ファイザー株式会社

本文書は情報提供を目的として開示されています。処方の決定は,
承認された添付文書に基づき行われるようにしてください。

販売名®／一般名：インライタ®／アキシチニブ

治験実施計画書：A4061035

治験の標題： 転移性腎細胞癌患者に対する二次治療としての AG-013736 の第 2 相試験

治験実施施設：日本の 18 施設

治験期間： 最初の同意取得日　2007 年 12 月 12 日
主要評価完了日　2010 年 2 月 26 日
最後の観察日　2013 年 8 月 9 日

開発段階：第 2 相

治験の目的：

主要目的：

- AG-013736（アキシチニブ）の転移性腎細胞癌（metastatic Renal Cell Cancer：mRCC）に対する腫瘍縮小効果を検討する。

副次目的：

- 無増悪生存期間（Progression-Free Survival：PFS）を評価する。
- 無増悪期間（Time to Tumor Progression：TTP）を評価する。
- 奏効期間（Duration of Response：DR）を評価する。
- 全生存期間（Overall Survival：OS）を評価する。
- アキシチニブの安全性を評価する。
- 薬力学的指標として可溶性血管内皮増殖因子受容体 1（soluble vascular endothelial growth factor receptor 1：s-VEGFR1），可溶性血管内皮増殖因子受容体 2（s-VEGFR2），可溶性血管内皮増殖因子受容体 3（s-VEGFR3），可溶性幹細胞因子受容体（soluble stem cell factor receptor：s-KIT），血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）の血漿中濃度推移を検討する。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

方法

治験デザイン：本試験は，mRCC 患者を対象としたアキシチニブ単剤投与，非盲検，非無作為化，多施設共同第 2 相試験として実施した。

アキシチニブを開始用量 5 mg 1 日 2 回（BID）で，1 サイクル 28 日の連続投与スケジュールで経口投与した。5 mg BID での忍容性が良好な場合，7 mg BID に増量し，最高 10 mg BID まで増量することとした。患者が投与中止基準に該当するまで投与の継続を可能とした。治験実施スケジュールを Table 1 に示す。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

Table 1.　治験実施スケジュール

実施項目	スクリーニング	第 1 サイクル（日±許容範囲）[a]				第 2～第 4 サイクル [a]（実施日±許容範囲）		第 5 サイクル以降 [a]（実施日±許容範囲）	終了・中止時（実施日±許容範囲）	
	投与開始前 14 日以内	1 日目 投与前	8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	15 日目	1 日	投与終了・中止時 [b]	追跡調査 投与終了 28 日以降 [c]
		- 4 日	± 4 日	± 4 日	± 4 日	± 4 日	± 4 日	± 4 日	+ 4 日	
同意取得	X[d]									
患者背景 [e]	X									
体重・体温・脈拍	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血圧 [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血圧（自宅での測定）[g]		治験期間中継続								
ECOG PS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液学的検査 [h]	X	X[i]	X	X	X	X	X	X	X	
凝固検査 [j]	X	X[i]	X	X	X	X	X	X	X	
血液生化学的検査 [k]	X	X[i]	X	X	X	X	X	X	X	
甲状腺機能検査 [l]	X	X[i]	X	X	X	X（第 2, 3 サイクルのみ）		X（奇数サイクルのみ）	X	
尿検査 [m]	X[n]	X[i]	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図 [o]	X			X[p]						
遺伝子型確認用採血		X								
PK 用採血（母集団 PK 解析用）[q]		X				X[q]（第 3 サイクルのみ）		X[q]（第 5，7 サイクルのみ）		
PK 用採血（用量増量時）[r]		用量増量時								
薬力学的指標用採血 [s]		X				X		X（第 7 サイクルまで）	X	
妊娠検査	X[t]									
腫瘍評価 [u]	X[v]					X[w]（第 3 サイクルのみ）		X[w]（奇数サイクルのみ）		X[x]
骨シンチグラフィー	X[v]									
脳 CT/MRI[y]	X[v]									
服薬状況		←							→	

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

Table 1.　治験実施スケジュール

実施項目	スクリーニング	第 1 サイクル（日±許容範囲）[a]				第 2～第 4 サイクル [a]（実施日±許容範囲）		第 5 サイクル以降 [a]（実施日±許容範囲）	終了・中止時（実施日±許容範囲）	
	投与開始前 14 日以内	1 日目 投与前	8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	15 日目	1 日	投与終了・中止時 [b]	追跡調査 投与終了 28 日以降 [c]
		- 4 日	± 4 日	± 4 日	± 4 日	± 4 日	± 4 日	± 4 日	+ 4 日	
併用薬・併用療法	◄									►
有害事象		◄							►	
重篤な有害事象	◄									►
生存調査 [z]		◄							►	

CT = コンピュータ断層撮影，ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，MRI = 磁気共鳴画像，PK = 薬物動態

