表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（続き）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	開始用量 投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
ソラフェニブ群						
24161016 62 歳，女性 C	800 mg 47 日間	悪性新生物進行	800 mg 54 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
24201007 38 歳，女性 C	800 mg 55 日間	脊椎転移	800 mg 53 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
24221002 67 歳，男性 C	800 mg 28 日間	悪性新生物進行	800 mg 46 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
24231003 41 歳，男性 C	800 mg 46 日間	悪性新生物進行	800 mg 74 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
24231008 51 歳，男性 C	800 mg 22 日間	低蛋白血症	800 mg 12 日目 –	Grade 2 関連なし	用量変更なし	未回復
		多臓器機能不全症候群	800 mg 21 日目 2 日間	Grade 4 関連なし	用量変更なし	未回復
		多臓器機能不全症候群	800 mg 22 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
24231009 70 歳，男性 C	800 mg 57 日間	悪性新生物進行	800 mg 59 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
30021001 47 歳，男性 OA	800 mg 194 日間	痙攣発作	200 mg 194 日目 1 日間	Grade 2 関連なし	投与中止	回復
30031002 55 歳，男性 OA	800 mg 57 日間	感染	800 mg 2 日目 17 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	回復
		食欲減退	800 mg 2 日目 41 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与中断	回復
30041005 65 歳，女性 OA	800 mg 221 日間	発熱	400 mg 18 日目 5 日間	Grade 1 関連あるかもしれない	投与中断	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（続き）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	開始用量 投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
ソラフェニブ群						
30051009 46 歳，男性 OA	800 mg 106 日間	呼吸困難	800 mg 101 日目 4 日間	Grade 1 関連なし	用量変更なし	回復
		腹部膨満	800 mg 101 日目 34 日間	Grade 2 関連なし	用量変更なし	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	800 mg 114 日目 –	Grade 4 関連なし	該当せず	未回復
30051013 66 歳，男性 OA	800 mg 86 日間	アスペルギルス感染	600 mg 68 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中断	未回復
30051014 50 歳，男性 OA	800 mg 97 日間	悪性胸水	800 mg 90 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中断	未回復
30061001 47 歳，男性 OA	800 mg 72 日間	骨転移	400 mg 71 日目 –	Grade 2 関連なし	投与中断	軽快
		腹水	400 mg 84 日目 –	Grade 2 関連なし	該当せず	未回復
30061006 73 歳，男性 OA	800 mg 376 日間	腹水	800 mg 221 日目 17 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		腹水	800 mg 335 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中止	未回復
30061008 52 歳，男性 OA	800 mg 47 日間	背部痛	800 mg 11 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
		悪性新生物進行	800 mg 71 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
30061012 58 歳，男性 OA	800 mg 87 日間	筋力低下	400 mg 99 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中断	未回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（続き）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	開始用量 投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
ソラフェニブ群						
30061013 57 歳，男性 OA	800 mg 64 日間	食中毒	800 mg 11 日目 13 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		低ナトリウム血症	800 mg 72 日目 3 日間	Grade 4 関連なし	該当せず	軽快
		低ナトリウム血症	800 mg 74 日目 11 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
30071003 43 歳，男性 OA	800 mg 193 日間	悪性新生物進行	400 mg 214 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
30071005 52 歳，男性 OA	800 mg 258 日間	背部痛	600 mg 256 日目 29 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
30071014 66 歳，男性 OA	800 mg 530 日間	肺の悪性新生物	400 mg 491 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中止	未回復
		肺膿瘍	400 mg 491 日目 84 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
30071018 61 歳，男性 OA	800 mg 56 日間	発熱性好中球減少症	600 mg 68 日目 5 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
30081002 38 歳，男性 OA	800 mg 54 日間	胆管炎	800 mg 6 日目 8 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
30081005 50 歳，男性 OA	800 mg 219 日間	食道静脈瘤出血	800 mg 219 日目 6 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
30081006 52 歳，男性 OA	800 mg 41 日間	病的骨折	800 mg 6 日目 29 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
		発熱性好中球減少症	800 mg 39 日目 15 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（続き）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	開始用量 投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
ソラフェニブ群						
30091004 59 歳，男性 OA	800 mg 231 日間	肺臓炎	400 mg 221 日目 12 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
30101005 53 歳，男性 OA	800 mg 59 日間	腹痛	800 mg 68 日目 –	Grade 2 関連なし	該当せず	未回復
30121002 65 歳，女性 OA	800 mg 196 日間	黄疸	800 mg 197 日目 –	Grade 2 関連なし	投与中止	未回復
		悪性新生物進行	800 mg 201 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
30131002 56 歳，男性 OA	800 mg 55 日間	腹痛	800 mg 5 日目 16 日間	Grade 2 関連なし	用量変更なし	軽快
		肝不全	800 mg 64 日目 29 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
30151001 59 歳，男性 OA	800 mg 71 日間	手掌・足底発赤知覚不全症候群	800 mg 9 日目 –	Grade 2 関連あるかもしれない	用量変更なし	未回復
		発熱	800 mg 14 日目 5 日間	Grade 1 関連あるかもしれない	投与減量	回復
30161002 63 歳，男性 OA	800 mg 158 日間	肺炎	800 mg 156 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
		血栓性脳梗塞	800 mg 159 日目 –	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中止	未回復
30161004 61 歳，男性 OA	800 mg 54 日間	背部痛	800 mg 19 日目 4 日間	Grade 2 関連なし	用量変更なし	回復
30161007 70 歳，女性 OA	800 mg 25 日間	頚部痛	800 mg 22 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（続き）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	開始用量 投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
ソラフェニブ群						
30161007 70 歳，女性 OA（続き）	800 mg 25 日間	悪性新生物進行	400 mg 43 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
30171008 65 歳，男性 OA	800 mg 97 日間	上気道感染	400 mg 97 日目 18 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
30171010 55 歳，女性 OA	800 mg 56 日間	腹痛	400 mg 76 日目 10 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
32041001 41 歳，男性 OA	800 mg 57 日間	気管支炎	400 mg 43 日目 6 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
32041002 37 歳，男性 OA	800 mg 112 日間	肝癌破裂	800 mg 125 日目 14 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
		肝癌破裂	800 mg 139 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
44031004 68 歳，男性 C	800 mg 113 日間	体内異物	400 mg 30 日目 2 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		末梢腫脹	400 mg 121 日目 4 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
		末梢腫脹	400 mg 131 日目 –	Grade 1 関連なし	該当せず	未回復
		肝不全	400 mg 131 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
44031006 42 歳，男性 OA	800 mg 168 日間	肝不全	800 mg 193 日目 4 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
		肝不全	800 mg 197 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（続き）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	開始用量 投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
ソラフェニブ群						
44041001 58 歳，男性 C	800 mg 85 日間	脳血管発作	400 mg 85 日目 57 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与中断	回復
44051002 47 歳，男性 C	800 mg 57 日間	敗血症	400 mg 71 日目 18 日間	Grade 4 関連なし	該当せず	回復
		腹痛	400 mg 71 日目 18 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
		腫瘍出血	400 mg 71 日目 18 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
44051004 62 歳，男性 C	800 mg 46 日間	大腸炎	800 mg 19 日目 7 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	用量変更なし	回復
		痔核	800 mg 19 日目 7 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	用量変更なし	回復
		血便排泄	800 mg 19 日目 7 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与中断	回復
		下気道感染	800 mg 19 日目 7 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		発熱	800 mg 19 日目 7 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		肺塞栓症	400 mg 46 日目 7 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中止	回復
		発熱	400 mg 48 日目 5 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	該当せず	回復
		肺炎	400 mg 48 日目 5 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	該当せず	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（続き）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	開始用量 投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
ソラフェニブ群						
45011003 65 歳，男性 C	800 mg 202 日間	肝性脳症	400 mg 153 日目 8 日間	Grade 3 関連なし	投与減量	回復
		肝性脳症	400 mg[a] 203 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中断	未回復
45011004 62 歳，男性 C	800 mg 79 日間	突然死	400 mg 79 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	投与中止	死亡
45041003 65 歳，男性 C	800 mg 60 日間	手掌・足底発赤知覚不全症候群	800 mg 29 日目 8 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与減量	回復
45051008 71 歳，女性 C	800 mg 61 日間	食道静脈瘤出血	400 mg 60 日目 7 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		食道静脈瘤出血	400 mg 90 日目 7 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
45081001 82 歳，男性 C	800 mg 63 日間	感染性胸水	400 mg 43 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中断	未回復
		胸水	400 mg 43 日目 23 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
		腹部膨満	400 mg 68 日目 –	Grade 2 関連なし	該当せず	未回復
		呼吸不全	400 mg 81 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
45121006 62 歳，男性 C	800 mg 75 日間	敗血症	800 mg 49 日目 8 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	回復
		腹痛	800 mg 62 日目 7 日間	Grade 3 関連なし	投与減量	軽快

