# 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）

# 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

# 大鵬薬品工業株式会社

## 目次

目次 ..... 2
略号一覧表 ..... 4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 5
2.7.1.1 背景及び概観 ..... 5
2.7.1.1.1 製剤開発の概要 ..... 5
2.7.1.1.2 分析法の概要 ..... 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 11
2.7.1.2.1 開発用製剤及び申請用製剤間の溶出挙動比較試験 ..... 11
2.7.1.2.2 製剤の比較試験 ..... 16
2.7.1.2.3 食事の影響試験 ..... 18
2.7.1.2.4 申請用製剤間の溶出挙動比較試験 ..... 20
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 24
2.7.1.3.1 製剤間の比較試験に関する考察 ..... 24
2.7.1.3.2 食事の影響試験に関する考察 ..... 24
2.7.1.4 付録 ..... 24

## 図一覧

図 2.7.1.2.1-1　溶出挙動比較試験の概略図 ..... 11
図 2.7.1.2.1.1-1　開発用製剤 50 mg 錠及び 10 mg 錠の溶出曲線 ..... 12
図 2.7.1.2.1.2-1　開発用製剤 50 mg 錠及び申請用製剤 40 mg 錠の溶出曲線 ..... 14
図 2.7.1.2.2-1　進行固形癌患者に本剤の申請用製剤及び開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［(A) リニアスケール，(B) 片対数スケール］ ..... 17
図 2.7.1.2.3.2-1　進行固形癌患者に絶食下及び摂食下で本剤の申請用製剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［(A) リニアスケール，(B) 片対数スケール］ ..... 19
図 2.7.1.2.4-1　申請用製剤間の溶出挙動比較試験の概略図 ..... 21
図 2.7.1.2.4-2　製法変更に伴う申請用製剤 40 mg 錠の溶出曲線 ..... 22

## 表一覧

表 2.7.1.1.1-1　臨床試験で使用した製剤 ..... 6
表 2.7.1.1.1-2　開発用製剤 2 mg 錠，10 mg 錠及び 50 mg 錠 並びに申請用製剤 40 mg 錠の処方 ..... 6
表 2.7.1.1.1-3　開発用製剤 50 mg 錠と 10 mg 錠の処方変更水準 ..... 7
表 2.7.1.1.1-4　開発用製剤 50 mg 錠と申請用製剤 40 mg 錠の処方変更水準 ..... 7
表 2.7.1.1.1-5　申請用製剤間（10058030 試験使用製剤から市販予定製剤） の製法変更点一覧 ..... 8
表 2.7.1.1.2.2-1　TAS-116 の生体試料中濃度測定法バリデーションの要約 ..... 9

表 2.7.1.2.1.1-1　各溶出試験条件における溶出挙動の同等性の判定.....13
表 2.7.1.2.1.2-1　各溶出試験条件における溶出挙動の同等性の判定.....15
表 2.7.1.2.2-1　進行固形癌患者に本剤の申請用製剤及び開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ.....17
表 2.7.1.2.2-2　進行固形癌患者に本剤の申請用製剤及び開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの PK パラメータの幾何平均の比（申請用製剤／開発用製剤）及び 90%信頼区間.....17
表 2.7.1.2.2-3　進行固形癌患者に本剤の申請用製剤及び開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの $T_{max}$ への製剤の影響.....18
表 2.7.1.2.3.1-1　進行固形癌患者に空腹時及び摂食下で本剤の開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの PK パラメータの幾何平均の比（摂食下／空腹時）及び 90%信頼区間.....18
表 2.7.1.2.3.1-2　進行固形癌患者に空腹時及び摂食下で本剤の開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの $T_{max}$ への食事の影響.....18
表 2.7.1.2.3.2-1　進行固形癌患者に絶食下及び摂食下で本剤の申請用製剤を 160 mg で経口投与したときの PK パラメータ.....20
表 2.7.1.2.3.2-2　進行固形癌患者に絶食下及び摂食下で本剤の申請用製剤を 160 mg で経口投与したときの PK パラメータの幾何平均の比（摂食下／絶食下）及び 90%信頼区間.....20
表 2.7.1.2.3.2-3　進行固形癌患者に絶食下及び摂食下で本剤の申請用製剤を 160 mg で経口投与したときの $T_{max}$ への食事の影響.....20
表 2.7.1.2.4-1　製法変更に伴う溶出挙動比較試験の同等性判定結果.....23

## 略号一覧表

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| $AUC_{inf}$ | 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 |
| CI | Confidence interval：信頼区間 |
| CL/F | Oral clearance：経口クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| FaSSIF | Fasted-state simulated small intestine fluid：空腹時の人工腸液 |
| FeSSIF | Fed-state simulated small intestine fluid：摂食時の人工腸液 |
| GMR | Geometric mean ratio：幾何平均の比 |
| λz | Terminal elimination rate constant：消失速度定数 |
| LC/MS/MS | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 |
| LLOQ | Lower limit of quantification：定量下限 |
| MRT | Mean residence time：平均滞留時間 |
| NT | Not tested |
| PK | Pharmacokinetic(s)：薬物動態 |
| $T_{1/2}$ | Terminal elimination half-life：消失半減期 |
| $T_{max}$ | Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間 |
| Vz/F | Apparent volume of distribution：消失相における見かけの分布容積 |

# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

## 2.7.1.1 背景及び概観

### 2.7.1.1.1 製剤開発の概要

ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）の臨床試験では，表 2.7.1.1.1-1 に示したように，処方及び製造方法の異なる 2 種類の即放性製剤を使用した．

第 1 相（10058010 試験）及び第 2 相試験（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あり，即放性のフィルムコーティング錠として開発した．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，含量が 40 mg である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．開発用製剤及び申請用製剤の処方並びに処方変更水準は表 2.7.1.1.1-2，表 2.7.1.1.1-3 及び表 2.7.1.1.1-4 に示した．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．その詳細は第 2.7.1.2.1 項及び第 2.7.1.2.2 項に示した．

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．その詳細は第 2.7.1.2.3 項に示した．

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（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．変更点詳細は表 2.7.1.1.1-5 に示した）．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（第 5.3.1.3.2 項，試験番号：A21A004）のみで確認することとし，その詳細は第 2.7.1.2.4 項に示した．

**表 2.7.1.1.1-1　臨床試験で使用した製剤**

| 製剤（剤形） | 含量 | 臨床試験 | 製造方法 | 製造場所 |
|---|---|---|---|---|
| 開発用製剤（錠剤） | 2 mg | ・　第 1 相試験（10058010 試験） | [redacted]法 | [redacted] |
| | 10 mg | ・　第 1 相試験（10058010 試験）<br>・　第 2 相試験（10058020 試験）<br>・　製剤比較試験（10058040 試験 コホート I） | | |
| | 50 mg | | | |
| 申請用製剤*（錠剤） | 40 mg | ・　第 3 相試験（10058030 試験）<br>・　製剤比較試験（10058040 試験 コホート I）及び食事の影響試験（10058040 試験 コホート II）<br>・　心血管系安全性を評価する臨床薬理試験（10058050 試験） | [redacted]造粒法 | 大鵬薬品工業株式会社 |

* [redacted]の製剤を使用

第 5.3.1.3.1 項 表 2-1 改変

**表 2.7.1.1.1-2　開発用製剤 2 mg 錠，10 mg 錠及び 50 mg 錠並びに申請用製剤 40 mg 錠の処方**

| 配合目的 | 成分名 | 配合量(mg/錠) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 2 mg 錠 | 10 mg 錠 | 50 mg 錠 | 40 mg 錠 |
| 有効成分 | ピミテスピブ | 2 | 10 | 50 | 40 |
| [redacted] | 乳糖水和物 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | トウモロコシデンプン | | | | [redacted] |
| [redacted] | ヒドロキシプロピルセルロース | | | | [redacted] |
| [redacted] | 結晶セルロース | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | ステアリン酸マグネシウム | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 素錠　小計 | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | ヒプロメロース | | | | [redacted] |
| [redacted] | マクロゴール 6000 | | | | [redacted] |
| [redacted] | 酸化チタン | | | | [redacted] |
| [redacted] | ステアリン酸マグネシウム | | | | [redacted] |
| 合計 | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 錠剤径（mm） | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 7.5 |

* [redacted]

第 3.2.P.2.2.1 項　表 3.2.P.2.2.1.2-1 改変

表 2.7.1.1.1-3　開発用製剤 50 mg 錠と 10 mg 錠の処方変更水準

| 配合目的 | 成分名 | 含有率の差の絶対値（%） | 内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率（%） | 処方変更水準* |
|---|---|---|---|---|
| 有効成分 | ピミテスピブ | [redacted] | - | - |
| [redacted] | 乳糖水和物 | [redacted] | - | [redacted] |
| [redacted] | 結晶セルロース | [redacted] | - | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | - | [redacted] |
| [redacted] | ステアリン酸マグネシウム | [redacted] | - | [redacted] |
| 内核合計 | | [redacted] | - | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | - | [redacted] | [redacted] |

* 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による
第 5.3.1.3.1 項 表 2-3 改変

表 2.7.1.1.1-4　開発用製剤 50 mg 錠と申請用製剤 40 mg 錠の処方変更水準

| 配合目的 | 成分名 | 含有率の差の絶対値（%） | 処方変更水準 a) |
|---|---|---|---|
| 有効成分 | ピミテスピブ | [redacted] | - |
| [redacted] | 乳糖水和物 | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | トウモロコシデンプン | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | ヒドロキシプロピルセルロース | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | 結晶セルロース | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | ステアリン酸マグネシウム | [redacted] | [redacted] |
| 内核合計 | | [redacted] | [redacted] b) |

a) 「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」による
b) [redacted]の処方変更水準が[redacted]であったため，[redacted]に関する処方変更水準の[redacted]は[redacted]，[redacted]の処方変更水準は[redacted]と判断した．
第 5.3.1.3.1 項　表 2-4 改変

表 2.7.1.1.1-5　申請用製剤間（10058030 試験使用製剤から市販予定製剤）の製法変更点一覧

| 項目 | 変更内容 | 変更水準* |
|---|---|---|
| [redacted] | 変更なし | - |
| [redacted] | 変更なし | - |
| [redacted] | [redacted]及び[redacted]を変更（[redacted] kg→[redacted] kg） | レベル[redacted] |
| [redacted] | [redacted]を[redacted]で変更（[redacted]錠→[redacted]錠） | レベル[redacted] |
| [redacted] | 変更なし | - |
| [redacted] | [redacted]が[redacted]である[redacted]に変更 | レベル[redacted] |
| [redacted] | [redacted]等の[redacted]の変更 | レベル[redacted] |

*「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　表 2-1 改変

## 2.7.1.1.2　分析法の概要

### 2.7.1.1.2.1　溶出挙動比較試験に用いた溶出試験法の分析法バリデーション

開発用製剤 50 mg 錠，10 mg 錠及び申請用製剤 40 mg 錠の溶出挙動比較試験に用いた溶出試験法，並びに申請用製剤間の溶出挙動比較試験に用いた分析法バリデーションを実施した．その結果，用いた溶出試験法は，溶出挙動を比較する上で適切かつ十分な正確性，精度，再現性及び直線性を有することが確認された．

### 2.7.1.1.2.2　生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション

血漿及び尿中の TAS-116 の濃度測定は，液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS/MS）により実施した．TAS-116 の生体試料中濃度分析法バリデーションの要約を表 2.7.1.1.2.2-1 に示した．

ヒト血漿及び尿中 TAS-116 は，血漿又は尿試料に内標準物質（TAS-116 の安定同位体）を添加し，液液抽出又は除蛋白抽出した後，LC/MS/MS で測定した．臨床初期に用いた血漿及び尿中 TAS-116 の定量範囲は，それぞれ 1～500 ng/mL 及び 10～5000 ng/mL であった．また，臨床後期では，血漿中 TAS-116 の定量範囲を 5～5000 ng/mL に変更した．

血漿中 TAS-116 の濃度測定のために，試験番号[redacted]13053184 及び[redacted]13053186 が，尿中 TAS-116 の濃度測定のために，試験番号[redacted]13053185 及び[redacted]13053187 が用いられたが，測定機器の変更に伴って血漿及び尿中 TAS-116 の測定の妥当性を試験番号[redacted]14043181 で確認した．また，測定施設の変更に伴って，血漿及び尿中 TAS-116 の測定の妥当性を試験番号[redacted]150144 及び[redacted]150146 でそれぞれ確認した．定量範囲の変更に伴って，血漿中 TAS-116 の測定の妥当性を試験番号[redacted]180757 で確認した．測定施設，定量範囲及び前処理法の変更に伴って，血漿中 TAS-116 の測定の妥当性を試験番号 17DA01 で確認した．

表 2.7.1.1.2.2-1　TAS-116 の生体試料中濃度測定法バリデーションの要約

| 試験番号 | | [redacted]13053184, [redacted]13053186 | [redacted]13053185, [redacted]13053187 | [redacted]14043181 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 添付資料番号 | | 5.3.1.4.3, 5.3.1.4.4 | 5.3.1.4.5, 5.3.1.4.6 | 5.3.1.4.7 | |
| 生体試料 | | 血漿 | 尿 | 血漿 | 尿 |
| 測定対象 | | TAS-116 | TAS-116 | TAS-116 | TAS-116 |
| 試料処理法 | | 液液抽出 | 液液抽出 | 液液抽出 | 液液抽出 |
| 測定法 | | LC/MS/MS | LC/MS/MS | LC/MS/MS | LC/MS/MS |
| 定量範囲 | | 1 ~ 500 ng/mL | 10 ~ 5000 ng/mL | 1 ~ 500 ng/mL | 10 ~ 5000 ng/mL |
| 日内再現性 | 真度 | 105.3% ~ 112.0% | 88.0% ~ 110.3% | 101.7% ~ 108.8% | 89.7% ~ 95.0% |
| | 精度 | ≤ 1.2%（LLOQ：3.6%） | ≤ 6.3%（LLOQ：3.1%） | ≤ 3.0%（LLOQ：5.9%） | ≤ 5.1%（LLOQ：3.1%） |
| 日間再現性 | 真度 | 105.7% ~ 112.0% | 93.0% ~101.0% | NT | NT |
| | 精度 | ≤ 3.7%（LLOQ：3.6%） | ≤ 7.9%（LLOQ：7.9%） | NT | NT |
| 希釈（10 倍） | 真度 | 99.2% | 89.0% | NT | NT |
| | 精度 | 0.8% | 3.4% | NT | NT |
| 希釈（100 倍） | 真度 | 96.5% | 88.5% | NT | NT |
| | 精度 | 1.8% | 8.5% | NT | NT |
| 安定性 | 凍結・融解 | 5 cycles | 5 cycles | NT | NT |
| | 短期 | 24 hr（室温） | 24 hr（室温） | NT | NT |
| | オートサンプラー中 | 48 hr（10°C） | 48 hr（10°C） | NT | NT |
| | 凍結保存 | 366 days（−70°C）<br>366 days（−30°C ~ −15°C） | 365 days（−70°C）<br>365 days（−30°C ~ −15°C） | NT | NT |
| 実施施設 | | [redacted]* | [redacted]* | [redacted]* | [redacted]* |
| 適用された臨床試験番号 | | 10058010, 10058020,<br>10058030, 10058040,<br>10058050 | 10058010 | 10058010 | |

*[redacted]

表 2.7.1.1.2.2-1　TAS-116 の生体試料中濃度測定法バリデーションの要約（続き）

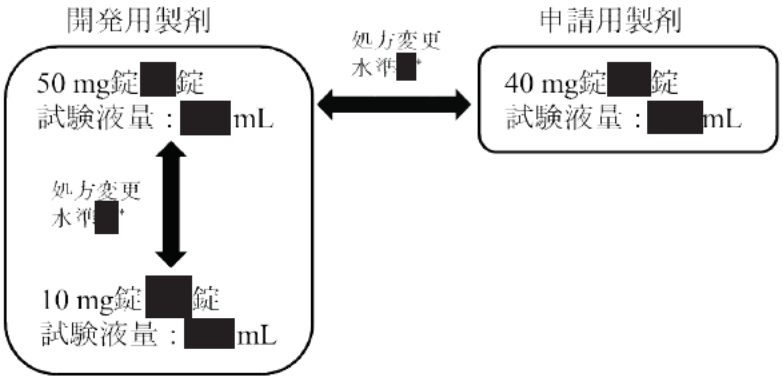
| 試験番号 | | [redacted]150144 | [redacted]150146 | [redacted]180757 | 17DA01 |
|---|---|---|---|---|---|
| 添付資料番号 | | 5.3.1.4.8 | 5.3.1.4.9 | 5.3.1.4.10 | 5.3.1.4.11 |
| 生体試料 | | 血漿 | 尿 | 血漿 | 血漿 |
| 測定対象 | | TAS-116 | TAS-116 | TAS-116 | TAS-116 |
| 試料処理法 | | 液液抽出 | 液液抽出 | 液液抽出 | 除蛋白 |
| 測定法 | | LC/MS/MS | LC/MS/MS | LC/MS/MS | LC/MS/MS |
| 定量範囲 | | 1 ~ 500 ng/mL | 10 ~ 5000 ng/mL | 5 ~ 5000 ng/mL | 5 ~ 5000 ng/mL |
| 日内再現性 | 真度 | 101.5% ~ 114.0% | 91.6% ~ 98.0% | 93.3% ~ 110.0% | 101.6% ~ 109.6% |
| | 精度 | ≤ 2.6%（LLOQ: 4.8%） | ≤ 3.4%（LLOQ: 7.5%） | ≤ 1.6%（LLOQ: 2.8%） | ≤ 4.6%（LLOQ: 7.0%） |
| 日間再現性 | 真度 | 103.5% ~ 107.0% | 90.7% ~ 97.5% | NT | 101.3% ~ 109.7% |
| | 精度 | ≤ 5.3%（LLOQ: 4.7%） | ≤ 4.9%（LLOQ: 7.9%） | NT | ≤ 3.5%（LLOQ: 5.8%） |
| 希釈（10 倍） | 真度 | 106.8% | 93.7% | NT | NT |
| | 精度 | 1.9% | 2.0% | NT | NT |
| 希釈（20 倍） | 真度 | NT | NT | NT | 103.7% |
| | 精度 | NT | NT | NT | 2.2% |
| 希釈（100 倍） | 真度 | 103.3% | 109.3% | NT | NT |
| | 精度 | 1.9% | 7.6% | NT | NT |
| 安定性 | 凍結・融解 | NT | NT | NT | 5 cycles |
| | 短期 | NT | NT | NT | 24 hr（室温） |
| | オートサンプラー中 | NT | NT | NT | 48 hr（10°C） |
| | 凍結保存 | NT | NT | NT | 181 days（−80°C）<br>181 days（−20°C） |
| 実施施設 | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 適用された臨床試験番号 | | 10058010, 10058020, 10058030 | 10058010 | 10058030 | 10058040, 10058050 |

LC/MS/MS: Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ: Lower limit of quantification, NT: Not tested

## 2.7.1.2　個々の試験結果の要約

### 2.7.1.2.1　開発用製剤及び申請用製剤間の溶出挙動比較試験

本試験では，開発用製剤 50 mg 及び 10 mg と申請用製剤 40 mg の溶出挙動の同等性を評価した．本試験の概略図を図 2.7.1.2.1-1 に示した．製剤比較試験（10058040 試験コホート I）は開発用製剤の 1 日投与量 160 mg（50 mg 錠を 3 錠及び 10 mg 錠を 1 錠）と申請用製剤の 1 日投与量 160 mg（40 mg 錠を 4 錠）で比較するため，溶出挙動比較試験については，開発用製剤の含量違い製剤（50 mg 錠及び 10 mg 錠）間，並びに開発用製剤 50 mg 錠及び申請用製剤 40 mg 錠間で実施した．溶出挙動比較試験には，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（一部改正平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号，一部改正令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号）（以下，「後発医薬品 GL」）の「[redacted]」に記載されたすべての試験液［[redacted]］を用いた．




* 「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

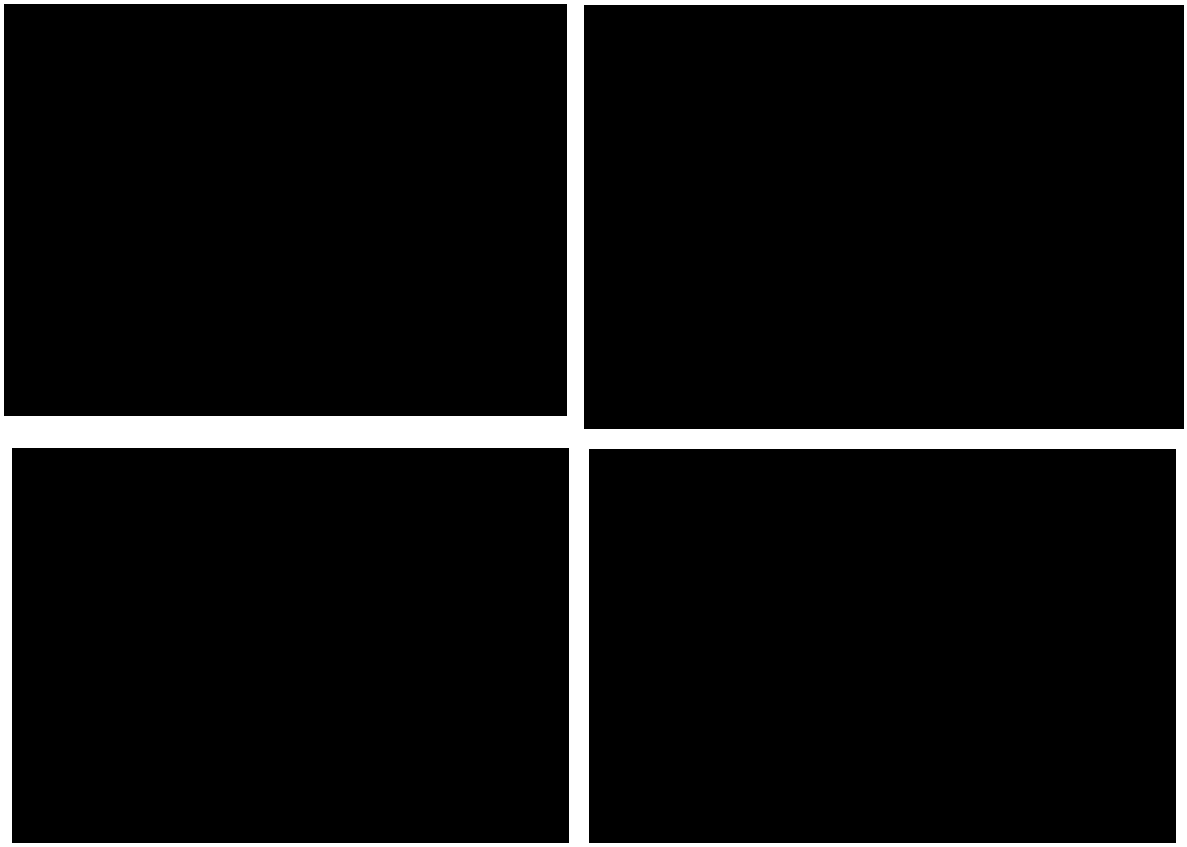
図 2.7.1.2.1-1　溶出挙動比較試験の概略図

#### 2.7.1.2.1.1　開発用製剤（50 mg 錠及び 10 mg 錠）における溶出挙動比較試験

開発用製剤の含量違い製剤（50 mg 錠及び 10 mg 錠）の溶出同等性については，「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)］（以下，「含量違い GL」）に基づき検証した．

ピミテスピブは[redacted]の塩基性化合物であり（第 3.2.P.2.1.1 項），その[redacted]における[redacted]から，[redacted]の溶出試験を[redacted]試験液量[redacted] mL で実施することでは[redacted]が困難であると予想された．そのため，同ガイドラインの[redacted]に記載されているように，試験液の[redacted]の[redacted]が[redacted]になるよう，開発用製剤[redacted] mg 錠は錠数を[redacted]錠，開発用製剤[redacted] mg 錠は錠数を[redacted]錠にし，溶出挙動比較試験を実施した．

開発用製剤 50 mg 錠及び 10 mg 錠の溶出曲線を図 2.7.1.2.1.1-1，両製剤の溶出挙動の同等性を判定した結果を表 2.7.1.2.1.1-1 に示した．両製剤はいずれの試験液においても溶出挙動が同等であった．



平均±SD（12 ベッセル）
標準製剤：開発用製剤 50 mg 錠，試験製剤：開発用製剤 10 mg 錠
装置：法（ rpm）
第 5.3.1.3.1 項 図 5.1.1-1，図 5.1.2-1，図 5.1.3-1 及び図 5.1.4-1　改変

**図 2.7.1.2.1.1-1　開発用製剤 50 mg 錠及び 10 mg 錠の溶出曲線**

表 2.7.1.2.1.1-1　各溶出試験条件における溶出挙動の同等性の判定

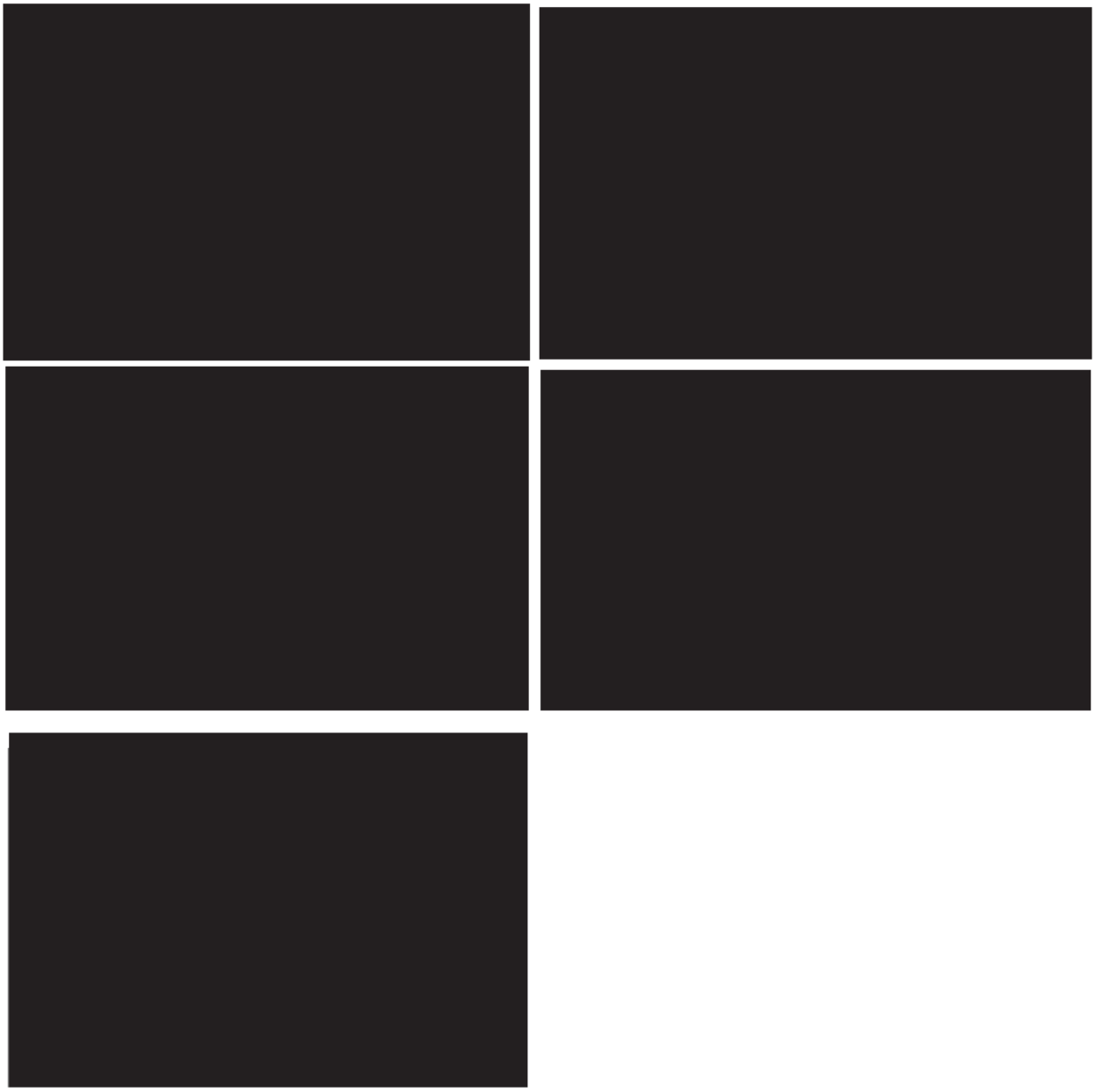
| 試験液 | 最終比較時点（分） | 標準製剤の平均溶出率（%） | 試験製剤の溶出率（%） | | 平均溶出率の差（%） | f2 関数の値 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 個々の値 | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | 適合 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | [redacted] | 適合 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | [redacted] | 適合 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | [redacted] | 適合 |

標準製剤：開発用製剤 50 mg 錠[redacted]，試験製剤：開発用製剤 10 mg 錠[redacted]
試験法：[redacted]法（[redacted] rpm）
第 5.3.1.3.1 項　表 5.3.2-1

## 2.7.1.2.1.2　開発用製剤 50 mg 錠及び申請用製剤 40 mg 錠の溶出挙動比較試験

開発用製剤 50 mg 錠及び申請用製剤 40 mg 錠の溶出挙動比較試験は，「含量違い GL」に基づき検証し，第 2.7.1.2.1.1 項に記載のとおり，試験液の[redacted]の[redacted]が[redacted]になるように，開発用製剤[redacted] mg 錠は試験液量を[redacted] mL とし，申請用製剤[redacted] mg 錠については試験液量を[redacted] mL に[redacted]して実施した．

開発用製剤 50 mg 錠及び申請用製剤 40 mg 錠の溶出曲線を図 2.7.1.2.1.2-1 に，両製剤の溶出挙動の同等性を判定した結果を表 2.7.1.2.1.2-1 に示した．[redacted]（[redacted]）については，[redacted]法（[redacted] rpm）において溶出挙動の同等性の判定基準に適合しなかったものの，[redacted]法（[redacted] rpm）においては溶出挙動の同等性の判定基準に適合した．申請用製剤 40 mg 錠は[redacted]法（[redacted] rpm）で溶出試験を実施した際に[redacted]に認められた[redacted]が[redacted]と考えられたことより，[redacted]法（[redacted] rpm）でも溶出比較試験を行ったところ，溶出挙動の同等性の判定基準に適合した．また，その他の試験条件についても，両製剤は溶出挙動の同等性の判定基準に適合した．以上のことより，開発用製剤 50 mg 錠及び申請用製剤 40 mg 錠は溶出挙動が同等であると判定された．



平均±SD（12 ベッセル）
標準製剤：開発用製剤 50 mg 錠，試験製剤；申請用製剤 40 mg 錠
試験法：［法（ rpm）及び法（ rpm）］
，，［法（ rpm）］
第 5.3.1.3.1 項 図 5.2.1-3，図 5.2.5-1，図 5.2.2-1，図 5.2.3-1 及び図 5.2.4-1　改変

**図 2.7.1.2.1.2-1　開発用製剤 50 mg 錠及び申請用製剤 40 mg 錠の溶出曲線**

表 2.7.1.2.1.2-1　各溶出試験条件における溶出挙動の同等性の判定

| 試験液 | 最終比較時点（分） | 標準製剤の平均溶出率（%） | 試験製剤の溶出率（%） | | f2 関数の値 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 個々の値 | | |
| 法 rpm | | | | | | 適合 |
| 法 rpm | | | | | | 適合 |
| | | | | | | 適合 |
| | | | | | | 適合 |
| | | | | | | 適合 |

標準製剤：開発用製剤 50 mg 錠，試験製剤；申請用製剤 40 mg 錠
試験法：［法（rpm）及び法（rpm）］
［法（rpm）］
第 5.3.1.3.1 項　表 5.3.3-1　改変

## 2.7.1.2.1.3　考察

開発用製剤の含量違い製剤（50 mg 錠及び 10 mg 錠）は各試験条件で溶出挙動が同等であり，開発用製剤 50 mg 錠及び申請用製剤 40 mg 錠についても，各試験条件で溶出挙動が同等であった．また，pH，pH 及び における開発用製剤 10 mg 錠と申請用製剤 40 mg 錠の最終比較時点での平均溶出率の差はそれぞれ %，%及び %であり，また，各測定時間における両製剤の平均溶出率はほぼ一致していたことより，両製剤の溶出挙動はほぼ一致していると考えられた．以上より，開発用製剤（50 mg 錠及び 10 mg 錠）並びに申請用製剤 40 mg 錠の 3 含量の製剤はいずれも溶出挙動が同等であると判断した．

なお，開発用製剤の mg 錠及び mg 錠の処方変更水準は 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妥当性について考察した．10058010 試験の結果にて，本剤の曝露が mg/m$^2$ の範囲で が得られていることより，開発用製剤の含量違い製剤（ mg 錠， mg 錠及び mg 錠）について， に はないと想定された（第 5.3.3.2.1 項）．更に， mg 錠と mg 錠

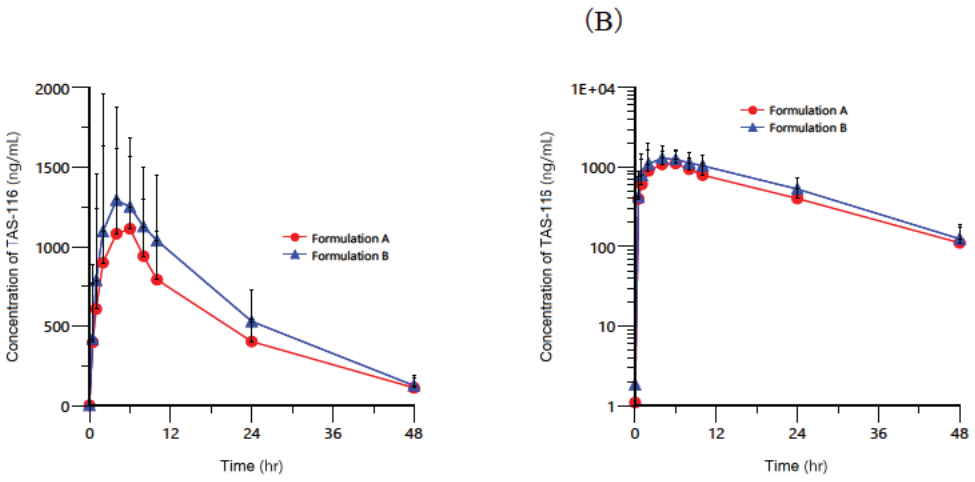
の溶出挙動が同等であったことも踏まえ，両試験で含量違い製剤（[redacted] mg 錠及び[redacted] mg 錠）を併用したことは妥当であったと判断した．

#### 2.7.1.2.2　製剤の比較試験

異なる製剤を用いたときの TAS-116 の薬物動態（PK）を検討するために，開発用製剤（10 mg 錠×1 及び 50 mg 錠×3）及び申請用製剤（40 mg 錠×4）を進行固形癌患者に経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験を実施した［10058040 試験のコホート I（製剤比較試験），第 5.3.1.2.1 項］．本コホートには 13 名が登録され本剤の投与を受けたが，投与後の検体の一部が入手できなかった 1 名を除外し，12 名を PK の評価対象とした．患者を 2 群に無作為に割り付け，絶食下（投与前 10 時間以上及び投与後 4 時間以上絶食）に開発用製剤及び申請用製剤の本剤 160 mg を単回投与し，投与後 48 時間まで血液を採取した．この際，各投与の間には少なくとも 4 日間のウォッシュアウト期間を設定した．血漿中 TAS-116 濃度を測定し，PK パラメータを算出した．

本剤の開発用製剤及び申請用製剤を絶食下に投与したときの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2.2-1 に，PK パラメータを表 2.7.1.2.2-1 に示した．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（$AUC_{inf}$）の平均値は，申請用製剤では開発用製剤よりも低かった．最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）の中央値は開発用製剤及び申請用製剤で同程度であった．消失半減期（$T_{1/2}$）の平均値は開発用製剤及び申請用製剤で同程度であった．

$C_{max}$，$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の申請用製剤の開発用製剤に対する幾何平均の比（GMR）はそれぞれ 0.8078［90%信頼区間（CI）：0.6569～0.9933］，0.7973（90% CI：0.6672～0.9529），0.8094（90% CI：0.6697～0.9782）であった（表 2.7.1.2.2-2）．$C_{max}$，$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲にはなく，開発用製剤と申請用製剤では生物学的同等性は示されなかった．申請用製剤は開発用製剤より約 20%曝露量が低下した．消失速度定数（λz）及び平均滞留時間（MRT）の申請用製剤の開発用製剤に対する GMR はそれぞれ 0.9672（90% CI：0.8452～1.1069）及び 1.0203（90% CI：0.9060～1.1490）であり，90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった．Wilcoxon の符号順位検定を用いて，製剤間の $T_{max}$ について統計的に評価した結果，申請用製剤（中央値：4.04 hr）と開発用製剤（中央値：4.88 hr）に統計的な有意差はみられなかった（$p = 0.4131$）（表 2.7.1.2.2-3）．




平均値+標準偏差

circle symbol：Formulation A，申請用製剤（n = 12），triangle symbol：Formulation B，開発用製剤（n = 12）

第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　図 11.4.1.1-1

図 2.7.1.2.2-1　進行固形癌患者に本剤の申請用製剤及び開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［(A) リニアスケール，(B) 片対数スケール］

表 2.7.1.2.2-1　進行固形癌患者に本剤の申請用製剤及び開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ

| Formulation | Summary Statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | n | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| | Mean | 1237 | 4.04 (1.92 ~ 7.68) | 23511 | 25192 | 12.85 | 7.23 | 133.0 | 18.70 |
| | SD | 665 | | 8976 | 10173 | 2.62 | 2.65 | 53.0 | 3.22 |
| | CV% | 53.8 | | 38.2 | 40.4 | 20.4 | 36.7 | 39.9 | 17.2 |
| B | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | Mean | 1519 | 4.88 (1.88 ~ 7.75) | 29538 | 31933 | 12.55 | 5.80 | 103.9 | 18.67 |
| | SD | 762 | | 9718 | 10720 | 2.59 | 2.73 | 52.5 | 3.74 |
| | CV% | 50.2 | | 32.9 | 33.6 | 20.7 | 47.2 | 50.5 | 20.0 |

Formulation A：申請用製剤，Formulation B：開発用製剤，*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, SD: Standard deviation

第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 11.4.1.1-1 改変

表 2.7.1.2.2-2　進行固形癌患者に本剤の申請用製剤及び開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの PK パラメータの幾何平均の比（申請用製剤／開発用製剤）及び 90%信頼区間

| PK parameters | GMR (Formulation A/ Formulation B) | 90% CI | |
|---|---|---|---|
| | | Lower | Upper |
| $C_{max}$ | 0.8078 | 0.6569 | 0.9933 |
| $AUC_{last}$ | 0.7973 | 0.6672 | 0.9529 |
| $AUC_{inf}$ | 0.8094 | 0.6697 | 0.9782 |
| λz | 0.9672 | 0.8452 | 1.1069 |
| MRT | 1.0203 | 0.9060 | 1.1490 |

Formulation A：申請用製剤，Formulation B：開発用製剤, CI: Confidence interval, GMR: Geometric mean ratio

第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 11.4.1.1-2 改変

**表 2.7.1.2.2-3　進行固形癌患者に本剤の申請用製剤及び開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの $T_{max}$ への製剤の影響**

| Formulation | n | $T_{max}$* (hr) | p-value |
|---|---|---|---|
| A | 12 | 4.04 (1.92 ~ 7.68) | 0.4131 |
| B | 12 | 4.88 (1.88 ~ 7.75) | |

Formulation A：申請用製剤，Formulation B：開発用製剤，*Median (minimum ~ maximum), Wilcoxon signed-rank test
第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 11.4.1.1-4 改変

## 2.7.1.2.3　食事の影響試験

### 2.7.1.2.3.1　開発用製剤を用いた検討

10058010 試験の Step 1 Expansion phase に登録され，本剤の開発用製剤 160 mg の投与を受けた進行固形癌患者 6 名を対象に，探索的に食事の影響を検討した（第 5.3.3.2.1 項）．本剤は Day 1 に摂食下（食後 30 分以内）経口投与し，2 日間の休薬後，Day 4 に空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間以降）経口投与した．PK パラメータを比較したところ，空腹時投与と比較して摂食下投与において $C_{max}$ が約 1.6 倍，$AUC_{last}$ が約 1.4 倍上昇した（表 2.7.1.2.3.1-1）．Wilcoxon の符号順位検定を用いて，空腹時投与と摂食下投与の $T_{max}$ について統計的に評価したところ，空腹時（平均値：2.64 hr）と摂食下（平均値：3.49 hr）で統計的な有意差はみられなかった（p = 0.469）（表 2.7.1.2.3.1-2）．平均血漿中濃度推移及び PK パラメータの詳細は第 2.7.2.2.2.1.1.2 項に記載した．

**表 2.7.1.2.3.1-1　進行固形癌患者に空腹時及び摂食下で本剤の開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの PK パラメータの幾何平均の比（摂食下／空腹時）及び 90%信頼区間**

| PK parameter | n | GMR (Fed/Empty stomach) | 90% CI | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower | Upper |
| $C_{max}$ | 6 | 1.582 | 1.086 | 2.305 |
| $AUC_{last}$ | 6 | 1.397 | 1.014 | 1.925 |

CI: Confidence interval, GMR: Geometric mean ratio
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 39 改変

**表 2.7.1.2.3.1-2　進行固形癌患者に空腹時及び摂食下で本剤の開発用製剤を 160 mg で経口投与したときの $T_{max}$ への食事の影響**

| Food | n | $T_{max}$* (hr) | p-value |
|---|---|---|---|
| Empty stomach | 6 | 2.64 (0.93 ~ 5.93) | 0.469 |
| Fed | 6 | 3.49 (1.95 ~ 6.00) | |

*Mean (minimum ~ maximum), Wilcoxon signed-rank test
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 40 改変

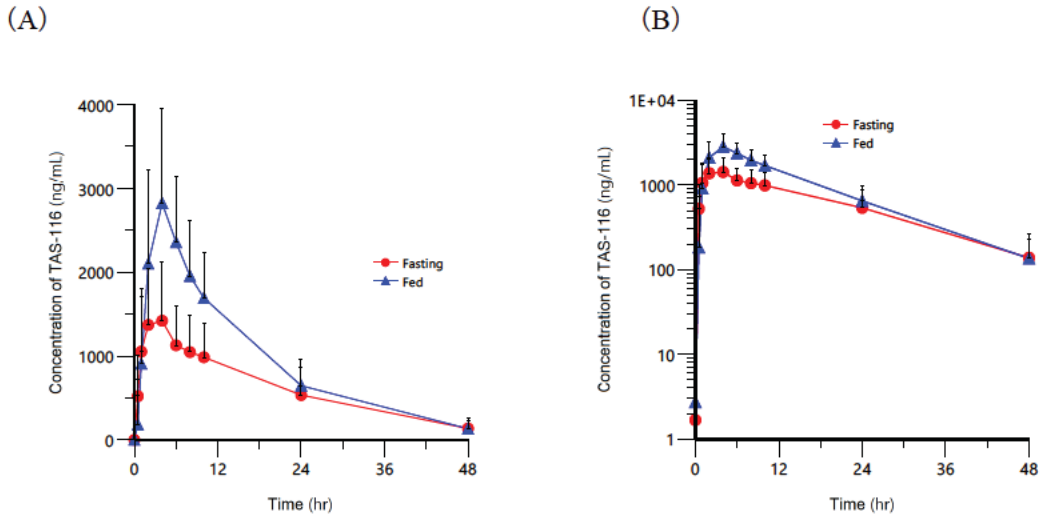
### 2.7.1.2.3.2　申請用製剤を用いた検討

TAS-116 の PK に対する食事の影響を検討するために，申請用製剤（40 mg 錠×4）を用いて進行固形癌患者を対象とした 2 群 2 期クロスオーバー試験を実施した［10058040 試験のコホート II（食事の影響試験），第 5.3.1.1.1 項］．本コホートには 17 名が登録され本剤の投与を受けた

が，食事を完食できなかった 1 名を除外し，16 名で評価した．患者を 2 群に無作為に割り付け，絶食下及び摂食下に本剤を 160 mg で単回経口投与し，投与後 48 時間まで血液を採取した．この際，各投与の間には少なくとも 4 日間のウォッシュアウト期間を設定した．血漿中 TAS-116 濃度を測定し，PK パラメータを算出した．

本剤を絶食下及び摂食下に投与したときの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2.3.2-1 に，PK パラメータを表 2.7.1.2.3.2-1 に示した．$C_{max}$，$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の平均値は絶食下よりも摂食下で高かった．摂食下の $T_{max}$ の中央値は絶食下と比較して遅延を認めた．$T_{1/2}$ の平均値は摂食下及び絶食下で同程度であった．

$C_{max}$，$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の摂食下の絶食下に対する GMR 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（表 2.7.1.2.3.2-2）．$C_{max}$，$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲にはなく，TAS-116 の PK は食事の影響を受けると考えられた．摂食下での $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は絶食下よりそれぞれ約 1.9 倍及び約 1.6 倍高かった．また，Wilcoxon の符号順位検定を用いて，絶食下及び摂食下で投与した際の $T_{max}$ について統計的に評価したところ，摂食下での $T_{max}$（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）（表 2.7.1.2.3.2-3）．




平均値+標準偏差
circle symbol：絶食下（n = 16），triangle symbol：摂食下（n = 16）
第 5.3.1.1.1 項 10058040 CSR　図 11.4.1.2-1

**図 2.7.1.2.3.2-1　進行固形癌患者に絶食下及び摂食下で本剤の申請用製剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［(A) リニアスケール，(B) 片対数スケール］**

表 2.7.1.2.3.2-1　進行固形癌患者に絶食下及び摂食下で本剤の申請用製剤を 160 mg で経口投与したときの PK パラメータ

| Food | Summary Statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fasting | n | 16 | 16 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Mean | 1625 | 2.03 (0.93 ~ 7.53) | 29922 | 29384 | 12.54 | 6.12 | 110.5 | 18.01 |
| | SD | 706 | | 13996 | 10388 | 2.48 | 2.32 | 47.4 | 2.96 |
| | CV% | 43.5 | | 46.8 | 35.4 | 19.8 | 37.8 | 42.9 | 16.5 |
| Fed | n | 16 | 16 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Mean | 3046 | 4.02 (1.07 ~ 10.03) | 45479 | 49345 | 10.02 | 3.58 | 49.6 | 14.56 |
| | SD | 967 | | 15366 | 16097 | 1.87 | 1.22 | 11.7 | 2.67 |
| | CV% | 31.7 | | 33.8 | 32.6 | 18.6 | 34.0 | 23.6 | 18.4 |

*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, SD: Standard deviation
第 5.3.1.1.1 項 10058040 CSR　表 11.4.1.2-1 改変

表 2.7.1.2.3.2-2　進行固形癌患者に絶食下及び摂食下で本剤の申請用製剤を 160 mg で経口投与したときの PK パラメータの幾何平均の比（摂食下／絶食下）及び 90%信頼区間

| PK parameters | GMR (Fed/Fasting) | 90% CI | |
|---|---|---|---|
| | | Lower | Upper |
| $C_{max}$ | 1.9206 | 1.5775 | 2.3384 |
| $AUC_{last}$ | 1.5668 | 1.3654 | 1.7978 |
| $AUC_{inf}$ | 1.6399 | 1.4520 | 1.8522 |

CI: Confidence interval, GMR: Geometric mean ratio
第 5.3.1.1.1 項 10058040 CSR　表 11.4.1.2-2 改変

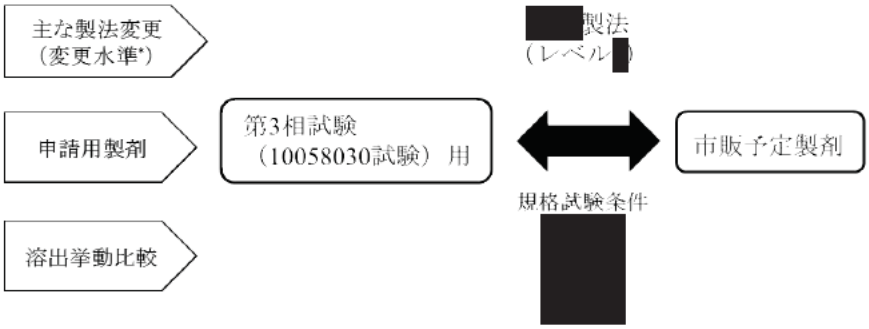
表 2.7.1.2.3.2-3　進行固形癌患者に絶食下及び摂食下で本剤の申請用製剤を 160 mg で経口投与したときの $T_{max}$ への食事の影響

| Food | n | $T_{max}$* (hr) | p-value |
|---|---|---|---|
| Fasting | 16 | 2.03 (0.93 ~ 7.53) | 0.0490 |
| Fed | 16 | 4.02 (1.07 ~ 10.03) | |

*Median (minimum ~ maximum), Wilcoxon signed-rank test
第 5.3.1.1.1 項 10058040 CSR　表 11.4.1.2-4 改変

## 2.7.1.2.4　申請用製剤間の溶出挙動比較試験

申請用製剤 40 mg 錠間の製法変更は，表 2.7.1.1.1-5 に示したとおり，「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．申請用製剤間の溶出挙動比較試験の概略図を図 2.7.1.2.4-1 に示した．



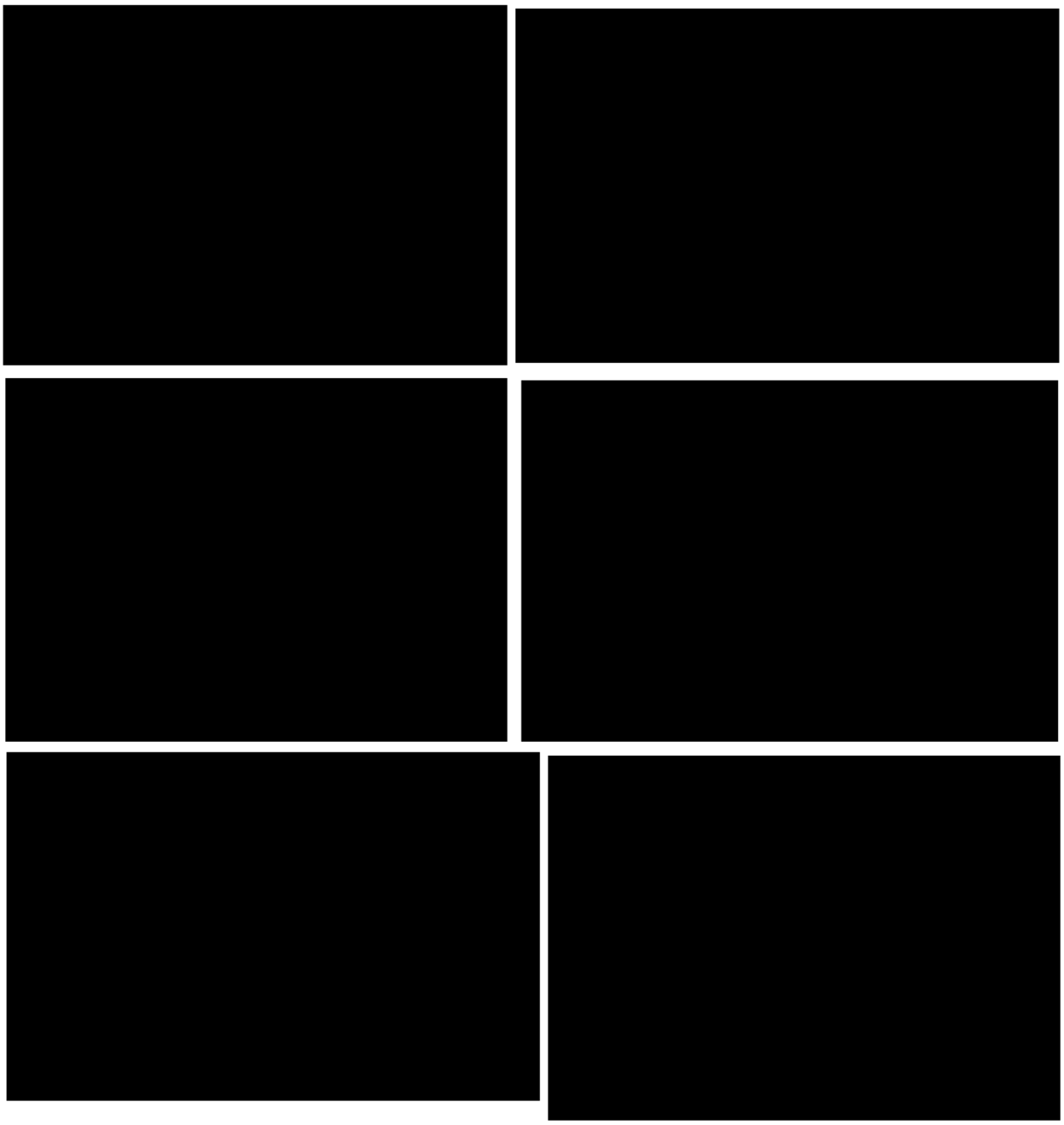

* 「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について」による

第 5.3.1.3.2 項 図 4.5-1

**図 2.7.1.2.4-1　申請用製剤間の溶出挙動比較試験の概略図**

溶出挙動比較試験に用いる溶出試験条件として，規格及び試験方法に設定した試験条件に加え，「後発医薬品 GL」の「[redacted]」に記載されたすべての試験液（[redacted]）にて溶出挙動比較試験を行った．

製法変更に伴う溶出挙動比較試験で得られた溶出曲線を図 2.7.1.2.4-2，溶出挙動の同等性の判定結果を表 2.7.1.2.4-1 に示した．いずれの試験条件においても変更前後の製剤は溶出挙動の同等性の判定基準に適合した．



平均±SD（12 ベッセル）
標準製剤：申請用製剤 40 mg 錠（10058030 試験用）
試験製剤；申請用製剤 40 mg 錠（市販予定製剤）
*
試験法：［ 法（ rpm）］，［ 法（ rpm 及び rpm）］
［ 法（ rpm）］
第 5.3.1.3.2 項 図 5.2.1-1，図 5.2.2-1，図 5.2.3-1，図 5.2.4-1，図 5.2.5-1 及び図 5.2.6-1　改変

**図 2.7.1.2.4-2　製法変更に伴う申請用製剤 40 mg 錠の溶出曲線**

**表 2.7.1.2.4-1　製法変更に伴う溶出挙動比較試験の同等性判定結果**

| 試験液 | 最終比較時点（分） | 標準製剤の平均溶出率（%） | 試験製剤の溶出率（%） | | f2 関数の値 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 個々の値 | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| [redacted]法<br>[redacted] rpm | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| [redacted]法<br>[redacted] rpm | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | 適合 |

標準製剤：申請用製剤 40 mg 錠（10058030 試験用）
試験製剤：申請用製剤 40 mg 錠（市販予定製剤）
*[redacted]
試験法：[redacted]［[redacted]法（[redacted] rpm）］,［[redacted]法（[redacted] rpm 及び[redacted] rpm）］
[redacted],[redacted],[redacted]［[redacted]法（[redacted] rpm）］
第 5.3.1.3.2 項　表 5.3.2-1

### 2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.1.3.1　製剤間の比較試験に関する考察

ピミテスピブの錠剤開発において，10058010 試験及び 10058020 試験においては開発用製剤を用い，10058030 試験においては申請用製剤を用いた．製剤の切り替えに当たって，溶出挙動比較試験及び製剤の比較試験（10058040 試験）を行った．開発用製剤（50 mg 錠及び 10 mg 錠）並びに申請用製剤 40 mg 錠の 3 含量の製剤はいずれも溶出挙動が同等であった．

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] 水準であったものの，両製剤は溶出挙動が同等であったこと，10058010 試験で本剤の曝露は [redacted] mg/m$^2$ の範囲で [redacted] が認められたことより，10058020 試験において [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．よって，製剤比較試験（10058040 試験 コホート I）においても，両製剤を併用したことは妥当であったと考えた．

一方，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，申請用製剤の開発用製剤に対する $C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ の幾何平均の比の 90%信頼区間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 $C_{max}$，AUC の幾何平均の比の点推定値は 80%程度であった．さらに，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解析及びシミュレーションの結果から，使用した製剤の違いによる PK パラメータ（$C_{max}$，AUC）への影響は限定的であると考えられた（第 5.3.3.5.1 項）ため，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 試験において，転移性／切除不能消化管間質腫瘍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．

以上より，製剤を切り替えたこと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られた．

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．変更前後の製剤の溶出挙動比較試験を行ったところ，いずれの条件においても溶出同等性の判定基準に適合したことより，市販予定製剤は，10058030 試験に使用した製剤と生物学的に同等であると判断した．

#### 2.7.1.3.2　食事の影響試験に関する考察

本剤の申請用製剤を摂食下投与したとき，$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は絶食下と比較してそれぞれ約 1.9 倍及び約 1.6 倍高かった．また，摂食下投与では，絶食下投与と比較して $T_{max}$ が有意に遅延した．食事により TAS-116 のバイオアベイラビリティは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．空腹時の人工腸液（FaSSIF）及び摂食時の人工腸液（FeSSIF）への in vitro 試験での TAS-116 の溶解度（37°C）はそれぞれ [redacted] 及び [redacted] µg/mL であり（第 3.2.P.2.1.1 項），上記の考察を裏付ける結果が得られている．

### 2.7.1.4　付録

該当なし

# 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）

# 2.7.2　臨床薬理試験

# 大鵬薬品工業株式会社

## 目次

目次 ..... 2
略号一覧表 ..... 5
2.7.2 臨床薬理試験 ..... 7
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 7
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要 ..... 7
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 ..... 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 9
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床薬物動態試験 ..... 9
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 ..... 14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 34
2.7.2.3.1 患者における薬物動態 ..... 34
2.7.2.3.2 吸収，分布，代謝及び排泄 ..... 39
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析 ..... 39
2.7.2.3.4 内因性要因 ..... 42
2.7.2.3.5 外因性要因 ..... 44
2.7.2.3.6 生理学的薬物速度論モデル解析 ..... 45
2.7.2.3.7 曝露－反応解析 ..... 45
2.7.2.4 特別な試験 ..... 50
2.7.2.5 参考文献 ..... 50
2.7.2.6 付録 ..... 51

## 図一覧

図 2.7.2.2.1.3.1-1　TAS-116 のヒトにおける推定代謝経路 ..... 10
図 2.7.2.2.2.1.1.1-1　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase，Day 1，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］ ..... 15
図 2.7.2.2.2.1.1.1-2　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase，Day 8，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］ ..... 15
図 2.7.2.2.2.1.1.2-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 1（摂食下投与），Day 4（空腹時投与）及び Day 22（空腹時投与）の TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］ ..... 17
図 2.7.2.2.2.1.1.3-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 1 及び Day 19 の TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase（空腹時投与），（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］ ..... 19

図 2.7.2.2.2.1.1.4-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 1 及び Day 19 の TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase（空腹時投与，英国患者），（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］.....21
図 2.7.2.2.2.1.1.5-1　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase，Day 1，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］.....23
図 2.7.2.2.2.1.1.5-2　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase，Day 15，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］.....23
図 2.7.2.2.2.1.1.6-1　進行固形癌患者に本剤を 340 mg で経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 2 Expansion Phase，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］.....25
図 2.7.2.2.2.1.3-1　体表面積と経口クリアランスの相関性（10058010 試験 Dose Escalation Phase, Step 1 Day 1 及び Step 2 Day 1）.....28
図 2.7.2.2.2.2.1-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における TAS-116 平均血漿中濃度［10058020 試験，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］.....29
図 2.7.2.2.2.2.2-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における胃切除歴の有無別の TAS-116 平均血漿中濃度［10058020 試験，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］.....30
図 2.7.2.2.2.2.3-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における小腸切除歴の有無別の TAS-116 平均血漿中濃度［10058020 試験，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］.....31
図 2.7.2.2.2.4-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で投与したときの Day 1 及び Day 5 における TAS-116 平均血漿中濃度［10058050 試験，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］.....32
図 2.7.2.3.3-1　標準的な患者集団に対する TAS-116 の $C_{max}$ 及び $AUC_{96\text{-}120}$ 比のシミュレーション.....42
図 2.7.2.3.7.1-1　$AUC_{96\text{-}120}$ の治療群別の PFS 曲線.....47
図 2.7.2.3.7.1-2　$AUC_{96\text{-}120}$ の治療群別の OS 曲線.....48

## 表一覧

表 2.7.2.1.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧.....7
表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理試験の一覧.....8
表 2.7.2.2.1.4.1-1　TAS-116 による CYP の可逆的阻害に関する Basic model での評価.....11
表 2.7.2.2.1.4.1-2　TAS-116 による CYP2C8 の可逆的阻害に関する MSPK model での評価.....12
表 2.7.2.2.1.4.1-3　TAS-116 による CYP の時間依存的阻害に関する MSPK モデルでの評価.....12

表 2.7.2.2.1.4.3-1　TAS-116 によるトランスポーターの阻害の評価 ..... 13
表 2.7.2.2.2.1.1.1-1　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase ） ..... 16
表 2.7.2.2.2.1.1.2-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase （空腹時投与及び摂食下投与)］ ..... 18
表 2.7.2.2.2.1.1.3-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase （空腹時投与)］ ..... 20
表 2.7.2.2.2.1.1.4-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase （空腹時投与，英国患者)］ ..... 22
表 2.7.2.2.2.1.1.5-1　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase ） ..... 24
表 2.7.2.2.2.1.1.6-1　進行固形癌患者に本剤を 340 mg で経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase ） ..... 26
表 2.7.2.2.2.1.2-1　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 1, Day 1 及び Day 8, 4.8～150.5 mg/m$^2$） ..... 27
表 2.7.2.2.2.1.2-2　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 2, Day 1 及び Day 15, 107.5～295.0 mg/m$^2$） ..... 27
表 2.7.2.2.2.2.1-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における TAS-116 の PK パラメータ（10058020 試験） ..... 29
表 2.7.2.2.2.2.2-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における胃切除歴の有無別の TAS-116 の PK パラメータ（10058020 試験） ..... 30
表 2.7.2.2.2.2.3-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における小腸切除歴の有無別の TAS-116 の PK パラメータ（10058020 試験） ..... 31
表 2.7.2.2.2.4-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 1 及び Day 5 における TAS-116 の PK パラメータ（10058050 試験） ..... 33
表 2.7.2.3.1.1-1　癌患者に本剤を単回経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ ..... 35
表 2.7.2.3.1.2-1　癌患者に本剤を反復経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ ..... 38
表 2.7.2.3.3-1　TAS-116 の PK パラメータに及ぼす影響を評価した共変量 ..... 40
表 2.7.2.3.3-2　最終モデルにおける母集団パラメータ推定値 ..... 41
表 2.7.2.3.4.4-1　日本人患者と白人患者の TAS-116 の PK パラメータの比較 ..... 43
表 2.7.2.3.6-1　癌患者に本剤を 160 mg で反復経口投与したときのミダゾラム及びメトホルミンとの薬物相互作用のシミュレーション ..... 45
表 2.7.2.3.7.2-1　$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別の有害事象の簡潔な要約 ..... 49
表 2.7.2.3.7.2-2　$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別の器官別の有害事象の簡潔な要約 ..... 50

## 略号一覧表

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| ABC | ATP binding cassette |
| 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 |
| $AUC_{96\text{-}120}$ | 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 |
| AUCR | Predicted area under the curve ratio：AUC の予測比 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein |
| BSA | Body surface area：体表面積 |
| CES | Carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ |
| CI | Confidence interval：信頼区間 |
| Cl | Clearance of the central compartment：中心コンパートメントのクリアランス |
| CL/F | Oral clearance：経口クリアランス |
| $CL_{int}$ | Intrinsic clearance |
| $CL_{max}$ | Maximum clearance |
| $CL_r$ | Renal clearance：腎クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| $C_{trough}$ | Trough concentration in plasma：血漿中トラフ濃度 |
| CYP | Cytochrome P450：チトクローム P450 |
| F1 | Relative bioavailability：相対バイオアベイラビリティ |
| fe | Cumulative fraction excreted in urine：未変化体の尿中排泄率 |
| $f_{u,p}$ | Unbound fraction in plasma |
| GIST | Gastrointestinal stromal tumor：消化管間質腫瘍 |
| HR | Hazard ratio：ハザード比 |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration：50%阻害濃度 |
| Ka | Apparent first-order absorption rate：一次の吸収速度定数 |
| Ki | Inhibition constant：阻害定数 |
| $K_I$ | Concentration causing half-maximal inactivation：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度 |
| $K_{inact}$ | Maximal inactivation rate constant：最大不活性化速度定数 |
| Km | Michaelis-Menten constant：ミカエリス定数 |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion protein |

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| mRNA | Messenger ribonucleic acid |
| MRT | Mean residence time：平均滞留時間 |
| MSPK | Mechanistic static pharmacokinetics：メカニズムに基づく静的薬物速度論 |
| NC | Not calculated：算出不能 |
| OAT | Organic anion transporter |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide |
| OCT | Organic cation transporter |
| OS | Overall survival：全生存期間 |
| $Papp_{A\ to\ B}$ | Apparent permeability coefficient from apical to basolateral：頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 |
| PBPK | Physiologically based pharmacokinetic：生理学的薬物速度論 |
| PCR | Polymerase chain reaction |
| PFS | Progression-free survival：無増悪生存期間 |
| P-gp | P-glycoprotein |
| PK | Pharmacokinetic(s)：薬物動態 |
| PPK | Population pharmacokinetics：母集団薬物動態 |
| R 値 | R value：特定の酵素反応に対する被験薬の存在下と非存在下における基質の固有クリアランス値の比 |
| R ($AUC_{last}$) | Accumulation ratio of $AUC_{last}$：$AUC_{last}$ の蓄積率 |
| R ($C_{max}$) | Accumulation ratio of $C_{max}$：$C_{max}$ の蓄積率 |
| $S_{50}$ | Substrate concentration resulting in 50% of $V_{max}$：最大反応速度の 50%の速度を与える基質濃度 |
| SLC | Solute carrier |
| $T_{1/2}$ | Terminal elimination half-life：消失半減期 |
| Tlag | Absorption lag time：ラグタイム |
| $T_{max}$ | Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間 |
| V2 | Distribution volume of the central compartment：中心コンパートメントの分布容積 |
| $V_{max}$ | Maximum velocity：最大反応速度 |
| Vz/F | Apparent volume of distribution：消失相における見かけの分布容積 |

# 2.7.2　臨床薬理試験

## 2.7.2.1　背景及び概観

### 2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた試験の概要

ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）の非臨床薬物動態（PK）試験として，ヒト生体試料を用いた in vitro 試験により本剤の吸収，分布，代謝及び薬物間相互作用を評価した．詳細は第 2.6.4 項及び第 2.6.5 項に記載した．TAS-116 のヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要を表 2.7.2.1.1-1 に示した．

表 2.7.2.1.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

| 試験番号 | 試験内容 | ヒト試料，試験系等 | TAS-116 濃度 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|
| 19DB18 | 膜透過性 | Caco-2 細胞 | 6.1, 56.1, 156.1 μmol/L | 4.2.2.6.5 |
| 19DB20 | 蛋白結合・画分 | ヒト血漿，血清アルブミン，$\alpha_1$酸性糖蛋白，γ-グロブリン | 0.5, 2, 10 μg/mL | 4.2.2.3.3 |
| 19DB20 | 血球移行性 | ヒト血液 | 0.5, 2, 10 μg/mL | 4.2.2.3.3 |
| 19DB15 | 代謝プロファイル | ヒト肝ミクロソーム，ヒト凍結肝細胞 | 10 μmol/L | 4.2.2.4.2 |
| 20DB06 | 代謝酵素の同定 | ヒト CYP 発現系，ヒト CES 発現系，ヒト凍結肝細胞 | 3, 10 μmol/L | 4.2.2.4.3 |
| 19DB22 | CYP 阻害 | ヒト肝ミクロソーム | 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 μmol/L | 4.2.2.6.1 |
| 19DB02 | CYP 誘導 | ヒト凍結肝細胞 | 0.1, 0.3, 1, 2, 4, 10, 30 μmol/L | 4.2.2.6.2 |
| 18DB25 | ABC トランスポーターの阻害 | Caco-2 細胞 | 1, 3, 10, 30, 100, 150 μmol/L | 4.2.2.6.3 |
| [redacted]-1766-[redacted] | SLC トランスポーターの阻害 | OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1，MATE2-K 発現細胞，コントロール細胞 | 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 μmol/L | 4.2.2.6.4 |
| 19DB18 | ABC トランスポーターによる輸送 | P-gp，BCRP 発現細胞，コントロール細胞 | 6.4, 6.3 μmol/L | 4.2.2.6.5 |
| [redacted]-1766-[redacted] | SLC トランスポーターによる輸送 | OATP1B1，OATP1B3 発現細胞，コントロール細胞 | 0.3, 3, 30 μmol/L | 4.2.2.6.4 |

### 2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概要

癌患者を対象とした臨床薬理試験として，以下の試験（表 2.7.2.1.2-1）を実施し，ヒトにおける本剤の PK を評価した．また，これら臨床薬理試験から得られた薬物濃度及び患者背景情報を併合して，母集団薬物動態（PPK）解析を実施した．

**表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理試験の一覧**

| 国・地域 | 試験番号<br>添付資料番号 | 試験デザイン | 対象患者 | 用法・用量 | PK に関する評価内容 |
|---|---|---|---|---|---|
| 日本・英国 | 10058010<br>5.3.3.2.1 | 非盲検，非ランダム化 | 進行固形癌患者 | ［Dose Escalation Phase］<br>・本剤 4.8，9.6，19.2，38.4，76.8，107.5 及び 150.5 mg/m$^2$ を 1 日 1 回連日空腹時経口投与（Step 1）<br>・本剤 107.5，150.5，210.7 及び 295.0 mg/m$^2$ を 1 日 1 回隔日空腹時経口投与（Step 2）<br>［Expansion Phase］<br>・本剤 160 mg を摂食下単回経口投与後 2 日間休薬（最初の 6 名），その後 1 日 1 回空腹時経口投与（Step 1）<br>・本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時経口投与，5 日間投与後 2 日間休薬（Step 1）<br>・本剤 340 mg を 1 日 1 回隔日空腹時経口投与（Step 2） | 単回投与及び反復投与時の PK 評価，線形性，反復投与時の蓄積性，尿中排泄量，予備的な食事の影響の評価，体表面積と経口クリアランスの関係，代謝物の検索及び構造推定 |
| 日本 | 10058020<br>5.3.5.2.1 | 非盲検，単群 | 消化管間質腫瘍患者 | 本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時経口投与，5 日間投与後 2 日間休薬 | 反復投与時の PK 評価，胃切除及び小腸切除の影響 |
| 日本 | 10058030 [a]<br>5.3.5.1.1 | 盲検投与期間：二重盲検，並行群間，ランダム化 | 消化管間質腫瘍患者 | 本剤 160 mg 又はプラセボ 1 日 1 回空腹時経口投与，5 日間投与後 2 日間休薬 | PPK 解析及び曝露-反応解析用にスパースサンプリングを実施 |
| 日本 | 10058040 [b]<br>5.3.1.2.1 及び 5.3.1.1.1 | 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）<br>開発用製剤及び申請用製剤 160 mg を少なくとも 4 日間のウォッシュアウト期間をあけて絶食下単回クロスオーバー経口投与<br>コホート II（食事の影響試験）<br>申請用製剤 160 mg を少なくとも 4 日間のウォッシュアウト期間をあけて絶食下及び摂食下に単回クロスオーバー経口投与 | 申請用製剤と開発用製剤の PK 比較，申請用製剤の食事の影響 |
| 日本 | 10058050 [c]<br>5.3.4.2.1 | 単盲検，非ランダム化 | 進行固形癌患者 | プラセボを 1 日 1 回投与，その翌日から本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時経口投与，5 日間投与後 2 日間休薬 | 単回投与及び反復投与時の PK 評価 |

[a] PK 解析用の採血を実施した盲検投与期間について記載した．
[b] PK 評価期間について記載した，
[c] PK 評価を行った心血管系安全性評価期間について記載した．

## 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床薬物動態試験

#### 2.7.2.2.1.1 吸収

##### 2.7.2.2.1.1.1 細胞膜透過性

Caco-2 細胞を用いて，TAS-116 の膜透過性について評価した．Caco-2 細胞における[$^{14}$C]TAS-116（6.1 μmol/L）の flux ratio は，2 を越えたことから，排出トランスポーターの基質であると考えられた．Flux ratio は TAS-116 の濃度依存的に減少し，P-glycoprotein（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）の典型的阻害剤存在下における flux ratio は，ほぼ 1 となった．P-gp 及び BCRP の阻害剤存在下での頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数（$Papp_{A\ to\ B}$）は 18.0 × $10^{-6}$ cm/s であり，高膜透過性のリファレンス化合物として用いた[$^{3}$H]プロプラノロール（24.1 × $10^{-6}$ cm/s）と同程度であった．このことから，TAS-116 の膜透過性は高膜透過性に分類されると考えられた（第 4.2.2.6.5 項）．

#### 2.7.2.2.1.2 分布

##### 2.7.2.2.1.2.1 蛋白結合

ヒトにおける TAS-116 の in vitro 血漿蛋白結合率を限外ろ過法により測定した．TAS-116 の in vitro 血漿蛋白結合率は，0.5～10 μg/mL の範囲で 93.1%～93.6%であった．検討した薬物濃度範囲で蛋白結合率に明らかな濃度依存性は認められなかった．また，TAS-116 の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（第 4.2.2.3.3 項）．

##### 2.7.2.2.1.2.2 血球移行性

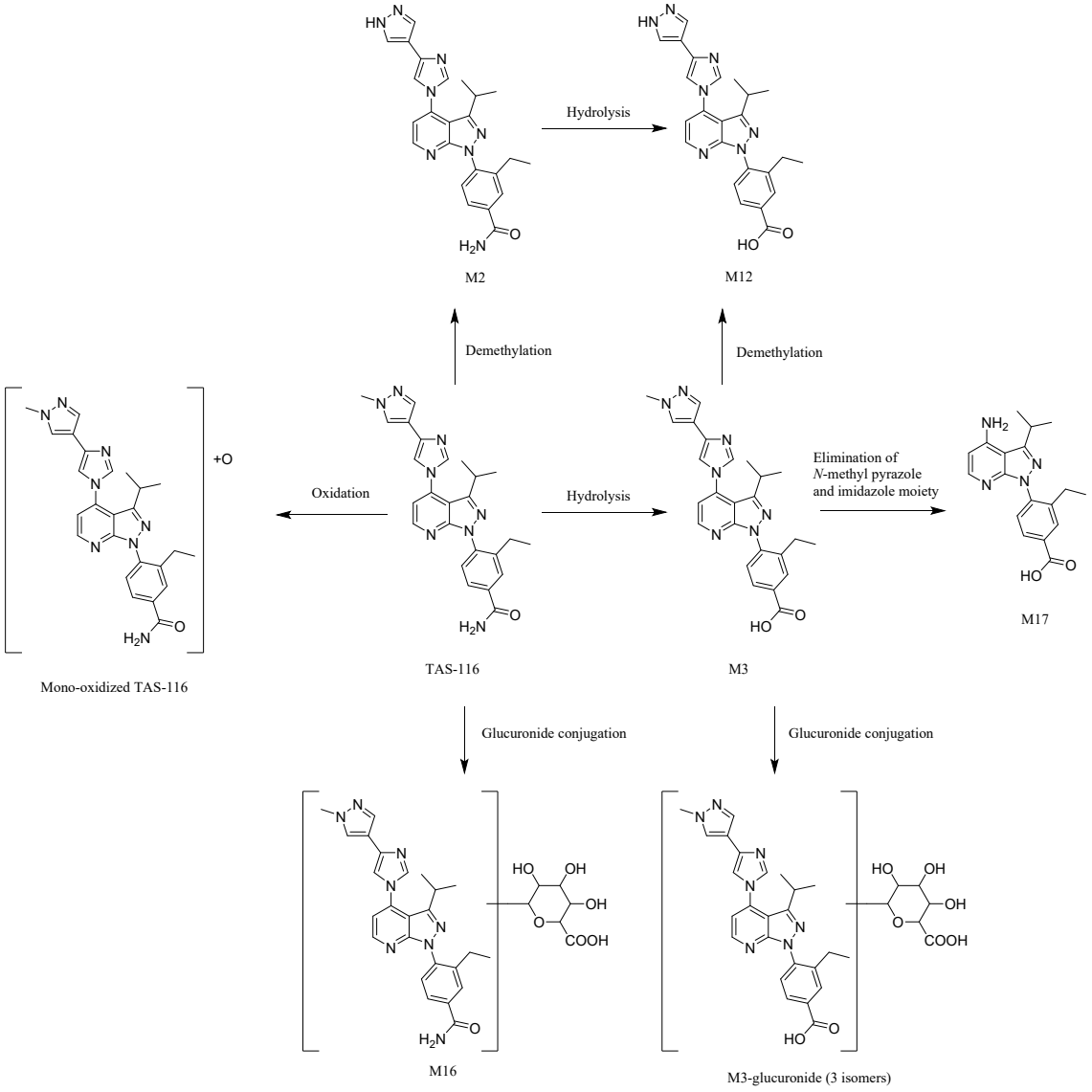
TAS-116 の in vitro 血球移行性は，ヒト血液を用いて評価した．ヒト血液における血液／血漿中濃度比は，0.5～10 μg/mL の範囲で 0.525～0.658 であり，TAS-116 は主に血漿に分布すると考えられた（第 4.2.2.3.3 項）．

#### 2.7.2.2.1.3 代謝

##### 2.7.2.2.1.3.1 代謝プロファイルの検討

ヒト肝細胞中で[$^{14}$C]TAS-116 を 37°C で 120 分間インキュベーションすると，主にアミド加水分解体（M3）を生成した．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（第 4.2.2.4.2 項）．

10058010 試験に登録された進行固形癌患者のうち TAS-116 を 150.5 mg/m$^2$ で投与した 3 名の血漿及び尿中の代謝物の検索及び構造推定を実施した．本剤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た．これら以外に微量な代謝物として，M2，M3 の *N*-脱メチル体（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 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（図 2.7.2.2.1.3.1-1，第 5.3.7.2 項）．




第 5.3.7.2 項 試験報告書 No. 14DA24 Figure 10-38 改変

**図 2.7.2.2.1.3.1-1　TAS-116 のヒトにおける推定代謝経路**

## 2.7.2.2.1.3.2　　代謝酵素の同定

遺伝子組み換えヒトチトクローム P450（CYP）発現系及びカルボキシルエステラーゼ（CES）発現系とともに TAS-116（10 μmol/L）をインキュベーションしたときの M2 及び M3 の生成を検討した．M2 は CYP3A4 及び CYP3A5 の発現系により，M3 は CES1 の発現系により生成が確認され，CES2 及び CYP の発現系ではほとんど生成しなかった．

ヒト肝細胞で M2 及び M3 の代謝物生成に対する阻害剤の影響を検討した．M2 の生成速度は，1-アミノベンゾトリアゾール（非特異的 CYP 阻害剤）及びトロレアンドマイシン（CYP3A 阻害剤）によって減少した．M3 の生成速度は，ビス（4-ニトロフェニル）ホスフェート（非特異的 CES 阻害剤）及びジギトニン（CES1 阻害剤）によって減少した．不活化した肝細胞や肝細胞非存在下では，M2 及び M3 の生成はみられなかった．

ヒト肝細胞における M2 及び M3 生成の代謝酵素の寄与率を検討した．ヒト肝細胞における M2 の生成について，アロステリックシグモイド式より最大反応速度（$V_{max}$）は 14.6 pmol/min/$10^6$ cells，最大反応速度の 50%の速度を与える基質濃度（$S_{50}$）は 97.7 μmol/L，ヒル

係数は 1.17 と算出された．また，同様に M3 の生成については，ミカエリスメンテン式より $V_{max}$ は 33.0 pmol/min/$10^6$ cells，ミカエリス定数（Km）は 39.0 µmol/L と算出された．M2 の maximum clearance（$CL_{max}$）及び M3 の intrinsic clearance（$CL_{int}$）はそれぞれ 0.0990 及び 0.845 µL/min/$10^6$ cells と算出された．すなわち，肝細胞における TAS-116 の代謝の約 10%に CYP3A が，約 90%に CES1 が寄与していると考えられた（第 4.2.2.4.3 項）．

### 2.7.2.2.1.4　薬物間相互作用

#### 2.7.2.2.1.4.1　CYP 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて，7 種類の CYP 分子種に対する TAS-116 の可逆的阻害能を評価した．TAS-116 は CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化活性）に対して 50%阻害濃度（$IC_{50}$）値はそれぞれ 34.2，50.1，66.3 及び 61.2 µmol/L で可逆的阻害能を示した（第 4.2.2.6.1 項）．CYP の阻害について，医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインに従って相互作用の可能性を評価した．最高血漿中濃度（$C_{max}$）は，PPK 解析における代表的な患者での 160 mg を反復投与したときの定常状態（投与から 5 日目）における 3.155 µg/mL を用いた．Basic model で評価したところ，CYP2C8 以外の分子種では，特定の酵素反応に対する被験薬の存在下と非存在下における基質の固有クリアランス値の比（R 値）は 1.02 以下であった（表 2.7.2.2.1.4.1-1）．一方で，CYP2C8 における R 値は 1.02 を越えたことから，CYP2C8 の阻害能について，メカニズムに基づく静的薬物速度論（MSPK）モデルで評価した．AUC の予測比（AUCR）は 1.25 を越えなかったため，相互作用のリスクは低いと考えられた（表 2.7.2.2.1.4.1-2）．

また，消化管における阻害を考慮したとき，消化管の TAS-116 濃度（投与量/250 mL）は約 1410 µmol/L と計算されるが，中性付近での TAS-116 の溶解度は [redacted] µmol/L 以下（第 3.2.P.5.6 項）と限定されており，相互作用のリスクは低いと考えられた．

表 2.7.2.2.1.4.1-1　TAS-116 による CYP の可逆的阻害に関する Basic model での評価

| CYP | Marker Reaction | $IC_{50}$ (µmol/L) | Ki (µmol/L) | [I] (µmol/L) | R value |
|---|---|---|---|---|---|
| CYP1A2 | Phenacetin *O*-deethylation | > 100 | 50.0 | 0.479 | 1.01 |
| CYP2B6 | Bupropion hydroxylation | > 100 | 50.0 | 0.479 | 1.01 |
| CYP2C8 | Paclitaxel 6α-hydroxylation | 34.2 | 17.1 | 0.479 | 1.03 |
| CYP2C9 | Diclofenac 4'-hydroxylation | 50.1 | 25.1 | 0.479 | 1.02 |
| CYP2C19 | (*S*)-Mephenytoin 4'-hydroxylation | 66.3 | 33.2 | 0.479 | 1.01 |
| CYP2D6 | Dextromethorphan *O*-demethylation | > 100 | 50.0 | 0.479 | 1.01 |
| CYP3A | Midazolam 1'-hydroxylation | 61.2 | 30.6 | 0.479 | 1.02 |
| CYP3A | Testosterone 6β-hydroxylation | > 100 | 50.0 | 0.479 | 1.01 |

[I]: unbound $C_{max}$ (total $C_{max}$ [3.155 µg/mL] predicted by PPK model × $f_{u,p}$ [0.069]), R value = 1 + [I] / Ki

表 2.7.2.2.1.4.1-2　TAS-116 による CYP2C8 の可逆的阻害に関する MSPK model での評価

| CYP | Marker Reaction | $IC_{50}$ (μmol/L) | Ki (μmol/L) | $[I]_h$ (μmol/L) | AUCR |
|---|---|---|---|---|---|
| CYP2C8 | Paclitaxel 6α-hydroxylation | 34.2 | 17.1 | 0.894 | 1.05 |

AUCR = 1 / [Ch × fm + (1 - fm)], fm = 1 (assumption)
Ch = 1 / (1 + $[I]_h$ / Ki), C: reversible inhibition
$[I]_h = f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + Fa \times Fg \times Ka \times Dose / Qh)$
$[I]_{max,b} = [I]_{max,p} \times Rb$, $[I]_{max,p}$ = 3.155 μg/mL (PPK analysis), Rb = 0.535, $f_{u,b}$ = 0.129
Fa, Fg = 1 (assumption), Ka = 0.0148 $min^{-1}$ (PPK analysis)
Dose = 160 mg, Qh = 1.62 L/min
AUCR: Predicted area under the curve ratio, Fa: Fraction absorbed, Fg: Intestinal availability, fm: Fraction metabolized, $f_{u,b}$: Unbound fraction in blood, Ka: Apparent first-order absorption rate, PPK: Population pharmacokinetics, Qh: Hepatic blood flow rate, Rb: Blood-to-plasma concentration ratio

ヒト肝ミクロソームを用いて，7 種類の CYP 分子種に対する TAS-116 の時間依存的阻害能を評価した．CYP3A に対する時間依存的阻害がみられ，ミダゾラム 1'-水酸化活性を指標としたとき最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（$K_I$）及び最大不活性化速度定数（$K_{inact}$）はそれぞれ 33.8 μmol/L 及び 0.0308 $min^{-1}$ であり，テストステロン 6β-水酸化活性を指標としたとき $K_I$ 及び $K_{inact}$ はそれぞれ 185 μmol/L 及び 0.0609 $min^{-1}$ であった（第 4.2.2.6.1 項）．MSPK モデルにおいて，AUCR が 1.25 を越えたため（表 2.7.2.2.1.4.1-3），生理学的薬物速度論（PBPK）モデルでも評価した．結果の詳細は，第 2.7.2.3.6 項に示した．

表 2.7.2.2.1.4.1-3　TAS-116 による CYP の時間依存的阻害に関する MSPK モデルでの評価

| CYP | Marker Reaction | RI | | TDI | | AUCR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $IC_{50}$ (μmol/L) | Ki (μmol/L) | $K_I$ (μmol/L) | $K_{inact}$ ($min^{-1}$) | |
| CYP3A | Midazolam 1'-hydroxylation | 61.2 | 30.6 | 33.8 | 0.0308 | 4.88 |
| CYP3A | Testosterone 6β-hydroxylation | > 100 | 50.0 | 185 | 0.0609 | 2.98 |

AUCR = 1 / [(Ah × Ch) × fm + (1 - fm)] × 1 / [(Ag × Cg) × (1 - Fg) + Fg], fm = 0.9, Fg = 0.57 (midazolam)
Ah = $k_{deg,h}$ / ($k_{deg,h}$ + $[I]_h \times K_{inact}$ / ($[I]_h + K_I$)), Ch = 1 / (1 + $[I]_h$ / Ki)
Ag = $k_{deg,g}$ / ($k_{deg,g}$ + $[I]_g \times K_{inact}$ / ($[I]_g + K_I$)), Cg = 1 / (1 + $[I]_g$ / Ki)
A: time-dependent inhibition, C: reversible inhibition
$k_{deg,h}$ = 0.000321 $min^{-1}$, $k_{deg,g}$ = 0.00048 $min^{-1}$
$[I]_h = f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + Fa \times Fg \times Ka \times Dose / Qh)$, $[I]_g = Fa \times Ka \times Dose / Qen$
$[I]_{max,b} = [I]_{max,p} \times Rb$, $[I]_{max,p}$ = 3.155 μg/mL (PPK analysis), Rb = 0.535, $f_{u,b}$ = 0.129
Fa, Fg = 1 (assumption), Ka = 0.0148 $min^{-1}$ (PPK analysis), Dose = 160 mg, Qh = 97 L/hr, Qen = 18 L/hr
AUCR: Predicted area under the curve ratio, Fa: Fraction absorbed, Fg: Intestinal availability, fm: Fraction metabolized, $f_{u,b}$: Unbound fraction in blood, Ka: Apparent first-order absorption rate, $k_{deg}$: Apparent first-order degradation rate constant, PPK: Population pharmacokinetics, Qen: Blood flow through enterocytes, Qh: Hepatic blood flow rate, Rb: Blood-to-plasma concentration ratio, RI: Reverse inhibition, TDI: Time-dependent inhibition

### 2.7.2.2.1.4.2　CYP 誘導

3 ロットの凍結ヒト肝細胞を用いて，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現に対する TAS-116 の誘導能を評価した．TAS-116（0.1～30 μmol/L）を凍結ヒト肝細胞と 72 時間インキュベートし，リアルタイム PCR 法により mRNA 発現の変化を測定した．TAS-116 の高濃度曝露群では細胞生存率が低下するロットがみられたが，いずれの肝細胞でも評価した 30 μmol/L までの濃度範囲で，これらの分子種の mRNA の誘導はみられなかった（第 4.2.2.6.2 項）．

### 2.7.2.2.1.4.3　　トランスポーターの阻害

TAS-116 の ATP binding cassette（ABC）トランスポーター（P-gp 及び BCRP）及び solute carrier（SLC）トランスポーター［organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1，OATP1B3，organic cation transporter（OCT）2，organic anion transporter（OAT）1，OAT3，multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 及び MATE2-K］に対する阻害能について評価した（第 4.2.2.6.3 項及び第 4.2.2.6.4 項）．トランスポーターの阻害について医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインに従って相互作用の可能性を評価した（表 2.7.2.2.1.4.3-1）．MATE1 及び MATE2-K については，カットオフ値を上回ったことから，PBPK モデルで評価し，結果は，第 2.7.2.3.6 項に示した．また，P-gp 及び BCRP についてもカットオフ値を上回ったが，中性付近での溶解度（[redacted] μmol/L 以下）を考慮すると，相互作用のリスクは低いと考えられた．OATP1B1 については，R 値が 1.11 となり，カットオフ値 1.1 をわずかに上回ったが，顕著な影響はないと考えられた．また，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 に対してはカットオフ値を下回ったことから，TAS-116 はこれらのトランスポーターを阻害しないと考えられた．

表 2.7.2.2.1.4.3-1　TAS-116 によるトランスポーターの阻害の評価

| Transporter | Substrate | $IC_{50}$ (μmol/L) | [I] (μmol/L) | R | Cutoff value |
|---|---|---|---|---|---|
| P-gp | [$^{3}$H]Digoxin | 28.0 | 1410 | 50 | 10 |
| BCRP | [$^{3}$H]Estrone sulfate | 13.6 | 1410 | 104 | 10 |
| OATP1B1 | [$^{3}$H]Estradiol 17β-D-glucuronide | 8.46 | 0.894 | 1.11 | 1.1 |
| OATP1B3 | [$^{3}$H]Estradiol 17β-D-glucuronide | 28.3 | 0.894 | 1.03 | 1.1 |
| OCT2 | [$^{14}$C]Metformin | 24.5 | 0.479 | 1.02 | 1.1 |
| OAT1 | [$^{3}$H]Aminohippuric acid | 71.0 | 0.479 | 1.01 | 1.1 |
| OAT3 | [$^{3}$H]Estrone sulfate | 6.14 | 0.479 | 1.08 | 1.1 |
| MATE1 | [$^{14}$C]Metformin | 3.39 | 0.479 | 1.14 | 1.02 |
| MATE2-K | [$^{14}$C]Metformin | 0.359 | 0.479 | 2.33 | 1.02 |

P-gp and BCRP: $R = [I] / IC_{50}$, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2-K: $R = 1 + [I] / IC_{50}$
P-gp and BCRP: [I] = Dose / 250 mL (Dose: 160 mg)
OATP1B1 and OATP1B3: $[I] = f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + Fa \times Fg \times Ka \times Dose / Qh)$, $[I]_{max,b} = [I]_{max,p} \times Rb$, $[I]_{max,p}$ = 3.155 μg/mL (PPK analysis); Rb = 0.535, $f_{u,b}$ = 0.129, Fa, Fg = 1 (assumption), Ka = 0.0148 $min^{-1}$ (PPK analysis), Dose = 160 mg, Qh = 97 L/hr
OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2-K: [I] = unbound $[I]_{max,p}$, unbound $[I]_{max,p} = [I]_{max,p}$ [3.155 μg/mL (PPK analysis)] × $f_{u,p}$ [0.069]
Fa: Fraction absorbed, Fg: Intestinal availability, Ka: Apparent first-order absorption rate, PPK: Population pharmacokinetics, Qh: Hepatic blood flow rate, Rb: Blood-to-plasma concentration ratio

### 2.7.2.2.1.4.4　　トランスポーターによる輸送

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞，BCRP を発現させた MDCKII 細胞及びこれらトランスポーターのコントロール細胞を用いて，TAS-116 の輸送に対する ABC トランスポーターの寄与について評価したところ，TAS-116 は P-gp 及び BCRP の基質になると考えられた（第 4.2.2.6.5 項）．しかしながら，TAS-116 は膜透過性が良好であると考えられ，臨床で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．

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞及びこれらトランスポーター非発現の HEK293 細胞系を用いて，TAS-116 の OATP1B1 及び OATP1B3 の基質性を評価した．いずれの細胞においても cleared volume ratio（トランスポーターを発現させた細胞系での cleared volume をトランスポーター非発現の細胞系での cleared volume で除した値）はほぼ 1 であったことから，TAS-116 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた（第 4.2.2.6.4 項）．

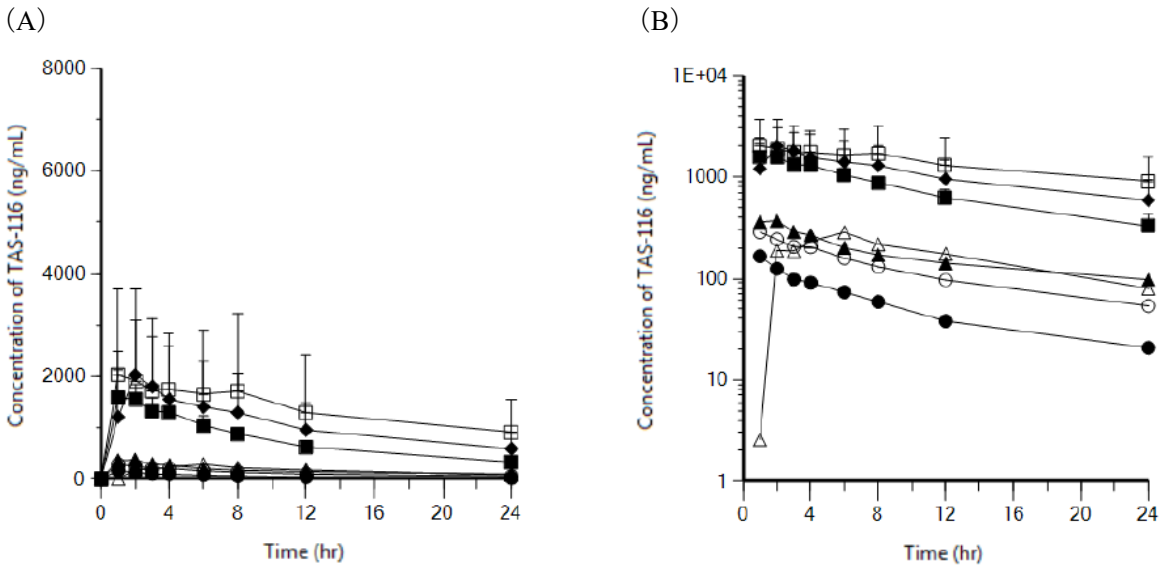
#### 2.7.2.2.2　臨床薬理試験

##### 2.7.2.2.2.1　10058010 試験

###### 2.7.2.2.2.1.1　単回及び反復投与後の薬物動態

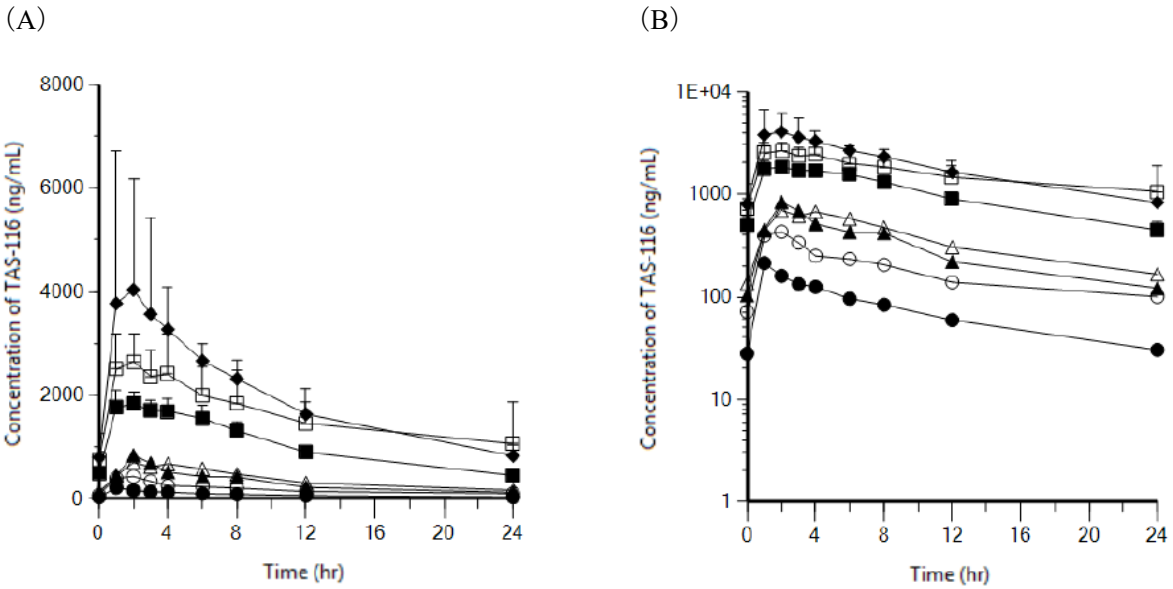
####### 2.7.2.2.2.1.1.1　Step 1 Dose Escalation Phase

進行固形癌患者に本剤 4.8，9.6，19.2，38.4，76.8，107.5 及び 150.5 mg/m$^2$ を空腹時に連日経口投与した．Day 1 及び Day 8 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2.2.1.1.1-1 及び図 2.7.2.2.2.1.1.1-2 に示した．Day 1 において，107.5 mg/m$^2$ で本剤を投与したとき，1.48 時間で最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）に到達し，$C_{max}$ は 2587 ng/mL，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（$AUC_{inf}$）は 36779 ng·hr/mL であった．また，消失半減期（$T_{1/2}$）は 13.21 時間であった．おおむね投与量の増加に依存して，$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は増加した．Day 1 における未変化体の尿中排泄率（fe）は 2.1%～13.9%の範囲であった．
107.5 mg/m$^2$ で本剤を反復投与したときの Day 8 では，1.95 時間で $T_{max}$ に到達し，$C_{max}$ は 3080 ng/mL，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（$AUC_{last}$）は 38923 ng·hr/mL であった．また，$T_{1/2}$ は 12.76 時間であった．また，本剤 107.5 mg/m$^2$ を反復投与したときの $C_{max}$ の蓄積率［R ($C_{max}$)］及び $AUC_{last}$ の蓄積率［R ($AUC_{last}$)］はそれぞれ 1.78 及び 1.58 であった（表 2.7.2.2.2.1.1.1-1）．




●: 4.8 mg/m$^2$ (n = 1), ○: 9.6 mg/m$^2$ (n = 1), ▲: 19.2 mg/m$^2$ (n = 1), △: 38.4 mg/m$^2$ (n = 1),
■: 76.8 mg/m$^2$ (n = 3), □: 107.5 mg/m$^2$ (n = 6), ◆: 150.5 mg/m$^2$ (n = 3), Mean + SD, SD: Standard deviation
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 7

図 2.7.2.2.2.1.1.1-1　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase，Day 1，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］




●: 4.8 mg/m$^2$ (n = 1), ○: 9.6 mg/m$^2$ (n = 1), ▲: 19.2 mg/m$^2$ (n = 1), △: 38.4 mg/m$^2$ (n = 1),
■: 76.8 mg/m$^2$ (n = 3), □: 107.5 mg/m$^2$ (n = 6), ◆: 150.5 mg/m$^2$ (n = 3), Mean + SD, SD: Standard deviation
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 8

図 2.7.2.2.2.1.1.1-2　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase，Day 8，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］

表 2.7.2.2.2.1.1.1-1　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）

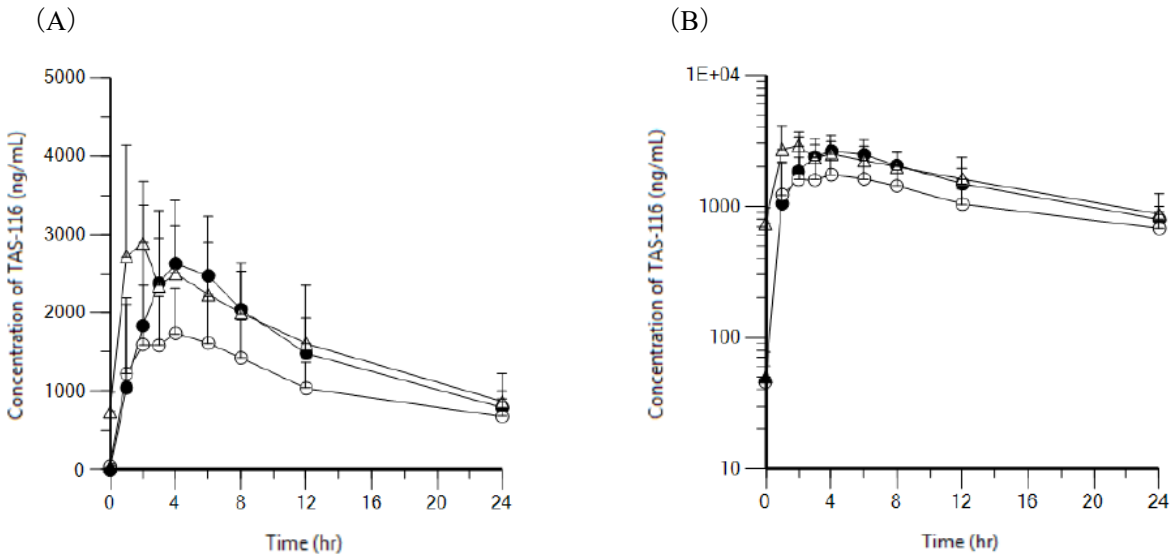
| Day | | 1 | | | | | | | | | | 8 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dose ($mg/m^2$) | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) | fe (%) | $CL_r$ (L/hr) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | R ($C_{max}$) | R ($AUC_{last}$) |
| 4.8 | N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Mean | 165 | 1.00 | 1273 | 1550 | 9 28 | 5.16 | 69.1 | 13.2 | 7.6 | 0.478 | 212 | 0 97 | 1785 | 10.86 | 1.28 | 1.40 |
| 9.6 | N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Mean | 285 | 1.02 | 2808 | 3779 | 12 57 | 4.23 | 76.8 | 17.1 | 13.9 | 0.787 | 429 | 1 97 | 4327 | 14.65 | 1.51 | 1.54 |
| 19 2 | N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Mean | 370 | 1 98 | 4015 | 6849 | 20 25 | 4.38 | 128.0 | 27.4 | 7.9 | 0.586 | 835 | 1 98 | 7333 | 9.50 | 2.26 | 1.83 |
| 38.4 | N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Mean | 284 | 6.00 | 3830 | 5087 | 10 96 | 12.97 | 205.1 | 17.6 | 2.3 | 0.398 | 694 | 2.00 | 8783 | 10.22 | 2.44 | 2.29 |
| 76.8 | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | Mean | 1793 | 0 98 | 17986 | 23710 | 11.45 | 5.74 | 90.9 | 16.1 | 4.6 | 0.323 | 1850 | 1 97 | 24857 | 10.36 | 1.04 | 1.38 |
| | SD | 176 | (0.95 ~ | 2462 | 5623 | 3.16 | 1.47 | 10.7 | 4.5 | 2.2 | 0.135 | 265 | (0.95 ~ | 3143 | 1.01 | 0.18 | 0.04 |
| | CV% | 9.8 | 1.93) | 13.7 | 23.7 | 27.6 | 25.5 | 11.8 | 27.8 | 47.8 | 41.8 | 14.3 | 1.97) | 12.6 | 9.8 | 17.1 | 2.8 |
| 107 5 | N | 6 | 6 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| | Mean | 2587 | 1.48 | 32476 | 36779 | 13 21 | 5.01 | 96.7 | 19.0 | 2.2 | 0.189 | 3080 | 1 95 | 38923 | 12.76 | 1.78 | 1.58 |
| | SD | 1893 | (0.98 ~ | 23071 | 10233 | 3 58 | 1.51 | 39.6 | 6.1 | 1.1 | 0.104 | 515 | (1.00 ~ | 14061 | 2.60 | 1.09 | 0.92 |
| | CV% | 73 2 | 8.07) | 71.0 | 27.8 | 27.1 | 30.2 | 41.0 | 32.3 | 48.5 | 55.1 | 16.7 | 4.00) | 36.1 | 20.4 | 61.5 | 58.5 |
| 150 5 | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | Mean | 2026 | 1 97 | 25042 | 36654 | 14 29 | 10.94 | 239.6 | 21.4 | 2.1 | 0.272 | 4410 | 2.02 | 46591 | 11.00 | 2.80 | 2.47 |
| | SD | 1665 | (1.95 ~ | 15229 | 20750 | 2.03 | 9.15 | 223.6 | 3.4 | 0.9 | 0.103 | 2450 | (1.00 ~ | 11455 | 2.57 | 1.38 | 1.56 |
| | CV% | 82 2 | 2.95) | 60.8 | 56.6 | 14 2 | 83.7 | 93.3 | 15.8 | 41.3 | 37.8 | 55.6 | 3.97) | 24.6 | 23.3 | 49.4 | 63.3 |

*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, SD: Standard deviation,  第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 22, Table 23　改変

### 2.7.2.2.2.1.1.2　Step 1 Expansion Phase（空腹時投与及び摂食下投与）

Step 1 Expansion Phase に国内で登録された最初の進行固形癌患者 6 名を対象に，本剤 160 mg を摂食下単回経口投与した後，2 日間休薬した．その後，5 日間連日投与後 2 日間休薬するスケジュールで空腹時に経口投与した．Day 1（摂食下投与），Day 4（空腹時投与）及び Day 22（空腹時投与）における TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.1.2-1 に示した．また，PK パラメータを表 2.7.2.2.2.1.1.2-1 に示した．空腹時投与の初日（Day 4）において，160 mg で本剤を投与したとき，1.98 時間で $T_{max}$ に到達し，$C_{max}$ は 2080 ng/mL，$AUC_{inf}$ は 41485 ng·hr/mL であった．また，$T_{1/2}$ は 15.15 時間であった．反復投与後の Day 22 では，0.98 時間で $T_{max}$ に到達し，$C_{max}$ は 3294 ng/mL，$AUC_{last}$ は 40326 ng·hr/mL であった．また，$T_{1/2}$ は 13.27 時間であった．

Day 1（摂食下投与）及び Day 4（空腹時投与）を比較すると，摂食下投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は空腹時投与と比べて高かった．また，本剤 160 mg を反復投与したときの R ($C_{max}$)及び R ($AUC_{last}$)はそれぞれ 1.57 及び 1.55 であった．




●: Day 1 (n = 6), ○: Day 4 (n = 6), △: Day 22 (n = 5), Mean + SD, mean plasma concentration on Day 11 before administration is also plotted (▲[n = 6], Mean + SD), SD: Standard deviation
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 9

**図 2.7.2.2.2.1.1.2-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 1（摂食下投与），Day 4（空腹時投与）及び Day 22（空腹時投与）の TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］**

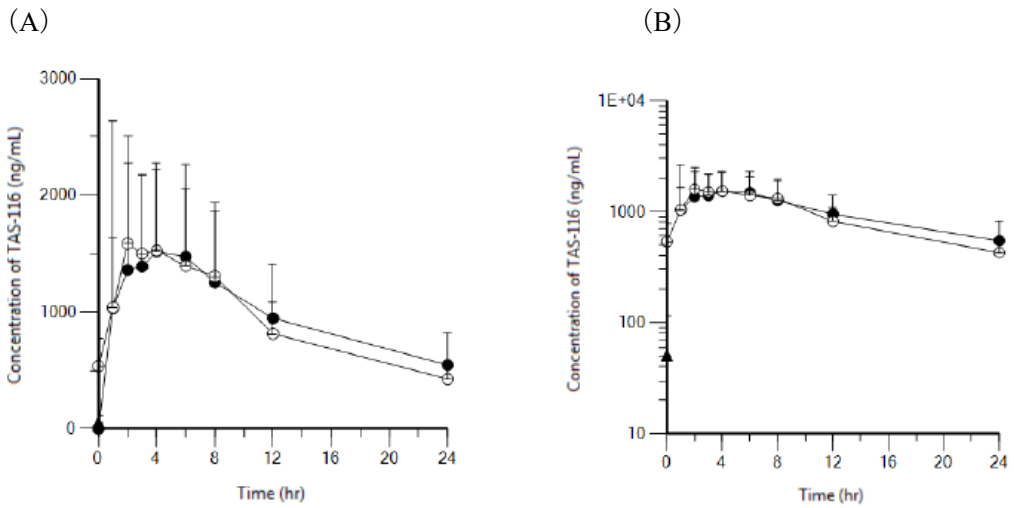
表 2.7.2.2.2.1.1.2-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase（空腹時投与及び摂食下投与）］

| Day | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) | R ($C_{max}$) | R ($AUC_{last}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | NA | NA |
| | Mean | 3213 | 3.48 (1.95 ~ 6.00) | 36643 | 52310 | 12.83 | 3.20 | 56.5 | 19.7 | NA | NA |
| | SD | 676 | | 6996 | 12117 | 5.29 | 0.75 | 16.1 | 7.3 | NA | NA |
| | CV% | 21.0 | | 19.1 | 23.2 | 41.2 | 23.4 | 28.4 | 36.9 | NA | NA |
| 4 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | NA | NA |
| | Mean | 2080 | 1.98 (0.93 ~ 5.93) | 26830 | 41485 | 15.15 | 4.12 | 91.3 | 22.8 | NA | NA |
| | SD | 640 | | 7994 | 12259 | 2.39 | 1.08 | 34.3 | 3.4 | NA | NA |
| | CV% | 30.8 | | 29.8 | 29.5 | 15.8 | 26.3 | 37.6 | 14.9 | NA | NA |
| 22 | N | 5 | 5 | 5 | NA | 5 | NA | NA | NA | 5 | 5 |
| | Mean | 3294 | 0.98 (0.93 ~ 6.00) | 40326 | NA | 13.27 | NA | NA | NA | 1.57 | 1.55 |
| | SD | 834 | | 11522 | NA | 2.19 | NA | NA | NA | 0.46 | 0.64 |
| | CV% | 25.3 | | 28.6 | NA | 16.5 | NA | NA | NA | 29.5 | 41.3 |

Day 1: fed, Day 4 and Day 22: empty stomach, *Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, NA: Not applicable, SD: Standard deviation
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 24, Table 25, Table 26　改変

### 2.7.2.2.2.1.1.3　Step 1 Expansion Phase（空腹時投与）

進行固形癌患者に本剤 160 mg を空腹時経口投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返す投与スケジュールで投与した．国内で登録された患者の Day 1 及び Day 19 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.1.3-1 に示した．また，PK パラメータを表 2.7.2.2.2.1.1.3-1 に示した．




●: Day 1 (n = 6), ○: Day 19 (n = 4), Mean ＋ SD, mean plasma concentration on Day 8 before administration is also plotted (▲ [n = 5], Mean ＋ SD), SD: Standard deviation
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 10

**図 2.7.2.2.2.1.1.3-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 1 及び Day 19 の TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase （空腹時投与），（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］**

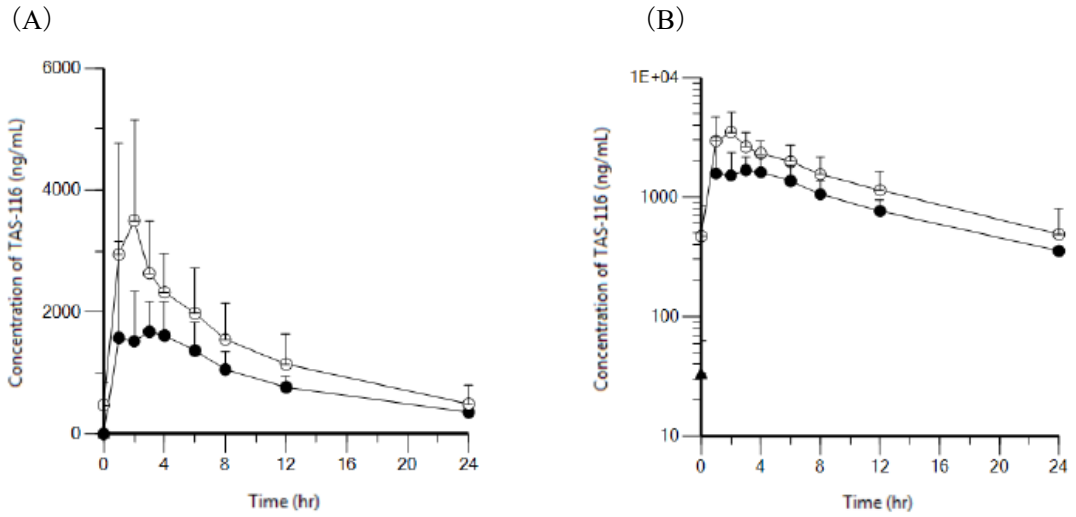
表 2.7.2.2.2.1.1.3-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase（空腹時投与）］

| Day | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) | R ($C_{max}$) | R ($AUC_{last}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | NA | NA |
| | Mean | 1955 | 3.97 (0.97 ~ 5.97) | 23520 | 35148 | 14.23 | 5.94 | 121.4 | 21.5 | NA | NA |
| | SD | 1326 | | 12105 | 19771 | 3.45 | 3.28 | 75.8 | 4.1 | NA | NA |
| | CV% | 67.8 | | 51.5 | 56.3 | 24.2 | 55.2 | 62.4 | 19.0 | NA | NA |
| 19 | N | 4 | 4 | 4 | NA | 3 | NA | NA | NA | 4 | 4 |
| | Mean | 1750 | 2.97 (1.97 ~ 3.97) | 22419 | NA | 8.56 | NA | NA | NA | 1.47 | 1.41 |
| | SD | 607 | | 7927 | NA | 0.83 | NA | NA | NA | 0.57 | 0.48 |
| | CV% | 34.7 | | 35.4 | NA | 9.7 | NA | NA | NA | 39.1 | 34.1 |

*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, NA: Not applicable, SD: Standard deviation
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 27, Table 28　改変

### 2.7.2.2.2.1.1.4　Step 1 Expansion Phase（空腹時投与，英国患者）

英国で登録された進行固形癌患者に本剤 160 mg を空腹時経口投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返す投与スケジュールで投与した．英国で登録された患者の Day 1 及び Day 19 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.1.4-1 に示した．また，PK パラメータを表 2.7.2.2.2.1.1.4-1 に示した．




●: Day 1 (n = 5), ○: Day 19 (n = 5), Mean ＋ SD, mean plasma concentration on Day 8 before administration is also plotted (▲ [n = 5], Mean ＋ SD), SD: Standard deviation
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 11

**図 2.7.2.2.2.1.1.4-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 1 及び Day 19 の TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase （空腹時投与，英国患者），（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］**

表 2.7.2.2.2.1.1.4-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ［10058010 試験 Step 1 Expansion Phase（空腹時投与，英国患者）］

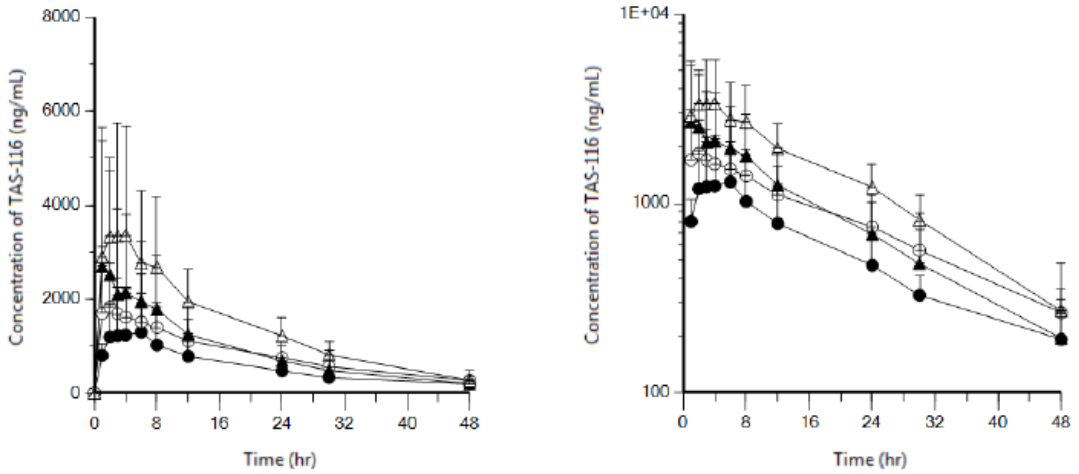
| Day | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) | R ($C_{max}$) | R ($AUC_{last}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | NA | NA |
| | Mean | 2298 | 2.03 (1.00 ~ 3.97) | 21262 | 26775 | 10.88 | 6.13 | 97.8 | 15.5 | NA | NA |
| | SD | 1067 | | 5317 | 4713 | 2.80 | 1.08 | 35.3 | 3.3 | NA | NA |
| | CV% | 46.4 | | 25.0 | 17.6 | 25.7 | 17.6 | 36.1 | 21.6 | NA | NA |
| 19 | N | 5 | 5 | 5 | NA | 5 | NA | NA | NA | 4 | 4 |
| | Mean | 3642 | 1.92 (1.00 ~ 2.07) | 33570 | NA | 9.38 | NA | NA | NA | 1.44 | 1.30 |
| | SD | 1532 | | 13183 | NA | 2.97 | NA | NA | NA | 0.16 | 0.26 |
| | CV% | 42.1 | | 39.3 | NA | 31.6 | NA | NA | NA | 10.9 | 19.7 |

*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, NA: Not applicable, SD: Standard deviation
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 29, Table 30　改変

### 2.7.2.2.2.1.1.5　Step 2 Dose Escalation Phase

進行固形癌患者に本剤 107.5，150.5，210.7 及び 295.0 mg/m$^2$ を空腹時に隔日経口投与した．Day 1 及び Day 15 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2.2.1.1.5-1 及び図 2.7.2.2.2.1.1.5-2 に示した．Day 1 において，210.7 mg/m$^2$ で本剤を投与したとき，1.48 時間で $T_{max}$ に到達し，$C_{max}$ は 3097 ng/mL，$AUC_{inf}$ は 47365 ng·hr/mL であった．また，$T_{1/2}$ は 13.32 時間であった（表 2.7.2.2.2.1.1.5-1）．おおむね投与量の増加に依存して，$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は増加した．また，本剤 210.7 mg/m$^2$ を反復投与したときの R ($C_{max}$)及び R ($AUC_{last}$)はそれぞれ 1.35 及び 0.98 であった．

（A）　（B）

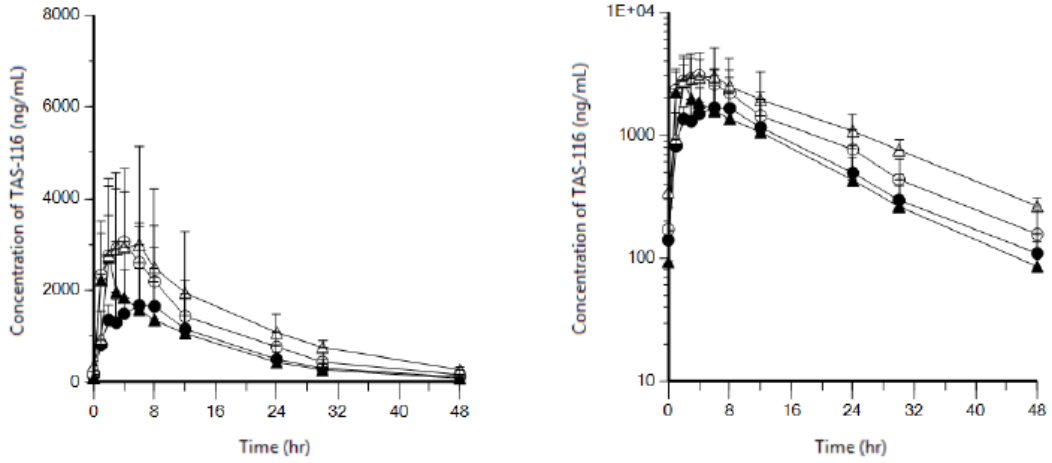



●: 107.5 mg/m$^2$ (n = 3), ○: 150.5 mg/m$^2$ (n = 6), ▲: 210.7 mg/m$^2$ (n = 6), △: 295.0 mg/m$^2$ (n = 4), Mean + SD, SD: Standard deviation

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 12

**図 2.7.2.2.2.1.1.5-1　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase，Day 1，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］**

（A）　（B）




●: 107.5 mg/m$^2$ (n = 3), ○: 150.5 mg/m$^2$ (n = 4), ▲: 210.7 mg/m$^2$ (n = 5), △: 295.0 mg/m$^2$ (n = 3), Mean + SD, SD: Standard deviation

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 13

**図 2.7.2.2.2.1.1.5-2　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase，Day 15，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］**

表 2.7.2.2.2.1.1.5-1　進行固形癌患者に本剤を経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase ）

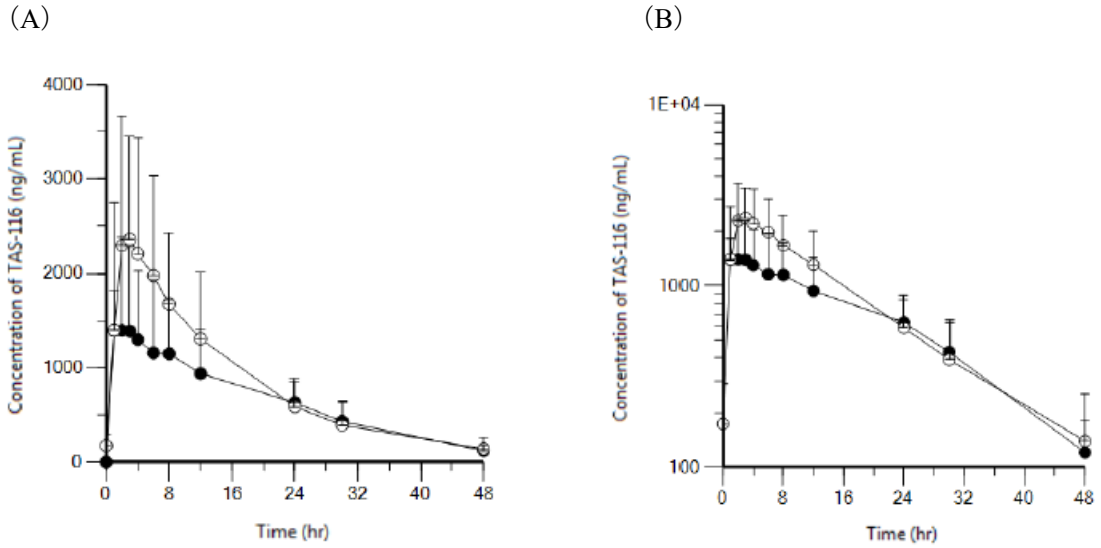
| Day | | 1 | | | | | | | | 15 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dose ($mg/m^2$) | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | R ($C_{max}$) | R ($AUC_{last}$) |
| 107.5 | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | Mean | 1465 | 0.98 | 26805 | 33424 | 20.66 | 5.72 | 171.8 | 32.0 | 2023 | 2.00 | 32232 | 11.63 | 1.54 | 1.12 |
| | SD | 1121 | (0.95 ~ | 13745 | 10728 | 12.51 | 2.01 | 101.6 | 18.7 | 1436 | (1.95 ~ | 24187 | 1.34 | 0.69 | 0.40 |
| | CV% | 76.6 | 5.93) | 51.3 | 32.1 | 60.6 | 35.2 | 59.2 | 58.5 | 71.0 | 7.87) | 75.0 | 11.5 | 45.0 | 36.0 |
| 150.5 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | Mean | 2225 | 1.50 | 39533 | 47168 | 15.88 | 5.81 | 124.3 | 24.9 | 3520 | 2.99 | 49342 | 10.47 | 1.33 | 1.26 |
| | SD | 957 | (0.93 ~ | 14303 | 19381 | 7.67 | 1.89 | 54.2 | 12.8 | 638 | (0.98 ~ | 15236 | 1.95 | 0.40 | 0.22 |
| | CV% | 43.0 | 12.08) | 36.2 | 41.1 | 48.3 | 32.6 | 43.6 | 51.4 | 18.1 | 5.97) | 30.9 | 18.6 | 30.0 | 17.4 |
| 210.7 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Mean | 3097 | 1.48 | 43255 | 47365 | 13.32 | 9.28 | 179.4 | 19.5 | 2756 | 1.98 | 33090 | 9.91 | 1.35 | 0.98 |
| | SD | 2345 | (0.95 ~ | 23292 | 24076 | 4.30 | 5.31 | 108.0 | 7.0 | 1702 | (0.93 ~ | 19527 | 2.32 | 0.53 | 0.37 |
| | CV% | 75.7 | 5.93) | 53.8 | 50.8 | 32.3 | 57.2 | 60.2 | 35.9 | 61.8 | 2.00) | 59.0 | 23.4 | 39.3 | 37.8 |
| 295.0 | N | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 |
| | Mean | 3638 | 1.97 | 66541 | 71097 | 11.86 | 7.88 | 140.4 | 18.7 | 3973 | 3.03 | 61082 | 15.72 | 1.17 | 0.79 |
| | SD | 2223 | (1.00 ~ | 29304 | 29418 | 1.68 | 3.49 | 75.0 | 2.9 | 1654 | (1.95 ~ | 27079 | 10.12 | 0.36 | 0.26 |
| | CV% | 61.1 | 2.95) | 44.0 | 41.4 | 14.2 | 44.3 | 53.4 | 15.4 | 41.6 | 6.00) | 44.3 | 64.4 | 30.9 | 32.5 |

*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, SD: Standard deviation

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 31, Table 32　改変

### 2.7.2.2.2.1.1.6　Step 2 Expansion Phase

進行固形癌患者に本剤 340 mg を空腹時に隔日経口投与した．Day 1 及び Day 15 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.1.6-1 に示した．また，PK パラメータを表 2.7.2.2.2.1.1.6-1 に示した．




●: Day 1 (n = 4), ○: Day 15 (n = 4), Mean ＋SD, SD: Standard deviation

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 14

**図 2.7.2.2.2.1.1.6-1　進行固形癌患者に本剤を 340 mg で経口投与したときの Day 1 及び Day 15 の TAS-116 平均血漿中濃度推移［10058010 試験 Step 2 Expansion Phase，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］**

表 2.7.2.2.2.1.1.6-1　進行固形癌患者に本剤を 340 mg で経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）

| Day | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) | R ($C_{max}$) | R ($AUC_{last}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | N | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | NA | NA |
| | Mean | 1767 | 2.02 (1.00 ~ 3.00) | 31209 | 33177 | 10.41 | 12.25 | 171.6 | 18.7 | NA | NA |
| | SD | 1324 | | 14699 | 15728 | 3.62 | 5.74 | 57.7 | 0.6 | NA | NA |
| | CV% | 74.9 | | 47.1 | 47.4 | 34.8 | 46.8 | 33.6 | 3.4 | NA | NA |
| 15 | N | 4 | 4 | 4 | NA | 4 | NA | NA | NA | 3 | 3 |
| | Mean | 2605 | 2.47 (1.93 ~ 3.00) | 39956 | NA | 11.29 | NA | NA | NA | 2.86 | 1.91 |
| | SD | 1361 | | 19303 | NA | 2.99 | NA | NA | NA | 1.99 | 0.66 |
| | CV% | 52.3 | | 48.3 | NA | 26.5 | NA | NA | NA | 69.5 | 34.7 |

*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, NA: Not applicable, SD: Standard deviation
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 33, Table 34　改変

### 2.7.2.2.2.1.2　線形性の解析

TAS-116 の線形性を，Dose Escalation Phase の Step 1（連日投与）及び Step 2（隔日投与）で評価した．Step 1 の Day 1 及び Day 8，Step 2 の Day 1 及び Day 15 の PK パラメータ（$C_{max}$，$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$）から，パワーモデル式を用いたパワー回帰分析法で評価した．

Step 1 の Day 1 及び Day 8 のパワー回帰分析結果を表 2.7.2.2.2.1.2-1 に示した．Step 1 Day 1 の $C_{max}$，$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の傾きの 90%信頼区間（CI）はすべて 1 を含み，Step 1 Day 8 では $AUC_{last}$ は 1 を含んだが，$C_{max}$ は 1 を含まなかった．Day 8 の $C_{max}$ についてのみ，1 を含まなかったが，傾きの推定値は 0.839 であった．以上から，Step 1 の Day 1 及び Day 8 における TAS-116 の PK パラメータは，4.8～150.5 mg/m$^2$ の範囲でおおむね線形であることが示された．

Step 2 の Day 1 及び Day 15 のパワー回帰分析結果を表 2.7.2.2.2.1.2-2 に示した．Step 2 Day 1 のすべての PK パラメータの傾きの 90% CI は 1 を含んだ．Step 2 Day 15 の 90% CI は広く，TAS-116 の線形性を解析することは困難であったが，PK パラメータの平均値は用量の増加に伴っておおむね増加した．以上から，Step 2 の Day 1 及び Day 15 における TAS-116 の PK パラメータは，107.5～295.0 mg/m$^2$ の範囲でおおむね線形であると判断した．

**表 2.7.2.2.2.1.2-1　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 1, Day 1 及び Day 8, 4.8～150.5 mg/m$^2$）**

| Day | PK parameters | N | LOF p value | Intercept (α) | | | Slope (β) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 90% CI | | Estimate | 90% CI | |
| | | | | | Lower | Upper | | Lower | Upper |
| 1 | $C_{max}$ | 16 | 0.6178 | 1.633 | 1.069 | 2.197 | 0.787 | 0.483 | 1.091 |
| | $AUC_{last}$ | 16 | 0.5361 | 2.463 | 2.004 | 2.923 | 0.924 | 0.676 | 1.171 |
| | $AUC_{inf}$ | 13 | 0.5633 | 2.606 | 2.210 | 3.002 | 0.906 | 0.688 | 1.125 |
| 8 | $C_{max}$ | 16 | 0.4445 | 1.748 | 1.500 | 1.996 | 0.839 | 0.705 | 0.972 |
| | $AUC_{last}$ | 16 | 0.7464 | 2.635 | 2.412 | 2.858 | 0.937 | 0.818 | 1.057 |

$Y=A \cdot X^{\beta}$ ($\log Y = \alpha + \beta \cdot \log X$, $\alpha = \log A$) (X: Dose, Y: PK parameters), CI: Confidence interval, LOF: Lack of fit
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 35, Table 36 改変

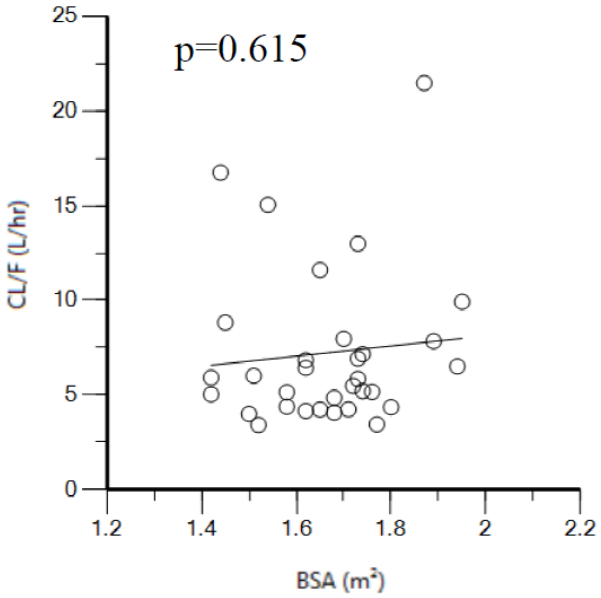
**表 2.7.2.2.2.1.2-2　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 2, Day 1 及び Day 15, 107.5～295.0 mg/m$^2$）**

| Day | PK parameters | N | LOF p value | Intercept (α) | | | Slope (β) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Estimate | 90% CI | | Estimate | 90% CI | |
| | | | | | Lower | Upper | | Lower | Upper |
| 1 | $C_{max}$ | 19 | 0.8733 | 1.325 | -0.334 | 2.984 | 0.890 | 0.158 | 1.622 |
| | $AUC_{last}$ | 19 | 0.6176 | 2.838 | 1.560 | 4.116 | 0.775 | 0.211 | 1.339 |
| | $AUC_{inf}$ | 19 | 0.5646 | 3.320 | 2.061 | 4.578 | 0.589 | 0.034 | 1.144 |
| 15 | $C_{max}$ | 15 | 0.2440 | 2.302 | 0.795 | 3.809 | 0.502 | -0.164 | 1.169 |
| | $AUC_{last}$ | 15 | 0.2210 | 3.549 | 1.846 | 5.253 | 0.453 | -0.301 | 1.207 |

$Y=A \cdot X^{\beta}$ ($\log Y = \alpha + \beta \cdot \log X$, $\alpha = \log A$) (X: Dose, Y: PK parameters), CI: Confidence interval, LOF: Lack of fit
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 37, Table 38 改変

#### 2.7.2.2.2.1.3　体表面積と経口クリアランスの相関性

Dose Escalation Phase の Step 1 及び Step 2 において，本剤を 4.8～295.0 mg/m$^2$ で投与したとき，Day 1 における経口クリアランス（CL/F）と体表面積（BSA）の相関を図 2.7.2.2.2.1.3-1 に示した．CL/F と BSA の間には有意な相関は認められなかった（p = 0.615）ことから，投与量は BSA で補正せずに，固定用量として投与することの妥当性が示された．その後の臨床試験の用量としては，固定用量で投与することとした．




第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 19

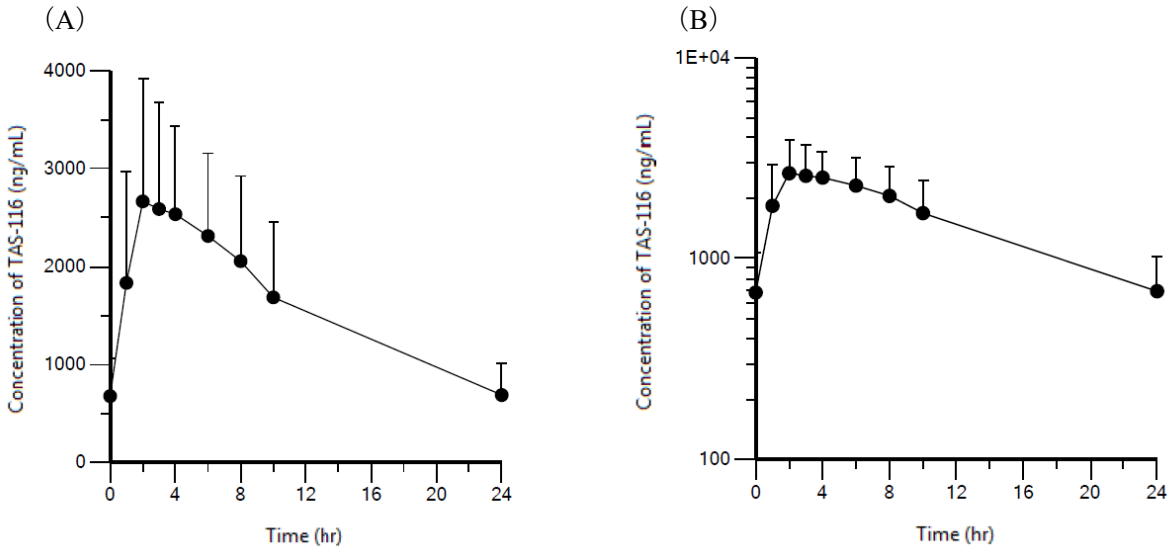
図 2.7.2.2.2.1.3-1　体表面積と経口クリアランスの相関性（10058010 試験 Dose Escalation Phase, Step 1 Day 1 及び Step 2 Day 1）

### 2.7.2.2.2.2　10058020 試験

#### 2.7.2.2.2.2.1　血漿中濃度推移

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／切除不能消化管間質腫瘍（GIST）を有する患者に本剤 160 mg を空腹時経口投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返す投与スケジュールで投与した．PK 評価可能例は 31 名であった．胃切除歴を有する患者は 11 名で，このうち 2 名は胃全摘の患者であった．また，小腸切除歴を有する患者は 17 名であり，切除範囲は十二指腸，空腸，回腸であった．

PK 評価可能例に本剤 160 mg を経口投与したときの Day 5 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.1-1 に示した．Day 5 において，2.48 時間で $T_{max}$ に到達し，$C_{max}$ は 3210 ng/mL，$AUC_{last}$ は 38166 ng·hr/mL であった．また，$T_{1/2}$ は 11.44 時間であった．血漿中トラフ濃度（$C_{trough}$）は 689 ng/mL であった（表 2.7.2.2.2.2.1-1）．




Mean + SD (n = 30, only predose; n = 31), SD: Standard deviation
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 9

**図 2.7.2.2.2.2.1-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における TAS-116 平均血漿中濃度［10058020 試験，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］**

**表 2.7.2.2.2.2.1-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における TAS-116 の PK パラメータ（10058020 試験）**

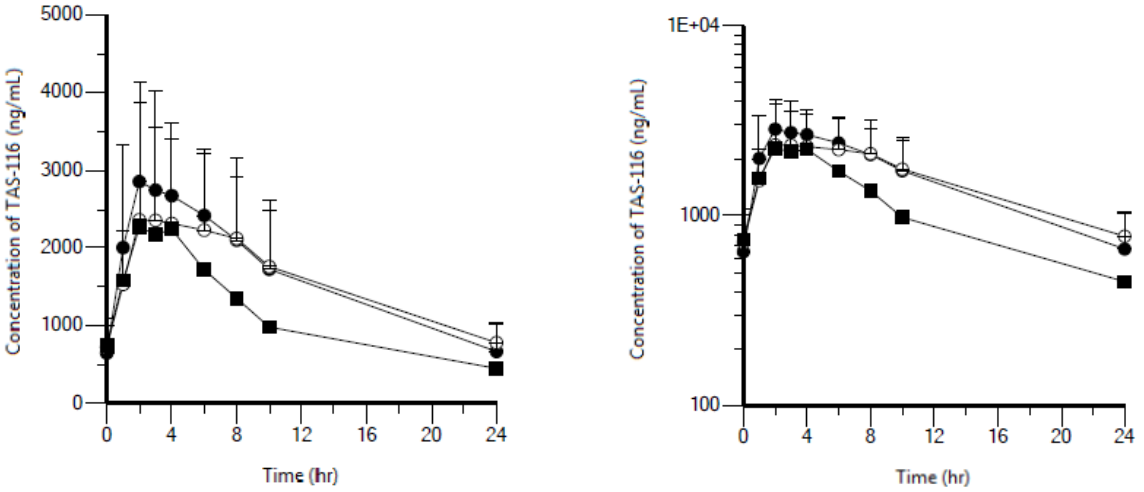
| Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 30 | 30 | 30 | 28 | 30 |
| Mean | 3210 | 2.48 (0.95 ~ 8.07) | 38166 | 11.44 | 689 |
| SD | 1180 | | 13337 | 4.43 | 330 |
| CV% | 36.8 | | 34.9 | 38.7 | 47.9 |

*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, SD: Standard deviation
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 37　改変

### 2.7.2.2.2.2.2　胃切除の薬物動態への影響

胃切除歴の有無別の Day 5 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.2-1 に示した．また，胃切除歴の有無別の PK パラメータを表 2.7.2.2.2.2.2-1 に示した．胃切除歴のない患者と胃部分切除歴のある患者において，対応のない t 検定又は Wilcoxon の順位和検定を実施したところ，PK パラメータに有意な差はなかった（$C_{max}$：p = 0.1172，$C_{trough}$：p = 0.2788，$AUC_{last}$：p = 0.6608，$T_{max}$：p = 0.3494）ことから，本剤の PK に及ぼす胃切除の影響はないと考えられた．胃全摘患者は 2 名のみであったため，胃切除歴のない患者と胃全摘患者との PK を比較する統計解析は実施しなかった．

（A）　　（B）




Mean + SD, ●: Non-gastrectomy patients (n = 19, only predose; n = 20), ○: Partial gastrectomy patients (n = 9), ■: Total gastrectomy patients (n = 2), SD: Standard deviation
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 10

**図 2.7.2.2.2.2.2-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における胃切除歴の有無別の TAS-116 平均血漿中濃度［10058020 試験，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］**

**表 2.7.2.2.2.2.2-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における胃切除歴の有無別の TAS-116 の PK パラメータ（10058020 試験）**

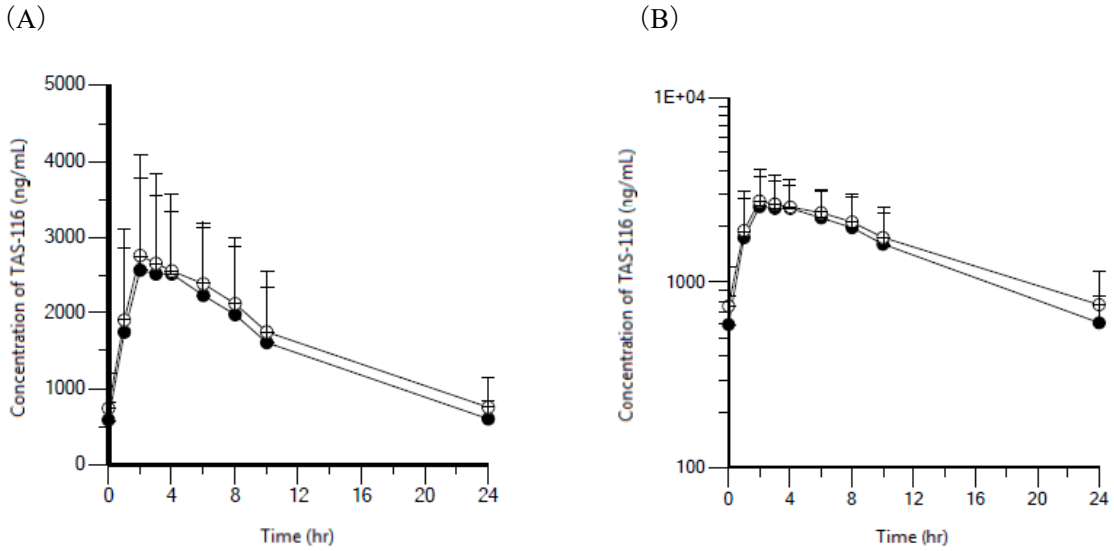
| Gastrectomy | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| No | N | 19 | 19 | 19 | 18 | 19 |
| | Mean | 3455 | 2.00 (0.95 ~ 8.07) | 39324 | 9.96 | 670 |
| | SD | 916 | | 12536 | 3.02 | 359 |
| | CV% | 26.5 | | 31.9 | 30.3 | 53.6 |
| Yes (Partial) | N | 9 | 9 | 9 | 8 | 9 |
| | Mean | 2888 | 2.97 (1.97 ~ 7.87) | 38219 | 15.20 | 782 |
| | SD | 1644 | | 16006 | 5.46 | 273 |
| | CV% | 56.9 | | 41.9 | 35.9 | 35.0 |
| Yes (Total) | N | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | Mean | 2330 | 3.02 (2.03 ~ 4.00) | 26928 | 9.68 | 452 |
| | SD | NC | | NC | NC | NC |
| | CV% | NC | | NC | NC | NC |

*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, NC: Not calculated, SD: Standard deviation
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 38　改変

### 2.7.2.2.2.2.3　小腸切除の薬物動態への影響

小腸切除歴の有無別の Day 5 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.3-1 に示した．また，小腸切除歴の有無別の PK パラメータを表 2.7.2.2.2.2.3-1 に示した．小腸切除歴のない患者と小腸切除歴のある患者において，対応のない t 検定又は Wilcoxon の順位和検定を実施

したところ，PK パラメータに有意な差はなかった（$C_{max}$：p = 0.4985，$C_{trough}$：p = 0.3073，$AUC_{last}$：p = 0.4781，$T_{max}$：p = 0.9502）ことから，本剤の PK に及ぼす小腸切除の影響はないと考えられた．




Mean + SD, ●: No intestinal resection patients (n = 14), ○: Intestinal resection patients (n = 16, only predose; n = 17), SD: Standard deviation
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 11

**図 2.7.2.2.2.2.3-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における小腸切除歴の有無別の TAS-116 平均血漿中濃度［10058020 試験，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］**

**表 2.7.2.2.2.2.3-1　GIST 患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 5 における小腸切除歴の有無別の TAS-116 の PK パラメータ（10058020 試験）**

| Intestinal resection | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| No | N | 14 | 14 | 14 | 13 | 14 |
| | Mean | 3096 | 2.95 (0.95 ~ 7.87) | 36424 | 11.33 | 607 |
| | SD | 1368 | | 13500 | 4.95 | 240 |
| | CV% | 44.2 | | 37.1 | 43.7 | 39.4 |
| Yes | N | 16 | 16 | 16 | 15 | 16 |
| | Mean | 3309 | 2.01 (0.97 ~ 8.07) | 39690 | 11.53 | 760 |
| | SD | 1022 | | 13441 | 4.10 | 386 |
| | CV% | 30.9 | | 33.9 | 35.6 | 50.8 |

*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, SD: Standard deviation
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 40　改変

### 2.7.2.2.2.3　10058040 試験

本剤の臨床開発に用いた製剤（開発用製剤及び申請用製剤）の PK 比較及び申請用製剤を用いた食事の影響を検討した第 1 相試験である．試験結果の詳細は，第 2.7.1.2.2 項及び第 2.7.1.2.3.2 項に記載した．

### 2.7.2.2.2.4　　10058050 試験

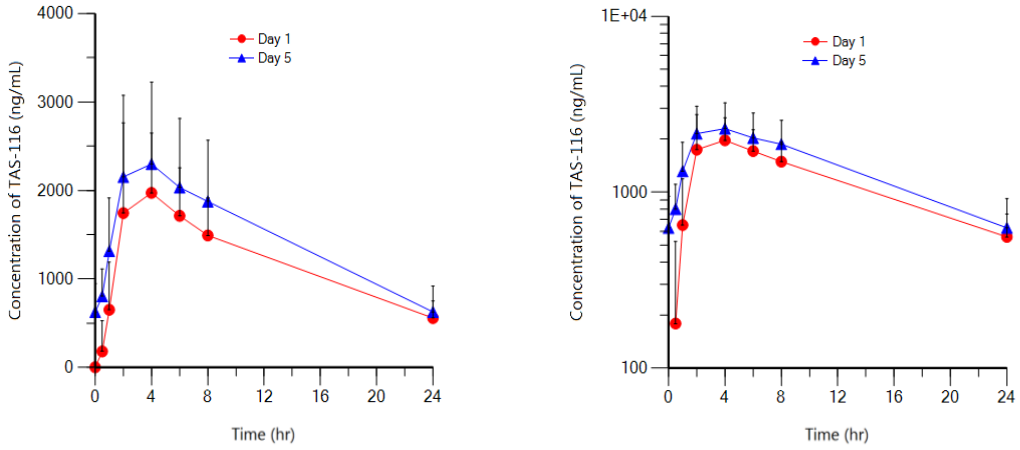
10058050 試験は，本剤の心血管系安全性プロファイルを検討する目的で実施した第 1 相試験である．心血管系安全性パラメータへの作用の評価，血漿中濃度と心電図の相関解析及び安全性については第 2.7.4.4.2 項に記載した．

進行固形癌患者に本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時に 5 日間連日経口投与したときの Day 1 及び Day 5 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.4-1 に，PK パラメータを表 2.7.2.2.2.4-1 に示した．

Day 1 において，3.87 時間で $T_{max}$ に到達し，$C_{max}$ は 2263 ng/mL，$AUC_{inf}$ は 38570 ng·hr/mL であった．また，$T_{1/2}$ は 11.22 時間であった．反復投与後の Day 5 では，2.98 時間で $T_{max}$ に到達し，$C_{max}$ は 2600 ng/mL，$AUC_{last}$ は 35277 ng·hr/mL であった．また，$T_{1/2}$ は 10.40 時間であった．

本剤は投与開始後 5 日目までには定常状態に達していると考えられ，R ($C_{max}$)及び R ($AUC_{last}$)はそれぞれ約 1.19 及び約 1.27 であった．

（A）　　（B）




Mean + SD, circle symbol: Day 1 (n = 22), triangle symbol: Day 5 (n = 22), SD: Standard deviation
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　図 11.4.4.1-1

**図 2.7.2.2.2.4-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で投与したときの Day 1 及び Day 5 における TAS-116 平均血漿中濃度［10058050 試験，（A）リニアスケール，（B）片対数スケール］**

表 2.7.2.2.2.4-1　進行固形癌患者に本剤を 160 mg で経口投与したときの Day 1 及び Day 5 における TAS-116 の PK パラメータ（10058050 試験）

| Day | Summary Statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) | R ($C_{max}$) | R ($AUC_{last}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | N | 22 | 22 | 22 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | NA | NA |
| | Mean | 2263 | 3.87 (1.00 ~ 8.00) | 28394 | 38570 | 11.22 | 4.39 | 70.2 | 16.34 | NA | NA |
| | SD | 758 | | 7351 | 9686 | 3.48 | 1.08 | 25.4 | 5.24 | NA | NA |
| | CV% | 33.5 | | 25.9 | 25.1 | 31.0 | 24.6 | 36.1 | 32.0 | NA | NA |
| 5 | N | 22 | 22 | 22 | NA | 18 | NA | NA | NA | 22 | 22 |
| | Mean | 2600 | 2.98 (1.00 ~ 7.98) | 35277 | NA | 10.40 | NA | NA | NA | 1.1859 | 1.2650 |
| | SD | 942 | | 12003 | NA | 2.32 | NA | NA | NA | 0.3203 | 0.3412 |
| | CV% | 36.2 | | 34.0 | NA | 22.3 | NA | NA | NA | 27.0 | 27.0 |

*Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, NA: Not applicable, SD: Standard deviation
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 11.4.4.1-1 及び表 11.4.4.1-2 改変

### 2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.2.3.1　患者における薬物動態

##### 2.7.2.3.1.1　単回投与

本剤を 107.5 mg/m$^2$/day 又は 160 mg/day で単回経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータを表 2.7.2.3.1.1-1 に示した．TAS-116 の血漿中濃度は概して投与後 1.48～4.88 時間で最高濃度に到達した．$T_{1/2}$ は約 13 時間であった．また，4.8～150.5 mg/m$^2$ の範囲で投与したとき，TAS-116 の PK パラメータ（$C_{max}$，$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$）は検討した範囲でおおむね線形であることが示された（第 2.7.2.2.2.1.2 項）．本剤を 107.5 mg/m$^2$ で投与したときの fe は 2.2%と低く，尿中排泄は主たる消失経路ではないと考えられた．

表 2.7.2.3.1.1-1　癌患者に本剤を単回経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ

| Study No. | Dose | Formulation | Food | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10058010 | 107.5 mg/m$^2$/ day | B | Empty stomach | N | 6 | 6 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | | | Mean | 2587 | 1.48 (0.98 ~ 8.07) | 32476 | 36779 | 13.21 | 5.01 | 96.7 |
| | | | | SD | 1893 | | 23071 | 10233 | 3.58 | 1.51 | 39.6 |
| | | | | CV% | 73.2 | | 71.0 | 27.8 | 27.1 | 30.2 | 41.0 |
| | 160 mg/day (Japanese patients, food effect) | | | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | | | | Mean | 2080 | 1.98 (0.93 ~ 5.93) | 26830 | 41485 | 15.15 | 4.12 | 91.3 |
| | | | | SD | 640 | | 7994 | 12259 | 2.39 | 1.08 | 34.3 |
| | | | | CV% | 30.8 | | 29.8 | 29.5 | 15.8 | 26.3 | 37.6 |
| | 160 mg/day (Japanese patients) | | | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | | | | Mean | 1955 | 3.97 (0.97 ~ 5.97) | 23520 | 35148 | 14.23 | 5.94 | 121.4 |
| | | | | SD | 1326 | | 12105 | 19771 | 3.45 | 3.28 | 75.8 |
| | | | | CV% | 67.8 | | 51.5 | 56.3 | 24.2 | 55.2 | 62.4 |
| | 160 mg/day (UK patients) | | | N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | | | | Mean | 2298 | 2.03 (1.00 ~ 3.97) | 21262 | 26775 | 10.88 | 6.13 | 97.8 |
| | | | | SD | 1067 | | 5317 | 4713 | 2.80 | 1.08 | 35.3 |
| | | | | CV% | 46.4 | | 25.0 | 17.6 | 25.7 | 17.6 | 36.1 |

Formulation A：申請用製剤，Formulation B：開発用製剤, *Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, SD: Standard deviation, UK: United Kingdom

表 2.7.2.3.1.1-1　癌患者に本剤を単回経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ（続き）

| Study No. | Dose | Formulation | Food | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10058040 | 160 mg/day (formulation comparison) | A | Fasted | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| | | | | Mean | 1237 | 4.04 (1.92 ~ 7.68) | 23511 | 25192 | 12.85 | 7.23 | 133.0 |
| | | | | SD | 665 | | 8976 | 10173 | 2.62 | 2.65 | 53.0 |
| | | | | CV% | 53.8 | | 38.2 | 40.4 | 20.4 | 36.7 | 39.9 |
| | 160 mg/day (food effect) | A | Fasted | N | 16 | 16 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | | | | Mean | 1625 | 2.03 (0.93 ~ 7.53) | 29922 | 29384 | 12.54 | 6.12 | 110.5 |
| | | | | SD | 706 | | 13996 | 10388 | 2.48 | 2.32 | 47.4 |
| | | | | CV% | 43.5 | | 46.8 | 35.4 | 19.8 | 37.8 | 42.9 |
| | 160 mg/day | B | Fasted | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | | | | Mean | 1519 | 4.88 (1.88 ~ 7.75) | 29538 | 31933 | 12.55 | 5.80 | 103.9 |
| | | | | SD | 762 | | 9718 | 10720 | 2.59 | 2.73 | 52.5 |
| | | | | CV% | 50.2 | | 32.9 | 33.6 | 20.7 | 47.2 | 50.5 |
| 10058050 | 160 mg/day | A | Empty stomach | N | 22 | 22 | 22 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | | | | Mean | 2263 | 3.87 (1.00 ~ 8.00) | 28394 | 38570 | 11.22 | 4.39 | 70.2 |
| | | | | SD | 758 | | 7351 | 9686 | 3.48 | 1.08 | 25.4 |
| | | | | CV% | 33.5 | | 25.9 | 25.1 | 31.0 | 24.6 | 36.1 |

Formulation A：申請用製剤，Formulation B：開発用製剤, *Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, SD: Standard deviation

#### 2.7.2.3.1.2 反復投与

本剤を 107.5 mg/m$^2$/day 又は 160 mg/day で反復経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータを表 2.7.2.3.1.2-1 に示した．反復投与時においても，単回投与のときと大きく変わらず，投与後 0.98～2.98 時間で最高濃度に到達した．また，$T_{1/2}$ も単回投与のときと同程度であった．TAS-116 の $T_{1/2}$ から考えると，投与後 5 日目には定常状態に達していると考えられた．また，R ($C_{max}$)及び R ($AUC_{last}$)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．

表 2.7.2.3.1.2-1　癌患者に本剤を反復経口投与したときの TAS-116 の PK パラメータ

| Study No. | Dose | Formulation | Food | Summary statistics | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$* (hr) | $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) | R ($C_{max}$) | R ($AUC_{last}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10058010 | 107.5 mg/m$^2$/day | B | Empty stomach | N | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| | | | | Mean | 3080 | 1.95 (1.00 ~ 4.00) | 38923 | 12.76 | 1.78 | 1.58 |
| | | | | SD | 515 | | 14061 | 2.60 | 1.09 | 0.92 |
| | | | | CV% | 16.7 | | 36.1 | 20.4 | 61.5 | 58.5 |
| | 160 mg/day (Japanese patients, food effect) | | | N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | | | | Mean | 3294 | 0.98 (0.93 ~ 6.00) | 40326 | 13.27 | 1.57 | 1.55 |
| | | | | SD | 834 | | 11522 | 2.19 | 0.46 | 0.64 |
| | | | | CV% | 25.3 | | 28.6 | 16.5 | 29.5 | 41.3 |
| | 160 mg/day (Japanese patients) | | | N | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 |
| | | | | Mean | 1750 | 2.97 (1.97 ~ 3.97) | 22419 | 8.56 | 1.47 | 1.41 |
| | | | | SD | 607 | | 7927 | 0.83 | 0.57 | 0.48 |
| | | | | CV% | 34.7 | | 35.4 | 9.7 | 39.1 | 34.1 |
| | 160 mg/day (UK patients) | | | N | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4 |
| | | | | Mean | 3642 | 1.92 (1.00 ~ 2.07) | 33570 | 9.38 | 1.44 | 1.30 |
| | | | | SD | 1532 | | 13183 | 2.97 | 0.16 | 0.26 |
| | | | | CV% | 42.1 | | 39.3 | 31.6 | 10.9 | 19.7 |
| 10058020 | 160 mg/day | B | Empty stomach | N | 30 | 30 | 30 | 28 | NA | NA |
| | | | | Mean | 3210 | 2.48 (0.95 ~ 8.07) | 38166 | 11.44 | NA | NA |
| | | | | SD | 1180 | | 13337 | 4.43 | NA | NA |
| | | | | CV% | 36.8 | | 34.9 | 38.7 | NA | NA |
| 10058050 | 160 mg/day | A | Empty stomach | N | 22 | 22 | 22 | 18 | 22 | 22 |
| | | | | Mean | 2600 | 2.98 (1.00 ~ 7.98) | 35277 | 10.40 | 1.1859 | 1.2650 |
| | | | | SD | 942 | | 12003 | 2.32 | 0.3203 | 0.3412 |
| | | | | CV% | 36.2 | | 34.0 | 22.3 | 27.0 | 27.0 |

Formulation A：申請用製剤，Formulation B：開発用製剤, *Median (minimum ~ maximum), CV: Coefficient of variation, NA: Not applicable, SD: Standard deviation, UK: United Kingdom

### 2.7.2.3.2　吸収，分布，代謝及び排泄

#### 2.7.2.3.2.1　吸収

本剤を単回経口投与したとき，$C_{max}$ は投与後 1.5～5 時間でみられた．本剤は消化管に発現する P-gp 及び BCRP の基質であったが，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 に依存する．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．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．

#### 2.7.2.3.2.2　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 OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた．

#### 2.7.2.3.2.3　代謝

ヒト肝細胞中における，主代謝物は M3 であった．また，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 CES1 及び CYP3A を介して生成すると考えられ，ヒト肝細胞における TAS-116 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 TAS-116 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，M12，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 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．

#### 2.7.2.3.2.4　排泄

本剤を 107.5 mg/m$^2$ で投与したときの fe 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．

### 2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析

GIST を含む様々な進行固形癌患者を対象にした臨床試験 5 試験（10058010 試験，10058020 試験，10058030 試験，10058040 試験及び 10058050 試験）に登録され，血漿中濃度が利用できる 194 名から得られた 2434 点の本剤の血漿中濃度を用いて PPK 解析を実施した（第 5.3.3.5.1 項）．

本剤の血漿中濃度プロファイルは，ラグタイム（Tlag）と一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより適切に記述された．個体間変動は Ka，中心コンパートメントの分布容積

（V2）及び中心コンパートメントのクリアランス（Cl）について推定した．個体内変動は，比例誤差モデルを用いて説明した．共変量の探索について，変数増加法（有意水準 1%）と変数減少法（有意水準 0.1%）を組み合わせたステップワイズフルモデル法にて有意な共変量を探索した．検討した共変量を表 2.7.2.3.3-1 に示した．相対バイオアベイラビリティ（F1）に食事の条件（空腹時又は摂食下投与）及び胃酸抑制薬（プロトンポンプ阻害薬，$H_2$-受容体拮抗薬，制酸薬など）の併用の有無が，また Ka に製剤の種類（開発用製剤又は申請用製剤）が選択された．F1 は摂食下投与により 1.483 倍に上昇し，胃酸抑制薬の併用により 0.853 倍に低下すると推定された．また，開発用製剤の Ka は申請用製剤の 1.587 倍であった．選択された共変量が定常状態の $C_{max}$ 及び投与 96 時間から 120 時間での血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{96\text{-}120}$）に与える影響について，シミュレーションにより検討したところ，食事や胃酸抑制薬の併用の影響はみられたが，製剤の影響はみられなかった（図 2.7.2.3.3-1，Group 2）．年齢，体格，性別，肝機能及び腎機能などは共変量として選択されなかった．最終モデルにおける母集団パラメータの推定値を表 2.7.2.3.3-2 に示した．構築した最終モデルについて，視覚的事後予測性能評価及びブートストラップ法を実施し，モデルが妥当であることを確認した．また，10058030 試験に登録された患者の PK パラメータをベイズ推定値に基づき算出し，曝露－反応解析を実施した（第 2.7.2.3.7 項）．

**表 2.7.2.3.3-1　TAS-116 の PK パラメータに及ぼす影響を評価した共変量**

| Parameters | Covariates tested |
|---|---|
| F1 | BW, BSA, AGE, SEX, FOOD, FORMULATION, DOSE, ANTACID, RACE, PS, CANCER, GAST, INTESTINE, PGPINH |
| Cl | BW, BSA, AGE, SEX, ALB, ALP, ALT, AST, CCR, CHOL, LDH, DOSE, RACE, PS, CANCER, GAST, INTESTINE, PGPINH |
| V2 | BW, BSA, AGE, SEX, ALB, RACE, PS, CANCER, GAST, INTESTINE, PGPINH |
| Ka | BW, BSA, AGE, SEX, FOOD, FORMULATION, DOSE, ANTACID, RACE, PS, CANCER, GAST, INTESTINE, PGPINH |

AGE: Age, ALB: Albumin, ALP: Alkaline phosphatase, ALT: Alanine aminotransferase, ANTACID: Antacid, AST: Aspartate aminotransferase, BSA: Body surface area, BW: Body weight, CANCER: Cancer type, CCR: Creatinine clearance, CHOL: Total cholesterol, Cl: Clearance of the central compartment, DOSE: Dose, F1: Relative bioavailability, FOOD: Food, FORMULATION: Formulation, GAST: Gastrectomy, INTESTINE: Intestinal resection, Ka: Apparent first-order absorption rate, LDH: Lactate dehydrogenase, PGPINH: P-gp inhibitor, PS: Performance status, SEX: Sex, RACE: Race, V2: Distribution volume of the central compartment
第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.20DC13 Table 5 改変

表 2.7.2.3.3-2 最終モデルにおける母集団パラメータ推定値

| Parameter | Unit | Estimate | RSE%[a] | Shrinkage |
|---|---|---|---|---|
| Fixed effect | | | | |
| Ka | $hr^{-1}$ | 0.886 | 8.8 | - |
| V2 | L | 71.728 | 4.3 | - |
| V3 | L | 12.919 | 6.9 | - |
| Cl | L/hr | 5.015 | 3.2 | - |
| Q | L/hr | 2.053 | 7.8 | - |
| Tlag | hr | 0.315 | 2.8 | - |
| F1 | - | 1.000 | - | - |
| Covariate on F1 | | | | |
| Food | - | 1.483 | 4.8 | - |
| Antacid | - | 0.853 | 3.4 | - |
| Covariate on Ka | | | | |
| Formulation | - | 1.587 | 12.7 | - |
| Inter-individual variability[b] | | | | |
| Ka | - | 133.4 | 4.7 | 19.5 |
| V2 | - | 61.0 | 4.9 | 10.8 |
| Cl | - | 39.5 | 4.5 | 5.3 |
| V2-Cl[c] | - | 0.159 | 4.6 | - |
| Residual error | | | | |
| Proportional error | % | 31.5 | 3.7 | 9.6 |

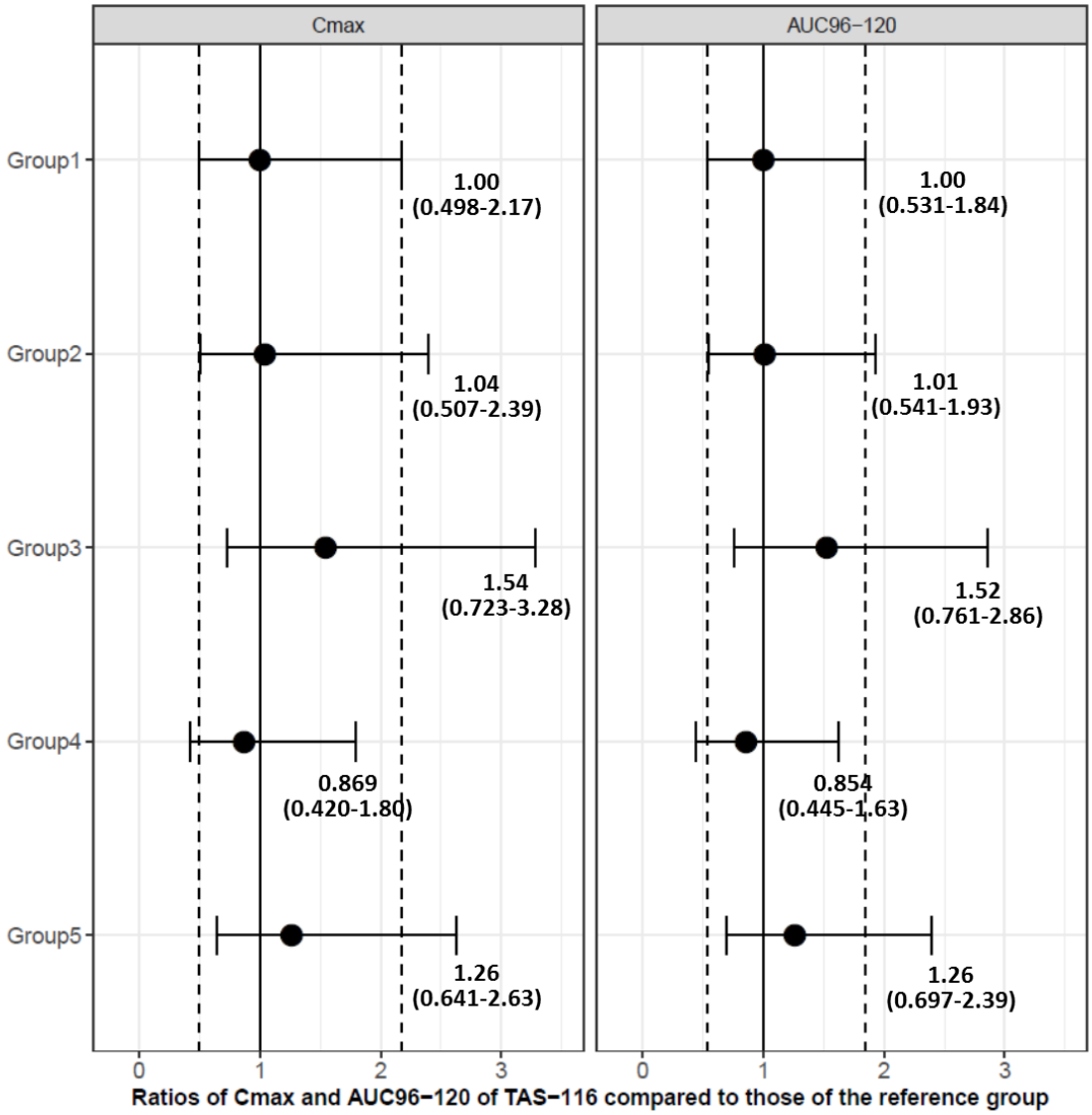
[a]RSE% of parameter estimate was calculated as (SE / Estimate) × 100; RSE% of IIV magnitude was calculated as (SE / $\omega^2$ / 2) × 100.