a. 1 サイクルは 28 日間とする。
b. 最終服薬以降に各検査が行われていれば，改めて実施する必要はない。
c. 最終服薬日から 28 日目以降の来院にて，有害事象の観察を行う。
d. 同意取得：治験登録前 28 日以内に行う。
e. 患者背景：喫煙状況を含む。
f. 血圧：スクリーニング時を含め，各受診時に 1 時間以上の間隔をあけて 2 回測定する。血圧測定は座って 5 分間経過した後，座位にて行う。
g. 血圧（自宅での測定）：外来通院期間中，患者は自宅にて治験依頼者が提供した血圧計を用いて少なくとも1日2回，治験薬服用前に血圧を測定し，患者日記に記録する。患者は，収縮期血圧が150 mmHgまたは拡張期血圧が100 mmHgを超えて上昇した場合，または血圧上昇に伴って頭痛，視覚障害等の症状がみられた場合は，治験薬の服用をやめ，速やかに治験責任医師に連絡し，指示を仰ぐ。治験責任医師に連絡が取れず指示を受けられない場合には，治験薬を休薬している間に収縮期血圧が140 mmHg未満かつ拡張期血圧が90 mmHg未満に下がり血圧上昇に伴う症状も消失した場合，治験薬の服用を開始する。
h. 血液学的検査：赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球数，白血球分画，血小板数
i. スクリーニング時の検査を投与開始前の 7 日以内に実施した場合，第 1 サイクル 1 日目の検査は不要とする。
j. 凝固検査：プロトロンビン時間（PT），活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）
k. 血液生化学的検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），乳酸脱水素酵素（LDH），アルカリホスファターゼ（ALP），総蛋白，アルブミン，Ca，Na，K，Cl，総ビリルビン，血中尿素窒素（BUN），クレアチニン，グルコース
l. 甲状腺機能検査：Free-T3，Free-T4，TSH について，スクリーニング時，第 1 サイクル（1 日目，8 日目，15 日目，22 日目），第 2 サイクル（1 日目），第 3 サイクル（1 日目），それ以降は奇数サイクルの 1 日目に検査する。甲状腺機能低下症が認められた場合，甲状腺機能の正常な状態を維持するため，標準的な治療を行う。
m. 尿検査：尿蛋白，尿糖，尿潜血（いずれも定性・半定量），尿沈渣（スクリーニング時，各サイクル 1 日目のみ）。ただし，尿試験紙法で尿蛋白が 2+ 以上の場合，24 時間蓄尿を実施する。尿沈渣では赤血球形態，赤血球円柱について顕微鏡観察を行う。
n. 尿検査：尿試験紙法で尿蛋白が 2+以上の場合，24 時間蓄尿を実施し，総蛋白が 2 g /24 時間未満の場合エントリー可能。
o. 12 誘導心電図：QTc 間隔の平均値を測定するため，約 2 分間隔で連続 3 回，12 誘導心電図の測定を行う。心電図測定はスクリーニング時，第 1 サイクル 15 日目のアキシチニブ投与約 1～3 時間後および投与終了・中止時に実施する。QTc 間隔の平均値が延長した場合（>500 msec），治験実施施設の心臓内科医に心電図の判読を依頼する。臨床的に必要と判断された場合，追加で心電図検査を実施する。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

p. 12 誘導心電図：第 1 サイクル 15 日目の心電図検査は投与 1～3 時間後に実施する。

q. PK 用採血（母集団 PK 解析用）：第 1，3，5，7 サイクルの 1 日目に実施する。第 1 サイクル 1 日目では，午前中の院内での服用 2 時間後に採取する。第 3，5，7 サイクルの 1 日目では，午前中の院内での服用前，および服用 2 時間後に採取する。患者が来院前に治験薬を服用または採血実施前の 3 日間に休薬・減量した等の理由により PK 採血を実施できなかった場合，次回来院時に実施する。

r. PK 用採血（増量時）：第 1 サイクル 15 日目以降，用量を増量した患者は，増量開始から 5 日目以降の来院（次の増量前）で 4 時間までの PK 用採血を行う。採取ポイントは，投与前（実施医療機関での朝服用直前），投与後 1，2，3，4 時間後。増量時に一度 4 時間までの PK 用採血を実施した場合は，その後再度同じ用量へ増量を行った時点での 4 時間までの PK 用採血は不要とする。

s. 薬力学的指標：s-VEGFR1，s-VEGFR2，s- VEGFR3，s-KIT，VEGF の血漿中濃度。第 7 サイクルまでの各サイクルの 1 日目および投与終了・中止時に採血を行う。

t. 妊娠検査：投与開始前 7 日以内に実施する。

u. 腫瘍評価：スクリーニング時の検査では少なくとも胸部・腹部・骨盤 CT/MRI および骨スキャンを実施する。

v. 腫瘍評価：投与開始前 28 日以内（骨シンチグラフィーについては 42 日以内）に腫瘍評価を実施している場合，それらの結果をスクリーニング時の検査として利用できる。

w. 腫瘍評価：第 3 サイクル 1 日目以降，奇数サイクルの 1 日目に実施する（許容範囲は±7 日）。スクリーニング時に骨転移が認められている場合，骨スキャンは 8 週ごとに実施する。奏効（CR，PR）が認められた場合，奏効の確定のため，全ての検査（CT/MRI，骨スキャン）を 4 週以降に速やかに実施する。奏効確定のための検査を実施した場合，以降の腫瘍評価を偶数サイクルに実施するようにスケジュールを変更することを可能とする。

x. 投与中止時までに RECIST による疾患進行（progressive disease: PD）が確認されていない場合，最終服薬日から 28 日後（許容範囲は+ 7 日）に腫瘍評価を実施する。ただし，最終服薬日から 28 日間の間に次治療を開始した場合は不要とする。

y. 脳 CT/MRI：脳転移による臨床症状が認められた場合，追加実施する。

z. 生存調査：投与終了・中止から少なくとも6ヵ月ごとに実施する。調査期間は最終症例の投与開始から少なくとも3年とする。

被験者数（計画および実際の解析例数）：予定症例数 63 例に対して 64 例の患者が組み入れられた。全 64 例が日本人患者であり，全例が有効性および安全性の解析対象となった。

主な組み入れ基準：淡明細胞癌のコンポーネントを有する mRCC と組織学的に診断され，サイトカイン療法による一次治療に抵抗性を示し，腎摘除の既往のある，固形がんの効果判定基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST）で定義される測定可能病変を少なくとも 1 つ有する，コントロール不良の高血圧がない，20 歳以上の男性および女性の患者を適格とした。また，胃腸障害がある，強力な CYP3A4 阻害薬または CYP1A2/3A4 誘導薬を使用中または治験期間中に使用する可能性がある，活動性のてんかん発作または脳転移がある，あるいは喀血が認められる患者は除外した。

治験薬の投与：治験薬はアキシチニブを 1 mg または 5 mg 含有するフィルムコーティング錠である。開始用量は 5 mg BID とし，食後に経口投与する。可能な限り 12 時間ごとの投与間隔で毎日ほぼ同じ時刻に投与することとした。1 サイクルを 28 日間とし，投与中止基準に該当するまで投与の継続を可能とした。

