国名	米国	欧州

心電図QT延長	9	2	2	0

a 高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，血圧上昇を含む。
b アフタ性口内炎，口内炎，舌炎，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症を含む。
c 腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，心窩部不快感，消化器痛を含む。
d 口腔痛，舌痛，口腔咽頭痛を含む。
e 無力症，疲労，倦怠感を含む。
f 筋骨格痛，背部痛，四肢痛，関節痛，筋肉痛を含む。
g 黄斑発疹，黄斑丘疹発疹，全身性発疹，発疹を含む。
h 歯肉炎，口腔感染，耳下腺炎，歯冠周囲炎，歯周炎，唾液腺炎，歯膿瘍，歯感染を含む。

LENVIMA 治療患者の方が，プラセボを投与された患者よりも臨床的に重要な副作用が頻繁に発生したが，発生率は 5%未満，肺塞栓症（3%（致死的報告 2%)），顎骨壊死（0.4%（致死的報告 0%））であった。
グレード 3～4 のイベントで 2%以上の群間差がある。LENVIMA 群に発生率が高い検査値異常を表 4 に示す

表4：SELECT（DTC）において，グレード3～4のイベントで2%以上の群間差があり，LENVIMA群[a, b]に発生率が高い検査値異常

検査値異常	LENVIMA 24 mg	プラセボ
	グレード3～4 （%）	グレード3～4 （%

	口内乾燥			
肝胆道系障害	血中ビリルビン増加[j, ‡] 低アルブミン血症[j, ‡] アラニンアミノトランスフェラーゼ増加[‡] アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[‡]	肝不全[k, ‡, †] 肝性脳症[l, ‡, †] 血中アルカリホスファターゼ増加 肝機能異常 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 胆嚢炎	肝細胞障害/肝炎[m]	
皮膚および皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群 発疹 脱毛症	過角化		
筋骨格	背部痛		顎骨壊	

		ルカリホスファターゼ増加 肝機能異常 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加[k] 血中ビリルビン増加[‡] 胆嚢炎		
皮膚および皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群 手掌紅斑 発疹 脱毛症	過角化		
筋骨格系および結合組織障害	背部痛 関節痛 筋肉痛 四肢痛 筋骨格痛		顎骨壊死	
腎および尿路障害	蛋白尿[‡]	腎不全[j, †, ‡]	ネフロー	

国名	米国	欧州

		)
化学		
低カルシウム血症	9	2
低カリウム血症	6	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇	5	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇	4	0
リパーゼ上昇	4	1
クレアチニン上昇	3	0
血液学		
血小板減少症	2	0

ベースラインから1グレード以上増加
検査異常率は，各パラメータについてベースラインと1つ以上のベースライン後の検査値をともに有する患者数に基づく。LENVIMA（n＝253～258），プラセボ（n＝129～131）

以下の検査値異常（あらゆるグレード）は，LENVIMA 治療患者の 5%超，プラセボ患者の 2 倍以上の割合で発生した：低アルブミン血症，アルカリホスファターゼ増加，低マグネシウム血症，低血糖，高ビリルビン血症，高カルシウム血症，高コレステロール血症，血清アミラーゼ増加，高カリウム血症。

腎細胞癌

LENVIMA の安全性は 205 試験で評価され，切除不能な進行性または遠隔転移を伴う腎細胞癌（RCC）の患者が，LENVIMA 18 mg の 1 日 1 回経口投与+エベ

系および結合組織障害	関節痛 筋肉痛 四肢痛 筋骨格痛		死	
腎および尿路障害	蛋白尿‡	腎不全症例[n,†] 腎機能障害 血中クレアチニン増加 血中尿素増加	ネフローゼ症候群	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 無力症 末梢浮腫	倦怠感	治癒不良*	非胃腸瘻。

*市販後のレンバチニブの使用から特定
†: 致死的転帰の症例を含む。
‡:詳細な特性については，副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照
各事象名は以下の事象を含む：
a:血小板減少症には血小板減少症と血小板数減少を含める。好中球減少症には，好中球減少症と好中球数減少を含める。白血球減少症には白血球減少症と白血球数減少を含める。リンパ球減少症にはリンパ球減少症とリンパ球数減少を含める。
b:低マグネシウム血症には，低マグネシウム血症と

		腎機能障害‡ 血中クレアチニン増加 血中尿素増加	ゼ症候群	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 無力症 末梢性浮腫	倦怠感	治癒不良***	非胃腸管瘻[k]

*:医薬品規制用語集（MedDRA）バージョン 17.1。基本語は，標的臓器に最も関連性の高い SOC に再割り当てされている。
**:これらの副作用は，レンバチニブ単剤療法と比較して，併用療法でより頻繁に発生する。
*.**. 市販後のレンバチニブの使用から特定
†: 致死的転帰の症例を含む。
‡:詳細な特性については，副作用・有害事象「選択した副作用に関する説明」を参照
各事象名は以下の事象を含む：
a: 血小板減少症には血小板減少症と血小板数減少を含める。リンパ球減少症にはリンパ球減少症とリンパ球数減少を含める。
b:低マグネシウム血症には，低マグネシウム血症と血中マグネシウム減少を含める。高コレステロール血症には，高コレステロール血症と血中コレステロール増加を含める。
c: 心筋梗塞には，心筋梗塞と急性心筋梗塞を含め

国名	米国	欧州	
	ロリムス 5 mg を 1 日 1 回経口投与する群（n＝51），LENVIMA 24 mg を 1 日 1 回経口投与する群（n＝52），エベロリムス 10 mg を 1 日 1 回経口投与する群（n＝50）に無作為化（1：1：1）された[臨床試験参照]。このデータには，エベロリムスとともに LENVIMA を投与された試験の用量漸増部分の患者も含まれる（n＝11）。エベロリムスを併用した LENVIMA の治療期間中央値は 8.1 ヵ月であった。 LENVIMA とエベロリムスを併用した 62 例の患者のうち，年齢の中央値は 61 歳であり，71%が男性，98%が白人であった。 LENVIMA でエベロリムス治療群に観察された最も多い副作用は（30%以上），頻度の高い順に，下痢，疲労，関節痛/筋肉痛，食欲減退，嘔吐，悪心，口内炎/口腔炎症，高血圧，末梢浮腫，咳嗽，腹痛，呼吸困難，発疹，体重減少，出血イベント，蛋白尿であった。最も多い重篤な副作用は（5%超），腎不全（11%），脱水（10%），貧血（6%），血小板減少症（5%），下痢（5%），嘔吐（5%），呼吸困難（5%）であった。 副作用により，LENVIMA とエベロリムスの併用療法を受けた患者の 89%が用量減量または中断となった。エベロリムス治療群で LENVIMA の減量に至った最も多い副作用は（5%以上），下痢（21%），疲労（8%），血小板減少症（6%），嘔吐（6%），悪心（5%），蛋白尿（5%）であった。 LENVIMA のエベロリムス治療群の患者の 29%が，副作用により投与中止となった。 LENVIMA のエベロリムス群患者の 15%を超える副作用を表 5 に示す。205 試験は，表 5 に記載されている特定の 副作用について，エベロリムスと比較して，エベロリムスと併用した LENVIMA の副作用発生率に統計的有意差を示すようには設計されていな	血中マグネシウム減少を含める。高コレステロール血症には，高コレステロール血漿と血中コレステロール増加を含める。 c:心筋梗塞には，心筋梗塞と急性心筋梗塞を含める。 d: 出血用語をすべて含める。 DTC で 5 例以上の被験者に発生した出血の用語は以下のとおり：鼻出血，喀血，血尿，挫傷，血便排泄，歯肉出血，点状出血，肺出血，直腸出血，尿中血陽性，血腫，膣出血。 HCC で 5 例以上の被験者に発生した出血の用語は以下のとおり：鼻出血，血尿，歯肉出血，喀血，食道静脈瘤出血，痔出血，口腔内出血，直腸出血，上部消化管出血。 e:高血圧には，高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，起立性高血圧，血圧上昇を含める。 f:消化器痛および腹痛には，腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，心窩部不快感，消化器痛を含める。 g:経口炎症には，アフタ性口内炎，アフタ性潰瘍，歯肉びらん，歯肉潰瘍，口腔粘膜水疱形成，口内炎，舌炎，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症を含める。 h:口腔内痛には，口腔内痛，舌痛，歯肉痛，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，舌不快感を含める。 i: 膵炎には，膵炎，急性膵炎を含める。 j:高ビリルビン血症には，高ビリルビン血症，血中ビリルビン増加，黄疸，抱合ビリルビン増加を含める。低アルブミン血症には，低アルブミン血症，血中アルブミン減少を含める。 k:肝不全には，肝不全，急性肝不全，慢性肝不全を含める。 l:肝性脳症には，肝性脳症，肝性昏睡，代謝性脳症，脳症を含める。	る。 d:出血には以下の用語を含める：鼻出血，喀血，血尿，挫傷，血便排泄，歯肉出血，点状出血，肺出血，直腸出血，尿中血陽性，血腫，膣出血，結膜出血，痔出血，頭蓋内腫瘍出血，喉頭出血，斑状出，内出血発生の増加傾向，処置後出血，紫斑，皮膚出血，動脈瘤破裂，動脈出血，眼出血，胃出血，出血性胃十二指腸炎，胃腸出血，吐血，出血，出血性卒中，メレナ，不正子宮出血，爪床出血，血胸，閉経後出血，出血性直腸炎，腎血腫，脾臓出血，線状出血，くも膜下出血，気管出血，腫瘍出血。 e:高血圧には，高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，血圧上昇を含める。 f:消化器痛および腹痛には，腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，心窩部不快感，消化器痛を含める。 g:口腔炎症には，アフタ性潰瘍，口内炎，舌炎，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症を含める。 h:口腔内痛には，口腔内痛，舌痛，口腔咽頭痛を含める。 i:肝細胞障害および肝炎には，薬物性肝障害，脂肪肝，胆汁うっ滞性肝損傷を含める。 j: 腎不全には，腎前性腎不全，腎不全，急性腎障害，腎尿細管壊死を含める。 k:非胃腸管瘻には，気管瘻，気管食道瘻，食道瘻，女性生殖器瘻，皮膚瘻など，胃や腸の外で発生する瘻孔の症例を含める 選択した副作用に関する説明 高血圧（警告・使用上の注意参照） RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムスの併用投与群患者の 41.9%に高血圧が報告され（グレード 3 またはグレード 4 の高血

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="2">欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>い。
<table>
<tr><td colspan="5">表 5：205 試験（RCC）で，エベロリムス群の LENVIMA 患者の 15%超に生じた副作用</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">LENVIMA 18 mg + エベロリムス 5 mg N=62</td><td colspan="2">エベロリムス 10 mg N=50</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>グレード 1～4 （%）</td><td>グレード 3～4 （%）</td><td>グレード 1～4 （%）</td><td>グレード 3～4 （%）</td></tr>
<tr><td colspan="5">内分泌</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>24</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">消化管</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>81</td><td>19</td><td>34</td><td>2</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>48</td><td>7</td><td>12</td><td>0</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>45</td><td>5</td><td>16</td><td>0</td></tr>
<tr><td>口内炎/口腔炎症[a]</td><td>44</td><td>2</td><td>50</td><td>4</td></tr>
<tr><td>腹痛[b]</td><td>37</td><td>3</td><td>8</td><td>0</td></tr>
<tr><td>口腔内痛[c]</td><td>23</td><td>2</td><td>4</td><td>0</td></tr>
<tr><td>消化不良/胃食道逆流症</td><td>21</td><td>0</td><td>12</td><td>0</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>16</td><td>0</td><td>18</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">全般</td></tr>
<tr><td>疲労[d]</td><td>73</td><td>18</td><td>40</td><td>2</td></tr>
<tr><td>末梢浮腫</td><td>42</td><td>2</td><td>20</td><td>0</td></tr>
</table></td><td colspan="2">m:肝細胞障害および肝炎には，薬物性肝障害，脂肪肝，胆汁うっ滞性肝損傷を含める。
n:腎不全症例には，腎前性腎不全，腎不全，急性腎不全，急性腎障害，腎尿細管壊死を含める。
o:非胃腸瘻には，気管瘻，気管食道瘻，食道瘻，女性生殖器瘻，皮膚瘻など，胃や腸の外で発生する瘻孔の症例を含める。

選択した副作用に関する説明
DTC
高血圧（警告・使用上の注意参照）
第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 72.8%，プラセボ群患者の 16.0%に，高血圧（高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，血圧上昇を含む）が報告された。レンバチニブ治療患者の発症までの期間の中央値は 16 日であった。グレード 3 以上の反応（グレード 4 の 1 反応を含む）は，レンバチニブ治療患者では 44.4%，プラセボ治療患者では 3.8%に発生した。症例の大多数は投与中断または用量減量後に回復または消失した。患者のそれぞれ 13.0%と 13.4%であった。患者の 1.1%が，高血圧によって永久に投与中止となった。
HCC
第 3 相 -REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 44.5%に高血圧（高血圧，血圧上昇，拡張期血圧上昇，起立性高血圧を含む）が報告された。グレード 3 の高血圧は 23.5%に発生した。発症までの期間の中央値は 26 日であった。症例の大多数は，投与中断または用量減量後に回復または消失した。患者のそれぞれ 3.6%と 3.4%であった。被験者 1 例（0.2%）が高血圧のためレンバチニブを中止した。</td><td>圧の発生率は 12.9%），エベロリムス群では 10.0%であった（グレード 3 またはグレード 4 の高血圧の発生率は 2.0%）。発症までの期間の中央値は，レンバチニブ＋エベロリムス治療群で 4.9 週間（全グレード）および 6.9 週間（グレード 3 以上）であった。
DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ投与群の 72.8%，プラセボ投与群の 16.0%に高血圧（高血圧，高血圧クリーゼ，拡張期血圧上昇，血圧上昇を含む）が報告された。レンバチニブ治療患者の発症までの期間の中央値は 16 日であった。グレード 3 以上の反応（グレード 4 の 1 反応を含む）は，レンバチニブ治療患者の 44.4%に発生したのに対し，プラセボ治療患者では 3.8%に発生した。症例の大多数は，投与中断または用量減量後に回復または消失した。患者のそれぞれ 13.0%と 13.4%であった。患者の 1.1%が高血圧によって永久に投与中止となった。
蛋白尿（警告・使用上の注意参照）
RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，蛋白尿が，レンバチニブ＋エベロリムス治療群の患者の 30.6%（8.1%がグレード 3 以上）とエベロリムス治療群の患者の 14.0%（ 2.0%がグレード 3 以上）に報告された。蛋白尿の発症までの期間の中央値は，レンバチニブとエベロリムスの併用投与群で 6.1 週間（全グレード）および 20.1 週間（グレード 3 以上）であった。患者の 4.8%が蛋白尿によって永久に投与中止となった。
DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療患者の 33.7%とプラセボ治療患者の 3.1%に蛋白尿が報告された。発症までの期間の中央値は 6.7 週間であった。グレード 3 の反応は，レンバチニブ治療患者の 10.7%に発生し，プラセボ治療患者には発生しなかった。症例の大多数は，投与中断または用</td></tr>
</table>

