

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7222895号
(P7222895)

(45)発行日 令和5年2月15日(2023.2.15)

(24)登録日 令和5年2月7日(2023.2.7)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

T

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 18 (全181頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-539223(P2019-539223)

(86)(22)出願日 平成30年1月19日(2018.1.19)

(65)公表番号 特表2020-514311(P2020-514311
A)

(43)公表日 令和2年5月21日(2020.5.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/014523

(87)国際公開番号 WO2018/136796

(87)国際公開日 平成30年7月26日(2018.7.26)

審査請求日 令和3年1月13日(2021.1.13)

(31)優先権主張番号 62/448,869

(32)優先日 平成29年1月20日(2017.1.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/458,447

(32)優先日 平成29年2月13日(2017.2.13)

最終頁に続く

(73)特許権者 506024489

エグゼリクス、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
02, アラメダ, ハーバー ベイ パー
クウェイ 1851

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 シュワブ, ギセラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
41, ハイワード, ダリオ テラス 2
5530

(72)発明者 シェフォード, クリスティアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 943
最終頁に続く

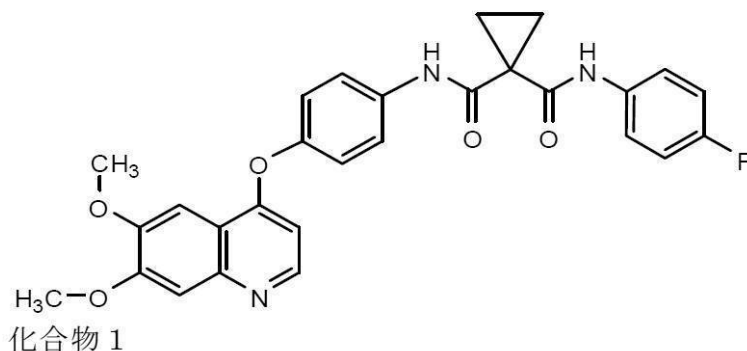
(54)【発明の名称】 がんを治療するためのカボザンチニブとアテゾリズマブの組み合わせ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者における局所進行性または転移性固形腫瘍の治療のための組合せ物であって、化合物
1:

【化9】



もしくはその医薬的に許容される塩、または化合物1もしくはその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物、ならびにアテゾリズマブを含み、ここで、前記局所進行性または転移性固形腫瘍は、去勢再発性前立腺癌(CRP)

C) であり、1 日 1 回、60 mg、40 mg、または 20 mg を含めてそれ以下の化合物 1 またはその医薬的に許容される塩が投与され、3 週間に 1 回、1, 200 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが投与されることを特徴とする、組合せ物。

【請求項 2】

化合物 1 が L-リング酸塩（または S-リング酸塩）として投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組合せ物。

【請求項 3】

化合物 1 が D-リング酸塩（または R-リング酸塩）として投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組合せ物。

【請求項 4】

1 日 1 回、60 mg を含めてそれ以下の化合物 1 またはその医薬的に許容される塩が投与されることを特徴とする、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の組合せ物。

【請求項 5】

1 日 1 回、40 mg を含めてそれ以下の化合物 1 またはその医薬的に許容される塩が投与されることを特徴とする、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の組合せ物。

【請求項 6】

1 日 1 回、20 mg を含めてそれ以下の化合物 1 またはその医薬的に許容される塩が投与されることを特徴とする、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の組合せ物。

【請求項 7】

アテゾリズマブが静脈内（IV）投与されることを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の組合せ物。

【請求項 8】

化合物 1 またはその医薬的に許容される塩及びアテゾリズマブが、同時にまたは連続的に投与されることを特徴とする、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の組合せ物。

【請求項 9】

前記患者に対して、3 週間に 1 回、1, 200 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時 1 日 1 回の 60 mg、40 mg、もしくは 20 mg の化合物 1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1～8 に記載の組合せ物。

【請求項 10】

前記患者に対して、3 週間に 1 回、1, 200 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時 1 日 1 回の 60 mg の化合物 1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 9 に記載の組合せ物。

【請求項 11】

前記患者に対して、3 週間に 1 回、1, 200 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時 1 日 1 回の 40 mg の化合物 1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 9 に記載の組合せ物。

【請求項 12】

前記患者に対して、3 週間に 1 回、1, 200 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時 1 日 1 回の 20 mg の化合物 1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 9 に記載の組合せ物。

【請求項 13】

前記アテゾリズマブが注入によって 60 分または 30 分かけて静脈内投与されることを特徴とする、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の組合せ物。

【請求項 14】

前記組み合わせで治療されている患者において血清学的な完全奏効が観察される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の組合せ物。

【請求項 15】

前記組み合わせで治療されている患者において血清学的な部分奏効が観察される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の組合せ物。

10

20

30

40

50

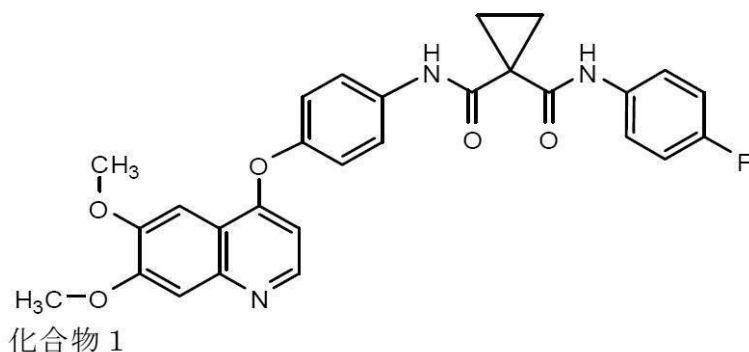
【請求項 16】

前記組み合わせで治療されている患者において不変が観察される、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の組合せ物。

【請求項 17】

局所進行性または転移性固形腫瘍の治療のための、化合物 1：

【化 9】

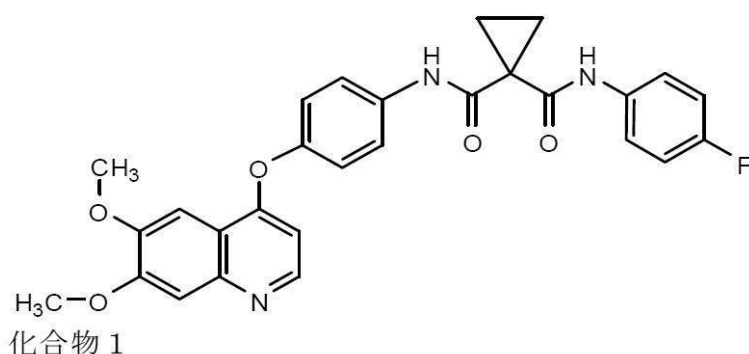


もしくはその医薬的に許容される塩を含む組成物、または化合物 1 もしくはその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物であって、アテゾリズマブと組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで、前記局所進行性または転移性固形腫瘍は、去勢再発性前立腺癌（CRPC）であり、CRPC 患者に、1 日 1 回、60 mg、40 mg、または 20 mg を含めてそれ以下の化合物 1 またはその医薬的に許容される塩が投与され、3 週間に 1 回、1,200 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが投与されることを特徴とし、前記 CRPC 患者は、エンザルタミドまたは酢酸アビラテロンを以前に受けている患者である、組成物または医薬組成物。

【請求項 18】

局所進行性または転移性固形腫瘍の治療のための、アテゾリズマブを含む組成物であって、化合物 1：

【化 9】



もしくはその医薬的に許容される塩、または化合物 1 もしくはその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物と組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで、前記局所進行性または転移性固形腫瘍は、去勢再発性前立腺癌（CRPC）であり、CRPC 患者に、1 日 1 回、60 mg、40 mg、または 20 mg を含めてそれ以下の化合物 1 またはその医薬的に許容される塩が投与され、3 週間に 1 回、1,200 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが投与されることを特徴とし、前記 CRPC 患者は、エンザルタミドまたは酢酸アビラテロンを以前に受けている患者である、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年1月20日に出願された米国仮出願第62/448,869号、及び2017年2月13日に提出された米国仮出願第62/458,447号の利益ならびに優先権を主張する。当該仮出願の開示はいずれも参照することによりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、局所進行性または転移性固形腫瘍を治療するためのカボザンチニブとアテゾリズマブの組み合わせに関する。

【背景技術】

【0003】

多標的チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）及び免疫チェックポイント阻害剤（ICI）は、過去数年にわたる抗がん治療の最近の進歩に役立ってきた2つの全身療法を示す。両方の治療法のクラスは、腎細胞癌（RCC）、尿路上皮癌（UC）、黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）等を含む複数の腫瘍型にわたる新たな承認された治療法の選択肢につながる幅広い臨床効果を示している。異なる作用機序を有する単剤としてのこれらの治療型の成功は、さらなる、相乗的である可能性がある抗がん臨床効果を求めてTKIとICIの組み合わせを評価することへの興味に自然につながっている。

【0004】

アテゾリズマブ（TECENTRIQ（登録商標））（Genentech Oncology、Rocheの子会社）アテゾリズマブは、ヒト化免疫グロブリン（Ig）G1モノクローナル抗体であり、プログラム死受容体1リガンド（PD-L1）を標的とし、PD-L1と、その受容体である、ともにT細胞で発現する抑制性受容体として機能するプログラム死受容体1（PD-1）及びB7-1（CD80としても知られる）の相互作用を阻害する。これは、事前の白金含有化学療法後の、もしくはシスプラチン不適格と考えられる局所進行性または転移性UC患者の治療に対して米国及び欧州連合で承認されている（Rosenberg et al 2016, Loria et al 2016）。アテゾリズマブは、事前の化学療法後の局所進行性または転移性NSCLC患者に対しても承認されている（Fehrenbacher et al 2016、Tecentriq US Prescribing Information、EMA SmPC）。上皮成長因子受容体（EGFR）活性化変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性腫瘍変異の患者もまた、アテゾリズマブを受ける前に標的治療を受けていることが必要である。さらに、アテゾリズマブは、治療未経験の、及び化学療法を経験したPD-L1陽性の進行期のNSCLC（Peters et al 2017）において、ならびに進行性RCCにおいて単剤として（McDermott et al 2016）及び血管内皮増殖因子（VEGF）標的抗体であるベバシズマブとの併用で（Sznol et al 2015）臨床活性を示している。さらに、アテゾリズマブは、現在、転移性去勢再発性前立腺癌（CRPC、NCT03016312）において、エンザルタミドとの併用で評価されている。CRPCにおけるエンザルタミド耐性は、上方制御されたPD-L1発現と関連しており（Bishop et al 2015）、初期の臨床データは、エンザルタミドで増悪した後のCRPC患者においてICI療法が臨床効果をもたらす得ることを示唆している（Graff et al 2016）。

これらの進歩にもかかわらず、依然として改善の余地がある。また、局所進行性または転移性固形腫瘍に対する新規な全身療法の開発も依然として必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【文献】Fehrenbacher et al 2016、Tecentriq US Prescribing Information、EMA SmPC

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

これら及び他の必要性は、局所進行性または転移性固形腫瘍の治療方法に関する本発明によって満たされ、これは、かかる治療を必要とする患者に、式Iの化合物：

Chemical structure of a substituted quinoline derivative. The quinoline core has a methoxy group (CH₃O-) at position 6 and a methoxy group (-OCH₃) at position 7. The quinoline ring is connected via an oxygen atom at position 2 to a phenyl ring. This phenyl ring has a substituent (R¹) at position 3 and is connected via an amide group (-NH-) at position 4 to a cyclopropane ring. The cyclopropane ring is connected via another amide group (-NH-) to a second phenyl ring, which has a substituent (R²) at position 3. The substituents R¹ and R² are defined as (R¹)₀₋₄ and (R²)₀₋₅ respectively.

式 I

R^1 はハ口であり、

Q は C H または N であるものを

アテゾリズマブと組み合わせて投与することを含む。該局所進行性または転移性固形腫瘍は、進行性UC、RCC、去勢再発性前立腺癌（CRPC）、及び非小細胞肺癌（NSCLC）であり得る。

別の態様は、局所進行性または転移性固形腫瘍の治療方法に関し、これは、かかる治療を必要とする患者に、化合物 1：

COc1cc2c(c1)nc3cc(OC)c(OC)c3cc2Oc4ccc(NC(=O)C5(C6CC6)C(=O)Nc7ccc(F)cc7)cc4

化合物 1

もしくはその医薬的に許容される塩または化合物 1 もしくはその医薬的に許容される塩及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を、アテゾリズマブと組み合わせて投与することを含む。該局所進行性または転移性固形腫瘍は、進行性 UC、RCC、CRPC、及び NSCLC であり得る。

別の態様において、本発明は、式Iの化合物もしくは化合物1、またはその医薬的に許容される塩をアテゾリズマブとともに含む医薬剤形を含む。

【表 1 - 1 A】

定義

A C T H	副腎皮質刺激ホルモン
A D T	アンドロゲン除去療法
A E	有害事象
A E S I	特に注目すべき有害事象
A I D S	後天性免疫不全症候群
A L K	未分化リンパ腫キナーゼ
A L P	アルカリホスファターゼ
A L T	アラニンアミノトランスフェラーゼ
A N C	絶対好中球数
A S T	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
A U C	血漿薬物濃度対時間曲線下面積
B P	血圧
B S R	骨スキンの奏効
B U N	血中尿素窒素
C # D # (例えば、C 1 D 1)	サイクル# 日数#
C A P	胸部／腹部／骨盤
C B C	全血球数
C F R	連邦規則集
C I	信頼区間
C N S	中枢神経系
C R	完全奏効
C R C	コホート審査委員会
C R F	症例報告書
C R P C	去勢再発性前立腺癌
C T	コンピュータ断層撮影
C T C A E	有害事象共通用語規準
C T E P	がん治療評価プログラム
C Y P	シトクロム P 4 5 0
d d M V A C	ドースデンスメトトレキサート、ビンブラスチン、 ドキソルビシン、及びシスプラチン
D I L I	薬物性肝傷害
D L T	用量制限毒性
D O R	奏効期間
D V T	深部静脈血栓
E C	倫理委員会
E C G	心電図
E C O G	米国東海岸がん臨床試験グループ
E G F R	上皮成長因子受容体

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 B】

E S C	安全委員会
F A C S	蛍光活性化細胞分類
F D A	食品医薬品局
F S H	卵胞刺激ホルモン
F X a	第 X a 因子
G C P	医薬品臨床試験実施基準
G F R	糸球体濾過率
G I	胃腸の
G L P	医薬品安全性試験実施基準
G n R H	ゴナドトロピン放出ホルモン
G U	泌尿生殖器
H B s A g	B 型肝炎表面抗原
H C V	C 型肝炎ウイルス
H C V A b	C 型肝炎ウイルス抗体
H I V	ヒト免疫不全ウイルス
H R	ハザード比
I C F	同意説明文書
I C H	医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議
I C I	免疫チェックポイント阻害剤
I g	免疫グロブリン
I H C	免疫組織化学
I M D C	国際転移性 R C C データベースコンソーシアム
I N R	国際標準化比
i r A E	免疫関連有害事象
I R B	施設内治験審査委員会
I R C	独立放射線委員会
I R F	独立審査機関
i r S A E	免疫関連の重篤な有害事象
I T T	治療意図
I V	静脈内
L D H	乳酸デヒドロゲナーゼ
L F T	肝機能検査
L H	黄体形成ホルモン
L M W H	低分子量ヘパリン
M D S C	骨髄由来サプレッサー細胞
M e d D R A	国際医薬用語集
M H C	主要組織適合遺伝子複合体
M I	心筋梗塞
M M R	ミスマッチ修復
M R I	磁気共鳴画像法
M S I	マイクロサテライト不安定性

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 C】

MSKCC	メモリアル・スローン・ケタリングがんセンター
MT C	甲状腺髄様癌
MTD	最大耐量
NA	該当なし
NCCN	全米総合がん情報ネットワーク
NCI	国立がん研究所
NE	推定不能
NR	報告されていない
NSAID	非ステロイド系抗炎症薬
NSCLC	非小細胞肺癌
ONJ	顎骨壊死
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PD	進行性疾患
PD-1	プログラム死受容体 1
PD-L1	プログラム死受容体 1 リガンド
PFS	無増悪生存期間
PK	薬物動態学的または薬物動態
PO	経口
PPE	手掌足底発赤知覚不全症候群
PPI	プロトンポンプ阻害剤
PR	部分奏効
PSA	前立腺特異抗原
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分トロンボプラスチン時間
q d	一日一回
q o d	一日おき
QTcF	Fridericia 式によって算出される補正 QT 間隔
RCC	腎細胞癌
RECIST (1.1)	固形がん効果判定基準 (バージョン 1.1)
RPLS	可逆性後白質脳症症候群
RSI	参考安全情報
RTK	受容体チロシンキナーゼ
SAE	重篤な有害事象
SAP	解析計画書
SD	不変
SI	国際単位系
SLD	病変の径の合計
SNP	一塩基多型
SoD	径の合計

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 D】

T 3	トリヨードサイロニン
T 4	チロキシン
T A M	腫瘍関連マクロファージ
T B S	テクネチウム骨スキャン
T I A	一過性脳虚血発作
T K I	チロシンキナーゼ阻害剤
T P R	時点効果
T _{reg}	制御性 T 細胞
T S H	甲状腺刺激ホルモン
U C	尿路上皮癌
U L N	正常上限
U P C R	尿中タンパク質／クレアチニン比
V A D	心室補助装置
V E G F	血管内皮増殖因子
V E G F R	血管内皮増殖因子受容体
W # D #	週 # 日数 #
W B C	白血球

10

20

【発明を実施するための形態】

【0009】

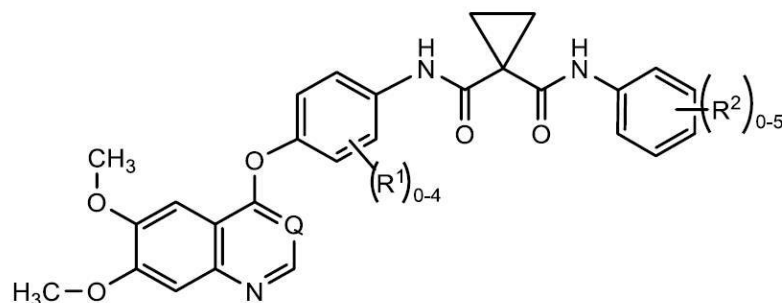
上記の通り、本発明は、式 I の化合物もしくは化合物 1 またはその医薬的に許容される塩をアテゾリズマブと組み合わせて投与することを含む、局所進行性または転移性固形腫瘍の治療方法に関する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

局所進行性または転移性固形腫瘍の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に、式 I の化合物：

【化 8】



式 I

40

もしくはその医薬的に許容される塩、または前記式 I の化合物もしくはその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物であるとともに、式中、

R¹はハロであり、

R²はハロであり、

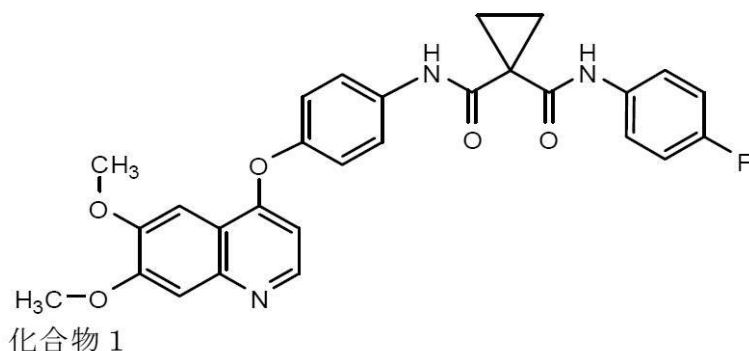
QはCHまたはNであるものを、

アテゾリズマブと組み合わせて投与することを含む、前記方法。

50

(項目 2)

前記式 I の化合物が、化合物 1 またはその医薬的に許容される塩である、項目 1 に記載の方法。

【化 9】

10

(項目 3)

化合物 1 が L-リンゴ酸塩（または S-リンゴ酸塩）として投与される、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

化合物 1 が D-リンゴ酸塩（または R-リンゴ酸塩）として投与される、項目 2 に記載の方法。

20

(項目 5)

アテゾリズマブが静脈内（IV）投与される、項目 2 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6)

前記局所進行性または転移性固形腫瘍が、進行性尿路上皮癌（UC）、腎細胞癌（RCC）、去勢再発性前立腺癌（CRPC）、または非小細胞肺（NSCLC）である、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7)

化合物 1 またはその医薬的に許容される塩及びアテゾリズマブが、同時にまたは連続的に投与される、項目 2 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 8)

前記患者に対して、3 週間に 1 回、1, 200 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時 1 日 1 回の 100 mg、95 mg、90 mg、85 mg、80 mg、75 mg、70 mg、65 mg、60 mg、55 mg、50 mg、45 mg、40 mg、35 mg、30 mg、25 mg、20 mg、15 mg、10 mg、もしくは 5 mg の化合物 1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、項目 6 に記載の方法。

(項目 9)

前記患者に対して、3 週間に 1 回、1, 200 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時 1 日 1 回の 60 mg、40 mg、もしくは 20 mg の化合物 1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、項目 8 に記載の方法。

40

(項目 10)

前記患者に対して、3 週間に 1 回、1, 100 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時 1 日 1 回の 100 mg、95 mg、90 mg、85 mg、80 mg、75 mg、70 mg、65 mg、60 mg、55 mg、50 mg、45 mg、40 mg、35 mg、30 mg、25 mg、20 mg、15 mg、10 mg、もしくは 5 mg の化合物 1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、項目 6 に記載の方法。

(項目 11)

前記患者に対して、3 週間に 1 回、1, 100 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時 1 日 1 回の 60 mg、40 mg、もしくは 20 mg の化合物 1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、項目 10 に記載の方法。

50

(項目 1 2)

前記患者に対して、3週間に1回、1,000mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の100mg、95mg、90mg、85mg、80mg、75mg、70mg、65mg、60mg、55mg、50mg、45mg、40mg、35mg、30mg、25mg、20mg、15mg、10mg、もしくは5mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、項目6に記載の方法。

(項目 1 3)

前記患者に対して、3週間に1回、1,000mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の60mg、40mg、もしくは20mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、項目12に記載の方法。

10

(項目 1 4)

前記患者に対して、3週間に1回、900mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の100mg、95mg、90mg、85mg、80mg、75mg、70mg、65mg、60mg、55mg、50mg、45mg、40mg、35mg、30mg、25mg、20mg、15mg、10mg、もしくは5mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、項目6に記載の方法。

(項目 1 5)

前記患者に対して、3週間に1回、900mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の60mg、40mg、もしくは20mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、項目14に記載の方法。

20

(項目 1 6)

化合物1またはその医薬的に許容される塩及びアテゾリズマブが、同時にまたは連続的に投与される、項目8～15のいずれか1項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記アテゾリズマブが注入によって60分または30分かけて静脈内投与される、項目7～16のいずれか1項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記組み合わせで治療されている患者において血清学的な完全奏効が観察される、項目1～17のいずれか1項に記載の方法。

(項目 1 9)

前記組み合わせで治療されている患者において血清学的な部分奏効が観察される、項目1～17のいずれか1項に記載の方法。

30

(項目 2 0)

前記組み合わせで治療されている患者において不変が観察される、項目1～17のいずれか1項に記載の方法。

【0010】

化合物1は、その化学名N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド及びカボザンチニブの名称で知られている。COMETRIQ(商標)(カボザンチニブS-リンゴ酸塩経口カプセル剤)は、進行性の転移性甲状腺髄様癌(MTC)患者の治療に対して、米国において食品医薬品局(FDA)によって2012年11月29日に承認されている。CABOMETYX(商標)(カボザンチニブS-リンゴ酸塩経口錠剤)は、事前に抗脈管形成療法を受けた進行腎細胞癌(RCC)の治療に対して、米国において食品医薬品局(FDA)によって2016年4月25日に承認されている。カボザンチニブは、N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドのL-リンゴ酸塩として製剤化される。その全内容が参照することにより本明細書に組み込まれるWO 2005/030140は、化合物1を開示し、それがどのように製造されるかを記載しており、また、この化合物がキナーゼのシグナル伝達を阻害、制御、及び/または調節する治療活性も開示している(アッセイ、表4、項目289)。

40

50

2012年11月、カボザンチニブは、進行性の転移性甲状腺髄様癌の治療に対して、米国における規制当局の承認を得た。WO 2005/030140は、カボザンチニブの合成を記載し（実施例48）、また、この分子がキナーゼのシグナル伝達を阻害、制御、及び／または調節する治療活性も開示している（アッセイ、表4、項目289）。実施例48は、WO 2005/030140のパラグラフ[0353]から始まる。化合物1の情報は、<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=208692>（最終表示日2016年12月19日）にてFDAから入手可能であり、その全体が参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0011】

アテゾリズマブは、TECENTRIQ（登録商標）（Genentech Oncology、Roche Groupの子会社）の名称で知られている。アテゾリズマブは、白金含有化学療法中またはその後に疾患が増悪し、白金含有化学療法による新補助または補助療法から12ヶ月以内に疾患が増悪する局所進行性または転移性尿路上皮癌の治療に対して、2016年5月18日に米国食品医薬品局（FDA）からの規制当局の承認を得た。アテゾリズマブは、白金含有化学療法中またはその後に疾患が増悪する転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の患者の転移性非小細胞肺癌の治療に対して、2016年10月18日に米国食品医薬品局（FDA）からの規制当局の承認を得た。

【0012】

アテゾリズマブに関する情報は、<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.html>（最終表示日2016年12月19日）にてFDAから入手可能であり、その全体が参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0013】

これら及び他の実施形態において、式Iの化合物もしくは化合物1、またはその医薬的に許容される塩は、医薬組成物として投与され、該医薬組成物は、医薬的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤をさらに含む。特定の実施形態では、式Iの化合物は化合物1であるか、またはその医薬的に許容される塩である。

【0014】

本明細書に記載の式Iの化合物もしくは化合物1、またはその医薬的に許容される塩は、列挙された化合物ならびに個々の異性体及び異性体の混合物の両方を含む。どの場合も、式Iの化合物は、列挙された化合物の医薬的に許容される塩、水和物、及び／または溶媒和物、ならびに任意の個々の異性体またはその異性体の混合物を含む。

【0015】

他の実施形態において、式Iの化合物または化合物1は、（L）-リンゴ酸塩（S-リンゴ酸塩とも呼ばれる）、または（D）-リンゴ酸塩（R-リンゴ酸塩とも呼ばれる）の場合がある。式Iの化合物のリンゴ酸塩及び化合物1のリンゴ酸塩は、PCT/US2010/021194号及び米国特許出願第61/325095号に開示されており、これらの開示の各々の全内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0016】

他の実施形態において、式Iの化合物は、リンゴ酸塩であり得る。

【0017】

他の実施形態において、式Iの化合物は、（D）-リンゴ酸塩であり得る。

【0018】

他の実施形態において、式Iの化合物は、（L）-リンゴ酸塩であり得る。

【0019】

他の実施形態において、化合物1は、リンゴ酸塩であり得る。

【0020】

他の実施形態において、化合物1は、（D）-リンゴ酸塩であり得る。

【0021】

10

20

30

40

50

他の実施形態において、化合物 1 は、(L)－リンゴ酸塩であり得る。

【0022】

別の実施形態において、該リンゴ酸塩は、米国特許出願第 61／325095 号に開示の化合物 1 の (L) リンゴ酸塩及び／または (D) リンゴ酸塩の結晶形 N－1 である。化合物 1 の (L)－リンゴ酸塩 (S－リンゴ酸塩とも呼ばれる) もしくは (D)－リンゴ酸塩 (R－リンゴ酸塩とも呼ばれる) の N－2 結晶形、及び／または (L)－リンゴ酸塩 (S－リンゴ酸塩とも呼ばれる) もしくは (D)－リンゴ酸塩 (R－リンゴ酸塩とも呼ばれる) の N－1 結晶形を含めた結晶性エナンチオマーの特性については、WO 2008／083319 も参照されたい。かかる形態を製造し特徴づける方法は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる PCT／US10／21194 に十分に記載されている。

10

【0023】

1 つの実施形態において、式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩は、アテゾリズマブと同時に (一緒に) または連続して (次々と) 投与される。さらなる実施形態において、化合物 1 またはその医薬的に許容される塩は、1 日 1 回投与され、アテゾリズマブは、3 週間に 1 回 (q 3 w k) 投与される。さらなる実施形態において、式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩は、およそ投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食で (すなわち、何も食べないで) 投与される。式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩は、好ましくは、コップ一杯の水 (約 8 オンスまたは 240 mL) とともに投与される。

20

【0024】

別の実施形態において、式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩は、錠剤またはカプセル剤として 1 日 1 回経口投与される。別の実施形態において、アテゾリズマブは、3 週間に 1 回 (q 3 w k) 注入として静脈内 (I V) 投与される。

【0025】

別の実施形態において、式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩は、その遊離塩基またはリンゴ酸塩として、カプセル剤または錠剤として経口投与される。

【0026】

投与される式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩の量は、様々である。1 つの実施形態において、式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩は、1 つの 60 mg 錠として投与される。別の実施形態において、式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩の量は、1 つの 40 mg 錠として投与される。別の実施形態において、式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩の量は、1 つの 20 mg 錠として投与される。これら実施形態の各々において、投与されるアテゾリズマブの量は 1200 mg であり、これは、注入として静脈内 (I V) 投与される。

30

【0027】

これら及び他の実施形態において、式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩は、その遊離塩基またはリンゴ酸塩として、カプセル剤または錠剤として 1 日 1 回経口投与される。さらなる実施形態において、化合物 1 は、(L)－リンゴ酸塩 (S－リンゴ酸塩とも呼ばれる)、または (D)－リンゴ酸塩 (R－リンゴ酸塩とも呼ばれる) として投与される。さらなる実施形態において、100 mg を含めてそれ以下の化合物 1 もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

40

95 mg を含めてそれ以下の化合物 1 もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、90 mg を含めてそれ以下の化合物 1 もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、85 mg を含めてそれ以下の化合物 1 もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、80 mg を含めてそれ以下の化合物 1 もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、75 mg を含めてそれ以下の化合物 1 もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

50

70 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
65 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
60 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
55 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
50 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
45 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
40 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
35 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
30 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
25 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
20 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
15 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
10 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
または
5 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与される。

【0028】

これら及び他の実施形態において、1, 200 mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが3週間に1回 (q 3 wk)、化合物1と組み合わせて投与され、化合物1は、その遊離塩基として、またはリンゴ酸塩 ((L) -リンゴ酸塩 (S -リンゴ酸塩とも呼ばれる) もしくは (D) -リンゴ酸塩 (R -リンゴ酸塩とも呼ばれる)) として、カプセル剤または錠剤で、絶食時1日1回経口投与される。さらなる実施形態において、

100 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
95 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
90 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
85 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
80 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
75 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
70 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
65 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
60 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
55 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
50 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
45 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
40 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
35 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
30 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
25 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
20 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
15 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
10 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、
または

5 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与される。

【0029】

これら及び他の実施形態において、1, 100 mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが3週間に1回 (q 3 wk)、化合物1と組み合わせて投与され、化合物1は、その遊離塩基として、またはリンゴ酸塩 ((L) -リンゴ酸塩 (S -リンゴ酸塩とも呼ばれる) もしくは (D) -リンゴ酸塩 (R -リンゴ酸塩とも呼ばれる)) として、カプセル剤または錠剤で、絶食時1日1回経口投与される。さらなる実施形態において、

100 mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与される

20

40

50

これら及び他の実施形態において、900mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが3週間に1回（q3wk）、化合物1と組み合わせて投与され、化合物1は、その遊離塩基として、またはリンゴ酸塩（（L）－リンゴ酸塩（S－リンゴ酸塩とも呼ばれる）もしくは（D）－リンゴ酸塩（R－リンゴ酸塩とも呼ばれる））として、カプセル剤または錠剤で、以下を含めて、絶食時1日1回経口投与される。

100mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

95mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

90mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

85mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

80mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

75mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

70mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

65mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

60mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

55mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

50mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

45mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

40mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

35mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

30mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

25mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

20mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

15mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

10mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与されるか、

または

5mgを含めてそれ以下の化合物1もしくはその医薬的に許容される塩が投与される。

【0032】

他の実施形態において、1,500mg、または1,400mg、または1,300mg、または1,200mg、または1,100mg、または1,000mg、900mg、または800mg、または700mg、または600mgのアテゾリズマブが3週間に1回（q3wk）、60、40、または20mgの化合物1を含む錠剤またはカプセル製剤としての化合物1またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与され、化合物1は、その遊離塩基として、またはリンゴ酸塩（（L）－リンゴ酸塩（S－リンゴ酸塩とも呼ばれる）もしくは（D）－リンゴ酸塩（R－リンゴ酸塩とも呼ばれる））として、絶食時1日1回経口投与される。

【0033】

他の実施形態において、1,300mgのアテゾリズマブが3週間に1回（q3wk）、60、40、または20mgの化合物1を含む錠剤またはカプセル製剤としての化合物1と組み合わせて投与され、化合物1は、その遊離塩基として、またはリンゴ酸塩（（L）－リンゴ酸塩（S－リンゴ酸塩とも呼ばれる）もしくは（D）－リンゴ酸塩（R－リンゴ酸塩とも呼ばれる））として、絶食時1日1回経口投与される。

【0034】

他の実施形態において、1,200mgのアテゾリズマブが3週間に1回（q3wk）、60、40、または20mgの化合物1を含む錠剤またはカプセル製剤としての化合物1と組み合わせて投与され、化合物1は、その遊離塩基として、またはリンゴ酸塩（（L）－リンゴ酸塩（S－リンゴ酸塩とも呼ばれる）もしくは（D）－リンゴ酸塩（R－リンゴ酸塩とも呼ばれる））として、絶食時1日1回経口投与される。

【0035】

他の実施形態において、1,100mgのアテゾリズマブが3週間に1回（q3wk）

、60、40、または20mgの化合物1を含む錠剤またはカプセル製剤としての化合物1と組み合わせて投与され、化合物1は、その遊離塩基として、またはリンゴ酸塩（（L）－リンゴ酸塩（S－リンゴ酸塩とも呼ばれる）もしくは（D）－リンゴ酸塩（R－リンゴ酸塩とも呼ばれる））として、絶食時1日1回経口投与される。

【0036】

別の実施形態において、この治療は、1,300mg、または1,200mg、または1,100mgのアテゾリズマブを3週間に1回、IV注入として、カボザンチニブ（S）－リンゴ酸塩と組み合わせて静脈内に投与することを含み、カボザンチニブ（S）－リンゴ酸塩は、カボザンチニブ（S）－リンゴ酸塩、微結晶性セルロース、無水ラクトース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ならびに、ヒプロメロース、二酸化チタン、トリアセチン、及び黄色酸化鉄を含むフィルムコーティングを含む錠剤として、絶食時1日1回経口投与される。

10

【0037】

さらなる実施形態において、該カボザンチニブ（S）－リンゴ酸塩は、およそ以下を含む錠剤製剤として投与される。

30～32重量パーセントのカボザンチニブ（S）－リンゴ酸塩、

38～40重量パーセントの微結晶性セルロース、

18～22重量パーセントのラクトース、

2～4重量パーセントのヒドロキシプロピルセルロース、

20

4～8重量パーセントのクロスカルメロースナトリウム、

0.2～0.6重量パーセントのコロイド状二酸化ケイ素、

0.5～1重量パーセントのステアリン酸マグネシウム、ならびに、さらに、

ヒプロメロース、二酸化チタン、トリアセチン、及び黄色酸化鉄を含むフィルムコーティング材料。

【0038】

さらなる実施形態において、該カボザンチニブ（S）－リンゴ酸塩は、およそ以下（% w/w）を含む錠剤製剤として投与される。

31～32重量パーセントのカボザンチニブ（S）－リンゴ酸塩、

39～40重量パーセントの微結晶性セルロース、

30

19～20重量パーセントのラクトース、

2.5～3.5重量パーセントのヒドロキシプロピルセルロース、

5.5～6.5重量パーセントのクロスカルメロースナトリウム、

0.25～0.35重量パーセントのコロイド状二酸化ケイ素、

0.7～0.8重量パーセントのステアリン酸マグネシウム、ならびに、さらに、

ヒプロメロース、二酸化チタン、トリアセチン、及び黄色酸化鉄を含む3.9～4.1重量パーセントのフィルムコーティング材料。

【0039】

さらなる実施形態において、該カボザンチニブ（S）－リンゴ酸塩は、20、40、または60mgのカボザンチニブを含む錠剤製剤として、1日1回、絶食時に経口投与される。

40

【0040】

さらなる実施形態において、該カボザンチニブ（S）－リンゴ酸塩は、以下からなる群から選択される錠剤製剤として投与される。

【表 1 - 2】

成分	理論量 (mg / 単位用量)		
	20 mg 錠	40 mg 錠	60 mg 錠
カボザンチニブ (S) - リンゴ酸塩	25.34	50.69	76.03
微結晶性セルロース、PH-102	31.08	62.16	93.24
無水ラクトース、60M	15.54	31.07	46.61
ヒドロキシプロピルセルロース、EXF	2.400	4.800	7.200
クロスカルメロースナトリウム	4.800	9.600	14.40
コロイド状二酸化ケイ素	0.2400	0.4800	0.7200
ステアリン酸マグネシウム (ウシ以外)	0.6000	1.200	1.800
Opadry (登録商標) Yellow (03K92254)	3.200	6.400	9.600
総錠剤重量	83.20	166.4	249.6

【0041】

さらなる実施形態において、該カボザンチニブ (S) - リンゴ酸塩は、1日1回、経口投与される。

【0042】

さらなる実施形態において、1日1回経口投与されるカボザンチニブ (S) - リンゴ酸塩の量は、60mgである。

【0043】

さらなる実施形態において、1日1回経口投与されるカボザンチニブ (S) - リンゴ酸塩の量は、40mgである。

【0044】

さらなる実施形態において、1日1回経口投与されるカボザンチニブ (S) - リンゴ酸塩の量は、20mgである。

【0045】

さらなる実施形態において、該カボザンチニブ (R) - リンゴ酸塩は、1日1回、経口投与される。

【0046】

さらなる実施形態において、1日1回経口投与されるカボザンチニブ (R) - リンゴ酸塩の量は、60mgである。

【0047】

さらなる実施形態において、1日1回経口投与されるカボザンチニブ (R) - リンゴ酸塩の量は、40mgである。

【0048】

さらなる実施形態において、1日1回経口投与されるカボザンチニブ (R) - リンゴ酸塩の量は、20mgである。

【0049】

別の実施形態において、化合物1は、その遊離塩基またはリンゴ酸塩 ((L) - リンゴ酸塩 (S - リンゴ酸塩とも呼ばれる)、または (D) - リンゴ酸塩 (R - リンゴ酸塩とも呼ばれる)) として、次の表に提供されるような錠剤として1日1回経口投与される。

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

成分	(% w / w)
化合物 1	2 5 . 0 ~ 3 3 . 3
微結晶性セルロース	q . s
ヒドロキシプロピルセルロース	3
ポロキサマー	0 ~ 3
クロスカルメロースナトリウム	6 . 0
コロイド状二酸化ケイ素	0 . 5
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 ~ 1 . 0
合計	1 0 0

10

【 0 0 5 0 】

別の実施形態において、化合物 1 は、その遊離塩基またはリンゴ酸塩（（L）－リンゴ酸塩（S－リンゴ酸塩とも呼ばれる）、または（D）－リンゴ酸塩（R－リンゴ酸塩とも呼ばれる））として、次の表に提供されるような錠剤として 1 日 1 回経口投与される。

【表 1 - 4】

20

成分	理論量 (m g / 単位用量)
化合物 1	1 0 0 . 0
微結晶性セルロース P H - 1 0 2	1 5 5 . 4
無水ラクトース 6 0 M	7 7 . 7
ヒドロキシプロピルセルロース、E X F	1 2 . 0
クロスカルメロースナトリウム	2 4
コロイド状二酸化ケイ素	1 . 2
ステアリン酸マグネシウム（ウシ以外）	3 . 0
O p a d r y Y e l l o w	1 6 . 0
合計	4 1 6

30

【 0 0 5 1 】

別の実施形態において、化合物 1 は、その遊離塩基またはリンゴ酸塩（（L）－リンゴ酸塩（S－リンゴ酸塩とも呼ばれる）、または（D）－リンゴ酸塩（R－リンゴ酸塩とも呼ばれる））として、次の表に提供されるような錠剤として 1 日 1 回経口投与される。

40

50

【表 1 - 5】

成分	機能	% w / w
カボザンチニブ原体（遊離塩基として薬物負荷 25 %）	有効成分	31.7
微結晶性セルロース（Avicel PH-102）	充填剤	38.9
無水ラクトース（60M）	充填剤	19.4
ヒドロキシプロピルセルロース（EXF）	結合剤	3.0
クロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol）	崩壊剤	6.0
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.3
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.75
以下を含む Opadry Yellow フィルムコーティング：		
－HPMC 2910 / ヒプロメロース 6 cp	フィルムコーティング	4.00
－二酸化チタン		
－トリアセチン		
－黄色酸化鉄		

10

【0052】

いくつかの実施形態では、アテゾリズマブは、完全にヒト化された IgG1 アイソタイプモノクローナル抗体 1，200mg を含む注入として静脈内（IV）投与される。式 I の化合物もしくは化合物 1、またはその医薬的に許容される塩、例えば、リンゴ酸塩、例えば、（L）－リンゴ酸塩（S－リンゴ酸塩とも呼ばれる）、または（D）－リンゴ酸塩（R－リンゴ酸塩とも呼ばれる）との併用治療の一部として使用されるアテゾリズマブの用量は、単回投与バイアルとして 1，200mg / 20mL（60mg / mL）であり、これは、0.9%塩化ナトリウム注射用希釈剤で希釈されてもよく、静かに反転させることによって穏やかに混合され、それを必要とする患者に 60分または 30分かけて注入される。

20

【0053】

上に提供される錠剤製剤はいずれも、所望の化合物 1 またはその医薬的に許容される塩の用量に応じて調節することができる。従って、各製剤成分の量を比例的に調節し、前のパラグラフに提供した様々な量の化合物 1 またはその医薬的に許容される塩を含む錠剤製剤を提供することができる。別の実施形態において、該製剤は、20、40、60、または 80mg の化合物 1 またはその医薬的に許容される塩を含むことができる。

30

【0054】

実施形態

【0055】

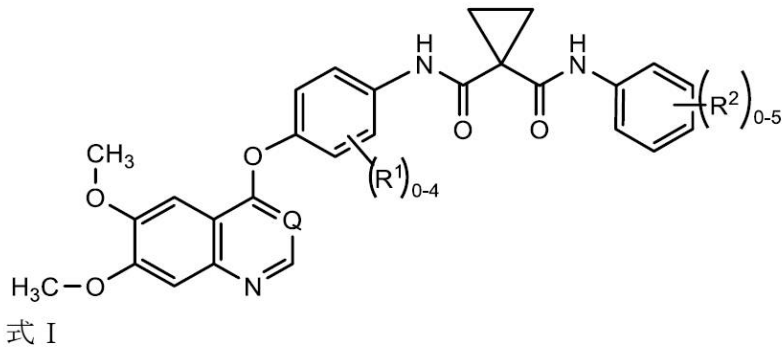
本発明は、以下の非限定的な実施形態によってさらに定義される。

【0056】

実施形態 1．局所進行性または転移性固形腫瘍の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に、式 I の化合物：

40

【化 3】



10

もしくはその医薬的に許容される塩、または前記式 I の化合物もしくはその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物であるとともに、式中、

R^1 はハロであり、

R^2 はハロであり、

Q は CH または N であるものを、

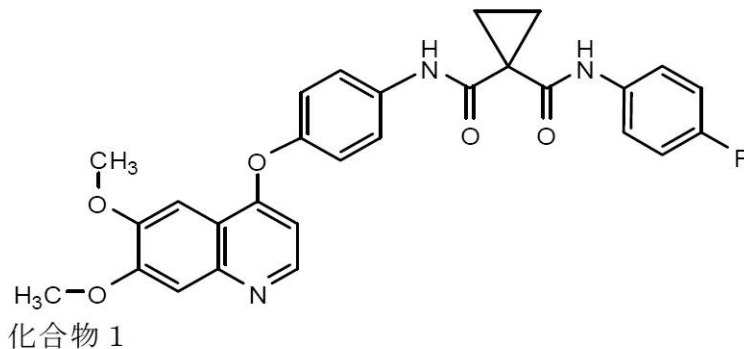
アテゾリズマブと組み合わせて投与することを含む、前記方法。

【0057】

実施形態 2．前記式 I の化合物が、化合物 1 またはその医薬的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の方法。

20

【化 4】



30

【0058】

実施形態 3．化合物 1 が L-リンゴ酸塩として投与される、実施形態 2 に記載の方法。

【0059】

実施形態 4．化合物 1 が S-リンゴ酸塩として投与される、実施形態 2 に記載の方法。

【0060】

実施形態 5．アテゾリズマブが静脈内（IV）投与される、実施形態 2～4 に記載の方法。

40

【0061】

実施形態 6．前記局所進行性または転移性固形腫瘍が、進行性 UC、RCC、CRPC、及び NSCLC である、実施形態 1～5 に記載の方法。

【0062】

実施形態 7．化合物 1 またはその医薬的に許容される塩及びアテゾリズマブが、同時にまたは連続的に投与される、実施形態 2～6 に記載の方法。

【0063】

実施形態 8．前記患者に対して、3 週間に 1 回、1,200 mg を含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時 1 日 1 回の 100 mg、95 mg、90 mg、85 mg、80 mg、75 mg、70 mg、65 mg、60 mg、55 mg、50 mg、45 mg、40 mg

50

g、35mg、30mg、25mg、20mg、15mg、10mg、もしくは5mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、実施形態6に記載の方法。

【0064】

実施形態9．前記患者に対して、3週間に1回、1,200mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の60mg、40mg、もしくは20mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、実施形態8に記載の方法。

【0065】

実施形態10．前記患者に対して、3週間に1回、1,100mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の100mg、95mg、90mg、85mg、80mg、75mg、70mg、65mg、60mg、55mg、50mg、45mg、40mg、35mg、30mg、25mg、20mg、15mg、10mg、もしくは5mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、実施形態6に記載の方法。

10

【0066】

実施形態11．前記患者に対して、3週間に1回、1,100mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の60mg、40mg、もしくは20mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、実施形態10に記載の方法。

【0067】

20

実施形態12．前記患者に対して、3週間に1回、1,000mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の100mg、95mg、90mg、85mg、80mg、75mg、70mg、65mg、60mg、55mg、50mg、45mg、40mg、35mg、30mg、25mg、20mg、15mg、10mg、もしくは5mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、実施形態6に記載の方法。

【0068】

実施形態13．前記患者に対して、3週間に1回、1,000mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の60mg、40mg、もしくは20mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、実施形態12に記載の方法。

30

【0069】

実施形態14．前記患者に対して、3週間に1回、900mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の100mg、95mg、90mg、85mg、80mg、75mg、70mg、65mg、60mg、55mg、50mg、45mg、40mg、35mg、30mg、25mg、20mg、15mg、10mg、もしくは5mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、実施形態6に記載の方法。

【0070】

実施形態15．前記患者に対して、3週間に1回、900mgを含めてそれ以下のアテゾリズマブが、絶食時1日1回の60mg、40mg、もしくは20mgの化合物1、またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて投与される、実施形態14に記載の方法。

40

【0071】

実施形態16．化合物1またはその医薬的に許容される塩及びアテゾリズマブが、同時にまたは連続的に投与される、実施形態8～15に記載の方法。

【0072】

実施形態17．前記アテゾリズマブが注入によって60分または30分かけて静脈内投与される、実施形態7～16に記載の方法。

【0073】

実施形態18．前記組み合わせで治療されている患者において血清学的な完全奏効が観

50

察される、実施形態 1 ～ 17 に記載の方法。

【0074】

実施形態 19．前記組み合わせで治療されている患者において血清学的な部分奏効が観察される、実施形態 1 ～ 17 に記載の方法。

【0075】

実施形態 20．前記組み合わせで治療されている患者において不変が観察される、実施形態 1 ～ 17 に記載の方法。

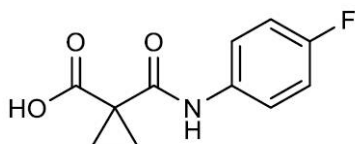
【0076】

化合物 1 の調製

【0077】

1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）シクロプロパンカルボン酸（化合物 A-1）の調製

【化 5】



【0078】

出発物質 1，1-シクロプロパンジカルボン酸を、塩化チオニル（1.05 当量）と、約 8 体積の酢酸イソプロピル中で 25℃にて 5 時間反応させた。次いで、得られた混合物を、4-フルオロアニリン（1.1 当量）及びトリエチルアミン（1.1 当量）の酢酸イソプロピル（2 体積）溶液と 1 時間かけて反応させた。この生成物スラリーを 5 N の NaOH 溶液（5 体積）でクエンチし、その水相を捨てた。その有機相を 0.5 N の NaOH 溶液（10 体積）で抽出し、この塩基性抽出物をヘプタン（5 体積）で洗浄し、続いて 30% HCl 溶液で酸性化してスラリーを得た。化合物 A-1 を濾過により単離した。

【0079】

限界反応物質として 1，1-シクロプロパンジカルボン酸を使用して、化合物 A-1 を 1.00 kg スケールで調製し、1.32 kg の化合物 A-1（単離収率 77%、物質収支 84%）を純度 99.92%（HPLC）及び 100.3% のアッセイで得た。

【0080】

N-（4-（{ [6,7-ビス（メチルオキシ）キノリン-4-イル] オキシ} フェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド（化合物 1）及びその（L）-リンゴ酸塩の調製

【0081】

N-（4-（{ [6,7-ビス（メチルオキシ）キノリン-4-イル] オキシ} フェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド及びその（L）-リンゴ酸塩の調製に用いることができる合成経路をスキーム 1 に示す。

10

20

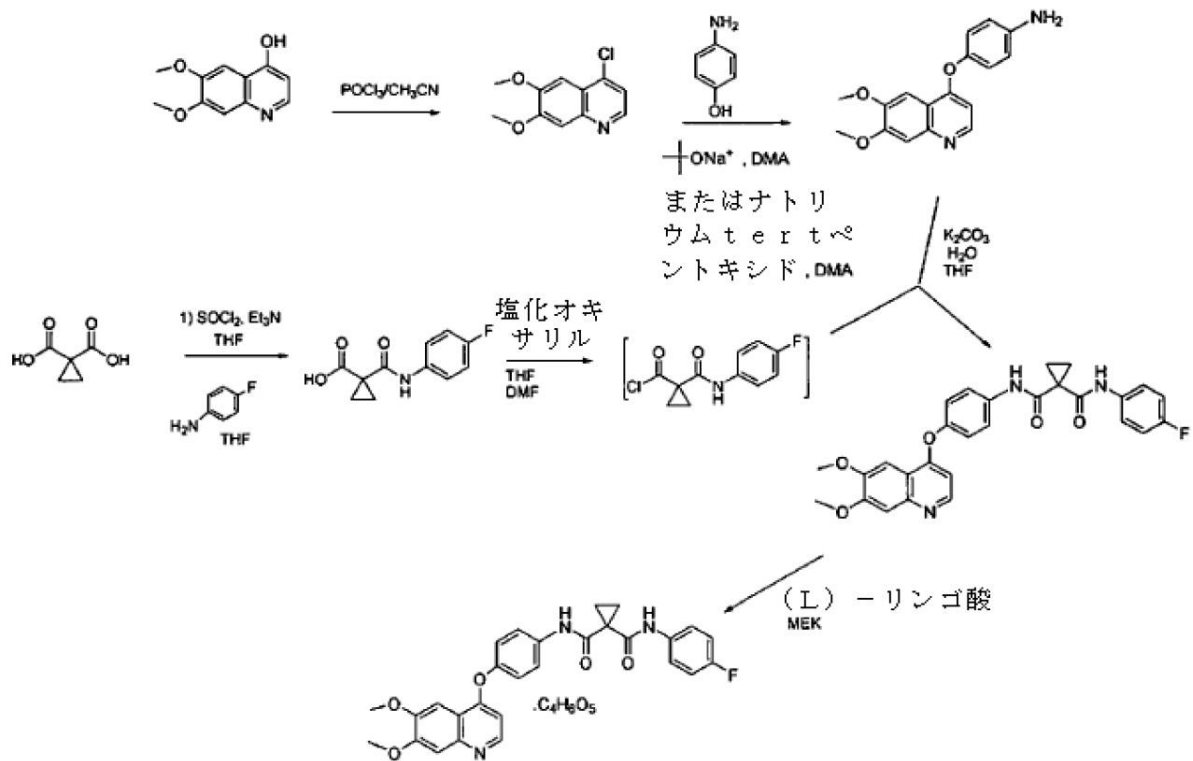
30

40

50

【化 6】

スキーム 1



【 0 0 8 2 】

N- (4- { [6, 7-ビス (メチルオキシ) キノリン-4-イル] オキシ} フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド及びその (L)-リンゴ酸塩の調製に用いることができる別の合成経路をスキーム 2 に示す。

10

20

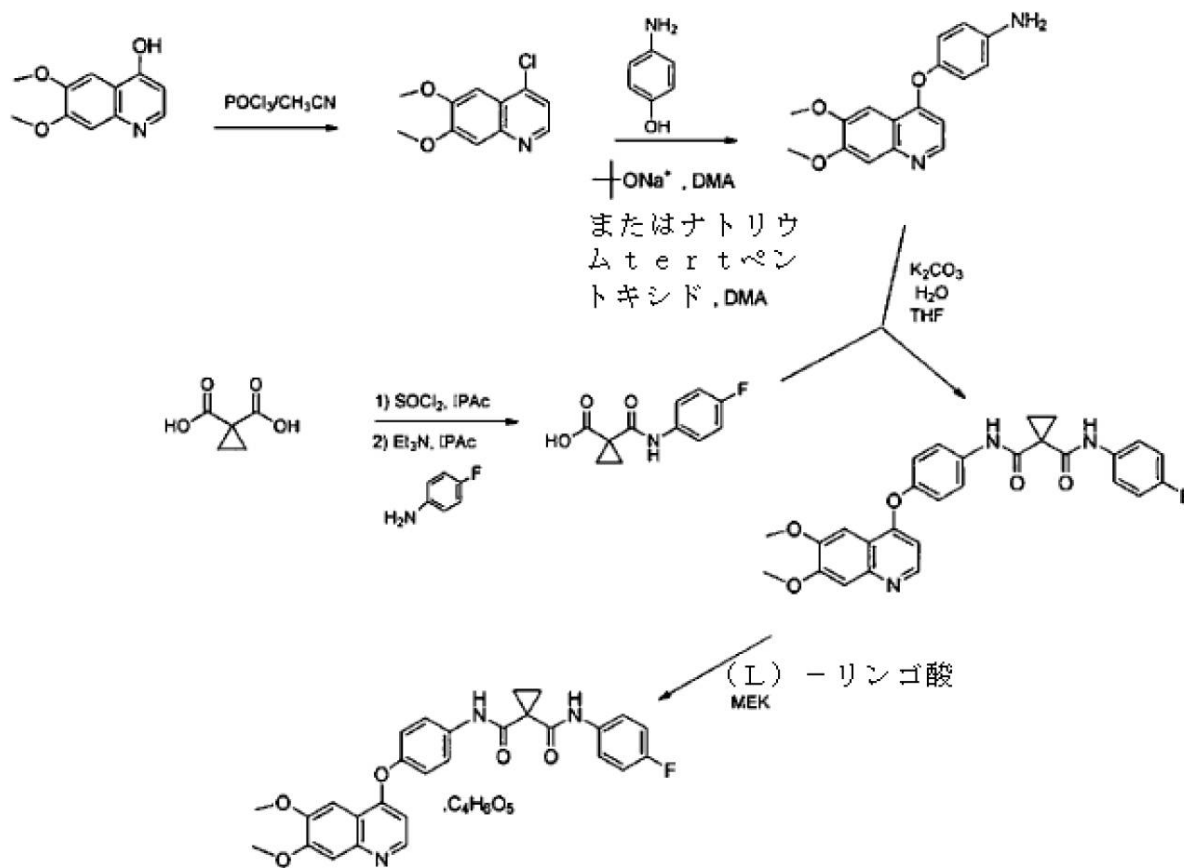
30

40

50

【化 7】

スキーム 2



【0083】

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンの調製

【0084】

6,7-ジメトキシキノリン-4-オール (47.0 kg) 及びアセトニトリル (318.8 kg) を反応器に連続的に充填した。得られた混合物を約 60℃ まで加熱し、オキシ塩化リン (POCl₃、130.6 kg) を加えた。POCl₃ を加えた後、この反応混合物の温度を約 77℃ まで上昇させた。反応は、工程内高速液体クロマトグラフィー [HPLC] 分析で測定して出発物質の残りが 3% 未満になった時点で完了したと見なした (約 13 時間)。この反応混合物を約 2~7℃ まで冷却し、次いで、ジクロロメタン (DCM、482.8 kg)、26% NH₄OH (251.3 kg)、及び水 (900 L) の冷却溶液中でクエンチした。得られた混合物を約 20~25℃ まで加温し、相を分離した。その有機相を AW hyflo super-cell NF (セライト、5.4 kg) の床を通して濾過し、この濾床を DCM (118.9 kg) で洗浄した。合わせた有機相をブライン (282.9 kg) で洗浄し、水 (120 L) と混合した。これらの相を分離し、その有機相を真空蒸留によって濃縮し、溶媒を除去した (残留量約 95 L)。DCM (686.5 kg) を、有機相を含む反応器に充填し、真空蒸留によって濃縮し、溶媒を除去した (残留量約 90 L)。次いで、メチルtertブチルエーテル (MTBE、226.0 kg) を充填し、この混合物の温度を -20~-25℃ に調節しかつ 2.5 時間維持して固体沈殿物を得、次いでこれを濾過し、n-ヘプタン (92.0 kg) で洗浄し、窒素下、約 25℃ にてフィルタ上で乾燥し、標題化合物 (35.6 kg) を得た。

