医師によってレンバチニブ治療と関係があると判定された致死性の有害事象は、11名の患者(2.3%)に起こり、これには、肝不全(3名の患者)、脳出血(3名の患者)及び呼吸不全(2名の患者)が含まれた。ソラフェニブ群では、治療に関連する致死性の有害事象は4名の患者(0.8%)に起こり、腫瘍出血、虚血性脳卒中、呼吸不全及び突然死(患者あたり1事象)を含んだ。

【0184】

[0184] 有害事象による、レンバチニブの用量減量、薬物中断及び中止は、それぞれ、184名(38.7%)、248名(52.1%)及び94名(19.7%)の患者に発生した。ソラフェニブ治療群では、有害事象による、用量減量、薬物中断及び中止は、それ

ぞれ、185名(38.9%)、193名(40.6%)及び69名(14.5%)の患者に発生した。平均レンバチニブ用量強度は、8mg/日の群では7.0mg(87.7%)、及び12mg/日の群では10.5mg(87.5%)であった。平均ソラフェニブ用量強度は、663.8mg(83.0%)であった。

【0185】

[0185]クオリティオブライフ

EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-HCC18健康質問票に関するベースラインスコアは、レンバチニブ治療群及びソラフェニブ治療群で類似した(図15)。治療後、両方の群で、スコアは低下した。臨床的に有意に悪化するまでの時間の解析により、QLQ-C30からの日常役割機能、疼痛及び下痢、並びにQLQ-HCC18からの栄養及び身体イメージの悪化は、レンバチニブにより治療された患者よりもソラフェニブにより治療された患者の方が、早期に観察されることが示された(見かけ上 $P < 0.05$)。

10

【0186】

[0186]レンバチニブの投与を受けた患者は、ソラフェニブの投与を受けた患者よりも、手掌足底発赤知覚不全症候群、下痢及び脱毛の事例は少なく、高血圧、タンパク尿、発生障害及び甲状腺機能低下の事例を多く経験した。クオリティオブライフのスコアは、治療後、どちらの群でも低下したが、複数の領域に対して、臨床的に有意な悪化の遅延が、ソラフェニブに比べて、レンバチニブの場合に観察された。

20

【0187】

[0187]レンバチニブ治療のメジアン期間は、ソラフェニブのメジアン期間よりも1.5倍長く、これは、有害事象の発現がより高い一因になり得る。治療期間に関して調節した場合、ほとんどすべてのエピソードは、レンバチニブ治療群及びソラフェニブ治療群について同等であった。HCCの場合のレンバチニブの投与量(体重基準で、1日あたり、8mg又は12mg)は、放射性ヨウ素不応性の分化甲状腺がんの場合のレンバチニブの投与量(1日あたり、24mg)よりも少ない。HCCにおけるレンバチニブの第1相試験では、1日あたり、12mgのレンバチニブの投与を受けたHCCを有する患者、及び1日あたり、25mgのレンバチニブの投与を受けた固形腫瘍を有する患者は、恐らくは、レンバチニブが、肝臓で代謝されるので、24時間では、類似したレンバチニブの血漿濃度を有した。現在の第3相試験では、1日あたり8mg及び12mgとなるレンバチニブの開始投与量の両方の場合に、類似した臨床的に活性且つ安全なプロファイルが観察された。

30

【0188】

[0188]結論として、この試験の結果により、全生存率における、ソラフェニブに対するレンバチニブの非劣性、及び無憎悪生存率、進行までの時間及び客観的奏効率の統計学的に有意且つ臨床的に有意な改善が実証された。この試験におけるレンバチニブ及びソラフェニブの安全性プロファイルは、HCCにおけるこれらの薬剤の既知の安全性プロファイルと一致しているように思われ、新規な安全シグナルは、特定されなかった。これらの結果に基づくと、レンバチニブは、進行性HCCでは、潜在的な治療選択肢となり得る。

【0189】

[0189]実施例2：レンバチニブ毒性に対する用量中断及び用量減量

レンバチニブのカプセル剤が、連続する28日間のサイクルで、1日1回(QD)、経口摂取された。レンバチニブの用量は、以下に示されている通り、対象のベースライン体重(BW)に基づいた。

【0190】

[0190]

40

【表 10】

薬物名	ベースライン BW	強度	経口用量形態	投薬数及び頻度
レンパチニブ	≥60kg	12mg	カプセル剤	3×4mg カプセル剤、毎日、同じ時間に1日1回
	<60kg	8mg	カプセル剤	2×4mg カプセル剤、毎日、同じ時間に1日1回

【0191】

[0191] レンパチニブ毒性は、治療中断、用量減量及び／又は治療中止によって管理した。レンパチニブ毒性（高血圧を除く）を管理するための用量調節は、表6に従って行った。

【0192】

[0192]

【表 11】

表 6: レンパチニブの用量減量及び中断指示

用量減量は、前の用量レベル(12、8 及び 4mg/日、及び 1 日おきに、4mg[QOD])に基づいて順々に行う。4mg QOD 未満の用量減量はいずれも、治験依頼者と議論した。用量が一旦、減量されると、後日、増量しなかった。		
非血液毒性		
処置関連毒性^{a,b}	管理	用量調節
グレード 1 又は耐受性のグレード 2	処置を継続 ^c	変化なし
不耐容性のグレード 2^c 又はグレード 3^{d, e}		
第 1 の発生	グレード 0~1 又はベースラインまで解消されるまで中断	1 レベル分の減量
第 2 の発生 (同じ毒性又は新規毒性)	グレード 0~1 又はベースラインまで解消されるまで中断	1 レベル分の減量
第 3 の発生 ^f (同じ毒性又は新規毒性)	グレード 0~1 又はベースラインまで解消されるまで中断	1 レベル分の減量
第 4 の発生 (同じ毒性又は新規毒性)	グレード 0~1 又はベースラインまで解消されるまで中断	治験依頼者との議論
グレード 4: ^g レンパチニブを中断する		
血液毒性及び尿タンパク		
処置関連毒性^a	管理	用量調節
グレード 1 又はグレード 2 ^e	処置を継続 ^c	変化なし
グレード 3^e		
第 1 の発生	グレード 0~2 又はベースラインまで解消されるまで中断	変化なし
第 2 の発生 (同じ毒性又は新規毒性)	グレード 0~2 又はベースラインまで解消されるまで中断	1 レベル分の減量
第 3 の発生 (同じ毒性又は新規毒性)	グレード 0~2 又はベースラインまで解消されるまで中断	1 レベル分の減量
第 4 の発生 ^f (同じ毒性又は新規毒性)	グレード 0~2 又はベースラインまで解消されるまで中断	1 レベル分の減量
第 5 の発生 (同じ毒性又は新規毒性)	グレード 0~2 又はベースラインまで解消されるまで中断	治験依頼者との議論

10

20

30

40

【表 1 2】

表 6 (続き): レンバチニブの用量減量及び中断指示

グレード 4		
第 1 の発生	グレード 0~2 又はベースラインまで 解消されるまで中断	1 レベル分の減量
第 2 の発生 (同じ毒性又は新規毒性)	グレード 0~2 又はベースラインまで 解消されるまで中断	1 レベル分の減量
第 3 の発生 ^f (同じ毒性又は新規毒性)	グレード 0~2 又はベースラインまで 解消されるまで中断	1 レベル分の減量
第 4 の発生 (同じ毒性又は新規毒性)	グレード 0~2 又はベースラインまで 解消されるまで中断	治験依頼者との議論

