

Novartis A2201/GEOMETRY-mono1

Novartis

Novartis

Novartis

Novartis: MET 14

Novartis: 1 400mg 1 2

Novartis A2201/GEOMETRY mono-1^{1,2}

1 Novartis A2201

2 Wolf, J., et al. N Engl J Med. 383(10), 944-957, 2020.

Novartis 8

Novartis

GEOMETRY mono-1

Novartis

Novartis

Image

目的	EGFR遺伝子野生型・ALK遺伝子転座陰性のMET制御異常(MET遺伝子増幅又はMET遺伝子エクソン14スキッピング変異)を有する進行性/転移性(ⅢB期又はⅣ期)NSCLC患者を対象にタブレクタ単剤投与時の有効性、安全性、薬物動態を検討する。																							
対象	1又は2ラインの化学療法で疾患進行又は不耐容が確認された、あるいは化学療法歴がないEGFR遺伝子野生型でALK遺伝子転座陰性のMET制御異常(MET遺伝子増幅又はMET遺伝子エクソン14スキッピング変異)を有するⅢB期又はⅣ期NSCLC患者334例(日本人45例を含む) 本製品情報概要では、MET遺伝子増幅の有無は問わずMET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の患者97例(日本人13例を含む)を対象としたコホート4及び5bの結果のみ記載した。																							
試験方法	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>主要な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MET制御異常(MET遺伝子増幅又はMET遺伝子エクソン14スキッピング変異)を有するNSCLC患者 ・年齢18歳以上の患者 ・ⅢB期又はⅣ期の患者(組織型は問わない) ・EGFR遺伝子変異陰性かつALK遺伝子転座陰性であることが、組織学的又は細胞学的に確認された患者 ・RECIST ver.1.1の定義による測定可能病変を1つ以上有する患者 ・ECOG PSが0又は1の患者 </div> <div style="width: 45%;"> <p>主要な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クリゾチニブ、その他のMET阻害剤、又はHGF阻害剤による治療歴を有する患者 ・神経学的に不安定又は症状管理のために試験登録前2週間以内にステロイドの増量を必要とした症候性中枢神経系転移を有する患者 </div> </div> <p>MET遺伝子エクソン14スキッピング変異の有無、MET遺伝子コピー数及び化学療法歴の有無に基づき、患者を各コホートに組み入れた。MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の患者はMET遺伝子コピー数にかかわらず組み入れた。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; text-align: center; vertical-align: middle;">EGFR遺伝子野生型・ALK遺伝子転座陰性のMET制御異常を有するⅢB期又はⅣ期NSCLC患者 (n=334(日本人45例を含む))</td> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: middle;">→</td> <td style="width: 30%; text-align: center; vertical-align: middle;">タブレクタ 1回 400mg 1日2回 連日投与</td> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: middle;">→</td> <td style="width: 15%; text-align: center; vertical-align: middle;">コホート1 コホート2 コホート3 コホート4 コホート5a コホート5b コホート6 コホート7</td> </tr> </table> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 15%;">【コホート1a】 n=69(日本人11例を含む)</td> <td style="width: 85%;">・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数10以上</td> </tr> <tr> <td>【コホート1b】 n=42(日本人1例を含む)</td> <td>・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数6以上10未満</td> </tr> <tr> <td>n=54(日本人10例を含む)</td> <td>・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数4以上6未満</td> </tr> <tr> <td>n=30(日本人6例を含む)</td> <td>・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数4未満</td> </tr> <tr> <td>n=69(日本人11例を含む)</td> <td>・化学療法歴あり ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性</td> </tr> <tr> <td>【コホート5a】 n=15(日本人2例を含む)</td> <td>・化学療法歴なし ・MET遺伝子コピー数10以上</td> </tr> <tr> <td>【コホート5b】 n=28(日本人2例を含む)</td> <td>・化学療法歴なし ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性</td> </tr> <tr> <td>n=27(日本人2例を含む)</td> <td>・化学療法歴あり ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性又はMET遺伝子コピー数10以上</td> </tr> <tr> <td>n=0</td> <td>・化学療法歴なし ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性</td> </tr> </table> <p>2015年6月11日登録開始 n: タブレクタを少なくとも1回投与されたすべての被験者数 データカットオフ日: 2019年4月15日 注) 文献2)ではアップデート解析(2020年1月6日データカットオフ)の結果を掲載</p> <p>各コホートに組み入れられた被験者に対し、タブレクタ1回400mgを1日2回、21日を1サイクルとして連日経口投与した。コホート1a~5bの被験者には空腹時に投与し、コホート6及び7の被験者には投与時の食事摂取の有無は問わなかった。投与期間は固定せず、疾患進行や毒性の発現等の理由による中止まで投与と継続を可能とした。</p>	EGFR遺伝子野生型・ALK遺伝子転座陰性のMET制御異常を有するⅢB期又はⅣ期NSCLC患者 (n=334(日本人45例を含む))	→	タブレクタ 1回 400mg 1日2回 連日投与	→	コホート1 コホート2 コホート3 コホート4 コホート5a コホート5b コホート6 コホート7	【コホート1a】 n=69(日本人11例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数10以上	【コホート1b】 n=42(日本人1例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数6以上10未満	n=54(日本人10例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数4以上6未満	n=30(日本人6例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数4未満	n=69(日本人11例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性	【コホート5a】 n=15(日本人2例を含む)	・化学療法歴なし ・MET遺伝子コピー数10以上	【コホート5b】 n=28(日本人2例を含む)	・化学療法歴なし ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性	n=27(日本人2例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性又はMET遺伝子コピー数10以上	n=0	・化学療法歴なし ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性
EGFR遺伝子野生型・ALK遺伝子転座陰性のMET制御異常を有するⅢB期又はⅣ期NSCLC患者 (n=334(日本人45例を含む))	→	タブレクタ 1回 400mg 1日2回 連日投与	→	コホート1 コホート2 コホート3 コホート4 コホート5a コホート5b コホート6 コホート7																				
【コホート1a】 n=69(日本人11例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数10以上																							
【コホート1b】 n=42(日本人1例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数6以上10未満																							
n=54(日本人10例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数4以上6未満																							
n=30(日本人6例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子コピー数4未満																							
n=69(日本人11例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性																							
【コホート5a】 n=15(日本人2例を含む)	・化学療法歴なし ・MET遺伝子コピー数10以上																							
【コホート5b】 n=28(日本人2例を含む)	・化学療法歴なし ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性																							
n=27(日本人2例を含む)	・化学療法歴あり ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性又はMET遺伝子コピー数10以上																							
n=0	・化学療法歴なし ・MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性																							
評価項目*	<p>主要評価項目 盲検化された独立画像判定機関(Blinded independent review committee: BIRC)判定に基づく奏効率(ORR)</p> <p>主な副次評価項目 BIRC判定に基づく奏効期間(DOR)</p> <p>その他の副次評価項目 治験責任医師判定に基づくORR及びDOR、BIRC及び治験責任医師判定に基づく奏効までの期間(TTR)、BIRC及び治験責任医師判定に基づく病勢コントロール率(DCR)、BIRC及び治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、安全性、薬物動態</p> <p>探索的評価項目 血漿中濃度と有効性及び安全性の関係</p> <p>事前に規定したサブグループ解析 日本人集団での解析、年齢(65歳未満、65歳以上)、性別(男性、女性)、人種(白人、アジア人、その他)、ECOG PS(0 vs. ≥1)</p>																							
解析計画	<p>主要評価項目 有効性の主要な解析対象集団はタブレクタを少なくとも1回投与されたすべての被験者を最大の解析対象集団(FAS)とし、コホート別に解析した。 BIRC判定に基づくORRを推定し、95%CIとともに示した。コホート1a~4では中間解析を実施し、成功確率(中間解析結果を基に算出した主要解析で肯定的な結論に至る確率)が10%未満の場合、無益性により中止することとした。中間解析の結果、試験継続となった場合、臨床的な意義があると考えられる成功基準をORRの点推定値が35%以上で、ORRの95%CI下限が閾値25%を上回ることとし、片側有意水準0.025にて検定した。コホート5a、5b、7では、成功基準をORRの点推定値が55%以上で、ORRの95%CI下限が閾値35%を上回ることとし、片側有意水準0.025にて検定した。コホート6では仮説検定は予定しなかった。</p> <p>主な副次評価項目 BIRC判定に基づくDORをKaplan-Meier法を用いて推定し、中央値、25及び75パーセンタイル値、各時点の奏効持続率並びに95%CIを示した。</p> <p>その他の副次評価項目 ORR: 治験責任医師判定に基づくORRを推定し、95%CIとともに示した。 DOR: 治験責任医師判定に基づくDORをKaplan-Meier法を用いて推定し、中央値、25及び75パーセンタイル値、各時点の奏効持続率並びに95%CIを示した。 TTR: BIRC及び治験責任医師判定に基づくTTRの記述統計量を算出した。また、Kaplan-Meier法を用いてTTRを推定し、中央値及び95%CIを示した。 DCR: BIRC及び治験責任医師判定に基づくDCRを推定し、95%CIとともに示した。 PFS: BIRC及び治験責任医師判定に基づくPFSをKaplan-Meier法を用いて推定し、中央値、25及び75パーセンタイル値、各時点の無増悪生存率並びに95%CIを示した。 OS: OSをKaplan-Meier法を用いて推定し、中央値、25及び75パーセンタイル値、各時点の全生存率並びに95%CIを示した。</p> <p>安全性: 安全性の解析対象集団はタブレクタを少なくとも1回投与されたすべての被験者を最大の解析対象集団(SAF)とし(FASと同一)、タブレクタ投与中又は最終投与30日後までの事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は、発現被験者数及び発現被験者の割合(発現頻度)を算出した。臨床検査及びその他の検査項目のカテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。Gradeは、NCI-CTCAE ver. 4.03に準じた。</p> <p>薬物動態: 薬物動態解析は、FASのうち、1回以上の評価可能な薬物動態データが得られたすべての被験者を対象とした。ノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出した(C_{max}, T_{max}, $AUC_{0-\infty}$等)。</p> <p>探索的評価項目 血漿中濃度と有効性及び安全性の関係: 有効性及び安全性評価項目と薬物動態パラメータとの相関を検討した。血漿中濃度と有効性については、ロジスティック回帰分析を用いて、最良総合効果の奏効(CR又はPR)率とC_{max}及びC_{ave}の関係を検討した。PKパラメータは、母集団薬物動態モデルを用いて推定した投与開始からイベント又は打ち切りまでの期間におけるC_{max}及びC_{ave}を用いた。</p> <p>事前に規定したサブグループ解析 ペースラインの背景因子別にBIRC判定に基づくORR、DOR、PFSを要約した。患者背景及びORRについて日本人集団での集計を行った。</p>																							

