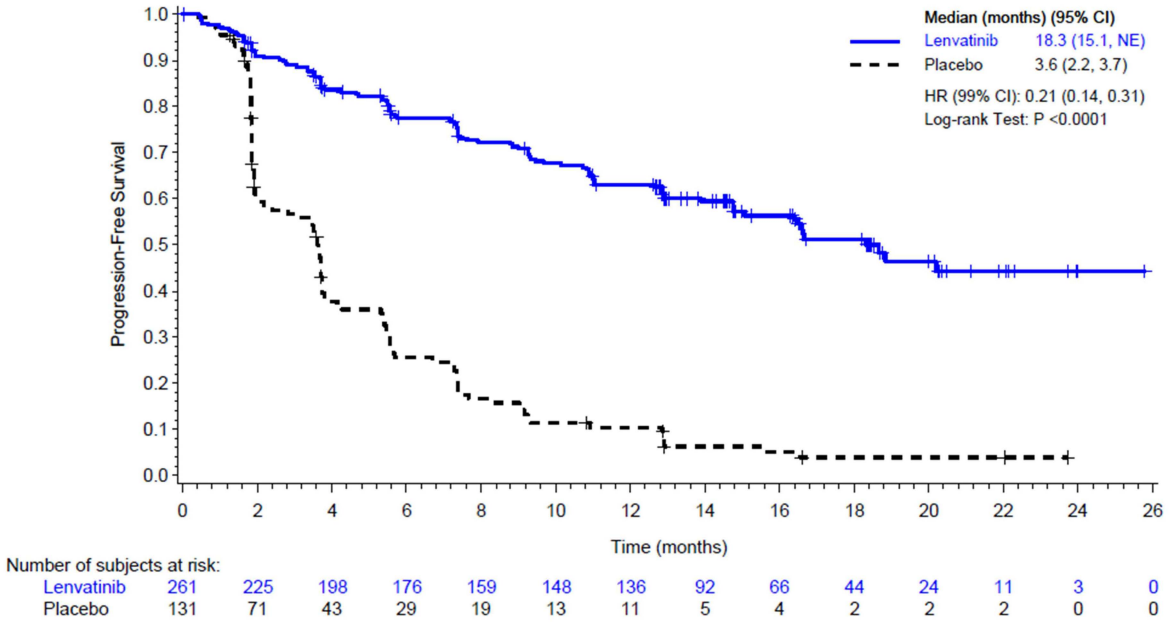


図 1.8.2-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（国際共同 303 試験，FAS 全体集団）

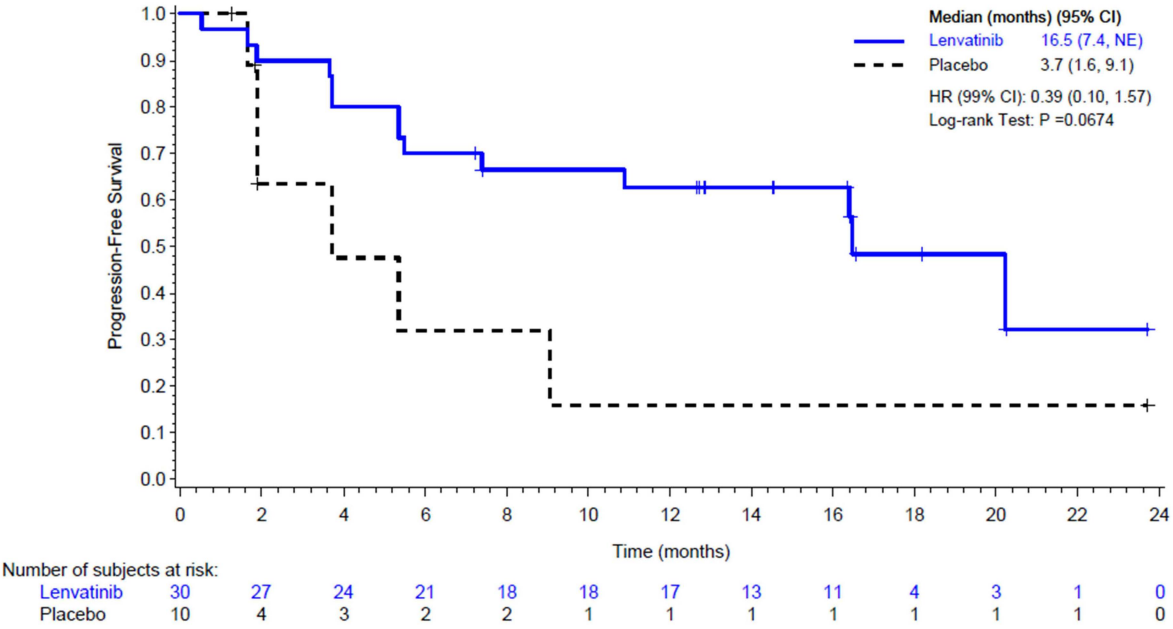


図 1.8.2-2 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（国際共同 303 試験，FAS 日本人集団）

国内においては，甲状腺癌（DTC，MTC 及び ATC）を対象とした国内 208 試験をエーザイ株式会社が実施中である。本薬の投与方法は 24 mg QD とし，主要評価項目は安全性であり，副次的に抗腫瘍効果を評価する。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点でデータカットオフを行い，DTC，MTC 及び ATC それぞれ 22 例，4 例及び 9 例のデータが得られた。発現した副作用は管理可能であった。また，投与後の有効性評価が行われた症例（DTC の 1 例を除く計 34 例）における有効性を以下

の表 1.8.2-1 及び図 1.8.2-3 に記載する。DTC，MTC 及び ATC における奏効率はそれぞれ 47.6%，25.0%及び 33.3%であり，全例でベースラインからの標的病変径和の縮小が認められた。

表 1.8.2-1 国内 208 試験における抗腫瘍効果

	DTC (N=21)	MTC (N=4)	ATC (N=9)
最良総合効果，n (%)			
完全奏効（CR）	0	0	0
部分奏効（PR）	10 (47.6)	1 (25.0)	3 (33.3)
安定（SD）	11 (52.4)	3 (75.0)	5 (55.6)
進行（PD）	0	0	1 (11.1)
評価不能（NE）	0	0	0
奏効率（CR+PR），n (%)	10 (47.6)	1 (25.0)	3 (33.3)
95%信頼区間（%）	25.7, 70.2	0.6, 80.6	7.5, 70.1

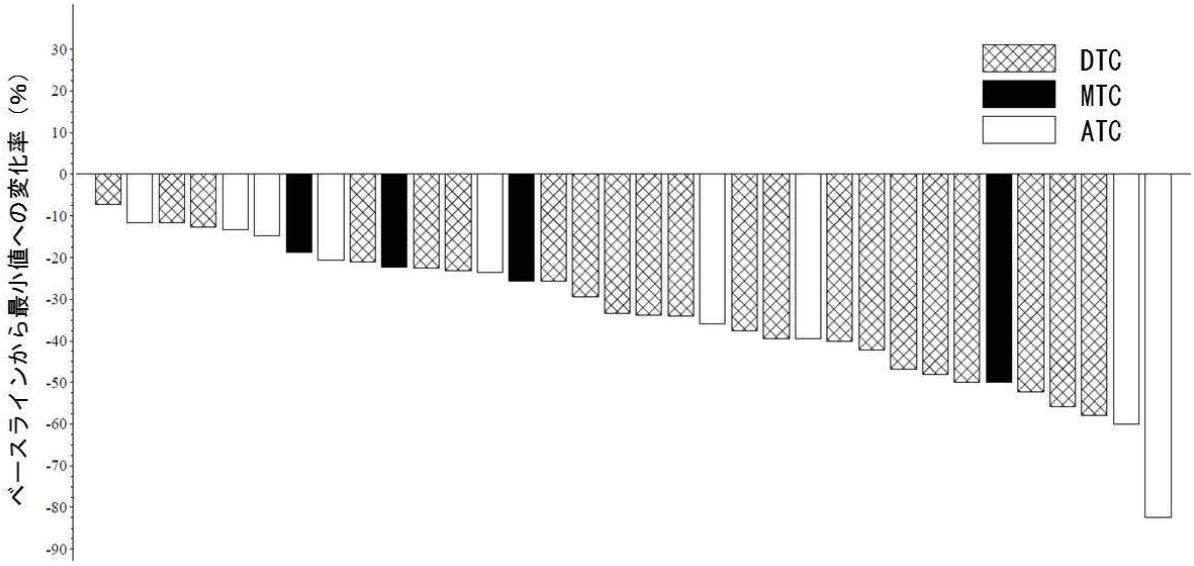


図 1.8.2-3 国内 208 試験における標的病変径和のベースラインから最小値への変化率

上記の結果から，以下の知見が得られたため，本薬は甲状腺癌に対して有効であると考え，効能・効果を「甲状腺癌」と設定した。

(a)本薬は DTC に対して抗腫瘍効果を示すことが外国 201 試験から示され，プラセボと比較して無増悪生存期間を有意に延長することが，日本が参加した国際共同第 3 相試験結果で確認された。
(b)外国 201 試験の結果から，本薬は MTC に対して抗腫瘍効果を示すと推察された。国内 208 試験においても同様の腫瘍縮小傾向が認められた。
(c)国内 208 試験の結果から，ATC 症例において奏効例が認められた。この結果は少数例の検討によるものではあるが，非臨床試験においても ATC に対する増殖抑制効果が認められていることから，本薬は ATC に対して抗腫瘍効果を示すと推察された。

1.8.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠

【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）

【効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠】

(1)外国 201 試験，国際共同 303 試験及び国内 208 試験において，DTC 患者に対する選択基準として放射性ヨード難治性（Radioiodine refractory/resistant）と定義した。すなわち，外科切除後の再発又は転移巣に対し放射性ヨード内用療法による治療を実施後，放射性ヨードによる病変の制御不能な DTC 患者をこれら 3 試験の対象とした。したがって，放射性ヨードによる治療歴のない DTC 患者に対する有効性及び安全性は確立していないと考えられることから，設定した。

