レンビマ®カプセル 4 mg
レンビマ®カプセル 10 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエーザイ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

腫瘍血管新生に関わる各種受容体チロシンキナーゼ（RTK）の活性を阻害する薬剤の探索研究において，レンバチニブメシル酸塩（Lenvatinib Mesilate，以下本薬）がエーザイ筑波研究所において合成された。本薬は血管内皮増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR1～3）及び RET に対し，阻害定数（K_i）約 1 nmol/L の強力な阻害活性を示すほか，線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR1～4），血小板由来増殖因子（PDGF）受容体の一つ PDGFRα，及び KIT に対しても強力な阻害活性を示すマルチキナーゼ阻害剤である。VEGFR2 との複合体の X 線結晶構造解析等から，本薬はソラフェニブを含む既存のマルチキナーゼ阻害剤とは異なる結合様式によりキナーゼ阻害作用を発揮する可能性が示唆されている。

VEGF 受容体は，血管内皮細胞等で発現し，VEGF のリガンド刺激により生理的あるいは腫瘍組織等における病的な血管新生及びリンパ管新生に重要な役割を担っている（Ferrara, et al., 2003; Ellis and Hicklin, 2008; Hattori, et al., 2002; Laakkonen, et al., 2007; Tammela and Aliato, 2007）。FGF 受容体，PDGFRα，RET 及び KIT もそれぞれ腫瘍血管新生，腫瘍増殖，あるいはその両者への関与が知られており，（St Bernard, et al., 2005; Turner and Grose, 2012; Matsui, et al., 2004; Hirota, et al., 1998; Williams, 2002; Kondo, et al., 2006; Phay and Shah, 2010; Gild, et al., 2011; Hirota, et al., 2003; Oseini and Roberts, 2009）これらの RTK を同時に阻害することは効果的な抗がん療法となる可能性がある。

本薬はヒト癌細胞株を免疫不全マウスに移植した in vivo 移植モデル試験において，甲状腺分化癌（乳頭癌［K1］及び濾胞癌［RO82-W-1］），甲状腺未分化癌（8305C），甲状腺髄様癌（TT）及び甲状腺由来扁平上皮癌（SW579）に対し抗腫瘍効果を示した。また肝細胞癌，非小細胞肺癌，メラノーマなど幅広いがん腫に対しても抗腫瘍効果を示した。

上記の結果から，本薬は腫瘍血管／リンパ管新生や腫瘍増殖に関わる RTK を阻害し，その効果は様々ながん腫に対して期待できることから，甲状腺癌及び肝細胞癌を始めとした固形がんを対象に臨床試験を実施している。これらのがん腫のうち，外国で実施した第 2 相試験において本薬単剤の有効性が認められた甲状腺癌に対する臨床開発を先行させた。

1.5.2 甲状腺癌の現状及び薬物治療

甲状腺癌は全てのがんの 1%に相当する稀な癌腫であるが，新たに発症する内分泌癌全体の 91.2%を占め，女性に多くみられることが知られている（O'Neill CJ, et al., 2010）。2012 年における甲状腺癌の全世界での罹患者数は約 300,000 人と推定され，男性が約 70,000 人及び女性が約 230,000 人であった。また，甲状腺癌における死亡者数は約 40,000 人と推定され，男性が約 13,000 人及び女性が約 27,000 人であった（GLOBOCAN 2012）。甲状腺癌の発症率は全世界で増加傾向にある。1975 年から 2002 年までに，全世界での平均年間発症率は，男性で 48%，女性で 67%増加した（Kilfoy BA, et al., 2009）。国内における甲状腺癌患者数は約 13,000～29,000 例と推定される（国立がん研究センター 2010 年; 厚生労働省）。

甲状腺癌には組織学的に主に 3 つの型が存在する。甲状腺分化癌（DTC）（甲状腺乳頭癌，甲状腺濾胞癌及び Hürthle 細胞型を含む），甲状腺髄様癌（MTC）並びに甲状腺未分化癌（ATC）である。DTC は濾胞性上皮細胞由来でありヨードを取り込む性質を有している。また，MTC は傍濾胞細胞由来である。ATC は DTC が未分化転化して生じる。国内における DTC，MTC 及び ATC の割合は，それぞれ 97.3%，1.3%及び 1.4%であると報告されている（日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会 2010 年）。

甲状腺癌の病因は確定していないが，危険因子は，19 歳以下の放射線被ばく，遺伝及び体重増加であると考えられている（日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会 2010 年）。

一般的に甲状腺癌は予後良好とされ，診断後の 5 年生存率は 90%以上である。しかし放射性

ヨードにより病変が制御不能の DTC 及び診断時に転移巣を有する MTC の場合は予後不良であり，生命予後はそれぞれ 3～6 年（Sherman SI, 2010），及び 3～4 年（Roman S, et al., 2006）とされている。また，ATC は診断時に外科切除不能であることが多く生命予後は著しく不良であり，約 6 ヵ月とされている（Stenner F, et al., 2008）。これまで甲状腺癌において確立した化学療法は存在しなかったが，甲状腺癌では正常な甲状腺組織と比較して VEGF の発現が亢進していることから（Bunone G, et al., 1999），VEGF のシグナル伝達を阻害する薬剤による治療効果が期待されている。

1.5.2.1 DTC の治療

DTC の治療体系を図 1.5.2-1 に示す。DTC の治療体系は，キナーゼ阻害剤の位置付けを除き日米欧で同様である。

DTC に対する初回治療は外科手術による甲状腺の全摘，亜全摘又は葉切除である。術後は甲状腺刺激ホルモン（TSH）抑制療法を行い，さらに残存する甲状腺組織及び腫瘍組織を破壊するために放射性ヨード（^{131}I）を用いた放射性ヨード内用療法が実施される。これは，甲状腺組織及び DTC がヨードを取り込む性質を有するためである。

再発及び転移症例に対しては，切除可能な場合は外科切除が実施される。切除不能な場合でも，病変にヨードの取り込みが確認される場合は，放射性ヨード内用療法を実施し，必要に応じて放射線外照射療法等による治療が実施される。

病変におけるヨードの取り込みが確認されない場合又はヨードの取り込みが確認されるにも関わらず病変が増大する場合は，放射性ヨード難治性の甲状腺分化癌と判断され，放射性ヨードによる病変の制御は見込めない。

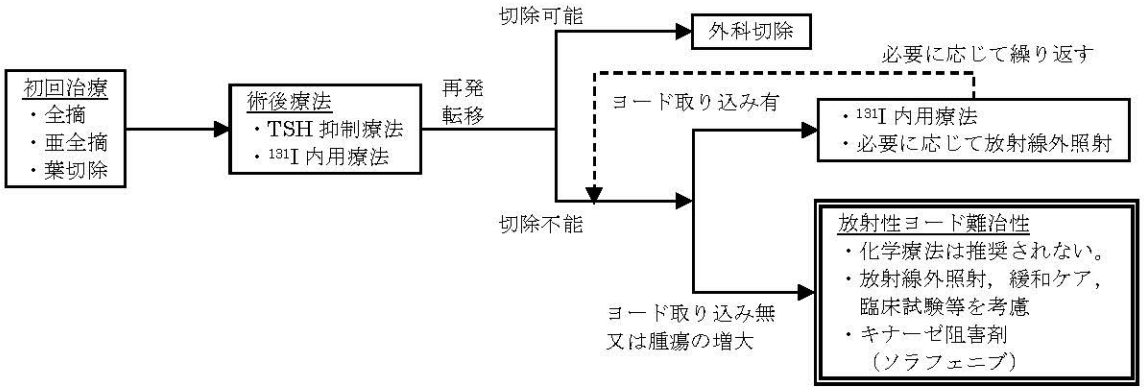


図 1.5.2-1 DTC の治療体系

国内においてピシバニール及びブレオマイシンが甲状腺癌の効能・効果を有するが，[redacted]，国内の診療ガイドラインでは放射性ヨード難治性の DTC に対して化学療法は推奨されていない（日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会 2010 年）。さらに，米国及び欧州のガイドラインにおいても DTC に対して化学療法を推奨しておらず，キナーゼ阻害剤を用いた臨床試験への参加を推奨している（NCCN. 2013; Pacini F, et al., 2012）。

近年，放射性ヨード難治性の DTC において，ソラフェニブがプラセボに比較して無増悪生存期間を有意に延長したと報告され（Brose M, et al., 2014），米国及び欧州において，放射性ヨード難治性の DTC に対する治療薬としてそれぞれ 2013 年 11 月及び 2014 年 6 月に承認された。

1.5.2.2 MTC の治療

MTC に対する治療法は，外科手術による甲状腺の全摘又は葉切除であり，必要に応じて気管周囲郭清又は側頸部郭清が行われる（日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会 2010 年）。

再発・転移等の切除不能例に対する治療法はなく，[redacted]医療現場では MTC に対してほとんど使用されていない。また，国内の診療ガイドラインでは切除不能例に対して化学療法は推奨されていない（日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会 2010 年）。

したがって，国内において手術不能の MTC に対する有効な化学療法は存在しない。

なお，米国及び欧州においてキナーゼ阻害剤である Vandetanib（国内未承認）及び Cabozantinib（国内未承認）が MTC に対する適応を有し，ガイドラインにおいて投与が推奨されている（NCCN. 2013; Pacini F, et al., 2012）。

1.5.2.3 ATC の治療

ATC に対する治療法は，外科手術による根治切除及び術後放射線外照射である。また，根治切除不能の場合には減量手術が実施される。

再発・転移等の切除不能例に対する治療法はなく，[redacted]医療現場では ATC に対してほとんど使用されていない。また，国内の診療ガイドラインでは切除不能例に対して化学療法は推奨されていない（日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会 2010 年）。

したがって，切除不能の ATC に対する有効な化学療法は存在しない。なお，欧州のガイドラインでは ATC に対する化学療法で推奨されているものはなく（Pacini F, et al., 2012），米国のガイドラインではパクリタキセル等の化学療法の記載がある（NCCN. 2013）。

1.5.3 開発の経緯（品質及び非臨床）

本薬の開発において品質及び非臨床試験は 20[redacted] 年より開始された。これらの経緯図を以下の図 1.5.3-1 に示す。

試験の種類／内容	20[redacted] 年以前	20[redacted] 年	20[redacted] 年	20[redacted] 年	20[redacted] 年	20[redacted] 年	20[redacted] 年	20[redacted] 年	20[redacted] 年	20[redacted] 年
構造決定，物性並びに規格及び試験方法	[redacted]									
安定性 原薬 製剤										
薬理 効力を裏付ける試験 副次的薬理 安全性薬理										
薬物動態										
毒性 単回/反復 遺伝 生殖発生 その他										

◀――▶ 終了した試験　　◀- - - -▶ 実施中の試験

図 1.5.3-1 開発の経緯図（品質・非臨床試験）

1.5.3.1 品質に関する試験

原薬（レンバチニブメシル酸塩）の化学構造の確認，製造方法並びに規格及び試験方法の検討は，エーザイ株式会社において行った。レンバチニブメシル酸塩の実生産スケールで製造した基準ロットの安定性試験は，エーザイ株式会社において実施中である。長期保存試験は [redacted] 箇月までの予定で試験を継続中であり，申請時には 24 箇月間までの結果を得ている。

製剤（レンビマカプセル 4 mg 及び 10 mg）の処方，製造方法並びに規格及び試験方法の検討は，エーザイ株式会社及び [redacted]（[redacted]，カナダ）において行った。レンビマカプセルの基準ロットの安定性試験は，エーザイ株式会社において実施中である。長期保存試験は，[redacted] 箇月までの予定で試験を継続中であり，申請時には 24 箇月間までの結果を得ている。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理

In vitro 試験として，本薬のキナーゼ阻害プロファイルを，VEGFR1～3 を含む 66 種のタンパクキナーゼを用いて評価した。本薬の VEGFR2 への阻害様式については，反応速度論的解析及び，VEGFR2 と本薬の複合体の X 線結晶構造解析を行った。以上の評価については，本薬と同様のマルチキナーゼ阻害剤であるソラフェニブについても行い，比較検討した。またヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた in vitro 血管新生モデルにおいて，VEGF によって誘導される VEGFR2 リン酸化，増殖，及び管腔形成に対する阻害作用を評価した。In vivo 試験として，本薬（経口投与）の抗腫瘍活性を，甲状腺乳頭癌，甲状腺未分化癌，甲状腺濾胞癌，甲状腺髄様癌，甲状腺由来扁平上皮癌を含む各種ヒト癌細胞株のヌードマウス皮下移植モデルを用いて評価した。甲状腺乳頭癌，甲状腺濾胞癌を含む幾つかのモデルにおいてはソラフェニブの抗腫瘍効果も同時に行い比較検討した。甲状腺癌以外の幾つかのモデルにおいて他の抗がん剤との併用効果も評価した。また本薬の血管新生抑制作用に関して腫瘍内の血管密度の低下を測定した。

本薬の心血管系，呼吸系及び中枢神経系に対する影響をラットとイヌを用いて検討した。また，ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子産物（hERG）のカリウム電流及び活動電位パラメータへの影響を 2 種類の in vitro 電気生理学的試験で評価した。

1.5.3.2.2 薬物動態

本薬の血漿中薬物動態は，マウス，ラット，イヌ及びサルを用いた単回経口投与及び単回静脈内投与で評価した。本薬の in vivo における吸収，分布，代謝並びに排泄特性は，ラット及びサルを用いた ^{14}C 標識した本薬の単回経口投与で評価した。In vitro での本薬の代謝特性は，肝細胞，遺伝子組換え代謝酵素，肝ミクロソーム及び肝細胞内画分で評価した。本薬のトランスポーターに対する基質認識性及び阻害活性は，トランスポーター発現細胞系で評価した。