[b]Estimates for IIV were presented in CV% and based on the estimated variances, calculated as $\sqrt{(\exp[\omega^2] - 1)} \times 100$.

[c]The correlation coefficient between V2 and Cl was estimated as 0.743.

-: Not applicable, $\omega^2$: variance of inter-individual variability, Cl: Clearance of the central compartment, F1: Relative bioavailability, IIV: Inter-individual variability, Ka: Apparent first-order absorption rate, Tlag: Absorption lag time, Q: Inter-compartmental clearance, RSE: Relative standard error, V2: Distribution volume of the central compartment, V3: Distribution volume of the peripheral compartment

第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.20DC13 Table 6




Black circle represents the median value of $C_{max}$ or $AUC_{96\text{-}120}$ in each group, and solid line in each group represents the lower and upper limits of 90% prediction interval of $C_{max}$ or $AUC_{96\text{-}120}$. Dashed line represents the lower and upper limits of 90% prediction interval of Group 1.

$C_{max}$: Maximum plasma concentration, $AUC_{96\text{-}120}$: Area under the plasma concentration-time curve from 96 to 120 hours

Group 1: Taiho formulation, fasted, without antacid, Group 2: Metrics formulation, fasted, without antacid, Group 3: Taiho formulation, fed, without antacid, Group 4: Taiho formulation, fasted, with antacid, Group 5: Taiho formulation, fed, with antacid

Taiho formulation: commercial formulation, Metrics formulation: development formulation

第 5.3.3.5.1 項 試験報告書 No.20DC13 Figure 6

**図 2.7.2.3.3-1　標準的な患者集団に対する TAS-116 の $C_{max}$ 及び $AUC_{96\text{-}120}$ 比のシミュレーション**

## 2.7.2.3.4　内因性要因

### 2.7.2.3.4.1　年齢

PPK 解析の解析対象者の年齢の中央値は 61 歳（範囲：32～81 歳）であった．PPK 解析の結果，TAS-116 の PK に年齢は影響を及ぼさないと考えられた．

### 2.7.2.3.4.2　性別

PPK 解析の解析対象者の性別の割合は，男性 57%及び女性 43%であった．PPK 解析の結果，TAS-116 の PK に性別は影響を及ぼさないと考えられた．

### 2.7.2.3.4.3　体格

PPK 解析の解析対象者の体重の中央値は 59.6 kg（範囲：37.4～103 kg）であった．また，BSA の中央値は 1.65 $m^2$（範囲：1.28～2.16 $m^2$）であった．PPK 解析の結果，TAS-116 の PK に体重及び BSA は影響を及ぼさないと考えられた．

### 2.7.2.3.4.4　民族

10058010 試験に登録され，本剤 160 mg を反復投与された日本人と英国で登録された患者（白人）の TAS-116 の PK パラメータを比較した．その結果，$C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ に有意な差はみられなかった（表 2.7.2.3.4.4-1）．また，PPK 解析の解析対象者のほとんど（97%）が日本人であり，白人はわずか 3%であった．人種はいずれの PK パラメータの共変量としても選択されなかったが，サンプルサイズに偏りがあるため，TAS-116 の PK に人種が影響するかは結論づけられなかった．

以上より，現時点で白人の PK データは限られているものの，日本人と白人において TAS-116 の PK に顕著な違いはないと考えられた．

**表 2.7.2.3.4.4-1　日本人患者と白人患者の TAS-116 の PK パラメータの比較**

| PK parameters (Unit) | Ethnicity | n | gMean | gCV% | p value |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | Japanese | 9 | 2405 | 46.5 | 0.154 |
| | Caucasian | 5 | 3432 | 38.1 | |
| $AUC_{last}$ (ng·hr/mL) | Japanese | 9 | 29872 | 45.5 | 0.813 |
| | Caucasian | 5 | 31602 | 40.0 | |

gMean: Geometric mean, gCV: Geometric coefficient of variation
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 41　改変

### 2.7.2.3.4.5　肝機能障害

TAS-116 は肝臓で代謝され，主要な消失経路は肝クリアランスと考えられた．PPK 解析のデータセットには，194 名（正常な肝機能 153 名，軽度の肝機能障害 41 名）のベースライン時の AST，ALT，ALP 及びアルブミンなどの肝機能のマーカーが含まれた．いずれのマーカーも最終モデルにおいて統計学的に有意な共変量ではなく，軽度の肝機能障害は TAS-116 の曝露量に影響を与えないと考えられた．中等度及び重度の肝機能障害を有する患者のデータは得られなかった．

### 2.7.2.3.4.6　腎機能障害

本剤を 107.5 mg/$m^2$ で投与したときの fe 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．PPK 解析のデータセットには，194 名（正常な腎機能 79 名，軽度の腎機能障害 95 名，中等度の腎機能障害 20 名）のベースライン時のクレアチニンクリアランスのデータが含まれた．クレアチニンクリアランスは，最終モデルにおいて統計学的に有意な共変量ではなく，軽度及び中等度の腎機能障害は TAS-116 の曝露量に影響を与えないと考えられた．重度の腎機能障害を有する患者又は透析中の患者のデータは得られなかった．

### 2.7.2.3.5　外因性要因

#### 2.7.2.3.5.1　食事の影響

食事の影響については，第 2.7.1.2.3 項で詳細に記載した．

10058010 試験において，進行固形癌患者に本剤 160 mg（開発用製剤）を Day 1 は摂食下で，2 日間の休薬後，Day 4 は空腹時に経口投与した．TAS-116 の PK パラメータを比較したところ，空腹時投与と比較して摂食下投与において $C_{max}$ は約 1.6 倍，$AUC_{last}$ は約 1.4 倍上昇した．空腹時投与と摂食下投与の $T_{max}$ に統計的な有意差はみられなかった（$p = 0.469$）．PK パラメータの詳細は表 2.7.2.2.2.1.1.2-1 に記載した．

10058040 試験では，本剤 160 mg（申請用製剤）を用いて，食事の影響を 2 群 2 期クロスオーバーデザインで検討した．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 倍上昇した．また，$T_{max}$ は摂食下投与で有意に遅延を認めた（$p = 0.0490$）．

本剤の曝露は，食事により上昇することが確認されたが，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かったことから，空腹時に投与することが推奨される．

#### 2.7.2.3.5.2　胃酸抑制薬の影響

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．

#### 2.7.2.3.5.3　使用する製剤の影響

使用する製剤の影響については，第 2.7.1.2.2 項で詳細に記載した．

10058040 試験の製剤比較試験において，開発用製剤と申請用製剤を用いて，進行固形癌患者における TAS-116 の PK を比較した．その結果，申請用製剤は，開発用製剤と比較して約 20%曝露量が低下した．また，$T_{max}$ には製剤間で有意な差はみられなかった（$p = 0.4131$）．

一方で，PPK 解析の解析結果から，使用した製剤は Ka の共変量として選択され，Ka は申請用製剤に対して開発用製剤で 1.587 倍に上昇すると推定された．また，使用した製剤は相対バイオアベイラビリティの共変量としては選択されなかった．シミュレーションの結果より，使用した製剤の違いによる PK パラメータ（$C_{max}$ 及び AUC）への影響は，限定的であると考えられた．

以上より，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．

#### 2.7.2.3.5.4　胃切除及び小腸切除の影響

10058020 試験において，胃切除及び小腸切除が TAS-116 の PK に与える影響を検討した．いずれの手術も TAS-116 の PK には影響を与えなかった（第 2.7.2.2.2.2 項及び第 2.7.2.2.2.3 項）．また，PPK 解析のデータセットには 194 名（胃切除あり：21 名，小腸切除あり：52 名）の胃切除及び小腸切除のデータが含まれた．胃切除及び小腸切除は，最終モデルにおいて統計学的に有意な共変量ではなく，TAS-116 の PK に影響を与えないと考えられた．

#### 2.7.2.3.5.5　CES1 阻害剤及び誘導剤の影響

TAS-116 の代謝物として主にアミド加水分解体が血漿及び尿中で検出された．また，in vitro 試験の検討からアミド加水分解体は CES1 を介して生成すると考えられた．以上から，TAS-116 は主として CES1 を介して消失すると考えられた．CES1 を阻害及び誘導する薬剤の情報は限られているため，TAS-116 と相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．

### 2.7.2.3.6　生理学的薬物速度論モデル解析

本剤は in vitro 試験及び臨床試験の結果から，CYP3A，MATE1 及び MATE-2K を阻害する可能性が考えられた（第 2.7.2.2.1.4 項）．そのため，本剤の PBPK モデルを構築し，癌患者における CYP3A 基質薬であるミダゾラム，MATE 基質薬であるメトホルミンの PK に対する TAS-116 反復投与の影響を予測した．PBPK モデルの解析ソフトウェアとして，Simcyp Version 20 を使用した．吸収過程は一次吸収モデルを，分布モデルには full PBPK モデルを使用した．本剤の主な消失経路として，non-CYP 代謝（CES1）及び一部 CYP 代謝による消失を想定した．生理学的パラメータ並びに CYP3A 及び MATE 基質薬は Simcyp のデフォルトのモデルを使用した．本剤の in vitro 及び 10058050 試験の単回経口投与で癌患者から得られた TAS-116 の PK データを統合し，TAS-116 のモデルを構築した．構築したモデルについて，モデル構築に用いなかった他試験（10058010 試験の単回及び反復投与，10058020 試験の反復投与，10058040 試験の単回投与及び 10058050 試験の反復投与）の血漿中 TAS-116 濃度をシミュレーションしたところ，実測値とおおむね一致していたことから，TAS-116 による被相互作用薬の影響を予測する上で本モデルは適切であると判断した．

構築したモデルを用いて，本剤 160 mg の 5 日間 1 日 1 回反復投与の最終日にミダゾラム 5 mg を同時に経口投与したときのミダゾラムの曝露を予測した．その結果，本剤とミダゾラムを併用すると，ミダゾラムの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72}$ はそれぞれ 2.09 倍及び 3.16 倍に上昇することが予測された．また，同様にメトホルミン 390 mg を経口投与したときの曝露への影響を検討した．その結果，本剤とメトホルミンを併用すると，メトホルミンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72}$ はそれぞれ 1.60 倍及び 2.12 倍に上昇することが予測された（表 2.7.2.3.6-1，第 5.3.5.3.2 項）．

以上の結果から，本剤を 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．

**表 2.7.2.3.6-1　癌患者に本剤を 160 mg で反復経口投与したときのミダゾラム及びメトホルミンとの薬物相互作用のシミュレーション**

| Drug | Predicted $C_{max}$ ratio (90% CI) | Predicted $AUC_{0\text{-}72}$ ratio (90% CI) |
|---|---|---|
| Midazolam (5 mg) | 2.09 (2.00 ~ 2.19) | 3.16 (2.92 ~ 3.43) |
| Metformin (390 mg) | 1.60 (1.56 ~ 1.63) | 2.12 (2.05 ~ 2.20) |

CI: Confidence interval
第 5.3.5.3.2 項 試験報告書 No. 21DC04 Table 8, Table 9　改変

### 2.7.2.3.7　曝露－反応解析

転移性／切除不能の GIST 患者を対象とした，第 2 相試験（10058020 試験）及び第 3 相試験（10058030 試験）の Day 5 の PK データを用いて曝露－反応を解析し，本剤の曝露量と有効性及

び安全性との関係性を探索した．曝露については，本剤の $AUC_{96\text{-}120}$，$C_{max}$ 及び $C_{trough}$ の PK パラメータに基づき，適切な PK 評価が可能であった患者を対象に，10058030 試験単独（以下，単独解析）又は 10058020 試験と 10058030 試験の併合（以下，併合解析）で，それぞれの PK パラメータが中央値より大きい場合は高曝露群，中央値以下の場合は低曝露群とした．

#### 2.7.2.3.7.1　曝露量と有効性

$AUC_{96\text{-}120}$ 及び $C_{trough}$ の曝露群別の患者背景では，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者が低曝露群より高曝露群で多い傾向であった．$C_{max}$ の曝露群別では，併合解析で軽度の肝機能障害を有する患者が低曝露群より高曝露群で多い傾向であった．

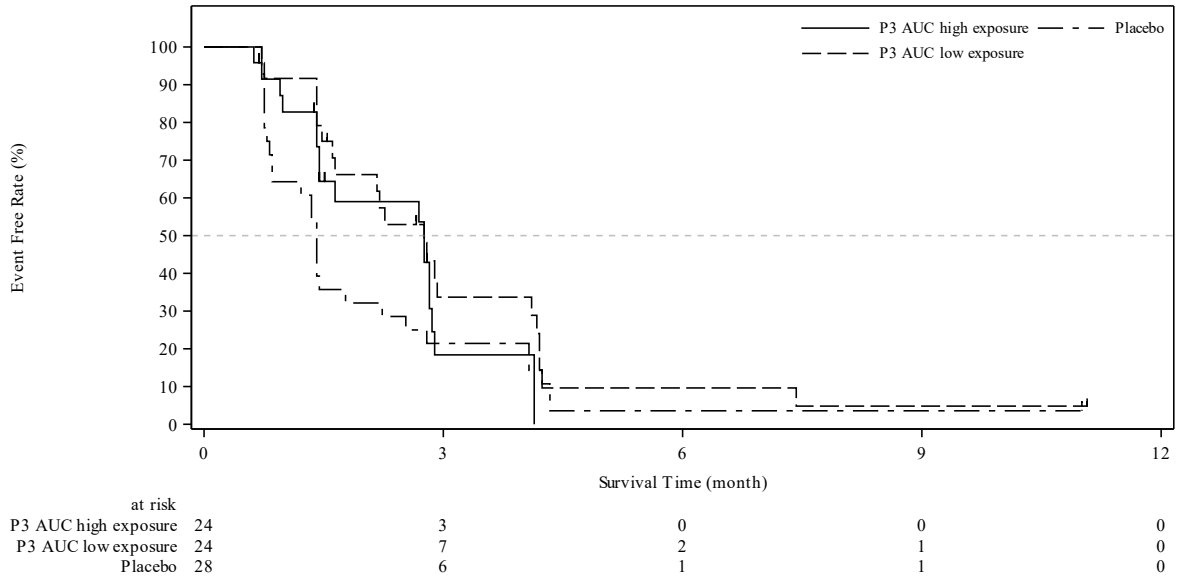
$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別の投与状況は，治験薬の総投与日数の中央値は高曝露群と低曝露群で同程度であったが，総投与量は高曝露群より低曝露群が多い傾向であった．$C_{max}$ 及び $C_{trough}$ の曝露群別の総投与日数及び総投与量は，$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別と同様の傾向であった．

有効性では，3 つの治療群（高曝露群，低曝露群及びプラセボ群）を比較した．単独解析による無増悪生存期間（PFS）と全生存期間（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ハザード比（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．

$AUC_{96\text{-}120}$ の治療群別の盲検化中央画像判定による PFS 曲線を図 2.7.2.3.7.1-1 に示した．

$AUC_{96\text{-}120}$ 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）であった．単変量モデル及び多変量モデルによる治療群の 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．プラセボ群の PFS 中央値は 1.4 ヶ月（95% CI：0.9–1.8 ヶ月）であった．低曝露群とプラセボ群の比較では，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．高曝露群とプラセボ群の比較では，単変量モデル及び多変量モデルの 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）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．

低曝露群の一部の患者で長期の PFS が認められ，限られた患者数の評価であるため推定結果のばらつきが大きいことが，各 PK パラメータで低曝露群に対する高曝露群の PFS の HR が 1 を超えた要因である可能性が考えられた．しかしながら，いずれの曝露群においてもプラセボ群に対して PFS の延長傾向を認め，有効性が示唆された．




Analysis Set: PK/PD Evaluable Population (TAS-116 group), FAS (Placebo group)
第 5.3.5.3.3 項 曝露-反応解析報告書 図 7.2.1.2-1

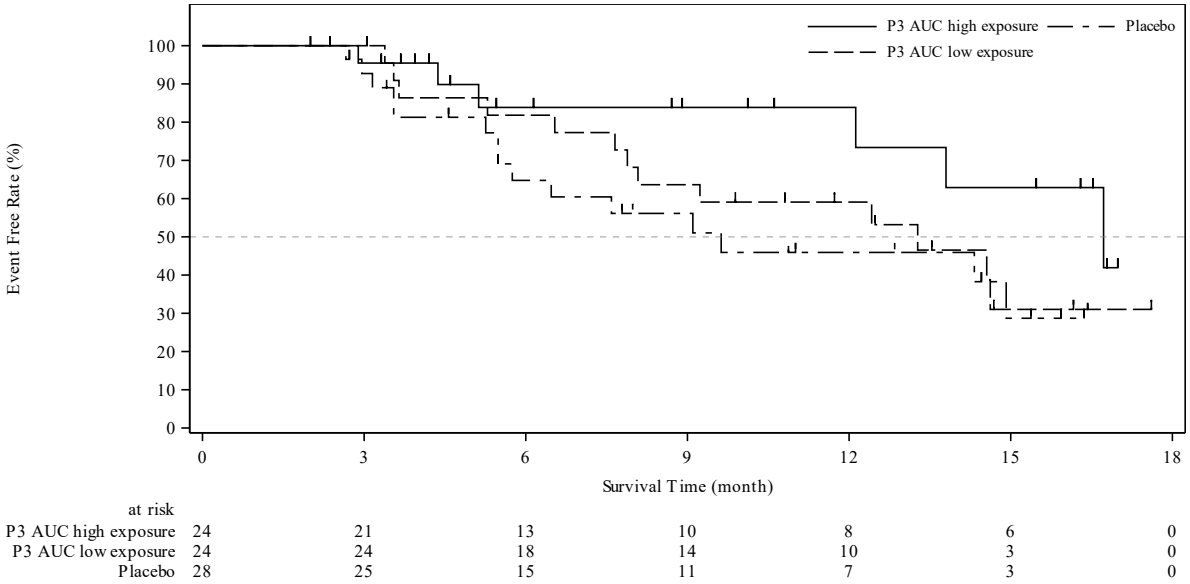
**図 2.7.2.3.7.1-1　$AUC_{96\text{-}120}$ の治療群別の PFS 曲線**

$AUC_{96\text{-}120}$ の治療群別の OS 曲線を図 2.7.2.3.7.1-2 に示した．

$AUC_{96\text{-}120}$ 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）であった．単変量モデル及び多変量モデルによる治療群（高曝露群／低曝露群）の HR 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．プラセボ群の OS 中央値は 9.6 ヶ月（95% CI：5.5 ヶ月–NC）であった．低曝露群とプラセボ群の比較では，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．高曝露群とプラセボ群の比較では，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）であった．$C_{max}$ の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．

$C_{trough}$ の治療群別の OS について，高曝露群と低曝露群の比較では，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，それぞれ 1.34（95% CI：0.54–3.33）及び 1.33（95% CI：0.49–3.59）であった．低曝露群とプラセボ群の比較では，単変量モデル及び多変量モデルの 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．高曝露群とプラセボ群の比較では，単変量モデル及び多変量モデルの HR（高曝露群／プラセボ群）は 0.70（95% CI：0.30–1.61）及び 0.65（95% CI：0.28–1.51）であった．

PFS と同様に，限られた患者数での評価のため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 の差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，有効性が示唆された．




Analysis Set: PK/PD Evaluable Population (TAS-116 group), FAS (Placebo group)
第 5.3.5.3.3 項 曝露-反応解析報告書 図 7.2.2.2-1

**図 2.7.2.3.7.1-2　$AUC_{96\text{-}120}$ の治療群別の OS 曲線**

## 2.7.2.3.7.2　曝露量と安全性

曝露量と安全性の関係は，単独解析及び併合解析による低曝露群及び高曝露群の有害事象及び副作用の発現割合と低曝露群に対する高曝露群のリスク比を評価した．

$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.2.3.7.2-1 に示した．

$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別では，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．高曝露群は低曝露群と比較して，グレード 3 以上の副作用の発現割合が 3～4 倍高く，減量に至った副作用の発現割合が 3 倍程度高かった．一方で，投与中止に至った副作用及び休薬に至った副作用の発現割合は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割合は，高曝露群が低曝露群と比較して，単独解析で 0.5 倍と併合解析で 1.5 倍と傾向に違いがみられたが，単独解析において高曝露群 1 例（4.2%），低曝露群 2 名（8.3%）で，併合解析において高曝露群 3 例（7.7%），低曝露群 2 名（5.1%）であり，明らかな曝露の影響を認めなかった．投与中止又は休薬に至った副作用の発現割合は，高曝露群と低曝露群で大きな違いはなかった．これは，PK 採血を実施する Day 5 以降に本剤が適切に減量されたためと考えられた．

表 2.7.2.3.7.2-1　$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別の有害事象の簡潔な要約

| | TAS-116 GIST Ph3 | | | | TAS-116 GIST Ph3 and Ph2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | High exposure (N = 24) N (%) | Low exposure (N = 24) N (%) | Relative Risk | 95% CI | High exposure (N = 39) N (%) | Low exposure (N = 39) N (%) | Relative Risk | 95% CI |
| Any Adverse Events | 24 (100.0) | 22 (91.7) | (1.1) | [0.9, 1.4] | 39 (100.0) | 37 (94.9) | (1.1) | [0.9, 1.2] |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 11 (45.8) | 9 (37.5) | (1.2) | [0.6, 2.7] | 19 (48.7) | 15 (38.5) | (1.3) | [0.7, 2.3] |
| Any Adverse Drug Reactions | 22 (91.7) | 22 (91.7) | (1.0) | [0.8, 1.3] | 39 (100.0) | 35 (89.7) | (1.1) | [1.0, 1.3] |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 8 (33.3) | 2 (8.3) | (4.0) | [1.0, 33.1] | 17 (43.6) | 5 (12.8) | (3.4) | [1.3, 14.8] |
| Any Serious Adverse Events | 5 (20.8) | 7 (29.2) | (0.7) | [0.2, 2.0] | 9 (23.1) | 10 (25.6) | (0.9) | [0.4, 2.0] |
| Any Serious Adverse Drug Reactions | 1 (4.2) | 2 (8.3) | (0.5) | [0.0, 5.3] | 3 (7.7) | 2 (5.1) | (1.5) | [0.3, 14.9] |
| Any Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication | 1 (4.2) | 2 (8.3) | (0.5) | [0.0, 5.3] | 1 (2.6) | 2 (5.1) | (0.5) | [0.0, 5.4] |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Discontinuation of Study Medication | 1 (4.2) | 1 (4.2) | (1.0) | [0.0, 33.1] | 1 (2.6) | 1 (2.6) | (1.0) | [0.0, 33.3] |
| Any Adverse Events Leading to Drug interruption | 14 (58.3) | 16 (66.7) | (0.9) | [0.5, 1.4] | 27 (69.2) | 27 (69.2) | (1.0) | [0.7, 1.4] |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Drug interruption | 12 (50.0) | 13 (54.2) | (0.9) | [0.5, 1.7] | 25 (64.1) | 22 (56.4) | (1.1) | [0.8, 1.7] |
| Any Adverse Events Leading to Dose Reduction | 11 (45.8) | 3 (12.5) | (3.7) | [1.2, 17.6] | 19 (48.7) | 6 (15.4) | (3.2) | [1.4, 14.0] |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Dose Reduction | 10 (41.7) | 3 (12.5) | (3.3) | [1.1, 14.8] | 18 (46.2) | 6 (15.4) | (3.0) | [1.3, 12.3] |

Analysis Set: PK/PD Evaluable Population

第 5.3.5.3.3 項 曝露-反応解析報告書 表 7.3.1-1

高曝露群で発現割合が 10%以上高い副作用は，単独解析では倦怠感及び腎機能障害であり，併合解析では悪心，嘔吐，倦怠感，脱水及び腎機能障害であった．高曝露群で発現割合が 10%以上高いグレード 3 以上の副作用は，単独解析と併合解析ともに下痢であった．

$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別の器官別の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.2.3.7.2-2 に示した．

高曝露群と低曝露群を比較して，各器官別有害事象の発現が 3 名以上の差があり，かつリスク比が 1.5 以上又は 0.67 以下の有害事象を示す．$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別の単独解析では，グレード 3 以上の胃腸障害に関連する有害事象（リスク比：5.0，95% CI：0.8–127.5）及び全グレードでの腎障害に関連する有害事象（リスク比：1.6，95% CI：0.8–3.5）であった．併合解析では，グレード 3 以上の胃腸障害に関連する有害事象（リスク比：4.0，95% CI：1.0–33.3），全グレードでの眼障害に関連する有害事象（リスク比：1.8，95% CI：0.8–4.2），骨髄毒性に関連する有害事象（リスク比：1.7，95% CI：0.7–4.3），肝障害に関連する有害事象（リスク比：1.6，95% CI：0.8–3.5），及び腎障害に関連する有害事象（リスク比：1.7，95% CI：1.0–3.0）であった．

$C_{max}$ の曝露群別の単独解析では，全グレードでの眼の障害に関連する有害事象（リスク比：1.8，95% CI：0.7–5.7）であった．併合解析では，グレード 3 以上の骨髄毒性に関連する有害事象（リスク比：1.8，95% CI：0.6–8.5），及び全グレードでの発疹関連の有害事象（リスク比：0.4，95% CI：0.1–1.3）であった．$C_{trough}$ の曝露群別の単独解析では，全グレードでの眼の障害に関連する有害事象（リスク比：1.8，95% CI：0.7–5.7）及び肝障害に関連する有害事象（リスク比：0.3，95% CI：0.0–1.1）であった．併合解析では，全グレードでの骨髄毒性に関連する有害事象（リスク比：0.6，0.2–1.4）及び肝障害に関連する有害事象（リスク比：0.6，95% CI：0.3–1.3）であった．その他の項目は，$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別の項目とおおむね同様であった．

表 2.7.2.3.7.2-2　$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別の器官別の有害事象の簡潔な要約

| | TAS-116 GIST Ph3 | | | | TAS-116 GIST Ph3 and Ph2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | High exposure (N=24) N (%) | Low exposure (N=24) N (%) | Relative Risk | 95% CI | High exposure (N=39) N (%) | Low exposure (N=39) N (%) | Relative Risk | 95% CI |
| Any Adverse Events | 24 (100.0) | 22 (91.7) | (1.1) | [0.9, 1.4] | 39 (100.0) | 37 (94.9) | (1.1) | [0.9, 1.2] |
| Gastrointestinal Disorder | 19 (79.2) | 18 (75.0) | (1.1) | [0.7, 1.5] | 36 (92.3) | 29 (74.4) | (1.2) | [1.0, 1.6] |
| Gastrointestinal Disorder >=Grade 3 | 5 (20.8) | 1 (4.2) | (5.0) | [0.8, 127.5] | 8 (20.5) | 2 (5.1) | (4.0) | [1.0, 33.3] |
| Eye Disorder | 7 (29.2) | 7 (29.2) | (1.0) | [0.4, 2.7] | 14 (35.9) | 8 (20.5) | (1.8) | [0.8, 4.2] |
| Eye Disorder >=Grade 2 | 1 (4.2) | 1 (4.2) | (1.0) | [0.0, 33.1] | 1 (2.6) | 1 (2.6) | (1.0) | [0.0, 33.3] |
| Bone Marrow Toxicity | 3 (12.5) | 2 (8.3) | (1.5) | [0.3, 14.8] | 12 (30.8) | 7 (17.9) | (1.7) | [0.7, 4.3] |
| Bone Marrow Toxicity >=Grade 3 | 2 (8.3) | 1 (4.2) | (2.0) | [0.2, 54.2] | 6 (15.4) | 5 (12.8) | (1.2) | [0.4, 4.0] |
| Liver Disorder | 4 (16.7) | 5 (20.8) | (0.8) | [0.2, 3.1] | 14 (35.9) | 9 (23.1) | (1.6) | [0.8, 3.5] |
| Liver Disorder >=Grade 3 | 2 (8.3) | 2 (8.3) | (1.0) | [0.1, 14.7] | 4 (10.3) | 3 (7.7) | (1.3) | [0.3, 9.4] |
| Renal Disorder | 13 (54.2) | 8 (33.3) | (1.6) | [0.8, 3.5] | 25 (64.1) | 15 (38.5) | (1.7) | [1.0, 3.0] |
| Renal Disorder >=Grade 3 | 1 (4.2) | 0 | (-) | [-, -] | 1 (2.6) | 0 | (-) | [-, -] |
| Rash-related Events | 3 (12.5) | 4 (16.7) | (0.8) | [0.1, 3.2] | 6 (15.4) | 7 (17.9) | (0.9) | [0.3, 2.7] |
| Rash-related Events >=Grade 3 | 0 | 0 | (-) | [-, -] | 0 | 0 | (-) | [-, -] |

Analysis Set: PK/PD Evaluable Population

第 5.3.5.3.3 項 曝露-反応解析報告書 表 7.3.5-1

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曝露量との関係を評価した．$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別では，下痢の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．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で高い傾向であった（単独解析：高曝露群 16.7%，低曝露群 0%，併合解析：高曝露群 15.4%，低曝露群 2.6%）．眼障害に関連する副作用の発現割合は，単独解析では高曝露群と低曝露群でおおむね同程度であったが，併合解析では低曝露群より高曝露群で高い傾向であった．事象別では，夜盲及び霧視の副作用の発現割合は低曝露群より高曝露群で高い傾向であった（夜盲：高曝露群 17.9%，低曝露群 10.3%，霧視：高曝露群 12.8%，低曝露群 5.1%）．グレード 2 以上の眼障害に関連する副作用の発現は単独解析及び併合解析ともに 1 名ずつであり，高曝露群と低曝露群で発現割合は同程度であった．

$C_{max}$ 及び $C_{trough}$ の曝露群別の有害事象及び副作用の解析結果は，$AUC_{96\text{-}120}$ の曝露群別の結果と同様の傾向であった．

低曝露群より高曝露群でグレード 3 以上の副作用，減量に至った副作用，グレード 3 以上の下痢，眼障害などの発現割合が高い傾向を認めた．腎機能障害又は肝機能障害などの患者背景に偏りがあったことによる影響も考えられた．

### 2.7.2.3.7.3　曝露－反応解析の結論

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

安全性では，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の重大な懸念事項はなかった．

## 2.7.2.4　特別な試験

該当なし

## 2.7.2.5　参考文献

該当なし

### 2.7.2.6 付録

該当なし

# 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）

# 2.7.3　臨床的有効性

# 大鵬薬品工業株式会社

## 目次

目次 ..... 2
略号一覧表 ..... 4
2.7.3 臨床的有効性 ..... 5
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 5
2.7.3.1.1 10058030 試験 ..... 5
2.7.3.1.2 10058020 試験 ..... 10
2.7.3.1.3 有効性評価に用いた臨床試験のデザインの比較 ..... 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 14
2.7.3.2.1 10058030 試験 ..... 14
2.7.3.2.2 10058020 試験 ..... 15
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 15
2.7.3.3.1 試験対象集団 ..... 15
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 21
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 ..... 31
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 43
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 ..... 44
2.7.3.6 参考文献 ..... 44

## 図一覧

図 2.7.3.3.1.1-1 患者の内訳（10058030 試験） ..... 16
図 2.7.3.3.1.1-2 患者の内訳（10058020 試験） ..... 16
図 2.7.3.3.2.1-1 中央画像判定による PFS 曲線（10058020 試験） ..... 23
図 2.7.3.3.2.1-2 盲検化中央画像判定による PFS 曲線（10058030 試験） ..... 23
図 2.7.3.3.2.2-1 OS 曲線（10058030 試験） ..... 25
図 2.7.3.3.2.2-2 クロスオーバーの有無別の OS 曲線（10058030 試験） ..... 26
図 2.7.3.3.2.2-3 OS 曲線（10058020 試験） ..... 27
図 2.7.3.3.3.1-1 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） ..... 32
図 2.7.3.3.3.1-2 背景因子別の OS の Forest Plot（10058030 試験） ..... 34
図 2.7.3.3.3.2-1 遺伝子変異別の盲検化中央画像判定による PFS 曲線（10058030 試験） ..... 38
図 2.7.3.3.3.2-2 遺伝子変異別の OS 曲線（10058030 試験） ..... 40

## 表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験 ..... 5
表 2.7.3.1.3-1 有効性評価に用いた臨床試験の主な試験デザイン ..... 12

表 2.7.3.1.3-2　有効性の主な評価項目の定義（10058020 試験及び 10058030 試験）.....13
表 2.7.3.3.1.1-1　解析対象集団（10058020 試験及び 10058030 試験）.....17
表 2.7.3.3.1.1-2　中止理由（10058020 試験及び 10058030 試験）.....17
表 2.7.3.3.1.2-1　人口統計学的特性及びその他ベースラインの特性（10058020 試験及び 10058030 試験）.....18
表 2.7.3.3.1.2-2　ベースラインの疾患の特性（10058020 試験及び 10058030 試験）19
表 2.7.3.3.1.2-3　前治療歴（10058020 試験及び 10058030 試験）.....20
表 2.7.3.3.1.3-1　Dose Intensity の要約（10058020 試験及び 10058030 試験）.....21
表 2.7.3.3.1.4-1　後治療（10058020 試験及び 10058030 試験）.....21
表 2.7.3.3.2.1-1　中央画像判定による PFS の要約（10058020 試験及び 10058030 試験）.....22
表 2.7.3.3.2.1-2　主要評価項目の感度分析及び副次解析（10058030 試験）.....24
表 2.7.3.3.2.2-1　OS の要約（10058030 試験）.....25
表 2.7.3.3.2.2-2　クロスオーバーの有無別の OS の要約（10058030 試験）.....26
表 2.7.3.3.2.2-3　OS の要約（10058020 試験）.....27
表 2.7.3.3.2.3-1　盲検化中央画像判定による最良総合効果（10058030 試験）.....28
表 2.7.3.3.2.3-2　中央画像判定による最良総合効果（10058020 試験）.....28
表 2.7.3.3.2.4-1　EORTC QLQ-C30 のベースラインからの変化量（10058030 試験）.....30
表 2.7.3.3.2.4-2　CMD（10 点以上のスコア悪化）の TTD の要約（10058030 試験）.....31
表 2.7.3.3.3.2-1　遺伝子変異の検出結果（10058030 試験）.....36
表 2.7.3.3.3.2-2　遺伝子変異の検出結果（10058020 試験）.....42
表 2.7.3.3.3.2-3　*KIT* 遺伝子変異を検出した患者の中央画像判定 PFS 及び OS の要約（10058020 試験）.....42

## 略号一覧表

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| BRAF | v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 |
| BSC | Best supportive care：ベストサポーティブケア |
| CI | Confidence interval：信頼区間 |
| CLcr | Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス |
| CMD | Clinically meaningful deteriorations |
| CR | Complete response：完全奏効（抗腫瘍効果の奏効度） |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EORTC QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire-C30 |
| EQ-5D-5L | EuroQoL five dimension questionnaire-5L |
| FAS | Full analysis set：最大の解析対象集団 |
| GIST | Gastrointestinal stromal tumor：消化管間質腫瘍 |
| HR | Hazard ratio：ハザード比 |
| HRQoL | health-related quality of life：健康関連生活の質 |
| KIT | v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog |
| MMRM | Mixed model repeated measures |
| NC | Not calculated：算出不能 |
| NE | Not evaluable：評価不能 |
| NGS | Next-generation sequencing：次世代シーケンシング |
| 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 |
| PGx | Pharmacogenomic (s)：ゲノム薬理学 |
| PPS | Per protocol set |
| PR | Partial response：部分奏効（抗腫瘍効果の奏効度） |
| PS | Performance status |
| QD | Quaque die (once daily)：1 日 1 回 |
| 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） |
| S.D. | Standard deviation：標準偏差 |
| TTD | Time to deterioration |
| ULN | Upper limit of normal：基準値上限 |

## 2.7.3　臨床的有効性

### 2.7.3.1　背景及び概観

ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）の消化管間質腫瘍（GIST）における有効性を第 2 相試験（10058020 試験）及び第 3 相試験（10058030 試験）により評価した．第 1 相試験（10058010 試験），臨床薬理試験（10058040 試験，10058050 試験）では副次的に有効性を評価したが，これらの試験では固形癌患者が対象であったため本項には含めず，個々の試験結果を第 2.7.6 項に示した．

有効性評価に用いた臨床試験の概略を表 2.7.3.1-1 に示す．

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験

| 資料区分 | 添付場所（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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価 | 第5.3.5.1.1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 |
| | | | | 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 | － |
| 評価 | 第5.3.5.2.1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 |

10058020 試験及び 10058030 試験は，登録された患者集団は同様であったが，試験デザインが異なるため，有効性に関する併合解析は実施しなかった．

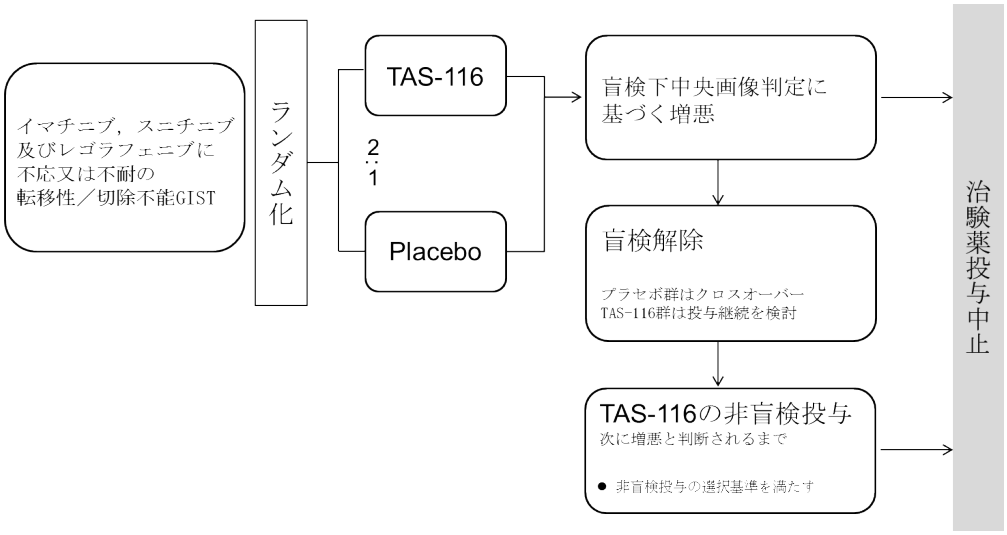
#### 2.7.3.1.1　10058030 試験

試験デザイン

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＋ベストサポーティブケア（BSC）（以下，TAS-116 群）とプラセボ＋BSC（以下，プラセボ群）と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．

本試験では目標登録患者数を 81 名とした．盲検投与期間では，患者はランダムに 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進行（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．

盲検投与期間は，患者，並びに治験担当医師，各実施医療機関の補助担当者，治験依頼者及びすべての治験関与者に対し，盲検化中央画像判定で Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）に基づき PD と判定されるまで，割り当てられた治験薬の盲検性を維持した．盲検化中央画像判定で PD と判定された患者は盲検が解除され，非盲検投与期間の組み入れ基準を満たす場合は，盲検投与期間の投与群にかかわらず，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 日ごとに繰り返した．

主要評価項目は盲検化中央画像判定による無増悪生存期間（PFS）であり，有効性の主な副次評価項目は，治験担当医師判定による PFS，非盲検投与期間の PFS，全生存期間（OS），全奏効率，病態制御率，健康関連生活の質（HRQoL）であった．また，探索的にゲノム薬理学（PGx）を評価した．

ICH E10 ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」によると，プラセボ対照デザインでは盲検化とランダム化により被験薬の薬理作用以外の潜在的な影響を排除することができ，また有効な治療がない対象集団での新規治療の試験では，プラセボ対照デザインに倫理上の問題はないとされている．転移性／切除不能 GIST の標準治療は，一次治療としてイマニチブ，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又はイマチニブの再投与が推奨されている [1,2,3]．本試験の対象は，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 を有する患者であることから，プラセボ対照デザインが妥当であると考えた．

10058030 試験における主要評価項目は，盲検化中央画像判定による PFS であった．前治療歴の多い進行性 GIST 患者では，OS と PFS との間に強い相関関係があり，PFS が OS の代替エンドポイントとなることが示唆されている [4]．

一般に，PFS を OS の代替エンドポイントとみなすことには一定の限界があるが，OS は病勢進行後に施行される後治療の影響を受け，また多数の患者と長期の観察期間を要する．一方，PFS は病勢進行までの薬剤の効果を直接的に評価でき，OS よりも少数の患者かつ短期の観察期間で評価することができる [5]．本試験では，倫理的な観点から，プラセボ群に割り付けられた患者が盲検化中央画像判定による 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．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，本試験での有効性の評価には PFS が最も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．

<u>解析対象集団の定義</u>

- 登録例：本試験に登録したすべての患者
- 治験薬投与例：盲検投与期間に治験薬の投与を受けたすべての患者

- 最大の解析対象集団（FAS）：登録例のうち，ランダム化され，登録前に組織診で GIST と診断されているすべての患者
- Per Protocol Set（PPS）：FAS のうち，以下の基準に該当する患者を除いたすべての患者
  - ランダム化後にいずれかの適格性基準への違反が確認された
  - 併用禁止薬又は併用禁止治療を受けた
- Secondary 治験薬投与例：治験薬投与例のうち，非盲検投与期間に本剤の投与を受けたすべての患者
- Secondary FAS：FAS のうち，盲検化中央画像判定による PD 後に本剤の投与を受けたすべての患者
- PGx 評価可能例：治験薬投与例のうち，適切な PGx データのあるすべての患者

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，腫瘍評価は改変した RECIST Ver. 1.1（第 5.3.5.1.1 項 10058030 治験実施計画書 付録 2）に基づいて実施した．

患者の報告による HRQoL は，ベースライン時とその後 1 回以上報告した患者を対象に，盲検投与期間に評価した．EuroQoL five dimension questionnaire-5L（EQ-5D-5L）[6] 及び EORTC quality of life questionnaire-C30（EORTC QLQ-C30）（第 3.0 版）[7] の質問票を用い，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，以降は 8 週ごとに評価した．

PGx 検査

PGx 検査への同意が得られた患者から，血液検体（登録前，治験薬投与中，治験薬投与終了時）及び腫瘍組織検体（登録前の生検検体又は過去の手術等で採取したアーカイバル検体）を入手し，*KIT* や *PDGFRA* の遺伝子変異の有無を測定した．血液検体は次世代シーケンシング（NGS），腫瘍組織検体はサンガー法を用いて解析した．

解析方法

解析の実施時期は以下の 2 時点とした．

1. 主解析：盲検化中央画像判定による PFS のイベントが約 70 件観察された時点（2020 年 6 月 23 日カットオフ）
2. 試験完了時：すべての患者が本試験のすべての追跡調査を完了した時点（[redacted]）

主解析のデータ固定前に，事前に規定した手順に従って盲検下レヴューを実施し，層別因子と背景因子を検討した．

・層別因子の設定

本試験計画時に予後因子の検討に用いた前相の第 2 相試験（10058020 試験）の患者データは 40 名と限られていたこと，及び四次治療の GIST 患者の予後因子に関する報告が乏しく参照可能なデータが限定的であったことから，本試験では登録時の割付調整因子を設定しなかった．10058020 試験の結果に基づき，前治療数（3 又は 4 以上）を主解析の層別因子としたが，上述の不確実性を考慮し，治験計画時よりデータ固定前に盲検下レヴューを実施し層別因子の追加を検討することとしていた．

盲検下レヴューの結果，前治療数（3 又は 4 以上）のみでは交絡の影響を十分に軽減できない可能性が高いと判断され，前治療数に加えて，年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）を層別因子として追加した．

・重要な背景因子の特定

データ固定前に盲検下レヴューを実施し，統計的かつ臨床的に重要な共変量を特定することを本試験開始前に規定した．盲検下レヴューの結果，前治療数（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），盲検化中央画像判定による腹膜転移（あり又はなし）を主要評価項目の重要な背景因子と特定した．

主要評価項目：

・　主解析

－　FAS を対象に，層別 log-rank 検定を用いて盲検化中央画像判定による PFS の分布差を群間で比較した．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．

・　主解析の感度分析

－　PPS を対象とし，同様に解析した．

・　副次解析

FAS を対象とし，以下を解析した．

－　Kaplan-Meier 法を用いて両群の PFS 曲線を推定した．

－　層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群のハザード比（HR）を推定した．層別因子は主解析と同様とした．

－　層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR を推定した．層別因子は前治療数（3 又は 4 以上）とした．

－　層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR を推定した．

－　群間の比較可能性を評価するため，多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR を推定することとした．盲検下レヴューで特定された 4 つの重要な背景因子のうち，両側 5%有意水準で群間に有意な不均衡のある因子を共変量とすることとした．開鍵後，この 4 因子に両側 5%有意水準で群間に有意な不均衡は認めず，当該因子による調整モデル解析を実施しなかった．

－　投与群及び各背景因子の交互作用を評価するため，層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて，各背景因子のプラセボ群に対する TAS-116 群の HR を推定した．Kaplan-Meier 法を用いて，両群の PFS 中央値を表示し，多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて交互作用 p 値を算出した．共変量には，投与群，各背景因子，及び投与群と各背景因子との交互作用を含めた．

主な副次評価項目：

FAS を対象とし，以下を解析した．

・　治験担当医師判定による PFS

－　盲検化中央画像判定による PFS と同様に解析した．

- OS
  - 盲検化中央画像判定による PFS と同様に解析した．
  - 上記の OS 解析では，治療以外に既知の交絡因子が存在しないと仮定した．本試験ではプラセボ群の患者の治療は PD 確認後に TAS-116 へ変更する場合があり，治療の変更が OS 解析の重大なバイアスとなるため，このバイアスを修正するために Rank preserving structural failure time（RPSFT）モデルを使用した[8]．
    1. RPSFT モデルを用いて補正した両群の OS 曲線を Kaplan-Meier 法により推定した．
    2. 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR を推定した．共変量は主解析における層別因子と同様とした．
    3. 層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR を推定した．
- 全奏効率及び病態制御率
  - Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて群間の差を比較した．層別因子は主解析で用いた因子と同様とした．
  - Fisher の正確検定を用いて群間の差を比較した．
- HRQoL
  - 特定の共変量について調整を行い，Mixed model repeated measures（MMRM）法を用いて，ベースラインスコアからの変化を群間で比較した．
  - 各尺度の Clinically meaningful deteriorations（CMD）ごとに悪化割合（ベースラインからの 5，10，15 点の変化を認めた患者の割合）を算出し，群間の差を Fisher の正確検定を用いて比較した．
  - CMD ごとに，群間の Time to deterioration（TTD）の分布差を層別しない log-rank 検定により比較した．
  - CMD ごとに，Kaplan-Meier 法を用いて両群の TTD 曲線を推定した．

Secondary FAS を対象として以下の副次評価項目を解析した．

- 非盲検投与期間の PFS
  - 各群の非盲検投与期間の PFS を Kaplan-Meier 法を用いて推定した．

<u>目標患者数の設定</u>

目標の登録患者数を合計 81 名（FAS として TAS-116 群 54 名，プラセボ群 27 名）と設定した．

10058020 試験の主解析で，PFS 中央値は 4.4 ヶ月（95% CI：2.8–6.0 ヶ月）であった．95%信頼区間（CI）の下限値が 2.8 ヶ月であること，また GIST の専門医からの意見収集で四次治療以降の GIST 治療で臨床的有用性があると考える PFS 中央値は 3 ヶ月以上であったことから，本試験の TAS-116 群の PFS 中央値を 3.2 ヶ月と仮定した．

また，三次治療以降の転移性／切除不能の GIST 患者を対象としたレゴラフェニブ投与（GRID 試験）[9]及びイマニチブ再投与（RIGHT 試験）[10]の第 3 相試験で，プラセボ群の PFS 中央値はそれぞれ 0.9 ヶ月（95% CI：0.9–1.8 ヶ月）及び 0.9 ヶ月（95%CI：0.9–1.7 ヶ月）であった．これら 2 試験の PFS 中央値の 95% CI 上限値から，本試験で規定する 1 回目の腫瘍評価［ランダム化後 3 週（約 0.7 ヶ月）］では PFS 中央値に到達せず，2 回目の腫瘍評価［ランダム化後 6

週（約 1.4 ヶ月）］で PFS 中央値に至ることを想定し，プラセボ群の PFS 中央値を 1.4 ヶ月と仮定した．

以上より，本試験の TAS-116 群とプラセボ群の PFS 中央値はそれぞれ 3.2 ヶ月及び 1.4 ヶ月（HR は 0.44）と推定した．

片側有意水準 2.5%，検出力 90%，及び TAS-116 群とプラセボ群の割付比 2：1 で，プラセボ群に対する TAS-116 群の優越性を示すためには，生存時間に指数分布を仮定すると 70 件の PFS イベントを要し，登録期間を 18 ヶ月，最後の患者のランダム化後の追跡調査期間を 4 ヶ月と仮定すると，必要な患者数は両群で 78 名となった．登録患者の約 5%が FAS から除外されると仮定し，目標患者数を 81 名と決定した．

### 2.7.3.1.2　10058020 試験

試験デザイン

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 日ごとに繰り返した．

主要評価項目は中央画像判定による RECIST に基づく PFS であり，有効性の主な副次評価項目は，治験担当医師判定による PFS，全奏効率，病態制御率，OS，PGx であった．

解析対象集団の定義

- 登録例：本試験に登録したすべての患者
- 治験薬投与例：登録例のうち，治験薬を 1 回以上投与した患者
- FAS：治験薬投与例のうち，組み入れ基準を満たし，除外基準に該当しない患者で，有効性に関する評価を治験薬投与後に 1 項目以上実施した患者
- RECIST 評価可能例：FAS のうち，RECIST に基づく測定可能病変を有する患者
- PGx 評価可能例：治験薬投与例のうち，適切な PGx データが得られた患者

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 週間ごと，その後 3 ヶ月は 6 週間ごと，その後は 8 週間ごとに実施し，RECIST Ver. 1.1 に基づき中央画像判定及び治験担当医師による腫瘍評価を実施した．

PGx 検査

PGx 検査への同意が得られた患者から，血液検体（登録前）及び腫瘍組織検体（登録前の生検検体又は過去の手術等で採取したアーカイバル検体）を入手し，血液検体では NGS と BEAMing 法により *KIT*，*PDGFRA*，*BRAF* の遺伝子変異の有無を，腫瘍組織検体では NGS により *KIT*，*PDGFRA*，*BRAF* を含む癌関連遺伝子の変異の有無を確認した．

解析方法

解析の実施時期は以下の 3 時点とした．主解析は第一解析時点に行った．

- 第一解析時点（主解析）：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）
- 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）
- 第三解析時点：試験終了時（[redacted]）

主要評価項目：

- 主解析
  FAS を対象とし，中央画像判定による RECIST に基づく PFS 曲線を推定し，Kaplan-Meier 法による PFS 中央値を表示した．併せて，3 ヶ月ごとのリスク集団の患者数及び累積無増悪生存率を表示した．
- 副次解析
  治験担当医師による RECIST に基づく PFS について，主解析と同様に解析した．

主な副次評価項目：

- 全奏効率及び病態制御率
  - RECIST 評価可能例を対象とし，中央画像判定による RECIST に基づく最良総合効果を集計し，全奏効率と病態制御率を算出した．
- OS
  - FAS を対象とし，Kaplan-Meier 法を用いて OS を推定した．

#### 2.7.3.1.3　有効性評価に用いた臨床試験のデザインの比較

本剤の有効性評価に用いた 10058030 試験及び 10058020 試験の主な試験デザインを表 2.7.3.1.3-1 に示した．

表 2.7.3.1.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の主な試験デザイン

| | 10058030 試験 [a]<br>第 5.3.5.1.1 項 | 10058020 試験<br>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<br>並行群間<br>ランダム化 | 非盲検<br>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 |
| 主な組み入れ基準 | 組織診で GIST と診断されている | |
| | イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブの前治療を受けており，直近のそれらの前治療に対して RECIST 上 PD 又は臨床上進行又は不耐と判断されている | |
| | ベースライン時の ECOG PS が 0 又は 1 | |
| | RECIST に基づく測定可能病変が一つ以上認められる<br>ただしリンパ節病変（サイズを問わず）は非標的病変とする | RECIST に基づく測定可能病変が一つ以上認められる |
| | AST 及び ALT：ULN の 3 倍以下<br>総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下<br>好中球数：1500 /mm$^3$ 以上<br>血小板数：100000 /mm$^3$ 以上<br>ヘモグロビン：8.5 g/dL 以上<br>CLcr：50 mL/min 以上<br>アルブミン：3.0 g/dL 以上 | AST 及び ALT：ULN の 3 倍以下<br>総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下<br>好中球数：1500 /mm$^3$ 以上<br>血小板数：100000 /mm$^3$ 以上<br>ヘモグロビン：8.5 g/dL 以上<br>CLcr：50 mL/min 以上 |
| 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<br>OS<br>全奏効率<br>病態制御率<br>無増悪期間<br>奏効期間<br>治療成功期間<br>Tumor growth rate<br>非盲検投与期間の PFS<br>HRQoL | RECIST に従った治験担当医師判定に基づく PFS<br>OS<br>全奏効率<br>病態制御率<br>Tumor growth rate |
| 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 |

a. 10058030 試験は主に盲検投与期間について示した．

10058020 試験及び 10058030 試験では，おおむね同様の組み入れ・除外基準を設定した．10058030 試験では，リンパ節病変はサイズを問わず非標的病変として取り扱い，リンパ節病変のみを有する患者は登録不可とした．10058020 試験では，リンパ節病変に関する組み入れ基準

を設けなかったが，リンパ節病変のみを有する患者の登録は 1 名のみであり，10058030 試験と結果を比較する上で大きな影響はないと考えた．

その他に，骨髄・肝・腎機能に関して，10058020 試験では AST 及び ALT，総ビリルビン，好中球数，血小板数，ヘモグロビン，Cockcroft-Gault 推定式による CLcr 推定値の組み入れ基準を設定し，10058030 試験ではこれらに加えてアルブミンの組み入れ基準を追加した．

10058020 試験及び 10058030 試験の有効性の評価項目の定義を表 2.7.3.1.3-2 に示した．

主要評価項目は，10058020 試験及び 10058030 試験のいずれも FAS を対象とした中央画像判定（10058030 試験では盲検化し実施）による RECIST に基づく PFS とした．

有効性の副次評価項目の一つである OS の定義は，いずれの試験でも登録日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間であった．解析時に生存する患者の OS の打ち切り時点は，10058020 試験では最後に生存を確認した日，10058030 試験ではカットオフ日であった．

病態制御率の定義は，最良総合効果が完全奏効（CR），部分奏効（PR），又は安定（SD）が 10058020 試験では 6 週間以上，10058030 試験では 12 週間以上にわたり継続した患者の割合とした．

**表 2.7.3.1.3-2　有効性の主な評価項目の定義（10058020 試験及び 10058030 試験）**

| | 10058030 試験<br>第 5.3.5.1.1 項 | 10058020 試験<br>第 5.3.5.2.1 項 |
|---|---|---|
| PFS | 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<br>（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する．） | |
| 非盲検投与期間の PFS | （盲検投与期間に盲検化中央画像判定による PD となり，非盲検投与期間に移行した患者のみが対象）非盲検投与期間の本剤の初回投与日を起算日とし，RECIST に基づく PD 又はあらゆる理由による死亡のうち早い方までの期間<br>（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する．） | — |
| OS | 登録日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間<br>（解析時点で生存する患者は，データカットオフ日で打ち切りとする．生存追跡調査が中止となる患者は，最終生存追跡調査日，又はその他に記録される最終連絡日で打ち切りとする．） | 登録日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間<br>（解析時点で生存する患者は，最後に生存を確認した時点で打ち切りとする．） |
| 全奏効率 | RECIST に基づく最良総合効果が CR 又は PR である患者の割合 | |
| 病態制御率 | RECIST に基づく最良総合効果が CR, PR 又は 12 週以上持続する SD である患者の割合 | RECIST に基づく最良総合効果が CR, PR 又は 6 週以上持続する SD である患者の割合 |
| TTD | 登録日から，HRQoL の悪化が認められた最初の日までの期間<br>（解析時点で悪化を認めない場合は，直近の HRQoL 評価最終日で打ち切りとする．） | — |

## 2.7.3.2　個々の試験結果の要約

### 2.7.3.2.1　10058030 試験

本試験は，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たプラセボ対照第 3 相ランダム化比較試験であり，2018 年 10 月 [redacted] 日より患者登録を開始した．

主要評価項目は盲検化中央画像判定による PFS であった．

盲検投与期間では，患者は TAS-116 群又はプラセボ群に 2：1 の割合でランダムに割り付けられ，本剤 160 mg 又はプラセボを 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 日ごとに繰り返した．盲検化中央画像判定で PD と判断され移行基準を満たす患者は，非盲検投与期間に移行し，盲検投与期間と同じ投与方法で本剤の投与を受けた．

登録例は TAS-116 群 58 名及びプラセボ群 28 名であった．PD 後に非盲検投与期間に移行した患者は，TAS-116 群から 1 名（Beyond PD 投与群）及びプラセボ群から 17 名（クロスオーバー投与群）であった．主解析のデータカットオフ（2020 年 6 月 23 日）時点で，TAS-116 群 8 名及びプラセボ群 4 名が盲検投与期間の投与継続中であった．

有効性の主な解析対象集団の FAS は登録例と同数で，TAS-116 群で 58 名及びプラセボ群で 28 名であった．非盲検投与期間に移行した患者はすべて本剤の投与を受け，Secondary FAS は 18 名であった．患者背景は，術後補助療法歴及びその他の前治療歴を除き，群間で大きな偏りはなかった．主要評価項目である盲検化中央画像判定による 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［HR 0.51（95% CI：0.30–0.87）；層別 log-rank 検定，片側 p = 0.006］．TAS-116 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な PFS の延長を示した．

副次評価項目である治験担当医師判定による PFS 中央値は，TAS-116 群で 2.9 ヶ月（95% CI：2.8–4.2 ヶ月）及びプラセボ群で 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 PFS 延長の傾向が示された．また，クロスオーバー投与群の非盲検投与期間の治験担当医師判定による PFS 中央値は，2.7 ヶ月（95% CI：0.7–4.1 ヶ月）であり，盲検投与期間の TAS-116 群と同程度であった．

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．OS 中央値は，TAS-116 群で 13.8 ヶ月［95% CI：9.2 ヶ月–not calculated（NC）］及びプラセボ群で 9.6 ヶ月（95% CI：5.5 ヶ月–NC）であった［HR 0.63（95% CI：0.32–1.21）；log-rank 検定，片側 p = 0.081］．クロスオーバー投与を許容した試験デザインであったものの，プラセボ群と比較して本剤による OS 延長の傾向が示された．また，クロスオーバー投与の影響を補正した RPSFT モデルによる OS 中央値は，TAS-116 群で 13.8 ヶ月（95% CI：9.2 ヶ月–NC）及びプラセボ群で 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］．

盲検化中央画像判定による最良総合効果が CR 又は PR の患者はいずれの群でも認めず，SD を認めた患者は 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 週以上の病態制御率は TAS-116 群で 27.6%（95% CI：16.7%–40.9%）及びプラセボ群で 21.4%（95% CI：8.3%–41.0%）であった（Fisher の正確検定，片側 p = 0.369）．

HRQoL では，QLQ-C30 の 10 点以上の CMD では，食欲減退及び下痢でプラセボ群と比較して TAS-116 群で TTD が短かったが，その他の全般的な健康状態，機能尺度及び症状尺度のいずれの項目でも群間で TTD に顕著な差はなかった．MMRM 解析による EQ-5D の効用値及び QLQ-C30 の各項目のベースラインからの変化は，各評価時点で群間に下痢を除き，顕著な差を認めなかった．

PGx サブグループ解析では，*KIT* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 11 に変異を有する患者群，また *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 に変異を有する患者群で，プラセボに対して本剤は PFS 及び OS 共に一貫した延長傾向を示した．

#### 2.7.3.2.2　　10058020 試験

本試験は，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た第 2 相試験であり，2016 年 5 月 [redacted] 日より患者登録を開始した．患者は本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時経口投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返した．

登録例は 41 名であり，治験薬投与例は 40 名であった．有効性の主な解析対象集団である FAS も，治験薬投与例と同じ患者数であった．第一解析時点（データカットオフ：2017 年 6 月 9 日）では 13/40 名，第二解析時点（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では 1/40 名の患者が本剤の投与中であった．

主要評価項目である第一解析時点及び第二解析時点での FAS 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．

第二解析時点では，副次評価項目である FAS の治験担当医師判定による PFS 中央値は，3.4 ヶ月（95% CI：2.8–5.1 ヶ月）であった．全奏効率及び病態制御率は，中央画像判定では 2.5%（95% CI：0.1%–13.2%）及び 85.0%（95% CI：70.2%–94.3%）であった．OS の追跡期間の中央値は 11.9 ヶ月（範囲：1–20 ヶ月），イベント数は 24/40 名（60.0%）であり，OS 中央値は 11.9 ヶ月（95% CI：11.0 ヶ月–NC）であった．

PGx 解析から，*KIT* 遺伝子変異検出の患者群の PFS 中央値は 2.9 ヶ月（95% CI：2.8–5.1 ヶ月）であり，この患者群の OS 中央値は 11.0 ヶ月（95% CI：6.9–11.9 ヶ月）であった．

### 2.7.3.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

有効性の評価に用いた 10058030 試験と 10058020 試験の 2 試験について比較した．10058030 試験は 2020 年 6 月 23 日カットオフの主解析結果を，10058020 試験は主要評価項目については第一解析時点及び第二解析時点，副次評価項目については第二解析時点の解析結果を示した．

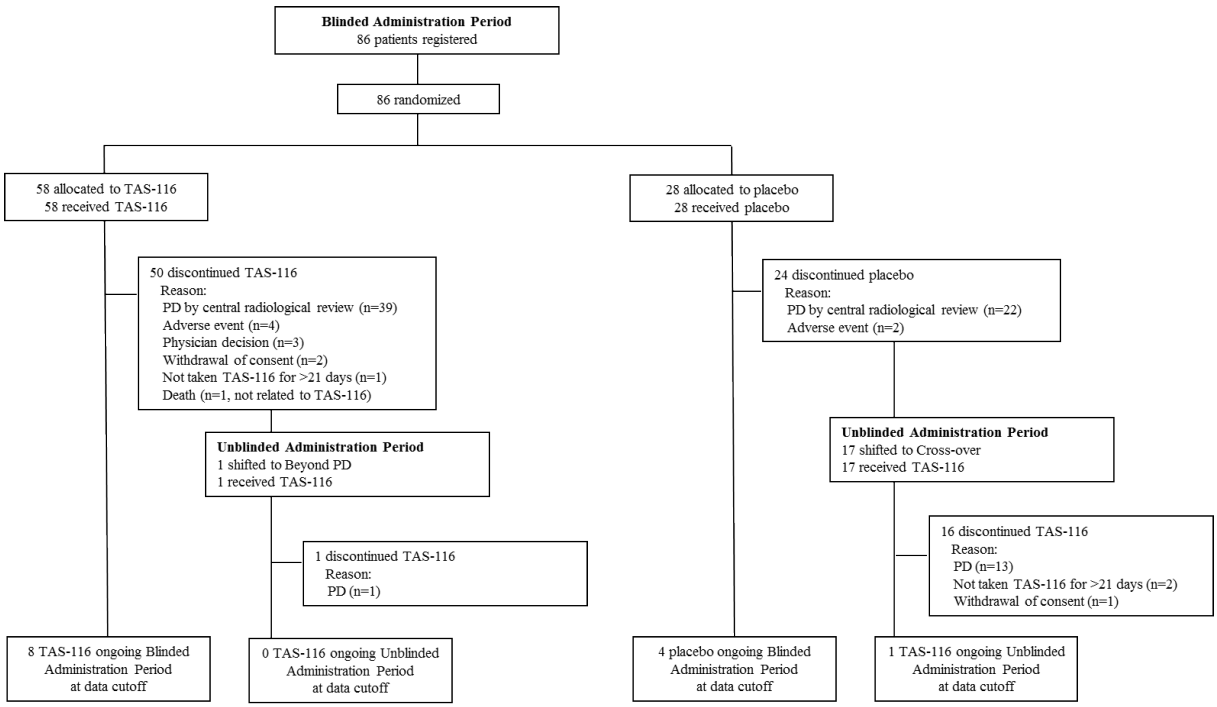
#### 2.7.3.3.1　　試験対象集団

##### 2.7.3.3.1.1　　患者の内訳

10058030 試験及び 10058020 試験の患者の内訳を図 2.7.3.3.1.1-1 及び図 2.7.3.3.1.1-2 に示した．

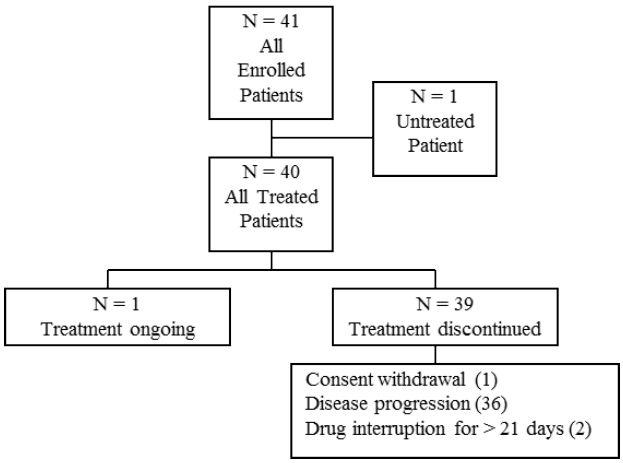
10058030 試験には，86 名（TAS-116 群 58 名，プラセボ群 28 名）の患者が登録された．登録されたすべての患者が治験薬の投与を受けた．データカットオフ時点で，盲検投与期間の治験薬投与を継続中の患者は TAS-116 群 8 名，プラセボ群 4 名であった．

10058020 試験では，41 名が登録され，40 名が本剤の投与を受けた．第一解析時点では 13 名が本剤の投与中であった．第二解析時点では，1 名が本剤の投与中であり，39 名が試験を中止していた．




第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 図 10.1-1

**図 2.7.3.3.1.1-1　患者の内訳（10058030 試験）**




第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 3

**図 2.7.3.3.1.1-2　患者の内訳（10058020 試験）**

10058020 試験及び 10058030 試験の解析対象集団を表 2.7.3.3.1.1-1 に示した．

10058020 試験では，FAS，RECIST 評価可能例は治験薬投与例と同じ 40 名であった．

10058030 試験では，FAS 及び PPS は治験薬投与例と同じで TAS-116 群 58 名，プラセボ群 28 名であった．盲検投与期間に TAS-116 群で PD 後に非盲検投与期間で本剤の投与を継続した患者（以下，Beyond PD 投与群）は 1 名，盲検投与期間にプラセボ群で PD 後に非盲検投与期間で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，盲検投与期間にプラセボ群で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．

表 2.7.3.3.1.1-1　解析対象集団（10058020 試験及び 10058030 試験）

| | 10058020 試験 | 10058030 試験 | |
|---|---|---|---|
| | | TAS-116 | Placebo |
| | N (%) | N (%) | N (%) |
| All Enrolled Patients | 41 | 58 | 28 |
| All Treated Patients | 40 ( 97.6) | 58 (100.0) | 28 (100.0) |
| FAS | 40 ( 97.6) | 58 (100.0) | 28 (100.0) |
| RECIST Evaluable Patients | 40 ( 97.6) | – | – |
| PPS | – | 58 (100.0) | 28 (100.0) |
| PGx Evaluable Population | 40 ( 97.6) | 52 (89.7) | 24 (85.7) |
| Secondary As-Treated Population | – | 1 (1.7) | 17 (60.7) |
| All-Enrolled Patients Excluded from Secondary As-Treated Population | – | 57 (98.3) | 11 (39.3) |
| Secondary FAS | – | 1 (1.7) | 17 (60.7) |
| All-Enrolled Patients Excluded from Secondary FAS | – | 57 (98.3) | 11 (39.3) |

Analysis Set: All Enrolled Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 17 及び第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.1.1-1 改変

10058020 試験及び 10058030 試験の患者の中止理由を表 2.7.3.3.1.1-2 に示した．
いずれの試験でも，中止理由は原疾患の悪化がほとんどであった．

表 2.7.3.3.1.1-2　中止理由（10058020 試験及び 10058030 試験）

| | 10058020 試験 | 10058030 試験 盲検投与期間 | | 10058030 試験 非盲検投与期間 |
|---|---|---|---|---|
| | N=40 | TAS-116 (N=58) | Placebo (N=28) | Total (N=18) |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Continuation | 1 (2.5) | 8 (13.8) | 4 (14.3) | 1 (5.6) |
| Discontinuation | 39 (97.5) | 50 (86.2) | 24 (85.7) | 17 (94.4) |
| Disease progression* | 36 (92.3) | 39 (78.0) | 22 (91.7) | 14 (82.4) |
| Adverse events that the Investigator requires discontinuation of study drug administration | 0 | 4 (8.0) | 2 (8.3) | 0 |
| Not taken the study drug for > 21 consecutive days | 2 (5.1) | 1 (2.0) | 0 | 2 (11.8) |
| Request to discontinue the study drug administration (e.g., withdrawal of consent) | 1 (2.6) | 2 (4.0) | 0 | 1 (5.9) |
| Death | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 |
| The Investigator concludes that the patient needs to discontinue the study drug administration | 0 | 3 (6.0) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
*10058030 試験盲検投与期間は盲検化中央画像判定による RECIST に基づく PD
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR 14.2.1 AP4-1411-010T-FAS-2 及び第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 10.1-1 改変

### 2.7.3.3.1.2　　患者背景

10058020 試験及び 10058030 試験の人口統計学的特性及びその他ベースラインの特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示した.

10058030 試験では，盲検下レヴューで特定した主要評価項目の重要な背景因子である年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）を含め，いずれの項目でも群間で有意に不均衡を認める背景因子はなかった.

両試験で患者の年齢の中央値は同様であり，また 65 歳以上の患者は 3 割程度であった.

Performance status 1 の患者の割合は，10058030 試験と比較して 10058020 試験で高かった.

両試験でその他の人口統計学的特性及びベースライン特性に大きな差はなかった.

**表 2.7.3.3.1.2-1　人口統計学的特性及びその他ベースラインの特性（10058020 試験及び 10058030 試験）**

| | 10058020試験 | 10058030試験（盲検投与期間） | | |
|---|---|---|---|---|
| | (N=40) | TAS-116 (N=58) | Placebo (N=28) | |
| | N (%) | N (%) | N (%) | P value* |
| Sex | | | | |
| Male | 26 (65.0) | 34 (58.6) | 15 (53.6) | F: 0.817 |
| Female | 14 (35.0) | 24 (41.4) | 13 (46.4) | |
| Age (years) | | | | |
| Median | 62.0 | 62.0 | 61.5 | T: 0.470 |
| Range [Min , Max] | [30 , 79] | [32 , 83] | [26 , 81] | |
| Age Category1 (years) | | | | |
| < 65 | 26 (65.0) | 36 (62.1) | 17 (60.7) | F: 1.000 |
| ≥ 65 | 14 (35.0) | 22 (37.9) | 11 (39.3) | |
| Height (cm) | | | | |
| Median | 162.85 | 162.40 | 160.75 | T: 0.851 |
| Range [Min , Max] | [146.3 , 177.9] | [140.9 , 181.3] | [144.7 , 175.6] | |
| Weight (kg) | | | | |
| Median | 54.25 | 59.60 | 62.10 | T: 0.421 |
| Range [Min , Max] | [39.6 , 83.4] | [35.4 , 83.5] | [46.3 , 84.0] | |
| ECOG Performance Status | | | | |
| 0 | 28 (70.0) | 49 (84.5) | 24 (85.7) | F: 1.000 |
| 1 | 12 (30.0) | 9 (15.5) | 4 (14.3) | |
| Race | | | | |
| Asian | 40 (100.0) | 58 (100.0) | 28 (100.0) | |

Analysis Set: All Treated Patients
* 10058030 試験の TAS-116 群とプラセボ群の比較．F: Fisher's Exact Test, T: Two sample t-test
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 18 及び第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.2.1-1 改変

10058020 試験及び 10058030 試験のベースラインの疾患の特性を表 2.7.3.3.1.2-2 に示した.

10058030 試験では，重要な背景因子として特定された肝転移及び腹膜播種の有無を含め，ベースラインの疾患特性のいずれの項目においても，群間で有意に不均衡を認める背景因子はなかった.

原発部位は，いずれの試験でも小腸が最も多く約 50%であり，次いで胃が約 30%であった.

原発巣を有する患者の割合は，10058020 試験では 12.5%であり，10058030 試験では TAS-116 群で 25.9%，プラセボ群で 28.6%と高かった.

いずれの試験でも，転移巣を有する患者は 100%であり，半数以上の患者が肝臓又は腹膜の転移巣を有していた.

表 2.7.3.3.1.2-2　ベースラインの疾患の特性（10058020 試験及び 10058030 試験）

| | 10058020 試験 | 10058030 試験（盲検投与期間） | | |
|---|---|---|---|---|
| | (N=40) | TAS-116 (N=58) | Placebo (N=28) | |
| | N (%) | N (%) | N (%) | P value* |
| Site of primary tumor | | | | |
| Stomach | 15 (37.5) | 19 (32.8) | 9 (32.1) | Chi: 0.786 |
| Duodenum | 3 (7.5) | – | – | |
| Small intestine | 18 (45.0) | 33 (56.9) | 18 (64.3) | |
| Rectum | 2 (5.0) | 2 (3.4) | 0 | |
| Esophagus | – | 1 (1.7) | 0 | |
| Unknown | 1 (2.5) | – | – | |
| Other | 1 (2.5) | 3 (5.2) | 1 (3.6) | |
| Primary tumor (At the time of enrollment) | | | | |
| No | 34 (85.0) | 43 (74.1) | 20 (71.4) | F: 0.800 |
| Yes | 5 (12.5) | 15 (25.9) | 8 (28.6) | |
| Unknown | 1 (2.5) | – | – | |
| Metastatic tumor | | | | |
| Yes | 40 (100.0) | 58 (100.0) | 28 (100.0) | - |
| Liver metastasis† | | | | |
| Yes | 32 (80.0) | 38 (65.5) | 22 (78.6) | F: 0.317 |
| Peritoneal metastasis† | | | | |
| Yes | 27 (67.5) | 33 (56.9) | 15 (53.6) | F: 0.819 |

Analysis Set: All Treated Patients
*10058030 試験の TAS-116 群とプラセボ群の比較．　F: Fisher's Exact Test, Chi: Chi-square test
† 10058030 試験は盲検化中央画像判定による
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 19 及び第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.2.1-2 改変

10058020 試験及び 10058030 試験の患者の前治療歴を表 2.7.3.3.1.2-3 に示した．

10058030 試験では，術後補助療法歴を有する患者の割合がプラセボ群と比較して TAS-116 群で高く，その他の前治療歴を有する患者の割合が TAS-116 群と比較してプラセボ群で高かった．術後補助療法歴及びその他の前治療歴以外の項目では，群間で有意な不均衡を認めなかった．

いずれの試験でも，大部分の患者が消化管の切除歴を有し，切除部位は小腸及び胃が多かった．いずれの試験もイマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブの前治療を受けた患者を対象としたため，すべての患者が 3 レジメン以上の抗癌療法歴を有していた．抗癌療法歴が 4 レジメン以上の患者の割合は，10058020 試験で高かった．

表 2.7.3.3.1.2-3　前治療歴（10058020 試験及び 10058030 試験）

| | 10058020 試験 | 10058030 試験（盲検投与期間） | | |
|---|---|---|---|---|
| | (N=40) | TAS-116 (N=58) | Placebo (N=28) | |
| | N (%) | N (%) | N (%) | P value* |
| Surgical History | | | | |
| No | 4 (10.0) | 10 (17.2) | 8 (28.6) | 0.264 |
| Yes | 36 (90.0) | 48 (82.8) | 20 (71.4) | |
| Surgical Region | | | | |
| Stomach | 14 (35.0) | 12 (20.7) | 5 (17.9) | – |
| Duodenum | 3 (7.5) | – | – | |
| Small intestine | 17 (42.5) | 30 (51.7) | 15 (53.6) | |
| Colon | 7 (17.5) | 6 (10.3) | 1 (3.6) | |
| Rectum | 2 (5.0) | 2 (3.4) | 0 | |
| Esophagus | – | 2 (3.4) | 0 | |
| Other | 24 (60.0) | 29 (50.0) | 11 (39.3) | |
| Type of Gastrectomy | | | | |
| Total | 3 (7.5) | 1 / 12 (8.3) | 0 / 5 | – |
| Partial | 11 (27.5) | 11 / 12 (91.7) | 5 / 5 (100.0) | |
| Unknown | – | 0 / 12 | 0 / 5 | |
| Neo-Adjuvant Therapy | | | | |
| No | 40 (100.0) | 56 (96.6) | 26 (92.9) | 0.593 |
| Yes | 0 | 2 (3.4) | 2 (7.1) | |
| Adjuvant Therapy | | | | |
| No | 29 (72.5) | 50 (86.2) | 28 (100.0) | 0.049 |
| Yes | 11 (27.5) | 8 (13.8) | 0 | |
| Prior Radiation Therapy | | | | |
| No | 38 (95.0) | 56 (96.6) | 26 (92.9) | 0.593 |
| Yes | 2 (5.0) | 2 (3.4) | 2 (7.1) | |
| Prior Anti-cancer Therapy | | | | - |
| Yes | 40 (100.0) | 58 (100.0) | 28 (100.0) | |
| Imatinib | – | 56 (96.6) | 28 (100.0) | |
| Sunitinib | – | 58 (100.0) | 28 (100.0) | |
| Regorafenib | – | 58 (100.0) | 28 (100.0) | |
| Other | – | 3 (5.2) | 0 | |
| Other Prior Therapy | | | | |
| No | 34 (85.0) | 51 (87.9) | 19 (67.9) | 0.038 |
| Yes | 6 (15.0) | 7 (12.1) | 9 (32.1) | |
| Number of Prior Regimens | | | | |
| 3 | 19 (47.5) | 40 (69.0) | 15 (53.6) | 0.231 |
| 4 or more | 21 (52.5) | 18 (31.0) | 13 (46.4) | |

Analysis Set: All Treated Patients
* 10058030 試験の TAS-116 群とプラセボ群の比較．Fisher's Exact Test
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 20 及び第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.2.1-3 改変

### 2.7.3.3.1.3　投与状況

10058020 試験及び 10058030 試験の Dose intensity の要約を表 2.7.3.3.1.3-1 に示した．

Actual dose intensity 及び Relative dose intensity は，10058020 試験と比較して 10058030 試験の TAS-116 群で高い傾向であった．

表 2.7.3.3.1.3-1　Dose Intensity の要約（10058020 試験及び 10058030 試験）

| | 10058020 試験 (N=40) | 10058030 試験（盲検投与期間） TAS-116 (N=58) | Placebo (N=28) |
|---|---|---|---|
| Actual Dose Intensity (mg/body/day)* | | | |
| Median | 80.83 | 95.24 | 112.70 |
| Range [Min , Max] | [22.9 , 114.3] | [22.9 , 114.3] | [70.9 , 114.3] |
| Relative Dose Intensity (%)† | | | |
| Median | 70.73 | 83.33 | 98.61 |
| Range [Min , Max] | [20.0 , 100.0] | [20.0 , 100.0] | [62.1 , 100.0] |

Analysis Set: FAS
*: Cumulative Dose / (Specified Treatment Days * 7 / 5)
†: Actual Dose Intensity / (160 × 5 / 7) × 100
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 24 及び第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.3.1-1 改変

各患者の最終サイクルの中央値は，10058020 試験で 5.0 サイクル（範囲：1–43 サイクル），10058030 試験の TAS-116 群で 5.0 サイクル（範囲：1–25 サイクル）であり，両試験で同程度であった．10058030 試験のプラセボ群の各患者の最終サイクルの中央値は 3.0 サイクル（範囲：2–18 サイクル）であった．

### 2.7.3.3.1.4　後治療

10058020 試験及び 10058030 試験の後治療を表 2.7.3.3.1.4-1 に示した．

後治療の施行割合は，10058020 試験では 75.0%，10058030 試験では TAS-116 群で 56.9%及びプラセボ群で 46.4%であり，10058030 試験の方が低かった．データカットオフ時点で試験継続中の患者数が影響していることが考えられた．

後治療の内容は抗癌療法が最も多く，抗癌療法の内訳はいずれの試験でもイマチニブ，スニチニブ，レゴラフェニブが多かった．

表 2.7.3.3.1.4-1　後治療（10058020 試験及び 10058030 試験）

| | 10058020 試験 (N=40) N (%) | 10058030 試験* TAS-116 (N=58) N (%) | Placebo (N=28) N (%) |
|---|---|---|---|
| Post-Treatments | | | |
| No | 10 (25.0) | 25 (43.1) | 15 (53.6) |
| Yes | 30 (75.0) | 33 (56.9) | 13 (46.4) |
| Anti-cancer Therapy | 29 (72.5) | 30 (51.7) | 13 (46.4) |
| Surgery | 3 (7.5) | 5 (8.6) | 1 (3.6) |
| Local therapy | 1 (2.5) | – | – |
| Radiotherapy | 3 (7.5) | 3 (5.2) | 1 (3.6) |
| Other | 4 (10.0) | 3 (5.2) | 0 |

Analysis Set: FAS
* 非盲検投与期間の本剤投与を含めず，生存追跡調査期間の後治療を集計した．
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 21 及び第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.2.3-1 改変

## 2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

### 2.7.3.3.2.1　無増悪生存期間

（1）中央画像判定

10058020 試験及び 10058030 試験の FAS における PFS の要約を表 2.7.3.3.2.1-1 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-1 及び図 2.7.3.3.2.1-2 に示した．

10058020 試験では，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）］．

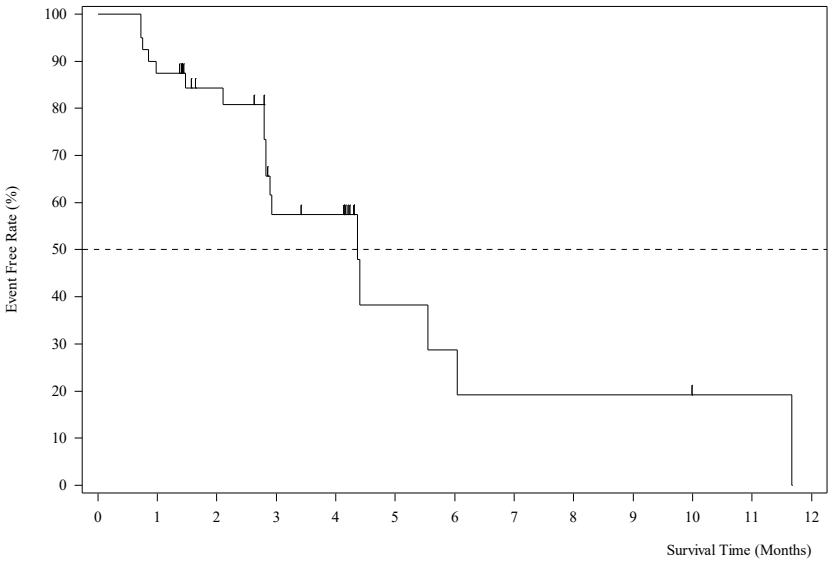
10058030 試験の主解析時点での盲検化中央画像判定による PFS は，イベント発生率が TAS-116 群で 79.3%（46/58 名）及びプラセボ群で 96.4%（27/28 名）で，PFS 中央値は TAS-116 群で 2.8 ヶ月（95% CI：1.6–2.9 ヶ月）及びプラセボ群で 1.4 ヶ月（95% CI：0.9–1.8 ヶ月）であった．前治療数及び年齢を層別因子とした層別 log-rank 検定で片側 p = 0.006，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR は 0.51（95% CI：0.30–0.87）であった．プラセボ群と比較して TAS-116 群で統計的に有意に PFS を延長した．

中央画像判定による PFS の中央値は，10058020 試験と比べて 10058030 試験の TAS-116 群で短かった．10058020 試験と 10058030 試験では，試験デザインや中央画像判定機関，試験実施施設，試験実施時期など，様々な条件の違いがあり，これらが PFS 中央値の相違に影響した可能性が考えられた．10058030 試験の主解析のデータカットオフ時点のイベント発生率は，10058020 試験の第一解析時点及び第二解析時点より高かった．

**表 2.7.3.3.2.1-1　中央画像判定による PFS の要約（10058020 試験及び 10058030 試験）**

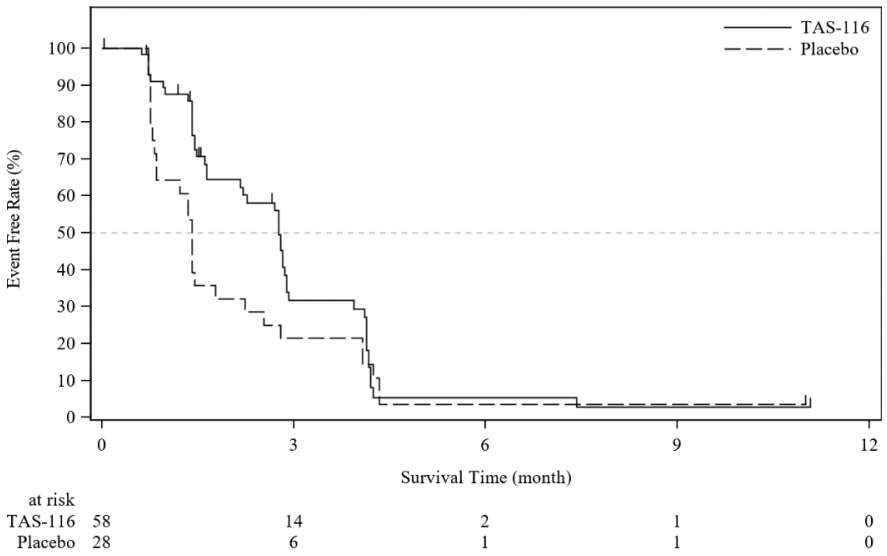
| | 10058020 試験 | 10058030 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | (N=40) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
| | N (%) | N (%) | 95% CI | N (%) | 95% CI |
| Number of Patients (%) | | | | | |
| Event | 18 (45.0) | 46 (79.3) | | 27 (96.4) | |
| Censored | 22 (55.0) | 12 (20.7) | | 1 (3.6) | |
| Survival Time (Months) | | | | | |
| Median [95% CI] | 4.4 [2.8 , 6.0] | 2.8 | [1.6 , 2.9] | 1.4 | [0.9 , 1.8] |
| HR* [95% CI] | — | 0.51 [0.30 , 0.87] | | | |
| P Value† | — | 0.006 | | | |
| Number of Patients At Risk and Survival Rate (%) | | | | | |
| 0 Month | 40 (100.0) | 58 (100.0) | [100.0, 100.0] | 28 (100.0) | [100.0, 100.0] |
| 3 Months | 14 (57.5) | 14 (31.7) | [19.1, 45.0] | 6 (21.4) | [8.7, 37.8] |
| 6 Months | 3 (28.7) | 2 (5.4) | [1.1 , 15.5] | 1 (3.6) | [0.3 , 15.4] |
| 9 Months | 2 (19.2) | 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. Stratification Factors: Number of Prior Systemic Anti-Cancer Therapies Category 2 (3, 4 or more), Age Category1 (years) (<65, ≥65)
†: Stratified logrank test. The one-sided significance level will be 2.5%.
10058020 試験は第一解析時点における RECIST に基づく PFS．10058030 試験は盲検化中央画像判定．
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 25 及び第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.4.1.1.1-1 改変




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

**図 2.7.3.3.2.1-1　中央画像判定による PFS 曲線（10058020 試験）**




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

**図 2.7.3.3.2.1-2　盲検化中央画像判定による PFS 曲線（10058030 試験）**

10058030 試験の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の結果を表 2.7.3.3.2.1-2 に要約した.

いずれの感度分析及び副次解析でも一貫して，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.

表 2.7.3.3.2.1-2　主要評価項目の感度分析及び副次解析（10058030 試験）

| 解析対象集団 | 解析の概要 | HR | 片側 p 値 |
|---|---|---|---|
| PPS | 前治療数及び年齢を層別因子とした層別 log-rank 検定（主解析と同じ検定方法） | 0.51（95% CI：0.30–0.87） | 0.006 |
| FAS | 前治療数を層別因子とした層別 log-rank 検定 | 0.62（95% CI：0.38–1.02） | 0.031 |
| FAS | 層別しない log-rank 検定 | 0.67（95% CI：0.41–1.09） | 0.052 |

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.2.1 RT3-1421-021T-PPS-2, 14.2.3 RT3-1421-121T-FAS-2, RT3-1421-020T-FAS-2 改変

（2）治験担当医師判定

10058030 試験の主解析時点での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］.

10058020 試験の治験担当医師判定による PFS 中央値は，第一解析時点で 3.4 ヶ月（95% CI：2.8–4.4 ヶ月）であり［イベント発生率 62.5%（25/40 名）］，第二解析時点で 3.4 ヶ月（95% CI：2.8–5.1 ヶ月）であった［イベント発生率 92.5%（37/40 名）］. 10058030 試験の TAS-116 群と 10058020 試験では，PFS 中央値は同程度であった．10058030 試験の主解析のデータカットオフ時点のイベント発生率は，10058020 試験の第一解析時点より高く，第二解析時点より低かった.

また，10058030 試験の非盲検投与期間の 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.

### 2.7.3.3.2.2　全生存期間

10058030 試験の OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.3.3.2.2-1 及び図 2.7.3.3.2.2-1 に示した.

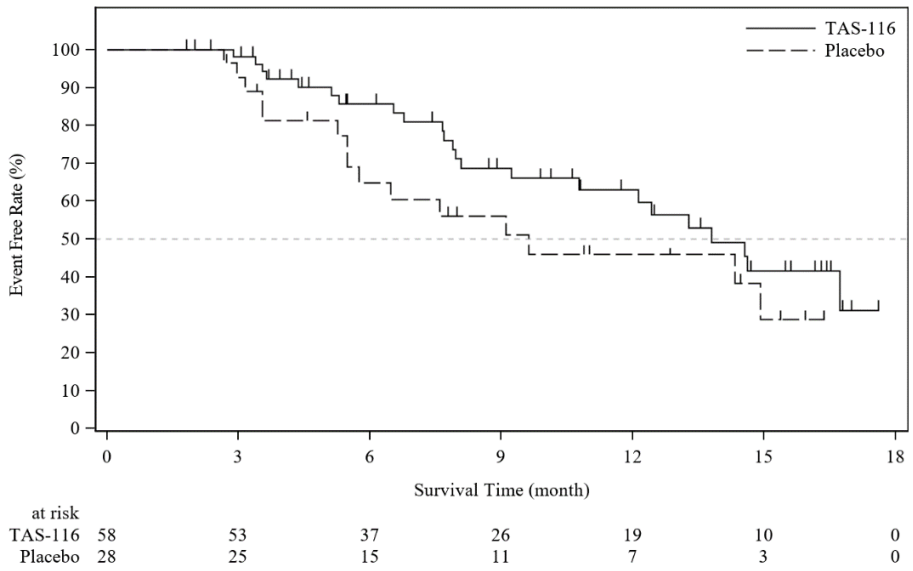
10058030 試験では，主解析時点での OS 追跡期間の中央値は TAS-116 群で 8.02 ヶ月（95% CI：6.14–10.78 ヶ月），プラセボ群で 7.03 ヶ月（95% CI：5.26–10.87 ヶ月）であった．データカットオフ時点までに死亡した患者は TAS-116 群で 23 名（39.7%）及びプラセボ群で 15 名（53.6%）であり，生存の 48 名（TAS-116 群 35 名，プラセボ群 13 名）は打ち切りとした.

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 検定により片側 p = 0.081，HR = 0.63（95% CI：0.32–1.21）であった．プラセボ群と比較して TAS-116 群で OS を延長する傾向を認めた.

表 2.7.3.3.2.2-1　OS の要約（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 | 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 2.7.3.3.2.2-1　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．

また，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 2.7.3.3.2.2-2 及び図 2.7.3.3.2.2-2 に示した．

OS 中央値は，TAS-116 群，クロスオーバー投与群，TAS-116 未投与群でそれぞれ 13.8 ヶ月（95% CI，9.2 ヶ月–NC），14.3 ヶ月（95% CI，5.7 ヶ月–NC），7.6 ヶ月（95% CI，3.5–14.9 ヶ月）であった．TAS-116 群と TAS-116 未投与群の比較では，log-rank 検定による片側 p 値は

0.022，HR は 0.42（95% CI：0.18–1.00）であり，TAS-116 群は TAS-116 未投与群に対して OS の延長を示した．また，クロスオーバー投与群と TAS-116 未投与群の比較では，log-rank 検定による片側 p 値は 0.129，HR は 0.55（95% CI：0.19–1.55）であり，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．

表 2.7.3.3.2.2-2　クロスオーバーの有無別の OS の要約（10058030 試験）

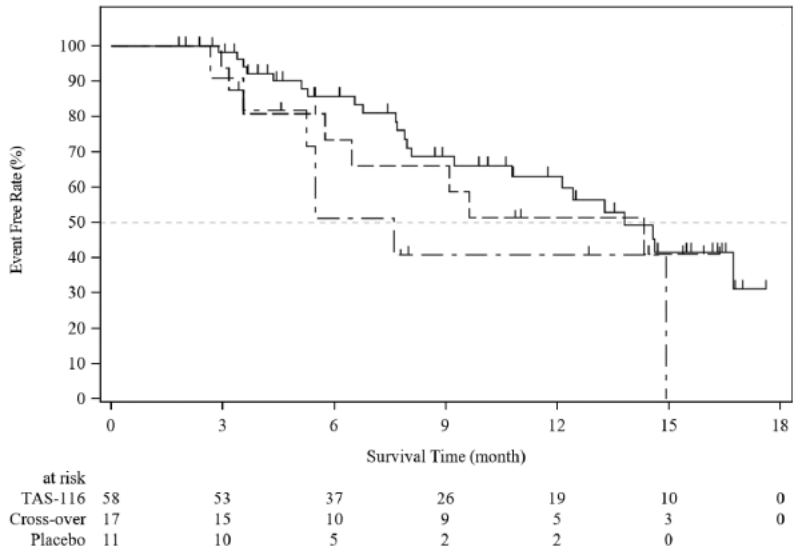
| | TAS-116 群 (N=58) | | クロスオーバー投与群 (N=17) | | TAS-116 未投与群 (N=11) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | N(%) | 95% CI | N(%) | 95% CI | N(%) | 95% CI | Hazard Ratio | 95% CI | P Value* |
| Number of Patients (%) | | | | | | | | | |
| Event | 23 (39.7) | | 8 (47.1) | | 7 (63.6) | | TAS-116 vs Cross-over 0.80 | [0.35, 1.79] | 0.291 |
| Censored | 35 (60.3) | | 9 (52.9) | | 4 (36.4) | | | | |
| Survival Time (Months) | | | | | | | TAS-116 vs TAS-116 未投与 0.42 | [0.18, 1.00] | 0.022 |
| 25th Percentile | 7.9 | [5.3 , 12.1] | 5.7 | [3.0 , 9.6] | 5.3 | [2.7 , 7.6] | Cross-over vs TAS-116 未投与 0.55 | [0.19, 1.55] | 0.129 |
| 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] | | | |
| Number of Patients At Risk and Survival Rate (%) | | | | | | | | | |
| 0 Month | 58 (100.0) | [100.0, 100.0] | 17 (100.0) | [100.0, 100.0] | 11 (100.0) | [100.0, 100.0] | | | |
| 3 Months | 53 (98.1) | [87.6, 99.7] | 15 (93.8) | [63.2 , 99.1] | 10 (90.9) | [50.8 , 98.7] | | | |
| 6 Months | 37 (85.8) | [72.4 , 93.0] | 10 (73.4) | [43.5 , 89.2] | 5 (51.1) | [19.2 , 76.2] | | | |
| 9 Months | 26 (68.7) | [52.7 , 80.3] | 9 (66.1) | [36.4 , 84.4] | 2 (40.9) | [12.7 , 67.9] | | | |
| 12 Months | 19 (63.1) | [46.6 , 75.7] | 5 (51.4) | [24.0 , 73.3] | 2 (40.9) | [12.7 , 67.9] | | | |
| 15 Months | 10 (41.6) | [24.6 , 57.7] | 3 (41.1) | [15.1 , 65.9] | 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 11.4.1.2.3.2-1 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 2.7.3.3.2.2-2　クロスオーバーの有無別の OS 曲線（10058030 試験）

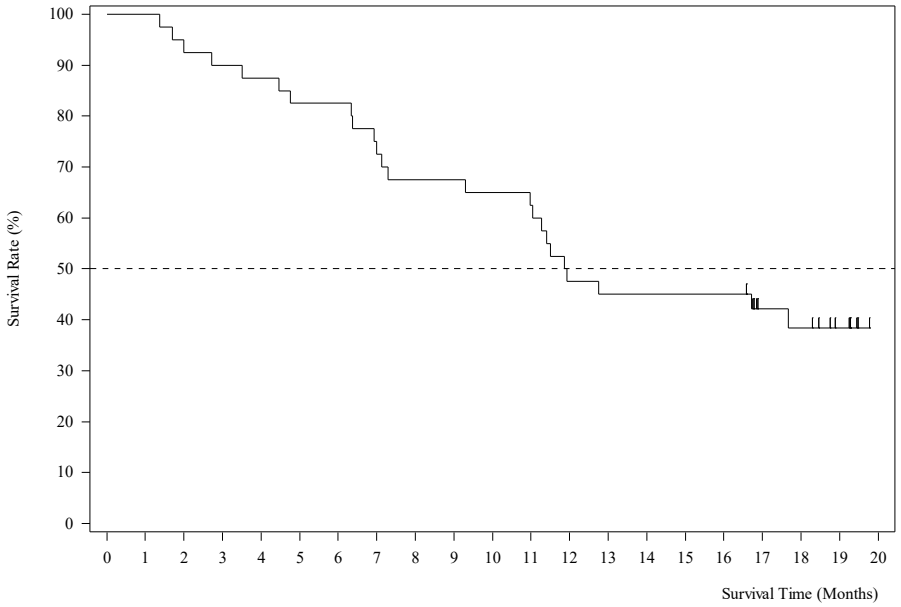
10058020 試験の OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.3.3.2.2-3 及び図 2.7.3.3.2.2-3 に示した．

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 2.7.3.3.2.2-3　OS の要約（10058020 試験）

| Parameter | (N=40)<br>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 2.7.3.3.2.2-3　OS 曲線（10058020 試験）

10058030 試験のデータカットオフ時点では，10058020 試験と比較して OS の追跡期間は短く，OS イベントの発生率は低かった．10058030 試験の TAS-116 群の OS 中央値は，10058020 試

験と比較して長かった．これには試験間での患者背景の差異などが影響した可能性が考えられた．

#### 2.7.3.3.2.3　全奏効率・病態制御率

10058030 試験の盲検化中央画像判定による最良総合効果の要約を表 2.7.3.3.2.3-1 に示した．

10058030 試験では，盲検化中央画像判定で TAS-116 群及びプラセボ群のいずれの群でも CR 及び PR を認めず，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．また，12 週以上の病勢制御率は，TAS-116 群及びプラセボ群それぞれ 27.6%（16/58 名，95% CI：16.7%–40.9%）及び 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）．

表 2.7.3.3.2.3-1　盲検化中央画像判定による最良総合効果（10058030 試験）

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) | P Value * |
|---|---|---|---|
| CR | 0 | 0 | |
| PR | 0 | 0 | |
| SD | 36 (62.1) | 10 (35.7) | |
| PD | 20 (34.5) | 18 (64.3) | |
| NE | 2 (3.4) | 0 | |
| Response Rate (CR+PR) | 0 | 0 | F : - |
| 95%CI (%) | [0.0 , 6.2] | [0.0 , 12.3] | |
| Disease Control Rate (CR+PR+SD) | 16 (27.6) | 6 (21.4) | F : 0.369 |
| 95%CI (%) | [16.7 , 40.9] | [8.3 , 41.0] | |

Analysis Set: FAS
*F : Fisher's Exact Test
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.4.1.2.4-1 改変

10058020 試験の中央画像判定による最良総合効果を表 2.7.3.3.2.3-2 に示した．

10058020 試験では，全奏効率は 2.5%（1/40 名，95% CI：0.1%–13.2%）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．PR を 1 名に認めた．

表 2.7.3.3.2.3-2　中央画像判定による最良総合効果（10058020 試験）

| | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| PR | 1 (2.5) |
| SD | 33 (82.5) |
| PD | 6 (15.0) |
| NE | – |
| Response Rate (CR + PR) | 1 (2.5) |
| 95% CI (%) | [0.1 , 13.2] |
| Disease Control Rate (CR + PR + SD) | 34 (85.0) |
| 95% CI (%) | [70.2 , 94.3] |

Analysis Set: RECIST Evaluable Patients，第二解析時点
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 29

10058030 試験及び 10058020 試験の治験担当医師判定による最良総合効果は第 5.3.5.1.1 項及び第 5.3.5.2.1 項に示した．いずれの試験でも，治験担当医師判定による奏効率及び病態制御率は中央画像判定の結果と同程度であった．

#### 2.7.3.3.2.4 HRQoL

10058030 試験の盲検投与期間では，EQ-5D-5L 及び EORTC-QLQ-C30 の調査票を使用し，患者の報告による HRQoL を評価した．EORTC QLQ-C30 では，Osoba らの報告[11]を参考に，ベースラインからの 10 点以上のスコア変化を臨床的に意味のある差とした．

ベースラインスコアは，役割，社会生活，経済上の問題の項目で群間に 10 点以上 15 点未満の差を認めたが，その他の尺度では 10 点を超える差はなく，群間で大きな違いはなかった．

20%以上の患者から報告を得られた 18 週までの各評価時点での QLQ-C30（全般的な健康状態，機能尺度）の各項目のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.4-1 に示した．

これらの項目ではベースラインからの平均変化量は同程度であり，QoL の悪化は両群で同程度であった．ベースラインから 10 点以上のスコア悪化を認めた項目は，TAS-116 群では全般的な健康状態（12 週及び 18 週時点）及び役割（6 週，12 週及び 18 週時点）であり，プラセボ群では役割（12 週時点）であった．他の 4 つの機能尺度及び 9 つの症状尺度では，どの評価時点でもベースラインから 10 点以上のスコア変化はなく，平均変化量は両群で同程度であった．

表 2.7.3.3.2.4-1　EORTC QLQ-C30 のベースラインからの変化量（10058030 試験）

| | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | N | Mean (S.D.) | N | Mean (S.D.) |
| Global health status/QoL | | | | |
| week 3 | 56 | -4.91 (26.58) | 28 | -7.44 (20.33) |
| week 6 | 52 | -8.49 (28.80) | 16 | -6.25 (14.75) |
| week 12 | 38 | -12.72 (29.49) | 10 | -7.50 (29.25) |
| week 18 | 22 | -15.91 (21.04) | 7 | -7.14 (18.90) |
| Physical functioning | | | | |
| week 3 | 56 | -0.95 (11.11) | 28 | -4.05 (9.31) |
| week 6 | 52 | -3.46 (13.10) | 16 | -0.42 (8.24) |
| week 12 | 38 | -5.79 (15.67) | 10 | -0.67 (12.75) |
| week 18 | 22 | -6.67 (11.64) | 7 | -3.81 (13.80) |
| Role functioning | | | | |
| week 3 | 56 | -3.87 (19.59) | 28 | -3.57 (19.96) |
| week 6 | 52 | -11.54 (24.37) | 16 | 1.04 (15.48) |
| week 12 | 38 | -11.40 (23.28) | 10 | -15.00 (19.95) |
| week 18 | 22 | -12.88 (14.49) | 7 | -4.76 (15.85) |
| Emotional functioning | | | | |
| week 3 | 56 | 0.15 (14.52) | 28 | -1.79 (14.23) |
| week 6 | 52 | -0.32 (16.25) | 16 | -2.60 (15.13) |
| week 12 | 38 | 0.88 (17.84) | 10 | -2.50 (14.72) |
| week 18 | 22 | -1.89 (11.77) | 7 | -8.33 (19.84) |
| Cognitive functioning | | | | |
| week 3 | 56 | 0.60 (14.90) | 28 | -4.17 (10.76) |
| week 6 | 52 | -1.28 (16.12) | 16 | -1.04 (12.87) |
| week 12 | 38 | -1.75 (19.29) | 10 | -1.67 (12.30) |
| week 18 | 22 | -3.03 (20.98) | 7 | -4.76 (8.13) |
| Social functioning | | | | |
| week 3 | 56 | -2.38 (18.38) | 28 | -2.38 (18.54) |
| week 6 | 52 | -7.37 (19.92) | 16 | -3.13 (20.38) |
| week 12 | 38 | -3.95 (17.52) | 10 | -3.33 (17.21) |
| week 18 | 22 | -7.58 (17.61) | 7 | 2.38 (15.00) |

Analysis Set: FAS
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.4.1.2.8.1-1

MMRM 解析によるベースラインからの変化の比較では，各評価時点での全般的な健康状態及び機能尺度の各項目で群間に顕著な差を認めず，症状尺度は，下痢を除くすべての項目で群間に顕著な差を認めなかった．

TTD の要約を表 2.7.3.3.2.4-2 に示した．

全般的な健康状態の TTD は群間で顕著な差はなかった．食欲減退及び下痢の TTD は，プラセボ群と比較して TAS-116 群の方が短かったことから，本剤投与によるこれらの症状の QoL 悪化が示唆された．他の 7 つの症状尺度，機能尺度のいずれの項目でも，TTD に群間で顕著な差はなかった．

表 2.7.3.3.2.4-2　CMD（10 点以上のスコア悪化）の TTD の要約（10058030 試験）

| CMD | TAS-116 (N=58) Median (months) | 95% CI | Placebo (N=28) Median (months) | 95% CI | HR | 95% CI | P value* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Global health status | 1.5 | [1.0 , 3.2] | 1.0 | [0.8 , -] | 0.97 | [0.54 , 1.73] | 0.921 |
| Physical functioning | 7.6 | [2.8 , -] | - | [1.4 , -] | 0.79 | [0.39 , 1.63] | 0.537 |
| Role functioning | 2.8 | [1.4 , 4.2] | 2.7 | [0.8 , -] | 1.12 | [0.59 , 2.09] | 0.758 |
| Emotional functioning | 4.9 | [2.8 , 9.3] | - | [1.4 , -] | 0.98 | [0.47 , 2.04] | 0.958 |
| Cognitive functioning | 4.2 | [1.5 , 7.6] | 2.8 | [0.9 , 7.6] | 0.82 | [0.42 , 1.60] | 0.600 |
| Social functioning | 4.2 | [1.4 , 5.7] | 7.6 | [0.8 , 7.6] | 0.97 | [0.51 , 1.82] | 0.926 |
| Fatigue | 1.4 | [1.0 , 2.8] | 1.4 | [0.8 , 4.2] | 1.19 | [0.69 , 2.08] | 0.521 |
| Nausea and vomiting | 5.6 | [1.4 , -] | 5.7 | [1.4 , -] | 1.03 | [0.50 , 2.10] | 0.945 |
| Pain | 2.1 | [1.4 , 3.2] | 2.7 | [1.3 , 5.5] | 1.04 | [0.57 , 1.87] | 0.889 |
| Dyspnoea | 3.2 | [1.5 , 4.3] | 3.0 | [1.3 , 7.6] | 1.09 | [0.56 , 2.14] | 0.803 |
| Insomnia | 2.9 | [2.7 , 5.6] | 4.1 | [1.1 , -] | 0.99 | [0.50 , 1.99] | 1.000 |
| Appetite loss | 2.8 | [1.4 , 3.9] | - | [1.0 , -] | 2.02 | [1.00 , 4.08] | 0.045 |
| Constipation | 5.3 | [3.3 , 9.1] | 7.6 | [1.6 , -] | 0.73 | [0.35 , 1.55] | 0.422 |
| Diarrhoea | 0.8 | [0.8 , 1.4] | 5.7 | [2.8 , 9.2] | 4.82 | [2.17 , 10.71] | <0.001 |
| Financial difficulties | - | [3.3 , -] | - | [2.7 , -] | 0.80 | [0.36 , 1.79] | 0.594 |

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
* logrank test. The two-sided significance level will be 5.0%.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.4.1.2.8.1-2 改変

## 2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

### 2.7.3.3.3.1　背景因子別の部分集団解析

10058030 試験では，背景因子の部分集団別に盲検化中央画像判定による PFS 及び OS について検討した．

PFS 及び OS の背景因子別の Forest Plot を図 2.7.3.3.3.1-1 及び図 2.7.3.3.3.1-2 に示した．

PFS では，盲検化中央画像判定で肝転移ありの患者で PFS の HR が 0.90（95% CI，0.51–1.59），肝転移なしの患者で HR が 0.17（95% CI，0.05–0.57）であった．交互作用の両側 p 値が 0.020 であり，治療効果と肝転移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［HR 1.24（95% CI：0.20–7.55）］，手術部位が結腸［HR 1.89（95% CI：0.21–17.26）］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［HR 1.22（95% CI：0.08–19.86）］，手術部位が結腸［HR 1.00（95% CI：1.00–1.00）］，胃切除が部分切除［HR 1.05（95% CI：0.25–4.46）］，前治療数が 4 以上［HR 1.01（95% CI：0.38–2.72）］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) | |

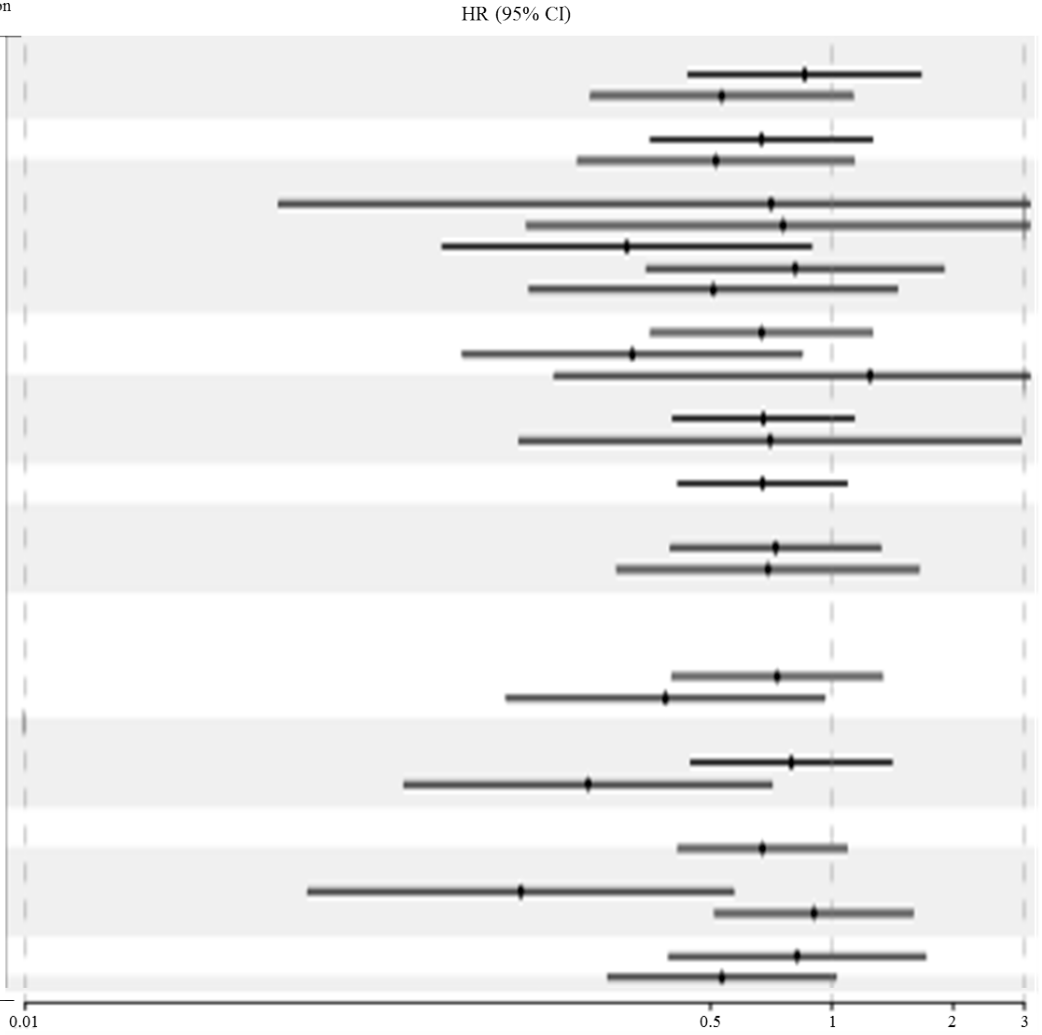
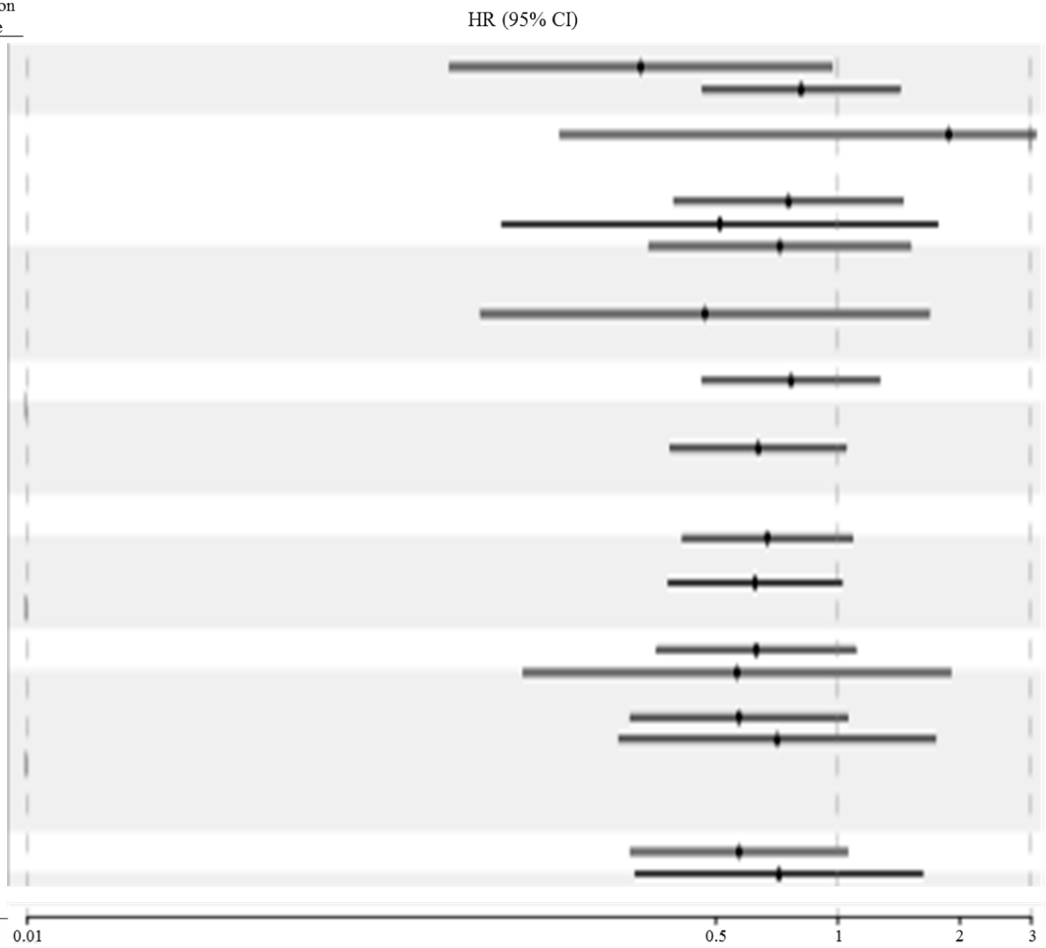



図 2.7.3.3.3.1-1　背景因子別の盲検化中央画像判定による PFS の Forest plot（10058030 試験）

| | TAS-116 N | TAS-116 MST | Placebo N | Placebo MST | HR | 95% CI | Interaction 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 2.7.3.3.3.1-1　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) | |

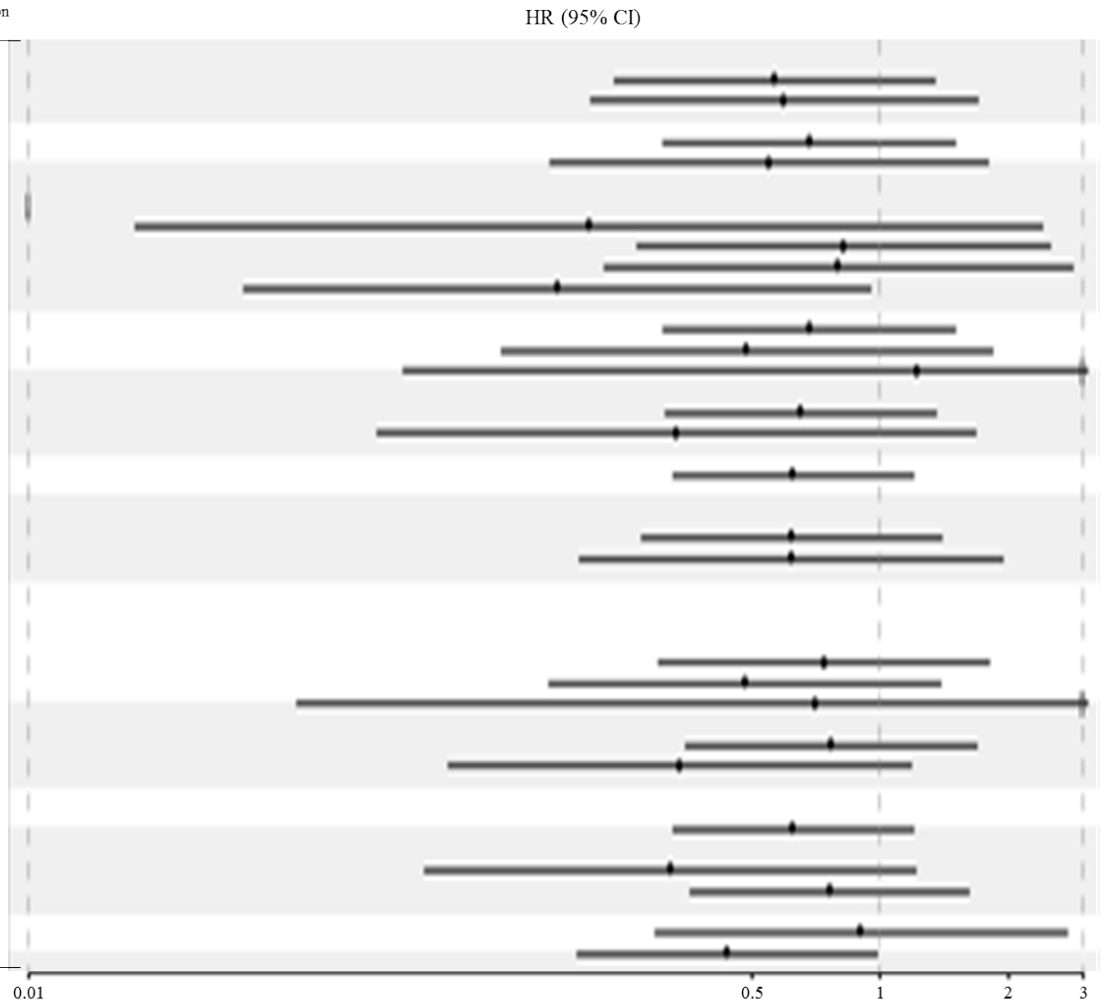
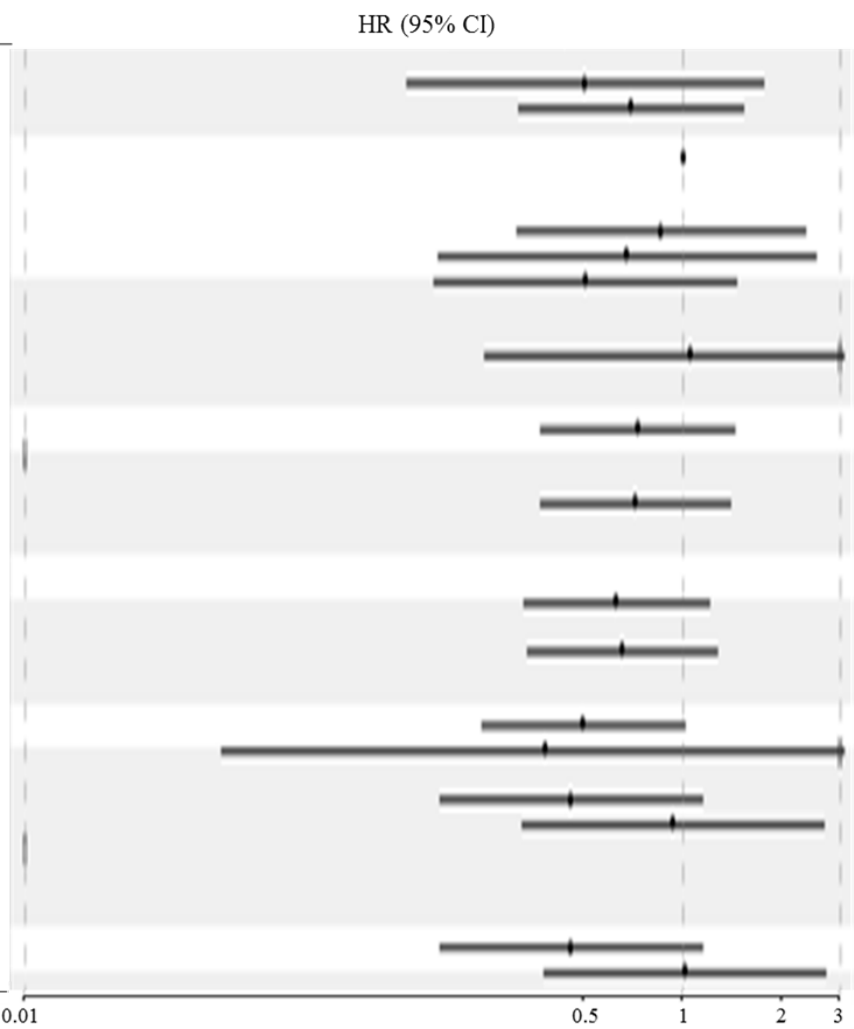



図 2.7.3.3.3.1-2　背景因子別の OS の Forest Plot（10058030 試験）

| | 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 2.7.3.3.3.1-2　背景因子別の OS の Forest Plot（10058030 試験）（続き）**

### 2.7.3.3.3.2　遺伝子変異別の部分集団解析

10058030 試験の PGx 評価可能例は TAS-116 群 52/58 名（89.7%），プラセボ群 24/28 名（85.7%）であった．このうち血液検体を採取できた患者は，TAS-116 群で 51 名，プラセボ群で 24 名であり，組織腫瘍検体を採取できた患者は，TAS-116 群で 25 名，プラセボ群で 9 名であった．

10058030 試験で血液検体が得られた患者の遺伝子変異の検出結果を表 2.7.3.3.3.2-1 に示した．

血液検体で *KIT* 遺伝子変異（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）が検出された患者は TAS-116 群 30/51 名（58.8%）及びプラセボ群 15/24 名（62.5%）であった．*KIT* 遺伝子エクソン 13，エクソン 14，エクソン 17，又はエクソン 18 のいずれかに変異が検出された患者は，TAS-116 群 24/51 名（47.1%）及びプラセボ群 14/24 名（58.3%）であった．*PDGFRA* 遺伝子変異は TAS-116 群の 2/51 名（3.9%）のみで，プラセボ群で検出された患者はいなかった．*BRAF* 遺伝子変異は，TAS-116 群 4/51 名（7.8%）及びプラセボ群 4/24 名（16.7%）の患者で検出された．

**表 2.7.3.3.3.2-1　遺伝子変異の検出結果（10058030 試験）**

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) |
|---|---|---|
| *KIT* 遺伝子変異<br>（exon 9，exon 11，exon 13，exon 14，exon 17，又は exon 18 変異） | | |
| 検出 | 30/51 名（58.8%） | 15/24 名（62.5%） |
| 未検出 | 21/51 名（41.2%） | 9/24 名（37.5%） |
| *KIT* 遺伝子 exon 9 変異検出 | 3/51 名（5.9%） | 5/24 名（20.8%） |
| *KIT* 遺伝子 exon 11 変異検出 | 25/51 名（49.0%） | 12/24 名（50.0%） |
| *KIT* 遺伝子 exon 13，exon 14，exon 17，又は exon 18 変異 | | |
| 検出 | 24/51 名（47.1%） | 14/24 名（58.3%） |
| 未検出 | 27/51 名（52.9%） | 10/24 名（41.7%） |
| *PDGFRA* 遺伝子変異 | | |
| 検出 | 2/51 名（3.9%） | 0/24 名（0%） |
| 未検出 | 49/51 名（96.1%） | 24/24 名（100.0%） |
| *BRAF* 遺伝子変異 | | |
| 検出 | 4/51 名（7.8%） | 4/24 名（16.7%） |
| 未検出 | 47/51 名（92.2%） | 20/24 名（83.3%） |

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.4.7-1 改変

PFS 及び OS の遺伝子変異別の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.2-1 及び図 2.7.3.3.3.2-2 に示した．

*KIT* 遺伝子変異検出の患者群の PFS 中央値は TAS-116 群で 2.8 ヶ月（95% CI：1.4–2.8 ヶ月），プラセボ群で 1.2 ヶ月（95%CI：0.8–1.4 ヶ月），HR 0.58（95%CI：0.30–1.13）であった．また，この患者群の OS 中央値は TAS-116 群で 10.8 ヶ月（95% CI：6.8–14.6 ヶ月），プラセボ群で 6.5 ヶ月（95% CI：3.5–14.3 ヶ月），HR 0.58（95% CI：0.27–1.26）となり，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 又はエクソン 11 に変異を検出した患者の PFS 中央値は，エクソン 9 変異検出患者で TAS-116 群 2.8 ヶ月（95%CI：0.8–2.8 ヶ月），プラセボ群 1.3 ヶ月（95%CI：0.7–

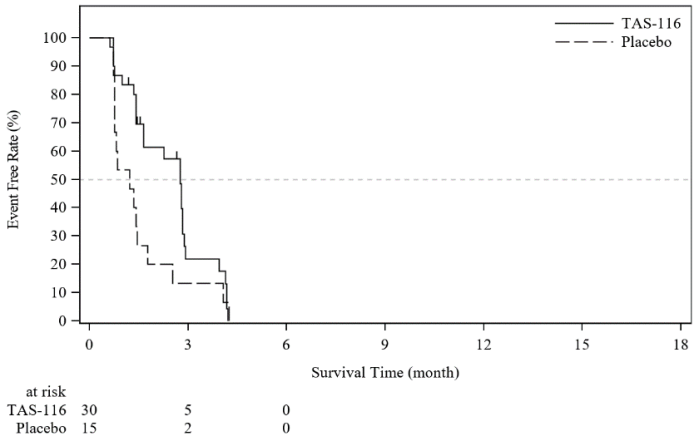
1.4 ヶ月），HR 0.23（95%CI：0.03–2.03）であり，エクソン 11 変異検出患者で TAS-116 群 2.8 ヶ月（95%CI：1.4–2.9 ヶ月），プラセボ群 0.8 ヶ月（95%CI：0.7–2.5 ヶ月），HR 0.64（95%CI：0.30–1.34）であった．これらの患者群の OS 中央値は，エクソン 9 変異検出患者で TAS-116 群 NC（95%CI：6.5 ヶ月–NC），プラセボ群 5.5 ヶ月（95%CI：2.7–9.6 ヶ月），HR 0.23（95%CI：0.03–2.04）であり，エクソン 11 変異検出患者で TAS-116 群 10.8 ヶ月（95%CI：6.8–14.6 ヶ月），プラセボ群 7.6 ヶ月（95%CI：3.0–14.9 ヶ月），HR 0.73（95%CI：0.31–1.73）であった．*KIT* 遺伝子のエクソン 9 及びエクソン 11 変異のいずれの患者群でも，本剤による PFS 及び OS の延長傾向が示された．

*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 のいずれかに変異を検出した患者の PFS 中央値は，TAS-116 群 2.8 ヶ月（95% CI：1.6–3.9 ヶ月），プラセボ群 1.0 ヶ月（95% CI：0.8–1.8 ヶ月），HR 0.52（95% CI：0.26–1.07）であり，OS 中央値は TAS-116 群 10.8 ヶ月（95% CI：5.3–13.8 ヶ月），プラセボ群 7.6 ヶ月（95% CI：3.5–14.9 ヶ月），HR 0.70（95% CI：0.31–1.59）であった．*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 のいずれかに変異を有する患者でも，本剤による PFS 及び OS の延長傾向が示された．

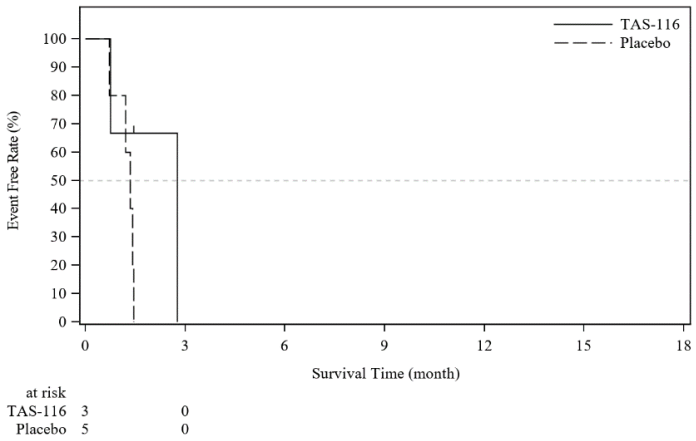
*BRAF* 遺伝子変異が検出された患者でも，PFS 及び OS のプラセボ群に対する TAS-116 群の HR は 0.14（95% CI：0.02–1.26）及び 0.78（95% CI：0.11–5.67）となり，プラセボ群と比較して TAS-116 群で PFS 及び OS の延長傾向を示した．

*PDGFRA* 遺伝子変異（エクソン 18，D842V 変異）を検出した患者は，TAS-116 群の 2 名のみで，PFS 及び OS の中央値は 1.4 ヶ月（95% CI：1.4–1.4 ヶ月）及び 9.2 ヶ月（95% CI：NC）であった．患者数が少なく，プラセボ群で変異を検出した患者がいなかったことから，*PDGFRA* 遺伝子変異に対する本剤の有効性評価は困難であった．

*KIT* mutation (exon 9, exon 11, exon 13, exon 14, exon 17, or exon 18): Detected




*KIT* mutation (exon 9): Detected




*KIT* mutation (exon 11): Detected

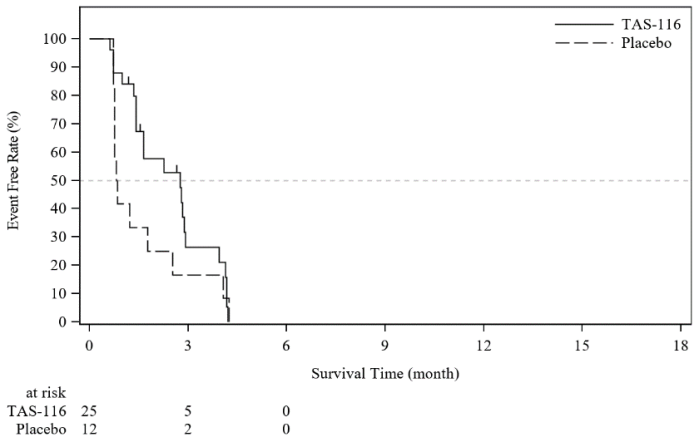
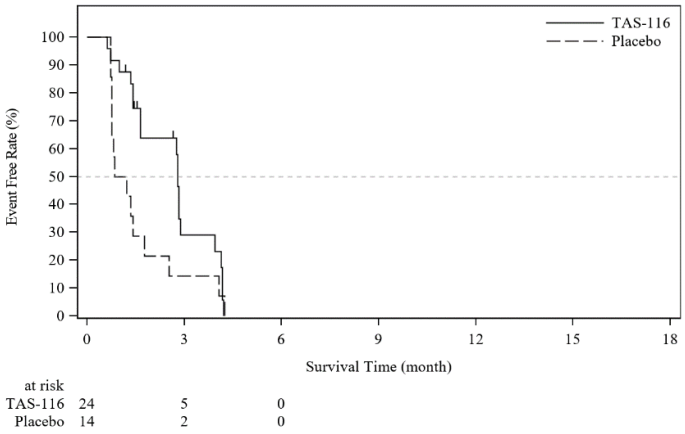
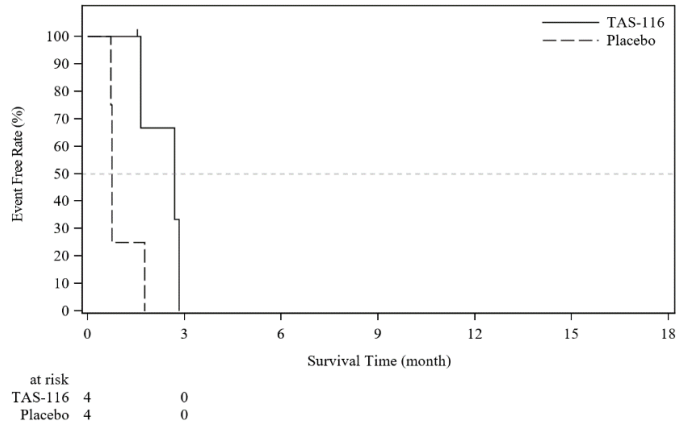



図 2.7.3.3.3.2-1　遺伝子変異別の盲検化中央画像判定による PFS 曲線（10058030 試験）

*KIT* mutation (exon 13, exon 14, exon 17, or exon 18): Detected



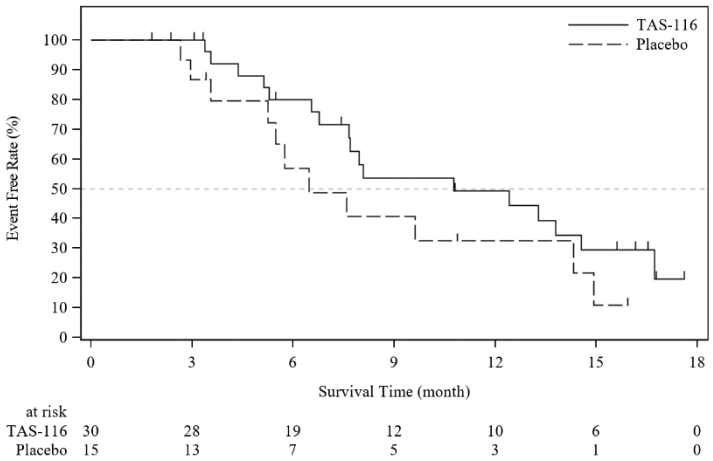

*BRAF* mutation: Detected



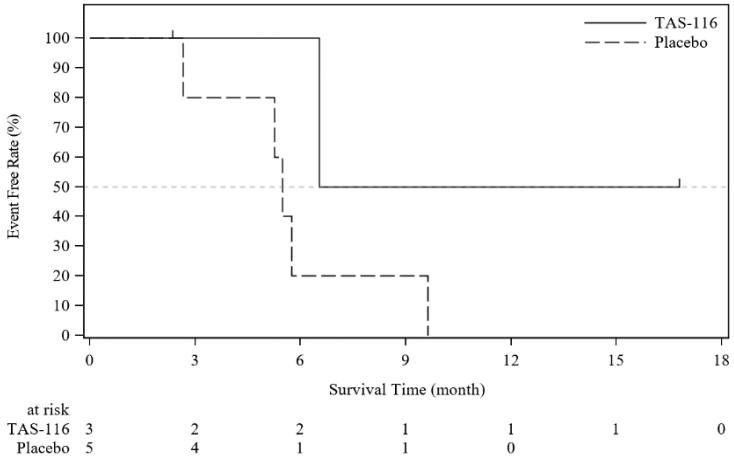

Analysis Set: PGx-Evaluable Population（血液検体）
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 図 11.4.7.1-3 改変

**図 2.7.3.3.3.2-1　遺伝子変異別の盲検化中央画像判定による PFS 曲線（10058030 試験）（続き）**

*KIT* mutation (exon 9, exon 11, exon 13, exon 14, exon 17, or exon 18): Detected




*KIT* mutation (exon 9): Detected




*KIT* mutation (exon 11): Detected

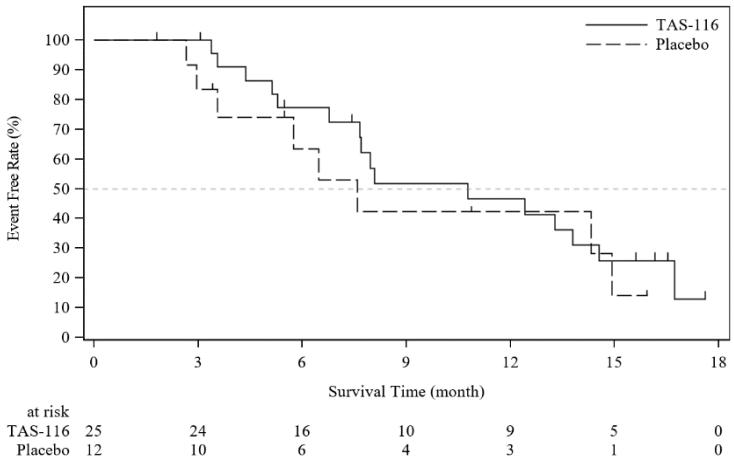
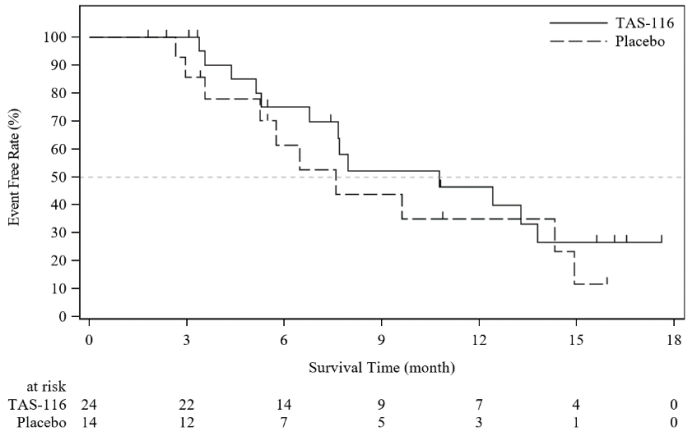
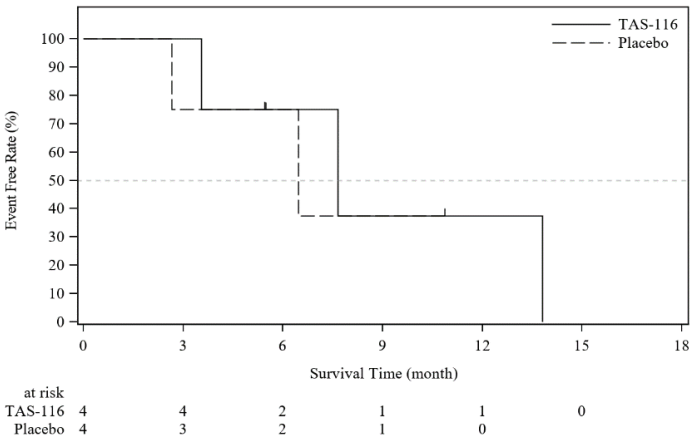



**図 2.7.3.3.3.2-2　遺伝子変異別の OS 曲線（10058030 試験）**

*KIT* mutation (exon 13, exon 14, exon 17, or exon 18): Detected




*BRAF* mutation: Detected




Analysis Set: PGx-Evaluable Population（血液検体）
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 図 11.4.7.1-4 改変

**図 2.7.3.3.3.2-2　遺伝子変異別の OS 曲線（10058030 試験）（続き）**

10058020 試験の PGx 評価可能例は 40 名であった．登録前の血液検体を採取できた患者は 40 名，腫瘍組織検体を採取できた患者は 29 名であった．

10058020 試験で血液検体が得られた患者の遺伝子変異の検出結果を表 2.7.3.3.3.2-2 に示した．

血液検体の NGS 解析で *KIT* 遺伝子変異（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）が検出された患者は 23/40 名（57.5%）であった．*PDGFRA* 遺伝子変異は 6/40 名（15.0%），*BRAF* 遺伝子変異は 2/40 名（5.0%）の患者に検出された．

表 2.7.3.3.3.2-2　遺伝子変異の検出結果（10058020 試験）

| | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| Number of Patients | 40 |
| *KIT* | |
| No Mutation detected | 17 (42.5) |
| Mutation detected | 23 (57.5) |
| Exon 9 | 5 (12.5) |
| Exon 11 | 9 (22.5) |
| Exon 12 | 1 (2.5) |
| Exon 13 | 8 (20.0) |
| Exon 14 | 3 (7.5) |
| Exon 16 | 1 (2.5) |
| Exon 17 | 13 (32.5) |
| Exon 18 | 1 (2.5) |
| *PDGFRA* | |
| No Mutation detected | 34 (85.0) |
| Mutation detected | 6 (15.0) |
| *PDGFRA* and *KIT* | |
| No Mutation detected | 14 (35.0) |
| *KIT* or *PDGFRA* Mutation detected | 26 (65.0) |
| *BRAF* | |
| No Mutation detected | 38 (95.0) |
| Mutation detected | 2 (5.0) |

Analysis Set: PGx Evaluable Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR 14.2.5 ST2-1632-070T-2 改変

*KIT* 遺伝子変異別の中央画像判定による PFS 及び OS の要約を表 2.7.3.3.3.2-3 に示した.

*KIT* 遺伝子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.

