ロズリートレクカプセル100 mg
ロズリートレクカプセル200 mg
（エヌトレクチニブ）

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration–time curve from 0 to 24 hours	0から24時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration–time curve from time zero to extrapolated infinity	0から無限時間までを外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration–time curve from 0 to the last measurable time point	0から最終濃度確認時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance pump	乳癌耐性蛋白
BSEP	Bile salt export protein	胆汁酸塩排出ポンプ
90%CI	90% confidence interval	90%信頼区間
CI95% L. Geomean	Lower bound of the 95% confidence interval around the geometric mean	幾何平均値の95%信頼区間の下限
CI95% U. Geomean	Upper bound of the 95% confidence interval around the geometric mean	幾何平均値の95%信頼区間の上限
CL/F	Apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
CV%	Coefficient of variation of the arithmetic mean	算術平均値の変動係数
CV% Geomean	Coefficient of variation of the geometric mean	幾何平均値の変動係数
FaSSIF	Fasted state simulated intestinal fluid	空腹時ヒト小腸内模擬液
FeSSIF	Fed state simulated intestinal fluid	飽食時ヒト小腸内模擬液
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
Geomean	Geometric mean	幾何平均値
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒプロメロース
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC-MS/MS	Liquid chromatography–tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1	ー
MATE	Multidrug and toxin extrusion	ー
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase	ー
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤

$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TRK	Tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase	UDP–グルクロノシルトランスフェラーゼ
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積

目次

頁

2.7 臨床概要 7
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 7
2.7.1.1 背景及び概観 7
2.7.1.1.1 製剤及び含量 7
2.7.1.1.2 要約 8
2.7.1.1.3 製剤の概要 8
2.7.1.1.3.1 第 I/II 相臨床試験に使用した製剤 8
2.7.1.1.3.2 初期生産用の製剤 9
2.7.1.1.4 分析法の概要 12
2.7.1.1.4.1 血漿中 entrectinib：[redacted] 社によるアッセイ 12
2.7.1.1.4.2 血漿中 entrectinib 及び M5：[redacted] 社によるアッセイ 13
2.7.1.1.4.3 血漿中 entrectinib 及び M5：[redacted] 社 ([redacted] 社) によるアッセイ 13
2.7.1.1.4.4 血漿中 entrectinib 及び M5：[redacted] 社によるアッセイ 13
2.7.1.1.4.5 尿中 entrectinib 及び M5：[redacted] 社によるアッセイ 14
2.7.1.1.4.6 溶出試験法 16
2.7.1.1.4.7 融合遺伝子検査法 16
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.1.2.1 個々の *in vitro* 溶出試験結果の要約 18
2.7.1.2.1.1 CA14707 試験 18
2.7.1.2.1.2 RXDX101-15 試験 19
2.7.1.2.2 個々の臨床試験結果の要約 21
2.7.1.2.2.1 CA14707 試験：製剤処方，食事及びランソプラゾールが健康成人における相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響（5.3.1.1-1） 21
2.7.1.2.2.2 RXDX-101-07 試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.1-2） 24
2.7.1.2.2.3 RXDX-101-08 試験：スケールアップ前後の F06 製剤の健康成人における相対的バイオアベイラビリティ（5.3.1.2-1） 26
2.7.1.2.2.4 RXDX-101-09 試験：健康成人を対象としたランソプラゾールとの DDI 試験（5.3.3.4-1） 28
2.7.1.2.2.5 RXDX-101-15 試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.2-2） 28
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.1.3.1 F06 製剤 100 mg カプセルの特徴 29
2.7.1.4 参考文献 30

2.7.1.5 Appendix 30

図一覧

図 2.7.1.2.1.1-1 F1 製剤と F2A 製剤 － 実生産向け溶出試験法を用いた比較 18
図 2.7.1.2.1.2-1 F2A 製剤と F06 製剤 － 実生産向け溶出試験法を用いた比較 19
図 2.7.1.2.2.1-1 CA14707：試験デザイン 22
図 2.7.1.3.1-1 F06 製剤の 100 mg 及び 200 mg カプセル剤の溶出性比較結果 29

表一覧

表 2.7.1.1.3.1-1 F1 製剤 50, 100 及び 200 mg 硬カプセル剤の処方 9
表 2.7.1.1.3.1-2 F2A 製剤 200 mg 硬カプセル剤の処方 9
表 2.7.1.1.3.2-1 F06 製剤 100 mg 硬カプセル剤（[redacted]）の処方 10
表 2.7.1.1.3.2-2 F06 製剤 200 mg 硬カプセル剤（[redacted]）の処方 11
表 2.7.1.1.4.5-1 本剤の臨床試験で使用した薬物濃度分析法 14
表 2.7.1.1.4.5-2 各臨床試験で使用された薬物濃度分析法とその分析性能 15
表 2.7.1.1.4.6-1 初期試験法 16
表 2.7.1.1.4.6-2 改良型溶出試験法 16
表 2.7.1.2.1.2-1 *In vitro* 溶出試験のまとめ 20
表 2.7.1.2.2.1-1 CA14707：F1 又は F2A 製剤をランソプラゾールと併用投与したときの entrectinib の PK パラメータ 22
表 2.7.1.2.2.1-2 CA14707：空腹又は食後に本剤を投与したときの entrectinib の PK パラメータ 23
表 2.7.1.2.2.1-3 CA14707：ランソプラゾール併用又は非併用時における entrectinib の PK パラメータ 23
表 2.7.1.2.2.2-1 RXDX-101-07：F2A 製剤に対する F05, F06 及び F07 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（空腹時） 24
表 2.7.1.2.2.2-2 RXDX-101-07：F2A 製剤に対する F05, F06 及び F07 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（食後） 25
表 2.7.1.2.2.2-3 RXDX-101-07：Entrectinib の PK に及ぼす食事の影響 26
表 2.7.1.2.2.3-1 RXDX-101-08: F06 製剤ロット B とロット A の相対的バイオアベイラビリティ 27
表 2.7.1.2.2.5-1 RXDX-101-15: F2A 製剤に対する F06 製剤の生物学的同等性評価（パート 1） 28
表 2.7.1.2.2.5-2 RXDX-101-15: F06 製剤における食事の影響（パート 2） 29

添付資料一覧

該当なし。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ロズリートレク（以下，本剤）は，すべての TRK，ROS1及び ALK チロシンキナーゼ受容体の強力かつ選択的な阻害剤である。

本剤は，白色～淡褐色又は帯赤白色の粉末であり，[redacted]の結晶多型が製剤化されている。また，本剤は脂溶性が高い難溶性化合物であり，[redacted] 依存的な溶解特性を持ち，[redacted]での溶解度のほうが高い。*In vitro* 試験での膜透過性は中程度で，BCS（Biopharmaceutics Classification System）クラスは，2又は4に分類される。非臨床試験成績からは，本剤は経口投与後速やかに吸収され，良好なバイオアベイラビリティを示すことが確認されている。

臨床ではこれまでに複数の即放性のカプセル剤が開発され，がん患者臨床試験には，主に F1及び F2A 製剤が用いられた。F2A 製剤は国際共同第2相試験（STARTRK-2試験）でも使用された製剤であるが，商用製剤は F06製剤とする計画である。F06製剤は， entrectinib 100 mg 及び200 mg を HPMC 硬カプセルに充填した製剤であり (100 mg: 2号カプセル，200 mg: 0号カプセル)，成人及び当該カプセルを嚥下可能な小児向けの製剤である。

本文書は，本剤の生物薬剤学的性質を，*in vitro* 試験と臨床生物薬剤学試験及び関連する分析法を含めて記述する。

2.7.1.1.1 製剤及び含量

本剤の臨床試験（表2.5.1.3-1）で使用した製剤及び含量の詳細を以下に記述する。

成人患者における本剤の承認申請用法用量は F06製剤を1日1回（QD）600 mg の連日経口投与であり，食後又は空腹時に，病勢進行が認められるまで投与する。

小児における本剤の承認申請用法用量は F06製剤を1日1回（QD）300 mg/m^{2}の連日経口投与であり，食後又は空腹時に，病勢進行が認められるまで投与する。

本剤の臨床試験において，処方の異なる数種類の即放性製剤が製造された。その内，患者に投与されたのは F1，F2A，F2B 及び F06製剤の4種類である。

ALKA-372-001（ALKA）試験には F1製剤を，RXDX-101-01（STARTRK-1）試験には F1及び F2A 製剤を，RXDX-101-02（STARTRK-2）試験には F2A 及び F1製剤を使用した。

RXDX-101-03（STARTRK-NG）試験の小児及び若年患者（2~22歳，以下，小児）集団には F1及び F2B 製剤が投与され，その内大多数は F1製剤が投与された。[redacted]年[redacted]月より新たに登録された被験者に対しては，治験薬が F06製剤に切り替えられている。

開発段階で健康成人に投与されたその他の製剤は F2，F05，F07及び F400顆粒製剤であった。更に，放射標識体である[^{14}C]-entrectinib を含有する経口製剤がヒトのマスバランス試験に使用され，実施医療機関において調製された。

現状の計画では，F06製剤を，成人及びカプセルを嚥下可能な小児患者用として[redacted]する予定である。

F1製剤は，entrectinib 50 mg，100 mg 及び200 mg 含有硬カプセル剤である。含量50 mg，100 mg 及び200 mg はそれぞれサイズ[redacted]，[redacted]及び[redacted]号の[redacted]カプセルで提供された。すべての含量の F1製剤は以下の添加剤を含有する：[redacted]，[redacted]，軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウム。

F2，F2A 及び F2B 製剤には，F1製剤で認められた，空腹条件下単独，及びプロトンポンプ阻害剤（PPI）を空腹条件下で併用したときに曝露量が低下する問題を解決するため，[redacted]（F2製剤は[redacted]，F2A 及び F2B 製剤は[redacted]）を添加している。F2及び F2B 製剤を用いた臨床試験はすでに終了している。

F2A 製剤は現在実施中の複数の臨床試験に使われており，これまでに成人患者における最も

多くの臨床経験が蓄積されている製剤である。F2A 製剤は含量200 mg が[redacted]のサイズ[redacted]号の硬[redacted]カプセルに充填され，公定書に収載された以下の添加剤を含有する：[redacted]，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム。

実施中の臨床試験には F1及び F2A 製剤に加え，F06製剤も使われている。F06製剤は含量100 mg 及び200 mg がそれぞれサイズ2及び0号のヒプロメロース（HPMC）カプセルに充填される。各カプセルには以下の添加剤を含有する：酒石酸（[redacted]），無水乳糖，ヒプロメロース，結晶セルロース，クロスポビドン，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム。

F400顆粒製剤は，[redacted]の entrectinib を[redacted]ものである。製剤の外観は[redacted]顆粒であり，カプセルを嚥下できない患者向けの代替の剤形として，ヨーグルトなどの柔らかい食物に振り掛けて用いることを想定している。F400顆粒は，含量100 mg が簡単に開いて顆粒を取り出せるように設計されたサイズ[redacted]の[redacted]「[redacted]」カプセル（[redacted]）に充填される。F400顆粒製剤に用いられる公定書に収載された添加剤は，結晶セルロース及び[redacted]である。

2.7.1.1.2 要約

本文書には，本剤について得られている重要な生物薬剤学的特徴の要約を以下に示す。

- [redacted] に依存する溶解性，[redacted]含有，及び即放性のカプセル設計を考慮した堅牢な溶出試験法が開発された。[redacted]の溶出性判定基準として，60分後に80%という1時点のみの基準が設定された。
- 臨床試験に登録された被験者の生体試料中に存在する entrectinib とその主要な活性代謝物 M5を，バリデートされた生物学的分析法を用いて測定した。
- Entrectinib の吸収に影響を与える因子として，製剤処方（[redacted]），胃内 pH 及び食事であることが確認された。
- [redacted]を処方することにより，プロトンポンプ阻害剤（PPI）併用時の胃内 pH の上昇及び食事の影響を受けにくくなることが明らかになった。
- 食後又は空腹時に[redacted]（[redacted]）を含有する F2A 製剤を PPI と併用投与した場合，PPI は entrectinib 及び M5の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 商用製剤となる F06製剤は，臨床試験で使用された F2A 製剤と生物学的に同等であった。
- F06製剤は，食事の影響を殆ど受けなかった。
- ALKA，STARTRK-1及び STARTRK-2試験において，融合遺伝子陽性患者の選択には核酸ベースの診断法を用いた。

2.7.1.1.3 製剤の概要

2.7.1.1.3.1 第 I/II 相臨床試験に使用した製剤

Entrectinib の製剤は，胃内で速やかに溶解するように設計された即放性製剤である。

含量50 mg, 100 mg 及び200 mg の F1製剤（硬カプセル剤）が，がん患者対象臨床試験（ALKA 試験，STARTRK-1試験及び STARTRK-NG 試験）に用いるために初期に開発された。

F1カプセル剤の製剤処方は添加剤スクリーニング試験を踏まえて開発された。選択した添加剤である[redacted]，[redacted]，軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムは，日本国内において医薬品添加物として認められているものである。それらの添加剤量は過去の使用実績を踏まえて設定した。F1製剤50, 100及び200 mg 硬カプセル剤の処方一覧を表2.7.1.1.3.1-1に示す。

表 2.7.1.1.3.1-1 F1製剤 50，100及び200 mg 硬カプセル剤の処方

添加剤	50 mg 1カプセル当たりの充填量(mg)	100 mg	200 mg	機能
カプセル内容物				
Entrectinib	50.00	100.00	200.00	原薬
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
充填物の総重量	[redacted]	[redacted]	[redacted]	—
カプセル剤皮重量	[redacted]	[redacted]	[redacted]	—
カプセル総重量	[redacted]	[redacted]	[redacted]	—

その後，含量200 mg の臨床用 F2A 製剤が開発され，STARTRK-2試験に使用された。この製剤では[redacted]を高め，[redacted]する目的で，[redacted]（[redacted]）が導入された。

F2A 製剤（200 mg 硬カプセル剤）の処方一覧を表 2.7.1.1.3.1-2に示す。

表 2.7.1.1.3.1-2 F2A 製剤 200 mg 硬カプセル剤の処方

添加剤	200 mg 1カプセル当たりの充填量(mg)	機能
カプセル充填物		
Entrectinib	200.00	原薬
[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]
充填物の総重量	[redacted]	—
カプセル剤皮重量	[redacted]	—
カプセル総重量	[redacted]	—

マスバランス試験（RXDX-101-05）では，放射性標識体を含有する製剤が使用された。当該臨床試験実施施設である Celerion にて，[redacted]mg 及び[^{14}C]-entrectinib 200 mg (67.4 µCi)を充填したカプセル剤が調製された。

2.7.1.1.3.2 初期生産用の製剤

3種類の経口カプセル製剤（F05，F06，F07；[redacted]酒石酸を含有；RXDX-101-07試験）の F2A 製剤に対する相対的 BA を評価した結果，F06を商用製剤として選択した。F06製剤は，[redacted]し，[redacted]に改善することにより，製剤の[redacted]，[redacted]及び[redacted]を一層向上させたものである。F06製剤では[redacted]を F2A 製剤に使用した[redacted]から酒石酸へと変更し，[redacted]工程を採用し，ヒプロメロースカプセル（HPMC）への[redacted]充填を行っている。F06製剤は含量100 mg 及び200 mg を市販する予定である。

F06製剤（100 mg，200 mg）の投与単位当たりの処方を，対応する局法及び各成分の機能を含めて表 2.7.1.1.3.2-1及び表 2.7.1.1.3.2-2に示す。

表 2.7.1.1.3.2-1 F06製剤 100 mg 硬カプセル剤（[redacted]）の処方

成分	規格	機能	1 カプセル当たりの充填量(mg)
内容物			
Entrectinib	[redacted]	原薬	100.000 mg
無水乳糖	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
酒石酸	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
クロスポビドン	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
内容物重量			225.00 mg
カプセル剤皮			
成分 (Body)			
ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
酸化チタン	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
黄色三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
成分 (Cap)			
ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
酸化チタン	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
黄色三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
カプセル剤皮重量			61.00 mg

表 2.7.1.1.3.2-2 F06製剤 200 mg 硬カプセル剤（[redacted]）の処方

成分	規格	機能	1 カプセル当たりの充填量(mg)
内容物			
Entrectinib	[redacted]	原薬	200.00 mg
無水乳糖	[redacted]	[redacted]	[redacted]mg
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
酒石酸	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
クロスポビドン	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
内容物重量			450.00 mg
カプセル剤皮			
成分 (Body)			
ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]mg
酸化チタン	[redacted]	[redacted]	[redacted]mg
黄色 5 号	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
成分(Cap)			
ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]mg
二酸化チタン	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
黄色 5 号	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg
カプセル剤皮重量			96.00 mg

Abbreviations: JP=Japanese Pharmacopeia; Ph. Eur=European Pharmacopeia; USP/NF=United States Pharmacopeia/National Formulary

2.7.1.1.4 分析法の概要

薬物濃度分析法，バリデーションパラメータ，及び分析法の性能を 表 2.7.1.1.4.5-1にまとめて示し，分析法の概要を2.7.1.1.4.1から2.7.1.1.4.5に記述する。臨床試験で採取した試料の分析時の分析法の性能実績を表 2.7.1.1.4.5-2にまとめて示す。バリデーション手順及び試料分析の判定基準は，各分析機関が国際的に認められているガイダンス（FDA 又は EMA）及び地域の法規に基づいて設けている標準業務手順書に従った。

Entrectinib 及び entrectinib の主要代謝物である M5の PK 特性を評価するために，患者と健康被験者の血漿中濃度，並びに健康被験者の尿中濃度を，妥当性が確認された分析法を用いて分析した。

血漿中の Entrectinib のみを分析するための液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS/MS）法が，[redacted]社（[redacted]，イタリア）において開発された（5.3.1.4-6）。この分析法は，成人患者を対象とした第 I 相用量漸増試験（ALKA 試験）のスケジュール A の試料の分析に使用された。この臨床試験の実施中に entrectinib の主要代謝物 M5が特定されたため，ヒト血漿中の entrectinib 及び M5の濃度分析が可能な新しい LC-MS/MS 法（5.3.1.4-9）が [redacted]社により開発され，バリデートされた。ALKA 試験で entrectinib を分析するための新しい分析法（5.3.1.4-9）の使用をバリデートする目的で，2つの分析法（5.3.1.4-6及び5.3.1.4-9）を比較するクロスバリデーション（5.3.1.4-1）が実施された。その結果，新しい分析法（5.3.1.4-9）の精度と真度は，entrectinib 濃度2～2000 ng/mL の範囲で分析法（5.3.1.4-6）と同等であることが示された。この新しい分析法（5.3.1.4-9）は，ALKA 試験のスケジュール B 及び C で採取した血漿試料中の entrectinib 濃度及び M5濃度を同時に分析するために使用された。

ヒト血漿中の entrectinib と M5を同時に分析するための新しい LC-MS/MS 法が [redacted] 社（[redacted]，米国）により開発され，バリデートされた（5.3.1.4-4）。この分析法は，健康成人を対象とした第 I 相製剤試験（CA14707試験），及び成人患者を対象とした第 I 相試験（STARTRK-1試験）のパート1に使用された。

ヒト血漿中の entrectinib と M5を同時に分析するための新しい LC-MS/MS 法が [redacted] 社（[redacted]，米国）により開発され，バリデートされた（5.3.1.4-2）。STARTRK-1試験のパート2，及びその後のすべての試験の分析に，この同時分析法が使用された（表 2.7.1.1.4.5-2参照）。

ヒト血漿中の entrectinib 及び M5を分析する [redacted] 社及び [redacted] 社の分析法を評価するクロスバリデーションが，2施設間で実施された。結論として，これらの2つの分析法は，STARTRK-1試験にて採取したヒト血漿試料中の entrectinib と M5の分析において同等であると考えられる（5.3.1.4-8）。

[redacted]社で分析された ALKA 試験のデータを統合 PK 解析，PK/PD 解析に含めることを可能とするために，[redacted] 社，[redacted] 社及び [redacted] 社間で血漿中 entrectinib 及び M5濃度分析法のクロスバリデーションを実施した。しかしこのクロスバリデーションは評価基準を満たさなかったため，[redacted] 社で分析された ALKA 試験のデータは統合 PK 解析，PK/PD 解析に使用しなかった (5.3.1.4-11)。

血漿を用いる方法に加えて，尿中の entrectinib と M5を同時に分析する LC-MS/MS 法も [redacted] 社によりバリデートされ（5.3.1.4-3），ヒトの吸収・代謝・排泄（AME）試験（RXDX-101-05）で尿中 entrectinib 及び M5の分析に使用された。

溶出試験法の概要は，2.7.1.1.4.6に，融合遺伝子検査法の概要は2.7.1.1.4.7に記述する。

2.7.1.1.4.1 血漿中 entrectinib：[redacted] 社によるアッセイ

Entrectinib の血漿中濃度を，96ウェルプレートフォーマットによる除蛋白処理の後，バリデートされた LC-MS/MS 法（5.3.1.4-6）により分析した。ヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）試料を20 µL ずつ，安定同位体標識内部標準 [redacted]-entrectinib を含有するメタノール300 µL

の入った96ウェル丸底プレートに添加した。上清を分取し，LC-MS/MS システムに注入した。Kinetex 製 C18カラム（50×3.00 mm）を用いたクロマトグラフ分析を，グラジエント条件下で実施した。移動相 A は10 mmol/L ギ酸アンモニウム pH 3.5，移動相 B はアセトニトリルを使用した。MS 検出には AB Sciex API 3000を用い，TurboIonSpray インターフェース陽イオンモードで MRM を実施した。

Entrectinib はヒト血漿中で，−80°C で[redacted]日間安定であった（5.3.1.4-5）。−20°C での長期保存安定性は確認できなかった (保存開始後[redacted]日目に評価基準を逸脱した)。

2.7.1.1.4.2 血漿中 entrectinib 及び M5：[redacted] 社によるアッセイ

ALKA 試験の実施中に主要代謝物 M5が特定されたため，entrectinib と M5を同時に分析可能な，96ウェルプレートフォーマットによる除蛋白処理法を用いた新しい LC-MS/MS 法（5.3.1.4-9）が開発され，バリデートされた。ヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）試料を20 µL ずつ，安定同位体標識内部標準[redacted]-entrectinib 及び[redacted]-M5を含有するアセトニトリル 300 µL の入った96ウェル丸底プレートに分注した。上清200 µL を自動操作システムを用いて 200 µL の10 mmol/L ギ酸アンモニウム pH 3.5で希釈した。得られた溶液を LC-MS/MS システムに注入した。Kinetex 製 C18カラム（50×3.00 mm）を用いたクロマトグラフ分析を，グラジエント条件下で実施した。移動相 A は10 mmol/L ギ酸アンモニウム pH 3.5，移動相 B はアセトニトリルを使用した。MS 検出には AB Sciex API 5000を用い，TurboIonSpray インターフェース陽イオンモードで MRM を実施した。

ヒト血漿中 Entrectinib 及び M5は，−20°C 及び−80°C で[redacted]日間安定であった (5.3.1.4-10)。

2.7.1.1.4.3 血漿中 entrectinib 及び M5：[redacted] 社（旧 [redacted] 社）によるアッセイ

Entrectinib 及び M5の血漿中濃度を，除蛋白処理法を用いたバリデートされた LC-MS/MS 法（5.3.1.4-4）により分析した。抽出は氷水浴中で実施した。ヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）試料を50 µL ずつ分注し，内部標準物質（[redacted]-entrectinib 及び [redacted]-M5）溶液25 µL 及び水／メタノール（50/50，v/v）溶液25 µL を添加した後，プレートを密閉しボルテックスした。各ウェルにメタノール（300 µL）を加えた後，プレートを密閉し，ボルテックス及び遠心した。Tomtec Quadra 96®分注器を用い，上清200 µL を新しい96ウェルプレートに移した。抽出物のクロマトグラフ分析を逆相条件下で，Kinetex C18 HPLC カラムと，20 mmol/L ギ酸アンモニウム水溶液 pH 3.5及びアセトニトリルを用いたグラジエントシステムにより実施した。MS 検出には AB Sciex API 4000を用い，TurboIonSpray インターフェース陽イオンモードで MRM を実施した。

ヒト血漿中 Entrectinib 及び M5は，−80°C で[redacted]日間安定であった。−20°C での保存では，entrectinib は[redacted]日間，M5は[redacted]日間安定であった。

2.7.1.1.4.4 血漿中 entrectinib 及び M5：[redacted] 社によるアッセイ

Entrectinib 及び M5の血漿中濃度を，除蛋白処理法を用いたバリデートされた LC-MS/MS 法（5.3.1.4-2）により分析した。抽出は氷水浴中で実施した。ヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）試料を50 µL ずつ，[redacted]-entrectinib 及び [redacted]-M5のアセトニトリル溶液300 µL に添加した。蛋白質沈殿後の上清50.0 µL を250 µL の再溶解液を入れたプレートに移した。この最終抽出物を分析前にボルテックスした。抽出物のクロマトグラフ分析を逆相条件下で，Kinetex C18 HPLC カラムと，10 mmol/L ギ酸アンモニウム，0.05%ギ酸水溶液及び0.1%ギ酸アセトニトリル溶液を用いたグラジエントシステムにより実施した。MS 検出には AB Sciex API 5500を用い，TurboIonSpray インターフェース陽イオンモードで MRM を実施した。

ヒト血漿中 Entrectinib 及び M5は−80°C 及び−20°C で[redacted]日間安定であった。

2.7.1.1.4.5 尿中 entrectinib 及び M5：[redacted]社によるアッセイ

Entrectinib 及び M5の尿中濃度を，メタノール除蛋白処理法を用いたバリデートされた LC-MS/MS 法（5.3.1.4-3）により分析した。抽出は氷水浴中で実施した。ヒト尿試料（[redacted]で処理）を50 µL ずつ [redacted]-entrectinib 及び [redacted]-M5のメタノール溶液300 µL に添加した。蛋白質沈殿後の上清50 µL を250 µL の再溶解液を入れたプレートに移した。この最終抽出物を分析前にボルテックスした。抽出物を2.7.1.1.4.4項に記述した方法により分析した。

