表 2.7.6.14-13　主な有害事象（発現割合が 10%以上）（Safety Analysis Set）

		Overall N=35 n (%)	
		Grade	
Preferred Term	基本語	All	≥Grade 3
Subjects with Any TEAEs		35 (100.0)	24 (68.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (62.9)	3 (8.6)
Diarrhoea	下痢	21 (60.0)	3 (8.6)
Hypertension	高血圧	14 (40.0)	4 (11.4)
Proteinuria	蛋白尿	14 (40.0)	3 (8.6)
Stomatitis	口内炎	14 (40.0)	0
Dysgeusia	味覚異常	12 (34.3)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	12 (34.3)	3 (8.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (25.7)	1 (2.9)
Decreased appetite	食欲減退	9 (25.7)	3 (8.6)
Malaise	倦怠感	9 (25.7)	0
Weight decreased	体重減少	9 (25.7)	1 (2.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (20.0)	1 (2.9)
Constipation	便秘	7 (20.0)	0
Pyrexia	発熱	7 (20.0)	1 (2.9)
Dysphonia	発声障害	6 (17.1)	0
Fatigue	疲労	6 (17.1)	3 (8.6)
Nausea	悪心	6 (17.1)	0
Vomiting	嘔吐	6 (17.1)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	5 (14.3)	1 (2.9)
Cancer pain	癌疼痛	5 (14.3)	0
Hair colour changes	毛髪変色	5 (14.3)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0
Insomnia	不眠症	5 (14.3)	0
Rash	発疹	5 (14.3)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (11.4)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (11.4)	0

Abbreviation: TEAE=treatment-emergent adverse event.
TEAEs were coded using MedDRA version 21.0.
Source: 総括報告書　Table 12.f

発現割合が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.14-14 に示した。

発現割合が 20%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（62.9%）、下痢（54.3%）、高血圧及び蛋白尿（各 40.0%）、肝機能異常及び口内炎（各 34.3%）、味覚異常（31.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退（各 25.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（20.0%）であった。

表 2.7.6.14-14　本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（発現割合が 10%以上）
（Safety Analysis Set）

		Overall N=35 n (%)	
		Grade	
Preferred Term	基本語	All	≥Grade 3
Subjects with at least one drug-related TEAE		34 (97.1)	22 (62.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (62.9)	3 (8.6)
Diarrhoea	下痢	19 (54.3)	3 (8.6)
Hypertension	高血圧	14 (40.0)	4 (11.4)
Proteinuria	蛋白尿	14 (40.0)	3 (8.6)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	12 (34.3)	3 (8.6)
Stomatitis	口内炎	12 (34.3)	0
Dysgeusia	味覚異常	11 (31.4)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (25.7)	1 (2.9)
Decreased appetite	食欲減退	9 (25.7)	2 (5.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (20.0)	1 (2.9)
Dysphonia	発声障害	6 (17.1)	0
Malaise	倦怠感	6 (17.1)	0
Hair colour changes	毛髪変色	5 (14.3)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (11.4)	0
Nausea	悪心	4 (11.4)	0
Rash	発疹	4 (11.4)	0
Vomiting	嘔吐	4 (11.4)	0

Abbreviation: TEAE=treatment-emergent adverse event.
TEAEs were coded using MedDRA version 21.0.
Source: 総括報告書　Table 12.g

（3）Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 68.6%であった（表 2.7.6.14-13 参照）。3 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（4 例、11.4%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、蛋白尿、肝機能異常、食欲減退、疲労及びリパーゼ増加（各 3 例、8.6%）であった。

Grade 4 の有害事象の発現割合は 14.3%（5/35 例）であり、リパーゼ増加及び高カルシウム血症が各 2 例（5.7%）、アミラーゼ増加、膵酵素増加及び脳浮腫が各 1 例（2.9%）に発現した。

（4）死亡

データカットオフ時点(2018 年 10 月 23 日)までに報告された死亡及び死因を表 2.7.6.14-15 に示した。

データカットオフ時点までに 3 例の死亡が報告された。このうち 1 例は、本剤の最終投与後 30 日以内に死亡した。死因は病勢の進行で、Grade 5 の有害事象〔腎細胞癌（PT）〕として報告され、本剤との因果関係は否定された。残りの 2 例は本剤の最終投与後 30 日の翌日以降の死亡であり、死因はいずれも病勢の進行であった。

表 2.7.6.14-15　死亡及び死因（Safety Analysis Set）

	Overall N=35 n (%)
Alive	32 (91.4)
Expired	3 (8.6)
Deaths ≤30 days after last dose of study treatment	1 (2.9)
Primary cause of death[a]	
Progression of disease under study	1 (100.0)
Other	0
Deaths >30 days after last dose of study treatment	2 (5.7)
Primary cause of death[b]	
Progression of disease under study	2 (100.0)
Other	0

a The denominator is deaths ≤30 days after the date of last dose of study treatment.
b The denominator is deaths >30 days after the date of last dose of study treatment.
Source: 総括報告書　Table 12.i

（5）重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.14-16 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は 25.7%であった。複数例に報告された重篤な有害事象は腎細胞癌（2 例）であり、その他の事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は 8.6%（3/35 例）であり、胆嚢炎、肺炎及び膵酵素増加が各 1 例に発現した。

本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 補遺 1 に記載した。また、重篤な有害事象の一覧を 2.7.6 補遺 2 に示した。

表 2.7.6.14-16　重篤な有害事象（Safety Analysis Set）

Preferred Term	基本語	Overall N=35 n (%)
Subjects with at least one serious TEAE		9 (25.7)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	2 (5.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (2.9)
Bone pain	骨痛	1 (2.9)
Brain oedema	脳浮腫	1 (2.9)
Cancer pain	癌疼痛	1 (2.9)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (2.9)
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.9)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (2.9)
Ileus	イレウス	1 (2.9)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (2.9)
Lung infection	肺感染	1 (2.9)
Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加	1 (2.9)
Pathological fracture	病的骨折	1 (2.9)
Pneumonia	肺炎	1 (2.9)

Abbreviation: TEAE=treatment-emergent adverse event.
TEAEs were coded using MedDRA version 21.0.
Source: 総括報告書 Table 12.j

（6）投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象（病勢の進行を除く）を表 2.7.6.14-17 に示した。

2 例が病勢の進行を除く有害事象により、本剤の投与を中止した。

表 2.7.6.14-17　本剤の投与中止に至った有害事象（Safety Analysis Set）

Preferred Term	基本語	Overall N=35 n (%)
Subjects with at least one TEAE leading to study drug discontinuation (excluding TEAEs of disease progression)		2 (5.7)
Gastric fistula	胃瘻	1 (2.9)
Proteinuria	蛋白尿	1 (2.9)

Abbreviation: TEAE=treatment-emergent adverse event.
TEAEs were coded using MedDRA version 21.0.
Source: 総括報告書　Table 12.1

（7）減量、休薬に至った有害事象

1）減量に至った有害事象

発現割合が 5%以上の本剤の減量に至った有害事象を表 2.7.6.14-18 に示した。

本剤の減量に至った有害事象の発現割合は 85.7%であった。発現割合が 10%以上の本剤の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（25.7%）、蛋白尿（22.9%）、下痢（20.0%）、肝機能異常（17.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14.3%）及び高血圧（11.4%）であった。

表 2.7.6.14-18　本剤の減量に至った主な有害事象（発現割合が 5%以上）（Safety Analysis Set）

Preferred Term	基本語	Overall N=35 n (%)
Subjects with at least one TEAE leading to study drug dose reduction		30 (85.7)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (25.7)
Proteinuria	蛋白尿	8 (22.9)
Diarrhoea	下痢	7 (20.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	6 (17.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (14.3)
Hypertension	高血圧	4 (11.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.6)
Stomatitis	口内炎	2 (5.7)
Vomiting	嘔吐	2 (5.7)
Pyrexia	発熱	2 (5.7)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (5.7)
Decreased appetite	食欲減退	2 (5.7)

Abbreviation: TEAE=treatment-emergent adverse event.
TEAEs were coded using MedDRA version 21.0.
Source: 総括報告書　Table 12.m

2）休薬に至った有害事象

発現割合が 5%以上の本剤の休薬に至った有害事象を表 2.7.6.14-19 に示した。

本剤の休薬に至った有害事象の発現割合は 77.1%であった。発現割合が 10%以上の本剤の休薬に至った有害事象は、蛋白尿（20.0%）、下痢、肝機能異常及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 17.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11.4%）であった。

表 2.7.6.14-19　本剤の休薬に至った主な有害事象（発現割合が 5%以上）（Safety Analysis Set）

Preferred Term	基本語	Overall N=35 n (%)
Subjects with at least one TEAE leading to study drug dose interruption		27 (77.1)
Proteinuria	蛋白尿	7 (20.0)
Diarrhoea	下痢	6 (17.1)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	6 (17.1)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (17.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (11.4)
Stomatitis	口内炎	3 (8.6)
Fatigue	疲労	3 (8.6)
Pyrexia	発熱	3 (8.6)
Decreased appetite	食欲減退	3 (8.6)
Hypertension	高血圧	3 (8.6)
Pneumonia	肺炎	2 (5.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	2 (5.7)
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (5.7)

Abbreviation: TEAE=treatment-emergent adverse event.
TEAEs were coded using MedDRA version 21.0.
Source: 総括報告書　Table 12.n

（8）注目すべき有害事象

本試験では以下に関連する有害事象を注目すべき有害事象として定義し要約した：消化管穿孔、瘻孔、膿瘍（すべて）、腹腔内及び骨盤膿瘍、出血性イベント（Grade 3 以上）、動脈血栓性イベント、静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント、創傷治癒合併症、高血圧、骨壊死、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蛋白尿、可逆性後白質脳症症候群、下痢、QT 延長、肝毒性、腎不全、甲状腺機能低下症。

注目すべき有害事象の概要を表 2.7.6.14-20 に示した。

表 2.7.6.14-20　注目すべき有害事象（Safety Analysis Set）

		Overall N=35 n (%)	
		Grade	
TEAEs to Monitor	注目すべき有害事象	All	≥Grade 3
GI perforation	消化管穿孔	0	0
Fistula	瘻孔	1 (2.9)	0
Abscess-all	膿瘍（すべて）	0	0
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	0	0
Hemorrhage (≥Grade 3)	出血性イベント（Grade 3 以上）	0	0
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	0	0
Venous and mixed/unspecified thrombotic events	静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント	0	0
Wound complication	創傷治癒合併症	0	0
Hypertension	高血圧	14 (40.0)	4 (11.4)
Osteonecrosis	骨壊死	0	0
PPES	PPES	22 (62.9)	3 (8.6)
Proteinuria	蛋白尿	14 (40.0)	3 (8.6)
RPLS	RPLS	0	0
Diarrhea	下痢	21 (60.0)	3 (8.6)
QT prolongation	QT 延長	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	2 (5.7)	0
Renal failure	腎不全	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; GI=gastrointestinal; PPES=palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome; QT=time interval in ECG reading; RPLS=reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: 総括報告書 Table 12.p

1）消化管穿孔

「消化管穿孔」に分類される有害事象は報告されなかった。

2）瘻孔

「瘻孔」に分類される有害事象として、胃瘻（Grade 2）が 1 例（2.9%）に発現した。本事象により被験者は本剤の投与を中止した。Grade 3 以上の事象及び重篤な事象は報告されなかった。

3）膿瘍（すべて）

「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象は報告されなかった。

4）腹腔内及び骨盤膿瘍

「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象は報告されなかった。

5）出血性イベント（Grade 3 以上）

「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象は報告されなかった。

6）動脈血栓性イベント

「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象は報告されなかった。

7）静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント

「静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント」に分類される有害事象は報告されなかった。

8）創傷治癒合併症

「創傷治癒合併症」に分類される有害事象は報告されなかった。

9）高血圧

「高血圧」に分類される有害事象は 14 例（40.0%）に発現した。Grade 3 以上の事象は 4 例（11.4%）に発現したが、重篤な事象及び本剤の投与中止に至った事象は報告されなかった。

10）骨壊死

「骨壊死」に分類される有害事象は報告されなかった。

11）手掌・足底発赤知覚不全症候群

手掌・足底発赤知覚不全症候群は 22 例（62.9%）に発現した。Grade 3 の事象が 3 例（8.6%）に発現したが、重篤な事象及び本剤の投与中止に至った事象は報告されなかった。

12）蛋白尿

「蛋白尿」に分類される有害事象は 14 例（40.0%）に発現した。Grade 3 の事象が 3 例（8.6%）に発現し、このうち 1 例が本剤の投与を中止した。重篤な事象は報告されなかった。

13）可逆性後白質脳症症候群

「可逆性後白質脳症症候群」に分類される有害事象は報告されなかった。

14）下痢

「下痢」に分類される有害事象は 21 例（60.0%）に発現した。Grade 3 以上の事象は 3 例（8.6%）に発現したが、重篤な事象及び本剤の投与中止に至った事象は報告されなかった。

15）QT 延長

「QT 延長」に分類される有害事象は報告されなかった。

16）肝毒性

「肝毒性」に分類される有害事象として、肝胆道系疾患が 2 例（5.7%）に発現した。Grade 3 以上の事象はなく、重篤な事象及び本剤の投与中止に至った事象も報告されなかった。

17）腎不全

「腎不全」に分類される有害事象は報告されなかった。

18）甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症は 5 例（14.3%）に発現した。Grade 3 以上の事象はなく、重篤な事象及び本剤の投与中止に至った事象も報告されなかった。

（9）臨床検査

1）血液学的検査

本剤投与後に 20%以上の被験者に認められた血液学的検査値異常は、ヘモグロビン減少〔82.9%（29/35 例）〕、リンパ球数減少〔34.3%（12/35 例）〕及び血小板数減少〔20.0%（7/35 例）〕であった。