表 2.7.3.3.3.2-3　*KIT* 遺伝子変異を検出した患者の中央画像判定 PFS 及び OS の要約（10058020 試験）

| | *KIT* Mutation Detected<br>N (%) |
|---|---|
| *KIT* (NGS, ctDNA) | |
| Number of Patients (%) | 23 |
| PFS | |
| Event | 19 (82.6) |
| Censored | 4 (17.4) |
| Median PFS (Months) [95% CI] | 2.9 [2.8 , 5.1] |
| OS | |
| Death | 17 (73.9) |
| Censored | 6 (26.1) |
| Median OS (Months) [95% CI] | 11.0 [6.9 , 11.9] |

Analysis Set: PGx Evaluable Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 43 及び 14.2.5 ST2-1632-030T-2 改変

10058030 試験の TAS-116 群と 10058020 試験で，血液検体の NGS により *KIT* 遺伝子変異を検出した患者割合は同程度であり，PFS 中央値及び OS 中央値は同様の結果であった.

なお，10058030 試験及び 10058020 試験の腫瘍組織検体を用いた PGx 評価は，総括報告書（第 5.3.5.1.1 項 11.4.7 及び第 5.3.5.2.1 項 11.4.6）に示した．腫瘍組織検体を採取できた患者数は

血液検体より少なかったものの，遺伝子変異と本剤の有効性との関連性について，結果は血液検体と同じ傾向であった．

### 2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 1 相臨床試験である 10058010 試験の Step 1 Dose Escalation Phase で，本剤の連日投与の推奨用量を検討した．レベル 1（4.8 mg/m$^2$）から用量漸増し，レベル 4（38.4 mg/m$^2$）までは，グレード 2 以上の副作用が発現しなかったため 100%ずつ増量し，レベル 5（76.8 mg/m$^2$）でグレード 2 以上の副作用が発現したため 3 + 3 デザインの用量漸増とし，その後は 40%増量とした．レベル 6（107.5 mg/m$^2$）の 3 名では用量制限毒性（DLT）が発現せず，レベル 7（150.5 mg/m$^2$）では 3 名すべてに DLT（夜盲，ALT 増加，AST 増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，視力障害）が発現したため，治験実施計画書に従い 1 レベル下のレベル 6 に 3 名の患者を追加登録した．追加した 3 名のうち 1 名に DLT（食欲減退）が発現した．レベル 6 の DLT 発現は 1/6 名（16.7%）であり，本剤の連日投与の最大耐量はレベル 6 の 107.5 mg/m$^2$/day と決定された．Dose Escalation Phase の連日投与では，反復投与に伴って視覚異常などの発現割合及び休薬の頻度が増加する傾向を認めたため，Expansion Phase で休薬を含めた投与方法を検討する必要があると判断した．2 日間の休薬期間を設けることで，TAS-116 の網膜からの消失期間を設定することが可能であると考え，10058010 試験の Expansion Phase では 5 日間投与後 2 日間休薬の投与スケジュールで安全性及び有効性を検討した．また，10058010 試験の薬物動態の検討で，TAS-116 の経口クリアランスと患者の体表面積に有意な相関を認めなかったことから（第 2.7.2.2.2.1.3 項），体表面積に基づいた投与量換算をする根拠はないと考え，10058010 試験の Expansion Phase，10058020 試験，10058030 試験では本剤の投与量を 160 mg/body/day の固定用量とした．10058010 試験の Expansion Phase で本剤 160 mg の 5 日間投与後 2 日間休薬の投与スケジュールは連日投与よりも忍容性が高いことが示唆され，推奨用量に決定したことから，10058020 試験は 5 日間投与後 2 日間休薬の投与スケジュールで実施した．

10058020 試験及び 10058030 試験で本剤の有効性が示され，また安全性と忍容性が確認されたことから，GIST 患者での本剤の用法・用量として，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 日ごとに繰り返す投与方法が妥当であると判断した．

GIST 患者を対象とした 10058020 試験及び 10058030 試験では，非血液毒性又は血液毒性が発現した場合の休薬・投与再開基準を治験実施計画書に規定した．休薬が 21 日を超えても毒性が投与再開基準に満たない場合，本剤の投与を中止することとした．また，本剤の減量は，治験担当医師の判断で 1 段階ずつ最大 3 回（10058030 試験では 120 mg，80 mg，40 mg，10058020 試験では 120 mg，90 mg，60 mg）まで減量することができた．10058030 試験及び 10058020 試験での休薬及び減量状況は第 2.7.4.2 項に示した．

本剤はこれまで空腹時（食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降）経口投与の投与法で臨床開発を実施した．10058040 試験で本剤の食事の影響を検討した結果，本剤の薬物動態は食事の影響を受け，摂食下投与では全身曝露量が増加し，$T_{max}$ が遅延することが改めて確認された（第 2.7.1.2.3.2 項）．10058030 試験で良好な有効性と忍容性が示されていることから，本剤の投与タイミングは空腹時（食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降）が適切であると考えた．

本剤の臨床開発段階から申請に至るまでに異なる製剤を用いた．10058010 試験及び 10058020 試験で使用した開発用製剤と，10058030 試験で使用した申請用製剤の製剤間の薬物動態を比較した結果は第 2.7.1.2.2 項に示した．

10058030 試験で曝露－反応関係を検討した結果は，第 2.7.2.3.7 項に示した．

### 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

長期投与時の有効性及び耐薬性を検討するための試験は実施していない．

### 2.7.3.6 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．p.55-66.

2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2. 2018.

3 Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;0 (Suppl 0):iv1-iv11.

4 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.

5 Belkacemi MC, Castelli C, Remita MR, Fournel P, Daurès JP. Modelling of overall survival by an association between progression-free and post-progression survival using a conditional distribution. Statistical Modelling. 2014;14:77-98.

6 Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011; 20: 1727-1736.

7 EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Third edition, 2001. https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf. Accessed 1 June 2021.

8 Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katiskalahti T, et al. Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma. J Biopharm Stat.2012;22:1258-1271.

9 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.

10 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.

11 Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16:139-144.

# 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）

# 2.7.4　臨床的安全性

# 大鵬薬品工業株式会社

## 目次

目次 ..... 2
略号一覧表 ..... 11
2.7.4 臨床的安全性 ..... 13
2.7.4.1 医薬品への曝露 ..... 13
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 13
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 ..... 19
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 21
2.7.4.2 有害事象 ..... 25
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ..... 25
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 131
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ..... 131
2.7.4.3.1 グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常 ..... 131
2.7.4.3.2 蛋白尿 ..... 141
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 142
2.7.4.4.1 12 誘導心電図 ..... 142
2.7.4.4.2 心血管系安全性パラメータの検討（10058050 試験） ..... 143
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 144
2.7.4.5.1 内因性要因 ..... 144
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 172
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ..... 172
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 172
2.7.4.5.5 過量投与 ..... 173
2.7.4.5.6 薬物乱用 ..... 173
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 173
2.7.4.5.8 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 ..... 173
2.7.4.6 市販後データ ..... 173
2.7.4.7 参考文献 ..... 174
2.7.4.8 付録 ..... 175
2.7.4.8.1 投与期間 ..... 175
2.7.4.8.2 有害事象及び副作用 ..... 184
2.7.4.8.3 投与中止に至った有害事象 ..... 213
2.7.4.8.4 休薬に至った有害事象 ..... 217
2.7.4.8.5 減量に至った有害事象 ..... 224
2.7.4.8.6 臨床検査値 ..... 227

## 表一覧

表 2.7.4.1.1.2-1 臨床的安全性評価に用いた臨床試験 ..... 14

表 2.7.4.1.1.3-1　解析対象患者の内訳（安全性併合解析）.....15
表 2.7.4.1.1.4-1　安全性データ収集期間.....16
表 2.7.4.1.2.1-1　治験薬の総投与日数及び総投与量の要約（10058030 試験：盲検投与期間）.....19
表 2.7.4.1.2.1-2　最終サイクルの要約（10058030 試験：盲検投与期間）.....19
表 2.7.4.1.2.1-3　治験薬の Dose Intensity の要約（10058030 試験：盲検投与期間）.20
表 2.7.4.1.2.2-1　総投与日数及び総投与量の要約（安全性併合解析）.....20
表 2.7.4.1.2.2-2　最終サイクルの要約（安全性併合解析）.....21
表 2.7.4.1.2.2-3　Dose Intensity の要約（安全性併合解析）.....21
表 2.7.4.1.3.1-1　人口統計学的特性及び患者の特性（10058030 試験：盲検投与期間）.....22
表 2.7.4.1.3.2-1　人口統計学的特性及び患者の特性（安全性併合解析）.....24
表 2.7.4.2.1-1　有害事象の要約（10058030 試験：盲検投与期間）.....25
表 2.7.4.2.1-2　有害事象の要約（10058030 試験：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）.....26
表 2.7.4.2.1-3　有害事象の要約（安全性併合解析）.....27
表 2.7.4.2.1.1.1-1　いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象（10058030 試験：盲検投与期間）.....28
表 2.7.4.2.1.1.1-2　いずれかの投与群で 10%以上に発現した副作用（10058030 試験：盲検投与期間）.....29
表 2.7.4.2.1.1.2-1　いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象（安全性併合解析）.....30
表 2.7.4.2.1.1.2-2　いずれかの投与群で 10%以上に発現した副作用（安全性併合解析）.....31
表 2.7.4.2.1.2.2-1　死亡に至った有害事象（安全性併合解析）.....32
表 2.7.4.2.1.2.2-2　死亡に至った患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase, Expansion Phase）.....34
表 2.7.4.2.1.2.2-3　死亡に至った患者一覧（10058020 試験）.....34
表 2.7.4.2.1.2.2-4　死亡に至った患者一覧（死亡の要因）（10058030 試験）.....35
表 2.7.4.2.1.2.2-5　死亡に至った患者一覧（有害事象）（10058030 試験）.....35
表 2.7.4.2.1.2.2-6　死亡に至った患者一覧（10058050 試験）.....36
表 2.7.4.2.1.2.2-7　死亡に至った患者一覧（死亡の要因）（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....36
表 2.7.4.2.1.2.2-8　死亡に至った患者一覧（有害事象）（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....37
表 2.7.4.2.1.3.1-1　重篤な有害事象（10058030 試験：盲検投与期間）.....38
表 2.7.4.2.1.3.1-2　重篤な副作用（10058030 試験：盲検投与期間）.....39
表 2.7.4.2.1.3.1-3　重篤な有害事象（10058030 試験：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）.....40
表 2.7.4.2.1.3.1-4　重篤な副作用（10058030 試験：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）.....41

表 2.7.4.2.1.3.2-1　重篤な有害事象（安全性併合解析）.....43
表 2.7.4.2.1.3.2-2　重篤な副作用（安全性併合解析）.....44
表 2.7.4.2.1.3.2-3　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）.....46
表 2.7.4.2.1.3.2-4　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058020 試験）.....49
表 2.7.4.2.1.3.2-5　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058030 試験）.....50
表 2.7.4.2.1.3.2-6　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058050 試験）.....53
表 2.7.4.2.1.3.2-7　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....53
表 2.7.4.2.1.4.1.1-1　投与中止に至った有害事象及び副作用（10058030 試験：盲検投与期間）.....56
表 2.7.4.2.1.4.1.2-1　投与中止に至った有害事象（安全性併合解析）.....57
表 2.7.4.2.1.4.1.2-2　投与中止に至った副作用（安全性併合解析）.....58
表 2.7.4.2.1.4.2.1-1　休薬に至った有害事象及び副作用（10058030 試験：盲検投与期間）.....60
表 2.7.4.2.1.4.2.2-1　休薬に至った有害事象（安全性併合解析）.....64
表 2.7.4.2.1.4.2.2-2　休薬に至った副作用（安全性併合解析）.....65
表 2.7.4.2.1.4.3.1-1　減量に至った有害事象及び副作用（10058030 試験：盲検投与期間）.....67
表 2.7.4.2.1.4.3.2-1　減量に至った有害事象（安全性併合解析）.....69
表 2.7.4.2.1.4.3.2-2　減量に至った副作用（安全性併合解析）.....70
表 2.7.4.2.1.5-1　臨床的に注目する有害事象で集計した MedDRA PT.....72
表 2.7.4.2.1.5.1.1-1　有害事象及び副作用（胃腸障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....73
表 2.7.4.2.1.5.1.1-2　休薬に至った有害事象及び副作用（胃腸障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....74
表 2.7.4.2.1.5.1.1-3　減量に至った有害事象及び副作用（胃腸障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....74
表 2.7.4.2.1.5.1.2-1　有害事象及び副作用（胃腸障害）（安全性併合解析）.....75
表 2.7.4.2.1.5.1.2-2　投与中止に至った有害事象（胃腸障害）（安全性併合解析）...76
表 2.7.4.2.1.5.1.2-3　投与中止に至った副作用（胃腸障害）（安全性併合解析）.....76
表 2.7.4.2.1.5.1.2-4　休薬に至った有害事象（胃腸障害）（安全性併合解析）.....77
表 2.7.4.2.1.5.1.2-5　休薬に至った副作用（胃腸障害）（安全性併合解析）.....77
表 2.7.4.2.1.5.1.2-6　減量に至った有害事象（胃腸障害）（安全性併合解析）.....77
表 2.7.4.2.1.5.1.2-7　減量に至った副作用（胃腸障害）（安全性併合解析）.....78
表 2.7.4.2.1.5.1.2-8　有害事象の転帰の要約（胃腸障害）（安全性併合解析）.....79
表 2.7.4.2.1.5.1.2-9　有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（胃腸障害）（安全性併合解析：GIST 患者群）.....81
表 2.7.4.2.1.5.1.2-10　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（胃腸障害）（安全性併合解析：GIST 患者群）.....82

表 2.7.4.2.1.5.2.1-1　有害事象及び副作用（眼障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....83
表 2.7.4.2.1.5.2.1-2　投与中止に至った有害事象及び副作用（眼障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....84
表 2.7.4.2.1.5.2.1-3　休薬に至った有害事象及び副作用（眼障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....84
表 2.7.4.2.1.5.2.1-4　減量に至った有害事象及び副作用（眼障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....84
表 2.7.4.2.1.5.2.2-1　有害事象及び副作用（眼障害）（安全性併合解析）.....86
表 2.7.4.2.1.5.2.2-2　投与中止に至った有害事象（眼障害）（安全性併合解析）.....87
表 2.7.4.2.1.5.2.2-3　投与中止に至った副作用（眼障害）（安全性併合解析）.....87
表 2.7.4.2.1.5.2.2-4　休薬に至った有害事象（眼障害）（安全性併合解析）.....88
表 2.7.4.2.1.5.2.2-5　休薬に至った副作用（眼障害）（安全性併合解析）.....88
表 2.7.4.2.1.5.2.2-6　減量に至った有害事象（眼障害）（安全性併合解析）.....88
表 2.7.4.2.1.5.2.2-7　減量に至った副作用（眼障害）（安全性併合解析）.....89
表 2.7.4.2.1.5.2.2-8　有害事象の転帰の要約（眼障害）（安全性併合解析）.....90
表 2.7.4.2.1.5.2.2-9　有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（眼障害）（安全性併合解析）.....93
表 2.7.4.2.1.5.2.2-10　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（眼障害）（安全性併合解析）.....94
表 2.7.4.2.1.5.3.1-1　有害事象及び副作用（骨髄毒性）（10058030 試験：盲検投与期間）.....95
表 2.7.4.2.1.5.3.1-2　休薬に至った有害事象及び副作用（骨髄毒性）（10058030 試験：盲検投与期間）.....95
表 2.7.4.2.1.5.3.1-3　減量に至った有害事象及び副作用（骨髄毒性）（10058030 試験：盲検投与期間）.....95
表 2.7.4.2.1.5.3.2-1　有害事象及び副作用（骨髄毒性）（安全性併合解析）.....97
表 2.7.4.2.1.5.3.2-2　投与中止に至った有害事象（骨髄毒性）（安全性併合解析）...98
表 2.7.4.2.1.5.3.2-3　投与中止に至った副作用（骨髄毒性）（安全性併合解析）.....98
表 2.7.4.2.1.5.3.2-4　休薬に至った有害事象（骨髄毒性）（安全性併合解析）.....99
表 2.7.4.2.1.5.3.2-5　休薬に至った副作用（骨髄毒性）（安全性併合解析）.....99
表 2.7.4.2.1.5.3.2-6　減量に至った有害事象（骨髄毒性）（安全性併合解析）.....99
表 2.7.4.2.1.5.3.2-7　減量に至った副作用（骨髄毒性）（安全性併合解析）.....99
表 2.7.4.2.1.5.3.2-8　有害事象の転帰の要約（骨髄毒性）（安全性併合解析）.....100
表 2.7.4.2.1.5.3.2-9　有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（骨髄毒性）（安全性併合解析）.....102
表 2.7.4.2.1.5.3.2-10　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（骨髄毒性）（安全性併合解析）.....103
表 2.7.4.2.1.5.4.1-1　有害事象及び副作用（肝障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....104

表 2.7.4.2.1.5.4.1-2　投与中止に至った有害事象及び副作用（肝障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....105
表 2.7.4.2.1.5.4.1-3　休薬に至った有害事象及び副作用（肝障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....105
表 2.7.4.2.1.5.4.1-4　減量に至った有害事象及び副作用（肝障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....105
表 2.7.4.2.1.5.4.1-5　肝機能障害に関連する臨床検査値（10058030 試験：盲検投与期間）.....106
表 2.7.4.2.1.5.4.2-1　有害事象及び副作用（肝障害）（安全性併合解析）.....108
表 2.7.4.2.1.5.4.2-2　投与中止に至った有害事象（肝障害）（安全性併合解析）.....109
表 2.7.4.2.1.5.4.2-3　投与中止に至った副作用（肝障害）（安全性併合解析）.....109
表 2.7.4.2.1.5.4.2-4　休薬に至った有害事象（肝障害）（安全性併合解析）.....110
表 2.7.4.2.1.5.4.2-5　休薬に至った副作用（肝障害）（安全性併合解析）.....110
表 2.7.4.2.1.5.4.2-6　減量に至った有害事象（肝障害）（安全性併合解析）.....110
表 2.7.4.2.1.5.4.2-7　減量に至った副作用（肝障害）（安全性併合解析）.....111
表 2.7.4.2.1.5.4.2-8　有害事象の転帰の要約（肝障害）（安全性併合解析）.....112
表 2.7.4.2.1.5.4.2-9　有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（肝障害）（安全性併合解析）.....114
表 2.7.4.2.1.5.4.2-10　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（肝障害）（安全性併合解析）.....115
表 2.7.4.2.1.5.4.2-11　肝機能障害に関連する臨床検査値（安全性併合解析）.....116
表 2.7.4.2.1.5.5.1-1　有害事象及び副作用（腎障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....117
表 2.7.4.2.1.5.5.1-2　休薬に至った有害事象及び副作用（腎障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....117
表 2.7.4.2.1.5.5.1-3　減量に至った有害事象及び副作用（腎障害）（10058030 試験：盲検投与期間）.....117
表 2.7.4.2.1.5.5.2-1　有害事象及び副作用（腎障害）（安全性併合解析）.....119
表 2.7.4.2.1.5.5.2-2　休薬に至った有害事象（腎障害）（安全性併合解析）.....120
表 2.7.4.2.1.5.5.2-3　休薬に至った副作用（腎障害）（安全性併合解析）.....120
表 2.7.4.2.1.5.5.2-4　減量に至った有害事象（腎障害）（安全性併合解析）.....120
表 2.7.4.2.1.5.5.2-5　減量に至った副作用（腎障害）（安全性併合解析）.....121
表 2.7.4.2.1.5.5.2-6　有害事象の転帰の要約（腎障害）（安全性併合解析）.....122
表 2.7.4.2.1.5.5.2-7　有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（腎障害）（安全性併合解析：GIST 患者群）.....123
表 2.7.4.2.1.5.5.2-8　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（腎障害）（安全性併合解析：GIST 患者群）.....123
表 2.7.4.2.1.5.6.1-1　有害事象及び副作用（発疹関連）（10058030 試験：盲検投与期間）.....124
表 2.7.4.2.1.5.6.1-2　投与中止に至った有害事象及び副作用（発疹関連）（10058030 試験：盲検投与期間）.....124

表 2.7.4.2.1.5.6.1-3　休薬に至った有害事象及び副作用（発疹関連）（10058030 試験：盲検投与期間）.....125
表 2.7.4.2.1.5.6.2-1　有害事象及び副作用（発疹関連）（安全性併合解析）.....126
表 2.7.4.2.1.5.6.2-2　投与中止に至った有害事象（発疹関連）（安全性併合解析）.127
表 2.7.4.2.1.5.6.2-3　投与中止に至った副作用（発疹関連）（安全性併合解析）.....127
表 2.7.4.2.1.5.6.2-4　休薬に至った有害事象（発疹関連）（安全性併合解析）.....127
表 2.7.4.2.1.5.6.2-5　休薬に至った副作用（発疹関連）（安全性併合解析）.....128
表 2.7.4.2.1.5.6.2-6　転帰の要約（発疹関連）（安全性併合解析）.....128
表 2.7.4.2.1.5.6.2-7　有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（発疹関連）（安全性併合解析）.....130
表 2.7.4.2.1.5.6.2-8　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（発疹関連）（安全性併合解析）.....131
表 2.7.4.3.1.1-1　グレード 3 以上へ変動した臨床検査値（10058030 試験：盲検投与期間）.....132
表 2.7.4.3.1.1-2　臨床検査値のグレード 3 以上の最低値の発現と回復までの期間（10058030 試験：盲検投与期間）.....134
表 2.7.4.3.1.1-3　臨床検査値のグレード 3 以上の最高値の発現と回復までの期間（10058030 試験：盲検投与期間）.....135
表 2.7.4.3.1.2-1　グレード 3 以上へ変動した臨床検査値（安全性併合解析）.....137
表 2.7.4.3.1.2-2　グレード 3 以上の最低値の発現と回復までの期間（安全性併合解析：GIST 患者群）.....139
表 2.7.4.3.1.2-3　グレード 3 以上の最高値の発現と回復までの期間（安全性併合解析：GIST 患者群）.....140
表 2.7.4.3.1.2-4　グレード 3 以上の最低値の発現と回復までの期間（安全性併合解析：Any dosing 群）.....140
表 2.7.4.3.1.2-5　グレード 3 以上の最高値の発現と回復までの期間（安全性併合解析：Any dosing 群）.....141
表 2.7.4.3.2.1-1　蛋白尿の要約（10058030 試験：盲検投与期間）.....141
表 2.7.4.3.2.2-1　蛋白尿の要約（安全性併合解析）.....142
表 2.7.4.4.1.2-1　心電図検査の要約（安全性併合解析）.....143
表 2.7.4.5.1.1-1　年齢別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）.....145
表 2.7.4.5.1.1.1-1　65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で 5%以上の差を認めた有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....146
表 2.7.4.5.1.1.2-1　65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で 5%以上の差を認めたグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....147
表 2.7.4.5.1.2-1　性別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）.....148
表 2.7.4.5.1.2.1-1　男性患者と女性患者で 5%以上の差を認めた有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....149
表 2.7.4.5.1.2.2-1　男性患者と女性患者で 5%以上の差を認めたグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....150

表 2.7.4.5.1.3-1　登録時 Performance Status 別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）.....151
表 2.7.4.5.1.3.1-1　Performance status が 0 の患者と比較して 1 の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....152
表 2.7.4.5.1.3.2-1　Performance status が 0 の患者と比較して 1 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（安全性併合解析：GIST 患者群）...153
表 2.7.4.5.1.4-1　肝機能分類基準.....153
表 2.7.4.5.1.4-2　肝機能別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）.....154
表 2.7.4.5.1.4.1-1　Normal の患者と比較して Mild の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....155
表 2.7.4.5.1.4.2-1　Normal の患者と比較して 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（安全性併合解析：GIST 患者群）.....156
表 2.7.4.5.1.5-1　CLcr に基づく腎機能障害分類.....156
表 2.7.4.5.1.5-2　腎機能別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）.....157
表 2.7.4.5.1.5.1-1　Normal の患者と比較していずれかの群で 5%以上発現割合が高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....158
表 2.7.4.5.1.5.2-1　Normal の患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....160
表 2.7.4.5.1.6-1　胃切除歴有無別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析：GIST 患者群）.....161
表 2.7.4.5.1.6.1-1　胃切除歴無の患者と胃切除歴有の患者で 5%以上の差を認めた有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....162
表 2.7.4.5.1.6.2-1　胃切除歴無の患者と胃切除歴有の患者で 5%以上の差を認めたグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....163
表 2.7.4.5.1.7-1　GIST 原発巣の部位別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析：GIST 患者群）.....164
表 2.7.4.5.1.7.1-1　胃原発 GIST 患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....165
表 2.7.4.5.1.7.2-1　胃原発 GIST 患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....166
表 2.7.4.5.1.8-1　前治療レジメン数別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）.....167
表 2.7.4.5.1.8.1-1　前治療歴 3 レジメンの患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....167
表 2.7.4.5.1.8.2-1　前治療歴 3 レジメンの患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）.....169
表 2.7.4.5.1.9-1　眼合併症の有無別の眼障害の有害事象発現割合（安全性併合解析）.....171
表 2.7.4.5.1.9-2　眼合併症の有無別の眼障害の有害事象（安全性併合解析）.....171

表 2.7.4.8.1.1-1　サイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約（安全性併合解析）.....175
表 2.7.4.8.1.2-1　総投与日数及び総投与量の要約（10058010 試験）.....176
表 2.7.4.8.1.2-2　サイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約（10058010 試験）.....177
表 2.7.4.8.1.2-3　Dose Intensity の要約（10058010 試験）.....179
表 2.7.4.8.1.3-1　総投与日数及び総投与量（10058020 試験）.....179
表 2.7.4.8.1.3-2　サイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約（10058020 試験）.....180
表 2.7.4.8.1.3-3　Dose Intensity の要約（10058020 試験）.....180
表 2.7.4.8.1.4-1　総投与日数及び総投与量（10058030 試験）.....181
表 2.7.4.8.1.4-2　総投与日数及び総投与量（10058030 試験：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）.....181
表 2.7.4.8.1.4-3　サイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約（10058030 試験）.....182
表 2.7.4.8.1.4-4　Dose Intensity の要約（10058030 試験）.....183
表 2.7.4.8.1.4-5　Dose Intensity の要約（10058030 試験：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）.....183
表 2.7.4.8.2.1-1　有害事象及び副作用の一覧（安全性併合解析）.....184
表 2.7.4.8.2.2.1-1　有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）....195
表 2.7.4.8.2.2.1-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）.....197
表 2.7.4.8.2.2.2-1　有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）.....199
表 2.7.4.8.2.2.2-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）.....201
表 2.7.4.8.2.2.3-1　有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）....202
表 2.7.4.8.2.2.3-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）.....204
表 2.7.4.8.2.2.4-1　有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）.....206
表 2.7.4.8.2.2.4-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）.....207
表 2.7.4.8.2.3-1　有害事象一覧（10058030 試験：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）.....208
表 2.7.4.8.2.3-2　副作用一覧（10058030 試験：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）.....211
表 2.7.4.8.3.1-1　投与中止に至った有害事象（10058010 試験）.....213
表 2.7.4.8.3.1-2　投与中止に至った患者一覧（10058010 試験）.....214
表 2.7.4.8.3.2-1　投与中止に至った有害事象（10058030 試験：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）.....216
表 2.7.4.8.3.2-2　投与中止に至った副作用（10058030 試験：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）.....216
表 2.7.4.8.4.1-1　休薬に至った有害事象（10058010 試験）.....217
表 2.7.4.8.4.2-1　休薬に至った有害事象（10058020 試験）.....220
表 2.7.4.8.4.3-1　休薬に至った有害事象（10058030 試験：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）.....221

表 2.7.4.8.4.3-2　休薬に至った副作用（10058030 試験：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）.....223
表 2.7.4.8.5.1-1　減量に至った有害事象（10058010 試験）.....224
表 2.7.4.8.5.2-1　減量に至った有害事象（10058020 試験）.....225
表 2.7.4.8.5.3-1　減量に至った有害事象（10058030 試験：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）.....226
表 2.7.4.8.5.3-2　減量に至った副作用（10058030 試験：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）.....227
表 2.7.4.8.6.1-1　グレード 3 以上に変動した臨床検査値のベースライン値及び最低値（安全性併合解析）.....228
表 2.7.4.8.6.1-2　グレード 3 以上に変動した臨床検査値のベースライン値及び最高値（安全性併合解析）.....229
表 2.7.4.8.6.2-1　グレード 3 以上に変動した臨床検査値のベースライン値及び最低値（10058030 試験：盲検投与期間）.....230
表 2.7.4.8.6.2-2　グレード 3 以上に変動した臨床検査値のベースライン値及び最高値（10058030 試験：盲検投与期間）.....230

## 略号一覧表

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| 5 days on/2 days off | 5 consecutive days followed by a 2-days off treatment：5 日間連日投与後 2 日間休薬 |
| AE | Adverse event：有害事象 |
| ALK | Anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ |
| 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 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白 |
| CI | Confidence interval：信頼区間 |
| CLcr | Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準 |
| 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 |
| γ-GTP | Gamma-glutamyltransferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| GIST | Gastrointestinal stromal tumor：消化管間質腫瘍 |
| HER2 | Human epidermal growth factor receptor 2 |
| HSP90 | Heat shock protein 90 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion protein |
| MBC（mBC） | Metastatic breast cancer：転移性乳癌 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬品用語集 |
| MTD | Maximum tolerated dose：最大耐量 |
| NCI | National Cancer Institute |
| NSCLC | Non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌 |
| PD | Progressive disease：進行（抗腫瘍効果の奏効度） |
| P-gp | P-glycoprotein：P-糖蛋白質 |
| PPS | Per protocol set |
| PS | Performance status |
| PT | Preferred term：基本語 |
| QD | Quaque die (once daily)：1 日 1 回 |
| QD × 5 | 5 consecutive days followed by a 2-days off treatment：5 日間連日投与後 2 日間休薬 |
| 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 |
| ΔQTcF | Change from baseline in QTcF：QTcF のベースラインからの変化量 |

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| ΔΔQTcF | Placebo adjusted time-matched QTcF：プラセボ補正後の時間を一致させた ΔQTcF |
| SOC | System organ class：器官別大分類 |
| ULN | Upper limit of normal：基準値上限 |

# 2.7.4　臨床的安全性

## 2.7.4.1　医薬品への曝露

### 2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

#### 2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）の安全性評価は，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），消化管間質腫瘍（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），進行固形癌患者を対象に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．

10058020 試験，10058030 試験，10058040 試験，10058050 試験は試験継続中であり，10058020 試験はデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），10058030 試験はデータカットオフ日（2020 年 6 月 23 日）までのデータを用い，10058040 試験は薬物動態評価期間（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），10058050 試験は心血管系安全性評価期間（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータを用いた．

すべての評価資料及び参考資料の個々の安全性成績は第 2.7.6 項に示した．

#### 2.7.4.1.1.2　臨床的安全性評価のデータセット

本剤の主要な安全性を評価する方針は以下とした．

**・10058030 試験**

国内第 3 相試験である 10058030 試験の盲検投与期間のデータセットをプラセボ対照二重盲検比較試験の成績として安全性を評価した．また，第 2.7.4.2.1.1 項，第 2.7.4.2.1.2 項，第 2.7.4.2.1.3 項，第 2.7.4.2.1.4 項では，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も安全性を評価した．

**・安全性併合解析**

評価資料のうち，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することで，日本人 GIST 患者に本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時経口で 5 日間連日投与後 2 日間休薬の用法用量で投与した場合の安全性を評価した．また，GIST 患者を含めた固形癌患者で本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時経口で 5 日間連日投与後 2 日間休薬の用法用量で投与時の安全性データ，及び用法用量を問わずこれまで本剤を投与したすべての患者の安全性データを評価することで，より多くの日本人データによる本剤の安全性を評価した．なお，評価資料の 10058040 試験の薬物動態評価期間は本剤単回投与のクロスオーバー試験であり，10058050 試験の心血管系安全性評価期間は本剤 160 mg を 1 日 1 回 5 日間投与であり，いずれも投与期間が短いため，併合解析には用いなかった．

本 2.7.4 項での臨床的安全性評価に用いた 3 試験の概要を表 2.7.4.1.1.2-1 に示した．

## 表 2.7.4.1.1.2-1　臨床的安全性評価に用いた臨床試験

| 添付場所<br>（試験番号）<br>（地域） | 相 | 試験の主目的 | 試験<br>デザイン | 対象患者 | 用法・用量 | 安全性解析対象<br>患者数 | 試験の進行状況 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第5.3.3.2.1項<br>（10058010）<br>（Dose Escalation Phase<br>日本，<br>Expansion Phase<br>日本・海外） | 1 | MTD，推奨用量及び投与方法の推定 | 非盲検<br>用量漸増 | 進行固形癌患者 | Dose Escalation Phase<br>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，<br>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 | Step 1：16 名（日本人）<br>Step 2：20 名（日本人） | 完了<br>（完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） |
| | | | | | Expansion Phase<br>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<br>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 | Step 1：13 名（日本人：GIST 患者 4 名含む），6 名（英国人）<br>Step 2：6 名（日本人） | |
| 第5.3.5.2.1項<br>（10058020）<br>（日本） | 2 | 有効性 | 非盲検<br>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 | 40 名 | 進行中<br>（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） |
| 第5.3.5.1.1項<br>（10058030）<br>（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 | TAS-116 群：58 名<br>プラセボ群：28 名 | 進行中<br>（データカットオフ日：2020 年 6 月 23 日） |
| | | | 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 | Beyond PD 投与群：1 名<br>クロスオーバー投与群：17 名 | |

*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．

### 2.7.4.1.1.3　臨床的安全性の解析対象集団

10058030 試験の解析対象集団

解析対象となった患者は，盲検投与期間で治験薬を投与したすべての患者 86 名（TAS-116 群 58 名，プラセボ群 28 名）（データカットオフ日：2020 年 6 月 23 日）であった．また，第 2.7.4.2.1.1 項，第 2.7.4.2.1.2 項，第 2.7.4.2.1.3 項，第 2.7.4.2.1.4 項では盲検投与期間及び／又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者 75 名（盲検投与期間のみ本剤を投与した患者 57 名，盲検投与期間と非盲検投与期間で本剤を投与した患者 1 名，盲検投与期間がプラセボ群であり非盲検投与期間のみ本剤を投与した患者 17 名）（データカットオフ日：2020 年 6 月 23 日）も解析対象とした（表 2.7.4.1.1.2-1）．

安全性併合解析の解析対象集団

解析対象となった患者は本剤を投与した日本人であり，10058010 試験 55 名，10058020 試験 40 名（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），10058030 試験 75 名（盲検投与期間のみ本剤を投与した患者 57 名，盲検投与期間と非盲検投与期間で本剤を投与した患者 1 名，盲検投与期間がプラセボ群であり非盲検投与期間のみ本剤を投与した患者 17 名）（データカットオフ日：2020 年 6 月 23 日）であった（表 2.7.4.1.1.2-1）．

また，安全性併合解析では解析対象患者を次の 3 群に分けて解析した．安全性併合解析の解析対象患者の内訳を表 2.7.4.1.1.3-1 に示した．

GIST 患者群　：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 GIST 患者群（N = 119）

固形癌患者群　：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 GIST 患者を含む固形癌患者群（N = 128）

Any dosing 群　：用法用量を問わず本剤を投与した固形癌患者群（N = 170）

表 2.7.4.1.1.3-1　解析対象患者の内訳（安全性併合解析）

| Study / Treatment Group | GIST 患者群 [a] (N=119) | 固形癌患者群 [b] (N=128) | Any dosing 群 [c] (N=170) |
|---|---|---|---|
| | N | N | N |
| 10058010 試験 | 4 | 13 | 55 |
| 10058020 試験 | 40 | 40 | 40 |
| 10058030 試験 | 75 | 75 | 75 |

a TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST
b TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors
c TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析計画書 表 4 改変

### 2.7.4.1.1.4　臨床的安全性の評価方法

**(1)　データ収集期間**

安全性データ収集期間を表 2.7.4.1.1.4-1 に示した．

**表 2.7.4.1.1.4-1　安全性データ収集期間**

| | |
|---|---|
| 10058010 試験 | 同意取得から後観察期間終了まで<br>後観察期間：治験薬最終投与を起点とし，その翌日から 28 日後，又は後観察期間打ち切り決定日までのいずれか早い方の期間<br>後観察期間の終了時期<br>下記のいずれか早い時点で，後観察期間を中止した．<br>・　他の抗癌治療が開始された<br>・　他院転院等で安全性の追跡が不可能となった<br>・　患者が安全性の追跡を拒否した（例えば，同意撤回）<br>・　患者が死亡した<br>・　有害事象が未回復であっても，治験担当医師が，当該有害事象が安定していると判断した場合又はそれ以上の回復が見込めないと判断した |
| 10058020 試験 | 同意取得から安全性追跡調査期間終了まで<br>安全性追跡調査期間：最終投与日から 28～35 日後の期間．治験薬と因果関係がある有害事象又は重篤な有害事象が回復しなかった場合，安全性追跡中止基準に該当するまで安全性追跡期間を延長した．<br>安全性追跡の中止基準<br>下記のいずれか早い時点で，安全性追跡調査を中止した．<br>・　他の抗癌治療が開始された<br>・　患者が生存追跡の中止基準に該当した<br>・　他院転院等で安全性の追跡が不可能となった<br>・　患者が安全性の追跡を拒否した（例えば，同意撤回）<br>・　有害事象が未回復であっても，治験担当医師が，当該有害事象が安定していると判断した場合又はそれ以上の回復が見込めないと判断した |
| 10058030 試験（盲検投与期間） | 同意取得から安全性追跡調査期間終了まで<br>安全性追跡調査期間：盲検投与期間の投与中止基準のいずれかに該当した日から安全性追跡調査期間の中止基準に該当する日まで．治験薬と因果関係がある有害事象又は重篤な有害事象が回復していない場合，安全性追跡調査の中止基準に該当するまで安全性追跡調査期間を延長した．<br>安全性追跡調査の中止基準<br>下記のいずれか早い時点で，安全性追跡調査を中止した．<br>・　安全性の追跡調査が実行された<br>・　本剤の非盲検投与が開始された<br>・　他の抗癌治療が開始された<br>・　患者が生存追跡調査の中止基準に該当した<br>・　他院転院等で安全性の追跡調査が不可能となった<br>・　患者が安全性の追跡調査を拒否した（例えば，同意撤回）<br>・　有害事象が未回復であっても，当該有害事象が安定している又はそれ以上の回復が見込めないと治験担当医師が判断した |
| 10058030 試験（非盲検投与期間） | 同意取得から安全性追跡調査期間終了まで<br>安全性追跡調査期間：非盲検投与期間の投与中止基準のいずれかに該当した日から安全性追跡調査の中止基準に該当する日まで．治験薬と因果関係がある有害事象又は重篤な有害事象が回復していない場合，安全性追跡調査の中止基準に該当するまで安全性追跡調査期間を延長した．<br>安全性追跡調査の中止基準<br>下記のいずれか早い時点で，安全性追跡調査を中止した．<br>治験薬と関連性がある有害事象又は重篤な有害事象が安全性追跡調査期間以降に発現した場合は，そのデータを報告した．<br>・　安全性の追跡調査が実行された<br>・　他の抗癌治療が開始された<br>・　患者が生存追跡調査の中止基準に該当した<br>・　他院転院等で安全性の追跡調査が不可能となった<br>・　患者が安全性の追跡調査を拒否した（例えば，同意撤回）<br>・　有害事象が未回復であっても，当該有害事象が安定している又はそれ以上の回復が見込めないと治験担当医師が判断した |

**(2)　有害事象の定義**

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.

有害事象名は可能な限り診断名を記録し，診断名がつかない場合は徴候や症状を記録することとした.

10058010 試験の臨床検査値の評価では，報告された臨床検査値に対して以下の場合に該当すると治験担当医師が判断した事象を症例報告書の有害事象記載欄へ記載した.

・　治療が必要な場合
・　追跡検査（再検査のみは除く）が必要な場合
・　治験薬の投与中止・減量等が必要な場合
・　その他，治験担当医師により医学的に重要と判断された事象

ただし，臨床検査値異常が診断名のついた有害事象の徴候や症状の一部である場合は，その有害事象に含めた.

10058020 試験及び 10058030 試験では，GIST 又は治験開始前より存在する症状，その他の基礎疾患による症状や，臨床検査，検査所見の異常は有害事象として取り上げないこととした．ただし，新たに出現した症状や基礎疾患の進行を認めた場合には，有害事象として収集することとした.

臨床的に意義のある，又は医学的に重要な検査値異常は，すべて有害事象とした．ただし治験担当医師によって，既に有害事象として報告されている診断名に由来する症状の場合は，有害事象として収集しなかった.

臨床検査値異常が認められた場合，以下の場合に有害事象として報告することとした：

・　治療を要する場合
・　治験薬の投与延期・中止・減量等が必要な場合
・　その他，治験担当医師が医学的に重要と判断した事象

**重篤な有害事象の定義**

重篤な有害事象とは，治験薬の投与量に関わらず以下に該当するものを定義した.

1)　死に至るもの.
2)　生命を脅かすもの.
　注：「生命を脅かす」とは，事象の発現時に患者が死の危険にさらされている場合であり，その事象がもっと重度なものであれば死に至ったかもしれないという仮定的な意味ではない.
3)　治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの．重篤性の評価では，以下に該当する場合は入院とは取り扱わない.
　－　24 時間未満の救急治療室の受診.
　－　事前に計画されていた入院.
　－　治験に関連する治療や検査のための入院.
4)　永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの.
5)　先天異常･先天性欠損をきたすもの.（妊娠直前又は妊娠中の治験薬曝露が胎児に有害な影響をもたらした場合）
6)　その他の医学的に重要な状態
　注：直ちに生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも，患者を危機にさらすおそれが

あったり，上記 1)～5)のような結果に至らぬように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象.

例えば，救急治療室や自宅等で集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣，入院には至らないものの血液障害又は痙攣をきたした場合，薬物依存症又は薬物乱用等がこれに該当する.

**治験薬との因果関係**

有害事象と治験薬との因果関係は，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），治験担当医師は下記の 2 段階で判定した.

1) 合理的な関連の可能性あり：治験薬の投与から時間的に合理的な関連性を示し，以下のいずれかに該当する場合
   - 投与中止による事象消失：治験薬の投与中止（一時的又は永続的）後に当該事象が改善又は消失した
   - 投与再開による事象再発：治験薬の投与再開後に当該事象が再発した
   - 患者の臨床症状及び／又は治験薬以外に実施された治療から当該事象を合理的に説明できない
   - 発現はまれではあるが，薬物曝露との強い関連が知られている事象（例：血管浮腫，スティーブンス・ジョンソン症候群）.
2) 合理的な関連の可能性なし：治験薬と有害事象との間に因果関係ありとする根拠がなく，以下に該当する場合
   - 当該事象が治験薬投与の前に発現した
   - 治験薬の投与により当該事象が発現したという合理的な可能性がない
   - 当該事象と治験薬投与に時間的に合理的な関連性がなく，患者の基礎疾患，併用薬，又は臨床状態により発現した可能性がある

なお，有害事象のうち，治験担当医師により治験薬との因果関係が「合理的な関連の可能性あり」と判断されたものを副作用とした.

**特に注目すべき有害事象**

類薬である他の Heat shock protein 90（HSP90）阻害剤で眼障害の発現の報告があるため，「グレード 2 以上の視覚異常」を特に注目すべき有害事象とした.

**有害事象の重症度**

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

**有害事象の解析**

有害事象の解析には，ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いた．10058030 試験及び安全性併合解析のいずれも Ver. 23.0 を用いて，有害事象の医師記載用語をコード化した.

有害事象及び副作用の発現頻度の集計は患者の最高グレードの有害事象及び副作用を計上した.

### 2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

#### 2.7.4.1.2.1　10058030 試験

盲検投与期間の治験薬の総投与日数及び総投与量の要約を表 2.7.4.1.2.1-1 に，治験薬のサイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約を表 2.7.4.1.2.1-2 に示した．

盲検投与期間の治験薬の総投与日数の中央値は TAS-116 群で 60.0 日（範囲：1～355 日），プラセボ群で 38.0 日（範囲：15～270 日）であり，総投与量の中央値は TAS-116 群で 9120.0 mg（範囲：160～56800 mg）であった．最終サイクル数の中央値は，TAS-116 群 5.0 サイクル（範囲：1～25 サイクル），プラセボ群 3.0 サイクル（範囲：2～18 サイクル）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の本剤の総投与日数及び総投与量を付録 表 2.7.4.8.1.4-2 に示した．

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の本剤の総投与日数の中央値は 60.0 日（範囲：1～355 日）であり，総投与量の中央値は 7520.0 mg（範囲：160～56800 mg）であった．非盲検投与期間の本剤の総投与日数及び総投与量の要約を付録 表 2.7.4.8.1.4-1 に，本剤のサイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約を付録 表 2.7.4.8.1.4-3 に示した．

**表 2.7.4.1.2.1-1　治験薬の総投与日数及び総投与量の要約（10058030 試験：盲検投与期間）**

| | TAS-116<br>(N=58) | Placebo<br>(N=28) |
|---|---|---|
| Total Treatment Days | | |
| Median | 60.0 | 38.0 |
| Range [Min , Max] | [1 , 355] | [15 , 270] |
| Cumulative Dose (mg) | | |
| Median | 9120.0 | - |
| Range [Min , Max] | [160 , 56800] | - |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.1.1-1 改変

**表 2.7.4.1.2.1-2　最終サイクルの要約（10058030 試験：盲検投与期間）**

| | TAS-116<br>N=58<br>N (%) | Placebo<br>N=28<br>N (%) |
|---|---|---|
| Final Cycle of each Patients (Blinded Administration Period) | | |
| Median | 5.0 | 3.0 |
| Range [Min , Max] | [1 , 25] | [2 , 18] |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 別表 14.1.2：EX2-1413-010T-ATP-2 改変

盲検投与期間の治験薬の Dose Intensity を表 2.7.4.1.2.1-3 に示した．

Actual Dose Intensity の中央値は TAS-116 群で 95.24 mg/day（範囲：22.9～114.3 mg/day），プラセボ群で 112.70 mg/day（範囲：70.9～114.3 mg/day）であり，Relative Dose Intensity の中央値は TAS-116 群で 83.33%（範囲：20.0%～100.0%），プラセボ群で 98.61%（範囲：62.1%～100.0%）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の Dose Intensity を付録 表 2.7.4.8.1.4-5 に示した．

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 TAS-116 群で 86.21%（範囲：20.0%～100.0%）であった．

非盲検投与期間の本剤の Dose Intensity を付録 表 2.7.4.8.1.4-4 に示した.

表 2.7.4.1.2.1-3　治験薬の Dose Intensity の要約（10058030 試験：盲検投与期間）

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) |
|---|---|---|
| Actual Dose Intensity (mg/day)* | | |
| Median | 95.24 | 112.70 |
| Range [Min , Max] | [22.9 , 114.3] | [70.9 , 114.3] |
| Relative Dose Intensity (%)† | | |
| Median | 83.33 | 98.61 |
| Range [Min , Max] | [20.0 , 100.0] | [62.1 , 100.0] |
| Relative Dose Intensity Category (%) | | |
| < 80% | 27 (46.6) | 4 (14.3) |
| 80% <= < 90% | 7 (12.1) | 2 (7.1) |
| 90% <= | 24 (41.4) | 22 (78.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
*: Cumulative Dose / (Specified Treatment Days * 7 / 5)
†: Actual Dose Intensity / (160 × 5 / 7) × 100
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 11.3.1-1 改変

## 2.7.4.1.2.2　安全性併合解析

本剤の総投与日数及び総投与量の要約を表 2.7.4.1.2.2-1 に，最終サイクルの要約を表 2.7.4.1.2.2-2 に示した．10058010 試験，10058020 試験及び 10058030 試験の本剤の総投与日数及び総投与量の要約及び最終サイクルの要約はそれぞれ付録の第 2.7.4.8.1.2 項，第 2.7.4.8.1.3 項及び第 2.7.4.8.1.4 項に示した.

本剤の総投与日数の中央値は，GIST 患者群 60.0 日（範囲：1～640 日），固形癌患者群で 59.5 日（範囲：1～640 日），Any dosing 群 48.5 日（範囲：1～640 日）であった．総投与量の中央値は GIST 患者群 7840.0 mg（範囲：160～102400 mg），固形癌患者群 7920.0 mg（範囲：160～102400 mg），Any dosing 群 7600.0 mg（範囲：160～102400 mg）であった.

最終サイクル数の中央値は，GIST 患者群 5.0 サイクル（範囲：1～43 サイクル）であり，固形癌患者群，Any dosing 群でも同等であった.

GIST 患者群，固形癌患者群及び Any dosing 群で曝露状況に大きな違いは認めなかった.

表 2.7.4.1.2.2-1　総投与日数及び総投与量の要約（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Total Treatment Days | | | |
| Median | 60.0 | 59.5 | 48.5 |
| Range [Min , Max] | [1 , 640] | [1 , 640] | [1 , 640] |
| Cumulative Dose (mg) | | | |
| Median | 7840.0 | 7920.0 | 7600.0 |
| Range [Min , Max] | [160 , 102400] | [160 , 102400] | [160 , 102400] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 EX1-1413-010T-ATP-2 改変

表 2.7.4.1.2.2-2　最終サイクルの要約（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Final Cycle of each Patients | | | |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Range [Min , Max] | [1 , 43] | [1 , 43] | [1 , 43] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 EX2-1413-010T-ATP-2 改変

本剤の Dose Intensity を表 2.7.4.1.2.2-3 に示した．10058010 試験，10058020 試験及び 10058030 試験の本剤の Dose Intensity はそれぞれ付録 表 2.7.4.8.1.2-3，付録 表 2.7.4.8.1.3-3 及び付録 表 2.7.4.8.1.4-4 に示した．

Actual Dose Intensity の中央値は GIST 患者群で 90.77 mg/day（範囲：22.9～114.3 mg/day），固形癌患者群で 91.58 mg/day（範囲：22.9～114.3 mg/day），Relative Dose Intensity の中央値は GIST 患者群で 79.43%（範囲：20.0%～100.0%），固形癌患者群で 80.13%（範囲：20.0%～100.0%）であった．なお，Any dosing 群の Dose Intensity は用いた計算式で算出できないため，記載していない．

表 2.7.4.1.2.2-3　Dose Intensity の要約（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) |
|---|---|---|
| Actual Dose Intensity (mg/day)* | | |
| Median | 90.77 | 91.58 |
| Range [Min , Max] | [22.9 , 114.3] | [22.9 , 114.3] |
| Relative Dose Intensity (%)† | | |
| Median | 79.43 | 80.13 |
| Range [Min , Max] | [20.0 , 100.0] | [20.0 , 100.0] |

Analysis Set: As-Treated Population
*: Cumulative Dose / (Specified Treatment Days * 7 / 5)
†: Actual Dose Intensity / (160 × 5 / 7) × 100
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 EX3-1413-010T-ATP-2 改変

## 2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

### 2.7.4.1.3.1　10058030 試験

盲検投与期間の人口統計学的特性及び患者特性を表 2.7.4.1.3.1-1 に示した．

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%）であった．投与群間で大きな違いは認めなかった．

非盲検投与期間の患者背景は第 2.7.6.5.3 項に示した．

## 表 2.7.4.1.3.1-1 人口統計学的特性及び患者の特性（10058030 試験：盲検投与期間）

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) | P value* |
|---|---|---|---|
| Gender | | | |
| Male | 34 (58.6) | 15 (53.6) | F: 0.817 |
| Female | 24 (41.4) | 13 (46.4) | |
| Age (years) | | | |
| Median | 62.0 | 61.5 | T: 0.470 |
| Range [Min , Max] | [32 , 83] | [26 , 81] | |
| Age Category1 (years) | | | |
| <65 | 36 (62.1) | 17 (60.7) | F: 1.000 |
| 65 <= | 22 (37.9) | 11 (39.3) | |
| Age Category2 (years) | | | |
| <65 | 36 (62.1) | 17 (60.7) | Chi: 0.826 |
| 65 -< 75 | 18 (31.0) | 8 (28.6) | |
| 75 <= | 4 (6.9) | 3 (10.7) | |
| PS | | | |
| 0 | 49 (84.5) | 24 (85.7) | F: 1.000 |
| 1 | 9 (15.5) | 4 (14.3) | |
| Race | | | |
| Asian | 58 (100.0) | 28 (100.0) | - |
| Other | 0 | 0 | |
| Surgical History | | | |
| No | 10 (17.2) | 8 (28.6) | F: 0.264 |
| Yes | 48 (82.8) | 20 (71.4) | |
| Surgical Region | | | |
| Colon | 6 (10.3) | 1 (3.6) | - |
| Esophagus | 2 (3.4) | 0 | |
| Rectum | 2 (3.4) | 0 | |
| Small intestine | 30 (51.7) | 15 (53.6) | |
| Stomach | 12 (20.7) | 5 (17.9) | |
| Other | 29 (50.0) | 11 (39.3) | |
| Type of Gastrectomy† | | | |
| Total | 1 / 12 (8.3) | 0 / 5 | - |
| Partial | 11 / 12 (91.7) | 5 / 5 (100.0) | |
| Unknown | 0 / 12 | 0 / 5 | |
| Renal function (CLcr (mL/min))‡ | | | |
| Normal | 23 (39.7) | 12 (42.9) | |
| Mild Impairment | 27 (46.6) | 14 (50.0) | |
| Moderate Impairment | 8 (13.8) | 2 (7.1) | |
| Severe Impairment | 0 | 0 | |
| eGFR (mL/min/1.73 $m^2$)‡ | | | |
| Normal | 38 (65.5) | 15 (53.6) | |
| Mild Impairment | 18 (31.0) | 11 (39.3) | |
| Moderate Impairment | 2 (3.4) | 2 (7.1) | |
| Severe Impairment | 0 | 0 | |
| Liver function‡ | | | |
| Normal | 46 (79.3) | 22 (78.6) | |
| Mild | 12 (20.7) | 6 (21.4) | |
| Moderate | 0 | 0 | |
| Severe | 0 | 0 | |
| Number of Prior Systemic Anti-Cancer Therapies Category 1 | | | |
| 3 | 40 (69.0) | 15 (53.6) | Chi: 0.158 |
| 4 | 12 (20.7) | 12 (42.9) | |
| 5 | 5 (8.6) | 1 (3.6) | |
| 6 | 0 | 0 | |
| 7 | 1 (1.7) | 0 | |

表 2.7.4.1.3.1-1　人口統計学的特性及び患者の特性（10058030 試験：盲検投与期間）（続き）

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) | P value* |
|---|---|---|---|
| Number of Prior Systemic Anti-Cancer Therapies Category 2 | | | |
| 3 | 40 (69.0) | 15 (53.6) | F: 0.231 |
| 4 or more | 18 (31.0) | 13 (46.4) | |

Analysis Set: As-Treated Population
* F: Fisher's Exact Test, T: Two sample t-test, Chi: Chi-square test
† : The number of Stomach (Surgical Region) is used as denominator.
‡ Renal function: Normal (CLcr>=90 mL/min), Mild Impairment (CLcr 60-89 mL/min), Moderate Impairment (CLcr 30-59 mL/min), Severe Impairment (CLcr 15-29 mL/min)
CLcr is calculated based on Cockcroft-Gault using baseline creatinine.
‡ eGFR (mL/min/1.73 $m^2$ ) = 175 x (Baseline Creatinine)$^{-1.154}$ x (Age)$^{-0.203}$ x (0.742 if female) x (1.212 if African American)
Normal (eGFR>=90 mL/min/1.73 $m^2$), Mild Impairment (eGFR 60-89 mL/min/1.73 $m^2$), Moderate Impairment (eGFR 30-59 mL/min/1.73$m^2$), Severe Impairment (eGFR 15-29 mL/min/1.73$m^2$)
‡ Liver function is calculated based on the National Cancer Institute (NCI) Hepatic Impairment Classification Criteria.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 別表 14.1.1 BG1-1412-010T-ATP-2，BG3-1412-010T-ATP-2 改変

## 2.7.4.1.3.2　安全性併合解析

人口統計学的特性及び患者の特性を表 2.7.4.1.3.2-1 に示した．

GIST 患者群での男性は 70/119 名（58.8%）であり，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%）であった．

固形癌患者群及び Any dosing 群も GIST 患者群と大きな違いは認めなかった．

10058010 試験（Dose Escalation Phase，Expansion Phase）の患者背景は第 2.7.6.2.3 項に，10058020 試験の患者背景は第 2.7.6.6.3 項に，10058030 試験の患者背景は第 2.7.6.5.3 項に示した．

## 表 2.7.4.1.3.2-1　人口統計学的特性及び患者の特性（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Gender | | | |
| Male | 70 (58.8) | 76 (59.4) | 98 (57.6) |
| Female | 49 (41.2) | 52 (40.6) | 72 (42.4) |
| Age (years) | | | |
| Median | 62.0 | 61.5 | 61.0 |
| Range [Min , Max] | [26 , 83] | [26 , 83] | [26 , 83] |
| Age Category 1 (years) | | | |
| <65 | 75 (63.0) | 80 (62.5) | 110 (64.7) |
| 65<= | 44 (37.0) | 48 (37.5) | 60 (35.3) |
| Age Category 2 (years) | | | |
| <75 | 111 (93.3) | 120 (93.8) | 161 (94.7) |
| 75<= | 8 (6.7) | 8 (6.3) | 9 (5.3) |
| PS | | | |
| 0 | 97 (81.5) | 104 (81.3) | 130 (76.5) |
| 1 | 22 (18.5) | 24 (18.8) | 40 (23.5) |
| Race | | | |
| Asian | 119 (100.0) | 128 (100.0) | 170 (100.0) |
| Other | 0 | 0 | 0 |
| Renal Function‡ | | | |
| Normal | 45 (37.8) | 47 (36.7) | 68 (40.0) |
| Mild Impairment | 62 (52.1) | 68 (53.1) | 85 (50.0) |
| Moderate Impairment | 12 (10.1) | 13 (10.2) | 17 (10.0) |
| Severe Impairment | 0 | 0 | 0 |
| eGFR‡ | | | |
| Normal | 77 (64.7) | 81 (63.3) | 103 (60.6) |
| Mild Impairment | 37 (31.1) | 42 (32.8) | 61 (35.9) |
| Moderate Impairment | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 6 (3.5) |
| Severe Impairment | 0 | 0 | 0 |
| Liver Function‡ | | | |
| Normal | 93 (78.2) | 102 (79.7) | 139 (81.8) |
| Mild | 26 (21.8) | 26 (20.3) | 31 (18.2) |
| Moderate | 0 | 0 | 0 |
| Severe | 0 | 0 | 0 |
| Stomach Surgery History* | | | |
| No | 20 / 115 (17.4) | - | - |
| Yes | 95 / 115 (82.6) | - | - |
| Site of Primary Tumor (GIST)* | | | |
| Small intestine | 65 / 115 (56.5) | - | - |
| Stomach | 39 / 115 (33.9) | - | - |
| Other | 11 / 115 (9.6) | - | - |
| Number of Prior Systemic Anti-Cancer Therapies | | | |
| 3 | 71 (59.7) | - | - |
| 4 | 32 (26.9) | - | - |
| 5<= | 16 (13.4) | - | - |
| Eye Disorder (SOC) | | | |
| No | 76 (63.9) | 81 (63.3) | 115 (67.6) |
| Yes | 43 (36.1) | 47 (36.7) | 55 (32.4) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
*: Patients in Phase 1 (Protocol No. 10058010) were excluded.
‡ Renal function: Normal (CLcr>=90 mL/min), Mild Impairment (CLcr 60-89 mL/min), Moderate Impairment (CLcr 30-59 mL/min), Severe Impairment (CLcr 15-29 mL/min)
CLcr is calculated based on Cockcroft-Gault using baseline creatinine.
‡ eGFR (mL/min/1.73 $m^2$ ) = 175 x (Baseline Creatinine)$^{-1.154}$ x (Age)$^{-0.203}$ x (0.742 if female) x (1.212 if African American)
Normal (eGFR>=90 mL/min/1.73$m^2$), Mild Impairment (eGFR 60-89 mL/min/1.73 $m^2$), Moderate Impairment (eGFR 30-59 mL/min/1.73 $m^2$), Severe Impairment (eGFR 15-29 mL/min/1.73 $m^2$)
‡ Liver function is calculated based on the National Cancer Institute (NCI) Hepatic Impairment Classification Criteria.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 BG1-1412-010T-ATP 改変

## 2.7.4.2　有害事象

### 2.7.4.2.1　有害事象の解析

**(1)　10058030 試験**

盲検投与期間の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-1 に示した．10058030 試験の有害事象及び副作用の一覧を第 2.7.6.7.1.2 項に示した．

有害事象の発現割合は TAS-116 群で 96.6%（56/58 名），プラセボ群で 78.6%（22/28 名）であった．副作用の発現割合は TAS-116 群で 93.1%（54/58 名），プラセボ群 39.3%（11/28 名）であった．

グレード 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ TAS-116 群で 43.1%（25/58 名）及び 25.9%（15/58 名），プラセボ群で 28.6%（8/28 名）及び 3.6%（1/28 名）であった．

死亡に至った有害事象は TAS-116 群で 1 名（1.7%）のみ発現し，死亡に至った副作用は発現しなかった．

重篤な有害事象及び副作用の発現割合は TAS-116 群でそれぞれ 27.6%（16/58 名）及び 10.3%（6/58 名），プラセボ群でそれぞれ 17.9%（5/28 名）及び 0%であった．

投与中止に至った有害事象及び副作用は TAS-116 群でそれぞれ 6.9%（4/58 名）及び 5.2%（3/58 名），プラセボ群でそれぞれ 7.1%（2/28 名）及び 0%であった．

表 2.7.4.2.1-1　有害事象の要約（10058030 試験：盲検投与期間）

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) |
|---|---|---|
| Any Adverse Events | 56 (96.6) | 22 (78.6) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 25 (43.1) | 8 (28.6) |
| Any Adverse Drug Reactions | 54 (93.1) | 11 (39.3) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 15 (25.9) | 1 (3.6) |
| Any Serious Adverse Events | 16 (27.6) | 5 (17.9) |
| Any Serious Adverse Drug Reactions | 6 (10.3) | 0 |
| Any Adverse Events of Special Interest | 2 (3.4) | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication | 4 (6.9) | 2 (7.1) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Discontinuation of Study Medication | 3 (5.2) | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Death | 1 (1.7) | 0 |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Death | 0 | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Drug interruption | 39 (67.2) | 9 (32.1) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Drug interruption | 34 (58.6) | 2 (7.1) |
| Any Adverse Events Leading to Dose Reduction | 21 (36.2) | 1 (3.6) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Dose Reduction | 20 (34.5) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.2.1.1-1

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の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-2 に示した．10058030 試験で盲検投与期間及び／又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者の有害事象及び副作用の一覧を付録 表 2.7.4.8.2.3-1 及び付録 表 2.7.4.8.2.3-2 に示した．

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の有害事象及び副作用の発現割合は盲検投与期間の TAS-116 群と同様であった．

表 2.7.4.2.1-2　有害事象の要約（10058030 試験：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）

| | TAS-116 (N=75)<br>N (%) |
|---|---|
| Any Adverse Events | 71 (94.7) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 33 (44.0) |
| Any Adverse Drug Reactions | 70 (93.3) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 20 (26.7) |
| Any Serious Adverse Events | 21 (28.0) |
| Any Serious Adverse Drug Reactions | 8 (10.7) |
| Any Adverse Events of Special Interest | 2 (2.7) |
| Any Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication | 4 (5.3) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Discontinuation of Study Medication | 3 (4.0) |
| Any Adverse Events Leading to Death | 1 (1.3) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Death | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Drug interruption | 48 (64.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Drug interruption | 41 (54.7) |
| Any Adverse Events Leading to Dose Reduction | 27 (36.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Dose Reduction | 26 (34.7) |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
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 14.3.1 SA1-1431-032T-ATP-2 改変

**(2)　安全性併合解析**

有害事象の要約を表 2.7.4.2.1-3 に示した．安全性併合解析の有害事象及び副作用の一覧を付録の第 2.7.4.8.2.1 項に，10058010 試験（Dose Escalation Phase，Expansion Phase）の日本人患者の有害事象及び副作用の一覧を付録の第 2.7.4.8.2.2 項に，10058020 試験の有害事象及び副作用の一覧を第 2.7.6.7.1.3 項に，10058030 試験の有害事象及び副作用の一覧を第 2.7.6.7.1.2 項に示した．

GIST 患者群の有害事象の発現割合は 96.6%（115/119 名），副作用の発現割合は GIST 患者群で 95.8%（114/119 名）であった．

グレード 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 49.6%（59/119 名）及び 35.3%（42/119 名）であった．

死亡に至った有害事象の発現割合は 3.4%（4/119 名）であり，死亡に至った副作用は発現しなかった．

重篤な有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 31.1%（37/119 名）及び 11.8%（14/119 名）であった．

投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 3.4%（4/119 名）及び 2.5%（3/119 名）であった．

固形癌患者群及び Any dosing 群でも GIST 患者群と同様の発現割合であった．

表 2.7.4.2.1-3　有害事象の要約（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) All Grade N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) All Grade N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) All Grade N (%) |
|---|---|---|---|
| Any Adverse Events | 115 (96.6) | 124 (96.9) | 165 (97.1) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 59 (49.6) | 63 (49.2) | 83 (48.8) |
| Any Adverse Drug Reactions | 114 (95.8) | 123 (96.1) | 164 (96.5) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 42 (35.3) | 45 (35.2) | 60 (35.3) |
| Any Serious Adverse Events | 37 (31.1) | 39 (30.5) | 51 (30.0) |
| Any Serious Adverse Drug Reactions | 14 (11.8) | 14 (10.9) | 20 (11.8) |
| Any Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 12 (7.1) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Discontinuation of Study Medication | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 10 (5.9) |
| Any Adverse Events Leading to Interruption of Study Medication | 84 (70.6) | 92 (71.9) | 119 (70.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Interruption of Study Medication | 75 (63.0) | 81 (63.3) | 106 (62.4) |
| Any Adverse Events Leading to Reduction of Study Medication | 47 (39.5) | 50 (39.1) | 62 (36.5) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Reduction of Study Medication | 46 (38.7) | 48 (37.5) | 60 (35.3) |
| Any Adverse Events Leading to Death | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 6 (3.5) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Death | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-030T-ATP-2

## 2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

### 2.7.4.2.1.1.1　10058030 試験

盲検投与期間で，いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-1 に，副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-2 に示した．10058030 試験の有害事象及び副作用の一覧を第 2.7.6.7.1.2 項に示した．

TAS-116 群で発現割合が 10%以上の有害事象は，下痢（TAS-116 群 74.1%，プラセボ群 17.9%，以下同順），食欲減退（36.2%，14.3%），倦怠感（31.0%，17.9%），悪心（27.6%，17.9%），血中クレアチニン増加（25.9%，10.7%），腎機能障害（17.2%，0%），腫瘍疼痛（13.8%，3.6%），夜盲（13.8%，0%）及び貧血（10.3%，10.7%）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%）であった．

TAS-116 群で発現割合が 10%以上の副作用は，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%），及び夜盲（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 以上の副作用は，下痢（13.8%，0%）及び貧血（5.2%，0%）であった．

プラセボ群と比較して TAS-116 群で発現割合が 5%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%），悪心（27.6%，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%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（8.6%，3.6%），霧視

（6.9%，0%），視力障害（6.9%，0%），上気道感染（6.9%，0%），眼の障害（5.2%，0%），インフルエンザ様疾患（5.2%，0%），背部痛（5.2%，0%），腫瘍出血（5.2%，0%），味覚不全（5.2%，0%），発疹（5.2%，0%）であった．

プラセボ群と比較して TAS-116 群で発現割合が 5%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%），貧血（8.6%，0%），霧視（6.9%，0%），視力障害（6.9%，0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（6.9%，0%），AST 増加（6.9%，0%），眼の障害（5.2%，0%），嘔吐（5.2%，0%），味覚不全（5.2%，0%），発疹（5.2%，0%）であった．

**表 2.7.4.2.1.1.1-1　いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 56 (96.6) | 25 (43.1) | 22 (78.6) | 8 (28.6) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | | |
| Anaemia | 6 (10.3) | 4 (6.9) | 3 (10.7) | 3 (10.7) |
| Eye disorders | | | | |
| Night blindness | 8 (13.8) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | | |
| Abdominal distension | 2 (3.4) | 0 | 3 (10.7) | 1 (3.6) |
| Abdominal pain | 1 (1.7) | 0 | 3 (10.7) | 1 (3.6) |
| Constipation | 1 (1.7) | 0 | 3 (10.7) | 0 |
| Diarrhoea | 43 (74.1) | 8 (13.8) | 5 (17.9) | 0 |
| Nausea | 16 (27.6) | 0 | 5 (17.9) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | | | | |
| Malaise | 18 (31.0) | 2 (3.4) | 5 (17.9) | 0 |
| Investigations | | | | |
| Blood creatinine increased | 15 (25.9) | 0 | 3 (10.7) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | |
| Hypoalbuminaemia | 0 | 0 | 4 (14.3) | 1 (3.6) |
| Decreased appetite | 21 (36.2) | 4 (6.9) | 4 (14.3) | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | | |
| Tumour pain | 8 (13.8) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 |
| Renal and urinary disorders | | | | |
| Renal impairment | 10 (17.2) | 2 (3.4) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.2.1.2-1

**表 2.7.4.2.1.1.1-2　いずれかの投与群で 10%以上に発現した副作用（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 54 (93.1) | 15 (25.9) | 11 (39.3) | 1 (3.6) |
| Eye disorders | | | | |
| Night blindness | 8 (13.8) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | | |
| Diarrhoea | 43 (74.1) | 8 (13.8) | 4 (14.3) | 0 |
| Nausea | 14 (24.1) | 0 | 3 (10.7) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | | | | |
| Malaise | 15 (25.9) | 1 (1.7) | 3 (10.7) | 0 |
| Investigations | | | | |
| Blood creatinine increased | 15 (25.9) | 0 | 2 (7.1) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | |
| Decreased appetite | 18 (31.0) | 1 (1.7) | 2 (7.1) | 0 |
| Renal and urinary disorders | | | | |
| Renal impairment | 9 (15.5) | 2 (3.4) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.2.1.2-2

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の有害事象及び副作用の一覧を付録 表 2.7.4.8.2.3-1 及び付録 表 2.7.4.8.2.3-2 に示した．

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が 10%以上の有害事象は盲検投与期間の TAS-116 群と同様であったが，発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は，下痢（16.0%），貧血（8.0%）及び食欲減退（5.3%）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が 10%以上の副作用は盲検投与期間の TAS-116 群と同様であったが，発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の副作用は，下痢（16.0%），貧血（5.3%）であった．

### 2.7.4.2.1.1.2　　安全性併合解析

安全性併合解析で，いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1.2-1 に，いずれかの投与群で 10%以上に発現した副作用を表 2.7.4.2.1.1.2-2 に示した．また，安全性併合解析の有害事象及び副作用の一覧を付録 表 2.7.4.8.2.1-1 に示した．

GIST 患者群で 10%以上の発現割合であった有害事象は，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%），貧血（16.0%），ALT 増加（15.1%），AST 増加（15.1%），血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加（13.4%），腫瘍疼痛（13.4%），夜盲（11.8%）及び腎機能障害（10.9%）であった．これらの有害事象は固形癌患者群でも GIST 患者群と同様の発現割合であった．

GIST 患者群で 5%以上発現したグレード 3 以上の有害事象は，下痢（17.6%），貧血（10.9%）及び食欲減退（9.2%）であった．固形癌患者群及び Any dosing 群も同様の発現割合であった．

GIST 患者群で 10%以上の発現割合であった副作用は，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%），ALT 増加（13.4%），AST 増加（12.6%），夜盲（11.8%）及び貧血（10.1%）であった．これらの有害事象は固形癌患者群でも GIST 患者群と同様の発現割合であった．

GIST 患者群で 5%以上に発現したグレード 3 以上の副作用は，下痢（17.6%），貧血（6.7%），食欲減退（5.0%）であった．固形癌患者群及び Any dosing 群も同様の発現割合であった．

いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象のうち，GIST 患者群と比べて Any dosing 群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は，疲労（GIST 患者群 4.2%，Any dosing 群 13.5%，以下同順），発熱（9.2%，14.7%），ALT 増加（15.1%，21.2%），AST 増加（15.1%，22.4%），血中クレアチニン増加（34.5%，41.8%）及び血中 ALP 増加（13.4%，18.8%）であった.

いずれかの投与群で 10%以上に発現した副作用のうち，GIST 患者群と比べて Any dosing 群で 5%以上発現割合が高かった副作用は，食欲減退（GIST 患者群 35.3%，Any dosing 群 41.2%，以下同順），血中クレアチニン増加（33.6%，41.2%），ALT 増加（13.4%，19.4%），AST 増加（12.6%，20.0%），血中 ALP 増加（9.2%，14.7%）及び疲労（3.4%，11.8%），であった.

GIST 患者群と比べて Any dosing 群で 5%以上発現割合が高かった副作用については，GIST 患者群と同じ用法用量の固形癌患者群と比べても Any dosing 群で発現割合が高く，10058010 試験で投与量が 160 mg/day 以上であった患者や休薬のない Step 1 の連日投与及び Step 2 の隔日投与であった患者の影響が考えられた.

**表 2.7.4.2.1.1.2-1　いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Any Events | 115 (96.6) | 59 (49.6) | 124 (96.9) | 63 (49.2) | 165 (97.1) | 83 (48.8) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | | | | |
| Anaemia | 19 (16.0) | 13 (10.9) | 21 (16.4) | 13 (10.2) | 26 (15.3) | 15 (8.8) |
| Eye disorders | | | | | | |
| Night blindness | 14 (11.8) | 0 | 17 (13.3) | 0 | 25 (14.7) | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | |
| Diarrhoea | 92 (77.3) | 21 (17.6) | 99 (77.3) | 21 (16.4) | 136 (80.0) | 25 (14.7) |
| Nausea | 43 (36.1) | 2 (1.7) | 49 (38.3) | 2 (1.6) | 66 (38.8) | 3 (1.8) |
| Vomiting | 11 (9.2) | 0 | 13 (10.2) | 0 | 24 (14.1) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | | | | | | |
| Fatigue | 5 (4.2) | 0 | 9 (7.0) | 0 | 23 (13.5) | 1 (0.6) |
| Malaise | 29 (24.4) | 3 (2.5) | 29 (22.7) | 3 (2.3) | 29 (17.1) | 3 (1.8) |
| Pyrexia | 11 (9.2) | 0 | 14 (10.9) | 0 | 25 (14.7) | 0 |
| Investigations | | | | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 18 (15.1) | 3 (2.5) | 21 (16.4) | 3 (2.3) | 36 (21.2) | 5 (2.9) |
| Aspartate aminotransferase increased | 18 (15.1) | 1 (0.8) | 21 (16.4) | 2 (1.6) | 38 (22.4) | 5 (2.9) |
| Blood creatinine increased | 41 (34.5) | 0 | 45 (35.2) | 0 | 71 (41.8) | 1 (0.6) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 16 (13.4) | 3 (2.5) | 21 (16.4) | 3 (2.3) | 32 (18.8) | 5 (2.9) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | | | |
| Decreased appetite | 49 (41.2) | 11 (9.2) | 55 (43.0) | 11 (8.6) | 78 (45.9) | 15 (8.8) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | | | | |
| Tumour pain | 16 (13.4) | 3 (2.5) | 16 (12.5) | 3 (2.3) | 17 (10.0) | 3 (1.8) |
| Renal and urinary disorders | | | | | | |
| Renal impairment | 13 (10.9) | 2 (1.7) | 13 (10.2) | 2 (1.6) | 13 (7.6) | 2 (1.2) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | | | |
| Rash | 9 (7.6) | 0 | 10 (7.8) | 0 | 19 (11.2) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-010T-ATP-2

表 2.7.4.2.1.1.2-2　いずれかの投与群で 10%以上に発現した副作用（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Any Events | 114 (95.8) | 42 (35.3) | 123 (96.1) | 45 (35.2) | 164 (96.5) | 60 (35.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | | | | |
| Anaemia | 12 (10.1) | 8 (6.7) | 13 (10.2) | 8 (6.3) | 17 (10.0) | 10 (5.9) |
| Eye disorders | | | | | | |
| Night blindness | 14 (11.8) | 0 | 17 (13.3) | 0 | 25 (14.7) | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | |
| Diarrhoea | 90 (75.6) | 21 (17.6) | 97 (75.8) | 21 (16.4) | 133 (78.2) | 24 (14.1) |
| Nausea | 37 (31.1) | 2 (1.7) | 42 (32.8) | 2 (1.6) | 58 (34.1) | 3 (1.8) |
| Vomiting | 10 (8.4) | 0 | 11 (8.6) | 0 | 21 (12.4) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | | | | | | |
| Fatigue | 4 (3.4) | 0 | 7 (5.5) | 0 | 20 (11.8) | 0 |
| Malaise | 25 (21.0) | 1 (0.8) | 25 (19.5) | 1 (0.8) | 25 (14.7) | 1 (0.6) |
| Investigations | | | | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 16 (13.4) | 3 (2.5) | 19 (14.8) | 3 (2.3) | 33 (19.4) | 4 (2.4) |
| Aspartate aminotransferase increased | 15 (12.6) | 0 | 18 (14.1) | 1 (0.8) | 34 (20.0) | 4 (2.4) |
| Blood creatinine increased | 40 (33.6) | 0 | 44 (34.4) | 0 | 70 (41.2) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 11 (9.2) | 1 (0.8) | 15 (11.7) | 1 (0.8) | 25 (14.7) | 2 (1.2) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | | | |
| Decreased appetite | 42 (35.3) | 6 (5.0) | 48 (37.5) | 6 (4.7) | 70 (41.2) | 9 (5.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | | | |
| Rash | 7 (5.9) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 17 (10.0) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-010T-ATP-2

## 2.7.4.2.1.2　死亡

評価資料の死亡に至った患者一覧を 10058010 試験（Dose Escalation Phase，Expansion Phase）は表 2.7.4.2.1.2.2-2 に，10058020 試験は表 2.7.4.2.1.2.2-3 に，10058030 試験は表 2.7.4.2.1.2.2-4 及び表 2.7.4.2.1.2.2-5 に，10058050 試験は表 2.7.4.2.1.2.2-6 に示した．10058040 試験では死亡に至った患者はいなかった．

参考資料である 10058010 試験（Indication Extension Phase）の死亡に至った患者一覧を表 2.7.4.2.1.2.2-7 及び表 2.7.4.2.1.2.2-8 に示した．

### 2.7.4.2.1.2.1　10058030 試験

盲検投与期間で死亡に至った有害事象の発現割合は 1.7%（1/58 名，TAS-116 群）であった．

盲検投与期間中に死亡に至った患者は TAS-116 群 4 名，プラセボ群 1 名であったが，いずれも原疾患の進行によるものであった（表 2.7.4.2.1.2.2-4）．このうち，TAS-116 群の 1 名は原疾患の進行による腫瘍出血（有害事象）を発現し死亡に至り，本剤との関連性なしと判断された（表 2.7.4.2.1.2.2-5）．

非盲検投与期間で死亡に至った有害事象は発現しなかったため，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の死亡に至った有害事象は盲検投与期間と同様であった．非盲検投与期間で死亡に至った患者は，2/18 名（11.1%）であったが，いずれも原疾患の進行によるものであった（表 2.7.4.2.1.2.2-4，表 2.7.4.2.1.2.2-5）．

### 2.7.4.2.1.2.2　安全性併合解析

安全性併合解析で死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2.2-1 に示した.

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）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否定された（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）.

固形癌患者群で発現した死亡に至った有害事象は 3.1%（4/128 名），Any dosing 群で発現した死亡に至った有害事象は 3.5%（6/170 名）であった．GIST 患者群以外で死亡に至った有害事象は，Any dosing 群で疾患進行が 2 名（10058010 試験）に発現したが，本剤との関連性は否定された（表 2.7.4.2.1.2.2-2）.

**表 2.7.4.2.1.2.2-1　死亡に至った有害事象（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Any Events | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 6 (3.5) |
| General disorders and administration site conditions | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (2.4) |
| Disease progression | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (2.4) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Tumour haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Nervous system disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Hepatic encephalopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-051T-ATP-2

安全性併合解析で併合した評価試験である 10058010 試験，10058020 試験の各試験の死亡に至った患者について以下に記載した．10058030 試験の死亡に至った患者は第 2.7.4.2.1.2.1 項に記載した.

10058010 試験（Dose Escalation Phase，Expansion Phase）で死亡に至った患者は，Step 1 Expansion Phase（本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬）の 1/16 名（6.3%），Step 2 Dose Escalation Phase レベル 2（本剤 226 mg を 1 日 1 回隔日空腹時投与）の 1/20 名（5.0%），Step 2 Expansion Phase（本剤 340 mg を 1 日 1 回隔日空腹時投与）の 1/6 名（16.7%）の計 3 名で報告され，いずれも死亡に至った有害事象は疾患進行であり，本剤との関連性は否定された（表 2.7.4.2.1.2.2-2）.

10058020 試験で死亡に至った患者は，2/40 名（5.0%）で報告され，死亡に至った有害事象は肝性脳症が 1/40 名（2.5%）及び疾患進行が 1/40 名（2.5%）であり，いずれも本剤との関連性は否定された（表 2.7.4.2.1.2.2-3）.

安全性併合解析で併合していない評価試験及び参考試験について以下に記載した.

10058050 試験の心血管系安全性評価期間で死亡に至った患者は，1/25 名（4.0%）で報告され，原疾患の進行によるものであった．この患者は原疾患の進行によって，有害事象の意識レベル低下が発現し死亡に至ったが，本剤との関連性は否定された（表 2.7.4.2.1.2.2-6）．

10058040 試験では死亡に至った患者は報告されなかった．

参考資料の 10058010 試験（Indication Extension Phase）で死亡に至った患者は，16/31 名（51.6%）が報告され，10/31 名（32.3%）は原疾患の進行による死亡であった．4/31 名（12.9%）は有害事象による死亡であり，死亡に至った有害事象は呼吸不全が 2/31 名（6.5%），呼吸窮迫，心タンポナーデ及び処置合併症が各 1/31 名（3.2%）（心タンポナーデと処置合併症は同一患者に発現）に発現したが，いずれも本剤との関連性は否定された（表 2.7.4.2.1.2.2-7，表 2.7.4.2.1.2.2-8）．

表 2.7.4.2.1.2.2-2　死亡に至った患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）

| Dosage Level | Patient Number | Race | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Step 1 Expansion | [redacted] | Asian | 160 | Female | 4[redacted] | Disease progression | 392 | 1 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |
| Step 2 Level 2 | [redacted] | Asian | 226 | Male | 4[redacted] | Disease progression | 13 | 1 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |
| Step 2 Expansion | [redacted] | Asian | 340 | Female | 7[redacted] | Disease progression | 68 | 11 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |

Analysis Set: All Treated Patients
* : AE onset date - date of first dose cycle 1 (+1 if ≥ first dose).
† : AE Stop Date - AE onset date + 1.
MedDRA version 20.1
第5.3.3.2.1項 10058010 CSR Table 65， BG1-1612-020L-2， 14.3.3 Narratives改変

表 2.7.4.2.1.2.2-3　死亡に至った患者一覧（10058020 試験）

| Patient Number | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 160 | Male | 6[redacted] | Hepatic encephalopathy | 40 | 3 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | No | Serious | Fatal |
| [redacted] | 160 | Male | 7[redacted] | Disease progression | 41 | 20 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | No | Serious | Fatal |

Analysis Set: All Treated Patients
All patients were Japanese in Study 10058020.
* : AE onset date - date of first dose cycle 1 (+1 if ≥ first dose).
† : AE Stop Date - AE onset date + 1.
MedDRA version 22.0
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 49 改変

## 表 2.7.4.2.1.2.2-4　死亡に至った患者一覧（死亡の要因）（10058030 試験）

| Group | Patient Number | Shifted* | Cause of Death | Blinded Administration Period Start Date (A) | Blinded Administration Period Stop Date (B) | Unblinded Administration Period Start Date (C) | Unblinded Administration Period Stop Date (D) | Date of Death (E) | Days from the Start Date of Administration to Death | Days from the Start Date of Unblined Period Administration to Death† | Days from the Stop Date of Administration to Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-116 | [redacted] | No | Disease Progression | [redacted] | [redacted] | - | - | [redacted] | 110 | - | 24 |
| | [redacted] | No | Disease Progression | [redacted] | [redacted] | - | - | [redacted] | 206 | - | 0 |
| | [redacted] | No | Disease Progression | [redacted] | [redacted] | - | - | [redacted] | 103 | - | 22 |
| | [redacted] | No | Disease Progression | [redacted] | [redacted] | - | - | [redacted] | 133 | - | 33 |
| Placebo | [redacted] | Yes | Disease Progression | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 87 | 55 | 33 |
| | [redacted] | Yes | Disease Progression | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 107 | 17 | 2 |
| | [redacted] | No | Disease Progression | [redacted] | [redacted] | - | - | [redacted] | 160 | - | 10 |

Analysis Set: As-Treated Population
* : "Shifted" means Shifted to Unblinded Administration Period.
"-" indicates the patient who was not confirmed whether to shift Unblinded Administration Period or not.
** : ((E) - (A)) + 1
† : ((E) - (C)) + 1
‡ : (E) - (B) or (D)
The patients who died within 35 days after the discontinuation date.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 12.3.1.1-1

## 表 2.7.4.2.1.2.2-5　死亡に至った患者一覧（有害事象）（10058030 試験）

| Group | Patient Number | Shifted* | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Day** | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-116 | [redacted] | No | 160 | Female | 8[redacted] | Tumour haemorrhage | 206 | Blinded | - | Not Related | 5 | Discontinued | Serious | Fatal |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients were Japanese in Study 10058030.
* : "Shifted" means Shifted to Unblinded Administration Period.
"-" indicates the patient who was not confirmed whether to shift Unblinded Administration Period or not.
** : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1
† : (Resolution　Date) - (Onset Date)
MedDRA version 23.0
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 12.3.1.1-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.2.2-6　死亡に至った患者一覧（10058050 試験）

| Patient Number | Shifted | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Days * | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | No | 160 | Male | 6[redacted] | Depressed level of consciousness | 31 | Cardiac Safety Evaluation Period | - | Not Related | 5 | Dose Not Changed | Serious | Fatal |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients were Japanese in Study 10058050.
* : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1
† : (Resolution Date) - (Onset Date)
MedDRA version 23.0
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 12.3.1.1-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.2.2-7　死亡に至った患者一覧（死亡の要因）（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| | HER2+ MBC (N=12) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=13) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M- (N=4) n (%) | NSCLC ALK+ (N=2) n (%) | Total (N=31) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Deaths | 5 (41.7) | 6 (46.2) | 3 (75.0) | 2 (100.0) | 16 (51.6) |
| Cause of death | | | | | |
| Disease progression | 4 (33.3) | 4 (30.8) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 10 (32.3) |
| Adverse event | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 2 (50.0) | 0 | 4 (12.9) |
| Unknown | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (50.0) | 2 (6.5) |

Analysis Set: Safety Population
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 23 改変

## 表 2.7.4.2.1.2.2-8 死亡に至った患者一覧（有害事象）（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| Patient Number | Race | Dosage (mg) | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | WHITE | 160 | Male | 7[redacted] | Respiratory failure | 77 | 1 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | DOSE NOT CHANGED | Serious | FATAL |
| [redacted] | BLACK OR AFRICAN AMERICAN | 160 | Female | 4[redacted] | Respiratory failure | 176 | 1 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | DOSE NOT CHANGED | Serious | FATAL |
| [redacted] | WHITE | 160 | Male | 6[redacted] | Respiratory distress | 15 | 1 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | DOSE NOT CHANGED | Serious | FATAL |
| [redacted] | WHITE | 160 | Female | 5[redacted] | Cardiac tamponade | 45 | 1 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | DOSE NOT CHANGED | Serious | FATAL |
| | | | | | Procedural complication | 45 | 1 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | DOSE NOT CHANGED | Serious | FATAL |

Analysis Set: All-Treated Population
* : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1
† : (Outcome Date) - (Onset Date) + 1
MedDRA version 19.1
第 5.3.5.2.2 項 10058010 CSR CTD 用安全性追加解析報告書 T20210319-01

### 2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象（死亡例を含む）

#### 2.7.4.2.1.3.1　10058030 試験

盲検投与期間の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.1-1 に，重篤な副作用を表 2.7.4.2.1.3.1-2 に示した．

重篤な有害事象の発現割合は，TAS-116 群 27.6%（16/58 名），プラセボ群 17.9%（5/28 名）であった．

TAS-116 群で発現した重篤な有害事象は，食欲減退及び腫瘍出血［各 3 名（5.2%）］，胃腸出血［2 名（3.4%）］，腹部膨満，下痢，出血性十二指腸潰瘍，腸炎，食道静脈瘤出血，小腸穿孔，倦怠感，発熱，肝機能異常，肝障害，腰筋膿瘍，脱水，高血糖及び腫瘍疼痛［各 1 名（1.7%）］であった．このうち，副作用は，下痢，出血性十二指腸潰瘍，腸炎，肝機能異常，肝障害，脱水及び食欲減退［各 1 名（1.7%）］であった．

プラセボ群で発現した重篤な有害事象は，胃腸出血，腹部膨満，赤芽球癆，腹痛，感染，腹膜炎及び尿路閉塞［各 1 名（3.6%）］であった．

表 2.7.4.2.1.3.1-1　重篤な有害事象（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 16 (27.6) | 14 (24.1) | 5 (17.9) | 5 (17.9) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Aplasia pure red cell | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Gastrointestinal disorders | 7 (12.1) | 5 (8.6) | 3 (10.7) | 3 (10.7) |
| Abdominal distension | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Abdominal pain | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Diarrhoea | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Enterocolitis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal haemorrhage | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Small intestinal perforation | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 2 (3.4) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Malaise | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Pyrexia | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Liver disorder | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 2 (7.1) | 2 (7.1) |
| Infection | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Peritonitis | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Psoas abscess | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 4 (6.9) | 4 (6.9) | 0 | 0 |
| Dehydration | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Hyperglycaemia | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 4 (6.9) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Tumour pain | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Tumour haemorrhage | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Urinary tract obstruction | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.2.1-1

表 2.7.4.2.1.3.1-2　重篤な副作用（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 6 (10.3) | 5 (8.6) | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 3 (5.2) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Enterocolitis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Liver disorder | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Dehydration | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.2：SA3-1431-033T-ATP-2

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の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.1-3 に，重篤な副作用を表 2.7.4.2.1.3.1-4 に示した．

重篤な有害事象の発現割合は 28.0%（21/75 名）であった．

重篤な有害事象は，食欲減退及び腫瘍出血［各 3 名（4.0%）］，胃腸出血［2 名（2.7%）］，貧血，腹部膨満，上腹部痛，下痢，出血性十二指腸潰瘍，腸炎，食道静脈瘤出血，小腸穿孔，腹腔内出血，倦怠感，発熱，胆管炎，肝機能異常，肝障害，胃腸炎，肺炎，腎盂腎炎，腰筋膿瘍，脱水，高血糖及び腫瘍疼痛［各 1 名（1.3%）］であった．

このうち，副作用は，貧血，下痢，出血性十二指腸潰瘍，腸炎，腹腔内出血，肝機能異常，肝障害，脱水及び食欲減退［各 1 名（1.3%）］であった．

## 表 2.7.4.2.1.3.1-3 重篤な有害事象（10058030 試験：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）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=75) | |
|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 21 (28.0) | 19 (25.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Anaemia | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Gastrointestinal disorders | 9 (12.0) | 7 (9.3) |
| Abdominal distension | 1 (1.3) | 0 |
| Abdominal pain upper | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Diarrhoea | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Enterocolitis | 1 (1.3) | 0 |
| Gastrointestinal haemorrhage | 2 (2.7) | 2 (2.7) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Small intestinal perforation | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Intra-abdominal haemorrhage | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| General disorders and administration site conditions | 2 (2.7) | 1 (1.3) |
| Malaise | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Pyrexia | 1 (1.3) | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 3 (4.0) | 3 (4.0) |
| Cholangitis | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Liver disorder | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Infections and infestations | 3 (4.0) | 3 (4.0) |
| Gastroenteritis | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Pneumonia | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Pyelonephritis | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Psoas abscess | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | 4 (5.3) | 4 (5.3) |
| Dehydration | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Hyperglycaemia | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Decreased appetite | 3 (4.0) | 3 (4.0) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 4 (5.3) | 3 (4.0) |
| Tumour pain | 1 (1.3) | 0 |
| Tumour haemorrhage | 3 (4.0) | 3 (4.0) |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
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 14.3.2：SA3-1431-032T-ATP-2 改変

表 2.7.4.2.1.3.1-4　重篤な副作用（10058030 試験：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）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=75) | |
|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 8 (10.7) | 7 (9.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Anaemia | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Gastrointestinal disorders | 4 (5.3) | 3 (4.0) |
| Diarrhoea | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Enterocolitis | 1 (1.3) | 0 |
| Intra-abdominal haemorrhage | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Hepatobiliary disorders | 2 (2.7) | 2 (2.7) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Liver disorder | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | 2 (2.7) | 2 (2.7) |
| Dehydration | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Decreased appetite | 1 (1.3) | 1 (1.3) |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
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 14.3.2：SA3-1431-035T-ATP-2 改変

## 2.7.4.2.1.3.2　安全性併合解析

重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.2-1 に，重篤な副作用を表 2.7.4.2.1.3.2-2 に示した．

GIST 患者群での重篤な有害事象の発現割合は 31.1%（37/119 名），重篤な副作用の発現割合は 11.8%（14/119 名）であった．

GIST 患者群で発現した重篤な有害事象は，食欲減退［7 名（5.9%）］，腫瘍出血［4 名（3.4%）］，下痢及び腫瘍疼痛［各 3 名（2.5%）］，貧血，胃腸出血，倦怠感及び疾患進行［各 2 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 名（0.8%）］であった．

GIST 患者群で発現した重篤な副作用は，食欲減退［4 名（3.4%）］，下痢［3 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 名（0.8%）］であった．

GIST 患者群で発現し，固形癌患者群及び Any dosing 群で発現した重篤な有害事象は，胆管炎［GIST 患者群 1 名（0.8%），固形癌患者群 2 名（1.6%），Any dosing 群 3 名（1.8%），以下同順］であった．GIST 患者群で発現し，Any dosing 群のみで発現した重篤な有害事象は，疾患進行［2 名（1.7%），2 名（1.6%），4 名（2.4%）］，食欲減退［7 名（5.9%），7 名（5.5%），8 名（4.7%）］，胃腸出血［2 名（1.7%），2 名（1.6%），3 名（1.8%）］，肺炎［1 名（0.8%），1 名（0.8%），2 名（1.2%）］及び脱水［1 名（0.8%），1 名（0.8%），2 名（1.2%）］であった．固形癌患者群及び Any dosing 群での発現割合は GIST 患者群とほぼ同様であった．

GIST 患者群で発現し，固形癌患者群で発現した重篤な副作用はなかったが，Any dosing 群で発現した重篤な副作用は脱水［1 名（0.8%），1 名（0.8%），2 名（1.2%）］であった．脱水の副作用の発現割合は GIST 患者群とほぼ同様であった．

GIST 患者群以外で発現した重篤な有害事象は，固形癌患者群及び Any dosing 群で発現したのは胆汁うっ滞性黄疸［固形癌患者群 1 名（固形癌患者群 0.8%），Any dosing 群 2 名（1.2%）］であった．固形癌患者群のみで発現したのは胆管狭窄［2 名（1.6%）］であった．Any dosing 群のみで発現したのは視力障害，上部消化管出血，敗血症性ショック，感染性小腸結腸炎，ALT 増加，AST 増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加，好中球数減少，血小板数減少，悪性新生物進行，間質性肺疾患，肺塞栓症，肺水腫及び呼吸不全［各 1 名（0.6%）］であった．

GIST 患者群以外で発現した重篤な副作用は，いずれも Any dosing 群のみで発現し，視力障害，肺炎，敗血症性ショック，感染性小腸結腸炎，ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，好中球数減少，血小板数減少，間質性肺疾患，肺塞栓症，呼吸不全［各 0.6%（1/170 名）］であった．

## 表 2.7.4.2.1.3.2-1 重篤な有害事象（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Any Events | 37 (31.1) | 39 (30.5) | 51 (30.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Anaemia | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Febrile neutropenia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Eye disorders | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Visual impairment | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal disorders | 12 (10.1) | 12 (9.4) | 14 (8.2) |
| Abdominal distension | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Abdominal pain upper | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Diarrhoea | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Enterocolitis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Rectal stenosis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Small intestinal perforation | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Intra-abdominal haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| General disorders and administration site conditions | 6 (5.0) | 6 (4.7) | 8 (4.7) |
| Malaise | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Pyrexia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Disease progression | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (2.4) |
| Complication associated with device | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Hepatobiliary disorders | 4 (3.4) | 6 (4.7) | 8 (4.7) |
| Cholangitis | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Hepatic function abnormal | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Hepatic infarction | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Jaundice cholestatic | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Liver disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Bile duct stenosis | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Infections and infestations | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 7 (4.1) |
| Gastroenteritis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Pneumonia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Pyelonephritis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Septic shock | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Psoas abscess | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Hepatic infection | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Pelvic infection | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Enterocolitis infectious | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Investigations | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Neutrophil count decreased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Platelet count decreased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Metabolism and nutrition disorders | 8 (6.7) | 8 (6.3) | 10 (5.9) |
| Dehydration | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Hyperglycaemia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Decreased appetite | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 8 (4.7) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 8 (4.7) |
| Tumour pain | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Tumour haemorrhage | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 4 (2.4) |
| Malignant neoplasm progression | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Nervous system disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Hepatic encephalopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Renal and urinary disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Urinary tract obstruction | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

表 2.7.4.2.1.3.2-1　重篤な有害事象（安全性併合解析）（続き）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 0 | 4 (2.4) |
| Interstitial lung disease | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Pulmonary embolism | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Pulmonary oedema | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Respiratory failure | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA3-1431-030T-ATP-2

表 2.7.4.2.1.3.2-2　重篤な副作用（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Any Events | 14 (11.8) | 14 (10.9) | 20 (11.8) |
| Blood and lymphatic system disorders | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Anaemia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Febrile neutropenia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Eye disorders | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Visual impairment | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal disorders | 6 (5.0) | 6 (4.7) | 6 (3.5) |
| Diarrhoea | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Enterocolitis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Intra-abdominal haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Hepatobiliary disorders | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Hepatic function abnormal | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Liver disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Infections and infestations | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| Pneumonia | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Septic shock | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Enterocolitis infectious | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Investigations | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Neutrophil count decreased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Platelet count decreased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Metabolism and nutrition disorders | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 6 (3.5) |
| Dehydration | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Decreased appetite | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 4 (2.4) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 0 | 3 (1.8) |
| Interstitial lung disease | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Pulmonary embolism | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Respiratory failure | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA3-1431-031T-ATP-2

評価資料の重篤な有害事象を発現した患者一覧を 10058010 試験（Dose Escalation Phase, Expansion Phase）は表 2.7.4.2.1.3.2-3 に，10058020 試験は表 2.7.4.2.1.3.2-4 に，10058030 試験は表 2.7.4.2.1.3.2-5 に，10058050 試験は表 2.7.4.2.1.3.2-6 に示した．参考資料である 10058010 試験

（Indication Extension Phase）の重篤な有害事象を発現した患者一覧を表 2.7.4.2.1.3.2-7 に示した．

安全性併合解析で併合した評価試験である 10058010 試験，10058020 試験の各試験の重篤な有害事象に至った患者について以下に記載した．10058030 試験の重篤な有害事象に至った患者は第 2.7.4.2.1.3.1 項に示した．

10058010 試験（Dose Escalation Phase，Expansion Phase）の重篤な有害事象は，Step 1 Dose Escalation Phase で 5/16 名（31.3%），Step 1 Expansion Phase で 7/19 名（36.8%），Step 2 Dose Escalation Phase で 3/20 名（15.0%），Step 2 Expansion Phase で 4/6 名（66.7%）の計 19 名 33 件に発現した．2 名以上の患者に発現した事象は，疾患進行（3 名），胆管狭窄，胆管炎及び胆汁うっ滞性黄疸（各 2 名）であった．重篤な副作用は，Step 1 Dose Escalation Phase で 4/16 名（25.0%），Step 2 Dose Escalation Phase で 1/20 名（5.0%），Step 2 Expansion Phase で 1/6 名（16.7%）の計 6 名 13 件に発現した．2 名以上の患者に発現した事象はなかった．発現が認められた重篤な副作用は，Step 1 Dose Escalation Phase レベル 5 の肺塞栓症及び間質性肺疾患，レベル 7 の AST 増加，ALT 増加，γ-GTP 増加及び視力障害，Step 2 Dose Escalation Phase レベル 4 の敗血症性ショック，呼吸不全，肺炎，好中球数減少及び血小板数減少，Step 2 Expansion Phase の脱水及び感染性小腸結腸炎であった．

10058020 試験の重篤な有害事象は，14/40 名（35.0%），17 件に発現した．食欲減退（4/40 名，10.0%）が最も多く，次いで下痢及び腫瘍疼痛（各 2/40 名，5.0%）が多くみられた．食欲減退を発現した 4 名のうち 3 名は休薬及び減量に至ったが，他 1 名は本剤との関連性がないと判断され，措置は取られなかった．下痢を発現した 2 名は休薬及び減量に至った．腫瘍疼痛を発現した 2 名は本剤との関連性がないと判断され，1 名は休薬に至り，他 1 名は措置なしであった．重篤な副作用は 6/40 名（15.0%）に発現し，内訳は食欲減退（3 件），下痢（2 件），発熱性好中球減少症（1 件）であった．

安全性併合解析で併合していない評価試験及び参考試験について以下に記載した．

10058050 試験の重篤な有害事象は 4/25 名（16.0%）の 6 件に発現した．内訳は，脱水（2/25 名，8.0%），下痢，食欲減退，意識レベルの低下及び急性腎障害（各 1/25 名，4.0%）であった．重篤な副作用は，脱水（2/25 名，8.0%），下痢，食欲減退及び急性腎障害（各 1/25 名，4.0%）であった．このうち急性腎障害を認めた 1 名（Patient Number 050-01-02）は，グレード 2 の下痢に続いてグレード 3 の下痢及び急性腎障害（グレード 2）が発現した．入院治療を要したため急性腎障害は重篤と判断された．

10058040 試験に重篤な有害事象は発現しなかった．

参考資料の 10058010 試験（Indication Extension Phase）の重篤な有害事象は 16/31 名（51.6%）に発現した．2 名以上の患者に発現した重篤な有害事象は，下痢（3/31 名，9.7%），腹痛，尿路感染，急性腎障害及び呼吸困難（各 2/31 名，6.5%）であった．重篤な副作用は，8/31 名（25.8%）に発現した．2 名以上の患者に発現した重篤な副作用は，下痢（3/31 名，9.7%），急性腎障害（2/31 名，6.5%）であった．急性腎障害を認めた 2 名のうち 1 名（Patient Number 101-003）は，グレード 1 の悪心，グレード 2 の下痢が発現した後，急性腎障害（グレード 1）が発現した．入院治療を要したため急性腎障害は重篤と判断された．

表 2.7.4.2.1.3.2-3 重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）

| Dosage Level | Patient Number | Race | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious/ Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Step 1 Level 5 | [redacted] | Asian | 134 | Female | 5[redacted] | Pulmonary embolism | 94 | 25 | RELATED | 3 | No | Serious | Recovering / Resolving |
| | [redacted] | Asian | 126 | Male | 7[redacted] | Interstitial lung disease | 42 | 64 | RELATED | 3 | Drug Withdrawn, Drug Interrupted | Serious | Recovered / Resolved |
| Step 1 Level 6 | [redacted] | Asian | 154 | Female | 4[redacted] | Pulmonary oedema | 134 | 13 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Recovered / Resolved |
| Step 1 Level 7 | [redacted] | Asian | 280 | Male | 5[redacted] | Aspartate aminotransferase increased | 22 | 24 | RELATED | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | | | Alanine aminotransferase increased | 22 | 98 | RELATED | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | | | Gamma-glutamyltransferase increased | 22 | 101 | RELATED | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Serious | Recovered / Resolved |
| | [redacted] | Asian | 252 | Female | 6[redacted] | Visual impairment | 4 | 341 | RELATED | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Serious | Recovering / Resolving |
| Step 1 Expansion | [redacted] | Asian | 160 | Female | 6[redacted] | Cholangitis | 45 | 21 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | | | Jaundice cholestatic | 143 | 8 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovering / Resolving |
| | | | | | | Bile duct stenosis | 192 | 14 | NOT RELATED | 2 | Drug Interrupted | Serious | Recovering / Resolving |
| | [redacted] | Asian | 160 | Male | 4[redacted] | Rectal stenosis | 60 | 13 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Not recovered / Not resolved |
| | | | | | | Urinary tract obstruction | 60 | 13 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Not recovered/Not resolved |
| | [redacted] | Asian | 160 | Female | 4[redacted] | Anaemia | 336 | 57 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Not recovered / Not resolved |
| | | | | | | Disease progression | 392 | 1 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |

表 2.7.4.2.1.3.2-3 重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）（続き）

| Dosage Level | Patient Number | Race | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious/ Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Step 1 Expansion (continued) | [redacted] | Asian | 160 | Female | 6[redacted] | Bile duct stenosis | 3 | 9 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovering / Resolving |
| | [redacted] | White | 160 | Male | 6[redacted] | Fatigue | 36 | 20 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Not recovered / Not resolved |
| | [redacted] | White | 160 | Female | 5[redacted] | Dyspnoea | 28 | 14 | NOT RELATED | 3 | Drug Withdrawn | Serious | Not recovered / Not resolved |
| | [redacted] | White | 160 | Female | 5[redacted] | Dizziness | 26 | 11 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Not recovered / Not resolved |
| Step 2 Level 2 | [redacted] | Asian | 226 | Male | 4[redacted] | Gastrointestinal haemorrhage | 12 | 2 | NOT RELATED | 3 | Drug Withdrawn | Serious | Not recovered / Not resolved |
| | | | | | | Disease progression | 13 | 1 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |
| | [redacted] | Asian | 214 | Female | 5[redacted] | Decreased appetite | 4 | 44 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovering / Resolving |
| Step 2 Level 4 | [redacted] | Asian | 486 | Male | 7[redacted] | Septic shock | 14 | 24 | RELATED | 4 | Drug Withdrawn | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | | | Respiratory failure | 14 | 74 | RELATED | 4 | Drug Withdrawn | Serious | Recovering / Resolving |
| | | | | | | Pneumonia | 14 | 74 | RELATED | 4 | Drug Withdrawn | Serious | Recovering / Resolving |
| | | | | | | Neutrophil count decreased | 14 | 3 | RELATED | 4 | No | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | | | Platelet count decreased | 14 | 8 | RELATED | 3 | No | Serious | Recovered / Resolved |

表 2.7.4.2.1.3.2-3 重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）（続き）

| Dosage Level | Patient Number | Race | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious/ Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Step 2 Expansion | [redacted] | Asian | 340 | Male | 6[redacted] | Upper gastrointestinal haemorrhage | 2 | 17 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovered / Resolved |
| | [redacted] | Asian | 226 | Female | 7[redacted] | Jaundice cholestatic | 49 | 30 | NOT RELATED | 2 | No | Serious | Recovering / Resolving |
| | | | | | | Disease progression | 68 | 11 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |
| | [redacted] | Asian | 340 | Male | 4[redacted] | Cholangitis | 33 | 7 | NOT RELATED | 2 | No | Serious | Recovered / Resolved |
| | [redacted] | Asian | 340 | Male | 5[redacted] | Dehydration | 37 | 8 | RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | | | Enterocolitis infectious | 41 | 10 | RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | | | Malignant neoplasm progression | 50 | 9 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Recovering / Resolving |

Analysis Set: All Treated Patients
* : AE onset date - date of first dose cycle 1 (+1 if ≥ first dose).
† : AE Stop Date - AE onset date + 1.
MedDRA version 20.1
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 66，BG1-1612-020L-2，14.3.3 Narratives 改変

表 2.7.4.2.1.3.2-4　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058020 試験）

| Patient Number | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 160 | Male | 7[redacted] | Decreased appetite | 9 | 17 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Recovered/resolved |
| [redacted] | 160 | Male | 6[redacted] | Hepatic infarction | 131 | 25 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted | Not recovered/not resolved |
| | | | | Hepatic infection | 136 | 20 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | No | Not recovered/not resolved |
| [redacted] | 160 | Male | 6[redacted] | Complication associated with device | 42 | 17 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 1 | No | Recovered/resolved |
| [redacted] | 160 | Male | 4[redacted] | Pelvic infection | 82 | 15 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | No | Not recovered/not resolved |
| [redacted] | 160 | Male | 5[redacted] | Febrile neutropenia | 78 | 8 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted | Recovered/resolved |
| [redacted] | 160 | Female | 6[redacted] | Tumour pain | 53 | 27 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 2 | Drug Interrupted | Recovered/resolved |
| [redacted] | 160 | Male | 6[redacted] | Hepatic encephalopathy | 40 | 3 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | No | Fatal |
| [redacted] | 160 | Male | 5[redacted] | Decreased appetite | 3 | 42 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Recovered/resolved |
| [redacted] | 160 | Female | 5[redacted] | Decreased appetite | 3 | 9 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Recovered/resolved |
| [redacted] | 160 | Male | 3[redacted] | Diarrhoea | 2 | 12 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Recovered/resolved |
| [redacted] | 160 | Male | 4[redacted] | Tumour haemorrhage | 62 | 31 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted | Recovering/resolving |
| [redacted] | 160 | Male | 7[redacted] | Disease progression | 41 | 20 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | No | Fatal |
| | | | | Tumour pain | 20 | 25 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | No | Recovered/resolved |
| [redacted] | 160 | Male | 7[redacted] | Diarrhoea | 2 | 52 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Not recovered/not resolved |
| [redacted] | 160 | Male | 5[redacted] | Malaise | 84 | 14 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | No | Not recovered/not resolved |
| | | | | Decreased appetite | 84 | 14 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | No | Not recovered/not resolved |

Analysis Set: All Treated Patients
All patients were Japanese in Study 10058020.
* : AE onset date - date of first dose cycle 1 (+1 if ≥ first dose).
† : AE Stop Date - AE onset date + 1.
MedDRA version 22.0
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 51 改変

表 2.7.4.2.1.3.2-5　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058030 試験）

| Group | Patient Number | Shifted* | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Days** | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-116 | [redacted] | No | 160 | Male | 6[redacted] | Gastrointestinal haemorrhage | 414 | Blinded | 18 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Small intestinal perforation | 514 | Blinded | 22 | Not Related | 4 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | 160 | Male | 7[redacted] | Hepatic function abnormal | 5 | Blinded | - | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted | Serious | Recovering / resolving |
| | [redacted] | No | 160 | Female | 7[redacted] | Psoas abscess | 210 | Blinded | - | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovering / resolving |
| | [redacted] | No | 160 | Male | 6[redacted] | Gastrointestinal haemorrhage | 187 | Blinded | 32 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | 160 | Male | 6[redacted] | Decreased appetite | 86 | Blinded | 19 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | 160 | Male | 6[redacted] | Duodenal ulcer haemorrhage | 27 | Blinded | 57 | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | 160 | Female | 5[redacted] | Malaise | 52 | Blinded | 5 | Not Related | 3 | Discontinued | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | 160 | Male | 5[redacted] | Abdominal distension | 29 | Blinded | - | Not Related | 2 | None | Serious | Not recovered / not resolved |
| | | | | | | Pyrexia | 30 | Blinded | - | Not Related | 2 | None | Serious | Not recovered / not resolved |
| | | | | | | Tumour pain | 33 | Blinded | - | Not Related | 2 | None | Serious | Not recovered / not resolved |
| | [redacted] | No | 160 | Female | 6[redacted] | Liver disorder | 5 | Blinded | - | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted, Discontinued | Serious | Recovering / resolving |
| | [redacted] | No | 160 | Male | 6[redacted] | Tumour haemorrhage | 86 | Blinded | - | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Not recovered / not resolved |
| | [redacted] | No | 160 | Male | 6[redacted] | Dehydration | 51 | Blinded | 14 | Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Hyperglycaemia | 54 | Blinded | 11 | Not Related | 4 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |

表 2.7.4.2.1.3.2-5　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058030 試験）（続き）

| Group | Patient Number | Shifted* | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Days** | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [redacted] | No | 160 | Female | 8[redacted] | Decreased appetite | 4 | Blinded | 10 | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Decreased appetite | 17 | Blinded | 10 | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Diarrhoea | 18 | Blinded | 9 | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Tumour haemorrhage | 206 | Blinded | - | Not Related | 5 | Discontinued | Serious | Fatal |
| | [redacted] | No | 160 | Female | 7[redacted] | Oesophageal varices haemorrhage | 8 | Blinded | 12 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Oesophageal varices haemorrhage | 38 | Blinded | 12 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | 160 | Female | 6[redacted] | Tumour haemorrhage | 40 | Blinded | 23 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | 160 | Female | 5[redacted] | Decreased appetite | 72 | Blinded | 10 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | 160 | Male | 6[redacted] | Enterocolitis | 62 | Blinded | 21 | Related | 2 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| Placebo | [redacted] | Yes | - | Female | 6[redacted] | Infection | 111 | Blinded | 13 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Pyelonephritis | 249 | Unblinded | 14 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Gastroenteritis | 273 | Unblinded | 18 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | - | Female | 4[redacted] | Gastrointestinal haemorrhage | 43 | Blinded | 14 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | - | - | Male | 8[redacted] | Aplasia pure red cell | 110 | Blinded | - | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovering / resolving |
| | [redacted] | Yes | - | Male | 5[redacted] | Intra-abdominal haemorrhage | 131 | Unblinded | 16 | Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | - | Female | 6[redacted] | Contrast media allergy | -4 | Baseline | 1 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | - | Female | 6[redacted] | Abdominal pain | 5 | Blinded | 10 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Abdominal pain | 31 | Blinded | 12 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Peritonitis | 68 | Blinded | 21 | Not Related | 4 | Discontinued | Serious | Recovered / resolved |

## 表 2.7.4.2.1.3.2-5 重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058030 試験）（続き）

| Group | Patient Number | Shifted* | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Days** | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [redacted] | Yes | - | Male | 5[redacted] | Cholangitis | 76 | Unblinded | 27 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Pneumonia | 76 | Unblinded | 27 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | Yes | - | Female | 7[redacted] | Abdominal pain upper | 50 | Unblinded | - | Not Related | 3 | None | Serious | Not recovered / not resolved |
| | [redacted] | Yes | - | Male | 7[redacted] | Malaise | 7 | Blinded | - | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Not recovered / not resolved |
| | [redacted] | Yes | - | Male | 5[redacted] | Anaemia | 77 | Unblinded | - | Related | 3 | Interrupted | Serious | Not recovered / not resolved |
| | [redacted] | No | - | Male | 6[redacted] | Urinary tract obstruction | 22 | Blinded | 18 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | | Abdominal distension | 57 | Blinded | - | Not Related | 3 | None | Serious | Not recovered / not resolved |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients were Japanese in Study 10058030.
* : "Shifted" means Shifted to Unblinded Administration Period. "-" indicates the patient who was not confirmed whether to shift Unblinded Administration Period or not.
** : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1
† : (Resolution Date) - (Onset Date)
MedDRA version 23.0
第 5.3.5.1.1 項 10058030CSR 表 12.3.1.2-1 改変

## 表 2.7.4.2.1.3.2-6　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058050 試験）

| Patient Number | Shifted | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Days * | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Yes | Male | 7[redacted] | Acute kidney injury | 5 | Cardiac Safety Evaluation Period | 5 | Related | 2 | Dose Not Changed | Serious | Recovered / resolved |
| [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Dehydration | 2 | Cardiac Safety Evaluation Period | 6 | Related | 3 | Drug Interrupted, Drug Withdrawn | Serious | Recovered / resolved |
| [redacted] | No | Male | 7[redacted] | Diarrhoea | 2 | Cardiac Safety Evaluation Period | 7 | Related | 2 | Dose Not Changed | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | Dehydration | 3 | Cardiac Safety Evaluation Period | 6 | Related | 2 | Dose Not Changed | Serious | Recovered / resolved |
| [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Decreased appetite | 6 | Cardiac Safety Evaluation Period | - | Related | 3 | Drug Withdrawn | Serious | Not recovered / not resolved |
| | | | | Depressed level of consciousness | 31 | Cardiac Safety Evaluation Period | - | Not Related | 5 | Dose Not Changed | Serious | Fatal |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients were Japanese in Study 10058050.
* : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1
† : (Resolution Date) - (Onset Date)
MedDRA version 23.0
第 5.3.4.2.1 項 10058050CSR 表 12.3.1.2-1 改変

## 表 2.7.4.2.1.3.2-7　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| Patient Number | Race | Dosage (mg) | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | WHITE | 160 | Female | 5[redacted] | Nausea | 4 | 5 | REASONABLY POSSIBLE | 2 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| [redacted] | WHITE | 160 | Male | 7[redacted] | Acute kidney injury | 6 | 2 | REASONABLY POSSIBLE | 1 | DOSE REDUCED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Dyspnoea | 57 | - | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | NOT RECOVERED/NOT RESOLVED |
| | | | | | Respiratory failure | 77 | 1 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | DOSE NOT CHANGED | Serious | FATAL |
| [redacted] | WHITE | 160 | Female | 6[redacted] | Vomiting | 9 | 8 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 2 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| [redacted] | WHITE | 160 | Male | 6[redacted] | Gastroenteritis viral | 40 | 6 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | MULTIPLE | Serious | RECOVERED/RESOLVED |

表 2.7.4.2.1.3.2-7　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Indication Extension Phase）（続き）

| Patient Number | Race | Dosage (mg) | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | WHITE | 160 | Female | 7[redacted] | Acute kidney injury | 187 | 12 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG WITHDRAWN | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Dizziness | 24 | 5 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Upper limb fracture | 38 | 50 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Urinary tract infection | 187 | 12 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG WITHDRAWN | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| [redacted] | WHITE | 160 | Female | 4[redacted] | Female genital tract fistula | 105 | - | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DOSE NOT CHANGED | Serious | NOT RECOVERED/NOT RESOLVED |
| | | | | | Pelvic pain | 100 | 26 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DOSE NOT CHANGED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| [redacted] | WHITE | 160 | Female | 5[redacted] | Constipation | 30 | 32 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 2 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Groin pain | 30 | 34 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 2 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| [redacted] | BLACK OR AFRICAN AMERICAN | 160 | Female | 4[redacted] | Hydrocephalus | 64 | 21 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Metastases to central nervous system | 147 | - | NOT REASONABLY POSSIBLE | 4 | DRUG WITHDRAWN | Serious | NOT RECOVERED/NOT RESOLVED |
| | | | | | Respiratory failure | 176 | 1 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | DOSE NOT CHANGED | Serious | FATAL |
| [redacted] | WHITE | 160 | Male | 5[redacted] | Pneumonia | 28 | 15 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 4 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE |
| [redacted] | ASIAN | 160 | Female | 7[redacted] | Diarrhoea | 30 | 11 | REASONABLY POSSIBLE | 1 | DRUG WITHDRAWN | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Gastroenteritis salmonella | 3 | 17 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Pancytopenia | 34 | 11 | REASONABLY POSSIBLE | 2 | DRUG WITHDRAWN | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| [redacted] | WHITE | 160 | Female | 5[redacted] | Abdominal pain | 16 | 4 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Acute myocardial infarction | 68 | - | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DOSE NOT CHANGED | Serious | NOT RECOVERED/NOT RESOLVED |
| | | | | | Gastrointestinal hypomotility | 63 | - | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DOSE NOT CHANGED | Serious | NOT RECOVERED/NOT RESOLVED |

## 表 2.7.4.2.1.3.2-7　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Indication Extension Phase）（続き）

| Patient Number | Race | Dosage (mg) | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | ASIAN | 160 | Female | 3[redacted] | Overdose | 127 | 7 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 1 | DOSE NOT CHANGED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Urinary tract infection | 111 | 2 | REASONABLY POSSIBLE | 2 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Urinary tract infection | 139 | 5 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Urosepsis | 262 | 20 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| [redacted] | BLACK OR AFRICAN AMERICAN | 160 | Female | 2[redacted] | Abdominal pain | 4 | 5 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| [redacted] | WHITE | 160 | Male | 6[redacted] | Diarrhoea | 2 | 8 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Dyspnoea | 1 | - | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG INTERRUPTED | Serious | NOT RECOVERED/NOT RESOLVED |
| | | | | | Respiratory distress | 15 | 1 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | DOSE NOT CHANGED | Serious | FATAL |
| [redacted] | WHITE | 160 | Female | 5[redacted] | Cardiac tamponade | 45 | 1 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | DOSE NOT CHANGED | Serious | FATAL |
| | | | | | Diarrhoea | 27 | 3 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | DOSE NOT CHANGED | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Procedural complication | 45 | 1 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | DOSE NOT CHANGED | Serious | FATAL |
| | | | | | Superior vena cava syndrome | 42 | - | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DOSE NOT CHANGED | Serious | NOT RECOVERED/NOT RESOLVED |
| [redacted] | WHITE | 160 | Male | 5[redacted] | Back pain | 70 | 3 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DRUG WITHDRAWN | Serious | RECOVERED/RESOLVED |
| | | | | | Spinal cord compression | 100 | 65 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | DOSE NOT CHANGED | Serious | RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE |

Analysis Set: All-Treated Population
* : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1
† : (Outcome Date) - (Onset Date) + 1
MedDRA version 19.1

### 2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

#### 2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

##### 2.7.4.2.1.4.1.1　10058030 試験

盲検投与期間で投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.4.1.1-1 に示した．

投与中止に至った有害事象の発現割合は TAS-116 群 6.9%（4/58 名），プラセボ群 7.1%（2/28 名）であった．TAS-116 群において投与中止に至った有害事象は網膜静脈閉塞，倦怠感，肝障害及び薬疹［各 1.7%（1/58 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 1.7%（1/58 名）］であった．プラセボ群において投与中止に至った有害事象は腹膜炎及び肝性脳症［各 3.6%（1/28 名）］であった．

**表 2.7.4.2.1.4.1.1-1　投与中止に至った有害事象及び副作用（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | | All Grade<br>N (%) | |
| Any Events | 4 (6.9) | 3 (5.2) | 2 (7.1) | 0 |
| Eye disorders | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Malaise | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Liver disorder | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Peritonitis | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Nervous system disorders | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Hepatic encephalopathy | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Drug eruption | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.1.1-1，14.3.2：SA2-1431-030T-ATP-2 改変

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投与中止に至った有害事象及び副作用を付録 表 2.7.4.8.3.2-1 及び付録 表 2.7.4.8.3.2-2 に示した．

投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.3%（4/75 名）であり，非盲検投与期間に本剤を投与中止に至った有害事象は発現しなかった．

##### 2.7.4.2.1.4.1.2　安全性併合解析

安全性併合解析の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4.1.2-1 に，投与中止に至った副作用を表 2.7.4.2.1.4.1.2-2 に示した．10058010 試験で投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った患者一覧を付録 表 2.7.4.8.3.1-1 及び付録 表 2.7.4.8.3.1-2 に，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で投与中止に至った有害事象及び副作用を付録 表 2.7.4.8.3.2-1 及び付録 表 2.7.4.8.3.2-2 に示した．10058020 試験では投与中止に至った有害事象は発現しなかった．

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．

GIST 患者群で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．固形癌患者群では，GIST 患者群で投与中止に至った有害事象以外に投与中止に至った有害事象はなかった．

GIST 患者群及び固形癌患者群では投与中止に至らなかったが，Any dosing 群で投与中止に至った有害事象は，貧血，黄斑浮腫，夜盲，胃腸出血，膀胱炎，肺炎，敗血症性ショック，食欲減退，間質性肺疾患，呼吸不全［各 0.6%（1/170 名）］であった．これらの有害事象は，胃腸出血を除き，本剤との関連性ありと判断された．

**表 2.7.4.2.1.4.1.2-1　投与中止に至った有害事象（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Any Events | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 12 (7.1) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Anaemia | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Eye disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Macular oedema | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Night blindness | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Retinal vein occlusion | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal disorders | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| General disorders and administration site conditions | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Malaise | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Hepatobiliary disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Liver disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Infections and infestations | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| Cystitis | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Pneumonia | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Septic shock | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Decreased appetite | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| Interstitial lung disease | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Respiratory failure | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Drug eruption | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-040T-ATP-2

表 2.7.4.2.1.4.1.2-2　投与中止に至った副作用（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Any Events | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 10 (5.9) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Anaemia | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Eye disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Macular oedema | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Night blindness | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Retinal vein occlusion | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Hepatobiliary disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Liver disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Infections and infestations | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| Cystitis | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Pneumonia | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Septic shock | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Decreased appetite | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| Interstitial lung disease | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Respiratory failure | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Drug eruption | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-030T-ATP-2

## 2.7.4.2.1.4.2　休薬に至った有害事象

### 2.7.4.2.1.4.2.1　10058030 試験

10058030 試験の盲検投与期間で休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.4.2.1-1 に示した.

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.

TAS-116 群で休薬に至った有害事象は，下痢［25.9%（15/58 名）］，血中クレアチニン増加［8.6%（5/58 名）］，貧血，悪心，倦怠感及び食欲減退，［各 6.9%（4/58 名）］，発熱及び AST 増加［各 5.2%（3/58 名）］，胃腸出血，インフルエンザ様疾患，肺炎，ALT 増加，血中 ALP 増加及び高血糖［各 3.4%（2/58 名）］，感染，γ-GTP 増加，網膜静脈閉塞，網膜症，霧視，視力障害，出血性十二指腸潰瘍，消化不良，腸炎，食道静脈瘤出血，小腸穿孔，嘔吐，胸痛，肝機能異常，肝障害，膀胱炎，上咽頭炎，上気道感染，腰筋膿瘍，血中ビリルビン増加，血中乳酸脱水素酵素増加，肝酵素上昇，脱水，低カリウム血症，腫瘍出血，味覚不全，蛋白尿，腎機能障害，慢性腎臓病及び薬疹［各 1.7%（1/58 名）］であった．このうち，本剤との関連性ありと判断された有害事象は，下痢［25.9%（15/58 名）］，血中クレアチニン増加［8.6%（5/58 名）］，悪心，倦怠感及び食欲減退［各 6.9%（4/58 名）］，貧血及び AST 増加［各 5.2%（3/58 名）］，発熱，肺炎，ALT 増加及び血中 ALP 増加［各 3.4%（2/58 名）］，網膜静脈閉塞，網膜症，霧視，視力障害，出血性十二指腸潰瘍，消化不良，腸炎，嘔吐，胸痛，肝機能異常，肝障害，膀胱炎，血中ビリルビン増

加，血中乳酸脱水素酵素増加，肝酵素上昇，脱水，高血糖，低カリウム血症，味覚不全，腎機能障害，慢性腎臓病及び薬疹［各 1.7%（1/58 名）］であった．

プラセボ群で休薬に至った有害事象は，食欲減退［7.1%（2/28 名）］，貧血，感染，γ-GTP 増加，赤芽球癆，腹痛，肝性脳症及び高血圧［各 3.6%（1/28 名）］であった．

## 表 2.7.4.2.1.4.2.1-1 休薬に至った有害事象及び副作用（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Any Events | 39 (67.2) | 34 (58.6) | 9 (32.1) | 2 (7.1) |
| Blood and lymphatic system disorders | 4 (6.9) | 3 (5.2) | 2 (7.1) | 0 |
| Anaemia | 4 (6.9) | 3 (5.2) | 1 (3.6) | 0 |
| Aplasia pure red cell | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Eye disorders | 4 (6.9) | 4 (6.9) | 0 | 0 |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Retinopathy | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Vision blurred | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Visual impairment | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 24 (41.4) | 21 (36.2) | 1 (3.6) | 0 |
| Abdominal pain | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Diarrhoea | 15 (25.9) | 15 (25.9) | 0 | 0 |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Dyspepsia | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Enterocolitis | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Gastrointestinal haemorrhage | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| Nausea | 4 (6.9) | 4 (6.9) | 0 | 0 |
| Oesophageal varices haemorrhage | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Small intestinal perforation | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Vomiting | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 7 (12.1) | 6 (10.3) | 0 | 0 |
| Chest pain | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Influenza like illness | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| Malaise | 4 (6.9) | 4 (6.9) | 0 | 0 |
| Pyrexia | 3 (5.2) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Liver disorder | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 7 (12.1) | 3 (5.2) | 1 (3.6) | 0 |
| Cystitis | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Infection | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Nasopharyngitis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Upper respiratory tract infection | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Psoas abscess | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 10 (17.2) | 9 (15.5) | 1 (3.6) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Blood bilirubin increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Blood creatinine increased | 5 (8.6) | 5 (8.6) | 0 | 0 |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Hepatic enzyme increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

表 2.7.4.2.1.4.2.1-1　休薬に至った有害事象及び副作用（10058030 試験：盲検投与期間）（続き）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 7 (12.1) | 7 (12.1) | 2 (7.1) | 1 (3.6) |
| Dehydration | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Hyperglycaemia | 2 (3.4) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Hypokalaemia | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 4 (6.9) | 4 (6.9) | 2 (7.1) | 1 (3.6) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Tumour haemorrhage | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 |
| Dysgeusia | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Hepatic encephalopathy | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Renal and urinary disorders | 3 (5.2) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Proteinuria | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Renal impairment | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Chronic kidney disease | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Drug eruption | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Vascular disorders | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Hypertension | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.2.1-1，14.3.2：SA2-1431-040T-ATP-2 改変

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で休薬に至った有害事象及び副作用を付録 表 2.7.4.8.4.3-1 及び付録 表 2.7.4.8.4.3-2 に示した．

休薬に至った有害事象の発現割合は 64.0%（48/75 名）であった．

休薬に至った有害事象は，下痢［26.7%（20/75 名）］，血中クレアチニン増加［9.3%（7/75 名）］，貧血，悪心，倦怠感，発熱，AST 増加及び食欲減退［各 5.3%（4/75 名）］，肺炎及び ALT 増加［各 4.0%（3/75 名）］，胃腸出血，インフルエンザ様疾患，血中ビリルビン増加，血中 ALP 増加及び高血糖［各 2.7%（2/75 名）］，網膜静脈閉塞，網膜症，霧視，視力障害，出血性十二指腸潰瘍，消化不良，腸炎，血便排泄，食道静脈瘤出血，小腸穿孔，嘔吐，胸痛，胆管炎，肝機能異常，肝障害，膀胱炎，胃腸炎，感染，上咽頭炎，腎盂腎炎，上気道感染，腰筋膿瘍，血中乳酸脱水素酵素増加，γ-GTP 増加，肝酵素上昇，脱水，低カリウム血症，腫瘍出血，味覚不全，蛋白尿，腎機能障害，慢性腎臓病及び薬疹［各 1.3%（1/75 名）］であった．このうち，本剤と関連性ありと判断された有害事象は，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）］，貧血及び ALT 増加［各 4.0%（3/75 名）］，発熱，肺炎及び血中 ALP 増加［各 2.7%（2/75 名）］，網膜静脈閉塞，網膜症，霧視，視力障害，出血性十二指腸潰瘍，消化不良，腸炎，嘔吐，胸痛，肝機能異常，肝障害，膀胱炎，血中ビリルビン増加，血中乳酸脱水素酵素増加，肝酵素上昇，脱水，高血糖，低カリウム血症，味覚不全，腎機能障害，慢性腎臓病及び薬疹［各 1.3%（1/75 名）］であった．

### 2.7.4.2.1.4.2.2　安全性併合解析

安全性併合解析の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4.2.2-1 に，休薬に至った副作用を表 2.7.4.2.1.4.2.2-2 に示した．10058010 試験の休薬に至った有害事象を付録 表 2.7.4.8.4.1-1 に，10058020 試験の休薬に至った有害事象を付録 表 2.7.4.8.4.2-1 に，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の休薬に至った有害事象及び副作用を付録表 2.7.4.8.4.3-1 及び付録 表 2.7.4.8.4.3-2 に示した．

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は 63.0%（75/119 名）であった．

GIST 患者群で休薬に至った有害事象は，下痢［31.9%（38/119 名）］，血中クレアチニン増加及び食欲減退［各 10.9%（13/119 名）］，悪心［9.2%（11/119 名）］，貧血［6.7%（8/119 名）］，倦怠感，ALT 増加及び AST 増加［各 5.9%（7/119 名）］，発熱［5.0%（6/119 名）］，血中 ALP 増加［4.2%（5/119 名）］，嘔吐，膀胱炎，肺炎，血中ビリルビン増加及び脱水［各 2.5%（3/119 名）］，霧視，胃腸出血，疲労，インフルエンザ様疾患，胆管炎，肝機能異常，肝障害，血中乳酸脱水素酵素増加，好中球数減少，血小板数減少，高血糖，腫瘍出血，味覚不全，腎機能障害［各 1.7%（2/119 名）］，発熱性好中球減少症，網膜静脈閉塞，網膜症，視力障害，腹部不快感，出血性十二指腸潰瘍，消化不良，腸炎，血便排泄，食道静脈瘤出血，小腸穿孔，胸痛，肝梗塞，気管支炎，胃腸炎，感染，上咽頭炎，咽頭炎，腎盂腎炎，上気道感染，腰筋膿瘍，口唇感染，血中カルシウム増加，腎クレアチニンクリアランス（CLcr）減少，γ-GTP 増加，白血球数減少，血中リン減少，肝酵素上昇，低カリウム血症，腫瘍疼痛，血尿，蛋白尿，尿失禁，慢性腎臓病及び薬疹［各 0.8%（1/119 名）］であった．これらの有害事象の発現割合は固形癌患者群及び Any dosing 群でもおおむね同様であった．

GIST 患者群で休薬に至った副作用は，下痢［31.1%（37/119 名）］，血中クレアチニン増加及び食欲減退［各 10.9%（13/119 名）］，悪心［8.4%（10/119 名）］，倦怠感，ALT 増加及び AST 増加［各 5.9%（7/119 名）］，貧血［5.0%（6/119 名）］，血中 ALP 増加［3.4%（4/119 名）］，嘔吐，発熱，膀胱炎及び脱水［各 2.5%（3/119 名）］，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［各 1.7%（2/119 名）］，発熱性好中球減少症，網膜静脈閉塞，網膜症，視力障害，腹部不快感，出血性十二指腸潰瘍，消化不良，腸炎，胸痛，腎 CLcr 減少，血小板数減少，白血球数減少，血中リン減少，肝酵素上昇，高血糖，低カリウム血症，血尿，尿失禁，慢性腎臓病及び薬疹［各 0.8%（1/119 名）］であった．これらの副作用の発現割合は固形癌患者群及び Any dosing 群でもほぼ同様であった．

GIST 患者群で休薬に至らなかったが，固形癌患者群又は Any dosing 群で休薬に至った有害事象は，夜盲［固形癌患者群 0.8%（1/128 名），Any dosing 群 3.5%（6/170 名），以下同順］，上部消化管出血［0%，0.6%（1/170 名）］，胆汁うっ滞性黄疸［0.8%（1/128 名），0.6%（1/170 名）］，胆管狭窄［1.6%（2/128 名），1.2%（2/170 名）］，感染性小腸結腸炎［0%，0.6%（1/170 名）］，尿中血陽性［0%，0.6%（1/170 名）］，尿中ヘモグロビン陽性［0%，0.6%（1/170 名）］，尿中蛋白陽性［0%，0.6%（1/170 名）］，浮動性めまい［0.8%（1/128 名），0.6%（1/170 名）］，頻尿［0%，0.6%（1/170 名）］，間質性肺疾患［0%，0.6%（1/170 名）］，発疹［0%，0.6%（1/170 名）］及び蕁麻疹［0%，0.6%（1/170 名）］であった．

GIST 患者群で休薬に至らなかったが，固形癌患者群又は Any dosing 群で休薬に至った副作用は，夜盲［固形癌患者群 0.8%（1/128 名），Any dosing 群 3.5%（6/170 名），以下同順］，感染性小腸結腸炎［0%，0.6%（1/170 名）］，γ-GTP 増加［0%，0.6%（1/170 名）］，尿中血陽性［0%，0.6%（1/170 名）］，尿中ヘモグロビン陽性［0%，0.6%（1/170 名）］，尿中蛋白陽性［0%，0.6%

（1/170 名）］，頻尿［0%，0.6%（1/170 名）］，間質性肺疾患［0%，0.6%（1/170 名）］，発疹［0%，0.6%（1/170 名）］及び蕁麻疹［0%，0.6%（1/170 名）］であった.

## 表 2.7.4.2.1.4.2.2-1　休薬に至った有害事象（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Any Events | 84 (70.6) | 92 (71.9) | 119 (70.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 9 (7.6) | 9 (7.0) | 11 (6.5) |
| Anaemia | 8 (6.7) | 8 (6.3) | 10 (5.9) |
| Febrile neutropenia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Eye disorders | 5 (4.2) | 6 (4.7) | 13 (7.6) |
| Night blindness | 0 | 1 (0.8) | 6 (3.5) |
| Retinal vein occlusion | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Retinopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Vision blurred | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Visual impairment | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Gastrointestinal disorders | 51 (42.9) | 54 (42.2) | 64 (37.6) |
| Abdominal discomfort | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Diarrhoea | 38 (31.9) | 41 (32.0) | 48 (28.2) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Dyspepsia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Enterocolitis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Haematochezia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Nausea | 11 (9.2) | 12 (9.4) | 17 (10.0) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Small intestinal perforation | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Vomiting | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| General disorders and administration site conditions | 15 (12.6) | 17 (13.3) | 24 (14.1) |
| Chest pain | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Fatigue | 2 (1.7) | 4 (3.1) | 10 (5.9) |
| Influenza like illness | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Malaise | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 7 (4.1) |
| Pyrexia | 6 (5.0) | 6 (4.7) | 7 (4.1) |
| Hepatobiliary disorders | 7 (5.9) | 9 (7.0) | 9 (5.3) |
| Cholangitis | 2 (1.7) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Hepatic function abnormal | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Hepatic infarction | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Jaundice cholestatic | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Liver disorder | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Bile duct stenosis | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Infections and infestations | 14 (11.8) | 14 (10.9) | 20 (11.8) |
| Bronchitis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Cystitis | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 7 (4.1) |
| Gastroenteritis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Infection | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Nasopharyngitis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Pharyngitis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Pneumonia | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 4 (2.4) |
| Pyelonephritis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Upper respiratory tract infection | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Psoas abscess | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Enterocolitis infectious | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Lip infection | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Investigations | 30 (25.2) | 31 (24.2) | 41 (24.1) |
| Alanine aminotransferase increased | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 8 (4.7) |
| Aspartate aminotransferase increased | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 10 (5.9) |
| Blood bilirubin increased | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 4 (2.4) |
| Blood calcium increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Blood creatinine increased | 13 (10.9) | 14 (10.9) | 17 (10.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Creatinine renal clearance decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Blood urine present | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Haemoglobin urine present | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Neutrophil count decreased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Platelet count decreased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| White blood cell count decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Blood phosphorus decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

## 表 2.7.4.2.1.4.2.2-1 休薬に至った有害事象（安全性併合解析）（続き）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Protein urine present | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 6 (3.5) |
| Hepatic enzyme increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Metabolism and nutrition disorders | 16 (13.4) | 20 (15.6) | 31 (18.2) |
| Dehydration | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 5 (2.9) |
| Hyperglycaemia | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Hypokalaemia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Decreased appetite | 13 (10.9) | 17 (13.3) | 27 (15.9) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Tumour pain | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Tumour haemorrhage | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Nervous system disorders | 2 (1.7) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Dizziness | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Dysgeusia | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Renal and urinary disorders | 6 (5.0) | 6 (4.7) | 7 (4.1) |
| Haematuria | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Pollakiuria | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Proteinuria | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Urinary incontinence | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Renal impairment | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Chronic kidney disease | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Interstitial lung disease | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Drug eruption | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Rash | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Urticaria | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-041T-ATP-2

## 表 2.7.4.2.1.4.2.2-2 休薬に至った副作用（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Any Events | 75 (63.0) | 81 (63.3) | 106 (62.4) |
| Blood and lymphatic system disorders | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 9 (5.3) |
| Anaemia | 6 (5.0) | 6 (4.7) | 8 (4.7) |
| Febrile neutropenia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Eye disorders | 5 (4.2) | 6 (4.7) | 13 (7.6) |
| Night blindness | 0 | 1 (0.8) | 6 (3.5) |
| Retinal vein occlusion | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Retinopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Vision blurred | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Visual impairment | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Gastrointestinal disorders | 46 (38.7) | 49 (38.3) | 57 (33.5) |
| Abdominal discomfort | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Diarrhoea | 37 (31.1) | 40 (31.3) | 46 (27.1) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Dyspepsia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Enterocolitis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Nausea | 10 (8.4) | 11 (8.6) | 15 (8.8) |
| Vomiting | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| General disorders and administration site conditions | 12 (10.1) | 13 (10.2) | 20 (11.8) |
| Chest pain | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Fatigue | 2 (1.7) | 3 (2.3) | 9 (5.3) |
| Malaise | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 7 (4.1) |
| Pyrexia | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 4 (2.4) |

表 2.7.4.2.1.4.2.2-2　休薬に至った副作用（安全性併合解析）（続き）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Hepatobiliary disorders | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 4 (2.4) |
| Hepatic function abnormal | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Liver disorder | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Infections and infestations | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 9 (5.3) |
| Cystitis | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 6 (3.5) |
| Pneumonia | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Enterocolitis infectious | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Investigations | 26 (21.8) | 27 (21.1) | 37 (21.8) |
| Alanine aminotransferase increased | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 8 (4.7) |
| Aspartate aminotransferase increased | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 10 (5.9) |
| Blood bilirubin increased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Blood creatinine increased | 13 (10.9) | 14 (10.9) | 17 (10.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Creatinine renal clearance decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Blood urine present | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Haemoglobin urine present | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Neutrophil count decreased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Platelet count decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| White blood cell count decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Blood phosphorus decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Protein urine present | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 5 (2.9) |
| Hepatic enzyme increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Metabolism and nutrition disorders | 16 (13.4) | 20 (15.6) | 30 (17.6) |
| Dehydration | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 5 (2.9) |
| Hyperglycaemia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Hypokalaemia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Decreased appetite | 13 (10.9) | 17 (13.3) | 26 (15.3) |
| Nervous system disorders | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Dysgeusia | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Renal and urinary disorders | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 6 (3.5) |
| Haematuria | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Pollakiuria | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Urinary incontinence | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Renal impairment | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Chronic kidney disease | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Interstitial lung disease | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Drug eruption | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Rash | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Urticaria | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-031T-ATP-2

## 2.7.4.2.1.4.3　減量に至った有害事象

### 2.7.4.2.1.4.3.1　10058030 試験

盲検投与期間で減量に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.4.3.1-1 に示した.

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.

TAS-116 群で減量に至った有害事象は下痢［12.1%（7/58 名）］，食欲減退及び腎機能障害［各 5.2%（3/58 名）］，倦怠感［3.4%（2/58 名）］，貧血，網膜症，霧視，視力障害，出血性十二指腸潰瘍，肝機能異常，肝障害，肺炎，血中ビリルビン増加，血中クレアチニン増加及び慢性腎臓病

［各 1.7%（1/58 名）］であった．これらの有害事象は，食欲減退の 1 名を除き，本剤との関連性ありと判断された．

プラセボ群において減量に至った有害事象は ALT 増加及び AST 増加［各 3.6%（1/28 名）］であった．プラセボ群では減量に至った副作用を認めなかった．

**表 2.7.4.2.1.4.3.1-1　減量に至った有害事象及び副作用（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Any Events | 21 (36.2) | 20 (34.5) | 1 (3.6) | 0 |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Anaemia | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Eye disorders | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Retinopathy | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Vision blurred | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Visual impairment | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 8 (13.8) | 8 (13.8) | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 7 (12.1) | 7 (12.1) | 0 | 0 |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Malaise | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Liver disorder | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Pneumonia | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Investigations | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 1 (3.6) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Blood bilirubin increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Blood creatinine increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 3 (5.2) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 3 (5.2) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | 4 (6.9) | 4 (6.9) | 0 | 0 |
| Renal impairment | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Chronic kidney disease | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.3.1-1，14.3.2：SA2-1431-043T-ATP-2 改変

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減量に至った有害事象及び副作用を付録 表 2.7.4.8.5.3-1 及び付録 表 2.7.4.8.5.3-2 に示した．

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減量に至った有害事象の発現割合は 36.0%（27/75 名）であった．

TAS-116 群で減量に至った有害事象は下痢［12.0%（9/75 名）］，食欲減退［5.3%（4/75 名）］，倦怠感及び腎機能障害［各 4.0%（3/75 名）］，悪心及び血中クレアチニン増加［各 2.7%（2/75 名）］，貧血，網膜症，霧視，視力障害，出血性十二指腸潰瘍，肝機能異常，肝障害，肺炎，ALT 増加，AST 増加，血中ビリルビン増加，味覚障害及び慢性腎臓病［各 1.3%（1/75 名）］であった．このうち，本剤との関連性ありと判断された有害事象は，下痢［12.0%（9/75 名）］，倦怠感，食欲減退及び腎機能障害［各 4.0%（3/75 名）］，悪心及び血中クレアチニン増加［各 2.7%（2/75 名）］，貧血，網膜症，霧視，視力障害，出血性十二指腸潰瘍，肝機能異常，肝障害，肺炎，ALT 増加，AST 増加，血中ビリルビン増加，味覚障害及び慢性腎臓病［各 1.3%（1/75 名）］であった．

### 2.7.4.2.1.4.3.2 安全性併合解析

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），副作用の発現割合は 38.7%（46/119 名）であった．

GIST 患者群で減量に至った有害事象は，下痢［17.6%（21/119 名）］，食欲減退［9.2%（11/119 名）］，悪心［6.7%（8/119 名）］，倦怠感［5.9%（7/119 名）］，血中クレアチン増加［3.4%（4/119 名）］，腎機能障害［2.5%（3/119 名）］，貧血及び ALT 増加［各 1.7%（2/119 名）］，網膜症，霧視，視力障害，出血性十二指腸潰瘍，肝機能異常，肝障害，肺炎，AST 増加，血中ビリルビン増加，国際標準比増加，血中 ALP 増加，味覚障害，血尿及び慢性腎臓病［各 0.8%（1/119 名）］であった．これらの有害事象は食欲減退の 1 名を除いて，本剤との関連性ありと判断された．また，これらの減量に至った有害事象及び副作用の発現割合は固形癌患者群及び Any dosing 群でもおおむね同様であった．

GIST 患者群で減量に至らなかったが，固形癌患者群又は Any dosing 群で減量に至った有害事象は，夜盲［固形癌患者群 0.8%（1/128 名），Any dosing 群 1.2%（2/170 名），以下同順］，疲労［0%，0.6%（1/170 名）］，胆管炎［0.8%（1/128 名），0.6%（1/170 名）］，膀胱炎［0%，0.6%（1/170 名）］，γ-GTP 増加［0%，0.6%（1/170 名）］，血小板数減少［0%，0.6%（1/170 名）］，尿中蛋白陽性［0%，0.6%（1/170 名）］，頻尿［0%，0.6%（1/170 名）］であった．これらの有害事象は，胆管炎を除いて，本剤との関連性ありと判断された．

## 表 2.7.4.2.1.4.3.2-1　減量に至った有害事象（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Any Events | 47 (39.5) | 50 (39.1) | 62 (36.5) |
| Blood and lymphatic system disorders | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Anaemia | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Eye disorders | 3 (2.5) | 4 (3.1) | 7 (4.1) |
| Night blindness | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Retinopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Vision blurred | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Visual impairment | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Gastrointestinal disorders | 27 (22.7) | 28 (21.9) | 34 (20.0) |
| Diarrhoea | 21 (17.6) | 22 (17.2) | 25 (14.7) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Nausea | 8 (6.7) | 8 (6.3) | 11 (6.5) |
| General disorders and administration site conditions | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 8 (4.7) |
| Fatigue | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Malaise | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 7 (4.1) |
| Hepatobiliary disorders | 2 (1.7) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Cholangitis | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Hepatic function abnormal | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Liver disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Infections and infestations | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Cystitis | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Pneumonia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Investigations | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 10 (5.9) |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Blood bilirubin increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Blood creatinine increased | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 5 (2.9) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| International normalised ratio increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Platelet count decreased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Protein urine present | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Metabolism and nutrition disorders | 11 (9.2) | 13 (10.2) | 15 (8.8) |
| Decreased appetite | 11 (9.2) | 13 (10.2) | 15 (8.8) |
| Nervous system disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Taste disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Renal and urinary disorders | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 6 (3.5) |
| Haematuria | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Pollakiuria | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Renal impairment | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Chronic kidney disease | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-042T-ATP-2

表 2.7.4.2.1.4.3.2-2　減量に至った副作用（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Any Events | 46 (38.7) | 48 (37.5) | 60 (35.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Anaemia | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Eye disorders | 3 (2.5) | 4 (3.1) | 7 (4.1) |
| Night blindness | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Retinopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Vision blurred | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Visual impairment | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Gastrointestinal disorders | 27 (22.7) | 28 (21.9) | 34 (20.0) |
| Diarrhoea | 21 (17.6) | 22 (17.2) | 25 (14.7) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Nausea | 8 (6.7) | 8 (6.3) | 11 (6.5) |
| General disorders and administration site conditions | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 8 (4.7) |
| Fatigue | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Malaise | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 7 (4.1) |
| Hepatobiliary disorders | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Hepatic function abnormal | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Liver disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Infections and infestations | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Cystitis | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Pneumonia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Investigations | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 10 (5.9) |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Blood bilirubin increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Blood creatinine increased | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 5 (2.9) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| International normalised ratio increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Platelet count decreased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Protein urine present | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Metabolism and nutrition disorders | 10 (8.4) | 12 (9.4) | 14 (8.2) |
| Decreased appetite | 10 (8.4) | 12 (9.4) | 14 (8.2) |
| Nervous system disorders | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Taste disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Renal and urinary disorders | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 6 (3.5) |
| Haematuria | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Pollakiuria | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Renal impairment | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Chronic kidney disease | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-032T-ATP-2

## 2.7.4.2.1.4.4　特に注目すべき有害事象

評価資料及び参考資料では，グレード 2 以上の視覚異常を特に注目すべき有害事象として定義し，評価した．

10058030 試験の盲検投与期間では，TAS-116 群でグレード 2 以上の視覚異常として網膜静脈閉塞及び視力障害を各 1 名に認めた．いずれも本剤との関連性ありと判断されたが，非重篤でグ

レード 2 であり，減量，休薬又は投与中止により回復した．非盲検投与期間では，グレード 2 以上の視覚異常を認めなかった（第 5.3.5.1.1 項 10058030 試験 総括報告書）．

10058010 試験（Dose Escalation Phase，Expansion Phase）では，グレード 2 以上の視覚異常は Step 1 Dose Escalation Phase で 5/16 名（31.3%），Step 2 Dose Escalation Phase で 1/20 名（5.0%）の計 6 名（いずれも日本人）に発現した．いずれも本剤との関連性ありと判断され，回復又は軽快した．Step 1 Dose Escalation Phase で発現したグレード 3 の視力障害（1 名）は重篤な有害事象であり，休薬及び減量に至った．グレード 3 の夜盲（1 名）は休薬及び投与中止に至った．グレード 2 の黄斑浮腫及びグレード 2 の夜盲は同一患者 1 名に発現し，黄斑浮腫により投与中止に至った．グレード 2 の夜盲を発現した 2 名のうち，1 名は休薬に至り，1 名は減量及び休薬に至った．Step 2 Dose Escalation Phase で発現したグレード 2 の視力障害（1 名）は，減量及び休薬に至った（第 5.3.3.2.1 項 10058010 試験 総括報告書）．

10058020 試験，10058040 試験，10058050 試験及び 10058010 試験（Indication Extension Phase）では，グレード 2 以上の視覚異常は発現しなかった（第 5.3.5.2.1 項 10058020 試験 総括報告書，第 5.3.1.2.1 項 10058040 試験 総括報告書，第 5.3.4.2.1 項 10058050 試験 総括報告書，第 5.3.3.2.2 項 10058010 試験 総括報告書）．

#### 2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

非臨床の毒性所見，クラスエフェクト，作用機序と TAS-116 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を胃腸障害，眼障害，骨髄毒性，肝障害及び腎障害に関連する有害事象及び発疹関連の有害事象として，それぞれ評価した．

眼の有害事象に関しては，特に注目すべき有害事象（第 2.7.4.2.1.4.4 項）では HSP90 阻害剤のクラスエフェクトを基に視覚異常を収集・評価したが，他の眼の有害事象も発現していることから，器官別では眼の有害事象すべてを評価するため，眼障害（SOC）の事象で評価した．

臨床的に注目する有害事象で集計した PT を表 2.7.4.2.1.5-1 に示した．

表 2.7.4.2.1.5-1　臨床的に注目する有害事象で集計した MedDRA PT

| Category | MedDRA PT |
|---|---|
| 胃腸障害に関連する有害事象（Gastrointestinal Disorder） | Diarrhea |
| | Nausea |
| | Vomiting |
| | Stomatitis |
| | Decreased appetite |
| | Enterocolitis |
| | Frequent bowel movements |
| 眼障害に関連する有害事象（Eye Disorder） | * All MedDRA PT in MedDRA SOC “Eye disorders” |
| 骨髄毒性に関連する有害事象（Bone Marrow Toxicity） | Anaemia |
| | Haemoglobin decreased |
| | Leukopenia |
| | White blood cell count decreased |
| | Lymphopenia |
| | Lymphocyte count decreased |
| | Neutropenia |
| | Neutrophil count decreased |
| | Febrile neutropenia |
| | Thrombocytopenia |
| | Platelet count decreased |
| 肝障害に関連する有害事象（Liver Disorder） | Hyperbilirubinaemia |
| | Blood bilirubin increased |
| | Hepatic enzyme increased |
| | Alanine aminotransferase increased |
| | Aspartate aminotransferase increased |
| | Hepatic function abnormal |
| | Liver disorder |
| | Gamma-glutamyltransferase increased |
| | Blood alkaline phosphatase increased |
| | Liver function test increased |
| | Transaminases increased |
| 腎障害に関連する有害事象（Renal Disorder） | Creatinine renal clearance decreased |
| | Renal impairment |
| | Blood creatinine increased |
| | Acute kidney injury |
| 発疹関連の有害事象（Rash-related Events） | Rash |
| | Rash maculo-papular |
| | Drug eruption |
| | Eczema |
| | Dermatitis bullous |
| | Erythema |
| | Dermatitis acneiform |

第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析図表計画書 PT Grouping 改変

## 2.7.4.2.1.5.1　胃腸障害

### 2.7.4.2.1.5.1.1　10058030 試験（盲検投与期間）

10058030 試験（盲検投与期間）での，胃腸障害に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.1.1-1 に，胃腸障害に関連する休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.1.1-2 に，胃腸障害に関連する減量に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.1.1-3 に示した．

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．

グレード 3 以上の有害事象は，TAS-116 群のみで発現し，下痢（13.8%），食欲減退（6.9%）であった．下痢はいずれも本剤との関連性ありと判断され，食欲減退の 1 名（1.7%）が本剤との関連性ありと判断された．

死亡に至った有害事象は発現しなかった（第 2.7.4.2.1.2.2 項）.

