**表 2.7.6.2-7　疾患特性の要約（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<br>6 例 | 16 mg 群<br>3 例 | 合計<br>9 例 | 8 mg 群<br>6 例 | 12 mg 群<br>5 例 | 合計<br>11 例 | 20 例 |
| ECOG-PS | | | | | | | |
| 0 | 4 (66.7) | 1 (33.3) | 5 (55.6) | 4 (66.7) | 4 (80.0) | 8 (72.7) | 13 (65.0) |
| 1 | 2 (33.3) | 2 (66.7) | 4 (44.4) | 2 (33.3) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 7 (35.0) |
| Child-Pugh スコア | | | | | | | |
| 5 | 3 (50.0) | 1 (33.3) | 4 (44.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) |
| 6 | 3 (50.0) | 2 (66.7) | 5 (55.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (25.0) |
| 7 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (83.3) | 5 (100.0) | 10 (90.9) | 10 (50.0) |
| 8 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| 肝腫瘍の数 | | | | | | | |
| 0 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| 1 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 3 (15.0) |
| 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 4 以上 | 4 (66.7) | 3 (100.0) | 7 (77.8) | 4 (66.7) | 5 (100.0) | 9 (81.8) | 16 (80.0) |
| 門脈浸潤 | | | | | | | |
| Vp0 | 3 (50.0) | 1 (33.3) | 4 (44.4) | 6 (100.0) | 2 (40.0) | 8 (72.7) | 12 (60.0) |
| Vp1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| Vp2 | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |
| Vp3 | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 2 (18.2) | 5 (25.0) |
| Vp4 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |
| 肝外転移 | | | | | | | |
| なし | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 3 (60.0) | 4 (36.4) | 6 (30.0) |
| あり | 5 (83.3) | 2 (66.7) | 7 (77.8) | 5 (83.3) | 2 (40.0) | 7 (63.6) | 14 (70.0) |
| 内訳 | | | | | | | |
| 肺 | 1 (16.7) | 2 (66.7) | 3 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 2 (18.2) | 5 (25.0) |
| 肝 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| リンパ節 | 1 (16.7) | 2 (66.7) | 3 (33.3) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 5 (25.0) |
| 副腎 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |
| 骨 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 2 (33.3) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 5 (25.0) |
| その他 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 2 (10.0) |
| 肝細胞癌の要因 | | | | | | | |
| B 型肝炎 | 2 (33.3) | 2 (66.7) | 4 (44.4) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 3 (27.3) | 7 (35.0) |
| C 型肝炎 | 3 (50.0) | 1 (33.3) | 4 (44.4) | 2 (33.3) | 3 (60.0) | 5 (45.5) | 9 (45.0) |
| アルコール性肝障害 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 3 (15.0) |
| 非アルコール性脂肪肝炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| その他（不明） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status.
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（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 27 を引用）

**表 2.7.6.2-8　前治療歴の要約（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<br>6 例 | 16 mg 群<br>3 例 | 合計<br>9 例 | 8 mg 群<br>6 例 | 12 mg 群<br>5 例 | 合計<br>11 例 | 20 例 |
| 全身化学療法 | | | | | | | |
| なし | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (40.0) | 4 (36.4) | 7 (35.0) |
| あり | 3 (50.0) | 3 (100.0) | 6 (66.7) | 4 (66.7) | 3 (60.0) | 7 (63.6) | 13 (65.0) |
| ソラフェニブ | 2 (33.3) | 3 (100.0) | 5 (55.6) | 3 (50.0) | 3 (60.0) | 6 (54.5) | 11 (55.0) |
| その他 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 2 (10.0) |
| 局所療法 | | | | | | | |
| なし | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 4 (20.0) |
| あり | 3 (50.0) | 3 (100.0) | 6 (66.7) | 5 (83.3) | 5 (100.0) | 10 (90.9) | 16 (80.0) |
| PEI | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| MCT | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| RFA | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 2 (33.3) | 3 (60.0) | 5 (45.5) | 8 (40.0) |
| TAE | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |
| TACE | 3 (50.0) | 3 (100.0) | 6 (66.7) | 5 (83.3) | 5 (100.0) | 10 (90.9) | 16 (80.0) |
| その他 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肝動注化学療法 | | | | | | | |
| なし | 4 (66.7) | 1 (33.3) | 5 (55.6) | 2 (33.3) | 5 (100.0) | 7 (63.6) | 12 (60.0) |
| あり | 2 (33.3) | 2 (66.7) | 4 (44.4) | 4 (66.7) | 0 (0.0) | 4 (36.4) | 8 (40.0) |
| 肝細胞癌に対する手術 | | | | | | | |
| なし | 6 (100.0) | 0 (0.0) | 6 (66.7) | 2 (33.3) | 4 (80.0) | 6 (54.5) | 12 (60.0) |
| あり | 0 (0.0) | 3 (100.0) | 3 (33.3) | 4 (66.7) | 1 (20.0) | 5 (45.5) | 8 (40.0) |
| 放射線療法 | | | | | | | |
| なし | 5 (83.3) | 2 (66.7) | 7 (77.8) | 4 (66.7) | 4 (80.0) | 8 (72.7) | 15 (75.0) |
| あり | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 2 (22.2) | 2 (33.3) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 5 (25.0) |

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（%）

MCT = microwave coagulation therapy, PEI = percutaneous ethanol infusion, RFA = radiofrequency ablation, TACE = transarterial chemoembolization, TAE = transarterial embolization.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 30 を引用）

第 2 相パート

FAS（46 例）及び PPS（41 例）の被験者背景の要約を表 2.7.6.2-9 に，疾患特性の要約を表 2.7.6.2-10 に示した。また，FAS の前治療歴の要約を表 2.7.6.2-11 に示した。

FAS において，年齢の平均値は 64.9 歳，性別の割合は男性 71.7%（33/46 例），女性 28.3%（13/46 例）であった。ECOG-PS は，PS 0 が 82.6%（38/46 例），PS 1 が 17.4%（8/46 例）であった。Child-Pugh スコアは，スコア 5 が 84.8%（39/46 例），スコア 6 が 13.0%（6/46 例），スコア 7 が 2.2%（1/46 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（76.1%［35/46 例］）。肝細胞癌の要因は，B 型肝炎が 32.6%（15/46 例），C 型肝炎が 58.7%（27/46 例），アルコール性肝障害が 4.3%（2/46 例），非アルコール性脂肪肝炎が 2.2%（1/46 例），その他（不明）が 4.3%（2/46 例）であった。BCLC 分類は，Stage B が 41.3%（19/46 例），Stage C が 58.7%（27/46 例）であった。

前化学療法（全身化学療法又は肝動注化学療法）は 34.8%（16/46 例），局所療法は 91.3%（42/46 例）であった。全身化学療法のうち，ソラフェニブは 13.0%（6/46 例）であった。主な局所療法は，TACE（84.8%［39/46 例］）が最も多く，次いで RFA（69.6%［32/46 例］），PEI（26.1%［12/46 例］），TAE（6.5%［3/46 例］）であった。また，肝細胞癌に対する手術，放射線療法はそれぞれ 41.3%（19/46 例），13.0%（6/46 例）であった。

**表 2.7.6.2-9　被験者背景の要約（FAS 及び PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

| 解析対象集団 | FAS<br>46 例 [b] | PPS<br>41 例 [b] |
|---|---|---|
| 年齢（歳）[a] | | |
| 平均値（標準偏差） | 64.9 (10.63) | 64.7 (11.10) |
| 中央値 | 66.5 | 66.0 |
| 最小値，最大値 | 37, 80 | 37, 80 |
| 性別 | | |
| 男性 | 33 (71.7) | 29 (70.7) |
| 女性 | 13 (28.3) | 12 (29.3) |
| 人種 | | |
| White | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Black or African American | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Asian | 46 (100.0) | 41 (100.0) |
| Other | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 体重（kg） | | |
| 平均値（標準偏差） | 60.98 (11.689) | 61.21 (11.672) |
| 中央値 | 56.70 | 56.40 |
| 最小値，最大値 | 42.8, 85.5 | 42.8, 85.5 |
| 体重の分布 | | |
| 60 kg 未満 | 26 (56.5) | 23 (56.1) |
| 60 kg 以上 | 20 (43.5) | 18 (43.9) |
| 身長（cm） | | |
| 平均値（標準偏差） | 161.67 (9.249) | 161.84 (9.235) |
| 中央値 | 163.85 | 165.80 |
| 最小値，最大値 | 143.0, 177.5 | 143.0, 177.5 |

分類別集計の数字は例数，（　）内は解析対象集団に対する割合（%）
FAS = Full Analysis Set, PPS = Per Protocol Set.
a:　文書同意取得時の年齢
b:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 28 を引用）

**表 2.7.6.2-10　疾患特性の要約（FAS 及び PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

| 解析対象集団 | FAS<br>46 例 [a] | PPS<br>41 例 [a] |
|---|---|---|
| ECOG-PS | | |
| 0 | 38 (82.6) | 35 (85.4) |
| 1 | 8 (17.4) | 6 (14.6) |
| Child-Pugh スコア | | |
| 5 | 39 (84.8) | 36 (87.8) |
| 6 | 6 (13.0) | 5 (12.2) |
| 7 | 1 (2.2) [b] | 0 (0.0) |
| 肝腫瘍の数 | | |
| 0 | 4 (8.7) | 3 (7.3) |
| 1 | 4 (8.7) | 2 (4.9) |
| 2 | 2 (4.3) | 2 (4.9) |
| 3 | 1 (2.2) | 1 (2.4) |
| 4 以上 | 35 (76.1) | 33 (80.5) |
| 門脈浸潤 | | |
| Vp0 | 41 (89.1) | 36 (87.8) |
| Vp1 | 2 (4.3) | 2 (4.9) |
| Vp2 | 3 (6.5) | 3 (7.3) |
| 肝外転移 | | |
| なし | 25 (54.3) | 23 (56.1) |
| あり | 21 (45.7) | 18 (43.9) |
| 内訳 | | |
| 肺 | 12 (26.1) | 11 (26.8) |
| 肝 | 5 (10.9) | 4 (9.8) |
| リンパ節 | 8 (17.4) | 7 (17.1) |
| 副腎 | 1 (2.2) | 1 (2.4) |
| 骨 | 2 (4.3) | 2 (4.9) |
| その他 | 2 (4.3) [c] | 1 (2.4) [c] |
| 肝細胞癌の要因 | | |
| B 型肝炎 | 15 (32.6) | 13 (31.7) |
| C 型肝炎 | 27 (58.7) [d] | 25 (61.0) [d] |
| アルコール性肝障害 | 2 (4.3) [d] | 2 (4.9) [d] |
| 非アルコール性脂肪肝炎 | 1 (2.2) | 0 (0.0) |
| その他（不明） | 2 (4.3) | 2 (4.9) |