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

– : 記載なし

a: 治験薬（400 mg）は 1 日おきに服用された。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（続き）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	開始用量 投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
ソラフェニブ群						
45121006 62 歳，男性 C（続き）	800 mg 75 日間	食欲減退	800 mg 68 日目 –	Grade 2 関連なし	投与減量	未回復
		腹水	800 mg 71 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中止	未回復
		急性呼吸不全	400 mg 99 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
47011007 56 歳，男性 C	800 mg 42 日間	聴力低下	800 mg 30 日目 47 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	後遺症あり 回復
47031011 74 歳，男性 C	800 mg 56 日間	背部痛	400 mg 57 日目 5 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
48021003 72 歳，男性 C	800 mg 336 日間	腹水	800 mg 330 日目 11 日間	Grade 3 関連なし	投与中止	回復
48051004 47 歳，男性 OA	800 mg 72 日間	腹痛	400 mg 71 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

2.7.6.1.7.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った主な有害事象（いずれかの群で発現率が 0.5%以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.1-19 に示した。

本薬群で投与中止に至った有害事象は，19.7%（94/476 例）に発現し，1%以上に認められた有害事象は，疲労，肝性脳症（各 1.5%，7/476 例），血中ビリルビン増加（1.3%，6/476 例），肝不全（1.1%，5/476 例）であった。

ソラフェニブ群で投与中止に至った有害事象は，14.5%（69/475 例）に発現し，1%以上に認められた有害事象は，腹痛，疲労（各 1.1%，5/475 例）であった。

表 2.7.6.1-19 投与中止に至った主な有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）

有害事象名 ［MedDRA Version 19.1］ PT	本薬群 476 例		ソラフェニブ群 475 例	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数（発現率）	94 (19.7)	42 (8.8)	69 (14.5)	34 (7.2)
心筋梗塞	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (0.4)	1 (0.2)	5 (1.1)	2 (0.4)
腹水	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)
疲労	7 (1.5)	4 (0.8)	5 (1.1)	2 (0.4)
全身健康状態低下	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)
肝不全	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)
胆汁うっ滞性黄疸	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)
敗血症	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	6 (1.3)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝性脳症	7 (1.5)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.
数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本表では，いずれかの群で発現率が 0.5%以上の投与中止に至った有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.7，添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.9 を引用）

2.7.6.1.7.4 休薬又は減量に至った有害事象

休薬又は減量に至った主な有害事象（いずれかの群で発現率が 1%以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.1-20 に示した。

本薬群で休薬又は減量に至った有害事象は，61.8%（294/476 例）に発現し，3%以上に認められた有害事象は，下痢，食欲減退（各 7.6%，36/476 例），蛋白尿（6.9%，33/476 例），高血圧（6.1%，29/476 例），疲労（5.7%，27/476 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（5.3%，25/476 例），血小板数減少（4.6%，22/476 例），血中ビリルビン増加，体重減少，肝性脳症（各 4.2%，20/476 例），悪心，無力症（各 3.4%，16/476 例）であった。

ソラフェニブ群で休薬又は減量に至った有害事象は，55.6%（264/475 例）に発現し，3%以上に認められた有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（18.5%，88/475 例），下痢（7.4%，35/475 例），高血圧，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3.8%，18/475 例），疲労（3.6%，17/475 例），食欲減退（3.2%，15/475 例）であった。

表 2.7.6.1-20　休薬又は減量に至った主な有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）

有害事象名 ［MedDRA Version 19.1］ PT	本薬群 476 例		ソラフェニブ群 475 例	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数（発現率）	294 (61.8)	252 (52.9)	264 (55.6)	236 (49.7)
好中球減少症	6 (1.3)	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	6 (1.3)	5 (1.1)	4 (0.8)	3 (0.6)
貧血	3 (0.6)	2 (0.4)	8 (1.7)	7 (1.5)
下痢	36 (7.6)	34 (7.1)	35 (7.4)	35 (7.4)
悪心	16 (3.4)	12 (2.5)	9 (1.9)	8 (1.7)
嘔吐	12 (2.5)	7 (1.5)	6 (1.3)	5 (1.1)
腹水	10 (2.1)	7 (1.5)	5 (1.1)	2 (0.4)
腹痛	6 (1.3)	4 (0.8)	8 (1.7)	6 (1.3)
口内炎	6 (1.3)	6 (1.3)	2 (0.4)	2 (0.4)
上腹部痛	5 (1.1)	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.4)
食道静脈瘤出血	5 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
疲労	27 (5.7)	26 (5.5)	17 (3.6)	16 (3.4)
無力症	16 (3.4)	14 (2.9)	9 (1.9)	8 (1.7)
発熱	12 (2.5)	7 (1.5)	5 (1.1)	2 (0.4)
末梢性浮腫	6 (1.3)	5 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)
倦怠感	5 (1.1)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (0.4)	2 (0.4)	9 (1.9)	8 (1.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本表では，いずれかの群で発現率が 1%以上の休薬又は減量に至った有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.8，添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.11 を引用）

