目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 臨床試験で用いた製剤 3
2.7.1.1.2 分析法の概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4 付録 3

生物薬剤学試験及び関連する分析法の略号一覧表

該当なし。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

本薬の生物薬剤学に関する資料は初回申請時に提出しており，製剤及び生物学的同等性試験についての新たな追加資料はない（1.13.1.1 既承認資料（初回申請）2.7.1 項参照）。

臨床試験に使用した製剤の処方及び生体試料の分析法の概要を以下に示す。

2.7.1.1.1 臨床試験で用いた製剤

本一変申請にあたり，製剤の追加及び変更はない。本一変申請に用いた臨床試験で使用した製剤を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　本一変申請に用いた臨床試験で使用した製剤の一覧

臨床試験番号 （国，地域）	試験の目的	剤形	含量	ロット番号
NCCH1508 （日本）	有効性，安全性	カプセル剤	4 mg	[redacted]
			10 mg	[redacted]

2.7.1.1.2 分析法の概観

該当なし。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.2.4 特別な試験 3
2.7.2.5 付録 3

臨床薬理試験の略号一覧表

該当なし。

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本薬の臨床薬理試験に関する資料は初回申請時（根治切除不能な甲状腺癌）に対する承認申請時に提出済みであり，NCCH1508 試験においてレンバチニブの血中濃度及びバイオマーカーの測定は実施していないことから，本承認申請時に新たな追加資料はない（1.13.1.1 既承認資料（初回申請）2.7.2 項参照）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 23
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 23
2.7.3.6 有効性のまとめ 24
2.7.3.7 付録 25

臨床的有効性の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
BOR	best overall response	最良総合効果
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-performance status	–
NE	not evaluable	評価不能
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors guideline, version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1
SD	stable disease	安定
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

レンバチニブメシル酸塩（以下，本薬）の有効性は，切除不能又は再発胸腺癌患者を対象とした国内第 2 相試験（NCCH1508 試験）の成績に基づき評価した。

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

有効性に関する結果の要約を 2.7.3.2 個々の試験結果の要約に示し，試験の詳細は 2.7.6.1 項及び総括報告書 5.3.5.2.1 に示した。

表 2.7.3-1　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験名	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法 投与量，投与経路	被験者数	対象被験者	実施国	有効性主要評価項目
評価資料						
国内第 2 相試験 NCCH1508／REMORA 試験	多施設共同，単一群，オープン，非対照試験	レンバチニブ 24 mg を 1 日 1 回経口投与	42 例	切除不能又は再発胸腺癌患者	日本	客観的奏効率（ORR）（中央判定）

2.7.3.1.1 有効性を評価した試験のデザイン

NCCH1508 試験は，プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を評価することを目的として計画された，多施設共同，単一群，オープン，非対照試験である。選択基準を満たし除外基準に該当しない被験者が試験に組み入れられ，全ての被験者に本薬 24 mg が 1 日 1 回経口投与された。投与は 28 日間を 1 サイクルとし，中止基準に該当しない限り，継続することとした。事前に設定された用量レベル（24，20，14，10，8 及び 4 mg）に従い，減量は 1 レベルずつとし，同時に 2 レベル以上減量しないこととした。

腫瘍は画像検査で評価した。腫瘍評価時期は，投与開始日から 4 週間後，8 週間後，16 週間後，24 週間後，それ以降は 12 週間ごととした。腫瘍縮小効果は，「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1」（RECIST v1.1）（Eisenhauer, et al., 2009）に準じて評価した。

本試験のデザインの概略を図 2.7.3-1 に示した。

主要評価項目は，RECIST v1.1 に基づく画像中央判定（以下，中央判定）による客観的奏効率（ORR）（定義：最良総合効果［BOR］として完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］が得られた被験者の割合）とした。

有効性の副次評価項目は，RECIST v1.1 に基づく主治医判定による ORR，主治医判定による無増悪生存期間（PFS）（定義：登録日を起算日とし，進行［PD］と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間），全生存期間（OS）（定義：登録日を起算日とし，あらゆる原因による死亡日までの期間），及び中央判定による病勢コントロール率（DCR）（定義：BOR が CR，PR 又は安定［SD］のいずれかである被験者の割合）とした。

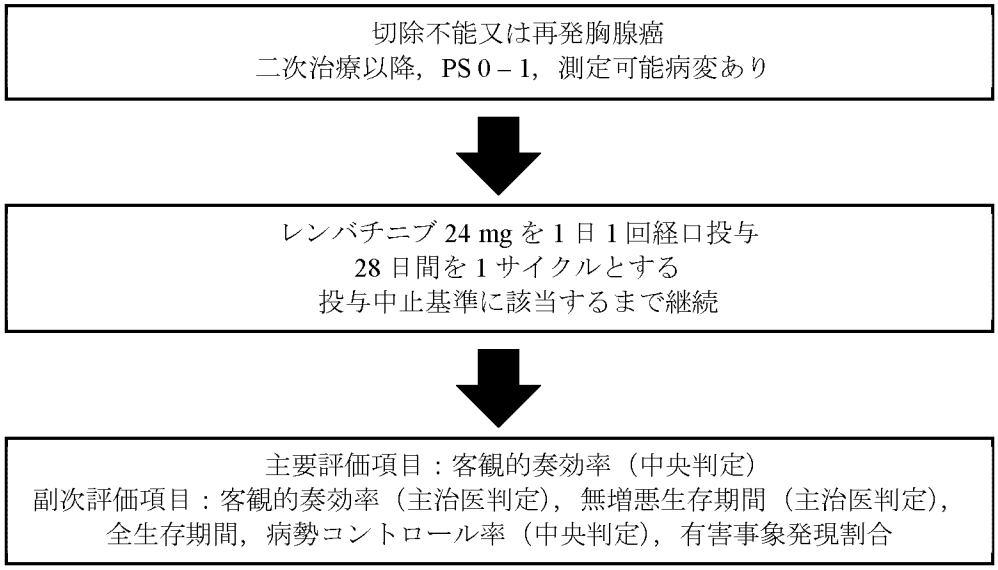


図 2.7.3-1　試験デザイン（NCCH1508 試験）

PS = performance status.

2.7.3.1.2 統計解析

本承認申請では，登録終了後，追跡 1 年時点（最終登録被験者の登録日から 1 年）である 2019 年 2 月 22 日を主たる解析のデータカットオフ時点に設定し，それまでのデータを確定した後に，有効性に関する解析を行い，その結果を示した。

NCCH1508 試験の有効性の主要な解析は，二重登録又は誤登録された被験者を除く全ての登録例（全登録例）のうち，組み入れ基準を満たした被験者（全適格例）を対象とした。

主要評価項目とした中央判定による ORR は，全適格例を対象に，以下の仮説検定を行った。

- 帰無仮説「真の奏効率が，無効と判断する閾値奏効率 = 10%以下である」に対して，二項検定を行った。試験全体の有意水準は片側 5%とした。
- ORR 及びその 90%信頼区間（CI），95%CI を求めた。区間推定には，二項分布に基づく正確法（Clopper and Pearson 法）を用いた。

帰無仮説は棄却されなければ無効と判断することとした。

一方，帰無仮説が棄却された場合には，さらにその他の副次評価項目（ORR［主治医判定］，PFS，OS 及び DCR）の結果も考慮した上で有効性を判断することとした。主治医判定による ORR 及び DCR は，奏効例の例数及び割合（ORR）とその正確な 95%CI，病勢コントロール例の例数及び割合（DCR）とその正確な 95%CI を算出した。PFS 及び OS は，Kaplan-Meier 法により中央値とその 95%CI，無増悪生存率，全生存率及びそれらの 95%CI を算出した。

その他の解析として，奏効期間（DOR）（定義：中央判定による CR 又は PR と診断された奏効例のうち，CR 又は PR の診断日を起算日とし，PD と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間）について，Kaplan-Meier 法により中央値とその 95%CI，3 ヵ月ごとの奏効持続率及びその 95%CI を算出した。また，全適格例を対象として，各被験者の標的病変

径和のベースラインから最小値への変化率を大きい順にソートして棒グラフ（Waterfall プロット）で示し，各被験者における標的病変径和の変化率の推移（Spider プロット），各被験者における奏効までの期間を含む治療経過（Swimmer プロット）を各グラフに示した。

有効性の解析では，全適格例を解析対象集団として部分集団解析を行った。中央判定による ORR，主治医判定による ORR，主治医判定による PFS，OS 及び中央判定による DCR は，年齢及び体重に基づくサブグループごとに解析した。また，中央判定による ORR 及び主治医判定による ORR については，喫煙歴の有無，病理組織学的分類，stage 及び抗がん剤前治療レジメン数の分類に基づくサブグループごとに解析した。

さらに，全登録例，並びに少なくとも 1 回の本薬投与を受けた被験者（全投与例）を解析対象集団として，主要な解析と同様の方法を用いて感度分析を行った。

統計解析の詳細は，総括報告書 5.3.5.2.1 に示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 NCCH1508 試験

NCCH1508 試験の有効性の主な結果を表 2.7.3-2 に示した。

主要評価項目とした中央判定による ORR は 38.1%（90%CI：25.6% – 52.0%）であり，事前に設定した閾値奏効率 10%を ORR の 90%CI の下限が上回り，本薬は臨床的意義のある抗腫瘍効果を示した。中央判定で 42 例中 41 例，主治医判定では 42 例全例で，標的病変の縮小が認められ，その大部分で効果が維持された。42 例のうち 16 例は奏効例であった（CR が 0 例，PR が 16 例）。

表 2.7.3-2　有効性の主な結果

用法・用量	本薬 24 mg を 1 日 1 回経口投与
被験者数	42 例
主要評価項目及び結果	
中央判定による ORR（%）（90%CI）（95%CI）	38.1（25.6 – 52.0）（23.6 – 54.4）
副次評価項目及び結果	
主治医判定による ORR（%）（95%CI）	38.1（23.6 – 54.4）
主治医判定による PFS の中央値（月）（95%CI）	9.3（7.7 – 13.9）
無増悪生存率（%）	
6 ヵ月（95%CI）	78.6（62.9 – 88.2）
12 ヵ月（95%CI）	40.5（25.8 – 54.7）
18 ヵ月（95%CI）	31.7（18.0 – 46.3）
OS の中央値（月）（95%CI）	NE（16.1 – NE）
全生存率（%）	
6 ヵ月（95%CI）	95.2（82.3 – 98.8）
12 ヵ月（95%CI）	83.3（68.2 – 91.7）
18 ヵ月（95%CI）	60.2（40.0 – 75.5）
中央判定による DCR（%）（95%CI）	95.2（83.8 – 99.4）
その他の解析結果	
中央判定による DOR の中央値（月）（95%CI）[a]	11.6（5.8 – 18.0）

CI = confidence interval, DCR = disease control rate, DOR = duration of response, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PFS = progression-free survival.
a:　DOR の解析では奏効例を対象に算出した。

（表 2.7.3-5～表 2.7.3-7 及び表 2.7.3-9～表 2.7.3-11 を引用）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，有効性評価に用いた NCCH1508 試験のデータを示した。試験結果の詳細は，総括報告書 5.3.5.2.1 に示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本薬の有効性は，プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象に評価した。

NCCH1508 試験の主な選択基準及び主な除外基準を，以下に示した。

主な選択基準

(1)組織診又は細胞診によって胸腺癌と診断されている患者

(2)以下の a)～c)のいずれかに該当する患者

a) 初発胸腺癌で正岡分類 IIIa 又は IIIb，かつ根治切除不能（周辺臓器［心嚢，肺，大血管等］への浸潤病巣の合併切除により R0 切除ができない）と判断された患者

b) 初発胸腺癌で正岡分類 IVa 又は IVb と診断された患者

c) 胸腺癌の術後再発である患者

(3)胸腺癌に対するプラチナ製剤を含む化学療法又はプラチナ製剤を含む化学放射線療法による治療歴を有する（本試験による治療が二次治療以降となる）患者

(4)登録時の年齢が 20 歳以上の患者

(5)Eastern Cooperative Oncology Group-performance status（ECOG-PS）が 0 又は 1 の患者

(6)登録前 28 日以内の造影 CT（頭部，胸部，腹部，骨盤：スライス厚 5 mm 以下）にて測定可能病変を一つ以上有する患者

(7)当該疾患に対する血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）を標的とした薬物療法の前治療歴を有さない患者

主な除外基準

(1)活動性の重複がんを有する（同時性重複がん／多発がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん／多発がん。ただし，局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ［上皮内癌］や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん／多発がんに含めない）患者

(2)画像所見又は臨床所見により診断された明らかな肺臓炎若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

NCCH1508 試験に登録された被験者 42 例のうち，組み入れ基準を満たした 42 例全例に本薬が投与された。

有効性のデータカットオフ日である 2019 年 2 月 22 日の時点で，42 例のうち 14 例が投与を継続し，28 例が投与を中止した。投与中止理由の要約を表 2.7.3-3 に示した。中止理由は，20 例が治療無効，7 例が有害事象，1 例が有害事象と関連しない理由による被験者の申し出であった。

表 2.7.3-3　投与中止理由（全投与例）

	レンバチニブ群 (N = 42) n
投与継続中の被験者	14
投与を中止した被験者	28
投与中止理由	
治療無効	20
有害事象	7
有害事象と関連する理由による被験者の申し出	0
有害事象と関連しない理由による被験者の申し出	1
投与期間中の死亡	0
その他	0

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 10.1-1 を引用）

2.7.3.3.1.2 被験者の特性

被験者の特性を表 2.7.3-4 に示した。

登録被験者 42 例の全員が日本人であった。年齢の平均値は 56.3 歳，体重の平均値は 63.14 kg，性別の割合は男性 69.0%（29/42 例），女性 31.0%（13/42 例）であった。ECOG-PS は，一般状態（PS）0 が 31.0%（13/42 例），PS 1 が 69.0%（29/42 例）であった。病理組織学的分類は，扁平上皮癌が 71.4%（30/42 例）と最も多く，次いで腺癌 11.9%（5/42 例），未分化癌 9.5%（4/42 例），他の希少胸腺癌 7.1%（3/42 例）であった。正岡分類に基づく stage は，stage III（IIIa 及び IIIb）が 11.9%（5/42 例），stage IV（IVa 及び IVb）が 83.3%（35/42 例）であった。

胸腺癌の治療歴では，放射線治療歴を有する被験者が 40.5%（17/42 例），手術歴を有する被験者が 33.3%（14/42 例），胸腺癌の抗がん剤前治療歴を有する被験者が 42 例全例であった。抗がん剤前治療レジメン数は，1 レジメンが 40.5%（17/42 例），2 レジメン以上が 59.5%（25/42 例）であった。また，既往歴を有する被験者が 52.4%（22/42 例），合併症を有する被験者が 92.9%（39/42 例），喫煙歴を有する被験者が 59.5%（25/42 例）であった。

表 2.7.3-4　被験者の特性（全登録例）

	レンバチニブ群 (N = 42) n（%）
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	56.3（10.15）
中央値	55.5
最小値，最大値	33，74
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	63.14（11.287）
中央値	63.80
最小値，最大値	34.9，95.3
性別	
男性	29（69.0）
女性	13（31.0）
ECOG-PS	
0	13（31.0）
1	29（69.0）
病理組織学的分類	
扁平上皮癌	30（71.4）
腺癌	5（11.9）
未分化癌	4（9.5）
他の希少胸腺癌	3（7.1）
その他	0（0.0）
Stage	
I	1（2.4）
IIa	0（0.0）
IIb	1（2.4）
IIIa	2（4.8）
IIIb	3（7.1）
IVa	13（31.0）
IVb	22（52.4）
手術歴	
なし	28（66.7）
あり	14（33.3）
放射線治療歴	
なし	25（59.5）
あり	17（40.5）

表 2.7.3-4　被験者の特性（全登録例）

	レンバチニブ群 （N = 42） n（%）
抗がん剤前治療歴	
なし	0（0.0）
あり	42（100.0）
抗がん剤前治療レジメン数	
1 レジメン	17（40.5）
2 レジメン	12（28.6）
3 レジメン	6（14.3）
4 レジメン	4（9.5）
5 レジメン以上	3（7.1）
既往歴	
なし	20（47.6）
あり	22（52.4）
合併症	
なし	3（7.1）
あり	39（92.9）
喫煙歴	
なし	17（40.5）
あり	25（59.5）
同時期性重複がん	
なし	42（100.0）
あり	0（0.0）

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 11.2-1，添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.1.2.1 及び Table 14.1.2.2 を引用）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 中央判定による客観的奏効率（ORR）

抗腫瘍効果の評価に基づく，中央判定による ORR の結果を表 2.7.3-5 に示した。また，中央判定による標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（Waterfall プロット）を図 2.7.3-2 に示した。

中央判定による ORR は 38.1%（90%CI：25.6% – 52.0%，16/42 例）であり，事前に設定した閾値奏効率 10%を ORR の 90%CI の下限が上回り，本薬は臨床的意義のある抗腫瘍効果を示した（P<0.0001）。CR は認められなかったが，1 例を除き，全ての被験者で標的病変の縮小が確認された。BOR は 42 例のうち 16 例が PR であり，24 例が SD であった。

表 2.7.3-5　中央判定による客観的奏効率（全適格例）

	レンバチニブ群 （N＝42）
BOR，n（%）	
CR	0（0.0）
PR	16（38.1）
SD	24（57.1）
PD	2（4.8）
NE	0（0.0）
奏効例数	16
ORR（%）	38.1 [a]
90%CI	25.6 – 52.0
95%CI	23.6 – 54.4

BOR = best overall response, CI = confidence interval, CR = complete response, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.
a:　帰無仮説に対して二項検定により有意差あり（P<0.0001）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 11.4-1 を引用）

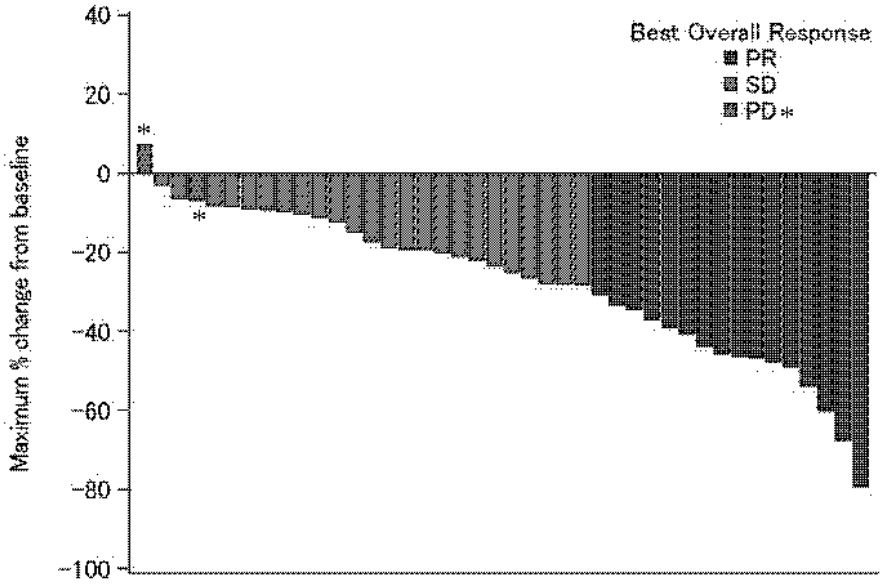


図 2.7.3-2　各被験者における中央判定による標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（Waterfall プロット）（全適格例）

PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.
PD：左から 1 及び 4 例目，SD：左から 2，3 及び 5～26 例目，PR：左から 27～42 例目

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11.4-12 を引用）

全登録例，全投与例及び全適格例はいずれも 42 例であったことから，全登録例及び全投与例を対象とした中央判定による ORR の結果は，全適格例を対象として得られた結果と同じであった。

2.7.3.3.2.2 主治医判定による客観的奏効率（ORR）

抗腫瘍効果の評価に基づく，主治医判定による ORR の結果を表 2.7.3-6 に示した。また，主治医判定による標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（Waterfall プロット）を図 2.7.3-3 に示した。

中央判定による評価と同様に，主治医判定による ORR も 38.1%（16/42 例）であった。CR は認められなかったが，42 例全例で標的病変の縮小が確認された。42 例のうち 16 例が PR であり，25 例が SD であった。

表 2.7.3-6　主治医判定による客観的奏効率（全適格例）

	レンバチニブ群 （N = 42）
BOR，n（%）	
CR	0（0.0）
PR	16（38.1）
SD	25（59.5）
PD	1（2.4）
NE	0（0.0）
奏効例数	16
ORR（%）	38.1
95%CI	23.6 – 54.4

BOR = best overall response, CI = confidence interval, CR = complete response, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 11.4-3 を引用）

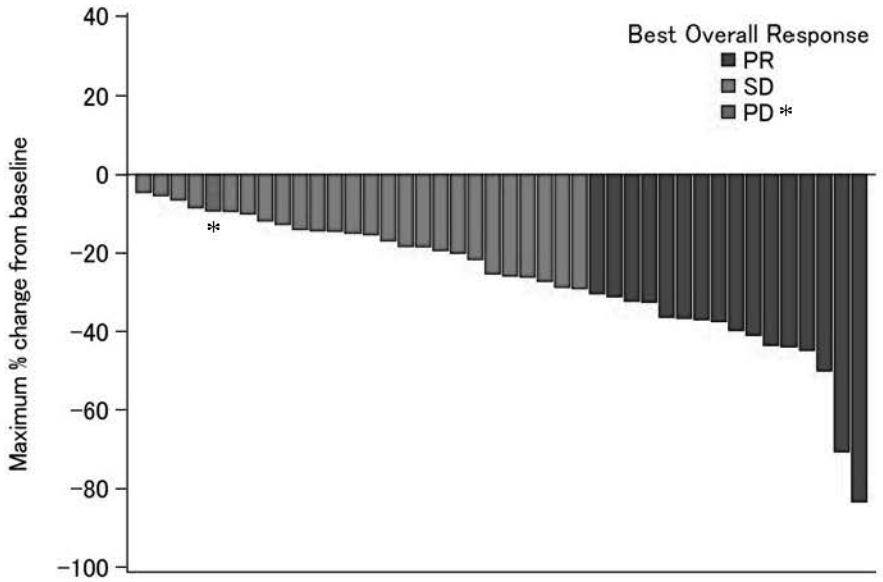


図 2.7.3-3　各被験者における主治医判定による標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（Waterfall プロット）（全適格例）

PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.
PD：左から 5 例目，SD：左から 1～4 及び 6～26 例目，PR：左から 27～42 例目

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11.4-13 を引用）

全登録例，全投与例及び全適格例はいずれも 42 例であったことから，全登録例及び全投与例を対象とした主治医判定による ORR の結果は，全適格例を対象として得られた結果と同じであった。

2.7.3.3.2.3 無増悪生存期間（PFS）

(1)主治医判定による PFS

主治医判定による PFS の結果を表 2.7.3-7 に，PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-4 に示した。

主治医判定による PFS の中央値（95%CI）は 9.3 ヵ月（7.7 – 13.9）であった。6 ヵ月，12 ヵ月及び 18 ヵ月における無増悪生存率（95%CI）は，それぞれ 78.6%（62.9% – 88.2%），40.5%（25.8% – 54.7%）及び 31.7%（18.0% – 46.3%）であった。

表 2.7.3-7　主治医判定による無増悪生存期間（全適格例）

	レンバチニブ群 (N = 42)
イベント数	28
PFS（月）	
中央値（95%CI）	9.3（7.7 – 13.9）
無増悪生存率（%）	
6 ヵ月（95%CI）	78.6（62.9 – 88.2）
12 ヵ月（95%CI）	40.5（25.8 – 54.7）
18 ヵ月（95%CI）	31.7（18.0 – 46.3）

CI = confidence interval, PFS = progression-free survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11.4-1 を引用）

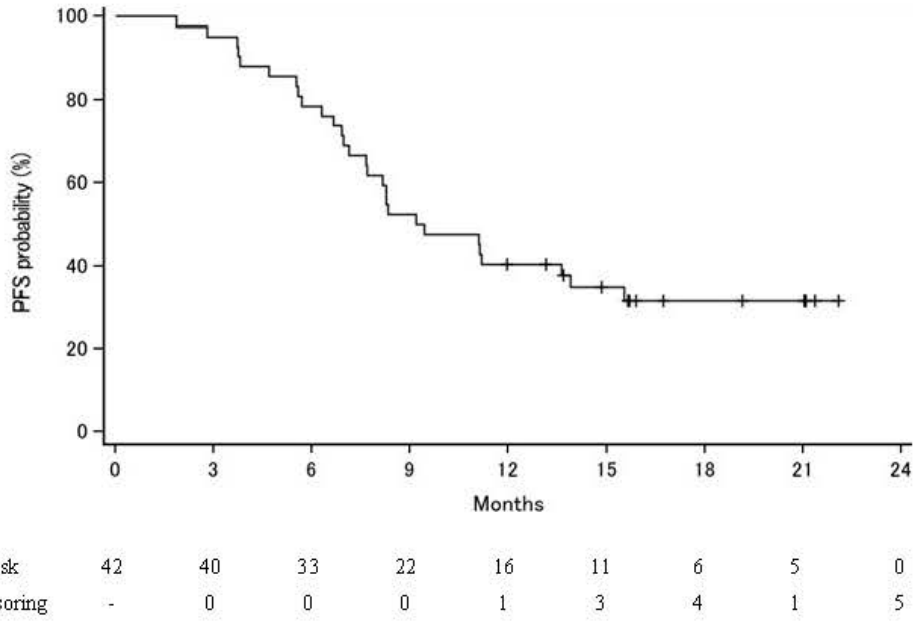


図 2.7.3-4　主治医判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（全適格例）

PFS = progression-free survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11.4-1 を引用）

全登録例，全投与例及び全適格例はいずれも 42 例であったことから，全登録例及び全投与例を対象とした主治医判定による PFS の結果は，全適格例を対象として得られた結果と同じであった。

(2)中央判定による PFS

中央判定による PFS の結果を表 2.7.3-8 に，PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-5（臨床的 PD を PFS イベントに加えた場合）及び図 2.7.3-6（臨床的 PD を PFS イベントから除外した場

合）に示した。

中央判定による PFS の中央値（95%CI）は，臨床的 PD をイベントに加えた場合，除外した場合のいずれでも 11.2 ヵ月（それぞれ 7.7 – 15.5，8.1 – 19.2）であった。臨床的 PD を PFS イベントに加えた場合，6 ヵ月，12 ヵ月及び 18 ヵ月における無増悪生存率（95%CI）は，それぞれ 73.3%（57.0% – 84.3%），41.0%（25.2% – 56.1%）及び 29.7%（15.0% – 46.1%）であった。臨床的 PD を PFS イベントから除外した場合，6 ヵ月，12 ヵ月及び 18 ヵ月における無増悪生存率（95%CI）は，それぞれ 77.4%（61.0% – 87.6%），43.5%（26.4% – 59.4%）及び 34.1%（17.4% – 51.7%）であった。

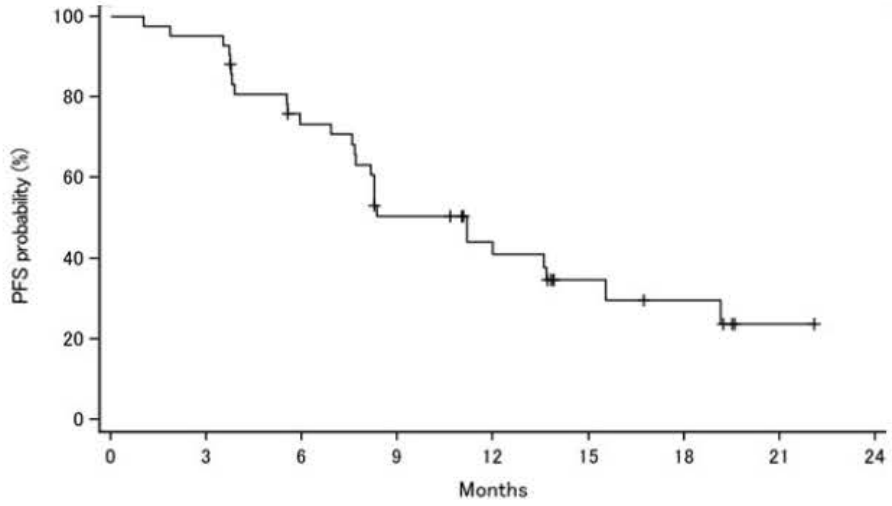
中央判定による解析の結果は，主要な解析として実施した主治医判定による解析の結果と同様であった。