連続した 2 週間の間に，グレード 2（CTCAE-Ver.3.0）を超える本薬との因果関係を否定できない有害事象が認められず，150 mmHg（収縮期血圧）または 90 mmHg（拡張期血圧）を超える血圧の上昇がみられず，かつ降圧薬の投与を受けていない場合，可能な限り 7 mg BID に増量し，最大 10 mg BID まで増量することとした。増量は少なくとも 2 週間以上の間隔をあけて行うことを可能とした。なお，担当医師の臨床的判断により増量を行うことを可能とした。

有効性，安全性および薬力学の評価

主要評価項目

- 客観的奏効率（Objective response rate: ORR）

副次評価項目

- PFS
- TTP
- DR
- OS
- 有害事象および臨床検査値の異常変動
- s-VEGFR1，s-VEGFR2，s-VEGFR3，s-KIT，VEGF の血漿中濃度

安全性の評価：有害事象の観察，臨床検査値，血圧測定および心電図検査結果により安全性を評価した。

統計解析方法：1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を Intent-to-treat（ITT）集団とし，この集団を対象に有効性および安全性を解析した。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

ORR，PFS，TTP の解析では，ITT 集団のうち，ベースライン時の腫瘍評価のない症例，および誤って本治験に組み入れられた症例を除外し，代替症例を含めることとした。完全奏効（CR）または部分奏効（PR）が確認されたすべての症例を DR の解析の対象とした。

ORR とその両側 95%信頼区間を F 分布に基づき正確法で算出した。PFS，TTP，DR および OS を Kaplan-Meier 法を用いて要約した。それぞれの期間の中央値とその 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley の方法を用いて算出した。ORR，PFS，TTP および DR の主要解析には，効果判定委員会（Independent Review Committee：IRC）による判定を用い，副次解析で治験責任医師による判定を用いた。

治験薬投与の中止後に被験者が次の抗癌治療を受けた場合，次の治療開始後に収集されたデータは有効性解析（生存期間は除く）に使用しなかった。

s-VEGFR1，s-VEGFR2，s-VEGFR3，s-KIT，VEGF の血漿中濃度について記述統計量により要約した。

結果

ここに示す結果は，治験の終了時（最終被験者最終来院日：2013 年 8 月 9 日）のデータに基づく。

被験者の内訳および人口統計学的特性：64 例がアキシチニブの投与を受け，そのほとんどの被験者（59 例，92.2%）は治験を中止した。主な中止理由は「治験対象疾患の増悪または再発」（42 例，65.6%）および「治験薬と関連のある有害事象」（16 例，25.0%）であった。3 年間の OS 観察期間終了時（治験終了時）に治験薬投与を継続していた 5 例は，治験終了後に市販のアキシチニブが処方された。これら 5 例は治験完了例として記録された。被験者の内訳を Table 2 に示した。

Table 2.　被験者内訳

	アキシチニブ
登録例数	64
治験薬投与例数	64
補充例数	0
治験完了例数（%）	5 (7.8)
治験中止例数（%）	59 (92.2)
中止理由	
治験薬と関連あり	16 (25.0)
有害事象	16 (25.0)
治験薬と関連なし	43 (67.2)
全身状態の悪化	1 (1.6)
治験対象疾患の増悪または再発	42 (65.6)

例数（**%**）

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

人口統計学的特性を Table 3 に示した。

Table 3.　人口統計学的特性

	アキシチニブ		
	男性	女性	合計
被験者数	44	20	64
年齢（歳）			
18 歳未満	0	0	0
18～44 歳	4	2	6
45～64 歳	21	9	30
65 歳以上	19	9	28
平均値	62.1	61	61.8
標準偏差	11	10.7	10.8
範囲	37-80	34-77	34-80
人種			
アジア人	44	20	64
体重（kg）			
平均値	66.8	53.1	62.5
標準偏差	11.8	8.7	12.6
範囲	47.7-105.4	37.0-72.0	37.0-105.4
例数	44	20	64
身長（cm）			
平均値	166.3	152.8	162.1
標準偏差	5.9	6.7	8.8
範囲	152.5-178.0	139.2-165.0	139.2-178.0
例数	44	20	64
喫煙習慣			
非喫煙者	6	16	22
喫煙者	5	0	5
元喫煙者	33	4	37
アレルギー			
あり	7	3	10
なし	37	17	54

例数

治験薬を投与した 64 例すべてを対象に，有効性および安全性を解析した。

有効性および薬力学の結果

主要評価項目：効果判定委員会判定において，CR は認められなかったが，PR は，主要解析後に奏効が認められた 1 例を含め，64 例中 33 例（51.6%）に認められ，ORR は 51.6%（95%信頼区間：38.7%～64.2%）であった。非奏効例の最良総合効果は，28 例（43.8%）が病状安定（Stable Disease: SD），1 例（1.6%）が疾患進行（Progressive Disease: PD），2 例（3.1%）が判定不能（治験期間中に腫瘍病変の評価なし）であった。最良総合効果を Table 4 にまとめた。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

Table 4.　最良総合効果（効果判定委員会判定）

	アキシチニブ (N = 64)
完全奏効（CR）	0
部分奏効（PR）	33 (51.6)
病状安定（SD）	28 (43.8)
疾患進行（PD）	1 (1.6)
病状悪化	0
早期死亡	0
判定不能	2 (3.1)
奏効率（ORR）（CR+PR）	33 (51.6)
95%信頼区間 [a]	[38.7, 64.2]

a.　二項分布に基づき正確法で算出した。　例数（%）

治験責任医師の判定では，CR は認められず，PR は，主要解析後に奏効が認められた 1 例を含め，64 例中 36 例（56.3%）に認められ，ORR は 56.3%（95%信頼区間：43.3%～68.6%）であった。非奏効例の最良総合効果は，25 例（39.1%）が SD，1 例（1.6%）が PD，2 例（3.1%）が判定不能（治験期間中に腫瘍病変の評価なし）であった。