表 2.7.6.1-20　休薬又は減量に至った主な有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（続き）

有害事象名 ［MedDRA Version 19.1］ PT	本薬群 476 例		ソラフェニブ群 475 例	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数（発現率）	294 (61.8)	252 (52.9)	264 (55.6)	236 (49.7)
血小板数減少	22 (4.6)	19 (4.0)	12 (2.5)	12 (2.5)
血中ビリルビン増加	20 (4.2)	13 (2.7)	14 (2.9)	9 (1.9)
体重減少	20 (4.2)	18 (3.8)	4 (0.8)	4 (0.8)
好中球数減少	11 (2.3)	10 (2.1)	5 (1.1)	5 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.9)	4 (0.8)	18 (3.8)	14 (2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.5)	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.3)	5 (1.1)	9 (1.9)	8 (1.7)
白血球数減少	6 (1.3)	5 (1.1)	4 (0.8)	4 (0.8)
食欲減退	36 (7.6)	34 (7.1)	15 (3.2)	13 (2.7)
脱水	6 (1.3)	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	5 (1.1)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	5 (1.1)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝性脳症	20 (4.2)	14 (2.9)	3 (0.6)	2 (0.4)
蛋白尿	33 (6.9)	33 (6.9)	7 (1.5)	7 (1.5)
呼吸困難	8 (1.7)	3 (0.6)	4 (0.8)	2 (0.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	25 (5.3)	25 (5.3)	88 (18.5)	88 (18.5)
発疹	2 (0.4)	2 (0.4)	10 (2.1)	9 (1.9)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)	4 (0.8)
高血圧	29 (6.1)	28 (5.9)	18 (3.8)	18 (3.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本表では，いずれかの群で発現率が 1%以上の休薬又は減量に至った有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.8，添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.11 を引用）

2.7.6.1.7.5 臨床検査値

治験薬投与開始後の全ての臨床検査において，臨床検査項目別に臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（treatment-emergent markedly abnormal laboratory values［TEMAV］）を示した被験者数及び発現率を算出した。治験薬投与後に，Grade 3 又は Grade 4 が認められた臨床検査値を TEMAV と定義した。

本薬群で発現率が 10%以上であった TEMAV は GGT 異常高値 31.4%（146/465 例），Na 異常低値 15.4%（72/469 例），ビリルビン異常高値 13.2%（62/470 例），AST 異常高値 12.1%（57/470 例）であった。ソラフェニブ群で発現率が 10%以上であった TEMAV は GGT 異常高値 37.7%（177/470 例），AST 異常高値 18.0%（85/473 例），リパーゼ異常高値 16.5%（43/260 例），リンパ球数異常低値 10.9%（51/466 例）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.3.1，Table 14.3.4.3.2）。

2.7.6.1.7.6 バイタルサイン

治験期間を通して，心拍数において顕著な傾向は認められなかった。しかしながら，本薬群及びソラフェニブ群ともに収縮期血圧及び拡張期血圧の増加が第 1 サイクル及び第 2 サイクルにみられた。収縮期血圧のベースラインからの平均変化量が+5 mmHg 以上であった測定時点及びその平均値（標準偏差）は，本薬群では第 2 サイクル Day 1 で 6.6（14.92）mmHg，第 2 サイクル Day 15 で 5.2（14.60）mmHg，ソラフェニブ群では第 1 サイクル Day 15 で 6.8（13.15）mmHg，第 2 サイクル Day 1 で 6.2（12.95）mmHg，第 2 サイクル Day 15 で 5.6（13.52）mmHg であった。また，拡張期血圧のベースラインからの平均変化量が+5 mmHg 以上であった測定時点は，本薬群では第 2 サイクル Day 1 で 6.2（9.31）mmHg，第 2 サイクル Day 15 で 5.7（8.86）mmHg，ソラフェニブ群では第 1 サイクル Day 15 で 5.0（8.47）mmHg，第 2 サイクル Day 1 で 5.1（8.87）mmHg であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.5.1）。

本薬群及びソラフェニブ群で，いずれかの群で 2 例以上の Grade 3 以上の血圧に関する有害事象（SOC が血管障害）は，本薬群及びソラフェニブ群で高血圧（それぞれ 23.3%［111/476 例］，14.3%［68/475 例］），低血圧（それぞれ 0.4%［2/476 例］，0.4%［2/475 例］）が認められた（付録 2.7.6-1）。

体重について，本薬群及びソラフェニブ群ともに投与直前（中央値：本薬群 66.2 kg，ソラフェニブ群 67.0 kg）と 比較して体重減少が認められ，治験薬投与終了時の体重の変化量の中央値は本薬群で–1.9 kg （最小値，最大値：–31.5，10.5 kg），ソラフェニブ群で–2.5 kg（最小値，最大値：– 27.0，11.5 kg） であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.5.1）。

2.7.6.1.7.7 心電図

QTcB，QTcF の異常所見の発現例数を表 2.7.6.1-21 に示した。

治験期間を通して，投与前（ベースライン）からの Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）の増加が 60 ms を超えた被験者は本薬群で 37 例（8.1%［37/456 例］），ソラフェニブ群で 20 例（4.3%［20/463 例］），投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者は本薬群で 11 例（2.4%［11/456 例］），ソラフェニブ群で 11 例（2.4%［11/463 例］）であった（表 2.7.6.1-21）。本薬群及びソラフェニブ群で Grade 3 以上の QT 延長に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群で心電図

QT 延長（それぞれ 1.1%［5/476 例］），1.1%［5/475 例］）が認められた（付録 2.7.6-1）。

表 2.7.6.1-21　QTc の異常所見の発現例数（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）

	本薬群 476 例	ソラフェニブ群 475 例
QTcB		
ベースライン及び投与後のデータが得られた被験者数	373	386
ベースラインからのQTcBの増加が30 msを超える	138 (37.0)	112 (29.0)
ベースラインからのQTcBの増加が60 msを超える	37 (9.9)	30 (7.8)
QTcB が 450 ms を超える	188 (50.4)	152 (39.4)
QTcB が 480 ms を超える	40 (10.7)	48 (12.4)
QTcB が 500 ms を超える	14 (3.8)	19 (4.9)
QTcF		
ベースライン及び投与後のデータが得られた被験者数	456	463
ベースラインからのQTcFの増加が30 msを超える	121 (26.5)	89 (19.2)
ベースラインからのQTcFの増加が60 msを超える	37 (8.1)	20 (4.3)
QTcF が 450 ms を超える	116 (25.4)	95 (20.5)
QTcF が 480 ms を超える	27 (5.9)	28 (6.0)
QTcF が 500 ms を超える	11 (2.4)	11 (2.4)

