ジェセリ錠，40 mg

（ピミテスピブ）

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次　2
略号一覧表....4
2.5　臨床に関する概括評価....6
2.5.1　製品開発の根拠....6
2.5.1.1　消化管間質腫瘍の臨床的･病態生理学的側面....6
2.5.1.2　切除不能／転移性の消化管間質腫瘍に対する治療の現状と課題....6
2.5.1.3　ピミテスピブについて....7
2.5.1.4　消化管間質腫瘍に対する臨床試験を支持する科学的背景....8
2.5.1.5　臨床開発計画....8
2.5.1.6　申請可能と判断した根拠....11
2.5.1.7　規制当局による助言....12
2.5.1.8　参考文献....13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価....15
2.5.2.1　開発用製剤及び申請用製剤の溶出挙動比較試験....15
2.5.2.2　製剤の比較試験....16
2.5.2.3　申請用製剤の製法変更に伴う溶出挙動比較試験....17
2.5.2.4　食事の影響試験....17
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価....17
2.5.3.1　吸収....18
2.5.3.2　分布....18
2.5.3.3　代謝....18
2.5.3.4　排泄....18
2.5.3.5　内因性要因....19
2.5.3.6　外因性要因....19
2.5.3.7　曝露量－反応関係....19
2.5.4　有効性の概括評価....21
2.5.4.1　試験デザイン....21
2.5.4.2　患者の内訳及び患者背景....24
2.5.4.3　有効性の結果....25
2.5.4.4　有効性の結論....38
2.5.4.5　参考文献....39
2.5.5　安全性の概括評価....39
2.5.5.1　安全性の評価対象....39
2.5.5.2　有害事象....41
2.5.5.3　臨床検査....45
2.5.5.4　心血管系安全性パラメータ....46
2.5.5.5　特別な患者集団....46
2.5.5.6　薬物相互作用....48

2.5.5.7　過量投与 49
2.5.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 49
2.5.5.9　市販後データ 49
2.5.5.10　安全性の結論 49
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 50
2.5.6.1　治療の背景 50
2.5.6.2　ベネフィット 50
2.5.6.3　リスク 51
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 53
2.5.6.5　参考文献 53
2.5.7　参考文献 54

図一覧

図 2.5.2.1-1　開発用製剤及び申請用製剤の溶出挙動比較試験の概略....16
図 2.5.2.3-1　申請用製剤間の溶出挙動比較試験の概略....17
図 2.5.4.3.1-1　盲検化中央画像判定による PFS 曲線（10058030 試験）....26
図 2.5.4.3.1-2　中央画像判定による PFS 曲線（10058020 試験）....27
図 2.5.4.3.2-1　OS 曲線（10058030 試験）....29
図 2.5.4.3.2-2　クロスオーバーの有無別の OS 曲線（10058030 試験）....30
図 2.5.4.3.2-3　OS 曲線（10058020 試験）....31
図 2.5.4.3.4.1-1　背景因子別の盲検化中央画像判定による PFS の Forest Plot（10058030 試験）....33
図 2.5.4.3.4.1-2　背景因子別の OS の Forest Plot（10058030 試験）....35

表一覧

表 2.5.1.5-1　臨床試験データパッケージ....9
表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の試験デザイン....22
表 2.5.4.3.1-1　盲検化中央画像判定による PFS の概要（10058030 試験）....26
表 2.5.4.3.1-2　中央画像判定による PFS の概要（10058020 試験）....27
表 2.5.4.3.2-1　OS の要約（10058030 試験）....28
表 2.5.4.3.2-2　クロスオーバーの有無別の OS の要約（10058030 試験）....30
表 2.5.4.3.2-3　OS の要約（10058020 試験）....31
表 2.5.4.3.4.2-1　遺伝子変異別の PFS 及び OS の要約（10058030 試験）....37
表 2.5.5.2-1　有害事象の要約....41

略号一覧表

略号	内容
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{96\text{-}120}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 96 to 120：投与 96 時間から 120 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time infinity：投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of the last quantifiable plasma concentration：投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
BSC	Best supportive care：ベストサポーティブケア
CES	Carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ
CI	Confidence interval：信頼区間
CLcr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
C_{trough}	Plasma concentration just before next administration：血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DLT	Dose-limiting toxicity：用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor：上皮増殖因子受容体
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FLT3-ITD	Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GIST	Gastrointestinal stromal tumor：消化管間質腫瘍
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HER3	Human epidermal growth factor receptor 3
HR	Hazard ratio：ハザード比
HSP90	Heat shock protein 90
IGF1R	Insulin-like growth factor-1 receptor：インスリン様成長因子 1 受容体
Ka	Apparent first-order absorption rate：一次の吸収速度定数
KIT	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MET	Met proto-oncogene
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量

略号	内容
NC	Not calculated：算出不能
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next-generation sequencing：次世代シーケンシング
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OS	Overall survival：全生存期間
PD	Progressive disease：進行（抗腫瘍効果の奏効度）
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor α：血小板由来増殖因子受容体 α
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein
PGx	Pharmacogenomic (s)：ゲノム薬理学
PK	Pharmacokinetic (s)：薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics：母集団薬物動態
QD	Quaque die (once daily)：1 日 1 回
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval using Fridericia's formula：Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFT	Rank preserving structural failure time
SD	Stable disease：安定（抗腫瘍効果の奏効度）
SOC	System organ class：器官別大分類
$T_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
TKI	Tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害剤
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
VEGF	Vascular endothelial growth factor：血管内皮増殖因子

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 消化管間質腫瘍の臨床的･病態生理学的側面

消化管間質腫瘍（GIST）は主に消化管に発生する間葉性腫瘍の一つであり，発生頻度は 10 万人あたり 1～2 人程度とされ[1]，希少癌に分類されている．本邦の患者数について公開されているデータはないが，日本の人口を 1 億 2 千万人として上述の発生頻度に基づいて算出すると，新規 GIST 患者数は年間 1200～2400 人と想定される．

罹患率に性差はなく，好発年齢は 60～65 歳と報告されている[2]．原発部位は胃が最も多く，次いで小腸，大腸である[3]．食道又は腸管膜等の消化管外 GIST も少数報告されている[4]．稀に家族性 GIST もあるが，多くは散発性である[5]．

GIST は，主に消化管の筋肉層に局在するカハール介在細胞に分化する細胞が異常増殖することで生じる腫瘍である．発生原因として主にチロシンキナーゼである v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog（KIT）や血小板由来増殖因子受容体 α（PDGFRA）の遺伝子異常が関与する．GIST 全体の約 80%が *KIT*，約 8%が *PDGFRA* に変異を有し，約 10%はこれらの遺伝子に変異がない[3]．

2.5.1.2 切除不能／転移性の消化管間質腫瘍に対する治療の現状と課題

2.5.1.2.1 治療体系の概要

本邦の GIST 診療ガイドライン[1]によると，切除可能な原発 GIST 治療の第一選択は外科的手術である．完全切除された GIST 患者のうち，再発高リスクと考えられる患者に対し，術後補助療法として 3 年間のイマチニブ継続投与が勧められる．術後補助療法のイマチニブ内服中に転移や再発を認めた場合はスニチニブへの変更が推奨されている．また，イマチニブによる術後補助療法完遂後の観察期間で転移や再発を認めた場合には，原則イマチニブを再投与し，1 ヶ月以降できるだけ早い時期に効果を判定し，無効と判断される場合はスニチニブによる治療に変更することが推奨されている[1]．

切除不能／転移性の GIST では，殺細胞性抗癌剤や放射線療法の効果は乏しく[6]，チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による治療が行われる．一次治療としてイマチニブ，二次治療としてスニチニブ，三次治療としてレゴラフェニブによる治療が推奨されている[1]．加えて，イマチニブ不応後の治療として，イマチニブの再投与も治療選択肢の 1 つに挙げられている[1]．

米国では四次治療として ripretinib が 2020 年に承認され，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインで推奨されている[7]．また，治療ラインによらず *PDGFRA* 変異陽性 GIST 患者に対する治療として，米国や欧州で avapritinib が承認され，NCCN ガイドラインで推奨されている[7]．本邦では本申請時点で両剤ともに承認されておらず，レゴラフェニブに不応又は不耐となった GIST 患者に対する治療法は確立していない．

2.5.1.2.2 消化管間質腫瘍の薬物療法の課題

イマチニブは切除不能／転移性の GIST に対して全奏効率が 67.1%，無増悪生存期間（PFS）の中央値が 24 ヶ月と一次治療として高い有効性を示す[8]が，二次治療のスニチニブは無増悪期間の中央値は約 6.3 ヶ月，三次治療のレゴラフェニブの PFS の中央値は 4.8 ヶ月で，治療を重ねるごとに治療期間は短くなる傾向にあり，特にイマチニブ不応後において更なる治療成績向上が

望まれる[9]．更に，レゴラフェニブに不応後，ベストサポーティブケア（BSC）では PFS の中央値は 1 ヶ月，全生存期間（OS）の中央値は 1.8 ヶ月と報告されており[9]，三つの承認薬が不応又は不耐となった GIST 患者は極めて予後不良である．しかしながら，本邦では 2013 年のレゴラフェニブの承認以降，新たに承認された GIST 治療薬はなく，レゴラフェニブ不応後に実施され得る TKI の再投与も効果が非常に限定的であるため，既存薬に不応となった GIST 患者に対する治療法の確立が喫緊の課題である．

また，現在本邦で承認されている GIST 治療薬はいずれも TKI であり，*KIT* や *PDGFRA* の変異ステータスによって治療効果が異なる[10,11]．加えて TKI 治療後に生じる *KIT* や *PDGFRA* の二次変異を主とした獲得耐性が報告されており[12,13]，TKI による治療で，変異ステータスの異なる二次変異が同一生体内で複数生じ，腫瘍の変異ステータスが不均一な状態となる傾向にある[14,15]．この他に *KIT* 又は *PDGFRA* に変異がない患者に対しては，既承認薬の TKI では十分な効果が期待できないことが報告されている[16]．複数の *KIT* や *PDGFRA* の変異ステータスによらずに効果を有する新しい治療法の確立が必要であると考えられる．

安全性の観点では，既承認薬はいずれも TKI であり類似した副作用の傾向がある．例えば，スニチニブやレゴラフェニブは KIT や PDGFRA の他に VEGF 受容体も阻害するため[17,18]，いずれの薬剤とも VEGF 受容体阻害による副作用として，高血圧，手足症候群，出血，蛋白尿，血栓塞栓症，甲状腺機能低下症等が報告されている[19,20]．類似した安全性プロファイルを有する薬剤による治療が続くことは，前治療から続く副作用が次治療でも発現し，治療継続性に影響を及ぼす可能性がある．このような背景から，TKI とは異なる安全性プロファイルを有した新規治療薬が必要であると考えられる．

2.5.1.3　ピミテスピブについて

ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）は選択性の高い Heat shock protein 90（HSP90）阻害剤であり，4 種類の HSP90 ファミリー蛋白質のうち細胞質型の HSP90α 及び HSP90β に対してのみ結合する[21,22]．HSP90 は分子シャペロンとして機能し，クライアント蛋白質と呼ばれる一群の蛋白質の安定化に寄与する．これまでに 200 種類を超える HSP90 クライアント蛋白質が同定されており，その多くが受容体型チロシンキナーゼ，シグナル伝達に関与する因子，細胞周期関連因子，転写因子などの癌細胞の増殖・生存に重要な因子であることが報告されている[23,24]．

本剤は HSP90 を阻害し HSP90 クライアント蛋白質を減少，枯渇させることで，クライアント蛋白質が関与するシグナル伝達系，細胞周期進行を阻害する．その結果，癌細胞の増殖阻害及びアポトーシスが誘導されることで，抗腫瘍効果を示す．本剤は癌細胞の増殖・生存に関与する複数のクライアント蛋白質の減少を導くことから，幅広い抗腫瘍スペクトラムを示すことが期待される．また，HSP90 阻害剤は突然変異を有するクライアント蛋白質の減少も導く[23-26]ことから，本剤は分子標的薬や化学療法剤に耐性・不応答の進行癌や再発癌に対して治療効果を示す可能性がある[22]．

KIT，EGFR (L858R/T790M)，MET，IGF1R，HER2，HER3 及び FLT3-ITD を発現するヒト腫瘍細胞株を用いて，これら HSP90 クライアント蛋白質の発現量に対する本剤の作用を in vitro にて評価した結果，本剤は濃度依存的にクライアント蛋白質の発現量を減少させた（第 2.6.2.2.1.2 項）．また，in vitro においても本剤は，GIST，乳癌や大腸癌等の由来の異なる複数の腫瘍細胞株のクライアント蛋白質を減少させ，それら細胞株の増殖を抑制したことから，広い抗腫瘍スペクトラムを示すことが期待される結果であった（第 2.6.2.2.2 項）．

2.5.1.4　消化管間質腫瘍に対する臨床試験を支持する科学的背景

GIST 患者の約 90%が *KIT* 又は *PDGFRA* に変異を有し，その変異により構成的に活性化した KIT 又は PDGFRA 蛋白質が GIST の発生原因となり，増殖を促進することが知られている．KIT 及び PDGFRA は HSP90 のクライアント蛋白質であることから，HSP90 阻害剤は KIT や PDGFRA 蛋白質の減少を導き，GIST に対する抗腫瘍効果を示すことが期待される．非臨床試験において，ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 において，本剤は HSP90 クライアント蛋白質である KIT の発現量を濃度依存的に減少させ，アポトーシスの誘導に寄与することが確認された（第 2.6.2.2.1.2 項及び第 2.6.2.2.1.3 項）．

本剤はイマチニブ感受性のヒト消化管間質腫瘍株（GIST-T1）のヌードマウス皮下移植モデルに対して抗腫瘍効果を示した．更に，KIT に二次変異を有することでイマチニブ及びスニチニブの感受性が低下しているヒト消化管間質腫瘍株のヌードマウス皮下移植モデルでも，抗腫瘍効果が認められた[27]．以上より，本剤は GIST に対する効果が期待される（第 4.2.1.1.4 項）．

2.5.1.5　臨床開発計画

本申請の臨床試験データパッケージを表 2.5.1.5-1 に示した．なお，すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，医薬品医療機器等法（薬機法），薬機法施行規則及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）並びに実施国の法律及び規制を遵守して実施した．

表 2.5.1.5-1　臨床試験データパッケージ

試験番号 （地域）	相	試験の主目的	試験 デザイン	対象患者	用法・用量	登録 患者数	主要 評価項目	資料区分 （添付場所）
10058010 （Dose Escalation Phase 日本， Expansion Phase 日本・海外）	1	MTD，推奨用量及び投与方法の推定	非盲検 用量漸増	進行固形癌患者	Dose Escalation Phase Step 1：TAS-116 4.8～150.5 mg/m^2 を 1 日 1 回連日空腹時経口投与， Step 2：TAS-116 107.5～295.0 mg/m^2 を 1 日 1 回隔日空腹時経口投与	36 名	DLT 発現の有無	評価 （第5.3.3.2.1項）
					Expansion Phase Step 1：TAS-116 160 mg を空腹時経口投与（QD, 5 days on/2 days off）*，1 サイクル：21 日間 Step 2：TAS-116 340 mg を 1 日 1 回隔日空腹時経口投与, 1 サイクル：21 日間	25 名	有害事象	
10058010 （Indication Extension Phase 海外）	1	安全性及び忍容性 有効性	非盲検 非ランダム化	HER2 陽性の切除不能進行乳癌患者，EGFR 変異陽性の進行非小細胞肺癌患者，及び ALK 転座陽性進行非小細胞肺癌患者	TAS-116 160 mg を空腹時経口投与（QD, 5 days on/2 days off），1 サイクル：21 日間	32 名	有害事象 全奏効率	参考 （第5.3.3.2.2項）
10058020 （日本）	2	有効性	非盲検 単群	イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST 患者	TAS-116 160 mg を空腹時経口投与（QD, 5 days on/2 days off），1 サイクル：21 日間	41 名	PFS	評価 （第5.3.5.2.1項）
10058030 （日本）	3	有効性	盲検投与期間： 二重盲検 並行群間 ランダム化	イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST 患者	TAS-116 160 mg 又はプラセボを空腹時経口投与（QD, 5 days on/2 days off），1 サイクル：21 日間	86 名	PFS	評価 （第5.3.5.1.1項）
			非盲検投与期間： 非盲検，単群	盲検投与期間に中央画像判定によって PD と判定されるなどの組み入れ基準を満たした GIST 患者	TAS-116 160 mg を空腹時経口投与（QD, 5 days on/2 days off），1 サイクル：21 日間	18 名	—	
10058040 （日本）	1	製剤比較及び食事の影響	非盲検 ランダム化 クロスオーバー	進行固形癌患者	コホート I（製剤比較試験） PK 評価期間：絶食下で TAS-116 申請用製剤（製剤 A）160 mg 又は開発用製剤（製剤 B）160 mg を単回経口投与 連続投与期間：TAS-116 申請用製剤（製剤 A）160 mg を空腹時経口投与（QD, 5 days on/2 days off），1 サイクル：21 日間	13 名	PK	評価 （第5.3.1.2.1項， 第5.3.1.1.1項）
					コホート II（食事の影響試験） PK 評価期間：絶食下又は摂食下で TAS-116 申請用製剤（製剤 A）160 mg を単回経口投与 連続投与期間：TAS-116 申請用製剤（製剤 A）160 mg を空腹時経口投与（QD, 5 days on/2 days off），1 サイクル：21 日間	17 名	PK	

表 2.5.1.5-1　臨床試験データパッケージ（続き）

試験番号 （地域）	相	試験の主目的	試験 デザイン	対象患者	用法・用量	登録 患者数	主要 評価項目	資料区分 （添付場所）
10058050 （日本）	1	心血管系安全性パラメータへの作用	単盲検 非ランダム化	進行固形癌患者	心血管系安全性評価期間：プラセボを Day-1 に単盲検下で空腹時経口投与．TAS-116 160 mg を Day 1 から Day5 まで 1 日 1 回連日空腹時経口投与 連続投与期間：TAS-116 160 mg を空腹時経口投与（QD, 5 days on/2 days off ），1 サイクル：21 日間	25 名	QTcF	評価 （第5.3.4.2.1項）

*最初の 6 名の患者を対象に，TAS-116 160 mg の食後単回投与を実施した．

ALK=未分化リンパ腫キナーゼ，EGFR=上皮増殖因子受容体，GIST=消化管間質腫瘍，HER2=ヒト上皮成長因子受容体 2，QD=1 日 1 回，PD=進行，PK=薬物動態，PFS=無増悪生存期間，QTcF= Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔

20[redacted] 年より固形癌患者を対象とした本剤の first-in-human の第 1 相試験（10058010 試験）を開始し，本剤の忍容性の評価，推奨用量の検討や予備的な有効性の評価等を行った．その結果，本剤の推奨用法用量は 160 mg/day を 5 日間連日投与 2 日間休薬，又は 340 mg/day を隔日投与の二つとなった．忍容性が確認された 2 つの推奨用法用量では，減量や対症療法に加え，経口剤である利点を活かして，適切な休薬及び速やかな投与再開判断に基づき，患者の来院によらず副作用に応じた投与が可能であった．

20[redacted] 年[redacted] 月より，イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST を有する患者を対象に，本剤の有効性及び安全性を評価する，非盲検，単群の第 2 相試験（10058020 試験）を実施した．目標患者数を 40 名とし，推奨用法用量の一つである，160 mg/day を 5 日間連日投与 2 日間休薬する投与スケジュールで評価した．主要評価項目の中央画像判定に基づく PFS は主解析の結果，4.4 ヶ月［95%信頼区間（CI）2.8～6.0 ヶ月］であり，臨床的有効性が示唆された．主な副作用は，下痢，食欲減退，血清クレアチニン上昇及び悪心で，休薬や減量で管理可能な安全性プロファイルであることが確認され，進行性の GIST 患者で本剤の忍容性が確認された．10058020 試験の結果を受け，2018 年 10 月より同じ用法用量で，同一の患者集団（イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST を有する患者）を対象とし，プラセボを対照とする第 3 相試験（10058030 試験）を実施した．

10058030 試験は主要評価項目を PFS とし，また盲検化中央画像判定により進行（PD）と判定された場合は盲検を解除し，非盲検投与期間の組み入れ基準を満たす場合は，本剤のクロスオーバー投与を許容する試験デザインとした．転移性／切除不能 GIST 患者における重要な治療目的の一つは病態進行を遅らせることと考えられており，PFS を延長することは腫瘍増悪までの期間を延長させ，疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき，臨床的意義があると考えたため，主要評価項目を PFS とした．実際，これまでに進行性の GIST を効能効果として本邦で承認されたスニチニブ及びレゴラフェニブは，それぞれ Time to progression 及び PFS を主要評価項目とした第 3 相試験の結果に基づいて承認された [28,29]．転移性／切除不能 GIST 患者を対象とする臨床試験や観察研究を基にしたメタアナリシスの結果 [30] で，OS と PFS の間に強い相関性が認められ，特に後方ライン治療での相関が強く，PFS は OS の代替評価項目になりうることが報告されている．進行性 GIST 患者に対する真の治療目的は延命であることを踏まえると，OS の代替評価項目であることが示唆される PFS を延長することで，疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待できるため，PFS を延長することは臨床的に意義があると考えた．