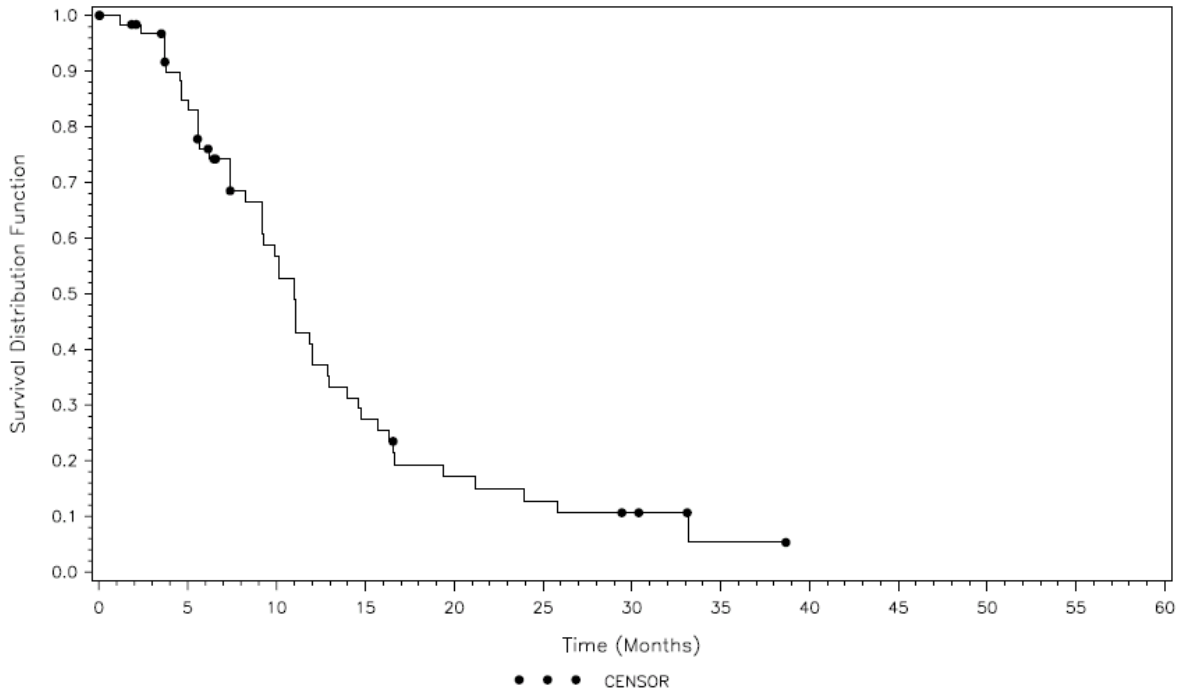
副次評価項目：

無増悪生存期間（PFS）

試験の終了時に，効果判定委員会判定で 64 例に 48 件の PFS イベントが認められおり，PFS の中央値は 11 ヵ月（95%信頼区間：9.2～12.0 ヵ月）であった。これらの PFS イベントはすべて PD であった。治験責任医師の判定でも同様の結果であった。PFS の Kaplan-Meier 曲線（効果判定委員会判定）を Figure 1 に示す。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

Figure 1.　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線（効果判定委員会判定）



無増悪期間（TTP）

本試験では，PD が確認される前に死亡した患者はいないため，TTP は PFS と一致した。

奏効期間（DR）

効果判定委員会判定に基づく奏効例（確定 PR 例）33 例中 25 例（75.8%）にその後の PD が認められた。DR の中央値は 11.1 ヵ月（95% 信頼区間：8.2～13.7 ヵ月）であった。治験責任医師判定に基づく奏効例 36 例では 30 例（83.3%）に PD が認められ，DR の中央値は 12.8 ヵ月（95% 信頼区間：7.7～17.5 ヵ月）であった。

全生存期間（OS）

治験の終了時に死亡が 43 例（67.2%）に認められた。死因は全例が治験の対象疾患であった。12 ヵ月，24 ヵ月，36 ヵ月，48 ヵ月の時点の生存率は，それぞれ 92.1%，68.3%，55.6%，41.3% であった。OS の中央値は 37.3 ヵ月（95%信頼区間：28.6～49.9 ヵ月）であった。

OS の要約を Table 5 に示す。OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 2 に示す。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

Table 5.　全生存期間（OS）

	アキシチニブ N=64
死亡例数（%）	43 (67.2)
死因（%）	
治験対象疾患	43 (67.2)
打ち切り例数（%）	21 (32.8)
打ち切り理由（%）	
生存	20 (31.3)
追跡不能	1 (1.6)
6 ヵ月時点の生存率 [a]（95%信頼区間 [b]）	98.4 (89.4, 99.8)
12 ヵ月時点の生存率 [a]（95%信頼区間 [b]）	92.1 (82.1, 96.6)
24 ヵ月時点の生存率 [a]（95%信頼区間 [b]）	68.3 (55.3, 78.3)
36 ヵ月時点の生存率 [a]（95%信頼区間 [b]）	55.6 (42.5, 66.8)
48 ヵ月時点の生存率 [a]（95%信頼区間 [b]）	41.3 (29.1, 53.1)
事象発生までの時間の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）	
四分位点（95%信頼区間）[c]	
25%	19.4 (14.6, 27.8)
50%	37.3 (28.6, 49.9)
75%	NE (51.2, NE)