注: CTCAE v4.0 に準拠して等級付け

ALP=アルカリホスファターゼ; ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; CTCAE v4.0=有害事象共通用語規準バージョン 4.0; ULN=正常上限; γ -GTP=国際標準化比。

a: 28 日を超えるレンバチニブの中断(処置関連毒性による)は、処置の再開前に、治験依頼者の承認を必要とした。処置中断中に、少なくとも 7 日ごとに AE アセスメントを繰り返した(投与が再開されるまで)。

b: レンバチニブ処置、中断又は用量減量のいずれの前にも、吐き気、嘔吐、下痢及び/又は甲状腺機能低下のための初期最適医療的管理を行った。

c: グレード 2 の毒性は、対象と治験責任医師のどちらによっても耐容性である又は不耐容性であると判定された。グレード 2 の毒性が、不耐容性であると判定された場合、検討薬物の用量を、用量中断を伴って又は伴わないで、減量した。グレード 3 の毒性の中断は、強制とした。

d: 体重減少を有する肥満の対象は、レンバチニブを再開するために、ベースライン又はグレード 1 の体重減少まで戻る必要がなかった。少なくとも 1 週間、体重減少がない場合、対象は、より少ない用量で再開され、さらなる用量減量の場合に正常な肥満度指数を使用した。

e: 治験責任医師の判断に基づいて、臨床的に関連しない異常な臨床検査値に適用しなかった(例えば、ALT、AST、 γ -GTP 値 $<10 \times$ ULN、及びナトリウム)。

f: 8mg QD から始めた対象の場合、適用しなかった。

g: グレード 3 として管理された、生命を脅かさないと判断された検査異常を除外。

【0 1 9 3】

[0193] 高血圧の管理

高血圧は、血管内皮細胞成長因子 (VEGF) シグナル伝達を阻害する薬物による治療の認識されている副作用である。試験に登録された対象は、試験登録時に、 $BP \leq 150/90$ mmHg を有しており、これらの対象が、高血圧であることが分かっている場合、サイクル 1 / 1 日目の前に、少なくとも 1 週間、安定用量の降圧療法を受けた。高血圧の早期検出及び有効な管理は、レンバチニブ用量の中断及び減量の必要を最小化するために重要であった。

【0 1 9 4】

[0194] BP の向上 (収縮期 $BP \geq 140$ mmHg 又は拡張期 $BP \geq 90$ mmHg) が、最低限 1 時間空けた、2 回のアセスメントで確認された場合、直ちに、血圧降下剤を開始した。1 つの BP アセスメントは、少なくとも 5 分間空けた、3 回の測定値の平均値として定義した。降圧治療の選択は、対象の臨床的状況に合わせ、標準医療実務に従った。以前は正常血圧であった対象の場合、収縮期 $BP \geq 140$ mmHg 又は拡張期 $BP \geq 90$ mmHg が、最低限 1 時間空けた、2 回のアセスメントで観察された場合に、適切な降圧療法を開始した。降圧薬を既に服用していた対象の場合、治療修正は、高血圧が続く場合、必要となり得た。高血圧及びタンパク尿を有する対象の場合、適切な治療法、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン-1 受容体アンタゴニストが好ましかった。

【0 1 9 5】

[0195] レンバチニブは、対象が高血圧クリーゼを発症する切迫したリスクにある、又は制御されない高血圧の重度の合併症に対する顕著なリスク因子 (例えば、心疾患、脳内出血又は他の深刻な共存症の場合の深刻なリスク因子は、 $BP \geq 160/100$ mmHg である) を有するいずれの場合でも保留した。一旦、対象が、少なくとも 48 時間、同一の降圧薬を服用し、BP が制御されている場合、レンバチニブは、以下に記載されている通りに再開した。

【0196】

[0196] 治療期間の間、無作為期と延長期の両方で、収縮期 B P $\geq$ 160 mmHg 又は拡張期 B P $\geq$ 100 mmHg を有する対象は、3 か月間連続して、収縮期 B P が $\leq$ 150 mmHg になり、拡張期 B P が $\leq$ 95 mmHg になるまで、2 週間ごと（15 日目、又は臨床的に必要な場合、それより高い頻度で）に、B P のモニタリングを受けた。収縮期 B P $\geq$ 160 mmHg 又は拡張期 B P $\geq$ 100 mmHg となる繰り返し事象が発生する場合、対象は、3 か月間連続して、収縮期 B P が $\leq$ 150 mmHg となり、拡張期 B P が $\leq$ 95 mmHg となるまで、15 日目に評価を再開した。

【0197】

[0197] 1 時間後の繰り返し測定時に確認した、収縮期 B P $\geq$ 160 mmHg 又は拡張期 B P $\geq$ 100 mmHg の管理に関して、以下のガイドラインに従った：

まだ降圧薬の投与を受けていない対象の場合、レンバチニブを継続し、降圧療法を開始した。

既に降圧薬を服用している対象の場合、用量及び医薬選択は、治験責任医師に従い修正した。

最高の降圧療法をしているにもかかわらず、収縮期 B P $\geq$ 160 mmHg 又は拡張期 B P $\geq$ 100 mmHg が続いた場合、レンバチニブの投与を中断し、収縮期 B P が $\leq$ 150 mmHg、及び拡張期 B P が $\leq$ 95 mmHg となり、対象が、少なくとも 48 時間、安定用量の降圧薬を服用している場合だけ、8 mg QD（表 6 に指定されている、1 用量レベルの減量）の用量で再開した。

降圧薬により高血圧の最適管理をしているにもかかわらず（用量の増加、又は異なるクラスの降圧剤の追加のどちらかによる）、8 mg QD の用量で、収縮期 B P $\geq$ 160 mmHg 又は拡張期 B P $\geq$ 100 mmHg が再発する場合、レンバチニブの投与を中断し、収縮期 B P が $\leq$ 150 mmHg、及び拡張期 B P が $\leq$ 95 mmHg となり、対象が、少なくとも 48 時間、安定用量の降圧薬を服用している場合だけ、4 mg QD（表 6 に指定されているさらに 1 用量レベルの減量）の用量で再開した。

降圧薬により高血圧の最適管理をしているにもかかわらず（用量の増加、又は異なるクラスの降圧剤の追加のどちらかによる）、4 mg QD の用量で、収縮期 B P $\geq$ 160 mmHg 又は拡張期 B P $\geq$ 100 mmHg が再発する場合、レンバチニブの投与を中断し、収縮期 B P が $\leq$ 150 mmHg、及び拡張期 B P が $\leq$ 95 mmHg となり、対象が、少なくとも 48 時間、安定用量の降圧薬を服用している場合だけ、4 mg QOD（表 6 に指定されているさらに 1 用量レベルの減量）の用量で再開した。

降圧薬により高血圧の最適管理をしているにもかかわらず（用量の増加、又は異なるクラスの降圧剤の追加のどちらかによる）、4 mg QOD の用量で、収縮期 B P $\geq$ 160 mmHg 又は拡張期 B P $\geq$ 100 mmHg が再発する場合、レンバチニブの投与を中断し、試験医薬の再開を治験依頼者と議論した。

【0198】

[0198] グレード 4 の高血圧（生命を脅かす結果）を管理するために、以下のガイドラインに従った：

適切な医療的管理を開始した。

試験薬物を中止した。

【0199】

[0199] タンパク尿の管理

タンパク尿に関する通例のアセスメントを行った。タンパク尿のアセスメント及び管理に関するガイドラインは、以下の通りとした：

タンパク尿の初期エピソード：尿のディップスティック検査で、タンパク尿 $\geq$ 2+ が検出された場合、試験薬物を継続し、総タンパク質に関して 24 時間の尿採集を、できる限り 72 時間以内に得て、タンパク尿のグレードを確認した。C T C A E v 4. 0 に準拠した等級付けは、総タンパク質の 24 時間の尿採集の結果に基づいた。さらに、スポットタンパク質－クレアチニン比の検査を、24 時間の尿試料に、できる限り 72 時間以内に