また，以下の科学的及び倫理的妥当性の観点から，クロスオーバー投与を許容した．

- 盲検化中央画像判定により PD となり PFS のイベントが確認された患者にクロスオーバー投与を許容しても主要評価項目の評価に影響がないこと．
- 本試験の対象は標準治療がない転移性／切除不能 GIST 患者であること．

この他に，承認申請に必要と判断した二つの臨床薬理試験（治験実施計画書番号：10058040 及び 10058050）を 2018 年より実施した．

2.5.1.6　申請可能と判断した根拠

10058030 試験の結果，主要評価項目において，プラセボ群の PFS の中央値が 1.4 ヶ月に対し，TAS-116 群の中央値は 2.8 ヶ月を示し，プラセボに比べて本剤は PFS を有意に延長した［ハザード比（HR）0.51，片側 p = 0.006］．イマチニブ不応後の治療選択肢の一つであるイマチニブ

の再投与では，三次治療以降の GIST 患者を対象としたプラセボ対照の第 3 相試験[31]で，イマチニブ再投与群の PFS の中央値が 1.8 ヶ月，プラセボ投与群の PFS の中央値が 0.9 ヶ月（HR 0.46）であったことを鑑みると，本剤の PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えた．

副次評価項目の OS において，プラセボ群と比較して TAS-116 群で OS の延長傾向を示し，更にプラセボ群での本剤のクロスオーバーによるバイアスを補正した Rank preserving structural failure time（RPSFT）モデルを用いた解析では，補正しない場合に比べて，TAS-116 群はプラセボ群に対して死亡リスクを更に減少させる傾向が認められた．

安全性に関して，TAS-116 群で認めた主な副作用は下痢，食欲減退，倦怠感，血清クレアチニン上昇，悪心，腎機能障害及び夜盲で，多くの副作用は減量・休薬によって回復又は軽快を認めたこと，TAS-116 群の重篤な副作用の発現割合は 10.3%（6/58 名）であり，本剤との因果関係があると判断された死亡は認めなかったことから，安全性は許容可能と判断した．

以上より，本剤の PFS 及び OS の延長効果を踏まえると既存薬に不応又は不耐となった GIST 患者において臨床的有効性があると判断でき，加えて安全性は臨床的に許容でき，リスクは適切な処置により管理可能であることから，本剤は既存薬に不応となった GIST におけるアンメット・メディカルニーズにこたえる有益な治療法となると考えた．

2.5.1.7　規制当局による助言

本剤の第 3 相試験（10058030 試験）の実施に先立ち，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と[redacted]相談を実施した．本相談で機構より受け入れ可能とされた臨床データパッケージ（案）に基づき，10058030 試験及び臨床薬理試験（10058040 試験及び 10058050 試験）を実施した．

10058030 試験の主解析の結果を受けて，機構と[redacted]相談を実施し，[redacted]という機構の意見を確認した．

2.5.1.7.1　[redacted]相談（受付番号：[redacted]）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の[redacted]相談において，[redacted]相談を行い，[redacted]機構の意見を確認した．

- [redacted]について[redacted]機構の意見を確認した．
- [redacted]について[redacted]機構の意見を確認した．
- [redacted]について[redacted]機構の意見を確認した．

2.5.1.7.2 [redacted]相談（受付番号：[redacted]）

[redacted]機構と 20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談を実施した.

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]機構の意見を得た.

2.5.1.8 参考文献

1 一般社団法人日本癌治療学会・日本胃癌学会・GIST 研究会編. 病理診断, 内科治療：GIST 診療ガイドライン 2014 年 4 月改訂 第 3 版. 東京：金原出版株式会社；2014. p.31-40, p.55-64.

2 Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. Lancet. 2013;382:973–983.

3 Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. Lancet. 2007;369:1731-1741.

4 Yi JH, Park BB, Kang JH, Hwang IG, Shin DB, Sym SJ, et al. Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol. 2015;21:1845-1850.

5 Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. Gastric Cancer. 2016;19:3-14.

6 Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. Hum Pathol. 2002;33:466-477.

7 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology, Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 1.2021– Oct 30, 2020. National Comprehensive Cancer Network Web site. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Updated 30 Oct 2020. Accessed 26 Mar 2021

8 Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med. 2002;347:472-480.

9 Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21:923-934.

10 Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol. 2008;26:5352-5359.

11 Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CDM, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate

for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol. 2008;26:5360-5367.

12 Nishida T, Doi T, Naito Y. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors. Expert Opin Pharmacother. 2014;15:1979-1989.

13 Grunewald S, Klug LR, Mühlenberg T, Lategahn J, Falkenhorst J, Town A, et al. Resistance to avapritinib in PDGFRA-driven GIST is caused by secondary mutations in the PDGFRA kinase domain. Cancer Discov. 2021;11:108-125.

14 Namløs HM, Boye K, Mishkin SJ, Barøy T, Lorenz S, Bjerkehagen B, et al. Noninvasive Detection of ctDNA Reveals Intratumor Heterogeneity and Is Associated with Tumor Burden in Gastrointestinal Stromal Tumor. Mol Cancer Ther. 2018;17:2473-2480.

15 Serrano C, Leal A, Kuang Y, Morgan JA, Barysauskas CM, Phallen J, et al. Phase I Study of Rapid Alternation of Sunitinib and Regorafenib for the Treatment of Tyrosine Kinase Inhibitor Refractory Gastrointestinal Stromal Tumors. Clin Cancer Res. 2019;25:7287-7293.

16 Nishida,T. Therapeutic strategies for wild-type gastrointestinal stromal tumor: is it different from KIT or PDGFRA-mutated GISTs? Transl Gastroenterol Hepatol. 2017;2:92.

17 Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. Clin Cancer Res. 2003;9:327–337.

18 Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. Int J Cancer. 2011;129:245-255.

19 Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. J Am Soc Hypertens. 2018;12:409-425.

20 Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. EJC Suppl. 2013;11:172-191.

21 Yoshimura C, Nagatoishi S, Kuroda D, Kodama Y, Uno T, Kitade M, et al. Thermodynamic dissection of potency and selectivity of cytosolic Hsp90 inhibitors. J Med Chem. 2021;64:2669-2677.

22 Ohkubo S, Kodama Y, Muraoka H, Hitotsumachi H, Yoshimura C, Kitade M, et al. TAS-116, a highly selective inhibitor of heat shock protein 90α and β, demonstrates potent antitumor activity and minimal ocular toxicity in preclinical models. Mol Cancer Ther. 2015;14:14-22.

23 Neckers L, Workman P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? Clin Cancer Res. 2012;18:64-76.

24 Scaltriti M, Dawood S, Cortes J. Molecular pathways: targeting hsp90--who benefits and who does not. Clin Cancer Res. 2012;18:4508-4513.

25 Hong DS, Banerji U, Tavana B, George GC, Aaron J, Kurzrock R. Targeting the molecular chaperone heat shock protein 90 (HSP90): lessons learned and future directions. Cancer Treat Rev. 2013;39:375-387.

26 Kamal A, Boehm MF, Burrows FJ. Therapeutic and diagnostic implications of Hsp90 activation. Trends Mol Med. 2004;10:283-290.

27 Saito Y, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Nakagawa F, et al. TAS-116 inhibits oncogenic KIT signalling on the golgi in both imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. Br J Cancer. 2020;122:658-667.

28 Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006; 368:1329-1338.

29 Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381:295-302.

30 Özer-Stillman I, Strand L, Chang J, Mohamed AF, Tranbarger-Freier KE. Meta-analysis for the association between overall survival and progression-free survival in gastrointestinal stromal tumor. Clin Cancer Res. 2015;21:295-302.

31 Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:1175-1182.

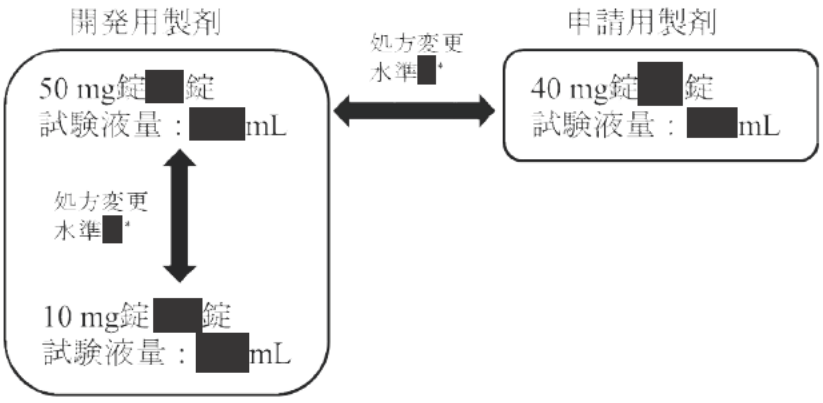
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤の臨床試験では，製造方法の異なる 2 種類の即放性製剤を使用した．第 1 相及び第 2 相試験（10058010 試験及び 10058020 試験）では，[redacted]法により[redacted]で製造された製剤（以下，開発用製剤）を使用した．開発用製剤は白色の円形又は楕円形で，即放性のフィルムコーティング錠として開発された．10058010 試験では，2 mg 錠，10 mg 錠及び 50 mg 錠を使用し，10058020 試験では，10 mg 錠及び 50 mg 錠を使用した．第 3 相試験（10058030 試験）では，1 日の服用量が 160 mg と決定されたことに伴い，大鵬薬品工業株式会社で製造した即放性のフィルムコーティング錠（以下，申請用製剤 40 mg 錠）を使用した．申請用製剤 40 mg 錠は，服用性を考慮し，小型の円形錠として開発した．本剤の原薬は[redacted]に[redacted]ことから，製法を[redacted]法から一般的に[redacted]を[redacted]しやすい[redacted]造粒法へ変更した．製剤の切り替えの妥当性を確認するため，溶出挙動比較試験（第 5.3.1.3.1 項，試験番号：B17B017）及び製剤比較試験（10058040 試験　コホート I）を実施した．食事の影響は，10058010 試験で開発用製剤を用いて予備的に評価し，10058040 試験　コホート II で申請用製剤を用いて評価した．

また，市販に向け，10058030 試験で使用した申請用製剤と製法は異なるが，同一処方の製剤を市販予定製剤として開発した．なお，10058030 試験に用いた申請用製剤と市販予定製剤は，同一処方であるため，いずれも申請用製剤とする．本製法変更に伴う生物学的同等性は溶出挙動比較試験（第 5.3.1.3.2 項，試験番号：A21A004）のみで確認した．

2.5.2.1　開発用製剤及び申請用製剤の溶出挙動比較試験

開発用製剤（10 mg 錠及び 50 mg 錠）と申請用製剤（40 mg 錠）の製剤比較試験（10058040 試験のコホート I）に先立ち，これらの製剤について 2 つの溶出挙動比較試験を実施した．溶出挙動比較試験の概略を図 2.5.2.1-1 に示した．



*：「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」を基に判定
第 5.3.1.3.1 項 図 4.5-1

図 2.5.2.1-1　開発用製剤及び申請用製剤の溶出挙動比較試験の概略

開発用製剤の含量違い製剤（10 mg 錠及び 50 mg 錠）の溶出挙動を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」（一部改正令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号）に基づき比較したところ，いずれの試験液でも同等と判定された．また，開発用製剤 50 mg 錠及び申請用製剤 40 mg 錠の溶出挙動を同ガイドラインに基づき比較したところ，いずれの試験液でも同等と判定された．開発用製剤[redacted] mg 錠と申請用製剤[redacted] mg 錠の溶出挙動もほぼ一致しており，これらの試験結果から，開発用製剤（10 mg 錠及び 50 mg 錠）と申請用製剤 40 mg 錠の溶出挙動は同等であると判断した（第 5.3.1.3.1 項）．

2.5.2.2　製剤の比較試験

開発用製剤（50 mg 錠 3 錠及び 10 mg 錠 1 錠）と申請用製剤（40 mg 錠 4 錠）の製剤比較試験（10058040 試験 コホート I）の結果，両製剤の最高血漿中濃度（C_{max}），投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）及び投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）の幾何平均値の差の 90%CI は生物学的同等性の範囲内ではなかったが，申請用製剤の開発用製剤に対する C_{max}，血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）比の点推定値は 80%程度であった．更に，10058010 試験，10058020 試験，10058030 試験，10058040 試験及び 10058050 試験の 5 試験のデータを用いた母集団薬物動態（PPK）解析及びシミュレーションの結果からは，使用した製剤の違いによる薬物動態（PK）パラメータ（C_{max} 及び AUC）への影響は限定的であった（第 5.3.3.5.1 項）ことより，製剤を切り替えたことによる曝露への影響は小さいと考えられた．

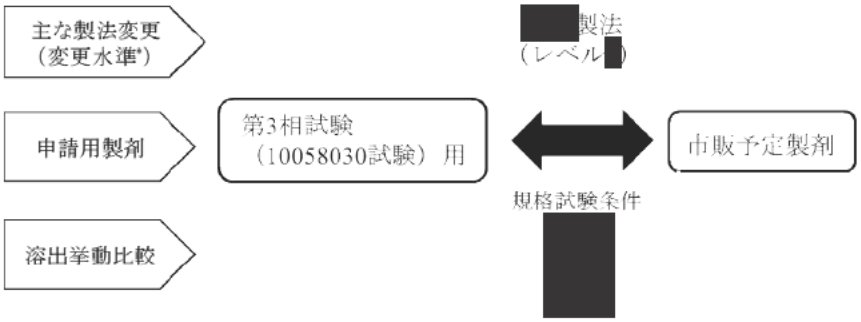
なお，申請用製剤を用いた 10058030 試験にて，転移性／切除不能 GIST 患者に対する本剤の臨床的有効性が認められ，安全性は許容可能であった．また，曝露−反応解析により曝露と有効性の相関はみられなかった．

また，開発用製剤の含量違い製剤（[redacted] mg 錠及び[redacted] mg 錠）は処方変更水準が[redacted]水準であるため，10058020 試験及び製剤比較試験（10058040 試験 コホート I）にて両製剤を併用したことの妥当性について考察した．前項で示したように，両製剤は溶出挙動が同等であり，かつ 10058010 試験の結果にて，本剤の曝露が[redacted] mg/m^2 の範囲で[redacted]が得られている（第 5.3.3.2.1 項）ことより，[redacted] mg 錠及び[redacted] mg 錠を併用したことは妥当であったと判断した．

以上より，製剤の切り替えによる用量変更は不要であり，開発用製剤から申請用製剤への切り替えは妥当であったと考えた．

2.5.2.3　申請用製剤の製法変更に伴う溶出挙動比較試験

申請用製剤の製法変更は，「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性に係る考え方等について」（平成 25 年 4 月 19 日　厚生労働省医薬食品局審査管理課　事務連絡）のレベル[redacted]の変更であると考えられたことより，製剤の製法変更に伴う生物学的同等性は溶出挙動比較試験のみで確認することとした．溶出挙動比較試験の概略を図 2.5.2.3-1 に示した．



*：「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について」による
第 5.3.1.3.2 項 図 4.5-1

図 2.5.2.3-1　申請用製剤間の溶出挙動比較試験の概略

溶出試験条件については，本剤の市販予定製剤の規格及び試験方法に示されている溶出試験条件に加え，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（一部改正令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号）のすべての試験条件にて行うこととした．溶出挙動比較試験の結果，いずれの試験条件においても製法変更前後の両製剤は溶出挙動が同等であったことより，市販予定製剤は，10058030 試験に用いた製剤と生物学的に同等であると判断した（第 5.3.1.3.2 項）．

2.5.2.4　食事の影響試験

開発用製剤及び申請用製剤を用いて食事の影響を検討した．開発用製剤を用いた 10058010 試験及び申請用製剤を用いた 10058040 試験での結果は整合しており，申請用製剤を用いたとき，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の摂食下の絶食下に対する幾何平均の比はそれぞれ 1.9206（90% CI：1.5775～2.3384），1.5668（90% CI：1.3654～1.7978）及び 1.6399（90% CI：1.4520～1.8522）であった．また，摂食下での最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）（中央値：4.02 hr）は，絶食下での T_{max}（中央値：2.03 hr）と比較して統計的に有意な遅延を認めた（$p = 0.0490$）（第 2.7.1.2.3 項）．本剤は，食事によりバイオアベイラビリティが上昇すると考えられた．これは食事の摂取により分泌される胆汁酸によって，TAS-116 の消化管内における溶解性が絶食下に比べて上昇したことにより，吸収が促進された可能性が考えられた．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ヒトにおける本剤の PK を明らかにするため，ヒト生体試料を用いた in vitro 試験（第 2.7.2.2.1 項）及び本剤を投与した臨床薬理試験（第 2.7.2.2.2 項）を実施した．また，複数の臨床試験のデータを統合し，PPK 解析を実施した．

2.5.3.1　吸収

本剤を単回経口投与したとき，TAS-116 の血漿中濃度は，投与後約 1.5～5 時間で最高濃度に到達した．単回投与時の消失半減期（$T_{1/2}$）は約 13 時間で，反復投与後の $T_{1/2}$ も同程度であった．C_{max} 及び AUC_{last} の蓄積率は，それぞれ約 1.19～1.78 及び約 1.27～1.58 であり，$T_{1/2}$ と投与間隔から予測される蓄積率（約 1.4）とおおむね一致した（第 2.7.2.3.1.1 項及び第 2.7.2.3.1.2 項）．

本剤は消化管に発現する P-glycoprotein（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）の基質であるが，検討した用量範囲においておおむね線形の動態を示したことから，P-gp や BCRP により吸収の制限を受ける可能性は低いと考えられた．また，本剤の溶解度は pH に依存して，酸性条件下では溶解度が高いが，中性条件に近づくにつれて溶解度は減少する（第 3.2.P.2.1.1 項）．胃内 pH を上昇させる制酸薬との併用試験は実施していないが，PPK 解析の結果では，胃酸抑制薬（プロトンポンプ阻害薬，H_2-受容体拮抗薬，制酸薬など）の併用によりバイオアベイラビリティが 0.853 倍に低下すると推定された．また，本剤を摂食下に投与すると，絶食下投与と比較して，C_{max} は約 1.9 倍，AUC_{inf} は約 1.6 倍上昇した．PPK 解析の結果より，使用した製剤の違いは一次の吸収速度定数（Ka）の共変量として選択され，開発用製剤の Ka は申請用製剤の 1.587 倍であった．しかしながら，この Ka の変化は定常状態の PK パラメータには影響を与えないと考えられた．

2.5.3.2　分布

本剤のヒト血漿蛋白結合率は，0.5～10 μg/mL の範囲で 93.1%～93.6%であり，検討した濃度範囲で濃度依存性は認められなかった．また，ヒト血漿での主要結合蛋白はアルブミンであると考えられた．ヒト血液における血液／血漿中濃度比は，0.5～10 μg/mL の範囲で 0.525～0.658 であり，TAS-116 は主に血漿に分布すると考えられた．本剤は肝臓に発現する organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた．

2.5.3.3　代謝

ヒト肝細胞を用いた本剤の代謝プロファイルの検討より，本剤の主代謝物は，アミド加水分解体（M3）であった．また，*N*-脱メチル体（M2）の生成もわずかであるが確認された．M3 及び M2 はそれぞれカルボキシルエステラーゼ（CES）1 及びチトクローム P450（CYP）3A を介して生成すると考えられ，ヒト肝細胞における本剤の代謝の約 90%に CES1 が，約 10%に CYP3A が寄与していると考えられた．

進行固形癌患者に本剤を投与後の血漿においては，TAS-116 と M3 が主要成分として確認され，これら以外に微量な代謝物として，M2，*N*-脱メチルしたアミド加水分解体（M12），TAS-116 のグルクロン酸抱合体（M16）及び複数の M3 のグルクロン酸抱合体が検出された．尿試料においても，TAS-116 と M3 が主要な成分として確認された．これら以外に微量な代謝物として，M2，M12，TAS-116 の一酸化体，M16，複数の M3 のグルクロン酸抱合体及び M3 のイミダゾール環が開裂した代謝物（M17）が検出された．ヒト血漿及び尿試料の分析により検出された代謝物から推定される TAS-116 の代謝経路は，主にアミド加水分解による M3 の生成であると考えられた．

2.5.3.4　排泄

本剤を 107.5 mg/m^2 で経口投与したときの未変化体の尿中排泄率は 2.2%であり，尿中排泄は主たる消失経路ではないと考えられた．

2.5.3.5　内因性要因

PPK 解析の結果，年齢，性別，体格，肝機能（正常及び軽度の肝機能障害）及び腎機能（正常，軽度及び中等度の腎機能障害）は最終モデルにおいて統計学的に有意な共変量ではなかったことから，本剤の PK に影響を及ぼさないと考えられた．日本人以外の PK データは限られているが，現時点で日本人と白人で顕著な PK の違いはないと考えられた．