N =全被験者数，NE = 評価不能。

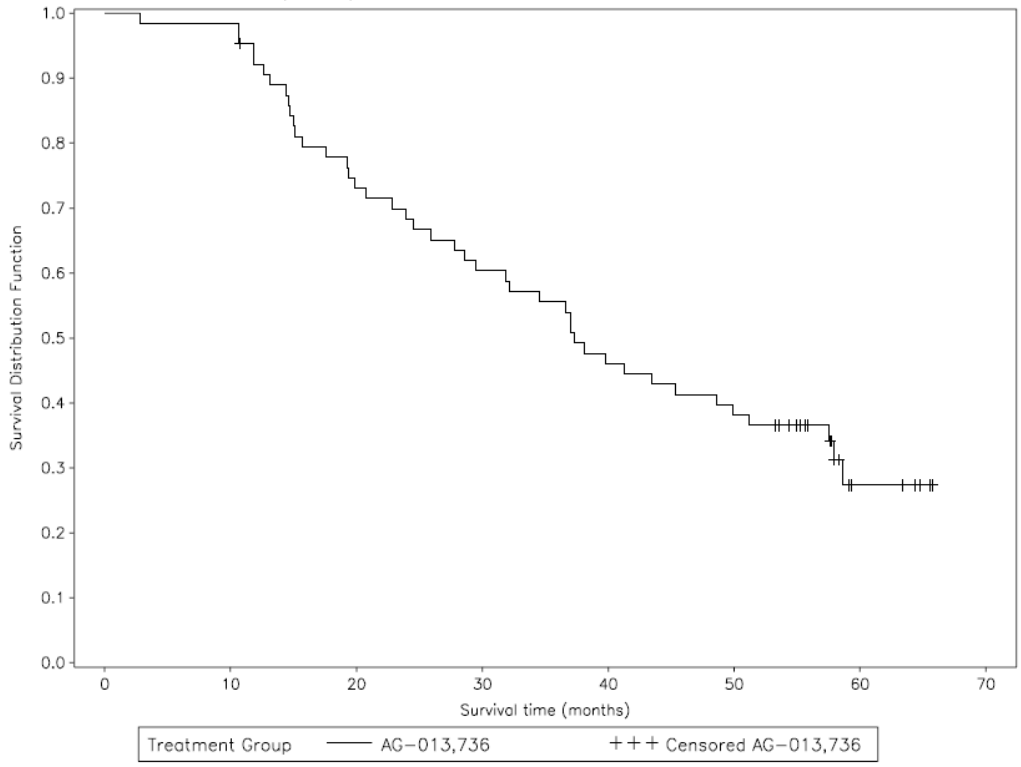
a. Kaplan-Meier 曲線より推定。

b. Kaplan-Meier 法（積極限法）により算出。

c. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

Figure 2.　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



<u>薬力学の結果：</u>可溶性蛋白質の血漿中濃度について，試験終了時までの各評価時における第 1 サイクル 1 日目（ベースライン）からの変化率を Table 6 に示す。

s-VEGFR1 濃度の中央値は試験中を通してベースラインより低下し，変化率は-12.78%～-30.95%の範囲（第 7 サイクルまでの期間）であった。投与終了・中止時の変化率は-9.75%で，他の来院時と比べて小さな変化であった。

s-VEGFR2 濃度の中央値も試験中を通してベースラインより低下し，変化率は-32.90%～-41.19%の範囲（第 7 サイクルまでの期間）であった。投与終了・中止時の変化率は-27.18%で，他の来院時と比べて小さな変化であった。

s-VEGFR3 濃度の中央値も試験中を通してベースラインより低下し，変化率は-23.76%～-39.71%の範囲（第 7 サイクルまでの期間）であった。投与終了・中止時の変化率は 5.37%で，ベースラインと比べて上昇していた。

s-KIT 濃度の中央値は第 2 サイクル 1 日目にベースラインと比べて最も低下し，その後，ベースラインの値に戻る傾向が認められた。変化率は第 7 サイクル 1 日目で 3.49%，投与終了・中止時で 0.24%であった。

VEGF-A 濃度の中央値は試験期間中を通してベースラインと比べて上昇し，変化率は 80.89%～166.85%の範囲（第 7 サイクルまでの期間）であった。投与終了・中止時の変化率は 54.00%で，他の来院時と比べて小さな変化であった。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

Table 6.　可溶性蛋白質の血漿中濃度における第 1 サイクル 1 日目（ベースライン）からの変化率（%）

		アキシチニブ	
		ベースラインからの変化率（%）	
可溶性蛋白質	来院日	例数	中央値（最小値，最大値）
s-VEGFR1	第 1 サイクル 1 日目	64	–
	第 2 サイクル 1 日目	63	-26.41 (-100.0, 23.4)
	第 3 サイクル 1 日目	60	-24.48 (-61.8, 507.8)
	第 4 サイクル 1 日目	59	-12.78 (-70.5, 90.6)
	第 5 サイクル 1 日目	57	-22.67 (-100.0, 101.6)
	第 6 サイクル 1 日目	52	-29.27 (-65.1, 48.9)
	第 7 サイクル 1 日目	48	-30.95 (-100.0, 29.2)
	投与終了・中止時	55	-9.75 (-100.0, 1705.2)
s-VEGFR2	第 1 サイクル 1 日目	64	–
	第 2 サイクル 1 日目	63	-33.50 (-71.6, 92.7)
	第 3 サイクル 1 日目	60	-32.90 (-68.4, 92.7)
	第 4 サイクル 1 日目	59	-34.81 (-61.5, 149.4)
	第 5 サイクル 1 日目	57	-35.39 (-63.4, 261.8)
	第 6 サイクル 1 日目	52	-38.89 (-71.5, 225.6)
	第 7 サイクル 1 日目	48	-41.19 (-60.7, 296.9)
	投与終了・中止時	55	-27.18 (-64.3, 165.6)
s-VEGFR3	第 1 サイクル 1 日目	64	–
	第 2 サイクル 1 日目	63	-39.69 (-80.8, 2.5)
	第 3 サイクル 1 日目	60	-39.71 (-76.8, 66.5)
	第 4 サイクル 1 日目	59	-25.63 (-100.0, 65.7)
	第 5 サイクル 1 日目	57	-23.76 (-100.0, 54.8)
	第 6 サイクル 1 日目	52	-25.92 (-83.0, 109.0)
	第 7 サイクル 1 日目	48	-35.75 (-100.0, 51.1)
	投与終了・中止時	55	5.37 (-100.0, 240.0)
s-KIT	第 1 サイクル 1 日目	64	–
	第 2 サイクル 1 日目	63	-12.10 (-38.7, 28.5)
	第 3 サイクル 1 日目	60	-8.10 (-39.8, 25.1)
	第 4 サイクル 1 日目	59	-9.20 (-43.2, 30.8)
	第 5 サイクル 1 日目	57	-2.20 (-37.4, 48.1)
	第 6 サイクル 1 日目	52	-1.15 (-43.5, 44.0)
	第 7 サイクル 1 日目	48	3.49 (-23.1, 65.3)
	投与終了・中止時	55	0.24 (-41.1, 63.3)
VEGF-A	第 1 サイクル 1 日目	64	–
	第 2 サイクル 1 日目	63	117.89 (-66.6, 996.8)
	第 3 サイクル 1 日目	60	91.81 (-54.2, 634.0)
	第 4 サイクル 1 日目	59	80.89 (-48.6, 656.0)
	第 5 サイクル 1 日目	57	114.89 (-66.0, 825.7)
	第 6 サイクル 1 日目	52	141.56 (-69.2, 900.0)
	第 7 サイクル 1 日目	48	166.85 (-39.7, 1163.8)
	投与終了・中止時	55	54.00 (-89.7, 415.6)