(2)甲状腺癌のうち，MTC に対する本薬の有効性は 2 つの第 2 相試験（外国 201 試験及び国内 208 試験）のデータから得られた。ATC に対する有効性は国内 208 試験のデータから得られた。いずれも対照群を設定しない試験における少数例のデータであることから，本薬の適応となる患者の選択に際して注意喚起及び情報提供する必要があると考え，設定した。

1.8.2.3 用法・用量及びその設定根拠

【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。

【用法・用量の設定根拠】

本薬の用法・用量は，国内及び外国で実施した 3 つの第 1 相試験（外国 101 試験，外国 102 試験及び国内 103 試験）から検討され，その後国内で実施した第 1 相試験（国内 105 試験）において日本人に対する忍容性が確認された。以下にその経緯を示す。

(1)外国 101 試験

固形がん患者又はリンパ腫患者を対象として，4 週間を 1 サイクルとし本薬を 1 日 1 回（QD）経口投与するスケジュールにおける最大耐量（MTD）を検討した。初回投与量は 0.2 mg とし，32 mg までの用量を検討した。

25 mg の投与において用量制限毒性（DLT）は認められず，32 mg を投与された 7 例のうち，DLT が 2 例（いずれも蛋白尿）に認められ，増量が中止された。

本試験で推定された MTD は 25 mg QD であった。

(2)外国 102 試験

固形がん患者又はリンパ腫患者を対象として，4 週間を 1 サイクルとし本薬を 1 日 2 回（BID）経口投与するスケジュールにおける MTD を検討した。

スケジュール 1 においては 1 週間投与後 1 週間休薬を繰り返す投与法を用いた。初回投与量を 0.1 mg BID とし 3.2 mg BID まで検討したところ，DLT は確認されなかった。スケジュール 2 においては連続投与にて 3.2，5.0，8.0 及び 12 mg BID について検討した結果，8 mg BID では DLT が認められず，12 mg BID において DLT が 7 例中 5 例（高血圧 3 例，疲労 1 例，蛋白尿 1 例）に認められ，MTD は当初は 8 mg BID と推定された。その後，メラノーマ患者を対象に 10 mg BID を検討したところ，忍容性が確認されたため，本試験における MTD は 10 mg BID であると推定された。

(3)国内 103 試験

固形がん患者を対象として，3 週間を 1 サイクルとし本薬を BID で 2 週間経口投与後 1 週間休薬を繰り返すスケジュールにおける MTD を検討した。

初回投与量を 0.5 mg BID とし，13 mg BID までは DLT が認められなかった。続いて 20 mg BID を投与された 2 例のうち DLT が 2 例（いずれも血小板数減少）に認められたため本用量は忍容性が無いと判断された。さらに，13 mg BID との中間用量である 16 mg BID を 3 例に投与したところ，DLT が 1 例（AST 増加及び ALT 増加）で認められ，他の 2 例でも DLT に準ずる副作用が認められたため，16 mg BID も忍容性がないと判断された。したがって，本試験における MTD は 13 mg BID と推定された。

上記(1)，(2)及び(3)における本薬（錠剤）の単回投与での薬物動態解析結果から，日本人と外国人における薬物動態の差は大きくないと考えられた。また，休薬を含む投与方法（外国 102 試験のスケジュール 1 及び国内 103 試験）における有効性が低いと判断された。

外国 101 試験及び外国 102 試験の結果を用いた探索的な母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析により，本薬投与による AUC 及び C_{max} が高いほど有効性（PFS，PR 及び 23 週間以上の SD）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多くなる投与法を選択することとした。すなわち外国 101 試験の MTD である 25 mg QD を第 2 相以降に用いることとした。しかしながら，本薬の製剤の含量が 1 mg，4 mg 及び 10 mg であったことから，服薬を簡便にするために「24 mg QD」へと変更した。

本用法・用量は外国 101 試験の結果によるものであり，日本人における忍容性及び薬物動態は検討されていなかったため，国内 105 試験を実施することとした。

国内 105 試験では固形がん患者を対象とし，4 週間を 1 サイクルとして本薬を 1 日 1 回経口投与した場合の 24 mg までの忍容性，安全性及び薬物動態を検討した。24 mg までの用量において DLT は認められなかったことから，日本人に対して 24 mg QD は忍容性があると判断された。

また，母集団薬物動態解析結果から，本薬のカプセル剤の薬物動態は，日本人と外国人において大きな差はないと考えられた。

本用法・用量を用いて外国 201 試験を実施した結果，DTC 及び MTC における有効性が確認された。また，DTC を対象とした国際共同 303 試験において本用法・用量によりプラセボに対して無増悪生存期間を有意に延長することが検証された。

本用法・用量を用いた国内 208 試験においても，DTC，MTC 及び ATC に対して本薬は腫瘍縮小効果を示した。

国際共同 303 試験のレンバチニブ群において，全体集団の 78.5%が減量を要し，初回減量までの期間の中央値は 12.0 週間であった。しかしながら，奏効までの期間の中央値は 2.0 ヵ月であったことから多くの症例が 24 mg を投与中に奏効を示した。また，投与期間の中央値が 13.80 ヵ月であり 1 年を超えていること，さらに有害事象による中止例は 16.5%であり高くなかったことから，本薬の副作用を休薬・減量により管理することで，24 mg を開始用量として長期に投与することが可能であると考えられた。日本人集団においては 90.0%が減量を要したが，投与期間の中央値は 14.25 ヵ月，有害事象による中止例は 3.3%であったことから，日本人においても同様に副作用を管理することで 24 mg を開始用量として長期投与が可能であると考えられた。

なお，母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析において，国際共同 303 試験で本薬を投与した被験者の AUC と有効性の相関を探索的に検討したが，AUC によらず本薬は有効性を示した。一方で，本薬の AUC は被験者によるばらつきが大きかったことから，本薬の有効性を多くの患者で示すためには，忍容性の認められる範囲でなるべく高い用量が必要となると考えられた。したがって，外国 101 試験及び国内 105 試験で忍容性が認められた 24 mg QD を開始用量とする必要があると判断した。なるべく高い開始用量と設定することで副作用の発現が懸念されるが，上記に示したとおり，休薬・減量等で管理することで本薬を長期投与することが可能と考えられた。

以上より，「1 日 1 回 24 mg」を用法・用量とすることは妥当と判断した。なお，上記のいずれの治験においても，発現した副作用によって本薬の用量を減量することを規定していたため，「患者の状態により適宜減量する」ことを記載し，減量方法については用法・用量に関連する使用上の注意に記載することとした。

1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

【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

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

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

(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］

【用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠】

(1)国際共同 303 試験及び本試験実施中に開始した国内 208 試験において設定した休薬・減量基準に基づき設定した。これら 2 試験の実施計画において減量は 10 mg までを規定し，10 mg 投与において減量が必要な場合は治験依頼者と相談する旨を規定していた。これら 2 試験において，10 mg 未満の用量が必要な場合に，治験依頼者は 8 mg 又は 4 mg の投与を治験責任医師又は治験分担医師に推奨しており，国際共同 303 試験において 8 mg 又は 4 mg で投与が継続できた症例が存在していたことから，4 mg までの減量方法を記載した。

(2)本薬の臨床試験において，本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用を検討した試験は外国 102 試験，国内 110 試験，外国 701 試験及び外国 702 試験であり，すべて第 1 相又は第 2 相試験であった。したがって，他の抗悪性腫瘍剤との併用については十分な症例数による比較試験結果は得られておらず，有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

(3)肝機能障害患者における本薬の薬物動態を評価した外国 006 試験において，重度の肝機能障害（Child-Pugh C）患者では健康成人と比較して，レンバチニブの AUC が上昇したことから，注意喚起及び情報提供する必要があると考え，設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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有効性及び危険性を十分に説明し，同意を得てから投与すること。	患者の安全確保並びに適正使用の推進のために，抗悪性腫瘍剤における一般的な記載に準じて，設定した。
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 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. 重篤な過敏症が発現する可能性があることから，設定した。 2. マウス及びラットにおいて胚毒性・催奇形性が確認されており，ラットにおいて本薬が乳汁中へ移行することが報告されていることから，設定した。
【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) 高血圧症の患者において，本薬の投与により高血圧が悪化する可能性があるため。 (2) 外国 006 試験の結果に基づき記載した。 (3) 国際共同 303 試験において頭蓋内腫瘍出血が報告されたため。 (4) 本薬の投与により血栓塞栓症の悪化又は再発の可能性があるため。 (5) 本薬の投与により創傷治癒遅延の可能性があるため。
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〕	(1)～(5)，(8) 特定された本薬のリスク（PMDA の審査により追加されたものを含む）のうち，定期的な検査等が必要な事項について記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>(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あらわれることがあるので，本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど，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〕</td><td></td></tr>
<tr><td>(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〕</td><td>(6) 本薬の薬理作用から創傷治癒遅延が想定されるため，設定した。</td></tr>
<tr><td>(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〕</td><td>(7) 本薬の投与により疲労等の副作用が高頻度であらわれるおそれがあることから，危険を伴う機械の操作に従事する際には注意喚起を行う必要があることから，設定した。</td></tr>
<tr><td>(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〕</td><td></td></tr>
<tr><td>(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〕</td><td>(9) 本薬の投与により血中甲状腺刺激ホルモン増加があらわれることがあるため。</td></tr>
<tr><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>外国 004 試験，外国 007 試験及び非臨床試験成績に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	国際共同 303 試験（無作為化期，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ）における因果関係が否定できない有害事象のうち，試験全体での発現率が 30%以上の事象を記載した。
(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。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。 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。	1)～14) 国際共同 303 試験結果及び安全性の統合解析結果から特定した本薬のリスク（PMDA の審査により追加されたものを含む）について記載した。 頻度については国際共同 303 試験（無作為化期，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ）における頻度を記載し，その他の試験から報告された事象については頻度不明と設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
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休薬すること。	
(2)その他の副作用 表省略（1.8.1 項参照）	国際共同 303 試験において発現した副作用（頻度 5%以上）のうち，重大な副作用に記載していない事象について記載した。
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。	一般に高齢者では，肝機能や腎機能等の生理機能が低下していることから，高齢者への投与にあたっての一般的な注意として，設定した。
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。〕	(1)及び(2) 妊婦，産婦，授乳婦は本薬の臨床試験から除外されていた。 マウス及びラットにおいて胚毒性・催奇形性が確認されており，ラットにおいて本薬が乳汁中へ移行することが報告されていることから，設定した。 (1) 外国 008 試験において投与終了後に妊娠が判明し自然流産となった症例が報告されたため。
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。	小児等での使用経験がなく，安全性が確立していないこと，及び幼若ラットにおける試験結果を踏まえて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	(1)国際共同 303 試験で報告された過量投与の情報を記載した。 国内 105 試験においても過量投与が報告されたが，過量投与に伴う有害事象を発現しなかった。
(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。	(2)本薬の過量投与に対する解毒剤は知られておらず，症状に応じた対症療法を行う必要があることから，設定した。
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。	(1) 一般の PTP 包装製剤と同様の注意喚起を記載した。 (2) 開封後の安定性試験結果より，防湿保存が必要である。防湿の観点から服用直前に取り出す必要があるため設定した。
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。	ラット，イヌ及びサルにおける反復投与毒性試験において左記の所見が認められており，注意喚起を行う必要があることから，設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