数字は例数，（　）内は解析対象集団に対する割合（%）
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, FAS = Full Analysis Set, PPS = Per Protocol Set.
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　1 例の Child-Pugh スコアは，スクリーニング時ではスコア 6 であったが，ベースライン時（第 1 サイクル Day 1）ではスコア 7 に悪化した。
c:　FAS の 2 例のうち，1 例は腹膜，1 例は胸膜，PPS の 1 例は腹膜であった。
d:　1 例は C 型肝炎とアルコール性肝障害の両方の因子を有していたため，それぞれの因子を 1 例として集計した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 29 を引用）

**表 2.7.6.2-10　疾患特性の要約（FAS 及び PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）（続き）**

| 解析対象集団 | FAS<br>46 例 [a] | PPS<br>41 例 [a] |
|---|---|---|
| BCLC 分類 | | |
| Stage A | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Stage B | 19 (41.3) | 17 (41.5) |
| Stage C | 27 (58.7) | 24 (58.5) |
| Stage D | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象集団に対する割合（%）
BCLC =Barcelona Clinic Liver Cancer, FAS = Full Analysis Set, PPS = Per Protocol Set.
a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 29 を引用）

**表 2.7.6.2-11　前治療歴の要約（FAS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

| | 46 例 [a] |
|---|---|
| 前化学療法 | |
| なし | 30 (65.2) |
| あり | 16 (34.8) |
| 全身化学療法 | |
| ソラフェニブ | 6 (13.0) |
| その他 [b] | 5 (10.9) |
| 肝動注化学療法 | 5 (10.9) |
| 局所療法 | |
| なし | 4 (8.7) |
| あり | 42 (91.3) |
| PEI | 12 (26.1) |
| MCT | 0 (0.0) |
| RFA | 32 (69.6) |
| TAE | 3 (6.5) |
| TACE | 39 (84.8) |
| 肝細胞癌に対する手術 | |
| なし | 27 (58.7) |
| あり | 19 (41.3) |
| 放射線療法 | |
| なし | 40 (87.0) |
| あり | 6 (13.0) |

数字は例数，（ ）内は解析対象集団に対する割合（%）
FAS = Full Analysis Set, MCT = microwave coagulation therapy, PEI = percutaneous ethanol infusion, RFA = radiofrequency ablation, TACE = transarterial chemoembolization, TAE = transarterial embolization.
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　その他には，シスプラチン，フルオロウラシル，テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤，テガフール・ウラシル配合剤を含む。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 31 を引用）

### 2.7.6.2.5 治験薬の暴露状況

第 1 相パート

有効性解析対象集団（20 例）における治験薬（本薬，レンバチニブ）の投与状況を表 2.7.6.2-12 に示した。

被験者あたりの総投与回数の中央値（最小値，最大値）は 66.5 回（10，482），被験者あたりの総投与量の中央値（最小値，最大値）は 556.0 mg（120，4576），用量強度の中央値（最小値，最大値）は 7.8 mg/日（4，13），計画投与日数に対する実投与日数の割合の中央値（最小値，最大値）は 82.2%（55，100）であった。

**表 2.7.6.2-12　本薬の投与状況（有効性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

| | グループ 1 | | | グループ 2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 12 mg 群<br>6 例 | 16 mg 群<br>3 例 | 合計<br>9 例 | 8 mg 群<br>6 例 | 12 mg 群<br>5 例 | 合計<br>11 例 | 全体<br>20 例 |
| 被験者あたりの総投与回数 | | | | | | | |
| 平均値<br>（標準偏差） | 92.5<br>(75.81) | 193.7<br>(250.72) | 126.2<br>(147.87) | 174.8<br>(145.13) | 42.4<br>(32.63) | 114.6<br>(125.46) | 119.9<br>(132.39) |
| 中央値 | 87.5 | 72.0 | 72.0 | 153.5 | 38.0 | 61.0 | 66.5 |
| 最小値，最大値 | 17, 186 | 27, 482 | 17, 482 | 37, 376 | 10, 78 | 10, 376 | 10, 482 |
| 被験者あたりの総投与量（mg） | | | | | | | |
| 平均値<br>（標準偏差） | 944.0<br>(738.04) | 2029.3<br>(2232.76) | 1305.8<br>(1371.58) | 1170.7<br>(1079.96) | 418.4<br>(287.05) | 828.7<br>(877.76) | 1043.4<br>(1121.11) |
| 中央値 | 892.0 | 1104.0 | 1104.0 | 740.0 | 456.0 | 456.0 | 556.0 |
| 最小値，最大値 | 204, 1872 | 408, 4576 | 204, 4576 | 248, 2720 | 120, 732 | 120, 2720 | 120, 4576 |
| 用量強度（mg/日）[a] | | | | | | | |
| 平均値<br>（標準偏差） | 8.7 (1.52) | 10.0 (2.61) | 9.2 (1.88) | 5.6 (1.49) | 8.3 (3.01) | 6.9 (2.59) | 7.9 (2.53) |
| 中央値 | 8.6 | 8.9 | 8.9 | 5.0 | 7.0 | 5.8 | 7.8 |
| 最小値，最大値 | 7, 11 | 8, 13 | 7, 13 | 4, 8 | 6, 12 | 4, 12 | 4, 13 |
| 計画投与日数に対する実投与日数の割合（%）[b] | | | | | | | |
| 平均値<br>（標準偏差） | 80.2<br>(7.99) | 76.4<br>(15.33) | 78.9<br>(10.11) | 86.0<br>(11.05) | 77.2<br>(19.02) | 82.0<br>(15.07) | 80.6<br>(12.85) |
| 中央値 | 81.5 | 84.7 | 82.1 | 87.2 | 74.3 | 85.9 | 82.2 |
| 最小値，最大値 | 69, 92 | 59, 86 | 59, 92 | 71, 100 | 55, 100 | 55, 100 | 55, 100 |

a: 被験者あたりの総投与量／投与期間

b: ［（計画投与日数 – 休薬した日数）／計画投与日数）］×100

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 34 を引用）

第 2 相パート

FAS（46 例）及び PPS（41 例）の本薬の投与状況を表 2.7.6.2-13 に示した。

FAS において，被験者あたりの総投与回数の中央値（最小値，最大値）は 209.5 回（2，1015），被験者あたりの総投与量の中央値（最小値，最大値）は 1624.0 mg（24，8172），用量強度の中央値（最小値，最大値）は 7.9 mg/日（4，12），計画投与日数に対する実投与日数の割合の中央値（最小値，最大値）は 91.3%（54，100）であった。

**表 2.7.6.2-13　本薬の投与状況（FAS 及び PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

| | 12 mg<br>46 例 | 12 mg<br>41 例 |
|---|---|---|
| 解析対象集団 | FAS | PPS |
| 被験者あたりの総投与回数 | | |
| 平均値（標準偏差） | 251.3 (208.99) | 278.3 (205.39) |
| 中央値 | 209.5 | 279.0 |
| 最小値，最大値 | 2, 1015 | 15, 1015 |
| 被験者あたりの総投与量（mg） | | |
| 平均値（標準偏差） | 2165.1 (1973.52) | 2397.0 (1967.26) |
| 中央値 | 1624.0 | 1992.0 |
| 最小値，最大値 | 24, 8172 | 152, 8172 |
| 用量強度（mg/日）[a] | | |
| 平均値（標準偏差） | 8.0 (2.75) | 7.8 (2.74) |
| 中央値 | 7.9 | 7.8 |
| 最小値，最大値 | 4, 12 | 4, 12 |
| 計画投与日数に対する実投与日数の割合（%）[b] | | |
| 平均値（標準偏差） | 88.0 (11.88) | 87.5 (12.12) |
| 中央値 | 91.3 | 91.2 |
| 最小値，最大値 | 54, 100 | 54, 100 |

FAS = Full Analysis Set, PPS = Per Protocol Set.

a: 被験者あたりの総投与量／投与期間

b: ［（計画投与日数 – 休薬した日数）／計画投与日数）］×100

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 2 を引用）

### 2.7.6.2.6 薬物動態の結果

<u>第 1 相パート</u>

グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）の被験者に本薬 12 mg 又は 16 mg，及びグループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）の被験者に本薬 8 mg 又は 12 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのレンバチニブの平均血漿中濃度推移を，初回投与後（第 1 サイクル Day 1）は図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に，反復投与後（第 1 サイクル Day 15）は図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4 に示した。また，グループ 1 及びグループ 2 の第 1 サイクル Day 1 及び第 1 サイクル Day 15 のレンバチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-14 及び表 2.7.6.2-15 に示した。

本薬 8～16 mg を単回及び反復投与したとき，レンバチニブの血漿中濃度は投与後約 2～4 時間（中央値）で最高血漿中濃度（$C_{max}$）に達した。グループ 1 及び 2 の被験者に単回投与したときの暴露レベル（$C_{max}$ 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$）並びに反復投与したときの暴露レベル（定常状態における最高血漿中濃度［$C_{ss,max}$］，反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度–時間曲線下面積［$AUC_{(0\text{-}\tau)}$］）は，レンバチニブの用量増加に伴い増加した。Day 1 及び Day 15 の投与後 24 時間までの $C_{max}$ 又は AUC を比較した累積係数はそれぞれ 1.23～1.91（$C_{max}$）及び 1.49～2.11（AUC）であり，反復投与による血漿中濃度の累積が認められた。