【0085】

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミンの調製

【0086】

N,N-ジメチルアセトアミド (DMA、184.3 kg) に溶解した 4-アミノフェ

ノール（24.4 kg）を、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（35.3 kg）、ナトリウム-tert-ブトキシド（21.4 kg）、及びDMA（167.2 kg）を含む反応器に20～25℃で充填した。次いで、この混合物を100～105℃まで約13時間加熱した。工程内HPLC分析を用いて測定して反応が完了したと見なされた後（出発物質の2%未満が残留）、反応器の内容物を15～20℃で冷却し、水（予冷したもの、2～7℃、587 L）を温度15～30℃を維持する速度で充填した。得られた固体沈殿物を濾過し、水（47 L）とDMA（89.1 kg）の混合物で洗浄し、最後に水（214 L）で洗浄した。その後、フィルタ上で濾過ケーキを約25℃で乾燥し、粗4-（6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニルアミンを得た（湿重量59.4 kg、LODに基づいて計算した乾燥重量41.6 kg）。粗4-（6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニルアミンを、テトラヒドロフラン（THF、211.4 kg）とDMA（108.8 kg）の混合物中で約1時間還流させ（約75℃）、次いで0～5℃に冷却し、約1時間熟成し、その後、固体を濾過し、THF（147.6 kg）で洗浄し、真空下、約25℃にてフィルタ上で乾燥し、4-（6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニルアミン（34.0 kg）を得た。

【0087】

4-（6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニルアミンの別の方法による調製

【0088】

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（34.8 kg）、4-アミノフェノール（30.8 kg）、及びナトリウム-tert-ペンタキッド（1.8当量）88.7 kg、35重量パーセントTHF溶液）に続いてN,N-ジメチルアセトアミド（DMA、293.3 kg）を反応器に充填した。次いで、この混合物を105～115℃まで約9時間加熱した。工程内HPLC分析を用いて測定して反応が完了したと見なされた後（出発物質の2%未満が残留）、反応器の内容物を15～20℃で冷却し、水（315 kg）を温度20～30℃を維持しながら2時間かけて加えた。次いで、この反応混合物を20～25℃でさらに1時間攪拌した。この粗生成物を濾過によって採集し、88 kgの水と82.1 kgのDMAの混合物で洗浄し、続いて175 kgの水で洗浄した。この生成物を濾過乾燥機上で53時間乾燥した。LODは、1%w/w未満を示した。

【0089】

別の手順では、1.6当量のナトリウム-tert-ペンタキッドを使用し、反応温度を110℃から120℃に上昇させた。さらに、冷却温度を35～40℃に上昇させ、水添加の開始温度を、許容発熱45℃で35～40℃に調節した。

【0090】

1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）-シクロプロパンカルボニルクロリドの調製

【0091】

塩化オキサリル（12.6 kg）を、1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）-シクロプロパンカルボン酸（22.8 kg）のTHF（96.1 kg）とN,N-ジメチルホルムアミド（DMF、0.23 kg）の混合物溶液に、バッチ温度が25℃を超えない速度で加えた。この溶液を、さらに処理することなく次のステップに使用した。

【0092】

1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）-シクロプロパンカルボニルクロリドの別の方法による調製

【0093】

1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）-シクロプロパンカルボン酸（35 kg）、DMF（344 g）、及びTHF（175 kg）を反応器に充填した。この反応混合物を12～17℃に調節し、次いで、この反応混合物に19.9 kgの塩化オキサリルを1時間かけて充填した。この反応混合物を12～17℃で3～8時間攪拌した。この溶液を、さらに処理することなく次のステップに使用した。

10

20

30

40

50

【0094】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミドの調製

【0095】

1-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-シクロプロパンカルボニルクロリドを含む先のステップからの溶液を、化合物4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミン(23.5 kg)と炭酸カリウム(31.9 kg)の混合物のTHF(245.7 kg)及び水(116 L)溶液に、バッチ温度が30℃を超えないような速度で加えた。この反応の完了時(約20分)、水(653 L)を加えた。この混合物を20~25℃で約10時間攪拌し、これにより生成物の沈殿を得た。この生成物を濾過により回収し、予め作製しておいたTHF(68.6 kg)及び水(256 L)の溶液で洗浄し、最初に、窒素下、約25℃にてフィルタ上で、次いで、真空下、約45℃で乾燥し、標題化合物を得た。(41.0 kg、LODに基づいて計算して38.1 kg)。

10

【0096】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミドの別の方法による調製

【0097】

4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミン(35.7 kg、1当量)に続いてTHF(412.9 kg)を反応器に充填した。この反応混合物に、K₂CO₃(48.3 kg)の水(169 kg)溶液を充填した。上記1-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-シクロプロパンカルボニルクロリドの別の方法による調製に記載した酸塩化物溶液を、最低でも2時間かけ、温度を20~30℃に維持しながら4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミンを含む反応器に移した。この反応混合物を20~25℃で最低でも3時間攪拌した。次いで、反応温度を30~25℃に調節し、この混合物を攪拌した。攪拌を停止して混合物の相を分離させた。下の水相を除去して捨てた。残った上の有機相に水(804 kg)を加えた。この反応物を15~25℃で最低でも16時間攪拌した。

20

【0098】

生成物が沈殿した。この生成物を濾過し、水(179 kg)とTHF(157.9 kg)の混合物で2回に分けて洗浄した。その粗生成物を真空下で少なくとも2時間乾燥した。次いで、乾燥した生成物をTHF(285.1 kg)にとった。得られた懸濁液を反応容器に移し、懸濁液が透明な(溶解した)溶液になるまで攪拌した。これには30~35℃で約30分間の加熱を要した。次いで、水(456 kg)、及びSDAG-1エタノール(20 kg、2時間かけてメタノールで変性したエタノール)をこの溶液に加えた。この混合物を15~25℃で少なくとも16時間攪拌した。この生成物を濾過し、水(143 kg及び126.7 kg)とTHF(143 kg)の混合物で2回に分けて洗浄した。この生成物を最高温度設定点40℃で乾燥した。

30

【0099】

別の手順では、酸塩化物の形成中の反応温度を10~15℃に調節した。再結晶温度を15~25℃から45~50℃に1時間変化させ、次いで、2時間かけて15~25℃に冷却した。

40

【0100】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド、カボザンチニブ(L)リンゴ酸塩の調製

【0101】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド(13.3 kg)、L-リンゴ酸(4.96 kg)、メチルエチルケトン(MEK、188.6 kg)、

50

及び水（37.3 kg）を反応器に充填し、この混合物を約2時間加熱還流した（約74℃）。この反応器の温度を50～55℃に低下させ、反応器の内容物を濾過した。上述のこれらの連続的ステップを、同様の量のシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-（6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニル]-アミド（4-フルオロ-フェニル）-アミド（13.3 kg）、L-リンゴ酸（4.96 kg）、MEK（198.6 kg）、及び水（37.2 kg）から開始してさらに2回繰り返した。合わせた濾液を、大気圧にて、MEK（1133.2 kg）（およその残量711 L、KF<0.5 %w/w）を使用し、約74℃で共沸乾燥した。この反応器の内容物の温度を20～25℃に低下させ、約4時間維持して固体沈殿物を生じ、これを濾過し、MEK（448 kg）で洗浄し、真空中50℃で乾燥して標題化合物（45.5 kg）を得た。

10

【0102】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-（6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニル]-アミド（4-フルオロ-フェニル）-アミド、（L）リンゴ酸塩の別の方法による調製

【0103】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-（6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニル]-アミド（4-フルオロ-フェニル）-アミド（47.9 kg）、L-リンゴ酸（17.2 kg）、メチルエチルケトン（658.2 kg）、及び水（129.1 kg）を反応器に充填し、この混合物を50～55℃に約1～3時間、次いで55～60℃でさらに約4～5時間加熱した。この混合物を、1 µmカートリッジを通した濾過により清澄にした。反応器の温度を20～25℃に調節し、最大ジャケット温度55℃にて、150～200 mmHgの真空中で、体積範囲558～731 Lに真空蒸留した。

20

【0104】

この真空蒸留をさらに2回、メチルエチルケトンをそれぞれ、380 kg及び380.2 kg充填して行った。3回目の蒸留後、このバッチの体積を、メチルエチルケトン（159.9 kg）を充填することにより、シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-（6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニル]-アミド（4-フルオロ-フェニル）-アミド18 v/wに調節し、全体積880 Lを得た。さらなる真空蒸留を、メチルエチルケトンを調節する（245.7 kg）ことにより行った。この反応混合物を20～25℃で少なくとも24時間、緩やかに攪拌しながら放置した。その生成物を濾過し、メチルエチルケトン（415.1 kg）で3回に分けて洗浄した。この生成物をジャケット温度設定点45℃で真空中乾燥した。

30

【0105】

別の手順では、水（129.9 kg）に溶解したL-リンゴ酸（17.7 kg）の溶液を、シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-（6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニル]-アミド（4-フルオロ-フェニル）-アミド（48.7 kg）のメチルエチルケトン（673.3 kg）溶液に加えるように添加の順序を変更した。

【0106】

カボザンチニブ（XL184）は、MET、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、AXL、及びRETを含めた、腫瘍細胞増殖及び／または腫瘍血管新生に重要な役割を果たすことで知られる複数の受容体チロシンキナーゼ（RTK）の強力な阻害剤である。MET及びAXLの発現の増加は、一部のがんの前臨床モデルにおいて、VEGFR阻害剤耐性の発現に関与している（Shojaei et al 2010, Zhou et al 2015, Sennino et al 2012, Ciamporcerio et al 2015）。さらに、TYRO3、MER、及びAXL（腫瘍関連マクロファージ[TAM]ファミリーキナーゼ）を含めたカボザンチニブの標的は、腫瘍による免疫抑制の促進に関与している。カボザンチニブカプセル剤（140 mg）は、進行性の転移性甲状腺髄様癌（MTC）の治療に対して、米国及び欧州連合で承認されている（Elisei et al 2013, Cometriq（商標）US PI及びEMA SmPC）。

40

【0107】

50

カボザンチニブ錠剤（60mg）は、事前の抗血管新生療法／VEGFR標的療法後の進行性RCCの治療に対して、米国及び欧州連合で承認されている（Choueiri et al 2016、Cabometyx（商標）US PI及びEMA SmPC）。カボザンチニブはまた、中程度及び高リスクの未治療RCC患者における推奨治療としてリストされており（NCCN 2017）、現在、スニチニブと比較した統計的に改善された無増悪生存期間（PFS）に基づき、米国及び欧州連合で規制当局によって審査中である（Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017, Choueiri et al [Ann Oncol] 2017）。

【0108】

カボザンチニブ（60mg）はまた、再発性または難治性の転移性UCの被験者における第2相試験（Apollo et al [J Clin Oncol] 2016）及び事前のドセタキセル及び抗アンドロゲン受容体療法後のCRPCの被験者の第3相試験（Smith et al 2016）において臨床活性を示している。第3相CRPC試験における全生存期間（OS）の主要評価項目は達成されなかったが、カボザンチニブでの治療は、プレドニゾンと比較してPFSに顕著な改善ならびに他の臨床効果及びバイオマーカーの変化、例えば、骨スキンの奏効（BSR）及び骨代謝マーカーの改善、骨格関連事象の発生率の減少、ならびに循環腫瘍細胞の減少をもたらした。カボザンチニブの臨床活性の促進は、進行性NSCLCにおけるいくつかの初期臨床試験でも観察されている（Driilon et al 2016, Neal et al 2016, Hellerstedt et al 2012, Wakelee et al 2017, Schoffski et al 2017）。高度に前治療された未選択のNSCLCにおける客観的奏効率（ORR）は約10%であり、RET再構成NSCLCでは28%であった。この患者集団では、PFSの中央値及びOSの中央値は、標準治療の化学療法と同等であった（アリムタ [ペメトレキセド] US PI、タキソテル [ドセタキセル] US PI）。

【0109】

前臨床試験（Kwilas et al 2014, Song et al 2015, Lu et al 2017）ならびに臨床観察の循環免疫抑制細胞及び免疫エフェクター細胞（Apollo et al 2014）におけるもので、カボザンチニブが免疫細胞の免疫調節標的の障害を通して免疫寛容環境を促進することが示唆された。これは、ICIでの併用治療から相乗効果の機会を提供し得る。泌尿生殖器（GU）癌における進行中の第1相試験では、カボザンチニブは、ICIニボルマブ、すなわち、PD-1に対するモノクローナル抗体と組み合わせて評価されている。用量漸増段階は終了しており、用量制限毒性（DLT）は報告されなかった。第2相の推奨用量（R2PD）は、3mg/kgのニボルマブ（静脈内 [IV]、1週間おき [q2w]）との併用で、カボザンチニブは1日（qd）40mgと決定された。データカットオフの時点で、ORRは様々な異なるGU腫瘍型の間で39%であった。UCの被験者では、44%のORRが報告され、9名の登録CRPC被験者では、67%が不変に達し、1名の被験者は部分奏効を示した（Nadala et al 2017）。カボザンチニブとICIの組み合わせはまた、ICI療法に対する耐性を克服するための戦略を提供し得る。これは、ICIと組み合わせた、カボザンチニブと同様の標的プロファイルを有するVEGFR-TKIであるシトラバチニブによる再治療で、NSCLC患者における以前のICI耐性の逆転がもたらされた臨床試験における最近の観察に基づいている（Leal et al 2017）。これらの結果は、ICIをカボザンチニブと組み合わせることが、ICIで以前に増悪した後のICI療法に対する再感作を助長する腫瘍微小環境をもたらすことを示唆している。

【0110】

現行の試験の用量漸増段階（XL184-021）は開始されており、進行性UCまたはRCCの被験者で進行中である。用量漸増段階のコホート1では、40mgカボザンチニブqdと1200mgアテゾリズマブq3wの組み合わせに関してDLTは確認されなかった。コホート2は、60mgカボザンチニブqdと1200mgアテゾリズマブq3wの組み合わせを現在評価している。標準用量のアテゾリズマブとの併用療法用に推奨さ

れたカボザンチニブの用量の後、UC、RCC、CRPC、及びNSCLCでの腫瘍特異的コホートでの拡大段階が登録され、これらの腫瘍適応症におけるこの組み合わせの安全性及び有効性をさらに評価する。

【0111】

実施例1. 進行性UC、RCC、CRPC、及びNSCLC等の局所進行性または転移性固形腫瘍の被験者におけるカボザンチニブ（XL184）とアテゾリズマブの組み合わせを検討する実験的臨床試験の概要

【0112】

理論的根拠

【0113】

多標的チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）及び免疫チェックポイント阻害剤（ICI）は、過去数年にわたる抗がん治療の最近の進歩に役立ってきた2つの全身療法を示す。両方の治療法のクラスは、腎細胞癌（RCC）、尿路上皮癌（UC）、黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）等を含む複数の腫瘍型にわたる新たな承認された治療法の選択肢につながる幅広い臨床効果を示している。異なる作用機序を有する単剤としてのこれらの治療型の成功は、さらなる、相乗的である可能性がある抗がん臨床効果を求めてTKIとICIの組み合わせを評価することへの興味に自然につながっている。

【0114】

アテゾリズマブは、ヒト化免疫グロブリン（Ig）G1モノクローナル抗体であり、プログラム死受容体1リガンド（PD-L1）を標的とし、PD-L1と、その受容体である、ともにT細胞で発現する抑制性受容体として機能するプログラム死受容体1（PD-1）及びB7-1（CD80としても知られる）の相互作用を阻害する。これは、事前の白金含有化学療法後の、もしくはシスプラチン不適格と考えられる局所進行性または転移性UC患者の治療に対して米国及び欧州連合で承認されている（Rosenberg et al 2016, Loriot et al 2016）。アテゾリズマブは、事前の化学療法後の局所進行性または転移性NSCLC患者に対しても承認されている（Fehrenbacher et al 2016, Tecentriq US Prescribing Information, EMA SmPC）。上皮成長因子受容体（EGFR）活性化変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性腫瘍変異の患者もまた、アテゾリズマブを受ける前に標的治療を受けていることが必要である。さらに、アテゾリズマブは、治療未経験の、及び化学療法を経験したPD-L1陽性の進行期のNSCLC（Peters et al 2017）において、ならびに進行性RCCにおいて単剤として（McDermott et al 2016）及び血管内皮増殖因子（VEGF）標的抗体であるベバシズマブとの併用で（Sznol et al 2015）臨床活性を示している。さらに、アテゾリズマブは、現在、転移性去勢再発性前立腺癌（CRPC、NCT03016312）において、エンザルタミドとの併用で評価されている。CRPCにおけるエンザルタミド耐性は、上方制御されたPD-L1発現と関連しており（Bishop et al 2015）、初期の臨床データは、エンザルタミドで増悪した後のCRPC患者においてICI療法が臨床的有效性をもたらし得ることを示唆している（Graff et al 2016）。

【0115】

カボザンチニブ（XL184）は、MET、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、AXL、及びRETを含めた、腫瘍細胞増殖及び／または腫瘍血管新生に重要な役割を果たすことで知られる複数の受容体チロシンキナーゼ（RTK）の強力な阻害剤である。MET及びAXLの発現の増加は、一部のがんの前臨床モデルにおいて、VEGFR阻害剤耐性の発現に関与している（Shojaei et al 2010, Zhou et al 2015, Sennino et al 2012, Ciamporcerio et al 2015）。さらに、TYRO3、MER、及びAXL（腫瘍関連マクロファージ[TAM]ファミリーキナーゼ）を含めたカボザンチニブの標的は、腫瘍による免疫抑制の促進に関与している。カボザンチニブカプセル剤（140mg）は、進行性の転移性甲状腺髄

10

20

30

40

50

様癌（MTC）の治療に対して、米国及び欧州連合で承認されている（Elisei et al 2013、Cometriq（商標）US PI及びEMA SmPC）。

【0116】

カボザンチニブ錠剤（60mg）は、事前の抗血管新生療法／VEGFR標的療法後の進行性RCCの治療に対して、米国及び欧州連合で承認されている（Choueiri et al 2016、Cabometyx（商標）US PI及びEMA SmPC）。カボザンチニブはまた、中程度及び高リスクの未治療RCC患者における推奨治療としてリストされており（NCCN 2017）、現在、スニチニブと比較した統計的に改善された無増悪生存期間（PFS）に基づき、米国及び欧州連合で規制当局によって審査中である（Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017, Choueiri et al [Ann Oncol] 2017）。

【0117】

カボザンチニブ（60mg）はまた、再発性または難治性の転移性UCの被験者における第2相試験（Apollo et al [J Clin Oncol] 2016）及び事前のドセタキセル及び抗アンドロゲン受容体療法後のCRPCの被験者の第3相試験（Smith et al 2016）において臨床活性を示している。第3相CRPC試験における全生存期間（OS）の主要評価項目は達成されなかったが、カボザンチニブでの治療は、プレドニゾンと比較してPFSに顕著な改善ならびに他の臨床効果及びバイオマーカーの変化、例えば、骨スキンの奏効（BSR）及び骨代謝マーカーの改善、骨格関連事象の発生率の減少、ならびに循環腫瘍細胞の減少をもたらした。カボザンチニブの臨床活性の促進は、進行性NSCLCにおけるいくつかの初期臨床試験でも観察されている（Drilon et al 2016, Neal et al 2016, Hellerstedt et al 2012, Wakelee et al 2017, Schoffski et al, 2017）。高度に前治療された未選択のNSCLCにおける客観的奏効率（ORR）は約10%であり、RET再構成NSCLCでは28%であった。この患者集団では、PFSの中央値及びOSの中央値は、標準治療の化学療法と同等であった（アリムタ［ペメトレキセド］US PI、タキソテール［ドセタキセル］US PI）。

【0118】

前臨床試験（Kwilas et al 2014, Song et al 2015, Lu et al 2017）ならびに臨床観察の循環免疫抑制細胞及び免疫エフェクター細胞（Apollo et al 2014）におけるもので、カボザンチニブが免疫細胞の免疫調節標的の阻害を通して免疫寛容環境を促進することが示唆された。これは、ICIでの併用治療から相乗効果の機会を提供し得る。泌尿生殖器（GU）癌における進行中の第1相試験では、カボザンチニブは、ICIニボルマブ、すなわち、PD-1に対するモノクローナル抗体と組み合わせて評価されている。用量漸増段階は終了しており、用量制限毒性（DLT）は報告されなかった。第2相の推奨用量（R2PD）は、3mg/kgのニボルマブ（静脈内［IV］、1週間おき［q2w］）との併用で、カボザンチニブは1日（qd）40mgと決定された。データカットオフの時点で、ORRは様々な異なるGU腫瘍型の間で39%であった。UCの被験者では、44%のORRが報告され、9名の登録CRPC被験者では、67%が不変に達し、1名の被験者は部分奏効を示した（Nadal et al 2017）。カボザンチニブとICIの組み合わせはまた、ICI療法に対する耐性を克服するための戦略を提供する。これは、ICIと組み合わせた、カボザンチニブと同様の標的プロファイルを有するVEGFR-TKIであるシトラバチニブによる再治療で、NSCLC患者における以前のICI耐性の逆転がもたらされた臨床試験における最近の観察に基づいている（Leal et al 2017）。これらの結果は、ICIをカボザンチニブと組み合わせることが、ICIで以前に増悪した後のICI療法に対する再感作を助長する腫瘍微小環境をもたらすことを示唆している。

【0119】

現行の試験の用量漸増段階（XL184-021）は開始されており、進行性UCまたはRCCの被験者で進行中である。用量漸増段階のコホート1では、40mgカボザンチ

10

20

30

40

50

ニブ q d と 1 2 0 0 m g アテゾリズマブ q 3 w の組み合わせに関して D L T は確認されなかった。コホート 2 は、6 0 m g カボザンチニブ q d と 1 2 0 0 m g アテゾリズマブ q 3 w の組み合わせを現在評価している。標準用量のアテゾリズマブとの併用療法用に推奨されたカボザンチニブの用量の後、U C、R C C、C R P C、及び N S C L C での腫瘍特異的コホートでの拡大段階が登録され、これらの腫瘍適応症におけるこの組み合わせの安全性及び有効性をさらに評価する。

【 0 1 2 0 】

目標

【 0 1 2 1 】

用量漸増段階：

【 0 1 2 2 】

主目標は以下の通りである。

【 0 1 2 3 】

アテゾリズマブとの併用で服用される場合の固形腫瘍を有する被験者におけるカボザンチニブの毎日の経口投与の後続の拡大段階のための最大耐量（M T D）及び／または推奨用量ならびにスケジュールを決定すること。

【 0 1 2 4 】

副次的目標は以下の通りである。

【 0 1 2 5 】

アテゾリズマブとの併用で投与した場合の固形腫瘍を有する被験者におけるカボザンチニブの毎日の経口投与の血漿薬物動態（P K）を評価すること。

【 0 1 2 6 】

免疫関連有害事象（i r A E）及び特に注目すべき有害事象（A E S I）を含めた重篤でない有害事象（A E）及び重篤な有害事象（S A E）の発生率ならびに重症度の評価を通して、この併用療法の安全性を評価すること。

【 0 1 2 7 】

探索的目標は以下の通りである。

【 0 1 2 8 】

免疫細胞、腫瘍細胞、及び血中バイオマーカー分析と臨床転帰の相関

【 0 1 2 9 】

拡大段階：

【 0 1 3 0 】

主目標及び評価項目は以下の通りである。

【 0 1 3 1 】

固形がん効果判定基準（バージョン 1. 1）（R E C I S T 1. 1）を通じて治験責任医師によって評価される O R R を推定することによる予備的有效性を評価すること。

【 0 1 3 2 】

副次的目標は以下の通りである。

【 0 1 3 3 】

i r A E 及び A E S I を含めた重篤でない A E 及び S A E の発生率ならびに重症度の評価を通して、この併用療法の安全性を評価すること。

【 0 1 3 4 】

探索的目標及び評価項目は以下の通りである。

【 0 1 3 5 】

免疫反応用の修正 R E C I S T を通じて治験責任医師によって評価される O R R。

【 0 1 3 6 】

R E C I S T 1. 1 を通じて治験責任医師によって評価される奏効期間（D O R）

【 0 1 3 7 】

R E C I S T 1. 1 を通じて治験責任医師によって評価される無増悪生存期間

【 0 1 3 8 】

10

20

30

40

50

全生存期間

【0139】

免疫細胞、腫瘍細胞、及び血中バイオマーカー分析と臨床転帰の相関

【0140】

任意の腫瘍生検から決定される腫瘍浸潤及び／または組織構造の変化または他の分子変化。

【0141】

アテゾリズマブとの併用で投与した場合の固形腫瘍を有する被験者におけるカボザンチニブの毎日の経口投与の血漿薬物動態（PK）をさらに評価すること。

【0142】

CRPCに関してのみ：前立腺特異抗原（PSA）の変化ならびにミスマッチ修復（MMR）及びマイクロサテライト不安定性（MSI）状態の評価

【0143】

試験デザイン

【0144】

これは、進行性UC、RCC、CRPC、及びNSCLCの被験者において、アテゾリズマブと組み合わせて服用されるカボザンチニブの安全性、忍容性、予備的な有効性、及びPKを評価するための、多施設、非盲検第1b相試験である。この試験は、2段階からなる。

【0145】

用量漸増段階：標準的な投与計画のアテゾリズマブ（1200mg 注入、3週間に1回）との併用で服用される場合のカボザンチニブのスケジュールならびにMTD及び／または推奨拡大段階用量を決定すること。3種のカボザンチニブ錠剤の1日用量レベルが評価の対象になる。すなわち、20mg、40mg、及び60mgである。被験者は、「3プラス3」デザインを用いて3～6名の被験者の漸増コホートになり、投薬は、40mgの用量レベルのカボザンチニブで開始する。進行性UCまたはRCCのいずれかの被験者は、これらの用量漸増コホートに適格であり、コホートは、これら腫瘍型の被験者の混合からなる場合がある。本段階の間、現行のコホートにおけるすべての被験者がアテゾリズマブの初回投与後少なくとも21日間追跡された時点で、コホート審査委員会（CRC）によって新たなコホートを開設する決定がなされる（DLT評価期間と定義される）。すべての利用可能な安全性及びPKのデータを、次のコホートの用量の漸増もしくは漸減の決定または現行のコホートの拡大の決定において考慮する。カボザンチニブのMTDは、6名の被験者のうち1名以下がDLTを経験する最も高い評価された用量レベルと定義される。拡大段階の推奨用量及びスケジュールは、DLT及び他の関連する安全性情報に基づいてCRCによって決定される。

【表1-6】

相対的用量レベル	カボザンチニブ	アテゾリズマブ
2	60mg 経口 q d	1200mg I V q 3 w
1	40mg 経口 q d	1200mg I V q 3 w
-1	20mg 経口 q d	1200mg I V q 3 w

I V, 静脈内、q d, 1日1回、q 3 w, 3週間に1回

【0146】

用量制限毒性は、すべての利用可能なデータの審査後にCRCによって決定され、DLT評価期間に生じる以下のいずれかとして定義される。

【0147】

CRCの見解で、さらなるカボザンチニブの用量漸増が被験者を許容できないリスクにさらすことになるような潜在的な臨床的有意性のものである任意の関連するAE。

【0148】

単剤として使用された際のカボザンチニブ及びアテゾリズマブの既知の安全性プロファイルと比較して重症度及び／または持続期間が予想外であり、用量変更（低減または中断）及び適切な対症療法によって管理することができず、恒久的なカボザンチニブ及び／またはアテゾリズマブの中止を要する任意の関連する $\geq$ グレード3のAE。

【0149】

用量低減及び／または中断につながる治療関連のAEのため、DLT評価期間に予定された合計カボザンチニブ投与量の $\geq 75\%$ の摂取が不能。

【0150】

用量漸増段階の被験者は、2種の投薬スケジュールの1種、すなわち、標準的な投薬スケジュールまたはカボザンチニブ導入投薬スケジュールで試験治療薬を受ける。用量漸増段階は、標準的な投薬スケジュールで開始する。カボザンチニブ導入投薬スケジュールは、標準的な投薬スケジュールの評価後に推奨される拡大段階の投与量が特定されない場合にCRCの要請に応じて実施される場合がある。

【0151】

標準的な投薬スケジュール：最初の用量漸増コホートは、カボザンチニブの初回投与と同じ日に投与されるアテゾリズマブの初回注入で「標準的な投薬スケジュール」での併用レジメンを受ける（サイクル1の1日目〔C1D1〕に）。

【0152】

カボザンチニブ導入投薬スケジュール：標準的な投薬スケジュールを受けたすべての登録被験者の安全性データの審査から拡大段階用の推奨用量が得られない場合、CRCは、「カボザンチニブ導入投薬スケジュール」で治療されるさらなるコホートを登録することを決定する場合がある。これらのコホートの被験者は、C2D1、すなわち、単剤カボザンチニブの初回投与の21日後にアテゾリズマブの初回注入を受ける（上記と同じ可能な用量レベル）。これら被験者は、アテゾリズマブの初回注入を受けた後の21日の期間、DLTについてのみ評価される（DLT評価期間）。これらのコホートは、上記の「3+3」戦略に従って登録されるが、CRCは、1つ以上の用量レベルで被験者を追加し、十分数の被験者が割り当てられたコホートの用量を受けながら（すなわち、カボザンチニブ導入投薬スケジュールでは用量低減を経験しない）DLT評価期間に達するようにする場合がある。アテゾリズマブの初回投与は、カボザンチニブ治療が中断されている間には行われず、サイクル2の開始は、カボザンチニブ治療が再開され、良好な耐容性が示され、治験責任医師が、アテゾリズマブが安全に投与され得ることを判断するまで延期される。カボザンチニブ導入投薬スケジュールのサイクル1の間にカボザンチニブ治療を中止した被験者は、試験中にアテゾリズマブを受けるのに適格ではない。この投薬スケジュールの目的は、被験者が、3週間の導入期間中、最初にカボザンチニブ単剤に対する忍容性を最適化する機会が与えられた場合に、カボザンチニブとアテゾリズマブの併用に対する忍容性を改善するかどうかをCRCが評価するのを助けることである。従って、CRCは、推奨される拡大段階の用量及びスケジュールを決定する際に、すべての用量漸増コホートからの安全性データを考慮する。

【0153】

拡大段階。CRCが標準用量のアテゾリズマブとの併用でのカボザンチニブの推奨用量及びスケジュールを特定すると、試験は拡大段階に入る。この段階では、進行性UC、RCC、CRPC、及びNSCLCの被験者における8つの拡大コホートを登録し、推奨用量及びスケジュールでのさらなる有効性、安全性、PK、及び薬力学データを得る。1つの用量レベル及び投薬スケジュールのみが拡大段階で評価される（標準的な投薬スケジュールまたはカボザンチニブ導入投薬スケジュール）。

【0154】

以下は、拡大コホート1～8の簡潔な説明である。

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

コホート	腫瘍型（組織構造）	適格性の簡潔な説明	初期コホートサイズ（n）	可能性がある追加登録（n）
1	RCC（明細胞）	事前の全身抗がん療法なし	30	—
2	UC（移行細胞）	事前の白金含有化学療法	30	—
3	UC（移行細胞）	シスプラチン不適格であるが事前の全身抗がん療法なし	30	—
4	UC（移行細胞）	シスプラチンが適格であるが事前の全身抗がん療法なし	30	—
5	UC（移行細胞）	事前の免疫チェックポイント阻害剤療法	30	50
6	CRPC（アデノ）	事前のエンザルタミド及び／またはアビラテロン療法	30	—
7	NSCLC（非扁平上皮）	事前の免疫チェックポイント阻害剤療法	30	50
8	NSCLC（非扁平上皮）	事前の免疫チェックポイント阻害剤療法なし	30	—
全登録者数			240	340

【0155】

すべての拡大コホートは、最初に30人の被験者を登録する。事前のICI療法で増悪した患者の対処されていない要求が高いため、この試験の試験監督委員会は、拡大コホート5及び7のデータの審査後に、各々50名の被験者の追加登録を許可して、ICIでの増悪後にアテゾリズマブとの併用でのカボザンチニブの臨床活性及び安全性をさらに評価することを決定する場合がある。この拡大コホートに登録される被験者はすべて、同じ評価スケジュール及び投薬指示に従う。この試験の被験者の適格性に関するさらなる詳細については、試験対象患者基準及び除外基準を参照されたい。各拡大コホートにおける登録のための理論的根拠は、セクション1.3.1に示す。

【0156】

両段階の治療期間：

【0157】

各被験者の治療過程は、以下の期間からなる。

【0158】

治療前期間：潜在被験者をスクリーニングし、必要な適格性基準を満たすかどうかを判断する。スクリーニング評価の適格化は、特定の定めのない限り、試験治療薬の初回投与前28日以内に行われなくてはならない。

【0159】

治療期間：適格な被験者は、非盲検併用治療を受ける。カボザンチニブ（試験段階及び用量漸増コホートに応じて20、40、または60mg）はqdで経口投与される。カボザンチニブの初回投与日をC1D1と定義する。アテゾリズマブ（1200mg注入）は、3週間（-2日）に1回、各サイクルの1日目に、標準的な投薬スケジュールではC1D1またはカボザンチニブ導入投薬スケジュールではC2D1に開始して投与される。

【0160】

許容される試験薬の変更には、用量低減（60mgから40mg qd、40mgから20mg qd、または20mg qdから1日おきに20mg [qod]）またはカボザ

ンチニブの中断及びアテゾリズマブの投与の延期が含まれる。

【0161】

被験者は、治験責任医師の見解において臨床効果を経験し続ける限り、または許容できない毒性もしくはその後の全身抗がん治療の必要性が存在するまで、試験治療薬を受ける。治療は、放射線学的増悪後も、当該被験者が試験治療薬から臨床効果をなお受けていること、及び試験治療薬を続けることの潜在的効果が潜在的リスクを上回ることを治験責任医師が確信する限り、継続される場合がある。治験依頼者届出の後、被験者は、この試験治療薬の一方の成分を中止して他方の成分を受け続けることが許可される場合がある。

【0162】

治療後期間：最後の安全性評価は、治療を中止することを決定した日から30（+14）日後の治療後追跡での来院時に行う。被験者がSAE、AESI、またはグレード3もしくは4のAEを経験している場合、あるいはその来院時、当該被験者は、AEが消散するまで、AEがグレード2以下に改善されるまで、または治験責任医師が、当該事象が安定もしくは不可逆的になったと判断するまで追跡を継続される。

10

【0163】

維持段階：すべての試験評価項目を適切に評価するために十分なデータが集められた時点で、治験依頼者によって施設届出がなされると、試験治療薬を続けている被験者は試験維持段階に入る。維持段階では、被験者は、中止に関してプロトコルが定義する基準を満たすまで、試験治療薬を受け続ける。治験依頼者届出の後、被験者は、この試験治療薬の一方の成分を中止して他方の成分を受け続けることが許可される場合がある。

20

【0164】

維持段階では、被験者は、定期的な安全性評価（実施施設の臨床検査を含む）及び腫瘍評価を受ける。これらの評価の方法と頻度は、実施施設の規制によって許可されれば、標準治療を通じて行われる。まだ試験に登録されている被験者の重要な安全性情報を集め続けるため、SAE、重篤であるかどうかにかかわらず、用量変更または治療中止につながるAE（irAEを含む）、AESI、及び他の報告可能な事象（妊娠及び後遺症を伴う投薬ミス）の報告を、維持段階に特異的なプロトコル要件に従って継続する。

【0165】

治療後期間（治療後追跡の来院を含む）における評価は、維持段階で試験治療薬を中止した被験者については必要とされない（かかる被験者は、標準治療を通じて観察される）。

30

【0166】

維持段階の実施前に集められたデータのみが臨床試験報告書に報告される。

【0167】

国または施設による試験の終了：すべての試験評価項目を適切に評価するために十分なデータが集められた後、治験依頼者によって施設届出がなされると、参加している被験者がもはやいない施設及び国では、当該試験は終了したと見なされる。

【0168】

被験者数

【0169】

用量漸増段階では、9～36名の被験者が治療され得る。用量拡大段階では、約240～340名の被験者が、8つの異なる腫瘍コホートにわたって治療される。すべての拡大コホートは、最初に各々約30名の被験者を登録する。コホート5及び7における登録者数は、これらのコホートで併用療法の安全性及び有効性のさらなる評価を正当化する臨床的に意義のある活性が観察されたことを確認する試験監督委員会の決定が各々なされると、50名の被験者の追加でさらに約80名に拡大される場合がある。

40

【0170】

標的集団

【0171】

この試験に適格であるには、被験者は、試験対象患者基準のすべてを満たす必要があり、かついずれの除外基準も満たしてはならない。治験依頼者は、これらの適格性基準に対

50

して例外を認めない。

【0172】

試験対象患者基準

【0173】

1. 手術不能な局所進行性、転移性、または再発性の細胞学的もしくは組織学的にかつ放射線学的に確認される固形腫瘍：

【0174】

用量漸増段階：

【0175】

事前の白金系療法後のUC（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の被験者、または

【0176】

事前の全身抗がん療法の有無にかかわらず、RCC（明細胞、非明細胞の組織構造）の被験者 拡大段階：

【0177】

拡大コホート1：明細胞の組織構造のRCC（混合肉腫様成分のものを含む）を有し、事前の全身抗がん療法を受けていない被験者。

【0178】

拡大コホート2：事前の新補助または補助白金含有療法を受け、最後の治療の終了から<12ヶ月で疾患が再発した被験者を含む、白金含有化学療法中またはその後に放射線学的に増悪した移行細胞の組織構造を有するUC（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の被験者。

【0179】

拡大コホート3：シスプラチン系化学療法に不適格であり、手術不能な局所進行性または転移性疾患に対する事前の全身抗がん療法を受けていない、移行細胞の組織構造を有するUC（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の被験者。

【0180】

－シスプラチン系化学療法に不適格とは、以下の基準の1つを満たすことによって定義される。

【0181】

腎機能障害（糸球体濾過量〔GFR〕>30mL／分／1.73m²及び<60mL／分／1.73m²、2つの連続した周波数で≥25dBの聴力損失、または有害事象共通用語規準（CTCAE）v4による≥グレード2の末梢神経障害）。

【0182】

－事前の新補助または補助白金系化学療法は、最後の治療の終了から>12ヶ月で疾患の再発が生じた場合に許容される。

【0183】

拡大コホート4：シスプラチン系化学療法に適格であり、手術不能な局所進行性または転移性疾患に対する事前の全身抗がん療法を受けていない、移行細胞の組織構造を有するUC（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の被験者。

【0184】

－事前の新補助または補助白金系化学療法は、最後の治療の終了から>12ヶ月で疾患の再発が生じた場合に許容される。

【0185】

拡大コホート5：手術不能な局所進行性または転移性疾患の治療に対する最も近い療法として、事前の1回の免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1または抗PD-L1）で、またはその後に放射線学的に増悪した、移行細胞の組織構造を有するUC（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の被験者。

【0186】

－許容されるのは、事前の抗CTLA-4剤での治療を含めた、局所進行性または転移性UCを治療するための事前の最大2次までの全身抗がん療法である。

10

20

30

40

50

【0187】

－除外されるのは、VEGFR標的化TKIによる免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1または抗PD-L1）の事前の併用療法を受けた被験者である。

【0188】

拡大コホート6：転移性疾患に対するエンザルタミド及び／または酢酸アピラテロン中またはその後に軟組織にて放射線学的に増悪した転移性CRPC（神経内分泌分化も小細胞の特徴も伴わない前立腺腺癌）の被験者。（注：PSAの増悪または骨の増悪単独では、適格性を判断することはできない）。

【0189】

－事前の化学療法は、エンザルタミド及び／または酢酸アピラテロンによる治療に先立つ、進行性去勢未実施疾患に対するアンドロゲン除去療法（ADT）との併用で投与されるドセタキセルを除いて許容されない。

【0190】

－事前のラジウムRa223ジクロリドは許容されない。

【0191】

－被験者は、両側精巣摘除後の、または、試験治療薬の初回投与の ≥ 4 週間前に開始され、試験を通して継続する必要がある、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）類似体による進行中のアンドロゲン除去療法によって、去勢レベルのテストステロン（ $< 50 \text{ ng/dL}$ [$< 2 \text{ nM}$])を有する必要がある。

【0192】

拡大コホート7：転移性疾患に対する最も近い療法として、事前の1回の免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1または抗PD-L1）による治療中またはその後に放射線学的に増悪した、ステージIVの非扁平上皮NSCLCを有する被験者。

【0193】

－許容されるのは、事前の抗CTLA-4剤での治療を含めた、転移性NSCLCを治療するための事前の最大2次までの全身抗がん療法である。

【0194】

－除外されるのは、VEGFR標的化TKIによる免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1または抗PD-L1）の事前の併用療法を受けた被験者、及びEGFR突然変異、ALK転座、ROS1再配列、またはBRAF V600E突然変異と診断された被験者である。

【0195】

拡大コホート8：事前の免疫チェックポイント阻害剤療法（抗PD-1または抗PD-L1）を受けていないステージIVの非扁平上皮NSCLCを有する被験者。

【0196】

－転移性NSCLCを治療するための事前の1次全身抗がん療法は許容される。

【0197】

－除外されるのは、EGFR突然変異、ALK転座、ROS1再配列、またはBRAF V600E突然変異と診断された被験者である。

【0198】

2. 治験責任医師によって判断されるRECIST1.1によって測定可能な疾患。測定可能な疾患は、事前の放射線療法が施された場合には、照射野以外でなければならない。

【0199】

3. 腫瘍組織材料が利用可能（保存または最近の腫瘍生検）

【0200】

4. AE（複数可）が臨床的に無意味でない限り及び／または対症療法で安定しない限り、任意の事前の治療に関連する毒性からベースラインまたは $\leq$ グレード1のCTCAE v4への回復。

【0201】

5. 同意の日に年齢が18歳以上。

10

20

30

40

50

【0202】

6. 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが0または1

【0203】

7. 試験治療薬の初回投与前14日以内に以下の検査所見基準のすべてを満たすことに基づく適切な臓器及び骨髄機能：

【0204】

検査試料のコレクションのスクリーニング前2週間以内に顆粒球コロニー刺激因子の支持なしで、絶対好中球数（ANC） $\geq 1500/\text{mm}^3$ （ $\geq 1.5 \text{ GI/L}$ ）。

【0205】

白血球数 $\geq 2500/\text{mm}^3$ （ $\geq 2.5 \text{ GI/L}$ ）。

【0206】

検査試料のコレクションのスクリーニング前2週間以内に輸血なしで血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ （ $\geq 100 \text{ GI/L}$ ）。

【0207】

検査試料のコレクションのスクリーニング前2週間以内に輸血なしでヘモグロビン $\geq 9 \text{ g/dL}$ （ $\geq 90 \text{ g/L}$ ）。

【0208】

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、及びアルカリホスファターゼ（ALP） $\leq 3.0 \times$ 正常上限（ULN）。ALP $\leq 5 \square \text{ ULN}$ と確認された骨転移。

【0209】

総ビリルビン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ （ジルベール病の被験者については $\leq 3 \square \text{ ULN}$ ）。

【0210】

コッククロフト・ゴールト式（コッククロフト・ゴールト式については表5-2参照）を用いた血清クレアチニン $\leq 2.0 \times \text{ULN}$ または計算クレアチンクリアランス $\geq 30 \text{ mL/分}$ （ $\geq 0.5 \text{ mL/秒}$ ）。

【0211】

RCC、CRPC、またはNSCLCの被験者については尿中タンパク質/クレアチニン比（UPCR） $\leq 1 \text{ mg/mg}$ （ $\leq 113.2 \text{ mg/mmol}$ ）、及びUCの被験者についてはクレアチニン $\leq 2 \text{ mg/mg}$ （ $\leq 226.4 \text{ mg/mmol}$ ）。

【0212】

8. プロトコル要件を理解しこれに従うことが可能であり、インフォームドコンセント文書に署名していなければならない。

【0213】

9. 性的に活発な生殖能のある被験者及びそのパートナーは、試験中、及び試験治療薬の最後の投与後5ヶ月間、医学的に認められた避妊方法（例えば、殺精子ゲル付きの男性用コンドーム、女性用コンドーム、またはペッサリーを含めたバリア法）の使用に同意しなければならない。

【0214】

10. 妊娠可能性のある女性被験者は、スクリーニング時に妊娠してはならない。妊娠可能性のある女性とは、妊娠する可能性のある閉経前の女性（すなわち、事前に子宮摘出術を受けた被験者を除き、過去12ヶ月間に月経の徴候があった女性）と定義される。しかしながら、12ヶ月以上無月経である女性は、その無月経が事前の化学療法、抗エストロゲン剤、低体重、卵巣抑制、または他の理由に起因する可能性がある場合、依然として妊娠可能性のあるものと見なされる。

【0215】

除外基準

【0216】

事前のカボザンチニブまたはICIでの治療。抗PD-1または抗PD-L1療法が適

10

20

30

40

50

格性のために必要とされる拡大コホート 5 及び 7 を除き（詳細はそれぞれ、試験対象患者基準 1 g 及び 1 i 参照）、抗 C T L A - 4、抗 P D - 1、抗 P D - L 1、抗 P D - L 2、抗 O X - 4 0、抗 C D 1 3 7 療法を含む。

【0217】

試験治療薬の初回投与前 2 週間以内に任意の型の小分子キナーゼ阻害剤（試験中のキナーゼ阻害剤を含む）を受けていること。

【0218】

C R P C の被験者について：試験治療薬の初回投与前 4 週間以内にフルタミドもしくはニルタミドを、または 6 週間以内にビカルタミドを受けていること。

【0219】

4 . P D - 1、P D - L 1、または C T L A - 4 を標的とする抗体を受けていることが試験治療薬の初回投与前 4 週間以内に許容される拡大コホート 5 及び 7 を除き、任意の型の抗がん抗体（試験中の抗体を含む）または全身化学療法を試験治療薬の初回投与前 4 週間以内に受けていること。

【0220】

5 . 試験治療薬の初回投与前 2 週間以内に骨転移に対する放射線療法、4 週間以内に任意の他の放射線療法。事前の放射線療法から臨床的に意義のある進行性合併症を有する被験者は適格ではない。

【0221】

6 . 放射線療法及び／または外科手術（放射線外科手術を含む）で適切に治療され、試験治療薬の初回投与前少なくとも 4 週間安定でない限りの既知の脳転移または頭蓋外硬膜疾患。適格な被験者は、試験治療薬の初回投与前時に神経学的に無症状であり、コルチコステロイド治療を受けていないものでなければならない。

【0222】

7 . 経口抗凝固剤（例えば、ワーファリン、直接トロンビン、及び X a 因子阻害剤）または血小板阻害剤（例えば、クロピドグレル）との併用抗凝固。

【0223】

許容される抗凝固剤は以下の通りである。

【0224】

心保護のための低用量アスピリン（局所適用可能な指針に従う）及び低用量低分子量ヘパリン（L M W H）。

【0225】

既知の脳転移がなく、試験治療薬の初回投与前少なくとも 6 週間の間継続して L M W H を受けており、抗凝固療法または腫瘍による臨床的に有意な出血性合併症を経験していない被験者における治療用量の L M W H による抗凝固。

【0226】

8 . 免疫不全と診断されている、または試験治療薬の初回投与前 2 週間以内に全身ステロイド療法または任意の他の型の免疫抑制療法を受けている。吸入及び局所コルチコステロイド及びミネラルコルチコイドは許容される。

【0227】

9 . 試験治療薬の初回投与前 3 0 日以内の弱毒化生ワクチンの投与。

【0228】

1 0 . 被験者が、コントロール不良の重大な併発性または最近の疾患を有している。これに含まれるのは、以下の状態であるが、これらに限定されない。

【0229】

a . 心血管障害：

【0230】

鬱血性心不全ニューヨーク心臓協会クラス 3 または 4、不安定狭心症、重度の心不整脈。

【0231】

最適な降圧治療にもかかわらず、持続性の収縮期 > 1 5 0 m m H g または拡張期 > 1 0

10

20

30

40

50

0 mmHg の血圧（BP）で定義されるコントロール不良の高血圧。

【0232】

初回投与前6ヶ月以内の卒中（一過性脳虚血発作〔TIA〕を含む）、心筋梗塞（MI）、もしくは他の虚血性事象、または血栓塞栓事象（例えば、深部静脈血栓症〔DVT〕、肺塞栓症）。6ヶ月以内にDVTの診断を受けた被験者は、初回投与前少なくとも6週間の間安定であり、無症状であり、LMWHで治療された場合は許容される。

【0233】

b. 穿孔または瘻孔形成の高リスクと関連するものを含めた胃腸（GI）障害：

【0234】

胃腸管に浸潤している腫瘍、活動性消化性潰瘍、炎症性腸疾患、憩室炎、胆嚢炎、症候性胆管炎または虫垂炎、急性膵炎または膵管もしくは胆管の急性閉塞、あるいは胃幽門閉塞。

【0235】

初回投与前6ヶ月以内の腹痙、胃腸穿孔、腸閉塞、または腹腔内膿瘍。

【0236】

注：腹腔内膿瘍の完全な治癒は、初回投与前に確認されなければならない。

【0237】

初回投与前12週以内の赤血小さじ >0.5 杯（2.5 mL）の臨床的に有意な血尿、吐血、もしくは喀血、または他の多量の出血歴（例えば、肺出血）。

【0238】

空洞形成性肺病変（複数可）または既知の気管支内疾患症状。

【0239】

主要な肺血管に浸潤している病変。

【0240】

他の臨床的に有意な疾患、例えば：

【0241】

i. 重症筋無力症、筋炎、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、抗リン脂質抗体症候群、ウェグナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、ギラン・バレー症候群、または多発性硬化症（自己免疫疾患及び免疫不全のより包括的なリストに関しては、付録Dを参照）を含むがこれらに限定されない活動性もしくは過去の自己免疫疾患または免疫不全。以下の状態の被験者は本試験に適格である。

【0242】

自己免疫性甲状腺機能低下症歴があり、甲状腺ホルモンを補充している。

【0243】

コントロールされている1型糖尿病であり、インスリン投与中である。

【0244】

気管支拡張薬の断続的な使用が必要な喘息。

【0245】

以下のすべてが当てはまる場合にのみ、湿疹、乾癬、慢性単純性苔癬、または皮膚科学的症状がある白斑：

【0246】

発疹が体表面積の $<10\%$ を覆う。

【0247】

疾患がベースラインで十分にコントロールされ、低効力の外用コルチコステロイドのみを要する。

【0248】

過去12ヶ月以内に、ソラレンプラス紫外線A照射、メトトレキサート、レチノイド、生物学的薬剤、経口カルシニューリン阻害剤、または高効力もしくは経口コルチコステロイドを必要とする基礎疾患の急性増悪がない。

【0249】

10

20

30

40

50

全身治療を要する活動性感染症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染もしくは後天性免疫不全症候群（AIDS）関連疾患、あるいは急性もしくは慢性B型またはC型肝炎感染症、あるいはツベルクリン検査陽性。

【0250】

特発性肺線維症、器質化肺炎（例えば、閉塞性細気管支炎）、薬物性肺炎、特発性肺炎の病歴、または胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンのスクリーニング時の活動性肺炎の証拠。放射線照射野における放射線肺炎の既往（線維化）は許容される。

【0251】

重症の非治療性創傷／潰瘍／骨折。

【0252】

吸収不良症候群。

【0253】

非代償性／症候性甲状腺機能低下症。

【0254】

中等度から重度の肝障害（チャイルド・ピューBまたはC）。

【0255】

血液透析または腹膜透析の必要性。

【0256】

固形臓器または同種幹細胞移植の既往。

【0257】

初回投与前6週間以内の事前の腎摘出術を除き、試験治療薬の初回投与前8週間以内の大手術（例えば、胃腸の手術、脳転移の除去または生検）。大手術からの完全な創傷治療は、初回投与の3週間前、小手術（例えば、単純切除、抜歯）からは初回投与の少なくとも10日前になされていなければならない。事前の手術に由来する臨床的に意義のある進行性合併症を有する被験者は適格ではない。

【0258】

試験治療薬の初回投与前28日以内に心電図（ECG）ごとにFridericia式によって算出される補正QT間隔（QTcF）>500ミリ秒（Fridericia式に関してはセクション5.6.4参照）。

【0259】

注：単一のECGが絶対値>500ミリ秒のQTcFを示す場合、最初のECG後30分以内に約3分間隔で2回の追加のECGを行う必要があり、これら3回の連続した結果のQTcFの平均を適格性の判断のために使用する。

【0260】

妊娠中または授乳中の女性。

【0261】

錠剤を飲み込むことができない。

【0262】

試験治療薬の成分に対してこれまでにアレルギーまたは過敏症が確認されている。

【0263】

治療したと見なされかつ全身療法で治療されていない表在性皮膚癌、または限局性の低悪性度腫瘍を除き、試験治療薬の初回投与前2年以内に別の悪性腫瘍と診断されている。ステージ $\leq$ T2N0M0、グリソンスコア $\leq$ 6、及びPSA未検出と評価された場合、UC被験者において偶発的に診断された前立腺癌は許容される。

【0264】

被験者の参加推定期間

【0265】

進行性の以前に治療されたUC、CRPC、NSCLCの被験者は、試験治療薬を平均6ヶ月受けることができ、進行性の治療未経験のUC、RCC、NSCLCの被験者は、試験治療薬を平均9ヶ月受けることができると推定される。被験者はしかしながら、死亡

10

20

30

40

50

、同意の撤回、または、これらのデータをもはや採集しないという治験依頼者の決定まで観察される。

【0266】

推定試験期間

【0267】

被験者の登録ならびに用量漸増段階での推奨用量及びスケジュールの決定に6ヶ月が必要とされることが推定される。拡大段階で8つのコホートを登録するのに16ヶ月が必要とされることが推定される。

【0268】

治験レジメン用量／経路／間隔

【0269】

カボザンチニブは、60mg錠及び20mg錠（遊離塩基重量として表される）として供給される。用量漸増段階では、カボザンチニブは、用量レベル20、40、または60mgで毎日経口投与される。

【0270】

アテゾリズマブは、1200mgの標準的な投与計画で、IV注入として3週間に1回（q3w）投与される。アテゾリズマブの最初の注入は、60（±15）分間かけ、潜在的な注入関連の反応に対する前投薬なしで施される。最初の注入が認容されれば、その後のIV注入を30（±10）分間で行うことができる。注入反応に対する前投薬は、最初の注入後に許容される。アテゾリズマブのボラスまたはIVブッシュは許容されない。

【0271】

用量漸増段階の最初のコホートは、カボザンチニブの初回投与と同じ日に投与されるアテゾリズマブの初回注入を伴う標準的な投薬スケジュールでの併用レジメンを受ける。必要であると判断された場合、CRCは、カボザンチニブ導入投薬スケジュールでの用量漸増段階に、サイクル2の1日目（C2D1）、すなわち、単剤カボザンチニブの初回投与の21日後にアテゾリズマブの初回注入が行われるさらなるコホートを登録することを決定する場合がある。拡大段階では、すべての被験者は、CRCによって決定される推奨用量及びスケジュールでカボザンチニブを受ける。

【0272】

安全性評価

【0273】

安全性評価には、AE（irAE及びAESIを含む）、バイタルサイン、ECG、臨床検査、及び併用薬の評価が含まれる。有害事象の重篤度、重症度、試験治療薬との関係、及び免疫効果との関係（すなわち、irAE）は、治験責任医師によって評価される。重症度は、NCI CTCAEバージョン4によって定義される。

【0274】

腫瘍評価

【0275】

腫瘍反応は、RECIST1.1（付録F）を用いて評価される。さらなる探索的有効性評価は、免疫反応用に修正されたRECISTの適用を含む（付録G）。被験者は、試験治療薬の初回投与の日から、治験責任医師によって判断されるRECIST1.1に従う放射線学的疾患増悪の後期まで、または試験治療薬を恒久的に中止すると決定した日まで、磁気共鳴画像法（MRI）またはCTスキャンを用いて評価される。放射線学的腫瘍評価は、試験治療薬が低減され、中断され、延期され、または中止されるかどうかにかかわらず、プロトコルが定義するスケジュールで継続する。

【0276】

胸部／腹部／骨盤（CAP）：CAPのCTまたはCT胸部及びMRI腹部／骨盤は、すべての被験者においてスクリーニング時及び試験の最初の12ヶ月を通して試験治療薬開始後6週間（±5日）ごとに行われる。試験の12ヶ月の終了後は、これらの評価は12週間（±7日）ごとに行われる。

10

20

30

40

50

【0277】

脳：脳のMRI（またはCT）は、RCC及びNSCLCのすべての被験者において、及び脳転移の既往または臨床症状を有するCRPCまたはUCの被験者でスクリーニング時に行われる。試験治療薬の開始後、脳のMRI（またはCT）スキャンは、既知の脳転移を有する被験者において、または新たな中枢神経系（CNS）転移を示唆する徴候及び症状によって臨床適応がある場合にのみ必要とされる。評価は、12週間（±7日）ごとに行われる。MRIは、脳に好適な画像検査法である。MRIの代わりに脳のCTが行われた場合、不明瞭な結果をMRIによって確認する必要がある。スクリーニング評価の過程で脳転移が確認されていない被験者は、臨床適応がない限り、C1D1後に脳の画像検査を受ける必要はない。この試験の適格性要件を満たすためには、脳転移は治療されている必要があり、初回投与前少なくとも4週間は安定していなくてはならない。

10

【0278】

骨スキャン：テクネチウム骨スキャン（TBS）は、CRPCを有するすべての被験者において、及び骨転移の既往または臨床症状（すなわち、骨痛）を有するRCC、UC、またはNSCLCの被験者でスクリーニング時に行われる。試験治療薬の開始後、骨スキャンは、骨病変が確認されている被験者において、または新たな骨転移を示唆する徴候及び症状によって臨床適応がある場合にのみ必要とされる。初回投与後の評価は、通常の臨床診療に従う（およそ、最初の12ヶ月間は12週ごと、その後は24週ごと）。骨スキャンで確認された病変は、標的としても、非標的としても、新たな病変としても記録されない。骨スキャンは、必要に応じてCT/MRIでの確認画像検査を指示するために使用され（これらCT/MRIの所見は、RECIST v1.1評価に使用される）、骨スキャンの所見単独をこの試験における増悪の判断に使用するべきではない。

20

【0279】

全生存期間追跡評価

【0280】

被験者には、治療後の追跡のための来院後、生存期間の追跡への参加に対する同意が取り下げられない限り、または、治験依頼者がこの試験に関して十分な有効性データが集まったと見なさない限り、生存状況を評価し、その後の抗がん療法の受け入れを確認するためにおよそ12週ごとに連絡される。

【0281】

薬物動態評価

【0282】

用量漸増段階：

【0283】

標準的な投薬スケジュールの被験者については、PK分析用の血液試料を試験治療薬の初回投与の当日（C1D1、試験治療薬の投与〔カボザンチニブ及びアテゾリズマブ〕前、およそ、アテゾリズマブ注入完了5分後、及びカボザンチニブ投与後2時間、4時間、及び6～8時間で）、ならびにC1D10、C2D1、及びC3D1の試験治療薬投与前に採取する。カボザンチニブ導入投薬スケジュールの被験者については、PK分析用の血液試料を初回投与の当日（C1D1、試験治療薬の投与〔カボザンチニブ及びアテゾリズマブ〕前、及びカボザンチニブ投与後2時間、4時間、及び6～8時間で試料が採取される）、ならびにC2D1、C2D10、及びC3D1の試験治療薬前に採取する。

30

40

【0284】

拡大段階：

【0285】

標準的な投薬スケジュールの被験者については、PK分析用の血液試料を試験治療薬の初回投与の当日（C1D1、試験治療薬の投与〔カボザンチニブ及びアテゾリズマブ〕前、およそ、アテゾリズマブ注入完了5分後、及びカボザンチニブの初回投与後2時間で）、ならびにC2D1及びC3D1の試験治療薬投与前に採取する。カボザンチニブ導入投薬スケジュールの被験者については、PK分析用の血液試料を初回投与の当日（C1D1

50

、試験治療薬の投与〔カボザンチニブ及びアテゾリズマブ〕前、及びカボザンチニブの初回投与後2時間、で試料が採取される）、ならびにC2D1及びC3D1の試験治療薬前に採取する。

【0286】

両段階において、試料は、カボザンチニブ濃度について分析され、アテゾリズマブ濃度は必要に応じて測定され得る。PK試料の採集は早期に中止される場合もあり、試料採取頻度は治験依頼者の裁量で変更される場合もある。

【0287】

バイオマーカー評価

【0288】

末梢血及び腫瘍組織を採集し、探索的バイオマーカー分析について評価する場合がある。末梢血試料は、評価スケジュールに定める通りに採取される。腫瘍組織（保存用）を試験治療薬の初回投与前に採取し、任意の新鮮腫瘍組織生検も行う場合がある。探索的分析は以下を含み得る。臨床転帰との関連のための腫瘍標本中のMET、AXL、及びPD-L1。

【0289】

臨床転帰との関連のための腫瘍標本及び血液中の免疫細胞浸潤及び腫瘍の特性（すなわち、突然変異荷重評価）

【0290】

末梢血中の循環免疫細胞（すなわち、フローサイトメトリーによるリンパ球サブセット分析）

【0291】

血液バイオマーカー（すなわち、サイトカイン／ケモカイン、VEGF）

【0292】

CRPCについてのみ：PSAの変化ならびにMMR及びMSI状態の評価

【0293】

バイオマーカー試料の採集は早期に中止される場合もあり、試料採取頻度は治験依頼者の裁量で変更される場合もある。

【0294】

NSCLC被験者については、利用可能な腫瘍突然変異分析報告は、スクリーニング時に提供するべきである。

【0295】

統計的方法

【0296】

用量漸増段階：

【0297】

用量漸増コホートごとの被験者数は、十分に確立された第1相の用量漸増試験デザインを基にして選択されている。被験者は、各コホートが最初は3名からなり、DLTが認められた人数を基に6名まで拡大する可能性がある「3プラス3」様式でコホートになる。漸増コホートの数及びMTDまたは推奨拡大段階用量を確立するのに必要な被験者の数ならびにスケジュールに応じて、合計9～36名の被験者がこの段階で登録されることが予想される。

【0298】

概要は、コホート別のAE及び腫瘍反応に焦点を合わせる。叙述もまた、用量漸増コホートの発生及び拡大、被験者の補充、観察されるDLT、CRCの決定、ならびに推奨される拡大段階の用量及びスケジュールの最終的な理論的根拠を記載するために作成される。

【0299】

拡大段階：

【0300】

客観的奏効率：拡大段階の目標は、治験責任医師によって決定されるRECIST1.