複数例に認められた Grade 3 の血液学的検査値異常はリンパ球数減少（5 例、14.3%）であった。その他の異常はいずれも各 1 例にのみ認められた。Grade 4 の異常は報告されなかった。

本剤投与後に CTCAE Grade がベースライン時の 0 又は 1 から 3 以上にシフト（悪化）した被験者に認められた血液学的検査値異常は、好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少であった。

2）血液生化学検査

本剤投与後に 40%以上の被験者に認められた血液生化学検査値異常は、LDH 増加〔100.0%（35/35 例）〕、クレアチニン増加〔94.3%（33/35 例）〕、AST 増加〔77.1%（27/35 例）〕、マグネシウム減少〔74.3%（26/35 例）〕、アルブミン減少〔71.4%（25/35 例）〕、ALT 増加〔68.6%（24/35 例）〕、ALP 増加〔57.1%（20/35 例）〕、アミラーゼ増加及びグルコース増加〔各 51.4%（18/35 例）〕、リン酸塩減少〔48.6%（17/35 例）〕、GGT 増加〔45.7%（16/35 例）〕、ナトリウム減少〔42.9%（15/35 例）〕であった。

複数例に認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常は、リン酸塩減少（5 例、14.3%）、リパーゼ増加（4 例、11.4%）、ALT 増加、AST 増加及び LDH 増加（各 3 例、8.6%）、アミラーゼ増加、補正カルシウム増加及びカリウム増加（各 2 例、5.7%）であった。このうち、Grade 4 の異常は、補正カルシウム増加及びリパーゼ増加（各 2 例、5.7%）であった。

本剤投与後に CTCAE Grade がベースライン時の 0 又は 1 から 3 以上にシフト（悪化）した被験者が認められた主な（被験者の割合が 5%以上）血液生化学検査値異常は、リン酸塩減少、リパーゼ増加、ALT 増加、AST 増加、アミラーゼ増加、補正カルシウム増加、LDH 増加及びカリウム増加であった。

臨床検査値が薬物性肝障害の基準である Hy’s Law に合致した被験者はいなかった。

（10）バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

本剤投与後に収縮期血圧が 140 mmHg 以上 159 mmHg 以下又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上 99 mmHg 以下であった被験者は、34 例中 22 例（64.7%）であった。本剤投与後に収縮期血圧が 160 mmHg 以上かつ拡張期血圧が 120 mmHg 未満、又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上 119 mmHg 以下であった被験者は 3 例（8.8%）であった。

本剤投与後にベースラインから体重が 10%以上減少した被験者の割合は、22.9%（8/35 例）であった。

治験薬投与後に QTcF の平均値が 500 msec を超えた被験者、ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者はいなかった。

2.7.6.14.3 結論

主要評価項目である ORR の点推定値は 20.0%（90%CI：9.8%～34.3%）であった。90%CI の下限（9.8%）は事前に規定した閾値である 3%を超えており、日本人患者集団での本剤投与による有効性が示された。

本試験で報告された有害事象の種類は、同様の背景を有する患者集団を対象に実施した海外第 3 相試験（XL184-308 試験）の結果（2.7.6.12 項参照）と同様であった。また、有害事象により本剤の投与を中止した被験者の割合は低く、定期的なモニタリング及び用量調整で管理可能な範囲であった。

本試験の有効性及び安全性の結果から、本剤 60 mg の 1 日 1 回投与は VEGFR-TKI による治療後に増悪した日本人進行 RCC 患者に対し、良好なベネフィット／リスクプロファイルをもたらすことが示された。

2.7.6.15 国内第 1 相試験（XL184-014 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-1（評価）

治験の標題

XL184 の進行性又は転移性の固形がん日本人患者に対する反復投与第 1 相臨床試験

治験実施医療機関

2 施設（日本）

公表文献

なし

試験期間

2011 年 3 月 28 日（最初の被験者のスクリーニング開始日）～2015 年 3 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終評価日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.15.1 試験方法

2.7.6.15.1.1 試験の目的

［主目的］

日本人の進行性又は転移を有する固形がん患者を対象に、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）を 1 日 1 回、反復経口投与したときの最大耐量（MTD）及び第 2 相試験での推奨用量（RP2D）又は至適用量範囲を決定する。

［副目的］

- 日本人の進行性又は転移を有する固形がん患者を対象に、本剤を 1 日 1 回、反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 日本人の進行性又は転移を有する固形がん患者を対象に、本剤を経口投与したときの薬物動態を評価する。
- 本剤を反復投与したときの腫瘍縮小効果（抗腫瘍活性）を予備的に評価する。
- 本剤の活性の薬力学的相関性を評価する（本目的に対する解析は実施していない）。
- 薬物代謝酵素及び薬物輸送蛋白質のファーマコゲノミクス（PGx）、並びに PGx と安全性、忍容性、薬物動態、及び／又は本剤に対する反応との関連性を探索的に評価する。（本目的に対する解析は実施していない）。

2.7.6.15.1.2 試験デザイン

本試験は、標準治療に対して無効又は標準治療法がない日本人の進行性又は転移を有する固形がん患者を対象に本剤を経口投与した第 1 相非盲検用量漸増反復投与試験である。

用量漸増期は、DLT 評価期（初回投与日から Day 29 まで）と、DLT 評価期を完了し、進行（PD）又は許容できない毒性が認められなかった被験者を対象とする継続投与期から構成された。

用量漸増期では、カプセル剤及び錠剤の 2 つの剤形を評価した。本試験開始時にはカプセル剤のみを用いて評価を行っていたが、錠剤の開発に伴い、治験実施計画書改訂第 4 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で錠剤のコホートを追加した。以降、新たに登録した被験者には錠剤を投与し、改訂前に登録した被験者には引き続きカプセル剤を投与した。なお、本試験開始時にはカプセル剤の用量表記をリンゴ酸塩量としていたが、試験実施中に遊離塩基重量の表記へ変更した。本 2.7.6.15 項では別途明記する場合を除き、本剤の用量を遊離塩基重量で示した。

また、治験実施計画書改訂第 5 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、カプセル剤及び錠剤の DLT 評価期の完了後に、分子分類に基づく 3 種類の非小細胞肺癌（NSCLC）拡大コホートを設け、錠剤の RP2D を投与した。

本剤の投与は、病勢の進行が認められるまで、許容できない毒性が認められるまで、又は治験実施計画書に規定された投与中止理由のいずれかに該当するまで継続した。

本剤の投与中止から約 30 日後に追跡調査来院時の評価を実施した。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の評価のために追加の追跡調査が必要でない限り、投与中止 30 日後の追跡調査来院を最終来院とした。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、消失又は安定するまで追跡することとした。

各評価期のデザインの詳細を以下に示した。

［用量漸増期］

カプセル剤コホートの用量レベルを 20、40、60 及び 80 mg、錠剤コホートの用量レベルを 20、40 及び 60 mg とした。カプセル剤及び錠剤コホートとも最初に 3 例を登録し、開始用量として 40 mg を投与した。以下の規定に従って、用量の増減を行った。

各コホートの DLT 発現被験者数	用量の増量／減量規定
3 例中 0 例	3 例は次の用量レベルのコホートへ移行する。 現用量レベルが最高用量の場合は、現用量レベルのコホートに新たに 3 例を追加する。
3 例中 1 例	現用量レベルのコホートに新たに 3 例を追加する。 DLT の発現が 6 例中 1 例であった場合、次の用量レベルのコホートへ移行する。 DLT の発現が 6 例中 2 例以上であった場合は、増量を中止する。1 段階低い用量レベルのコホートで評価された被験者が 3 例のみの場合は、当該用量レベルのコホートに新たに 3 例を追加する。
2 例以上	増量を中止する。 1 段階低い用量レベルのコホートで評価された被験者が 3 例のみの場合は、当該用量レベルのコホートに新たに最大 3 例を追加する。 1 段階低い用量レベルのコホートで評価された被験者がいない場合は、当該用量レベルのコホートに新たに 3 例を追加する。

DLT の発現が 6 例中 1 例以下（1 用量レベルで 9 例以上の被験者が評価された場合は DLT 発現割合が 33%未満）であった用量レベルのうち、最高用量を MTD とした。DLT の発現が 1 用量あたり 6 例中 1 例のみであった場合、追加の安全性データ及び薬物動態データ収集のため、当該用量レベルのコホートに被験者を追加するかを、増量前又は MTD 決定前にコホ

ート評価委員会（CRC）が決定することとした。また、厳密な定義に合致しない場合でも、CRC が承諾した場合は、全体の安全性データに基づき、MTD を決定することとした。

DLT 評価期中の安全性プロファイル及び毒性の重症度の検討後に、CRC が本剤の RP2D を決定することとした。また、継続投与期中に得られた安全性データを RP2D 決定時に評価した。本試験では、RP2D を MTD の用量以下、かつ継続投与期中に意義のある毒性（重度、DLT、その用量レベルの中止に至った累積毒性又は遅延性の毒性など）が認められた用量未満とした。

［NSCLC 拡大評価期］

用量漸増期で登録された NSCLC 患者 5 例のうち部分奏効（PR）が認められた 4 例の臨床的抗腫瘍活性データに基づき、以下の 3 種類の NSCLC 拡大コホートが開設された。

・コホート 1E：上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）遺伝子変異が確認され、EGFR 阻害剤による治療歴を有する NSCLC 患者。
・コホート 2E：KRAS 遺伝子変異が確認された NSCLC 患者。
・コホート 3E：ALK 融合遺伝子（かつ ALK 阻害薬による治療歴を有する）、RET 融合遺伝子、又は ROS 融合遺伝子のいずれかが陽性である NSCLC 患者。

NSCLC 拡大コホートでは、開始用量を錠剤の RP2D（60 mg）とした。

2.7.6.15.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

以下の基準をすべて満たす患者を登録対象とした。

1) 文書による同意
   a) 本試験に関連する手順又は評価の実施前に、文書による同意を示すことができる患者。
2) 対象集団
   a) 以下の基準を満たす患者。
      1. 標準治療に対して無効又は標準治療法がない、進行性又は転移を有する固形がん患者。
      2. 組織学的又は細胞学的に固形がんと診断された患者。
   b) 細胞障害性化学療法（臨床試験用を含む）の最終実施日又は生物学的製剤（例：サイトカイン、抗体）の最終投与日から 4 週間以上経過している患者。ニトロソウレア系薬剤、マイトマイシン C 及びドキソルビシンリポソーム製剤については最終投与日から 6 週間以上経過している患者。
   c) 低分子キナーゼ阻害剤の最終投与日又はホルモン療法の最終実施日（いずれも臨床試験用を含む）から本剤の初回投与前までの期間が、28 日間以上又は当該化合物若しくは活性代謝物の半減期の 5 倍以上（いずれか短い方）である患者。
      注：前立腺癌患者で黄体形成ホルモン放出ホルモン又はゴナドトロピンアゴニストの投与を受けている場合、及び完全切除施行後の乳癌患者で内分泌療法を受けている場合は当該治療の継続を許容する。
   d) 前治療により発現した毒性が Grade 1 以下まで回復している患者（脱毛症及び臨床的に問題とならない有害事象を除く）。
   e) ECOG PS が 0～2 の患者。

f) 3 ヵ月以上の生存が見込まれる患者。

g) 治験実施計画書に規定された来院スケジュール及びその他の事項に従う意思があり、かつ遂行可能な患者（DLT 評価期では、治験責任医師の判断により Day 29 まで一時的な入院を許容する）。

h) 適切な骨髄機能を有する患者。
- ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上。
- 好中球絶対数が 1,500/mm^3 以上（コロニー刺激因子による支持療法を受けていない場合）。
- 血小板数が 100,000/mm^3 以上。

i) 適切な肝機能を有する患者。
- 総ビリルビンが 1.7 mg/dL 以下。
- AST が ULN の 2.5 倍以下。
- ALT が ULN の 2.5 倍以下。

j) 適切な腎機能を有する患者。
- 血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下。
- 尿蛋白／クレアチニン比が 1 以下。

k) 以下の臨床検査値に該当する患者。
- 血清アミラーゼ及び血清リパーゼが ULN の 2 倍未満。
- 血清リンが 2.5 mg/dL 以上。
- 血清アルブミンが 2.8 g/dL 以上。
- 血清カルシウム、血清マグネシウム及び血清カリウムが基準値下限以上。

l) NSCLC 拡大コホートに登録する患者については、以下の基準に該当する者。

1. 病理学的又は細胞学的にステージ IIIb 又はステージ IV の NSCLC と診断され、RECIST version 1.0（RECIST 1.0）に基づき測定可能病変を有する患者。
2. 以下のいずれかについて、文書による記録が確認できる者。
   - i EGFR 遺伝子変異及び EGFR 阻害剤による治療歴（コホート 1E）。
   - ii KRAS 遺伝子変異（コホート 2E）。
   - iii ALK 融合遺伝子（かつ ALK 阻害薬による治療歴を有する）、RET 融合遺伝子又は ROS 融合遺伝子が陽性（コホート 3E）。

3) 年齢及び性別

a) 同意取得時点で 20 歳以上の男性又は女性。
試験期間中及び本剤の最終投与から 4 ヵ月後まで医学的に有効なバリア法による避妊（例：男性用又は女性用コンドーム）の実施に同意する者。生殖能力を有するすべての患者はバリア法に加え、別の避妊法の実施に同意する。
妊娠可能な女性ではスクリーニング時の妊娠検査結果が陰性の者。妊娠可能な女性とは、完全な不妊手術（子宮摘出術、両側卵管結紮術又は両側卵巣摘出術）を受けていない、初潮後かつ閉経前の女性と定義する。閉経は以下と定義する。
- 連続した 12 ヵ月間又はそれ以上の期間、無月経状態にある。
  注：12 ヵ月間以上無月経状態にある女性であっても、前治療の化学療法、抗エス