1.5.3.2.3 毒性

本薬の一般毒性を評価するため，ラット，イヌ及びサルを用いた経口投与による単回投与毒性試験，ラット（26 週間まで），イヌ（4 週間まで）及びサル（39 週間まで）の経口投与による反復投与毒性試験を実施した。遺伝毒性を評価するために in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験を実施し，光毒性については Balb/c 3T3 細胞を用いた in vitro 試験を実施した。また，生殖発生毒性試験として，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，幼若ラットを用いた毒性試験，さらにその他の毒性試験として不純物，分解物，合成段階における中間体などの類縁物質の in vitro 遺伝毒性試験を実施した。

1.5.4 開発の経緯（臨床試験）

本薬の開発における臨床試験は 20[redacted] 年より開始した。本承認申請における開発の経緯に関連する主要な臨床試験を表 1.5.4-1 に，その他の臨床試験を表 1.5.4-2 にそれぞれ記載する。

表 1.5.4-1 主要な臨床試験の一覧

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

QD：1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回投与，T：錠剤，C：カプセル剤

表 1.5.4-2 その他の臨床試験

試験の種類	試験番号	対象	試験の主な目的	本薬の投与方法	剤型	資料区分
第 1b 相	E7080-J081-110（国内 110 試験）	非小細胞肺癌	MTD の推定，安全性及び薬物動態の評価	4～6 mg BID（カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用）	T	参考
第 1b/2 相	E7080-701（外国 701 試験）	卵巣癌	MTD の推定，安全性及び有効性（PFS）の評価	8～16 mg QD（カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用）	T	参考
	E7080-702（外国 702 試験）	メラノーマ	MTD の推定，安全性及び有効性（PFS）の評価	16～22 mg QD（ダカルバジンとの併用）	T	参考
第 2 相	E7080-G000-203（外国 203 試験）	悪性神経膠腫	有効性（6 ヵ月無増悪生存率）及び安全性の評価	24 mg QD	C	参考
	E7080-G000-204（外国 204 試験）	子宮体癌	有効性（奏効率）及び安全性の評価	24 mg QD	C	参考
	E7080-G000-206（外国 206 試験）	メラノーマ	有効性（奏効率）及び安全性の評価	24 mg QD	C	参考

QD：1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回投与，T：錠剤，C：カプセル剤

上記の他に，肝細胞癌，腎細胞癌，及び非小細胞肺癌を対象とした試験を国内及び外国で実施中である。

主要な臨床試験について，経緯図を以下の図 1.5.4-1 に示す。

相	試験名	対象
第 1 相	外国 101 試験	固形がん[a]
	外国 102 試験	固形がん[a]
	国内 103 試験	固形がん
	国内 105 試験	固形がん
第 2 相	外国 201 試験	DTC，MTC
	国内 208 試験	DTC，MTC，ATC
第 3 相	国際共同 303 試験	DTC
臨床薬理	外国 104 試験	固形がん[a]
	外国 001 試験	健康成人
	外国 002 試験	健康成人
	外国 003 試験	健康成人
	外国 004 試験	健康成人
	外国 005 試験	腎機能障害患者[b]
	外国 006 試験	肝機能障害患者[b]
	外国 007 試験	健康成人
	外国 008 試験	健康成人

◀――▶ 終了した試験　　◀- - - -▶ 実施中の試験

a: リンパ腫を含む
b: 対照として健康成人を含む。
c: 主要評価項目の解析が終了し，総括報告書を作成したが，投与継続中の被験者が存在する。

図 1.5.4-1 開発の経緯図（主要な臨床試験）

1.5.4.1 第 1 相試験

本薬の薬物動態，忍容性及び安全性等を検討するために，日米欧の三極において異なる投与スケジュールを用いた 3 つの第 1 相試験を実施した。エーザイ株式会社の米国現地法人 Eisai Inc.社及び英国現地法人 Eisai Ltd.社が外国 101 試験（1 日 1 回投与［QD］）を欧州で実施し，同時に Eisai Inc.社が外国 102 試験（1 日 2 回［BID］1 週投与 1 週休薬又は休薬なしの BID）を米国で実施した。国内においてはエーザイ株式会社が国内 103 試験（BID 2 週投与 1 週休薬）を実施した。

第 1 相試験の投与スケジュール，検討用量及び最大耐量（MTD）の概要を表 1.5.4-3 に示した。

表 1.5.4-3 第 1 相試験の概略

試験名	投与方法	検討用量	MTD
外国 101 試験	QD（4 週間 1 サイクル）	0.2～32 mg QD	25 mg QD
外国 102 試験	スケジュール 1： BID 1 週間連続投与，1 週間休薬 （4 週間 1 サイクル）	0.1～3.2 mg BID	検討せず
	スケジュール 2： BID（4 週間 1 サイクル）	3.2～12 mg BID	10 mg BID
国内 103 試験	BID 2 週間連続投与，1 週間休薬 （3 週間 1 サイクル）	0.5～20 mg BID	13 mg BID
国内 105 試験	QD（4 週間 1 サイクル）	20～24 mg QD	－

これらの 3 試験の結果から，休薬を含む投与方法における有効性は低く，暴露量は高いほど有効性に寄与することが示唆されたため，1 日あたりの投与量が最も高くなる用法・用量として，外国 101 試験における QD を第 2 相以降の本薬単剤療法における投与方法に採用した。投与量については，本薬の製剤が 10 mg，4 mg 及び 1 mg を含むことを踏まえ，投与を簡便化するために外国 101 試験の MTD の 25 mg ではなく，24 mg とした。すなわち，推奨用法・用量を「24 mg QD」と決定した。

本用法・用量は国内 103 試験で検討した用法・用量とは異なるため，日本人における 24 mg QD の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する目的で，エーザイ株式会社が国内 105 試験を実施した。国内 105 試験において，24 mg QD までの投与群において用量制限毒性は確認されず，本用法・用量は日本人に対して忍容性があると判断された。また，国内 105 試験，国内 103 試験，外国 101 試験及び外国 102 試験において検討した薬物動態において，明らかな人種差は認められなかった。

1.5.4.2 第 2 相試験

DTC（放射性ヨード難治性）及び MTC を対象に，本薬の有効性（奏効率）及び安全性を評価するために，Eisai Inc.社及び Eisai Ltd.社が外国 201 試験を実施した。本試験では当初，外国 102 試験の結果を用いて本薬の投与スケジュールを 10 mg BID としており，登録された最初の 2 例（DTC）に対しては本薬が 10 mg BID で投与されたが，第 1 相試験結果から投与方法を再検討し，投与スケジュールを 24 mg QD へと変更した。3 例目以降の全症例（DTC 56 例及び MTC 59 例）に対し本薬は 24 mg QD で投与された。その結果，DTC 及び MTC に対する本薬の有効性が示された。また，発現した副作用は休薬・減量等で管理可能なものであった。

国内において，甲状腺癌（DTC，MTC 及び ATC）を対象に本薬 24 mg QD の安全性を検討する国内 208 試験をエーザイ株式会社が 20[redacted] 年[redacted] 月に開始した。本試験は実施中であるが，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点でデータをカットオフし，総括報告書を作成した。データカットオフ時点において，DTC，MTC 及び ATC がそれぞれ 22 例，4 例及び 9 例登録された。発現した副作用は管

理可能であった。また，DTC，MTC 及び ATC に対し，本薬の抗腫瘍効果が認められた。なお，本試験は[redacted]した。

1.5.4.3 第 3 相試験

外国 201 試験における本薬の有効性データを踏まえて，放射性ヨード難治性の DTC を対象に本薬 24 mg QD の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照の第 3 相試験（国際共同 303 試験）を Eisai Inc.社，Eisai Ltd.社及びエーザイ株式会社が実施した。本試験は日本を含む 21 ヵ国で実施し，20[redacted] 年 [redacted] 月までに 392 例が登録され，そのうち日本では 40 例が登録された。

本試験において，主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とした。最終解析に必要な PFS のイベント数は 214 イベントと設定し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日とした結果，220 イベントの集積が確認された。

解析の結果，本薬投与によりプラセボに比較して PFS の有意な延長が検証された。また，発現した副作用は休薬・減量等で管理可能であった。

1.5.4.4 臨床薬理試験

臨床薬理試験については，Eisai Inc.社が外国において 9 試験を実施し，マスバランス，QTc 延長効果，薬物相互作用，並びに本薬の薬物動態に対する食事，肝機能障害及び腎機能障害の影響等について検討した。

1.5.5 対面助言相談

1.5.5.1 医薬品第 2 相試験終了後相談

国際共同 303 試験に日本が参加するにあたり，20[redacted] 年 [redacted] 月に PMDA と医薬品第 2 相試験終了後相談を実施し，以下の点について協議した。

(1)[redacted]の妥当性
- [redacted]に設定すること
- [redacted]に設定すること
- [redacted]を設定すること

(2)国際共同 303 試験における[redacted]とすることの妥当性

(3)[redacted]に基づき，[redacted]することの妥当性
- [redacted]こと
- [redacted]こと

(4)[redacted]こと

PMDA より，[redacted]について，「[redacted]」旨の見解を得た。その他の事項については PMDA と合意に至った。

当該相談の後，[redacted]を改訂し，[redacted]について整合を図り，国内で国際共同 303 試験を実施することとなった。

1.5.5.2 医薬品申請前相談

製造販売承認申請に際し，20[redacted] 年 [redacted] 月に PMDA と医薬品申請前相談を実施し，[redacted]について協議し，[redacted]

[redacted]である旨の見解を得た。

1.5.6 希少疾病用医薬品の指定

甲状腺癌は国内における患者数が少なく，進行した場合に予後不良となる重篤な疾患である。また，本薬は甲状腺癌に対して有効性を示すと考えたため，希少疾病用医薬品指定申請を行い，以下のとおり指定を受けた。

- 指定日：2012 年 8 月 16 日
- 指定番号：(24 薬) 第 279 号
- 予定される効能又は効果：甲状腺癌

なお，希少疾病用医薬品の指定を受けるにあたり，[redacted]必要があると考えた。したがって，[redacted]並びに[redacted]を目的として，[redacted]を対象とした[redacted]を実施することとした。

1.5.7 本薬の臨床的な位置付け

国内において放射性ヨード難治性の DTC や切除不能の MTC 及び ATC といった進行した甲状腺癌に対し，抗腫瘍効果が期待できる化学療法の開発が待たれている。

本薬は血管新生及び腫瘍増殖を阻害するマルチキナーゼ阻害剤であり，国内及び外国で実施した第 2 相試験及び第 3 相試験の結果，放射性ヨード難治性の DTC 並びに切除不能の MTC 及び ATC に対し抗腫瘍効果を示し，本薬投与により発現した副作用は休薬・減量等で管理可能であったことから，本薬はこれらの進行した甲状腺癌に対して第一選択薬となると考えられる。

以上より，本薬は国内での甲状腺癌を適応とする承認申請に必要な試験成績が十分得られていると判断し，以下の効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果：根治切除不能な甲状腺癌

用法・用量：通常，成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 24 mg を経口投与する。
なお，患者の状態により適宜減量する。

1.5.8 参考文献

Brose M, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic diff erentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014 Apr 23. pii: S0140-6736(14)60421-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.

Bunone G , Vigneri P, Mariani L, Butó S, Collini P, Pilotti S, et al. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. Am J Pathol. 1999;155(6):1967-76

Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. Nat Rev Cancer. 2008;8(8):579-91.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669-76.

Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(10):617-24.

G LOBOCAN 2012 [Internet]. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr. 2012.

Hattori K, Heissig B, Wu Y, Dias S, Tejada R, Ferris B, et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1^{+} stem cells from bone-marrow microenvironment. Nat Med. 2002;8(8):841-9.

Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998;279(5350):577-80.

Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. Gastroenterology. 2003;125(3):660-7.

Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence. 1973-2002. Cancer Causes Control. 2009;20:525-31.

Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer. 2006;6(4):292-306.

Laakkonen P, Waltari M, Holopainen T, Takahashi T, Pytowski B, Steiner P, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 is involved in tumor angiogenesis and growth. Cancer Res. 2007;67(2):593-9.

Matsui J, Wakabayashi T, Asada M, Yoshimatsu K, Okada M. Stem cell factor/c-kit signaling promotes the survival, migration, and capillary tube formation of human umbilical vein endothelial cells. J Biol Chem. 2004;279(18):18600-7.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. 2013; Version 2.

O'Neill CJ, Oucharek J, Learoyd D, Sidhu SB. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. The Oncologist. 2010;15:146-56.

Oseini AM, Roberts LR. PDGFRα: a new therapeutic target in the treatment of hepatocellular carcinoma? Expert Opin Ther Targets. 2009;13(4):443-54.

Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012;23:110-9.

Phay JE, Shah MH. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(24):5936-41.

Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer. 2006;107:2134-42.

Sherman SI. Targeted therapy of thyroid cancer. Biochem Pharmacol. 2010;80:592-601.

St Bernard R, Zheng L, Liu W, Winer D, Asa SL, Ezzat S. Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma. Endocrinology. 2005; 146(3):1145-53.

Stenner F, Liewen H, Zweifel M, Weber A, Tchinda J, Bode B, et al. Targeted therapeutic approach for an anaplastic thyroid cancer in vitro and in vivo. Cancer Science. 2008;99:1847-52.

Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. Cell. 2010;140(4):460-76.

Traxler P, Furet P. Strategies toward the design of novel and selective protein tyrosine kinase inhibitors. Pharmacol. Ther. 1999;82:195-206

Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10(2):116-29.

Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. Nat Rev Cancer. 2002;2(7):543-9.

国立がん研究センター　がん対策情報センター．全国がん罹患モニタリング集計 2010 年

厚生労働省　患者調査 Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html

日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会編．甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年度版．東京: 金原出版; 2010 年.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

2014 年 11 月現在，本薬の承認を取得した国・地域はない。

なお，効能・効果を「Lenvatinib is indicated for the treatment of patients with progressive, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer」として，米国及び欧州において 2014 年 8 月に承認申請を行い，韓国において 2014 年 11 月に承認申請を行った。

1.6.2 外国における添付文書

承認申請時に用いた米国の添付文書及び欧州の製品情報概要（SmPC：Summary of Product Characteristics）を添付した。なお，CCDS（Company Core Data Sheet）は 1.6.3 項に添付した。

最新の添付文書を参照する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LENVIMA safely and effectively. See full prescribing information for LENVIMA.