Entrectinib 及び M5は[redacted] で処理したヒト尿中で，−80°C で[redacted]日間安定であった。

表 2.7.1.1.4.5-1 本剤の臨床試験で使用した薬物濃度分析法

分析対象物質	マトリックス	バリデーション試験番号 (Report Number)	薬物濃度分析施設	定量範囲 (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	真度（%RE） (上段: 分析単位内，下段: 分析単位間)	精度（%CV） (上段: 分析単位内，下段: 分析単位間)
Entrectinib	血漿	[redacted]	[redacted]	2-2000	2	-11.0～5.7 -8.2～5.0	1.7～10.3 2.7～10.3
Entrectinib	血漿	[redacted]	[redacted]	2-2000	2	-7.5～-3.0 -1.8～7.0	2.0～12.6 5.6～13.3
M5	血漿	[redacted]	[redacted]	2-2000	2	-14.5～-0.6 -3.5～2.5	3.7～12.4 4.9～15.2
Entrectinib	血漿	[redacted]	[redacted]	2-2000	2	-9.83～-2.00 -4.67～-2.67	3.03～8.15 3.61～6.92
M5	血漿	[redacted]	[redacted]	2-2000	2	-8.67～0.00 -6.00～-2.00	1.69～8.14 3.01～6.58
Entrectinib	血漿	[redacted]	[redacted]	2-2000	2	-6.1～8.0 -3.4～7.5	2.4～10.4 3.4～6.6
M5	血漿	[redacted]	[redacted]	2-2000	2	-6.4～8.0 -2.5～5.0	3.0～11.0 3.9～7.2
Entrectinib	尿	[redacted]	[redacted]	50-10000	50	-10.8～6.2 -4.9～-2.9	0.6～4.5 4.1～8.0
M5	尿	[redacted]	[redacted]	50-10000	50	-4.6～6.6 -1.4～3.0	0.6～5.8 2.9～5.5

表 2.7.1.1.4.5-2 各臨床試験で使用された薬物濃度分析法とその分析性能

臨床試験番号	薬物濃度分析施設	薬物濃度分析法 (Report Number)	分析対象物質	生体マトリックス	LLOQ (ng/mL)	真度 (%RE)	精度 (%CV)
ALKA-372-001 (Schedule A)	[redacted]	[redacted]	Entrectinib	血漿	2	-5.6 to 8.2	1.3 to 8.3
ALKA-372-001 (Schedules B & C)	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-4.4 to 7.9 0.6 to 2.7	7.7 to 14.3 9.3 to 9.9
RXDX-101-01 (1st Part)	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-6.10 to 1.83 -3.50 to 0.667	4.84 to 9.00 4.74 to 12.3
RXDX-101-01 (2nd Part)	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-0.9 to 3.1 -0.3 to 3.8	4.2 to 16.4 4.8 to 6.2
RXDX-101-02	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-0.8 to 2.5 -2.0 to 3.1	4.3 to 13.0 4.9 to 15.2
RXDX-101-03	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-1.5 to 1.9 -2.5 to 2.5	4.1 to 12.9 2.5 to 5.8
CA14707	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	0.00 to 2.00 0.00 to 5.33	4.69 to 6.93 4.61 to 8.63
RXDX-101-04	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	0.6 to 8.0 1.3 to 8.6	4.2 to 4.4 3.2 to 4.1
RXDX-101-05	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5 Entrectinib M5	血漿 血漿 尿 尿	2 2 50 50	-11.8 to -4.4 -8.5 to -1.9 1.0 to 4.3 -0.6 to 6.1	1.5 to 2.6 2.1 to 4.8 1.6 to 6.2 2.2 to 4.5
RXDX-101-06	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-11.5 to -1.3 -5.2 to 0.0	3.0 to 35.0 3.5 to 4.8
RXDX-101-07	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-5.6 to -3.1 -3.8 to -0.6	2.1 to 5.6 4.2 to 5.4
RXDX-101-08	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-3.3 to 0.0 -5.0 to 0.6	1.6 to 2.9 2.3 to 3.4
RXDX-101-09	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-2.0 to -0.6 -3.7 to 0.0	3.1 to 7.6 4.2 to 5.5
RXDX-101-12	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-3.8 to -1.3 -4.7 to 0.0	1.5 to 3.7 2.1 to 3.1
RXDX-101-13	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-4.7 to 3.1 -7.3 to 3.8	1.0 to 5.8 1.7 to 5.7
RXDX-101-14	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-4.5 to 4.4 -3.3 to 3.1	2.2 to 5.0 2.7 to 5.6
RXDX-101-15	[redacted]	[redacted]	Entrectinib M5	血漿 血漿	2 2	-3.0 to 5.0 -3.5 to 1.9	2.4 to 6.0 2.4 to 4.1

2.7.1.1.4.6 溶出試験法

溶出試験法[redacted]

表 2.7.1.1.4.6-1 [redacted]

[redacted]	[redacted]

[redacted]

表 2.7.1.1.4.6-2 [redacted]

[redacted]	[redacted]

本試験法は米国薬局方（USP） <711>，<1092>，欧州薬局方（Ph. Eur.）及び日本薬局方（JP）の要件に沿って開発され，ICH ガイダンスに従い，特異性，直線性，範囲，真度，精度及び頑健性に関してバリデートされた。

[redacted]が設定された。

2.7.1.1.4.7 融合遺伝子検査法

ALKA，STARTRK-1及び STARTRK-2試験において，融合遺伝子陽性患者の選択には核酸ベースの診断法を用いた。Ignyta 社は，*NTRK*，*ROS1*，*ALK* 融合遺伝子を検出するための RNA ベースの NGS 検査（Trailblaze Pharos；以下，Pharos）をコンパニオン診断機器（以下，CDx）として開発し，2016年8月30日に STARTRK-2で用いる治験機器として Pharos の Investigational Device Exemption（IDE G160133）の承認を取得し，同年[redacted]月[redacted]日には Expedited Access Pathway（EAP）の指定も取得した。

そのため，STARTRK-2試験の被験者登録に際しては，Ignyta 社の Clinical trial assay である Pharos を用いた中央検査を受けるか，中央検査が受けられるように検体を別途送付することを条件に核酸ベースの Local test[redacted]による被験者選択を許容した。

なお，Ignyta 社が Roche Group の一員になったことを受け，同じく Roche Group の一員であ

る Foundation Medicine 社が開発している FoundationOne CDx にて，各患者の疾患遺伝子プロファイルを総合的に判断，治療決定補助のための検査を行うことが最適な治療機会を提供する上で適切と考え，本薬の適応判定の補助を使用目的とする CDx としては [redacted] FoundationOne CDx の承認申請を2019年1月18日に実施している。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 個々の *in vitro* 溶出試験結果の要約

主な臨床試験に用いた製剤の *in vitro* 溶出試験の結果を表 2.7.1.2.1.2-1に示す。

2.7.1.2.1.1 CA14707試験

本試験では,

表 2.7.1.1.4.6-1に示した溶出試験法

（表 2.7.1.1.4.6-2）。

図 2.7.1.2.1.1-1 F1製剤と F2A 製剤 － 実生産向け溶出試験法を用いた比較



2.7.1.2.1.2 RXDX101-15試験

本試験では F2A 製剤と F06製剤の生物学的同等性が示された。

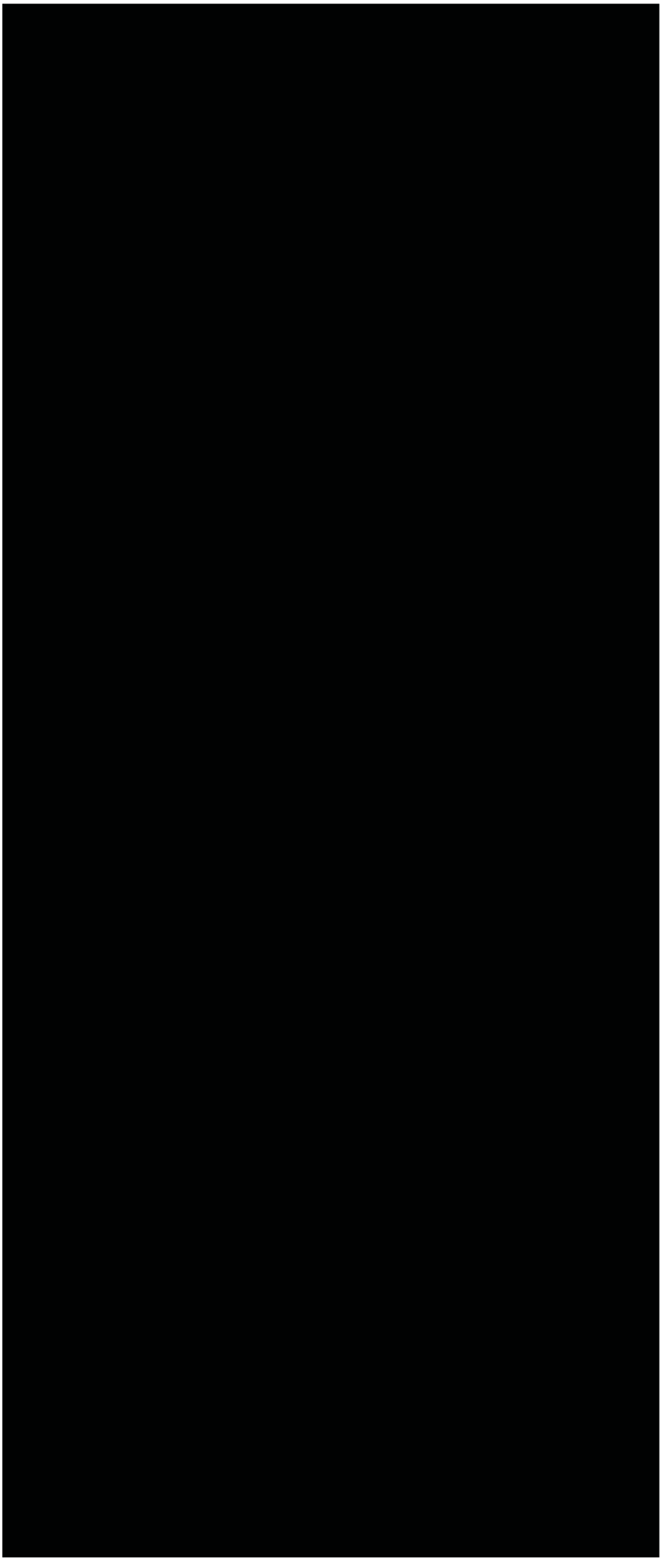
[redacted]

図 2.7.1.2.1.2-1 F2A 製剤と F06製剤 ー 実生産向け溶出試験法を用いた比較



[redacted]

表 2.7.1.2.1.2-1 *In vitro* 溶出試験のまとめ



2.7.1.2.2 個々の臨床試験結果の要約

Entrectinib の生物薬剤学的性質は，開発プログラムの過程で完了した各種の臨床薬理試験を通じて明らかにされている。主な臨床薬理試験を以下に示す。

- 健康成人を対象に，3種類の製剤（F2A，F2B，F2）及び初期の臨床用製剤 F1を単独で又はランソプラゾールとの併用で投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（CA14707）
- 日本人及び白人の健康成人男性を対象に，本剤（F2A 製剤）400 mg 及び600 mg を空腹時に単回投与，あるいは600 mg を食後に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティ，及び食事の影響（RXDX-101-04）
- 健康成人男性を対象に，3種類の製剤（F05，F06，F07）及び F2A 製剤を投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（RXDX-101-07）
- 健康成人男性を対象に，ランソプラゾール（PPI）を F06製剤 600 mg と併用投与したときの胃内 pH の変化が entrectinib 及び活性代謝物 M5の PK に及ぼす影響（RXDX-101-09）
- 健康成人男性を対象に，強力な CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール）又は CYP3A4誘導剤（リファンピン）を本剤（F06製剤）と併用したときの entrectinib の薬物動態に対する影響（RXDX-101-12）
- 健康成人男性を対象に本剤の併用投与がジゴキシン内用剤の薬物動態に及ぼす影響（RXDX-101-13）
- 健康成人男性を対象に，商用製剤である F06製剤と，臨床試験に使用した F2A 製剤を用量600 mg で投与したときの生物学的同等性（RXDX-101-15）

2.7.1.2.2.1 CA14707試験：製剤処方，食事及びランソプラゾールが健康成人における相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響（5.3.1.1-1）

CA14707試験は，男女の健康成人被験者を対象に，複数の製剤を空腹時に単独で又はランソプラゾール（PPI）との併用で投与して，相対的バイオアベイラビリティを評価するとともに，それらの製剤に食事が及ぼす影響を評価する3パート，非盲検，ランダム化，2投与順序，4製剤投与，3期試験である。なお，試験デザインを図 2.7.1.2.2.1-1に示した。

3パートのすべてで，各製剤（F1，F2，F2A 及び F2B）の200 mg カプセル4錠（合計800 mg の entrectinib）を単回経口投与した。特定の投与期にプロトンポンプ阻害剤を用いた場合は，ランソプラゾール（30 mg カプセル1錠）を連続8~9日間投与し，Day 4に本剤を投与した。各期の本剤投与前，及び投与後120時間までの血液試料を採取した。

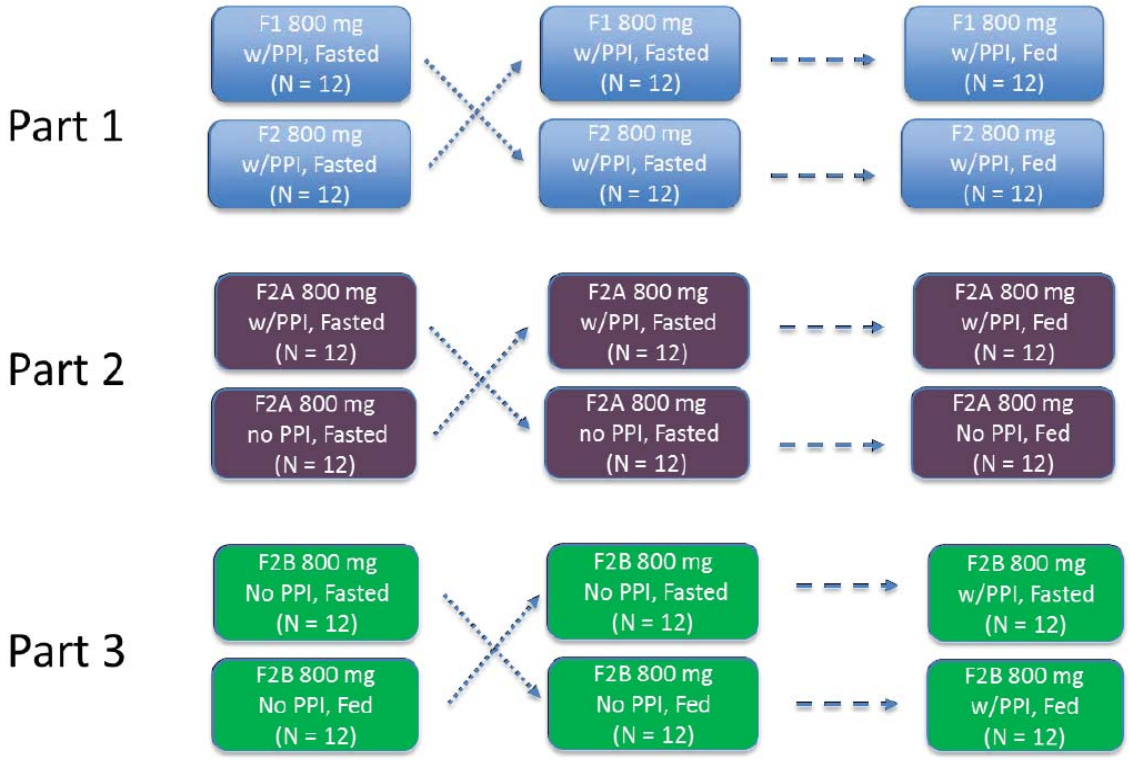
パート1は，ランソプラゾールの連日反復投与との併用で本剤（F1及び F2製剤）を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価し，また，各製剤に食事が及ぼす影響を評価するためにデザインされた。

パート2は，ランソプラゾールの連日反復投与との併用又は単独で本剤（F2A 製剤）を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価し，また，ランソプラゾールの連日反復投与との併用又は単独で投与する F2A 製剤に食事が及ぼす影響を評価するためにデザインされた。

パート3は，F2B 製剤を用いて，本剤単独投与の食事の影響を評価し，また，空腹又は食後にランソプラゾールと併用投与した場合の相対的バイオアベイラビリティを評価するためにデザインされた。

本章では，F1製剤と F2A 製剤に関する検討結果のみを示し，検討した全ての製剤の結果は CA14707試験の CSR に記載した。

図 2.7.1.2.2.1-1 CA14707：試験デザイン



(1) 製剤処方が entrectinib の曝露量に及ぼす影響

F1製剤に対する F2A 製剤の相対的バイオアベイラビリティに関する統計学的評価結果を表 2.7.1.2.2.1-1に示す。

表 2.7.1.2.2.1-1 CA14707：F1又はF2A製剤をランソプラゾールと併用投与したときの entrectinib の PK パラメータ

Food	PPI	Parameter	Geometric Mean		Geomean Ratio (%)
			F1	F2A	F2A/F1
Fasted	Yes	C_{max}	447	1440	323
		AUC_{inf}	19400	37400	192
Fed	Yes	C_{max}	2440	2200	90.1
		AUC_{inf}	84400	91400	108

AUC_{inf}＝0時点から無限大までの濃度-時間曲線下面積; C_{max}＝最高血漿中濃度
出典: 5.3.1.1-1 CSR 11.7.1 Table 11-10改変

食後にランソプラゾールと併用投与したとき，F2A 製剤の AUC_{inf} は F1製剤とほぼ同様であった。一方，空腹時にランソプラゾールを併用したときは，F2A 製剤の AUC_{inf} は F1製剤に比べ92%の高値を示した。

(2) 食事が entrectinib の曝露量に及ぼす影響

食事が entrectinib の曝露量に及ぼす影響を，ランソプラゾール併用時と非併用時の両方について評価した。その結果を表 2.7.1.2.2.1-2に示す。

表 2.7.1.2.2.1-2 CA14707：空腹又は食後に本剤を投与したときの entrectinib の PK パラメータ

Formulation	PPI	Parameter	Geometric Mean		Geomean Ratio (%)
			Fasted	Fed	Fed/Fasted
F2A	No	C_{max}	2480	2490	100
		AUC_{inf}	60100	79000	132
F1	Yes	C_{max}	538	2500	464
		AUC_{inf}	19700	83100	421
F2A	Yes	C_{max}	1480	2200	149
		AUC_{inf}	42500	91400	215

Ln=自然対数値; AUC_{inf}＝0時点から無限大までの濃度-時間曲線下面積; C_{max}＝最高血漿中濃度
出典: 5.3.1.1-1 CSR 11.7.2 Table 11-11改変

ランソプラゾール非併用時における食事の影響を，F2A 製剤について評価した。この条件下では，食事の影響は小さく，AUC_{inf} は32%の増加に留まった。但し，ランソプラゾール併用時における食事の影響は，製剤間差が認められた。食事による曝露量の変化は F1製剤を用いたときの方が大きく，食後投与の場合，AUC_{inf} は空腹時投与に比べ F1及び F2A 製剤でそれぞれ321%及び115%増加した。

(3) ランソプラゾールの併用が entrectinib の曝露量に及ぼす影響

ランソプラゾールの併用が entrectinib の曝露量に及ぼす影響を，F2A 製剤について評価し，その結果を表 2.7.1.2.2.1-3に示す。

表 2.7.1.2.2.1-3 CA14707：ランソプラゾール併用又は非併用時における entrectinib の PK パラメータ

Formulation	Food	Parameter	Geometric Mean		Geomean Ratio (%)
			No PPI	PPI	PPI/No PPI
F2A	Fasted	C_{max}	2620	1440	55.1
		AUC_{inf}	63500	37800	59.6
F2A	Fed	C_{max}	2490	2200	88.4
		AUC_{inf}	79000	91400	116

Ln=自然対数値; AUC_{inf}＝0時点から無限大までの濃度-時間曲線下面積; C_{max}＝最高血漿中濃度
出典: 5.3.1.1-1 CSR 11.7.3 Table 11-12改変

ランソプラゾール併用の明らかな影響は空腹時投与のみで認められた。空腹時にランソプラゾール併用下で F2A 製剤を投与したとき，ランソプラゾール非併用時に比べ entrectinib の AUC_{inf} は約40%減少したが，食後投与時では，AUC_{inf} の変化は殆ど認められなかった。

(4) 試験の重要な結論のまとめ

製剤の種類（F1, F2A 製剤）に関わらず，多くの場合 entrectinib は投与の0.5時間後から血漿中に検出された。食事及びランソプラゾールの併用はいずれも，各製剤の T_{max} を遅延させたが，曝露量への影響には投与条件（食事条件，PPI 併用の有無）及び製剤間で差があった。

- 全体を通じて，F1製剤投与時の entrectinib の曝露量は，F2A 製剤よりも低い傾向を示した。また，F2A 製剤では，F1製剤と比べて，曝露量及び食事の影響に関する被験者間のばらつき

が大幅に減少した。

- F2A 製剤を空腹時に投与したとき，ランソプラゾール併用により曝露量が約40%減少したが，食後に投与したときには，ランソプラゾール併用による影響は認められなかった。
- ランソプラゾール併用下で食後に本剤を投与したとき，F1及び F2A 製剤ともに曝露量の増加傾向を示したが，その増加の割合は F2A 製剤のほうが低かった。ランソプラゾールの非存在下で F2A 製剤を投与した場合，食事の影響はわずかであった。

2.7.1.2.2.2 RXDX-101-07試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.1-2）

RXDX-101-07試験は，健康成人男性に空腹条件下で単回経口投与する各種製剤（F05／F06／F07 vs F2A）の相対的バイオアベイラビリティを評価し，また，空腹又は食後（高脂肪高カロリー食）条件下で単回経口投与し，食事の影響を評価する非盲検，ランダム化，4投与順序，5期比較試験である。

各投与期には，各製剤（F05，F06，F07及び F2A）の200 mg カプセル3錠（合計600 mg の entrectinib）を単回経口投与した。各期の本剤投与前，及び投与後120時間までの血液試料を採取した。

空腹条件下における F2A 製剤に対する F05，F06及び F07製剤の相対的バイオアベイラビリティ評価結果を表 2.7.1.2.2.2-1に示す。探索的な解析として実施した食後条件下での相対的バイオアベイラビリティの評価結果を表 2.7.1.2.2.2-2に示す。

また，食事が entrectinib の薬物動態に及ぼす影響について評価した結果を表 2.7.1.2.2.2-3に示す。

統計学的評価から，空腹時投与の場合，F2A 製剤と F05，F06又は F07製剤は生物学的に同等であることが認められ，C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率及びその90%信頼区間の限界値はいずれも80~125%の範囲に収まった（表 2.7.1.2.2.2-1）。

表 2.7.1.2.2.2-1 RXDX-101-07：F2A 製剤に対する F05，F06及び F07製剤の相対的バイオアベイラビリティ（空腹時）

被験薬(N)/対照薬(N) [a]	PK パラメータ	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (%) (F0X[b]/F2A) (90% CI)
		F0X[b]	F2A	
F05 (48)/F2A (48)	C_{max} (nmol/L)	2050	2240	91.4 (85.8, 97.3)
	AUC_{last} (nmol/L•h)	49700	53600	92.7 (87.0, 98.8)
	AUC_{inf} (nmol/L•h)	50500	54500	92.6 (86.9, 98.8)
F06 (48)/F2A (48)	C_{max} (nmol/L)	2120	2240	94.7 (88.9, 101)
	AUC_{last} (nmol/L•h)	50900	53600	94.9 (89.1, 101)
	AUC_{inf} (nmol/L•h)	51800	54500	95.0 (89.1, 101)
F07 (48)/F2A (48)	C_{max} (nmol/L)	2210	2240	98.7 (92.7, 105)
	AUC_{last} (nmol/L•h)	53700	53600	100 (93.9, 107)
	AUC_{inf} (nmol/L•h)	54600	54500	100 (94.0, 107)

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} =0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度

注：[a]被験薬=F05/F06/F07, 対照薬=F2A；N=解析の対象とした被験者数
[b]F0X= F05/F06/F07
出典：5.3.1.1-2: CSR 11.4.1 Table 11-4改変

探索的な検討として，各製剤を食後に投与した場合の曝露量を比較した。F2A と各製剤の食後投与時の曝露量（AUC_{inf}）は同程度であり，F05, F06及び F07製剤の F2A 製剤に対するAUC_{inf}の幾何平均値の比率はそれぞれ，91.6%, 118%及び105%であった（表 2.7.1.2.2.2-2）。

表 2.7.1.2.2.2-2 RXDX-101-07：F2A 製剤に対する F05, F06及び F07製剤の相対的バイオアベイラビリティ（食後）

被験薬(N)/対照薬(N) [a]	PK パラメータ	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (%) (F0X/F2A) (90% CI)
		F0X[b]	F2A	
F05 (11)/F2A (12)	C_{max} (nmol/L)	2360	2290	103 (85.2, 124)
	AUC_{last} (nmol/L·h)	55300	60100	91.9 (70.7, 120)
	AUC_{inf} (nmol/L·h)	55800	60900	91.6 (70.2, 119)
F06 (12)/F2A (12)	C_{max} (nmol/L)	2570	2290	112 (96.9, 129)
	AUC_{last} (nmol/L·h)	70800	60100	118 (97.2, 142)
	AUC_{inf} (nmol/L·h)	72100	60900	118 (97.2, 144)
F07 (12)/F2A (12)	C_{max} (nmol/L)	2370	2290	103 (88.9, 120)
	AUC_{last} (nmol/L·h)	63000	60100	105 (85.7, 128)
	AUC_{inf} (nmol/L·h)	64200	60900	105 (85.7, 129)

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中薬物濃
注：[a]被験薬=F05/F06/F07, 対照薬=F2A；N=解析の対象とした被験者数
[b]F0X= F05/F06/F07
出典：5.3.1.1-2: CSR 11.4.1 Table 11-4改変

各製剤に対する食事の影響については，食後（高脂肪高カロリー食）に各製剤を投与したときの曝露量は，いずれの製剤においても空腹時投与の場合とほぼ同様であり，食事の影響は殆ど認められなかった（表 2.7.1.2.2.2-3）。但し，いずれの製剤においても食後投与時のほうが空腹時投与に比べ，T_{max}が2時間程度遅くなる傾向を示した。

表 2.7.1.2.2.2-3 RXDX-101-07：Entrectinib の PK に及ぼす食事の影響

製剤	N	PK パラメータ	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (%) (Fed/Fasted) (90% CI)
			Fed	Fasted	
F2A	12	C_{max} (nmol/L)	2290	2550	90.1 (83.6, 97.1)
		AUC_{last} (nmol/L•h)	60100	65400	92.0 (82.5, 102)
		AUC_{inf} (nmol/L•h)	60900	66700	91.4 (81.8, 102)
F05	11	C_{max} (nmol/L)	2360	2150	110 (98.0, 123)
		AUC_{last} (nmol/L•h)	55300	49000	113 (99.9, 127)
		AUC_{inf} (nmol/L•h)	55800	49400	113 (99.9, 128)
F06	12	C_{max} (nmol/L)	2570	2380	108 (92.4, 126)
		AUC_{last} (nmol/L•h)	70800	66200	107 (91.8, 124)
		AUC_{inf} (nmol/L•h)	72100	67200	107 (92.2, 125)
F07	12	C_{max} (nmol/L)	2370	2420	97.7 (88.0, 109)
		AUC_{last} (nmol/L•h)	63000	62600	101 (90.4, 112)
		AUC_{inf} (nmol/L•h)	64200	63900	101 (90.0, 112)