TAS-116 群で発現した重篤な有害事象は，食欲減退（3 名），下痢及び腸炎（1 名）であり，そのうち，本剤との関連性ありと判断されたのは食欲減退，下痢及び腸炎（各 1 名）であった（表 2.7.4.2.1.3.1-1，表 2.7.4.2.1.3.1-2）.

TAS-116 群で投与中止に至った有害事象は発現しなかった.

TAS-116 群で休薬に至った有害事象は，下痢（TAS-116 群 25.9%，プラセボ群 0%，以下同順），食欲減退（6.9%，7.1%），悪心（6.9%，0%），腸炎（1.7%，0%）及び嘔吐（1.7%，0%）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，下痢（25.9%，0%），食欲減退（6.9%，3.6%），悪心（6.9%，0%），腸炎（1.7%，0%）及び嘔吐（1.7%，0%）であった.

減量に至った有害事象は，TAS-116 群のみに発現した．下痢（12.1%），食欲減退（5.2%）であり，下痢はいずれも本剤との関連性ありと判断され，食欲減退の 2 名（3.4%）が本剤との関連性ありと判断された.

TAS-116 群で発現した胃腸障害に関連する有害事象の，投与開始から初発グレード発現までの期間，初発グレード発現から回復までの期間，投与開始から最悪グレード発現までの期間，最悪グレード発現から回復までの期間の各中央値（以下同順）は，下痢では，3.0 日（範囲：2～89 日），33.0 日（範囲：0～341 日），5.0 日（範囲：2～121 日），33.0 日（範囲：0～341 日）であった．グレード 3 以上の下痢では，2.0 日（範囲：2～12 日），6.0 日（範囲：1～34 日），5.0 日（範囲：2～18 日），6.0 日（範囲：1～34 日）であった．食欲減退では，22.0 日（範囲：2～211 日），23.5 日（範囲：10～69 日），31.0 日（範囲：2～211 日），23.5 日（範囲：10～69 日）であった（第 5.3.5.1.1 項 10058030 試験 総括報告書 表 12.3.1.3.5.1-1 及び表 12.3.1.3.5.1-2）.

**表 2.7.4.2.1.5.1.1-1　有害事象及び副作用（胃腸障害）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| | TAS-116 (N=58) | | | | Placebo (N=28) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Preferred Term | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) |
| Diarrhoea | 43 (74.1) | 8 (13.8) | 43 (74.1) | 8 (13.8) | 5 (17.9) | 0 | 4 (14.3) | 0 |
| Enterocolitis | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Frequent bowel movements | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nausea | 16 (27.6) | 0 | 14 (24.1) | 0 | 5 (17.9) | 0 | 3 (10.7) | 0 |
| Stomatitis | 2 (3.4) | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vomiting | 3 (5.2) | 0 | 3 (5.2) | 0 | 2 (7.1) | 0 | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 21 (36.2) | 4 (6.9) | 18 (31.0) | 1 (1.7) | 4 (14.3) | 0 | 2 (7.1) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.1：SA1-1431-020T-ATP-2，SA2-1431-020T-ATP-2 改変

表 2.7.4.2.1.5.1.1-2　休薬に至った有害事象及び副作用（胃腸障害）（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| | All Grade | All Grade | All Grade | All Grade |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Diarrhoea | 15 (25.9) | 15 (25.9) | 0 | 0 |
| Enterocolitis | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Nausea | 4 (6.9) | 4 (6.9) | 0 | 0 |
| Vomiting | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 4 (6.9) | 4 (6.9) | 2 (7.1) | 1 (3.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.2.1-1，14.3.2：SA2-1431-040T-ATP-2 改変

表 2.7.4.2.1.5.1.1-3　減量に至った有害事象及び副作用（胃腸障害）（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| | All Grade | All Grade | All Grade | All Grade |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Diarrhoea | 7 (12.1) | 7 (12.1) | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 3 (5.2) | 2 (3.4) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.3.1-1，14.3.2：SA2-1431-043T-ATP-2 改変

### 2.7.4.2.1.5.1.2　安全性併合解析

安全性併合解析での，胃腸障害に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.1.2-1 に示した．

GIST 患者群で胃腸障害に関連する有害事象は 101/119 名（84.9%），副作用は 99/119 名（83.2%）に発現した．

GIST 患者群で最も多く発現した胃腸障害に関連する有害事象は，下痢（77.3%）であり，次いで食欲減退（41.2%），悪心（36.1%）が多く発現した．最も多く発現した胃腸障害に関連する副作用は，下痢（75.6%）であり，次いで食欲減退（35.3%），悪心（31.1%）が多く発現した．グレード 3 以上の胃腸障害に関連する有害事象は，下痢（17.6%），食欲減退（9.2%），悪心（1.7%）が発現し，食欲減退の 5 名を除き，本剤と関連性ありと判断された．

胃腸障害に関連する有害事象及び副作用は，固形癌患者群でそれぞれ 110/128 名（85.9%）及び 107/128 名（83.6%），Any dosing 群でそれぞれ 148/170 名（87.1%）及び 145/170 名（85.3%）に発現し，発現した有害事象及び副作用の各事象の発現割合は GIST 患者群とおおむね同様であった．

## 表 2.7.4.2.1.5.1.2-1　有害事象及び副作用（胃腸障害）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Gastrointestinal Disorder | 101 (84.9) | 27 (22.7) | 99 (83.2) | 24 (20.2) | 110 (85.9) | 27 (21.1) | 107 (83.6) | 24 (18.8) | 148 (87.1) | 33 (19.4) | 145 (85.3) | 29 (17.1) |
| Diarrhoea | 92 (77.3) | 21 (17.6) | 90 (75.6) | 21 (17.6) | 99 (77.3) | 21 (16.4) | 97 (75.8) | 21 (16.4) | 136 (80.0) | 25 (14.7) | 133 (78.2) | 24 (14.1) |
| Enterocolitis | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Frequent bowel movements | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Nausea | 43 (36.1) | 2 (1.7) | 37 (31.1) | 2 (1.7) | 49 (38.3) | 2 (1.6) | 42 (32.8) | 2 (1.6) | 66 (38.8) | 3 (1.8) | 58 (34.1) | 3 (1.8) |
| Stomatitis | 5 (4.2) | 0 | 5 (4.2) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 13 (7.6) | 0 | 13 (7.6) | 0 |
| Vomiting | 11 (9.2) | 0 | 10 (8.4) | 0 | 13 (10.2) | 0 | 11 (8.6) | 0 | 24 (14.1) | 0 | 21 (12.4) | 0 |
| Decreased appetite | 49 (41.2) | 11 (9.2) | 42 (35.3) | 6 (5.0) | 55 (43.0) | 11 (8.6) | 48 (37.5) | 6 (4.7) | 78 (45.9) | 15 (8.8) | 70 (41.2) | 9 (5.3) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-150T-ATP 改変

胃腸障害に関連する有害事象で，死亡に至った有害事象はいずれの群でも発現しなかった（表 2.7.4.2.1.2.2-1）．

GIST 患者群で発現した胃腸障害に関連する重篤な有害事象は，食欲減退が 7 名，下痢が 3 名，腸炎が 1 名に発現した．GIST 患者群以外では，Any dosing 群で食欲減退が 1 名に発現した（表 2.7.4.2.1.3.2-1）．重篤な副作用は，食欲減退が 4 名，下痢が 3 名，腸炎が 1 名に発現し，GIST 患者群以外での発現はなかった（表 2.7.4.2.1.3.2-2）．

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が，Any dosing 群で投与中止に至った有害事象の食欲減退（0.6%）が発現し，本剤と関連性ありと判断された（表 2.7.4.2.1.5.1.2-2，表 2.7.4.2.1.5.1.2-3）．

GIST 患者群で胃腸障害に関連する休薬に至った有害事象は下痢（31.9%），食欲減退（10.9%），悪心（9.2%），嘔吐（2.5%）及び腸炎（0.8%）であり，休薬に至った副作用は下痢（31.1%），食欲減退（10.9%），悪心（8.4%），嘔吐（2.5%）及び腸炎（0.8%）であった．Any dosing 群で食欲減退の有害事象が 15.9%に発現し，GIST 患者群より 5%以上高かったが，他の事象は固形癌患者群及び Any dosing 群で GIST 患者群と同様の発現割合であった（表 2.7.4.2.1.5.1.2-4，表 2.7.4.2.1.5.1.2-5）．

GIST 患者群で胃腸障害に関連する減量に至った有害事象は下痢（17.6%），食欲減退（9.2%）及び悪心（6.7%）であり，減量に至った副作用は下痢（17.6%），食欲減退（8.4%）及び悪心（6.7%）であった．固形癌患者群及び Any dosing 群でも，減量に至った有害事象及び副作用の各事象の発現割合は GIST 患者群と同様であった（表 2.7.4.2.1.5.1.2-6，表 2.7.4.2.1.5.1.2-7）．

**表 2.7.4.2.1.5.1.2-2　投与中止に至った有害事象（胃腸障害）（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) |
|---|---|---|---|
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Gastrointestinal Disorder | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Decreased appetite | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-140T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.1.2-3　投与中止に至った副作用（胃腸障害）（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) |
|---|---|---|---|
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Gastrointestinal Disorder | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Decreased appetite | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-130T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.1.2-4 休薬に至った有害事象（胃腸障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal Disorder | 49 (41.2) | 54 (42.2) | 70 (41.2) |
| Diarrhoea | 38 (31.9) | 41 (32.0) | 48 (28.2) |
| Enterocolitis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Nausea | 11 (9.2) | 12 (9.4) | 17 (10.0) |
| Vomiting | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Decreased appetite | 13 (10.9) | 17 (13.3) | 27 (15.9) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-141T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.1.2-5 休薬に至った副作用（胃腸障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal Disorder | 47 (39.5) | 52 (40.6) | 66 (38.8) |
| Diarrhoea | 37 (31.1) | 40 (31.3) | 46 (27.1) |
| Enterocolitis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Nausea | 10 (8.4) | 11 (8.6) | 15 (8.8) |
| Vomiting | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |
| Decreased appetite | 13 (10.9) | 17 (13.3) | 26 (15.3) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-132T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.1.2-6 減量に至った有害事象（胃腸障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal Disorder | 30 (25.2) | 32 (25.0) | 38 (22.4) |
| Diarrhoea | 21 (17.6) | 22 (17.2) | 25 (14.7) |
| Nausea | 8 (6.7) | 8 (6.3) | 11 (6.5) |
| Decreased appetite | 11 (9.2) | 13 (10.2) | 15 (8.8) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-142T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.1.2-7　減量に至った副作用（胃腸障害）（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal Disorder | 29 (24.4) | 31 (24.2) | 37 (21.8) |
| Diarrhoea | 21 (17.6) | 22 (17.2) | 25 (14.7) |
| Nausea | 8 (6.7) | 8 (6.3) | 11 (6.5) |
| Decreased appetite | 10 (8.4) | 12 (9.4) | 14 (8.2) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-133T-ATP-2 改変

GIST 患者群で胃腸障害に関連する有害事象は 101 名に発現し，そのうち転帰不明の患者を除いた 100/119 名（84.0%）の胃腸障害に関連する有害事象の転帰の要約を表 2.7.4.2.1.5.1.2-8 に示した．

58/100 名（58.0%）が回復又は軽快し，41/100 名（41.0%）が未回復，1/100 名（1.0%）が後遺症あり回復であった．未回復であった有害事象は，下痢（22 名），食欲減退（21 名），悪心（15 名），口内炎（2 名），腸炎及び排便回数増加（各 1 名）であり，後遺症あり回復であった有害事象は，下痢 1 名であり，下痢に続いて腸炎を発現していた．未回復の割合が 41.0%と高かったが，胃腸障害に関連する有害事象は原疾患である GIST の悪化に伴って発生する病態と重複することも影響していると考える．

固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様であった．

## 表 2.7.4.2.1.5.1.2-8 有害事象の転帰の要約（胃腸障害）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal Disorder | | | |
| Patients with Adverse Event | 100 (84.0) | 109 (85.2) | 147 (86.5) |
| Patients with Recovered / resolved | 52 | 55 | 79 |
| Patients with Recovering / resolving | 6 | 7 | 9 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 41 | 46 | 58 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal Disorder (Diarrhoea) | | | |
| Patients with Adverse Event | 91 (76.5) | 98 (76.6) | 135 (79.4) |
| Patients with Recovered / resolved | 65 | 71 | 102 |
| Patients with Recovering / resolving | 3 | 4 | 7 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 22 | 22 | 25 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal Disorder (Enterocolitis) | | | |
| Patients with Adverse Event | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal Disorder (Frequent bowel movements) | | | |
| Patients with Adverse Event | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal Disorder (Nausea) | | | |
| Patients with Adverse Event | 43 (36.1) | 49 (38.3) | 66 (38.8) |
| Patients with Recovered / resolved | 26 | 29 | 42 |
| Patients with Recovering / resolving | 2 | 2 | 2 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 15 | 18 | 22 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal Disorder (Stomatitis) | | | |
| Patients with Adverse Event | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 13 (7.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 3 | 3 | 9 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 2 | 2 | 4 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4.2.1.5.1.2-8　有害事象の転帰の要約（胃腸障害）（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal Disorder (Vomiting) | | | |
| Patients with Adverse Event | 11 (9.2) | 13 (10.2) | 24 (14.1) |
| Patients with Recovered / resolved | 11 | 13 | 24 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal Disorder (Decreased appetite) | | | |
| Patients with Adverse Event | 48 (40.3) | 54 (42.2) | 77 (45.3) |
| Patients with Recovered / resolved | 22 | 25 | 39 |
| Patients with Recovering / resolving | 5 | 6 | 7 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 21 | 23 | 31 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients only with unknown outcome events are not included.
If a patient is reported to have the same event more than once, then that patient is only counted once for the summary of that outcome, using the worst outcome.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-090T-ATP-2 改変

GIST 患者群の胃腸障害の有害事象で，初発グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.1.2-9 に，最悪グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.1.2-10 に示した．

GIST 患者群での胃腸障害に関連する有害事象の，投与開始から初発グレード発現までの期間，初発グレード発現から回復までの期間，投与開始から最悪グレード発現までの期間，最悪グレード発現から回復までの期間の各中央値（以下同順）は，下痢では 3.0 日（範囲：2～109 日），34.0 日（範囲：0～341 日），5.0 日（範囲：2～121 日），23.0 日（範囲：0～341 日），悪心では 6.0 日（範囲：2～463 日），8.0 日（範囲：0～172 日），10.0 日（範囲：2～463 日），10.0 日（範囲：0～172 日），食欲減退では 6.0 日（範囲：2～308 日），17.5 日（範囲：2～69 日），13.0 日（範囲：2～343 日），15.0 日（範囲：2～63 日）であった．

## 表 2.7.4.2.1.5.1.2-9　有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（胃腸障害）（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The First Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Gastrointestinal Disorder | N‡ | 101 | 99 | 72 |
| | Median‡ | 1.0 | 3.0 | 35.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [2 , 89] | [1 , 341] |
| Gastrointestinal Disorder (Diarrhoea) | N‡ | 92 | 92 | 71 |
| | Median‡ | 2.0 | 3.0 | 34.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [2 , 109] | [0 , 341] |
| Gastrointestinal Disorder (Enterocolitis) | N‡ | 2 | 2 | 1 |
| | Median‡ | 1.5 | 47.5 | 21.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [33 , 62] | [21 , 21] |
| Gastrointestinal Disorder (Frequent bowel movements) | N‡ | 2 | 2 | 1 |
| | Median‡ | 2.0 | 2.5 | 25.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [2 , 2] | [2 , 3] | [25 , 25] |
| Gastrointestinal Disorder (Nausea) | N‡ | 43 | 43 | 28 |
| | Median‡ | 1.0 | 6.0 | 8.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [2 , 463] | [0 , 172] |
| Gastrointestinal Disorder (Stomatitis) | N‡ | 5 | 5 | 3 |
| | Median‡ | 1.0 | 8.0 | 14.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [6 , 37] | [14 , 56] |
| Gastrointestinal Disorder (Vomiting) | N‡ | 11 | 11 | 11 |
| | Median‡ | 1.0 | 4.0 | 1.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [2 , 150] | [0 , 41] |
| Gastrointestinal Disorder (Decreased appetite) | N‡ | 49 | 47 | 22 |
| | Median‡ | 2.0 | 6.0 | 17.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [2 , 308] | [2 , 69] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of onset) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date of onset)
‡ : The first value represents grade at onset of the first adverse event.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-081T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.1.2-10　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（胃腸障害）（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The Worst Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Gastrointestinal Disorder | N‡ | 101 | 101 | 72 |
| | Median‡ | 2.0 | 5.0 | 20.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [2 , 343] | [0 , 341] |
| Gastrointestinal Disorder (Diarrhoea) | N‡ | 92 | 92 | 71 |
| | Median‡ | 2.0 | 5.0 | 23.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [2 , 121] | [0 , 341] |
| Gastrointestinal Disorder (Enterocolitis) | N‡ | 2 | 2 | 1 |
| | Median‡ | 1.5 | 54.5 | 7.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [33 , 76] | [7 , 7] |
| Gastrointestinal Disorder (Frequent bowel movements) | N‡ | 2 | 2 | 1 |
| | Median‡ | 2.0 | 2.5 | 25.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [2 , 2] | [2 , 3] | [25 , 25] |
| Gastrointestinal Disorder (Nausea) | N‡ | 43 | 43 | 27 |
| | Median‡ | 1.0 | 10.0 | 10.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [2 , 463] | [0 , 172] |
| Gastrointestinal Disorder (Stomatitis) | N‡ | 5 | 5 | 3 |
| | Median‡ | 1.0 | 8.0 | 14.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [6 , 37] | [14 , 56] |
| Gastrointestinal Disorder (Vomiting) | N‡ | 11 | 11 | 11 |
| | Median‡ | 1.0 | 4.0 | 5.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [2 , 150] | [0 , 41] |
| Gastrointestinal Disorder (Decreased appetite) | N‡ | 49 | 47 | 21 |
| | Median‡ | 2.0 | 13.0 | 15.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [2 , 343] | [2 , 63] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of Maximum Grade) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date firstly appeared the worst value)
‡ : All of the adverse events of the maximum grade are counted.
The worst value represents the maximum grade.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-080T-ATP-2 改変

## 2.7.4.2.1.5.2　眼障害

### 2.7.4.2.1.5.2.1　10058030 試験（盲検投与期間）

10058030 試験（盲検投与期間）での，眼障害に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.2.1-1 に，眼障害に関連する投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.2.1-2 に，眼障害に関連する休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.2.1-3 に，眼障害に関連する減量に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.2.1-4 に示した．

眼障害に関連する有害事象は，TAS-116 群でのみ発現し，夜盲（13.8%）が最も多く，次いで霧視及び視力障害（各 6.9%）が多く発現した．なお，TAS-116 群で発現した有害事象は，結膜出血及びアレルギー性結膜炎を除き，本剤との関連性ありであった．

グレード 3 以上の眼障害に関連する有害事象は発現しなかった．

また，10058030 試験ではグレード 2 以上の視覚異常を特に注目すべき有害事象として定義し，収集した．該当する有害事象は網膜静脈閉塞（グレード 2）及び視力障害（グレード 2）で

あり，TAS-116 群の各 1 名に発現した．いずれも本剤との関連性ありと判断された（第 2.7.4.2.1.4.4 項）．

TAS-116 群で眼障害に関連する死亡に至った有害事象，重篤な有害事象は発現しなかった（第 2.7.4.2.1.2.1 項，表 2.7.4.2.1.3.1-1）．

眼障害に関連する投与中止に至った有害事象は，TAS-116 群のみに発現した．網膜静脈閉塞（1.7%）であり，本剤との関連性ありと判断された．

眼障害に関連する休薬に至った有害事象は，TAS-116 群のみに発現した．網膜静脈閉塞，網膜症，霧視，視力障害（各 1.7%）であり，いずれも本剤との関連性ありと判断された．

眼障害に関連する減量に至った有害事象は，TAS-116 群のみに発現した．網膜症，霧視，視力障害（各 1.7%）であり，いずれも本剤との関連性ありと判断された．

TAS-116 群で発現した眼障害に関連する有害事象の，投与開始から初発グレード発現までの期間，初発グレード発現から回復までの期間，投与開始から最悪グレード発現までの期間及び最悪グレードの発現から回復までの期間の各中央値（以下同順）は，夜盲では，16.5 日（範囲：5～85 日），21.0 日（範囲：2～133 日），16.5 日（範囲：5～85 日），21.0 日（範囲：2～133 日），霧視では，13.5 日（範囲：7～35 日），14.5 日（範囲：6～176 日），13.5 日（範囲：7～35 日），14.5 日（範囲：6～176 日），視力障害では，13.0 日（範囲：6～39 日），8.5 日（範囲：0～249 日），13.0 日（範囲：6～39 日），8.5 日（範囲：0～249 日）であった（第 5.3.5.1.1 項 10058030 試験 総括報告書 表 12.3.1.3.5.1-1 及び表 12.3.1.3.5.1-2）．

**表 2.7.4.2.1.5.2.1-1　有害事象及び副作用（眼障害）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | | | Placebo (N=28) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Eye disorders | 17 (29.3) | 0 | 16 (27.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctival haemorrhage | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctivitis allergic | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorder | 3 (5.2) | 0 | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Night blindness | 8 (13.8) | 0 | 8 (13.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Retinopathy | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vision blurred | 4 (6.9) | 0 | 4 (6.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Visual acuity reduced | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Visual impairment | 4 (6.9) | 0 | 4 (6.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.1：SA1-1431-020T-ATP-2，14.3.1：SA2-1431-020T-ATP-2 改変

表 2.7.4.2.1.5.2.1-2　投与中止に至った有害事象及び副作用（眼障害）（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | | All Grade<br>N (%) | |
| Eye disorders | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.1.1-1，14.3.2：SA2-1431-030T-ATP-2 改変

表 2.7.4.2.1.5.2.1-3　休薬に至った有害事象及び副作用（眼障害）（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| System Organ Class | All Grade | All Grade | All Grade | All Grade |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Eye disorders | 4 (6.9) | 4 (6.9) | 0 | 0 |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Retinopathy | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Vision blurred | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Visual impairment | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.2.1-1，14.3.2：SA2-1431-040T-ATP-2 改変

表 2.7.4.2.1.5.2.1-4　減量に至った有害事象及び副作用（眼障害）（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| System Organ Class | All Grade | All Grade | All Grade | All Grade |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Eye disorders | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Retinopathy | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Vision blurred | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Visual impairment | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.3.1-1，14.3.2：SA2-1431-043T-ATP-2 改変

### 2.7.4.2.1.5.2.2　安全性併合解析

安全性併合解析での，眼障害に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.2.2-1 に示した．

GIST 患者群で眼障害に関連する有害事象は 28/119 名（23.5%），副作用は 26/119 名（21.8%）に発現した．

GIST 患者群で最も多く発現した眼障害に関連する有害事象は夜盲（11.8%）であり，次いで霧視（6.7%），視力障害（4.2%）が多く発現した．最も多く発現した副作用は夜盲（11.8%）であり，次いで霧視（5.9%），視力障害（4.2%）が多く発現した．GIST 患者群にはグレード 3 以上の有害事象は発現しなかった．

眼障害に関連する有害事象及び副作用は，固形癌患者群でそれぞれ 32/128 名（25.0%）及び 29/128 名（22.7%），Any dosing 群でそれぞれ 47/170 名（27.6%）及び 44/170 名（25.9%）に発現した．グレード 3 以上の有害事象が Any dosing 群で夜盲及び視力障害（各 0.6%）に発現し，これらの事象は副作用であったが，固形癌患者群及び Any dosing 群の他の事象の発現割合は GIST

患者群と同様であった．グレード 3 の夜盲は 292 mg/day，グレード 3 の視力障害は 252 mg/day をそれぞれ 1 日 1 回連日投与の患者で発現したため（第 5.3.3.2.1 項 10058010 試験 総括報告書 14.3.3），申請用量（160 mg/day）以上の投与量の影響が考えられた．

## 表 2.7.4.2.1.5.2.2-1 有害事象及び副作用（眼障害）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Eye Disorder | 28 (23.5) | 0 | 26 (21.8) | 0 | 32 (25.0) | 0 | 29 (22.7) | 0 | 47 (27.6) | 2 (1.2) | 44 (25.9) | 2 (1.2) |
| Colour blindness acquired | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Conjunctival haemorrhage | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctivitis allergic | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorder | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 7 (4.1) | 0 | 7 (4.1) | 0 |
| Eye pain | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Macular oedema | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Night blindness | 14 (11.8) | 0 | 14 (11.8) | 0 | 17 (13.3) | 0 | 17 (13.3) | 0 | 25 (14.7) | 1 (0.6) | 25 (14.7) | 1 (0.6) |
| Optic nerve cupping | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Punctate keratitis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Retinal vein occlusion | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Retinopathy | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Vision blurred | 8 (6.7) | 0 | 7 (5.9) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 7 (5.5) | 0 | 11 (6.5) | 0 | 10 (5.9) | 0 |
| Visual acuity reduced | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Visual impairment | 5 (4.2) | 0 | 5 (4.2) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 8 (4.7) | 1 (0.6) | 8 (4.7) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-150T-ATP 改変

眼障害に関連する有害事象で，死亡に至った有害事象はいずれの群でも発現しなかった（表 2.7.4.2.1.2.2-1）．

眼障害に関連する重篤な有害事象は，Any dosing 群で視力障害（1 名）が発現し，この事象は副作用であった（表 2.7.4.2.1.3.2-2）．

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（0.8%）であり，本剤と関連性ありと判断された．GIST 患者群以外で投与中止に至った有害事象は，Any dosing 群の黄斑浮腫及び夜盲（各 0.6%）であり，これらの事象は本剤と関連性ありと判断された（表 2.7.4.2.1.5.2.2-2，表 2.7.4.2.1.5.2.2-3）．

GIST 患者群で眼障害に関連する休薬に至った有害事象は，霧視（1.7%），視力障害，網膜静脈閉塞及び網膜症（各 0.8%）であり，いずれも本剤と関連性ありと判断された．これらの休薬に至った有害事象及び副作用は，固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様の発現割合であった．GIST 患者群以外で休薬に至った有害事象は，夜盲であり，固形癌患者群は 0.8%，Any dosing 群は 3.5%に発現し，いずれも本剤と関連性ありと判断された（表 2.7.4.2.1.5.2.2-4，表 2.7.4.2.1.5.2.2-5）．

GIST 患者群で眼障害に関連する減量に至った有害事象は，視力障害，網膜症及び霧視（各 0.8%）であり，いずれも本剤と関連性ありと判断された．これらの減量に至った有害事象及び副作用は，固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様の発現割合であった．GIST 患者群以外で減量に至った有害事象は，夜盲であり，固形癌患者群は 0.8%，Any dosing 群は 1.2%に発現し，いずれも本剤との関連性ありと判断された（表 2.7.4.2.1.5.2.2-6，表 2.7.4.2.1.5.2.2-7）．

### 表 2.7.4.2.1.5.2.2-2　投与中止に至った有害事象（眼障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Eye Disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Macular oedema | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Night blindness | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Retinal vein occlusion | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-140T-ATP-2 改変

### 表 2.7.4.2.1.5.2.2-3　投与中止に至った副作用（眼障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Eye Disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Macular oedema | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Night blindness | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Retinal vein occlusion | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-130T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.2.2-4 休薬に至った有害事象（眼障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Eye Disorder | 5 (4.2) | 6 (4.7) | 13 (7.6) |
| Night blindness | 0 | 1 (0.8) | 6 (3.5) |
| Retinal vein occlusion | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Retinopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Vision blurred | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Visual impairment | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-141T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.2.2-5 休薬に至った副作用（眼障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Eye Disorder | 5 (4.2) | 6 (4.7) | 13 (7.6) |
| Night blindness | 0 | 1 (0.8) | 6 (3.5) |
| Retinal vein occlusion | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Retinopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Vision blurred | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Visual impairment | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-132T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.2.2-6 減量に至った有害事象（眼障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Eye Disorder | 3 (2.5) | 4 (3.1) | 7 (4.1) |
| Night blindness | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Retinopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Vision blurred | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Visual impairment | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-142T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.2.2-7　減量に至った副作用（眼障害）（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Eye Disorder | 3 (2.5) | 4 (3.1) | 7 (4.1) |
| Night blindness | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Retinopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Vision blurred | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Visual impairment | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-133T-ATP-2 改変

眼障害に関連する有害事象の転帰の要約を表 2.7.4.2.1.5.2.2-8 に示した．

GIST 患者群で眼障害に関連する有害事象は 28/119 名（23.5%）に発現したが，そのうち 21/28 名（75.0%）が回復又は軽快し，7/28 名（25.0%）が未回復であった．未回復であった有害事象は，夜盲（2 名），後天性色覚異常，点状角膜炎，網膜症，霧視，視力低下及び視力障害（各 1 名）であった．未回復であった点状角膜炎，霧視，網膜症，視力低下，視力異常は，合併症・既往歴に眼関連事象を有しており，患者素因が考えられた．その他の事象はグレード 1 であり，本剤に対して投与中止などの措置を取られておらず，経過観察としたためと考えられた．

GIST 患者群以外で未回復であった有害事象は，眼の障害（Any dosing 群 2 名），視神経乳頭陥凹（固形癌患者群 1 名），視力障害（Any dosing 群 1 名）であったが，いずれもグレード 1 であり，本剤に対して投与中止などの措置を取られておらず，経過観察としたためと考えられた．

## 表 2.7.4.2.1.5.2.2-8 有害事象の転帰の要約（眼障害）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Eye Disorder | | | |
| Patients with Adverse Event | 28 (23.5) | 32 (25.0) | 47 (27.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 20 | 23 | 34 |
| Patients with Recovering / resolving | 1 | 1 | 2 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 7 | 8 | 11 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Colour blindness acquired) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Conjunctival haemorrhage) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Conjunctivitis allergic) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Eye disorder) | | | |
| Patients with Adverse Event | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 7 (4.1) |
| Patients with Recovered / resolved | 3 | 3 | 5 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 2 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Eye pain) | | | |
| Patients with Adverse Event | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 1 | 1 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4.2.1.5.2.2-8 有害事象の転帰の要約（眼障害）（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Eye Disorder (Macular oedema) | | | |
| Patients with Adverse Event | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 1 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Night blindness) | | | |
| Patients with Adverse Event | 14 (11.8) | 17 (13.3) | 25 (14.7) |
| Patients with Recovered / resolved | 12 | 15 | 23 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 2 | 2 | 2 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Optic nerve cupping) | | | |
| Patients with Adverse Event | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Punctate keratitis) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Retinal vein occlusion) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovering / resolving | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Retinopathy) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4.2.1.5.2.2-8　有害事象の転帰の要約（眼障害）（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Eye Disorder (Vision blurred) | | | |
| Patients with Adverse Event | 8 (6.7) | 8 (6.3) | 11 (6.5) |
| Patients with Recovered / resolved | 7 | 7 | 10 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Visual acuity reduced) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Eye Disorder (Visual impairment) | | | |
| Patients with Adverse Event | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 8 (4.7) |
| Patients with Recovered / resolved | 4 | 4 | 5 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 1 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 2 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients only with unknown outcome events are not included.
If a patient is reported to have the same event more than once, then that patient is only counted once for the summary of that outcome, using the worst outcome.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-090T-ATP-2 改変

GIST 患者群の眼障害の有害事象で，初発グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.2.2-9 に，最悪グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.2.2-10 に示した．

GIST 患者群での眼障害に関連する有害事象の，投与開始から初発グレード発現までの期間，初発グレード発現から回復までの期間，投与開始から最悪グレード発現までの期間，最悪グレード発現から回復までの期間の各中央値（以下同順）は，夜盲では，16.5 日（範囲：5～95 日），22.5 日（範囲：2～163 日），16.5 日（範囲：5～95 日），22.5 日（範囲：2～163 日），霧視では，23.0 日（範囲：7～336 日），15.0 日（範囲：6～176 日），23.0 日（範囲：7～336 日），15.0 日（範囲：6～176 日），視力障害では，14.0 日（範囲：6～46 日），8.5 日（範囲：0～249 日），14.0 日（範囲：6～46 日），8.5 日（範囲：0～249 日）であった．

## 表 2.7.4.2.1.5.2.2-9 有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（眼障害）（安全性併合解析）

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5)with GIST | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The First Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Eye Disorder | N‡ | 28 | 28 | 23 |
| | Median‡ | 1.0 | 24.0 | 21.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [5 , 336] | [0 , 249] |
| Eye Disorder (Colour blindness acquired) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 96.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [96 , 96] | - |
| Eye Disorder (Conjunctival haemorrhage) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 99.0 | 21.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [99 , 99] | [21 , 21] |
| Eye Disorder (Conjunctivitis allergic) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 66.0 | 63.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [66 , 66] | [63 , 63] |
| Eye Disorder (Eye disorder) | N‡ | 3 | 3 | 3 |
| | Median‡ | 1.0 | 20.0 | 81.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [10 , 35] | [2 , 176] |
| Eye Disorder (Night blindness) | N‡ | 14 | 14 | 12 |
| | Median‡ | 1.0 | 16.5 | 22.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [5 , 95] | [2 , 163] |
| Eye Disorder (Punctate keratitis) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 336.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [336 , 336] | - |
| Eye Disorder (Retinal vein occlusion) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 2.0 | 50.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [2 , 2] | [50 , 50] | - |
| Eye Disorder (Retinopathy) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 28.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [28 , 28] | - |
| Eye Disorder (Vision blurred) | N‡ | 8 | 8 | 7 |
| | Median‡ | 1.0 | 23.0 | 15.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [7 , 336] | [6 , 176] |
| Eye Disorder (Visual acuity reduced) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 127.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [127 , 127] | - |
| Eye Disorder (Visual impairment) | N‡ | 5 | 5 | 4 |
| | Median‡ | 1.0 | 14.0 | 8.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [6 , 46] | [0 , 249] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of onset) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date of onset)
‡ : The first value represents grade at onset of the first adverse event.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-081T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.2.2-10　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（眼障害）（安全性併合解析）**

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5)with GIST | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The Worst Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Eye Disorder | N‡ | 28 | 28 | 22 |
| | Median‡ | 1.0 | 24.0 | 21.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [5 , 336] | [0 , 249] |
| Eye Disorder (Colour blindness acquired) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 96.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [96 , 96] | - |
| Eye Disorder (Conjunctival haemorrhage) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 99.0 | 21.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [99 , 99] | [21 , 21] |
| Eye Disorder (Conjunctivitis allergic) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 66.0 | 63.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [66 , 66] | [63 , 63] |
| Eye Disorder (Eye disorder) | N‡ | 3 | 3 | 3 |
| | Median‡ | 1.0 | 20.0 | 81.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [10 , 35] | [2 , 176] |
| Eye Disorder (Night blindness) | N‡ | 14 | 14 | 12 |
| | Median‡ | 1.0 | 16.5 | 22.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [5 , 95] | [2 , 163] |
| Eye Disorder (Punctate keratitis) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 336.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [336 , 336] | - |
| Eye Disorder (Retinal vein occlusion) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 2.0 | 50.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [2 , 2] | [50 , 50] | - |
| Eye Disorder (Retinopathy) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 28.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [28 , 28] | - |
| Eye Disorder (Vision blurred) | N‡ | 8 | 8 | 7 |
| | Median‡ | 1.0 | 23.0 | 15.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [7 , 336] | [6 , 176] |
| Eye Disorder (Visual acuity reduced) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 127.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [127 , 127] | - |
| Eye Disorder (Visual impairment) | N‡ | 5 | 5 | 4 |
| | Median‡ | 1.0 | 14.0 | 8.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [6 , 46] | [0 , 249] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of Maximum Grade) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date firstly appeared the worst value)
‡ : All of the adverse events of the maximum grade are counted.
The worst value represents the maximum grade.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-080T-ATP-2 改変

## 2.7.4.2.1.5.3　骨髄毒性

### 2.7.4.2.1.5.3.1　10058030 試験（盲検投与期間）

10058030 試験（盲検投与期間）での，骨髄毒性に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.3.1-1 に，骨髄毒性に関連する休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.3.1-2 に，骨髄毒性に関連する減量に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.3.1-3 に示した．

骨髄毒性に関連する有害事象は，TAS-116 群で貧血（TAS-116 群 10.3%，プラセボ群 10.7%，以下同順）が最も多く発現し，次いでリンパ球数減少（1.7%，0%）及び血小板数減少（1.7%，0%）が発現した．副作用は，TAS-116 群で貧血（8.6%，0%）及び血小板数減少（1.7%，0%）が発現した．

グレード 3 以上の骨髄毒性に関連する有害事象は貧血（6.9%，10.7%）及びリンパ球数減少（1.7%，0%）が発現し，そのうち，本剤と関連性ありと判断されたのは貧血（5.2%，0%）であった．

TAS-116 群で骨髄毒性に関連する死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は発現しなかった（第 2.7.4.2.1.2.2 項，表 2.7.4.2.1.3.1-1，表 2.7.4.2.1.4.1.1-1）．

TAS-116 群で休薬に至った有害事象は貧血（6.9%，3.6%）であり，休薬に至った副作用は貧血（5.2%，0%）であった．

減量に至った有害事象は TAS-116 群のみに発現した．貧血（1.7%）であり，本剤との関連性ありと判断された．

**表 2.7.4.2.1.5.3.1-1　有害事象及び副作用（骨髄毒性）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | | | Placebo (N=28) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Preferred Term | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) |
| Anaemia | 6 (10.3) | 4 (6.9) | 5 (8.6) | 3 (5.2) | 3 (10.7) | 3 (10.7) | 0 | 0 |
| Lymphocyte count decreased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Platelet count decreased | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.1：SA1-1431-020T-ATP-2，14.3.1：SA2-1431-020T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.3.1-2　休薬に至った有害事象及び副作用（骨髄毒性）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| Preferred Term | All Grade N (%) | All Grade N (%) | All Grade N (%) | All Grade N (%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 4 (6.9) | 3 (5.2) | 2 (7.1) | 0 |
| Anaemia | 4 (6.9) | 3 (5.2) | 1 (3.6) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.2.1-1，14.3.2：SA2-1431-040T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.3.1-3　減量に至った有害事象及び副作用（骨髄毒性）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| Preferred Term | All Grade N (%) | All Grade N (%) | All Grade N (%) | All Grade N (%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Anaemia | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.3.1-1，14.3.2：SA2-1431-043T-ATP-2 改変

### 2.7.4.2.1.5.3.2 安全性併合解析

安全性併合解析での，骨髄毒性に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.3.2-1 に示した．

GIST 患者群で骨髄毒性に関連する有害事象は 31/119 名（26.1%），副作用は 23/119 名（19.3%）に発現した．

GIST 患者群で最も多く発現した骨髄毒性に関連する有害事象は，貧血（16.0%）であり，次いで血小板数減少（5.9%），好中球数減少（4.2%）が多く発現した．最も多く発現した副作用は，貧血（10.1%）であり，次いで血小板数減少及び好中球数減少（各 4.2%）が多く発現した．グレード 3 以上の骨髄毒性に関連する有害事象は，貧血（10.9%），リンパ球数減少（3.4%），好中球数減少及び血小板数減少（各 1.7%），発熱性好中球減少症及び白血球数減少（各 0.8%）であり，副作用は，貧血（6.7%），リンパ球数減少，好中球数減少及び血小板数減少（各 1.7%），発熱性好中球減少症及び白血球数減少（各 0.8%）であった．

骨髄毒性に関連する有害事象及び副作用は，固形癌患者群でそれぞれ 36/128 名（28.1%）及び 27/128 名（21.1%），Any dosing 群でそれぞれ 49/170 名（28.8%）及び 39/170 名（22.9%）に発現し，発現した有害事象及び副作用の各事象の発現割合は GIST 患者群と同様であった．

## 表 2.7.4.2.1.5.3.2-1 有害事象及び副作用（骨髄毒性）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Bone Marrow Toxicity | 31 (26.1) | 19 (16.0) | 23 (19.3) | 13 (10.9) | 36 (28.1) | 19 (14.8) | 27 (21.1) | 13 (10.2) | 49 (28.8) | 25 (14.7) | 39 (22.9) | 18 (10.6) |
| Anaemia | 19 (16.0) | 13 (10.9) | 12 (10.1) | 8 (6.7) | 21 (16.4) | 13 (10.2) | 13 (10.2) | 8 (6.3) | 26 (15.3) | 15 (8.8) | 17 (10.0) | 10 (5.9) |
| Febrile neutropenia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 2 (1.2) |
| Lymphocyte count decreased | 4 (3.4) | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 4 (3.1) | 4 (3.1) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 5 (2.9) | 5 (2.9) | 2 (1.2) | 2 (1.2) |
| Neutrophil count decreased | 5 (4.2) | 2 (1.7) | 5 (4.2) | 2 (1.7) | 5 (3.9) | 2 (1.6) | 5 (3.9) | 2 (1.6) | 10 (5.9) | 5 (2.9) | 10 (5.9) | 5 (2.9) |
| Platelet count decreased | 7 (5.9) | 2 (1.7) | 5 (4.2) | 2 (1.7) | 7 (5.5) | 2 (1.6) | 5 (3.9) | 2 (1.6) | 16 (9.4) | 4 (2.4) | 14 (8.2) | 4 (2.4) |
| White blood cell count decreased | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 5 (3.9) | 1 (0.8) | 5 (3.9) | 1 (0.8) | 10 (5.9) | 2 (1.2) | 10 (5.9) | 2 (1.2) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-150T-ATP 改変

骨髄毒性に関連する死亡に至った有害事象はいずれの群でも発現しなかった（表 2.7.4.2.1.2.2-1）．重篤な有害事象は，GIST 患者群で貧血（2 名）及び発熱性好中球減少症（1 名）が発現した．貧血の 1 名を除き，本剤との関連性ありと判断された（表 2.7.4.2.1.3.2-1，表 2.7.4.2.1.3.2-2）．

骨髄毒性に関連する投与中止に至った有害事象は，GIST 患者群及び固形癌投与群で発現しなかったが，Any dosing 群で貧血が 0.6%に発現し，本剤と関連性ありと判断された（表 2.7.4.2.1.5.3.2-2，表 2.7.4.2.1.5.3.2-3）．

GIST 患者群で骨髄毒性に関連する休薬に至った有害事象は，貧血（6.7%），好中球数減少及び血小板数減少（1.7%），発熱性好中球減少症及び白血球数減少（0.8%）であった．そのうち，貧血の 2 名及び血小板数減少の 1 名を除いて，本剤との関連性ありと判断された．固形癌患者群及び Any dosing 群でも休薬に至った有害事象及び副作用の各事象の発現割合は GIST 患者群と同様であった（表 2.7.4.2.1.5.3.2-4，表 2.7.4.2.1.5.3.2-5）．

GIST 患者群で骨髄毒性に関連する減量に至った有害事象及び副作用は貧血（各 1.7%）であり，固形癌患者群も同様であった．GIST 患者群及び固形患者群では発現しなかったが，Any dosing 群で血小板数減少の減量に至った有害事象及び副作用が 0.6%に発現した（表 2.7.4.2.1.5.3.2-6，表 2.7.4.2.1.5.3.2-7）．

**表 2.7.4.2.1.5.3.2-2　投与中止に至った有害事象（骨髄毒性）（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Bone Marrow Toxicity | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Anaemia | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-140T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.3.2-3　投与中止に至った副作用（骨髄毒性）（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Bone Marrow Toxicity | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Anaemia | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-130T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.3.2-4　休薬に至った有害事象（骨髄毒性）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Bone Marrow Toxicity | 12 (10.1) | 12 (9.4) | 15 (8.8) |
| Anaemia | 8 (6.7) | 8 (6.3) | 10 (5.9) |
| Febrile neutropenia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Neutrophil count decreased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Platelet count decreased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| White blood cell count decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-141T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.3.2-5　休薬に至った副作用（骨髄毒性）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Bone Marrow Toxicity | 9 (7.6) | 9 (7.0) | 12 (7.1) |
| Anaemia | 6 (5.0) | 6 (4.7) | 8 (4.7) |
| Febrile neutropenia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Neutrophil count decreased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Platelet count decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| White blood cell count decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-132T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.3.2-6　減量に至った有害事象（骨髄毒性）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Bone Marrow Toxicity | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Anaemia | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Platelet count decreased | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-142T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.3.2-7　減量に至った副作用（骨髄毒性）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Bone Marrow Toxicity | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Anaemia | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Platelet count decreased | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-133T-ATP-2 改変

骨髄毒性に関連する有害事象の転帰の要約を表 2.7.4.2.1.5.3.2-8 に示した．

GIST 患者群で骨髄毒性に関連する有害事象は 31/119 名（26.1%）に発現したが，そのうち 21/31 名（67.7%）が回復又は軽快し，10/31 名（32.3%）が未回復であった．未回復であった有害事象は貧血（10 名）であった．未回復の割合が 32.3%と高かったが，貧血は原疾患の GIST による消化管出血や栄養障害に伴って発生する病態と重複することも影響していると考えられる．

固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様の患者割合であった．

**表 2.7.4.2.1.5.3.2-8　有害事象の転帰の要約（骨髄毒性）（安全性併合解析）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Bone Marrow Toxicity | | | |
| Patients with Adverse Event | 31 (26.1) | 36 (28.1) | 49 (28.8) |
| Patients with Recovered / resolved | 17 | 21 | 31 |
| Patients with Recovering / resolving | 4 | 4 | 6 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 10 | 11 | 12 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Bone Marrow Toxicity (Anaemia) | | | |
| Patients with Adverse Event | 19 (16.0) | 21 (16.4) | 26 (15.3) |
| Patients with Recovered / resolved | 7 | 8 | 10 |
| Patients with Recovering / resolving | 2 | 2 | 4 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 10 | 11 | 12 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Bone Marrow Toxicity (Febrile neutropenia) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 2 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Bone Marrow Toxicity (Lymphocyte count decreased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 5 (2.9) |
| Patients with Recovered / resolved | 3 | 3 | 4 |
| Patients with Recovering / resolving | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4.2.1.5.3.2-8　有害事象の転帰の要約（骨髄毒性）（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Bone Marrow Toxicity (Neutrophil count decreased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 10 (5.9) |
| Patients with Recovered / resolved | 5 | 5 | 10 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Bone Marrow Toxicity (Platelet count decreased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 16 (9.4) |
| Patients with Recovered / resolved | 6 | 6 | 15 |
| Patients with Recovering / resolving | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Bone Marrow Toxicity (White blood cell count decreased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 2 (1.7) | 5 (3.9) | 10 (5.9) |
| Patients with Recovered / resolved | 2 | 5 | 10 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients only with unknown outcome events are not included.
If a patient is reported to have the same event more than once, then that patient is only counted once for the summary of that outcome, using the worst outcome.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-090T-ATP-2 改変

GIST 患者群の骨髄毒性の有害事象で，初発グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.3.2-9 に，最悪グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.3.2-10 に示した．

GIST 患者群での骨髄毒性に関連する有害事象の，投与開始から初発グレード発現までの期間，初発グレード発現から回復までの期間，投与開始から最悪グレード発現までの期間，最悪グレード発現から回復までの期間の各中央値（以下同順）は，貧血では，47.0 日（範囲：12～336 日），13.0 日（範囲：7～84 日），47.0 日（範囲：15～336 日），13.0 日（範囲：7～63 日），好中球数減少では，12.0 日（範囲：5～78 日），10.0 日（範囲：4～126 日），12.0 日（範囲：5～78 日），10.0 日（範囲：4～126 日），血小板数減少では，14.0 日（範囲：5～694 日），10.5 日（範囲：3～84 日），15.0 日（範囲：5～694 日），7.0 日（範囲：3～84 日）であった．

## 表 2.7.4.2.1.5.3.2-9 有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（骨髄毒性）（安全性併合解析）

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5)with GIST | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The First Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Bone Marrow Toxicity | N‡ | 31 | 31 | 20 |
| | Median‡ | 3.0 | 29.0 | 13.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [5 , 694] | [6 , 126] |
| Bone Marrow Toxicity (Anaemia) | N‡ | 19 | 19 | 9 |
| | Median‡ | 3.0 | 47.0 | 13.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [12 , 336] | [7 , 84] |
| Bone Marrow Toxicity (Febrile neutropenia) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 3.0 | 78.0 | 7.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [3 , 3] | [78 , 78] | [7 , 7] |
| Bone Marrow Toxicity (Lymphocyte count decreased) | N‡ | 4 | 4 | 3 |
| | Median‡ | 3.0 | 51.5 | 7.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [3 , 3] | [5 , 127] | [3 , 125] |
| Bone Marrow Toxicity (Neutrophil count decreased) | N‡ | 5 | 5 | 5 |
| | Median‡ | 2.0 | 12.0 | 10.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [2 , 4] | [5 , 78] | [4 , 126] |
| Bone Marrow Toxicity (Platelet count decreased) | N‡ | 7 | 7 | 6 |
| | Median‡ | 1.0 | 14.0 | 10.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [5 , 694] | [3 , 84] |
| Bone Marrow Toxicity (White blood cell count decreased) | N‡ | 2 | 2 | 2 |
| | Median‡ | 3.0 | 41.5 | 65.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [2 , 4] | [5 , 78] | [4 , 126] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of onset) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date of onset)
‡ : The first value represents grade at onset of the first adverse event.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-081T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.3.2-10　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（骨髄毒性）（安全性併合解析）**

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5)with GIST | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The Worst Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Bone Marrow Toxicity | N‡ | 31 | 31 | 20 |
| | Median‡ | 3.0 | 35.0 | 9.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 4] | [5 , 694] | [4 , 126] |
| Bone Marrow Toxicity (Anaemia) | N‡ | 19 | 19 | 9 |
| | Median‡ | 3.0 | 47.0 | 13.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [15 , 336] | [7 , 63] |
| Bone Marrow Toxicity (Febrile neutropenia) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 3.0 | 78.0 | 7.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [3 , 3] | [78 , 78] | [7 , 7] |
| Bone Marrow Toxicity (Lymphocyte count decreased) | N‡ | 4 | 4 | 3 |
| | Median‡ | 3.0 | 52.0 | 6.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [3 , 3] | [5 , 127] | [3 , 125] |
| Bone Marrow Toxicity (Neutrophil count decreased) | N‡ | 5 | 5 | 5 |
| | Median‡ | 2.0 | 12.0 | 10.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [2 , 4] | [5 , 78] | [4 , 126] |
| Bone Marrow Toxicity (Platelet count decreased) | N‡ | 7 | 7 | 6 |
| | Median‡ | 1.0 | 15.0 | 7.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [5 , 694] | [3 , 84] |
| Bone Marrow Toxicity (White blood cell count decreased) | N‡ | 2 | 2 | 2 |
| | Median‡ | 3.0 | 42.0 | 64.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [2 , 4] | [5 , 79] | [3 , 126] |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 4] | [5 , 79] | [2 , 126] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of Maximum Grade) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date firstly appeared the worst value)
‡ : All of the adverse events of the maximum grade are counted.
The worst value represents the maximum grade.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-080T-ATP-2 改変

## 2.7.4.2.1.5.4　肝障害

### 2.7.4.2.1.5.4.1　10058030 試験（盲検投与期間）

10058030 試験（盲検投与期間）での，肝障害に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.4.1-1 に，肝障害に関連する投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.4.1-2 に，肝障害に関連する休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.4.1-3 に，肝障害に関連する減量に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.4.1-4 に示した．

肝障害に関連する有害事象は，TAS-116 群で AST 増加（TAS-116 群 8.6%，プラセボ群 3.6%，以下同順）及び ALT 増加（6.9%，3.6%）が最も多く発現した．副作用は TAS-116 群で AST 増加（6.9%，0%）及び ALT 増加（6.9%，0%）が最も多く発現した．

TAS-116 群で肝障害に関連するグレード 3 以上の有害事象は，肝機能異常（1.7%，0%），肝障害（1.7%，0%），ALT 増加（1.7%，0%），AST 増加（1.7%，0%），γ-GTP 増加（1.7%．3.6%）が発現し，そのうち，本剤と関連ありと判断されたのは肝機能異常（1.7%，0%），肝障害（1.7%，0%），ALT 増加（1.7%，0%）であった．

TAS-116 群で肝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（第 2.7.4.2.1.2.1 項）.

TAS-116 群で発現した肝障害に関連する重篤な有害事象は，肝機能異常及び肝障害（各 1 名）であり，いずれも本剤と関連性ありと判断された（表 2.7.4.2.1.3.1-1，表 2.7.4.2.1.3.1-2）.

肝障害に関連する投与中止に至った有害事象は TAS-116 群のみに発現し，肝障害（1.7%）であり，本剤との関連性ありと判断された.

TAS-116 群で肝障害に関連する休薬に至った有害事象は，肝機能異常（1.7%，0%），肝障害（1.7%，0%），ALT 増加（3.4%，0%），AST 増加（5.2%，0%），血中ビリルビン増加（1.7%，0%），γ-GTP 増加（1.7%．3.6%），血中 ALP 増加（3.4%，0%），肝酵素増加（1.7%，0%）であった．これらの有害事象は，γ-GTP 増加を除き，本剤との関連性ありと判断された.

TAS-116 群で肝障害に関連する減量に至った有害事象は，肝機能異常，肝障害，血中ビリルビン増加［各（1.7%，0%）］であり，いずれも本剤との関連性ありと判断された.

TAS-116 群で発現した肝障害に関連する有害事象の，投与開始から初発グレードの発現までの期間，初発グレード発現から回復までの期間，投与開始から最悪グレードの発現までの期間，最悪グレード発現から回復までの期間の各中央値（以下同順）は，ALT 増加では，60.5 日（範囲：5～281 日），79.0 日（範囲：79～79 日），66.5 日（範囲：28～281 日），79.0 日（範囲：79～79 日），AST 増加では，85.0 日（範囲：5～274 日），137.0 日（範囲：137～137 日），97.0 日（範囲：5～281 日），137.0 日（範囲：137～137 日）であった（第 5.3.5.1.1 項 10058030 試験 総括報告書 表 12.3.1.3.5.1-1 及び表 12.3.1.3.5.1-2）.

**表 2.7.4.2.1.5.4.1-1　有害事象及び副作用（肝障害）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | | | Placebo (N=28) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Preferred Term | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 |
| Liver disorder | 2 (3.4) | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 4 (6.9) | 1 (1.7) | 4 (6.9) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 5 (8.6) | 1 (1.7) | 4 (6.9) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 |
| Blood bilirubin increased | 2 (3.4) | 0 | 2 (3.4) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 0 | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (3.4) | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hepatic enzyme increased | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　14.3.1：SA1-1431-020T-ATP-2，14.3.1：SA2-1431-020T-ATP-2 改変

### 表 2.7.4.2.1.5.4.1-2　投与中止に至った有害事象及び副作用（肝障害）（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| | All Grade | All Grade | All Grade | All Grade |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Liver disorder | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.1.1-1，14.3.2：SA2-1431-030T-ATP-2 改変

### 表 2.7.4.2.1.5.4.1-3　休薬に至った有害事象及び副作用（肝障害）（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| | All Grade | All Grade | All Grade | All Grade |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Liver disorder | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Blood bilirubin increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Hepatic enzyme increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.2.1-1，14.3.2：SA2-1431-040T-ATP-2 改変

### 表 2.7.4.2.1.5.4.1-4　減量に至った有害事象及び副作用（肝障害）（10058030 試験：盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| | All Grade | All Grade | All Grade | All Grade |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Liver disorder | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Blood bilirubin increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.3.1-1，14.3.2：SA2-1431-043T-ATP-2 改変

**肝機能障害に関連する臨床検査値**

10058030 試験（盲検投与期間）の肝機能障害に関連する臨床検査値を表 2.7.4.2.1.5.4.1-5 に示した．

TAS-116 群で基準値上限（ULN）の 3 倍超の増加を認めた患者割合は，ALT が 12.1%，AST が 19.0%であり，ULN の 5 倍超の増加を認めた患者割合は，ALT が 1.7%，AST が 5.2%であった．TAS-116 群で ULN の 10 倍超の増加は認めなかった．

プラセボ群で ULN の 3 倍超の増加を認めた患者割合は，ALT が 3.6%，AST が 10.7%であった．プラセボ群で ULN の 5 倍超の増加を認めなかった．

ULN の 1.5 倍超の ALP 増加を認めた患者割合は，TAS-116 群 50.0%，プラセボ群 32.1%であった．

Possibility of Hy's law に該当する患者は認められなかった．

**表 2.7.4.2.1.5.4.1-5　肝機能障害に関連する臨床検査値（10058030 試験：盲検投与期間）**

| Parameter<br>Statistics | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) |
|---|---|---|
| Elevation of AT* | | |
| > 3×ULN ALT or AST | 12 (20.7) | 3 (10.7) |
| > 3×ULN ALT | 7 (12.1) | 1 (3.6) |
| > 3×ULN AST | 11 (19.0) | 3 (10.7) |
| > 5×ULN ALT or AST | 4 (6.9) | 0 |
| > 5×ULN ALT | 1 (1.7) | 0 |
| > 5×ULN AST | 3 (5.2) | 0 |
| > 10×ULN ALT or AST | 0 | 0 |
| > 10×ULN ALT | 0 | 0 |
| > 10×ULN AST | 0 | 0 |
| > 20×ULN ALT or AST | 0 | 0 |
| > 20×ULN ALT | 0 | 0 |
| > 20×ULN AST | 0 | 0 |
| Elevation of Total Bilirubin | | |
| > 1.5×ULN | 3 (5.2) | 1 (3.6) |
| > 2×ULN | 1 (1.7) | 0 |
| Elevation of ALP | | |
| > 1.5×ULN ALP | 29 (50.0) | 9 (32.1) |
| Elevation of AT and Total Bilirubin | | |
| > 3×ULN AT and > 1.5×ULN Total Bilirubin | 2 (3.4) | 0 |
| > 3×ULN AT and > 2.0×ULN Total Bilirubin | 1 (1.7) | 0 |
| Possibility of Hy's law | | |
| > 3×ULN AT and ≥ 2.0×ULN Total Bilirubin and (< 2×ULN) ALP | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
*AT denotes aminotransferase (i.e., either ALT or AST). Either AST or ALT (or both) elevated.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.4.2.4-1

### 2.7.4.2.1.5.4.2　安全性併合解析

安全性併合解析での，肝障害に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.4.2-1 に示した．

GIST 患者群で肝障害に関連する有害事象は 36/119 名（30.3%），副作用は 29/119 名（24.4%）に発現した．

GIST 患者群で最も多く発現した肝障害に関連する有害事象は，ALT 増加及び AST 増加（各 15.1%）であり，最も多く発現した副作用は，ALT 増加（13.4%），次いで AST 増加（12.6%）が多く発現した．グレード 3 以上の肝障害に関連する有害事象は，ALT 増加及び血中 ALP 増加（各 2.5%），肝機能異常及び肝障害（各 1.7%），AST 増加及び γ-GTP 増加（各 0.8%）であり，グレード 3 以上の副作用は，ALT 増加（2.5%），肝機能異常及び肝障害（各 1.7%），血中 ALP 増加（0.8%）であった．

肝障害に関連する有害事象及び副作用は，固形癌患者群でそれぞれ 42/128 名（32.8%）及び 34/128 名（26.6%），Any dosing 群でそれぞれ 63/170 名（37.1%）及び 53/170 名（31.2%）に発現し，固形癌患者群での有害事象及び副作用の各事象の発現割合は GIST 患者群と同様であった．Any dosing 群では，GIST 患者群に比べて発現割合が 5%以上高い有害事象を認め，それらは ALT 増加（GIST 患者群 15.1%，Any dosing 群 21.2%，以下同順），AST 増加（15.1%，22.4%），血中

ALP 増加（13.4%，18.8%）であり，GIST 患者群に比べて発現割合が 5%以上高い副作用も ALT 増加（13.4%，19.4%），AST 増加（12.6%，20.0%），血中 ALP 増加（9.2%，14.7%）であり，投与量と投与スケジュールの影響によるものと考えられた.

## 表 2.7.4.2.1.5.4.2-1　有害事象及び副作用（肝障害）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Liver Disorder | 36 (30.3) | 12 (10.1) | 29 (24.4) | 8 (6.7) | 42 (32.8) | 13 (10.2) | 34 (26.6) | 9 (7.0) | 63 (37.1) | 19 (11.2) | 53 (31.2) | 13 (7.6) |
| Alanine aminotransferase increased | 18 (15.1) | 3 (2.5) | 16 (13.4) | 3 (2.5) | 21 (16.4) | 3 (2.3) | 19 (14.8) | 3 (2.3) | 36 (21.2) | 5 (2.9) | 33 (19.4) | 4 (2.4) |
| Aspartate aminotransferase increased | 18 (15.1) | 1 (0.8) | 15 (12.6) | 0 | 21 (16.4) | 2 (1.6) | 18 (14.1) | 1 (0.8) | 38 (22.4) | 5 (2.9) | 34 (20.0) | 4 (2.4) |
| Blood bilirubin increased | 8 (6.7) | 0 | 4 (3.4) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 11 (6.5) | 0 | 7 (4.1) | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 7 (5.9) | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 0 | 7 (5.5) | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 0 | 10 (5.9) | 3 (1.8) | 6 (3.5) | 2 (1.2) |
| Hepatic function abnormal | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 4 (3.1) | 2 (1.6) | 4 (3.1) | 2 (1.6) | 4 (2.4) | 2 (1.2) | 4 (2.4) | 2 (1.2) |
| Liver disorder | 5 (4.2) | 2 (1.7) | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 5 (3.9) | 2 (1.6) | 4 (3.1) | 2 (1.6) | 5 (2.9) | 2 (1.2) | 4 (2.4) | 2 (1.2) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 16 (13.4) | 3 (2.5) | 11 (9.2) | 1 (0.8) | 21 (16.4) | 3 (2.3) | 15 (11.7) | 1 (0.8) | 32 (18.8) | 5 (2.9) | 25 (14.7) | 2 (1.2) |
| Hepatic enzyme increased | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-150T-ATP 改変

肝障害に関連する有害事象で死亡に至った有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.2.1.2.2-1）．

GIST 患者群で発現した肝障害に関連する重篤な有害事象は肝機能異常及び肝障害（各 1 名）であり，いずれも本剤と関連性ありと判断された．GIST 患者以外で発現した重篤な有害事象は ALT 増加，AST 増加及び γ-GTP 増加（各 1 名）であり，いずれも本剤と関連性ありと判断された（表 2.7.4.2.1.3.2-1，表 2.7.4.2.1.3.2-2）．

GIST 患者群で肝障害に関連する投与中止に至った有害事象は肝障害（0.8%）であり，本剤と関連性ありと判断された．固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様であった（表 2.7.4.2.1.5.4.2-2，表 2.7.4.2.1.5.4.2-3）．

GIST 患者群で肝障害に関連する休薬に至った有害事象は，ALT 増加及び AST 増加（各 5.9%），血中 ALP 増加（4.2%），血中ビリルビン増加（2.5%），肝機能異常及び肝障害（各 1.7%），γ-GTP 増加及び肝酵素増加（各 0.8%）であった．固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様であった．GIST 患者群で肝障害に関連する休薬に至った副作用は，ALT 増加及び AST 増加（各 5.9%），血中 ALP 増加（3.4%），血中ビリルビン増加，肝機能異常及び肝障害（各 1.7%），肝酵素増加（0.8%）であった．GIST 患者群以外では，Any dosing 群の γ-GTP 増加（0.6%）が休薬に至った副作用であった（表 2.7.4.2.1.5.4.2-4，表 2.7.4.2.1.5.4.2-5）．

GIST 患者群で肝障害に関連する減量に至った有害事象は，ALT 増加（1.7%），AST 増加，血中ビリルビン増加，肝機能異常，肝障害及び血中 ALP 増加（各 0.8%）であり，いずれも本剤との関連性ありと判断された．GIST 患者群以外では Any dosing 群の γ-GTP 増加（0.6%）が減量に至った有害事象及び副作用であった（表 2.7.4.2.1.5.4.2-6，表 2.7.4.2.1.5.4.2-7）．

**表 2.7.4.2.1.5.4.2-2　投与中止に至った有害事象（肝障害）（安全性併合解析）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | (N=119) | (N=128) | (N=170) |
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Liver Disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Liver disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-140T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.4.2-3　投与中止に至った副作用（肝障害）（安全性併合解析）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | (N=119) | (N=128) | (N=170) |
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Liver Disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Liver disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-130T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.4.2-4 休薬に至った有害事象（肝障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) |
|---|---|---|---|
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Liver Disorder | 17 (14.3) | 17 (13.3) | 20 (11.8) |
| Alanine aminotransferase increased | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 8 (4.7) |
| Aspartate aminotransferase increased | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 10 (5.9) |
| Blood bilirubin increased | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 4 (2.4) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Hepatic function abnormal | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Liver disorder | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 5 (4.2) | 5 (3.9) | 6 (3.5) |
| Hepatic enzyme increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-141T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.4.2-5 休薬に至った副作用（肝障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) |
|---|---|---|---|
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Liver Disorder | 14 (11.8) | 14 (10.9) | 17 (10.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 8 (4.7) |
| Aspartate aminotransferase increased | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 10 (5.9) |
| Blood bilirubin increased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Hepatic function abnormal | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Liver disorder | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 5 (2.9) |
| Hepatic enzyme increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-132T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.4.2-6 減量に至った有害事象（肝障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) |
|---|---|---|---|
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Liver Disorder | 6 (5.0) | 6 (4.7) | 7 (4.1) |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Blood bilirubin increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Hepatic function abnormal | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Liver disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-142T-ATP-2 改変

表 2.7.4.2.1.5.4.2-7　減量に至った副作用（肝障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Liver Disorder | 6 (5.0) | 6 (4.7) | 7 (4.1) |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 3 (1.8) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Blood bilirubin increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Hepatic function abnormal | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Liver disorder | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-133T-ATP-2 改変

GIST 患者群で肝障害に関連する有害事象は 36 名に発現したが，そのうち転帰不明の患者を除いた 35/119 名（29.4%）の肝障害に関連する有害事象の転帰の要約を表 2.7.4.2.1.5.4.2-8 に示した．

13/35 名（37.1%）が回復又は軽快し，22/35 名（62.9%）が未回復であった．未回復であった事象は，血中 ALP 増加（12 名），AST 増加（9 名），γ-GTP 増加（7 名），ALT 増加（5 名），血中ビリルビン増加（3 名），肝機能異常（2 名），肝障害及び肝酵素増加（各 1 名）であった．未回復の割合が 62.9%と高かったが，安全性併合解析の解析対象集団には肝機能分類で mild の患者が約 2 割存在しており（表 2.7.4.1.3.2-1），また，未回復の事象のうち多くがグレード 1 又は 2 の事象であり，薬剤に対して中止，休薬，減量などの措置を取られておらず，経過観察としたためと考えられた．

固形癌投与群及び Any dosing 群でも同様の患者割合であった．

## 表 2.7.4.2.1.5.4.2-8 有害事象の転帰の要約（肝障害）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Liver Disorder | | | |
| Patients with Adverse Event | 35 (29.4) | 41 (32.0) | 62 (36.5) |
| Patients with Recovered / resolved | 6 | 9 | 17 |
| Patients with Recovering / resolving | 7 | 7 | 8 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 22 | 25 | 37 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Liver Disorder (Alanine aminotransferase increased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 18 (15.1) | 21 (16.4) | 36 (21.2) |
| Patients with Recovered / resolved | 11 | 13 | 23 |
| Patients with Recovering / resolving | 2 | 2 | 2 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 5 | 6 | 11 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Liver Disorder (Aspartate aminotransferase increased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 18 (15.1) | 21 (16.4) | 38 (22.4) |
| Patients with Recovered / resolved | 7 | 9 | 21 |
| Patients with Recovering / resolving | 2 | 2 | 2 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 9 | 10 | 15 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Liver Disorder (Blood bilirubin increased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 8 (6.7) | 8 (6.3) | 11 (6.5) |
| Patients with Recovered / resolved | 4 | 4 | 7 |
| Patients with Recovering / resolving | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 3 | 3 | 3 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Liver Disorder (Gamma-glutamyltransferase increased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 10 (5.9) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 2 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 1 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 7 | 7 | 7 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4.2.1.5.4.2-8　有害事象の転帰の要約（肝障害）（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Liver Disorder (Hepatic function abnormal) | | | |
| Patients with Adverse Event | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 4 (2.4) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovering / resolving | 2 | 2 | 2 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 2 | 2 | 2 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Liver Disorder (Liver disorder) | | | |
| Patients with Adverse Event | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 4 (2.4) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovering / resolving | 2 | 2 | 2 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Liver Disorder (Blood alkaline phosphatase increased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 16 (13.4) | 21 (16.4) | 32 (18.8) |
| Patients with Recovered / resolved | 3 | 5 | 8 |
| Patients with Recovering / resolving | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 12 | 15 | 23 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Liver Disorder (Hepatic enzyme increased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients only with unknown outcome events are not included.
If a patient is reported to have the same event more than once, then that patient is only counted once for the summary of that outcome, using the worst outcome.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-090T-ATP-2 改変

GIST 患者群の肝障害の有害事象で，初発グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.4.2-9 に，最悪グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.4.2-10 に示した．

GIST 患者群での肝障害に関連する有害事象の，投与開始から初発グレード発現までの期間，初発グレード発現から回復までの期間，投与開始から最悪グレード発現までの期間，最悪グレード発現から回復までの期間の各中央値（以下同順）は，ALT 増加では，11.5 日（範囲：3～281 日），21.0 日（範囲：4～79 日），19.5 日（範囲：3～281 日），21.0 日（範囲：4～73 日），AST 増加では，19.0 日（範囲：3～274 日），34.0 日（範囲：2～137 日），48.0 日（範囲：3～281 日），

6.5 日（範囲：0～137 日），血中ビリルビン増加は 47.5 日（範囲：28～379 日），56.0 日（範囲：7～154 日），59.5 日（範囲：28～379 日），56.0 日（範囲：7～128 日），γ-GTP 増加では，25.0 日（範囲：5～85 日），NA，35.0 日（範囲：18～85 日），NA，肝機能異常では，4.5 日（範囲：4～106 日），58.0 日（範囲：58～58 日），24.0 日（範囲：4～106 日），19.0 日（範囲：19～19 日），肝障害では，5.0 日（範囲：5～38 日），10.0 日（範囲：10～10 日），5.0 日（範囲：5～170 日），10.0 日（範囲：10～10 日），血中 ALP 増加では，16.5 日（範囲：5～131 日），81.0 日（範囲：10～137 日），16.5 日（範囲：5～174 日），81.0 日（範囲：10～137 日）であった.

**表 2.7.4.2.1.5.4.2-9　有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（肝障害）（安全性併合解析）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5)with GIST | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The First Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Liver Disorder | N‡ | 36 | 36 | 11 |
| | Median‡ | 2.0 | 17.0 | 33.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [3 , 274] | [4 , 81] |
| Liver Disorder (Alanine aminotransferase increased) | N‡ | 18 | 18 | 11 |
| | Median‡ | 2.0 | 11.5 | 21.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [3 , 281] | [4 , 79] |
| Liver Disorder (Aspartate aminotransferase increased) | N‡ | 18 | 18 | 8 |
| | Median‡ | 2.0 | 19.0 | 34.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [3 , 274] | [2 , 137] |
| Liver Disorder (Blood bilirubin increased) | N‡ | 8 | 8 | 4 |
| | Median‡ | 2.0 | 47.5 | 56.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [28 , 379] | [7 , 154] |
| Liver Disorder (Gamma-glutamyltransferase increased) | N‡ | 7 | 7 | 0 |
| | Median‡ | 2.0 | 25.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [5 , 85] | - |
| Liver Disorder (Hepatic function abnormal) | N‡ | 4 | 4 | 1 |
| | Median‡ | 2.0 | 4.5 | 58.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [4 , 106] | [58 , 58] |
| Liver Disorder (Liver disorder) | N‡ | 5 | 5 | 1 |
| | Median‡ | 2.0 | 5.0 | 10.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [5 , 38] | [10 , 10] |
| Liver Disorder (Blood alkaline phosphatase increased) | N‡ | 16 | 16 | 3 |
| | Median‡ | 2.0 | 16.5 | 81.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [5 , 131] | [10 , 137] |
| Liver Disorder (Hepatic enzyme increased) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 63.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [63 , 63] | - |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of onset) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date of onset)
‡ : The first value represents grade at onset of the first adverse event.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-081T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.4.2-10　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（肝障害）（安全性併合解析）**

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5)with GIST | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The Worst Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Liver Disorder | N‡ | 36 | 36 | 10 |
| | Median‡ | 2.0 | 29.0 | 34.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [3 , 281] | [4 , 137] |
| Liver Disorder (Alanine aminotransferase increased) | N‡ | 18 | 18 | 11 |
| | Median‡ | 2.0 | 19.5 | 21.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [3 , 281] | [4 , 73] |
| Liver Disorder (Aspartate aminotransferase increased) | N‡ | 18 | 18 | 8 |
| | Median‡ | 2.0 | 48.0 | 6.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [3 , 281] | [0 , 137] |
| Liver Disorder (Blood bilirubin increased) | N‡ | 8 | 8 | 4 |
| | Median‡ | 2.0 | 59.5 | 56.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [28 , 379] | [7 , 128] |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [5 , 379] | [6 , 128] |
| Liver Disorder (Gamma-glutamyltransferase increased) | N‡ | 7 | 7 | 0 |
| | Median‡ | 2.0 | 35.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [18 , 85] | - |
| Liver Disorder (Hepatic function abnormal) | N‡ | 4 | 4 | 1 |
| | Median‡ | 2.0 | 24.0 | 19.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [4 , 106] | [19 , 19] |
| Liver Disorder (Liver disorder) | N‡ | 5 | 5 | 1 |
| | Median‡ | 2.0 | 5.0 | 10.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [5 , 170] | [10 , 10] |
| Liver Disorder (Blood alkaline phosphatase increased) | N‡ | 16 | 16 | 3 |
| | Median‡ | 2.0 | 16.5 | 81.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [5 , 174] | [10 , 137] |
| Liver Disorder (Hepatic enzyme increased) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 63.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [63 , 63] | - |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of Maximum Grade) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date firstly appeared the worst value)
‡ : All of the adverse events of the maximum grade are counted.
The worst value represents the maximum grade.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-080T-ATP-2 改変

**肝機能障害に関連する臨床検査値**

安全性併合解析の肝機能障害に関連する臨床検査値を表 2.7.4.2.1.5.4.2-11 に示した．

GIST 患者群で，ULN の 3 倍超の増加を認めた患者割合は，ALT が 13.4%，AST が 18.5%であった．また，ULN の 5 倍超の増加を認めた患者割合は，ALT が 2.5%，AST が 5.0%であり，ULN の 10 倍超の増加及び ULN の 20 倍超の増加は認めなかった．ULN の 1.5 倍超の ALP 増加を認めた患者割合は 53.8%であった．Possibility of Hy's law に該当する患者は認めなかった．

固形癌患者群及び Any dosing 群で，ULN の 3 倍超の増加を認めた患者割合及び ULN の 5 倍超の増加を認めた患者割合は，ALT 及び AST で GIST 患者群と同様であった．ULN の 10 倍超の増加を認めた患者は固形患者群では認めなかったが，Any dosing 群で認め，その患者割合は ALT

が 1.2%，AST が 0.6%であった．ULN の 20 倍超の増加は固形癌患者群及び Any dosing 群ともに認めなかった．固形癌患者群及び Any dosing 群で，ULN の 1.5 倍超の ALP 増加を認めた患者割合は GIST 患者群と同様であった．固形癌患者群及び Any dosing 群で，Possibility of Hy's law に該当する患者は認めなかった．

**表 2.7.4.2.1.5.4.2-11　肝機能障害に関連する臨床検査値（安全性併合解析）**

| Parameter<br>Statistics | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5)<br>with GIST (N=119)<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5)<br>with Any Solid Tumors (N=128)<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing)<br>with Any Solid Tumors (N=170)<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Elevation of AT* | | | |
| > 3×ULN ALT or AST | 26 (21.8) | 28 (21.9) | 40 (23.5) |
| > 3×ULN ALT | 16 (13.4) | 18 (14.1) | 25 (14.7) |
| > 3×ULN AST | 22 (18.5) | 23 (18.0) | 33 (19.4) |
| > 5×ULN ALT or AST | 9 (7.6) | 10 (7.8) | 16 (9.4) |
| > 5×ULN ALT | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 6 (3.5) |
| > 5×ULN AST | 6 (5.0) | 7 (5.5) | 12 (7.1) |
| > 10×ULN ALT or AST | 0 | 0 | 3 (1.8) |
| > 10×ULN ALT | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| > 10×ULN AST | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| > 20×ULN ALT or AST | 0 | 0 | 0 |
| > 20×ULN ALT | 0 | 0 | 0 |
| > 20×ULN AST | 0 | 0 | 0 |
| Elevation of Total Bilirubin | | | |
| > 1.5×ULN | 10 (8.4) | 11 (8.6) | 16 (9.4) |
| > 2×ULN | 5 (4.2) | 6 (4.7) | 8 (4.7) |
| Elevation of ALP | | | |
| > 1.5×ULN ALP | 64 (53.8) | 71 (55.5) | 90 (52.9) |
| Elevation of AT and Total Bilirubin | | | |
| > 3×ULN AT and > 1.5×ULN Total Bilirubin | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 6 (3.5) |
| > 3×ULN AT and > 2.0×ULN Total Bilirubin | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (2.4) |
| Possibility of Hy's law | | | |
| > 3×ULN AT and ≥ 2.0×ULN Total Bilirubin and (< 2×ULN) ALP | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
*AT denotes aminotransferase (i.e., either ALT or AST). Either AST or ALT (or both) elevated.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SL1-1432-060T-ATP-2

## 2.7.4.2.1.5.5　腎障害

### 2.7.4.2.1.5.5.1　10058030 試験（盲検投与期間）

10058030 試験（盲検投与期間）での，腎障害に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.5.1-1 に，腎障害に関連する休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.5.1-2 に，腎障害に関連する減量に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.5.1-3 に示した．

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），腎機能障害（17.2%，0%）であった．これらの有害事象は，腎機能障害の 1 名を除き，治験薬との関連性ありと判断された．

腎障害に関連するグレード 3 以上の有害事象は，TAS-116 群のみに発現した．腎機能障害（3.4%）であり，本剤との関連性ありと判断された．

TAS-116 群で腎障害に関連する死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は発現しなかった（第 2.7.4.2.1.2.1 項，表 2.7.4.2.1.3.1-1，表 2.7.4.2.1.4.1.1-1）．

腎障害に関連する休薬に至った有害事象は，TAS-116 群のみに発現した．血中クレアチニン増加（8.6%），腎機能障害（1.7%）であり，いずれも本剤との関連性ありと判断された．

腎障害に関連する減量に至った有害事象は，TAS-116 群のみに発現した．血中クレアチニン増加（1.7%），腎機能障害（5.2%）であり，いずれも本剤との関連性ありと判断された．

TAS-116 群で発現した腎障害に関連する有害事象の，投与開始から初発グレードの発現までの期間，初発グレード発現から回復までの期間，投与開始から最悪グレード発現までの期間，最悪グレード発現から回復までの期間の各中央値（以下同順）は，血中クレアチニン増加では，5.0 日（範囲：4～5 日），15.0 日（範囲：3～189 日），5.0 日（範囲：4～140 日），15.0 日（範囲：3～189 日），腎機能障害では，5.0 日（範囲：5～42 日），6.5 日（範囲：3～59 日），5.0 日（範囲：5～42 日），6.5 日（範囲：3～59 日）であった（第 5.3.5.1.1 項 10058030 試験 総括報告書 表 12.3.1.3.5.1-1 及び表 12.3.1.3.5.1-2）．

**表 2.7.4.2.1.5.5.1-1　有害事象及び副作用（腎障害）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | | | Placebo (N=28) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Preferred Term | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) |
| Blood creatinine increased | 15 (25.9) | 0 | 15 (25.9) | 0 | 3 (10.7) | 0 | 2 (7.1) | 0 |
| Renal impairment | 10 (17.2) | 2 (3.4) | 9 (15.5) | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.1：SA1-1431-020T-ATP-2，14.3.1：SA2-1431-020T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.5.1-2　休薬に至った有害事象及び副作用（腎障害）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| Preferred Term | All Grade N (%) | All Grade N (%) | All Grade N (%) | All Grade N (%) |
| Blood creatinine increased | 5 (8.6) | 5 (8.6) | 0 | 0 |
| Renal impairment | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.2.1-1，14.3.2：SA2-1431-040T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.5.1-3　減量に至った有害事象及び副作用（腎障害）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| Preferred Term | All Grade N (%) | All Grade N (%) | All Grade N (%) | All Grade N (%) |
| Blood creatinine increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Renal impairment | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.3.1-1，14.3.2：SA2-1431-043T-ATP-2 改変

### 2.7.4.2.1.5.5.2　安全性併合解析

安全性併合解析での，腎障害に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.5.2-1 に示した．

GIST 患者群で腎障害に関連する有害事象は 54/119 名（45.4%），副作用は 51/119 名（42.9%）に発現した．

GIST 患者群で最も多く発現した腎障害に関連する有害事象は，血中クレアチン増加（34.5%）であり，次いで，腎機能障害（10.9%），腎 CLcr 減少（0.8%）が発現した．最も多く発現した副作用は，血中クレアチニン増加（33.6%）であり，次いで腎機能障害（9.2%），腎 CLcr 減少（0.8%）が発現した．グレード 3 以上の腎障害に関連する有害事象は腎機能障害（1.7%）が発現し，本剤との関連性ありと判断された．

腎障害に関連する有害事象及び副作用は，固形癌患者群でそれぞれ 58/128 名（45.3%）及び 55/128 名（43.0%），Any dosing 群でそれぞれ 84/170 名（49.4%）及び 81/170 名（47.6%）に発現し，固形癌患者群での有害事象及び副作用の各事象の発現割合は GIST 患者群と同様であった．Any dosing 群では，GIST 患者群に比べて発現割合が 5%以上高い有害事象を認め，それは血中クレアチニン増加（GIST 患者群 34.5%，Any dosing 群 41.8%，以下同順）であり，GIST 患者群に比べて発現割合が 5%以上高い副作用も血中クレアチニン増加（33.6%，41.2%）であり，投与量と投与スケジュールの影響によるものと考えられた．

## 表 2.7.4.2.1.5.5.2-1　有害事象及び副作用（腎障害）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Renal Disorder | 54 (45.4) | 2 (1.7) | 51 (42.9) | 2 (1.7) | 58 (45.3) | 2 (1.6) | 55 (43.0) | 2 (1.6) | 84 (49.4) | 3 (1.8) | 81 (47.6) | 2 (1.2) |
| Blood creatinine increased | 41 (34.5) | 0 | 40 (33.6) | 0 | 45 (35.2) | 0 | 44 (34.4) | 0 | 71 (41.8) | 1 (0.6) | 70 (41.2) | 0 |
| Creatinine renal clearance decreased | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Renal impairment | 13 (10.9) | 2 (1.7) | 11 (9.2) | 2 (1.7) | 13 (10.2) | 2 (1.6) | 11 (8.6) | 2 (1.6) | 13 (7.6) | 2 (1.2) | 11 (6.5) | 2 (1.2) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-150T-ATP 改変

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，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの群でも発現しなかった（表 2.7.4.2.1.2.2-1，表 2.7.4.2.1.3.2-1，表 2.7.4.2.1.4.1.2-1）．

GIST 患者群で腎障害に関連する休薬に至った有害事象は，血中クレアチニン増加（10.9%），腎機能障害（1.7%），腎 CLcr 減少（0.8%）であった．いずれも本剤と関連性ありと判断された．固形癌患者及び Any dosing 群でも同様であった（表 2.7.4.2.1.5.5.2-2，表 2.7.4.2.1.5.5.2-3）．

GIST 患者群で腎障害に関連する減量に至った有害事象は，血中クレアチニン増加（3.4%），腎機能障害（2.5%）に発現した．いずれも本剤と関連性ありと判断された．固形癌患者及び Any dosing 群でも同様であった（表 2.7.4.2.1.5.5.2-4，表 2.7.4.2.1.5.5.2-5）．

### 表 2.7.4.2.1.5.5.2-2　休薬に至った有害事象（腎障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Renal Disorder | 15 (12.6) | 16 (12.5) | 19 (11.2) |
| Blood creatinine increased | 13 (10.9) | 14 (10.9) | 17 (10.0) |
| Creatinine renal clearance decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Renal impairment | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-141T-ATP-2 改変

### 表 2.7.4.2.1.5.5.2-3　休薬に至った副作用（腎障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Renal Disorder | 15 (12.6) | 16 (12.5) | 19 (11.2) |
| Blood creatinine increased | 13 (10.9) | 14 (10.9) | 17 (10.0) |
| Creatinine renal clearance decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Renal impairment | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 2 (1.2) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-132T-ATP-2 改変

### 表 2.7.4.2.1.5.5.2-4　減量に至った有害事象（腎障害）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Renal Disorder | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 8 (4.7) |
| Blood creatinine increased | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 5 (2.9) |
| Renal impairment | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-142T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.5.2-5　減量に至った副作用（腎障害）（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Renal Disorder | 7 (5.9) | 7 (5.5) | 8 (4.7) |
| Blood creatinine increased | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 5 (2.9) |
| Renal impairment | 3 (2.5) | 3 (2.3) | 3 (1.8) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-133T-ATP-2 改変

GIST 患者群で腎障害に関連する有害事象は 54 名に発現したが，そのうち転帰不明の患者を除いた 53/119 名（44.5%）の腎障害に関連する有害事象の転帰の要約を表 2.7.4.2.1.5.5.2-6 に示した．

40/53 名（75.5%）が回復又は軽快し，13/53 名（24.5%）が未回復であった．未回復であった事象は血中クレアチニン増加 9 名，腎機能障害 4 名であった．

未回復であった血中クレアチニン増加は，患者のうち半数以上は腎機能に関連する合併症・既往歴を有しており，また，それ以外の患者では休薬などの措置が取られたケースもあったが，グレード 1 又は 2 の事象であったため経過観察を取ったことが理由として考えられた．未回復であった腎機能障害は，いずれもグレード 1 又は 2 であり，多くは下痢や脱水などからの二次的事象と考えられ，一次事象に対しての対応とともに経過を観察したためと考えられた．

表 2.7.4.2.1.5.5.2-6　有害事象の転帰の要約（腎障害）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Renal Disorder | | | |
| Patients with Adverse Event | 53 (44.5) | 57 (44.5) | 83 (48.8) |
| Patients with Recovered / resolved | 31 | 34 | 55 |
| Patients with Recovering / resolving | 9 | 9 | 11 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 13 | 14 | 17 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Renal Disorder (Blood creatinine increased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 40 (33.6) | 44 (34.4) | 70 (41.2) |
| Patients with Recovered / resolved | 27 | 30 | 51 |
| Patients with Recovering / resolving | 4 | 4 | 6 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 9 | 10 | 13 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Renal Disorder (Creatinine renal clearance decreased) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Renal Disorder (Renal impairment) | | | |
| Patients with Adverse Event | 13 (10.9) | 13 (10.2) | 13 (7.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 4 | 4 | 4 |
| Patients with Recovering / resolving | 5 | 5 | 5 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 4 | 4 | 4 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients only with unknown outcome events are not included.
If a patient is reported to have the same event more than once, then that patient is only counted once for the summary of that outcome, using the worst outcome.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-090T-ATP-2 改変

GIST 患者群の腎障害に関連する有害事象で，初発グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.5.2-7 に，最悪グレードの発現と発現までの期間を表 2.7.4.2.1.5.5.2-8 に示した．

GIST 患者群での腎障害に関連する有害事象の，投与開始から初発グレード発現までの期間，初発グレード発現から回復までの期間，投与開始から最悪グレード発現までの期間，最悪グレード発現から回復までの期間の各中央値（以下同順）は，血中クレアチニン増加では，5.0 日（範囲：4～134 日），15.0 日（範囲：1～213 日），5.0 日（範囲：4～140 日），15.0 日（範囲：1～184 日），腎機能障害では，5.0 日（範囲：5～42 日），6.5 日（範囲：3～59 日），5.0 日（範囲：5～42 日），6.5 日（範囲：3～59 日）であった．

## 表 2.7.4.2.1.5.5.2-7　有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（腎障害）（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The First Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Renal Disorder | N‡ | 54 | 54 | 33 |
| | Median‡ | 2.0 | 5.0 | 15.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [4 , 134] | [1 , 213] |
| Renal Disorder (Blood creatinine increased) | N‡ | 41 | 41 | 29 |
| | Median‡ | 2.0 | 5.0 | 15.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [4 , 134] | [1 , 213] |
| Renal Disorder (Creatinine renal clearance decreased) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 2.0 | 43.0 | 5.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [2 , 2] | [43 , 43] | [5 , 5] |
| Renal Disorder (Renal impairment) | N‡ | 13 | 13 | 4 |
| | Median‡ | 2.0 | 5.0 | 6.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [5 , 42] | [3 , 59] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of onset) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date of onset)
‡ : The first value represents grade at onset of the first adverse event.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-081T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.2.1.5.5.2-8　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（腎障害）（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The Worst Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Renal Disorder | N‡ | 54 | 54 | 33 |
| | Median‡ | 2.0 | 5.0 | 15.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [4 , 140] | [1 , 184] |
| Renal Disorder (Blood creatinine increased) | N‡ | 41 | 41 | 29 |
| | Median‡ | 2.0 | 5.0 | 15.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [4 , 140] | [1 , 184] |
| Renal Disorder (Creatinine renal clearance decreased) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 2.0 | 43.0 | 5.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [2 , 2] | [43 , 43] | [5 , 5] |
| Renal Disorder (Renal impairment) | N‡ | 13 | 13 | 4 |
| | Median‡ | 2.0 | 5.0 | 6.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 3] | [5 , 42] | [3 , 59] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of Maximum Grade) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date firstly appeared the worst value)
‡ : All of the adverse events of the maximum grade are counted.
The worst value represents the maximum grade.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-080T-ATP-2 改変

### 2.7.4.2.1.5.6　発疹関連

#### 2.7.4.2.1.5.6.1　10058030 試験（盲検投与期間）

10058030 試験（盲検投与期間）での，発疹関連の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.6.1-1 に，発疹関連の投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.6.1-2 に，発疹関連の休薬に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.6.1-3 に示した．

発疹関連の有害事象は，TAS-116 群のみに発現した．発疹（5.2%）が最も多く発現し，次いで斑状丘疹状皮疹（3.4%）が多く発現した．発疹関連の有害事象のうち，斑状丘疹状皮疹の 1 名を除いて，本剤との関連性ありと判断された．

グレード 3 以上の発疹関連の有害事象は発現しなかった．

発疹関連の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（第 2.7.4.2.1.2.1 項，表 2.7.4.2.1.3.1-1）．

TAS-116 群の 1 名に投与中止・休薬に至った有害事象である薬疹が発現し，本剤との関連性ありと判断されたが，非重篤のグレード 1 であり，休薬の後，投与中止し回復に至った．

発疹関連の減量に至った有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.2.1.4.3.2-1）．

**表 2.7.4.2.1.5.6.1-1　有害事象及び副作用（発疹関連）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | | | Placebo (N=28) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Preferred Term | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) | All Grade N (%) | >=Grade 3 N (%) |
| Dermatitis acneiform | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Drug eruption | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eczema | 1 (1.7) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rash | 3 (5.2) | 0 | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rash maculo-papular | 2 (3.4) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.1：SA1-1431-020T-ATP-2，14.3.1：SA2-1431-020T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.6.1-2　投与中止に至った有害事象及び副作用（発疹関連）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| Preferred Term | All Grade N (%) | All Grade N (%) | All Grade N (%) | All Grade N (%) |
| Drug eruption | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.1.1-1，14.3.2：SA2-1431-030T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.6.1-3　休薬に至った有害事象及び副作用（発疹関連）（10058030 試験：盲検投与期間）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | Adverse Events | Adverse Drug Reactions | Adverse Events | Adverse Drug Reactions |
| | All Grade | All Grade | All Grade | All Grade |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Drug eruption | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.3.2.1-1，14.3.2：SA2-1431-040T-ATP-2 改変

## 2.7.4.2.1.5.6.2　安全性併合解析

安全性併合解析での，発疹関連の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.5.6.2-1 に示した．

GIST 患者群で発疹関連の有害事象は 19/119 名（16.0%），副作用は 15/119 名（12.6%）に発現した．

GIST 患者群で最も多く発現した発疹関連の有害事象は，発疹（7.6%）であり，次いで，ざ瘡様皮膚炎（4.2%），斑状丘疹状皮疹（1.7%）が多く発現した．最も多く発現した発疹関連の副作用は，発疹（5.9%）であり，次いで，ざ瘡様皮膚炎（3.4%）が多く発現した．

グレード 3 以上の発疹関連の有害事象は発現しなかった．

発疹関連の有害事象及び副作用は，固形癌患者群でそれぞれ 20/128 名（15.6%）及び 16/128 名（12.5%），Any dosing 群でそれぞれ 40/170 名（23.5%）及び 35/170 名（20.6%）に発現し，発現した有害事象及び副作用の各事象の発現割合は GIST 患者群と同様であった．

## 表 2.7.4.2.1.5.6.2-1 有害事象及び副作用（発疹関連）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Rash-related Events | 19 (16.0) | 0 | 15 (12.6) | 0 | 20 (15.6) | 0 | 16 (12.5) | 0 | 40 (23.5) | 0 | 35 (20.6) | 0 |
| Dermatitis acneiform | 5 (4.2) | 0 | 4 (3.4) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 11 (6.5) | 0 | 10 (5.9) | 0 |
| Dermatitis bullous | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Drug eruption | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Eczema | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Erythema | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Rash | 9 (7.6) | 0 | 7 (5.9) | 0 | 10 (7.8) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 19 (11.2) | 0 | 17 (10.0) | 0 |
| Rash maculo-papular | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 8 (4.7) | 0 | 6 (3.5) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-150T-ATP 改変

発疹関連の死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は，いずれの群でも発現しなかった（表 2.7.4.2.1.2.2-1，表 2.7.4.2.1.3.2-1）．

GIST 患者群で発現した発疹関連の投与中止に至った有害事象及び副作用は薬疹（各 0.8%）であった．固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様であった（表 2.7.4.2.1.5.6.2-2，表 2.7.4.2.1.5.6.2-3）．

GIST 患者群で発現した発疹関連の休薬に至った有害事象及び副作用は薬疹（各 0.8%）であった．GIST 患者群で投与中止・休薬に至った薬疹は同一患者であり，非重篤のグレード 1 の薬疹発現後，休薬・投与中止により回復に至った（第 5.3.5.1.1 項 10058030 試験 総括報告書 14.3.3）．GIST 患者群以外では，Any dosing 群で，休薬に至った有害事象及び副作用の発疹（0.6%）が発現した（表 2.7.4.2.1.5.6.2-4，表 2.7.4.2.1.5.6.2-5）．

発疹関連の減量に至った有害事象はいずれの群でも発現しなかった（表 2.7.4.2.1.4.3.2-1）．

**表 2.7.4.2.1.5.6.2-2　投与中止に至った有害事象（発疹関連）（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) |
|---|---|---|---|
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Rash-related Events | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Drug eruption | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-140T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.6.2-3　投与中止に至った副作用（発疹関連）（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) |
|---|---|---|---|
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Rash-related Events | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Drug eruption | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-130T-ATP-2 改変

**表 2.7.4.2.1.5.6.2-4　休薬に至った有害事象（発疹関連）（安全性併合解析）**

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) |
|---|---|---|---|
| Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | All Grade<br>N (%) |
| Rash-related Events | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Drug eruption | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Rash | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-141T-ATP-2 改変

表 2.7.4.2.1.5.6.2-5　休薬に至った副作用（発疹関連）（安全性併合解析）

| MedDRA(ver.23.0)<br>Adverse events of Clinical Interest<br>Preferred Term | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>All Grade<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Rash-related Events | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Drug eruption | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Rash | 0 | 0 | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA2-1431-132T-ATP-2 改変

GIST 患者群で発疹関連の有害事象は 19 名に発現したが，そのうち転帰不明の患者を除いた 18/119 名（15.1%）の発疹関連の有害事象の転帰の要約を表 2.7.4.2.1.5.6.2-6 に示した．

そのうち 14/18 名（77.8%）が回復又は軽快し，4/18 名（22.2%）が未回復であった．未回復であった有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（1.7%），湿疹及び発疹（各 0.8%）であった．固形癌患者群及び Any dosing 群も同様の患者割合であった．

表 2.7.4.2.1.5.6.2-6　転帰の要約（発疹関連）（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119)<br>N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128)<br>N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170)<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Rash-related Events | | | |
| Patients with Adverse Event | 18 (15.1) | 19 (14.8) | 39 (22.9) |
| Patients with Recovered / resolved | 13 | 14 | 27 |
| Patients with Recovering / resolving | 1 | 1 | 2 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 4 | 4 | 10 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Rash-related Events (Dermatitis acneiform) | | | |
| Patients with Adverse Event | 4 (3.4) | 4 (3.1) | 10 (5.9) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 4 |
| Patients with Recovering / resolving | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 2 | 2 | 5 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Rash-related Events (Dermatitis bullous) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 2 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.4.2.1.5.6.2-6　転帰の要約（発疹関連）（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Rash-related Events (Drug eruption) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Rash-related Events (Eczema) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Rash-related Events (Erythema) | | | |
| Patients with Adverse Event | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Patients with Recovered / resolved | 1 | 1 | 1 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Rash-related Events (Rash) | | | |
| Patients with Adverse Event | 9 (7.6) | 10 (7.8) | 19 (11.2) |
| Patients with Recovered / resolved | 8 | 9 | 14 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 2 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 1 | 1 | 3 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |
| Rash-related Events (Rash maculo-papular) | | | |
| Patients with Adverse Event | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 8 (4.7) |
| Patients with Recovered / resolved | 2 | 2 | 7 |
| Patients with Recovering / resolving | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Not recovered / not resolved | 0 | 0 | 1 |
| Patients with Recovered with sequelae/ resolved with sequelae | 0 | 0 | 0 |
| Patients with Fatal | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients only with unknown outcome events are not included.
If a patient is reported to have the same event more than once, then that patient is only counted once for the summary of that outcome, using the worst outcome.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-090T-ATP-2 改変

GIST 患者群の発疹関連の有害事象の，初発グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.6.2-7 に，最悪グレードの発現と回復までの期間を表 2.7.4.2.1.5.6.2-8 に示した．

GIST 患者群での発疹関連の有害事象の，投与開始から初発グレード発現までの期間，初発グレード発現から回復までの期間，投与開始から最悪グレード発現までの期間，最悪グレード発現から回復までの期間の各中央値（以下同順）は，ざ瘡様皮膚炎では 13.0 日（範囲：4～222 日），164.0 日（範囲：164～164 日），13.0 日（範囲：8～222 日），160.0 日（範囲：160～160 日），発疹では，8.0 日（範囲：4～100 日），24.0 日（範囲：7～175 日），8.0 日（範囲：4～100 日），24.0 日（範囲：7～175 日）であった.

**表 2.7.4.2.1.5.6.2-7　有害事象の初発グレードの発現と回復までの期間（発疹関連）（安全性併合解析）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The First Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Rash-related Events | N‡ | 19 | 19 | 13 |
| | Median‡ | 1.0 | 12.0 | 30.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [1 , 222] | [6 , 175] |
| Rash-related Events (Dermatitis acneiform) | N‡ | 5 | 5 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 13.0 | 164.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [4 , 222] | [164 , 164] |
| Rash-related Events (Dermatitis bullous) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 22.0 | 6.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [22 , 22] | [6 , 6] |
| Rash-related Events (Drug eruption) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 1.0 | 6.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [1 , 1] | [6 , 6] |
| Rash-related Events (Eczema) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 12.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [12 , 12] | - |
| Rash-related Events (Erythema) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 8.0 | 77.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [8 , 8] | [77 , 77] |
| Rash-related Events (Rash) | N‡ | 9 | 9 | 8 |
| | Median‡ | 1.0 | 8.0 | 24.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [4 , 100] | [7 , 175] |
| Rash-related Events (Rash maculo-papular) | N‡ | 2 | 2 | 2 |
| | Median‡ | 1.0 | 87.0 | 63.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [49 , 125] | [28 , 98] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of onset) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date of onset)
‡ : The first value represents grade at onset of the first adverse event.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-081T-ATP-2 改変

表 2.7.4.2.1.5.6.2-8　有害事象の最悪グレードの発現と回復までの期間（発疹関連）（安全性併合解析）

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The Worst Value | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Rash-related Events | N‡ | 19 | 19 | 13 |
| | Median‡ | 1.0 | 12.0 | 30.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [1 , 222] | [6 , 175] |
| Rash-related Events (Dermatitis acneiform) | N‡ | 5 | 5 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 13.0 | 160.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 2] | [8 , 222] | [160 , 160] |
| Rash-related Events (Dermatitis bullous) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 22.0 | 6.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [22 , 22] | [6 , 6] |
| Rash-related Events (Drug eruption) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 1.0 | 6.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [1 , 1] | [6 , 6] |
| Rash-related Events (Eczema) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 1.0 | 12.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [12 , 12] | - |
| Rash-related Events (Erythema) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 1.0 | 8.0 | 77.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [8 , 8] | [77 , 77] |
| Rash-related Events (Rash) | N‡ | 9 | 9 | 8 |
| | Median‡ | 1.0 | 8.0 | 24.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [4 , 100] | [7 , 175] |
| Rash-related Events (Rash maculo-papular) | N‡ | 2 | 2 | 2 |
| | Median‡ | 1.0 | 87.0 | 63.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1 , 1] | [49 , 125] | [28 , 98] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date of Maximum Grade) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date of resolution) - (Date firstly appeared the worst value)
‡ : All of the adverse events of the maximum grade are counted.
The worst value represents the maximum grade.
Only the resolved adverse events are included in summary statistics of the duration.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-080T-ATP-2 改変

## 2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の叙述は，それぞれの総括報告書に示した（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase：第 5.3.3.2.1 項 10058010 試験 総括報告書 14.3.3，10058020 試験：第 5.3.5.2.1 項 10058020 試験 総括報告書 14.2.4.3，10058030 試験：第 5.3.5.1.1 項 10058030 試験 総括報告書 14.3.3，10058050 試験：第 5.3.4.2.1 項 10058050 試験 総括報告書 14.3.3，10058010 試験 Indication Extension Phase：第 5.3.3.2.2 項 10058010 試験 総括報告書 14.3.3）.

## 2.7.4.3　臨床検査値の評価

## 2.7.4.3.1　グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常

### 2.7.4.3.1.1　10058030 試験（盲検投与期間）

(1)　グレード 3 以上の異常値へ変化した臨床検査値

グレード 3 以上の異常値へ変化した臨床検査値を表 2.7.4.3.1.1-1 に示した.

TAS-116 群（58 名）で，グレード 3 以上の異常値へ変動した患者は，ヘモグロビン減少が 7 名（12.1%），血小板数減少が 1 名（1.7%），好中球減少が 1 名（1.7%），リンパ球減少が 10 名（17.2%），ナトリウム減少が 2 名（3.4%），カリウム減少が 2 名（3.4%），AST 増加が 3 名（5.2%），ALT 増加が 1 名（1.7%），ALP 増加が 1 名（1.7%），クレアチニン増加が 1 名（1.7%），カリウム増加が 1 名（1.7%）であった．

プラセボ群（28 名）で，グレード 3 以上の異常値へ変動した患者は，ヘモグロビン減少が 4 名（14.3%），リンパ球減少が 1 名（3.6%），プロトロンビン時間国際標準比増加が 1 名（3.6%），アルブミン減少が 1 名（3.6%），ALP 増加が 3 名（10.7%），カルシウム増加が 1 名（3.6%）であった．

TAS-116 群でグレード 3 以上に変動した臨床検査値のベースライン値及び最悪値の要約を付録 表 2.7.4.8.6.2-1 及び付録 表 2.7.4.8.6.2-2 に示した．

**表 2.7.4.3.1.1-1　グレード 3 以上へ変動した臨床検査値（10058030 試験：盲検投与期間）**

| | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| Laboratory Test | All Grades N (%) | Grades 3-5 N (%) | All Grades N (%) | Grades 3-5 N (%) |
| Hemoglobin (g/dL) (Low Value Criteria) | 51 (87.9) | 7 (12.1) | 24 (85.7) | 4 (14.3) |
| Platelet count ($10^3$/uL) (Low Value Criteria) | 10 (17.2) | 1 (1.7) | 2 (7.1) | 0 |
| White blood cell count ($10^3$/uL) (Low Value Criteria) | 6 (10.3) | 0 | 2 (7.1) | 0 |
| Neutrophils ($10^3$/uL) (Low Value Criteria) | 3 (5.2) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 |
| Lymphocytes ($10^3$/uL) (Low Value Criteria) | 25 (43.1) | 10 (17.2) | 9 (32.1) | 1 (3.6) |
| Prothrombin time - international normalized ratio (High Value Criteria) | 10 (17.2) | 0 | 5 (17.9) | 1 (3.6) |
| Aspartate Aminotransferase (AST) (IU/L) (High Value Criteria) | 40 (69.0) | 3 (5.2) | 15 (53.6) | 0 |
| Alanine Aminotransferase (ALT) (IU/L) (High Value Criteria) | 33 (56.9) | 1 (1.7) | 6 (21.4) | 0 |
| Alkaline Phosphatase (ALP) (IU/L) (High Value Criteria) | 43 (74.1) | 1 (1.7) | 11 (39.3) | 3 (10.7) |
| Albumin (g/dL) (Low Value Criteria) | 41 (70.7) | 0 | 17 (60.7) | 1 (3.6) |
| Creatinine (mg/dL) (High Value Criteria) | 58 (100.0) | 1 (1.7) | 26 (92.9) | 0 |
| Sodium (mEq/L) (Low Value Criteria) | 23 (39.7) | 2 (3.4) | 9 (32.1) | 0 |
| Potassium (mEq/L) (Low Value Criteria) | 15 (25.9) | 2 (3.4) | 2 (7.1) | 0 |
| Potassium (mEq/L) (High Value Criteria) | 14 (24.1) | 1 (1.7) | 5 (17.9) | 0 |
| Calcium (corrected value) (mg/dL) (High Value Criteria) | 9 (15.5) | 0 | 6 (21.4) | 1 (3.6) |

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 12.4.2.3-3 改変

(2)　グレード 3 以上の最悪値の発現と回復までの期間

グレード 3 以上の最低値の発現と回復までの期間を表 2.7.4.3.1.1-2 に，グレード 3 以上の最高値の発現と回復までの期間を表 2.7.4.3.1.1-3 に示した．

3 名以上に認めた最悪値について，以下に記載した．

1)　TAS-116 群

グレード 3 以上のヘモグロビン減少を認めた 7 名での，最低値の中央値は 7.60 g/dL（範囲：6.1～7.9 g/dL），最低値に至る期間の中央値は 189.0 日（範囲：16～414 日），最低値から回復するまでの期間の中央値は 11.5 日（範囲：1～21 日）であった．

グレード 3 以上のリンパ球数減少を認めた 10 名での，最低値の中央値は 0.45 × $10^3$ /μL（範囲：0.4～0.5 × $10^3$ /μL），最低値に至る期間の中央値は 111.5 日（範囲：15～233 日），最低値から回復するまでの期間の中央値は 10.5 日（範囲：4～49 日）であった．

グレード 3 以上の AST 上昇を認めた 3 名での，最高値の中央値は 243.0 IU/L（範囲：194～262 IU/L），最高値に至る期間の中央値は 97.0 日（範囲：5～100 日），最高値から回復するまでの期間の中央値は 8.0 日（範囲：8～8 日）であった．

2)　プラセボ群

グレード 3 以上のヘモグロビン減少を認めた 4 名での，最低値の中央値は 7.00 g/dL（範囲：5.7～7.7 g/dL），最低値に至る期間の中央値は 45.0 日（範囲：16～131 日），最低値から回復するまでの期間の中央値は 21.0 日（範囲：2～21 日）であった．

グレード 3 以上の ALP 増加を認めた 3 名での，最高値の中央値は 1837.0 IU/L（範囲：1822～2290 IU/L），最高値に至る期間の中央値は 36.0 日（範囲：17～39 日），最高値から回復するまでの期間の中央値は 6.0 日（範囲：6～6 日）であった．

## 表 2.7.4.3.1.1-2　臨床検査値のグレード 3 以上の最低値の発現と回復までの期間
## （10058030 試験：盲検投与期間）

| | Group | | The Nadir Value | The Nadir Days* | Duration (Days) † |
|---|---|---|---|---|---|
| Hemoglobin (g/dL) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 7 | 7 | 6 |
| | | Median‡ | 7.60 | 189.0 | 11.5 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [6.1 , 7.9] | [16 , 414] | [1 , 21] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 4 | 4 | 3 |
| | | Median‡ | 7.00 | 45.0 | 21.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [5.7 , 7.7] | [16 , 131] | [2 , 21] |
| Platelet count ($10^3$/uL) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | | Median‡ | 36.00 | 9.0 | 10.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [36.0 , 36.0] | [9 , 9] | [10 , 10] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| Neutrophils ($10^3$/uL) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | | Median‡ | 0.97 | 5.0 | 9.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [1.0 , 1.0] | [5 , 5] | [9 , 9] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| Lymphocytes ($10^3$/uL) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 10 | 10 | 6 |
| | | Median‡ | 0.45 | 111.5 | 10.5 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [0.4 , 0.5] | [15 , 233] | [4 , 49] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | | Median‡ | 0.49 | 17.0 | 5.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [0.5 , 0.5] | [17 , 17] | [5 , 5] |
| Albumin (g/dL) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | | Median‡ | 1.90 | 49.0 | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [1.9 , 1.9] | [49 , 49] | [- , -] |
| Sodium (mEq/L) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 2 | 2 | 1 |
| | | Median‡ | 127.5 | 77.0 | 10.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [126 , 129] | [54 , 100] | [10 , 10] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| Potassium (mEq/L) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 2 | 2 | 2 |
| | | Median‡ | 2.80 | 86.0 | 10.5 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [2.7 , 2.9] | [82 , 90] | [7 , 14] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |

Analysis Set: As-Treated Population
* : (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of Administration in Blinded Administration Period) + 1
† : (Date resolved firstly to the Grade 2 or under) - (Date firstly appeared the lowest value)
‡ : If the adverse event appeared in more than one cycle, the number of cycles is counted.
Unresolved adverse events are excluded from summary statistics calculation of the duration.
Laboratory values measured in Analysis Blinded Period are reported in this Table.
Display Laboratory tests had at least one Grade 2 or more laboratory value.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 12.4.2.3-1

## 表 2.7.4.3.1.1-3 臨床検査値のグレード 3 以上の最高値の発現と回復までの期間
## （10058030 試験：盲検投与期間）

| | Group | | The Highest Value Value | The Highest Value Days* | Duration (Days) † |
|---|---|---|---|---|---|
| Prothrombin time - international normalized ratio | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | | Median‡ | 11.700 | 4.0 | 9.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [11.70 , 11.70] | [4 , 4] | [9 , 9] |
| Aspartate Aminotransferase (AST) (IU/L) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 3 | 3 | 1 |
| | | Median‡ | 243.0 | 97.0 | 8.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [194 , 262] | [5 , 100] | [8 , 8] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| Alanine Aminotransferase (ALT) (IU/L) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | | Median‡ | 131.0 | 97.0 | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [131 , 131] | [97 , 97] | [- , -] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| Alkaline Phosphatase (ALP) (IU/L) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | | Median‡ | 3652.0 | 64.0 | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [3652 , 3652] | [64 , 64] | [- , -] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 3 | 3 | 1 |
| | | Median‡ | 1837.0 | 36.0 | 6.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [1822 , 2290] | [17 , 39] | [6 , 6] |
| Creatinine (mg/dL) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | | Median‡ | 1.580 | 5.0 | 4.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [1.58 , 1.58] | [5 , 5] | [4 , 4] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| Potassium (mEq/L) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | | Median‡ | 6.10 | 64.0 | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [6.1 , 6.1] | [64 , 64] | [- , -] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| Calcium (corrected value) (mg/dL) | TAS-116 | | | | |
| | | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| | Placebo | | | | |
| | | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | | Median‡ | 12.54 | 81.0 | 10.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [12.5 , 12.5] | [81 , 81] | [10 , 10] |

Analysis Set: As-Treated Population
* : (Date firstly appeared the highest value) - (Start date of Administration in Blinded Administration Period) + 1
† : (Date resolved firstly to the Grade 2 or under) - (Date firstly appeared the highest value)
‡ : If the adverse event appeared in more than one cycle, the number of cycles is counted.
Unresolved adverse events are excluded from summary statistics calculation of the duration.
Display Laboratory tests had at least one Grade 2 or more laboratory value.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.4.2.3-2

#### 2.7.4.3.1.2　　安全性併合解析

(1)　グレード 3 以上の異常値へ変化した臨床検査値

グレード 3 以上の異常値へ変化した臨床検査値を表 2.7.4.3.1.2-1 に示した.

GIST 患者群で，2 名以上でグレード 3 以上の異常値へ変動した臨床検査値は，ヘモグロビン減少（16 名，13.4%），血小板数減少（3 名，2.5%），白血球数減少（3 名，2.5%），好中球減少（4 名，3.4%），リンパ球減少（23 名，19.3%），アルブミン減少（2 名，1.7%），ナトリウム減少（4 名，3.4%），カリウム減少（7 名，5.9%），AST 増加（6 名，5.0%），ALT 増加（3 名，2.5%），ALP 増加（8 名，6.7%），クレアチニン増加（3 名，2.5%），カルシウム増加（2 名，1.7%）であった.

これらの臨床検査値での発現割合は固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様であった．これらの臨床検査値のベースライン値を付録 表 2.7.4.8.6.1-1 及び付録 表 2.7.4.8.6.1-2 に示した.

## 表 2.7.4.3.1.2-1　グレード 3 以上へ変動した臨床検査値（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 |
| Laboratory Test | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Hemoglobin (g/dL) (Low Value Criteria) | 105 (88.2) | 16 (13.4) | 114 (89.1) | 16 (12.5) | 147 (86.5) | 18 (10.6) |
| Platelet count ($10^3$/uL) (Low Value Criteria) | 22 (18.5) | 3 (2.5) | 26 (20.3) | 3 (2.3) | 41 (24.1) | 5 (2.9) |
| White blood cell count ($10^3$/uL) (Low Value Criteria) | 20 (16.8) | 3 (2.5) | 25 (19.5) | 3 (2.3) | 39 (22.9) | 4 (2.4) |
| Neutrophils ($10^3$/uL) (Low Value Criteria) | 14 (11.8) | 4 (3.4) | 16 (12.5) | 4 (3.1) | 25 (14.7) | 7 (4.1) |
| Lymphocytes ($10^3$/uL) (Low Value Criteria) | 64 (53.8) | 23 (19.3) | 73 (57.0) | 26 (20.3) | 99 (58.2) | 35 (20.6) |
| Prothrombin time - international normalized ratio (High Value Criteria) | 23 (19.3) | 1 (0.8) | 24 (18.8) | 1 (0.8) | 30 (17.6) | 1 (0.6) |
| Activated partial thromboplastin time (sec) (High Value Criteria) | 17 (14.3) | 0 | 17 (13.3) | 0 | 25 (14.7) | 1 (0.6) |
| Aspartate Aminotransferase (AST) (IU/L) (High Value Criteria) | 86 (72.3) | 6 (5.0) | 92 (71.9) | 7 (5.5) | 122 (71.8) | 12 (7.1) |
| Alanine Aminotransferase (ALT) (IU/L) (High Value Criteria) | 72 (60.5) | 3 (2.5) | 77 (60.2) | 3 (2.3) | 106 (62.4) | 6 (3.5) |
| Alkaline Phosphatase (ALP) (IU/L) (High Value Criteria) | 97 (81.5) | 8 (6.7) | 106 (82.8) | 9 (7.0) | 140 (82.4) | 12 (7.1) |
| Total Bilirubin (mg/dL) (High Value Criteria) | 22 (18.5) | 1 (0.8) | 26 (20.3) | 2 (1.6) | 34 (20.0) | 3 (1.8) |
| Albumin (g/dL) (Low Value Criteria) | 84 (70.6) | 2 (1.7) | 92 (71.9) | 2 (1.6) | 124 (72.9) | 3 (1.8) |
| Creatinine (mg/dL) (High Value Criteria) | 118 (99.2) | 3 (2.5) | 127 (99.2) | 3 (2.3) | 168 (98.8) | 6 (3.5) |
| Sodium (mEq/L) (Low Value Criteria) | 46 (38.7) | 4 (3.4) | 54 (42.2) | 4 (3.1) | 80 (47.1) | 6 (3.5) |
| Potassium (mEq/L) (Low Value Criteria) | 41 (34.5) | 7 (5.9) | 43 (33.6) | 8 (6.3) | 52 (30.6) | 8 (4.7) |
| Potassium (mEq/L) (High Value Criteria) | 21 (17.6) | 1 (0.8) | 25 (19.5) | 1 (0.8) | 33 (19.4) | 1 (0.6) |
| Calcium (corrected value) (mg/dL) (Low Value Criteria) | 21 (17.6) | 1 (0.8) | 22 (17.2) | 1 (0.8) | 35 (20.6) | 1 (0.6) |
| Calcium (corrected value) (mg/dL) (High Value Criteria) | 19 (16.0) | 2 (1.7) | 19 (14.8) | 2 (1.6) | 24 (14.1) | 2 (1.2) |
| Blood glucose (mg/dL) (Low Value Criteria) | 17 (14.3) | 0 | 18 (14.1) | 0 | 21 (12.4) | 1 (0.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SL1-1432-054T-ATP-2 改変

(2)　グレード 3 以上の最悪値の発現と回復までの期間

1)　GIST 患者群（119 名）

グレード 3 以上の最低値の発現と回復までの期間を表 2.7.4.3.1.2-2 に，グレード 3 以上の最高値の発現と回復までの期間を表 2.7.4.3.1.2-3 に示した．

3 名以上に認めた最悪値について，以下に記載した．

グレード 3 以上のヘモグロビン減少を認めた 16 名での，最低値の中央値は 7.55 g/dL（範囲：4.2～7.9 g/dL），最低値に至る期間の中央値は 64.5 日（範囲：15～414 日），最低値から回復するまでの期間の中央値は 11.0 日（範囲：1～28 日）であった．

グレード 3 以上の血小板数減少を認めた 3 名での，最低値の中央値は 36.00 × $10^3$ /μL（範囲：33.0～44.0 × $10^3$ /μL），最低値に至る期間の中央値は 9.0 日（範囲：9～15 日），最低値から回復するまでの期間の中央値は 4.0 日（範囲：3～10 日）であった．

グレード 3 以上の白血球数減少を認めた 3 名での，最低値の中央値は 1.30 × $10^3$ /μL（範囲：0.0～1.6 × $10^3$ /μL），最低値に至る期間の中央値は 85.0 日（範囲：78～820 日），最低値から回復するまでの期間は 4.0 日（範囲：4～4 日）であった．

グレード 3 以上の好中球減少を認めた 4 名での，最低値の中央値は 0.66 × $10^3$ /μL（範囲：0.0～1.0 × $10^3$ /μL），最低値に至る期間の中央値は 55.5 日（範囲：5～820 日），最低値から回復するまでの期間の中央値は 9.0 日（範囲：4～11 日）であった．

グレード 3 以上のリンパ球減少を認めた 23 名での，最低値の中央値は 0.43 × $10^3$ /μL（範囲：0.0～0.5 × $10^3$ /μL），最低値に至る期間の中央値は 46.0 日（範囲：5～820 日），最低値から回復するまでの期間の中央値は 7.0 日（範囲：2～49 日）であった．

グレード 3 以上のナトリウム減少を認めた 4 名での，最低値の中央値は 128.5 mEq/L（範囲：126～129 mEq/L），最低値に至る期間の中央値は 77.0 日（範囲：6～392 日），最低値から回復するまでの期間の中央値は 9.5 日（範囲：9～10 日）であった．

グレード 3 以上のカリウム減少を認めた 7 名での，最低値の中央値は 2.90 mEq/L（範囲：2.7～2.9 mEq/L），最低値に至る期間の中央値は 88.0 日（範囲：20～131 日），最低値から回復するまでの期間の中央値は 14.0 日（範囲：3～28 日）であった．

グレード 3 以上の AST 増加を認めた 6 名での，最高値の中央値は 246.5 IU/L（範囲：159～298 IU/L），最高値に至る期間の中央値は 70.0 日（範囲：5～392 日），最高値から回復するまでの期間の中央値は 9.0 日（範囲：8～12 日）であった．

グレード 3 以上の ALT 増加を認めた 3 名での，最高値の中央値は 219.0 IU/L（範囲：131～249 IU/L），最高値に至る期間は 60.0 日（範囲：17～97 日），最高値から回復するまでの期間の中央値は 5.0 日（範囲：5～5 日）であった．

グレード 3 以上の ALP 増加を認めた 8 名での，最高値の中央値は 2320.5 IU/L（範囲：1838～3652 IU/L），最高値に至る期間は 64.0 日（範囲：5～277 日），最高値から回復するまでの期間の中央値は 24.0 日（範囲：10～28 日）であった．

グレード 3 以上のクレアチニン増加を認めた 3 名での，最高値の中央値は 2.690 mg/dL（範囲：1.58～4.12 mg/dL），最高値に至る期間の中央値は 6.0 日（範囲：5～392 日），最高値から回復するまでの期間の中央値は 3.0 日（範囲：2～4 日）であった．

これらの臨床検査値では固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様であった．

2)　Any dosing 群（170 名）

GIST 患者群及び固形癌患者群で認めず，Any dosing 群でのみ認めたグレード 3 以上の最悪値の臨床検査値について，グレード 3 以上の最低値の発現と回復までの期間を表 2.7.4.3.1.2-4 に，グレード 3 以上の最高値の発現と回復までの期間を表 2.7.4.3.1.2-5 に示した．

いずれも 1 名にのみ発現した．

**表 2.7.4.3.1.2-2　グレード 3 以上の最低値の発現と回復までの期間（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The Nadir | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Hemoglobin (g/dL) | N‡ | 16 | 16 | 13 |
| | Median‡ | 7.55 | 64.5 | 11.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [4.2 , 7.9] | [15 , 414] | [1 , 28] |
| Platelet count ($10^3$/uL) | N‡ | 3 | 3 | 3 |
| | Median‡ | 36.00 | 9.0 | 4.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [33.0 , 44.0] | [9 , 15] | [3 , 10] |
| White blood cell count ($10^3$/uL) | N‡ | 3 | 3 | 1 |
| | Median‡ | 1.30 | 85.0 | 4.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [0.0 , 1.6] | [78 , 820] | [4 , 4] |
| Neutrophils ($10^3$/uL) | N‡ | 4 | 4 | 3 |
| | Median‡ | 0.66 | 55.5 | 9.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [0.0 , 1.0] | [5 , 820] | [4 , 11] |
| Lymphocytes ($10^3$/uL) | N‡ | 23 | 23 | 14 |
| | Median‡ | 0.43 | 46.0 | 7.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [0.0 , 0.5] | [5 , 820] | [2 , 49] |
| Albumin (g/dL) | N‡ | 2 | 2 | 1 |
| | Median‡ | 1.90 | 77.5 | 12.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1.9 , 1.9] | [22 , 133] | [12 , 12] |
| Sodium (mEq/L) | N‡ | 4 | 4 | 2 |
| | Median‡ | 128.5 | 77.0 | 9.5 |
| | Range [Min , Max]‡ | [126 , 129] | [6 , 392] | [9 , 10] |
| Potassium (mEq/L) | N‡ | 7 | 7 | 7 |
| | Median‡ | 2.90 | 88.0 | 14.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [2.7 , 2.9] | [20 , 131] | [3 , 28] |
| Calcium (corrected value) (mg/dL) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 4.00 | 498.0 | 28.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [4.0 , 4.0] | [498 , 498] | [28 , 28] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date resolved firstly to the Grade 2 or under) - (Date firstly appeared the lowest value)
‡ : Unresolved adverse events are excluded from summary statistics calculation of the duration.
Display Laboratory tests had at least one Grade 3 or more laboratory value.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SL1-1432-040T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.3.1.2-3 グレード 3 以上の最高値の発現と回復までの期間（安全性併合解析：GIST 患者群）

TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST

| | | The Nadir | | Duration |
|---|---|---|---|---|
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Prothrombin time - international normalized ratio | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 3.280 | 22.0 | 12.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [3.28 , 3.28] | [22 , 22] | [12 , 12] |
| Aspartate Aminotransferase (AST) (IU/L) | N‡ | 6 | 6 | 3 |
| | Median‡ | 246.5 | 70.0 | 9.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [159 , 298] | [5 , 392] | [8 , 12] |
| Alanine Aminotransferase (ALT) (IU/L) | N‡ | 3 | 3 | 2 |
| | Median‡ | 219.0 | 60.0 | 5.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [131 , 249] | [17 , 97] | [5 , 5] |
| Alkaline Phosphatase (ALP) (IU/L) | N‡ | 8 | 8 | 4 |
| | Median‡ | 2320.5 | 64.0 | 24.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1838 , 3652] | [5 , 277] | [10 , 28] |
| Total Bilirubin (mg/dL) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 5.07 | 34.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [5.1 , 5.1] | [34 , 34] | [- , -] |
| Creatinine (mg/dL) | N‡ | 3 | 3 | 2 |
| | Median‡ | 2.690 | 6.0 | 3.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [1.58 , 4.12] | [5 , 392] | [2 , 4] |
| Potassium (mEq/L) | N‡ | 1 | 1 | 0 |
| | Median‡ | 6.10 | 64.0 | - |
| | Range [Min , Max]‡ | [6.1 , 6.1] | [64 , 64] | [- , -] |
| Calcium (corrected value) (mg/dL) | N‡ | 2 | 2 | 2 |
| | Median‡ | 13.03 | 38.5 | 12.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [13.0 , 13.1] | [13 , 64] | [3 , 21] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date resolved firstly to the Grade 2 or under) - (Date firstly appeared the lowest value)
‡ : Unresolved adverse events are excluded from summary statistics calculation of the duration.
Display Laboratory tests had at least one Grade 3 or more laboratory value.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SL1-1432-044T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.3.1.2-4 グレード 3 以上の最低値の発現と回復までの期間（安全性併合解析：Any dosing 群）

TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors

| | | The Nadir | | Duration |
|---|---|---|---|---|
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Blood glucose (mg/dL) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 35.0 | 44.0 | 7.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [35 , 35] | [44 , 44] | [7 , 7] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date resolved firstly to the Grade 2 or under) - (Date firstly appeared the lowest value)
‡ : Unresolved adverse events are excluded from summary statistics calculation of the duration.
Display Laboratory tests had at least one Grade 3 or more laboratory value.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SL1-1432-040T-ATP-2 改変

表 2.7.4.3.1.2-5　グレード 3 以上の最高値の発現と回復までの期間（安全性併合解析：Any dosing 群）

| | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors | | |
|---|---|---|---|---|
| | | The Nadir | | Duration |
| | | Value | Days* | (Days) † |
| Activated partial thromboplastin time (sec) | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | Median‡ | 180.00 | 3.0 | 5.0 |
| | Range [Min , Max]‡ | [180.0 , 180.0] | [3 , 3] | [5 , 5] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
* : (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of Administration) + 1
† : (Date resolved firstly to the Grade 2 or under) - (Date firstly appeared the lowest value)
‡ : Unresolved adverse events are excluded from summary statistics calculation of the duration.
Display Laboratory tests had at least one Grade 3 or more laboratory value.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SL1-1432-044T-ATP-2

## 2.7.4.3.2　蛋白尿

### 2.7.4.3.2.1　10058030 試験（盲検投与期間）

10058030 試験（盲検投与期間）の蛋白尿の要約を表 2.7.4.3.2.1-1 に示した.

ベースラインでは，TAS-116 群で蛋白尿+3 の患者割合は 5.2%（3/58 名），プラセボ群では 0%であった（以下同順）．蛋白尿+3 の発現割合はそれぞれ 8.6%（5 名），3.6%（1/28 名），蛋白尿+4 の発現割合はそれぞれ 1.7%（1 名），0%であった．プラセボ群と比較して TAS-116 群で蛋白尿+3，蛋白尿+4 の発現割合が高かった.

表 2.7.4.3.2.1-1　蛋白尿の要約（10058030 試験：盲検投与期間）

| | | TAS-116 (N=58) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | - | +/- | +1 | +2 | +3 | +4 |
| | N | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Urine Protein | | | | | | | |
| Value of the Highest Value | | | | | | | |
| Baseline | 58 | 32 (55.2) | 11 (19.0) | 7 (12.1) | 5 (8.6) | 3 (5.2) | 0 |
| All Cycles | 58 | 19 (32.8) | 6 (10.3) | 15 (25.9) | 12 (20.7) | 5 (8.6) | 1 (1.7) |

| | | Placebo (N=28) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | - | +/- | +1 | +2 | +3 | +4 |
| | N | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Urine Protein | | | | | | | |
| Value of the Highest Value | | | | | | | |
| Baseline | 28 | 13 (46.4) | 10 (35.7) | 2 (7.1) | 3 (10.7) | 0 | 0 |
| All Cycles | 28 | 8 (28.6) | 8 (28.6) | 6 (21.4) | 5 (17.9) | 1 (3.6) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.4 SL1-1432-024T-ATP-2 改変

### 2.7.4.3.2.2　安全性併合解析

安全性併合解析の蛋白尿の要約を表 2.7.4.3.2.2-1 に示した.

ベースラインで，蛋白尿+3 の患者割合は GIST 患者群 3.4%（4/119 名），固形癌患者群 3.1%（4/128 名），Any dosing 群 2.4%（4/170 名）（以下同順）であり，蛋白尿+4 の患者はいずれの投与群も 0%であった．蛋白尿+3 の発現割合はそれぞれ 9.3%（11 名），8.7%（11 名），10.1%（17 名），蛋白尿+4 の発現割合はそれぞれ 2.5%（3 名），2.4%（3 名），1.8%（3 名）であった．GIST 患者群，固形癌患者群，Any dosing 群で蛋白尿+3，蛋白尿+4 の発現割合は同様であった.

表 2.7.4.3.2.2-1　蛋白尿の要約（安全性併合解析）

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | - | +/- | +1 | +2 | +3 | +4 |
| | N | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Urine Protein | | | | | | | |
| Value of the Highest Value | | | | | | | |
| Baseline | 119 | 64 (53.8) | 25 (21.0) | 16 (13.4) | 10 (8.4) | 4 (3.4) | 0 |
| All Cycles | 118 | 27 (22.9) | 17 (14.4) | 38 (32.2) | 22 (18.6) | 11 (9.3) | 3 (2.5) |

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | - | +/- | +1 | +2 | +3 | +4 |
| | N | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Urine Protein | | | | | | | |
| Value of the Highest Value | | | | | | | |
| Baseline | 128 | 71 (55.5) | 26 (20.3) | 17 (13.3) | 10 (7.8) | 4 (3.1) | 0 |
| All Cycles | 127 | 27 (21.3) | 21 (16.5) | 39 (30.7) | 26 (20.5) | 11 (8.7) | 3 (2.4) |

| | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | - | +/- | +1 | +2 | +3 | +4 |
| | N | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Urine Protein | | | | | | | |
| Value of the Highest Value | | | | | | | |
| Baseline | 170 | 104 (61.2) | 31 (18.2) | 21 (12.4) | 10 (5.9) | 4 (2.4) | 0 |
| All Cycles | 169 | 33 (19.5) | 31 (18.3) | 49 (29.0) | 36 (21.3) | 17 (10.1) | 3 (1.8) |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SL1-1432-022T-ATP-2 改変

## 2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 2.7.4.4.1　12 誘導心電図

#### 2.7.4.4.1.1　10058030 試験（盲検投与期間）

12 誘導心電図の評価で，Abnormal with clinical significance は両群ともに認められなかった．いずれかのサイクルで Abnormal with no clinical significance を認めた患者は TAS-116 群 35/58 名（60.3%），プラセボ群 15/28 名（53.6%）であった．このうち，TAS-116 群 22/58 名（37.9%），プラセボ群 9/28 名（32.1%）はベースラインでも Abnormal with no clinical significance を認めていた（第 5.3.5.1.1 項 10058030 試験 総括報告書 14.3.4 ：SL4-1432-010T-ATP-2）．

#### 2.7.4.4.1.2　安全性併合解析

安全性併合解析の心電図の要約を表 2.7.4.4.1.2-1 に示した．

12 誘導心電図の評価で，いずれかのサイクルで Abnormal with clinical significance を認めた患者は GIST 患者群 1/119 名（0.8%），固形癌患者群 2/128 名（1.6%）及び Any dosing 群 11/170 名（6.5%）（以下同順）であった．

いずれかのサイクルで Abnormal with no clinical significance を認めた患者は 76/119 名（63.9%），80/128 名（62.5%）及び 98/170 名（57.6%）であった．このうち，ベースラインでも Abnormal with no clinical significance が認めた患者は 45/119 名（37.8%），47/128 名（36.7%）及び 55/170 名（32.4%）であった．

表 2.7.4.4.1.2-1　心電図検査の要約（安全性併合解析）

| Electrocardiogram Test | N | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) Normal N (%) | Abnormal with no clinical significance N (%) | Abnormal with clinical significance N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Interpretation | | | | |
| Baseline | 119 | 74 (62.2) | 45 (37.8) | 0 |
| All Cycles | 119 | 42 (35.3) | 76 (63.9) | 1 (0.8) |

| Electrocardiogram Test | N | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) Normal N (%) | Abnormal with no clinical significance N (%) | Abnormal with clinical significance N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Interpretation | | | | |
| Baseline | 128 | 81 (63.3) | 47 (36.7) | 0 |
| All Cycles | 128 | 46 (35.9) | 80 (62.5) | 2 (1.6) |

| Electrocardiogram Test | N | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) Normal N (%) | Abnormal with no clinical significance N (%) | Abnormal with clinical significance N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Interpretation | | | | |
| Baseline | 170 | 115 (67.6) | 55 (32.4) | 0 |
| All Cycles | 170 | 61 (35.9) | 98 (57.6) | 11 (6.5) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SL4-1432-010T-ATP-2 改変

## 2.7.4.4.2　心血管系安全性パラメータの検討（10058050 試験）

日本の進行固形癌患者を対象に本剤による心血管系安全性パラメータを検討した．

本試験では，Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）は個々の反復測定から算出される各時点の QTcF の算術平均と定義し，主要評価項目の主解析は，補正 QT 間隔（QTc）への作用の片側 95%信頼区間（CI）の上限値を閾値である 20 ms と比較して延長作用の有無を判定した．具体的には，心血管系安全性評価期間中の Day 1 及び Day 5 で，プラセボとの差をとり，時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の最小二乗平均値の片側 95% CI の上限値が 20 ms を下回った場合，本剤には臨床的に意味のある QTc 延長作用はないものと判断した．

その結果，時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）のプラセボとの差について，各時点におけるプラセボ補正後の時間を一致させた ΔQTcF（ΔΔQTcF）の心血管系安全性評価期間中の Day 5 で，ΔΔQTcF の最小二乗平均値の片側 95% CI の下限値は 0 ms を上回ったものの，単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 5）の片側 95% CI の上限値がいずれの測定時点でも 20 ms を下回った．この結果により，本剤に臨床的に意味のある QTc 延長作用はないと判断した．また，ベースライン（Day -2）からプラセボ投与（Day -1）まで，ベースラインから Day 1 まで又はベースラインから Day 5 までの ΔΔQTcF と本剤の血漿中濃度との関連を解析した結果，本剤血漿中濃度の上昇に伴う ΔΔQTcF の顕著な上昇は認められなかった（第 5.3.4.2.1 項 10058050 試験　総括報告書）．

## 2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.7.4.5.1　内因性要因

安全性併合解析の GIST 患者群での，年齢別，性別，Performance status 別，肝機能別，腎機能別，GIST 原発巣の部位別及び前治療レジメン数別，並びに胃切除歴及び眼合併症の有無別で，有害事象の発現割合及び重症度を比較した．また，固形癌患者群及び Any dosing 群では，年齢別，性別，Performance status 別，肝機能別，腎機能別，眼合併症の有無別で有害事象の発現割合及び重症度を比較した．

#### 2.7.4.5.1.1　年齢別

年齢別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.1-1 に示した．

GIST 患者群の 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者の何らかの有害事象の発現割合は 65 歳未満の患者で 5%高かったが，他に違いは認めなかった．固形癌患者群も同様であり，Any dosing 群でもほぼ同様であった．

GIST 患者群の 75 歳未満の患者と 75 歳以上の患者ではグレード 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合で 75 歳未満の患者が 5%以上高く，固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様であった．

なお，75 歳以上の患者数は GIST 患者群 8 名，固形癌患者群 8 名，Any dosing 群 9 名と少なく，75 歳未満と 75 歳以上でのサブグループ間での比較は困難であった．そのため，年齢別では 65 歳未満と 65 歳以上のサブグループ間での解析結果について記載した．

## 表 2.7.4.5.1.1-1　年齢別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <65 (N=75) All Grades N (%) | 65<= (N=44) All Grades N (%) | <75 (N=111) All Grades N (%) | 75<= (N=8) All Grades N (%) | <65 (N=80) All Grades N (%) | 65<= (N=48) All Grades N (%) | <75 (N=120) All Grades N (%) | 75<= (N=8) All Grades N (%) | <65 (N=110) All Grades N (%) | 65<= (N=60) All Grades N (%) | <75 (N=161) All Grades N (%) | 75<= (N=9) All Grades N (%) |
| Any Adverse Events | 74 (98.7) | 41 (93.2) | 107 (96.4) | 8 (100.0) | 79 (98.8) | 45 (93.8) | 116 (96.7) | 8 (100.0) | 108 (98.2) | 57 (95.0) | 156 (96.9) | 9 (100.0) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 36 (48.0) | 23 (52.3) | 56 (50.5) | 3 (37.5) | 38 (47.5) | 25 (52.1) | 60 (50.0) | 3 (37.5) | 50 (45.5) | 33 (55.0) | 79 (49.1) | 4 (44.4) |
| Any Adverse Drug Reactions | 73 (97.3) | 41 (93.2) | 106 (95.5) | 8 (100.0) | 78 (97.5) | 45 (93.8) | 115 (95.8) | 8 (100.0) | 107 (97.3) | 57 (95.0) | 155 (96.3) | 9 (100.0) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 26 (34.7) | 16 (36.4) | 40 (36.0) | 2 (25.0) | 27 (33.8) | 18 (37.5) | 43 (35.8) | 2 (25.0) | 36 (32.7) | 24 (40.0) | 58 (36.0) | 2 (22.2) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-031T-ATP-2 改変

### 2.7.4.5.1.1.1　5%以上の差を認めた有害事象

GIST 患者群で，65 歳以上の患者に比べて 65 歳未満の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は，夜盲，霧視，下痢，悪心，上咽頭炎，ALT 増加，AST 増加，好中球数減少，血中 ALP 増加，腫瘍疼痛，高血圧であった．65 歳未満の患者に比べて 65 歳以上の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は，貧血，視力障害，腹痛，口内炎，インフルエンザ様疾患，肝機能異常，脊椎圧迫骨折，心電図 QT 延長，リンパ球数減少，体重減少，脱水，腎機能障害，発声障害，発疹であった（表 2.7.4.5.1.1.1-1）．

表 2.7.4.5.1.1.1-1　65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で 5%以上の差を認めた有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | <65 (N=75) | 65<= (N=44) | Incidence Rate* |
| System Organ Class | All Grades | All Grades | >= 5% |
| Preferred Term | n (%) | n (%) | |
| Any Events | 74 (98.7) | 41 (93.2) | <65 |
| Blood and lymphatic system disorders | | | |
| Anaemia | 10 (13.3) | 9 (20.5) | 65<= |
| Eye disorders | | | |
| Night blindness | 11 (14.7) | 3 (6.8) | <65 |
| Vision blurred | 7 (9.3) | 1 (2.3) | <65 |
| Visual impairment | 1 (1.3) | 4 (9.1) | 65<= |
| Gastrointestinal disorders | | | |
| Abdominal pain | 3 (4.0) | 4 (9.1) | 65<= |
| Diarrhoea | 60 (80.0) | 32 (72.7) | <65 |
| Nausea | 32 (42.7) | 11 (25.0) | <65 |
| Stomatitis | 1 (1.3) | 4 (9.1) | 65<= |
| General disorders and administration site conditions | | | |
| Influenza like illness | 1 (1.3) | 3 (6.8) | 65<= |
| Hepatobiliary disorders | | | |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.3) | 3 (6.8) | 65<= |
| Infections and infestations | | | |
| Nasopharyngitis | 7 (9.3) | 0 | <65 |
| Injury, poisoning and procedural complications | | | |
| Spinal compression fracture | 0 | 3 (6.8) | 65<= |
| Investigations | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 13 (17.3) | 5 (11.4) | <65 |
| Aspartate aminotransferase increased | 14 (18.7) | 4 (9.1) | <65 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 0 | 3 (6.8) | 65<= |
| Lymphocyte count decreased | 1 (1.3) | 3 (6.8) | 65<= |
| Neutrophil count decreased | 5 (6.7) | 0 | <65 |
| Weight decreased | 0 | 5 (11.4) | 65<= |
| Blood alkaline phosphatase increased | 12 (16.0) | 4 (9.1) | <65 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | |
| Dehydration | 2 (2.7) | 4 (9.1) | 65<= |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | |
| Tumour pain | 13 (17.3) | 3 (6.8) | <65 |
| Renal and urinary disorders | | | |
| Renal impairment | 4 (5.3) | 9 (20.5) | 65<= |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | |
| Dysphonia | 3 (4.0) | 4 (9.1) | 65<= |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | |
| Rash | 4 (5.3) | 5 (11.4) | 65<= |
| Vascular disorders | | | |
| Hypertension | 5 (6.7) | 0 | <65 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
*: Display category of the highest Incident Rate when the difference from the lowest one is 5% or more.
The incident rates in the all grades columns were compared.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-060T-ATP 改変

### 2.7.4.5.1.1.2　　グレード 3 以上の有害事象

GIST 患者群で，65 歳未満の患者に比べて 65 歳以上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，リンパ球数減少であった（表 2.7.4.5.1.1.2-1）.

**表 2.7.4.5.1.1.2-1　65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で 5%以上の差を認めたグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | |
|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | <65 (N=75) | 65<= (N=44) |
| System Organ Class | >=Grade 3 | >=Grade 3 |
| Preferred Term | n (%) | n (%) |
| Any Events | 36 (48.0) | 23 (52.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | | |
| Anaemia | 6 (8.0) | 7 (15.9) |
| Investigations | | |
| Lymphocyte count decreased | 1 (1.3) | 3 (6.8) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-060T-ATP 改変

以上より，65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者で発現の違いがあった事象の多くは生理機能の低下によると考えられ，有害事象の発現傾向に違いはないと考えられた．グレード 3 以上で違いを認めた貧血，リンパ球数減少においても，件数に大きな違いは認めず，生理機能の低下の影響の範囲であると考えられた．

### 2.7.4.5.1.2　　性別

性別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2-1 に示した．

GIST 患者群の男性患者と女性患者で違いを認めなかった．固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様であった．

## 表 2.7.4.5.1.2-1 性別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male (N=70) All Grades N (%) | Female (N=49) All Grades N (%) | Male (N=76) All Grades N (%) | Female (N=52) All Grades N (%) | Male (N=98) All Grades N (%) | Female (N=72) All Grades N (%) |
| Any Adverse Events | 67 (95.7) | 48 (98.0) | 73 (96.1) | 51 (98.1) | 95 (96.9) | 70 (97.2) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 36 (51.4) | 23 (46.9) | 38 (50.0) | 25 (48.1) | 50 (51.0) | 33 (45.8) |
| Any Adverse Drug Reactions | 66 (94.3) | 48 (98.0) | 72 (94.7) | 51 (98.1) | 94 (95.9) | 70 (97.2) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 27 (38.6) | 15 (30.6) | 29 (38.2) | 16 (30.8) | 39 (39.8) | 21 (29.2) |

第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-032T-ATP-2 改変

### 2.7.4.5.1.2.1　　5%以上の差を認めた有害事象

GIST 患者群で，女性患者に比べて男性患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は，嘔吐，上咽頭炎，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，脱水，食欲減退，腫瘍疼痛，味覚不全，発疹であった．男性患者に比べて女性患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は，霧視，腹部不快感，膀胱炎，脊椎圧迫骨折，血中ビリルビン増加であった（表 2.7.4.5.1.2.1-1）．

**表 2.7.4.5.1.2.1-1　男性患者と女性患者で 5%以上の差を認めた有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Male (N=70) | Female (N=49) | Incidence Rate* |
| System Organ Class | All Grades | All Grades | >= 5% |
| Preferred Term | n (%) | n (%) | |
| Any Events | 67 (95.7) | 48 (98.0) | |
| Eye disorders | | | |
| Vision blurred | 3 (4.3) | 5 (10.2) | Female |
| Gastrointestinal disorders | | | |
| Abdominal discomfort | 0 | 3 (6.1) | Female |
| Vomiting | 8 (11.4) | 3 (6.1) | Male |
| Infections and infestations | | | |
| Cystitis | 3 (4.3) | 5 (10.2) | Female |
| Nasopharyngitis | 6 (8.6) | 1 (2.0) | Male |
| Injury, poisoning and procedural complications | | | |
| Spinal compression fracture | 0 | 3 (6.1) | Female |
| Investigations | | | |
| Blood bilirubin increased | 3 (4.3) | 5 (10.2) | Female |
| Blood creatinine increased | 29 (41.4) | 12 (24.5) | Male |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 4 (5.7) | 0 | Male |
| Platelet count decreased | 6 (8.6) | 1 (2.0) | Male |
| Blood alkaline phosphatase increased | 11 (15.7) | 5 (10.2) | Male |
| Metabolism and nutrition disorders | | | |
| Dehydration | 6 (8.6) | 0 | Male |
| Decreased appetite | 31 (44.3) | 18 (36.7) | Male |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | |
| Tumour pain | 12 (17.1) | 4 (8.2) | Male |
| Nervous system disorders | | | |
| Dysgeusia | 7 (10.0) | 2 (4.1) | Male |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | |
| Rash | 7 (10.0) | 2 (4.1) | Male |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
*: Display category of the highest Incident Rate when the difference from the lowest one is 5% or more.
The incident rates in the all grades columns were compared.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-061T-ATP 改変

### 2.7.4.5.1.2.2　　グレード 3 以上の有害事象

GIST 患者群で，女性患者に比べて男性患者で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は貧血であった．男性患者に比べて女性患者で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.5.1.2.2-1）．

表 2.7.4.5.1.2.2-1　男性患者と女性患者で 5%以上の差を認めたグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | |
|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Male (N=70) | Female (N=49) |
| System Organ Class | >=Grade 3 | >=Grade 3 |
| Preferred Term | n (%) | n (%) |
| Any Events | 36 (51.4) | 23 (46.9) |
| Blood and lymphatic system disorders | | |
| Anaemia | 10 (14.3) | 3 (6.1) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-061T-ATP 改変

以上より，男性患者と女性患者で有害事象発現割合に違いはなかったが，男性患者でグレード 3 以上の貧血の発現割合が高かった．

### 2.7.4.5.1.3　登録時 Performance Status 別

登録時 Performance status 別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.3-1 に示した．

GIST 患者群での Performance status が 0 の患者と 1 の患者で違いは認めなかった．固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様であった．

## 表 2.7.4.5.1.3-1　登録時 Performance Status 別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | (N=97) | (N=22) | (N=104) | (N=24) | (N=130) | (N=40) |
| | All Grades | All Grades | All Grades | All Grades | All Grades | All Grades |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Any Adverse Events | 93 (95.9) | 22 (100.0) | 100 (96.2) | 24 (100.0) | 125 (96.2) | 40 (100.0) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 48 (49.5) | 11 (50.0) | 51 (49.0) | 12 (50.0) | 64 (49.2) | 19 (47.5) |
| Any Adverse Drug Reactions | 92 (94.8) | 22 (100.0) | 99 (95.2) | 24 (100.0) | 124 (95.4) | 40 (100.0) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 34 (35.1) | 8 (36.4) | 37 (35.6) | 8 (33.3) | 47 (36.2) | 13 (32.5) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-033T-ATP-2 改変

### 2.7.4.5.1.3.1　　5%以上の差を認めた有害事象

GIST 患者群で，Performance status が 0 の患者に比べて 1 の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は，腹痛，便秘，下痢，口内乾燥，口内炎，末梢性浮腫，AST 増加，血中乳酸脱水素酵素増加，γ-GTP 増加，血中 ALP 増加，食欲減退，腫瘍疼痛，血尿，咳嗽，脱毛症であった（表 2.7.4.5.1.3.1-1）.

表 2.7.4.5.1.3.1-1　Performance status が 0 の患者と比較して 1 の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | |
|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | 0 (N=97) | 1 (N=22) |
| System Organ Class | All Grades | All Grades |
| Preferred Term | n (%) | n (%) |
| Any Events | 93 (95.9) | 22 (100.0) |
| Gastrointestinal disorders | | |
| Abdominal pain | 4 (4.1) | 3 (13.6) |
| Constipation | 4 (4.1) | 3 (13.6) |
| Diarrhoea | 74 (76.3) | 18 (81.8) |
| Dry mouth | 1 (1.0) | 2 (9.1) |
| Stomatitis | 2 (2.1) | 3 (13.6) |
| General disorders and administration site conditions | | |
| Oedema peripheral | 1 (1.0) | 2 (9.1) |
| Investigations | | |
| Aspartate aminotransferase increased | 13 (13.4) | 5 (22.7) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (1.0) | 3 (13.6) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 3 (3.1) | 4 (18.2) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 10 (10.3) | 6 (27.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | | |
| Decreased appetite | 38 (39.2) | 11 (50.0) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | |
| Tumour pain | 11 (11.3) | 5 (22.7) |
| Renal and urinary disorders | | |
| Haematuria | 0 | 2 (9.1) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | |
| Cough | 0 | 2 (9.1) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | |
| Alopecia | 2 (2.1) | 2 (9.1) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-062T-ATP 改変

### 2.7.4.5.1.3.2　　グレード 3 以上の有害事象

GIST 患者群で，Performance status が 0 の患者に比べて 1 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，腫瘍疼痛であった（表 2.7.4.5.1.3.2-1）.

表 2.7.4.5.1.3.2-1　Performance status が 0 の患者と比較して 1 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（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | |
|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | 0 (N=97) | 1 (N=22) |
| System Organ Class | >=Grade 3 | >=Grade 3 |
| Preferred Term | n (%) | n (%) |
| Any Events | 48 (49.5) | 11 (50.0) |
| Gastrointestinal disorders | | |
| Diarrhoea | 16 (16.5) | 5 (22.7) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | |
| Tumour pain | 1 (1.0) | 2 (9.1) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-062T-ATP 改変

以上より，Performance status が 0 の患者と 1 の患者で有害事象の発現割合に違いはなかったが，Performance status が 1 の患者でグレード 3 以上の下痢の発現割合が 22.7%と高かった．

### 2.7.4.5.1.4　肝機能別

患者のベースラインの肝機能障害を，NCI の肝機能分類基準に基づいて，Normal，Mild，Moderate 及び Severe の 4 つ（表 2.7.4.5.1.4-1）に分類し，肝機能別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.4-2 に示した．

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 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，GIST 患者群では Moderate 及び Severe に該当する患者はいなかった．GIST 患者群では，グレード 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合が Normal の患者と比べて Mild の患者で高かった．固形癌患者群及び Any dosing 群も同様であった．

表 2.7.4.5.1.4-1　肝機能分類基準

| **Liver Function Group** | | **Criteria** | |
|---|---|---|---|
| Normal | | total bilirubin | ≤ ULN |
| | | AST | ≤ ULN |
| Mild* | B1 | Total Bilirubin | ≤ ULN |
| | | AST | ULN < |
| | B2 | total bilirubin | >1 x ULN and ≤ 1.5 x ULN |
| | | AST | Any |
| Moderate | | total bilirubin | > 1.5 x ULN and ≤ 3 x ULN |
| | | AST | Any |
| Severe | | total bilirubin | > 3 x ULN |
| | | AST | Any |

*For group B, either B1 or B2 criteria needs to be met.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析解析計画書 Table 5 改変

## 表 2.7.4.5.1.4-2 肝機能別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal (N=93) All Grades N (%) | Mild (N=26) All Grades N (%) | Moderate (N=0) All Grades N (%) | Severe (N=0) All Grades N (%) | Normal (N=102) All Grades N (%) | Mild (N=26) All Grades N (%) | Moderate (N=0) All Grades N (%) | Severe (N=0) All Grades N (%) | Normal (N=139) All Grades N (%) | Mild (N=31) All Grades N (%) | Moderate (N=0) All Grades N (%) | Severe (N=0) All Grades N (%) |
| Any Adverse Events | 89 (95.7) | 26 (100.0) | - | - | 98 (96.1) | 26 (100.0) | - | - | 134 (96.4) | 31 (100.0) | - | - |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 42 (45.2) | 17 (65.4) | - | - | 46 (45.1) | 17 (65.4) | - | - | 63 (45.3) | 20 (64.5) | - | - |
| Any Adverse Drug Reactions | 88 (94.6) | 26 (100.0) | - | - | 97 (95.1) | 26 (100.0) | - | - | 133 (95.7) | 31 (100.0) | - | - |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 30 (32.3) | 12 (46.2) | - | - | 33 (32.4) | 12 (46.2) | - | - | 46 (33.1) | 14 (45.2) | - | - |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-035T-ATP-2 改変

### 2.7.4.5.1.4.1　　5%以上の差を認めた有害事象

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）.