※RECIST ver.1.1

BIRC (Blinded independent review committee)

RECIST

MET 14 5b 4

FAS

1 FAS

Image

	コホート5b (一次治療) (n=28)	コホート4 (二次又は三次治療) (n=69)
年齢, 中央値(範囲), 歳	71.0(57.0-86.0)	71.0(49.0-90.0)
年齢区分, n(%)		
<65歳	3(10.7)	14(20.3)
65~74歳	14(50.0)	31(44.9)
75~84歳	10(35.7)	20(29.0)
85歳≤	1(3.6)	4(5.8)
性別, n(%)		
女性	18(64.3)	40(58.0)
男性	10(35.7)	29(42.0)
人種, n(%)		
アジア人	4(14.3)	19(27.5)
白人	24(85.7)	49(71.0)
ネイティブ・アメリカン	0	1(1.4)
ECOG PS, n(%)		
0	7(25.0)	16(23.2)
1	21(75.0)	52(75.4)
2≤	0	1(1.4)
喫煙歴, n(%)		
非喫煙者	18(64.3)	40(58.0)
元喫煙者	9(32.1)	27(39.1)
喫煙者	1(3.6)	2(2.9)
組織学的/細胞学的分類, n(%)		
腺癌	25(89.3)	53(76.8)
未分化癌	0	1(1.4)
扁平上皮癌	2(7.1)	6(8.7)
腺扁平上皮癌	0	2(2.9)
大細胞癌	0	1(1.4)
癌肉腫	0	1(1.4)
その他	1(3.6)	5(7.2)
転移部位, n(%)		
副腎	6(21.4)	11(15.9)
骨	16(57.1)	41(59.4)
脳	3(10.7)	11(16.0)
肝	4(14.3)	16(23.2)
肺	1(3.6)	0
リンパ節	16(57.1)	46(66.7)
なし	0	1(1.4)
その他	20(71.4)	54(78.3)
ステージ, n(%)		
ⅢB期	5(17.9)	9(13.0)
Ⅳ期	17(60.7)	42(60.9)
前治療ライン数, n(%)		
1	–	51(73.9)
2	–	16(23.2)
3	–	2(2.9)
前治療法, n(%)		
化学療法	–	65(94.2)
白金製剤ベース	–	61(88.4)
白金製剤併用療法	–	60(87.0)
白金製剤以外の単剤療法	–	9(13.0)
免疫療法	–	19(27.5)
標的療法	–	3(4.3)