トロゲン剤、卵巣機能抑制又はその他の医学的理由による影響が考えられる場合は、妊娠可能な女性とみなす。

経口避妊薬、その他のホルモン避妊薬（経膣剤、皮膚貼付剤、埋め込み型又は注射剤）又は避妊リングなどの器具若しくはバリア法（ペッサリー、コンドーム、殺精子剤）による避妊を実施している女性、禁欲を実践している女性、精管切除などにより不妊状態であるパートナーを有する女性は妊娠可能な女性とみなす。

妊娠可能な女性は本剤の初回投与前 72 時間以内の血清妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピンの最低検出感度が 25 IU/L 又は同等の検出感度）の結果が陰性であること。

［除外基準］

以下の基準のいずれかに該当する患者を登録対象から除外した。

1) 性別及び生殖能力

a) 試験期間中及び本剤の最終投与から 4 ヵ月後まで、医学的に有効な方法による避妊を実施する意思がない、又は実施できない妊娠可能な女性。

b) 禁止されている方法を用いて避妊を実施している妊娠可能な女性。

c) 妊娠中の女性又は授乳中の女性。

d) 本試験への登録時又は本剤の初回投与前の妊娠検査結果が陽性の女性。

e) パートナーが妊娠可能な女性の場合で、試験期間中及び本剤の最終投与から 4 ヵ月後まで医学的に有効な方法による避妊を実施しない生殖能力を有する男性。

2) 対象疾患

a) 本剤の初回投与前 2 週以内に骨転移に対して放射線療法を受けた患者。本剤の初回投与前 4 週以内にその他の外照射療法を受けた患者。本剤の初回投与前 6 週以内に放射性核種による全身治療を受けた患者。過去の放射線療法に起因する臨床的に問題となる合併症が持続している患者。

b) 過去に脳転移又は硬膜外転移が確認されている患者。ただし、放射線療法及び／又は手術（放射線手術を含む）により適切に治療され、かつ本剤の初回投与前の少なくとも 4 週間、症状が安定している場合は除外しない。本剤の初回投与時点で神経学的に無症状であり、かつ副腎皮質ステロイドによる治療を受けていない場合は除外しない。

c) NSCLC 拡大コホート：本剤の初回投与前 2 年以内に NSCLC 以外の悪性腫瘍と診断された患者。ただし、表在性皮膚癌又は限局性の低悪性度腫瘍（例：上皮内癌、粘膜内癌）と診断された患者で、全身治療を実施せず根治したと判断される場合は除外しない。

3) 既往歴及び合併症

a) 以下に該当するコントロール不良かつ臨床的に問題となる疾患を併発している患者（ただし、これらに限定されない）。

・心血管障害：症候性のうっ血性心不全、適切な降圧剤の投与にもかかわらず、持続的に収縮期血圧が 150 mmHg を超える、又は拡張期血圧が 100 mmHg を超えるコントロール不良の高血圧（スクリーニング期間中、血圧はコントロールされていること）、不安定狭心症、重篤な不整脈、本剤の初回投与前 6 ヵ月以内に認められた脳卒中（一過性脳虚血発作、その他の虚血性イベントなど）、本剤の初回投与前 6 ヵ

月以内に認められた心筋梗塞、本剤の初回投与前 3 ヵ月以内に認められた血栓塞栓性イベント。

- 吸収不良症候群又は胃流出路閉塞などの胃腸障害。
- 急性膵炎、急性膵管閉塞又は急性胆管閉塞。
- 消化管に浸潤する腹腔内腫瘍／転移などの穿孔又は瘻孔形成のリスク：活動性の消化性潰瘍、炎症性腸疾患、憩室炎、胆嚢炎、症候性胆管炎又は虫垂炎。本剤の初回投与前 6 ヵ月以内に認められた腹部の瘻孔、消化管穿孔、腸閉塞、腹腔内膿瘍。本剤の初回投与前 2 ヵ月以内に実施された腹部の外科的手術。本剤の初回投与前までに、腹部の外科的手術からの完全な回復又は腹腔内膿瘍の完全な治癒が確認されていること。
- 過去の放射線療法又は外科的手術に起因する合併症など、消化管以外の瘻孔形成のリスク。
- 全身治療を要する活動性の感染、治癒していない重篤な外傷／潰瘍／骨折、臓器移植、非代償性甲状腺機能低下症、HIV 感染、AIDS 関連疾患。8%を超えるヘモグロビン A1c。
- 本剤の初回投与前 2 ヵ月以内に大手術を受けた患者。大手術による創傷は本剤の初回投与 1 ヵ月前までに完全に治癒していなければならない。また、軽微な手術については、本剤の初回投与 7 日前までに完全な回復が確認されていること。過去の手術に起因する臨床的に問題となる合併症が持続している場合は除外する。
- 空洞性肺病変、主要血管に浸潤する又は主要血管を取り囲む肺病変、気管支内疾患の兆候。
- 本剤の初回投与前 3 ヵ月以内に認められた臨床的に問題となる血尿、吐血、2.5 mL を超える喀血、又は肺出血を示すその他の兆候、本剤の初回投与前 6 ヵ月以内に認められた可逆的な外的要因によらないその他の重大な出血性イベント。
- ドレナージを要する体腔内の体液貯留。

b) 本剤の初回投与前 28 日以内の QTcF が 500 msec を超える患者。

c) 出血傾向が認められる患者、凝固障害の患者又は凝固検査で異常が認められた患者（スクリーニング時のプロトロンビン時間／国際標準比又は活性化部分トロンボプラスチン時間の結果が ULN の 1.3 倍以上）。

d) 現在、アルコールを乱用している患者。

e) 錠剤又はカプセル剤を嚥下できない患者。

f) 治験薬の成分に対してアレルギー又は過敏症の既往がある患者。

4) 禁止薬剤及び／又は療法

a) ワルファリン、ワルファリン系薬剤、低分子量ヘパリン、トロンビン阻害剤若しくは第 Xa 因子阻害剤、又は抗血小板薬（例：クロピドグレル）などの治療用量による抗凝固療法を受けている患者。予防目的とした低用量アスピリン（実施医療機関の治療指針に従う）、低用量ワルファリン（1 mg/日以下）、及び低用量の低分子量ヘパリンの使用は許容する。

b) 本剤の投与歴がある患者。

c) 強力な CYP3A4 誘導剤（例：デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、rifapentine、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ）の慢性的な投与を受けている患者。該当する患者は、Cycle 1 Day 1 の 7 日前までに、強力な CYP3A4 誘導剤の投与を中止すること。

5) その他の基準

a) 囚人又は収監中の患者。

b) 精神疾患又は身体障害（例：感染症）のいずれかの治療を目的に、強制的に拘留されている患者。

c) 治験実施計画書の遵守及び治験責任医師、治験分担医師又は指名された者への協力ができない、又はその意思がない患者。

2.7.6.15.1.4 計画被験者数

用量漸増期では約 30 例、NSCLC 拡大コホートには最大 25 例を登録する計画とした。

［設定根拠］

本試験は第 1 相用量漸増反復投与試験であり、毒性の発現状況によって被験者数が左右されることから、正確な被験者数の設定は不可能であった。用量漸増期の各用量コホートでは、3～6 例に本剤を投与することとし、全体の被験者数を約 30 例と想定した。また、NSCLC 拡大コホートの被験者数を約 25 例と想定した。

2.7.6.15.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

本試験では本剤の 2 種のカプセル剤（20 mg カプセル、80 mg カプセル）及び 2 種の錠剤（20 mg 錠、60 mg 錠）を使用した。

用量漸増期では本剤（カプセル剤又は錠剤）を 1 日 1 回、経口投与した。カプセル剤の用量を 40、60 及び 80 mg、錠剤の用量を 40 及び 60 mg とし、錠剤では投与量が 60 mg を超えないこととした。NSCLC 拡大評価期では、本剤（錠剤）60 mg を 1 日 1 回、経口投与した。毒性が認められた場合は治験実施計画書の規定に基づき治験薬の用量調整（休薬及び減量）を可とした。ただし最低用量はカプセル剤及び錠剤とも 20 mg とした。

病勢の進行が認められるまで、忍容できない毒性が認められるまで、又は治験実施計画書に規定された投与中止理由のいずれかに該当するまで本剤の投与を継続した。

2.7.6.15.1.6 評価項目及びその評価基準

［安全性］

安全性の評価項目には、身体所見、バイタルサイン、身長及び体重、12 誘導心電図、ECOG PS、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、甲状腺機能検査、血清妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）並びに血液凝固検査を含めた。本剤の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現した有害事象を TEAE と定義した。本項では TEAE を有害事象として示す。有害事象について、重篤性、重症度及び本剤との因果関係の有無を治験責任医師又は治験分担医師が判定した。NCI CTCAE 第 3.0 版を用いて有害事象の重症度を判定した。

DLT 評価期で発現した本剤との因果関係が否定できない以下の有害事象を DLT と定義した。

・減量を要する本剤との因果関係が否定できない有害事象（治験実施計画書の規定に基づいたときの本剤の服薬率が 75%を下回る場合を除き、休薬を DLT とはみなさない）。
　○ 上記の有害事象は、一般的に Grade 3 以上の非血液毒性などであるが、治験実施計画書に規定された特定の有害事象については、治験実施計画書の指針に従って減量の要否を判断する。悪心、嘔吐及び下痢については、適切な予防又は治療にもかかわらず発現した Grade 3 以上の事象とする。Grade 3 の非血液毒性のうち、管理が容易な事象（電解質異常など）又は 24 時間以内に消失した事象（発現期間 1 日の Grade 3 の疲労など）は DLT とみなさない。
・臨床的に問題となる出血を伴う Grade 3 の血小板減少症又はすべての Grade 4 の血小板減少症。
・5 日以上持続する Grade 3 の好中球減少症又はすべての Grade 4 の好中球減少症。
・38.5°C を超える発熱を伴う Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少症（持続期間を問わない）。
・4 日を超えて持続する Grade 4 のアミラーゼ増加又はリパーゼ増加、膵炎の臨床的所見及び／又は画像診断所見を伴う Grade 3 以上のアミラーゼ増加又はリパーゼ増加、又は生命を脅かす若しくは膵臓の慢性障害をもたらすと判断される膵障害。
・本剤との因果関係が否定できない有害事象によって、DLT 評価期（29 日間）の本剤の服薬率が 75%を下回る場合。

［薬物動態］

治験実施計画書に規定した評価時点（Day 1、5、15、19 及び 29）に、被験者から薬物動態解析用血液検体を採取し、血漿中カボザンチニブについて解析を行った。

［有効性］

CT 又は MRI を用いて、RECIST 1.0 に基づき治験責任医師又は治験分担医師が腫瘍縮小効果を評価した。スクリーニング時、Day 29 及びそれ以降は約 8 週ごとに CT/MRI を実施し、本剤の投与中止まで評価を継続した。客観的奏効〔PR 又は完全奏効（CR）〕は判定から 4 週後以降に実施した後続の評価による確定を必須としたが、可能な場合は後続の評価が 6 週を超えないこととした。試験期間中、ベースライン時に記録したすべての病変を評価した。

2.7.6.15.1.7 統計手法

［解析対象集団］

本試験では、登録されたすべての被験者からなる集団（All Subjects Enrolled set）と本剤の投与を受けたすべての被験者からなる集団（Safety population）が同一であり、Safety population を有効性及び安全性の解析に用いた。Safety population を用いた解析では、以下の集団別にデータを要約した。

<u>用量漸増期の被験者</u>

・カプセル剤：40、60 及び 80 mg コホート
・錠剤：40 及び 60 mg コホート

<u>錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者</u>

・NSCLC 拡大コホートのすべての被験者
・錠剤 60 mg を投与したすべての被験者

用量漸増期の錠剤 60 mg コホートの被験者については、用量期漸増期の被験者及び錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者の両集団でデータを要約した。

また、本剤の投与を受けたすべての被験者のうち、評価可能な薬物動態データを有し、かつ薬物動態データに影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がない集団を PK Analysis set とし、薬物動態解析に用いた。

［安全性］

Safety population を対象に、すべての安全性の解析を行った。

本剤の曝露について、投与期間別及び相対用量強度別に要約した。また、本剤の減量及び休薬についても要約した。MedDRA 第 17.0 版を用いて、有害事象を読み替えた。すべての有害事象、本剤との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、本剤の投与中止に至った有害事象、本剤の用量調整（減量又は休薬）に至った有害事象を要約した。また、すべての有害事象及び本剤との因果関係が否定できない有害事象を、Grade 3／Grade 4 及び Grade 5 の有害事象の発現割合別に要約した。本剤の減量に至った有害事象、本剤の休薬に至った有害事象、本剤の用量調整（減量又は休薬）に至った有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象を、PT 別に要約した。報告されたすべての死亡について一覧を作成し、被験者数及び割合、主な死因並びに本剤との因果関係の有無別に要約した。また、試験期間中の臨床検査値異常を要約した。必要に応じて、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となると判断した臨床検査結果を有害事象又は重篤な有害事象として報告することとした。その他、バイタルサイン及び心電図結果を要約した。

［有効性］

Safety population を対象に、医師判定による最良総合効果及び客観的奏効率（ORR）に基づく腫瘍縮小効果について解析を行った。最良総合効果は、本剤の初回投与後の試験期間中に記録された最良の総合効果と定義した。最良総合効果のカテゴリは、CR、PR、安定（SD）、PD 及び評価不能（UE）とした。ORR は、試験期間中に CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。ORR について、Clopper-Pearson 法を用いて正確な 90%信頼区間（両側）を算出した。コホート及び用量に基づく集団別に有効性のデータを要約した。