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度
出典：5.3.1.1-2: CSR 11.4.1 Table 11-5改変

（試験の重要な結論のまとめ）

- 空腹時条件下において，F05, F06及び F07製剤は F2A 製剤と生物学的に同等であった。
- 探索的な解析結果からは，食後条件下でも，F05, F06及び F07製剤と F2A 製剤投与時の曝露量はほぼ同様であった。
- いずれの製剤においても，食事の影響は殆ど認められなかった。

2.7.1.2.2.3 RXDX-101-08試験：スケールアップ前後の F06製剤の健康成人における相対的バイオアベイラビリティ（5.3.1.2-1）

RXDX-101-08試験は，健康成人男性被験者を対象として F06製剤の製造スケールが entrectinib のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価する，非盲検，ランダム化，2群2期クロスオーバー，単回投与試験である。第1期の Day 1に，2種類の投与順序，すなわち第1期の F06製剤ロット A（[redacted]）の投与に続いて第2期に F06製剤ロット B（[redacted]）を投与する順序と，第1期の F06製剤ロット B の投与に続いて第2期に F06製剤ロット A を投与する順序のいずれかに被験者をランダム割付けした。各期の Day 1に本剤（F06製剤ロット A 又は F06製剤ロット B）を単回経口投与し，その後，PK 評価のための試料採取を120時間にわたり行った。各期の本剤投与の合間には，9日間以上の休薬期間を設けた。

統計学的評価から，空腹時に投与したときに F06製剤ロット A と F06製剤ロット B が生物学的に同等であることが認められ，曝露量（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}）の幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80~125%の範囲に収まっていた（表 2.7.1.2.2.3-1）。この結果は，製造スケールが entrectinib のバイオアベイラビリティ及び性能に影響を及ぼさないことを示している。

表 2.7.1.2.2.3-1 RXDX-101-08: F06製剤ロットBとロットAの相対的バイオアベイラビリティ

Test (N) versus Reference (N)	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Lot B/Lot A) (%)		
		Lot B	Lot A	Ratio	90% CI (lower)	90% CI (upper)
F06 Lot B (24) versus F06 Lot A (24)	C_{max} (nmol/L)	2310	2360	98.1	90.3	106
	AUC_{last} (nmol/L • h)	52300	52300	99.8	90.5	110
	AUC_{inf} (nmol/L • h)	53000	53000	100	90.6	110

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積；CI = 信頼区間；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度

注：F06製剤ロット A は，[redacted]で製造した。F06製剤ロット B は，[redacted]で製造した。

出典：5.3.1.2-1 : CSR 11.4.1.2 Table 6

2.7.1.2.2.4 RXDX-101-09試験：健康成人を対象としたランソプラゾールとの DDI 試験（5.3.3.4-1）

RXDX-101-09試験は，2.7.2.2.2.2.1に記載した。

2.7.1.2.2.5 RXDX-101-15試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.2-2）

RXDX-101-15試験は，健康成人男性を対象に，Pivotal 臨床試験（STARTRK-2）に用いられた200 mg F2A 製剤，及び商用製剤である F06製剤（生産スケールにて製造）を空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティ，並びに F06製剤投与時の食事の影響を評価する第 I 相，非盲検，ランダム化，2パート，2期試験である。2つのパートはそれぞれ2群クロスオーバー試験として実施され，各被験者は1つのパートにのみ参加した。各パートでは被験者を2通りの投与順序のいずれかにランダムに割り付けた。各期の Day 1に本剤 600 mg を単回経口投与し，PK 評価のための試料採取を投与前から投与後120時間にわたり行った。投与前，及び投与後120時間までの血液試料を採取した。

パート1の被験者への投与は，第1期が F06製剤で第2期が F2A 製剤，若しくはその逆の順序とし，割り付けられた治験薬を空腹時に投与した。パート2の被験者への投与は，第1期が F06製剤の空腹時投与で第2期が F06製剤の食後投与，若しくはその逆の順序とした。

パート1（F06及び F2A 製剤）では空腹時，パート2（F06製剤）では空腹時及び食後に本剤 600 mg を単回経口投与後，entrectinib は速やかに吸収され，投与0.5時間以降から血中に検出された。いずれの投与群ともに T_{max} の中央値は3~5時間であった。Entrectinib の血漿中濃度は半減期が平均値として18~19時間程度で減少し，これは1日1回投与の用法を支持した。Entrectinib の一部は，活性代謝物である M5に変換され，M5の曝露量は entrectinib のおよそ30%であった。

パート1において，空腹時に投与したときに F06製剤と F2A 製剤が生物学的に同等であることが認められ，幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80～125%の範囲に収まった（表 2.7.1.2.2.5-1）。

表 2.7.1.2.2.5-1 RXDX-101-15: F2A 製剤に対する F06製剤の生物学的同等性評価（パート1）

Test (N) versus Reference (N)	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (F06/F2A) (%)		
		F2A	F06	Ratio	90% CI (lower)	90% CI (upper)
F06 (48)	C_{max} (nmol/L)	2330	2180	93.3	88.3	98.6
versus	AUC_{last} (nmol/L • h)	52100	47600	91.4	85.3	97.9
F2A (48)	AUC_{inf} (nmol/L • h)	52800	48300	91.4	85.4	97.9

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積；CI = 信頼区間；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度
出典：5.3.1.2-2: CSR 11.3.1.2 Table 9

パート2において，F06製剤を空腹時及び食後に投与したとき，食事は entrectinib の曝露に殆ど影響を与えず，幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80～125%の範囲に収まった（表 2.7.1.2.2.5-2）。

表 2.7.1.2.2.5-2 RXDX-101-15: F06製剤における食事の影響（パート2）

Test (N) versus Reference (N)	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Fed/Fasted) (%)		
		Fasted	Fed	Ratio	90% CI (lower)	90% CI (upper)
F06 Fed (45)	C_{max} (nmol/L)	2230	2370	106	98.9	115
versus	AUC_{last} (nmol/L • h)	49600	57200	115	107	123
F06 Fasted (45)	AUC_{inf} (nmol/L • h)	50300	57900	115	107	124

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積；CI = 信頼区間；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度
出典: 5.3.1.2-2: CSR 11.3.1.3 Table 10

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 F06製剤100 mg カプセルの特徴

Pivotal 試験で使用された F2A 製剤と商用製剤となる F06製剤の100 mg カプセル剤との生物学的同等性試験は実施していないが，以下に示す特性を有している。

- F2A 製剤と F06製剤の生物学的同等性は，200 mg カプセル剤を用いた生物学的同等性試験（RXDX-101-15試験）にて実証された。
- F06製剤の100 mg 及び200 mg カプセル剤は[redacted]によって製造されている。また，カプセルに処方されている添加剤は同一であり，entrectinib 含量に対する各添加剤の[redacted]である（表 2.7.1.1.3.2-1，表 2.7.1.1.3.2-2）。[redacted]であり，200 mg 含量は印字付きの橙色で不透明な0号 HPMC カプセル，100 mg 含量は印字付きの黄色で不透明な2号 HPMC カプセルとなっている。
- 品質試験として設定した[redacted]で測定した[redacted]は，含量間でほぼ同様であった（図 2.7.1.3.1-1）
-

図 2.7.1.3.1-1 F06製剤の100 mg 及び200 mg カプセル剤の溶出性比較結果

[redacted]

2.7.1.4 参考文献

該当なし。

2.7.1.5 Appendix

該当なし。

ロズリートレクカプセル100 mg
ロズリートレクカプセル200 mg
（エヌトレクチニブ）

（*NTRK*融合遺伝子陽性の固形がん）

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration–time curve from 0 to 24 hours	0から24時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration–time curve from time zero to extrapolated infinity	0から無限時間までを外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration–time curve from 0 to the last measurable time point	0から最終濃度確認時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration–time curve at steady-state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration time curve over a dosing interval	1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BSA	Body surface area	体表面積
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
90%CI	90% confidence interval	90%信頼区間
CI95% L. Geomean	Lower bound of the 95% confidence interval around the geometric mean	幾何平均値の95%信頼区間の下限
CI95% U. Geomean	Upper bound of the 95% confidence interval around the geometric mean	幾何平均値の95%信頼区間の上限
CL/F	Apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
C_{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CV%	Coefficient of variation of the arithmetic mean	算術平均値の変動係数
CV% Geomean，幾何 CV%	Coefficient of variation of the geometric mean around the geometric mean	幾何平均値の変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
Geomean	Geometric mean	幾何平均値
KG	Growth rate of the tumor	腫瘍増殖速度
KS	Shrinkage rate of the tumor	腫瘍縮小速度
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－
M/P	Metabolite/Parent compounds exposure ratio	代謝物と未変化体の曝露量の比
MTD	Maxmum Torelated Dose	最大耐量
NC	Not caclulated	算出不能
NCA	Non-compartment analysis	ノンコンパートメントモデルに基づ

		いた解析
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase	－
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PopPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
QTc	Corrected QT	補正 QT 間隔
R_{acc}	Accumulation ratio	蓄積率
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	－
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1	－
RP2D	The recommended phase II dose	第 II 相試験における推奨用量
SLD	Sum of longest diameter	長径和
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	－
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TRK	Tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase	UDP–グルクロノシルトランスフェラーゼ
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

目次

頁
2.7.2 臨床薬理試験 12
2.7.2.1 背景及び概観 12
2.7.2.1.1 要約 12
2.7.2.1.2 ヒト生体試料試験の概括評価 16
2.7.2.1.3 薬物動態及び薬力学のデータが得られた臨床試験の概括評価 17
2.7.2.1.4 薬物動態解析の概略 19
2.7.2.1.4.1 母集団薬物動態解析 19
2.7.2.1.4.2 生理学的薬物速度論モデル 19
2.7.2.1.5 解析方法の概略 19
2.7.2.1.5.1 エヌトレクチニブ及び M5 に関する分析法 19
2.7.2.1.5.2 [^{14}C]-エヌトレクチニブの測定法 19
2.7.2.1.5.3 ノンコンパートメントモデル解析及び統計解析法 19
2.7.2.1.5.4 母集団薬物動態解析法 20
2.7.2.1.5.5 QT 間隔解析法 20
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.2.2.1 患者を対象とした第 I/II 相試験 21
2.7.2.2.1.1 ALKA-372-001 試験：*TRK A/B/C*，*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者を対象とした第 I 相試験（5.3.5.2-3） 21
2.7.2.2.1.1.1 単回投与時の薬物動態 21
2.7.2.2.1.1.2 反復投与時の薬物動態 25
2.7.2.2.1.2 STARTRK-1 試験：*NTRK1/2/3*，*ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん成人患者を対象とした第 I 相試験（5.3.5.2-2） 29
2.7.2.2.1.2.1 単回投与時の薬物動態 30
2.7.2.2.1.2.2 反復投与時の薬物動態 33
2.7.2.2.1.2.3 F1 と F2A 製剤の食後条件下における本剤の曝露量比較 38
2.7.2.2.1.3 STARTRK-2 試験：*NTRK1/2/3*，*ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん成人患者を対象とした第 II 相試験（5.3.5.2-1） 39
2.7.2.2.1.3.1 単回投与時の薬物動態 39
2.7.2.2.1.3.2 反復投与時の薬物動態 40
2.7.2.2.1.3.3 日本人と外国人がん患者との薬物動態の比較 42
2.7.2.2.1.4 STARTRK-NG 試験：再発又は難治性の固形がん患者を対象とした第 I/Ib 相試験（5.3.5.2-4） 43
2.7.2.2.1.4.1 単回投与時の薬物動態 43
2.7.2.2.1.4.2 反復投与時の薬物動態 47
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 50

2.7.2.2.2.1 臨床薬物動態 50
2.7.2.2.2.1.1 CA14707 試験：製剤処方，食事及びランソプラゾールが健康成人における相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響（5.3.1.1-1） 50
2.7.2.2.2.1.2 RXDX-101-04 試験：日本人と白人の健康被験者における相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（5.3.3.1-1） 50
2.7.2.2.2.1.3 RXDX-101-05 試験：健康成人における[^{14}C]-エヌトレクチニブの吸収，代謝及び排泄（5.3.3.1-2） 54
2.7.2.2.2.1.4 RXDX-101-07 試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.1-2） 57
2.7.2.2.2.1.5 RXDX-101-15 試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.2-2） 57
2.7.2.2.2.2 薬物-薬物相互作用の評価 57
2.7.2.2.2.2.1 RXDX-101-09 試験：健康成人を対象としたランソプラゾールとの DDI 試験（5.3.3.4-1） 57
2.7.2.2.2.2.2 RXDX-101-12 試験：健康成人を対象としたイトラコナゾール又はリファンピンとの DDI 試験（5.3.3.4-2） 58
2.7.2.2.2.2.3 RXDX-101-13 試験：健康成人を対象としたジゴキシンとの DDI 試験（5.3.3.4-3） 63
2.7.2.2.2.2.4 RXDX-101-14 試験：患者を対象としたミダゾラムとの DDI 試験（5.3.3.4-4） 66
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 67
2.7.2.3.1 本剤の薬物動態学的特性 67
2.7.2.3.1.1 ADME 特性 67
2.7.2.3.1.1.1 吸収 67
2.7.2.3.1.1.2 分布 67
2.7.2.3.1.1.3 代謝 68
2.7.2.3.1.1.4 消失及び排泄 70
2.7.2.3.1.2 用量比例性 70
2.7.2.3.2 本剤の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 75
2.7.2.3.2.1 疾患の影響 75
2.7.2.3.2.2 体重の影響 75
2.7.2.3.2.3 年齢の影響 75
2.7.2.3.2.4 性別の影響 75
2.7.2.3.2.5 民族差の影響 75
2.7.2.3.2.6 腎機能障害の影響 75
2.7.2.3.2.7 肝機能障害の影響 76
2.7.2.3.3 本剤の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 77
2.7.2.3.3.1 食事の影響 77

2.7.2.3.3.2 胃内 pH 調節薬の影響 78
2.7.2.3.3.3 CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の影響 78
2.7.2.3.3.4 トランスポータ阻害剤の影響 79
2.7.2.3.4 本剤が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響 79
2.7.2.3.4.1 CYP3A4 基質への影響 79
2.7.2.3.4.2 トランスポータ基質への影響 79
2.7.2.3.5 曝露量と反応性の関係 80
2.7.2.3.5.1 曝露量と有効性の関係 80
2.7.2.3.5.2 曝露量と安全性の関係 84
2.7.2.3.5.3 QT/QTc 間隔に及ぼす影響 84
2.7.2.3.6 用法用量の設定根拠 86
2.7.2.3.6.1 成人の用法用量 86
2.7.2.3.6.2 小児の用法用量 87
2.7.2.3.6.3 推奨用法用量 92
2.7.2.4 特別な試験 92
2.7.2.5 付録 92
2.7.2.6 参考文献 92

図一覧

図 2.7.2.1.1-1 固形がん患者に本剤 600 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び活性主代謝物 M5 の血漿中濃度推移（平均値 ± SD, n=15） 13
図 2.7.2.2.1.1.1-1 ALKA-372-001（スケジュール A）：単回投与後の各用量群の中央値によるエヌトレクチニブ血漿中濃度-時間プロファイル（空腹時；サイクル 1 Day 1；対数スケール） 22
図 2.7.2.2.1.1.1-2 ALKA-372-001（スケジュール B）：単回投与後の各用量群におけるエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（食後；サイクル 1 Day 1；対数スケール） 24
図 2.7.2.2.1.1.2-1 ALKA-372-001（スケジュール A）：反復投与後の各用量群におけるエヌトレクチニブの中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（対数スケール）（サイクル 1 Day 18；対数スケール） 26
図 2.7.2.2.1.1.2-2 ALKA-372-001（スケジュール B）：食後反復投与後の各用量群（200～400 mg/m^2，固定用量 600 mg）におけるエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（サイクル 1 Day 15；対数スケール） 28
図 2.7.2.2.1.2.1-1 STARTRK-1: 単回投与時のエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（サイクル 1 Day 1；対数スケール） 31
図 2.7.2.2.1.2.2-1 STARTRK-1: 反復投与時のエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による平均血漿中濃度-時間プロファイル（サイクル 1 Day 14；対数スケール） 35
図 2.7.2.2.1.2.2-2 STARTRK-1: エヌトレクチニブの中央値によるトラフ濃度推移（用量漸増パート） 38
図 2.7.2.2.1.3.1-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 単回投与時におけるエヌトレクチニブ（左図）及び M5（右図）の平均（± SD）血漿中濃度推移（サイクル 1 Day 1） 39
図 2.7.2.2.1.3.2-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 反復投与時におけるエヌトレクチニブ（左図）及び M5（右図）の平均（± SD）血漿中濃度推移（サイクル 2 Day 1） 41
図 2.7.2.2.1.3.3-1 日本人と外国人患者の定常状態におけるエヌトレクチニブの曝露量比較 42
図 2.7.2.2.1.3.3-2 日本人と外国人患者の定常状態における M5 の曝露量比較 43
図 2.7.2.2.1.4.1-1 STARTRK-NG: 単回投与時におけるエヌトレクチニブ（上図）及び M5（下図）の平均（± SD）血漿中濃度推移（サイクル 1 Day 1，片対数表示） 45
図 2.7.2.2.1.4.2-1 STARTRK-NG: 反復投与時におけるエヌトレクチニブ（上図）及び M5（下図）の平均（± SD）血漿中濃度推移（サイクル 2 Day 1，片対数表示） 48
図 2.7.2.2.2.1.2-1 RXDX-101-04: 日本人及び白人に本剤 600 mg（F2A 製剤）を空腹時に単回投与したときのエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（空腹時，対数スケール） 52
図 2.7.2.2.2.1.2-2 RXDX-101-04: 日本人及び白人に本剤 600 mg（F2A 製剤）を食後に単

回投与したときのエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（食後，対数スケール） 53
図 2.7.2.2.2.1.3-1 RXDX-101-05: [^{14}C]-エヌトレクチニブ 600 mg を単回経口投与後の糞及び尿中への累積排泄率 55
図 2.7.2.2.2.1.3-2 RXDX-101-05 試験：血中・血漿中総放射能，血漿中エヌトレクチニブ，及び血漿中 M5 濃度プロファイル（中央値；対数スケール） 56
図 2.7.2.2.2.2.2-1 RXDX-101-12: 本剤（100 mg）とイトラコナゾール併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5 の血漿中濃度度推移(中央値，片対数プロット) 60
図 2.7.2.2.2.2.2-2 RXDX-101-12: 本剤（600 mg）とリファンピン併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5 の血漿中濃度推移(中央値，片対数プロット) 62
図 2.7.2.2.2.3-1 RXDX-101-13:ジゴキシン 0.5 mg と本剤 600 mg を併用または非併用時の血漿中ジゴキシン濃度推移 64
図 2.7.2.2.2.3-2 RXDX-101-13:ジゴキシン 0.5 mg と本剤 600 mg を併用または非併用時における尿中ジゴキシン排泄率（投与量に対する割合）の推移 65
図 2.7.2.2.2.4-1 RXDX-101-14: 本剤 600 mg を反復併用又は非併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度推移 66
図 2.7.2.3.1.1.3-1 エヌトレクチニブの推定代謝経路 69
図 2.7.2.3.1.2-1 ALKA-372-001（ALKA）：食後に単回投与したエヌトレクチニブの AUC_{τ} 個別値と用量及び回帰直線との関係 71
図 2.7.2.3.1.2-2 ALKA-372-001（ALKA）：空腹時に反復投与したエヌトレクチニブの AUC_{τ} 個別値と用量及び回帰直線との関係 71
図 2.7.2.3.1.2-3 RXDX-101-01（STARTRK-1）：単回投与したときのエヌトレクチニブの $AUC_{0\text{-}24}$ 個別値と用量の関係 73
図 2.7.2.3.1.2-4 RXDX-101-01（STARTRK-1）：反復投与したときのサイクル 1Day 14 におけるエヌトレクチニブの $AUC_{0\text{-}24}$ 個別値と用量の関係 74
図 2.7.2.3.2.6-1 軽度または中等度腎機能障害患者と正常腎機能患者における曝露量の比較 76
図 2.7.2.3.2.7-1 軽度，中等度または重度肝機能障害患者と正常肝機能患者における曝露量の比較 77
図 2.7.2.3.5.1-1 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における SLD の経時的推移（N=39） ..81
図 2.7.2.3.5.1-2 NTRK 融合遺伝子陽性固形がん患者における SLD の経時的推移（N=50） 81
図 2.7.2.3.5.1-3 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるエヌトレクチニブと M5 を合算した曝露量（AUC_{ss}）と腫瘍増殖速度（KG）及び腫瘍縮小速度（KS）との関係 82
図 2.7.2.3.5.1-4 NTRK 融合遺伝子陽性固形がん患者におけるエヌトレクチニブと M5 を合算した曝露量（AUC_{ss}）と腫瘍増殖速度（KG）及び腫瘍縮小速度（KS）との関係 82
図 2.7.2.3.5.2-1 各有害事象グレードにおいて少なくとも 1 回有害事象を発現した患者の

割合と五分位点毎の曝露量との関係 84
図 2.7.2.3.5.3-1 QTcF（平均値 ± SD）の経時的推移 85
図 2.7.2.3.5.3-2 ΔQTcF（平均値及び片側 95%信頼区間の上限）の経時的推移 85
図 2.7.2.3.5.3-3 エヌトレクチニブの血漿中薬物濃度と ΔQTcF の関係 86
図 2.7.2.3.6.2-1 小児と成人の C_{max} 及び AUC_{0-24} の個別データ比較 87
図 2.7.2.3.6.2-2 体重と予測 AUC_{ss} との関係 88

表一覧

表 2.7.2.1.1-1 固形がん患者に本剤 600 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び活性主代謝物 M5 の薬物動態パラメータ注1） 13
表 2.7.2.1.2-1 エヌトレクチニブ及び M5 の DMPK に関する試験 16
表 2.7.2.2.1.1.1-1 ALKA-372-001（スケジュール A）：単回投与後のエヌトレクチニブ薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値（幾何 CV%）（空腹時；サイクル 1 Day 1） 23
表 2.7.2.2.1.1.1-2 ALKA-372-001（スケジュール B）：単回投与後のエヌトレクチニブ及び M5 の薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値（幾何 CV%）（食後；サイクル 1 Day 1） 25
表 2.7.2.2.1.1.2-1 ALKA-372-001（スケジュール A）：反復投与後のエヌトレクチニブ薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値（幾何 CV%）（食後；サイクル 1 Day 18） 26
表 2.7.2.2.1.1.2-2 ALKA-372-001（スケジュール B）：反復投与後のエヌトレクチニブ及び M5 の薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値（幾何 CV%）（食後；サイクル 1 Day 15） 29
表 2.7.2.2.1.2.1-1 STARTRK-1: 単回投与時におけるエヌトレクチニブの PK パラメータの幾何平均値（サイクル 1 Day 1, 幾何%CV, 95% CI） 32
表 2.7.2.2.1.2.1-2 STARTRK-1: 単回投与時における M5 の PK パラメータの幾何平均値（サイクル 1 Day 1, 幾何%CV, 95% CI） 33
表 2.7.2.2.1.2.2-1 STARTRK-1: 反復投与時におけるエヌトレクチニブの PK パラメータの幾何平均値（サイクル 1 Day 14, 幾何%CV, 95% CI） 36
表 2.7.2.2.1.2.2-2 STARTRK-1: 反復投与時における M5 の PK パラメータの幾何平均値（サイクル 1 Day 14, 幾何%CV, 95% CI） 37
表 2.7.2.2.1.3.1-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 単回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 1） 40
表 2.7.2.2.1.3.1-2 STARTRK-2 日本人 substudy: 単回投与時における M5 の薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 1） 40
表 2.7.2.2.1.3.2-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 反復回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル 2 Day 1） 41

表 2.7.2.2.1.3.2-2 STARTRK-2 日本人 substudy: 反復回投与時における M5 の薬物動態パラメータ（サイクル 2 Day 1） 42
表 2.7.2.2.1.4.1-1 STARTRK-NG: 単回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 1） 46
表 2.7.2.2.1.4.1-2 STARTRK-NG: 単回投与時における M5 の薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 1） 47
表 2.7.2.2.1.4.2-1 STARTRK-NG: 反復投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル 2 Day 1） 49
表 2.7.2.2.1.4.2-2 STARTRK-NG: 反復投与時における M5 の薬物動態パラメータ（サイクル 2 Day 1） 50
表 2.7.2.2.2.1.2-1 RXDX-101-04：民族性がエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響 54
表 2.7.2.2.2.1.2-2 RXDX-101-04：食事がエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響 54
表 2.7.2.2.2.2.1-1 RXDX-101-09：ランソプラゾールがエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響 58
表 2.7.2.2.2.2.2-1 RXDX-101-12: 本剤（100 mg）とイトラコナゾール併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5 の薬物動態パラメータ 61
表 2.7.2.2.2.2.2-2 RXDX-101-12: 本剤（600 mg）とリファンピン併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5 の薬物動態パラメータ 63
表 2.7.2.2.2.2.3-1 RXDX-101-13：本剤がジゴキシンの曝露量に及ぼす影響 65
表 2.7.2.2.2.2.4-1 RXDX-101-14: 本剤 600 mg を反復併用または非併用投与時のミダゾラム及びα-hydroxymidazolam の Day1 及び Day 21 における薬物動態パラメータ 67
表 2.7.2.3.1.2-1 ALKA-372-001（ALKA）：空腹時に単回及び反復投与したエヌトレクチニブのパワーモデルによる傾きの推定値（90%CI）（用量範囲 100～1600 mg/m^2） 71
表 2.7.2.3.1.2-2 RXDX-101-01（STARTRK-1）：単回及び反復投与時のエヌトレクチニブのパワーモデルによる傾きの推定値（90%CI） 72
表 2.7.2.3.3.1-1 F2A 及び F06 製剤における食事の影響 78
表 2.7.2.3.5.1-1 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び NTRK 融合遺伝子陽性固形がん患者における平均腫瘍増殖速度（KG）及び腫瘍縮小速度（KS） 82
表 2.7.2.3.5.1-2 エヌトレクチニブ及び M5 を合算した AUC_{ss} の 5 分位点毎の ROS1 陽性 NSCLC 患者に対する最良総合効果 83
表 2.7.2.3.5.1-3 エヌトレクチニブ及び M5 を合算した AUC_{ss} の 5 分位点毎の NTRK 陽性固形がん患者に対する最良総合効果 83
表 2.7.2.3.6.2-1 体重毎の補正用量 89
表 2.7.2.3.6.2-2 成人に本剤 600 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における推定曝露量 90
表 2.7.2.3.6.2-3 生後 6 カ月～4 歳までの小児に本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における推定曝露量 90