Child-Pugh スコアの異なるグループ 1 及び 2 の被験者の間で，レンバチニブの薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

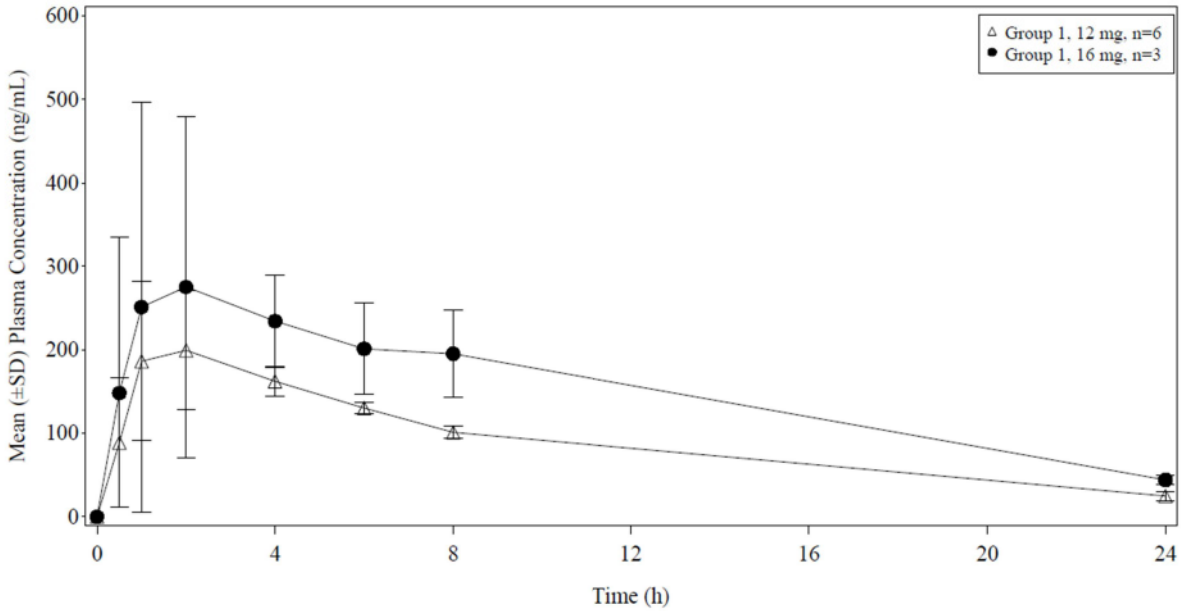



**図 2.7.6.2-1　グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）の被験者に本薬 12 mg 又は 16 mg を初回投与したときの平均血漿中レンバチニブ濃度推移（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.2.1.1.1 を引用）

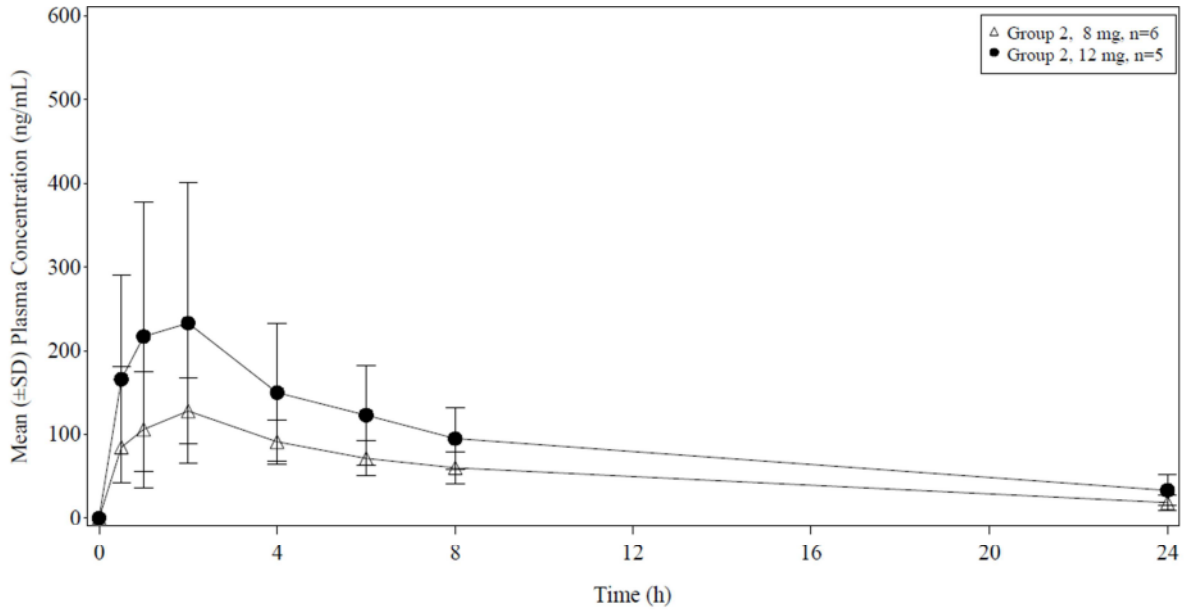



**図 2.7.6.2-2　グループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）の被験者に本薬 8 mg 又は 12 mg を初回投与したときの平均血漿中レンバチニブ濃度推移（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.2.1.1.3 を引用）

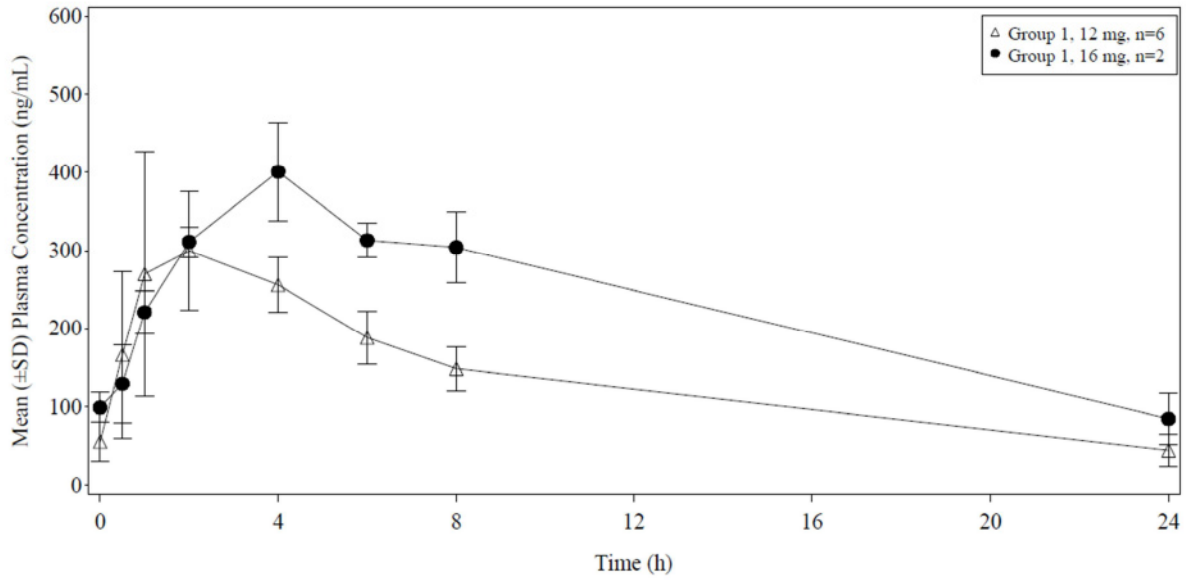



**図 2.7.6.2-3　グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）の被験者に本薬 12 mg 又は 16 mg を反復経口投与したときの第 1 サイクル Day 15 の平均血漿中レンバチニブ濃度推移（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

△:　被験者識別コード 10021005 の被験者の減量のため，投与前 n=6，投与後 0.5 時間以降 n=5

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.2.1.2.1 を引用）

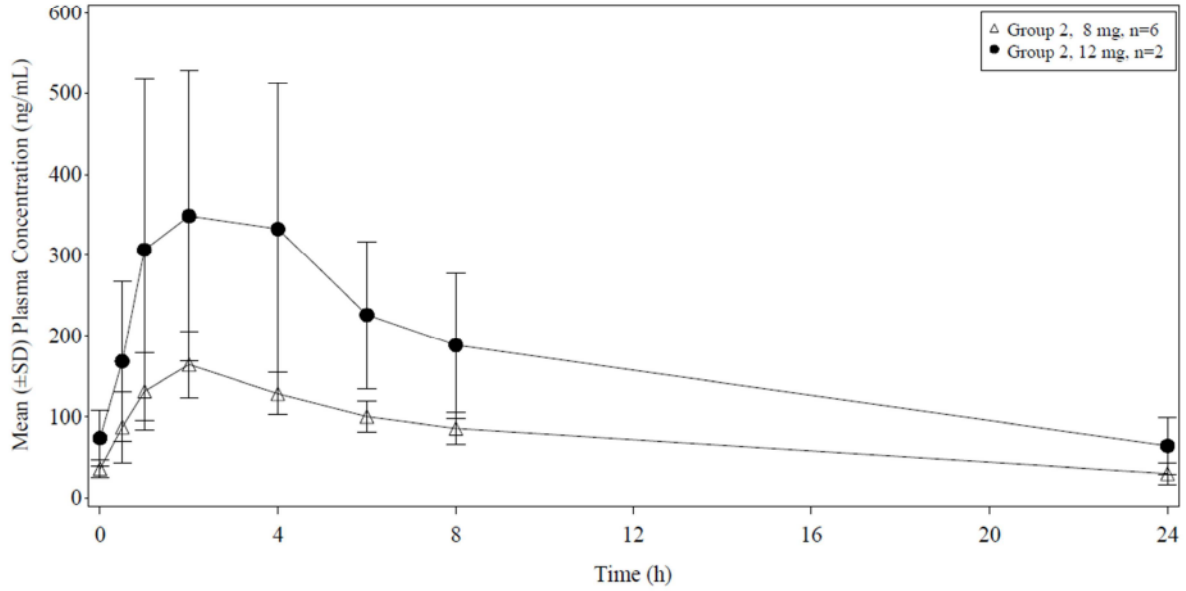



**図 2.7.6.2-4　グループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）の被験者に本薬 8 mg 又は 12 mg を反復経口投与したときの第 1 サイクル Day 15 の平均血漿中レンバチニブ濃度推移（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.2.1.2.3 を引用）