［薬物動態］

血漿中カボザンチニブ濃度の平均値及び標準偏差について、コホート、用量、測定時点別の一覧を作成した。各測定時点の血漿中カボザンチニブ濃度に基づき、C_{max}、C_{last}、$AUC_{0\text{-}last}$、t_{max} 及び累積率を含む薬物動態パラメータを算出した。Day 1 及び 19 では、用量及び測定時点別に薬物動態パラメータの要約統計量一覧を作成した。また、Day 1 及び 19 の各用量での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の散布図を示し、用量依存性について記述した。

2.7.6.15.2 試験成績

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）被験者の内訳

本試験は、主目的を達成した時点で試験の終了を決定した。試験終了決定時点で、用量漸増期コホートの 1 例及び NSCLC 拡大コホートの 2 例が本剤の投与を継続していたが、試験の終了に伴い投与を中止した。

本試験に登録され、本剤の投与を受けた 43 例すべてを All Subjects Enrolled set／Safety population 及び PK Analysis set に含めた。2015 年 3 月 ■ 日（最後の被験者の最終評価日）時点で、本剤の投与を継続している被験者はいなかった。

1）用量漸増期の被験者

被験者の内訳を表 2.7.6.15-1 に示した。

用量漸増期全体で 23 例が登録された。すべての被験者が本剤の投与を受け、DLT 評価期を完了した。投与中止の主な理由は、すべてのコホートで病勢の進行であった〔全体で 18 例（78.3%）〕。

表 2.7.6.15-1　被験者の内訳（用量漸増期の被験者、All Subjects Enrolled set）

	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]			Tablets FBE Weight		
Disposition	40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
Subjects enrolled, n (%)	3 (100)	6 (100)	5 (100)	3 (100)	6 (100)	23 (100)
Primary reason for discontinuation of study treatment, n (%)						
AE or SAE unrelated to disease progression	0	0	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (13.0)
Disease progression	3 (100)	5 (83.3)	5 (100)	2 (66.7)	3 (50.0)	18 (78.3)
Subject request other than AE	0	0	0	0	0	0
Investigator decision other than AE	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Sponsor decision other than AE[b]	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)

Abbreviations: AE=adverse event; FBE=freebase equivalent; SAE=serious adverse event.
a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.
b When the primary study objectives were reached, the study was closed, and subjects remaining on study treatment discontinued.
Source: 総括報告書 Table 9

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

被験者の内訳を表 2.7.6.15-2 に示した。

錠剤の RP2D（60 mg 1 日 1 回投与）決定後、NSCLC 拡大コホートに 20 例を登録した。NSCLC 拡大コホートでは、すべての被験者が本剤 60 mg の投与を受けた。用量漸増期の錠剤 60 mg コホートの被験者 6 例を含め、本試験では、全体で 26 例が錠剤 60 mg の投与を受けた。

錠剤 60 mg を投与した被験者の投与中止の主な理由は病勢の進行〔全体で 17 例（65.4%）、NSCLC 拡大コホートのみで 14 例（70.0%）〕であった。有害事象による中止は全体で 4 例（15.4%）、NSCLC 拡大コホートのみで 2 例（10.0%）であった。

表 2.7.6.15-2　被験者の内訳〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、All Subjects Enrolled set〕

Disposition	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26
Subjects enrolled, n (%)	20 (100.0)	26 (100.0)
Primary reason for discontinuation of study treatment, n (%)		
AE or SAE unrelated to disease progression	2 (10.0)	4 (15.4)
Disease progression	14 (70.0)	17 (65.4)
Subject request other than AE	2 (10.0)	2 (7.7)
Investigator decision other than AE	0	1 (3.8)
Sponsor decision other than AE[b]	2 (10.0)	2 (7.7)

Abbreviations: AE=adverse event; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose; SAE=serious adverse event.

a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.

b When the primary study objectives were reached, the study was closed, and subjects remaining on study treatment discontinued.

Source: 総括報告書 Table 10

2.7.6.15.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

1）用量漸増期の被験者

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.15-3 に示した。

用量漸増期全体では、男性（69.6%）が多かった。カプセル剤コホートでは男性と女性の割合が比較的均等であったのに対し、錠剤コホートではすべて男性であった。全体の年齢の中央値は 58.0 歳であり、大部分が 65 歳未満（78.3%）であった。多くの被験者に喫煙歴（69.6%）があったが、現喫煙者はいなかった。ECOG PS は 0（52.2%）又は 1（47.8%）であり、ECOG PS が 2 の被験者はいなかった。

表 2.7.6.15-3　ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性
（用量漸増期の被験者、Safety population）

	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]			Tablets FBE Weight		
Demographic variable	40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
Sex, n (%)						
Male	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	16 (69.6)
Female	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (40.0)	0	0	7 (30.4)
Age (years)						
Mean (SD)	60.7 (8.50)	50.0 (11.44)	54.4 (10.57)	65.0 (7.00)	55.3 (9.14)	55.7 (10.22)
Median (range)	64.0 (51-67)	49.5 (32-65)	59.0 (43-64)	65.0 (58-72)	56.5 (41-65)	58.0 (32-72)
<65, n (%)	2 (66.7)	5 (83.3)	5 (100.0)	1 (33.3)	5 (83.3)	18 (78.3)
≥65, n (%)	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (66.7)	1 (16.7)	5 (21.7)
≥65 to <75, n (%)	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (66.7)	1 (16.7)	5 (21.7)
≥75 to <85, n (%)	0	0	0	0	0	0
≥85, n (%)	0	0	0	0	0	0
Race, n (%)						
Asian	3 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)
Smoking, n (%)						
Never	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	7 (30.4)
Former	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (60.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	16 (69.6)
Current	0	0	0	0	0	0
Weight (kg)						
Mean (SD)	56.4 (8.11)	62.4 (7.66)	71.5 (17.27)	58.0 (3.65)	64.2 (7.47)	63.5 (10.64)
Median (range)	57.6 (48-64)	64.0 (48-70)	65.0 (59-102)	56.8 (55-62)	62.9 (57-75)	62.9 (48-102)
ECOG PS, n (%)[b]						
0 Normal activity	1 (33.3)	5 (83.3)	3 (60.0)	0	3 (50.0)	12 (52.2)
1 Light work	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (40.0)	3 (100.0)	3 (50.0)	11 (47.8)
2 Self care	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FBE=freebase equivalent; SD=standard deviation.

a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.

b ECOG PS: 0: Able to carry out all normal activity without restriction, 1: Restricted in physical/strenuous activity but able to do light work, 2: Capable of all self care but unable to carry out any work, 3: Only limited self care, confined to bed/chair >50% of waking hours, 4: Completely disabled. No self care. Totally confined to bed/chair. Inclusion criteria required subjects to have a baseline ECOG PS of 0-2.

Source: 総括報告書 Table 15

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.15-4 に示した。

全体の男性と女性の割合は均等であった（各 50%）。年齢の中央値は 63.0 歳であり、65 歳以上が 42.3%であった。85 歳以上の被験者はいなかった。半数超（57.7%）の被験者には過去に喫煙歴がなかった。ECOG PS は 0（50%）又は 1（50%）であり、ECOG PS が 2 の被験者はいなかった。NSCLC 拡大コホートでは、年齢の中央値は 64.5 歳であった。また、70%の被験者には過去に喫煙歴がなかった。

表 2.7.6.15-4　ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性
〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

Demographic variable	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26
Sex, n (%)		
Male	7 (35.0)	13 (50.0)
Female	13 (65.0)	13 (50.0)
Age (years)		
Mean (SD)	64.3 (8.61)	62.2 (9.37)
Median (range)	64.5 (46-77)	63.0 (41-77)
<65, n (%)	10 (50.0)	15 (57.7)
≥65, n (%)	10 (50.0)	11 (42.3)
≥65 to <75, n (%)	7 (35.0)	8 (30.8)
≥75 to <85, n (%)	3 (15.0)	3 (11.5)
≥85, n (%)	0	0
Race, n (%)		
Asian	20 (100.0)	26 (100.0)
Smoking, n (%)		
Never	14 (70.0)	15 (57.7)
Former	6 (30.0)	11 (42.3)
Current	0	0
Weight (kg)		
Mean (SD)	54.4 (11.09)	56.7 (11.06)
Median (range)	49.9 (40-74)	55.3 (40-75)
ECOG PS, n (%)[b]		
0 Normal activity	10 (50.0)	13 (50.0)
1 Light work	10 (50.0)	13 (50.0)
2 Self care	0	0

Abbreviations: ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose; SD=standard deviation.

a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.

b ECOG PS: 0: Able to carry out all normal activity without restriction, 1: Restricted in physical/strenuous activity but able to do light work, 2: Capable of all self care but unable to carry out any work, 3: Only limited self care, confined to bed/chair >50% of waking hours, 4: Completely disabled. No self care. Totally confined to bed/chair. Inclusion criteria required subjects to have a baseline ECOG PS of 0-2.

Source: 総括報告書 Table 16

（2）ベースライン時の疾患特性

1）用量漸増期の被験者

がん種の内訳は NSCLC が 39.1%（9/23 例）で最も多く、次いで消化管間質腫瘍〔17.4%（4/23 例）〕、直腸癌〔13.0%（3/23 例）〕であった。NSCLC の組織分類はすべて腺癌であった。

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.15-5 に示した。

錠剤 60 mg コホートの 1 例を除き、23 例中 22 例（95.7%）がベースライン時に測定可能病変を有していた。また、22 例（95.7%）がベースライン時に転移病変を有しており、主な病変部位（被験者の割合が 30%超）はリンパ節（52.2%）、肺（39.1%）及び肝臓（34.8%）であった。初回診断から本剤の初回投与までの期間（中央値）は 43.3 ヵ月であり、転移の診断から本剤の初回投与までの期間（中央値）は 27.6 ヵ月であった。23 例すべてに全身抗がん治療歴があり、14 例（60.9%）が 3 レジメンを超える治療を受けていた。また、12 例（52.2%）にチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による治療歴があり、6 例（26.1%）が前治療として放射線療法を受けていた。

表 2.7.6.15-5　ベースライン時の疾患特性（用量漸増期の被験者、Safety population）

	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]			Tablets FBE Weight		
	40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
Had measurable disease at baseline, n (%)	3 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	22 (95.7)
Had metastatic disease at baseline, n (%)	2 (66.7)	6 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	22 (95.7)
Baseline sites of disease, n (%)						
Abdomen	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Adrenal	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Bone	2 (66.7)	0	2 (40.0)	1 (33.3)	0	5 (21.7)
Intra-abdominal tumor (peritoneum)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Liver	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (20.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	8 (34.8)
Lung	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (66.7)	5 (83.3)	9 (39.1)
Lymph node	1 (33.3)	1 (16.7)	4 (80.0)	0	6 (100.0)	12 (52.2)
Pancreas	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.3)
Peritoneum	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Pleura	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	0	2 (8.7)
Time from initial diagnosis to first dose (months)						
n	3	6	5	3	6	23
Mean (SD)	35.8 (12.86)	44.2 (32.86)	34.2 (15.94)	66.7 (38.39)	45.0 (16.46)	44.1 (24.57)
Median (range)	32.9 (25-50)	44.2 (5-84)	35.4 (16-58)	88.4 (22-89)	48.5 (14-63)	43.3 (5-89)
Time from diagnosis of metastasis to first dose (months)						
n	2	6	5	3	6	22
Mean (SD)	35.6 (7.18)	31.0 (31.05)	23.2 (14.41)	45.2 (36.47)	34.0 (14.81)	32.4 (22.28)
Median (range)	35.6 (31-41)	21.9 (1-75)	24.2 (4-39)	26.4 (22-87)	34.9 (14-53)	27.6 (1-87)

表 2.7.6.15-5　ベースライン時の疾患特性（用量漸増期の被験者、Safety population）（続き）

	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]			Tablets FBE Weight		
	40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
Prior systemic therapies, n (%)						
Number of prior regimens						
1	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
2	0	3 (50.0)	1 (20.0)	1 (33.3)	0	5 (21.7)
3	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0	1 (16.7)	3 (13.0)
>3	3 (100.0)	2 (33.3)	2 (40.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	14 (60.9)
Chemotherapy	3 (100.0)	3 (50.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	18 (78.3)
TKIs[b]	1 (33.3)	5 (83.3)	2 (40.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	12 (52.2)
Dovitinib	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.3)
Erlotinib	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	1(16.7)	3 (13.0)
Gefitinib	1 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1(16.7)	3 (13.0)
Imatinib	0	3 (50.0)	1 (20.0)	0	0	4 (17.4)
Motesanib	0	0	0	0	1(16.7)	1 (4.3)
Sunitinib	0	3 (50.0)	1 (20.0)	0	0	4 (17.4)
Tivantinib	0	0	0	0	1(16.7)	1 (4.3)
Monoclonal antibodies	2 (66.7)	0	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	5 (21.7)
Bevacizumab	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (13.0)
Figitumumab	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Monoclonal antibodies	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
Prior radiation therapy, n (%)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	6 (26.1)

Abbreviations: FBE=freebase equivalent; SD=standard deviation; TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.

b Oteracil was listed under protein kinase inhibitors in Table 14.1.5.1, but is not included here because it should have been listed under pyrimidine analogues.