10

20

30

40

50

1に従って確認される完全奏効（CR）または部分奏効（PR）の被験者の割合として定義されるORRを推定することである。ORRは、各拡大コホート内で独立して評価される。

【0301】

ORRを推定することの主な目的は、この併用レジメンによる真の奏効率が単剤療法で予想されるものより良好であるかどうかを評価することである。従って、両側80%及び60%Blyth-Stilla信頼区間（CI）がORRに対して構築され、下限を解釈する場合にそれぞれ90%及び80%の片側信頼が得られる。拡大コホート用の標本サイズの被験者30名は、両側80%CIの下限が推定値から12パーセントポイントを超えないようにするために選択された。下限の片側解釈での80%及び60%両側CIの例は、観察されるORRの潜在的な値の範囲について下記表に示される。

【0302】

下限の片側解釈での被験者30名の拡大コホートのORRに関するBlyth-Stilla信頼区間の例

【表1-8】

観察された奏効 (合計 N = 30)	観察されたORR	80%両側CI			60%両側CI		
		LCL	UCL	真のORR ^a (90%信頼)	LCL	UCL	真のORR ^a (80%信頼)
17	0.57	0.44	0.69	≥44%	0.47	0.66	≥47%
15	0.50	0.38	0.62	≥38%	0.41	0.59	≥41%
12	0.40	0.28	0.53	≥28%	0.31	0.47	≥31%
11	0.37	0.25	0.50	≥25%	0.28	0.44	≥28%
10	0.33	0.23	0.46	≥23%	0.25	0.41	≥25%
9	0.30	0.19	0.42	≥19%	0.24	0.38	≥24%
8	0.27	0.16	0.38	≥16%	0.19	0.34	≥19%
7	0.23	0.15	0.34	≥15%	0.16	0.31	≥16%
6	0.20	0.11	0.31	≥11%	0.13	0.28	≥13%
5	0.17	0.09	0.28	≥9%	0.12	0.24	≥12%
4	0.13	0.06	0.25	≥6%	0.08	0.19	≥8%

CI, 信頼区間、LCL, 下側信頼限界、ORR 客観的奏効率、UCL, 上側信頼限界。^a 下限の片側解釈当たり。

【0303】

拡大コホート5及び7での各々被験者30名の計画登録者をICI不応性疾患（事前のICI療法に対する最良効果としてPD）の被験者15名及びICI耐性疾患（事前のICI療法に対する最良効果としてCR、PR、不変〔SD〕）の被験者15名に分ける。標本サイズの被験者15名は、両側80%CIの下限が推定値から19パーセントポイントを超えないようにするために選択された。下限の片側解釈での80%及び60%両側CIの例は、観察されるORRの潜在的な値の範囲について下記表に示される。ICI不応性及び／またはICI耐性である被験者が、試験監督委員会によって定義される臨床的に意味のあるORRに達した場合、およそ50名の被験者をコホート5及び／または7に追加し（すなわち、コホート当たり合計80名の被験者まで）、まだ対処されていない高い要求と、ICI療法に対する新規な再感作の作用機序を有するこの治療設定における組み合わせの安全性及び臨床効果をさらに検討する場合がある。拡大コホート5及び7で達成されたORRの臨床的有意性に関する試験監督委員会による決定は、必要に応じて、被験者30名のコホート全体またはICI不応性疾患の被験者15名及びICI耐性疾患の被験者15名について、80%CIの下限に基づく。拡大コホート5についての20～25%及び拡大コホート7についての15～20%の目標観察ORRを試験監督委員会による手引きとして使用する場合がある。これは通常、80%の信頼性に相当し、真のORRは $n=15$ では $\geq 11\%$ または $n=30$ では $\geq 13\%$ である。コホート5及び／または7の被験者の50名の追加による拡大は、観察されたORRに応じて、ICI不応性またはICI耐性のいずれかの被験者に限定される場合もあれば、両群からの被験者を含む場合もある。

【0304】

下限の片側解釈での被験者15名の拡大コホートのORRに関するBlyth-Still-Casella信頼区間の例

【表1-9】

観察された奏効 (合計 $N=15$)	観察されたORR	80%両側CI			60%両側CI		
		LCL	UCL	真のORR ^a (90%信頼性)	LCL	UCL	真のORR ^a (80%信頼性)
9	0.60	0.42	0.77	$\geq 43\%$	0.46	0.70	$\geq 46\%$
7	0.47	0.28	0.64	$\geq 28\%$	0.33	0.61	$\geq 33\%$
6	0.40	0.23	0.57	$\geq 23\%$	0.30	0.54	$\geq 30\%$
5	0.33	0.20	0.51	$\geq 20\%$	0.23	0.46	$\geq 23\%$
4	0.27	0.12	0.44	$\geq 12\%$	0.16	0.39	$\geq 16\%$
3	0.20	0.10	0.36	$\geq 10\%$	0.11	0.33	$\geq 11\%$
2	0.13	0.06	0.28	$\geq 6\%$	0.08	0.23	$\geq 8\%$
1	0.07	0.01	0.23	$\geq 1\%$	0.03	0.16	$\geq 3\%$

CI, 信頼区間、LCL, 下側信頼限界、ORR 客観的奏効率、UCL, 上側信頼限界。^a下限の片側解釈当たり。

【0305】

PFS及びOS：PFS及びOSの中央値は、カプラン・マイヤー法を用いて推定される。

【0306】

DOR：DORの中央値は、カプラン・マイヤー分析を用いて推定され、確認された客観的奏効を経験した患者に限定される。

【0307】

安全性：AE、irAE、AESI、及びSAEの概要は、全発生率、報告された最悪の重症度、及び試験治療薬との関係別に器官別大分類ならびに基本語に従ってコホート別に一覧にされる。選択された臨床検査の結果は、治療群別にまとめられ、最悪の事後を評価する

【0308】

実施例2．局所進行性または転移性固形腫瘍の治療のためのカボザンチニブのアテゾリズマブとの第I b相試験

【0309】

1．背景及び理論的根拠

【0310】

1．1背景

【0311】

多標的チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）及び免疫チェックポイント阻害剤（ICI）免疫療法は、過去数年にわたる抗がん治療の最近の進歩に役立ってきた2つの全身療法を示す。両方の治療法のクラスは、腎細胞癌（RCC）、尿路上皮癌（UC）、黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）等を含む複数の腫瘍型にわたる新たな承認された治療法の選択肢につながる幅広い臨床効果を示している。異なる作用機序を有する単剤としてのこれらの治療型の成功は、さらなる、相乗的である可能性がある抗がん臨床効果を求めてTKIとICIの組み合わせを評価することへの興味に自然につながっている。

【0312】

1．1．1アテゾリズマブ

【0313】

アテゾリズマブは、ヒト化免疫グロブリン（Ig）G1モノクローナル抗体であり、腫瘍細胞のプログラム死受容体1リガンド（PD-L1）と、腫瘍浸潤免疫細胞の結合を腫瘍内微小環境で強力かつ選択的に阻害する（Mc Dermott et al 2016）。この相互作用により、アテゾリズマブは、Tリンパ球及び他の免疫細胞で発現するプログラム死受容体1（PD-1）及びB7.1（CD80）に対するPD-L1の結合に起因するT細胞の増殖及び機能に対するPD-L1の負の調節作用を遮断する。その結果、腫瘍細胞のT細胞性免疫反応に対する感受性、すなわち、いくつかの腫瘍型にわたる臨床活性において示されている効果が増加する。

【0314】

アテゾリズマブは、事前の白金含有化学療法後の、もしくはシスプラチン不適格と考えられる局所進行性または転移性UC患者の治療に対して米国及び欧州連合で承認されている（Rosenberg et al 2016, Loria et al 2016）。アテゾリズマブは、事前の化学療法後の局所進行性または転移性NSCLC患者に対しても承認されている（Fehrenbacher et al 2016、Tecentriq US Prescribing Information、及びEMA SmPC）。上皮成長因子受容体（EGFR）活性化変異または未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性腫瘍変異の患者もまた、アテゾリズマブを受ける前に標的治療を受けていることが必要である。これらの腫瘍適応症において、アテゾリズマブは、全生存期間（OS）の延長または持続した疾患の奏効の誘導のいずれかをもたらす。とりわけ、他のICIと同様、アテゾリズマブの無増悪生存期間（PFS）に対する効果は穏やかであり、観察された生存期間の延長に寄与する遅発性の抗がん免疫効果の可能性を示唆した（Fehrenbacher et al 2016）。他のICIと同様、アテゾリズマブでの治療は、一般に忍容性が良好であるが、肺炎、肝炎、大腸炎、下垂体炎を含む内分泌障害、眼毒性、心筋炎、及び膵炎を含めた免疫関連有害事象（irAE）と関連する場合がある（Michot et al 2016）。

【0315】

1．1．1．1尿路上皮癌における臨床経験

【0316】

10

20

30

40

50

局所進行性または転移性UCにおけるアテゾリズマブの規制当局の承認は、固形がん効果判定基準（バージョン1.1）（RECIST1.1）に従って、独立審査機関（IRF）により、主要評価項目として客観的奏効率（ORR）を用いた多施設非盲検第2相試験の結果に基づいて、及び以前に白金系化学療法で治療された被験者における標準治療の化学療法とアテゾリズマブを比較したランダム化多施設第3相試験の結果に基づいて受理された。

【0317】

第2相試験のコホート2では、事前の白金系化学療法を受けたUCの被験者を登録し、IRFによる全体のORRは14.8%（95%信頼区間「CI」：11.1、19.3）であり、 $\geq 5\%$ PD-L1発現の被験者では26.0% [95% CI：17.7、35.7]、及び $< 5\%$ PD-L1発現の被験者では9.5% [95% CI：5.9、14.3]であった（Rosenberg et al 2016、TECENTRIQ（登録商標）US Prescribing Information）。集団全体についてのPFS中央値は、2.1ヶ月であり（95% CI：2.1、2.1）、PFSのサブグループ分析では、PD-L1発現レベルに関係なく同様の結果が得られた。集団全体についてのOS中央値は、7.9ヶ月（95% CI：6.6、9.3）であったが、生存期間は、5% PD-L1発現の被験者で長く、OS中央値11.9ヶ月 [95% CI：9.0、推定不能 {NE}] であった（Loriot et al 2016）。アテゾリズマブは、この試験集団で忍容性良好であった。最も頻繁に報告された有害事象（AE）は、頻度の高い順に、疲労、食欲減退、悪心、尿路感染症、発熱、及び便秘であった。被験者の3.2%で有害事象が治療の中止につながった。最も頻繁に報告されたirAE（各々2%）は、肺炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加であった。治療中に発生した抗治療抗体は、投与後の1回以上の時点で41.5%の被験者に検出された。しかしながら、これらの抗体の存在は、薬物動態（PK）、安全性、または有効性に対して臨床的に有意な影響を与えるとは思われなかった。

【0318】

第3相試験でもまた事前の白金系化学療法後のUCの被験者を登録したところ、アテゾリズマブの結果は、第2相試験のデータと概して一致した。全体のORRは13%（95% CI：11、17）であり、5% PD-L1発現では23.0% [95% CI：16、32] であった。アテゾリズマブ治療群についての集団全体の奏効期間（DOR）は、21.7ヶ月であったのに対して、化学療法治療群では7.4ヶ月であった。PD-L1陽性（5%発現レベル）でのこの試験におけるOSの主要評価項目は達成されなかったが、集団全体でのOSに数値的改善（HR=0.85、95% CI 0.73、0.99）があり、この患者集団において標準治療の化学療法と比較してアテゾリズマブの臨床効果が確認された。さらに、この試験におけるアテゾリズマブの安全性プロファイルは、化学療法よりも優れていた（Powles et al 2017）。

【0319】

第2相試験のコホート1では、シスプラチン不適格のUCの治療未経験の被験者を登録し、IRFによる全体のORRは23%（95% CI：16、31）であり、 $\geq 5\%$ PD-L1発現の被験者では28%（95% CI：14、47）であり、 $< 5\%$ PD-L1の被験者では21%であった（Bellmunt et al 2016）。PD-L1発現レベルに関係なくすべての被験者についてのOS中央値は、15.9ヶ月（95% CI：10.4、NE）であった。治療未経験のUC被験者における安全経験は、事前の白金系治療を受けた被験者と同様であった。

【0320】

アテゾリズマブを単剤でまたは白金系化学療法との併用で、治療未経験の進行性UC（シスプラチン適格及びシスプラチン不適格）の被験者で評価する多施設ランダム化第3相試験は進行中であり、この試験の結果はまだ得られていない（NCT02807636）。

【0321】

1.1.1.2 腎細胞癌における臨床経験

【0322】

明細胞または非明細胞の組織構造の進行性RCCの被験者における単剤アテゾリズマブの安全性、忍容性、及び予備的臨床活性は、第1相試験で示された(Mc Dermott et al 2016)。この試験における被験者のおよそ10%が事前のRCCに対する全身治療を受けていなかった。明細胞RCCのORRは、PD-L1発現状態に応じて9～18%の範囲であった。明細胞RCCの被験者の全体のPFS中央値及びOS中央値は、それぞれ、5.6ヶ月(95%CI: 3.9、8.2)及び28.9ヶ月(95%CI: 20.0、NE)であった。非明細胞RCCの被験者1名が、免疫関連の奏効基準に従う奏効を経験した。治療関連のグレード3の事象が被験者の17%で報告され、グレード4または5の治療関連AEはなかった。

10

【0323】

アテゾリズマブは、治療未経験の進行性RCCにおけるランダム化第2相試験において、血管内皮増殖因子(VEGF)標的化抗体であるベバシズマブとの併用でも有望な臨床活性を示している(Atkins et al 2017)。PD-L1発現レベルに関係なくORRは32%であり、PD-L1陽性被験者(≥1%PD-L1発現)では46%であった。PD-L1発現レベルに関係なくPFS中央値は、11.7ヶ月(95%CI: 8.4-17.3)であり、PD-L1陽性被験者では14.7ヶ月(95%CI: 8.2-25.1)であった。この併用療法の安全性プロファイルは、個々の治療成分の安全性プロファイルと一致した。

20

【0324】

進行性RCCにおける1次治療として、アテゾリズマブとベバシズマブとの組み合わせをスニチニブと比較する多施設ランダム化第3相試験は進行中である(NCT01984242)。最近、主要評価項目PFSのポジティブなトップラインの結果が発表された。PD-L1発現を有する患者におけるアテゾリズマブとベバシズマブとの併用は、スニチニブと比較して治験責任医師が評価するPFSの統計的に有意な改善を示した(Roche 社内資料)。

【0325】

1.1.1.3 非小細胞肺癌における臨床経験

【0326】

以前に白金で治療されたNSCLCにおけるアテゾリズマブの規制当局の承認は、ドセタキセルと比較したアテゾリズマブの多施設ランダム化第3相試験の結果に基づいて受理された(Rittmeyer et al 2017)。被験者は、アテゾリズマブ(1200mg)またはドセタキセル(75mg/m²)のいずれかを3週間ごとに受けた。主要評価項目は、ITT集団及びPD-L1陽性集団におけるOSであった(21%PD-L1発現)。全生存期間は、ITT集団(OS中央値: 13.8対9.6ヶ月、ハザード比[HR]=0.73、p=0.0003)及びPD-L1陽性集団(OS中央値: 15.7対10.3ヶ月、HR=0.74、p=0.0102)で、ドセタキセルと比較してアテゾリズマブで有意に改善された。ORRは、ITT集団ではこれら治療群で同様であった(アテゾリズマブでは14%に対してドセタキセルでは13%)が、DOR中央値は、アテゾリズマブでより長かった(16.3ヶ月対6.2ヶ月)。AEのために治療を中止した被験者はドセタキセル治療群(19%)よりアテゾリズマブ治療群(8%)で少なかった。アテゾリズマブ治療群の被験者に関して最も一般的な任意のグレードのAEは、疲労(14%)、悪心(9%)、食欲減退(9%)、及び無力症(8%)であった。アテゾリズマブで報告された免疫関連のAEには、肺炎(4名、すべてグレード3)、肝炎(2名、ともにグレード4)、及び大腸炎(2名、ともにグレード2)が含まれていた。治療関連のグレード3または4のAEを示した被験者はドセタキセル(43%)よりアテゾリズマブ(15%)で少なかった。

30

40

【0327】

進行性NSCLCの一次治療としてのアテゾリズマブの臨床活性の促進は、多施設第2相試験で示された(Peters et al 2017)。登録者数は、腫瘍細胞または

50

免疫細胞におけるPD-L1発現（25%）に基づいて選択された。PD-L1発現が腫瘍細胞で250%または免疫細胞で210%の未治療のNSCLC患者（高PD-L1群）では、IRFに従うORR（31%）は、この治療設定における標準治療の化学療法に匹敵した。高PD-L1群におけるOS中央値（26.9ヶ月）は、この治療設定における標準治療の化学療法より長かった。高PD-L1群における奏効期間の中央値は、約10ヶ月であり、PFS中央値は5.4ヶ月であった。サブグループ分析は、放射線学的評価項目PFS及びORRの結果がPD-L1発現状態に依存するという仮説を支持したが、観察されたOSの延長は、PD-L1発現状態と無関係であると思われた。アテゾリズマブ単剤療法の治療関連のグレード3または4のAEは被験者の9%で生じた。治療関連のグレード5の事象はなかった。治療の中止につながる有害事象は被験者の7%に生じ、グレード3または4の肺炎（1%）及び任意のグレードの肺炎（1%）を含んでいた。

【0328】

化学療法未実施の進行性NSCLCで進行中の多施設ランダム化第3相試験は、アテゾリズマブ対化学療法（非扁平上皮NSCLC：NCT02409342、扁平上皮NSCLC：NCT02409355）、アテゾリズマブと化学療法の組み合わせ対化学療法（非扁平上皮NSCLC：NCT02367781、扁平上皮NSCLC：NCT02367794）、またはアテゾリズマブと化学療法及びペバシズマブとの併用対化学療法及びペバシズマブ（非扁平上皮NSCLC：NCT02366143）を評価中である。最近、アテゾリズマブ／化学療法／ペバシズマブの組み合わせに関してポジティブなトプラインの結果が発表された。非扁平上皮NSCLCの被験者において、アテゾリズマブ化学療法／ペバシズマブの組み合わせは、化学療法／ペバシズマブと比較して、主要評価項目PFSの改善を示した（PFS中央値8.3ヶ月対6.8ヶ月、HR0.617（95%CI：0.517、0.737、 $P<0.0001$ ）。PFSの延長は、EGFR及びALKの遺伝子変化、PD-L1陰性腫瘍、及び肝転移を有する被験者でも観察された。PFSの分析時、主要OSデータは完成していなかった（Reck et al 2017）。

【0329】

1.1.1.4 去勢再発性前立腺癌における臨床経験

【0330】

アンドロゲン除去療法で進行する前立腺癌（去勢再発性前立腺癌、CRPC）患者は予後不良である。この疾患段階では、標準治療選択としては、抗アンドロゲン療法（例えば、エンザルタミド、アピラテロン）、化学療法（例えば、ドセタキセル、カバジタキセル）、及び放射性核種（例えば、ラジウム223）が挙げられる。ある特定の型の免疫療法が進行性の前立腺癌の患者に臨床効果をもたらし得るという新たな証拠がある。例えば、がんワクチンであるシプロイセルTが、最小限の症状のある転移性CRPCに対して承認されている（Kantoff et al 2010）。最近、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）が、CRPCの患者に対する潜在的な新たな治療法として評価されている。例えば、PD-1阻害剤ペムブロリズマブは、抗アンドロゲン遮断薬エンザルタミドで増悪した後のCRPC患者において前立腺特異抗原（PSA）の正常化、放射線学的奏効、及び癌性疼痛の消散を伴う有望な予備的臨床活性を示している（Graff et al 2016）。観察された臨床活性の可能な説明は、エンザルタミドへの曝露によって上方制御されたPD-L1発現の観察に基づく（Bishop et al 2015）。これらのデータは、CRPCにおける免疫療法に対する反応の可能性が、エンザルタミド療法で増悪した後に改善され得ることを示唆している。さらに、腫瘍及び末梢血の両方で見られる免疫抑制細胞のサブセットの標的化は、前立腺癌患者における抗腫瘍免疫反応の増強に重要であり得る（Miller et al 2010、Idorn et al. 2014）。

【0331】

CRPCにおけるアンドロゲン合成阻害剤の失敗後のアテゾリズマブとエンザルタミドの併用の多施設ランダム化第3相試験が進行中であり、この試験の結果はまだ得られていない（NCT03016312）。

【0332】

1. 2 カボザンチニブ

【0333】

カボザンチニブ (XL184) は、MET、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、AXL、及びRETを含めた、腫瘍細胞増殖及び／または腫瘍血管新生に重要な役割を果たすことで知られる複数の受容体チロシンキナーゼ (RTK) の強力な阻害剤である。MET及びAXLの発現の増加は、一部のがんの前臨床モデルにおいて、VEGFR阻害剤耐性の発現に関与している (Shojaei et al 2010, Zhou et al 2016, Sennino et al 2012, Ciamporcerio et al 2015)。さらに、TYRO3、MER、及びAXL (腫瘍関連マクロファージ [TAM] ファミリーキナーゼ) を含めたカボザンチニブの標的は、腫瘍による免疫抑制の促進に関与している。カボザンチニブは、RCC、UC、CRPC、及びNSCLCを含めたいくつかの腫瘍型にわたって広範な前臨床及び臨床活性を示している。米国及び欧州連合において、カボザンチニブカプセル剤 (140mg) は、進行性の転移性甲状腺髄様癌の治療に対して承認されており (Elisei et al 2013, Cometriq (商標) US PI及びEMA SmPC)、カボザンチニブ錠剤 (60mg) は、事前の抗血管新生療法／VEGFR標的療法後の進行性RCCの患者に対して承認されている (Choueiri et al 2015, Choueiri et al 2016, Cabometyx (商標) US PI及びEMA SmPC)。カボザンチニブはまた、中程度及び高リスクの未治療RCC患者における推奨治療としてリストされており (NCCN 2017)、現在、スニチニブと比較した統計的に改善されたPFSに基づき、米国及び欧州連合で規制当局によって審査中である (Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017, Choueiri et al [Ann Oncol] 2017)。

【0334】

カボザンチニブの薬理学、毒物学、PK、及び臨床データの概要は、治験依頼者 (または指定者) によって提供される治験薬概要書に含まれており、これを試験の開始前に確認する必要がある。

【0335】

1. 2. 1 非臨床毒性学

【0336】

カボザンチニブの非臨床毒性学は、複数の種における単回及び反復投与試験で特徴づけられている。詳細は治験薬概要書で見出すことができる。

【0337】

1. 2. 2 腎細胞癌における臨床経験

【0338】

以前に治療されたRCCにおけるカボザンチニブの承認は、少なくとも1つのVEGFR-TKIによる事前の治療を受けた進行性疾患の被験者658名における、非盲検カボザンチニブ (60mg、錠剤) とエベロリムス (カボザンチニブ330名、エベロリムス328名) を比較した、多施設ランダム化比較第3相試験の結果に基づいていた (Choueiri et al 2015, Choueiri et al 2016, Cabometyx US PI及びEMA SmPC)。カボザンチニブは、主要評価項目 (PFS) 及び両方の副次評価項目 (ORR、OS) において、対照治療群の標準治療 (エベロリムス) と比較して統計的に有意な改善を示した。ランダム化された最初の被験者375名 (主要評価項目包括解析集団) で行われた一次PFS分析では、層別因子に応じて調整された独立放射線委員会 (IRC) によるHRは、0.58 (95%CI: 0.45、0.74、層別ログランクp値<0.0001) であり、PFSの中間持続期間に関するカプラン・マイヤー推定値は、カボザンチニブ治療群における7.4ヶ月に対してエベロリムス治療群では3.8ヶ月であった。PFS、カボザンチニブ及びエベロリムス治療群についてのORRの一次分析時点でこの包括解析 (ITT) 集団で行われたIRCによるORRの一次分析は、それぞれ、17% (95%CI: 13、22) 及び3% (95%CI:

10

20

30

40

50

2、6) (非層別 p 値 < 0.0001) であった。被験者の最後のランダム化から最低 13 ヶ月の追跡を与える予め定義されたカットオフ日による後続の計画外の中間 OS 分析では、エベロリムス治療群と比較してカボザンチニブ治療群で、高度に統計的に有意な被験者の OS の延長が示された。層別因子に応じて調整された HR は 0.66 (95% CI: 0.53、0.83、層別ログランク p 値 0.0003) であった。OS の中間持続期間に関するカプラン・マイヤー推定値は、カボザンチニブ治療群で 21.4 ヶ月であり、エベロリムス治療群では 16.5 ヶ月であった。PFS、OS、及び ORR の広範なサブグループ分析の結果は、エベロリムスに対してカボザンチニブ治療で一貫した効果を示した。観察されたカボザンチニブの臨床活性は、メモリアル・スローン・ケタリングがんセンター (MSKCC) 基準に従うすべてのリスク分類における被験者に適用可能であり、以前の治療及び腫瘍量の程度とは無関係であった。カボザンチニブに関する既知の安全性プロファイルと一致して、試験中カボザンチニブを受けた被験者で最も頻繁に報告された AE は、頻度の高いものから順に、下痢、疲労、悪心、食欲減退、手掌足底発赤知覚不全症候群 (PPE)、高血圧、嘔吐、体重減少、及び便秘 (Cabometyx US Prescribing Information) であった。有害事象は、概して、被験者の 60% で行われた 60 mg から 40 mg への用量低減及び被験者の 20% で行われた 40 mg から 20 mg へのさらなる用量低減での用量変更 (低減及び中断) で適切に管理された。AE に起因する治療中止は、2 つの治療群で同様であり (各治療群で発生率 10%)、カボザンチニブ治療群で治療の中止につながった最も頻度の高い AE は、食欲減退及び疲労であった。

【0339】

さらに、試験の結果は、国立がん研究所 (NCI) のがん治療評価プログラム (CTEP、Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017) との連携の一部として行われた、以前に未治療の RCC の被験者 157 名におけるカボザンチニブ (60 mg) のランダム化第 2 相試験 (カボザンチニブ 79 名、スニチニブ 78 名) からポジティブであった。この試験はその主要評価項目を達成し、国際転移性 RCC データベースコンソーシアム基準による中程度または高リスクの進行性 RCC の以前に未治療の被験者におけるスニチニブと比較したカボザンチニブに関する PFS の統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。治験責任医師によるカボザンチニブ治療群についての PFS の中央値は 8.2 ヶ月 (95% CI 6.2、8.8) であったのに対して、スニチニブ治療群では 5.6 ヶ月 (95% CI 3.4、8.1) であった。カボザンチニブは、疾患増悪率または死亡率をスニチニブと比較して 34% 減少させた (補正 HR、0.66、95% CI 0.46~0.95、Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017)。カボザンチニブ治療群についての IRC に従う PFS 中央値は、8.6 ヶ月 (95% CI 6.8、14.0) であったのに対して、スニチニブ治療群では 5.3 ヶ月 (95% CI 3.0、8.2) であった (Choueiri et al [Ann Oncol] 2017)。OS 中央値は、カボザンチニブ治療群で 26.6 ヶ月であり、スニチニブ治療群では 21.2 ヶ月であった (HR 0.79、95% CI 0.53、1.2、両側 $p = 0.27$)。因果関係にかかわらず、 $\geq$ グレード 3 の有害事象はカボザンチニブ被験者の 68% 及びスニチニブ被験者の 65% で生じた。これらの事象には、下痢 (カボザンチニブ 10%、スニチニブ 11%)、疲労 (6%、17%)、高血圧 (28%、21%)、PPE (8%、4%)、及び血液学的事象 (2%、21%) が含まれていた。両試験治療薬群において、16 名の被験者 (カボザンチニブの 20%、スニチニブの 21%) が AE によって試験治療を中止した。この試験のカボザンチニブ治療群における安全性データは、進行性 RCC の被験者における先の試験で観察されたものと一致した。

【0340】

1. 2. 3 尿路上皮癌における臨床経験

【0341】

カボザンチニブ (60 mg) は、再発性または難治性の転移性 UC の被験者での非盲検第 2 相試験で単剤として評価されている (NCT01688999, Apollo et al

l [J Clin Oncol] 2016)。膀胱、尿道、尿管、または腎盂の進行性転移癌と診断された合計67名の適格被験者が3つのコホートに登録された。最大のコホート（コホート1）は転移性UCの被験者50名を登録した。コホート1では、単剤カボザンチニブに対して、42名の評価可能な被験者の主要評価項目のORRは19.1%であり、PR7名及び完全奏効（CR）1名であった。これら被験者のPFS中央値及びOS中央値は、それぞれ、3.7ヶ月（95%CI：3.1、6.5）及び8.0ヶ月（95%CI：5.2、10.3）であった。すべてのコホート（n=67）にわたって、カボザンチニブ治療に関連する最も頻繁な（発生率≥5%）グレード3のAEは、疲労（9%）、高血圧（7%）、及び低リン酸血症（6%）であった。カボザンチニブ関連のグレード4のAEは、低マグネシウム血症（3%）及びリパーゼ増加（1%）について報告された。【0342】

難治性の転移性UC及び他の泌尿生殖器（GU）腫瘍の被験者における進行中の第1相試験では、カボザンチニブは、ニボルマブ、すなわち、PD-1に対するモノクローナル抗体と組み合わせて（ダブルットと呼ばれる）、ならびにニボルマブ及びイピリムマブ、すなわち、CTLA-4を標的とするモノクローナル抗体と組み合わせて（トリプレットと呼ばれる）評価されている（Apollo et al 2016, Nadal et al 2017）。これらダブルット及びトリプレットの組み合わせは、忍容性が良好であり、用量制限毒性（DLT）は報告されなかった（Apollo et al 2016）。第2相の推奨用量は、ダブルットの組み合わせについては、1週間おき（q2w）の3mg/kgのニボルマブのIVとともに、毎日（qd）カボザンチニブ40mgであり、トリプレットの組み合わせについては、カボザンチニブ40mg qdとニボルマブ3mg/kg IV q2w及び3週間ごと（q3w、最大4回）のイピリムマブ1mg/kg IVであった。データカットオフ時、ダブルット及びトリプレットの組み合わせの両方にわたる被験者42名が安全性及び奏効分析について評価可能であった。高度に前治療されたGU腫瘍のすべての被験者にわたるORRは33%であった（Nadal et al 2017）。転移性UCの被験者では、38%のORRが報告され、15%がCRに達した。また、尿膜管腺癌及び膀胱の扁平上皮癌等のまれなUC型の被験者が、この併用療法に対して反応した。16ヶ月の追跡期間中央値の後、DOR中央値は未達で、およそ70%進行中奏効であり、OS中央値は登録されたGU癌にわたって20ヶ月であった。ダブルットの組み合わせ（被験者n=24）に関して探索されたすべての異なる用量レベルにわたるグレード3または4の治療関連AEは、疲労（12%）、高血圧（8%）、下痢（4%）、悪心または嘔吐（4%）、腹痛（4%）、血栓塞栓事象（4%）、及び腎臓感染症（4%）であった。トリプレットの組み合わせ（被験者n=18）に関して探索されたすべての異なる用量レベルにわたる最も頻繁なグレード3または4の治療関連AEは、疲労（11%）、高血圧（17%）、下痢（5%）、食欲不振（5%）、口腔粘膜炎症または咽頭炎（5%）、血栓塞栓事象（5%）であった。ダブルットの組み合わせの治療群での免疫関連のグレード3または4のAEは、無菌性髄膜炎の1症例からなり、トリプレットの組み合わせの治療群では、各々大腸炎及び肝炎の1事象からなっていた。探索された用量レベルのすべてにわたってダブルット治療群で2名の被験者で報告されたグレード3または4の検査所見の異常は、好中球数の減少（n=6）、低リン酸血症（n=5）、リパーゼの増加（n=4）、血小板数の減少（n=2）、低ナトリウム血症（n=2）、及びタンパク尿（n=2）であった。探索された用量レベルのすべてにわたってトリプレット治療群で2名の被験者で報告されたグレード3または4の検査所見の異常は、低リン酸血症（n=4）、リパーゼの増加（n=4）、リンパ球数の減少（n=3）、低ナトリウム血症（n=2）、低カルシウム血症（n=2）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加（n=2、ともにグレード3）、AST増加（n=1、グレード3）、及びアミラーゼの増加（n=1）であった。グレード5のAEはなかった。この試験は、現在、拡大コホートにてGU癌の追加の被験者を登録中である。

【0343】

1.2.4 去勢再発性前立腺癌における臨床試験

10

20

30

40

50

【0344】

第2相試験においてカボザンチニブで治療されたCRPC被験者についての有望な予備段階の結果 (Smith et al 2013, Smith et al 2014, Basch et al 2015) に続いて、ランダム化二重盲検対照薬比較第3相試験を、高度に前治療された骨転移を伴う進行性CRPC被験者で行った。被験者は、カボザンチニブまたはプレドニゾンのいずれかを受けるようにランダム化され、主要評価項目はOSであった。事前に指定されたOSの一次分析は、ランダム化された被験者すべてのITT分析に基づいており、プレドニゾン治療群と比較してカボザンチニブ治療群における被験者に統計的に有意な改善を示さず (HR=0.90 [95%CI: 0.76, 1.06、層別ログランクp値0.213])、OSの中間持続期間に関するカプラン・マイヤー推定値は、カボザンチニブ治療群では11.0ヶ月であり、プレドニゾン治療群では9.8ヶ月であった (Smith et al 2016)。この試験はその主要評価項目を満たすことに失敗したが、それでもなお、副次及び探索的評価項目に有望な活性が示された。副次有効性評価項目は、第12週でのIRCに従う骨スキンの奏効 (BSR、軟組織疾患の増悪がないベースラインと比較した合計骨スキンの病変面積の $\geq 30\%$ の減少として定義される) を伴う被験者の割合であった。この分析は、カボザンチニブ治療群でプレドニゾン治療群と比較してBSRの統計的に有意な改善を示した (42%対3%、層別コクラン・マンテル・ヘンツェル [CMH] p値<0.001)。BSR期間の中央値は、5.8ヶ月対1.8ヶ月であった。治験責任医師によるPFSの中央値 (探索的評価項目) はカボザンチニブ治療群で5.6ヶ月であり、プレドニゾン治療群では2.8ヶ月 (HR=0.48 [95%CI: 0.40, 0.57、層別ログランクp値<0.0001]) であった。カボザンチニブ治療はまた、骨関連のバイオマーカー及び骨格関連の事象の発生の改善とも関連していた。

【0345】

CRPC被験者におけるさらなる有望な予備段階の結果は、カボザンチニブをICIであるニボルマブ (+/-イピリムマブ) と組み合わせる進行中の第1相試験で観察されている。転移性CRPCの登録被験者9名中1名 (11%) がPRを経験し、67%が最良効果として不変を示した。 (Nadallet al 2017)。これらの結果は、CRPCにおけるカボザンチニブとICIの併用のさらなる評価を正当化する。

【0346】

1.2.5 非小細胞肺癌における臨床経験

【0347】

カボザンチニブは、進行性NSCLCの患者におけるいくつかの初期段階の治験において単剤としてまたは併用で評価されている。非盲検ランダム化第2相試験において、EGFRの遺伝子変化がないNSCLC被験者125名が、第二次または第三次治療として、カボザンチニブ、エルロチニブ、または両剤の組み合わせを受けた (Neal et al 2016)。エルロチニブ単剤と比較して、主要評価項目のPFSは、カボザンチニブを単剤として受けた被験者 (4.3対1.8ヶ月、HR=0.39、p=0.0003) 及びエルロチニブと組み合わせて受けた被験者 (4.7対1.8ヶ月、HR=0.37、p=0.0003) で有意に改善された。カボザンチニブで治療された被験者の推定OS中央値は、9.2ヶ月 (95%CI 5.1、15.0) であり、カボザンチニブとエルロチニブでは13.3ヶ月 (95%CI 7.6、NR) であり、エルロチニブ単剤では5.1ヶ月 (95%CI 3.3-9.3) であった。ORRは、カボザンチニブ単剤で治療された被験者で11%、カボザンチニブとエルロチニブの併用では3%、及びエルロチニブ単剤では3%であった。とりわけ、最良効果としての増悪は、エルロチニブ単剤で治療された被験者の66%に対して、カボザンチニブ単剤またはエルロチニブとの併用で治療された被験者の23~24%で報告された。単剤カボザンチニブに関する最も一般的なグレード3または4のAEは、高血圧 (25%)、疲労 (15%)、口腔粘膜炎 (10%)、下痢 (8%)、及び血栓塞栓事象 (8%) であった。試験薬によると思われる評価された呼吸不全に起因する1名の死亡がカボザンチニブ治療群で生じ、試験薬または併用のい

れかによると評価された肺炎に起因する1名の死亡がエルロチニブプラスカボザンチニブ治療群で生じた。

【0348】

ランダム化中止第2相試験において、進行性NSCLC被験者60名が登録され、カボザンチニブを単剤療法として受けた(Schoffski et al 2017)。そのORRは10%であり、被験者の48.3%が最良効果として不変を経験した。この試験でのPFS中央値は、4.0ヶ月であった。

【0349】

単一治療群非盲検第2相試験において、進行性RET再構成NSCLCの被験者26名がカボザンチニブを単剤療法として受けた(Drilon et al 2016)。この試験はその主要評価項目を満たし、全体的な奏効率は28%(95%CI12、49)であった。治療期間の中央値は、4.7ヶ月であった。PFS中央値は、5.5ヵ月(95%CI、3.8~8.4)であった。OS中央値は、9.9ヶ月(95%CI8.1~未達)であった。最も一般的なグレード3の治療関連のAEは、リパーゼ上昇(15%)、ALT増加(8%)、AST増加(8%)、血小板数減少(8%)、及び低リン酸血症(8%)であった。治療関連死は報告されなかった。

【0350】

1.2.6 免疫学的効果

【0351】

カボザンチニブは、MET、VEGFR、及びRETを含めた、腫瘍細胞増殖及び／または腫瘍血管新生に重要な役割を果たすことで知られる複数のRTKの強力な阻害剤である。さらに、TYRO3、MER、及びAXL(TAMファミリーキナーゼ)を含めたカボザンチニブの標的は、腫瘍による免疫抑制の促進に関与している。前臨床及び予備的臨床評価を通して、カボザンチニブ治療は、腫瘍細胞及び腫瘍微小環境が免疫介在攻撃に対して潜在的により感受性が高くなるような方法でそれらに影響を与えることが分かっている。マウス結腸癌細胞株(MC38-CEA)を用いたインビトロ及びインビボ実験で、カボザンチニブ処置が免疫調節及び免疫サブセットコンディショニングを変化させることが示された(Kwilas et al 2014)。具体的には、インビトロでのカボザンチニブによる腫瘍細胞の処理は、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラス1抗原の腫瘍細胞発現の増加、及びT細胞媒介殺傷に対する腫瘍細胞の感受性の向上につながった。マウスMC38-CEA腫瘍モデルでは、カボザンチニブ処理は末梢CD8+T細胞数の増加、制御性T細胞(Treg)及び骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)の減少、ならびにTregサプレッサー活性の減少につながった。さらに、このマウス腫瘍モデルでは、カボザンチニブに加えてボックスウイルス系がんワクチンを投与した場合、CD8+T細胞浸潤の増加、ならびにMDSC及びTAMによる浸潤の減少を含む相乗効果が観察された。

【0352】

この臨床設定では、カボザンチニブでの治療後の免疫抑制性Tregリンパ球の減少が、セクション1.2.3で論じられている進行性難治性UCの被験者の第2相試験で観察された(Apollo et al 2014)。転移性トリプルネガティブ乳癌における第2相試験では、カボザンチニブで治療された被験者は、全身性の抗腫瘍免疫の活性化を反映する可能性がある循環CD3+Tリンパ球の画分の持続的な増加及びCD14+単球の持続的な減少を経験した(Tolaney et al 2016)。

【0353】

まとめると、上に示した前臨床的及び臨床的観察は、カボザンチニブが、PD-1チェックポイント阻害剤との併用治療由来の相乗効果の機会を提供し得る免疫寛容環境を促進することを示唆する。

【0354】

1.3 理論的根拠

【0355】

1. 3. 1 試験及び試験デザインの理論的根拠

【0356】

治療の組み合わせの理論的根拠：

【0357】

MET、VEGFR、及びRETを含めたRTKの強力な阻害を通して、カボザンチニブは、進行性UC、RCC、CRPC、及びNSCLCを含めた複数の腫瘍型にわたって単剤として臨床活性を示している。さらに、TYRO3、MER、及びAXL（TAMファミリーキナーゼ）を含めたカボザンチニブの標的は、腫瘍による免疫抑制の促進に関与している。前臨床試験（Kwilas et al 2014, Song et al 2015, Lu et al 2017）ならびに臨床観察の循環免疫抑制細胞及び免疫エフェクター細胞（Apollo et al [J Clin Oncol] 2014）におけるもので、カボザンチニブが、腫瘍のPD-L1発現とは無関係であり得るICIとの併用治療由来の相乗効果の機会を提供し得る免疫寛容環境を促進することが示唆されている。アテゾリズマブは、進行性UC、RCC、及びNSCLCを含めた複数の腫瘍型で臨床活性も有する強力なPD-L1阻害剤であり、この評価に適した併用療法である。

【0358】

用量漸増段階の理論的根拠：

【0359】

この試験の用量漸増段階では、カボザンチニブと標準的な投与計画のアテゾリズマブとの組み合わせに適切なカボザンチニブ用量及び治療スケジュールが、進行性UCまたはRCCの被験者で設定される。これは、3つの可能性のあるカボザンチニブ用量レベル及び2つの可能性のある治療スケジュールを評価する従来の「3プラス3」用量漸増試験デザインの実施を通して達成される。

【0360】

用量漸増段階は、標準的な投薬スケジュールで開始されている。3名の被験者が、用量レベル1（カボザンチニブ40mg qdとアテゾリズマブ1200mg IV q3w）でコホート1になっている。コホート1のCRCの審査時、これら最初の3名の被験者で用量制限毒性（DLT）、irAE、AESI、またはSAEはなかった。3名の被験者全員がDLT評価期間を完了し、サイクル4への安全性追跡が最初に登録された被験者で可能であった。以下のカボザンチニブ関連のAEがコホート1で（各1名の被験者で）報告された：口内炎、PPE、消化不良（各グレード1）、高血圧（グレード3）。カボザンチニブ関連の以下の検査所見の異常が報告された（特に明記しない限り各1名の被験者で）：AST増加、リパーゼ増加、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、血清クレアチニン増加、タンパク尿、アルカリホスファターゼ（ALP）増加（2名）、絶対好中球数減少（各グレード1）、低リン酸血症（グレード2）。グレード4または5の事象はなかった。コホート2の用量レベル2（カボザンチニブ60mg qdとアテゾリズマブ1200mg IV q3w）及びさらなる3名のコホート1の用量レベル1で発生が続いている。

【0361】

選択された腫瘍型の評価に関する理論的根拠：

【0362】

拡大段階では、UC、RCC、CRPC、及びNSCLCでの8つの腫瘍特異的コホートが併用治療を受けるために登録され、これらの腫瘍適応症における推奨用量及びスケジュールの安全性ならびに有効性をさらに評価する。計画された拡大コホートに関する理論的根拠は、これらの固形腫瘍における両薬物の利用可能な単剤臨床活性及び安全性に基づいている。カボザンチニブの単剤活性は、未治療及び前治療されたRCC（Choueiri et al 2015, Choueiri et al 2016, Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017）、前治療されたUC（Apollo et al [J Clin Oncol] 2016）、前治療されたCRPC（Smith et al 2013, Smith et al 2014, Basch et al 20

15、Smith et al 2016)、及びNSCLC (Neal et al 2016、Drilon et al 2016、Schoffski et al 2017)で示されている。アテゾリズマブは、単剤としての臨床活性を、白金で前治療された、及びシスプラチン不適格の未治療UC (Rosenberg et al 2016、Loriot et al 2016)、前治療されたRCC (Bellmunt et al 2016、McDermott et al 2016)、ならびに化学療法で未治療の、及び化学療法で前治療されたNSCLC (Peters et al 2017、Rittmeyer et al 2017、Fehrenbacher et al 2016、Reck et al 2017)で示されている。さらに、アテゾリズマブは、未治療RCCにおいてVEGF標的化抗体との併用で有望な臨床活性を示した (Atkins et al 2017)。

10

【0363】

標準治療のがん療法をすでに受けた被験者におけるアテゾリズマブとの併用でのカボザンチニブの検討に加えて、拡大コホート1、3、及び4は治療未経験の被験者を含む。これは、これらの腫瘍適応症において観察されたカボザンチニブとアテゾリズマブの両方の単剤活性、ならびにICI療法が治療未経験及び前治療されたがん患者で検討されている、進化している治療状況によって支持される。

【0364】

拡大コホート1に関する理論的根拠：

【0365】

拡大コホート1では、進行性の未治療RCCの被験者を評価する。進行性のRCC患者のための現行の治療指針には、最初の全身抗がん療法としてのVEGFR標的薬剤が含まれる (Escudier et al 2016、スーテント [スニチニブ] SmPC、ヴォトリエント [パゾパニブ] SmPC)。カボザンチニブは、事前のVEGFR標的療法後のRCCで承認されている (Choueiri et al 2015、Choueiri et al 2016、Cabometyx [カボザンチニブ] SmPC)。最近、カボザンチニブは、国際転移性RCCデータベースコンソーシアム (IMDC) 基準に従う中程度または高リスクの未治療明細胞RCC患者において、スニチニブと比較して改善された臨床転帰を示した (Choueiri et al [J Clin Oncol] 2017、Choueiri et al [Ann Oncol] 2017)。これらの結果に基づいて、カボザンチニブは、中程度及び高リスクの未治療RCCにおける推奨治療としてリストされた (NCCN 2017)。さらに、PD-1阻害剤ニボルマブが事前の治療後の単剤として承認され (オプジーボ [ニボルマブ] SmPC)、さらに最近、ニボルマブとイピリムマブ (CTLA-4アンタゴニスト) の併用が、中程度及び不良な予後の未治療RCC患者において、スニチニブと比較して改善されたOSを示した (Escudier et al 2017、NCT02231749)。アテゾリズマブは、進行性RCCの被験者において、単剤として、またはVEGF標的薬剤であるベバシズマブとの併用でも予備的な臨床活性を示している (McDermott et al 2016、Atkins et al 2017)。さらに、CTLA-4を標的とする薬剤との併用またはVEGF (R) 標的療法との併用でのICIのいくつかの第3相試験が進行中である (NCT02231749、NCT02684006、NCT02811861、NCT02853331、NCT02420821、NCT03141177)。これらの臨床的観察により、進行性の未治療RCCの被験者におけるカボザンチニブとアテゾリズマブの組み合わせの臨床活性が期待できる。

20

30

40

【0366】

拡大コホート2、3、5、及び7に関する理論的根拠：

【0367】

上記のように、カボザンチニブ及びアテゾリズマブの両方が、以前に治療された進行性UC、RCC、及びNSCLCの患者における単剤としての臨床活性を示している。これら患者集団におけるこの2剤の組み合わせの評価は、患者にとってより大きな臨床効果を

50

提供する相乗効果を確認するのに役立ち得る。以前にICI療法で増悪した患者を登録しているコホート5（UC）及び7（NSCLC）において、カボザンチニブとアテゾリズマブの組み合わせを戦略として使用し、がん患者のDOR及び生存期間を延長することを目的として、ICI療法に対して再感作する。ICIは、進行性のUC及びNSCLCの両方で、一次設定及び二次設定における標準治療の療法である（Davarpanah et al 2017, Hanna et al 2017）。治療設定、腫瘍型、及びPD-L1発現レベルに応じて、患者の20～45%が、単剤ICI療法に最初に反応する。この臨床効果にもかかわらず、多数の患者がICI療法に耐性を持つようになり、疾患増悪を発展させる。さらに、患者のあるサブセットはICI療法に対して反応せず、先天的に難治性である（最良効果として進行性疾患〔PD〕）。ICI療法に対する耐性を克服するために満たされていない高い要求がある。NSCLC患者を登録している最近の試験で、ニボルマブと組み合わせた、カボザンチニブと同様の標的プロファイルを有するVEGFR-TKI（シトラバチニブ）によって以前のICI療法に対する耐性を逆転することができた（Leal et al 2017）。これらの観察は、コホート5及び7において、事前のICI療法で、またはその後に増悪した被験者におけるカボザンチニブとアテゾリズマブとの併用を評価することの理論的根拠を支持する。

【0368】

拡大コホート4に関する理論的根拠：

【0369】

拡大コホート4では、シスプラチン適格の未治療UCの被験者を評価する。UC患者のための現行の治療指針には、シスプラチン系化学療法が含まれている（Milowsky et al 2017, Witjes et al 2017）。しかしながら、シスプラチン系療法は、重大な毒性と関連しており、ひいては、「適合」患者に対してのみ適用可能である（米国東海岸がん臨床試験グループ〔ECOG〕0-1、腎機能GFR $\geq$ 65 mL/分、聴覚障害及び末梢神経障害がないこと〔ともに有害事象共通用語規準〔CTCAE〕v4に従うグレード2未満〕）。加えて、浸潤性UC患者の大部分は65歳を超える。高齢の患者のシスプラチン系化学療法での治療は、合併症の存在のために困難である。一次シスプラチン系化学療法を受けることが可能な患者では、生存期間中央値はおよそ15ヶ月であり、PFS中央値はおよそ8ヶ月であり、ORRはおよそ50%である（von der Maase et al 2000, von der Maase et al 2005）。シスプラチン系併用化学療法の可用性にもかかわらず、5年生存率は現在のところおよそ15%しかなく、内臓疾患を示す患者では10%未満である（Sternberg et al 2006, von der Maase et al 2005）。このことは、UCの治療により効果的な一次治療が必要であることを示している。最近、免疫細胞及び腫瘍細胞のPD-1またはPD-L1シグナル伝達経路を標的とするICI療法が、白金で前治療された、及びシスプラチン不適格のUC患者における臨床的有効性、安全性、及び忍容性を示している（Tecentriq〔アテゾリズマブ〕SmPC、Keytruda〔ペンブロリズマブ〕SmPC）。さらに、ICIは現在、未治療のシスプラチン適格患者においていくつかの第3相試験で単剤として、または併用として評価中である（NCT02807636、NCT02853305、NCT02516241、NCT03036098）。さらに、カボザンチニブとPD-1阻害剤ニボルマブの併用の第1相試験では、GU腫瘍の被験者において有望な臨床活性が観察された（Nadallet al 2017）。これらの臨床的観察により、拡大コホート4におけるカボザンチニブとアテゾリズマブの併用療法の臨床活性が期待できる。

【0370】

拡大コホート6に関する理論的根拠：

【0371】

拡大コホート6では、以前にエンザルタミド及び／または酢酸アピラテロンを受けたことがあり、軟組織にて放射線学的疾患増悪を経験したCRPCの被験者を登録する。エンザルタミドへの曝露後のPD-L1の過剰発現は、ICI療法に対する免疫学的抗腫瘍反

10

20

30

40

50

応と関連している (Graff et al 2016, Bishop et al 2015)。さらに、免疫抑制性細胞を標的化することが、前立腺癌患者において抗腫瘍免疫反応をさらに増強するための治療戦略として示唆されている。例えば、METの阻害は、腫瘍及びリンパ節への好中球動員を阻害することが分かり、この活性は、T細胞の抗腫瘍免疫を強化する (Glodde et al 2017)。カボザンチニブで処理したPTEN/p53欠損マウスにおける前臨床試験で、好中球媒介抗がん先天性免疫反応による浸潤性前立腺癌の急速な消去が示された (Patnaik et al 2017)。また、腫瘍の免疫回避に関与する高レベルの循環MDSC (Gabrilovich and Nagaraj 2009) は、PSAレベル及び転移と関連している (Vuk-Pavlovic et al 2010, Brusa et al 2013, Hossain et al 2015, Idorn et al. 2014)。さらに、高レベルの免疫抑制性末梢血制御性T細胞 (Treg) が前立腺癌患者で確認されており、これが抗腫瘍反応を阻害している可能性がある (Miller et al 2010)。カボザンチニブとICIの併用療法は、この組み合わせが腫瘍の微小環境においてMDSCの免疫抑制活性を低下させることによって原発及び転移部位の両方で強力な反応を誘導する前臨床CRPCモデルにおいて関連する可能性があることが示された (Lu et al 2017)。この総体的な前臨床的証拠は、カボザンチニブとアテゾリズマブの組み合わせをCRPCに対する治療戦略として支持している。