2.5.3.6　外因性要因

申請用製剤を用いて，食事の影響を検討したところ，絶食下投与と比較して，摂食下投与では C_{max} は約 1.9 倍，AUC_{inf} は約 1.6 倍上昇し，T_{max} は摂食下投与で有意に遅延を認めた．曝露－反応解析により，低曝露群と比較して高曝露群ではグレード 3 以上の副作用の発現割合や減量に至った副作用の発現割合が高い傾向であったことから，空腹時に投与することが推奨される．

PPK 解析の解析結果から，胃酸抑制薬（プロトンポンプ阻害薬，H_2-受容体拮抗薬，制酸薬など）を併用時には，相対バイオアベイラビリティが 14.7%低下すると推定された．曝露－反応解析により曝露と有効性の相関はみられなかったことから，胃酸抑制薬の併用が有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．

申請用製剤の曝露は開発用製剤の曝露と比較して若干低下する可能性はあるものの，曝露－反応解析により曝露と有効性の相関はみられなかったことから，製剤を切り替えたことによる用量変更は必要ないと考えられた．

胃切除や小腸切除が本剤の PK に与える影響を検討した結果，いずれの手術も本剤の PK には影響を与えず，PPK 解析の結果においても最終モデルにおいて統計学的に有意な共変量ではなかったことから本剤の PK に影響を及ぼさないと考えられた．

本剤は主として CES1 を介して消失すると考えられたが，CES1 を阻害及び誘導する薬剤の情報は限られているため，本剤と CES1 を阻害及び誘導する薬剤が相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．

本剤は CYP3A，multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 及び MATE2-K に対する阻害作用があるため，CYP3A，MATE1 及び MATE2-K 阻害による薬物相互作用を受けやすい基質薬と併用するときには，血漿中濃度を増加させる可能性があるので，注意する必要があると考えられた．

2.5.3.7　曝露量－反応関係

転移性／切除不能の GIST 患者を対象とした，本剤の第 2 相試験（10058020 試験）及び第 3 相試験（10058030 試験）のデータを用いて，曝露量と有効性及び安全性の関係性を評価した．

2.5.3.7.1　曝露量と有効性

曝露量と有効性の解析は，投与 96 時間から 120 時間までの AUC（$AUC_{96\text{-}120}$），C_{max} 及び血漿中トラフ濃度（C_{trough}）の PK パラメータに基づき，中央値で分けた高曝露群と低曝露群の 2 群に分けて評価した．三つの治療群（高曝露群，低曝露群及びプラセボ群）の有効性を比較し，10058030 試験の PFS と OS について，単変量モデル及び多変量の Cox 比例ハザードモデルを用いて治療群間の HR を推定し，Kaplan-Meier 法を用いて PFS 又は OS 曲線とそれぞれの中央値を推定した．単変量モデルの共変量は治療群とし，多変量モデルの共変量は，治療群，前治療歴（3 又は 4 以上），年齢（65 歳未満又は 65 歳以上），盲検化中央画像判定による肝転移（あり又はなし）及び腹膜転移（あり又はなし）とした．

$AUC_{96\text{-}120}$の治療群別の PFS 中央値は，高曝露群で 2.8 ヶ月（95% CI：1.4～2.9 ヶ月），低曝露群で 2.8 ヶ月（95% CI：1.6～4.1 ヶ月），プラセボ群で 1.4 ヶ月（95% CI：0.9～1.8 ヶ月）であった．単変量モデル及び多変量モデルによる治療群間の HR（高曝露群／低曝露群）は，それぞれ 1.71（95% CI：0.87～3.36）及び 2.12（95% CI：1.06～4.24）であった．単変量モデル及び多変量モデルによる HR（高曝露群／プラセボ群）は，それぞれ 0.79（95% CI：0.43～1.45）及び 0.63（95% CI：0.32～1.24），単変量モデル及び多変量モデルによる HR（低曝露群／プラセボ群）は，それぞれ 0.61（95% CI：0.34～1.08）及び 0.53（95% CI：0.27～1.01）であった．C_{max}及びC_{trough}の治療群別の PFS 中央値，治療群間を比較した HR は$AUC_{96\text{-}120}$と同様の傾向であった．$AUC_{96\text{-}120}$，C_{max}，及びC_{trough}のいずれにおいても，曝露群で PFS 中央値は同じであったが，低曝露群に対する高曝露群の PFS の HR が 1 を超えていた．これは低曝露群の一部の患者で長期の PFS が認められたこと，患者数が限られていることによる推定結果のばらつきが大きい可能性が考えられた．しかし，$AUC_{96\text{-}120}$，C_{max}及びC_{trough}のいずれの曝露群においても，プラセボ群より PFS の延長傾向を認めた．

$AUC_{96\text{-}120}$の治療群別の OS 中央値は，高曝露群で 16.7 ヶ月［95% CI：12.1 ヶ月～算出不能（NC)］，低曝露群で 13.3 ヶ月（95% CI：7.7 ヶ月～NC），プラセボ群で 9.6 ヶ月（95% CI：5.5 ヶ月～NC）であった．単変量モデル及び多変量モデルによる治療群間の HR（高曝露群／低曝露群）は，それぞれ 0.50（95% CI：0.19～1.33）及び 0.54（95% CI：0.19～1.56）であった．単変量モデル及び多変量モデルによる HR（高曝露群／プラセボ群）は，それぞれ 0.38（95% CI：0.14～1.04）及び 0.34（95% CI：0.11～1.00），単変量モデル及び多変量モデルによる HR（低曝露群／プラセボ群）は，それぞれ 0.79（95% CI：0.37～1.66）及び 0.69（95% CI：0.29～1.65）であった．C_{max}の治療群を比較した HR は$AUC_{96\text{-}120}$と同様の傾向であった．C_{trough}の治療群別の OS では，単変量モデル及び多変量モデルの HR（高曝露群／低曝露群）は，1.34（95% CI：0.54～3.33）及び 1.33（95% CI：0.49～3.59），単変量モデル及び多変量モデルによる HR（高曝露群／プラセボ群）は，それぞれ 0.70（95% CI：0.30～1.61）及び 0.65（95% CI：0.28～1.51），単変量モデル及び多変量モデルによる HR（低曝露群／プラセボ群）は，それぞれ 0.52（95% CI：0.23～1.19）及び 0.44（95% CI：0.16～1.17）であった．PFS と同様に限られた患者数の評価であることによる推定結果のばらつきの大きさが，$AUC_{96\text{-}120}$及びC_{max}とC_{trough}の治療群間の HR の違いに影響を与えた可能性が考えられたが，$AUC_{96\text{-}120}$，C_{max}及びC_{trough}のいずれの曝露群においても，プラセボ群より OS の延長傾向を認めた．

以上より，いずれの曝露量（高曝露群及び低曝露群）においても，プラセボに対して PFS 及び OS の延長傾向を認めたことから，本剤の臨床的有効性は曝露量によらずに期待できると考えられた．

2.5.3.7.2　曝露量と安全性

曝露量と安全性の解析は，有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づき，低曝露群に対する高曝露群のリスクを評価した．10058030 試験単独（以下，単独解析）及び 10058020 試験と 10058030 試験の併合（以下，併合解析）から得られた安全性データと曝露量の関係性を評価した．

副作用の発現割合は高曝露群と低曝露群で同程度であったが，低曝露群と比較して高曝露群ではグレード 3 以上の副作用の発現割合は 3～4 倍高く，減量に至った副作用の発現割合は 3 倍程度高かった．一方，投与中止に至った副作用，休薬に至った副作用の発現割合は，単独解析及

び併合解析ともに高曝露群と低曝露群で大きな差はなかった．重篤な副作用の発現は，単独解析では高曝露群 1 名（4.2%），低曝露群 2 名（8.3%）で，併合解析では高曝露群 3 名（7.7%），低曝露群 2 名（5.1%）であり，いずれの曝露群でも発現割合は 10%未満であり，明らかな曝露の影響を認めなかった．

重要な特定されたリスクである下痢及び眼障害について，副作用の下痢の発現割合は高曝露群と低曝露群で同程度であった．グレード 3 以上の下痢の副作用の発現割合は低曝露群より高曝露群が高い傾向であった．眼障害に関連する副作用の発現割合は，高曝露群と低曝露群でおおむね同程度であったが，副作用の夜盲及び霧視の発現割合は低曝露群より高曝露群が高い傾向であった．グレード 2 以上の眼障害に関連する副作用の発現割合は高曝露群と低曝露群で同程度であった．

以上より，高曝露群でグレード 3 以上の副作用，特に下痢の発現割合が高い傾向であり，減量に至った副作用の発現割合も高い傾向であったが，投与中止に至った副作用及び重篤な副作用に曝露の影響を認めず，曝露量の違いによる安全性に重大な懸念事項はなかった．

2.5.4　有効性の概括評価

イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST 患者に対する本剤の有効性は，国内第 2 相試験（10058020 試験）及び国内第 3 相試験（10058030 試験）の結果に基づき評価した．

有効性の結果の詳細は，第 2.7.3 項に示した．

2.5.4.1　試験デザイン

本剤の有効性評価に用いた 10058030 試験及び 10058020 試験の試験デザインの概要を表 2.5.4.1-1 に示した．

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の試験デザイン

	10058030 試験	10058020 試験
	第 5.3.5.1.1 項	第 5.3.5.2.1 項
相	3	2
対象患者	イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST 患者	
デザイン	二重盲検，並行群間，ランダム化	非盲検，単群
対照薬	プラセボ	—
本剤の投与方法	160 mg を 1 日 1 回空腹時経口投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返す	
登録患者数	86 名	41 名
有効性の解析対象集団	FAS 86 名（TAS-116 群 58 名，プラセボ群 28 名）	FAS 40 名
主要評価項目	RECIST に従った盲検化中央画像判定による PFS	RECIST に従った中央画像判定による PFS
有効性の主な副次評価項目	RECIST に従った治験担当医師判定に基づく PFS OS 全奏効率 病態制御率 非盲検投与期間の PFS	RECIST に従った治験担当医師判定に基づく PFS OS 全奏効率 病態制御率
有効性の評価基準	modified RECIST Ver. 1.1	RECIST Ver. 1.1
腫瘍評価の方法	ベースラインはランダム化前 14 日以内，ランダム化後 6 週間は 3 週ごと，その後 24 週間は 6 週間ごと，その後は 8 週ごとに画像検査を実施	ベースラインは登録前 14 日以内，本剤投与開始後 6 週間は 3 週間ごと，その後 3 ヶ月は 6 週間ごと，その後は 8 週ごとに画像検査を実施

10058030 試験

10058030 試験は，イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST を有する患者を対象として，本剤＋BSC （以下，TAS-116 群）とプラセボ＋BSC （以下，プラセボ群）の有効性及び安全性を比較評価する，二重盲検，並行群間，ランダム化，多施設共同第 3 相試験であった．

盲検投与期間では，86 名の患者がランダムに TAS-116 群又はプラセボ群に 2：1 の割合で割り当てられ，盲検化中央画像判定で PD 又はその他の盲検投与期間の投与中止基準に該当するまで，割り当てられた治験薬の投与を継続した．盲検化中央画像判定で Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）に基づき PD と判定された患者は盲検が解除され，移行基準を満たす場合は，非盲検投与期間に移行し本剤の投与を受けることができた．

本剤 160 mg/body 又はプラセボは，1 日 1 回空腹時（食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降）に 5 日間連日経口投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返すこととした．

試験デザイン，有効性評価方法の詳細は，第 2.7.3.1.1 項に示した．

有効性の評価項目

- 主要評価項目：盲検化中央画像判定による PFS
- 主な副次評価項目：治験担当医師判定による PFS，非盲検投与期間の PFS，OS，全奏効率，病態制御率
- 探索的評価項目：ゲノム薬理学（PGx）

本試験は，標準治療が確立していない患者集団を対象としたことから，プラセボを対照群とした．

PFS の延長は，疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることに繋がることから，転移性／切除不能 GIST の重要な治療目的の一つとされている．更に，転移性／切除不能 GIST 患者では OS と PFS に強い相関が認められており[1]，PFS は OS の代替評価項目になりえると考えた．また，本試験ではプラセボ群の患者が PD 後に本剤のクロスオーバー投与を受けることを許容するデザインとしたことから，クロスオーバー投与による影響を受けない評価項目として主要評価項目は PFS が適切であると考えた．評価のバイアスを最小限にするため，独立画像評価機関での盲検化中央画像判定による評価を採用した．

有効性の評価・解析方法

- 評価方法：画像検査は，ベースライン時，ランダム化後 6 週間は 3 週ごと，その後 24 週間は 6 週ごと，その後は 8 週ごとに実施した．腫瘍評価には改変した RECIST Ver. 1.1 を用いた．
- 主解析の実施時期：盲検化中央画像判定による PFS イベントが約 70 件観察された時点（データカットオフ：2020 年 6 月 23 日，PFS イベント 73 件）
- Full analysis set（FAS）：登録例のうち，ランダム化され，登録前に組織診で GIST と診断されたすべての患者
- PFS の定義：登録日を起算日とし，RECIST に基づく PD 又はあらゆる原因による死亡のうち早い方までの期間．解析時点で生存し PD を認めない患者は，最終画像評価日で打ち切りとした．
- 主解析の解析方法：層別 log-rank 検定を用いて盲検化中央画像判定による PFS を比較した．検定の有意水準は片側 2.5%とした．片側 p 値が 2.5%以下の場合，プラセボ群に対して TAS-116 群が PFS で優越性を示したと判断することとした．層別因子は，盲検下レヴューの結果，前治療数（3 又は 4 以上）及び年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）とした．また，Kaplan-Meier 法を用いて両群の PFS 曲線，PFS 中央値及び時点別 PFS 率を推定し，層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて HR を推定した．

<u>10058020 試験</u>

10058020 試験は，イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST を有する患者を対象として，本剤の有効性及び安全性を評価する，非盲検，単群，多施設共同第 2 相試験であった．

本剤の開始用量を 160 mg とし，1 日 1 回空腹時（食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降）に 5 日間連日経口投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返し，投与中止基準に該当するまで継続した．

試験デザイン，有効性評価方法の詳細は，第 2.7.3.1.2 項に示した．

有効性の評価項目

- 主要評価項目：中央画像判定による RECIST に基づく PFS
- 主な副次評価項目：治験担当医師判定による PFS，OS，全奏効率，病態制御率，PGx

有効性の評価・解析方法

- 評価方法：画像検査は，ベースライン時，治験薬投与開始後 6 週間は 3 週ごと，その後 3 ヶ月は 6 週ごと，その後は 8 週ごとに実施した．腫瘍評価には RECIST Ver. 1.1 を用いた．
- 解析の実施時期：第一解析時点（最終登録例の投与後 6 週の画像評価の終了時；2017 年 6 月 9 日カットオフ）及び第二解析時点（中央画像判定でのすべての画像評価の終了時；20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）の解析結果を示した．主解析は第一解析時点に実施した．
- FAS：治験薬を 1 回以上投与した患者のうち，組み入れ基準を満たし除外基準に該当せず，治験薬投与後に 1 項目以上有効性を評価された患者
- PFS の定義：登録日を起算日とし，RECIST に基づく PD 又はあらゆる原因による死亡のうち早い方までの期間．解析時点で生存し PD を認めない患者は，最終画像評価日で打ち切りとした．
- 主解析の解析方法：Kaplan-Meier 法を用いて，中央画像判定による RECIST に基づく PFS 曲線，PFS 中央値及び時点別 PFS 率を推定した．

2.5.4.2　患者の内訳及び患者背景

10058030 試験

10058030 試験には，86 名（TAS-116 群 58 名，プラセボ群 28 名）の患者が登録され，すべての患者が治験薬の投与を受けた．

FAS は TAS-116 群 58 名，プラセボ群 28 名であった．TAS-116 群から非盲検投与期間に移行し本剤の投与を継続した患者（以下，Beyond PD 投与群）は 1 名，TAS-116 群から非盲検投与期間に移行しなかった患者は 57 名であった．プラセボ群から非盲検投与期間へ移行し本剤の投与を受けた患者（以下，クロスオーバー投与群）は 17 名，プラセボ群から非盲検投与期間に移行しなかった患者（以下，TAS-116 未投与群）は 11 名であった．

患者の年齢中央値は TAS-116 群で 62.0 歳（範囲：32～83 歳），プラセボ群で 61.5 歳（範囲：26～81 歳）であり，65 歳以上の患者は 4 割程度（TAS-116 群 37.9%，プラセボ群 39.3%，以下同順）であった．ECOG Performance status が 1 の患者は TAS-116 群で 15.5%，プラセボ群で 14.3%であった．

原発部位は，小腸が最も多く（56.9%，64.3%），次いで胃（32.8%，32.1%）であった．すべての患者が転移巣を有し，肝転移（65.5%，78.6%）及び腹膜転移（56.9%，53.6%）が多かった．

切除歴を有する患者は TAS-116 群で 82.8%，プラセボ群で 71.4%であった．すべての患者が 3 レジメン以上の抗癌療法歴を有し，抗癌療法歴が 4 レジメン以上の患者は，TAS-116 群で 31.0%，プラセボ群で 46.4%であった．

術後補助化学療法歴，その他の前治療歴で両側 5%の有意水準で群間に有意な不均衡を認めたが，標準治療が不応又は不耐の患者を対象としているため有効性の評価に影響はないと考えた．

その他に，患者背景に群間の不均衡を認める項目はなかった．

10058020 試験

10058020 試験には 41 名の患者が登録され，40 名が本剤の投与を受けた．FAS 及び RECIST 評価可能例は 40 名であった．

患者の年齢中央値は 62.0 歳（範囲：30～79 歳）であり，65 歳以上の患者の割合は 35.0%であった．ECOG Performance status が 1 の患者は 30.0%であった．

原発部位は，小腸又は胃の患者が大半であった（小腸 45.0%，胃 37.5%）．すべての患者が転移巣を有し，肝転移（80.0%）及び腹膜転移（67.5%）が多かった．

切除歴を有する患者は 90.0%であった．すべての患者が 3 レジメン以上の抗癌療法歴を有し，4 レジメン以上の抗癌療法歴を有する患者は 52.5%であった．

2.5.4.3　有効性の結果

2.5.4.3.1　無増悪生存期間

10058030 試験

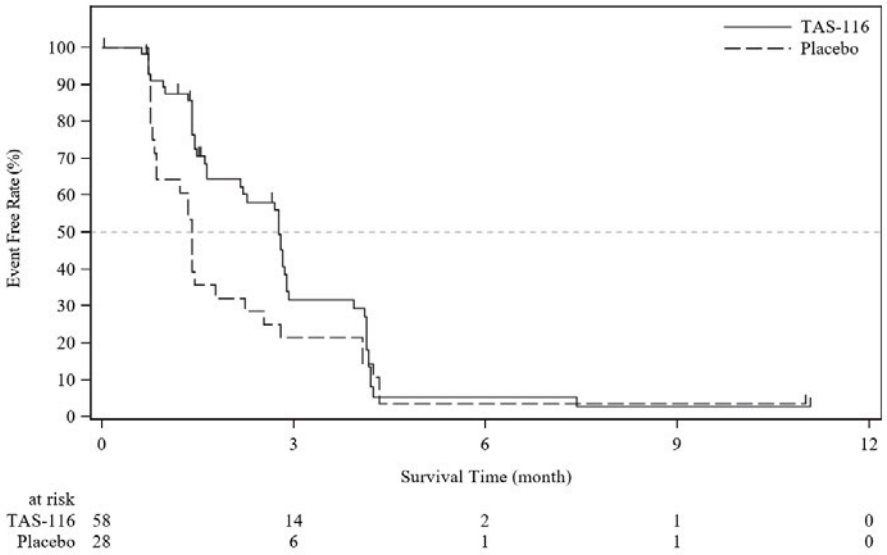
FAS を対象とした PFS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.5.4.3.1-1 及び図 2.5.4.3.1-1 に示した．

主解析時点での盲検化中央画像判定による PFS は，イベント発生率が TAS-116 群で 79.3%（46/58 名）及びプラセボ群で 96.4%（27/28 名）で，PFS 中央値は TAS-116 群で 2.8 ヶ月（95% CI：1.6～2.9 ヶ月）及びプラセボ群で 1.4 ヶ月（95% CI：0.9～1.8 ヶ月）であった．前治療数及び年齢を層別因子とした層別 log-rank 検定で片側 p = 0.006，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR は 0.51（95% CI：0.30～0.87）であり，プラセボ群と比較して TAS-116 群で統計的に有意に PFS を延長した．

表 2.5.4.3.1-1　盲検化中央画像判定による PFS の概要（10058030 試験）

Parameter	TAS-116 (N=58) N (%)	95% CI	Placebo (N=28) N (%)	95% CI	Hazard Ratio*	95% CI	P Value†
Number of Patients (%)							
Event	46 (79.3)		27 (96.4)		0.51	[0.30 , 0.87]	0.006
Censored	12 (20.7)		1 (3.6)				
Survival Time (Months)							
25th Percentile	1.4	[1.3 , 2.2]	0.8	[0.7 , 1.3]			
Median	2.8	[1.6 , 2.9]	1.4	[0.9 , 1.8]			
75th Percentile	4.1	[2.9 , 4.2]	2.7	[1.4 , 4.3]			
Number of Patients At Risk and Survival Rate (%)							
0 Month	58 (100.0)	[100.0 , 100.0]	28 (100.0)	[100.0 , 100.0]			
3 Months	14 (31.7)	[19.1 , 45.0]	6 (21.4)	[8.7 , 37.8]			
6 Months	2 (5.4)	[1.1 , 15.5]	1 (3.6)	[0.3 , 15.4]			
9 Months	1 (2.7)	[0.2 , 11.9]	1 (3.6)	[0.3 , 15.4]			
12 Months	0 (-)	[- , -]	0 (-)	[- , -]			

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
* : Stratified Cox proportional hazards model.
† : Stratified logrank test. The one-sided significance level will be 2.5%.
Stratification Factors: Number of Prior Systemic Anti-Cancer Therapies Category 2 (3, 4 or more), Age Category1 (years) (<65, ≥65)
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.4.1.1.1-1 改変



Analysis Set: FAS
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 図 11.4.1.1.1-1

図 2.5.4.3.1-1　盲検化中央画像判定による PFS 曲線（10058030 試験）

主解析結果の頑健性を評価するために実施した感度分析及び副次解析では，一貫して TAS-116 群の方がプラセボ群よりも PFS を延長する傾向を認めた（第 2.7.3.3.2.1 項）.