Source: 総括報告書 Table 18

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

がん種の内訳は、ほとんどが NSCLC〔92.3%（24/26 例）〕であった。このうち 4 例は用量漸増期、残りの 20 例は NSCLC 拡大コホートの被験者であった。その他のがん種は直腸癌及び膵臓癌であった。また、NSCLC 拡大コホートの 20 例中 15 例はコホート 1E に組み入れられており、EGFR 遺伝子変異が確認された。NSCLC の組織分類は、すべて腺癌であった。

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.15-6 に示した。

26 例中 25 例がベースライン時に測定可能病変を有しており、測定不能病変のみを有する 1 例は用量漸増期の被験者であった。26 例すべてがベースライン時に転移病変を有しており、主な病変部位（被験者の割合が 30%超）は、肺（76.9%）、リンパ節（61.5%）及び胸郭（30.8%）であった。初回診断から本剤の初回投与までの期間（中央値）は 51.9 ヵ月であった。また、転移の診断から本剤の初回投与までの期間（中央値）は 43.5 ヵ月であった。26 例すべてに全身抗がん治療歴があり、23 例（88.5%）が 3 レジメンを超える治療を受けていた。また、22 例（84.6%）に TKI による治療歴があった。NSCLC 拡大コホートでは、20 例中 19 例（95%）に TKI による治療歴があり、このうち本試験実施時に NSCLC 治療薬として承認されていた TKI はエルロチニブ（50%）、ゲフィチニブ（65%）及びクリゾチニブ（5.0%）であった。NSCLC 拡大コホートの 10 例（50%）がベバシズマブによる治療歴を有していた。

表 2.7.6.15-6　ベースライン時の疾患特性

〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26
Had measurable disease at baseline, n (%)	20 (100.0)	25 (96.2)
Had metastatic disease at baseline, n (%)	20 (100.0)	26 (100.0)
Baseline sites of disease, n (%)		
Abdomen/pelvis	1 (5.0)	1 (3.8)
Adrenal	1 (5.0)	2 (7.7)
Bone	6 (30.0)	6 (23.1)
Brain	3 (15.0)	3 (11.5)
Chest	8 (40.0)	8 (30.8)
Chest wall pleural dissemination	1 (5.0)	1 (3.8)
Liver	3 (15.0)	5 (19.2)
Lung	15 (75.0)	20 (76.9)
Lymph node	10 (50.0)	16 (61.5)
Neck	1 (5.0)	1 (3.8)
Pericardial fluid	1 (5.0)	1 (3.8)
Pericardial fluid pleural effusion	1 (5.0)	1 (3.8)
Pleural dissemination	3 (15.0)	3 (11.5)
Pleural dissemination cardiac effusion	1 (5.0)	1 (3.8)
Pleural dissemination, pleural effusion	1 (5.0)	1 (3.8)
Pleural effusion	4 (20.0)	4 (15.4)
Time from initial diagnosis to first dose (months)		
n	20	26
Mean (SD)	67.6 (55.76)	62.4 (50.12)
Median (range)	55.7 (13-252)	51.9 (13-252)
Time from diagnosis of metastasis to first dose (months)		
n	20	26
Mean (SD)	57.6 (57.19)	52.2 (51.31)
Median (range)	46.1 (5-251)	43.5 (5-251)

表 2.7.6.15-6　ベースライン時の疾患特性
〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕（続き）

	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26
Prior systemic therapies[b], n (%)		
Number of prior regimens		
1	0	0
2	0	0
3	2 (10.0)	3 (11.5)
>3	18 (90.0)	23 (88.5)
Chemotherapy	20 (100.0)	26 (100.0)
TKIs[b]	19 (95.0)	22 (84.6)
Crizotinib	1 (5.0)	1 (3.8)
Erlotinib	10 (50.0)	11 (42.3)
Gefitinib	13 (65.0)	14 (53.8)
Motesanib	1 (5.0)	2 (7.7)
Sorafenib	1 (5.0)	1 (3.8)
Tivantinib	0	1 (3.8)
Vandetanib	1(5.0)	1 (3.8)
Monoclonal antibodies	13 (65.0)	14 (53.8)
Bevacizumab	10 (50.0)	11 (42.3)
Monoclonal antibodies[c]	1 (5.0)	1 (3.8)
Ramucirumab	2 (10.0)	2 (7.7)
Prior radiation therapy, n (%)	7 (35.0)	9 (34.6)

Abbreviations: NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose; SD=standard deviation; TKI=tyrosine kinase inhibitor.
Manual drug classification coding for was used for Table 14.1.4.4 and the World Health Organization Drug Dictionary (WHO-DD) was used for Table 14.1.5.2.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion
b Oteracil was listed under protein kinase inhibitors in Table 14.1.5.2 but is not included here since it should have been listed under pyrimidine analogues.
c Verbatim term: nivolumab.
Source: 総括報告書 Table 20

2.7.6.15.2.3 有効性の評価

（1）腫瘍縮小効果（最良総合効果及び ORR）

1）用量漸増期の被験者

腫瘍縮小効果を表 2.7.6.15-7 に示した。

23 例中 22 例がベースライン時に測定可能病変を有していた。全体の最良総合効果の内訳は、PR が 4 例（17.4%）、SD が 18 例（78.3%）、PD が 1 例（4.3%）であった。PR と判定された 4 例は、いずれもカプセル剤コホート（40、60 及び 80 mg）の被験者であり、主診断はすべて NSCLC であった。ORR は全体で 17.4%（90% CI：6.2%～35.5%）であった。

表 2.7.6.15-7　医師判定による腫瘍縮小効果（用量漸増期の被験者、Safety population）

	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]			Tablets FBE Weight		
	40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
Best overall response, n (%)						
Confirmed complete response (CR)	0	0	0	0	0	0
Confirmed partial response (PR)	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (20.0)	0	0	4 (17.4)
Stable Disease (SD)	1 (33.3)	4 (66.7)	4 (80.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	18 (78.3)
Progressive Disease (PD)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Unevaluable (UE)	0	0	0	0	0	0
Objective response rate (ORR=CR+PR)[b]						
n (%)	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (20.0)	0	0 [c]	4 (17.4)[c]
90% Confidence interval[d], (%)	(13.5, 98.3)	(0.9, 58.2)	(1.0, 65.7)	(-,-)	(-,-)	(6.2, 35.5)

Abbreviation: FBE=freebase equivalent.

a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.

b ORR is defined as the proportion of subjects achieving an overall response of CR or PR at any time point.

c The denominator includes one subject with non-measurable disease at baseline. This subject was in the 60-mg tablet dose-escalation cohort.

d Confidence interval was calculated using the Clopper-Pearson method.

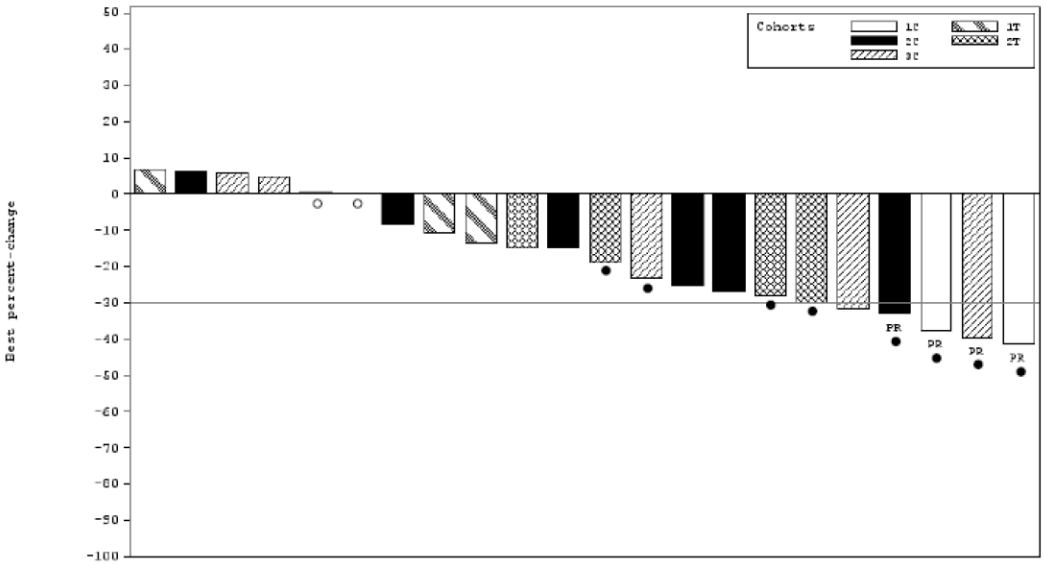
Source: 総括報告書 Table 21

標的病変のベースラインからの最大変化率を図 2.7.6.15-1 に示した。

標的病変のサイズ縮小はカプセル剤及び錠剤のすべての用量コホートで認められ、すべての NSCLC 患者では効果が確定した。さらに、甲状腺髄様癌及び NSCLC の各 1 例では、後続の評価で確定はされなかったものの、最大 30%以上の標的病変の縮小が認められた。

PR と判定された NSCLC の 4 例では、標的病変の最大変化率の範囲は-33.0%～-41.3%であり、最初の奏効判定から PD までの期間の範囲は 12.4～63.9 週間であった。最良総合効果がいずれも SD であった消化管間質腫瘍の 4 例では、本剤の初回投与から PD までの期間の範囲は 28.4～89.9 週間であった。最良総合効果が SD であり、PD が認められなかった胸腺癌の 1 例（本剤投与期間：156.1 週間）では、最終の腫瘍評価まで SD が持続しており、本試験終了時まで本剤の投与を継続していた。最良総合効果にかかわらず、PD と判定されたすべての被験者では、本剤の初回投与から PD までの期間の範囲は 4.0～89.9 週間であった。

図 2.7.6.15-1　標的病変のベースラインからの最大変化率
（用量漸増期の被験者、Safety population）



Abbreviations: Cohort 1C=40-mg capsule cohort; Cohort 2C=60-mg capsule cohort; Cohort 3C=80-mg capsule cohort; Cohort 1T=40-mg tablet cohort; Cohort 2T=60-mg tablet cohort; NSCLC=non-small cell lung cancer; PR=partial response.
Note: All PRs were from subjects with a primary diagnosis of NSCLC.
Note: One subject with NSCLC in Cohort 2T (Subject [redacted]) had non-measurable disease at baseline.
○ Best percent changes of 0 and 0.54 were observed for one subject each in Cohort 1C and Cohort 2T, respectively.
● Subjects with a primary diagnosis of NSCLC.
Source: 総括報告書 Figure 1

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

腫瘍縮小効果を表 2.7.6.15-8 に示した。

用量漸増期の錠剤 60 mg コホートの 1 例を除き、26 例中 25 例がベースライン時に測定可能病変を有していた。全体の最良総合効果の内訳は、PR が 4 例（15.4%）、SD が 22 例（84.6%）であり、最良総合効果が PD の被験者はいなかった。ORR は全体で 15.4%（90% CI：5.4%～31.8%）、NSCLC 拡大コホートでは 20%（90% CI：7.1%～40.1%）であった。

表 2.7.6.15-8　医師判定による腫瘍縮小効果
〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26
Best overall response, n (%)		
Confirmed complete response (CR)	0	0
Confirmed partial response (PR)	4 (20.0)	4 (15.4)
Stable Disease (SD)	16 (80.0)	22 (84.6)
Progressive Disease (PD)	0	0
Unevaluable (UE)	0	0
Objective response rate (ORR = CR + PR)[b]		
n (%)	4 (20.0)	4 (15.4)[c]
90% Confidence interval[d], (%)	(7.1, 40.1)	(5.4, 31.8)

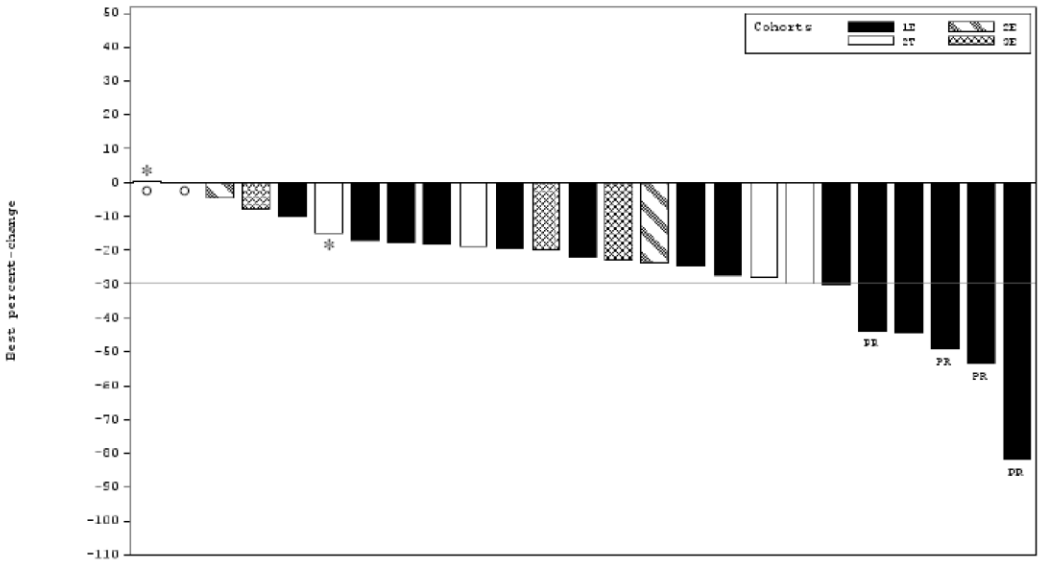
Abbreviations: NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
b ORR is defined as the proportion of subjects achieving an overall response of CR or PR at any time point.
c The denominator includes one subject with non-measurable disease at baseline.
d Confidence interval was calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: 総括報告書 Table 23

標的病変のベースラインからの最大変化率を図 2.7.6.15-2 に示した。

PR と判定された 4 例はすべて NSCLC 拡大コホート 1E（EGFR 遺伝子変異陽性）の被験者であった。なお、NSCLC 拡大コホートでは、20 例中 15 例の被験者がコホート 1E に登録された。