LENVIMA (lenvatinib) capsules for oral administration
Initial U.S. Approval: YYYY

----------INDICATIONS AND USAGE----------

LENVIMA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with progressive, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- 24 mg (two 10 mg capsules and one 4 mg capsule) taken once daily (2.1).
- Reduce dose in patients with severe hepatic and renal impairment (2.2).
- Treatment interruption and/or dose reduction may be needed to manage suspected adverse drug reactions (2.2).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Hard capsules: 4 mg and 10 mg (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hypertension: Blood pressure should be well controlled before initiation of LENVIMA. Monitor for hypertension and treat as needed (5.1).
- Proteinuria: Monitor for proteinuria before initiation of, and periodically throughout treatment with LENVIMA. Dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (5.2).
- Renal Failure and Impairment: Manage symptoms actively. Dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (5.3).
- Cardiac Failure: Monitor for clinical symptoms or signs of cardiac decompensation. Dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (5.4).
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome: Dose interruptions, adjustments, or discontinuations may be necessary (5.5).
- Hepatotoxicity: Monitor liver function tests before initiation of LENVIMA and periodically throughout treatment. Dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (5.6).
- Hemorrhagic Events: Hemorrhagic events, including fatal events, have been reported. Dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (5.7).
- Arterial Thromboembolic Events: Use with caution in patients who are at increased risk for these events (5.8).
- Gastrointestinal Perforation and Fistula Formation: Use with caution in patients at risk for gastrointestinal perforation or fistula. Dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (5.9).
- QT Interval Prolongation: Monitor electrocardiograms and electrolytes in all patients (5.10).
- Pregnancy: Advise women of potential risk to fetus and to avoid becoming pregnant (5.11).

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (incidence ≥30%) for LENVIMA are hypertension, diarrhea, decreased appetite, weight decreased, nausea, fatigue, headache, stomatitis, vomiting, proteinuria, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, abdominal pain, and dysphonia (6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eisai Inc. at 1-877-873-4724 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: MM/YYYY

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dose
- 2.2 Dose Modifications

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hypertension
- 5.2 Proteinuria
- 5.3 Renal Failure and Impairment
- 5.4 Cardiac Failure
- 5.5 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome
- 5.6 Hepatotoxicity
- 5.7 Hemorrhagic Events
- 5.8 Arterial Thromboembolic Events
- 5.9 Gastrointestinal Perforation and Fistula Formation
- 5.10 QT Interval Prolongation
- 5.11 Pregnancy

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effect of Other Drugs on LENVIMA
- 7.2 Effect of LENVIMA on Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with Hepatic Impairment
- 8.7 Patients with Renal Impairment
- 8.8 Females and Males of Reproductive Potential

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.5 Pharmacogenomics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

1 INDICATIONS AND USAGE

LENVIMA is indicated for the treatment of patients with progressive, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

The recommended daily dose of LENVIMA is 24 mg (two 10 mg capsules and one 4 mg capsule) taken once daily. The daily dose is to be modified as needed according to the dose/toxicity management plan [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Take LENVIMA at the same time each day, with or without food [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. The capsules should be swallowed whole with water. If a patient misses a dose, and it cannot be taken within 12 hours, then that dose should be skipped and the next dose should be taken at the usual time of administration. Treatment should continue as long as there is clinical benefit.

2.2 Dose Modifications

Management of some adverse reactions may require temporary interruption of LENVIMA therapy. Upon resolution/improvement of an adverse reaction, treatment should be resumed at a reduced dose as suggested in Table 1.

Table 1 Recommended Dose Modifications from 24 mg Daily Dose[a]

Adverse Reaction	Interruption	Adjusted Dose[b]
Grade 1	Continue treatment	No change
Grade 2[c], Grade 3, or Grade 4[d]		
First occurrence	Interrupt until resolved to Grade 0-1 or baseline	20 mg (two 10 mg capsules) orally once daily
Second occurrence (same adverse reaction and/or new adverse reaction)	Interrupt until resolved to Grade 0-1 or baseline	14 mg (one 10 mg capsule plus one 4 mg capsule) orally once daily
Third occurrence (same adverse reaction and/or new adverse reaction)	Interrupt until resolved to Grade 0-1 or baseline	10 mg (one 10 mg capsule) orally once daily[e]

[a] Optimal medical management for nausea, vomiting, and/or diarrhea should be initiated prior to any interruption or dose reduction of LENVIMA

[b] Dose reductions occur in succession based on the previous dose level (24, 20, or 14 mg/day)

[c] Grade 2 adverse reactions judged by the patient and/or physician to be intolerable

[d] Treatment discontinuation should be considered

[e] Limited data are available for doses below 10 mg

Hypertension

Blood pressure should be well controlled prior to treatment with LENVIMA, and should be regularly monitored during treatment [*see Warnings and Precautions (5.1)*]. When necessary, manage hypertension as recommended in Table 2.

Table 2 Recommended Management of Hypertension

Blood Pressure Level	Recommended Action
Systolic BP ≥140 mmHg or diastolic BP ≥90 mmHg	Continue LENVIMA and initiate antihypertensive therapy, if not already receiving OR Continue LENVIMA and increase the dose of the current antihypertensive therapy or initiate additional antihypertensive therapy
Systolic BP ≥160 mmHg or diastolic BP ≥100 mmHg despite optimal antihypertensive therapy	1. Withhold LENVIMA 2. When systolic BP ≤150 mmHg, diastolic BP ≤95 mmHg, and patient has been on a stable dose of antihypertensive therapy for at least 48 hours, resume LENVIMA at a reduced dose: • If previously receiving 24 mg daily dose, resume at 20 mg once daily (two 10 mg capsules) • If previously receiving 20 mg daily dose, resume at 14 mg once daily (one 10 mg capsule plus one 4 mg capsule) • If previously receiving 14 mg daily dose, resume at 10 mg once daily (one 10 mg capsule)
Life-threatening consequences (malignant hypertension, neurological deficit, or hypertensive crisis)	Urgent intervention is indicated. Discontinue LENVIMA and institute appropriate medical management

Hepatic Impairment

No dose adjustments are required on the basis of hepatic function in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. In patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, the recommended dose is 14 mg (one 10 mg capsule plus one 4 mg capsule) taken once daily. Further dose adjustments may be necessary [*see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)*].

Renal Impairment

No dose adjustments are required on the basis of renal function in patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min), the recommended dose is 14 mg (one 10 mg capsule plus one 4 mg capsule) taken once daily.

Further dose adjustments may be necessary. Subjects with end stage renal disease were not studied, therefore the use of LENVIMA in these patients is not recommended [*see Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 mg hard capsule: A yellowish-red body and yellowish-red cap, approximately 14.3 mm in length, marked in black ink with "Є" on the cap and "LENV 4 mg" on the body.

10 mg hard capsule: A yellow body and yellowish-red cap, approximately 14.3 mm in length, marked in black ink with "Є" on the cap and "LENV 10 mg" on the body.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypertension

In a controlled clinical study with LENVIMA in DTC, hypertension was reported in 72.8% of LENVIMA-treated patients and 16.0% of patients in the placebo-treated group [*see Adverse Reactions (6.1)*]. The median time to onset was 16 days for LENVIMA-treated patients. Blood pressure should be well controlled prior to treatment with LENVIMA. The early detection and effective management of hypertension are important to minimize the need for LENVIMA dose interruptions and reductions.

Monitor blood pressure after 1 week of treatment with LENVIMA, then every 2 weeks for the first 2 months, and monthly thereafter during treatment. Manage hypertension as recommended in Table 2 [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.2 Proteinuria

In a controlled clinical study with LENVIMA in DTC, proteinuria was reported in 33.7% of LENVIMA-treated patients and 3.1% of patients in the placebo-treated group [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Monitor urine protein regularly. If urine dipstick proteinuria ≥2+ is detected, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.3 Renal Failure and Impairment

In a controlled clinical study with LENVIMA in DTC, events of renal impairment (including renal failure) were reported in 14.2% of LENVIMA-treated patients and 2.3% of patients in the placebo-treated group. The primary risk factor identified was dehydration/hypovolemia due to diarrhea and vomiting. These symptoms should be actively managed in order to reduce the risk of development of renal impairment or renal failure. Dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.4 Cardiac Failure

In a controlled clinical study with LENVIMA in DTC, cardiac failure was reported in <1% of LENVIMA-treated patients and no patients in the placebo-treated group and decreased left ventricular ejection fraction was reported in 5.4% of LENVIMA-treated patients and <1% of patients in the placebo-treated group. Patients should be monitored for clinical symptoms or signs of cardiac decompensation, as dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.5 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

In clinical studies with LENVIMA, events of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) were reported in <1% LENVIMA-treated patients. RPLS is a neurological disorder which can present with headache, seizure, lethargy, confusion, altered mental function, blindness, and other visual or neurological disturbances. Mild to severe hypertension may be present. Magnetic resonance imaging is necessary to confirm the diagnosis of RPLS. In patients with signs or symptoms of RPLS, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.6 Hepatotoxicity

In a controlled clinical study with LENVIMA in DTC, the most commonly reported liver-related adverse reactions included increases in alanine aminotransferase (ALT) in 7.7% of LENVIMA-treated patients and no patients in the placebo-treated group, increases in aspartate aminotransferase (AST) in 6.9% of LENVIMA-treated patients and 1.5% of patients in the placebo-treated group, and increases in blood bilirubin in 1.9% of LENVIMA-treated patients and no patients in the placebo-treated group. Hepatic failure and acute hepatitis (<1%) were reported in clinical studies with LENVIMA (including non-DTC studies). The hepatic failure events were generally reported in subjects with progressive liver metastases. Liver function tests should be monitored before initiation of treatment with LENVIMA, then every 2 weeks for the first 2 months, and monthly thereafter during treatment. In the case of hepatotoxicity, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.7 Hemorrhagic Events

In a controlled clinical study with LENVIMA in DTC, hemorrhagic events were reported in 34.9% of LENVIMA-treated patients and 18.3% of patients in the placebo-treated group. The most frequently reported hemorrhagic event was mild epistaxis. However, serious tumor related bleeds were reported, including fatal intracranial hemorrhagic events in LENVIMA-treated patients with brain metastases (in DTC and non-DTC studies). In the case of bleeding, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.8 Arterial Thromboembolic Events

In a controlled clinical study with LENVIMA in DTC, arterial thromboembolic events were reported in 5.4% of LENVIMA-treated patients and 2.3% of patients in the placebo-treated

group. Use LENVIMA with caution in patients who are at risk for, or who have a history of, these events. LENVIMA has not been studied in patients who have had an arterial thromboembolic event within the previous 6 months.

5.9 Gastrointestinal Perforation and Fistula Formation

In a controlled clinical study with LENVIMA in DTC, events of gastrointestinal perforation or fistula were reported in 1.9% of LENVIMA-treated patients and <1% of patients in the placebo-treated group. In most cases, gastrointestinal perforation and fistula occurred in subjects with risk factors such as prior surgery or radiotherapy. In the case of a gastrointestinal perforation or fistula, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.10 QT Interval Prolongation

The effect of a single 32 mg dose of LENVIMA on the QT/QTc interval was evaluated in a thorough QT study in healthy subjects. In this study, lenvatinib did not prolong the QT/QTc interval. However, in a controlled clinical study with LENVIMA in DTC, QT/QTc interval prolongation was reported in 8.8% of LENVIMA-treated patients and 1.5% of patients in the placebo-treated group. Monitor electrocardiograms in patients with congenital long QT syndrome, congestive heart failure, bradyarrhythmias, or those who are taking drugs known to prolong the QT interval, including Class Ia and III antiarrhythmics. Monitor and correct electrolyte abnormalities in all patients [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.2)*].

5.11 Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Lenvatinib has been shown to be teratogenic and embryotoxic in rats and rabbits at doses below the recommended human dose (based on body surface area).

Women of childbearing potential should avoid becoming pregnant and use effective contraception while on treatment with LENVIMA. LENVIMA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. The patient should be apprised of the potential hazard to the fetus [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the label:

- Hypertension [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Proteinuria [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Renal Failure and Impairment [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Cardiac Failure [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Hepatotoxicity [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

- Hemorrhagic Events [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Arterial Thromboembolic Events [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Gastrointestinal Perforation and Fistula Formation [*see Warnings and Precautions (5.9)*]
- QT Interval Prolongation [*see Warnings and Precautions (5.10)*]
- Pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.11)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of LENVIMA was evaluated in 392 patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) randomly assigned to receive LENVIMA 24 mg once daily (n=261) or placebo (n=131) [*see Clinical Studies (14)*]. The data described below reflect the median treatment-duration with LENVIMA of 16.1 months and placebo of 3.9 months. The population exposed to LENVIMA was 52.1% female and had a median age of 64 years.

Adverse reactions that occurred in ≥30% of LENVIMA-treated subjects and at an incidence at least 5% higher than that for placebo, in order of decreasing frequency, were: hypertension, diarrhea, decreased appetite, weight decreased, nausea, fatigue, headache, stomatitis, vomiting, proteinuria, palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) syndrome, abdominal pain, and dysphonia. Adverse reactions led to dose reductions in 68.2% of patients receiving LENVIMA and discontinuations in 14.9% of patients. The most common adverse reactions resulting in dose reductions of LENVIMA were hypertension, proteinuria, decreased appetite, and diarrhea. The most common adverse reactions resulting in discontinuation of LENVIMA were hypertension and asthenia. Severe adverse reactions (Grade 3 or greater, including some fatal events) occurred in 87% of patients receiving LENVIMA and 29.8% of patients receiving placebo. Hypertension was the most common severe adverse reaction in patients receiving LENVIMA (44.4%).

Table 3 presents the percentage of DTC patients experiencing adverse reactions at a higher rate in LENVIMA-treated patients than placebo-treated patients in the double-blind phase of the DTC study.