**表 2.7.4.5.1.4.1-1　Normal の患者と比較して Mild の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | |
|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Normal (N=93) | Mild (N=26) |
| System Organ Class | All Grades | All Grades |
| Preferred Term | n (%) | n (%) |
| Any Events | 89 (95.7) | 26 (100.0) |
| Eye disorders | | |
| Vision blurred | 4 (4.3) | 4 (15.4) |
| Gastrointestinal disorders | | |
| Diarrhoea | 69 (74.2) | 23 (88.5) |
| Dyspepsia | 1 (1.1) | 2 (7.7) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 | 2 (7.7) |
| General disorders and administration site conditions | | |
| Influenza like illness | 1 (1.1) | 3 (11.5) |
| Malaise | 21 (22.6) | 8 (30.8) |
| Pyrexia | 6 (6.5) | 5 (19.2) |
| Infections and infestations | | |
| Nasopharyngitis | 2 (2.2) | 5 (19.2) |
| Investigations | | |
| Alanine aminotransferase increased | 10 (10.8) | 8 (30.8) |
| Aspartate aminotransferase increased | 12 (12.9) | 6 (23.1) |
| Blood bilirubin increased | 4 (4.3) | 4 (15.4) |
| Blood creatinine increased | 31 (33.3) | 10 (38.5) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (1.1) | 3 (11.5) |
| Platelet count decreased | 4 (4.3) | 3 (11.5) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 8 (8.6) | 8 (30.8) |
| Metabolism and nutrition disorders | | |
| Hypokalaemia | 0 | 3 (11.5) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | |
| Muscle spasms | 2 (2.2) | 2 (7.7) |
| Nervous system disorders | | |
| Headache | 1 (1.1) | 3 (11.5) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | |
| Alopecia | 2 (2.2) | 2 (7.7) |
| Rash maculo-papular | 0 | 2 (7.7) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-064T-ATP 改変

### 2.7.4.5.1.4.2　　グレード 3 以上の有害事象

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）.

表 2.7.4.5.1.4.2-1　Normal の患者と比較して 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（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | |
|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Normal (N=93) | Mild (N=26) |
| System Organ Class | >=Grade 3 | >=Grade 3 |
| Preferred Term | n (%) | n (%) |
| Any Events | 42 (45.2) | 17 (65.4) |
| Gastrointestinal disorders | | |
| Diarrhoea | 13 (14.0) | 8 (30.8) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 | 2 (7.7) |
| Investigations | | |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (1.1) | 2 (7.7) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-064T-ATP 改変

以上より，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．

### 2.7.4.5.1.5　腎機能別

患者のベースラインの腎機能を，Cockcroft-Gault 式を用いて算出した CLcr を用いて分類し（表 2.7.4.5.1.5-1），腎機能別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.5-2 に示した．なお，表 2.7.4.5.1.5-1 は Food and Drug Administration のガイダンス案[1]の CLcr に基づく腎機能分類に準じた．

本剤のすべての臨床試験で，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．有害事象及び副作用の発現割合に Normal の患者，Mild Impairment の患者，Moderate Impairment の患者で違いはなかったが，グレード 3 以上の有害事象の発現割合は，Normal の患者に比べて Mild Impairment の患者で 5%以上高く，また，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 5%以上高かった．またグレード 3 以上の副作用の発現割合は，Normal の患者及び Mild Impairment の患者に比べて Moderate Impairment の患者で 5%以上高かった．固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様であった．

表 2.7.4.5.1.5-1　CLcr に基づく腎機能障害分類

| **Renal Function** | **CLcr (mL/min)** |
|---|---|
| Normal（正常） | CLcr ≥ 90 |
| Mild Impairment（軽度） | 60 ≤ CLcr < 90 |
| Moderate Impairment（中等度） | 30 ≤ CLcr < 60 |
| Severe Impairment（重度） | 15 ≤ CLcr < 30 |

第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析計画書 第 3.1 項

## 表 2.7.4.5.1.5-2 腎機能別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal (N=45) All Grades N (%) | Mild Impairment (N=62) All Grades N (%) | Moderate Impairment (N=12) All Grades N (%) | Severe Impairment (N=0) All Grades N (%) | Normal (N=47) All Grades N (%) | Mild Impairment (N=68) All Grades N (%) | Moderate Impairment (N=13) All Grades N (%) | Severe Impairment (N=0) All Grades N (%) | Normal (N=68) All Grades N (%) | Mild Impairment (N=85) All Grades N (%) | Moderate Impairment (N=17) All Grades N (%) | Severe Impairment (N=0) All Grades N (%) |
| Any Adverse Events | 43 (95.6) | 60 (96.8) | 12 (100.0) | - | 45 (95.7) | 66 (97.1) | 13 (100.0) | - | 65 (95.6) | 83 (97.6) | 17 (100.0) | - |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 16 (35.6) | 35 (56.5) | 8 (66.7) | - | 16 (34.0) | 38 (55.9) | 9 (69.2) | - | 28 (41.2) | 44 (51.8) | 11 (64.7) | - |
| Any Adverse Drug Reactions | 43 (95.6) | 59 (95.2) | 12 (100.0) | - | 45 (95.7) | 65 (95.6) | 13 (100.0) | - | 65 (95.6) | 82 (96.5) | 17 (100.0) | - |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 14 (31.1) | 21 (33.9) | 7 (58.3) | - | 14 (29.8) | 23 (33.8) | 8 (61.5) | - | 22 (32.4) | 29 (34.1) | 9 (52.9) | - |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-034T-ATP-2 改変

### 2.7.4.5.1.5.1　　5%以上の差を認めた有害事象

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-GTP 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）．

**表 2.7.4.5.1.5.1-1　Normal の患者と比較していずれかの群で 5%以上発現割合が高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Normal (N=45) | Mild Impairment (N=62) | Moderate Impairment (N=12) |
| System Organ Class | All Grades | All Grades | All Grades |
| Preferred Term | n (%) | n (%) | n (%) |
| Any Events | 43 (95.6) | 60 (96.8) | 12 (100.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | |
| Anaemia | 5 (11.1) | 9 (14.5) | 5 (41.7) |
| Eye disorders | | | |
| Visual acuity reduced | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Visual impairment | 1 (2.2) | 2 (3.2) | 2 (16.7) |
| Gastrointestinal disorders | | | |
| Abdominal pain | 1 (2.2) | 6 (9.7) | 0 |
| Diarrhoea | 32 (71.1) | 50 (80.6) | 10 (83.3) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Stomatitis | 1 (2.2) | 3 (4.8) | 1 (8.3) |
| General disorders and administration site conditions | | | |
| Fatigue | 0 | 4 (6.5) | 1 (8.3) |
| Influenza like illness | 0 | 3 (4.8) | 1 (8.3) |
| Malaise | 8 (17.8) | 19 (30.6) | 2 (16.7) |
| Hepatobiliary disorders | | | |
| Hepatic function abnormal | 1 (2.2) | 1 (1.6) | 2 (16.7) |
| Infections and infestations | | | |
| Cystitis | 1 (2.2) | 5 (8.1) | 2 (16.7) |
| Herpes zoster | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Investigations | | | |
| Blood albumin decreased | 1 (2.2) | 3 (4.8) | 1 (8.3) |
| Blood creatinine increased | 12 (26.7) | 24 (38.7) | 5 (41.7) |
| C-reactive protein increased | 1 (2.2) | 0 | 1 (8.3) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 0 | 2 (3.2) | 1 (8.3) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 6 (9.7) | 1 (8.3) |
| Lymphocyte count decreased | 0 | 3 (4.8) | 1 (8.3) |
| Weight decreased | 0 | 3 (4.8) | 2 (16.7) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 5 (11.1) | 10 (16.1) | 1 (8.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | |
| Dehydration | 0 | 3 (4.8) | 3 (25.0) |
| Hyperglycaemia | 1 (2.2) | 0 | 1 (8.3) |
| Hyperuricaemia | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Decreased appetite | 18 (40.0) | 29 (46.8) | 2 (16.7) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | | |
| Muscle spasms | 0 | 2 (3.2) | 2 (16.7) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | |
| Tumour pain | 5 (11.1) | 10 (16.1) | 1 (8.3) |
| Tumour haemorrhage | 1 (2.2) | 2 (3.2) | 1 (8.3) |

表 2.7.4.5.1.5.1-1　Normal の患者と比較していずれかの群で 5%以上発現割合が高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Normal (N=45) | Mild Impairment (N=62) | Moderate Impairment (N=12) |
| System Organ Class | All Grades | All Grades | All Grades |
| Preferred Term | n (%) | n (%) | n (%) |
| Nervous system disorders | | | |
| Headache | 1 (2.2) | 2 (3.2) | 1 (8.3) |
| Renal and urinary disorders | | | |
| Renal impairment | 2 (4.4) | 8 (12.9) | 3 (25.0) |
| Chronic kidney disease | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | |
| Dysphonia | 0 | 6 (9.7) | 1 (8.3) |
| Pneumonia aspiration | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Rhinorrhoea | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | |
| Alopecia | 0 | 4 (6.5) | 0 |
| Drug eruption | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Dry skin | 0 | 2 (3.2) | 1 (8.3) |
| Vascular disorders | | | |
| Hypotension | 0 | 1 (1.6) | 1 (8.3) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-063T-ATP 改変

## 2.7.4.5.1.5.2　グレード 3 以上の有害事象

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）．

表 2.7.4.5.1.5.2-1　Normal の患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Normal (N=45) | Mild Impairment (N=62) | Moderate Impairment (N=12) |
| System Organ Class | >=Grade 3 | >=Grade 3 | >=Grade 3 |
| Preferred Term | n (%) | n (%) | n (%) |
| Any Events | 16 (35.6) | 35 (56.5) | 8 (66.7) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | |
| Anaemia | 3 (6.7) | 6 (9.7) | 4 (33.3) |
| Gastrointestinal disorders | | | |
| Diarrhoea | 6 (13.3) | 13 (21.0) | 2 (16.7) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Hepatobiliary disorders | | | |
| Hepatic function abnormal | 1 (2.2) | 0 | 1 (8.3) |
| Investigations | | | |
| Lymphocyte count decreased | 0 | 3 (4.8) | 1 (8.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | |
| Dehydration | 0 | 0 | 2 (16.7) |
| Hyperglycaemia | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Hypokalaemia | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Decreased appetite | 3 (6.7) | 7 (11.3) | 1 (8.3) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | |
| Tumour pain | 1 (2.2) | 1 (1.6) | 1 (8.3) |
| Tumour haemorrhage | 1 (2.2) | 2 (3.2) | 1 (8.3) |
| Renal and urinary disorders | | | |
| Renal impairment | 0 | 1 (1.6) | 1 (8.3) |
| Chronic kidney disease | 0 | 0 | 1 (8.3) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-063T-ATP 改変

以上より，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腎機能障害の重症度に比例して高くなった．

### 2.7.4.5.1.6　胃切除歴有無別

胃切除歴有無別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.6-1 に示した．

GIST 患者群の胃切除歴有の患者で有害事象及び副作用，グレード 3 以上の有害事象及び副作用が多く発現した．

表 2.7.4.5.1.6-1　胃切除歴有無別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=115) | |
|---|---|---|
| | No (N=20) All Grades N (%) | Yes (N=95) All Grades N (%) |
| Any Adverse Events | 18 (90.0) | 93 (97.9) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 8 (40.0) | 49 (51.6) |
| Any Adverse Drug Reactions | 17 (85.0) | 93 (97.9) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 4 (20.0) | 37 (38.9) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients in Phase 1 (Protocol No. 10058010) were excluded.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-036T-ATP-2 改変

### 2.7.4.5.1.6.1　5%以上の差を認めた有害事象

胃切除歴無の患者と比較して胃切除歴有の患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は，霧視，視力障害，腹痛，下痢，上咽頭炎，ALT 増加，AST 増加，好中球数減少，脱水，食欲減退であった．胃切除歴有の患者と比較して胃切除歴無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，眼の障害，上腹部痛，悪心，上気道感染，体重減少，腫瘍疼痛，蛋白尿であった（表 2.7.4.5.1.6.1-1）．

表 2.7.4.5.1.6.1-1　胃切除歴無の患者と胃切除歴有の患者で 5%以上の差を認めた有害事象
（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=115) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | No (N=20) | Yes (N=95) | Incidence Rate* |
| System Organ Class | All Grades | All Grades | >= 5% |
| Preferred Term | n (%) | n (%) | |
| Any Events | 18 (90.0) | 93 (97.9) | Yes |
| Ear and labyrinth disorders | | | |
| Ear discomfort | 1 (5.0) | 0 | No |
| Eye disorders | | | |
| Eye disorder | 2 (10.0) | 1 (1.1) | No |
| Retinopathy | 1 (5.0) | 0 | No |
| Vision blurred | 0 | 8 (8.4) | Yes |
| Visual impairment | 0 | 5 (5.3) | Yes |
| Gastrointestinal disorders | | | |
| Abdominal pain | 0 | 6 (6.3) | Yes |
| Abdominal pain upper | 2 (10.0) | 4 (4.2) | No |
| Diarrhoea | 8 (40.0) | 80 (84.2) | Yes |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (5.0) | 0 | No |
| Nausea | 8 (40.0) | 33 (34.7) | No |
| General disorders and administration site conditions | | | |
| Chest pain | 1 (5.0) | 0 | No |
| Localised oedema | 1 (5.0) | 0 | No |
| Infections and infestations | | | |
| Infection | 1 (5.0) | 0 | No |
| Nasopharyngitis | 0 | 7 (7.4) | Yes |
| Upper respiratory tract infection | 2 (10.0) | 4 (4.2) | No |
| Injury, poisoning and procedural complications | | | |
| Gastrostomy tube site complication | 1 (5.0) | 0 | No |
| Investigations | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (10.0) | 15 (15.8) | Yes |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (5.0) | 16 (16.8) | Yes |
| Neutrophil count decreased | 0 | 5 (5.3) | Yes |
| Weight decreased | 2 (10.0) | 3 (3.2) | No |
| Metabolism and nutrition disorders | | | |
| Dehydration | 0 | 6 (6.3) | Yes |
| Hypoglycaemia | 1 (5.0) | 0 | No |
| Decreased appetite | 6 (30.0) | 41 (43.2) | Yes |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | |
| Tumour pain | 4 (20.0) | 12 (12.6) | No |
| Nervous system disorders | | | |
| Hepatic encephalopathy | 1 (5.0) | 0 | No |
| Renal and urinary disorders | | | |
| Proteinuria | 3 (15.0) | 7 (7.4) | No |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | |
| Pulmonary mass | 1 (5.0) | 0 | No |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
*: Display category of the highest Incident Rate when the difference from the lowest one is 5% or more.
The incident rates in the all grades columns were compared.
Patients in Phase 1 (Protocol No. 10058010) were excluded.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-065T-ATP 改変

## 2.7.4.5.1.6.2　グレード 3 以上の有害事象

胃切除歴無の患者と比較して胃切除歴有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．胃切除歴有の患者と比較して胃切除歴無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，上腹部痛，出血性十二指腸潰瘍，膀胱炎，肝性脳症，血尿，高血圧であり，いずれも各 1 名に発現した（表 2.7.4.5.1.6.2-1）．

**表 2.7.4.5.1.6.2-1　胃切除歴無の患者と胃切除歴有の患者で 5%以上の差を認めたグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=115) | |
|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | No (N=20) | Yes (N=95) |
| System Organ Class | >=Grade 3 | >=Grade 3 |
| Preferred Term | n (%) | n (%) |
| Any Events | 8 (40.0) | 49 (51.6) |
| Gastrointestinal disorders | | |
| Abdominal pain upper | 1 (5.0) | 0 |
| Diarrhoea | 1 (5.0) | 20 (21.1) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (5.0) | 0 |
| Infections and infestations | | |
| Cystitis | 1 (5.0) | 0 |
| Nervous system disorders | | |
| Hepatic encephalopathy | 1 (5.0) | 0 |
| Renal and urinary disorders | | |
| Haematuria | 1 (5.0) | 0 |
| Vascular disorders | | |
| Hypertension | 1 (5.0) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients in Phase 1 (Protocol No. 10058010) were excluded.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-065T-ATP 改変

以上より，胃切除歴有の患者で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向を認め，グレード 3 以上の有害事象及び副作用では胃切除歴無の患者と比べて下痢の発現割合が高かった.

### 2.7.4.5.1.7　　GIST 原発巣の部位別

GIST 原発巣の部位別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.7-1 に示した.

胃原発 GIST 患者に比べて小腸原発 GIST 患者及びその他部位の原発 GIST 患者で，有害事象及び副作用の発現割合は 5%以上高く，グレード 3 以上の有害事象の発現割合も 5%以上高かった．また，胃原発 GIST 患者に比べて小腸原発 GIST 患者でグレード 3 以上の副作用の発現割合も 5%以上高かった.

なお，その他部位の原発 GIST 患者の患者数は 11 名と少ないため，解釈には注意を要する.

**表 2.7.4.5.1.7-1　GIST 原発巣の部位別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=115) | | |
|---|---|---|---|
| | Stomach (N=39) All Grades N (%) | Small intestine (N=65) All Grades N (%) | Other (N=11) All Grades N (%) |
| Any Adverse Events | 36 (92.3) | 64 (98.5) | 11 (100.0) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 14 (35.9) | 38 (58.5) | 5 (45.5) |
| Any Adverse Drug Reactions | 36 (92.3) | 63 (96.9) | 11 (100.0) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 10 (25.6) | 30 (46.2) | 1 (9.1) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients in Phase 1 (Protocol No. 10058010) were excluded.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-037T-ATP-2 改変

### 2.7.4.5.1.7.1　　5%以上の差を認めた有害事象

胃原発 GIST 患者と比較して，小腸原発 GIST 患者で発現割合が 5%以上高かった有害事象は，貧血，霧視，下痢，嘔吐，ALT 増加，AST 増加，血中アルブミン減少，血中ビリルビン増加，食欲減退，発声障害であった．胃原発 GIST 患者と比較して，その他部位の原発 GIST 患者で発現割合が 5%高かった有害事象（1 名のみの発現を除く）は，悪心，上咽頭炎，ALT 増加，AST 増加，血中ビリルビン増加，血中 ALP 増加，腫瘍疼痛，腎機能障害，咳嗽，発疹であった（表 2.7.4.5.1.7.1-1）.

## 表 2.7.4.5.1.7.1-1　胃原発 GIST 患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=115) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Stomach (N=39) | Small intestine (N=65) | Other (N=11) |
| System Organ Class | All Grades | All Grades | All Grades |
| Preferred Term | n (%) | n (%) | n (%) |
| Any Events | 36 (92.3) | 64 (98.5) | 11 (100.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | |
| Anaemia | 5 (12.8) | 12 (18.5) | 1 (9.1) |
| Eye disorders | | | |
| Vision blurred | 1 (2.6) | 7 (10.8) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | |
| Diarrhoea | 26 (66.7) | 55 (84.6) | 7 (63.6) |
| Dyspepsia | 1 (2.6) | 1 (1.5) | 1 (9.1) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 1 (2.6) | 0 | 1 (9.1) |
| Nausea | 13 (33.3) | 22 (33.8) | 6 (54.5) |
| Small intestinal perforation | 0 | 0 | 1 (9.1) |
| Vomiting | 1 (2.6) | 7 (10.8) | 1 (9.1) |
| Infections and infestations | | | |
| Nasopharyngitis | 3 (7.7) | 1 (1.5) | 3 (27.3) |
| Injury, poisoning and procedural complications | | | |
| Gastrostomy tube site complication | 0 | 0 | 1 (9.1) |
| Investigations | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (2.6) | 14 (21.5) | 2 (18.2) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (2.6) | 14 (21.5) | 2 (18.2) |
| Blood albumin decreased | 0 | 4 (6.2) | 0 |
| Blood bilirubin increased | 0 | 5 (7.7) | 2 (18.2) |
| Blood sodium decreased | 0 | 0 | 1 (9.1) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 0 | 2 (3.1) | 1 (9.1) |
| Lymphocyte count decreased | 1 (2.6) | 2 (3.1) | 1 (9.1) |
| Neutrophil count decreased | 1 (2.6) | 3 (4.6) | 1 (9.1) |
| White blood cell count decreased | 0 | 1 (1.5) | 1 (9.1) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 4 (10.3) | 9 (13.8) | 2 (18.2) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | |
| Dyslipidaemia | 0 | 0 | 1 (9.1) |
| Decreased appetite | 15 (38.5) | 30 (46.2) | 2 (18.2) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | | |
| Spinal osteoarthritis | 0 | 0 | 1 (9.1) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | |
| Tumour pain | 4 (10.3) | 9 (13.8) | 3 (27.3) |
| Nervous system disorders | | | |
| Headache | 1 (2.6) | 2 (3.1) | 1 (9.1) |
| Psychiatric disorders | | | |
| Insomnia | 1 (2.6) | 2 (3.1) | 1 (9.1) |
| Renal and urinary disorders | | | |
| Renal impairment | 5 (12.8) | 6 (9.2) | 2 (18.2) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | |
| Cough | 0 | 0 | 2 (18.2) |
| Dysphonia | 1 (2.6) | 5 (7.7) | 1 (9.1) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | |
| Dermatitis acneiform | 0 | 2 (3.1) | 1 (9.1) |
| Drug eruption | 0 | 0 | 1 (9.1) |
| Haemorrhage subcutaneous | 0 | 0 | 1 (9.1) |
| Rash | 2 (5.1) | 5 (7.7) | 2 (18.2) |
| Rash maculo-papular | 1 (2.6) | 0 | 1 (9.1) |
| Vascular disorders | | | |
| Haematoma | 0 | 0 | 1 (9.1) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients in Phase 1 (Protocol No. 10058010) were excluded.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-066T-ATP 改変

### 2.7.4.5.1.7.2　　グレード 3 以上の有害事象

胃原発 GIST 患者と比較して，小腸原発 GIST 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であった．胃原発 GIST 患者と比較して，その他部位の原発 GIST 患者で発現割合が 5%高かった有害事象は，胃腸出血，小腸穿孔，血中ナトリウム減少，リンパ球数減少，脱水であり，いずれも 1 名での発現であった（表 2.7.4.5.1.7.2-1）．

**表 2.7.4.5.1.7.2-1　胃原発 GIST 患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=115) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Stomach (N=39) | Small intestine (N=65) | Other (N=11) |
| System Organ Class | >=Grade 3 | >=Grade 3 | >=Grade 3 |
| Preferred Term | n (%) | n (%) | n (%) |
| Any Events | 14 (35.9) | 38 (58.5) | 5 (45.5) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | |
| Anaemia | 2 (5.1) | 10 (15.4) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | |
| Gastrointestinal haemorrhage | 1 (2.6) | 0 | 1 (9.1) |
| Small intestinal perforation | 0 | 0 | 1 (9.1) |
| Investigations | | | |
| Blood sodium decreased | 0 | 0 | 1 (9.1) |
| Lymphocyte count decreased | 1 (2.6) | 2 (3.1) | 1 (9.1) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | |
| Dehydration | 1 (2.6) | 0 | 1 (9.1) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
Patients in Phase 1 (Protocol No. 10058010) were excluded.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-066T-ATP 改変

以上より，胃原発 GIST 患者より小腸原発 GIST 患者の方が有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向を認めた．その他部位の原発 GIST 患者は有害事象及び副作用の発現割合が高いようにみえるが，患者数が少ないため解釈には注意が必要である．

### 2.7.4.5.1.8　　前治療レジメン数別

前治療レジメン数別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.8-1 に示した.

GIST 患者群の前治療歴 3 レジメンの患者と前治療歴 4 レジメンの患者では大きな違いは認めなかった．前治療歴 5 レジメン以上の患者で，有害事象の発現割合が高い傾向であったが，患者数が少ない影響も考えられた.

**表 2.7.4.5.1.8-1　前治療レジメン数別の有害事象及び副作用の要約（安全性併合解析）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | |
|---|---|---|---|
| | 3 (N=71) All Grades N (%) | 4 (N=32) All Grades N (%) | 5<= (N=16) All Grades N (%) |
| Any Adverse Events | 68 (95.8) | 31 (96.9) | 16 (100.0) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 35 (49.3) | 14 (43.8) | 10 (62.5) |
| Any Adverse Drug Reactions | 68 (95.8) | 30 (93.8) | 16 (100.0) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 24 (33.8) | 10 (31.3) | 8 (50.0) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-038T-ATP-2 改変

### 2.7.4.5.1.8.1　　5%以上の差を認めた有害事象

前治療歴 3 レジメンの患者と比較して前治療歴 4 レジメン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，発熱，膀胱炎，上気道感染，ALT 増加，AST 増加，血中クレアチニン増加，好中球数減少，血中 ALP 増加であった．前治療歴 3 レジメンの患者と比較して前治療歴 5 レジメン以上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，腹痛，下痢，悪心，嘔吐，発熱，膀胱炎，上咽頭炎，血中アルブミン減少，血小板数減少，血中 ALP 増加，腫瘍出血，不眠症，高血圧であった（表 2.7.4.5.1.8.1-1）.

**表 2.7.4.5.1.8.1-1　前治療歴 3 レジメンの患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) System Organ Class Preferred Term | 3 (N=71) All Grades n (%) | 4 (N=32) All Grades n (%) | 5<= (N=16) All Grades n (%) |
| Any Events | 68 (95.8) | 31 (96.9) | 16 (100.0) |
| Eye disorders | | | |
| Visual acuity reduced | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Gastrointestinal disorders | | | |
| Abdominal distension | 0 | 1 (3.1) | 1 (6.3) |
| Abdominal pain | 2 (2.8) | 3 (9.4) | 2 (12.5) |
| Diarrhoea | 51 (71.8) | 26 (81.3) | 15 (93.8) |
| Nausea | 25 (35.2) | 8 (25.0) | 10 (62.5) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Vomiting | 6 (8.5) | 2 (6.3) | 3 (18.8) |
| General disorders and administration site conditions | | | |
| Pain | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Pyrexia | 3 (4.2) | 6 (18.8) | 2 (12.5) |

表 2.7.4.5.1.8.1-1　前治療歴 3 レジメンの患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かった有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | 3 (N=71) | 4 (N=32) | 5<= (N=16) |
| System Organ Class | All Grades | All Grades | All Grades |
| Preferred Term | n (%) | n (%) | n (%) |
| Hepatobiliary disorders | | | |
| Cholangitis | 0 | 1 (3.1) | 1 (6.3) |
| Immune system disorders | | | |
| Contrast media allergy | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Infections and infestations | | | |
| Cystitis | 3 (4.2) | 3 (9.4) | 2 (12.5) |
| Nasopharyngitis | 5 (7.0) | 0 | 2 (12.5) |
| Peritonitis | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Upper respiratory tract infection | 2 (2.8) | 4 (12.5) | 0 |
| Urethritis | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Lip infection | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Investigations | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 8 (11.3) | 9 (28.1) | 1 (6.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 9 (12.7) | 8 (25.0) | 1 (6.3) |
| Blood albumin decreased | 3 (4.2) | 0 | 2 (12.5) |
| Blood creatine increased | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Blood creatinine increased | 24 (33.8) | 14 (43.8) | 3 (18.8) |
| Blood sodium decreased | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| C-reactive protein increased | 0 | 1 (3.1) | 1 (6.3) |
| International normalised ratio increased | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Neutrophil count decreased | 1 (1.4) | 4 (12.5) | 0 |
| Platelet count decreased | 4 (5.6) | 1 (3.1) | 2 (12.5) |
| Protein urine present | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 4 (5.6) | 8 (25.0) | 4 (25.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | | |
| Spinal osteoarthritis | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | |
| Tumour haemorrhage | 2 (2.8) | 0 | 2 (12.5) |
| Nervous system disorders | | | |
| Hepatic encephalopathy | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Psychiatric disorders | | | |
| Insomnia | 3 (4.2) | 0 | 3 (18.8) |
| Renal and urinary disorders | | | |
| Urinary incontinence | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | |
| Pneumonia aspiration | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Upper respiratory tract inflammation | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Oropharyngeal pain | 0 | 1 (3.1) | 1 (6.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | |
| Dermatitis bullous | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Erythema | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Vascular disorders | | | |
| Hypertension | 2 (2.8) | 1 (3.1) | 2 (12.5) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-067T-ATP 改変

## 2.7.4.5.1.8.2　グレード 3 以上の有害事象

前治療歴 3 レジメンの患者と比較して前治療歴 4 レジメン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，血中 ALP 増加であった．前治療歴 3 レジメンの患者と比較し

て前治療歴 5 レジメン以上の患者で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象のうち，貧血，下痢，悪心，食欲減退，腫瘍出血はそれぞれ 2 名以上に発現し，食道静脈瘤出血，胆管炎，血中カルシウム増加，血中ナトリウム減少，血中リン減少，血中 ALP 増加及び肝性脳症は各 1 名に発現した，（表 2.7.4.5.1.8.2-1）.

**表 2.7.4.5.1.8.2-1　前治療歴 3 レジメンの患者と比較していずれかの群で発現割合が 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象（安全性併合解析：GIST 患者群）**

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | |
|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | 3 (N=71) | 4 (N=32) | 5<= (N=16) |
| System Organ Class | >=Grade 3 | >=Grade 3 | >=Grade 3 |
| Preferred Term | n (%) | n (%) | n (%) |
| Any Events | 35 (49.3) | 14 (43.8) | 10 (62.5) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | |
| Anaemia | 8 (11.3) | 2 (6.3) | 3 (18.8) |
| Gastrointestinal disorders | | | |
| Diarrhoea | 11 (15.5) | 6 (18.8) | 4 (25.0) |
| Nausea | 0 | 0 | 2 (12.5) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Hepatobiliary disorders | | | |
| Cholangitis | 0 | 1 (3.1) | 1 (6.3) |
| Investigations | | | |
| Blood calcium increased | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Blood sodium decreased | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Blood phosphorus decreased | 0 | 0 | 1 (6.3) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 | 2 (6.3) | 1 (6.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | |
| Decreased appetite | 4 (5.6) | 2 (6.3) | 5 (31.3) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | |
| Tumour haemorrhage | 2 (2.8) | 0 | 2 (12.5) |
| Nervous system disorders | | | |
| Hepatic encephalopathy | 0 | 0 | 1 (6.3) |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-067T-ATP 改変

以上より，前治療歴が多いほど有害事象及び副作用は発現割合が高くなり，グレード 3 の有害事象及び副作用が発現しやすい傾向を認めたが，前治療歴 5 レジメン以上の患者数は少ないため，解釈には注意が必要である.

#### 2.7.4.5.1.9 眼合併症の有無別

眼合併症の有無別での眼障害の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.9-1 に，眼合併症の有無別の眼障害の有害事象を表 2.7.4.5.1.9-2 に示した．

GIST 患者群では，眼障害の有害事象の発現割合は眼合併症無の患者に比べて眼合併症有の患者で 5%以上高かったが，副作用の発現割合に違いはなかった．固形癌患者群でも同様であった．

Any dosing 群では，眼障害の有害事象及び副作用の発現割合に違いはなかったが，グレード 3 以上の有害事象及び副作用が発現した．

## 表 2.7.4.5.1.9-1　眼合併症の有無別の眼障害の有害事象発現割合（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | No (N=76) | Yes (N=43) | No (N=81) | Yes (N=47) | No (N=115) | Yes (N=55) |
| | All Grades N (%) | All Grades N (%) | All Grades N (%) | All Grades N (%) | All Grades N (%) | All Grades N (%) |
| Any Adverse Events | 16 (21.1) | 12 (27.9) | 18 (22.2) | 14 (29.8) | 30 (26.1) | 17 (30.9) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 |
| Any Adverse Drug Reactions | 16 (21.1) | 10 (23.3) | 17 (21.0) | 12 (25.5) | 29 (25.2) | 15 (27.3) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-068T-ATP，SA2-1431-068T-ATP 改変

## 表 2.7.4.5.1.9-2　眼合併症の有無別の眼障害の有害事象（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5)with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5)with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing)with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | No (N=76) | | Yes (N=43) | | No (N=81) | | Yes (N=47) | | No (N=115) | | Yes (N=55) | |
| MedDRA(ver.23.0) System Organ Class Preferred Term | All Grades n (%) | >=Grade 3 n (%) | All Grades n (%) | >=Grade 3 n (%) | All Grades n (%) | >=Grade 3 n (%) | All Grades n (%) | >=Grade 3 n (%) | All Grades n (%) | >=Grade 3 n (%) | All Grades n (%) | >=Grade 3 n (%) |
| Eye disorders | 16 (21.1) | 0 | 12 (27.9) | 0 | 18 (22.2) | 0 | 14 (29.8) | 0 | 30 (26.1) | 2 (1.7) | 17 (30.9) | 0 |
| Colour blindness acquired | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctival haemorrhage | 0 | 0 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 |
| Conjunctivitis allergic | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorder | 2 (2.6) | 0 | 1 (2.3) | 0 | 2 (2.5) | 0 | 1 (2.1) | 0 | 4 (3.5) | 0 | 3 (5.5) | 0 |
| Eye pain | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 |
| Macular oedema | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 0 |
| Night blindness | 12 (15.8) | 0 | 2 (4.7) | 0 | 13 (16.0) | 0 | 4 (8.5) | 0 | 20 (17.4) | 1 (0.9) | 5 (9.1) | 0 |
| Optic nerve cupping | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 0 |
| Punctate keratitis | 0 | 0 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 0 |
| Retinopathy | 0 | 0 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 |
| Vision blurred | 5 (6.6) | 0 | 3 (7.0) | 0 | 5 (6.2) | 0 | 3 (6.4) | 0 | 7 (6.1) | 0 | 4 (7.3) | 0 |
| Visual acuity reduced | 0 | 0 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 |
| Visual impairment | 2 (2.6) | 0 | 3 (7.0) | 0 | 2 (2.5) | 0 | 3 (6.4) | 0 | 5 (4.3) | 1 (0.9) | 3 (5.5) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-068T-ATP 改変

#### 2.7.4.5.1.9.1　　5%以上の差を認めた有害事象

GIST 患者群で，眼合併症無の患者に比べて眼合併症有の患者で発現割合が 5%以上高い有害事象はなかった．眼合併症有の患者に比べて眼合併症無の患者で発現割合が 5%高い有害事象として夜盲が発現した．固形癌患者群及び Any dosing 群でも同様の結果であった（表 2.7.4.5.1.9-2）．

#### 2.7.4.5.1.9.2　　グレード 3 以上の有害事象

GIST 患者群及び固形癌患者群で，グレード 3 以上の眼障害の有害事象が発現した患者はいなかった．Any dosing 群で発現したグレード 3 以上の有害事象は，夜盲（1 名），視力障害（1 名）であった（表 2.7.4.5.1.9-2）．

以上より，眼合併症有の患者で眼障害の有害事象の発現割合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．また，夜盲に関しては眼合併症無の患者でも注意が必要である．

### 2.7.4.5.2　　外因性要因

#### 2.7.4.5.2.1　　食事の影響（10058040 試験）

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，最高血漿中濃度到達時間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）．

### 2.7.4.5.3　　薬物相互作用

薬物相互作用に関する臨床薬理試験は実施されていないが，薬物相互作用に関する結果（第 2.7.2.2.1.4 項）に基づき，以下の場合での本剤の使用に際しては注意する必要がある：

(1)　チトクローム P450 3A で代謝される薬物を併用する場合（外用薬を除く）
(2)　MATE1 又は MATE2-K に輸送される薬物を併用する場合（外用薬を除く）

### 2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

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．したがって，妊婦及び授乳婦への本剤の投与はリスクが高いと考える．本剤の投与を開始する前に患者は妊娠検査を受け，適切な避妊法を使用し，本剤投与中は定期的な妊娠検査を受ける必要がある．

### 2.7.4.5.5　過量投与

10058010 試験 Dose Escalation Phase 及び Expansion Phase，10058020 試験，10058030 試験では過量投与に該当する患者は報告されなかったが，10058010 試験 Indication Extension Phase で 3 件の過量投与があった．

1 名はサイクル 7 に過量投与が生じた．この患者は有害事象によりサイクル 6 に入院したため，3 日間投与を受けていなかった．実施されなかった投与分を補うため，休薬日にサイクル 7 の投与を開始した．この過量投与の結果として報告された有害事象はなかった．

別の 1 名は，サイクル 1 に過量投与が生じた．この患者は，規定休薬日のサイクル 1 の Day 6 に誤って本剤を服用した．非重篤なグレード 1 の下痢及び非重篤なグレード 2 の疲労が併発した．両事象とも本剤と関連があるかもしれないと判断されたものの，特に過量投与によるものとは判断されていない．

また，別の 1 名はサイクル 2 に過量投与が生じた．この患者は 5 日間で予定していた治験薬の投与を 6 日間連続して受けた．この過量投与の結果として報告された有害事象はなかった．

本剤の解毒剤は知られていない．過量投与が生じた場合は，有害事象について患者を観察する必要がある．

### 2.7.4.5.6　薬物乱用

これまでに得られた臨床データでは，本剤の乱用のリスクを示唆する有害事象の報告はなかった．したがって，本剤の乱用が生じる可能性は低いと考える．

### 2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

非臨床及び臨床試験のいずれにおいても，本剤が離脱症状及び反跳現象を示す傾向はみられなかった．また，評価した全患者において，薬剤離脱症候群及び離脱症候群が有害事象として報告された患者はいなかった．

### 2.7.4.5.8　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

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を検討する試験を実施していない．

安全性併合解析より，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．眼障害で 2 件以上集積した副作用は，GIST 患者群で夜盲 14/119 名（11.8%），霧視 7/119 名（5.9%），視力障害 5/119 名（4.2%），眼の障害 3/119 名（2.5%）であり，固形癌患者群及び Any dosing 患者群でも同様の発現割合であった．これらの事象の多くがグレード 1 又はグレード 2 であったが，Any doing 患者群でグレード 3 の夜盲及び視力障害（各 1 名）が報告された．グレード 3 の事象はいずれも申請用量（本剤 160 mg/day）を超える用量であった［夜盲（292 mg/kg/day），視力障害（252 mg/kg/day）］．

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．

### 2.7.4.6　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．

### 2.7.4.7 参考文献

1 U. S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function. Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. March 2010. Clinical Pharmacology, Revision 1.

## 2.7.4.8 付録

### 2.7.4.8.1 投与期間

#### 2.7.4.8.1.1 安全性併合解析

表 2.7.4.8.1.1-1 サイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) N (%) | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) N (%) | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) N (%) |
|---|---|---|---|
| Number of Patients in each Cycle | | | |
| Cycle 1 | 119 (100.0) | 128 (100.0) | 170 (100.0) |
| Cycle 2 | 111 (93.3) | 119 (93.0) | 155 (91.2) |
| Cycle 3 | 94 (79.0) | 100 (78.1) | 127 (74.7) |
| Cycle 4 | 80 (67.2) | 85 (66.4) | 104 (61.2) |
| Cycle 5 | 68 (57.1) | 72 (56.3) | 86 (50.6) |
| Cycle 6 | 49 (41.2) | 53 (41.4) | 62 (36.5) |
| Cycle 7 | 41 (34.5) | 43 (33.6) | 50 (29.4) |
| Cycle 8 | 26 (21.8) | 28 (21.9) | 33 (19.4) |
| Cycle 9 | 22 (18.5) | 24 (18.8) | 29 (17.1) |
| Cycle 10 | 16 (13.4) | 18 (14.1) | 23 (13.5) |
| Cycle 11 | 11 (9.2) | 12 (9.4) | 16 (9.4) |
| Cycle 12 | 10 (8.4) | 11 (8.6) | 15 (8.8) |
| Cycle 13 | 9 (7.6) | 10 (7.8) | 14 (8.2) |
| Cycle 14 | 8 (6.7) | 9 (7.0) | 13 (7.6) |
| Cycle 15 | 6 (5.0) | 7 (5.5) | 10 (5.9) |
| Cycle 16 | 6 (5.0) | 7 (5.5) | 10 (5.9) |
| Cycle 17 | 6 (5.0) | 7 (5.5) | 9 (5.3) |
| Cycle 18 | 4 (3.4) | 5 (3.9) | 7 (4.1) |
| Cycle 19 | 3 (2.5) | 4 (3.1) | 6 (3.5) |
| Cycle 20 | 2 (1.7) | 3 (2.3) | 5 (2.9) |
| Cycle 21 | 2 (1.7) | 3 (2.3) | 5 (2.9) |
| Cycle 22 | 2 (1.7) | 3 (2.3) | 5 (2.9) |
| Cycle 23 | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (2.4) |
| Cycle 24 | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (2.4) |
| Cycle 25 | 2 (1.7) | 2 (1.6) | 4 (2.4) |
| Cycle 26 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Cycle 27 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Cycle 28 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Cycle 29 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Cycle 30 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Cycle 31 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Cycle 32 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Cycle 33 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Cycle 34 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Cycle 35 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Cycle 36 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Cycle 37 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Cycle 38 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Cycle 39 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Cycle 40 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Cycle 41 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Cycle 42 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Cycle 43 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Total Cycle | 719 | 775 | 998 |
| Final Cycle of each Patients | | | |
| N | 119 | 128 | 170 |
| Mean (S.D.) | 6.0 (5.3) | 6.1 (5.4) | 5.9 (5.8) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| IQR [Q1 , Q3] | [3.0 , 7.0] | [3.0 , 7.0] | [2.0 , 7.0] |
| Range [Min , Max] | [1 , 43] | [1 , 43] | [1 , 43] |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 EX2-1413-010T-ATP-2

## 2.7.4.8.1.2 10058010 試験

### 表 2.7.4.8.1.2-1 総投与日数及び総投与量の要約（10058010 試験）

| | Step 1 Level 1 (N=1) | Step 1 Level 2 (N=1) | Step 1 Level 3 (N=1) | Step 1 Level 4 (N=1) | Step 1 Level 5 (N=3) | Step 1 Level 6 (N=6) | Step 1 Level 7 (N=3) | Step 1 Total (N=16) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Total Treatment Days* | | | | | | | | |
| Mean(S.D.) | 56.0 (-) | 21.0 (-) | 44.0 (-) | 43.0 (-) | 76.3 (37.4) | 91.2 (96.8) | 130.3 (123.8) | 83.2 (79.7) |
| Median | 56.0 | 21.0 | 44.0 | 43.0 | 86.0 | 54.5 | 110.0 | 50.0 |
| Range[Min , Max] | [56 , 56] | [21 , 21] | [44 , 44] | [43 , 43] | [35 , 108] | [14 , 253] | [18 , 263] | [14 , 263] |
| Cumulative Dose (mg) | | | | | | | | |
| Mean(S.D.) | 420.0 (-) | 336.0 (-) | 1320.0 (-) | 2838.0 (-) | 9304.0 (4244.4) | 13993.0 (14826.2) | 25966.7 (21943.5) | 12167.8 (14598.4) |
| Median | 420.0 | 336.0 | 1320.0 | 2838.0 | 11524.0 | 7153.0 | 23680.0 | 4833.0 |
| Range[Min , Max] | [420 , 420] | [336 , 336] | [1320 , 1320] | [2838 , 2838] | [4410 , 11978] | [2268 , 37446] | [5256 , 48964] | [336 , 48964] |

| | Step 1 Expansion (N=19) | Step 1 Expansion Japan (N=13) | Step 1 Expansion United Kingdom (N=6) | Step 2 Level 1 (N=3) | Step 2 Level 2 (N=6) | Step 2 Level 3 (N=6) | Step 2 Level 4 (N=5) | Step 2 Total (N=20) | Step 2 Expansion (N=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Total Treatment Days* | | | | | | | | | |
| Mean(S.D.) | 73.3 (79.5) | 84.8 (85.5) | 48.5 (64.5) | 33.7 (9.6) | 122.8 (163.4) | 31.3 (9.1) | 29.2 (13.8) | 58.6 (94.7) | 14.5 (8.6) |
| Median | 40.0 | 50.0 | 25.0 | 32.0 | 34.5 | 33.0 | 34.0 | 33.0 | 17.5 |
| Range[Min , Max] | [7 , 307] | [7 , 307] | [16 , 180] | [25 , 44] | [2 , 365] | [19 , 43] | [6 , 40] | [2 , 365] | [3 , 23] |
| Cumulative Dose (mg) | | | | | | | | | |
| Mean(S.D.) | 11357.9 (12734.2) | 13030.8 (13776.3) | 7733.3 (10258.8) | 5930.0 (1472.4) | 31342.0 (41487.7) | 10022.3 (4034.4) | 12017.2 (6202.1) | 16303.1 (23901.2) | 4901.3 (2961.5) |
| Median | 6400.0 | 8000.0 | 4000.0 | 5760.0 | 8741.0 | 9062.0 | 13722.0 | 8652.0 | 5950.0 |
| Range[Min , Max] | [1120 , 49600] | [1120 , 49600] | [2560 , 28640] | [4550 , 7480] | [428 , 88896] | [5662 , 15634] | [2916 , 19516] | [428 , 88896] | [848 , 7820] |

Analysis Set: All Treated Patients

* The number of days on which drug were used (drug interruption were not included) .

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.1.2-1 ： EX1-1413-010T-ATP-2 改変

表 2.7.4.8.1.2-2 サイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約（10058010 試験）

| | Step 1 Level 1 (N=1) N (%) | Step 1 Level 2 (N=1) N (%) | Step 1 Level 3 (N=1) N (%) | Step 1 Level 4 (N=1) N (%) | Step 1 Level 5 (N=3) N (%) | Step 1 Level 6 (N=6) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Patients in each Cycle | | | | | | |
| 1 | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 3 (100.0) | 6 (100.0) |
| 2 | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 3 (100.0) | 6 (100.0) |
| 3 | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 2 (66.7) | 3 (50.0) |
| 4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (66.7) | 3 (50.0) |
| 5 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (66.7) | 3 (50.0) |
| 6 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 3 (50.0) |
| 7 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 2 (33.3) |
| 8 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| 9 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| 10 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| 11 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 12 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 13 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 14 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 15 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 16 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 17 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Total Cycle | 3 | 1 | 3 | 3 | 14 | 38 |
| Final Cycle of each Patients | | | | | | |
| N | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 6 |
| Mean(S.D.) | 3.0 (-) | 1.0 (-) | 3.0 (-) | 3.0 (-) | 4.7 (2.5) | 6.3 (5.7) |
| Median | 3.0 | 1.0 | 3.0 | 3.0 | 5.0 | 4.0 |
| Range[Min , Max] | [3 , 3] | [1 , 1] | [3 , 3] | [3 , 3] | [2 , 7] | [2 , 16] |

| | Step 1 Level 7 (N=3) N (%) | Step 1 Total (N=16) N (%) | Step 1 Expansion (N=19) N (%) | Step 1 Expansion Japan (N=13) N (%) | Step 1 Expansion United Kingdom (N=6) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of Patients in each Cycle | | | | | |
| 1 | 3 (100.0) | 16 (100.0) | 19 (100.0) | 13 (100.0) | 6 (100.0) |
| 2 | 3 (100.0) | 15 (93.8) | 18 (94.7) | 12 (92.3) | 6 (100.0) |
| 3 | 2 (66.7) | 10 (62.5) | 10 (52.6) | 9 (69.2) | 1 (16.7) |
| 4 | 2 (66.7) | 7 (43.8) | 8 (42.1) | 7 (53.8) | 1 (16.7) |
| 5 | 2 (66.7) | 7 (43.8) | 7 (36.8) | 6 (46.2) | 1 (16.7) |
| 6 | 2 (66.7) | 6 (37.5) | 7 (36.8) | 6 (46.2) | 1 (16.7) |
| 7 | 1 (33.3) | 4 (25.0) | 5 (26.3) | 4 (30.8) | 1 (16.7) |
| 8 | 1 (33.3) | 3 (18.8) | 5 (26.3) | 4 (30.8) | 1 (16.7) |
| 9 | 1 (33.3) | 3 (18.8) | 4 (21.1) | 3 (23.1) | 1 (16.7) |
| 10 | 1 (33.3) | 3 (18.8) | 4 (21.1) | 3 (23.1) | 1 (16.7) |
| 11 | 1 (33.3) | 2 (12.5) | 3 (15.8) | 2 (15.4) | 1 (16.7) |
| 12 | 1 (33.3) | 2 (12.5) | 3 (15.8) | 2 (15.4) | 1 (16.7) |
| 13 | 1 (33.3) | 2 (12.5) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| 14 | 1 (33.3) | 2 (12.5) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| 15 | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| 16 | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| 17 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| 18 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| 19 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| 20 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| 21 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| 22 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| 23 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Total Cycle | 22 | 84 | 110 | 88 | 22 |
| Final Cycle of each Patients | | | | | |
| N | 3 | 16 | 19 | 13 | 6 |
| Mean(S.D.) | 7.3 (6.1) | 5.3 (4.5) | 5.8 (6.0) | 6.8 (6.7) | 3.7 (4.1) |
| Median | 6.0 | 3.0 | 3.0 | 4.0 | 2.0 |
| Range[Min , Max] | [2 , 14] | [1 , 16] | [1 , 22] | [1 , 22] | [2 , 12] |

## 表 2.7.4.8.1.2-2 サイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約（10058010 試験）（続き）

| | Step 2 Level 1 (N=3) N (%) | Step 2 Level 2 (N=6) N (%) | Step 2 Level 3 (N=6) N (%) | Step 2 Level 4 (N=5) N (%) | Step 2 Total (N=20) N (%) | Step 2 Expansion (N=6) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Patients in each Cycle | | | | | | |
| 1 | 3 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (100.0) | 20 (100.0) | 6 (100.0) |
| 2 | 3 (100.0) | 3 (50.0) | 6 (100.0) | 4 (80.0) | 16 (80.0) | 5 (83.3) |
| 3 | 3 (100.0) | 3 (50.0) | 5 (83.3) | 4 (80.0) | 15 (75.0) | 2 (33.3) |
| 4 | 1 (33.3) | 3 (50.0) | 4 (66.7) | 4 (80.0) | 12 (60.0) | 0 (0.0) |
| 5 | 1 (33.3) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 1 (20.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| 6 | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| 7 | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| 8 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 9 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 10 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 11 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 12 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 13 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 14 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 15 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 16 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 17 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 18 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 19 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 20 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 21 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 22 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 23 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 24 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 25 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 26 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 27 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 28 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 29 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| 30 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| 31 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| 32 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| 33 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| 34 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| 35 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Total Cycle | 11 | 74 | 23 | 18 | 126 | 13 |
| Final Cycle of each Patients | | | | | | |
| N | 3 | 6 | 6 | 5 | 20 | 6 |
| Mean(S.D.) | 3.7 (1.2) | 12.3 (15.5) | 3.8 (1.2) | 3.6 (1.5) | 6.3 (9.0) | 2.2 (0.8) |
| Median | 3.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 2.0 |
| Range[Min , Max] | [3 , 5] | [1 , 35] | [2 , 5] | [1 , 5] | [1 , 35] | [1 , 3] |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.1.2-4 ：EX2-1413-010T-ATP-2

表 2.7.4.8.1.2-3 Dose Intensity の要約（10058010 試験）

| | Step 1 Level 1 (N=1) | Step 1 Level 2 (N=1) | Step 1 Level 3 (N=1) | Step 1 Level 4 (N=1) | Step 1 Level 5 (N=3) | Step 1 Level 6 (N=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Actual Dose Intensity (mg/body/day) | | | | | | |
| Mean(S.D.) | 7.50 (-) | 16.00 (-) | 30.00 (-) | 66.00 (-) | 108.65 (22.92) | 98.27 (20.70) |
| Median | 7.50 | 16.00 | 30.00 | 66.00 | 102.56 | 92.92 |
| Range[Min , Max] | [7.5 , 7.5] | [16.0 , 16.0] | [30.0 , 30.0] | [66.0 , 66.0] | [89.4 , 134.0] | [77.3 , 132.2] |
| Relative Dose Intensity (%) | | | | | | |
| Mean(S.D.) | 93.75 (-) | 100.00 (-) | 100.00 (-) | 100.00 (-) | 83.04 (16.20) | 54.91 (11.17) |
| Median | 93.75 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 81.40 | 52.38 |
| Range[Min , Max] | [93.8 , 93.8] | [100.0 , 100.0] | [100.0 , 100.0] | [100.0 , 100.0] | [67.7 , 100.0] | [44.4 , 76.0] |

| | Step 1 Level 7 (N=3) | Step 1 Total (N=16) | Step 1 Expansion (N=18) | Step 1 Expansion Japan (N=13) | Step 1 Expansion United Kingdom (N=5) |
|---|---|---|---|---|---|
| Actual Dose Intensity (mg/body/day) | | | | | |
| Mean(S.D.) | 167.94 (19.56) | 96.18 (51.31) | 97.03 (15.85) | 93.55 (16.43) | 106.08 (10.75) |
| Median | 174.25 | 94.00 | 99.84 | 95.24 | 109.89 |
| Range[Min , Max] | [146.0 , 183.6] | [7.5 , 183.6] | [64.5 , 114.3] | [64.5 , 114.3] | [87.1 , 113.7] |
| Relative Dose Intensity (%) | | | | | |
| Mean(S.D.) | 61.57 (10.18) | 72.31 (21.01) | 84.90 (13.86) | 81.86 (14.38) | 92.82 (9.40) |
| Median | 65.56 | 68.43 | 87.36 | 83.33 | 96.15 |
| Range[Min , Max] | [50.0 , 69.1] | [44.4 , 100.0] | [56.4 , 100.0] | [56.4 , 100.0] | [76.2 , 99.4] |

| | Step 2 Level 1 (N=3) | Step 2 Level 2 (N=6) | Step 2 Level 3 (N=6) | Step 2 Level 4 (N=5) | Step 2 Total (N=20) | Step 2 Expansion (N=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Actual Dose Intensity (mg/body/day) | | | | | | |
| Mean(S.D.) | 87.76 (3.03) | 108.63 (28.03) | 142.96 (32.37) | 175.01 (41.55) | 132.39 (43.05) | 118.18 (54.97) |
| Median | 87.27 | 117.89 | 148.26 | 167.49 | 126.88 | 133.63 |
| Range[Min , Max] | [85.0 , 91.0] | [53.5 , 130.6] | [90.4 , 181.8] | [132.3 , 226.9] | [53.5 , 226.9] | [32.6 , 170.0] |
| Relative Dose Intensity (%) | | | | | | |
| Mean(S.D.) | 98.99 (1.75) | 87.93 (19.30) | 85.02 (18.45) | 71.93 (10.80) | 84.72 (17.06) | 69.52 (32.33) |
| Median | 100.00 | 96.02 | 90.51 | 71.88 | 90.51 | 78.61 |
| Range[Min , Max] | [97.0 , 100.0] | [50.0 , 100.0] | [53.2 , 100.0] | [59.6 , 85.7] | [50.0 , 100.0] | [19.2 , 100.0] |

Analysis Set: PPS
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.1.2-6 ：EX3-1413-010T-PPS-2 改変

## 2.7.4.8.1.3 10058020 試験

表 2.7.4.8.1.3-1 総投与日数及び総投与量（10058020 試験）

| | (N=40) |
|---|---|
| Total Treatment Days* | |
| N | 40 |
| Mean(S.D.) | 86.1 (104.0) |
| Median | 57.5 |
| Range[Min , Max] | [4 , 640] |
| Duration of Treatment† | |
| N | 40 |
| Mean(S.D.) | 130.4 (146.4) |
| Median | 91.5 |
| Range[Min , Max] | [4 , 901] |
| Cumulative Dose (mg) | |
| N | 40 |
| Mean(S.D.) | 11763.8 (16497.5) |
| Median | 8160.0 |
| Range[Min , Max] | [640 , 102400] |

Analysis Set: All Treated Patients
* The number of days on which drug were used (drug interruption were not included) .
† : (Date of the final administration of the study drug) – (date of start of administration in Cycle 1) + 1
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR 14.2.2：EX1-1413-010T-ATP-2

表 2.7.4.8.1.3-2　サイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約（10058020 試験）

| | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| Number of Patients in each Cycle | |
| 1 | 40 (100.0) |
| 2 | 37 (92.5) |
| 3 | 32 (80.0) |
| 4 | 28 (70.0) |
| 5 | 22 (55.0) |
| 6 | 19 (47.5) |
| 7 | 16 (40.0) |
| 8 | 13 (32.5) |
| 9 | 11 (27.5) |
| 10 | 5 (12.5) |
| 11 | 4 (10.0) |
| 12 | 4 (10.0) |
| 13 | 3 (7.5) |
| 14 | 3 (7.5) |
| 15 | 2 (5.0) |
| 16 | 2 (5.0) |
| 17 | 2 (5.0) |
| 18 | 1 (2.5) |
| 19 | 1 (2.5) |
| 20 | 1 (2.5) |
| 21 | 1 (2.5) |
| 22 | 1 (2.5) |
| 23 | 1 (2.5) |
| 24 | 1 (2.5) |
| 25 | 1 (2.5) |
| 26 | 1 (2.5) |
| 27 | 1 (2.5) |
| 28 | 1 (2.5) |
| 29 | 1 (2.5) |
| 30 | 1 (2.5) |
| 31 | 1 (2.5) |
| 32 | 1 (2.5) |
| 33 | 1 (2.5) |
| 34 | 1 (2.5) |
| 35 | 1 (2.5) |
| 36 | 1 (2.5) |
| 37 | 1 (2.5) |
| 38 | 1 (2.5) |
| 39 | 1 (2.5) |
| 40 | 1 (2.5) |
| 41 | 1 (2.5) |
| 42 | 1 (2.5) |
| 43 | 1 (2.5) |
| Total Cycle | 269 |
| | |
| Final Cycle of each Patients | |
| N | 40 |
| Mean(S.D.) | 6.7 (6.9) |
| Median | 5.0 |
| Range[Min , Max] | [1 , 43] |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR 14.2.2：EX2-1413-010T-ATP-2

表 2.7.4.8.1.3-3　Dose Intensity の要約（10058020 試験）

| | (N=40) |
|---|---|
| Actual Dose Intensity (mg/body/day) | |
| N | 40 |
| Mean(S.D.) | 79.97 (24.99) |
| Median | 80.83 |
| Range[Min , Max] | [22.9 , 114.3] |
| Relative Dose Intensity (%) | |
| N | 40 |
| Mean(S.D.) | 69.97 (21.87) |
| Median | 70.73 |
| Range[Min , Max] | [20.0 , 100.0] |

Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR 14.2.2：EX3-1413-010T-2

## 2.7.4.8.1.4 10058030 試験

### 表 2.7.4.8.1.4-1 総投与日数及び総投与量（10058030 試験）

Blinded Administration Period

| | TAS-116 (N=58) | Placebo (N=28) |
|---|---|---|
| Total Treatment Days | | |
| Median | 60.0 | 38.0 |
| Range [Min , Max] | [1 , 355] | [15 , 270] |
| Cumulative Dose (mg) | | |
| Median | 9120.0 | - |
| Range [Min , Max] | [160 , 56800] | - |

Unblinded Administration Period

| | TAS-116 after PD (N=1) | Cross-Over (N=17) | Total (N=18) |
|---|---|---|---|
| Total Treatment Days | | | |
| Median | 80.0 | 30.0 | 31.5 |
| Range [Min , Max] | [80 , 80] | [5 , 128] | [5 , 128] |
| Cumulative Dose (mg) | | | |
| Median | 12800.0 | 4800.0 | 4940.0 |
| Range [Min , Max] | [12800 , 12800] | [800 , 14400] | [800 , 14400] |

Analysis Set: Secondary As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.1.2：EX1-1413-010T-ATP-2 改変

### 表 2.7.4.8.1.4-2 総投与日数及び総投与量（10058030 試験：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）

| | TAS-116 (N=75) |
|---|---|
| Total Treatment Days | |
| Median | 60.0 |
| Range [Min , Max] | [1 , 355] |
| Cumulative Dose (mg) | |
| Median | 7520.0 |
| Range [Min , Max] | [160 , 56800] |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
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 14.1.2：EX1-1413-010T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.8.1.4-3　サイクルごとの患者数及び最終サイクルの要約（10058030 試験）

| | TAS-116<br>N=58<br>N (%) | Placebo<br>N=28<br>N (%) |
|---|---|---|
| Number of Patients in each Cycle (Blinded Administration Period) | | |
| Cycle 1 | 58 (100.0) | 28 (100.0) |
| Cycle 2 | 57 (98.3) | 28 (100.0) |
| Cycle 3 | 49 (84.5) | 17 (60.7) |
| Cycle 4 | 42 (72.4) | 13 (46.4) |
| Cycle 5 | 37 (63.8) | 10 (35.7) |
| Cycle 6 | 23 (39.7) | 7 (25.0) |
| Cycle 7 | 20 (34.5) | 6 (21.4) |
| Cycle 8 | 8 (13.8) | 5 (17.9) |
| Cycle 9 | 8 (13.8) | 4 (14.3) |
| Cycle 10 | 8 (13.8) | 3 (10.7) |
| Cycle 11 | 6 (10.3) | 3 (10.7) |
| Cycle 12 | 5 (8.6) | 1 (3.6) |
| Cycle 13 | 5 (8.6) | 1 (3.6) |
| Cycle 14 | 4 (6.9) | 1 (3.6) |
| Cycle 15 | 3 (5.2) | 1 (3.6) |
| Cycle 16 | 3 (5.2) | 1 (3.6) |
| Cycle 17 | 3 (5.2) | 1 (3.6) |
| Cycle 18 | 2 (3.4) | 1 (3.6) |
| Cycle 19 | 1 (1.7) | 0 |
| Cycle 20 | 1 (1.7) | 0 |
| Cycle 21 | 1 (1.7) | 0 |
| Cycle 22 | 1 (1.7) | 0 |
| Cycle 23 | 1 (1.7) | 0 |
| Cycle 24 | 1 (1.7) | 0 |
| Cycle 25 | 1 (1.7) | 0 |
| Total Cycle | 348 | 131 |
| Final Cycle of each Patients (Blinded Administration Period) | | |
| Mean (S.D.) | 6.0 (4.3) | 4.7 (3.8) |
| Median | 5.0 | 3.0 |
| IQR [Q1 , Q3] | [3.0 , 7.0] | [2.0 , 5.5] |
| Range [Min , Max] | [1 , 25] | [2 , 18] |

| | TAS-116<br>N=58<br>N (%) | Placebo<br>N=28<br>N (%) |
|---|---|---|
| Number of Patients in each Cycle (Unblinded Administration Period) | | |
| Cycle 1 | 1 (100.0) | 17 (100.0) |
| Cycle 2 | 1 (100.0) | 13 (76.5) |
| Cycle 3 | 1 (100.0) | 10 (58.8) |
| Cycle 4 | 1 (100.0) | 7 (41.2) |
| Cycle 5 | 1 (100.0) | 6 (35.3) |
| Cycle 6 | 1 (100.0) | 4 (23.5) |
| Cycle 7 | 1 (100.0) | 2 (11.8) |
| Cycle 8 | 0 | 2 (11.8) |
| Cycle 9 | 0 | 1 (5.9) |
| Cycle 10 | 0 | 1 (5.9) |
| Total Cycle | 7 | 63 |
| Final Cycle of each Patients (Unblinded Administration Period) | | |
| Mean (S.D.) | 7.0 (-) | 3.7 (2.6) |
| Median | 7.0 | 3.0 |
| IQR [Q1 , Q3] | [7.0 , 7.0] | [2.0 , 5.0] |
| Range [Min , Max] | [7 , 7] | [1 , 10] |
| Final Cycle of each Patients | | |
| Mean (S.D.) | 6.1 (4.3) | 6.9 (4.5) |
| Median | 5.0 | 6.0 |
| IQR [Q1 , Q3] | [3.0 , 7.0] | [4.0 , 10.5] |
| Range [Min , Max] | [1 , 25] | [2 , 19] |

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.1.2：EX2-1413-010T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.8.1.4-4　Dose Intensity の要約（10058030 試験）

Blinded Administration Period

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) |
|---|---|---|
| Actual Dose Intensity (mg/day)* | | |
| Median | 95.24 | 112.70 |
| Range [Min , Max] | [22.9 , 114.3] | [70.9 , 114.3] |
| Relative Dose Intensity (%)† | | |
| Median | 83.33 | 98.61 |
| Range [Min , Max] | [20.0 , 100.0] | [62.1 , 100.0] |
| Relative Dose Intensity Category (%) | | |
| < 80% | 27 (46.6) | 4 (14.3) |
| 80% <= < 90% | 7 (12.1) | 2 (7.1) |
| 90% <= | 24 (41.4) | 22 (78.6) |

Analysis Set: As-Treated Population
*: Cumulative Dose / (Specified Treatment Days * 7 / 5)
†: Actual Dose Intensity / (160 × 5 / 7) × 100

Unblinded Administration Period

| | TAS-116 after PD (N=1)<br>N (%) | Cross-Over (N=17)<br>N (%) | Total (N=18)<br>N (%) |
|---|---|---|---|
| Actual Dose Intensity (mg/day)* | | | |
| Median | 91.43 | 104.76 | 102.38 |
| Range [Min , Max] | [91.4 , 91.4] | [48.4 , 114.3] | [48.4 , 114.3] |
| Relative Dose Intensity (%)† | | | |
| Median | 80.00 | 91.67 | 89.58 |
| Range [Min , Max] | [80.0 , 80.0] | [42.3 , 100.0] | [42.3 , 100.0] |
| Relative Dose Intensity Category (%) | | | |
| < 80% | 0 | 7 (41.2) | 7 (38.9) |
| 80% <= < 90% | 1 (100.0) | 1 (5.9) | 2 (11.1) |
| 90% <= | 0 | 9 (52.9) | 9 (50.0) |

Analysis Set: Secondary As-Treated Population
*: Cumulative Dose / (Specified Treatment Days * 7 / 5)
†: Actual Dose Intensity / (160 × 5 / 7) × 100
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.1.2：EX3-1413-010T-2 改変

## 表 2.7.4.8.1.4-5　Dose Intensity の要約（10058030 試験：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）

| | TAS-116 (N=75)<br>N (%) |
|---|---|
| Actual Dose Intensity (mg/day)* | |
| Median | 98.52 |
| Range [Min , Max] | [22.9 , 114.3] |
| Relative Dose Intensity (%)† | |
| Median | 86.21 |
| Range [Min , Max] | [20.0 , 100.0] |
| Relative Dose Intensity Category (%) | |
| < 80% | 34 (45.3) |
| 80% <= < 90% | 9 (12.0) |
| 90% <= | 32 (42.7) |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
*: Cumulative Dose / (Specified Treatment Days * 7 / 5)
†: Actual Dose Intensity / (160 × 5 / 7) × 100
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 14.1.2：EX3-1413-010T-2 改変

## 2.7.4.8.2 有害事象及び副作用

### 2.7.4.8.2.1 安全性併合解析

表 2.7.4.8.2.1-1 有害事象及び副作用の一覧（安全性併合解析）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 115 (96.6) | 59 (49.6) | 114 (95.8) | 42 (35.3) | 124 (96.9) | 63 (49.2) | 123 (96.1) | 45 (35.2) | 165 (97.1) | 83 (48.8) | 164 (96.5) | 60 (35.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 20 (16.8) | 14 (11.8) | 13 (10.9) | 9 (7.6) | 22 (17.2) | 14 (10.9) | 14 (10.9) | 9 (7.0) | 28 (16.5) | 17 (10.0) | 19 (11.2) | 12 (7.1) |
| Anaemia | 19 (16.0) | 13 (10.9) | 12 (10.1) | 8 (6.7) | 21 (16.4) | 13 (10.2) | 13 (10.2) | 8 (6.3) | 26 (15.3) | 15 (8.8) | 17 (10.0) | 10 (5.9) |
| Disseminated intravascular coagulation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Febrile neutropenia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 2 (1.2) |
| Cardiac disorders | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Sinus tachycardia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Ear and labyrinth disorders | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (1.8) | 0 | 3 (1.8) | 0 |
| Vertigo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Hypoacusis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Ear discomfort | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Endocrine disorders | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Hypothyroidism | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Eye disorders | 28 (23.5) | 0 | 26 (21.8) | 0 | 32 (25.0) | 0 | 29 (22.7) | 0 | 47 (27.6) | 2 (1.2) | 44 (25.9) | 2 (1.2) |
| Colour blindness acquired | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Conjunctival haemorrhage | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctivitis allergic | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorder | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 7 (4.1) | 0 | 7 (4.1) | 0 |
| Eye pain | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Macular oedema | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Night blindness | 14 (11.8) | 0 | 14 (11.8) | 0 | 17 (13.3) | 0 | 17 (13.3) | 0 | 25 (14.7) | 1 (0.6) | 25 (14.7) | 1 (0.6) |
| Optic nerve cupping | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Punctate keratitis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4.8.2.1-1 有害事象及び副作用（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Retinal vein occlusion | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Retinopathy | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Vision blurred | 8 (6.7) | 0 | 7 (5.9) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 7 (5.5) | 0 | 11 (6.5) | 0 | 10 (5.9) | 0 |
| Visual acuity reduced | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Visual impairment | 5 (4.2) | 0 | 5 (4.2) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 8 (4.7) | 1 (0.6) | 8 (4.7) | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal disorders | 104 (87.4) | 28 (23.5) | 100 (84.0) | 24 (20.2) | 113 (88.3) | 28 (21.9) | 108 (84.4) | 24 (18.8) | 151 (88.8) | 35 (20.6) | 146 (85.9) | 28 (16.5) |
| Abdominal discomfort | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (1.8) | 0 | 3 (1.8) | 0 |
| Abdominal distension | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Abdominal pain | 7 (5.9) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 7 (5.5) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 8 (4.7) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Abdominal pain lower | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Abdominal pain upper | 7 (5.9) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 8 (6.3) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 0 | 10 (5.9) | 1 (0.6) | 4 (2.4) | 0 |
| Angular cheilitis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Ascites | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Constipation | 7 (5.9) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 13 (7.6) | 0 | 3 (1.8) | 0 |
| Diarrhoea | 92 (77.3) | 21 (17.6) | 90 (75.6) | 21 (17.6) | 99 (77.3) | 21 (16.4) | 97 (75.8) | 21 (16.4) | 136 (80.0) | 25 (14.7) | 133 (78.2) | 24 (14.1) |
| Dry mouth | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 5 (2.9) | 0 | 5 (2.9) | 0 |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Dyspepsia | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (1.8) | 0 | 3 (1.8) | 0 |
| Enterocolitis | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Frequent bowel movements | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Gastritis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Gastrooesophageal reflux disease | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Gastrointestinal haemorrhage | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 0 | 0 | 3 (1.8) | 3 (1.8) | 0 | 0 |
| Gingival pain | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Haematochezia | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Haemorrhoids | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 4 (2.4) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Nausea | 43 (36.1) | 2 (1.7) | 37 (31.1) | 2 (1.7) | 49 (38.3) | 2 (1.6) | 42 (32.8) | 2 (1.6) | 66 (38.8) | 3 (1.8) | 58 (34.1) | 3 (1.8) |

## 表 2.7.4.8.2.1-1 有害事象及び副作用（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Rectal stenosis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Small intestinal perforation | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Stomatitis | 5 (4.2) | 0 | 5 (4.2) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 13 (7.6) | 0 | 13 (7.6) | 0 |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Vomiting | 11 (9.2) | 0 | 10 (8.4) | 0 | 13 (10.2) | 0 | 11 (8.6) | 0 | 24 (14.1) | 0 | 21 (12.4) | 0 |
| Anal haemorrhage | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (1.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Lower gastrointestinal haemorrhage | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Large intestinal haemorrhage | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Haemorrhoidal haemorrhage | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.8) | 0 | 0 | 0 |
| Intra-abdominal haemorrhage | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Anal erosion | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 49 (41.2) | 5 (4.2) | 34 (28.6) | 1 (0.8) | 55 (43.0) | 5 (3.9) | 37 (28.9) | 1 (0.8) | 76 (44.7) | 8 (4.7) | 54 (31.8) | 1 (0.6) |
| Chest pain | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Fatigue | 5 (4.2) | 0 | 4 (3.4) | 0 | 9 (7.0) | 0 | 7 (5.5) | 0 | 23 (13.5) | 1 (0.6) | 20 (11.8) | 0 |
| Influenza like illness | 4 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 4 (2.4) | 0 | 0 | 0 |
| Malaise | 29 (24.4) | 3 (2.5) | 25 (21.0) | 1 (0.8) | 29 (22.7) | 3 (2.3) | 25 (19.5) | 1 (0.8) | 29 (17.1) | 3 (1.8) | 25 (14.7) | 1 (0.6) |
| Mucosal inflammation | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Oedema | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (1.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Oedema peripheral | 3 (2.5) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 5 (2.9) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Pain | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Pyrexia | 11 (9.2) | 0 | 4 (3.4) | 0 | 14 (10.9) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 25 (14.7) | 0 | 12 (7.1) | 0 |
| Localised oedema | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Disease progression | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 0 | 0 | 4 (2.4) | 4 (2.4) | 0 | 0 |

## 表 2.7.4.8.2.1-1　有害事象及び副作用（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Complication associated with device | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 12 (10.1) | 7 (5.9) | 8 (6.7) | 4 (3.4) | 14 (10.9) | 9 (7.0) | 8 (6.3) | 4 (3.1) | 16 (9.4) | 9 (5.3) | 8 (4.7) | 4 (2.4) |
| Cholangitis | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 3 (2.3) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 4 (2.4) | 3 (1.8) | 0 | 0 |
| Hepatic function abnormal | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 4 (3.1) | 2 (1.6) | 4 (3.1) | 2 (1.6) | 4 (2.4) | 2 (1.2) | 4 (2.4) | 2 (1.2) |
| Hepatic infarction | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Jaundice cholestatic | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (1.8) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Liver disorder | 5 (4.2) | 2 (1.7) | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 5 (3.9) | 2 (1.6) | 4 (3.1) | 2 (1.6) | 5 (2.9) | 2 (1.2) | 4 (2.4) | 2 (1.2) |
| Bile duct stenosis | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Immune system disorders | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Hypersensitivity | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Contrast media allergy | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 41 (34.5) | 6 (5.0) | 10 (8.4) | 1 (0.8) | 43 (33.6) | 6 (4.7) | 11 (8.6) | 1 (0.8) | 57 (33.5) | 9 (5.3) | 18 (10.6) | 4 (2.4) |
| Bacteraemia | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Bronchitis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Cystitis | 8 (6.7) | 1 (0.8) | 5 (4.2) | 1 (0.8) | 8 (6.3) | 1 (0.8) | 5 (3.9) | 1 (0.8) | 12 (7.1) | 1 (0.6) | 8 (4.7) | 1 (0.6) |
| Gastroenteritis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Gastrointestinal infection | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Gingivitis | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Herpes zoster | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Infection | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Influenza | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Nasopharyngitis | 7 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 7 (5.5) | 0 | 0 | 0 | 9 (5.3) | 0 | 0 | 0 |
| Oral candidiasis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Paronychia | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Peritonitis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Pharyngitis | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 0 | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 0 | 6 (3.5) | 3 (1.8) | 4 (2.4) | 2 (1.2) |
| Pyelonephritis | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Rhinitis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Septic shock | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |

## 表 2.7.4.8.2.1-1　有害事象及び副作用（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Sinusitis | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.8) | 0 | 0 | 0 |
| Tonsillitis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Upper respiratory tract infection | 6 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (4.7) | 0 | 0 | 0 | 8 (4.7) | 0 | 0 | 0 |
| Urethritis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Urinary tract infection | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Prostate infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Psoas abscess | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Hepatic infection | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Pelvic infection | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Enterocolitis infectious | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Lip infection | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Mucosal infection | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 6 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (4.7) | 0 | 0 | 0 | 9 (5.3) | 0 | 0 | 0 |
| Fall | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Spinal compression fracture | 3 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.8) | 0 | 0 | 0 |
| Contusion | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Thermal burn | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Skin laceration | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrostomy tube site complication | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 68 (57.1) | 18 (15.1) | 61 (51.3) | 10 (8.4) | 77 (60.2) | 21 (16.4) | 70 (54.7) | 13 (10.2) | 115 (67.6) | 34 (20.0) | 107 (62.9) | 23 (13.5) |
| Alanine aminotransferase increased | 18 (15.1) | 3 (2.5) | 16 (13.4) | 3 (2.5) | 21 (16.4) | 3 (2.3) | 19 (14.8) | 3 (2.3) | 36 (21.2) | 5 (2.9) | 33 (19.4) | 4 (2.4) |
| Amylase increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Aspartate aminotransferase increased | 18 (15.1) | 1 (0.8) | 15 (12.6) | 0 | 21 (16.4) | 2 (1.6) | 18 (14.1) | 1 (0.8) | 38 (22.4) | 5 (2.9) | 34 (20.0) | 4 (2.4) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |

## 表 2.7.4.8.2.1-1 有害事象及び副作用（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Blood albumin decreased | 5 (4.2) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 6 (4.7) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 | 8 (4.7) | 2 (1.2) | 3 (1.8) | 0 |
| Blood bilirubin increased | 8 (6.7) | 0 | 4 (3.4) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 11 (6.5) | 0 | 7 (4.1) | 0 |
| Blood calcium decreased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Blood calcium increased | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Blood cholesterol increased | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Blood creatine increased | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Blood creatinine increased | 41 (34.5) | 0 | 40 (33.6) | 0 | 45 (35.2) | 0 | 44 (34.4) | 0 | 71 (41.8) | 1 (0.6) | 70 (41.2) | 0 |
| Blood glucose decreased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Blood glucose increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 4 (3.4) | 0 | 3 (2.5) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 8 (4.7) | 0 | 6 (3.5) | 0 |
| Blood potassium decreased | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 0 | 5 (3.9) | 2 (1.6) | 4 (3.1) | 1 (0.8) | 7 (4.1) | 2 (1.2) | 6 (3.5) | 1 (0.6) |
| Blood potassium increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Blood sodium decreased | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 6 (3.5) | 2 (1.2) | 5 (2.9) | 1 (0.6) |
| Blood triglycerides increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Blood urea increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Blood uric acid increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| C-reactive protein increased | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.8) | 0 | 0 | 0 |
| Creatinine renal clearance decreased | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 3 (2.5) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 12 (7.1) | 0 | 11 (6.5) | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 7 (5.9) | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 0 | 7 (5.5) | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 0 | 10 (5.9) | 3 (1.8) | 6 (3.5) | 2 (1.2) |
| Blood urine present | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 5 (2.9) | 1 (0.6) | 4 (2.4) | 1 (0.6) |
| Haemoglobin urine present | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 10 (5.9) | 1 (0.6) | 9 (5.3) | 1 (0.6) |

表 2.7.4.8.2.1-1　有害事象及び副作用（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| International normalised ratio increased | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Lymphocyte count decreased | 4 (3.4) | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 4 (3.1) | 4 (3.1) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 5 (2.9) | 5 (2.9) | 2 (1.2) | 2 (1.2) |
| Neutrophil count decreased | 5 (4.2) | 2 (1.7) | 5 (4.2) | 2 (1.7) | 5 (3.9) | 2 (1.6) | 5 (3.9) | 2 (1.6) | 10 (5.9) | 5 (2.9) | 10 (5.9) | 5 (2.9) |
| Platelet count decreased | 7 (5.9) | 2 (1.7) | 5 (4.2) | 2 (1.7) | 7 (5.5) | 2 (1.6) | 5 (3.9) | 2 (1.6) | 16 (9.4) | 4 (2.4) | 14 (8.2) | 4 (2.4) |
| Visual field tests abnormal | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Weight decreased | 5 (4.2) | 0 | 3 (2.5) | 0 | 6 (4.7) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 11 (6.5) | 0 | 8 (4.7) | 0 |
| White blood cell count decreased | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 5 (3.9) | 1 (0.8) | 5 (3.9) | 1 (0.8) | 10 (5.9) | 2 (1.2) | 10 (5.9) | 2 (1.2) |
| Blood phosphorus decreased | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 1 (0.6) |
| Blood phosphorus increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 11 (6.5) | 0 | 11 (6.5) | 0 |
| Protein urine present | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 14 (8.2) | 0 | 14 (8.2) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 16 (13.4) | 3 (2.5) | 11 (9.2) | 1 (0.8) | 21 (16.4) | 3 (2.3) | 15 (11.7) | 1 (0.8) | 32 (18.8) | 5 (2.9) | 25 (14.7) | 2 (1.2) |
| Hepatic enzyme increased | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Occult blood positive | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 55 (46.2) | 14 (11.8) | 46 (38.7) | 9 (7.6) | 61 (47.7) | 14 (10.9) | 52 (40.6) | 9 (7.0) | 85 (50.0) | 19 (11.2) | 75 (44.1) | 13 (7.6) |
| Dehydration | 6 (5.0) | 2 (1.7) | 6 (5.0) | 2 (1.7) | 6 (4.7) | 2 (1.6) | 6 (4.7) | 2 (1.6) | 10 (5.9) | 3 (1.8) | 9 (5.3) | 3 (1.8) |
| Hyperammonaemia | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Hyperglycaemia | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 |
| Hyperkalaemia | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Hyperuricaemia | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Hypoalbuminaemia | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Hypoglycaemia | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Hypokalaemia | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 3 (1.8) | 1 (0.6) | 3 (1.8) | 1 (0.6) |
| Hypophosphataemia | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Dyslipidaemia | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 49 (41.2) | 11 (9.2) | 42 (35.3) | 6 (5.0) | 55 (43.0) | 11 (8.6) | 48 (37.5) | 6 (4.7) | 78 (45.9) | 15 (8.8) | 70 (41.2) | 9 (5.3) |

## 表 2.7.4.8.2.1-1　有害事象及び副作用（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 14 (11.8) | 0 | 4 (3.4) | 0 | 15 (11.7) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 23 (13.5) | 0 | 8 (4.7) | 0 |
| Arthralgia | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (1.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Back pain | 5 (4.2) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 8 (4.7) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Muscle spasms | 4 (3.4) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 4 (2.4) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Musculoskeletal pain | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Myalgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 5 (2.9) | 0 | 4 (2.4) | 0 |
| Osteoarthritis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Rheumatoid arthritis | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Spinal osteoarthritis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Limb discomfort | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 18 (15.1) | 6 (5.0) | 0 | 0 | 19 (14.8) | 6 (4.7) | 0 | 0 | 22 (12.9) | 7 (4.1) | 0 | 0 |
| Tumour pain | 16 (13.4) | 3 (2.5) | 0 | 0 | 16 (12.5) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 17 (10.0) | 3 (1.8) | 0 | 0 |
| Tumour haemorrhage | 4 (3.4) | 4 (3.4) | 0 | 0 | 4 (3.1) | 4 (3.1) | 0 | 0 | 4 (2.4) | 4 (2.4) | 0 | 0 |
| Malignant neoplasm progression | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Tumour associated fever | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Cancer pain | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 19 (16.0) | 1 (0.8) | 14 (11.8) | 0 | 23 (18.0) | 1 (0.8) | 17 (13.3) | 0 | 34 (20.0) | 1 (0.6) | 25 (14.7) | 0 |
| Akathisia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Aphasia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Dizziness | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Dysgeusia | 9 (7.6) | 0 | 9 (7.6) | 0 | 12 (9.4) | 0 | 12 (9.4) | 0 | 16 (9.4) | 0 | 16 (9.4) | 0 |
| Headache | 4 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 6 (3.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Hepatic encephalopathy | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Hypoaesthesia | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Hypogeusia | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Nervous system disorder | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Peripheral sensory neuropathy | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |

## 表 2.7.4.8.2.1-1　有害事象及び副作用（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Seizure | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Somnolence | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Syncope | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Tremor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Trigeminal nerve disorder | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Taste disorder | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Psychiatric disorders | 6 (5.0) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 10 (5.9) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Insomnia | 6 (5.0) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 10 (5.9) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Renal and urinary disorders | 34 (28.6) | 5 (4.2) | 26 (21.8) | 4 (3.4) | 34 (26.6) | 5 (3.9) | 26 (20.3) | 4 (3.1) | 38 (22.4) | 5 (2.9) | 30 (17.6) | 4 (2.4) |
| Bladder pain | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Dysuria | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Haematuria | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 1 (0.6) |
| Hydronephrosis | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Hypertonic bladder | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Pollakiuria | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 4 (2.4) | 0 | 3 (1.8) | 0 |
| Proteinuria | 10 (8.4) | 0 | 8 (6.7) | 0 | 10 (7.8) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 11 (6.5) | 0 | 9 (5.3) | 0 |
| Renal tubular disorder | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Urinary incontinence | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Urinary retention | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Urinary tract obstruction | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Renal impairment | 13 (10.9) | 2 (1.7) | 11 (9.2) | 2 (1.7) | 13 (10.2) | 2 (1.6) | 11 (8.6) | 2 (1.6) | 13 (7.6) | 2 (1.2) | 11 (6.5) | 2 (1.2) |
| Chronic kidney disease | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Reproductive system and breast disorders | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Benign prostatic hyperplasia | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 15 (12.6) | 0 | 9 (7.6) | 0 | 15 (11.7) | 0 | 9 (7.0) | 0 | 25 (14.7) | 4 (2.4) | 13 (7.6) | 3 (1.8) |
| Cough | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.8) | 0 | 0 | 0 |
| Dysphonia | 7 (5.9) | 0 | 7 (5.9) | 0 | 7 (5.5) | 0 | 7 (5.5) | 0 | 7 (4.1) | 0 | 7 (4.1) | 0 |

## 表 2.7.4.8.2.1-1 有害事象及び副作用（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Dyspnoea | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Haemoptysis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Hiccups | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Interstitial lung disease | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Pleural effusion | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Pneumonia aspiration | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Pneumothorax | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Pulmonary embolism | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Pulmonary haemorrhage | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Pulmonary oedema | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Respiratory failure | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Rhinorrhoea | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| Upper respiratory tract inflammation | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Pulmonary mass | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Sputum retention | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Oropharyngeal pain | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (1.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 31 (26.1) | 0 | 24 (20.2) | 0 | 33 (25.8) | 0 | 26 (20.3) | 0 | 56 (32.9) | 0 | 46 (27.1) | 0 |
| Alopecia | 4 (3.4) | 0 | 4 (3.4) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 4 (2.4) | 0 | 4 (2.4) | 0 |
| Dermatitis | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Dermatitis acneiform | 5 (4.2) | 0 | 4 (3.4) | 0 | 5 (3.9) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 11 (6.5) | 0 | 10 (5.9) | 0 |
| Dermatitis bullous | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (1.2) | 0 |
| Drug eruption | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Dry skin | 3 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 6 (3.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Eczema | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Erythema | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Haemorrhage subcutaneous | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Miliaria | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Petechiae | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Pruritus | 4 (3.4) | 0 | 3 (2.5) | 0 | 4 (3.1) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 7 (4.1) | 0 | 6 (3.5) | 0 |

## 表 2.7.4.8.2.1-1　有害事象及び副作用（安全性併合解析）（続き）

| | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | | Adverse Events | | Adverse Drug Reactions | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Purpura | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Rash | 9 (7.6) | 0 | 7 (5.9) | 0 | 10 (7.8) | 0 | 8 (6.3) | 0 | 19 (11.2) | 0 | 17 (10.0) | 0 |
| Rash maculo-papular | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 8 (4.7) | 0 | 6 (3.5) | 0 |
| Rash papular | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Skin fissures | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Skin hyperpigmentation | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.5) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (2.3) | 0 | 3 (1.8) | 0 | 3 (1.8) | 0 |
| Urticaria | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Vascular disorders | 10 (8.4) | 2 (1.7) | 4 (3.4) | 0 | 10 (7.8) | 2 (1.6) | 4 (3.1) | 0 | 16 (9.4) | 3 (1.8) | 8 (4.7) | 1 (0.6) |
| Haematoma | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Hypertension | 5 (4.2) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 0 | 5 (3.9) | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 0 | 9 (5.3) | 1 (0.6) | 4 (2.4) | 0 |
| Hypotension | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 |
| Lymphoedema | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 |
| Venous thrombosis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| Deep vein thrombosis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Haemorrhage | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 1 (0.6) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
All patients are Japanese in this analysis.
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SA1-1431-050T-ATP-2

## 2.7.4.8.2.2　10058010 試験：日本人患者

### 2.7.4.8.2.2.1　Step 1 Dose Escalation Phase

表 2.7.4.8.2.2.1-1　有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Total (N=16) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 3 (18.8) | 5 (31.3) | 7 (43.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 15 (93.8) | 7 (43.8) |
| Ear and labyrinth disorders | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Vertigo | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Hypoacusis | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (50.0) | 2 (12.5) |
| Macular oedema | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Vision blurred | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Gastrointestinal disorders | 6 (37.5) | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 2 (12.5) |
| Abdominal pain upper | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Constipation | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 7 (43.8) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 1 (6.3) |
| Dry mouth | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nausea | 2 (12.5) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Stomatitis | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Haemorrhoidal haemorrhage | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 5 (31.3) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (50.0) | 0 (0.0) |
| Chest pain | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (37.5) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 1 (6.3) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Gingivitis | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nasopharyngitis | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Fall | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Contusion | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Investigations | 3 (18.8) | 7 (43.8) | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 14 (87.5) | 4 (25.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 2 (12.5) |
| Aspartate aminotransferase increased | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Blood albumin decreased | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 3 (18.8) | 9 (56.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 0 (0.0) |
| Blood glucose increased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood potassium increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood sodium decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Blood uric acid increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Blood urine present | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Platelet count decreased | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Weight decreased | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood phosphorus increased | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 1 (6.3) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 5 (31.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Occult blood positive | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.4.8.2.2.1-1 有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Total (N=16) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Osteoarthritis | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Akathisia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Aphasia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Headache | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Peripheral sensory neuropathy | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Syncope | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Psychiatric disorders | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Insomnia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Renal tubular disorder | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 3 (18.8) |
| Haemoptysis | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Pulmonary embolism | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Pulmonary haemorrhage | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Pulmonary oedema | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (18.8) | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Dry skin | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Rash | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 1 (6.3) |
| Hypertension | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Lymphoedema | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Venous thrombosis | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Deep vein thrombosis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-1 ：SA1-1431-020T-ATP-2E 改変

## 表 2.7.4.8.2.2.1-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Total (N=16) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 3 (18.8) | 5 (31.3) | 7 (43.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 15 (93.8) | 7 (43.8) |
| Ear and labyrinth disorders | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Vertigo | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Hypoacusis | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (50.0) | 2 (12.5) |
| Macular oedema | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Vision blurred | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Gastrointestinal disorders | 6 (37.5) | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 2 (12.5) |
| Abdominal pain upper | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 7 (43.8) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 1 (6.3) |
| Dry mouth | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nausea | 2 (12.5) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Stomatitis | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 5 (31.3) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (50.0) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (37.5) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 1 (6.3) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Investigations | 3 (18.8) | 8 (50.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 14 (87.5) | 3 (18.8) |
| Alanine aminotransferase increased | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 1 (6.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 5 (31.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Blood albumin decreased | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 3 (18.8) | 9 (56.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 0 (0.0) |
| Blood glucose increased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood potassium increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood sodium decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Blood uric acid increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Blood urine present | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Platelet count decreased | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Weight decreased | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood phosphorus increased | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 1 (6.3) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 5 (31.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Occult blood positive | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Aphasia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Headache | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Peripheral sensory neuropathy | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Renal tubular disorder | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |

表 2.7.4.8.3.2.1-2 副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Total (N=16) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Pulmonary embolism | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (18.8) | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Dry skin | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Rash | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 1 (6.3) |
| Hypertension | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Venous thrombosis | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Deep vein thrombosis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-7 ：SA2-1431-020T-ATP-2E 改変

## 2.7.4.8.2.2.2　Step 1 Expansion Phase

### 表 2.7.4.8.2.2.2-1　有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Expansion Japan (N=13) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 1 (7.7) | 6 (46.2) | 5 (38.5) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 13 (100.0) | 6 (46.2) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 1 (7.7) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 1 (7.7) |
| Eye disorders | 5 (38.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (38.5) | 0 (0.0) |
| Eye pain | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Optic nerve cupping | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 6 (46.2) | 6 (46.2) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 13 (100.0) | 1 (7.7) |
| Abdominal pain | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Abdominal pain upper | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Constipation | 1 (7.7) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 6 (46.2) | 5 (38.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (84.6) | 0 (0.0) |
| Nausea | 6 (46.2) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (61.5) | 0 (0.0) |
| Rectal stenosis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Vomiting | 3 (23.1) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 2 (15.4) | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 7 (53.8) | 1 (7.7) |
| Fatigue | 1 (7.7) | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (38.5) | 0 (0.0) |
| Oedema | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Oedema peripheral | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Pain | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 3 (23.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 2 (15.4) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Jaundice cholestatic | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Liver disorder | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Bile duct stenosis | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 1 (7.7) |
| Infections and infestations | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Paronychia | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Prostate infection | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Investigations | 3 (23.1) | 4 (30.8) | 4 (30.8) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 12 (92.3) | 5 (38.5) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (7.7) | 2 (15.4) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 1 (7.7) |
| Amylase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Aspartate aminotransferase increased | 2 (15.4) | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 1 (7.7) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Blood albumin decreased | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Blood calcium increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Blood creatinine increased | 1 (7.7) | 5 (38.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (46.2) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Blood potassium decreased | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 1 (7.7) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Visual field tests abnormal | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Weight decreased | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 2 (15.4) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Blood phosphorus increased | 3 (23.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (15.4) | 3 (23.1) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (46.2) | 1 (7.7) |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 (7.7) | 6 (46.2) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (61.5) | 1 (7.7) |
| Decreased appetite | 1 (7.7) | 6 (46.2) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (61.5) | 1 (7.7) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Cancer pain | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.4.8.2.2.2-1 有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Expansion Japan (N=13) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Nervous system disorders | 2 (15.4) | 3 (23.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (38.5) | 0 (0.0) |
| Dizziness | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 2 (15.4) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Psychiatric disorders | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Insomnia | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Hydronephrosis | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Urinary tract obstruction | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Upper respiratory tract inflammation | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Oropharyngeal pain | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Dermatitis bullous | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Dry skin | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Rash | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Rash papular | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Hypertension | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-1 SA1-1431-020T-ATP- 2E 改変

## 表 2.7.4.8.2.2.2-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Expansion Japan (N=13) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 2 (15.4) | 7 (53.8) | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 13 (100.0) | 4 (30.8) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Eye pain | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 6 (46.2) | 6 (46.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (92.3) | 0 (0.0) |
| Abdominal pain upper | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 6 (46.2) | 5 (38.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (84.6) | 0 (0.0) |
| Nausea | 5 (38.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (53.8) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 2 (15.4) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 1 (7.7) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 1 (7.7) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Liver disorder | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Paronychia | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Investigations | 3 (23.1) | 4 (30.8) | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (84.6) | 4 (30.8) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (7.7) | 2 (15.4) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 1 (7.7) |
| Amylase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Aspartate aminotransferase increased | 2 (15.4) | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 1 (7.7) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 1 (7.7) | 5 (38.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (46.2) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Blood potassium decreased | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 1 (7.7) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Visual field tests abnormal | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Weight decreased | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 2 (15.4) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Blood phosphorus increased | 3 (23.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (15.4) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 (7.7) | 7 (53.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (61.5) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 1 (7.7) | 7 (53.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (61.5) | 0 (0.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 2 (15.4) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 2 (15.4) | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Dermatitis bullous | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Rash | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Rash papular | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-7 ：SA2-1431-020T-ATP-2E 改変

## 2.7.4.8.2.2.3 Step 2 Dose Escalation Phase

### 表 2.7.4.8.2.2.3-1 有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Total (N=20) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 4 (20.0) | 8 (40.0) | 5 (25.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) | 20 (100.0) | 8 (40.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 3 (15.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) |
| Disseminated intravascular coagulation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Febrile neutropenia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Cardiac disorders | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Sinus tachycardia | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorder | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 11 (55.0) | 5 (25.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 20 (100.0) | 4 (20.0) |
| Constipation | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 12 (60.0) | 4 (20.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 19 (95.0) | 3 (15.0) |
| Dry mouth | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastritis | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Gingival pain | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Haemorrhoids | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Nausea | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 0 (0.0) |
| Stomatitis | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (30.0) | 0 (0.0) |
| Large intestinal haemorrhage | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 9 (45.0) | 2 (10.0) |
| Fatigue | 5 (25.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 1 (5.0) |
| Mucosal inflammation | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Infections and infestations | 2 (10.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 1 (5.0) |
| Angular cheilitis | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Nasopharyngitis | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Paronychia | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| Septic shock | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Upper respiratory tract infection | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Fall | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Thermal burn | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Investigations | 6 (30.0) | 8 (40.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 19 (95.0) | 5 (25.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 1 (5.0) |
| Blood bilirubin increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood calcium decreased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 6 (30.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (55.0) | 0 (0.0) |
| Blood glucose decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Blood potassium decreased | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Blood potassium increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood sodium decreased | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Blood triglycerides increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood urea increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Haemoglobin urine present | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) |
| Platelet count decreased | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 2 (10.0) |
| Weight decreased | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) |
| Blood phosphorus increased | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 1 (5.0) | 6 (30.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.4.8.2.2.3-1 有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Total (N=20) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 5 (25.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (50.0) | 1 (5.0) |
| Dehydration | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 5 (25.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (50.0) | 1 (5.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) |
| Arthralgia | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Back pain | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Tumour pain | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Headache | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorder | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Somnolence | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Tremor | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Proteinuria | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) |
| Cough | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Dyspnoea | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Haemoptysis | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pleural effusion | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Pneumothorax | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Respiratory failure | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Rhinorrhoea | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Oropharyngeal pain | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 10 (50.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (55.0) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Dermatitis bullous | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Rash | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Hypertension | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-1 ：SA1-1431-020T-ATP-2E

## 表 2.7.4.8.2.2.3-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Total (N=20) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 6 (30.0) | 8 (40.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 20 (100.0) | 6 (30.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 3 (15.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) |
| Disseminated intravascular coagulation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Febrile neutropenia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Cardiac disorders | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Sinus tachycardia | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorder | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 13 (65.0) | 5 (25.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 20 (100.0) | 2 (10.0) |
| Constipation | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 12 (60.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 18 (90.0) | 2 (10.0) |
| Dry mouth | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastritis | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Nausea | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 0 (0.0) |
| Stomatitis | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (30.0) | 0 (0.0) |
| Large intestinal haemorrhage | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 7 (35.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 5 (25.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (30.0) | 0 (0.0) |
| Mucosal inflammation | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| Angular cheilitis | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Paronychia | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Septic shock | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Investigations | 6 (30.0) | 8 (40.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 19 (95.0) | 5 (25.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 1 (5.0) |
| Blood bilirubin increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood calcium decreased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 6 (30.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (55.0) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood potassium decreased | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Blood potassium increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood sodium decreased | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Blood triglycerides increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood urea increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Haemoglobin urine present | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) |
| Platelet count decreased | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 2 (10.0) |
| White blood cell count decreased | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) |
| Blood phosphorus increased | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 1 (5.0) | 6 (30.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 5 (25.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (50.0) | 0 (0.0) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 5 (25.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (50.0) | 0 (0.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorder | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Proteinuria | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Respiratory failure | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |

表 2.7.4.8.2.2.3-2 副作用一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Total (N=20) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 10 (50.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (55.0) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Dermatitis bullous | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Rash | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Hypertension | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-7 ：SA2-1431-020T-ATP-2E 改変

## 2.7.4.8.2.2.4 Step 2 Expansion Phase

### 表 2.7.4.8.2.2.4-1 有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Expansion (N=6) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 6 (100.0) | 5 (83.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 1 (16.7) |
| Abdominal pain | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Constipation | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 0 (0.0) |
| Nausea | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Stomatitis | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Vomiting | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Anal haemorrhage | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 1 (16.7) |
| Fatigue | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Oedema | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Oedema peripheral | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Jaundice cholestatic | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| Sinusitis | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Enterocolitis infectious | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Investigations | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 5 (83.3) | 4 (66.7) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) |
| C-reactive protein increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Lymphocyte count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Blood phosphorus increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (33.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (83.3) | 2 (33.3) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Hypoalbuminaemia | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 1 (16.7) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| Malignant neoplasm progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Cancer pain | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Psychiatric disorders | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Insomnia | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Dyspnoea | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Hiccups | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (83.3) | 0 (0.0) |
| Dry skin | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Purpura | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Urticaria | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-1 ：SA1-1431-020T-ATP-2E

## 表 2.7.4.8.2.2.4-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Expansion (N=6) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 2 (33.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 0 (0.0) |
| Nausea | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Stomatitis | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Enterocolitis infectious | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Investigations | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Blood phosphorus increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Hypoalbuminaemia | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Hiccups | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Purpura | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Urticaria | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-7 ：SA2-1431-020T-ATP-2E 改変

## 2.7.4.8.2.3　10058030 試験

### 表 2.7.4.8.2.3-1　有害事象一覧（10058030 試験：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）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=75) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 13 (17.3) | 25 (33.3) | 30 (40.0) | 2 (2.7) | 1 (1.3) | 71 (94.7) | 33 (44.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 3 (4.0) | 6 (8.0) | 0 | 0 | 9 (12.0) | 6 (8.0) |
| Anaemia | 0 | 3 (4.0) | 6 (8.0) | 0 | 0 | 9 (12.0) | 6 (8.0) |
| Ear and labyrinth disorders | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Ear discomfort | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Endocrine disorders | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Hypothyroidism | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Eye disorders | 16 (21.3) | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 18 (24.0) | 0 |
| Colour blindness acquired | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Conjunctival haemorrhage | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Conjunctivitis allergic | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Eye disorder | 3 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Night blindness | 9 (12.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (12.0) | 0 |
| Retinal vein occlusion | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Retinopathy | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Vision blurred | 4 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (5.3) | 0 |
| Visual acuity reduced | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Visual impairment | 3 (4.0) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (5.3) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 21 (28.0) | 24 (32.0) | 16 (21.3) | 1 (1.3) | 0 | 62 (82.7) | 17 (22.7) |
| Abdominal discomfort | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Abdominal distension | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Abdominal pain | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Abdominal pain upper | 2 (2.7) | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 4 (5.3) | 1 (1.3) |
| Ascites | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Constipation | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Diarrhoea | 24 (32.0) | 18 (24.0) | 12 (16.0) | 0 | 0 | 54 (72.0) | 12 (16.0) |
| Dry mouth | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Dyspepsia | 2 (2.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Enterocolitis | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Frequent bowel movements | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 2 (2.7) | 2 (2.7) |
| Haematochezia | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Haemorrhoids | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Nausea | 12 (16.0) | 10 (13.3) | 0 | 0 | 0 | 22 (29.3) | 0 |
| Oesophageal varices haemorrhage | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Small intestinal perforation | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Stomatitis | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Vomiting | 3 (4.0) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (5.3) | 0 |
| Anal haemorrhage | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Haemorrhoidal haemorrhage | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Intra-abdominal haemorrhage | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| General disorders and administration site conditions | 16 (21.3) | 11 (14.7) | 2 (2.7) | 0 | 0 | 29 (38.7) | 2 (2.7) |
| Chest pain | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Influenza like illness | 3 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Malaise | 14 (18.7) | 7 (9.3) | 2 (2.7) | 0 | 0 | 23 (30.7) | 2 (2.7) |
| Oedema peripheral | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Pyrexia | 1 (1.3) | 4 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 5 (6.7) | 0 |
| Localised oedema | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 3 (4.0) | 0 | 0 | 5 (6.7) | 3 (4.0) |
| Cholangitis | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.3) | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 2 (2.7) | 1 (1.3) |
| Liver disorder | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 2 (2.7) | 1 (1.3) |
| Infections and infestations | 8 (10.7) | 12 (16.0) | 3 (4.0) | 0 | 0 | 23 (30.7) | 3 (4.0) |
| Cystitis | 1 (1.3) | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Gastroenteritis | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Herpes zoster | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |

## 表 2.7.4.8.2.3-1 有害事象一覧（10058030 試験：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）（続き）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=75) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Infection | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Influenza | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Nasopharyngitis | 2 (2.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Oral candidiasis | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Pharyngitis | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Pneumonia | 0 | 2 (2.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 3 (4.0) | 1 (1.3) |
| Pyelonephritis | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Rhinitis | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Sinusitis | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Tonsillitis | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Upper respiratory tract infection | 3 (4.0) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (5.3) | 0 |
| Urinary tract infection | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Psoas abscess | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 1 (1.3) | 4 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 5 (6.7) | 0 |
| Spinal compression fracture | 1 (1.3) | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Contusion | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Thermal burn | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Gastrostomy tube site complication | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Investigations | 10 (13.3) | 14 (18.7) | 5 (6.7) | 0 | 0 | 29 (38.7) | 5 (6.7) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 4 (5.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 5 (6.7) | 1 (1.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 5 (6.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 6 (8.0) | 1 (1.3) |
| Blood bilirubin increased | 1 (1.3) | 3 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (5.3) | 0 |
| Blood creatinine increased | 11 (14.7) | 10 (13.3) | 0 | 0 | 0 | 21 (28.0) | 0 |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| C-reactive protein increased | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Blood urine present | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Lymphocyte count decreased | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 2 (2.7) | 2 (2.7) |
| Platelet count decreased | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Weight decreased | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Blood phosphorus decreased | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Hepatic enzyme increased | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 11 (14.7) | 15 (20.0) | 5 (6.7) | 1 (1.3) | 0 | 32 (42.7) | 6 (8.0) |
| Dehydration | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Hyperammonaemia | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Hyperglycaemia | 0 | 1 (1.3) | 0 | 1 (1.3) | 0 | 2 (2.7) | 1 (1.3) |
| Hyperkalaemia | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Hyperuricaemia | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Hypoalbuminaemia | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Hypoglycaemia | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Hypokalaemia | 0 | 2 (2.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 3 (4.0) | 1 (1.3) |
| Hypophosphataemia | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Dyslipidaemia | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Decreased appetite | 11 (14.7) | 12 (16.0) | 4 (5.3) | 0 | 0 | 27 (36.0) | 4 (5.3) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 3 (4.0) | 6 (8.0) | 0 | 0 | 0 | 9 (12.0) | 0 |
| Arthralgia | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Back pain | 0 | 3 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Muscle spasms | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Musculoskeletal pain | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Rheumatoid arthritis | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |

## 表 2.7.4.8.2.3-1　有害事象一覧（10058030 試験：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）（続き）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=75) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Limb discomfort | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (1.3) | 8 (10.7) | 2 (2.7) | 0 | 1 (1.3) | 12 (16.0) | 3 (4.0) |
| Tumour pain | 1 (1.3) | 8 (10.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 10 (13.3) | 1 (1.3) |
| Tumour haemorrhage | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 | 1 (1.3) | 3 (4.0) | 3 (4.0) |
| Nervous system disorders | 6 (8.0) | 4 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 10 (13.3) | 0 |
| Dysgeusia | 5 (6.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 6 (8.0) | 0 |
| Headache | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Hypoaesthesia | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Taste disorder | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Psychiatric disorders | 3 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Insomnia | 3 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Renal and urinary disorders | 6 (8.0) | 12 (16.0) | 3 (4.0) | 0 | 0 | 21 (28.0) | 3 (4.0) |
| Dysuria | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Hydronephrosis | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Pollakiuria | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Proteinuria | 0 | 5 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 5 (6.7) | 0 |
| Urinary retention | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Renal impairment | 2 (2.7) | 7 (9.3) | 2 (2.7) | 0 | 0 | 11 (14.7) | 2 (2.7) |
| Chronic kidney disease | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Reproductive system and breast disorders | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Benign prostatic hyperplasia | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 4 (5.3) | 3 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 7 (9.3) | 0 |
| Cough | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Dysphonia | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Hiccups | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Pneumonia aspiration | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Rhinorrhoea | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 16 (21.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 17 (22.7) | 0 |
| Alopecia | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Dermatitis acneiform | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Drug eruption | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Dry skin | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Eczema | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Haemorrhage subcutaneous | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Miliaria | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Pruritus | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Rash | 4 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (5.3) | 0 |
| Rash maculo-papular | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Skin fissures | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Vascular disorders | 1 (1.3) | 3 (4.0) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 5 (6.7) | 1 (1.3) |
| Haematoma | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Hypertension | 0 | 2 (2.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 3 (4.0) | 1 (1.3) |
| Haemorrhage | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
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 14.3.1 ：SA1-1431-022T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.8.2.3-2　副作用一覧（10058030 試験：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）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=75) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 18 (24.0) | 32 (42.7) | 20 (26.7) | 0 | 0 | 70 (93.3) | 20 (26.7) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 2 (2.7) | 4 (5.3) | 0 | 0 | 6 (8.0) | 4 (5.3) |
| Anaemia | 0 | 2 (2.7) | 4 (5.3) | 0 | 0 | 6 (8.0) | 4 (5.3) |
| Ear and labyrinth disorders | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Ear discomfort | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Endocrine disorders | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Hypothyroidism | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Eye disorders | 15 (20.0) | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 17 (22.7) | 0 |
| Colour blindness acquired | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Eye disorder | 3 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Night blindness | 9 (12.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (12.0) | 0 |
| Retinal vein occlusion | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Retinopathy | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Vision blurred | 4 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (5.3) | 0 |
| Visual acuity reduced | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Visual impairment | 3 (4.0) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (5.3) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 22 (29.3) | 24 (32.0) | 14 (18.7) | 0 | 0 | 60 (80.0) | 14 (18.7) |
| Abdominal discomfort | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Abdominal pain upper | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Diarrhoea | 24 (32.0) | 18 (24.0) | 12 (16.0) | 0 | 0 | 54 (72.0) | 12 (16.0) |
| Dry mouth | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Dyspepsia | 2 (2.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Enterocolitis | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Frequent bowel movements | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Haemorrhoids | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Nausea | 10 (13.3) | 9 (12.0) | 0 | 0 | 0 | 19 (25.3) | 0 |
| Stomatitis | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Vomiting | 3 (4.0) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (5.3) | 0 |
| Intra-abdominal haemorrhage | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| General disorders and administration site conditions | 13 (17.3) | 7 (9.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 21 (28.0) | 1 (1.3) |
| Chest pain | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Malaise | 13 (17.3) | 6 (8.0) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 20 (26.7) | 1 (1.3) |
| Oedema peripheral | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Pyrexia | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 1 (1.3) | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 3 (4.0) | 2 (2.7) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.3) | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 2 (2.7) | 1 (1.3) |
| Liver disorder | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Infections and infestations | 1 (1.3) | 4 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 5 (6.7) | 0 |
| Cystitis | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Pneumonia | 0 | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Urinary tract infection | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Investigations | 9 (12.0) | 15 (20.0) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 25 (33.3) | 1 (1.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 4 (5.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 5 (6.7) | 1 (1.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 5 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 5 (6.7) | 0 |
| Blood bilirubin increased | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Blood creatinine increased | 11 (14.7) | 10 (13.3) | 0 | 0 | 0 | 21 (28.0) | 0 |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Platelet count decreased | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Weight decreased | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Blood phosphorus decreased | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Hepatic enzyme increased | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 9 (12.0) | 12 (16.0) | 3 (4.0) | 0 | 0 | 24 (32.0) | 3 (4.0) |
| Dehydration | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |

## 表 2.7.4.8.2.3-2 副作用一覧（10058030 試験：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）（続き）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=75) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Hyperglycaemia | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Hyperuricaemia | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Hypokalaemia | 0 | 2 (2.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 3 (4.0) | 1 (1.3) |
| Hypophosphataemia | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Decreased appetite | 10 (13.3) | 11 (14.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 22 (29.3) | 1 (1.3) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Arthralgia | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Rheumatoid arthritis | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Limb discomfort | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Nervous system disorders | 7 (9.3) | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 9 (12.0) | 0 |
| Dysgeusia | 5 (6.7) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 6 (8.0) | 0 |
| Hypoaesthesia | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Taste disorder | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Psychiatric disorders | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Insomnia | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Renal and urinary disorders | 5 (6.7) | 9 (12.0) | 3 (4.0) | 0 | 0 | 17 (22.7) | 3 (4.0) |
| Dysuria | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Pollakiuria | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Proteinuria | 0 | 3 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Urinary retention | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Renal impairment | 2 (2.7) | 6 (8.0) | 2 (2.7) | 0 | 0 | 10 (13.3) | 2 (2.7) |
| Chronic kidney disease | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| Reproductive system and breast disorders | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Benign prostatic hyperplasia | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Dysphonia | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 11 (14.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 (14.7) | 0 |
| Alopecia | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Dermatitis acneiform | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Drug eruption | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Eczema | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Pruritus | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Rash | 3 (4.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.0) | 0 |
| Rash maculo-papular | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Skin fissures | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Vascular disorders | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.7) | 0 |
| Hypertension | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Haemorrhage | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
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 14.3.1 ：SA2-1431-022T-ATP-2 改変

## 2.7.4.8.3 投与中止に至った有害事象

### 2.7.4.8.3.1 10058010 試験

表 2.7.4.8.3.1-1 投与中止に至った有害事象（10058010 試験）

| MedDRA(ver.20.1)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | Step 1 Level 1<br>(N=1)<br>N (%) | Step 1 Level 2<br>(N=1)<br>N (%) | Step 1 Level 3<br>(N=1)<br>N (%) | Step 1 Level 4<br>(N=1)<br>N (%) | Step 1 Level 5<br>(N=3)<br>N (%) | Step 1 Level 6<br>(N=6)<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 3 (50.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Macular oedema | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Night blindness | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Septic shock | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) |
| Dyspnoea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) |
| Respiratory failure | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

| MedDRA(ver.20.1)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | Step 1 Level 7<br>(N=3)<br>N (%) | Step 1 Total<br>(N=16)<br>N (%) | Step 1 Expansion<br>(N=19)<br>N (%) | Step 1 Expansion Japan<br>(N=13)<br>N (%) | Step 1 Expansion United Kingdom<br>(N=6)<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 1 (33.3) | 5 (31.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 1 (33.3) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Macular oedema | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 1 (33.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Septic shock | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Dyspnoea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory failure | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

| MedDRA(ver.20.1)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | Step 2 Level 1<br>(N=3)<br>N (%) | Step 2 Level 2<br>(N=6)<br>N (%) | Step 2 Level 3<br>(N=6)<br>N (%) | Step 2 Level 4<br>(N=5)<br>N (%) | Step 2 Total<br>(N=20)<br>N (%) | Step 2 Expansion<br>(N=6)<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Macular oedema | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Septic shock | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Dyspnoea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory failure | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-3 ：SA1-1431-040T-ATP-2E

## 表 2.7.4.8.3.1-2 投与中止に至った患者一覧（10058010 試験）

Dosage Level : Step 1 Level 5

| Patient Number | Race | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Asian | 126 | Male | 7[redacted] | Interstitial lung disease | 42 | 64 | RELATED | 3 | Drug Withdrawn, Drug Interrupted | Serious | Recovered/Resolved |

Dosage Level : Step 1 Level 6

| Patient Number | Race | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Asian | 174 | Female | 6[redacted] | Cystitis | 5 | 207 | RELATED | 2 | Drug Withdrawn, Drug Interrupted | Not Serious | Recovering/Resolving |
| [redacted] | Asian | 162 | Male | 6[redacted] | Macular oedema | 37 | 36 | RELATED | 2 | Drug Withdrawn | Not Serious | Recovered/Resolved |
| [redacted] | Asian | 186 | Male | 6[redacted] | Decreased appetite | 3 | 52 | RELATED | 3 | Drug Withdrawn, Drug Interrupted, Dose Reduced | Not Serious | Recovered/Resolved |

Dosage Level : Step 1 Level 7

| Patient Number | Race | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Asian | 292 | Male | 3[redacted] | Night blindness | 8 | 34 | RELATED | 3 | Drug Withdrawn, Drug Interrupted | Not Serious | Recovered/Resolved |

## 表 2.7.4.8.3.1-2　投与中止に至った患者一覧（10058010 試験）（続き）

Dosage Level : Step 1 Expansion

| Patient Number | Race | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | White | 160 | Female | 5[redacted] | Dyspnoea | 28 | 14 | NOT RELATED | 3 | Drug Withdrawn | Serious | Not recovered/Not resolved |

Dosage Level : Step 2 Level 2: Dosage

| Patient Number | Race | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Asian | 226 | Male | 4[redacted] | Gastrointestinal haemorrhage | 12 | 2 | NOT RELATED | 3 | Drug Withdrawn | Serious | Not recovered/Not resolved |

Dosage Level : Step 2 Level 4

| Patient Number | Race | Dosage (mg) | Gender | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Asian | 442 | Female | 4[redacted] | Anaemia | 18 | 109 | RELATED | 3 | Drug Withdrawn, Drug Interrupted | Not Serious | Recovering/Resolving |
| [redacted] | Asian | 486 | Male | 7[redacted] | Septic shock | 14 | 24 | RELATED | 4 | Drug Withdrawn | Serious | Recovered/Resolved |
| | | | | | Respiratory failure | 14 | 74 | RELATED | 4 | Drug Withdrawn | Serious | Recovering/Resolving |
| | | | | | Pneumonia | 14 | 74 | RELATED | 4 | Drug Withdrawn | Serious | Recovering/Resolving |

Analysis Set: All Treated Patients
* : AE onset date - date of first dose cycle 1 (+1 if ≥ first dose).
† : AE Stop Date - AE onset date + 1.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-9 ：SA3-1631-020L-ATP-2，BG1-1412-010T-ATP-2，14.3.3 改変

### 2.7.4.8.3.2 10058030 試験

表 2.7.4.8.3.2-1 投与中止に至った有害事象（10058030 試験：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）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (N=75)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|
| Any Events | 4 (5.3) |
| Eye disorders | 1 (1.3) |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.3) |
| General disorders and administration site conditions | 1 (1.3) |
| Malaise | 1 (1.3) |
| Hepatobiliary disorders | 1 (1.3) |
| Liver disorder | 1 (1.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (1.3) |
| Drug eruption | 1 (1.3) |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
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 14.3.1 ：SA1-1431-042T-ATP-2 改変

表 2.7.4.8.3.2-2 投与中止に至った副作用（10058030 試験：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）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (N=75)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|
| Any Events | 3 (4.0) |
| Eye disorders | 1 (1.3) |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.3) |
| Hepatobiliary disorders | 1 (1.3) |
| Liver disorder | 1 (1.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (1.3) |
| Drug eruption | 1 (1.3) |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
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 14.3.2 ：SA2-1431-032T-ATP-2 改変

## 2.7.4.8.4 休薬に至った有害事象

### 2.7.4.8.4.1 10058010 試験

表 2.7.4.8.4.1-1 休薬に至った有害事象（10058010 試験）

| MedDRA(ver.20.1)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | Step 1 Level 1<br>(N=1)<br>N (%) | Step 1 Level 2<br>(N=1)<br>N (%) | Step 1 Level 3<br>(N=1)<br>N (%) | Step 1 Level 4<br>(N=1)<br>N (%) | Step 1 Level 5<br>(N=3)<br>N (%) | Step 1 Level 6<br>(N=6)<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (66.7) | 6 (100.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 3 (50.0) |
| Night blindness | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 3 (50.0) |
| Visual impairment | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| Diarrhoea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Nausea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 2 (33.3) |
| Fatigue | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| Pyrexia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Jaundice cholestatic | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Bile duct stenosis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 2 (33.3) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 2 (33.3) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Enterocolitis infectious | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Investigations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 2 (33.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood calcium increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 2 (33.3) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Platelet count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) |
| Nervous system disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dizziness | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Pollakiuria | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Rash | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Urticaria | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.4.8.4.1-1 休薬に至った有害事象（10058010 試験）（続き）

| MedDRA(ver.20.1)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | Step 1 Level 7<br>(N=3)<br>N (%) | Step 1 Total<br>(N=16)<br>N (%) | Step 1 Expansion<br>(N=19)<br>N (%) | Step 1 Expansion Japan<br>(N=13)<br>N (%) | Step 1 Expansion United Kingdom<br>(N=6)<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 3 (100.0) | 11 (68.8) | 11 (57.9) | 10 (76.9) | 1 (16.7) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 2 (66.7) | 6 (37.5) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 1 (33.3) | 5 (31.3) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 1 (33.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 4 (21.1) | 4 (30.8) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 3 (15.8) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Nausea | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 2 (66.7) | 5 (31.3) | 3 (15.8) | 2 (15.4) | 1 (16.7) |
| Fatigue | 2 (66.7) | 4 (25.0) | 3 (15.8) | 2 (15.4) | 1 (16.7) |
| Pyrexia | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Jaundice cholestatic | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Bile duct stenosis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Enterocolitis infectious | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Investigations | 1 (33.3) | 4 (25.0) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (33.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (33.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood calcium increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (33.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Platelet count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 (33.3) | 4 (25.0) | 6 (31.6) | 6 (46.2) | 0 (0.0) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 1 (33.3) | 4 (25.0) | 6 (31.6) | 6 (46.2) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Dizziness | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Rash | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Urticaria | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.4.8.4.1-1 休薬に至った有害事象（10058010 試験）（続き）

| MedDRA(ver.20.1)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | Step 2 Level 1<br>(N=3)<br>N (%) | Step 2 Level 2<br>(N=6)<br>N (%) | Step 2 Level 3<br>(N=6)<br>N (%) | Step 2 Level 4<br>(N=5)<br>N (%) | Step 2 Total<br>(N=20)<br>N (%) | Step 2 Expansion<br>(N=6)<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 5 (100.0) | 11 (55.0) | 5 (83.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 3 (60.0) | 6 (30.0) | 2 (33.3) |
| Diarrhoea | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 3 (60.0) | 5 (25.0) | 1 (16.7) |
| Nausea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 2 (10.0) | 1 (16.7) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Vomiting | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Jaundice cholestatic | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Bile duct stenosis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (20.0) | 2 (10.0) | 1 (16.7) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Enterocolitis infectious | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Investigations | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 4 (20.0) | 2 (33.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 1 (16.7) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Blood calcium increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Platelet count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 4 (20.0) | 3 (50.0) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (40.0) | 4 (20.0) | 2 (33.3) |
| Nervous system disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dizziness | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 1 (16.7) |
| Rash | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Urticaria | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-4 ：SA1-1431-041T-ATP-2E

## 2.7.4.8.4.2 10058020 試験

表 2.7.4.8.4.2-1 休薬に至った有害事象（10058020 試験）

| MedDRA(ver.22.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| Any Events | 34 (85.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 4 (10.0) |
| Anaemia | 3 (7.5) |
| Febrile neutropenia | 1 (2.5) |
| Eye disorders | 1 (2.5) |
| Vision blurred | 1 (2.5) |
| Gastrointestinal disorders | 21 (52.5) |
| Abdominal discomfort | 1 (2.5) |
| Diarrhoea | 18 (45.0) |
| Nausea | 6 (15.0) |
| Vomiting | 1 (2.5) |
| General disorders and administration site conditions | 7 (17.5) |
| Fatigue | 2 (5.0) |
| Malaise | 3 (7.5) |
| Pyrexia | 2 (5.0) |
| Hepatobiliary disorders | 4 (10.0) |
| Cholangitis | 1 (2.5) |
| Hepatic function abnormal | 1 (2.5) |
| Hepatic infarction | 1 (2.5) |
| Liver disorder | 1 (2.5) |
| Infections and infestations | 5 (12.5) |
| Bronchitis | 1 (2.5) |
| Cystitis | 2 (5.0) |
| Pharyngitis | 1 (2.5) |
| Lip infection | 1 (2.5) |
| Investigations | 16 (40.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 4 (10.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 3 (7.5) |
| Blood bilirubin increased | 1 (2.5) |
| Blood creatinine increased | 6 (15.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (2.5) |
| Creatinine renal clearance decreased | 1 (2.5) |
| Neutrophil count decreased | 2 (5.0) |
| Platelet count decreased | 2 (5.0) |
| White blood cell count decreased | 1 (2.5) |
| Blood phosphorus decreased | 1 (2.5) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (5.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 7 (17.5) |
| Dehydration | 2 (5.0) |
| Decreased appetite | 7 (17.5) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 2 (5.0) |
| Tumour pain | 1 (2.5) |
| Tumour haemorrhage | 1 (2.5) |
| Renal and urinary disorders | 3 (7.5) |
| Haematuria | 1 (2.5) |
| Urinary incontinence | 1 (2.5) |
| Renal impairment | 1 (2.5) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR 14.2.4.1：SA1-1431-041T-ATP-2E

### 2.7.4.8.4.3 10058030 試験

表 2.7.4.8.4.3-1 休薬に至った有害事象（10058030 試験：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）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (N=75)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|
| Any Events | 48 (64.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 4 (5.3) |
| Anaemia | 4 (5.3) |
| Eye disorders | 4 (5.3) |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.3) |
| Retinopathy | 1 (1.3) |
| Vision blurred | 1 (1.3) |
| Visual impairment | 1 (1.3) |
| Gastrointestinal disorders | 29 (38.7) |
| Diarrhoea | 20 (26.7) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.3) |
| Dyspepsia | 1 (1.3) |
| Enterocolitis | 1 (1.3) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 2 (2.7) |
| Haematochezia | 1 (1.3) |
| Nausea | 4 (5.3) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 1 (1.3) |
| Small intestinal perforation | 1 (1.3) |
| Vomiting | 1 (1.3) |
| General disorders and administration site conditions | 8 (10.7) |
| Chest pain | 1 (1.3) |
| Influenza like illness | 2 (2.7) |
| Malaise | 4 (5.3) |
| Pyrexia | 4 (5.3) |
| Hepatobiliary disorders | 3 (4.0) |
| Cholangitis | 1 (1.3) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.3) |
| Liver disorder | 1 (1.3) |
| Infections and infestations | 9 (12.0) |
| Cystitis | 1 (1.3) |
| Gastroenteritis | 1 (1.3) |
| Infection | 1 (1.3) |
| Nasopharyngitis | 1 (1.3) |
| Pneumonia | 3 (4.0) |
| Pyelonephritis | 1 (1.3) |
| Upper respiratory tract infection | 1 (1.3) |
| Psoas abscess | 1 (1.3) |
| Investigations | 13 (17.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 3 (4.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 4 (5.3) |
| Blood bilirubin increased | 2 (2.7) |
| Blood creatinine increased | 7 (9.3) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (1.3) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (1.3) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (2.7) |
| Hepatic enzyme increased | 1 (1.3) |

## 表 2.7.4.8.4.3-1　休薬に至った有害事象（10058030 試験：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）（続き）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (N=75)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|
| Metabolism and nutrition disorders | 7 (9.3) |
| Dehydration | 1 (1.3) |
| Hyperglycaemia | 2 (2.7) |
| Hypokalaemia | 1 (1.3) |
| Decreased appetite | 4 (5.3) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (1.3) |
| Tumour haemorrhage | 1 (1.3) |
| Nervous system disorders | 1 (1.3) |
| Dysgeusia | 1 (1.3) |
| Renal and urinary disorders | 3 (4.0) |
| Proteinuria | 1 (1.3) |
| Renal impairment | 1 (1.3) |
| Chronic kidney disease | 1 (1.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (1.3) |
| Drug eruption | 1 (1.3) |

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 14.3.1 ：SA1-1431-045T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.8.4.3-2　休薬に至った副作用（10058030 試験：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）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (N=75)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|
| Any Events | 41 (54.7) |
| Blood and lymphatic system disorders | 3 (4.0) |
| Anaemia | 3 (4.0) |
| Eye disorders | 4 (5.3) |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.3) |
| Retinopathy | 1 (1.3) |
| Vision blurred | 1 (1.3) |
| Visual impairment | 1 (1.3) |
| Gastrointestinal disorders | 26 (34.7) |
| Diarrhoea | 20 (26.7) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.3) |
| Dyspepsia | 1 (1.3) |
| Enterocolitis | 1 (1.3) |
| Nausea | 4 (5.3) |
| Vomiting | 1 (1.3) |
| General disorders and administration site conditions | 6 (8.0) |
| Chest pain | 1 (1.3) |
| Malaise | 4 (5.3) |
| Pyrexia | 2 (2.7) |
| Hepatobiliary disorders | 2 (2.7) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.3) |
| Liver disorder | 1 (1.3) |
| Infections and infestations | 3 (4.0) |
| Cystitis | 1 (1.3) |
| Pneumonia | 2 (2.7) |
| Investigations | 11 (14.7) |
| Alanine aminotransferase increased | 3 (4.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 4 (5.3) |
| Blood bilirubin increased | 1 (1.3) |
| Blood creatinine increased | 7 (9.3) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (1.3) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (2.7) |
| Hepatic enzyme increased | 1 (1.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | 7 (9.3) |
| Dehydration | 1 (1.3) |
| Hyperglycaemia | 1 (1.3) |
| Hypokalaemia | 1 (1.3) |
| Decreased appetite | 4 (5.3) |
| Nervous system disorders | 1 (1.3) |
| Dysgeusia | 1 (1.3) |
| Renal and urinary disorders | 2 (2.7) |
| Renal impairment | 1 (1.3) |
| Chronic kidney disease | 1 (1.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (1.3) |
| Drug eruption | 1 (1.3) |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
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 14.3.2 ：SA2-1431-042T-ATP-2 改変

## 2.7.4.8.5 減量に至った有害事象

### 2.7.4.8.5.1 10058010 試験

表 2.7.4.8.5.1-1 減量に至った有害事象（10058010 試験）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 1 Level 1 (N=1) N (%) | Step 1 Level 2 (N=1) N (%) | Step 1 Level 3 (N=1) N (%) | Step 1 Level 4 (N=1) N (%) | Step 1 Level 5 (N=3) N (%) | Step 1 Level 6 (N=6) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 3 (50.0) |
| Eye disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| Diarrhoea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Nausea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| General disorders and administration site conditions | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Investigations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Platelet count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Renal and urinary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Pollakiuria | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 1 Level 7 (N=3) N (%) | Step 1 Total (N=16) N (%) | Step 1 Expansion (N=19) N (%) | Step 1 Expansion Japan (N=13) N (%) | Step 1 Expansion United Kingdom (N=6) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 2 (66.7) | 6 (37.5) | 3 (15.8) | 3 (23.1) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 1 (33.3) | 2 (12.5) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 1 (33.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Nausea | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Investigations | 1 (33.3) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (33.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (33.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (33.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Platelet count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 2 (10.5) | 2 (15.4) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.4.8.5.1-1 減量に至った有害事象（10058010 試験）（続き）

| MedDRA(ver.20.1)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | Step 2 Level 1<br>(N=3)<br>N (%) | Step 2 Level 2<br>(N=6)<br>N (%) | Step 2 Level 3<br>(N=6)<br>N (%) | Step 2 Level 4<br>(N=5)<br>N (%) | Step 2 Total<br>(N=20)<br>N (%) | Step 2 Expansion<br>(N=6)<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 2 (40.0) | 5 (25.0) | 1 (16.7) |
| Eye disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 1 (16.7) |
| Diarrhoea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 1 (16.7) |
| Nausea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Investigations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Platelet count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR 14.3.1-5 ：SA1-1431-042T-ATP-2E

## 2.7.4.8.5.2 10058020 試験

表 2.7.4.8.5.2-1 減量に至った有害事象（10058020 試験）

| MedDRA(ver.22.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| Any Events | 20 (50.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (2.5) |
| Anaemia | 1 (2.5) |
| Gastrointestinal disorders | 15 (37.5) |
| Diarrhoea | 12 (30.0) |
| Nausea | 6 (15.0) |
| General disorders and administration site conditions | 4 (10.0) |
| Malaise | 4 (10.0) |
| Investigations | 4 (10.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (2.5) |
| Blood creatinine increased | 2 (5.0) |
| International normalised ratio increased | 1 (2.5) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (2.5) |
| Metabolism and nutrition disorders | 7 (17.5) |
| Decreased appetite | 7 (17.5) |
| Renal and urinary disorders | 1 (2.5) |
| Haematuria | 1 (2.5) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR 14.2.4.1：SA1-1431-042T-ATP-2E

### 2.7.4.8.5.3 10058030 試験

**表 2.7.4.8.5.3-1 減量に至った有害事象（10058030 試験：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）**

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (N=75)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|
| Any Events | 27 (36.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (1.3) |
| Anaemia | 1 (1.3) |
| Eye disorders | 3 (4.0) |
| Retinopathy | 1 (1.3) |
| Vision blurred | 1 (1.3) |
| Visual impairment | 1 (1.3) |
| Gastrointestinal disorders | 12 (16.0) |
| Diarrhoea | 9 (12.0) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.3) |
| Nausea | 2 (2.7) |
| General disorders and administration site conditions | 3 (4.0) |
| Malaise | 3 (4.0) |
| Hepatobiliary disorders | 2 (2.7) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.3) |
| Liver disorder | 1 (1.3) |
| Infections and infestations | 1 (1.3) |
| Pneumonia | 1 (1.3) |
| Investigations | 3 (4.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (1.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (1.3) |
| Blood bilirubin increased | 1 (1.3) |
| Blood creatinine increased | 2 (2.7) |
| Metabolism and nutrition disorders | 4 (5.3) |
| Decreased appetite | 4 (5.3) |
| Nervous system disorders | 1 (1.3) |
| Taste disorder | 1 (1.3) |
| Renal and urinary disorders | 4 (5.3) |
| Renal impairment | 3 (4.0) |
| Chronic kidney disease | 1 (1.3) |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
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 14.3.1 ：SA1-1431-048T-ATP-2 改変

表 2.7.4.8.5.3-2 減量に至った副作用（10058030 試験：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）

| MedDRA(ver.23.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | TAS-116 (N=75)<br>All Grade<br>N (%) |
|---|---|
| Any Events | 26 (34.7) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (1.3) |
| Anaemia | 1 (1.3) |
| Eye disorders | 3 (4.0) |
| Retinopathy | 1 (1.3) |
| Vision blurred | 1 (1.3) |
| Visual impairment | 1 (1.3) |
| Gastrointestinal disorders | 12 (16.0) |
| Diarrhoea | 9 (12.0) |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.3) |
| Nausea | 2 (2.7) |
| General disorders and administration site conditions | 3 (4.0) |
| Malaise | 3 (4.0) |
| Hepatobiliary disorders | 2 (2.7) |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.3) |
| Liver disorder | 1 (1.3) |
| Infections and infestations | 1 (1.3) |
| Pneumonia | 1 (1.3) |
| Investigations | 3 (4.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (1.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (1.3) |
| Blood bilirubin increased | 1 (1.3) |
| Blood creatinine increased | 2 (2.7) |
| Metabolism and nutrition disorders | 3 (4.0) |
| Decreased appetite | 3 (4.0) |
| Nervous system disorders | 1 (1.3) |
| Taste disorder | 1 (1.3) |
| Renal and urinary disorders | 4 (5.3) |
| Renal impairment | 3 (4.0) |
| Chronic kidney disease | 1 (1.3) |

Analysis Set: As-Treated Population and Secondary As-Treated Population
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 4.3.2 ：SA2-1431-045T-ATP-2 改変

## 2.7.4.8.6 臨床検査値

### 2.7.4.8.6.1 安全性併合解析

## 表 2.7.4.8.6.1-1　グレード 3 以上に変動した臨床検査値のベースライン値及び最低値（安全性併合解析）

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Median | Range [Min , Max] | N | Median | Range [Min , Max] | N | Median | Range [Min , Max] |
| Hemoglobin (g/dL) | Baseline | 119 | 12.10 | [8.7 , 16.0] | 128 | 12.05 | [8.7 , 16.0] | 170 | 12.15 | [8.7 , 16.0] |
| | All Cycles | 118 | 10.60 | [4.2 , 14.8] | 127 | 10.60 | [4.2 , 14.8] | 169 | 10.60 | [4.2 , 14.8] |
| Platelet count ($10^3$/uL) | Baseline | 119 | 263.00 | [102.0 , 707.0] | 128 | 259.00 | [102.0 , 707.0] | 170 | 255.50 | [102.0 , 707.0] |
| | All Cycles | 118 | 204.00 | [33.0 , 643.0] | 127 | 196.00 | [33.0 , 643.0] | 169 | 183.00 | [33.0 , 643.0] |
| White blood cell count ($10^3$/uL) | Baseline | 119 | 5.90 | [2.9 , 14.5] | 128 | 5.90 | [2.9 , 14.5] | 170 | 5.90 | [2.9 , 14.5] |
| | All Cycles | 118 | 4.93 | [0.0 , 13.7] | 127 | 4.90 | [0.0 , 13.7] | 169 | 4.70 | [0.0 , 13.7] |
| Neutrophils ($10^3$/uL) | Baseline | 119 | 3.71 | [1.5 , 12.4] | 128 | 3.71 | [1.5 , 12.4] | 170 | 3.71 | [1.5 , 12.4] |
| | All Cycles | 118 | 3.00 | [0.0 , 10.8] | 127 | 2.98 | [0.0 , 10.8] | 169 | 2.86 | [0.0 , 10.8] |
| Lymphocytes ($10^3$/uL) | Baseline | 119 | 1.40 | [0.5 , 2.9] | 128 | 1.38 | [0.5 , 2.9] | 170 | 1.36 | [0.5 , 2.9] |
| | All Cycles | 118 | 0.82 | [0.0 , 2.7] | 127 | 0.79 | [0.0 , 2.7] | 169 | 0.76 | [0.0 , 2.7] |
| Albumin (g/dL) | Baseline | 119 | 4.00 | [2.4 , 5.0] | 128 | 4.00 | [2.4 , 5.0] | 170 | 4.00 | [2.3 , 5.0] |
| | All Cycles | 118 | 3.60 | [1.9 , 4.4] | 127 | 3.60 | [1.9 , 4.4] | 169 | 3.50 | [1.6 , 4.4] |
| Sodium (mEq/L) | Baseline | 119 | 141.0 | [133 , 145] | 128 | 141.0 | [133 , 145] | 170 | 141.0 | [133 , 145] |
| | All Cycles | 118 | 138.0 | [126 , 144] | 127 | 138.0 | [126 , 144] | 169 | 138.0 | [125 , 144] |
| Potassium (mEq/L) | Baseline | 119 | 4.20 | [3.1 , 5.4] | 128 | 4.30 | [3.1 , 5.4] | 170 | 4.25 | [3.1 , 5.4] |
| | All Cycles | 118 | 3.60 | [2.7 , 5.0] | 127 | 3.70 | [2.5 , 5.0] | 169 | 3.70 | [2.5 , 5.0] |
| Calcium (corrected value) (mg/dL) | Baseline | 119 | 9.36 | [7.7 , 12.3] | 128 | 9.34 | [7.7 , 12.3] | 170 | 9.33 | [7.7 , 12.3] |
| | All Cycles | 118 | 8.90 | [4.0 , 11.5] | 127 | 8.90 | [4.0 , 11.5] | 169 | 8.90 | [4.0 , 11.5] |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SL1-1432-020T-ATP-2 改変

## 表 2.7.4.8.6.1-2　グレード 3 以上に変動した臨床検査値のベースライン値及び最高値（安全性併合解析）

| | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with GIST (N=119) | | | TAS-116 (160 mg/ body/ day QD × 5) with Any Solid Tumors (N=128) | | | TAS-116 (Any dosing) with Any Solid Tumors (N=170) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Median | Range [Min , Max] | N | Median | Range [Min , Max] | N | Median | Range [Min , Max] |
| Aspartate Aminotransferase (AST) (IU/L) | Baseline | 119 | 26.0 | [13 , 77] | 128 | 25.5 | [13 , 77] | 170 | 25.0 | [11 , 77] |
| | All Cycles | 118 | 49.5 | [13 , 298] | 127 | 48.0 | [13 , 298] | 169 | 48.0 | [13 , 348] |
| Alanine Aminotransferase (ALT) (IU/L) | Baseline | 119 | 18.0 | [6 , 79] | 128 | 17.0 | [6 , 79] | 170 | 16.0 | [6 , 79] |
| | All Cycles | 118 | 44.5 | [10 , 258] | 127 | 44.0 | [10 , 258] | 169 | 44.0 | [10 , 507] |
| Alkaline Phosphatase (ALP) (IU/L) | Baseline | 119 | 255.0 | [77 , 2024] | 128 | 263.0 | [77 , 2024] | 170 | 265.0 | [77 , 2024] |
| | All Cycles | 118 | 541.5 | [159 , 6288] | 127 | 556.0 | [159 , 6288] | 169 | 540.0 | [159 , 6288] |
| Creatinine (mg/dL) | Baseline | 119 | 0.750 | [0.38 , 1.41] | 128 | 0.750 | [0.38 , 1.41] | 170 | 0.730 | [0.34 , 1.41] |
| | All Cycles | 118 | 1.190 | [0.51 , 4.12] | 127 | 1.190 | [0.51 , 4.12] | 169 | 1.190 | [0.42 , 6.10] |
| Potassium (mEq/L) | Baseline | 119 | 4.20 | [3.1 , 5.4] | 128 | 4.30 | [3.1 , 5.4] | 170 | 4.25 | [3.1 , 5.4] |
| | All Cycles | 118 | 4.50 | [3.6 , 6.1] | 127 | 4.50 | [3.6 , 6.1] | 169 | 4.60 | [3.6 , 6.1] |
| Calcium (corrected value) (mg/dL) | Baseline | 119 | 9.36 | [7.7 , 12.3] | 128 | 9.34 | [7.7 , 12.3] | 170 | 9.33 | [7.7 , 12.3] |
| | All Cycles | 118 | 9.66 | [8.8 , 13.2] | 127 | 9.62 | [8.8 , 13.2] | 169 | 9.70 | [8.8 , 13.2] |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.3.1 項 安全性併合解析報告書 SL1-1432-021T-ATP-2 改変

## 2.7.4.8.6.2　10058030 試験

### 表 2.7.4.8.6.2-1　グレード 3 以上に変動した臨床検査値のベースライン値及び最低値（10058030 試験：盲検投与期間）

| | | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Median | Range [Min , Max] | Median | Range [Min , Max] |
| Hemoglobin (g/dL) | Baseline | 12.00 | [9.2 , 16.0] | 11.60 | [8.5 , 16.4] |
| | All Cycles | 10.65 | [6.1 , 13.7] | 11.20 | [5.7 , 14.3] |
| Platelet count ($10^3$/uL) | Baseline | 260.00 | [110.0 , 566.0] | 236.00 | [106.0 , 679.0] |
| | All Cycles | 212.00 | [36.0 , 408.0] | 235.50 | [134.0 , 414.0] |
| White blood cell count ($10^3$/uL) | Baseline | 5.90 | [3.0 , 14.5] | 6.25 | [3.2 , 13.8] |
| | All Cycles | 5.10 | [2.3 , 13.7] | 5.32 | [2.3 , 10.3] |
| Neutrophils ($10^3$/uL) | Baseline | 3.59 | [1.5 , 11.5] | 4.10 | [1.5 , 12.6] |
| | All Cycles | 3.08 | [1.0 , 10.8] | 3.26 | [1.2 , 7.4] |
| Lymphocytes ($10^3$/uL) | Baseline | 1.40 | [0.5 , 2.9] | 1.41 | [0.6 , 2.4] |
| | All Cycles | 0.96 | [0.4 , 2.7] | 1.03 | [0.4 , 1.9] |
| Albumin (g/dL) | Baseline | 4.00 | [3.2 , 4.7] | 3.85 | [3.0 , 4.8] |
| | All Cycles | 3.70 | [2.3 , 4.3] | 3.60 | [1.6 , 4.3] |
| Sodium (mEq/L) | Baseline | 141.5 | [135 , 145] | 141.0 | [134 , 144] |
| | All Cycles | 138.0 | [126 , 144] | 139.0 | [130 , 143] |
| Potassium (mEq/L) | Baseline | 4.30 | [3.5 , 5.4] | 4.05 | [3.1 , 5.3] |
| | All Cycles | 3.70 | [2.7 , 5.0] | 3.90 | [3.0 , 4.3] |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.4 ：SL1-1432-020T-ATP-2 改変

### 表 2.7.4.8.6.2-2　グレード 3 以上に変動した臨床検査値のベースライン値及び最高値（10058030 試験：盲検投与期間）

| | | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Median | Range [Min , Max] | Median | Range [Min , Max] |
| Aspartate Aminotransferase (AST) (IU/L) | Baseline | 25.5 | [14 , 77] | 23.5 | [14 , 79] |
| | All Cycles | 43.5 | [15 , 262] | 33.5 | [14 , 166] |
| Alanine Aminotransferase (ALT) (IU/L) | Baseline | 18.0 | [7 , 69] | 15.5 | [7 , 107] |
| | All Cycles | 39.0 | [11 , 182] | 22.5 | [8 , 193] |
| Alkaline Phosphatase (ALP) (IU/L) | Baseline | 244.5 | [77 , 931] | 244.0 | [159 , 1673] |
| | All Cycles | 482.0 | [159 , 4701] | 303.0 | [186 , 3836] |
| Creatinine (mg/dL) | Baseline | 0.755 | [0.49 , 1.41] | 0.710 | [0.40 , 1.36] |
| | All Cycles | 1.170 | [0.65 , 2.98] | 0.860 | [0.47 , 2.13] |
| Potassium (mEq/L) | Baseline | 4.30 | [3.5 , 5.4] | 4.05 | [3.1 , 5.3] |
| | All Cycles | 4.55 | [3.8 , 6.1] | 4.60 | [3.7 , 5.4] |
| Calcium (corrected value) (mg/dL) | Baseline | 9.40 | [7.7 , 10.1] | 9.25 | [8.1 , 10.4] |
| | All Cycles | 9.70 | [9.0 , 10.5] | 9.65 | [8.8 , 12.5] |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.4 ：SL1-1432-022T-ATP-2 改変

# 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）

# 2.7.5　参考文献

# 大鵬薬品工業株式会社

### 2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

該当なし.

(2) 2.7.2 で引用した文献

該当なし.

(3) 2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3.6 項参照.

(4) 2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4.7 項参照.

(5) 2.7.6 で引用した文献

該当なし.