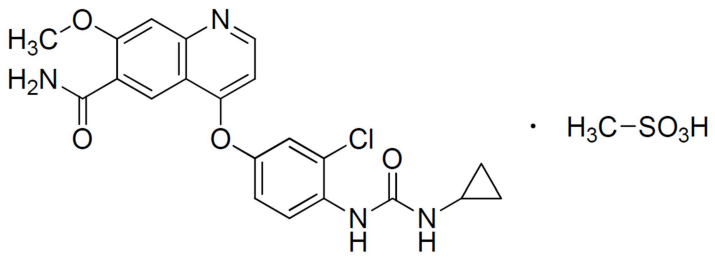
1.9.1 一般的名称に係る文書

2011 年 11 月 2 日に医薬品一般的名称届出書（登録番号〔23−4−B9〕）を提出し，2012 年 5 月 17 日付薬食審査発 0517 第 1 号にて，以下のとおり通知された。

一般的名称
英名：Lenvatinib Mesilate
和名：レンバチニブメシル酸塩

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

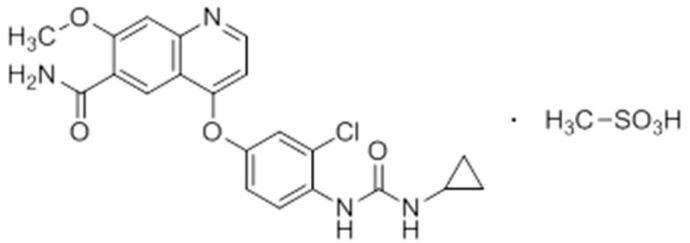
構造式



1.9.2 WHO drug information

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN) List 66, Page 317-318（WHO Drug Information, Vol. 25, No. 3, 2011）に，以下のとおり収載された。
一般的名称：lenvatinib
化学名：4-{3-chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenoxy}-7-methoxyquinoline-6-carboxamide

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名
・別名</td><td colspan="6">4-{3-クロロ-4-[(シクロプロピルカルバモイル)アミノ]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド
（別名レンバチニブ），その塩類及びそれらの製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">  </td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">根治切除不能な甲状腺癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の
指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・
分量</td><td colspan="6">原体：レンバチニブメシル酸塩
製剤：レンビマカプセル 4 mg（1 カプセル中にレンバチニブを 4 mg 含有）
　　レンビマカプセル 10 mg（1 カプセル中にレンバチニブを 10 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="6">(1) 急性</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">動物種</td><td colspan="3">概略の致死量（経口）</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">ラット♂♀</td><td colspan="3">1000 mg/kg</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">イヌ♂♀</td><td colspan="3">>1000 mg/kg</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">サル♂</td><td colspan="3">>1000 mg/kg</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="6">(2) 亜急性・慢性</td></tr>
<tr><td></td><td>動物種</td><td>投与
期間</td><td>投与
経路</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>無毒性量
(mg/kg)</td><td>主な所見等</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>1, 10,
15, 30,
100</td><td><1</td><td>1 mg/kg 以上：切歯異形成
10 mg/kg 以上：切歯白色化，骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚，腎糸球体病変，精巣精上皮細胞減少，卵巣卵胞閉鎖，副腎類洞拡張・皮質壊死
30 mg/kg 以上：体重・摂餌量減少，被毛汚れ，肝臓類洞拡張，胃粘液細胞増加，小腸十二指腸腺の炎症
100 mg/kg：死亡</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>0.4, 2,
10</td><td>0.4</td><td>2 mg/kg 以上：切歯白色化・破折・異形成，被毛汚れ，軟便，体重・摂餌量減少，卵巣卵胞閉鎖
10 mg/kg：骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚，腎糸球体病変，精巣精上皮細胞減少，副腎類洞拡張及び皮質壊死，肝臓類洞拡張，胃腺胃粘膜過形成，小腸</td></tr>
</table>

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

副作用

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

副作用発現率　254/261=97.3%

副作用の種類	例数
高血圧	177
下痢	155
食欲減退	131
体重減少	121
悪心	107
疲労	103
	等

会社	エーザイ株式会社

第3部　品質に関する文書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	3.2.S.1.1	Nomenclature 名称	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	通知	評価資料
2	3.2.S.1.2	Structure 構造	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	通知	評価資料
3	3.2.S.1.3	General Properties 一般特性	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
4	3.2.S.2.1	Manufacturer(s) 製造業者	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
5	3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造方法及びプロセス・コントロール	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
6	3.2.S.2.3	Control of Materials 原材料の管理	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
7	3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
8	3.2.S.2.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション／プロセス評価	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
9	3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]（日本）	国内	社内報	評価資料
10	3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics 構造その他の特性の解明	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
11	3.2.S.3.2	Impurities 不純物	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
12	3.2.S.4.1	Specification 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
13	3.2.S.4.2	Anayltical Procedures 試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
14	3.2.S.4.2.1	Description (Appearance) 性状（外観）	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
15	3.2.S.4.2.2	Identification (IR) 確認試験（IR）	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
16	3.2.S.4.2.3	Identification (XRPD) 確認試験（XRPD）	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
17	3.2.S.4.2.4	Assay and Related Substances (HPLC) 定量法及び類縁物質(HPLC)	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
18	3.2.S.4.2.5	Genotoxic Impurities 遺伝毒性不純物	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
19	3.2.S.4.2.6	Residual Solvents (GC) 残留溶媒(GC)	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
20	3.2.S.4.2.7	Residual Solvents (HPLC) 残留溶媒(HPLC)	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
21	3.2.S.4.2.8	Residual Benzene 残留ベンゼン	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
22	3.2.S.4.2.9	Heavy Metals 重金属	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
23	3.2.S.4.2.10	Water Content 水分	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
24	3.2.S.4.2.11	Methanesulfonic Acid Content メタンスルホン酸含量	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
25	3.2.S.4.2.12	[redacted]	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
26	3.2.S.4.2.13	Microbial Limits 微生物限度試験	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
27	3.2.S.4.3	Validation of Analytical Proceduers 試験方法(分析方法)のバリデーション	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
28	3.2.S.4.3.1	Identification (IR) 確認試験(IR)	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
29	3.2.S.4.3.2	Identification (XRPD) 確認試験(XRPD)	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
30	3.2.S.4.3.3	Related Substances (HPLC) 類縁物質(HPLC)	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
31	3.2.S.4.3.4	Genotoxic Impurities 遺伝毒性不純物	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
32	3.2.S.4.3.5	Residual Solvents (GC) 残留溶媒(GC)	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
33	3.2.S.4.3.6	Residual Solvents (HPLC) 残留溶媒(HPLC)	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
34	3.2.S.4.3.7	Residual Benzene 残留ベンゼン	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
35	3.2.S.4.3.8	Heavy Metals 重金属	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
36	3.2.S.4.3.9	Water Content 水分	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
37	3.2.S.4.3.10	Methanesulfonic Acid Content メタンスルホン酸含量	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
38	3.2.S.4.3.11	[redacted]	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
39	3.2.S.4.3.12	Assay (HPLC) 定量法(HPLC)	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
40	3.2.S.4.3.13	Microbial Limits 微生物限度試験	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
41	3.2.S.4.4	Batch Analyses ロット分析	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
42	3.2.S.4.5	Justification of Specification 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
43	3.2.S.5	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
44	3.2.S.6	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
45	3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions 安定性のまとめ及び結論	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
46	3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
47	3.2.S.7.3	Stability Data 安定性データ	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
48	3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product 製剤及び処方	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
49	3.2.P.2.1	Components of the Drug Product 製剤成分	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
50	3.2.P.2.2	Drug Product 製剤	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
51	3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted](カナダ)	国内	社内報	評価資料
52	3.2.P.2.4	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
53	3.2.P.2.5	Microbiological Attributes 微生物学的観点からみた特徴	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
54	3.2.P.2.6	Compatibility 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
55	3.2.P.3.1	Manufacturer(s) 製造者	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	外国	社内報	評価資料
56	3.2.P.3.2	Batch Formula 製造処方	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
57	3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造方法及びプロセス・コントロール	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
58	3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
59	3.2.P.3.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション／プロセス評価	エーザイ株式会社	20[redacted]-	エーザイ株式会社/[redacted](カナダ)	国内／外国	社内報	評価資料
60	3.2.P.4.1	Specifications 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
61	3.2.P.4.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
62	3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法（分析方法）のバリデーション	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
63	3.2.P.4.4	Justification of Specifications 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
64	3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin ヒト又は動物起源の添加剤	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
65	3.2.P.4.6	Novel Excipients 新規添加剤	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
66	3.2.P.5.1	Specifications 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
67	3.2.P.5.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
68	3.2.P.5.2.1	Description 性状	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
69	3.2.P.5.2.2	Identification (UV Spectrum) 確認試験（UVスペクトル）	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
70	3.2.P.5.2.3	Identification (HPLC Retention Time) 確認試験（HPLC保持時間）	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
71	3.2.P.5.2.4	Identification (HPLC-PDA) 確認試験（HPLC−PDA）	エーザイ株式会社	−	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
72	3.2.P.5.2.5	Related Substances 類縁物質	エーザイ株式会社	−	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
73	3.2.P.5.2.6	Assay 定量試験	エーザイ株式会社	−	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
74	3.2.P.5.2.7	Dissolution 溶出試験	エーザイ株式会社	−	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
75	3.2.P.5.2.8	Water Content 水分	エーザイ株式会社	−	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
76	3.2.P.5.2.9	Uniformity of Dosage Units (Content Uniformity) 含量均一性試験	エーザイ株式会社	−	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
77	3.2.P.5.2.10	Microbial Limit 微生物限度試験	エーザイ株式会社	−	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
78	3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法（分析方法）のバリデーション	エーザイ株式会社	−	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
79	3.2.P.5.3.1	Identification (UV Spectrum) 確認試験（UVスペクトル）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
80	3.2.P.5.3.2	Identification (HPLC Retention Time and HPLC-PDA) 確認試験（HPLC保持時間及びHPLC−PDA）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
81	3.2.P.5.3.3	Related Substances 類縁物質	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
82	3.2.P.5.3.4	Assay 定量試験	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
83	3.2.P.5.3.5	Dissolution 溶出試験	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
84	3.2.P.5.3.6	Water Content 水分	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
85	3.2.P.5.3.7	Uniformity of Dosage Units (Content Uniformity) 含量均一性試験	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
86	3.2.P.5.3.8	Microbial Limit 微生物限度試験	エーザイ株式会社	20[redacted], 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
87	3.2.P.5.4	Batch Analyses ロット分析	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
88	3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities 不純物の特性	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
89	3.2.P.5.6	Justification of Specifications 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
90	3.2.P.6	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質	エーザイ株式会社	-	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
91	3.2.P.7	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
92	3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions 安定性のまとめ及び結論	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
93	3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	エーザイ株式会社	-	-	-	-	評価資料
94	3.2.P.8.3	Stability Data 安定性データ	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