治験担当医師判定による PFS は，イベント発生率が TAS-116 群で 74.1%（43/58 名）及びプラセボ群で 82.1%（23/28 名）で，PFS 中央値は TAS-116 群で 2.9 ヶ月（95% CI：2.8～4.2 ヶ月），プラセボ群で 1.4 ヶ月（95% CI：0.8～2.5 ヶ月）であった［HR 0.58（95% CI：0.33～1.02）；層別 log-rank 検定，片側 p = 0.028］. プラセボ群と比較して TAS-116 群で延長傾向を示し，盲検化中央画像判定による PFS と同様の結果であった.

非盲検投与期間の PFS は，イベント発生率が Beyond PD 投与群で 100%（1/1 名），クロスオーバー投与群で 70.6%（12/17 名）で，PFS 中央値は Beyond PD 投与群で 4.4 ヶ月（95% CI：NC），クロスオーバー投与群で 2.7 ヶ月（95% CI：0.7～4.1 ヶ月）であった．盲検投与期間に PD となった後にクロスオーバーで本剤の投与を開始した患者でも，盲検投与期間と同程度の PFS が確認された．

10058020 試験

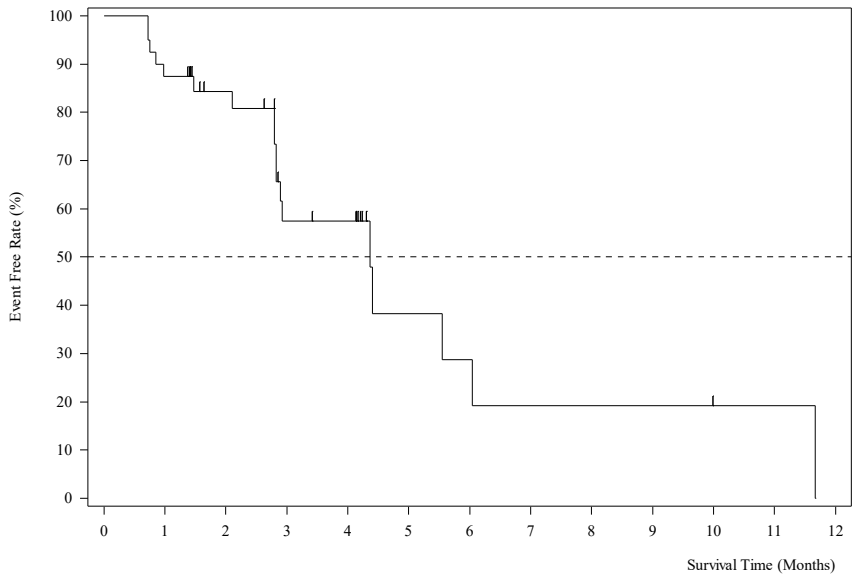
FAS を対象とした中央画像判定による PFS の概要及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.5.4.3.1-2 及び図 2.5.4.3.1-2 に示した．

第一解析時点での中央画像判定による PFS 中央値は，4.4 ヶ月（95% CI：2.8～6.0 ヶ月）であった［イベント発生率 45.0%（18/40 名）］．第二解析時点でも同様に 4.4 ヶ月（95% CI：2.8～6.0 ヶ月）であった［イベント発生率 72.5%（29/40 名）］．

表 2.5.4.3.1-2　中央画像判定による PFS の概要（10058020 試験）

	(N=40) **N (%)**
Number of Patients (%)	
Event	18 (45.0)
Censored	22 (55.0)
Median PFS (Months)	4.4
95% CI for Median	[2.8 , 6.0]
Number of Patients at Risk and Event Free Rate (%)	
0 Month	40 (100.0)
3 Months	14 (57.5)
6 Months	3 (28.7)
9 Months	2 (19.2)

Analysis Set: FAS（第一解析時点）
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 25



Analysis Set: FAS（第一解析時点）
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 4

図 2.5.4.3.1-2　中央画像判定による PFS 曲線（10058020 試験）

2.5.4.3.2　全生存期間

10058030 試験

FAS を対象とした OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.5.4.3.2-1 及び図 2.5.4.3.2-1 に示した.

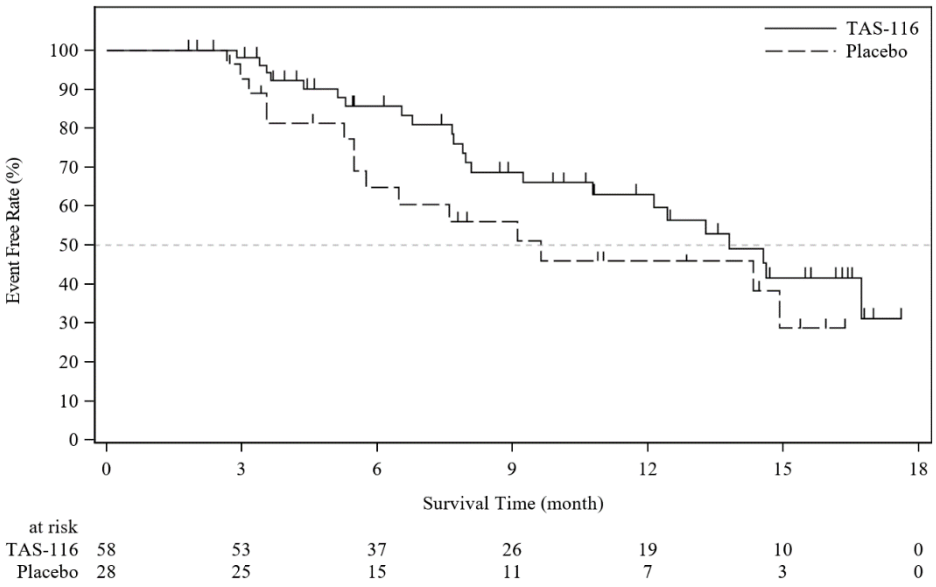
主解析時点での OS 追跡期間の中央値は TAS-116 群で 8.02 ヶ月（95% CI：6.14～10.78 ヶ月），プラセボ群で 7.03 ヶ月（95% CI：5.26～10.87 ヶ月）であった．データカットオフ時点までに死亡した患者は TAS-116 群で 23/58 名（39.7%）及びプラセボ群で 15/28 名（53.6%）であり，生存の 48 名（TAS-116 群 35 名，プラセボ群 13 名）は打ち切りとした.

OS 中央値は，TAS-116 群で 13.8 ヶ月（95% CI：9.2 ヶ月～NC），プラセボ群で 9.6 ヶ月（95% CI：5.5 ヶ月～NC）で，log-rank 検定による片側 p = 0.081，HR = 0.63（95% CI：0.32～1.21）であり，本剤のクロスオーバー治療を許容した試験デザインではあったが，TAS-116 群はプラセボ群に対して OS の延長傾向を示した.

表 2.5.4.3.2-1　OS の要約（10058030 試験）

	TAS-116 (N=58)		Placebo (N=28)		Hazard		
Parameter	N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	Ratio	95% CI	P Value*
Number of Patients (%)							
Event	23 (39.7)		15 (53.6)		0.63	[0.32 , 1.21]	0.081
Censored	35 (60.3)		13 (46.4)				
Survival Time (Months)							
25th Percentile	7.9	[5.3 , 12.1]	5.5	[3.0 , 7.6]			
Median	13.8	[9.2 , -]	9.6	[5.5 , -]			
75th Percentile	-	[14.6 , -]	-	[14.3 , -]			
Number of Patients At Risk and Survival Rate (%)							
0 Month	58 (100.0)	[100.0 , 100.0]	28 (100.0)	[100.0 , 100.0]			
3 Months	53 (98.1)	[87.6 , 99.7]	25 (92.7)	[73.9 , 98.1]			
6 Months	37 (85.8)	[72.4 , 93.0]	15 (64.8)	[43.0 , 80.0]			
9 Months	26 (68.7)	[52.7 , 80.3]	11 (56.1)	[34.7 , 73.0]			
12 Months	19 (63.1)	[46.6 , 75.7]	7 (45.9)	[25.1 , 64.5]			
15 Months	10 (41.6)	[24.6 , 57.7]	3 (28.7)	[9.3 , 52.0]			
18 Months	0 (-)	[- , -]					

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
* logrank test. The one-sided significance level will be 2.5%.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.4.1.2.3.1-1 改変



Analysis Set: FAS
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 図 11.4.1.2.3.1-1

図 2.5.4.3.2-1　OS 曲線（10058030 試験）

プラセボ群から非盲検投与期間での本剤投与へのクロスオーバーによるバイアスを補正した RPSFT モデルによる補正 OS のプラセボ群の中央値は，7.6 ヶ月（95% CI：5.3～14.9 ヶ月）であった［HR 0.42（95% CI：0.21～0.85）；log-rank 検定，片側 p = 0.007］．補正しない OS 解析と比べて，更に死亡リスクを減少させる傾向を示した．

TAS-116 群 58 名，クロスオーバー投与群 17 名及び TAS-116 未投与群 11 名の 3 群について，OS の要約と Kaplan-Meier 曲線を表 2.5.4.3.2-2 及び図 2.5.4.3.2-2 に示した．

TAS-116 群と TAS-116 未投与群の比較では，TAS-116 群は TAS-116 未投与群に対して OS の延長を示した［HR 0.42（95% CI：0.18～1.00）；log-rank 検定，片側 p = 0.022］．

クロスオーバー投与群と TAS-116 未投与群の比較では，クロスオーバー投与群も TAS-116 未投与群に対して OS の延長傾向を示した［HR 0.55（95% CI：0.19～1.55）；log-rank 検定，片側 p = 0.129］．プラセボ投与で PD となった後に本剤の投与を開始した患者でも，本剤投与によって OS が延長する可能性が示された．

表 2.5.4.3.2-2　クロスオーバーの有無別の OS の要約（10058030 試験）

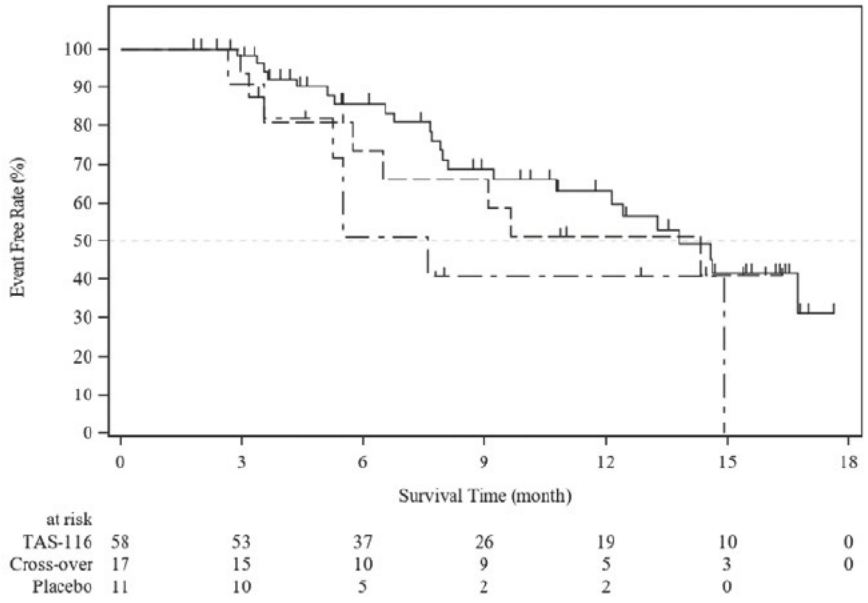
	TAS-116 群 (N =58)		クロスオーバー投与群 (N=17)		TAS-116 未投与群 (N=11)			
Parameter	N(%)	95% CI	N(%)	95% CI	N(%)	95% CI	Hazard Ratio [95% CI]	P Value*
Number of Patients (%)								
Event	23 (39.7)		8 (47.1)		7 (63.6)		TAS-116 vs Cross-over	0.80 [0.35, 1.79] 0.291
Censored	35 (60.3)		9 (52.9)		4 (36.4)		TAS-116 vs TAS-116 未投与	0.42 [0.18, 1.00] 0.022
Survival Time (Months)							Cross-over vs TAS-116 未投与	0.55 [0.19, 1.55] 0.129
25th Percentile	7.9	[5.3 , 12.1]	5.7	[3.0 , 9.6]	5.3	[2.7 , 7.6]		
Median	13.8	[9.2 , -]	14.3	[5.7 , -]	7.6	[3.5 , 14.9]		
75th Percentile	-	[14.6 , -]	-	[9.6 , -]	14.9	[5.5 , 14.9]		

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

* logrank test. The one-sided significance level will be 2.5%.

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.4.1.2.3.2-1 改変



TAS-116 群，　クロスオーバー投与群，　TAS-116 未投与群

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 図 11.4.1.2.3.2-1

図 2.5.4.3.2-2　クロスオーバーの有無別の OS 曲線（10058030 試験）

試験治療中止後の後治療の施行割合は TAS-116 群で 56.9%及びプラセボ群で 46.4%であり，抗癌療法が最も多く，その施行割合は TAS-116 群で 51.7%及びプラセボ群で 46.4%であった．抗癌療法の内訳はイマチニブ，スニチニブ，レゴラフェニブが多かった．

10058020 試験

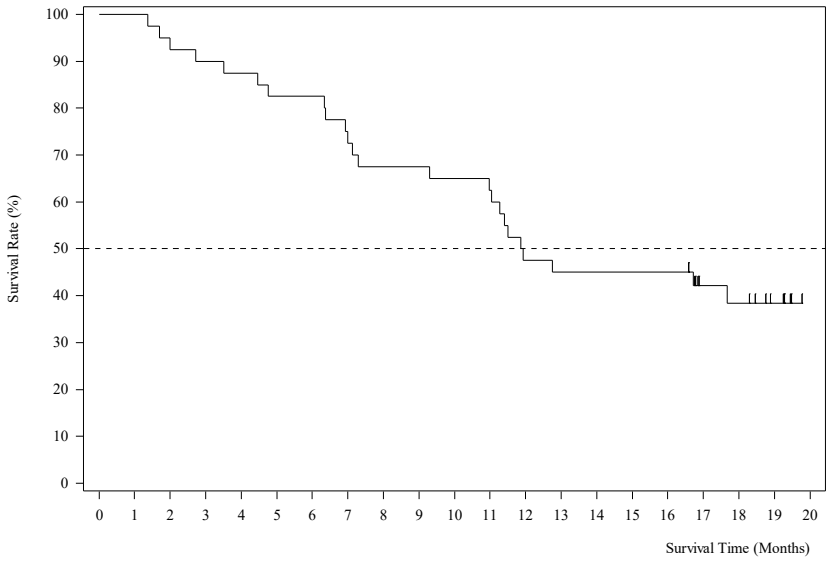
FAS を対象とした第二解析時点の OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.5.4.3.2-3 及び図 2.5.4.3.2-3 に示した．

10058020 試験では，OS の追跡期間の中央値は 11.9 ヶ月（範囲：1～20 ヶ月）であった．生存追跡期間中に死亡した患者は 24/40 名（60%）であり，生存の 16/40 名（40%）は打ち切りとした．OS 中央値は 11.9 ヶ月（95% CI：11.0 ヶ月～NC）であった．

表 2.5.4.3.2-3　OS の要約（10058020 試験）

Parameter	(N=40) N (%)
Number of Patients (%)	
Death	24 (60.0)
Censored	16 (40.0)
Median Survival Time (months)	11.9
95% CI for Median	[11.0, -]
Number of Patients at Risk and Survival Rate (%)	
0 Month	40 (100.0)
3 Months	36 (90.0)
6 Months	33 (82.5)
9 Months	27 (67.5)
12 Months	19 (47.5)
15 Months	18 (45.0)
18 Months	10 (38.4)

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 32



Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 8

図 2.5.4.3.2-3　OS 曲線（10058020 試験）

試験治療中止後の後治療の施行割合は 75.0%で，抗癌療法の施行割合は 72.5%であった．抗癌療法の内訳はイマチニブ，スニチニブ，レゴラフェニブが多かった．

2.5.4.3.3　全奏効率，病態制御率

10058030 試験

盲検化中央画像判定ではいずれの群でも完全奏効及び部分奏効を認めず，安定（SD）の患者は TAS-116 群で 36/58 名（62.1%），プラセボ群で 10/28 名（35.7%）であった．12 週以上の病勢制御率は，TAS-116 群で 27.6%（16/58 名，95% CI：16.7%～40.9%），プラセボ群で 21.4%（6/28 名，95% CI：8.3%～41.0%）であった（Fisher の正確検定，片側 p = 0.369）．

10058020 試験

10058020 試験では，中央画像判定による全奏効率は 2.5%（1/40 名，95% CI：0.1%～13.2%）であり，SD の患者は 33/40 名（82.5%）であり，6 週以上の病態制御率は 85.0%（34/40 名，95% CI：70.2%～94.3%）であった．

2.5.4.3.4　部分集団解析

2.5.4.3.4.1　背景因子別

10058030 試験の盲検化中央画像判定による PFS 及び OS について，背景因子別の Forest Plot を図 2.5.4.3.4.1-1 及び図 2.5.4.3.4.1-2 に示した．

PFS では，肝転移ありの集団の HR が 0.90（95% CI：0.51～1.59），肝転移なしの集団の HR が 0.17（95% CI：0.05～0.57），交互作用の両側 p 値が 0.020 であり，治療群と肝転移の有無の間に交互作用が示唆された．その他に PFS に交互作用が認められた背景因子はなかった．

患者数が少ないため HR の推定が不安定な部分集団（原発部位がその他，前治療数が 5）を除き，PFS で HR が 1 以上であった部分集団は，年齢が 75 歳以上，手術部位が結腸であった．それら以外のすべての部分集団で，TAS-116 群はプラセボ群と比較して PFS の延長傾向を示した．

OS に交互作用が認められた背景因子はなかった．OS では，患者数が少ないため HR の推定が不安定な部分集団（年齢が 40 歳未満，前治療数が 5）を除き，HR が 1 以上であった部分集団は，75 歳以上，手術部位が結腸，胃切除が部分切除，前治療数が 4 以上であった．その他のすべての部分集団で，TAS-116 群はプラセボ群と比較して OS の延長傾向を示した．