**表 2.7.6.2-14　グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）の被験者に本薬 12 mg 又は 16 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのレンバチニブの薬物動態パラメータ（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

| 薬物動態パラメータ | 12 mg 群 | 16 mg 群 |
|---|---|---|
| Day 1 | n=6 | n=3 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 212±70.8 | 344±166 |
| $t_{max}$ (h) | 2.00 (0.97, 5.95) | 1.97 (0.97, 4.00) |
| $AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL) | 2020±170 | 3280±961 |
| Day 15 | n=5 | n=2 |
| $C_{ss,max}$ (ng/mL) | 346±75.4 | 402±62.9 |
| $C_{ss,min}$ (ng/mL) | 43.1±21.7 | 84.6±33.1 |
| $C_{ss,av}$ (ng/mL) | 130±23.5 | 213±41.0 |
| $t_{ss,max}$ (h) | 1.95 (1.00, 3.98) | 3.92 (3.83, 4.00) |
| $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL) | 3120±566 | 5110±976 |
| $R_{ac}$ ($C_{max}$)[a] | 1.67±0.645 | 1.64±1.32 |
| $R_{ac}$ (AUC)[b] | 1.54±0.290 | 1.73±0.990 |

平均値±標準偏差を示す。ただし，$t_{max}$ 及び $t_{ss,max}$ は中央値（最小値，最大値）を示す。

a:　$R_{ac}$ ($C_{max}$) = Day 15 の $C_{ss,max}$ / Day 1 の $C_{max}$

b:　$R_{ac}$ (AUC) = Day 15 の $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ / Day 1 の $AUC_{(0\text{-}24h)}$

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 50，Table 52，Table 14.2.2.1.3.2 を引用）

**表 2.7.6.2-15　グループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）の被験者に本薬 8 mg 又は 12 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのレンバチニブの薬物動態パラメータ（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

| 薬物動態パラメータ | 8 mg 群 | 12 mg 群 |
|---|---|---|
| Day 1 | n=6 | n=5 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 146±56.9 | 254±169 |
| $t_{max}$ (h) | 2.02 (0.50, 3.93) | 2.00 (1.00, 3.98) |
| $AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL) | 1250±399 | 2140±1030 |
| Day 15 | n=6 | n=2 |
| $C_{ss,max}$ (ng/mL) | 167±40.4 | 349±180 |
| $C_{ss,min}$ (ng/mL) | 29.9±13.4 | 64.0±34.7 |
| $C_{ss,av}$ (ng/mL) | 73.8±14.2 | 165±83.4 |
| $t_{ss,max}$ (h) | 2.03 (1.98, 4.02) | 2.00 (1.97, 2.02) |
| $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL) | 1770±340 | 3960±1990 |
| $R_{ac}$ ($C_{max}$)[a] | 1.23±0.315 | 1.91±1.34 |
| $R_{ac}$ (AUC)[b] | 1.49±0.385 | 2.11±0.778 |

平均値±標準偏差を示す。ただし，$t_{max}$ 及び $t_{ss,max}$ は中央値（最小値，最大値）を示す。

a:　$R_{ac}$ ($C_{max}$) = Day 15 の $C_{ss,max}$ / Day 1 の $C_{max}$

b:　$R_{ac}$ (AUC) = Day 15 の $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ / Day 1 の $AUC_{(0\text{-}24h)}$

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 51，Table 53，Table 14.2.2.1.3.4 を引用）

第 2 相パート

得られた血漿中レンバチニブ濃度は，本試験の第 1 相パート及び他試験のデータと併合し，母集団薬物動態及び母集団薬物動態/薬力学解析に利用した。

#### 2.7.6.2.7 有効性の結果

##### 2.7.6.2.7.1 無増悪期間（TTP）（主要評価項目）

第 2 相パート

有効性解析では，PPS を対象とし，mRECIST を用いた第三者判定を主とした。mRECIST を用いた主治医判定及び第三者判定による TTP の結果を表 2.7.6.2-16 に，mRECIST を用いた第三者判定による TTP の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.2-5 に示した。

第三者判定による TTP の中央値（95%信頼区間）は 7.40 ヵ月（5.50，9.40）であった。また，3，6，9，12，15 ヵ月の累積増悪率はそれぞれ 12.2%，44.0%，58.0%，70.0%，88.6%であった（表 2.7.6.2-16）。

また，FAS を対象とした第三者判定による TTP の中央値（95%信頼区間）は 7.40 ヵ月（5.50，9.40）であった。また，3，6，9，12，15 ヵ月の累積増悪率はそれぞれ 14.1%，45.2%，58.9%，70.6%，88.8%であり，PPS を対象とした結果と同様であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 42）。

**表 2.7.6.2-16　無増悪期間（TTP）の結果（PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

| | 41 例 [a] | |
|---|---|---|
| | 主治医判定 | 第三者判定 |
| イベントを発生した被験者数，例数（%） | 31 (75.6) | 33 (80.5) |
| PD | 31 (75.6) | 33 (80.5) |
| 打ち切り例，例数（%） | 10 (24.4) | 8 (19.5) |
| データカットオフ前の打ち切り例 [b] | 9 (22.0) | 8 (19.5) |
| データカットオフ時の打ち切り例 | 1 (2.4) | 0 (0.0) |
| TTP（月） | | |
| 中央値（95%信頼区間）[c] | 12.80 (7.20, 14.70) | 7.40 (5.50, 9.40) |
| イベント／打ち切り時間の範囲 | 1.4, 34.9+ | 1.4, 18.4 |
| 累積増悪率（%） | | |
| 3 ヵ月時点（95%信頼区間）[c] | 9.9 (3.8, 24.2) | 12.2 (5.3, 26.8) |
| 6 ヵ月時点（95%信頼区間）[c] | 30.9 (18.8, 48.0) | 44.0 (30.0, 61.0) |
| 9 ヵ月時点（95%信頼区間）[c] | 39.2 (25.7, 56.5) | 58.0 (42.9, 73.9) |
| 12 ヵ月時点（95%信頼区間）[c] | 47.9 (33.3, 65.0) | 70.0 (54.7, 84.0) |
| 15 ヵ月時点（95%信頼区間）[c] | 71.0 (55.0, 85.4) | 88.6 (74.2, 96.9) |

PD = progressive disease, PPS = Per Protocol Set, TTP = time to progression.
+:　打ち切り例
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　ベースライン後の抗腫瘍効果が PD 以外の理由による投与中止例又はベースラインの腫瘍評価がない被験者
c:　95%信頼区間の算出は log-log 変換による generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 36 を引用）

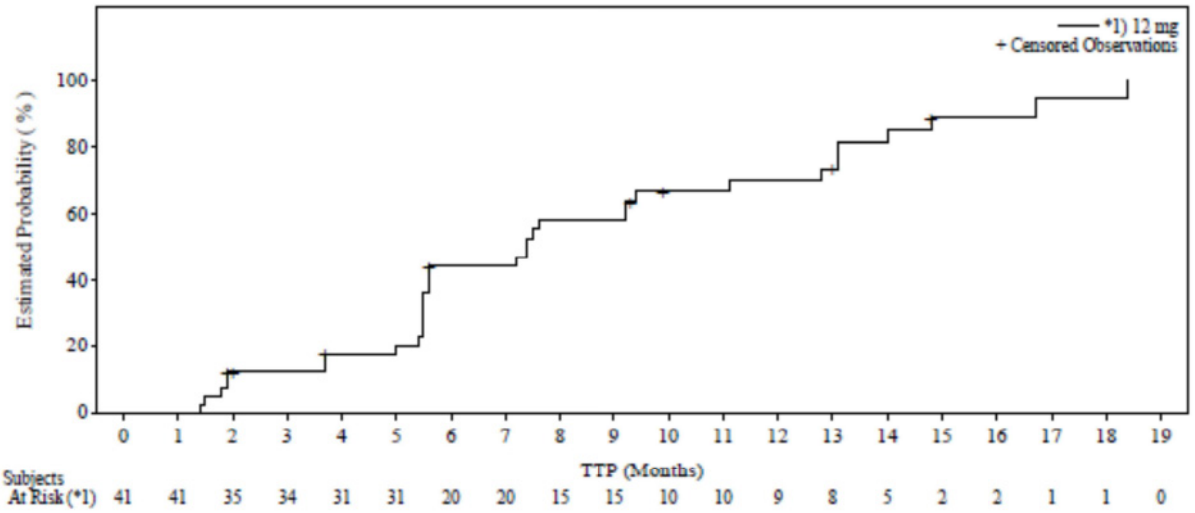



**図 2.7.6.2-5　無増悪期間（TTP）の Kaplan-Meier プロット（PPS；第三者判定）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

PPS = Per Protocol Set, TTP = time to progression.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 9 を引用）

### 2.7.6.2.7.2 抗腫瘍評価（副次評価項目）

<u>第 1 相パート</u>

RECIST 1.1 を用いた主治医判定による抗腫瘍評価の結果を表 2.7.6.2-17 に，RECIST 1.1 を用い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を図 2.7.6.2-6 に示した。

本治験では CR の被験者はみれらなかったが，ORR（95%信頼区間）は 15.0%（3.2，37.9），DCR（95%信頼区間）は 65.0%（40.8，84.6）であった。