10

20

30

40

50

行った。レンバチニブの投与の管理は、7に従い、タンパク尿のグレードに基づいた。治療期間の間、無作為期と延長期の両方で、3か月間連続で、結果が1+又は陰性になるまで、タンパク尿 $\geq$ 2+を有する対象の尿のディップスティック検査を2週間ごと（15日目、又は臨床的に必要な場合、それより高い頻度で）に行った。24時間の尿採集の場合に、尿のディップスティック検査においてタンパク尿 $\geq$ 2+のレベルの引き続く何らかの上昇が確認され、7に提示されている用量減量及び中断指示に従って、等級付けされた。スポットタンパク質－クレアチニン比の検査を、24時間の尿試料にできる限り行った。タンパク尿 $\geq$ 2+の新規事象が、発生した場合、対象は、3か月間連続で、結果が1+又は陰性になるまで、タンパク尿の評価のための尿のディップスティック検査を15日目に再開した。

10

【0200】

[0200]タンパク質を定量するための24時間の尿採集には、以下の状況を必要とした：試験薬物を服用している間、尿ディップスティックで、2+、3+又は4+の尿タンパクが最初（初期）に発生。

同じ用量レベルのレンバチニブに発生する、尿ディップスティックによるタンパク尿の重症度のその後の明白な上昇（ $\geq$ 2+となった前の測定から）。

経過観察時にレンバチニブ用量の減量がある場合、尿タンパク質のディップスティック結果は、2+、3+又は4+（新しい用量レベル時）である。

【0201】

[0201]24時間の尿採集は、以下の状況では必要としなかった：

20

24時間の尿採集物が、その用量レベルで既に採集されている場合、同じ試験用量レベルにおいて、尿ディップスティックによる同じ重症度のタンパク尿が続いている。

対象が試験薬物を中止した場合、尿ディップスティックによって、2+、3+又は4+のタンパク尿が引き続き発生している。

【0202】

[0202]肝毒性の管理

臨床的に必要な場合、肝機能検査（例えば、アラニントランスアミナーゼ [ALT]、アスパルテートトランスアミナーゼ [AST]、ビリルビンレベル）の通例のモニタリングを行った。ベースラインから1以上高いグレードまでの肝機能の低下を示す兆候が発生した場合、表6の指示に従った。適切な支持療法を、緊密なモニタリングと共に供した。肝不全が発生した場合、試験薬物を中止した。

30

【0203】

[0203]血栓塞栓事象の管理

対象は、静脈血栓塞栓事象を示唆する症状に注意を払うように助言を受け、この事象とは、呼吸困難の急性発症、胸部疼痛、咳、喀血、多呼吸、頻脈、チアノーゼ、及び下肢の腫れを含む深部静脈血栓兆候、赤み、及び触ると温かいこと、又は圧痛を含んだ。これらの兆候又は症状のいずれかが現れた場合、対象に、担当医師に速やかにこのような兆候及び症状を報告するよう指示した。血栓塞栓事象が確認された場合、表6に含まれている指示に従った。対象が、肺塞栓を含む生命を脅かす（グレード4）の血栓塞栓反応を経験した場合、試験薬物を中止した。

40

【0204】

[0204]可逆性後白質脳症症候群の管理

レンバチニブによる臨床試験では、頭痛、発作、嗜眠、錯乱、精神機能変化、失明及び他の視力障害又は精神学的障害を呈し得る神経障害である、可逆性後白質脳症症候群（PRES）の事象は、レンバチニブ治療対象の1%未満にしか報告されなかった。軽度から重度の高血圧も存在し得た。磁気共鳴画像法（MRI）は、PRESの診断を確認するために必要であった。PRESの兆候又は症状を有する対象では、適切な手段を採用して血圧を制御し、表6の指示に従った。

【0205】

[0205]実施例3：試験薬物の用量減量又は中断を必要とする有害事象

50

レンバチニブ又はソラフェニブ治療群における、対象の $\geq 10\%$ に発生したTEAEのまとめを、レンバチニブ治療群全体で、頻度の低下する順に表7に提示する。

【0206】

[0206]

【表13】

表7:基本語によるいずれかの処置治療群における対象の少なくとも10%に発生した処置中に発生した有害事象

基本語	レンバチニブ			ソラフェニブ (N=475) n (%)
	8mg ^a (N=151) n (%)	12mg ^a (N=325) n (%)	合計 (N=476) n (%)	
任意のTEAEを有する対象	151 (100.0)	319 (98.2)	470 (98.7)	472 (99.4)
高血圧	65 (43.0)	136 (41.8)	201 (42.2)	144 (30.3)
下痢	53 (35.1)	131 (40.3)	184 (38.7)	220 (46.3)
食欲減退	50 (33.1)	112 (34.5)	162 (34.0)	127 (26.7)
体重減少	43 (28.5)	104 (32.0)	147 (30.9)	106 (22.3)
倦怠感	42 (27.8)	99 (30.5)	141 (29.6)	119 (25.1)
手掌足底発赤知覚不全症候群	35 (23.2)	93 (28.6)	128 (26.9)	249 (52.4)
尿タンパク	37 (24.5)	80 (24.6)	117 (24.6)	54 (11.4)
発声困難	28 (18.5)	85 (26.2)	113 (23.7)	57 (12.0)
吐き気	24 (15.9)	69 (21.2)	93 (19.5)	68 (14.3)
血小板数の減少	26 (17.2)	61 (18.8)	87 (18.3)	58 (12.2)
腹痛	19 (12.6)	62 (19.1)	81 (17.0)	87 (18.3)
甲状腺機能低下	25 (16.6)	53 (16.3)	78 (16.4)	8 (1.7)
嘔吐	22 (14.6)	55 (16.9)	77 (16.2)	36 (7.6)
便秘	19 (12.6)	57 (17.5)	76 (16.0)	52 (10.9)
血中ビリルビンの増加	23 (15.2)	48 (14.8)	71 (14.9)	63 (13.3)
発熱	24 (15.9)	45 (13.8)	69 (14.5)	63 (13.3)
腹水	21 (13.9)	47 (14.5)	68 (14.3)	44 (9.3)
末梢浮腫	23 (15.2)	43 (13.2)	66 (13.9)	33 (6.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加	21 (13.9)	44 (13.5)	65 (13.7)	80 (16.8)
上腹部痛	21 (13.9)	37 (11.4)	58 (12.2)	40 (8.4)
無力症	14 (9.3)	40 (12.3)	54 (11.3)	48 (10.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼの増加	17 (11.3)	36 (11.1)	53 (11.1)	52 (10.9)
背痛	11 (7.3)	39 (12.0)	50 (10.5)	31 (6.5)
発疹	18 (11.9)	28 (8.6)	46 (9.7)	76 (16.0)
口内炎	11 (7.3)	34 (10.5)	45 (9.5)	56 (11.8)
脱毛	5 (3.3)	9 (2.8)	14 (2.9)	119 (25.1)

10

20

30

40

【表 1 4】

[データカットオフ日:2016年11月13日;百分率は、安全性解析対象集団において、関連する処置群内の対象の合計数に基づいている。表示は、全レンバチニブ群における、TEAEの頻度の低下順である。同一基本語において2つ以上のTEAEを有する対象は、1度しか計数しなかった。有害事象の用語は、MedDRAバージョン19.1を使用してコード化した。MedDRA=国際医薬用語集;TEAE=治療中に発生した有害事象。^a:ベースライン時における対象の体重(<60kg、≥60kg)に基づいて、8mg及び12mgをレンバチニブの開始用量とした。]