s-KIT = 可溶性幹細胞因子受容体，s-VEGFR = 可溶性血管内皮増殖因子受容体，VEGF-A = 血管内皮増殖因子 A

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

安全性の結果：被験者の **5%**以上に発現した有害事象を Table 7 に示す。

Table 7.　被験者の 5%以上に発現した有害事象（器官別大分類，基本語別）[a]

器官別大分類，MedDRA 基本語	アキシチニブ（N=64）	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
	全サイクル	全サイクル
有害事象発現例数	**64 (100)**	**63 (98.4)**
全有害事象	64 (100)	63 (98.4)
血液およびリンパ系障害	10 (15.6)	7 (10.9)
貧血	5 (7.8)	2 (3.1)
耳および迷路障害	12 (18.8)	12 (18.8)
耳鳴	5 (7.8)	4 (6.3)
内分泌障害	31 (48.4)	31 (48.4)
甲状腺機能低下症	31 (48.4)	31 (48.4)
胃腸障害	59 (92.2)	56 (87.5)
腹痛	8 (12.5)	8 (12.5)
上腹部痛	9 (14.1)	7 (10.9)
口唇炎	6 (9.4)	5 (7.8)
便秘	14 (21.9)	10 (15.6)
齲歯	5 (7.8)	3 (4.7)
下痢	44 (68.8)	42 (65.6)
消化不良	5 (7.8)	5 (7.8)
胃炎	6 (9.4)	5 (7.8)
悪心	22 (34.4)	18 (28.1)
口内炎	15 (23.4)	15 (23.4)
嘔吐	14 (21.9)	12 (18.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (76.6)	48 (75.0)
胸痛	10 (15.6)	9 (14.1)
顔面浮腫	4 (6.3)	3 (4.7)
疲労	35 (54.7)	35 (54.7)
倦怠感	10 (15.6)	9 (14.1)
粘膜の炎症	4 (6.3)	4 (6.3)
浮腫	6 (9.4)	5 (7.8)
末梢性浮腫	7 (10.9)	6 (9.4)
発熱	10 (15.6)	5 (7.8)
肝胆道系障害	14 (21.9)	11 (17.2)
肝機能異常	8 (12.5)	7 (10.9)
感染症および寄生虫症	43 (67.2)	24 (37.5)
膀胱炎	4 (6.3)	1 (1.6)
胃腸炎	4 (6.3)	2 (3.1)
歯肉炎	4 (6.3)	2 (3.1)
帯状疱疹	4 (6.3)	3 (4.7)
鼻咽頭炎	25 (39.1)	5 (7.8)
歯周炎	8 (12.5)	8 (12.5)
傷害，中毒および処置合併症	11 (17.2)	3 (4.7)
転倒	6 (9.4)	1 (1.6)
臨床検査	48 (75.0)	46 (71.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (23.4)	15 (23.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (23.4)	15 (23.4)
血中アルブミン減少	7 (10.9)	6 (9.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (20.3)	12 (8.8)
血中クレアチニン増加	5 (7.8)	5 (7.8)

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

Table 7.　被験者の 5%以上に発現した有害事象（器官別大分類，基本語別）[a]

器官別大分類，MedDRA 基本語	アキシチニブ（N=64）	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
	全サイクル	全サイクル
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (12.5)	7 (10.9)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4 (6.3)	4 (6.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	21 (32.8)	21 (32.8)
血中尿素増加	6 (9.4)	6 (9.4)
尿中血陽性	5 (7.8)	4 (6.3)
C-反応性蛋白増加	7 (10.9)	2 (3.1)
ヘモグロビン減少	5 (7.8)	4 (6.3)
好中球数減少	4 (6.3)	4 (6.3)
血小板数減少	8 (12.5)	7 (10.9)
尿蛋白	5 (7.8)	5 (7.8)
体重減少	21 (32.8)	20 (31.3)
代謝および栄養障害	31 (48.4)	30 (46.9)
食欲減退	27 (42.2)	26 (40.6)
高脂血症	5 (7.8)	5 (7.8)
筋骨格系および結合組織障害	40 (62.5)	27 (42.2)
関節痛	15 (23.4)	13 (20.3)
背部痛	13 (20.3)	7 (10.9)
筋骨格痛	9 (14.1)	6 (9.4)
筋骨格硬直	5 (7.8)	4 (6.3)
頚部痛	5 (7.8)	4 (6.3)
神経系障害	32 (50.0)	29 (45.3)
浮動性めまい	7 (10.9)	6 (9.4)
味覚異常	12 (18.8)	12 (18.8)
頭痛	18 (28.1)	16 (25.0)
感覚鈍麻	5 (7.8)	4 (6.3)
精神障害	6 (9.4)	3 (4.7)
不眠症	4 (6.3)	2 (3.1)
腎および尿路障害	35 (54.7)	35 (54.7)
蛋白尿	33 (51.6)	33 (51.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	49 (76.6)	46 (71.9)
咳嗽	13 (20.3)	8 (12.5)
発声障害	34 (53.1)	34 (53.1)
鼻出血	17 (26.6)	16 (25.0)
口腔咽頭痛	9 (14.1)	7 (10.9)
上気道の炎症	4 (6.3)	2 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	55 (85.9)	53 (82.8)
脱毛症	5 (7.8)	5 (7.8)
過角化	4 (6.3)	4 (6.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	48 (75.0)	48 (75.0)
そう痒症	6 (9.4)	5 (7.8)
発疹	17 (26.6)	13 (20.3)
血管障害	56 (87.5)	56 (87.5)
高血圧	56 (87.5)	56 (87.5)