国名	米国					欧州	
	発熱/体温上昇	21	2	10	2	蛋白尿（警告・使用上の注意参照） DTC 第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 33.7%，プラセボ群患者の 3.1%に，蛋白尿が報告された。発症までの期間の中央値は 6.7 週間であった。グレード 3 の反応は，レンバチニブ治療患者の 10.7%に発生し，プラセボ患者には発生しなかった。症例の大多数は，投与中断または用量減量後に回復または消失した。患者のそれぞれ 16.9%と 10.7%であった。患者の 0.8%が蛋白尿によって永久に投与中止となった。 HCC 第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 26.3%に蛋白尿が報告され，グレード 3 の反応が 5.9%に発生した。発症までの期間の中央値は 6.1 週間であった。症例の大多数は，投与中断または用量減量後に回復または消失した。患者のそれぞれ 6.9%と 2.5%であった。患者の 0.6%が蛋白尿によって永久に投与中止となった。 腎不全および腎障害（警告・使用上の注意参照） DTC 第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，患者の 5.0%が腎不全を発症し，1.9%が腎機能障害を発症した（患者の 3.1%にグレード 3 以上の腎不全または腎機能障害事象が生じた）。プラセボ群では，患者の 0.8%が腎不全または腎機能障害を発症した（0.8%がグレード 3 以上であった）。 HCC 第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 7.1%が腎不全/腎機能障害の事象を発症した。グレード 3 以上の反応は，レンバチニブ治療患者の 1.9%に発生した。 心機能障害（警告・使用上の注意参照） DTC	量減量後に回復または消失した。患者のそれぞれ 16.9%と 10.7%であった。患者の 0.8%が蛋白尿によって永久に投与中止となった。 腎不全および腎障害（警告・使用上の注意参照） RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群の患者の 8.1%が腎不全を発症し，3.2%が腎機能障害を発症した（9.7%の患者にグレード 3 事象の腎不全または腎障害が認められた）。エベロリムス単剤療法群では，2.0%の患者が腎不を発症した（2.0%がグレード 3）。 DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，患者の 5.0%が腎不全を発症し，1.9%が腎機能障害を発症した（3.1%の患者にグレード 3 事象の腎不全または腎障害が認められた）。プラセボ群では，患者の 0.8%が腎不全または腎障害を発症した（0.8%がグレード 3 以上）。 心機能障害（警告・使用上の注意参照） RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群の患者の 4.8%で駆出率低下/心不全が報告され（3.2%がグレード 3 以上），エベロリムス群では 4.0%であった（2.0%がグレード 3 以上）。駆出率低下および心不全の発症までの時間の中央値は，レンバチニブとエベロリムスの併用投与群で 15.7 週間（全グレード）および 32.8 週間（グレード 3 以上）であった。 DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，駆出率低下/心不全がレンバチニブ治療群の患者の 6.5%に報告され（1.5%がグレード 3 以上），プラセボ群では 2.3%であった（グレード 3 以上のものはなかった）。 可逆性後白質脳症症候群（PRES）/ 可逆性後頭葉皮質下白質脳症症候群（RPLS）（警告・使用上の注意参照） RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニ
	代謝および栄養						
	食欲減退	53	5	18	0		
	体重減少	34	3	8	0		
	筋骨格および結合組織						
	関節痛/筋肉痛[e]	55	5	32	0		
	筋骨格系胸痛	18	2	4	0		
	神経系						
	頭痛	19	2	10	2		
	精神症状						
	不眠症	16	2	2	0		
	腎尿路						
	蛋白尿/尿蛋白陽性	31	8	14	2		
	腎不全イベント[f]	18	10	12	2		
	呼吸器，胸部および縦隔						
	咳嗽	37	0	30	0		
	呼吸困難/労作時呼吸困難	35	5	28	8		
	発声障害	18	0	4	0		
	皮膚および皮下組織						
	皮疹[g]	35	0	40	0		
	血管						

国名	米国	欧州

高血圧/血圧上昇	42	13	10	2
出血イベント[h]	32	6	26	2

a:アフタ性口内炎，歯肉炎，舌炎，口腔内潰瘍形成を含む。
b:腹部不快感，消化器痛，下腹部痛，上腹部痛を含む
c:歯肉痛，舌痛，口腔咽頭痛を含む。
d:無力症，疲労，嗜眠，倦怠感を含む。
e:関節痛，背部痛，四肢疼痛，筋骨格痛，筋肉痛を含む。
f:血中クレアチニン増加，血中尿素増加，腎クレアチニンクリアランス減少，中毒性ネフロパシー，腎不全，急性腎不全，腎機能障害を含む。
g:紅斑，紅斑性発疹，性器発疹，黄斑発疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹状発疹，掻痒性発疹，膿疱性発疹，敗血症を含む。
h:出血性下痢，鼻出血，胃出血，関節症，血腫，血尿，喀血，唇出血，腎血腫，陰嚢血性血腫を含む。

LENVIMA のエベロリムス群患者の 3%以上に生じたグレード 3～4 の検査値異常を表 6 に示す。

表6：205試験（RCC）でエベロリムス群[a]，[b]のLENVIMA患者の3%以上に生じたグレード3～4の検査値異常

検査値異常	LENVIMA 18 mg +エベロリムス5 mg	エベロリムス 10 mg
	グレード 3～4 (%)	グレード 3～4 (%)
生化学検査		

第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，駆出率低下/心不全がレンバチニブ治療群患者の 6.5%（1.5%がグレード 3 以上），プラセボ群の 2.3%（グレード 3 以上のものはなかった）に報告された。

HCC

第3相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，心機能障害（うっ血性心不全，心原性ショック，心肺不全を含む）がレンバチニブ治療群患者の 0.6%（0.4%はグレード 3 以上）に報告された。

可逆性後白質脳症症候群（PRES） / 可逆性後頭葉皮質下白質脳症症候群 （RPLS）（警告・使用上の注意項参照）

DTC

第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療群で 1 件の PRES（グレード 2）の事象があり，プラセボ群では報告がなかった。

HCC

第3相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療群に PRES（グレード 2）の事象が 1 件認められた。

臨床試験でレンバチニブ単剤療法による治療を受けた 1，823 例の患者のうち，5 例（0.3%）の PRES（0.2%がグレード 3 または 4）が認められ，いずれも，治療および/または投与の中断，または永久に投与中止後に消失した。

肝毒性（警告・使用上の注意参照）

DTC

第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，最も頻繁に報告された肝臓関連の副作用は，低アルブミン血症（9.6%レンバチニブ対 1.5%プラセボ），およびアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇（レンバチニブ 7.7%対プラセボ 0），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇（レンバチニブ 6.9%ブ治療群で 18.4 週間の治療後に PRES（グレード 3）の事象が 1 件発生した。レンバチニブ＋エベロリムス治療群やエベロリムスの単剤療法群には報告がなかった。

DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療群で PRES（グレード 2）の事象が 1 件あり，プラセボ群では報告がなかった。

レンバチニブによる治療を受けた 1，166 例の患者のうち，4 例（0.3%）に PRES が認められ（0.3%がグレード 3 または 4），いずれも，治療および/または投与中断，または永久に投与中止後に回復した。

肝毒性（警告・使用上の注意参照）

RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群に最も多く報告された肝臓関連の副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.8%），アルカリホスファターゼ増加（4.8%），血中ビリルビン増加（3.2%）を含む肝臓酵素レベルの上昇であった。レンバチニブとエベロリムスの併用投与群では，肝疾患の発症までの期間の中央値は 6.7 週間（全グレード）および 14.2 週間（グレード≥3）であった。グレード 3 の肝臓関連反応は，レンバチニブ＋エベロリムス治療患者の 3.2%に発生した。肝臓関連の反応により，患者の 1.6%が投与中断，1.6%が用量減量，3.2%が永久に投与中止に至った。

DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）で最も多く報告された肝臓関連の副作用は，低アルブミン血症（レンバチニブ 9.6%対プラセボ 1.5%），およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（レンバチニブ 7.7%対プラセボ 0），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（レンバチニブ 6.9%対プラセボ 1.5%）および血中ビリルビン増加（レンバチニブ 1.9%対プラセ

国名	米国			欧州	
	高トリグリセリド血症	18	18	対プラセボ 1.5%），血中ビリルビン増加（レンバチニブ 1.9%対プラセボ 0）を含む肝酵素レベル上昇であった。レンバチニブ治療患者における肝反応の発症までの時間の中央値は 12.1 週間であった。グレード 3 以上の肝臓関連反応（肝不全のグレード 5 の 1 症例を含む）がレンバチニブ治療患者の 5.4%に発生したのに対し，プラセボ患者では 0.8%に発生した。肝臓関連の反応により，患者の 4.6%が投与中断，2.7%が用量減量，0.4%が永久に投与中止に至った。 レンバチニブによる治療を受けた 1，166 例の患者のうち，3 例（0.3%）に肝不全が認められ，いずれも致死的転帰となった。1 例は肝転移のない患者に発生した。肝転移のない患者に急性肝炎の症例も認められた。 <u>HCC</u> 第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，最も頻繁に報告された肝毒性副作用は，血中ビリルビン増加（14.9%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（13.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11.1%），低アルブミン血症（9.2%），肝性脳症（8.0%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（7.8%），血中アルカリホスファターゼ増加（6.7%）であった。肝毒性副作用の発症までの時間の中央値は 6.4 週間であった。レンバチニブ治療患者の 26.1%にグレード 3 以上の肝毒性反応が生じた。患者の 3.6%に肝不全（患者 12 例の致死的事象を含む）が発生した（いずれもグレード 3 以上）。患者の 8.4%に肝性脳症（患者 4 例の致死的事象を含む）が発生した（5.5%がグレード 3 以上）。肝毒性事象による死亡が，レンバチニブ群に 17 例（3.6%），ソラフェニブ群に 4 例（0.8%）認められた。肝毒性副作用により，レンバチニブ治療患者 12.2%が投与中断，7.4%が用量減量，5.5%が永久に投与中止に至	ボ 0）を含む肝酵素レベルの上昇であった。レンバチニブ治療患者における肝反応の発症までの時間の中央値は 12.1 週間であった。グレード 3 以上の肝臓関連反応（肝不全のグレード 5 の 1 症例を含む）は，レンバチニブ治療患者の 5.4%に発生したのに対し，プラセボ治療患者では 0.8%であった。肝臓関連の反応により，患者の 4.6%が投与中断，2.7%が用量減量，0.4%が永久に投与中止に至った。 レンバチニブによる治療を受けた 1，166 例の患者のうち，肝不全が 3 例（0.3%）認められ，いずれも致死的転帰となった。1 例は肝転移のない患者に発生した。肝転移のない患者に急性肝炎の症例も認められた。 <u>動脈血栓塞栓症（警告・使用上の注意参照）</u> RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群患者の 1.6%に動脈血栓塞栓性事象が認められた。 発症までの期間は 69.6 週間であった。エベロリムス群では，患者の 6.0%に動脈血栓塞栓性事象が認められた（4.0%はグレード 3 以上であった）。DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療患者の 5.4%，プラセボ群の 2.3%に動脈血栓塞栓症が報告された。 レンバチニブによる治療を受けた 1，166 例の患者のうち，致死的転帰を伴う 5 例（0.4%）の動脈血栓塞栓症（心筋梗塞 3 例，脳血管発作 2 例）が認められた。 <u>出血（警告・使用上の注意参照）</u> RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群患者の 38.7%（8.1%はグレード 3 以上）に出血が報告された。2.0%以上の発生率で発生した反応は，鼻出血（22.6%），血尿（4.8%），血腫（3.2%），胃出血（3.2%）であった。レンバチニブ＋エベロリムス治療群では，最初の発
	リパーゼ上昇	13	12		
	高コレステロール血症	11	0		
	低ナトリウム血症	11	6		
	低リン血症	11	6		
	高カリウム血症	6	2		
	低カルシウム血症	6	2		
	低カリウム血症	6	2		
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇	3	0		
	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇	3	2		
	アルカリホスファターゼ増加	3	0		
	高血糖	3	16		
	クレアチニンキナーゼ上昇	3	4		
	血液学				
	リンパ球減少症	10	20		
	貧血	8	16		
	血小板減少症	5	0		
	a:ベースラインから1グレード以上増加 b:検査異常率は，各パラメータについてベースラインと1つ以上のベースライン後の検査値をともに有する患者数に基づく。LENVIMA+エベロリムス（n＝262），エベロリムス（n＝50）。				

国名	米国	欧州	
	肝細胞癌 LENVIMA の安全性は REFLECT で評価され，切除不能な肝細胞癌（HCC）の患者を LENVIMA（n = 476）またはソラフェニブ（n = 475）に無作為化（1：1）した[臨床試験（14.3）参照]。LENVIMA の用量は，ベースライン体重が 60 kg 以上の患者の場合は 12 mg の 1 日 1 回経口投与，ベースライン体重 60 kg 未満の患者の場合，8 mg の 1 日 1 回経口投与であった。ソラフェニブの用量は，400mg の 1 日 2 回経口投与であった。 治療期間は，LENVIMA 群患者の 49%およびソラフェニブ群患者の 32%の患者が 6 ヵ月以上であった。 REFLECT で LENVIMA を受けた 476 例の患者のうち，年齢の中央値は 63 歳であり，85%が男性，28%が白人，70%がアジア人であった。 LENVIMA 治療患者に観察された最も多い副作用は（20%以上），頻度の高い順に，高血圧，疲労，下痢，食欲減退，関節痛/筋肉痛，体重減少，腹痛，手掌足底発赤知覚不全症候群，蛋白尿，発声障害，出血性イベント，甲状腺機能低下症，悪心であった。 LENVIMA 治療患者で最も多い重篤な副作用は（2%以上），肝性脳症（5%），肝不全（3%），腹水（3%），食欲減退（2%）であった。 副作用により，LENVIMA 投与を受けた患者の 62%が用量減量または中断となった。LENVIMA の用量減量または中断に至った最も多い副作用は（5%以上），疲労（9%），食欲減退（8%），下痢（8%），蛋白尿（7%），高血圧（6%），手掌足底発赤知覚不全症候群（5%）であった。 LENVIMA 治療群の患者の 20%が，副作用により投与中止となった。LENVIMA の中止に至った最も多	った。 臨床試験全体で 1327 例の患者が HCC 以外の適応症でレンバチニブ単剤療法を受け，肝不全（致死的事象を含む）が 4 例（0.3%）に報告され，肝損傷が 2 例（0.2%），急性肝炎が 2 例（0.2%），肝細胞損傷が 1 例（0.1%）に報告された。 脈血栓塞栓症（警告・使用上の注意参照） DTC 第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 5.4%，プラセボ群患者の 2.3%に動脈血栓塞栓症が報告された。 HCC 第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブによる治療を受けた患者の 2.3%に動脈血栓塞栓症が報告された。 臨床試験においてレンバチニブ単独療法による治療を受けた患者 1，823 例のうち 10 例（0.5%）に，致死的転帰を伴う動脈血栓塞栓症（心筋梗塞 5 例，脳血管作作 5 例）が認められた。 出血（警告・使用上の注意参照） DTC 第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，出血がレンバチニブ治療患者の 34.9%（1.9%がグレード 3 以上），プラセボ治療患者の 18.3%（3.1%がグレード 3 以上）に報告された。プラセボより 0.75%以上高い発生率で発生した反応は，鼻出血（11.9%），血尿（6.5%），挫傷（4.6%），歯肉出血（2.3 %），血便排泄（2.3 %），直腸出血（1.5%），血腫（1.1%），痔核出血（1.1%），喉頭出血（1.1 %），点状出血（1.1 %），頭蓋内腫瘍出血（0.8%）であった。この試験では，レンバチニブを投与され，ベースラインで CNS 転移があった 16 例の患者のうち，致死的な頭蓋内出血が 1 例認められ	症までの期間の中央値は 10.2 週間（全グレード）および 7.6 週間（グレード 3 以上）であった。重度の出血（脳出血，胃出血および出血性関節症）の発生率は 4.8%であった。レンバチニブ＋エベロリムス治療群患者の 3.2%が出血性事象により投与を中止した。レンバチニブ＋エベロリムス治療群で致死的な脳出血が 1 例，レンバチニブ治療群で致死的な頭蓋内出血が 1 例認められた。 DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療患者の 34.9%（1.9%がグレード 3 以上）に出血が報告されたのに対し，プラセボ投与患者では 18.3%であった（3.1%がグレード 3 以上）。プラセボより 0.75%以上高い発生率で発生した反応は，鼻出血（11.9%），血尿（6.5%），挫傷（4.6%），歯肉出血（2.3%），血便排泄（2.3%），直腸出血（1.5%），血腫（1.1%），痔出血（1.1%），喉頭出血（1.1%），点状出血（1.1%），頭蓋内腫瘍出血（0.8%）であった。この試験では，レンバチニブを投与され，ベースラインで CNS 転移があった 16 例の患者のうち，致死的な頭蓋内出血が 1 例認められた。 レンバチニブ治療患者では最初の発症までの期間の中央値は 10.1 週間であった。レンバチニブ治療患者とプラセボ治療患者の間に，重篤な反応（3.4%対 3.8%），早期中止に至る反応（1.1%対 1.5%），投与中断に至る反応（3.4%対 3.8%），用量減量（0.4%対 0）の発生率に差は認められなかった。 レンバチニブ治療患者 1，166 例のうち，2%の患者にグレード 3 以上の出血，3 例の患者（0.3%）にグレード 4 の出血が認められ，5 例の患者（0.4%）に，動脈出血，出血性卒中，頭蓋内腫瘍出血，喀血，腫瘍出血を含むグレード 5 の反応が認められた。 低カルシウム血症（警告・使用上の注意「QT 間隔延長」を参照）