【0207】

[0207] T E A Eは、レンバチニブ及びソラフェニブの治療群において、それぞれ、6名及び3名の対象を除いて、すべてに発生した。最も頻繁に報告されたT E A E（対象の>30%）は、レンバチニブの場合、高血圧、下痢、食欲減退及び体重減少であり、ソラフェニブの場合、手掌足底発赤知覚不全（P P E）症候群、下痢及び高血圧であった。ソラフェニブ治療群よりも、レンバチニブ治療群の方が、>=10%多くの対象に発生した有害事象は、高血圧（42.2%対30.3%）、タンパク尿（24.6%対11.4%）、発生障害（23.7%対12.0%）及び甲状腺機能低下（16.4%対1.7%）であった。これらのA Eは、他のがんの適応における、レンバチニブの既知の安全性プロファイルと一致している。治療期間により調節した場合の、ソラフェニブ（1つの治療群では>=10エピソードであり、S Yあたり、>=0.1エピソードとなる治療間の差異）と比べると、より高い割合でレンバチニブ治療対象において報告されたもの以外の、<10%の出現率となった対象の場合の他のA Eは、タンパク尿（S Yあたり0.5対0.31のエピソード）、発生障害（0.4対0.28）、甲状腺機能低下（0.24対0.03）、W B C数の減少（0.25対0.15）、好中球数の減少（0.21対0.06）及び肝性脳症（0.17対0.04）を含んだ。

【0208】

[0208]用量減量後の用量中断のアルゴリズムを、レンバチニブ毒性の管理に使用した（表6を参照されたい）。治療期間に関して調節を行わず、用量減量又は中断に至る有害事象（A E）は、レンバチニブ治療群では、対象の61.8%に、及びソラフェニブ治療群では、対象の55.6%に報告された（表8）。

【0209】

[0209]

10

20

30

【表 15】

表 8: 器官別大分類及び基本語によるどちらか一方の処置治療群の対象の少なくとも 1%において、検討薬物の用量減量/中断に至った処置中に発生した有害事象 - 安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	レンバチニブ			ソラフェニブ (N=475) n (%)
	8mg ^a (N=151) n (%)	12mg ^a (N=325) n (%)	合計 (N=476) n (%)	
用量減量又は中断に至った任意の TEAE を有する対象	81 (53.6)	213 (65.5)	294 (61.8)	264 (55.6)
血液及びリンパ系障害	5 (3.3)	11 (3.4)	16 (3.4)	13 (2.7)
好中球減少	0 (0.0)	6 (1.8)	6 (1.3)	0 (0.0)
血小板減少症	2 (1.3)	4 (1.2)	6 (1.3)	4 (0.8)
貧血	2 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.6)	8 (1.7)
胃腸障害	22 (14.6)	65 (20.0)	87 (18.3)	72 (15.2)
下痢	8 (5.3)	28 (8.6)	36 (7.6)	35 (7.4)
吐き気	2 (1.3)	14 (4.3)	16 (3.4)	9 (1.9)
嘔吐	1 (0.7)	11 (3.4)	12 (2.5)	6 (1.3)
腹水	3 (2.0)	7 (2.2)	10 (2.1)	5 (1.1)
腹痛	2 (1.3)	4 (1.2)	6 (1.3)	8 (1.7)
口内炎	2 (1.3)	4 (1.2)	6 (1.3)	2 (0.4)
上腹部痛	2 (1.3)	3 (0.9)	5 (1.1)	2 (0.4)
食道静脈瘤出血	0 (0.0)	5 (1.5)	5 (1.1)	1 (0.2)
一般障害及び投与部位状態	17 (11.3)	50 (15.4)	67 (14.1)	35 (7.4)
倦怠感	5 (3.3)	22 (6.8)	27 (5.7)	17 (3.6)
無力症	3 (2.0)	13 (4.0)	16 (3.4)	9 (1.9)
発熱	4 (2.6)	8 (2.5)	12 (2.5)	5 (1.1)
末梢浮腫	2 (1.3)	4 (1.2)	6 (1.3)	3 (0.6)
不快感	2 (1.3)	3 (0.9)	5 (1.1)	0 (0.0)
肝胆汁性障害	2 (1.3)	25 (7.7)	27 (5.7)	19 (4.0)
肝機能異常	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	9 (1.9)

10

20

30

【表 16】

表 8(続き): 器官別大分類及び基本語によるどちらか一方の処置治療群の対象の少なくとも 1%において、検討薬物の用量減量/中断に至った処置中に発生した有害事象 - 安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	レンバチニブ			ソラフェニブ
	8mg ^a (N=151) n (%)	12mg ^a (N=325) n (%)	合計 (N=476) n (%)	
検討	24 (15.9)	57 (17.5)	81 (17.0)	52 (10.9)
血小板数の減少	9 (6.0)	13 (4.0)	22 (4.6)	12 (2.5)
血中ビリルビンの増加	8 (5.3)	12 (3.7)	20 (4.2)	14 (2.9)
体重減少	3 (2.0)	17 (5.2)	20 (4.2)	4 (0.8)
好中球数の減少	4 (2.6)	7 (2.2)	11 (2.3)	5 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加	4 (2.6)	5 (1.5)	9 (1.9)	18 (3.8)
ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼの増加	1 (0.7)	6 (1.8)	7 (1.5)	4 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼの増加	2 (1.3)	4 (1.2)	6 (1.3)	9 (1.9)
白血球数減少	3 (2.0)	3 (0.9)	6 (1.3)	4 (0.8)
代謝及び栄養障害	21 (13.9)	31 (9.5)	52 (10.9)	19 (4.0)
食欲減退	15 (9.9)	21 (6.5)	36 (7.6)	15 (3.2)
脱水	3 (2.0)	3 (0.9)	6 (1.3)	0 (0.0)
低ナトリウム症	2 (1.3)	3 (0.9)	5 (1.1)	0 (0.0)
筋骨格及び結合組織障害	4 (2.6)	14 (4.3)	18 (3.8)	9 (1.9)
筋肉痛	1 (0.7)	4 (1.2)	5 (1.1)	0 (0.0)
神経系障害	7 (4.6)	28 (8.6)	35 (7.4)	14 (2.9)
肝性脳症	4 (2.6)	16 (4.9)	20 (4.2)	3 (0.6)
腎及び尿障害	5 (3.3)	35 (10.8)	40 (8.4)	9 (1.9)
尿タンパク	4 (2.6)	29 (8.9)	33 (6.9)	7 (1.5)
呼吸、胸部及び縦隔障害	4 (2.6)	12 (3.7)	16 (3.4)	12 (2.5)
呼吸困難	2 (1.3)	6 (1.8)	8 (1.7)	4 (0.8)
皮膚及び皮下組織の障害	5 (3.3)	23 (7.1)	28 (5.9)	111 (23.4)
手掌足底発赤知覚不全症候群	4 (2.6)	21 (6.5)	25 (5.3)	88 (18.5)
発疹	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	10 (2.1)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)

10

20

30

40

【表 17】

表 8(続き): 器官別大分類及び基本語によるどちらか一方の処置治療群の対象の少なくとも 1%において、検討薬物の用量減量/中断に至った処置中に発生した有害事象 - 安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	レンバチニブ			ソラフェニブ (N=475) n (%)
	8mg ^a (N=151) n (%)	12mg ^a (N=325) n (%)	合計 (N=476) n (%)	
血管障害	3 (2.0)	30 (9.2)	33 (6.9)	19 (4.0)
高血圧	3 (2.0)	26 (8.0)	29 (6.1)	18 (3.8)

[この表に関する、データカットオフ日は、2016 年 11 月 13 日とした。百分率は、安全性解析対象集団において、関連する処置群内の対象の合計数に基づいている。同一の器官別大分類又は基本語において報告されている、2つ以上の TEAE を有する対象は、1度しか計数しなかった。有害事象の用語は、MedDRA バージョン 19.1 を使用してコード化した。MedDRA=国際医薬用語集;TEAE=治療中に発生した有害事象。^a:ベースライン時における対象の体重(<60kg、≥60kg)に基づいて、8mg 及び 12mg をレンバチニブの開始用量とした。]

10

【0210】

[0210]レンバチニブの用量減量又は中断に至った有害事象は、最も頻繁（対象の ≥ 10 %）に、胃腸障害（18.3 %）、調査（17.0 %）、一般障害及び投与部位状態（14.1 %）、並びに代謝及び栄養障害（10.9 %）の SOC にコード化した。