【0372】

拡大コホート8に関する理論的根拠：拡大コホート8では、事前のICI療法を受けたことがなく、腫瘍の遺伝子変化 (EGFR、ALK、ROS1、BRAF V600E) がない、進行性のステージIV非扁平上皮NSCLC被験者を登録する。このNSCLC患者のサブセットのための現行の治療指針には、高PD-L1発現 (腫瘍細胞における陽性率 $\geq 50\%$) を有する患者における一次治療として単剤ペムブロリズマブが含まれる (Reck et al 2016, Hanna et al 2017)。カボザンチニブは、二次標準治療の化学療法に匹敵する結果で、任意に抽出された前治療NSCLC被験者で単剤活性を示した (Neal et al 2016, Schoffski et al 2017)。カボザンチニブの有望な単剤活性はまた、未治療及び前治療されたRET再構成を有するNSCLC被験者でも示されている (Drilon et al 2016)。アテゾリズマブは、ドセタキセルと比較したOSの改善に基づいて、化学療法で前治療されたNSCLCにおいて承認されている (Rittmeyer et al 2017)。アテゾリズマブ単剤の臨床的に意味のある活性は、任意に抽出された未治療のNSCLC被験者でも示された。例えば、アテゾリズマブで治療された患者のOSは、併用化学療法による病歴データに引けを取らない (アテゾリズマブで23.5ヶ月に対して白金系化学療法で10.12ヶ月)。未治療及び前治療されたNSCLC被験者における客観的奏効率は、PD-L1の状態に依存していた (Peters et al 2017)。GU癌患者での予備段階の結果は、カボザンチニブとICIの併用が、より大きな臨床効果がある相乗効果を広げ得ることを示唆している (Nadal et al ESMO 2017)。これらの臨床的観察により、拡大コホート8におけるNSCLC患者でのカボザンチニブとアテゾリズマブの併用療法の臨床活性が期待できる。最近、アテゾリズマブ/化学療法/ペバシズマブの組み合わせが、化学療法/ペバシズマブと比較した主要評価項目PFSの統計的に有意な改善を示した。PFSの分析時、主要評価項目のOSデータは完成していなかった (Reck et al 2017)。

【0373】

1. 3. 2 用量選択及び治療スケジュールに関する理論的根拠

【0374】

米国の処方情報に従って、アテゾリズマブは、1200mgの標準的な投与計画で、IV注入として60分 (± 15 分) かけ、3週間 (-2日) に1回、各21日のサイクルの1日目に投与される。

【0375】

用量漸増段階では、カボザンチニブは、用量レベル20、40、または60mgで、漸増コホートにおいて経口投与される。60mgは、進行性RCCの単剤治療のための承認された錠剤用量レベルであり、再発性または難治性の転移性UCの被験者の第2相試験における単剤としてのカボザンチニブの評価に対しても使用される用量であった。この用量漸増段階は、コホート1における40mgのカボザンチニブの用量レベルで開始した。この用量は、RCCにおける第3相METEOR試験の被験者が受けた平均1日用量41mg/日と一致し、また、PD-1/PD-L1経路の別の抗体阻害剤であるニボルマブとの併用における臨床評価用にカボザンチニブに対して決定された推奨用量でもあった（Apollo et al [Ann Oncol] 2016）。コホート1ではDLTは確認されず、カボザンチニブ60mgでのコホート2の登録及びコホート1の追加の被験者3名による延長が進行中である。

10

【0376】

これら初期コホートは、カボザンチニブとアテゾリズマブをサイクル1の1日目に始める標準的な投薬スケジュールを用いている。標準的な投薬スケジュール通りの初期用量漸増コホートが評価された後、コホート審査委員会（CRC）は、カボザンチニブの初回投与の21日後にアテゾリズマブの初回注入を受ける追加の被験者のコホートを用量漸増段階で登録することを選択する場合がある（カボザンチニブ導入投薬スケジュール）。このスケジュールの実施を許可する目的は、被験者が、最初にカボザンチニブ単剤に対する忍容性を最適化する機会が与えられた場合に、カボザンチニブとアテゾリズマブの併用に対する忍容性を改善するかどうかをCRCが評価するのを助けることである。これらコホートについてのカボザンチニブの用量レベルは、CRCによって決定されるが、60mg qdを超えない。

20

【0377】

用量漸増段階で登録されたすべての被験者がDLT評価期間を完了した後、CRCは、利用可能なすべての安全性データに基づいて、拡大段階のためのカボザンチニブ用量及びスケジュールを推奨する。用量拡大段階に登録する被験者は、カボザンチニブのこの1日用量だけでなく、1200mgのアテゾリズマブのIV注入を3週間ごとに受ける。

【0378】

1. 4 全体的なリスク便益評価

【0379】

この試験は、カボザンチニブのアテゾリズマブとの併用での安全性、忍容性、及び予備的な活性を、両剤が単剤として、規制当局の承認を受けているか、または初期段階の臨床試験での有望な臨床活性を示しているかのいずれかである腫瘍適応症で評価する（セクション1.1.1及び1.2参照）。さらに、カボザンチニブとICIの治療の組み合わせに関する科学的根拠は、前臨床及び臨床設定の両方で確立されている（Kwilas et al 2014, Apollo et al 2014, Tolaney et al 2016）。さらに、ICI未経験の患者でのPD-1阻害剤ニボルマブとの併用でのカボザンチニブの安全性及び予備的な臨床活性は、転移性UC及びRCCを含めたGU癌の被験者での第1相試験で示されている（Nadal et al [Ann Oncol] 2017）。また、最近の試験で、カボザンチニブと同様の標的プロファイル（免疫系を調節する標的を阻害する）のTKIとニボルマブの組み合わせが、ICI療法で増悪しているがん患者において臨床効果を与えることが可能であることが示された（Leal et al 2017）。後者は、ICI治療をカボザンチニブと組み合わせることが、増悪後のICI治療に対する再感作を助長する腫瘍微小環境をもたらす得ることを示唆している。がん患者の大多数はICI療法への耐性を生じ、一部の患者は先天的にICI療法が無効であるため、このことは、満たされていない重要な要求に潜在的に対処することができる。

40

【0380】

カボザンチニブ及びアテゾリズマブの両剤の安全性プロファイルは、複数の臨床評価に基づいて十分に説明される。しかしながら、カボザンチニブとアテゾリズマブの組み合わせが個々の単剤で見られるのと同様の許容される安全性プロファイルを有するかどうかは

50

未確認である。初期の標準的「3 + 3」用量漸増段階中、この試験集団における標準用量のアテゾリズマブと組み合わせて投与することができるカボザンチニブの安全な用量及び投薬スケジュールは、CRCが決定する（セクション12.1）。第2相の推奨用量を拡大段階で8つの腫瘍コホートすべてにわたって評価する。この試験を通して、すべての登録被験者は、AEの適切な管理及び報告を確実にするため、定期的な安全性確認の来院を経る必要がある。試験監督委員会は、この拡大段階の安全性及び有効性を審査し、最初の30名の被験者が登録された後、コホート5及び7のさらなる拡大を決定する（セクション9.1.2及び12.2）。CRCに加えて、治験依頼者の安全委員会（ESC、セクション12.3）がこの試験の被験者の安全性データのすべてを審査する。コホート1に登録された最初の3名の被験者に関するCRCの審査の日、用量漸増段階の標準的な投薬スケジュール通りのコホート1（40mgカボザンチニブと1200mgアテゾリズマブの組み合わせ）は、好ましい安全性プロファイルで完了した。コホート2（60mgカボザンチニブ用量）への登録及び追加の被験者によるコホート1の延長は現在進行中である。

【0381】

参加被験者への安全性リスクを最小限にするため、このプロトコルは、これらの集団に適切な適格性基準を有し、用量低減（カボザンチニブ）及び治療の延期（カボザンチニブ、アテゾリズマブ）に対する容認を含む。定期的な臨床評価（身体診察、バイタルサイン、及び心電図評価）及び臨床検査で、カボザンチニブ及びアテゾリズマブ関連の毒性を観察する。被験者はまた、胃腸（GI）穿孔、瘻孔形成、創傷離開、重度の出血、タンパク尿、高血圧、血栓塞栓事象、骨壊死、及び可逆性後白質脳症症候群（RPLS）を含めたカボザンチニブによるVEGFRの阻害に関連する可能性のあるAE、ならびにアテゾリズマブに関連する免疫関連の副作用（肺炎、肝炎、大腸炎、内分泌障害、皮膚障害、眼の事象、神経毒性、膀胱炎、及び感染症）を注意深く観察される。

【0382】

カボザンチニブ及びアテゾリズマブの単剤としての活性ならびに別のICI（ニボルマブ）との併用で示されたカボザンチニブの忍容性に基づいて、アテゾリズマブとの併用でのカボザンチニブからの潜在的な利益は、進行性UC、RCC、CRPC、及びNSCLCの被験者における潜在的なリスクを上回ると思われる。

【0383】

2 研究目標

【0384】

用量漸増段階：

【0385】

主目標は以下の通りである。

- ・アテゾリズマブとの併用で服用される場合の固形腫瘍を有する被験者におけるカボザンチニブの毎日の経口投与の後続の拡大段階のための最大耐量（MTD）及び／または推奨用量ならびにスケジュールを決定すること。

【0386】

副次的目標は以下の通りである。

- ・アテゾリズマブとの併用で投与した場合の固形腫瘍を有する被験者におけるカボザンチニブの毎日の経口投与の血漿PKを評価すること。
- ・irAE及びAESIを含めた重篤でないAE及び重篤な有害事象（SAE）の発生率ならびに重症度の評価を通して、この併用療法の安全性を評価すること。

【0387】

探索的目標は以下の通りである。

- ・免疫細胞、腫瘍細胞、及び血中バイオマーカー分析と臨床転帰の相関

【0388】

拡大段階：

【0389】

主目標及び評価項目は以下の通りである。

・ R E C I S T 1 . 1 を通じて治験責任医師によって評価される O R R を推定することによる予備的有効性を評価すること。

【 0 3 9 0 】

副次的目標は以下の通りである。

・ i r A E 及び A E S I を含めた重篤でない A E 及び S A E の発生率ならびに重症度の評価を通して、この併用療法の安全性を評価すること。

【 0 3 9 1 】

探索的目標及び評価項目は以下の通りである。

- ・免疫反応用の修正 R E C I S T を通じて治験責任医師によって評価される O R R
- ・ R E C I S T 1 . 1 を通じて治験責任医師によって評価される D O R
- ・ R E C I S T 1 . 1 を通じて治験責任医師によって評価される P F S
- ・全生存期間
- ・免疫細胞、腫瘍細胞、及び血中バイオマーカー分析と臨床転帰の相関
- ・任意の腫瘍生検から決定される腫瘍浸潤及び／または組織構造の変化または他の分子変化
- ・アテゾリズマブとの併用で投与した場合の固形腫瘍を有する被験者におけるカボザンチニブの毎日の経口投与の血漿 P K をさらに評価すること
- ・ C R P C についてのみ： P S A の変化ならびにミスマッチ修復（ M M R ）及びマイクロサテライト不安定性（ M S I ）状態の評価

【 0 3 9 2 】

3 試験デザイン

【 0 3 9 3 】

3 . 1 概要

【 0 3 9 4 】

これは、進行性 U C 、 R C C 、 C R P C 、または N S C L C の被験者において、アテゾリズマブと組み合わせて服用されるカボザンチニブの安全性、忍容性、予備的な有効性、及び P K を評価するための、多施設、非盲検第 1 b 相試験である。この試験は、2 段階、すなわち、用量漸増段階及び拡大段階からなる。

【 0 3 9 5 】

3 . 2 試験施設

【 0 3 9 6 】

この試験の用量漸増段階は、米国内の最大 5 つの臨床施設で行われる。拡大段階に関しては、追加の米国及び欧州の施設が追加される（合計でおよそ 5 0 施設）。

【 0 3 9 7 】

3 . 3 盲検化及びランダム化

【 0 3 9 8 】

これは、用量漸増段階においては現在登録されている用量レベルに基づいて、ならびに拡大段階においては腫瘍型及び事前の抗がん療法別に治療群を割り当てる非盲検試験である。この試験においては盲検化もランダム化も行わない。

【 0 3 9 9 】

3 . 4 治療前期間

【 0 4 0 0 】

潜在被験者をスクリーニングし、適格性基準を満たすかどうかを判断する。スクリーニング評価の適格化は、特定の定めのない限り、試験治療薬の初回投与前 2 8 日以内に行われなくてはならない（ある特定の検査値は初回投与のさらに近くに得なければならない。詳細については評価のスケジュールを参照のこと〔用量漸増段階、付録 A、拡大段階、付録 B〕）。

【 0 4 0 1 】

3 . 5 治療期間

【 0 4 0 2 】

被験者は、治験責任医師の見解において臨床効果を経験し続ける限り、または許容でき

10

20

30

40

50

ない毒性、その後の全身抗がん治療の必要性が存在するまで、もしくはプロトコルにリストされた治療の中止に関する任意の他の理由まで（セクション 3.8）試験治療薬を受ける。治療は、放射線学的増悪後も、当該被験者が試験治療薬から臨床効果をなお受けていること、及び試験治療薬を続けることの潜在的効果が潜在的リスクを上回ることを治験責任医師が確信する限り、継続される場合がある。臨床上的判断は、放射線学的増悪を超えて、治療の許容に使用されるべきである。放射線学的増悪時に臨床的に有意な症候性の悪化がある被験者は、さらなる治療に適さない場合がある。遅延型の抗腫瘍免疫反応の可能性を考慮に入れるべきであり、同じ画像検査の時点で腫瘍病変サイズの減少と増加を伴う混合反応、または新たな病変が出現した後に放射線学的奏効が達成される可能性が I C I で報告されている。この併用試験治療薬の一方の成分を中止して他方の成分を受け続けることが治験依頼者届出で許可される場合がある。

10

【0403】

登録被験者はすべて、試験治療中に最善の対症療法で治療される。これは、試験治療薬を中止する必要がある全身性の非プロトコル抗がん療法を除く。A E を管理するために許容される試験薬の変更には、用量低減（1日 60 mg から 40 mg、1日 40 mg から 20 mg、または 1日 20 mg から 1日おきに 20 mg [q o d]）またはカボザンチニブの中断及びアテゾリズマブの投与の延期が含まれる。

【0404】

3.5.1 用量漸増段階

用量漸増段階の主要目標は、標準的な投与計画のアテゾリズマブ（1200 mg 注入、3週間に1回）との併用で服用される場合のカボザンチニブの M T D 及び／または推奨拡大段階用量ならびにスケジュールを決定することである。

20

【0405】

3種のカボザンチニブ錠剤の1日用量レベルが評価の対象になる。すなわち、20 mg、40 mg、及び 60 mg である。アテゾリズマブは、1200 mg の注入として3週間に1回投与される（表 3-1）。

【0406】

D L T 評価期間は、アテゾリズマブの初回投与後 21 日として定義される。被験者は、「3 プラス 3」デザインを用いて 3～6 名の被験者の漸増コホートになり、投薬は、40 mg の用量レベルのカボザンチニブで開始する。進行性 U C または R C C のいずれかの被験者がこれらのコホートに適格であり、コホートは、これら腫瘍型の被験者の混合からなる場合がある。本段階の間、現行のコホートにおけるすべての被験者が D L T 評価期間を完了した時点で、R C C によって新たなコホートを開設する決定がなされる。コホート登録の決定は、D L T 評価期間を通じて被験者に関して報告している D L T に大きく依存するが、すべての利用可能な安全性及び P K のデータを、次のコホートの用量の漸増もしくは漸減の決定または現行のコホートの拡大の決定において考慮する。D L T に基づく用量漸増／漸減の決定の規則を表 3-2 に示し、D L T の定義をセクション 3.5.1.4 に示す。D L T 評価期間中に安全性以外の理由でアテゾリズマブの初回投与、または定められたカボザンチニブの用量の少なくとも 75% を受けることができないためにこの試験を中止する被験者（例えば、同意の撤回、服薬不履行、疾患増悪、または試験治療薬に関連していないと評価された A E）は交換される場合がある。

30

40

【表 3-1】

表 3-1：用量漸増段階で可能な評価に関する投薬の組み合わせ

相対的用量レベル	カボザンチニブ	アテゾリズマブ
2	60 mg 経口 q d	1200 mg I V q 3 w
1	40 mg 経口 q d	1200 mg I V q 3 w
-1	20 mg 経口 q d	1200 mg I V q 3 w

I V, 静脈内、q d, 1日1回、q 3 w, 3週間に1回

50

【表 3 - 2】

表 3 - 2 : 用量漸増段階の決定規則

現行のコホート中の D L T を含むコホート当たりの被験者数	用量漸増段階の決定規則
3 名のうち 0 名	次のより高い用量レベルで 3 名を入れる。現行の用量レベルが、プロトコルが定義する最大カボザンチニブ用量 (60 mg) でなかった場合、C R C は、現行の用量レベルで追加の 3 名の被験者を並行して登録することを決定する場合がある。現行のコホートが、プロトコルが定義する最大カボザンチニブ用量 (60 mg) で治療されていた場合、その用量レベルで追加の 3 名の被験者を入れる。
6 名のうち 0 名	現行の用量レベルでさらなる登録は保留する。
3 名のうち 1 名	現行の用量レベルで 3 名のさらなる被験者を入れる。
6 名のうち 1 名	その用量レベルの評価がすでに完了していない限り、次のより高い用量レベルで 3 名の被験者を入れる。現行のコホートが、プロトコルが定義する最大カボザンチニブ用量 (60 mg) で治療されていた場合、用量漸増段階でさらなる登録は保留する。
3 名または 6 名のうち ≥ 2 名	6 名の被験者がすでにそのレベルで治療されていない限り、次のより低い用量レベルで 3 名の追加の被験者を入れる。現行のコホートが、プロトコルが定義する最小カボザンチニブ用量レベル (20 mg) で治療されていた場合、用量漸増段階でさらなる登録は保留する。

C R C, コホート審査委員会、D L T, 用量制限毒性。

【0407】

カボザンチニブの M T D は、6 名の被験者のうち 1 名以下が D L T を経験する最も高い評価された用量レベルと定義される。60 mg を超えるカボザンチニブの用量レベルは評価されないため、カボザンチニブの M T D は達しない可能性がある。拡大段階の推奨用量は、D L T 評価期間に観察された D L T 及び他の関連する安全性情報に基づいて C R C によって決定される。

【0408】

用量漸増段階の被験者は、D L T 評価期間の終了後、試験治療薬を受け続けてもよい。C R C は、D L T 評価期間中及びその後に集められた安全性ならびに P K データを評価し、コホートの登録、用量漸増／漸減、ならびに M T D または推奨用量及びスケジュールの決定において十分な情報に基づいた判断を下す。

【0409】

3.5.1.1 投薬スケジュール

【0410】

用量漸増段階の被験者は、2 種の投薬スケジュールの 1 種、すなわち、標準的な投薬スケジュールまたはカボザンチニブ導入投薬スケジュールで試験治療薬を受ける。最初の用量漸増段階コホートは、標準的な投薬スケジュールに従う。カボザンチニブ導入投薬スケジュールに従う追加の用量漸増段階のコホートは、標準的な投薬スケジュールの評価後に

推奨される拡大段階の投与量が特定されない場合に C R C の要請に応じて実施される場合がある。標準的な投薬スケジュールと同じカボザンチニブ用量レベルがカボザンチニブ導入投薬スケジュールに適用される（表 3 - 1）。

【 0 4 1 1 】

3 . 5 . 1 . 2 標準的な投薬スケジュール

【 0 4 1 2 】

最初の用量漸増コホートは、カボザンチニブの初回投与と同じ日に投与されるアテゾリズマブの初回注入とともに「標準的な投薬スケジュール」での併用レジメンを受ける（C 1 D 1 に）。

【 0 4 1 3 】

3 . 5 . 1 . 3 カボザンチニブ導入投薬スケジュール

【 0 4 1 4 】

標準的な投薬スケジュールを受けたすべての登録被験者の安全性データの審査から拡大段階用の推奨用量が得られない場合、C R C は、「カボザンチニブ導入投薬スケジュール」で治療される用量漸増段階における被験者のさらなるコホートを登録することを決定する場合がある。これらのコホートの被験者は、C 1 D 1 にカボザンチニブの治療を始め、2 1 日後のサイクル 2 の 1 日目（C 2 D 1）にアテゾリズマブの初回注入を受ける。これら被験者は、アテゾリズマブの初回注入を受けた後の 2 1 日の期間、D L T についてのみ評価される（D L T 評価期間）。これらのコホートは、上記の「3 + 3」戦略に従って登録されるが、C R C はまた、1 つ以上の用量レベルで被験者を追加し、十分数の被験者が割り当てられたコホートの用量を受けながら（すなわち、カボザンチニブ導入投薬スケジュールでは用量低減を経験しない）D L T 評価期間に達するようにする場合もある。アテゾリズマブの初回投与は、カボザンチニブ治療が中断されている間に行われず、サイクル 2 の開始は、カボザンチニブ治療が再開され、良好な耐容性が示され、治験責任医師が、アテゾリズマブが安全に投与され得ることを判断するまで延期される。カボザンチニブ導入投薬スケジュールのサイクル 1 の間にカボザンチニブ治療を中止した被験者は、試験中にアテゾリズマブを受けるのに適格ではない。

【 0 4 1 5 】

この投薬スケジュールの目的は、被験者が、3 週間の導入期間中、最初にカボザンチニブ単剤に対する忍容性を最適化する機会が与えられた場合に、カボザンチニブとアテゾリズマブの併用に対する忍容性を改善するかどうかを C R C が評価するのを助けることである。C R C は、推奨される拡大段階の用量及びスケジュールを決定する際に、すべての用量漸増コホートからの安全性データを考慮する。

【 0 4 1 6 】

3 . 5 . 1 . 4 用量制限毒性

【 0 4 1 7 】

用量制限毒性は、すべての利用可能なコホートデータの審査後に C R C によって決定され、D L T 評価期間に生じる以下のいずれかとして定義される。

1 . C R C の見解で、さらなるカボザンチニブの用量漸増が被験者を許容できないリスクにさらすことになるような潜在的な臨床的有意性のものである任意の関連する A E 。

2 . 単剤として使用された際のカボザンチニブ及びアテゾリズマブの既知の安全性プロファイルと比較して重症度及び／または持続期間が予想外であり、用量変更（低減または中断）、及び適切な対症療法によって管理することができず、恒久的なカボザンチニブ及び／またはアテゾリズマブの中止を要する任意の関連する？グレード 3 の A E 。

3 . 治療関連の A E のため、D L T 評価期間に予定されたカボザンチニブ投与量の？7 5 % の摂取が不能

【 0 4 1 8 】

D L T と見なされない A E の例：

・医学的管理でコントロールすることができる一過性の注入関連の A E （すなわち、インフルエンザ様症状、発熱）

10

20

30

40

50

- ・腫瘍フレア関連のＡＥ（すなわち、限局痛、腫瘍部位の炎症）
- ・ＣＲＣが判断する任意のグレード３のＡＥ（試験治療薬との関連にかかわらず）であって、被験者の安全性を損なう可能性が低く、短期間の投与の延期もしくは用量低減を含めた適切な対症療法で≦グレード１まで消散するか、またはコントロールされるもの。これらは、カボザンチニブまたはアテゾリズマブでの単剤療法で生じることが予想される事象〔例えば、高血圧、皮膚毒性、頭痛、悪心、疲労、嘔吐、下痢〕を含み得る。
- ・正常範囲から外れており、試験治療薬に関連する可能性が低く、臨床的相関がない単一の検査値。

【０４１９】

３．５．２ 拡大段階

ＣＲＣがアテゾリズマブとの併用でのカボザンチニブの推奨用量及びスケジュールを特定すると、試験は拡大段階に入る。この段階では、進行性ＵＣ、ＲＣＣ、ＣＲＰＣ、及びＮＳＣＬＣの被験者における８つの拡大コホートを登録し、推奨用量及びスケジュール（標準的な投薬スケジュールまたはカボザンチニブ導入投薬スケジュール）でのさらなる有効性、安全性、ＰＫ、及び薬力学データを得る。拡大コホート１～８の簡潔な説明を表３－３に示す。

【表３－３】

表３－３：拡大段階コホートの概要

コホート	腫瘍型（組織構造）	適格性の簡潔な説明	初期コホートサイズ（ｎ）	可能性がある追加登録（ｎ）
１	ＲＣＣ（明細胞）	事前の全身抗がん療法なし	３０	—
２	ＵＣ（移行細胞）	事前の白金含有化学療法	３０	—
３	ＵＣ（移行細胞）	シスプラチン不適格であるが事前の全身抗がん療法なし	３０	—
４	ＵＣ（移行細胞）	シスプラチンが適格であるが事前の全身抗がん療法なし	３０	—
５	ＵＣ（移行細胞）	事前の免疫チェックポイント阻害剤療法	３０	５０
６	ＣＲＰＣ（アデノ）	事前のエンザルタミド及び／またはアビラテロン療法	３０	—
７	ＮＳＣＬＣ（非扁平上皮）	事前の免疫チェックポイント阻害剤療法	３０	５０
８	ＮＳＣＬＣ（非扁平上皮）	事前の免疫チェックポイント阻害剤療法なし	３０	—

全登録者数 ２４０ ３４０

【０４２０】

すべての拡大コホートは、最初に３０名の被験者を登録する。事前のＩＣＩ療法で増悪した患者の対処されていない要求が高いため、この試験の試験監督委員会（セクション１２．２）は、拡大コホート５及び７のデータの審査後に、各々５０名の被験者の追加登録を許可して、ＩＣＩでの増悪後にアテゾリズマブとの併用でのカボザンチニブの臨床活性及び安全性をさらに評価することを決定する場合がある（セクション９．１．２）。この拡大コホートに登録される被験者はすべて、同じ評価スケジュール及び投薬指示に従う。この試験の被験者の適格性に関するさらなる詳細については、試験対象患者基準及び除外基準を参照されたい（セクション４．２及び４．３）。各拡大コホートにおける登録のた

めの理論的根拠は、セクション 1.3.1 に示す。

【0421】

1つの用量レベル及び投薬スケジュールのみが拡大段階で評価される。すなわち、標準的な投薬スケジュール（セクション 3.5.1.2）またはカボザンチニブ導入投薬スケジュール（セクション 3.5.1.3）。カボザンチニブ導入投薬スケジュールが拡大段階用に C R C が選択した投薬スケジュールである場合、サイクル 1 の間にカボザンチニブ治療を中止した被験者は、試験中にアテゾリズマブを受けるのに適格ではない。

【0422】

3.6 治療後期間及び生存追跡

【0423】

最後の安全性評価は、治療を中止することを決定した日から 30（+14）日後の治療後追跡での来院時に行う。被験者が S A E、A E S I、またはグレード 3 もしくは 4 の A E を経験している場合、あるいはその来院時、当該被験者は、A E が消散するまで、A E がグレード 2 以下に改善されるまで、または治験責任医師が、当該事象が安定もしくは不可逆的になったと判断するまで追跡を継続される。治療後期間中、各被験者は生存の追跡を続けられる。治験責任医師（または指定者）は、治療後の追跡のための来院後、被験者が亡くなるまで、または治験依頼者が試験に関するこれらのデータの採集を中止することを決定するまで、少なくとも 12 週（±7 日）ごとの頻度で被験者と連絡を取る。

【0424】

3.7 維持段階

【0425】

すべての試験評価項目を適切に評価するために十分なデータが集められた時点で、治験依頼者によって施設届出がなされると、試験治療薬を続けている被験者は試験維持段階に入る。維持段階では、被験者は、中止に関してプロトコルが定義する基準を満たすまで、試験治療薬を受け続ける。治験依頼者届出に伴い、被験者は、この試験治療薬の一方の成分を中止して他方の成分を受け続けることが許可される場合がある。維持段階の実施後、被験者がもはやいない施設及び国では、当該試験は、終了したと見なされる。

【0426】

維持段階では、被験者は、定期的な安全性評価（実施施設の臨床検査を含む）及び腫瘍評価を受ける。これらの評価の方法と頻度は、実施施設の規制によって許可されれば、標準治療を通じて行われる。被験者の安全性を保障するために被験者の来院が十分な頻度で行われるようにすること及び適切な評価が行われるようにすることは、治験責任医師の義務である。まだ試験に登録されている被験者の重要な安全性情報を集め続けるため、S A E、重篤であるかどうかにかかわらず、用量変更または治療中止につながる A E（i r A E を含む）、A E S I、及び他の報告可能な事象（妊娠及び後遺症を伴う投薬ミス）の報告を、維持段階に特異的なプロトコル要件に従って継続する（セクション 5.4）。

【0427】

治療後期間（治療後追跡の来院を含む）における評価は、維持段階で試験治療薬を中止した被験者については必要とされない（かかる被験者は、標準治療を通じて観察される）。さらなる詳細は付録 C にある。

【0428】

3.8 治療の中止及び撤回

【0429】

被験者は、他の権利に影響を与えることなく、いつでも、試験治療薬及び評価を中止することも、試験に参加するという同意を撤回することもできる。被験者が同意を撤回した場合、すべての試験治療薬を停止する。治験責任医師は、その臨床判断においてそれが被験者の最善の利益である場合、または被験者がプロトコルを順守できない場合、試験治療から、または試験から被験者の参加を取り消す場合がある。治験責任医師は、治験依頼者の要請に応じて、または治験依頼者が試験を終了することを選択した場合、試験治療から、または試験から同様に被験者の参加を取り消す場合がある。

10

20

30

40

50

【0430】

さらに、以下の状態のいずれかは、試験治療からの被験者の参加の取り消しを必要とする。

- ・被験者が、治験責任医師が判断して臨床効果をこれ以上経験しない（例えば、疾患増悪に起因する臨床的悪化ならびに続行中の試験治療薬及び／または対症療法で回復の可能性が低い）。
- ・併用試験治療薬に起因する可能性があると感じる許容できない副作用。しかしながら、臨床効果を経験している被験者においては、かかる副作用を管理する努力をしながら、この併用試験治療薬の一方の成分を中止して他方の成分を受け続けることが治験依頼者届出で許可される場合がある。
- ・治験責任医師が、試験を続けることが被験者の最善の利益でないと感じる。
- ・治験薬、治験医療機器、または他の治療介入を用いた別の臨床試験への被験者の参加。
- ・非プロトコル全身抗がん療法での治療の必要性。
- ・治験依頼者に承認されない限り、試験治療関連のAEのための12週間を超えるいずれかの試験薬の中断の必要性。
- ・性的に活発な生殖能のある被験者（不妊にされた被験者を除く）の医学的に認められた避妊方法の使用に対する拒絶。
- ・妊娠した女性の被験者。
- ・被験者の試験治療薬中止要請（インフォームドコンセントの同時撤回の有無にかかわらず）。
- ・治験責任医師または治験依頼者の見解によるプロトコルスケジュールに反する重大な服薬不履行。

【0431】

治験依頼者には、被験者の試験治療薬の中止及び試験の撤回のすべてをできるだけ早く通知するべきである。中止または撤回の理由は文書化される。

【0432】

試験治療薬を中止した被験者に関しては、試験への参加の同意が同様に撤回されない限り、治療終了時の評価、生存追跡、及びその後の抗がん治療を含めたプロトコルが規定する追跡手順に着手するようにしなければならない。

【0433】

被験者が、プロトコルが定義する来院ができない場合、その原因を判断するようにしなければならない。被験者に電話で連絡を取ることができない場合、最低限、診療所との連絡を要請する書留郵便を被験者（または被験者の法定後見人）に送付するべきである。

【0434】

被験者が、試験治療薬に関連すると見なされるAE（irAEを含む）のために試験治療薬を中止し、その事象が試験治療薬の最後の投与後30日間進行中の場合、その事象は、消散まで、または治験責任医師が、当該事象が安定もしくは不可逆的になったと判断するまで追跡されなければならない。

【0435】

被験者が試験への参加に対する同意を撤回した場合、さらなる試験手順も評価も行わず、拡大段階に登録された被験者に関する生存状況の判断を除いて、この被験者に関するさらなる試験データを採集しない。この情報は、政府の人口動態統計または現地法で認められている死亡記事等の公文書から得る場合がある。

【0436】

3.9 被験者の交換

【0437】

インフォームドコンセントに署名し、任意の試験治療薬を受ける被験者のみが登録されたと見なされる。

【0438】

用量漸増段階の過程で、登録被験者がDLT評価期間中に安全性以外の理由でアテゾリ

10

20

30

40

50

ズマブの初回投与、または定められたカボザンチニブの用量の少なくとも75%を受けることができない場合（例えば、同意の撤回、服薬不履行、疾患増悪、または試験治療薬に関連していないと評価されたAE）、当該被験者は交換される（すなわち、追加の被験者がそのコホートに加えられる）。さらに、カボザンチニブ導入投薬スケジュールの被験者で、アテゾリズマブの初回投与を受ける前に任意の理由（安全性を含む）で試験治療薬を中止した被験者は交換される。アテゾリズマブを受けたが、試験治療薬に関連するAEのためにDLT評価期間を終了できない被験者は交換される。新たな被験者と交換された被験者は、用量漸増の決定を行う際に考慮されないが、可能であれば、安全性及び他の評価のために追跡される。

【0439】

拡大段階に登録された被験者は交換されない。

【0440】

4 試験対象集団

【0441】

4. 1 標的集団

【0442】

この試験は、進行性RCCまたはUCの被験者を登録する。これら腫瘍型の正確な集団は、事前の治療に基づいて、用量漸増段階と拡大段階の間でわずかに異なる。この試験のための適格性基準は、試験の被験者の安全性を確保し、試験結果の完全性を守るために注意深く考えられている。被験者は、すべての試験対象患者基準を完全に満たすとともに、いずれの除外基準も満たさないことが必須である。治験依頼者は、試験の適格性基準に免除を認めない。

【0443】

4. 2 試験対象患者基準

【0444】

被験者は、試験に適格となるために以下の基準のすべてを満たさなくてはならない。

1. 手術不能な局所進行性、転移性、または再発性の細胞学的もしくは組織学的にかつ放射線学的に確認される固形腫瘍：

用量漸増段階：

- a. 事前の白金系療法後のUC（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の被験者、または
- b. 事前の全身抗がん療法の有無にかかわらず、RCC（明細胞、非明細胞の組織構造）の被験者

拡大段階：

- c. 拡大コホート1：明細胞の組織構造のRCC（混合肉腫様成分のものを含む）を有し、事前の全身抗がん療法を受けていない被験者
- d. 拡大コホート2：事前の新補助または補助白金含有療法を受け、最後の治療の終了から<12ヶ月で疾患が再発した被験者を含む、白金含有化学療法中またはその後に放射線学的に増悪した移行細胞の組織構造を有するUC（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の被験者

- e. 拡大コホート3：シスプラチン系化学療法に不適格であり、手術不能な局所進行性または転移性疾患に対する事前の全身抗がん療法を受けていない、移行細胞の組織構造を有するUC（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の被験者

—シスプラチン系化学療法に不適格とは、以下の基準の1つを満たすことによって定義される：

腎機能障害（糸球体濾過量 $[GFR] > 30 mL / 分 / 1.73 m^2$ 及び $< 60 mL / 分 / 1.73 m^2$ ）、2つの連続した周波数で $> 25 dB$ の聴力損失、またはCTCAE

v. 4による？グレード2の末梢神経障害。

—事前の新補助または補助白金系化学療法は、最後の治療の終了から>12ヶ月で疾患の再発が生じた場合に許容される。

- f. 拡大コホート4：シスプラチン系化学療法に適格であり、手術不能な局所進行性また

10

20

30

40

50

は転移性疾患に対する事前の全身抗がん療法を受けていない、移行細胞の組織構造を有するUC（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の被験者。

－事前の新補助または補助白金系化学療法は、最後の治療の終了から＞12ヶ月で疾患の再発が生じた場合に許容される。

g．拡大コホート5：手術不能な局所進行性または転移性疾患の治療に対する最も近い療法として、事前の1回の免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1または抗PD-L1）で、またはその後に放射線学的に増悪した、移行細胞の組織構造を有するUC（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の被験者。

－許容されるのは、事前の抗CTLA-4剤での治療を含めた、局所進行性または転移性UCを治療するための事前の最大2次までの全身抗がん療法である。

－除外されるのは、VEGFR標的化TKIによる免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1または抗PD-L1）の事前の併用療法を受けた被験者である。

h．拡大コホート6：転移性疾患に対するエンザルタミド及び／または酢酸アピラテロン中またはその後に軟組織にて放射線学的に増悪した転移性CRPC（神経内分泌分化も小細胞の特徴も伴わない前立腺腺癌）の被験者。

（注：PSAの増悪または骨の増悪単独では、適格性を判断することはできない）。

－事前の化学療法は、エンザルタミド及び／または酢酸アピラテロンによる治療に先立つ、進行性去勢未実施疾患に対するアンドロゲン除去療法（ADT）との併用で投与されるドセタキセルを除いて許容されない。

－事前のラジウムRa223ジクロリドは許容されない。

－被験者は、両側精巣摘除後の、または、試験治療薬の初回投与の≥4週間前に開始され、試験を通して継続する必要がある、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）類似体による進行中のアンドロゲン除去療法によって、去勢レベルのテストステロン（＜50ng/dL[＜2nM]）を有する必要がある。

i．拡大コホート7：転移性疾患の治療に対する最も近い療法として、事前の免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1または抗PD-L1）で、またはその後に放射線学的に増悪した、ステージIVの非扁平上皮NSCLCを有する被験者。

－許容されるのは、事前の抗CTLA-4剤での治療を含めた、転移性NSCLCを治療するための事前の最大2次までの全身抗がん療法である。

－除外されるのは、VEGFR標的化TKIによる免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1または抗PD-L1）の事前の併用療法を受けた被験者、及びEGFR突然変異、ALK転座、ROS1再配列、またはBRAF V600E突然変異と診断された被験者である。

j．拡大コホート8：事前の免疫チェックポイント阻害剤療法（抗PD-1または抗PD-L1）を受けていないステージIVの非扁平上皮NSCLCを有する被験者。

－転移性NSCLCを治療するための事前の1次全身抗がん療法は許容される。

－除外されるのは、EGFR突然変異、ALK転座、ROS1再配列、またはBRAF V600E突然変異と診断された被験者である。

2．試験責任医師によって判断されるRECIST1.1による測定可能な疾患。測定可能な疾患は、事前の放射線療法が施された場合には、照射野以外でなければならない。

3．腫瘍組織材料が利用可能（保存または最近の腫瘍生検）

4．AE（複数可）が臨床的に無意味でない限り及び／または対症療法で安定しない限り、任意の事前の治療に関連する毒性からベースラインまたは≤グレード1のCTCAE v4への回復。

5．同意の日に年齢が18歳以上。

6．ECOGパフォーマンスステータス0または1。

7．試験治療薬の初回投与前14日以内に以下の検査所見基準のすべてを満たすことに基づく適切な臓器及び骨髄機能：

a．検査試料のコレクションのスクリーニング前2週間以内に顆粒球コロニー刺激因子の支持なしで、絶対好中球数（ANC）≥1500/mm³（≥1.5GI/L）。

- b. 白血球数 $\geq 2500 / \text{mm}^3$ ($\geq 2.5 \text{ GI} / \text{L}$)。
- c. 検査試料のコレクションのスクリーニング前2週間以内に輸血なしで血小板 $\geq 100,000 / \text{mm}^3$ ($\geq 100 \text{ GI} / \text{L}$)。
- d. 検査試料のコレクションのスクリーニング前2週間以内に輸血なしでヘモグロビン $\geq 9 \text{ g} / \text{dL}$ ($\geq 90 \text{ g} / \text{L}$)。
- e. ALT、AST、及びALP $< 3 \times$ 正常上限 (ULN)。骨転移が確認されている、ALP $< 5 \times \text{ULN}$ 。
- f. 総ビリルビン $< 1.5 \times \text{ULN}$ (ジルベール病の被験者については $< 3 \times \text{ULN}$)。
- g. コッククロフト・ゴールト式 (コッククロフト・ゴールト式については表5-2参照) を用いた血清クレアチニン $< 2.0 \times \text{ULN}$ または計算クレアチンクリアランス $30 \text{ mL} / \text{分}$ ($0.5 \text{ mL} / \text{秒}$)。
- h. RCC、CRPC、またはNSCLCの被験者については尿中タンパク質/クレアチニン比 (UPCR) $< 1 \text{ mg} / \text{mg}$ ($< 113.2 \text{ mg} / \text{mmol}$)、及びUCの被験者についてはクレアチニン $< 2 \text{ mg} / \text{mg}$ ($< 226.4 \text{ mg} / \text{mmol}$)。
- 8. プロトコル要件を理解しこれに従うことが可能であり、インフォームドコンセント文書に署名していなければならない。
- 9. 性的に活発な生殖能のある被験者及びそのパートナーは、試験中、及び試験治療薬の最後の投与後5ヶ月間、医学的に認められた避妊方法 (例えば、殺精子ゲル付きの男性用コンドーム、女性用コンドーム、またはペッサリーを含めたバリア法) の使用に同意しなければならない。
- 10. 妊娠可能性のある女性被験者は、スクリーニング時に妊娠してはならない。妊娠可能性のある女性とは、妊娠する可能性のある閉経前の女性 (すなわち、事前に子宮摘出術を受けた被験者を除き、過去12ヶ月間に月経の徴候があった女性) と定義される。しかしながら、12ヶ月以上無月経である女性は、その無月経が事前の化学療法、抗エストロゲン剤、低体重、卵巣抑制、または他の理由に起因する可能性がある場合、依然として妊娠可能性のあるものと見なされる。

【0445】

4. 3 除外基準

【0446】

以下の基準のいずれかを満たす被験者はこの試験に不適格である。

- 1. 事前のカボザンチニブまたはICIでの治療。抗PD-1または抗PD-L1療法が適格性のために必要とされる拡大コホート5及び7を除き (詳細はそれぞれ、試験対象患者基準1g及び1i参照)、抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1、抗PD-L2、抗OX-40、抗CD137療法を含む。
- 2. 試験治療薬の初回投与前2週間以内に任意の型の小分子キナーゼ阻害剤 (試験中のキナーゼ阻害剤を含む) を受けていること。
- 3. CRPCの被験者について: 試験治療薬の初回投与前4週間以内にフルタミドもしくはニルタミドを、または6週間以内にビカルタミドを受けていること。
- 4. PD-1、PD-L1、またはCTLA-4を標的とする抗体を受けていることが試験治療薬の初回投与前4週間以内に許容される拡大コホート5及び7を除き、任意の型の抗がん抗体 (試験中の抗体を含む) または全身化学療法を試験治療薬の初回投与前4週間以内に受けていること。
- 5. 試験治療薬の初回投与前2週間以内に骨転移に対する放射線療法、4週間以内に任意の他の放射線療法。事前の放射線療法から臨床的に意義のある進行性合併症を有する被験者は適格ではない。
- 6. 放射線療法及び/または外科手術 (放射線外科手術を含む) で適切に治療され、試験治療薬の初回投与前少なくとも4週間安定でない限りの既知の脳転移または頭蓋外硬膜疾患。適格な被験者は、試験治療薬の初回投与前時に神経学的に無症状であり、コルチコステロイド治療を受けていないものでなければならない。
- 7. 経口抗凝固剤 (例えば、ワーファリン、直接トロンビン、及びXa因子阻害剤) また

は血小板阻害剤（例えば、クロピドグレル）との併用抗凝固。

許容される抗凝固剤は以下の通りである。

a. 心保護のための低用量アスピリン（局所適用可能な指針に従う）及び低用量低分子量ヘパリン（LMWH）。

b. 既知の脳転移がなく、試験治療薬の初回投与前少なくとも6週間の間継続してLMWHを受けており、抗凝固療法または腫瘍による臨床的に有意な出血性合併症を経験していない被験者における治療用量のLMWHによる抗凝固。

8. 免疫不全と診断されている、または試験治療薬の初回投与前2週間以内に全身ステロイド療法または任意の他の型の免疫抑制療法を受けている。吸入及び局所コルチコステロイド及びミネラルコルチコイドは許容される。

9. 試験治療薬の初回投与前30日以内の弱毒化生ワクチンの投与。

10. 被験者が、コントロール不良の重大な併発性または最近の疾患を有している。これに含まれるのは、以下の状態であるが、これらに限定されない。

a. 心血管障害：

i. 鬱血性心不全ニューヨーク心臓協会クラス3または4、不安定狭心症、重度の心不整脈。

ii. 最適な降圧治療にもかかわらず、持続性の収縮期 $>150\text{ mmHg}$ または拡張期 $>100\text{ mmHg}$ の血圧（BP）で定義されるコントロール不良の高血圧。

iii. 初回投与前6ヶ月以内の卒中（一過性脳虚血発作[TIA]を含む）、心筋梗塞（MI）、もしくは他の虚血性事象、または血栓塞栓事象（例えば、深部静脈血栓症[DVVT]、肺塞栓症）。6ヶ月以内にDVVTの診断を受けた被験者は、初回投与前少なくとも6週間の間安定であり、無症状であり、LMWHで治療された場合は許容される。

b. 穿孔または瘻孔形成の高リスクと関連するものを含めた胃腸（GI）障害：

i. 胃腸管に浸潤している腫瘍、活動性消化性潰瘍、炎症性腸疾患、憩室炎、胆嚢炎、症候性胆管炎または虫垂炎、急性膵炎または膵管もしくは胆管の急性閉塞、あるいは胃幽門閉塞。

ii. 初回投与前6ヶ月以内の腹瘻、胃腸穿孔、腸閉塞、または腹腔内膿瘍。

注：腹腔内膿瘍の完全な治癒は、初回投与前に確認されなければならない。

c. 初回投与前12週以内の赤血小さじ >0.5 杯（ 2.5 mL ）の臨床的に有意な血尿、吐血、もしくは喀血、または他の多量の出血歴（例えば、肺出血）。

d. 空洞形成性肺病変（複数可）または既知の気管支内疾患症状。

e. 主要な肺血管に浸潤している病変。

f. 他の臨床的に有意な疾患、例えば：

i. 重症筋無力症、筋炎、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、抗リン脂質抗体症候群、ウェグナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、ギラン・バレー症候群、または多発性硬化症（自己免疫疾患及び免疫不全のより包括的なリストに関しては、付録Dを参照）を含むがこれらに限定されない活動性もしくは過去の自己免疫疾患または免疫不全。以下の状態の被験者は本試験に適格である。

・自己免疫性甲状腺機能低下症歴があり、甲状腺ホルモンを補充している

・コントロールされている1型糖尿病であり、インスリン投与中である

・気管支拡張薬の断続的な使用が必要な喘息

・以下のすべてが当てはまる場合にのみ、湿疹、乾癬、慢性単純性苔癬、または皮膚科学的症状がある白斑：

○発疹が体表面積の $<10\%$ を覆う

○疾患がベースラインで十分にコントロールされ、低効力の外用コルチコステロイドのみを要する

○過去12ヶ月以内に、ソラレンプラス紫外線A照射、メトトレキサート、レチノイド、生物学的薬剤、経口カルシニューリン阻害剤、または高効力もしくは経口コルチコステロイドを必要とする基礎疾患の急性増悪がない

ii. 全身治療を要する活動性感染症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染もしくは

10

20

30

40

50

後天性免疫不全症候群（AIDS）関連疾患、あるいは急性もしくは慢性B型またはC型肝炎感染症、あるいはツベルクリン検査陽性。

i i i . 特発性肺線維症、器質化肺炎（例えば、閉塞性細気管支炎）、薬物性肺炎、特発性肺炎の病歴、または胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキンのスクリーニング時の活動性肺炎の証拠。放射線照射野における放射線肺炎の既往（線維化）は許容される。

i v . 重症の非治療性創傷／潰瘍／骨折。

v . 吸収不良症候群。

v i . 非代償性／症候性甲状腺機能低下症。

v i i . 中等度から重度の肝障害（チャイルド・ピューBまたはC）。

v i i i . 血液透析または腹膜透析の必要性。

i x . 固形臓器または同種幹細胞移植の既往。

1 1 . 初回投与前6週間以内の事前の腎摘出術を除き、試験治療薬の初回投与前8週間以内の大手術（例えば、胃腸の手術、脳転移の除去または生検）。大手術からの完全な創傷治癒は、初回投与の3週間前、小手術（例えば、単純切除、抜歯）からは初回投与の少なくとも10日前になされていなければならない。事前の手術に由来する臨床的に意義のある進行性合併症を有する被験者は適格ではない。

1 2 . 試験治療薬の初回投与前28日以内に心電図（ECG）ごとにFridericia式によって算出される補正QT間隔（QTcF）>500ミリ秒（Fridericia式に関してはセクション5.6.4参照）。

注：単一のECGが絶対値>500ミリ秒のQTcFを示す場合、最初のECG後30分以内に約3分間隔で2回の追加のECGを行う必要があり、これら3回の連続した結果のQTcFの平均を適格性の判断のために使用する。

1 3 . 妊娠中または授乳中の女性。

1 4 . 錠剤を飲み込むことができない。

1 5 . 試験治療薬の成分に対してこれまでにアレルギーまたは過敏症が確認されている。

1 6 . 治癒したと見なされかつ全身療法で治療されていない表在性皮膚癌、または限局性の低悪性度腫瘍を除き、試験治療薬の初回投与前2年以内に別の悪性腫瘍と診断されている。ステージ $\leq$ T2N0M0、グリソンスコア $\leq$ 6、及びPSA未検出と評価された場合、UC被験者において偶発的に診断された前立腺癌は許容される。

【0447】

5 試験の評価及び手順

【0448】

この試験の評価スケジュールを、用量漸増段階に関しては付録Aに、拡大段階に関しては付録Bに示す。

【0449】

ほとんどの試験の評価及び手順（治療投与を含む）はサイクルで行われる。サイクル1の1日目（C1D1）は、任意の試験治療薬の初回投与日として定義される。サイクルは通常、21日間隔であり、アテゾリズマブ注入日で始まり、次のアテゾリズマブ注入の前日に終わる。しかしながら、ある状況下では、サイクルの間アテゾリズマブが投与されない場合がある：

- ・カボザンチニブ導入投薬スケジュールが採用される場合、アテゾリズマブの初回投与の前にカボザンチニブが投与される期間がサイクル1と定義される。

- ・治験依頼者届出により、アテゾリズマブ治療が中止されたがカボザンチニブ治療を続けることが許可された場合、アテゾリズマブを中止することを決定した日から始まる各連続21日間隔がサイクルと定義される。アテゾリズマブを中止することの決定が最後の注入後21日未満で行われる場合、次のサイクルは最後の注入後22日目に始まる。

【0450】

アテゾリズマブの投薬が延期される場合、サイクルは21日を超えて延長される場合がある。アテゾリズマブの投与の延期の間、被験者は、アテゾリズマブの最後の投与から3週間ごとに定期的な安全性確認の来院のために施設に戻るべきである。さらに、試験施設

10

20

30

40

50

は、試験治療薬での再治療に関する被験者の安全性及び妥当性を観察するため、予定外の来院を毎週（または臨床適応があればより頻繁に）行うべきである。

【0451】

画像評価（CT、磁気共鳴画像法〔MRI〕、骨スキャン）は、試験治療薬の初回投与に基づいて、プロトコルが定義する間隔で行われ（第1週の1日目が〔W1D1〕と定義される）、これらの評価に関するその後のすべての時点は、同じ命名法が適用され、これらは治療投与の修正または中止を受けて修正されない。画像評価の頻度を、用量漸増段階に関しては付録Aに、拡大段階に関しては付録Bに示す。

【0452】

特に明記されない限り、毒性がない場合は、すべての予定来院は、プロトコルが指定する来院スケジュールの時間枠内で行われる。被験者が毒性を経験する場合は、試験治療薬をセクション6.5に記載の通りに変更または延期することができる。被験者がコントロールできない部分の事象（例えば、診療所の閉鎖、個人的な緊急事態、悪天候、休暇）によって定められた時間枠内に試験評価を受けることができない場合、その評価は、必要なスケジュールにできるだけ近く行われるべきである。血液生化学検査、血液学、及び尿検査に関する検査所見のパネルは、セクション5.6.5に定義される。

【0453】

5.1 治療前期間

【0454】

インフォームドコンセントは、研究に関する適格性を判断する目的のためだけに行われる任意の臨床スクリーニング手順の開始前に取得しなければならないが、インフォームドコンセントの前に日常診療の一部として行われた評価は、その施設の施設内試験審査委員会（IRB）／倫理委員会（EC）の方針によって許可される場合は、スクリーニング評価として利用することができる。インフォームドコンセントは、試験治療薬の初回投与の28日より前に取得してもよい。インフォームドコンセント時、被験者は被験者識別番号を割り当てられる。被験者識別番号は、被験者が不適格であると判断された場合でも再割り当てされることはなく、再度スクリーニングが必要な場合、または被験者が試験施設もしくは治験責任医師の変更を経験する場合でも、被験者は元の識別番号を維持する。

【0455】

セクション4に規定された被験者の適格性を判断するため、被験者は、付録A（用量漸増段階）及び付録B（拡大段階）に要約された必要とされるスクリーニング評価をセクション5.6に記載の通りに受ける。スクリーニング評価の適格化は、特定の定めのない限り、試験治療薬の初回投与前28日以内に行われなくてはならない（ある特定の検査値は試験治療薬の初回投与のさらに近くに得なければならない）。検査値に基づく適格性基準は、中央検査機関の結果を使用する（血清妊娠検査及び24時間尿タンパクを除く。セクション5.6.5参照）。実施施設の検査値評価は、適格性を確認するために迅速な時間枠で治験責任医師がその結果を必要とする場合に取得され、使用される場合がある。適格性の確認のために使用される実施施設の結果は、その実施施設の管理業務委託先に送付しなければならない。試験の適格性は、被験者がスクリーニング時に試験対象患者基準のすべてを満たし、かついずれの除外基準も満たさないことに基づいている。

【0456】

5.2 治療期間

【0457】

被験者が試験治療薬を受けている間、その被験者の臨床状態は、治療している医師によって、その被験者が試験治療薬の継続に適することを確認するため、及び試験治療薬の中断または再開に関して時宜を得て判断するため、各診療所の来院時に評価される。診療所来院の間に得られた試料からの臨床検査値及び画像検査の来院時の腫瘍評価は、治療中の医師によって審査される。検査値の評価のための試料の扱いに関しては、セクション5.6.5も参照されたい。

【0458】

10

20

30

40

50

被験者は、治験責任医師の見解において臨床効果を経験し続ける限り、または許容できない毒性、その後の全身抗がん治療の必要性が存在するまで、もしくはプロトコルにリストされた治療の中止に関する任意の他の理由まで（セクション 3.8）試験治療薬を受ける。試験治療薬の投与は、RECIST 1.1 による放射線学的増悪後も、被験者が以下の基準のすべてを満たす限り、継続される場合がある。

・すべての利用可能なデータを審査した後、治験責任医師によって判断される臨床効果の証拠

・明確な疾患増悪を示す症状及び徴候がないこと

（例えば、対症療法を最適化することで管理できない R C C 被験者の臨床的に有意な高カルシウム血症等の検査値）

・疾患増悪に起因する可能性がある E C O G パフォーマンスステータスの低下がないこと

・プロトコルが許容する医学的介入によって管理できない重要な解剖学的部位での腫瘍進行（例えば、軟膜疾患）がないこと。

【0459】

治験責任医師は、遅延型の抗腫瘍免疫反応の可能性を考慮に入れるべきであり、同じ画像検査の時点で腫瘍病変が退行及び拡大する（混合反応）可能性、または新たな病変が出現した後に放射線学的奏効が達成される可能性がある。

【0460】

安全性評価のための診療所来院は、いかなる投与の延期や中断とも無関係に、治療が開始された後最低でも 3 週間（± 3 日）ごとに行われる。最後の評価は、A E が進行中であると判断されない限り、治療後追跡での来院時に行う（セクション 5.3 参照）。

【0461】

試験治療薬が A E のために中断または延期される場合、治験責任医師は、さらなる安全性評価を毎週（または臨床適応があればより頻繁に）行うべきである。

【0462】

放射線学的腫瘍評価は、セクション 5.6.8 に記載の通りに行われる。評価スケジュールは、試験治療薬が低減され、中断され、延期され、または中止されるかどうかにかかわらず、続けるべきである。

【0463】

5.2.1 用量漸増段階

【0464】

用量漸増段階では、コホートは、判断されたカボザンチニブの開始用量レベル及びアテゾリズマブの最初の注入スケジュールによって定義される（C1D1 にカボザンチニブの初回投与で、または C2D1、すなわち、カボザンチニブの初回投与の 21 日後のいずれか、セクション 3.5.1 参照）。適格な被験者は、腫瘍型に関係なく、オープンコホートに登録される。用量漸増段階の被験者は、付録 A に示す評価スケジュールに従って治療及び評価される。

【0465】

5.2.2 拡大段階

【0466】

拡大段階の被験者は、セクション 3.5.2 に記載の通りに腫瘍型及び事前のがんの既往に基づいて治療コホートに割り当てられる。拡大段階の被験者は、C R C によって決定されるカボザンチニブの開始用量レベルでアテゾリズマブと組み合わせて治療される。試験治療薬は、C R C 推奨の投薬スケジュールに従って投与され、1 つの用量レベル及び投薬スケジュールのみが拡大段階で評価される。拡大コホートの被験者は、付録 B に示す評価スケジュールに従って評価される。

【0467】

5.3 治療後期間

【0468】

試験治療薬を中止した被験者は、試験治療薬を中止することを決定した日から 30 日（

10

20

30

40

50

+ 14 日) 後に、治療後追跡での来院のため施設に戻る。治療後追跡での来院中、安全性評価が行われる。治療後追跡のための来院に関するすべての評価の説明については付録 A (用量漸増段階) または付録 B (拡大段階) を参照されたい。

【0469】

有害事象 (irAE 及び AE SI を含む) は、セクション 8.4 に記載の通りに文書化及び／または観察される。

【0470】

被験者は、セクション 5.6.10 に記載の通り OS について観察される。非プロトコル抗がん療法の受け入れは、生存追跡の間に募集される。被験者が追跡不能になった場合、その試験の被験者または指定者に連絡を取るための複数の試みを被験者の記録に文書化しなければならない。