第4部　非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.1.1.1	E7080: IC50 Determination Study of 6 Compounds Prepared for Eisai Co., Ltd. (W-20[redacted]0816)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
2	4.2.1.1.2	E7080: IC50 Determination Study of JM1 and JM2 Prepared for Eisai Co., Ltd. (W-20[redacted]0814)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
3	4.2.1.1.3	E7080: Mode of Inhibitory Action Study of JM1 and JM2 Prepared for Eisai Co., Ltd. (W-20[redacted]0815)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
4	4.2.1.1.4	E7080: Selective Inhibitory Activities in Receptor Tyrosine Kinase Assays (M[redacted]009)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
5	4.2.1.1.5	Kinetic Interaction Analysis of Lenvatinib and Sorafenib against VEGFR2 (W-20[redacted]0526)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (ドイツ)	外国	社内報	評価資料
6	4.2.1.1.6	X-ray Structure Analysis of Human KDR (VEGFR2) in Complex with Either Lenvatinib or Sorafenib (W-20[redacted]0522)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (ドイツ) Eisai Co., Ltd	外国及び国内	社内報	評価資料
7	4.2.1.1.7	E7080: Effect on a Vascular Endothelial Growth Factor-driven Kinase Insert Domain Receptor Phosphorylation of Human Umbilical Vein Endothelial Cell (M[redacted]008)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
8	4.2.1.1.8	E7080: Effect on Vascular Endothelial Growth Factor-driven Proliferation of Human Umbilical Vein Endothelial Cell (M[redacted]006)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
9	4.2.1.1.9	E7080: Effect on a Vascular Endothelial Growth Factor-driven Human Umbilical Vein Endothelial Cell Sandwich Tube Formation Model (M[redacted]005)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
10	4.2.1.1.10	Inhibitory Effect of E7050 with or without E7080 on Vascular Endothelial Growth Factor and/or Hepatocyte Growth Factor-driven Proliferation of Human Umbilical Vein Endothelial Cells (W-20[redacted]0606)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
11	4.2.1.1.11	E7080: Effects of E7080 Metabolites M1–M3 Produced by Liver Microsomes on Vascular Endothelial Growth Factor-Driven Proliferation of Human Umbilical Vein Endothelial Cell (M[redacted]002)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
12	4.2.1.1.12	E7080: Effect on Tumor Cells (H460 and Colo205) Proliferation (M[redacted]007)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
13	4.2.1.1.13	E7080: The Anti-tumor Effect of E7080 in a Mouse Xenograft Model of Human Thyroid Carcinoma Cell Line K1 (A[redacted]004)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
14	4.2.1.1.14	Antitumor Activity of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate in Human Papillary Thyroid Cancer Cell Line K1 Xenografts in Mice (M[redacted]012)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
15	4.2.1.1.15	Antitumor Activity of Lenvatinib Mesilate and Sorafenib Tosylate in Human Follicular Thyroid Cancer Cell Line RO82-W-1 Xenografts in Mice (M[redacted]013)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
16	4.2.1.1.16	Antitumor Activity of Lenvatinib Mesilate through the Inhibition of Antiangiogenic Activity in Human Anaplastic Thyroid Cancer Cell Line 8305C Xenografts in Mice (M[redacted]003)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
17	4.2.1.1.17	The Antitumor Effects of E7080 in a Mouse Xenograft Models of Human Thyroid Carcinoma Cell Line TT and SW579 (W-20[redacted]0359)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
18	4.2.1.1.18	E7080: The Anti-tumor Effect of E7080 in a Mouse Xenograft Model of Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line PLC/PRF/5 (K[redacted]004)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
19	4.2.1.1.19	Comparison of Antitumor Effects of E7080 and Sorafenib on PLC/PRF/5 Human Hepatocellular Carcinoma Xenografts in Mice (W-20[redacted]0793)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
20	4.2.1.1.20	E7080: Anti-tumor Effect in Human Lung Cancer H460 Xenograft Model in Mice (M[redacted]012)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
21	4.2.1.1.21	E7080: Anti-tumor Effect in Human Colorectal Cancer Colo205 Xenograft Model in Mice (M[redacted]011)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
22	4.2.1.1.22	E7080: Anti-tumor Effect in Combination with Temozolomide in a Mouse Xenograft Model of Human Malignant Melanoma Cell Line A375 (K[redacted]038)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
23	4.2.1.1.23	Antitumor Activity of E7389 (Eribulin Mesylate) in Combination with E7080 (Lenvatinib Mesylate) on Growth of Subcutaneous A375 Human Malignant Melanoma Xenografts in Athymic Mice (JW[redacted]12)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc.	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
24	4.2.1.1.24	E7080: Anti-tumor Effect in Combination with Cisplatin or Carboplatin in Human Non-small Cell Lung Cancer A549 Xenograft Model in Mice (K[redacted]053)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
25	4.2.1.1.25	E7080: Anti-tumor Effect in Combination with Paclitaxel in Human Gastric Cancer MKN-74 Xenograft Model in Mice (K[redacted]008)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
25	4.2.1.1.26	Experimental combination therapy of E7050 with E7080 in HGF-expressing human cancer xenograft models in mice (W-20[redacted]0607)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
26	4.2.1.1.27	Additional statistical analysis for the results of study report Nos. K08038, JW1012, K06053, K06008, and W-20100607 (W-20[redacted]1038)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
27	4.2.1.2.1	*In Vitro* Pharmacology: ExpresSProfile - Study of E7080 (6633)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（フランス）	外国	社内報	評価資料
28	4.2.1.3.1	E7080: Effect on HERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells (DJNR1029)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
29	4.2.1.3.2	E7080: Effects on Action Potential Parameters in Isolated Papillary Muscles of Guinea-Pig (B[redacted]0403)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
30	4.2.1.3.3	E7080: Effects on Cardiovascular System and Body Temperature by Oral Administration in Conscious Dogs (B[redacted]0402)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
31	4.2.1.3.4	E7080: Effects on Respiratory Function by Oral Administration in Rats (S[redacted]019)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
32	4.2.1.3.5	E7080: Effects on General Physical Condition and Behavior by Oral Administration in Rats ([redacted]0401)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料

4.2.2　薬物動態試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.2.1.1	Validation of the Analytical Method for the Determination of E7080 in Mouse Plasma by High-Performance Liquid Chromatography (JCL023471)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
2	4.2.2.1.2	Validation of the Analytical Method for the Determination of E7080 in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography (JCL023451)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
3	4.2.2.1.3	Validation of the Analytical Method for the Determination of E7080 in Dog Plasma by High-Performance Liquid Chromatography (JCL023461)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
4	4.2.2.1.4	Validation of the Bioanalytical Method for the Measurement of E7080 in Monkey Plasma (TKV0303)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
5	4.2.2.1.5	Preparative Details of [quinoline-2-14C] E7080 (CFQ14045)	Not described	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]（英国）	外国	社内報	評価資料
6	4.2.2.1.6	Synthesis of [^{14}C]E7080 (CP-3896)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]（韓国）[redacted]	外国及び国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
7	4.2.2.2.1	E7080: Pharmacokinetic Profile of E7080 after a Single Oral and Intravenous Administration to Female Nude Mice (B[redacted]014)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
8	4.2.2.2.2	E7080: Pharmacokinetic Profile of E7080 after a Single Oral and Intravenous Administration to Rats (B[redacted]015)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
9	4.2.2.2.3	E7080: Pharmacokinetic Profile of E7080 after a Single Oral and Intravenous Administration to Dogs (B[redacted]016)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
10	4.2.2.2.4	E7080: Pharmacokinetic Profile of E7080 after a Single Oral and Intravenous Administration to Monkeys (B[redacted]003)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd. [redacted]	国内	社内報	評価資料
11	4.2.2.2.5	Pharmacokinetic Study of E7080: Absorption, Distribution, and Excretion of Radioactivity after a Single Oral Administration of ^{14}C-E7080 to Rats (AE-4150-G)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
12	4.2.2.2.6	Pharmacokinetic Study of E7080: Absorption, Distribution, and Excretion of Radioactivity after a Single Oral Administration of ^{14}C-E7080 to Monkeys (AE-4151-G)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
13	4.2.2.2.7	E7080: Absorption, Distribution and Excretion after a Single Administration of ^{14}C-E7080 Radio-labeled on Chlorbenzene Moiety in Monkeys (AE-6917-G)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
14	4.2.2.3.1	E7080: Placental Transfer and Transfer into Milk after a Single Oral Administration of ^{14}C-E7080 in Rats (AE-6750-G)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
15	4.2.2.4.1	E7080: Determination of Metabolites of E7080 after Oral Administration of ^{14}C-E7080 in Rats and Monkey (B[redacted]006)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
16	4.2.2.4.2	E7080: Metabolism in Rats and Monkeys after Single Administration of ^{14}C-E7080 (AE-6748-G)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
17	4.2.2.4.3	E7080: Structure Elucidation of an ER-203534-00 Metabolite Produced by Monkey Liver Cytosol and S9 (C[redacted]465)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
18	4.2.2.4.4	E7080: Metabolism in Monkeys after Single Administration of ^{14}C-CB-E7080 (AE-6918-G)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
19	4.2.2.4.5	E7080: NMR Analysis of Three In Vivo Metabolites, Met 13, Met 16, and Met 20 Isolated form [^{14}C]-E7080-Administered Monkey Urine (C[redacted]320)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
20	4.2.2.6.1	Simulation of Drug-Drug Interaction Between Lenvatinib and CYP3A4 Substrate Midazolam, and CYP2C8 Substrate Repaglinide (DMPKA20[redacted]-156)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Inc. （米国）	外国	社内報	評価資料