Table 3 Per-Patient Incidence of Adverse Reactions Occurring in ≥5% of Patients with a Between-Group Difference of ≥5% (All CTCAE Grades) or ≥2% (CTCAE Grades 3 and 4) - DTC Study

System Organ Class Preferred Term	LENVIMA 24 mg N = 261		Placebo N = 131	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Endocrine Disorder				
Hypothyroidism	5.4	0	0	0
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	67.4	9.2	16.8	0
Nausea	46.7	2.3	25.2	0.8

Table 3 Per-Patient Incidence of Adverse Reactions Occurring in ≥5% of Patients with a Between-Group Difference of ≥5% (All CTCAE Grades) or ≥2% (CTCAE Grades 3 and 4) - DTC Study

System Organ Class Preferred Term	LENVIMA 24 mg N = 261		Placebo N = 131	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Stomatitis[a]	41.0	4.6	8.4	0
Vomiting	35.6	1.9	14.5	0
Abdominal pain[b]	31.4	2.3	10.7	0.8
Constipation	28.7	0.4	15.3	0.8
Oral pain[c]	24.9	1.1	2.3	0
Dry mouth	16.9	0.4	8.4	0
Dyspepsia	13.0	0.4	3.8	0
Flatulence	6.1	0	0.8	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	42.5	4.6	24.4	1.5
Asthenia	25.3	6.1	13.0	2.3
Edema peripheral	20.7	0.4	7.6	0
Malaise	5.4	0	0	0
General physical health deterioration	4.2[d]	2.7	0.8	0
Infections and Infestations				
Urinary tract infection	11.5	1.1	5.3	0
Investigations				
Weight decreased	51.3	13.4	14.5	0.8
Electrocardiogram QT prolonged	8.8	1.5	1.5	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	54.4	6.9	18.3	0.8
Dehydration	8.8	2.3	2.3	0.8
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	26.1	0.4	6.9	0.8
Myalgia	19.2	1.5	4.6	0
Back pain	17.6	1.9	9.2	0
Musculoskeletal pain	16.1	0.4	8.4	0.8
Pain in extremity	15.3	1.1	6.9	1.5
Nervous System Disorders				
Headache	38.3	3.1	11.5	0.8
Dysgeusia	18.0	0	3.1	0
Dizziness	15.3	0.4	9.2	0
Psychiatric Disorders				
Insomnia	11.9	0	3.1	0
Renal and Urinary Disorders				
Proteinuria	33.7	10.7	3.1	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dysphonia	31.4	1.1	5.3	0
Cough	23.8	0	17.6	0
Epistaxis	11.9	0	0.8	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Palmar-plantar erythrodysesthesia	32.2	3.4	0.8	0
Rash	18.8	0.4	1.5	0
Alopecia	12.3	0	5.3	0
Hyperkeratosis	6.9	0	1.5	0
Vascular Disorders				
Hypertension[e]	72.8	44.4	16.0	3.8

Table 3 Per-Patient Incidence of Adverse Reactions Occurring in ≥5% of Patients with a Between-Group Difference of ≥5% (All CTCAE Grades) or ≥2% (CTCAE Grades 3 and 4) - DTC Study

System Organ Class Preferred Term	LENVIMA 24 mg N = 261		Placebo N = 131	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hypotension	8.8	1.5	2.3	0

[a] Includes the following terms: aphthous stomatitis, stomatitis, glossitis, mouth ulceration, mucosal inflammation

[b] Includes the following terms: abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness, epigastric discomfort, gastrointestinal pain

[c] Includes the following terms: oral pain, glossodynia, oropharyngeal pain

[d] Includes reports of fatal events

[e] Includes the following terms: hypertension, hypertensive crisis, blood pressure diastolic increased, blood pressure increased

A clinically important adverse reaction occurring more frequently in LENVIMA-treated patients than placebo-treated patients, but with an incidence of <5% was pulmonary embolism (3.1%, including fatal reports vs 1.5%, respectively).

Table 4 presents the percentage of DTC patients experiencing laboratory abnormalities in ≥5% and at a higher rate in LENVIMA-treated patients than placebo-treated patients in the double-blind phase of the DTC study.

Table 4 Per-Patient Incidence of Laboratory Abnormalities Occurring in ≥5% and at a Higher Incidence in LENVIMA-Treated Patients[a] - DTC Study

Laboratory Abnormality	LENVIMA 24 mg N = 261		Placebo N = 131	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Chemistry				
Creatinine increased	87.0	2.7	80.2	0
Hyperglycemia	52.9	0.8	35.9	3.8
Alanine aminotransferase (ALT) increased	51.7	4.2	9.9	0
Hypoalbuminemia	49.4	1.9	17.6	0.8
Aspartate aminotransferase (AST) increased	49.0	4.6	11.5	0
Hypocalcemia	39.5	8.8	13.0	1.5
Alkaline phosphatase increased	27.6	1.9	10.7	0.8
Hypernatremia	24.9	0	13.0	0
Hypokalemia	23.8	6.1	5.3	0.8
Hyponatremia	21.5	5.0	10.7	3.8
Hypomagnesemia	20.3	1.5	2.3	0
Hypoglycemia	19.2	0	6.1	0
Creatinine phosphokinase (CPK) increased	18.0	1.1	17.6	0
Hypertriglyceridemia	14.9	0	7.6	0
Lipase increased	11.5	3.8	5.3	0.8
Hypophosphatemia	11.1	1.1	7.6	0.8

Table 4 Per-Patient Incidence of Laboratory Abnormalities Occurring in ≥5% and at a Higher Incidence in LENVIMA-Treated Patients[a] - DTC Study

Laboratory Abnormality	LENVIMA 24 mg N = 261		Placebo N = 131	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Blood bilirubin increased	11.1	1.1	4.6	0
Hypercalcemia	11.1	0.8	5.3	0.8
Cholesterol high	10.0	0.4	3.1	0
Serum amylase increased	9.6	3.1	5.3	1.5
Hyperkalemia	8.0	1.1	1.5	0.8
Hematology				
Lymphocyte count decreased	36.8	8.0	33.6	7.6
Platelet count decreased	33.0	2.3	5.3	0
White blood cell decreased	29.9	1.5	20.6	0
Neutrophil count decreased	17.2	1.5	13.0	0
Hemoglobin increased	14.9	0	1.5	0

[a] With at least one grade increase from baseline

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on LENVIMA

LENVIMA may be co-administered without dose adjustment with CYP3A, P-glycoprotein (P-gp), and breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors and CYP3A and P-gp inducers. In a population PK analysis of patients receiving LENVIMA up to 24 mg once daily, agents that increase gastric pH (H_2 receptor blockers, proton pump inhibitors, antacids) did not have a significant effect on lenvatinib exposure [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Effect of LENVIMA on Other Drugs

Lenvatinib is considered neither a strong inducer nor inhibitor of cytochrome P450 or UGT enzymes. Lenvatinib slightly increased CYP3A enzyme activity, but had no effect on CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, and CYP2C9. Lenvatinib exhibited an inhibitory effect on CYP2C8, weak inhibitory effects on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A, and virtually no inhibitory effects on CYP2A6 and CYP2E1. There is no projected significant drug-drug interaction risk between lenvatinib and midazolam (a CYP3A4 substrate) or repaglinide (a CYP2C8 substrate) at the clinical dose of 24 mg.

Lenvatinib directly inhibited UGT1A1 and UGT1A4, but showed little or no evidence of inhibition on UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7. Lenvatinib did not induce UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, or UGT2B7.

Lenvatinib showed inhibitory effects on OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and BSEP, but minimal or no inhibitory effect on OATP1B3. Concomitant administration of lenvatinib, carboplatin, and paclitaxel has no significant impact on the pharmacokinetic profile of any of these three drugs [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D

Risk Summary

There is insufficient information on the use of LENVIMA in pregnant women; no adequate and well-controlled studies in pregnant women have been conducted. Based on its mechanism of action, LENVIMA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Lenvatinib was embryotoxic and teratogenic when administered to rats and rabbits at doses below the recommended human dose (based on body surface area). LENVIMA should not be used during pregnancy unless clearly necessary and after a careful consideration of the needs of the mother and the risk to the fetus. LENVIMA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. The patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Animal Data

Daily oral administration of lenvatinib mesylate (0.1, 0.3, 1.0 mg/kg) at doses 0.04, 0.12, or 0.4 times the recommended human dose based on body surface area (mg/m^2), respectively, to pregnant female rats during organogenesis (Days 6 to 17 of pregnancy) resulted in fetal external and skeletal anomalies at all doses (≥0.1 mg/kg) and increased postimplantation loss at 1.0 mg/kg/day. Daily oral administration of lenvatinib mesylate (0.03, 0.1, 0.5 mg/kg) at doses 0.02, 0.08, or 0.4 times the recommended human dose based on body surface area (mg/m^2), respectively, to pregnant female rabbits during organogenesis (Days 6 to 18 of pregnancy) resulted in fetal external, visceral, or skeletal anomalies at doses ≥0.1 mg/kg and increased postimplantation loss at 0.5 mg/kg. The fetal no observed adverse effect level (NOAEL) in rabbits was 0.03 mg/kg.

8.3 Nursing Mothers

It is not known if lenvatinib is excreted in human milk. Lenvatinib and its metabolites are excreted in rat milk at concentrations higher than in maternal plasma. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from LENVIMA, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of LENVIMA in pediatric patients have not been established.

Juvenile Animal Data

Daily oral administration of lenvatinib mesylate (0.4, 2, or 10 mg/kg) to young rats for 8 weeks starting on postnatal day 21 resulted in growth retardation (decreased body weight gain and decreased food consumption), secondary delay of physical development, and lesions attributable to pharmacologic effects (incisors, femur, kidneys, adrenals and duodenum) at doses ≥2 mg/kg (approximately 2 times the systemic exposure [AUC] in patients administered the recommended human dose). Additional findings observed in the rats administered 10 mg/kg/day (approximately 7 to 11 times the systemic exposure [AUC] in patients administered the recommended human dose) included mortality attributed to primary duodenal lesions. The toxicologic profile of lenvatinib in young rats was similar to the profile in adult animals, and toxicities were mostly reversible during the 4-week recovery period. The NOAEL was 0.4 mg/kg.

8.5 Geriatric Use

Of 261 patients who received LENVIMA in the DTC study, 118 (45.2%) were ≥65 years of age and 29 (11.1%) were ≥75 years of age. The overall safety and efficacy profile is similar between elderly and younger patients.

8.6 Patients with Hepatic Impairment

No dose adjustments are required on the basis of hepatic function in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. In patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, the recommended dose is 14 mg taken once daily. Further dose adjustments may be necessary [*see Dosage and Administration (2.2), Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Patients with Renal Impairment

No dose adjustments are required on the basis of renal function in patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min), the recommended dose is 14 mg taken once daily. Further dose adjustments may be necessary. Subjects with end stage renal disease were not studied, therefore the use of LENVIMA in these patients is not recommended [*see Dosage and Administration (2.2), Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.8 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Based on its mechanism of action, LENVIMA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Women should avoid becoming pregnant and use effective contraception while on treatment with LENVIMA.

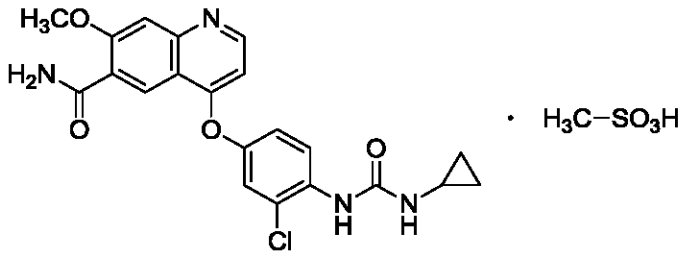
10 OVERDOSAGE

There is no specific antidote for overdose with LENVIMA. In case of suspected overdose, LENVIMA should be withheld and supportive care initiated. There have been reports of

overdose with LENVIMA, including a single administration of 144 mg, 6 times the recommended daily dose. Adverse reactions associated with these reports were consistent with the adverse events reported in the clinical studies at the recommended dose.

11 DESCRIPTION

LENVIMA, a kinase inhibitor, is the mesylate salt of lenvatinib. Its chemical name is 4-[3-chloro-4-(*N*'-cyclopropylureido)phenoxy]-7-methoxyquinoline-6-carboxamide methanesulfonate. The molecular formula is $C_{21}H_{19}ClN_4O_4 \cdot CH_4O_3S$ and the molecular weight of the mesylate salt is 522.96. The chemical structure of lenvatinib mesylate is:



Lenvatinib mesylate is a white to pale reddish yellow powder. It is sparingly soluble in acetic acid (glacial), slightly soluble in water, *N*,*N*-dimethylformamide, methanol, *N*-methylpyrrolidone, and pyridine, very slightly soluble in 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone, practically insoluble in acetonitrile, ethanol (dehydrated), 1-propanol, 2-propanol, 1-octanol, and isopropyl acetate.

Each LENVIMA capsule contains lenvatinib mesylate equivalent to 4 mg or 10 mg of lenvatinib and the following inactive ingredients: calcium carbonate, mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, and talc.

The hypromellose capsule shell contains titanium dioxide, ferric oxide yellow, and ferric oxide red. The printing ink contains shellac, black iron oxide, potassium hydroxide, and propylene glycol.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

LENVIMA is a multiple receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor that selectively inhibits the kinase activities of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), and VEGFR3 (FLT4), in addition to other proangiogenic and oncogenic pathway-related RTKs including fibroblast growth factor (FGF) receptors FGFR1, 2, 3, and 4; the platelet derived growth factor (PDGF) receptor PDGFRα; KIT; and RET.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of a single 32 mg dose of LENVIMA on the QT/QTc interval was evaluated in a thorough QT study in healthy subjects. Lenvatinib did not prolong the QT/QTc interval.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Lenvatinib is rapidly absorbed after oral administration with t_{max} typically observed from 1 to 4 hours postdose. Food does not affect the extent of absorption, but slows the rate of absorption. When administered to healthy subjects with food, peak plasma concentrations are delayed by 2 hours.