表 2.7.2.3.6.2-4　生後 1 カ月～6 カ月までの小児に本剤 250 mg/m^2 を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における推定曝露量 91
表 2.7.2.3.6.2-5　誕生直後から生後 1 カ月までの小児に本剤 100~250 mg/m^2 を投与したときの推定 AUC(nmol/L•h) 91

添付資料一覧

該当なし。

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本文書は，ロズリートレク（以下，本剤）の臨床試験（表2.5.1.3-1）で検討された臨床薬理学的特性について記述する。それら臨床試験を通じて，単回投与及び反復投与後のエヌトレクチニブとその主活性代謝物（N-脱メチル化体である M5）の薬物動態（PK），食事の影響，薬物-薬物相互作用（DDI）の可能性，吸収，分布，代謝及び排泄（ADME），マスバランス，製剤処方及び民族性が PK に及ぼす影響，並びにエヌトレクチニブが補正 QT（QTc）間隔に及ぼす影響について，累積的な検討・分析を行った。試験の対象は，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子を有する成人及び小児がん患者及び健康成人被験者とした。

また，がん患者対象の第 I 相試験（STARTRK-1，及び STARTRK-NG 試験）及び第 II 相臨床試験（STARTRK-2試験）から得られたデータを基に母集団薬物動態解析を行い， エヌトレクチニブ及び M5の曝露量に影響を与える要因を検討した。さらに，エヌトレクチニブの曝露-反応関係を定量的に評価するため，有効性及び安全性を含めた薬物動態薬力学（PK/PD）解析を行った。

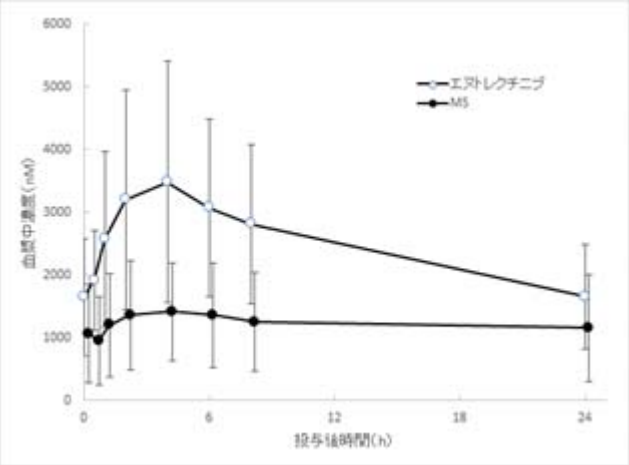
2.7.2.1.1 要約

本剤の臨床薬理学的評価で得られた主な知見は次のとおりである。

(1) 薬物動態学的特性

- RXDX-101-04試験において，日本人健康成人男性12例に本剤600 mg を空腹時に単回経口投与したとき，エヌトレクチニブは速やかに吸収され，投与後0.5時間で血中に検出された。 T_{max} は，3時間（中央値）であり，平均消失半減期は，約19時間であった（2.7.2.2.2.1.2）。
- RXDX-101-04試験において，日本人及び白人の健康成人を対象に，本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移プロファイルはほぼ同様であった（図 2.7.2.2.2.1.2-1，図 2.7.2.2.2.1.2-2）。また，白人に対する日本人の0から無限時間までを外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）の相対的バイオアベイラビリティは，600 mg 空腹及び600 mg 食後投与時においてそれぞれ98.3%及び96.1%であった（表 2.7.2.1.1-1）。
- *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん成人患者を対象とした第 I 相試験(STARTRK-1試験)において，固形がん患者に本剤600 mg を1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5の血中濃度推移（図 2.7.2.1.1-1）及び薬物動態パラメータ（表 2.7.2.1.1-1）を以下に示す。

図 2.7.2.1.1-1 固形がん患者に本剤600 mg を1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び活性主代謝物 M5の血漿中濃度推移（平均値 ± SD, n=15）



出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Table 14.21, Table 14.45より作図

表 2.7.2.1.1-1 固形がん患者に本剤600 mg を1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び活性主代謝物 M5の薬物動態パラメータ注1）

	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L·h)
エヌトレクチニブ (N=12)	4.00 (2.00 - 6.00)	3130 (80.3)	48000注2） (76.5)
M5 (N=12)	4.00 (0.580 - 24.0)	1250 (89.6)	24000注2） (97.4)

C_{max} =最高血漿中濃度; AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積

注1) 最高血漿中薬物濃度到達時間（T_{max}）は中央値（範囲）で示し，その他のパラメータは幾何平均値（%幾何変動係数）で示した。

注2) N=9

出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Table 13.2, Table 13.5改変

- マスバランス試験（RXDX-101-05試験）において，健康成人6例に[^{14}C]-エヌトレクチニブ 600 mg を投与したとき，血漿中の主な成分はエヌトレクチニブ（0-24時間プール血漿中総放射能の68.6%）であり，循環血中の主要な代謝物は M5（N-脱メチル化体，0-24時間プール血漿中総放射能量の11.5%）及び M11（N-グルクロン酸抱合体，0-24時間プール血漿中総放射能量の18.6%）であった（2.7.2.2.2.1.3）。
- マスバランス試験において，エヌトレクチニブ及び M5の終末相消失半減期（$t_{1/2}$）は，それぞれ18.5時間及び43.9時間であった（2.7.2.2.2.1.3）。
- マスバランス試験において，[^{14}C]-エヌトレクチニブ 600 mg を経口投与してから312時間後までに放射能の大半は糞中（82.9%）に排泄され，尿中にも少量（3.06%）排泄された。エヌトレクチニブ及び M5の糞中排泄率は投与量に対して，それぞれ35.7%及び22.1%であった（2.7.2.2.2.1.3）。従って，本剤の主要な消失経路は消化管及び肝における代謝であると考えられる。
- 非臨床薬理試験において，エヌトレクチニブ及び M5は， TRK 及び ROS1に対して同程度の阻害活性を示した（2.6.2.2.1）。
- STARTRK-1試験において，F2A 製剤を食後に1日1回反復経口投与したとき，Day 14ま

でに定常状態に到達し，それ以降明らかな曝露量の変化は認められなかった（図 2.7.2.2.1.2.2-2）。

- STARTRK-1試験の結果から，単回及び反復投与時の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，ほぼ用量依存的に増加する傾向を示したが，統計解析上は，ばらつきが大きく，信頼区間が許容範囲外となり，線形と判定されなかった（2.7.2.3.1.2）。
- *In vitro* 試験の結果から，エヌトレクチニブとその主要な代謝物 M5は薬物濃度にかかわらず，ヒト血漿蛋白との高い結合性（>99%）を示した（2.6.4.4.1）。
- *In vitro* 試験の結果から，エヌトレクチニブと M5の代謝に関与しているシトクロム P450（CYP）の主なアイソザイムは CYP3A4であった（2.6.4.5.3）。F2A 製剤投与時の定常状態における代謝物と未変化体の曝露量の比（M/P）は0.499（CV142%）であった（表 2.7.2.2.1.2.2-2）。

(2) 内因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響

- 母集団薬物動態（PopPK）解析において，本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量を検討した結果，体重が共変量として特定された（2.7.2.3.2）。
- PopPK 解析において，軽度及び中等度の腎機能障害は，本剤の薬物動態にほとんど影響を及ぼさないことが示唆された（図 2.7.2.3.2.6-1）。重度の腎機能障害の影響については，データは得られていない。
- PopPK 解析において，主に軽度及び中等度の肝機能障害は，本剤の薬物動態にほとんど影響を及ぼさないことが示唆された（図 2.7.2.3.2.7-1）。

(3) 外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響

- 初期の臨床試験（ALKA，STARTRK-1及び STARTRK-NG 試験）に使用された最初の製剤（F1製剤）を用いた場合，本剤の薬物動態は，食事及び胃内 pH の影響を著しく受けることが判明した（2.7.2.2.2.1.1）。そこで，これら要因の影響を受けにくくするために，[redacted]添加処方が検討された。F2A 製剤は，[redacted]として[redacted]が添加された処方であり，食事の影響をほとんど受けなくなった。実生産用として開発された最終製剤である F06製剤では，酒石酸が [redacted]として添加されており，食事及び胃内 pH の影響（胃内 pH 調節薬併用による影響）をほとんど受けないことが確認された（2.7.2.2.2.1.5）。
- RXDX-101-15試験において，健康成人男性45例に本剤600 mg を食後（高脂肪，高カロリー食）に単回経口投与したとき，空腹時投与に対するエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率（食後投与/空腹時投与）は，それぞれ106%（90%CI：98.9%～115%）及び115%（90%CI：107%～124%）であった（2.7.2.2.2.1.5）。
- プロトンポンプ阻害剤（PPI）であるランソプラゾールがエヌトレクチニブの曝露量に与える影響はわずかであった。RXDX-101-09試験において，健康成人男性19例に，本剤600 mg をプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと併用単回投与したとき，ランソプラゾール非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率は，それぞれ76.5%（90%CI：67.6%～86.6%）及び74.5%（90%CI：64.7%～85.9%）であった（2.7.2.2.2.2.1）。
- 強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールは，エヌトレクチニブの曝露量に著しい影響を与えた。RXDX-101-12試験において，健康成人男性9例に，本剤100 mg を CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用投与したとき，イトラコナゾール非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率は，それぞれ173%（90%CI：137%～218%）及び604%（90%CI：454%～804%）であった（2.7.2.2.2.2.2）。
- 強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピンは，エヌトレクチニブの曝露量に著しい影響を与えた。RXDX-101-12試験において，健康成人男性10例に，本剤600 mg を CYP3A 誘

導剤であるリファンピシンと併用投与したとき，リファンピン非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率は，それぞれ44.4%（90%CI：35.3%～55.9%）及び23.3%（90%CI：18.4%～29.5%）であった（2.7.2.2.2.2.2）。

(4) 本剤が他の医薬品の薬物動態に及ぼす影響

- 本剤は，P 糖蛋白（P-gp）に対して弱い阻害作用を示した。RXDX-101-13試験において，健康成人男性10例に，本剤600 mg を P-gp 基質であるジゴキシン0.5 mg と併用単回投与したとき，ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率（併用投与時/単独投与時）は，それぞれ128%（90%CI：98.2%～167%）及び118%（90%CI：106%～132%）であった（2.7.2.2.2.2.3）。
- 本剤は，CYP3A に対して弱い阻害作用を示した。RXDX-101-14試験において，固形がん患者10例に，本剤600 mg を1日1回反復投与時に CYP3A4の基質であるミダゾラム2 mg を単回併用投与したとき，ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は，それぞれ78.6%（90%CI：65.9%～93.7%）及び150%（90%CI：129%～173%）であった（2.7.2.2.2.2.4）。

(5) 曝露量と有効性の関係

- *ROS1*融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者の両方において，腫瘍の SLD の経時的変化を表す統計モデルから推定された腫瘍収縮速度（KS）は，腫瘍増殖速度（KG）を上回った（表 2.7.2.3.5.1-1）。
- 本剤600 mg を1日1回反復（QD）投与時の定常状態におけるエヌトレクチニブと M5を合算した定常状態における AUC（AUC_{ss}）と有効性との関係を評価した。その結果，*ROS1*融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者のいずれにおいても，曝露量の変動と腫瘍縮小効果との間に相関性は認められなかった。この結果は，本剤600 mg QD 投与時において薬物応答性はプラトーに到達していることを示唆しており，600 mg 固定用量による曝露量のばらつきは有効性に影響を与えないと考えられる（2.7.2.3.5.1）。

(6) 曝露量と安全性の関係

- STARTRK-1試験，STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験の患者におけるエヌトレクチニブと M5を合算した曝露量と有害事象との関係を検討した。曝露量の指標には，投与開始初日（Day 1）における AUC（AUCD1），定常状態における AUC（AUC_{ss}），Day 1における C_{max}（$C_{max}D1$）及び定常状態における C_{max}（$C_{max,ss}$）を用いた。有害事象の指標には，TEAE Grade 3，Grade 4，Grade 5，Grade 3~5及び SAEs を用いた。いずれの Grade の有害事象発現率とも曝露量との明らかな関連性は認められなかった（2.7.2.3.5.2）。

(7) 本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響

- STARTRK-2試験において実施した QT/QTc 間隔と薬物曝露量との関係解析結果からは，本剤の曝露量と ΔQTcF の間に明確な相関性は認められなかった（2.7.2.3.5.3）。

(8) 臨床推奨用法用量

- 成人（18歳以上）の推奨用量は600 mg（固定用量）を1日1回連日投与とする。（2.7.2.3.6.1）。
- 小児（生後6カ月以上18歳未満）の推奨用量は，成人と同様の曝露になると考えられる300 mg/m^2を1日1回連日投与とする。小児の場合，成人よりも体格が小さく，年齢変化による変動幅が大きいため，これらの要因を補正可能な体表面積換算を必要とする。

ただし，成人（18歳以上）の平均的な体表面積である1.5 m^2 [6)]を超える小児に対しては，成人と同じ600 mg QD（固定用量）を推奨用量とする（2.7.2.3.6.2）。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料試験の概括評価

臨床試験から得られたPK及びPDデータを補うために，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験をエヌトレクチニブ及びM5について実施した。これらの試験には，膜透過性，血漿タンパク結合率，赤血球への分布，ヒトミクロソームへの結合，代謝物検索，CYP酵素系及びUDP-glucronosyltransferase（UGT）による代謝，CYP酵素系に対する阻害，CYP酵素系のmRNA発現及び酵素の誘導，トランスポータへの阻害等が含まれる。

ヒト生体試料を用いて実施した非臨床試験で得られた知見の詳細は，2.6.4（薬物動態試験概要文）に記載する。実施したDMPKに関する主な試験の概観を表 2.7.2.1.2-1に示す。

表 2.7.2.1.2-1 エヌトレクチニブ及びM5のDMPKに関する試験

Study Type/Test System	Species/Enzyme/ Transporter	Dose	Study Number	CTD No.
Absorption				
Permeability	Human	0.1 µmol/L	SR-[redacted]-012	5.3.2.3-1
Distribution				
Plasma protein binding (entrectinib)	Mouse, rat, dog, monkey, and human	5, 50 µmol//L	0218-[redacted]	5.3.2.1-1
Plasma protein binding (M5)	Mouse, rat, dog, monkey, and human	0.5, 2.5, 10 µmol/L	SR-[redacted]-005	5.3.2.1-2
Metabolism				
In vitro metabolism (hepatocytes)	Mouse, rat, dog, monkey, and human	10 µmol/L	T0627-P	5.3.2.2-1
In vitro metabolism (liver microsomes)	Mouse, rat, dog, monkey, and human	2 µmol/L	SR-[redacted]-021	5.3.2.2-2
CYP phenotyping	Human	10 µmol/L	0305-[redacted]	5.3.2.2-3
UGT phenotyping	Human	2 µmol/L	SR-[redacted]-016	5.3.2.2-4
CYP inhibition	CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	0.00729, 0.0243, 0.081, 0.27, 0.9, 3, 10 µmol/L	181040	5.3.2.2-5
CYP inhibition (time-dependent)	CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	50 µmol/L	0370-[redacted]	5.3.2.2-6
CYP inhibition on CYP2B6	CYP2B6	0.025, 0.075, 0.25, 0.75, 2.5, 7.5, 25 µmol/L	SR-[redacted]-018	5.3.2.2-7
CYP inhibition by M5	CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	0.025, 0.075, 0.25, 0.75, 2.5, 7.5, 25 µmol/L	SR-[redacted]-023	5.3.2.2-8
CYP induction	CYP1A2, 2B6, 3A4	1, 10, 100 µmol/L	0248-[redacted]	5.3.2.2-9
CYP induction	CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 3A	1, 3, 10, 30, 60, 100 µmol/L	SR-[redacted]-017	5.3.2.2-10
CYP induction by M5	CYP1A2, 2B6, 2C19, 3A	0.1, 0.5, 2.5, 10, 25,	SR-[redacted]-022	5.3.2.2-11

Study Type/Test System	Species/Enzyme/ Transporter	Dose	Study Number	CTD No.
		50 µmol/L		
Transporter (entrectinib as a substrate)	OATP1B1, OATP1B3	1, 5, 25 µmol/L	XT148029	5.3.2.2-12
	P-gp, BCRP	0.3, 3, 30 µmol/L	XT148029	5.3.2.2-12
Transporter (M5 as a substrate)	P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, and OCT1	0.15, 1.5, and 15 µmol/L	SR-[redacted]-016	5.3.2.2-13
Transporter inhibition (entrectinib)	P-gp, BCRP	0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 µmol/L	XT148029	5.3.2.2-12
	OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 µmol/L	XT148029	5.3.2.2-12
Transporter inhibition (entrectinib and M5)	OCT1, BSEP, MATE1, MATE2-K	0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 µmol/L	SR-[redacted]-023	5.3.2.2-14
Transporter inhibition (M5)	BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3	0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 µmol/L	SR-[redacted]-023	5.3.2.2-14

2.7.2.1.3 薬物動態及び薬力学のデータが得られた臨床試験の概括評価

本剤の薬物動態及び薬力学のデータが得られた臨床試験をの一覧を表2.5.1.3-1に示す。このうち，臨床薬理試験はヒトにおける本剤の吸収，分布，代謝，排泄及び内因性，外因性要因が薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討するために実施された。また，薬剤の安全性，認容性の評価を可能にするデータを収集する目的としても，GCP に準拠して実施された。

臨床薬理試験は主に健康成人を対象とした下記の11試験から構成される。

- CA14707試験では，健康成人に本剤を単回経口投与し，製剤処方，食事及びランソプラゾール併用が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。
- RXDX-101-04試験では，健康成人に本剤を単回経口投与し，民族（日本人対白人）及び食事が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。
- マスバランス試験（RXDX-001-05試験）では，健康成人に[^{14}C]-エヌトレクチニブを単回経口投与し，吸収，代謝及び排泄を検討した。
- 本剤の薬物動態に及ぼす製剤及び食事の影響について以下の検討を行った。
  - RXDX-101-07試験：健康成人に本剤を単回経口投与し，相対的バイオアベイラビリティ評価による食事または製剤の影響の検討
  - RXDX-101-08試験：健康成人に本剤を単回経口投与し，相対的バイオアベイラビリティ評価による製造スケールの影響の検討
  - RXDX-101-15試験：健康成人を対象とした単回投与試験による F2A 製剤と商用製剤であるF06製剤との生物学的同等性及び食事の影響の検討
- 薬物相互作用が薬物動態に及ぼす影響について以下の検討を行った。
  - RXDX-101-09試験：健康成人に本剤を単回経口投与し，プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールの反復投与が本剤の薬物動態に及ぼす影響の検討
  - RXDX-101-12試験：健康成人に本剤を単回経口投与し，イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤），リファンピン（強い CYP3A4誘導剤）の反復投与が本剤の薬物動態に及ぼす影響の検討
  - RXDX-101-13試験：健康成人に本剤とジゴキシン（P-gp のプローブ基質）を単回経口投与し，ジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響の検討
  - RXDX-101-14試験：局所進行または転移性固形がん患者にミダゾラム（CYP3A 基質）を

単回経口投与し，本剤の反復経口投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の検討

がん患者を対象とする本剤の薬物動態評価は，現在実施中の下記の4つの臨床試験で進められている。

- ALKA-372-001試験 (ALKA 試験)：*TRK A/B/C*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者を対象に，イタリアの2つの医療機関で実施した第 I 相，単群，非盲検試験
- STARTRK-1試験：*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者を対象に，米国及び韓国で実施した第 I 相，単群，非盲検試験
- STARTRK-2試験：*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者を対象に，米国，EU 及び日本を含むアジア太平洋地域で実施した第 II 相，国際，単群，非盲検，多施設共同バスケット試験
- STARTRK-NG 試験：再発又は難治性の固形がん患者を対象に，米国で実施した本剤の第 I/Ib 相，単群，非盲検，用量漸増及び拡大試験

2.7.2.1.4 薬物動態解析の概略

2.7.2.1.4.1 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態（PopPK）解析には3本の第 I 相及び第 II 相試験に組み込まれた成人または小児がん患者276例（STARTRK-1試験：57例，STARTRK-2：203例，STARTRK-NG 試験：16例）のデータが用いられ，非線形混合効果モデルによって解析が行われた。本解析によりエヌトレクチニブ及び M5の薬物動態及び曝露量の個体間変動に影響を及ぼす共変量（（体重，製剤，pH の影響），曝露量と有効性・安全性の関係，小児至適用量予測等について定量的な検討を行った。尚，ALKA 試験では，血漿中濃度測定法が他試験のものと異なっており，本解析対象から除外した。

- エヌトレクチニブ及び M5の曝露量と有効性もしくは安全性との関連性に関する主な解析内容は以下の通りである。
  - *ROS-1*陽性非小細胞肺癌患者，*NTRK* 陽性固形がん患者それぞれにおけるエヌトレクチニブ及び M5の曝露量と腫瘍縮小あるいは腫瘍増殖抑制との関連性を明らかにする。
  - エヌトレクチニブ及び M5の血漿中濃度と心拍数補正 QT 間隔の変動（ΔQTcF）との関連性を明らかにする。
  - エヌトレクチニブ及び M5の曝露量と Grade 3または4の有害事象との関連性を明らかにする。

2.7.2.1.4.2 生理学的薬物速度論モデル

生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに対応した解析ソフトウェアである SimCYP を用いて，4歳以下の小児 PK を予測し，至適用量を検討した。

PBPK モデル解析は，第 I 相及び第 II 相試験に組み込まれた成人又は小児がん患者243例（STARTRK-1試験：39例，STARTRK-2試験：191例，STARTRK-NG 試験：13例）に加え，臨床薬理試験に組み込まれた健康成人又は成人がん患者計56例（RXDX-101-12：20例，RXDX-101-14：12例，RXDX-101-04：24例）の PK データを用いて行った。

2.7.2.1.5 解析方法の概略

2.7.2.1.5.1 エヌトレクチニブ及び M5に関する分析法

エヌトレクチニブ及び M5の薬物動態の分析法は2.7.1.1.4に記載した。

2.7.2.1.5.2 [^{14}C]-エヌトレクチニブの測定法

[^{14}C]-エヌトレクチニブを投与後の血液，血漿，尿及び糞中の放射能はバリデートされた液体シンチレーションカウンタ法によって測定した。試料は液体シンチレータとともに混合し，1分あたりの崩壊数を液体シンチレーションカウンタにより測定した。血漿及び尿試料は直接液体シンチレータと混合し，血液試料は液体シンチレータ混合前に乾燥後，燃焼した。糞は液体シンチレータ混合前にホモジネートを行い，乾燥後，燃焼した。測定はクエンチング曲線を用いて補正を行って実施した。バックグラウンドの2.5倍未満の放射能のカウントは定量限界未満とした。

2.7.2.1.5.3 ノンコンパートメントモデル解析及び統計解析法

PK パラメータは，血漿及び尿濃度データから WinNonlin / Phoenix ソフトウェア（Certara, Princeton NJ，USA）を用いて，ノンコンパートメントモデルに基づいた解析（NCA）によって求めた。

AUC_{inf} (ng•h/mL)	0時間（投与前）から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度-時間曲線下面積 $AUC_{inf}=AUC_{last}+\frac{C_{last}}{k_{el}}$ AUC_{last} は0時間（投与前）から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積を示し，C_{last} は最終測定可能時点の血漿中濃度を示す。
AUC_{last} (ng•h/mL)	0時間から濃度データが得られた最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Linear trapezoidal method で求めた24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CL/F (L/h)	見かけの経口クリアランス $AUC_{inf}=AUC_{last}+\frac{C_{last}}{k_{el}}$
C_{max} (ng/mL)	最高血漿中濃度，直接測定結果を用いる。
k_{el} (/h)	終末相の消失速度定数，終末相における血漿中濃度と時間から直線回帰を用いて求める。
T_{max} (h)	最初に到達した C_{max} の時間，直接記録された結果を用いる。
$t_{1/2}$ (h)	終末相の半減期 $AUC_{inf}=AUC_{last}+\frac{C_{last}}{k_{el}}$
V/F (L)	見かけの経口投与時の分布容積 $AUC_{inf}=AUC_{last}+\frac{C_{last}}{k_{el}}$

曝露量パラメータは解析を行う前に対数化した。全ての比較において平均値の差と差に基づく90%信頼区間を求めた。比較に際しては対数変換したパラメータの比を求めた。

2.7.2.1.5.4 母集団薬物動態解析法

母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデル法を用いた。混合効果モデルはそれぞれの試験における各個人のデータを統合して，パラメータの値，共変量効果，個体間変動，個体内変動及び残差を推定した。全ての個人毎のパラメータは母集団パラメータの推定値の応答曲線から求められた。解析ソフトウェア NONMEM を用いて PK パラメータの母集団平均値（及び分散）を求めた。このパラメータは曝露量を推定するために用いた。PK/PD モデルは PK モデルと同様の方法を用いてフィッティングを行った。

2.7.2.1.5.5 QT 間隔解析法

頻回の ECG 評価をがん患者対象の STARTRK-2試験にて実施した。米国と日本の治験施設において，3回の ECG 測定を PK サンプリングと同時期に行い，time-match で濃度-QTc 解析を実施した。ベースラインで補正した Fridericia 法による心拍数補正を行った QT 間隔（ΔQTcF）を，ベースライン，QTcF，時間及びエヌトレクチニブ濃度の関数として，線形混合効果モデルで解析した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項には，がん患者を対象として実施した患者試験，並びに，本剤の臨床薬理特性を評価するために健康被験者を対象として実施した臨床薬理試験で得られた重要な結果の概要を記載する。

患者試験及び臨床薬理試験の一覧を表2.5.1.3-1に示す。

2.7.2.2.1 患者を対象とした第 I/II 相試験

2.7.2.2.1.1 ALKA-372-001試験：*TRK A/B/C*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者を対象とした第 I 相試験（5.3.5.2-3）

ALKA-372-001（ALKA）試験は，*TRK A/B/C*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がんの成人患者を対象に，本剤単独投与時の安全性，忍容性，PK を評価する多施設共同，単群，非盲検，用量漸増試験である。本試験は，次の3通りの投与スケジュールで本剤を経口投与したときの，サイクル1における用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）を検討した。

- スケジュール A：本剤 100 mg/m^2，200 mg/m^2，400 mg/m^2，800 mg/m^2，1200 mg/m^2，1600 mg/m^2（用量漸増）の1日1回空腹時に4日間投与し3日間休薬するパターンで3週間行った後に，7日間の休薬期間を設ける（1サイクル4週間）。
- スケジュール B：本剤 200 mg/m^2，400 mg/m^2，又は固定用量600 mg を1日1回食後に連日投与する（1サイクル4週間）。
- スケジュール C：本剤 400 mg/m^{2}及び800 mg/m^{2}を1日1回食後に4日間投与し3日間休薬する（1サイクル4週間）。