表 2.7.3-8　中央判定による無増悪生存期間（全適格例）

	レンバチニブ群 (N = 42)	
	臨床的 PD を PFS イベントに加えた場合	臨床的 PD を PFS イベントから除外した場合
イベント数	27	23
PFS（月）		
中央値（95%CI）	11.2（7.7 – 15.5）	11.2（8.1 – 19.2）
無増悪生存率（%）		
6 ヵ月（95%CI）	73.3（57.0 – 84.3）	77.4（61.0 – 87.6）
12 ヵ月（95%CI）	41.0（25.2 – 56.1）	43.5（26.4 – 59.4）
18 ヵ月（95%CI）	29.7（15.0 – 46.1）	34.1（17.4 – 51.7）

CI = confidence interval, PD = progressive disease, PFS = progression-free survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11.4-6 及び Figure 14.2-7 を引用）

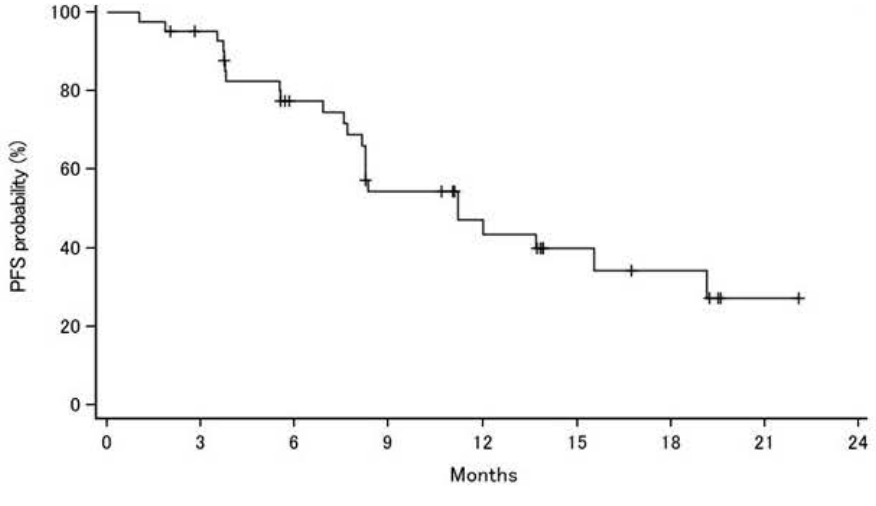


At risk	42	40	29	19	13	7	5	1	0
Censoring	-	0	2	1	3	4	1	3	1

図 2.7.3-5　中央判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（臨床的 PD を PFS イベントに加えた場合）（全適格例）

PD = progressive disease, PFS = progression-free survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11.4-6 を引用）



At risk	42	38	27	18	12	7	5	1	0
Censoring	-	2	4	1	3	4	1	3	1

図 2.7.3-6　中央判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（臨床的 PD を PFS イベントから除外した場合）（全適格例）

PD = progressive disease, PFS = progression-free survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2-7 を引用）

2.7.3.3.2.4 全生存期間（OS）

OS の結果を表 2.7.3-9 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-7 に示した。

データカットオフ時点で，OS は中央値に未達であった（評価不能［NE］［95%CI：16.1 ヵ月 – NE］）。6 ヵ月，12 ヵ月及び 18 ヵ月における全生存率（95%CI）は，それぞれ 95.2%（82.3% –98.8%），83.3%（68.2% – 91.7%）及び 60.2%（40.0% – 75.5%）であった。データカットオフ時点でフォローアップ期間の中央値は 15.5 ヵ月であった。

表 2.7.3-9　全生存期間（全適格例）

	レンバチニブ群 （N = 42）
イベント数	15
OS（月）	
中央値（95%CI）	NE（16.1 – NE）
全生存率（%）	
6 ヵ月（95%CI）	95.2（82.3 – 98.8）
12 ヵ月（95%CI）	83.3（68.2 – 91.7）
18 ヵ月（95%CI）	60.2（40.0 – 75.5）

CI = confidence interval, NE = not evaluable, OS = overall survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11.4-7 を引用）

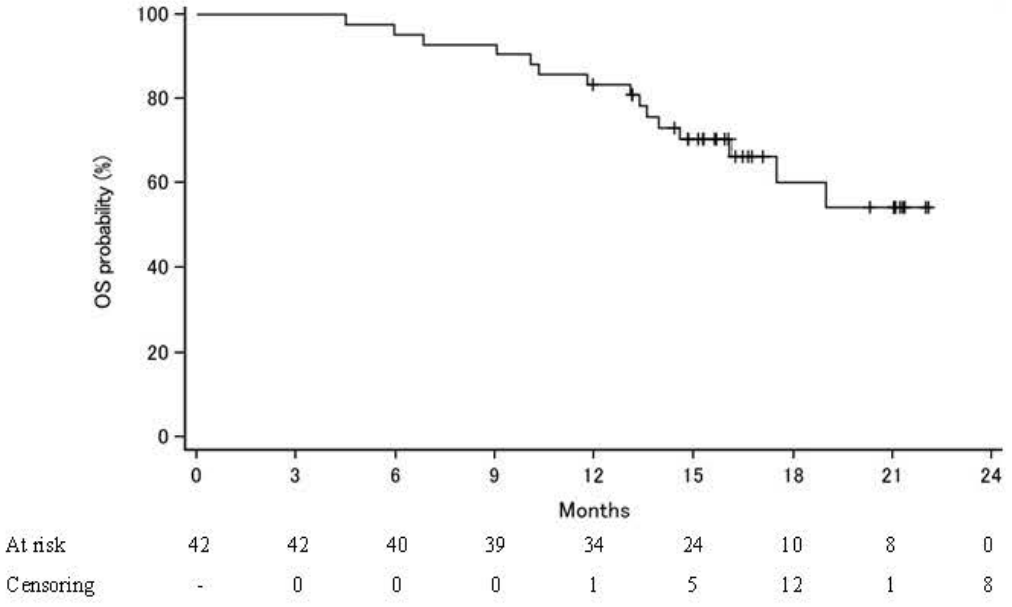


図 2.7.3-7　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（全適格例）

OS = overall survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11.4-7 を引用）

全登録例，全投与例及び全適格例はいずれも 42 例であったことから，全登録例及び全投与例を対象とした OS の結果は，全適格例を対象として得られた結果と同じであった。

2.7.3.3.2.5 病勢コントロール率（DCR）

(1)中央判定による DCR

DCR の結果を表 2.7.3-10 に示した。

中央判定による DCR は 95.2%（95%CI：83.8% – 99.4%）であった。

表 2.7.3-10　病勢コントロール率（全適格例）

	レンバチニブ群 (N = 42)	
	中央判定	主治医判定
病勢コントロール例数	40	41
DCR（%）	95.2	97.6
95%CI	83.8 – 99.4	87.4 – 99.9

CI = confidence interval, DCR = disease control rate.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2-5 及び Table 14.2-7 を引用）

各被験者における中央判定による標的病変径和の変化率の推移（Spider プロット）を図 2.7.3-8 に示した。腫瘍縮小が確認された多くの被験者で，腫瘍縮小が長期間維持された。

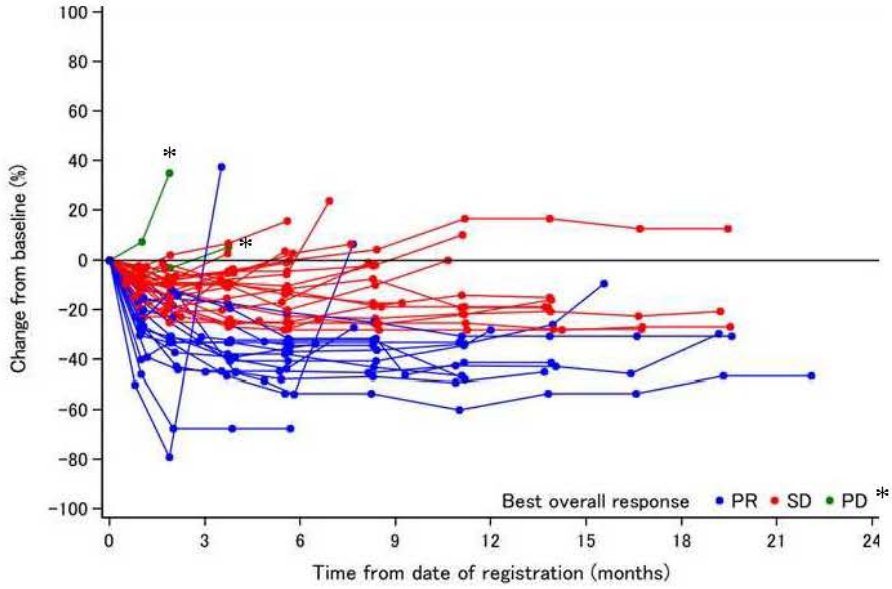


図 2.7.3-8　各被験者における中央判定による標的病変径和の変化率の推移（Spider プロット）（全適格例）

PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11.4-14 を引用）

(2)主治医判定による DCR

主治医判定による DCR は 97.6%（95%CI：87.4% – 99.9%）であった（表 2.7.3-10）。

2.7.3.3.2.6 奏効期間（DOR）

中央判定により奏効が確認された 16 例の DOR を表 2.7.3-11 に示した。

中央判定による奏効例の DOR の中央値は 11.6 ヵ月（95%CI：5.8 – 18.0）であった。

表 2.7.3-11　中央判定による奏効期間及び奏効持続率（奏効例）

奏効例数	16
DOR（月）	
中央値（95%CI）	11.6（5.8 – 18.0）
奏効持続率（%）	
3 ヵ月（95%CI）	93.3（61.3 – 99.0）
6 ヵ月（95%CI）	78.3（46.5 – 92.5）
9 ヵ月（95%CI）	62.7（32.0 – 82.6）
12 ヵ月（95%CI）	47.0（14.7 – 74.2）
15 ヵ月（95%CI）	31.3（5.5 – 62.9）
18 ヵ月（95%CI）	31.3（5.5 – 62.9）
21 ヵ月（95%CI）	15.7（0.9 – 48.6）

CI = confidence interval, DOR = duration of response.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 11.4-6 を引用）

2.7.3.3.2.7 奏効までの期間を含む治療経過（Swimmer プロット）

各被験者における中央判定よる奏効までの期間を含む治療経過（Swimmer プロット）を図 2.7.3-9 に示した。

8 週間以内で 10 例に奏効（CR 又は PR）がみられ，16 例の奏効例のうち 8 例でデータカットオフ時点まで奏効が維持された（5.3.5.2.1 の付録 16.2.6）。

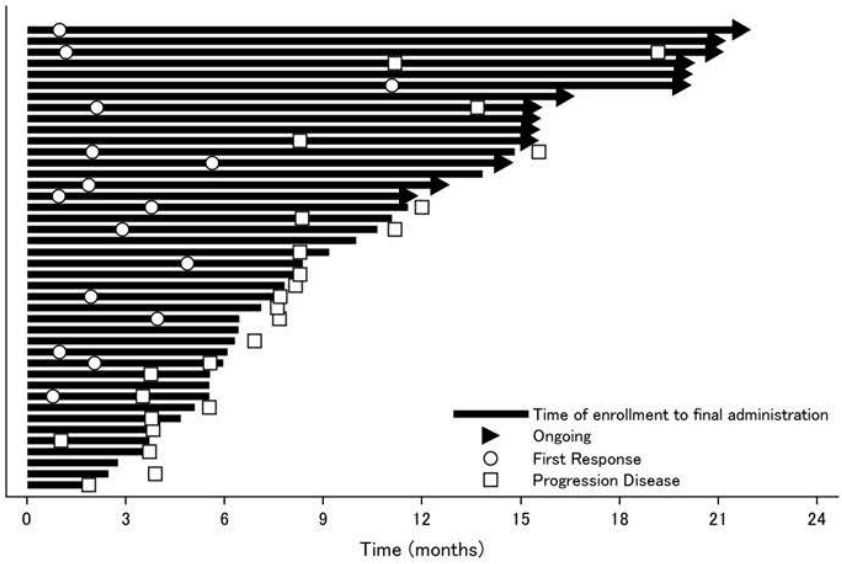


図 2.7.3-9　各被験者における中央判定による奏効までの期間を含む治療経過（Swimmer プロット）（全適格例）

CR = complete response, PR = partial response.
CR 又は PR の最初の診断日を最初の奏効日（First Response）として示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11.4-16 を引用）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

NCCH1508 試験における中央判定による ORR の結果について，被験者の年齢（65 歳未満，65 歳以上），体重（58 kg 未満，58 kg 以上），喫煙歴の有無，病理組織学的分類（扁平上皮癌，腺癌，未分化癌，他の希少胸腺癌），stage（I～IVb）及び抗がん剤前治療レジメン数（1 レジメン以下，2 レジメン以上）の分類に基づき部分集団解析を行い，その結果を表 2.7.3-12 に示した。

中央判定による ORR の結果に対して，年齢，体重，喫煙歴の有無，病理組織学的分類，stage 及び抗がん剤前治療レジメン数の違いによる明らかな影響は認められなかった。

表 2.7.3-12　中央判定による客観的奏効率の部分集団解析の要約（全適格例）

ベースライン特性		N	n（%）					ORR
			CR	PR	SD	PD	NE	n（%） ［95%CI］
年齢	65 歳未満	31	0 （0.0）	12 （38.7）	17 （54.8）	2 （6.5）	0 （0.0）	12（38.7） ［21.8 – 57.8］
	65 歳以上	11	0 （0.0）	4 （36.4）	7 （63.6）	0 （0.0）	0 （0.0）	4（36.4） ［10.9 – 69.2］
体重	58 kg 未満	14	0 （0.0）	5 （35.7）	8 （57.1）	1 （7.1）	0 （0.0）	5（35.7） ［12.8 – 64.9］
	58 kg 以上	28	0 （0.0）	11 （39.3）	16 （57.1）	1 （3.6）	0 （0.0）	11（39.3） ［21.5 – 59.4］
喫煙歴	あり	25	0 （0.0）	7 （28.0）	17 （68.0）	1 （4.0）	0 （0.0）	7（28.0） ［12.1 – 49.4］
	なし	17	0 （0.0）	9 （52.9）	7 （41.2）	1 （5.9）	0 （0.0）	9（52.9） ［27.8 – 77.0］
病理組織学的分類	扁平上皮癌	30	0 （0.0）	14 （46.7）	16 （53.3）	0 （0.0）	0 （0.0）	14（46.7） ［28.3 – 65.7］
	腺癌	5	0 （0.0）	1 （20.0）	3 （60.0）	1 （20.0）	0 （0.0）	1（20.0） ［0.5 – 71.6］
	未分化癌	4	0 （0.0）	0 （0.0）	3 （75.0）	1 （25.0）	0 （0.0）	0（0.0） ［0.0 – 60.2］
	他の希少胸腺癌	3	0 （0.0）	1 （33.3）	2 （66.7）	0 （0.0）	0 （0.0）	1（33.3） ［0.8 – 90.6］
Stage	I	1	0 （0.0）	0 （0.0）	1 （100.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0（0.0） ［0.0 – 97.5］
	IIa	0	0 –	0 –	0 –	0 –	0 –	–
	IIb	1	0 （0.0）	0 （0.0）	1 （100.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0（0.0） ［0.0 – 97.5］
	IIIa	2	0 （0.0）	0 （0.0）	2 （100.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0（0.0） ［0.0 – 84.2］
	IIIb	3	0 （0.0）	2 （66.7）	1 （33.3）	0 （0.0）	0 （0.0）	2（66.7） ［9.4 – 99.2］
	IVa	13	0 （0.0）	6 （46.2）	7 （53.8）	0 （0.0）	0 （0.0）	6（46.2） ［19.2 – 74.9］
	IVb	22	0 （0.0）	8 （36.4）	12 （54.5）	2 （9.1）	0 （0.0）	8（36.4） ［17.2 – 59.3］
抗がん剤前治療レジメン数	1 レジメン以下	17	0 （0.0）	6 （35.3）	10 （58.8）	1 （5.9）	0 （0.0）	6（35.3） ［14.2 – 61.7］
	2 レジメン以上	25	0 （0.0）	10 （40.0）	14 （56.0）	1 （4.0）	0 （0.0）	10（40.0） ［21.1 – 61.3］

CI = confidence interval, CR = complete response, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 14.2.1.2, 添付資料 5.3.5.2.1 の Table 11.4-2 を引用）

主治医判定によるORRについても，中央判定によるORRと同様の部分集団解析を行い，同様の結果を得た（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 14.2.2.2，添付資料 5.3.5.2.1 の Table 11.4-4）。また，主治医判定による PFS，OS 及び中央判定による DCR について，被験者の年齢及び体重の分類に基づくサブグループの部分集団解析を行った。その結果，これらの評価項目に対しても年齢及び体重の明らかな影響は認められなかった（添付資料 5.3.5.2.1 の 11.4.1.2 項）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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

切除不能又は再発胸腺癌患者を対象にした本薬の国内第 2 相試験（NCCH1508 試験）は，根治切除不能な甲状腺癌に対する本薬の既承認の用法及び用量である 24 mg の 1 日 1 回経口投与にて実施した。

NCCH1508 試験の結果，登録被験者 42 例での中央判定による ORR（主要評価項目）及び主治医判定による ORR はいずれも 38.1%で，主治医判定による PFS の中央値は 9.3 ヵ月，OS は中央値に未達であった。また，中央判定による DCR は 95.2%であった。

安全性については，データカットオフ時点までに，42 例全例（100.0%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。Grade 3 の有害事象は 37 例（88.1%）に発現し，Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。本薬の安全性プロファイルは，休薬，減量又は支持療法により臨床管理可能であった。有害事象の発現率は，切除不能な甲状腺癌の第 3 相試験である 303 試験（1.13.1.1 既承認資料［初回申請］5.3.5.1.1 参照）の全体集団及び日本人集団と NCCH1508 試験で大きな差は認められず，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上の結果より，切除不能又は再発胸腺癌に対する本薬の有効性及び安全性が示されたことから，切除不能な胸腺癌に対する用法及び用量は，根治切除不能な甲状腺癌に対する既承認の用法及び用量である 1 日 1 回 24 mg とした。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

耐薬性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。以下に NCCH1508 試験におけるデータカットオフ時点での本薬による効果の持続性について記載した。

本薬の有効性試験（NCCH1508 試験）は切除不能又は再発胸腺癌患者を対象として実施しており，PFS 及び DOR は効果の持続性を示す尺度となる。

NCCH1508 試験では，中央判定において CR は認められなかったものの，1 例を除き，全ての被験者で標的病変の縮小が確認された（図 2.7.3-2）。RECIST v1.1 を用いた主治医判定による PFS の中央値は 9.3 ヵ月（95%CI：7.7 – 13.9）であり，長期の病勢コントロールが可能であった（表 2.7.3-7）。6 ヵ月，12 ヵ月及び 18 ヵ月における主治医判定による無増悪生存率は，それぞれ 78.6%，40.5%及び 31.7%であった（表 2.7.3-7）。また，中央判定による奏効例の DOR の中央値は 11.6 ヵ月であった（表 2.7.3-11）。

以上の結果は本薬の効果の持続性を示すものであった。

2.7.3.6 有効性のまとめ

プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象として国内で実施された，多施設共同，単一群，オープン，非対照試験（NCCH1508 試験）により本薬の有効性を評価した。試験には 42 例の被験者が登録され，全例に本薬が投与された。

- 主要評価項目とした中央判定による ORR は 38.1%（90%CI：25.6% – 52.0%）であり，事前に設定した閾値奏効率 10%を ORR の 90%CI の下限が上回り，本薬は臨床的意義のある抗腫瘍効果を示した。
- 中央判定で 42 例中 41 例，主治医判定では 42 例全例で，標的病変の縮小が認められ，その大部分で効果が維持された。
- 主治医判定による ORR は，38.1%（95%CI：23.6% – 54.4%）であった。
- 主治医判定による PFS の中央値は，9.3 ヵ月（95%CI：7.7 – 13.9）であった。6 ヵ月，12 ヵ月及び 18 ヵ月における無増悪生存率（95%CI）は，それぞれ 78.6%（62.9% – 88.2%），40.5%（25.8% – 54.7%）及び 31.7%（18.0% – 46.3%）であった。
- OS は中央値に未達であった（NE［95%CI：16.1 ヵ月 – NE］）。
- 中央判定による DCR は，95.2%（95%CI：83.8% – 99.4%）であった。
- 中央判定により奏効が確認された 16 例の DOR の中央値は 11.6 ヵ月（95%CI：5.8 – 18.0）であった。

2.7.3.7 付録

付録 2.7.3-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験の種類	試験施設数 場所	試験期間	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	診断 選択基準	試験薬 投与方法 投与量 投与経路	登録被験者数／投与被験者数	男性／女性 平均年齢 （範囲）	主要評価項目	試験報告書を添付した場所
国内第 2 相試験 NCCH1508／REMORA 試験 （評価資料）	8 施設 日本	2017 年 4 月～実施中	有効性， 安全性	多施設共同， 単一群， オープン， 非対照試験	プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者	本薬 24 mg を 1 日 1 回 経口投与	42 例／42 例	29 例／13 例 56.3 歳 （33～74）	ORR （中央判定）	5.3.5.2.1 5.3.5.2.2

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への暴露 3
2.7.4.2 有害事象 8
2.7.4.3 臨床検査値の評価 28
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 29
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 30
2.7.4.6 市販後データ 34
2.7.4.7 付録 39

臨床的安全性の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
CI	confidence interval	信頼区間
CTCAE v4.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0	有害事象共通用語規準 v4.0
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-performance status	–
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PS	performance status	一般状態

2.7.4 臨床的安全性
2.7.4.1 医薬品への暴露
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

切除不能又は再発胸腺癌患者に対するレンバチニブメシル酸塩（以下，本薬）の安全性を，国内第 2 相試験である NCCH1508 試験（評価資料）に基づき評価した。

NCCH1508 試験の概要を表 2.7.4-1 に示した。

本試験は，プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象に，本薬を投与する多施設共同，単一群，オープン，非対照試験である。試験には，42 例の日本人被験者が組み入れられ，本薬が 1 日 1 回経口投与された。本試験は，本薬の有効性及び安全性を評価することを目的に実施され，その主要評価項目は中央判定による客観的奏効率であった。

表 2.7.4-1　臨床試験（評価資料）

試験名	対象	試験デザイン 対照の種類	試験の目的 （主要評価項目）	投与方法	被験者数 （投与例）
国内第 2 相試験 NCCH1508/ REMORA 試験	切除不能又は再発胸腺癌患者	多施設共同， 単一群， オープン， 非対照試験	有効性（中央判定による客観的奏効率），安全性	本薬 24 mg を 1 日 1 回経口投与	42 例

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

NCCH1508 試験において，本薬を少なくとも 1 回投与された被験者（全投与例）を安全性解析対象集団とした。本承認申請では，総括報告書で実施したカットオフから，安全性情報の更新を目的として追加のカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施した。その時点までに確定したデータを用いて解析し，その結果を示した。

安全性評価項目を以下に示した。

・有害事象
・臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，内分泌検査，凝固検査）
・バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，酸素飽和度）
・身体的所見（体重）
・12 誘導心電図（ECG）
・一般状態（Eastern Cooperative Oncology Group-performance atatus［ECOG-PS］）
・胸部 X 線

本承認申請資料では，臨床症状及び臨床検査値の全ての有害事象を評価した。

<u>有害事象</u>

有害事象とは，医薬品を投与された患者に生じる，あらゆる好ましくない意図しない徴候（臨床検査値の異常も含む），症状，疾患であり，治療や処置との因果関係は問わないこととし

た。

有害事象の評価には，米国国立がん研究所（NCI）「有害事象共通用語規準 v4.0（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0）」（CTCAE v4.0）を用いた。本試験では，治験薬投与開始前の CTCAE v4.0 に準じた Grade より 1 段階以上悪化した場合に，有害事象として記録することとした。また，病勢の進行及び新病変の出現そのものは有害事象としないが，原病に伴う症状（腫瘍疼痛等）の悪化は有害事象として取り扱うこととした。治験担当医師は，有害事象と治験薬投与との因果関係を，NCI のガイドラインの 5 分類を参考として判定し，definite, probable, possible を「因果関係あり」，unlikely, not related を「因果関係なし」として分類した。また，Grade にかかわらず，全ての有害事象の重篤度を評価した。有害事象の読替えは，国際医薬用語集（MedDRA）version 19.1 を用いた。

有害事象の収集期間は，治験薬の投与開始から最終投与後 30 日又は後治療開始日のいずれか早い方までとした。治験薬との因果関係ありと判断される有害事象が持続していた場合は，その有害事象が回復，軽快若しくは症状安定により追跡の必要がないと判断されるまで，又は後治療開始により評価が困難と判断されるまで，治験中止時の評価が終了した後も可能な限り観察を継続することとした。被験者の生存確認（死亡している場合は死亡日及び死因を確認）は，6 ヵ月ごとを目安に追跡調査することとした。

副作用

治験担当医師により，治験薬と「因果関係あり」と判断された有害事象を副作用とした。

重篤な有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」とした。

・死に至るもの
・生命を脅かすもの
・治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
・永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
・後世代における先天性の疾病又は異常をきたすもの

これらのうち，対処方法が既に確立されていて生命を脅かす状況になりにくいと考えられる事象については，規制当局及び実施医療機関の長への報告対象外とした。

有害事象，副作用，Grade 3 以上の有害事象，Grade 3 以上の副作用，死亡及びその他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止，休薬及び減量に至った有害事象），並びに注目すべき有害事象について，MedDRA の基本語別にその発現頻度を集計した。休薬に至った有害事象については，減量を伴わない事象を集計した。

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

NCCH1508 試験における本薬の投与状況，並びに減量及び休薬状況の要約を，それぞれ表 2.7.4-2 及び表 2.7.4-3 に示した。

NCCH1508 試験では，42 例の登録被験者全例に治験実施計画書に従って，本薬 24 mg が 1 日 1 回，28 日を 1 サイクルとして経口投与された。投与期間の平均値は 13.1 ヵ月（標準偏差：9.36，範囲：2～30）であった。相対用量強度の平均値は 51.2%であり，相対用量強度別の被験者の割合は 0%～<20%が 0.0%，20%～<40%が 19.0%，40%～<60%が 61.9%，60%～<80%が 14.3%，及び 80%～100%が 4.8%であった。

データカットオフ時点までに，42 例中 32 例の被験者で治験薬投与が中止された（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.1.1.2）。

42 例全例で少なくとも 1 回の減量又は休薬（減量の有無にかかわらず）が行われた。また，20 例が減量を伴わない休薬を経験し，減量に至った被験者における初回減量までの期間の平均値は，投与開始後 33.4 日であった。

表 2.7.4-2　投与状況の要約（安全性解析対象集団）

	レンバチニブ群 （N＝42）
投与期間（日）[a]	
平均値（標準偏差）	397.4（284.77）
中央値	265.5
最小値，最大値	56，926
投与期間（月）[b]	
平均値（標準偏差）	13.1（9.36）
中央値	8.7
最小値，最大値	2，30
投与人月数[c]	548.3
実投与量の合計（mg）[d]	
平均値（標準偏差）	4428.0（2930.28）
中央値	3486.0
最小値，最大値	1160，10694
用量強度（mg/日）[e]	
平均値（標準偏差）	12.3（3.62）
中央値	12.2
最小値，最大値	5，21
相対用量強度（%）[f]	
平均値（標準偏差）	51.2（15.08）
中央値	50.7
最小値，最大値	20，86
相対用量強度，n（%）	
0%～<20%	0（0.0）
20%～<40%	8（19.0）
40%～<60%	26（61.9）
60%～<80%	6（14.3）
80%～100%	2（4.8）

a:　投与期間（日）　＝ 最終投与日 － 初回投与日 ＋1

b:　投与期間（月）　＝ （最終投与日 － 初回投与日 ＋1）÷30.4375

c:　投与人月数 ＝ 被験者全体での投与期間の合計（月）

d:　実投与量の合計（mg）　＝ 全ての実投与量の合計（mg）

e:　用量強度（mg/日）　＝ 実投与量の合計 ÷ 投与期間（日）

f:　相対用量強度（%）　＝ 用量強度 ÷24×100

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.1.1 を引用）

表 2.7.4-3　減量及び休薬状況の要約（安全性解析対象集団）

	レンバチニブ群 （N＝42）
減量に至った被験者，n（%）	42（100.0）
初回減量までの期間（日）	
平均値（標準偏差）	33.4（25.12）
中央値（95%CI）	29.0（16.0－31.0）
最小値，最大値	5，112
減量を伴わない休薬に至った被験者，n（%）	20（47.6）
減量又は休薬に至った被験者，n（%）	42（100.0）