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="2">欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>い副作用は（1%以上），疲労（1%），肝性脳症（2%），高ビリルビン血症（1%），肝不全（1%）であった。
REFLECT で LENVIMA 投与を受けた患者の 10%以上に生じた副作用を表 7 に要約する。REFLECT は，表 7にリストされている特定の副作用について，ソラフェニブと比較して，LENVIMA の副作用発生率の統計的に有意な減少を示すようには設計されていない。

表7：REFLECT（HCC）でLENVIMA群患者の10%以上に生じた副作用
<table><tr><th>副作用</th><th colspan="2">LENVIMA
8 mg/12 mg
N=476</th><th colspan="2">ソラフェニブ
800 mg
N=475</th></tr><tr><th></th><th>グレード 1～4 （%）</th><th>グレード 3～4 （%）</th><th>グレード 1～4 （%）</th><th>グレード 3～4 （%）</th></tr><tr><td>内分泌</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>甲状腺機能低下症[a]</td><td>21</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="5">消化管</td></tr><tr><td>下痢</td><td>39</td><td>4</td><td>46</td><td>4</td></tr><tr><td>腹痛[b]</td><td>30</td><td>3</td><td>28</td><td>4</td></tr><tr><td>悪心</td><td>20</td><td>1</td><td>14</td><td>1</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>16</td><td>1</td><td>8</td><td>1</td></tr><tr><td>便秘</td><td>16</td><td>1</td><td>11</td><td>0</td></tr><tr><td>腹水[c]</td><td>15</td><td>4</td><td>11</td><td>3</td></tr><tr><td>口内炎[d]</td><td>11</td><td>0.4</td><td>14</td><td>1</td></tr></table></td><td>た。
レンバチニブ治療患者の最初の発症までの期間の中央値は 10.1 週間であった。レンバチニブ治療患者とプラセボ治療患者の間に，重篤な反応（3.4%対 3.8%），早期中止に至る反応（1.1%対 1.5%），投与中断に至る反応（3.4%対 3.8%）または用量減量（0.4%対 0）の発生率に差は観察されなかった。
HCC
第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，患者の 24.6%に出血が報告され，5.0%がグレード 3 以上であった。グレード 3 の反応は 3.4%に発生し，グレード 4 の反応は 0.2%に発生した。患者 7 例（1.5%）が，脳出血，上部消化管出血，腸出血，腫瘍出血を含むグレード 5 の反応を示した。最初の発症までの期間の中央値は 11.9 週間であった。出血事象により，患者の 3.2%が投与中断，0.8%が用量減量，1.7%が永久に投与中止に至った。
臨床試験全体で 1，327 例の患者が HCC 以外の適応症でレンバチニブの単剤療法を受け，患者の 2%にグレード 3 以上の出血が報告され，患者 3 例（0.2%）がグレード 4 の出血，患者 8 例（0.6%）が，動脈出血，出血性卒中，頭蓋内出血，頭蓋内腫瘍出血，吐血，メレナ，喀血，腫瘍出血を含むグレード 5 反応を示した。
低カルシウム血症（警告・使用上の注意「QT 間隔延長」を参照）
DTC
第 3 相 SELECT ピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，低カルシウム血症が，レンバチニブ治療患者の 12.6%に報告されたのに対し，プラセボ群では症例が報告されなかった。レンバチニブ治療患者の最初の発症までの期間の中央値は 11.1 週間であった。レンバチニブ治療患者の 5.0%に重症度グレード 3 ま</td><td>RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，低カルシウム血症がレンバチニブ＋エベロリムス治療群の患者の 8.1%（3.2%がグレード 3 以上），エベロリムス治療群患者の 4.0%（グレード 3 以上はなし）に報告された。低カルシウム血症の発症までの期間の中央値は，レンバチニブとエベロリムスの併用群で 28.3 週間（全グレード）および 45.9 週間（グレード 3 以上）であった。グレード 4 TEAE が 1 件認められた。低カルシウム血症の事象は，用量減量や投与中断を必要とするものではなく，低カルシウム血症が原因で治療を中止した患者はいなかった。
DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療患者の 12.6%に低カルシウム血症が報告されたのに対し，プラセボ群には認められなかった。レンバチニブ治療患者の最初の発症までの期間の中央値は 11.1 週間であった。グレード 3 または 4 の重症度の反応は，レンバチニブ治療患者の 5.0%に発生したのに対し，プラセボ治療患者では 0 であった。ほとんどの反応は支持療法後に消失し，患者の 1.5%が投与中断，1.1%が用量を減量するにとどまった。 グレード 4 の低カルシウム血症の患者 1 例が治療を永久に中止した。
消化管穿孔および瘻孔形成（警告・使用上の注意参照）
RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群で，穿孔性虫垂炎（グレード 3）の症例が 1.6%発生した。レンバチニブやエベロリムスの治療群には報告がなかった。
DTC 試験では，レンバチニブ治療患者の 1.9%，プラセボ群患者の 0.8%に，消化管穿または瘻孔の事象が報告された。
非胃腸管瘻（警告・使用上の注意参照）
レンバチニブの使用により，死亡に至る反応を含む</td></tr>
</table>

国名	米国					欧州	
	全般					たは 4 の反応が発生し，プラセボ患者には発生しなかった。ほとんどの反応は投与中断や用量減量を実施することなく支持療法後に消失し，1.5%が投与中断，1.1%が用量減量となった。患者 1 例がグレード 4 の低カルシウム血症を呈し，永久に投与中止となった。 HCC 第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，低カルシウム血症が患者の 1.1%に報告され，グレード 3 の反応が 0.4%に発生した。低カルシウム血症によるレンバチニブの投与中断が 1 例（0.2%）に発生し，用量減量や投与中止はなかった。 消化管穿孔および瘻孔形成（警告・使用上の注意参照） DTC 第 3 相 SELECT ピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 1.9%，プラセボ群患者の 0.8%に，消化管穿孔または瘻孔の事象が報告された。 HCC 第 3 相 REFLECT 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 1.9%に，消化管穿孔または瘻孔の事象が報告された。 非胃腸管瘻（警告・使用上の注意参照） レンバチニブの使用により，死亡に至る反応を含む瘻の症例が発生した。胃または腸以外の身体領域を含む瘻の報告が，さまざまな適応症で観察された。反応は，レンバチニブ開始から 2 週間から 1 年以上の範囲の治療中のさまざまな時点で報告され，潜伏期間の中央値は約 3 ヵ月であった。 QT 間隔延長（警告・使用上の注意参照） DTC 第 3 相 SELECT ピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の 8.8%，プラセボ群患	瘻の症例が発生した。胃または腸以外の身体領域を含む瘻の報告が，さまざまな適応症で観察された。反応は，レンバチニブ開始から 2 週間から 1 年以上の範囲の治療中のさまざまな時点で報告され，潜伏期間の中央値は約 3 ヵ月であった。 QT 間隔延長（警告・使用上の注意参照） RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群患者の 11%に，60 ミリ秒を超える QTc 間隔増加が報告された。500 ミリ秒を超える QTc 間隔延長の発生率は，レンバチニブ＋エベロリムス治療群で 6%であった。500 ミリ秒を超える QTc 間隔延長や 60 ミリ秒を超える増加は，エベロリムス治療群では発生しなかった。 DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，レンバチニブ治療患者の 8.8%，プラセボ群患者の 1.5%に QT / QTc 間隔の延長が報告された。500 ミリ秒を超える QT 間隔延長の発生率は，レンバチニブ治療患者では 2%，プラセボ群では報告がなかった。 血中甲状腺刺激ホルモン増加（警告・使用上の注意「甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害」を参照）（警告・使用上の注意参照） RCC 試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ＋エベロリムス治療群患者の 24%，エベロリムス治療群患者の 2%に甲状腺機能低下症が発生した。レンバチニブ＋エベロリムス治療群における甲状腺機能低下症は，いずれも，グレード 1 または 2 の事象であった。ベースラインで TSH が正常な患者では，レンバチニブ＋エベロリムスの 60.5%で TSH レベルの上昇が観察された。エベロリムスのみを投与された患者では認められなかった。 DTC 試験（Lenvima SmPC を参照）では，全患者の 88%のベースライン TSH レベルが 0.5 mU/L 以下であった。ベースラインで TSH が正常な患者では，レン
	疲労[e]	44	7	36	6		
	発熱[f]	15	0	14	0.2		
	末梢浮腫	14	1	7	0.2		
	代謝および栄養						
	食欲減退	34	5	27	1		
	体重減少	31	8	22	3		
	筋骨格および結合組織						
	関節痛/筋肉痛[g]	31	1	20	2		
	神経系						
	頭痛	10	1	8	0		
	腎尿路						
	蛋白尿[h]	26	6	12	2		
	呼吸器，胸部および縦隔						
	発声障害	24	0.2	12	0		
	皮膚および皮下組織						
	手掌足底発赤知覚不全症候群	27	3	52	11		
	皮疹[i]	14	0	24	2		
	血管						
	高血圧[j]	45	24	31	15		
	出血イベント[k]	23	4	15	4		

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="2">欧州</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
a:甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン増加を含む。
b:腹部不快感，腹痛，腹部圧痛，心窩部不快感，消化器痛，下腹部痛，上腹部痛を含む。
c:腹水，悪性腹水を含む。
d:アフタ性潰瘍，歯肉びらん，歯肉潰瘍，舌炎，口腔内潰瘍形成，口腔粘膜水疱形成，口内炎を含む。
e:無力症，疲労，嗜眠，倦怠感を含む。
f:体温上昇，発熱を含む。
g:関節痛，背部痛，四肢疼痛，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，筋骨格痛，筋肉痛を含む。
h:蛋白尿，尿蛋白増加，尿中蛋白陽性を含む。
i:紅斑，紅斑性発疹，剥脱性発疹，性器発疹，黄斑発疹[，黄斑丘疹発疹，丘疹発疹，掻痒性発疹，膿疱性発疹，発疹を含む。
j:拡張期血圧上昇，血圧上昇，高血圧，起立性高血圧を含む。
k:すべての出血の基本語を含める。いずれかの治療群の5例以上の被験者に発生した出血の基本語として，鼻出血，血尿，歯肉出血，喀血，食道静脈瘤出血，痔核出血，口内出血，直腸出血，上部消化管出血などがある。

REFLECT（HCC）で，LENVIMA群患者の2%以上に生じたグレード3～4の検査値異常を表8に示す。
<table>
<tr><td colspan="3">表8：REFLECT（HCC）でLENVIMA群[a, b]患者の2%以上に生じたグレード3～4の検査値異常</td></tr>
<tr><td>検査値異常</td><td>レンバチニブ（%）</td><td>ソラフェニブ（%）</td></tr>
<tr><td colspan="3">生化学値</td></tr>
<tr><td>GGT増加</td><td>17</td><td>20</td></tr>
</table>
</td>
<td>
者の1.5%にQT / QTc間隔延長が報告された。500 msを超えるQT間隔延長の発生率は，レンバチニブ治療患者では2%であり，プラセボ群では報告がなかった。
HCC
第3相REFLECT試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブ治療患者の6.9%にQT / QTc間隔延長が報告された。500ミリ秒を超えるQTcF間隔延長の発生率は2.4%であった。
血中甲状腺刺激ホルモン増加（警告・使用上の注意「甲状腺刺激ホルモン抑制障害/甲状腺機能障害」を参照）
DTC
第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，全患者の88%のベースラインTSHレベルが0.5 mU/L以下であった。ベースラインでTSHが正常な患者では，レンバチニブ治療患者の57%，プラセボ患者の14%に，ベースライン後に0.5 mU/Lを超えるTSHレベルの上昇が観察された。
HCC
第3相REFLECT試験（薬力学的特性を参照）では，患者の89.6%のベースラインTSHレベルが正常の上限未満であった。レンバチニブ治療を受けた患者の69.6%では，ベースライン後にTSHが正常値の上限を超えて上昇することが観察された。
下痢（警告・使用上の注意参照）
DTC
第3相SELECTピボタル試験（薬力学的特性を参照）では，下痢がレンバチニブ治療群患者の67.4%（9.2%がグレード3以上），プラセボ群患者の16.8%（グレード3以上はなし）に報告された。
HCC
第3相REFLECT試験（薬力学的特性を参照）では，レンバチニブによる治療を受けた患者の38.7%に下
</td>
<td>
バチニブ治療患者の57%にベースライン後に0.5 mU / Lを超えるTSHレベルの上昇が観察されたのに対し，プラセボ患者では14%であった。
下痢（警告・使用上の注意項参照）
RCC試験（薬力学的特性を参照）では，下痢がレンバチニブ＋エベロリムス治療群患者の80.6%（21.0%がグレード3以上），エベロリムス治療群患者の34.0%（2.0%がグレード3以上）に報告された。発症までの期間の中央値は，レンバチニブ＋エベロリムス治療群で4.1週間（全グレード）および8.1週間（グレード3以上）であった。下痢が投与中断/用量減量の最も頻繁な原因であり，用量減量にもかかわらず再発した。患者1例が下痢によって投与中止となった。
DTC試験（Lenvima SmPCを参照）では，下痢がレンバチニブ治療群患者の67.4%（9.2%がグレード3以上），プラセボ群患者の16.8%（グレード3以上なし）に報告された。
小児集団
小児への投与については，用法・用量を参照。
他の特殊集団
高齢者
RCCの75歳以上の患者に関するデータは限定的である。ただし，DTCでは，75歳以上の患者は，グレード3または4の高血圧，蛋白尿，食欲減退，脱水を発現する可能性が高かった。
性別
DTC患者では，女性の方が高血圧（グレード3または4の高血圧を含む），蛋白尿，PPEの発生率が高かったのに対し，男性の方が駆出率低下，および消化管穿孔および瘻孔形成の発生率が高かった。
人種
RCCのアジア人患者に関するデータは限定的であ
</td>
</tr>
</table>