PFS 及び OS のいずれでも，大部分の背景因子の部分集団で本剤の一貫した治療効果が示された．

	TAS-116		Placebo				Interaction
	N	MST	N	MST	HR	95% CI	P value
Sex							0.538
Male	34	2.7	15	1.4	0.86	(0.44, 1.66)	
Female	24	2.8	13	1.4	0.53	(0.25, 1.13)	
Age Category1 (years)							0.519
<65	36	2.3	17	1.3	0.67	(0.35, 1.26)	
≥65	22	3.9	11	1.8	0.52	(0.23, 1.14)	
Age Category2 (years)							0.798
<40	2	–	2	–	0.71	(0.04, 11.79)	
≥40, <50	6	2.9	4	1.0	0.76	(0.17, 3.27)	
≥50, <60	14	1.6	7	1.3	0.31	(0.11, 0.89)	
≥60, <70	21	2.2	9	1.4	0.81	(0.35, 1.90)	
≥ 70	15	4.1	6	2.7	0.51	(0.18, 1.46)	
Age Category3 (years)							0.305
<65	36	2.3	17	1.3	0.67	(0.35, 1.26)	
≥65, <75	18	2.9	8	1.1	0.32	(0.12, 0.84)	
≥75	4	4.1	3	4.1	1.24	(0.20, 7.55)	
PS							0.843
0	49	2.8	24	1.4	0.68	(0.40, 1.14)	
1	9	2.9	4	1.1	0.70	(0.17, 2.95)	
Race							NC
Asian	58	2.8	28	1.4	0.67	(0.41, 1.09)	
Other	0	–	0	–	NC	NC	
Allergy							0.852
Negative	44	2.8	17	1.4	0.73	(0.40, 1.32)	
Positive	14	2.8	11	1.3	0.69	(0.29, 1.65)	
Site of primary tumor							0.424
Colon	0	–	0	–	NC	NC	
Esophagus	1	4.1	0	–	NC	NC	
Rectum	2	1.6	0	–	NC	NC	
Small intestine	33	2.3	18	1.4	0.73	(0.40, 1.34)	
Stomach	19	2.9	9	0.9	0.39	(0.16, 1.96)	
Other	3	2.9	1	4.2	1.5379E8	(<0.01, -)	
Primary tumor (At the time of enrollment)							0.102
No	43	2.8	20	1.4	0.79	(0.45, 1.41)	
Yes	15	2.8	8	1.1	0.25	(0.09, 0.71)	
Metastatic tumor							NC
No	0	–	0	–	NC	NC	
Yes	58	2.8	28	1.4	0.67	(0.41, 1.09)	
Liver metastasis per BCRR							0.020
No	20	2.9	6	1.4	0.17	(0.05, 0.57)	
Yes	38	2.3	22	1.4	0.90	(0.51, 1.59)	
Peritoneal metastasis per BCRR							0.353
No	25	2.8	13	1.4	0.82	(0.39, 1.71)	
Yes	33	2.8	15	1.2	0.53	(0.28, 1.03)	

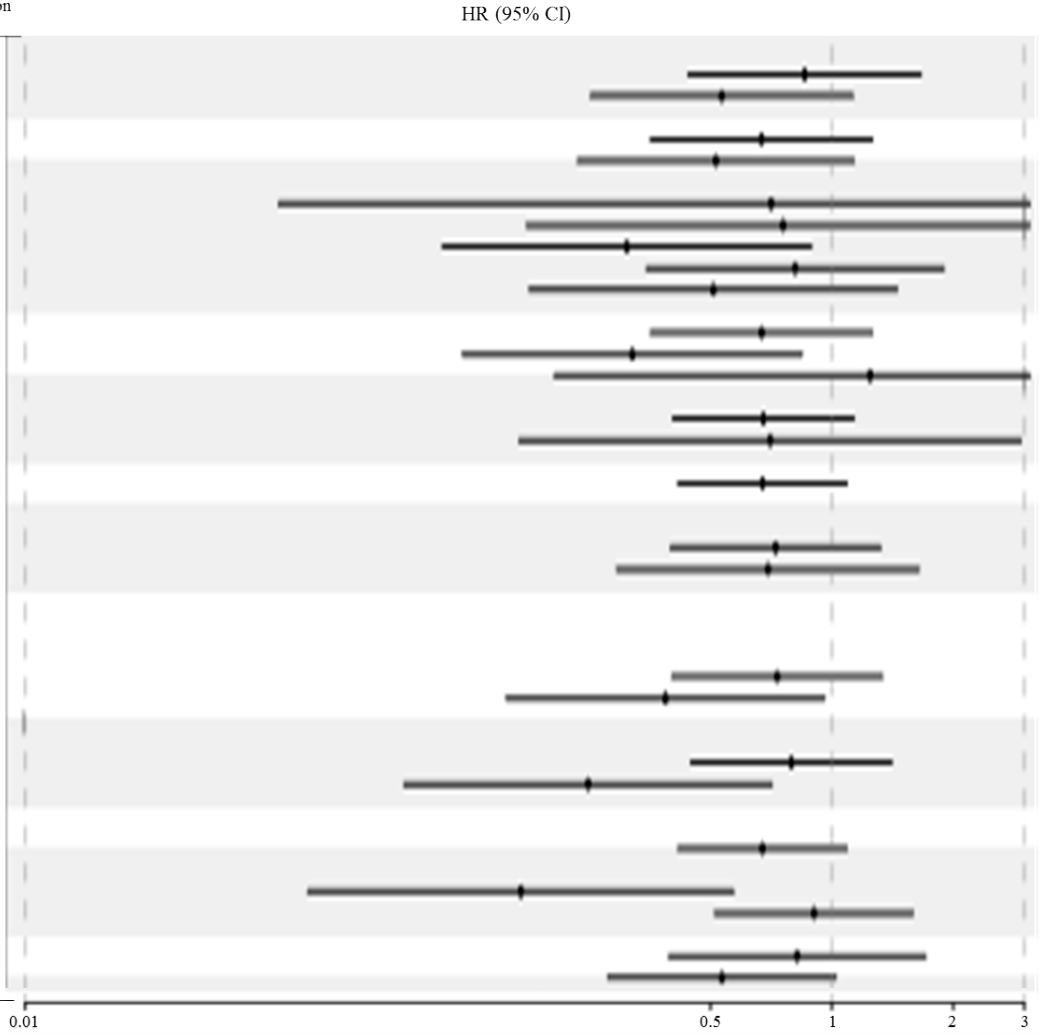
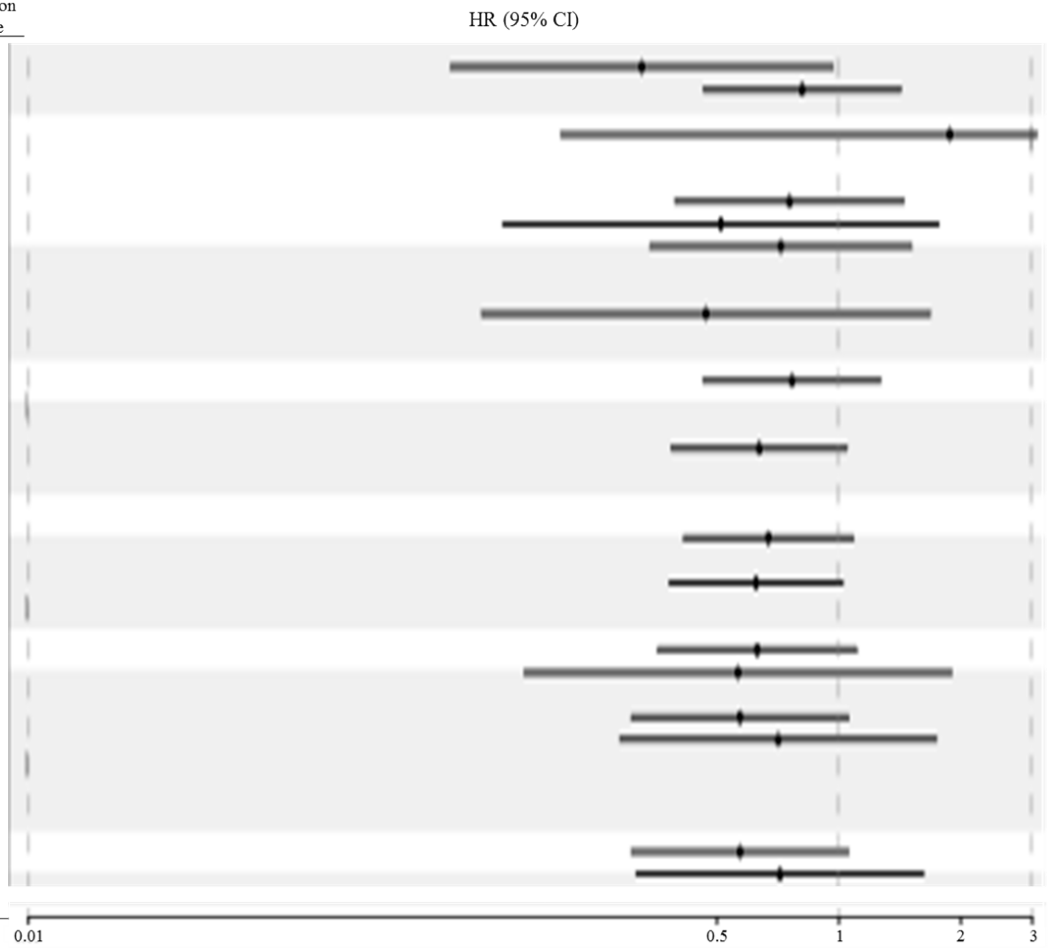


図 2.5.4.3.4.1-1　背景因子別の盲検化中央画像判定による PFS の Forest Plot（10058030 試験）

	TAS-116		Placebo				Interaction
	N	MST	N	MST	HR	95% CI	P value
Surgical History							0.182
No	10	2.2	8	1.1	0.33	(0.11, 0.97)	
Yes	48	2.8	20	1.4	0.82	(0.46, 1.43)	
Surgical Region							NC
Colon	6	2.1	1	4.1	1.89	(0.21, 17.26)	
Esophagus	2	2.9	0	–	NC	NC	
Rectum	2	1.6	0	–	NC	NC	
Small intestine	30	2.8	15	1.4	0.76	(0.40, 1.46)	
Stomach	12	2.9	5	1.3	0.51	(0.15, 1.77)	
Other	29	2.8	11	1.4	0.72	(0.34, 1.52)	
Type of Gastrectomy							NC
Total	1	1.4	0	-	NC	NC	
Partial	11	2.9	5	1.3	0.47	(0.13, 1.69)	
Unknown	0	-	0	-	NC	NC	
Neoadjuvant							0.064
No	56	2.8	26	1.4	0.77	(0.46, 1.28)	
Yes	2	-	2	1.6	<0.01	(<0.01, -)	
Adjuvant							NC
No	50	2.8	28	1.4	0.64	(0.39, 1.05)	
Yes	8	2.8	0	-	NC	NC	
Advanced / metastatic							NC
No	0	-	0	-	NC	NC	
Yes	58	2.8	28	1.4	0.67	(0.41, 1.09)	
Prior Radiation Therapy							0.988
No	56	2.8	26	1.4	0.63	(0.38, 1.03)	
Yes	2	-	2	2.9	<0.01	(<0.01, -)	
Other prior Treatment							0.939
No	51	2.8	19	1.3	0.63	(0.36, 1.11)	
Yes	7	2.8	9	1.4	0.57	(0.17, 1.91)	
Number of Prior Systemic Anti-Cancer Therapies Category 1							0.999
3	40	2.8	15	1.4	0.57	(0.31, 1.06)	
4	12	1.4	12	1.4	0.71	(0.29, 1.75)	
5	5	3.5	1	-	40784828	(<0.01, -)	
6	0	-	0	-	NC	NC	
7	1	2.8	0	-	NC	NC	
Number of Prior Systemic Anti-Cancer Therapies Category 2							0.673
3	40	2.8	15	1.4	0.57	(0.31, 1.06)	
4 or more	18	2.8	13	1.4	0.72	(0.32, 1.63)	



Analysis Set: FAS. A hazard ratio 1 indicates no difference of treatment efficacy between two groups. || : A hazard ratio exceeds 3 or less than 0.01.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 図 11.4.1.1.3.5-1 改変

図 2.5.4.3.4.1-1　背景因子別の盲検化中央画像判定による PFS の Forest Plot（10058030 試験）（続き）

	TAS-116		Placebo				Interaction
	N	MST	N	MST	HR	95% CI	P value
Sex							0.864
Male	34	12.4	15	7.6	0.57	(0.24, 1.35)	
Female	24	13.8	13	14.3	0.60	(0.21, 1.71)	
Age Category1 (years)							0.728
<65	36	13.8	17	9.6	0.68	(0.31, 1.51)	
65<=	22	12.1	11	-	0.55	(0.17, 1.81)	
Age Category2 (years)							0.524
<40	2	-	2	-	2.1863E8	(<0.01, -)	
40-<50	6	14.6	4	5.7	0.21	(0.02, 2.42)	
50-<60	14	13.8	7	9.4	0.82	(0.27, 2.52)	
60-<70	21	-	9	14.3	0.80	(0.22, 2.85)	
70<=	15	-	6	5.6	0.17	(0.03, 0.96)	
Age Category3 (years)							0.923
<65	36	13.8	17	9.6	0.68	(0.31, 1.51)	
<65-<75	18	12.1	8	3.5	0.49	(0.13, 1.85)	
75<=	4	-	3	-	1.22	(0.08, 19.86)	
PS							0.631
0	49	14.6	24	14.3	0.65	(0.31, 1.37)	
1	9	11.3	4	7.6	0.33	(0.07, 1.69)	
Race							NC
Asian	58	13.8	28	9.6	0.63	(0.32, 1.21)	
Other	0	-	0	-	NC	NC	
Allergy							0.856
Negative	44	13.3	17	14.3	0.62	(0.27, 1.41)	
Positive	14	14.6	11	9.6	0.62	(0.20, 1.95)	
Site of primary tumor							0.752
Colon	0	-	0	-	NC	NC	
Esophagus	1	12.1	0	-	NC	NC	
Rectum	2	-	0	-	NC	NC	
Small intestine	33	13.8	18	9.6	0.74	(0.30, 1.82)	
Stomach	19	14.6	9	7.6	0.48	(0.17, 1.40)	
Other	3	-	1	14.3	0.71	(0.04, 11.79)	
Primary tumore (At the time of enrollment)							0.075
No	43	14.6	20	14.3	0.77	(0.35, 1.70)	
Yes	15	12.1	8	3.5	0.34	(0.10, 1.19)	
Metastatic tumor							NC
No	0	-	0	-	NC	NC	
Yes	58	13.8	28	9.6	0.63	(0.32, 1.21)	
Liver metastasis per BCRR							0.255
No	20	-	6	8.3	0.32	(0.08, 1.22)	
Yes	38	12.4	22	14.3	0.76	(0.36, 1.63)	
Peritoneal metastasis per BCRR							0.302
No	25	14.6	13	-	0.90	(0.30, 2.77)	
Yes	33	13.8	15	9.1	0.44	(0.19, 0.99)	

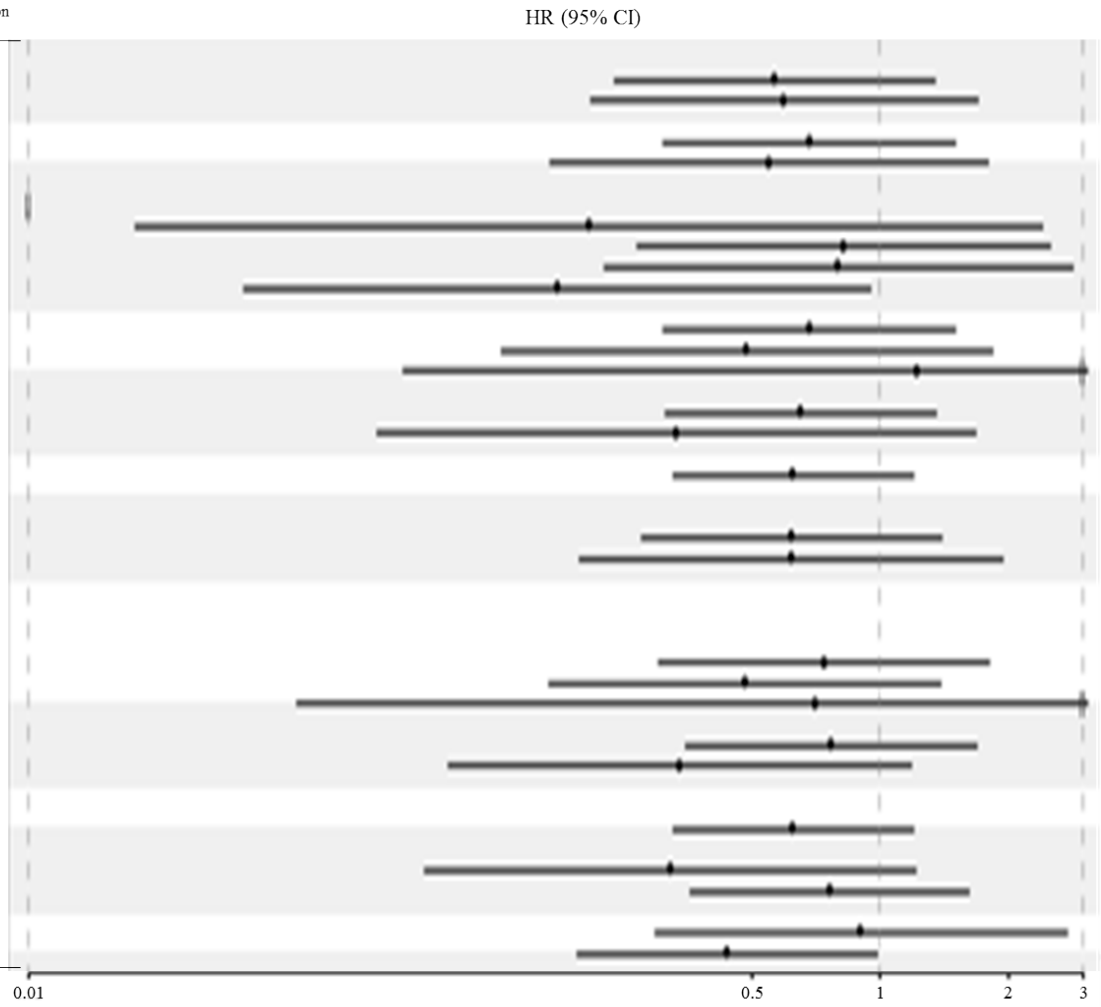
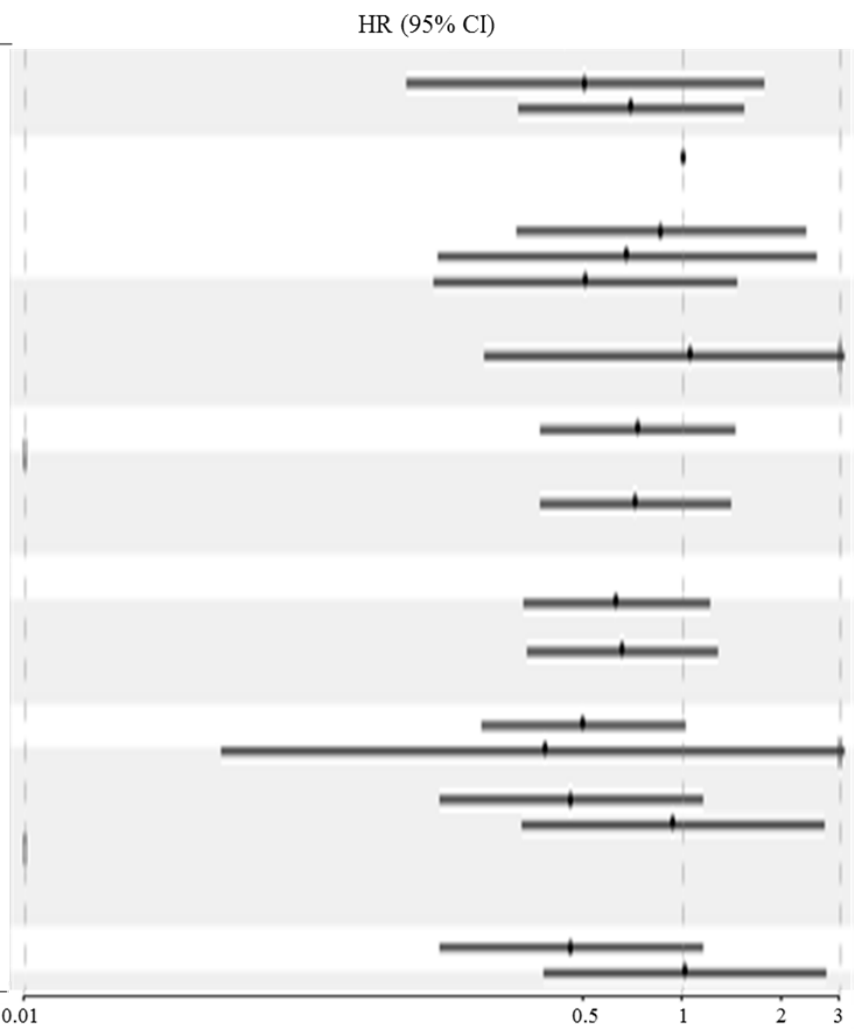