10

【0471】

放射線学的腫瘍評価は、放射線学的増悪までセクション 5.6.8 に記載の通りに集めることが必要な場合がある。

【0472】

治療後期間 (治療後追跡の来院を含む) におけるこれらの評価は、維持段階で試験治療薬を中止した被験者については必要とされない (かかる被験者は、標準治療を通じて観察される)。

【0473】

5.4 維持段階

20

【0474】

すべての試験評価項目を適切に評価するために十分なデータが集められた時点で、治験依頼者によって施設届出がなされると、試験治療薬を続けている被験者は試験維持段階に入る。維持段階の開始に際して、治験依頼者は、この試験の薬物の安全性及び有効性プロファイルが、規制の目的を十分に確立したと考える。維持段階の実施後、参加している被験者がもはやいない施設及び国の当該試験は、終了したと見なされる。

【0475】

維持段階では、被験者は、プロトコルが定義する中止に関する基準を満たすまで、試験治療薬を受け続ける (セクション 3.8)。被験者は、定期的な安全性評価 (実施施設の臨床検査を含む) 及び腫瘍評価を受ける (付録 C)。これらの評価の方法と頻度は、実施施設の規制によって許可されれば、標準治療を通じて行われる。被験者の安全性を保障するために被験者の来院が十分な頻度で行われるようにすること及び適切な評価が行われるようにすることは、治験責任医師の義務である。

30

【0476】

まだ試験に登録されている被験者の重要な安全性情報を集め続けるため、SAE、AE SI、及び他の報告可能な事象 (妊娠及び後遺症を伴う投薬ミス) の報告を、プロトコルに従って継続する (セクション 8)。

【0477】

さらに、重篤であるかどうかにかかわらず、以下の AE (irAE を含む) は、プロトコルのセクション 8.2 に記載の SAE の報告と同じプロセスを用いて報告される (SAE の報告のタイムライン要件は、これらのカテゴリーに報告される非重篤事象には適用されないとしても)。

40

・重篤であるかどうかにかかわらず、試験治療薬の中止につながる有害事象 (irAE を含む)

・重篤であるかどうかにかかわらず、試験治療薬の用量変更につながる (すなわち、試験治療薬の中断、延期、または低減を引き起こす) 有害事象 (irAE を含む)

【0478】

試験薬の管理は、セクション 6.4 に記載の通りに続ける。

【0479】

維持段階の実施前に集められたデータのみが臨床試験報告書に報告される。

50

【0480】

5.5 予定外の来院または評価

【0481】

被験者が、プロトコルが定義する来院スケジュールによって示されるより頻繁に観察されるべきである、または追加の検査値評価で観察されるべきであると治験責任医師が判断する場合、予定外の来院または評価が許可される。検査値評価は中央検査機関が行うが、結果がすぐに必要な場合（例えば、A E 管理のため）、実施施設が行ってもよく、その結果は、実施施設の検査値データの処理のため、管理業務委託先に送付される。可能な場合はいつでも、中央検査機関の分析用の試料も採集する。A E による投与の中断中（すなわち、最後の投与と薬物再開時点の間の時間）、試験施設は、試験治療薬での再治療に関する被験者の安全性及び妥当性を観察するため、予定外の来院を毎週（または臨床適応があればより頻繁に）行うべきである。

10

【0482】

5.6 手順の詳細

【0483】

5.6.1 人口統計学、病歴及びがんの既往

【0484】

スクリーニング時の人口統計学には、インフォームド Consent 時の年齢、病歴及びがんの既往、手術歴、放射線治療歴、ならびに薬剤名及び投与日を含めた全身抗がん治療歴が含まれる。

20

【0485】

用量漸増段階に関するこれらの評価スケジュールは付録 A を、拡大段階に関しては付録 B を参照されたい。

【0486】

5.6.2 身体診察

【0487】

スクリーニング時の身体診察には、身長、体重、パフォーマンスステータス、及び以下の器官の評価が含まれる：皮膚、頭部、眼、耳、鼻、喉、呼吸器系、心臓血管系、G I 系、神経学的状態、血液及びリンパ系、ならびに筋骨格系。症状に応じた身体診察を試験治療薬の初回投与前の C 1 D 1 及びその後の安全性評価のための来院時に行う。初回投与前に進行中／併発する任意の状態（複数可）は、原資料及び症例報告書（C R F）に記録する。

30

【0488】

R C C の被験者のスクリーニング中、カルノフスキーのパフォーマンスステータスを評価し、M S K C C の予後基準（M o t z e r e t a l 2 0 0 4）に従って予後リスクスコアを決定する。すべての被験者について、E C O G パフォーマンスステータスをスクリーニング時及びその後の来院時に評価する。両パフォーマンスステータススコアに関する表は、付録 E に参照用に含む。

【0489】

用量漸増段階に関する身体診察及びパフォーマンスステータスの評価スケジュールは付録 A を、拡大段階に関しては付録 B を参照されたい。

40

【0490】

5.6.3 バイタルサイン

【0491】

5 分間座位 B P、脈拍、呼吸数、及び体温を含めたバイタルサインをスクリーニング時、すべての計画された安全性確認の来院、及び可能であればすべての計画外の来院時に評価する。アテゾリズマブ注入の当日は、注入の開始前 6 0 分以内にバイタルサインを測定するべきであり、臨床適応があれば、さらに注入の間及びその後にバイタルサイン測定を行うべきである。

【0492】

50

用量漸増段階に関するこれらの評価スケジュールは付録 A を、拡大段階に関しては付録 B を参照されたい。

【0493】

5.6.4 心電図評価

【0494】

スクリーニング時及び試験中、標準的な手順に従い、標準的な 12 誘導心電図装置を用いて単一の ECG 評価を行い、F r i d e r i c i a 式によって算出される補正 QT 間隔 (QTcF) を測定する。適格性のためには、試験治療薬の初回投与前 14 日以内に単一の ECG 当たり QTcF ≤ 500 ミリ秒が必要とされる。任意の時点で単一の ECG が絶対値 > 500 ミリ秒の QTcF を示す場合、最初の ECG 後 30 分以内に約 3 分間隔で 2 回の追加の ECG を行う必要があり、これら 3 回の連続した結果の QTcF の平均を使用する (セクション 6.5.2.1.16 参照)。

10

【0495】

ECG は、付録 A (用量漸増段階) 及び付録 B (拡大段階) に示す時点で行う。

【0496】

被験者の管理の変更 (例えば、用量低減または中断、治療中止、追加の薬剤または観察の必要性) につながる、または臨床徴候及び症状をもたらす ECG の異常は、この試験において臨床的に有意であると考え、AE と見なされる。値がこれらを重篤と定義する基準を満たす場合、それらを SAE として報告しなければならない (セクション 8.2)。

【0497】

F r i d e r i c i a 式は、QTcF の計算に関して以下に示される。

20

【数 1】

$$QTcF = \frac{QT}{RR^{1/3}}$$

QT = 測定されたミリ秒を単位とする QT 間隔、RR = 測定された R-R 間隔 (これは、60 / 心拍数として、心拍数から得ることができる)

【0498】

5.6.5 検査値の評価

【0499】

この試験に関して測定される検査分析物を表 5-1 に列挙する。検査値の評価のスケジュールを、用量漸増段階に関しては付録 A に、拡大段階に関しては付録 B に示す。適格性を確立するための臨床検査は、特定の定めのない限り、試験治療薬の初回投与前 14 日以内に行われなくてはならない。

【0500】

血液学、血液生化学検査、凝固、成分を含む UPCR、及び甲状腺機能検査は、計画的な安全性確認のための来院及び可能な限り予定外の来院時に採取された試料について中央検査機関によって行われる。中央検査機関の結果はすべて治験責任医師に提供される。実施施設のこれらパネルの検査値評価は、迅速な時間枠で治験責任医師がその結果を必要とする場合に取得され、使用される場合がある。中央検査機関の評価の代わりに任意の計画的または予定外の来院時に行われた場合、実施施設の結果はすべて、その試験の実施施設の管理業務委託先に送付しなければならない。

30

40

【0501】

日常的な (試験紙による) 尿検査、顕微鏡的尿検査、ならびに血清及び尿での妊娠検査は、実施施設で行われる。これらの検査からの結果または状態は、CRF に記録され、その試験の実施施設の管理業務委託先には提出されない。

【0502】

適格性を判断するため、または任意の定期的なまたは予定外の来院時に行われる場合、

50

24時間の尿タンパク試験は実施施設で行われ、その検査結果は、その試験の実施施設の管理業務委託先に送付される。

【0503】

血液生化学検査、血液学、及び尿検査の試料を採取しなければならず、これらの結果は、試験で投与される任意のアテゾリズマブ注入前72時間以内に審査しなければならない。

【0504】

試験を通して、空腹時血糖を測定する（少なくとも8時間はカロリー摂取なし、飲水は可能）。

【0505】

血清妊娠検査は、C1D1の前7日以内のスクリーニング中に妊娠評価が行われない限り、C1D1での投薬前に繰り返さなければならない。尿妊娠検査は、ベースライン後の妊娠評価に関して行われる。

【0506】

B型肝炎表面抗原及びC型肝炎抗体（抗体検査が陽性であればC型肝炎ウイルスRNAの反射検査による）をスクリーニング時に評価する。

【0507】

CRPC被験者では、ベースラインのテストステロン及びPSAレベルをスクリーニング時に評価する。スクリーニング後、PSAレベルは、セクション5.6.8.3及び用量拡大段階用（付録B）の評価スケジュールに記載の通りに評価される。

【表5-1A】

表5-1：臨床検査所見のパネル

中央検査機関 中央検査機関の評価の代わりに実施施設で行われた場合、結果を試験の実施施設の管理業務委託先に提出する		
血液学検査	生化学検査	尿検査
・白血球数（WBC）	百□アルブミン	□タンパク質（スポット
分率（ANC、好塩基	□総アルカリホスファター	尿、完全定量的）
球、好酸球、リンパ球、	ゼ（ALP）	□クレアチニン（スポット
単球）	□アミラーゼ	尿、完全定量的）
・ヘマトクリット	□アラニンアミノトランス	□尿タンパク／クレアチニ
・血小板数	フェラーゼ（ALT）	ン比（UPCR、スポット

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 B】

・赤血球数	□アスパラギン酸アミノト尿)	
・ヘモグロビン	ランスフェラーゼ (A S	
	T)	その他の分析 (コホート 6
凝固機能	□血中尿素窒素 (B U N)	の C R P C 被験者用)
・プロトロンビン時間	□補正カルシウム	□テストステロン (血清、
(P T) / 国際標準化比	□重炭酸塩	ベースラインのみ)
(I N R)	・塩化物	□前立腺特異抗原
・部分トロンボプラスチ	□クレアチニン	(P S A)
ン時間 (P T T)	・γ-グルタミルトランス	
甲状腺機能	ペプチダーゼ (G G T)	
・甲状腺刺激ホルモン	□グルコース (空腹時)	
(T S H)	□乳酸デヒドロゲナーゼ	
・遊離サイロキシン (T (L D H)		
4、スクリーニング時に	□リパーゼ	
必要、スクリーニング後	□マグネシウム	
は T S H が正常範囲外の	□リン	
場合のみ)	・カリウム	
	□ナトリウム	
	□総ビリルビン (総ビリル	
	ビンが上昇した場合は抱合	
	型及び非抱合型)	
	□総タンパク質	
	□B 型肝炎表面抗原 (H B	
	s A g、スクリーニング)	
	・C 型肝炎ウイルス抗体	
	(H C V A b、抗体陽性で	
	あれば H C V の R N A 反射	
	検査 [スクリーニング])	
実施施設		
24 時間の尿タンパク試験の結果のみを試験の実施施設の管理業務委託先に提出する		
尿検査	顕微鏡尿検査	妊娠血液検査
(施設の基準により試験	□結果もしくは定期的な尿 (初回投与前)	
紙または所定のもの)	検査に基づく治験責任医師	□13-ヒト絨毛性ゴナド
・pH	の裁量で、または臨床適応	トロピン (13-HCG)
・比重	があれば行う	
・ケトン		妊娠の尿または血液検査
・タンパク質	尿検査	(試験治療薬の初回投与
・グルコース	□24 時間尿タンパク: 定後)	
・亜硝酸塩	期的な評価から U P C R の	□13-ヒト絨毛性ゴナド
・ウロビリノーゲン	増加に基づく治験責任医師	トロピン (13-HCG)
・白血球エステラーゼ	の裁量で行う	
・血液		

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

表 5 - 2 : コッククロフト及びゴールトによるクレアチニンクリアランスの推定

慣用単位での血清クレアチニン (mg / d L)
・ 男性 : (1 4 0 - 年齢) x 体重 (k g) / (血清クレアチニン x 7 2)
・ 女性 : [(1 4 0 - 年齢) x 体重 (k g) / (血清クレアチニン x 7 2)] x 0 . 8 5
S I 単位での血清クレアチニン (μ m o l / L)
・ 男性 : (1 4 0 - 年齢) x 体重 (k g) / (血清クレアチニン)] x 1 . 2 3
・ 女性 : [(1 4 0 - 年齢) x 体重 (k g) / (血清クレアチニン)] x 1 . 0 4

10

【 0 5 0 8 】

被験者の管理の変更（例えば、投与中断、延期、低減、治療の中止、追加の薬剤または観察の必要性）につながる任意の臨床検査（プロトコルによって必要とされない検査を含む）の異常は、この試験において臨床的に有意であると考え、A Eとして報告される。検査値が、それを重篤と定義する基準を満たす事象の一部を構成する場合、その事象（及び関連する検査値）は、S A Eとして報告する必要がある（セクション 8 . 2 参照）。

【 0 5 0 9 】

5 . 6 . 6 薬物動態評価

20

【 0 5 1 0 】

治験依頼者によって特に承認されない限り、P Kの血液試料は、セクション 5 . 6 . 6 . 1 ならびに用量漸増段階に関しては付録 A、及び拡大段階に関しては付録 B に記載の通り、すべての登録被験者から採取される。

【 0 5 1 1 】

5 . 6 . 6 . 1 薬物動態学的血液試料

【 0 5 1 2 】

カボザンチニブの P K の評価のために試料を採集する。カボザンチニブの血漿濃度を測定し、その結果を、これらの集団におけるカボザンチニブへの曝露を確認するため、カボザンチニブとアテゾリズマブの起こり得る薬物間相互作用を特定するため、ならびにカボザンチニブの P K 及び／または起こり得るカボザンチニブの関連する分解産物をさらに特徴づけるために使用する。適切と見なされれば、P K 分析はアテゾリズマブに関しても行う場合がある。P K 試料の採集は早期に中止される場合もあり、試料採取頻度は治験依頼者の裁量で変更される場合もある。

30

【 0 5 1 3 】

用量漸増段階：

【 0 5 1 4 】

標準的な投薬スケジュールの被験者については、P K 分析用の血液試料を試験治療薬の初回投与の当日（C 1 D 1、試験治療薬の投与〔カボザンチニブ及びアテゾリズマブ〕前、およそ、アテゾリズマブ注入完了 5 分後、及びカボザンチニブ投与後 2 時間、4 時間、及び 6 ～ 8 時間で）、ならびに C 1 D 1 0、C 2 D 1、及び C 3 D 1 の試験治療薬投与前に採取する。カボザンチニブ導入投薬スケジュールの被験者については、P K 分析用の血液試料を初回投与の当日（C 1 D 1、試験治療薬の投与〔カボザンチニブ及びアテゾリズマブ〕前、及びカボザンチニブ投与後 2 時間、4 時間、及び 6 ～ 8 時間で試料が採取される）、ならびに C 2 D 1、C 2 D 1 0、及び C 3 D 1 の試験治療薬前に採取する。

40

【 0 5 1 5 】

拡大段階：

【 0 5 1 6 】

標準的な投薬スケジュールの被験者については、P K 分析用の血液試料を試験治療薬の初回投与の当日（C 1 D 1、試験治療薬の投与〔カボザンチニブ及びアテゾリズマブ〕前

50

、およそ、アテゾリズマブ注入完了5分後、及びカボザンチニブの初回投与後2時間で)、
、ならびにC2D1及びC3D1の試験治療薬投与前に採取する。カボザンチニブ導入投
薬スケジュールの被験者については、PK分析用の血液試料を初回投与の当日(C1D1
、試験治療薬の投与[カボザンチニブ及びアテゾリズマブ]前、及びカボザンチニブの初
回投与後2時間で試料が採取される)、ならびにC2D1及びC3D1の試験治療薬前に
採取する。

【0517】

詳細について、用量漸増段階に関するこれらの評価スケジュールは付録Aを、拡大段階
に関しては付録Bを参照されたい。

【0518】

5.6.7 バイオマーカー評価

【0519】

血液及び組織試料は、確立した及び／または探索的バイオマーカーの分析に同意した被
験者から採取する。用量漸増段階に関するこれらの評価スケジュールは付録Aを、拡大段
階に関しては付録Bを参照されたい。

【0520】

必要な及び任意の血液試料を用いて血漿、血清、及び細胞バイオマーカーを調べる。保
存または任意の新鮮な腫瘍組織試料を用いて、バイオマーカー発現の変化及び遺伝子／ゲ
ノム変化を評価する。これらの分析は、試験薬に対する反応を予測するバイオマーカーの
特定に役立つとともに、この試験の適応症に関する腫瘍増殖、腫瘍微小環境、及び末梢免
疫活性への影響の理解を深めるのに役立つ可能性がある。

【0521】

分析としては、遺伝子／ゲノム変化(例えば、突然変異、コピー数の変動、突然変異の量
)を探すための組織及び／または血液(血漿)由来のDNA及び／またはRNAの配列決
定、組織でのバイオマーカーレベルの免疫組織化学(IHC)評価(例えば、MET、A
XL、PD-L1)、ならびに蛍光活性化細胞分類(FACS)分析による免疫細胞のプ
ロファイリングが挙げられる可能性があるが、これらに限定されない場合もある。これら
の試験は、従来のものだけでなく新規な技術または方法を用いてよい。目的は、これらの
推定バイオマーカーの調節を、カボザンチニブ及びアテゾリズマブ治療の結果として臨床
転帰と相関させることである。PD-L1レベルの測定は、この試験では研究／探索目的
のためであり、これらの結果は治療上の決定に影響を与えないため、治験責任医師と共有
されない。FACSによる免疫細胞のプロファイリングは、選択された施設で行われる場
合がある。

【0522】

さらに、一塩基多型(SNP)の遺伝子型決定は、被験者の遺伝子型における変異をカ
ボザンチニブ及びアテゾリズマブの安全性／忍容性、PK、及び／または薬力学と相関さ
せるために行われる場合がある。

【0523】

これらのバイオマーカー評価試料はまた、試験薬に関連する診断アッセイの開発のため
、及び臨床反応のための貴重な代用物であることが判明する可能性があるバイオマーカー
の発見のためだけでなく、疾患の発症機序を理解するために使用され得る。

【0524】

NSCLC被験者については、利用可能な腫瘍突然変異分析報告は、スクリーニング時
に提供するべきである。

【0525】

5.6.8 腫瘍評価

【0526】

5.6.8.1 定期的な腫瘍評価

【0527】

この試験の評価項目ORR、DOR、及びPFSの決定は、RECIST1.1(付録

10

20

30

40

50

F) に従う治験責任医師による腫瘍評価に基づく。さらなる免疫関連反応の探索的有効性評価には、修正されたRECIST (付録G) の適用が含まれる。腫瘍評価の独立した審査が治験依頼者の判断で要請される場合があり、これは潜在的に、試験の放射線画像すべて (例えば、CT/MRI、テクネチウム骨スキャン) を独立した放射線の中核研究所に提出することを含む。

【0528】

放射線学的腫瘍評価は、以下を含む。

1. 胸部／腹部／骨盤 (CAP) : CAPのCTまたはCT胸部及び腹部／骨盤のMRIは、すべての被験者においてスクリーニング時及び試験の最初の12ヶ月を通して試験治療薬開始後6週間 (±5日) ごとに行われる。試験の12ヶ月の終了後は、これらの評価は12週間 (±7日) ごとに行われる。

10

2. 脳: 脳のMRI (またはCT) は、RCC及びNSCLCのすべての被験者において、及び脳転移の既往または臨床症状を有するCRPCまたはUCの被験者でスクリーニング時に行われる。試験治療薬の開始後、脳のMRI (またはCT) スキャンは、既知の治療された脳転移を有する被験者において、または新たな中枢神経系 (CNS) 転移を示唆する徴候及び症状による臨床適応がある場合にのみ必要とされる。試験治療薬の初回投与後の評価は、12週間 (±7日) ごとに行われる。MRIは、脳に好適な画像検査法である。MRIの代わりに脳のCTが行われた場合、不明瞭な結果をMRIによって確認する必要がある。スクリーニング評価の過程で脳転移が確認されていない被験者は、臨床適応がない限り、試験治療薬開始後に脳の画像検査を受ける必要はない。この試験の適格性要件を満たすためには、脳転移は治療されている必要があり、試験治療薬の初回投与前少なくとも4週間は安定していなくてはならない。

20

3. 骨スキャン: テクネチウム骨スキャン (TBS) は、CRPCを有するすべての被験者において、及び骨転移の既往または臨床症状 (すなわち、骨痛) を有するRCC、UC、またはNSCLCの被験者でスクリーニング時に行われる。試験治療薬の開始後、骨スキャンは、骨病変が確認されている被験者において、または新たな骨転移を示唆する徴候及び症状による臨床適応がある場合にのみ必要とされる。初回投与後の評価は、通常の臨床診療に従う (およそ、最初の12ヶ月間は12週ごと、その後は24週ごと)。骨スキャンで確認された病変は、標的としても、非標的としても、新たな病変としても記録されない。骨スキャンは、必要に応じてCT/MRIでの確認画像検査を指示するために使用され (これらCT/MRIの所見は、RECIST v1.1評価に使用される)、骨スキャンの所見単独をこの試験における増悪の判断に使用すべきではない。

30

【0529】

放射線学的増悪に関して疑いや曖昧さがある場合には、治験責任医師は、被験者がそれを好ましく許容する場合には試験治療薬を続け、次の予定の時点で放射線学的腫瘍画像診断を繰り返し、その所見が、放射線学的増悪が明白であることを示すまで、増悪の判断を延期することを推奨される。治験責任医師によって判断される放射線学的増悪は、腫瘍評価または試験治療薬の中止を正当化するものではない (セクション3.8参照)。

【0530】

放射線画像検査の終了:

40

・RECIST 1.1に従う放射線学的疾患増悪前に試験治療薬を中止した被験者に関しては、定期的な画像評価を可能であればRECIST 1.1に従う放射線学的増悪またはその後の抗がん療法の開始まで続けるべきである。

・RECIST 1.1に従う放射線学的増悪の時点で腫瘍評価を中止した被験者に関しては、追加の腫瘍画像検査を必要としない。

・骨スキャンの評価は、最後のCT/MRIスキャンの日に終了する。骨スキャンのスケジュールが最後のCT/MRIスキャンと一致しない場合は、最後のCT/MRIスキャンが行われた後にさらなる骨スキャンを必要としない。

【0531】

用量漸増段階に関するこれらの評価スケジュールは付録Aを、拡大段階に関しては付録

50

Bを参照されたい。

【0532】

5.6.8.2 腫瘍反応及び腫瘍進行の確定

【0533】

所定の時点でのRECIST 1.1に従う総合効果がPRまたはCRの被験者に関しては、腫瘍測定値の変化を、奏効基準を最初に満たした後4週間以上行われるべき反復評価で確認しなければならない。

【0534】

潜在的な遅延型免疫介在腫瘍反応を特定するため、治験責任医師が評価する臨床効果の証拠のために試験治療薬を続けるRECIST 1.1に従う総合効果がPDの被験者は、最初のPD基準が満たされた後 ≥ 4 週間は腫瘍測定の結果を確認されるべきである。確認の腫瘍画像検査後の試験治療薬の継続は、治験責任医師の裁量による。確認の腫瘍画像検査後に治療を続ける被験者については、定期的な画像検査を継続する。

10

【0535】

5.6.8.3 PSA評価

【0536】

CRPCの被験者（拡大コホート6）については、PSA用の試料を、スクリーニング時、試験中の最初の6ヶ月に関しては各3回目のサイクルの1日目、及びその後は、それに続く全身抗がん療法の開始または放射線学的追跡の永久喪失（ホスピス入院を含む）の早い方まで、各5回目のサイクルの1日目に採取する。これらの試料は、中央検査機関によって分析される。

20

【0537】

PSA評価を試験治療薬の決定に用いるべきではない。

【0538】

5.6.9 被験者の毎日の投薬日誌

【0539】

用量漸増段階の被験者は、DLT評価期間中、診療所外で服用したカボザンチニブ治療を記録するための説明書付きの毎日の投薬日誌を与えられる。

【0540】

標準的な投薬スケジュールの被験者については、日誌は最初C1D1に配布され、サイクル2の開始時に回収される。カボザンチニブ導入投薬スケジュールの被験者については、日誌は最初C2D1に配布され、サイクル3の開始時に回収される。

30

【0541】

毎日の日誌はCRFではない。この日誌は、原資料の役割を果たすとともに、他の被験者の臨床原資料とともに維持される。試験施設のスタッフは、被験者による日誌を注意深く審査し、被験者のCRFに転記する前にそれが完全かつ正確であるようにするべきである。

【0542】

5.6.10 全生存期間

【0543】

試験治療薬の中止後、各被験者は生存の追跡及びその後の抗がん治療を続けられる。治験責任医師（または指定者）は、治療後の追跡のための来院後、被験者が亡くなるまで、または治験依頼者が試験に関するこれらのデータの採集を中止することを決定するまで、少なくとも12週（ ± 7 日）ごとの頻度で被験者と連絡を取る。

40

【0544】

各連絡時、治験責任医師（または指定者）は、被験者が生存しているかどうかを確認し、被験者が受けた非プロトコル抗がん治療の情報を集める。被験者が死亡した場合は、治験責任医師は、死亡日及び死因を判断できる最良のもので記録する。死亡日（またはデータカットオフの時点で最後に生存していたことが分かっている日付）を確認するため、試験施設によってあらゆる努力がなされるべきである。これには、電話連絡、試験の来院時

50

の連絡、書留郵便、ならびに現地の死亡記事及び政府の死亡記録の閲覧（現地法及び条例で認められている場合）が含まれるが必ずしもこれらに限定されない。

【0545】

用量漸増段階に関するこれらの評価スケジュールは付録Aを、拡大段階に関しては付録Bを参照されたい。

【0546】

これらの評価は、維持段階で試験治療薬を中止した被験者については必要とされない（かかる被験者は、標準治療を通じて観察される）。

【0547】

6 治療

【0548】

6.1 組成、製剤、及び保存

【0549】

試験施設において、すべての試験薬剤は、その国の適切な処方情報（該当する場合）または調剤マニュアルに記載の通りに保管され、該当する州及び連邦規則に従って在庫管理される。

【0550】

6.1.1 試験治療：カボザンチニブ

【0551】

試験依頼者は、各試験責任医師に、60mg及び20mgの黄色フィルムで被覆された錠剤として供給される十分なカボザンチニブ供給量を提供する。60mg錠は楕円形であり、20mg錠は円形である。用量40mgは20mg錠2錠からなる。錠剤の成分を表6-1に列挙する。

【表6-1】

表6-1：カボザンチニブ錠剤成分及び組成

成分	機能	% w / w ^a
カボザンチニブ原体（遊離塩基として薬物負荷25%）	活性成分	31.68
微結晶性セルロース（Avicel（登録商標）PH-102）	充填剤	38.85
無水ラクトース（60M）	充填剤	19.42
ヒドロキシプロピルセルロース（EXF）	結合剤	3.00
クロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標））	崩壊剤	6.00
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.30
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.75
以下を含むOpadry（登録商標）イエローフィルムコーティング HPMC2910／ヒプロメロース6cp、二酸化チタン、トリアセチン、及び黄色酸化鉄	フィルムコーティング	4.00

^a 重量分率、パーセンテージで表される。HPMC、ヒドロキシプロピルメチルセルロース

【0552】

カボザンチニブの保存及び取り扱いの詳細については調剤マニュアルを参照されたい。

【0553】

6.1.2 併用治療：アテゾリズマブ

【0554】

アテゾリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞において産生されるFc操作され

たヒト化モノクローナル抗体（非グリコシル化 I g G 1 カッパ免疫グロブリン）であり、計算分子量 1 4 5 k D a を有する。

【 0 5 5 5 】

治験依頼者は、各治験責任医師に、1 2 0 0 m g / 2 0 m L (6 0 m g / m L) の無色～淡黄色溶液として単回投与バイアルで供給される十分なアテゾリズマブ供給量を提供する。アテゾリズマブ溶液は、以下の不活性成分を含む：氷酢酸、L-ヒスチジン、スクロース、及びポリソルベート 2 0。注入用のアテゾリズマブを調製するためのさらなる情報及び指示については、添付文書（またはその部分のラベル）及び調剤マニュアルを参照されたい。希釈剤として使用される溶液（0. 9 % N a C l）は、可能でありかつ実施施設の規制で認められている場合は、治験施設で調達すべきである。

10

【 0 5 5 6 】

6. 2 治療のスケジュール

【 0 5 5 7 】

カボザンチニブは、割り当てられた 1 日用量レベル 2 0、4 0、または 6 0 m g で経口投与される。アテゾリズマブは、1 2 0 0 m g の標準的な投与計画で、I V 注入として 3 週間に 1 回投与される。標準投薬スケジュールの用量漸増段階における被験者は、カボザンチニブの初回投与と同じ日に投与されるアテゾリズマブの初回注入を伴う併用レジメンを受ける。カボザンチニブ導入投薬スケジュールでは（C R C によって実施される場合）、アテゾリズマブの初回注入は、C 2 D 1、すなわち、単剤カボザンチニブの初回投与の 2 1 日後に行われる。拡大段階では、すべての被験者は、C R C によって決定される推奨用量及びスケジュールでカボザンチニブを受ける。治療投与のためのさらなる指示は、セクション 6. 2. 1 及び 6. 2. 2 に提供される。

20

【 0 5 5 8 】

被験者は、治験責任医師による評価で臨床効果を経験し続ける限り、または許容できない毒性、その後の全身抗がん治療の必要性が存在するまで、もしくはプロトコルにリストされた治療の中止に関する任意の他の理由まで（セクション 3. 8）カボザンチニブ及びアテゾリズマブでの試験治療を受ける。この併用試験治療薬の一方の成分を中止して他方の成分を受け続けることが許可される場合があるが、治験依頼者届出が必要である。

【 0 5 5 9 】

A E による用量変更、中断、延期、または中止の手引きについては、セクション 6. 5. 1 を参照されたい。

30

【 0 5 6 0 】

6. 2. 1 診療所での投与

【 0 5 6 1 】

カボザンチニブ：

【 0 5 6 2 】

カボザンチニブの初回投与は診療所で行われる。両試験治療薬が C 1 D 1 に施される場合、アテゾリズマブが最初に投与される。被験者は、カボザンチニブを受ける前少なくとも 2 時間は絶食される（水を除く）。2 時間の絶食終了後、被験者は、診療所にて最低 8 オンス（2 4 0 m L）の水とともにカボザンチニブの経口投与を受け、その後被験者は、起こり得る A E の観察のための監視中 1 時間絶食を続ける。その後の投薬日におけるカボザンチニブの投薬については、セクション 6. 2. 2 を参照されたい。

40

【 0 5 6 3 】

アテゾリズマブ：

【 0 5 6 4 】

標準投薬スケジュールにおける被験者は、カボザンチニブの初回投与と同じ日（C 1 D 1）にアテゾリズマブの初回投与を受ける。カボザンチニブ導入投薬スケジュール（実施される場合）における被験者は、アテゾリズマブの初回投与を C 2 D 1、すなわち、カボザンチニブの初回投与の 2 1 日後に受ける。

【 0 5 6 5 】

50

アテゾリズマブの投与は常に、診療所にて各 21 日のサイクル（－ 2 日）の 1 日目に注入により静脈内に施される。アテゾリズマブ治療が毒性または他の理由によって延期される場合、サイクルは 3 週間より長くなる場合がある。

【 0 5 6 6 】

アテゾリズマブ（1200 mg の固定用量）の注入液は、実施施設の処方情報または調剤マニュアルに従って調製される。アテゾリズマブの IV 投与は、注入関連の反応の管理に熟練しているスタッフ及び救急サービスが利用可能な臨床設定でのみ行うことができる。アテゾリズマブの最初の静脈内（IV）注入は、60 分（± 15 分）間かけ、潜在的な注入関連の反応に対する前投薬なしで施される。最初の注入が認容されれば、その後の IV 注入を 30 分（± 10 分）間で行うことができる。注入反応に対する前投薬は、最初の注入後に許容される。アテゾリズマブのボーラスまたは IV プッシュは許容されない。投与の延期は、アテゾリズマブの投与に起因すると疑われる毒性に対して認められる。アテゾリズマブ注入の要件及び手引きを表 6－2 に要約する。

【表 6－2】

表 6－2：アテゾリズマブ注入の要件及び手引き

初回注入	その後の注入
☐ 前投薬を認めない。 ☐ 注入前 60 分以内にバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、及び体温）を測定すべきである。 ☐ アテゾリズマブは、60 分（± 15 分）間かけて注入すべきである。	☐ 被験者が任意の先の注入で注入関連の反応を経験した場合、抗ヒスタミン剤、解熱剤、及び／または鎮痛剤を、治験責任医師の判断でその後の投与のために投与してもよい。 ☐ バイタルサインは注入前 60 分以内に測定すべきである。
☐ 臨床適応があれば、バイタルサインを注入中 15、30、45、及び ☐ 60 分（すべての時点に関して ± 5 分）、ならびに注入後 30（± 10）分の時点で測定すべきである。 被験者は、遅延型の注入後症状の可能性について通知を受け、かかる症状を発症した場合には自らの治験医師に連絡するように指示を受けるべきである。	☐ アテゾリズマブは、先の注入が注入関連の反応なしに認容された場合は 30（± 10）分で、または被験者が先の注入で注入関連の反応を経験した場合は 60（± 15 分）かけて注入すべきである。 ☐ 被験者が先の注入で注入関連の反応を経験した場合、または臨床適応がある場合、バイタルサインを注入中及び注入後 30（± 5）分の時点で測定すべきである。

【 0 5 6 7 】

診療所にてアテゾリズマブ初回投与の IV 投与後、被験者は、カボザンチニブの服用前少なくとも 1 時間待機する。被験者が輸液反応を発症した場合、被験者が回復し、カボザンチニブを投与しても安全であると治験責任医師が確信するまで、カボザンチニブの経口

投与は延期または中断される。注入関連の反応の管理に関しては、付録Hを参照されたい。

【0568】

何らかの理由でアテゾリズマブの初回投与を行うことができない場合、以下のようになる。

- ・標準的な投薬スケジュールでは、カボザンチニブによる経口治療は開始されない。
- ・カボザンチニブ導入投薬スケジュールでは、カボザンチニブは中断され（すでに中断されていない場合）、試験治療薬の中止が検討される。単剤としてのカボザンチニブでの治療の継続は、試験依頼者届出で認められる場合がある。

【0569】

6. 2. 2 診療所外でのカボザンチニブ投与

【0570】

被験者は、毎日ほぼ同時刻、優先的には就寝前に、診療所外でカボザンチニブを服用すべきであり、このセクションに記載の絶食要件に従うべきである。

【0571】

被験者は、夕食後、自らの用量を服用する前に少なくとも2時間絶食（水は例外）するべきである。2時間の絶食後の就寝前に、被験者は、コップ一杯の水（最低8オンスまたは240mL）とともにカボザンチニブを服用し、服用後1時間は食物を摂取しない。被験者のスケジュールが日中にカボザンチニブを服用することを必要とする場合、被験者は、同じ絶食に関する推奨に従うように指示される。

【0572】

カボザンチニブ錠剤は粉碎したり噛んだりしてはならない。カボザンチニブでの治療中はグレープフルーツ及び橙（ならびにそれらからなる製品）は避けるべきである。

【0573】

被験者は、嘔吐した用量を補充せず、計画された投薬スケジュールを維持するように指示される。被験者は、通常カボザンチニブを服用する時間後12時間超が経過している場合、服用を忘れた分を補充するべきでない。服用を忘れた場合には、被験者が忘れた1回分を補充するために2回分の用量を服用するべきでない。

【0574】

用量漸増段階に登録されている被験者は、DLT評価期間中、カボザンチニブ投与日誌のすべての項目に記入することを要求される（セクション5.6.8.3）。

【0575】

いかなる未使用の試験治療薬も、薬物管理及び処分のために試験施設に返却しなければならない。

【0576】

6. 3 服薬順守

【0577】

被験者の外来患者試験治療薬の服薬順守は、施設によって、薬物の調剤及び返却記録、用量低減／中断に関する経過記録、被験者面談、及び被験者の毎日の日誌（用量漸増段階コホートのDLT評価期間のみ、セクション5.6.8.3）を用いて評価される。これらのデータは直接CRFに記録されることはなく、CRFは、一定用量の間隔及び用量レベルの変更の理由を記録する（例えば、服用されなかった期間、及び用量レベル変更の理由等の、用量レベルが変更されるたびに記入される新たな記録）。

【0578】

6. 4 試験治療薬の管理

【0579】

試験責任医師または指定者は、受領日を含めたすべての試験治療薬の正確な受領記録を維持する。さらに、試験治療薬が調剤され、各被験者によって試験で使用された時期及び量に関して正確に記録しておく。期待される調剤レジメンからの逸脱の理由もまた記録しなければならない。試験の終了時、薬物管理の規制要件を満たすため、すべての未使用の試験治療薬を照合し、適用される州、連邦、及び実施施設の規制に従って完全に使用でき

10

20

30

40

50

ないようにする。

【0580】

6.5 安全性の考慮

【0581】

6.5.1 用量低減及び／または投与の中断によるAEの管理

【0582】

被験者は、インフォームドコンセントへの署名時からすべての試験治療薬を恒久的に中止すると決定した日の30日後（AESEについては90日後）まで、AEについて観察される。被験者は、発生したいかなるAEに関しても直ちに医師に通知するように指示される。AEの因果関係評価は、最低でも疾患及び併用薬等の交絡因子を含むべきである。有害事象の重症度は、CTCAE v4.0に従い治験責任医師によって等級付けられる。

【0583】

治療関連の副作用のための容量変更（低減及び／または中断）に関する決定に以下のことを考慮に入れるべきである：

- ・カボザンチニブ及びアテゾリズマブは、それらの作用機序に基づくクラス固有の安全性プロファイルを有するが、重複するAEを引き起こす場合もある。明らかにカボザンチニブまたはアテゾリズマブに起因する可能性があるAEの管理のため、どちらかの薬剤に対する独立した用量変更が認められる。カボザンチニブによって引き起こされるVEGFR TKI関連のAEの例は、高血圧及び手足症候群である。アテゾリズマブによって引き起こされるirAEの例は、肺炎及び内分泌障害である。どちらの試験治療薬にも明確に帰属しないAEに関しては、毒性の管理としては、治験責任医師の判断による両剤の用量変更を含むべきである。重複しているAEの例は、下痢及びトランスアミナーゼ増加である。
- ・一般的方法として、すべてのAEは、試験治療薬に関連すると見なされる毒性の初発徴候時に、合意形成管理の指針に従って、薬理学的及び非薬理学的治療の両方を含めた対症療法で管理されるべきである。

- ・試験治療薬は、適切な対症療法が症状を改善するために開始されている場合には、軽度のAEに対して継続される場合がある。これが無効で毒性が許容できなくなった場合には、試験治療薬の用量変更を検討し、毒性の悪化を防ぐべきである。中等度～重度のAEは通常、用量低減及び／または中断を含めた用量変更を必要とする。

- ・AEのためのカボザンチニブまたはアテゾリズマブの投与中断は、治験責任医師の判断によりいつでも独立して行われ得る。どちらかまたは両方の試験治療薬が12週間を超えて中断された場合、治験依頼者に連絡して治療の継続について話し合うべきである。

【0584】

カボザンチニブ：

- ・用量漸増段階のコホート1で、カボザンチニブに対して割り当てられる用量は、40 mg qdである。拡大段階用にカボザンチニブに対して割り当てられる用量は、用量漸増段階で決定される。カボザンチニブに対してプロトコルが許容する最大用量は60 mg qdである。

- ・カボザンチニブの3つの用量低減レベル（1日40 mg、1日20 mg、及び20 mg qod）が認められている（表6-3参照）。

- ・用量漸増段階における被験者では、DLT評価期間中のカボザンチニブの用量低減または中断は、DLTにつながる場合がある（セクション3.5.1.4参照）。

- ・カボザンチニブの治療関連AEのための用量変更基準を表6-4に示す。

- ・投与の中断及び／または低減後の用量再制定及び再漸増：

- 被験者がCTCAE v. 4.0の<グレード1またはベースライン値（もしくはそれより低く）まで毒性から回復し、そのAEがカボザンチニブに無関係であった場合、カボザンチニブは用量の変更なく再開される場合がある。

- 被験者が<グレード1またはベースライン値（もしくはそれより低く）まで毒性から回復し、そのAEがカボザンチニブと関連する可能性があると思われた場合、カボザンチニブは低減された用量で再開される場合がある（表6-3参照）。

○ 20mg qodの用量を受けている被験者は、治験責任医師の判断で安全と見なされた場合、同じ用量で再開される場合がある。20mg qodの用量を認容することができない被験者は、カボザンチニブを中止するべきである。

○ 拡大段階中、消散されたまたはグレード1（もしくはベースライン値）に回復し、認容できると見なされ、最適化された対症療法で容易に管理されるAEに対しては、治験責任医師の判断により、以前の用量への再漸増が認められる場合がある。用量漸増段階中、または主要な器官（例えば、CNS、心臓、肝臓、腎臓）に影響を与えるグレード4のAEのためにカボザンチニブ関連の用量を低減した後は、用量の再漸増は認められない。

・カボザンチニブの具体的なAE、例えば、GI障害、非GI瘻孔形成、出血、血栓塞栓事象、高血圧、口内炎及び粘膜炎、皮膚障害、骨壊死、タンパク尿、神経系疾患、肝細胞毒性、感染症及び寄生虫症、血液系疾患、疲労、体重減少、QTc延長、電解質障害、内分泌障害、ならびに呼吸器障害の管理のための指針をセクション6.5.2.1に示す。

【表6-3】

表6-3：カボザンチニブの用量低減（経口投与）

割り当てられた開始用量	初回用量レベル低減	第2回用量レベル低減	第3回用量レベル低減
1日60mg（qd）	1日40mg（qd）	1日20mg（qd）	1日おきに20mg（qod）
1日40mg（qd）	1日20mg（qd）	1日おきに20mg（qod）	用量低減は認められない
1日20mg（qd）	1日おきに20mg（qod）	用量低減は認められない	

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

表 6 - 4 : カボザンチニブ関連の A E のための用量変更

C T C A E v. 4. 0 グレード	推奨される管理のための指針 ^a
グレード 1 の A E	適応があれば対症療法を加える。A E が管理及び認容できる場合は現行の用量レベルでカボザンチニブを続ける
認容でき、容易に管理されるグレード 2 の A E	対症療法とともに現行の用量レベルでカボザンチニブを続ける。
認容できず、適切に管理できないグレード 2 の A E	カボザンチニブは用量低減または中断されるべきである。 注: 投与の中断はできるだけ短期間であることが推奨される。
グレード 3 の A E (臨床的に関係のない検査所見の異常を除く)	カボザンチニブは、毒性がカボザンチニブの用量低減及び最適な医療によって容易に管理することができない限り中断されるべきである。 注: 投与の中断はできるだけ短期間であることが推奨される。
グレード 4 の A E (臨床的に関係のない検査所見の異常を除く)	カボザンチニブを直ちに中断しなければならない。 一般に、カボザンチニブは、以下の基準を満たさない限り中止されるべきである: ・ 治験責任医師が判断し、治験依頼者が同意する明らかな臨床効果を被験者が得ている ・ 毒性が、グレード 1 (またはベースライン) への回復後のカボザンチニブの用量低減及び最適な医療によって管理することができる 有害事象の消散後、治験依頼者に連絡を取り、治療の継続について話し合わなければならない。

A E, 有害事象。

注: 特定の医学的状态についてのカボザンチニブの用量変更基準をセクション 6 . 5 . 2 . 1 に示す。

^a 試験治療薬の用量調整は、毒性が治療に関連すると見なされた場合または試験治療薬との不明確な関係がある場合にのみ必要とされる。

【 0 5 8 5 】

アテゾリズマブ:

・ アテゾリズマブに対して割り当てられた用量は、3 週間ごとに 1 2 0 0 m g の I V である。注入は、3 週間 (- 2 日) ごとに各サイクルの 1 日目に行われ、例外として、カボザンチニブ導入投薬スケジュール (実施される場合) における被験者は、アテゾリズマブの

初回投与を C 2 D 1 まで受けない。

・アテゾリズマブに関しては、投与の中断は認められている（表 6－5）が、用量低減は認められていない。

・i r A E に関する用量変更基準及びアテゾリズマブの再制定の手引きに関しては表 6－6 に示される。

・i r A E の治療のためにコルチコステロイドが開始される場合、それらは、ε 1 ヶ月かけて δ 1 0 m g / 日まで経口プレドニゾンまたは同等物を減量しなければならず、その後アテゾリズマブを再開することができる。

・アテゾリズマブの注入反応及び i r A E（すなわち、肺炎、肝炎、下痢／大腸炎、心筋炎、下垂体炎等の内分泌障害、及び感染症）の管理のための指針をセクション 6．5．2．2 に示す。

10

【表 6－5】

表 6－5：アテゾリズマブの投与中断

割り当てられた用量	投与中断
1 2 0 0 m g アテゾリズマブ I V q 3 w	許容できない i r A E を管理する任意の 時点
q 3 w, 3 週間ごと、i r A E, 免疫関連の有害事象	

【表 6－6 A】

表 6－6：アテゾリズマブ関連の i r A E のための用量変更

C T C A E v. 4. 0 グレード	推奨される管理
グレード 2 の心筋炎	アテゾリズマブでの治療を延期する
グレード 2 の肺炎	グレード 0 ～ 1 に回復した後の被験者で
A S T もしくは A L T > 3 及び ≤ 5 × U L N または総ビリルビン > 1. 5 及び ≤ 3 × U L N	治療を再開してもよい。

20

30

40

50

【表 6 - 6 B】

グレード 2 もしくは 3 の下痢または大腸炎	
症候性副腎不全、	
甲状腺機能低下、もしくは甲状腺機能亢進、	
グレード 2 もしくは 3 の下垂体炎、	
またはグレード 3 もしくは 4 の高血糖	
グレード 2 の眼の炎症性毒性	
グレード 2 もしくは 3 の膵炎またはグレード 3 もしくは 4 のアミラーゼもしくはリパーゼレベルの上昇 ($> 2.0 \times \text{ULN}$)	10
グレード 3 または 4 の感染症	
グレード 2 の注入関連の反応	
グレード 3 の発疹	
グレード 3 もしくは 4 の心筋炎及び／またはアテゾリズマブを投与しないにもかかわらず消散しないグレード 2 の心筋炎	20
グレード 3 または 4 の肺炎	
AST もしくは ALT $> 5 \times \text{ULN}$ または総ビリルビン $> 3 \times \text{ULN}$	
グレード 4 の下痢または大腸炎	
グレード 4 の下垂体炎及び／または再発性下垂体炎	
筋無力症候群／重症筋無力症、ギラン・バレーまたは髄膜脳炎（すべてのグレード）	30
グレード 3 または 4 の眼の炎症性毒性	
グレード 4 または任意のグレードの再発性膵炎	
グレード 3 または 4 の注入関連の反応	
グレード 4 の発疹	
ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、irAE, 免疫関連の有害事象、ULN, 正常上限。	
注：アテゾリズマブの投与変更基準ならびに irAE 及び注入反応に対する治療法の推奨に関するさらなる情報をセクション 6.5.2.2 に示す。	40

【0586】

6.5.2 有害事象の管理に関する警告、注意事項、指針

【0587】

被験者は、インフォームドコンセントへの署名時から治療を恒久的に中止すると決定した日の 30 日後（AE SI については 90 日後）まで、AE について観察される。被験者は、発生したいかなる AE に関しても直ちに医師に通知するように指示される。AE の因果関係評価は、最低でも疾患及び併用薬等の交絡因子を含むべきである。有害事象の重症度は、CTCAE v 4.0 に従い治験責任医師によって等級付けられる。

【0588】

重症または許容できない有害反応の管理は、カボザンチニブの一時的な用量低減及び／または中断及び／またはアテゾリズマブ療法の投与延期を必要とする場合がある。

【0589】

6.5.2.1 カボザンチニブ

【0590】

カボザンチニブで治療された被験者の20%が経験した最も頻繁なAEは、頻度の高いものから順に、下痢、疲労、悪心、食欲減退、嘔吐、体重減少、PPE、便秘、高血圧、味覚障害、発声困難、及び無力症であった。カボザンチニブの安全性プロファイルの完全な説明に関しては、カボザンチニブの治験薬概要書を参照されたい。

【0591】

他の医学的に重要であるがあまり頻繁でないAEが含む動脈血栓性AE（例えば、TIA、及びMI）ならびに静脈血栓性AE（例えば、DVT及び肺塞栓症）、重症出血事象、タンパク尿、創傷治癒合併症、GI穿孔、腹腔内膿瘍及び骨盤膿瘍等の膿瘍、GI及び非GI瘻孔形成、骨壊死、ならびにRPLS。

【0592】

カボザンチニブで治療された被験者の5%が経験した検査所見の異常と関連する有害事象は、頻度の高いものから順に、貧血、ASTの増加、ALTの増加、甲状腺機能低下症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、血小板減少症、低カルシウム血症、低リン酸血症、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）の増加、リパーゼの増加、好中球減少、低ナトリウム血症、ALPの増加、白血球減少症、及び高血糖であった。

【0593】

カボザンチニブは、初回投与後およそ2週間で定常曝露に達することが見込まれているため、有害事象は、カボザンチニブでの治療の過程で最初の数週間以内に生じ得る。一般的に早期に発症する事象としては、低カルシウム血症、低カリウム血症、血小板減少症、高血圧、PPE、腹痛、粘膜炎症、便秘、下痢、及び嘔吐が挙げられる。有害事象は、毒性の初発徴候時に対症療法で管理されるべきである。用量低減及び治療の中断を考慮すべきである。持続した場合に重篤または許容できないものになる可能性がある事象に対しては、用量低減が推奨される（表6-3）。

【0594】

カボザンチニブは、以下のAEに対しては中止するべきである：内臓穿孔または瘻孔形成、重度の出血、重篤な動脈血栓塞栓事象、ネフローゼ症候群、高血圧緊急症、最適な医学的管理にもかかわらず持続性の制御不能な高血圧症、及びRPLS。

【0595】

6.5.2.1.1 胃腸障害

【0596】

胃腸穿孔、GI瘻孔、ならびに腹腔内及び骨盤膿瘍：カボザンチニブでの治療の開始後、被験者は、特に、GI穿孔または瘻孔を発症する既知のリスク因子（Turnage and Badgwell 2016）が存在する場合には、GI穿孔の初期徴候、例えば、腹痛、悪心、嘔吐、便秘、及び発熱に関して観察されるべきである。GI穿孔または瘻孔と診断された被験者では、カボザンチニブを中止し、適切な管理を開始する。

【0597】

下痢：被験者は、十分に形成されていない便もしくは軟便、または排便回数の増加の初発症状時には直ちに医師に通知するように指示されるべきである。下痢の評価及び管理に関する指針を表6-7に示す。下痢止め／腸運動抑制薬の投与は、最初の管理として下痢の初発症状時に推奨される。一部の被験者では、複数の下痢止め薬での併用治療を必要とする場合がある。下痢止め薬での治療で下痢が許容レベルまでコントロールされない場合は、カボザンチニブを一時的に中断するか、または用量を減らすべきである。下痢がコントロールされた場合、治験責任医師の判断により、カボザンチニブでの再治療が認められる場合がある。加えて、一般的な対症療法、例えば、継続的な経口等張水分補給、体液及び電解質異常の調整、少量の頻回の食事、ならびに乳糖を含む製品、高脂肪食、及びアル

10

20

30

40

50

コールの中止を実施するべきである。

【0598】

再発性または長期間続く下痢は、肛門膿瘍、瘻孔、または直腸炎のリスクを増やす肛門または肛門周囲の皮膚のびらんに関連する可能性がある。個人の良好な衛生が強調されるべきである。カボザンチニブでの治療中に下痢が生じたときにはいつでも肛門周囲領域の定期検査を実施するべきである。肛門周囲領域の感染症は、施設の指針に従って治療されるべきである。

【表6-7】

表6-7：カボザンチニブと関連する下痢の管理

状態	管理
許容可能なグレード1～2 (持続時間<48時間)	☐ 試験治療薬を続け、用量低減を検討する ☐ 下痢止め薬での治療を開始する（例えば、各下痢症状の発現後にロペラミド4mgに続いて2mg〔最大：1日あたりロペラミド16mg〕） ☐ 食事の変更（例えば、乳糖のっていない少量の食事、バナナ及び米） ☐ 等張液の摂取（1～1.5L/日） ☐ 24時間後再評価： ○下痢がベースラインの排便習慣まで消散：12時間の下痢のない間隔の後、徐々に固形食を加え、下痢止め剤での治療を中止または減らす ○下痢が消散しない：下痢止め剤での治療を継続／再開する
認容できないグレード2、 グレード2>48h、 または≧グレード3	☐ 試験治療薬を中断する ☐ 被験者に来院を要請する ☐ 感染を除外する（例えば、便の培養試料） ○必要に応じて抗生物質を投与する（例えば、発熱またはグレード3～4の好中球減少が>24時間持続する場合） ☐ 水分補給または電解質の補正を行うために液体を投与する（必要に応じて1～1.5L/日経口またはIV） ☐ グレード3～4または合併症の低グレードの下痢については、入院及びIV水分補給を検討する ☐ 24時間後再評価 ○下痢がベースラインの排便習慣またはグレード≦1まで消散： 低下させた用量での試験治療薬の再開を検討する ○下痢が消散しない：下痢止め薬での治療を開始及びまたは継続する（例えば、各下痢症状の発現後にロペラミド4mgに続いて2mg〔最大：1日あたりロペラミド16mg〕）。 二次選択の下痢止めの開始または胃腸科専門医への紹介を検討する

【0599】

悪心及び嘔吐：悪心及び嘔吐の治療または予防に対して臨床的に適切であるとして抗嘔

吐薬が対症療法とともに推奨されている。脱水及び電解質異常は、嘔吐と関連している場合があり、体液及び電解質平衡異常の観察ならびに補正を実施するべきである。制吐剤の潜在的な薬物相互作用を評価するべきである（さらなる詳細についてはセクション 7. 3 を参照されたい）。

【0600】

6. 5. 2. 1. 2 非胃腸瘻孔

【0601】

特に縦隔を含めた胸腔の放射線療法による合併症は、V E G F 経路阻害剤での治療を受けている被験者における非 G I 瘻孔形成の潜在的な素因となるリスク因子として特定されている。

【0602】

非 G I 瘻孔と診断された被験者では、カボザンチニブを中止し、適切な管理を開始する。

【0603】

6. 5. 2. 1. 3 出血

【0604】

重篤及び一部の致命的事象を含めた出血事象がカボザンチニブで報告されている。被験者は、試験中、一連の完全血球算定及び身体診察で出血性事象を観察されるべきである。脳転移を有するカボザンチニブで治療されている被験者における出血のリスクは、完全には分析されていない。治療された及び安定した脳転移で登録された被験者は、C N S の出血に起因する可能性がある症状が生じた場合には、高度な指数の疑いで観察されるべきである。

【0605】

重篤及び生命を脅かす出血性事象を有する、または最近喀血した（ ≥ 2.5 mL の赤血）被験者では、カボザンチニブを中止するべきである。

【0606】

6. 5. 2. 1. 4 血栓塞栓事象

【0607】

血栓塞栓事象は、がんの被験者では、悪性腫瘍または抗がん療法によって誘発される凝血促進の変化により頻繁に見られる。カボザンチニブによる臨床試験では、致命的事象を含め、D V T 及び肺塞栓症が観察されている。肺塞栓症及び／または D V T を発症する被験者は、治療的抗凝固が確立されるまで試験治療薬を中断するべきである。カボザンチニブによる治療は、肺塞栓症または D V T の被験者において、その事象が合併症を伴わず、被験者がカボザンチニブによる治療で臨床効果を得ており、抗凝固によって治療の再開の効果を上回る重大なリスクにさらされることがない場合には、治験責任医師の判断により、個々のプロトコルに従って再開される場合がある。低分子量ヘパリンは、血栓事象に好適な管理であり、経口抗凝固剤（例えば、ワーファリンもしくは他のクマリン関連物質、直接トロンビンもしくは直接 F X a 阻害剤、または抗血小板薬、または実施施設の適用指針による心保護用の低用量レベルを超えるアスピリンの慢性使用）は認められていない。

【0608】

動脈血栓事象（例えば、T I A、M I）がカボザンチニブによる試験で観察されている。カボザンチニブによるさらなる治療は、急性 M I、脳梗塞、または任意の他の臨床的に有意な動脈血栓塞栓性合併症を発症する被験者では中止するべきである。

【0609】

6. 5. 2. 1. 5 高血圧

【0610】

表 6～8 は、カボザンチニブに関連すると見なされる高血圧に対する治療指針を示す。血圧は、リラックスした状態で、座った状態または仰向けのいずれかで、来院間で一定の位置で測定するべきである。試験治療薬の投与を減量または中断する判断は、医療専門家がとった B P 測定値を基にしなければならないとともに、最初の測定の少なくとも 5 分後の 2 回目の測定で確認しなければならない。