In subjects with solid tumors administered single and multiple doses of lenvatinib once daily, exposure to lenvatinib (C_{max} and AUC) increase in direct proportion to the administered dose over the range of 3.2 to 32 mg. Lenvatinib displays minimal accumulation at steady-state. Over this range, the median accumulation index (Rac) ranged from 0.96 (20 mg) to 1.54 (6.4 mg).

Distribution

In vitro binding of lenvatinib to human plasma proteins is high and ranged from 98% to 99% (0.3 – 30 μg/mL, mesylate). This binding was mainly to albumin with minor binding to α1-acid glycoprotein and γ-globulin.

In vitro, the lenvatinib blood-to-plasma concentration ratio ranged from 0.589 to 0.608 (0.1 – 10 μg/mL, mesylate).

Lenvatinib is a substrate for P-gp and BCRP. Lenvatinib is not a substrate for organic anion transporter (OAT) 1, OAT3, organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, organic cation transporter (OCT) 1, OCT2, or the bile salt export pump (BSEP).

Metabolism

In vitro, cytochrome P450 3A4 was the predominant (>80%) cytochrome isoform involved in the P450-mediated metabolism of lenvatinib. In vivo, inducers and inhibitors of CYP3A4 had a minimal effect on lenvatinib exposure.

In human liver microsomes, the demethylated form of lenvatinib (M2) was identified as the main metabolite. M2´and M3´, the major metabolites in human feces, were formed from M2 and lenvatinib, respectively, by aldehyde oxidase (AO).

In a selection of plasma samples collected up to 24 hours after administraion, lenvatinib constituted 97% of the radioactivity in plasma radiochromatograms while the M2 metabolite accounted for an additional 2.5%. Based on $AUC_{0\text{-}inf}$, lenvatinib accounted for 60% and 64% of the total radioactivity in plasma and blood, respectively.

Data from a human mass balance/excretion study indicate lenvatinib is extensively metabolized in humans. The main metabolic pathways in humans were identified as oxidation by AO, demethylation via CYP3A4, GSH conjugation with elimination of the *O*-aryl group (chlorbenzyl moiety), and combinations of these pathways followed by further biotransformations (eg, glucuronidation, hydrolysis of the glutathione moiety, degradation of the cysteine moiety, and intramolecular rearrangement of the cysteinylglycine and cysteine conjugates with subsequent dimerization). These in vivo metabolic routes align with the data provided in the in vitro studies using human biomaterials.

Excretion

Plasma concentrations decline bi-exponentially following C_{max}. The terminal elimination half-life of lenvatinib is approximately 28 hours.

Following administration of radiolabeled lenvatinib to 6 subjects with solid tumors, approximately two-thirds and one-fourth of the radiolabel were eliminated in the feces and urine, respectively. The M2 metabolite was the predominant analyte in excreta (~5% of the dose) with lenvatinib the second most prominent (~2.5%).

Specific Populations

Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of lenvatinib following a single 10 mg dose were evaluated in 6 subjects in each group with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and Child-Pugh B, respectively). A 5 mg dose was evaluated in 6 subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). Eight healthy, demographically matched subjects served as controls and received a 10 mg dose.

Lenvatinib exposure, based on dose-adjusted $AUC_{0\text{-}t,unbound}$ and $AUC_{0\text{-}inf,unbound}$, was approximately 65%, 122%, and 273% of normal for subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively. Based on the analogous $AUC_{0\text{-}t}$ and $AUC_{0\text{-}inf}$ data, lenvatinib exposure was 119%, 107%, and 180% of normal for subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively [*see Dosage and Administration (2.2), Use in Specific Populations (8.6)*].

Renal Impairment

The pharmacokinetics of lenvatinib following a single 24 mg dose were evaluated in 6 subjects each with mild, moderate, and severe renal impairment, and compared to 8 healthy, demographically matched subjects. Subjects with end stage renal disease were not studied. The percentage of unbound lenvatinib was similar between subjects with normal renal function (8% ± 3%, mean ± SD) and those with severely impaired renal function (9% ± 2%).

$AUC_{0\text{-}inf,unbound}$ estimates for subjects with mild, moderate, and severe renal impairment were 54%, 129%, and 184%, respectively, compared to normal subjects. Additionally, a linear equation was fit to the creatinine clearance vs $AUC_{0\text{-}inf,unbound}$ data and exposure was predicted. Subjects with severe renal impairment were predicted to have a 2.4-fold increase in exposure [*see Dosage and Administration (2.2), Use in Specific Populations (8.7)*].

Effects of Age, Sex, and Race

Based on a population PK analysis, age, sex, and race did not have a significant effect on Cl/F.

Pediatric Population

The pharmacokinetics of LENVIMA have not been evaluated in pediatric patients.

Drug Interactions

Effect of Other Drugs on LENVIMA

CYP3A, P-gp, and BCRP Inhibitors

LENVIMA may be administered regardless of co-administration with CYP3A, P-gp, and BCRP inhibitors. In healthy subjects, ketoconazole (400 mg for 18 days) increased lenvatinib (administered as a single dose on Day 5) $AUC_{0\text{-}inf}$ and $AUC_{0\text{-}t}$ approximately 15% while C_{max} increased 19%. This is supported by a population PK analysis which found CYP3A4 inhibitors decreased Cl/F by 7.8%.

P-gp Inhibitors

LENVIMA may be administered regardless of co-administration with P-gp inhibitors based on a study in healthy subjects. Following co-administration of a single dose of rifampicin (600 mg) with lenvatinib (24 mg), the AUC and C_{max} of lenvatinib increased by 31% and 33%, respectively.

CYP3A and P-gp Inducers

LENVIMA may be co-administered without dose adjustment with CYP3A and P-gp inducers, based on a study in which healthy subjects were administered repeated doses of rifampicin (600 mg for 21 days) and a single dose of lenvatinib (24 mg, Day 15). $AUC_{0\text{-}inf}$ and $AUC_{0\text{-}t}$ decreased approximately 18% while C_{max} did not change. The effect of CYP3A induction alone was estimated by comparing the PK parameters for lenvatinib following single and multiple doses of rifampicin. Lenvatinib AUC and C_{max} were predicted to decrease by 30% and 15%, respectively, after strong induction in the absence of acute P-gp inhibition. This is supported by a population PK analysis in which it was found that CYP3A4 inducers increased Cl/F by 30%.

Gastric pH Altering Agents

In a population PK analysis of patients receiving LENVIMA up to 24 mg once daily, agents that increase gastric pH (H_2 receptor blockers, proton pump inhibitors, antacids) did not have a significant effect on lenvatinib exposure.

Effect of LENVIMA on Other Drugs

Cytochrome P450 or UGT Enzymes

Lenvatinib is considered neither a strong inducer nor inhibitor of cytochrome P450 or UGT enzymes. Based on simulations from a physiologically-based PK model developed for lenvatinib, there is no projected significant drug-drug interaction risk between lenvatinib and midazolam (a CYP3A4 substrate) or repaglinide (a CYP2C8 substrate) at the clinical dose of 24 mg.

Other Chemotherapeutic Agents

Concomitant administration of lenvatinib, carboplatin, and paclitaxel had no significant impact on the PK of any of these 3 drugs. In patients with stage IIIB or IV non-small cell lung cancer, the PK parameters of lenvatinib, when co-administered with carboplatin and paclitaxel, were similar to those observed with lenvatinib monotherapy. The PK parameters of carboplatin and paclitaxel observed with co-administration of lenvatinib were generally consistent with historical values observed without lenvatinib co-administration.

In Vitro Drug Metabolizing Enzyme and Transporter Inhibition

In vitro, lenvatinib exhibited an inhibitory effect on CYP2C8 (half-maximal inhibitory concentration [IC_{50}]: 10.1 μmol/L), weak inhibitory effects on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A, and virtually no inhibitory effects on CYP2A6 and CYP2E1 in human liver microsomes. Time-dependent inhibition of the formation of 1′-hydroxymidazolam from midazolam (CYP3A) by lenvatinib was observed.

In human liver microsomes, lenvatinib directly inhibited UGT1A1 and UGT1A4, but showed little or no evidence of inhibition on UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7. Treatment of cultured human hepatocytes with up to 3 μmol/L lenvatinib did not induce UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7 enzyme activities or their mRNA expressions.

Lenvatinib showed minimal or no inhibitory activities toward P-gp-mediated and BCRP-mediated transport activities.

Lenvatinib showed inhibitory effects on OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and BSEP, but minimal or no inhibitory effect on OATP1B3.

In human liver cytosol, lenvatinib did not inhibit AO activity (IC_{50} >100 μmol/L).

In Vitro Drug Metabolizing Enzyme and Transporter Induction

Treatment of cultured human hepatocytes with up to 3 μmol/L of lenvatinib slightly increased CYP3A enzyme activity (≤1.54-fold) and CYP3A4 mRNA expression (≤1.65-fold). No effects on CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, and CYP2C9 enzyme activities or mRNA expression were observed.

In vitro, lenvatinib did not induce UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, or UGT2B7 enzyme activities or mRNA expressions.

Treatment of cultured human hepatocytes with up to 3 μmol/L of lenvatinib showed no induction potency on mRNA expression of P-gp.

12.5 Pharmacogenomics

Because of the extensive metabolism of lenvatinib, the effect of selected drug-metabolizing enzyme phenotypes on lenvatinib clearance was investigated using data derived from the Affymetrix drug-metabolizing enzyme and transporter (DMET Plus) microarray genotyping platform. None of the phenotypes for CYP3A5, CYP1A2, CYP2A6, and CYP2C19 had a significant impact on lenvatinib clearance.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with lenvatinib.

Lenvatinib mesylate was negative in the in vitro bacterial reverse mutation (Ames) and mouse lymphoma *tk* assays, and in an in vivo micronucleus assay in rats.

No specific studies with lenvatinib have been conducted in animals to evaluate the effect on fertility. However, testicular (hypocellularity of the seminiferous epithelium) and ovarian (follicular atresia) changes were observed in repeated-dose rat and monkey toxicity studies at exposures 13 to 17 times (rat) and 0.3 times (monkey) the anticipated clinical exposure (based on AUC) at the recommended human dose.

14 CLINICAL STUDIES

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 392 patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer with radiographic evidence of disease progression within 12 months (+1 month window) prior to randomization. Radioiodine-refractory was defined as one or more measurable lesions either with no iodine uptake on RAI scan or iodine uptake and progression within 12 months of RAI therapy, or having a cumulative RAI activity of >600 mCi or 22 GBq, with the last dose administered at least 6 months prior to study entry. Randomization was stratified by geographic region (Europe, North America, and Other), prior VEGF/VEGFR-targeted therapy (patients may have received 0 or 1 prior VEGF/VEGFR-targeted therapy), and age (≤65 years or >65 years). The primary efficacy endpoint was progression-free survival as determined by blinded independent radiologic review using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1. Secondary efficacy endpoints included overall response rate and overall survival. Patients in the placebo arm could receive LENVIMA treatment after confirmed disease progression.

Eligible patients with measurable disease according to RECIST 1.1 were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive LENVIMA 24 mg once daily (n=261) or placebo (n=131). Baseline demographics and disease characteristics were well balanced for both treatment groups. Of the 392 patients assigned to treatment, 23.7% had received 1 prior VEGF/VEGFR-targeted therapy. Histologically, 66.1% had a confirmed diagnosis of papillary thyroid cancer and 33.9% had follicular thyroid cancer, which included Hürthle cell (14.8%) and clear cell

(3.8%). Metastases were present in 99% of the patients: lungs in 89.3%, lymph nodes in 51.5%, bone in 38.8%, liver in 18.1%, and brain in 4.1%. The median cumulative RAI activity administered prior to study entry was 350 mCi (12.95 GBq).

The subject-years of exposure to 24 mg (97.6 years) was greater than for any other dose.

A statistically significant prolongation in PFS was demonstrated in LENVIMA-treated patients compared to those receiving placebo ($p<0.0001$). The positive effect on PFS was similar in the subgroups that received 0 or 1 prior VEGF/VEGFR-targeted therapy. In addition, the positive effect on PFS was seen across the subgroups of age, sex, race, histological subtype, and geographic region. Among subjects who achieved a complete or partial response, 70.4% achieved the response on or within 30 days of treatment with the 24 mg dose of LENVIMA. Following independent review confirmation of disease progression, 109 (83%) patients randomly assigned to placebo crossed over to open-label LENVIMA.