CI = confidence interval.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.1.2 を引用）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

NCCH1508 試験における安全性解析対象集団（全投与例）は，有効性の解析対象集団（全適格例）と同一であった。

42 例の被験者の特性を表 2.7.3-4 に示した。

年齢の平均値は 56.3 歳，体重の平均値は 63.14 kg，性別の割合は男性 69.0%（29/42 例），女性 31.0%（13/42 例）であった。

2.7.4.2 有害事象
2.7.4.2.1 有害事象の解析
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象
2.7.4.2.1.1.1 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.4-4 に示した。

NCCH1508 試験では，データカットオフ時点までに，42 例全例（100.0%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。Grade 3 の有害事象は 37 例（88.1%）に発現し，Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。

また，42 例全例（100.0%）で少なくとも 1 件の治験薬に関連する有害事象（副作用）が発現した。Grade 3 の副作用は 35 例（83.3%）に発現した。

投与中止，減量及び休薬に至った有害事象の発現率は，それぞれ 9.5%，100.0%及び 31.0%であった。

表 2.7.4-4　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

カテゴリー	レンバチニブ群 （N＝42） n（%）
有害事象	42（100.0）
副作用	42（100.0）
Grade 3 以上の有害事象	37（88.1）
Grade 3 以上の副作用	35（83.3）
重篤な有害事象	12（28.6）
死亡に至った有害事象	0（0.0）
投与中止に至った有害事象	4（9.5）
減量に至った有害事象	42（100.0）
休薬に至った有害事象	13（31.0）

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 1 を引用）

2.7.4.2.1.1.2 全有害事象

主な有害事象（発現率 10%以上）を表 2.7.4-5 に示した。

NCCH1508 試験で発現率が 30%以上の有害事象は，高血圧（88.1%，37/42 例），蛋白尿（71.4%，30/42 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%，29/42 例），甲状腺機能低下症（64.3%，27/42 例），下痢（57.1%，24/42 例），血小板数減少（54.8%，23/42 例），食欲減退（42.9%，18/42 例），発声障害及び体重減少（各 40.5%，17/42 例），並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，倦怠感及び口内炎（各 33.3%，14/42 例）であった。

表 2.7.4-5　主な有害事象（発現率 10%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	レンバチニブ群 （N＝42） n（%）
有害事象を発現した被験者	42（100.0）
血液およびリンパ系障害	
貧血	6（14.3）
内分泌障害	
甲状腺機能低下症	27（64.3）
胃腸障害	
腹痛	6（14.3）
便秘	8（19.0）
下痢	24（57.1）
悪心	12（28.6）
口内炎	14（33.3）
嘔吐	10（23.8）
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	12（28.6）
倦怠感	14（33.3）
浮腫	5（11.9）
末梢性浮腫	5（11.9）
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	7（16.7）
上気道感染	5（11.9）
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12（28.6）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14（33.3）
血中クレアチニン増加	5（11.9）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6（14.3）
リンパ球数減少	5（11.9）
好中球数減少	8（19.0）
血小板数減少	23（54.8）
尿蛋白	8（19.0）
体重減少	17（40.5）
白血球数減少	8（19.0）
代謝および栄養障害	
食欲減退	18（42.9）
低アルブミン血症	11（26.2）
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	6（14.3）
神経系障害	
味覚異常	8（19.0）
頭痛	12（28.6）
腎および尿路障害	
蛋白尿	30（71.4）

表 2.7.4-5　主な有害事象（発現率 10%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	レンバチニブ群 （N = 42） n（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	7（16.7）
発声障害	17（40.5）
鼻出血	8（19.0）
皮膚および皮下組織障害	
皮膚乾燥	5（11.9）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29（69.0）
発疹	6（14.3）
血管障害	
高血圧	37（88.1）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.2.2.1.1 を引用）

2.7.4.2.1.1.3 Grade 3 以上の有害事象

主な Grade 3 以上の有害事象（2 例以上に発現）を表 2.7.4-6 に示した。

NCCH1508 試験で発現率が 10%以上の Grade 3 の有害事象は高血圧（64.3%，27/42 例）であり，Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-6　主な Grade 3 以上の有害事象（2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）

基本語	レンバチニブ群 （N = 42） n（%）	
	Grade 3	Grade 4
高血圧	27（64.3）	0（0.0）
下痢	4（9.5）	0（0.0）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3（7.1）	0（0.0）
体重減少	3（7.1）	0（0.0）
腹痛	2（4.8）	0（0.0）
低ナトリウム血症	2（4.8）	0（0.0）
好中球数減少	2（4.8）	0（0.0）
血小板数減少	2（4.8）	0（0.0）
白血球数減少	2（4.8）	0（0.0）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.2.5.1 を引用）

2.7.4.2.1.1.4 副作用

主な副作用（発現率 10%以上）を表 2.7.4-7 に示した。

NCCH1508 試験で発現率が 30%以上の副作用は，高血圧（88.1%，37/42 例），蛋白尿（71.4%，30/42 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%，29/42 例），甲状腺機能低下症（64.3%，27/42 例），血小板数減少（52.4%，22/42 例），下痢（50.0%，21/42 例），食欲減退（42.9%，18/42 例），体重減少（35.7%，15/42 例），並びに発声障害，倦怠感及び口内炎（各 33.3%，14/42 例）であった。

表 2.7.4-7　主な副作用（発現率 10%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	レンバチニブ群 （N = 42） n（%）
副作用を発現した被験者	42（100.0）
血液およびリンパ系障害	
貧血	5（11.9）
内分泌障害	
甲状腺機能低下症	27（64.3）
胃腸障害	
腹痛	5（11.9）
便秘	5（11.9）
下痢	21（50.0）
悪心	10（23.8）
口内炎	14（33.3）
嘔吐	9（21.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	12（28.6）
倦怠感	14（33.3）
浮腫	5（11.9）
末梢性浮腫	5（11.9）
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10（23.8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11（26.2）
血中クレアチニン増加	5（11.9）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6（14.3）
好中球数減少	8（19.0）
血小板数減少	22（52.4）
尿蛋白	8（19.0）
体重減少	15（35.7）
白血球数減少	8（19.0）
代謝および栄養障害	
食欲減退	18（42.9）
低アルブミン血症	8（19.0）
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	5（11.9）

表 2.7.4-7　主な副作用（発現率 10%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	レンバチニブ群 （N = 42） n（%）
神経系障害	
味覚異常	8（19.0）
頭痛	11（26.2）
腎および尿路障害	
蛋白尿	30（71.4）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
発声障害	14（33.3）
鼻出血	8（19.0）
皮膚および皮下組織障害	
皮膚乾燥	5（11.9）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29（69.0）
発疹	5（11.9）
血管障害	
高血圧	37（88.1）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.2.2.2.1 を引用）

2.7.4.2.1.1.5 Grade 3 以上の副作用

主な Grade 3 以上の副作用（2 例以上に発現）を表 2.7.4-8 に示した。

NCCH1508 試験で発現率が 10%以上の Grade 3 以上の副作用は，高血圧（64.3%，27/42 例）であった。

表 2.7.4-8　主な Grade 3 以上の副作用（2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）

基本語	レンバチニブ群 （N = 42） n（%）	
	Grade 3	Grade 4
高血圧	27（64.3）	0（0.0）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3（7.1）	0（0.0）
下痢	2（4.8）	0（0.0）
血小板数減少	2（4.8）	0（0.0）
好中球数減少	2（4.8）	0（0.0）
白血球数減少	2（4.8）	0（0.0）
腹痛	2（4.8）	0（0.0）
体重減少	2（4.8）	0（0.0）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.2.5.2 を引用）

2.7.4.2.1.1.6 胸腺癌患者及び根治切除不能な甲状腺癌患者におけるレンバチニブの安全性プロファイルの比較

本項では，放射性ヨード難治性の甲状腺分化癌患者を対象として，本薬の同一の用法・用量で実施した国際共同第 3 相試験（303 試験）における全体集団及び日本人集団で報告された結果（1.13.1.1 既承認資料［初回申請］5.3.5.1.1 参照）の一部を示し，NCCH1508 試験の結果と比較した。

NCCH1508 試験では，42 例の日本人被験者全例に，本薬 24 mg が 1 日 1 回経口投与された。本薬の投与期間の平均値は 13.1 ヵ月（標準偏差：9.36，範囲：2～30）であった。

303 試験は，二重盲検，無作為化，プラセボ対照の無作為化期とオープンラベル期からなる多施設共同試験であり，本薬の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された。このうち，本項では無作為化期の結果との比較を行った。無作為化期には 392 例の被験者が組み入れられ，このうち 40 例（プラセボ 10 例を含む）は日本人被験者であった。被験者へは本薬 24 mg が 1 日 1 回経口投与された。本薬の投与期間の平均値は，全体集団で 12.00 ヵ月（標準偏差：6.753，範囲：0.2～26.8），日本人集団で 12.62 ヵ月（標準偏差：6.579，範囲：0.5～25.4）であった（1.13.1.1 既承認資料［初回申請］）5.3.5.1.1 参照）。303 試験の全体集団及び日本人集団における本薬の投与期間は，NCCH1508 試験における投与期間と同様であった。

(1)有害事象の概要

NCCH1508 試験及び 303 試験における有害事象の概要を表 2.7.4-9 に示した。

有害事象，Grade 3 以上の有害事象，副作用及び Grade 3 以上の副作用の発現率に，NCCH1508 試験と 303 試験の全体集団及び日本人集団で大きな違いは認められなかった。

一方，重篤な有害事象の発現率が 303 試験の全体集団（53.3%）と比較して NCCH1508 試験（28.6%）で 20%以上低かった。

その他については，NCCH1508 試験と 303 試験の全体集団，日本人集団のいずれでも，大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-9　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

カテゴリー	NCCH1508 試験 （N＝42） n（%）	303 試験	
		日本人集団 （N=30） n（%）	全体集団 （N=261） n（%）
有害事象	42（100.0）	30（100.0）	260（99.6）
副作用	42（100.0）	30（100.0）	254（97.3）
Grade 3 以上の有害事象	37（88.1）	28（93.3）	227（87.0）
Grade 3 以上の副作用	35（83.3）	28（93.3）	203（77.8）
重篤な有害事象	12（28.6）	14（46.7）	139（53.3）
死亡に至った有害事象	0（0.0）	1（3.3）	20（7.7）
投与中止に至った有害事象	4（9.5）	2（6.7）	46（17.6）
休薬又は減量に至った有害事象	42（100.0）	28（93.3）	234（89.7）

（付録 2.7.4-2，添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.1.2，Table 3.1.1 及び Table 3.1.2，
並びに 1.13.1.1 既承認資料［初回申請］審査報告書を引用）

(2)全有害事象

NCCH1508 試験及び 303 試験における主な有害事象（NCCH1508 試験で発現率 10%以上）を，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象別に表 2.7.4-10 に示した。

NCCH1508 試験及び 303 試験の全体集団における全 Grade の有害事象では，蛋白尿（NCCH1508 試験 71.4%，303 試験 33.7%［以下，同順で示す］），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%，32.2%），甲状腺機能低下症（64.3%，5.4%），血小板数減少（54.8%，6.5%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（33.3%，6.9%），倦怠感（33.3%，5.4%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（28.6%，7.7%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上高かった。

NCCH1508 試験及び 303 試験の日本人集団における全 Grade の有害事象では，甲状腺機能低下症（NCCH1508 試験 64.3%，303 試験 0.0%［以下，同順で示す］），血小板数減少（54.8%，16.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（33.3%，3.3%）倦怠感（33.3%，10.0%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（28.6%，3.3%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上高く，口内炎（33.3%，53.3%），疲労（28.6%，63.3%）及び末梢性浮腫（11.9%，43.3%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上低かった。

Grade 3 以上の有害事象では，NCCH1508 試験の高血圧の発現率が 303 試験の全体集団と比較して 20%以上高かったが，日本人集団では大きな違いはなかった（NCCH1508 試験 64.3%，303 試験全体集団 42.9%，303 試験日本人集団 80.0%）。

その他の有害事象については，NCCH1508 試験と 303 試験の全体集団，日本人集団のいずれでも，大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-10　NCCH1508 試験及び 303 試験における主な有害事象（NCCH1508 試験で発現率 10%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	NCCH1508 試験 (N = 42) n（%）		303 試験			
			日本人集団 (N=30) n（%）		全体集団 (N=261) n（%）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象を発現した被験者	42（100.0）	37（88.1）	30（100.0）	28（93.3）	260（99.6）	227（87.0）
血液およびリンパ系障害						
貧血	6（14.3）	0（0.0）	2（6.7）	1（3.3）	24（9.2）	4（1.5）
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	27（64.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	14（5.4）	0（0.0）
胃腸障害						
腹痛	6（14.3）	2（4.8）	3（10.0）	0（0.0）	43（16.5）	4（1.5）
便秘	8（19.0）	0（0.0）	10（33.3）	0（0.0）	75（28.7）	1（0.4）
下痢	24（57.1）	4（9.5）	21（70.0）	0（0.0）	176（67.4）	24（9.2）
悪心	12（28.6）	0（0.0）	14（46.7）	0（0.0）	122（46.7）	6（2.3）
口内炎	14（33.3）	0（0.0）	16（53.3）	0（0.0）	96（36.8）	11（4.2）
嘔吐	10（23.8）	0（0.0）	12（40.0）	0（0.0）	93（35.6）	5（1.9）
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	12（28.6）	0（0.0）	19（63.3）	4（13.3）	111（42.5）	12（4.6）
倦怠感	14（33.3）	0（0.0）	3（10.0）	0（0.0）	14（5.4）	0（0.0）
浮腫	5（11.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
末梢性浮腫	5（11.9）	0（0.0）	13（43.3）	0（0.0）	54（20.7）	1（0.4）
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	7（16.7）	0（0.0）	8（26.7）	0（0.0）	24（9.2）	0（0.0）
上気道感染	5（11.9）	0（0.0）	2（6.7）	0（0.0）	20（7.7）	0（0.0）
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12（28.6）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	20（7.7）	4（1.5）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14（33.3）	1（2.4）	1（3.3）	0（0.0）	18（6.9）	5（1.9）
血中クレアチニン増加	5（11.9）	0（0.0）	3（10.0）	0（0.0）	19（7.3）	0（0.0）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6（14.3）	0（0.0）	9（30.0）	0（0.0）	17（6.5）	0（0.0）
リンパ球数減少	5（11.9）	1（2.4）	4（13.3）	1（3.3）	9（3.4）	3（1.1）
好中球数減少	8（19.0）	2（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	3（1.1）	1（0.4）
血小板数減少	23（54.8）	2（4.8）	5（16.7）	1（3.3）	17（6.5）	1（0.4）
尿蛋白	8（19.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
体重減少	17（40.5）	3（7.1）	10（33.3）	3（10.0）	134（51.3）	35（13.4）
白血球数減少	8（19.0）	2（4.8）	4（13.3）	0（0.0）	14（5.4）	2（0.8）

表 2.7.4-10　NCCH1508 試験及び 303 試験における主な有害事象（NCCH1508 試験で発現率 10%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	NCCH1508 試験 (N = 42) n（%）		303 試験			
			日本人集団 (N=30) n（%）		全体集団 (N=261) n（%）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
代謝および栄養障害						
食欲減退	18（42.9）	1（2.4）	18（60.0）	4（13.3）	142（54.4）	18（6.9）
低アルブミン血症	11（26.2）	0（0.0）	8（26.7）	1（3.3）	25（9.6）	1（0.4）
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	6（14.3）	1（2.4）	8（26.7）	0（0.0）	69（26.4）	1（0.4）
神経系障害						
味覚異常	8（19.0）	0（0.0）	6（20.0）	0（0.0）	47（18.0）	0（0.0）
頭痛	12（28.6）	0（0.0）	7（23.3）	0（0.0）	100（38.3）	8（3.1）
腎および尿路障害						
蛋白尿	30（71.4）	0（0.0）	20（66.7）	7（23.3）	88（33.7）	28（10.7）
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	7（16.7）	0（0.0）	5（16.7）	0（0.0）	62（23.8）	0（0.0）
発声障害	17（40.5）	0（0.0）	8（26.7）	0（0.0）	82（31.4）	3（1.1）
鼻出血	8（19.0）	0（0.0）	6（20.0）	0（0.0）	31（11.9）	0（0.0）
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	5（11.9）	0（0.0）	4（13.3）	0（0.0）	28（10.7）	0（0.0）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29（69.0）	3（7.1）	21（70.0）	1（3.3）	84（32.2）	9（3.4）
発疹	6（14.3）	0（0.0）	6（20.0）	0（0.0）	49（18.8）	1（0.4）
血管障害						
高血圧	37（88.1）	27（64.3）	26（86.7）	24（80.0）	181（69.3）	112（42.9）

MedDRA Version 19.1

（付録 2.7.4-1 を引用）

(3)副作用

NCCH1508 試験及び 303 試験における主な副作用（NCCH1508 試験で発現率 10%以上）を，全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用別に表 2.7.4-11 に示した。

NCCH1508 試験及び 303 試験の全体集団における全 Grade の副作用では，高血圧（NCCH1508 試験 88.1%，303 試験 67.8%［以下，同順で示す］），蛋白尿（71.4%，32.6%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%，31.8%），甲状腺機能低下症（64.3，3.4%），血小板数減少（52.4%，6.1%），倦怠感（33.3%，5.0%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（26.2%，5.4%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上高かった。

NCCH1508 試験及び 303 試験の日本人集団における全 Grade の副作用では，甲状腺機能低下症（NCCH1508 試験 64.3%，303 試験 0.0%［以下，同順で示す］），血小板数減少（52.4%，16.7%），倦怠感（33.3%，10.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（26.2%，3.3%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（23.8%，3.3%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上高く，口内炎（33.3%，53.3%），疲労（28.6%，63.3%）及び末梢性浮腫（11.9%，43.3%）の発現率が 303 試験と比較して NCCH1508 試験で 20%以上低かった。

Grade 3 以上の副作用では，NCCH1508 試験の高血圧の発現率が 303 試験の全体集団と比較して 20%以上高く（NCCH1508 試験 64.3%，303 試験 41.8%［以下，同順で示す］），NCCH1508 試験の蛋白尿の発現率が 303 試験の日本人集団と比較して 20%以上低かった（0.0%，23.3%）。

その他の副作用については，NCCH1508 試験と 303 試験の全体集団，日本人集団のいずれでも，大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-11　NCCH1508 試験及び 303 試験における主な副作用（NCCH1508 試験で発現率 10%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	NCCH1508 試験 (N = 42) n（%）		303 試験			
			日本人集団 (N=30) n（%）		全体集団 (N=261) n（%）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
副作用を発現した被験者	42（100.0）	35（83.3）	30（100.0）	28（93.3）	254（97.3）	203（77.8）
血液およびリンパ系障害						
貧血	5（11.9）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	12（4.6）	2（0.8）
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	27（64.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	9（3.4）	0（0.0）
胃腸障害						
腹痛	5（11.9）	2（4.8）	3（10.0）	0（0.0）	32（12.3）	2（0.8）
便秘	5（11.9）	0（0.0）	7（23.3）	0（0.0）	38（14.6）	1（0.4）
下痢	21（50.0）	2（4.8）	18（60.0）	0（0.0）	159（60.9）	23（8.8）
悪心	10（23.8）	0（0.0）	13（43.3）	0（0.0）	107（41.0）	6（2.3）
口内炎	14（33.3）	0（0.0）	16（53.3）	0（0.0）	96（36.8）	11（4.2）
嘔吐	9（21.4）	0（0.0）	11（36.7）	0（0.0）	75（28.7）	5（1.9）
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	12（28.6）	0（0.0）	19（63.3）	4（13.3）	104（39.8）	12（4.6）
倦怠感	14（33.3）	0（0.0）	3（10.0）	0（0.0）	13（5.0）	0（0.0）
浮腫	5（11.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
末梢性浮腫	5（11.9）	0（0.0）	13（43.3）	0（0.0）	31（11.9）	1（0.4）
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10（23.8）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	17（6.5）	2（0.8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11（26.2）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	14（5.4）	2（0.8）
血中クレアチニン増加	5（11.9）	0（0.0）	3（10.0）	0（0.0）	10（3.8）	0（0.0）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6（14.3）	0（0.0）	9（30.0）	0（0.0）	15（5.7）	0（0.0）
好中球数減少	8（19.0）	2（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	3（1.1）	1（0.4）
血小板数減少	22（52.4）	2（4.8）	5（16.7）	1（3.3）	16（6.1）	1（0.4）
尿蛋白	8（19.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
体重減少	15（35.7）	2（4.8）	10（33.3）	1（3.3）	123（47.1）	29（11.1）
白血球数減少	8（19.0）	2（4.8）	4（13.3）	0（0.0）	11（4.2）	2（0.8）
代謝および栄養障害						
食欲減退	18（42.9）	1（2.4）	18（60.0）	4（13.3）	135（51.7）	17（6.5）
低アルブミン血症	8（19.0）	0（0.0）	6（20.0）	1（3.3）	14（5.4）	1（0.4）

表 2.7.4-11　NCCH1508 試験及び 303 試験における主な副作用（NCCH1508 試験で発現率 10%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	NCCH1508 試験 (N = 42) n（%）		303 試験			
			日本人集団 (N=30) n（%）		全体集団 (N=261) n（%）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	5（11.9）	1（2.4）	8（26.7）	0（0.0）	49（18.8）	0（0.0）
神経系障害						
味覚異常	8（19.0）	0（0.0）	6（20.0）	0（0.0）	45（17.2）	0（0.0）
頭痛	11（26.2）	0（0.0）	4（13.3）	0（0.0）	73（28.0）	7（2.7）
腎および尿路障害						
蛋白尿	30（71.4）	0（0.0）	20（66.7）	7（23.3）	85（32.6）	28（10.7）
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
発声障害	14（33.3）	0（0.0）	8（26.7）	0（0.0）	63（24.1）	3（1.1）
鼻出血	8（19.0）	0（0.0）	6（20.0）	0（0.0）	23（8.8）	0（0.0）
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	5（11.9）	0（0.0）	3（10.0）	0（0.0）	25（9.6）	0（0.0）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29（69.0）	3（7.1）	21（70.0）	1（3.3）	83（31.8）	9（3.4）
発疹	5（11.9）	0（0.0）	5（16.7）	0（0.0）	43（16.5）	1（0.4）
血管障害						
高血圧	37（88.1）	27（64.3）	26（86.7）	24（80.0）	177（67.8）	109（41.8）

MedDRA Version 19.1

（付録 2.7.4-2 を引用）

2.7.4.2.1.2 死亡

治験薬投与との因果関係の有無にかかわらず，NCCH1508 試験の治験薬の投与開始から最終投与後 30 日又は後治療開始日のいずれか早い方までの間に死亡に至った有害事象はなかった（添付資料 5.3.5.2.1 の 12.3.1.1 項，添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.2.10.1 及び Table 14.3.1.2.10.2）。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-12 に示した。

12 例（28.6%）の被験者で 12 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象は，心嚢液貯留，大腸穿孔，左室機能不全，肺臓炎，下痢，腹痛，心電図異常Ｔ波，尿路感染，肺炎，食欲減退，気胸及び上腹部痛であった。2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象はなかった。

重篤な有害事象を発現した被験者のうち，重篤な副作用は 7 例（16.7%）で認められた。重篤な副作用は，大腸穿孔，左室機能不全，肺臓炎，腹痛，心電図異常Ｔ波，食欲減退及び上腹部痛であった。

重篤な有害事象は，治験薬の投与中止，減量又は休薬後に回復又は軽快した。

表 2.7.4-12　重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者 ID 年齢（歳）[a]，性別	投与期間 [b]（日）	器官別大分類／基本語	AE 発現期間（日）	重篤度	治験薬の処置 [c]	転帰	最悪 Grade	治験薬との因果関係	追跡調査の中止理由
1508-001 5[redacted]，女性	838	心臓障害／心嚢液貯留	232	重篤	休薬	軽快	3	なし	因果関係なし
1508-003 5[redacted]，男性	196	胃腸障害／大腸穿孔	22	重篤	中止	回復	3	あり	
1508-004 4[redacted]，男性	73	心臓障害／左室機能不全	23	重篤	中止	回復	3	あり	
1508-007 6[redacted]，男性	211	呼吸器、胸郭および縦隔障害／肺臓炎	91	重篤	中止	軽快	3	あり	症状安定
1508-011 6[redacted]，男性	923	胃腸障害／下痢	4	重篤	休薬	回復	3	なし	
1508-014 4[redacted]，女性	116	胃腸障害／腹痛	8	重篤	減量	回復	3	あり	
1508-017 5[redacted]，女性	84	臨床検査／心電図異常 T 波	3	重篤	NA [d]	軽快	1	あり	
1508-022 6[redacted]，女性	252	感染症および寄生虫症／尿路感染	13	重篤	休薬	回復	3	なし	
1508-029 6[redacted]，男性	756	感染症および寄生虫症／肺炎	36	重篤	休薬	回復	3	なし	
1508-030 6[redacted]，女性	168	代謝および栄養障害／食欲減退	22	重篤	減量	回復	2	あり	
1508-035 6[redacted]，男性	168	呼吸器、胸郭および縦隔障害／気胸	66	重篤	中止	回復	3	なし	
1508-037 4[redacted]，女性	232	胃腸障害／上腹部痛	17	重篤	減量	回復	2	あり	

MedDRA Version 19.1
AE = adverse event, ID = identification number, NA = not applicable.
a:　登録時の年齢
b:　治験薬の最終投与日 － 治験薬の初回投与日 ＋1
c:　有害事象発現後の治験薬投与は，中止，減量，休薬の優先順で択一の選択とした。
d:　治験薬は被験者に投与されなかった。

（添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.7.3 を引用）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-13 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象が 4 例（9.5%）の被験者で発現し，いずれも Grade 3 の有害事象であった。これらの事象は，大腸穿孔，左室機能不全，肺臓炎及び気胸（各 1 例）であった。気胸を除く 3 例の事象は副作用と判断された。また，これら 3 例の事象は重篤と判断され，治験薬の投与中止後に回復又は軽快した。

表 2.7.4-13　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者 ID 年齢（歳）[a]， 性別	投与期間 [b] （日）	器官別大分類 ／基本語	AE 発現期間 （日）	重篤度	治験薬の処置 [c]	転帰	最悪 Grade	治験薬との因果関係	追跡調査の中止理由
1508-003 5[redacted]，男性	196	胃腸障害／ 大腸穿孔	22	重篤	中止	回復	3	あり	
1508-004 4[redacted]，男性	73	心臓障害／ 左室機能不全	23	重篤	中止	回復	3	あり	
1508-007 6[redacted]，男性	211	呼吸器、胸郭および縦隔障害／肺臓炎	91	重篤	中止	軽快	3	あり	症状安定
1508-035 6[redacted]，男性	168	呼吸器、胸郭および縦隔障害／気胸	66	重篤	中止	回復	3	なし	

MedDRA Version 19.1
AE = adverse event, ID = identification number.
a:　登録時の年齢
b:　治験薬の最終投与日 － 治験薬の初回投与日 ＋1
c:　有害事象発現後の治験薬投与は，中止，減量，休薬の優先順で択一の選択とした。