4.2.3　毒性試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.3.1.1	E7080: Single Oral Dose Range Toxicity Study in Rats (TKE[redacted]006)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
2	4.2.3.1.2	E7080: Single Oral Dose Toxicity Study in Rats (S[redacted]094)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
3	4.2.3.1.3	E7080: Dose Escalation Oral Toxicity Study in Dogs (TKE[redacted]022)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4	4.2.3.1.4	E7080: Dose Escalation Oral Toxicity Study in Monkeys (S[redacted]060)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
5	4.2.3.2.1	E7080: A 7-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Rats (1) (TKE[redacted]007)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
6	4.2.3.2.2	E7080: A 7-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Rats (2) (TKE[redacted]008)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
7	4.2.3.2.3	E7080: A 4-Week Oral Toxicity Study in Rats (S[redacted]016)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
8	4.2.3.2.4	E7080: A 4-Week Oral Toxicity Study with 4-Week Recovery Period in Rats (S[redacted]001)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
9	4.2.3.2.5	E7080: A 13-Week Oral Toxicity Study in Rats (S[redacted]039)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
10	4.2.3.2.6	E7080: A 26-Week Oral Toxicity Study in Rats (S[redacted]037)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
11	4.2.3.2.7	E7080: A 7-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Dogs (TKE[redacted]027)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
12	4.2.3.2.8	E7080: A 4-Week Oral Toxicity Study in Dogs (B-5108)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
13	4.2.3.2.9	E7080: A 4-Week Oral Toxicity Study with 4-Week Recovery Period in Dogs (S[redacted]077)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
14	4.2.3.2.10	E7080: A 2-Week Oral Dose Range Toxicity Study in Monkeys ([redacted]83)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
15	4.2.3.2.11	E7080: A 4-Week Oral Toxicity Study with 4-Week Recovery Period in Monkeys ([redacted]86)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
16	4.2.3.2.12	E7080: A 13-Week Oral Toxicity Study in Monkeys ([redacted]94)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
17	4.2.3.2.13	E7080: A 39-Week Oral Toxicity Study in Monkeys ([redacted]031)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
18	4.2.3.3.1.1	E7080: Reverse Mutation Assay in Bacteria (S[redacted]007)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
19	4.2.3.3.1.2	E7080: Mouse Lymphoma TK Assay (S[redacted]008)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
20	4.2.3.3.2.1	E7080: Micronucleus Assay in Rats Following Oral Administration (S[redacted]032)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
21	4.2.3.5.2.1	E7080: An Oral Dose Range Toxicity Study in Pregnant Rats (S[redacted]104)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
22	4.2.3.5.2.2	E7080: An Oral Embryo-Fetal Development Study in Rats (S[redacted]152)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
23	4.2.3.5.2.3	E7080: A 4-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Non-Pregnant Rabbits (S[redacted]062)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
24	4.2.3.5.2.4	E7080: An Oral Dose Range Toxicity Study in Pregnant Rabbits (S[redacted]063)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
25	4.2.3.5.2.5	E7080: An Oral Dose Range Toxicity Study in Pregnant Rabbits - Follow-up Study - (S[redacted]119)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
26	4.2.3.5.2.6	E7080: An Oral Embryo-Fetal Development Study in Rabbits (S[redacted]009)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
27	4.2.3.5.4.1	E7080: A 2-Week Oral Repeated Dose Range Finding Study with 2-Week Recovery Period in Juvenile Rats (J[redacted]412)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（韓国）	外国	社内報	参考資料
28	4.2.3.5.4.2	E7080: A 8-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study with 4-Week Recovery Period in Juvenile Rats (J[redacted]193)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（韓国）	外国	社内報	評価資料
29	4.2.3.7.6.1	E7080: Reverse Mutation Assay in Bacteria (2) (K[redacted]066)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
30	4.2.3.7.6.2	E7080: Mouse Lymphoma *Tk* Assay (2) (K[redacted]067)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
31	4.2.3.7.6.3	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (K[redacted]018)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
32	4.2.3.7.6.4	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (K[redacted]027)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
33	4.2.3.7.6.5	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (K[redacted]008)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
34	4.2.3.7.6.6	[redacted]: Reverse [redacted] Assay in Bacteria (K[redacted]019)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
35	4.2.3.7.6.7	Reverse Mutation Test of [redacted] Using Bacteria (Mutagenicity Test of [redacted] Using Micro-Organisms) ([redacted]037)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
36	4.2.3.7.6.8	Reverse Mutation Test of [redacted] Using Bacteria (Mutagenicity Test of [redacted] Using Micro-Organisms) ([redacted]038)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
37	4.2.3.7.6.9	Reverse Mutation Test of [redacted] Using Bacteria (Mutagenicity Test of [redacted] Using Micro-Organisms) ([redacted]039)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
38	4.2.3.7.6.10	Reverse-mutation assay of ＊不純物A in bacteria Mutagenicity test of ＊不純物A using microorganism ([redacted]040)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
39	4.2.3.7.6.11	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (K[redacted]028)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
40	4.2.3.7.6.12	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria ([redacted]121)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
41	4.2.3.7.6.13	Reverse-mutation assay of [redacted] in bacteria (Mutagenicity test of [redacted] using microorganisms) ([redacted]034)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
42	4.2.3.7.6.14	Reverse-mutation assay of ＊不純物B hydrate in bacteria (Mutagenicity test of ＊不純物B hydrate using microorganisms) ([redacted]576)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料

＊新薬承認情報提供時に置き換え

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
43	4.2.3.7.6.15	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria ([redacted]025)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
44	4.2.3.7.6.16	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria ([redacted]026)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
45	4.2.3.7.7.1	E7080: In Vitro Exploratory Phototoxicity Study ([redacted]002)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
46	4.2.3.7.7.2	E7080: Phototoxicity Test in Balb/c 3T3 Cells ([redacted]-070)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料

4.3 参考文献

番号	タイトル
1	Blanc J, Geney R, Menet C. Type II kinase inhibitors: an opportunity in cancer for rational design. Anticancer Agents Med Chem. 2013;13(5):731-47.
2	Bruheim S, Kristian A, Uenaka T, Suo Z, Tsuruoka A, Nesland JM, et al. Antitumor activity of oral E7080, a novel inhibitor of multiple tyrosine kinases, in human sarcoma xenografts. Int J Cancer. 2011;129(3):742-50.
3	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.
4	Carlevaro MF, Cermelli S, Cancedda R, Cancedda FD. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage neovascularization and chondrocyte differentiation: auto-paracrine role during endochondral bone formation. J Cell Sci. 2000;113:59-69.
5	Carlomagno F, Salvatore D, Santoro M, de Franciscis V, Quadro L, Panariello L, et al. Point mutation of the RET proto-oncogene in the TT human medullary thyroid carcinoma cell line. Biochem Biophys Res Commun. 1995;207(3):1022-8.
6	Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res. 2002;8:935-942.
7	Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. Nat Rev Cancer. 2008;8(8):579-91.

番号	タイトル
8	Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. J Clin Invest. 2003;111(5):707-716.
9	Ergun S, Kilic N, Fiedler W, Mukhopadhyay AK. Vascular endothelial growth factor and its receptors in normal human testicular tissue. Mol Cell Endocrinol. 1997;131(1):9-20.
10	Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T, Gerber HP, Nguyen TN, Peers D, et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. Nat Med. 1998;4(3):336-340.
11	Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669-76.
12	Fletcher AM, Bregman CL, Woicke J, Salcedo TW, Zidell RH, Janke HE, et al. Incisor degeneration in rats induced by vascular endothelial growth factor/fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase inhibition. Toxicol Pathol. 2010;38:267-279.
13	Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM, Kowalski J, Keller GA, Rangell L, et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. Development. 1999;126(6):1149-1159.
14	Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. Nat Med. 1999;5(6):623-628.
15	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.

番号	タイトル
16	Greaves P. Mouth and oropharynx. In: Histopathology of preclinical toxicity studies. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2012. p. 325-332.
17	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.
18	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.
19	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.
20	Ikuta K, Yano S, Trung VT, Hanibuchi M, Goto H, Li Q, et al. E7080, a multi-tyrosine kinase inhibitor, suppresses the progression of malignant pleural mesothelioma with different proangiogenic cytokine production profiles. Clin Cancer Res. 2009;15(23):7229-37.
21	Inoue K, Asai N, Mizuo H, Fukuda K, Kusano K, Yoshimura T. Unique metabolic pathway of [^{14}C]lenvatinib after oral administration to male cynomolgus monkey. Drug Metab Dispos. 2012;40(4):662-70.
22	Kilborn SH, Trudel G, Uhthoff H. Review of growth plate closure compared with age at sexual maturity and lifespan in laboratory animals. Contemp Top Lab Anim Sci. 2002;41(5):21-26.
23	Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer. 2006;6(4):292-306.