PR と判定された NSCLC 拡大コホートの 4 例では、標的病変の最大変化率の範囲は-43.75%～-81.82%であった。最初の奏効判定から PD までの期間の範囲は 13.0～20.3 週間であった。NSCLC 拡大コホートで PD と判定された被験者での本剤の初回投与から PD までの期間の範囲は 8.1～51.0 週間であった。本剤の初回投与から PD までの期間が最長（51.0 週間）であったのは NSCLC 拡大コホート 3E（RET 融合遺伝子陽性）の 1 例で、最良総合効果は SD であった。本剤の初回投与から PD までの期間の範囲は、全体と NSCLC 拡大コホートで同程度であった。

図 2.7.6.15-2　標的病変のベースラインからの最大変化率
〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕



Abbreviations: EGFR=epidermal growth factor; NSCLC=non-small cell lung cancer; PR=partial response; RP2D=recommended Phase 2 dose.
Note: Cohort 2T is the 60-mg tablet dose-escalation cohort. Four subjects out of six in Cohort 2T had NSCLC. Response for subjects in Cohort 2T is also shown in Figure 1. One of the subjects with NSCLC in Cohort 2T (Subject [redacted]) had nonmeasurable disease at baseline.
Note: Cohorts 1E, 2E, and 3E are NSCLC Expansion Cohorts. Cohort 1E: subjects with evidence of an EGFR mutation and previous treatment with an EGFR inhibitor; Cohort 2E: subjects with evidence of a KRAS mutation; Cohort 3E: subjects who were positive for one of the following: ALK fusion (and previous treatment with an ALK inhibitor), RET fusion, or ROS fusion.
o Best percent changes of 0 and 0.54 are from one subject each in Cohort 1E and Cohort 2T, respectively.
*Subjects enrolled in Cohort 2T that did not have NSCLC. All other subjects in the figure had a diagnosis of NSCLC.
Source: 総括報告書 Figure 2

2.7.6.15.2.4 薬物動態の評価

本剤の投与を受けたすべての被験者（43 例）から評価可能な薬物動態データが得られ、この 43 例を PK Analysis set とし薬物動態解析を行った。薬物動態解析では、本剤の用量及び剤形に基づく以下の集団別にデータを要約した：カプセル剤 40 mg コホート（3 例）、カプセル剤 60 mg コホート（6 例）、カプセル剤 80 mg コホート（5 例）、錠剤 40 mg コホート（3 例）、錠剤 60 mg コホート（26 例）。

カプセル剤及び錠剤コホートの血漿中薬物動態パラメータ（Day 1 及び 19）をそれぞれ表 2.7.6.15-9 及び表 2.7.6.15-10 に示した。また、カプセル剤及び錠剤コホートの血漿中カボザンチニブ濃度 - 時間プロファイル（Day 1 及び 19）を図 2.7.6.15-3 に示した。

定常状態と考えられる Day 19 でのカボザンチニブの血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$）は、カプセル剤投与時には 40、60 及び 80 mg の用量範囲（用量比 1：1.5：2）で用量比例性をやや下回り（曝露量比 1：1.2：1.8）、また錠剤投与時には 40 及び 60 mg の用量範囲（用量比 1：1.5）で用量比例性をやや上回った（曝露量比 1：1.8）。錠剤 60 mg コホートでは、Day 19 での平均曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$）がカプセル剤 60 mg コホートと比較して 31%大きかったが、この差は曝露量の個体間変動の範囲内〔変動係数（%CV）：それぞれ 33.3%及び 35.6%〕であったことから、カプセル剤及び錠剤投与時の曝露量に臨床的に意味のある差はないと考えられた。

また、日本人でのカボザンチニブの血漿中曝露の蓄積率は、カプセル剤 60 mg コホートで 5.3 倍及び錠剤 60 mg コホートで 5.7 倍であり、非日本人を対象とした臨床試験（XL184-001 試験）の結果と同程度であった。60 mg 錠剤を反復投与したときの定常状態における日本人でのカボザンチニブの血漿中トラフ濃度（1,628 ± 595 ng/mL、n=26）は、非日本人を対象とした臨床試験（XL184-308 試験）での濃度（1,260 ± 559 ng/mL、n=211）と比較して約 30%高かったが、この差は血漿中濃度の個体間変動の範囲内（%CV：それぞれ 37%及び 44%）であり、これら 2 つの民族集団における明確な曝露量の差は示唆されなかった。

表 2.7.6.15-9　Day 1 及び 19 のカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータ（カプセル剤コホート、Safety population）

Capsule Dose FBE Weight (Malate Salt Weight)	Study Day	Statistics	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{last} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (hr×ng/mL)	ARC_{max}	ARAUC
40 mg (50 mg)	1	N	3	3	3	3		
		Mean	11.333	201.667	183	3944.447		
		SD	11.372	28.676	13.229	420.121		
		Min	2	175	173	3628.59		
		Median	8	198	178	3783.5		
		Max	24	232	198	4421.25		
		%CV	100.3	14.2	7.2	10.7		
		Geometric Mean	7.268	200.323	182.688	3929.998		
	19	N	3	3	3	3	3	3
		Mean	9	1506.667	1156.667	23668.678	7.4	6.0
		SD	13	359.212	40.415	4839.597	0.87	0.60
		Min	1	1120	1120	19378.75	6.4	5.3
		Median	2	1570	1150	22712.18	7.9	6.0
		Max	24	1830	1200	28915.11	7.9	6.5
		%CV	144.4	23.8	3.5	20.4	11.76	10.08
		Geometric Mean	3.63	1476.35	1156.20	23347.29	7.37	5.94
60 mg (75 mg)	1	N	6	6	6	6		
		Mean	6.333	439.667	232.167	5703.372		
		SD	8.71	183.821	36.329	992.937		
		Min	2	284	183	4248.09		
		Median	3	413	223.5	5461.84		
		Max	24	785	286	6845.45		
		%CV	137.5	41.8	15.6	17.4		
		Geometric Mean	3.813	413.08	229.817	5629.539		

表 2.7.6.15-9　Day 1 及び 19 のカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータ（カプセル剤コホート、Safety population）（続き）

Capsule Dose FBE Weight (Malate Salt Weight)	Study Day	Statistics	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{last} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (hr×ng/mL)	ARC_{max}	ARAUC
60 mg (75 mg)	19	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.833	1776.667	1309.833	28615.831	4.6	5.3
		SD	9.411	708.03	303.197	10178.947	2.36	2.80
		Min	0	1240	989	18305.9	1.6	3.3
		Median	1	1495	1240	24005.07	4.3	3.9
		Max	24	3100	1710	42888.55	7.4	10.1
		%CV	194.7	39.9	23.1	35.6	51.03	52.41
		Geometric Mean	-	1681.414	1281.448	27225.581	4.07	4.84
80 mg (100 mg)	1	N	5	5	5	5		
		Mean	7.6	324.6	277	5938.377		
		SD	9.209	101.734	102.13	2335.039		
		Min	2	250	209	3858.53		
		Median	4	286	232	5196.02		
		Max	24	503	453	9935.05		
		%CV	121.2	31.3	36.9	39.3		
		Geometric Mean	4.983	314.143	264.747	5634.055		
	19	N	5	5	5	5	3	3
		Mean	0.67	2923.33	1746.67	41396.66	8.6	6.1
		SD	1.15	1305.00	629.79	17143.41	2.93	1.96
		Min	0.00	1620.00	1210.00	24551.41	5.8	4.3
		Median	0.00	2920.00	1590.00	40815.14	8.4	5.9
		Max	2.00	4230.00	2440.00	58823.44	11.7	8.2
		%CV	173.21	44.64	36.06	41.41	33.95	31.90
		Geometric Mean	-	2714.85	1674.39	38917.90	8.30	5.93

Abbreviations: ARAUC=accumulation ratio for AUC by Day 19; ARC_{max}=accumulation ratio for C_{max} by Day 19; $AUC_{0\text{-}last}$=the area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last observable value or dosing interval (approximately 24 hours); C_{max}=observed maximum plasma concentration; C_{last}=observed plasma concentration at the last observable value or dosing interval; %CV=percent coefficient of variation; FBE=freebase equivalent; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; T_{max}=time to reach the maximum plasma concentration.
Source: 総括報告書 Table 25

表 2.7.6.15-10　Day 1 及び 19 のカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータ（錠剤コホート、Safety population）

Tablet Dose	Study Day	Statistics	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{last} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (hr×ng/mL)	ARC_{max}	ARAUC
40 mg	1	N	3	3	3	3		
		Mean	3.333	252	185	4199.368		
		SD	1.155	20.881	8.185	740.603		
		Min	2	238	178	3738.62		
		Median	4	242	183	3805.82		
		Max	4	276	194	5053.66		
		%CV	34.6	8.3	4.4	17.6		
		Geometric Mean	3.175	251.44	184.88	4158.359		
	19	N	3	3	3	3	3	3
		Mean	2	1394.667	806.333	20529.144	5.5	4.9
		SD	0	513.912	245.219	5274.577	2.11	1.06
		Min	2	864	551	14599.21	3.6	3.8
		Median	2	1430	828	22290.75	5.2	4.9
		Max	2	1890	1040	24697.47	7.8	6.0
		%CV	0	36.8	30.4	25.7	38.14	21.72
		Geometric Mean	2	1326.693	779.959	20030.979	5.28	4.82

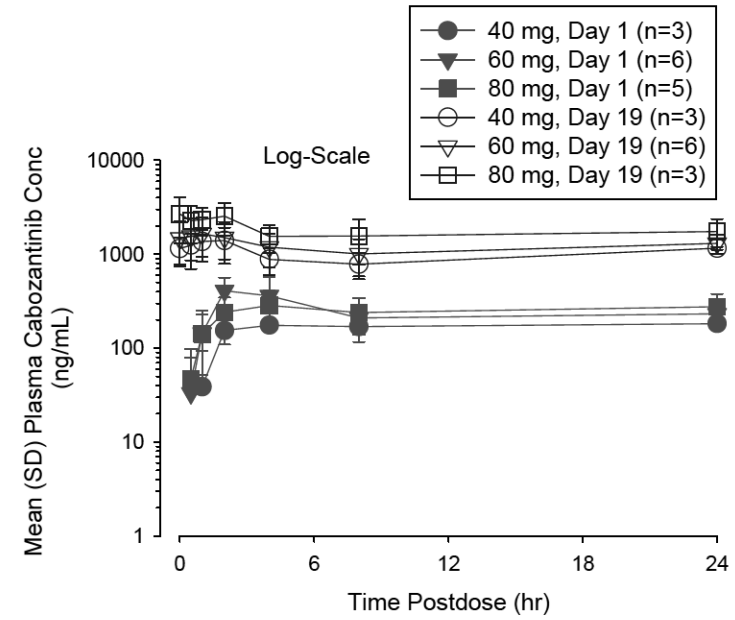
表 2.7.6.15-10　Day 1 及び 19 のカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータ（錠剤コホート、Safety population）（続き）

Tablet Dose	Study Day	Statistics	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{last} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (hr×ng/mL)	ARC_{max}	ARAUC
60 mg	1	N	26	26	26	26		
		Mean	4.9	489.7	271.7	7225.7		
		SD	4.66	191.88	80.95	1895.38		
		Min	1.0	248.0	137.0	4623.2		
		Median	4.0	441.5	249.0	6490.7		
		Max	24.0	1070.0	539.0	12077.8		
		%CV	94.74	39.18	29.79	26.23		
		Geometric Mean	NA	458.84	260.98	7002.04		
	19	N	26	26	26	26	26	26
		Mean	5.9	2056.6	1628.3	37512.8	4.8	5.7
		SD	7.28	588.14	594.72	12497.74	2.22	2.67
		Min	0.0	812.0	773.0	18024.4	1.2	2.2
		Median	2.0	1940.0	1570.0	34226.3	4.6	5.2
		Max	24.0	3320.0	2880.0	62575.9	9.6	12.5
		%CV	122.93	28.60	36.52	33.32	45.97	47.30
		Geometric Mean	NA	1969.13	1523.42	35494.21	4.29	5.07

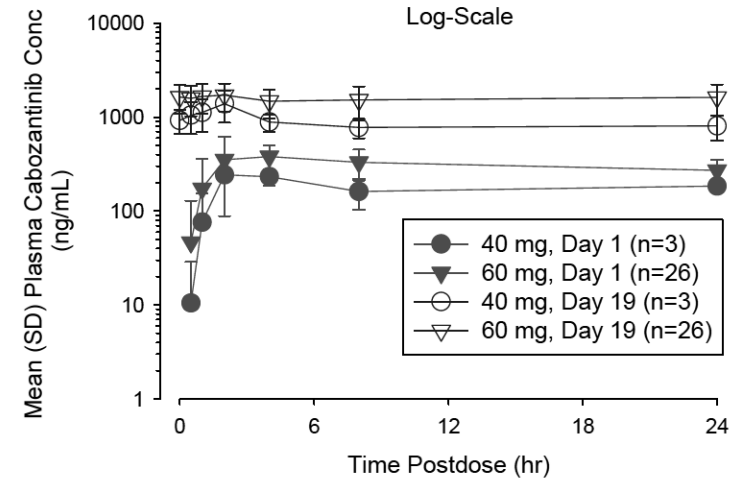
Abbreviations: ARAUC=accumulation ratio for AUC by Day 19; ARC_{max}=accumulation ratio for C_{max} by Day 19; $AUC_{0\text{-}last}$=the area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last observable value or dosing interval (approximately 24 hours); C_{max}=observed maximum plasma concentration; C_{last}=observed plasma concentration at the last observable value or dosing interval; %CV=percent coefficient of variation; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; T_{max}=time to reach the maximum plasma concentration.
Source: 総括報告書 Table 26