（添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.7.7 を引用）

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4-14 に示した。

42 例全例で，治験薬の減量に至った有害事象（休薬期間の有無にかかわらず，減量された被験者をカウント）が発現した。このうち，半数（50.0%）が Grade 3 の減量に至った有害事象であった。42 例の治験薬の減量に至った有害事象の中で，発現率が 5%以上を示した有害事象は，蛋白尿（42.9%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.2%），高血圧（23.8%），倦怠感及び食欲減退（各 14.3%），下痢及び尿蛋白（各 11.9%），並びに関節痛及び疲労（各 7.1%）であった。

表 2.7.4-14　治験薬の減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	レンバチニブ群 (N=42) n（%）				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	全 Grade
減量に至った有害事象を発現した被験者	0（0.0）	21（50.0）	21（50.0）	0（0.0）	42（100.0）
蛋白尿	0（0.0）	18（42.9）	0（0.0）	0（0.0）	18（42.9）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0（0.0）	8（19.0）	3（7.1）	0（0.0）	11（26.2）
高血圧	0（0.0）	0（0.0）	10（23.8）	0（0.0）	10（23.8）
倦怠感	0（0.0）	6（14.3）	0（0.0）	0（0.0）	6（14.3）
食欲減退	0（0.0）	5（11.9）	1（2.4）	0（0.0）	6（14.3）
下痢	0（0.0）	3（7.1）	2（4.8）	0（0.0）	5（11.9）
尿蛋白	0（0.0）	5（11.9）	0（0.0）	0（0.0）	5（11.9）
関節痛	0（0.0）	2（4.8）	1（2.4）	0（0.0）	3（7.1）
疲労	0（0.0）	3（7.1）	0（0.0）	0（0.0）	3（7.1）
腹痛	0（0.0）	0（0.0）	2（4.8）	0（0.0）	2（4.8）
上腹部痛	0（0.0）	2（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	2（4.8）
疼痛	0（0.0）	1（2.4）	1（2.4）	0（0.0）	2（4.8）
血小板数減少	0（0.0）	0（0.0）	2（4.8）	0（0.0）	2（4.8）
口内炎	0（0.0）	2（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	2（4.8）
腹部膨満	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
口唇炎	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
胃炎	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
歯肉炎	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）
舌炎	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
頭痛	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
高カリウム血症	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）
低カリウム血症	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）
甲状腺機能亢進症	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
悪心	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
頚部痛	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
発熱	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
陰嚢潰瘍	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
洞性徐脈	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）
口腔咽頭痛	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.2.1 を引用）

2.7.4.2.1.4.3 治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4-15 に示した。

治験薬の休薬に至った有害事象（減量を伴わない事象）が，13 例（31.0%）の被験者で発現した。このうち，5 例（11.9%）の被験者で Grade 3 の有害事象（下痢，肺炎，高血圧，心嚢液貯留

及び尿路感染が各 1 件）が発現し休薬に至った。治験薬の休薬に至った有害事象は，下痢（7.1%），倦怠感及び肺炎（各 4.8%），並びに浮動性めまい，蛋白尿，口内炎，上気道感染，肺感染，食欲減退，鼻咽頭炎，腫瘍疼痛，高血圧，心嚢液貯留及び尿路感染（各 2.4%）であった。

表 2.7.4-15　治験薬の休薬に至った有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	レンバチニブ群 (N=42) n（%）				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	全 Grade
休薬に至った有害事象を発現した被験者	1（2.4）	7（16.7）	5（11.9）	0（0.0）	13（31.0）
下痢	0（0.0）	2（4.8）	1（2.4）	0（0.0）	3（7.1）
倦怠感	0（0.0）	2（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	2（4.8）
肺炎	0（0.0）	1（2.4）	1（2.4）	0（0.0）	2（4.8）
浮動性めまい	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
蛋白尿	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
口内炎	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
上気道感染	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
肺感染	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
食欲減退	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
鼻咽頭炎	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
腫瘍疼痛	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）
高血圧	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）
心嚢液貯留	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）
尿路感染	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.3.1 を引用）

2.7.4.2.1.5 注目すべき有害事象

これまでに報告されている本薬の安全性データ及び NCCH1508 試験の結果をもとに，下記の事象を「注目すべき有害事象」として定義し，NCCH1508 試験において評価した。

高血圧事象，出血事象，動脈血栓塞栓症事象，静脈血栓塞栓症事象，肝障害事象，急性胆のう炎事象，腎障害事象，消化管穿孔／消化管瘻／気胸事象，可逆性後白質脳症症候群事象，心障害事象，手足症候群事象，感染症事象，血液毒性事象，低カルシウム血症事象，創傷治癒遅延事象，間質性肺疾患事象，甲状腺機能低下事象

注目すべき有害事象及び副作用の集計に用いた MedDRA の基本語別一覧を，添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1 及び Table 5.2 に示した。

2.7.4.2.1.5.1 注目すべき有害事象の概要

NCCH1508 試験における注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-16 に示した。

全 Grade で 10%以上の頻度で認められた注目すべき有害事象は，高血圧事象（88.1%），腎障害事象（81.0%），甲状腺機能低下事象（73.8%），手足症候群事象及び血液毒性事象（各 69.0%），肝障害事象（54.8%），感染症事象（52.4%），出血事象（28.6%）並びに心障害事象（11.9%）であった。また，2 例以上に認められた Grade 3 以上の注目すべき有害事象は，高血圧事象（64.3%），血液毒性事象（11.9%），手足症候群事象及び感染症事象（各 7.1%），並びに消化管穿孔／消化管瘻／気胸事象及び心障害事象（各 4.8%）であった。

全 Grade で 10%以上の頻度で認められた注目すべき副作用は，高血圧事象（88.1%），腎障害事象（81.0%），甲状腺機能低下事象（73.8%），手足症候群事象（69.0%），血液毒性事象（66.7%），肝障害事象（45.2%），出血事象（28.6%），感染症事象（14.3%）及び心障害事象（11.9%）であった。また，2 例以上に認められた Grade 3 以上の注目すべき副作用は，高血圧事象（64.3%），血液毒性事象（11.9%），手足症候群事象（7.1%）及び心障害事象（4.8%）であった。

動脈血栓塞栓症事象，静脈血栓塞栓症事象，急性胆のう炎事象，可逆性後白質脳症症候群事象及び創傷治癒遅延事象の発現は認められなかった。

表 2.7.4-16　注目すべき有害事象の概要（安全性解析対象集団）

事象	レンバチニブ群 （N = 42） n（%）			
	有害事象		副作用	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧事象	37（88.1）	27（64.3）	37（88.1）	27（64.3）
出血事象	12（28.6）	0（0.0）	12（28.6）	0（0.0）
動脈血栓塞栓症事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
静脈血栓塞栓症事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
肝障害事象	23（54.8）	1（2.4）	19（45.2）	0（0.0）
急性胆のう炎事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
腎障害事象	34（81.0）	0（0.0）	34（81.0）	0（0.0）
消化管穿孔／消化管瘻／気胸事象	2（4.8）	2（4.8）	1（2.4）	1（2.4）
可逆性後白質脳症症候群事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
心障害事象	5（11.9）	2（4.8）	5（11.9）	2（4.8）
手足症候群事象	29（69.0）	3（7.1）	29（69.0）	3（7.1）
感染症事象	22（52.4）	3（7.1）	6（14.3）	1（2.4）
血液毒性事象	29（69.0）	5（11.9）	28（66.7）	5（11.9）
低カルシウム血症事象	2（4.8）	0（0.0）	2（4.8）	0（0.0）
創傷治癒遅延事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
間質性肺疾患事象	2（4.8）	1（2.4）	1（2.4）	1（2.4）
甲状腺機能低下事象	31（73.8）	0（0.0）	31（73.8）	0（0.0）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1 及び Table 5.2 を引用）

2.7.4.2.1.5.2 高血圧事象

高血圧事象では，有害事象（高血圧）の発現率が 88.1%（37/42 例）であり，副作用（高血圧）の発現率も 88.1%（37/42 例）であった。Grade 3 以上の有害事象（高血圧）の発現率が 64.3%（27/42 例）であった。これらの事象では，治験薬の投与中止に至った事象はなく，減量又は休薬，降圧剤等の支持療法によって管理可能であった。

2.7.4.2.1.5.3 出血事象

出血事象では，有害事象の発現率が 28.6%（12/42 例）で，発現した有害事象は鼻出血（19.0%，8/42 例），歯肉出血（7.1%，3/42 例），並びに血尿，喀血及び点状出血（各 2.4%，1/42 例）であった。副作用の発現率は有害事象と同一であった。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.5.4 肝障害事象

肝障害事象の内訳を表 2.7.4-17 に示した。

肝障害事象では，有害事象の発現率が 54.8%（23/42 例）で，2 例以上に発現した有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（33.3%，14/42 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（28.6%，12/42 例），低アルブミン血症（26.2%，11/42 例）及び血中アルカリホスファターゼ増加（7.1%，3/42 例）であった。また，副作用の発現率が 45.2%（19/42 例）で，2 例以上に発現した副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（26.2%，11/42 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（23.8%，10/42 例），低アルブミン血症（19.0%，8/42 例）及び血中アルカリホスファターゼ増加（4.8%，2/42 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は 2.4%（1/42 例）であり，発現頻度は低かった。

表 2.7.4-17　肝障害事象の内訳（安全性解析対象集団）

基本語	レンバチニブ群 (N = 42) n（%）			
	有害事象		副作用	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝障害事象	23（54.8）	1（2.4）	19（45.2）	0（0.0）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12（28.6）	0（0.0）	10（23.8）	0（0.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14（33.3）	1（2.4）	11（26.2）	0（0.0）
血中アルカリホスファターゼ増加	3（7.1）	1（2.4）	2（4.8）	0（0.0）
肝機能異常	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）
低アルブミン血症	11（26.2）	0（0.0）	8（19.0）	0（0.0）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1 及び Table 5.2 を引用）

2.7.4.2.1.5.5 腎障害事象

腎障害事象では，有害事象の発現率が 81.0%（34/42 例）で，発現した有害事象は蛋白尿（71.4%，30/42 例），尿蛋白（19.0%，8/42 例）及び血中クレアチニン増加（11.9%，5/42 例）であった。副作用の発現率は有害事象と同一であった。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.5.6 消化管穿孔／消化管瘻／気胸事象

消化管穿孔／消化管瘻／気胸事象では，有害事象の発現率が 4.8%（2/42 例）で，発現した有害事象は大腸穿孔及び気胸（各 2.4%，1/42 例）であった。副作用（大腸穿孔）の発現率が 2.4%（1/42 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は 4.8%（2/42 例）であった。Grade 3 以上の有害事象として大腸穿孔及び気胸が各 1 例に発現した。大腸穿孔の事象は重篤な副作用と判断され，被験者は治験薬投与を中止し，発現 22 日後に回復した（表 2.7.4-12）。気胸の事象は治験薬との因果関係なしと判断された（表 2.7.4-12）。

2.7.4.2.1.5.7 心障害事象

心障害事象では，有害事象の発現率が 11.9%（5/42 例）で，発現した有害事象は心電図 QT 延長，心電図 ST 部分下降，心電図異常 T 波，左室機能不全及び洞性徐脈（各 2.4%，1/42 例）であった。副作用の発現率は有害事象と同一であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は 4.8%（2/42 例）であった。Grade 3 以上の有害事象として左室機能不全及び洞性徐脈が各 1 例に発現した。左室機能不全の事象は重篤な副作用と判断され，被験者は治験薬投与を中止し，発現 23 日後に回復した（表 2.7.4-12）。洞性徐脈の事象は，副作用と判断され，減量により管理可能であった（表 2.7.4-14）。

2.7.4.2.1.5.8 手足症候群事象

手足症候群事象では，有害事象（手掌・足底発赤知覚不全症候群）の発現率が 69.0%（29/42 例）であり，副作用の発現率は有害事象と同一であった。Grade 3 以上の有害事象（手掌・足底発赤知覚不全症候群）の発現率が 7.1%（3/42 例）であった。当該事象では，治験薬の投与中止及び休薬に至った事象はなく，減量等によって管理可能であった。

2.7.4.2.1.5.9 感染症事象

感染症事象の内訳を表 2.7.4-18 に示した。

感染症事象では，有害事象の発現率が 52.4%（22/42 例）で，2 例以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（16.7%，7/42 例），上気道感染（11.9%，5/42 例），咽頭炎，肺炎及び上気道の炎症（各 7.1%，3/42 例），並びに気管支炎，胃炎及び胃腸炎（各 4.8%，2/42 例）であった。また，副作用の発現率が 14.3%（6/42 例）で，2 例以上に発現した副作用は胃炎（4.8%，2/42 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は 7.1%（3/42 例）であり，2 例以上に発現した有害事象は認められず，発現頻度は低かった。

表 2.7.4-18　感染症事象の内訳（安全性解析対象集団）

基本語	レンバチニブ群 (N = 42) n（%）			
	有害事象		副作用	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症事象	22（52.4）	3（7.1）	6（14.3）	1（2.4）
気管支炎	2（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
細菌性結膜炎	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
膀胱炎	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
胃炎	2（4.8）	0（0.0）	2（4.8）	0（0.0）
胃腸炎	2（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
陰部単純ヘルペス	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
歯肉炎	1（2.4）	1（2.4）	1（2.4）	1（2.4）
インフルエンザ	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
肺感染	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
鼻咽頭炎	7（16.7）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）
外耳炎	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
急性中耳炎	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
爪囲炎	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）
咽頭の炎症	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）
咽頭炎	3（7.1）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）
肺炎	3（7.1）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）
副鼻腔炎	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
足部白癬	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
歯感染	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
上気道感染	5（11.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
上気道の炎症	3（7.1）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
尿路感染	1（2.4）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1 及び Table 5.2 を引用）

2.7.4.2.1.5.10 血液毒性事象

血液毒性事象の内訳を表 2.7.4-19 に示した。

血液毒性事象では，有害事象の発現率が 69.0%（29/42 例）で，2 例以上に発現した有害事象は血小板数減少（54.8%，23/42 例），好中球数減少及び白血球数減少（各 19.0%，8/42 例），貧血（14.3%，6/42 例）並びにリンパ球数減少（11.9%，5/42 例）であった。また，副作用の発現率が 66.7%（28/42 例）で，2 例以上に発現した副作用は血小板数減少（52.4%，22/42 例），好中球数減少及び白血球数減少（各 19.0%，8/42 例），貧血（11.9%，5/42 例）並びにリンパ球数減少（7.1%，3/42 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は 11.9%（5/42 例）であり，2 例以上に発現した有害事象は好中球数減少，血小板数減少及び白血球数減少（各 4.8%，2/42 例）であった。Grade 3 以上の副作用の発現率は有害事象と同一であった。当該事象では，治験薬の投与中止及び休薬に至った事象はなく，減量等によって管理可能であった。

表 2.7.4-19　血液毒性事象の内訳（安全性解析対象集団）

基本語	レンバチニブ群 (N = 42) n（%）			
	有害事象		副作用	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液毒性事象	29（69.0）	5（11.9）	28（66.7）	5（11.9）
貧血	6（14.3）	0（0.0）	5（11.9）	0（0.0）
ヘモグロビン増加	1（2.4）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）
リンパ球数減少	5（11.9）	1（2.4）	3（7.1）	1（2.4）
好中球数減少	8（19.0）	2（4.8）	8（19.0）	2（4.8）
血小板数減少	23（54.8）	2（4.8）	22（52.4）	2（4.8）
白血球数減少	8（19.0）	2（4.8）	8（19.0）	2（4.8）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1 及び Table 5.2 を引用）

2.7.4.2.1.5.11 低カルシウム血症事象

低カルシウム血症事象では，有害事象（低カルシウム血症）の発現率が 4.8%（2/42 例）であり，副作用の発現率は有害事象と同一であった。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.5.12 間質性肺疾患事象

間質性肺疾患事象では，有害事象の発現率が 4.8%（2/42 例）で，発現した有害事象は放射線性肺臓炎（4.8%，2/42 例）及び肺臓炎（2.4%，1/42 例）であった。副作用（肺臓炎）の発現率は 2.4%（1/42 例）であった。Grade 3 以上の有害事象として肺臓炎が 1 例に発現し，当該事象は重篤な副作用と判断された。被験者は治験薬投与を中止し，発現 91 日後までに軽快した（表 2.7.4-12）。

2.7.4.2.1.5.13 甲状腺機能低下事象

甲状腺機能低下事象では，有害事象の発現率が 73.8%（31/42 例）で，発現した有害事象は甲状腺機能低下症（64.3%，27/42 例）及び血中甲状腺刺激ホルモン増加（14.3%，6/42 例）であった。副作用の発現率は有害事象と同一であった。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象の叙述を治験総括報告書補遺（添付資料 5.3.5.2.2 の 14.3.3 項）に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

NCCH1508 試験では，治験薬投与後に血液学的検査（白血球数，好中球数，ヘモグロビン，血小板数），血液生化学検査（総ビリルビン，アルブミン，アルカリホスファターゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，乳酸デヒドロゲナーゼ，血中尿素窒素，クレアチニン，カルシウム［補正値を含む］，ナトリウム，カリウム，クロール，

C-反応性蛋白），凝固検査（プロトロンビン時間），内分泌検査（甲状腺刺激ホルモン，遊離トリヨードサイロニン，遊離サイロキシン）及び尿検査（尿蛋白，尿中クレアチニン，尿中蛋白／クレアチニン比）を実施した。これらの臨床検査値の平均値は概ね基準値内にあり，試験期間を通して，ベースライン値からの大きな変化は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.4.1.1 ～ Table 14.3.4.1.4，Table 14.3.4.2，Table 14.3.4.3.1，Table 14.3.4.3.2 及び Figure 14.3.4.1.1～Figure 14.3.4.1.4）。

臨床検査値異常の最悪 Grade を表 2.7.4-20 に示した。

42 例全例（100.0%）で臨床検査値異常が発現した。そのうち，21.4%（9/42 例）で Grade 3 の臨床検査値異常が発現した。Grade 3 の臨床検査値異常の内訳は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，血小板数，カルシウム（補正値），ナトリウム，アルカリホスファターゼ，カリウム，好中球数及び白血球数であった。

表 2.7.4-20　臨床検査値異常の最悪 Grade（安全性解析対象集団）

検査項目	レンバチニブ群 （N=42） n（%）				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
アルブミン	2(4.8)	32(76.2)	8(19.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘモグロビン	8(19.0)	29(69.0)	5(11.9)	0(0.0)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	8(19.0)	31(73.8)	2(4.8)	1(2.4)	0(0.0)
血小板数	10(23.8)	23(54.8)	7(16.7)	2(4.8)	0(0.0)
カルシウム（補正値）	13(31.0)	28(66.7)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
ナトリウム	15(35.7)	25(59.5)	0(0.0)	2(4.8)	0(0.0)
アルカリホスファターゼ	16(38.1)	24(57.1)	1(2.4)	1(2.4)	0(0.0)
カリウム	19(45.2)	21(50.0)	0(0.0)	2(4.8)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	20(47.6)	20(47.6)	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
好中球数	24(57.1)	11(26.2)	5(11.9)	2(4.8)	0(0.0)
白血球数	28(66.7)	6(14.3)	6(14.3)	2(4.8)	0(0.0)
クレアチニン	29(69.0)	13(31.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
総ビリルビン	39(92.9)	2(4.8)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.4.3.1 及び Table 14.3.4.3.2 を引用）

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

NCCH1508 試験では，治験薬投与後のバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温，酸素飽和度）及び身体的所見（体重）の平均値に，試験期間を通して，ベースライン値からの大きな変化は認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.5，Figure 14.3.5）。身体的所見（体重）では，18 例の被験者で体重増加又は減少の有害事象が発現した（1 例が体重増加，17 例が体重減少）（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.2.2.1.1）。このうち，3 例の被験者で Grade 3 の有害事象（体重減少）が発現した（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.2.5.1）。また，15 例の被験者で副作用（体重減少）が発現した（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.2.3.2）。

治験を中止した被験者 30 例について，中止時に ECG 検査を実施した。ECG 検査では，ベースライン時点で正常が 70.0%（21/30 例），異常が 30.0%（9/30 例）であったのに対し，中止時点で正常が 83.3%（25/30 例），異常が 16.7%（5/30 例）であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.6）。また，1 例の被験者で Grade 3 の ECG に関連する有害事象（洞性徐脈）が発現し，当該有害事象は治験薬に関連ありと判断された（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.2.5.1 及び Table 14.3.1.2.5.2）。

ECOG-PS では，ベースライン時点で PS 0 が 31.0%（13/42 例）及び PS 1 が 69.0%（29/42 例）であったのに対し，試験期間中の最悪値は PS 0 が 4.8%（2/42 例），PS 1 が 78.6%（33/42 例），PS 2 が 11.9%（5/42 例）及び PS 3 が 4.8%（2/42 例）であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.7.1）。

胸部 X 線検査では，ベースライン時点で正常が 78.6%（33/42 例），異常が 21.4%（9/42 例）であったのに対し，試験期間中の最悪値は正常が 57.1%（24/42 例），異常が 42.9%（18/42 例）であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.7.2）。胸部 X 線検査により，3 例の被験者で肺炎の発現が認められ，当該有害事象はいずれも治験薬に関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 14.3.1.2.5.1 及び Table 14.3.1.2.5.2）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因（年齢，性別）による本薬の安全性への影響を検討した。

2.7.4.5.1.1 年齢

年齢別の有害事象の概要を表 2.7.4-21 に，主な有害事象（いずれかの部分集団で発現率 30%以上）を表 2.7.4-22 にそれぞれ示した。

NCCH1508 試験では，65 歳未満の被験者が 31 例，65 歳以上の被験者が 11 例であった。

有害事象の発現率は，65 歳未満，65 歳以上ともに 100.0%であり，基本語別の個々の有害事象の発現率に対して，年齢による大きな影響は認められなかった。

表 2.7.4-21　年齢別の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

カテゴリー	65 歳未満 （N＝31） n（%）	65 歳以上 （N＝11） n（%）
有害事象	31（100.0）	11（100.0）
Grade 3 又は 4 の有害事象	29（93.5）	8（72.7）
重篤な有害事象	8（25.8）	4（36.4）
死亡に至った有害事象	0（0.0）	0（0.0）
死亡以外の重篤な有害事象	8（25.8）	4（36.4）
投与中止に至った有害事象	3（9.7）	1（9.1）
減量に至った有害事象	31（100.0）	11（100.0）
休薬に至った有害事象	9（29.0）	4（36.4）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.3.1 より引用）

表 2.7.4-22　年齢の部分集団別の主な有害事象（いずれかの部分集団で発現率 30%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	65 歳未満 (N = 31) n（%）		65 歳以上 (N = 11) n（%）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象を発現した被験者	31（100.0）	29（93.5）	11（100.0）	8（72.7）
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	23（74.2）	0（0.0）	4（36.4）	0（0.0）
胃腸障害				
下痢	23（74.2）	4（12.9）	1（9.1）	0（0.0）
悪心	8（25.8）	0（0.0）	4（36.4）	0（0.0）
口内炎	12（38.7）	0（0.0）	2（18.2）	0（0.0）
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	8（25.8）	0（0.0）	4（36.4）	0（0.0）
倦怠感	9（29.0）	0（0.0）	5（45.5）	0（0.0）
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10（32.3）	1（3.2）	4（36.4）	0（0.0）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2（6.5）	0（0.0）	4（36.4）	0（0.0）
血小板数減少	17（54.8）	1（3.2）	6（54.5）	1（9.1）
体重減少	15（48.4）	3（9.7）	2（18.2）	0（0.0）
代謝および栄養障害				
食欲減退	11（35.5）	0（0.0）	7（63.6）	1（9.1）
低アルブミン血症	7（22.6）	0（0.0）	4（36.4）	0（0.0）
神経系障害				
頭痛	10（32.3）	0（0.0）	2（18.2）	0（0.0）
腎および尿路障害				
蛋白尿	23（74.2）	0（0.0）	7（63.6）	0（0.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
発声障害	12（38.7）	0（0.0）	5（45.5）	0（0.0）
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	23（74.2）	3（9.7）	6（54.5）	0（0.0）
血管障害				
高血圧	29（93.5）	23（74.2）	8（72.7）	4（36.4）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.4.1 を引用）

2.7.4.5.1.2 性別

性別による有害事象の概要を表 2.7.4-23 に，主な有害事象（いずれかの部分集団で発現率 30%以上）を表 2.7.4-24 にそれぞれ示した。

NCCH1508 試験では，男性が 29 例，女性が 13 例であった。

有害事象の発現率は，男性，女性ともに 100%であり，基本語別の個々の有害事象の発現率に対して，性別による大きな影響は認められなかった。

表 2.7.4-23　性別による有害事象の概要（安全性解析対象集団）

カテゴリー	男性 (N＝29) n（%）	女性 (N＝13) n（%）
有害事象	29（100.0）	13（100.0）
Grade 3 又は 4 の有害事象	24（82.8）	13（100.0）
重篤な有害事象	6（20.7）	6（46.2）
死亡に至った有害事象	0（0.0）	0（0.0）
死亡以外の重篤な有害事象	6（20.7）	6（46.2）
投与中止に至った有害事象	4（13.8）	0（0.0）
減量に至った有害事象	29（100.0）	13（100.0）
休薬に至った有害事象	7（24.1）	6（46.2）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.3.2 より引用）

表 2.7.4-24　性別の主な有害事象（いずれかの部分集団で発現率 30%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	男性 (N = 29) n（%）		女性 (N = 13) n（%）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象を発現した被験者	29（100.0）	24（82.8）	13（100.0）	13（100.0）
血液およびリンパ系障害				
貧血	2（6.9）	0（0.0）	4（30.8）	0（0.0）
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	17（58.6）	0（0.0）	10（76.9）	0（0.0）
胃腸障害				
下痢	19（65.5）	3（10.3）	5（38.5）	1（7.7）
悪心	9（31.0）	0（0.0）	3（23.1）	0（0.0）
口内炎	7（24.1）	0（0.0）	7（53.8）	0（0.0）
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	7（24.1）	0（0.0）	5（38.5）	0（0.0）
倦怠感	10（34.5）	0（0.0）	4（30.8）	0（0.0）
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8（27.6）	0（0.0）	4（30.8）	0（0.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10（34.5）	1（3.4）	4（30.8）	0（0.0）
血小板数減少	14（48.3）	0（0.0）	9（69.2）	2（15.4）
体重減少	12（41.4）	3（10.3）	5（38.5）	0（0.0）
代謝および栄養障害				
食欲減退	12（41.4）	1（3.4）	6（46.2）	0（0.0）
低アルブミン血症	6（20.7）	0（0.0）	5（38.5）	0（0.0）
神経系障害				
頭痛	7（24.1）	0（0.0）	5（38.5）	0（0.0）
腎および尿路障害				
蛋白尿	18（62.1）	0（0.0）	12（92.3）	0（0.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	3（10.3）	0（0.0）	4（30.8）	0（0.0）
発声障害	13（44.8）	0（0.0）	4（30.8）	0（0.0）
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	21（72.4）	2（6.9）	8（61.5）	1（7.7）
血管障害				
高血圧	25（86.2）	16（55.2）	12（92.3）	11（84.6）

MedDRA Version 19.1

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.4.2 を引用）

2.7.4.5.2 薬物相互作用

NCCH1508 試験では，薬物相互作用が疑われる事象は認められなかった。

本薬は，P 糖タンパク及びチトクローム P450（CYP）3A の基質となることから，P 糖タンパク阻害剤，及び CYP3A 又は P 糖タンパクの誘導剤との併用に注意する必要がある。

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験において，本薬は催奇形性を有することが示されている。

NCCH1508 試験では，妊娠中及び授乳中の女性は対象から除外しており，妊娠する可能性のある女性又はそのパートナーは臨床試験中に適切な避妊をすることと治験実施計画書で規定した。このため，妊婦又は授乳中の女性への投与の報告はなかった。

2.7.4.5.4 過量投与

NCCH1508 試験では，過量投与はなかった。

2.7.4.5.5 薬物乱用

NCCH1508 試験では，薬物乱用に関する報告はなかった。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