2 FAS

Image

	コホート5b (一次治療) (n=2)	コホート4 (二次又は三次治療) (n=11)
年齢, 中央値 (範囲)	67.0(66.0-68.0)	72.0(60.0-82.0)
年齢区分, n(%)		
<65	0	3(27.3)
65 ≤ <75	2(100)	5(45.5)
75 ≤ <85	0	3(27.3)
性別, n(%)		
女性	1(50.0)	6(54.5)
男性	1(50.0)	5(45.5)
ECOG PS, n(%)		
0	2(100)	3(27.3)
1	0	8(72.7)
喫煙歴, n(%)		
非喫煙者	1(50.0)	7(63.6)
元喫煙者	1(50.0)	4(36.4)
組織学的/細胞学的分類, n(%)		
腺癌	2(100)	8(72.7)
腺扁平上皮癌	0	1(9.1)
その他	0	2(18.2)
転移部位, n(%)		
副腎	0	1(9.1)
骨	0	7(63.6)
脳	0	1(9.1)
肝	0	2(18.2)
肺	1(50.0)	0
リンパ節	2(100)	5(45.5)
なし	0	1(9.1)
その他	2(100)	8(72.7)
ステージ, n(%)		
ⅢB期	0	1(9.1)
Ⅳ期	2(100)	10(90.9)
前治療ライン数, n(%)		
1	—	9(81.8)
2	—	2(18.2)
前治療法, n(%)		
化学療法	—	10(90.9)
白金製剤ベース	—	8(72.7)
白金製剤併用療法	—	8(72.7)
白金製剤以外の単剤療法	—	2(18.2)
免疫療法	—	4(36.4)
標的療法	—	1(9.1)

1 BIRC ORR

MET 14 5b 28 4 69 BIRC

ORR 95%CI 5b 67.9% [47.6-84.1] 4 40.6% [28.9-53.1]
 ORR 95%CI 5b 55% 35% 4
 35% 25%
 5b 2 4 11 BIRC 4
 ORR 95%CI 36.4% [10.9-69.2] 5b PR SD 1

BIRC ORR FAS

Image

	コホート5b (一次治療) (n=28)	コホート4 (二次又は三次治療) (n=69)
	n (%)	n (%)
最良総合効果		
完全奏効 (CR)	1 (3.6)	0
部分奏効 (PR)	18 (64.3)	28 (40.6)
安定 (SD)	8 (28.6)	25 (36.2)
Non-CR/Non-PD	0	1 (1.4)
進行 (PD)	1 (3.6)	6 (8.7)
不明	0	9 (13.0)
奏効率 (ORR : CR+PR) [95%CI]	19 (67.9) [47.6-84.1]	28 (40.6) [28.9-53.1]

BIRC ORR FAS

Image

	コホート5b (一次治療) (n=2)	コホート4 (二次又は三次治療) (n=11)
	n (%)	n (%)
最良総合効果		
完全奏効 (CR)	0	0
部分奏効 (PR)	1	4 (36.4)
安定 (SD)	1	5 (45.5)
Non-CR/Non-PD	0	0
進行 (PD)	0	1 (9.1)
不明	0	1 (9.1)
奏効率 (ORR : CR+PR) [95%CI]	1	4 (36.4) [10.9-69.2]

データカットオフ日：2019年4月15日

BIRC

1 5b 96.3% 4 90.0% BIRC

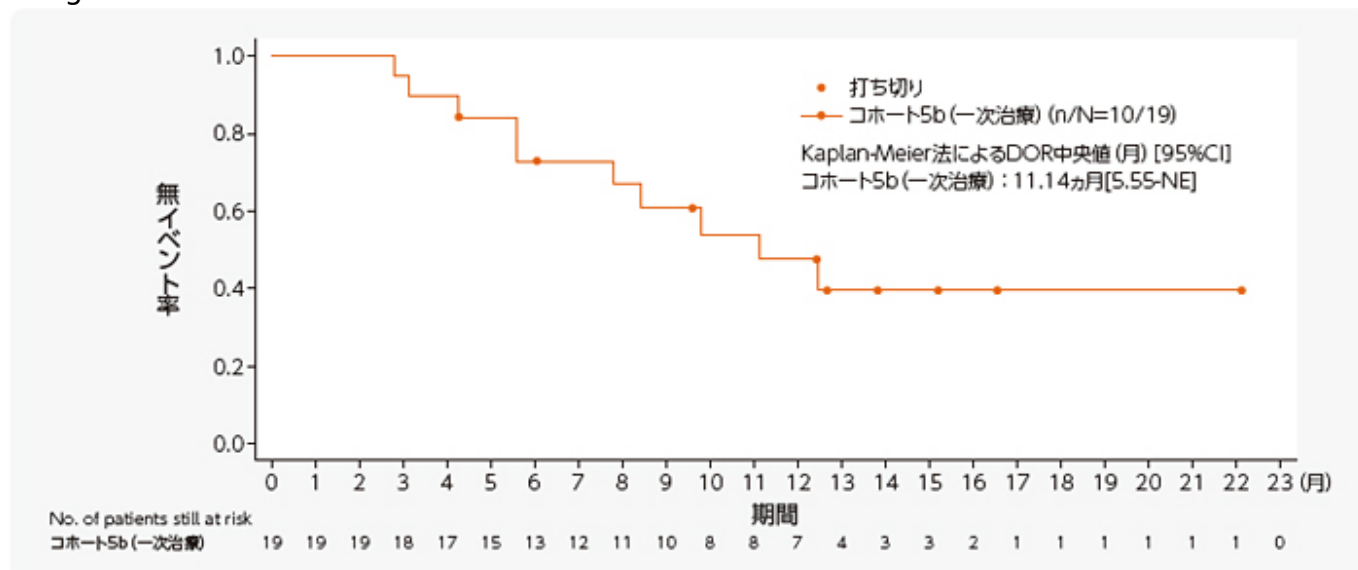
BIRC 5b FAS

Image

95%CI 73.0% [46.7-87.8] 47.3% [22.6-68.6] 64.3% [43.8-78.9] 31.8% [14.8-50.3]