国名	米国	欧州

低ナトリウム血症	15	9
高ビリルビン血症	13	10
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加	12	18
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加	8	9
アルカリホスファターゼ増加	7	5
リパーゼ増加	6	17
低カリウム血症	3	4
高カリウム血症	3	2
アルブミン減少	3	1
クレアチニン増加	2	2

表8：REFLECT（HCC）でLENVIMA群[a]，[b]患者の2%以上に生じたグレード3～4の検査値異常

検査値異常	レンバチニブ（%）	ソラフェニブ（%）
血液学		
血小板減少症	10	8
リンパ球減少症	8	9
好中球減少症	7	3
貧血	4	5

痢が報告された（4.2%がグレード3以上）。

小児集団

この集団の臨床データはない（用法・用量を参照）。

他の特殊集団

高齢者

DTC

75 歳以上の患者は，グレード 3 または 4 の高血圧，蛋白尿，食欲減退，脱水を発現する可能性が高かった。

HCC

75 歳以上の患者は，高血圧，蛋白尿，食欲減退，無力症，脱水，浮動性めまい，倦怠感，末梢浮腫，そう痒症，肝性脳症を発現する可能性が高かった。肝性脳症は，75 歳以上の患者（17.2%）の方が 75 歳未満の患者（7.1%）よりも 2 倍を超える発生率で発生した。

肝性脳症は，ベースライン時の有害な疾患特性または併用薬の使用に関連する傾向があった。この年齢層では，動脈血栓塞栓症の発生率も高かった。

性別

DTC

女性は高血圧（グレード 3 または 4 の高血圧を含む），蛋白尿，および PPE の発生率が高く，男性は駆出率低下，および消化管穿孔および瘻孔形成の発生率が高かった。

HCC

女性は高血圧，疲労，ECG QT 延長および脱毛症の発生率が高かった。男性は発声障害（26.5%）の発生率が女性（12.3%）よりも高く，体重減少や血小板数減少も高かった。肝不全事象は男性患者でのみ観察された。

人種

DTC

アジア人患者は，白人患者よりも，末梢浮腫，高血圧，蛋白尿，口内炎，血小板減少症，筋肉痛の発生率が高かった。一方白人患者は，下痢，体重減少，吐き気，嘔吐，便秘，無力症，腹痛，四肢の痛み，口内乾燥の発生率が高かった。

ベースライン高血圧

DTC では，ベースライン高血圧の患者はグレード 3 または 4 の高血圧，蛋白尿，下痢，および脱水の発生率が高く，脱水，低血圧，肺塞栓症，悪性胸水，心房細動，および GI 症状（腹痛，下痢，嘔吐）のさらに重篤な症例発現した。RCC では，ベースライン高血圧の患者は，グレード3または4の脱水，疲労，および高血圧の発生率が高かった。

ベースライン糖尿病

RCC では，ベースライン糖尿病の患者はグレード 3 または 4 の高血圧，高トリグリセリド血症および急性腎不全の発生率が高かった。

肝機能障害

RCC の肝障害の患者に関するデータは限定的である。ただし，DTC では，肝機能が正常な患者と比較して，ベースライン肝機能障害の患者に高血圧および PPE の発生率が高く，グレード 3 または 4 の高血圧，無力症，疲労，低カルシウム血症の発生率が高かった。

腎機能障害

DTC では，ベースライン腎機能障害の患者は，腎機能が正常な被験者と比較して，グレード3または4の高血圧，蛋白尿，疲労，口内炎，末梢性浮腫，血小板減少症，脱水，心電図 QT 延長，甲状腺機能低下，低ナトリウム血症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，肺炎の発生率が高かった。これらの患者はまた，腎臓反応の発生率が高く，肝臓反応の発生率が高くな

国名	米国	欧州	
	ベースラインから1グレード以上増加 検査異常率は，各パラメータについてベースラインと1つ以上のベースライン後の検査値をともに有する患者数に基づく。LENVIMA（n = 278 ～ 470），ソラフェニブ（260 ～ 473）。 子宮内膜癌 LENVIMA（1 日 1 回 20 mg 経口）とペムブロリズマブ（3 週間ごとに 200 mg 静脈内）の併用の安全性は，全身療法の 1 ライン後に腫瘍が進行し，MSI-H や dMMR ではない子宮内膜癌患者 94 例を対象とした単群多施設非盲検試験である 111 試験で評価された[臨床研究参照]。試験治療期間の中央値は 7 ヵ月（範囲：0.03～37.8 ヵ月）であった。ペムブロリズマブは最大 24 ヵ月間継続された。ただし，LENVIMA 治療は 24 ヵ月を超えて継続可能であった。 LENVIMA とペムブロリズマブによる治療を受けた患者の 3%に致死的な副作用が生じた。これには，消化管穿孔，脳室内出血を伴う RPLS，頭蓋内出血が含まれる。 LENVIMA とペムブロリズマブによる治療を受けた患者の 52%に，重篤な副作用が発生した。患者の 3%以上に生じた重篤な副作用は，高血圧（9%），腹痛（6%），筋骨格痛（5%），出血（4%），疲労（4%），悪心（4%），錯乱状態（4%），胸水（4%），副腎機能不全（3%），大腸炎（3%），呼吸困難（3%），発熱（3%）であった。 LENVIMA とペムブロリズマブによる治療を受けた患者の 21%が，副作用（グレード 1～4）により永久に投与中止となった。LENVIMA の中止に至った最も多い副作用は（2%以上），消化管穿孔または瘻孔	圧，疲労，PPE，蛋白尿，口内炎，血小板減少症，筋肉痛の発生率が高（10%以上）かった。一方，白人患者では下痢，体重減少，吐き気，嘔吐，便秘，無力症，腹痛，四肢の痛み，口内乾燥の発生率が高かった。アジア人の患者の方がは白人患者と比較してレンバチニブを減量した割合が多かった。最初の減量までの時間の中央値と平均 1 日投与量は，白人患者よりもアジア人患者の方が低かった。 HCC アジア人患者は，白人患者よりも，蛋白尿，好中球数減少，血小板数減少，白血球数減少および PPE の発生率が高かった。一方，白人患者では 疲労，肝性脳症，急性腎障害，不安，無力症，悪心，血小板減少症および嘔吐の発生率が高かった。 ベースライン高血圧 DTC ベースライン高血圧の患者は，グレード 3 または 4 の高血圧，蛋白尿，下痢，脱水の発生率が高く，脱水，低血圧，肺塞栓症，悪性胸水，心房細動，GI 症状（腹痛，下痢，嘔吐）の重篤症例が多かった。 肝機能障害 DTC ベースライン肝機能障害の患者は，肝機能が正常な患者と比較して，高血圧と PPE の発生率が高く，グレード 3 または 4 の高血圧，無力症，疲労，低カルシウム血症の発生率が高かった。 HCC ベースラインの Child Pugh（CP）スコアが 6 の患者（REFLECT 試験では患者の約 20%）は，ベースライン CP スコアが 5 の患者と比較して，食欲減退，疲労，蛋白尿，肝性脳症，肝不全の発生率が高かった。肝毒性事象および出血事象も，CP スコア 6 の患者の方が CP スコア 5 の患者よりも発生率が高かった。	る傾向があった。RCC では，ベースライン腎機能障害の患者はグレード 3 の疲労の発生率が高かった。 体重 60 kg 未満の患者 RCC の体重 60 kg 未満の患者に関するデータは限定的である。ただし，DTC では，低体重（体重 60 kg 未満の患者は，PPE，蛋白尿，グレード 3 または 4 の低カルシウム血症および低ナトリウム血症の発生率が高く，グレード 3 または 4 の食欲減退の発生率が高くなる傾向にあった。 副作用と疑われるものについての報告 医薬品の承認後，副作用と疑われるものを報告することが重要である。これにより，医薬品のベネフィット/リスクのバランスを継続的に監視できようになる。医療従事者は，イエローカードスキーム（https://yellowcard.mhra.gov.uk/）を介して，疑わしい副作用を報告するか，Google Play または Apple App Store で MHRA イエローカードを検索するよう求められる。

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="2">欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>（2%），筋力低下（2%），膵炎（2%）であった。

LENVIMA 治療患者の 88%が副作用により用量減量または中断となった。LENVIMA の用量減量または中断に至った最も多い副作用は（5%以上），疲労（32%），高血圧（26%），下痢（18%），悪心（13%），手掌足底発赤知覚不全症候群（13%），嘔吐（13%），食欲減退（12%），筋骨格痛（11%），口内炎（9%），腹痛（7%），出血（7%），腎機能障害（6%），体重減少（6%），発疹（5%），頭痛（5%），リパーゼ増加（5%），蛋白尿（5%）であった。

LENVIMA とペムブロリズマブを併用した患者の 20%以上に生じた副作用を表 9 に示す。
<table>
<tr><td colspan="3">表9：111試験で，LENVIMAとペンブロリズマブを併用した患者の20%以上に生じた副作用</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">LENVIMA 20 mgと
ペムブロリズマブ200 mgの併用
N=94</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>全グレード
（%）</td><td>グレード
3～4　（%）</td></tr>
<tr><td colspan="3">全般</td></tr>
<tr><td>疲労[a]</td><td>65</td><td>17</td></tr>
<tr><td colspan="3">筋骨格および結合組織</td></tr>
<tr><td>筋骨格痛[b]</td><td>65</td><td>3</td></tr>
<tr><td colspan="3">血管</td></tr>
<tr><td>高血圧[c]</td><td>65</td><td>38</td></tr>
<tr><td>出血イベント[d]</td><td>28</td><td>4</td></tr>
<tr><td colspan="3">消化管</td></tr>
<tr><td>下痢[e]</td><td>64</td><td>4</td></tr>
</table>
</td><td colspan="2">腎機能障害
DTC
ベースライン腎機能障害の患者は，腎機能が正常な患者と比較して，グレード 3 または 4 の高血圧，蛋白尿，疲労，口内炎，末梢性浮腫，血小板減少症，脱水，QT 延長，甲状腺機能低下症，低ナトリウム血症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，肺炎の発生率が高かった。これらの患者はまた，腎反応の発生率が高く，肝反応の発生率が高くなる傾向があった。
HCC
ベースライン腎機能障害の患者は，疲労，甲状腺機能低下症，脱水，下痢，食欲減退，蛋白尿，肝性脳症の発生率が高かった。これらの患者はまた，腎反応および動脈血栓塞栓性事象の発生率が高かった。
体重 60 kg 未満の患者
DTC
低体重（60 kg 未満）の患者は，グレード 3 の PPE，蛋白尿，または 4 の低カルシウム血症，低ナトリウム血症の発生率が高く，グレード 3 または 4 の食欲減退の発生率が高くなる傾向があった。
副作用と疑われるものについての報告
医薬品の承認後，副作用と疑われるものを報告することが重要である。これにより，医薬品のベネフィット/リスクのバランスを継続的に監視できようになる。医療従事者は，イエローカードスキーム（https://yellowcard.mhra.gov.uk/）を介して，疑わしい副作用を報告するか，Google Play または Apple App Store で MHRA イエローカードを検索するよう求められる。</td><td></td></tr>
</table>

国名	米国			欧州	
	悪心	48	5		
	口内炎[f]	43	0		
	嘔吐	39	0		
	腹痛[g]	33	6		
	便秘	32	0		
	代謝				
	食欲減退[h]	52	0		
	低マグネシウム血症	27	3		
	内分泌				
	甲状腺機能低下症[i]	51	1		
	臨床検査				
	体重減少	36	3		
	神経系				
	頭痛	33	1		
	感染				
	尿路感染[j]	31	4		
	呼吸器，胸部および縦隔				
	発声障害	29	0		
	呼吸困難[k]	24	2		
	咳嗽	21	0		
	皮膚および皮下組織				
	手掌足底発赤知覚不全症候群	26	3		
	皮疹[l]	21	3		

国名	米国	欧州	

a 無力症，疲労，倦怠感を含む。
b 関節痛，関節炎，背部痛，乳房痛，筋骨格系胸痛，筋筋骨格痛，筋骨格硬直，筋肉痛，頚部痛，非心臓性胸痛，四肢痛を含む。
c 本態性高血圧症，高血圧，高血圧性脳症を含む。
d カテーテル留置部位内出血，挫傷，鼻出血，消化管出血，吐血，血尿，頭蓋内出血，注射部位出血，脳室内出血，大腸出血，不正子宮出血，口内出血，子宮出血，膣出血を含む。
e 下痢，胃腸炎，ウイルス性消化管感染，ウイルス性下痢を含む。
f 舌炎，口腔内潰瘍形成，口腔内不快感，口腔粘膜水疱形成，口腔咽頭痛，口内炎を含む。
g 腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛を含む。
h 食欲減退，早期満腹を含む。
i 血中甲状腺刺激ホルモン増加，甲状腺機能低下症を含む。
j 膀胱炎，尿路感染を含む。
k 呼吸困難および労作性呼吸困難を含む。
l 発疹，全身性発疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹を含む。

LENVIMA とペムブロリズマブを併用した患者の20%以上（全グレード）または 3%以上（グレード 3～4）に生じた検査値異常を表 10 に示す。

表10：111試験で，LENVIMAとペムブロリズマブを併用した患者の20%以上（全グレード）または3%以上（グレード3～4）に生じた検査値異常

	LENVIMA 20 mg + ペムブロリズマブ 200 mg	
検査値異常[a]	全グレード %[b]	グレード3～4 %[b]

国名	米国			欧州	
	生化学検査				
	クレアチニン増加	80	7		
	高トリグリセリド血症	58	4		
	高血糖	53	1		
	高コレステロール血症	49	6		
	低アルブミン血症	48	0		
	低マグネシウム血症	47	2		
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43	4		
	低ナトリウム血症	42	13		
	リパーゼ増加	42	18		
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35	3		
	アルカリホスファターゼ増加	32	1		
	低カリウム血症	27	5		
	アミラーゼ増加	19	6		
	低カルシウム血症	14	3		
	高マグネシウム血症	4	3		
	血液学				
	血小板減少症	48	0		
	白血球減少症	38	2		
	リンパ球減少症	36	7		
	検査値異常[a]	全グレード %[b]	グレード 3～4 %[b]		
	貧血	35	1		
	INR増加	21	3		
	好中球減少症	12	3		