# 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）

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

## 大鵬薬品工業株式会社

# 目次

目次 ..... 2
略号一覧表 ..... 9
2.7.6 個々の試験のまとめ ..... 12
2.7.6.1 10058040 試験 ..... 15
2.7.6.1.1 試験方法の概略 ..... 15
2.7.6.1.2 対象患者 ..... 20
2.7.6.1.3 患者背景 ..... 20
2.7.6.1.4 曝露状況 ..... 22
2.7.6.1.5 薬物動態の結果 ..... 22
2.7.6.1.6 安全性の結果 ..... 26
2.7.6.1.7 結論 ..... 29
2.7.6.2 10058010 試験（Dose Escalation Phase，Expansion Phase） ..... 30
2.7.6.2.1 試験方法の概略 ..... 30
2.7.6.2.2 対象患者 ..... 36
2.7.6.2.3 患者背景 ..... 38
2.7.6.2.4 曝露状況 ..... 41
2.7.6.2.5 安全性の結果 ..... 42
2.7.6.2.6 薬物動態の結果 ..... 70
2.7.6.2.7 有効性の結果 ..... 77
2.7.6.2.8 薬力学及びゲノム薬理学の結果 ..... 78
2.7.6.2.9 結論 ..... 79
2.7.6.3 10058010 試験（Indication Extension Phase） ..... 80
2.7.6.3.1 試験方法の概略 ..... 80
2.7.6.3.2 対象患者 ..... 85
2.7.6.3.3 患者背景 ..... 85
2.7.6.3.4 曝露状況 ..... 87
2.7.6.3.5 有効性の結果 ..... 88
2.7.6.3.6 ゲノム薬理学の結果 ..... 92
2.7.6.3.7 安全性の結果 ..... 92
2.7.6.3.8 結論 ..... 99
2.7.6.4 10058050 試験 ..... 100
2.7.6.4.1 試験方法の概略 ..... 100
2.7.6.4.2 対象患者 ..... 104
2.7.6.4.3 患者背景 ..... 105
2.7.6.4.4 曝露状況 ..... 107
2.7.6.4.5 QT の解析 ..... 107
2.7.6.4.6 安全性の結果 ..... 112
2.7.6.4.7 結論 ..... 116
2.7.6.5 10058030 試験 ..... 117

2.7.6.5.1 試験方法の概略 ....117
2.7.6.5.2 対象患者 ....123
2.7.6.5.3 患者背景 ....126
2.7.6.5.4 後治療 ....128
2.7.6.5.5 曝露状況 ....128
2.7.6.5.6 有効性の結果 ....129
2.7.6.5.7 安全性の結果 ....135
2.7.6.5.8 ゲノム薬理学の結果 ....144
2.7.6.5.9 結論 ....145
2.7.6.6 10058020 試験 ....146
2.7.6.6.1 試験方法の概略 ....146
2.7.6.6.2 対象患者 ....151
2.7.6.6.3 患者背景 ....151
2.7.6.6.4 曝露状況 ....153
2.7.6.6.5 有効性の結果 ....154
2.7.6.6.6 安全性の結果 ....159
2.7.6.6.7 薬物動態の結果 ....166
2.7.6.6.8 ゲノム薬理学の結果 ....167
2.7.6.6.9 結論 ....169
2.7.6.7 付録 ....170
2.7.6.7.1 有害事象及び副作用一覧 ....170

## 図一覧

図 2.7.6.1.2-1　患者の内訳（10058040 試験） ....20
図 2.7.6.1.5.1-1　製剤 A 及び製剤 B 投与後の TAS-116 平均血漿中濃度推移（10058040 試験） ....23
図 2.7.6.1.5.2-1　絶食下及び摂食下での TAS-116 平均血漿中濃度推移　（10058040 試験） ....25
図 2.7.6.2.2.1-1　患者の内訳（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase，Expansion Phase） ....37
図 2.7.6.2.2.1-2　患者の内訳（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase，Expansion Phase） ....38
図 2.7.6.2.6.1.1-1　TAS-116 投与後の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase，Day 1） ....70
図 2.7.6.2.6.1.1-2　TAS-116 反復投与後の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase，Day 8） ....71
図 2.7.6.2.6.1.2-1　TAS-116 160 mg 投与後 Day 1（食後投与），Day 4（空腹時投与）及び Day 22（空腹時投与）の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase） ....72

図 2.7.6.2.6.1.3-1　TAS-116 160 mg 投与後 Day 1 及び Day 19 の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase ）.....73
図 2.7.6.2.6.1.4-1　TAS-116 投与後 Day 1 の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）.....74
図 2.7.6.2.6.1.4-2　TAS-116 投与後 Day 15 の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）.....74
図 2.7.6.2.6.1.5-1　TAS-116 340 mg 投与後 Day 1 及び Day 15 の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase ）.....75
図 2.7.6.2.6.3-1　体表面積と経口クリアランスの相関性（10058010 試験 Dose Escalation Phase, Expansion Phase）.....77
図 2.7.6.2.8.1-1　TAS-116 投与量とベースラインからの HSP70 変化量の散布図（10058010 試験 Step 1 ）.....78
図 2.7.6.2.8.1-2　TAS-116 投与量とベースラインからの HSP70 変化量の散布図（10058010 試験 Step 2 ）.....78
図 2.7.6.3.5.2-1　PFS 曲線（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....90
図 2.7.6.3.5.3-1　OS 曲線（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....92
図 2.7.6.4.2.1-1　患者の内訳（10058050 試験）.....105
図 2.7.6.4.5.1.1-1　各時点における時間を一致させた ΔΔQTcF の推移（10058050 試験）.....108
図 2.7.6.4.5.2-1　各時点における時間を一致させた ΔΔQTcI の推移（10058050 試験）.....109
図 2.7.6.4.5.3-1　Day 1 及び Day 5 の TAS-116 の平均血漿中濃度推移（10058050 試験）.....111
図 2.7.6.4.5.4-1　TAS-116 の血漿中濃度と時間を一致させた ΔΔQTcF の推移（10058050 試験）.....111
図 2.7.6.5.2.1-1　患者の内訳（10058030 試験）.....125
図 2.7.6.5.6.1-1　盲検化中央画像判定による PFS 曲線（10058030 試験）.....130
図 2.7.6.5.6.2.1-1　治験担当医師判定による PFS 曲線（10058030 試験）.....131
図 2.7.6.5.6.2.2-1　OS 曲線（10058030 試験）.....132
図 2.7.6.5.6.2.2-2　クロスオーバー別の OS 曲線（10058030 試験）.....133
図 2.7.6.6.2.1-1　患者の内訳（10058020 試験）.....151
図 2.7.6.6.5.1.1-1　中央画像判定による PFS 曲線（RECIST，第一解析時点）（10058020 試験）.....154
図 2.7.6.6.5.1.2-1　治験担当医師判定による PFS 曲線（RECIST，第二解析時点）（10058020 試験）.....156
図 2.7.6.6.5.1.2-2　中央画像判定による PFS 曲線（Choi 基準，第二解析時点）（10058020 試験）.....157
図 2.7.6.6.5.2.1-1　OS 曲線（10058020 試験）.....158
図 2.7.6.6.7.1-1　Day 5 における TAS-116 平均血漿中濃度（10058020 試験）.....166
図 2.7.6.6.8-1　*KIT* 変異型別の RECIST に基づく PFS（中央画像判定，ctDNA の NGS 解析；10058020 試験）.....168

図 2.7.6.6.8-2 *KIT* 変異型別の OS（中央画像判定，ctDNA の NGS 解析；10058020 試験）.....169

## 表一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表.....13
表 2.7.6.1.3.1-1 人口統計学的特性及びベースラインの特性（10058040 試験）.....21
表 2.7.6.1.3.2-1 ベースラインの疾患の特性（10058040 試験）.....21
表 2.7.6.1.3.3-1 前治療歴（10058040 試験）.....22
表 2.7.6.1.5.1-1 製剤 A 及び製剤 B のクロスオーバー分散分析（10058040 試験） 24
表 2.7.6.1.5.2-1 絶食下及び摂食下でのクロスオーバー分散分析（10058040 試験）.....25
表 2.7.6.1.6.1.1-1 有害事象の概要（10058040 試験）.....26
表 2.7.6.1.6.1.2-1 有害事象一覧（コホート I）（10058040 試験）.....27
表 2.7.6.1.6.1.2-2 副作用一覧（コホート I）（10058040 試験）.....27
表 2.7.6.1.6.1.2-3 有害事象一覧（コホート II）（10058040 試験）.....28
表 2.7.6.1.6.1.2-4 副作用一覧（コホート II）（10058040 試験）.....28
表 2.7.6.2.3.1-1 人口統計学的特性及びベースラインの特性（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）.....39
表 2.7.6.2.3.2-1 ベースラインの疾患の特性（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）.....40
表 2.7.6.2.3.3-1 前治療歴（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）.....41
表 2.7.6.2.4-1 総投与日数及び総投与量（10058010 試験 Dose Escalation Phase, Expansion Phase）.....41
表 2.7.6.2.5.1.1.1-1 用量制限毒性（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase） ...42
表 2.7.6.2.5.1.1.2-1 用量制限毒性（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase） ...43
表 2.7.6.2.5.1.2-1 Dose Intensity（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase） .....45
表 2.7.6.2.5.1.2-2 Dose Intensity（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase） .....45
表 2.7.6.2.5.2.1-1 有害事象の概要（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）.....46
表 2.7.6.2.5.2.2.1-1 発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）.....48
表 2.7.6.2.5.2.2.1-2 発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の副作用（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）.....50
表 2.7.6.2.5.2.2.2-1 発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）.....52
表 2.7.6.2.5.2.2.2-2 発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の副作用（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）.....54
表 2.7.6.2.5.2.2.3-1 発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）.....56

表 2.7.6.2.5.2.2.3-2　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の副作用（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）.....58
表 2.7.6.2.5.2.2.4-1　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）.....60
表 2.7.6.2.5.2.2.4-2　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の副作用（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）.....62
表 2.7.6.2.5.2.3.1-1　死亡に至った患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase, Expansion Phase）.....63
表 2.7.6.2.5.2.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）.....64
表 2.7.6.2.5.2.3.3-1　特に注目すべき有害事象（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）.....68
表 2.7.6.2.6.1.2-1　TAS-116 160 mg 投与後の PK パラメータ（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase，Day 1，食後投与）.....72
表 2.7.6.2.6.1.2-2　TAS-116 160 mg 投与後の PK パラメータ（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase，Day 4，空腹時投与）.....72
表 2.7.6.2.6.1.2-3　TAS-116 160 mg 投与後の PK パラメータ（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase，Day 22，空腹時投与）.....73
表 2.7.6.2.6.2-1　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 1, Day 1, 4.8～150.5 mg/m$^2$）.....75
表 2.7.6.2.6.2-2　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 1, Day 8, 4.8～150.5 mg/m$^2$）.....76
表 2.7.6.2.6.2-3　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 2, Day 1, 107.5～295.0 mg/m$^2$）.....76
表 2.7.6.2.6.2-4　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 2, Day 15, 107.5～295.0 mg/m$^2$）.....76
表 2.7.6.2.7.1-1　最良総合効果（治験担当医師判定）（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）.....77
表 2.7.6.3.2.1-1　患者の内訳（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....85
表 2.7.6.3.3.1-1　人口統計学的特性（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....86
表 2.7.6.3.3.2-1　疾患の特性（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....87
表 2.7.6.3.4-1　TAS-116 の曝露状況（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....88
表 2.7.6.3.5.1-1　全奏効率（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....89
表 2.7.6.3.5.2-1　PFS の要約（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....90
表 2.7.6.3.5.3-1　OS の要約（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....91
表 2.7.6.3.7.1.1-1　有害事象の概要（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....93
表 2.7.6.3.7.1.2-1　2 名以上に発現した有害事象（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....94
表 2.7.6.3.7.1.2-2　2 名以上に発現した副作用（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....96
表 2.7.6.3.7.1.3.1-1　死亡の概要（10058010 試験 Indication Extension Phase）.....97

表 2.7.6.3.7.1.3.2-1　2 名以上に発現した重篤な有害事象（10058010 試験 Indication Extension Phase）....98
表 2.7.6.4.3.1-1　人口統計学的特性及びベースラインの特性（10058050 試験）....105
表 2.7.6.4.3.2-1　ベースラインの疾患の特性（10058050 試験）....106
表 2.7.6.4.3.3-1　前治療歴（10058050 試験）....107
表 2.7.6.4.5.1.1-1　各時点における時間を一致させた ΔΔQTcF（10058050 試験）.108
表 2.7.6.4.5.1.2-1　QTcF の最大値の要約（10058050 試験）....108
表 2.7.6.4.5.1.2-2　ΔQTcF の要約（10058050 試験）....109
表 2.7.6.4.5.2-1　各時点における時間を一致させた ΔΔQTcI（10058050 試験）....110
表 2.7.6.4.5.2-2　QTcI 値の最大値の要約（10058050 試験）....110
表 2.7.6.4.5.2-3　ΔQTcI の最大値の要約（10058050 試験）....110
表 2.7.6.4.6.1.1-1　有害事象の概要（10058050 試験）....112
表 2.7.6.4.6.1.2-1　有害事象及び副作用一覧（10058050 試験）....113
表 2.7.6.4.6.1.3.1-1　有害事象で死亡に至った患者一覧（10058050 試験）....114
表 2.7.6.4.6.1.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058050 試験）....114
表 2.7.6.4.6.1.3.2-2　重篤な有害事象（10058050 試験）....115
表 2.7.6.5.3.1-1　人口統計学的特性及びベースラインの患者の特性（10058030 試験）....126
表 2.7.6.5.3.2-1　ベースラインの疾患の特性（10058030 試験）....127
表 2.7.6.5.3.3-1　前治療歴（10058030 試験）....128
表 2.7.6.5.6.1-1　盲検化中央画像判定による PFS の要約（10058030 試験）....129
表 2.7.6.5.6.2.1-1　治験担当医師判定による PFS の要約（10058030 試験）....131
表 2.7.6.5.6.2.2-1　OS の要約（10058030 試験）....132
表 2.7.6.5.6.2.2-2　クロスオーバーの有無別の OS の要約（10058030 試験）....133
表 2.7.6.5.6.2.3-1　盲検化中央画像判定による最良総合効果（10058030 試験）....134
表 2.7.6.5.7.1.1-1　有害事象の概要（10058030 試験）....135
表 2.7.6.5.7.1.2-1　いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象（10058030 試験）....136
表 2.7.6.5.7.1.2-2　10%以上に発現した副作用（10058030 試験）....136
表 2.7.6.5.7.1.3.1-1　有害事象で死亡に至った患者一覧（10058030 試験）....137
表 2.7.6.5.7.1.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058030 試験）....139
表 2.7.6.5.7.1.3.2-2　重篤な有害事象（10058030 試験）....142
表 2.7.6.5.7.2-1　TAS-116 群で 2 名以上に認めた臨床検査値のグレード 3 以上の最悪値の発現と回復までの期間（10058030 試験）....144
表 2.7.6.5.8-1　遺伝子変異別の PFS 及び OS（10058030 試験）....145
表 2.7.6.6.3.1-1　人口統計学的特性及びベースラインの特性（10058020 試験）....152
表 2.7.6.6.3.2-1　ベースラインの疾患の特性（10058020 試験）....152
表 2.7.6.6.3.3-1　前治療歴（10058020 試験）....153
表 2.7.6.6.5.1.1-1　中央画像判定による PFS の要約（RECIST，第一解析時点）（10058020 試験）....154

表 2.7.6.6.5.1.2-1　治験担当医師判定による PFS の要約（RECIST，第二解析時点）（10058020 試験）.....155
表 2.7.6.6.5.1.2-2　中央画像判定による PFS の要約（Choi 基準，第二解析時点）（10058020 試験）.....156
表 2.7.6.6.5.2.1-1　OS の要約（10058020 試験）.....157
表 2.7.6.6.5.2.2-1　RECIST に基づく最良総合効果（中央画像判定）（10058020 試験）.....158
表 2.7.6.6.5.2.2-2　RECIST に基づく最良総合効果（治験担当医師判定）（10058020 試験）.....159
表 2.7.6.6.6.1.1-1　有害事象の概要（10058020 試験）.....159
表 2.7.6.6.6.1.2-1　発現割合が 10%以上の有害事象（10058020 試験）.....160
表 2.7.6.6.6.1.2-2　発現割合が 10%以上の副作用（10058020 試験）.....161
表 2.7.6.6.6.1.3.1-1　有害事象で死亡に至った患者一覧（10058020 試験）.....162
表 2.7.6.6.6.1.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058020 試験）.....163
表 2.7.6.6.6.1.3.2-2　重篤な有害事象（10058020 試験）.....164
表 2.7.6.6.7.1-1　TAS-116 投与後の PK パラメータ（10058020 試験，Day 5）.....167
表 2.7.6.6.8-1　*KIT* 変異型別の RECIST に基づく PFS 及び OS（中央画像判定，ctDNA の NGS 解析）（10058020 試験）.....168
表 2.7.6.7.1.1-1　有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）.....170
表 2.7.6.7.1.1-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）.....172
表 2.7.6.7.1.1-3　有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）.....174
表 2.7.6.7.1.1-4　副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）.....176
表 2.7.6.7.1.1-5　有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）.....178
表 2.7.6.7.1.1-6　副作用一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）.....181
表 2.7.6.7.1.1-7　有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）.....183
表 2.7.6.7.1.1-8　副作用一覧（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）.....185
表 2.7.6.7.1.2-1　有害事象及び副作用（10058030 試験　盲検投与期間）.....186
表 2.7.6.7.1.2-2　有害事象及び副作用（10058030 試験　非盲検投与期間）.....190
表 2.7.6.7.1.2-3　重篤な有害事象（10058030 試験　非盲検投与期間）.....193
表 2.7.6.7.1.3-1　有害事象一覧（10058020 試験）.....194
表 2.7.6.7.1.3-2　副作用一覧（10058020 試験）.....197

## 略号一覧表

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| AE | Adverse event：有害事象 |
| ALK | Anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ |
| 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 |
| ANOVA | Analysis of variance：分散分析 |
| AST | Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | 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 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours：投与 0 時間から t 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 |
| BRAF | v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 |
| BSA | Body surface area：体表面積 |
| BSC | Best supportive care：ベストサポーティブケア |
| cfDNA | Circulating free deoxyribonucleic acid：血中遊離デオキシリボ核酸 |
| ctDNA | Circulating tumor deoxyribonucleic acid：血中腫瘍デオキシリボ核酸 |
| CI | Confidence interval：信頼区間 |
| CLcr | Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス |
| CL/F | Oral clearance：経口クリアランス |
| CLr | Renal clearance：腎クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| CMD | Clinically meaningful deteriorations |
| CR | Complete response：完全奏効（抗腫瘍効果の奏効度） |
| CT | Computed tomography：コンピュータ断層撮影 |
| 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 |
| CV | Coefficient of variation：変動係数 |
| DCR | Disease control rate：病勢制御率 |
| DLT | Dose-limiting toxicity：用量制限毒性 |
| DNA | Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸 |
| ECD | Extracellular domain：細胞外ドメイン |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EGFR | Epidermal growth factor receptor：上皮増殖因子受容体 |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| EQ-5D-5L | The EuroQoL five dimension questionnaire-5L |

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| ER | Estrogen receptor：エストロゲン受容体 |
| FAS | Full analysis set：最大の解析対象集団 |
| fe | Cumulative fraction excreted in urine：尿中排泄率 |
| gCV | Geometric coefficient of variation：幾何変動係数 |
| GE | Gastroesophageal：胃食道 |
| GIST | Gastrointestinal stromal tumor：消化管間質腫瘍 |
| gMean | Geometric mean：幾何平均 |
| GMR | Geometric mean ratio：幾何平均の比 |
| HCV | Hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス |
| HER2 | ErbB family 2 |
| HR | Hazard ratio：ハザード比 |
| HRQoL | health-related quality of life：健康関連生活の質 |
| HSP70 | Heat shock protein 70 |
| HSP90 | Heat shock protein 90 |
| IU | 国際単位 |
| KIT | v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog |
| λz | Terminal elimination rate constant：消失速度定数 |
| LS | Least squares |
| MBC | Metastatic breast cancer：転移性乳癌 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MMRM | Mixed model repeated measures |
| MRI | Magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法 |
| MRT | Mean residence time：平均滞留時間 |
| MTD | Maximum tolerated dose：最大耐量 |
| NC | Not calculated：算出不能 |
| NCI | National Cancer Institute |
| NE | Not evaluable：評価不能 |
| NGS | Next-generation sequencing：次世代シーケンシング |
| NSCLC | Non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌 |
| NYHA | New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会 |
| ORR | Overall response rate：全奏効率 |
| OS | Overall survival：全生存期間 |
| PBMC | Peripheral blood mononuclear cells：末梢血単核球 |
| 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 |
| PGx | Pharmacogenomic (s)：ゲノム薬理学 |
| PK | Pharmacokinetic (s)：薬物動態 |

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| PPS | Per protocol set |
| PR | Partial response：部分奏効（抗腫瘍効果の奏効度） |
| PR | Progesterone receptor：プロゲステロン受容体 |
| PS | Performance status |
| PT | Preferred term：基本語 |
| QD | Quaque die (once daily)：1 日 1 回 |
| QLQ | Quality of life questionnaire |
| QOD | Quaque otra die (every other day)：隔日 |
| QTcF | Corrected QT interval using Fridericia's formula：Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔 |
| QTcI | Patient specific QT corrected for heart rate：患者ごとに設定した補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 |
| ΔQTcF | Change from baseline in QTcF：QTcF のベースラインからの変化量 |
| ΔΔQTcF | Placebo adjusted time-matched QTcF：プラセボ補正後の時間を一致させた ΔQTcF |
| ΔQTcI | Change from baseline in QTcI：QTcI のベースラインからの変化量 |
| ΔΔQTcI | Placebo adjusted time-matched QTcI：プラセボ補正後の時間を一致させた ΔQTcI |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| R ($AUC_{last}$) | Accumulation ratio of $AUC_{last}$：$AUC_{last}$ の蓄積率 |
| R ($C_{max}$) | Accumulation ratio of $C_{max}$：$C_{max}$ の蓄積率 |
| RNA | Ribonucleic acid：リボ核酸 |
| RPSFT | Rank preserving structural failure time |
| SAE | Serious adverse event：重篤な有害事象 |
| SD | Stable disease：安定（抗腫瘍効果の奏効度） |
| SD（S.D.） | Standard deviation：標準偏差 |
| SOC | System organ class：器官別大分類 |
| $T_{1/2}$（$t_{1/2}$） | Terminal elimination half-life：消失半減期 |
| TEAE | Treatment-emergent adverse event：投与期間中の有害事象 |
| TGR | Tumor growth rate |
| $T_{max}$（$t_{max}$） | Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間 |
| TR | Tumor response |
| TTD | Time to deterioration |
| TTF | Time to treatment failure：治療成功期間 |
| TTP | Time to progression：無増悪期間 |
| ULN | Upper limit of normal：基準値上限 |
| $V_z/F$ | Apparent volume of distribution：消失相における見かけの分布容積 |
| WBC | White blood cell：白血球 |

### 2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した.

## 表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

| 添付場所<br>（試験番号）<br>（地域） | 相 | 試験の主目的 | 試験<br>デザイン | 対象患者 | 用法・用量 | 登録<br>患者数 | 主要<br>評価項目 | 資料<br>区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第5.3.1.2.1項<br>第5.3.1.1.1項<br>（10058040）<br>（日本） | 1 | 製剤比較及び<br>食事の影響 | 非盲検<br>ランダム化<br>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）<br>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<br>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 |
| | | | | | コホート II（食事の影響試験）<br>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<br>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 | |
| 第5.3.3.2.1項<br>（10058010）<br>（Dose Escalation Phase<br>日本,<br>Expansion Phase<br>日本・海外） | 1 | MTD，推奨用量及び投与方法の推定 | 非盲検<br>用量漸増 | 進行固形癌患者 | Dose Escalation Phase<br>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 |
| | | | | | Expansion Phase<br>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 | |
| 第5.3.3.2.2項<br>（10058010）<br>（Indication Extension Phase<br>海外） | 1 | 安全性及び忍容性<br>有効性 | 非盲検<br>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<br>全奏効率 | 参考 |
| 第5.3.4.2.1項<br>（10058050）<br>（日本） | 1 | 心血管系安全性パラメータへの作用 | 単盲検<br>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<br>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 |

## 表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

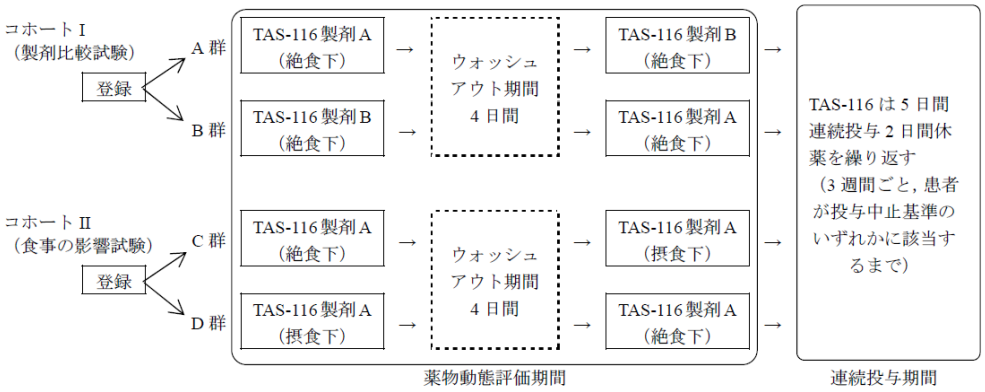
| 添付場所<br>（試験番号）<br>（地域） | 相 | 試験の主目的 | 試験<br>デザイン | 対象患者 | 用法・用量 | 登録<br>患者数 | 主要<br>評価項目 | 資料<br>区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第5.3.5.1.1項<br>（10058030）<br>（日本） | 3 | 有効性 | 盲検投与期間：<br>二重盲検<br>並行群間<br>ランダム化 | イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST 患者 | TAS-116 160 mg 又はプラセボを空腹時経口投与（QD, 5 days on/2 days off ），1 サイクル：21 日間 | 86 名 | PFS | 評価 |
| | | | 非盲検投与期間：<br>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 | － | |
| 第5.3.5.2.1項<br>（10058020）<br>（日本） | 2 | 有効性 | 非盲検<br>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 |

*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．

## 2.7.6.1　10058040 試験

### 2.7.6.1.1　試験方法の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>進行固形がん患者を対象とする TAS-116 の製剤比較及び食事の影響を評価する非盲検，クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>日本</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>6 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>最初の患者の登録日：2019 年 1 月 [redacted] 日<br>データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>
<table>
<tr><td>目的</td><td>評価項目</td></tr>
<tr><td colspan="2">主要</td></tr>
<tr><td><u>コホート I（製剤比較試験）：</u><br>ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）の申請用製剤（以下，製剤 A）と開発用製剤（以下，製剤 B）を絶食下で単回経口投与した患者において，TAS-116 の薬物動態（PK）パラメータを評価し比較する．<br><u>コホート II（食事の影響試験）：</u><br>本剤の製剤 A を絶食下及び摂食下で単回経口投与した患者において，TAS-116 の PK パラメータを評価し比較する．</td><td><u>コホート I（製剤比較試験）：</u><br>PK パラメータ［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（$AUC_{last}$），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（$AUC_{inf}$）］<br><u>コホート II（食事の影響試験）：</u><br>PK パラメータ（$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$）</td></tr>
<tr><td colspan="2">副次</td></tr>
<tr><td><u>コホート I 及びコホート II</u><br>本剤の安全性を評価する．<br>本剤の反復投与の有効性を評価する．</td><td><u>コホート I 及びコホート II</u><br>安全性（有害事象，副作用）<br>全奏効率<br>病勢制御率<br>無増悪生存期間（PFS）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は，進行固形癌患者を対象に本剤の PK パラメータを評価する，非盲検，ランダム化，クロスオーバー，多施設共同試験であった．コホート I（製剤比較試験）とコホート II（食事の影響試験）から構成される臨床薬理試験で，PK 評価期間が終了した後，本剤を投与継続する連続投与期間への移行を可能とした．<br><u>コホート I（製剤比較試験）</u><br>製剤 A 及び製剤 B 投与後の TAS-116 の血漿中濃度を測定し，PK パラメータ（$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$）を算出して比較した．患者を中央登録方式で A 群と B 群のいずれかに割り付け，製剤 A 又は製剤 B をクロスオーバーにて絶食下で単回経口投与した（PK 評価期間）．その後，連続投与期間への移行基準を満たす患者は製剤 A の経口投与を継続した．<br><u>コホート II（食事の影響試験）</u><br>絶食下及び摂食下での TAS-116 の血漿中濃度を測定し，PK パラメータ（$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$）を算出して比較した．患者を中央登録方式で C 群と D 群のいずれかに割り付け，絶食下及び摂食下で製剤 A をクロスオーバーにて単回経口投与した（PK 評価期間）．その後，連続投与期間への移行基準を満たす患者は製剤 A の経口投与を継続した．</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>


</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>
計画時：24 名（PK 評価可能例として各群 6 名）<br>
解析時：登録例 30 名，治験薬投与例 30 名，PK 評価可能例 28 名（コホート I：12 名，コホート II：16 名）
<table>
<tr><th>Analysis Set</th><th>Cohort I<br>A Group<br>N (%)</th><th>Cohort I<br>B Group<br>N (%)</th><th>Cohort I<br>Total<br>N (%)</th><th>Cohort II<br>C Group<br>N (%)</th><th>Cohort II<br>D Group<br>N (%)</th><th>Cohort II<br>Total<br>N (%)</th><th>Total<br>N (%)</th></tr>
<tr><td>All Enrolled Population</td><td>7</td><td>6</td><td>13</td><td>9</td><td>8</td><td>17</td><td>30</td></tr>
<tr><td>As-Treated Population</td><td>7 (100.0)</td><td>6 (100.0)</td><td>13 (100.0)</td><td>9 (100.0)</td><td>8 (100.0)</td><td>17 (100.0)</td><td>30 (100.0)</td></tr>
<tr><td>PK Evaluable Population</td><td>6 (85.7)</td><td>6 (100.0)</td><td>12 (92.3)</td><td>8 (88.9)</td><td>8 (100.0)</td><td>16 (94.1)</td><td>28 (93.3)</td></tr>
<tr><td>As treated population Shifted to Consecutive Administration Period</td><td>7 (100.0)</td><td>6 (100.0)</td><td>13 (100.0)</td><td>9 (100.0)</td><td>8 (100.0)</td><td>17 (100.0)</td><td>30 (100.0)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>組み入れ基準</td><td>
以下をすべて満たす患者を本試験に組み入れた．<br>
(1)　本試験への参加について文書により同意した<br>
(2)　同意取得時点で年齢が 20 歳以上の男性又は女性<br>
(3)　組織学的又は細胞学的に確定診断された固形癌（軟部組織腫瘍又は間質腫瘍を含む）を有する<br>
(4)　従来の治療に不応である，又は一般に認められた標準治療が利用できない<br>
(5)　薬剤を経口投与でき，十分な食事が摂れる（栄養チューブを使用していない）<br>
(6)　ECOG Performance status が 0 又は 1<br>
(7)　以下の骨髄・肝・腎機能の基準を満たす<br>
・　好中球数：1500 /mm$^3$ 以上<br>
・　ヘモグロビン：8.5 g/dL 以上<br>
・　血小板数：10.0 × 10$^4$ /μL 以上<br>
・　総ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍以下<br>
・　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：基準値上限の 3 倍以下<br>
・　クレアチニンクリアランス（CLcr）：50 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 推定式）<br>
$$CLcr=\frac{(140-年齢)\times(体重[kg])}{(72\times血清クレアチニン値[mg/dL])}\times(0.85[女性]又は\ 1.00[男性])$$
実測値を測定した場合，実測値にて本基準を満たすこと<br>
(8)　妊娠可能な女性は，登録前 14 日以内の妊娠検査（尿又は血清）で陰性
</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | (9)　PK 評価期間中，治験薬投与前日から 4 日以上の入院が可能<br>(10)　本試験で規定された来院や手順を遵守することが可能 |
| 除外基準 | 以下のいずれかに該当する患者は，本試験の対象から除外した.<br>(1)　両眼の矯正視力が共に 0.5 未満（万国式試視力表を用いる）<br>(2)　本剤の吸収に著明に干渉する胃腸機能障害（胃切除の既往など）を有する<br>(3)　以下の治療を規定された期間内に受けた<br>・ 登録前 28 日以内の大規模な手術（切開創は登録前に完全に治癒していること）<br>・ 登録前 28 日以内の広範な放射線治療又は登録前 14 日以内の局所的な放射線治療<br>・ 登録前 30 日以内の抗癌治療<br>ただし，半減期の 5 倍が 30 日より短い抗癌療法は，半減期の 5 倍を経過していれば登録可*［胸膜癒着術に用いるピシバニール（OK-432）は抗癌治療に含めない］<br>・ 登録前 30 日以内の治験薬投与*<br>*治験実施計画書[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）で，除外基準に追加した.<br>(4)　治験薬投与予定前 7 日以内に，チトクローム P450 3A の強力～中等度の阻害薬又は誘導薬に該当する併用禁止薬又は食品を継続摂取した<br>(5)　前治療に起因する有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上の未回復の毒性を有する（脱毛及び皮膚色素沈着を除く）<br>(6)　ベースラインの Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）が 450 ms 超，又は先天性 QT 症候群を有する（自動計測で QTcF > 450 ms の場合，治験担当医師は必要に応じて心臓病専門医に相談し，治験担当医師の評価で QTcF ≤ 450 ms が確認された場合は登録可）<br>(7)　治験薬投与に伴いリスクが増大する可能性があるか，試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある，あらゆる臨床的に重要な急性又は慢性の臨床症状，精神状態，又は臨床検査値異常を有する<br>・ 臨床症状を伴う又は治療を要する脳転移<br>・ 軟膜髄膜転移<br>・ 急性全身感染症<br>・ 臨床的に重要な活動性の心血管疾患を有する［コントロール不良の心室性不整脈，うっ血性心不全，ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス 3 又は 4 の心疾患，若しくは登録前 28 日以内の重大な心筋梗塞の既往など］<br>・ 治験担当医師が臨床的に重要と判断する慢性の悪心，嘔吐，食欲減退，下痢（グレード 2 以上）<br>・ 重度の慢性腎疾患<br>・ ヒト免疫不全ウイルス又は後天性免疫不全症候群関連疾患，若しくは B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査で陽性（HCV 抗体が陽性の場合でも，HCV-RNA を測定し陰性であれば登録可）<br>・ 排液法を要する胸水，腹水，心嚢液貯留<br>・ その他，急性又は慢性の重度の内科的又は精神的疾患，若しくは臨床検査値の異常（例：重症の網膜症，腸管麻痺，腸閉塞，画像診断で確定した間質性肺炎，腎不 |

<table>
<tr><td></td><td>全，肝不全，脳血管障害，輸血を必要とする潰瘍，コントロール不良又は重度の糖尿病合併症）<br>(8)　本剤に類似した化学的又は生物学的組成を持つ化合物に起因するアレルギー反応の既往歴を有する<br>(9)　本剤の投与を受けたことがある<br>(10)　妊娠中，授乳中の女性<br>(11)　生殖能力のある男性又は女性で，試験期間中及び最終投与後 6 ヶ月間，適切に避妊することに同意しない<br>(12)　治験担当医師が本試験への参加が不適切と判断した</td></tr>
<tr><td>用法・用量<br>ロット番号</td><td>被験薬：本剤の製剤 A（40 mg 錠），製剤 B（10 mg 錠，50 mg 錠）<br>用量：製剤 A（40 mg 錠 × 4 ），製剤 B（10 mg 錠 × 1 及び 50 mg 錠 × 3 ），各 160 mg<br>用法：<br>コホート I（製剤比較試験）の PK 評価期間は製剤 A 又は製剤 B をクロスオーバーで絶食下に単回経口投与した.<br>コホート II（食事の影響試験）の PK 評価期間は製剤 A を絶食下及び摂食下でクロスオーバーで単回経口投与した.<br>連続投与期間は製剤 A を 5 日間連日投与後 2 日間休薬のスケジュールで空腹時に経口投与し，21 日ごとに繰り返した.<br>ロット番号<br>製剤 A（40 mg 錠）：18F961<br>製剤 B（10 mg 錠）：S15D050，製剤 B（50 mg 錠）：S15D053</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>PK 評価期間：本剤を単回投与後，4 日間のウォッシュアウト期間を設け，2 回目の単回投与後に 2 日間休薬した.<br>連続投与期間：1 サイクルを 21 日間とし，投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した.</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>安全性：治験薬の初回投与から安全性追跡期間終了までの有害事象を収集した．PK 評価期間完了時の解析は，各患者の PK 評価期間を解析対象とした．有害事象の重症度は，CTCAE Ver. 4.03 のグレードに従い評価した．有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 23.0 を用いて読み替え，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で示した．治験担当医師又は治験依頼者が治験薬との因果関係が「合理的な可能性がある」と判断した有害事象を副作用として集計した.<br>有効性（試験完了時）：Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）Ver. 1.1</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団は以下のとおりとした.
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録したすべての患者</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>登録例のうち，治験薬を 1 回以上投与された患者</td></tr>
<tr><td>PK 評価可能例</td><td>治験薬投与例のうち，PK 評価期間中に治験薬の投与を 1 回以上受け，PK パラメータの算出に必要な採血時期を満たす患者とし，以下に該当する患者は除外する.<br>・　組み入れ基準(5)［薬剤を経口投与でき，十分な食事が摂れる（栄養チューブを使用していない）］から逸脱した<br>・　除外基準(2)［本剤の吸収に著明に干渉する胃腸機能障害（胃切除の既往など）を有する］に該当した<br>・　PK 評価期間に</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | − 併用禁止薬を使用した，又は併用禁止の飲食物を摂取した<br>− 治験薬を服薬できなかった，減量した，又は服薬遵守率が 100%ではなかった<br>− 絶食や摂食及び試験食の条件が守られなかった<br>− 入院期間中に飲酒や喫煙した<br>・ 治験薬投与前に $C_{max}$ の 5%以上が認められた<br>・ 最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）中央値の 2 倍の時間以内に嘔吐した<br>治験実施計画書からの重大な逸脱がデータに影響を及ぼす場合を除き，PK 評価可能例はすべて PK 解析の対象とする. |
| 有効性評価可能例 | 治験薬投与例のうち，治験薬投与後に腫瘍評価を 1 回以上実施した患者（初回の腫瘍評価前の疾患の悪化又は癌関連死は評価可能とみなす）. |

解析の実施時期

(1) コホート I の全患者が PK 評価期間を完了した時点

(2) 全患者が PK 評価期間を完了した時点（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

(3) 全患者が試験期間を完了した時点

主要評価項目の解析

・ PK 評価可能例を対象とし，コホート I 完了時及び PK 評価期間完了時に解析した.

・ コホート I（製剤比較試験）：分散分析（ANOVA）を用いて本剤投与（製剤 A vs 製剤 B）の対数変換した PK パラメータ $C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ を比較した．ANOVA モデルでは製剤，時期，投与順序を固定効果とし，投与順序にネストした患者を変量効果とし，製剤 A の製剤 B に対する幾何平均の比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を算出した．$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ の GMR の 90% CI が 0.80～1.25 である場合，製剤 A 及び製剤 B のバイオアベイラビリティは同等であると判断することとした.

・ コホート II（食事の影響試験）：ANOVA を用いて本剤投与（摂食下 vs 絶食下）の対数変換した $C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ を比較した．ANOVA モデルでは食事，時期，投与順序を固定効果とし，投与順序にネストした患者を変量効果とし，摂食下の絶食下に対する GMR 及び 90% CI を算出した．$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ の GMR の 90% CI が 0.80～1.25 の場合，食事の影響はないと判断することとした.

副次評価項目の解析

・ 安全性：治験薬投与例を対象に，有害事象及び副作用の発現割合を算出し，有害事象項目ごとの最高グレードについて，グレード別の発現患者数及び発現割合を示した．臨床検査値は，主な血液毒性について，患者ごとの測定値の推移をグラフで示した.

・ 有効性（試験完了時）：有効性評価可能例を対象に，最良総合効果に基づく全奏効率及び病勢制御率を算出する．また Kaplan–Meier 法で PFS 曲線を推定し，PFS の中央値とその 95% CI を算出し，併せて 1 ヶ月ごとのリスク集団の患者数及び累積無増悪生存率を示す.

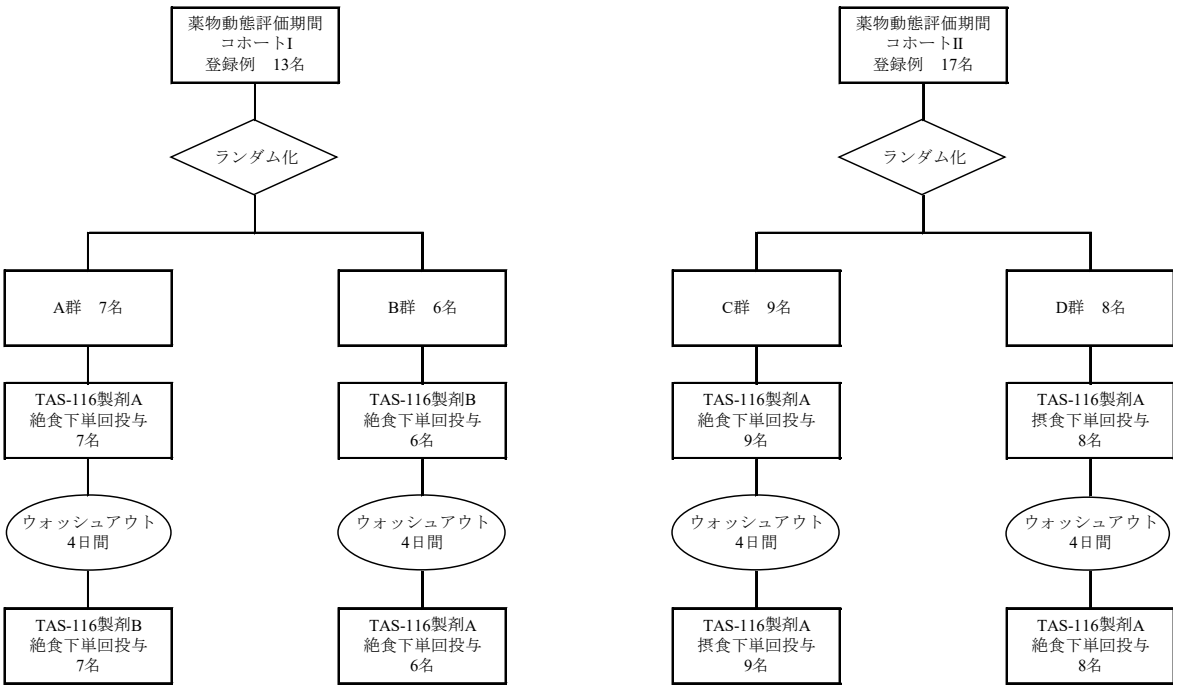
次項より，PK 評価期間の完了時点の解析結果を示した.

### 2.7.6.1.2　対象患者

#### 2.7.6.1.2.1　患者の内訳

コホートごとの患者の内訳を図 2.7.6.1.2-1 に示した．

コホート I に 13 名が登録された後，コホート II に 17 名が登録された．登録されたすべての患者がランダム化され，コホート I は A 群 7 名，B 群 6 名，コホート II は C 群 9 名，D 群 8 名であった．登録されたすべての患者が PK 評価期間に 2 回治験薬の投与を受けた．PK 評価期間に治験薬の投与又は試験を中止した患者はなく，すべての患者が連続投与期間に移行した．




第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　図 10.1-1

**図 2.7.6.1.2-1　患者の内訳（10058040 試験）**

### 2.7.6.1.3　患者背景

#### 2.7.6.1.3.1　人口統計学的特性

PK 評価可能例の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.1.3.1-1 に示した．

男性が 16/28 名（57.1%）であり，年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：38–78 歳）であった．Performance status が 1 の患者は 15/28 名（53.6%）であった．

表 2.7.6.1.3.1-1　人口統計学的特性及びベースラインの特性（10058040 試験）

| | Cohort I A Group (N=6) N (%) | Cohort I B Group (N=6) N (%) | Cohort I Total (N=12) N (%) | Cohort II C Group (N=8) N (%) | Cohort II D Group (N=8) N (%) | Cohort II Total (N=16) N (%) | Total (N=28) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | | | | | | | |
| Male | 3 (50.0) | 5 (83.3) | 8 (66.7) | 3 (37.5) | 5 (62.5) | 8 (50.0) | 16 (57.1) |
| Female | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 4 (33.3) | 5 (62.5) | 3 (37.5) | 8 (50.0) | 12 (42.9) |
| Age (years) | | | | | | | |
| Median | 69.5 | 62.0 | 63.5 | 59.0 | 56.5 | 57.0 | 62.0 |
| Range [Min, Max] | [38 , 74] | [44 , 65] | [38 , 74] | [40 , 70] | [45 , 78] | [40 , 78] | [38 , 78] |
| Height (cm) | | | | | | | |
| Median | 161.40 | 168.50 | 166.95 | 155.05 | 162.50 | 159.35 | 163.80 |
| Range [Min, Max] | [151.0 , 167.3] | [152.6 , 171.7] | [151.0 , 171.7] | [152.7 , 171.8] | [156.8 , 184.6] | [152.7 , 184.6] | [151.0 , 184.6] |
| Weight (kg) | | | | | | | |
| Median | 56.10 | 57.00 | 56.10 | 60.40 | 56.45 | 58.75 | 57.95 |
| Range [Min, Max] | [45.4 , 71.7] | [37.4 , 82.6] | [37.4 , 82.6] | [43.0 , 77.1] | [48.5 , 79.9] | [43.0 , 79.9] | [37.4 , 82.6] |
| PS | | | | | | | |
| 0 | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 7 (58.3) | 2 (25.0) | 4 (50.0) | 6 (37.5) | 13 (46.4) |
| 1 | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 5 (41.7) | 6 (75.0) | 4 (50.0) | 10 (62.5) | 15 (53.6) |
| Race | | | | | | | |
| Asian | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) | 8 (100.0) | 8 (100.0) | 16 (100.0) | 28 (100.0) |

Analysis Set: Pharmacokinetic Evaluable Population

第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 11.2-1 改変

## 2.7.6.1.3.2　疾患の特性

PK 評価可能例のベースラインの疾患の特性を表 2.7.6.1.3.2-1 に示した.

最も多かった癌腫は，肺癌（10/28 名，35.7%），次いで膵癌（7/28 名，25.0%）であった．転移巣を有する患者は 27/28 名（96.4%）であった.

表 2.7.6.1.3.2-1　ベースラインの疾患の特性（10058040 試験）

| | Cohort I A Group (N=6) N (%) | Cohort I B Group (N=6) N (%) | Cohort I Total (N=12) N (%) | Cohort II C Group (N=8) N (%) | Cohort II D Group (N=8) N (%) | Cohort II Total (N=16) N (%) | Total (N=28) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cancer Type of Primary Tumor | | | | | | | |
| Biliary Tract | 0 | 1 (16.7) | 1 (8.3) | 1 (12.5) | 0 | 1 (6.3) | 2 (7.1) |
| Breast | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (6.3) | 1 (3.6) |
| Colon | 1 (16.7) | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) |
| Gastrointestinal stromal tumor | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 1 (6.3) | 1 (3.6) |
| Lung | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 3 (25.0) | 2 (25.0) | 5 (62.5) | 7 (43.8) | 10 (35.7) |
| Ovary | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 1 (6.3) | 1 (3.6) |
| Pancreas | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 5 (41.7) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 2 (12.5) | 7 (25.0) |
| Rectum | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (16.7) | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 2 (12.5) | 4 (14.3) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 1 (6.3) | 1 (3.6) |
| Histological Type | | | | | | | |
| Adenocarcinoma | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 10 (83.3) | 6 (75.0) | 6 (75.0) | 12 (75.0) | 22 (78.6) |
| Invasive ductal carcinoma | 0 | 1 (16.7) | 1 (8.3) | 0 | 1 (12.5) | 1 (6.3) | 2 (7.1) |
| Small Cell (neuroendocrine) carcinoma | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (6.3) | 1 (3.6) |
| Non-small cell carcinoma | 0 | 1 (16.7) | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) |
| Gastrointestinal stromal tumor | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 1 (6.3) | 1 (3.6) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 1 (6.3) | 1 (3.6) |
| Primary Tumor | | | | | | | |
| No | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 8 (66.7) | 6 (75.0) | 5 (62.5) | 11 (68.8) | 19 (67.9) |
| Yes | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 4 (33.3) | 2 (25.0) | 3 (37.5) | 5 (31.3) | 9 (32.1) |
| Metastatic Tumor | | | | | | | |
| No | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 1 (6.3) | 1 (3.6) |
| Yes | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) | 8 (100.0) | 7 (87.5) | 15 (93.8) | 27 (96.4) |

Analysis Set: Pharmacokinetic Evaluable Population

第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 11.2-2 改変

### 2.7.6.1.3.3　前治療歴

PK 評価可能例の前治療歴を表 2.7.6.1.3.3-1 に示した.

手術歴を有する患者は 19/28 名（67.9%）であり，すべての患者が化学療法歴を有していた.

表 2.7.6.1.3.3-1　前治療歴（10058040 試験）

| | Cohort I A Group (N=6) N (%) | Cohort I B Group (N=6) N (%) | Cohort I Total (N=12) N (%) | Cohort II C Group (N=8) N (%) | Cohort II D Group (N=8) N (%) | Cohort II Total (N=16) N (%) | Total (N=28) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Surgical History | | | | | | | |
| No | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 4 (33.3) | 2 (25.0) | 3 (37.5) | 5 (31.3) | 9 (32.1) |
| Yes | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 8 (66.7) | 6 (75.0) | 5 (62.5) | 11 (68.8) | 19 (67.9) |
| Systemic Anti-Cancer Therapies | | | | | | | |
| Neo-Adjuvant | | | | | | | |
| No | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 10 (83.3) | 7 (87.5) | 6 (75.0) | 13 (81.3) | 23 (82.1) |
| Yes | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (16.7) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 3 (18.8) | 5 (17.9) |
| Adjuvant Chemotherapy | | | | | | | |
| No | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 6 (50.0) | 6 (75.0) | 7 (87.5) | 13 (81.3) | 19 (67.9) |
| Yes | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 6 (50.0) | 2 (25.0) | 1 (12.5) | 3 (18.8) | 9 (32.1) |
| Advanced / Metastatic | | | | | | | |
| Yes | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) | 8 (100.0) | 8 (100.0) | 16 (100.0) | 28 (100.0) |
| Prior Radiation Therapy | | | | | | | |
| No | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 5 (41.7) | 4 (50.0) | 1 (12.5) | 5 (31.3) | 10 (35.7) |
| Yes | 3 (50.0) | 4 (66.7) | 7 (58.3) | 4 (50.0) | 7 (87.5) | 11 (68.8) | 18 (64.3) |
| Other Prior Treatment | | | | | | | |
| No | 5 (83.3) | 6 (100.0) | 11 (91.7) | 8 (100.0) | 8 (100.0) | 16 (100.0) | 27 (96.4) |
| Yes | 1 (16.7) | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) |

Analysis Set: Pharmacokinetic Evaluable Population

第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 11.2-3

### 2.7.6.1.4　曝露状況

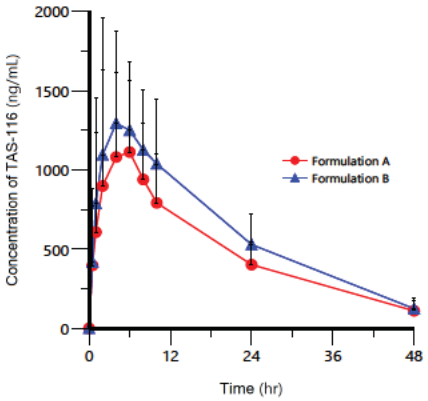
治験薬投与例のすべての患者が PK 評価期間に規定された 2 回の治験薬の投与をすべて受けた．コホート I では A 群 7 名と B 群 6 名に製剤 A（160 mg）又は製剤 B（160 mg）をクロスオーバーにて絶食下で単回経口投与した．コホート II では C 群 9 名と D 群 8 名に製剤 A（160 mg）を絶食下及び摂食下でクロスオーバーにて単回経口投与した.

### 2.7.6.1.5　薬物動態の結果

#### 2.7.6.1.5.1　コホート I：製剤比較試験

製剤 A 及び製剤 B を投与した際の TAS-116 平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.5.1-1 に示した.

$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ の平均値は製剤 A（1237 ng/mL，23511 ng· hr/mL，25192 ng· hr/mL）と比較して製剤 B（1519 ng/mL，29538 ng· hr/mL，31933 ng· hr/mL）で高かった．$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ の変動係数（CV）%は製剤 A（53.8%，38.2%，40.4%）と製剤 B（50.2%，32.9%，33.6%）で同様であった．$T_{max}$ の中央値（製剤 A：4.04 hr，製剤 B：4.88 hr）及び消失半減期（$T_{1/2}$）の平均値（製剤 A：12.85 hr，製剤 B：12.55 hr）も製剤 A と製剤 B で同様であった.




Mean+SD, circle symbol: formulation A (N=12), triangle symbol: formulation B (N=12), x axis: nominal time of the plasma sampling relative to the dosing time

第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　図 11.4.1.1-1 改変

**図 2.7.6.1.5.1-1　製剤 A 及び製剤 B 投与後の TAS-116 平均血漿中濃度推移（10058040 試験）**

$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$の製剤 A の製剤 B に対する GMR はそれぞれ 0.8078（90% CI：0.6569–0.9933），0.7973（90% CI：0.6672–0.9529），0.8094（90% CI：0.6697–0.9782）であり，90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲にはなく，製剤 A と製剤 B の生物学的同等性は示されなかった．製剤 A は製剤 B より約 20%曝露量が低下した．

消失速度定数（λz），平均滞留時間（MRT）の製剤 A の製剤 B に対する GMR はそれぞれ 0.9672（90% CI：0.8452–1.1069），1.0203（90% CI：0.9060–1.1490）であり，90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった．

$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$，λz，MRT の ANOVA の結果を表 2.7.6.1.5.1-1 に示した．群又は持越効果及び時期効果に統計的な有意差はなかった（$p > 0.05$）．$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$の個体内変動はそれぞれ 28.5%，24.4%，24.9%であり，個体間変動はそれぞれ 63.8%，52.6%，54.4%であった．

表 2.7.6.1.5.1-1　製剤 A 及び製剤 B のクロスオーバー分散分析（10058040 試験）

| PK parameters | Sources of variation | | Sums of squares | Mean squares | Degrees of freedom | F-statistics | p-values |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ | Between-subjects | Group | 0.0642 | 0.0642 | 1 | 0.1879 | 0.6739 |
| | | Group*Subject | 3.4151 | 0.3415 | 10 | 4.3758 | 0.0144 |
| | Within-subjects | Residual error | 0.7804 | 0.0780 | 10 | - | - |
| | | Formulation | 0.2734 | 0.2734 | 1 | 3.5032 | 0.0908 |
| | | Period | 0.0459 | 0.0459 | 1 | 0.5879 | 0.4610 |
| $AUC_{last}$ | Between-subjects | Group | 0.1543 | 0.1543 | 1 | 0.6311 | 0.4454 |
| | | Group*Subject | 2.4444 | 0.2444 | 10 | 4.2120 | 0.0164 |
| | Within-subjects | Residual error | 0.5803 | 0.0580 | 10 | - | - |
| | | Formulation | 0.3077 | 0.3077 | 1 | 5.3027 | 0.0440 |
| | | Period | 0.0000 | 0.0000 | 1 | 0.0004 | 0.9845 |
| $AUC_{inf}$ | Between-subjects | Group | 0.1918 | 0.1918 | 1 | 0.7408 | 0.4095 |
| | | Group*Subject | 2.5913 | 0.2589 | 10 | 4.3165 | 0.0191 |
| | Within-subjects | Residual error | 0.5399 | 0.0600 | 9 | - | - |
| | | Formulation | 0.2491 | 0.2491 | 1 | 4.1522 | 0.0709 |
| | | Period | 0.0003 | 0.0003 | 1 | 0.0048 | 0.9464 |
| λz | Between-subjects | Group | 0.0056 | 0.0056 | 1 | 0.0907 | 0.7699 |
| | | Group*Subject | 0.5775 | 0.0619 | 9 | 2.1225 | 0.1379 |
| | Within-subjects | Residual error | 0.2625 | 0.0292 | 9 | - | - |
| | | Formulation | 0.0060 | 0.0060 | 1 | 0.2057 | 0.6610 |
| | | Period | 0.0000 | 0.0000 | 1 | 0.0008 | 0.9780 |
| MRT | Between-subjects | Group | 0.0133 | 0.0133 | 1 | 0.2333 | 0.6401 |
| | | Group*Subject | 0.5400 | 0.0571 | 9 | 2.5032 | 0.0928 |
| | Within-subjects | Residual error | 0.2053 | 0.0228 | 9 | - | - |
| | | Formulation | 0.0022 | 0.0022 | 1 | 0.0958 | 0.7639 |
| | | Period | 0.0002 | 0.0002 | 1 | 0.0100 | 0.9225 |

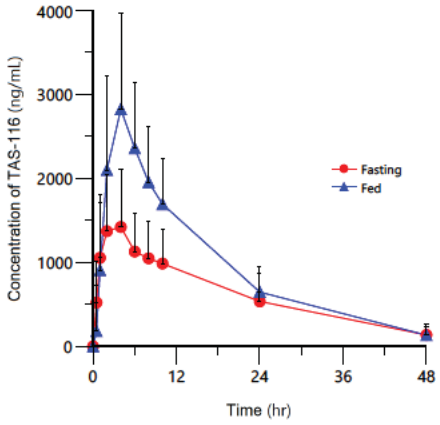
Significant difference: p-value < 0.05, -: not applicable
Intra-subject CV% for $C_{max}$, $AUC_{last}$, and $AUC_{inf}$: 28.5%, 24.4%, and 24.9%, Inter-subject CV% for $C_{max}$, $AUC_{last}$, and $AUC_{inf}$: 63.8%, 52.6%, and 54.4%
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSR]-1), where MSR = Mean squares for residual error
Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSS]-1), where MSS = Mean squares for group*subject
第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 11.4.1.1-3

Wilcoxon の符号順位検定を用いた製剤間の $T_{max}$ の統計的評価では，製剤 A（$T_{max}$ 中央値：4.04 hr）と製剤 B（$T_{max}$ 中央値：4.88 hr）に統計的な有意差を認めなかった（p = 0.4131）.

### 2.7.6.1.5.2　コホート II：食事の影響試験

製剤 A を絶食下及び摂食下で投与した際の TAS-116 平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.5.2-1 に示した.

$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$ の平均値は絶食下（1625 ng/mL，29922 ng·hr/mL，29384 ng·hr/mL）よりも摂食下（3046 ng/mL，45479 ng·hr/mL，49345 ng·hr/mL）で高かった．摂食下の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の CV%（31.7%及び 33.8%）は絶食下の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の CV%（43.5%及び 46.8%）よりわずかに小さかった．$AUC_{inf}$ の CV%は絶食下（35.4%）と摂食下（32.6%）で同様であった．$T_{max}$ の中央値は絶食下と比較して摂食下で長かった（絶食下：2.03 hr，摂食下：4.02 hr）．$T_{1/2}$ の平均値は摂食下と絶食下で同様であった（絶食下：12.54 hr，摂食下：10.02 hr）.




Mean+SD, circle symbol: fasting condition (N=16), triangle symbol: fed condition (N=16), x axis: nominal time of the plasma sampling relative to the dosing time

第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　図 11.4.1.2-1 改変

**図 2.7.6.1.5.2-1　絶食下及び摂食下での TAS-116 平均血漿中濃度推移（10058040 試験）**

製剤 A を絶食下及び摂食下で投与した際の $C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$の摂食下の絶食下に対する GMR はそれぞれ 1.9206（90% CI：1.5775–2.3384），1.5668（90% CI：1.3654–1.7978），1.6399（90% CI：1.4520–1.8522）であり，90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲にはなく，TAS-116 の PK は食事の影響を受けると考えられた．摂食下での $C_{max}$ 及び AUC は絶食下よりそれぞれ約 1.9 倍及び約 1.6 倍高かった．

$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$の ANOVA の結果を表 2.7.6.1.5.2-1 に示した．群又は持越効果及び時期効果には統計的な有意差はなかった（$p > 0.05$）．$C_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{inf}$の個体内変動はそれぞれ 32.4%，22.4%，18.3%であり，個体間変動はそれぞれ 68.9%，56.0%，49.6%であった．

**表 2.7.6.1.5.2-1　絶食下及び摂食下でのクロスオーバー分散分析（10058040 試験）**

| PK parameters | Sources of variation | | Sums of squares | Mean squares | Degrees of freedom | F-statistics | p-values |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ | Between-subjects | Group | 0.0600 | 0.0600 | 1 | 0.1543 | 0.7004 |
| | | Group*Subject | 5.4430 | 0.3888 | 14 | 3.8927 | 0.0079 |
| | Within-subjects | Residual error | 1.3983 | 0.0999 | 14 | - | - |
| | | Food | 3.4077 | 3.4077 | 1 | 34.1192 | 0.0000 |
| | | Period | 0.0003 | 0.0003 | 1 | 0.0030 | 0.9570 |
| $AUC_{last}$ | Between-subjects | Group | 0.0456 | 0.0456 | 1 | 0.1672 | 0.6888 |
| | | Group*Subject | 3.8207 | 0.2729 | 14 | 5.5928 | 0.0014 |
| | Within-subjects | Residual error | 0.6831 | 0.0488 | 14 | - | - |
| | | Food | 1.6129 | 1.6129 | 1 | 33.0533 | 0.0001 |
| | | Period | 0.0455 | 0.0455 | 1 | 0.9319 | 0.3508 |
| $AUC_{inf}$ | Between-subjects | Group | 0.0035 | 0.0035 | 1 | 0.0161 | 0.9009 |
| | | Group*Subject | 3.0064 | 0.2196 | 14 | 6.6843 | 0.0011 |
| | Within-subjects | Residual error | 0.3942 | 0.0329 | 12 | - | - |
| | | Food | 1.7208 | 1.7208 | 1 | 52.3788 | 0.0000 |
| | | Period | 0.0407 | 0.0407 | 1 | 1.2381 | 0.2874 |

Significant difference: p-value < 0.05, -: Not applicable

Intra-subject CV% for $C_{max}$, $AUC_{last}$, and $AUC_{inf}$: 32.4%, 22.4%, and 18.3%, Inter-subject CV% for $C_{max}$, $AUC_{last}$, and $AUC_{inf}$: 68.9%, 56.0%, and 49.6%

Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSR]-1), where MSR = Mean squares for residual error

Inter-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSS]-1), where MSS = Mean squares for group*subject

第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 11.4.1.2-3

製剤 A を絶食下及び摂食下で投与した際の $T_{max}$ は，絶食下（中央値：2.03 hr）と比較して摂食下（中央値：4.02 hr）で統計的に有意な遅延を認めた（Wilcoxon の符号順位検定，p = 0.0490）.

### 2.7.6.1.6　安全性の結果

### 2.7.6.1.6.1　有害事象

#### 2.7.6.1.6.1.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.1.6.1.1-1 に示した.

全体では，有害事象を 16/30 名（53.3%），副作用を 9/30 名（30.0%）に認めた．死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はいずれもなかった.

コホート I の製剤 A 投与時及び製剤 B 投与時では，有害事象を 5/13 名（38.5%）及び 6/13 名（46.2%），副作用を 2/13 名（15.4%）及び 3/13 名（23.1%）に認めた．コホート II の絶食下投与及び摂食下投与では，有害事象を 7/17 名（41.2%）及び 5/17 名（29.4%），副作用を 3/17 名（17.6%）及び 4/17 名（23.5%）に認めた.

**表 2.7.6.1.6.1.1-1　有害事象の概要（10058040 試験）**

| | コホート I | | | コホート II | | | Total (N=30) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 製剤 A (N=13) N (%) | 製剤 B (N=13) N (%) | Total (N=13) N (%) | Fasting (N=17) N (%) | Fed (N=17) N (%) | Total (N=17) N (%) | N (%) |
| Any Adverse Events | 5 (38.5) | 6 (46.2) | 7 (53.8) | 7 (41.2) | 5 (29.4) | 9 (52.9) | 16 (53.3) |
| Any ≥Grade 3 Adverse Events | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 2 (15.4) | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 3 (10.0) |
| Any Adverse Drug Reactions | 2 (15.4) | 3 (23.1) | 4 (30.8) | 3 (17.6) | 4 (23.5) | 5 (29.4) | 9 (30.0) |
| Any ≥Grade 3 Adverse Drug Reactions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any Serious Adverse Events | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any Adverse Events of Special Interest | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR 表 12.2.1-1，表 12.2.1-2，表 12.2.1-3 改変

#### 2.7.6.1.6.1.2　有害事象

コホート I で発現割合が 10%以上の有害事象は，下痢，ヘモグロビン減少，不眠症であった．製剤間で発現割合を比較すると，製剤 A 及び製剤 B で下痢は 15.4%（2/13 名）及び 7.7%（1/13 名）（いずれも治験薬との関連あり，製剤 A の 1 名は先行した製剤 B 投与後に発現し，製剤 A 投与後まで継続したため製剤 B と同一患者），ヘモグロビン減少は 7.7%（1/13 名）及び 7.7%（1/13 名），不眠症は 7.7%（1/13 名）及び 15.4%（2/13 名）であった．製剤間で大きな差はなかった．グレード 3 以上の有害事象は腫瘍疼痛及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 1/13 名，7.7%）で，いずれも治験薬との関連はなかった（表 2.7.6.1.6.1.2-1 及び表 2.7.6.1.6.1.2-2）.

コホート II で発現割合が 10%以上の有害事象は下痢のみであった．摂食条件で発現割合を比較すると，絶食下投与で 17.6%（3/17 名；いずれも治験薬との関連あり），摂食下投与で 29.4%（5/17 名；うち 3 名は治験薬との関連あり）であり，絶食下投与と摂食下投与で大きな差はなか

った．グレード 3 以上の下痢を 5.9%（1/17 名）に認めたが，治験薬との関連はなかった（表 2.7.6.1.6.1.2-3 及び表 2.7.6.1.6.1.2-4）．

表 2.7.6.1.6.1.2-1　有害事象一覧（コホート I）（10058040 試験）

| MedDRA(ver.23.0) | Formulation A (N=13) | | Formulation B (N=13) | | Total (N=13) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 5 (38.5) | 1 (7.7) | 6 (46.2) | 1 (7.7) | 7 (53.8) | 2 (15.4) |
| Cardiac disorders | | | | | | |
| Supraventricular extrasystoles | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | |
| Angular cheilitis | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Diarrhoea | 2 (15.4) | 0 | 1 (7.7) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | | | | | | |
| Pyrexia | 1 (7.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Investigations | | | | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Haemoglobin decreased | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| Weight decreased | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | | | |
| Hypoglycaemia | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Hypokalaemia | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Hyponatraemia | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | | | | |
| Tumour pain | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Psychiatric disorders | | | | | | |
| Insomnia | 1 (7.7) | 0 | 2 (15.4) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| Renal and urinary disorders | | | | | | |
| Proteinuria | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | | | | |
| Rhinorrhoea | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 12.2.2-1，14.3.1：SA1-1431-020T-ATP-2 改変

表 2.7.6.1.6.1.2-2　副作用一覧（コホート I）（10058040 試験）

| MedDRA(ver.23.0) | Formulation A (N=13) | | Formulation B (N=13) | | Total (N=13) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 2 (15.4) | 0 | 3 (23.1) | 0 | 4 (30.8) | 0 |
| Cardiac disorders | | | | | | |
| Supraventricular extrasystoles | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | |
| Angular cheilitis | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Diarrhoea | 2 (15.4) | 0 | 1 (7.7) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| Investigations | | | | | | |
| Haemoglobin decreased | 1 (7.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | | | |
| Hypokalaemia | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Hyponatraemia | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Renal and urinary disorders | | | | | | |
| Proteinuria | 0 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 12.2.2-2，14.3.1：SA2-1431-020T-ATP-2 改変

表 2.7.6.1.6.1.2-3　有害事象一覧（コホート II）（10058040 試験）

| MedDRA(ver.23.0) | Fasting (N=17) | | Fed (N=17) | | Total (N=17) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 7 (41.2) | 0 | 5 (29.4) | 1 (5.9) | 9 (52.9) | 1 (5.9) |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | |
| Abdominal discomfort | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.9) | 0 |
| Constipation | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 |
| Diarrhoea | 3 (17.6) | 0 | 5 (29.4) | 1 (5.9) | 6 (35.3) | 1 (5.9) |
| Stomatitis | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 |
| Investigations | | | | | | |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.9) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | | | |
| Decreased appetite | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 12.2.2-3，14.3.1：SA1-1431-020T-ATP-2 改変

表 2.7.6.1.6.1.2-4　副作用一覧（コホート II）（10058040 試験）

| MedDRA(ver.23.0) | Fasting (N=17) | | Fed (N=17) | | Total (N=17) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | Total<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 3 (17.6) | 0 | 4 (23.5) | 0 | 5 (29.4) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | |
| Diarrhoea | 3 (17.6) | 0 | 3 (17.6) | 0 | 5 (29.4) | 0 |
| Investigations | | | | | | |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.9) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.1.2.1 項 10058040 CSR　表 12.2.2-4，14.3.1：SA2-1431-020T-ATP-2 改変

### 2.7.6.1.6.1.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現はいずれもなかった．特に注目すべき有害事象（「グレード 2 以上の視覚異常」と定義）の発現はなく，SOC「眼障害」に含まれるグレード 1 の有害事象の発現もなかった．

### 2.7.6.1.6.2　臨床検査値

### 2.7.6.1.6.2.1　治験期間を通しての臨床検査値

グレード 3 の異常値を認めた検査項目とその最悪値の中央値は，リンパ球数（最低値）1019.480 /μL，アルカリホスファターゼ（最高値）339.5 U/L，ナトリウム（最低値）128.0 mEq/L で，発現割合は各 3.3%（1/30 名）であった．グレード 4 の異常値は認めなかった．何らかのグレードの悪化を認めた患者が最も多かった検査項目はクレアチニンで，最高値の中央値は 0.810 mg/dL であった．

### 2.7.6.1.6.2.2　個々の臨床的に重要な異常

何らかのグレードの悪化は，ヘモグロビン減少，血小板数減少，リンパ球数減少，AST 増加，ALT 増加，アルカリホスファターゼ増加，総ビリルビン増加，アルブミン減少，クレアチニン増加，ナトリウム減少，カリウム減少，カリウム増加で認めた．このうち最も発現割合が高

かったのはクレアチニン増加（19/30 名，63.3%）であったが，すべてグレード 0 からグレード 1 への変化であり，グレード 2 への悪化はなかった．

#### 2.7.6.1.6.3 バイタルサイン及び心電図

バイタルサインの平均値はいずれの測定時点でも同程度であった．バイタルサインに関連した有害事象として発熱が 1/30 名（3.3%），体重減少が 1/30 名（3.3%）に認められたが，いずれもグレード 1 で，治験薬との関連はなかった．

12 誘導心電図の評価で，Abnormal with clinical significance を 1 名，Abnormal with no clinical significance を 6 名に認めた．Abnormal with no clinical significance を認めた 6 名のうち 3 名はベースラインでも Abnormal with no clinical significance を認めた．Abnormal with clinical significance を認めた 1 名はベースライン時に normal であり，有害事象として上室性期外収縮（グレード 1，治験薬との関連あり）が報告された．この患者で他に心電図に関連した有害事象はなかった．

### 2.7.6.1.7 結論

製剤比較試験では，製剤 A 及び製剤 B のクロスオーバー単回投与において，製剤 A の全身曝露量は，製剤 B よりも約 20%低かったが，$T_{max}$ には顕著な差はみられなかった．

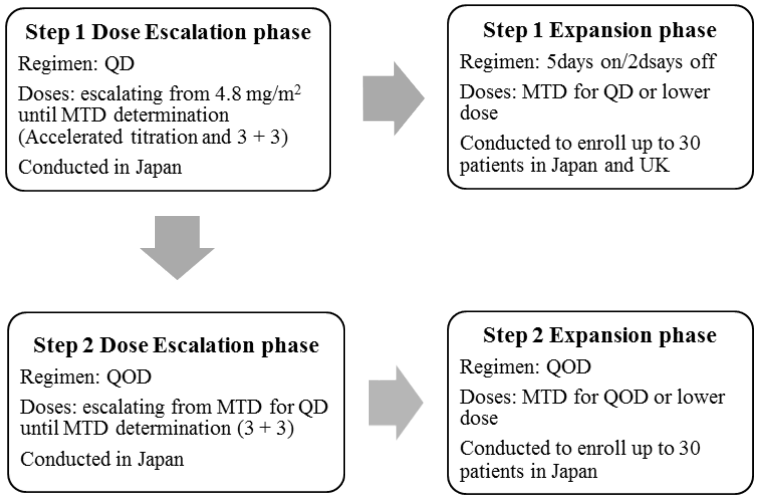
食事の影響試験では，製剤 A の PK が食事の影響を受け，摂食下投与において全身曝露量が増加し，$T_{max}$ が遅延することが明らかとなった．

本剤 160 mg 単回経口投与の忍容性は良好で，製剤間及び摂食条件間で安全性に大きな差は認めなかった．

## 2.7.6.2　10058010 試験（Dose Escalation Phase，Expansion Phase）

### 2.7.6.2.1　試験方法の概略

| | |
|---|---|
| 表題 | 固形癌患者を対象とした TAS-116 の第 I 相臨床試験 |
| 実施地域 | 日本及び英国 |
| 実施施設 | 5 施設（日本 3 施設，英国 2 施設） |
| 実施期間 | 最初の患者の登録日：2014 年 3 月 [redacted] 日<br>最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 |
| 開発段階 | 第 1 相 |
| 目的 | ・　固形癌患者を対象に，1 サイクルを 21 日間としてピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）を投与したときの最大耐量（MTD）を決定し，推奨用量と投与方法を推定する．<br>　－　欧州患者での本剤の安全性をアジア人患者の MTD で確認する（英国のみ）．<br>・　固形癌患者を対象に，1 サイクルを 21 日間として本剤を投与したときの薬物動態（PK）及び安全性を評価し，抗腫瘍効果を確認する．<br>・　固形癌患者を対象に，本剤投与前後における末梢血単核球（PBMC）中の Heat shock protein 70（HSP70）蛋白質発現レベルの生物学的変化を確認し，臨床効果，PK との関連性を検討する．また，消化管間質腫瘍（GIST）患者における血中 DNA の KIT 変異及び PDGFRA 変異の有無と本剤の臨床効果との関連性を検討する．<br><br>主要評価項目：<br>・　各用量レベルのサイクル 1 における用量制限毒性（DLT）<br>副次評価項目：<br>・　PK：用量比例性，食事の影響，反復投与の影響，尿中排泄率（fe）<br>・　安全性：有害事象（種類，程度，本剤との因果関係，発現時期，経過，処置内容），臨床検査値の推移<br>・　有効性：最良総合効果，全奏効率，病態制御率<br>探索的評価項目：<br>・　薬力学マーカーの変動<br>・　GIST 患者における血中 DNA の KIT 変異型及び PDGFRA 変異型 |
| 試験方法 | 本試験は，固形癌患者を対象に本剤の忍容性を評価し，MTD の決定，推奨用量及び投与スケジュールの推定を目的とした第 1 相，非盲検，多施設共同，用量漸増，first-in-human 試験であった．<br>Dose Escalation Phase で本剤の用量を漸増して MTD を決定し，続いて Expansion Phase で本剤の PK，安全性及び抗腫瘍効果を検討することとし，それぞれ Step 1 及び Step 2 に分けて検討した．Dose Escalation Phase と Step 2 の Expansion Phase は日本で，Step 1 の Expansion Phase は日本及び英国で実施した．<br>Step 1 の Dose Escalation Phase では，本剤は 1 日 1 回連日空腹時経口投与とし，4.8 mg/m$^2$（ラットの 10%に重篤な毒性が発現する用量の 1/10）から開始し，Accelerated titration 法及び 3 + 3 デザインに従って用量を漸増した．Step 2 の Dose Escalation Phase では，本剤は隔日空腹時経口投与とし，Step 1 で決定した MTD から 3 + 3 デザインに従って用量を漸増した． |

<table>
<tr><td></td><td>
Step 1 及び Step 2 の Dose Escalation Phase では，1 サイクルを 21 日間とし，サイクル 1 で発現する毒性に基づいて MTD を決定した．また，個々の患者での増量は不可とした．<br>
MTD 決定後，Expansion Phase に移行し，それぞれの Step で最大 30 名の患者を登録することとした．Step 1 の Expansion Phase では，本剤は 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 日ごとに繰り返す投与スケジュールとした．Step 2 の Expansion Phase では，本剤は隔日空腹時経口投与を 21 日ごとに繰り返した．<br>
Step 1 の Expansion Phase では，日本で最初に登録された患者 6 名を対象に本剤を食後に単回投与し，PK に及ぼす食事の影響を検討した．これらの患者にはその後，5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返す投与スケジュールで本剤を空腹時経口投与した．<br>


</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>
計画時：最大 150 名<br>
解析時：61 名が登録され，すべての患者に治験薬が投与された．<br>
Step 1 の解析対象集団
<table>
<tr><th></th><th>Step 1 Level 1</th><th>Step 1 Level 2</th><th>Step 1 Level 3</th><th>Step 1 Level 4</th><th>Step 1 Level 5</th><th>Step 1 Level 6</th><th>Step 1 Level 7</th><th>Step 1 Dose Escalation Total</th></tr>
<tr><td>All Enrolled Patients</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>3</td><td>6</td><td>3</td><td>16</td></tr>
<tr><td>All Treated Patients</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>3</td><td>6</td><td>3</td><td>16</td></tr>
<tr><td>Per Protocol Set (PPS)</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>3</td><td>6</td><td>3</td><td>16</td></tr>
<tr><td>HSP70 Evaluable Patients</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>3</td><td>6</td><td>3</td><td>15</td></tr>
<tr><td>DLT Evaluable Patients</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>3</td><td>6</td><td>3</td><td>16</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th></th><th>Step 1 Expansion Japan</th><th>Step 1 Expansion UK</th><th>Step 1 Expansion Total</th></tr>
<tr><td>All Enrolled Patients</td><td>13</td><td>6</td><td>19</td></tr>
<tr><td>All Treated Patients</td><td>13</td><td>6</td><td>19</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>13</td><td>5</td><td>18</td></tr>
<tr><td>HSP70 Evaluable Patients</td><td>6</td><td>0</td><td>6</td></tr>
</table>
Step 2 の解析対象集団
<table>
<tr><th></th><th>Step 2 Level 1</th><th>Step 2 Level 2</th><th>Step 2 Level 3</th><th>Step 2 Level 4</th><th>Step 2 Dose Escalation Total</th><th>Step 2 Expansion</th></tr>
<tr><td>All Enrolled Patients</td><td>3</td><td>6</td><td>6</td><td>5</td><td>20</td><td>6</td></tr>
<tr><td>All Treated Patients</td><td>3</td><td>6</td><td>6</td><td>5</td><td>20</td><td>6</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>3</td><td>6</td><td>6</td><td>5</td><td>20</td><td>6</td></tr>
<tr><td>HSP70 Evaluable Patients</td><td>2</td><td>4</td><td>6</td><td>4</td><td>16</td><td>4</td></tr>
<tr><td>DLT Evaluable Patients</td><td>3</td><td>5</td><td>6</td><td>5</td><td>19</td><td>0</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>組み入れ基準</td><td>登録時に以下の基準をすべて満たす患者を本試験の対象とした．<br>(1)　本試験の被験者となることについて，本人より文書での同意が得られている</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | (2) 固形癌であることが組織診又は細胞診により確認されている<br>(3) 通常の治療法では効果が認められないか，又は一般に認められた標準的治療法がない<br>(4) 経口投与可能<br>(5) 登録前 14 日以内に病変が確認されている（標的病変の有無は不問）<br>(6) ECOG Performance status が 0 又は 1<br>(7) 以下の骨髄・肝・腎機能の基準を満たす<br>・ 好中球数： 1500 /mm $^3$ 以上<br>・ ヘモグロビン：8.5 g/dL 以上<br>・ 血小板数：10.0 × $10^4$ /μL 以上<br>・ 総ビリルビン：1.5 mg/dL 以下<br>・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：施設基準値上限（ULN）の 3 倍未満<br>・ クレアチニンクリアランス（計算値*又は実測値**）： 50 mL/min 以上<br>*クレアチニンクリアランス（CLcr）の計算値は Cockcroft-Gault の式で算出し，適格性を判断する．<br>$$CLcr=\frac{(140-年齢)\times(体重[kg])}{(72\times血清クレアチニン値[mg/dL])}\times(0.85[女性]又は\ 1.00[男性])$$<br>**実測値を測定した場合は，実測値にて本基準を満たすこと．<br>(8) 同意取得時の年齢が 20 歳以上（英国の患者は 18 歳以上）<br>(9) 本試験の登録後 60 日以上の生存が期待される |
| 除外基準 | 登録時に以下のいずれかの基準に該当する患者は，本試験の対象から除外した．<br>(1) 重篤な合併症を有する（重篤な網膜疾患，腸管麻痺，腸閉塞，画像上確認できる間質性肺炎，腎不全，肝不全，脳血管障害，輸血を必要とする潰瘍，薬物によってコントロール不良又は重度の糖尿病性合併症を有する糖尿病等）<br>(2) 両眼の矯正視力が共に 0.5 未満（万国式試視力表を用いる）<br>(3) 本剤の吸収に著しく影響を及ぼすおそれのある消化管機能障害を有する（胃を切除された患者，胆嚢を摘出された患者等）<br>(4) 臨床上問題となる心電図異常が認められているか，臨床上問題となる心疾患を有する（うっ血性心不全，活動性冠動脈疾患，薬物でコントロール不良な不整脈，登録前 1 年以内に発症した心筋梗塞等）<br>(5) 前治療に起因する副作用が有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 1 まで回復していない（ヘモグロビン，脱毛，色素沈着を除く）<br>(6) 本試験の登録前 21 日以内に他の治験薬が投与された<br>(7) 本試験の登録前 28 日以内に行われた手術の影響が残存している（試験開胸及び胸腔鏡検査を含む）<br>(8) 本試験の登録前に以下の抗癌治療を受けた（胸膜癒着目的のピシバニールは抗癌治療に含まない）<br>・ マイトマイシン C：登録前 35 日以内<br>・ ベバシズマブ：登録前 28 日以内<br>・ ホルモン療法：登録前 14 日以内 |

<table>
<tr><td></td><td>
・　その他の抗癌療法（化学療法，分子標的薬剤，生物学的製剤など）：登録前 21 日以内<br>
(9)　登録前 21 日以内に放射線療法を受けた<br>
(10)　過去に造血骨髄の 30%以上に放射線治療を受けた<br>
(11)　本試験の登録前 14 日以内に輸血，血液成分製剤，血漿分画製剤又は顆粒球コロニー刺激因子などの処置を受けた<br>
(12)　過去に骨髄移植又は幹細胞移植を受けた<br>
(13)　全身性の治療が必要な活動性の感染症を有する（感染症に起因する 38°C 以上の発熱を認める等）<br>
(14)　ヒト免疫不全ウイルス抗体，B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体のいずれかが陽性である（HCV 抗体が陽性であった場合でも，HCV-RNA が陰性であれば登録可能とする）<br>
(15)　臨床症状を伴う脳転移又は治療を要する脳転移を有する<br>
(16)　以下に示すいずれかの体液貯溜を有する<br>
・　ドレーンによる体腔液排除を要する胸水，腹水，心嚢水<br>
・　ピシバニールを除く抗癌剤処置による胸水，腹水，心嚢水<br>
・　登録前 21 日以内のドレーン又は胸膜癒着術の処置による胸水貯留<br>
(17)　同意取得に影響する可能性がある精神障害がある<br>
(18)　妊婦，授乳婦，又は試験期間及び治験薬最終投与後 180 日間に避妊することに同意しない男性又は妊娠の可能性がある女性<br>
(19)　治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した
</td></tr>
<tr><td>用法・用量<br>ロット番号</td><td>
被験薬：本剤 2 mg 錠，10 mg 錠，50 mg 錠<br>
用法・用量：1 サイクルを 21 日間として，空腹時（食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降）に本剤を経口投与した.
<table>
<tr><th>Step</th><th colspan="2">Phase</th><th>用法</th><th>用量（/day）</th></tr>
<tr><td rowspan="8">1</td><td rowspan="7">Dose Escalation Phase</td><td>レベル 1</td><td rowspan="7">連日投与</td><td>4.8 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>レベル 2</td><td>9.6 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>レベル 3</td><td>19.2 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>レベル 4</td><td>38.4 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>レベル 5</td><td>76.8 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>レベル 6</td><td>107.5 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>レベル 7</td><td>150.5 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td colspan="2">Expansion Phase*</td><td>5 日間投与後<br>2 日間休薬</td><td>160 mg/body</td></tr>
<tr><td rowspan="5">2</td><td rowspan="4">Dose Escalation Phase</td><td>レベル 1</td><td rowspan="5">隔日投与</td><td>107.5 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>レベル 2</td><td>150.5 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>レベル 3</td><td>210.7 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>レベル 4</td><td>295.0 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td colspan="2">Expansion Phase</td><td>340 mg/body</td></tr>
</table>
*日本で登録された最初の 6 名は，サイクル 1 の 1 日目のみ食後 30 分以内に本剤を投与し，その後 2 日間休薬した．サイクル 1 の 4 日目から本剤の空腹時投与を開始し，5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返した.<br><br>
ロット番号<br>
2 mg 錠：S13G097
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>10 mg 錠：S13G098，19358.3<br>50 mg 錠：S13G099，S13G100，19358.4</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>1 サイクルを 21 日間とし，投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した．</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>DLT：<br>以下の副作用を DLT と定義した．毒性のグレード分類には CTCAE Ver. 4.03 を用いた．<br>－ 8 日間以上持続するグレード 4 の好中球数減少<br>－ 発熱性好中球減少症（好中球数 < 1000 /mm $^3$ で，かつ，1 回でも 38.3°C を超える又は 1 時間を超えて持続する 38°C 以上の発熱）<br>－ 出血を伴うグレード 3 以上の血小板数減少又は血小板輸血を要するグレード 4 の血小板数減少<br>－ 対症療法で軽快又は回復しないグレード 3 以上の非血液毒性<br>－ 8 日間以上の休薬を要する毒性<br>臨床検査値異常及び一過性の徴候・症状は，治験担当医師と治験依頼者の協議で DLT として取り扱うか否かを判断した．<br>安全性：<br>同意取得から後観察期間（最終投与の翌日から 28 日間）までの有害事象を収集した．有害事象の重症度は，CTCAE Ver. 4.03 のグレードに従い評価した．有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 20.1 を用いて読み替え，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で示した．治験担当医師又は治験依頼者が治験薬との因果関係が「合理的な可能性がある」と判断した有害事象を副作用として集計した．<br>有効性：<br>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）Ver. 1.1</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>Step 1 の解析対象集団は以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>Step 1 登録例</td><td>本試験の Step 1 に登録したすべての患者</td></tr>
<tr><td>Step 1 治験薬投与例</td><td>Step 1 登録例のうち，本剤が 1 回でも投与された患者</td></tr>
<tr><td>Step 1 DLT 評価対象例</td><td>Step 1 治験薬投与例のうち，サイクル 1 で以下のいずれかの基準に該当する患者を除いた患者<br>・ 有害事象の発現以外の理由で，総投与日数が規定の 70% に満たない<br>・ 規定の検査・観察が全く実施されなかった<br>・ 併用禁止薬又は併用禁止療法を受けた</td></tr>
<tr><td>Step 1 PPS</td><td>Step 1 治験薬投与例のうち，併用禁止薬又は併用禁止療法を受けていない患者</td></tr>
</table>
Step 2 の解析対象集団は以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>Step 2 登録例</td><td>本試験の Step 2 に登録したすべての患者</td></tr>
<tr><td>Step 2 治験薬投与例</td><td>Step 2 登録例のうち，本剤が 1 回でも投与された患者</td></tr>
<tr><td>Step 2 DLT 評価対象例</td><td>Step 2 治験薬投与例のうち，サイクル 1 で以下のいずれかの基準にに該当する患者を除いた患者<br>・ 有害事象の発現以外の理由で，総投与日数が規定の 70% に満たない<br>・ 規定の検査・観察が全く実施されなかった<br>・ 併用禁止薬又は併用禁止療法を受けた</td></tr>
<tr><td>Step 2 PPS</td><td>Step 2 治験薬投与例のうち，併用禁止薬又は併用禁止療法を受けていない患者</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

有効性の各評価項目は，以下のように定義した.

- 全奏効率：解析対象集団内で RECIST に基づく最良総合効果が完全奏効（CR），部分奏効（PR）である患者の割合
- 病態制御率：解析対象集団内で RECIST に基づく最良総合効果が CR，PR，Non-CR/non-PD，又は 12 週以上継続した安定（SD）の患者の割合

主要評価項目の解析

Step 1 及び Step 2 の DLT 評価対象例を対象に，用量レベルごとに DLT の詳細を一覧表で示し，DLT の発現例数と DLT 評価対象例数を要約した.

副次評価項目（PK）の解析

PK 解析は，規定量の本剤が投与され，規定の採血・採尿条件を満たした患者を対象とした.

- 空腹時投与
  - $C_{max}$（最高血漿中濃度）
  - $T_{max}$（最高血漿中濃度到達時間）
  - $AUC_{0-t}$*（投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，t = 24 h 又は 48 h）
  - $AUC_{0-inf}$*（投与 0 時間から無限大時間までの AUC）
  - $T_{1/2}$（消失半減期）
  - MRT*（平均滞留時間）
  - CL/F*（経口クリアランス）
  - $V_z$/F*（消失相における見かけの分布容積）
  - fe*
  - CLr*（腎クリアランス）
  - $AUC_{last}$**（投与 0 時間から最終濃度検出時間までの AUC）

  *Day 1 のみ算出

  **Day 1 では算出せず
- 食後投与
  - $C_{max}$
  - $T_{max}$
  - $AUC_{0-t}$
  - $AUC_{0-inf}$
  - $T_{1/2}$

本剤の PK に及ぼす食事の影響は，空腹時投与及び食後投与の PK パラメータ（$C_{max}$，$T_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$）を比較し評価した.

線形性は，統計学的モデル式を用いて解析し評価した.

反復投与による蓄積の程度は，サイクル 1 の Day 1 と反復投与後の PK パラメータを比較し推定した.

| | |
|---|---|
| | fe は，投与量，尿中 TAS-116 濃度及び採尿量から算出した．CLr は投与量，AUC 及び fe から算出した．<br><br>副次評価項目（安全性）の解析<br>Step 1 及び Step 2 の治験薬投与例を対象に，投与スケジュールごとに以下を解析した．<br>・　有害事象<br>本剤投与開始以降に発現した有害事象について，項目ごとに最高グレードのグレード別の患者数と発現割合を示した．<br>・　副作用<br>有害事象と同様に解析した．<br>・　臨床検査値<br>主な臨床検査項目について，患者ごとに最悪値を示すまでの期間，回復に要する期間を示し，投与レベルごとにその中央値を示した．また，患者ごとに最悪値を特定し，投与レベルごとに各サイクルの要約統計量を示した．<br>・　12 誘導心電図<br>患者ごとの 12 誘導心電図所見の一覧を示した．<br><br>副次評価項目（有効性）の解析<br>Step 1 及び Step 2 の DLT 評価対象例及び PPS を対象に，投与スケジュールごとに以下を解析した．<br>・　全奏効率<br>最良総合効果に基づき，全奏効率及びその 95%信頼区間（CI）を算出した．<br>・　病態制御率<br>最良総合効果に基づき，病態制御率及びその 95% CI を算出した．<br><br>探索的評価項目の解析<br>・　薬力学マーカー（HSP70）<br>治験薬投与例のうち，HSP70 の評価が可能と判断された患者を対象に，用法・用量ごとに以下のとおり解析した．<br>PBMC 中の HSP70 蛋白質発現レベル及び HSP70 のベースラインからの変化量の一覧表を作成し，用量ごとに記述的に要約した．本剤の投与量とベースラインからの HSP70 変化量の散布図を示した．<br>・　ゲノム薬理学<br>同意が得られた GIST 患者を対象に，血中 DNA の KIT 変異型及び PDGFRA 変異型の有無を評価し，最良総合効果とともに一覧表で示した． |

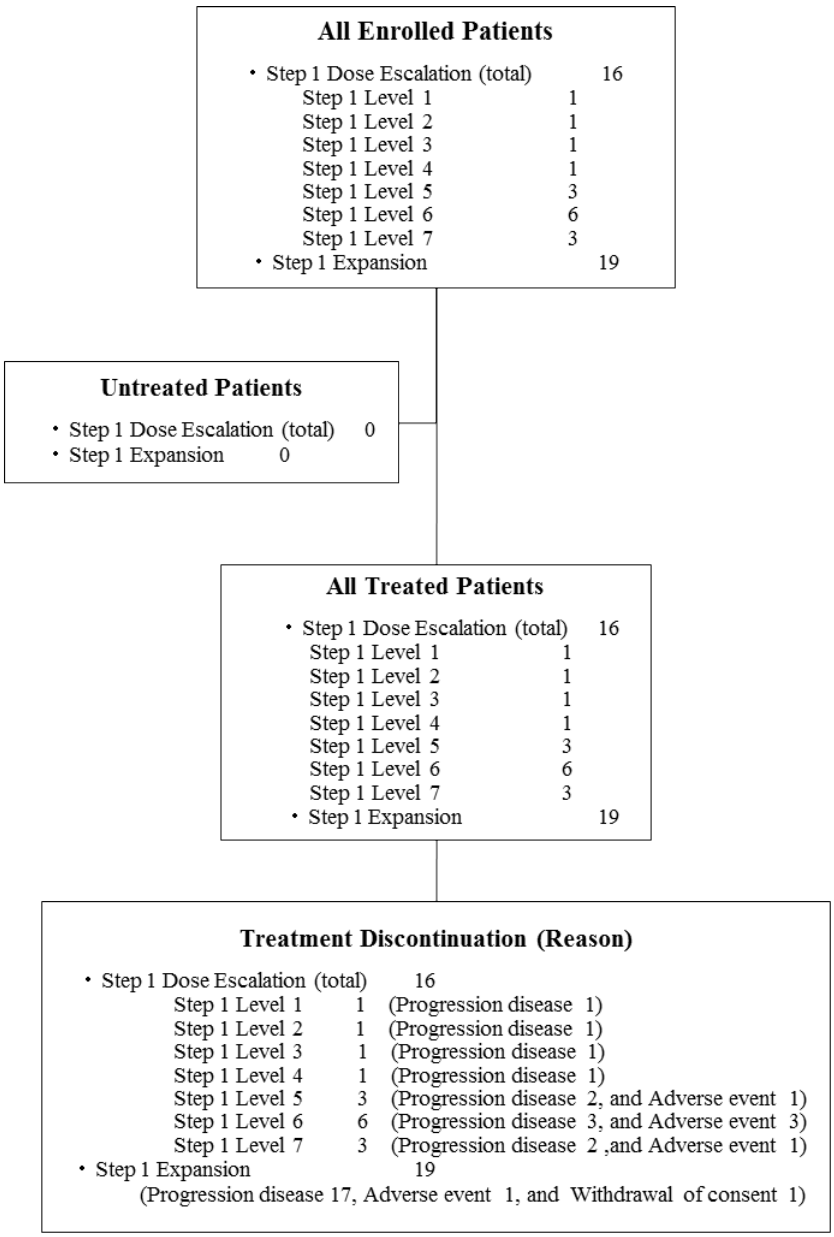
## 2.7.6.2.2　対象患者

### 2.7.6.2.2.1　患者の内訳

Step 1 の患者の内訳を図 2.7.6.2.2.1-1 に示した．

Step 1 の Dose Escalation Phase では 16 名の患者が登録された．本剤の用量はレベル 1 を 4.8 mg/m$^2$ とし，治験実施計画書に従ってレベル 2：9.6 mg/m$^2$，レベル 3：19.2 mg/m$^2$，レベル 4：38.4 mg/m$^2$，レベル 5：76.8 mg/m$^2$，レベル 6：107.5 mg/m$^2$ 及びレベル 7：150.5 mg/m$^2$ と増量し，連日投与を 21 日ごとに繰り返した．

Step 1 の Expansion Phase では 19 名の患者（日本 13 名，英国 6 名）が登録された．本剤 160 mg の 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返した．




Step 1 Dose Escalation: QD, Level 1 (4.8 mg/m$^2$); Level 2 (9.6 mg/m$^2$); Level 3 (19.2 mg/m$^2$); Level 4 (38.4 mg/m$^2$); Level 5 (76.8 mg/m$^2$); Level 6 (107.5 mg/m$^2$); Level 7 (150.5 mg/m$^2$).
Step 1 Expansion: 5 days on/2 days off, 160 mg/body
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 4

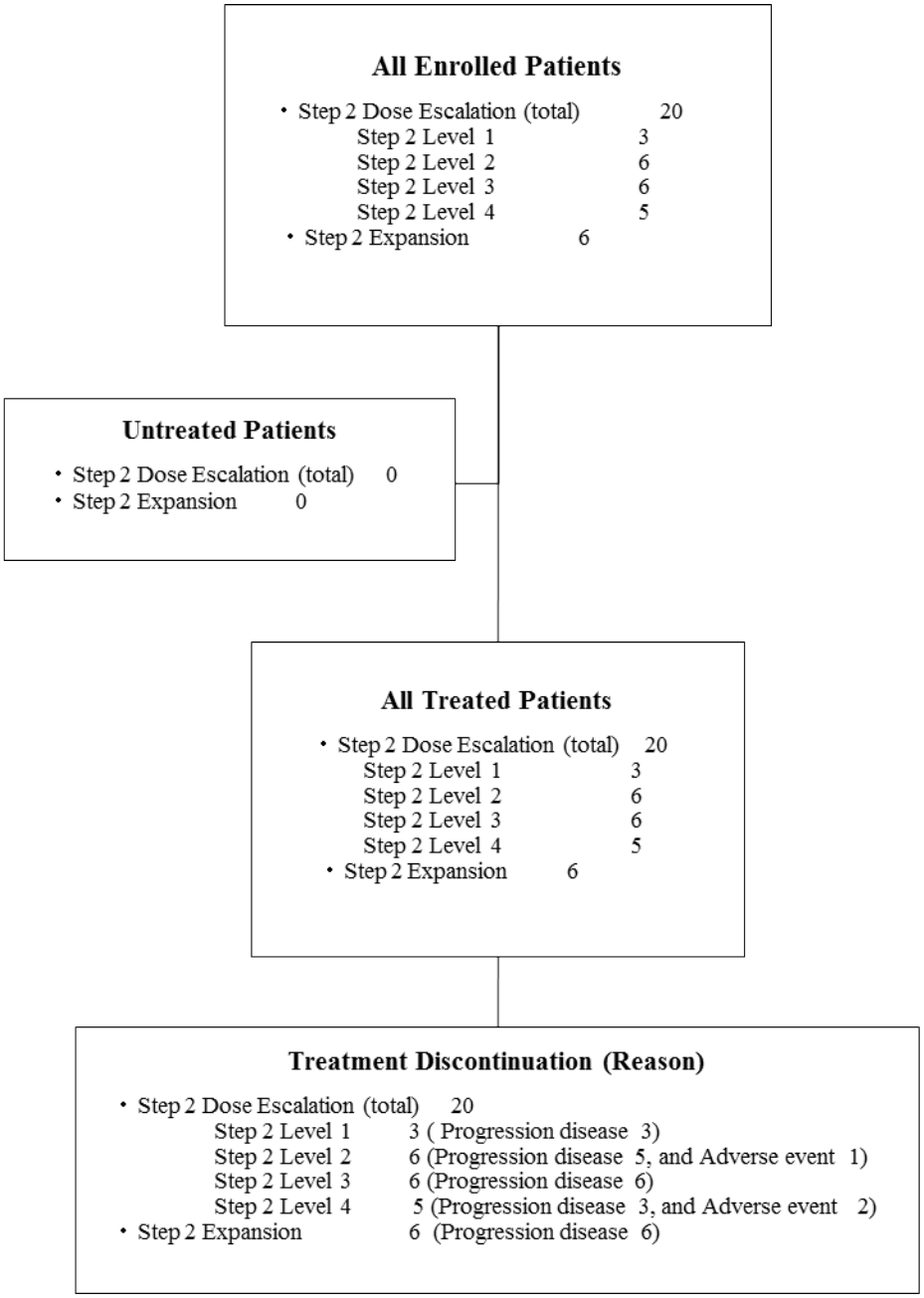
**図 2.7.6.2.2.1-1　患者の内訳（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）**

Step 2 の患者の内訳を図 2.7.6.2.2.1-2 に示した．

Step 2 の Dose Escalation Phase では 20 名の患者が登録された．本剤の隔日投与を 21 日ごとに繰り返した．本剤の用量はレベル 1 を 107.5 mg/m$^2$（Step 1 の MTD）とし，治験実施計画書に従

ってレベル 2：150.5 mg/m$^2$，レベル 3：210.7 mg/m$^2$ 及びレベル 4：295.0 mg/m$^2$ と増量し，隔日投与を 21 日ごとに繰り返した．

Step 2 の Expansion Phase では 6 名の患者が登録された．本剤 340 mg の隔日投与を 21 日ごとに繰り返した．




Step 2 Dose Escalation: QOD, Level 1 (107.5 mg/m$^2$); Level 2 (150.5 mg/m$^2$); Level 3 (210.7 mg/m$^2$); Level 4 (295.0 mg/m$^2$). Step 2 Expansion: QOD 340 mg/body

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 5

**図 2.7.6.2.2.1-2　患者の内訳（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）**

## 2.7.6.2.3　患者背景

### 2.7.6.2.3.1　人口統計学的特性

治験薬投与例の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.2.3.1-1 に示した．

Step 1 Dose Escalation Phase では，年齢中央値は 55.5 歳，Performance status 0 の患者は 12/16 名（75.0%）であった．

Step 1 Expansion Phase では，年齢中央値は 61.0 歳（日本 61.0 歳，英国 58.0 歳），Performance status 0 の患者は 11/19 名（57.9% ; 日本 11/13 名，英国 0/6 名）であった．日本で登録された患者はすべてアジア人で，英国で登録された患者はすべて白人であった．

Step 2 Dose Escalation Phase では，年齢中央値は 54.5 歳，Performance status 0 の患者は 11/20 名（55.0%）であった．

Step 2 Expansion Phase では，年齢中央値は 56.0 歳，Performance status 0 の患者は 3/6 名（50.0%）であった．

表 2.7.6.2.3.1-1　人口統計学的特性及びベースラインの特性（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）

| | Step 1 Dose Escalation (N=16) N (%) | Step 1 Expansion (N=19) N (%) | Step 1 Expansion Japan (N=13) N (%) | Step 1 Expansion UK (N=6) N (%) | Step 2 Dose Escalation (N=20) N (%) | Step 2 Expansion (N=6) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | | | | | | |
| Male | 10 (62.5) | 11 (57.9) | 8 (61.5) | 3 (50.0) | 8 (40.0) | 4 (66.7) |
| Female | 6 (37.5) | 8 (42.1) | 5 (38.5) | 3 (50.0) | 12 (60.0) | 2 (33.3) |
| Age (years) | | | | | | |
| Median | 55.5 | 61.0 | 61.0 | 58.0 | 54.5 | 56.0 |
| Range[Min , Max] | [34 , 74] | [40 , 73] | [41 , 73] | [40 , 68] | [34 , 72] | [40 , 75] |
| Height (cm) | | | | | | |
| Median | 164.75 | 165.30 | 165.30 | 167.35 | 160.65 | 172.25 |
| Range [Min, Max] | [155.3 , 185.2] | [151.0 , 190.0] | [151.0 , 176.6] | [162.0 , 190.0] | [153.3 , 175.7] | [143.6 , 182.3] |
| Weight (kg) | | | | | | |
| Median | 64.35 | 67.70 | 65.20 | 79.10 | 58.00 | 60.50 |
| Range [Min, Max] | [44.7 , 79.2] | [40.3 , 102.5] | [40.3 , 74.5] | [51.7 , 102.5] | [44.6 , 79.2] | [42.1 , 81.1] |
| PS | | | | | | |
| 0 | 12 (75.0) | 11 (57.9) | 11 (84.6) | 0 | 11 (55.0) | 3 (50.0) |
| 1 | 4 (25.0) | 8 (42.1) | 2 (15.4) | 6 (100.0) | 9 (45.0) | 3 (50.0) |
| Race | | | | | | |
| Asian | 16 (100.0) | 13 (68.4) | 13 (100.0) | 0 | 20 (100.0) | 6 (100.0) |
| White | 0 | 6 (31.6) | 0 | 6 (100.0) | 0 | 0 |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 16 改変

## 2.7.6.2.3.2　疾患の特性

治験薬投与例におけるベースラインの疾患の特性を表 2.7.6.2.3.2-1 に示した．

最も多い癌腫は，Step 1 Dose Escalation Phase では肺癌で 10/16 名（62.5%），Step 1 Expansion Phase では GIST で 4/19 名（21.1%），Step 2 Dose Escalation Phase では肺癌で 11/20 名（55.0%），Step 2 Expansion Phase では胃癌・食道胃接合部癌と肺癌で各 2/6 名（33.3%）であった．Step 1 Expansion Phase の 1 名を除くすべての患者が転移巣を有していた．

表 2.7.6.2.3.2-1　ベースラインの疾患の特性（10058010 試験 Dose Escalation Phase , Expansion Phase）

| | Step 1 Dose Escalation (N=16) N (%) | Step 1 Expansion (N=19) N (%) | Step 1 Expansion Japan (N=13) N (%) | Step 1 Expansion UK (N=6) N (%) | Step 2 Dose Escalation (N=20) N (%) | Step 2 Expansion (N=6) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Type of Carcinoma | | | | | | |
| Gastric/GE junction | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) |
| Pancreas | 0 | 3 (15.8) | 3 (23.1) | 0 | 1 (5.0) | 1 (16.7) |
| Breast | 1 (6.3) | 1 (5.3) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Lung | 10 (62.5) | 0 | 0 | 0 | 11 (55.0) | 2 (33.3) |
| Biliary tract | 0 | 3 (15.8) | 3 (23.1) | 0 | 0 | 1 (16.7) |
| GIST | 2 (12.5) | 4 (21.1) | 4 (30.8) | 0 | 1 (5.0) | 0 |
| Other | 3 (18.8) | 8 (42.1) | 3 (23.1) | 5 (83.3) | 7 (35.0) | 0 |
| pStage | | | | | | |
| IIA | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| IIB | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 |
| III | 0 | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 0 |
| IIIB | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| IV | 13 (81.3) | 9 (47.4) | 9 (69.2) | 0 | 15 (75.0) | 5 (83.3) |
| IVA | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| IVB | 1 (6.3) | 3 (15.8) | 3 (23.1) | 0 | 0 | 1 (16.7) |
| Unknown | 0 | 6 (31.6) | 0 | 6 (100.0) | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Histological Type | | | | | | |
| Adenocarcinoma | 9 (56.3) | 10 (52.6) | 7 (53.8) | 3 (50.0) | 16 (80.0) | 5 (83.3) |
| Squamous cell | 4 (25.0) | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 | 1 (5.0) | 1 (16.7) |
| Other | 3 (18.8) | 8 (42.1) | 5 (38.5) | 3 (50.0) | 3 (15.0) | 0 |
| Primary tumor | | | | | | |
| No | 2 (12.5) | 9 (47.4) | 8 (61.5) | 1 (16.7) | 8 (40.0) | 2 (33.3) |
| Yes | 14 (87.5) | 10 (52.6) | 5 (38.5) | 5 (83.3) | 12 (60.0) | 4 (66.7) |
| Metastatic tumor | | | | | | |
| No | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Yes | 16 (100.0) | 18 (94.7) | 13 (100.0) | 5 (83.3) | 20 (100.0) | 6 (100.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 17 改変

## 2.7.6.2.3.3　前治療歴

治験薬投与例の前治療歴を表 2.7.6.2.3.3-1 に示した.

Step 1 Dose Escalation Phase の 1 名を除きすべての患者が化学療法又はホルモン療法の前治療歴を有していた.

表 2.7.6.2.3.3-1　前治療歴（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）

| | Step 1 Dose Escalation (N=16) N (%) | Step 1 Expansion (N=19) N (%) | Step 1 Expansion Japan (N=13) N (%) | Step 1 Expansion UK (N=6) N (%) | Step 2 Dose Escalation (N=20) N (%) | Step 2 Expansion (N=6) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Surgery | | | | | | |
| No | 9 (56.3) | 5 (26.3) | 4 (30.8) | 1 (16.7) | 14 (70.0) | 4 (66.7) |
| Yes | 7 (43.8) | 14 (73.7) | 9 (69.2) | 5 (83.3) | 6 (30.0) | 2 (33.3) |
| Neo-Adjuvant Chemotherapy | | | | | | |
| No | 15 (93.8) | 19 (100.0) | 13 (100.0) | 6 (100.0) | 18 (90.0) | 6 (100.0) |
| Yes | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Adjuvant Chemotherapy | | | | | | |
| No | 14 (87.5) | 12 (63.2) | 8 (61.5) | 4 (66.7) | 18 (90.0) | 5 (83.3) |
| Yes | 2 (12.5) | 7 (36.8) | 5 (38.5) | 2 (33.3) | 2 (10.0) | 1 (16.7) |
| Radiation Therapy | | | | | | |
| No | 6 (37.5) | 14 (73.7) | 11 (84.6) | 3 (50.0) | 12 (60.0) | 4 (66.7) |
| Yes | 10 (62.5) | 5 (26.3) | 2 (15.4) | 3 (50.0) | 8 (40.0) | 2 (33.3) |
| Chemotherapy or Hormonal Therapy | | | | | | |
| No | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Yes | 15 (93.8) | 19 (100.0) | 13 (100.0) | 6 (100.0) | 20 (100.0) | 6 (100.0) |
| Other | | | | | | |
| No | 16 (100.0) | 14 (73.7) | 10 (76.9) | 4 (66.7) | 16 (80.0) | 6 (100.0) |
| Yes | 0 | 5 (26.3) | 3 (23.1) | 2 (33.3) | 4 (20.0) | 0 |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 18

## 2.7.6.2.4　曝露状況

治験薬投与例における総投与日数と総投与量を表 2.7.6.2.4-1 に示した．

Step 2 Expansion Phase 以外では，総投与日数（休薬日を含まない）の中央値は 1 ヶ月を超えた．総投与量の中央値は 4833.0 mg～8652.0 mg の範囲であった．

表 2.7.6.2.4-1　総投与日数及び総投与量（10058010 試験 Dose Escalation Phase, Expansion Phase）

| | Step 1 Dose Escalation (N=16) | Step 1 Expansion (N=19) | Step 2 Dose Escalation (N=20) | Step 2 Expansion (N=6) |
|---|---|---|---|---|
| Total Treatment Days* | | | | |
| N | 16 | 19 | 20 | 6 |
| Mean (S.D.) | 83.2 (79.7) | 73.3 (79.5) | 58.6 (94.7) | 14.5 (8.6) |
| Median | 50.0 | 40.0 | 33.0 | 17.5 |
| Range [Min , Max] | [14 , 263] | [7 , 307] | [2 , 365] | [3 , 23] |
| Cumulative Dose (mg) | | | | |
| N | 16 | 19 | 20 | 6 |
| Mean (S.D.) | 12167.8 (14598.4) | 11357.9 (12734.2) | 16303.1 (23901.2) | 4901.3 (2961.5) |
| Median | 4833.0 | 6400.0 | 8652.0 | 5950.0 |
| Range [Min , Max] | [336 , 48964] | [1120 , 49600] | [428 , 88896] | [848 , 7820] |

Analysis Set: All Treated Patients
* The number of days on which drug were used (drug interruptions were not included).
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 42

患者ごとの投与サイクル数の中央値は，Step 1 Dose Escalation Phase は 3.0 サイクル（範囲：1–16 サイクル），Step 1 Expansion Phase は 3.0 サイクル（範囲：1–22 サイクル），Step 2 Dose Escalation Phase は 4.0 サイクル（範囲：1–35 サイクル），Step 2 Expansion Phase は 2.0 サイクル（範囲：1–3 サイクル）であった．最大投与サイクル数は 35 サイクルであった．

Step 1 Dose Escalation Phase では，6/16 名が減量し，11/16 名が休薬した．大腸内視鏡検査のために休薬したレベル 6 の患者 1 名を除き，減量又は休薬に至った理由は，すべて有害事象であった．

Step 1 Expansion Phase では，3/19 名が減量し，12/19 名が休薬した．減量又は休薬に至った理由は，患者希望で休薬した 1 名を除き，すべて有害事象であった．

Step 2 Dose Escalation Phase では，6/20 名が減量し，11/20 名が休薬した．減量又は休薬に至った理由は，レベル 4 で他の 2 名の患者に DLT が発現したために用量変更した患者 1 名を除き，すべて有害事象であった．

Step 2 Expansion Phase では，有害事象のために 1/6 名が減量し，5/6 名が休薬した．

#### 2.7.6.2.5　安全性の結果

各 Step で治験薬投与例を対象に安全性を評価した．

##### 2.7.6.2.5.1　最大耐量及び推奨用量の決定

###### 2.7.6.2.5.1.1　用量制限毒性

####### 2.7.6.2.5.1.1.1　Step 1

Step 1 で発現した DLT を表 2.7.6.2.5.1.1.1-1 に示した．

Step 1 Dose Escalation Phase のレベル 1（4.8 mg/m$^2$）からレベル 4（38.4 mg/m$^2$）までは，グレード 2 以上の副作用が発現しなかったため 100%ずつ増量した．レベル 5（76.8 mg/m$^2$）では，最初の 1 名にグレード 2 の血中クレアチニン増加と悪心が発現したため，3 + 3 デザインで 2 名の患者を追加登録した．レベル 5 の 3 名に DLT は発現しなかったため，レベル 6 は 40%増量の 107.5 mg/m$^2$ とした．レベル 6 では DLT が発現せず，レベル 7 は 40%増量の 150.5 mg/m$^2$ とした．レベル 7 では，3 名すべてに DLT（夜盲，ALT 増加，AST 増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，視力障害）が発現したため，治験実施計画書に従って，1 レベル下のレベル 6 に 3 名の患者を追加登録した．追加した 3 名のうち 1 名に DLT（食欲減退）が発現した．レベル 6 における DLT 発現は 1/6 名（16.7%）であり，本剤の連日投与の MTD はレベル 6 の 107.5 mg/m$^2$ と決定された．

表 2.7.6.2.5.1.1.1-1　用量制限毒性（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）

| Dosage Level | Patient Number | Dose (mg/m$^2$) | Dose (mg/body) | Dose Limiting Toxicity Adverse Drug Reactions | Grade |
|---|---|---|---|---|---|
| Step 1 Level 6 | [redacted] | 107.5 | 186 | Decreased appetite | 2 |
| Step 1 Level 7 | [redacted] | 150.5 | 292 | Night blindness | 3 |
| | | 150.5 | 280 | Alanine aminotransferase increased | 3 |
| | | | | Aspartate aminotransferase increased | 3 |
| | | | | Gamma-glutamyltransferase increased | 3 |
| | [redacted] | 150.5 | 252 | Visual impairment | 3 |

Analysis Set: DLT Evaluable Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 44

#### 2.7.6.2.5.1.1.2　　Step 2

Step 2 Dose Escalation Phase では，本剤の隔日投与を 21 日ごとに繰り返した．本剤の開始用量は，Step 1 Dose Escalation Phase で MTD と決定された 107.5 mg/m$^2$ とした．

Step 2 で発現した DLT を表 2.7.6.2.5.1.1.2-1 に示した．

レベル 1 では DLT の発現は認められず，レベル 2 は 40%増量の 150.5 mg/m$^2$ とした．

レベル 2 に最初に登録された 3 名の患者のうち 1 名が，有害事象以外の理由で治験薬の投与日数が予定の 70%未満となり DLT 評価対象例から除外されたため，1 名の患者を追加登録した．最初に登録された患者のうち残りの 2 名は DLT 評価可能であったが，有害事象及び疾患進行のため投与期間が短くなった．治験依頼者と治験責任医師の協議で，DLT を適切に評価するため，2 名の患者が追加登録された．その結果，レベル 2 の登録患者数は計 6 名となり，このうち 5 名が DLT 評価対象例となった．この 5 名に DLT の発現は認められなかったため，レベル 3 は 40%増量の 210.7 mg/m$^2$ とした．

レベル 3 には 3 名の患者が登録され，DLT の発現は認められなかったため，レベル 4 は 40%増量の 295.0 mg/m$^2$ とした．

レベル 4 に最初に登録された 3 名の患者のうち 1 名に DLT（血小板数減少）が発現したため，3 名の患者が追加登録されることとなった．しかし，5 例目の登録患者に DLT（発熱性好中球減少症，肺炎，呼吸不全及び敗血症性ショック）が発現したため，4 例目の登録患者の用量はサイクル 1 の Day 17 から 1 レベル減量し，6 例目の患者登録は中止した．レベル 4 では 2/5 名（40.0%）の患者に DLT が発現したことから，1 レベル下のレベル 3 に 3 名の患者が追加登録された．レベル 3 に追加登録された 3 名の患者には DLT の発現は認められず，計 6 名の患者に DLT の発現が認められなかったことから，本剤の隔日投与の MTD はレベル 3 の 210.7 mg/m$^2$ と決定された．

表 2.7.6.2.5.1.1.2-1　用量制限毒性（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）

| Dosage Level | Patient Number | Dose (mg/m$^2$) | Dose (mg/body) | Dose Limiting Toxicity Adverse Drug Reactions | Grade |
|---|---|---|---|---|---|
| Step 2 Level 4 | [redacted] | 295 | 442 | Platelet count decreased | 3 |
| | | 295 | 486 | Febrile neutropenia | 3 |
| | | | | Pneumonia | 4 |
| | | | | Respiratory failure | 4 |
| | | | | Septic shock | 4 |

Analysis Set: DLT Evaluable Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 45

#### 2.7.6.2.5.1.2　　推奨用量及び投与スケジュール

Step 1 及び Step 2 における DLT 評価対象例の Dose intensity をそれぞれ表 2.7.6.2.5.1.2-1 及び表 2.7.6.2.5.1.2-2 に示した．

Step 1 Dose Escalation Phase の MTD であるレベル 6（107.5 mg/m$^2$）における Relative dose intensity は低く（52.38%），3/6 名の患者が投与中止に至る有害事象を発現したため，Step 1 Expansion Phase の投与スケジュールが検討された．有害事象は休薬で回復したことから，連日投与中に休薬を含めることとし，Step 1 Expansion Phase では 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返す投与スケジュールが選択された．CL/F と体表面積（BSA）に有意な相関が認め

られなかったことから，Step 1 Dose Escalation Phase の MTD に基づき Step 1 Expansion Phase の用量は固定用量の 160 mg とした．

Step 2 Expansion Phase では，投与スケジュールは隔日投与とし，Step 2 Dose Escalation Phase で決定された MTD 及び BSA に関する検討結果から，用量は固定用量の 340 mg とした．

表 2.7.6.2.5.1.2-1 Dose Intensity（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）

| | Step 1 Level 1 (N=1) | Step 1 Level 2 (N=1) | Step 1 Level 3 (N=1) | Step 1 Level 4 (N=1) | Step 1 Level 5 (N=3) | Step 1 Level 6 (N=6) | Step 1 Level 7 (N=3) | Step 1 Total (N=16) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Actual Dose Intensity (mg/body/day)** | | | | | | | | |
| N | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 6 | 3 | 16 |
| Mean (S.D.) | 7.50 (-) | 16.00 (-) | 30.00 (-) | 66.00 (-) | 108.65 (22.92) | 98.27 (20.70) | 167.94 (19.56) | 96.18 (51.31) |
| Median | 7.50 | 16.00 | 30.00 | 66.00 | 102.56 | 92.92 | 174.25 | 94.00 |
| Range [Min , Max] | [7.5 , 7.5] | [16.0 , 16.0] | [30.0 , 30.0] | [66.0 , 66.0] | [89.4 , 134.0] | [77.3 , 132.2] | [146.0 , 183.6] | [7.5 , 183.6] |
| **Relative Dose Intensity (%)** | | | | | | | | |
| N | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 6 | 3 | 16 |
| Mean (S.D.) | 93.75 (-) | 100.00 (-) | 100.00 (-) | 100.00 (-) | 83.04 (16.20) | 54.91 (11.17) | 61.57 (10.18) | 72.31 (21.01) |
| Median | 93.75 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 81.40 | 52.38 | 65.56 | 68.43 |
| Range [Min , Max] | [93.8 , 93.8] | [100.0 , 100.0] | [100.0 , 100.0] | [100.0 , 100.0] | [67.7 , 100.0] | [44.4 , 76.0] | [50.0 , 69.1] | [44.4 , 100.0] |

Analysis Set: DLT Evaluable Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 46

表 2.7.6.2.5.1.2-2 Dose Intensity（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）

| | Step 2 Level 1 (N=3) | Step 2 Level 2 (N=5) | Step 2 Level 3 (N=6) | Step 2 Level 4 (N=5) | Step 2 Total (N=19) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Actual Dose Intensity (mg/body/day)** | | | | | |
| N | 3 | 5 | 6 | 5 | 19 |
| Mean (S.D.) | 87.76 (3.03) | 119.66 (8.37) | 142.96 (32.37) | 175.01 (41.55) | 136.55 (39.90) |
| Median | 87.27 | 121.78 | 148.26 | 167.49 | 130.57 |
| Range [Min , Max] | [85.0 , 91.0] | [109.0 , 130.6] | [90.4 , 181.8] | [132.3 , 226.9] | [85.0 , 226.9] |
| **Relative Dose Intensity (%)** | | | | | |
| N | 3 | 5 | 6 | 5 | 19 |
| Mean (S.D.) | 98.99 (1.75) | 95.51 (5.83) | 85.02 (18.45) | 71.93 (10.80) | 86.54 (15.38) |
| Median | 100.00 | 96.72 | 90.51 | 71.88 | 95.31 |
| Range [Min , Max] | [97.0 , 100.0] | [85.7 , 100.0] | [53.2 , 100.0] | [59.6 , 85.7] | [53.2 , 100.0] |

Analysis Set: DLT Evaluable Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 47

### 2.7.6.2.5.2　有害事象

#### 2.7.6.2.5.2.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.2.5.2.1-1 に示した.

治験薬投与例のうちほぼすべての患者に有害事象及び副作用が発現した.

Step 1 Dose Escalation Phase では，グレード 3 以上の有害事象又は副作用の発現はレベル 1 からレベル 4 では認めず，レベル 5 以上の患者に発現し，レベル 7 ではすべての患者に発現した.

日本及び英国で患者が登録された Step 1 Expansion Phase では，グレード 3 以上の有害事象の発現割合は日本（6/13 名，46.2%）より英国（4/6 名，66.7%）で高かったが，グレード 3 以上の副作用の発現割合は日本（4/13 名，30.8%）の方が英国（1/6 名，16.7%）より高かった.

Step 2 Dose Escalation Phase では，グレード 3 以上の有害事象又は副作用の発現はレベル 2 以上で認められた.

Step 2 Expasion Phase では，グレード 3 以上の有害事象は 5/6 名（83.3%）に発現し，グレード 3 以上の副作用は 2/6 名（33.3%）に発現した.

重篤な有害事象の発現は，Step 1 Dose Escalation Phase で 5/16 名（31.3%），Step 1 Expasion Phase で 7/19 名（36.8%），Step 2 Dose Escalation Phase で 3/20 名（15.0%），Step 2 Expasion Phase で 4/6 名（66.7%）に認められた.

死亡に至った有害事象は，Step 1 Expansion Phase の 1 名，Step 2 Dose Escalation Phase レベル 2 の 1 名，Step 2 Expansion Phase の 1 名の計 3 名で報告された.

表 2.7.6.2.5.2.1-1　有害事象の概要（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）

| | Step 1 Dose Escalation (N=16) N (%) | Step 1 Expansion (N=19) N (%) | Step 1 Expansion Japan (N=13) N (%) | Step 1 Expansion UK (N=6) N (%) | Step 2 Dose Escalation (N=20) N (%) | Step 2 Expansion (N=6) N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Adverse Events | 15 (93.8) | 19 (100.0) | 13 (100.0) | 6 (100.0) | 20 (100.0) | 6 (100.0) |
| Any ≥ Grade 3 Adverse Events | 7 (43.8) | 10 (52.6) | 6 (46.2) | 4 (66.7) | 8 (40.0) | 5 (83.3) |
| Any Adverse Drug Reactions | 15 (93.8) | 18 (94.7) | 13 (100.0) | 5 (83.3) | 20 (100.0) | 6 (100.0) |
| Any ≥ Grade 3 Adverse Drug Reactions | 7 (43.8) | 5 (26.3) | 4 (30.8) | 1 (16.7) | 6 (30.0) | 2 (33.3) |
| Any Serious Adverse Events | 5 (31.3) | 7 (36.8) | 4 (30.8) | 3 (50.0) | 3 (15.0) | 4 (66.7) |
| Any Adverse Events Leading to Study Termination | 5 (31.3) | 1 (5.3) | 0 | 1 (16.7) | 3 (15.0) | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Death | 0 | 1 (5.3) | 1 (7.7) | 0 | 1 (5.0) | 1 (16.7) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 48

### 2.7.6.2.5.2.2　有害事象

#### 2.7.6.2.5.2.2.1　Step 1 Dose Escalation Phase

Step 1 Dose Escalation Phase で発現割合が 10%以上の有害事象又はグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.6.2.5.2.2.1-1 に示した.

何らかの有害事象が 15/16 名（93.8%）に発現し，グレード 3 以上の有害事象は 7/16 名（43.8%）に認められた.

20%以上の患者にみられた有害事象は，下痢及び血中クレアチニン増加（各 12/16 名，75.0%），食欲減退（9/16 名，56.3%），夜盲，悪心及び AST 増加（各 7/16 名，43.8%），疲労（6/16 名，37.5%），ALT 増加，心電図 QT 延長，血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加及び発疹（各 5/16 名，31.3%），発熱，尿中ヘモグロビン陽性及び体重減少（各 4/16 名，25.0%）であった.

10%以上の患者にみられたグレード 3 以上の有害事象は，ALT 増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び食欲減退（各 2/16 名，12.5%）であった.

表 2.7.6.2.5.2.2.1-1 発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 1 Dose Escalation (N = 16) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 3 (18.8) | 5 (31.3) | 7 (43.8) | 0 | 0 | 15 (93.8) | 7 (43.8) |
| Eye disorders | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 8 (50.0) | 2 (12.5) |
| Night blindness | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Vision blurred | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| Visual impairment | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Gastrointestinal disorders | 6 (37.5) | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 12 (75.0) | 2 (12.5) |
| Abdominal pain upper | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Diarrhoea | 7 (43.8) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 12 (75.0) | 1 (6.3) |
| Nausea | 2 (12.5) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Stomatitis | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Vomiting | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 5 (31.3) | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 8 (50.0) | 0 |
| Fatigue | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 6 (37.5) | 0 |
| Pyrexia | 4 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (25.0) | 0 |
| Infections and infestations | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 5 (31.3) | 1 (6.3) |
| Cystitis | 0 | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| Pneumonia | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Investigations | 3 (18.8) | 7 (43.8) | 4 (25.0) | 0 | 0 | 14 (87.5) | 4 (25.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 5 (31.3) | 2 (12.5) |
| Aspartate aminotransferase increased | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Blood albumin decreased | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Blood creatinine increased | 3 (18.8) | 9 (56.3) | 0 | 0 | 0 | 12 (75.0) | 0 |
| Blood sodium decreased | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 5 (31.3) | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 | 0 | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Haemoglobin urine present | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (25.0) | 0 |
| Neutrophil count decreased | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Platelet count decreased | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Weight decreased | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 4 (25.0) | 0 |
| Blood phosphorus increased | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| Protein urine present | 1 (6.3) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 5 (31.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (31.3) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Decreased appetite | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| Myalgia | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |

表 2.7.6.2.5.2.2.1-1　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 1 Dose Escalation (N = 16) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 0 | 0 | 4 (25.0) | 3 (18.8) |
| Interstitial lung disease | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Pulmonary embolism | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Pulmonary oedema | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (18.8) | 4 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 7 (43.8) | 0 |
| Dermatitis acneiform | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Pruritus | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Rash | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 5 (31.3) | 0 |
| Vascular disorders | 0 | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 3 (18.8) | 1 (6.3) |
| Deep vein thrombosis | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category [Preferred Term, System Organ Class or Any Events]) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 49 改変

Step 1 Dose Escalation Phase で発現割合が 10%以上の副作用及びグレード 3 以上の副作用を表 2.7.6.2.5.2.2.1-2 に示した.

何らかの副作用が 15/16 名（93.8%）に発現し，グレード 3 以上の副作用は 7/16 名（43.8%）に認められた.

20%以上の患者にみられた副作用は，下痢及び血中クレアチニン増加（各 12/16 名，75.0%），食欲減退（9/16 名，56.3%），夜盲，悪心及び AST 増加（各 7/16 名，43.8%），疲労（6/16 名，37.5%），ALT 増加，心電図 QT 延長，血中 ALP 増加及び発疹（各 5/16 名，31.3%），発熱，尿中ヘモグロビン陽性及び体重減少（各 4/16 名，25.0%）であった.

10%以上の患者にみられたグレード 3 以上の副作用は，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び食欲減退（各 2/16 名，12.5%）であった.

表 2.7.6.2.5.2.2.1-2　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の副作用（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 1 Dose Escalation (N = 16) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 3 (18.8) | 5 (31.3) | 7 (43.8) | 0 | 0 | 15 (93.8) | 7 (43.8) |
| Eye disorders | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 8 (50.0) | 2 (12.5) |
| Night blindness | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Vision blurred | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| Visual impairment | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Gastrointestinal disorders | 6 (37.5) | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 12 (75.0) | 2 (12.5) |
| Abdominal pain upper | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Diarrhoea | 7 (43.8) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 12 (75.0) | 1 (6.3) |
| Nausea | 2 (12.5) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Stomatitis | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Vomiting | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 5 (31.3) | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 8 (50.0) | 0 |
| Fatigue | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 6 (37.5) | 0 |
| Pyrexia | 4 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (25.0) | 0 |
| Infections and infestations | 0 | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 4 (25.0) | 1 (6.3) |
| Cystitis | 0 | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| Pneumonia | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Investigations | 3 (18.8) | 8 (50.0) | 3 (18.8) | 0 | 0 | 14 (87.5) | 3 (18.8) |
| Alanine aminotransferase increased | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 5 (31.3) | 1 (6.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 5 (31.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Blood albumin decreased | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Blood creatinine increased | 3 (18.8) | 9 (56.3) | 0 | 0 | 0 | 12 (75.0) | 0 |
| Blood sodium decreased | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 5 (31.3) | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 | 0 | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Haemoglobin urine present | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (25.0) | 0 |
| Neutrophil count decreased | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Platelet count decreased | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Weight decreased | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 0 | 0 | 0 | 4 (25.0) | 0 |
| Blood phosphorus increased | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| Protein urine present | 1 (6.3) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 5 (31.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (31.3) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Decreased appetite | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 9 (56.3) | 2 (12.5) |

表 2.7.6.2.5.2.2.1-2　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の副作用（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 1 Dose Escalation (N = 16) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 | 0 | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Interstitial lung disease | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Pulmonary embolism | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (18.8) | 4 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 7 (43.8) | 0 |
| Dermatitis acneiform | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Pruritus | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5) | 0 |
| Rash | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 5 (31.3) | 0 |
| Vascular disorders | 0 | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 3 (18.8) | 1 (6.3) |
| Deep vein thrombosis | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category [Preferred Term, System Organ Class or Any Events]) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 50 改変

なお，Step 1 Dose Escalation Phase で発現したすべての有害事象及びすべての副作用を付録（表 2.7.6.7.1.1-1 及び表 2.7.6.7.1.1-2）に添付した．

### 2.7.6.2.5.2.2.2　Step 1 Expansion Phase

Step 1 Expansion Phase で発現割合が 10%以上の有害事象又はグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.6.2.5.2.2.2-1 に示した．

何らかの有害事象が 19/19 名（100%）に発現し，グレード 3 以上の有害事象は 10/19 名（52.6%）に認められた．

20%以上の患者にみられた有害事象は，下痢（15/19 名，78.9%），悪心（12/19 名，63.2%），疲労及び食欲減退（各 9/19 名，47.4%），血中クレアチニン増加（8/19 名，42.1%），血中 ALP 増加（6/19 名，31.6%），夜盲及び味覚異常（各 5/19 名，26.3%），便秘，嘔吐，発熱，ALT 増加，AST 増加及び不眠症（各 4/19 名，21.1%）であった．

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は，いずれも 10%未満であった．

表 2.7.6.2.5.2.2.2-1　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Expansion (N = 19) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥ Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 2 (10.5) | 7 (36.8) | 9 (47.4) | 0 | 1 (5.3) | 19 (100.0) | 10 (52.6) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 3 (15.8) | 1 (5.3) |
| Anaemia | 0 | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 3 (15.8) | 1 (5.3) |
| Eye disorders | 6 (31.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (31.6) | 0 |
| Night blindness | 5 (26.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 8 (42.1) | 8 (42.1) | 2 (10.5) | 0 | 0 | 18 (94.7) | 2 (10.5) |
| Abdominal pain | 1 (5.3) | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 3 (15.8) | 0 |
| Abdominal pain upper | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| Constipation | 2 (10.5) | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 4 (21.1) | 0 |
| Diarrhoea | 8 (42.1) | 6 (31.6) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 15 (78.9) | 1 (5.3) |
| Nausea | 10 (52.6) | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 12 (63.2) | 0 |
| Rectal stenosis | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Vomiting | 3 (15.8) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (21.1) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 4 (21.1) | 5 (26.3) | 1 (5.3) | 0 | 1 (5.3) | 11 (57.9) | 2 (10.5) |
| Fatigue | 3 (15.8) | 5 (26.3) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 9 (47.4) | 1 (5.3) |
| Pyrexia | 4 (21.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (21.1) | 0 |
| Disease progression | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Hepatobiliary disorders | 0 | 1 (5.3) | 2 (10.5) | 0 | 0 | 3 (15.8) | 2 (10.5) |
| Cholangitis | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Jaundice cholestatic | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Bile duct stenosis | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 2 (10.5) | 1 (5.3) |
| Investigations | 6 (31.6) | 4 (21.1) | 4 (21.1) | 1 (5.3) | 0 | 15 (78.9) | 5 (26.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (5.3) | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| Amylase increased | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| Blood albumin decreased | 0 | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| Blood calcium increased | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Blood creatinine increased | 3 (15.8) | 5 (26.3) | 0 | 0 | 0 | 8 (42.1) | 0 |
| Blood potassium decreased | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 3 (15.8) | 1 (5.3) |
| Blood urine present | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| Haemoglobin urine present | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| White blood cell count decreased | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (15.8) | 0 |
| Blood phosphorus increased | 3 (15.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.8) | 0 |
| Protein urine present | 0 | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (10.5) | 3 (15.8) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 6 (31.6) | 1 (5.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | 2 (10.5) | 6 (31.6) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 9 (47.4) | 1 (5.3) |
| Decreased appetite | 2 (10.5) | 6 (31.6) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 9 (47.4) | 1 (5.3) |

表 2.7.6.2.5.2.2.2-1　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 1 Expansion (N = 19) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nervous system disorders | 4 (21.1) | 4 (21.1) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 9 (47.4) | 1 (5.3) |
| Dizziness | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 2 (10.5) | 1 (5.3) |
| Dysgeusia | 2 (10.5) | 3 (15.8) | 0 | 0 | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| Headache | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| Psychiatric disorders | 4 (21.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (21.1) | 0 |
| Insomnia | 4 (21.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (21.1) | 0 |
| Renal and urinary disorders | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Urinary tract obstruction | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 3 (15.8) | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| Dyspnoea | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 6 (31.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (31.6) | 0 |
| Dermatitis acneiform | 3 (15.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.8) | 0 |
| Dry skin | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category [Preferred Term, System Organ Class or Any Events]) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 51 改変

Step 1 Expansion Phase で発現割合が 10%以上の副作用及びグレード 3 以上の副作用を表 2.7.6.2.5.2.2.2-2 に示した.

何らかの副作用が 18/19 名（94.7%）に発現し，グレード 3 以上の副作用は 5/19 名（26.3%）に認められた.

20%以上の患者にみられた副作用は，下痢（15/19 名，78.9%），悪心（10/19 名，52.6%），食欲減退（9/19 名，47.4%），血中クレアチニン増加（8/19 名，42.1%），夜盲，疲労及び味覚異常（各 5/19 名，26.3%），ALT 増加，AST 増加及び血中 ALP 増加（各 4/19 名，21.1%）であった.

グレード 3 以上の副作用の発現割合は，いずれも 10%未満であった.

表 2.7.6.2.5.2.2.2-2　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の副作用（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 1 Expansion (N = 19) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 4 (21.1) | 9 (47.4) | 5 (26.3) | 0 | 0 | 18 (94.7) | 5 (26.3) |
| Eye disorders | 5 (26.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| Night blindness | 5 (26.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 9 (47.4) | 7 (36.8) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 17 (89.5) | 1 (5.3) |
| Diarrhoea | 8 (42.1) | 6 (31.6) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 15 (78.9) | 1 (5.3) |
| Nausea | 8 (42.1) | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 10 (52.6) | 0 |
| Vomiting | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (15.8) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 3 (15.8) | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| Fatigue | 3 (15.8) | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| Investigations | 6 (31.6) | 4 (21.1) | 4 (21.1) | 0 | 0 | 14 (73.7) | 4 (21.1) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (5.3) | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| Amylase increased | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| Blood creatinine increased | 3 (15.8) | 5 (26.3) | 0 | 0 | 0 | 8 (42.1) | 0 |
| Blood potassium decreased | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 2 (10.5) | 1 (5.3) |
| Blood urine present | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| Haemoglobin urine present | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| White blood cell count decreased | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (15.8) | 0 |
| Blood phosphorus increased | 3 (15.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.8) | 0 |
| Protein urine present | 0 | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (10.5) | 2 (10.5) | 0 | 0 | 0 | 4 (21.1) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 2 (10.5) | 7 (36.8) | 0 | 0 | 0 | 9 (47.4) | 0 |
| Decreased appetite | 2 (10.5) | 7 (36.8) | 0 | 0 | 0 | 9 (47.4) | 0 |
| Nervous system disorders | 2 (10.5) | 3 (15.8) | 0 | 0 | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| Dysgeusia | 2 (10.5) | 3 (15.8) | 0 | 0 | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 5 (26.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| Dermatitis acneiform | 3 (15.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.8) | 0 |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category [Preferred Term, System Organ Class or Any Events]) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 52 改変

なお，Step 1 Expansion Phase で発現したすべての有害事象及びすべての副作用を付録（表 2.7.6.7.1.1-3 及び表 2.7.6.7.1.1-4）に添付した．

### 2.7.6.2.5.2.2.3　Step 2 Dose Escalation Phase

Step 2 Dose Escalation Phase で発現割合が 10%以上の有害事象及びグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.6.2.5.2.2.3-1 に示した．

何らかの有害事象が 20/20 名（100%）に発現し，グレード 3 以上の有害事象は 8/20 名（40.0%）に認められた．

20%以上の患者にみられた有害事象は，下痢（19/20 名，95.0%），血中クレアチニン増加（11/20 名，55.0%），食欲減退（10/20 名，50.0%），悪心，ALT 増加及び AST 増加（各 8/20 名，40.0%），疲労，血小板数減少及び尿中蛋白陽性（各 7/20 名，35.0%），嘔吐（6/20 名，30.0%），発熱（5/20 名，25.0%），貧血，眼の障害，口内炎，血中ナトリウム減少，好中球数減少，白血球数減少，血中リン増加，血中 ALP 増加，ざ瘡様皮膚炎及び発疹（各 4/20 名，20.0%）であった．

10%以上の患者にみられたグレード 3 以上の有害事象は，下痢（3/20 名，15.0%），貧血，好中球数減少及び血小板数減少（各 2/20 名，10.0%）であった．

表 2.7.6.2.5.2.2.3-1　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 2 Dose Escalation (N = 20) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 4 (20.0) | 8 (40.0) | 5 (25.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) | 20 (100.0) | 8 (40.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 2 (10.0) | 3 (15.0) | 0 | 0 | 5 (25.0) | 3 (15.0) |
| Anaemia | 0 | 2 (10.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 4 (20.0) | 2 (10.0) |
| Disseminated intravascular coagulation | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Febrile neutropenia | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Eye disorders | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 7 (35.0) | 0 |
| Eye disorder | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Visual impairment | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 11 (55.0) | 5 (25.0) | 4 (20.0) | 0 | 0 | 20 (100.0) | 4 (20.0) |
| Constipation | 3 (15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 |
| Diarrhoea | 12 (60.0) | 4 (20.0) | 3 (15.0) | 0 | 0 | 19 (95.0) | 3 (15.0) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Haemorrhoids | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Nausea | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 8 (40.0) | 0 |
| Stomatitis | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Vomiting | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (30.0) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 9 (45.0) | 2 (10.0) |
| Fatigue | 5 (25.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 7 (35.0) | 1 (5.0) |
| Pyrexia | 5 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (25.0) | 0 |
| Disease progression | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Infections and infestations | 2 (10.0) | 4 (20.0) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 7 (35.0) | 1 (5.0) |
| Pneumonia | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| Septic shock | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Upper respiratory tract infection | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Investigations | 6 (30.0) | 8 (40.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) | 0 | 19 (95.0) | 5 (25.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 8 (40.0) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 8 (40.0) | 1 (5.0) |
| Blood creatinine increased | 6 (30.0) | 5 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 11 (55.0) | 0 |
| Blood glucose decreased | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Blood potassium decreased | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Blood sodium decreased | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Blood urine present | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Haemoglobin urine present | 3 (15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 |
| Neutrophil count decreased | 0 | 2 (10.0) | 0 | 2 (10.0) | 0 | 4 (20.0) | 2 (10.0) |
| Platelet count decreased | 5 (25.0) | 0 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 7 (35.0) | 2 (10.0) |
| White blood cell count decreased | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 4 (20.0) | 1 (5.0) |

表 2.7.6.2.5.2.2.3-1　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 2 Dose Escalation (N = 20) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blood phosphorus increased | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Protein urine present | 1 (5.0) | 6 (30.0) | 0 | 0 | 0 | 7 (35.0) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 5 (25.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 10 (50.0) | 1 (5.0) |
| Dehydration | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Decreased appetite | 5 (25.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 10 (50.0) | 1 (5.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 5 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (25.0) | 0 |
| Back pain | 3 (15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 |
| Myalgia | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Nervous system disorders | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 7 (35.0) | 0 |
| Dysgeusia | 3 (15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 3 (15.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 4 (20.0) | 1 (5.0) |
| Pleural effusion | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Pneumothorax | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Respiratory failure | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 10 (50.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 11 (55.0) | 0 |
| Dermatitis acneiform | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Rash | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Rash maculo-papular | 3 (15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 |
| Vascular disorders | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 |
| Hypertension | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category [Preferred Term, System Organ Class or Any Events]) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 53 改変

Step 2 Dose Escalation Phase で発現割合が 10%以上の副作用及びグレード 3 以上の副作用を表 2.7.6.2.5.2.2.3-2 に示した.

何らかの副作用が 20/20 名（100%）に発現し，グレード 3 以上の副作用は 6/20 名（30.0%）に認められた.

20%以上の患者にみられた副作用は，下痢（18/20 名，90.0%），血中クレアチニン増加（11/20 名，55.0%），食欲減退（10/20 名，50.0%），悪心，ALT 増加及び AST 増加（各 8/20 名，40.0%），血小板数減少及び尿中蛋白陽性（各 7/20 名，35.0%），嘔吐及び疲労（各 6/20 名，30.0%），眼の障害，口内炎，血中ナトリウム減少，好中球数減少，白血球数減少，血中リン増加，血中 ALP 増加，ざ瘡様皮膚炎及び発疹（各 4/20 名，20.0%）であった.

10%以上の患者にみられたグレード 3 以上の副作用は，貧血，下痢，好中球数減少及び血小板数減少（各 2/20 名，10.0%）であった.

表 2.7.6.2.5.2.2.3-2　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の副作用（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 2 Dose Escalation (N = 20) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 6 (30.0) | 8 (40.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 | 20 (100.0) | 6 (30.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 1 (5.0) | 3 (15.0) | 0 | 0 | 4 (20.0) | 3 (15.0) |
| Anaemia | 0 | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 3 (15.0) | 2 (10.0) |
| Disseminated intravascular coagulation | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Febrile neutropenia | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Eye disorders | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 7 (35.0) | 0 |
| Eye disorder | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Visual impairment | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 13 (65.0) | 5 (25.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 20 (100.0) | 2 (10.0) |
| Constipation | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Diarrhoea | 12 (60.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 18 (90.0) | 2 (10.0) |
| Nausea | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 8 (40.0) | 0 |
| Stomatitis | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Vomiting | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (30.0) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 7 (35.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 8 (40.0) | 0 |
| Fatigue | 5 (25.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (30.0) | 0 |
| Pyrexia | 3 (15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 |
| Infections and infestations | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| Pneumonia | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Septic shock | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Investigations | 6 (30.0) | 8 (40.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) | 0 | 19 (95.0) | 5 (25.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 8 (40.0) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 8 (40.0) | 1 (5.0) |
| Blood creatinine increased | 6 (30.0) | 5 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 11 (55.0) | 0 |
| Blood potassium decreased | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Blood sodium decreased | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Blood urine present | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Haemoglobin urine present | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Neutrophil count decreased | 0 | 2 (10.0) | 0 | 2 (10.0) | 0 | 4 (20.0) | 2 (10.0) |
| Platelet count decreased | 5 (25.0) | 0 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 7 (35.0) | 2 (10.0) |
| White blood cell count decreased | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 4 (20.0) | 1 (5.0) |
| Blood phosphorus increased | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Protein urine present | 1 (5.0) | 6 (30.0) | 0 | 0 | 0 | 7 (35.0) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |

表 2.7.6.2.5.2.2.3-2　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の副作用（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 2 Dose Escalation (N = 20) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Metabolism and nutrition disorders | 5 (25.0) | 5 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 10 (50.0) | 0 |
| Decreased appetite | 5 (25.0) | 5 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 10 (50.0) | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Myalgia | 2 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 |
| Nervous system disorders | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Dysgeusia | 3 (15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Respiratory failure | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 10 (50.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 11 (55.0) | 0 |
| Dermatitis acneiform | 4 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Rash | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 |
| Rash maculo-papular | 3 (15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category [Preferred Term, System Organ Class or Any Events]) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 54 改変

なお，Step 2 Dose Escalation Phase で発現したすべての有害事象及びすべての副作用を付録（表 2.7.6.7.1.1-5 及び表 2.7.6.7.1.1-6）に添付した．

### 2.7.6.2.5.2.2.4　Step 2 Expansion Phase

Step 2 Expansion Phase で発現割合が 10%以上の有害事象及びグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.6.2.5.2.2.4-1 に示した．

何らかの有害事象が 6/6 名（100%）に発現し，グレード 3 以上の有害事象は 5/6 名（83.3%）に認められた．

20%以上の患者にみられた有害事象は，下痢（6/6 名，100%），食欲減退（4/6 名，66.7%），血中クレアチニン増加（3/6 名，50.0%），悪心，口内炎，嘔吐，発熱，ALT 増加，AST 増加，血中 ALP 増加，皮膚乾燥及び斑状丘疹状皮疹（各 2/6 名，33.3%）であった．

10%以上の患者にみられたグレード 3 以上の有害事象は，血中 ALP 増加（2/6 名，33.3%），上部消化管出血，疾患進行，感染性小腸結腸炎，AST 増加，血中クレアチニン増加，尿中ヘモグロビン陽性，リンパ球数減少，脱水，食欲減退及び悪性新生物進行（各 1/6 名，16.7%）であった．

表 2.7.6.2.5.2.2.4-1 発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Expansion (N = 6) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥ Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 0 | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 0 | 1 (16.7) | 6 (100.0) | 5 (83.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Anaemia | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 6 (100.0) | 1 (16.7) |
| Abdominal pain | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Constipation | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Diarrhoea | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) | 0 |
| Nausea | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Stomatitis | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Vomiting | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Anal haemorrhage | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 1 (16.7) |
| Fatigue | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Oedema | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Oedema peripheral | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Pyrexia | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Disease progression | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Hepatobiliary disorders | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Cholangitis | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Jaundice cholestatic | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Infections and infestations | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| Sinusitis | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Enterocolitis infectious | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Investigations | 1 (16.7) | 0 | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 | 5 (83.3) | 4 (66.7) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Blood bilirubin increased | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Blood creatinine increased | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 3 (50.0) | 1 (16.7) |
| C-reactive protein increased | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Haemoglobin urine present | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Lymphocyte count decreased | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Blood phosphorus increased | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Protein urine present | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 2 (33.3) | 2 (33.3) |

表 2.7.6.2.5.2.2.4-1　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の有害事象（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 2 Expansion (N = 6) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Metabolism and nutrition disorders | 0 | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 | 0 | 5 (83.3) | 2 (33.3) |
| Dehydration | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Hypoalbuminaemia | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Decreased appetite | 0 | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 4 (66.7) | 1 (16.7) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| Malignant neoplasm progression | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Cancer pain | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Psychiatric disorders | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Insomnia | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Dyspnoea | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Hiccups | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 5 (83.3) | 0 |
| Dry skin | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Purpura | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Rash maculo-papular | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Urticaria | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category [Preferred Term, System Organ Class or Any Events]) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 55

Step 2 Expansion Phase で発現割合が 10%以上の副作用及びグレード 3 以上の副作用を表 2.7.6.2.5.2.2.4-2 に示した.

何らかの副作用が 6/6 名（100%）に発現し，グレード 3 以上の副作用は 2/6 名（33.3%）に認められた.

20%以上の患者にみられた副作用は，下痢（6/6 名，100%），血中クレアチニン増加及び食欲減退（各 3/6 名，50.0%），口内炎（2/6 名，33.3%）であった.

10%以上の患者にみられたグレード 3 以上の副作用は，感染性小腸結腸炎，AST 増加，尿中ヘモグロビン陽性，血中 ALP 増加，脱水及び食欲減退（各 1/6 名，16.7%）であった.

表 2.7.6.2.5.2.2.4-2　発現割合 10%以上又はグレード 3 以上の副作用（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Step 2 Expansion (N = 6) Grade 1 N (%) | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) | Total* N (%) | ≥ Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Events | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 | 0 | 6 (100.0) | 2 (33.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Anaemia | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) | 0 |
| Diarrhoea | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) | 0 |
| Nausea | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Stomatitis | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Vomiting | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Fatigue | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Infections and infestations | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Enterocolitis infectious | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Investigations | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 | 0 | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Blood bilirubin increased | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Blood creatinine increased | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (50.0) | 0 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Haemoglobin urine present | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Blood phosphorus increased | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Protein urine present | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 0 | 0 | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
| Dehydration | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Hypoalbuminaemia | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Decreased appetite | 0 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 3 (50.0) | 1 (16.7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Hiccups | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| Purpura | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Rash maculo-papular | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Urticaria | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category [Preferred Term, System Organ Class or Any Events]) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 56

なお，Step 2 Expansion Phase で発現したすべての有害事象及びすべての副作用を付録（表 2.7.6.7.1.1-7 及び表 2.7.6.7.1.1-8）に添付した．

### 2.7.6.2.5.2.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

#### 2.7.6.2.5.2.3.1　死亡

有害事象で死亡に至った患者一覧を表 2.7.6.2.5.2.3.1-1 に示した．

死亡に至った有害事象は，Step 1 Expansion Phase の 1/16 名（6.3%），Step 2 Dose Escalation Phase レベル 2 の 1/20 名（5.0%），Step 2 Expansion Phase の 1/6 名（16.7%）の計 3 名で報告され，いずれも疾患進行によるもので，本剤との関連性は否定された．

なお，死亡の叙述は第 5.3.3.2.1 項 10058010 試験 総括報告書 14.3.3 に示した．

表 2.7.6.2.5.2.3.1-1　死亡に至った患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase, Expansion Phase）

| Dose Level | Patient Number | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Step 1 Expansion | [redacted] | Female | [redacted] | Disease progression | 392 | 1 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |
| Step 2 Level 2 | [redacted] | Male | [redacted] | Disease progression | 13 | 1 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |
| Step 2 Expansion | [redacted] | Female | [redacted] | Disease progression | 68 | 11 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |

Analysis Set: All Treated Patients
* : AE onset date - date of first dose cycle 1 (+1 if ≥ first dose).
† : AE Stop Date - AE onset date + 1.
第5.3.3.2.1項 10058010 CSR Table 65

#### 2.7.6.2.5.2.3.2　重篤な有害事象（死亡例を含む）

重篤な有害事象を発現した患者一覧を表 2.7.6.2.5.2.3.2-1 に示した．

重篤な有害事象は，Step 1 Dose Escalation Phase で 5/16 名（31.3%），Step 1 Expansion Phase で 7/19 名（36.8%），Step 2 Dose Escalation Phase で 3/20 名（15.0%），Step 2 Expansion Phase で 4/6 名（66.7%）の計 19 名 33 件の発現が認められた．2 名以上の患者に発現した事象は，疾患進行（3 名），胆管狭窄，胆管炎及び胆汁うっ滞性黄疸（各 2 名）であった．

重篤な副作用は，Step 1 Dose Escalation Phase で 4/16 名（25.0%），Step 2 Dose Escalation Phase で 1/20 名（5.0%），Step 2 Expansion Phase で 1/6 名（16.7%）の計 6 名 13 件の発現が認められた．2 名以上の患者に発現した事象はなかった．発現が認められた重篤な副作用は，Step 1 Dose Escalation Phase レベル 5 の肺塞栓症及び間質性肺疾患，レベル 7 の AST 増加，ALT 増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び視力障害，Step 2 Dose Escalation Phase レベル 4 の敗血症性ショック，呼吸不全，肺炎，好中球数減少及び血小板数減少，Step 2 Expansion Phase の脱水及び感染性小腸結腸炎であった．

なお，重篤な有害事象の叙述は第 5.3.3.2.1 項 10058010 試験 総括報告書 14.3.3 に示した．

表 2.7.6.2.5.2.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）

| Dosage Level | Patient Number | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious/ Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Step 1 Level 5 | [redacted] | Female | 5[redacted] | Pulmonary embolism | 94 | 25 | RELATED | 3 | No | Serious | Recovering / Resolving |
| | [redacted] | Male | 7[redacted] | Interstitial lung disease | 42 | 64 | RELATED | 3 | Drug Withdrawn, Drug Interrupted | Serious | Recovered / Resolved |
| Step 1 Level 6 | [redacted] | Female | 4[redacted] | Pulmonary oedema | 134 | 13 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Recovered / Resolved |
| Step 1 Level 7 | [redacted] | Male | 5[redacted] | Aspartate aminotransferase increased | 22 | 24 | RELATED | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | Alanine aminotransferase increased | 22 | 98 | RELATED | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | Gamma-glutamyltransferase increased | 22 | 101 | RELATED | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Serious | Recovered / Resolved |
| | [redacted] | Female | 6[redacted] | Visual impairment | 4 | 341 | RELATED | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Serious | Recovering / Resolving |
| Step 1 Expansion | [redacted] | Female | 6[redacted] | Cholangitis | 45 | 21 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | Jaundice cholestatic | 143 | 8 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovering / Resolving |
| | | | | Bile duct stenosis | 192 | 14 | NOT RELATED | 2 | Drug Interrupted | Serious | Recovering / Resolving |
| | [redacted] | Male | 4[redacted] | Rectal stenosis | 60 | 13 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Not recovered / Not resolved |
| | | | | Urinary tract obstruction | 60 | 13 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Not recovered/Not resolved |
| | [redacted] | Female | 4[redacted] | Anaemia | 336 | 57 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Not recovered / Not resolved |
| | | | | Disease progression | 392 | 1 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |

表 2.7.6.2.5.2.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）（続き）

| Dosage Level | Patient Number | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious/ Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Step 1 Expansion (continued) | [redacted] | Female | 6[redacted] | Bile duct stenosis | 3 | 9 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovering / Resolving |
| | [redacted] | Male | 6[redacted] | Fatigue | 36 | 20 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Not recovered / Not resolved |
| | [redacted] | Female | 5[redacted] | Dyspnoea | 28 | 14 | NOT RELATED | 3 | Drug Withdrawn | Serious | Not recovered / Not resolved |
| | [redacted] | Female | 5[redacted] | Dizziness | 26 | 11 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Not recovered / Not resolved |
| Step 2 Level 2 | [redacted] | Male | 4[redacted] | Gastrointestinal haemorrhage | 12 | 2 | NOT RELATED | 3 | Drug Withdrawn | Serious | Not recovered / Not resolved |
| | | | | Disease progression | 13 | 1 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |
| | [redacted] | Female | 5[redacted] | Decreased appetite | 4 | 44 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovering / Resolving |
| Step 2 Level 4 | [redacted] | Male | 7[redacted] | Septic shock | 14 | 24 | RELATED | 4 | Drug Withdrawn | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | Respiratory failure | 14 | 74 | RELATED | 4 | Drug Withdrawn | Serious | Recovering / Resolving |
| | | | | Pneumonia | 14 | 74 | RELATED | 4 | Drug Withdrawn | Serious | Recovering / Resolving |
| | | | | Neutrophil count decreased | 14 | 3 | RELATED | 4 | No | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | Platelet count decreased | 14 | 8 | RELATED | 3 | No | Serious | Recovered / Resolved |

表 2.7.6.2.5.2.3.2-1 重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）（続き）

| Dosage Level | Patient Number | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious/ Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Step 2 Expansion | [redacted] | Male | 6[redacted] | Upper gastrointestinal haemorrhage | 2 | 17 | NOT RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovered / Resolved |
| | [redacted] | Female | 7[redacted] | Jaundice cholestatic | 49 | 30 | NOT RELATED | 2 | No | Serious | Recovering / Resolving |
| | | | | Disease progression | 68 | 11 | NOT RELATED | 5 | No | Serious | Fatal |
| | [redacted] | Male | 4[redacted] | Cholangitis | 33 | 7 | NOT RELATED | 2 | No | Serious | Recovered / Resolved |
| | [redacted] | Male | 5[redacted] | Dehydration | 37 | 8 | RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | Enterocolitis infectious | 41 | 10 | RELATED | 3 | Drug Interrupted | Serious | Recovered / Resolved |
| | | | | Malignant neoplasm progression | 50 | 9 | NOT RELATED | 3 | No | Serious | Recovering / Resolving |

Analysis Set: All Treated Patients
* : AE onset date - date of first dose cycle 1 (+1 if ≥ first dose).
† : AE Stop Date - AE onset date + 1.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 66

### 2.7.6.2.5.2.3.3　他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，Step 1 Dose Escalation Phase で 5/16 名（31.3%），Step 1 Expansion Phase で 1/19 名（5.3%），Step 2 Dose Escalation Phase で 3/20 名（15.0%）の計 9 名 11 件の発現が認められた．2 名以上の患者に発現した事象はなかった．発現が認められた投与中止に至った有害事象は，黄斑浮腫，膀胱炎，食欲減退，間質性肺疾患，夜盲，呼吸困難，貧血，胃腸出血，肺炎，敗血症性ショック及び呼吸不全であった．呼吸困難及び胃腸出血は本剤との関連性が否定され，それ以外の 9 件は副作用と判断された．

休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象は，Step 1 Dose Escalation Phase で 11/16 名（68.8%），Step 1 Expansion Phase で 11/19 名（57.9%），Step 2 Dose Escalation Phase で 11/20 名（55.0%），Step 2 Expansion Phase で 5/6 名（83.3%）に報告された．

Step 1 Dose Escalation Phase で 10%以上の患者に発現した休薬に至った有害事象は，夜盲（5/16 名，31.3%），疲労（4/16 名，25.0%），膀胱炎及び血中クレアチニン増加（各 3/16 名，31.6%），悪心（2/16 名，12.5%）であった．

Step 1 Expansion Phase で 10%以上の患者に発現した休薬に至った有害事象は，食欲減退（6/19 名，31.3%），下痢及び疲労（各 3/19 名，15.8%），悪心及び胆管狭窄（各 2/19 名，10.5%）であった．

Step 2 Dose Escalation Phase で 10%以上の患者に発現した休薬に至った有害事象は，下痢（5/20 名，25.0%），食欲減退（4/20 名，20.0%），貧血，悪心及び疲労（各 2/20 名，10.0%）であった．

Step 2 Expansion Phase で 10%以上の患者に発現した休薬に至った有害事象は，食欲減退（2/6 名，33.3%），下痢，悪心，上部消化管出血，感染性小腸結腸炎，AST 増加，血中ビリルビン増加，尿中ヘモグロビン陽性，血中 ALP 増加，脱水及び蕁麻疹（各 1/6 名，16.7%）であった．

減量に至った有害事象

減量に至った有害事象は，Step 1 Dose Escalation Phase で 6/16 名（37.5%），Step 1 Expansion Phase で 3/19 名（15.8%），Step 2 Dose Escalation Phase で 5/20 名（25.0%），Step 2 Expansion Phase で 1/6 名（16.7%）の計 15 名に報告された．

10%以上の患者にみられた減量に至った有害事象は，Step 1 Dose Escalation Phase の悪心（2/16 名，12.5%），Step 1 Expansion Phase の食欲減退（2/19 名，10.5%），Step 2 Dose Escalation Phase の下痢（2/10 名，10.0%），Step 2 Expansion Phase の下痢（1/6 名，16.7%）であった．

特に注目すべき有害事象

本試験ではグレード 2 以上の視覚異常を特に注目すべき有害事象と定義した．視覚異常に関連する有害事象を表 2.7.6.2.5.2.3.3-1 に示した．

グレード 2 以上の視覚異常は Step 1 Dose Escalation Phase で 5/16 名（31.3%），Step 1 Expansion Phase で 0 名，Step 2 Dose Escalation Phase で 1/20 名（5.0%），Step 2 Expansion Phase で 0 名の計 6 名に発現した．

Step 1 Dose Escalation Phase ではグレード 3 の視力障害が 1 名に発現し，重篤な有害事象であり，休薬及び減量に至った．グレード 3 の夜盲を発現した 1 名は休薬及び投与中止に至った．グレード 2 の黄斑浮腫及びグレード 2 の夜盲を発現した 1 名は黄斑浮腫により投与中止に至った．

グレード 2 の夜盲を発現した 2 名のうち，1 名は休薬に至り，1 名は減量及び休薬に至った．
Step 2 Dose Escalation Phase では 1 名にグレード 2 の視力障害が発現し，減量及び休薬に至った．
すべての事象が副作用と判断され，回復又は軽快した．

表 2.7.6.2.5.2.3.3-1　特に注目すべき有害事象（10058010 試験 Dose Escalation Phase, Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) System Organ Class Preferred Term | Grade 2 N (%) | Grade 3 N (%) | Grade 4 N (%) | Grade 5 N (%) |
|---|---|---|---|---|
| | | Step 1 Dose Escalation Phase Total (N = 16) | | |
| Eye disorders | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 | 0 |
| Macular oedema | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 |
| Night blindness | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 | 0 |
| Visual impairment | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 |
| | | Step 1 Expansion (N = 19) | | |
| Eye disorders | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Step 2 Dose Escalation Phase Total (N = 20) | | |
| Eye disorders | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 |
| Visual impairment | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 |
| | | Step 2 Expansion (N = 6) | | |
| Eye disorders | 0 | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: All Treated Patients
Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category [Preferred Term, System Organ Class or Any Events]) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 69 改変

## 2.7.6.2.5.3　臨床検査値

白血球数減少

白血球数の最低値までの期間及び最低値の中央値はそれぞれ，Step 1 Dose Escalation Phase では 21.0 日（範囲：2–153 日）及び 4.45 × $10^3$ /μL（範囲：2.8–8.1 × $10^3$ /μL），Step 1 Expansion Phase では 15.0 日（範囲：1–392 日）及び 4.20 × $10^3$ /μL（範囲：2.2–7.5 × $10^3$ /μL），Step 2 Dose Escalation Phase では 15.0 日（範囲：3–575 日）及び 4.15 × $10^3$ /μL（範囲：0.6–7.2 × $10^3$ /μL），Step 2 Expansion Phase では 15.0 日（範囲：8–29 日）及び 3.65 × $10^3$ /μL（範囲：3.0–6.3 × $10^3$ /μL）であった．

好中球数減少

好中球数の最低値までの期間及び最低値の中央値はそれぞれ，Step 1 Dose Escalation Phase では 21.0 日（範囲：2–56 日）及び 2.58650 × $10^3$ /μL（範囲：0.5600–6.2532 × $10^3$ /μL），Step 1 Expansion Phase では 12.0 日（範囲：1–392 日）及び 2.79600 × $10^3$ /μL（範囲：1.5136–5.4500 × $10^3$ /μL），Step 2 Dose Escalation Phase では 10.0 日（範囲：2–397 日）及び 2.12670 × $10^3$ /μL（範囲：0.2880–5.3724 × $10^3$ /μL），Step 2 Expansion Phase では 13.5 日（範囲：8–50 日）及び 2.19230 × $10^3$ /μL（範囲：1.5104–4.3029 × $10^3$ /μL）であった．

リンパ球数減少

リンパ球数の最低値までの期間及び最低値の中央値はそれぞれ，Step 1 Dose Escalation Phase では 43.5 日（範囲：3–197 日）及び 0.89640 × $10^3$ /μL（範囲：0.3740–1.8409 × $10^3$ /μL），Step 1

Expansion Phase では 36.0 日（範囲：9–392 日）及び 0.67000 × $10^3$ /μL（範囲：0.1971–1.3130 × $10^3$ /μL），Step 2 Dose Escalation Phase では 21.0 日（範囲：8–589 日）及び 0.79330 × $10^3$ /μL（範囲：0.2205–1.5484 × $10^3$ /μL），Step 2 Expansion Phase では 15.5 日（範囲：3–74 日）及び 0.55350 × $10^3$ /μL（範囲：0.1947–0.8160 × $10^3$ /μL）であった.