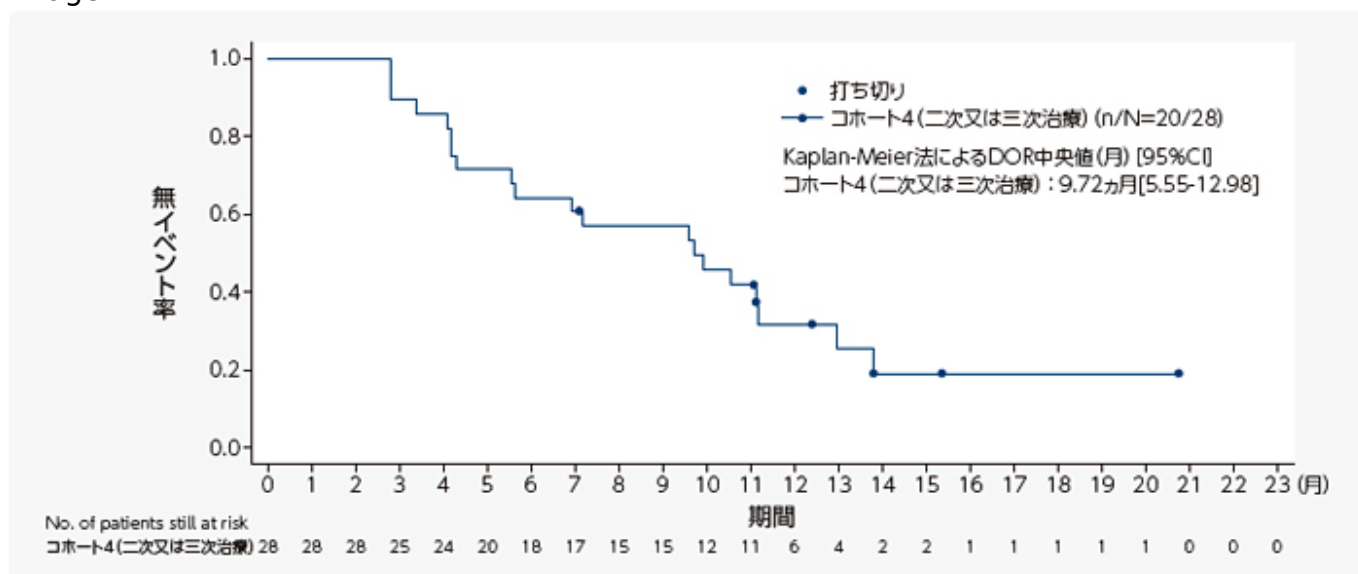
Kaplan-Meier BIRC DOR 5b FAS

Image



Kaplan-Meier BIRC DOR 4 FAS

Image



データカットオフ日：2019年4月15日

2020 1 6

BIRC 5b 19 4 28 Kaplan-Meier DOR 95%CI 5b 12.6 [5.6-NE] 4 9.7 [5.6-13.0]

3 ORR

MET 14 5b 28 4 69

ORR 95%CI 5b 60.7% 40.6-78.5 4 42.0% 30.2-54.5

ORR FAS

Image

	コホート5b (一次治療) (n=28)	コホート4 (二次又は三次治療) (n=69)
	n(%)	n(%)
最良総合効果		
完全奏効 (CR)	0	1 (1.4)
部分奏効 (PR)	17 (60.7)	28 (40.6)
安定 (SD)	10 (35.7)	22 (31.9)
Non-CR/Non-PD	0	2 (2.9)
進行 (PD)	1 (3.6)	7 (10.1)
不明	0	9 (13.0)
奏効率 (ORR : CR+PR) [95%CI]	17 (60.7) [40.6-78.5]	29 (42.0) [30.2-54.5]

データカットオフ日: 2019年4月15日

4 DOR

2019 4 15

MET 14 CR PR 5b 17 4 29 Kaplan-Meier DOR 95%CI 5b 13.96 4.27-NE 4 8.31 4.34-12.06

2020 1 6

CR PR 5b 17 4 30 Kaplan-Meier DOR 95%CI 5b 13.83 4.27-25.33 4 8.31 5.45-12.06

5 BIRC TTR

MET 14 BIRC CR PR 5b 19 4 28 TTR 5b 1.4 1.3-6.9 4 1.4 1.2-3.8 Kaplan-Meier TTR 95%CI 5b 2.69 1.38-6.90 4 TTR 95%CI 2.76-NE 5b 17 4 29 Kaplan-Meier TTR 95%CI 5b 2.69 1.38-NE 4 TTR 95%CI 1.41-NE