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.6.3 を引用）

2.7.6.1.7.8　左室駆出分画率（LVEF）

投与前（スクリーニング時）及び中止時来院時に心エコー検査又は MUGA スキャンにより左室駆出分画率（LVEF）を評価した。投与前の LVEF は高心拍出量又は正常であったが，中止時来院時に中等度異常と判定された被験者は，本薬群で 0.4%（1/245 例），ソラフェニブ群で 0.4%（1/274 例）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.8.2）。

2.7.6.1.8　結論

OS のソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比（95%信頼区間）は 0.92（0.79，1.06）であり，95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 1.08 を下回ったことから，本薬群はソラフェニブ群と比較して OS における非劣性を統計学的に検証した（OS の中央値：本薬群 13.6 ヵ月，ソラフェニブ群 12.3 ヵ月）。また，主治医判定（mRECIST による評価）による PFS の中央値は本薬群で 7.4 ヵ月，ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月，TTP の中央値は本薬群で 8.9 ヵ月，ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月，ORR は本薬群では 24.1%，ソラフェニブ群では 9.2%であり，いずれも本薬群がソラフェニブ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（$P<0.00001$；層別 log-rank 検定［PFS 及び TTP］，$P<0.00001$；Cochran-Mantel-Haenszel 検定［ORR］）。

主な Grade 3 以上の有害事象は，本薬群で高血圧（23.3%，111/476 例），体重減少（7.6%，36/476 例），血中ビリルビン増加（6.5%，31/476 例），蛋白尿（5.7%，27/476 例），血小板数減少（5.5%，26/476 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.0%，24/476 例），ソラフェニブ群で高血圧（14.3%，68/475 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（11.4%，54/475 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8.0%，38/475 例）であった。

2.7.6.2 国際共同 202 試験［肝細胞癌患者を対象とした臨床第 1/2 相試験］

……（添付資料 5.3.5.2.1，5.3.5.2.2）

本治験は，第 1 相パート（グループ 1；Child-Pugh 肝機能評価スコア［以下，Child-Pugh スコア］が 5～6，グループ 2；Child-Pugh スコアが 7～8）及び第 2 相パート（Child-Pugh スコアが 5～6）で構成される（表 2.7.6.2-1「治験デザイン」参照）。したがって，本項では，第 1 相パート（グループ 1，グループ 2）及び第 2 相パートの計画及び結果を項目ごとに示した。

2.7.6.2.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示し，観察・検査項目及び実施スケジュールを表 2.7.6.2-2（第 1 相パート）及び表 2.7.6.2-3（第 2 相パート）に示した。

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（国際共同 202 試験）

項　　目	内　　容
治験実施 計画書番号	E7080-J081-202
目的	第 1 相パート 主目的： • Child-Pugh スコア 5～6 及び 7～8 の進行性肝細胞癌患者において 4 週間を 1 サイクルとしてレンバチニブを QD 投与した場合の用量制限毒性（DLT）に基づく最大耐量（MTD）を決定する 副次目的： • レンバチニブの安全性及び忍容性を評価する • レンバチニブの薬物動態を評価する • 次相以降の試験におけるレンバチニブの推奨用量を決定する • RECIST を用いてレンバチニブの抗腫瘍効果を評価する • レンバチニブの薬力学マーカーを探索する 第 2 相パート 主目的： • Child-Pugh スコア 5～6 の進行性肝細胞癌患者を対象にレンバチニブの第 1 相パートで決定した推奨用量を投与した場合の有効性（主要評価項目：無増悪期間［TTP］）及び安全性を評価する 副次目的： • RECIST 及び WHO 判定基準を用いてレンバチニブの抗腫瘍効果を評価する • レンバチニブの薬物動態を評価する • レンバチニブの薬力学マーカーを探索する
治験デザイン	本治験は，進行性肝細胞癌患者を対象とするレンバチニブの多施設共同，非盲検の第 1/2 相試験であり，第 1 相パートと第 2 相パートで構成される。 第 1 相パート 多施設共同，用量漸増，非盲検試験 Child-Pugh スコア 5～6（グループ 1）及び 7～8（グループ 2）の被験者におけ

項　　目	内　　容
	る用量漸増試験 **第 2 相パート** 多施設共同，単一群，非盲検試験 Child-Pugh スコア 5～6 の被験者を対象とし，第 1 相パート（グループ 1）で決定された推奨用量を選択する。
対象	標準治療又は他の適切な治療の適用外となる進行性肝細胞癌の患者
選択基準	**第 1 相パート** (1)同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の男性及び女性患者 1)妊娠の可能性がある女性が治験に参加する場合は，スクリーニング時の血清 hCG 検査で陰性であり，妊娠の可能性がある場合は避妊することに同意し，治験薬投与開始前の少なくとも 1 回の月経周期以降から治験薬最終投与の 30 日後にわたる治験期間全体を通じて効果的な避妊方法を使用することに同意した被験者。経口避妊薬を使用している被験者もまた，上記に記載した避妊方法を併用しなければならない。なお，閉経周辺期の女性の場合は，少なくとも 12 ヵ月は無月経であること。 2)男性被験者が本治験に参加し，そのパートナーが妊娠の可能性がある場合，男性本人及びそのパートナーは，治験薬投与開始前の少なくとも 1 回の月経周期以降から治験薬最終投与の 30 日後にわたる治験期間全体を通じて適切な避妊方法を使用することに同意した者。また，パートナーが経口避妊薬を使用している被験者においても上記に記載した避妊方法を併用しなければならない。 (2)臨床的に進行性肝細胞癌（造影 CT／MRI によって，早期腫瘍濃染が確認され画像上典型的な肝細胞癌所見を呈したもの）と診断された患者： 1)肝切除術，局所療法（PEI，RFA 等）又は肝動脈化学塞栓療法で完全壊死が見込めない原発性又は再発性肝細胞癌 2)標準治療がない肝細胞癌又は他に適切な治療法がない治療抵抗性の肝細胞癌 (3)スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準を満たす患者： 1)十分な骨髄機能を有する：好中球絶対数(ANC) $\geq 1.5\times10^3$/μL，ヘモグロビン量≥ 9.0 g/dL，血小板数$\geq 50\times10^9$/L 2)十分な肝機能を有する：血清アルブミン≥2.8 g/dL，総ビリルビン≤3.0 mg/dL，ALT 及び AST ≤施設基準値上限（ULN）の 5 倍 3)十分な血液凝固機能を有する：プロトロンビン時間≥40%又は国際標準比≤2.3 4)十分な腎機能を有する：血清クレアチニン≤2.0 mg/dL 又はクレアチニン・クリアランス≥ 40 mL/min クレアチニン・クリアランスは Cockcroft-Gault 法にて以下の数式を用いて算出する