NCCH1508 試験では，離脱症状又は反跳現象に関する報告はなかった。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

本薬は，国内で 2015 年 3 月に根治切除不能な甲状腺癌，2018 年 3 月に切除不能な肝細胞癌の効能・効果で承認され，世界 50 ヵ国以上において甲状腺癌，肝細胞癌に関する適応で承認されている。また，エベロリムスとの併用療法による腎細胞癌（2 次治療）に関する適応として，米国及び欧州を含む世界 50 ヵ国以上の国又は地域で承認を取得している。さらに，ペムブロリズマブとの併用療法による子宮体癌（2 次治療）に関する適応として，米国，カナダ，オーストラリアを含む 7 ヵ国において承認されている（2020 年 6 月現在）。

本薬の最新の安全性定期報告書（調査期間：2019 年 8 月 13 日～2020 年 2 月 12 日，添付資料 5.3.6.1）に基づき，市販後における以下の安全性情報を要約した。

- 特定使用成績調査
- 製造販売後臨床試験
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告した副作用

2.7.4.6.1 特定使用成績調査

2.7.4.6.1.1 甲状腺癌

甲状腺癌における調査において，調査開始から当該調査単位期間終了日までにおける登録症例数，調査票固定症例数，安全性解析対象症例数は，それぞれ 629 例，628 例，604 例であった。

調査開始から当該調査単位期間終了日までの有害事象は 601 例 3467 件発現し，有害事象発現割合は 99.5%（601/604 例）であった。重篤な有害事象は 309 例 592 件発現し，主な内訳は悪性新生物進行が 28.8%（174/604 例），食欲減退が 4.5%（27/604 例），肺炎が 2.5%（15/604 例），高血圧が 2.3%（14/604 例），下痢が 1.8%（11/604 例），誤嚥性肺炎及び血小板数減少が各 1.7%（10/604 例）であった。

調査開始から当該調査単位期間終了日までの副作用は 587 例 2874 件発現し，副作用発現割合は 97.2%（587/604 例）であった。主な副作用として，高血圧が 76.0%（459/604 例），蛋白尿が 39.4%（238/604 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群が 36.4%（220/604 例），食欲減退が 23.5%（142/604 例），血小板数減少が 22.4%（135/604 例），倦怠感が 19.2%（116/604 例），下痢が 17.1%（103/604 例），血中甲状腺刺激ホルモン増加が 14.9%（90/604 例），尿中血陽性及び口内炎が各 10.9%（66/604 例），疲労が 8.9%（54/604 例），悪心が 8.3%（50/604 例），甲状腺機能低下症が 5.6%（34/604 例），肝障害が 5.3%（32/604 例）認められた。

重篤な副作用は 167 例 285 件発現し，重篤な副作用の発現割合は 27.6%（167/604 例）であった。主な内訳は，食欲減退が 3.8%（23/604 例），高血圧が 2.3%（14/604 例），下痢が 1.8%（11/604 例），血小板数減少が 1.7%（10/604 例），肺炎及び瘻孔が各 1.2%（7/604 例），動脈出血，治癒不良及び倦怠感が各 1.0%（6/604 例），腫瘍出血，悪性新生物進行，脱水，嚥下障害，悪心，嘔吐及び蛋白尿が各 0.8%（5/604 例），気管瘻及び疲労が各 0.7%（4/604 例），貧血，高カルシウム血症，胸水，気胸，メレナ，食道瘻，腎機能障害及び発熱が各 0.5%（3/604 例），汎血球減少症，低ナトリウム血症，譫妄，脳出血，浮動性めまい，心不全，出血，静脈出血，喀血，誤嚥性肺炎，腹痛，腹水，胃腸出血，口内炎，胆嚢炎，急性胆嚢炎，肝機能異常，腎不全，気管食道瘻及びリンパ球数減少が各 0.3%（2/604 例）であった。

未知の副作用（使用上の注意から予測できない副作用［2018 年 3 月第 6 版］）として，主に，低ナトリウム血症が 1.5%（9/604 例），高カルシウム血症及び疼痛が各 1.0%（6/604 例），悪性新生物進行，動脈出血及び胸水が各 8.3%（5/604 例），高尿酸血症，感覚鈍麻及び気胸が各 6.6%（4/604 例），関節炎，血中乳酸脱水素酵素増加及び尿中ブドウ糖が各 5.0%（3/604 例），発熱性好中球減少症，高カリウム血症，栄養障害，譫妄，失神，誤嚥性肺炎，嚥下障害，胃炎，歯肉腫脹，歯周病，骨痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 3.3%（2/604 例）認められた。なお，動脈出血及び嚥下障害は既に添付文書の「使用上の注意」に記載されているが，致死的転帰又は生命を脅かした事象のため未知の副作用とした。

2.7.4.6.1.2 肝細胞癌

肝細胞癌における調査において，調査開始から当該調査単位期間終了日までにおける登録症例数，調査票固定症例数，安全性解析対象症例数は，それぞれ 713 例，690 例，690 例であった。

調査開始から当該調査単位期間終了日までの肝性脳症に該当する有害事象は 39 例 39 件発現し，発現割合は 5.7%であり，うち 17 例 17 件が重篤な有害事象で，発現割合は 2.5%であった。

肝性脳症に該当する副作用は 30 例 30 件発現し，発現割合は 4.3%であり，うち 12 例 12 件が重篤な副作用で，発現割合は 1.7%であった。

調査開始から当該調査単位期間終了日までの有害事象は 591 例 1569 件発現し，発現割合は 85.7%（591/690 例）であった。重篤な有害事象は 235 例 337 件発現し，発現割合は 34.1%（235/690 例）であった。

調査開始から当該調査単位期間終了日までの副作用は 548 例発現し，発現割合は 79.4%（548/690 例）であった。主な副作用（10%以上）は，高血圧が 19.6%（135/690 例），食欲減退が 18.1%（125/690 例），倦怠感が 18.1%（125/690 例），蛋白尿が 17.0%（117/690 例）手掌・足底発赤知覚不全症候群が 14.39%（99/690 例），甲状腺機能低下症が 13.2%（91/690 例），下痢が 11.7%（81/690 例）認められた。

重篤な副作用は 105 例 134 件発現し，発現割合は 15.2%（134/690 例）であった。主な内訳（1.5%以上）は，食欲減退が 2.2%（15/690 例），肝性脳症及び倦怠感が各 1.7%（12/690 例），下痢が 1.6%（11/690 例）であった。

未知の副作用は，48 例 53 件発現し，主な副作用（2 例以上）として，甲状腺機能亢進症が 1.0%（7/690 例）甲状腺炎が 0.7%（5/690 例），胃潰瘍及びイレウスが 0.4%（3/690 例），凝固異常，腫瘍崩壊症候群，亜鉛欠乏，腸炎，及びプロトロンビン量減少が各 0.3%（2/690 例）認められた。

2.7.4.6.2 製造販売後臨床試験

2.7.4.6.2.1 進行性甲状腺癌患者における製造販売後臨床試験

国内第 2 相臨床試験（E7080-J081-208 試験，以下 208 試験）を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する「進行性甲状腺癌患者における製造販売後臨床試験」を実施した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に終了し，208 試験全体としての総括報告書を 20[redacted]年[redacted]月に作成し，試験成績について，第 3 回安全性定期報告にて報告した。

2.7.4.6.2.2 ^{131}I 難治性の甲状腺分化癌患者における製造販売後臨床試験

国際共同第 3 相臨床試験（E7080-G000-303 試験）を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続している「^{131}I 難治性の甲状腺分化癌患者における製造販売後臨床試験」は当該調査単位期間終了日において継続実施中である。当該調査単位期間において重篤な有害事象の発現はなかった。

2.7.4.6.3 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告した副作用

2.7.4.6.3.1 未知・重篤な副作用

当該調査単位期間に PMDA へ報告した未知・重篤な副作用は 139 例 165 件であった。未知・重篤な副作用 165 件の内訳は，死亡が 11 件，腫瘍崩壊症候群が 8 件，腸炎が 6 件，意識変容状態，胸水及び肝不全が各 5 件，播種性血管内凝固が 4 件，敗血症，腫瘍出血，悪性新生物進行，間質性肺疾患及び十二指腸潰瘍が各 3 件，感染性胸水，胃癌，肝癌破裂，甲状腺機能亢進症，甲状腺炎，高カルシウム血症，高カリウム血症，低血糖，脳出血，脳症，視力障害，大動脈解離，出血，胃腸出血，大腸穿孔，関節炎，横紋筋融解症，顎骨壊死，血圧低下及び体重増加が各 2 件，

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，甲状腺未分化癌，骨新生物，癌性リンパ管症，発熱性好中球減少症，副腎機能不全，無痛性甲状腺炎，栄養補給障害，食欲減退，摂食障害，脳幹出血，小脳出血，意識レベルの低下，両麻痺，肝性脳症，意識消失，反回神経麻痺，痙攣発作，てんかん重積状態，心タンポナーデ，心肺停止，ショック，動脈障害，急性呼吸窮迫症候群，窒息，呼吸困難，低酸素症，気胸，呼吸不全，気管狭窄，気管支出血，大腸炎，虚血性大腸炎，出血性十二指腸潰瘍，嚥下障害，胃潰瘍，出血性胃潰瘍，イレウス，腸管虚血，食道静脈瘤，腸壁気腫症，肝腎不全，胆汁性嚢胞，スティーヴンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，瘻孔，頚部痛，病的骨折，乏尿，蛋白尿，急性腎障害，性器びらん，胸痛，疲労，発熱，突然死，全身健康状態悪化，粘膜びらん，潰瘍性出血，好酸球数増加，白血球数増加，肝破裂，交通事故，硬膜下血腫，放射線壊死及び日常活動における個人の自立の喪失が各 1 件であった。

「動脈解離」については，当該単位期間終了後に PMDA からの照会事項に基づいた使用上の注意及び医薬品リスク管理計画の改訂案を提出済である。その他の事象については本剤との関連性を強く示唆する集積件数が少ないことから，現時点で使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と判断した。

2.7.4.6.3.2 既知・重篤な副作用

当該調査単位中に収集した現行の「使用上の注意」の記載から予測できる重篤な副作用として，390 例 553 件を PMDA に報告した。

既知・重篤な副作用 553 件のうち 3 件以上報告された副作用は，肝性脳症が 54 件，食欲減退が 41 件，倦怠感が 25 件，下痢が 19 件，腹水が 16 件，疲労が 15 件，甲状腺機能低下症及び蛋白尿が各 13 件，肝不全が 12 件，腫瘍出血が 11 件，間質性肺疾患が 10 件，気胸，肝障害，急性腎障害及び発熱が各 9 件，心不全，鼻出血，消化管穿孔及び肝機能異常が各 7 件，脳梗塞，食道静脈瘤出血，嘔吐，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及び血小板数減少が各 6 件，肺炎，汎血球減少症，脱水，十二指腸穿孔及び吐血が各 5 件，肝膿瘍，低カルシウム血症，心筋梗塞，高血圧，上腹部痛，胃腸出血，胆嚢炎，黄疸，多形紅斑，手掌・足底発赤知覚不全症候群，ネフローゼ症候群及び治癒不良が各 4 件，脳出血，徐脈，腹痛，急性膵炎，急性胆嚢炎，血性胆汁，腎機能障害，浮腫，血中ビリルビン増加，C-反応性蛋白増加及び体重減少が各 3 件であった。

各副作用の発生傾向に著しい変化は認められておらず，現時点で使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と判断した。

2.7.4.6.3.3 未知・非重篤な副作用

当該調査単位期間に収集された未知・非重篤な副作用は 118 例 134 件であった。これらの副作用を過去の集積状況と合わせて検討した結果，「甲状腺機能亢進症」及び「甲状腺炎」について「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を検討することとした。

2.7.4.6.4 結論

「動脈解離」については，当該単位期間終了後に PMDA からの照会事項に基づいた使用上の注意及び医薬品リスク管理計画の改訂案を提出済である。「甲状腺機能亢進症」及び「甲状腺炎」

については未知非重篤事象を含めて集積状況を検討した結果，「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を検討することとしたが，その他の事象については，安全性プロファイルに変化はなく，ベネフィットに関する新たな情報は得られていないことから，医薬品リスク管理計画の変更は不要と判断した。

2.7.4.7 付録

付録 2.7.4-1 MedDRA SOC/PT 別の全有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（NCCH1508 試験及び 303 試験）（安全性解析対象集団）

付録 2.7.4-2 MedDRA SOC/PT 別の全副作用及び Grade 3 以上の副作用の発現率（NCCH1508 試験及び 303 試験）（安全性解析対象集団）

付録 2.7.4-1　　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
Subjects with any TEAEs	42 (100.0)	37 (88.1)	30 (100.0)	28 (93.3)	9 (90.0)	1 (10.0)	260 (99.6)	227 (87.0)	118 (90.1)	39 (29.8)
血液およびリンパ系障害	6 (14.3)	0	17 (56.7)	4 (13.3)	2 (20.0)	0	70 (26.8)	11 (4.2)	14 (10.7)	1 (0.8)
貧血	6 (14.3)	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	24 (9.2)	4 (1.5)	6 (4.6)	1 (0.8)
大球性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨髄機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白血球増加症	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白血球減少症	0	0	2 (6.7)	0	0	0	11 (4.2)	0	1 (0.8)	0
リンパ節痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
リンパ球減少症	0	0	4 (13.3)	2 (6.7)	1 (10.0)	0	19 (7.3)	3 (1.1)	2 (1.5)	0
好中球減少症	0	0	2 (6.7)	0	0	0	9 (3.4)	3 (1.1)	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
脾臓出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
血小板減少症	0	0	14 (46.7)	2 (6.7)	2 (20.0)	0	23 (8.8)	4 (1.5)	3 (2.3)	0
血小板増加症	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
心臓障害	3 (7.1)	3 (7.1)	1 (3.3)	0	0	0	50 (19.2)	8 (3.1)	13 (9.9)	1 (0.8)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (2.3)	0
心房細動	0	0	1 (3.3)	0	0	0	9 (3.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
心房粗動	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
心臓弁硬化症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心肺停止	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
心拡大	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
うっ血性心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
左室機能不全	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
左室肥大	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
動悸	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	1 (0.8)	0
心嚢液貯留	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
右室不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
右室肥大	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
洞性徐脈	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	1 (0.8)	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	10 (3.8)	1 (0.4)	3 (2.3)	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心室壁運動低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (3.3)	0	0	0	23 (8.8)	0	6 (4.6)	0
難聴	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	2 (1.5)	0
耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外耳痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
聴力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	1 (0.8)	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	4 (3.1)	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
内分泌障害	27 (64.3)	0	0	0	0	0	16 (6.1)	0	1 (0.8)	0
副腎機能不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	4 (9.5)	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	1 (0.8)	0
甲状腺機能低下症	27 (64.3)	0	0	0	0	0	14 (5.4)	0	0	0
眼障害	1 (2.4)	0	4 (13.3)	0	1 (10.0)	0	41 (15.7)	4 (1.5)	9 (6.9)	0
眼瞼炎	0	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
失明	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	3 (1.1)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
網脈絡膜症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結膜沈着物	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
後天性涙道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
複視	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
眼脂	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
眼出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.4)	0	2 (1.5)	0
黄斑変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
眼充血	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
瞼裂斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
点状角膜炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	10 (3.8)	0	1 (0.8)	0
視力低下	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
視力障害	0	0	1 (3.3)	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	39 (92.9)	7 (16.7)	30 (100.0)	0	6 (60.0)	0	246 (94.3)	57 (21.8)	72 (55.0)	7 (5.3)
腹部不快感	2 (4.8)	0	0	0	0	0	8 (3.1)	0	1 (0.8)	0
腹部膨満	3 (7.1)	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	1 (0.8)	0
腹痛	6 (14.3)	2 (4.8)	3 (10.0)	0	0	0	43 (16.5)	4 (1.5)	5 (3.8)	1 (0.8)

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上腹部痛	4 (9.5)	0	4 (13.3)	0	0	0	41 (15.7)	2 (0.8)	10 (7.6)	0
腹部硬直	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
痔瘻	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
肛門失禁	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肛門の炎症	3 (7.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肛門そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
腹水	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
便通不規則	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
便習慣変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
口唇炎	2 (4.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	2 (0.8)	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
便秘	8 (19.0)	0	10 (33.3)	0	4 (40.0)	0	75 (28.7)	1 (0.4)	20 (15.3)	1 (0.8)
齲歯	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
下痢	24 (57.1)	4 (9.5)	21 (70.0)	0	2 (20.0)	0	176 (67.4)	24 (9.2)	22 (16.8)	0
憩室	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口内乾燥	1 (2.4)	0	0	0	0	0	44 (16.9)	1 (0.4)	11 (8.4)	0
消化不良	0	0	1 (3.3)	0	0	0	34 (13.0)	1 (0.4)	5 (3.8)	0
嚥下障害	0	0	3 (10.0)	0	0	0	29 (11.1)	5 (1.9)	11 (8.4)	4 (3.1)
小腸炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腸膀胱瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
糞塊	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白色便	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
鼓腸	0	0	0	0	0	0	16 (6.1)	0	1 (0.8)	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
機能性胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃炎	2 (4.8)	0	0	0	1 (10.0)	0	9 (3.4)	0	2 (1.5)	0
出血性胃十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
消化器痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	11 (4.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
歯肉出血	3 (7.1)	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	11 (4.2)	0	0	0
歯肉退縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	3 (10.0)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
舌炎	3 (7.1)	0	1 (3.3)	0	0	0	8 (3.1)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	16 (6.1)	1 (0.4)	0	0
吐血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
血便排泄	0	0	1 (3.3)	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
痔核	0	0	1 (3.3)	0	0	0	11 (4.2)	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃酸過多	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
大腸穿孔	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇上皮剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
口唇潰瘍	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	2 (1.5)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
悪心	12 (28.6)	0	14 (46.7)	0	2 (20.0)	0	122 (46.7)	6 (2.3)	33 (25.2)	1 (0.8)
非感染性歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嚥下痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	10 (3.8)	0	1 (0.8)	0
食道痛	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
食道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
口腔障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0	8 (3.1)	3 (1.1)	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔内痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	25 (9.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
膵炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
歯周病	0	0	2 (6.7)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
腸壁気腫症	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
肛門周囲痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	0	0
出血性直腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
唾液変性	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
口内炎	14 (33.3)	0	16 (53.3)	0	1 (10.0)	0	96 (36.8)	11 (4.2)	9 (6.9)	0
亜イレウス	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
舌腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌不快感	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
舌障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
地図状舌	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
舌浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
歯の障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
歯痛	0	0	3 (10.0)	0	1 (10.0)	0	12 (4.6)	0	5 (3.8)	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嘔吐	10 (23.8)	0	12 (40.0)	0	2 (20.0)	0	93 (35.6)	5 (1.9)	19 (14.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (81.0)	1 (2.4)	25 (83.3)	6 (20.0)	4 (40.0)	0	210 (80.5)	43 (16.5)	67 (51.1)	7 (5.3)
無力症	0	0	1 (3.3)	0	0	0	66 (25.3)	16 (6.1)	17 (13.0)	3 (2.3)
腋窩痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	3 (2.3)	0
胸痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	2 (1.5)	0
捻髪音	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
不快感	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
早期満腹	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
顔面浮腫	1 (2.4)	0	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	8 (3.1)	1 (0.4)	0	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
疲労	12 (28.6)	0	19 (63.3)	4 (13.3)	2 (20.0)	0	111 (42.5)	12 (4.6)	32 (24.4)	2 (1.5)
冷感	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
熱感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体温変動感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	2 (1.5)	0
全身健康状態低下	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	11 (4.2)	8 (3.1)	1 (0.8)	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
高熱	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
治癒不良	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
埋込み部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (2.4)	0	0	0	0	0	11 (4.2)	0	4 (3.1)	0
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
限局性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
足のもつれ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
倦怠感	14 (33.3)	0	3 (10.0)	0	0	0	14 (5.4)	0	0	0
腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
粘膜の炎症	2 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
非心臓性胸痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	9 (3.4)	1 (0.4)	4 (3.1)	0
浮腫	5 (11.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	5 (11.9)	0	13 (43.3)	0	2 (20.0)	0	54 (20.7)	1 (0.4)	10 (7.6)	0
疼痛	4 (9.5)	1 (2.4)	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
活動状態低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	1 (0.8)	0
発熱	4 (9.5)	0	7 (23.3)	0	0	0	38 (14.6)	1 (0.4)	15 (11.5)	1 (0.8)
異物感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
突然死	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.8)

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
温度変化不耐症	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
口渇	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
乾燥症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (2.4)	0	9 (30.0)	3 (10.0)	0	0	19 (7.3)	9 (3.4)	0	0
胆管結石	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胆道仙痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
急性胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆汁うっ滞性肝損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
薬物性肝障害	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胆嚢腫大	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆嚢粘液嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胆嚢穿孔	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
肝嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝不全	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝機能異常	1 (2.4)	0	6 (20.0)	1 (3.3)	0	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0
脂肪肝	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄疸	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
免疫系障害	1 (2.4)	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (3.8)	1 (0.8)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0
過敏症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	20 (47.6)	3 (7.1)	21 (70.0)	5 (16.7)	2 (20.0)	0	163 (62.5)	34 (13.0)	44 (33.6)	6 (4.6)
膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頚部膿瘍	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
軟部組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口角口唇炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	7 (2.7)	0	1 (0.8)	0
虫垂炎	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
菌血症	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
胆道感染	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
気管支炎	2 (4.8)	0	0	0	0	0	15 (5.7)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
胸壁膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
細菌性結膜炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膀胱炎	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
デング熱	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
蓄膿	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
せつ	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	2 (4.8)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	8 (3.1)	2 (0.8)	1 (0.8)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
性器カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
陰部単純ヘルペス	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
泌尿生殖器感染	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯肉炎	1 (2.4)	1 (2.4)	3 (10.0)	0	0	0	9 (3.4)	1 (0.4)	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (3.3)	0	1 (10.0)	0	4 (1.5)	0	2 (1.5)	0
麦粒腫	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
感染性陰嚢水瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
インフルエンザ	1 (2.4)	0	0	0	0	0	10 (3.8)	0	1 (0.8)	0
椎間板炎	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
迷路炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
喉頭炎	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
下気道感染	0	0	1 (3.3)	0	0	0	11 (4.2)	2 (0.8)	6 (4.6)	1 (0.8)
細菌性下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺感染	1 (2.4)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	4 (1.5)	3 (1.1)	0	0
鼓膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻咽頭炎	7 (16.7)	0	8 (26.7)	0	1 (10.0)	0	24 (9.2)	0	8 (6.1)	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
口腔カンジダ症	0	0	2 (6.7)	0	0	0	8 (3.1)	0	2 (1.5)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	0	0
口腔感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
骨髄炎	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
外耳炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性中耳炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
爪囲炎	1 (2.4)	0	4 (13.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
歯冠周囲炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
会陰膿瘍	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
歯周炎	0	0	2 (6.7)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
咽頭炎	3 (7.1)	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺炎	3 (7.1)	1 (2.4)	3 (10.0)	2 (6.7)	2 (20.0)	0	13 (5.0)	8 (3.1)	8 (6.1)	2 (1.5)
壊死性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
直腸膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	2 (1.5)	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
敗血症	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	6 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
唾液腺炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	2 (1.5)	0
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
膿性痰	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
ストーマ部カンジダ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ストーマ部感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
精巣膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
足部白癬	1 (2.4)	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
歯感染	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	7 (2.7)	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道感染	5 (11.9)	0	2 (6.7)	0	0	0	20 (7.7)	0	7 (5.3)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
尿路感染	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.3)	0	0	0	30 (11.5)	3 (1.1)	7 (5.3)	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.8)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
外陰部膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.1)	0	5 (16.7)	0	3 (30.0)	0	51 (19.5)	7 (2.7)	13 (9.9)	0
偶発的過量投与	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
背部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚化学熱傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
凍瘡	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
挫傷	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	12 (4.6)	0	2 (1.5)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
上顎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
転倒	0	0	3 (10.0)	0	1 (10.0)	0	9 (3.4)	2 (0.8)	2 (1.5)	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
靱帯捻挫	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
放射線性肺臓炎	2 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
脊椎骨折	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ストーマ部炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
サンバーン	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
気管出血	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	2 (1.5)	0
血管偽動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
創傷	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
創離開	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
創部分泌	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
臨床検査	36 (85.7)	9 (21.4)	26 (86.7)	11 (36.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	190 (72.8)	69 (26.4)	37 (28.2)	5 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (28.6)	0	1 (3.3)	0	0	0	20 (7.7)	4 (1.5)	0	0
アミラーゼ減少	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アミラーゼ増加	0	0	3 (10.0)	2 (6.7)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (2.3)	4 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (33.3)	1 (2.4)	1 (3.3)	0	0	0	18 (6.9)	5 (1.9)	2 (1.5)	0
血中アルブミン減少	0	0	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0	8 (3.1)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
血中アルカリホスファターゼ異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (3.3)	0	0	0	16 (6.1)	2 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)
血中ビリルビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (3.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
血中クロール増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	7 (2.7)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (4.8)	0	2 (6.7)	0	0	0	10 (3.8)	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	5 (11.9)	0	3 (10.0)	0	0	0	19 (7.3)	0	2 (1.5)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	11 (4.2)	4 (1.5)	1 (0.8)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (14.3)	0	9 (30.0)	0	0	0	17 (6.5)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
血中尿素増加	0	0	1 (3.3)	0	0	0	8 (3.1)	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	8 (3.1)	3 (1.1)	2 (1.5)	1 (0.8)
尿中血陽性	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
呼吸音異常	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
駆出率減少	0	0	2 (6.7)	0	0	0	14 (5.4)	3 (1.1)	1 (0.8)	0
心電図ＱＴ延長	1 (2.4)	0	4 (13.3)	1 (3.3)	2 (20.0)	0	23 (8.8)	4 (1.5)	2 (1.5)	0
心電図ＳＴ部分下降	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
心電図異常Ｔ波	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
心電図異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図再分極異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.8)	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
ヘモグロビン増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
リパーゼ増加	0	0	3 (10.0)	2 (6.7)	0	0	10 (3.8)	5 (1.9)	3 (2.3)	1 (0.8)
リンパ球数減少	5 (11.9)	1 (2.4)	4 (13.3)	1 (3.3)	0	0	9 (3.4)	3 (1.1)	4 (3.1)	1 (0.8)
平均赤血球ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
平均赤血球容積異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
平均赤血球容積増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
好中球数減少	8 (19.0)	2 (4.8)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
好中球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血小板数減少	23 (54.8)	2 (4.8)	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	17 (6.5)	1 (0.4)	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
尿蛋白	8 (19.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿比重増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
尿沈渣陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
ビタミンD増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体重減少	17 (40.5)	3 (7.1)	10 (33.3)	3 (10.0)	2 (20.0)	0	134 (51.3)	35 (13.4)	19 (14.5)	1 (0.8)
体重増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
白血球数減少	8 (19.0)	2 (4.8)	4 (13.3)	0	0	0	14 (5.4)	2 (0.8)	4 (3.1)	0
白血球数増加	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	26 (61.9)	5 (11.9)	23 (76.7)	7 (23.3)	2 (20.0)	0	187 (71.6)	49 (18.8)	39 (29.8)	9 (6.9)
悪液質	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食欲減退	18 (42.9)	1 (2.4)	18 (60.0)	4 (13.3)	2 (20.0)	0	142 (54.4)	18 (6.9)	24 (18.3)	1 (0.8)
脱水	0	0	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	23 (8.8)	6 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
電解質失調	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
脂肪不耐性	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痛風	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高カルシウム血症	2 (4.8)	1 (2.4)	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0	9 (3.4)	2 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)
高コレステロール血症	0	0	2 (6.7)	0	0	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0
高クレアチニン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高血糖	0	0	1 (3.3)	0	0	0	13 (5.0)	1 (0.4)	6 (4.6)	2 (1.5)
高カリウム血症	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (3.3)	0	0	0	7 (2.7)	3 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
高リパーゼ血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高脂血症	0	0	3 (10.0)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (3.3)	0	0	0	6 (2.3)	2 (0.8)	0	0
高尿酸血症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	6 (2.3)	3 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
低アルブミン血症	11 (26.2)	0	8 (26.7)	1 (3.3)	0	0	25 (9.6)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
低カルシウム血症	2 (4.8)	0	4 (13.3)	2 (6.7)	0	0	33 (12.6)	13 (5.0)	0	0
低クロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
低血糖	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
低カリウム血症	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	36 (13.8)	9 (3.4)	5 (3.8)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (3.3)	0	0	0	13 (5.0)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
低ナトリウム血症	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	13 (5.0)	7 (2.7)	3 (2.3)	1 (0.8)
過小食	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
ビタミン欠乏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
栄養障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.8)
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
２型糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (35.7)	1 (2.4)	19 (63.3)	1 (3.3)	6 (60.0)	0	193 (73.9)	22 (8.4)	64 (48.9)	8 (6.1)
関節痛	6 (14.3)	1 (2.4)	8 (26.7)	0	2 (20.0)	0	69 (26.4)	1 (0.4)	9 (6.9)	1 (0.8)
関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
背部痛	3 (7.1)	0	7 (23.3)	0	1 (10.0)	0	46 (17.6)	5 (1.9)	12 (9.2)	0
骨痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	11 (4.2)	0	4 (3.1)	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胸壁腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
軟骨炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外骨腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
側腹部痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
足変形	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肢径部痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
出血性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
関節硬直	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
筋拘縮	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
筋痙縮	2 (4.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	20 (7.7)	0	4 (3.1)	0
筋腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋力低下	0	0	3 (10.0)	0	0	0	17 (6.5)	1 (0.4)	3 (2.3)	2 (1.5)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	29 (11.1)	0	13 (9.9)	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
筋骨格痛	2 (4.8)	0	2 (6.7)	0	0	0	42 (16.1)	1 (0.4)	11 (8.4)	1 (0.8)
筋骨格硬直	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	9 (3.4)	0	1 (0.8)	0
筋肉痛	4 (9.5)	0	5 (16.7)	0	0	0	50 (19.2)	4 (1.5)	6 (4.6)	0
ミオパチー	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頚部腫瘤	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
頚部痛	1 (2.4)	0	0	0	1 (10.0)	0	20 (7.7)	2 (0.8)	15 (11.5)	1 (0.8)