10

20

30

40

50

【0611】

高血圧緊急症の被験者では、カボザンチニブを中止するべきである。

【表6-8】

表6-8：カボザンチニブと関連する高血圧の管理

用量変更基準	治療／カボザンチニブ用量変更	
最適化降圧療法を受けていない被験者		
> 150 mmHg（収縮期） ^a 及び < 160 mmHg または > 100 mmHg（拡張期） 及び < 110 mmHg	・新たなもしくはさらなる降圧薬の追加及び／または既存の薬剤の用量の増加によって降圧薬を最適化する。 ・最適な降圧療法（通常は3剤を含める）がBP < 150 mmHg 収縮期または < 100 mmHg 拡張期に至らない場合、1回の用量レベルでカボザンチニブ治療を減らす ・被験者が症状を示す場合はカボザンチニブ治療を中断する	10
≥ 160 mmHg（収縮期） または ≥ 110 mmHg（拡張期）	・1回の用量レベル^bでカボザンチニブを減量するか、または治験責任医師の判断によりカボザンチニブ治療を中断する ・新たなもしくはさらなる降圧薬を追加し、及び／または既存の薬剤の用量を増加させ、低血圧に対して被験者を慎重に観察する。最適化降圧療法（通常は3剤を含める）がBP < 150 mmHg 収縮期または < 100 mmHg 拡張期に至らない場合、カボザンチニブ治療はさらに用量を減らすか、または中断するべきである ・カボザンチニブ治療は、収縮期BPの上限（≥ 160 mmHg）が持続し、適切に管理できない場合、または収縮期BPが > 180 mmHg または拡張期BPが > 110 mmHg の場合、または被験者が症状を示す場合には投与を中断するべきである。 ・最も許容される用量でカボザンチニブ治療を再開し、BPが < 150 mmHg 収縮期及び < 100 mmHg 拡張期に降下及びそこで持続する場合のみ再び漸増させる	20 30
高血圧緊急症 ^c BP，血圧、MI，心筋梗塞。	□カボザンチニブ治療を中止する	40

^a 治験責任医師は、臨床判断及び個々の被験者の評価に基づき、収縮期BP > 150 または拡張期BP > 100 より低い閾値で降圧治療を開始することまたは調整することを決定する場合がある。

^b 許容用量レベルは個々のプロトコルによって定義される。

^c 高血圧緊急症は、進行性または切迫した末端器官障害（例えば、MI／局所貧血、頭蓋内出血、脳虚血、肺水腫、脳障害、腎障害）の臨床的証拠を伴うコントロール不良のBP上昇と定義される。

【0612】

6.5.2.1. 6 口内炎及び粘膜炎

【0613】

予防的手段としては、総合的な口腔の検査で、試験治療が開始される前に合併症の任意の潜在的なリスクを特定し、治療することが挙げられ得る。義歯不適合の修正及び歯肉炎の適切な治療等の局所因子の適切な改善は、適応があれば始めるべきである。カボザンチニブでの治療中、良好な口腔衛生及び標準的な局所治療、例えば、非外傷性及び非刺激性の洗浄、及び口腔うがい（例えば、塩と重曹の希釈液での）を維持するべきである。口唇はリップクリームで保湿するべきである。口紅、リップグロス、及びワセリンの使用は避けるべきである。

10

【0614】

局所治療は症状の発現の最も早い時点で始めるべきである。口腔感染症が疑われる場合、細菌／ウイルス培養を得、臨床適応があれば感染症を治療する。

【0615】

6.5.2.1. 7 皮膚及び皮下組織の障害

【0616】

創傷治癒及び外科手術：カボザンチニブは、創傷が治癒したと見なされてからかなり後でさえも起こり得る創傷治癒合併症及び創傷離開を引き起こす可能性がある。従って、外科的及び外傷性創傷はカボザンチニブ治療を開始する前に完全に治癒していなければならないだけでなく、被験者がカボザンチニブで治療されている間は、創傷離開、創傷感染、及び他の創傷治癒障害の徴候を観察しなければならない。離開が生じた場合、完全な治癒が実現するまで、カボザンチニブ治療を再開するべきではない。

20

【0617】

カボザンチニブによる治療は、予定された外科手術の少なくとも28日前に中止しなければならない。外科手術後にカボザンチニブによる治療を再開する判断は、適切な創傷治癒の臨床判断に基づくべきである。

【0618】

手掌足底発赤知覚不全症候群（PPE、手足症候群とも呼ばれる）、皮膚の発疹（水疱、紅斑性発疹、斑性発疹、皮膚剥脱、ざ瘡様皮膚炎、及び丘疹性発疹）、掻痒、乾燥肌、紅斑、色素性変化、ならびに脱毛症がカボザンチニブで報告されている。試験中の被験者はすべて、皮膚軟化剤の使用、角質の除去、血管拡張をもたらす温水への手足の露出の回避、手足の感圧領域の保護、ならびに綿手袋及び靴下を使用して損傷を防止し、手のひら及び足の裏の乾燥を保つことを含めた含む予防対策について忠告を受けるべきである。

30

【0619】

初期発現としては、刺痛、しびれ、軽度の角質増殖、及び手のひらと足の裏の対称的な赤く腫れた領域が挙げられる。指の側面または爪周囲の領域もまた影響を受ける場合がある。皮膚症状、例えば、水疱、落屑、潰瘍、または患部の壊死の悪化を防ぐために適切な治療介入が必要である。疼痛コントロールのために鎮痛剤が必要な場合がある。

【0620】

早期の皮膚科への紹介を含めた積極的な症状の管理が推奨される。PPEに応じた治療法の推奨を表6-9に要約する。

40

顎の回復の遅れもまた、骨壊死の徴候の場合がある。

【0624】

口腔衛生の実践に関して、及び治験責任医師に症状を速やかに報告するように被験者に助言する。ビスホスホネートを受けている被験者には注意すべきである。

【0625】

侵襲的な歯科処置は避けるべきである。歯科処置が避けられない場合、処置前少なくとも4週間はカボザンチニブでの治療を中断し、完全な創傷治癒が行われた後に再開すべきである。骨の治癒は多くの場合、長期間を要することがある。

【0626】

6.5.2.1.9 タンパク尿

10

【0627】

タンパク尿は、カボザンチニブで報告されている。タンパク尿は、UPCRを測定することによって観察すべきである。表6～10は、カボザンチニブに関連すると見なされるタンパク尿に対する治療指針を示す。

【0628】

ネフローゼ症候群（タンパク尿1日当たり>3.5グラムと低血中タンパク質レベル、高コレステロールレベル、高トリグリセリドレベル、及び浮腫の組み合わせ）を発症した被験者ではカボザンチニブを中止すべきである。

20

30

40

50

【表 6 - 1 0 A】

表 6 - 1 0 : カボザンチニブと関連するタンパク尿の管理

蛋白尿の重症度 (UPCR)	タンパク尿の管理
$\leq 1 \text{ mg} / \text{mg} \leq 113.1 \text{ mg} / \text{mmol}$)	☐ カボザンチニブ治療にも観察にも変更なし
RCC、CRPC、NSCLCに関して： > 1 及び $< 3.5 \text{ mg} / \text{mg}$ (> 113.1 及び $< 395.9 \text{ mg} / \text{mmol}$) UCに関して： > 2 及び $< 3.5 \text{ mg} / \text{mg}$ (> 226.2 及び $< 395.9 \text{ mg} / \text{mmol}$)	☐ 7日以内に24時間のタンパク質評価で確認することを検討する ☐ $\text{UPCR} \leq 2 \text{ mg} / \text{mg}$ または 24時間の採尿で尿タンパク $\leq 2 \text{ g} / 24$ 時間の場合、カボザンチニブ治療の変更は不要。 ☐ 反復UPCR検査で $\text{UPCR} > 2 \text{ mg} / \text{mg}$ または 24時間の採尿で尿タンパク $> 2 \text{ g} / 24$ 時間の場合、カボザンチニブ治療の用量を減らすか、または投与を中断する。UPCRが $< 2 \text{ mg} / \text{mg}$ に低下した場合、用量を減らしてカボザンチニブを継続する。用量低減にもかかわらずUPCRが $> 2 \text{ mg} / \text{mg}$ のままである場合、UPCRが $< 2 \text{ mg} / \text{mg}$ に低下するまでカボザンチニブ治療の中断を検討する。治験依頼者による別段の承認がない限り、投与の中断後に用量を減らしてカボザンチニブ治療を再開する。 ・UPCRが $> 2 \text{ mg} / \text{mg}$ の場合、7日以内に週1回のUPCRの観察を繰り返す。2回連続UPCR測定値が $< 2 \text{ mg} / \text{mg}$ である場合、UPCRの観察はプロトコルが特定する時点に戻ることができる。(2回目の測定は確認であり、最初の測定から1週間以内に行うことができる。)

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 0 B】

$\geq 3.5 \text{ mg} / \text{mg}$ $(\geq 395.9 \text{ mg} / \text{mmol})$	・ 7 日以内の反復 U P C R 観察及び／または 2 4 時間尿タンパクの結果が出るまでカボザンチニブ治療を中断する。 ・ 反復 U P C R 観察で $\geq 3.5 \text{ mg} / \text{mg}$ の場合、カボザンチニブ治療の中断を継続し、U P C R を 7 日ごとに検査する。U P C R が $< 2 \text{ mg} / \text{mg}$ に低下する場合、用量を減らしてカボザンチニブ治療を再開し、2 回の連続した測定で $< 2 \text{ mg} / \text{mg}$ を維持するまで U P C R を観察する。U P C R の観察が 1 ヶ月間安定している ($< 20\%$ の変化) と判断された場合、プロトコルに従って、または臨床適応があれば U P C R 観察を継続する。	10
ネフローゼ症候群	□カボザンチニブ治療を中止する	20
R C C, 腎細胞癌、U C, 尿路上皮癌、U P C R, 尿タンパク／クレアチニン比。		

【 0 6 2 9 】

6 . 5 . 2 . 1 . 1 0 神経系障害

【 0 6 3 0 】

カボザンチニブは、非臨床的医薬品安全性試験実施基準 (G L P) に準拠した毒性研究に基づいて、有害な神経学的影響の最小限のリスクを表すと思われる。カボザンチニブによる臨床試験では、発声困難、味覚障害、頭痛、めまい、錯乱状態、痙攣、鬱病、記憶障害、感覚鈍麻、末梢神経障害、不眠症、運動失調、及び脳症が観察されている。新規なまたは進行性の原因不明の神経症状の発症は、根本的な原因について評価するべきである。

【 0 6 3 1 】

R P L S が報告されている。R P L S は、発作、頭痛、視覚障害、混乱、または精神機能の変化を呈するあらゆる被験者において考慮されるべきである。R P L S の被験者では、カボザンチニブ治療を中止するべきである。

【 0 6 3 2 】

6 . 5 . 2 . 1 . 1 1 肝細胞毒性

【 0 6 3 3 】

アミノトランスフェラーゼ (A L T 及び A S T) 及びビリルビンの評価がカボザンチニブでの治療中に観察されている。A L T、A S T、及び／またはビリルビンが上昇した被験者には、これらのパラメータをより頻繁に検査で観察することが推奨される。可能であれば、A L T、A S T、またはビリルビンの値が上昇した被験者では、肝毒性の併用薬を中止するべきであるとともに、他の原因 (例えば、がん関連) を評価するべきである。

10

20

30

40

50

【表 6－11】

表 6－11：カボザンチニブと関連する肝毒性の管理

CTCAEによるALT、AST、 総ビリルビンの上昇の重症度	治療／カボザンチニブ用量変更
グレード1	☐ 用量の調節は通常不要。 ・併用肝毒性薬の中止を検討し、適応があれば対症療法を加える。
グレード2	☐ 1週間を超えて続く場合はカボザンチニブを中断する。 ・検査所見の異常が少なくともCTCAEグレード<1またはベースラインまで消散した後、カボザンチニブを再開する。
グレード≥3	☐ カボザンチニブを中断し、より頻繁なALT、AST、及びビリルビンの観察を検討する。 ・検査所見の異常が少なくともCTCAEグレード<1またはベースラインまで消散した後、用量を減らしてカボザンチニブを再開する。 ・カボザンチニブを中断したにもかかわらず検査所見の異常を逆転することができない場合は中止する。

10

20

ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CTCAE、有害事象共通用語規準

これら検査所見の異常が中断後でもグレード1またはベースラインに回復しない限り、及び治験依頼者がカボザンチニブの再投与を承認しない限り、以下の状態はカボザンチニブの中止を要する。

30

- ・薬物関連のALTまたはAST $>8 \times \text{ULN}$ 。
- ・妥当な他の説明なく、薬物性肝障害と一致する、薬物関連のALTまたはAST $>3 \times \text{ULN}$ と同時に総ビリルビン $>2 \times \text{ULN}$ 。

【0634】

肝転移が存在する場合のアミノトランスフェラーゼの上昇は、アミノトランスフェラーゼに漸進的変化がない場合（2倍未満）及び血清ビリルビン濃度または凝固因子に漸進的上昇がない場合には、用量変更を必要としないことがある。

【0635】

6.5.2.1.12 感染症及び寄生虫症

40

【0636】

感染症はがんの被験者で一般に観察される。素因となるリスク因子としては、免疫状態の低下（例えば、骨髄抑制抗がん療法、脾臓摘出後）、正常造血の抑制を伴う骨髄浸潤を含めた原発悪性腫瘍の破壊的増殖、及びIV装置の存在が挙げられる。

【0637】

感染症及び膿瘍は、適切な局所治療及び全身療法で治療すべきである。十分な治癒が実現するまで、カボザンチニブを中断すべきである。

【0638】

6.5.2.1.13 血液及びリンパ系障害

【0639】

50

血液毒性（すなわち、好中球減少症及び血小板減少症）ならびに関連する合併症がカボザンチニブの投与後に観察されており、投与の中断及び／または用量低減で管理される場合がある。血液毒性を有する被験者は、追加のまたはより頻繁な臨床検査を施設の指針に従って必要とする場合がある。

【0640】

血液毒性のための用量低減または投与の中断は強制ではないが、臨床適応があれば適用することができる。血小板減少症または貧血の対症療法、例えば、輸液は、施設の指針に従って管理され得る。コロニー刺激増殖因子の使用を検討するべきである。発熱性好中球減少症または好中球減少症に関連する感染症の証拠を直ちに評価し、施設の指針に従って適切にかつ適時に治療しなければならない。

10

【0641】

6.5.2.1.14 疲労

【0642】

疲労の一般的な原因、例えば、貧血、体調不良、精神的苦痛（鬱病及び／または不安）、栄養不良、脱水、睡眠障害、ならびに甲状腺機能低下症を除外し、標準治療によって治療するべきである。薬理学的管理は、疾患特異的な病的状態が除外された後に、禁止されていない場合に検討するべきである。

【0643】

6.5.2.1.15 体重減少

【0644】

食欲不振及び体重減少は、栄養補給を含めた施設の標準治療に従って管理するべきである。特定のプロトコルによって禁止されていない場合には、食欲増進のために薬理療法を検討するべきである。

20

【0645】

6.5.2.1.16 補正QT間隔延長

【0646】

経口投与されたカボザンチニブ140mg qdがQTc間隔に与える影響は、甲状腺腫瘍（MTC）の被験者におけるプラセボ対照試験で評価された。カボザンチニブ治療の開始後4週間後にQTcFにおける10～15ミリ秒の平均増加が観察された。濃度とQTcの関係は、断定的には確立することができなかった。心臓の波形形態の変化または新たなリズムは観察されなかった。この試験では、QTcF>500ミリ秒を有したカボザンチニブ治療被験者はなかった。より大きな安全性データベース（臨床試験及び市場流通後の経験でのカボザンチニブに曝露されたおよそ5000名の対象）を審査して、QT間隔延長と関連する安全性に対する懸念がないことを確認した。報告された心室性不整脈の事象はなかった。

30

【0647】

カボザンチニブの血漿濃度を増加させ得る強力なシトクロムP450（CYP）3A4阻害剤での併用治療は避けるべきである。

【0648】

試験中に任意の時点でQTcFの絶対値>500ミリ秒への増加がある場合、最初のECG後30分以内に3分以上の間隔で2回の追加のECGを行わなければならない。

40

【0649】

3回のECGからの平均QTcFが>500ミリ秒の場合、以下の行動を取らなければならない。

- ・カボザンチニブ治療を中断する
- ・直ちに治験依頼者に通知する
- ・症状のある被験者（例えば、動悸、めまい、失神、起立性低血圧、ECG上の有意な心室性不整脈）を、徹底的な心臓学評価及び管理のために入院させる
- ・無症候性被験者については、評価及び管理のため、心臓学の診察を検討する
- ・電解質、特にマグネシウム、カリウム、及びカルシウムを検査し、臨床適応があれば異

50

常を補正する

- ・QT間隔延長に寄与した可能性のある任意の薬剤が存在するかどうか併用薬を調べ、可能であれば、それら薬剤を中止する (<http://www.qtdrugs.org>)
- ・平均QTcFが ≤ 500 ミリ秒になるまで、または心臓専門医もしくは適切な専門家に
よる診察によって判断されるまで、毎時間3連でECGを繰り返す。

【0650】

QTcが延長しかつ症状がある被験者は、QTcの増加及び症状が消散されるまで注意深く観察されなければならない。カボザンチニブ治療は、以下の条件の全てが満たされた場合に、用量レベルを減らして再開してもよい：

- ・症状がQT間隔延長に無関係であると判断される
- ・QTcF値 > 500 ミリ秒が確認されない
- ・QTcFが ≤ 500 ミリ秒に戻ってから最低1週間の間にカボザンチニブ治療が中断されている。
- ・QT間隔延長が、明白にカボザンチニブ投与以外の事象と関連している可能性があり、治療可能である／消散されている
- ・治験依頼者がすべての入手可能な情報を審査し、試験治療薬の継続に同意している

【0651】

試験治療薬の再開後、ECGは週1回を2週間、その後1ヶ月は2週間ごとに、その後はプロトコル規定の時点で繰り返さなければならない。

【0652】

カボザンチニブ治療は、以下のいずれかが当てはまる場合、恒久的に中止しなければならない。

- ・症状がQT間隔延長の結果であることが心機能評価で確認される
- ・用量を減らした試験治療薬の再開後のQTcF延長の再発

【0653】

6.5.2.1.17 電解質障害

【0654】

低ナトリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、及び低リン酸血症を含めた血清電解質障害がカボザンチニブでの治療中に報告されており、カボザンチニブを受けている間は血清電解質レベルを頻繁に観察するべきである。臨床的に意義のある電解質障害は、表6-4に概説される用量変更指針に従って、または臨床適応があれば管理するべきである。電解質障害の管理のために標準的な臨床診察指針を用いるべきであり、これに含まれ得るのは、経口またはIV補給である。

【0655】

6.5.2.1.18 内分泌障害

【0656】

治療中に発生した甲状腺刺激ホルモン(TSH)の上昇がカボザンチニブ治療で観察されている。現在入手可能なデータは、甲状腺機能検査の変化の機序及びその臨床的関連を判断するには不十分である。甲状腺機能障害(例えば、症候性甲状腺機能低下症)の管理は、認められた臨床診察指針に従うべきである。

【0657】

6.5.2.2 アテゾリズマブ

【0658】

アテゾリズマブで治療された被験者の $\geq 20\%$ で報告された最も一般的なAEとしては、疲労、食欲減退、悪心、尿路感染症、発熱、及び便秘が挙げられる(Tecentriq USPI)。

【0659】

アテゾリズマブで治療された被験者は、注入関連の反応だけでなく、irAE、例えば、心筋炎、肺炎、肝炎、大腸炎、内分泌障害(下垂体炎、甲状腺障害、副腎不全、1型糖尿病)、皮膚障害、眼の事象、神経毒性(筋無力症候群/重症筋無力症、ギラン・バレー

10

20

30

40

50

症候群、または髄膜脳炎)、肺炎、及び胚-胎児毒性も発症する場合がある。アテゾリズマブ関連のA Eのための管理の手引きは、セクション6.5.2.2.1~6.5.2.2.11に示す。

【0660】

全身免疫活性化は、過剰な免疫反応を特徴とするまれな状態である。アテゾリズマブの作用機序を考えると、全身免疫活性化は、他の免疫抑制薬と組み合わせて投与された場合に潜在的なリスクであると考えられる。全身免疫活性化は、代替の病因がない場合にアテゾリズマブの投与後に敗血症様症候群を発症する被験者の鑑別診断に含めるべきであり、最初の評価には以下のものを含めるべきである。

- ・末梢血塗抹標本による完全血球算定 (CBC)
- ・プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)、フィブリノーゲン、及びD-ダイマー
- ・フェリチン
- ・トリグリセリド
- ・AST、ALT、及び総ビリルビン
- ・LDH
- ・完全な神経学的及び腹部診察 (肝脾腫の評価)

【0661】

全身免疫活性化が初期評価の後に依然として疑われる場合、治験依頼者にさらなる推奨を求めて連絡を取る。

【0662】

警告及び予防措置の詳細、起こり得るA E及びA Eの管理の手引き、ならびに特定の患者集団での使用については、アテゾリズマブの実施施設の処方情報及びアテゾリズマブの治験薬概要書を参照されたい。

【0663】

6.5.2.2.1 注入関連の反応

【0664】

アテゾリズマブ試験において特定された注入関連の反応はアテゾリズマブ投与から24時間以内に生じたとともに、一般に重症度は軽度から中等度であったが、重症の注入関連の反応もまた生じている。アテゾリズマブ注入と関連する症状としては、悪寒、発熱、頭痛、発疹、硬直関節痛、気管支痙攣、動脈低血圧、または高血圧が挙げられる。予防的薬物投与は、アテゾリズマブの最初の注入後に許容される。軽度または中等度の注入反応は、注入の中断または注入速度の低下を必要とする場合がある。予防的薬物投与に反してより重症の注入反応または再発性注入反応は、アテゾリズマブの恒久的な中止を必要とする場合がある。対症療法は、注入反応の初発徴候時、認可された医療指針に従って施されるべきである。注入関連の反応の管理及びCTCAEの等級付けの詳細な手引きに関しては、付録Hを参照されたい。

【0665】

6.5.2.2.2 免疫関連肺事象

【0666】

呼吸困難、咳、疲労、低酸素症、肺炎、及び肺浸潤がアテゾリズマブの投与と関連している。被験者は、試験を通して肺の徴候及び症状について評価されるべきであるとともに、胸部のCTスキャンも腫瘍の評価ごとに行われる。

【0667】

すべての肺事象は、他の一般に報告されている病因、例えば、肺炎もしくは他の感染症、がん性リンパ管症、肺塞栓症、心不全、慢性閉塞性肺疾患、または肺高血圧症について徹底的に評価されるべきである。肺事象についての管理指針を表6-12に示す。

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

表 6 - 1 2 : 肺炎を含めた免疫関連肺事象についての管理指針

事象の重症度	管理
グレード 1	☐ アテゾリズマブを継続し、注意深く観察する ・ 連続画像検査で再評価する ・ 被験者を肺専門医へ紹介することを検討する ・ 再発性肺炎の場合はグレード 3 または 4 の事象として扱う
グレード 2	☐ アテゾリズマブを投与しない ・ 被験者に肺及び感染性疾患の専門医を紹介し、気管支鏡検査または BAL を検討する。 ・ 1 ~ 2 m g / k g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物での治療を開始する。 ・ 事象が 1 2 週間以内にグレード 1 以下に消散した場合、アテゾリズマブを再開する^{a, b} ・ 事象が 1 2 週間以内にグレード 1 以下に消散しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する^{a, b, c} ・ 再発性事象の場合はグレード 3 または 4 の事象として扱う
グレード 3 または 4	☐ アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する ^c ・ 気管支鏡検査または BAL が推奨される。 ・ 1 ~ 2 m g / k g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物での治療を開始する。 ・ コルチコステロイドの開始後 4 8 時間以内に事象が改善しない場合、免疫抑制剤の追加を検討する ・ 事象がグレード 1 以下に消散した場合、コルチコステロイドを > 1 ヶ月かけて漸減する

BAL, 気管支鏡下肺胞洗浄、I V I G, 静注用免疫グロブリン。

a コルチコステロイドが開始されている場合、それらを > 1 ヶ月かけて < 1 0 m g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に漸減しなければならず、その後アテゾリズマブを再開することができる。

b アテゾリズマブを 1 2 週間超の期間投与せず、コルチコステロイドを < 1 0 m g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物まで減少させてもよい。延長期間の許容長さは、治験責任医師及び治験依頼者によって合意されなければならない。

c 効果を得ており、免疫関連事象から十分に回復した被験者においてはアテゾリズマブの再開が検討され得る。被験者は、治験責任医師（または適切な代理人）及び治験依頼者の両方によって承認が文書化された後にのみ、アテゾリズマブでの再投薬試験を行うことができる。

【 0 6 6 8】

6 . 5 . 2 . 2 . 3 免疫関連肝臓事象

【 0 6 6 9】

免疫関連肝炎はアテゾリズマブの投与と関連している。適格な被験者は、総ビリルビン及び肝臓トランスアミナーゼの測定で明らかになる十分な肝機能を有していなければならないとともに、肝機能は試験治療を通して観察される。肝臓事象についての管理指針を表 6 - 1 3 に示す。

【 0 6 7 0】

右上腹部痛及び／または原因不明の悪心もしくは嘔吐を伴う被験者は、直ちに肝機能検査（L F T）を行い、試験薬の次の投与を施す前に審査されるべきである。

【表 6-13】

30

G I, 胃腸、L F T, 肝機能検査。

40

【 0 6 7 3 】

【 0 6 7 4 】

50

物質と関連している（例えば、C反応性タンパク質の増加、血小板数、または多杄状球血液）事象に関して：S状結腸鏡検査（または適切な場合、結腸内視鏡検査）とともに結腸生検を行い、炎症及びリンパ球浸潤を検査するための標準パラフィンブロック用の3～5個の標本で大腸炎の診断を確認する。

【表6－14】

表6－14：免疫関連の下痢または大腸炎についての管理指針

事象の重症度	管理	
グレード1	☐ アテゾリズマブを継続する ・ 対症療法を始める ・ 症状が>7日持続する場合は内視鏡検査が推奨される ・ 注意深く観察する	10
グレード2	☐ アテゾリズマブを投与しない ・ 対症療法を始める ・ 被験者をGI専門医へ紹介することが推奨される ・ >5日間持続する再発性の事象（複数可）の場合1～2mg/kg/日の経口プレドニゾンまたは同等物での治療を開始する ・ 事象が12週間以内にグレード1以下に消散した場合、アテゾリズマブを再開する^{a, b} ・ 事象が12週間以内にグレード1以下に消散しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する^{a, b, c}	20
グレード3	☐ アテゾリズマブを投与しない ・ 評価及び確認の生検のため被験者にGI専門医を紹介する ・ 1～2mg/kg/日のIVメチルプレドニゾンまたは同等物での治療を開始し、改善すれば1～2mg/kg/日の経口プレドニゾンまたは同等物に移行する ・ 事象が12週間以内にグレード1以下に消散した場合、アテゾリズマブを再開する^{a, b} ・ 事象が12週間以内にグレード1以下に消散しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する^{a, b, c}	30
グレード4	☐ アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する ^c ・ 評価及び確認の生検のため被験者にGI専門医を紹介する ・ 1～2mg/kg/日のIVメチルプレドニゾンまたは同等物での治療を開始し、改善すれば1～2mg/kg/日の経口プレドニゾンまたは同等物に移行する。 ・ コルチコステロイドの開始後48時間以内に事象が改善しない場合、免疫抑制剤の追加を検討する。 ・ 事象がグレード1以下に消散した場合、コルチコステロイドをε1ヶ月かけて漸減する	40

GI，胃腸、IV，静脈内

^a コルチコステロイドが開始されている場合、それらをε1ヶ月かけて<10mg/日の経口プレドニゾンまたは同等物に漸減しなければならず、その後アテゾリズマブを再開することができる。

^b アテゾリズマブを12週間超の期間投与せず、コルチコステロイドを<10mg/日の経口プレドニゾンまたは同等物まで減少させてもよい。延長期間の許容長さは、治験責任医師及び治験依頼者によって合意されなければならない。

10

20

30

40

50

c 効果を得ており、免疫関連事象から十分に回復した被験者においてはアテゾリズマブの再開が検討され得る。被験者は、治験責任医師（または適切な代理人）及び治験依頼者の両方によって承認が文書化された後にのみ、アテゾリズマブでの再投薬試験を行うことができる。

【0675】

6.5.2.2.5 免疫関連内分泌障害

【0676】

甲状腺疾患、副腎不全、及び下垂体炎がアテゾリズマブの投与と関連している。内分泌事象についての管理指針を表6-15に示す。

【0677】

下垂体炎の徴候及び症状を観察する。疲労、筋肉痛、無能、精神状態の変化、または便秘等の原因不明の症状を呈する被験者は、甲状腺、下垂体、または副腎内分泌障害の存在について調査すべきである。内分泌障害が疑われる場合、被験者を内分泌学者に紹介すべきである。甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び遊離トリヨードサイロニン（T3）及びサイロキシン（T4）レベルを測定し、甲状腺の異常が存在するかどうかを判断すべきである。TSH、プロラクチン、及び朝のコルチゾールレベルは、原発性副腎不全を原発性下垂体機能不全と区別するのに役立つ。

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 5 A】

表 6 - 1 5 : 内分泌事象についての管理指針

事象	管理
下垂体炎（汎下垂体機能低下症）グレード 2 ～ 3	・ 事象の発現後 1 2 週間までアテゾリズマブを投与しない^b ・ 患者に内分泌学者を紹介する。 ・ 脳の MR I を行う（下垂体プロトコル）。 ・ 1 ～ 2 m g / k g / 日の I V メチルプレドニゾンまたは同等物での治療を開始し、改善すれば 1 ～ 2 m g / k g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に移行する。 ・ 臨床適応があればホルモン補充療法を開始する。 ・ 事象がグレード 1 以下に消散した場合、アテゾリズマブを再開する。^b ・ アテゾリズマブを投与しないにもかかわらず事象がグレード 1 以下に消散しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する。^c ・ 再発性下垂体炎の場合はグレード 4 の事象として扱う。
下垂体炎（汎下垂体機能低下症）グレード 4	・ アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する。 ・ 患者に内分泌学者を紹介する ・ 脳の MR I を行う（下垂体プロトコル）。 ・ 1 ～ 2 m g / k g / 日の I V メチルプレドニゾンまたは同等物での治療を開始し、改善すれば 1 ～ 2 m g / k g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に移行する。^a ・ 臨床適応があればホルモン補充療法を開始する。
無症候性甲状腺機能低下症	☐ アテゾリズマブを継続する ☐ 甲状腺ホルモン補充治療を開始する ・ 毎週 T S H を観察する
症候性甲状腺機能低下症	・ アテゾリズマブを投与しない ・ 甲状腺ホルモン補充治療を開始する ・ 毎週 T S H を観察する ・ 被験者を内分泌学者へ紹介することを検討する ・ 症状がコントロールされ、甲状腺機能が改善されている場合はアテゾリズマブを再開する
無症候性甲状腺機能亢進症	T S H $\leq$ 0. 1 m U / L 及び < 0. 5 m U / L : ・ アテゾリズマブを継続する

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 5 B】

症候性甲状腺機能亢進症	・ 4 週間ごとに T S H を観察する - T S H < 0. 1 m U / L : ・ 症候性甲状腺機能亢進症の指針に従う ・ アテゾリズマブを投与しない ・ 抗甲状腺薬、例えば、メチマゾールまたはカルビマゾールでの治療を必要に応じて開始する ・ 被験者を内分泌学者へ紹介することを検討する ・ 症状がコントロールされ、甲状腺機能が改善されている場合はアテゾリズマブを再開する ・ 生命に関わる免疫関連甲状腺機能亢進症については、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する。	10
症候性副腎機能不全グレード 2 □ 4	・ アテゾリズマブを投与しない^a ・ 被験者に内分泌学者を紹介する ・ 適切な画像検査を行う ・ 1 □ 2 m g / k g / 日の I V メチルプレドニゾンまたは同等物での治療を開始し、改善すれば 1 □ 2 m g / k g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に移行する。 ・ 事象が 1 2 週間以内にグレード 1 以下に消散し、被験者が補充療法（必要に応じて）で安定している場合、アテゾリズマブを再開する^{a, b} ・ 事象が 1 2 週間以内にグレード 1 以下に消散しないか、または被験者が補充療法で安定しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する	20
高血糖 グレード 1 または 2	^{a, b, c} □ アテゾリズマブを継続する □ 必要に応じてインスリンでの治療を開始する ・ グルコースのコントロールを観察する	30
高血糖 グレード 3 または 4	・ アテゾリズマブを投与しない。 ・ インスリンでの治療を開始する。 ・ グルコースのコントロールを観察する。 ・ 症状が消散し、グルコースレベルが安定した場合はアテゾリズマブを再開する。	40

I V, 静脈内、T S H, 甲状腺刺激ホルモン。

^a コルチコステロイドが開始されている場合、それらを ε 1 ヶ月かけて δ 1 0 m g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に漸減しなければならず、その後アテゾリズマブを再開することができる。

^b アテゾリズマブを 1 2 週間超の期間投与せず、コルチコステロイドを δ 1 0 m g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物まで減少させてもよい。延長期間の許容長さは、治験責任医師及び治験依頼者によって合意されなければならない。

^c 効果を得ており、免疫関連事象から十分に回復した被験者においてはアテゾリズマブの再開が検討され得る。被験者は、治験責任医師（または適切な代理人）及び治験依頼者の両方によって承認が文書化された後にのみ、アテゾリズマブでの再投薬試験を行うことが

できる。

【0678】

6.5.2.2.6 免疫関連皮膚事象

【0679】

治療中に発生した発疹はアテゾリズマブと関連している。発疹の症例の大部分は、掻痒の有無にかかわらず重症度が軽度で自然治癒性であった。持続性及び／または重度の発疹もしくは掻痒は皮膚科医が評価する必要がある。禁忌とされない場合には生検を検討すべきである。皮膚事象についての管理指針を表6-16に示す。

【表6-16】

表6-16：免疫関連皮膚事象のアテゾリズマブ管理指針

事象の重症度		皮膚疾患の管理
グレード1	□アテゾリズマブを継続する	・外用コルチコステロイド及び／または他の対症療法（例えば、抗ヒスタミン剤）での治療を検討する。
グレード2	□アテゾリズマブを継続する。	・被験者を皮膚科医へ紹介することを検討する。 ・外用コルチコステロイドでの治療を開始する。 ・事象が改善しない場合は、より強力な外用コルチコステロイドでの治療を検討する
グレード3	□アテゾリズマブを延期する。	・被験者に皮膚科医を紹介する。 ・10mg／日の経口プレドニゾンまたは同等物での治療を開始し、事象が48～72時間以内に改善しない場合、用量を1～2mg／kg／日に増やす。 ・事象が12週間以内にグレード1以下に消散した場合、アテゾリズマブを再開する。 ^{a, b} ・事象が12週間以内にグレード1以下に消散しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する ^{a, b, c}
グレード4	□アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する。	

^d コルチコステロイドが開始されている場合、それらを ≥ 1 ヶ月かけて $< 10\text{mg}$ ／日の経口プレドニゾンまたは同等物に漸減しなければならず、その後アテゾリズマブを再開することができる。

^e アテゾリズマブを12週間超の期間投与せず、コルチコステロイドを $< 10\text{mg}$ ／日の経口プレドニゾンまたは同等物まで減少させてもよい。延長期間の許容長さは、治験責任医師及び治験依頼者によって合意されなければならない。

^f 効果を得ており、免疫関連事象から十分に回復した被験者においてはアテゾリズマブの再開が検討され得る。被験者は、治験責任医師（または適切な代理人）及び治験依頼者の両方によって承認が文書化された後にのみ、アテゾリズマブでの再投薬試験を行うことができる。

【0680】

6.5.2.2.7 免疫関連の眼の事象

【0681】

治療中に発生した眼の事象はアテゾリズマブと関連している。眼の事象についての管理指針を表6-17に示す。

【表 6－17】

表 6－17：免疫関連の眼の事象のアテゾリズマブ管理指針

事象の重症度	眼の事象の管理
グレード 1	☐ アテゾリズマブを継続する ・被験者を眼科医へ紹介することが強く推奨される。 ・外用コルチコステロイドの点眼剤及び外用免疫抑制薬療法での治療を開始する。 ・症状が持続する場合はグレード 2 の事象として扱う
グレード 2	☐ アテゾリズマブを延期する。 ・被験者を眼科医へ紹介することが強く推奨される ・外用コルチコステロイドの点眼剤及び外用免疫抑制薬療法での治療を開始する。 ・事象が 1 2 週間以内にグレード 1 以下に消散した場合、アテゾリズマブを再開する。 ^{a, b} ・事象が 1 2 週間以内にグレード 1 以下に消散しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する。 ^{a, b, c}
グレード 3 または 4	☐ アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する。 ^c ・被験者に眼科医を紹介する。 ・1～2 mg / kg / 日の経口プレドニゾンまたは同等物での治療を開始する。 ・事象がグレード 1 以下に消散した場合、コルチコステロイドを≧1 ヶ月かけて漸減する。

10

20

^a コルチコステロイドが開始されている場合、それらを≧1 ヶ月かけて<10 mg / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に漸減しなければならず、その後アテゾリズマブを再開することができる。

30

^b アテゾリズマブを 1 2 週間超の期間投与せず、コルチコステロイドを<10 mg / 日の経口プレドニゾンまたは同等物まで減少させてもよい。延長期間の許容長さは、治験責任医師及び治験依頼者によって合意されなければならない。

^c 効果を得ており、免疫関連事象から十分に回復した被験者においてはアテゾリズマブの再開が検討され得る。被験者は、治験責任医師（または指定者）及び治験依頼者の両方によって承認が文書化された後にのみ、アテゾリズマブでの再投薬試験を行うことができる。

【0682】

6.5.2.2.8 免疫関連髄膜脳炎

【0683】

40

免疫関連髄膜脳炎はアテゾリズマブの投与と関連する特定されたリスクである。免疫関連髄膜脳炎は、頭痛、頸部痛、混乱、発作、運動機能または感覚障害、及び意識レベルの変容または低下が挙げられるがこれらに限定されない髄膜炎または脳炎を示唆する徴候もしくは症状を呈する任意の被験者で疑われるべきである。代謝または電解質不均衡由来の脳症は、感染（細菌、ウイルス、もしくは真菌）もしくは悪性腫瘍の進行に起因する、または腫瘍随伴症の過程に続発する潜在的な髄膜脳炎と区別する必要がある。

【0684】

髄膜脳炎の対象となるすべての被験者は、脳の CT スキャン及び／または MRI スキャンで至急評価され、転移、炎症、または浮腫について評価されるべきである。治療を行っている医師が安全と判断した場合は、腰椎穿刺を行うべきであり、神経科医の診察を受け

50

るべきである。

【0685】

髄膜脳炎の徴候及び症状がある被験者は、特定された別の病因がない場合、表6-18の指針に従って治療されるべきである。

【表6-18】

表6-18：免疫関連髄膜脳炎についての管理指針

事象の重症度	管理
すべてのグレード	□アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する^a ・被験者に神経科医を紹介する ・1□2mg/kg/日のIVメチルプレドニゾンまたは同等物での治療を開始し、改善すれば1□2mg/kg/日の経口プレドニゾンまたは同等物に移行する ・コルチコステロイドの開始後48時間以内に事象が改善しない場合、免疫抑制剤の追加を検討する ・事象がグレード1以下に消散した場合、コルチコステロイドをε1ヶ月かけて漸減する

IV，静脈内。

^a 効果を得ており、免疫関連事象から十分に回復した被験者においてはアテゾリズマブの再開が検討され得る。被験者は、治験責任医師（または適切な代理人）及び治験依頼者の両方によって承認が文書化された後にのみ、アテゾリズマブでの再投薬試験を行うことができる。

【0686】

6.5.2.2.9 免疫関連の運動及び感覚神経障害

【0687】

重症筋無力症及びギラン・バレー症候群が単剤アテゾリズマブで観察されている。患者は、感覚及び／または運動神経障害の徴候及び症状を呈する場合がある。別の病因を区別するための正確な特徴づけにとって診断的精密検査が不可欠である。神経障害についての管理指針を表6-19に示す。

【表 6 - 1 9】

表 6 - 1 9 : 免疫関連神経障害についての管理指針

事象	管理	
免疫関連神経障害グレード 1	☐ アテゾリズマブを継続する ☐ 病因を調査する	
免疫関連神経障害グレード 2	・ アテゾリズマブを投与しない ・ 病因を調査する ・ 施設の指針に従って治療を開始する ・ 事象が 1 2 週間以内にグレード 1 以下に消散した場合、アテゾリズマブを再開する^{a, b} ・ 事象が 1 2 週間以内にグレード 1 以下に消散しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する^{a, b, c}	10
免疫関連神経障害グレード 3 または 4	☐ アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する ^c ☐ 施設の指針に従って治療を開始する。	
重症筋無力症及びギラン・バレー症候群、任意のグレード	☐ アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する ^c ☐ 患者に神経科医を紹介する。 ☐ 施設の指針に従って治療を開始する。 ☐ 1 ~ 2 m g / k g / 日の経口もしくは I V プレドニゾンまたは同等物の開始を検討する。	20

I V, 静脈内。

^a コルチコステロイドが開始されている場合、それらを ≤ 1 ヶ月かけて < 10 m g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に漸減しなければならず、その後アテゾリズマブを再開することができる。

^b アテゾリズマブを 1 2 週間超の期間投与せず、コルチコステロイドを < 10 m g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物まで減少させてもよい。延長期間の許容長さは、治験責任医師及び治験依頼者によって合意されなければならない。

^c 効果を得ており、免疫関連事象から十分に回復した被験者においてはアテゾリズマブの再開が検討され得る。被験者は、治験責任医師（または適切な代理人）及び治験依頼者の両方によって承認が文書化された後にのみ、アテゾリズマブでの再投薬試験を行うことができる。

【 0 6 8 8】

6 . 5 . 2 . 1 0 免疫関連膵炎

【 0 6 8 9】

膵炎を示唆するアミラーゼ及びリパーゼの上昇に関連する腹痛の症状は、アテゾリズマブの投与と関連している。急性腹痛の鑑別診断には膵炎を含めるべきである。適切な精密検査には、管の閉塞の評価ならびに血清アミラーゼ及びリパーゼ検査を含めるべきである。膵炎を含めた膵臓事象についての管理指針を表 6 - 2 0 に示す。

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 0 A】

表 6 - 2 0 : 膵炎を含めた膵臓事象についての管理指針

事象	管理	
アミラーゼ及び／またはリパーゼ 上昇、グレード 1	□アテゾリズマブを継続する □投薬前にアミラーゼ及びリパーゼを観察する	
アミラーゼ及び／またはリパーゼ 上昇、グレード 2	□アテゾリズマブを継続する □毎週アミラーゼ及びリパーゼを観察する ・長期間の上昇（例えば、> 3 週間）に関しては、10 mg / 日の経口プレドニゾンまたは同等物での治療を検討する	10
アミラーゼ及び／またはリパーゼ 上昇、グレード 3 または 4	・アテゾリズマブを投与しない ・被験者に G I 専門医を紹介する ・1 日おきにアミラー及びリパーゼを観察する ・改善がない場合、1 □ 2 mg / kg / 日の経口プレドニゾンまたは同等物での治療を検討する ・事象が 12 週間以内にグレード 1 以下に消散した場合、アテゾリズマブを再開する ^{a, b} ・事象が 12 週間以内にグレード 1 以下に消散しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する ^{a, b, c} ・再発性の事象に関しては、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する ^c	20
免疫関連膵炎、 グレード 2 または 3	・アテゾリズマブを投与しない ・被験者に G I 専門医を紹介する ・1 □ 2 mg / kg / 日の I V メチルプレドニゾンまたは同等物での治療を開始し、改善すれば 1 □ 2 mg / kg / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に移行する ・事象が 12 週間以内にグレード 1 以下に消散した場合、アテゾリズマブを再開する ^{a, b} ・事象が 12 週間以内にグレード 1 以下に消散しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する ^{a, b, c} ・再発性の事象に関しては、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する ^c	30
免疫関連膵炎、グレード 4	・アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼	40

【表 6 - 2 0 B】

	者に連絡する。	
	・被験者に G I 専門医を紹介する。	
	・ $1 \square 2 \text{ mg} / \text{k g} / \text{日}$ の I V メチルプレドニゾンまたは同等物での治療を開始し、改善すれば $1 \square 2 \text{ mg} / \text{k g} / \text{日}$ の経口プレドニゾンまたは同等物に移行する。	
	・ コルチコステロイドの開始後 4 8 時間以内に事象が改善しない場合、免疫抑制剤の追加を検討する。	10
	・ 事象がグレード 1 以下に消散した場合、コルチコステロイドを ε 1 ヶ月かけて漸減する。	

G I, 胃腸、I V, 静脈内。

a コルチコステロイドが開始されている場合、それらを ε 1 ヶ月かけて $< 10 \text{ mg} / \text{日}$ の経口プレドニゾンまたは同等物に漸減しなければならず、その後アテゾリズマブを再開することができる。

b アテゾリズマブを 1 2 週間超の期間投与せず、コルチコステロイドを $< 10 \text{ mg} / \text{日}$ の経口プレドニゾンまたは同等物まで減少させてもよい。延長期間の許容長さは、治験責任医師及び治験依頼者によって合意されなければならない。

c 効果を得ており、免疫関連事象から十分に回復した被験者においてはアテゾリズマブの再開が検討され得る。被験者は、治験責任医師（または適切な代理人）及び治験依頼者の両方によって承認が文書化された後にのみ、アテゾリズマブでの再投薬試験を行うことができる。

【 0 6 9 0 】

6 . 5 . 2 . 2 . 1 1 免疫関連心筋炎

【 0 6 9 1 】

非致死性心筋炎はアテゾリズマブの投与と関連している。免疫関連心筋炎の管理に関する指針を表 6 - 2 1 に示す。

【表 6 - 2 1 A】

表 6 - 2 1 : 免疫関連心筋炎についての管理指針

事象	管理	
免疫関連心筋炎、グレード 1	☐ 患者に心臓専門医を紹介する ☐ 施設の指針に従って治療を開始する	
免疫関連心筋炎、グレード 2	・ 事象の発現 1 2 週間後までアテゾリズマブを投与せず、治験依頼者に連絡する。 ・ 患者に心臓専門医を紹介する ・ 施設の指針に従って治療を開始し、抗不整脈薬、一時的ペースメーカー、膜型人工肺（E C M O）、または V A D を必要に応じて検討する。 ・ $1 \sim 2 \text{ mg} / \text{k g} / \text{日}$ の I V メチルプレドニゾンまたは同等物での治療を検討し、改善すれば	40

【表 6 - 2 1 B】

	1 ～ 2 m g / k g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に移行する。^a ・事象がグレード 1 以下に消散した場合、アテゾリズマブを再開する^b ・アテゾリズマブを投与しないにもかかわらず事象がグレード 1 以下に消散しない場合、アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する。^c	10
免疫関連心筋炎、グレード 3 ～ 4	・アテゾリズマブを恒久的に中止し、治験依頼者に連絡する。^c ・患者に心臓専門医を紹介する ・施設の指針に従って治療を開始し、抗不整脈薬、一時的ペースメーカー、E C M O、または V A D を必要に応じて検討する。 ・1 ～ 2 m g / k g / 日の I V メチルプレドニゾンまたは同等物での治療を開始し、改善すれば 1 ～ 2 m g / k g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に移行する。^{a, b} ・コルチコステロイドの開始後 4 8 時間以内に事象が改善しない場合、免疫抑制剤の追加を検討する。 ・事象がグレード 1 以下に消散した場合、コルチコステロイドを ≥ 1 ヶ月かけて漸減する。	20

^a コルチコステロイドが開始されている場合、それらを ≤ 1 ヶ月かけて < 10 m g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物に漸減しなければならず、その後アテゾリズマブを再開することができる。

^b アテゾリズマブを 12 週間超の期間投与せず、コルチコステロイドを < 10 m g / 日の経口プレドニゾンまたは同等物まで減少させてもよい。延長期間の許容長さは、治験責任医師及び治験依頼者によって合意されなければならない。

^c 効果を得ており、免疫関連事象から十分に回復した被験者においてはアテゾリズマブの再開が検討され得る。被験者は、治験責任医師（または適切な代理人）及び治験依頼者の両方によって承認が文書化された後にのみ、アテゾリズマブでの再投薬試験を行うことができる。

【 0 6 9 2 】

6 . 5 . 2 . 2 . 1 2 胚・胎児毒性

【 0 6 9 3 】

その作用機序に基づいて、アテゾリズマブが妊婦に投与された場合、胎児に害をもたらす可能性がある。動物実験で、P D - L 1 / P D - 1 経路の阻害が、胎児の死亡をもたらす発育中の胎児の免疫関連拒絶のリスクの増大につながる可能性があることが示されている。妊娠中にアテゾリズマブが使用された場合、またはアテゾリズマブを摂取している間に被験者が妊娠した場合、胎児への潜在的なリスクについて被験者に通知する。生殖能力を有する女性には、アテゾリズマブでの治療の間、及び最後の投与後少なくとも 5 ヶ月間は、有効な避妊法を使用するように勧める。

【 0 6 9 4 】

7 併用薬及び治療

【0695】

7.1 許容される治療

・制吐剤及び止瀉薬は、臨床適応があれば、標準的な臨床診療に従って予防的に許容されている。

・顆粒球コロニー刺激因子（G-CSFまたはGM-CSF）は、臨床指針（例えば、ASCOまたはESMO指針）に従って使用される場合に許容される。

・ビスホスホネートは、治験責任医師の判断により、効果がリスクを上回る場合に骨量の減少または低カルシウム血症をコントロールするために使用することができる（セクション6.5.2.1.8）。

注：顎骨壊死は、ビスホスホネートを使用している被験者で報告されている。口内検査は、適格性を判断するためのスクリーニング時及び試験中は定期的に行うことが推奨される。さらに、被験者には、口腔衛生の実践に関して、及び治験責任医師に症状を速やかに報告するように助言するべきである。試験治療薬と重複する可能性がある毒性を頻繁に観察することが推奨される。

・輸液及びホルモン補充は、標準的な臨床診療によって適応があれば使用するべきである。

・吸入または経鼻コルチコステロイドは、全身吸収が最小限であれば認められる。全身性コルチコステロイドは、注入反応またはirAEのコントロールのために許容され、次のアテゾリズマブの投与前にプレドニゾン同等物の用量レベルを $\leq 10\text{ mg/日}$ まで漸減しなければならない。造影剤アレルギーがある被験者に対する腫瘍造影前の予防的ステロイド治療が認められている。

・個別化したヘパリンでの抗凝固療法は、以下の状況下で安全かつ効果的に提供することができる場合に認められる。

○予防的使用のための低用量低分子量ヘパリン（LMWH）は、臨床適応があり、治験責任医師の判断で効果がリスクを上回る場合に認められる。

○被験者が脳転移の証拠を有さず、少なくとも6週間の間安定した用量のLMWHを受けており、血栓塞栓事象または抗凝固療法から合併症を経験していない場合、試験治療薬の初回投与の時点での治療用量のLMWHが認められる。

○臨床適応があり（例えば、DVTの治療のため）、治験責任医師の判断で効果がリスクを上回る場合、試験治療薬の初回投与後の治療用量のLMWHが認められる。試験中の血管塞栓性合併症の管理に関しては、セクション6.5.2.1.4を参照されたい。

○ヘパリンによる抗凝固療法を受けている間の適切な管理に関する承認された臨床指針に従わなければならない。これには、起こり得る薬物有害反応に関する被験者教育、検査値の観察、用量調節（例えば、腎機能障害に起因する）が含まれるがこれらに限定されない。

○経口抗凝固剤の制限についてはセクション7.2を参照されたい。

【0696】

起こり得るカボザンチニブとの薬物相互作用はセクション7.3.1に要約されている。アテゾリズマブ薬物相互作用の可能性は未確認である。実施施設の処方情報及びアテゾリズマブの試験薬概要書を参照されたい。

【0697】

7.2 禁止または制限されている治療

【0698】

試験治療が恒久的に中止されるまで、以下の治療は禁止される。

・任意の試験薬または試験医療機器。

・治療用量の経口抗凝固剤（例えば、ワーファリンもしくは他のクマリン関連物質、直接トロンビンもしくは直接FXa阻害剤、またはクロピドグレル等の抗血小板薬、または実施施設の適用指針による心保護用の低用量レベルを超えるアスピリンの慢性使用）。

・任意の非プロトコル全身抗がん治療（例えば、化学療法、免疫療法、放射性核種、審査中のがんの治療に特異的に使用される薬物またはハーブ製品）。

・デノスマブとアテゾリズマブの併用は、感染のリスクが増加する可能性があるために禁

10

20

30

40

50

止されている。

【0699】

試験治療が恒久的に中止されるまで、または他に特定されるまで、以下の治療は回避されるべきである。

- ・腫瘍病変に影響を与える緩和照射、アブレーション、塞栓、または外科手術を含めた局所的な抗がん治療は、RECIST 1.1による放射線学的増悪が確立されるまで行うべきでない。臨床的に避けられない場合には、治験責任医師は、安全指導に関して治療の前に治験依頼者に相談するべきである。

- ・赤血球生成刺激剤（例えば、エポエチンアルファ及びダーベポエチンアルファ）は、エリスロポエチンと関連する腫瘍の再発／増悪のリスク増加の報告に基づいて使用するべきではない（Wright et al 2007）。

- ・QTc間隔を延長することが知られている併用薬は、カボザンチニブを受けている被験者では、カボザンチニブ治療を恒久的に中止するまで避けるべきである（QTc間隔を延長する可能性がある薬物のリストに関しては、<http://www.qtdrugs.org>を参照されたい）。

- ・生ワクチンは、試験中及び最後のアテゾリズマブ投与後5ヶ月まで禁止される（例えば、鼻腔内インフルエンザ、麻疹、おたふくかぜ、風疹、経口ポリオ、カルメット・ゲラン桿菌、黄熱、水痘、及びTY21a腸チフスワクチン）。感染性疾患の予防のための不活化（死滅）ワクチンの使用には、治験依頼者の承認が必要である。

- ・カボザンチニブとCYP3A4ファミリーの強力な誘導剤（例えば、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピン、リファブチン、リファペンチン、フェノバルビタール、及びセイヨウオトギリソウ）との慢性的な併用は、カボザンチニブ濃度を有意に低下させる場合があり、避けるべきである。CYP3A4酵素誘導の可能性が全くないか最小限である別の併用薬の選択が推奨される。

- ・安定した用量のカボザンチニブを同時に受けている被験者において強力なCYP3A4誘導剤での治療を中止する場合は、カボザンチニブへの曝露を有意に高める可能性があることから、注意しなければならない。

- ・カボザンチニブとCYP3A4ファミリーの強力な阻害剤（例えば、ボセプレビル、コニバプタン、ボサコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、アタザナビル、インジナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、サキナビル、リトナビル、ロピナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、及びボリコナゾール）との併用は、カボザンチニブ濃度を増加させる場合があり、避けるべきである。グレープフルーツ、スターフルーツ、及び橙もまたカボザンチニブの血漿濃度を増加させる場合があり、避けるべきである。

【0700】

起こり得るカボザンチニブとの薬物相互作用についてのさらなる情報をセクション7.3.1に示す。

【0701】

アテゾリズマブを摂取する場合に避けるべき薬物に関しては、実施施設の処方情報及びアテゾリズマブの治験薬概要書を参照されたい。

【0702】

7.3 起こり得る薬物相互作用

【0703】

7.3.1 起こり得るカボザンチニブとの薬物相互作用

【0704】

シトクロムP-450：臨床薬物相互作用試験（試験XL184-008）のデータは、臨床的に意義のあるカボザンチニブの定常状態濃度は、併用投与したCYP2C8基質であるロシグリタゾンの血漿濃度対時間曲線下面積（AUC）に顕著な影響を与えないと思われることを示している。従って、カボザンチニブが臨床においてCYP2C8を顕著に阻害することは見込まれず、推論によって、CYP2C8より[I]/Ki値が低い他

10

20

30

40

50

のCYP450アイソザイム（すなわち、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP1A2、及びCYP3A4）を顕著に阻害することは見込まれない。インビトロでのデータは、高カボザンチニブ濃度（30 µM）でのCYP1A1の誘導の可能性を除いて、カボザンチニブがシトクロムP450酵素を誘導する可能性は低いことを示している。

【0705】

カボザンチニブは、インビトロ試験のデータに基づくと、CYP3A4基質であり、また、CYP2C9に対する弱い基質である（しかし、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2B6やCYP1A2の基質ではない）。臨床薬理学試験XL184-006の結果は、カボザンチニブと強力なCYP3A4誘導剤であるリファンピンの併用投与が、健康志願者におけるカボザンチニブの単回投与後にカボザンチニブ曝露（AUC値）におよそ77%の低下をもたらしたことを示した。カボザンチニブとCYP3A4ファミリーの強力な誘導剤（例えば、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピン、リファブチン、リファペンチン、フェノバルビタール、及びセイヨウオトギリソウ）との慢性的な併用は、カボザンチニブ濃度を有意に低下させる場合がある。強力なCYP3A4誘導剤の慢性的な使用は避けるべきである。CYP3A4を誘導する他の薬物は、カボザンチニブの曝露（AUC）を減少させる可能性があるため、注意して使用されるべきである。CYP3A4酵素誘導の可能性が全くないか最小限である別の併用薬の選択が推奨される。

【0706】

臨床薬理学試験XL184-007の結果は、カボザンチニブと強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールの併用投与が、健康志願者におけるカボザンチニブの単回投与後にカボザンチニブ曝露（AUC値）に38%の増加をもたらしたことを示した。カボザンチニブとCYP3A4ファミリーの強力な阻害剤（例えば、ボセプレビル、コニバプタン、ボサコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、アタザナビル、インジナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、サキナビル、リトナビル、ロピナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、及びボリコナゾール）との併用は、カボザンチニブ濃度を増加させる場合がある。グレープフルーツ、スターフルーツ、及び橙もまたカボザンチニブの血漿濃度を増加させる場合があり、避けるべきである。強力なCYP3A4阻害剤は避けるべきであり、CYP3A4を阻害する他の薬物は、カボザンチニブの曝露（AUC）を増加させる可能性があるため、注意して使用されるべきである。CYP3A4酵素阻害の可能性が全くないか最小限である別の併用薬の選択が推奨される。