20

【0211】

[0211]レンバチニブ又はソラフェニブの治療群で、5 % 以上の対象において、用量減量又は中断に至った有害事象は、それぞれ、食欲減退（7.6 % 対 3.2 %）、下痢（7.6 % 対 7.4 %）、タンパク尿（6.9 % 対 1.5 %）、高血圧（6.1 % 対 3.8 %）、倦怠感（5.7 % 対 3.6 %）及び PPE 症候群（5.3 % 対 18.5 %）であった。ソラフェニブの場合に一層頻度が高く発生した PPE 症候群を除くと、これらの治療中に発生した有害事象（TEAE）は、2つの治療群において、類似の比率で、又はレンバチニブ治療群では一層高い頻度のどちらかで、用量修正に至った。

【0212】

[0212]ソラフェニブ治療群よりも、レンバチニブ治療群の方に、高い比率の対象に用量修正に至った他の TEAE（全出現率は、> 2 % ~ < 5 % であるが、[約] > 2 倍の割合となった）は、肝性脳症（4.2 % 対 0.6 %）、体重減少（4.2 % 対 0.8 %）、発熱（2.5 % 対 1.1 %）、嘔吐（2.5 % 対 1.3 %）、好中球数の低下（2.3 % 対 1.1 %）及び腹水（2.1 % 対 1.1 %）であった。レンバチニブ治療群よりも、ソラフェニブ治療群の方に、高い比率の対象に用量修正に至った唯一の TEAE は（全出現率は、> 2 % ~ < 5 % であるが、少なくとも 2 倍の割合となった）、AST 上昇（3.8 % 対 1.9 %）であった。

30

【0213】

[0213]一次解析に対してデータをデータカットオフした時点で、対象の大部分は、治療を終えた。治療は、レンバチニブの対象では 27 名（5.6 %）、及びソラフェニブの対象では 25 名（5.3 %）が継続した。治療の中止の最も頻度の高い理由は、疾患進行であった。ソラフェニブ治療群（347 名；72.9 %）よりレンバチニブ治療群（311 名；65.1 %）の方が、疾患進行のために治療を終了した対象は少なかった。レンバチニブ対象の 13.2 %（n = 63）及びソラフェニブ対象の 9.0 %（n = 43）において、有害事象が、治療を終了した理由として、治験責任医師によって引用された（表 9 を参照されたい）。

40

【0214】

[0214]

【表 18】

表 9: 対象の性質及び無作為化期の間に処置を中止した理由

	レンバチニブ (N=478) n (%)	ソラフェニブ (N=476) n (%)	合計 (N=954) n (%)
無作為化	478 (100.0)	476 (100.0)	954 (100.0)
未処置	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
処置	476 (99.6)	475 (99.8)	951 (99.7)
データカットオフ日に処 置継続	27 (5.6)	25 (5.3)	52 (5.5)
中止した処置 ^b	451 (94.4)	451 (94.7)	902 (94.5)
処置を中止した主な理由			
疾患進行	311 (65.1)	347 (72.9)	658 (69.0)
有害事象	63 (13.2)	43 (9.0)	106 (11.1)
対象選択	28 (5.9)	15 (3.2)	43 (4.5)
経過観察に現れず	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
同意書の取り下げ	9 (1.9)	5 (1.1)	14 (1.5)
その他 ^a	37 (7.7)	40 (8.4)	77 (8.1)
処置は中断したが生存経過観察を行 う	82 (17.2)	82 (17.2)	164 (17.2)

データカットオフ日: 2016 年 11 月 13 日。

百分率は、最大解析集団において、関連する処置群内の対象の合計数に基づく。

a: これらの理由は、治験責任医師のコメントとして、症例報告書において、「別の」分類下に採集した。

b: 無作為化後に処置されなかった 3 名の対象を含んだ。

【0215】

[0215] 有害事象によりレンバチニブ治療を中止した対象の割合は、13.2% (n = 62) であった。この中止の低い割合は、用量修正の使用なしに、実現することはできなかった (表 6 を参照されたい)。

【0216】

[0216] 実施例 4 : 肝細胞癌の臨床的な試験における効力結果

レンビマの効力を、未治療の切除不能な肝細胞癌 (HCC) を以前に有する患者において行った、無作為化した非盲検の、複数の施設での、国際的な試験 (REFLECT; NCT0761266) で評価した。本試験は、以下; チャイルド・ピュー A、及びバルセロナ臨床肝がん (BCLC) ステージ C 又は B の HCC を有しており、局所肝標的治療に不適格であった成人; 0 又は 1 の ECOG PS を有した成人; HCC に対してこれまでに全身治療を受けなかった成人; 及び HCC に関する新 RECIST に準拠すると、少なくとも 1 つの測定可能な標的病変を有した成人を登録した。効力結果が、表 10 に要約されている。

【0217】

[0217]

【表 19】

表 10: REFLECT での肝細胞癌における効力結果		
	レンビマ N=478	ソラフェニブ N=476
全生存率		
死亡数(%)	351 (73)	350 (74)
メジアン OS の月数(95% CI)	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)
ハザード比(95% CI) ^a	0.92 (0.79, 1.06)	
無増悪生存率^b (mRECIST)		
事象数(%)	311 (65)	323 (68)
メジアン PFS の月数(95% CI)	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.7)
ハザード比(95% CI) ^a	0.64 (0.55, 0.75)	
P 値	<0.001	
客観的奏効率^b (mRECIST)		
客観的奏効率	41%	12%
完全奏効、n(%)	10 (2.1)	4 (0.8)
部分奏効、n(%)	184 (38.5)	55 (11.6)
95% CI	(36%, 45%)	(9%, 15%)
オッズ比(95%CI)	5.01 (3.59, 7.01)	
P 値	<0.001	
無増悪生存率^b (RECIST 1.1)		
事象数(%)	307 (64)	320 (67)
メジアン PFS の月数(95% CI)	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.9)
ハザード比(95% CI) ^a	0.65 (0.56, 0.77)	
客観的奏効率^b (RECIST 1.1)		
客観的奏効率	19%	7%
完全奏効、n(%)	2 (0.4)	1 (0.2)
部分奏効、n(%)	88 (18.4)	30 (6.3)
95% CI	(15%, 22%)	(4%, 9%)
オッズ比(95%CI)	3.3 (2.2, 5.1)	

CI=信頼区間; ECOG PS=米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス; HR=ハザード比; OS=全生存率。

ハザード比(レンバチニブ対ソラフェニブ)の非劣性マージンは、1.08 である。
独立審査による。

【0218】

[0218] 実施例 5：薬物相互作用試験：他の薬物に及ぼすレンバチニブの影響

CYP3A4 又は CYP2C8 の基質を用いる臨床試験：レンバチニブとミダゾラム（CYP3A4 基質）又はレバグリニド（CYP2C8 基質）との間の有意な薬物－薬物相互作用リスクを計画したものは存在しない。

【0219】

[0219] CYP 又は UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）の基質を用いるインビトロ試験：レンバチニブは、CYP2C8、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A を阻害する。レンバチニブは、CYP2A6 及び CYP2E1 を阻害しない。レンバチニブは、CYP3A を誘発するが、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C9 を誘発しない。

【0220】

[0220] レンバチニブは、UGT1A1、UGT1A4 及び UGT1A9 をインビトロで阻害するが、組織中の酵素の発現に基づくと、胃腸管内では、インビボで UGT1A1 し

か阻害しない可能性が高い。レンバチニブは、UGT1A6、UGT2B7又はアルデヒドオキシダーゼを阻害しない。レンバチニブは、UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9又はUGT2B7を誘発しない。

【0221】

[0221]トランスポーターの基質を用いるインビトロ試験：レンバチニブは、MATE1、MATE2-K、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、OATP1B1又はOATP1B3をインビボで阻害する可能性を有していない。