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
骨炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
顎骨壊死	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	40 (15.3)	3 (1.1)	9 (6.9)	2 (1.5)
顎痛	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
病的骨折	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (10.0)	0	5 (1.9)	2 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	2 (0.8)	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
リウマチ性障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋肉減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.5)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
脊椎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
滑膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顎関節症候群	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
腱石灰化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腱痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腱炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
腱鞘炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
開口障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (9.5)	0	10 (33.3)	2 (6.7)	1 (10.0)	0	29 (11.1)	7 (2.7)	8 (6.1)	2 (1.5)
胃腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
ボーエン病	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
癌疼痛	2 (4.8)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (10.0)	0	7 (2.7)	2 (0.8)	2 (1.5)	0
頭蓋内腫瘍出血	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
悪性新生物進行	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
悪性胸水	0	0	2 (6.7)	0	0	0	8 (3.1)	2 (0.8)	1 (0.8)	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊椎転移	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腫瘍合併症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
形質細胞腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
腫瘍熱	0	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
腫瘍性圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
腫瘍疼痛	2 (4.8)	0	3 (10.0)	0	0	0	4 (1.5)	0	3 (2.3)	1 (0.8)
神経系障害	19 (45.2)	0	13 (43.3)	2 (6.7)	2 (20.0)	0	167 (64.0)	26 (10.0)	43 (32.8)	3 (2.3)
味覚消失	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
健忘	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	1 (0.8)	0
失語症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
運動失調	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	0	0
灼熱感	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
手根管症候群	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳虚血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脳微小血管症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
認知障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
複合性局所疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
認知症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
糖尿病性脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
注意力障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
浮動性めまい	3 (7.1)	0	0	0	0	0	40 (15.3)	1 (0.4)	12 (9.2)	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
味覚異常	8 (19.0)	0	6 (20.0)	0	0	0	47 (18.0)	0	4 (3.1)	0
ジスキネジア	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
顔面麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
微細運動機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭痛	12 (28.6)	0	7 (23.3)	0	0	0	100 (38.3)	8 (3.1)	15 (11.5)	1 (0.8)
不全片麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
過眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	4 (3.1)	0
味覚減退	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
運動低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
反射減弱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
嗅覚減退	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	2 (1.5)	0
精神的機能障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
代謝性脳症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
不全単麻痺	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	3 (1.1)	2 (0.8)	0	0
単麻痺	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
神経圧迫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
神経毒性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	12 (4.6)	0	4 (3.1)	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	8 (3.1)	1 (0.4)	3 (2.3)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
発作後麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0
痙攣発作	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
傾眠	0	0	2 (6.7)	0	0	0	4 (1.5)	0	3 (2.3)	0
会話障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
脊髄性跛行症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
失神	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	2 (0.8)	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	8 (3.1)	0	2 (1.5)	0
声帯麻痺	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
製品の問題	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
医療機器破損	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
医療機器不具合	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
医療機器リーク	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
精神障害	0	0	6 (20.0)	0	0	0	71 (27.2)	5 (1.9)	17 (13.0)	1 (0.8)
激越	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	14 (5.4)	1 (0.4)	5 (3.8)	0
不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	8 (3.1)	2 (0.8)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
譫妄	0	0	3 (10.0)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
うつ病	0	0	1 (3.3)	0	0	0	18 (6.9)	1 (0.4)	4 (3.1)	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
幻聴	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
幻視	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
混合性幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
不眠症	0	0	3 (10.0)	0	0	0	31 (11.9)	0	4 (3.1)	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気分変化	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	2 (1.5)	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
妄想症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
音恐怖症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腎および尿路障害	30 (71.4)	0	23 (76.7)	7 (23.3)	0	0	119 (45.6)	35 (13.4)	15 (11.5)	1 (0.8)
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	4 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
急性腎前性腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
排尿困難	0	0	2 (6.7)	0	0	0	12 (4.6)	0	1 (0.8)	0
糖尿	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
血尿	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	17 (6.5)	0	3 (2.3)	0
尿路出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
ケトン尿	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
矮小腎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
白血球尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿意切迫	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	1 (0.8)	0
多尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
蛋白尿	30 (71.4)	0	20 (66.7)	7 (23.3)	0	0	88 (33.7)	28 (10.7)	4 (3.1)	0
腎嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
腎血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎機能障害	0	0	3 (10.0)	0	0	0	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0
腎虚血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎臓痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
腎尿細管壊死	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
尿道痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
尿異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
生殖系および乳房障害	2 (4.8)	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	30 (11.5)	2 (0.8)	4 (3.1)	0
無月経	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
膀胱瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
性器灼熱感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
生殖器病変	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
性器脱	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
性器発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
女性化乳房	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
不規則月経	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
乳頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
前立腺腫大	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
直腸瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
陰嚢潰瘍	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
子宮脱	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腟分泌物	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腟出血	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
腟の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
女性外陰部潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (69.0)	2 (4.8)	20 (66.7)	3 (10.0)	4 (40.0)	0	180 (69.0)	27 (10.3)	59 (45.0)	8 (6.1)
後天性気管食道瘻	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
誤嚥	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
気管支分泌物貯留	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
息詰まり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
咳嗽	7 (16.7)	0	5 (16.7)	0	0	0	62 (23.8)	0	23 (17.6)	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
発声障害	17 (40.5)	0	8 (26.7)	0	1 (10.0)	0	82 (31.4)	3 (1.1)	7 (5.3)	0
呼吸困難	2 (4.8)	0	4 (13.3)	2 (6.7)	0	0	40 (15.3)	5 (1.9)	25 (19.1)	4 (3.1)

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (2.3)	0
鼻出血	8 (19.0)	0	6 (20.0)	0	0	0	31 (11.9)	0	1 (0.8)	0
喀血	1 (2.4)	0	4 (13.3)	0	2 (20.0)	0	11 (4.2)	0	12 (9.2)	2 (1.5)
血胸	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.8)
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
高炭酸ガス血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低換気	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
気管支分泌増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高粘稠性気管支分泌物	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喉頭出血	0	0	2 (6.7)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
喉頭壊死	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
喉頭浮腫	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
下気道の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺硬化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
肺浸潤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
口腔咽頭痛	2 (4.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	41 (15.7)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
起坐呼吸	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
咽頭の炎症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
咽頭浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胸水	2 (4.8)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0	6 (2.3)	2 (0.8)	1 (0.8)	0
胸膜痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	2 (1.5)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
肺臓炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
気胸	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
湿性咳嗽	0	0	1 (3.3)	0	0	0	11 (4.2)	0	8 (6.1)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	8 (3.1)	8 (3.1)	2 (1.5)	2 (1.5)
肺出血	0	0	1 (3.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	2 (1.5)	1 (0.8)
肺水腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
ラ音	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸性アルカローシス	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸窮迫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)
鼻痛	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	3 (7.1)	0	2 (6.7)	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
変色痰	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
喀痰増加	1 (2.4)	0	2 (6.7)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
痰貯留	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道性喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管瘻	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
上気道の炎症	3 (7.1)	0	2 (6.7)	0	1 (10.0)	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	32 (76.2)	3 (7.1)	28 (93.3)	2 (6.7)	2 (20.0)	0	189 (72.4)	12 (4.6)	36 (27.5)	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
光線角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
脱毛症	2 (4.8)	0	2 (6.7)	0	1 (10.0)	0	32 (12.3)	0	7 (5.3)	0
水疱	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
冷汗	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (2.4)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (7.1)	0	2 (6.7)	0	0	0	7 (2.7)	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
薬疹	1 (2.4)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
皮膚乾燥	5 (11.9)	0	4 (13.3)	0	0	0	28 (10.7)	0	8 (6.1)	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
紅斑	2 (4.8)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	11 (4.2)	2 (0.8)	1 (0.8)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
紅色症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
剥脱性発疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
毛髪変色	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
毛質異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
手皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
汗腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
過角化	0	0	0	0	0	0	18 (6.9)	0	2 (1.5)	0
間擦疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
苔癬化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
後天性リポジストロフィー	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
爪の障害	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	1 (0.8)	0
爪痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
爪破損	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
手掌紅斑	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29 (69.0)	3 (7.1)	21 (70.0)	1 (3.3)	0	0	84 (32.2)	9 (3.4)	1 (0.8)	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0
点状出血	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
そう痒症	0	0	2 (6.7)	0	0	0	13 (5.0)	0	6 (4.6)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.5)	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
発疹	6 (14.3)	0	6 (20.0)	0	0	0	49 (18.8)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
斑状丘疹状皮疹	3 (7.1)	0	1 (3.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	1 (0.8)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
痂皮	0	0	1 (3.3)	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
瘢痕痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚萎縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	2 (6.7)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
皮膚脆弱性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
皮膚肥厚	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
皮膚硬結	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (3.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
皮膚反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	8 (3.1)	1 (0.4)	0	0
線状出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (10.0)	0	4 (1.5)	0	2 (1.5)	0
小水疱性蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
日常生活動作障害者	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白内障手術	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	37 (88.1)	27 (64.3)	26 (86.7)	24 (80.0)	0	0	197 (75.5)	115 (44.1)	26 (19.8)	5 (3.8)
毛細血管脆弱	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
血腫	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
ほてり	0	0	1 (3.3)	0	0	0	6 (2.3)	0	2 (1.5)	0
充血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	37 (88.1)	27 (64.3)	26 (86.7)	24 (80.0)	0	0	181 (69.3)	112 (42.9)	20 (15.3)	5 (3.8)
低血圧	0	0	0	0	0	0	23 (8.8)	4 (1.5)	3 (2.3)	0
間欠性跛行	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頚静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.5)	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
リンパ漏	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-1　MedDRA SOC/PT別の全有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
骨盤静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
静脈炎	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
高血圧前症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
レイノー現象	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管収縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
大静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_1.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
Subjects with any Treatment Related TEAEs	42 (100.0)	35 (83.3)	30 (100.0)	28 (93.3)	6 (60.0)	1 (10.0)	254 (97.3)	203 (77.8)	80 (61.1)	13 (9.9)
血液およびリンパ系障害	5 (11.9)	0	15 (50.0)	2 (6.7)	2 (20.0)	0	54 (20.7)	9 (3.4)	5 (3.8)	0
貧血	5 (11.9)	0	1 (3.3)	0	0	0	12 (4.6)	2 (0.8)	2 (1.5)	0
大球性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白血球減少症	0	0	2 (6.7)	0	0	0	10 (3.8)	0	0	0
リンパ節痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	2 (6.7)	0	1 (10.0)	0	14 (5.4)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
好中球減少症	0	0	2 (6.7)	0	0	0	7 (2.7)	1 (0.4)	0	0
脾臓出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
血小板減少症	0	0	14 (46.7)	2 (6.7)	2 (20.0)	0	23 (8.8)	4 (1.5)	2 (1.5)	0
心臓障害	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0	30 (11.5)	1 (0.4)	6 (4.6)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.5)	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
心房粗動	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
うっ血性心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
左室機能不全	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
左室肥大	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
動悸	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
洞性徐脈	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心室壁運動低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	9 (3.4)	0	2 (1.5)	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (1.5)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	27 (64.3)	0	0	0	0	0	11 (4.2)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	4 (9.5)	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
甲状腺機能低下症	27 (64.3)	0	0	0	0	0	9 (3.4)	0	0	0
眼障害	0	0	4 (13.3)	0	0	0	24 (9.2)	1 (0.4)	3 (2.3)	0
眼瞼炎	0	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
網脈絡膜症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結膜出血	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
複視	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
眼脂	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
眼痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄斑変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
点状角膜炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
網膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	1 (0.8)	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	39 (92.9)	5 (11.9)	28 (93.3)	0	4 (40.0)	0	229 (87.7)	50 (19.2)	41 (31.3)	3 (2.3)
腹部不快感	2 (4.8)	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
腹部膨満	3 (7.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
腹痛	5 (11.9)	2 (4.8)	3 (10.0)	0	0	0	32 (12.3)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上腹部痛	4 (9.5)	0	4 (13.3)	0	0	0	34 (13.0)	0	5 (3.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
腹部圧痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
痔瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肛門失禁	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肛門の炎症	2 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肛門そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
腹水	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
便習慣変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
口唇炎	2 (4.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	2 (0.8)	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
便秘	5 (11.9)	0	7 (23.3)	0	3 (30.0)	0	38 (14.6)	1 (0.4)	11 (8.4)	0
下痢	21 (50.0)	2 (4.8)	18 (60.0)	0	1 (10.0)	0	159 (60.9)	23 (8.8)	11 (8.4)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
憩室	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口内乾燥	1 (2.4)	0	0	0	0	0	36 (13.8)	1 (0.4)	5 (3.8)	0
消化不良	0	0	1 (3.3)	0	0	0	26 (10.0)	0	0	0
嚥下障害	0	0	1 (3.3)	0	0	0	15 (5.7)	2 (0.8)	2 (1.5)	0
腸膀胱瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白色便	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0	12 (4.6)	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃炎	2 (4.8)	0	0	0	1 (10.0)	0	4 (1.5)	0	2 (1.5)	0
出血性胃十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	10 (3.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
歯肉出血	3 (7.1)	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	11 (4.2)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
歯肉退縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	3 (10.0)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
舌炎	3 (7.1)	0	1 (3.3)	0	0	0	8 (3.1)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	15 (5.7)	1 (0.4)	0	0
吐血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血便排泄	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痔核	0	0	1 (3.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
大腸穿孔	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇上皮剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
口唇潰瘍	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
悪心	10 (23.8)	0	13 (43.3)	0	1 (10.0)	0	107 (41.0)	6 (2.3)	18 (13.7)	1 (0.8)

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
非感染性歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	0	0
食道痛	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0	8 (3.1)	3 (1.1)	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔内痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	25 (9.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
膵炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯周病	0	0	2 (6.7)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
腸壁気腫症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
出血性直腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
唾液変性	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口内炎	14 (33.3)	0	16 (53.3)	0	0	0	96 (36.8)	11 (4.2)	5 (3.8)	0
亜イレウス	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
舌腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌不快感	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
舌障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
地図状舌	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
舌浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
歯痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	6 (2.3)	0	2 (1.5)	0
嘔吐	9 (21.4)	0	11 (36.7)	0	1 (10.0)	0	75 (28.7)	5 (1.9)	8 (6.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (73.8)	1 (2.4)	25 (83.3)	5 (16.7)	2 (20.0)	0	183 (70.1)	33 (12.6)	38 (29.0)	3 (2.3)
無力症	0	0	1 (3.3)	0	0	0	59 (22.6)	13 (5.0)	12 (9.2)	2 (1.5)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
捻髪音	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
不快感	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
早期満腹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
顔面浮腫	1 (2.4)	0	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
疲労	12 (28.6)	0	19 (63.3)	4 (13.3)	2 (20.0)	0	104 (39.8)	12 (4.6)	25 (19.1)	1 (0.8)
冷感	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	3 (1.1)	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高熱	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
治癒不良	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
埋込み部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	1 (0.8)	0
限局性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
足のもつれ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
倦怠感	14 (33.3)	0	3 (10.0)	0	0	0	13 (5.0)	0	0	0
粘膜の炎症	2 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
浮腫	5 (11.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	5 (11.9)	0	13 (43.3)	0	0	0	31 (11.9)	1 (0.4)	0	0
疼痛	4 (9.5)	1 (2.4)	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
活動状態低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
発熱	1 (2.4)	0	5 (16.7)	0	0	0	11 (4.2)	0	4 (3.1)	0
突然死	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
温度変化不耐症	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
口渇	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
乾燥症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (2.4)	0	3 (10.0)	0	0	0	9 (3.4)	3 (1.1)	0	0
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆汁うっ滞性肝損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胆嚢腫大	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆嚢粘液嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胆嚢穿孔	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝機能異常	1 (2.4)	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
脂肪肝	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (9.5)	1 (2.4)	18 (60.0)	4 (13.3)	1 (10.0)	0	84 (32.2)	17 (6.5)	10 (7.6)	0
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頚部膿瘍	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
軟部組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口角口唇炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	7 (2.7)	0	1 (0.8)	0
菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胆道感染	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
胸壁膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膀胱炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
せつ	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	3 (1.1)	2 (0.8)	0	0
性器カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯肉炎	1 (2.4)	1 (2.4)	3 (10.0)	0	0	0	9 (3.4)	1 (0.4)	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (3.3)	0	1 (10.0)	0	1 (0.4)	0	2 (1.5)	0
麦粒腫	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
感染性陰嚢水瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
椎間板炎	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
迷路炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喉頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	2 (0.8)	1 (0.8)	0
肺感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (2.4)	0	4 (13.3)	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (0.8)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
骨髄炎	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪囲炎	1 (2.4)	0	4 (13.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
歯冠周囲炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
会陰膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
歯周炎	0	0	2 (6.7)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
咽頭炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺炎	0	0	3 (10.0)	2 (6.7)	1 (10.0)	0	7 (2.7)	5 (1.9)	1 (0.8)	0
壊死性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
直腸膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
敗血症	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
唾液腺炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
足部白癬	0	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯感染	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (3.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	3 (2.3)	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外陰部膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3.3)	0	1 (10.0)	0	25 (9.6)	5 (1.9)	3 (2.3)	0
偶発的過量投与	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	1 (0.8)	0
上顎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
脊椎骨折	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ストーマ部炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
サンバーン	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
気管出血	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
血管偽動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
創離開	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
臨床検査	34 (81.0)	7 (16.7)	26 (86.7)	8 (26.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	175 (67.0)	55 (21.1)	18 (13.7)	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (23.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	17 (6.5)	2 (0.8)	0	0
アミラーゼ増加	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (1.5)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (26.2)	0	1 (3.3)	0	0	0	14 (5.4)	2 (0.8)	0	0
血中アルブミン減少	0	0	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0
血中アルカリホスファターゼ異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	10 (3.8)	1 (0.4)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (3.3)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中クロール増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	7 (2.7)	1 (0.4)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
血中クレアチニン増加	5 (11.9)	0	3 (10.0)	0	0	0	10 (3.8)	0	1 (0.8)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	10 (3.8)	4 (1.5)	1 (0.8)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (14.3)	0	9 (30.0)	0	0	0	15 (5.7)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (3.3)	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
尿中血陽性	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
駆出率減少	0	0	2 (6.7)	0	0	0	13 (5.0)	3 (1.1)	1 (0.8)	0
心電図ＱＴ延長	1 (2.4)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	2 (20.0)	0	21 (8.0)	4 (1.5)	2 (1.5)	0
心電図ＳＴ部分下降	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図異常Ｔ波	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
心電図異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図再分極異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
ヘモグロビン増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
リパーゼ増加	0	0	3 (10.0)	2 (6.7)	0	0	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (1.5)	0
リンパ球数減少	3 (7.1)	1 (2.4)	3 (10.0)	0	0	0	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0
平均赤血球ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
平均赤血球容積異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
平均赤血球容積増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
好中球数減少	8 (19.0)	2 (4.8)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
血小板数減少	22 (52.4)	2 (4.8)	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	16 (6.1)	1 (0.4)	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
尿蛋白	8 (19.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンD増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体重減少	15 (35.7)	2 (4.8)	10 (33.3)	1 (3.3)	2 (20.0)	0	123 (47.1)	29 (11.1)	12 (9.2)	0
白血球数減少	8 (19.0)	2 (4.8)	4 (13.3)	0	0	0	11 (4.2)	2 (0.8)	1 (0.8)	0
白血球数増加	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	25 (59.5)	4 (9.5)	21 (70.0)	6 (20.0)	1 (10.0)	0	160 (61.3)	31 (11.9)	19 (14.5)	0
食欲減退	18 (42.9)	1 (2.4)	18 (60.0)	4 (13.3)	1 (10.0)	0	135 (51.7)	17 (6.5)	15 (11.5)	0
脱水	0	0	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	15 (5.7)	3 (1.1)	1 (0.8)	0
脂肪不耐性	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痛風	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
高カルシウム血症	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
高コレステロール血症	0	0	2 (6.7)	0	0	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0
高クレアチニン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	2 (1.5)	0
高カリウム血症	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高脂血症	0	0	3 (10.0)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (3.3)	0	0	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0	0
高尿酸血症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	8 (19.0)	0	6 (20.0)	1 (3.3)	0	0	14 (5.4)	1 (0.4)	0	0
低カルシウム血症	2 (4.8)	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	18 (6.9)	7 (2.7)	0	0
低血糖	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
低カリウム血症	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	14 (5.4)	2 (0.8)	1 (0.8)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
過小食	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
栄養障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (26.2)	1 (2.4)	15 (50.0)	0	1 (10.0)	0	130 (49.8)	10 (3.8)	15 (11.5)	0
関節痛	5 (11.9)	1 (2.4)	8 (26.7)	0	0	0	49 (18.8)	0	1 (0.8)	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
背部痛	0	0	6 (20.0)	0	1 (10.0)	0	20 (7.7)	0	4 (3.1)	0
骨痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	2 (1.5)	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
鼠径部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
関節硬直	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋痙縮	2 (4.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	17 (6.5)	0	3 (2.3)	0
筋腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋力低下	0	0	2 (6.7)	0	0	0	9 (3.4)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0	8 (3.1)	0	2 (1.5)	0
筋骨格痛	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	14 (5.4)	0	2 (1.5)	0
筋骨格硬直	0	0	1 (3.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
筋肉痛	3 (7.1)	0	4 (13.3)	0	0	0	39 (14.9)	4 (1.5)	3 (2.3)	0
頚部痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	10 (3.8)	0	2 (1.5)	0
骨炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顎骨壊死	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	23 (8.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
リウマチ性障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋肉減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊椎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顎関節症候群	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腱痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腱炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	7 (2.7)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
ボーエン病	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭蓋内腫瘍出血	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
悪性胸水	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腫瘍性圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
神経系障害	18 (42.9)	0	9 (30.0)	0	1 (10.0)	0	134 (51.3)	17 (6.5)	21 (16.0)	0
味覚消失	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
健忘	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	1 (0.8)	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
灼熱感	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
手根管症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳虚血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
認知障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
複合性局所疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
認知症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
浮動性めまい	2 (4.8)	0	0	0	0	0	24 (9.2)	0	4 (3.1)	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
味覚異常	8 (19.0)	0	6 (20.0)	0	0	0	45 (17.2)	0	2 (1.5)	0
ジスキネジア	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
微細運動機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭痛	11 (26.2)	0	4 (13.3)	0	0	0	73 (28.0)	7 (2.7)	8 (6.1)	0
不全片麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
過眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	2 (1.5)	0
味覚減退	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
嗅覚減退	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
代謝性脳症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
不全単麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経毒性	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	3 (2.3)	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	0	0	0	7 (2.7)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
発作後麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0
会話障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	0	1 (0.8)	0
声帯麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	29 (11.1)	3 (1.1)	5 (3.8)	0
激越	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
不安	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	9 (3.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	11 (4.2)	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気分変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
妄想症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎および尿路障害	30 (71.4)	0	21 (70.0)	7 (23.3)	0	0	99 (37.9)	32 (12.3)	5 (3.8)	0
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
急性腎前性腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
糖尿	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
血尿	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	13 (5.0)	0	1 (0.8)	0
ケトン尿	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
矮小腎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白血球尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿意切迫	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
多尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
蛋白尿	30 (71.4)	0	20 (66.7)	7 (23.3)	0	0	85 (32.6)	28 (10.7)	2 (1.5)	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
腎血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎機能障害	0	0	2 (6.7)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
腎虚血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎尿細管壊死	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
生殖系および乳房障害	2 (4.8)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	14 (5.4)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
性器灼熱感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
生殖器病変	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
女性化乳房	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
不規則月経	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
乳頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢潰瘍	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膣分泌物	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膣出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
膣の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
女性外陰部潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (47.6)	1 (2.4)	19 (63.3)	1 (3.3)	3 (30.0)	0	128 (49.0)	15 (5.7)	23 (17.6)	4 (3.1)
気管支分泌物貯留	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
息詰まり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
咳嗽	1 (2.4)	0	4 (13.3)	0	0	0	24 (9.2)	0	4 (3.1)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
発声障害	14 (33.3)	0	8 (26.7)	0	0	0	63 (24.1)	3 (1.1)	4 (3.1)	0
呼吸困難	0	0	1 (3.3)	0	0	0	12 (4.6)	0	7 (5.3)	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0
鼻出血	8 (19.0)	0	6 (20.0)	0	0	0	23 (8.8)	0	1 (0.8)	0
喀血	1 (2.4)	0	3 (10.0)	0	2 (20.0)	0	6 (2.3)	0	6 (4.6)	2 (1.5)
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高粘稠性気管支分泌物	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喉頭出血	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喉頭壊死	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
喉頭浮腫	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
下気道の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺硬化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺浸潤	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
鼻閉	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (4.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	27 (10.3)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
咽頭の炎症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
胸水	0	0	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
肺臓炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	1 (3.3)	0	0	0	6 (2.3)	0	2 (1.5)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	7 (2.7)	2 (1.5)	2 (1.5)
肺出血	0	0	1 (3.3)	0	0	0	4 (1.5)	0	2 (1.5)	0
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
呼吸性アルカローシス	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸窮迫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
鼻痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喀痰増加	0	0	2 (6.7)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
痰貯留	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	32 (76.2)	3 (7.1)	26 (86.7)	1 (3.3)	0	0	169 (64.8)	11 (4.2)	28 (21.4)	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
脱毛症	2 (4.8)	0	2 (6.7)	0	0	0	29 (11.1)	0	5 (3.8)	0
水疱	0	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	5 (1.9)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (7.1)	0	2 (6.7)	0	0	0	6 (2.3)	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
薬疹	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚乾燥	5 (11.9)	0	3 (10.0)	0	0	0	25 (9.6)	0	7 (5.3)	0
紅斑	2 (4.8)	0	0	0	0	0	8 (3.1)	1 (0.4)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
紅色症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
毛髪変色	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
毛質異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
手皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
汗腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
過角化	0	0	0	0	0	0	14 (5.4)	0	2 (1.5)	0
苔癬化	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
後天性リポジストロフィー	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪の障害	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
爪痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪破損	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
手掌紅斑	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29 (69.0)	3 (7.1)	21 (70.0)	1 (3.3)	0	0	83 (31.8)	9 (3.4)	1 (0.8)	0
点状出血	1 (2.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	7 (2.7)	0	5 (3.8)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
発疹	5 (11.9)	0	5 (16.7)	0	0	0	43 (16.5)	1 (0.4)	2 (1.5)	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.8)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (4.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	5 (1.9)	0	1 (0.8)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.8)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
痂皮	0	0	1 (3.3)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0
皮膚萎縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
皮膚脆弱性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚肥厚	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
皮膚硬結	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
皮膚反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0
線状出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
日常生活動作障害者	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
血管障害	37 (88.1)	27 (64.3)	26 (86.7)	24 (80.0)	0	0	185 (70.9)	111 (42.5)	17 (13.0)	3 (2.3)
毛細血管脆弱	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

付録 2.7.4-2　MedDRA SOC/PT別の全副作用及びGrade 3以上の副作用の発現率（NCCH 1508試験及び303試験）

	NCCH1508		Study 303 Japanese				Study 303 Overall			
	Lenvatinib (N = 42)		Lenvatinib (N = 30)		Placebo (N = 10)		Lenvatinib (N = 261)		Placebo (N = 131)	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
ほてり	0	0	1 (3.3)	0	0	0	4 (1.5)	0	2 (1.5)	0
充血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	37 (88.1)	27 (64.3)	26 (86.7)	24 (80.0)	0	0	177 (67.8)	109 (41.8)	13 (9.9)	3 (2.3)
低血圧	0	0	0	0	0	0	10 (3.8)	3 (1.1)	1 (0.8)	0
頚静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨盤静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
高血圧前症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Study 303 covers Randomization Phase.
NCCH1508 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Study 303 Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Program: t_2_7_4_2.sas 25MAY2020 13:15

2.7.5 参考文献

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228–47.