Table 5 Efficacy Results

	LENVIMA N = 261	**Placebo N = 131**
Progression-free Survival[a]		
Number of progressions or deaths (%)	107 (41)	113 (86.3)
Median PFS in months (95% CI)	18.3 (15.1, NE)	3.6 (2.2, 3.7)
Hazard ratio (99% CI)[b,c]	0.21 (0.14, 0.31)	
P-value[b]	<0.0001	
Patients who had received 0 prior VEGF/VEGFR-targeted therapy (%)	195 (74.7)	104 (79.4)
Number of progressions or deaths	76	88
Median PFS in months (95% CI)	18.7 (16.4, NE)	3.6 (2.1, 5.3)
Hazard ratio (95% CI)[b,c]	0.20 (0.14, 0.27)	
Patients who had received 1 prior VEGF/VEGFR-targeted therapy (%)	66 (25.3)	27 (20.6)
Number of progressions or deaths	31	25
Median PFS in months (95% CI)	15.1 (8.8, NE)	3.6 (1.9, 3.7)
Hazard ratio (95% CI)[b,c]	0.22 (0.12, 0.41)	
Overall Response Rate[a]		
Number of objective responders (%)	169 (64.8)	2 (1.5)
(95% CI)	(59.0, 70.5)	(0.0, 3.6)
Number of complete responses (%)	4 (1.5)	0
Number of partial responses (%)	165 (63.2)	2 (1.5)
Overall Survival		
Number of deaths (%)	71 (27.2)	47 (35.9)
Median OS in months (95% CI)	NE (22.0, NE)	NE (20.3, NE)
Hazard ratio (95% CI)[b,d]	0.73 (0.50, 1.07)	
P-value[b,d]	0.1032	

[a] Independent radiologic review

[b] Stratified by region (Europe vs North America vs Other), age group (≤65 year vs >65 years), and previous VEGF/VEGFR-targeted therapy (0 vs 1)

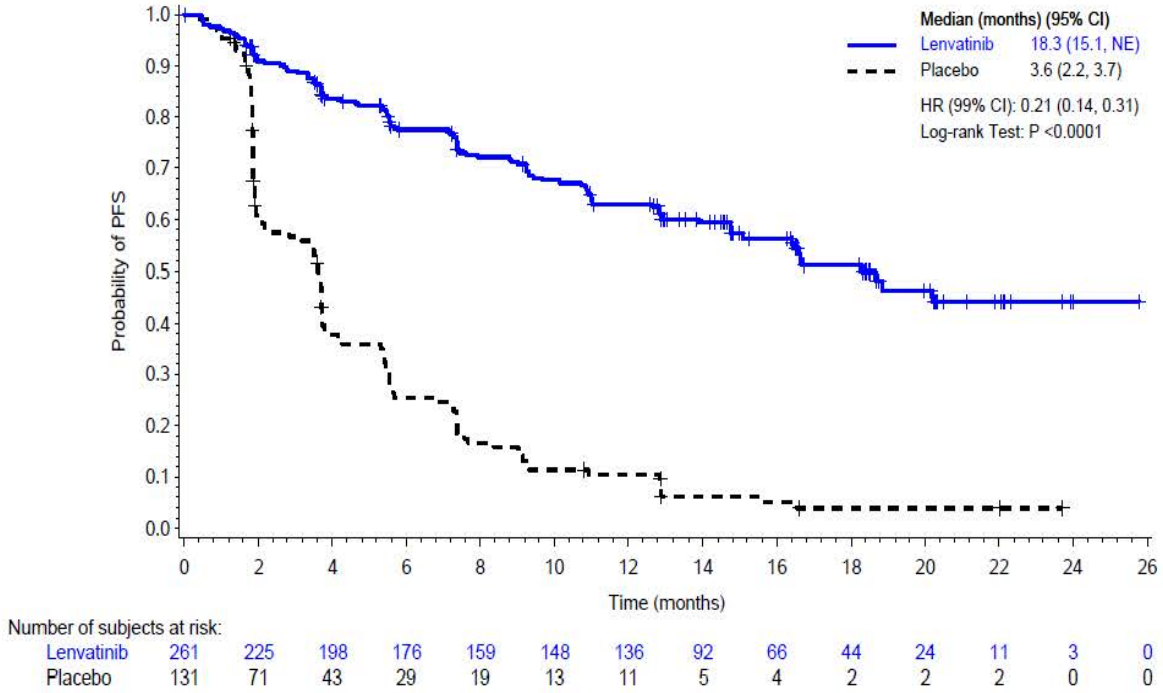
[c] Estimated with Cox proportional hazard model

Table 5 Efficacy Results

	LENVIMA N = 261	Placebo N = 131

[a] Not adjusted for crossover effect
NE = Not estimable

Figure 1 Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

LENVIMA 4 mg capsules are supplied as hard hypromellose capsules with yellowish-red body and yellowish-red cap, marked in black ink with "Є" on the cap and "LENV 4 mg" on the body. Each capsule contains lenvatinib mesylate equivalent to 4 mg lenvatinib. The capsules are packaged in blisters of PA/Aluminum/PVC with a push-through aluminum foil lidding.

LENVIMA 10 mg capsules are supplied as hard hypromellose capsules with yellow body and yellowish-red cap, marked in black ink with "Є" on the cap and "LENV 10 mg" on the body. Each capsule contains lenvatinib mesylate equivalent to 10 mg lenvatinib. The capsules are packaged in blisters of PA/Aluminum/PVC with a push-through aluminum foil lidding.

LENVIMA capsules are supplied as follows:

- NDC 62856-783-05: 24 mg daily-dose carton containing 6 blister cards (each 5-day blister card contains ten 10 mg capsules and five 4 mg capsules)
- NDC 62856-782-05: 20 mg daily-dose carton containing 6 blister cards (each 5-day blister card contains ten 10 mg capsules)
- NDC 62856-781-05: 14 mg daily-dose carton containing 6 blister cards (each 5-day blister card contains five 10 mg capsules and five 4 mg capsules)
- NDC 62856-780-05: 10 mg daily-dose carton containing 6 blister cards (each 5-day blister card contains five 10 mg capsules)

16.2 Storage and Handling

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Do not open the capsule. Avoid repeat exposure to contents of the capsule.

Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be followed. There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Patient Labeling.

- Inform patients that hypertension has been reported during treatment with LENVIMA, and advise that blood pressure should be monitored regularly during treatment [*see Warnings and Precautions (5.1)*]

- Inform patients that cardiac failure, decreased left ventricular ejection fraction and proteinuria have been reported during treatment with LENVIMA and advise that they should immediately report if they experience any clinical symptoms such as shortness of breath or swelling of ankles [*see Warnings and Precautions (5.2, 5.4)*]

- Advise patients that severe gastrointestinal symptoms and events of renal impairment and acute kidney injury have been reported during treatment with LENVIMA and advise that they should report any symptoms such as diarrhea, vomiting, or dehydration [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

- Inform patients that hemorrhagic events have been reported during treatment with LENVIMA and advise that they should report any bleeding episodes [*see Warnings and Precautions (5.7, 5.8)*]

- Inform patients that events of gastrointestinal perforation or fistula formation have been reported during treatment with LENVIMA and advise that they should report any severe abdominal pain [*see Warnings and Precautions (5.9)*]

- Advise women of childbearing potential to avoid pregnancy and to use effective contraception during treatment with LENVIMA. [*see Warnings and Precautions (5.11), Use in Specific Populations (8.1)*]

Manufactured by:

Patheon Inc.
Mississauga, Ontario, Canada

Distributed by:

Eisai Inc.
Woodcliff Lake, NJ 07677

LENVIMA™ is a trademark of Eisai R&D Management Co., Ltd. and is licensed to Eisai Inc.

Revised MM/YYYY

PATIENT INFORMATION
LENVIMA (lehn-veema)
(lenvatinib)
Capsules

Read this Patient Information leaflet before you start taking LENVIMA and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is LENVIMA?

LENVIMA is a prescription medicine used to treat people with differentiated thyroid cancer (DTC, a type of thyroid cancer) that can no longer be treated with radioactive iodine and is progressing.

What should I tell my healthcare provider before taking LENVIMA?

Before you take LENVIMA, tell your healthcare provider if you:

- have high blood pressure
- have heart problems
- have headaches, seizures, or vision problems
- have or have had kidney problems
- have or have had liver problems
- have any bleeding problems
- have a history of blood clots in your arteries (type of blood vessel), including stroke, heart attack, or change in vision
- have a history of a tear (perforation) in your stomach or intestine, or an abnormal connection between two parts of your gastrointestinal tract (fistula)
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if LENVIMA will harm your unborn baby. You should not become pregnant while taking LENVIMA. Talk with your healthcare provider about birth control methods to prevent pregnancy while you are taking LENVIMA. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you are pregnant while taking LENVIMA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if LENVIMA passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take LENVIMA or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medications you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines to show to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take LENVIMA?

- Take LENVIMA exactly as prescribed by your healthcare provider.
- The usual dose of LENVIMA is 24 mg (two 10 mg capsules and one 4 mg capsule). Your healthcare provider may change your dose during treatment, stop treatment for some time, or completely stop treatment with LENVIMA if you have side effects.
- Take LENVIMA once each day at the same time with or without food.
- Swallow LENVIMA capsules whole with water. Do not chew, crush, or split LENVIMA capsules.
- If you miss a dose of LENVIMA, take it as soon as you remember. However, if your next dose is due within 12 hours, then skip the missed dose and take the next dose at your regular time.
- If you take too much LENVIMA, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of LENVIMA?

LENVIMA may cause serious side effects, including:

- **high blood pressure (hypertension)**. Your blood pressure should be well controlled before you start taking LENVIMA. Your healthcare provider should check your blood pressure regularly during treatment with LENVIMA. If you develop blood pressure problems, your healthcare provider may prescribe medicine to treat your high blood pressure, lower your dose of LENVIMA, or stop your treatment with LENVIMA.
- **increased protein in your urine**. Your healthcare provider should check your urine for protein during your treatment with LENVIMA. If you develop protein in your urine, your healthcare provider may decrease your dose of LENVIMA or stop your treatment.
- **kidney problems**. Kidney failure has happened with LENVIMA treatment. Drink fluids during treatment with LENVIMA to help prevent too much fluid loss (dehydration). Call your healthcare provider if you have diarrhea or vomiting.
- **heart failure**. This is a condition where your heart does not pump as well as it should. Call your healthcare provider right away if you have shortness of breath or swelling of your ankles and feet.
- **Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)**. A condition called reversible posterior leukoencephalopathy syndrome can happen while taking LENVIMA. Call your healthcare provider right away if you get: headache, seizures, weakness, confusion, high blood pressure, blindness or change in vision, or problems thinking.
- **liver problems**. Tell your healthcare provider right away if you have any symptoms of a liver problem which may include: yellowing of your skin or the white part of your eyes (jaundice), dark or brown (tea colored) urine, pain on the upper right side of your stomach area (abdomen), bleeding or bruising more easily than normal, itchiness, or feeling very tired.

- **bleeding**. Bleeding can happen during your treatment with LENVIMA. Tell your healthcare provider right away if you have severe bleeding while you are taking LENVIMA.
- **problem with blood clots in your arteries**. Get emergency help and call your healthcare provider if you get any of the following symptoms: chest pain or pressure; pain in your arms, back, neck or jaw; shortness of breath; numbness or weakness on one side of your body; trouble talking; sudden severe headache; or sudden vision changes
- **tear in your stomach or intestinal wall (perforation) or an abnormal connection between two parts of your gastrointestinal tract (fistula).**
- **changes in the electrical activity of your heart called QT prolongation.** QT prolongation can cause changes in your heartbeat that can be life threatening. Your healthcare provider will decide if you need heart monitoring (electrocardiogram or ECG), or blood tests during your treatment with LENVIMA to watch for this problem.
- **birth defects or death of an unborn baby**. Women should not get pregnant during treatment with LENVIMA. Women should use effective birth control during treatment with LENVIMA. Talk with your healthcare provider about effective birth control methods. Call your healthcare provider right away if you become pregnant during treatment with LENVIMA.

The most common side effects of LENVIMA include:

- high blood pressure
- diarrhea
- decreased appetite
- weight decreased
- nausea
- tiredness
- headache
- mouth sores
- vomiting
- protein in your urine
- rash, redness, itching, or peeling of your skin on your hands and feet
- abdominal pain
- hoarseness

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or does not go away. These are not all the possible side effects of LENVIMA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store LENVIMA?

- Store LENVIMA at room temperature, between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Do not use LENVIMA that is out of date or no longer needed. Ask your healthcare provider or pharmacist how to safely throw away LENVIMA capsules.

Keep LENVIMA and all medicines out of the reach of children.

General information about LENVIMA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use LENVIMA for a condition for which it was not prescribed. Do not give LENVIMA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about LENVIMA. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about LENVIMA that is written for healthcare professionals.

For more information, go to www.LENVIMA.com or call Eisai Inc. at 1-877-873-4724.

What are the ingredients in LENVIMA?

Active ingredient: lenvatinib

Inactive ingredients: calcium carbonate, mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, and talc.

The capsule shell contains titanium dioxide, ferric oxide yellow, and ferric oxide red. The printing ink contains shellac, black iron oxide, potassium hydroxide, and propylene glycol.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by:

Patheon Inc.
Mississauga, Ontario, Canada

Distributed by:

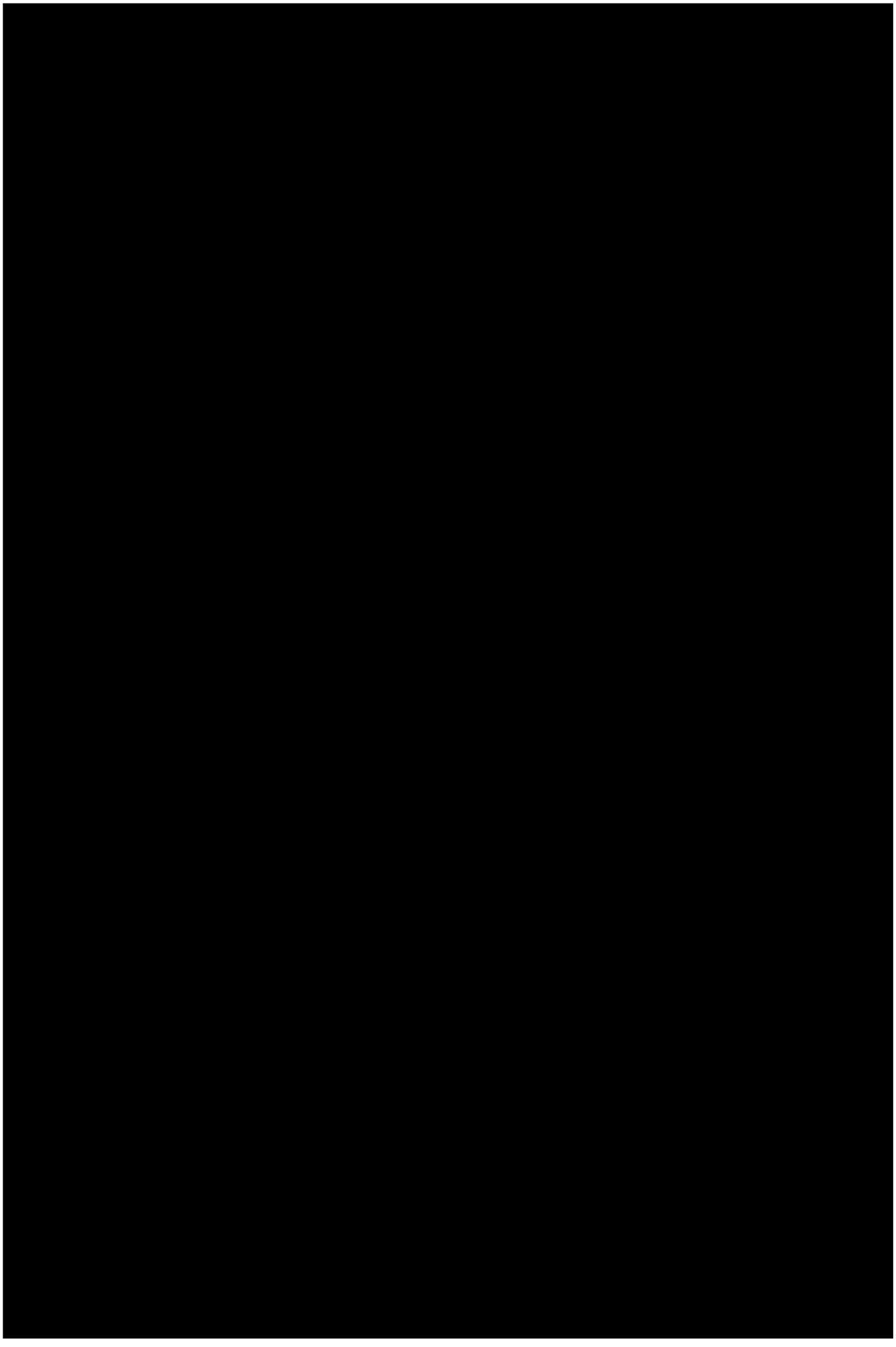
Eisai Inc.
Woodcliff Lake, NJ 07677

LENVIMA™ is a trademark of Eisai R&D Management Co., Ltd. and is licensed to Eisai Inc.

Revised MM/YYYY

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS



Lenvatinib:
Company Core Data Sheet (CCDS)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.7 同種同効品一覧表

国内で甲状腺癌の効能・効果を有する薬剤はブレオ注射用，ピシバニール注射用及びソラフェニブトシル酸塩（ネクサバール錠）である。本薬，ネクサバール錠，ブレオ注射用及びピシバニール注射用の添付文書の要約を表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1

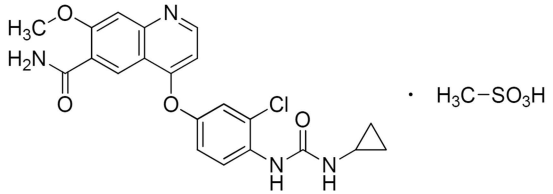
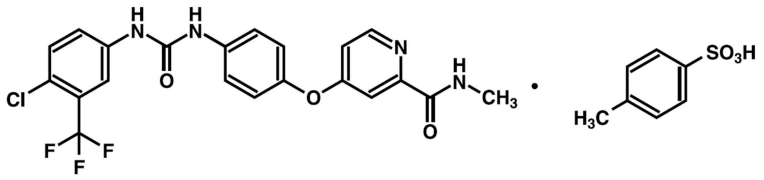
一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg	ネクサバール錠 200 mg
会社名	エーザイ株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	－	2008 年 1 月 25 日
再評価年月日 再審査年月日	－	－
規制区分	処方箋医薬品	劇薬，処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	カプセル剤 1 カプセル中にそれぞれレンバチニブを 4 mg 又は 10 mg 含有	錠剤 1 錠中，ソラフェニブ200mg（ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg）含有
効能・効果	根治切除不能な甲状腺癌 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1．放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2．臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で，適応患者の選択を行うこと。〔「臨床成績」の項参照〕	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，切除不能な肝細胞癌，根治切除不能な分化型甲状腺癌 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して （1）サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。［「臨床成績」の項参照］ （2）本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 2. 切除不能な肝細胞癌に対して （1）局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波熱凝固療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法，放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 （2）肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 （3）肝細胞癌患者に本剤を使用する場合には，肝機能障害の程度，局所療法の適応の有無，全身化学療法歴等について，「臨床成績」の項の内容に準じて，適応患者の選択を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レンバチニブメシル酸塩</td><td>ソラフェニブトシル酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg</td><td>ネクサバール錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>効能・効果
（続き）</td><td></td><td>3. 根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して
（1）臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で，適応患者の選択を行うこと。
（2）放射性ヨウ素による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 24 mg を経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1．副作用があらわれた場合は，症状，重症度等に応じて以下の基準を考慮して，本剤を減量，休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には，1 日 1 回 20 mg，14 mg，10 mg，8 mg 又は 4 mg に減量すること。

休薬，減量及び中止基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th><th>処置</th></tr>
<tr><td rowspan="3">高血圧</td><td>収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上のとき</td><td>本剤の投与を継続し，降圧剤の投与を行う。</td></tr>
<tr><td>降圧治療にも係らず，収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上のとき</td><td>収縮期血圧 150 mmHg 以下及び拡張期血圧 95 mmHg 以下になるまで本剤を休薬し，降圧剤による治療を行う。
本剤の投与を再開する場合，投与量を 1 段階減量する。</td></tr>
<tr><td>Grade 4 の副作用が発現した場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">その他の副作用</td><td>忍容性がない Grade 2 又は Grade 3 の副作用が発現した場合</td><td>本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢に対しては休薬の前に適切な処置を行い，コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。
本剤の投与を再開する場合，1 段階減量する。</td></tr>
<tr><td>Grade 4 の副作用が発現した場合（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は，Grade 3 の副作用と同じ処置とする）</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
</table>
Grade は CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0 に準じる。</td><td>通常，成人にはソラフェニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
（1）サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]

（2）肝細胞癌に対する局所療法との併用について，有効性及び安全性は確立していない。

（3）高脂肪食の食後に本剤を投与した場合，血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間を避けて服用すること。[「薬物動態」の項参照]

（4）副作用により本剤を減量，休薬又は中止する場合には，副作用の症状，重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レンバチニブメシル酸塩</td><td>ソラフェニブトシル酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg</td><td>ネクサバール錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td>2. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。

3. 重度の肝機能障害患者では，本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため，減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</td><td>1） 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，切除不能な肝細胞癌に対して
減量基準
<table>
<tr><td>用量調整段階</td><td>投与量</td></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>1回400 mgを1日2回経口投与</td></tr>
<tr><td>1段階減量</td><td>1回400 mgを1日1回経口投与</td></tr>
<tr><td>2段階減量</td><td>1回400 mgを隔日経口投与</td></tr>
</table>
皮膚毒性
<table>
<tr><td>皮膚の副作用グレード</td><td>発現回数</td><td>投与量の調節</td></tr>
<tr><td>グレード1：手足の皮膚の感覚障害，刺痛，痛みを伴わない腫脹や紅斑，日常生活に支障を来さない程度の不快な症状</td><td>回数問わず</td><td>本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹，日常生活に支障を来す不快な症状</td><td>1回目</td><td>本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は下記参照</td></tr>
<tr><td>7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目</td><td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400 mg 1日1回又は400 mg 隔日1回）</td></tr>
<tr><td>4回目</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">グレード3：手足の皮膚の湿性落屑，潰瘍形成，水疱形成，激しい痛み，仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状</td><td>1回目又は2回目</td><td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。（400 mg 1日1回又は400 mg 隔日1回）</td></tr>
<tr><td>3回目</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レンバチニブメシル酸塩</td><td>ソラフェニブトシル酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg</td><td>ネクサバール錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td></td><td>
血液学的毒性
<table>
<tr><td>グレード</td><td>投与継続の可否</td><td>用量調節</td></tr>
<tr><td>グレード0～2</td><td>投与継続</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>グレード3</td><td>投与継続</td><td>1段階下げる[b]</td></tr>
<tr><td>グレード4</td><td>グレード0～2に軽快するまで休薬[a]</td><td>1段階下げる[b]</td></tr>
</table>
a. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする。
b. 2段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。

非血液学的毒性[a]
<table>
<tr><td>グレード</td><td>投与継続の可否</td><td>用量調節</td></tr>
<tr><td>グレード0～2</td><td>投与継続</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>グレード3</td><td>グレード0～2に軽快するまで休薬[b]</td><td>1段階下げる[c]</td></tr>
<tr><td>グレード4</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
b. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする。
c. 2段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。

2） 根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して
減量基準
<table>
<tr><td>用量調整段階</td><td>投与量</td></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>1回400 mgを1日2回経口投与</td></tr>
<tr><td>1段階減量</td><td>1回400 mgと1回200 mgとを交互に12時間間隔で経口投与</td></tr>
<tr><td>2段階減量</td><td>1回200 mgを1日2回経口投与</td></tr>
<tr><td>3段階減量</td><td>1回200 mgを1日1回経口投与</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レンバチニブメシル酸塩</td><td>ソラフェニブトシル酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg</td><td>ネクサバール錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td></td><td>皮膚毒性
<table>
<tr><th>皮膚の副作用グレード</th><th>発現回数</th><th>投与量の調節[a]</th></tr>
<tr><td>グレード1：手足の皮膚の感覚障害，刺痛，痛みを伴わない腫脹や紅斑，日常生活に支障を来さない程度の不快な症状</td><td>回数問わず</td><td>本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹，日常生活に支障を来す不快な症状</td><td>1回目</td><td>本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は下記参照</td></tr>
<tr><td>7日以内に改善が見られない場合又は2回目</td><td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。</td></tr>
<tr><td>3回目</td><td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。[b]</td></tr>
<tr><td>4回目</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">グレード3：手足の皮膚の湿性落屑，潰瘍形成，水疱形成，激しい痛み，仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状</td><td>1回目</td><td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。</td></tr>
<tr><td>2回目</td><td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。</td></tr>
<tr><td>3回目</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
</table>
a. グレード2又は3の副作用により減量し，減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は，開始時の用量に増量することができる。
b. 3段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レンバチニブメシル酸塩</td><td>ソラフェニブトシル酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg</td><td>ネクサバール錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td></td><td>血液学的毒性
<table>
<tr><td>グレード</td><td>投与継続の可否</td><td>用量調節</td></tr>
<tr><td>グレード0～2</td><td>投与継続</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>グレード3</td><td>投与継続</td><td>1段階下げる[b]</td></tr>
<tr><td>グレード4</td><td>グレード0～2に軽快するまで休薬[a]</td><td>2段階下げる[b]</td></tr>
</table>
a. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする。
b. 3段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。