図 2.5.4.3.4.1-2　背景因子別の OS の Forest Plot（10058030 試験）

	TAS-116		Placebo				Interaction
	N	MST	N	MST	HR	95% CI	P value
Surgical History							0.398
No	10	5.3	8	3.5	0,50	(0.14, 1.76)	
Yes	48	14.6	20	14.3	0.69	(0.31, 1.53)	
Surgical Region							NC
Colon	6	-	1	-	1.00	(1.00, 1.00)	
Esophagus	2	14.6	0	-	NC	NC	
Rectum	2	-	0	-	NC	NC	
Small intestine	30	13.8	15	-	0.86	(0.31, 2.36)	
Stomach	12	14.6	5	9.6	0.67	(0.18, 2.54)	
Other	29	-	11	14.3	0,50	(0.17, 1.46)	
Type of Gastrectomy							NC
Total	1	-	0	-	NC	NC	
Partial	11	11.3	5	9.6	1,05	(0.25, 4.46)	
Unknown	0	-	0	-	NC	NC	
Neoadjuvant							0.990
No	56	13.8	26	9.6	0.73	(0.37, 1.44)	
Yes	2	-	2	5.1	<0.01	(<0.01, -)	
Adjuvant							NC
No	50	13.8	28	9.6	0.72	(0.37, 1.40)	
Yes	8	16.7	0	-	NC	NC	
Advanced / metastatic							NC
No	0	-	0	-	NC	NC	
Yes	58	13.8	28	9.6	0.63	(0.32, 1.21)	
Prior Radiation Therapy							0.990
No	56	13.8	26	9.6	0.65	(0.33, 1.28)	
Yes	2	-	2	5.3	NC	NC	
Other prior Treatment							0.815
No	51	13.3	19	9.1	0,50	(0.24, 1.02)	
Yes	7	-	9	-	0.38	(0.04, 3.71)	
Number of Prior Systemic Anti-Cancer Therapies Category 1							0.642
3	40	14.6	15	9.1	0.46	(0.18, 1.15)	
4	12	9.2	12	9.6	0.93	(0.32, 2.69)	
5	5	8.0	1	-	1.1742E8	(<0.01, -)	
6	0	-	0	-	NC	NC	
7	1	-	0	-	NC	NC	
Number of Prior Systemic Anti-Cancer Therapies Category 2							0.261
3	40	14.6	15	9.1	0.46	(0.18, 1.15)	
4 or more	18	9.2	13	12.0	1.01	(0.38, 2.72)	



Analysis Set: FAS. A hazard ratio 1 indicates no difference of treatment efficacy between two groups. || : A hazard ratio exceeds 3 or less than 0.01.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 図 11.4.1.2.3.3-1 改変

図 2.5.4.3.4.1-2　背景因子別の OS の Forest Plot（10058030 試験）（続き）

2.5.4.3.4.2　遺伝子変異別

10058030 試験

PGx 評価可能例（TAS-116 群 52 名，プラセボ群 24 名）のうち次世代シーケンシング（NGS）のための血液検体を採取できた患者は，TAS-116 群 51 名，プラセボ群 24 名であった．*KIT*，*PDGFRA* の遺伝子変異を検出した患者の PFS 及び OS の要約を表 2.5.4.3.4.2-1 に示した．

KIT 遺伝子エクソン 9，エクソン 11，エクソン 13，エクソン 14，エクソン 17 又はエクソン 18 のいずれかに変異を検出した患者で，プラセボ群と比較して TAS-116 群で PFS 及び OS の延長傾向を示した．*KIT* 遺伝子のエクソン 9 に変異を検出した患者，エクソン 11 に変異を検出した患者，及びエクソン 13，エクソン 14，エクソン 17，又はエクソン 18 のいずれかに変異を検出した患者のいずれの集団でも，本剤による PFS 及び OS の延長傾向が示された．

PDGFRA 遺伝子変異を検出した患者は，TAS-116 群の 2 名のみで，プラセボ群で変異を検出した患者がいなかった．

表 2.5.4.3.4.2-1　遺伝子変異別の PFS 及び OS の要約（10058030 試験）

血液検体	TAS-116 (N=51)	Placebo (N=24)	HR (95% CI)
KIT mutation（exon9, exon11, exon13, exon14, exon17, or exon18）			
Detected　n (%)	30 (58.8%)	15 (62.5%)	
Median PFS (95% CI) (months)	2.8（1.4, 2.8）	1.2（0.8, 1.4）	0.58（0.30, 1.13）
Median OS (95% CI) (months)	10.8（6.8, 14.6）	6.5（3.5, 14.3）	0.58（0.27, 1.26）
KIT mutation (exon 9)			
Detected　n (%)	3 (5.9%)	5 (20.8%)	
Median PFS (95% CI) (months)	2.8（0.8, 2.8）	1.3（0.7, 1.4）	0.23（0.03, 2.03）
Median OS (95% CI) (months)	NC（6.5, NC）	5.5（2.7, 9.6）	0.23（0.03, 2.04）
KIT mutation (exon 11)			
Detected　n (%)	25 (49.0%)	12 (50.0%)	
Median PFS (95% CI) (months)	2.8（1.4, 2.9）	0.8（0.7, 2.5）	0.64（0.30, 1.34）
Median OS (95% CI) (months)	10.8（6.8, 14.6）	7.6（3.0, 14.9）	0.73（0.31, 1.73）
KIT mutation (exon13, exon14, exon17, or exon18)			
Detected　n (%)	24 (47.1%)	14 (58.3%)	
Median PFS (95% CI) (months)	2.8（1.6, 3.9）	1.0（0.8, 1.8）	0.52（0.26, 1.07）
Median OS (95% CI) (months)	10.8（5.3, 13.8）	7.6（3.5, 14.9）	0.70（0.31, 1.59）
PDGFRA mutation			
Detected　n (%)	2 (3.9%)	0 (0%)	
Median PFS (95% CI) (months)	1.4（1.4, 1.4）	–	–
Median OS (95% CI) (months)	9.2（NC）	–	–

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.4.7-1，図 11.4.7.1-1，図 11.4.7.1-2 改変

10058020 試験

PGx 評価可能例 40 名から血液検体を採取した．

KIT 遺伝子エクソン 9，エクソン 11，エクソン 12，エクソン 13，エクソン 14，エクソン 16，エクソン 17，又はエクソン 18 のいずれかに変異を検出した患者は 23/40 名（57.5%）であった．*PDGFRA* 遺伝子変異は 6/40 名（15.0%）の患者に検出された．

KIT 遺伝子エクソン 9，エクソン 11，エクソン 12，エクソン 13，エクソン 14，エクソン 16，エクソン 17，又はエクソン 18 のいずれかに変異を検出した患者群の PFS 中央値は 2.9 ヶ月（95% CI：2.8～5.1 ヶ月），OS 中央値は 11.0 ヶ月（95% CI：6.9～11.9 ヶ月）であった．

2.5.4.4　有効性の結論

本剤の GIST 患者に対する有効性を，イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST を有する患者を対象に国内で実施した 10058020 試験及び 10058030 試験に基づき評価した．

患者背景は，10058020 試験及び 10058030 試験において，年齢の中央値はともに 62.0 歳であり，原発部位は小腸又は胃の患者が大半であった．Søreide らによる GIST の疫学に関する population-based study のシステマティックレビュー[2] と同様の傾向であった．

10058020 試験では，主要評価項目である中央画像判定による PFS の中央値は 4.4 ヶ月（95% CI：2.8～6.0 ヶ月）であり，OS 中央値は 11.9 ヶ月（95% CI：11.0 ヶ月～NC）であった．三次治療以降の GIST 患者を対象としたプラセボ対照レゴラフェニブの第 3 相試験ではプラセボ投与群の PFS の中央値は 0.9 ヶ月と比較して [3]，既存薬に不応となった GIST 患者における本剤の臨床的有用性があると考えられたため，プラセボ対照二重盲検比較デザインの 10058030 試験を実施し本剤の有効性を検証した．

10058030 試験の主要評価項目である盲検化中央画像判定による PFS の中央値は，TAS-116 群で 2.8 ヶ月（95% CI：1.6～2.9 ヶ月），プラセボ群で 1.4 ヶ月（95% CI：0.9～1.8 ヶ月）で，前治療数及び年齢を層別因子とした層別 log-rank 検定で片側 p = 0.006，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR は 0.51（95% CI：0.30～0.87）であり，プラセボ群と比較して TAS-116 群で統計的に有意に PFS を延長した．イマチニブ不応後の治療選択肢の一つであるイマチニブの再投与では，三次治療以降の GIST 患者を対象としたプラセボ対照の第 3 相試験 [4] で，イマチニブ再投与群の PFS 中央値が 1.8 ヶ月，プラセボ投与群の PFS 中央値が 0.9 ヶ月（HR 0.46）であったことを鑑みると，本剤の PFS の延長効果は臨床的意義があると考えた．

10058030 試験の副次評価項目である OS の中央値は，TAS-116 群で 13.8 ヶ月（95% CI：9.2 ヶ月～NC），プラセボ群で 9.6 ヶ月（95% CI：5.5 ヶ月～NC）で，log-rank 検定により片側 p = 0.081，HR = 0.63（95% CI：0.32～1.21）であった．クロスオーバーを許容した試験デザインであるものの，TAS-116 群はプラセボ群に対して OS の延長傾向を示した．プラセボ群から非盲検投与期間での本剤投与へのクロスオーバーによるバイアスを補正した RPSFT モデルによる補正 OS のプラセボ群の中央値は，7.6 ヶ月（95% CI：5.3～14.9 ヶ月）であった［HR 0.42（95% CI：0.21～0.85）; log-rank 検定，片側 p = 0.007］．補正しない OS 解析と比べて，更に死亡リスクを減少させる傾向を示した．

10058020 試験と 10058030 試験において，試験デザイン，中央画像判定機関，試験実施施設，試験実施時期，患者背景の差異など様々な条件の違いが PFS と OS の相違に影響した可能性が考えられたが，10058020 試験の有効性の結果は良好で，10058030 試験の結果を支持するものであった．

更に，10058030 試験では，PFS と盲検化中央画像判定による肝転移有無に交互作用が示唆されたが，PFS 及び OS のいずれも，大部分の背景因子の部分集団で本剤の一貫した治療効果が示された．65 歳以上の患者の割合はいずれの試験でも 4 割程度であった．年齢（65 歳以上，65 歳

未満）による PFS 及び OS の部分集団解析の結果より，65 歳以上及び 65 歳未満のいずれの集団でも本剤の治療効果が示された．

10058030 試験の遺伝子変異別の有効性の結果について，*KIT* 遺伝子のエクソン 13，エクソン 14，エクソン 17 又はエクソン 18 変異を有する患者において，プラセボに対して本剤は PFS 及び OS ともに一貫した延長傾向を示し，GIST の既承認薬であるイマチニブ，スニチニブやレゴラフェニブの効果が乏しい *KIT* 遺伝子の二次変異（エクソン 13，エクソン 14，エクソン 17 又はエクソン 18 変異）に対する有効性が示唆された．*PDGFRA* 変異を検出した患者は，TAS-116 群の 2 名のみのため効果の推定が困難であったが，作用機序の観点から，本剤は *PDGFRA* 変異を有する GIST 患者にも有効性を示す可能性が考えられ [5]，今後更なる評価を要すると考えた．10058030 試験の TAS-116 群と 10058020 試験で，血液検体の NGS により検討したいずれかのエクソンに *KIT* 遺伝子変異を検出した患者割合は同程度であった．この患者集団では，10058020 試験の PFS 中央値及び OS 中央値は 10058030 試験の TAS-116 群と同程度であり，10058030 試験の結果を支持するものと考えた．

以上より，本剤の PFS 及び OS の延長効果を踏まえると，標準治療が確立していない，イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST を有する患者に対し，本剤は有効な薬剤であると考えた．

2.5.4.5　参考文献

1　Özer-Stillman I, Strand L, Chang J, Mohamed AF, Tranbarger-Freier KE. Meta-analysis for the association between overall survival and progression-free survival in gastrointestinal stromal tumor. Clin Cancer Res. 2015;21:295-302.

2　Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Cancer Epidemiol. 2016; 40: 39-46.

3　Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381:295-302.

4　Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:1175-1182.

5　Grunewald S, Klug LR, Mühlenberg T, Lategahn J, Falkenhorst J, Town A, et al. Resistance to avapritinib in PDGFRA-driven GIST is caused by secondary mutations in the PDGFRA kinase domain. Cancer Discov. 2021;11:108-125.

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の評価対象

2.5.5.1.1　対象試験及び対象集団

本剤の安全性は，進行固形癌患者を対象に日本と英国で実施した第 1 相試験（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase），GIST 患者対象の国内第 2 相試験（10058020 試験），GIST 患者対象のプラセボ対照二重盲検比較デザインの国内第 3 相試験（10058030 試験），申請

用製剤と開発用製剤の製剤比較と申請用製剤の食事の影響を併せて検討した国内第 1 相臨床薬理試験（10058040 試験），進行固形癌患者を対象に心血管系安全性パラメータを検討した国内第 1 相心血管系安全性試験（10058050 試験）を評価資料として検討した．また，進行固形癌患者を対象に米国，英国及びイタリアで実施した第 1 相試験（10058010 試験：Indication Extension Phase）を参考資料として検討した．また，日本人 GIST 患者での申請用法用量の安全性を評価するため，10058010 試験（Dose Escalation Phase，Expansion Phase），10058020 試験及び 10058030 試験の日本人患者データを併合解析した．

安全性の概括評価では，10058030 試験及び安全性併合解析の本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時経口投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬した日本人 GIST 患者群（以下，GIST 患者群）を主要な対象として評価した．なお，死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象（第 2.5.5.2.2 項），投与中止に至った有害事象（第 2.5.5.2.3 項），内因性及び外因性要因（第 2.5.5.5.1 項）は，GIST 患者群で評価した．GIST 患者群は，10058010 試験 4 名，10058020 試験 40 名，10048030 試験 75 名の計 119 名であった．それ以外の試験結果及び安全性併合解析結果を第 2.7.4 項に示した．

2.5.5.1.2　評価方法

10058030 試験及び GIST 患者群の安全性の評価方法の概略を以下に示した．その他の試験の安全性の評価方法の詳細は，第 2.7.4.1.1.4 項に示した．

(1)　有害事象及び副作用の定義

有害事象とは，治験に参加した患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のことであり，治験薬との因果関係の有無は問わないと定義した．有害事象と本剤との因果関係は，様々な要因を考慮に入れ（例えば，患者の状態，病歴，併用薬，治験薬投与から有害事象の発現までの時間的関連性），治験担当医師により「合理的な関連の可能性あり」又は「合理的な関連の可能性なし」の 2 段階で判定された．安全性の概括評価では，「合理的な関連の可能性あり」を本剤の副作用として記載した．

(2)　収集期間

同意取得から安全性追跡調査期間終了までを対象とした．

(3)　重症度分類

有害事象の重症度のグレード判定は，NCI の CTCAE Ver. 4.03 を用いた．

2.5.5.1.3　患者背景

10058030 試験（盲検投与期間）で，男性は TAS-116 群で 34/58 名（58.6%），プラセボ群で 15/28 名（53.6%）であり，年齢の中央値は TAS-116 群で 62.0 歳（範囲：32～83 歳），プラセボ群で 61.5 歳（範囲：26～81 歳）であった．Performance status が 0 の患者は TAS-116 群で 49/58 名（84.5%），プラセボ群で 24/28 名（85.7%）であり．投与群間で大きな違いは認めなかった．

GIST 患者群で，男性は 70/119 名（58.8%），女性は 49/119 名（41.2%），年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：26～83 歳）であった．Performance status が 0 の患者は 97/119 名（81.5%），1 の患者は 22/119 名（18.5%）で，10058030 試験（盲検投与期間）と同様の患者背景であった．

その他の人口統計学的特性及び患者の特性を表 2.7.4.1.3.1-1，表 2.7.4.1.3.2-1 に示した．

2.5.5.1.4　曝露

10058030 試験（盲検投与期間）の TAS-116 群の総投与日数の中央値は 60.0 日（範囲：1～355 日），総投与量の中央値は 9120.0 mg（範囲：160～56800 mg），Actual Dose Intensity の中央値は

95.24 mg/day（範囲：22.9～114.3 mg/day），Relative Dose Intensity の中央値は 83.33%（範囲：20.0%～100.0%），最終サイクルの中央値は 5.0 サイクル（範囲：1～25 サイクル）であった．プラセボ群の総投与日数の中央値は 38.0 日（範囲：15～270 日）であり，最終サイクル数の中央値は 3.0 サイクル（範囲：2～18 サイクル）であった．

10058030 試験の盲検投与期間及び／又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者（計 75 名）での本剤の総投与日数の中央値は 60.0 日（範囲：1～355 日），総投与量の中央値は 7520.0 mg（範囲：160～56800 mg），Actual Dose Intensity の中央値は 98.52 mg/day（範囲：22.9～114.3 mg/day），Relative Dose Intensity の中央値は 86.21%（範囲：20.0%～100.0%）であった．

GIST 患者群での本剤の総投与日数の中央値は，60.0 日（範囲：1～640 日），総投与量の中央値は 7840.0 mg（範囲：160～102400 mg），Actual Dose Intensity の中央値は 90.77 mg/day（範囲：22.9～114.3 mg/day），Relative Dose Intensity の中央値は 79.43%（範囲：20.0%～100.0%），最終サイクルの中央値は 5.0 サイクル（範囲：1～43 サイクル）であった．

2.5.5.2　有害事象

10058030 試験の盲検投与期間の TAS-116 群及びプラセボ群，盲検投与期間及び／又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者並びに GIST 患者群の有害事象の要約を表 2.5.5.2-1 に示した．

表 2.5.5.2-1　有害事象の要約

	10058030試験			安全性併合解析
	盲検投与期間		盲検投与期間+非盲検投与期間	TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%)
	TAS-116 (N=58) N (%)	Placebo (N=28) N (%)	TAS-116* (N=75) N (%)	
Any Adverse Events	56 (96.6)	22 (78.6)	71 (94.7)	115 (96.6)
Any >=Grade 3 Adverse Events	25 (43.1)	8 (28.6)	33 (44.0)	59 (49.6)
Any Adverse Drug Reactions	54 (93.1)	11 (39.3)	70 (93.3)	114 (95.8)
Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions	15 (25.9)	1 (3.6)	20 (26.7)	42 (35.3)
Any Serious Adverse Events	16 (27.6)	5 (17.9)	21 (28.0)	37 (31.1)
Any Serious Adverse Drug Reactions	6 (10.3)	0	8 (10.7)	14 (11.8)
Any Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication	4 (6.9)	2 (7.1)	4 (5.3)	4 (3.4)
Any Adverse Drug Reactions Leading to Discontinuation of Study Medication	3 (5.2)	0	3 (4.0)	3 (2.5)
Any Adverse Events Leading to Death	1 (1.7)	0	1 (1.3)	4 (3.4)
Any Adverse Drug Reactions Leading to Death	0	0	0	0
Any Adverse Events Leading to Drug interruption	39 (67.2)	9 (32.1)	48 (64.0)	84 (70.6)
Any Adverse Drug Reactions Leading to Drug interruption	34 (58.6)	2 (7.1)	41 (54.7)	75 (63.0)
Any Adverse Events Leading to Dose Reduction	21 (36.2)	1 (3.6)	27 (36.0)	47 (39.5)
Any Adverse Drug Reactions Leading to Dose Reduction	20 (34.5)	0	26 (34.7)	46 (38.7)

* TAS-116 (N = 75) consists of patients received TAS-116 in Blinded Administration Period and/or Unblinded Administration Period.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.2.1.1-1，第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.1 SA1-1431-032T-ATP-2，第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-030T-ATP-2 改変

2.5.5.2.1　比較的よくみられる有害事象

10058030 試験（盲検投与期間）で，プラセボ群と比較して TAS-116 群で発現割合が 10%以上高い有害事象は，下痢（74.1%，17.9%），食欲減退（36.2%，14.3%），倦怠感（31.0%，17.9%），血中クレアチニン増加（25.9%，10.7%），腎機能障害（17.2%，0%），夜盲（13.8%，0%），腫瘍疼痛（13.8%，3.6%）であった．プラセボ群と比較して TAS-116 群で発現割合が 10%以上高い副作用は，下痢（74.1%，14.3%），食欲減退（31.0%，7.1%），倦怠感（25.9%，10.7%），血中クレアチニン増加（25.9%，7.1%），悪心（24.1%，10.7%），腎機能障害（15.5%，0%），夜盲（13.8%，0%）であった．TAS-116 群で発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は，下

痢（13.8%，0%），貧血（6.9%，10.7%），食欲減退（6.9%，0%），腫瘍出血（5.2%，0%）であり，発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の副作用は，下痢（13.8%，0%）及び貧血（5.2%，0%）であった．

10058030 試験の盲検投与期間及び／又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者（75 名）で，発現割合の高い有害事象及び副作用並びにグレード 3 以上の有害事象及び副作用は，10058030 試験の盲検投与期間に発現した事象とおおむね同じであった．

GIST 患者群の有害事象の発現割合は 96.6%（115/119 名）で，発現割合の高かった事象（20%以上）は，下痢（77.3%），食欲減退（41.2%），悪心（36.1%），血中クレアチニン増加（34.5%），倦怠感（24.4%）であった．グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 49.6%（59/119 名）で，発現割合の高かった事象（5%以上）は，下痢（17.6%），貧血（10.9%）及び食欲減退（9.2%）であった（表 2.7.4.8.2.1-1）．