2019 4 15

6 BIRC DCR

MET 14 5b 28 4 69 BIRC

DCR CR PR SD CR/PD 95%CI 5b 96.4% 81.7-99.9 4
 78.3% 66.7-87.3 DCR 95%CI 5b 96.4%
 81.7-99.9 4 76.8% 65.1-86.1

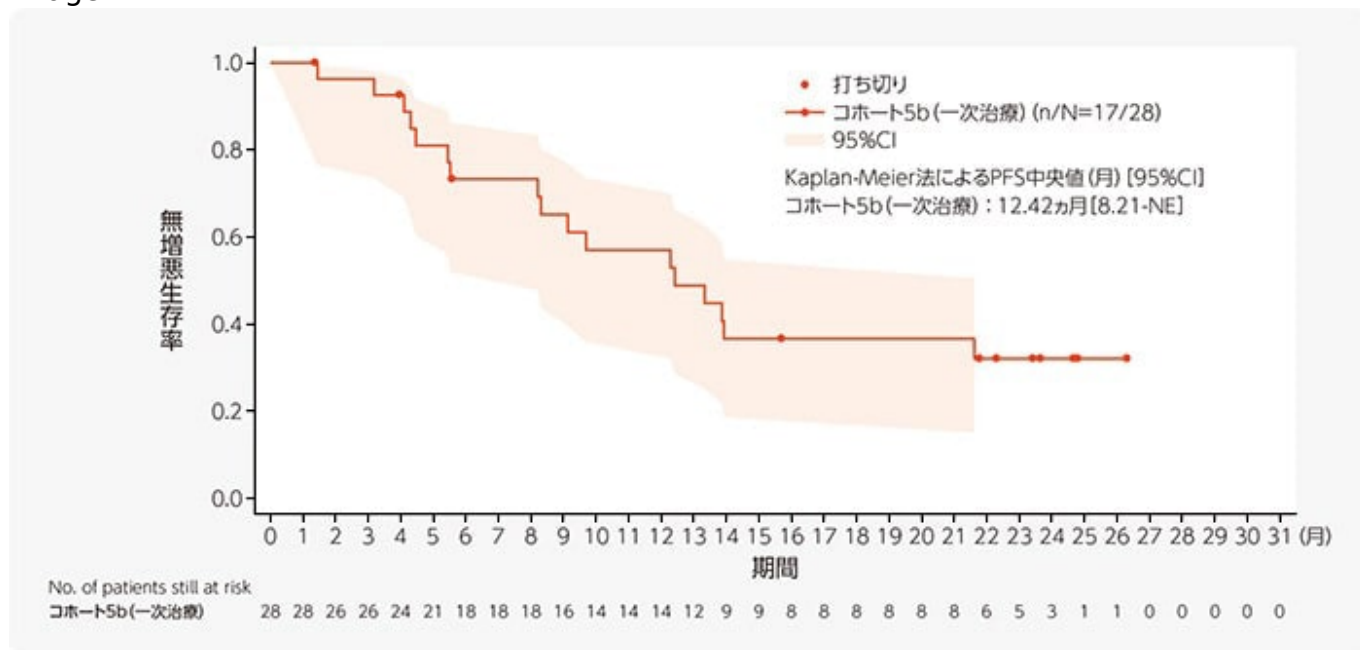
2019 4 15

7 PFS

MET 14 5b 28 4 69 BIRC
 Kaplan-Meier PFS 95%CI 5b 12.42 8.21-NE 4
 5.42 4.17-6.97
 6 12 95%CI 5b 70.4% 49.4-83.9 49.7% 29.3-67.1
 4 41.7% 29.7-53.3 25.8% 15.9-36.9
 Kaplan-Meier PFS 95%CI 5b 11.99 5.52-16.92
 4 4.80 4.11-7.75