【0707】

選択されたCYP450アイソザイム経路の基質、誘導剤、及び阻害剤のリストに関しては、以下のウェブサイトの薬物相互作用の表を参照されたい：<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>、<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>）。

【0708】

タンパク結合：カボザンチニブは、ヒト血漿タンパク質に高度に結合している（≥99.7%）。従って、タンパク結合性が強い薬物は、カボザンチニブ及び／または併用されたタンパク結合性が強い薬物の遊離濃度を増加（及びそれに伴って薬理作用を増加）させ得る置換相互作用の可能性があるので、注意してカボザンチニブと使用されるべきである。

【0709】

他の相互作用：食品はカボザンチニブの曝露レベルを57%増加させる可能性があり、空腹時の推奨に従うべきである。インビトロでのデータは、カボザンチニブがP糖タンパク質の基質である可能性は低い、P糖タンパク質の輸送活性を阻害する可能性を有すると思われることを示唆している。従って、カボザンチニブは、併用されたP糖タンパク質の基質の血漿濃度を増加させる可能性を有し得る。これらの全体的な結論に関するさらな

る詳細は、治験薬概要書で見出すことができる。

【0710】

プロトンポンプ阻害剤（PPI）であるエソメプラゾールの投与は、健常志願者において臨床的に意義のある効果をカボザンチニブの血漿PKにもたらさなかった。従って、胃内pH調整剤（すなわち、PPI、H₂受容体アンタゴニスト、及び制酸薬）の併用は、カボザンチニブを投与された被験者において禁忌ではない。

【0711】

起こり得るカボザンチニブとの薬物相互作用に関するさらなる詳細は、治験薬概要書で見出すことができる。

【0712】

7.3.2 起こり得るアテゾリズマブとの薬物相互作用

【0713】

シトクロムP450酵素、及びコンジュゲーション／グルクロン酸抱合反応は、アテゾリズマブの代謝に関与しない。アテゾリズマブに関して薬物相互作用試験は行われていない。他の医薬品との既知の相互作用や他の形態の相互作用はない。さらなる詳細に関しては、実施施設の処方情報及びアテゾリズマブの治験薬概要書を参照されたい。

【0714】

8 安全性

【0715】

8.1 有害事象及び検査所見の異常

【0716】

8.1.1 有害事象

【0717】

AEは、臨床試験に登録されており、治験薬を投与された可能性のある患者または臨床試験の被験者における任意の有害な医学的出来事であり、その事象が試験治療薬に関連していると評価されるかどうかにかかわらず。AEは、それ故、任意の好ましくない、意図しない徴候（異常な検査所見を含む）、症状、または治験薬の使用と一時的に関連した疾患であることができ、その事象がその治験薬に関連していると評価されるかどうかにかかわらず。試験中に悪化する既存の病状はAEとして記録される。異常な検査値、ECGの所見、またはバイタルサインは、それらがセクション8.2に記載の基準を満たす場合にAEとして記録される。

【0718】

インフォームドコンセントから試験治療薬を恒久的に中止すると決定した日の30日後（AESIについては90日後）までに発生するすべての有害事象は、治験施設によって記録される。

【0719】

予定された及び予定外の各来院時、AEは試験手順、日常的及び症状を標的とした臨床試験、ならびに被験者の質問／報告に基づいて特定ならびに評価される。

【0720】

治験責任医師によるAEと試験治療薬との関係の評価は、以下の2つの定義に基づく。
・関係しない：別の原因に起因する場合及び／または因果関係を裏付ける証拠がない場合は、事象は試験治療薬と関係しないと評価される。
・関係する：試験治療薬が事象を引き起こしたという合理的な可能性がある場合、事象は試験治療と関係すると評価される。合理的な可能性とは、試験治療薬と事象の間の因果関係を示唆する証拠があることを意味する。この事象は、疑わしい有害反応と呼ばれる。疑わしい有害反応とは、薬物が引き起こす任意のAEを意味する有害反応よりも因果関係についての確実性の程度が低いことを意味する。

【0721】

8.1.2 検査所見の異常

【0722】

10

20

30

40

50

このプロトコル及び任意の他の臨床試験によって必要とされる全ての検査データが審査される。被験者管理の変更（例えば、用量低減もしくは投与の延期またはさらなる医療もしくは観察の必要性）につながる、または治験責任医師によって臨床的に意義があると思なされる任意の異常値は、この値が被験者の現在の病状と一致しない限り、またはこの試験に入る前に得られた値と一致しない限り、必要に応じてA EまたはS A Eとして報告される。

【0723】

8.2 重篤な有害事象

【0724】

S A Eの定義及び報告要件は、臨床安全性データ管理のための医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）の指針：緊急報告の定義及び基準、トピックE2Aに従う。

【0725】

S A Eとは、任意の用量で生じたあらゆる有害な医学的出来事のうち、以下のものとして定義される：

- ・死に至るもの。
- ・直ちに生命を脅かすもの（すなわち、治験責任医師の見解により、A Eが被験者を差し迫った死のリスクにさらすもの。これは、より重症の形態で生じた場合に死をもたらす可能性がある反応を含まない）。
- ・治療のための入院を必要とするもの、または現在の入院の延長につながるもの。
- ・普通の生活機能を行う能力の顕著な不能または実質的な崩壊につながるもの。
- ・先天性異常または出生異常であるもの。
- ・直ちに生命を脅かしたり、死をもたらしたり、入院を必要とする可能性はないが、適切な医学的判断を基にして、被験者を危険にさらすか、または、上記の結果の1つを防ぐために医学的または外科的介入が必要な場合がある、S A Eと見なされ得る重大な医学的事象。

【0726】

治験責任医師がS A Eの基準を満たすA Eに気づき次第、その治験責任医師は情報が得られる限りS A Eを文書で記録する。

【0727】

因果関係にかかわらず、S A Eは、治験責任医師がその事象を認識してから24時間以内に、治験依頼者または指定者に対して、すべて記入されたS A E報告書及び任意の他の関連のあるS A E情報をS A E報告書（またはS A E報告書記入指針）に記載の通りに提出し、報告が受信されたことを確認することによって報告しなければならない。S A Eを報告するための用紙及び連絡先情報は、試験施設に提供される。

【0728】

- S A E報告書に記録しなければならないS A Eとしては、以下が挙げられる。
- ・インフォームドコンセントから試験治療薬を恒久的に中止すると決定した日（または、被験者がスクリーニング不適格と見なされた日）の30日後（A E S Iについては90日後）までに発生するすべてのS A E。
 - ・S A Eが試験治療薬を恒久的に中止すると決定した日の30日後以降に生じたとしても、試験治療薬または試験手順に関連すると評価された任意のS A E。

【0729】

注：被験者がスクリーニングの過程で適格性基準を満たさない場合、S A Eは、被験者がインフォームドコンセントに署名した時点から、被験者が試験への参加に適格ではないと判断された日までの報告が必要とされるのみである。

【0730】

試験治療薬の開始後、試験治療薬を恒久的に中止すると決定した日の30日後（A E S Iについては90日後）までに発生するS A Eは、C R Fページにも記録されなければならない。

【0731】

10

20

30

40

50

S A Eの報告に必要な最小限の情報には、治験責任医師の識別、施設番号、被験者番号、及び事象の記述が含まれる。適時な報告に必要とされる他の重要な情報は、S A E用語（複数可）、事象が重篤と見なされる理由（すなわち、重篤度基準）、及び治験責任医師による事象と試験治療薬との関係の評価である。事象の治療のために使用された薬剤または他の治療的手段、事象のために試験治療薬とともに取られた措置、及び事象の転帰／消散を含めたさらなるS A E情報がS A E用紙に記録される。

【0732】

すべての場合において、治験責任医師は、臨床症状の観察を継続し、S A Eの進行または転帰に関連するすべての重要な事実を報告するべきである。さらに、治験責任医師は、治験依頼者の薬物安全性担当者または指定者による要請を受けて、補足情報を提供することが求められる場合がある。

【0733】

S A Eの報告の際、以下の追加点が記される。

- ・S A Eの診断が分かるまたは疑われる場合、治験責任医師は、徴候や症状ではなく基本的なS A E用語として診断または症候群を報告する。徴候及び症状は、その後、事象の記述において記載され得る。

- ・死亡はS A Eとして報告されないが、死亡に先行する事象が未知でない限り、特定のS A Eの転帰として報告される。「説明できない死」または「原因不明の死」という用語は、原因がわからない場合に使用され得る。これらの状況では、死因を調査し、病因が特定された場合には診断を修正しなければならない。剖検を行った場合は、剖検報告を提出するべきである。

- ・ほとんどの入院ではS A Eの報告が必要であるが、次のように、一部の入院はS A Eの報告を必要としない：

- 治療の開始後に悪化していない既往症の選択的または以前から予定されていた手術または治療（例えば、以前から予定されていた腹壁ヘルニアの修復）。S A Eは、しかしながら、入院の延長をもたらす任意の外科的または手技上の合併症に関しては報告されなければならない。

- 予め指定された観察のための検査入院。

- 結果として病院での滞在が24時間未満であり、入院を必要としない事象（例えば、血尿での救急外来受診。結果として膀胱炎と診断され、経口抗生物質で自宅へ退院）。

【0734】

8.3 アテゾリズマブの特に注目すべき有害事象

【0735】

アテゾリズマブの特に注目すべき有害事象（A E S I）は、I C Iと関連する免疫介在有害事象、潜在的な薬物性肝臓障害の症例、及び試験治療薬による感染性因子の感染の疑いからなる（表8-1）。

【0736】

A E S Iは、その事象が重篤であるか重篤でないかにかかわらずS A E報告書を用いて治験依頼者または指定者に報告される。すべてのA E S Iは、セクション8.2に記載の通り、S A Eプロセスを用いて24時間以内に報告されなければならない。

【0737】

アテゾリズマブと関連する免疫介在有害事象の管理のための手引きは、プロトコル（セクション6.5.2.2）に示されているとともに、実施施設の処方情報及びアテゾリズマブの治験薬概要書にも見出すことができる。

表8-1：アテゾリズマブの特に注目すべき有害事象

- ・A L TまたはA S Tの上昇と同時にビリルビンの上昇または臨床的黄疸を含めた潜在的なD I L Iの症例であって、H y ' s L a wによって定義され、以下の所見に基づくもの：

- 治療中に発生したA L TまたはA S T > 3 × ベースライン値と同時に総ビリルビン > 2 × U L N（その内 ≥ 35 % が直接ビリルビンである）

- 治療中に発生したA L TまたはA S T > 3 × ベースライン値と同時に臨床的黄疸

・以下に定義する試験治療薬による感染性因子の感染の疑い
 ○あらゆる生物、ウイルス、または病原性もしくは非病原性の感染粒子（例えば、プリオンタンパク質感染感染性海綿状脳症）が感染性因子と見なされる。感染性因子の感染は、医薬品に曝露された患者において感染を示す臨床症状または検査所見から疑われる場合がある。この用語は、試験治療薬の汚染が疑われる場合にのみ適用される。

- ・肺炎
- ・大腸炎
- ・内分泌障害：糖尿病、膵炎、副腎不全、甲状腺機能亢進症、及び下垂体炎
- ・肝炎、ASTまたはALT > 10 × ULNを含む
- ・全身性エリテマトーデス
- ・神経障害：ギラン・バレー症候群、筋無力症候群または重症筋無力症、及び髄膜脳炎
- ・過敏症、注入関連の反応、サイトカイン放出症候群、インフルエンザ様疾患、全身性炎症反応症候群、及び全身免疫活性化を示唆する事象

- ・腎炎
- ・眼毒性（例えば、ブドウ膜炎、網膜炎）
- ・筋炎
- ・横紋筋融解症を含めた筋疾患
- ・≧グレード2の心疾患（例えば、心房細動、心筋炎、心膜炎）
- ・血管炎

ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、DILI, 薬物性肝障害、ULN, 正常上限。

【0738】

8.3.1 免疫関連の有害事象に関する一般情報

【0739】

抗PD-L1抗体アテゾリズマブ等のチェックポイント阻害剤の免疫調節特性は、免疫寛容を不均衡にし、自己免疫性炎症性病理学的機序を有するAEのサブセット（irAEと呼ばれる）を生成することができる。irAEは、すべての臓器または組織に作用し得る（Michotte et al 2016）。ほとんどのirAEはICIに曝露されてから最初の12週間以内に生じるが、一部は発症が遅延して現れる。irAEの診断は、ICIへの曝露及び観察されたAEの合理的な免疫系機序に基づくべきである。可能な場合はいつでも、組織学的検査または他の免疫系診断的評価を用いて診断を裏付けるべきである。腫瘍進行由来のAEを含めた他の病因は除外されるべきである。

【0740】

irAEの範囲は広く、一般的である場合も臓器特異的である場合もある。ICIで治療された被験者において一般的なirAEの例は、疲労、発熱、及び悪寒である。臓器特異的irAEは、皮膚炎（発疹、掻痒、白斑、口腔粘膜炎、及び歯肉炎）、腸炎（腹痛及び結腸炎症の臨床的または放射線学的証拠を伴う下痢）、ならびに内分泌障害（下垂体、甲状腺、副腎、精巣）からなる。内分泌機能異常の診断は、比較的非特異的な症状で困難である。内分泌軸のさらなる臨床検査が役立つ場合がある：プロラクチン（下垂体－視床下部機能）、T4及びTSH（下垂体－甲状腺機能）、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）（下垂体－生殖腺機能）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、及びコルチゾール（下垂体－副腎機能）。

【0741】

さらなる臓器特異的irAEには、肝炎（AST/ALT増加、肝腫脹、門脈周囲浮腫、門脈周囲リンパ節症、門脈周囲及び周囲の主要胆管へのリンパ球浸潤）、ならびに肺炎（急性間質性肺炎）が含まれる。頻度の低いirAEとしては、神経学的症候群（重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、無菌性髄膜炎）、眼のAE（ブドウ膜炎）、腎臓のAE（間質性腎炎）、心臓のAE（心筋炎）、及び膵臓のAE（リパーゼ増加）が挙げられる。

【0742】

irAEの医学的管理は、非ステロイド系及びステロイド系抗炎症薬によって免疫反応

を抑制することに重点を置いている。グレードの高い i r A E のための治療アルゴリズムは開発されており、I C I の曝露のために i r A E が疑われる被験者に対しては従うべきである (N a i d o o e t a l 2 0 1 5) 。

【0743】

8.4 有害事象の追跡

【0744】

試験治療薬の最後の投与後30日間進行しているすべてのS A E 及びA E S I、ならびに試験治療薬を中止すると決定した日以後30日間進行しており、試験治療薬の中止につながったグレード3または4と評価されたA E は、以下のいずれかまで追跡される。

- ・ A E が消散する
- ・ A E がグレード2以下に改善される
- ・ 治験責任医師が、事象が安定したまたは不可逆的であると判断する。

【0745】

この追跡要件はまた、試験治療薬を中止することを決定した日の>30日後に生じる関連するS A E に対しても適用される。

【0746】

さらに、試験治療薬を中止すると決定した後90日目までは、A E S I はC R F に記録される

【0747】

試験治療薬を中止することを決定した日以後30日間進行しているすべての他のA E の状態は、治療後追跡のための来院の時点で文書化される。

【0748】

8.5 他の安全上の考慮

【0749】

8.5.1 妊娠

【0750】

医学的に認められた避妊方法の使用は、試験中及び試験治療薬の最後の投与後5ヶ月間は極めて重要である。被験者が試験中に妊娠した場合、試験治療から外される。その女性は、妊娠の終わりまで追跡され、その乳児は、生後少なくとも12ヶ月は追跡されるべきである。男性被験者の女性パートナーが試験中に妊娠した場合、治験依頼者は、妊娠した女性パートナーに対して、その妊娠が終わるまで、及びその乳児のために生後少なくとも6ヶ月間は追跡を受けるように要請する。

【0751】

治験責任医師は、治験依頼者に妊娠のことを報告しなければならない。妊娠報告のための用紙は、要請に応じて試験施設に提供される。妊娠の結果（被験者の場合または被験者のパートナーの場合）及び生まれた子の医学的状态は、治験依頼者または指定者に報告されなければならない。いかなる出生異常や先天異常もS A E として報告されなければならないとともに、妊娠中に生じたいかなる他の有害事象も、必要に応じてA E またはS A E として報告されなければならない。

【0752】

8.5.2 投薬ミス／過剰投与

【0753】

投薬ミスとは、試験薬を、特定のプロトコルによって確立された投与計画以外で、またはそれを超えて投与することとして定義される。

【0754】

A E またはS A E をもたらす試験薬の過剰投与、誤用、悪用、または試験薬の投薬ミス（服用し忘れた分を除く）は、治験依頼者または指定者に対して24時間以内に報告することが必要である。投薬ミス報告のための用紙は、試験施設に提供される。

【0755】

過剰投与の場合、治験依頼者の医学モニターまたは指定者に、どのように対処すべき

10

20

30

40

50

かを速やかに相談すべきである。過剰投与の結果として生じるいかなる A E も、標準的な臨床診療に従って治療されるべきである。

【0756】

カボザンチニブの過剰投与のさらなる管理推奨については、治験薬概要書を参照されたい。

【0757】

9 統計的考察

【0758】

計画された分析の詳細は、別の統計分析計画 (SAP) に文書化される。要約は一般に、コホート／用量群ごとに及び全体として (全被験者) 提示される。正式な統計的検定はこの試験で計画されていない。選択された評価項目に対して信頼区間が計算される。

【0759】

9.1 検出力及び標本サイズ

【0760】

9.1.1 用量漸増段階

【0761】

用量漸増コホートごとの被験者数は、十分に確立された第1相の用量漸増試験デザインを基にして選択されている。被験者は、各コホートが最初は3名からなり、DLTが認められた人数を基に6名まで拡大する可能性がある「3プラス3」様式でコホートになる。漸増コホートの数及びMTDまたは推奨拡大段階用量を確立するのに必要な被験者の数ならびにスケジュールに応じて、合計9～36名の被験者がこの段階で登録され得る。

【0762】

9.1.2 拡大段階

【0763】

拡大コホートの目的は、ORRを推定し、この併用レジメンによる真の奏効率が単剤療法で予想されるものより良好であるかどうかを評価することである。従って、両側80%及び60%Bl y t h - S t i l l - C a s e l l a C IがORRに対して構築され、下限を解釈する場合にそれぞれ90%及び80%の片側信頼が得られる。拡大コホート用の標本サイズの被験者30名は、両側80%CIの下限が推定値から12パーセントポイントを超えないようにするために選択された。下限の片側解釈での80%及び60%両側CIの例は、観察されるORRの潜在的な値の範囲について表9-1に示される。

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 9 - 1 : 下限の片側解釈での拡大コホートの O R R に関する N = 3 0 についての B 1
y t h - S t i l l - C a s e l l a 信頼区間の例

観 察 され た 奏 効 (合 計 N = 3 0)	観 察 され た O R R	8 0 % 両 側 C I			6 0 % 両 側 C I		
		L C L	U C L	真の O R R ^a (9 0 % 信 頼)	L C L	U C L	真の O R R ^a (8 0 % 信 頼)
1 7	0 . 5 7	0 . 4 4	0 . 6 9	≥ 4 4 %	0 . 4 7	0 . 6 6	≥ 4 7 %
1 5	0 . 5 0	0 . 3 8	0 . 6 2	≥ 3 8 %	0 . 4 1	0 . 5 9	≥ 4 1 %
1 2	0 . 4 0	0 . 2 8	0 . 5 3	≥ 2 8 %	0 . 3 1	0 . 4 7	≥ 3 1 %
1 1	0 . 3 7	0 . 2 5	0 . 5 0	≥ 2 5 %	0 . 2 8	0 . 4 4	≥ 2 8 %
1 0	0 . 3 3	0 . 2 3	0 . 4 6	≥ 2 3 %	0 . 2 5	0 . 4 1	≥ 2 5 %
9	0 . 3 0	0 . 1 9	0 . 4 2	≥ 1 9 %	0 . 2 4	0 . 3 8	≥ 2 4 %
8	0 . 2 7	0 . 1 6	0 . 3 8	≥ 1 6 %	0 . 1 9	0 . 3 4	≥ 1 9 %
7	0 . 2 3	0 . 1 5	0 . 3 4	≥ 1 5 %	0 . 1 6	0 . 3 1	≥ 1 6 %
6	0 . 2 0	0 . 1 1	0 . 3 1	≥ 1 1 %	0 . 1 3	0 . 2 8	≥ 1 3 %
5	0 . 1 7	0 . 0 9	0 . 2 8	≥ 9 %	0 . 1 2	0 . 2 4	≥ 1 2 %
4	0 . 1 3	0 . 0 6	0 . 2 5	≥ 6 %	0 . 0 8	0 . 1 9	≥ 8 %

C I , 信頼区間、L C L , 下側信頼限界、O R R 客観的奏効率、U C L , 上側信頼限界。

^a 下限の片側解釈当たり。

【 0 7 6 4 】

拡大コホート 5 及び 7 での各々被験者 3 0 名の計画登録者を I C I 不応性疾患（事前の I C I 療法に対する最良効果として P D）の被験者 1 5 名及び I C I 耐性疾患（事前の I C I 療法に対する最良効果として C R、P R、S D）の被験者 1 5 名に分ける。標本サイズの被験者 1 5 名は、両側 8 0 % C I の下限が推定値から 1 9 パーセントポイントを超えないようにするために選択された。下限の片側解釈での 8 0 % 及び 6 0 % 両側 C I の例は、観察される O R R の潜在的な値の範囲について表 9 - 2 に示される。I C I 不応性及び／または I C I 耐性である被験者が、試験監督委員会によって定義される臨床的に意味のある O R R に達した場合、およそ 5 0 名の被験者をコホート 5 及び／または 7 に追加し（すなわち、コホート当たり合計 8 0 名の被験者まで）、まだ対処されていない高い要求と、I C I 療法に対する新規な再感作の作用機序を有するこの治療設定における組み合わせの安全性及び臨床効果をさらに検討する場合がある。拡大コホート 5 及び 7 で達成された O R R の臨床的有意性に関する試験監督委員会による決定は、必要に応じて、被験者 3 0 名のコホート全体または I C I 不応性疾患の被験者 1 5 名及び I C I 耐性疾患の被験者 1 5 名について、8 0 % C I の下限に基づく。拡大コホート 5 についての 2 0 ~ 2 5 % 及び拡大コホート 7 についての 1 5 ~ 2 0 % の目標 O R R を試験監督委員会による手引きとして使用する場合がある。これは通常、8 0 % の信頼性に相当し、真の O R R は n = 1 5 では ≥ 1 1 % または n = 3 0 では ≥ 1 3 % である。コホート 5 及び／または 7 の被験者の 5 0 名の追加による拡大は、観察された O R R に応じて、I C I 不応性または I C I 耐性のいずれかの被験者に限定される場合もあれば、両群からの被験者を含む場合もある。

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

表 9 - 2 : 下限の片側解釈での被験者 15 名の拡大コホートの O R R に関する $N = 15$ についての B l y t h - S t i l l - C a s e l l a 信頼区間の例

観 察 さ れ た 奏 効 (合 計 N = 1 5)	観 察 さ れ た O R R	8 0 % 両 側 C I			6 0 % 両 側 C I		
		L C L	U C L	真の O R R ^a (9 0 % 信 頼)	L C L	U C L	真の O R R ^a (8 0 % 信 頼)
9	0 . 6 0	0 . 4 2	0 . 7 7	$\geq 43\%$	0 . 4 6	0 . 7 0	$\geq 46\%$
7	0 . 4 7	0 . 2 8	0 . 6 4	$\geq 28\%$	0 . 3 3	0 . 6 1	$\geq 33\%$
6	0 . 4 0	0 . 2 3	0 . 5 7	$\geq 23\%$	0 . 3 0	0 . 5 4	$\geq 30\%$
5	0 . 3 3	0 . 2 0	0 . 5 1	$\geq 20\%$	0 . 2 3	0 . 4 6	$\geq 23\%$
4	0 . 2 7	0 . 1 2	0 . 4 4	$\geq 12\%$	0 . 1 6	0 . 3 9	$\geq 16\%$
3	0 . 2 0	0 . 1 0	0 . 3 6	$\geq 10\%$	0 . 1 1	0 . 3 3	$\geq 11\%$
2	0 . 1 3	0 . 0 6	0 . 2 8	$\geq 6\%$	0 . 0 8	0 . 2 3	$\geq 8\%$
1	0 . 0 7	0 . 0 1	0 . 2 3	$\geq 1\%$	0 . 0 3	0 . 1 6	$\geq 3\%$

C I , 信 頼 区 間、L C L , 下 側 信 頼 限 界、O R R 客 観 的 奏 効 率、U C L , 上 側 信 頼 限 界。

^a 下限の片側解釈当たり。

【 0 7 6 5 】

9 . 2 分 析 集 団

【 0 7 6 6 】

9 . 2 . 1 安 全 性 の 集 団

【 0 7 6 7 】

安全性の集団は、任意の試験治療薬を受けたすべての被験者からなる。登録は試験治療薬の受け入れによって定義されることから、登録された集団は、安全性の集団と異なるとは定義されない。

【 0 7 6 8 】

9 . 2 . 2 用 量 漸 増 集 団

【 0 7 6 9 】

用量漸増集団は、セクション 3 . 9 に従って置換されなかった被験者を含む。

【 0 7 7 0 】

9 . 2 . 3 他 の 集 団 (複 数 可)

【 0 7 7 1 】

追加の分析集団が S A P に定義される場合がある。

【 0 7 7 2 】

9 . 3 計 画 さ れ た 分 析

【 0 7 7 3 】

9 . 3 . 1 安 全 性 及 び 忍 容 性 の 分 析

【 0 7 7 4 】

安全性は、主に A E の評価及び臨床検査によって評価される。忍容性は、試験治療薬の変更及び中止の評価によって評価される。

【 0 7 7 5 】

9 . 3 . 1 . 1 有 害 事 象

【 0 7 7 6 】

C R Fに記録されている有害事象用語は、国際医薬用語集（M e d D R A）を用いた基本語に対応付けられる。治験責任医師は、C T C A E v 4を用いてA Eの重症度を分類し、各事象を試験治療薬に「関連しない」または「関連する」と判断する。試験治療薬の中止につながる有害事象もまた、治験責任医師によって試験中の疾患と因果関係がある、またはないと判断される。

【0777】

A E、i r A E、A E S I、及びS A Eの概要は、全発生率、報告された最悪の重症度、及び試験治療薬との関係別に器官別大分類ならびに基本語に従ってコホート別に一覧にされる。

【0778】

要約の各レベルでは、被験者はそのレベル内で経験する各A Eの基本語に対して1回のみカウントされる（すなわち、同じ基本語の事象の複数の発現は1回のみカウントされる）。

【0779】

報告された被験者の死亡はすべて、治療群、死因、及び試験治療薬との関係別に要約される。

【0780】

叙述もまた、用量漸増段階コホートの発生及び拡大、被験者の補充、観察されるD L T、C R Cの決定、ならびに推奨される拡大段階の用量の最終的な理論的根拠を記載するために作成される。

【0781】

9.3.1.2 臨床検査の結果

【0782】

選択された臨床検査の結果は、治療群別にまとめられ、最悪のベースライン後C T C A Eグレード及びベースラインからのずれまたは変化を評価する。

【0783】

9.3.1.3 試験治療

【0784】

試験治療のパラメータは、各薬剤、すなわち、カボザンチニブ及びアテゾリズマブに関して別々に示される。有害事象による用量低減、延期、中断、変更、及び／または中止を経験した被験者の数は、必要に応じて各薬剤に対して示される。試験治療の期間及び強度もまた表にされる。

【0785】

9.3.2 予備的な抗腫瘍活性の分析

【0786】

拡大段階の目標は、治験責任医師によって決定されるR E C I S T 1.1に従って確認されるC RまたはP Rの被験者の割合として定義されるO R Rを推定することである。同様に、O R Rは、治験責任医師によって探索的評価項目として判断される免疫反応の修正R E C I S Tを通じて判断される。O R Rは、各拡大コホート内及び用量漸増コホート内で独立して評価される。

【0787】

標的、非標的、及び新たな病変の評価に基づく腫瘍の最良総合効果は、以下の各カテゴリ：C R、P R、S D、P D、及び評価不能、における被験者の割合として提示され、O R Rを含む。歴史的な研究から単剤治療で期待される効果に対する併用療法の予備的な効果を評価する目的のため、拡大コホートでは、両側80%及び60% B l y t h - S t i l l - C a s e l l a C IがO R Rに対して提示され、下限を解釈する場合に90%及び80%の片側信頼が得られる。95%水準での信頼区間もまた、標準的な提示の慣例との整合性のために提示される。

【0788】

両側95% C Iを伴うP F S及びO Sの中央値は、カプラン・マイヤー法を用いて推定

10

20

30

40

50

される。

【0789】

奏効期間は、治験責任医師によって評価され、その後確認される、最初に記録された客観的奏効（CRまたはPR）から、放射線学的増悪もしくは死亡のいずれか早い方まで、またはこれらの事象の欠如もしくは非プロトコル抗がん療法の開始による打ち切りまでの期間として定義される。中央値及び信頼区間は、カプラン・マイヤー分析を用いて推定され、確認された客観的奏効を経験した患者に限定される。

【0790】

9.3.3 中間分析

【0791】

CRCは、用量漸増コホートからの累積データを審査する。

【0792】

拡大段階についての正式な中間分析は計画されていない。しかしながら、安全性及び抗腫瘍所見は、継続的に審査される。

【0793】

10 他の分析

【0794】

10.1 薬物動態分析

【0795】

カボザンチニブの血漿濃度は、有効な生物学的分析法を用いて治験依頼者または指定者によって分析される。考えられるカボザンチニブの分解産物もまた、試験中に採取されたPK血液試料にて評価され得る。記述統計量（例えば、数、平均及び／または中央値、標準偏差、及び変動係数）を使用して濃度－時間データを記述する。必要に応じて、これらのデータは集団のPKモデルを用いて分析される場合及び／またはメタ分析の一部として、他の試験からのデータと組み合わせられる場合がある。バイオマーカー、臨床的安全性パラメータ（例えば、選択されたAE）、または臨床反応に対する曝露の影響もまた探索され得る。PK分析の結果はまた、利用可能な安全性データと併せて評価される。

【0796】

アテゾリズマブ及び／またはアテゾリズマブの分解産物の濃度もまた、この試験における安全性及び／または有効性分析の評価に関連すると考えられる場合はPK血液試料にて測定され得る。

【0797】

10.2 バイオマーカー分析

【0798】

MET、AXL、PD-L1、及び臨床反応との潜在的な相関を含み得るがこれらに限定されなくてもよい分析ならびに他の分析（例えば、配列決定、FACS）を要約する。

【0799】

前述の開示は、明確さ及び理解の目的で、説明及び例によってある程度詳細に記載されている。本発明は、種々の具体的かつ好ましい実施形態及び技術を参照して記載されている。しかしながら、本発明の主旨及び範囲内に留まりながら、多くの変形及び修正が行われ得ることを理解されたい。添付の特許請求の範囲の範囲内で変更及び修正を実施できることは当業者には明らかであろう。従って、上の記載は、限定的ではなく、例示的であることを意図するものであることを理解すべきである。従って、本発明の範囲は、上の記載を参照して決定されるべきではなく、その代わりに、以下の添付の特許請求の範囲を、かかる特許請求の範囲の対象となる均等物の全範囲とともに参照して決定されるべきである。

【0800】

付録A：用量漸増段階に関する評価のスケジュール

【0801】

用量漸増段階に必要な評価のスケジュールをこの付録に提示する。

【0802】

セクション 3.5.1.1 に記載の通り、CRC は、用量漸増段階におけるいくつかのコホートについてカボザンチニブ導入投薬スケジュールを実施することを決定する場合がある。別々の表を 2 種の可能性がある投薬スケジュール、すなわち、標準的な投薬スケジュール（表 A-1）及びカボザンチニブ導入投薬スケジュール（表 A-2）に関して以下に示す。すべての他の評価は、投薬スケジュールに関係なく、示されたこのスケジュールに従って行われる。

【0803】

ほとんどの試験の評価及び手順（治療投与を含む）はサイクルで行われる。サイクル 1 の 1 日目（C1D1）は、任意の試験治療薬の初回投与日として定義される。サイクルは通常、21 日間隔であり、アテゾリズマブ注入日で始まり、次のアテゾリズマブ注入の前日に終わる。しかしながら、ある状況下では、サイクルの間アテゾリズマブが投与されない場合がある。

- ・カボザンチニブ導入投薬スケジュールが用量漸増段階中に採用される場合、アテゾリズマブの初回投与の前にカボザンチニブが投与される期間がサイクル 1 と定義される。
- ・試験依頼者届出により、アテゾリズマブ治療が中止されたがカボザンチニブ治療を続けることが許可された場合、アテゾリズマブを中止することを決定した日から始まる各連続 21 日間隔がサイクルと定義される。アテゾリズマブを中止することの決定が最後の注入後 21 日未満で行われる場合、次のサイクルは最後の注入後 22 日目に始まる。

【0804】

アテゾリズマブの投薬が延期される場合、サイクルは 21 日を超えて延長される場合がある。アテゾリズマブの投与の延期の間、被験者は、アテゾリズマブの最後の投与から 3 週間ごとに定期的な安全性確認の来院のために施設に戻るべきである。さらに、試験施設は、試験治療薬での再治療に関する被験者の安全性及び妥当性を観察するため、予定外の来院を毎週（または臨床適応があればより頻繁に）行うべきである。必要な場合はいつでも他の予定外の来院が認められる。さらなる詳細についてはセクション 5.5 を参照されたい。

【0805】

画像評価（CT、MRI、骨スキャン）は、試験治療薬の初回投与に基づいて、プロトコルが定義する固定間隔で行われ（第 1 週の 1 日目が [W1D1] と定義される）、これらの評価に関するその後のすべての時点は、同じ命名法が適用され、これらは治療投与の修正または中止を受けて修正されない。

【0806】

特に明記されない限り、副作用がない場合は、すべての予定来院は、プロトコルが指定する来院スケジュールの時間枠内で行われる。被験者が副作用を経験する場合は、試験治療薬をセクション 6.5 に記載の通りに変更または延期することができる。被験者がコントロールできない部分の事象（例えば、診療所の閉鎖、個人的な緊急事態、悪天候、休暇）によって定められた時間枠内に試験評価を受けることができない場合、その評価は、必要なスケジュールにできるだけ近く行われるべきである。血液生化学検査、血液学、及び尿検査に関する検査所見のパネルは、セクション 5.6.5 に定義される。

10

20

30

40

50

【表 A - 1 A】

表 A-1：用量漸増段階に関する評価のスケジュール：標準的な投薬スケジュール

登録前		登録後									
評価：	スクリーニング ^a (初回投与前)	サイクル1 (±3日)		サイクル2 (+3日)			サイクル3～8 (±3日)	サイクル9以降 (±5日)	治療後30日の追跡 (+14日)	延長された追跡	
		1日目	21日目	1日目	1021日目	1日目					
インフォームド コンセント (セ クション5.1)											
人口統計学、病 歴、及びがんの 既往 (セクショ ン5.6.1)	528日										
身体診察 ^e + 体 重 (セクショ ン5.6.2)	<28日	X 投与前	X	X ^d			各サイクルの1日目または最後のア テゾリズマブ投与後3週間ごと (注 入が延期される場合)。		X		
ECOG PS (セクショ ン5.6.2、付 録E)	528日 (+RCC被 験者に対して カルノフスキ ーPS)		X	X ^d			各サイクルの1日目または最後のア テゾリズマブ投与後3週間ごと (注 入が延期される場合)。		X		
バイタルサイン (セクショ ン5.6.3)	528日	X ^e	X	X ^e			各サイクルの1日目または最後のア テゾリズマブ投与後3週間ごと (注 入が延期される場合)。 ^e		X		

10

20

30

40

50

【表 A - 1 B】

1 2 誘導心電図 (セクシヨン 5. 6. 4) ^f	5 1 4 日	X ^g 投与前		X	^d X			C 3 D 1 から始めて各 4 回目のサイ クルの 1 日目 (すなわち、C 3 D 1、C 7 D 1 等) または最後のアデゾリズマブ投 与後 1 2 週間ごと (注入が延期される場 合)。		
中央検査機関に よる血液学検査 及び化学検査 (セクシヨン 5. 6. 5)	1 4 日	X ^{h, i} 投与前	X	X	X ^{h, i} 投与前			各サイクルの 1 日目または最後のア デゾリズマブ投与後 3 週間ごと (注 入が延期される場合)。 ^{h, i}		

10

20

30

40

50

【表 A - 1 C】

表 A-1：用量漸増段階に関する評価のスケジュール：標準的な投薬スケジュール

	登録前		登録後							治療後 30 日の追跡 (+ 1 延长了た追跡
	スクリーニング ^a (初回投与前)	中央検査機関による肝炎スクリーニング ^j (セクション 5. 6. 5)	サイクル 1 (± 3 日)			サイクル 2 (+ 3 日)			サイクル 3 ~ 8 (± 3 日)	サイクル 9以降 (± 5 日)
			1 日目	1 0 日目	1 1 日目	1 1 日目	1 0 2 1 日目	1 1 0 2 1 日目		
評価：										
中央検査機関による肝炎スクリーニング ^j (セクション 5. 6. 5)										
中央検査機関による PT / INR 及び PT' (セクション 5. 6. 5)	< 14 日		X ^g 投与前						C 3 D 1 から始めて各 3 回目のサイクルの 1 日目 (すなわち、C 3 D 1、C 6 D 1 等) または最後のアテゾリズマブ投与後 9 週間ごと (注 入が延期される場合)	X
実施施設による尿検査 (セクション 5. 6. 5)	14 日		X ^{g, h} 投与前	X	X ^h 投与前				各サイクルの 1 日目または最後のアテゾリズマブ投与後 3 週間ごと (注 入が延期される場合)	X
中央検査機関による尿検査 UPCR を含む (セクション 5. 6. 5)	14 日		X ^g 投与前	X	X ^d				C 3 D 1 から始めて 1 サイクルおきの 1 日目 (すなわち、C 3 D 1、C 5 D 1 等) または最後のアテゾリズマブ投与後 6 週間ごと (注 入が延期される場合)	X
実施施設による妊娠検査	< 7 日 血清		X ^g 投与前		(血清)				各サイクルの 1 日目または最後のアテゾリズマブ投与後 3 週間ごと (注 入が延期される場合)	X

10

20

30

40

50

【表 A - 1 D】

(セクシヨン 5. 6. 5)		(血 清)			た は 尿)		入が延期される場合)。(血清また は尿)		
中央検査機関に よる甲状腺機能 検査(セクシヨ ン5. 6. 5)	14日	X ^g 投与前	X	X ^d		C3D1から始めて各3回目のサイ クルの1日目(すなわち、C3D 1、C6D1等)または最後のアテ ゾリズマブ投与後9週間ごと(注 入が延期される場合)			
保存用腫瘍組織 試料 ^k (セクシヨ ン5. 6. 7)	X								

10

20

30

40

50

【表 A - 1 E】

表 A - 1 : 用量漸増段階に関する評価のスケジュール：標準的な投薬スケジュール

	登録前	登録後								
評価：	スクリーニング ^a （初回投与前）	サイクル1 （±3日）		サイクル2 （+3日）			サイクル3～8 （±3日）	サイクル9以降 （±5日）	治療後30日の追跡（+14日）	延長された追跡
		1日目	2日目	1日目	2日目	3日目				
腫瘍評価： CT/MRI 胸部、腹部、骨盤（セクション5. 6. 8）	5—28日	胸部、腹部、及び骨盤のCTまたは胸部CTと腹部及び骨盤のMRIは、すべての被験者においてスクリーニング時及び初回投与後6週間（±5日）ごと（W7D1、W13D1等）に行われる。試験の12ヶ月の終了後は、これらの評価は12週間（±7日）ごとに行われる。画像の整合性を確保するため、スクリーニング時に用いた同じ画像診断法及び取得プロトコルをその後の腫瘍評価に使用する。 CT/MRIは、試験治療薬が低減され、中断され、延期され、または中止されるかどうかにかかわらず、プロトコルが定義するスケジュールで行われ、腫瘍評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。腫瘍の画像検査は、治験責任医師によって判断されるRECIST1.1による放射線学的疾患増悪まで続ける。RECIST1.1に従う放射線学的疾患増悪前に試験治療薬を中止した被験者に関しては、定期的な画像評価を可能であればRECIST1.1に従う放射線学的増悪またはその後の抗がん療法の開始まで続けるべきである。 所定の時点でのRECIST1.1に従うPRまたはCRは、奏効基準を最初に満たした後、>4週間の反復評価で確認しなければならない。試験治療薬を続けるRECIST1.1に従うPDの被験者は、最初のPD基準を満たした後>4週間は腫瘍測定の結果を確認される。確認の腫瘍スキャン後に治療を続ける被験者については、定期的な画像検査を継続する。 脳のMRI（またはCT）は、RCCのすべての被験者において、及び脳転移の既往または臨床症状を有するUCの被験者でスクリーニング時に行われる。初回投与後、脳のMRI（またはCT）スキャンは、既知の治療された脳転移を有する被験者においてのみ必要とされる。評価は、初回投与後12週間（7日）ごと（W13D1、W26D1等）に行われる。これらの評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。画像の整合性を確								
腫瘍評価： MRI/CT 脳（セクション5. 6. 8）	<28日									

胸部、腹部、及び骨盤の CT または胸部 CT と腹部及び骨盤の MRI は、すべての被験者においてスクリーニング時及び初回投与前 6 週間 (±5 日) ごと (W7D1、W13D1 等) に行われる。試験の 12 ヶ月の終了後は、これらの評価は 12 週間 (±7 日) ごとに行われる。画像の整合性を確保するため、スクリーニング時に用いた同じ画像診断法及び取得プロトコルをその後の腫瘍評価に使用する。

CT/MRI は、試験治療薬が低減され、中断され、延期され、または中止されるかどうかにかかわらず、プロトコルが定義するスケジュールで行われ、腫瘍評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。腫瘍の画像検査は、治療責任医師によって判断される RECIST 1.1 による放射線学的疾患増悪まで続ける。RECIST 1.1 に従う放射線学的疾患増悪前に試験治療薬を中止した被験者に関しては、定期的な画像評価を可能であれば RECIST 1.1 に従う放射線学的増悪またはその後の抗がん療法の開始まで続けるべきである。

所定の時点での RECIST 1.1 に従う PR または CR は、奏効基準を最初に満たした後、> 4 週間の反復評価で確認しなければならない。試験治療薬を続ける RECIST 1.1 に従う PD の被験者は、最初の PD 基準を満たした後 > 4 週間は腫瘍測定の結果を確認される。確認の腫瘍スキャン後に治療を続ける被験者については、定期的な画像検査を継続する。

脳の MRI (または CT) は、RCC のすべての被験者において、及び脳転移の既往または臨床症状を有する UC の被験者でスクリーニング時に行われる。初回投与前、脳の MRI (または CT) スキャンは、既知の治療された脳転移を有する被験者においてのみ必要とされる。評価は、初回投与前 12 週間 (7 日) ごと (W13D1、W26D1 等) に行われる。これらの評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。画像の整合性を確

10

20

30

40

50

【表 A - 1 F】

		保するため、スクリーニング時に用いた同じ画像診断法及び取得プロトコルをその後の腫瘍評価に使用する。（注：この試験の適格性要件を満たすためには、脳転移は治療されている必要があり、試験治療薬の初回投与前少なくとも4週間は安定してはならない。スクリーニング評価の過程で脳転移が確認されていない被験者は、臨床適応がない限り、治療開始後に脳の画像検査を受ける必要はない）。
		CT/MRIは、試験治療薬が低減され、中断され、延期され、または中止されるかどうかにかかわらず、プロトコルが定義するスケジュールで行われ、腫瘍評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。腫瘍の画像検査は、治験責任医師によって判断されるRECIST1.1による放射線学的疾患増悪まで続ける。RECIST1.1に従う放射線学的疾患増悪前に試験治療薬を中止した被験者に関しては、定期的な画像評価を可能であればRECIST1.1に従う放射線学的増悪またはその後の抗がん療法の開始まで続けるべきである
骨スキャン（セクシヨン5.6.8）	<28日	デクネチウム骨スキャン（TBS）は、骨転移の既往または臨床症状（すなわち、骨痛）を有する被験者でスクリーニング時に行われる。試験治療薬の開始後、骨スキャンは、骨病変が確認されている被験者において、または新たな骨転移を示唆する徴候及び症状によって臨床適応がある場合にのみ必要とされる。初回投与後の評価は、通常の臨床診療に従う（およそ、最初の12ヶ月間は12週ごと、その後は24週ごと）。これらの評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。骨スキャンは、必要に応じてCT/MRIでの確認画像検査を指示するために使用され（これらCT/MRIの所見は、RECISTv1.1の評価に使用される）、骨スキャンの所見単独をこの試験における増悪の判断に使用するべきではない。骨スキャンの評価は、最後のCT/MRIスキャンの日に終了する。骨スキャンのスケジュールが最後のCT/MRIスキャンと一致しない場合は、最後のCT/MRIが行われた後にさらなる骨スキャンを必要としない。

10

20

30

40

50

【表 A - 1 G】

表 A - 1 : 用量漸増段階に関する評価のスケジュール：標準的な投薬スケジュール

	登録前	登録後									
評価：	スクリーニング ^a (初回投与前)	サイクル1 (±3日)		サイクル2 (+3日)			サイクル3～8 (±3日)		I サイクル9以降 (±5日)	治療後3 0日の追 跡(+1 4日)	延長され た追跡
		1日目	2日目	1日目	1日目	2日目	1日目	2日目	1日目		
		C1D1 (治療前、アテゾリズマブ注入後およそ5分&カボザンチニブ投与後2時間、4時間、及び6～8時間) ならびにC1D10、C2D1、及びC3D1の投与前。									
P K血液試料 ¹ (セクシヨン5. 6. 6. 1)		X							1		
血液試料－薬理遺伝学 (セクシヨン5. 6. 7)	投与前										
血液試料－FACSによる免疫細胞プロファイリング (セクシヨン5. 6. 7)											
血液試料－血清／血漿バイオマーカー (セクシヨン5. 6. 7)											
血液試料－細胞及び／または血漿薬理ゲノム学 (セクシヨン5. 6. 7)											
併用薬 (セクシヨ	試験治療薬の初回投与の28日前から、試験治療薬を中止すると決定した日の30日後まで摂取される併										

10

20

30

40

50

【表 A - 1 H】

ン 7)	用薬を記録する。
有害事象（セクシ ョン 8. 1、8. 2、及び 8. 3. 1）	インフォームドコンセントから試験治療薬を恒久的に中止すると決定した日の 30 日後（A E S I につい ては 90 日後）まで、新たなまたは悪化する A E を記録する。A E の情報は、試験来院時に採集されると ともに、任意の時点に電話で、または被験者の自発報告によって採集される場合もある。試験治療薬の初 回投与の当日、投与前及び投与後の A E が記録される。試験治療薬を恒久的に中止することを決定した日 以後 30 日間進行しているある特定の A E 及びすべての S A E は、消散まで、または治験責任医師が、当 該事象が安定もしくは不可逆的であると判断するまで追跡される（セクション 8. 4 参照）。

10

20

30

40

50

【表 A - 1 I】

表 A - 1 : 用量漸増段階に関する評価のスケジュール：標準的な投薬スケジュール

登録前		登録後										治療後 30 日の追跡 (+ 14 日)	12 週間ごと死亡まで治療後追跡
評価：	スクリーニング ^a (初回投与前)	サイクル1 (± 3 日)		サイクル2 (+ 3 日)			サイクル3 ~ 8 (± 3 日)	サイクル9 以降 (± 5 日)					
		1 日目	2 日目	1 日目	2 日目	3 日目							
アテゾリズマブ投薬 ^b (セクション 6. 2)													
カボザンチニブ投薬 (セクション 6. 2)					X								
毎日のカボザンチニブ投薬日誌 (セクション 5. 6. 8. 3)													
カボザンチニブの調剤 / 返却及び服薬順守の報告 (セクション 6. 3)													
追加の抗がん治療及び生存状態 (セクション 5. 3 及び 5. 3)													
追加の抗がん治療及び生存状態 (セクション 5. 3 及び 5. 3)													

10

20

30

40

50

【表 A - 1 J】

跡のため の来院
6. 10)

10

20

30

40

a スクリーニング評価の結果は、試験治療薬の初回投与前に審査し、被験者が適格性基準を満たすことを確認しなければならない。

b インフォームドコンセントは、試験治療薬の初回投与の28日より前に取得してもよいが、任意の試験特有の手順が行われる前に提供されなければならない。しかしながら、インフォームドコンセントの前に日常診療の一部として行われた評価は、その施設のIRB／ECの方針によって許可される場合は、スクリーニング評価として利用することができる。

症状に応じた身体診察を試験治療薬の初回投与前のC1D1及びその後の安全性評価のための来院時に行う。

50

^d C 2 D 1 に予定されている評価は、サイクル 1 の終わりの 3 日間に同じ評価が行われた場合には行う必要はない。

^e アテゾリズマブ注入の開始前 60 分以内にバイタルサインを測定するべきであり、臨床適応があれば、さらに注入の間及びその後にバイタルサイン測定を行うべきである。

^f 臨床適応があれば、追加の E C G を行う。

^g この評価は、スクリーニング後、C 1 D 1 の初回投与前に治療に対する適合性を確認することを目的としている。この評価が C 1 D 1 前の 14 日（妊娠検査の場合は 7 日）以内のスクリーニング中に行われた場合、被験者の臨床状態が変化（例えば、臨床状態の悪化を示す新たな症状の発現）しない限り、この評価を C 1 D 1 で行う必要はない。この評価が C 1 D 1 に行われる場合、その結果は、施される任意の治療の前に治験責任医師に利用可能でなければならない、かつ治験責任医師によって審査されなければならない。

10

^h 血液生化学検査、血液学、及び尿検査の試料を採取しなければならない、これらの結果は、試験で投与される任意のアテゾリズマブ注入前 72 時間以内に審査されなければならない。

ⁱ 実施施設のこれらパネルの検査値評価は、迅速な時間枠で治験責任医師がその結果を必要とする場合に取得され、使用される場合がある。検査値評価に関するより詳細な情報に関しては、セクション 5.6.5 及びラボラトリーマニュアルを参照されたい。

^j スクリーニング時に評価される B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体（抗体検査が陽性であれば H C V の R N A の反射検査による）。

^k 初回投与前に可能なときにはいつでも腫瘍組織（保存用）を採取する。ホルマリン固定パラフィン包埋（F F P E）腫瘍ブロックが好ましいが、これが不可能な場合、12 枚の未染色の新たに切り出した F F P E スライドを取得するべきである。詳細な指示については、トランスレーショナル医療のラボラトリーマニュアルを参照されたい。

20

^l C 1 D 1 後、カボザンチニブの前の投与のおよそ 8 時間後またはそれ以降に P K 試料を採取するべきであり、カボザンチニブがその日に投与される場合、カボザンチニブ投与の前に P K 試料を採取するべきである。治験責任医師は、被験者にカボザンチニブの最も近い以前の投与の日時を尋ね、この情報は適切な C R F ページに記録される。

^m アテゾリズマブの投与は、19 日未満の間隔では施さない。

30

40

50

【表 A - 2 A】

表 A - 2 : 用量漸増段階に関する評価のスケジュール : カボザンチニブ導入投薬スケジュール

	登録前	登録後											
評価：	スクリーニング ^a （初回投与前）	サイクル1 （±3日）	サイクル2 （±3日）			サイクル3～8 （±3日）	サイクル9以降 （±5日）	治療後30日の追跡 （+14日）	延長された追跡				
			1日目	10日目	21日目								
インフォームドコンセント（セクション5.1）													
人口統計学、病歴、及びがんの既往（セクション5.6.1）	28日												
身体診察 ^e +体重（セクション5.6.2）	28日	X 投与前	X	X	X	各サイクルの1日目 ^d または最後のアテゾリズマブ投与後3週間ごと（注X入が延期される場合）。							
ECOG PS（セクション5.6.2、付録E）	28日（+RCC被験者に対して付カルノフスキーN）			X	X	各サイクルの1日目 ^d または最後のアテゾリズマブ投与後3週間ごと（注X入が延期される場合）。							
バイタルサイン（セクション5.6.3）	28日	X ^e	X ^e	X	X	各サイクルの1日目または最後のアテゾリズマブ投与後3週間ごと（注X入が延期される場合）。							
12誘導心電図（セクション14）	14日	X ^g	X	X	X	C4D1から始めて各4回目のサイクルの1日目（すなわち、C4D	X						

10

20

30

40

50

【表 A - 2 B】

5. 6. 4) ⁱ								1、C 8 D 1 等) または最後のアデ ゾリズマブ投与後 1 2 週間ごと (注 入が延期される場合)。		
中央検査機関に よる血液学検査 及び化学検査 (セクシヨン 5. 6. 5)		h X	投与前					各サイクルの 1 日目または最後のア デゾリズマブ投与後 3 週間ごと (注 入が延期される場合)。 ^{h i}		X

10

20

30

40

50

【表 A - 2 C】

表 A - 2 : 用量漸増段階に関する評価のスケジュール : カボザンチニブ導入投薬スケジュール

	登録前	登録後							治療後 30 日の追跡 (+ 14 日)	延長された追跡
評価：	スクリーニング ^a (初回投与前) ,	サイクル 1 (± 3 日)		サイクル 2 (+ 3 日)		サイクル 3 ~ 8 (± 3 日)	サイクル 9 以降 (± 5 日)			
		1 日目	2 日目	1 日目	2 日目					
中央検査機関による肝炎スクリーニング ^j (セクション 5 . 6 . 5)										
中央検査機関による PT / INR 及び PTT (セクション 5 . 6 . 5)	14 日	X ^g 投与前				X		C4D1 から始めて各 3 回目のサイクルの 1 日目 (すなわち、C4D1、C7D1 等) または最後のアテゾリズマブ投与後 9 週間ごと (注入が延期される場合)		
実施施設による尿検査 (セクション 5 . 6 . 5)	14 日	X ⁱ 投与前			X ⁱ 投与前	X		各サイクルの 1 日目または最後のアテゾリズマブ投与後 3 週間ごと (注入が延期される場合) ⁱ		
中央検査機関による尿検査 UPCR を含む (セクション 5 . 6 . 5)	14 日	X ^g 投与前				X		C4D1 から始めて 1 サイクルおきの 1 日目 (すなわち、C4D1、C6D1 等) または最後のアテゾリズマブ投与後 6 週間ごと (注入が延期される場合)		
実施施設による妊娠検査 (セク	< 7 日 血清	X ^g 投与前			血清 (ま			各サイクルの 1 日目または最後のアテゾリズマブ投与後 3 週間ごと (注	X	

10

20

30

40

50

【表 A - 2 D】

シヨ ン 5 . 6 . 5)	(血 清)	た は 尿)	入 が 延 期 さ れ る 場 合) 。 (血 清 ま た は 尿)		
中央検査機関による甲状腺機能検査 (セクシヨ ン 5 . 6 . 5)	X ^g 投与前	X	C 4 D 1 から始めて各 3 回目のサイクルの 1 日目 (すなわち、C 4 D 1、C 7 D 1 等) または最後のアデゾリズマブ投与後 9 週間ごと (注入が延期される場合)		
保存用腫瘍組織試料 ^k (セクシヨ ン 5 . 6 . 7)	X				

10

20

30

40

50

【表 A - 2 E】

表 A - 2 : 用量漸増段階に関する評価のスケジュール：カボザンチニブ導入投薬スケジュール

評価：	登録前	登録後									
		サイクル 1 (±3 日)		サイクル 2 (+3 日)			サイクル 3 ~ 8 (±3 日)			サイクル 9 以降 (±5 日)	
		1 日目	2 日目	1 日目	1 日目	2 日目	1 日目	1 日目	2 日目	3 日目	治療後 30 日の追跡 (+1 日)
腫瘍評価： CT/MRI 胸部、腹部、骨盤 (セクシヨン 5. 6. 8)	登録前 スクリーニング ^a (初回投与前) 28 日	胸部、腹部、及び骨盤の CT または胸部 CT と腹部及び骨盤の MRI は、すべての被験者においてスクリーニング時及び初回投与後 6 週間 (±5 日) ごと (W7D1、W13D1 等) に行われる。試験の 12 ヶ月の終了後は、これらの評価は 12 週間 (±7 日) ごとに行われる。画像の整合性を確保するため、スクリーニング時に用いた同じ画像診断法及び取得プロトコルをその後の腫瘍評価に使用する。 CT/MRI は、試験治療薬が低減され、中断され、延期され、または中止されるかどうかにかかわらず、プロトコルが定義するスケジュールで行われ、腫瘍評価のスケジュールは、アテゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。腫瘍の画像検査は、治験責任医師によって判断される RECIST 1.1 による放射線学的疾患増悪まで続ける。RECIST 1.1 に従う放射線学的疾患増悪前に試験治療薬を中止した被験者に関しては、定期的な画像評価を可能であれば RECIST 1.1 に従う放射線学的増悪またはその後の抗がん療法の開始まで続けるべきである。 所定の時点での RECIST 1.1 に従う PR または CR は、奏効基準を最初に満たした後、> 4 週間の反復評価で確認しなければならない。試験治療薬を続ける RECIST 1.1 に従う PD の被験者は、最初の PD 基準を満たした後 > 4 週間は腫瘍測定の結果を確認される。確認の腫瘍スキャン後に治療を続ける被験者については、定期的な画像検査を継続する。									
腫瘍評価： MRI/CT 脳 (セクシヨン 5. 6. 8)	28 日	脳の MRI (または CT) は、RCC のすべての被験者において、及び脳転移の既往または臨床症状を有する UC の被験者でスクリーニング時に行われる。初回投与後、脳の MRI (または CT) スキャンは、既知の治療された脳転移を有する被験者においてのみ必要とされる。評価は、初回投与後 12 週間 (±7 日) ごと (W13D1、W26D1 等) に行われる。これらの評価のスケジュールは、アテゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。画像の整合性を									