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 NCCH1508 試験 4
2.7.6.2 付録 10

個々の試験のまとめの略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
BOR	best overall response	最良総合効果
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-performance status	–
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors guideline, version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1
SD	stable disease	安定

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法 投与量，投与経路	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
国内第 2 相試験 (評価資料)	NCCH1508	5.3.5.2.1 5.3.5.2.2	有効性，安全性	多施設共同，単一群，オープン，非対照試験	レンバチニブ 24 mg を 1 日 1 回経口投与	42 例	切除不能又は再発胸腺癌患者	28 日間を 1 サイクルとし，投与中止基準に該当するまで投与を継続	実施中 完全な報告書

データカットオフ日：有効性 2019 年 2 月 22 日，安全性 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.1 NCCH1508 試験

……（評価資料 5.3.5.2.1，5.3.5.2.2）

本承認申請では，登録終了後，追跡1年時点（最終登録被験者の登録日から1年）である2019年2月22日を主たる解析のデータカットオフ時点に設定し，それまでのデータに基づき総括報告書を作成した（5.3.5.2.1）。また，安全性データの更新を目的として2回目のデータカットオフ日（20■年■月■日）のデータに基づき総括報告書補遺を作成した（5.3.5.2.2）。

2.7.6.1.1 概要

試験の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験の概要

治験実施者	国立がん研究センター中央病院 山本昇（代表者）	
治験薬名及び用法・用量・投与経路	レンバチニブ 24 mg を 1 日 1 回経口投与	
本申請資料に記載する対象患者	切除不能又は再発胸腺癌患者	
治験実施計画書標題： Phase II trial of Lenvatinib in patients with metastatic or recurrent thymic carcinoma; REMORA trial （切除不能又は再発胸腺癌に対するレンバチニブの多施設共同第 II 相試験）		
試験の識別情報	治験実施計画書番号	NCCH1508
	開発の相	第 2 相試験
実施医療機関（患者を組み入れた施設）	多施設共同（日本国内，8 施設）	
治験デザイン	本治験は，プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者を対象とし，レンバチニブを投与する多施設共同，単一群，オープン，非対照試験である。 28 日間を 1 サイクルとし，レンバチニブ 24 mg を 1 日 1 回，投与中止基準に該当するまで経口投与を継続する。	
目標例数（組み入れ例）	42 例	
治験開始日（最初の患者が同意文書に署名した日）	2017 年 4 月 13 日	
データカットオフ日	有効性：2019 年 2 月 22 日，安全性：20■年■月■日 （本治験は継続中であり，本申請資料には本データカットオフ時点の結果を記載した）	

対象

本治験では，プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌の 20 歳以上の男性及び女性患者を組み入れることとした。

評価項目

評価項目を表 2.7.6.1-2 に示した。

腫瘍縮小効果は，「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1」

（RECIST v1.1）に準じて評価した。

表 2.7.6.1-2　評価項目

目的	評価項目
主要評価項目（有効性）	
RECIST v1.1 を用いた中央判定による客観的奏効率（ORR）に基づき，有効性を判定する。	有効性の主要評価項目として，中央判定による ORR は，最良総合効果（BOR）として完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた被験者の割合と定義する。
副次評価項目（有効性）	
RECIST v1.1 を用いた主治医判定による ORR，主治医判定による無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS）及び中央判定による病勢コントロール率（DCR）に基づき，有効性を評価する。	・主治医判定による ORR ・PFS：登録日を起算日とし，進行（PD）と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間と定義する。 ・OS：登録日を起算日とし，あらゆる原因による死亡日までの期間と定義する。 ・DCR：BOR が CR，PR 又は安定（SD）のいずれかである被験者の割合と定義する。
副次評価項目（安全性）	
有害事象発現率により安全性を評価する。	米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準 v4.0 に基づき，有害事象の重症度の Grade 分類を行う。有害事象，副作用（治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象），Grade 3 以上の有害事象，Grade 3 以上の副作用，死亡及びその他の重篤な有害事象，並びにその他の重要な有害事象の発現件数及び発現率を集計し，安全性を評価する。臨床検査値，バイタルサイン，身体的所見，Eastern Cooperative Oncology Group-performance status（ECOG-PS），心電図（ECG）及び胸部 X 線の変化についても評価する。

統計手法

本承認申請では，登録終了後，追跡 1 年時点（最終登録被験者の登録日から 1 年）をデータカットオフ時点に設定し，それまでのデータを確定した後に，主要評価項目を中心とする解析を主たる解析として行い，その結果を示した。

有効性解析は，組み入れ基準を満たした 42 例の被験者全例を対象（全適格例）として実施した。主要評価項目とした RECIST v1.1 を用いた中央判定による ORR について，点推定値及び Clopper and Pearson 法による二項分布に基づく正確法により 90%信頼区間（CI）を算出した。帰無仮説「真の奏効率が，無効と判断する閾値奏効率 = 10%以下である」に対して，二項検定を行い，帰無仮説が棄却された場合には，さらにその他の副次評価項目の結果も考慮した上で有効性を判断することとした。

副次評価項目として，RECIST v1.1 を用いて主治医判定による ORR 及び中央判定による DCR

をそれぞれ算出した。また，Kaplan-Meier 法を用いて主治医判定による PFS 及び OS をそれぞれ要約した。その他の解析として，中央判定による奏効期間（DOR）（定義：CR 又は PR と診断された奏効例において，CR 又は PR の診断日を起算日とし，PD と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間）を算出した。

安全性解析は，治験薬が少なくとも 1 回投与された全投与例 42 例を解析対象集団（安全性解析対象集団）とした。評価項目についてそれぞれ要約統計量を算出した。

2.7.6.1.2 結果

2.7.6.1.2.1 患者の内訳及びベースラインの特性

- 被験者の内訳：42 例の被験者を組み入れ，全例に治験薬であるレンバチニブメシル酸塩（以下，本薬）を投与した。
- 有効性のデータカットオフ日の 2019 年 2 月 22 日時点で，42 例のうち 14 例が投与を継続し，28 例が投与を中止した。中止理由は，治療無効が 20 例，有害事象が 7 例，有害事象と関連しない理由による被験者の申し出が 1 例であった。
- 安全性のデータカットオフ日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で，42 例のうち 10 例が投与を継続し，32 例が投与を中止した。中止理由は，治療無効が 24 例，有害事象が 7 例，有害事象と関連しない理由による被験者の申し出が 1 例であった。
- 年齢の平均値：56.3 歳（範囲：33 歳～74 歳）
- 性別：男性 29 例（69.0%），女性 13 例（31.0%）
- ECOG-PS：一般状態（PS）1 が 29 例（69.0%），PS 0 が 13 例（31.0%）
- 病理組織学的分類：扁平上皮癌 30 例（71.4%），腺癌 5 例（11.9%），未分化癌 4 例（9.5%），他の希少胸腺癌 3 例（7.1%）
- 正岡分類に基づく stage：IV（IVa 及び IVb）が 35 例（83.3%），III（IIIa 及び IIIb）が 5 例（11.9%），I 及び IIb が各 1 例（2.4%）

2.7.6.1.2.2 有効性

- 中央判定による標的病変径和の評価では，1 例を除き，全ての被験者で腫瘍縮小が確認された。
- 中央判定による抗腫瘍効果は，CR が 0 例（0%），PR が 16 例（38.1%），SD が 24 例（57.1%）及び PD が 2 例（4.8%）であった。
- 主要評価項目である中央判定による ORR は 38.1%（16/42 例；90%CI：25.6% － 52.0%）であり，事前に設定した閾値奏効率 10%を ORR の 90%CI の下限が上回り，本薬は臨床的意義のある抗腫瘍効果を示した（*P*<0.0001）。
- 主治医判定による抗腫瘍効果でも CR は認められず，42 例のうち 16 例は PR，25 例は SD の BOR を示した。1 例の被験者は PD と判断された。
- 副次評価項目とした主治医判定による ORR は 38.1%（16/42 例；95%CI：23.6% － 54.4%）であり，中央判定による ORR と同じであった。
- 中央判定による DCR は 95.2%（95%CI：83.8% － 99.4%）であった。
- 主治医判定による PFS の中央値（95%CI）は 9.3 ヵ月（7.7 － 13.9）であった。6 ヵ月，12 ヵ

月及び 18 ヵ月における無増悪生存率（95%CI）は，それぞれ 78.6%（62.9% － 88.2%），40.5%（25.8% － 54.7%）及び 31.7%（18.0% － 46.3%）であった。
・データカットオフ時点（フォローアップ期間の中央値は 15.5 ヵ月）で OS は中央値に未達であった（NE［95%CI：16.1 ヵ月 － NE］）。
・中央判定による標的病変径和の変化率に基づき，腫瘍縮小が確認された多くの被験者で，腫瘍縮小が長期間維持されていた。
・中央判定により奏効が確認された 16 例の DOR の中央値は 11.6 ヵ月（95%CI：5.8－18.0）であった。

2.7.6.1.2.3 安全性

有害事象の概要を表 2.7.6.1-3 に示した。
・データカットオフ時点までに，42 例全例（100.0%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。そのうち，Grade 3 の有害事象は 37 例（88.1%）で認められ，Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。
・42 例全例（100.0%）で少なくとも 1 件の治験薬に関連する有害事象（副作用）が発現した。そのうち，Grade 3 の副作用は 35 例（83.3%）で認められた。
・投与中止，減量及び減量を伴わない休薬に至った有害事象の発現率は，それぞれ 9.5%，100.0%及び 31.0%であった。

表 2.7.6.1-3　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

カテゴリー	レンバチニブ群 （N = 42） n（%）
有害事象	42（100.0）
副作用	42（100.0）
Grade 3 以上の有害事象	37（88.1）
Grade 3 以上の副作用	35（83.3）
重篤な有害事象	12（28.6）
死亡に至った有害事象	0（0.0）
投与中止に至った有害事象	4（9.5）
減量に至った有害事象	42（100.0）
減量を伴わない休薬に至った有害事象	13（31.0）

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 1 を引用）

安全性解析対象集団における国際医薬用語集（MedDRA）の基本語別の全有害事象発現率を付録 2.7.6-1，全副作用発現率を付録 2.7.6-2 にそれぞれ示した。また，死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述を付録 2.7.6-3 に示した。

・発現率が 50%以上の有害事象は，高血圧（88.1%，37/42 例），蛋白尿（71.4%，30/42 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%，29/42 例），甲状腺機能低下症（64.3%，27/42 例），下痢（57.1%，24/42 例）及び血小板数減少（54.8%，23/42 例）であった。
・2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（64.3%，27/42 例），下痢（9.5%，4/42 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群及び体重減少（各 7.1%，3/42 例），並びに腹痛，低ナトリウム血症，好中球数減少，血小板数減少及び白血球数減少（各 4.8%，2/42 例）であった。
・発現率が 50%以上の副作用は，高血圧（88.1%，37/42 例），蛋白尿（71.4%，30/42 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（69.0%，29/42 例），甲状腺機能低下症（64.3%，27/42 例），血小板数減少（52.4%，22/42 例）及び下痢（50.0%，21/42 例）であった。
・2 例以上に発現した Grade 3 以上の副作用は，高血圧（64.3%，27/42 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（7.1%，3/42 例），並びに下痢，血小板数減少，好中球数減少，白血球数減少，腹痛及び体重減少（各 4.8%，2/42 例）であった。
・治験薬投与との因果関係の有無にかかわらず，治験薬の投与開始から最終投与後 30 日又は後治療開始日のいずれか早い方までの間に死亡に至った有害事象はなかった。
・12 例（28.6%）の被験者で 12 件の重篤な有害事象が発現し，2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象はなかった。
・本試験で最もよくみられた主要な 3 つの事象（高血圧，手掌・足底発赤知覚不全症候群及び蛋白尿）はいずれも非重篤で，投与中止に至った有害事象ではなかった。これらの有害事象のうち，高血圧及び蛋白尿については，各 1 例の被験者で休薬に至った。また，蛋白尿については 18 例で，手掌・足底発赤知覚不全症候群については 11 例で，高血圧については 10 例でそれぞれ用量の減量に至った。
・臨床検査値については，試験期間を通して，ベースライン値からの大きな変化は認められなかった。
・42 例全例（100.0%）で臨床検査値異常が発現した。そのうち，10 例（23.8%）で Grade 3 の臨床検査値異常が発現した。Grade 3 の臨床検査値異常は，白血球数，好中球数，血小板数，アルカリホスファターゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，カルシウム（補正値），ナトリウム及びカリウムで報告された。
・治験薬投与後のバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温，酸素飽和度）及び身体的所見（体重）の平均値に，試験期間を通して，ベースライン値からの大きな変化は認められなかった。
・身体的所見（体重）では，18 例の被験者で体重増加又は減少の有害事象が発現した（1 例が体重増加，17 例が体重減少）。このうち，3 例の被験者で Grade 3 の有害事象（体重減少）が発現した。
・ECG 検査では，1 例の被験者で Grade 3 の ECG に関連する有害事象（洞性徐脈）が発現し，当該事象は副作用と判断された。

2.7.6.1.3 結論

2.7.6.1.3.1 有効性

プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する進行又は再発胸腺癌患者を対象として実施された NCCH1508 試験の結果により，本薬の持続的な抗腫瘍効果が示された。

- 主要評価項目とした中央判定による ORR は 38.1%で本試験の主要評価項目を達成した。中央判定による DCR は 95.2%であった。
- 主治医判定による PFS の中央値は 9.3 ヵ月，中央判定により奏効が確認された 16 例の DOR の中央値は 11.6 ヵ月であった。
- フォローアップ期間の中央値は 15.5 ヵ月で，データカットオフ時点で OS は中央値に未達であり，良好な全生存率が示された。

2.7.6.1.3.2 安全性

- 最もよくみられた有害事象は，高血圧，手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）及び蛋白尿であった。
- 治験薬投与期間中の死亡又は治験薬投与に関連した死亡は認められず，有害事象の多くは適切な休薬・減量により管理可能であった。

本試験の結果から，プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌患者に対して，本薬の良好な有効性が示され，副作用は臨床管理可能であったことから，本薬は有用な治療法となり得るものと期待された。

2.7.6.2 付録

付録 2.7.6-1　MedDRA 基本語別の全有害事象発現率（NCCH1508 試験）（安全性解析対象集団）
付録 2.7.6-2　MedDRA 基本語別の全副作用発現率（NCCH1508 試験）（安全性解析対象集団）
付録 2.7.6-3　死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（NCCH1508 試験）

付録 2.7.6-1　MedDRA 基本語別の全有害事象発現率（NCCH 1508 試験）
（安全性解析対象集団）

Preferred term	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	Total of G1-G4	%Total
Abdominal discomfort	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Abdominal distension	2	1	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Abdominal pain	3	1	2	0	4.8	0.0	6	14.3
Abdominal pain upper	2	2	0	0	0.0	0.0	4	9.5
Alanine aminotransferase increased	10	2	0	0	0.0	0.0	12	28.6
Alopecia	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Anaemia	3	3	0	0	0.0	0.0	6	14.3
Arthralgia	3	2	1	0	2.4	0.0	6	14.3
Aspartate aminotransferase increased	11	2	1	0	2.4	0.0	14	33.3
Back pain	2	1	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Blood creatine phosphokinase increased	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Blood creatinine increased	5	0	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Blood thyroid stimulating hormone increased	5	1	0	0	0.0	0.0	6	14.3
Bronchitis	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Carpal tunnel syndrome	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Cheilitis	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Chest pain	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Conjunctival deposit	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Constipation	7	1	0	0	0.0	0.0	8	19.0
Cough	6	1	0	0	0.0	0.0	7	16.7
Cystitis	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Dental caries	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Dermal cyst	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Dermatitis acneiform	2	1	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Diarrhoea	9	11	4	0	9.5	0.0	24	57.1
Dizziness	3	0	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Drug eruption	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Dry mouth	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Dry skin	5	0	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Dysgeusia	8	0	0	0	0.0	0.0	8	19.0
Dysphonia	16	1	0	0	0.0	0.0	17	40.5
Dyspnoea	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Electrocardiogram QT prolonged	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Electrocardiogram ST segment depression	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Epistaxis	8	0	0	0	0.0	0.0	8	19.0
Erythema	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8

付録 2.7.6-1　MedDRA 基本語別の全有害事象発現率（NCCH 1508 試験）
（安全性解析対象集団）

Preferred term	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	Total of G1-G4	%Total
Face oedema	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Fatigue	7	5	0	0	0.0	0.0	12	28.6
Gastritis	0	2	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Gastroenteritis	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Gingival bleeding	3	0	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Gingivitis	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Glossitis	2	1	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Haematuria	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Haemoglobin increased	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Haemoptysis	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Headache	10	2	0	0	0.0	0.0	12	28.6
Hepatic function abnormal	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Hypercalcaemia	1	0	1	0	2.4	0.0	2	4.8
Hyperkalaemia	2	0	1	0	2.4	0.0	3	7.1
Hypersensitivity	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Hypertension	0	10	27	0	64.3	0.0	37	88.1
Hyperthyroidism	2	2	0	0	0.0	0.0	4	9.5
Hyperuricaemia	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Hypoalbuminaemia	5	6	0	0	0.0	0.0	11	26.2
Hypocalcaemia	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Hypokalaemia	1	0	1	0	2.4	0.0	2	4.8
Hyponatraemia	0	0	2	0	4.8	0.0	2	4.8
Hypothyroidism	1	26	0	0	0.0	0.0	27	64.3
Influenza	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Influenza like illness	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Large intestine perforation	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Lymphocyte count decreased	1	3	1	0	2.4	0.0	5	11.9
Malaise	5	9	0	0	0.0	0.0	14	33.3
Mucosal inflammation	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Muscle spasms	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Musculoskeletal pain	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Myalgia	3	1	0	0	0.0	0.0	4	9.5
Nail disorder	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Nasopharyngitis	4	3	0	0	0.0	0.0	7	16.7
Nausea	8	4	0	0	0.0	0.0	12	28.6
Neck pain	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Neuropathy peripheral	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Neutrophil count decreased	1	5	2	0	4.8	0.0	8	19.0
Oedema	5	0	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Oedema peripheral	5	0	0	0	0.0	0.0	5	11.9

付録 2.7.6-1　MedDRA 基本語別の全有害事象発現率（NCCH 1508 試験）
（安全性解析対象集団）

Preferred term	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	Total of G1-G4	%Total
Otitis externa	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Otitis media acute	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Pain	1	2	1	0	2.4	0.0	4	9.5
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	14	12	3	0	7.1	0.0	29	69.0
Paronychia	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Pericardial effusion	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Peripheral motor neuropathy	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Peripheral sensory neuropathy	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Petechiae	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Pharyngitis	0	3	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Platelet count decreased	14	7	2	0	4.8	0.0	23	54.8
Pleural effusion	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Pneumonia	0	2	1	0	2.4	0.0	3	7.1
Pneumonitis	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Pneumothorax	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Proctalgia	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Protein urine	0	8	0	0	0.0	0.0	8	19.0
Proteinuria	3	27	0	0	0.0	0.0	30	71.4
Pruritus genital	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Pyrexia	3	1	0	0	0.0	0.0	4	9.5
Radiation pneumonitis	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Rash	3	3	0	0	0.0	0.0	6	14.3
Rash maculo-papular	2	1	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Rhinitis allergic	1	2	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Scrotal ulcer	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Sinus bradycardia	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Sinusitis	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Sleep apnoea syndrome	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Sputum increased	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Stomatitis	11	3	0	0	0.0	0.0	14	33.3
Tinea pedis	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Tumour pain	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Upper respiratory tract infection	0	5	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Urinary tract infection	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Vomiting	6	4	0	0	0.0	0.0	10	23.8
Weight decreased	4	10	3	0	7.1	0.0	17	40.5
Weight increased	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
White blood cell count decreased	1	5	2	0	4.8	0.0	8	19.0
Tooth infection	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4

付録 2.7.6-1　MedDRA 基本語別の全有害事象発現率（NCCH 1508 試験）
（安全性解析対象集団）

Preferred term	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	Total of G1-G4	%Total
Upper respiratory tract inflammation	3	0	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Left ventricular dysfunction	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Anal inflammation	2	1	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Electrocardiogram T wave abnormal	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Contusion	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Musculoskeletal stiffness	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Cancer pain	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Blood alkaline phosphatase increased	1	1	1	0	2.4	0.0	3	7.1
Lung infection	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Decreased appetite	10	7	1	0	2.4	0.0	18	42.9
Conjunctivitis bacterial	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Non-cardiac chest pain	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Osteonecrosis of jaw	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Pharyngeal inflammation	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Oropharyngeal pain	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Genital herpes simplex	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4

MedDRA Version 19.1
安全性解析対象集団（全投与例）42 例を対象とした集計結果。
各被験者で複数の有害事象（基本語）が認められた場合は，最悪グレードに基づいて集計した。

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3-1 を引用）

付録 2.7.6-2　MedDRA 基本語別の全副作用発現率（NCCH 1508 試験）
（安全性解析対象集団）

Preferred term	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	Total of G1-G4	%Total
Abdominal discomfort	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Abdominal distension	2	1	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Abdominal pain	3	0	2	0	4.8	0.0	5	11.9
Abdominal pain upper	2	2	0	0	0.0	0.0	4	9.5
Alanine aminotransferase increased	8	2	0	0	0.0	0.0	10	23.8
Alopecia	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Anaemia	2	3	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Arthralgia	2	2	1	0	2.4	0.0	5	11.9
Aspartate aminotransferase increased	10	1	0	0	0.0	0.0	11	26.2
Blood creatine phosphokinase increased	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Blood creatinine increased	5	0	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Blood thyroid stimulating hormone increased	5	1	0	0	0.0	0.0	6	14.3
Cheilitis	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Constipation	5	0	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Cough	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Dermatitis acneiform	2	1	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Diarrhoea	9	10	2	0	4.8	0.0	21	50.0
Dizziness	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Drug eruption	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Dry mouth	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Dry skin	5	0	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Dysgeusia	8	0	0	0	0.0	0.0	8	19.0
Dysphonia	14	0	0	0	0.0	0.0	14	33.3
Electrocardiogram QT prolonged	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Electrocardiogram ST segment depression	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Epistaxis	8	0	0	0	0.0	0.0	8	19.0
Erythema	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Face oedema	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Fatigue	7	5	0	0	0.0	0.0	12	28.6
Gastritis	0	2	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Gingival bleeding	3	0	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Gingivitis	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Glossitis	2	1	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Haematuria	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Haemoglobin increased	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Haemoptysis	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4

付録 2.7.6-2　MedDRA 基本語別の全副作用発現率（NCCH 1508 試験）
（安全性解析対象集団）

Preferred term	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	Total of G1-G4	%Total
Headache	9	2	0	0	0.0	0.0	11	26.2
Hepatic function abnormal	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Hypercalcaemia	1	0	1	0	2.4	0.0	2	4.8
Hyperkalaemia	2	0	1	0	2.4	0.0	3	7.1
Hypertension	0	10	27	0	64.3	0.0	37	88.1
Hyperthyroidism	2	2	0	0	0.0	0.0	4	9.5
Hyperuricaemia	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Hypoalbuminaemia	5	3	0	0	0.0	0.0	8	19.0
Hypocalcaemia	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Hypokalaemia	1	0	1	0	2.4	0.0	2	4.8
Hyponatraemia	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Hypothyroidism	1	26	0	0	0.0	0.0	27	64.3
Large intestine perforation	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Lymphocyte count decreased	1	1	1	0	2.4	0.0	3	7.1
Malaise	5	9	0	0	0.0	0.0	14	33.3
Mucosal inflammation	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Muscle spasms	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Musculoskeletal pain	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Myalgia	2	1	0	0	0.0	0.0	3	7.1
Nail disorder	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Nasopharyngitis	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Nausea	7	3	0	0	0.0	0.0	10	23.8
Neck pain	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Neuropathy peripheral	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Neutrophil count decreased	1	5	2	0	4.8	0.0	8	19.0
Oedema	5	0	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Oedema peripheral	5	0	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Pain	1	2	1	0	2.4	0.0	4	9.5
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	14	12	3	0	7.1	0.0	29	69.0
Paronychia	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Peripheral motor neuropathy	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Peripheral sensory neuropathy	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Petechiae	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Pharyngitis	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Platelet count decreased	13	7	2	0	4.8	0.0	22	52.4
Pneumonitis	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Protein urine	0	8	0	0	0.0	0.0	8	19.0
Proteinuria	3	27	0	0	0.0	0.0	30	71.4
Pruritus genital	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4

付録 2.7.6-2　MedDRA 基本語別の全副作用発現率（NCCH 1508 試験）
（安全性解析対象集団）

Preferred term	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	Total of G1-G4	%Total
Pyrexia	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Rash	3	2	0	0	0.0	0.0	5	11.9
Rash maculo-papular	2	0	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Scrotal ulcer	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Sinus bradycardia	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Stomatitis	11	3	0	0	0.0	0.0	14	33.3
Vomiting	6	3	0	0	0.0	0.0	9	21.4
Weight decreased	4	9	2	0	4.8	0.0	15	35.7
White blood cell count decreased	1	5	2	0	4.8	0.0	8	19.0
Left ventricular dysfunction	0	0	1	0	2.4	0.0	1	2.4
Anal inflammation	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Electrocardiogram T wave abnormal	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Blood alkaline phosphatase increased	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8
Decreased appetite	10	7	1	0	2.4	0.0	18	42.9
Osteonecrosis of jaw	0	1	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Pharyngeal inflammation	1	0	0	0	0.0	0.0	1	2.4
Oropharyngeal pain	1	1	0	0	0.0	0.0	2	4.8

MedDRA Version 19.1
安全性解析対象集団（全投与例）42 例を対象とした集計結果。
各被験者で複数の副作用（基本語）が認められた場合は，最悪グレードに基づいて集計した。

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3-2 を引用）

付録 2.7.6-3　死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（NCCH 1508 試験）

NCCH 1508 の総括報告書補遺（添付資料 5.3.5.2.2）の 14.3.3 項を引用した。

1.　Subject ID: 1508-003

Subject ID	1508-003
SAE Name	Colonic perforation (investigator term) Large intestine perforation (PT)
Demographics	
Sex	Male
Age	5[redacted]
Weight (kg)	64.3
Underlying Disease	
Disease Name (Stage X)	Thymic carcinoma (Stage IIIb)
Onset Date	November 5, 2015
Past Procedure	Tumorectomy of the thymoma, combined resection of the pericardium and superior vena cava, artificial blood vessel reconstruction, right neck dissection, chemotherapy
Previous Medical History	Sudden hearing loss
Current Medical History	Hyperuricemia, hypertension, tumor pain
Concomitant Medication at Onset of SAE	Feburic® Tablets 10 mg/day, BLOPRESS® Tablets 12 mg/day, Amlodipine OD Tablets 10 mg/day, Lasix® Tablets 40 mg/day, Loxoprofen Tablets 180 mg/day, Famotidine D Tablets 20 mg/day, MIYA-BM® TABLETS 3 tablets/day, CELESTAMINE® Tablets 3 tablets/day, LEVOFLOXACIN TABLETS 250 mg/day
Status of the IMP Administration	
Start Date of the IMP Administration	April 28, 2017
Dosage at Onset of SAE	10 mg/day
SAE	
Study Treatment Change	Study treatment discontinuation
The Worst Grade	Grade 3
Onset Date of SAE	November 10, 2017
Stop Date of SAE	December 1, 2017
Outcome	Recovered/resolved
Causal Relationship to the IMP	Related
Investigator's Comments on Causality Relationship	The patient was hospitalized due to Grade 3 vomiting after start of oral administration of the IMP, and underwent a surgery due to inflammatory bowel disease and ischemia/necrosis suspicious confirmed by CT; as a result of the surgery, peritonitis by colonic perforation (sigmoid diverticular perforation) was determined as the cause of vomiting.　The event was considered related to the IMP because it occurred after start of oral administration of the IMP, and gastrointestinal perforation was an expected adverse event of the IMP based on the pharmacological action.
Sequence of Events	
Date	Narrative Text
April 27, 2017	Registered to this trial.
April 28, 2017	Started lenvatinib 24 mg/day administration.