**表 2.7.6.2-17　抗腫瘍効果（有効性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

| | グループ 1 | | | グループ 2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 12 mg 群<br>6 例 | 16 mg 群<br>3 例 | 合計<br>9 例 | 8 mg 群<br>6 例 | 12 mg 群<br>5 例 | 合計<br>11 例 | 全体<br>20 例 |
| BOR，例数（%） | | | | | | | |
| CR | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| PR | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 3 (15.0) |
| SD | 2 (33.3) | 2 (66.7) | 4 (44.4) | 4 (66.7) | 2 (40.0) | 6 (54.5) | 10 (50.0) |
| PD | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 3 (60.0) | 4 (36.4) | 6 (30.0) |
| NE | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |
| | | | | | | | |
| ORR，例数（%） | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 3 (15.0) |
| 95%信頼区間 [a] | (0.4, 64.1) | (0.8, 90.6) | (2.8, 60.0) | (0.4, 64.1) | (0.0, 52.2) | (0.2, 41.3) | (3.2, 37.9) |
| | | | | | | | |
| DCR，例数（%） | 3 (50.0) | 3 (100.0) | 6 (66.7) | 5 (83.3) | 2 (40.0) | 7 (63.6) | 13 (65.0) |
| 95%信頼区間 [a] | (11.8, 88.2) | (29.2, 100.0) | (29.9, 92.5) | (35.9, 99.6) | (5.3, 85.3) | (30.8, 89.1) | (40.8, 84.6) |

BOR = best overall response, CR = complete response, DCR = disease control rate, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.
a: 2 項分布を用いた正確な 95%信頼区間

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 37 を引用）

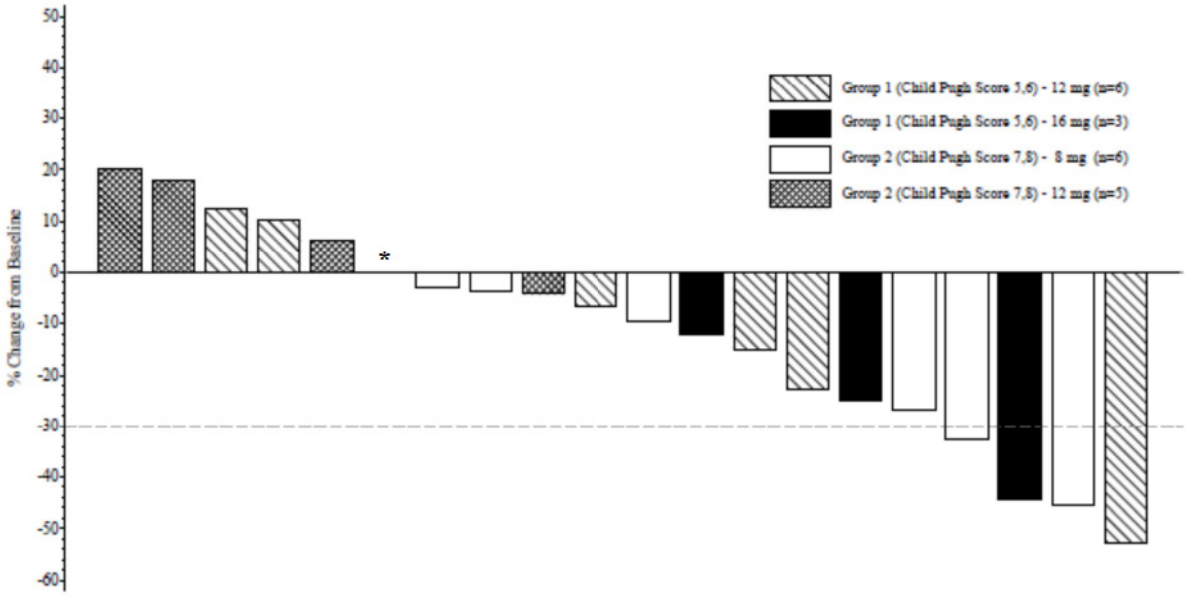



**図 2.7.6.2-6　標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（有効性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

*: グループ 2（12 mg 群）の 1 例の BOR は SD であり，標的病変径和のベースラインから最小値への変化率が 0%であったため，図中に示されていない。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 10 を引用）

<u>第 2 相パート</u>

mRECIST を用いた主治医判定及び第三者判定による抗腫瘍評価の結果を表 2.7.6.2-18 に，mRECIST を用いた第三者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を図 2.7.6.2-7 に示した。

本治験では CR の被験者はみれらなかったが，ORR（95%信頼区間）は 41.5%（26.3，57.9），DCR（95%信頼区間）は 87.8%（73.8，95.9）であった（表 2.7.6.2-18）。

**表 2.7.6.2-18　抗腫瘍効果（PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

| | 41 例 [a] | |
|---|---|---|
| | 主治医判定 | 第三者判定 |
| BOR，例数（%） | | |
| CR | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| PR | 17 (41.5) | 17 (41.5) |
| SD | 20 (48.8) | 19 (46.3) |
| PD | 4 (9.8) | 5 (12.2) |
| NE | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | | |
| ORR，例数（%） | 17 (41.5) | 17 (41.5) |
| 95%信頼区間 [b] | (26.3, 57.9) | (26.3, 57.9) |
| | | |
| DCR（8 週以上），例数（%） | 37 (90.2) | 36 (87.8) |
| 95%信頼区間 [b] | (76.9, 97.3) | (73.8, 95.9) |
| DCR（16 週以上），例数（%） | 32 (78.0) | 32 (78.0) |
| 95%信頼区間 [b] | (62.4, 89.4) | (62.4, 89.4) |

BOR = best overall response, CR = complete response, DCR = disease control rate, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PPS = Per Protocol Set, PR = partial response, SD = stable disease.

a:　本薬 12 mg QD を経口投与

b: 2 項分布を用いた正確な 95%信頼区間

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 38 を引用）

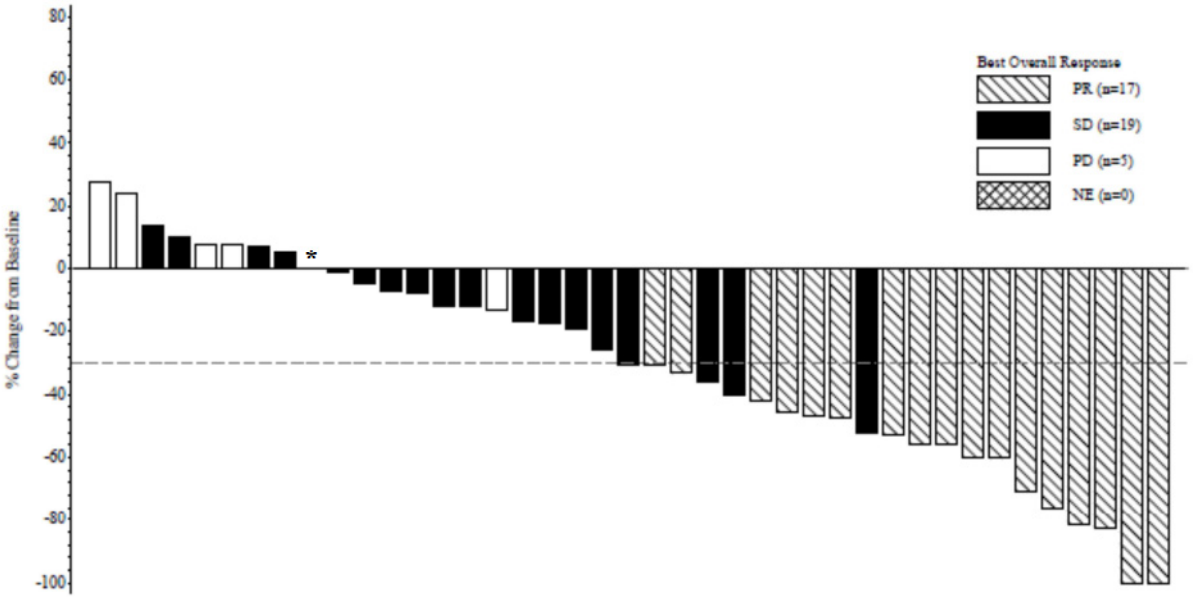



**図 2.7.6.2-7　標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

PPS = Per Protocol Set.

*: 1 例の BOR は SD であり，標的病変径和のベースラインから最小値への変化率が 0%であったため，図中に示されていない。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 11 を引用）

#### 2.7.6.2.7.3 無増悪生存期間（PFS）（副次評価項目）

第 2 相パート

mRECIST を用いた主治医判定及び第三者判定による PFS の結果を表 2.7.6.2-19 に，mRECIST を用いた第三者判定による PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.2-8 に示した。

第三者判定による PFS の中央値（95%信頼区間）は 7.40 ヵ月（5.50，9.40）であった。また，3，6，9，12，15 ヵ月の PFS 率はそれぞれ 87.8%，56.0%，42.0%，30.0%，10.0%であった。

**表 2.7.6.2-19　無増悪生存期間（PFS）の結果（PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相）**

| | 41 例 [a] | |
|---|---|---|
| | 主治医判定 | 第三者判定 |
| イベントを発生した被験者数，例数（%） | 32 (78.0) | 34 (82.9) |
| PD | 31 (75.6) | 33 (80.5) |
| 死亡 | 1 (2.4) | 1 (2.4) |
| 打ち切り例，例数（%） | 9 (22.0) | 7 (17.1) |
| データカットオフ前の打ち切り例 [b] | 8 (19.5) | 7 (17.1) |
| データカットオフ時の打ち切り例 | 1 (2.4) | 0 (0.0) |
| PFS（月） | | |
| 中央値（95%信頼区間）[c] | 12.80 (7.20, 14.00) | 7.40 (5.50, 9.40) |
| イベント／打ち切り時間の範囲 | 1.4, 34.9+ | 1.4, 18.4 |
| PFS 率（%） | | |
| 3 ヵ月時点（95%信頼区間）[c] | 90.1 (75.8, 96.2) | 87.8 (73.2, 94.7) |
| 6 ヵ月時点（95%信頼区間）[c] | 69.1 (52.0, 81.2) | 56.0 (39.0, 70.0) |
| 9 ヵ月時点（95%信頼区間）[c] | 60.8 (43.5, 74.3) | 42.0 (26.1, 57.1) |
| 12 ヵ月時点（95%信頼区間）[c] | 52.1 (35.0, 66.7) | 30.0 (16.0, 45.3) |
| 15 ヵ月時点（95%信頼区間）[c] | 26.6 (13.0, 42.2) | 10.0 (2.6, 23.3) |