項　　目	内　　容
	男性：(140−年齢)×体重÷(血清クレアチニン×72) 女性：0.85×[(140−年齢)×体重÷(血清クレアチニン×72)] (4)Child-Pugh スコアが 5〜6（グループ 1），7〜8（グループ 2）の患者 (5)一般状態（PS）：ECOG 基準で 0〜1 の患者 (6)前治療によるグレード 2 以上の毒性持ち越しがない患者（脱毛及び選択・除外基準に記載された毒性所見を除く） (7)第 2 サイクルの 1 日目までの入院に同意した患者 (8)レンバチニブ投与開始後，12 週間以上の生存が見込まれる患者 (9)本治験への参加について本人の自由意思により文書による同意が得られた患者 **第 2 相パート** (1)第 1 相パートの選択基準 (1) と同じ (2) 1) 第 1 相パートの選択基準 (2) 1) と同じ 2) 適切な治療法がない肝細胞癌 (3)RECIST で少なくとも 1 ヵ所以上の測定可能病変を有し（非リンパ節においては 15 mm 以上，リンパ節においては 20 mm 以上とする），かつ以下のいずれかに該当する患者： 1)病変が 1 から 3 個の場合，直径 3 cm を超える病変を有する（単病変の場合は直径 5 cm を超える病変） 2)4 ヵ所以上の病変を有する 3)Vp1 又は Vp2 に該当する門脈浸潤を認める 4)肝外転移を認める (4)第 1 相パートの選択基準 (3) と同じ (5)Child-Pugh スコアが 5〜6 の患者 (6)第 1 相パートの選択基準 (5) と同じ (7)第 1 相パートの選択基準 (6) と同じ (8)第 1 相パートの選択基準 (8) と同じ (9)第 1 相パートの選択基準 (9) と同じ
除外基準	**第 1 相パート** (1)妊婦（hCG 検査が陽性）又は授乳婦 (2)以下の既往，合併症，症状等を有する患者 1)治験薬の吸収に影響を与える既往／合併症／手術歴（吸収不良症候群，胃全摘出等）を有する 2)登録前 4 週間以内に臨床的に意義のある出血性又は血栓性事象を認める 3)画像評価，若しくは臨床症状を有する間質性肺炎の合併又は既往を有する 4)既往歴又は合併症を有するために，被験者が本治験を安全に完了することが危惧される可能性があると，治験責任医師又は治験分担医師により判断された（例：静脈瘤等）

項　　目	内　　容
	5)（異時性又は同時性の）重複癌を有する（過去 5 年間に治療不要であった他の癌腫は除く） 6)臨床症状を呈する又は治療を要する脳転移／髄膜癌腫症を有する 7)ドレナージを要する心嚢液，腹水又は胸水を有する 8)以下の心血管系疾患を有する (a)症候性の虚血性心疾患，治療を要する不整脈等 (b)登録前から 24 週間以内に狭心症又は心筋梗塞の発症 (c)スクリーニング時の QT/QTc 測定で，QTcF>500 ms (d)スクリーニング時に最低 2 回実施した安静時血圧測定で，平均収縮期血圧が 150 mmHg 以上又は平均拡張期血圧が 90 mmHg 以上（降圧剤 1 剤の使用は可とする） 9)尿中蛋白定性検査で蛋白尿 2+以上を呈する患者 10)グレード 2 以上の悪心を認める 11)腫瘍の適切な診断を妨げる動脈-門脈シャント又は動脈-静脈シャントを有する (3)前治療終了からのウォッシュアウト期間が下記に満たない患者 1)肝切除術又は他の外科的処置から 6 週間以上 2)局所療法（PEI，RFA 等），肝動脈化学塞栓療法，全身化学療法，肝動注化学療法，放射線療法，輸血，血液製剤，G-CSF 等の造血因子製剤使用後から 4 週間以上 3)治験薬の場合，最終投与から 5 半減期又は 4 週間のいずれか長い期間（ただし，治験の最終観察を終えていること） (4)レンバチニブの含有成分に対する過敏症を有する患者 (5)薬剤の経口摂取が不可能な患者 (6)CYP3A4 を強力に阻害又は誘導する薬剤を使用している患者 (7)治験中に外科手術が予定されている患者 (8)HIV 陽性又は他の重篤な感染症に罹患している患者（B 型肝炎及び C 型肝炎の患者は登録可能とする） (9)抗精神病薬の使用による明らかな精神病性障害又は不安定性の再発性情動障害が認められる患者，あるいは過去 2 年以内に自殺企図を認める患者 (10)過去 2 年以内にアルコール又は薬物の依存あるいは乱用の既往がある患者 (11))進行性の中枢神経疾患（中枢神経系の変性疾患及び進行性の腫瘍を含む）を有する患者 (12)治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が不適当と判断された患者 **第 2 相パート** (1)第 1 相パートの除外基準 (1) と同じ

項　　目	内　　容
	(2)肝細胞癌の画像所見が，以下のいずれかに該当する患者 1)肝占拠率が 50%以上である 2)明らかな胆管浸潤が見られる 3)Vp3 以上の門脈浸潤を有する (3)全身化学療法又は肝動注化学療法を 2 レジメン以上施行した患者（化学塞栓療法はカウントしない） (4)レンバチニブを含む血管新生阻害作用を有する治験薬（未承認薬を含む）の投与歴を有する患者 (5)第 1 相パートの除外基準 (2) と同じ (6)第 1 相パートの除外基準 (3) と同じ (7)第 1 相パートの除外基準 (4) と同じ (8)第 1 相パートの除外基準 (5) と同じ (9)第 1 相パートの除外基準 (6) と同じ (10)第 1 相パートの除外基準 (7) と同じ (11)第 1 相パートの除外基準 (8) と同じ (12)第 1 相パートの除外基準 (9) と同じ (13)第 1 相パートの除外基準 (10) と同じ (14)第 1 相パートの除外基準 (11) と同じ (15)造影剤に対するアレルギー等の理由により，造影 CT による腫瘍病変の評価が実施できない患者 (16)第 1 相パートの除外基準 (12) と同じ
投与量 投与方法 投与期間	<u>第 1 相パート</u> レンバチニブを以下の開始用量にて 1 日 1 回（QD），朝に経口投与（空腹時又は食後 1 時間以上後に投与し，投与後は水を除き 2 時間以上は摂食しない） グループ 1 の初回用量は 12 mg QD とし，グループ 2 の初回用量はグループ 1 で忍容性が確認された最小用量（12 mg）とした。本治験における開始用量は以下のとおりである。レンバチニブの投与は 4 週間を 1 サイクルとして被験者ごとの中止基準に該当する場合，又は治験の終了まで継続することとした。 <u>グループ 1 の開始用量</u>： • 最初の 6 例に 12 mg QD（4 mg 錠×3） • 次の 3 例に 16 mg QD（4 mg 錠×4） <u>グループ 2 の開始用量</u>： • 最初の 5 例に 12 mg QD（4 mg 錠×3） • 次の 6 例に 8 mg QD（4 mg 錠×2） <u>第 2 相パート</u> レンバチニブの開始用量は第 1 相パートのグループ 1 で決定された推奨用量（12 mg）とした。レンバチニブの投与は 4 週間を 1 サイクルとして被験者ごとの中止基準に該当する場合，又は治験の終了まで継続することとした。 12 mg QD（4 mg 錠×3）を朝に経口投与（空腹時又は食後 1 時間以上後に投与）