番号	タイトル
24	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.
25	Li B, Keller GA. An antibody to VEGF upregulates factor VIII via interleukin-1 in activated adrenal cortex-derived capillary endothelial cells. Int. Immunopharmacol. 2003;3:493–512.
26	Li B, Ogasawara AK, Yang R, Wei W, He GW, Zioncheck TF, et al. KDR (VEGF receptor 2) is the major mediator for the hypotensive effect of VEGF. Hypertension. 2002;39(6):1095-1100.
27	Liao JJ. Molecular recognition of protein kinase binding pockets for design of potent and selective kinase inhibitors. J Med Chem. 2007;50(3):409-24.
28	Mahasreshti PJ, Kataram M, Wang MH, Stockard CR, Grizzle WE, Carey D, et al. Intravenous delivery of adenovirus-mediated soluble FLT-1 results in liver toxicity. Clin Cancer Res 2003; 9: 2701-2710.
29	Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Can Res. 2008;14(17):5459-65.
30	Matsui J, Minoshima Y, Tsuruoka A, Funahashi Y. Multi-targeted kinase inhibitor E7080 showed anti-tumor activity against medullary thyroid carcinoma and squamous thyroid carcinoma cell line based on RET and VEGFR2 tyrosine kinase inhibition. Cancer Res. 2010;70(8 Suppl 1):Abstract 3614.
31	Matsui J, Wakabayashi T, Asada M, Yoshimatsu K, Okada M. Stem cell factor/c-kit signaling promotes the survival, migration, and capillary tube formation of human umbilical vein endothelial cells. J Biol Chem. 2004;279(18):18600-7.

番号	タイトル
32	Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, Tsuruoka A, Watanabe T, Wakabayashi T, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. Int J Cancer. 2008;122(3):664-71.
33	McTigue M, Murray BW, Chen JH, Deng YL, Solowiej J, Kania RS. Molecular conformations, interactions, and properties associated with drug efficiency and clinical performance among VEGFR TK inhibitors. Proc Natl Acad Sci. USA. 2012;109(45):18281-9.
34	Nakagawa T, Tohyama O, Yamaguchi A, Matsushima T, Takahashi K, Funasaka S, et al. E7050: a dual c-Met and VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitor promotes tumor regression and prolongs survival in mouse xenograft models. Cancer Sci. 2010;101(1):210-5.
35	Nalbandian A, Dettin L, Dym M, Ravindranath N. Expression of vascular endothelial growth factor receptors during male germ cell differentiation in the mouse. Biol Reprod. 2003;69(3): 985-994.
36	Neumann L, von König K, Ullmann D. HTS reporter displacement assay for fragment screening and fragment evolution toward leads with optimized binding kinetics, binding selectivity, and thermodynamic signature. Methods Enzymol. 2011;493:299-320.
37	Ogino H, Hanibuchi M, Kakiuchi S, Trung VT, Goto H, Ikuta K, et al. E7080 suppresses hematogenous multiple organ metastases of lung cancer cells with nonmutated epidermal growth factor receptor. Mol Cancer Ther. 2011;10(7):1218-28.
38	Okamoto K, Kodama K, Takase K, Sugi NH, Yamamoto Y, Iwata M, et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. Cancer Lett. 2013;340(1):97-103.
39	Oseini AM, Roberts LR. PDGFRα: a new therapeutic target in the treatment of hepatocellular carcinoma? Expert Opin Ther Targets. 2009;13(4):443-54.

番号	タイトル
40	Patyna S, Arrigoni C, Terron A, Kim TW, Heward JK, Vonderfecht SL, et al. Nonclinical safety evaluation of sunitinib: A potent inhibitor of VEGF, PDGF, KIT, FLT3, and RET receptors. Toxicol Pathol, 2008;36:905-916.
41	Phay JE, Shah MH. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(24):5936-41.
42	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.
43	Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(15):9656-9661.
44	Summary of Product Characteristics – Votrient® 200 mg and 400 mg film coated tablets [Internet]. eMC (Surrey): eMC (UK); 1999- . SPC Votrient [updated 2013 Dec 12;cited 2014 24 Apr]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23148/SPC/Votrient+200+mg+and+400+mg+film+coated+tablets/#PRECLINICAL_SAFETY.
45	Summary of Product Characteristics-Glivec® [Internet]. eMC (Surrey): eMC (UK); 1999- . SPC Glivec [updated 2013 Nov 28; cited 2014 24 Apr]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15014/SPC/GLIVEC+Tablets/#PRECLINICAL_SAFETY.
46	Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. Cell. 2010;140(4):460-76.
47	Traxler P, Furet P. Strategies toward the design of novel and selective protein tyrosine kinase inhibitors. Pharmacol Ther. 1999;82:195-206.

番号	タイトル
48	Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10(2):116-29.
49	United States Food and Drug Administration, 2012. Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations Draft Guidance. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf.
50	United States Food and Drug Administration. Package insert for axitinib (INLYTA®).; 2012 Jan 27.
51	United States Food and Drug Administration. Package insert for sorafenib (NEXAVAR). Drugs@FDA: c 2005 (updated 2013 Jun 11).
52	United States Food and Drug Administration. Package insert for sunitinib malate (SUTENT®). c 2006 (updated 2012 Nov 16).
53	Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. Nat Rev Cancer. 2002;2(7):543-9.
54	Woodard JC, Burkhardt JE, Jee W. Bone and joints. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Walling MA, editors. Handbook of toxicologic pathology. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2002. p. 457-508.
55	Zuccotto F, Ardini E, Casale E, Angiolini M. Through the "gatekeeper door": exploiting the active kinase conformation. J Med Chem. 2010;53(7):2681-94.

第5部　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.1.1.1	E7080 Food Effect Study In Healthy Subjects（外国003試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
2	5.3.1.2.1	Comparative Bioavailability Study of a 10-mg New Formulation (Capsule) and a 10-mg Old Formulation (Tablet) of E7080 in Healthy Subjects（外国001試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
3	5.3.1.2.2	A Randomized, Three-treatment, Three-period, Six-sequence Crossover, Single-center, Bioequivalence Study to Evaluate the Impact of Varying Crystalline Polymorph Forms for the Commercial Oral Capsule Formulation of 10-mg Lenvatinib in Healthy Volunteers（外国008試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
4	5.3.1.4.1	An LC-MS/MS method for the determination of E7080 in sodium heparin human plasma (P[redacted]BASM003)	[redacted]	20[redacted]	[redacted] （米国）	外国	社内報	参考資料
5	5.3.1.4.2	Quantitative determination of Moxifloxacin in human plasma with Na heparin by LC-MS/MS ([redacted]BASM110)	[redacted]	20[redacted]	[redacted] （中国）	外国	社内報	参考資料
6	5.3.1.4.3	An LC-MS/MS for the determination of Rifampicin in human plasma ([redacted]BASM016)	[redacted]	20[redacted]	[redacted] （中国）	外国	社内報	参考資料
7	5.3.1.4.4	An LC-MS/MS method for the determination of E7080 in human plasma ([redacted]BASM082)	[redacted]	20[redacted]	[redacted] （中国）	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
8	5.3.1.4.5	An LC-MS/MS method for the determination of E7080 and its metabolites M1, M2, M3 and M5 in human sodium heparin plasma ([redacted]BASM094)	[redacted]	20[redacted]	[redacted](中国)	外国	社内報	参考資料
9	5.3.1.4.6	An LC-MS/MS method for determination of E7080 and its metabolites in human urine ([redacted]BASM127)	[redacted]	20[redacted]	[redacted](中国)	外国	社内報	参考資料
10	5.3.1.4.7	An LC-MS/MS method for the determination of E7080 in human sodium heparin plasma ([redacted]BASM026)	[redacted]	20[redacted]	[redacted](中国)	外国	社内報	参考資料
11	5.3.1.4.8	An LC-MS/MS method for the determination of free E7080 in sodium heparin human plasma ([redacted]BASM149)	[redacted]	20[redacted]	[redacted](中国)	外国	社内報	参考資料
12	5.3.1.4.9	The method of E7080 and metabolites in human plasma analyzed by LC-MS/MS ([redacted]BASM058)	[redacted]	20[redacted]	[redacted](中国)	外国	社内報	参考資料
13	5.3.1.4.10	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of E7080 and its metabolites in human sodium heparin plasma ([redacted]BAS0139)	[redacted]	20[redacted]	[redacted](中国)	外国	社内報	参考資料
14	5.3.1.4.11	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of E7080 in human plasma: Method validation report ([redacted]BAS0231)	[redacted]	20[redacted]	[redacted](中国)	外国	社内報	参考資料
15	5.3.1.4.12	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of free E7080 in human sodium heparin plasma following the centrifugal filtration with ultracel-3K membrane ([redacted]BAS0422)	[redacted]	20[redacted]	[redacted](中国)	外国	社内報	参考資料
16	5.3.1.4.13	Quantitative determination of E7080 and its metabolites M1, M2, M3 and M5 in human plasma by LC-MS/MS: Method validation report ([redacted]BAS0295)	[redacted]	20[redacted]	[redacted](中国)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
17	5.3.1.4.14	Partial validation of an LC-MS/MS method for the determination of Moxifloxacin in human plasma with Na heparin ([redacted]BAS0296)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]（中国）	外国	社内報	参考資料
18	5.3.1.4.15	Validation of an LC-MS/MS for the determination of Rifampicin in human plasma ([redacted]BAS0043)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]（中国）	外国	社内報	参考資料
19	5.3.1.4.16	Quantitative determination of E7080 and its metabolites M1,M2, M3 and M5 in human urine by LC-MS/MS Method validation report ([redacted]BAS0354)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]（中国）	外国	社内報	参考資料
20	5.3.1.4.17	Quantitative determination of E7080 in human plasma by LC-MS/MS: Method re-validation report (P[redacted]BAS0004)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
21	5.3.1.4.18	Validation of an HPLC-MS/MS method for the determination of E7080 in human plasma (VAL090)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	外国（オランダ）	社内報	参考資料
22	5.3.1.4.19	Partial validation of an HPLC-MS/MS method for the determination of E7080 in sodium-heparinised human whole blood over the range 0.25 to 500 ng/ml (VAL099)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	外国（オランダ）	社内報	参考資料
23	5.3.1.4.20	Validation of an HPLC-MS/MS method for the determination of E7080 and metabolites in human plasma (VAL103)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	外国（オランダ）	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
24	5.3.1.4.21	Validation of an HPLC-MS/MS method for the determination of E7080 and metabolites in human urine (VAL104)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	外国（オランダ）	社内報	参考資料
25	5.3.1.4.22	Partial validation of an HPLC-MS/MS method for the determination of E7080 and metabolites in human faeces (VAL109)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	外国（オランダ）	社内報	参考資料
26	5.3.1.4.23	A bioanalytical method validation for the determination of E7080 in human serum protein binding study (GB[redacted]089V)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
27	5.3.1.4.24	Validation of an analytical method for the determination of E7080 metabolites in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry (GB[redacted]098V)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
28	5.3.1.4.25	Validation of an analytical method for the determination of platinum in human plasma (GB[redacted]043V)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
29	5.3.1.4.26	Validation of an analytical method for the determination of paclitaxel in human plasma (GB[redacted]045V)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
30	5.3.1.4.27	Validation of an analytical method for the determination of E7080 in human plasma (GB[redacted]030V)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
31	5.3.1.4.28	Partial validation of an analytical method for the determination of E7080 in human plasma (GB[redacted]001V)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
32	5.3.1.4.29	Partial validation of an analytical method for the determination of E7080 in human plasma with a change in the quantification range (NB[redacted]077V)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
33	5.3.1.4.30	Additional stability testing of E7080 in human plasma during frozen storage (GB[redacted]023S)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
34	5.3.1.4.31	Additional validation of an analytical method for the determination of E7080 in human plasma (GB[redacted]007V)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
35	5.3.1.4.32	Validation of an analytical method for the determination of E7080 in human urine (GB[redacted]031V)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
36	5.3.1.4.33	Validation of a method for the determination of E7080 in human plasma by LC-MS/MS (45-[redacted]07)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
37	5.3.1.4.34	Cross validation study of the bioanalytical method for the determination of E7080 in human plasma between [redacted] and [redacted] (NB[redacted]120E)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
38	5.3.1.4.35	Cross validation of the bioanalytical methods for the determination of E7080 in human plasma among three bioanalytical laboratories (NB[redacted]027E)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
39	5.3.1.4.36	Cross validation of a method for the determination of E7080 in sodium heparin human plasma by LC-MS/MS (45-[redacted]01)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
40	5.3.1.4.37	Quantitative determination of E7080 in human plasma by LC-MS/MS: Method cross validation report (F[redacted]BAS0004)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]（米国）	外国	社内報	参考資料
41	5.3.1.4.38	Cross validation of the LC-MS/MS assay for the determination of E7080 in human plasma between [redacted] and [redacted] (FIN248)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	外国（オランダ）	社内報	参考資料
42	5.3.1.4.39	Cross-validation of the determination of E7080 in human sodium heparin plasma between analogue internal standard methods and stable-labeled internal standard method ([redacted]BAS0087)	[redacted]	20[redacted]	[redacted]（中国）	外国	社内報	参考資料