PD = progressive disease, PFS = progression-free survival, PPS = Per Protocol Set.
+:　打ち切り例
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　ベースライン後の抗腫瘍効果が PD 及び死亡以外の理由による投与中止例
c:　95%信頼区間の算出は log-log 変換による generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 39 を引用）

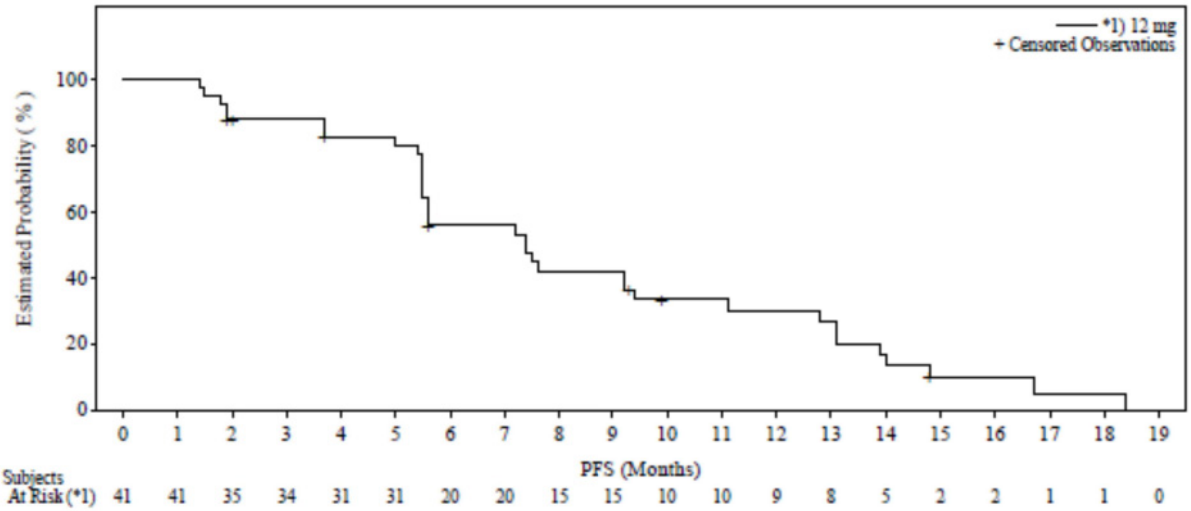



**図 2.7.6.2-8　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

PFS = progression free survival, PPS = Per Protocol Set.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 12 を引用）

### 2.7.6.2.7.4　全生存期間（OS）（副次評価項目）

<u>第 2 相パート</u>

OS の結果を表 2.7.6.2-20 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.2-9 に示した。

データカットオフ時の死亡例は 28 例（68.3%）であった。OS の中央値（95%信頼区間）は 18.30 ヵ月（12.70，25.10）であった。また，3，6，9，12，15，18，21，24 ヵ月の生存率はそれぞれ 97.6%，87.8%，78.0%，68.3%，58.5%，51.2%，46.3%，37.8%であった。

**表 2.7.6.2-20　全生存期間（OS）の結果（PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

| | 41 例 [a] |
|---|---|
| イベントを発生した被験者数，例数（%） | 28 (68.3) |
| 死亡 | 28 (68.3) |
| 打ち切り例，例数（%） | 13 (31.7) |
| データカットオフ前の打ち切り例 | 12 (29.3) |
| データカットオフ時の打ち切り例 | 1 (2.4) |
| OS（月） | |
| 中央値（95%信頼区間）[b] | 18.30 (12.70, 25.10) |
| イベント／打ち切り時間の範囲 | 1.6, 43.6+ |
| 生存率（%） | |
| 3 ヵ月時点（95%信頼区間）[b] | 97.6 (83.9, 99.7) |
| 6 ヵ月時点（95%信頼区間）[b] | 87.8 (73.2, 94.7) |
| 9 ヵ月時点（95%信頼区間）[b] | 78.0 (62.1, 87.9) |
| 12 ヵ月時点（95%信頼区間）[b] | 68.3 (51.7, 80.2) |
| 15 ヵ月時点（95%信頼区間）[b] | 58.5 (42.0, 71.8) |
| 18 ヵ月時点（95%信頼区間）[b] | 51.2 (35.1, 65.2) |
| 21 ヵ月時点（95%信頼区間）[b] | 46.3 (30.7, 60.6) |
| 24 ヵ月時点（95%信頼区間）[b] | 37.8 (23.0, 52.6) |

OS = overall survival, PPS = Per Protocol Set.
+:　打ち切り例
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　95%信頼区間の算出は log-log 変換による generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 40 を引用）

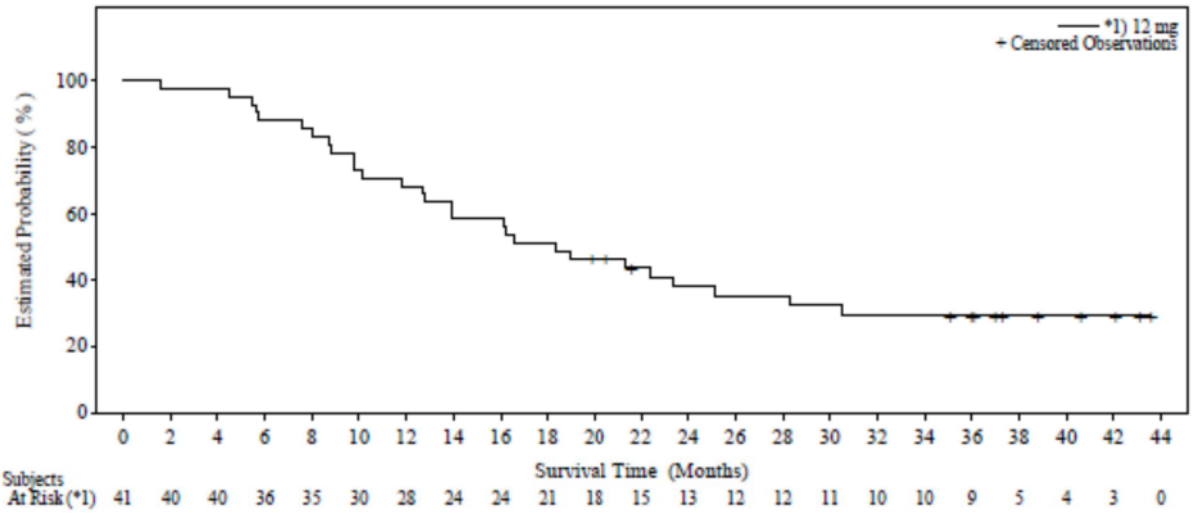



**図 2.7.6.2-9　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

OS = overall survival, PPS = Per Protocol Set.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 13 を引用）

#### 2.7.6.2.8 安全性の結果

<u>第 1 相パート</u>

本治験の第 1 相パートにおける有害事象の概要を表 2.7.6.2-21 に示した。

有害事象は 100.0%（20/20 例）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 100.0%（20/20 例）に認められた。主な有害事象（全体の全 Grade の発現率が 10%以上）の有害事象を表 2.7.6.2-24 に示した。

死亡は 10.0%（2/20 例）に認められ，死亡に至った有害事象は吐血，肝不全（各 1 例）であった。当該有害事象は，治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は，50.0%（10/20 例）に認められた。重篤な有害事象は，高ビリルビン血症，腫瘍出血，肝性脳症（各 2 例［10.0%］），吐血，肝不全，胆道感染，肺炎（各 1 例［5.0%］）であった。このうち，高ビリルビン血症，肝性脳症，胆道感染，肺炎は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は，15.0%（3/20 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は，腹水，肝機能異常，高ビリルビン血症，肝性脳症（各 1 例［5.0%］）であった。このうち，肝機能異常，高ビリルビン血症，肝性脳症は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

減量に至った有害事象は，70.0%（14/20 例）に認められた。主な減量に至った有害事象（全体で 2 例以上）は，高ビリルビン血症（3 例［15.0%］），食欲減退，肝性脳症，手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 2 例［10.0%］）であった。

休薬に至った有害事象は，85.0%（17/20 例）に認められた。主な休薬に至った有害事象（全体で 2 例以上）は，高ビリルビン血症，食欲減退（各 5 例［25.0%］），疲労（4 例［20.0%］），嘔吐，発熱（各 3 例［15.0%］），悪心（2 例［10.0%］）であった。

**表 2.7.6.2-21　有害事象の概要（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 |
| 有害事象 | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 11 (100.0) | 20 (100.0) |
| 副作用 | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 11 (100.0) | 20 (100.0) |
| CTCAE Grade 3 以上の有害事象 | 4 (66.7) | 3 (100.0) | 7 (77.8) | 5 (83.3) | 5 (100.0) | 10 (90.9) | 17 (85.0) |
| CTCAE Grade 3 以上の副作用 | 4 (66.7) | 3 (100.0) | 7 (77.8) | 5 (83.3) | 5 (100.0) | 10 (90.9) | 17 (85.0) |
| 重篤な有害事象 | 2 (33.3) | 2 (66.7) | 4 (44.4) | 3 (50.0) | 3 (60.0) | 6 (54.5) | 10 (50.0) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 2 (18.2) | 2 (10.0) |
| 重篤な副作用 | 1 (16.7) | 2 (66.7) | 3 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 2 (18.2) | 5 (25.0) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 2 (18.2) | 3 (15.0) |
| 投与中止に至った副作用 | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (9.1) | 2 (10.0) |
| 減量に至った有害事象 | 3 (50.0) | 3 (100.0) | 6 (66.7) | 5 (83.3) | 3 (60.0) | 8 (72.7) | 14 (70.0) |
| 減量に至った副作用 | 3 (50.0) | 3 (100.0) | 6 (66.7) | 5 (83.3) | 3 (60.0) | 8 (72.7) | 14 (70.0) |
| 休薬に至った有害事象 | 6 (100.0) | 1 (33.3) | 7 (77.8) | 6 (100.0) | 4 (80.0) | 10 (90.9) | 17 (85.0) |
| 休薬に至った副作用 | 6 (100.0) | 1 (33.3) | 7 (77.8) | 6 (100.0) | 4 (80.0) | 10 (90.9) | 17 (85.0) |