項　　目	内　　容
併用療法	併用禁止療法及び薬剤： 本治験への登録時から中止まで，下記 (1)～(6) の併用療法を禁止した。 (1)肝細胞癌に対する手術又は放射線療法 (2)肝細胞癌に対する全身化学療法，肝動注化学療法，免疫療法（インターフェロン等），ホルモン療法又は全ての局所療法（例；PEI，RFA，TACE 等） (3)他の治験薬 (4)アスピリン，ワルファリン，チクロピジン等の抗血小板薬／抗凝固薬 (5)薬物代謝酵素 CYP3A4 を強力に阻害する薬剤 (6)第 1 サイクル終了又は DLT 発現までの予防を目的とした投与，投与量の変更，薬剤の変更（本剤の安全性を適切に評価するため）（**第 1 相パートのみ規定**） 併用制限療法及び薬剤： • 併用禁止以外の薬剤で，合併症及び有害事象の治療及び症状緩和に使用する薬剤（血液製剤，輸血，輸液，抗生物質，ステロイド剤，止瀉剤，精神安定剤等）は，治験責任医師又は治験分担医師の判断で併用可能とした。 • ただし，第 1 サイクル終了までは本剤の安全性を適切に評価するため，予防を目的とした投与，投与量の変更，薬剤の変更は行わないこととした（**第 1 相パートのみ規定**）。 • 登録時以前から投与している肝臓疾患用薬剤及びアミノ酸製剤は用法／用量を変更しないこととした。ただし，有害事象に対する処置としての，用法／用量の変更，併用開始，休薬，中止は可能とした。 • CYP3A4 を強力に誘導する薬剤は併用制限薬とした。 • CYP3A4 を強力に誘導する薬剤は被験者のリスク／ベネフィットを十分考慮した上で使用することとした。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.2-2（第 1 相パート）及び表 2.7.6.2-3（第 2 相パート）参照
評価項目	**第 1 相パート** 有効性： 主要評価項目：該当せず 副次評価項目：抗腫瘍効果 なお，腫瘍評価は 8 週ごとに RECIST 1.1 版を用いて主治医判定により行った。 安全性： DLT により定義される MTD，有害事象（CTCAE v3.0），血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，ECOG-PS，Child-Pugh スコア 薬物動態： 血漿中レンバチニブ濃度を測定した。 薬力学： 血液検体を採取し，血漿中血管新生マーカー，浮遊内皮細胞，末梢血における遺伝子（mRNA）発現マーカーを測定した。

項　　目	内　　容
	第 2 相パート 有効性： 主要評価項目：TTP 副次評価項目：PFS，ORR，DCR，OS なお，腫瘍評価は 8 週ごとに RECIST 1.1 版，WHO 基準及び mRECIST を用いて行った。腫瘍病変の評価は主治医判定及び第三者判定（判定委員会）により行い，第三者判定を主要解析に用いた。 安全性： 有害事象（CTCAE v3.0），血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，ECOG-PS，Child-Pugh スコア 薬物動態： 血漿中レンバチニブ濃度を測定した。 薬力学： 血液検体を採取し，血漿中血管新生マーカー，末梢血における遺伝子（mRNA）発現マーカーを測定した。
解析方法	第 1 相パート 有効性： 評価可能症例における最良総合効果を，各グループについて投与量ごと及び全体で例数及び割合を算出した。また，被験者ごとの標的病変の縮小割合について，推移図を作成した。 安全性： DLT は，各グループについて投与量ごと及び全体で，DLT 発現例数，発現率を算出した。発現率は，DLT を 1 件でも発現した症例，毒性の種類ごとの DLT の発現症例の安全性解析対象集団に占める割合を算出した。なお，第 1 サイクルにおける服薬率が 75%未満の被験者，第 1 サイクル 29 日目までの忍容性が確認できずに治験を中止した被験者については，解析対象から除外することとした。ただし，いずれの場合も DLT 発現例は解析対象とすることとした。 各グループについて，投与量ごと及び全体で，治験薬投与後に認められた有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率を算出した。SOC，PT，因果関係，重症度のグレード別に有害事象を集計した。臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図，ECOG-PS，Child-Pugh スコア及びそれらのベースラインからの変化量（ECOG-PS 及び Child-Pugh スコアを除く）の結果を，記述統計量を用いて要約した。 薬物動態： 薬物動態パラメータは，血漿中レンバチニブ濃度を用いて算出した。 薬力学： 投与前からの変化率に関し，各グループについて，投与量ごと評価時期ごとに要約統計量を算出した。また，各項目について，被験者ごとの推移図を作成した。 第 2 相パート 有効性： 本治験では 21～23 例の第 2 サイクルまでの腫瘍病変が評価可能となった時点で中間解析を行うことを事前に計画した。登録 2 ヵ月以内の主治医判定による PD（RECIST）が 10 イベント以上であれば，効果安全性評価委員会と協議の上，無効と判定し試験を中止することとした。10 イベント未満であれば，試験を継続