GIST 患者群の副作用の発現割合は 95.8%（114/119 名）で，発現割合の高かった事象（10%以上）は，下痢（75.6%），食欲減退（35.3%）血中クレアチニン増加（33.6%），悪心（31.1%），倦怠感（21.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（13.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（12.6%），夜盲（11.8%）及び貧血（10.1%）であった．グレード 3 以上の副作用の発現割合は 35.3%（42/119 名）で，発現割合の高かった事象（5%以上）は，下痢（17.6%），貧血（6.7%），食欲減退（5.0%）であった（表 2.7.4.8.2.1-1）．

100580030 試験でのプラセボと比較して発現割合の高い有害事象並びに GIST 患者群での発現割合の高い有害事象及び副作用は同様であった．最も発現割合の高い事象は下痢で，クラスエフェクトである眼障害（夜盲）の発現も認めた．

2.5.5.2.2　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象

(1)　死亡に至った有害事象

GIST 患者群で死亡に至った有害事象の発現割合は 3.4%（4/119 名）であり，死亡に至った有害事象は疾患進行が 2 名（10058010 試験，10058020 試験），腫瘍出血（10058030 試験．盲検投与期間）及び肝性脳症（10058020 試験）が各 1 名に発現した．いずれも本剤との関連性はなしと判断され，治療関連死を認めなかった（表 2.7.4.2.1.2.2-2，表 2.7.4.2.1.2.2-3，表 2.7.4.2.1.2.2-5）．

(2)　重篤な有害事象

GIST 患者群で発現した重篤な有害事象の発現割合は 31.1%（37/119 名）であった．発現した重篤な有害事象は，食欲減退［7/119 名（5.9%）］，腫瘍出血［4/119 名（3.4%）］，下痢及び腫瘍疼痛［各 3/119 名（2.5%）］，貧血，胃腸出血，倦怠感及び疾患進行［各 2/119 名（1.7%）］，発熱性好中球減少症，腹部膨満，上腹部痛，出血性十二指腸潰瘍，腸炎，食道静脈瘤出血，直腸狭窄，小腸穿孔，腹腔内出血，発熱，医療機器関連合併症，胆管炎，肝機能異常，肝梗塞，肝障害，胃腸炎，肺炎，腎盂腎炎，腰筋膿瘍，肝感染，骨盤内感染，脱水，高血糖，肝性脳症及び尿路閉塞［各 1/119 名（0.8%）］であった（表 2.7.4.2.1.3.2-1）．発現割合の高かった重篤な有害事象の多くは，原疾患に関わる事象又は胃腸障害に関連する事象であった．

GIST 患者群で発現した重篤な副作用の発現割合は，11.8%（14/119 名）であった．発現した重篤な副作用は，食欲減退［4/119 名（3.4%）］，下痢［3/119 名（2.5%）］，貧血，発熱性好中球減少症，出血性十二指腸潰瘍，腸炎，腹腔内出血，肝機能異常，肝障害及び脱水［各 1/119 名（0.8%）］で，胃腸障害に関連する事象を多く認めた（表 2.7.4.2.1.3.2-2）．

2.5.5.2.3　投与中止に至った有害事象

GIST 患者群で投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.4%（4/119 名），投与中止に至った副作用の発現割合は 2.5%（3/119 名）であった（表 2.7.4.2.1-3）．投与中止に至った有害事象は，網膜静脈閉塞，倦怠感，肝障害，薬疹［各 0.8%（1/119 名）］であった．このうち，本剤との関連性ありと判断されたのは網膜静脈閉塞，肝障害及び薬疹［各 0.8%（1/119 名）］であった（表 2.7.4.2.1.4.1.2-1，表 2.7.4.2.1.4.1.2-2）．なお，これらの事象は 10058030 試験の盲検投与期間で発現した．

2.5.5.2.4　休薬及び減量に至った有害事象

(1)　休薬に至った有害事象

10058030 試験（盲検投与期間）で，休薬に至った有害事象の発現割合は TAS-116 群 67.2%（39/58 名），プラセボ群 32.1%（9/28 名）であった．盲検投与期間及び／又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者で，発現割合の高かった休薬に至った副作用（5%以上）は，下痢［26.7%（20/75 名）］，血中クレアチニン増加［9.3%（7/75 名）］，悪心，倦怠感，AST 増加及び食欲減退［各 5.3%（4/75 名）］であった．

GIST 患者群で休薬に至った有害事象の発現割合は 70.6%（84/119 名），休薬に至った副作用の発現割合は 63.0%（75/119 名）であった（表 2.7.4.2.1-3）．

GIST 患者群で 2 名以上の患者に発現した休薬に至った副作用は，発現割合の高い順に下痢，血中クレアチニン増加，食欲減退，悪心，倦怠感，ALT 増加，AST 増加，貧血，血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加，嘔吐，発熱，膀胱炎，脱水，霧視，疲労，肝機能異常，肝障害，肺炎，血中ビリルビン増加，血中乳酸脱水素酵素増加，好中球数減少，味覚不全及び腎機能障害であった（表 2.7.4.2.1.4.2.2-2）．

(2)　減量に至った有害事象

10058030 試験（盲検投与期間）で，減量に至った有害事象の発現割合は TAS-116 群 36.2%（21/58 名），プラセボ群 3.6%（1/28 名）であった．盲検投与期間及び／又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者で，発現割合の高かった減量に至った副作用（5%以上）は，下痢［12.0%（9/75 名）］であった．

GIST 患者群で減量に至った有害事象の発現割合は 39.5%（47/119 名），減量に至った副作用の発現割合は 38.7%（46/119 名）であった（表 2.7.4.2.1-3）．

GIST 患者群で 2 名以上の患者に発現した減量に至った副作用は，下痢，食欲減退，悪心，倦怠感，血中クレアチン増加，腎機能障害，貧血及び ALT 増加であった（表 2.7.4.2.1.4.3.2-2）．

2.5.5.2.5　器官別又は症候群別有害事象

非臨床の毒性所見，クラスエフェクト，作用機序と本剤との関連性，臨床的インパクトを踏まえ，臨床的に注目すべき有害事象として，胃腸障害，眼障害，骨髄毒性，肝障害及び腎障害に関連する有害事象並びに発疹関連の有害事象を評価した．胃腸障害，腎障害，眼障害に関連する有害事象の評価を以下に示し，それ以外の事象の評価を第 2.7.4.2.1.5 項に示した．

(1)　胃腸障害

下痢，悪心，嘔吐，口内炎，食欲減退，腸炎及び排便回数増加を胃腸障害に関連する有害事象として集計した．

10058030 試験（盲検投与期間）で胃腸障害に関連する有害事象は，TAS-116 群では下痢（TAS-116 群 74.1%，プラセボ群 17.9%，以下同順）が最も多く，次いで食欲減退（36.2%，

14.3%），悪心（27.6%，17.9%）が多く発現した．治験薬との関連性ありと判断されたのは，TAS-116 群では下痢（74.1%，14.3%）が最も多く，次いで食欲減退（31.0%，7.1%），悪心（24.1%，10.7%）が多く発現した．

10058030 試験の結果から，盲検投与期間の TAS-116 群のグレード 3 以上の有害事象及び副作用の下痢の発現割合はいずれも 13.8%であった．非盲検投与期間を含む全試験期間で重篤な有害事象及び副作用の下痢の発現割合はいずれも 1.3%であった．また全試験期間で下痢により中止に至った患者を認めなかったが，休薬に至った有害事象及び副作用ではいずれも 26.7%，減量に至った有害事象及び副作用ではいずれも 12.0%であった．

GIST 患者群で胃腸障害に関連する有害事象は 84.9%（101/119 名），副作用は 83.2%（99/119 名）に発現した．グレード 3 以上の胃腸障害に関連する有害事象は 22.7%（27/119 名），副作用は 20.2%（24/119 名）であった．胃腸障害に関連する有害事象は，本剤を投与した患者の 80%以上の高い割合で発現するが，グレード 3 以上の事象は 20%程度となり，多くの事象がグレード 1 又はグレード 2 であった（表 2.7.4.2.1.5.1.2-1）．事象別では，下痢の発現割合が 75%以上で，他の胃腸障害に関連する有害事象と比べて発現割合が顕著に高かった．また，下痢以外の事象として，食欲減退，悪心の発現割合は 40%前後である一方で，下痢，悪心，食欲減退以外の事象の発現割合は 10%未満であり，10058030 試験と同様に胃腸障害の中でも下痢，食欲減退，悪心の発現割合が高かった．（表 2.7.4.2.1.5.1.2-1）．

GIST 患者群で胃腸障害に関連する死亡に至った有害事象は発現しなかったが，重篤な有害事象は，食欲減退が 7 名，下痢が 3 名，腸炎が 1 名に発現した．このうち食欲減退 4 名，下痢 3 名，腸炎 1 名が重篤な副作用と判断された（表 2.7.4.2.1.3.2-2）．発現割合は高くないが，本剤投与により重篤化する胃腸障害の発現を認めた．また，安全性併合解析以外の臨床試験で，下痢により脱水をきたし，重篤な腎障害を発現した患者 2 名が報告された（第 2.7.4.2.1.3.2 項）．

GIST 患者群で胃腸障害に関連する休薬に至った有害事象及び副作用は，41.2%（49/119 名）及び 39.5%（47/119 名）に発現し，減量に至った有害事象及び副作用は，25.2%（30/119 名）及び 24.4%（29/119 名）に発現した（表 2.7.4.2.1.5.1.2-4，表 2.7.4.2.1.5.1.2-5，表 2.7.4.2.1.5.1.2-6，表 2.7.4.2.1.5.1.2-7）．GIST 患者群で胃腸障害に関連する投与中止に至った有害事象は発現しなかった．本剤投与後に，胃腸障害に関連する事象で休薬を要した患者は約 40%で，減量に至った患者は約 25%であった．胃腸障害に関連する有害事象は，対症療法，休薬，減量により有害事象をコントロールすることで，本剤の投与が継続可能になると考えられる．

(2)　腎障害

腎クレアチニンクリアランス（CLcr）減少，腎機能障害，血中クレアチニン増加及び急性腎障害を腎障害に関連する有害事象として集計した．

10058030 試験（盲検投与期間）では，腎障害に関連する有害事象は，TAS-116 群で血中クレアチニン増加（TAS-116 群 25.9%，プラセボ群 10.7%，以下同順）が最も多く発現し，次いで腎機能障害（17.2%，0%）が多く発現した．治験薬との関連性ありと判断されたのは，TAS-116 群では血中クレアチニン増加（25.9%，7.1%）が最も多く，次いで腎機能障害（15.5%，0%）であった．

GIST 患者群で腎障害に関連する有害事象は 45.4%（54/119 名），副作用は 42.9%（51/119 名）に発現した．グレード 3 以上の腎障害に関連する有害事象及び副作用ともに 1.7%（2/119 名）であった．腎障害に関連する有害事象は本剤を投与した患者の約半数に発現するが，その事象のほとんどがグレード 1 又はグレード 2 の事象であった（表 2.7.4.2.1.5.5.2-1）．事象別では，血中ク

レアチニン増加が約 30%，腎機能障害が約 10%で，腎障害に関連する事象のほとんどは，10058030 試験及び GIST 患者群ともに血中クレアチニン増加と腎機能障害で，副作用も同様であった．

GIST 患者群で腎障害に関連する有害事象のうち，死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった．

GIST 患者群で腎障害に関連する休薬に至った有害事象及び副作用はいずれも 12.6%（15/119 名）に発現し，減量に至った有害事象及び副作用はいずれも 5.9%（7/119 名）に発現した（表 2.7.4.2.1.5.5.2-2，表 2.7.4.2.1.5.5.2-3，表 2.7.4.2.1.5.5.2-4，表 2.7.4.2.1.5.5.2-5）．腎障害に関連する投与中止に至った有害事象は発現しなかった．本剤投与後に発現した休薬，減量を要する腎障害は，すべて本剤の副作用と判断された事象であった．

腎障害に関連する有害事象のうち，発現割合が高かったのは，血中クレアチニン増加及び腎機能障害であった．血中クレアチニン増加に関しては，非臨床試験より，本剤がクレアチニンの腎尿細管分泌に関与している MATE1 及び MATE-2K を阻害することが示唆されているため，本剤投与後，血中クレアチニン濃度が上昇する可能性も考えられた．また，腎機能障害の多くは，下痢などの胃腸障害よる脱水の影響も考えられた．

(3)　眼障害

器官別大分類（SOC）が眼障害の事象を眼障害に関連する有害事象として集計した．

10058030 試験（盲検投与期間）で眼障害に関連する有害事象及び副作用は，TAS-116 群でのみ発現し，夜盲が最も多く（有害事象，副作用ともに 13.8%），次いで霧視及び視力障害（それぞれ，有害事象，副作用ともに 6.9%）が多く発現した．

GIST 患者群で眼障害に関連する有害事象は 23.5%（28/119 名），副作用は 21.8%（26/119 名）に発現した．グレード 3 以上の有害事象は発現しなかった．事象別では，夜盲（11.8%）の発現が最も多く，次いで霧視（6.7%），視力障害（4.2%）の順で，副作用もおおむね同様であった．

眼障害に関連する有害事象で，死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった．ただし，10058010 試験で，グレード 3 の夜盲及び視力障害（各 1 名）に認めた．

GIST 患者群で眼障害に関連する休薬に至った有害事象及び副作用は，いずれも 4.2%（5/119 名）に発現し，減量に至った有害事象及び副作用は，いずれも 2.5%（3/119 名）に発現した（表 2.7.4.2.1.5.2.2-4，表 2.7.4.2.1.5.2.2-5，表 2.7.4.2.1.5.2.2-6，表 2.7.4.2.1.5.2.2-7）．GIST 患者群で眼障害に関連する投与中止に至った有害事象は，網膜静脈閉塞の 1 名であり，本剤と関連性ありと判断された（表 2.7.4.2.1.5.2.2-2 及び表 2.7.4.2.1.5.2.2-3）．本剤投与後に発現した眼障害に関連する有害事象で休薬，減量に至ったケースはいずれも 5%未満と割合は高くなかった．本剤投与後に発現した眼障害は自覚症状のある事象が多いため，患者の日常生活や自動車運転及び機械操作に影響を与える可能性があり，定期的に患者の問診，必要に応じて，眼科検査を実施し，減量又は休薬を考慮することが必要である．

2.5.5.3　　臨床検査

10058030 試験（盲検投与期間）で，グレード 3 以上の異常値へ変動した臨床検査値のうち，TAS-116 群で発現割合が 5%以上であった臨床検査値は，リンパ球減少（17.2%），ヘモグロビン減少（12.1%），AST 増加（5.2%）であり，プラセボ群で発現割合が 5%以上であった臨床検査値は，ヘモグロビン減少（14.3%），ALP 増加（10.7%）であった．

GIST 患者群で，グレード 3 以上の異常値へ変動した臨床検査値のうち，発現割合が 5%以上の臨床検査値は，リンパ球減少（19.3%），ヘモグロビン減少（13.4%），ALP 増加（6.7%），カリウム減少（5.9%），AST 増加（5.0%）であった．

2.5.5.4　心血管系安全性パラメータ

進行固形癌日本人患者を対象に本剤による心血管系安全性パラメータへの影響を検討するため，100058050 試験を実施し，本剤には臨床的に意味のある QTc 延長作用はないと判断した．

2.5.5.5　特別な患者集団

2.5.5.5.1　内因性及び外因性要因

(1)　ベースラインの肝機能

GIST 患者群のベースラインの肝機能を，NCI の肝機能分類基準に基づいて，Normal，Mild，Moderate 及び Severe の 4 つに分類した．本剤のすべての臨床試験で，患者の組み入れ基準として，AST 及び ALT は基準値上限（ULN）の 3 倍以下，総ビリルビンは ULN の 1.5 倍以下を設けていたため，Moderate 及び Severe に該当する患者はいなかった．ベースラインの肝機能が Normal だった患者は 93/119 名，Mild だった患者は 26/119 名であった．

有害事象の発現割合は，Normal，Mild の順に 95.7%（89/93 名），100%（26/26 名），副作用の発現割合は，94.6%（88/93 名），100%（26/26 名）で，Normal の患者と Mild の患者の有害事象及び副作用の発現割合は同程度であった．グレード 3 以上の有害事象の発現割合は，同様に 45.2%（42/93 名），65.4%（17/26 名），グレード 3 以上の副作用の発現割合は 32.3%（30/93 名），46.2%（12/26 名）で，グレード 3 以上の有害事象及び副作用ともに Normal の患者と比べて Mild の患者で発現割合が高かった．

GIST 患者群で，Normal の患者に比べて Mild の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は，霧視，下痢，消化不良，胃腸出血，インフルエンザ様疾患，倦怠感，発熱，上咽頭炎，ALT 増加，AST 増加，血中ビリルビン増加，血中クレアチニン増加，血中乳酸脱水素酵素増加，血小板数減少，血中 ALP 増加，低カリウム血症，筋痙縮，頭痛，脱毛症，斑状丘疹状皮疹であった（表 2.7.4.5.1.4.1-1）．

GIST 患者群で，Normal の患者に比べて Mild の患者で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は下痢，胃腸出血，ALT 増加であった（表 2.7.4.5.1.4.2-1）．

有害事象及び副作用の発現割合に差はなかったが，グレード 3 以上の有害事象の発現割合が Mild の患者で高かった．Mild の患者で最も多く発現したグレード 3 以上の有害事象は下痢であった．

GIST 患者群で，Normal の患者に比べて Mild の患者で発現割合が高かった事象は，本剤投与後に比較的よくみられる有害事象が多く，ベースラインの肝機能により，有害事象の発現割合や重症度が高くなる可能性が考えられる．ただし，今回の安全性の評価対象集団では，Moderate 及び Severe に該当する患者はおらず，肝機能障害のある患者の使用の安全性を評価する情報が不足しているため，結論を出すことはできなかった．

(2)　ベースラインの腎機能

GIST 患者群のベースラインの腎機能を，CLcr（Cockcroft-Gault 推定式）に基づき，Normal（CLcr ≥ 90 mL/min），Mild Impairment（60 mL/min ≤ CLcr < 90 mL/min），Moderate Impairment（30 mL/min ≤ CLcr < 60 mL/min），Severe Impairment（15 mL/min ≤ CLcr < 30 mL/min）の 4 つに

分類した．本剤のすべての臨床試験で，患者の組み入れ基準として CLcr 50 mL/min 以上を設けていたため，GIST 患者群での Moderate Impairment の患者の CLcr は 50 mL/min ≤ CLcr < 60 mL/min であり，Severe Impairment に該当する患者はいなかった．ベースラインの腎機能が Normal だった患者は 45/119 名，Mild Impairment だった患者は 62/119 名，Moderate Impairment だった患者は 12/119 名であった．

有害事象の発現割合は，Normal，Mild Impairment，Moderate Impairment の順に，95.6%（43/45 名），96.8%（60/62 名），100%（12/12 名）で，副作用の発現割合は，95.6%（43/45 名），95.2%（59/62 名），100%（12/12 名）で，Normal の患者，Mild Impairment の患者，Moderate Impairment の患者で有害事象及び副作用の発現割合に差はなかった．

グレード 3 以上の有害事象発現割合は，同様に，35.6%（16/45 名），56.5%（35/62 名），66.7%（8/12 名）で，Normal の患者に比べて Mild Impairment の患者で 20%以上高く，Moderate Impairment の患者数は 12 名と少ないものの，Mild Impairment の患者に比べて Moderate Impairment の患者で 10%以上高かった．グレード 3 以上の副作用の発現割合は，31.1%（14 /45 名），33.9%（21/62 名），58.3%（7/12 名）で，Normal の患者及び Mild Impairment の患者に比べて Moderate Impairment の患者で 20%以上高かった．

GIST 患者群で，Normal の患者に比べて Mild Impairment の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は，腹痛，下痢，疲労，倦怠感，膀胱炎，血中クレアチニン増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中 ALP 増加，食欲減退，腫瘍疼痛，腎機能障害，発声障害，脱毛症であった．Normal の患者に比べて Moderate Impairment の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象（1 名のみの発現を除く）は，貧血，視力障害，下痢，肝機能異常，膀胱炎，血中クレアチニン増加，体重減少，脱水，筋痙縮，腎機能障害であった（表 2.7.4.5.1.5.1-1）．

GIST 患者群で，Normal の患者に比べて Mild Impairment の患者で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は，下痢であった．Normal の患者に比べて Moderate Impairment の患者で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は，貧血，食道静脈瘤出血，肝機能異常，リンパ球数減少，脱水，高血糖，低カリウム血症，腫瘍疼痛，腫瘍出血，腎機能障害，慢性腎臓病であり，貧血及び脱水以外の事象は 1 名での発現であった（表 2.7.4.5.1.5.2-1）．

ベースラインの腎機能障害の重症度で有害事象及び副作用の発現割合に差はなかったが，グレード 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合はベースラインの腎機能障害の重症度に比例して高くなる傾向があった．