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 60 を引用）

第 2 相パート

本治験の第 2 相パートにおける有害事象の概要を表 2.7.6.2-22 に示した。

有害事象は 100.0%（46/46 例）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 95.7%（44/46 例）に認められた。主な有害事象（全 Grade の発現率が 10%以上）の有害事象を表 2.7.6.2-26 に示した。

死亡は 4.3%（2/46 例）に認められ，死亡に至った有害事象は肺炎，腫瘍破裂（各 1 例）であった。当該有害事象は，治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は，47.8%（22/46 例）に認められた。主な重篤な有害事象（2 例以上）は，肝性脳症（5 例［10.9%］），腎機能障害（3 例［6.5%］），末梢性浮腫（2 例［4.3%］）であった。このうち，肝性脳症の 1 例を除き，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は，34.8%（16/46 例）に認められた。主な投与中止に至った有害事象（2 例以上）は，蛋白尿（5 例［10.9%］）であった。当該有害事象はいずれも，治験薬との因果関係が否定されなかった。

減量に至った有害事象は，73.9%（34/46 例）に認められた。主な減量に至った有害事象（2 例以上）は，疲労（7 例［15.2%］），血小板数減少，蛋白尿（各 6 例［13.0%］），血小板減少症（5 例［10.9%］），食欲減退，手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 4 例［8.7%］），末梢性浮腫，肝性脳症（各 3 例［6.5%］），腎機能障害（2 例［4.3%］）であった。

休薬に至った有害事象は，56.5%（26/46 例）に認められた。主な休薬に至った有害事象（2 例以上）は，食欲減退（5 例［10.9%］），下痢（4 例［8.7%］），嘔吐，疲労（各 3 例［6.5%］），血小板減少症，血小板数減少，蛋白尿（各 2 例［4.3%］）であった。

**表 2.7.6.2-22　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）**

| | 46 例 [a] |
|---|---|
| 有害事象 | 46 (100.0) |
| 副作用 | 44 (95.7) |
| CTCAE Grade 3 以上の有害事象 | 45 (97.8) |
| CTCAE Grade 3 以上の副作用 | 40 (87.0) |
| 重篤な有害事象 | 22 (47.8) |
| 　死亡 | 2 (4.3) |
| 重篤な副作用 | 14 (30.4) |
| 　死亡 | 0 (0.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 16 (34.8) |
| 投与中止に至った副作用 | 10 (21.7) |
| 減量に至った有害事象 | 34 (73.9) |
| 減量に至った副作用 | 32 (69.6) |
| 休薬に至った有害事象 | 26 (56.5) |
| 休薬に至った副作用 | 20 (43.5) |

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
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
a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 61 を引用）

### 2.7.6.2.8.1　用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）

第 1 相パート

DLT は第 1 サイクルの最終日（Day 28）までに発現したレンバチニブに起因した毒性とした。治験薬との因果関係が関連ありと判断された下記の毒性を DLT とした。

(1)Grade 4 以上の血液毒性及び輸血を要する Grade 3 の血小板減少
(2)Grade 3 以上の非血液毒性。ただし，
　1)治療が不要な臨床検査異常値は除く。
　2)高血圧が発現した場合には，降圧剤にてコントロール不良の Grade 4 の高血圧を DLT とした。
　3)施設基準値の 10 倍を超える AST/ALT 上昇は DLT とした。
　4)尿試験紙にて 4+の蛋白尿を認めた場合は，DLT とした。ただし，尿試験紙で Grade 3 を判断できない場合で，3+の蛋白尿を認めた時は，24 時間蓄尿を実施し，24 時間の尿蛋白量が 3.50 g を超えた蛋白尿を DLT とした。
　5)下痢・嘔吐・悪心が発現した場合には，支持療法を可とした。支持療法によりコントロール不良の Grade 3 以上の下痢・嘔吐・悪心を DLT とした。
(3)治療サイクル中の服薬回数が，毒性発現のため規定投与回数の 75%に満たない場合は DLT とみなすこととした。病態悪化による投与中止又は被験薬の毒性以外の理由で，服薬率が 75%未満の場合は DLT としないこととした。

DLT の概要を表 2.7.6.2-23 に示した。本治験では DLT は 5 例に認められた。
グループ 1 では 12 及び 16 mg （QD）の投与を行い，12 mg 群の 1 例に DLT（発熱及び嘔吐），

16 mg 群の 2 例に DLT（肝機能障害及び肝性脳症 1 例，Grade 3 の蛋白尿 1 例）が認められた。

グループ 2 では 12 及び 8 mg QD の投与を行った。12 mg 群の 2 例に DLT（肝性脳症 1 例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，高ビリルビン血症及びクレアチニン増加 1 例）が認められたため，増量基準に従い，8 mg QD に移行したが DLT の発現はなかった。

**表 2.7.6.2-23　DLT の概要（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

| 開始用量 | グループ | DLT 例数<br>（被験者識別コード） | DLT の詳細 | 投与例数 |
|---|---|---|---|---|
| 12 mg | グループ 1 | 1<br>（10011003） | 治療サイクル中の服薬回数が，毒性発現（発熱及び嘔吐）により規定投与回数の 75%に満たなかった。 | 6 |
| 16 mg | | 1<br>（10021006） | Grade 3 以上の非血液毒性<br>（Grade 3 の肝機能障害及び肝性脳症） | 3 |
| | | 1<br>（10021007） | 蛋白尿（4+）又は 24 時間の尿蛋白量が 3.5 g を超えた蛋白尿<br>（Grade 3 の蛋白尿） | |
| 8 mg | グループ 2 | 0 | 該当せず | 6 |
| 12 mg | | 1<br>（10012002） | Grade 3 以上の非血液毒性<br>（Grade 3 の肝性脳症） | 5 |
| | | 1<br>（10012005） | 治療サイクル中の服薬回数が，毒性発現（Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，Grade 3 の高ビリルビン血症，Grade 2 のクレアチニン増加）により規定投与回数の 75%に満たなかった。 | |

DLT = dose limiting toxicity.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 64，Listing 16.2.7.1 を引用）

MTD はグループ 1，グループ 2 ともに 6 例中，DLT 発現が 0 又は 1 例であった最高用量と定義した。以上の結果より，グループ 1 の MTD は 12 mg QD，グループ 2 の MTD は 8 mg QD と判断された。第 1 相パートの結果を受け，第 2 相パートの推奨用量はグループ 1 の MTD である 12 mg とした。

#### 2.7.6.2.8.2 主な有害事象及び副作用

<u>第 1 相パート</u>

主な有害事象（全 Grade の発現率が 10%以上）及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-24 に，Grade 3 以上の全ての有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-25 に示した。全ての有害事象及び副作用（全 Grade，Grade 3 以上）を付録 2.7.6-4 及び付録 2.7.6-5 に示した。

発現率が 40%以上の有害事象は，下痢，疲労（各 90.0%，18/20 例），食欲減退（80.0%，16/20 例），高血圧（75.0%，15/20 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.0%，13/20 例），悪心，高ビリルビン血症（各 60.0%，12/20 例），嘔吐（50.0%，10/20 例），血中甲状腺刺激ホルモン増加，体重減少（各 45.0%，9/20 例），腹痛，末梢性浮腫，発声障害（各 40.0%，8/20 例）であった。

発現率が 40%以上の副作用は，高血圧（75.0%，15/20 例），下痢，疲労，食欲減退（各 70.0%，14/20 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.0%，13/20 例），悪心（50.0%，10/20 例），高ビリルビン血症，血中甲状腺刺激ホルモン増加（各 45.0%，9/20 例），発声障害（40.0%，8/20 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 85.0%（17/20 例）に発現し，主な Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（50.0%，10/20 例），高ビリルビン血症，低ナトリウム血症（各 20.0%，4/20 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（15.0%，3/20 例）であった。なお，Grade 4 の有害事象は，低ナトリウム血症（10.0%，2/20 例），貧血，腫瘍出血（各 5.0%，1/20 例）であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 65）。

**表 2.7.6.2-24　主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

| 有害事象名［MedDRA Version 17.0］ SOC PT | グループ 1 | | | | | | グループ 2 | | | | | | 全体 20 例 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | | | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現例数（発現率） | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 9 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 11(100.0) | 11(100.0) | 20(100.0) | 20 (100.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 5 (55.6) | 4 (44.4) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 2 (40.0) | 2 (40.0) | 7 (63.6) | 7 (63.6) | 12 (60.0) | 11 (55.0) |
| 貧血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| 白血球減少症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 3 (27.3) | 3 (15.0) | 3 (15.0) |
| 好中球減少症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 5 (45.5) | 4 (36.4) | 5 (25.0) | 4 (20.0) |
| 血小板減少症 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 2 (40.0) | 3 (27.3) | 3 (27.3) | 6 (30.0) | 6 (30.0) |
| 心臓障害 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) |
| 上室性期外収縮 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| 胃腸障害 | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 9 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (80.0) | 11(100.0) | 10 (90.9) | 20(100.0) | 19 (95.0) |
| 腹痛 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 5 (45.5) | 4 (36.4) | 8 (40.0) | 6 (30.0) |
| 腹水 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 3 (60.0) | 1 (20.0) | 6 (54.5) | 3 (27.3) | 6 (30.0) | 3 (15.0) |
| 便秘 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 3 (100.0) | 2 (66.7) | 5 (55.6) | 4 (44.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 4 (20.0) |
| 下痢 | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 8 (88.9) | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 3 (60.0) | 2 (40.0) | 9 (81.8) | 6 (54.5) | 18 (90.0) | 14 (70.0) |
| 心窩部不快感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| 悪心 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 5 (55.6) | 5 (55.6) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 4 (80.0) | 3 (60.0) | 7 (63.6) | 5 (45.5) | 12 (60.0) | 10 (50.0) |
| 口内炎 | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 6 (30.0) | 4 (20.0) |
| 嘔吐 | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 3 (100.0) | 1 (33.3) | 6 (66.7) | 4 (44.4) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 4 (36.4) | 3 (27.3) | 10 (50.0) | 7 (35.0) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