各治療サイクルは28日間とした。製剤は F1製剤を使用した。

被験者はいずれかの中止基準を満たさない限り本剤の投与を継続した。

スケジュール A では PK 評価用の血液試料を，サイクル1では Day 1，4，15の投与前と投与後24時間まで，及び Day 18の投与後96時間まで採取した。サイクル2では投与前の試料を採取した（Day 1，15，18）。

スケジュール B では PK 評価用の血液試料を，サイクル1では Day 1，8，15，28の投与前と投与後24時間まで採取した。サイクル2では投与前の試料のみ採取した（Day 8，15，22，28）。サイクル3以降は一部の被験者で，Day 28の投与前の試料を採取した。

エヌトレクチニブ濃度の解析をすべてのスケジュールについて実施したが，代謝物 M5の濃度の解析はスケジュール B，C のみ実施した。

2017年11月30日時点のデータを用いて PK 解析を行った。合計登録症例数は58例であり，その内，57例を PK 解析の対象とした。本治験は患者登録を完了しているが，2018年3月現在も実施中である。

なお，スケジュール C（食後投与）の間欠投与レジメンは，非臨床安全性データが反復投与を支持できない結果となった場合を想定して計画されたものであるため，本項では当該コホートの結果は示さず（5.3.5.2-3に記載），スケジュール A（空腹時投与）及びスケジュール B（食後投与）のみの結果を記載する。

2.7.2.2.1.1.1 単回投与時の薬物動態

(1) スケジュール A（空腹時：100 mg/m^2~1600 mg/m^2）

1) エヌトレクチニブの薬物動態

単回用量漸増投与（サイクル1 Day 1）後のエヌトレクチニブの中央値による血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.1.1-1に示す。エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24}の要約を表

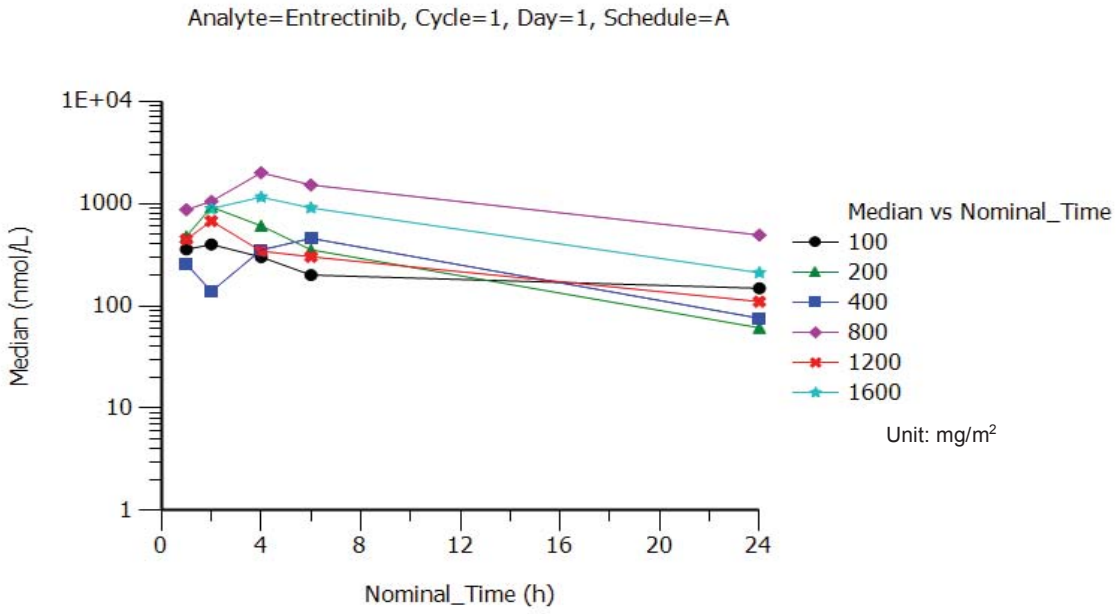
2.7.2.2.1.1.1-1に示す。

F1製剤を100 mg/m^2~1600 mg/m^{2}の用量範囲で空腹時に単回投与したとき，NCA で求めた T_{max} の中央値は2~4時間の範囲であった。

F1製剤を空腹条件下で投与したとき全身曝露量には大きなばらつきが認められた（AUC_{0-24} の幾何 CV%の範囲：15.3%~237%）。100 mg/m^2~1600 mg/m^{2}の用量範囲で，エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24}の幾何平均値に，エヌトレクチニブの増量に伴う明らかな増加はみられなかった。

C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は用量100 mg/m^2，1600 mg/m^{2}でそれぞれ362 nmol//L（208%），1600 nmol/L（97.8%），AUC_{0-24}の幾何平均値（幾何 CV%）は用量100 mg/m^2，1600 mg/m^{2}でそれぞれ4090 nmol/L•h（個別値：1340 nmol/L•h, 12500 nmol/L•h），20300 nmol/L•h（108%）であった（表 2.7.2.2.1.1.1-1）。

図 2.7.2.2.1.1.1-1 ALKA-372-001（スケジュール A）：単回投与後の各用量群の中央値によるエヌトレクチニブ血漿中濃度-時間プロファイル（空腹時；サイクル1 Day 1；対数スケール）



出典：5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. Figure 13.1

表 2.7.2.2.1.1.1-1 ALKA-372-001（スケジュール A）：単回投与後のエヌトレクチニブ薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値（幾何 CV%）（空腹時；サイクル1 Day 1）

Dose (mg/m^2)	N	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L•h)
100	3	362 (208)	4090[a](1340, 12500)
200	3	923 (16.1)	7820 (15.3)
400	3	499 (207)	6190 (209)
800	3	1130 (258)	14900 (237)
1200	3	663 (88.9)	6150[b] (NC)
1600	3	1600 (97.8)	20300 (108)

AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；NC = 算出不能
[a]N = 2；括弧内には幾何 CV%ではなく個別値を示した。
[b]N = 1
NC : Not calculated.
出典：5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. Table 13.1

(2) スケジュール B（食後：200及び400 mg/m^2，固定用量600 mg）

1) エヌトレクチニブの薬物動態

単回投与（サイクル1 Day 1）後のエヌトレクチニブ及び M5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.1.1-2に示す。エヌトレクチニブ及び M5の C_{max} と AUC_{0-24}の要約を表 2.7.2.2.1.1.1-2に示す。

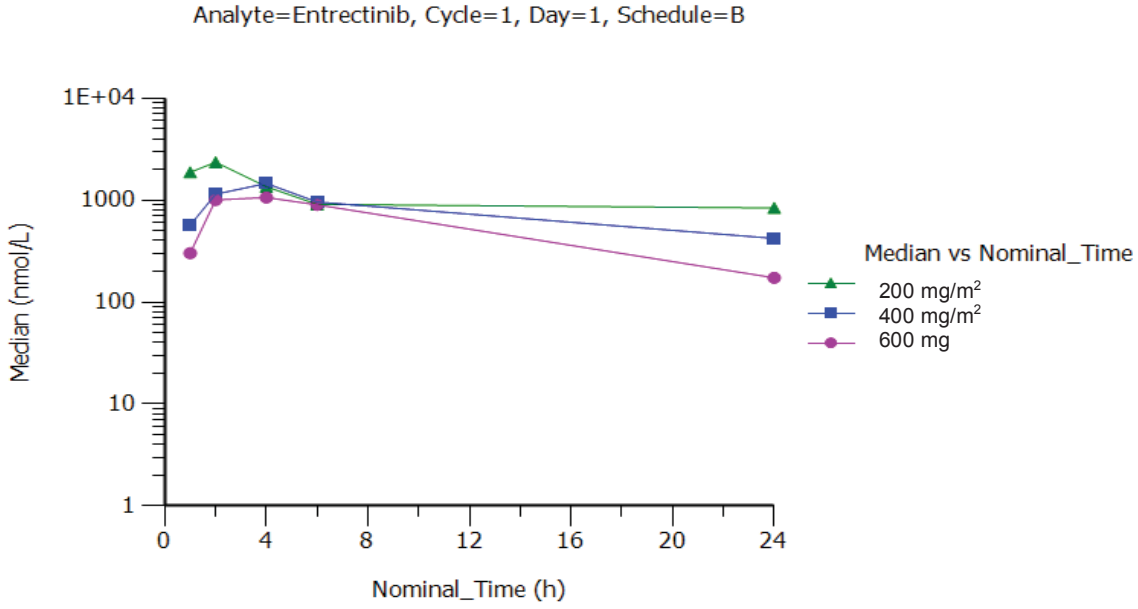
F1製剤を用量レベル200 mg/m^2，400 mg/m^2（BSA に応じた用量），及び600 mg（固定用量）で食後に単回投与したとき，NCA で求めたエヌトレクチニブの T_{max} の中央値は2~4時間の範囲であった。

エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24}の幾何平均値に，200 mg/m^2から400 mg/m^2への増量に伴う増加はみられなかった。原因としては，200 mg/m^2群の症例数が少ない（N=3）こと，被験者間の大きなばらつきが認められたこと，数例の被験者で PK プロファイルが不完全であったことが考えられる。C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は用量200 mg/m^2，400 mg/m^2でそれぞれ2090 nmol/L（56.6%），1560 nmol/L（79.2%）であった。AUC_{0-24}の幾何平均値（幾何 CV%）は用量200 mg/m^2，400 mg/m^2でそれぞれ21300 nmol/L•h（NC），17600 nmol/L•h（95.2%）であった（表 2.7.2.2.1.1.1-2）。

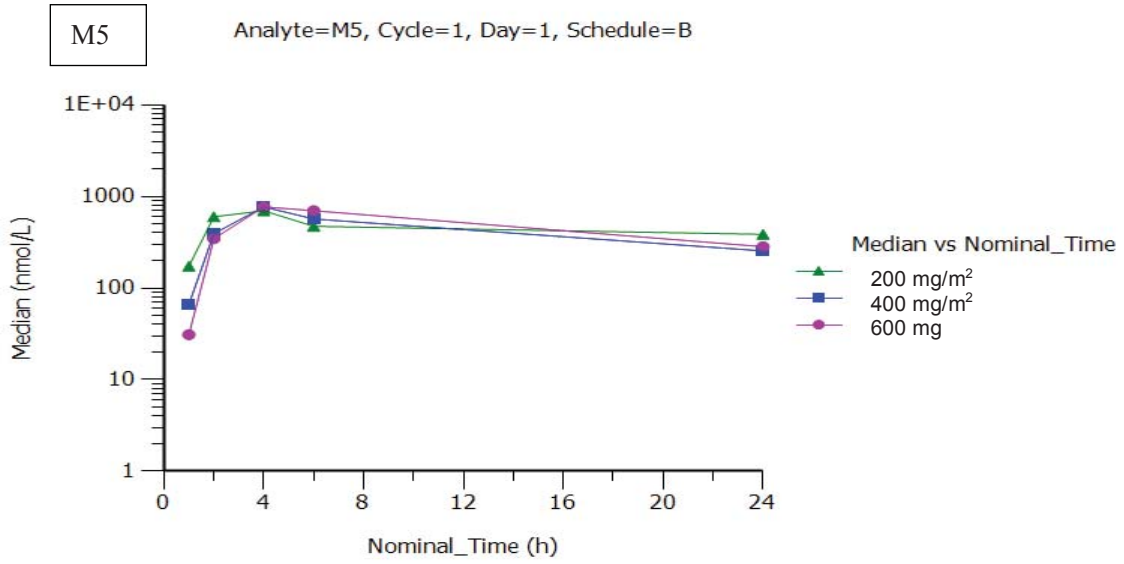
固定用量600 mg 投与時におけるエヌトレクチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，400 mg/m^2（BSA に応じた用量）と同程度であった（表 2.7.2.2.1.1.1-2）。

図 2.7.2.2.1.1.1-2 ALKA-372-001（スケジュールB）：単回投与後の各用量群におけるエヌトレクチニブ及びM5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（食後；サイクル1 Day 1；対数スケール）

エヌトレクチニブ



M5



出典：5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. Figure 13.5および13.9

表 2.7.2.2.1.1.1-2 ALKA-372-001（スケジュール B）：単回投与後のエヌトレクチニブ及び M5 の薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値（幾何 CV%）（食後；サイクル1 Day 1）

Dose	N	エヌトレクチニブ		M5		
		C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L•h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L•h)	M/P AUC_{0-24} ratio
200 mg/m^2	3	2090 (56.6)	21300[a] (40400, 11200)	933 (28.6)	9150[a] (7860, 10700)	0.264[e] (NC)
400 mg/m^2	13	1560 (79.2)	17600[b] (95.2)	908 (124)	11200[b] (129)	0.638[b] (69.2)
600 mg	15	1210 (56.1)	12700[c] (82.2)	805 (84.6)	11800[d] (48.9)	0.831[d] (47.9)

AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；M/P=未変化体に対する代謝物の割合；NC = 算出不能

[a] N = 2；括弧内には幾何 CV%ではなく個別値を示した。

[b] N = 12；[c] N = 14；[d] N = 13；[e] N = 1

出典：5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Table 4, In-Text Table 5, Table 13.2, Table 13.3, Table15.14, Table15.24

2) M5の薬物動態

F1製剤（用量範囲：200~400 mg/m^2）及び固定用量600 mg を食後に投与した後，エヌトレクチニブの一部は活性代謝物 M5に変換され，検討した用量における M5の T_{max} の中央値は4時間であった。

M5の C_{max} 及び AUC_{0-24}の幾何平均値に，エヌトレクチニブの増量に伴う明らかな増加はみられなかった。検討した用量範囲で，M5の曝露量には大きなばらつきが認められた（C_{max} 又は AUC_{0-24}の幾何 CV%の範囲：28.6%~129%）（表 2.7.2.2.1.1.1-2）。

M5の曝露量をエヌトレクチニブの曝露量で除し，M/P 比を算出した。検討した用量範囲（用量範囲：200 mg/m^2，400 mg/m^{2}及び固定用量600 mg）において，AUC_{0-24}に基づく M/P 比の幾何平均値（幾何 CV%）は0.264（NC）~0.831（47.9%）の範囲であった。

2.7.2.2.1.1.2 反復投与時の薬物動態

(1) スケジュール A（空腹時：100 mg/m^2~1600 mg/m^2）

1) エヌトレクチニブの薬物動態

反復投与（サイクル1 Day 18）後のエヌトレクチニブの中央値による血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.1.2-1に示す。反復投与後のエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24}の要約を表 2.7.2.2.1.1.2-1に示す。

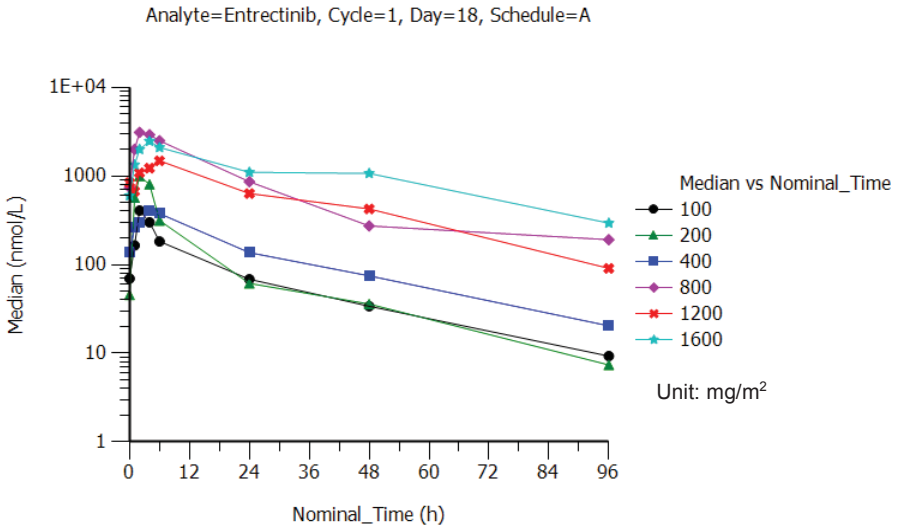
用量100 mg/m^2~1600 mg/m^{2}の本剤を空腹時に反復経口投与（4日間投与し3日間休薬）したとき，エヌトレクチニブの血漿中最高濃度到達時間は投与後2~4時間（T_{max} 中央値）であった。サイクル1 Day 18の血漿中濃度推移から，消失半減期を算出したところ，半減期の幾何平均値は18.2~38.4時間の範囲であった。エヌトレクチニブの経口クリアランス（サイクル1 Day 18の CL_{ss}/F）の平均値は約55.6~181 L/h，見かけ上の分布容積（サイクル1 Day 18の V_z/F）は約1740~8820 L であった。経口クリアランスと見かけ上の分布容積のばらつきが大きいが，これは吸収過程のばらつきが大きいことに起因していると考えられる。

定常状態におけるエヌトレクチニブの曝露量は100~800 mg/m^{2}の用量範囲で用量依存性の増加を示したが，800~1600 mg/m^{2}の範囲では曝露量の明らかな増加を認めなかった。エヌトレクチニブの C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は用量100 mg/m^2，800 mg/m^{2}及び1600 mg/m^{2}でそれぞれ387 nmol/L（NC），2810 nmol/L（30.0%）及び2420 nmol/L（NC）であった。エヌトレクチニブの AUC_{0-24}の幾何平均値（幾何 CV%）は用量100 mg/m^2，800 mg/m^{2}及び1600 mg/m^{2}でそれぞれ3810 nmol/L•h（NC），41600 nmol/L•h（25.2%）及び37500 nmol/L•h（NC）であった

（表 2.7.2.2.1.1.2-1）。

パワーモデルを用いた用量比例性の解析を，用量範囲100~1600 mg/m^{2}の F1製剤を空腹時に投与した場合について実施したが，結論は得られなかった。空腹時に反復投与したエヌトレクチニブの蓄積率（R_{acc}）には大きなばらつきが認められ，C_{max} は0.766~2.48，AUC_{0-24}は1.01~3.03の範囲であった。

図 2.7.2.2.1.1.2-1 ALKA-372-001（スケジュール A）：反復投与後の各用量群におけるエヌトレクチニブの中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（対数スケール）（サイクル1 Day 18；対数スケール）



出典：5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. Figure 13.4

表 2.7.2.2.1.1.2-1 ALKA-372-001（スケジュール A）：反復投与後のエヌトレクチニブ薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値（幾何 CV%）（食後；サイクル1 Day 18）

Dose (mg/m^2)	N	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L•h)
100	2[a]	387 (225, 667)	3810 (3330, 4360)
200	3	707 (106)	7910 (136)
400	3	679 (127)	10100 (125)
800	3	2810 (30.0)	41600 (25.2)
1200	3	1350 (52.4)	19600 (75.1)
1600	2[a]	2420 (1940, 3010)	37500 (25500, 55400)

AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面; C_{max} = 最高血漿中濃度

[a] N = 2；括弧内には幾何 CV%ではなく個別値を示した。

出典: 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Table 3, Table 13.1

(2) スケジュール B

1) エヌトレクチニブの薬物動態

反復投与（サイクル1 Day 15）後のエヌトレクチニブの中央値による血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.1.2-2に示す。反復投与時のエヌトレクチニブの C_{max}，AUC_{0-24}及び M/P 比の要約を表 2.7.2.2.1.1.2-2に示す。

食後に200 mg/m^2~400 mg/m^{2}及び600 mg の F1製剤を反復経口投与したとき，エヌトレクチニブの T_{max} の中央値は投与後2.75~4.00時間であり，Day 8までに定常状態に到達した。

エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24}の幾何平均値に，200 mg/m^{2}から400 mg/m^{2}への増量に伴う増加はみられなかった。その主な原因としては，単回投与時と同様に，200 mg/m^{2}群の症例数が少ないこと，被験者間のばらつきが認められたこと，一部の被験者で PK プロファイルが不完全であったことが考えられた。

エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24}の R_{acc} の幾何平均値はそれぞれ1.09~1.82及び1.29~2.14の範囲であった。定常状態におけるエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24}のばらつき（幾何CV%）はそれぞれ42.5%~88.7%，31.6%~112%の範囲であり，空腹条件下（スケジュール A）でのばらつきよりは小さかった。

2) M5の薬物動態

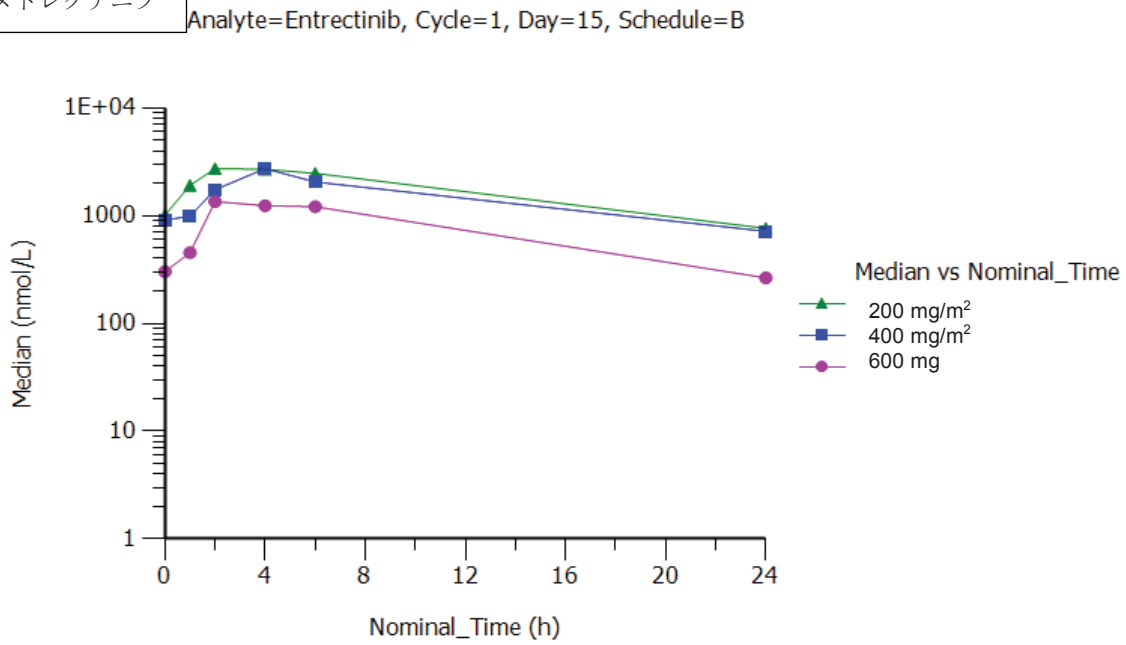
エヌトレクチニブ 200~400 mg/m^{2}及び固定用量600 mg を食後に反復経口投与したとき，M5の T_{max} の中央値は4.00~5.00時間であった。

サイクル1 Day 15における M5の PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-24}）の幾何平均値に，用量の増量に伴う増加はみられなかった。用量範囲200~400 mg/m^{2}及び固定用量600 mg における M5の C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は，200 mg/m^2，400 mg/m^{2}でそれぞれ1680 nmol/L（NC），1770 nmol/L（64.7%），固定用量600 mg で1080 nmol/L（67.1%）であった。M5の AUC_{0-24}の幾何平均値（幾何 CV%）は200，400 mg/m^{2}でそれぞれ31400 nmol/L•h（NC），34900 nmol/L•h（66.5%），固定用量600 mg で16200 nmol/L•h（61.0%）であった（表 2.7.2.2.1.1.2-2）。M5の AUC_{0-24}の M/P 比は0.697~1.05であった（表 2.7.2.2.1.1.2-2）。

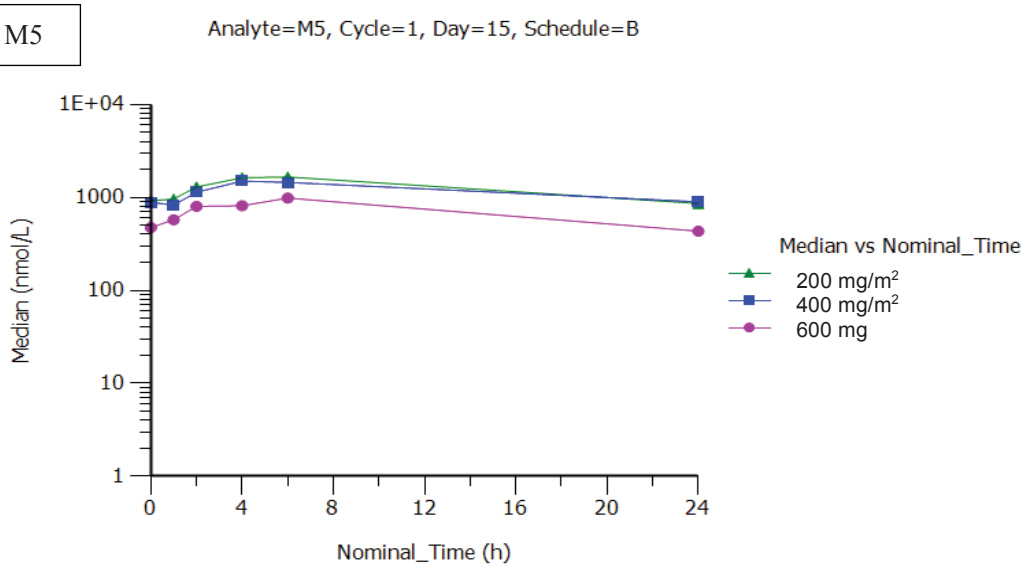
単回及び反復投与後のエヌトレクチニブ及び M5の曝露量のばらつきは，31.6%~112%及び61.0%~66.5%の範囲であり，全体的に中~高程度の個体間変動を示した。

図 2.7.2.2.1.1.2-2 ALKA-372-001（スケジュールB）：食後反復投与後の各用量群（200～400 mg/m^2，固定用量600 mg）におけるエヌトレクチニブ及びM5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（サイクル1 Day 15；対数スケール）

エヌトレクチニブ



M5



出典：5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. Figure 13.7, Figure 13.11

表 2.7.2.2.1.1.2-2 ALKA-372-001（スケジュール B）：反復投与後のエヌトレクチニブ及び M5 の薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値（幾何 CV%）（食後；サイクル1 Day 15）

Dose	N	エヌトレクチニブ		M5		
		C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L • h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L • h)	M/P AUC_{0-24} ratio
200 mg/m^2	2[a]	3460 (2750, 4370)	45000 (43400, 46600)	1680 (1370, 2070)	31400 (27800, 35400)	0.697 (0.596, 0.816)
400 mg/m^2	14	2840 (42.5)	42900[b] (31.6)	1770 (64.7)	34900[b] (66.5)	0.814[b] (65.6)
600 mg	12	1320 (88.7)	15400[c] (112)	1080 (67.1)	16200[c] (61.0)	1.05[c] (57.0)

AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；M/P=未変化体に対する代謝物の割合

[a] N = 2；括弧内には幾何 CV%ではなく個別値を示した。

[b] N = 12; [c] N = 11.