CLcr 減少

CLcr の最低値までの期間及び最低値の中央値はそれぞれ，Step 1 Dose Escalation Phase では 29.0 日（範囲：4–79 日）及び 53.435 mL/min（範囲：25.50–115.00 mL/min），Step 1 Expansion Phase では 19.0 日（範囲：3–392 日）及び 45.100 mL/min（範囲：18.02–149.00 mL/min），Step 2 Dose Escalation Phase では 11.0 日（範囲：4–618 日）及び 52.125 mL/min（範囲：19.40–104.88 mL/min），Step 2 Expansion Phase では 28.0 日（範囲：7–74 日）及び 69.400 mL/min（範囲：5.90–93.19 mL/min）であった.

AST 増加

AST の最高値までの期間及び最高値の中央値はそれぞれ，Step 1 Dose Escalation Phase では 39.5 日（範囲：3–344 日）及び 52.5 U/L（範囲：19–183 U/L），Step 1 Expansion Phase では 33.0 日（範囲：2–392 日）及び 39.0 U/L（範囲：17–298 U/L），Step 2 Dose Escalation Phase では 30.5 日（範囲：2–729 日）及び 36.5 U/L（範囲：19–348 U/L），Step 2 Expansion Phase では 35.0 日（範囲：5–70 日）及び 120.0 U/L（範囲：28–222 U/L）であった.

ALT 増加

ALT の最高値までの期間及び最高値の中央値はそれぞれ，Step 1 Dose Escalation Phase では 40.5 日（範囲：3–366 日）及び 43.0 U/L（範囲：17–507 U/L），Step 1 Expansion Phase では 57.0 日（範囲：2–392 日）及び 43.0 U/L（範囲：11–249 U/L），Step 2 Dose Escalation Phase では 28.5 日（範囲：2–106 日）及び 42.5 U/L（範囲：11–131 U/L），Step 2 Expansion Phase では 32.0 日（範囲：4–70 日）及び 96.0 U/L（範囲：25–466 U/L）であった.

総ビリルビン増加

総ビリルビンの最高値までの期間及び最高値の中央値はそれぞれ，Step 1 Dose Escalation Phase では 22.0 日（範囲：3–85 日）及び 0.750 mg/dL（範囲：0.40–1.90 mg/dL），Step 1 Expansion Phase では 29.0 日（範囲：1–392 日）及び 0.994 mg/dL（範囲：0.33–8.40 mg/dL），Step 2 Dose Escalation Phase では 15.0 日（範囲：3–519 日）及び 0.800 mg/dL（範囲：0.30–2.20 mg/dL），Step 2 Expansion Phase では 21.0 日（範囲：4–70 日）及び 1.695 mg/dL（範囲：0.40–4.30 mg/dL）であった.

クレアチニン増加

クレアチニンの最高値までの期間及び最高値の中央値はそれぞれ，Step 1 Dose Escalation Phase では 25.0 日（範囲：4–79 日）及び 1.615 mg/dL（範囲：0.66–2.28 mg/dL），Step 1 Expansion Phase では 19.0 日（範囲：3–392 日）及び 1.471 mg/dL（範囲：0.74–4.12 mg/dL），Step 2 Dose Escalation Phase では 11.0 日（範囲：2–618 日）及び 1.135 mg/dL（範囲：0.47–2.97 mg/dL），Step 2 Expansion Phase では 28.0 日（範囲：7–74 日）及び 1.035 mg/dL（範囲：0.42–6.10 mg/dL）であった.

#### 2.7.6.2.5.4　　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び体重について臨床的に問題となる変動はなかった.

心電図検査結果の治験担当医師判定では，心電図 QT 延長と洞性頻脈が有害事象として報告された．

心電図 QT 延長は，Step 1 Dose Escalation Phase のレベル 5 で 1 名，レベル 6 で 3 名，レベル 7 で 1 名，Step 1 Expansion Phase で 1 名，Step 2 Dose Escalation Phase のレベル 2 で 1 名，レベル 4 で 1 名，Step 2 Expansion Phase で 1 名の計 9 名に認められた．グレード 3 以上の事象はなかった．洞性頻脈は Step 2 Dose Escalation Phase で 1 名に認められたのみであった．

すべての心電図 QT 延長と洞性頻脈は非重篤で，本剤との関連性があると判断された．すべての心電図 QT 延長は治験薬の休薬，減量又は投与中止に至ることなく回復又は軽快となった．洞性頻脈は本剤の投与終了後も未回復であった．

QT 延長と洞性頻脈は徴候・症状を認めなかった．

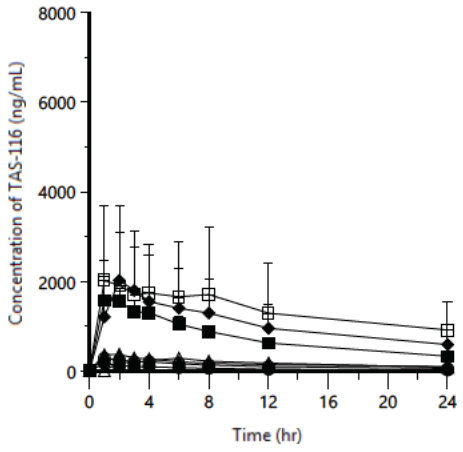
心電図検査結果の外部評価機関判定では，QT 延長［Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）> 450 ms］は Step 1 Dose Escalation Phase レベル 5 で 1 名，Step 1 Expansion Phase で 1 名，Step 2 Dose Escalation Phase レベル 3 で 2 名の計 4 名に認められた．

## 2.7.6.2.6　薬物動態の結果

### 2.7.6.2.6.1　血漿中濃度推移

#### 2.7.6.2.6.1.1　Step 1 Dose Escalation Phase

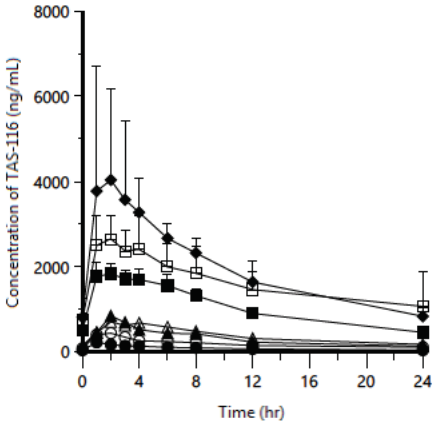
本剤 4.8 mg/m$^2$，9.6 mg/m$^2$，19.2 mg/m$^2$，38.4 mg/m$^2$，76.8 mg/m$^2$，107.5 mg/m$^2$ 及び 150.5 mg/m$^2$ を空腹時に連日投与した．登録されたすべての患者が PK 解析対象となった．Day 1 及び Day 8 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.2.6.1.1-1 及び図 2.7.6.2.6.1.1-2 に示した．投与量の増加に伴い，曝露が上昇する傾向を示した．Day 1 における各患者の fe は 1.1%～13.9%の範囲であった．




●: 4.8 mg/m$^2$ (n=1), ○: 9.6 mg/m$^2$ (n=1), ▲: 19.2 mg/m$^2$ (n=1), △: 38.4 mg/m$^2$ (n=1), ■: 76.8 mg/m$^2$ (n=3), □: 107.5 mg/m$^2$ (n=6), ◆: 150.5 mg/m$^2$ (n=3), Mean + SD

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 7 改変

図 2.7.6.2.6.1.1-1　TAS-116 投与後の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase，Day 1）

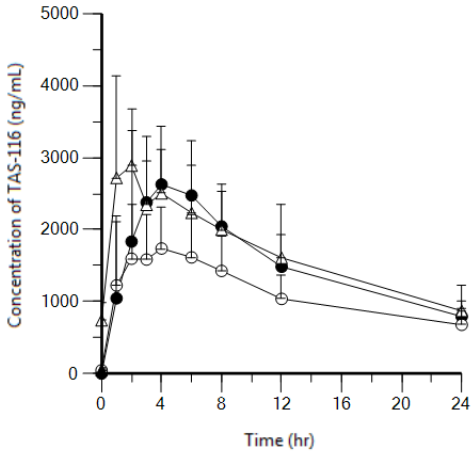



●: 4.8 mg/m$^2$ (n=1), ○: 9.6 mg/m$^2$ (n=1), ▲: 19.2 mg/m$^2$ (n=1), △: 38.4 mg/m$^2$ (n=1), ■: 76.8 mg/m$^2$ (n=3), □: 107.5 mg/m$^2$ (n=6), ◆: 150.5 mg/m$^2$ (n=3), Mean + SD
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 8 改変

**図 2.7.6.2.6.1.1-2　TAS-116 反復投与後の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase，Day 8）**

### 2.7.6.2.6.1.2　Step 1 Expansion Phase（空腹時投与及び食後投与）

Step 1 Expansion Phase に日本で登録された最初の 6 名の患者を対象に，本剤 160 mg を食後単回投与した後，5 日間連日投与後 2 日間休薬する投与スケジュールで空腹時に投与した．Day 1（食後投与），Day 4（空腹時投与）及び Day 22（空腹時投与）における TAS-116 の平均血漿中濃度推移及び PK パラメータを図 2.7.6.2.6.1.2-1 及び表 2.7.6.2.6.1.2-1～表 2.7.6.2.6.1.2-3 に示した．本剤 160 mg 反復投与後の $C_{max}$ の蓄積率［R ($C_{max}$)］及び $AUC_{last}$ の蓄積率［R ($AUC_{last}$)］はそれぞれ 1.57 及び 1.55 であった．また，本剤 160 mg 投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均の空腹時に対する食後の比はそれぞれ 1.582（90% CI：1.086–2.305）及び 1.397（90% CI：1.014–1.925）であった．$T_{max}$ は食後投与及び空腹時投与で有意差は認められなかった（Wilcoxon signed-rank test，p = 0.469）．




●: Day 1 (n=6), ○: Day 4 (n=6), △: Day 22 (n=5), Mean + SD, mean plasma concentration on Day 11 before administration is also plotted (▲[n=6], Mean + SD).
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 9 改変

図 2.7.6.2.6.1.2-1　TAS-116 160 mg 投与後 Day 1（食後投与），Day 4（空腹時投与）及び Day 22（空腹時投与）の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase ）

表 2.7.6.2.6.1.2-1　TAS-116 160 mg 投与後の PK パラメータ（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase，Day 1，食後投与）

| Day | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $AUC_{0-24}$ (ng*hr/mL) | $AUC_{last}$ (ng*hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng*hr/mL) | $AUC_{extrap}$% (%) | λz (1/hr) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 3213 | 3.49 | 36738 | 36643 | 52310 | 28.4 | 0.061 | 12.83 | 3.20 | 56.5 | 19.7 |
| | SD | 676 | 1.52 | 7056 | 6996 | 12117 | 12.6 | 0.021 | 5.29 | 0.75 | 16.1 | 7.3 |
| | CV% | 21.0 | 43.6 | 19.2 | 19.1 | 23.2 | 44.5 | 34.6 | 41.2 | 23.4 | 28.4 | 36.9 |
| | gMean | 3159 | 3.22 | 36186 | 36097 | 51135 | 26.1 | 0.058 | 12.04 | 3.13 | 54.4 | 18.7 |
| | gCV% | 20.1 | 45.7 | 19.2 | 19.1 | 23.8 | 47.3 | 39.6 | 39.6 | 23.8 | 32.7 | 36.5 |
| | Min | 2660 | 1.95 | 27364 | 27256 | 37224 | 15.3 | 0.031 | 8.22 | 2.30 | 32.9 | 12.4 |
| | Median | 2905 | 3.48 | 36479 | 36372 | 52036 | 25.6 | 0.061 | 11.43 | 3.11 | 61.3 | 17.4 |
| | Max | 4280 | 6.00 | 48407 | 48164 | 69480 | 46.4 | 0.084 | 22.10 | 4.30 | 73.4 | 31.3 |

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 24

表 2.7.6.2.6.1.2-2　TAS-116 160 mg 投与後の PK パラメータ（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase，Day 4，空腹時投与）

| Day | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $AUC_{0-24}$ (ng*hr/mL) | $AUC_{last}$ (ng*hr/mL) | $AUC_{inf}$ (ng*hr/mL) | $AUC_{extrap}$% (%) | λz (1/hr) | $T_{1/2}$ (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) | MRT (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 2080 | 2.64 | 26840 | 26830 | 41485 | 35.4 | 0.047 | 15.15 | 4.12 | 91.3 | 22.8 |
| | SD | 640 | 1.96 | 8021 | 7994 | 12259 | 5.5 | 0.007 | 2.39 | 1.08 | 34.3 | 3.4 |
| | CV% | 30.8 | 74.3 | 29.9 | 29.8 | 29.5 | 15.6 | 15.8 | 15.8 | 26.3 | 37.6 | 14.9 |
| | gMean | 1996 | 2.10 | 25840 | 25837 | 40103 | 35.0 | 0.046 | 15.00 | 3.99 | 86.3 | 22.6 |
| | gCV% | 32.5 | 84.9 | 31.1 | 30.9 | 28.6 | 16.7 | 15.8 | 15.8 | 28.6 | 37.8 | 15.7 |
| | Min | 1420 | 0.93 | 17292 | 17315 | 29634 | 26.3 | 0.036 | 11.78 | 2.56 | 57.7 | 17.4 |
| | Median | 2065 | 1.98 | 25500 | 25534 | 39767 | 36.0 | 0.046 | 15.18 | 4.08 | 89.5 | 23.1 |
| | Max | 2760 | 5.93 | 37739 | 37739 | 62537 | 41.6 | 0.059 | 19.10 | 5.40 | 148.8 | 27.1 |

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 25

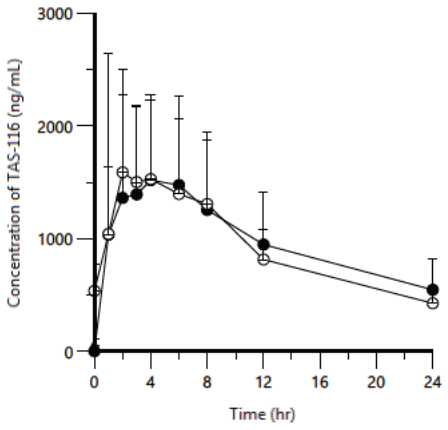
表 2.7.6.2.6.1.2-3　TAS-116 160 mg 投与後の PK パラメータ（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase，Day 22，空腹時投与）

| Day | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $AUC_{last}$ (ng*hr/mL) | λz (1/hr) | $T_{1/2}$ (hr) | R ($C_{max}$) | R ($AUC_{last}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 | N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Mean | 3294 | 2.58 | 40326 | 0.053 | 13.27 | 1.57 | 1.55 |
| | SD | 834 | 2.33 | 11522 | 0.009 | 2.19 | 0.46 | 0.64 |
| | CV% | 25.3 | 90.4 | 28.6 | 15.9 | 16.5 | 29.5 | 41.3 |
| | gMean | 3223 | 1.84 | 38989 | 0.053 | 13.13 | 1.51 | 1.46 |
| | gCV% | 22.7 | 113.5 | 29.9 | 16.4 | 16.4 | 32.6 | 38.2 |
| | Min | 2670 | 0.93 | 26058 | 0.042 | 10.80 | 1.00 | 0.98 |
| | Median | 3040 | 0.98 | 36911 | 0.054 | 12.74 | 1.72 | 1.42 |
| | Max | 4760 | 6.00 | 55581 | 0.064 | 16.41 | 2.01 | 2.63 |

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 26

### 2.7.6.2.6.1.3　Step 1 Expansion Phase

本剤 160 mg を空腹時経口投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返す投与スケジュールで投与した．日本で登録された患者の Day 1 及び Day 19 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.6.1.3-1 に示した．

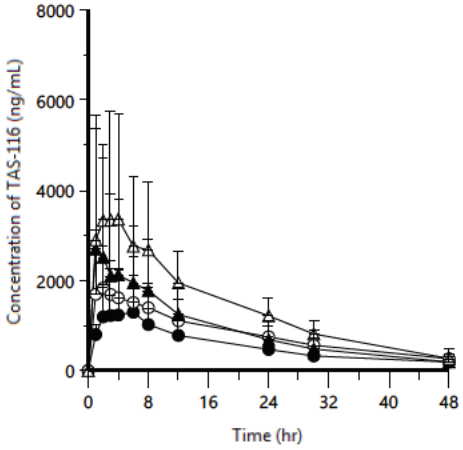



●: Day 1 (n=6), ○: Day 19 (n=4), Mean + SD, mean plasma concentration on Day 8 before administration is also plotted (▲ [n=5], Mean + SD).
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 10 改変

図 2.7.6.2.6.1.3-1　TAS-116 160 mg 投与後 Day 1 及び Day 19 の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）

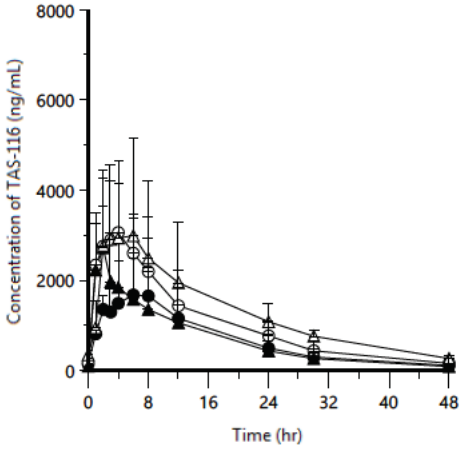
### 2.7.6.2.6.1.4　Step 2 Dose Escalation Phase

本剤 107.5 mg/m$^2$，150.5 mg/m$^2$，210.7 mg/m$^2$ 及び 295.0 mg/m$^2$ を空腹時に隔日投与した．Day 1 及び Day 15 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.2.6.1.4-1 及び図 2.7.6.2.6.1.4-2 に示した．投与量の増加に伴い，おおむね曝露が上昇する傾向を示した．




●: 107.5 mg/m$^2$ (n=3), ○: 150.5 mg/m$^2$ (n=6), ▲: 210.7 mg/m$^2$ (n=6), △: 295.0 mg/m$^2$ (n=4), Mean + SD
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 12 改変

**図 2.7.6.2.6.1.4-1　TAS-116 投与後 Day 1 の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）**

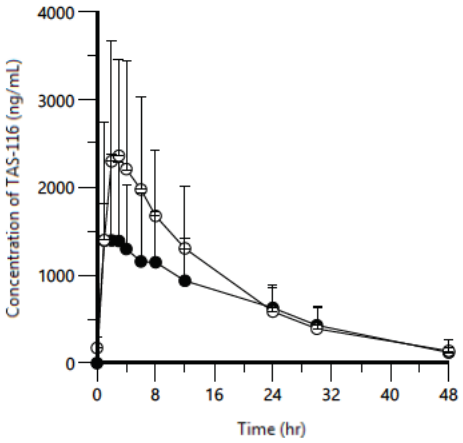



●: 107.5 mg/m$^2$ (n=3), ○: 150.5 mg/m$^2$ (n=4), ▲: 210.7 mg/m$^2$ (n=5), △: 295.0 mg/m$^2$ (n=3), Mean + SD
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 13 改変

**図 2.7.6.2.6.1.4-2　TAS-116 投与後 Day 15 の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）**

### 2.7.6.2.6.1.5　Step 2 Expansion Phase

本剤 340 mg を空腹時に隔日投与した．Day 1 及び Day 15 における TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.6.1.5-1 に示した．




●: Day 1 (n=4), ○: Day 15 (n=4), Mean + SD
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 14 改変

**図 2.7.6.2.6.1.5-1　TAS-116 340 mg 投与後 Day 1 及び Day 15 の平均血漿中濃度推移（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）**

## 2.7.6.2.6.2　線形性の解析

TAS-116 の線形性を，Step 1 の Day 1 及び Day 8，Step 2 の Day 1 及び Day 15 の PK パラメータ（$C_{max}$，$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$）から，パワーモデルで評価した．

Step 1 の Day 1 及び Day 8 のパワーモデルでの解析結果をそれぞれ表 2.7.6.2.6.2-1 及び表 2.7.6.2.6.2-2 に示した．適合検定結果はすべて有意ではなかった（$p > 0.05$）．Step 1 Day 1 の $C_{max}$，$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の傾きの 90% CI はすべて 1 を含み，Step 1 Day 8 では $AUC_{last}$ は 1 を含んだが，$C_{max}$ は 1 を含まなかった．以上から，Step 1 の Day 1 及び Day 8 における TAS-116 の PK パラメータは，4.8 mg/m$^2$～150.5 mg/m$^2$ の範囲でおおむね線形であることが示された．

Step 2 の Day 1 及び Day 15 のパワーモデルでの解析結果をそれぞれ表 2.7.6.2.6.2-3 及び表 2.7.6.2.6.2-4 に示した．適合検定結果はすべて有意ではなかった（$p > 0.05$）．Step 2 Day 1 のすべての PK パラメータの傾きの 90% CI は 1 を含んだ．Step 2 Day 15 の 90% CI はばらつきが大きく，TAS-116 の線形性を解析することは困難であったが，PK パラメータの平均値は用量の増加に伴って増加した．以上から，Step 2 の Day 1 及び Day 15 における TAS-116 の PK パラメータは，107.5 mg/m$^2$～295.0 mg/m$^2$ の範囲でおおむね線形であると判断した．

**表 2.7.6.2.6.2-1　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 1, Day 1, 4.8～150.5 mg/m$^2$）**

| PK parameters | LOF p value | Intercept (α) | | | Slope (β) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Estimate | 90% CI | | Estimate | 90% CI | |
| | | | Lower | Upper | | Lower | Upper |
| $C_{max}$ | 0.6178 | 1.633 | 1.069 | 2.197 | 0.787 | 0.483 | 1.091 |
| $AUC_{last}$ | 0.5361 | 2.463 | 2.004 | 2.923 | 0.924 | 0.676 | 1.171 |
| $AUC_{inf}$ | 0.5633 | 2.606 | 2.210 | 3.002 | 0.906 | 0.688 | 1.125 |

$Y=A \cdot X^{\beta}$ (log $Y=\alpha+\beta \cdot \log X$, $\alpha=\log A$)(X: Dose, Y: PK parameters), LOF: lack of fit, CI: confidence interval

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 35

表 2.7.6.2.6.2-2　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 1, Day 8, 4.8～150.5 mg/m²）

| PK parameters | LOF p value | Intercept (α) | | | Slope (β) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Estimate | 90% CI | | Estimate | 90% CI | |
| | | | Lower | Upper | | Lower | Upper |
| $C_{max}$ | 0.4445 | 1.748 | 1.500 | 1.996 | 0.839 | 0.705 | 0.972 |
| $AUC_{last}$ | 0.7464 | 2.635 | 2.412 | 2.858 | 0.937 | 0.818 | 1.057 |

$Y=A•X^{\beta}$ (log $Y=\alpha+\beta•\log X$, $\alpha=\log A$)(X: Dose, Y: PK parameters), LOF: lack of fit, CI: confidence interval

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 36

表 2.7.6.2.6.2-3　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 2, Day 1, 107.5～295.0 mg/m²）

| PK parameters | LOF p value | Intercept (α) | | | Slope (β) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Estimate | 90% CI | | Estimate | 90% CI | |
| | | | Lower | Upper | | Lower | Upper |
| $C_{max}$ | 0.8733 | 1.325 | -0.334 | 2.984 | 0.890 | 0.158 | 1.622 |
| $AUC_{last}$ | 0.6176 | 2.838 | 1.560 | 4.116 | 0.775 | 0.211 | 1.339 |
| $AUC_{inf}$ | 0.5646 | 3.320 | 2.061 | 4.578 | 0.589 | 0.034 | 1.144 |

$Y=A•X^{\beta}$ (log $Y=\alpha+\beta•\log X$, $\alpha=\log A$)(X: Dose, Y: PK parameters), LOF: lack of fit, CI: confidence interval

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 37

表 2.7.6.2.6.2-4　線形性の解析（10058010 試験 Dose Escalation Phase ；Step 2, Day 15, 107.5～295.0 mg/m²）

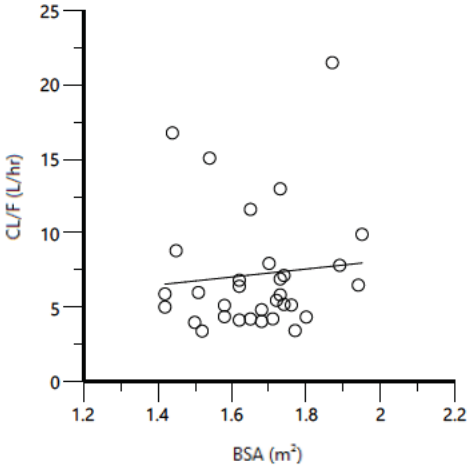
| PK parameters | LOF p value | Intercept (α) | | | Slope (β) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Estimate | 90% CI | | Estimate | 90% CI | |
| | | | Lower | Upper | | Lower | Upper |
| $C_{max}$ | 0.2440 | 2.302 | 0.795 | 3.809 | 0.502 | -0.164 | 1.169 |
| $AUC_{last}$ | 0.2210 | 3.549 | 1.846 | 5.253 | 0.453 | -0.301 | 1.207 |

$Y=A•X^{\beta}$ (log $Y=\alpha+\beta•\log X$, $\alpha=\log A$)(X: Dose, Y: PK parameters), LOF: lack of fit, CI: confidence interval

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 38

### 2.7.6.2.6.3　体表面積と経口クリアランスの相関性

Step 1 及び Step 2 の Day 1 における CL/F と BSA の相関を図 2.7.6.2.6.3-1 に示した．CL/F と BSA の間には有意な相関は認められなかった（p = 0.615）．




BSA: body surface area, CL/F: oral clearance
第 5.3.3.2.1 項 10058010 Figure 19

**図 2.7.6.2.6.3-1　体表面積と経口クリアランスの相関性（10058010 試験 Dose Escalation Phase, Expansion Phase）**

## 2.7.6.2.7　有効性の結果

### 2.7.6.2.7.1　全奏効率

PPS を対象とした治験担当医師判定による最良総合効果を表 2.7.6.2.7.1-1 に示した．

Step 1 Dose Escalation Phase では，2 名［非小細胞肺癌（NSCLC）患者 1 名，GIST 患者 1 名］に PR を認め，全奏効率は 12.5%（95% CI：1.6%–38.3%）であった．病態制御率は 31.3%（95% CI：11.0%–58.7%）であった．

Step 1 Expansion Phase では，CR 又は PR は認められず，病態制御率は 38.9%（95% CI：17.3%–64.3%）であった．

Step 2 Dose Escalation Phase では，NSCLC 患者 1 名で PR を認め，全奏効率は 5.0%（95% CI：0.1%–24.9%），病態制御率は 20.0%（95% CI：5.7%–43.7%）であった．

Step 2 Expansion Phase では CR，PR 又は SD は認められなかった．

**表 2.7.6.2.7.1-1　最良総合効果（治験担当医師判定）（10058010 試験 Dose Escalation Phase，Expansion Phase）**

| | Step 1 Dose Escalation (N=16) | Step 1 Expansion (N=18) | Step 1 Expansion Japan (N=13) | Step 1 Expansion UK (N=5) | Step 2 Dose Escalation (N=20) | Step 2 Expansion (N=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| PR | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 |
| SD | 7 (43.8) | 9 (50.0) | 8 (61.5) | 1 (20.0) | 9 (45.0) | 0 |
| PD | 5 (31.3) | 8 (44.4) | 4 (30.8) | 4 (80.0) | 9 (45.0) | 6 (100.0) |
| NE | 2 (12.5) | 1 (5.6) | 1 (7.7) | 0 | 1 (5.0) | 0 |
| Response Rate (CR+PR) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 |
| 95% CI (%) | [1.6 , 38.3] | [0.0 , 18.5] | [0.0 , 24.7] | [0.0 , 52.2] | [0.1 , 24.9] | [0.0 , 45.9] |
| Disease Control Rate (CR+PR+SD for ≥12 weeks) | 5 (31.3) | 7 (38.9) | 6 (46.2) | 1 (20.0) | 4 (20.0) | 0 |
| 95% CI (%) | [11.0 , 58.7] | [17.3 , 64.3] | [19.2 , 74.9] | [0.5 , 71.6] | [5.7 , 43.7] | [0.0 , 45.9] |

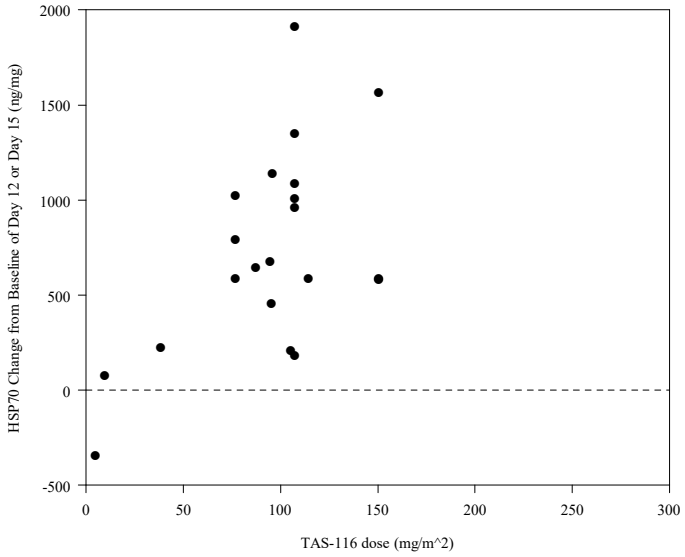
Analysis Set: PPS
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 21

## 2.7.6.2.8　薬力学及びゲノム薬理学の結果

### 2.7.6.2.8.1　HSP70

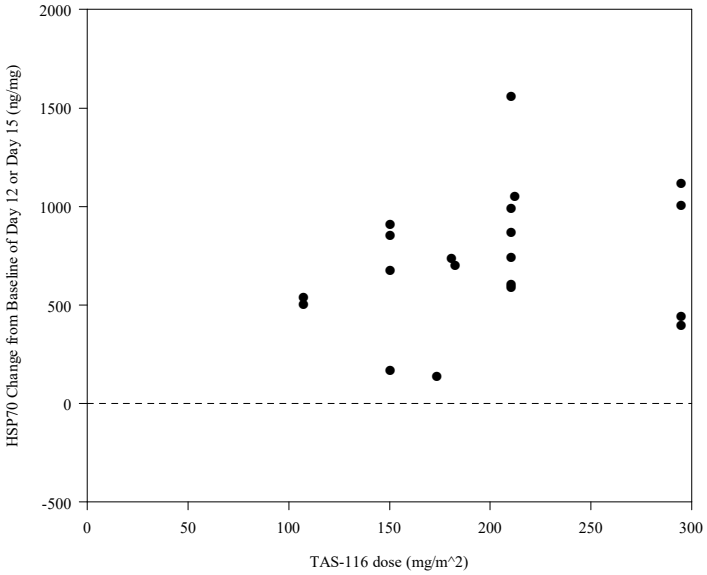
薬力学マーカーの分析として，本剤反復投与後の HSP70 蛋白質の発現レベルを測定した．ベースラインとサイクル 1 の Day 15（Step 1 Dose Escalation Phase 及び Step 2）又は Day 12（Step 1 Expansion Phase）の HSP70 蛋白質発現レベルを定量し，本剤を反復投与後の HSP70 蛋白質変化レベルの変化を算出した．

Step1 及び Step 2 の結果をそれぞれ図 2.7.6.2.8.1-1 及び図 2.7.6.2.8.1-2 に示した．本剤を反復投与後の HSP70 の誘導は用量依存的であることが示された．




Analysis Set: HSP70 Evaluable Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 20

図 2.7.6.2.8.1-1　TAS-116 投与量とベースラインからの HSP70 変化量の散布図（10058010 試験 Step 1 ）




Analysis Set: HSP70 Evaluable Patients
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Figure 21

図 2.7.6.2.8.1-2　TAS-116 投与量とベースラインからの HSP70 変化量の散布図（10058010 試験 Step 2 ）

#### 2.7.6.2.8.2　　ゲノム薬理学

ゲノム薬理学の解析として，同意を得られた GIST 患者を対象に，ベースラインで採血し得られた血中 DNA の *KIT* 変異及び *PDGFRA* 変異を，BEAMing 法を用いて測定した．5 名の GIST 患者のうち 4 名では *KIT* 変異又は *PDGFRA* 変異は認められなかったが，1 名の患者で *KIT* 遺伝子のエクソン 17（D820Y 及び N822K）に二次変異が認められた．

### 2.7.6.2.9　　結論

Dose Escalation Phase で，本剤の MTD は連日投与で 107.5 mg/m$^2$/day，隔日投与で 210.7 mg/m$^2$/day と決定された．CL/F と BSA の間には有意な相関は認められなかったため，続いて実施した Expansion Phase で本剤を固定用量として更に評価した結果，本剤の推奨用量とスケジュールは，160 mg の 5 日間連日投与後 2 日間休薬及び 340 mg の隔日投与と決定した．

本試験の結果から，本剤の忍容性と安全性が確認され，固形癌に対する抗腫瘍効果が期待された．

## 2.7.6.3　10058010 試験（Indication Extension Phase）

### 2.7.6.3.1　試験方法の概略

| | |
|---|---|
| 表題 | 進行固形癌患者を対象とした TAS-116 の第 1A/1B 相臨床試験 |
| 実施地域 | 米国，英国，イタリア |
| 実施施設 | 11 施設（米国 4 施設，英国 5 施設，イタリア 2 施設） |
| 実施期間 | 最初の患者の登録日：2017 年 7 月 [redacted] 日<br>最後の患者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 |
| 開発段階 | 第 1 相 |
| 目的 | ・ ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）の安全性及び忍容性を評価する．<br>・ 以下の 3 コホートの固形癌患者を対象に，Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）Ver. 1.1 に基づいて全奏効率を推定する．<br>－ HER2 陽性転移性乳癌<br>－ EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の進行非小細胞肺癌（NSCLC）［Indication Extension Phase 開始時は，EGFR 変異陽性（T790M 変異陽性）進行 NSCLC］<br>－ ALK 転座陽性でアレクチニブによる一次治療又は 2 剤以上の ALK 阻害剤に不応又は不耐の進行 NSCLC［Indication Extension Phase 開始時は，EGFR 変異陽性（T790M 変異陰性）進行 NSCLC］<br>・ RECIST Ver. 1.1 に基づいて無増悪生存期間（PFS），病勢制御率及び奏効期間を推定する．<br>・ 全生存期間（OS）を評価する．<br>・ 転移性乳癌コホート及びオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートを対象に，Heat shock protein 90（HSP90）クライアント蛋白質（HER2 及び EGFR）発現に対する本剤の薬力学効果を評価する．<br>・ 転移性乳癌コホートを対象に血清中 HER2 細胞外ドメイン（ECD）に対する本剤の薬力学効果を評価し，オシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートを対象に血中遊離 DNA（cfDNA）に対する本剤の薬力学効果を評価する． |
| 試験方法 | 本試験は，固形癌患者を対象に本剤の忍容性を評価し，最大耐量（MTD）の決定，推奨用量及び投与スケジュールの推定を目的とした第 1 相，非盲検，多施設共同，2-Step，用量漸増，first-in-human 試験であり，日本及び英国で Dose Escalation Phase 及び Expansion Phase を実施後，海外で実施する Indication Extension Phase を本試験に追加した［治験実施計画書第 [redacted] 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂）～第 [redacted] 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂）］．<br>Indication Extension Phase の目的は，3 コホートの進行固形癌患者（HER2 陽性転移性乳癌患者，EGFR 変異を有する進行 NSCLC 患者，ALK 転座を有する進行 NSCLC 患者）を対象に，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 日間休薬を 21 日ごとに繰り返したときの安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を評価することであった．<br>Indication Extension Phase は 2-stage デザインとし，Stage 1 終了時に無益性の解析を行い Stage 2 移行の可否を判断した． |
| 患者数 | 計画時：最大 100 名（各コホートについて，Stage 1 は 10 名，無益性の解析後の Stage 2 は 19 名，評価不能例を約 10%と想定した） |

<table>
<tr><td></td><td>解析時：32 名が登録され，31 名に治験薬が投与された．<br><br>
<table>
<tr><th></th><th>HER2+<br>MBC<br>n (%)</th><th>NSCLC<br>EGFR+ T790M+ /<br>EGFR+ post-<br>osimertinib<br>n (%)</th><th>NSCLC<br>EGFR+<br>T790M-<br>n (%)</th><th>NSCLC<br>ALK+<br>n (%)</th><th>Total<br>n (%)</th></tr>
<tr><td>安全性評価対象例</td><td>12</td><td>13</td><td>4</td><td>2</td><td>31</td></tr>
<tr><td>腫瘍縮小効果<br>評価対象例</td><td>11</td><td>12</td><td>2</td><td>2</td><td>27</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>組み入れ基準</td><td>以下の基準をすべて満たす患者を本試験の対象とした．<br>(1)　18 歳以上の男性又は女性<br>(2)　組織診又は細胞診で確認されている切除不能の乳癌患者又は NSCLC 患者で，標準療法後に増悪した（又は不耐）若しくは標準的治療法がない患者<br>本試験登録前の最終治療について RECIST による増悪が記録されていること．<br>直近の治療を毒性のために中止し，増悪前に同じ治療を再開できなかった患者は登録可とする．<br>以下の変異を有するサブタイプであること<br>・HER2 陽性転移性乳癌<br>・EGFR 変異陽性進行 NSCLC<br>・ALK 転座陽性進行 NSCLC<br>(3)　RECIST Ver. 1.1 で定義される測定可能病変を少なくとも 1 つ有する<br>(4)　ECOG Performance status が 0 又は 1<br>(5)　60 日以上の生存が期待される<br>(6)　以下の臨床検査値の基準を満たす<br>・　好中球数：$1.5 \times 10^9$ /L 以上<br>・　ヘモグロビン：9.0 g/dL 以上<br>・　血小板数：$100 \times 10^9$ /L 以上<br>・　血中カリウム：正常範囲内<br>・　血中マグネシウム：正常範囲内<br>・　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：施設基準値上限（ULN）の 3 倍以下（肝転移が認められる場合は 5 倍以下）<br>・　総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下<br>・　24 時間クレアチニンクリアランス（CLcr）≥ 50 mL/min*<br>*計算値を用いる場合は Cockcroft-Gault の式で算出する<br>$$CLcr = \frac{(140 - 年齢) \times (体重[kg])}{(72 \times 血清クレアチニン値[mg/dL])} \times (0.85[女性]又は\ 1.00[男性])$$<br>(7)　妊娠可能な女性は，治験薬投与開始前 7 日以内の妊娠検査（尿又は血清）で陰性<br>(8)　経口薬の嚥下や口腔中の保持が可能で，本剤の吸収に著しく影響を及ぼすおそれのある消化管機能障害（吸収不良症候群や胃又は腸の大部分の切除等）がない．<br>(9)　文書による同意取得が可能で，治験実施計画書を遵守することが可能．</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>登録時に以下のいずれかの基準に該当する患者は，本試験の対象から除外した．</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | (1) 中枢神経系の原発巣又は脳転移の既往を有する，若しくは脳転移に起因する徴候・症状を有し画像上脳転移巣がないことを確認できない<br>(2) 他の原発癌の既往を有する（局所切除された黒色腫以外の皮膚癌及び子宮頸部上皮内癌を除く）<br>(3) C 型肝炎又は慢性活動性 B 型肝炎の既往歴がある<br>(4) ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断されている<br>(5) 重度の眼乾燥や矯正視力 0.5 未満などの臨床上問題となる眼科的異常を有する<br>(6) コントロール不良の糖尿病などの重篤又はコントロール不良な医学上の問題，若しくは治験担当医師及び治験依頼者が本試験参加に影響すると考える疾患を有する患者<br>(7) 活動性潰瘍性大腸炎，腸管吸収不良に関連する慢性下痢，クローン病を含む臨床上問題となる消化管異常又は吸収に影響を及ぼす若しくは静脈内栄養補給を必要とする外科的処置の既往を有する<br>(8) 毒性を増大させると治験担当医師又は治験依頼者が判断する合併症を有する<br>(9) 過去 1 ヶ月間の体重減少率が 10%を超える<br>(10) 以下のいずれかの心機能障害又は臨床上問題となる心疾患を有する患者<br>・ ベースラインの Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）が 450 ms を超える又は先天性 QT 症候群<br>・ QT 間隔を延長させる可能性があると治験担当医師が判断する合併症<br>・ QT 間隔を延長させることが知られている薬剤を併用している<br>・ 重篤なコントロール不良の心室性不整脈を有する又は既往がある<br>・ 治験薬初回投与前 3 ヶ月以内に，心筋梗塞，重篤又は不安定狭心症，冠動脈バイパスグラフト，うっ血性心不全，脳血管発作，一過性脳虚血発作のいずれかを認めた<br>・ 臨床上問題となる安静時徐脈（< 50 bpm）<br>・ 完全左脚ブロック<br>・ 右脚ブロック＋ 左脚前枝ブロック（二束ブロック）<br>・ 実測値による低カリウム血症又は低マグネシウム血症<br>・ その他の臨床上問題となる心疾患<br>・ 血中アルブミン：3 g/L 未満<br>(11) 化学療法，生物学的療法，分子標的療法，免疫療法，放射線療法又は他の治験薬の投与を，それらの薬剤の半減期の 5 倍以内又は本試験の本剤初回投与前 4 週以内の期間（いずれか短い方）に受けた，若しくはこれらの治療法の毒性が回復していない<br>(12) HSP90 阻害剤の治療歴を有する<br>(13) スクリーニング前 4 週以内に大きな手術・外科的治療を受けた<br>(14) 手術が予定されている又は治験担当医師により手術が必要と判断される |
| 用法・用量 | 被験薬：本剤 10 mg 錠，50 mg 錠<br>用法・用量：本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時（食事の 1 時間前又は 2 時間後）に経口投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返した. |
| 治療期間 | 1 サイクルを 21 日間とし，投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した. |
| 評価基準 | 有効性：RECIST ver.1.1 |

<table>
<tr><td></td><td>安全性：有害事象は同意取得から安全性追跡期間の終了まで収集した．有害事象の重症度は，有害事象共通用語規準（CTCAE）Ver. 4.03 のグレードに従い評価した．有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver.19.1 を用いて読み替え，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で示した．治験担当医師又は治験依頼者が治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断した有害事象を副作用として集計した．特筆がない限り，本剤の初回投与日から最終投与後 30 日以内の有害事象（Treatment-emergent adverse event）を示した．</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団は以下のように定義した．
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>安全性評価対象例</td><td>本試験の Indication Extension Phase に登録され，本剤が 1 回以上投与された患者</td></tr>
<tr><td>腫瘍縮小効果評価対象例</td><td>安全性評価対象例のうち，RECIST Ver. 1.1 で腫瘍縮小効果を評価できる患者</td></tr>
</table>
Stage 1 終了時の無益性の解析では，無益性の基準として RECIST に基づく全奏効率が 10%以下の場合には無益と判断して Stage 2 への移行を中止することと規定した．<br><br>
有効性の解析：<br>
有効性の各評価項目は，以下のように定義した．<br>
・ 全奏効率：解析対象集団内で RECIST に基づく最良総合効果が完全奏効（CR），部分奏効（PR）である患者の割合<br>
・ PFS：投与開始日を起算日とし，RECIST に基づく進行（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<br>
・ OS：投与開始日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間．解析時点で生存している場合は，最後に生存を確認した時点で打ち切りとした．<br>
・ 病態制御率：解析対象集団内で RECIST に基づく最良総合効果が CR，PR 又は継続的に安定（SD）（NSCLC 患者では 8 週間以上，乳癌患者では 24 週間以上）である患者の割合<br>
・ 奏効期間：奏効（CR 又は PR）が最初に記録されてから，客観的な腫瘍の進行又はあらゆる原因による死亡のうち早い方が最初に記録されるまでの期間<br><br>
EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性の NSCLC 患者と EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC 患者を合わせて 1 つのコホートとし，HER2 陽性転移性乳癌コホート，EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホート，ALK 転座陽性 NSCLC コホートの 3 つのコホートで評価した．<br>
全奏効率は EGFR 変異陽性で T790M 変異陰性の NSCLC 患者 4 名を除いた腫瘍縮小効果評価対象例で評価し，PFS 及び OS は EGFR 変異陽性で T790M 変異陰性の NSCLC 患者 4 名を除いた安全性評価対象例で評価した．<br><br>
<u>有効性に関する主要評価項目（全奏効率）の解析</u><br>
腫瘍縮小効果評価対象例の各コホートの全奏効率とその 95%信頼区間（CI）を提示した．</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | 副次評価項目の解析<br>・　PFS<br>データカットオフ時点で無増悪の患者は，後治療開始前の最終無増悪確認日で打ち切りとした．各コホートの PFS 中央値を Kaplan-Meier 法で推定し，95% CI と四分位点も算出した．<br>2，4，6，8 ヶ月時点の無増悪率を Kaplan-Meier 法で推定し，CI とともに算出した．<br>・　OS<br>各コホートの OS 中央値を Kaplan-Meier 法で推定し，その 95% CI と四分位点も算出した．<br>3，6，9，12 ヶ月時点の生存率を Kaplan-Meier 法で推定し，CI とともに算出した．<br>・　病態制御率<br>全奏効率と同じ方法で解析した．<br>・　奏効期間<br>OS と同様に解析した．<br><br>安全性の解析：<br>HER2 陽性転移性乳癌コホート，EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホート，EGFR 変異陽性で T790M 変異陰性の NSCLC コホート，ALK 転座陽性 NSCLC コホートのコホート別に，有害事象，重篤な有害事象，眼科検査，臨床検査値，バイタルサイン，Performance status，身体所見，12 誘導心電図を評価した．<br><br>薬力学の解析：<br>EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートを対象に実施した．本剤投与前後に採取したリキッドバイオプシー検体中の血清 HER2-ECD（HER2 陽性転移性乳癌）及び cfDNA（EGFR 変異陽性 NSCLC）の変化を，次世代シーケンシング（NGS）でゲノム解析した．また，リキッドバイオプシー検体及び任意の腫瘍生検検体中のクライアント蛋白質（HER2 及び EGFR）発現量の本剤投与後の変化を評価した．<br><br>HER2 陽性転移性乳癌コホートにおける無益性の解析は，腫瘍縮小効果評価対象例 11 名のデータに基づいて実施された（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）．このコホートでは，9 名が SD，2 名が PD で，全奏効率は 0%であった．無益性の中止基準に該当したため Stage 2 へ移行せず，患者登録を中止した．<br>EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートにおける無益性の解析は，腫瘍縮小効果評価対象例 12 名のデータに基づいて実施された（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）．このコホートでは，1 名が PR，6 名が SD，5 名が PD で，全奏効率は 8.3%であった．無益性の中止基準に該当したため Stage 2 へ移行せず，20[redacted] 年[redacted] 月に患者の登録を終了した．<br>ALK 転座陽性 NSCLC コホートにおける無益性の解析は実施されず，患者の集積が困難であったため登録を終了した． |

### 2.7.6.3.2 対象患者

#### 2.7.6.3.2.1 患者の内訳

Indication Extension Phase に 32 名の患者が登録された．このうち，EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートの 1 名を除いたすべての患者に治験薬が投与された（表 2.7.6.3.2.1-1）．

表 2.7.6.3.2.1-1　患者の内訳（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| | HER2+ MBC (N=16) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=22) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M- (N=8) n (%) | NSCLC ALK+ (N=4) n (%) | Total (N=50) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Patients screened | 16 (100.0) | 22 (100.0) | 8 (100.0) | 4 (100.0) | 50 (100.0) |
| Screen failure | 4 (25.0) | 8 (36.4) | 4 (50.0) | 2 (50.0) | 18 (36.6) |
| Enrolled | 12 (75.0) | 14 (63.6) | 4 (50.0) | 2 (50.0) | 32 (64.0) |
| Treated | 12 (75.0) | 13 (59.1) | 4 (50.0) | 2 (50.0) | 31 (62.0) |
| Not treated | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (2.0) |

第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 5

### 2.7.6.3.3 患者背景

#### 2.7.6.3.3.1 人口統計学的特性

安全性評価対象例の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.3.1-1 に示した．

全体の年齢中央値は 57.0 歳（範囲：25–78 歳）で，HER2 陽性転移性乳癌コホートの年齢は最も低く（年齢中央値：46.5 歳），EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートの年齢が最も高かった（年齢中央値：68.0 歳）．全体で白人が最も多く 26/31 名（83.9%）であり，登録の地域は欧州が 25/31 名（80.6%），米国が 6/31 名（19.4%）であった．Performance status が 1 の患者は 21/31 名（67.7%）であった．

表 2.7.6.3.3.1-1　人口統計学的特性（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| | HER2+ MBC (N=12) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=13) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M- (N=4) n (%) | NSCLC ALK+ (N=2) n (%) | Total (N=31) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | | |
| Median (range) | 46.5 (25-76) | 68.0 (39-78) | 60.0 (51-66) | 57.0 (57-57) | 57.0 (25-78) |
| Sex, n (%) | | | | | |
| Male | 1 (8.3) | 3 (23.1) | 3 (75.0) | 1 (50.0) | 8 (25.8) |
| Female | 11 (91.7) | 10 (76.9) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 23 (74.2) |
| Race | | | | | |
| Caucasian/White | 10 (83.3) | 10 (76.9) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 26 (83.9) |
| Asian/Oriental | 0 | 2 (15.4) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Black/ African-American | 2 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Not collected | 0 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 1 (3.2) |
| Ethnicity | | | | | |
| Not Hispanic/Latino | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 31 (100.0) |
| Geographic region, n (%) | | | | | |
| United States | 1 (8.3) | 3 (23.1) | 2 (50.0) | 0 | 6 (19.4) |
| Europe | 11 (91.7) | 10 (76.9) | 2 (50.0) | 2 (100.0) | 25 (80.6) |
| ECOG performance status, n (%) | | | | | |
| 0 | 3 (25.0) | 6 (46.2) | 1 (25.0) | 0 | 10 (32.3) |
| 1 | 9 (75.0) | 7 (53.8) | 3 (75.0) | 2 (100.0) | 21 (67.7) |
| Baseline weight (kg) | | | | | |
| Median (range) | 70.45 (49.0-101.0) | 57.60 (44.2-98.8) | 81.30 (60.6-94.6) | 93.60 (84.6-102.6) | 68.00 (44.2-102.6) |
| Baseline height (cm) | | | | | |
| Median (range) | 159.70 (152.5-182.0) | 164.00 (157.0-180.5) | 172.25 (157.4-181.0) | 75.65 (174.9-176.4) | 164.00 (152.5-182.0) |

Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 8 改変

## 2.7.6.3.3.2　疾患の特性

安全性評価対象例のベースラインにおける疾患の特性を表 2.7.6.3.3.2-1 に示した.

最初の診断から本剤初回投与までの期間の中央値は，ALK 転座陽性 NSCLC コホートが最も短く（21.9 ヶ月），HER2 陽性転移性乳癌コホートが最も長かった（72.7 ヶ月）.

HER2 陽性転移性乳癌コホートは 33.3%が Stage IV であり，その他のコホートはすべての患者が Stage IV であった.

表 2.7.6.3.3.2-1　疾患の特性（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| | HER2+ MBC (N=12) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=13) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M- (N=4) n (%) | NSCLC ALK+ (N=2) n (%) | Total (N=31) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Time from initial diagnosis to first study drug dose (months) | | | | | |
| Median (range) | 72.71 (35.8-180.0) | 42.64 (20.2-111.1) | 23.57 (9.2-38.2) | 21.85 (8.2-35.5) | 42.64 (8.2-180.0) |
| Time from first metastatic diagnosis to first dose of study drug (months) | | | | | |
| Median (range) | 45.95 (23.7-110.0) | 42.61 (5.3-103.0) | 23.57 (9.2-38.4) | 21.85 (8.2-35.5) | 41.00 (5.3-110.0) |
| Time from most recent disease progression to first study drug dose (months) | | | | | |
| Median (range) | 1.38 (0.6-2.1) | 1.41 (0.5-14.7) | 0.51 (0.4-0.7) | 0.76 (0.6-0.9) | 1.18 (0.4-14.7) |
| Stage, n (%) | | | | | |
| IIIB | 3 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (9.7) |
| IV | 4 (33.3) | 13 (100.0) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 23 (74.2) |
| Other | 5 (41.7) | 0 | 0 | 0 | 5 (16.1) |
| Histological type, n (%) | | | | | |
| Ductal | 10 (83.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 11 (35.5) |
| Adenocarcinoma | 0 | 12 (92.3) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 18 (58.1) |
| Other | 2 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Primary tumor, n (%) | | | | | |
| Yes | 9 (75.0) | 13 (100.0) | 4 (100.0) | 1 (50.0) | 27 (87.1) |
| No | 3 (35.0) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 4 (12.9) |
| Any metastases, n (%) | | | | | |
| Yes | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 31 (100.0) |

Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 9 改変

### 2.7.6.3.3.3　前治療歴

安全性評価対象例のすべての患者に前治療歴があり，HER2 陽性転移性乳癌コホートの 10/12 名（83.3%），EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートの 3/13 名（23.1%），EGFR 変異陽性で T790M 変異陰性の NSCLC コホートの 1/4 名（25.0%）は術前化学療法の治療歴があった．全体の前治療レジメン数中央値は 4.0（範囲：1–12）であった．

### 2.7.6.3.4　曝露状況

安全性評価対象例における本剤の曝露状況を表 2.7.6.3.4-1 に示した．

治療サイクル数の中央値は 4.0 サイクル（範囲：1–15），投与日数（休薬日を含む）の中央値は 65.0 日（範囲：4.0–314.0）で，Relative dose intensity の中央値は 83.3%（範囲：20%–100%）であった．

表 2.7.6.3.4-1　TAS-116 の曝露状況（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| | HER2+ MBC (N=12) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=13) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M- (N=4) n (%) | NSCLC ALK+ (N=2) n (%) | Total (N=31) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of cycles received | | | | | |
| Mean (SD) | 5.3 (4.03) | 6.3 (5.19) | 4.8 (4.99) | 2.0 (0.00) | 5.5 (4.52) |
| Median (min-max) | 4.5 (1-14) | 3.0 (1-15) | 3.0 (1-12) | 2.0 (2-2) | 4.0 (1-15) |
| Treatment duration (days) | | | | | |
| Mean (SD) | 109.50 (87.546) | 127.54 (114.488) | 86.25 (107.379) | 34.00 (5.657) | 109.19 (98.997) |
| Median (min-max) | 98.50 (6.0-298.0) | 62.00 (6.0-314.0) | 50.00 (4.0-241.0) | 34.00 (30.0-38.0) | 65.00 (4.0-314.0) |
| Total dose received (mg) | | | | | |
| Mean (SD) | 10413.3 (7818.31) | 11729.2 (11541.26) | 8780.0 (10911.79) | 3480.0 (961.67) | 10307.1 (9588.00) |
| Median (min-max) | 9040.0 (800-24160) | 7200.0 (800-35520) | 5200.0 (480-24240) | 3480.0 (2800-4160) | 7200.0 (480-35520) |
| Relative dose intensity (%) | | | | | |
| Mean (SD) | 79.0 (21.42) | 78.5 (22.06) | 62.0 (37.06) | 76.7 (14.14) | 76.4 (23.21) |
| Median (min-max) | 87.1 (33-100) | 81.2 (33-100) | 66.0 (20-96) | 76.7 (67-87) | 83.3 (20-100) |

Notes: Treatment duration (days) = date of last dose of last cycle - date of first dose of first cycle + 2. Total dose received (mg) = sum of doses received at each cycle. Relative dose intensity (%) = (total dose received/total dose planned) × 100
Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 17

## 2.7.6.3.5　有効性の結果

### 2.7.6.3.5.1　全奏効率

腫瘍縮小効果評価対象例における全奏効率を表 2.7.6.3.5.1-1 に示した.

PR の患者は，EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートで 1/12 名（8.3%）であり，SD の患者は HER2 陽性転移性乳癌コホートで 8/11 名（72.7%），EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートで 6/12 名（50.0%）であった.

病態制御率は，HER2 陽性転移性乳癌コホートで 9.1%（1/11 名），EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートで 25.0%（3/12 名）であった.

表 2.7.6.3.5.1-1　全奏効率（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| | HER2+ MBC (n=11) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=12) n (%) | NSCLC ALK+ (N=2) n (%) |
|---|---|---|---|
| Best overall response (confirmed) | | | |
| Complete response (CR) | 0 | 0 | 0 |
| Partial response (PR) | 0 | 1 (8.3) | 0 |
| Stable disease (SD) | 8 (72.7) | 6 (50.0) | 0 |
| Progressive disease (PD) | 3 (27.3) | 5 (41.7) | 2 (100.0) |
| Not evaluable | 0 | 0 | 0 |
| Objective response rate (CR + PR) | 0 | 1 (8.3) | 0 |
| 95% CI for ORR | (NE, NE) | (0.2, 38.5) | (NE, NE) |
| DCR (CR + PR + SD) | 1 (9.1) | 3 (25.0) | 0 |
| 95% CI for ORR | (0.2, 41.3) | (5.5, 57.2) | (NE, NE) |

Notes: Objective response rate is defined as the proportion of patients with best overall response = CR or PR. Disease control rate is defined as the proportion of patients with best overall response = CR, PR, or SD, in which SD continued for 8 weeks or longer for patients with NSCLC and 24 weeks for patients with breast cancer. Overall response is based on the investigator review of tumor assessments using RECIST, v1.1. Refer to the Statistical Analysis Plan for the derivation of best overall response. 95% CI for objective response rate is computed using the exact method of Clopper-Pearson.
Analysis Set: 腫瘍縮小効果評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 13

## 2.7.6.3.5.2　無増悪生存期間

安全性評価対象例における PFS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.3.5.2-1 及び図 2.7.6.3.5.2-1 に示した.

HER2 陽性転移性乳癌コホートの PFS 中央値は 4.21 ヶ月（95% CI：0.72–5.78）であった.

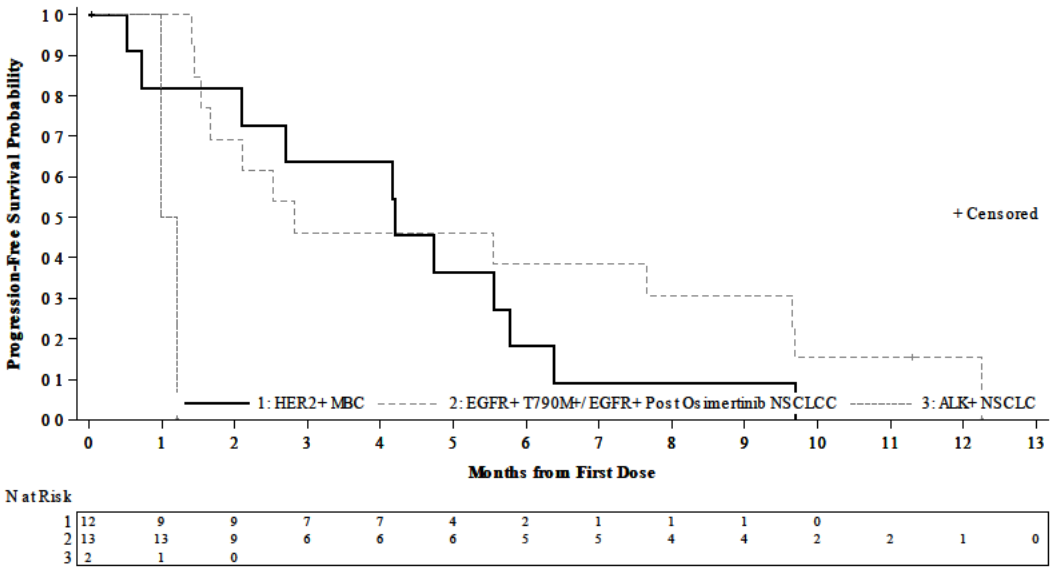
EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートの PFS 中央値は 2.83 ヶ月（95% CI：1.54–9.66）であった.

ALK 転座陽性 NSCLC コホートの PFS 中央値は 1.10 ヶ月（95% CI：0.99–1.22）であった.

表 2.7.6.3.5.2-1　PFS の要約（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| | HER2+ MBC (N=12) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=13) n (%) | NSCLC ALK+ (N=2) n (%) |
|---|---|---|---|
| No. of patients with an event, n (%) | 11 (91.7) | 12 (92.3) | 2 (100.0) |
| Earliest contributing event | | | |
| Radiological disease progression | 9 (75.0) | 9 (69.2) | 2 (100.0) |
| Death | 2 (16.7) | 3 (23.1) | 0 |
| No. of patients without an event, n (%) | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 |
| Treatment D/C for other than radiologic PD or death with no post-baseline tumor assessments | 1 (8.3) | 0 | 0 |
| Treatment D/C for other than radiologic PD or death with post-baseline tumor assessments | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Progression-free survival (months) | | | |
| Median | 4.21 | 2.83 | 1.10 |
| 95% CI | (0.72, 5.78) | (1.54, 9.66) | (0.99, 1.22) |
| 25th – 75th percentile | 2.10-5.78 | 1.68-9.66 | 0.99-1.22 |
| Min – max | 0.03-9.69 | 1.41-12.25 | 0.99-1.22 |
| Percentage of patients progression-free (95% CI) at: | | | |
| 2 months | 81.8 (44.7, 95.1) | 69.2 (37.3, 87.2) | 0.0 (NE, NE) |
| 4 months | 63.6 (29.7, 84.5) | 46.2 (19.2, 69.6) | 0.0 (NE, NE) |
| 6 months | 18.2 (2.9, 44.2) | 38.5 (14.1, 62.8) | 0.0 (NE, NE) |
| 8 months | 9.1 (0.5, 33.3) | 30.8 (9.5, 55.4) | 0.0 (NE, NE) |

Notes: Progression-free survival is defined as the time from the day of first study drug to the start of radiologic PD or death (any cause), whichever occurred first. Patients who did not have disease progression before receiving any non-study anticancer treatment or had not died were censored at the last known time that the patient was progression-free (eg, date of last evaluable tumor assessment) before receiving any non-study anticancer treatment. Patients without disease assessment post-baseline were censored at the time of first study drug dose. Patients who died or with radiologic progression after a missed tumor assessment were censored at the date of the last adequate tumor assessment prior to the missed tumor assessment. A response assessment is considered missed if more than 13 weeks (91 days) elapsed since the last tumor response assessment. Summaries of progression-free survival (median, percentiles, and range) are estimated from Kaplan-Meier curves. 95% CI for median is computed using the Brookmeyer and Crowley method. 95% CI of Kaplan-Meier estimates at 2, 4, 6 and 8 months are estimated by the log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice.
Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 14




Note: Per the cohorts in Protocol Amendment 11, the analysis for PFS was performed on the safety population excluding the 4 patients who were EGFR+ T790M-.
Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Figure 1

図 2.7.6.3.5.2-1　PFS 曲線（10058010 試験 Indication Extension Phase）

### 2.7.6.3.5.3　全生存期間

安全性評価対象例における OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.3.5.3-1 及び図 2.7.6.3.5.3-1 に示した.

HER2 陽性転移性乳癌コホートでは，OS 中央値は推定できなかった.

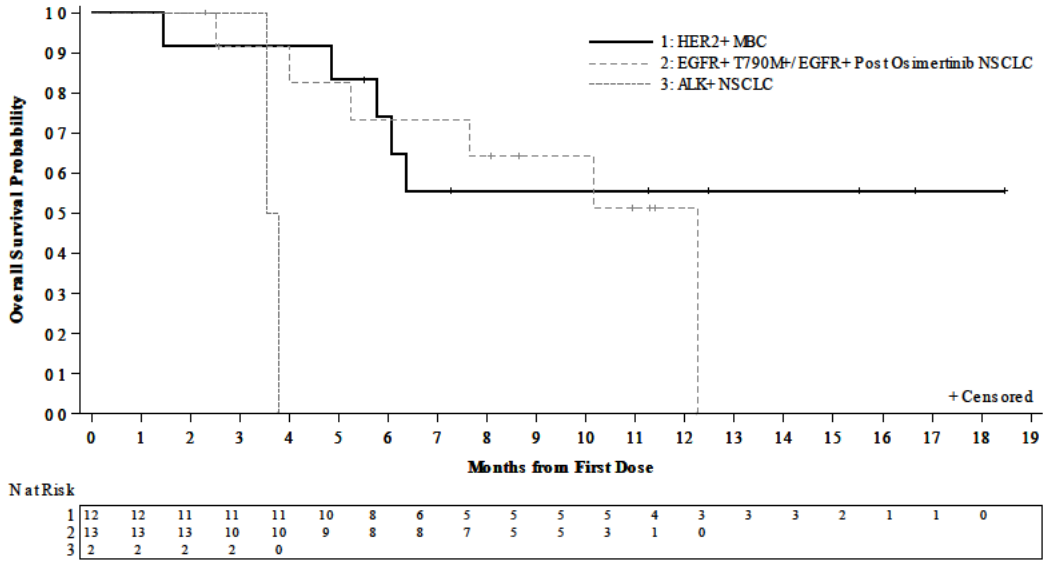
EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートでは，OS 中央値は 12.25 ヶ月（95% CI：4.01–12.25）であった.

ALK 転座陽性 NSCLC コホートでは，OS 中央値は 3.66 ヶ月（95% CI：3.55–3.78）であった.

表 2.7.6.3.5.3-1　OS の要約（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| | **HER2+ MBC (n=12) n (%)** | **NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=13) n (%)** | **NSCLC ALK+ (N=2) n (%)** |
|---|---|---|---|
| No. of patients who died, n (%) | 5 (41.7) | 6 (46.2) | 2 (100.0) |
| No. of patients not known to have died, n (%) | 7 (58.3) | 7 (53.8) | 0 |
| Duration of survival (months) | | | |
| Median | NE | 12.25 | 3.66 |
| 95% CI | (4.86, NE) | (4.01, 12.25) | (3.55, 3.78) |
| $25^{th}$ – $75^{th}$ percentile | 5.78-NE | 5.26-12.25 | 3.55-3.78 |
| Min-max | 1.45-18.46 | 2.30-12.25 | 3.55-3.78 |
| Percentage of patients alive (95% CI) at: | | | |
| 3 months | 91.7 (53.9, 98.8) | 91.7 (53.9, 98.8) | 100.0 (NE, NE) |
| 6 months | 74.1 (39.1, 90.9) | 73.3 (37.9, 90.6) | 0.0 (NE, NE) |
| 9 months | 55.6 (23.7, 78.7) | 64.2 (30.2, 84.8) | 0.0 (NE, NE) |
| 12 months | 55.6 (23.7, 78.7) | 51.3 (18.4, 76.9) | 0.0 (NE, NE) |

Notes: Overall survival is defined as the time from the day of first study drug to death from any cause. Patients who were alive at the end of the study were censored at the last date the patient was known to be alive. Patients without post-baseline information were censored at the time of first study drug dose. Summaries of overall survival (median, percentiles, and range) are estimated from Kaplan-Meier curves. 95% CI for median is computed using the Brookmeyer and Crowley method. 95% CI of Kaplan-Meier estimates at 3, 6, 9, and 12 months are estimated by the log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice.
Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 15




Note: Per the cohorts in Protocol Amendment 11, the analysis for OS was performed on the safety population excluding the 4 patients who were EGFR+ T790M-.
Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Figure 2

図 2.7.6.3.5.3-1　OS 曲線（10058010 試験 Indication Extension Phase）

### 2.7.6.3.6　ゲノム薬理学の結果

EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートの 11/13 名の患者から cfDNA 検体が得られた．10/11 名でスクリーニング時の検体が得られ，5/11 名でスクリーニングからサイクル 3 Day1 投与終了時の 3 検体すべてが得られた．スクリーニング時の検体では，EGFR 活性型遺伝子変異（L858R 変異又はエクソン 19 欠失変異）が 8/10 名（80%）に認められた．このうち，ゲフィチニブ及びエルロチニブ耐性変異として知られる T790M 変異は 5/10 名に認められた．更に，2/10 名の患者では，EGFR 増幅，オシメルチニブ耐性変異として知られる C797S 変異及び T790M 変異のすべてが認められた．スクリーニング時の検体で EGFR 変異が認められなかった患者は 2/10 名（20%）であり，1 名は長期持続 SD，1 名は PR 確定が得られた患者であった．

臨床上意味のある EGFR 変異型の変化は，本剤投与中又は投与終了時の検体で認められなかった．

ALK 転座陽性 NSCLC コホートの患者は，早期に投与が中止されたためゲノム薬理学解析は実施しなかった．当初計画されていたその他のゲノム薬理学解析も，Stage 2 への移行が中止されたため実施しなかった．

### 2.7.6.3.7　安全性の結果

#### 2.7.6.3.7.1　有害事象

##### 2.7.6.3.7.1.1　有害事象の概要

安全性評価対象例における有害事象の概要を表 2.7.6.3.7.1.1-1 に示した．

31 名のすべての患者に何らかの有害事象が発現し，そのうち副作用は 28/31 名（90.3%）の患者に発現した．重篤及びグレード 3 以上の有害事象は，それぞれ 16/31 名（51.6%）及び 21/31 名（67.7%）の患者に認められた．

表 2.7.6.3.7.1.1-1　有害事象の概要（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| Patients with at least 1: | HER2+ MBC (N=12) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=13) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M- (N=4) n (%) | NSCLC ALK+ (N=2) n (%) | Total (N=31) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| TEAE | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 31 (100.0) |
| Treatment-related TEAE | 11 (91.7) | 12 (92.3) | 4 (100.0) | 1 (50.0) | 28 (90.3) |
| Serious TEAE | 5 (41.7) | 5 (38.5) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 16 (51.6) |
| Grade ≥ 3 TEAE | 6 (50.0) | 9 (69.2) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 21 (67.7) |
| TEAE leading to dose reduction | 4 (33.0) | 6 (46.2) | 2 (50.0) | 1 (50.0) | 13 (41.9) |
| TEAE leading to dose interruption | 9 (75.0) | 10 (76.9) | 3 (75.0) | 2 (100.0) | 24 (77.4) |
| TEAE leading to drug discontinuation | 2 (16.7) | 4 (30.8) | 2 (50.0) | 0 | 8 (25.8) |

Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 19 改変

## 2.7.6.3.7.1.2　有害事象

2 名以上の患者に発現した有害事象を表 2.7.6.3.7.1.2-1 に示した．

全体で最も多く報告された有害事象（25%以上）は，下痢（25/31 名，80.6%），悪心（21/31 名，67.7%），疲労（18/31 名，58.1%），嘔吐（15/31 名，48.8%），尿路感染，食欲減退（各 11/31 名，35.5%），腹痛（10/31 名，32.3%）であった．

表 2.7.6.3.7.1.2-1 2 名以上に発現した有害事象（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| System Organ Class<br>Preferred Term | HER2+ MBC (N=12)<br>n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=13)<br>n (%) | NSCLC EGFR+ T790M- (N=4)<br>n (%) | NSCLC ALK+ (N=2)<br>n (%) | Total (N=31)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least 1 TEAE | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 31 (100.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 3 (25.0) | 5 (38.5) | 0 | 1 (50.0) | 9 (29.0) |
| Anaemia | 2 (16.7) | 4 (30.8) | 0 | 1 (50.0) | 7 (22.6) |
| Thrombocytopenia | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Eye disorders | 2 (16.7) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 4 (12.9) |
| Eye pruritus | 2 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Gastrointestinal disorders | 11 (9.7) | 13 (100.0) | 4 (100.0) | 1 (50.0) | 29 (93.5) |
| Diarrhoea | 10 (83.3) | 11 (84.6) | 4 (100.0) | 0 | 25 (80.6) |
| Nausea | 8 (66.7) | 11 (84.6) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 21 (67.7) |
| Vomiting | 4 (33.3) | 8 (61.5) | 2 (50.0) | 1 (50.0) | 15 (48.8) |
| Abdominal pain | 2 (16.7) | 7 (53.8) | 1 (25.0) | 0 | 10 (32.3) |
| Constipation | 3 (25.0) | 3 (23.1) | 0 | 1 (50.0) | 7 (22.6) |
| Dry mouth | 1 (8.3) | 4 (30.8) | 0 | 0 | 5 (16.1) |
| Dyspepsia | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 0 | 1 (50.0) | 4 (12.9) |
| Abdominal pain lower | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (50.0) | 2 (6.5) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 0 | 1 (7.7) | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |
| General disorders and administration site conditions | 8 (66.7) | 9 (69.2) | 3 (75.0) | 1 (50.0) | 21 (67.7) |
| Fatigue | 8 (66.7) | 8 (61.5) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 18 (58.1) |
| Chills | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Infections and infestations | 6 (50.0) | 6 (46.2) | 3 (75.0) | 1 (50.0) | 16 (51.6) |
| Urinary tract infection | 6 (50.0) | 5 (38.5) | 0 | 0 | 11 (35.5) |
| Lung infection | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 3 (9.7) |
| Lower respiratory tract infection | 0 | 1 (7.7) | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |
| Oral candidiasis | 0 | 2 (15.4) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 2 (16.7) | 2 (15.4) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 6 (19.4) |
| Overdose | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 1 (50.0) | 3 (9.7) |
| Investigations | 6 (50.0) | 9 (69.2) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 17 (54.8) |
| Blood creatinine increased | 3 (25.0) | 2 (15.4) | 1 (25.0) | 0 | 6 (19.4) |
| Weight decreased | 0 | 4 (30.0) | 0 | 1 (50.0) | 5 (16.1) |
| Platelet count decreased | 2 (16.7) | 0 | 1 (25.0) | 0 | 3 (9.7) |
| ALT increased | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| AST increased | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Blood ALP increased | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (50.0) | 2 (6.5) |
| Blood bilirubin increased | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| WBC count decreased | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Metabolism and nutrition disorders | 4 (33.3) | 7 (53.8) | 2 (50.0) | 1 (50.0) | 14 (45.2) |
| Decreased appetite | 4 (33.3) | 6 (46.2) | 1 (25.0) | 0 | 11 (35.5) |
| Hypokalaemia | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 1 (25.0) | 0 | 4 (12.9) |
| Hyponatraemia | 0 | 1 (7.7) | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |

表 2.7.6.3.7.1.2-1　2 名以上に発現した有害事象（10058010 試験 Indication Extension Phase）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | HER2+ MBC<br>(N=12)<br>n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib<br>(N=13)<br>n (%) | NSCLC EGFR+ T790M-<br>(N=4)<br>n (%) | NSCLC ALK+<br>(N=2)<br>n (%) | Total<br>(N=31)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 8 (66.7) | 5 (38.5) | 2 (50.0) | 1 (50.0) | 16 (51.6) |
| Back pain | 2 (16.7) | 1 (7.7) | 2 (50.0) | 0 | 5 (16.1) |
| Muscle spasms | 4 (33.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 5 (16.1) |
| Arthralgia | 2 (16.7) | 1 (7.7) | 0 | 1 (50.0) | 4 (12.9) |
| Pain in extremity | 3 (25.0) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 4 (12.9) |
| Neck pain | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Nervous system disorders | 3 (25.0) | 6 (46.2) | 2 (50.0) | 0 | 11 (35.5) |
| Headache | 1 (8.3) | 4 (30.8) | 0 | 0 | 5 (16.1) |
| Dizziness | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Spinal cord compression | 0 | 1 (7.7) | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |
| Dysgeusia | 1 (8.3) | 0 | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |
| Psychiatric disorders | 3 (25.0) | 2 (15.4) | 0 | 1 (50.0) | 6 (19.4) |
| Anxiety | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 3 (9.7) |
| Insomnia | 2 (16.7) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 3 (9.7) |
| Renal and urinary disorders | 5 (41.7) | 4 (30.8) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 11 (35.5) |
| Acute kidney injury | 1 (8.3) | 3 (23.1) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 6 (19.4) |
| Dysuria | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Haematuria | 2 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Reproductive system and breast disorders | 2 (16.7) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 3 (9.7) |
| Pelvic pain | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 4 (33.3) | 6 (46.2) | 4 (100.0) | 0 | 14 (45.2) |
| Dyspnoea | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 2 (50.0) | 0 | 5 (16.1) |
| Cough | 2 (16.7) | 3 (23.1) | 0 | 0 | 5 (16.1) |
| Wheezing | 0 | 2 (15.4) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Dyspnoea exertional | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Oropharyngeal pain | 0 | 1 (7.7) | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (25.0) | 2 (15.4) | 1 (25.0) | 0 | 6 (19.4) |
| Rash | 2 (16.7) | 2 (15.4) | 1 (25.0) | 0 | 5 (16.1) |
| Vascular disorders | 0 | 3 (23.1) | 2 (50.0) | 1 (50.0) | 6 (19.4) |
| Hypertension | 0 | 1 (7.7) | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |

Notes: Investigator text for adverse events encoded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.1. Multiple occurrences of a specific event for a patient are counted once in the frequency for the event. Likewise, multiple occurrences of events within a specific system organ class for a patient are counted once in the frequency for the system organ class.
Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 20 改変

2 名以上の患者に発現した副作用を表 2.7.6.3.7.1.2-2 に示した.

全体で最も多く報告された副作用（25%以上）は，下痢（24/31 名，77.4%），悪心（16/31 名，51.6%），疲労（14/31 名，45.2%），嘔吐及び食欲減退（各 9/31 名，29.0%）であった.

表 2.7.6.3.7.1.2-2　2 名以上に発現した副作用（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| System Organ Class<br>Preferred Term | HER2+ MBC (N=12)<br>n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=13)<br>n (%) | NSCLC EGFR+ T790M- (N=4)<br>n (%) | NSCLC ALK+ (N=2)<br>n (%) | Total (N=31)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least 1 TEAE | 11 (91.7) | 12 (92.3) | 4 (100.0) | 1 (50.0) | 28 (90.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 3 (25.0) | 3 (23.1) | 0 | 0 | 6 (19.4) |
| Anaemia | 2 (16.7) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 4 (12.9) |
| Eye disorders | 2 (16.7) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 3 (9.7) |
| Eye pruritus | 2 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Gastrointestinal disorders | 11 (9.7) | 12 (92.3) | 4 (100.0) | 1 (50.0) | 28 (90.3) |
| Diarrhoea | 10 (83.3) | 10 (76.9) | 4 (100.0) | 0 | 24 (77.4) |
| Nausea | 6 (50.0) | 8 (61.5) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 16 (51.6) |
| Vomiting | 2 (16.7) | 5 (38.5) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 9 (29.0) |
| Abdominal pain | 1 (8.3) | 5 (38.5) | 0 | 0 | 6 (19.4) |
| Dry mouth | 0 | 2 (15.4) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Dyspepsia | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (50.0) | 2 (6.5) |
| Gastro-oesophageal reflux disease | 0 | 1 (7.7) | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |
| General disorders and administration site conditions | 7 (58.3) | 7 (53.8) | 2 (50.0) | 0 | 16 (51.6) |
| Fatigue | 7 (58.3) | 6 (46.2) | 1 (25.0) | 0 | 14 (45.2) |
| Infections and infestations | 2 (16.7) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 4 (12.9) |
| Urinary tract infection | 2 (16.7) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 4 (12.9) |
| Investigations | 6 (50.0) | 7 (53.8) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 15 (48.4) |
| Weight decreased | 0 | 4 (30.8) | 0 | 1 (50.0) | 5 (16.1) |
| Blood creatinine increased | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 3 (9.7) |
| Platelet count decreased | 2 (16.7) | 0 | 1 (25.0) | 0 | 3 (9.7) |
| ALT increased | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| AST increased | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| WBC count decreased | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Metabolism and nutrition disorders | 3 (25.0) | 6 (46.2) | 1 (25.0) | 0 | 10 (32.3) |
| Decreased appetite | 3 (25.0) | 5 (38.5) | 1 (25.0) | 0 | 9 (29.0) |
| Hypokalaemia | 0 | 2 (15.4) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 4 (33.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 5 (16.1) |
| Muscle spasms | 4 (33.3) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 5 (16.1) |
| Nervous system disorders | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 1 (25.0) | 0 | 3 (9.7) |
| Dysgeusia | 1 (8.3) | 0 | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |
| Renal and urinary disorders | 2 (16.7) | 3 (23.1) | 1 (25.0) | 0 | 6 (19.4) |
| Acute kidney injury | 1 (8.3) | 3 (23.1) | 0 | 0 | 4 (12.9) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 2 (16.7) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 4 (12.9) |
| Rash | 2 (16.7) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 4 (12.9) |

Notes: Investigator text for adverse events encoded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.1. Multiple occurrences of a specific event for a patient are counted once in the frequency for the event. Likewise, multiple occurrences of events within a specific system organ class for a patient are counted once in the frequency for the system organ class.
Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 21 改変

## 2.7.6.3.7.1.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

### 2.7.6.3.7.1.3.1　死亡

死亡の概要を表 2.7.6.3.7.1.3.1-1 に示した.

本剤の投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は，3/31 名（9.7%）に認めた（EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホート 1 名及び EGFR 変異陽性で T790M 変異陰性 NSCLC コホート 2 名）.

Indication Extension Phase の試験実施期間で 16/31 名（51.6%）が死亡した．10/31 名（32.3%）は疾患進行による死亡であった.

4/31 名（12.9%）は有害事象による死亡であり，そのうち 3 名は本剤の最終投与後 30 日以内の死亡であった．死亡に至った有害事象はすべて治験担当医師により本剤と因果関係なしと判断された.

- HER2 陽性転移性乳癌コホートの 1 名は，最終投与（Day 145）後 32 日目に呼吸不全により死亡した.
- EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートの 1 名は，最終投与（Day 56）後 22 日目に呼吸不全により死亡した.
- EGFR 変異陽性で T790M 変異陰性 NSCLC コホートの 1 名は，最終投与（Day 2）後 13 日目に呼吸困難により死亡した.
- EGFR 変異陽性で T790M 変異陰性 NSCLC コホートの 1 名は，最終投与（Day 24）後 22 日目に処置後合併症により死亡した.

表 2.7.6.3.7.1.3.1-1　死亡の概要（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| | HER2+ MBC (N=12) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib (N=13) n (%) | NSCLC EGFR+ T790M- (N=4) n (%) | NSCLC ALK+ (N=2) n (%) | Total (N=31) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Deaths | 5 (41.7) | 6 (46.2) | 3 (75.0) | 2 (100.0) | 16 (51.6) |
| ≤ 30 days from last study drug administration | 0 | 1 (7.7) | 2 (50.0) | 0 | 3 (9.7) |
| > 30 days from last study drug administration | 5 (41.7) | 5 (38.5) | 1 (25.0) | 2 (100.0) | 13 (41.9) |
| Cause of death | | | | | |
| Disease progression | 4 (33.3) | 4 (30.8) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 10 (32.3) |
| Adverse event | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 2 (50.0) | 0 | 4 (12.9) |
| Unknown | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (50.0) | 2 (6.5) |

Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 23

## 2.7.6.3.7.1.3.2　重篤な有害事象（死亡例を含む）

重篤な有害事象は，16/31 名（51.6%）に発現した．2 名以上の患者に発現した重篤な有害事象は，下痢（3/31 名，9.7%），腹痛，尿路感染，急性腎障害及び呼吸困難（各 2/31 名，6.5%）であった（表 2.7.6.3.7.1.3.2-1）.

重篤な副作用は，8/31 名（25.8%）に発現した．2 名以上の患者に発現した重篤な副作用は，下痢（3/31 名，9.7%），急性腎障害（2/31 名，6.5%）であった.

表 2.7.6.3.7.1.3.2-1　2 名以上に発現した重篤な有害事象（10058010 試験 Indication Extension Phase）

| System Organ Class<br>Preferred Term | HER2+ MBC<br>(N=12)<br>n (%) | NSCLC EGFR+ T790M+/ EGFR+ post-osimertinib<br>(N=13)<br>n (%) | NSCLC EGFR+ T790M-<br>(N=4)<br>n (%) | NSCLC ALK+<br>(N=2)<br>n (%) | Total<br>(N=31)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least 1 SAE | 5 (41.7) | 5 (38.5) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 16 (51.6) |
| Gastrointestinal disorders | 3 (25.0) | 2 (15.4) | 2 (50.0) | 1 (50.0) | 8 (25.8) |
| Diarrhoea | 0 | 1 (7.7) | 2 (50.0) | 0 | 3 (9.7) |
| Abdominal pain | 2 (16.7) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 2 (6.5) |
| Infections and infestations | 0 | 3 (23.1) | 1 (25.0) | 1 (50.0) | 5 (16.1) |
| Urinary tract infection | 0 | 2 (15.4) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Renal and urinary disorders | 0 | 2 (15.4) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Acute kidney injury | 0 | 2 (15.4) | 0 | 0 | 2 (6.5) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 1 (7.7) | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |
| Dyspnoea | 0 | 1 (7.7) | 1 (25.0) | 0 | 2 (6.5) |

Notes: Investigator text for adverse events encoded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.1. Multiple occurrences of a specific event for a patient are counted once in the frequency for the event. Likewise, multiple occurrences of events within a specific system organ class for a patient are counted once in the frequency for the system organ class.
Analysis Set: 安全性評価対象例
第 5.3.3.2.2 項 10058010 CSR Addendum Table 24

## 2.7.6.3.7.1.3.3　他の重要な有害事象

減量に至った有害事象は，13/31 名（41.9%）に発現した．2 名以上の患者に発現した減量に至った有害事象は，下痢（6/31 名，19.4%），悪心（4/31 名，12.9%），嘔吐，疲労，尿路感染（各 3/31 名，9.7%），腹痛，食欲減退（各 2/31 名，6.5%）であった．

休薬に至った有害事象は，24/31 名（77.4%）に発現した．2 名以上の患者に発現した休薬に至った有害事象は，下痢（10/31 名，32.3%），腹痛，悪心及び嘔吐（各 6/31 名，19.4%），疲労及び尿路感染（各 5/31 名，16.1%），食欲減退（4/31 名，12.9%），便秘，浮動性めまい，急性腎障害及び呼吸困難（各 2/31 名，6.5%）であった．

投与中止に至った有害事象は，8/31 名（25.8%）に発現した．2 名以上の患者に発現した投与中止に至った有害事象は，下痢（3/31 名，9.7%）のみであった．

グレード 2 以上の視覚異常を特に注目すべき有害事象と定義した．Indication Extension Phase では，特に注目すべき有害事象は発現しなかった．

SOC 眼障害の有害事象として，グレード 1 の眼障害が HER2 陽性転移性乳癌コホートに 2/12 名及び EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートに 2/13 名認められた．減量，休薬又は投与中止に至る有害事象ではなく，重篤ではなかった．

HER2 陽性転移性乳癌コホートでは，眼そう痒症が 2/12 名（16.7%），眼乾燥が 1/12 名（8.3%）に認められ，いずれも本剤と関係ありと判定された．EGFR 変異陽性で T790M 変異陽性／EGFR 変異陽性でオシメルチニブに不応又は不耐の NSCLC コホートでは，本剤と関係ありと判定された霧視が 1/13 名（7.7%）に認められ，視力低下が 1/13 名（7.7%）に認められた．

眼科検査では，臨床上問題となるベースラインからの変化は認められなかった．

#### 2.7.6.3.7.2　臨床検査値

血液学的及び生化学的検査値の最悪グレードがグレード 3 又はグレード 4 であった患者又はベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた患者はわずかであった．

#### 2.7.6.3.7.3　バイタルサイン及び心電図

安全性評価対象例では，心拍数，呼吸数，体重，収縮期血圧，拡張期血圧及び体温について臨床上問題となるベースラインからの変動はなかった．

安全性評価対象例 31 名のベースラインにおける心電図検査では，64.5%の患者が正常と判定され，35.5%の患者が異常はあるが臨床上問題とはならないと判定された．投与終了時における 20 名の検査では，60.0%の患者が正常と判定され，40.0%の患者が異常はあるが臨床上問題とはならないと判定された．

安全性評価対象例の QTcF 値は，ベースラインからの最大変動が 30 ms 以上 60 ms 未満の患者が 37.9%（11/29 名），60 ms 以上の患者が 3.4%（1/29 名）であった．ベースラインから 60 ms 以上の変動が認められた 1 名は，サイクル 13 の Day 1 の検査結果によるものであり，臨床症状を伴っていなかった．この QTcF 値の異常は，治験担当医師により臨床上問題とはならないと判定され，その後の心電図検査で認められることはなかった．

### 2.7.6.3.8　結論

10058010 試験の治験実施計画書改訂で追加された Indication Extension Phase の目的は，HER2 陽性転移性乳癌患者，EGFR 変異を有する進行 NSCLC 患者及び ALK 転座を有する進行性 NSCLC 患者を対象に，本剤 160 mg を 1 日 1 回 5 日間連日投与後 2 日間休薬のスケジュールで繰り返したときの安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を評価することであった．本剤の忍容性は良好で，安全性の懸念は認められなかった．複数の治療歴を有する転移性癌患者に対し，PR が 1 名，SD は高い割合で認められたが，Stage 1 終了時の無益性の解析の結果，Stage 2 への移行基準を満たさなかった．

## 2.7.6.4　10058050 試験

### 2.7.6.4.1　試験方法の概略

<table>
<tr><td>表題</td><td>進行固形がん患者を対象とした TAS-116 の心血管系安全性パラメータへの作用の検討</td></tr>
<tr><td>実施地域</td><td>日本</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>7 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>最初の患者の登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日<br>データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td></tr>
<tr><td>開発段階</td><td>第 1 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>
<table>
<tr><td>目的</td><td>評価項目</td></tr>
<tr><td colspan="2">主要</td></tr>
<tr><td>・ ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）単回投与時及び反復投与時の心再分極への影響の検討<br>・ 本剤の心血管系安全性プロファイルの検討</td><td>・ Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）の時間を一致させた本剤とプラセボの差</td></tr>
<tr><td colspan="2">副次</td></tr>
<tr><td>・ TAS-116 の薬物動態（PK）と心再分極の関連性の検討<br>・ 本剤の安全性及び PK プロファイルの検討<br>・ 本剤の抗腫瘍効果に関する予備データの検討</td><td>・ RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，心拍数及び QT/QTc［患者ごとに設定した補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcI）］<br>・ PK<br>・ 投与状況<br>・ 安全性<br>・ 有効性［全奏効率，病態制御率，無増悪生存期間（PFS）］</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は，進行固形癌患者を対象に，本剤の心血管系安全性パラメータ，安全性，PK 及び抗腫瘍効果を検討する，非盲検（Day −1 のみ単盲検），非ランダム化，多施設共同試験であった．心血管系安全性評価期間が終了した後，本剤を投与継続する連続投与期間への移行を可能とした．<br>心血管系安全性評価期間：Day −1 の朝に単盲検（患者盲検）下でプラセボを単回投与し，Day 1～Day 5 に本剤 160 mg を 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）に経口投与した．安静時 12 誘導心電図検査は，Day −2，Day –1 のプラセボ投与後，Day 1 及び Day 5 に実施し，心電図パラメータは中央判読者により盲検下で判読した．<br>連続投与期間：投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した．</td></tr>
<tr><td>患者数</td><td>計画時：約 30 名（心血管系安全性評価可能例として 20 名以上）<br>解析時：
<table>
<tr><td>All Enrolled Population</td><td>25</td></tr>
<tr><td>As-Treated Population</td><td>25</td></tr>
<tr><td>Cardiac Safety Evaluable Population</td><td>22</td></tr>
<tr><td>PK Evaluable Population</td><td>22</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>組み入れ基準</td><td>以下をすべて満たす患者を本試験に組み入れた．<br>(1)　本試験への参加について文書により同意した<br>(2)　20 歳以上<br>(3)　組織診又は細胞診で固形癌（悪性の軟部組織腫瘍又は間質腫瘍を含む）と診断されている．肝細胞癌の場合，組織学的，細胞学的又は臨床的に原発性肝細胞癌と診断されている．画像上典型的な像（造影 CT 又は造影 MRI の動脈相で周囲肝実質より高吸収となり，門脈相又は平衡相で周囲肝実質より低吸収となる病変）を認め，かつ α-</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | フェトプロテイン又はビタミン K 欠乏誘導蛋白の値が施設基準値を超える場合を，臨床的な原発性肝細胞癌とする*<br>*治験実施計画書[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）で，肝細胞癌の組み入れを可とした.<br>(4) 標準治療に対して不応と判断された又は一般的な標準治療を実施できない<br>(5) ECOG Performance Status が 0 又は 1<br>(6) 安静時 12 誘導心電図により測定した QTcF が 450 ms 以下<br>(7) 経口投与可能<br>(8) 妊娠可能な女性は登録前 14 日以内の妊娠検査（尿又は血清）で陰性<br>(9) 以下の各臓器機能の基準を満たす<br>・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：基準値上限の 3.0 倍以下<br>・ 総ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍以下<br>・ 好中球数：1500 /mm$^3$ 以上（顆粒球コロニー刺激因子投与後 7 日以内の測定値を除く）<br>・ 血小板数：100000 /mm$^3$ 以上（血小板輸血後 7 日以内での測定値を除く）<br>・ ヘモグロビン：8.5 g/dL 以上（輸血後 28 日以内の測定値を除く）<br>・ クレアチニンクリアランス（CLcr）：50 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 推定式）<br>$CLcr = \frac{(140 - 年齢) \times (体重[kg])}{(72 \times 血清クレアチニン値[mg/dL])} \times (0.85[女性]又は\ 1.00[男性])$<br>実測値を測定した場合は，実測値にて本基準を満たすこと<br>(10) 本試験で規定された来院や手順に従うことが可能 |
| 除外基準 | 以下のいずれかに該当する患者は，本試験の対象から除外した.<br>(1) 両眼の矯正視力（万国式試視力表を用いる）がともに 0.5 未満<br>(2) 規定された期間内に以下のいずれかの治療を受けた<br>・ 登録前 28 日以内の大手術（創傷は登録前に完全に治癒していること）<br>・ 登録前 28 日以内の広範な放射線療法又は過去 14 日以内の局所放射線療法<br>・ 登録前 30 日以内の抗癌治療又は半減期の 5 倍以内の抗癌治療．ただし，施行された抗癌療法の半減期の 5 倍が 30 日より短い場合は，半減期の 5 倍を経過していれば登録可*<br>・ 登録前 30 日以内の治験薬投与*<br>*治験実施計画書[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）で，除外基準に追加した.<br>(3) 治験薬投与予定前 7 日以内に QTc 延長に関連する併用禁止薬を投与される<br>(4) 前治療に起因する NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上の未回復の毒性がある（脱毛及び皮膚色素沈着を除く）<br>(5) 臨床的に重要な心電図異常又は以下の心疾患が認められる：過去 6 ヶ月以内に生じた，うっ血性心不全，活動期の冠動脈疾患，心筋梗塞，重度／不安定な狭心症，症候性うっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス 3 又は 4］．6 ヶ月以上前にこれらの既往がある場合は，登録時に心機能が正常範囲内であり，心疾患系の症状がないこととする. |

| | |
|---|---|
| | (6) 治験薬投与に伴いリスクを増大させる可能性があるか，試験結果の解釈に影響する可能性のある，臨床的に重要な急性又は慢性の医学的又は精神的な状態を認める*<br>・ トルサード・ド・ポアント，原因不明の意識消失又は痙攣の既往<br>・ 臨床的に重要な電解質（マグネシウム，カリウム，カルシウム）異常<br>・ 説明できない突然死又は QT 延長症候群の家族歴<br>・ 肺塞栓症又は深部静脈血栓症<br>・ 心房細動又は心房粗動<br>・ グレード 2 以上の房室ブロック，左脚ブロック又は QRS 間隔延長<br>・ 心室性不整脈の既往（不定期の心室性期外収縮で頻度が極めて低い場合は除く）<br>・ QTc 延長<br>・ ペースメーカー，植込み型除細動器又は心臓再同期装置を使用中<br>・ ベースラインの心拍数が 100 bpm を超える又は 50 bpm 未満<br>・ 消化管障害（治験薬の投与及び吸収を妨げる，又は電解質や体液量に影響を及ぼす可能性のある吸収不良，慢性的な悪心，嘔吐，下痢など）<br>・ 臨床症状を伴う又は治療を要する脳転移<br>・ 髄膜転移<br>・ 急性の全身性感染<br>・ 治験担当医師により臨床的に重要と判断された慢性的な悪心，嘔吐又は下痢<br>・ 重度の慢性腎疾患<br>・ ヒト免疫不全ウイルス又は後天性免疫不全症候群関連疾患，若しくは B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査が陽性（HCV 抗体が陽性の場合でも，HCV-RNA を測定し陰性であれば登録可）<br>・ 排液法を要する胸水，腹水，心膜液貯留<br>・ その他，治験担当医師が本試験への登録に不適格と考える重度の急性又は慢性の臨床症状又は精神状態若しくは臨床検査値異常（例：重篤な網膜疾患，腸管麻痺，腸閉塞，画像検査で確認可能な間質性肺炎，腎不全，肝不全，脳血管障害，輸血を必要とする潰瘍，コントロール不良又は重度の糖尿病合併症）<br>*治験実施計画書[redacted] 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日改訂）で，除外基準から不整脈や心伝導障害の既往を削除した.<br>(7) 本剤に類似した化学的又は生物学的組成を持つ化合物に起因するアレルギー反応の既往歴を有する<br>(8) 本剤の投与を受けたことがある<br>(9) 妊娠中や授乳中の女性<br>(10) 性別を問わず，生殖能力のある場合に試験期間中及び最終投与後 6 ヶ月間，適切に避妊することに同意しない<br>(11) 文書同意取得に影響する可能性のある精神障害を有する<br>(12) 治験担当医師が本試験への参加が不適当であると判断した |
| 用法・用量<br>ロット番号 | 被験薬：本剤 40 mg 錠 |

<table>
<tr><td></td><td>用法・用量：心血管系安全性評価期間は，Day 1 から Day 5 まで 1 日 1 回 160 mg を空腹時に経口投与した．連続投与期間は，5 日間投与 2 日間休薬のスケジュールで空腹時に経口投与し，21 日ごとに繰り返した．<br>ロット番号：18F941<br><br>対照薬：本剤と外観上識別不能なプラセボ<br>用法：心血管系安全性評価期間の Day -1 の空腹時に単回経口投与した．<br>ロット番号：18F733，18F734</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>心血管系安全性評価期間：6 日間（Day -1 にプラセボ投与，Day 1～Day 5 に本剤投与）<br>連続投与期間：1 サイクルを 21 日間とし，投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した．</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>安全性：治験薬投与開始から安全性追跡調査期間終了までの有害事象を収集した．有害事象の重症度は，CTCAE Ver. 4.03 のグレードに従い評価した．有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 23.0 を用いて読み替え，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で示した．治験担当医師又は治験依頼者が治験薬との因果関係が「合理的な可能性がある」と判断した有害事象を副作用として集計した．<br>有効性：Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）Ver. 1.1</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団は以下のとおりとした．
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録されたすべての患者</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>登録例のうち，本剤が 1 回でも投与されたすべての患者</td></tr>
<tr><td>心血管系安全性評価可能例</td><td>治験薬投与例のうち，Day -2 並びに心血管系安全性評価期間の Day -1，Day 1 及び Day 5 に安静時 12 誘導心電図検査で適切なデータが得られたすべての患者<br>心血管系安全性評価期間に併用禁止薬を使用した患者，治験薬を減量した患者又は本剤の服薬遵守率が 100%未満であった患者は除外する．治験実施計画書からの重大な逸脱があった患者も除外する．</td></tr>
<tr><td>有効性評価可能例</td><td>治験薬投与例のうち，腫瘍評価がベースライン及び本剤投与開始後に 1 回でも行われたすべての患者</td></tr>
<tr><td>PK 評価可能例</td><td>治験薬投与例のうち，心血管系安全性評価期間の Day 1 及び Day 5 に適切な PK データが得られたすべての患者</td></tr>
</table>
<br>統計解析の実施時期<br>(1)　主解析：すべての患者が心血管系安全性評価期間を完了した時点（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）<br>(2)　試験完了時：すべての患者の調査を完了した時点．主解析以降にデータ更新のあった評価項目を対象に解析する<br>主要評価項目の主解析<br>心血管系安全性評価可能例を対象とした．QTcF 間隔は個々の反復測定から算出される各時点の QTcF 間隔の算術平均と定義した．心血管系安全性評価期間の Day 1 及び Day 5 で，プラセボ補正後の時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の最小二乗平均値の片側 95%信頼区間（CI）（両側 90% CI）の上限値が閾値の 20 ms を下回った場合，本剤には臨床的に意味のある QTc 延長作用はないものと判断することとした．<br>主要評価項目の副次解析</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | 心血管系安全性評価可能例を対象に，以下を解析した．<br>・ 各測定時点の QTcF を要約した．<br>・ 時間を一致させた QTcF のベースライン（Day −2）からプラセボ投与（Day −1），Day 1 又は Day 5 までの変化量を測定時点ごとに要約した．<br>・ 心血管系安全性評価期間の Day 1 及び Day 5 の QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の片側 95% CI 及び平均値を測定時点ごとに算出した．<br>・ 各患者の投与後の QTcF の最大値を 450 ms 以下，450 ms 超～480 ms 以下，480 ms 超～500 ms 以下，500 ms 超に分類し集計した．<br>・ 各患者の QTcF のベースラインからの最大変化量を 20 ms 未満（10 ms 未満，10 ms～20 ms 未満），20 ms～30 ms 未満，30 ms～60 ms 未満，60 ms 以上に分類し集計した．<br>副次評価項目の解析<br>・ 心血管系安全性評価可能例を対象に，QTcI は QTcF と同様に解析した．<br>各測定時点の RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔及び心拍数を要約するとともに，時間を一致させたベースライン（Day −2）からプラセボ投与（Day −1），Day 1 又は Day 5 までの変化量を測定時点ごとに要約した．また，T 波及び U 波の異常所見を要約した．<br>・ 心血管系安全性評価可能例と PK 評価可能例を対象に，TAS-116 の血漿中濃度と，ベースライン（Day −2）からプラセボ投与（Day −1），Day 1 又は Day 5 までの ΔΔQTcF との関連性を探索的に検討した．<br>・ 安全性：治験薬投与例を対象に，有害事象及び副作用の発現割合を算出し，項目ごとの最高グレードについて，グレード別の発現患者数及び発現割合を示した．臨床検査値は，主な血液毒性について，患者ごとの測定値の推移をグラフで示した．<br>・ 有効性（試験完了時）：有効性評価可能例を対象に，最良総合効果に基づく全奏効率及び病勢制御率を算出する．また Kaplan–Meier 法で PFS 曲線を推定し，PFS の中央値とその 95% CI を算出する． |

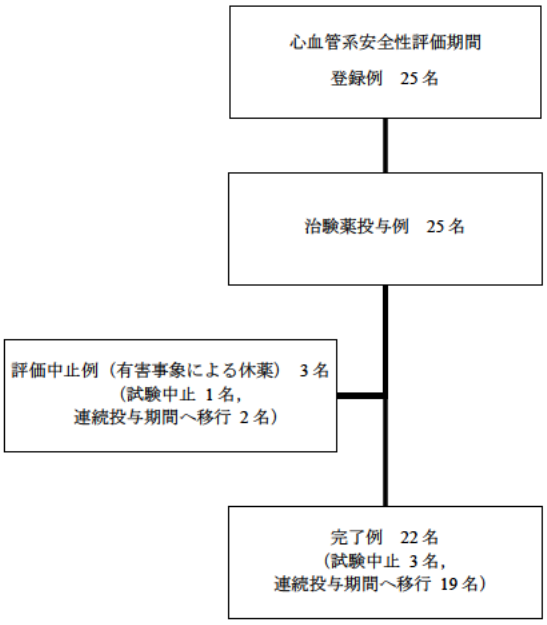
次項より，主解析時点（心血管系安全性評価期間の完了時点）の解析結果を示した．

## 2.7.6.4.2 対象患者

### 2.7.6.4.2.1 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.4.2.1-1 に示した．

25 名の患者が登録され，すべての患者が 1 回以上治験薬の投与を受けた．治験薬の投与を受けた患者のうち，22 名が心血管系安全性評価期間を完遂した．完遂しなかった 3 名の中止理由はいずれも有害事象による休薬であり，このうち 2 名は連続投与期間へ移行し治験薬投与を再開した．心血管系安全性評価期間を完遂した 22 名の患者のうち 19 名が連続投与期間に移行した．




第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　図 10.1-1

**図 2.7.6.4.2.1-1　患者の内訳（10058050 試験）**

## 2.7.6.4.3　患者背景

### 2.7.6.4.3.1　人口統計学的特性

心血管系安全性評価可能例の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.4.3.1-1 に示した．男性が 14/22 名（63.6%）であり，年齢の中央値は 62.5 歳（範囲：36–77 歳）であった．Performance status が 0 の患者は 14/22 名（63.6%）であった．

**表 2.7.6.4.3.1-1　人口統計学的特性及びベースラインの特性（10058050 試験）**

| | TAS-116 (N=22)<br>N (%) |
|---|---|
| Sex | |
| Male | 14 (63.6) |
| Female | 8 (36.4) |
| Age (years) | |
| Median | 62.5 |
| Range [Min , Max] | [36 , 77] |
| Height (cm) | |
| Median | 165.45 |
| Range [Min , Max] | [145.2 , 182.4] |
| Weight (kg) | |
| Median | 62.80 |
| Range [Min , Max] | [38.3 , 84.6] |
| PS | |
| 0 | 14 (63.6) |
| 1 | 8 (36.4) |
| Race | |
| Asian | 22 (100.0) |

Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population

第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 11.2-1 改変

### 2.7.6.4.3.2　疾患の特性

心血管系安全性評価可能例のベースラインの疾患の特性を表 2.7.6.4.3.2-1 に示した．最も多かった癌腫は肺癌で 12/22 名（54.5%），次いで乳癌で 4/22 名（18.2%）であった．転移巣を有する患者は 21/22 名（95.5%）であった．

表 2.7.6.4.3.2-1　ベースラインの疾患の特性（10058050 試験）

| | TAS-116 (N=22)<br>N (%) |
|---|---|
| Cancer Type | |
| Breast | 4 (18.2) |
| Liver | 1 (4.5) |
| Lung | 12 (54.5) |
| Ovary | 1 (4.5) |
| Prostate Gland | 3 (13.6) |
| Other | 1 (4.5) |
| Histological Type | |
| Adenocarcinoma | 13 (59.1) |
| Invasive ductal carcinoma | 3 (13.6) |
| Undifferentiated carcinoma | 1 (4.5) |
| Squamous cell carcinoma | 2 (9.1) |
| Adenosquamous cell carcinoma | 1 (4.5) |
| Gastrointestinal stromal tumor | 0 |
| Neuroendocrine carcinoma | 1 (4.5) |
| Other | 1 (4.5) |
| Primary tumor | |
| Yes | 22 (100.0) |
| Metastatic tumor | |
| No | 1 (4.5) |
| Yes | 21 (95.5) |

Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 11.2-2 改変

### 2.7.6.4.3.3　前治療歴

心血管系評価可能例の前治療歴を表 2.7.6.4.3.3-1 に示した．手術歴を有する患者は 9/22 名（40.9%）であり，すべての患者が化学療法歴を有していた．

表 2.7.6.4.3.3-1　前治療歴（10058050 試験）

| | TAS-116 (N=22)<br>N (%) |
|---|---|
| Surgical History | |
| No | 13 (59.1) |
| Yes | 9 (40.9) |
| Systemic Anti-Cancer Therapies | |
| Yes | 22 (100.0) |
| Neo-Adjuvant | |
| No | 21 (95.5) |
| Yes | 1 (4.5) |
| Adjuvant | |
| No | 16 (72.7) |
| Yes | 6 (27.3) |
| Advanced / Metastatic | |
| Yes | 22 (100.0) |
| Other | |
| No | 22 (100.0) |
| Prior Radiation Therapy | |
| No | 4 (18.2) |
| Yes | 18 (81.8) |

Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 11.2-3 改変

### 2.7.6.4.4　曝露状況

治験薬投与例の総投与期間の中央値は 5.0 日（範囲：1–5 日），総投与量の中央値は 800.0 mg（範囲：160–800 mg）であった.

### 2.7.6.4.5　QT の解析

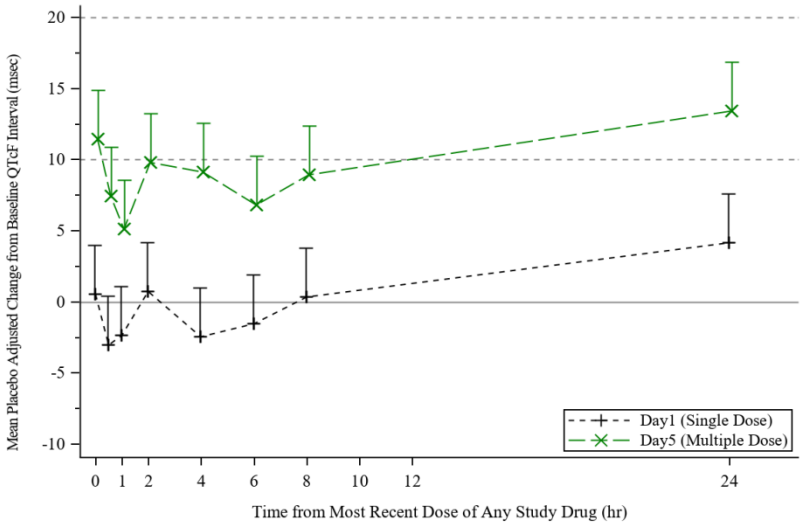
#### 2.7.6.4.5.1　主要評価項目：ΔΔQTcF

##### 2.7.6.4.5.1.1　主解析

ΔΔQTcF の推移及び要約表を図 2.7.6.4.5.1.1-1 及び表 2.7.6.4.5.1.1-1 に示した.

Day 1 及び Day 5 のいずれの測定時点においても，ΔΔQTcF の最小二乗平均値の 90% CI の上限値は閾値の 20 ms を下回った.

時間を一致させた ΔΔQTcF の最小二乗平均値の 90% CI の下限値は，Day 1 では 24 時間時点を除くすべての時点で 0 ms を下回り，Day 5 ではいずれの時点でも 0 ms を上回った.




Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population
Time Point: 0 (prior to dosing), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours.
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　図 11.4.1.1-1

**図 2.7.6.4.5.1.1-1　各時点における時間を一致させた ΔΔQTcF の推移（10058050 試験）**

**表 2.7.6.4.5.1.1-1　各時点における時間を一致させた ΔΔQTcF（10058050 試験）**

| | | Day1 (Single Dose) | | Day5 (Multiple Dose) | |
|---|---|---|---|---|---|
| Time Point | Placebo | LS Mean | 90% CI of LS Mean Difference from Placebo | LS Mean | 90% CI of LS Mean Difference from Placebo |
| Prior to dosing | -5.0 | -4.4 (1.61) | [-2.85 , 4.00] | 6.5 (1.61) | [8.05 , 14.89] |
| 0.5 hr | 0.2 | -2.8 (1.61) | [-6.41 , 0.44] | 7.6 (1.61) | [4.02 , 10.86] |
| 1 hr | -0.6 | -2.9 (1.61) | [-5.74 , 1.11] | 4.6 (1.61) | [1.73 , 8.58] |
| 2 hr | -1.7 | -0.9 (1.61) | [-2.64 , 4.20] | 8.2 (1.61) | [6.42 , 13.27] |
| 4 hr | -1.8 | -4.2 (1.61) | [-5.85 , 1.00] | 7.4 (1.61) | [5.74 , 12.59] |
| 6 hr | -2.4 | -4.0 (1.61) | [-4.95 , 1.89] | 4.4 (1.61) | [3.39 , 10.24] |
| 8 hr | -3.1 | -2.7 (1.61) | [-3.04 , 3.80] | 5.8 (1.61) | [5.53 , 12.38] |
| 24 hr | 0.6 | 4.7 (1.61) | [0.74 , 7.59] | 14.0 (1.61) | [10.02 , 16.86] |

Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population (N = 22)
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 11.4.1.1-1 改変

## 2.7.6.4.5.1.2　副次解析

QTcF 値

QTcF の最大値の要約を表 2.7.6.4.5.1.2-1 に示した.

Day 1 及び Day 5 のいずれの測定時点でも，各患者の QTcF の最大値は 480 ms 以下であり，500 ms を超える患者はいなかった.

**表 2.7.6.4.5.1.2-1　QTcF の最大値の要約（10058050 試験）**

| Category | Day-2 (Baseline) | Day-1 (Placebo) | Day1 (Single Dose) | Day5 (Multiple Dose) |
|---|---|---|---|---|
| N | 22 | 22 | 22 | 22 |
| <=450 | 21 (95.5) | 22 (100.0) | 21 (95.5) | 20 (90.9) |
| 450< <=480 | 1 (4.5) | 0 | 1 (4.5) | 2 (9.1) |
| 480< <=500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 500< | 0 | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 11.4.1.1-3

ΔQTcF

ΔQTcF の要約を表 2.7.6.4.5.1.2-2 に示した.

Day 1 及び Day 5 のいずれでも，ΔQTcF は大半の患者が 20 ms 未満であり，60 ms を超えた患者はいなかった.

表 2.7.6.4.5.1.2-2　ΔQTcF の要約（10058050 試験）

| Category | Day-1 (Placebo) | Day1 (Single Dose) | Day5 (Multiple Dose) |
|---|---|---|---|
| N | 22 | 22 | 22 |
| <20 | 21 (95.5) | 21 (95.5) | 16 (72.7) |
| <10* | 16 (72.7) | 14 (63.6) | 3 (13.6) |
| 10<= <20* | 5 (22.7) | 7 (31.8) | 13 (59.1) |
| 20<= <30 | 1 (4.5) | 0 | 4 (18.2) |
| 30<= <60 | 0 | 1 (4.5) | 2 (9.1) |
| 60<= | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population
* In these categories, patients whose QTcF is less than 20 msec are included
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 11.4.1.1-5

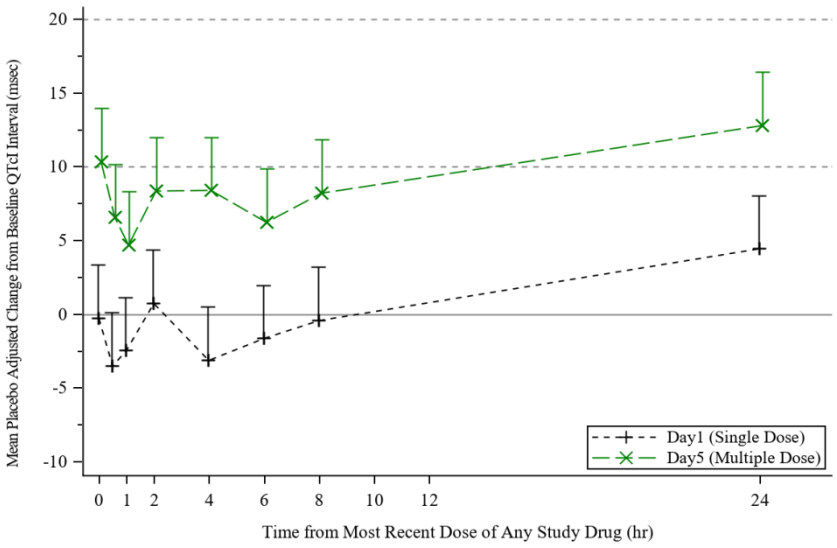
## 2.7.6.4.5.2　副次評価項目

時間を一致させた QTcI のベースラインからの変化量（ΔQTcI）のプラセボとの差

各時点におけるプラセボ補正後の時間を一致させた ΔQTcI（ΔΔQTcI）の推移及び要約表を図 2.7.6.4.5.2-1 及び表 2.7.6.4.5.2-1 に示した.

Day 1 及び Day 5 のいずれの測定時点においても，ΔΔQTcI の最小二乗平均値の 90% CI の上限値は閾値の 20 ms を下回った.

時間を一致させた ΔΔQTcI の最小二乗平均値の 90% CI の下限値は，Day 1 では 24 時間時点を除くすべての時点で 0 ms を下回り，Day 5 ではいずれの時点でも 0 ms を上回った.




Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population
Time Point: 0 (prior to dosing), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　図 11.4.1.2-1

図 2.7.6.4.5.2-1　各時点における時間を一致させた ΔΔQTcI の推移（10058050 試験）

表 2.7.6.4.5.2-1　各時点における時間を一致させた ΔΔQTcI（10058050 試験）

| | | Day1 (Single Dose) | | Day5 (Multiple Dose) | |
|---|---|---|---|---|---|
| Time Point | Placebo | LS Mean | 90% CI of LS Mean Difference from Placebo | LS Mean | 90% CI of LS Mean Difference from Placebo |
| Prior to dosing | -4.9 | -5.1 (1.71) | [-3.87 , 3.35] | 5.5 (1.71) | [6.77 , 13.99] |
| 0.5 hr | 0.2 | -3.3 (1.71) | [-7.08 , 0.14] | 6.7 (1.71) | [2.97 , 10.18] |
| 1 hr | -0.4 | -2.9 (1.71) | [-6.05 , 1.17] | 4.3 (1.71) | [1.10 , 8.32] |
| 2 hr | -1.4 | -0.6 (1.71) | [-2.86 , 4.36] | 7.0 (1.71) | [4.77 , 11.99] |
| 4 hr | -1.6 | -4.7 (1.71) | [-6.71 , 0.50] | 6.8 (1.71) | [4.80 , 12.02] |
| 6 hr | -2.3 | -4.0 (1.71) | [-5.23 , 1.99] | 3.9 (1.71) | [2.66 , 9.88] |
| 8 hr | -3.2 | -3.6 (1.71) | [-4.00 , 3.21] | 5.0 (1.71) | [4.62 , 11.84] |
| 24 hr | -0.3 | 4.2 (1.71) | [0.85 , 8.06] | 12.5 (1.71) | [9.19 , 16.41] |

Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population (N = 22)

第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 11.4.1.2-1 改変

QTcI 値

QTcI の最大値の要約を表 2.7.6.4.5.2-2 に示した.

QTcI の最大値が 500 ms を超える患者を 1 名認めた（Day 5 の 24 時間時点）. 当該事象は心電図 QT 延長の有害事象として報告され，治験薬との関連なしと判断された. この 1 名を除き，いずれの患者もすべての測定時点で QTcI の最大値は 480 ms 以下であった.

表 2.7.6.4.5.2-2　QTcI 値の最大値の要約（10058050 試験）

| Category | Day-2 (Baseline) | Day-1 (Placebo) | Day1 (Single Dose) | Day5 (Multiple Dose) |
|---|---|---|---|---|
| N | 22 | 22 | 22 | 22 |
| <=450 | 19 (86.4) | 21 (95.5) | 20 (90.9) | 19 (86.4) |
| 450< <=480 | 3 (13.6) | 1 (4.5) | 2 (9.1) | 2 (9.1) |
| 480< <=500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 500< | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5) |

Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population

第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 11.4.1.2-3

ΔQTcI

ΔQTcI の最大値の要約を表 2.7.6.4.5.2-3 に示した.

Day 1 及び Day 5 のいずれでも，ΔQTcI は大半の患者が 20 ms 未満であり，60 ms を超えた患者はいなかった.

表 2.7.6.4.5.2-3　ΔQTcI の最大値の要約（10058050 試験）

| Category | Day-1 (Placebo) | Day1 (Single Dose) | Day5 (Multiple Dose) |
|---|---|---|---|
| N | 22 | 22 | 22 |
| <20 | 20 (90.9) | 21 (95.5) | 15 (68.2) |
| <10* | 17 (77.3) | 15 (68.2) | 5 (22.7) |
| 10<= <20* | 3 (13.6) | 6 (27.3) | 10 (45.5) |
| 20<= <30 | 2 (9.1) | 0 | 5 (22.7) |
| 30<= <60 | 0 | 1 (4.5) | 2 (9.1) |
| 60<= | 0 | 0 | 0 |

Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population

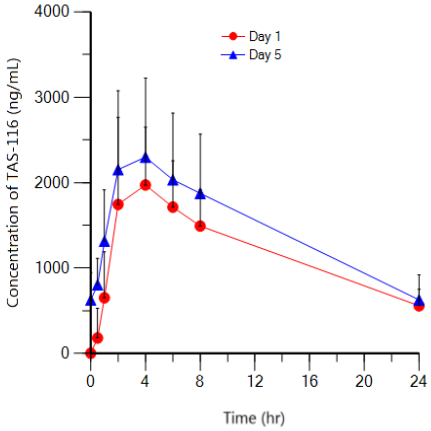
* In these categories, patients whose QTcI is less than 20 msec are included

第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 11.4.1.2-5

## 2.7.6.4.5.3　血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

Day 1 及び Day 5 の TAS-116 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.4.5.3-1 に示した.

最高血漿中濃度（$C_{max}$）平均値は Day 1 で 2263 ng/mL，Day 5 で 2600 ng/mL であった．最高血漿中濃度到達時間の中央値は Day 1 で 3.87 hr，Day 5 で 2.98 hr であり，Day 1 と Day 5 で同様であった．消失半減期平均値は Day 1 で 11.22 hr，Day 5 で 10.40 hr であり，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（$AUC_{last}$）平均値は Day 1 で 28394 ng·hr/mL，Day 5 で 35277 ng·hr/mL であった．$C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の蓄積率は 1.1859 及び 1.2650 であった．




第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　図 11.4.4.1-1 改変

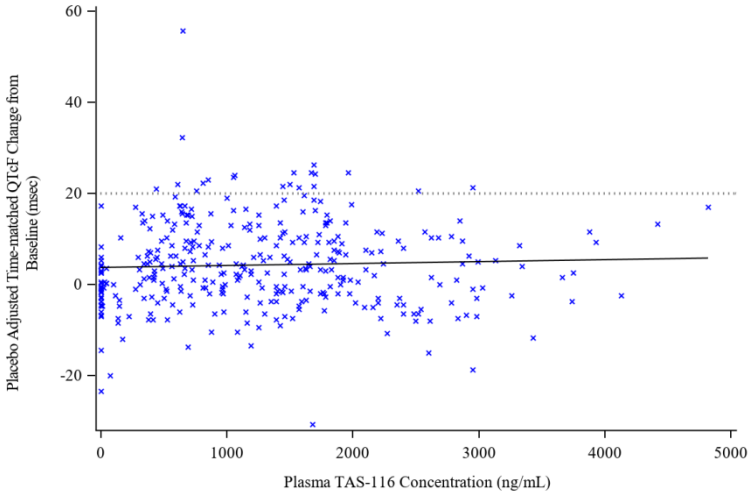
**図 2.7.6.4.5.3-1　Day 1 及び Day 5 の TAS-116 の平均血漿中濃度推移（10058050 試験）**

## 2.7.6.4.5.4　血漿中濃度と QTcF の相関性

TAS-116 の血漿中濃度と時間を一致させた ΔΔQTcF の推移を図 2.7.6.4.5.4-1 に示した．

TAS-116 血漿中濃度の上昇に伴う ΔΔQTcF の顕著な上昇は認めなかった．

また，血漿中濃度の平均値（2732.7 ng/mL），中央値（2460.0 ng/mL），最大値（4820 ng/mL）に対する ΔΔQTcF 及びその 90% CI はそれぞれ 4.9 ms（-4.03–13.91），4.8 ms（-4.11–13.76），5.8 ms（-3.62–15.28）で最大値はいずれも 20 ms 未満であり，ΔΔQTcF に臨床的に意義のある延長は認めなかった．




Analysis Set: Cardiac Safety Evaluable Population & PK Evaluable Population
Vertical line: Plotted ΔΔQTcFD1, t and ΔΔQTcFD5, t for each patient, t = 0 (prior to dosing), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours
Solid line: Regression line
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　図 11.4.4.2-1

**図 2.7.6.4.5.4-1　TAS-116 の血漿中濃度と時間を一致させた ΔΔQTcF の推移（10058050 試験）**

### 2.7.6.4.6　安全性の結果

#### 2.7.6.4.6.1　有害事象

プラセボ投与の Day -1 に有害事象を認めた患者はなかった．本剤の初回投与（Day 1）以降の有害事象について評価した．

##### 2.7.6.4.6.1.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.4.6.1.1-1 に示した．

有害事象及び副作用の発現割合は 96.0%（24/25 名）及び 84.0%（21/25 名）であった．グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 24.0%（6/25 名）であった．

死亡に至った有害事象は 1/25 名（4.0%）に発現し，本剤との関連性は否定された．重篤な有害事象は 4/25 名（16.0%），中止に至った有害事象は 2/25 名（8.0%）に発現した．

表 2.7.6.4.6.1.1-1　有害事象の概要（10058050 試験）

| | TAS-116 (N=25)<br>N (%) |
|---|---|
| Any Adverse Events | 24 (96.0) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 6 (24.0) |
| Any Adverse Drug Reactions | 21 (84.0) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 5 (20.0) |
| Any Serious Adverse Events | 4 (16.0) |
| Any Serious Adverse Drug Reactions | 4 (16.0) |
| Any Adverse Events of Special Interest | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication | 2 (8.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Discontinuation of Study Medication | 2 (8.0) |
| Any Adverse Events Leading to Death | 1 (4.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Death | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Drug interruption | 3 (12.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Drug interruption | 3 (12.0) |
| Any Adverse Events Leading to Dose Reduction | 2 (8.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Dose Reduction | 2 (8.0) |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 12.2.1-1

##### 2.7.6.4.6.1.2　有害事象

心血管系安全性評価期間に発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.4.6.1.2-1 に示した．

発現割合が 10%以上の有害事象は，下痢（72.0%），血中クレアチニン増加（40.0%），悪心及び嘔吐（各 20.0%），食欲減退（12.0%）であり，発現割合が 10%以上の副作用は，下痢（64.0%），血中クレアチニン増加（40.0%），悪心及び嘔吐（各 16.0%）であった．発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は，下痢（12.0%），食欲減退（8.0%）であり，いずれも本剤と関連ありと判断された．

心血管系の有害事象として心電図 QT 延長（グレード 2，Day 6 に発現）が 1 件認められた．患者素因によるものと考えられ，本剤との関連なしと判断された．

表 2.7.6.4.6.1.2-1　有害事象及び副作用一覧（10058050 試験）

| MedDRA (ver.23.0) System Organ Class Preferred Term | Adverse Events TAS-116 (N=25) All Grade N (%) | Adverse Events TAS-116 (N=25) ≥Grade 3 N (%) | Adverse Drug Reactions TAS-116 (N=25) All Grade N (%) | Adverse Drug Reactions TAS-116 (N=25) ≥Grade 3 N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Any Events | 24 (96.0) | 6 (24.0) | 21 (84.0) | 5 (20.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | | |
| Anaemia | 1 (4.0) | 1 (4.0) | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | | |
| Abdominal discomfort | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Constipation | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 18 (72.0) | 3 (12.0) | 16 (64.0) | 3 (12.0) |
| Glossitis | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Nausea | 5 (20.0) | 0 | 4 (16.0) | 0 |
| Proctitis | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Vomiting | 5 (20.0) | 0 | 4 (16.0) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | | | | |
| Malaise | 1 (4.0) | 0 | 1 (4.0) | 0 |
| Pyrexia | 1 (4.0) | 0 | 1 (4.0) | 0 |
| Hepatobiliary disorders | | | | |
| Hepatic function abnormal | 1 (4.0) | 1 (4.0) | 0 | 0 |
| Infections and infestations | | | | |
| Nasopharyngitis | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (4.0) | 0 | 1 (4.0) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (4.0) | 0 | 1 (4.0) | 0 |
| Blood creatinine increased | 10 (40.0) | 0 | 10 (40.0) | 0 |
| Blood triglycerides increased | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Platelet count decreased | 2 (8.0) | 1 (4.0) | 1 (4.0) | 0 |
| White blood cell count decreased | 1 (4.0) | 0 | 1 (4.0) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 (4.0) | 1 (4.0) | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | |
| Dehydration | 2 (8.0) | 1 (4.0) | 2 (8.0) | 1 (4.0) |
| Hypoglycaemia | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 3 (12.0) | 2 (8.0) | 2 (8.0) | 2 (8.0) |
| Nervous system disorders | | | | |
| Depressed level of consciousness | 1 (4.0) | 1 (4.0) | 0 | 0 |
| Psychiatric disorders | | | | |
| Delirium | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | | | | |
| Renal impairment | 1 (4.0) | 0 | 1 (4.0) | 0 |
| Acute kidney injury | 1 (4.0) | 0 | 1 (4.0) | 0 |
| Reproductive system and breast disorders | | | | |
| Benign prostatic hyperplasia | 1 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | |
| Dermatitis acneiform | 1 (4.0) | 0 | 1 (4.0) | 0 |
| Rash | 1 (4.0) | 0 | 1 (4.0) | 0 |
| Vascular disorders | | | | |
| Hypotension | 1 (4.0) | 0 | 1 (4.0) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 12.2.2-1 改変

## 2.7.6.4.6.1.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

### 2.7.6.4.6.1.3.1　死亡

有害事象で死亡に至った患者一覧を表 2.7.6.4.6.1.3.1-1 に示した.

心血管系安全性評価期間に，1 名が死亡した．当該患者は本剤の最終投与後 27 日目に原疾患進行による意識レベルの低下が発現し，本剤の最終投与後 40 日目に死亡した．意識レベルの低下は本剤との関連なしと判断された．

表 2.7.6.4.6.1.3.1-1　有害事象で死亡に至った患者一覧（10058050 試験）

| Patient Number | Shifted | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Days* | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Depressed level of consciousness | 31 | Cardiac Safety Evaluation Period | - | Not Related | 5 | Dose Not Changed | Serious | Fatal |

Analysis Set: As-Treated Population
* : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1
† : (Resolution Date) - (Onset Date)
第 5 3 4 2 1 項 10058050 CSR　表 12 3 1 1-2 改変

なお，死亡の叙述は第 5.3.4.2.1 項 10058050 試験　総括報告書 14.3.3 に示した．

## 2.7.6.4.6.1.3.2　重篤な有害事象（死亡例を含む）

重篤な有害事象を発現した患者一覧及び発現割合を表 2.7.6.4.6.1.3.2-1 及び表 2.7.6.4.6.1.3.2-2 に示した．

4 名 6 件の重篤な有害事象を認めた．内訳は，脱水（2/25 名，8.0%），下痢，食欲減退，意識レベルの低下及び急性腎障害（各 1/25 名，4.0%）であった．意識レベルの低下を除き，すべて本剤との関連ありと判断された．

表 2.7.6.4.6.1.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058050 試験）

| Patient Number | Shift | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Days* | Period | Duration (Days†) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious/ Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Yes | Male | 7[redacted] | Acute kidney injury | 5 | Cardiac Safety Evaluation Period | 5 | Related | 2 | Dose Not Changed | Serious | Recovered/ resolved |
| [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Dehydration | 2 | Cardiac Safety Evaluation Period | 6 | Related | 3 | Drug Interrupted, Drug Withdrawn | Serious | Recovered/ resolved |
| [redacted] | No | Male | 7[redacted] | Diarrhoea | 2 | Cardiac Safety Evaluation Period | 7 | Related | 2 | Dose Not Changed | Serious | Recovered/ resolved |
| | | | | Dehydration | 3 | Cardiac Safety Evaluation Period | 6 | Related | 2 | Dose Not Changed | Serious | Recovered/ resolved |
| [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Decreased appetite | 6 | Cardiac Safety Evaluation Period | - | Related | 3 | Drug Withdrawn | Serious | Not recovered/ not resolved |
| | | | | Depressed level of consciousness | 31 | Cardiac Safety Evaluation Period | - | Not Related | 5 | Dose Not Changed | Serious | Fatal |

Analysis Set: As-Treated Population
* : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1
† : (Resolution Date) - (Onset Date)
第 5 3 4 2 1 項 10058050 CSR　表 12 3 1 2-1 改変

表 2.7.6.4.6.1.3.2-2　重篤な有害事象（10058050 試験）

| MedDRA (ver.23.0) | TAS-116 (N=25) | |
|---|---|---|
| System Organ Class | All Grade | >=Grade 3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) |
| Any Events | 4 (16.0) | 2 (8.0) |
| Gastrointestinal disorders | | |
| Diarrhoea | 1 (4.0) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | | |
| Dehydration | 2 (8.0) | 1 (4.0) |
| Decreased appetite | 1 (4.0) | 1 (4.0) |
| Nervous system disorders | | |
| Depressed level of consciousness | 1 (4.0) | 1 (4.0) |
| Renal and urinary disorders | | |
| Acute kidney injury | 1 (4.0) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population
第 5.3.4.2.1 項 10058050 CSR　表 12.3.1.2-2 改変

なお，重篤な有害事象の叙述は第 5.3.4.2.1 項 10058050 試験　総括報告書 14.3.3 に示した．

### 2.7.6.4.6.1.3.3　他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を 2/25 名（8.0%）に認めた．下痢，脱水及び食欲減退が各 1 件で，このうち下痢及び脱水を同一患者に認めた．いずれも本剤との関連ありと判断された．

休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象を 3/25 名（12.0%）に認めた．内訳は，下痢（3/25 名，12.0%），血中クレアチニン増加，脱水及び食欲減退（各 1/25 名，4.0%）であり，いずれも本剤との関連ありと判断された．有害事象により休薬した患者のうち 2 名は，心血管系安全性評価を中止した後，連続投与期間で本剤を減量して投与再開した．

減量に至った有害事象

心血管系安全性評価期間に，減量に至った有害事象は認めなかった．

特に注目すべき有害事象

グレード 2 以上の視覚異常を本試験の特に注目すべき有害事象と定義した．

心血管系安全性評価期間に該当する事象は認めず，SOC「眼障害」に含まれるグレード 1 の有害事象の発現もなかった．

### 2.7.6.4.6.2　臨床検査値

グレード 3 以上の異常値を認めた検査項目は，ヘモグロビン減少，AST 増加，アルカリホスファターゼ増加（各 2/25 名，8.0%），血小板数減少，ALT 増加，アルブミン減少，ナトリウム減少（各 1/25 名，4.0%）であった．

1 グレード以上の悪化のうち最も発現割合の高かった項目はクレアチニン増加で，22/25 名（88.0%）に認めたが，グレード 3 以上の異常値は認めなかった．

### 2.7.6.4.6.3　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び身体検査に，臨床的に問題となる変動は認められなかった．

中央判読による 12 誘導心電図評価の結果，2/22 名（9.1%）で T 波に異常所見が認められた．いずれも治験担当医師により有害事象として報告されなかった．U 波に異常所見が認められた患者はいなかった．

#### 2.7.6.4.7 結論

単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 5）の ΔΔQTcF の最小二乗平均値の片側 95% CI の上限値はいずれの測定時点でも 20 ms を下回り，本剤に臨床的に意味のある QTc 延長作用はないと判断した.

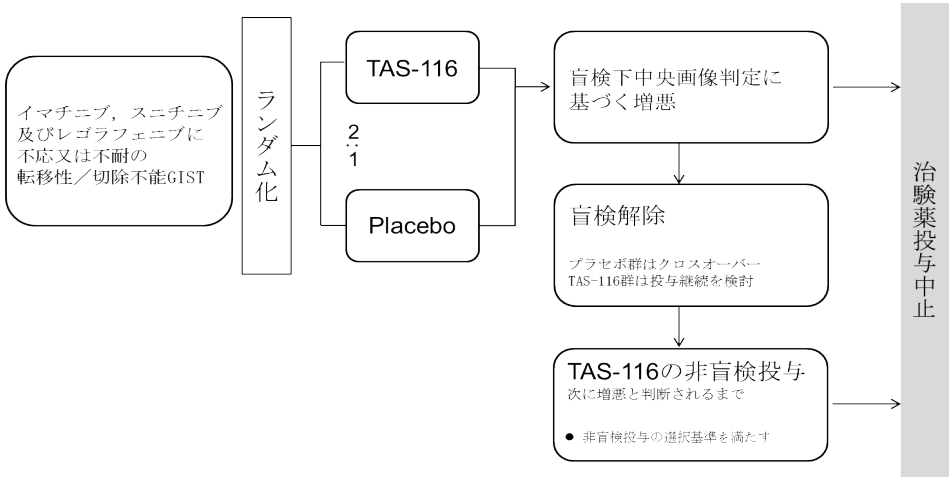
TAS-116 の血漿中濃度と ΔΔQTcF の関連性の解析では，血漿中の TAS-116 濃度の上昇に伴う ΔΔQTcF の顕著な上昇は認められなかった.

心血管系安全性評価期間に心血管系の副作用を認めず，心血管系の安全性に懸念は認めなかった.

## 2.7.6.5　10058030 試験

### 2.7.6.5.1　試験方法の概略

| | |
|---|---|
| 表題 | 進行性の消化管間質腫瘍患者を対象とする TAS-116 のランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験 |
| 実施地域 | 日本 |
| 実施施設 | 6 施設 |
| 実施期間 | 最初の患者の登録日：2018 年 10 月 [redacted] 日<br>データカットオフ日：2020 年 6 月 23 日 |
| 開発段階 | 第 3 相 |
| 目的 | 主目的：<br>TAS-116 群とプラセボ群の Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）Ver. 1.1 に従った盲検化中央画像判定に基づく無増悪生存期間（PFS）を比較する．<br>副次目的：<br>以下について TAS-116 群とプラセボ群を比較する．<br>・ 全生存期間（OS），無増悪期間（TTP），全奏効率，病勢制御率，奏効期間，治療成功期間（TTF），tumor growth rate（TGR）及び安全性<br>・ 進行（PD）後に対する効果<br>・ 健康関連生活の質（HRQoL）<br>探索的目的：<br>・ ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）のゲノム薬理学（PGx）を検討する．<br>・ 本剤の薬物動態（PK）と有効性及び毒性との関連性を探索する．<br>・ 本剤の PK に対する内因性及び外因性因子の作用を探索する．<br><br>主要評価項目：<br>・ 盲検化中央画像判定による PFS<br>副次評価項目：<br>・ 治験担当医師の評価による PFS<br>・ OS<br>・ TTP<br>・ 全奏効率<br>・ 病勢制御率<br>・ 奏効期間<br>・ TTF<br>・ TGR<br>・ 初回 PD 後の Secondary PFS<br>・ HRQoL<br>・ 投与状況<br>・ 安全性<br>探索的評価項目<br>・ PGx 解析 |

| | |
|---|---|
| | ・　母集団 PK 解析 |
| 試験方法 | 本試験は，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／切除不能消化管間質腫瘍（GIST）を有する患者を対象として本剤＋ ベストサポーティブケア（BSC）とプラセボ＋BSC との有効性及び安全性を比較評価する，二重盲検，2 群，並行，ランダム化，第 3 相試験であった．<br>患者を TAS-116 群又はプラセボ群に 2:1 の割合でランダムに割り付けた．<br>盲検投与期間では，盲検投与期間の投与中止基準に該当するまで割り付けられた治験薬の投与を継続した．盲検化中央画像判定により 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，非盲検投与期間で本剤の投与を受けることができた．非盲検投与は，盲検投与期間の投与中止判断から 14 日以内に開始し，非盲検投与期間の投与中止基準に該当するまで継続した．<br> |
| 患者数 | 計画時：81 名［最大の解析対象集団（FAS）として TAS-116 群 54 名，プラセボ群 27 名］<br>解析時：登録例 86 名，治験薬投与例 86 名，Secondary 治験薬投与例 18 名<br>Analysis Set / TAS-116 群 / プラセボ群<br>登録例 58 28<br>治験薬投与例 58 28<br>FAS 58 28<br>Per Protocol Set (PPS) 58 28<br>Secondary 治験薬投与例 1 17<br>Secondary FAS 1 17<br>PK 評価可能例 48 26<br>PGx 評価可能例 52 24 |
| 組み入れ基準 | 以下をすべて満たす患者を本試験に組み入れた．<br>(1)　本試験への参加について文書で同意が得られている<br>(2)　登録時の年齢が 20 歳以上<br>(3)　組織診で GIST と診断されている<br>(4)　イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブの前治療を受けており，直近のそれらの前治療に対して RECIST 上 PD 又は臨床上 PD 又は不耐と判定されている<br>(5)　RECIST Ver. 1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する．ただしリンパ節病変（サイズを問わず）は非標的病変とする<br>(6)　ベースライン時の ECOG Performance status が 0 又は 1<br>(7)　経口投与可能（例えば，栄養チューブを使用していない）<br>(8)　以下に定義するとおり臓器機能が適切である |

| | |
|---|---|
| | ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：基準値上限の 3 倍以下<br>・ アルブミン：3.0 g/dL 以上<br>・ 総ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍以下<br>・ 好中球数：1500 /mm$^3$ 以上（顆粒球コロニー刺激因子投与後 7 日以内の測定値は除く）<br>・ 血小板数：100000 /mm$^3$ 以上（血小板輸血後 7 日以内の測定値は除く）<br>・ ヘモグロビン：8.5 g/dL 以上（濃厚赤血球又は全血の輸血後 28 日以内の測定値は除く）<br>・ クレアチニンクリアランス（CLcr）：50 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 推定式）<br>$CLcr=\frac{(140-年齢)\times(体重[kg])}{(72\times血清クレアチニン値[mg/dL])}\times(0.85[女性]又は1.00[男性])$<br>実測値を測定した場合は，実測値にて本基準を満たすこと<br>(9) 本試験で規定された来院や手順に従うことが可能<br><br>非盲検投与期間への移行も，同様の基準を盲検投与期間の投与中止判断から 14 日以内に満たすこととした. |
| 除外基準 | 以下のいずれかの基準に該当する患者は，本試験の対象から除外した.<br>(1) 両眼の矯正視力が共に 0.5 未満（万国式試視力表を使用）<br>(2) 以下に示す治療を登録前の規定された期間に受けている<br>・ 登録前 28 日以内の手術（術創は登録前までに治癒していること）<br>・ 登録前 28 日以内の広範な放射線療法又は登録前 14 日以内の局所的放射線療法<br>・ 以下の期間に抗癌治療を受けた<br>1) 登録前 7 日以内のイマチニブ及びレゴラフェニブの投与<br>2) 登録前 11 日以内のスニチニブの投与<br>3) 登録前 30 日以内の他の抗癌剤又は他の治験薬の投与<br>(3) 臨床的に重要な心電図異常又は以下の臨床的に重要な心疾患がある：うっ血性心不全，活動性の冠動脈疾患，薬剤でコントロール不良の不整脈，又は過去 180 日以内の心筋梗塞，重度／不安定狭心症，症候性うっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス 3 又は 4］の既往．180 日以上前にこれらの疾患の既往がある場合には，現在心機能が正常範囲内であり，心疾患系の症状がないこととする<br>(4) ベースライン時の Fridericia 補正法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）が 450 ms 超又は先天性 QT 延長症候群を有する（自動計測で QTcF > 450 ms の場合，治験担当医師は必要に応じて循環器専門医に照会し，治験担当医師の評価で QTcF ≤ 450 ms が確認された場合は登録可）<br>(5) 前治療に起因する NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上の未回復の毒性を有する（脱毛及び皮膚色素沈着を除く）<br>(6) 以下を含む重大な疾病や病態がある<br>・ 脳転移，髄膜転移<br>・ 急性全身感染症 |

| | |
|---|---|
| | ・ 治験責任医師が臨床的に重要と判断した慢性的な悪心，嘔吐，食欲減退又は下痢<br>・ 重度の慢性腎疾患<br>・ ヒト免疫不全ウイルス又は後天性免疫不全症候群関連疾患，若しくはB型肝炎ウイルス表面抗原又はC型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査で陽性（HCV抗体が陽性であった場合でも，HCV-RNAを測定し陰性であれば登録可）<br>・ 排液法を要する胸水，腹水又は心嚢液貯留<br>・ その他，治験参加又は治験薬投与に伴いリスクが増大する可能性があるか，試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があり，治験責任医師が本試験への登録に不適格と考える重度の急性又は慢性的な臨床症状，精神状態若しくは臨床検査値異常（例：重篤な網膜疾患，腸管麻痺，腸閉塞，治療を要する間質性肺炎，腎不全，肝不全，脳血管障害，輸血を必要とする潰瘍，及び薬剤でコントロール不良又は重度の糖尿病性合併症を伴う糖尿病）<br>(7) 本剤に構造又はクラスが似た薬剤に対して既知の過敏症がある<br>(8) 本剤の投与を受けたことがある<br>(9) 本試験の評価対象の癌と原疾患又は組織学の点で異なる癌の既往歴又は合併症がある．ただし，子宮頸部上皮内癌，治療済みの基底細胞癌，表在性膀胱腫瘍（Ta期，Tis期及びT1期），上皮内又は粘膜内癌に相当する癌，及び登録の5年以上前に治癒した癌の既往歴を有する患者は適格とする<br>(10) 妊婦，授乳婦（授乳を中止した女性を含む），又は登録前7日以内の妊娠検査（尿又は血清）が陽性であった妊娠可能な女性<br>(11) 性別を問わず，生殖能力がある場合に試験期間中及び最終投与後180日間，適切に避妊することに同意しない<br>(12) 同意取得に影響する可能性がある精神障害がある<br>(13) 治験担当医師が本試験の患者として不適当と判断した |
| 用法・用量<br>ロット番号 | 用法・用量：本剤160 mg又はプラセボを1日1回5日間連日投与後2日間休薬のスケジュールで21日ごとに空腹時（食事の1時間以上前又は食後2時間以降）経口投与した．<br>被験薬：本剤40 mg錠<br>ロット番号<br>（盲検用）18F731，18F732，18F7311，18F7321<br>（非盲検用）18F941，18F961<br>対照薬：本剤と外観上識別不能なプラセボ<br>ロット番号<br>（盲検用）18F731，18F732，18F7311，18F7321 |
| 治療期間 | 1サイクルを21日間とし，盲検投与期間又は非盲検投与期間の投与中止基準に該当するまで治験薬の投与を継続した． |
| 評価基準 | 有効性（腫瘍評価）：RECIST Ver. 1.1に基づき，盲検化中央画像判定及び治験担当医師により判定した．<br>HRQoL：EQ-5D-5L（EuroQol Group）及びQLQ-C30（European Organization for Research and Treatment of Cancer，第3.0版） |

<table>
<tr><td></td><td>安全性：同意取得日から安全性追跡調査期間終了までの有害事象を収集した．有害事象の重症度は，CTCAE Ver. 4.03 のグレードに従い評価した．有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 23.0 を用いて読み替え，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で示した．治験担当医師又は治験依頼者が治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断した有害事象を副作用として集計した．</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団は以下のとおりとした．
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録したすべての患者</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>盲検投与期間において，治験薬の投与を受けたすべての患者</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>登録例のうち，ランダム化され，組織診で GIST と診断されているすべての患者</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>FAS のうち，以下に該当する患者を除いたすべての患者：<br>・ランダム化後にいずれかの適格基準への違反が確認された<br>・併用禁止薬又は併用禁止治療を受けた</td></tr>
<tr><td>Secondary 治験薬投与例</td><td>治験薬投与例のうち，非盲検投与期間に本剤の投与を受けたすべての患者</td></tr>
<tr><td>Secondary FAS</td><td>FAS のうち，盲検化中央画像判定 PD 後に本剤の投与を受けたすべての患者</td></tr>
<tr><td>PK 評価可能例</td><td>治験薬投与例のうち評価可能な血漿中濃度データのあるすべての患者</td></tr>
<tr><td>PGx 評価可能例</td><td>治験薬投与例のうち適切な PGx データのあるすべての患者</td></tr>
</table>
<u>統計解析の実施時期</u><br>
(1)　主解析：盲検化中央画像判定による PFS のイベントが約 70 名観察された時点（データカットオフ日：2020 年 6 月 23 日）<br>
(2)　試験完了時：すべての患者が追跡調査を完了した時点<br><br>
<u>有効性の各評価項目の定義</u><br>
・　PFS：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．解析時点で増悪がない場合は，最終画像評価日で打ち切りとした．PD 前に後治療を受けた場合は，後治療開始前の最終画像評価日時点で打ち切りとした．<br>
・　OS：登録日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間．解析時点で生存する場合は，データカットオフ日で打ち切りとした．生存追跡調査が中止となる場合は，最終生存追跡調査日又は他に記録される最終連絡日で打ち切りとした．<br>
・　全奏効率：最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）である患者の割合<br>
・　病態制御率：最良総合効果が CR，PR 又は 12 週間以上持続して安定（SD）である患者の割合<br>
・　Secondary PFS：Secondary FAS を対象とし，非盲検投与期間の本剤の初回投与日を起算日とし，RECIST に基づく PD（Secondary PD）又はあらゆる理由による死亡のうち早い方までの期間．解析時点で増悪がない場合及び PD 前に後治療を受けた場合の打ち切りの定義は，PFS と同様とした．<br><br>
<u>主要評価項目の主解析</u></td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | FAS を対象とし，層別 log-rank 検定を用いて群間の盲検化中央画像判定による PFS の分布差を比較した．層別因子は前治療数（3 又は 4 以上）及び年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）とした．検定の有意水準は片側 2.5%とした．片側 p 値が 2.5%以下の場合は，TAS-116 群がプラセボ群に対して優越性を示したと判断することとした．<br>また，PPS を対象として感度分析をした．<br>主要評価項目の副次解析<br>FAS を対象とし，以下の解析を行った．<br>・ 両群の PFS 曲線を推定した．Kaplan-Meier 法を用いて，PFS の中央値とその 95%信頼区間（CI）を表示した．<br>・ 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群のハザード比（HR）とその 95% CI を推定した．層別因子は前治療数（3 又は 4 以上）及び年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）とした．<br>・ 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR とその 95% CI を推定した．層別因子は前治療数（3 又は 4 以上）とした．<br>・ 層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR とその 95% CI を推定した．<br>・ 群間の比較可能性を評価するため，多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR とその 95% CI を推定した．統計的かつ臨床的に重要な共変量を前治療数（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），盲検化中央画像判定による腹膜転移（あり又はなし）とし，これら 4 因子のうち，両側 5%有意水準で群間に有意な不均衡のある因子を多変量 Cox 比例ハザードモデルの共変量とすることとした．更に，層別因子を除く各共変量のカテゴリーに基づき，Kaplan-Meier 法を用いて両群の PFS 曲線を推定し，PFS 中央値とその 95% CI を表示した．<br>・ 主解析の層別因子の値ごとに，Kaplan-Meier 法を用いて両群の PFS 曲線を推定し，PFS 中央値とその 95% CI を表示した．<br>・ 主解析の層別因子の値ごとに，層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いてプラセボ群に対する TAS-116 群の HR とその 95% CI を推定した．<br>・ 投与群と各背景因子の交互作用を評価するため，各背景因子のカテゴリーに基づき，層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて，プラセボ群に対する TAS-116 群の HR とその 95% CI を推定した．Kaplan-Meier 法を用いて，両群の PFS 中央値とその 95% CI を表示した．更に，多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて交互作用 p 値を算出した．共変量には，群，各背景因子，及び群と各背景因子との交互作用を含めた．<br>副次評価項目（有効性）の解析<br>FAS を対象とし，以下の解析を行った．<br>・ 治験担当医師による PFS：盲検化中央画像判定による PFS と同様に解析した．<br>・ 全奏効率：各群を対象として算出し，両群間の差を Cochran-Mantel-Haenszel 検定及び Fisher の正確検定を用いて比較した．<br>・ 病勢制御率：全奏効率と同様に解析した．<br>・ OS：盲検化中央画像判定による PFS と同様に解析した．また，Rank preserving structural failure time（RPSFT）モデルを使用した解析を実施した． |

| | |
|---|---|
| | ・ TTP，TTF，奏効期間：盲検化中央画像判定による PFS と同様に解析した．<br>・ TGR：一覧を表示した．<br>・ HRQoL<br>– 群ごとの HRQoL データを要約した．<br>– 特定の共変量について調整し，Mixed model repeated measures（MMRM）法を用いて，ベースラインスコアからの変化を両群間で比較した．<br>– 群間の質調整生存年の分布の差を層別しない log-rank 検定によって比較した．RPSFT モデルにより補正した OS を使用して同様に解析した．<br>– 両群の PFS 曲線を推定した．Kaplan-Meier 法を用いて，質調整生存年の中央値とその 95% CI を表示した．また，RPSFT モデルにより補正した OS を使用して同様に解析した．<br>– Clinically meaningful deteriorations（CMD）ごとに，各群の悪化割合とその 95% CI を算出し，Fisher の正確検定を用いて群間の差を比較した．<br>– CMD ごとに，群間の time to deterioration（TTD）の分布の差を層別しない log-rank 検定によって比較した．また，Kaplan-Meier 法を用いて両群の TTD 曲線を推定し，TTD 中央値とその 95% CI を表示した．<br>Secondary FAS を対象とし，以下の解析を行った．<br>・ 各群の Secondary PFS を推定し，Kaplan-Meier 法を用いて Secondary PFS の中央値とその 95% CI を表示した．<br>副次評価項目（安全性）の解析<br>治験薬投与例及び Secondary 治験薬投与例を対象とし，以下の解析を行った．<br>・ 有害事象，副作用：発現割合を算出し，有害事象項目ごとの最高グレードについて，グレード別の発現患者数及び発現割合を示した．<br>・ 臨床検査値：主な血液毒性について，患者ごとの測定値の推移を投与群別にグラフで示した．<br>探索的評価項目（PGx）の解析<br>PGx 評価可能例を対象とし，血液検体（登録前，治験薬投与中，治験薬投与終了時）及び腫瘍組織検体（過去に採取したアーカイバル検体）を用いて，*KIT* や *PDGFRA* の遺伝子変異の有無を測定し，本剤の有効性との関連性を検討した． |

次項より，主解析時点の解析結果を示した．

## 2.7.6.5.2 対象患者

### 2.7.6.5.2.1 患者の内訳

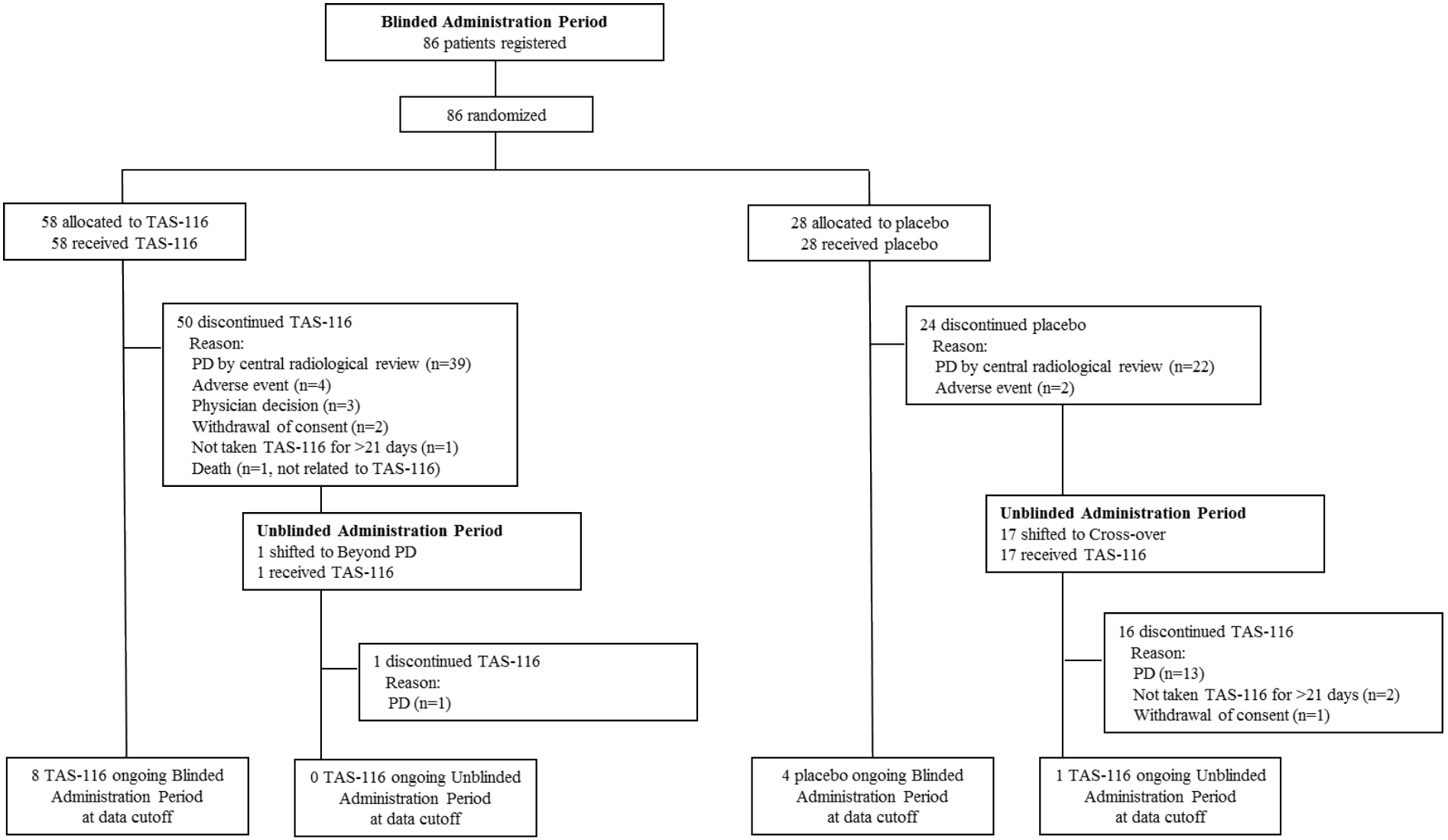
患者の内訳を図 2.7.6.5.2.1-1 に示した．

本試験には 86 名（TAS-116 群 58 名，プラセボ群 28 名）の患者が登録された．登録されたすべての患者が治験薬の投与を受けた．データカットオフ時点で，盲検投与期間で治験薬を投与継続中の患者は TAS-116 群 8 名，プラセボ群 4 名であった．

データカットオフまでに盲検投与期間の治験薬投与を中止した患者は TAS-116 群 50/58 名（86.2%）及びプラセボ群 24/28 名（85.7%）であり，主な中止理由は，盲検化中央画像判定による PD 判定［TAS-116 群 39/50 名（78.0%），プラセボ群 22/24 名（91.7%）］であった．

盲検投与期間に PD となり盲検投与を中止した患者のうち，非盲検投与期間に移行し本剤を投与した患者は 18 名で，TAS-116 群から非盲検投与期間に移行し本剤を継続投与した患者（以下，Beyond PD 投与群）が 1 名，プラセボ群から非盲検投与期間に移行し本剤をクロスオーバー投与した患者（以下，クロスオーバー投与群）が 17 名であった．Beyond PD 投与群 1 名の中止理由は，原疾患の進行であった．クロスオーバー投与群 16 名の主な中止理由は，原疾患の進行が 13 名（81.3%）であった．

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．




第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　図 10.1-1

**図 2.7.6.5.2.1-1　患者の内訳（10058030 試験）**

### 2.7.6.5.3 患者背景

#### 2.7.6.5.3.1 人口統計学的特性

FAS の人口統計学的特性及びベースラインの患者特性を表 2.7.6.5.3.1-1 に示した.