10

20

30

40

50

【表 A - 2 F】

		確保するため、スクリーニング時に用いた同じ画像診断法及び取得プロトコルをその後の腫瘍評価に使用する。（注：この試験の適格性要件を満たすためには、脳転移は治療されている必要があり、試験治療薬の初回投与前少なくとも4週間は安定してはならない。スクリーニング評価の過程で脳転移が確認されていない被験者は、臨床適応がない限り、治療開始後に脳の画像検査を受ける必要はない）。
		CT/MRIは、試験治療薬が低減され、中断され、延期され、または中止されるかどうかにかかわらず、プロトコルが定義するスケジュールで行われ、腫瘍評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。腫瘍の画像検査は、治験責任医師によって判断されるRECIST1.1による放射線学的疾患増悪まで続ける。RECIST1.1に従う放射線学的疾患増悪前に試験治療薬を中止した被験者に関しては、定期的な画像評価を可能であればRECIST1.1に従う放射線学的増悪またはその後の抗がん療法の開始まで続けるべきである
骨スキャン (セクショナル 5.6.8)	骨スキャン <28日	テクネチウム骨スキャン(TBS)は、骨転移の既往または臨床症状(すなわち、骨痛)を有する被験者でスクリーニング時に行われる。試験治療薬の開始後、骨スキャンは、骨病変が確認されている被験者において、または新たな骨転移を示唆する徴候及び症状によって臨床適応がある場合にのみ必要とされる。初回投与後の評価は、通常の臨床診療に従う(およそ、最初の12ヶ月間は12週ごと、その後は24週ごと)。これらの評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。骨スキャンは、必要に応じてCT/MRIでの確証画像検査を指示するために使用され(これらCT/MRIの所見は、RECIST v1.1評価に使用される)、骨スキャンの所見単独をこの試験における増悪の判断に使用するべきではない。骨スキャンの評価は、最後のCT/MRIスキャンの日に終了する。骨スキャンのスケジュールが最後のCT/MRIスキャンと一致しない場合は、最後のCT/MRIが行われた後にさらなる骨スキャンを必要としない。

10

20

30

40

50

【表 A - 2 G】

表 A - 2 : 用量漸増段階に関する評価のスケジュール : カボザンチニブ導入投薬スケジュール

	登録前	登録後									
	スクリーニング ^a (初回投与前)	サイクル1 (±3日)		サイクル2 (+3日)				サイクル3～8 (±3日)	サイクル9以降 (±5日)	治療後30日の追跡 (+1日)	延長された追跡
評価:		1日目	0日目	2日目	1日目	0日目	2日目	1日目		4日目	
PK血液試料 ^b (セクシオン5.6.6.1)											
血液試料－薬理遺伝学 (セクシオン5.6.7)		X 投与前									
血液試料－FACSによる免疫細胞プロファイル (セクシオン5.6.7)					C1D1、C2D1、及びC2D10の投与前 (選択された施設で行われ得る)						
血液試料－血清／血漿バイオマーカー (セクシオン5.6.7)					C1D1、C2D1、C2D10、及びC3D1の投与前。 任意の試料が治験責任医師によって増悪の初発症候時に採取され得る。						
血液試料－細胞及び／または血					C1D1、C2D1、C2D10、及びC3D1の投与前。 任意の試料が治験責任医師によって増悪の初発症候時に採取され得る。						

10

20

30

40

50

【表 A - 2 H】

薬理ゲノム学 (セクシオン 5. 6. 7)		
併用薬 (セクシ オン7)	試験治療薬の初回投与の28日前から、試験治療薬を中止すると決定した日の30日後まで摂取される併用薬を記録する。	
有害事象 (セク シオン8. 1、 8. 2、及び 8. 3. 1)	インフォームドコンセントから試験治療薬を恒久的に中止すると決定した日の30日後 (A E S I について は90日後) まで、新たなまたは悪化するA E を記録する。A E の情報は、試験来院時に採集されるときも に、任意の時点で電話で、または被験者の自発報告によって採集される場合もある。試験治療薬の初回投与 の当日、投与前及び投与後のA E が記録される。試験治療薬を恒久的に中止することを決定した日以後30 日間進行しているある特定のA E 及びすべてのS A E は、消散まで、または試験責任医師が、当該事象が安 定もしくは不可逆的であると判断するまで追跡される (セクション8. 4 参照)。	

10

20

30

40

50

【表 A - 2 I】

表 A - 2 : 用量漸増段階に関する評価のスケジュール : カボザンチニブ導入投薬スケジュール

	登録前	登録後											
		サイクル1 (±3日)		サイクル2 (+3日)									
	スクリーニング ^a (初回投与前)	1日目	2日目	1日目	1日目	2日目	1日目	サイクル3～8 (±3日)	サイクル9以降 (±5日)	治療後30日 の追跡 (+1日) 追跡			
評価： (セクシオン, 6. 2)		アデゾリ ズマブ投 薬,, , アデゾリ ズマブ		X				は、試験治療薬が中止されるま で、診療所にて、3週間(－2 日)ごとに各サイクルの1日目に I V注入として投与される。					
カボザンチニブ 投薬 (セクシ オン6. 2)		カボザンチニブは、C1D1に診療所にて投与され、その後は自宅です1日 1回、試験治療薬が中止されるまで服用される。											
毎日のカボザン チニブ投薬日誌 (セクシオン 5. 6. 8. 3)		カボザンチニブ治 療薬の服用量は、 C2D1からC2 D21まで毎日記 録される。											
カボザンチニブ の調剤／返却及 び服薬順守の報 告 (セクシオン 6. 3)		カボザンチニブは3週間ごとに被験者に調剤される。											
追加の抗がん治 療及び生存状態								(+7日) 30 日の後		12週間 ごと			

10

20

30

40

50

【表 A - 2 J】

で 死 亡 ま ま 後 追 め 治 療 の た め の 来 院 跡	
(セ ク シ ョ ン 5. 3 及 び 5. 6. 1 0)	

10

20

30

40

a スクリーニング評価の結果は、試験治療薬の初回投与前に審査し、被験者が適格性基準を満たすことを確認しなければならない。

b インフォームドコンセントは、試験治療薬の初回投与の28日より前に取得してもよいが、任意の試験特有の手順が行われる前に提供されなければならない。しかしながら、インフォームドコンセントの前に日常診療の一部として行われた評価は、その施設のIRB／ECの方針によって許可される場合は、スクリーニング評価として利用することができる。

・症状に応じた身体診察を試験治療薬の初回投与前のC1D1及びその後の安全性評価のための来院時に行う。C3D1に予定されている評価は、サイクル2の終わりの3日間

50

に同じ評価が行われた場合には行う必要はない。

e アテゾリズマブ注入の開始前 60 分以内にバイタルサインを測定するべきであり、臨床適応があれば、さらに注入の間及びその後にバイタルサイン測定を行うべきである。

f 臨床適応があれば、追加の ECG を行う。

g この評価は、スクリーニング後、C1D1 の初回投与前に治療に対する適合性を確認することを目的としている。この評価が C1D1 前の 14 日（妊娠検査の場合は 7 日）以内のスクリーニング中に行われた場合、被験者の臨床状態が変化（例えば、臨床状態の悪化を示す新たな症状の発現）しない限り、この評価を C1D1 で行う必要はない。この評価が C1D1 に行われる場合、その結果は、施される任意の治療の前に治験責任医師に利用可能でなければならない、かつ治験責任医師によって審査されなければならない。

h 実施施設のこれらパネルの検査値評価は、迅速な時間枠で治験責任医師がその結果を必要とする場合に取得され、使用される場合がある。検査値評価に関するより詳細な情報に関しては、セクション 5.6.5 及びラボラトリーマニュアルを参照されたい。

血液生化学検査、血液学、及び尿検査の試料を採取しなければならない、これらの結果は、試験で投与される任意のアテゾリズマブ注入前 72 時間以内に審査しなければならない。スクリーニング時に評価される B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体（抗体検査が陽性であれば HCV の RNA の反射検査による）。

k 初回投与前に可能なときにはいつでも腫瘍組織（保存用）を採取する。ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）腫瘍ブロックが好ましいが、これが不可能な場合、12 枚の未染色の新たに切り出した FFPE スライドを取得するべきである。詳細な指示については、トランスレーショナル医療のラボラトリーマニュアルを参照されたい。

l C1D1 後、カボザンチニブの前の投与のおよそ 8 時間後またはそれ以降に PK 試料を採取するべきであり、カボザンチニブがその日に投与される場合、カボザンチニブ投与の前に PK 試料を採取するべきである。治験責任医師は、被験者にカボザンチニブの最も近い以前の投与の日時を尋ね、この情報は適切な CRF ページに記録される。

m アテゾリズマブの投与は、19 日未満の間隔では施さない。

【0807】

付録 B：拡大段階に関する評価のスケジュール

【0808】

拡大段階に必要な評価のスケジュールを以下の表においてこの付録に提示する。PK 及びバイオマーカー試料採取の時点が標準的な投薬スケジュールとカボザンチニブ導入投薬スケジュールでわずかに異なるため、これらの評価に対して重複行をこの表に提示する。カボザンチニブ導入投薬スケジュールの行は、明確にするためにグレーで提示される。

【0809】

ほとんどの試験の評価及び手順（治療投与を含む）はサイクルで行われる。サイクル 1 の 1 日目（C1D1）は、任意の試験治療薬の初回投与日として定義される。アテゾリズマブの投薬が延期される場合、サイクルは 21 日を超えて延長される場合がある。サイクルは通常、21 日間隔であり、アテゾリズマブ注入日で始まり、次のアテゾリズマブ注入の前日に終わる。しかしながら、治験依頼者届出により、アテゾリズマブ治療が中止されたがカボザンチニブ治療を続けることが許可された場合、アテゾリズマブを中止することを決定した日から始まる各連続 21 日間隔がサイクルと定義される。アテゾリズマブを中止することの決定が最後の注入後 21 日未満で行われる場合、次のサイクルは最後の注入後 22 日目に始まる。

【0810】

アテゾリズマブの投与の延期の間、被験者は、アテゾリズマブの最後の投与から 3 週間ごとに定期的な安全性確認の来院のために施設に戻るべきである。さらに、試験施設は、試験治療薬での再治療に関する被験者の安全性及び妥当性を観察するため、予定外の来院を毎週（または臨床適応があればより頻繁に）行うべきである。必要な場合はいつでも他の予定外の来院が認められる。さらなる詳細についてはセクション 5.5 を参照されたい。

【0811】

10

20

30

40

50

画像評価（ＣＴ、ＭＲＩ、骨スキャン）は、試験治療薬の初回投与に基づいて、プロトコルが定義する固定間隔で行われ（第１週の１日目が〔Ｗ１Ｄ１〕と定義される）、これらの評価に関するその後のすべての時点は、同じ命名法が適用され、これらは治療投与の修正または中止を受けて修正されない。

【０８１２】

特に明記されない限り、副作用がない場合は、すべての予定来院は、プロトコルが指定する来院スケジュールの時間枠内で行われる。被験者が副作用を経験する場合は、試験治療薬をセクション６．５に記載の通りに変更または延期することができる。被験者がコントロールできない部分の事象（例えば、診療所の閉鎖、個人的な緊急事態、悪天候、休暇）によって定められた時間枠内に試験評価を受けることができない場合、その評価は、必要なスケジュールにできるだけ近く行われるべきである。血液生化学検査、血液学、及び尿検査に関する検査所見のパネルは、セクション５．６．５に定義される。

【０８１３】

10

20

30

40

50

【表 B - 1】

付録B：拡大段階に関する評価のスケジュール				
	登録前	登録後		
	スクリーニング (初回 投与前)	サイクル1 (±3 日)	サイクル9以降 (15日)	治療後30日の追跡 (+1延長された追跡)
評価：		サイクル2～8 (±3日)		
インフォームド コンセント (セ クション5.1)				
人口統計学、病 歴、及びがんの 既往 (セクション 5.6.1)	<28日			
身体診察、+ 体 重 (セクション 5.6.2)	28日 (身長と ともに)	CID1 (投与前)	各サイクルの1日目または最後の アテゾリズマブ投与後3週間 ごと (注入が遅延される場合)	X
ECOGパフォーマンス (+RCC 患者に対する セクション5.6.2、 付録E)	28日 (+RCC 患者に対する セクション5.6.2、 付録E)	CID1 (投与前)	各サイクルの1日目または最後の アテゾリズマブ投与後3週間 ごと (注入が遅延される場合)	X

【 0 8 1 4 】

【表 B - 2】

付録B：拡大段階に関する評価のスケジュール

評価：	登録前		登録後		治療後30日の追跡(+14日)	延長された追跡
	スクリーニング ^a (初回投与前)	サイクル1 (±3日)	サイクル2～8 (±3日)	サイクル9以降 (±5日)		
バイタルサイン (セクシオン5. 6. 3)	<28日	C1D1 ^d	各サイクルの1日目または最後のアテゾリズマブ投与後3週間ごと (注入が延期される場合) ^d		X	
12誘導心電図 (セクシオン5. 6A) ^e	<14日	C1D1 ^f 投与前	C3D1から始めて各4回目のサイクルの1日目 (すなわち、C3D1、C7D1等) または最後のアテゾリズマブ投与後12週間ごと (注入が延期される場合)		X	
中央検査機関による血液学検査及び化学検査 (セクシオン5. 6. 5)	<14日	C1D1 ^{g, h} 投与前	各サイクルの1日目または最後のアテゾリズマブ投与後3週間ごと (注入が延期される場合)		X	
CRPCについてのみ：テストステロン (セクシオン5. 6. 5) 及びPSA (セクシオン5. 6. 8. 3)	28日 (PSA及びテストステロン)		PSAのみ：最初の6ヶ月間は各3回目のサイクルの1日目、その後は各5回目のサイクルの1日目			
中央検査機関による肝炎スクリーニング ^g (セクシオン5. 6. 5)	X					
中央検査機関によるPTT/INR及びPTT (セクシオン5. 6. 5)	<14日	C1D1 ^f 投与前	C3D1から始めて各3回目のサイクルの1日目 (すなわち、C3D1、C6D1等) または最後のアテゾリズマブ投与後9週間ごと (注入が延期され		X	

10

20

30

40

50

【表 B - 3】

					る場合)			
実施施設による尿検査 (セクシヨン 5. 6. 5)	14 日	C1D1 ^g 投与前			各サイクルの 1 日目または最後のアテゾリズマブ投 与後 3 週間ごと (注入が延期される場合) ^g	X		
中央検査機関による尿検査 UPCR を含む (セクシ ヨン 5. 6. 5)	14 日	C1D1 ^f 投与前			C3D1 から始めて 1 サイクルおきの 1 日目 (すな わち、C3D1、C5D1 等) または最後のアテゾ リズマブ投与後 6 週間ごと (注入が延期される場 合)	X		
実施施設による妊娠検査 (セクシヨン 5. 6. 5)	< 7 日 (血清)	C1D1 ^f 投与前 (血清)			各サイクルの 1 日目または最後のアテゾリズマブ投 与後 3 週間ごと (注入が延期される場合) (尿)			
中央検査機関による甲状腺機能検査 (セクシ ヨン 5. 6. 5)	14 日	C1D1 ^f 投与前			C3D1 から始めて各 3 回目のサイクルの 1 日目 (すなわち、C3D1、C6D1 等) または最後の アテゾリズマブ投与後 9 週間ごと (注入が延期され る場合)	X		

【0815】

10

20

30

40

50

【表 B - 4】

付録B：拡大段階に関する評価のスケジュール

		登録前		登録後			
評価：	試験開始 （初回 投与前）	スクリーニング （初回 投与前）		サイクル 1 （ ± 3 日）		サイクル2～8（ ± 3日）	
		サイクル 9以降（ ± 5 日）		治療後 30日の追 跡（ ± 1 4日）		延長され た追跡	
保存用腫瘍組織 試料 （セクション 5. 6. 7）	X						
任意の腫瘍生検 （セクション 5. 6. 7）		保存組織が評価可能な場合は試験治療薬の初回投与前に採取する場合がある。 評価不能な場合、組織を試験治療薬の初回投与前に採取する場合がある。					
腫瘍評価： CT/MRI 胸部、腹部、骨 盤 （セクション 5. 6. 8）	528日	胸部、腹部、及び骨盤のCTまたは胸部CTと腹部及び骨盤のMRIは、すべての被験者においてスクリーニング時及び初回投与前6週間（ ± 5日）ごと（W7D1、W13D1等）に行われる。試験の12ヶ月の終了後は、これらの評価は12週間（ ± 7日）ごとに行われる。画像の整合性を確保するため、スクリーニング時に用いた同じ画像診断法及び取得プロトコルをその後の腫瘍評価に使用する。 CT/MRIは、試験治療薬が低減され、中断され、延期され、または中止されるかどうかにかかわらず、プロトコルが定義するスケジュールで行われ、腫瘍評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。腫瘍の画像検査は、治験責任医師によって判断されるRECIST1.1による放射線学的疾患増悪まで続ける。RECIST1.1に従う放射線学的疾患増悪前に試験治療薬を中止した被験者に関しては、定期的な画像評価を可能であればRECIST1.1に従う放射線学的増悪またはその後の抗がん療法の開始まで続けるべきである。 所定の時点でのRECIST1.1に従うPRまたはCRは、奏効基準を最初に満たした後、					

10

20

30

40

50

【表 B - 5】

		> 4 週間の反復評価で確認しなければならぬ。試験治療薬を続ける RECIST 1. 1 に従う P D の被験者は、最初の P D 基準を満たした後 > 4 週間は腫瘍測定の結果を確認される。確認の腫瘍スキャン後に治療を続ける被験者については、定期的な画像検査を継続する。
腫瘍評価： MRUCT 脳 (セクシヨン 5. 6. 8)	528 日	脳のMRI (またはCT) は、RCC 及び NSCLC のすべての被験者において、及び脳転移の既往または臨床症状を有する UC 及び CRPC の被験者でスクリーニング時に行われる。初回投与後、脳のMRI (またはCT) スキャンは、既知の治療された脳転移を有する被験者においてのみ必要とされる。評価は、初回投与後 12 週間 (± 7 日) ごと (W13D1、W26D1 等) に行われる。これらの評価の評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。画像の整合性を確保するため、スクリーニング時に用いた同じ画像診断法及び取得プロトコルをその後の腫瘍評価に使用する。(注：この試験の適格性を満たすためには、脳転移は治療されている必要がある、試験治療薬の初回投与前少なくとも 4 週間は安定していなくてはならない。スクリーニング評価の過程で脳転移が確認されていない被験者は、臨床適応がない限り、治療開始後に脳の画像検査を受ける必要はない)。 CT/MRI は、試験治療薬が低減され、中断され、または中止されるかどうかにかかわらず、プロトコルが定義するスケジュールで行われ、腫瘍評価のスケジュールは、アデゾリズマブ投薬スケジュールと無関係である。腫瘍の画像検査は、治験責任医師によって判断される RECIST 1. 1 による放射線学的疾患増悪まで続ける。RECIST 1. 1 に従う放射線学的疾患増悪前に試験治療薬を中止した被験者に関しては、定期的な画像評価を可能であれば RECIST 1. 1 に従う放射線学的増悪またはその後の抗がん療法の開始まで続けるべきである

【0816】

10

20

30

40

50

【表 B - 6】

付録 B : 拡大段階に関する評価のスケジュール

	登録前	登録後			
	スクリーニング ^a (初回投与前)	サイクル1 (± 3 日)	サイクル2～8 (± 3 日)	サイクル9以降の追跡 (± 5 日)	治療後30日 (± 4 日) 延長された追跡
評価：					
骨スキャン (セクシヨン 5 . 6 . 8)	28 日	デクネチウム骨スキャン (TBS) は、CRPCを有するすべての被験者において、及び骨転移の既往または臨床症状 (すなわち、骨痛) を有する RCC、UC、または NSCLC の被験者でスクリーニング時に行われる。試験治療薬の開始後、骨スキャンは、骨病変が確認されている被験者において、または新たな骨転移を示唆する徴候及び症状によって臨床適応がある場合のみ必要とされる。初回投与後の評価は、通常の臨床診療に従う (および、最初の12ヶ月間は12週ごと、その後は24週ごと)。骨スキャンは、必要に応じてCT/MRIでの確証画像検査を指示するために使用され (これらCT/MRIの所見は、RECIST v1.1 の評価に使用される)、骨スキャンの所見単独をこの試験における増悪の判断に使用するべきではない。骨スキャンの評価は、最後のCT/MRI スキャンの日に終了する。骨スキャンのスケジュールが最後のCT/MRI スキャンと一致しない場合は、最後のCT/MRI が行われた後にさらなる骨スキャンを必要としない。			
標準的な投薬スケジュールに関する薬物動態及びバイオマーカーの血液試料評価					
PK 血液試料 ^k (セクシヨン 5 . 6 . 6 . 1)		C1D1 (治療前、およびアテゾリズマブ注入後5分&カボザンチニブ投与後2時間) ならびにC2D1及びC3D1の投与前。			
血液試料—薬理遺伝学 (セクシヨン 5 . 6 . 7)	投与前	X			
血液試料—		C1D1及びC2D1の投与前 (選択された施設			

10

20

30

40

50

【表 B - 7】

F A C S による 免疫細胞プロフ アイリング ¹ (セ クシヨン 5 . 6 . 7)		で行われ得る)			
血液試料－血清 ／血漿バイオマ ーカー ⁱ (セクシ ヨン 5 . 6 . 7)		C 1 D 1、C 2 D 1、及びC 3 D 1 の投与前。 任意の試料が治験責任医師によって増悪の初発症候時に採取され得る。			
血液試料－細胞 及び／または血 漿薬理ゲノム学 ¹ (セクシヨン 5 . 6 . 7)		C 1 D 1、C 2 D 1、及びC 3 D 1 の投与前。 任意の試料が治験責任医師によって増悪の初発症候時に採取され得る。			
カボザンチニブ導入投薬スケジュールに関する薬物動態及びバイオマーカーの血液試料評価					
P K 血液試料 ^k (セクシヨン 5 . 6 . 6 . 1)		C 1 D 1 (治療前及びカボザンチニブ投与後 2 時間) ならびに C 2 D 1 及び C 3 D 1 の投与前。			
血液試料－薬理 遺伝学 (セクシ ヨン 5 . 6 . 7)	投与前	X			

【 0 8 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 B - 8】

付録 B : 拡大段階に関する評価のスケジュール

評価 :	登録前		登録後		サイクル 9 以降の追跡 (+ 1 日)	治療後 30 日	延長された追跡
	スクリーニング ^a (初回投与前)	サイクル 1 (± 3 日)	サイクル 2 ~ 8 (± 3 日)	サイクル 9 以降の追跡 (+ 1 日)			
血液試料 - FACS による免疫細胞プロファイリング ¹ (セクション 5.6.7)			C1D1 及び C2D1 の投与前 (選択された施設で行われ得る)				
血液試料 - 血清 / 血漿 パイオマーカー ¹ (セクション 5.6.7)			C1D1、C2D1、及び C3D1 の投与前。 任意の試料が治験責任医師によって増悪の初発症候時に採取され得る。				
血液試料 - 細胞及び / または 血漿 薬理ゲノム学 ¹ (セクション 5.6.7)			C1D1、C2D1、及び C3D1 の投与前。 任意の試料が治験責任医師によって増悪の初発症候時に採取され得る。				
併用薬 (セクション 7)	試験治療薬の初回投与の 28 日前から、試験治療薬を中止すると決定した日の 30 日後まで摂取される併用薬を記録する。						
有害事象 (セクション 8.1、及び 8.2、及び	インフォームドコンセントから試験治療薬を恒久的に中止すると決定した日の 30 日後 (AESI については 90 日後) まで、新たなまたは悪化する AE を記録する。AE の情報は、試験来院時に採集されるときにも、任意の時点で電話で、または被験者の自発報告によって採集される場合もある。試験治療薬の初回投与						

10

20

30

40

50

【表 B - 9】

8. 3. 1)	の当日、投与前及び投与後の A E が記録される。試験治療薬を恒久的に中止することを決定した日以後 3 0 日間進行しているある特定の A E 及びすべての S A E は、消散まで、または治験責任医師が、当該事象が安定もしくは不可逆的であると判断するまで追跡される (セクション 8. 4)。			
アデゾリズマブ 投薬' (セクシ ョン 6. 2)	アデゾリズマブは、I V 注入により診療所にて投与される。標準的な 投薬スケジュール: C 1 D 1 に最初の注入、カボザンチニブ導入投薬 スケジュール: C 2 D 1 に最初の注入。その後のアデゾリズマブの注 入は、試験治療薬が中止されるまで、3 週間 (- 2 日) ごとに各サイ クルの 1 日目に投与される。			
カボザンチニブ 投薬 (セクシ ョン 6. 2)	カボザンチニブは、C I D I に診療所にて投与され、その後は自宅で 1 日 1 回、試験治療薬が中止されるまで服用される。			
経口試験薬の調 剤/返却 及び服薬順守の 報告 (セクシ ョン 6. 3)	カボザンチニブは 3 週間ごとに被験者に調剤される			

【0 8 1 8】

10

20

30

40

50

【表 B - 10】

付録 B : 拡大段階に関する評価のスケジュール	
登録前	登録後
評価 :	延長された追跡
追加の抗がん治療及び生存状態 (セクシヨ 5. 3 及び 5. 6. 10)	12 週間ごと 死亡まで治療後追跡のための来院
スクリーニング評価の結果は、試験治療薬の初回投与前に審査し、被験者が適格性基準を満たすことを確認しなければならない。	30 日の治療後追跡 (+14 日)
インフォームドコンセントは、試験治療薬の初回投与の 28 日より前に取得してもよいが、任意の試験特有の手順が行われる前に提供されなければならない。しかしながら、インフォームドコンセントの前に日常診療の一部として行われた評価は、その施設の IRB / EC の方針によって許可される場合は、スクリーニング評価として利用することができる。	サイクル 9 以降 (±5 日)
症状に応じた身体診察を試験治療薬の初回投与前の C1D1 及びその後の安全性評価のための来院時に行う。	サイクル 2 ~ 8 (±3 日) (±7 日) 30 日の後
	サイクル 1 (±3 日)
	スクリーニング (初回投与前)

付録 B : 拡大段階に関する評価のスケジュール

a スクリーニング評価の結果は、試験治療薬の初回投与前に審査し、被験者が適格性基準を満たすことを確認しなければならない。

b インフォームドコンセントは、試験治療薬の初回投与の 28 日より前に取得してもよいが、任意の試験特有の手順が行われる前に提供されなければならない。しかしながら、インフォームドコンセントの前に日常診療の一部として行われた評価は、その施設の IRB / EC の方針によって許可される場合は、スクリーニング評価として利用することができる。

c 症状に応じた身体診察を試験治療薬の初回投与前の C1D1 及びその後の安全性評価のための来院時に行う。

10

20

30

40

50

d アテゾリズマブ注入の開始前 60 分以内に常にバイタルサインを測定するべきであり、臨床適応があれば、さらに注入の間及びその後にバイタルサイン測定を行うべきである。

e 臨床適応があれば、追加の ECG を行う。

f この評価は、スクリーニング後、初回投与前に治療に対する適合性を確認することを目的としている。この評価が初回投与（C1D1）前の 14 日（妊娠検査の場合は 7 日）以内のスクリーニング中に行われた場合、被験者の臨床状態が変化（例えば、臨床状態の悪化を示す新たな症状の発現）しない限り、この評価を C1D1 で行う必要はない。この評価が C1D1 に行われる場合、その結果は、施される任意の治療の前に治験責任医師に利用可能でなければならず、かつ治験責任医師によって審査されなければならない。

g 血液生化学検査、血液学、及び尿検査の試料を採取しなければならず、これらの結果は、試験で投与される任意のアテゾリズマブ注入前 72 時間以内に審査されなければならない。

h 実施施設のこれらパネルの検査値評価は、迅速な時間枠で治験責任医師がその結果を必要とする場合に取得され、使用される場合がある。検査値評価に関するより詳細な情報に関しては、セクション 5.6.5 及びラボラトリーマニュアルを参照されたい。

スクリーニング時に評価される B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体（抗体検査が陽性であれば HCV の RNA の反射検査による）。

試験治療薬の初回投与前に可能なときにはいつでも腫瘍組織（保存用）を採取する。ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）腫瘍ブロックが好ましいが、これが不可能な場合、12 枚の未染色の新たに切り出した FFPE スライドを取得するべきである。詳細な指示については、トランスレーショナル医療のラボラトリーマニュアルを参照されたい。

k C1D1 後、カボザンチニブの前の投与のおよそ 8 時間後またはそれ以降に PK 試料を採取するべきであり、カボザンチニブがその日に投与される場合、カボザンチニブ投与の前に PK 試料を採取するべきである。治験責任医師は、被験者にカボザンチニブの最も近い以前の投与の日時を尋ね、この情報は適切な CRF ページに記録される。

l 任意の腫瘍組織が得られ、かかる組織試料の採取が、バイオマーカー分析のために予定された採血と同時期でない場合には、追加の血液試料を採取するべきである

m アテゾリズマブの投与は、19 日未満の間隔では施さない。

【0819】

付録 C：維持段階

【0820】

すべての試験評価項目を適切に評価するために十分なデータが集められた時点で、治験依頼者によって施設届出がなされると、試験治療薬を続けている被験者は試験維持段階に入る。維持段階の開始に際して、治験依頼者は、この試験の薬物の安全性及び有効性プロファイルが、規制の目的を十分に確立したと考える。

【0821】

維持段階では、被験者は、プロトコルが定義する中止に関する基準を満たすまで、試験治療薬を受け続ける（プロトコルセクション 3.8）。被験者は、定期的な安全性評価（実施施設の臨床検査を含む）及び腫瘍評価を受ける。これらの評価の方法と頻度は、標準治療を通じて行われる。被験者の安全性を保障するために被験者の来院が十分な頻度で行われるようにすること及び適切な評価が行われるようにすることは、治験責任医師の義務である。

【0822】

まだ試験に登録されている被験者の重要な安全性情報を集め続けるため、SAE、AE SI、及び他の報告可能な事象（妊娠及び後遺症を伴う投薬ミス）の報告を、プロトコルに従って継続する（セクション 8.2.1）。

【0823】

さらに、重篤であるかどうかにかかわらず、以下の AE は、プロトコルのセクション 8.2 に記載の SAE の報告と同じプロセスを用いて報告される（SAE の報告のタイムライン要件は、これらのカテゴリーに報告される非重篤事象には適用されないとしても）。

10

20

30

40

50

・重篤であるかどうかにかかわらず、試験治療薬の中止につながる有害事象（i r A Eを含む）

・重篤であるかどうかにかかわらず、試験治療薬の用量変更につながる（すなわち、試験治療薬の中断、延期、または低減を引き起こす）有害事象（i r A Eを含む）

【0824】

試験薬の管理は、セクション6.4に記載の通りに続ける。

【0825】

以下の維持段階の評価スケジュールを参照されたい。試験治療薬の供給を受けるため、被験者には、安全性及び標準治療に従って行われる腫瘍評価のため、診療所への通院よりも頻繁に試験施設に来院することが必要になる場合がある。

【0826】

施設での観察のための来院は、G C Pへの順守、プロトコルの服薬順守、適切な被験者の安全性追跡、試験薬の管理、ならびにS A E及び他の報告可能な事象の報告を確保するため、低い頻度で行われる。

【0827】

維持段階では、C R Fに入力されるデータはない。試験の中央検査機関の試料は採取されない。実施施設の結果は、その試験の実施施設の管理業務委託先に提出しない。

【0828】

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

維持段階に関する評価のスケジュール

試験期間／来院		試験後追跡のための来院
評価	被験者が試験治療薬を受けている間（治療が恒久的に中止されるまで）	S / a
試験薬の管理	試験薬が調剤されるごと	
試験治療薬	アデゾリズマブ：3週間（－2日）に1回、カボザンチニブ：毎日 試験治療は、中止に関する基準を満たすまで継続する場合がある（セクション3.6）。届出により、被験者は、この組み合わせの一方の成分での治療を中止して他方を続けることが許可される場合がある。	
安全性評価：臨床検査及び実施施設	標準治療の頻度	
SAE, A E S I、及び他の報告可能な事象（妊娠及び投薬ミス）の報告	セクション8.2に従い、試験依頼者に報告を提出する	
A E（i r A Eを含む）の報告、重篤または重篤でない； ・試験治療薬の中止につながる ・試験治療薬の用量変更につながる （すなわち、試験治療薬の中断、延期、または低減を引き起こす）	セクション8.2に従うSAEの報告のためのもと同じプロセスにより、試験依頼者に報告を提出する SAEの報告のタイムライン要件は、これらのカテゴリーに報告される非重篤事象には適用されない	
腫瘍評価：SOCによる画像検査法	標準治療の頻度	

AE, 有害事象, i r A E, 免疫関連の有害事象, SAE, 重篤な有害事象, SOC, 標準治療。

電子症例報告書に入力されるデータはない。実施施設の結果は、その試験の実施施設の管理業務委託先に提出しない。放射線画像は、試験の中央画像検査委託先に提出しない。

。治療後の来院は、被験者が所有したままの未使用の試験薬をすべて返却する目的で要請される場合がある。

【0829】

付録D：既存の自己免疫疾患及び免疫不全

【0830】

被験者は、後天性もしくは先天性の免疫不全または自己免疫疾患の既往について慎重に調べられるべきである。以下の表に挙げられた免疫不全または自己免疫疾患のいずれかの既往がある被験者は、この試験への参加から除外される。この除外に対して考えられる例外としては、以下のものを挙げることができる。

・自己免疫疾患の臨床上の疑いが低い、アトピー性疾患または小児期の関節痛等の実体の病歴がある被験者

10

20

30

40

50

・安定した用量の甲状腺補充ホルモンを受ける、自己免疫関連甲状腺機能低下症、インスリン投与法を受けているコントロールされた1型糖尿病、または気管支拡張剤の間欠的投与を必要とする喘息の既往を有する被験者

・感染性因子の処置後に消散した、急性感染症の一過性の自己免疫の発現を呈する被験者（例えば、急性ライム病関節炎）

【0831】

自己免疫の除外の不確実性に関しては、治験依頼者に連絡する。

【0832】

自己免疫疾患及び免疫不全

【表1-11】

10

急性散在性脳脊髄炎	皮膚筋炎	神経性筋強直症
	1型糖尿病	オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群
アジソン病	自律神経失調症	視神経炎
強直性脊椎炎	後天性表皮水疱症	Ord甲状腺炎
抗リン脂質抗体症候群	妊娠性類天疱瘡	天疱瘡
	巨細胞性動脈炎	悪性貧血
再生不良性貧血	グッドパスチャー症候群	結節性多発動脈炎
自己免疫性溶血性貧血	グレーブス病	多発性関節炎
自己免疫性肝炎	ギラン・バレー症候群	多腺性自己免疫症候群
自己免疫性副甲状腺機能低下症	橋本病	
自己免疫性下垂体炎	IgA腎症	原発性胆汁性肝硬変
自己免疫性心筋炎	炎症性腸疾患	乾癬
自己免疫性卵巣炎	間質性膀胱炎	ライター症候群
自己免疫性精巣炎	川崎病	関節リウマチ
自己免疫性血小板減少性紫斑病	ランバート・イートン筋無力症症候群	サルコイドーシス
		強皮症
ベーチェット病	エリテマトーデス	シェーグレン症候群
水疱性類天疱瘡	ライム病ー慢性	全身硬直症候群
慢性疲労症候群	メニエール症候群	高安動脈炎
慢性炎症性脱髄性多発神経障害	モーレン潰瘍	潰瘍性大腸炎
	斑状強皮症	白斑
チャーグ・ストラウス症候群	多発性硬化症	フォークト・小柳・原田症候群
クローン病	重症筋無力症	ウェゲナー肉芽腫症

20

30

40

【0833】

【表 E】

付録 E：パフォーマンスステータス基準

E C O G パフォーマンスステータススケール		カルノフスキーパフォーマンスステータススケール	
グレード	説明	パーセント	説明
0	正常な活動。全く問題なく活動でき、すべての発病前のパフォーマンスが制限なく行える。	100	正常、患者が訴える症状なし、病気の証拠なし。
		90	正常活動可能。軽度な疾患の徴候または症状。
1	症状はあるが歩行可能。肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる（例えば、軽い家事、事務作業）。	80	努力して正常活動可能。疾患の何らかの徴候または症状。
		70	自分自身の世話はできるが、正常の活動や活発な作業を行うことはできない。
2	日中の<50%をベッドで過ごす。歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業活動はできない。起きている時間の50%超はベッド外で過ごす	60	時折介助を必要とするが、自分に必要なことはほとんどできる。
		50	かなりの支援及び頻繁な医療が必要。
3	日中の>50%をベッドで過ごす。限られた自分の身の回りのことしかできず、起きている時間の50%超をベッドか椅子で過ごす。	40	障害があり、特別な介護及び支援が必要。
		30	重度の障害、入院適応。死は差し迫っていない。
4	100%寝たきり。全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。	20	非常に重症、入院適応。死は差し迫っていない。
		10	瀕死、死期が切迫している。
5	死亡。	0	死亡。

10

20

30

【0834】

付録 F：固形がん効果判定基準バージョン 1.1 (RECIST 1.1) Eisenhauer et al 2009 より

【0835】

定義

【0836】

ベースライン：ベースラインとは、試験治療薬を受ける前に行われた最も近い評価と定義される。ベースラインの評価は、プロトコルの適格性基準に定義された期間内に行われなくてはならない。

【0837】

測定可能な病変：以下に示すリンパ節を除いて、測定可能な病変は、CT スキャンで > 10 mm として少なくとも 1 次元（最も長い径が記録される）で正確に測定され得るものとして定義される（CT スキャンが 5 mm を超えるスライス厚を有する場合、測定可能な病変の最小サイズは、スライス厚の 2 倍である）。

40

50

・病理学的に拡大され測定可能であると考えられるためには、リンパ節はCTスキャンによって評価される場合、短軸で $> 15\text{ mm}$ でなければならない（CTスキャンスライス厚は 5 mm 以下であることが推奨される）。ベースライン及び追跡では、短軸のみが測定され記録される。

・MRIは、いくつかの解剖学的部位の病変については造影CTで代用され得るが、肺の病変では代用されない。測定するための最小サイズは、スキャンがスライス厚 5 mm 及びギャップなしで行われる限り、CTに対するものと同じ（ 10 mm ）である。MRIがより厚いスライスで行われる場合、ベースラインで測定可能な病変のサイズはスライス厚の2倍であるべきである。スライス間にギャップがある事象では、ベースラインで測定可能な病変のサイズの判断においてこれもまた考慮する必要がある。

【0838】

測定不能病変：小さい病変（最も長い径 $< 10\text{ mm}$ または短軸が $> 10 \sim < 15\text{ mm}$ の病的リンパ節）を含めたすべての他の病変（または疾患部位）は測定不能と見なされる。短軸が $< 10\text{ mm}$ のリンパ節は、非病的であると見なされ、記録も追跡もされない。骨の病変、軟膜疾患、腹水、胸水／心外膜液、真皮リンパ管炎／肺炎、及び腹部腫瘍（CTによってもMRIによっても追跡されない）は測定不能と見なされる。

【0839】

標的病変：すべての病変臓器を代表する、最大で臓器当たり2個及び合計5個までの測定可能な病変すべては、標的病変として特定され、ベースラインで測定及び記録される。標的病変は、それらのサイズ（最も長い径の病変）を基にして選択され、すべての病変臓器を代表し、それら自体が再現性のある反復測定に適している病変であるべきである。時折、最も大きな病変がそれ自体再現性のある測定に適さないことがあり、この状況では、再現性良く測定することができる次に大きな病変を選択するべきである。標的病変は、各評価時に測定される（非結節性病変については最長軸、測定可能な悪性結節性病変については最短軸）。

【0840】

非標的病変：すべての測定不能な病変（短軸が $> 10 \sim < 15\text{ mm}$ の病的リンパ節を含む）及び5つの標的病変を超えるすべての測定可能な病変を含めたすべての他の病変（または疾患部位）は、非標的病変として識別され、ベースラインで記録される。これらの病変の測定は必須ではないが、それぞれの存在、不在、またはまれに明白な増悪は、追跡を通して記録されるべきである。短軸が $< 10\text{ mm}$ のリンパ節は、非病的であると見なされ、記録も追跡もされない。

【0841】

測定可能な疾患の存在下での非標的病変の増悪と見なされる、明白な増悪とは、標的疾患にSDまたはPRがある場合であっても、全体的な腫瘍量はその治療の中止に値するのに十分増加したような非標的疾患における実質的な悪化として定義される。

【0842】

特別な考慮

【0843】

臨床検査による病変はこの試験においては奏効に使用されない。

【0844】

嚢胞性病変

・放射線学的に定義される単純嚢胞の基準を満たす嚢胞性病変は、定義により、単純嚢胞であるため、悪性病変とは見なされない（測定可能でも測定不能でもない）。

・嚢胞性転移を示すと考えられる嚢胞性病変は、それらが上記測定可能性の定義を満たす場合に測定可能な病変と見なすことができる。しかしながら、非嚢胞性病変が同じ対象に存在する場合、標的病変としての選択はこれらが好ましい。

【0845】

骨病変

・骨スキャン、PETスキャン、または単純写真は、骨病変を測定するためには適切な画

10

20

30

40

50

像検査技術とは見なされない。

・断層画像検査技術、例えば、CTまたはMRIによって評価することができる識別可能な軟組織成分を伴う溶解性骨病変または混合溶解性－芽球性病変は、その軟組織成分が上記測定可能性の定義を満たす場合、測定可能病変であると考えることができる。

・芽球性病変は測定不能である。

以前に局所治療を受けた病変

・以前に照射された領域、または他の局所領域療法に供された領域に位置している病変は、測定可能であるとは見なされない。

【0846】

画像検査法

【0847】

識別及び報告された各病変を特徴づけるためにベースラインで使用されたものと同じ評価方法及び同じ技術を各追跡評価の間に使用するべきである。すべての測定値は、定規またはノギスを用いて測定し、メートル表記で記録するべきである。画像検査に基づく評価は、追跡されている病変（複数可）が画像化することができないが臨床検査では評価される場合を除いて、臨床検査による評価よりも好ましい（生検により確定診断された胸部の可視病変（複数可）に関して）。

【0848】

胸部X線：胸部X線は、この試験においては奏効評価に使用されない。

【0849】

従来のCT及びMRI：この指針では、CTのスライス厚が5mm以下であるという仮定に基づいて、CTスキャンでの病変の測定可能性を定義している。CTスキャンのスライス厚が5mmより厚い場合、測定可能な病変の最小サイズはスライス厚の2倍である。MRIはまた、肺以外のある特定の状況（例えば、ボディースキャン）でも適用可能である。

【0850】

MRIの使用は依然として複雑な問題である。MRIは、優れたコントラスト、空間、及び時間分解能を有するが、MRIには多数の画像取得変数が関与しており、それらが画質、病変検出、及び測定に大きく影響を与える。さらに、MRIの利用可能性は世界的に多様である。CTと同様、MRIが行われる場合、使用されるスキャンシーケンスの技術仕様書は、疾患の種類及び位置の評価に対して最適化されるべきである。さらに、CTと同様、追跡時に使用されるモダリティは、ベースラインで使用されたものと同じであるべきであり、病変は、同じパルスシーケンスで測定／評価されるべきである。すべてのスキャナー、身体の部分、及び疾患に対して特定のMRIパルスシーケンスパラメータを規定することは、RECIST指針の範囲を超える。理想的には、同じ種類のスキャナーを用いるべきであり、画像取得プロトコルは、以前のスキャンに可能な限り細かく従うべきである。ボディースキャンは、可能であれば息止めスキャン技術で行うべきである。

【0851】

陽電子放出断層撮影は、この試験においては奏効評価に使用されない。超音波検査：超音波検査は、この試験においては奏効評価に使用されない。

【0852】

骨スキャンは、骨病変の骨成分の存在または消失を評価するために使用される。CTまたはMRIスキャンは、骨スキャンの結果を確認するために使用される。確認用に好ましい方法はMRIである。

【0853】

腫瘍マーカー：腫瘍マーカーは、変化を評価され得るが、この試験においては進行性疾患を判断するためには使用されない。

【0854】

細胞学、組織学：治療中に出現または悪化する任意の浸出液の起源は、細胞学的に確認されない限り悪性とは見なされる。

10

20

30

40

50

【0855】

時点評価

【0856】

腫瘍評価の頻度及びスケジュールは、プロトコルに定義される。スケジュールは、試験治療薬が低減され、中断され、延期され、または中止されるかどうかにかかわらず、維持されるべきである。

【0857】

ベースラインでは、腫瘍及びリンパ節は、上記の定義に従って、標的または非標的病変として分類及び記録される。同じ臓器を侵している複数の非標的病変を単一の項目として記録することが可能である（例えば、「多発性肝転移」）。すべてのベースライン後（追跡）評価では、ベースラインの分類（標的、非標的）が維持され、病変は、一貫した方法で経時的に記録及び記載される（例えば、原資料に同じ順序で記録される）。

10

【0858】

各評価では、すべての標的病変の径（非結節性病変については最長軸、結節性病変については短軸）の合計を計算し、原資料に含める。ベースラインの径の合計（S o D）を参照として用い、疾患の測定可能な次元での任意の客観的な腫瘍退縮をさらに特徴づける。ベースライン値以後（それを含む）の最も小さいS o D（底）を、増悪を評価するための参照として使用する。

【0859】

ベースライン後、標的病変は、可能であれば、その病変が極めて小さくなったとしても、実際のサイズを記録されるべきである。放射線科医の見解において病変が消失した可能性がある場合、0 mmを記録するべきである。病変は存在するが測定できないほど小さい場合、これを「測定できないほど小さい」という指標を原資料に含めるべきである。

20

【0860】

標的病変の場合、測定を行い、メートル表記で記録するべきである。すべての腫瘍測定値は、ミリメートルで記録されなければならない。

【0861】

非標的病変は定性的に（存在、消散、または明白な増悪）評価され、新たな病変は、もしあれば、別々に記録される。

【0862】

各評価時、増悪状態は、標的病変、非標的病変、及び新たな病変に関して時点状態に基づいて判断される。

30

【0863】

新たな病変の発見は、スキャン技術の違い、画像診断法の変化、または腫瘍以外の何らかを表すと考えられる所見に起因するべきではない。治療に対する奏効の一部としての既存の病変の壊死を除外し、その後「新たな」嚢胞性病変を画定するべきである。ベースライン時にスキャンされなかった解剖学的部位において追跡試験で特定された病変は、新たな病変と見なされる。新たな病変が、サイズが小さいために疑わしい場合、確かに新たな病変が存在することを確認するために反復スキャンが必要とされ、増悪は、最初のスキャンの日付を用いて示されるべきである。

40

【0864】

時点増悪は、骨スキャンの所見だけを基にすることはできない。骨スキャンは、必要に応じてC T／M R Iでの確認画像検査を指示するために使用される。これらのC T／M R Iの所見は、増悪の判断に使用される。

【表 1 - 1 2 A】

時点効果基準

標的病変の時点効果 (T P R)	
完全奏効 (C R)	すべての標的病変の消失。すべての病的リンパ節は、(標的または非標的にかかわらず) < 10 mm への短軸の縮小を有さなければならない。
部分奏効 (P R)	ベースラインの S o D を参照として、標的病変の S o D における少なくとも 30 % の減少。
不変 (S D)	P R に該当する十分な収縮も、P D に該当する十分な増加もない。
進行性疾患 (P D)	ベースライン以後 (それを含む) の最も小さい (底) S o D を参照として、標的病変の S o D における少なくとも 20 % の増加。20 % の相対的増加に加え、S o D は、少なくとも 5 mm の絶対的増加もまた示さなければならない。
該当なし (N A)	ベースライン時に特定された標的病変がない。
評価することができない (U E)	1 つ以上の標的病変が画像化されず、底の S o D と比較して残りの S o D が P D に関する基準を満たさない。
S o D, ベースラインの径の合計 (非結節性病変については最長、結節性病変については短軸)。	
被験者の標的病変が所定の時点で P R 及び P D の両方の基準を満たす場合、その標的病変の奏効は P D である。	
S o D の底が 0 (すなわち、被験者の以前の標的病変が C R であった) の場合、任意の以前の標的病変の任意の程度への再現は P D である。	
非標的病変の時点効果 (T P R)	
完全奏効 (C R)	すべての非標的病変の消失。すべてのリンパ節がサイズにおいて非病的でなければならない (短軸 < 10 mm) 。
非 C R / 非 P D	1 つ以上の非標的病変の持続。
進行性疾患 (P D)	非標的病変の明白な増悪。明白な増悪とは、通常は標的病変の状態に勝るものではない。これは全体的な疾患状態の変化を代表するものであり、単一の病変の増加であってはならない。
該当なし (N A)	スクリーニング時に特定された非標的病変がない。
評価することができない (U E)	1 つ以上の非標的病変が画像化されず、残りの非標的病変が P D に関する基準を満たさない。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2 B】

新たな病変の時点効果 (T P R)	
Y e s	追跡のための来院時に初めて存在する病変または再発している病変（すなわち、病変がベースライン時に存在し、追跡のための来院時に消失し、その後再発した）。注：C TまたはMR I スキャンにおける 1 つ以上の新たな病変の出現は、それらの所見が画像検査技術または画像診断法の変化に起因しないことが明白な場合、増悪と見なされる。骨スキャンでは、新たな病変を P D と見なすには不十分である。骨スキャンの結果を確認する関心領域の C T または MR I を行うことによって確認を得るべきである。確認用に好ましい方法は MR I である。
N o	追跡時に新たな病変は存在しない。
評価することができない (U E)	新たな病変を評価されていないまたは不完全に評価された被験者。

10

20

【表 1 - 1 2 C】

総合時点効果の評価			
標的病変 T P R	非標的病変 T P R	新たな病変の T P R	総合 T P R
C R	C R または N A	N o	C R *
C R	非 C R / 非 P D	N o	P R *
C R	U E	N o	P R *
P R	P D 以外のいずれか	N o	P R *
S D	P D 以外のいずれか	N o	S D
U E	P D 以外のいずれか	N o	U E
P D	いずれか	N o または Y e s または U E	P D
いずれか	P D	N o または Y e s または U E	P D
いずれか	いずれか	Y e s	P D **
N A	C R	N o	C R *
N A	非 C R / 非 P D	N o	非 C R / 非 P D
N A	U E	N o	U E

C R, 完全奏効、P R, 部分奏効、S D, 不変、P D, 進行性疾患、U E, 評価することができない、N A, 該当なし（スクリーニング時にかかる病変がない）、いずれか、C R、P R、S D、P D、N A、または U E。

30

40

所定の時点での総合効果は、任意の前後の時点で割り当てられた総合効果に依存しない（すなわち、時点効果の割り当ての際に確定の必要条件を考えない）。

* 総合効果が C R または P R の被験者は、奏効基準を最初に満たした後 4 週間以上行われる反復腫瘍評価を受けなければならない。しかしながら、確定の有無は時点効果の割り当ての際に考慮しない。

** 病変が消失し、その後の時点で再発した場合、これを測定し続けるべきである。しかしながら、病変が再発した時点での被験者の奏効は、他の病変の状態に依存する。例えば、被験者の腫瘍が C R 状態に達し、病変が再発した場合、その被験者は再発の時点では P

50

Dと見なされる。対症的に、腫瘍の状態がPRまたはSDであり、1つの病変が消失したのちに再発した場合、計算奏効用にその最大径を残りの病変の合計に加えるべきである。

【0865】

確定

【0866】

客観的奏効確定の主な目的は、観察された奏効率の過大評価を避けることである。所定の時点での総合効果がPRまたはCRの被験者に関しては、腫瘍測定値の変化を、奏効基準を最初に満たした後4週間以上行われるべき反復評価で確認しなければならない。しかしながら、確定の有無は時点効果の割り当ての際に考慮しない。試験のプロトコルによって決定されるようなより長い間隔もまた適切な場合がある。

【0867】

最良総合効果

確定要件を組み入れた最良総合効果は、統計分析の過程で一連の時点効果から得られ、各時点での効果の割り当ての際に考慮する必要はない。

【0868】

付録G：免疫関連の奏効基準（修正RECIST）

【0869】

免疫関連の奏効基準（修正RECIST）は、Wolchok et al 2009及びNishino et al 2013から編集されている。

【0870】

免疫関連の奏効評価用の修正RECISTの重要側面：

・新たな病変：

- ベースライン後の新たな病変は、必ずしも放射線学的増悪を画定しない
- 新たな測定可能な病変を総腫瘍量に加え、その後の腫瘍評価の際に追跡する
- 測定不能な新たな病変は、完全奏効状態を不可能にする

・非標的病変：

- 非標的病変の増悪は、放射線学的増悪を画定しない
- すべての非標的病変の消失が完全奏効状態に必要である

・放射線学的増悪

- 測定可能な疾患を基づいてのみ判断される
- 病変の径の合計（SLD、測定可能な新たな病変を含む）の $>20\%$ の増加によって定義される
- 最初に記録された日から >4 週間確認されない放射線学的増悪は、免疫反応基準により放射線学的増悪ではない。
- 最良効果は、何回もの放射線学的増悪評価の後に生じることがある

【表1-13】

修正RECIST基準による免疫関連の総合時点効果の評価

標的病変 TPR	非標的病変 TPR	新たな測定可能な病変	新たな測定不能な病変	腫瘍量（測定可能な新たな病変を含む） SLDの変化	免疫関連総合TPR
CR	CR	No	No	-100%	ir CR
PR	いずれか	いずれか	いずれか	$<-30\%$	ir PR
SD	いずれか	いずれか	いずれか	$-30\% \sim <+20\%$	ir SD
PD	いずれか	いずれか	いずれか	$>+20\%$	ir PD

CR，完全奏効、PR，部分奏効、SD，不変、PD，進行性疾患、ir，免疫関連、SLD，病変の径の合計、TPR，時点効果。

【0871】

時点効果及び確定要件を組み入れた修正 R E C I S T に従う最良総合効果は、統計分析の過程で治験責任医師によって行われる腫瘍評価から得られる。

【 0 8 7 2 】

【表 H】

付録 H：注入関連の反応の指針

N C I C T C A E バージョン 4 . 0 による注入関連の反応のグレード付け	注入関連の反応の管理指針
グレード 1 : 軽度の一時的な反応、注入の中断は示唆されない、治療介入は示唆されない	・ 臨床適応があればバイタルサインを測定する
グレード 2 : 注入の中断が示唆されるが、 対症療法（例えば、抗ヒスタミン剤、 N S A I D、麻酔薬、I V 輸液）に直ちに反応する。 < 2 4 時間の予防的薬物投与が示唆される —	・ 注入を中断する ・ 適切な対症療法（例： 抗ヒスタミン剤、アセトアミノフェン、N S A I D、I V 輸液、麻酔薬）を施す ・ 臨床適応があればバイタルサインを測定する ・ 対症療法の開始後直ちに症状が消散する場合、アテゾリズマブの注入をゆっくりした注入速度で再開してもよい ・ 次の予定されたアテゾリズマブ注入に対して前投薬が必要とされる。 ・ 適切な前投薬にもかかわらずグレード 2 の注入反応が生じる場合、アテゾリズマブ治療の恒久的な中止を検討する。
グレード 3 : 長期化（すなわち、対症療法及び／または注入の短時間の中断に対して急速に反応しない）、 最初の改善後の症状の再発、 他の臨床的続発性のために入院適応 グレード 4 : 致命的結果、緊急介入の適応	・ 注入を中断する 適切な対症療法（例：抗ヒスタミン剤、アセトアミノフェン、N S A I D、I V 輸液、麻酔薬、コルチコステロイド、エピネフリン、酸素圧、または酸素吸入器）を施す ・ 臨床適応があればバイタルサインを測定する ・ 臨床的続発性（例：腎障害、肺浸潤）のために入院適応 ・ アテゾリズマブ治療を恒久的に中止する

I V、静脈内、N S A I D、非ステロイド系抗炎症薬、P O、経口投与。

アテゾリズマブの注入療法の間、適切な医療スタッフ及び蘇生器具が利用可能であるべきである。

次のアテゾリズマブ注入に対する前投薬：

- ・ 前投薬は、アテゾリズマブの注入前およそ 1 . 5 時間に施され得る。
- ・ 例：ジフェンヒドラミン 5 0 m g P O 及びアセトアミノフェン 5 0 0 ~ 1 0 0 0 m g P O または同等の用量の同様の薬剤

10

20

30

40

50

参照：D o e s s e g g e r a n d B a n h o l z e r 2 0 1 5

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/04**A 6 1 P 43/00 1 2 1**

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

06, パロ アルト, メイベル アベニュー 642

(72)発明者 ヘッセル, コリン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94061, レッドウッド シティ, インヨ プレイス 17

審査官 新留 素子

(56)参考文献

国際公開第2015/123639 (WO, A1)

特表2012-515220 (JP, A)

Journal of Clinical Oncology, 2015年, Vol.33, No.7 suppl, Abstract No.410

Annals of Oncology, 2014年, Vol.25, Supplement 4, iv361-iv372, Abstract No.10490

Journal of Clinical Oncology, 2016年, Vol.34, No.8, pp.833-842

Annals of Oncology, 2016年, Vol.27, Supplement 6, vi266-vi295, Abstract No.774PD

Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2016年, Vol.17, No.9, pp.1225-1232

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

A 6 1 P

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)