出典: 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Table 4, In-Text Table 5, Table 13.2, Table 13.3

2.7.2.2.1.2 STARTRK-1試験：*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん成人患者を対象とした第 I 相試験（5.3.5.2-2）

RXDX101-01（STARTRK-1）試験は，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん成人患者を対象に，DLT，MTD，PK，及び生物学的に有効な RP2D を検討するために実施中の多施設共同，単群，非盲検試験である。本治験は米国及び韓国で実施された。

すべてのコホートにおいて，本剤を連続28日間の連日投与レジメンにより，1日1回食後に経口投与した。被験者はいずれかの中止基準を満たさない限り本剤の投与を継続した。「食後」とは，食事の後30分以内と定義した。

パート1：用量漸増パート

- 100，200，400 mg/m^2/日（BSA に応じた用量）：F1製剤
- 800 mg/日（固定用量）：F1製剤
- BSA ≤ 1.85 m^{2}のとき600 mg/日，F1製剤；BSA ＞1.85 m^{2}のとき800 mg/日：F1製剤
- 600 mg/日（固定用量）：F1製剤

パート2：食後条件下の全身曝露量を F1と F2A で比較する探索的コホート

- 600 mg/日（固定用量）：F2A 及び F1製剤

用量漸増パートは，100 mg/m^2/日から開始し，公比2で400 mg/m^2/日まで漸増した。その後，800 mg/日（固定用量）を追加した。800 mg/日（固定用量）では，3例の被験者でそれぞれ1件の DLT を発現した。このため，5例の被験者を追加し，BSA ≤ 1.85 m^{2}のとき600 mg/日，BSA ＞1.85 m^{2}のとき800 mg/日で評価した。さらなる DLT は確認されなかったものの，本剤の第 II 相試験における推奨用量（RP2D）及び MTD は600 mg/日（固定用量）1日1回と決定され，RP2D での安全性情報を取得するため，新たに22例の被験者を追加した。

パート2は，pivotal 試験で使用予定の製剤（F2A 製剤）における追加情報の取得を目的として実施した。臨床使用製剤として選択された F2A 製剤（[redacted]）は，食事及び PPI 併用によるエヌトレクチニブの曝露量への影響を大幅に軽減した（5.3.1.1-1）。

2.7.2.2.1.2.1 単回投与時の薬物動態

単回用量漸増投与（サイクル1 Day 1）後のエヌトレクチニブ及びM5の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1.2.1-1に示す。用量群ごとのエヌトレクチニブ及びM5の PK パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.2.2.1.2.1-1及び表 2.7.2.2.1.2.1-2に示す。

(1) 単回投与時のエヌトレクチニブの薬物動態

F1製剤を100 mg/m^2~400 mg/m^{2}の用量範囲及び600 mg~800 mg の固定用量レジメンで食後に単回投与したとき，NCA で求めたエヌトレクチニブの T_{max} の中央値は4~6時間の範囲であった。

食後に F1製剤を投与した後のエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24}の幾何平均値は，100 mg/m^{2}から400 mg/m^2，及び固定用量600 mg から800 mg への増量に伴って増加した。C_{max} の幾何平均値（幾何%CV）は用量100 mg/m^2，400 mg/m^{2}でそれぞれ506 nmol/L（52.8%），2520 nmol/L（45.2%）であった。AUC_{0-24}の幾何平均値（幾何%CV）は用量100 mg/m^2，400 mg/m^{2}でそれぞれ7170 nmol/L•h（34.1%），38000 nmol/L•h（57.9%）であった。固定用量600 mg 及び800 mg における AUC_{0-24}の幾何平均値（幾何 CV%）は，それぞれ22300 nmol/L•h（52.1%）及び49600 nmol/L•h（50.1%）であった。また，RP2D である固定用量600 mg（F2A 製剤）における曝露量（AUC_{0-24}）は，400 mg/m^{2}における曝露量の範囲内であった。

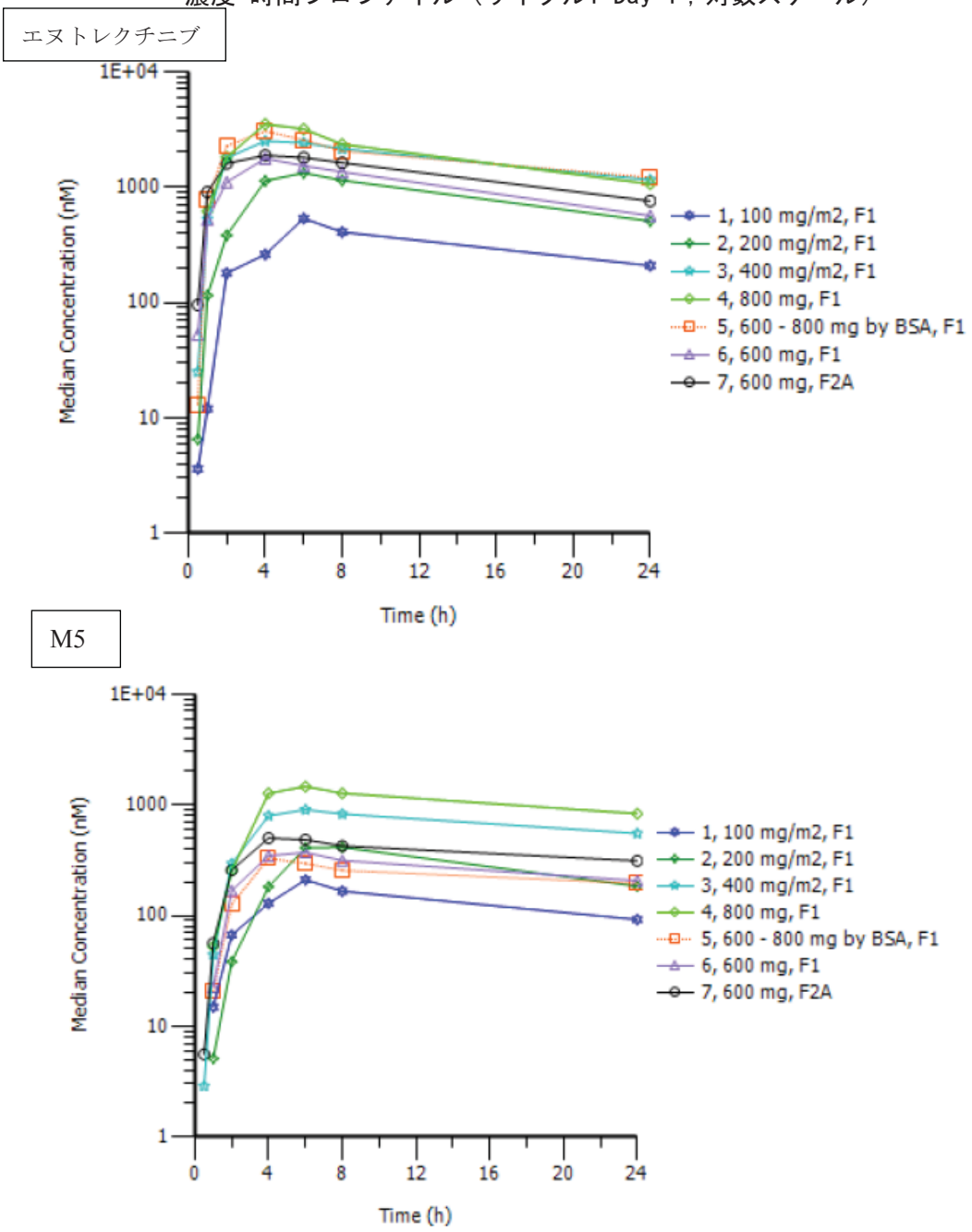
(2) 単回投与時の M5の薬物動態

F1製剤を100 mg/m^2~400 mg/m^{2}の用量範囲及び600 mg および800 mg の固定用量レジメンで食後に投与した後，エヌトレクチニブの一部は活性代謝物 M5に変換され，検討した用量における M5の T_{max} の中央値は投与後4~6時間であった。

M5の C_{max} 及び AUC_{0-24}の幾何平均値は，用量の増量に伴って増加した。M5の C_{max} の幾何平均値（幾何%CV）は用量100 mg/m^2，400 mg/m^{2}でそれぞれ210 nmol/L（個別値：200, 220 nmol/L），930 nmol/L（76.2%）であった。M5の AUC_{0-24}の幾何平均値（幾何%CV）は用量100 mg/m^2，400 mg/m^{2}でそれぞれ3180 nmol/L•h（個別値：3040, 3320 nmol/L•h），17800（80.6%）であった。同様に，600 mg 及び800 mg の固定用量レジメンにおいても，各用量群でばらつきは大きいものの用量増量に伴う曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）の増加がみられた。

検討した用量範囲（用量範囲：100 mg/m^{2}及び400 mg/m^2，固定用量600~800 mg）において，AUC_{0-24}に基づく M/P 比の幾何平均値（幾何 CV%）は0.193（152%）~0.463（101%），C_{max} に基づく M/P 比の幾何平均値（幾何 CV%）は0.169（107%）~0.413（80.9%）であった。

図 2.7.2.2.1.2.1-1 STARTRK-1: 単回投与時のエヌトレクチニブ及び M5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（サイクル1 Day 1；対数スケール）



出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Figure 12.1, Figure 12.4

表 2.7.2.2.1.2.1-1 STARTRK-1: 単回投与時におけるエヌトレクチニブの PK パラメータの幾何平均値（サイクル1 Day 1, 幾何%CV, 95% CI）

Dose Group		T_{max}[a] (h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L·h)
100 mg/m^2 F1	Geomean	6.00	506	7170
N = 5	CV% Geomean	NC	52.8	34.1
	CI95% L. Geomean	4.00	274	4750
	CI95% U. Geomean	8.00	937	10800
200 mg/m^2 F1	Geomean	6.00	1340	19700
N = 5	CV% Geomean	NC	46.7	41.6
	CI95% L. Geomean	4.00	770	12000
	CI95% U. Geomean	8.00	2320	32300
400 mg/m^2 F1	Geomean	4.00	2520	38000[b]
N = 10	CV% Geomean	NC	45.2	57.9
	CI95% L. Geomean	2.00	1850	24300
	CI95% U. Geomean	8.00	3430	59600
800 mg F1	Geomean	4.00	3410	49600
N = 9	CV% Geomean	NC	52.7	50.1
	CI95% L. Geomean	4.00	2330	34400
	CI95% U. Geomean	8.00	4990	71300
600 mg - 800 mg	Geomean	4.00	3100	41100
by BSA F1	CV% Geomean	NC	4.61	17.6
N = 5	CI95% L. Geomean	2.00	2930	33100
	CI95% U. Geomean	4.00	3280	51100
600 mg F1	Geomean	4.00	1870	22300[c]
N = 22	CV% Geomean	NC	42.4	52.1
	CI95% L. Geomean	1.00	1560	17600
	CI95% U. Geomean	8.00	2240	28200
600 mg F2A	Geomean	4.00	2250	31800[d]
N = 18	CV% Geomean	NC	57.5	47.7
	CI95% L. Geomean	2.00	1720	25000
	CI95% U. Geomean	8.00	2930	40400

AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積; C_{max} =最高血漿中濃度; NC = 算出不能
[a] T_{max} =中央値 ; [b]N= 8 ; [c]N=19 : [d]N=16
Geomean = 幾何平均値; CI95% L Geomean = 幾何平均値の95%信頼区間下限値; CI95% U Geomean =幾何平均値の95%信頼区間上限値
出典: 5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Table 13.1

表 2.7.2.2.1.2.1-2 STARTRK-1：単回投与時における M5の PK パラメータの幾何平均値（サイクル1 Day 1，幾何%CV，95% CI）

Dose Group	Actual Dose (mg)	T_{max} [a] (h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L·h)	M/P	
					C_{max}	AUC_{0-24}
100 mg/m² F1	Geomean	6.00	210	3180	0.296	0.375
N = 2	CV% Geomean	NC	NC	NC	NC	NC
	CI95% L. Geomean	6.00	200 [b]	3040 [b]	0.287 [b]	0.299 [b]
	CI95% U. Geomean	6.00	220 [b]	3320 [b]	0.305 [b]	0.450 [b]
200 mg/m² F1	Geomean	6.00	441	6560	0.331	0.333
N = 5	CV% Geomean	NC	54.8	60.6	72.6	74.6
	CI95% L. Geomean	4.00	234	3280	0.147	0.146
	CI95% U. Geomean	8.00	834	13100	0.741	0.761
400 mg/m² F1	Geomean	4.00	930	17800[c]	0.372	0.463 [c]
N = 7	CV% Geomean	NC	76.2	80.6	79.5	101
	CI95% L. Geomean	4.00	497	7390	0.195	0.164
	CI95% U. Geomean	8.00	1740	42800	0.711	1.31
800 mg F1	Geomean	6.00	1410	23000	0.413	0.463
N = 9	CV% Geomean	NC	84.8	84.6	80.9	88.0
	CI95% L. Geomean	4.00	801	13100	0.240	0.259
	CI95% U. Geomean	24.0	2480	40400	0.713	0.829
600 mg - 800 mg	Geomean	4.00	525	7980 [d]	0.169	0.193 [d]
by BSA F1	CV% Geomean	NC	102	120	107	152
N = 5	CI95% L. Geomean	4.00	184	1780	0.0570	0.0340
	CI95% U. Geomean	6.00	1500	35800	0.502	1.10
600 mg F1	Geomean	4.00	461	6670[e]	0.247	0.276 [e]
N = 22	CV% Geomean	NC	94.8	90.8	70.7	80.3
	CI95% L. Geomean	3.00	323	4480	0.186	0.192
	CI95% U. Geomean	8.00	658	9940	0.327	0.397
600 mg F2A	Geomean	4.00	622	10200[f]	0.277	0.322[f]
N = 18	CV% Geomean	NC	79.2	81.5	49.6	48.9
	CI95% L. Geomean	2.00	440	6990	0.219	0.251
	CI95% U. Geomean	24.0	880	15000	0.349	0.412

AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積; C_{max} =最高血漿中濃度; M/P=未変化体に対する代謝物の割合; NC=算出不能
[a] T_{max} =中央値；[b]N= 2のため個別値を記載；[c]N=5；[d]N=4；[e]N=17；[f]N=16
出典: 5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. In-Text Table 6, Table 13.4

2.7.2.2.1.2.2 反復投与時の薬物動態

反復投与（サイクル1 Day 14）後のエヌトレクチニブ及び M5の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1.2.2-1に示す。また，反復投与後のエヌトレクチニブ及び M5の PK パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.2.2.1.2.2-1及び表 2.7.2.2.1.2.2-2に示す。

(1) 反復投与時のエヌトレクチニブの薬物動態

エヌトレクチニブ 100~400 mg/m²及び固定用量レジメン600~800 mg を投与した後の定常状態において，エヌトレクチニブの血漿中濃度は投与後2~6時間（中央値）で最大値に達した。

食後に F1製剤を投与した後のエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24}の幾何平均値は，100 mg/m²から400 mg/m²への増量に伴って増加した。C_{max} の幾何平均値（幾何%CV）は用量100

mg/m^2，400 mg/m^{2}及び固定用量800 mg でそれぞれ1040 nmol/L（50.4%），4030 nmol/L（60.4%）及び4720 nmol/L（53.3%）であった。$AUC_{0\text{-}24}$の幾何平均値（幾何%CV）は用量100 mg/m^2，400 mg/m^{2}及び固定用量800 mg でそれぞれ16800 nmol/L•h（66.0%），68500 nmol/L•h（65.3%）及び77300 nmol/L•h（72.7%）であった。

用量範囲100~400 mg/m^{2}及び実際に投与された固定用量200~900 mg の範囲でパワーモデルを用いた用量比例性の解析を実施した結果，C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$ともに曝露量のばらつきが大きかったものの，概ね用量に比例して増加した。

1日1回投与後の定常状態におけるエヌトレクチニブの $AUC_{0\text{-}24}$の R_{acc} は，検討した用量レベルで1.15~2.11であった。

視覚的評価に基づき，固定用量600 mg（F2A 製剤）のコホートにおいてエヌトレクチニブのトラフ濃度（C_{trough}）の平均値はサイクル1 Day 8からサイクル2 Day 14の間で大きな変動はなかったため，サイクル1 Day 8までに定常状態に達していると考えられた（図 2.7.2.2.1.2.2-2）

(2) 反復投与時の M5の薬物動態

100~400 mg/m^{2}及び固定用量600~800 mg のレジメンで F1製剤を食後に反復経口投与したとき，M5の T_{max} の中央値は4~7時間であった。

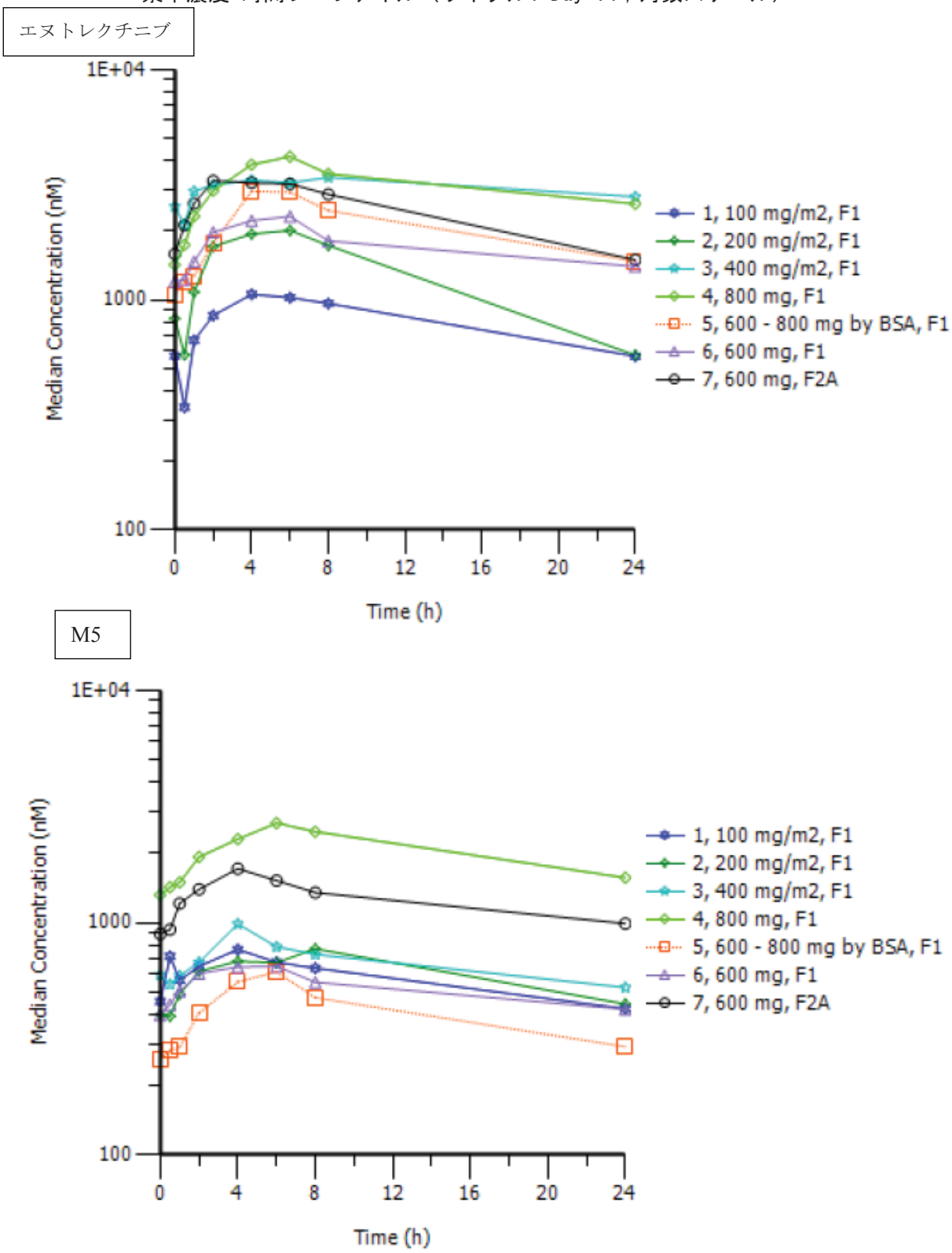
サイクル1 Day 14における M5の PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$）の幾何平均値は，増量に伴って増加した。本剤の用量範囲100~400 mg/m^2，及び固定用量800 mg のレジメンにおいて，M5の C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ680 nmol/L（NC）~892 nmol/L（36.9%），及び2910 nmol/L（65.3%）であった。M5の $AUC_{0\text{-}24}$の幾何平均値（幾何 CV%）は，100~400 mg/m^{2}では12600 nmol/L（NC）~16400 nmol/L（37.2%），固定用量800 mg では49600 nmol/L（62.1%）であった。

定常状態における M5の $AUC_{0\text{-}24}$の蓄積率（R_{acc}）は1.46~3.96の範囲であった。R_{acc} の幾何CV%は25.7%~93.1%であり，中程度~高度のばらつきを示した。

100~400 mg/m^{2}及び固定用量600~800 mg において，C_{max} に基づく M/P 比の幾何平均値（幾何CV%）は0.231（65.6%）~0.617（58.1%）であった。$AUC_{0\text{-}24}$に基づく M/P 比の幾何平均値（幾何 CV%）は0.265（65.6%）~0.549（NC）であった。

単回及び反復投与後のエヌトレクチニブ及び M5の曝露量は，全体として中程度~高度の個体間変動を示した。

図 2.7.2.2.1.2.2-1 STARTRK-1: 反復投与時のエヌトレクチニブ及びM5の中央値による平均血漿中濃度-時間プロファイル（サイクル1 Day 14；対数スケール）



出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Figure 12.2, Figure 12.5

表 2.7.2.2.1.2.2-1 STARTRK-1: 反復投与時におけるエヌトレクチニブの PK パラメータの幾何平均値（サイクル1 Day 14, 幾何%CV, 95% CI）

Dose Group		T_{max}[a] (h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L·h)	CL_{ss}/F (L/h)	Day 14 R_{acc}	
						C_{max}	AUC_{0-24}
100 mg/m^2 F1	Geomean	2.00	1040	16800	21.2	1.66	2.08
N = 4	CV% Geomean	NC	50.4	66.0	66.2	40.8	44.1
	CI95% L. Geomean	2.00	489	6470	8.11	0.890	1.06
	CI95% U. Geomean	6.00	2220	43900	55.2	3.10	4.06
200 mg/m^2 F1	Geomean	6.00	1530	22500[b]	29.6[b]	1.15	1.15[b]
N = 5	CV% Geomean	NC	79.5	96.8	97.0	61.5	77.6
	CI95% L. Geomean	2.00	641	6180	8.10	0.567	0.386
	CI95% U. Geomean	8.00	3650	82200	108	2.31	3.43
400 mg/m^2 F1	Geomean	4.00	4030	68500	18.4	1.34	1.58[c]
N = 7	CV% Geomean	NC	60.4	65.3	67.8	40.9	23.7
	CI95% L. Geomean	2.00	2410	39500	10.4	0.929	1.18
	CI95% U. Geomean	6.00	6750	119000	32.5	1.92	2.12
800 mg F1	Geomean	6.00	4720	77300[c]	18.5[c]	1.42	1.57[c]
N = 6	CV% Geomean	NC	53.3	72.7	72.8	42.0	23.0
	CI95% L. Geomean	2.00	2790	34400	8.22	0.932	1.18
	CI95% U. Geomean	8.00	7980	174000	41.5	2.17	2.08
600 mg - 800 mg by BSA F1 (N = 3)	Geomean	4.00	3030	50200	25.9	0.972	1.16
	CV% Geomean	NC	27.3	24.7	15.5	29.2	30.0
	CI95% L. Geomean	4.00	1560	27400	17.6	0.477	0.561
	CI95% U. Geomean	4.00	5900	91900	37.9	1.98	2.41
600 mg F1	Geomean	4.00	2740	43900[d]	24.4[d]	1.54	2.11[d]
N = 17	CV% Geomean	NC	58.1	63.9	63.8	43.7	35.2
	CI95% L. Geomean	2.00	2080	31800	17.6	1.24	1.75
	CI95% U. Geomean	8.00	3620	60700	33.7	1.91	2.55
600 mg F2A	Geomean	4.00	3130	48000[e]	22.3[f]	1.35	1.55[g]
N = 12	CV% Geomean	NC	80.3	76.5	76.4	47.0	49.1
	CI95% L. Geomean	2.00	2000	28500	13.2	1.02	1.05
	CI95% U. Geomean	6.00	4890	80800	37.6	1.80	2.29

AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面; CL_{ss}/F = 定常状態における見かけ上の全身クリアランス; C_{max} = 最高血漿中濃度; NC = 算出不能; T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; R_{acc}=蓄積率

[a] T_{max} =中央値；[b]N=4； [c]N=5；[d]N=15；[e]N=9；[f]N=3：[g]N=8

出典: 5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Table 13.2

表 2.7.2.2.1.2.2-2 STARTRK-1: 反復投与時における M5の PK パラメータの幾何平均値（サイクル1 Day 14, 幾何%CV, 95% CI）