非血液学的毒性[a]
<table>
<tr><td>グレード</td><td>発現回数</td><td>投与継続の可否</td><td>用量調節</td></tr>
<tr><td>グレード0～1</td><td>回数問わず</td><td>投与継続</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>グレード2</td><td>回数問わず</td><td>投与継続</td><td>1段階下げる[c, d]</td></tr>
<tr><td rowspan="3">グレード3</td><td>1回目</td><td>グレード0～2に軽快するまで休薬[b]
7日以内に改善が見られない場合は下記参照。</td><td>1段階下げる[c, d]</td></tr>
<tr><td>7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目</td><td>グレード0～2に軽快するまで休薬[b]</td><td>2段階下げる[c, d]</td></tr>
<tr><td>4回目</td><td>グレード0～2に軽快するまで休薬[b]</td><td>3段階下げる[c, d]</td></tr>
<tr><td>グレード4</td><td>回数問わず</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
b. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする。
c. 3段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。
d. グレード2又は3の副作用により減量し，減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は，開始時の用量に増量又は1段階増量することができる。</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg	ネクサバール錠 200 mg
警告	本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。	本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕	（1）本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 （2）妊婦又は妊娠している可能性のある女性 ［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕 （2）重度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕 （3）脳転移のある患者〔転移部位からの出血があらわれるおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 （4）血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 （5）外科的処置後，創傷が治癒していない患者〔創傷治癒遅延があらわれることがある。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［使用経験がない。］ （2）高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。］ （3）血栓塞栓症の既往のある患者 ［心筋虚血，心筋梗塞などがあらわれるおそれがある。］ （4）脳転移のある患者［脳出血があらわれるおそれがある。］ （5）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	2.重要な基本的注意 （1）血圧の上昇が認められることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行い，必要に応じて降圧剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと。重症，持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には，減量，休薬又は投与を中止すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 （2）蛋白尿があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 （3）骨髄抑制があらわれることがあるので，定期的に血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，感染症，出血傾向等の発現に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 （4）AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝障害が現れることがあるので，本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 （5）心機能不全があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に心エコー等の心機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 （6）創傷治癒を遅らせる可能性があるので，外科的処置が予定されている場合には，外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は，患者の状態に応じて判断すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 （7）疲労，無力症，めまい，筋痙縮等があらわれることがあるので，自動車の運転等，危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。〔「その他の副作用」の項参照〕 （8）本剤を投与する際は，定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 （9）本剤を投与する際は，定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。〔「その他の副作用」の項参照〕	2. 重要な基本的注意 （1）手足症候群，剝脱性皮膚炎，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），多形紅斑，ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること。［「重大な副作用」の項参照］ （2）AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。なお，主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので，これらの患者に投与する際は，血中アンモニア値等の検査を行うとともに，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］ （3）急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，呼吸困難，発熱，咳嗽等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害，間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また，呼吸困難，発熱，咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。［「重大な副作用」の項参照］ （4）血圧の上昇が認められることがあるので，本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧があらわれた場合には，降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。重症，持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には，投与の中止を考慮すること。［「重大な副作用」の項参照］ （5）白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血があらわれることがあるので，定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，感染症，出血傾向等の発現に留意すること。［「重大な副作用」の項参照］ （6）血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］ （7）創傷治癒を遅らせる可能性があるので，手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。 （8）甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。 （9）甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レンバチニブメシル酸塩</td><td>ソラフェニブトシル酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg</td><td>ネクサバール錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>3.相互作用
本剤は P 糖蛋白（P-gp）及び CYP3A の基質となる。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>P-gp 阻害剤
ケトコナゾール
イトラコナゾール
リファンピシン
アミオダロン
クラリスロマイシン
シクロスポリン
キニジン
ベラパミル等</td><td>P-gp 阻害剤との併用により，本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>これらの薬剤が消化管の P-gp 活性を阻害することにより，本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A/P-gp 誘導剤
リファンピシン
フェニトイン
カルバマゼピン
セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等</td><td>CYP3A 及び P-gp 誘導剤との併用により，本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td><td>これらの薬剤が CYP3A 及び P-gp 等を誘導することにより，本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
In vitro 試験において，本剤は薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素（UGT1A9）によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので，本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には，注意して投与すること。また，in vitro 試験で，本剤のUGT1A1，UGT1A9，CYP2B6，CYP2C9及びCYP2C8に対する阻害活性が示されており，これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>イリノテカン</td><td>イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26～42%及び67～120%増加するとの報告がある。</td><td>本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより，SN-38の代謝を阻害し，血中濃度を上昇させる可能性がある。</td></tr>
<tr><td>ドキソルビシン</td><td>ドキソルビシンのAUCが21%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>CYP3A4誘導薬（リファンピシン，フェノバルビタール，フェニトイン，カルバマゼピン，デキサメタゾン等）及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある。CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td><td>In vitro 試験において，本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている。</td></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>ワルファリンを併用した症例において，出血又はプロトロンビン時間の延長（INR値の上昇）の報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には，定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行うこと。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>ドセタキセル</td><td>ドセタキセルのAUCが36～80%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>パクリタキセル
/カルボプラチン</td><td>パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤のAUCが47%増加し，パクリタキセル及びその活性代謝物である6-OHパクリタキセルのAUCがそれぞれ29%及び50%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>カペシタビン</td><td>カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルのAUCがそれぞれ50%及び52%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）		フラジオマイシン（経口剤：国内未発売）／フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある。抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある．／フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により，本剤の腸肝循環が抑制される。
使用上の注意（続き）	4.副 作 用 放射性ヨウ素治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（無作為化期）において本剤が投与された 261 例（日本人 30 例を含む）において，副作用が 254 例（97.3%）に認められた。 主な副作用は，高血圧 177 例（67.8%），下痢 159 例（60.9%），食欲減退 135 例（51.7%），体重減少 123 例（47.1%），悪心 107 例（41.0%），疲労 104 例（39.8%），口内炎 96 例（36.8%），蛋白尿 85 例（32.6%），手掌・足底発赤知覚不全症候群 83 例（31.8%）等であった。（承認時） 重大な副作用及びその他の副作用の頻度については，放射性ヨウ素治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（無作為化期）の集計に基づき記載した。なお，この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。 （1）重大な副作用 1）高血圧　高血圧（67.8%），血圧上昇（3.8%），高血圧クリーゼ（頻度不明）等があらわれることがある。本剤投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお，コントロールできない高血圧が認められた場合には減量・休薬すること。また，高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2）出血　鼻出血（8.8%），血尿（5.0%），喀血（2.3%），歯肉出血（1.9%），肺出血（1.5%），直腸出血（1.5%），頭蓋内腫瘍出血（0.4%），動脈出血（頻度不明），くも膜下出血（頻度不明），脳出血（頻度不明），胃腸出血（頻度不明）等の出血があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量や休薬等の適切な処置を行うこと。重篤な出血があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。	4. 副作用 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験，肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験，及び甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において，352例（日本人157例を含む）中341例（96.9%）に副作用が認められた．主な副作用の発現例数（発現率）は，手足症候群237例（67.3%），脱毛192例（54.5%），下痢185例（52.6%），発疹・皮膚落屑158例（44.9%），疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む）120例（34.1%），高血圧117例（33.2%），疲労112例（31.8%），体重減少93例（26.4%），リパーゼ上昇86例（24.4%），食欲不振81例（23.0%），口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）77例（21.9%），アミラーゼ上昇64例（18.2%），掻痒62例（17.6%），悪心45例（12.8%），嗄声36例（10.2%），皮膚乾燥36例（10.2%）等であった。 （甲状腺癌効能追加承認時） （1）重大な副作用 1）手足症候群（10%以上），剝脱性皮膚炎（1～10%未満）：手足症候群，剝脱性皮膚炎があらわれることがあるので，皮膚症状があらわれた場合には対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮すること。 2）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明），多形紅斑（1～10%未満）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	3）動脈血栓塞栓症　一過性脳虚血発作（0.8%），急性心筋梗塞（0.4%），脳血管発作（0.4%），脾臓梗塞（0.8%），脳虚血（0.4%），出血性卒中（0.4%），虚血性脳卒中（0.4%）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 4）静脈血栓塞栓症　肺塞栓症（2.7%），深部静脈血栓症（0.4%），骨盤静脈血栓症（0.4%），網膜静脈血栓症（0.4%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 5）肝障害　アルブミン低下（7.3%），ALT 増加（6.5%），AST 増加（5.4%），血中アルカリホスファターゼ上昇（4.2%），肝機能異常（0.8%），血中ビリルビン増加（1.5%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.5%），胆汁うっ滞性肝損傷（0.4%），肝不全（頻度不明）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 6）腎障害　蛋白尿（32.6%），尿中蛋白陽性（0.4%），急性腎不全（0.8%），腎不全（0.8%），慢性腎不全（0.4%），急性腎前性腎不全（0.4%），腎機能障害（1.5%），血中クレアチニン上昇（4.2%），血中尿素増加（2.3%），腎尿細管壊死（0.4%），腎虚血（0.4%），ネフローゼ症候群（0.4%），腎クレアチニン・クリアランス減少（頻度不明），糸球体濾過率減少（頻度不明），尿量減少（頻度不明）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 7）消化管穿孔，瘻孔形成　胆嚢穿孔（0.4%），腸管穿孔（頻度不明），痔瘻（0.4%），腸膀胱瘻（0.4%），腸管膿瘍（0.4%），直腸膿瘍（0.4%），会陰膿瘍（0.4%）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，中止等の適切な処置を行うこと。 8）可逆性後白質脳症症候群　可逆性後白質脳症症候群（0.4%）があらわれることがあるので，痙攣，頭痛，錯乱，視覚障害，皮質盲等が認められた場合には投与を中止し，血圧のコントロールを含め，適切な処置を行うこと。	3）ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌（1～10%未満）：ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 4）出血（消化管出血，気道出血，脳出血，口腔内出血，鼻出血，爪床出血，血腫，腫瘍出血）（10%以上）：消化管出血，気道出血，脳出血，腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている．本剤投与中は観察を十分に行い，重篤な出血が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 5）劇症肝炎（頻度不明），肝機能障害・黄疸（1～10%未満），肝不全（頻度不明），肝性脳症（頻度不明）：劇症肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全，肝性脳症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと。なお，肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので，これらの患者に投与する際は，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。 6）急性肺障害，間質性肺炎（頻度不明）：急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，呼吸困難，発熱，咳嗽等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害，間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 7）高血圧クリーゼ（0.1～1%未満）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 8）可逆性後白質脳症（0.1～1%未満）：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，可逆性後白質脳症が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，血圧のコントロール，抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。 9）心筋虚血・心筋梗塞（1～10%未満）：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 10）うっ血性心不全（1～10%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	9）心障害　駆出率減少（5.0%），心不全（0.8%），うっ血性心筋症（0.4%），左室肥大（0.4%），心室壁運動低下（0.4%），心電図 QT 延長（8.0%），頻脈（2.7%），徐脈（1.5%），心房細動・粗動（0.8%）等があらわれることがある。十二誘導心電図検査の実施等，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 10）手足症候群　手掌・足底発赤知覚不全症候群（31.8%），手掌紅斑（1.1%），紅斑性皮疹（0.4%），皮膚反応（0.4%）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 11）感染症　気道感染（4.2%），肺炎（2.7%），尿路感染（2.7%），敗血症（1.1%）等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 12）骨髄抑制　血小板減少（13.8%），白血球減少（7.3%），リンパ球減少（6.9%），貧血（6.1%），好中球減少（3.8%）等があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 13）低カルシウム血症　低カルシウム血症（7.3%）があらわれることがあり，副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，血清カルシウム濃度を確認し，カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて，減量，休薬又は中止を考慮すること。 14）創傷治癒遅延　治癒不良（0.8%），創離開（0.4%）があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。	11）消化管穿孔（0.1～1%未満），消化管潰瘍（頻度不明）：消化管穿孔，消化管潰瘍があらわれることがあり，消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので，消化管穿孔，消化管潰瘍が疑われた場合には，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 12）出血性腸炎，虚血性腸炎（頻度不明）：出血性腸炎，虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 13）白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血（頻度不明）：白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと。 14）膵炎（0.1～1%未満）：膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には，本剤を休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと。 15）腎不全（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 16）ネフローゼ症候群，蛋白尿（頻度不明）：ネフローゼ症候群，蛋白尿があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 17）低ナトリウム血症（頻度不明）：意識障害，全身倦怠感，嘔吐等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 18）ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，血管浮腫，発疹，血圧低下等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと． 19）横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 20）低カルシウム血症（1～10%未満）：低カルシウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，血清カルシウム濃度を確認し，カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて，減量，休薬又は投与中止を考慮すること。

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レンバチニブメシル酸塩</td><td>ソラフェニブトシル酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg</td><td>ネクサバール錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>（2）その他の副作用

<table>
<tr><th></th><th>30%以上</th><th>10～30%未満</th><th>5～10%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢，悪心，口内炎</td><td>口腔内乾燥，口腔咽頭痛，腹痛，嘔吐，便秘</td><td>消化不良，嚥下障害，舌痛</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>疲労</td><td>浮腫，無力症</td><td>創傷</td></tr>
<tr><td>精神
神経系</td><td></td><td>めまい，味覚異常，発声障害，頭痛</td><td>睡眠障害</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退</td><td></td><td>血中カリウムの低下，血中コレステロールの上昇，脱水</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>筋肉痛，関節痛</td><td>四肢痛，筋痙縮，背部痛</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>皮膚乾燥，発疹，脱毛症</td><td>過角化，皮膚炎，皮膚病変</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>体重減少</td><td></td><td>甲状腺機能低下</td></tr>
</table>
</td><td>（2）その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>0.1～1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏性反応（皮膚反応及び蕁麻疹を含む）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>INR 上昇，プロトロンビン時間延長</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛，発疹・皮膚落屑，掻痒，紅斑</td><td>潮紅，痤瘡，過角化</td><td>湿疹</td><td>白血球破砕性血管炎</td></tr>
<tr><td>精神
神経系</td><td></td><td>うつ，末梢感覚神経障害，耳鳴，浮動性めまい</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>筋・
骨格系</td><td>関節痛</td><td>筋痛，筋痙縮</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>嗄声</td><td>鼻漏</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>高血圧</td><td></td><td></td><td>QT 延長</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢，リパーゼ上昇，口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む），食欲不振，アミラーゼ上昇，悪心，便秘，嘔吐</td><td>消化不良，嚥下障害，胃食道逆流性疾患</td><td>胃炎</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P 上昇，ビリルビン上昇</td><td>胆嚢炎，胆管炎</td><td>LDH 上昇</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む），疲労，体重減少，感染，発熱，低リン酸血症</td><td>浮腫，味覚異常，粘膜の炎症，低カリウム血症，インフルエンザ様症状，無力症，甲状腺機能低下，勃起不全，毛包炎</td><td>脱水，甲状腺機能亢進，高カリウム血症，女性化乳房</td><td>放射線照射リコール反応</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	5. 高齢者への投与 本剤の臨床試験成績から，高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，患者の状態を十分に観察し，慎重に投与すること。 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること。〔外国臨床試験において，本剤の投与終了後に妊娠が判明し，自然流産となったことが報告されている。ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が報告されている。なお，ラットでは臨床暴露量以下で認められた。〕 （2）授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。〔ラットにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において，切歯の異形成及び骨の短小など成長を阻害する影響が認められ，成熟ラットに比較し，致死量での死亡がより早期にみられた。 8. 過量投与 （1）徴候，症状 放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第 3 相試験において，過量投与により手掌・足底発赤知覚不全症候群の悪化，口腔乾燥及び口内炎が認められた。 （2）処置 本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には，休薬し観察を十分に行い，異常が認められた場合には，対症療法や本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。	5. 高齢者への投与 本剤の臨床試験成績から，高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては，投与中及び投与中止後少なくとも2 週間は有効な避妊を行うよう指導すること。［動物実験（ラット，ウサギ）でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている。］ （2）授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット，経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。］ 7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［小児等に対する使用経験がない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている］ 8. 過量投与 国外臨床試験において投与された最高用量は，800 mg 1日2回である。この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった。過量投与が疑われた場合には，投与を中止し，症状に応じ適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表-1（続き）

一般的名称	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
販売名	レンビマカプセル 4 mg，同カプセル 10 mg	ネクサバール錠 200 mg
使用上の注意（続き）	9. 適用上の注意 薬剤交付時 （1）PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） （2）本剤は湿気に不安定なため，服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。 10. その他の注意 （1）反復投与毒性試験（ラット，イヌ及びサル）の病理組織学的検査において，精巣（精上皮細胞の減少）及び卵巣（卵胞閉鎖）の変化が認められており，生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。 （2）反復投与毒性試験において，ラット及びサル （成長板が残存する場合）に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。 （3）ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，副腎の出血（イヌ）及び副腎皮質壊死（ラット）が認められた。	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ 10. その他の注意 反復投与毒性試験の病理組織学的検査で，ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等，ラットにおいて黄体の中心壊死，卵胞の成熟抑制等が認められており，生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。
引用添付文書作成年月		2014 年 6 月改訂　第 13 版
備考		