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>することとした。ただし，評価可能な症例数にずれが生じた場合の判定基準は，以下の表を参考とした。
<table>
<tr><th>評価例数</th><th>2 ヵ月以内の PD 数</th></tr>
<tr><td>16～18</td><td>≥ 8</td></tr>
<tr><td>19～20</td><td>≥ 9</td></tr>
<tr><td>21～23</td><td>≥ 10</td></tr>
<tr><td>24～25</td><td>≥ 11</td></tr>
<tr><td>26～28</td><td>≥ 12</td></tr>
</table>
無効中止と判断する PD 数の算出には Bayes の方法を用い，中止と判断する PD 数を与えたときの PD 割合の事後分布において，PD 割合 35%を超える確率が 80%以上となるイベント数を中止と判断する PD 数とした。
PD 割合 35%は SHARP 試験の部分集団解析，プラセボ群の結果を参考に設定した。なお，PD 割合の事前分布には，客観的判断を行うため，Jeffreys の無情報事前分布（ベータ分布 Be（0.5, 0.5））を用いた。
TTP は，RECIST 1.1 版及び WHO 基準に従った PD の判定を用いたが，主要な解析には判定委員会による RECIST の判定を用いた。Kaplan-Meier 法により TTP の中央値とその 90%及び 95%信頼区間，累積増悪率及びその 95%信頼区間を算出した。
ORR，DCR，PFS は，RECIST 1.1 版及び WHO 基準に従った判定を用いた。奏効例の例数及び割合（ORR）とその正確な 95%信頼区間，病勢コントロール例の例数及び割合（DCR）とその正確な 95%信頼区間を算出した。また，Kaplan-Meier 法により，OS，PFS の中央値及びそれらの 95%信頼区間を算出した。
最良総合効果について，例数及び割合を算出した。また，被験者ごとの標的病変の縮小割合について，推移図を作成した。
<u>安全性</u>：
TEAE の発現件数，発現例数及び発現率を算出した。SOC，PT，因果関係，重症度のグレード別に有害事象を集計した。臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図，ECOG-PS，Child-Pugh スコア及びそれらのベースラインからの変化量（ECOG-PS 及び Child-Pugh スコアを除く）の結果を，記述統計量を用いて要約した。
<u>薬物動態</u>：
血漿中レンバチニブ濃度データを基に，母集団薬物動態解析法により母集団薬物動態パラメータを推定した。
<u>薬力学</u>：
各評価時期の変化率に関し，例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を用い，要約統計量を算出した。また，各項目について，被験者ごとの推移図を作成した。</td></tr>
</table>

症例数の 設定根拠	<u>**第 1 相パート**</u> 主目的はレンバチニブの安全性及び忍容性の検討であるため，臨床的な仮説や判断基準を設定しておらず，統計的基準により被験者数を算出していない。各投与量群 3～6 例による評価は，増量検討に際し，初期段階での安全性を示すのに妥当と考えた。 <u>**第 2 相パート**</u> H_0：λ=log2/$MTTP_0$　H_A：λ=log2/$MTTP_1$ TTP に指数分布を仮定し，λ を PD のハザードを示すパラメータとする。$MTTP_0$ 及び $MTTP_1$ は，閾値及び期待する TTP の中央値を示し，SHARP 試験の部分集団解析の結果を参考に，それぞれ 2.7 ヵ月，4.1 ヵ月と設定した（Sherman M, et al., 2008）。H_A の下で，MTTP の両側 90%信頼区間の下限値が 2.7 ヵ月を上回る確率が 80%としたときの必要イベント（PD）数は 36 で，登録期間を 12 ヵ月，フォローアップ期間を 6 ヵ月としたときの必要症例数は 41 例となる。解析除外例を 10%程度と見込み，目標症例数を 46 例とした。 なお，TTP が指数分布に従う仮定を確認するため，SHARP 試験（Llovet JM, et al., 2008）の部分集団解析の結果から二重対数プロットを作成し，単純な直線回帰を行った結果，傾きとその信頼区間から，TTP はほぼ指数分布に従うことが示唆された。
目標症例数	<u>**第 1 相パート**</u> グループ 1：12～18 例 グループ 2：6～18 例 実施医療機関あたりグループ 1 で 6～9 例，グループ 2 で 3～9 例を目標とした。 <u>**第 2 相パート**</u> 46 例 日本で 36 例，韓国で 10 例（実施医療機関あたり日本で 4 例，韓国で 10 例）を目標とした。
実施施設	<u>**第 1 相パート**</u> 日本，2 施設 <u>**第 2 相パート**</u> 日本，12 施設；韓国，2 施設
実施期間	2009 年 7 月～2015 年 8 月

表 2.7.6.2-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

	準備期				治療期									
	同意	スクリーニング	登録	ベースライン	第 1 サイクル									
Day （許容範囲）		投与開始前 14 日以内		1 (Pre)	1	2	5 ±1	8 ±1	12 ±1	15 ±1	15 の 翌日	19 ±1	22 ±1	26 ±1
調査項目														
文書同意取得	X													
登録			X											
被験者背景		X												
身長		X												
体重		X		X										
バイタルサイン （血圧，脈拍，体温）		X		X				X		X			X	X
ECOG-PS		X		X										
12 誘導心電図		X								X				
血液学的検査		X		X			X	X	X	X		X	X	X
血液生化学検査		X		X				X		X			X	X
KL-6		X												
TSH / FT3 / FT4		X												
血液凝固検査		X		X										
ウイルス検査		X												
Child-Pugh スコア		X		X										
尿検査		X		X				X		X			X	X
妊娠検査		X												
治験薬投与					28 日間 1 日 1 回反復投与									
服薬状況					←									→
腫瘍評価		X												
腫瘍マーカー		X												
薬物動態				X	X (0.5, 1, 2, 4, 6, 8hr)	X (Pre)		X (Pre)		X (Pre, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8hr)	X (Pre)		X (Pre)	
薬力学マーカー				X				X (Pre)		X (Pre)			X (Pre)	
有害事象	←													→
併用薬／併用療法	←													→

表 2.7.6.2-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国際共同 202 試験；第 1 相パート）（続き）

	継続投与期						中止時	最終観察
	第 2 サイクル				第 3 サイクル以降			最終投与 30 日後
Day（許容範囲）	1 +3	8 ±3	15 ±3	22 ±3	1 ±3	15 ±3	+7	+7
調査項目								
文書同意取得								
登録								
被験者背景								
身長								
体重	X				X		X	
バイタルサイン（血圧，脈拍，体温）	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG-PS	X				X		X	
12 誘導心電図			X			X	X	
血液学的検査	X	X	X	X	X	X	X	X
血液生化学検査	X	X	X	X	X	X	X	X
KL-6							X	
TSH / FT3 / FT4	X				X		X	X
血液凝固検査	X				X		X	
ウイルス検査								
Child-Pugh スコア	X				X		X	
尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査								X
治験薬投与	28 日間 1 日 1 回反復投与							
服薬状況	◄――――――

表 2.7.6.2-3　観察・検査項目及び実施スケジュール（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