図 2.7.6.15-3　カプセル剤コホート（A）及び錠剤コホート（B）の血漿中カボザンチニブ濃度 - 時間プロファイル（Day 1 及び 19）

A



B



Abbreviations: SD=standard deviation; Conc=concentration
Source: 総括報告書 Figure 3

2.7.6.15.2.5 安全性の評価

（1）本剤の曝露状況

本試験では、本剤の初回投与日から投与中止を決定した日までを投与期間と定義した。

1）用量漸増期の被験者

投与期間の中央値は 28.4 週間（範囲：4～156 週間）であった。65%（15/23 例）の被験者で、投与期間が 24 週を超えていた。全体の相対用量強度の中央値は 67.3%であった。

カプセル剤及び錠剤とも、開始用量である 40 mg コホートを除き、すべての用量コホートで有害事象により本剤を減量した被験者が認められた。本剤の最低投与量は 20 mg であった。有害事象による初回の減量までの期間（中央値）は、109 日間であった。

また、大部分の被験者〔82.6%（19/23 例）〕が有害事象により本剤を休薬した。休薬期間の中央値は 7 日間であり、初回の休薬までの期間（中央値）は 43 日間であった。

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

投与期間の中央値は 16.7 週間（範囲 : 6～54 週間）であった。58%（15/26 例）の被験者で、投与期間が 16 週を超えていた。全体の相対用量強度の中央値は 53.4%であった。

有害事象により本剤の用量を 1 段階（40 mg まで）減量した被験者の割合は全体で 80.8%（21/26 例）であり、2 段階（20 mg まで）減量した被験者の割合は全体で 26.9%（7/26 例）であった。有害事象による初回の減量までの期間（中央値）は全体で 57 日間であった。

錠剤の RP2D を投与したすべての被験者が本剤を休薬した。休薬期間の中央値は 17 日間であり、初回の休薬までの期間（中央値）は 35.5 日間であった。

（2）有害事象

1）用量漸増期の被験者

有害事象の要約を表 2.7.6.15-11 に示した。

すべての被験者に有害事象及び本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は全体で 26.1%であった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は全体で 69.6%であった。Grade 5 の有害事象が発現した被験者はいなかった。また、本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で 17.4%、本剤の用量調整（減量又は休薬）に至った有害事象の発現割合は全体で 82.6%であった。

表 2.7.6.15-11　有害事象の要約（用量漸増期の被験者、Safety population）

Description	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a] 40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	Tablets FBE Weight 40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
Adverse events, n (%)	3 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)
Related adverse events, n (%)	3 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)
Serious adverse events, n (%)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	0	3 (50.0)	6 (26.1)
Related serious adverse events, n (%)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0	2 (33.3)	4 (17.4)
Grade 3 or 4 events, n (%)	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (60.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	16 (69.6)
Related Grade 3 or 4 events, n (%)	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (60.0)	2 (66.7)	4 (66.7)	15 (65.2)
Grade 5 events, n (%)	0	0	0	0	0	0
Related Grade 5 events, n (%)	0	0	0	0	0	0
AE leading to drug discontinuation, n (%)	0	0	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	4 (17.4)
Any AE leading to dose modification of study treatment, n (%)[b]	2 (66.7)	5 (83.3)	3 (60.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	19 (82.6)

Abbreviations: AE=adverse event; FBE=freebase equivalent.

a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.

b Dose modifications includes dose reductions and dose interruptions

Source: 総括報告書 Table 33

主な有害事象及び本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）を表 2.7.6.15-12 及び表 2.7.6.15-13 に示した。

全体で最も多く認められた有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（100.0%）であり、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 95.7%）であった。これらの大部分は本剤との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.15-12　主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）（用量漸増期の被験者、Safety population）

		Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]						Tablets FBE Weight					
		40 mg (50 mg) N=3		60 mg (75 mg) N=6		80 mg (100 mg) N=5		40 mg N=3		60 mg N=6		Total N=23	
Preferred Term	基本語	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Any AE		3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	4 (66.7)	5 (100.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	23 (100.0)	16 (69.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	5 (100.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	1 (33.3)	6 (100.0)	0	23 (100.0)	2 (8.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	5 (100.0)	0	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	22 (95.7)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	4 (80.0)	0	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	22 (95.7)	0
Hypertension	高血圧	3 (100.0)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (80.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	20 (87.0)	3 (13.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	3 (60.0)	0	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	19 (82.6)	0
Diarrhoea	下痢	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0	18 (78.3)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	6 (100.0)	0	16 (69.6)	0
Leukopenia	白血球減少症	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	14 (60.9)	0
Weight decreased	体重減少	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	13 (56.5)	2 (8.7)
Dysphonia	発声障害	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	12 (52.2)	0
Protein urine present	尿中蛋白陽性	3 (100.0)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	12 (52.2)	0

表 2.7.6.15-12　主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）（用量漸増期の被験者、Safety population）（続き）

		Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]						Tablets FBE Weight					
		40 mg (50 mg) N=3		60 mg (75 mg) N=6		80 mg (100 mg) N=5		40 mg N=3		60 mg N=6		Total N=23	
Preferred Term	基本語	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	0	1 (16.7)	0	11 (47.8)	1 (4.3)
Decreased appetite	食欲減退	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	11 (47.8)	1 (4.3)
Dysgeusia	味覚異常	3 (100.0)	0	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	11 (47.8)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	4 (80.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	11 (47.8)	2 (8.7)
Malaise	倦怠感	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	11 (47.8)	0
Rash	発疹	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	11 (47.8)	0
Stomatitis	口内炎	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	11 (47.8)	1 (4.3)
Blood urine present	尿中血陽性	3 (100.0)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	10 (43.5)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (20.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	10 (43.5)	4 (17.4)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	10 (43.5)	1 (4.3)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	3 (60.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	10 (43.5)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (100.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	10 (43.5)	2 (8.7)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	9 (39.1)	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	3 (60.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	8 (34.8)	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	0	0	0	3 (50.0)	0	8 (34.8)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	8 (34.8)	3 (13.0)
Constipation	便秘	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	7 (30.4)	0
Headache	頭痛	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	7 (30.4)	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	7 (30.4)	0

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

In this table, the most common AEs are sorted in descending order of incidence AE of any grade by preferred term in the total group.

Adverse events are coded using MedDRA v17.0 and graded by CTCAE v3.

Subjects reporting more than one AE are counted once in each category.

a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.

Source: 総括報告書 Table 39

表 2.7.6.15-13　本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）（用量漸増期の被験者、Safety population）

		Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]						Tablets FBE Weight					
		40 mg (50 mg) N=3		60 mg (75 mg) N=6		80 mg (100 mg) N=5		40 mg N=3		60 mg N=6		Total N=23	
Preferred Term	基本語	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Any treatment-related AE		3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	4 (66.7)	5 (100.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	4 (66.7)	23 (100.0)	15 (65.2)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	5 (100.0)	1 (20.0)	3(100.0)	1 (33.3)	6 (100.0)	0	23 (100.0)	2 (8.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	5 (100.0)	0	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	22 (95.7)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0	6 (100.0)	0	4 (80.0)	0	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	21 (91.3)	0
Hypertension	高血圧	3 (100.0)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (80.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	20 (87.0)	3 (13.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	3 (60.0)	0	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	19 (82.6)	0
Diarrhoea	下痢	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0	17 (73.9)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0	15 (65.2)	0
Leukopenia	白血球減少症	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	14 (60.9)	0
Dysphonia	発声障害	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	12 (52.2)	0
Protein urine present	尿中蛋白陽性	3 (100.0)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	12 (52.2)	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	11 (47.8)	1 (4.3)

表 2.7.6.15-13　本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）（用量漸増期の被験者、Safety population）（続き）

		Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]						Tablets FBE Weight					
		40 mg (50 mg) N=3		60 mg (75 mg) N=6		80 mg (100 mg) N=5		40 mg N=3		60 mg N=6		Total N=23	
Preferred Term	基本語	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Dysgeusia	味覚異常	3 (100.0)	0	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	11 (47.8)	0
Rash	発疹	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	11 (47.8)	0
Stomatitis	口内炎	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	11 (47.8)	1 (4.3)
Weight decreased	体重減少	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	11 (47.8)	1 (4.3)
Blood urine present	尿中血陽性	3 (100.0)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	10 (43.5)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	3 (60.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	10 (43.5)	2 (8.7)
Malaise	倦怠感	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	10 (43.5)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (100.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	10 (43.5)	2 (8.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (20.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	9 (39.1)	3 (13.0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	9 (39.1)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	9 (39.1)	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	3 (60.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	8 (34.8)	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	0	0	0	3 (50.0)	0	8 (34.8)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	0	3 (100.0)	0	0	0	7 (30.4)	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	7 (30.4)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	7 (30.4)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (30.4)	2 (8.7)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Adverse events are coded using MedDRA v17.0 and graded by CTCAE v3.

Subjects reporting more than one AE are counted once in each category.

In this table, the most common AEs are sorted in descending order of incidence AE of any grade by preferred term in the total group.

a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.

Source: 総括報告書 Table 41

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

有害事象の要約を表 2.7.6.15-14 に示した。

すべての被験者に有害事象及び本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は全体で 38.5%であった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は全体で 88.5%であった。NSCLC 拡大コホートの 1 例（3.8%）に Grade 5 の有害事象が発現した。本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で 15.4%であった。また、すべての被験者に本剤の用量調整（減量又は休薬）に至った有害事象が発現した。

表 2.7.6.15-14　有害事象の要約〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

Description	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26
Adverse events, n (%)	20 (100.0)	26 (100.0)
Related adverse events, n (%)	20 (100.0)	26 (100.0)
Serious adverse events, n (%)	7 (35.0)	10 (38.5)
Related serious adverse events, n (%)	3 (15.0)	5 (19.2)
Grade 3 or 4 events, n (%)	18 (90.0)	23 (88.5)
Related Grade 3 or 4 events, n (%)	18 (90.0)	22 (84.6)
Grade 5 events, n (%)	1 (5.0)	1 (3.8)
Related Grade 5 events, n (%)	1 (5.0)	1 (3.8)
AE leading to drug discontinuation, n (%)	2 (10.0)	4 (15.4)
Any AE leading to dose modification of study treatment, n (%) [b]	20 (100.0)	26 (100.0)

Abbreviations: AE=adverse event; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
b Dose modifications includes dose reductions and dose interruptions.
Source: 総括報告書 Table 34

主な有害事象及び本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）を表 2.7.6.15-15 及び表 2.7.6.15-16 に示した。

全体で最も多く認められた有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 92.3%）であり、次いで手掌・足底発赤知覚不全症候群（84.6%）であった。これらはすべて本剤との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.15-15　主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）
〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

		Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20		All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26	
Preferred Term	基本語	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Any AE		20 (100.0)	18 (90.0)	26 (100.0)	23 (88.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (90.0)	3 (15.0)	24 (92.3)	3 (11.5)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (90.0)	1 (5.0)	24 (92.3)	1 (3.8)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌･足底発赤知覚不全症候群	16 (80.0)	3 (15.0)	22 (84.6)	3 (11.5)
Hypertension	高血圧	13 (65.0)	6 (30.0)	19 (73.1)	6 (23.1)
Diarrhoea	下痢	12 (60.0)	1 (5.0)	17 (65.4)	1 (3.8)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	9 (45.0)	0	14 (53.8)	0
Decreased appetite	食欲減退	11 (55.0)	1 (5.0)	14 (53.8)	1 (3.8)
Proteinuria	蛋白尿	13 (65.0)	1 (5.0)	13 (50.0)	1 (3.8)
Stomatitis	口内炎	9 (45.0)	0	13 (50.0)	1 (3.8)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	6 (30.0)	0	12 (46.2)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (45.0)	2 (10.0)	12 (46.2)	4 (15.4)
Neutropenia	好中球減少症	11 (55.0)	5 (25.0)	12 (46.2)	5 (19.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	9 (45.0)	0	12 (46.2)	0
Weight decreased	体重減少	8 (40.0)	0	12 (46.2)	1 (3.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (50.0)	0	11 (42.3)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	9 (45.0)	0	11 (42.3)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	9 (45.0)	0	11 (42.3)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	8 (40.0)	3 (15.0)	10 (38.5)	3 (11.5)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	10 (50.0)	0	10 (38.5)	0
Dysgeusia	味覚異常	7 (35.0)	0	9 (34.6)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	7 (35.0)	0	9 (34.6)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	6 (30.0)	2 (10.0)	9 (34.6)	2 (7.7)
Nausea	悪心	8 (40.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)
Thrombocytopenia	血小板減少症	7 (35.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)
Constipation	便秘	6 (30.0)	0	8 (30.8)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	7 (35.0)	2 (10.0)	8 (30.8)	3 (11.5)
Leukopenia	白血球減少症	6 (30.0)	0	8 (30.8)	0
Rash	発疹	4 (20.0)	1 (5.0)	8 (30.8)	1 (3.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	8 (40.0)	1 (5.0)	8 (30.8)	1 (3.8)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.

Adverse events are coded using MedDRA v17.0 and graded by CTCAE v3.

Subjects reporting more than one AE are counted once in each category.

In this table, the most common AEs are sorted in descending order of incidence of AE of any grade by preferred term in All 60-mg Tablet Subjects group.

a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.