有害事象と重篤な有害事象は区別していない。　例数（%）

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities，N = 評価した被験者数

a.　因果関係を問わない有害事象の全サイクルにおける発現率に基づく。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

重篤な有害事象が発現した被験者一覧を Table 8 に示す。

Table 8.　重篤な有害事象

シリアル No.	性別/年齢 [a]	発現時の用量 [b]	有害事象 MedDRA Ver. 16.0 基本語	グレード [c]	発現日	因果関係 [d]	治験薬の対応	転帰
1	M/73	5 mg	胆嚢炎	3	40	なし	休薬	回復
2	M/61	5 mg	脱水	2	42	否定できない	休薬	回復
	M/62	5 mg	気胸	2	365	否定できない	休薬	回復
3	M/56	5 mg	蛋白尿	2	71	否定できない	休薬	回復
		3 mg	食欲減退	3	124	否定できない	投与中止	回復
		3 mg	倦怠感	3	124	否定できない	投与中止	回復
4	M/64	5 mg	下痢	2	251	否定できない	休薬	回復
		5 mg	嘔吐	2	252	否定できない	休薬	回復
		5 mg	脱水	3	253	否定できない	休薬	回復
5	F/75	5 mg	下痢	3	189	否定できない	減量	回復
		3 mg	平衡障害	3	299	否定できない	減量	回復
		2 mg	消化性潰瘍	3	319	否定できない	休薬	回復
		2 mg	十二指腸狭窄	3	340	否定できない	休薬	回復
6	F/62	0 mg	アナフィラキシー反応 [e]	3	1401	なし	投与終了済み [f]	回復
7	M/60	5 mg	心筋梗塞 [e]	4	1160	否定できない	投与中止	回復中
8	F/65	3 mg	低ナトリウム血症	3	114	否定できない	用量変更せず	回復
9	F/46	0 mg	憩室炎 [e]	3	1220	なし	投与終了済み [g]	回復
10	M/77	0 mg	疾患進行 [h]	5	64	なし	投与終了済み [i]	死亡
			腎細胞癌 [h]	5	64	なし	投与終了済み [i]	死亡
11	M/37	2 mg	肺炎	2	136	否定できない	休薬	回復中
12	M/50	5 mg	虫垂炎	4	692	なし	休薬	回復
		5 mg	胆管結石 [e]	3	698	なし	休薬	回復
13	M/43	5 mg	高血圧	4 3 2	7	否定できない	投与中止	回復中
		5 mg	くも膜下出血	2	13	否定できない	投与中止	回復中
		5 mg	可逆性後白質脳症症候群 [j]	1	13	否定できない	投与中止	回復中
14	M/67	2 mg	肺炎 [e]	2	753	なし	休薬	回復
15	F/64	3 mg	クリプトコッカス症	3	113	否定できない	用量変更せず	回復
	F/65	2 mg	高血圧	3	450	否定できない	用量変更せず	回復
	F/68	2 mg	腎盂腎炎 [e]	2	1461	なし	休薬	回復
16	M/39	10 mg	喀血	2	312	否定できない	休薬	回復
17	F/68	5 mg	胃腸出血	2	144	否定できない	休薬	回復
		5 mg	意識消失	3	144	否定できない	休薬	回復
18	M/50	3 mg	十二指腸潰瘍	3	401	なし	休薬	回復
	M/51	3 mg	下痢 [e]	2	813	否定できない	休薬	回復
		3 mg	急性腎不全 [e,k]	3	821	なし	休薬	回復
		3 mg	嘔吐 [e]	2	819	否定できない	休薬	回復
19	M/62	3 mg	不安定狭心症	3	621	否定できない	休薬	回復
	M/64	0 mg	不安定狭心症 [e,l]		1208	なし	投与終了済み [m]	回復
20	M/55	5 mg	胃腸炎	3	152	否定できない	休薬	回復
	M/56	5 mg	上部消化管出血	3	356	否定できない	休薬	回復
21	M/60	7 mg	急性心筋梗塞 [e]	4	528	否定できない	休薬	回復

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

Table 8.　重篤な有害事象

シリアル No.	性別/年齢 [a]	発現時の用量 [b]	有害事象 MedDRA Ver. 16.0 基本語	グレード [c]	発現日	因果関係 [d]	治験薬の対応	転帰
22	M/61	3 mg	甲状腺機能亢進症	4	142	否定できない	投与中止	回復

F = 女性，M = 男性，MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities

a. 発現時の年齢
b. 発現時の 1 回用量または発現前の最後の用量
c. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 に従った重症度分類
d. 治験責任医師の判定
e. 主要解析後に新たに報告された事象
f. 投与開始後 1400 日目に投与中止
g. 投与開始後 1176 日目に投与中止
h. 治験データベースに入力されている事象は「疾患進行」のみ。
i. 投与開始後 62 日目に投与中止
j. 治験データベースには「白質脳症」として報告されている。
k. 治験データベースには「腎不全」として報告されている。
l. 不安定狭心症は当初，重篤でない有害事象として治験データベースへ入力された。有害事象の報告期間終了後，すなわち，最終投与から 28 日を超えた後，重篤化し，安全性データベースにのみ重篤な有害事象として報告された。
m. 投与開始後 1149 日目に投与中止