【0222】

[0222]関連出願の相互参照

本出願は、その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれている、2017年5月16日出願の、米国特許仮出願第62/506,900号の優先権の利益を主張する。

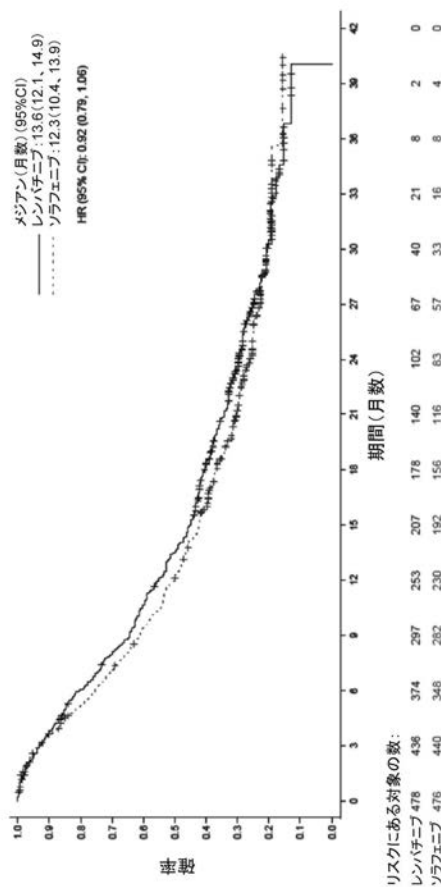
10

【0223】

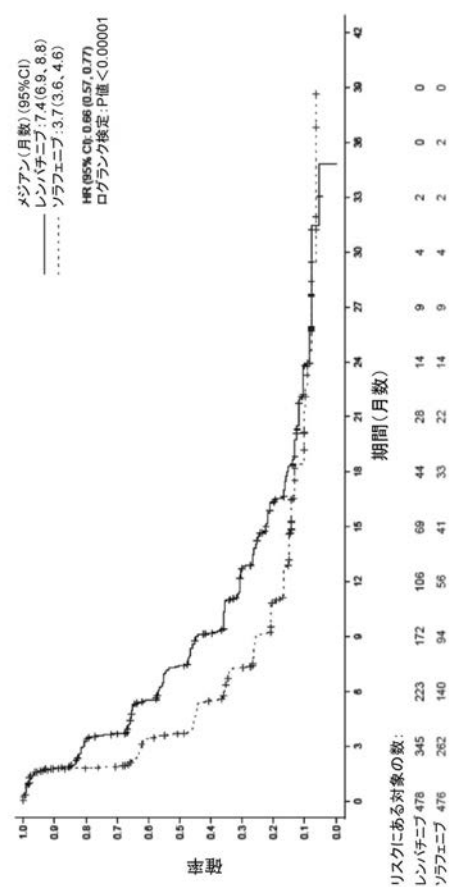
[0223]他の実施形態

本発明は、本発明の詳細説明と連携して記載されているが、上述の説明は、例示を意図するものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって規定される。他の態様、利点及び改変は、以下の特許請求の範囲内にある。