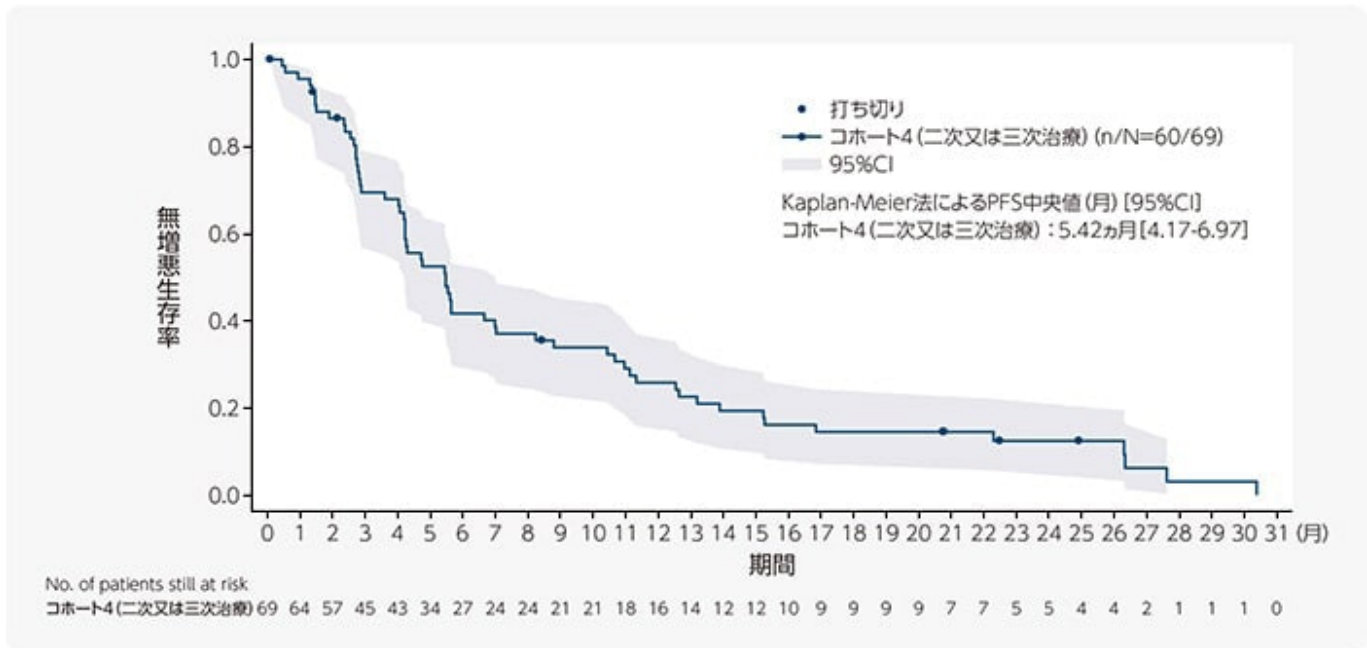
Kaplan-Meier BIRC PFS 5b FAS

Image



Kaplan-Meier BIRC PFS 4 FAS

Image



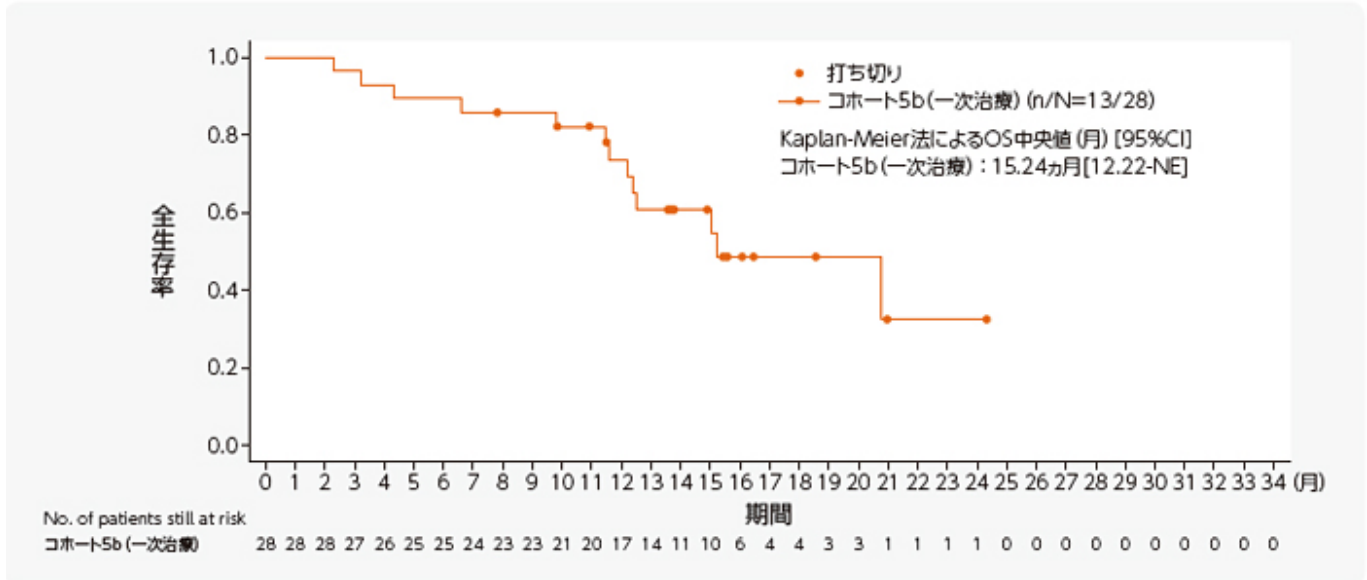
データカットオフ：2020年1月6日

8 OS

MET 14 5b 28 4 69 Kaplan-Meier OS 95%CI 5b 15.24 12.22-NE 4 13.57 8.61-21.19 6 12 95%CI 5b 89.3% 70.4-96.4 73.6% 52.2-86.5 4 71.4% 58.8-80.7 52.6% 39.9-63.9 5b 28 13 15 4 69 44 25 20 5 OS

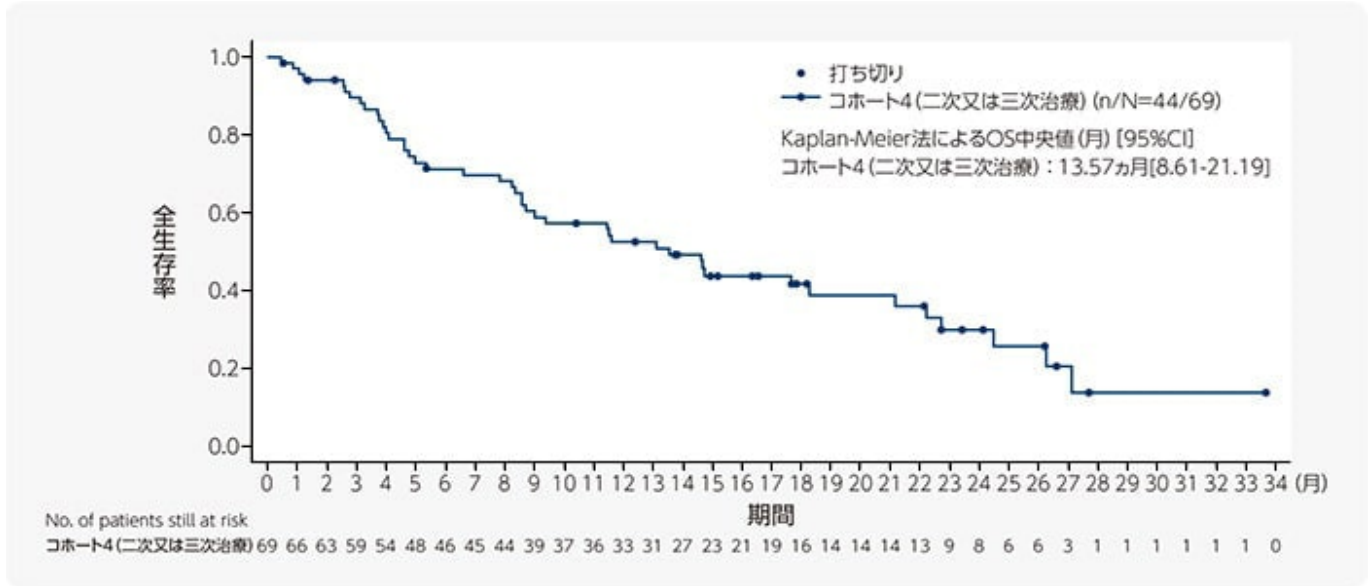
Kaplan-Meier OS 5b FAS

Image



Kaplan-Meier OS 4 FAS

Image



データカットオフ日：2019年4月15日

9 Post-hoc

MET

MET 14 13 ORR DCR 54% 7/13 92% 12/13 4

2019 4 15

-

SAF 97 87 89.7 50 51.5 36 37.1 25 25.8 18 18.6 15 15.5 12 12.4 11 11.3 11 11.3 10 10.3 2019 4 15 2020 1 6 5b SAF 28 27 96.4 19 67.9 12 42.9 7 25.0 5 17.9 4 14.3 3 10.7 4 26.1 14 20.3 10 14.5 9 13.0 7 10.1