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.2.1.1	E7080: Protein Binding of E7080 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma (B[redacted]009)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
2	5.3.2.1.2	E7080: Binding of E7080 to Human Serum Albumin (HSA), Human γ-Globulin (HG), and Human α1 -Acid-Glycoprotein (α1-AGP) (E[redacted]011)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
3	5.3.2.2.1	E7080: Structural Analysis of E7080 Metabolites Produced by Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes (B[redacted]025)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
4	5.3.2.2.2	E7080: *In Vitro* Metabolism of E7080 - Estimation of Human CYP Isoforms Involved in E7080 Metabolism - (B[redacted]026)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5	5.3.2.2.3	E7080: Identification of Human Cytochrome P450 Isoenzymes Involved in the Metabolism of E7080 (PK-Test-0081)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
6	5.3.2.2.4	E7080: Kinetic and Inhibition Studies Using Human Liver Microsomes with E7080 (B[redacted]023)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
7	5.3.2.2.5	E7080: Inhibition Study on the Formation of 6α-Hydroxypaclitaxel from Paclitaxel (CYP2C8) and 6β-Hydroxytestosterone from Testosterone (CYP3A4) in Human Liver Microsomes with E7080 (PK-Test-0072)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
8	5.3.2.2.6	E7080: Time- and Concentration-Dependent Effects of E7080 on the Formation of 1'-Hydroxymidazolam from Midazolam (CYP3A4) in Human Liver Microsomes (PK-Test-0040)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
9	5.3.2.2.7	E7080: Time-Dependent Inhibition Study of CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 2E1 in Human Liver Microsomes with E7080 (PK-Test-0079)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
10	5.3.2.2.8	*In vitro* Evaluation of E7080 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes (XT[redacted]3020)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
11	5.3.2.2.9	*In Vitro* Evaluation of E7080 as an Inhibitor of UDP-glucuronosyltransferase Enzymes in Human Liver Microsomes (XT[redacted]5084)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
12	5.3.2.2.10	Inhibitory Effects of E7080 and Its Metabolites on Aldehyde Oxidase Activity Using Human Liver Cytosol (DMPKT20[redacted]-004)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
13	5.3.2.2.11	*In Vitro* Evaluation of E7080 as an Inducer of Cytochrome P450 (CYP) and UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Expression in Cultured Human Hepatocytes (XT[redacted]3078)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (米国)	外国	社内報	評価資料
14	5.3.2.2.12	E7080: Estimation of Non-CYP Enzyme Involved in E7080 Metabolism and Its Metabolites Determination (DMPKT20[redacted]-015)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
15	5.3.2.3.1	E7080: Transfer Ratio of ^{14}C-E7080 to Blood Cell (*in vitro*) (AE-6948-G)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
16	5.3.2.3.2	Transcellular Transport of E7080 Using Human MDR1 Expressing Cells: Involvement of Human MDR1 in Membrane Permeation (GE-0556-G)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
17	5.3.2.3.3	Transporter Study of E7080 Using OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, and BCRP Expressing Cells (GE-0791-G)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
18	5.3.2.3.4	Transporter Study of E7080 Using OCT1 Expressing Cells and BSEP Expressing Vesicles: Evaluation of E7080 as Substrates and Inhibitors of OCT1 and BSEP (GE-0942-G)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
19	5.3.2.3.5	E7080 Metabolite Screening, Characterisation, and Profiling in Plasma, Urine, and Faeces Samples Collected from Patients with Advanced Solid Tumours in Eisai Ltd. Study E7080-E044-104 (Report No. E7080-E044-104/FIN/236)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	外国（オランダ）	社内報	評価資料
20	5.3.2.3.6	Comparison of E7080 Metabolites in Plasma, Urine and Faeces Samples Collected from Animals in Eisai Ltd. Study E[redacted]006 with Those in Plasma, Urine and Faeces Samples Collected from Patients with Advanced Solid Tumours in Eisai Ltd. Study E7080-E044-104 (Report No. E7080-E044-104/FIN/265)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	外国（オランダ）	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
21	5.3.2.3.7	Comparison of E7080 Metabolites in Samples Collected from Animals in Eisai Ltd. Study B[redacted]006 with Those in Samples Collected from Patients with Advanced Solid Tumors in Eisai Ltd. Study E7080-E044-104 Additional Experiments Concerning Unrecovered Metabolites (Report No. E7080-E044-104/FIN/304)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	外国（オランダ）	社内報	評価資料

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.3.2.1	E7080の臨床第I相試験（国内103試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	1施設（日本）	国内	社内報	評価資料
2	5.3.3.2.2	A Phase 1 Dose-escalation Study of E7080 in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Stage IIIB or IV Non-small Cell Lung Cancer （国内110試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	3施設（日本）	国内	社内報	参考資料
3	5.3.3.2.3	A Phase 1 Study of E7080 in Subjects with Solid Tumor（国内105試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	1施設（日本）	国内	社内報	評価資料
4	5.3.3.2.4	An Open Label Phase I Dose Escalation Study of E7080（外国101試験） Safety Progress Report（外国101試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	20[redacted]-20[redacted]	2施設（オランダ，英国）	外国	社内報	評価資料
5	5.3.3.2.5	An Open-Label, Non-Randomized, Single-Center Study to Determine the Metabolism and Elimination of ^{14}C-E7080 in Subjects With Advanced Solid Tumors or Lymphomas, Who Are Unsuitable for, or Have Failed, Existing Therapies（外国104試験）	Eisai Ltd.	20[redacted]-20[redacted]	1施設（オランダ）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
6	5.3.3.2.6	A Phase 1/1b, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation Study of E7080 in Patients with Solid Tumors and in Combination with Temozolomide in Subjects with Advanced and/or Metastatic Melanoma（外国102試験; monotherapy）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	2施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
7	5.3.3.2.7	A Phase 1/1b, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation Study of E7080 in Patients with Solid Tumors and in Combination with Temozolomide in Subjects with Advanced and/or Metastatic Melanoma（外国102試験; combination therapy） Safety Progress Report（外国102試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	2施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
8	5.3.3.3.1	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 in Subjects With Mild (10 mg), Moderate (10 mg), and Severe Hepatic Impairment (5 mg) and Normal Hepatic Function (10 mg) （外国006試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	5施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
9	5.3.3.3.2	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 (24 mg) Administered to Subjects With Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment and to Healthy Subjects（外国005試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	3施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
10	5.3.3.4.1	A Single Center, Randomized, Crossover Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of Simultaneous CYP3A4 and p-glycoprotein Inhibition on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 5 mg E7080 to Healthy Volunteers（外国004試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
11	5.3.3.4.2	A Single Center, Sequential Design, Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of P-glycoprotein Inhibition and Simultaneous CYP3A4 and P-glycoprotein Induction on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 24 mg E7080 to Healthy Volunteers （外国007試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
12	5.3.3.4.3	Summary of Post Hoc DDI Analysis Results（外国007試験）	Eisai Inc.	20[redacted] （報告書作成年月）	Eisai Inc.	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
13	5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Analysis of Lenvatinib (Pooled Data) and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Lenvatinib Efficacy, Biomarker (Study E7080-G000-303) and Safety (Studies E7080-G000-201, E7080-G000-303, E7080-J081-208) in Subjects with Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancer	Eisai Ltd.	20[redacted] （報告書作成年月）	Eisai Ltd.	外国	社内報	評価資料