【図1】

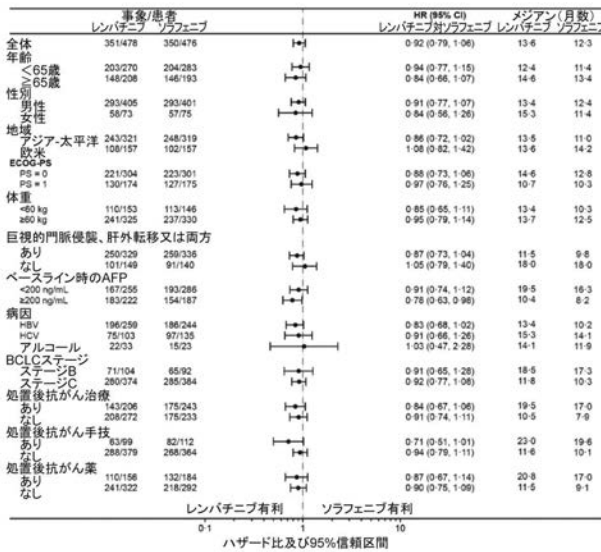


【図2】

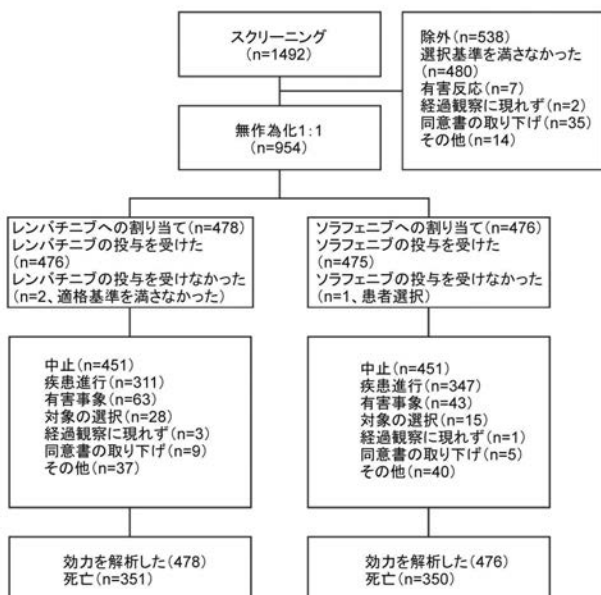


【図 3】

全生存率

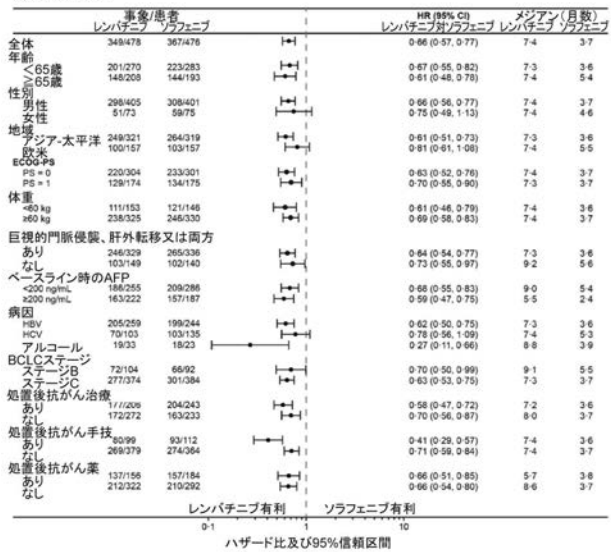


【図 5】

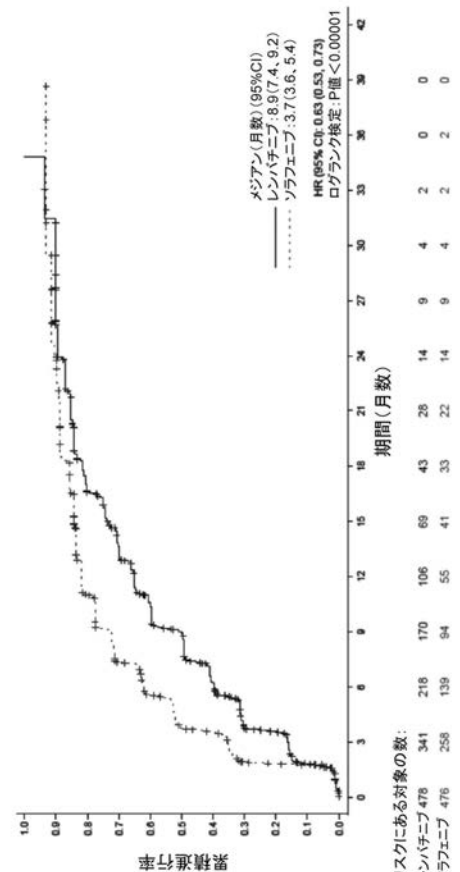


【図 4】

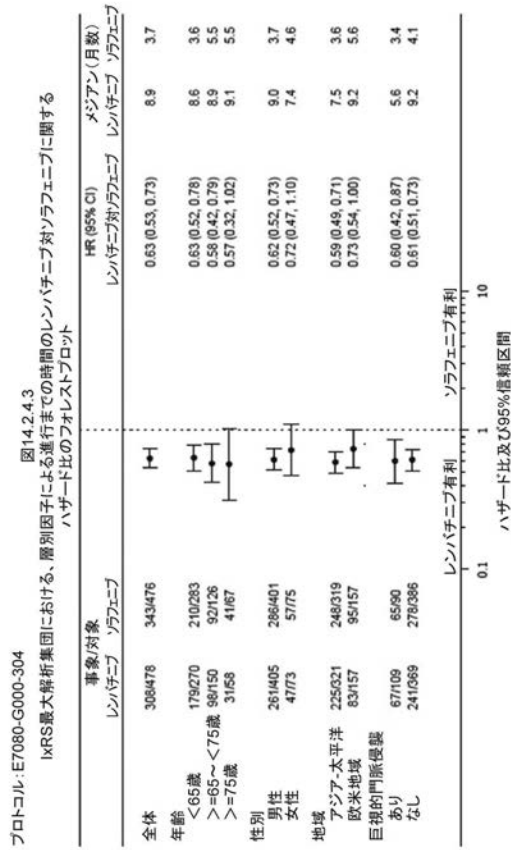
無増悪生存率



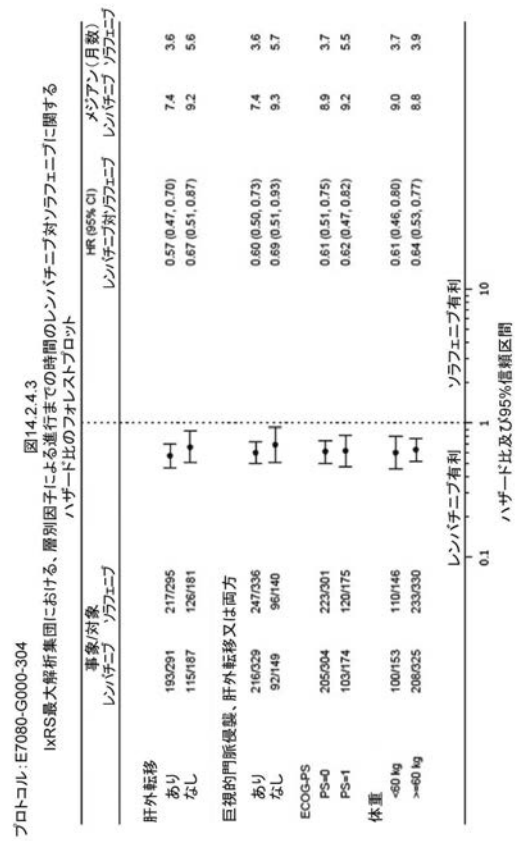
【図 6】



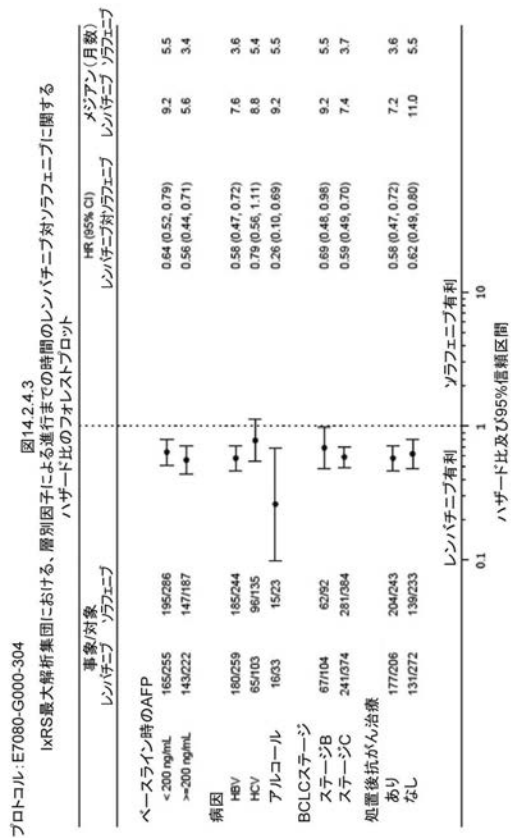
【図 7】



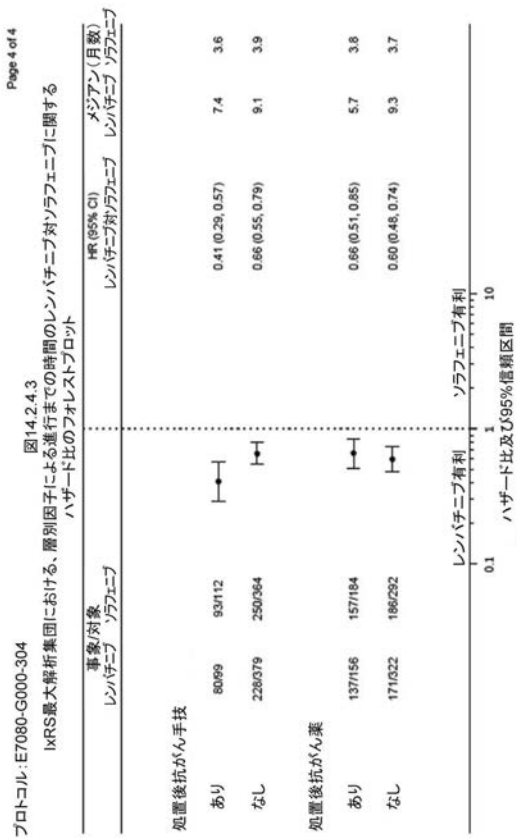
【図 8】



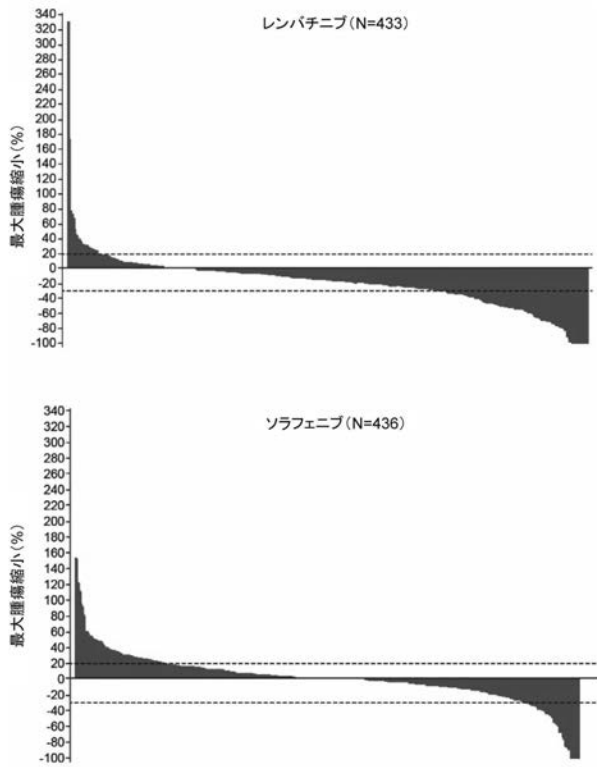
【図 9】



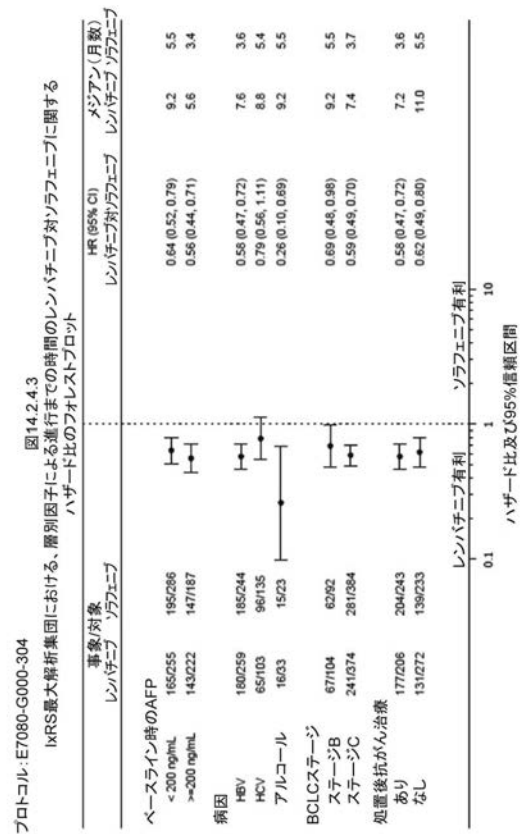
【図 10】



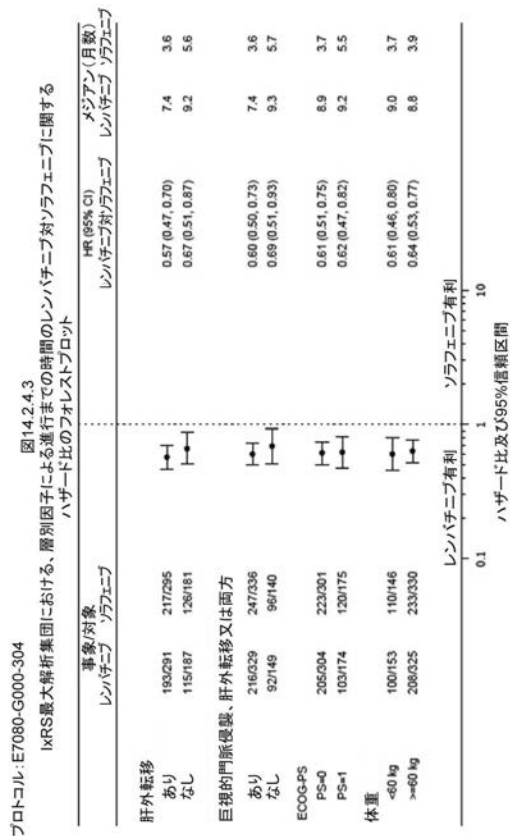
【図 1 1】



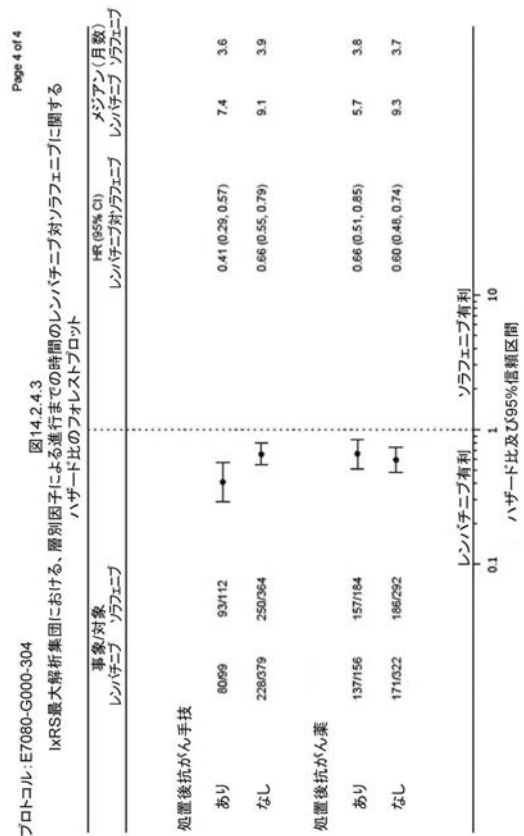
【图 1 2】



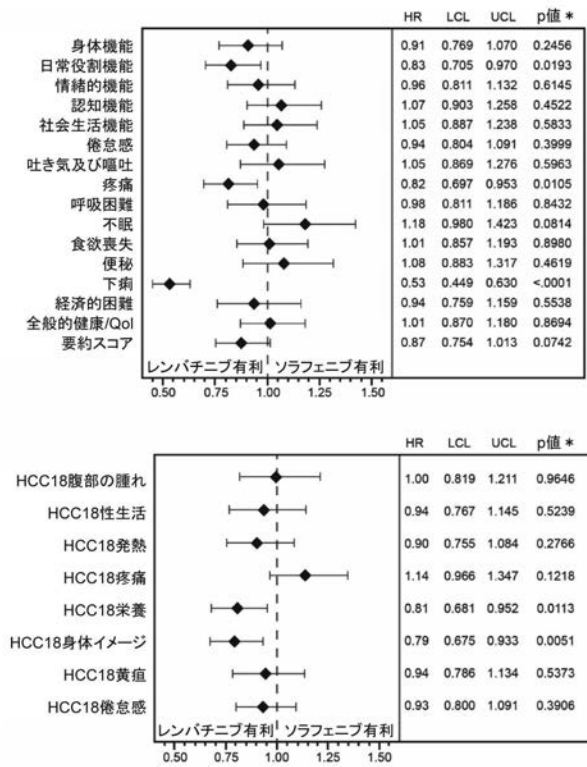
【図 1 3】



【 図 1 4 】



【図 15】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/018810

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. A61K31/47(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. A61K31/47, A61P1/16, A61P35/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	IKEDA, Kenji et al., Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma, J. Gastroenterol., 2016.10.04, Vol.52, pp.512-519, [online], [retrieved on 2018.07.27], Retrieved from the Internet:<DOI:10.1007/s00535-016-1263-4>, the whole document, especially, abstract, p.513	1, 3, 5, 7, 9-10, 12, 14, 16, 17, 19, 21-32, 34, 36, 38, 40, 42, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 85
Y	'study design and treatment', table 1, p.517 right-hand column lines 4-13, table S1	2, 4, 6, 8-9, 11, 13, 15-16, 18, 20-31, 33, 35, 37, 39, 41-46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60-80, 82-85