-

5b SAF 28 4 14.3% Grade 3/4 4 SAF 69 12 17.4% 2

Grade 3/4 2
1

-

5b SAF 28 4 14.3%
 Grade 3/4 1
 1
 4 SAF 69 11 15.9% 3
 1
 Grade 3/4 1

-

30 4 1
 2019 4 15

5b 4

Image

対象例数	コホート5b (一次治癒) (n=28)		コホート4 (二次又は三次治癒) (n=69)		コホート5b+4 (n=97)	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
発現例数(全体)	27(96.4)	15(53.6)	60(87.0)	33(47.8)	87(89.7)	48(49.5)
血液およびリンパ系障害						
血液	1(3.6)	0	3(4.3)	1(1.4)	4(4.1)	1(1.0)
貧血	1(3.6)	0	2(2.9)	1(1.4)	3(3.1)	1(1.0)
好中球減少症	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
血小板減少症	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
心臓障害	1(3.6)	0	3(4.3)	0	4(4.1)	0
洞性徐脈	1(3.6)	0	1(1.4)	0	2(2.1)	0
動悸	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
心臓液貯留	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
耳および視覚障害	4(14.3)	1(3.6)	1(1.4)	0	5(5.2)	1(1.0)
聴力低下	2(7.1)	1(3.6)	1(1.4)	0	3(3.1)	1(1.0)
難聴	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
耳不快感	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
耳鳴	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
眼障害	2(7.1)	0	3(4.3)	0	5(5.2)	0
涙液増加	0	0	3(4.3)	0	3(3.1)	0
ドライアイ	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
眼痛	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
霧視	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
胃腸障害	12(42.9)	0	39(56.5)	1(1.4)	51(52.6)	1(1.0)
悪心	11(39.3)	0	25(36.2)	0	36(37.1)	0
嘔吐	5(17.9)	0	13(18.8)	0	18(18.6)	0
下痢	3(10.7)	0	8(11.6)	0	11(11.3)	0
便秘	3(10.7)	0	5(7.2)	1(1.4)	8(8.2)	1(1.0)
消化不良	2(7.1)	0	5(7.2)	0	7(7.2)	0
腹痛	1(3.6)	0	1(1.4)	0	2(2.1)	0
上腹部痛	1(3.6)	0	1(1.4)	0	2(2.1)	0
腹部膨満	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
鼓腸	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
嚥下痛	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
一般・全身障害および発症部位の状態	24(85.7)	5(17.9)	37(53.6)	13(18.8)	61(62.9)	18(18.6)
末梢性浮腫	19(67.9)	2(7.1)	31(44.9)	10(14.5)	50(51.5)	12(12.4)
疲労	2(7.1)	1(3.6)	10(14.5)	4(5.8)	12(12.4)	5(5.2)
発熱	1(3.6)	0	4(5.8)	0	5(5.2)	0
無力症	1(3.6)	0	3(4.3)	0	4(4.1)	0
顔面浮腫	1(3.6)	0	3(4.3)	0	4(4.1)	0
倦怠感	1(3.6)	0	3(4.3)	0	4(4.1)	0
浮腫	3(10.7)	1(3.6)	0	0	3(3.1)	1(1.0)
限局性浮腫	1(3.6)	0	1(1.4)	0	2(2.1)	0
悪寒	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
全身性浮腫	1(3.6)	1(3.6)	0	0	1(1.0)	1(1.0)
末梢腫脹	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
乾燥症	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
肝臓系障害	0	0	1(1.4)	1(1.4)	1(1.0)	1(1.0)
肝機能異常	0	0	1(1.4)	1(1.4)	1(1.0)	1(1.0)
感染症および寄生虫症	0	0	6(8.7)	3(4.3)	6(6.2)	3(3.1)
蜂巣炎	0	0	2(2.9)	1(1.4)	2(2.1)	1(1.0)
尿路感染	0	0	2(2.9)	1(1.4)	2(2.1)	1(1.0)
角膜炎	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
肺炎	0	0	1(1.4)	1(1.4)	1(1.0)	1(1.0)
傷害、中毒および処置合併症	2(7.1)	0	0	0	2(2.1)	0
四肢損傷	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
引っかけ傷	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
臨床検査	13(46.4)	6(21.4)	27(39.1)	14(20.3)	40(41.2)	20(20.6)
血中アミノ酸増加	7(25.0)	0	18(26.1)	0	25(25.8)	0
リパーゼ増加	4(14.3)	2(7.1)	7(10.1)	6(8.7)	11(11.3)	8(8.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(14.3)	2(7.1)	6(8.7)	5(7.2)	10(10.3)	7(7.2)
アミラーゼ増加	2(7.1)	2(7.1)	6(8.7)	3(4.3)	8(8.2)	5(5.2)
アスパラギンアミノトランスフェラーゼ増加	2(7.1)	1(3.6)	5(7.2)	2(2.9)	7(7.2)	3(3.1)
血小板減少	1(3.6)	0	4(5.8)	1(1.4)	5(5.2)	1(1.0)
γグロブリントランスフェラーゼ増加	1(3.6)	1(3.6)	3(4.3)	2(2.9)	4(4.1)	3(3.1)
体重増加	2(7.1)	0	2(2.9)	0	4(4.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(3.6)	0	2(2.9)	0	3(3.1)	0
血中ビリルビン増加	2(7.1)	0	1(1.4)	0	3(3.1)	0
好中球減少	1(3.6)	0	2(2.9)	2(2.9)	3(3.1)	2(2.1)
体重減少	1(3.6)	0	2(2.9)	0	3(3.1)	0
血中アルブミン減少	0	0	2(2.9)	0	2(2.1)	0
リンパ球数減少	1(3.6)	1(3.6)	1(1.4)	1(1.4)	2(2.1)	2(2.1)
白血球数減少	1(3.6)	0	1(1.4)	1(1.4)	2(2.1)	1(1.0)
血中コレステロール増加	1(3.6)	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
血中尿酸増加	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
糸球体濾過率減少	1(3.6)	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
肝機能検査値上昇	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
単球数減少	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
代謝および栄養障害	10(35.7)	3(10.7)	13(18.8)	1(1.4)	23(23.7)	4(4.1)
食欲減退	5(17.9)	0	10(14.5)	1(1.4)	15(15.5)	1(1.0)
低アルブミン血症	2(7.1)	0	3(4.3)	0	5(5.2)	0
低カルシウム血症	3(10.7)	0	2(2.9)	0	5(5.2)	0
低リン酸血症	3(10.7)	3(10.7)	2(2.9)	0	5(5.2)	3(3.1)
高カルシウム血症	0	0	1(1.4)	1(1.4)	1(1.0)	1(1.0)
高血糖	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	3(10.7)	0	5(7.2)	0	8(8.2)	0
筋肉痛	0	0	2(2.9)	0	2(2.1)	0
四肢痛	1(3.6)	0	1(1.4)	0	2(2.1)	0
関節痛	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
側腹部痛	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
関節腫脹	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
筋力低下	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
神経系障害	4(14.3)	0	8(11.6)	0	12(12.4)	0
浮動性めまい	1(3.6)	0	2(2.9)	0	3(3.1)	0
末梢性感覚ニューロパシー	1(3.6)	0	2(2.9)	0	3(3.1)	0
アスタシア	1(3.6)	0	1(1.4)	0	2(2.1)	0
手指管症候群	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
頭痛	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
末梢性ニューロパシー	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
傾眠	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
味覚障害	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
精神障害	1(3.6)	0	2(2.9)	0	3(3.1)	0
不眠症	1(3.6)	0	1(1.4)	0	2(2.1)	0
激越	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
リビドー減退	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
生殖系および乳房障害	2(7.1)	0	3(4.3)	0	5(5.2)	0
性器浮腫	2(7.1)	0	0	0	2(2.1)	0
勃起不全	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
陰茎浮腫	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
陰茎浮腫	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
呼吸器、胸郭および眼障害	6(21.4)	2(7.1)	8(11.6)	4(5.8)	14(14.4)	6(6.2)
呼吸困難	3(10.7)	0	2(2.9)	1(1.4)	5(5.2)	1(1.0)
肺炎	1(3.6)	1(3.6)	3(4.3)	2(2.9)	4(4.1)	3(3.1)
咳嗽	0	0	2(2.9)	1(1.4)	2(2.1)	1(1.0)
間質性肺疾患	1(3.6)	1(3.6)	1(1.4)	1(1.4)	2(2.1)	2(2.1)
鼻出血	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
暗血	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
潜性咳嗽	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	3(10.7)	0	15(21.7)	1(1.4)	18(18.6)	1(1.0)
そう痒症	1(3.6)	0	6(8.7)	0	7(7.2)	0
発疹	0	0	4(5.8)	0	4(4.1)	0
蕁麻疹	0	0	2(2.9)	1(1.4)	2(2.1)	1(1.0)
脱毛症	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
びらん性皮膚炎	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
皮膚乾燥	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
湿疹	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0
爪変色	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
発汗	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
皮膚亀裂	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
皮膚潰瘍	0	0	1(1.4)	0	1(1.0)	0
血管障害	1(3.6)	1(3.6)	1(1.4)	0	2(2.1)	1(1.0)
毛細血管漏出症候群	1(3.6)	1(3.6)	1(1.4)	0	2(2.1)	1(1.0)
血管破裂	1(3.6)	0	0	0	1(1.0)	0