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.4.1.1	A Double-Blind Study in Healthy Volunteers to Assess the Effect of E7080 on the QTc Interval（外国002試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.5.1.1	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in ^{131}I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer （国際共同303試験：無作為化期）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	117施設 （欧州，北米，アジア太平洋，日本及びラテンアメリカ）	国際共同	社内報	評価資料
2	5.3.5.1.2	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in ^{131}I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer （国際共同303試験：オープンラベル期）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	117施設 （欧州，北米，アジア太平洋，日本及びラテンアメリカ）	国際共同	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3	5.3.5.2.1	Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology. （外国201試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	30施設 （米国，オーストリア，フランス，英国，イタリア，ポーランド）	外国	社内報	評価資料
		Safety Progress Report（外国201試験）						
4	5.3.5.2.2	A Phase 2 Study of E7080 in Subjects With Advanced Thyroid Cancer （国内208試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-実施中	3施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
		Addendum（国内208試験）						
5	5.3.5.2.3	An Open-Label, Three-Cohort, Phase 2 Study of E7080 in Subjects With Recurrent Malignant Glioma. （外国203試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	6施設 （米国，カナダ）	外国	社内報	参考資料
		Safety Progress Report（外国203試験）						
6	5.3.5.2.4	An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy. （外国204試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	69施設 （米国，欧州及びロシア）	外国	社内報	参考資料
		Safety Progress Report（外国204試験）						

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
7	5.3.5.2.5	An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. （外国206試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	40施設 （豪州，ドイツ，英国及び米国）	外国	社内報	参考資料
		Safety Progress Report（外国206試験）						
8	5.3.5.2.6	An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase 1b/2 Study of E7080 in Combination With Carboplatin + Gemcitabine Versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer by CA125. （外国701試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	4施設 （米国）	外国	社内報	参考資料
		Clinical Study Report Addendum（外国701試験）						
9	5.3.5.2.7	An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Dacarbazine versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients with Stage IV Melanoma （外国702試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	19施設 （ドイツ，イタリア，スペイン，英国，米国）	外国	社内報	参考資料

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.5.3.1	国際共同303試験の日本人集団における有効性及び安全性に関する解析	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
2	5.3.5.3.2	レンバチニブメシル酸塩の安全性に関する統合解析	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3	5.3.5.3.3	Integrated Summary of Safety	Eisai Inc.	—	—	外国	社内報	評価資料
4	5.3.5.3.4	Integrated Summary of Safety （国際共同303試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）	Eisai Inc.	—	—	外国	社内報	評価資料
5	5.3.5.3.5	国際共同303試験の日本人集団における副作用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
6	5.3.5.3.6	申請後追加解析	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.7.1	症例一覧表　（外国001試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
2	5.3.7.2	症例一覧表　（外国002試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
3	5.3.7.3	症例一覧表　（外国003試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
4	5.3.7.4	症例一覧表　（外国004試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
5	5.3.7.5	症例一覧表　（外国005試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	3施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
6	5.3.7.6	症例一覧表　（外国006試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	5施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
7	5.3.7.7	症例一覧表　（外国007試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
8	5.3.7.8	症例一覧表　（外国008試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
9	5.3.7.9	症例一覧表　（外国101試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	20[redacted]-実施中	2施設 （オランダ，英国）	外国	社内報	評価資料
10	5.3.7.10	症例一覧表　（国内103試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
11	5.3.7.11	症例一覧表　（外国104試験）	Eisai Ltd.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （オランダ）	外国	社内報	評価資料
12	5.3.7.12	症例一覧表　（国内105試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
13	5.3.7.13	症例一覧表　（外国201試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	30施設 （米国，オーストリア，フランス，英国，イタリア，ポーランド）	外国	社内報	評価資料
14	5.3.7.14	症例一覧表　（国内208試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-実施中	3施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
15	5.3.7.15	症例一覧表　（国際共同303試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	117施設 （欧州，北米，アジア太平洋，日本及びラテンアメリカ）	国際共同	社内報	評価資料
16	5.3.7.16	有害事象一覧表　（外国001試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
17	5.3.7.17	有害事象一覧表　（外国002試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
18	5.3.7.18	有害事象一覧表　（外国003試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
19	5.3.7.19	有害事象一覧表　（外国004試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
20	5.3.7.20	有害事象一覧表　（外国005試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	3施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
21	5.3.7.21	有害事象一覧表　（外国006試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	5施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
22	5.3.7.22	有害事象一覧表　（外国007試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
23	5.3.7.23	有害事象一覧表　（外国008試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
24	5.3.7.24	有害事象一覧表　（外国101試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	20[redacted]-実施中	2施設 （オランダ，英国）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
25	5.3.7.25	有害事象一覧表　（国内103試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
26	5.3.7.26	有害事象一覧表　（外国104試験）	Eisai Ltd.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （オランダ）	外国	社内報	評価資料
27	5.3.7.27	有害事象一覧表　（国内105試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
28	5.3.7.28	有害事象一覧表　（外国201試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	30施設 （米国，オーストリア，フランス，英国，イタリア，ポーランド）	外国	社内報	評価資料
29	5.3.7.29	有害事象一覧表　（国内208試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-実施中	3施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
30	5.3.7.30	有害事象一覧表　（国際共同303試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	117施設 （欧州，北米，アジア太平洋，日本及びラテンアメリカ）	国際共同	社内報	評価資料
31	5.3.7.31	重篤な有害事象一覧表　（外国001試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
32	5.3.7.32	重篤な有害事象一覧表　（外国002試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
33	5.3.7.33	重篤な有害事象一覧表　（外国003試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
34	5.3.7.34	重篤な有害事象一覧表　（外国004試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
35	5.3.7.35	重篤な有害事象一覧表　（外国005試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	3施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
36	5.3.7.36	重篤な有害事象一覧表　（外国006試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	5施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
37	5.3.7.37	重篤な有害事象一覧表　（外国007試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
38	5.3.7.38	重篤な有害事象一覧表　（外国008試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
39	5.3.7.39	重篤な有害事象一覧表　（外国101試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	20[redacted]-実施中	2施設 （オランダ，英国）	外国	社内報	評価資料
40	5.3.7.40	重篤な有害事象一覧表　（国内103試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
41	5.3.7.41	重篤な有害事象一覧表　（外国104試験）	Eisai Ltd.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （オランダ）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
42	5.3.7.42	重篤な有害事象一覧表　（国内105試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
43	5.3.7.43	重篤な有害事象一覧表　（外国201試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	30施設 （米国，オーストリア，フランス，英国，イタリア，ポーランド）	外国	社内報	評価資料
44	5.3.7.44	重篤な有害事象一覧表　（国内208試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-実施中	3施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
45	5.3.7.45	重篤な有害事象一覧表　（国際共同303試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	117施設 （欧州，北米，アジア太平洋，日本及びラテンアメリカ）	国際共同	社内報	評価資料
46	5.3.7.46	臨床検査異常値一覧表　（外国001試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
47	5.3.7.47	臨床検査異常値一覧表　（外国002試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
48	5.3.7.48	臨床検査異常値一覧表　（外国003試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
49	5.3.7.49	臨床検査異常値一覧表　（外国004試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
50	5.3.7.50	臨床検査異常値一覧表　（外国005試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	3施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
51	5.3.7.51	臨床検査異常値一覧表　（外国006試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	5施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
52	5.3.7.52	臨床検査異常値一覧表　（外国007試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
53	5.3.7.53	臨床検査異常値一覧表　（外国008試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
54	5.3.7.54	臨床検査異常値一覧表　（外国101試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	20[redacted]-実施中	2施設 （オランダ，英国）	外国	社内報	評価資料
55	5.3.7.55	臨床検査異常値一覧表　（国内103試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
56	5.3.7.56	臨床検査異常値一覧表　（外国104試験）	Eisai Ltd.	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （オランダ）	外国	社内報	評価資料
57	5.3.7.57	臨床検査異常値一覧表　（国内105試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
58	5.3.7.58	臨床検査異常値一覧表　（外国201試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	30施設 （米国，オーストリア，フランス，英国，イタリア，ポーランド）	外国	社内報	評価資料
59	5.3.7.59	臨床検査異常値一覧表　（国内208試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-実施中	3施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
60	5.3.7.60	臨床検査異常値一覧表　（国際共同303試験）	Eisai Inc.	20[redacted]-実施中	117施設 （欧州，北米，アジア太平洋，日本及びラテンアメリカ）	国際共同	社内報	評価資料

5.4　参考文献

番号	タイトル
1	Bernard RS, Zheng L, Liu W, Winer D, Asa SL, Ezzat S. Fibroblast Growth Factor Receptors as Molecular Targets in Thyroid Carcinoma. Endocrinology. 2005;146:1145-53.
2	Brose M, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014 Apr 24. pii: S0140-6736(14)60421-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
3	Bunone G, Vigneri P, Mariani L, Buto S, Collini P, Pilotti S. Expression of Angiogenesis Stimulators and Inhibitors in Human Thyroid Tumors and Correlation with Clinical Pathological Features. Am J Pathol. 1999;155:1967-76.
4	Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharm Res 1993;10:1093-5.
5	EMA Meeting Minutes (Presubmission Meeting)
6	FDA Meeting Minutes (Pre-NDA Meeting)
7	FDA Meeting Minutes (Type C Meeting)
8	GLOBOCAN 2012 [Internet]. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr. 2012
9	Guidance for Industry, Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (DRAFT GUIDANCE) February 2012
10	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.
11	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. 2013; Version 2
12	O'Neill CJ, Oucharek J, Learoyd D, Sidhu SB. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. The Oncologist. 2010;15:146-56.

番号	タイトル
13	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.
14	Reitman ML, Chu X, Cai X, Yabut J, Venkatasubramanian R, Zajic S, et al. Rifampin's acute inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction trial design. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(2):234-42.
15	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.
16	Sherman SI. Targeted therapy of thyroid cancer. Biochem Pharmacol. 2010;80:592-601.
17	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.
18	Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and Safety of Axitinib Versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Subgroup Analysis of Japanese Patients from the Global Randomized Phase 3 AXIS Trial. Jpn J Clin Oncol. 2013;43:616-28.
19	厚生労働省 患者調査 http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html
20	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
21	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

提出すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

第5部　臨床試験報告書

5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書