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30.07.2018		07.08.2018
Name and mailing address of the ISA/IP		Authorized officer
Japan Patent Office		IMAMURA, Akiko
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		4C 3847
		Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3452

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/JP2018/018810

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	IKEDA, Masafumi et al., Safety and pharmacokinetics of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma, Clin. Cancer Res., 2015.10.23, [online], [retrieved on 2018.07.27], Retrieved from the Internet:<DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1354>, the whole document, especially, abstract, table s1-2, p.12 lines 5-6	2,82-85 2,4,6,8-9,11 ,13,15-16,18 ,20-31,33,35 ,37,39,41-46 ,48,50,52,54 ,56,58,60-80 ,82-85
P,X	KUDO, Masatoshi et al., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial, Lancet, 2018.02.09, Vol.391, pp.1163-1173, [online], [retrieved on 2018.07.27], Retrieved from the Internet:<DOI:10.1016/s0140-6736(18)30207-1>, the whole document	1,3,5,7,9-10 ,12,14,16,17 ,19,21-32,34 ,36,38,40,42 -47,49,51,53 ,55,57,59,61 -85
P,X	Pharmaceuticals Interview Form `LENVIMA`, Ver.5, PMDA, 2018.03, the whole document	1-85
A	Pharmaceuticals Interview Form `LENVIMA`, Ver.1, PMDA, 2015.03, the whole document	1-85
A	MIZUSHIMA, Toru, Drug repositioning, BIO INDUSTRY, Vol.31, No.11, 2014.11.12, pp.4-10, the whole document	1-85

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC29 GA14 MA01 MA04 MA37 MA52 NA10 ZA75
ZB26 ZC20