MedDRA ver.22.0 Grade NCI-CTCAE ver.4.03
2019 4 15

5b 4

Image

対象例数	コホート5b (一次治療) (n=2)		コホート4 (二次又は三次治療) (n=11)		コホート5b+4 (n=13)	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
発現例数(全体)	2(100)	2(100)	11(100)	9(81.8)	13(100)	11(84.6)
血液およびリンパ系障害 貧血	1(50.0) 1(50.0)	0 0	1(9.1) 1(9.1)	1(9.1) 1(9.1)	2(15.4) 2(15.4)	1(7.7) 1(7.7)
胃腸障害	1(50.0)	0	5(45.5)	0	6(46.2)	0
悪心	1(50.0)	0	3(27.3)	0	4(30.8)	0
嘔吐	1(50.0)	0	3(27.3)	0	4(30.8)	0
便秘	1(50.0)	0	0	0	1(7.7)	0
下痢	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
消化不良	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2(100)	0	4(36.4)	1(9.1)	6(46.2)	1(7.7)
末梢性浮腫	1(50.0)	0	2(18.2)	1(9.1)	3(23.1)	1(7.7)
発熱	1(50.0)	0	2(18.2)	0	3(23.1)	0
倦怠感	1(50.0)	0	1(9.1)	0	2(15.4)	0
肝胆道系障害	0	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)
肝機能異常	0	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)
感染症および寄生虫症	0	0	3(27.3)	2(18.2)	3(23.1)	2(15.4)
蜂巣炎	0	0	2(18.2)	1(9.1)	2(15.4)	1(7.7)
尿路感染	0	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)
臨床検査	2(100)	2(100)	8(72.7)	5(45.5)	10(76.9)	7(53.8)
血中クレアチニン増加	1(50.0)	0	7(63.6)	0	8(61.5)	0
リパーゼ増加	2(100)	1(50.0)	3(27.3)	2(18.2)	5(38.5)	3(23.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(50.0)	0	2(18.2)	1(9.1)	3(23.1)	1(7.7)
アミラーゼ増加	0	0	3(27.3)	1(9.1)	3(23.1)	1(7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(50.0)	0	2(18.2)	1(9.1)	3(23.1)	1(7.7)
血小板数減少	1(50.0)	0	3(27.3)	1(9.1)	4(30.8)	1(7.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)
体重増加	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(50.0)	0	1(9.1)	0	2(15.4)	0
血中ビリルビン増加	1(50.0)	0	0	0	1(7.7)	0
好中球数減少	1(50.0)	0	2(18.2)	2(18.2)	3(23.1)	2(15.4)
体重減少	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
リンパ球数減少	1(50.0)	1(50.0)	0	0	1(7.7)	1(7.7)
白血球数減少	1(50.0)	0	1(9.1)	1(9.1)	2(15.4)	1(7.7)
単球数減少	1(50.0)	0	0	0	1(7.7)	0
代謝および栄養障害	2(100)	0	4(36.4)	1(9.1)	6(46.2)	1(7.7)
食欲減退	2(100)	0	3(27.3)	1(9.1)	5(38.5)	1(7.7)
低アルブミン血症	1(50.0)	0	1(9.1)	0	2(15.4)	0
高カルシウム血症	0	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)
低カルシウム血症	1(50.0)	0	0	0	1(7.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
筋肉痛	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
神経系障害	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
浮動性めまい	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
精神障害	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
激越	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(50.0)	1(50.0)	2(18.2)	1(9.1)	3(23.1)	2(15.4)
咯血	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
間質性肺炎患	1(50.0)	1(50.0)	0	0	1(7.7)	1(7.7)
肺臓炎	0	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	5(45.5)	1(9.1)	5(38.5)	1(7.7)
発疹	0	0	2(18.2)	0	2(15.4)	0
皮膚乾燥	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
そう痒症	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1(9.1)	0	1(7.7)	0
蕁麻疹	0	0	1(9.1)	1(9.1)	1(7.7)	1(7.7)

表

表

Image

	全体		日本人	
	コホート5b (一次治療) (n=28)	コホート4 (二次又は三次治療) (n=69)	コホート5b* (一次治療) (n=2)	コホート4 (二次又は三次治療) (n=11)
投与期間の中央値, 週 (範囲)	47.9 (4.0-108.1)	22.1 (0.4-106.4)	—	18.3 (3.1-79.7)
相対用量強度の中央値, %	95.6	90.7	89.2	74.4

*コホート5bは2名で、投与期間の中央値は4.0週、30.0週

コホート5b (n=28)

- 投与期間の中央値は47.9週(4.0-108.1週)、12名(85.7%)は24週間以上、67.9%は30週間以上
- 相対用量強度は95.6%、90%以上の患者は57.1%
- 1回投与した患者は50.0%、2回投与した患者は35.7%、60%以上の患者は1回投与した
- 1回投与した患者は64.3%、2回投与した患者は35.7%、90%以上の患者は1回投与した

コホート4 (n=69)

- 投与期間の中央値は22.1週(0.4-106.4週)、12名(69.6%)は24週間以上、47.8%は30週間以上
- 相対用量強度は90.7%、90%以上の患者は52.2%
- 1回投与した患者は59.4%、2回投与した患者は33.3%、60%以上の患者は1回投与した
- 1回投与した患者は69.6%、2回投与した患者は40.6%、90%以上の患者は1回投与した

2019年4月15日

表

表