	準備期				治療期						中止時	最終観察
	同意	スクリーニング	登録	ベースライン	第 1 サイクル				第 2 サイクル以降			最終投与 30 日後
Day (許容範囲)		投与開始前 14 日以内		1 (Pre)	1	8 ±3	15 ±3	22 ±3	1 ±3	15 ±3	+7	+7
調査項目												
文書同意取得	X											
登録			X									
被験者背景		X										
身長		X										
体重		X		X					X		X	
バイタルサイン (血圧,脈拍,体温)		X		X		X	X	X	X	X	X	X
ECOG-PS		X		X					X		X	
12 誘導心電図		X					X			X	X	
血液学的検査		X		X		X	X	X	X	X	X	X
血液生化学検査		X		X		X	X	X	X	X	X	X
KL-6		X									X	
TSH / FT3 / FT4		X							X		X	X
血液凝固検査		X		X					X		X	
ウイルス検査		X										
Child-Pugh スコア		X		X					X		X	
尿検査		X		X		X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査		X										X
治験薬投与					28 日間 1 日 1 回反復投与							
服薬状況					◀							▶
腫瘍評価		X			X						X	
腫瘍マーカー		X			X						X	
薬物動態				X		X (Pre)	X (Pre)	X (Pre)	X (Pre)			
薬力学マーカー				X		X (Pre)	X (Pre)	X (Pre)				
有害事象	◀											▶
併用薬／併用療法	◀											▶

2.7.6.2.2 被験者の内訳

第 1 相パート

被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.6.2-4 に示した。

第 1 相パートには，20 例の被験者が登録され，全例に治験薬であるレンバチニブ（本薬）が投与された。

表 2.7.6.2-4 被験者の内訳及び投与中止理由（投与例）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

	グループ 1		グループ 2		
	12 mg 群	16 mg 群	8 mg 群	12 mg 群	全体
投与例	6	3	6	5	20
投与中止例	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
投与中止の主な理由					
病勢の進行又は新病変の出現	4 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)	5 (100.0)	15 (75.0)
有害事象	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
治験責任医師又は治験分担医師による判断	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
有害事象の回復に 14 日間を超える休薬期間を要する	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (10.0)

数字は例数，（ ）内は投与例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 22 を引用）

第 2 相パート

被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.6.2-5 に示した。

第 2 相パートには，46 例の被験者が登録され，全例に治験薬である本薬が投与された。

表 2.7.6.2-5 被験者の内訳及び投与中止理由（投与例）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

投与例	46 例 [a]
投与完了例	29 (63.0)
病勢進行	29 (63.0)
投与中止例	17 (37.0)
投与中止の主な理由	
減量基準を超える減量が必要	2 (4.3)
有害事象	6 (13.0)
有害事象の回復に 14 日間を超える休薬期間を要する	7 (15.2)
その他（被験者本人により中止を希望）	2 (4.3)

数字は例数，（ ）内は投与例数に対する割合（%）

a: 本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 1 を引用）

2.7.6.2.3 解析対象集団

第 1 相パート

登録例 20 例のうち，治験薬が投与された全例を有効性解析対象集団，薬物動態解析対象集団，薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

第 2 相パート

登録例 46 例のうち，治験薬が投与された全例を FAS，薬物動態解析対象集団，薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。FAS のうち，5 例を除く 41 例を PPS とした。PPS を有効性の主要な解析対象集団とした。

2.7.6.2.4 被験者背景

第 1 相パート

安全性解析対象集団（20 例）の被験者背景の要約を表 2.7.6.2-6 に，疾患特性の要約を表 2.7.6.2-7 に示した。また，前治療歴の要約を表 2.7.6.2-8 に示した。

年齢の平均値は 62.4 歳，性別の割合は男性 85.0%（17/20 例），女性 15.0%（3/20 例）であった。ECOG-PS は，PS 0 が 65.0%（13/20 例），PS 1 が 35.0%（7/20 例）であった。Child-Pugh スコアは，スコア 5 が 20.0%（4/20 例），スコア 6 が 25.0%（5/20 例），スコア 7 が 50.0%（10/20 例），スコア 8 が 5.0%（1/20 例）であった。ほとんどの被験者の肝腫瘍の数は，4 以上であった（80.0%［16/20 例］）。肝細胞癌の要因は，B 型肝炎が 35.0%（7/20 例），C 型肝炎が 45.0%（9/20 例），アルコール性肝障害が 15.0%（3/20 例），その他（不明）が 5.0%（1/20 例）であった。

前治療歴は，全身化学療法が 65.0%（13/20 例），局所療法が 80.0%（16/20 例）であった。主な局所療法は， TACE（80.0%［16/20 例］）が最も多く，次いで RFA（40.0%［8/20 例］），MCT，TAE（各 5.0%［1/20 例］）であった。また，肝動注化学療法，肝細胞癌に対する手術，放射線療法はそれぞれ 40.0%（8/20 例），40.0%（8/20 例），25.0%（5/20 例）であった。

表 2.7.6.2-6　被験者背景の要約（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

	グループ 1			グループ 2			全体
	12 mg 群 6 例	16 mg 群 3 例	合計 9 例	8 mg 群 6 例	12 mg 群 5 例	合計 11 例	20 例
年齢（歳）[a]							
平均値（標準偏差）	62.7 (9.37)	63.0 (5.57)	62.8 (7.92)	60.3 (10.23)	64.2 (4.15)	62.1 (7.96)	62.4 (7.74)
中央値	62.5	62.0	62.0	63.0	66.0	65.0	63.5
最小値，最大値	52, 74	58, 69	52, 74	47, 72	58, 68	47, 72	47, 74
性別							
男性	5 (83.3)	1 (33.3)	6 (66.7)	6 (100.0)	5 (100.0)	11 (100.0)	17 (85.0)
女性	1 (16.7)	2 (66.7)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)
人種							
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	6 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重（kg）							
平均値 （標準偏差）	62.15 (5.499)	51.93 (8.307)	58.74 (7.890)	64.58 (5.155)	63.28 (6.141)	63.99 (5.370)	61.63 (6.968)
中央値	62.00	54.30	58.20	65.30	62.90	62.90	60.85
最小値，最大値	56.6, 68.0	42.7, 58.8	42.7, 68.0	58.5, 70.4	55.8, 71.3	55.8, 71.3	42.7, 71.3
身長（cm）							
平均値 （標準偏差）	161.07 (6.214)	153.70 (8.130)	158.61 (7.364)	166.52 (8.069)	163.86 (7.217)	165.31 (7.437)	162.30 (7.977)
中央値	163.20	154.50	161.40	167.60	160.00	167.00	162.00
最小値，最大値	152.0, 167.5	145.2, 161.4	145.2, 167.5	154.0, 178.3	157.7, 172.2	154.0, 178.3	145.2, 178.3

分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の安全性解析対象集団に対する割合（%）

a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 26 を引用）