重篤な有害事象は 22 例に 41 件が発現した。そのうち 16 例に発現した 30 件が，治験薬との因果関係を否定できないと判定された。2 例以上の被験者に発現が認められた重篤な有害事象は，下痢，高血圧，脱水，嘔吐であった。1 例が疾患進行により死亡したが，治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による治験薬の投与中止を Table 9 に示す。16 例（25.0%）が有害事象により投与を中止した。投与中止の原因となった有害事象として尿中蛋白質が最も多く，9 例（14.1%）に報告された［MedDRA 基本語：蛋白尿（7 例），尿蛋白（1 例），尿中蛋白陽性（1 例）］。そのほか，赤血球増加症，倦怠感，心筋梗塞，くも膜下出血，不安，体重減少，甲状腺機能亢進症が各 1 例に報告された。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

Table 9.　有害事象による投与中止

シリアル No.	性別/年齢	有害事象 MedDRA Ver 16.0	発現日／消失日 サイクル（日）	発現日／消失日 [a]	グレード	因果関係
1	M/64	赤血球増加症	サイクル 1（15）/2（7）	15/35	2	否定できない
2	M/56	倦怠感	サイクル 5（12）/5（19）	124/131	3	否定できない
3	M/60	蛋白尿	サイクル 9（15）/追跡期間（2）	239/(>645)	2	否定できない
4	M/70	尿中蛋白陽性	サイクル 6（18）/6（29）	158/169	3	否定できない
5	F/54	蛋白尿	サイクル 2（1）/追跡期間（2）	29/141	2	否定できない
6	M/74	尿蛋白	サイクル 1（8）/8（50）	8/(>246)	2	否定できない
7	M/57	心筋梗塞	サイクル 42（33）/追跡期間（12）	1181/(>1198)	2	否定できない
8	M/65	蛋白尿	サイクル 1（22）/15（29）	22/(>421)	2	否定できない
9	M/43	くも膜下出血	サイクル 1（13）/1（34）	13/(>34)	2	否定できない
10	M/63	蛋白尿	サイクル 42（1）/追跡期間（1）	1148/(>1372)	2	否定できない
11	M/77	不安	サイクル 1（15）/追跡期間（20）	15/(>79)	2	否定できない
12	M/79	体重減少	サイクル 4（1）/追跡期間（10）	85/(>155)	2	否定できない
13	M/72	蛋白尿	サイクル 1（8）/5（15）	8/(>127)	2	否定できない
14	F/61	蛋白尿	サイクル 2（14）/2（36）	42/64	3	否定できない
15	M/79	蛋白尿	サイクル 1（22）/7（19）	22/187	2	否定できない
16	M/61	甲状腺機能亢進症	サイクル 6（2）/6（14）	142/154	4	否定できない

F = 女性，M = 男性，MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities
a.　投与開始日を起点とした日数。投与初日を第 1 日とする。

9 例（14.1%）が有害事象により減量し（休薬を伴わない），58 例（90.6%）が有害事象により休薬（一部，減量を伴う）した。

疾患進行による死亡が 1 例報告されたが，治験薬との因果関係は否定された。

投与開始後，62 例（97%）に少なくとも 1 件の臨床検査値異常が認められた（ベースラインの異常は問わない）。主な臨床検査値異常は，甲状腺刺激ホルモン（TSH）の正常範囲上限（ULN）の 1.2 倍を超える増加（54 例，84%）および尿蛋白（41 例，64%）であった。一部の被験者では投与期間中に TSH の増加と減少の両方が認められた。

結論：

- CR は認められず，64 例中の 33 例（51.6%）に PR が認められた。効果判定委員会判定による ORR は 51.6%（95%信頼区間：38.7%～64.2%）であった。治験責任医師判定による ORR は 56.3%（95%信頼区間：43.3%～68.6%）であった。

- PFS の中央値は 11 ヵ月（95%信頼区間：9.2～12.0 ヵ月）であった。治験の終了時に死亡が 43 例（67.2%）に認められた。死因は全例が治験の対象疾患であった。12 ヵ月，24 ヵ月，36 ヵ月，48 ヵ月の時点の生存率は，それぞれ 92.1%，68.3%，55.6%，41.3%であった。OS の中央値は 37.3 ヵ月（95%信頼区間：28.6～49.9 ヵ月）であった。

- 因果関係を問わない主な有害事象（発現率 50%以上）は高血圧，手掌・足底発赤知覚不全症候群，下痢，発声障害であった。有害事象は概して臨床的に管理可能で，予期しない毒性は認められなかった。投与開始用量（5 mg BID）より治験薬を増量した被験者に毒性の増加は認められなかったが，増量した被験者が少なかった（7.8%）ことに留意する必要がある。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44

- TSH の増加（一時的に減少の見られた例も含む）が高頻度で見られた。

- 投与中止の原因となった主な有害事象は蛋白尿であった。

- アキシチニブの投与により s-VEGFR1，s-VEGFR2，s-VEGFR3 の濃度の低下，VEGF 濃度の上昇が認められた。s-KIT 濃度への影響はほとんどなかった。

- 探索的解析の結果，s-VEGFR2 濃度の低下が大きい被験者では，より ORR が高く，PFS および OS がより長いことが示唆された。また，第 1 サイクル 1 日目から第 2 第 2 サイクル 1 日目までに拡張期血圧が 90 mmHg 以上を示した被験者は，90 mmHg 以上を示さなかった被験者より OS が長いことが示された。

090177e1875e4ad7\Approved\Approved On: 16-Dec-2015 07:44