国名	米国	欧州	
	a ベースラインから1グレード以上増加 b 検査異常率は，各パラメータについてベースラインと1つ以上のベースライン後の検査値をともに有する患者数に基づく（範囲：71 ～ 92例）。 市販後 LENVIMA の承認後の使用期間中に以下の副作用が確認された。これらの副作用は不確実なサイズの母集団から自発的に報告されたものであるため，それらの頻度を確実に推定したり，薬物曝露との因果関係を確立したりすることが常に可能であるとは限らない。 消化管：膵炎，アミラーゼ増加 全般：創傷治癒障害 肝胆道：胆嚢炎 腎および尿：ネフローゼ症候群 血管：動脈（大動脈を含む）瘤，解離，および破裂		
高齢者への投与	SELECT で LENVIMA を受けた分化型甲状腺癌（DTC）患者 261 例のうち，45%が 65 歳以上，11%が 75 歳以上であった。これらの被験者と若年被験者の間に安全性や有効性の全体的な差は観察されなかった。 205 試験でエベロリムスと LENVIMA を投与された腎細胞癌（RCC）の 62 例の患者のうち，36%が 65 歳以上であった。サンプルサイズが小さいため結論は限定的であるが，これらの被験者と若年被験者の間に安全性や有効性に全体的な差はないように見える。 REFLECT で LENVIMA を受けた肝細胞癌（HCC）の 476 例の患者のうち，44%が 65 歳以上，12%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と若年被験者の間に安全性や有効性に全体的な差は観察されなかった。 75 歳以上の患者は LENVIMA への忍容性低下を示し	DTC 併存症（高血圧，肝機能障害または腎機能障害など），または体重が 60 kg 未満のアジア人種の 75 歳以上の患者は，レンバチニブへの忍容性が低下すると思われる（副作用・有害事象「その他の特殊集団」参照）。 重度の肝機能障害または腎機能障害（以下を参照）以外のすべての患者は，推奨される 24 mg の用量で治療を開始し，その後，個人の忍容性に基づいて用量をさらに調整する必要がある。 HCC 75 歳以上の白人または女性，またはベースラインで肝機能障害のある患者（Child-Pugh A スコアが 5 と比較して 6）は，レンバチニブへの忍容性が低下すると思われる。 中等度および重度の肝機能障害または重度の腎機能	年齢に基づいて開始用量を調整する必要はない。75 歳以上の患者での使用に関するデータは限定的である（副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照）。 RCC の 75 歳以上の患者に関するデータは限定的である。ただし，DTC では，75 歳以上の患者は，グレード 3 または 4 の高血圧，蛋白尿，食欲減退，脱水が多く発現した。

国名	米国	欧州	
	た。	障害以外の HCC 患者は，体重 60 kg 未満で 8 mg（4 mg カプセル 2 つ），体重 60 kg 以上で 12 mg（4 mg カプセル 3 つ）の推奨開始用量で治療を開始する必要がある。その後，個々の忍容性に基づいて用量をさらに調整する必要がある。 年齢に基づいて開始用量を調整する必要はない。75 歳以上の患者での使用に関するデータは限定的である（副作用・有害事象「その他の特殊集団」も参照）。	
妊婦への投与	リスク概要 LENVIMA は，その作用機序と動物の生殖試験のデータに基づき，妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある[臨床薬理参照]。動物の生殖に関する試験では，ラットとウサギに器官形成期に推奨されるヒト用量未満の用量で LENVIMA を経口投与したところ，胚毒性，胎児毒性，催奇形性が生じた（データを参照）。薬物関連リスクを知らせるヒトのデータは入手されていない。妊娠中の女性に胎児への潜在的なリスクを忠告すること。 米国の一般集団では，臨床的に認められている妊娠における主要な先天性欠損症および流産の推定バックグラウンドリスクは，それぞれ 2% ～4%および 15% ～20%である。 動物データ 胎児発生の研究では，器官形成中に妊娠ラットにメシル酸レンバチニブを 0.3 mg/kg 以上（体表面積（BSA）に基づく推奨臨床用量 24 mg の約 0.14 倍）で毎日経口投与すると，用量に関連した平均胎児体重の低下，胎児の骨化の遅延，用量に関連した胎児の外部異常（頭頂部浮腫と尾部異常），内臓異常および骨格異常の増加を引き起こす。1.0 mg/kg/日で，80%を超える着床後の損失が観察された（BSA に基	妊娠可能な女性 妊娠の可能性がある女性は，妊娠を避け，レンバチニブによる治療中および治療終了後少なくとも 1 ヵ月間はきわめて効果的な避妊法を使用する必要がある。レンバチニブがホルモン避妊薬の有効性を低下させるかどうかは現在不明であるため，経口ホルモン避妊薬を使用している女性はバリア法を追加する必要がある。 妊娠 妊婦におけるレンバチニブの使用に関するデータはない。レンバチニブは，ラットおよびウサギに投与した場合，胚毒性および催奇形性を示した（前臨床安全性データを参照）。 レンバチニブは，明確に必要な場合を除き，母親のニーズと胎児へのリスクを慎重に検討した後でなければ，妊娠中は使用しないこと。	妊婦におけるレンバチニブの使用に関するデータはない。レンバチニブは，ラットおよびウサギに投与した場合，胚毒性および催奇形性を示した（前臨床安全性データを参照）。 レンバチニブは，明確に必要な場合を除き，母親のニーズと胎児へのリスクを慎重に検討した後でなければ，妊娠中は使用しないこと。

国名	米国	欧州	
	づく推奨臨床用量 24 mg の約 0.5 倍)。 器官形成中の妊娠ウサギへメシル酸レンバチニブを毎日経口投与すると，0.03 mg/kg（BSA に基づく推奨臨床用量 24 mg の約 0.03 倍）以上の用量で，胎児の外部異常（短尾），内臓異常（食道鎖骨下動脈）および骨格異常が生じた。0.03 mg/kg の用量では，胎児 1 例の死亡を含め，着床後の損失の増加も観察された。レンバチニブはウサギに対して堕胎作用があり，その結果，0.5 mg/kg/日の用量レベル（BSA に基づく推奨臨床用量の 24 mg の約 0.5 倍）で処理されたウサギの約 3 分の 1 が晩期流産となった。		
授乳婦への投与	リスク概要 LENVIMA が母乳に存在するかどうかは不明である。ただし，レンバチニブとその代謝物は，母体血漿よりも高濃度でラットの乳汁中に排泄される（データを参照）。母乳で育てられた乳児に重篤な副作用が生じる可能性があるため，LENVIMA 治療中および最終投与後少なくとも 1 週間は授乳を中止するように女性に助言すること。 動物データ 授乳中の Sprague Dawley ラットへの放射性標識レンバチニブの投与後，レンバチニブ関連放射能は，母体血漿よりも乳汁中の方が約 2 倍高かった（曲線下面積（AUC）に基づく）。	レンバチニブが母乳中に排泄されるかどうかは不明である。レンバチニブとその代謝物はラットの乳汁中に排泄される（前臨床安全性データを参照）。 新生児または乳児へのリスクは排除できないため，授乳中はレンバチニブは禁忌である（禁忌を参照）。	レンバチニブが母乳中に排泄されるかどうかは不明である。レンバチニブとその代謝物はラットの乳汁中に排泄される（前臨床安全性データを参照）。 新生児または乳児へのリスクは排除できないため，授乳中はレンバチニブは禁忌である（禁忌を参照）。
小児への投与	小児患者における LENVIMA の安全性と有効性は確立されていない。 幼若動物データ 幼若ラットへメシル酸レンバチニブを生後 21 日目（約 2 歳のヒト小児年齢にほぼ等しい）から 8 週間毎日経口投与することにより，成長遅延（体重増加の減少，食物消費量減少，および大腿骨と脛骨の幅および/または長さの減少），および 2 mg/kg 以上の用量で身体発達および生殖器官の未熟性の二次遅延	動物実験で安全性の懸念が確認されたため，レンバチニブは 2 歳未満の子供には使用しないこと（前臨床安全性データを参照）。2 歳から 18 歳未満の小児におけるレンバチニブの安全性と有効性は未だ確立されていない（薬力学的特性を参照）。データが得られていない。	動物実験で安全性の懸念が確認されたため，レンバチニブを 2 歳未満の子供には使用しないこと（前臨床安全性データを参照）。2 歳から 18 歳未満の小児におけるレンバチニブの安全性と有効性は未だ確立されていない（薬力学的特性を参照）。データが得られていない。

国名	米国	欧州	
	（推奨臨床投与量 24 mg での AUC に基づくヒト曝露の約 1.2 から 5 倍）が生じた。大腿骨と脛骨の長さの減少は，4 週間の回復後も持続した。 一般的に，レンバチニブの毒性プロファイルは幼若ラットと成体ラットで類似していたが，幼若ラットでは，初期治療時点であらゆる用量レベルで歯が折れ，10 mg/kg/日の用量レベルで死亡する（原発性十二指腸病変に起因する）などの毒性が発生した。		
過量投与	血漿タンパク結合が高いため，レンバチニブは透析不可能と考えられる[臨床薬理参照]。LENVIMA 120 mg を単回経口投与した患者で多臓器不全による死亡が発生した。	臨床的に検討されたレンバチニブの最高用量は，1 日あたり 32 mg および 40 mg であった。臨床試験では，40～48 mg の単回投与に起因する偶発的な投薬過誤が発生している。これらの用量で最も頻繁に観察された医薬品副作用は，高血圧，悪心，下痢，疲労，口内炎，蛋白尿，頭痛，PPE 悪化であった。レンバチニブの過量投与については，推奨 1 日用量の 6～10 倍の単回投与の症例も報告されている。これらの症例は，レンバチニブの既知の安全性プロファイル（すなわち，腎不全および心不全）に合致する副作用に関連していたか，副作用は認められなかった。 症状および管理 レンバチニブの過量投与に対する特定の解毒薬はない。過量投与が疑われる場合は，レンバチニブを控え，必要に応じて適切な支持療法を行う必要がある。	臨床的に検討されたレンバチニブの最高用量は，1 日あたり 32 mg および 40 mg であった。臨床試験では，40～48 mg の単回投与に起因する偶発的な投薬過誤が発生している。これらの用量で最も頻繁に観察された医薬品副作用は，高血圧，悪心，下痢，疲労，口内炎，蛋白尿，頭痛，PPE 悪化であった。レンバチニブの過量投与については，推奨 1 日用量の 6～10 倍の単回投与の症例も報告されている。これらの症例は，レンバチニブの既知の安全性プロファイル（すなわち，腎不全および心不全）に合致する副作用に関連していたか，副作用は認められなかった。 レンバチニブの過量投与に対する特定の解毒薬はない。過量投与が疑われる場合は，レンバチニブを控え，必要に応じて適切な支持療法を行う必要がある。

※adverse reaction は副作用と表記した

LENVIMA 4 mg hard capsules

Summary of Product Characteristics Updated 18-Dec-2020 | Eisai Ltd

1. Name of the medicinal product

LENVIMA 4 mg hard capsules

LENVIMA 10 mg hard capsules

2. Qualitative and quantitative composition

LENVIMA 4 mg hard capsules

Each hard capsule contains 4 mg of lenvatinib (as mesilate)

LENVIMA 10 mg hard capsules

Each hard capsule contains 10 mg of lenvatinib (as mesilate)

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Hard capsule.

LENVIMA 4 mg hard capsules

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.

LENVIMA 10 mg hard capsules

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. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

LENVIMA is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI).

LENVIMA is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) who have received no prior systemic therapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

LENVIMA treatment should be initiated and supervised by a health care professional experienced in the use of anticancer therapies.

Optimal medical management (i.e. treatment or therapy) for nausea, vomiting, and diarrhoea should be initiated prior to any lenvatinib therapy interruption or dose reduction; gastrointestinal toxicity should be actively treated in order to reduce the risk of development of renal impairment or failure (see section 4.4, Renal failure and impairment).

Posology

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 clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs.

Differentiated thyroid cancer (DTC)

The recommended daily dose of lenvatinib is 24 mg (two 10 mg capsules and one 4 mg capsule) once daily. The daily dose is to be modified as needed according to the dose/toxicity management plan.

Dose adjustments and discontinuations for DTC

Management of adverse reactions may require dose interruption, adjustment, or discontinuation of lenvatinib therapy (see section 4.4). Mild to moderate adverse reactions (e.g., Grade 1 or 2) generally do not warrant interruption of lenvatinib, unless intolerable to the patient despite optimal management. Severe (e.g., Grade 3) or intolerable adverse reactions require interruption of lenvatinib until improvement of the reaction to Grade 0-1 or baseline.

For lenvatinib related toxicities (see Table 3), upon resolution/improvement of an adverse reaction to Grade 0-1 or baseline, treatment should be resumed at a reduced dose of lenvatinib as suggested in Table 1.

Table 1 Dose modifications from recommended lenvatinib daily dose in DTC patients[a]

Dose level	Daily dose	Number of capsules

Recommended daily dose	24 mg orally once daily	Two 10 mg capsules plus one 4 mg capsule
First dose reduction	20 mg orally once daily	Two 10 mg capsules
Second dose reduction	14 mg orally once daily	One 10 mg capsule plus one 4 mg capsule
Third dose reduction	10 mg orally once daily[a]	One 10 mg capsule
[a] Further dose reductions should be considered on an individual patient basis as limited data are available for doses below 10 mg.		

Treatment should be discontinued in case of life-threatening reactions (e.g., Grade 4) with the exception of laboratory abnormality judged to be non-life-threatening, in which case they should be managed as severe reaction (e.g., Grade 3).

Hepatocellular Carcinoma

The recommended daily dose of lenvatinib is 8 mg (two 4 mg capsules) once daily for patients with a body weight of < 60 kg and 12 mg (three 4 mg capsules) once daily for patients with a body weight of ≥ 60 kg. Dose adjustments are based only on toxicities observed and not on body weight changes during treatment. The daily dose is to be modified, as needed, according to the dose/toxicity management plan.

Dose adjustments and Discontinuation for HCC

Management of some adverse reactions may require dose interruption, adjustment, or discontinuation of lenvatinib therapy. Mild to moderate adverse reactions (e.g., Grade 1 or 2) generally do not warrant interruption of lenvatinib, unless intolerable to the patient despite optimal management. Details for monitoring, dose adjustment and discontinuation are provided in Table 2.