GIST 患者群で，ベースラインの腎機能障害の重症度に比例して発現割合が高かった事象は，本剤の投与により比較的よくみられる有害事象が多く，ベースラインの腎機能により，有害事象の発現割合や重症度が高くなる可能性が考えられる．ただし，今回の安全性の評価対象集団では，Severe Impairment に該当する患者はおらず，Moderate Impairment の患者は 12 名と少なかったことから，腎機能障害のある患者の使用の安全性を評価する情報が不足しているため，結論を出すことはできなかった．

(3)　眼合併症

ベースラインの問診及び眼科検査に基づき，眼合併症のあり又はなしに分類し，眼障害（SOC）の有害事象及び副作用を評価した．

眼合併症を有する患者は 43/119 名，眼合併症のない患者は 76/119 名であった．

眼合併症を有する患者及び眼合併症のない患者での眼障害の有害事象の発現割合は 27.9%（12/43 名）及び 21.1%（16/76 名），副作用の発現割合は 23.3%（10/43 名）及び 21.1%（16/76

名）であった．眼障害の有害事象の発現割合は，眼合併症のない患者に比べて眼合併症を有する患者で 5%以上高かったが，副作用の発現割合に違いはなかった．GIST 患者群では，グレード 3 以上の眼障害は発現しなかった．

SOC の眼障害に含まれる事象別では，眼合併症のない患者に比べ，眼合併症を有する患者で発現割合が 5%以上高い有害事象及び副作用はなかった．眼合併症を有する患者に比べ，眼合併症のない患者で，発現割合が 5%以上高い有害事象及び副作用は夜盲であった（表 2.7.4.5.1.9-2）．

眼合併症を有する患者で眼障害の有害事象の発現は高くなる傾向が認められたが，副作用の発現割合に違いはなかった．夜盲に関しては，眼合併症のない患者でも注意が必要である．

(4)　食事の影響

国内の進行固形癌患者を対象に，絶食下又は摂食下に本剤 160 mg を単回投与した結果，摂食下での薬物動態は相対的なバイオアベイラビリティが増加し，T_{max} が遅延することが示された．10%以上に発現した有害事象及び副作用はいずれも下痢であり，発現割合はそれぞれ 35.3%（6/17 名）及び 29.4%（5/17 名）であった．摂食条件ごとに発現割合を比較すると，下痢は絶食下投与で 17.6%（3/17 名）（いずれも本剤との関連あり），摂食下投与で 29.4%（5/17 名）（うち 3 名は本剤との関連あり）であった．絶食下投与と摂食下投与で大きな差は認めなかった（第 5.3.1.2.1 項 10058040 試験　総括報告書）．

2.5.5.5.2　　妊婦，産婦及び授乳婦

妊婦，産婦及び授乳婦は，臨床試験の対象から除外しており，利用可能なデータはない．

本剤は，哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で確認された染色体異常誘発性と，ラットで小核を誘発することから遺伝毒性があると考えられた．生殖発生毒性試験では，本剤は母体への毒性が発現する用量では胚・胎児に対して発育抑制作用，催奇形性及び胎生致死を誘発した．本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には，胚･胎児に悪影響を及ぼす可能性があることから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は推奨されないが，患者さんと家族に十分説明した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することは許容できると考える．したがって，本剤の投与を開始する前に妊娠可能な患者は妊娠検査を受け，妊娠していないことを確認するとともに，本剤投与中は適切な避妊法を使用し，定期的な妊娠検査を受ける必要がある．パートナーが妊娠する可能性のある男性にも本剤投与中に適切な方法で避妊する必要があると考える．本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが乳汁中に移行する可能性があり，授乳婦への投与はリスクが高いと考えられ，投与中は授乳しないことが望ましい旨を注意喚起する必要がある．

2.5.5.6　　薬物相互作用

本剤では，薬物相互作用に関する臨床試験は実施していない．また，これまでに実施した試験から，臨床での薬物相互作用を示唆する情報を認めていない．ただし，本剤は in vitro 試験の結果及び臨床試験の曝露の結果から CYP3A，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用が示唆されたため，CYP3A，MATE1 及び MATE2-K の基質薬と併用するときには，血漿中濃度を増加させる可能性があるので，注意する必要があると考えられた．なお，薬物相互作用に関する結果は第 2.7.2.2.1.4 項に示した．

2.5.5.7　過量投与

国内試験では，過量投与の報告はなかった．

2.5.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤投与後に発現した有害事象のうち，自動車運転及び機械操作に関連すると考えられたのは眼障害であった．眼障害（SOC）の有害事象の多くがグレード 1 又はグレード 2 であった．ただし，今回の申請用量よりも高用量（292 mg/kg/day 及び 252 mg/kg/day）で投与された試験で，グレード 3 の夜盲及び視力障害（各 1 名）が報告された．

本剤投与による眼障害の有害事象は自動車運転及び機械操作に影響を与える可能性があるため，注意を要する．

2.5.5.9　市販後データ

本申請時点でいずれの国でも承認されておらず，該当する資料はない．

2.5.5.10　安全性の結論

10058030 試験及び安全性併合解析で本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時経口投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬した日本人 GIST 患者を対象とした安全性を評価した．安全性の結論を以下に示した．

- 10058030 試験の盲検投与期間の TAS-116 群（58 名），10058030 試験の盲検投与期間及び／又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者（75 名），安全性併合解析の GIST 患者群（119 名）の安全性プロファイルは同様であった．
- 比較的よくみられる有害事象は，下痢，食欲減退，悪心，血中クレアチニン増加，倦怠感で，胃腸障害に関連する事象が多く，下痢の発現割合が他の事象と比べ顕著に高かった．発現割合の高かったグレード 3 以上の有害事象は下痢，貧血，食欲減退であった．
- 本剤投与による治療関連死を認めなかった．
- 重篤な有害事象は 31.1%（37/119 名），重篤な副作用は 11.8%（14/119 名）発現した．最も多く発現した重篤な有害事象は，食欲減退で，次いで腫瘍出血，下痢，腫瘍疼痛が多く発現した．発現したすべての重篤な副作用は，食欲減退，下痢，貧血，発熱性好中球減少症，出血性十二指腸潰瘍，腸炎，腹腔内出血，肝機能障害，肝障害及び脱水であった．
- 投与中止に至った副作用は 2.5%（3/119 名）に発現し，発現した事象は網膜静脈閉塞，肝障害及び薬疹であった．休薬に至った副作用は 63.0%（75/119 名）で，最も多く発現した休薬に至った副作用は，下痢で，次いで血中クレアチニン増加，食欲減退の発現が高かった．減量に至った副作用は 38.7%（46/119 名），最も多く発現した減量に至った副作用は下痢で，次いで食欲減退，悪心が高かった．
- 胃腸障害に関連する有害事象は 80%以上に発現し，多くがグレード 1 又はグレード 2 であった．胃腸障害に関連する事象で休薬を要した患者は約 40%，減量に至った患者は約 25%認めたが，投与を中止した患者を認めなかった．発現割合は高くないが，本剤投与により重篤化する胃腸障害の発現を認めた．安全性併合解析以外の試験ではあるが，下痢により脱水から重篤な腎障害を発現した患者も認めた．事象別では，胃腸障害に関連する有害事象のうち，下痢の発現が顕著であった．また，腎障害に関連する有害事象は本剤を投与した患者の約半数に発現し，その事象のほとんどがグレード 1 又はグレード 2 の事象であった．腎障害に関

連する事象で休薬を要した患者は約 15%，減量に至った患者は約 5%認めたが，投与中止に至った有害事象は発現しなかった．

- 眼障害に関連する有害事象は本剤を投与した患者の約 20%に発現し，そのグレードはすべて 1 又は 2 であった．眼障害に関連する有害事象で休薬，減量に至ったケースはいずれも 5%未満と割合は高くなかったが，投与中止に至った事象を認めた（網膜静脈閉塞 1 名）．眼合併症有の患者で眼障害の有害事象の発現は高くなる傾向が認められたが，副作用の発現割合に違いはなかった．本剤投与による眼障害の有害事象は患者の日常生活や自動車運転及び機械操作に影響を与える可能性がある．
- 中等度及び重度の肝機能障害を有する患者並びに CLcr 50 mL/min 未満の中等度及び重度の腎機能障害を有する患者は，組み入れ基準により試験に参加していないため，これらの患者への本剤投与による有害事象の発現割合，重症度の情報は不足している．

以上より，本剤の安全性プロファイルは臨床的に許容でき，有害事象及び副作用は適切な処置・治療に加え，本剤の休薬及び減量によって管理可能であると考えた．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

GIST は主に消化管に発生する間葉性腫瘍であり，転移性／切除不能の GIST 患者の OS の中央値は 19 ヶ月と予後不良である [1]．転移性／切除不能の GIST では，TKI による治療が行われ，本邦の標準治療は一次治療にイマチニブ，二次治療にスニチニブ，三次治療にレゴラフェニブである（第 2.5.1.2.1 項）．本邦ではレゴラフェニブに不応後の治療法はなく，3 つの既存薬に不応となった患者の生存期間中央値は 1.8 ヶ月と極めて予後不良である（第 2.5.1.2.2 項）．

2.5.6.1.2　現行の治療

本邦では，イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブ不応後の標準的な治療法がなく，新規治療法の確立が喫緊の課題である．当該アンメット・メディカルニーズを満たし，更に複数の *KIT* や *PDGFRA* の変異ステータスの影響を受けずに効果を示し，TKI とは異なる安全性プロファイルを有する新規治療薬が望まれている．

2.5.6.2　ベネフィット

転移性／切除不能 GIST 患者における重要な治療目的の一つは，病態進行を遅らせることであると考えられており，PFS を延長することは疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることに繋がる．更に，転移性／切除不能 GIST 患者において OS と PFS に強い相関が認められ（第 2.5.4.1 項），PFS は OS の代替評価項目になりえることから，進行性 GIST 患者において PFS を延長することは臨床的意義があると考える．

イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST 患者を対象とする，プラセボ対照二重盲検比較デザインの 10058030 試験の結果，主要評価項目において，プラセボ群の PFS の中央値が 1.4 ヶ月に対し，TAS-116 群の中央値は 2.8 ヶ月を示し，プラセボ群に比べて本剤は PFS を有意に延長した（HR 0.51，片側 $p = 0.006$）．イマチニブ不応後の治療選択肢の一つにイマチニブの再投与があり，その根拠となったプラセボ対照の第 3 相試験 [2]

で，イマチニブ再投与群の PFS の中央値が 1.8 ヶ月，プラセボ投与群の PFS の中央値が 0.9 ヶ月（HR 0.46）であったことを鑑みると，本剤の PFS の延長効果は臨床的意義があると考えた．

また，副次評価項目とした OS の中央値は TAS-116 群で 13.8 ヶ月，プラセボ群で 9.6 ヶ月であり，プラセボ群と比較して TAS-116 群で OS の延長傾向を示し（HR 0.63），プラセボ群で疾患進行となった患者でも，本剤のクロスオーバー投与により OS が延長される傾向が認められた．更に，プラセボ群での本剤のクロスオーバーによるバイアスを補正した RPSFT モデルを用いた解析では，補正後のプラセボ群の OS 中央値は 7.6 ヶ月であり，補正しない場合に比べて，TAS-116 群はプラセボ群に対して死亡リスクを更に減少させる傾向が認められた（HR 0.42）．

10058030 試験における遺伝子変異別の部分集団解析では，既承認薬であるイマチニブ，スニチニブやレゴラフェニブの効果が乏しい *KIT* の二次変異（エクソン 13，エクソン 14，エクソン 17 又はエクソン 18 変異）が検出された患者に対しても治療効果を示した．

以上より，本剤の PFS 及び OS の延長効果を踏まえると，標準治療が確立していない，既存薬に不応となった転移性／切除不能 GIST 患者に対し，本剤は有効な薬剤であると考えた．

2.5.6.3　リスク

これまでに実施した非臨床試験及び臨床試験の成績，並びに安全性併合解析から，本剤の重要な特定されたリスクは下痢，眼障害であると判断し，肝機能障害患者の安全性，腎機能障害患者の安全性は重要な不足情報と判断した．非臨床試験の胚・胎児発生試験の結果から，胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクと判断した．本剤投与に伴うリスクについては，情報提供及び注意喚起するために添付文書の「使用上の注意」に記載するとともに，適正使用ガイドを作成し，医療従事者に配布することで管理する．本剤のリスク管理方法の詳細は医薬品リスク管理計画書（案）に示した（第 1.11 項）．

2.5.6.3.1　下痢

10058030 試験の結果から，盲検投与期間の TAS-116 群で有害事象の下痢の発現割合は 74.1%であり，グレード 3 以上は 13.8%であった．プラセボ群では 17.9%（グレード 3 以上は 0%）であり，TAS-116 群ではプラセボ群に比べ高い発現割合であった．安全性併合解析（GIST 患者群）では，下痢の副作用の発現割合は 75.6%であり，グレード 3 以上の下痢の発現割合は 17.6%であったが，下痢で投与中止に至った患者は認めず，休薬又は減量で管理可能であった．

下痢により脱水をきたし，重篤な腎障害を発現した報告もあることから，患者の排便状況を十分に観察し，下痢が認められた場合には本剤の休薬や減量，対症療法による適切な処置を行う必要がある旨を注意喚起することでリスク管理は可能と考えた．

2.5.6.3.2　眼障害

10058030 試験の結果から，盲検投与期間の TAS-116 群で眼障害に関連する有害事象は，夜盲（13.8%）が最も多く，次いで霧視及び視力障害（各 6.9%），眼の障害（5.2%）が多く発現し，プラセボ群での発現はなかった．安全性併合解析（GIST 患者群）では，眼障害に関連する副作用の発現割合は 21.8%であったが（グレード 3 以上の副作用は発現しなかった），投与中止に至った副作用は 0.8%（1 名）であり，多くは休薬又は減量で管理可能であった．

眼障害は患者の日常生活に影響を与える可能性があるため，定期的に患者の問診，必要に応じて眼科検査を実施するように注意喚起することが必要であり，眼障害が認められた場合には本

剤の休薬や減量，症状によって対症療法による適切な処置を行う必要がある旨を注意喚起することでリスク管理は可能と考えた．

2.5.6.3.3　　胚・胎児毒性

ラットの胚・胎児発生試験で本剤 4 mg/kg を投与した妊娠ラットにおいて胚・胎児に対して発育抑制，催奇形性及び胎性致死が認められた．本剤の妊娠ラットでの血漿中濃度は不明であるが，非妊娠雌ラットに 4 mg/kg を投与した際の遊離型の TAS-116 の血漿中曝露は C_{max} で臨床治療用量の 0.9～1.5 倍，AUC で 0.6～1.0 倍と乖離幅が小さく，臨床治療用量でも胚・胎児に影響が生じる可能性があると考えられた．遺伝毒性試験成績から，染色体構造異常誘発作用が認められたが，遺伝子突然変異誘発性又は染色体異数性誘発作用は認められなかった．

本剤の臨床試験では，患者の除外基準として，妊婦又は登録前 7 日以内に実施する妊娠検査（尿又は血清）が陽性であった妊娠可能な女性を設定しており，妊娠又は妊娠している可能性のある女性患者は登録されなかった．加えて臨床試験の治験期間中に避妊を規定しており，治験期間中に妊娠した患者は報告されていないため，臨床における胚・胎児への影響に関する情報は得られていない．

なお，がん化学療法後に増悪した GIST は予後不良な疾患であり，更に他の治療選択肢が極めて限られているため，治療上のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合に限り，患者及びその家族に対して本剤投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることで，妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤を慎重に投与することは許容できると考える．

以上より，本剤投与による胚・胎児毒性は，胎児死亡又は先天性異常に至る恐れがあるため，胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとし，注意喚起を行う．

2.5.6.3.4　　肝機能障害のある患者への投与

本剤の臨床試験では，患者の組み入れ基準として，AST 及び ALT は ULN の 3 倍以下，総ビリルビンは ULN の 1.5 倍以下を設定しており，NCI の肝機能分類基準における中等度及び重度の肝機能障害を有する患者が臨床試験に登録されなかった．安全性併合解析（GIST 患者群）より，肝機能正常の患者及び軽度肝機能障害患者のグレード 3 以上の有害事象は 45.2%及び 65.4%で，グレード 3 以上の副作用は，32.3%及び 46.2%であり，正常患者に比べて軽度の障害患者で発現割合が高い傾向が認められたが，中等度及び重度の肝機能障害を有する患者が臨床試験に登録されなかったため，肝機能障害患者の安全性は重要な不足情報とした．

肝機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず，肝機能障害患者を有する患者に対する本剤のリスクは明確ではないが，本剤は主に肝臓で代謝され，代謝機能の低下により，本剤の毒性の発現が懸念されるため，注意喚起を行う．

2.5.6.3.5　　腎機能障害のある患者への投与

本剤の臨床試験では，患者の組み入れ基準として，CLcr 50 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 推定式）を設けていることから，CLcr 50 mL/min 以下の Moderate Impairment と Severe Impairment の患者は登録されなかった．50 mL/min < CLcr < 60 mL/min の Moderate Impairment の患者は 10058030 試験の TAS-116 群で 8 名であり，安全性併合解析では 12 名であった．安全性併合解析（GIST 患者群）より，腎機能が Normal の患者，Mild Impairment の患者及び Moderate Impairment の患者のグレード 3 以上の有害事象は 35.6%，56.5%及び 66.7%，グレード 3 以上の副作用は，

31.1%，33.9%及び 58.3%であり，正常患者に比べて Mild Impairment 及び Moderate Impairment の患者で発現割合が高い傾向が認められたが，Moderate Impairment の患者数が少ないこと，Severe Impairment の患者が登録されなかったことを踏まえ，腎機能障害患者の安全性は重要な不足情報とした．

腎機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず，腎機能障害患者を有する患者に対する本剤のリスクは明確ではないが，10058030 試験と安全性併合解析の結果を踏まえ，注意喚起を行う．

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

10058030 試験の結果，プラセボに比べて本剤は PFS を有意に延長し，OS の延長傾向も示した．更にプラセボ群で疾患進行となった患者でも，本剤のクロスオーバー投与により OS が延長される傾向を認め，RPSFT モデルを用いた解析では，プラセボに対して本剤は死亡リスクを更に減少させる傾向を認めた．加えて，遺伝子変異別の部分集団解析において，既承認薬であるイマチニブ，スニチニブやレゴラフェニブの効果が乏しい *KIT* の二次変異（エクソン 13，エクソン 14，エクソン 17 又はエクソン 18 変異）が検出された患者に対しても治療効果を示した．

これまでに実施した非臨床試験及び臨床試験の成績，並びに安全性併合解析から，本剤の重要な特定されたリスクは下痢及び眼障害と考えた．本剤の主な副作用は減量・休薬によって回復又は軽快を認め，また休薬や減量，対症療法で管理可能であった．加えて，GIST の既承認薬であるスニチニブやレゴラフェニブでは，VEGF 受容体阻害に基づく特徴的な副作用として，高血圧，手足症候群，出血，蛋白尿，血栓塞栓症，甲状腺機能低下症等を認め [3-5]，本剤は下痢や食欲減退等の消化器症状，血中クレアチニン増加，眼障害が主な副作用であり，安全性プロファイルは GIST の既承認薬とは異なる．

本剤の PFS 及び OS の延長効果，更に既承認薬であるイマチニブ，スニチニブやレゴラフェニブの効果が乏しい *KIT* の二次変異が検出された患者に対しても治療効果を示したことから，標準治療に不応又は不耐となった GIST 患者における本剤の有効性は臨床的に意義があると考える．更に，本剤は GIST に対する既承認薬の TKI と異なる安全性プロファイルを有し，安全性は臨床的に許容でき，リスクは適切な処置により管理可能であることが示された．また，重要な特定されたリスクの下痢や眼障害は医薬品リスク管理計画に基づく，リスク最小化活動を実施することで管理可能と考える．

以上より，本剤のベネフィットはリスクを上回り，本剤は既存薬に不応となった GIST におけるアンメット･メディカルニーズにこたえる有益な治療法となると考える．

2.5.6.5　参考文献

1　DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg. 2000;231:51-58.

2　Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:1175-1182.

3　Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. J Am Soc Hypertens. 2018;12:409-425.

4 Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. EJC Suppl. 2013;11:172-191.

5 Krishnamoorthy SK, Relias V, Sebastian S, Jayaraman V, Saif MW. Management of regorafenib-related toxicities: a review. Therap Adv Gastroenterol. 2015;8:285-297.

2.5.7　参考文献

(1)　2.5.1 で引用した文献

第 2.5.1.8 項参照.

(2)　2.5.2 で引用した文献

該当なし.

(3)　2.5.3 で引用した文献

該当なし.

(4)　2.5.4 で引用した文献

第 2.5.4.5 項参照.

(5)　2.5.5 で引用した文献

該当なし.

(6)　2.5.6 で引用した文献

第 2.5.6.5 項参照.