May 19, 2017	The dose of lenvatinib was reduced by 1 level (20 mg) due to Grade 3 hypertension. Thereafter, antihypertensive drugs were added due to Grade 2 hypertension, and the dose was reduced to level-3 (10 mg).
August 17, 2017	Lasix 20 mg was added because blood pressure was 142/94 mmHg at the outpatient consultation.
September 14, 2017	Lasix was increased to 40 mg because blood pressure of 142/94 mmHg was observed again at the outpatient consultation. Thereafter, blood pressure became stable with 130 to 120-129/80-89 mmHg range.
November 9, 2017	CRP increased to 12 mg/dL at scheduled visit of Day 1 in 8th course. The patient had left abdominal pain and discomfort in urination. The IMP administration was interrupted due to Grade 2 urinary tract infection, and oral antibiotics medication was started. The patient returned to home. At 9 pm on this day, a member of his family made a phone call to notice us that he had continuous vomiting. A duty physician instructed the patient to take oral antiemetics and hydration.
November 10, 2017	The patient visited the hospital due to continuous vomiting. He was admitted to the hospital for the treatment of continuous oral intake impossible, nausea, and vomiting. After hospitalization, CT was performed; the patient had upper jejunal pneumatosis, fat tissue increased in a pelvic cavity extraintestinal, and inflammatory bowel disease and ischemia/necrosis suspicious; therefore, consultation with a surgeon was needed. On this day, a surgery was performed; penetrated sigmoid diverticulum caused by tumorigenesis on mesentery of sigmoid diverticulum side was determined as the cause of vomiting. No other perforation was evident. The surgery were completed with laparotomic drainage and colostomy.
November 11, 2017	After the surgery, 4 units of fresh Frozen plasma and Albuminar® 5% were administered due to delayed coagulation and creatinine increased.
November 13, 2017	An artificial respirator was used to manage the patient's generalized condition after surgery. Despite persisting high CRP level (40.18 mg/dL) suggesting inflammatory reaction, renal function tended to improve and liver function was not significantly aggravated.
November 15, 2017	The artificial respirator was removed. The patient started to rehabilitate because respiratory status became stable.
November 17, 2017	Due to removal of gastric tube on November 16, the patient was allowed to drink water.
November 18, 2017	Antibiotics were switched from TAZ/PIPC to MEPM because the patient still had fever.
November 24, 2017	The patient started to take rice porridge (rice-to-water ratio of 1:20) from November 20, rice porridge (rice-to-water ratio of 1:10) from November 22, and soft boiled vegetable with rice from November 23. He could eat 30% to 60% of the meals. Though low grade fever continued after antibiotics were switched, WBC remained unchanged and CRP tended to improve.
November 27, 2017	The antibiotics medication was completed.
November 30, 2017	CRP was improved to 1.71 mg/dL with no fever.
December 1, 2017	The patient was discharged from the hospital in a stable condition.

2. Subject ID: 1508-004

Subject ID	1508-004
SAE Name	Left ventricular systolic dysfunction (investigator term) Left ventricular dysfunction (PT)
Demographics	
Sex	Male

Age	4[redacted]
Weight (kg)	74.6
Underlying Disease	
Disease Name (Stage X)	Thymic carcinoma (Stage IVb)
Onset Date	December 19, 2014
Past Procedure	Chemotherapy
Previous Medical History	NA
Current Medical History	NA
Concomitant Medication at Onset of SAE	OXYCONTIN® Tablets 60 mg/day, OXINORM® Powder PRN, Loxoprofen Tablets 180 mg/day, CYTOTEC® Tab. 600 μg/day, Nauzelin®OD Tablets 30 mg/day, Hirudoid® Soft Ointment 0.3%
Status of the IMP Administration	
Start Date of the IMP Administration	May 1, 2017
Dosage at Onset of SAE	20 mg/day
SAE	
Study Treatment Change	Study treatment discontinuation
The Worst Grade	Grade 3
Onset Date of SAE	July 12, 2017
Stop Date of SAE	August 3, 2017
Outcome	Recovered/resolved
Causal Relationship to the IMP	Related
Investigator's Comments on Causality Relationship	The event was considered that the causal relationship to the IMP could not be ruled out because it occurred after start of oral administration of the IMP. [Compensation] No compensation was applied due to the investigator-initiated trial.
Sequence of Events	
Date	Narrative Text
April 26, 2017	The written informed consent was obtained.
May 1, 2017	Lenvatinib 24 mg/day administration started.
May 9, 2017	The IMP administration was interrupted due to Grade 2 cancer pain. The patient was treated with additional opioids administration and observed.
May 15, 2017	After cancer pain was resolved, the IMP administration was resumed with the reduced dose (20 mg) of lenvatinib.
May 30 2017	The administration was interrupted on the start date of the IMP administration in the 2nd course because malaise worsened.
June 7, 2017	After malaise was resolved, the IMP administration was resumed with 20 mg of lenvatinib.
June 28, 2017	In the 3rd course, the IMP administration was started with 20 mg/day.
July 12, 2017	On Day 15 in the 3rd course, the patient visited the hospital due to dyspnoea; the body temperature was 36.3°C, the blood pressure was 140/110 mmHg, and the SpO_2 was 97%. Troponin T was negative (-), and no abnormal findings were confirmed in chest X-ray. However, the investigator referred him to the cardiovascular medicine department because 24% of left ventricular ejection fraction (LVEF) and a decrease were confirmed by ECG and ultrasoundcardiography; and based on the diagnosis of cardiovascular medicine, the patient was emergently admitted to the hospital. Administrations of nicorandil CV and Lasix® were started.

July 13, 2017	After the patient's condition improved from emergency, administration of nicorandil CV was completed; thereafter, drugs were switched to oral administration (enalapril maleate, furosemide, and amlodipine).
July 14, 2017	Thirty-three percent of LVEF and mild pericardial effusion were confirmed by ultrasoundcardiography.
July 18, 2017	Troponin T was negative (-); 39% of LVEF and no pericardial effusion were confirmed by ultrasoundcardiography.
July 24, 2017	Forty-five percent of LVEF and no pericardial effusion were confirmed by ultrasoundcardiography.
July 25, 2017	No significant coronary artery stenosis was confirmed by heart CT. Carvedilol 0.25 mg administration was started. The blood pressure was 130 to 140/80 to 90 mmHg.
July 31, 2017	Fifty-one percent of LVEF was confirmed by ultrasoundcardiography. Carvedilol administration was escalated to 0.5 mg. The blood pressure was 120 to 130/70 to 80 mmHg.
August 2, 2017	No progression of thymic carcinoma was confirmed by unscheduled CT.
August 3, 2017	The patient was allowed to discharge from the hospital in stable blood pressure; thereafter, he would be followed up on hospital visits. Resumption of the IMP administration and future treatments were to be determined based on his recovered condition.

3. Subject ID: 1508-007

Subject ID	1508-007
SAE Name	Pneumonitis (investigator term) Pneumonitis (PT)
Demographics	
Sex	Male
Age	6[redacted]
Weight (kg)	59.1
Underlying Disease	
Disease Name (Stage X)	Thymic carcinoma (Stage IVb)
Onset Date	June unknown date, 2013
Past Procedure	Total thymectomy by median sternotomy, partial resection of the upper and middle lobes of the right lung, partial resection and reconstruction of the pericardium, 5th, 6th rib excision and chest wall reconstruction, radiotherapy, chemotherapy
Previous Medical History	NA
Current Medical History	Cancer pain
Concomitant Medication at Onset of SAE	CANDESARTAN TABLETS 8 mg/day, Amlodipine OD Tablets 5 mg/day, LYRICA® Capsules 150 mg/day, THYRADIN®-S TABLETS 100 μg/day, RIVOTRIL® Tablets 0.5 mg/day, DRENISON® tape 4 μg/cm^2, CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE TABLETS 90 mg/day, TRANEXAMIC ACID CAPSULES 750 mg/day, OXYCONTIN® Tablets 50 mg/day, OXINORM® Powder 10 mg/day, SEPAMIT®-R Capsules 10 mg/day
Status of the IMP Administration	
Start Date of the IMP Administration	May 17, 2017
Dosage at Onset of SAE	10 mg/day
SAE	
Study Treatment Change	Study treatment discontinuation

The Worst Grade	Grade 3
Onset Date of SAE	December 13, 2017
Stop Date of SAE	March 13, 2018
Outcome	Recovering/resolving
Causal Relationship to the IMP	Related
Investigator's Comments on Causality Relationship	The event was considered that the causal relationship to the IMP could not be ruled out because it occurred after start of oral administration of the IMP. Though the event was not resolved up to the condition at baseline, the patient was stable. This was the final version of report because subsequent treatment was started and the investigators could not follow this patient thereafter. [Change of the event name from heart failure suspicious to pneumonitis] This event was originally reported as heart failure suspicious because it was considered as more emergent event with BNP increased. However, the event which had continued since December 13 was not heart failure suspicious but pneumonitis because EF level was normal, BNP was high but stable without response by diuretics, and findings of pneumonitis was confirmed by CT on December 15. [Compensation] No compensation was applied due to the investigator-initiated trial.
Sequence of Events	
Date	Narrative Text
May 9, 2017	Written informed consent was obtained.
May 17, 2017	On Day 1 in the 1st course, lenvatinib 24 mg/day administration started.
June 15, 2017	The IMP administration was interrupted due to urine protein 3+.
June 30, 2017	The IMP administration was resumed with the reduced dose (20 mg) of lenvatinib.
July 27, 2017	The IMP administration was interrupted due to Grade 2 diarrhoea.
August 9, 2017	The IMP administration was resumed with the reduced dose (14 mg) of lenvatinib.
September 21, 2017	The IMP administration was interrupted due to Grade 2 diarrhoea.
October 4, 2017	The IMP administration was resumed with the reduced dose (10 mg) of lenvatinib.
December 13, 2017	The patient had dyspnoea at scheduled visit of Day 15 in 8th course. Reticular opacity was observed on both under lung fields by Chest X-ray. He did not have sputum and cough but low grade fever. He was admitted to the hospital for the test and treatment of heart failure.
December 15, 2017	Chest X-ray was performed since KL-6 increased to 1331 with no efficacy of diuretics; the patient was diagnosed as drug-induced pneumonitis. RIVOTRIL® Tablets and LYRICA® Capsules which were started from November 15 were suspected and withdrawn, and steroid 25 mg daily administration was started. However oxygen level was rising up to 5 L on exertion, 90% or more in SpO_2 was remained unchanged with 2 L of oxygen.
December 18, 2017	Steroid 25 mg daily administration was continued and 95% or more in SpO_2 was remained unchanged with 2 L of oxygen.
December 27, 2017	CT test was performed. The symptom of pneumonitis showed improvement. The value of 90% or more in SpO_2 remained unchanged with 1 L of oxygen at rest; however, oxygen administration was continued because SpO_2 decreased on exertion. The patient was allowed to discharge from the hospital due to getting stable status.
December 28, 2017	He was discharged from the hospital and introduced home oxygen therapy.
February 21, 2018	CT test was performed; for infiltrative shadow of pneumonitis, left lung field improved but right under lung field remained. The subsequent treatment was planned because metastases to liver increased and new lesion occurred.

March 9, 2018	TS-1 administration was started. Home oxygen therapy was only used when dyspnoea occurred, and SpO_2 maintained from 92% to 94%. Pneumonitis was assessed to be improved to the level of Grade 1.

4. Subject ID: 1508-014

Subject ID	1508-014
SAE Name	Abdominal pain (investigator term) Abdominal pain (PT)
Demographics	
Sex	Female
Age	4[redacted]
Weight (kg)	52.1 kg
Underlying Disease	
Disease Name (Stage X)	Thymic carcinoma (Stage IVb)
Onset Date	September 20, 2016
Past Procedure	Chemotherapy
Previous Medical History	Acute gastritis, pyelonephritis, pneumonia, left back mass (keloid), cystitis
Current Medical History	Sinus arrhythmia
Concomitant Medication at Onset of SAE	NA
Status of the IMP Administration	
Start Date of the IMP Administration	May 29, 2017
Dosage at Onset of SAE	24 mg/day
SAE	
Study Treatment Change	Dose reduction (20 mg/day)
The Worst Grade	Grade 3
Onset Date of SAE	June 12, 2017
Stop Date of SAE	June 19, 2017
Outcome	Recovered/resolved
Causal Relationship to the IMP	Related
Investigator's Comments on Causality Relationship	The event was considered that the causal relationship to the IMP could not be ruled out because no causes of abdominal pain were founded and the event was improved after interruption of the IMP administration. Though this patient was recovered by conservative therapy, the event was determined as an SAE because the patient required hospitalization for examinations and treatments. [Whether to continue participation in this trial and amend the protocol and ICF] Continuation of participation in this trial: possible Amendment of protocol: unnecessary Amendment of ICF: unnecessary
Sequence of Events	
Date	Narrative Text
May 16, 2017	The written informed consent was obtained.
May 29, 2017	The patient was registered to this trial. Lenvatinib 24 mg/day administration started.
June 6, 2017	The patient visited the hospital on Day 9 in the 1st course. Dequalinium chloride was prescribed for mild pharyngodynia. The patient continued study treatment with no problems confirmed by blood sampling and X-ray.

June 12, 2017	The patient visited 1 day before the scheduled visit because the pharyngodynia worsened to Grade 2. Abdominal pain occurred in a waiting room of X-ray. Abdominal pain became stable by administration of flurbiprofen axetil IV. However, the patient was admitted to the hospital because she had the serious subjective symptom. No causes of abdominal pain were founded by abdominal X-ray, abdominal ultrasonography, and blood sampling. Also no organic abnormal findings were founded by CT. The pain was considered unrelated to disease progression because chest lesions of thymic carcinoma shrank and abdominal lesions (e.g. metastases to abdominal lymph nodes or pancreas) did not worsen. Though abdominal pain relapsed after hospitalization, it was improved by administration of flurbiprofen axetil IV. The patient was followed with interruption of lenvatinib administration from June 13.
June 13, 2017	The IMP administration was interrupted, and fasting and management with fluid replacement were started due to vomiting. No lesions which might cause abdominal pain were founded by upper gastrointestinal endoscopy.
June 14, 2017	Oral intake was resumed, and management with fluid replacement was discontinued. Analgesics were changed from IV to orally (acetaminophen and loxoprofen).
June 15, 2017	Esomeprazole administration was added to protect gastric mucosa.
June 19,2017	Pharyngodynia and abdominal pain were resolved.
June 20, 2017	The IMP administration was resumed with the reduced dose (20 mg) of lenvatinib.

5. Subject ID: 1508-017

Subject ID	1508-017
SAE Name	Asymptomatic abnormal T wave (investigator term) Electrocardiogram T wave abnormal (PT)
Demographics	
Sex	Female
Age	5[redacted]
Weight (kg)	50.8
Underlying Disease	
Disease Name (Stage X)	Thymic carcinoma (Stage IVb)
Onset Date	Unknown date, 2016
Past Procedure	Thymectomy, chemotherapy
Previous Medical History	NA
Current Medical History	Left facial palsy, bronchial asthma, rheumatoid arthritis, constipation, left dysgeusia, insomnia
Concomitant Medication at Onset of SAE	COCARL® Tablets 1200 mg/day, Adalat® L Tablets 40 mg/day, Famotidine D Tablets 40 mg/day, Triazolam Tablets 0.25 mg/day, Magmitt Tablets 1500 mg/day, Azunol® Gargle liquid 4%, Telmisartan Tablets 80 mg/day, SODIUM PICOSULFATE ORAL SOLUTION 0.75% 15 drops on constipated, Adoair 250 Diskus 60 2 puffs/day, Spiriva® 2.5μg Respimat® 60 puffs 1 puff/day, KENALOG® IN ORABASE 0.1%, Diclofenac Sodium Suppositories 25 mg PRN, Oxycodone SR Capsules 60 mg/day, OPSO® Oral Solution 10 mg PRN
Status of the IMP Administration	
Start Date of the IMP Administration	June 13, 2017
Dosage at Onset of SAE	14 mg/day

SAE	
Study Treatment Change	NA
The Worst Grade	Grade 1
Onset Date of SAE	September 5, 2017
Stop Date of SAE	September 7, 2017
Outcome	Recovering/resolving
Causal Relationship to the IMP	Related
Investigator's Comments on Causality Relationship	AE Leading to Hospitalization: electrocardiogram abnormal Although precordial lead (V1 to V5) was inverted to negative and the AE was asymptomatic, in-hospital examinations were performed to ensure patient's safety because her residence was remote from the hospital. No abnormal findings were confirmed in the examinations of the contrast enhanced CT for pulmonary artery and lower limb. No evidences of suspected myocardial ischaemia were found in the examinations of the echocardiography and the contrast enhanced CT. From the results mentioned above, this AE was considered as the asymptomatic non-specific T-wave abnormality caused by VEGFR-TKI. The patient was discharged from the hospital on September 7, 2017; however, the investigator requested the referred physician to investigate the electrocardiogram regularly in her follow-up. Considered that this was the change during the IMP administration, the AE was assessed related to IMP but in Grade 1.
Sequence of Events	
Date	Narrative Text
May 22, 2017	Written informed consent was obtained.
June 13, 2017	Lenvatinib 24 mg/day administration started.
June 24, 2017	Adalat® L administration started because hypertension occurred.
June 27, 2017	IMP was interrupted due to Grade 2 oral mucositis (Stomatitis).
July 4, 2017	Oral mucositis (Stomatitis) was degraded to Grade 1. IMP administration was resumed with 24 mg/day.
July 19, 2017	IMP was interrupted due to Grade 3 platelet count decreased.
July 26, 2017	Platelet count decreased was degraded to Grade 1, IMP administration was resumed with the reduced dose (20 mg) of lenvatinib.
July 30, 2017	Even though Adalat® L had been administered, the patient reported that blood pressure increased by telephone. To ensure safety for her who was an outpatient visiting the hospital from a remote place, IMP administration was interrupted.
August 1, 2017	IMP administration was resumed with 20 mg/day. Telmisartan was added for the treatment of hypertension.
August 8, 2017	IMP was interrupted due to the results of proteinuria 3+ and urine protein-to-creatinine ratio of 3.341.
August 16, 2017	After obtained the results of urine protein 341 mg/day in 24-hour urine protein and urine dipstick (-), IMP administration was resumed with the reduced dose (14 mg) of lenvatinib.
September 4, 2017	The patient discontinued from the trial due to the aggravation of liver metastasis confirmed with CT, the increase of tumor markers, and the elevation of LDH. Hypothyroidism (TSH 28.51 μIU/mL)
September 5, 2017	Abnormal findings were confirmed in electrocardiogram at the examinations of study discontinuation, so she was referred to the cardiovascular medicine department for consultation. As a result of the consultation, she was admitted to the hospital for examination.

September 6, 2017	None of significant stenosis in coronary angiography CT, abnormal wall motion in echocardiography, pulmonary embolism or deep vein thrombosis were observed.
September 7, 2017	Thyradin S 25 μg administration started for the treatment of hypothyroidism. The patient was discharged from the hospital.

6. Subject ID: 1508-030

Subject ID	1508-030
SAE Name	Anorexia (investigator term) Decreased appetite (PT)
Demographics	
Sex	Female
Age	6[redacted]
Weight (kg)	56.2
Underlying Disease	
Disease Name (Stage X)	Thymic carcinoma (Stage IIIb)
Onset Date	December 5, 2016
Past Procedure	Total thymectomy, combined partial resection of the pericardium, phrenic nerve, and left upper lobe, pericardial reconstruction, chemotherapy
Previous Medical History	Appendicitis
Current Medical History	Gonarthrosis, peripheral nerve disorder, tumor pain
Concomitant Medication at Onset of SAE	Loxoprofen Tablets 180 mg/day, LANSOPRAZOLE OD TABLETS 15 mg/day, BLOPRESS® Tablets 8 mg/day, Amlodipine OD Tablets 5 mg/day, TRAMCET® Combination Tablets 1 tablet/day
Status of the IMP Administration	
Start Date of the IMP Administration	November 2, 2017
Dosage at Onset of SAE	20 mg/day
SAE	
Study Treatment Change	Dose reduction (14 mg/day)
The Worst Grade	Grade 2
Onset Date of SAE	November 12, 2017
Stop Date of SAE	December 3, 2017
Outcome	Recovered/resolved
Causal Relationship to the IMP	Related
Investigator's Comments on Causality Relationship	The adverse event was considered related to IMP because it was an expected AE and occurred after administration of lenvatinib. The adverse event was assessed as non-serious because the patient could take orally even a little amount; however, she was considered to require in-hospital care due to decreased PS to score 2. With interruption of the IMP administration and fluid therapy in hospital, anorexia was assessed as recovered and PS was improved to score 1. After that, she met the resumption criteria and resumed the IMP administration at reduced dose on December 5, 2017. No other abnormal findings were reported afterwards, then she was discharged from the hospital on December 15, 2017.
Sequence of Events	
Date	Narrative Text
November 1, 2017	The patient was registered to this trial.
November 2, 2017	Lenvatinib 24 mg/day administration started.

November 8, 2017	At the visit of Day 8 in the 1st course, increased the dose of antihypertensive drugs due to Grade 3 hypertension, and continued the IMP administration at the same dose.
November 15, 2017	At the visit of Day 15 in the 1st course, another antihypertensive drug was added due to Grade 3 hypertension, and the IMP administration was continued with the reduced dose of 20 mg/day (Level -1).
November 20, 2017	The patient reported that face oedema, queasy, and vomiting occurred from November 17 by telephone, and visited to the hospital. Fluid therapy was provided due to anorexia (Grade 2), nausea (Grade 1), vomiting (Grade 2). Blood pressure was 158/108 mmHg, proteinuria was 4+, and platelet count was $4\times10^4/mm^3$; therefore, the IMP administration was interrupted from November 21.
November 21, 2017	The patient was admitted to the hospital due to poor oral intake, and began fluid therapy.
November 24, 2017	Antiemetic drug administration orally alleviated queasy. After meal intake reached 50 to 80% of total amount, fluid therapy was finished. Response evaluation by CT was SD.
November 28, 2017	Twenty four-hour urine collection was performed. Urine protein was 1.69 mg/24 h.
December 5, 2017	Laboratory test results of blood sampling met the resumption criteria. Nausea, vomiting, and anorexia were in Grade 0. Blood pressure ranged 100 to 130/70 to 94 mmHg and had been maintained on the condition of systolic blood pressure ≤150 mmHg and diastolic blood pressure ≤95 mmHg for 48 hours. The IMP administration was resumed with the reduced dose of 14 mg/day (Levels -2) under in-hospital follow-up.
December 15, 2017	At the visit of Day 15 in the 2nd course, no abnormal findings were reported in the laboratory test results of blood sampling, and symptoms were improved; therefore, the patient was discharged from the hospital.

7. Subject ID: 1508-037

Subject ID	1508-037
SAE Name	Gastralgia (investigator term) Abdominal pain upper (PT)
Demographics	
Sex	Female
Age	4[redacted]
Weight (kg)	46.0
Underlying Disease	
Disease Name (Stage X)	Thymic carcinoma (Stage IVa)
Onset Date	Unknown date, 2017
Past Procedure	Chemotherapy
Previous Medical History	Hyperlipidemia, pollinosis
Current Medical History	Chronic gastritis, cough, insomnia, peripheral nerve disorder, HFS, muscle contraction headache, benign tumor of left breast, dry eye
Concomitant Medication at Onset of SAE	THYRADIN®-S TABLETS 25 μg/day, AZILVA® Tablets 10 mg/day, Loperamide tab. 2 mg/day, LANSOPRAZOLE OD TABLETS 15 mg/day, CALONAL® Tab. 200 mg/day
Status of the IMP Administration	
Start Date of the IMP Administration	November 22, 2017

Dosage at Onset of SAE	14 mg/day
SAE	
Study Treatment Change	Dose reduction (10 mg)
The Worst Grade	Grade 2
Onset Date of SAE	May 1, 2018
Stop Date of SAE	May 17, 2018
Outcome	Recovered/resolved
Causal Relationship to the IMP	Related
Investigator's Comments on Causality Relationship	Since the event occurred after start of oral administration of the IMP, the event was considered that the causal relationship to the IMP could not be ruled out. After hospitalization to have the fluid therapy received, the patient condition was improved; therefore, the IMP administration to the patient was resumed with the reduced dose (10 mg) of lenvatinib. And her condition was stable, then, she was discharged from the hospital.
Sequence of Events	
Date	Narrative Text
November 13, 2017	Written informed consent was obtained.
November 22, 2017	On Day 1 in the 1st course, Lenvatinib 24 mg/day administration started.
December 4, 2017	The IMP administration was interrupted due to Grade 2 intolerable malaise.
December 6, 2017	The IMP administration was resumed with the reduced dose (20 mg) of lenvatinib.
December 7, 2017	The IMP administration was interrupted due to Grade 2 intolerable pyrexia.
December 11, 2017	The IMP administration was resumed with the reduced dose (14 mg) of lenvatinib.
December 21, 2017	On Day 1 in the 2nd course, SD was confirmed on assessment by CT.
January 18, 2018	On Day 1 in the 3rd course, PR was confirmed on assessment by CT.
March 15, 2018	On Day 1 in the 5th course, PR was confirmed to be sustained on assessment by CT.
April 12, 2018	On Day 1 in the 6th course, the IMP administration was continued.
May 8, 2018	The patient visited the hospital due to appetite impaired and diarrhoea caused by epigastric pain since May 1. The adverse event was diagnosed as Grade 2 gastralgia, and she was admitted to the hospital emergently for the treatment with fluid replacement in order to prevent from dehydration.
May 10, 2018	The patient had no abdominal tenderness and no changes on abdominal X-ray.
May 11, 2018	After management with fluid replacement was discontinued, oral meal intake was resumed. The food intake of the patient returned to 100%. The symptom of diarrhoea was improved.
May 14, 2018	The symptom of stomach pain was improved.
May 15, 2018	The IMP administration was resumed with the reduced dose (10 mg) of lenvatinib.
May 17, 2018	She was discharged from the hospital.

8. Subject ID: 1508-001

Subject ID	1508-001
SAE Name	Pericardial effusion (investigator term) Pericardial effusion (PT)
Demographics	
Sex	Female
Age	5[redacted]
Weight (kg)	60.4
Underlying Disease	
Disease Name (Stage X)	Thymic carcinoma (Stage IVb)