Table 2 Dose modifications from recommended lenvatinib daily dose in HCC patients			
Starting Dose		**≥60 kg BW** **12 mg (three 4 mg capsules orally once daily)**	**<60 kg BW** **8 mg (two 4 mg capsules orally once daily)**
Persistent and Intolerable Grade 2 or Grade 3 Toxicities[a]			
Adverse Reaction	**Modification**	**Adjusted Dose[b] (≥60 kg BW)**	**Adjusted Dose[b] (<60 kg BW)**
First occurrence[c]	Interrupt until resolved to Grade 0-1 or baseline[d]	8 mg (two 4 mg capsules) orally once daily	4 mg (one 4 mg capsule) orally once daily
Second occurrence (same reaction or new reaction)	Interrupt until resolved to Grade 0-1 or baseline[d]	4 mg (one 4 mg capsule) orally once daily	4 mg (one 4 mg capsule) orally every other day
Third occurrence (same reaction or new reaction)	Interrupt until resolved to Grade 0-1 or baseline[d]	4 mg (one 4 mg capsule) orally every other day	Discontinue
Life-threatening toxicities (Grade 4): Discontinue[e]			
a. Initiate medical management for nausea, vomiting, or diarrhoea prior to interruption or dose reduction. b. Reduce dose in succession based on the previous dose level (12 mg, 8 mg, 4 mg or 4 mg every other day). c. Haematologic toxicity or proteinuria-no dose adjustment required for first occurrence. d. For haematologic toxicity, dosing can restart when resolved to Grade 2; proteinuria, resume when resolves to less than 2g/24 hours e. Excluding laboratory abnormalities judged to be nonlife-threatening, which should be managed as Grade 3.			

Grades are based on the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Table 3 Adverse reactions requiring dose modification of lenvatinib in DTC and HCC

Adverse reaction	Severity	Action	Dose reduce and resume lenvatinib
Hypertension	Grade 3 (despite optimal antihypertensive therapy)	Interrupt	Resolves to Grade 0, 1 or 2. See detailed guidance in Table 4 in section 4.4.
	Grade 4	Discontinue	Do not resume
Proteinuria	≥ 2 g / 24 hours	Interrupt	Resolves to less than 2 g / 24 hours.
Nephrotic syndrome	-------	Discontinue	Do not resume
Renal impairment or failure	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1 or baseline.
	Grade 4*	Discontinue	Do not resume
Cardiac dysfunction	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1 or baseline.
	Grade 4	Discontinue	Do not resume
PRES/RPLS	Any grade	Interrupt	Consider resuming at reduced dose if resolves to Grade 0-1.
Hepatotoxicity	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1 or baseline.
	Grade 4*	Discontinue	Do not resume
Arterial thromboembolisms	Any grade	Discontinue	Do not resume
Haemorrhage	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1.
	Grade 4	Discontinue	Do not resume
GI perforation or fistula	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1 or baseline.
	Grade 4	Discontinue	Do not resume
Non-GI fistula	Grade 4	Discontinue	Do not resume
QT interval prolongation	>500 ms	Interrupt	Resolves to <480 ms or baseline
Diarrhoea	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1 or baseline.
	Grade 4 (despite medical management)	Discontinue	Do not resume

*Grade 4 laboratory abnormalities judged to be non-life-threatening, may be managed as severe reactions (e.g., Grade 3)

Special populations

Elderly population

DTC

Patients of age ≥75 years, of Asian race, with comorbidities (such as hypertension, and hepatic or renal impairment), or body weight below 60 kg appear to have reduced tolerability to lenvatinib (see section 4.8, Other special populations). All patients other than those with severe hepatic or renal impairment (see below) should initiate treatment at the recommended 24 mg dose, following which the dose should be further adjusted on the basis of individual tolerability.

HCC

Patients ≥75 years, of white race or female sex or those with worse baseline hepatic impairment (Child-Pugh A score of 6 compared to score of 5) appear to have reduced tolerability to lenvatinib.

HCC patients other than those with moderate and severe hepatic impairment or severe renal impairment should initiate treatment at the recommended starting dose of 8 mg (two 4 mg capsules) for body weight < 60 kg and 12 mg (three 4 mg capsules) for body weight ≥ 60 kg, following which the dose should be further adjusted on the basis of individual tolerability.

Patients with hypertension

Blood pressure should be well controlled prior to treatment with lenvatinib, and should be regularly monitored during treatment (see section 4.4). Refer also to section 4.8, Other special populations.

Patients with hepatic impairment

DTC

No adjustment of starting dose is 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 starting dose is 14 mg taken once daily. Further dose adjustments may be necessary on the basis of individual tolerability. Refer also to section 4.8, Other special populations.

HCC

In the patient populations enrolled in the HCC study no dose adjustments were required on the basis of hepatic function in those patients who had mild hepatic impairment (Child-Pugh A). The available very limited data are not sufficient to allow for a dosing recommendation for HCC patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). Close monitoring of overall safety is recommended in these patients (see sections 4.4 and 5.2). Lenvatinib has not been studied in patients with severe hepatic imparement (Child-Pugh C) and is not recommended for use in these patients.

Patients with renal impairment

DTC

No adjustment of starting dose is required on the basis of renal function in patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment, the recommended starting dose is 14 mg taken once daily. Further dose adjustments may be necessary based on individual tolerability. Patients with end-stage renal disease were not studied, therefore the use of lenvatinib in these patients is not recommended. Refer also to section 4.8, Other special populations.

HCC

No dose adjustments are required on the basis of renal function in patients with mild or moderate renal impairment. The available data do not allow for a dosing recommendation for patients with HCC and severe renal impairment.

Elderly population

No adjustment of starting dose is required on the basis of age. Limited data are available on use in patients aged ≥75 years (see also section 4.8, Other special populations).

Paediatric population

Lenvatinib should not be used in children younger than 2 years of age because of safety concerns identified in animal studies (see section 5.3). The safety and efficacy of lenvatinib in children aged 2 to <18 years have not yet been established (see section 5.1). No data are available.

Race

No adjustment of starting dose is required on the basis of race (see section 5.2). Limited data are available on use in patients from ethnic origins other than Caucasian or Asian (see also section 4.8, Other special populations).

Method of administration

Lenvatinib is for oral use. The capsules should be taken at about the same time each day, with or without food (see section 5.2). The capsules should be swallowed whole with water. Caregivers should not open the capsule, in order to avoid repeated exposure to the contents of the capsule.

Alternatively, the lenvatinib capsules may be added without breaking or crushing them to a tablespoon of water or apple juice in a small glass to produce a suspension. The capsules must be left in the liquid for at least 10 minutes and stirred for at least 3 minutes to dissolve the capsule shells. The suspension is to be swallowed. After drinking, the same amount of water or apple juice (one tablespoon) must be added to the glass and swirled a few times. The additional liquid must be swallowed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypertension

Hypertension has been reported in patients treated with lenvatinib, usually occurring early in the course of treatment (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Blood pressure (BP) should be well controlled prior to treatment with lenvatinib and, if patients are known to be hypertensive, they should be on a stable dose of antihypertensive therapy for at least 1 week prior to treatment with lenvatinib. Serious complications of poorly controlled hypertension, including aortic dissection, have been reported. The early detection and effective management of hypertension are important to minimise the need for lenvatinib dose interruptions and reductions. Antihypertensive agents should be started as soon as elevated BP is confirmed. BP should be monitored after 1 week of treatment with lenvatinib, then every 2 weeks for the first 2 months, and monthly thereafter. The choice of antihypertensive treatment should be individualised to the patient's clinical circumstances and follow standard medical practice. For previously normotensive subjects, monotherapy with one of the classes of antihypertensives should be started when elevated BP is observed. For those patients already on an antihypertensive medicinal product , the dose of the current agent may be increased, if appropriate, or one or more agents of a different class of antihypertensive should be added. When necessary, manage hypertension as recommended in Table 4.

Table 4 Recommended management of hypertension

Blood Pressure (BP) level	**Recommended action**
Systolic BP ≥140 mmHg up to <160 mmHg or diastolic BP ≥90 mmHg up to <100 mmHg	Continue lenvatinib and initiate antihypertensive therapy, if not already receiving OR Continue lenvatinib 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 lenvatinib 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 lenvatinib at a reduced dose (see section 4.2)
Life-threatening consequences (malignant hypertension, neurological deficit, or hypertensive crisis)	Urgent intervention is indicated. Discontinue lenvatinib and institute appropriate medical management.

Aneurysms and artery dissections

The use of VEGF pathway inhibitors in patients with or without hypertension may promote the formation of aneurysms and/or artery dissections. Before initiating lenvatinib, this risk should be carefully considered in patients with risk factors such as hypertension or history of aneurysm.

Proteinuria

Proteinuria has been reported in patients treated with lenvatinib, usually occurring early in the course of treatment (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Urine protein should be monitored regularly. If urine dipstick proteinuria ≥2+ is detected, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (see section 4.2). Cases of nephrotic syndrome have been reported in patients using lenvatinib. Lenvatinib should be discontinued in the event of nephrotic syndrome.

Hepatotoxicity

In DTC, liver-related adverse reactions most commonly reported in patients treated with lenvatinib included increases in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and blood bilirubin. Hepatic failure and acute hepatitis (<1%; see section 4.8, Description of selected adverse reactions) have been reported in patients with DTC treated with lenvatinib. The hepatic failure cases were generally reported in patients with progressive metastatic liver metastases disease.

In HCC patients treated with lenvatinib in the REFLECT trial, liver-related adverse reactions including hepatic encephalopathy and hepatic failure (including fatal reactions) were reported at a higher frequency (see Section 4.8)

compared to patients treated with sorafenib . Patients with worse hepatic impairment and/or greater liver tumour burden at baseline had a higher risk of developing hepatic encephalopathy and hepatic failure. Hepatic encephalopathy also occurred more frequently in patients aged 75 years and older. Approximately half of the events of hepatic failure and one third of the events of the hepatic encephalopathy were reported in patients with disease progression.

Data in HCC patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) are very limited and there are currently no data available in HCC patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). Since lenvatinib is mainly eliminated by hepatic metabolism, an increase in exposure in patients with moderate to severe hepatic impairment is expected.

Close monitoring of the overall safety is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment (see also sections 4.2 and 5.2). Liver function tests should be monitored before initiation of treatment, then every 2 weeks for the first 2 months and monthly thereafter during treatment. Patients with HCC should be monitored for worsening liver function including hepatic encephalopathy. In the case of hepatotoxicity, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (see section 4.2).

Renal failure and impairment

Renal impairment and renal failure have been reported in patients treated with lenvatinib (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). The primary risk factor identified was dehydration and/or hypovolemia due to gastrointestinal toxicity. Gastrointestinal toxicity 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 section 4.2).

If patients have severe renal impairment, the initial dose of lenvatinib should be adjusted (see sections 4.2 and 5.2).

Diarrhoea

Diarrhoea has been reported frequently in patients treated with lenvatinib, usually occurring early in the course of treatment (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Prompt medical management of diarrhoea should be instituted in order to prevent dehydration. Lenvatinib should be discontinued in the event of persistence of Grade 4 diarrhoea despite medical management.

Cardiac dysfunction

Cardiac failure (<1%) and decreased left ventricular ejection fraction have been reported in patients treated with lenvatinib (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Patients should be monitored for clinical symptoms or signs of cardiac decompensation, as dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (see section 4.2).

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome (RPLS)

PRES, also known as RPLS, has been reported in patients treated with lenvatinib (<1%; see section 4.8, Description of selected adverse reactions). PRES 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 PRES. Appropriate measures should be taken to control blood pressure (see section 4.4, Hypertension). In patients with signs or symptoms of PRES, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (see section 4.2).

Arterial thromboembolisms

Arterial thromboembolisms (cerebrovascular accident, transient ischaemic attack, and myocardial infarction) have been reported in patients treated with lenvatinib (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Lenvatinib has not been studied in patients who have had an arterial thromboembolism within the previous 6 months, and therefore should be used with caution in such patients. A treatment decision should be made based upon an assessment of the individual patient's benefit/risk. Lenvatinib should be discontinued following an arterial thrombotic event.

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use highly effective contraception while taking lenvatinib and for one month after stopping treatment (see section 4.6). It is currently unknown if lenvatinib increases the risk of thromboembolic events when combined with oral contraceptives.

Haemorrhage

Serious tumour related bleeds, including fatal haemorrhagic events have occurred in clinical trials and have been reported in post-marketing experience (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). In post-marketing surveillance, serious and fatal carotid artery haemorrhages were seen more frequently in patients with anaplastic thyroid carcinoma (ATC) than in DTC or other tumour types. The degree of tumour invasion/infiltration of major blood vessels (e.g. carotid artery) should be considered because of the potential risk of severe haemorrhage associated with tumour shrinkage/necrosis following lenvatinib therapy. Some cases of bleeding have occurred secondarily to tumour shrinkage and fistula formation, e.g. tracheo-oesophageal fistulae. Cases of fatal intracranial haemorrhage have been reported in some patients with or without brain metastases. Bleeding in sites other than the brain (e.g. trachea, intra-abdominal, lung) has also been reported. One fatal case of hepatic tumour haemorrhage in a patient with HCC has been reported.

Screening for and subsequent treatment of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis should be performed as per standard of care before starting treatment with lenvatinib

In the case of bleeding, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be required (see Section 4.2, Table 3).

Gastrointestinal perforation and fistula formation

Gastrointestinal perforation or fistulae have been reported in patients treated with lenvatinib (see section 4.8). In most cases, gastrointestinal perforation and fistulae occurred in patients 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 section 4.2).

Non-gastrointestinal fistula

Patients may be at increased risk for the development of fistulae when treated with lenvatinib. Cases of fistula formation or enlargement that involve areas of the body other than stomach or intestines were observed in clinical trials and in post-marketing experience (e.g. tracheal, tracheo-oesophageal, oesophageal, cutaneous, female genital tract fistulae). In addition, pneumothorax has been reported with and without clear evidence of a bronchopleural fistula. Some reports of fistula and pneumothorax occurred in association with tumour regression or necrosis. Prior surgery and radiotherapy may be contributing risk factors. Lung metastases may also increase the risk of pneumothorax. Lenvatinib should not be started in patients with fistula to avoid worsening and lenvatinib should be permanently discontinued in patients with oesophageal or tracheobronchial tract involvement and any Grade 4 fistula (see section 4.2); limited information is available on the use of dose interruption or reduction in management of other events, but worsening was observed in some cases and caution should be taken. Lenvatinib may adversely affect the wound healing process as for other agents of the same class.

QT interval prolongation

QT/QTc interval prolongation has been reported at a higher incidence in patients treated with lenvatinib than in patients treated with placebo (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Electrocardiograms should be monitored at baseline and periodically during treatment in all patients with particular attention to those with congenital long QT syndrome, congestive heart failure, bradyarrhythmias, and those taking medicinal products known to prolong the QT interval, including Class Ia and III antiarrhythmics. Lenvatinib should be withheld in the event of development of QT interval prolongation greater than 500 ms. Lenvatinib should be resumed at a reduced dose when QTc prolongation is resolved to < 480 ms or baseline.

Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypocalcaemia, or hypomagnesaemia increase the risk of QT prolongation; therefore, electrolyte abnormalities should be monitored and corrected in all patients before starting treatment. Electrolytes (magnesium, potassium and calcium) should be monitored periodically during treatment. Blood calcium levels should be monitored at least monthly and calcium should be replaced as necessary during lenvatinib treatment. Lenvatinib dose should be interrupted or dose adjusted as necessary depending on severity, presence of ECG changes, and persistence of hypocalcaemia.