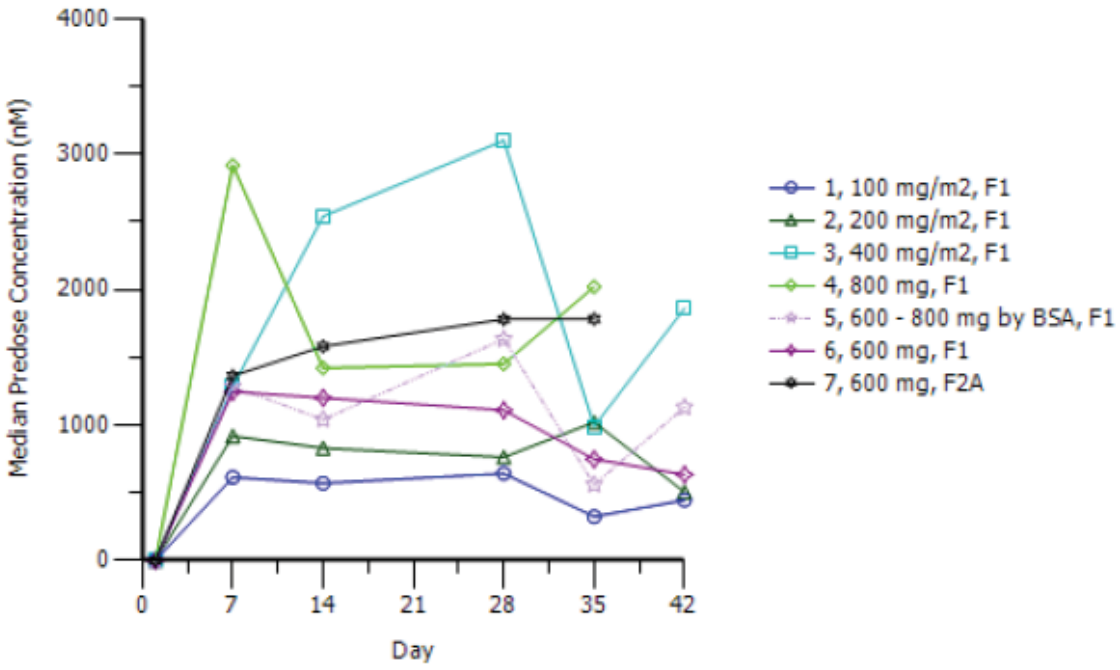
Dose Group		T_{max}[a] (h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L·h)	Day 14 R_{acc} C_{max}	Day 14 R_{acc} AUC_{0-24}	M/P C_{max}	M/P AUC_{0-24}
100 mg/m^2 F1	Geomean	5.00	680	12600	3.24	3.96	0.487	0.549
N = 2	CV% Geomean	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	CI95% L. Geomean	4.00[k]	402[k]	8310[k]	2.01[k]	2.74[k]	0.241[k]	0.282[k]
	CI95% U. Geomean	6.00[k]	1150[k]	19000[k]	5.23[k]	5.72[k]	0.983[k]	1.07[k]
200 mg/m^2 F1	Geomean	6.00	713	12800[b]	1.61	1.80[b]	0.467	0.569[b]
N = 5	CV% Geomean	NC	42.9	60.4	34.1	25.7	43.7	44.6
	CI95% L. Geomean	0.00	428	5280	1.07	1.21	0.278	0.289
	CI95% U. Geomean	8.00	1190	31100	2.43	2.70	0.784	1.12
400 mg/m^2 F1	Geomean	4.00	892	16400	1.16[c]	1.46[d]	0.249	0.273
N = 6	CV% Geomean	NC	36.9	37.2	71.6	78.9	27.0	39.1
	CI95% L. Geomean	2.00	613	11200	0.523	0.259	0.188	0.184
	CI95% U. Geomean	6.00	1300	23900	2.58	8.20	0.329	0.405
800 mg F1	Geomean	7.00	2910	49600[c]	1.98	2.59[c]	0.617	0.642[c]
N = 6	CV% Geomean	NC	65.3	62.1	55.0	25.8	58.1	61.6
	CI95% L. Geomean	4.00	1560	24400	1.15	1.89	0.350	0.317
	CI95% U. Geomean	24.0	5430	101000	3.40	3.55	1.09	1.30
600 mg - 800 mg by BSA F1	Geomean	6.00	845	14400	2.20	1.89[e]	0.278	0.286
N = 3	CV% Geomean	NC	89.0	96.2	37.1	NC	55.0	63.1
	CI95% L. Geomean	4.00	127	1920	0.903	1.82	0.0777	0.0679
	CI95% U. Geomean	8.00	5630	107000	5.38	1.96	0.998	1.21
600 mg F1	Geomean	4.00	634	11600[f]	1.34	2.02[g]	0.231	0.265[h]
N = 17	CV% Geomean	NC	76.4	75.5	77.9	77.4	65.6	65.6
	CI95% L. Geomean	2.00	447	8140	0.941	1.34	0.170	0.190
	CI95% U. Geomean	24.0	898	16700	1.91	3.06	0.314	0.369
600 mg F2A	Geomean	4.00	1250	24000[i]	2.08	2.84[j]	0.399	0.499[i]
N = 12	CV% Geomean	NC	89.6	97.4	81.7	93.1	116	142
	CI95% L. Geomean	0.580	765	12800	1.32	1.47	0.221	0.223
	CI95% U. Geomean	24.0	2030	44900	3.28	5.50	0.718	1.12

AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面; C_{max} = 最高血漿中濃度; NC = 算出不能; T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; R_{acc}=蓄積率; M/P=未変化体に対する代謝物の割合

[a] T_{max} =中央値；[b]N=4； [c]N=5；[d]N=3；[e]N=2；[f]N=16；[g]N=13；[h]N=15；[i]N=9；[j]N=8；[k]N=2のため個別値を記載

出典: 5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. In-Text Table 7, Table 13.5改変

図 2.7.2.2.1.2.2-2 STARTRK-1：エヌトレクチニブの中央値によるトラフ濃度推移（用量漸増パート）



出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Figure 12.14

2.7.2.2.1.2.3 F1と F2A 製剤の食後条件下における本剤の曝露量比較

食後に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び M5の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，F1製剤を用いた場合の方が F2A 製剤を用いた場合より低いことが示された（表 2.7.2.2.1.2.1-1，表 2.7.2.2.1.2.1-2）。エヌトレクチニブの AUC_{0-24}の幾何平均値は，F1製剤では F2A 製剤に比べて約30%低かった。M5の AUC_{0-24}の幾何平均値は，F1製剤では F2A 製剤に比べて約35%低かった。解析に利用可能な症例数の少なさと並行比較デザインのため，統計的に両製剤は同等であると結論づけることはできなかった。両製剤間で M/P 比に大きな変化は認められなかった。AUC_{0-24}に基づく M/P 比の幾何平均値は両製剤間で0.276~0.322であった（表 2.7.2.2.1.2.1-2）。

定常状態（サイクル1 Day 14）における F1製剤と F2A 製剤投与群の並行比較を行ったところ，固定用量600 mg の本剤を投与したとき，F1製剤では F2A 製剤に比べてエヌトレクチニブの C_{max} は約12%，AUC_{0-24}は約9%小さくなると推定された（表 2.7.2.2.1.2.2-1）。

2.7.2.2.1.3 STARTRK-2試験：*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん成人患者を対象とした第 II 相試験（5.3.5.2-1）

STARTRK-2試験は，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験である。本試験は，多施設共同非盲検バスケット試験として実施され，本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

本試験では日本人患者の第 II 相試験推奨用量（以下，RP2D）での忍容性及び安全性を確認することを目的としたサブスタディーを設定した。サブスタディーは本試験に日本人を登録する前に実施することとし，3 + 3デザインで実施した。サブスタディー後に3例の日本人固形がん患者に RP2D である本剤600 mg を1日1回連日経口投与した。1サイクル（28日間）目を DLT 評価期間とし，この間での DLT 発現を確認した。登録した3例中2例の患者は，病勢進行のため DLT 評価期間中に中止したため，新たに2例を登録した。このサブスタディーに登録された5例のうち，薬物動態の評価が可能であった3例の日本人患者の薬物動態評価結果を以下に示す。

2.7.2.2.1.3.1 単回投与時の薬物動態

単回投与時の薬物動態は，サイクル1 Day 1において投与前及び投与後8時間までに採取した血液試料を用いて評価した。

本剤600 mg を単回投与後のエヌトレクチニブ及び M5の平均血漿中薬物濃度推移を図 2.7.2.2.1.3.1-1に示し，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.3.1-1（エヌトレクチニブ）及び表 2.7.2.2.1.3.1-2（M5）に示した。

(1) 単回投与時のエヌトレクチニブの薬物動態

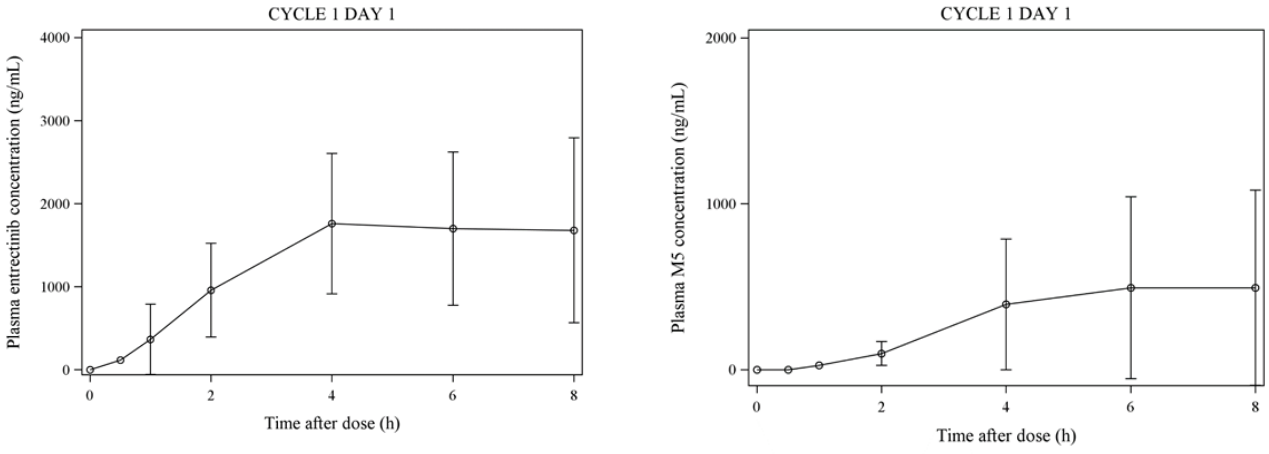
単回投与後のエヌトレクチニブの T_{max}（中央値）は，約4時間であり，C_{max} 幾何平均値（幾何 CV%）は1690 ng/mL（57.8%）であった。

(2) 単回投与時の M5の薬物動態

単回投与後の M5の T_{max}（中央値）は，約6時間であり，C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は，326 ng/mL（170.2%）であった。

図 2.7.2.2.1.3.1-1 STARTRK-2 日本人 substudy：単回投与時におけるエヌトレクチニブ（左図）及び M5（右図）の平均（± SD）血漿中濃度推移（サイクル1 Day 1）

(エヌトレクチニブ) (M5)



出典：5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Figure 1, Fugure 3

表 2.7.2.2.1.3.1-1 STARTRK-2 日本人 substudy：単回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル1 Day 1）

Subject	T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)
N	3	3
Geomean	3.92	1690
CV% Geomean	(1.97, 7.95)	57.8

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間；C_{max} = 最高血漿中濃度

[a] T_{max} =中央値（最小，最大値）を示す。

出典：5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Table 5改変

表 2.7.2.2.1.3.1-2 STARTRK-2 日本人 substudy：単回投与時における M5の薬物動態パラメータ（サイクル1 Day 1）

Subject	T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)
N	3	3
Geomean	5.90	326
CV% Geomean	(4.00, 7.95)	170.2

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間；C_{max} = 最高血漿中濃度

[a] T_{max} =中央値（最小，最大値）を示す。

出典：5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Table 7改変

2.7.2.2.1.3.2 反復投与時の薬物動態

反復投与時の薬物動態は，サイクル2 Day 1において投与前及び投与後8時間までに採取した血液試料を用いて評価した。

本剤600 mg を1日1回反復経口投与反のサイクル2 Day 1におけるエヌトレクチニブ及び M5の平均血漿中薬物濃度推移を図 2.7.2.2.1.3.2-1 に示し，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.3.2-1（エヌトレクチニブ）及び表 2.7.2.2.1.3.2-2（M5）に示した。

(1) 反復投与時のエヌトレクチニブの薬物動態

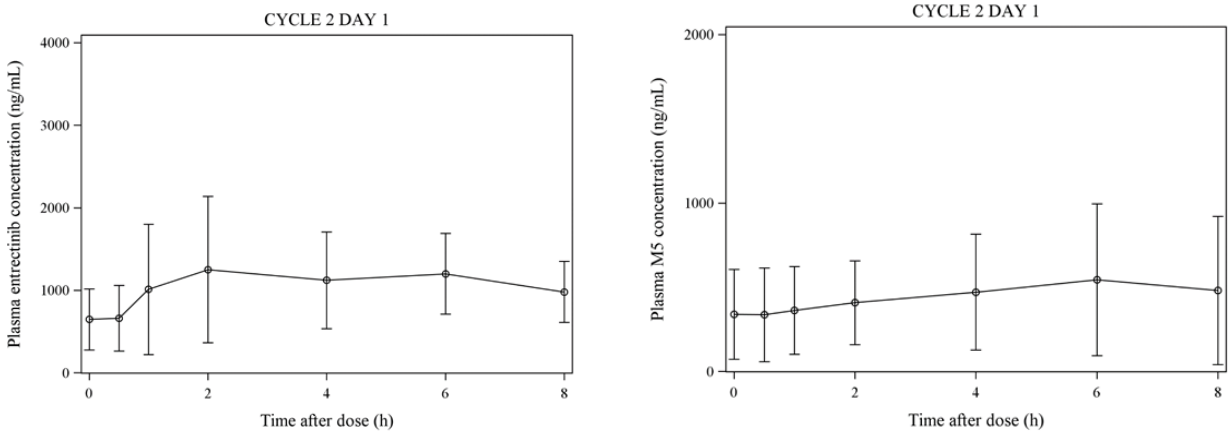
反復投与後のエヌトレクチニブの T_{max}（中央値）は，約2時間であり，C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は，1260 ng/mL（62.4%）であった。

(2) 反復投与時の M5の薬物動態

反復投与後の M5の T_{max}（中央値）は，約4時間であった。また M5の C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は， 437 ng/mL（94.5%）であった。

図 2.7.2.2.1.3.2-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 反復投与時におけるエヌトレクチニブ（左図）及び M5（右図）の平均（± SD）血漿中濃度推移（サイクル2 Day 1）

(エヌトレクチニブ) (M5)



出典：5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report, Figure 2, Fugure 4

表 2.7.2.2.1.3.2-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 反復回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル2 Day 1）

Subject	T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)
N	3	3
Geomean	1.97	1260
CV% Geomean	(1.95, 5.95)	62.4

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間；C_{max} = 最高血漿中濃度

[a] T_{max} =中央値（最小，最大値）を示す。

出典：5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Table 6改変

表 2.7.2.2.1.3.2-2 STARTRK-2 日本人 substudy：反復回投与時における M5の薬物動態パラメータ（サイクル2 Day 1）

Subject	T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)
N	3	3
Geomean	3.93	437
CV% Geomean	(1.97, 5.95)	94.5

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間；C_{max} = 最高血漿中濃度

[a] T_{max} =中央値（最小，最大値）を示す。

出典：5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Table 8改変

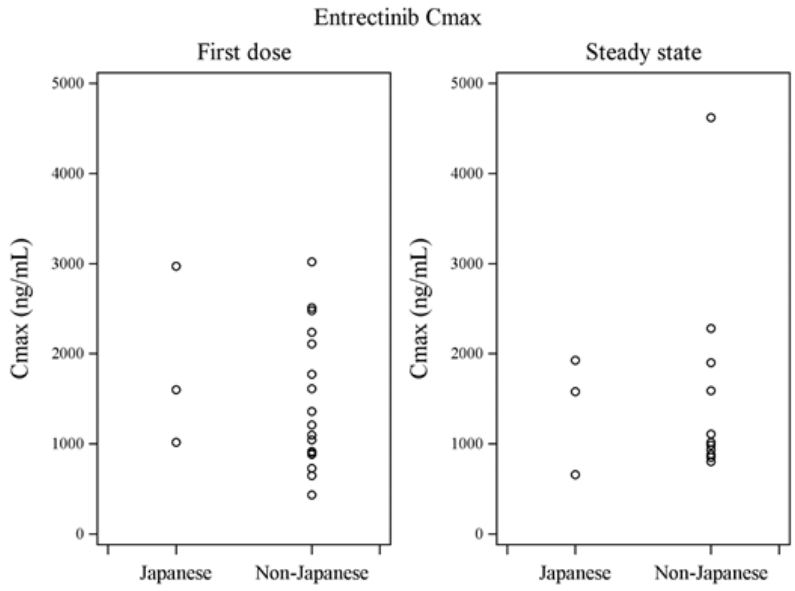
2.7.2.2.1.3.3 日本人と外国人がん患者との薬物動態の比較

本試験で評価した日本人がん患者の薬物動態を外国人がん患者の薬物動態と比較した。

本試験では，外国人患者の PK パラメータは得られていないため，STARTRK-1試験で得られていた F2A 製剤600 mg を単回投与及び反復投与後の定常状態（サイクル1 Day28）における C_{max} と比較した結果を図 2.7.2.2.1.3.3-1（エヌトレクチニブ）及び図 2.7.2.2.1.3.3-2（M5）に示す。

日本人がん患者におけるエヌトレクチニブ及び M5の C_{max} は，例数が限られているものの，外国人がん患者のばらつきを考慮すると，ほぼ同様であると考えられる。

図 2.7.2.2.1.3.3-1 日本人と外国人患者の定常状態におけるエヌトレクチニブの曝露量比較

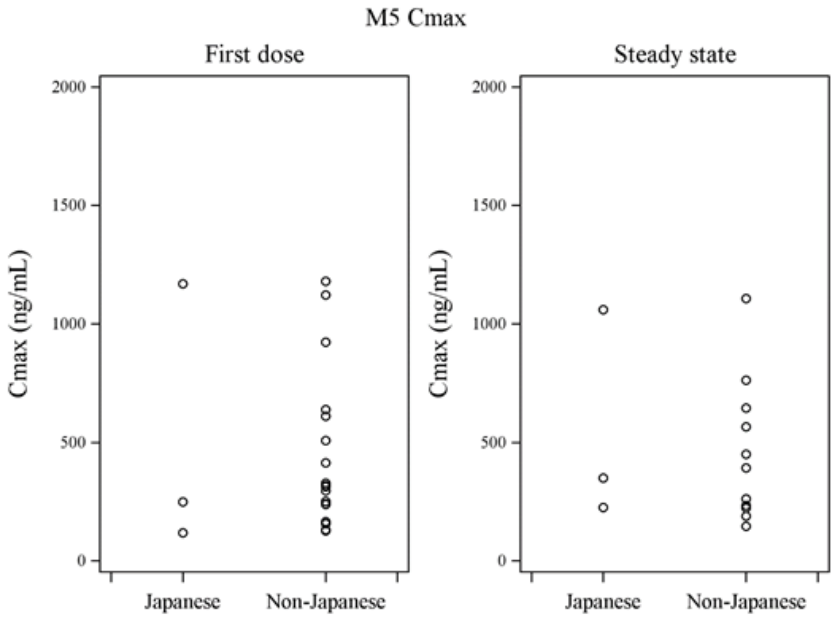


左図：サイクル1 Day 1，右図：サイクル2 Day 1（Japanese），サイクル1 Day 28（Non-Japanese）

C_{max} = 最高血漿中濃度

出典：5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Figure 9

図 2.7.2.2.1.3.3-2 日本人と外国人患者の定常状態における M5の曝露量比較



左図：サイクル1 Day 1，右図：サイクル2 Day 1（Japanese），サイクル1 Day 28（Non-Japanese）

C_{max} = 最高血漿中濃度

出典：5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Figure 10

2.7.2.2.1.4 STARTRK-NG 試験：再発又は難治性の固形がん患者を対象とした第 I/Ib 相試験（5.3.5.2-4）

STARTRK-NG 試験は5パートで構成された多施設共同臨床第 I/Ib 相試験で非盲検用量漸増及び小児または青少年患者を対象とした試験である。第 I 相試験（パート A）では分子変異の有無にかかわらず，再発または難治性の頭蓋外固形がん患者を対象として，MTD または RP2D，薬物動態及び安全性を確認する用量漸増試験として実施した。拡大第 Ib 相試験では *NTRK 1/2/3*，*ROS1*または *ALK* 融合遺伝子陽性の原発性脳腫瘍の患者（パート B），神経芽細胞腫の患者（パート C）及び他の神経芽細胞腫ではない *NTRK 1/2/3*，*ROS1*または *ALK* 遺伝子融合陽性の頭蓋外固形がん患者（パート D）を追加で組み入れた。加えて，適格性を満たしていたがカプセルを嚥下できない患者を登録するための探索的なコホート（パート E）を計画した。

パート A における用量漸増において，全ての患者に本剤を食事と共に1日1回，4週間（28日）サイクルで反復経口投与した。本剤は250，400，550及び750 mg/m^{2}の用量で投与された。

サイクル1において，薬物動態の評価のために投与1日目の投与前から投与後24時間まで，投与8日目，15日目及び22日目の投与前に採血を実施した。サイクル2においては，投与1日目の投与前から投与後24時間まで採血を行った。その後全てのサイクルの1日目の投与前に採血を実施した。

2.7.2.2.1.4.1 単回投与時の薬物動態

単回投与後のエヌトレクチニブ及び M5の平均血漿中薬物濃度推移を図 2.7.2.2.1.4.1-1に示し，各用量群における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.4.1-1（エヌトレクチニブ）及び表 2.7.2.2.1.4.1-2（M5）に示した。

(1) エヌトレクチニブの薬物動態

単回投与後のエヌトレクチニブの T_{max}（中央値）は，全ての用量群で4時間であった。

エヌトレクチニブの C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は，250 mg/m^{2}で1130 nmol/L（70.6%），750 mg/m^{2}で4190 nmol/L（25.7%）となり，用量の増加に伴い上昇した。同様に AUC_{0-6}の幾何平均値（幾何 CV%）は，250 mg/m^{2}で2930 nmol/L•h（60.2%），550 mg/m^{2}で13400 nmol/L•h（5.0%）となり，用量の増加に伴い上昇した。また，AUC_{0-24}の幾何平均値（幾何 CV%）は，400 mg/m^{2}及び550 mg/m^{2}投与群においてのみ得られ，それぞれ22500 nmol/L•h（44.3%）および41000 nmol/L•h（40.1%）であった。

(2) M5の薬物動態

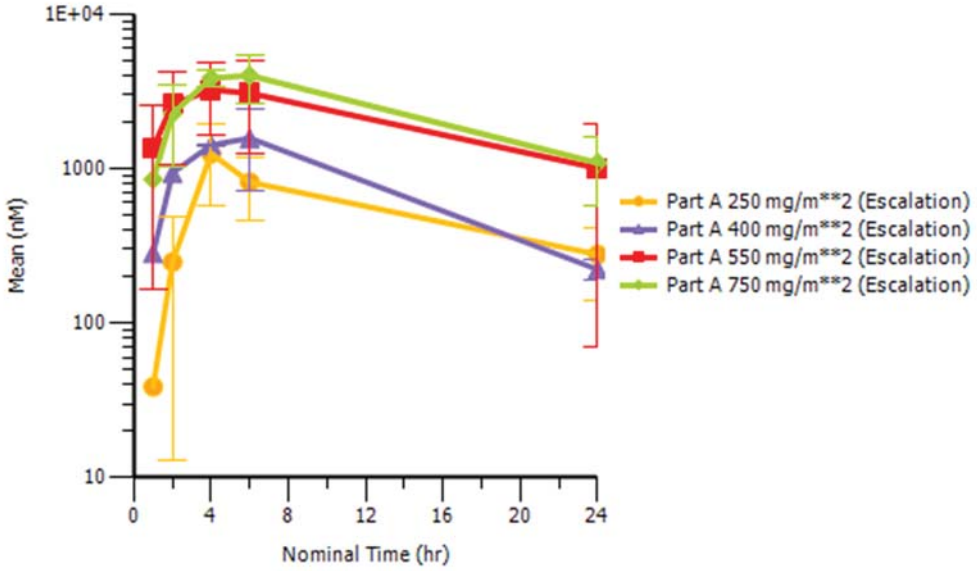
単回投与後の M5の T_{max}（中央値）は，250 mg/m^{2}及び550 mg/m^{2}の用量で4時間であり，400 mg/m^{2}及び750 mg/m^{2}の用量で6時間であった。

M5の C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は250 mg/m^{2}で305 nmol/L（81.3%），550 mg/m^{2}で1190 nmol/L（165.6%）となり，用量の増加に伴い上昇した。750 mg/m^{2}における C_{max} は653 nmol/L（15.7%）となり，550 mg/m^{2}からの増加傾向は示さなかった。

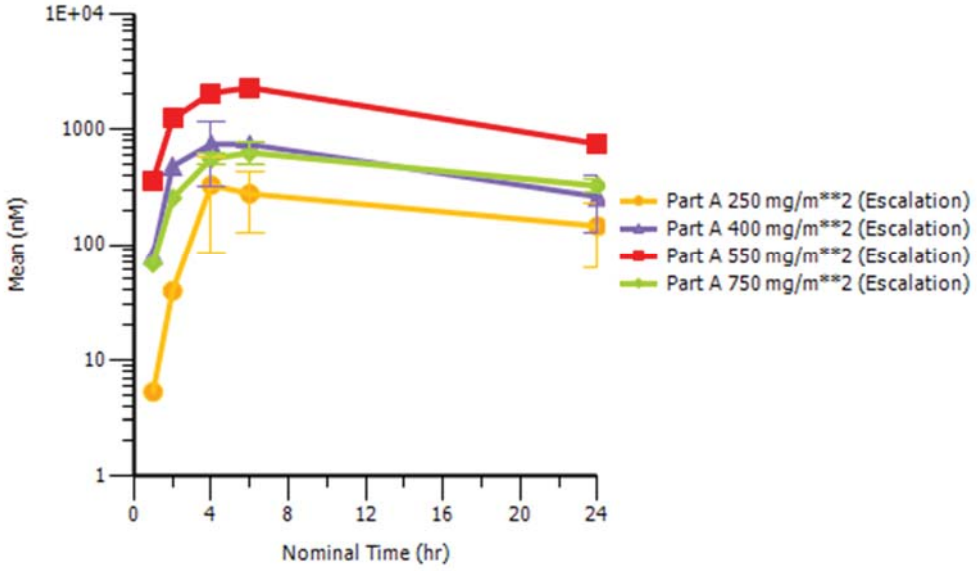
AUC_{0-6}の幾何平均値（幾何 CV%）は250 mg/m^{2}において1230 nmol/L•h（41.7%），550 mg/m^{2}で4310 nmol/L•h（169.9%）であった。750 mg/m^{2}における AUC_{0-6}は2190 nmol/L•h（26.9%）となり，550 mg/m^{2}からの増加傾向は示さなかった。また，AUC_{0-24}の幾何平均値（幾何 CV%）は，400 mg/m^{2}及び550 mg/m^{2}投与群においてのみ得られ，それぞれ12100 nmol/L•h（40.9%）および44300 nmol/L•h（442.0%）であった。

図 2.7.2.2.1.4.1-1 STARTRK-NG: 単回投与時におけるエヌトレクチニブ（上図）及び M5（下図）の平均（± SD）血漿中濃度推移（サイクル1 Day 1, 片対数表示）

エヌトレ



M5



出典：5.3.5.2-4: CSR6.1.1 Figure 4, Figure7

表 2.7.2.2.1.4.1-1 STARTRK-NG: 単回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル1 Day 1）