本表では，全体の発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 62 を引用）

**表 2.7.6.2-24　主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）（続き）**

| 有害事象名［MedDRA Version 17.0］ SOC PT | グループ 1 | | | | | | グループ 2 | | | | | | 全体 20 例 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | | | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現例数（発現率） | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 9 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 11(100.0) | 11(100.0) | 20(100.0) | 20 (100.0) |
| 一般·全身障害および投与部位の状態 | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 8 (88.9) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (80.0) | 11(100.0) | 10 (90.9) | 20(100.0) | 18 (90.0) |
| 疲労 | 5 (83.3) | 4 (66.7) | 3 (100.0) | 2 (66.7) | 8 (88.9) | 6 (66.7) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 5 (100.0) | 3 (60.0) | 10 (90.9) | 8 (72.7) | 18 (90.0) | 14 (70.0) |
| 全身健康状態低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 3 (15.0) | 2 (10.0) |
| 粘膜の炎症 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| 末梢性浮腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 5 (83.3) | 2 (33.3) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 6 (54.5) | 3 (27.3) | 8 (40.0) | 5 (25.0) |
| 発熱 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 4 (36.4) | 3 (27.3) | 7 (35.0) | 6 (30.0) |
| 肝胆道系障害 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 4 (44.4) | 2 (22.2) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 4 (80.0) | 3 (60.0) | 9 (81.8) | 8 (72.7) | 13 (65.0) | 10 (50.0) |
| 高ビリルビン血症 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 4 (80.0) | 3 (60.0) | 9 (81.8) | 8 (72.7) | 12 (60.0) | 9 (45.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 3 (100.0) | 2 (66.7) | 6 (66.7) | 4 (44.4) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 7 (35.0) | 5 (25.0) |
| 歯肉炎 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| 臨床検査 | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 8 (88.9) | 8 (88.9) | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 4 (80.0) | 3 (60.0) | 8 (72.7) | 6 (54.5) | 16 (80.0) | 14 (70.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (60.0) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 1 (9.1) | 6 (30.0) | 2 (10.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (44.4) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (60.0) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 1 (9.1) | 7 (35.0) | 3 (15.0) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 1 (5.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 2 (10.0) | 2 (10.0) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

本表では，全体の発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 62 を引用）

**表 2.7.6.2-24　主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）（続き）**

| 有害事象名［MedDRA Version 17.0］ SOC PT | グループ 1 | | | | | | グループ 2 | | | | | | 全体 20 例 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | | | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現例数（発現率） | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 9 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 11(100.0) | 11(100.0) | 20(100.0) | 20 (100.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 4 (20.0) | 3 (15.0) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 6 (66.7) | 6 (66.7) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 3 (27.3) | 9 (45.0) | 9 (45.0) |
| 尿中血陽性 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 2 (10.0) | 2 (10.0) |
| C-反応性蛋白増加 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 5 (25.0) | 5 (25.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 1 (5.0) |
| 遊離サイロキシン減少 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 2 (10.0) | 2 (10.0) |
| 遊離トリヨードチロニン減少 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 4 (20.0) | 4 (20.0) |
| 体重減少 | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 5 (45.5) | 3 (27.3) | 9 (45.0) | 6 (30.0) |
| 白血球数減少 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 3 (15.0) | 3 (15.0) |
| 代謝および栄養障害 | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 8 (88.9) | 5 (83.3) | 4 (66.7) | 5 (100.0) | 4 (80.0) | 10 (90.9) | 8 (72.7) | 19 (95.0) | 16 (80.0) |
| 食欲減退 | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 8 (88.9) | 7 (77.8) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 5 (100.0) | 4 (80.0) | 8 (72.7) | 7 (63.6) | 16 (80.0) | 14 (70.0) |
| 高アンモニア血症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 2 (40.0) | 2 (40.0) | 5 (45.5) | 4 (36.4) | 5 (25.0) | 4 (20.0) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

本表では，全体の発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 62 を引用）

**表 2.7.6.2-24　主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）（続き）**

| 有害事象名［MedDRA Version 17.0］ SOC PT | グループ 1 | | | | | | グループ 2 | | | | | | 全体 20 例 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | | | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現例数（発現率） | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 9 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 11(100.0) | 11(100.0) | 20(100.0) | 20 (100.0) |
| 低アルブミン血症 | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 6 (30.0) | 5 (25.0) |
| 低カルシウム血症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 2 (10.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 4 (44.4) | 1 (11.1) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 1 (5.0) |
| 背部痛 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 筋痙縮 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 1 (5.0) |
| 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 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (60.0) | 0 (0.0) | 4 (36.4) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| 癌疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 腫瘍出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 4 (44.4) | 3 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 3 (27.3) | 7 (35.0) | 6 (30.0) |
| 味覚異常 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 2 (10.0) | 2 (10.0) |
| 頭痛 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 4 (20.0) | 3 (15.0) |
| 肝性脳症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 3 (15.0) | 3 (15.0) |
| 精神障害 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (100.0) | 0 (0.0) | 4 (44.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) |
| 不眠症 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (66.7) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 4 (44.4) | 4 (44.4) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 2 (40.0) | 3 (27.3) | 3 (27.3) | 7 (35.0) | 7 (35.0) |
| 蛋白尿 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 4 (44.4) | 4 (44.4) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 2 (40.0) | 3 (27.3) | 3 (27.3) | 7 (35.0) | 7 (35.0) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

本表では，全体の発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 62 を引用）

**表 2.7.6.2-24　主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）（続き）**

| 有害事象名［MedDRA Version 17.0］ SOC PT | グループ 1 | | | | | | グループ 2 | | | | | | 全体 20 例 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | | | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現例数（発現率） | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 9 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 11(100.0) | 11(100.0) | 20(100.0) | 20 (100.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 5 (55.6) | 5 (55.6) | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 4 (80.0) | 4 (80.0) | 8 (72.7) | 8 (72.7) | 13 (65.0) | 13 (65.0) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 発声障害 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 3 (60.0) | 3 (60.0) | 5 (45.5) | 5 (45.5) | 8 (40.0) | 8 (40.0) |
| 鼻出血 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 4 (20.0) | 4 (20.0) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 2 (10.0) | 2 (10.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 9 (100.0) | 5 (83.3) | 4 (66.7) | 4 (80.0) | 4 (80.0) | 9 (81.8) | 8 (72.7) | 18 (90.0) | 17 (85.0) |
| 脱毛症 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 2 (10.0) | 2 (10.0) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 8 (88.9) | 8 (88.9) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (40.0) | 2 (40.0) | 5 (45.5) | 5 (45.5) | 13 (65.0) | 13 (65.0) |
| そう痒症 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) |
| 発疹 | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (33.3) | 3 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (20.0) | 1 (20.0) | 3 (27.3) | 3 (27.3) | 6 (30.0) | 6 (30.0) |
| 血管障害 | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 8 (88.9) | 8 (88.9) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 4 (80.0) | 4 (80.0) | 7 (63.6) | 7 (63.6) | 15 (75.0) | 15 (75.0) |
| 高血圧 | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 8 (88.9) | 8 (88.9) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 4 (80.0) | 4 (80.0) | 7 (63.6) | 7 (63.6) | 15 (75.0) | 15 (75.0) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

本表では，全体の発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 62 を引用）

**表 2.7.6.2-25　Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）**

| 有害事象名［MedDRA Version 17.0］PT | グループ 1 | | | グループ 2 | | | 全体 20 例 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | |
| 発現例数（発現率） | | | | | | | |
| 全 Grade | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 11 (100.0) | 20 (100.0) |
| Grade 3 以上 | 4 (66.7) | 3 (100.0) | 7 (77.8) | 5 (83.3) | 5 (100.0) | 10 (90.9) | 17 (85.0) |
| 貧血 | | | | | | | |
| 全 Grade | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 2 (10.0) |
| Grade 3 以上 | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 2 (10.0) |
| 好中球減少症 | | | | | | | |
| 全 Grade | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 1 (20.0) | 5 (45.5) | 5 (25.0) |
| Grade 3 以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| 血小板減少症 | | | | | | | |
| 全 Grade | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 3 (27.3) | 6 (30.0) |
| Grade 3 以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| 下痢 | | | | | | | |
| 全 Grade | 6 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 6 (100.0) | 3 (60.0) | 9 (81.8) | 18 (90.0) |
| Grade 3 以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 2 (18.2) | 2 (10.0) |
| 吐血 | | | | | | | |
| 全 Grade | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| Grade 3 以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| 疲労 | | | | | | | |
| 全 Grade | 5 (83.3) | 3 (100.0) | 8 (88.9) | 5 (83.3) | 5 (100.0) | 10 (90.9) | 18 (90.0) |
| Grade 3 以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| 全身健康状態低下 | | | | | | | |
| 全 Grade | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 3 (27.3) | 3 (15.0) |
| Grade 3 以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| 肝不全 | | | | | | | |
| 全 Grade | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| Grade 3 以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (9.1) | 1 (5.0) |
| 肝機能異常 | | | | | | | |
| 全 Grade | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |
| Grade 3 以上 | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |
| 高ビリルビン血症 | | | | | | | |
| 全 Grade | 2 (33.3) | 1 (33.3) | 3 (33.3) | 5 (83.3) | 4 (80.0) | 9 (81.8) | 12 (60.0) |
| Grade 3 以上 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 3 (27.3) | 4 (20.0) |
| 胆道感染 | | | | | | | |
| 全 Grade | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |
| Grade 3 以上 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |

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

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 65 を引用）