Impairment of thyroid stimulating hormone suppression/ Thyroid dysfunction

Hypothyroidism has been reported in patients treated with lenvatinib (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Thyroid function should be monitored before initiation of, and periodically throughout, treatment with lenvatinib. Hypothyroidism should be treated according to standard medical practice to maintain euthyroid state.

Lenvatinib impairs exogenous thyroid suppression (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Thyroid stimulating hormone (TSH) levels should be monitored on a regular basis and thyroid hormone administration should be adjusted to reach appropriate TSH levels, according to the patient's therapeutic target.

Wound Healing Complications

No formal studies of the effect of lenvatinib on wound healing have been conducted. Impaired wound healing has been reported in patients receiving lenvatinib. Temporary interruption of lenvatinib should be considered in patients undergoing major surgical procedures. There is limited clinical experience regarding the timing of reinitiation of lenvatinib following a major surgical procedure. Therefore, the decision to resume lenvatinib following a major surgical procedure should be based on clinical judgment of adequate wound healing.

Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

Cases of ONJ have been reported in patients treated with lenvatinib. Some cases were reported in patients who had received prior or concomitant treatment with antiresorptive bone therapy, and/or other angiogenesis inhibitors, e.g. bevacizumab, TKI, mTOR inhibitors. Caution should therefore be exercised when lenvatinib is used either simultaneously or sequentially with antiresorptive therapy and/or other angiogenesis inhibitors.

Invasive dental procedures are an identified risk factor. Prior to treatment with lenvatinib, a dental examination and appropriate preventive dentistry should be considered. In patients who have previously received or are receiving intravenous bisphosphonates, invasive dental procedures should be avoided if possible (see section 4.8).

Special populations

Limited data are available for patients of ethnic origin other than Caucasian, and in patients aged ≥75 years. Lenvatinib should be used with caution in such patients, given the reduced tolerability of lenvatinib in Asian and elderly patients (see section 4.8, Other special populations).

There are no data on the use of lenvatinib immediately following sorafenib or other anticancer treatments and there may be a potential risk for additive toxicities unless there is an adequate washout period between treatments. The minimal washout period in clinical trials was 4 weeks.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on lenvatinib

Chemotherapeutic agents

Concomitant administration of lenvatinib, carboplatin, and paclitaxel has no significant impact on the pharmacokinetics of any of these 3 substances.

Effect of lenvatinib on other medicinal products

A clinical drug-drug interaction (DDI) study in cancer patients showed that plasma concentrations of midazolam (a sensitive CYP3A and Pgp substrate) were not altered in the presence of lenvatinib. No significant drug-drug interaction is therefore expected between lenvatinib and other CYP3A4/Pgp substrates.

Oral contraceptives

It is currently unknown whether lenvatinib may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, and therefore women using oral hormonal contraceptives should add a barrier method (see section 4.6).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should avoid becoming pregnant and use highly effective contraception while on treatment with lenvatinib and for at least one month after finishing treatment. It is currently unknown whether lenvatinib may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, and therefore women using oral hormonal contraceptives should add a barrier method.

Pregnancy

There are no data on the use of lenvatinib in pregnant women. Lenvatinib was embryotoxic and teratogenic when administered to rats and rabbits (see section 5.3).

Lenvatinib should not be used during pregnancy unless clearly necessary and after a careful consideration of the needs of the mother and the risk to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether lenvatinib is excreted in human milk. Lenvatinib and its metabolites are excreted in rat milk (see section 5.3). A risk to newborns or infants cannot be excluded and, therefore, lenvatinib is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).

Fertility

Effects in humans are unknown. However, testicular and ovarian toxicity has been observed in rats, dogs, and monkeys (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lenvatinib has minor influence on the ability to drive and use machines, due to undesirable effects such as fatigue and dizziness. Patients who experience these symptoms should use caution when driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile of lenvatinib is based on data from 452 DTC patients and 496 HCC patients; allowing characterisation only of common adverse drug reactions in DTC and HCC patients. The adverse reactions presented in this section are based on safety data of both DTC and HCC patients (see section 5.1).

DTC

The most frequently reported adverse reactions (occurring in ≥30% of patients) are hypertension (68.6%), diarrhoea (62.8%), decreased appetite (51.5%), decreased weight (49.1%), fatigue (45.8%), nausea (44.5%), proteinuria 36.9%), stomatitis (35.8%), vomiting (34.5%), dysphonia (34.1%), headache (34.1%), and palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPE) (32.7%). Hypertension and proteinuria tend to occur early during lenvatinib treatment (see sections 4.4 and 4.8, Description of selected adverse reactions). The majority of Grade 3 to 4 adverse

reactions occurred during the first 6 months of treatment except for diarrhoea, which occurred throughout treatment, and weight loss, which tended to be cumulative over time.

The most important serious adverse reactions were renal failure and impairment (2.4%), arterial thromboembolisms (3.9%), cardiac failure (0.7%), intracranial tumour haemorrhage (0.7%), PRES / RPLS (0.2%), hepatic failure (0.2%), and arterial thromboembolisms (cerebrovascular accident (1.1%), transient ischaemic attack (0.7%), and myocardial infarction (0.9%).

In 452 patients with RAI-refractory DTC, dose reduction and discontinuation were the actions taken for an adverse reaction in 63.1% and 19.5% of patients, respectively. Adverse reactions that most commonly led to dose reductions (in ≥5% of patients) were hypertension, proteinuria, diarrhoea, fatigue, PPE, decreased weight, and decreased appetite. Adverse reactions that most commonly led to discontinuation of lenvatinib were proteinuria, asthenia, hypertension, cerebrovascular accident, diarrhoea, and pulmonary embolism.

HCC

The most frequently reported adverse reactions (occurring in ≥30% of patients) are hypertension (44.0%), diarrhoea (38.1%), decreased appetite (34.9%), fatigue (30.6%), and decreased weight (30.4%).

The most important serious adverse reactions were hepatic failure (2.8%), hepatic encephalopathy (4.6%), oesophageal varices haemorrhage (1.4%), cerebral haemorrhage (0.6%), arterial thromboembolic events (2.0%) including myocardial infarction (0.8%), cerebral infarction (0.4%) and cerebrovascular accident (0.4%) and renal failure/impairment events (1.4%). There was a higher incidence of decreased neutrophil count in patients with HCC (8.7% on lenvatinib than in other non- HCC tumour types (1.4%)), which was not associated with infection, sepsis or bacterial peritonitis.

In 496 patients with HCC, dose modification (interruption or reduction) and discontinuation were the actions taken for an adverse reaction in 62.3% and 20.2% of patients, respectively. Adverse reactions that most commonly led to dose modifications (in ≥5% of patients) were decreased appetite, diarrhoea, proteinuria, hypertension, fatigue, PPE and decreased platelet count. Adverse reactions that most commonly led to discontinuation of lenvatinib were hepatic encephalopathy, fatigue, increased blood bilirubin, proteinuria and hepatic failure.

Tabulated list of adverse reactions

Similar adverse reactions were observed in clinical trials in DTC and HCC.

Adverse reactions observed in clinical trials in DTC and HCC and reported from post-marketing use of lenvatinib are listed in Table 5. The adverse reaction frequency category represents the most conservative estimate of frequency from the two individual populations.

Frequencies are defined as:

- Very common (≥1/10)
- Common (≥1/100 to <1/10)
- Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
- Not known (cannot be estimated from the available data)

Within each frequency category, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5 Adverse reactions reported in patients treated with lenvatinib

System Organ Class (MedDRA terminology*)	Very Common	Common	Uncommon	Not known
Infections and infestation	Urinary tract infection		Perineal abscess	
Blood and lymphatic disorders	Thrombocytopenia[a] Leukopenia[a] Neutropenia[a]	Lymphopenia[a]	Splenic infarction	
Endocrine disorders	Hypothyroidism	Increased blood thyroid stimulating hormone ‡		
Metabolism and nutrition disorders	Hypocalcaemia‡ Hypokalaemia	Dehydration		

	Decreased weight Decreased appetite	Hypomagnesaemia[b] Hypercholesterolaemia[b]		
Psychiatric disorders	Insomnia			
Nervous system disorders	Dizziness Headache Dysgeusia	Cerebrovascular accident [†]	Posterior reversible encephalopathy syndrome Monoparesis Transient ischaemic attack	
Cardiac disorders		Myocardial infarction[c,†] Cardiac failure Prolonged electrocardiogram QT Decreased ejection fraction		
Vascular disorders	Haemorrhage[d, †,‡] Hypertension[e,‡] Hypotension			Aneurysms and artery dissections
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dysphonia	Pulmonary embolism[†,]	Pneumothorax	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Gastrointestinal and abdominal pains[f] Vomiting Nausea Oral inflammation[g] Oral pain[h] Constipation Dyspepsia Dry mouth	Anal fistula Flatulence Increased lipase Increased amylase	Pancreatitis [i,†]	
Hepatobiliary disorders	Increased blood bilirubin [j, ‡] Hypoalbuminaemia[j, ‡] Increased alanine aminotransferase [‡] Increased aspartate aminotransferase [‡]	Hepatic failure[k,‡,†] Hepatic encephalopathy[l,‡,†] Increased blood alkaline phosphatase Hepatic function abnormal Increased gamma-glutamyltransferase Cholecystitis	Hepatocellular damage/hepatitis[m]	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome Rash Alopecia	Hyperkeratosis		

Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain Arthralgia Myalgia Pain in extremity Musculoskeletal pain		Osteonecrosis of the jaw	
Renal and urinary disorders	Proteinuria‡	Renal failure cases [n, †] Renal impairment Increased blood creatinine Increased blood urea	Nephrotic syndrome	
General disorders and administration site conditions	Fatigue Asthenia Peripheral oedema	Malaise	Impaired healing*	Non-gastrointestinal fistula[o]

* Identified from post-marketing use of lenvatinib

†: Includes cases with a fatal outcome.

‡: See section 4.8 Description of selected adverse reactions for further characterisation.

The following terms have been combined:

a: Thrombocytopenia includes thrombocytopenia and decreased platelet count. Neutropenia includes neutropenia and decreased neutrophil count decreased. Leukopenia includes leukopenia and decreased white blood cell count Lymphopenia includes lymphopenia and lymphocyte count decreased.

b: Hypomagnesaemia includes hypomagnesaemia and decreased blood magnesium. Hypercholesterolaemia includes hypercholesterolaemia and increased blood cholesterol.

c: Myocardial infarction includes myocardial infarction and acute myocardial infarction.

d: Includes all haemorrhage terms.

Haemorrhage terms that occurred in 5 or more subjects with DTC were: epistaxis, haemoptysis, haematuria, contusion, haematochezia, gingival bleeding, petechial, pulmonary haemorrhage, rectal haemorrhage, blood urine present, haematoma and vaginal haemorrhage.

Haemorrhage terms that occurred in 5 or more subjects with HCC were: epistaxis, haematuria, gingival bleeding, haemoptysis, oesophageal varices haemorrhage, haemorrhoidal haemorrhage, mouth haemorrhage, rectal haemorrhage and upper gastrointestinal haemorrhage.

e: Hypertension includes: hypertension, hypertensive crisis, increased diastolic blood pressure , , orthostatic hypertension, and increased blood pressure.

f: Gastrointestinal and abdominal pain includes: abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness, epigastric discomfort, and gastrointestinal pain.

g: Oral inflammation includes: aphthous stomatitis, aphthous ulcer, gingival erosion, gingival ulceration, oral mucosal blistering, stomatitis, glossitis, mouth ulceration, and mucosal inflammation.

h: Oral pain includes: oral pain, glossodynia, gingival pain, oropharyngeal discomfort, oropharyngeal pain and tongue discomfort.

i: Pancreatitis includes: pancreatitis and acute pancreatitis.

j: Hyperbilirubinaeamia includes: hyperbilirubinaemia, increased blood bilirubin, jaundice and increased bilirubin conjugated. Hypoalbuminaemia includes hypoalbuminaemia and decreased blood albumin.

k: Hepatic failure includes: hepatic failure, acute hepatic failure and chronic hepatic failure.

l: Hepatic encephalopathy includes: hepatic encephalopathy, coma hepatic, metabolic encephalopathy and encephalopathy.

m: Hepatocellular damage and hepatitis includes: drug-induced liver injury, hepatic steatosis, and cholestatic liver injury.

n: Renal failure cases includes: acute prerenal failure, renal failure, renal failure acute, acute kidney injury and renal tubular necrosis.

o: Non-gastrointestinal fistula includes cases of fistula occurring outside of the stomach and intestines such as tracheal, tracheo-oesophageal, oesophageal, female genital tract fistula, and cutaneous fistula.

Description of selected adverse reactions

DTC

Hypertension (see section 4.4)

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), hypertension (including hypertension, hypertensive crisis, increased diastolic blood pressure , and increased blood pressure) was reported in 72.8% of lenvatinib-treated patients and 16.0% of patients in the placebo-treated group. The median time to onset in lenvatinib-treated patients was 16 days. Reactions of Grade 3 or higher (including 1 reaction of Grade 4) occurred in 44.4% of lenvatinib-treated patients compared with 3.8% of placebo-treated patients. The majority of cases recovered or resolved following dose interruption or reduction, which occurred in 13.0% and 13.4% of patients, respectively. In 1.1% of patients, hypertension led to permanent treatment discontinuation.

HCC

In the Phase 3 -REFLECT trial (see section 5.1), hypertension (including hypertension, increased blood pressure, increased diastolic blood pressure and orthostatic hypertension) was reported in 44.5% of lenvatinib-treated patients and Grade 3 hypertension occurred in 23.5%. The median time to onset was 26 days. The majority of cases recovered following dose interruption or reduction, which occurred in 3.6% and 3.4% of patients respectively. One subject (0.2%) discontinued lenvatinib due to hypertension.

Proteinuria (see section 4.4)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), proteinuria was reported in 33.7% of lenvatinib-treated patients and 3.1% of patients in the placebo-treated group. The median time to onset was 6.7 weeks. Grade 3 reactions occurred in 10.7% of lenvatinib-treated patients and none in placebo-treated patients. The majority of cases had an outcome of recovered or resolved following dose interruption or reduction, which occurred in 16.9% and 10.7% of patients, respectively. Proteinuria led to permanent treatment discontinuation in 0.8% of patients.

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), proteinuria was reported in 26.3% of lenvatinib-treated patients and Grade 3 reactions occurred in 5.9%. The median time to onset was 6.1 weeks. The majority of cases recovered following dose interruption or reduction, which occurred in 6.9% and 2.5% of patients respectively. Proteinuria led to permanent treatment discontinuation in 0.6% of patients.

Renal failure and impairment (see section 4.4)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), 5.0% of patients developed renal failure and 1.9% developed renal impairment (3.1% of patients had a Grade ≥ 3 event of renal failure or impairment). In the placebo group 0.8% of patients developed renal failure or impairment (0.8% were Grade ≥ 3).

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), 7.1% of lenvatinib-treated patients developed a renal failure/impairment event. Grade 3 or greater reactions occurred in 1.9% of lenvatinib-treated patients.

Cardiac dysfunction (see section 4.4)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), decreased ejection fraction/cardiac failure was reported in 6.5% of patients (1.5% were Grade ≥ 3) in the lenvatinib treated group, and 2.3% in the placebo group (none were Grade ≥ 3).