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%）であった.

人口統計学的特性及びベースラインの患者特性のいずれの項目にも両側 5%有意水準で有意に，群間で不均衡を認める背景因子はなかった.

表 2.7.6.5.3.1-1　人口統計学的特性及びベースラインの患者の特性（10058030 試験）

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) | P value* |
|---|---|---|---|
| Sex | | | |
| Male | 34 (58.6) | 15 (53.6) | F: 0.817 |
| Female | 24 (41.4) | 13 (46.4) | |
| Age (years) | | | T: 0.470 |
| Median | 62.0 | 61.5 | |
| Range [Min , Max] | [32 , 83] | [26 , 81] | |
| Age Category1 (years) | | | |
| <65 | 36 (62.1) | 17 (60.7) | F: 1.000 |
| 65 <= | 22 (37.9) | 11 (39.3) | |
| Height (cm) | | | T: 0.851 |
| Median | 162.40 | 160.75 | |
| Range [Min , Max] | [140.9 , 181.3] | [144.7 , 175.6] | |
| Weight (kg) | | | T: 0.421 |
| Median | 59.60 | 62.10 | |
| Range [Min , Max] | [35.4 , 83.5] | [46.3 , 84.0] | |
| PS | | | |
| 0 | 49 (84.5) | 24 (85.7) | F: 1.000 |
| 1 | 9 (15.5) | 4 (14.3) | |
| Race | | | |
| Asian | 58 (100.0) | 28 (100.0) | - |

Analysis Set: FAS

* F: Fisher's Exact Test, T: Two sample t-test

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 11.2.1-1 改変

Secondary FAS では，男性が 9/18 名（50.0%），年齢の中央値は 61.5 歳（範囲：26–74 歳）であった．Performance status が 0 の患者は 17/18 名（94.4%）であり，FAS と同様であった.

#### 2.7.6.5.3.2 疾患の特性

FAS のベースラインの疾患の特性を表 2.7.6.5.3.2-1 に示した.

原発巣を有する患者は TAS-116 群で 15/58 名（25.9%），プラセボ群で 8/28 名（28.6%）であり，最も多かった原発部位は小腸［TAS-116 群 33/58 名（56.9%），プラセボ群 18/28 名（64.3%）］，次いで胃［TAS-116 群 19/58 名（32.8%），プラセボ群 9/28 名（32.1%）］であった．すべての患者が転移巣を有していた.

ベースラインの疾患の特性のいずれの項目にも，両側 5%有意水準で有意に，群間で不均衡を認める背景因子はなかった.

表 2.7.6.5.3.2-1　ベースラインの疾患の特性（10058030 試験）

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) | P value* |
|---|---|---|---|
| Site of primary tumor | | | |
| Colon | 0 | 0 | Chi: 0.786 |
| Esophagus | 1 (1.7) | 0 | |
| Rectum | 2 (3.4) | 0 | |
| Small intestine | 33 (56.9) | 18 (64.3) | |
| Stomach | 19 (32.8) | 9 (32.1) | |
| Other | 3 (5.2) | 1 (3.6) | |
| Primary tumor (At the time of enrollment) | | | |
| No | 43 (74.1) | 20 (71.4) | F: 0.800 |
| Yes | 15 (25.9) | 8 (28.6) | |
| Metastatic tumor | | | |
| Yes | 58 (100.0) | 28 (100.0) | F: - |
| Sum of diameter of target lesion per BCRR (mm) | | | |
| N | 55 | 28 | T: 0.202 |
| Median | 120.30 | 135.95 | |
| Range [Min , Max] | [12.3 , 302.8] | [26.2 , 477.5] | |
| Liver metastasis per BCRR | | | |
| No | 20 (34.5) | 6 (21.4) | F: 0.317 |
| Yes | 38 (65.5) | 22 (78.6) | |
| Peritoneal metastasis per BCRR | | | |
| No | 25 (43.1) | 13 (46.4) | F: 0.819 |
| Yes | 33 (56.9) | 15 (53.6) | |

Analysis Set: FAS
* F: Fisher's Exact Test, T: Two sample t-test, Chi: Chi-square test
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 11.2.1-2 改変

Secondary FAS で原発巣を有する患者は 6/18 名（33.3%）であり，最も多かった原発部位は小腸［11/18 名（61.1%)］，次いで胃［5/18 名（27.8%)］であった．すべての患者が転移巣を有していた．Secondary FAS のベースラインの疾患の特性は，FAS と同様であった．

### 2.7.6.5.3.3　前治療歴

FAS の前治療歴を表 2.7.6.5.3.3-1 に示した．

手術歴を有する患者は TAS-116 群で 48/58 名（82.8%），プラセボ群で 20/28 名（71.4%）であった．最も多い切除部位は小腸［TAS-116 群 30/58 名（51.7%），プラセボ群 15/28 名（53.6%)］，次いで胃［TAS-116 群 12/58 名（20.7%），プラセボ群 5/28 名（17.9%)］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 レジメン以上は TAS-116 群で 18/58 名（31.0%），プラセボ群で 13/28 名（46.4%）であった．

術後補助化学療法歴［TAS-116 群 8/58 名（13.8%），プラセボ群 0/28 名（0%)］及びその他の前治療歴［TAS-116 群 7/58 名（12.1%），プラセボ群 9/28 名（32.1%)］を有する患者で，両側 5%有意水準で有意に群間で不均衡を認めたが，その他の項目では，群間で有意に不均衡を認める背景因子はなかった．

表 2.7.6.5.3.3-1　前治療歴（10058030 試験）

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) | P value* |
|---|---|---|---|
| Surgical History | | | |
| No | 10 (17.2) | 8 (28.6) | F: 0.264 |
| Yes | 48 (82.8) | 20 (71.4) | |
| Surgical Region | | | |
| Colon | 6 (10.3) | 1 (3.6) | - |
| Esophagus | 2 (3.4) | 0 | |
| Rectum | 2 (3.4) | 0 | |
| Small intestine | 30 (51.7) | 15 (53.6) | |
| Stomach | 12 (20.7) | 5 (17.9) | |
| Other | 29 (50.0) | 11 (39.3) | |
| Type of Gastrectomy† | | | |
| Total | 1 / 12 (8.3) | 0 / 5 | - |
| Partial | 11 / 12 (91.7) | 5 / 5 (100.0) | |
| Neoadjuvant | | | |
| No | 56 (96.6) | 26 (92.9) | F: 0.593 |
| Yes | 2 (3.4) | 2 (7.1) | |
| Adjuvant | | | |
| No | 50 (86.2) | 28 (100.0) | F: 0.049 |
| Yes | 8 (13.8) | 0 | |
| Advanced / Metastatic | | | |
| No | 0 | 0 | F: - |
| Yes | 58 (100.0) | 28 (100.0) | |
| Imatinib | 56 (96.6) | 28 (100.0) | |
| Sunitinib | 58 (100.0) | 28 (100.0) | |
| Regorafenib | 58 (100.0) | 28 (100.0) | |
| Other | 3 (5.2) | 0 | |
| Prior Radiation Therapy | | | |
| No | 56 (96.6) | 26 (92.9) | F: 0.593 |
| Yes | 2 (3.4) | 2 (7.1) | |
| Other Prior Treatment | | | |
| No | 51 (87.9) | 19 (67.9) | F: 0.038 |
| Yes | 7 (12.1) | 9 (32.1) | |
| Number of Prior Systemic Anti-Cancer Therapies Category 2 | | | |
| 3 | 40 (69.0) | 15 (53.6) | F: 0.231 |
| 4 or more | 18 (31.0) | 13 (46.4) | |

Analysis Set: FAS
* F: Fisher's Exact Test
† : The number of Stomach (Surgical Region) is used as denominator.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 11.2.1-3 改変

盲検投与期間のベースラインデータを用いた Secondary FAS の前治療歴（盲検投与期間の治療を含めずに集計）では，手術歴を有する患者は 12/18 名（66.7%）で，最も多い切除部位は小腸［9/18 名（50.0%)］，次いで胃［2/18 名（11.1%)］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 レジメン以上は 7/18 名（38.9%）であった．

### 2.7.6.5.4　後治療

後治療（非盲検投与期間の本剤投与を含めず，生存追跡調査期間の後治療を集計）を受けた患者は TAS-116 群で 33/58 名（56.9%），プラセボ群で 13/28 名（46.4%）であり，抗癌療法が TAS-116 群及びプラセボ群で 30/58 名（51.7%）及び 13/28 名（46.4%），切除術が 5/58 名（8.6%）及び 1/28 名（3.6%）であった．抗癌療法の内訳として，イマチニブ，スニチニブ，レゴラフェニブが多かった．

### 2.7.6.5.5　曝露状況

盲検投与期間では，治験薬投与例の治験薬の総投与日数の中央値は TAS-116 群で 60.0 日（範囲：1–355 日），プラセボ群で 38.0 日（範囲：15–270 日）であり，総投与量の中央値は TAS-116 群で 9120.0 mg（範囲：160–56800 mg）であった．最終サイクル数の中央値は，TAS-116 群 5.0 サイクル（範囲：1–25 サイクル），プラセボ群 3.0 サイクル（範囲：2–18 サイクル）であった．

非盲検投与期間では，治験薬投与例の治験薬の総投与日数の中央値は 31.5 日（範囲：5–128 日）であり，総投与量の中央値は 4940.0 mg（範囲：800–14400 mg）であった．最終サイクル数の中央値は，Beyond PD 投与群 7.0 サイクル（範囲：7–7 サイクル），クロスオーバー投与群 3.0 サイクル（範囲：1–10 サイクル）であった．

### 2.7.6.5.6　有効性の結果

#### 2.7.6.5.6.1　主要評価項目（主解析）：盲検化中央画像判定による無増悪生存期間

治験実施計画書で事前に規定した手順に従ってデータ固定前に盲検下レヴューを実施し，試験開始時に設定した層別因子［前治療数（3 又は 4 以上）］の妥当性を検討した結果，年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）を層別因子に追加した．改訂した治験実施計画書及び統計解析計画書に従って実施した主解析結果を本項に示した．

FAS を対象とした盲検化中央画像判定による PFS の要約を表 2.7.6.5.6.1-1 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5.6.1-1 に示した．

PFS 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 検定による片側 p 値は 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）であった．TAS-116 群はプラセボ群と比較して，統計的に有意に盲検化中央画像判定の PFS を延長した．

表 2.7.6.5.6.1-1　盲検化中央画像判定による PFS 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 | 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

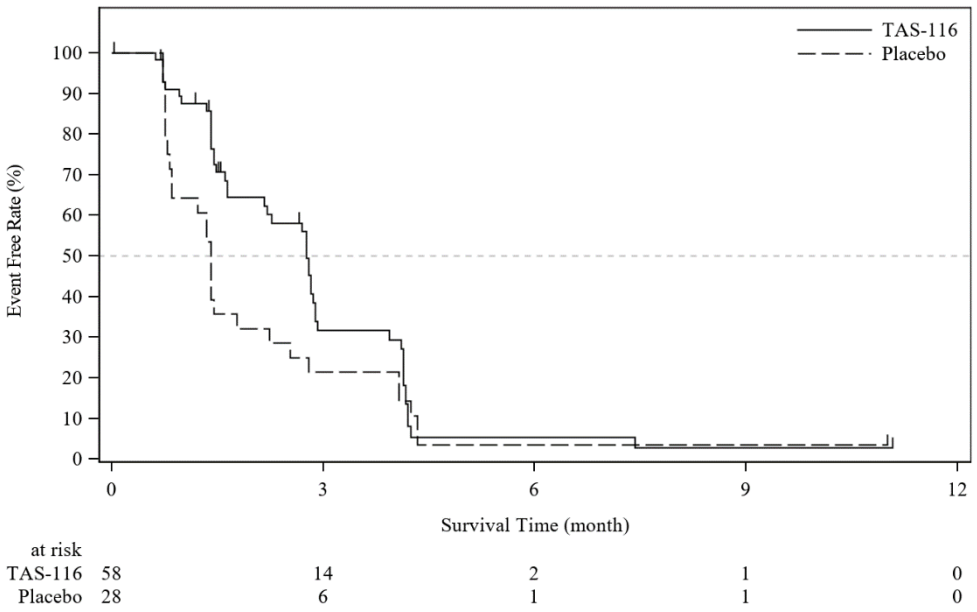
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

* : 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), Age Category1 (<65, ≥65 years)

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 2.7.6.5.6.1-1　盲検化中央画像判定による PFS 曲線（10058030 試験）**

## 2.7.6.5.6.2　副次評価項目

### 2.7.6.5.6.2.1　治験担当医師判定による無増悪生存期間

FAS を対象とした治験担当医師判定による PFS の要約，前治療数（3 又は 4 以上）及び年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）を層別因子とした層別 log-rank 検定と HR を表 2.7.6.5.6.2.1-1 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5.6.2.1-1 に示した．

治験担当医師判定による PFS の中央値は，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．前治療数及び年齢を層別因子とした層別 log-rank 検定による片側 p 値は 0.028，HR は 0.58（95% CI：0.33–1.02）であった．治験担当医師判定による PFS は，プラセボ群と比較して TAS-116 群で延長傾向を示した．

表 2.7.6.5.6.2.1-1　治験担当医師判定による PFS の要約（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 | 43 (74.1) | | 23 (82.1) | | 0.58 | [0.33 , 1.02] | 0.028 |
| Censored | 15 (25.9) | | 5 (17.9) | | | | |
| Survival Time (Months) | | | | | | | |
| 25th Percentile | 1.5 | [0.8 , 2.8] | 0.8 | [0.7 , 0.9] | | | |
| Median | 2.9 | [2.8 , 4.2] | 1.4 | [0.8 , 2.5] | | | |
| 75th Percentile | 4.3 | [4.1 , 9.1] | 3.5 | [1.4 , -] | | | |
| 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 | 21 (47.8) | [33.1 , 61.0] | 7 (25.0) | [11.1 , 41.8] | | | |
| 6 Months | 8 (22.7) | [11.4 , 36.4] | 3 (15.6) | [4.7 , 32.4] | | | |
| 9 Months | 5 (14.2) | [5.4 , 27.1] | 1 (15.6) | [4.7 , 32.4] | | | |
| 12 Months | 1 (5.7) | [1.1 , 16.5] | 0 (-) | [- , -] | | | |
| 15 Months | 1 (5.7) | [1.1 , 16.5] | 0 (-) | [- , -] | | | |

Analysis Set: FAS

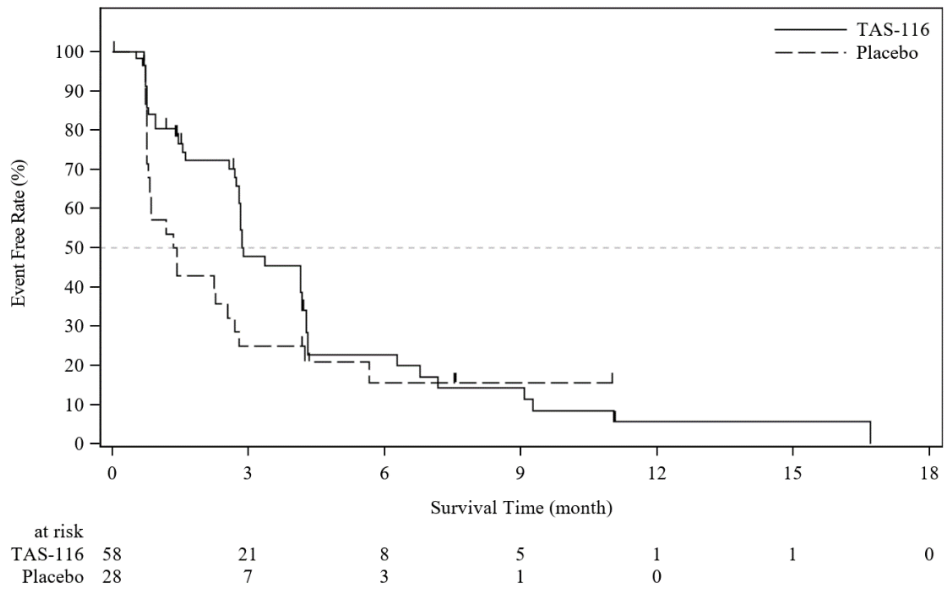
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

* : 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), Age Category1 (<65, ≥65 years)

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 11.4.1.2.1-1 改変




Analysis Set: FAS

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　図 11.4.1.2.1-1

図 2.7.6.5.6.2.1-1　治験担当医師判定による PFS 曲線（10058030 試験）

Secondary FAS を対象とした治験担当医師判定による Secondary PFS の中央値は，Beyond PD 投与群で 4.4 ヶ月［95% CI：算出不能（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．

### 2.7.6.5.6.2.2　全生存期間

FAS を対象としたデータカットオフ時点での生存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．

OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.5.6.2.2-1 及び図 2.7.6.5.6.2.2-1 に示した．

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 名（39.7%），プラセボ群で 15 名（53.6%）であった．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）であった．log-rank 検定による片側 p 値は 0.081，HR は 0.63（95% CI：0.32–1.21）であり，TAS-116 群はプラセボ群と比較して OS の延長傾向を示した．

**表 2.7.6.5.6.2.2-1　OS の要約（10058030 試験）**

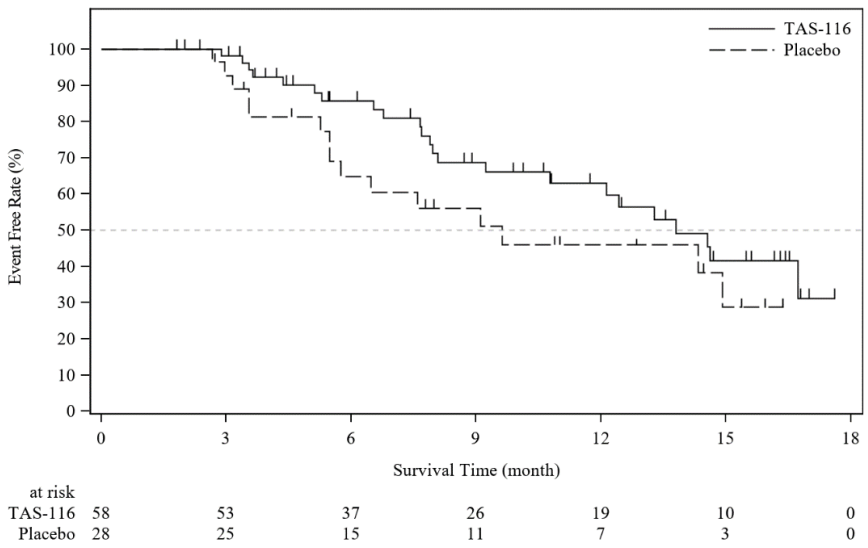
| | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | | Hazard | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | N (%) | 95% CI | N (%) | 95% CI | Ratio | 95% CI | P Value* |
| Number of Patients (%) | | | | | | | |
| Event | 23 (39.7) | | 15 (53.6) | | 0.63 | [0.32 , 1.21] | 0.081 |
| Censored | 35 (60.3) | | 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 2.7.6.5.6.2.2-1　OS 曲線（10058030 試験）**

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］．

クロスオーバーの有無別の OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.5.6.2.2-2 及び図 2.7.6.5.6.2.2-2 に示した．

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 群の OS 中央値は，TAS-116 群で 13.8 ヶ月（95% CI：9.2 ヶ月–NC），クロスオーバー投与群で 14.3 ヶ月（95% CI：5.7 ヶ月–NC），TAS-116 未投与群で 7.6 ヶ月（95% CI：3.5–14.9 ヶ月）であった．

TAS-116 群と TAS-116 未投与群の比較では，log-rank 検定による片側 p 値は 0.022，HR は 0.42（95% CI：0.18–1.00）であり，TAS-116 群は TAS-116 未投与群に対して，OS の延長を示した．また，クロスオーバー投与群と TAS-116 未投与群の比較では，log-rank 検定による片側 p 値は 0.129，HR は 0.55（95% CI：0.19–1.55）であり，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．

表 2.7.6.5.6.2.2-2　クロスオーバーの有無別の OS の要約（10058030 試験）

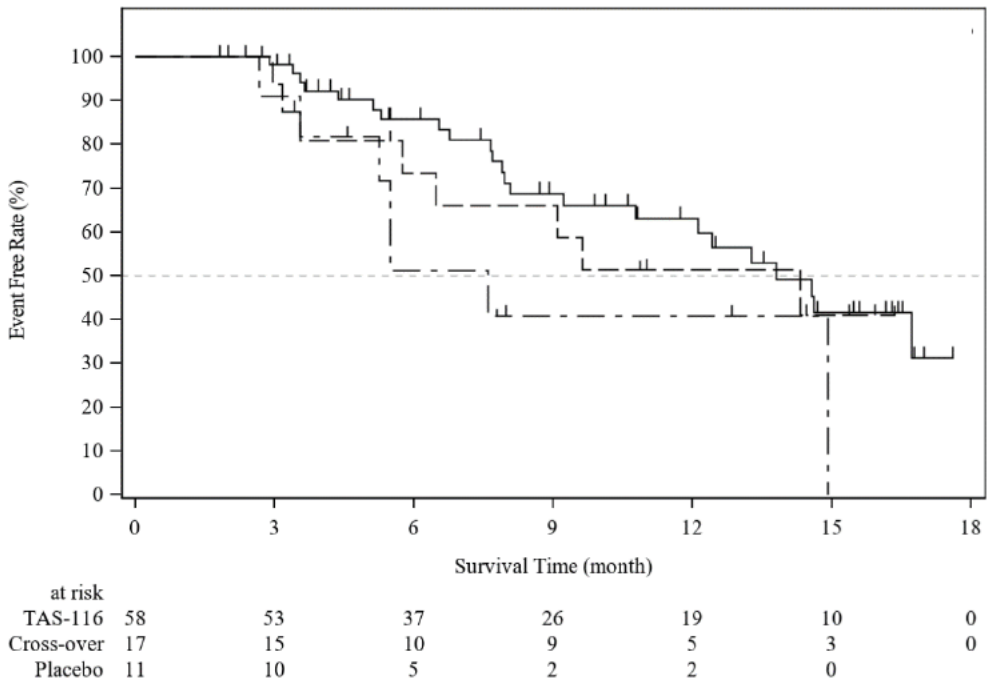
| | TAS-116群 (N=58) | | クロスオーバー投与群 (N=17) | | TAS-116未投与群 (N=11) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | N(%) | 95% CI | N(%) | 95% CI | N(%) | 95% CI | Hazard Ratio | | 95% CI | P Value* |
| Number of Patients (%) | | | | | | | TAS-116 vs クロスオーバー投与 | 0.80 | [0.35, 1.79] | 0.291 |
| Event | 23 (39.7) | | 8 (47.1) | | 7 (63.6) | | | | | |
| 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) | | | | | | | | | | |
| 25th Percentile | 7.9 | [5.3, 12.1] | 5.7 | [3.0 , 9.6] | 5.3 | [2.7, 7.6] | クロスオーバー投与 vs TAS-116未投与 | 0.55 | [0.19, 1.55] | 0.129 |
| 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 2.7.6.5.6.2.2-2　クロスオーバー別の OS 曲線（10058030 試験）

### 2.7.6.5.6.2.3　抗腫瘍効果

盲検化中央画像判定による最良総合効果を表 2.7.6.5.6.2.3-1 に示した.

CR 及び PR はいずれの群でも認めず，全奏効率は TAS-116 群 0%（95% CI：0.0%–6.2%），プラセボ群 0%（95% CI：0.0%–12.3%）であった（Fisher の正確検定，片側 p = NC）. 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．また，12 週以上の病勢制御率は，TAS-116 群 27.6%（95% CI：16.7%–40.9%），プラセボ群 21.4%（95% CI：8.3%–41.0%）であった（Fisher の正確検定，片側 p = 0.369）.

表 2.7.6.5.6.2.3-1　盲検化中央画像判定による最良総合効果（10058030 試験）

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) | P Value * |
|---|---|---|---|
| CR | 0 | 0 | |
| PR | 0 | 0 | |
| SD | 36 (62.1) | 10 (35.7) | |
| PD | 20 (34.5) | 18 (64.3) | |
| NE | 2 (3.4) | 0 | |
| Response Rate (CR+PR)<br>95%CI (%) | 0<br>[0.0 , 6.2] | 0<br>[0.0 , 12.3] | F : - |
| Disease Control Rate (CR+PR+SD)<br>95%CI (%) | 16 (27.6)<br>[16.7 , 40.9] | 6 (21.4)<br>[8.3 , 41.0] | F : 0.369 |

Analysis Set: FAS
*F : Fisher's Exact Test
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 11.4.1.2.4-1 改変

治験担当医師判定による全奏効率は TAS-116 群で 1.7%（1/58 名），プラセボ群で 0%（0/28 名）であった．SD の患者は TAS-116 群で 40/58 名（69.0%），プラセボ群で 12/28 名（42.9%）であった．また，12 週以上の病勢制御率は，TAS-116 群で 39.7%（23/58 名，95% CI：27.0%–53.4%），プラセボ群で 25.0%（7/28 名，95% CI：10.7%–44.9%）であった（Fisher の正確検定，片側 p = 0.136）.

### 2.7.6.5.6.2.4　健康関連生活の質

QLQ-C30 のスコア変化は，TAS-116 群では全般的な健康状態の項目の 12 週及び 18 週の時点，役割の項目の 6 週，12 週及び 18 週の時点で，ベースラインより 10 点以上のスコア悪化を認め，プラセボ群では役割の項目の 12 週時点でベースラインより 10 点以上のスコア悪化を認めた．その他の項目ではどの評価時点でもベースラインからの 10 点以上のスコア変化はなく，平均変化量は両群で同程度であった.

全般的な健康状態の CMD（10 点以上）の TTD 中央値は，TAS-116 群で 1.5 ヶ月（95% CI：1.0–3.2 ヶ月），プラセボ群で 1.0 ヶ月（95% CI：0.8 ヶ月–NC）であり［log-rank 検定，両側 p = 0.921，HR 0.97（95% CI：0.54–1.73）］，両群で顕著な差はなかった.

機能尺度では，食欲減退の CMD（10 点以上）の TTD 中央値は，TAS-116 群で 2.8 ヶ月（95% CI：1.4–3.9 ヶ月），プラセボ群で NC（95% CI：1.0 ヶ月–NC）であった［log-rank 検定，両側 p = 0.045，HR 2.02（95% CI：1.00–4.08）］. 下痢の CMD（10 点以上）の TTD 中央値は，TAS-116 群で 0.8 ヶ月（95% CI：0.8–1.4 ヶ月），プラセボ群で 5.7 ヶ月（95% CI：2.8–9.2 ヶ月）であった

［log-rank 検定，両側 $p < 0.001$，HR 4.82（95% CI：2.17–10.71）］．食欲減退及び下痢を除いた機能尺度及び症状尺度の項目に，TAS-116 群とプラセボ群で TTD に顕著な差はなかった．

EQ-5D 効用値のベースラインからの変化に関する MMRM 解析の結果から，各評価時点で TAS-116 群とプラセボ群との間に顕著な差を認めなかった．

### 2.7.6.5.7　安全性の結果

### 2.7.6.5.7.1　有害事象

#### 2.7.6.5.7.1.1　有害事象の概要

盲検投与期間の有害事象の概要を表 2.7.6.5.7.1.1-1 に示した．

何らかの有害事象は TAS-116 群 56/58 名（96.6%）及びプラセボ群 22/28 名（78.6%）に認めた．副作用は TAS-116 群 54/58 名（93.1%）及びプラセボ群 11/28 名（39.3%）に認めた．グレード 3 以上の有害事象及び副作用は TAS-116 群で 25/58 名（43.1%）及び 15/58 名（25.9%），プラセボ群で 8/28 名（28.6%）及び 1/28 名（3.6%）に認めた．重篤な有害事象は TAS-116 群 16/58 名（27.6%），プラセボ群 5/28 名（17.9%）に認め，重篤な副作用は TAS-116 群の 6/58 名（10.3%）に認めた．死亡に至った有害事象は TAS-116 群の 1/58 名（1.7%）に認め，本剤との関連性は否定された．治験薬の投与中止に至った有害事象は TAS-116 群 4/58 名（6.9%），プラセボ群 2/28 名（7.1%）に認め，このうち TAS-116 群の 3/58 名（5.2%）が本剤との関連性ありと判断された．

表 2.7.6.5.7.1.1-1　有害事象の概要（10058030 試験）

| | TAS-116 (N=58)<br>N (%) | Placebo (N=28)<br>N (%) |
|---|---|---|
| Any Adverse Events | 56 (96.6) | 22 (78.6) |
| Any >=Grade 3 Adverse Events | 25 (43.1) | 8 (28.6) |
| Any Adverse Drug Reactions | 54 (93.1) | 11 (39.3) |
| Any >=Grade 3 Adverse Drug Reactions | 15 (25.9) | 1 (3.6) |
| Any Serious Adverse Events | 16 (27.6) | 5 (17.9) |
| Any Serious Adverse Drug Reactions | 6 (10.3) | 0 |
| Any Adverse Events of Special Interest | 2 (3.4) | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication | 4 (6.9) | 2 (7.1) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Discontinuation of Study Medication | 3 (5.2) | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Death | 1 (1.7) | 0 |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Death | 0 | 0 |
| Any Adverse Events Leading to Drug interruption | 39 (67.2) | 9 (32.1) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Drug interruption | 34 (58.6) | 2 (7.1) |
| Any Adverse Events Leading to Dose Reduction | 21 (36.2) | 1 (3.6) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Dose Reduction | 20 (34.5) | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population（盲検投与期間）

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 12.2.1.1-1

非盲検投与期間の Secondary 治験薬投与例では 16/18 名（88.9%）に何らかの有害事象が発現した．グレード 3 以上の有害事象及び副作用は 8/18 名（44.4%）及び 5/18 名（27.8%）に発現した．重篤な有害事象は 5/18 名（27.8%）に発現し，重篤な副作用は 2/18 名（11.1%）であった．治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現はなかった（第 5.3.5.1.1 項 10058030 試験　総括報告書　表 12.2.2.1-1）．

### 2.7.6.5.7.1.2　有害事象

盲検投与期間にいずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.5.7.1.2-1 に，10%以上に発現した副作用を表 2.7.6.5.7.1.2-2 に示した．

表 2.7.6.5.7.1.2-1　いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象（10058030 試験）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 56 (96.6) | 25 (43.1) | 22 (78.6) | 8 (28.6) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | | |
| Anaemia | 6 (10.3) | 4 (6.9) | 3 (10.7) | 3 (10.7) |
| Eye disorders | | | | |
| Night blindness | 8 (13.8) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | | |
| Abdominal distension | 2 (3.4) | 0 | 3 (10.7) | 1 (3.6) |
| Abdominal pain | 1 (1.7) | 0 | 3 (10.7) | 1 (3.6) |
| Constipation | 1 (1.7) | 0 | 3 (10.7) | 0 |
| Diarrhoea | 43 (74.1) | 8 (13.8) | 5 (17.9) | 0 |
| Nausea | 16 (27.6) | 0 | 5 (17.9) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | | | | |
| Malaise | 18 (31.0) | 2 (3.4) | 5 (17.9) | 0 |
| Investigations | | | | |
| Blood creatinine increased | 15 (25.9) | 0 | 3 (10.7) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | |
| Hypoalbuminaemia | 0 | 0 | 4 (14.3) | 1 (3.6) |
| Decreased appetite | 21 (36.2) | 4 (6.9) | 4 (14.3) | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | | |
| Tumour pain | 8 (13.8) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 |
| Renal and urinary disorders | | | | |
| Renal impairment | 10 (17.2) | 2 (3.4) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population（盲検投与期間）
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 12.2.1.2-1

表 2.7.6.5.7.1.2-2　10%以上に発現した副作用（10058030 試験）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 54 (93.1) | 15 (25.9) | 11 (39.3) | 1 (3.6) |
| Eye disorders | | | | |
| Night blindness | 8 (13.8) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | | |
| Diarrhoea | 43 (74.1) | 8 (13.8) | 4 (14.3) | 0 |
| Nausea | 14 (24.1) | 0 | 3 (10.7) | 0 |
| General disorders and administration site conditions | | | | |
| Malaise | 15 (25.9) | 1 (1.7) | 3 (10.7) | 0 |
| Investigations | | | | |
| Blood creatinine increased | 15 (25.9) | 0 | 2 (7.1) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | |
| Decreased appetite | 18 (31.0) | 1 (1.7) | 2 (7.1) | 0 |
| Renal and urinary disorders | | | | |
| Renal impairment | 9 (15.5) | 2 (3.4) | 0 | 0 |

Analysis Set: As-Treated Population（盲検投与期間）
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 12.2.1.2-2

盲検投与期間及び非盲検投与期間のすべての有害事象及びすべての副作用をそれぞれ付録（表 2.7.6.7.1.2-1 及び表 2.7.6.7.1.2-2）に添付した．

プラセボ群と比較して TAS-116 群で発現割合が 5%以上高い有害事象は，下痢（TAS-116 群 74.1%，プラセボ群 17.9%，以下同順），食欲減退（36.2%，14.3%），倦怠感（31.0%，17.9%），悪心（27.6%，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%），AST 増加（8.6%，3.6%），霧視（6.9%，0%），視力障害（6.9%，0%），上気道感染（6.9%，0%），眼の障害（5.2%，0%），インフルエンザ様疾患（5.2%，0%），背部痛（5.2%，0%），腫瘍出血（5.2%，0%），味覚不全（5.2%，0%），発疹（5.2%，0%）であった．

プラセボ群と比較して TAS-116 群で発現割合が 5%以上高い副作用は，下痢（TAS-116 群 74.1%，プラセボ群 14.3%，以下同順），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%），貧血（8.6%，0%），霧視（6.9%，0%），視力障害（6.9%，0%），ALT 増加（6.9%，0%），AST 増加（6.9%，0%），眼の障害（5.2%，0%），嘔吐（5.2%，0%），味覚不全（5.2%，0%），発疹（5.2%，0%）であった．

### 2.7.6.5.7.1.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

#### 2.7.6.5.7.1.3.1　死亡

盲検投与期間に死亡に至った患者は TAS-116 群 4 名，プラセボ群 1 名で，いずれも原疾患の進行によるものであった．このうち，TAS-116 群の 1 名（患者番号：[redacted]）は腫瘍出血（有害事象）により死亡に至ったが，原疾患の進行によるもので本剤との関連性なしと判断された（表 2.7.6.5.7.1.3.1-1）．

表 2.7.6.5.7.1.3.1-1　有害事象で死亡に至った患者一覧（10058030 試験）

| Group | Patient Number | Shifted* | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Days ** | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-116 | [redacted] | No | Female | [redacted] | Tumour haemorrhage | 206 | Blinded | - | Not Related | 5 | Discontinued | Serious | Fatal |

Analysis Set: As-Treated Population
* : "Shifted" means Shifted to Unblinded Administration Period.
** : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1
† : (Resolution Date) - (Onset Date)
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.1-2 改変

非盲検投与期間に死亡に至った患者は 2 名であり，いずれも原疾患の進行によるものであった．有害事象で死亡に至った患者はいなかった．

#### 2.7.6.5.7.1.3.2　重篤な有害事象（死亡例を含む）

盲検投与期間及び非盲検投与期間で重篤な有害事象を発現した患者一覧を表 2.7.6.5.7.1.3.2-1 に，盲検投与期間で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.7.1.3.2-2 に，非盲検投与期間で発現した重篤な有害事象を付録 表 2.7.6.7.1.2-3 に示した．

盲検投与期間で発現した重篤な有害事象は TAS-116 群で 16/58 名（27.6%），プラセボ群で 5/28 名（17.9%），重篤な副作用は TAS-116 群で 6/58 名（10.3%）に認めた．

TAS-116 群で認めた重篤な有害事象は，食欲減退及び腫瘍出血が各 3 名（5.2%），胃腸出血が 2 名（3.4%），腹部膨満，下痢，出血性十二指腸潰瘍，腸炎，食道静脈瘤出血，小腸穿孔，倦怠感，発熱，肝機能異常，肝障害，腰筋膿瘍，脱水，高血糖，腫瘍疼痛が各 1 名（1.7%）であっ

た．このうち治験薬と関連性ありと判断されたのは，下痢，出血性十二指腸潰瘍，腸炎，肝機能異常，肝障害，脱水，食欲減退が各 1 名（1.7%）であった．

表 2.7.6.5.7.1.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058030 試験）

| Group | Patient Number | Shifted* | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Days** | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-116 | [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Gastrointestinal haemorrhage | 414 | Blinded | 18 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Small intestinal perforation | 514 | Blinded | 22 | Not Related | 4 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | Male | 7[redacted] | Hepatic function abnormal | 5 | Blinded | - | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted | Serious | Recovering / resolving |
| | [redacted] | No | Female | 7[redacted] | Psoas abscess | 210 | Blinded | - | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovering / resolving |
| | [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Gastrointestinal haemorrhage | 187 | Blinded | 32 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Decreased appetite | 86 | Blinded | 19 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Duodenal ulcer haemorrhage | 27 | Blinded | 57 | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | Female | 5[redacted] | Malaise | 52 | Blinded | 5 | Not Related | 3 | Discontinued | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | Male | 5[redacted] | Abdominal distension | 29 | Blinded | - | Not Related | 2 | None | Serious | Not recovered / not resolved |
| | | | | | Pyrexia | 30 | Blinded | - | Not Related | 2 | None | Serious | Not recovered / not resolved |
| | | | | | Tumour pain | 33 | Blinded | - | Not Related | 2 | None | Serious | Not recovered / not resolved |
| | [redacted] | No | Female | 6[redacted] | Liver disorder | 5 | Blinded | - | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted, Discontinued | Serious | Recovering / resolving |
| | [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Tumour haemorrhage | 86 | Blinded | - | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Not recovered / not resolved |
| | [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Dehydration | 51 | Blinded | 14 | Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Hyperglycaemia | 54 | Blinded | 11 | Not Related | 4 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |

表 2.7.6.5.7.1.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058030 試験）（続き）

| Group | Patient Number | Shifted* | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Days** | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [redacted] | No | Female | 8[redacted] | Decreased appetite | 4 | Blinded | 10 | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Decreased appetite | 17 | Blinded | 10 | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Diarrhoea | 18 | Blinded | 9 | Related | 3 | Dose Reduced, Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Tumour haemorrhage | 206 | Blinded | - | Not Related | 5 | Discontinued | Serious | Fatal |
| | [redacted] | No | Female | 7[redacted] | Oesophageal varices haemorrhage | 8 | Blinded | 12 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Oesophageal varices haemorrhage | 38 | Blinded | 12 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | Female | 6[redacted] | Tumour haemorrhage | 40 | Blinded | 23 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | Female | 5[redacted] | Decreased appetite | 72 | Blinded | 10 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Enterocolitis | 62 | Blinded | 21 | Related | 2 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| Placebo | [redacted] | Yes | Female | 6[redacted] | Infection | 111 | Blinded | 13 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Pyelonephritis | 249 | Unblinded | 14 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Gastroenteritis | 273 | Unblinded | 18 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | Female | 4[redacted] | Gastrointestinal haemorrhage | 43 | Blinded | 14 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | - | Male | 8[redacted] | Aplasia pure red cell | 110 | Blinded | - | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovering / resolving |
| | [redacted] | Yes | Male | 5[redacted] | Intra-abdominal haemorrhage | 131 | Unblinded | 16 | Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | No | Female | 6[redacted] | Contrast media allergy | -4 | Baseline | 1 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |

表 2.7.6.5.7.1.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058030 試験）（続き）

| Group | Patient Number | Shifted* | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Days** | Period | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [redacted] | No | Female | 6[redacted] | Abdominal pain | 5 | Blinded | 10 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Abdominal pain | 31 | Blinded | 12 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Peritonitis | 68 | Blinded | 21 | Not Related | 4 | Discontinued | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | Yes | Male | 5[redacted] | Cholangitis | 76 | Unblinded | 27 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Pneumonia | 76 | Unblinded | 27 | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Recovered / resolved |
| | [redacted] | Yes | Female | 7[redacted] | Abdominal pain upper | 50 | Unblinded | - | Not Related | 3 | None | Serious | Not recovered / not resolved |
| | [redacted] | Yes | Male | 7[redacted] | Malaise | 7 | Blinded | - | Not Related | 3 | Interrupted | Serious | Not recovered / not resolved |
| | [redacted] | Yes | Male | 5[redacted] | Anaemia | 77 | Unblinded | - | Related | 3 | Interrupted | Serious | Not recovered / not resolved |
| | [redacted] | No | Male | 6[redacted] | Urinary tract obstruction | 22 | Blinded | 18 | Not Related | 3 | None | Serious | Recovered / resolved |
| | | | | | Abdominal distension | 57 | Blinded | - | Not Related | 3 | None | Serious | Not recovered / not resolved |

Analysis Set: As-Treated Population

* : "Shifted" means Shifted to Unblinded Administration Period. "-" indicates the patient who was not confirmed whether to shift Unblinded Administration Period or not.

** : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1

† : (Resolution Date) - (Onset Date)

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 12.3.1.2-1 改変

表 2.7.6.5.7.1.3.2-2　重篤な有害事象（10058030 試験）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 16 (27.6) | 14 (24.1) | 5 (17.9) | 5 (17.9) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | | |
| Aplasia pure red cell | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Gastrointestinal disorders | | | | |
| Abdominal distension | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Abdominal pain | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Diarrhoea | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Enterocolitis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal haemorrhage | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Oesophageal varices haemorrhage | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Small intestinal perforation | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | | | | |
| Malaise | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Pyrexia | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Hepatobiliary disorders | | | | |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Liver disorder | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Infections and infestations | | | | |
| Infection | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Peritonitis | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Psoas abscess | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | |
| Dehydration | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Hyperglycaemia | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | | |
| Tumour pain | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Tumour haemorrhage | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | | | | |
| Urinary tract obstruction | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |

Analysis Set: As-Treated Population（盲検投与期間）
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR　表 12.3.1.2.1-1 改変

非盲検投与期間では，重篤な有害事象を 5/18 名（27.8%），重篤な副作用を 2/18 名（11.1%）に認めた．重篤な有害事象の内訳は貧血，上腹部痛，腹腔内出血，胆管炎，胃腸炎，肺炎，腎盂腎炎が各 1 名（5.6%）であった．このうち治験薬と関連性ありと判断されたのは，貧血及び腹腔内出血が各 1 名（5.6%）であった（付録 表 2.7.6.7.1.2-3）．

なお，重篤な有害事象の叙述は第 5.3.5.1.1 項 10058030 試験 総括報告書 14.3.3 に示した．

## 2.7.6.5.7.1.3.3　他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

盲検投与期間に投与中止に至った有害事象は TAS-116 群 4/58 名（6.9%），プラセボ群 2/28 名（7.1%）に認めた．TAS-116 群で認めた投与中止に至った有害事象は網膜静脈閉塞，倦怠感，肝障害及び薬疹が各 1 名（1.7%）であった．このうち，本剤と関連性ありと判断されたものは網膜静脈閉塞，肝障害及び薬疹が各 1 名（1.7%）であった．プラセボ群で認めた投与中止に至った有害事象は腹膜炎及び肝性脳症が各 1 名（3.6%）であり，いずれも治験薬との関連性は否定された．

非盲検投与期間では投与中止に至った有害事象は認めなかった．

休薬に至った有害事象

盲検投与期間に休薬に至った有害事象は TAS-116 群 39/58 名（67.2%），プラセボ群 9/28 名（32.1%）に認めた．TAS-116 群で 2 名以上に認めた休薬に至った有害事象は，下痢が 15 名（25.9%），血中クレアチニン増加が 5 名（8.6%），食欲減退，貧血，悪心及び倦怠感が各 4 名（6.9%），発熱及び AST 増加が各 3 名（5.2%），胃腸出血，インフルエンザ様疾患，肺炎，ALT 増加，血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加及び高血糖が各 2 名（3.4%）であった．

非盲検投与期間では，休薬に至った有害事象は 9/18 名（50.0%）に認めた．2 名以上に認めた休薬に至った有害事象は，下痢が 5 名（27.8%），血中クレアチニン増加が 2 名（11.1%）であった．

減量に至った有害事象

盲検投与期間に減量に至った有害事象は TAS-116 群 21/58 名（36.2%），プラセボ群 1/28 名（3.6%）に認めた．TAS-116 群で 2 名以上に認めた減量に至った有害事象は下痢が 7 名（12.1%），食欲減退及び腎機能障害が各 3 名（5.2%），倦怠感が 2 名（3.4%）であった．

非盲検投与期間では，減量に至った有害事象は 6/18 名（33.3%）に認めた．2 名以上に認めた減量に至った有害事象は，下痢及び悪心が各 2 名（11.1%）であった．

特に注目すべき有害事象

グレード 2 以上の視覚異常を本試験の特に注目すべき有害事象と定義した．

特に注目すべき有害事象として，網膜静脈閉塞及び視力障害を TAS-116 群で各 1 名認めた．いずれも本剤との関連性ありと判断され，非重篤で最高グレード 2 であった．

非盲検投与期間では，特に注目すべき有害事象は認めなかった．

### 2.7.6.5.7.2　　臨床検査値

TAS-116 群で最も多く発現した臨床検査値異常はクレアチニン増加（58/58 名，100%）であり，グレード 3 以上の異常値を 1 名に認めた．

TAS-116 群でグレード 3 以上の異常値を 2 名以上に認めた検査値，グレード 3 以上の最悪値までの期間，回復までの期間を表 2.7.6.5.7.2-1 に示した．

表 2.7.6.5.7.2-1　TAS-116 群で 2 名以上に認めた臨床検査値のグレード 3 以上の最悪値の発現と回復までの期間（10058030 試験）

| | Group | | The worst value | | Duration |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Value | Days* | (Days) † |
| Hemoglobin (g/dL) | TAS-116 | N‡ | 7 | 7 | 6 |
| (the Lowest Value) | | Median‡ | 7.60 | 189.0 | 11.5 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [6.1 , 7.9] | [16 , 414] | [1 , 21] |
| | Placebo | N‡ | 4 | 4 | 3 |
| | | Median‡ | 7.00 | 45.0 | 21.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [5.7 , 7.7] | [16 , 131] | [2 , 21] |
| Lymphocytes ($10^3$/uL) | TAS-116 | N‡ | 10 | 10 | 6 |
| (the Lowest Value) | | Median‡ | 0.45 | 111.5 | 10.5 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [0.4 , 0.5] | [15 , 233] | [4 , 49] |
| | Placebo | N‡ | 1 | 1 | 1 |
| | | Median‡ | 0.49 | 17.0 | 5.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [0.5 , 0.5] | [17 , 17] | [5 , 5] |
| Sodium (mEq/L) | TAS-116 | N‡ | 2 | 2 | 1 |
| (the Lowest Value) | | Median‡ | 127.5 | 77.0 | 10.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [126 , 129] | [54 , 100] | [10 , 10] |
| | Placebo | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| Potassium (mEq/L) | TAS-116 | N‡ | 2 | 2 | 2 |
| (the Lowest Value) | | Median‡ | 2.80 | 86.0 | 10.5 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [2.7 , 2.9] | [82 , 90] | [7 , 14] |
| | Placebo | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |
| AST (IU/L) | TAS-116 | N‡ | 3 | 3 | 1 |
| (the Highest Value) | | Median‡ | 243.0 | 97.0 | 8.0 |
| | | Range [Min , Max]‡ | [194 , 262] | [5 , 100] | [8 , 8] |
| | Placebo | N‡ | 0 | 0 | 0 |
| | | Median‡ | - | - | - |
| | | Range [Min , Max]‡ | [- , -] | [- , -] | [- , -] |

Analysis Set: As-Treated Population（盲検投与期間）
* : (Date firstly appeared the worst value) - (Start date of Administration in Blinded Administration Period) + 1
† : (Date resolved firstly to the Grade 2 or under) - (Date firstly appeared the worst value)
‡ : Unresolved adverse events are excluded from summary statistics calculation of the duration.
Laboratory values measured in Analysis Blinded Period are reported in this Table.
Display Laboratory tests had at least one Grade 3 or more laboratory value.
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.4.2.3-1 及び表 12.4.2.3-2 改変

### 2.7.6.5.7.3　バイタルサイン及び心電図

バイタルサインの平均値は，いずれのサイクルでも両群で同程度であった．

12 誘導心電図の評価で，Abnormal with clinical significance は両群ともに認められなかった．

### 2.7.6.5.8　ゲノム薬理学の結果

PGx 評価可能例（TAS-116 群 52 名，プラセボ群 24 名）のうち，血液検体を採取できた患者は TAS-116 群で 51 名，プラセボ群で 24 名であった．

血液検体検査で *KIT*，*PDGFRA*，*BRAF* の遺伝子変異を検出した患者の PFS 及び OS の中央値を表 2.7.6.5.8-1 に要約した．

血液検体で *KIT* 遺伝子のエクソン 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 のいずれかに変異が検出された患者，エクソン 9 に変異が検出された患者，エクソン 11 に変異が検出された患者，エクソン 13，エクソン 14，エクソン 17 又はエクソン 18 の

いずれかに変異が検出された患者のいずれでも，プラセボ群と比較して TAS-116 群で PFS 及び OS の延長傾向が示された．また，*BRAF* 変異が検出された患者でもプラセボ群と比較して TAS-116 群で PFS 及び OS の延長傾向が示された．*PDGFRA* 変異が検出された患者は TAS-116 群の 2 名のみのため，評価が困難であった．

**表 2.7.6.5.8-1　遺伝子変異別の PFS 及び OS（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） |
| *BRAF* mutation | | | |
| Detected　n (%) | 4 (7.8%) | 4 (16.7%) | |
| Median PFS (95% CI) (months) | 2.7（1.6–2.8） | 0.8（0.7–1.8） | 0.14（0.02–1.26） |
| Median OS (95% CI) (months) | 7.7（3.5–13.8） | 6.5（2.7–NC） | 0.78（0.11–5.67） |
| *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

## 2.7.6.5.9　結論

主要評価項目の PFS は，中央値が 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）であった［HR 0.51（95% CI：0.30–0.87）；層別 log-rank 検定，片側 p = 0.006］．TAS-116 群はプラセボ群と比較して，統計的に有意に盲検化中央画像判定の PFS を延長し，TAS-116 群のプラセボ群に対する PFS の優越性が示された．安全性上で新たなリスクは認めず，副作用はマネジメント可能と判断された．得られるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断された．

## 2.7.6.6　10058020 試験

### 2.7.6.6.1　試験方法の概略

| | |
|---|---|
| 表題 | イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに対して不応又は不耐と判断された進行性の消化管間質腫瘍（GIST）患者を対象として TAS-116 の安全性及び有効性を検討する第 II 相，非盲検試験 |
| 実施地域 | 日本 |
| 実施施設 | 5 施設 |
| 実施期間 | 最初の患者の登録日：2016 年 5 月 [redacted] 日<br>データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 |
| 開発段階 | 第 2 相 |
| 目的 | 主目的：<br>・　ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）の有効性を評価する．<br>副次目的：<br>・　本剤の安全性を評価する．<br>・　本剤の薬物動態（PK）パラメータを評価する．<br>・　本剤のゲノム薬理学（PGx）を検討する．<br><br>主要評価項目：<br>・　無増悪生存期間（PFS）<br>副次評価項目：<br>・　全奏効率<br>・　病態制御率<br>・　Tumor growth rate（TGR）<br>・　全生存期間（OS）<br>・　Metabolic response rate<br>・　安全性（有害事象，副作用，臨床検査値，心電図）<br>・　PK 解析<br>　－　PK パラメータ及び本剤の有効性を消化管切除歴の有無別に評価する．<br>・　PGx 解析 |
| 試験方法 | 本試験は，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． |
| 患者数 | 計画時：40 名<br>解析時： |

| 解析対象集団 | 患者数 |
|---|---|
| 登録例 | 41 |
| 治験薬投与例 | 40 |
| 最大の解析対象集団（FAS） | 40 |
| Response Evaluation Criteria in Solid Tumours（RECIST）評価可能例 | 40 |
| Choi 評価可能例 | 38 |
| European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）評価可能例 | 40 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | PK 評価可能例 | 31 |
| | | PGx 評価可能例 | 40 |
| 組み入れ基準 | 以下の基準をすべて満たす患者を本試験の対象とした.<br>(1) 本試験への参加について本人から文書で同意が得られている<br>(2) 登録時の年齢が 20 歳以上の男性又は女性<br>(3) 組織診で GIST と診断されている<br>(4) イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブの前治療を受けており，直近のそれらの前治療に対して RECIST による進行（PD）又は臨床上進行又は不耐と判断されている<br>(5) RECIST Ver. 1.1 に基づく測定可能病変が一つ以上認められる<br>(6) ベースライン時の ECOG Performance status が 0 又は 1<br>(7) 経口投与可能（例えば，栄養チューブを使用していない）<br>(8) 以下の骨髄・肝・腎機能の基準を満たす<br>・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：施設基準値上限の 3 倍以下<br>・ 総ビリルビン：施設基準値上限の 1.5 倍以下<br>・ 好中球数：1500 /mm$^3$ 以上（顆粒球コロニー刺激因子投与後 7 日以内での測定値は除く）<br>・ 血小板数：100000 /mm$^3$ 以上（血小板輸血後 7 日以内での測定値は除く）<br>・ ヘモグロビン：8.5 g/dL 以上（輸血後 28 日以内での測定値は除く）<br>・ クレアチニンクリアランス（CLcr）推定値：50 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 推定式）<br>$CLcr = \frac{(140 - 年齢) \times (体重[kg])}{(72 \times 血清クレアチニン値[mg/dL])} \times (0.85[女性]又は\ 1.00[男性])$<br>実測値を測定した場合は，実測値にて本基準を満たすこと.<br>(9) 本試験で規定された来院や手順に従うことが可能 | | |
| 除外基準 | 登録時に以下のいずれかの基準に該当する患者は，本試験の対象から除外した.<br>(1) 両眼の矯正視力が共に 0.5 未満（万国式試視力表を用いる）<br>(2) 以下に示す治療を登録前の規定された期間に受けた<br>・ 本試験の登録前 28 日以内の手術（術創は登録前までに治癒していること）<br>・ 本試験の登録前 28 日以内の広範な放射線療法又は登録前 14 日以内の局所的放射線療法<br>・ 以下の期間に抗癌治療を受けた<br>1) イマチニブ及びレゴラフェニブ：登録前 7 日以内<br>2) スニチニブ：登録前 11 日以内<br>3) 他の抗癌剤又は他の治験薬：登録前 30 日以内<br>(3) 臨床的に重要な心電図異常又は以下の臨床的に重要な心疾患がある：うっ血性心不全，活動期の冠動脈疾患，薬剤でコントロール不良の不整脈，又は登録前 1 年以内に生じた心筋梗塞<br>(4) 前治療に起因する有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 以上の未回復の毒性がある（脱毛及び皮膚色素沈着を除く） | | |

| | |
|---|---|
| | (5)　以下を含む重大な疾病や病態がある<br>・　臨床症状を伴う又は治療を要する脳転移<br>・　髄膜転移<br>・　急性全身感染症<br>・　登録前 180 日以内に心筋梗塞，重度／不安定な狭心症，症候性うっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス 3 又は 4］の既往がある．180 日以上前にこれらの疾患の既往がある場合は，登録時に心機能が正常範囲内であり，心疾患系の症状がないこととする．<br>・　治験担当医師が臨床的に重要と判断した慢性的な悪心，嘔吐又は下痢<br>・　重度の慢性腎疾患<br>・　ヒト免疫不全ウイルス又は後天性免疫不全症候群関連疾患，若しくは B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査で陽性（HCV 抗体が陽性であった場合でも，HCV-RNA を測定し陰性であれば登録可能）<br>・　CTCAE グレード 2 以上の呼吸機能障害を引き起こす胸水又は腹水<br>・　その他，試験参加又は治験薬投与に伴いリスクが増大する可能性があるか，試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があり，治験担当医師の判断で本試験への登録に不適格と考えられる重度の急性又は慢性的な臨床症状，精神状態若しくは臨床検査値異常（例：重篤な網膜疾患，腸管麻痺，腸閉塞，画像検査で確認可能な間質性肺炎，腎不全，肝不全，脳血管障害，輸血を必要とする潰瘍，薬剤でコントロール不良又は重度の糖尿病性合併症を伴う糖尿病）<br>(6)　本剤に構造又はクラスが類似する薬剤に対して既知の過敏症がある<br>(7)　本剤の投与を受けたことがある<br>(8)　本試験の評価対象の癌と原疾患又は組織学の点で異なる癌の既往歴又は合併症がある．ただし，子宮頸部上皮内癌，治療済みの基底細胞癌，表在性膀胱腫瘍（Ta 期，Tis 期及び T1 期），上皮内又は粘膜内癌に相当する癌，及び登録の 5 年以上前に治癒した癌の既往歴を有する場合は適格とする．<br>(9)　妊婦，授乳婦（授乳を中止した女性を含む），又はベースライン期間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<br>(10)　性別を問わず，生殖能力がある場合に治験期間中及び最終投与後 180 日間，適切な避妊法を使用することに同意しない患者<br>(11)　同意取得に影響する可能性がある精神障害がある<br>(12)　その他，治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した |
| 用法・用量<br>ロット番号 | 被験薬：本剤 10 mg 錠，50 mg 錠<br>用法・用量：本剤 160 mg を 1 日 1 回空腹時（食事の 1 時間前又は 2 時間後）に経口投与で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 21 日ごとに繰り返した．<br>ロット番号<br>10 mg 錠：S13G098， S15D050<br>50 mg 錠：S13G099，S13G100，S13G101，S15D053 |
| 治療期間 | 1 サイクルを 21 日間とし，投与中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した． |

<table>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性：RECIST Ver. 1.1 に基づき中央画像判定及び治験担当医師による腫瘍評価を実施した．また，Choi（2004 年）及び EORTC（1999 年）の基準に基づく中央画像判定を実施した．<br>安全性：患者から同意取得した日から安全性追跡調査期間終了までの有害事象を収集した．有害事象の重症度は，CTCAE Ver. 4.03 のグレードに従い評価した．有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 22.0 を用いて読み替え，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で示した．治験担当医師又は治験依頼者が治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断した有害事象を副作用として集計した．</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団は以下のとおりとした．
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>登録例</td><td>本試験に登録したすべての患者</td></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>登録例のうち，治験薬を 1 回以上投与した患者</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>治験薬投与例のうち，組み入れ基準を満たし，除外基準に該当しない患者で，有効性に関する評価を治験薬投与後に 1 項目以上実施した患者</td></tr>
<tr><td>RECIST 評価可能例</td><td>FAS の患者のうち，RECIST に基づく測定可能病変を有する患者</td></tr>
<tr><td>Choi 評価可能例</td><td>FAS の患者のうち，Choi の基準に基づく測定可能病変を有する患者</td></tr>
<tr><td>EORTC 評価可能例</td><td>FAS の患者のうち，EORTC の基準に基づく測定可能病変を有する患者</td></tr>
<tr><td>PK 評価可能例</td><td>治験薬投与例のうち，適切な PK データが得られた患者</td></tr>
<tr><td>PGx 評価可能例</td><td>治験薬投与例のうち，適切な PGx データが得られた患者</td></tr>
</table>
統計解析の実施時期<br>
・ 第一解析時点（主解析）：最終登録例の投与後 6 週の画像評価の終了時（データカットオフ日：2017 年 6 月 9 日）<br>
・ 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（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）<br>
・ 第三解析時点：試験終了時<br><br>
有効性の各評価項目は，以下のように定義した．<br>
・ PFS：登録日を起算日とし，RECIST 又は Choi の基準に基づく 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．解析時点で増悪がない場合は，最終画像評価日で打ち切りとした．<br>
・ 全奏効率：解析対象集団内で RECIST 又は Choi の基準に基づく最良総合効果が完全奏効（CR），部分奏効（PR）である患者の割合<br>
・ 病態制御率：解析対象集団内で RECIST 又は Choi の基準に基づく最良総合効果が CR，PR 又は 6 週間以上持続して安定（SD）である患者の割合<br>
・ OS：登録日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間．解析時点で生存する場合は，最後に生存を確認した時点で打ち切りとした．<br><br>
<u>主要評価項目（PFS）の主解析</u></td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | FAS を対象とし，中央画像判定による RECIST に基づく PFS 曲線を Kaplan-Meier 法を用いて推定し，PFS の中央値とその 95%信頼区間（CI）を算出した．併せて，3 ヶ月ごとのリスク集団の患者数及び累積無増悪生存率を算出した．<br><br>有効性の副次評価項目の解析<br>全奏効率及び病態制御率は，RECIST 評価可能例を対象とし，中央画像判定による RECIST に基づく最良総合効果とその 95% CI を算出した．また，Choi 評価可能例を対象とし，Choi 基準に基づく最良総合効果を集計し，全奏効率及び病態制御率とその 95% CI を算出した．<br>Metabolic response rate は，EORTC 評価可能例を対象とし，EORTC 基準に基づく最良総合効果とその 95% CI を算出した．<br>TGR は FAS を対象として一覧を示した．<br>OS は，FAS を対象として Kaplan-Meier 法を用いて推定するとともに，OS の中央値とその 95% CI を算出し，併せて 3 ヶ月ごとのリスク集団の患者数及び累積生存率を算出した．<br><br>安全性の解析<br>治験薬投与例を対象に，以下のとおり解析した．<br>・ 有害事象及び副作用<br>– 有害事象の発現割合を算出した．副作用についても同様に解析した．<br>– 各患者の有害事象項目ごとの最高グレードについて，グレード別の患者数及び発現割合を示した．副作用についても同様に解析した．<br>– すべての有害事象を患者別有害事象項目ごとに，有害事象名，グレード，発現日，処置，有害事象の転帰，転帰確認日及び治験薬との因果関係の一覧表を作成した．<br>・ 臨床検査値<br>– 主な血液毒性（リンパ球数，好中球数，ヘモグロビン量，血小板数）について，患者ごとの測定値の推移をグラフで示した．<br><br>PK の解析<br>サイクル 1 Day 5 の本剤投与後にノンコンパートメント法により以下のパラメータを算出した．<br>・ $C_{max}$（最高血漿中濃度）<br>・ $T_{max}$（最高血漿中濃度到達時間）<br>・ $AUC_{0-t}$（投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）<br>・ $T_{1/2}$（消失半減期）<br>・ λz（消失速度定数）<br>・ $C_{trough}$（血漿中トラフ濃度）<br><br>PGx の解析<br>PGx 評価可能例を対象に，以下を解析した．<br>・ 各患者の KIT，PDGFRA 及び BRAF の変異型を一覧に示した． |

| | |
|---|---|
| | ・ 本剤の有効性と KIT，PDGFRA 及び BRAF の変異型との関連性を探索的に解析した．<br>・ 各患者の解析対象の遺伝子異常の状況を一覧に示した．<br>・ 本剤の有効性と解析対象の遺伝子異常の状況との関連性を探索的に解析した． |

有効性は第一及び第二解析時点，安全性は第二解析時点で得られたデータに基づく解析結果をそれぞれ示した．

### 2.7.6.6.2 対象患者

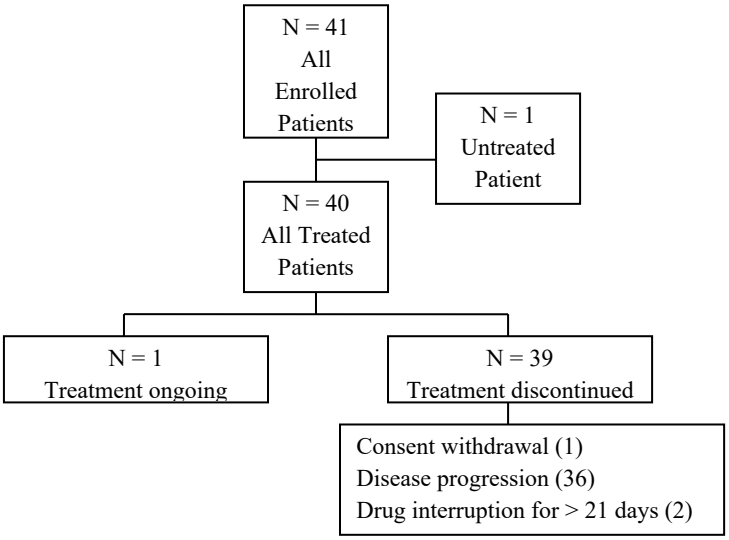
#### 2.7.6.6.2.1 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.6.2.1-1 に示した．

41 名が登録され，40 名が本剤の投与を受けた．登録例のうち 1 名は登録後，治験薬投与開始前に発現した重篤な有害事象のため，本剤の投与を受けなかった．

第一解析時点では，13 名が本剤の投与中であった．第二解析時点では，1 名が本剤の投与中であり，39 名が試験を中止していた．

試験中止理由は，原疾患の進行（36 名），連続 21 日間を超える休薬（2 名），同意撤回（1 名）であった．




第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 3

図 2.7.6.6.2.1-1　患者の内訳（10058020 試験）

### 2.7.6.6.3 患者背景

#### 2.7.6.6.3.1 人口統計学的特性

治験薬投与例の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.6.3.1-1 に示した．

男性は 26/40 名（65%）であり，年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：30–79 歳）であった．Performance status が 0 の患者は 28/40 名（70%）であった．

表 2.7.6.6.3.1-1　人口統計学的特性及びベースラインの特性（10058020 試験）

| | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| Sex | |
| Male | 26 (65.0) |
| Female | 14 (35.0) |
| Age (years) | |
| Median | 62.0 |
| Range [Min , Max] | [30 , 79] |
| Height (cm) | |
| Median | 162.85 |
| Range [Min , Max] | [146.3 , 177.9] |
| Weight (kg) | |
| Median | 54.25 |
| Range [Min , Max] | [39.6 , 83.4] |
| Performance Status | |
| 0 | 28 (70.0) |
| 1 | 12 (30.0) |
| Race | |
| Asian | 40 (100.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 18 改変

## 2.7.6.6.3.2　疾患の特性

治験薬投与例のベースラインの疾患の特性を表 2.7.6.6.3.2-1 に示した.

原発巣は小腸（18/40 名，45%）が最も多く，次いで胃（15/40 名，37.5%）であった．ほとんどの患者が原発巣を有さず（34/40 名，85%），また 40 名のすべての患者が転移巣を有していた．最も多い転移巣は肝臓（32/40 名，80%），次いで腹膜（27/40 名，67.5%）であった.

表 2.7.6.6.3.2-1　ベースラインの疾患の特性（10058020 試験）

| | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| Site of primary tumor | |
| Stomach | 15 (37.5) |
| Duodenum | 3 (7.5) |
| Small intestine | 18 (45.0) |
| Rectum | 2 (5.0) |
| Unknown | 1 (2.5) |
| Other | 1 (2.5) |
| Primary tumor (At the time of enrollment) | |
| No | 34 (85.0) |
| Yes | 5 (12.5) |
| Unknown | 1 (2.5) |
| Metastatic tumor | |
| Yes | 40 (100.0) |
| Site of Metastatic tumor | |
| Liver | 32 (80.0) |
| Peritoneal dissemination | 27 (67.5) |
| Lymph node | 5 (12.5) |
| Lung | 2 (5.0) |
| Bone | 4 (10.0) |
| Other | 6 (15.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 19

### 2.7.6.6.3.3　前治療歴

治験薬投与例の前治療歴を表 2.7.6.6.3.3-1 に示した．大部分の患者が消化管の切除歴を有していた（36/40 名，90%）．このうち小腸の切除歴は 17/40 名（42.5%）であり，胃の切除歴は 14/40 名（35%）であった．40 名のすべての患者が 3 レジメン以上の化学療法歴を有し，このうち 21/40 名（52.5%）が 4 レジメン以上の化学療法歴を有していた．

表 2.7.6.6.3.3-1　前治療歴（10058020 試験）

| | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| Surgical History | |
| No | 4 (10.0) |
| Yes | 36 (90.0) |
| Surgical Region | |
| Stomach | 14 (35.0) |
| Duodenum | 3 (7.5) |
| Small intestine | 17 (42.5) |
| Colon | 7 (17.5) |
| Rectum | 2 (5.0) |
| Other | 24 (60.0) |
| Type of Gastrectomy | |
| Total | 3 (7.5) |
| Partial | 11 (27.5) |
| Neo-Adjuvant Chemotherapy | |
| No | 40 (100.0) |
| Adjuvant Chemotherapy | |
| No | 29 (72.5) |
| Yes | 11 (27.5) |
| Prior Radiation Therapy | |
| No | 38 (95.0) |
| Yes | 2 (5.0) |
| Chemotherapy or Hormonal Therapy | |
| Yes | 40 (100.0) |
| Other Prior Therapy | |
| No | 34 (85.0) |
| Yes | 6 (15.0) |
| Number of Prior Regimens | |
| <4 | 19 (47.5) |
| 4≤ | 21 (52.5) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 20

### 2.7.6.6.4　曝露状況

治験薬投与例の本剤の投与日数の中央値は 57.5 日（範囲：4–640 日）であった．投与期間（休薬期間を含む）の中央値は 91.5 日（範囲：4–901 日）であった．総投与量の中央値は 8160.0 mg（範囲：640–102400 mg）であった．Relative dose intensity の中央値は 70.73%（範囲：20.0%–100.0%）であった．

本剤の投与をサイクル 18 以降継続した患者は 1 名のみであり，データカットオフ時点ではサイクル 43 まで投与された．各患者の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．

20/40 名（50.0%）の患者が少なくとも 1 段階減量し，そのうち 9/40 名（22.5%）が 2 段階減量，5/40 名（12.5%）が 3 段階減量した．すべて有害事象による減量であった．

34/40 名（85.0%）の患者が少なくとも 1 回休薬し，すべて有害事象による休薬であった．

### 2.7.6.6.5　有効性の結果

#### 2.7.6.6.5.1　主要評価項目：無増悪生存期間

本項では，第一解析時点及び第二解析時点での主要評価項目の解析結果を示した．

##### 2.7.6.6.5.1.1　主解析：中央画像評価による無増悪生存期間（RECIST）

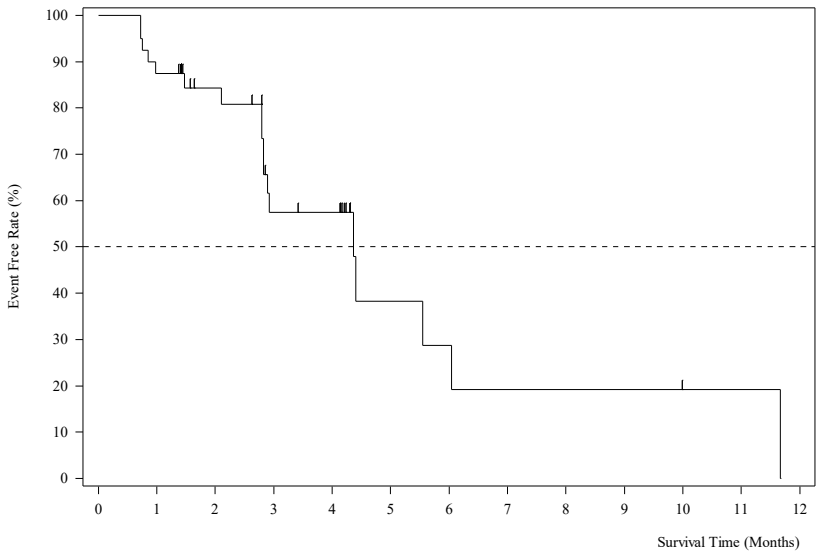
第一解析時点での FAS の中央画像判定による RECIST に基づく PFS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.6.5.1.1-1 及び図 2.7.6.6.5.1.1-1 に示した．

中央画像判定による RECIST に基づく PFS の中央値は，4.4 ヶ月（95% CI：2.8–6.0 ヶ月）であった．

表 2.7.6.6.5.1.1-1　中央画像判定による PFS の要約（RECIST，第一解析時点）（10058020 試験）

| | **(N=40)**<br>**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 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 25




Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 4

図 2.7.6.6.5.1.1-1　中央画像判定による PFS 曲線（RECIST，第一解析時点）（10058020 試験）

第二解析時点での FAS の中央画像判定による RECIST に基づく PFS の中央値は，4.4 ヶ月（95% CI：2.8–6.0 ヶ月）であり，第一解析時点の主解析結果と同様であった．

### 2.7.6.6.5.1.2　副次解析

本項では第二解析時点での FAS を対象とした解析結果を示した．

治験担当医師判定による PFS（RECIST）

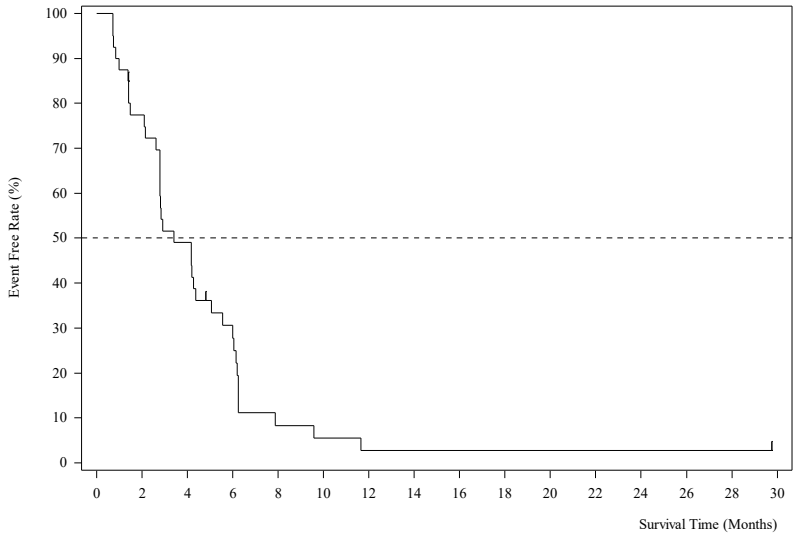
第二解析時点での FAS の治験担当医師判定による RECIST に基づく PFS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.6.5.1.2-1 及び図 2.7.6.6.5.1.2-1 に示した．

治験担当医師判定による RECIST に基づく PFS の中央値は，3.4 ヶ月（95% CI：2.8–5.1 ヶ月）であった．

表 2.7.6.6.5.1.2-1　治験担当医師判定による PFS の要約（RECIST，第二解析時点）（10058020 試験）

| Parameter | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| Number of Patients (%) | |
| Event | 37 (92.5) |
| Censored | 3 (7.5) |
| Median PFS (months) | 3.4 |
| 95% CI for Median | [2.8 , 5.1] |
| Number of Patients at Risk and Event Free Rate (%) | |
| 0 Month | 40 (100.0) |
| 3 Months | 20 (51.6) |
| 6 Months | 11 (30.6) |
| 9 Months | 3 (8.3) |
| 12 Months | 1 (2.8) |
| 15 Months | 1 (2.8) |
| 18 Months | 1 (2.8) |
| 21 Months | 1 (2.8) |
| 24 Months | 1 (2.8) |
| 27 Months | 1 (2.8) |

Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 27




Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 6

**図 2.7.6.6.5.1.2-1　治験担当医師判定による PFS 曲線（RECIST，第二解析時点）（10058020 試験）**

中央画像判定による PFS（Choi 基準）

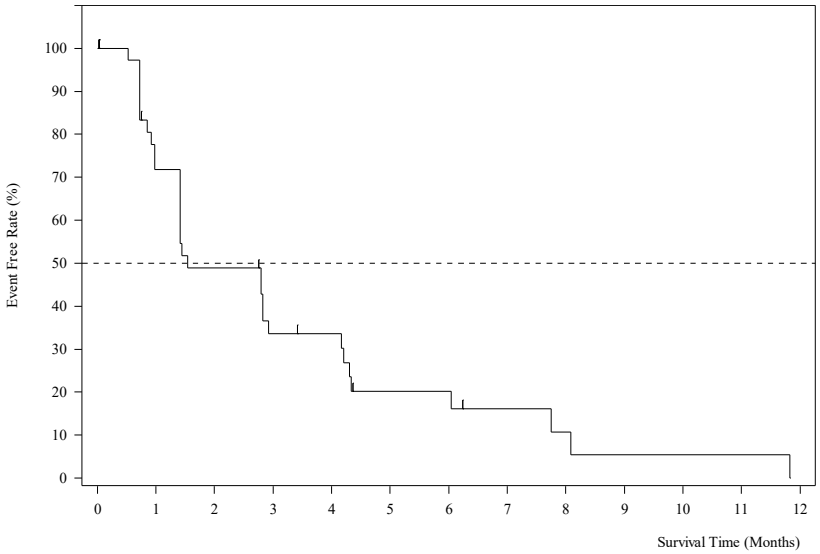
第二解析時点での FAS の中央画像判定による Choi 基準に基づく PFS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.6.5.1.2-2 及び図 2.7.6.6.5.1.2-2 に示した.

中央画像判定による Choi 基準に基づく PFS の中央値は，1.5 ヶ月（95% CI：1.4–2.9 ヶ月）であった.

**表 2.7.6.6.5.1.2-2　中央画像判定による PFS の要約（Choi 基準，第二解析時点）（10058020 試験）**

| **Parameter** | **(N=40)**<br>**N (%)** |
|---|---|
| Number of Patients (%) | |
| Event | 31 (77.5) |
| Censored | 9 (22.5) |
| | |
| Median PFS (Months) | 1.5 |
| 95% CI for Median | [1.4 , 2.9] |
| | |
| Number of Patients at Risk and Event Free Rate (%) | |
| 0 Month | 40 (100.0) |
| 3 Months | 11 (33.6) |
| 6 Months | 5 (20.2) |
| 9 Months | 1 (5.4) |

Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 28




Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 7

**図 2.7.6.6.5.1.2-2　中央画像判定による PFS 曲線（Choi 基準，第二解析時点）（10058020 試験）**

## 2.7.6.6.5.2　副次評価項目

本項では，第二解析時点の解析結果を示した．

### 2.7.6.6.5.2.1　全生存期間

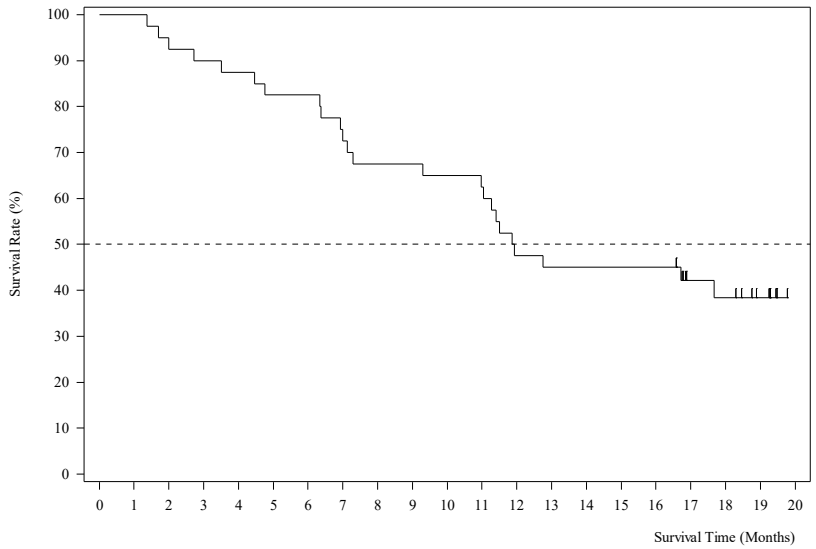
OS の要約及び Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.6.6.5.2.1-1 及び図 2.7.6.6.5.2.1-1 に示した．

生存追跡期間中に 24/40 名（60%）の患者が死亡し，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–not reached）であった．

**表 2.7.6.6.5.2.1-1　OS の要約（10058020 試験）**

| Parameter | (N=40)<br>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 2.7.6.6.5.2.1-1　OS 曲線（10058020 試験）**

生存追跡調査期間中に死亡した 24 名の死亡理由として，原疾患による死亡（22 名，91/7%）が最も多く，原疾患以外の疾病による死亡と不明が各 1 名（4.2%）であった．

生存追跡調査期間中に死亡した 24 名の追跡期間の中央値は 7.2 ヶ月（範囲：1–18 ヶ月）であった．打ち切りとなった 16 名の患者の追跡期間の中央値は 18.6 ヶ月（範囲：17–20 ヶ月）であった．

### 2.7.6.6.5.2.2　全奏効率及び病態制御率

**中央画像判定（RECIST）**

中央画像判定による RECIST に基づく最良総合効果を表 2.7.6.6.5.2.2-1 に示した．

全奏効率は 2.5%（95% CI：0.1%–13.2%）であり，病態制御率は 85.0%（95% CI：70.2%–94.3%）であった．PR を 1 名に認めた．

**表 2.7.6.6.5.2.2-1　RECIST に基づく最良総合効果（中央画像判定）（10058020 試験）**

| | **(N=40)**<br>**N (%)** |
|---|---|
| PR | 1 (2.5) |
| SD | 33 (82.5) |
| PD | 6 (15.0) |
| | |
| Response Rate (CR + PR) | 1 (2.5) |
| 95% CI (%) | [0.1 , 13.2] |
| | |
| Disease Control Rate (CR + PR + SD) | 34 (85.0) |
| 95% CI (%) | [70.2 , 94.3] |

Analysis Set: RECIST Evaluable Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 29

**治験担当医師判定（RECIST）**

治験担当医師判定による RECIST に基づく最良総合効果を表 2.7.6.6.5.2.2-2 に示した．

全奏効率は 5.0%（95% CI：0.6%–16.9%）であり，病態制御率は 77.5%（95% CI：61.5%–89.2%）であった．PR を 2 名に認めた．

表 2.7.6.6.5.2.2-2　RECIST に基づく最良総合効果（治験担当医師判定）（10058020 試験）

| | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| PR | 2 (5.0) |
| SD | 29 (72.5) |
| PD | 9 (22.5) |
| | |
| Response Rate (CR + PR) | 2 (5.0) |
| 95% CI (%) | [0.6 , 16.9] |
| | |
| Disease Control Rate (CR + PR + SD) | 31 (77.5) |
| 95% CI (%) | [61.5 , 89.2] |

Analysis Set: RECIST Evaluable Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 30

## 2.7.6.6.6　安全性の結果

中央画像判定におけるすべての画像評価を終了した時点で治験薬投与例を対象として安全性を評価した．データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，治験薬投与例 40 名のうち，1 名は試験を継続しており，39 名は試験を中止していた．

### 2.7.6.6.6.1　有害事象

#### 2.7.6.6.6.1.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.6.6.1.1-1 に示した．

すべての患者に有害事象及び副作用が発現した．グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 60.0%（24/40 名）であり，グレード 3 以上の副作用は 52.5%（21/40 名）であった．

重篤な有害事象の発現割合は 35.0%（14/40 名）であり，重篤な副作用は 15.0%（6/40 名）であった．死亡に至った有害事象の発現割合は 5.0%（2/40 名）であったが，いずれも本剤との関連性は否定された．

投与中止に至った有害事象は発現しなかったが，休薬に至った有害事象の発現割合は 85.0%（34/40 名），減量に至った有害事象の発現割合は 50.0%（20/40 名）であった．休薬に至った副作用の発現割合は 80.0%（32/40 名），減量に至った副作用の発現割合は 50.0%（20/40 名）であった．

表 2.7.6.6.6.1.1-1　有害事象の概要（10058020 試験）

| | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| Any Adverse Events | 40 (100.0) |
| Any ≥Grade 3 Adverse Events | 24 (60.0) |
| Any Adverse Drug Reactions | 40 (100.0) |
| Any ≥Grade 3 Adverse Drug Reactions | 21 (52.5) |
| Any Serious Adverse Events | 14 (35.0) |
| Any Serious Adverse Drug Reactions | 6 (15.0) |
| Any Adverse Events of Special Interest | 0 (0.0) |
| Any Adverse Events Leading to Discontinuation | 0 (0.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Discontinuation | 0 (0.0) |
| Any Adverse Events Leading to Death | 2 (5.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Death | 0 (0.0) |
| Any Adverse Events Leading to Drug interruption | 34 (85.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Drug interruption | 32 (80.0) |
| Any Adverse Events Leading to Dose Reduction | 20 (50.0) |
| Any Adverse Drug Reactions Leading to Dose Reduction | 20 (50.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 46

### 2.7.6.6.6.1.2　有害事象

すべての患者で何らかの有害事象が発現した．発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.6.6.6.1.2-1 に示した．

20%以上の患者にみられた有害事象は，下痢（34/40 名，85.0%），食欲減退（20/40 名，50.0%），悪心（19/40 名，47.5%），血中クレアチニン増加（18/40 名，45.0%），血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加（13/40 名，32.5%），ALT 増加（12/40 名，30.0%），AST 増加（11/40 名，27.5%），貧血（9/40 名，22.5%）であった．10%以上の患者にみられたグレード 3 以上の有害事象は下痢（9/40 名，22.5%），貧血及び食欲減退（各 6/40 名，15.0%）であった．

表 2.7.6.6.6.1.2-1　発現割合が 10%以上の有害事象（10058020 試験）

| | | | (N=40) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.22.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 40 (100.0) | 21 (52.5) | 1 (2.5) | 2 (5.0) | 24 (60.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | | | |
| Anaemia | 9 (22.5) | 6 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (15.0) |
| Eye disorders | | | | | |
| Night blindness | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Vision blurred | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | | | | | |
| Abdominal pain | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Constipation | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 34 (85.0) | 9 (22.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (22.5) |
| Nausea | 19 (47.5) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| Vomiting | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | | | | | |
| Fatigue | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Malaise | 6 (15.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| Pyrexia | 6 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | | | | | |
| Cystitis | 5 (12.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| Nasopharyngitis | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Investigations | | | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 12 (30.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| Aspartate aminotransferase increased | 11 (27.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood albumin decreased | 4 (10.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| Blood creatinine increased | 18 (45.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 6 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 5 (12.5) | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| Platelet count decreased | 5 (12.5) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 13 (32.5) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | | |
| Dehydration | 5 (12.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| Decreased appetite | 20 (50.0) | 6 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (15.0) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | | | | |
| Tumour pain | 6 (15.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| Renal and urinary disorders | | | | | |
| Proteinuria | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | | | |
| Dysphonia | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | | |
| Rash | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 47

すべての患者で何らかの副作用が発現した．発現割合が 10%以上の副作用を表 2.7.6.6.6.1.2-2 に示した．

20%以上の患者にみられた副作用は，下痢（32/40 名，80.0%），食欲減退（18/40 名，45.0%），血中クレアチニン増加（17/40 名，42.5%），悪心（16/40 名，40.0%），ALT 増加（10/40 名，25.0%），AST 増加及び血中 ALP 増加（各 9/40 名，22.5%）であった．10%以上の患者にみられたグレード 3 以上の副作用は下痢（9/40 名，22.5%），食欲減退（5/40 名，12.5%），貧血（4/40 名，10.0%）であった．

**表 2.7.6.6.6.1.2-2　発現割合が 10%以上の副作用（10058020 試験）**

| | | | (N=40) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.22.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 40 (100.0) | 20 (50.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 21 (52.5) |
| Blood and lymphatic system disorders | | | | | |
| Anaemia | 6 (15.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) |
| Eye disorders | | | | | |
| Night blindness | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | | | | | |
| Diarrhoea | 32 (80.0) | 9 (22.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (22.5) |
| Nausea | 16 (40.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| Vomiting | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | | | | | |
| Fatigue | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Malaise | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Investigations | | | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 10 (25.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| Aspartate aminotransferase increased | 9 (22.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 17 (42.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 5 (12.5) | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 9 (22.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | | |
| Dehydration | 5 (12.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| Decreased appetite | 18 (45.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) |
| Renal and urinary disorders | | | | | |
| Proteinuria | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | | | |
| Dysphonia | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | | |
| Rash | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 48

なお，すべての有害事象及びすべての副作用をそれぞれ付録（表 2.7.6.7.1.3-1 及び表 2.7.6.7.1.3-2）に添付した．

### 2.7.6.6.6.1.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

#### 2.7.6.6.6.1.3.1　死亡

死亡に至った有害事象は肝性脳症と疾患進行（各 1/40 名，2.5%）であり，いずれも本剤との関連性は否定された（表 2.7.6.6.6.1.3.1-1）．

表 2.7.6.6.6.1.3.1-1　有害事象で死亡に至った患者一覧（10058020 試験）

| Patient Number | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Serious / Non-Serious | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Male | 6[redacted] | Hepatic encephalopathy | 40 | 3 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | No | Serious | Fatal |
| [redacted] | Male | 7[redacted] | Disease progression | 41 | 20 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | No | Serious | Fatal |

Analysis Set: All Treated Patients
* : AE onset date - date of first dose cycle 1 (+1 if ≥ first dose)
† : AE Stop Date - AE onset date + 1
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 49

なお，死亡の叙述は第 5.3.5.2.1 項 10058020 試験 総括報告書 14.2.4.3 に示した．

## 2.7.6.6.6.1.3.2　重篤な有害事象（死亡例を含む）

重篤な有害事象を発現した患者一覧を表 2.7.6.6.6.1.3.2-1 に，重篤な有害事象を表 2.7.6.6.6.1.3.2-2 示した．

重篤な有害事象は 14/40 名（35.0%）の患者に認め，重篤な副作用は 6 名に 6 件（6/40 名，15.0%）であった．重篤な副作用の内訳は食欲減退（3 件），下痢（2 件），発熱性好中球減少症（1 件）であった．

重篤な有害事象は食欲減退（4/40 名，10.0%）が最も多く，次いで下痢及び腫瘍疼痛（各 2/40 名，5.0%）が多くみられた．食欲減退を発現した 4 名のうち 3 名は休薬及び減量に至ったが，他 1 名は本剤との関連性がないと判断され，措置は取られなかった．下痢を発現した 2 名は休薬及び減量に至った．腫瘍疼痛を発現した 2 名は本剤との関連性がないと判断され，1 名は休薬に至り，他 1 名は措置なしであった．

## 表 2.7.6.6.6.1.3.2-1　重篤な有害事象を発現した患者一覧（10058020 試験）

| Patient Number | Sex | Age | Adverse Events Preferred Term | Onset Date (Days *) | Duration (Days †) | Relationship | Maximum Grade | Action Taken with Study Treatment | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Male | 7[redacted] | Decreased appetite | 9 | 17 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Recovered/resolved |
| [redacted] | Male | 6[redacted] | Hepatic infarction | 131 | 25 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted | Not recovered/not resolved |
| | | | Hepatic infection | 136 | 20 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | No | Not recovered/not resolved |
| [redacted] | Male | 6[redacted] | Complication associated with device | 42 | 17 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 1 | No | Recovered/resolved |
| [redacted] | Male | 4[redacted] | Pelvic infection | 82 | 15 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | No | Not recovered/not resolved |
| [redacted] | Male | 5[redacted] | Febrile neutropenia | 78 | 8 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted | Recovered/resolved |
| [redacted] | Female | 6[redacted] | Tumour pain | 53 | 27 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 2 | Drug Interrupted | Recovered/resolved |
| [redacted] | Male | 6[redacted] | Hepatic encephalopathy | 40 | 3 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | No | Fatal |
| [redacted] | Male | 5[redacted] | Decreased appetite | 3 | 42 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Recovered/resolved |
| [redacted] | Female | 5[redacted] | Decreased appetite | 3 | 9 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Recovered/resolved |
| [redacted] | Male | 3[redacted] | Diarrhoea | 2 | 12 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Recovered/resolved |
| [redacted] | Male | 4[redacted] | Tumour haemorrhage | 62 | 31 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted | Recovering/resolving |
| [redacted] | Male | 7[redacted] | Disease progression | 41 | 20 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 5 | No | Fatal |
| | | | Tumour pain | 20 | 25 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | No | Recovered/resolved |
| [redacted] | Male | 7[redacted] | Diarrhoea | 2 | 52 | REASONABLY POSSIBLE | 3 | Drug Interrupted, Dose Reduced | Not recovered/not resolved |
| [redacted] | Male | 5[redacted] | Malaise | 84 | 14 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | No | Not recovered/not resolved |
| | | | Decreased appetite | 84 | 14 | NOT REASONABLY POSSIBLE | 3 | No | Not recovered/not resolved |

Analysis Set: All Treated Patients
* : AE onset date - date of first dose cycle 1 (+1 if ≥ first dose).
† : AE Stop Date - AE onset date + 1.
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 51 改変

表 2.7.6.6.6.1.3.2-2　重篤な有害事象（10058020 試験）

| MedDRA(ver.22.0)<br>System Organ Class<br>Preferred Term | (N=40)<br>N (%) |
|---|---|
| Any Events | 14 (35.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | |
| Febrile neutropenia | 1 (2.5) |
| Gastrointestinal disorders | |
| Diarrhoea | 2 (5.0) |
| General disorders and administration site conditions | |
| Malaise | 1 (2.5) |
| Disease progression | 1 (2.5) |
| Complication associated with device | 1 (2.5) |
| Hepatobiliary disorders | |
| Hepatic infarction | 1 (2.5) |
| Infections and infestations | |
| Hepatic infection | 1 (2.5) |
| Pelvic infection | 1 (2.5) |
| Metabolism and nutrition disorders | |
| Decreased appetite | 4 (10.0) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | |
| Tumour pain | 2 (5.0) |
| Tumour haemorrhage | 1 (2.5) |
| Nervous system disorders | |
| Hepatic encephalopathy | 1 (2.5) |

Analysis Set: All Treated Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 52 改変

なお，重篤な有害事象の叙述は第 5.3.5.2.1 項 10058020 試験 総括報告書 14.2.4.3 に示した．

### 2.7.6.6.6.1.3.3　他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認めなかった．

休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象を 34/40 名（85.0%）に認めた．

休薬に至った有害事象で最も多く発現したのは下痢（18/40 名，45.0%）であり，次いで食欲減退（7/40 名，17.5%），悪心（6/40 名，15.0%），血中クレアチニン増加（6/40 名，15.0%）の順に多くみられた．

減量に至った有害事象

減量に至った有害事象を 20/40 名（50.0%）に認めた．

減量に至った有害事象で最も多く発現したのは下痢（12/40 名，30.0%）であり，次いで食欲減退（7/40 名，17.5%），悪心（6/40 名，15.0%）の順に多くみられた．

特に注目すべき有害事象

グレード 2 以上の視覚異常を本試験の特に注目すべき有害事象と定義した．

グレード 2 以上の視覚異常は認めなかった．SOC の眼障害では，グレード 1 の有害事象を 9/40 名（22.5%）に認め，そのうち副作用を 8/40 名（20.0%）に認めた．副作用の内訳は夜盲 4 名，霧視 3 名，視力障害 1 名であった．霧視の 1 名は休薬したが，他の副作用については措置を必要としなかった．眼障害の副作用のうち，夜盲の 1 名及び視力障害の 1 名を除き，他はすべて回復した．

### 2.7.6.6.6.2　臨床検査値

#### 2.7.6.6.6.2.1　臨床検査値の最悪値の要約

白血球数減少

白血球数の最低値までの期間中央値は 15.0 日（範囲：5–841 日）であった．全サイクルを通しての最低値の中央値は 4550.0 /μL（範囲：43–9870 /μL）であった．

好中球数減少

好中球数の最低値までの期間の中央値は 15.0 日（範囲：5–862 日）であった．全サイクルを通しての最低値の中央値は 2689.100 /μL（範囲：19.82–8024.31 /μL）であった．

リンパ球数減少

リンパ球数の最低値までの期間の中央値は 44.5 日（範囲：5–862 日）であった．全サイクルを通しての最低値の中央値は 727.450 /μL（範囲：12.47–1641.60 /μL）であった．

AST 増加

AST の最高値までの期間の中央値は 44.0 日（範囲：4–883 日）であった．全サイクルを通しての最高値の中央値は 61.0 U/L（範囲：16–250 U/L）であった．

ALT 増加

ALT の最高値までの期間の中央値は 35.0 日（範囲：5–883 日）であった．全サイクルを通しての最高値の中央値は 54.5 U/L（範囲：13–258 U/L）であった．

総ビリルビン増加

総ビリルビンの最高値までの期間の中央値は 36.0 日（範囲：5–694 日）であった．全サイクルを通しての最高値の中央値は 0.800 mg/dL（範囲：0.36–5.07 mg/dL）であった．

クレアチニン増加

クレアチニンの最高値までの期間の中央値は 7.0 日（範囲：5–862 日）であった．全サイクルを通しての最高値の中央値は 1.195 mg/dL（範囲：0.67–2.69 mg/dL）であった．

#### 2.7.6.6.6.2.2　グレード 3 以上の臨床検査値異常

グレード 3 以上の臨床検査値の減少はリンパ球数減少（9 名）が最も多く，次いでヘモグロビン減少（6 名），CLcr 減少（5 名）の順に多くみられた．グレード 3 以上の臨床検査値の増加は ALP 増加（5 名）が最も多かった．

グレード 3 以上のリンパ球数減少の中央値は 405.000 /μL（範囲：12.47–498.00 /μL）であり，発現までの期間の中央値は 46.0 日（範囲：5–862 日）であった．グレード 3 以上のリンパ球数減少の最低値から回復（グレード 2 以下）するまでの期間の中央値は 12.5 日（範囲：3–63 日）であった．グレード 3 以上のヘモグロビン減少の中央値は 7.00 g/dL（範囲：6.1–7.5 g/dL）であり，発現までの期間の中央値は 72.5 日（範囲：16–146 日）であった．グレード 3 以上のヘモグロビン減少の最低値から回復（グレード 2 以下）するまでの期間の中央値は 4.5 日（範囲：3–21 日）であった．グレード 3 以上の CLcr 減少の中央値は 26.00 mL/min（範囲：17.6–29.0 mL/min）であり，発現までの期間の中央値は 6.0 日（5–126 日）であった．グレード 3 以上の CLcr 減少の最低値から回復（グレード 2 以下）するまでの中央値は 7.0 日（範囲：2-22 日）であった．グレード 3 以上のクレアチニン増加は 1 名に発現し，その最高値は 2.690 mg/dL であり，その発現までの期間は 6.0 日，最高値から回復（グレード 2 以下）するまでの期間は 2.0 日であった．

グレード 3 以上の ALP 増加の中央値は 2816.0 U/L（範囲：1996–3244 U/L）であり，発現までの期間の中央値は 128.0 日（範囲：5–291 日）であった．グレード 3 以上の ALP 増加の最高値から回復（グレード 2 以下）するまでの期間の中央値は 24.0 日（範囲：22–26 日）であった．

#### 2.7.6.6.6.3　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び身体検査

臨床的に問題となる変動は認めなかった．

心電図

1 名の患者でサイクル 4 の Day 65 及び Day 82 に補正 QT 間隔の延長が認められたが，いずれも本剤との関連性は否定された．

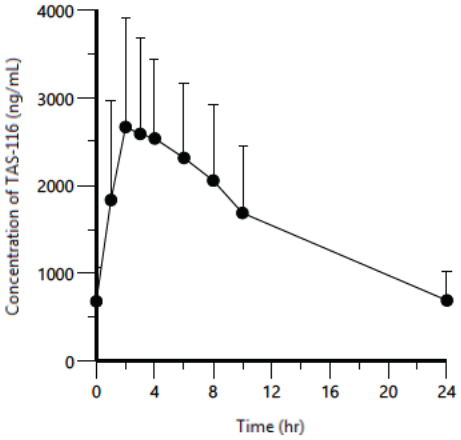
### 2.7.6.6.7　薬物動態の結果

PK 評価可能例は 31 名であった．胃切除歴を有する患者は 11 名で，このうち 2 名は胃全摘の患者であった．また，小腸切除歴を有する患者は 17 名であり，切除範囲は十二指腸，空腸，回腸であった．

#### 2.7.6.6.7.1　血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

PK 評価可能例おける Day 5 の TAS-116 平均血漿中濃度-時間曲線及び PK パラメータを図 2.7.6.6.7.1-1 及び表 2.7.6.6.7.1-1 に示した．

Day 5 の TAS-116 の $C_{max}$（平均値）は 3210 ± 1180 ng/mL に達し，$T_{max}$（中央値）は 2.48 時間（範囲：0.95–8.07 時間）であった．$T_{1/2}$（平均値）は 11.44 ± 4.43 時間であり，$AUC_{last}$（平均値）は 38166 ± 13337 ng· hr/mL となった．Day 5 の $C_{trough}$（平均値）は 689 ± 330 ng/mL であった．




Mean + SD (n=30, only predose; n=31)
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 9 改変

図 2.7.6.6.7.1-1　Day 5 における TAS-116 平均血漿中濃度（10058020 試験）

表 2.7.6.6.7.1-1　TAS-116 投与後の PK パラメータ（10058020 試験，Day 5）

| | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (hr) | $AUC_{0-t}$ (ng･hr/mL) | λz (1/hr) | $t_{1/2}$ (hr) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 30 | 30 | 30 | 28 | 28 | 30 |
| Mean | 3210 | 3.18 | 38166 | 0.069 | 11.44 | 689 |
| SD | 1180 | 1.94 | 13337 | 0.023 | 4.43 | 330 |
| CV% | 36.8 | 60.9 | 34.9 | 33.6 | 38.7 | 47.9 |
| gMean | 2979 | 2.68 | 35890 | 0.065 | 10.70 | 620 |
| gCV% | 42.7 | 65.7 | 37.8 | 37.6 | 37.6 | 49.0 |
| minimum | 1270 | 0.95 | 15335 | 0.032 | 6.53 | 298 |
| median | 3555 | 2.48 | 36273 | 0.067 | 10.43 | 628 |
| maximum | 5860 | 8.07 | 72399 | 0.106 | 21.91 | 1490 |

第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 37

### 2.7.6.6.7.2　　胃切除及び小腸切除の影響

Day 5 において，胃切除歴の有無別及び小腸切除歴の有無別で TAS-116 の PK パラメータを比較した．胃切除歴のない患者と胃部分切除歴のある患者との間で，PK パラメータに顕著な差はなかった（unpaired t-test，$C_{max}$：p = 0.1172，$C_{trough}$：p = 0.2788，$AUC_{0-t}$：p = 0.6608，Wilcoxon rank sum test，$T_{max}$：p = 0.3494）．胃全摘患者は 2 名のみであったため，胃切除歴のない患者との PK を比較する統計解析は実施しなかった．

患者の小腸切除歴の有無で，PK パラメータに顕著な差はなかった（unpaired t-test，$C_{max}$：p = 0.4985，$C_{trough}$：p = 0.3073，$AUC_{0-t}$：p = 0.4781，Wilcoxon rank sum test，$T_{max}$：p = 0.9502）．

### 2.7.6.6.8　　ゲノム薬理学の結果

PGx 評価可能例の 40 名を対象とし，登録前の血液及び腫瘍組織検体を用いた．血液検体では次世代シーケンシング（NGS）と BEAMing 法により *KIT*，*PDGFRA*，*BRAF* の変異型を，腫瘍組織検体では NGS により *KIT*，*PDGFRA*，*BRAF* を含む癌に関連する 52 遺伝子の変異を，患者ごとに確認した．

血中腫瘍 DNA（ctDNA）の NGS 解析で，23/40 名（57.5%）に *KIT* 変異が認められ，最も多い変異部位はエクソン 17（13/40 名，32.5%）であった．*PDGFRA* 及び *BRAF* の変異は各 1 名に認められた．

*KIT* 変異型と本剤の有効性（第二解析時点）の相関性を検討した．

ctDNA の NGS 解析では，23/40 名が *KIT* 変異陽性であった．エクソン 13/14 及びエクソン 17/18 以外の領域で認められた変異は，エクソン 9 又はエクソン 11 のみであった．

全奏効率は，*KIT* 変異陽性患者で 0%（0/23 名），*KIT* 変異陰性患者で 5.9%（1/17 名）であった．病態制御率は，*KIT* 変異陽性患者で 78.3%（18/23 名），*KIT* 変異陰性患者で 94.1%（16/17 名）であった．*KIT* 変異型別の病態制御率は，エクソン 13/14 変異又はエクソン 17/18 変異のみを有する患者で 83.3%（10/12 名），エクソン 13/14 変異及びエクソン 17/18 変異以外の変異を有する患者で 83.3%（5/6 名），エクソン 13/14 変異及びエクソン 17/18 変異のいずれも有する患者で 60.0%（3/5 名）であった．

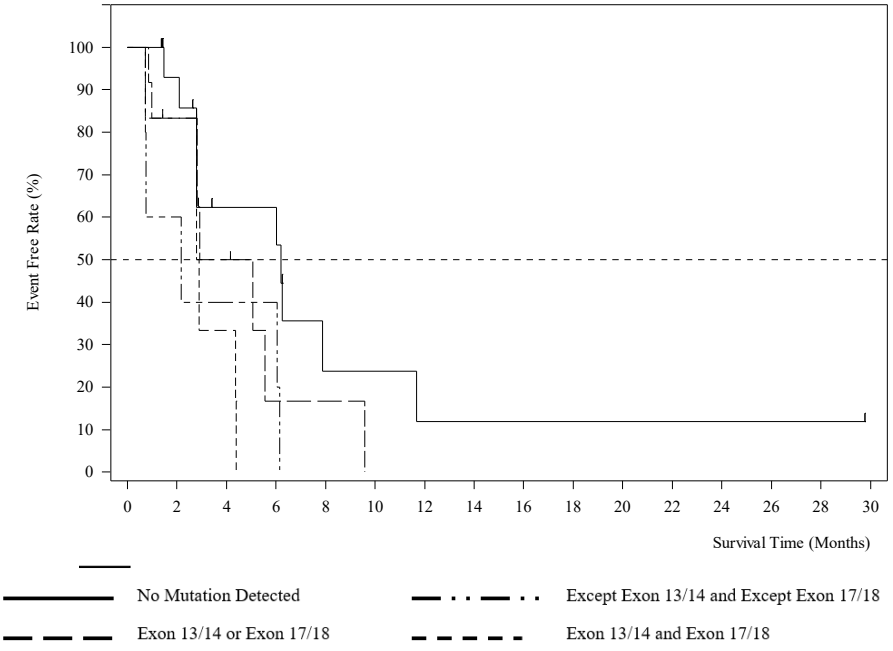
患者の *KIT* 変異型別の PFS 及び OS の概要を表 2.7.6.6.8-1 に，Kaplan Meier 曲線を図 2.7.6.6.8-1 及び図 2.7.6.6.8-2 示した．

*KIT* 変異陰性の患者，エクソン 13/14 変異及びエクソン 17/18 変異以外の変異を有する患者，エクソン 13/14 変異又はエクソン 17/18 変異のみを有する患者，エクソン 13/14 変異及びエクソン 17/18 変異の両方を有する患者の PFS 中央値はそれぞれ 6.2 ヶ月（95% CI：2.8–11.7 ヶ月），2.8 ヶ月（95% CI：2.8–4.4 ヶ月），4.0 ヶ月（95% CI：2.8–5.6 ヶ月），2.2 ヶ月（95% CI：0.7–6.1 ヶ月）であった．いずれかの *KIT* 変異を有する患者の PFS 中央値は 2.9 ヶ月（95% CI：2.8–5.1 ヶ月）であった．

**表 2.7.6.6.8-1　*KIT* 変異型別の RECIST に基づく PFS 及び OS（中央画像判定，ctDNA の NGS 解析）（10058020 試験）**

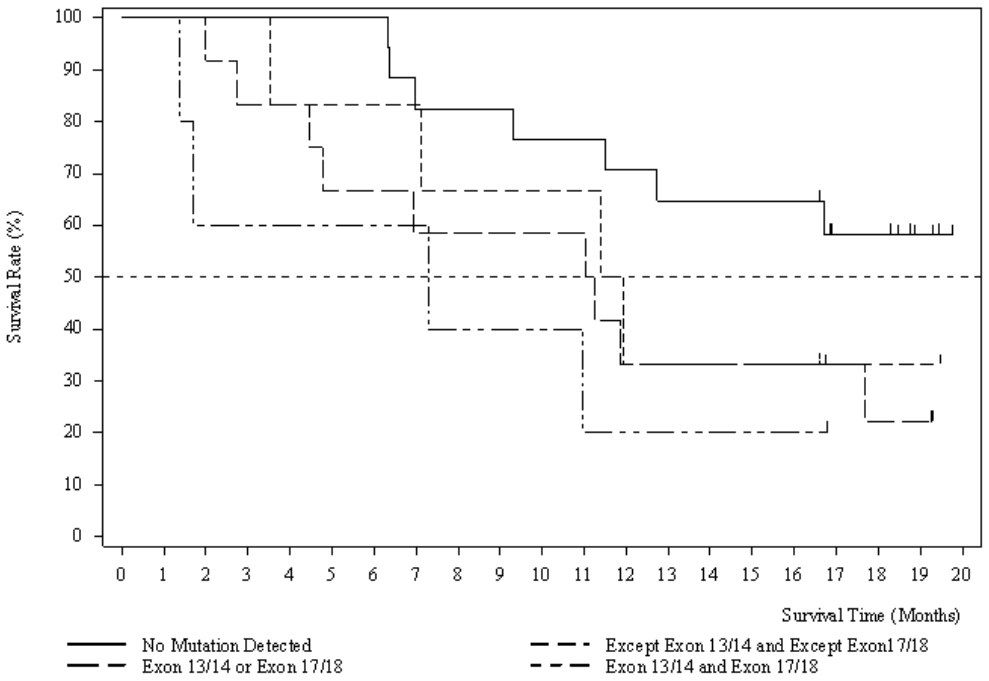
| | No Mutation Detected | Mutation | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Except Exon 13/14 and Except Exon 17/18 | Exon 13/14 or Exon 17/18 | Exon 13/14 and Exon 17/18 | Total |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of Patients (%) | 17 | 6 | 12 | 5 | 23 |
| PFS | | | | | |
| Event | 10 (58.8) | 6 (100.0) | 8 (66.7) | 5 (100.0) | 19 (82.6) |
| Censored | 7 (41.2) | 0 (0.0) | 4 (33.3) | 0 (0.0) | 4 (17.4) |
| Median PFS (Months) | 6.2 | 2.8 | 4.0 | 2.2 | 2.9 |
| 95% CI for Median | [2.8 , 11.7] | [2.8 , 4.4] | [2.8 , 5.6] | [0.7 , 6.1] | [2.8 , 5.1] |
| OS | | | | | |
| Death | 7 (41.2) | 4 (66.7) | 9 (75.0) | 4 (80.0) | 17 (73.9) |
| Censored | 10 (58.8) | 2 (33.3) | 3 (25.0) | 1 (20.0) | 6 (26.1) |
| Median OS (Months) | - | 11.7 | 11.2 | 7.3 | 11.0 |
| 95% CI for Median | [11.5 , -] | [7.1 , -] | [4.8 , 17.7] | [1.4 , -] | [6.9 , 11.9] |

Analysis Set: PGx Evaluable Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 43 及び 14.2.5 ST2-1632-030T-2 改変




Analysis Set: PGx Evaluable Patients
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Figure 12

**図 2.7.6.6.8-1　*KIT* 変異型別の RECIST に基づく PFS（中央画像判定，ctDNA の NGS 解析；10058020 試験）**




Analysis Set: PGx Evaluable Patients

第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR 14.2.5 ST2-1632-020F-2 改変

**図 2.7.6.6.8-2　*KIT* 変異型別の OS（中央画像判定，ctDNA の NGS 解析；10058020 試験）**

### 2.7.6.6.9　　結論

中央画像判定による RECIST に基づく PFS の中央値は 4.4 ヶ月（95% CI：2.8–6.0 ヶ月）であり，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 患者への本剤の有効性が示された．また，本剤は忍容性があり，副作用は管理可能であった．

## 2.7.6.7　付録

### 2.7.6.7.1　有害事象及び副作用一覧

#### 2.7.6.7.1.1　10058010 試験

表 2.7.6.7.1.1-1　有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Total (N=16) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 3 (18.8) | 5 (31.3) | 7 (43.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 15 (93.8) | 7 (43.8) |
| Ear and labyrinth disorders | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Vertigo | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Hypoacusis | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (50.0) | 2 (12.5) |
| Macular oedema | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Vision blurred | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Gastrointestinal disorders | 6 (37.5) | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 2 (12.5) |
| Abdominal pain upper | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Constipation | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 7 (43.8) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 1 (6.3) |
| Dry mouth | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nausea | 2 (12.5) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Stomatitis | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Haemorrhoidal haemorrhage | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 5 (31.3) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (50.0) | 0 (0.0) |
| Chest pain | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (37.5) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 1 (6.3) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Gingivitis | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nasopharyngitis | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Fall | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Contusion | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Investigations | 3 (18.8) | 7 (43.8) | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 14 (87.5) | 4 (25.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 2 (12.5) |
| Aspartate aminotransferase increased | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Blood albumin decreased | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 3 (18.8) | 9 (56.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 0 (0.0) |
| Blood glucose increased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood potassium increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood sodium decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Blood uric acid increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Blood urine present | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |

## 表 2.7.6.7.1.1-1　有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Total (N=16) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Platelet count decreased | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Weight decreased | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood phosphorus increased | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 1 (6.3) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 5 (31.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Occult blood positive | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Osteoarthritis | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Akathisia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Aphasia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Headache | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Peripheral sensory neuropathy | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Syncope | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Psychiatric disorders | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Insomnia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Renal tubular disorder | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 3 (18.8) |
| Haemoptysis | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Pulmonary embolism | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Pulmonary haemorrhage | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Pulmonary oedema | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (18.8) | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Dry skin | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Rash | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 1 (6.3) |
| Hypertension | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Lymphoedema | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Venous thrombosis | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Deep vein thrombosis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 14.3.1-1 SA1-1431-020T-ATP-2E

## 表 2.7.6.7.1.1-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Total (N=16) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 3 (18.8) | 5 (31.3) | 7 (43.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 15 (93.8) | 7 (43.8) |
| Ear and labyrinth disorders | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Vertigo | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Hypoacusis | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (50.0) | 2 (12.5) |
| Macular oedema | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Vision blurred | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Gastrointestinal disorders | 6 (37.5) | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 2 (12.5) |
| Abdominal pain upper | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 7 (43.8) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 1 (6.3) |
| Dry mouth | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nausea | 2 (12.5) | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Stomatitis | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 5 (31.3) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (50.0) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (37.5) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 1 (6.3) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Investigations | 3 (18.8) | 8 (50.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 14 (87.5) | 3 (18.8) |
| Alanine aminotransferase increased | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 1 (6.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 5 (31.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 1 (6.3) |
| Blood albumin decreased | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 3 (18.8) | 9 (56.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (75.0) | 0 (0.0) |
| Blood glucose increased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood potassium increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood sodium decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Blood uric acid increased | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 4 (25.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Blood urine present | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 3 (18.8) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Platelet count decreased | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Weight decreased | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Blood phosphorus increased | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 1 (6.3) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 5 (31.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Occult blood positive | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 4 (25.0) | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (56.3) | 2 (12.5) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.6.7.1.1-2　副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Total (N=16) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Nervous system disorders | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 0 (0.0) |
| Aphasia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Headache | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Peripheral sensory neuropathy | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Renal tubular disorder | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 2 (12.5) |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Pulmonary embolism | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (18.8) | 4 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Dry skin | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Rash | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (31.3) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 1 (6.3) |
| Hypertension | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Venous thrombosis | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Deep vein thrombosis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 14.3.1-7 SA2-1431-020T-ATP-2E

## 表 2.7.6.7.1.1-3　有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Expansion (N=19) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 2 (10.5) | 7 (36.8) | 9 (47.4) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 19 (100.0) | 10 (52.6) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 1 (5.3) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 1 (5.3) |
| Cardiac disorders | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Tachycardia | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 6 (31.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (31.6) | 0 (0.0) |
| Eye pain | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) | 0 (0.0) |
| Optic nerve cupping | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 8 (42.1) | 8 (42.1) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 18 (94.7) | 2 (10.5) |
| Abdominal distension | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Abdominal pain | 1 (5.3) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) |
| Abdominal pain upper | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) |
| Constipation | 2 (10.5) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 8 (42.1) | 6 (31.6) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 15 (78.9) | 1 (5.3) |
| Dry mouth | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Nausea | 10 (52.6) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (63.2) | 0 (0.0) |
| Rectal stenosis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Vomiting | 3 (15.8) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 4 (21.1) | 5 (26.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 11 (57.9) | 2 (10.5) |
| Fatigue | 3 (15.8) | 5 (26.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (47.4) | 1 (5.3) |
| Malaise | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Oedema | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Oedema peripheral | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Pain | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 2 (10.5) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Jaundice cholestatic | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Liver disorder | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Bile duct stenosis | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 1 (5.3) |
| Infections and infestations | 3 (15.8) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 0 (0.0) |
| Oral candidiasis | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Paronychia | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Upper respiratory tract infection | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Prostate infection | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Investigations | 6 (31.6) | 4 (21.1) | 4 (21.1) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 15 (78.9) | 5 (26.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (5.3) | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| Amylase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Blood albumin decreased | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Blood calcium increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Blood creatinine increased | 3 (15.8) | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (42.1) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Blood potassium decreased | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 1 (5.3) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) |
| Visual field tests abnormal | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Weight decreased | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.6.7.1.1-3　有害事象一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Expansion (N=19) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| White blood cell count decreased | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) |
| Blood phosphorus increased | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) |
| Transaminases increased | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (10.5) | 3 (15.8) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (31.6) | 1 (5.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | 2 (10.5) | 6 (31.6) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (47.4) | 1 (5.3) |
| Decreased appetite | 2 (10.5) | 6 (31.6) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (47.4) | 1 (5.3) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Cancer pain | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 4 (21.1) | 4 (21.1) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (47.4) | 1 (5.3) |
| Dizziness | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 1 (5.3) |
| Dysgeusia | 2 (10.5) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) | 0 (0.0) |
| Headache | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) |
| Psychiatric disorders | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 0 (0.0) |
| Insomnia | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Hydronephrosis | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Urinary tract obstruction | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| Dyspnoea | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Epistaxis | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Rhinorrhoea | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Upper respiratory tract inflammation | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Oropharyngeal pain | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 6 (31.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (31.6) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) |
| Dermatitis bullous | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Dry skin | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Rash | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Rash papular | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Hypertension | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 14.3.1-1 SA1-1431-020T-ATP-2E

## 表 2.7.6.7.1.1-4　副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Expansion (N=19) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 4 (21.1) | 9 (47.4) | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 18 (94.7) | 5 (26.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) | 0 (0.0) |
| Eye pain | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 9 (47.4) | 7 (36.8) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 17 (89.5) | 1 (5.3) |
| Abdominal distension | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Abdominal pain upper | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 8 (42.1) | 6 (31.6) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 15 (78.9) | 1 (5.3) |
| Dry mouth | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Nausea | 8 (42.1) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (52.6) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 3 (15.8) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 3 (15.8) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Liver disorder | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Paronychia | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Investigations | 6 (31.6) | 4 (21.1) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 14 (73.7) | 4 (21.1) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (5.3) | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| Amylase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 3 (15.8) | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (42.1) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Blood potassium decreased | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 1 (5.3) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) |
| Visual field tests abnormal | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Weight decreased | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) |
| Blood phosphorus increased | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) |
| Transaminases increased | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (10.5) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 2 (10.5) | 7 (36.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (47.4) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 2 (10.5) | 7 (36.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (47.4) | 0 (0.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 2 (10.5) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 2 (10.5) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.6.7.1.1-4　副作用一覧（10058010 試験 Step 1 Expansion Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 1 Expansion (N=19) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) |
| Dermatitis bullous | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Rash | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Rash papular | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 14.3.1-7 SA2-1431-020T-ATP-2E

## 表 2.7.6.7.1.1-5　有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Total (N=20) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 4 (20.0) | 8 (40.0) | 5 (25.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) | 20 (100.0) | 8 (40.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 3 (15.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) |
| Disseminated intravascular coagulation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Febrile neutropenia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Cardiac disorders | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Sinus tachycardia | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorder | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 11 (55.0) | 5 (25.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 20 (100.0) | 4 (20.0) |
| Constipation | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 12 (60.0) | 4 (20.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 19 (95.0) | 3 (15.0) |
| Dry mouth | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastritis | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Gingival pain | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Haemorrhoids | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Nausea | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 0 (0.0) |
| Stomatitis | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (30.0) | 0 (0.0) |
| Large intestinal haemorrhage | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 9 (45.0) | 2 (10.0) |
| Fatigue | 5 (25.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 1 (5.0) |
| Mucosal inflammation | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Infections and infestations | 2 (10.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 1 (5.0) |
| Angular cheilitis | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Nasopharyngitis | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Paronychia | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| Septic shock | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Upper respiratory tract infection | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Fall | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Thermal burn | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Investigations | 6 (30.0) | 8 (40.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 19 (95.0) | 5 (25.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 1 (5.0) |
| Blood bilirubin increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood calcium decreased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 6 (30.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (55.0) | 0 (0.0) |
| Blood glucose decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Blood potassium decreased | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Blood potassium increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood sodium decreased | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.6.7.1.1-5　有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Total (N=20) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Blood triglycerides increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood urea increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Haemoglobin urine present | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) |
| Platelet count decreased | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 2 (10.0) |
| Weight decreased | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) |
| Blood phosphorus increased | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 1 (5.0) | 6 (30.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 5 (25.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (50.0) | 1 (5.0) |
| Dehydration | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 5 (25.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (50.0) | 1 (5.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) |
| Arthralgia | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Back pain | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Tumour pain | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Headache | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorder | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Somnolence | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Tremor | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Proteinuria | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) |
| Cough | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Dyspnoea | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Haemoptysis | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pleural effusion | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Pneumothorax | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Respiratory failure | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Rhinorrhoea | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Oropharyngeal pain | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 10 (50.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (55.0) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Dermatitis bullous | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Rash | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.6.7.1.1-5　有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Total (N=20) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Vascular disorders | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Hypertension | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 14.3.1-1 SA1-1431-020T-ATP-2E

## 表 2.7.6.7.1.1-6　副作用一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Total (N=20) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Total* | ≥Grade 3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Any Events | 6 (30.0) | 8 (40.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 20 (100.0) | 6 (30.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 3 (15.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) |
| Disseminated intravascular coagulation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Febrile neutropenia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Cardiac disorders | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Sinus tachycardia | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorders | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| Eye disorder | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 13 (65.0) | 5 (25.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 20 (100.0) | 2 (10.0) |
| Constipation | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 12 (60.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 18 (90.0) | 2 (10.0) |
| Dry mouth | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastritis | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Nausea | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 0 (0.0) |
| Stomatitis | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 4 (20.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (30.0) | 0 (0.0) |
| Large intestinal haemorrhage | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 7 (35.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 5 (25.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (30.0) | 0 (0.0) |
| Mucosal inflammation | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) |
| Angular cheilitis | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Paronychia | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pneumonia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Septic shock | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Investigations | 6 (30.0) | 8 (40.0) | 3 (15.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 19 (95.0) | 5 (25.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 6 (30.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 6 (30.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (40.0) | 1 (5.0) |
| Blood bilirubin increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood calcium decreased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 6 (30.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (55.0) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood potassium decreased | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Blood potassium increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood sodium decreased | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Blood triglycerides increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.6.7.1.1-6　副作用一覧（10058010 試験 Step 2 Dose Escalation Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Total (N=20) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Blood urea increased | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Haemoglobin urine present | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 2 (10.0) |
| Platelet count decreased | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 2 (10.0) |
| White blood cell count decreased | 1 (5.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 1 (5.0) |
| Blood phosphorus increased | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 1 (5.0) | 6 (30.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 5 (25.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (50.0) | 0 (0.0) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 5 (25.0) | 5 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (50.0) | 0 (0.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Myalgia | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorder | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Proteinuria | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Respiratory failure | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (5.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 10 (50.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (55.0) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Dermatitis bullous | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Rash | 3 (15.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |
| Hypertension | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 14.3.1-7 SA2-1431-020T-ATP-2E

## 表 2.7.6.7.1.1-7　有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Expansion (N=6) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 6 (100.0) | 5 (83.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 1 (16.7) |
| Abdominal pain | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Constipation | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 0 (0.0) |
| Nausea | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Stomatitis | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Vomiting | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Anal haemorrhage | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 1 (16.7) |
| Fatigue | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Oedema | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Oedema peripheral | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Hepatobiliary disorders | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Jaundice cholestatic | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| Sinusitis | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Enterocolitis infectious | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Investigations | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 5 (83.3) | 4 (66.7) |
| Alanine aminotransferase increased | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) |
| C-reactive protein increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Lymphocyte count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Blood phosphorus increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (33.3) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (83.3) | 2 (33.3) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Hypoalbuminaemia | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 1 (16.7) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| Malignant neoplasm progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Cancer pain | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Psychiatric disorders | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Insomnia | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Dyspnoea | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Hiccups | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.7.1.1-7　有害事象一覧（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）（続き）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Expansion (N=6) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (83.3) | 0 (0.0) |
| Dry skin | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Purpura | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Urticaria | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 14.3.1-1  SA1-1431-020T-ATP-2E

## 表 2.7.6.7.1.1-8　副作用一覧（10058010 試験 Step 2 Expansion Phase）

| MedDRA(ver.20.1) | Step 2 Expansion (N=6) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 2 (33.3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Anaemia | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (100.0) | 0 (0.0) |
| Nausea | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Stomatitis | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Enterocolitis infectious | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Investigations | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Beta 2 microglobulin urine increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Haemoglobin urine present | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Blood phosphorus increased | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Metabolism and nutrition disorders | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Hypoalbuminaemia | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Hiccups | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| Purpura | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Rash maculo-papular | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| Urticaria | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10058010 CSR Table 14.3.1-7 SA2-1431-020T-ATP-2E

## 2.7.6.7.1.2 10058030 試験

### 表 2.7.6.7.1.2-1 有害事象及び副作用（10058030 試験 盲検投与期間）

| | Adverse Events | | | | Adverse Drug Reactions | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
| System Organ Class | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Any Events | 56 (96.6) | 25 (43.1) | 22 (78.6) | 8 (28.6) | 54 (93.1) | 15 (25.9) | 11 (39.3) | 1 (3.6) |
| Blood and lymphatic system disorders | 6 (10.3) | 4 (6.9) | 4 (14.3) | 4 (14.3) | 5 (8.6) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Anaemia | 6 (10.3) | 4 (6.9) | 3 (10.7) | 3 (10.7) | 5 (8.6) | 3 (5.2) | 0 | 0 |
| Aplasia pure red cell | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ear and labyrinth disorders | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Tinnitus | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Ear discomfort | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Endocrine disorders | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Hypothyroidism | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorders | 17 (29.3) | 0 | 0 | 0 | 16 (27.6) | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctival haemorrhage | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctivitis allergic | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorder | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 |
| Night blindness | 8 (13.8) | 0 | 0 | 0 | 8 (13.8) | 0 | 0 | 0 |
| Retinal vein occlusion | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Retinopathy | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Vision blurred | 4 (6.9) | 0 | 0 | 0 | 4 (6.9) | 0 | 0 | 0 |
| Visual acuity reduced | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Visual impairment | 4 (6.9) | 0 | 0 | 0 | 4 (6.9) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 49 (84.5) | 11 (19.0) | 15 (53.6) | 3 (10.7) | 47 (81.0) | 9 (15.5) | 6 (21.4) | 0 |
| Abdominal discomfort | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| Abdominal distension | 2 (3.4) | 0 | 3 (10.7) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Abdominal pain | 1 (1.7) | 0 | 3 (10.7) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Abdominal pain upper | 3 (5.2) | 0 | 2 (7.1) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Ascites | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cheilitis | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Constipation | 1 (1.7) | 0 | 3 (10.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 43 (74.1) | 8 (13.8) | 5 (17.9) | 0 | 43 (74.1) | 8 (13.8) | 4 (14.3) | 0 |
| Dry mouth | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Duodenal ulcer haemorrhage | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Dyspepsia | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| Enterocolitis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Frequent bowel movements | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal haemorrhage | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Haemorrhoids | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Nausea | 16 (27.6) | 0 | 5 (17.9) | 0 | 14 (24.1) | 0 | 3 (10.7) | 0 |
| Oesophageal varices haemorrhage | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Small intestinal perforation | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stomatitis | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| Vomiting | 3 (5.2) | 0 | 2 (7.1) | 0 | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 |
| Anal haemorrhage | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Haemorrhoidal haemorrhage | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.6.7.1.2-1 有害事象及び副作用（10058030 試験 盲検投与期間）（続き）

| | Adverse Events | | | | Adverse Drug Reactions | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| General disorders and administration site conditions | 22 (37.9) | 2 (3.4) | 6 (21.4) | 0 | 16 (27.6) | 1 (1.7) | 3 (10.7) | 0 |
| Chest pain | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Influenza like illness | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Malaise | 18 (31.0) | 2 (3.4) | 5 (17.9) | 0 | 15 (25.9) | 1 (1.7) | 3 (10.7) | 0 |
| Oedema peripheral | 2 (3.4) | 0 | 2 (7.1) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Pyrexia | 4 (6.9) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| Infusion site extravasation | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 3 (5.2) | 2 (3.4) | 2 (7.1) | 0 | 2 (3.4) | 2 (3.4) | 1 (3.6) | 0 |
| Hepatic function abnormal | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Liver disorder | 2 (3.4) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 |
| Immune system disorders | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Contrast media allergy | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 18 (31.0) | 1 (1.7) | 5 (17.9) | 2 (7.1) | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 |
| Cystitis | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Gastroenteritis | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Herpes zoster | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infection | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Influenza | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nasopharyngitis | 2 (3.4) | 0 | 2 (7.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Oral candidiasis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Peritonitis | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pharyngitis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| Rhinitis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sinusitis | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonsillitis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Upper respiratory tract infection | 4 (6.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Psoas abscess | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 4 (6.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Spinal compression fracture | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Contusion | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thermal burn | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gastrostomy tube site complication | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.6.7.1.2-1 有害事象及び副作用（10058030 試験 盲検投与期間）（続き）

| | Adverse Events | | | | Adverse Drug Reactions | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Investigations | 22 (37.9) | 4 (6.9) | 6 (21.4) | 1 (3.6) | 19 (32.8) | 1 (1.7) | 3 (10.7) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 4 (6.9) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 | 4 (6.9) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 5 (8.6) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 | 4 (6.9) | 0 | 0 | 0 |
| Blood bilirubin increased | 2 (3.4) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| Blood creatinine increased | 15 (25.9) | 0 | 3 (10.7) | 0 | 15 (25.9) | 0 | 2 (7.1) | 0 |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| C-reactive protein increased | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Blood urine present | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lymphocyte count decreased | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Platelet count decreased | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Weight decreased | 2 (3.4) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Blood phosphorus decreased | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| Hepatic enzyme increased | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 25 (43.1) | 6 (10.3) | 9 (32.1) | 1 (3.6) | 20 (34.5) | 3 (5.2) | 4 (14.3) | 0 |
| Dehydration | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Hyperammonaemia | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypercalcaemia | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Hyperglycaemia | 2 (3.4) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Hyperkalaemia | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hyperuricaemia | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Hypoalbuminaemia | 0 | 0 | 4 (14.3) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypoglycaemia | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypokalaemia | 2 (3.4) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 2 (3.4) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Hypophosphataemia | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Decreased appetite | 21 (36.2) | 4 (6.9) | 4 (14.3) | 0 | 18 (31.0) | 1 (1.7) | 2 (7.1) | 0 |
| Type 2 diabetes mellitus | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 7 (12.1) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| Arthralgia | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Arthritis | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Back pain | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Muscle spasms | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rheumatoid arthritis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Limb discomfort | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 10 (17.2) | 3 (5.2) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumour pain | 8 (13.8) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumour haemorrhage | 3 (5.2) | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 6 (10.3) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 5 (8.6) | 0 | 0 | 0 |
| Dysgeusia | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 |
| Headache | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hepatic encephalopathy | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypoaesthesia | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Taste disorder | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Psychiatric disorders | 3 (5.2) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Insomnia | 3 (5.2) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.6.7.1.2-1　有害事象及び副作用（10058030 試験 盲検投与期間）（続き）

| | Adverse Events | | | | Adverse Drug Reactions | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | | TAS-116 (N=58) | | Placebo (N=28) | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) | All Grade<br>N (%) | >=Grade 3<br>N (%) |
| Renal and urinary disorders | 18 (31.0) | 3 (5.2) | 2 (7.1) | 1 (3.6) | 14 (24.1) | 3 (5.2) | 1 (3.6) | 0 |
| Dysuria | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Hydronephrosis | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pollakiuria | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Proteinuria | 4 (6.9) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 2 (3.4) | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Urinary tract obstruction | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Renal impairment | 10 (17.2) | 2 (3.4) | 0 | 0 | 9 (15.5) | 2 (3.4) | 0 | 0 |
| Chronic kidney disease | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Reproductive system and breast disorders | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Benign prostatic hyperplasia | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 6 (10.3) | 0 | 2 (7.1) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Cough | 2 (3.4) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dysphonia | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Hiccups | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia aspiration | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rhinitis allergic | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rhinorrhoea | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 14 (24.1) | 0 | 3 (10.7) | 0 | 11 (19.0) | 0 | 3 (10.7) | 0 |
| Alopecia | 2 (3.4) | 0 | 2 (7.1) | 0 | 2 (3.4) | 0 | 2 (7.1) | 0 |
| Dermatitis acneiform | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Drug eruption | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Dry skin | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eczema | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Miliaria | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pruritus | 2 (3.4) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 2 (3.4) | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Rash | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 |
| Rash maculo-papular | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Skin fissures | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| Pigmentation disorder | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 0 |
| Vascular disorders | 4 (6.9) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |
| Haematoma | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypertension | 3 (5.2) | 1 (1.7) | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 1 (1.7) | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) |

Analysis Set: As-Treated Population

第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.1 SA1-1431-050T-ATP-2

## 表 2.7.6.7.1.2-2　有害事象及び副作用（10058030 試験 非盲検投与期間）

| | Adverse Events | | | | | | Adverse Drug Reactions | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 after PD (N=1) | | Cross-Over (N=17) | | Total (N=18) | | TAS-116 after PD (N=1) | | Cross-Over (N=17) | | Total (N=18) | |
| System Organ Class | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Any Events | 1 (100.0) | 0 | 15 (88.2) | 8 (47.1) | 16 (88.9) | 8 (44.4) | 1 (100.0) | 0 | 15 (88.2) | 5 (29.4) | 16 (88.9) | 5 (27.8) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 0 | 3 (17.6) | 2 (11.8) | 3 (16.7) | 2 (11.1) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| Anaemia | 0 | 0 | 3 (17.6) | 2 (11.8) | 3 (16.7) | 2 (11.1) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| Endocrine disorders | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Hypothyroidism | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Eye disorders | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Colour blindness acquired | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Night blindness | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 0 | 0 | 13 (76.5) | 6 (35.3) | 13 (72.2) | 6 (33.3) | 0 | 0 | 13 (76.5) | 5 (29.4) | 13 (72.2) | 5 (27.8) |
| Abdominal pain upper | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 0 | 0 | 11 (64.7) | 4 (23.5) | 11 (61.1) | 4 (22.2) | 0 | 0 | 11 (64.7) | 4 (23.5) | 11 (61.1) | 4 (22.2) |
| Dyspepsia | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Frequent bowel movements | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Haematochezia | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nausea | 0 | 0 | 6 (35.3) | 0 | 6 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 5 (29.4) | 0 | 5 (27.8) | 0 |
| Vomiting | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Haemorrhoidal haemorrhage | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Intra-abdominal haemorrhage | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| General disorders and administration site conditions | 0 | 0 | 7 (41.2) | 0 | 7 (38.9) | 0 | 0 | 0 | 5 (29.4) | 0 | 5 (27.8) | 0 |
| Malaise | 0 | 0 | 5 (29.4) | 0 | 5 (27.8) | 0 | 0 | 0 | 5 (29.4) | 0 | 5 (27.8) | 0 |
| Pyrexia | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Localised oedema | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hepatobiliary disorders | 0 | 0 | 2 (11.8) | 1 (5.9) | 2 (11.1) | 1 (5.6) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Cholangitis | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hepatic function abnormal | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |

## 表 2.7.6.7.1.2-2　有害事象及び副作用（10058030 試験 非盲検投与期間）（続き）

| | Adverse Events | | | | | | Adverse Drug Reactions | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 after PD (N=1) | | Cross-Over (N=17) | | Total (N=18) | | TAS-116 after PD (N=1) | | Cross-Over (N=17) | | Total (N=18) | |
| System Organ Class | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Infections and infestations | 1 (100.0) | 0 | 4 (23.5) | 2 (11.8) | 5 (27.8) | 2 (11.1) | 0 | 0 | 2 (11.8) | 0 | 2 (11.1) | 0 |
| Cystitis | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Gastroenteritis | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nasopharyngitis | 1 (100.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pyelonephritis | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Urinary tract infection | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Spinal compression fracture | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 1 (100.0) | 0 | 6 (35.3) | 1 (5.9) | 7 (38.9) | 1 (5.6) | 1 (100.0) | 0 | 5 (29.4) | 0 | 6 (33.3) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Blood bilirubin increased | 0 | 0 | 2 (11.8) | 0 | 2 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Blood creatinine increased | 1 (100.0) | 0 | 5 (29.4) | 0 | 6 (33.3) | 0 | 1 (100.0) | 0 | 5 (29.4) | 0 | 6 (33.3) | 0 |
| C-reactive protein increased | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lymphocyte count decreased | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Platelet count decreased | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 (100.0) | 0 | 6 (35.3) | 0 | 7 (38.9) | 0 | 0 | 0 | 4 (23.5) | 0 | 4 (22.2) | 0 |
| Hypoalbuminaemia | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypokalaemia | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Dyslipidaemia | 1 (100.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 0 | 0 | 6 (35.3) | 0 | 6 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (23.5) | 0 | 4 (22.2) | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 0 | 0 | 2 (11.8) | 0 | 2 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Arthralgia | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal pain | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.6.7.1.2-2　有害事象及び副作用（10058030 試験 非盲検投与期間）（続き）

| | Adverse Events | | | | | | Adverse Drug Reactions | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 after PD (N=1) | | Cross-Over (N=17) | | Total (N=18) | | TAS-116 after PD (N=1) | | Cross-Over (N=17) | | Total (N=18) | |
| System Organ Class | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 0 | 0 | 2 (11.8) | 0 | 2 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumour pain | 0 | 0 | 2 (11.8) | 0 | 2 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 0 | 0 | 4 (23.5) | 0 | 4 (22.2) | 0 | 0 | 0 | 4 (23.5) | 0 | 4 (22.2) | 0 |
| Dysgeusia | 0 | 0 | 3 (17.6) | 0 | 3 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 3 (17.6) | 0 | 3 (16.7) | 0 |
| Taste disorder | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Renal and urinary disorders | 0 | 0 | 3 (17.6) | 0 | 3 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 3 (17.6) | 0 | 3 (16.7) | 0 |
| Dysuria | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Proteinuria | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Urinary retention | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Renal impairment | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Dysphonia | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 (100.0) | 0 | 2 (11.8) | 0 | 3 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dermatitis acneiform | 1 (100.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Haemorrhage subcutaneous | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rash | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vascular disorders | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |
| Haemorrhage | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 0 |

Analysis Set: Secondary As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 14.3.1 SA1-1431-051T-SATP-2

## 表 2.7.6.7.1.2-3 重篤な有害事象（10058030 試験 非盲検投与期間）

| MedDRA(ver.23.0) | TAS-116 after PD (N=1) | | Cross-Over (N=17) | | Total (N=18) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 | All Grade | >=Grade 3 |
| Preferred Term | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Any Events | 0 | 0 | 5 (29.4) | 5 (29.4) | 5 (27.8) | 5 (27.8) |
| Blood and lymphatic system disorders | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| Anaemia | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| Gastrointestinal disorders | 0 | 0 | 2 (11.8) | 2 (11.8) | 2 (11.1) | 2 (11.1) |
| Abdominal pain upper | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| Intra-abdominal haemorrhage | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| Hepatobiliary disorders | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| Cholangitis | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| Infections and infestations | 0 | 0 | 2 (11.8) | 2 (11.8) | 2 (11.1) | 2 (11.1) |
| Gastroenteritis | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| Pneumonia | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |
| Pyelonephritis | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.9) | 1 (5.6) | 1 (5.6) |

Analysis Set: Secondary As-Treated Population
第 5.3.5.1.1 項 10058030 CSR 表 12.3.1.2.2-1

## 2.7.6.7.1.3　10058020 試験

### 表 2.7.6.7.1.3-1　有害事象一覧（10058020 試験）

| MedDRA(ver.22.0) | (N=40) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 2 (5.0) | 14 (35.0) | 21 (52.5) | 1 (2.5) | 2 (5.0) | 40 (100.0) | 24 (60.0) |
| Blood and lymphatic system disorders | 2 (5.0) | 1 (2.5) | 7 (17.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (25.0) | 7 (17.5) |
| Anaemia | 2 (5.0) | 1 (2.5) | 6 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (22.5) | 6 (15.0) |
| Febrile neutropenia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Eye disorders | 9 (22.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (22.5) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Punctate keratitis | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Vision blurred | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 13 (32.5) | 15 (37.5) | 10 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 38 (95.0) | 10 (25.0) |
| Abdominal discomfort | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Abdominal pain | 3 (7.5) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) |
| Abdominal pain lower | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Abdominal pain upper | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Constipation | 2 (5.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 14 (35.0) | 11 (27.5) | 9 (22.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 34 (85.0) | 9 (22.5) |
| Dry mouth | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Enterocolitis | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Gastritis | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Haemorrhoids | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Nausea | 9 (22.5) | 8 (20.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 19 (47.5) | 2 (5.0) |
| Stomatitis | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) |
| Anal haemorrhage | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Lower gastrointestinal haemorrhage | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Anal erosion | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 12 (30.0) | 5 (12.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 19 (47.5) | 2 (5.0) |
| Fatigue | 1 (2.5) | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Influenza like illness | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Malaise | 3 (7.5) | 2 (5.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (15.0) | 1 (2.5) |
| Mucosal inflammation | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Oedema | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Oedema peripheral | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 5 (12.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (15.0) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Complication associated with device | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Hepatobiliary disorders | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (15.0) | 4 (10.0) |
| Cholangitis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Hepatic function abnormal | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) |
| Hepatic infarction | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Jaundice cholestatic | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Liver disorder | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) |
| Immune system disorders | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Hypersensitivity | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Contrast media allergy | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations | 7 (17.5) | 8 (20.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 18 (45.0) | 3 (7.5) |
| Bacteraemia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Bronchitis | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Cystitis | 1 (2.5) | 3 (7.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 1 (2.5) |
| Gastrointestinal infection | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.7.1.3-1-　有害事象一覧（10058020 試験）（続き）

| MedDRA(ver.22.0) | (N=40) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Gingivitis | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Nasopharyngitis | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Peritonitis | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Pharyngitis | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Upper respiratory tract infection | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Urethritis | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Hepatic infection | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Pelvic infection | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Lip infection | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Mucosal infection | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Skin laceration | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Investigations | 2 (5.0) | 23 (57.5) | 10 (25.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 36 (90.0) | 11 (27.5) |
| Alanine aminotransferase increased | 6 (15.0) | 5 (12.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (30.0) | 1 (2.5) |
| Aspartate aminotransferase increased | 6 (15.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (27.5) | 0 (0.0) |
| Blood albumin decreased | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 2 (5.0) |
| Blood bilirubin increased | 1 (2.5) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) |
| Blood calcium increased | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Blood cholesterol increased | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Blood creatine increased | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 4 (10.0) | 14 (35.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 18 (45.0) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 2 (5.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) |
| Blood potassium decreased | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 1 (2.5) |
| Blood sodium decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Creatinine renal clearance decreased | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 (2.5) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 2 (5.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (15.0) | 0 (0.0) |
| International normalised ratio increased | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Lymphocyte count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 2 (5.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 2 (5.0) |
| Platelet count decreased | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 2 (5.0) |
| Visual field tests abnormal | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Weight decreased | 2 (5.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) |
| Blood phosphorus decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 3 (7.5) | 8 (20.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 13 (32.5) | 2 (5.0) |
| Metabolism and nutrition disorders | 7 (17.5) | 7 (17.5) | 7 (17.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 21 (52.5) | 7 (17.5) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 1 (2.5) |
| Decreased appetite | 8 (20.0) | 6 (15.0) | 6 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 20 (50.0) | 6 (15.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) |
| Back pain | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Muscle spasms | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Spinal osteoarthritis | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (2.5) | 2 (5.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (15.0) | 3 (7.5) |
| Tumour pain | 1 (2.5) | 3 (7.5) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (15.0) | 2 (5.0) |
| Tumour haemorrhage | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Tumour associated fever | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Nervous system disorders | 7 (17.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 8 (20.0) | 1 (2.5) |
| Dysgeusia | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Headache | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Hepatic encephalopathy | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Hypogeusia | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |

## 表 2.7.6.7.1.3-1　有害事象一覧（10058020 試験）（続き）

| MedDRA(ver.22.0) | (N=40) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Seizure | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Somnolence | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Trigeminal nerve disorder | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Psychiatric disorders | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Insomnia | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 3 (7.5) | 8 (20.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (30.0) | 1 (2.5) |
| Bladder pain | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Haematuria | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) |
| Hypertonic bladder | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Pollakiuria | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Proteinuria | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) |
| Urinary incontinence | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Renal impairment | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 6 (15.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (17.5) | 0 (0.0) |
| Dysphonia | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) |
| Pulmonary mass | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Sputum retention | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Oropharyngeal pain | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 12 (30.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 (30.0) | 0 (0.0) |
| Alopecia | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Dermatitis | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Dry skin | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Erythema | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Petechiae | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Rash | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) |
| Skin hyperpigmentation | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 1 (2.5) | 2 (5.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 1 (2.5) |
| Hypertension | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Hypotension | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) |
| Haemorrhage | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events )) / (Number of Patients) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 14.2.4.1 SA1-1431-020T-ATP-2E

## 表 2.7.6.7.1.3-2　副作用一覧（10058020 試験）

| MedDRA(ver.22.0) | (N=40) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Any Events | 4 (10.0) | 15 (37.5) | 20 (50.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 40 (100.0) | 21 (52.5) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (17.5) | 5 (12.5) |
| Anaemia | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (15.0) | 4 (10.0) |
| Febrile neutropenia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Eye disorders | 8 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (20.0) | 0 (0.0) |
| Night blindness | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Vision blurred | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) |
| Visual impairment | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Gastrointestinal disorders | 15 (37.5) | 11 (27.5) | 10 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 36 (90.0) | 10 (25.0) |
| Abdominal discomfort | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Abdominal pain | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Abdominal pain lower | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Constipation | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Diarrhoea | 13 (32.5) | 10 (25.0) | 9 (22.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 32 (80.0) | 9 (22.5) |
| Dry mouth | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Nausea | 9 (22.5) | 5 (12.5) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 16 (40.0) | 2 (5.0) |
| Stomatitis | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) |
| Vomiting | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Anal haemorrhage | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions | 7 (17.5) | 6 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 13 (32.5) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 1 (2.5) | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Malaise | 2 (5.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) |
| Oedema | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Oedema peripheral | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Pyrexia | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Hepatobiliary disorders | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 2 (5.0) |
| Hepatic function abnormal | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) |
| Liver disorder | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) |
| Infections and infestations | 1 (2.5) | 3 (7.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 1 (2.5) |
| Cystitis | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 1 (2.5) |
| Gastrointestinal infection | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Gingivitis | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Investigations | 3 (7.5) | 23 (57.5) | 7 (17.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 34 (85.0) | 8 (20.0) |
| Alanine aminotransferase increased | 4 (10.0) | 5 (12.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (25.0) | 1 (2.5) |
| Aspartate aminotransferase increased | 5 (12.5) | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (22.5) | 0 (0.0) |
| Blood albumin decreased | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood creatine increased | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Blood creatinine increased | 4 (10.0) | 13 (32.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 17 (42.5) | 0 (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Blood potassium decreased | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Creatinine renal clearance decreased | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 (2.5) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) |
| International normalised ratio increased | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Lymphocyte count decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 2 (5.0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 2 (5.0) |
| Platelet count decreased | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 2 (5.0) |
| Visual field tests abnormal | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Weight decreased | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| White blood cell count decreased | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) |
| Blood phosphorus decreased | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) |
| Protein urine present | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 3 (7.5) | 5 (12.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (22.5) | 1 (2.5) |

## 表 2.7.6.7.1.3-2　副作用一覧（10058020 試験）（続き）

| MedDRA(ver.22.0) | (N=40) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Grade 1<br>N (%) | Grade 2<br>N (%) | Grade 3<br>N (%) | Grade 4<br>N (%) | Grade 5<br>N (%) | Total*<br>N (%) | ≥Grade 3<br>N (%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 9 (22.5) | 5 (12.5) | 6 (15.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 20 (50.0) | 6 (15.0) |
| Dehydration | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 1 (2.5) |
| Decreased appetite | 10 (25.0) | 3 (7.5) | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 18 (45.0) | 5 (12.5) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Back pain | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Muscle spasms | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Dysgeusia | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Hypogeusia | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Seizure | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Renal and urinary disorders | 2 (5.0) | 6 (15.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (22.5) | 1 (2.5) |
| Bladder pain | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Haematuria | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) |
| Proteinuria | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) |
| Urinary incontinence | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Renal impairment | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 7 (17.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (17.5) | 0 (0.0) |
| Dysphonia | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (12.5) | 0 (0.0) |
| Pulmonary mass | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Oropharyngeal pain | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 11 (27.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (27.5) | 0 (0.0) |
| Alopecia | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Dermatitis acneiform | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Erythema | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Petechiae | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Pruritus | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Rash | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Skin hyperpigmentation | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) |
| Vascular disorders | 1 (2.5) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) |
| Hypertension | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| Hypotension | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |

Analysis Set: All Treated Patients
*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients) × 100
If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.
第 5.3.5.2.1 項 10058020 CSR Table 14.2.4.1 SA2-1431-020T-ATP-2E