Source: 総括報告書 Table 40

表 2.7.6.15-16　本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）
〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

		Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20		All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26	
Preferred Term	基本語	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Any treatment-related AE		20 (100.0)	18 (90.0)	26 (100.0)	22 (84.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (90.0)	3 (15.0)	24 (92.3)	3 (11.5)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (90.0)	1 (5.0)	24 (92.3)	1 (3.8)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (80.0)	3 (15.0)	22 (84.6)	3 (11.5)
Hypertension	高血圧	13 (65.0)	6 (30.0)	19 (73.1)	6 (23.1)
Diarrhoea	下痢	11 (55.0)	1 (5.0)	15 (57.7)	1 (3.8)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	9 (45.0)	0	14 (53.8)	0
Decreased appetite	食欲減退	11 (55.0)	1 (5.0)	14 (53.8)	1 (3.8)
Proteinuria	蛋白尿	13 (65.0)	1 (5.0)	13 (50.0)	1 (3.8)
Stomatitis	口内炎	9 (45.0)	0	13 (50.0)	1 (3.8)
Neutropenia	好中球減少症	11 (55.0)	5 (25.0)	12 (46.2)	5 (19.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	9 (45.0)	0	12 (46.2)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	6 (30.0)	0	11 (42.3)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	9 (45.0)	0	11 (42.3)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (40.0)	2 (10.0)	10 (38.5)	3 (11.5)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	8 (40.0)	0	10 (38.5)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	10 (50.0)	0	10 (38.5)	0
Weight decreased	体重減少	8 (40.0)	0	10 (38.5)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	9 (45.0)	0	9 (34.6)	0
Dysgeusia	味覚異常	7 (35.0)	0	9 (34.6)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	7 (35.0)	2 (10.0)	9 (34.6)	2 (7.7)
Lipase increased	リパーゼ増加	6 (30.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)
Nausea	悪心	8 (40.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)
Thrombocytopenia	血小板減少症	7 (35.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)
Leukopenia	白血球減少症	6 (30.0)	0	8 (30.8)	0
Rash	発疹	4 (20.0)	1 (5.0)	8 (30.8)	1 (3.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	8 (40.0)	1 (5.0)	8 (30.8)	1 (3.8)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.

Adverse events are coded using MedDRA v17.0 and graded by CTCAE v3.

Subjects reporting more than one AE are counted once in each category.

In this table, the most common AEs are sorted in descending order of incidence of AE of any grade by preferred term in All 60-mg Tablet Subjects group.

a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.

Source: 総括報告書 Table 42

（3）Grade 3 又は Grade 4 の有害事象

1）用量漸増期の被験者

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は全体で 69.6%（16/23 例）であった。全体で 2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象はγ‐グルタミルトランスフェラーゼ増加〔4 例（17.4%）〕、高血圧及びリンパ球減少症〔各 3 例（13.0%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群、体重減少、リパーゼ増加、好中球減少症、低カリウム血症、低リン酸血症及び低ナトリウム血症〔各 2 例（8.7%）〕であった。

本剤との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現割合は全体で 65.2%（15/23 例）であった。全体で 2 例以上に発現した因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象はγ‐グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高血圧〔各 3 例（13.0%）〕、リンパ球減少症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、リパーゼ増加、好中球減少症、低リン酸血症及び低ナトリウム血症〔各 2 例（8.7%）〕であった。

有害事象として報告された臨床検査値異常の大部分は Grade 2 以下であった。

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は全体で 88.5%（23/26 例）であった。全体で 2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は高血圧〔6 例（23.1%）〕、好中球減少症〔5 例（19.2%）〕、γ‐グルタミルトランスフェラーゼ増加及び呼吸困難〔各 4 例（15.4%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群、低リン酸血症、低ナトリウム血症、リンパ球減少症及び低カリウム血症〔各 3 例（11.5%）〕、リパーゼ増加、アミラーゼ増加及び活動状態低下〔各 2 例（7.7%）〕であった。

本剤との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現割合は全体で 84.6%（22/26 例）であった。全体で 2 例以上に発現した因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は高血圧〔6 例（23.1%）〕、好中球減少症〔5 例（19.2%）〕、γ‐グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群、低ナトリウム血症、リンパ球減少症及び低カリウム血症〔各 3 例（11.5%）〕、低リン酸血症及びアミラーゼ増加〔各 2 例（7.7%）〕であった。

有害事象として報告された臨床検査値異常の大部分は Grade 2 以下であった。

（4）死亡

1）用量漸増期の被験者

用量漸増期では、死亡した被験者はいなかった。

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

NSCLC 拡大コホートの 1 例（被験者番号 [redacted]：7[redacted] 歳女性、コホート 1E）が本剤の最終投与後 30 日以内に死亡した。主な死因は呼吸不全であった。本被験者は右肺全摘除、高血圧及び高脂血症の病歴を有していた。本剤の投与により誘発された高血圧による心負荷の可能性が考えられたことから、本剤と死亡との因果関係は否定できないと判断されたものの、治験担当医師は呼吸不全の他の原因として、原疾患の悪化又は虚血性疾患などの可能性を挙げている。本剤との因果関係が否定できない死亡の詳細を 2.7.6 補遺 1 に記載した。

本剤の最終投与から 30 日後の規定追跡調査来院後に 3 例が死亡したが、いずれも原疾患の悪化による死亡であり、本剤との因果関係は否定された。

（5）重篤な有害事象

1）用量漸増期の被験者

重篤な有害事象を表 2.7.6.15-17 に示した。

23 例中 6 例（26.1%）に 9 件の重篤な有害事象が発現した。全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。2 例にそれぞれ 2 件以上の重篤な有害事象が発現した。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 補遺 1 に記載した。

表 2.7.6.15-17　重篤な有害事象（用量漸増期の被験者、Safety population）

		Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]			Tablets FBE Weight		
Preferred Term	基本語	40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
Any SAE, n (%)		1 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	0	3 (50.0)	6 (26.1)
Anaemia	貧血	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Haematemesis	吐血	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Melaena	メレナ	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Pleural effusion	胸水	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
Protein urine	尿蛋白	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event.
In this table, the most common SAEs are sorted in descending order of incidence by preferred term in the Total group.
Adverse events are coded using MedDRA v17.0 and graded by CTCAE v3.
Subjects reporting more than one SAE are counted once in each category.
a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.
Source: 総括報告書 Table 44

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

重篤な有害事象を表 2.7.6.15-18 に示した。

26 例中 10 例（38.5%）に 23 件の重篤な有害事象が発現した（用量漸増期の 3 例に発現した胆管結石、呼吸困難、静脈塞栓症及び尿蛋白を含む）。

全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、呼吸困難〔3 例（11.5%）〕、活動状態低下及び胸水〔各 2 例（7.7%）〕であった。

用量漸増期の 1 例及び NSCLC 拡大コホートの 4 例の計 5 例にそれぞれ 2 件以上の重篤な有害事象が発現した。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 補遺 1 に記載した。

表 2.7.6.15-18　重篤な有害事象〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

Preferred Term	基本語	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26
Any SAE, n (%)		7 (35.0)	10 (38.5)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (10.0)	3 (11.5)
Performance status decreased	活動状態低下	2 (10.0)	2 (7.7)
Pleural effusion	胸水	2 (10.0)	2 (7.7)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (3.8)
Cardiac failure	心不全	1 (5.0)	1 (3.8)
Decreased appetite	食欲減退	1 (5.0)	1 (3.8)
Diarrhoea	下痢	1 (5.0)	1 (3.8)
Disease progression	疾患進行	1 (5.0)	1 (3.8)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	1 (3.8)
Hypertension	高血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Hypotension	低血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Lung infection	肺感染	1 (5.0)	1 (3.8)
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	1 (5.0)	1 (3.8)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (5.0)	1 (3.8)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (5.0)	1 (3.8)
Pneumonia	肺炎	1 (5.0)	1 (3.8)
Protein urine	尿蛋白	0	1 (3.8)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (5.0)	1 (3.8)
Sepsis	敗血症	1 (5.0)	1 (3.8)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose; SAE=serious adverse event.
In this table, the most common SAEs are sorted in descending order of incidence by preferred term in the All 60-mg Tablet Subjects group.
Adverse events are coded using MedDRA v17.0 and graded by CTCAE v3.
Subjects reporting more than one SAE are counted once in each category.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
Source: 総括報告書 Table 45

（6）投与中止に至った有害事象

1）用量漸増期の被験者

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.15-19 に示した。

23 例中 4 例（17.4%）が有害事象により本剤の投与を中止した。

表 2.7.6.15-19　投与中止に至った有害事象（用量漸増期の被験者、Safety population）

Preferred Term	基本語	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a] 40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	Tablets FBE Weight 40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
Any AE leading to discontinuation, n (%)		0	0	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	4 (17.4)
Cancer pain	癌疼痛	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.3)

Abbreviations: AE=adverse event; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that group.
Adverse events are coded using MedDRA v17.0.
a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.
Source: 総括報告書 Table 52

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.15-20 に示した。

26 例中 4 例（15.4%）が有害事象により本剤の投与を中止した。このうち 2 例は用量漸増期の被験者であった。

表 2.7.6.15-20　投与中止に至った有害事象
〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

Preferred Term	基本語	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26
Any AE leading to discontinuation, n (%)		2 (10.0)	4 (15.4)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (3.8)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	1 (3.8)
Hypertension	高血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Proteinuria	蛋白尿	1 (5.0)	1 (3.8)
Stomatitis	口内炎	0	1 (3.8)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that group.
Adverse events are coded using MedDRA v17.0.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
Source: 総括報告書 Table 53

（7）減量、休薬に至った有害事象

1）減量に至った有害事象

① 用量漸増期の被験者

減量に至った有害事象を表 2.7.6.15-21 に示した。

23 例中 10 例（43.5%）が有害事象により本剤を減量した。全体で 2 例以上に発現した減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔5 例（21.7%）〕及び食欲減退〔2 例（8.7%）〕であった。

表 2.7.6.15-21　減量に至った有害事象（用量漸増期の被験者、Safety population）

		Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a]			Tablets FBE Weight		
		40 mg (50 mg)	60 mg (75 mg)	80 mg (100 mg)	40 mg	60 mg	Total
Preferred Term	基本語	N=3	N=6	N=5	N=3	N=6	N=23
Any AE leading to dose reduction, n (%)		0	4 (66.7)	2 (40.0)	0	4 (66.7)	10 (43.5)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (16.7)	2 (40.0)	0	2 (33.3)	5 (21.7)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (8.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Diarrhoea	下痢	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Nausea	悪心	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
In this table, the AEs are sorted in descending order of incidence by preferred term in the Total group.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that group.
Adverse events are coded using MedDRA v17.0 and graded by CTCAE v3.
a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.
Source: 総括報告書 Table 46

② 錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

減量に至った有害事象を表 2.7.6.15-22 に示した。

26 例中 21 例（80.8%）が有害事象により本剤を減量した。全体で 2 例以上に発現した減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔7 例（26.9%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔4 例（15.4%）〕、食欲減退、下痢、悪心及び蛋白尿〔各 2 例（7.7%）〕であった。

表 2.7.6.15-22　減量に至った有害事象
〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

Preferred Term	基本語	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26
Any AE leading to dose reduction, n (%)		17 (85.0)	21 (80.8)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (25.0)	7 (26.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (20.0)	4 (15.4)
Decreased appetite	食欲減退	1 (5.0)	2 (7.7)
Diarrhoea	下痢	2 (10.0)	2 (7.7)
Nausea	悪心	1 (5.0)	2 (7.7)
Proteinuria	蛋白尿	2 (10.0)	2 (7.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Dysgeusia	味覚異常	1 (5.0)	1 (3.8)
Fatigue	疲労	1 (5.0)	1 (3.8)
Hand fracture	手骨折	1 (5.0)	1 (3.8)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (5.0)	1 (3.8)
Hypertension	高血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (5.0)	1 (3.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (5.0)	1 (3.8)
Hypotension	低血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Malaise	倦怠感	0	1 (3.8)
Neutropenia	好中球減少症	1 (5.0)	1 (3.8)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (5.0)	1 (3.8)
Pneumonia	肺炎	1 (5.0)	1 (3.8)
Rash	発疹	1 (5.0)	1 (3.8)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.
In this table, the most common AEs are sorted in descending order of incidence by preferred term in the All 60-mg Tablet Subjects group.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that group.
Adverse events are coded using MedDRA v17.0 and graded by CTCAE v3.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
Source: 総括報告書 Table 47

2）休薬に至った有害事象

① 用量漸増期の被験者

休薬に至った有害事象を表 2.7.6.15-23 に示した。

23 例中 19 例（82.6%）が有害事象により本剤を休薬した。全体で 2 例以上に発現した休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔10 例（43.5%）〕、食欲減退、下痢及びリパーゼ増加〔各 4 例（17.4%）〕、倦怠感〔3 例（13.0%）〕、味覚異常、肺炎及び口内炎〔各 2 例（8.7%）〕であった。

表 2.7.6.15-23　休薬に至った有害事象（用量漸増期の被験者、Safety population）

Preferred Term	基本語	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight)[a] 40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	Tablets FBE Weight 40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
Any AE leading to dose interruption, n (%)		2 (66.7)	5 (83.3)	3 (60.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	19 (82.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (60.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	10 (43.5)
Decreased appetite	食欲減退	1 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	4 (17.4)
Diarrhoea	下痢	0	3 (50.0)	1 (20.0)	0	0	4 (17.4)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	0	0	4 (17.4)
Malaise	倦怠感	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	3 (13.0)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0	0	2 (8.7)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (8.7)
Stomatitis	口内炎	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (8.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Dental caries	齲歯	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Dysmetropsia	視測障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Nausea	悪心	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Oedema	浮腫	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
Protein urine	尿蛋白	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.3)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
In this table, the AEs are sorted in descending order of incidence by preferred term in the Total group.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that group.
Adverse events are coded using MedDRA v17.0 and graded by CTCAE v3.
a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.
Source: 総括報告書 Table 48

② 錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

休薬に至った有害事象を表 2.7.6.15-24 に示した。

26 例中 25 例（96.2%）が有害事象により本剤を休薬した。全体で 2 例以上に発現した休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔8 例（30.8%）〕、食欲減退〔6 例（23.1%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔4 例（15.4%）〕、悪心及び蛋白尿〔各 3 例（11.5%）〕、下痢及び肺炎〔各 2 例（7.7%）〕であった。発現した有害事象の種類は、NSCLC 拡大コホートと全体で同様であった。