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), cardiac dysfunction (including congestive cardiac failure, cardiogenic shock, and cardiopulmonary failure) was reported in 0.6% of patients (0.4% were Grade ≥ 3) in the lenvatinib-treated group.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome (RPLS) (see section 4.4)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), there was 1 event of PRES (Grade 2) in the lenvatinib-treated group and no reports in the placebo group.

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), there was 1 event of PRES (Grade 2) in the lenvatinib-treated group.

Amongst 1,823 patients treated with lenvatinib monotherapy in clinical trials, there were 5 cases (0.3%) of PRES (0.2% were Grade 3 or 4), all of which resolved after treatment and/or dose interruption, or permanent discontinuation.

Hepatotoxicity (see section 4.4)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), the most commonly reported liver-related adverse reactions were hypoalbuminaemia (9.6% lenvatinib vs. 1.5% placebo) and elevations of liver enzyme levels, including increases in alanine aminotransferase (7.7% lenvatinib vs. 0 placebo), aspartate aminotransferase (6.9% lenvatinib vs. 1.5% placebo), and blood bilirubin (1.9% lenvatinib vs. 0 placebo). The median time to onset of liver reactions in lenvatinib-treated patients was 12.1 weeks. Liver-related reactions of Grade 3 or higher (including 1 Grade 5 case of hepatic failure) occurred in 5.4% of lenvatinib-treated patients compared with 0.8% in placebo-treated patients. Liver-related reactions led to dose interruptions and reductions in 4.6% and 2.7% of patients, respectively, and to permanent discontinuation in 0.4%.

Amongst 1,166 patients treated with lenvatinib, there were 3 cases (0.3%) of hepatic failure, all with a fatal outcome. One occurred in a patient with no liver metastases. There was also a case of acute hepatitis in a patient without liver metastases.

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), the most commonly reported hepatotoxicity adverse reactions were increased blood bilirubin (14.9%), increased aspartate aminotransferase (13.7%), increased alanine aminotransferase (11.1%), hypoalbuminaemia (9.2%), hepatic encephalopathy (8.0%), increased gamma-glutamyltransferase (7.8%) and increased blood alkaline phosphatase (6.7%). The median time to onset of hepatotoxocity adverse reactions was 6.4 weeks. Hepatotoxicity reactions of ≥ Grade 3 occurred in 26.1% of lenvatinib-treated patients. Hepatic failure (including fatal events in 12 patients) occurred in 3.6% of patients (all were ≥ Grade 3). Hepatic encephalopathy (including fatal events in 4 patients) occurred in 8.4% of patients (5.5% were ≥ Grade 3). There were 17 (3.6%) deaths due to hepatotoxicity events in the lenvatinib arm and 4 (0.8%) deaths in the sorafenib arm. Hepatotoxicity adverse reactions led to dose interruptions and reductions in 12.2% and 7.4% of lenvatinib-treated patients respectively, and to permanent discontinuation in 5.5%.

Across clinical trials in which 1327 patients received lenvatinib monotherapy in indications other than HCC, hepatic failure (including fatal events) was reported in 4 patients (0.3%), liver injury in 2 patients (0.2%), acute hepatitis in 2 patients (0.2%), and hepatocellular injury in 1 patient (0.1%).

Arterial thromboembolisms (see section 4.4)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), arterial thromboembolic events were reported in 5.4% of lenvatinib-treated patients and 2.3% of patients in the placebo group.

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), arterial thromboembolic events were reported in 2.3% of patients treated with lenvatinib.

Amongst 1,823 patients treated with lenvatinib monotherapy in clinical trials, there were 10 cases (0.5%) of arterial thromboembolisms (5 cases of myocardial infarction and 5 cases of cerebrovascular accident) with a fatal outcome.

Haemorrhage (see section 4.4)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), haemorrhage was reported in 34.9% (1.9% were Grade ≥ 3) of lenvatinib-treated patients versus 18.3% (3.1% were Grade ≥ 3) of placebo-treated patients. Reactions that occurred at an incidence of ≥ 0.75% above placebo were: epistaxis (11.9%), haematuria (6.5%), contusion (4.6%), gingival bleeding (2.3%), haematochezia (2.3%), rectal haemorrhage (1.5%), haematoma (1.1%), haemorrhoidal haemorrhage (1.1%), laryngeal haemorrhage (1.1%), petechiae (1.1%), and intracranial tumour haemorrhage (0.8%). In this trial, there was 1 case of fatal intracranial haemorrhage among 16 patients who received lenvatinib and had CNS metastases at baseline.

The median time to first onset in lenvatinib-treated patients was 10.1 weeks. No differences between lenvatinib- and placebo-treated patients were observed in the incidences of serious reactions (3.4% vs. 3.8%), reactions leading to premature discontinuation (1.1% vs. 1.5%), or reactions leading to dose interruption (3.4% vs. 3.8%) or reduction (0.4% vs. 0).

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), haemorrhage was reported in 24.6% of patients and 5.0% were Grade ≥ 3. Grade 3 reactions occurred in 3.4%, Grade 4 reactions in 0.2% and 7 patients (1.5%) had a grade 5 reaction including cerebral haemorrhage, upper gastrointestinal haemorrhage, intestinal haemorrhage and tumour haemorrhage. The median time to first onset was 11.9 weeks. A haemorrhage event led to dose interruption or reduction in 3.2% and 0.8% patients respectively and to treatment discontinuation in 1.7% of patients.

Across clinical trials in which 1,327 patients received lenvatinib monotherapy in indications other than HCC, Grade ≥ 3 or greater haemorrhage was reported in 2% of patients, 3 patients (0.2%) had a Grade 4 haemorrhage and 8 patients (0.6%) had a Grade 5 reaction including arterial haemorrhage, haemorrhagic stroke, intracranial haemorrhage, intracranial tumour haemorrhage, haematemesis, melaena, haemoptysis and tumour haemorrhage.

Hypocalcaemia (see section 4.4, QT interval prolongation)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), hypocalcaemia was reported in 12.6% of lenvatinib-treated patients vs. no cases in the placebo arm. The median time to first onset in lenvatinib-treated patients was 11.1 weeks. Reactions of Grade 3 or 4 severity occurred in 5.0% of lenvatinib-treated vs 0 placebo-treated patients. Most reactions resolved following supportive treatment, without dose interruption or reduction, which occurred in 1.5% and 1.1% of patients, respectively; 1 patient with Grade 4 hypocalcaemia discontinued treatment permanently.

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), hypocalcaemia was reported in 1.1% of patients, with grade 3 reactions occurring in 0.4%. Lenvatinib dose interruption due to hypocalcaemia occurred in one subject (0.2%) and there were no dose reductions or discontinuations.

Gastrointestinal perforation and fistula formation (see section 4.4)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), events of gastrointestinal perforation or fistula were reported in 1.9% of lenvatinib-treated patients and 0.8% of patients in the placebo group.

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), events of gastrointestinal perforation or fistula were reported in 1.9% of lenvatinib-treated patients.

Non-Gastrointestinal fistulae (see section 4.4)

Lenvatinib use has been associated with cases of fistulae including reactions resulting in death. Reports of fistulae that involve areas of the body other than stomach or intestines were observed across various indications. Reactions were reported at various time points during treatment ranging from two weeks to greater than 1 year from initiation of lenvatinib, with median latency of about 3 months.

QT interval prolongation (see section 4.4)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), QT/QTc interval prolongation was reported in 8.8% of lenvatinib-treated patients and 1.5% of patients in the placebo group. The incidence of QT interval prolongation of greater than 500 ms was 2% in the lenvatinib-treated patients compared to no reports in the placebo group.

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), QT/QTc interval prolongation was reported in 6.9% of lenvatinib-treated patients. The incidence of QTcF interval prolongation of greater than 500ms was 2.4%.

Increased blood thyroid stimulating hormone (see section 4.4 Impairment of thyroid stimulating hormone suppression / Thyroid dysfunction)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), 88% of all patients had a baseline TSH level less than or equal to 0.5 mU/L. In those patients with a normal TSH at baseline, elevation of TSH level above 0.5 mU/L was observed post baseline in 57% of lenvatinib-treated patients as compared with 14% of placebo-treated patients.

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), 89.6% of patients had a baseline TSH level of less than the upper limit of normal. Elevation of TSH above the upper limit of normal was observed post baseline in 69.6% of lenvatinib-treated patients.

Diarrhoea (see section 4.4)

DTC

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), diarrhoea was reported in 67.4% of patients in the lenvatinib-treated group (9.2% were Grade ≥ 3) and in 16.8% of patients in the placebo group (none were Grade ≥ 3).

HCC

In the Phase 3 REFLECT trial (see section 5.1), diarrhoea was reported in 38.7% of patients treated with lenvatinib (4.2% were Grade ≥ 3).

Paediatric population

Clinical data are not available in this population (see section 4.2).

Other special populations

Elderly

DTC

Patients of age ≥75 years were more likely to experience Grade 3 or 4 hypertension, proteinuria, decreased appetite, and dehydration.

HCC

Patients of age ≥75 years were more likely to experience hypertension, proteinuria, decreased appetite, asthenia, dehydration, dizziness, malaise, peripheral oedema, pruritus and hepatic encephalopathy. Hepatic encephalopathy occurred at more than twice the incidence in patients aged ≥75 years (17.2%) than in those <75 years (7.1%). Hepatic encephalopathy tended to be associated with adverse disease characteristics at baseline or with the use of concomitant medicinal products. Arterial thromboembolic events also occurred at an increased incidence in this age group.

Gender

DTC

Females had a higher incidence of hypertension (including Grade 3 or 4 hypertension), proteinuria, and PPE, while males had a higher incidence of decreased ejection fraction and gastrointestinal perforation and fistula formation.

HCC

Females had a higher incidence of hypertension, fatigue, ECG QT prolongation and alopecia. Men had a higher incidence (26.5%) of dysphonia than women (12.3%), decreased weight and decreased platelet count. Hepatic failure events were observed in male patients only.

Ethnic origin

DTC

Asian patients had a higher ≥ 10% difference) incidence than Caucasian patients of peripheral oedema, hypertension, fatigue, PPE, proteinuria, stomatitis, thrombocytopenia, and myalgia; while Caucasian patients had a higher incidence of diarrhoea, weight decreased, nausea, vomiting, constipation, asthenia, abdominal pain, pain in extremity, and dry mouth. A larger proportion of Asian patients had a lenvatinib dose reduction compared to Caucasian patients. the median time to first dose reduction and the average daily dose taken were lower in Asian than in Caucasian patients.

HCC

Asian patients had a higher incidence than Caucasian patients of proteinuria, decreased neutrophil count, decreased platelet count, decreased white blood count and PPE, while Caucasian patients had a higher incidence of fatigue, hepatic encephalopathy, acute kidney injury, anxiety, asthenia, nausea, thrombocytopenia and vomiting.

Baseline hypertension

DTC

Patients with baseline hypertension had a higher incidence of Grade 3 or 4 hypertension, proteinuria, diarrhoea, and dehydration, and experienced more serious cases of dehydration, hypotension, pulmonary embolism, malignant pleural effusion, atrial fibrillation, and GI symptoms (abdominal pain, diarrhoea, vomiting).

Hepatic impairment

DTC

Patients with baseline hepatic impairment had a higher incidence of hypertension and PPE, and a higher incidence of Grade 3 or 4 hypertension, asthenia, fatigue, and hypocalcaemia compared with patients with normal hepatic function.

HCC

Patients with a baseline Child-Pugh (CP) score of 6 (about 20% patients in the REFLECT study) had a higher incidence of decreased appetite, fatigue, proteinuria, hepatic encephalopathy and hepatic failure compared to patients with a baseline CP score of 5. Hepatotoxicity events and haemorrhage events also occurred at a higher incidence in CP score 6 patients compared to CP score 5 patients.

Renal impairment

DTC

Patients with baseline renal impairment had a higher incidence of Grade 3 or 4 hypertension, proteinuria, fatigue, stomatitis, oedema peripheral, thrombocytopenia, dehydration, prolonged QT, hypothyroidism, hyponatraemia, increased blood thyroid stimulating hormone, pneumonia compared with subjects with normal renal function. These patients also had a higher incidence of renal reactions and a trend towards a higher incidence of liver reactions.

HCC

Patients with baseline renal impairment had a higher incidence of fatigue, hypothyroidism, dehydration, diarrhoea, decreased appetite, proteinuria and hepatic encephalopathy. These patients also had a higher incidence of renal reactions and arterial thromboembolic events.

Patients with body weight <60 kg

DTC

Patients with low body weight (<60 kg) had a higher incidence of PPE, proteinuria, of Grade 3 or 4 hypocalcaemia and hyponatraemia, and a trend towards a higher incidence of Grade 3 or 4 decreased appetite.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme: https://yellowcard.mhra.gov.uk/ or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

The highest doses of lenvatinib studied clinically were 32 mg and 40 mg per day. Accidental medication errors resulting in single doses of 40 to 48 mg have occurred in clinical trials. The most frequently observed adverse drug reactions at these doses were hypertension, nausea, diarrhoea, fatigue, stomatitis, proteinuria, headache, and aggravation of PPE. There have also been reports of overdose with lenvatinib involving single administrations of 6 to 10 times the recommended daily dose. These cases were associated with adverse reactions consistent with the known safety profile of lenvatinib (i.e., renal and cardiac failure), or were without adverse reactions.

Symptoms and Management

There is no specific antidote for overdose with lenvatinib. In case of suspected overdose, lenvatinib should be withheld and appropriate supportive care given as required.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE29

Lenvatinib is a multikinase inhibitor which has shown mainly antiangiogenic properties *in vitro* and *in vivo*, and direct inhibition of tumour growth was also observed in *in vitro* models.

Mechanism of action

Lenvatinib is a 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.

In addition, lenvatinib had selective, direct antiproliferative activity in hepatocellular cell lines dependent on activated FGFR signalling, which is attributed to the inhibition of FGFR signalling by lenvatinib.

Although not studied directly with lenvatinib, the mechanism of action (MOA) for hypertension is postulated to be mediated by the inhibition of VEGFR2 in vascular endothelial cells. Similarly, although not studied directly, the MOA for proteinuria is postulated to be mediated by downregulation of VEGFR1 and VEGFR2 in the podocytes of the glomerulus.

The mechanism of action for hypothyroidism is not fully elucidated.

Clinical efficacy

Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

The SELECT study was a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial that was conducted in 392 patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer with independent, centrally reviewed, radiographic evidence of disease progression within 12 months (+1 month window) prior to enrolment. Radioiodine-refractory was defined as one or more measurable lesions either with a lack of iodine uptake or with progression in spite of radioactive-iodine (RAI) therapy, or having a cumulative activity of RAI of >600 mCi or 22 GBq with the last dose at least 6 months prior to study entry. Randomisation 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 main efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as determined by blinded independent radiologic review using Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1. Secondary efficacy outcome measures included overall response rate and overall survival. Patients in the placebo arm could opt to receive lenvatinib treatment at the time of confirmed disease progression.

Eligible patients with measurable disease according to RECIST 1.1 were randomised 2:1 to receive lenvatinib 24 mg once daily (n=261) or placebo (n=131). Baseline demographics and disease characteristics were well balanced for