Treatment		T_{max}[a] (hr)	C_{max} (nmol/L)	T_{last}[a] (hr)	AUC_{last} (nmol/L•h)	AUC_{0-24} (nmol/L•h)	AUC_{0-6} (nmol/L•h)
Part A 250 mg/m^2 (Escalation)	N	3	3	3	3	N/A	2
	Geometric Mean	4.02	1130	23.4	7990	N/A	2930
	CV% Geometric Mean	(4.00, 6.00)	70.6	(5.98, 23.50)	47.5	N/A	60.2
Part A 400 mg/m^2 (Escalation)	N	3	3	3	3	2	2
	Geometric Mean	4.00	1960	23.4	13600	22500	6450
	CV% Geometric Mean	(2.07, 6.00)	28.7	(5.83, 24.00)	114.0	44.3	23.1
Part A 550 mg/m^2 (Escalation)	N	7	7	7	7	3	7
	Geometric Mean	4.08	3280	23.4	44400	41000	13400
	CV% Geometric Mean	(2.00, 5.83)	46.2	(22.5, 24.00)	56.3	40.1	51.7
Part A 750 mg/m^2 (Escalation)	N	3	3	3	3	N/A	3
	Geo Mean	4.03	4190	6.00	25000	N/A	16000
	CV% Geometric Mean	(4.00, 6.00)	25.7	(6.00,23.97)	89.5	N/A	5.0

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度; T_{last} =濃度データが得られた最終時点; AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面; AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面; AUC_{0-6} = 0時点から投与後6時間までの濃度-時間曲線下面; N/A = 算出不能

[a] T_{max} および T_{last} は中央値（最大値，最小値）で示した。

出典: 5.3.5.2-4: CSR6.1.1 Table 11

表 2.7.2.2.1.4.1-2 STARTRK-NG: 単回投与時における M5の薬物動態パラメータ（サイクル1 Day 1）

Treatment		T_{max}[a] (hr)	C_{max} (nmol/L)	T_{last}[a] (hr)	AUC_{last} (nmol/L•h)	AUC_{0-24} (nmol/L•h)	AUC_{0-6} (nmol/L•h)
Part A 250 mg/m² (Escalation)	N	3	3	3	3	N/A	2
	Geometric Mean	4.02	305	23.4	2580	N/A	1230
	CV% Geometric Mean	(4.00, 6.00)	81.3	(5.98, 23.50)	286.8	N/A	41.7
Part A 400 mg/m² (Escalation)	N	3	3	3	3	2	2
	Geometric Mean	5.83	886	23.4	6910	12100	2750
	CV% Geometric Mean	(2.07, 6.00)	36.7	(5.83, 24.00)	129.5	40.9	120.1
Part A 550 mg/m² (Escalation)	N	7	7	7	7	2	7
	Geometric Mean	4.03	1190	23.4	18200	44300	4310
	CV% Geometric Mean	(2.00, 6.00)	165.6	(22.5, 23.4)	162.3	442.0	169.9
Part A 750 mg/m² (Escalation)	N	3	3	3	3	N/A	3
	Geometric Mean	6.00	653	6.00	3810	N/A	2190
	CV% Geometric Mean	(4.03, 6.00)	15.7	(6.00, 23.97)	112.0	N/A	26.9

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度; T_{last} =濃度データが得られた最終時点; AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面; AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面; AUC_{0-6} = 0時点から投与後6時間までの濃度-時間曲線下面; N/A = 算出不能

[a] T_{max} および T_{last} は中央値（最大値，最小値）で示した。

出典: 5.3.5.2-4: CSR6.1.1 Table 12

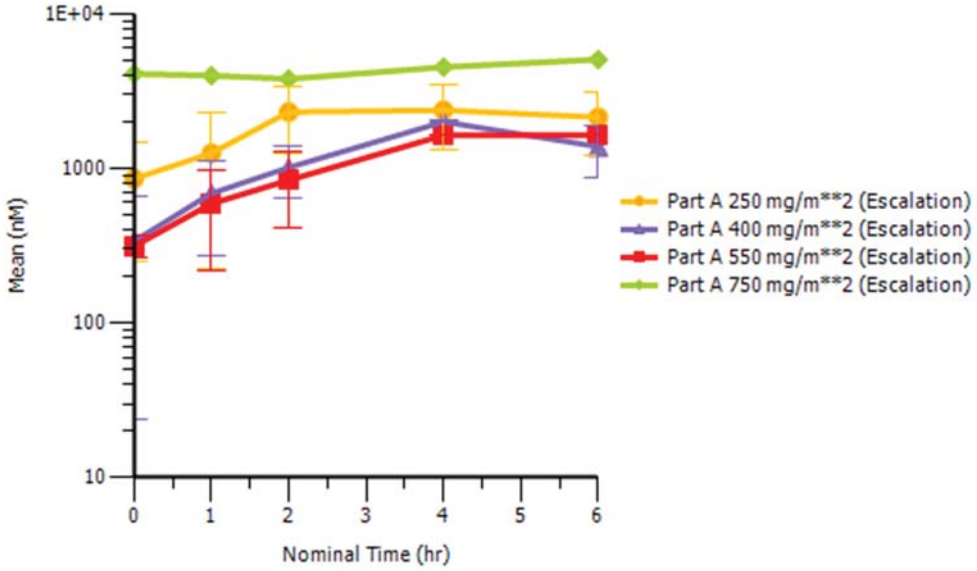
2.7.2.2.1.4.2 反復投与時の薬物動態

反復投与時のエヌトレクチニブ及び M5の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1.4.2-1に示した。また，各投与群における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.4.2-1（エヌトレクチニブ）及び表 2.7.2.2.1.4.2-2（M5）に示した。

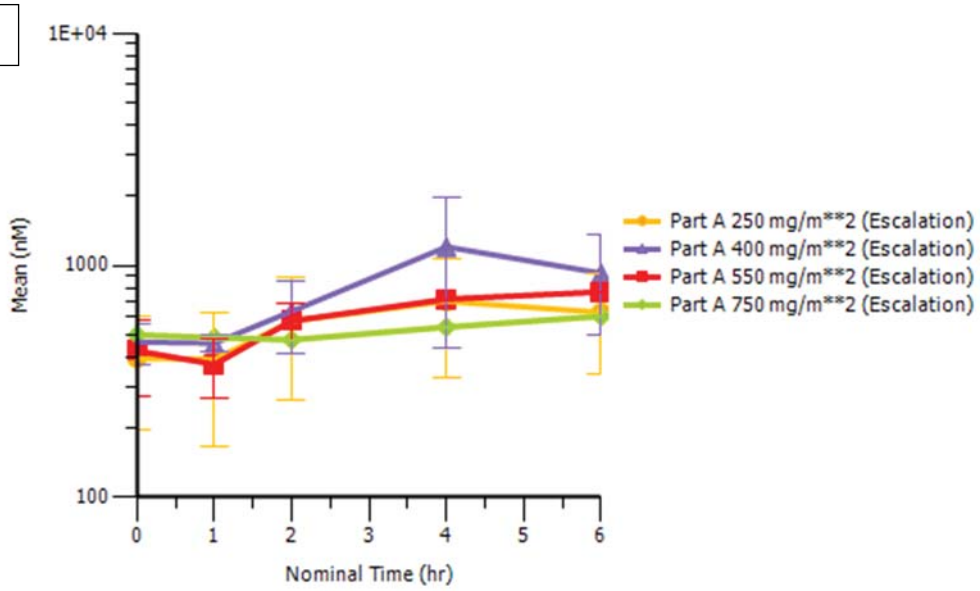
解析可能な例数が1~3例と非常に少数例であることに加え，ばらつきが大きなデータも含まれるため，得られた PK パラメータの定量的な比較評価は困難であった。

図 2.7.2.2.1.4.2-1 STARTRK-NG: 反復投与時におけるエヌトレクチニブ（上図）及び M5（下図）の平均（± SD）血漿中濃度推移（サイクル2 Day 1, 片対数表示）

エヌトレ



M5



出典：5.3.5.2-4: CSR6.1.2 Figure 10, Figure 13

表 2.7.2.2.1.4.2-1 STARTRK-NG: 反復投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル2 Day 1）

Treatment		T_{max}[a] (hr)	C_{max} (nmol/L)	T_{last}[a] (hr)	AUC_{last} (nmol/L•h)	AUC_{0-6} (nmol/L•h)
Part A 250 mg/m^2 (Escalation)	N	3	3	3	3	1
	Geometric Mean	1.98	2250	5.98	11400	8750
	CV% Geometric Mean	(1.92, 6.00)	55.6	(5.92, 8.00)	59.3	N/A
Part A 400 mg/m^2 (Escalation)	N	2	2	2	2	1
	Geometric Mean	3.99	2000	5.95	7590	8870
	CV% Geometric Mean	(3.90, 4.08)	1.3	(5.82, 6.08)	24.6	N/A
Part A 550 mg/m^2 (Escalation)	N	2	2	2	2	1
	Geometric Mean	6.63	934	6.63	3870	4760
	CV% Geometric Mean	(5.12, 8.13)	93.6	(5.12, 8.13)	144.4	N/A
Part A 750 mg/m^2 (Escalation)	N	1	1	1	1	N/A
	Geometric Mean	5.82	5050	5.82	24900	N/A
	CV% Geometric Mean	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度; T_{last} =濃度データが得られた最終時点; AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面; AUC_{0-6} = 0時点から投与後6時間までの濃度-時間曲線下面; N/A = 算出不能

[a] T_{max} および T_{last} は中央値（最大値，最小値）で示した。

出典: 5.3.5.2-4: CSR6.1.2 Table 13

表 2.7.2.2.1.4.2-2 STARTRK-NG: 反復投与時における M5の薬物動態パラメータ（サイクル2 Day 1）

Treatment		T_{max}[a] (hr)	C_{max} (nmol/L)	T_{last}[a] (hr)	AUC_{last} (nmol/L•h)	AUC_{0-6} (nmol/L•h)
Part A 250 mg/m^2 (Escalation)	N	3	3	3	3	1
	Geometric Mean	5.92	626	5.98	3330	2890
	CV% Geometric Mean	(3.98, 6.00)	68.7	(5.92, 8.00)	69.9	N/A
Part A 400 mg/m^2 (Escalation)	N	2	2	2	2	1
	Geometric Mean	3.99	1070	5.95	4650	3290
	CV% Geometric Mean	(3.90, 4.08)	76.8	5.82, 6.08	49.2	N/A
Part A 550 mg/m^2 (Escalation)	N	2	2	2	2	1
	Geometric Mean	6.63	707	6.63	3140	2280
	CV% Geometric Mean	(5.12, 8.13)	11.7	(5.12, 8.13)	28.2	N/A
Part A 750 mg/m^2 (Escalation)	N	1	1	1	1	N/A
	Geometric Mean	5.82	604	5.82	3040	N/A
	CV% Geometric Mean	5.82	N/A	5.82	N/A	N/A

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度; T_{last} =濃度データが得られた最終時点; AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面; AUC_{0-6} = 0時点から投与後6時間までの濃度-時間曲線下面; N/A = 算出不能

[a] T_{max} および T_{last} は中央値（最大値，最小値）で示した。

出典: 5.3.5.2-4: CSR6.1.2 Table 14

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 臨床薬物動態

2.7.2.2.2.1.1 CA14707試験：製剤処方，食事及びランソプラゾールが健康成人における相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響（5.3.1.1-1）

CA14707試験は，2.7.1.2.2.1に記載した。

2.7.2.2.2.1.2 RXDX-101-04試験：日本人と白人の健康被験者における相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（5.3.3.1-1）

RXDX-101-04試験は，日本人及び白人の健康成人男性に，F2A 製剤を用いてエヌトレクチニブ 400 mg 及び600 mg を空腹時に単回投与，あるいは600 mg を食後に単回投与して，相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態の比較を行うとともに，本剤単回投与時のバイオアベイラビリティに食事が及ぼす影響を評価する第 I 相，非盲検，単回投与試験である。

第1期の Day 1に，無作為割付けを行った。すべての被験者に対し，一晩絶食後に本剤 400 mg を単回投与した。第2期の Day 1（試験10日目）には，民族ごとに半数の被験者に対して，一晩絶食後又は高脂肪の朝食後に本剤 600 mg を単回投与した。第3期の Day 1（試験19日目）

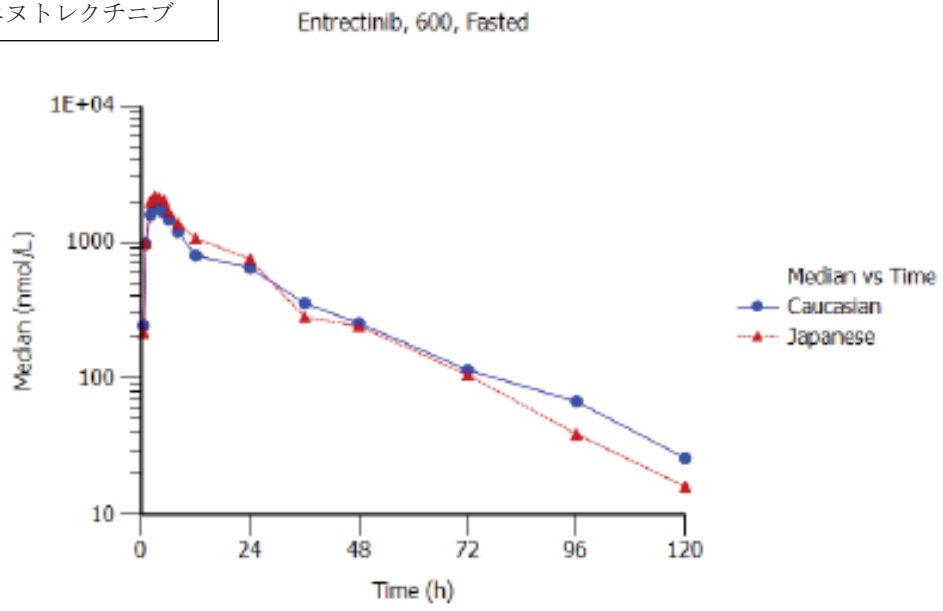
に被験者の治療を切替え，食事の影響に関するクロスオーバー評価を実施した。本剤の投与の合間には，9日間の休薬期間を設けた。各回の投与前，及び投与後120時間までの血液試料を採取した。本試験は F2A 製剤を使用した。

本剤を600 mg の用量で日本人及び白人の健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.2-1（空腹時投与）及び図 2.7.2.2.2.1.2-2（食後投与）に示す。エヌトレクチニブは投与後速やかに吸収され，投与0.5時間後から血漿中にエヌトレクチニブが検出された。T_{max} の中央値は3~5時間であった。本剤600 mg を空腹時に投与したときのエヌトレクチニブの平均消失半減期は，日本人及び白人被験者でそれぞれ，18.6時間（CV19.6%）及び20.6時間（CV21.1%）であり，ほぼ同様であった。エヌトレクチニブの AUC_{inf} の幾何平均値は，日本人と白人被験者で同様であり，白人に対する日本人の相対的バイオアベイラビリティは，400 mg 空腹，600 mg 空腹及び600 mg 食後投与時においてそれぞれ100%，98.3%及び96.1%であった（表 2.7.2.2.2.1.2-1）。

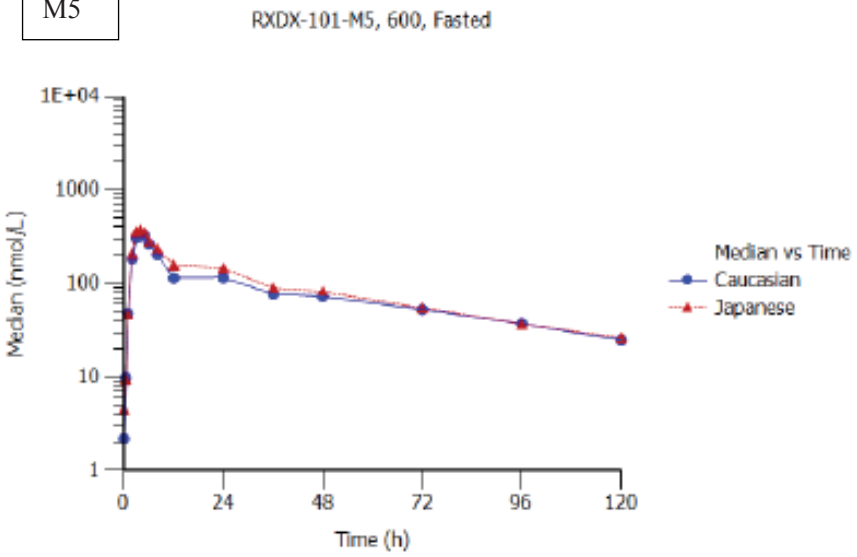
経口投与後，エヌトレクチニブの一部は活性代謝物 M5に変換され，M5の T_{max} の中央値は投与後3.5~5時間の間であった。空腹時に600 mg を投与したとき，白人被験者及び日本人被験者で，M5の AUC_{inf} はいずれもエヌトレクチニブの約30%であった。

図 2.7.2.2.2.1.2-1 RXDX-101-04: 日本人及び白人に本剤 600 mg（F2A 製剤）を空腹時に単回投与したときのエヌトレクチニブ及び M5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（空腹時，対数スケール）

エヌトレクチニブ



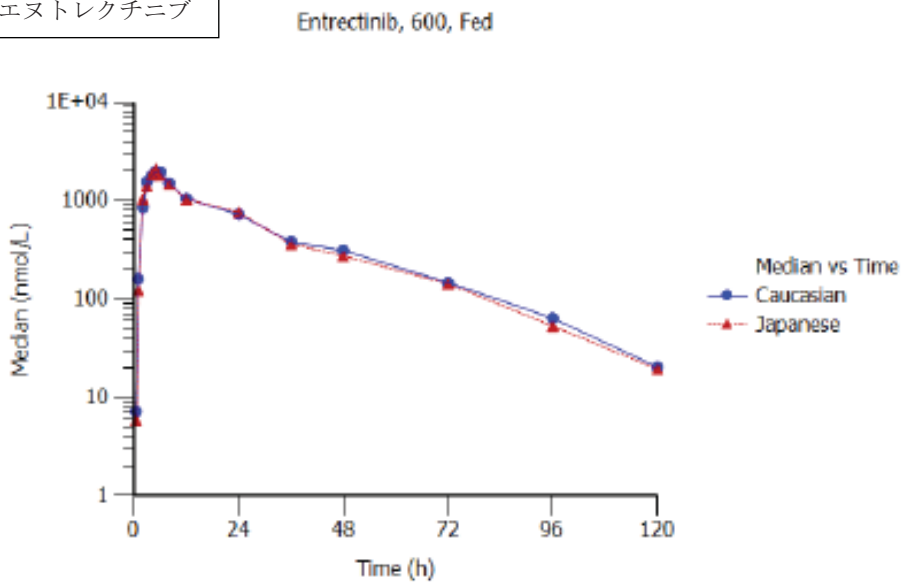
M5



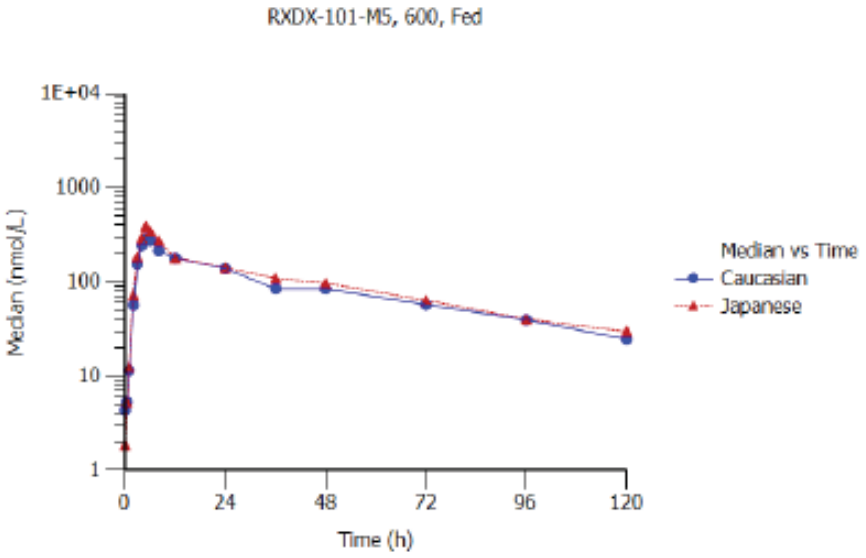
出典: 5.3.3.1-1: CSR Additional Reports (Pharmacokinetic Report). Figure 13.2, Figure 13.9

図 2.7.2.2.2.1.2-2 RXDX-101-04: 日本人及び白人に本剤 600 mg（F2A 製剤）を食後に単回投与したときのエヌトレクチニブ及び M5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル（食後，対数スケール）

エヌトレクチニブ



M5



出典: 5.3.3.1-1: CSR Additional Reports (Pharmacokinetic Report). Figure 13.3, Figure 13.10

表 2.7.2.2.2.1.2-1 RXDX-101-04：民族性がエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響

Group	N (Japanese/ Caucasian)	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Japanese/ Caucasian) (%)		
			Japanese	Caucasian	Ratio	90% CI (lower)	90% CI (upper)
400 mg, fasted	12/12	C_{max} (nmol/L)	1740	1520	114	95.7	137
		AUC_{0-t} (nmol/L • h)	31900	31500	101	82.5	124
		AUC_{inf} (nmol/L • h)	32200	32100	100	81.7	123
600 mg, fasted	12/12	C_{max} (nmol/L)	2170	1920	113	87.3	147
		AUC_{0-t} (nmol/L • h)	40300	40700	99.1	73.2	134
		AUC_{inf} (nmol/L • h)	40800	41500	98.3	72.4	133
600 mg, fed	12/11*	C_{max} (nmol/L)	2200	1950	113	98.0	129
		AUC_{0-t} (nmol/L • h)	47200	48800	96.8	79.2	118
		AUC_{inf} (nmol/L • h)	47800	49800	96.1	78.1	118

* 被験者1-008は第2期（600 mg 食後投与）に参加しなかったため，解析対象に含めなかった。
出典：5.3.3.1-1: CSR11.4 Table 6

高脂肪食がエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響を，用量600 mg で検討した。高脂肪食を摂取後に本剤を投与したとき，エヌトレクチニブの C_{max} は空腹時に投与した場合と同程度であったが，AUC_{inf} は日本人及び白人被験者とも若干高かった（約20%）（表 2.7.2.2.2.1.2-2）。また食後投与時では，T_{max} が1~2時間遅くなった。

表 2.7.2.2.2.1.2-2 RXDX-101-04：食事がエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響

Group	N	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Fed/Fasted) (%)		
			Fed	Fasted	Ratio	90% CI (lower)	90% CI (upper)
Caucasian, 600 mg	11*	C_{max} (nmol/L)	1960	1910	103	87.0	122
		AUC_{0-t} (nmol/L • h)	49400	40900	121	101	144
		AUC_{inf} (nmol/L • h)	50500	41700	121	101	145
Japanese, 600 mg	12	C_{max} (nmol/L)	2200	2170	101	81.7	125
		AUC_{0-t} (nmol/L • h)	47200	40300	117	95.6	144
		AUC_{inf} (nmol/L • h)	47800	40800	117	95.8	144

* 被験者1-008は評価に用いる両方の治療のデータが得られなかったため，解析から除外した。
出典：5.3.3.1-1: CSR11.4 Table 7

日本人及び白人被験者の双方で，エヌトレクチニブの曝露量が用量に伴って増加したが，検討した用量範囲では用量に比例した増加には達しなかった。

2.7.2.2.2.1.3 RXDX-101-05試験：健康成人における[^{14}C]-エヌトレクチニブの吸収，代謝及び排泄（5.3.3.1-2）

RXDX-101-05試験は，健康成人男性における[^{14}C]-エヌトレクチニブの吸収，代謝，排泄について検討するため空腹条件下で実施した，非盲検，単回投与，1期試験であった。

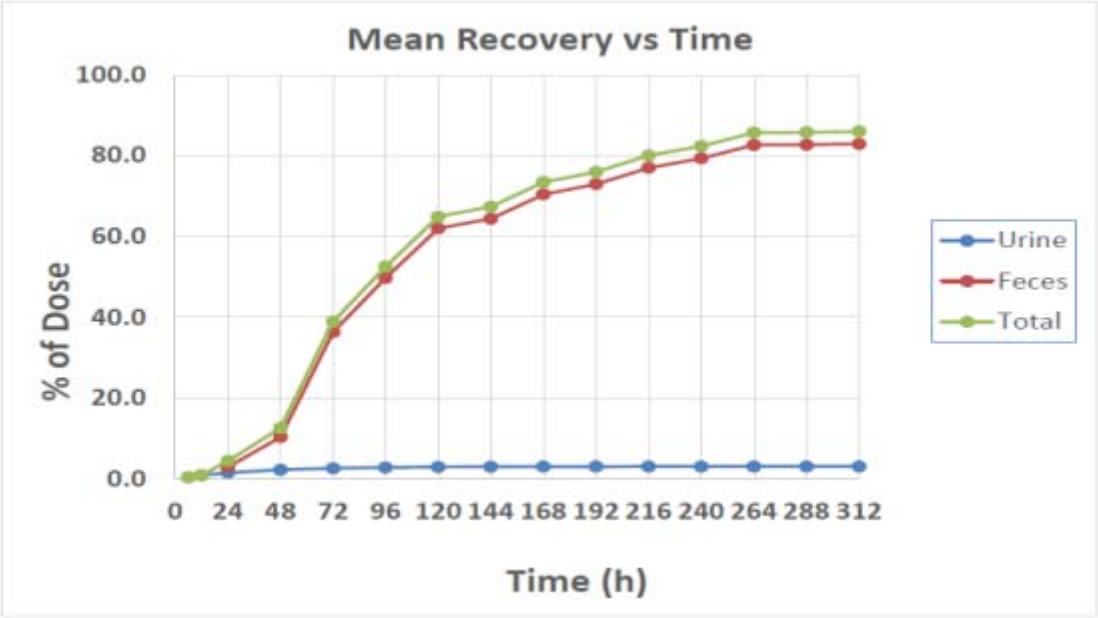
Day 1に，[redacted]と[^{14}C]-エヌトレクチニブ 200 mg（約67 μCi）を混合したものを含有するカプセル3個，すなわち計600 mg の[^{14}C]-エヌトレクチニブ（約200 μCi）を経口投与した。血液，尿及び糞便試料を投与後144時間（Day 7）までの数時点で採取し，放射能（血漿，全血，尿及び糞便試料）とエヌトレクチニブ濃度（血漿及び尿試料）を測定した。代謝プロファイルを血漿，尿及び糞便試料について評価した。治験実施計画書に規定する退院基準が Day 7になっても満たされない場合は，退院基準が満たされるまで，又は投与後の入院期間が最長13日（Day

14）となるまで，継続して尿及び糞便試料を採取した。

(1) 薬物動態の結果

健康成人男性被験者6例に[^{14}C]-エヌトレクチニブを単回経口投与したとき，投与後312時間までに，尿中と糞便中を合わせて放射能の約86%が回収され，3.06%が尿中に，82.9%が糞便中に回収された（図 2.7.2.2.2.1.3-1）。エヌトレクチニブ 及び M5の糞中排泄率は本剤の投与量に対して，それぞれ35.7%及び22.1%であった。従って，糞便中への排泄が主要な消失経路であることが示唆された。

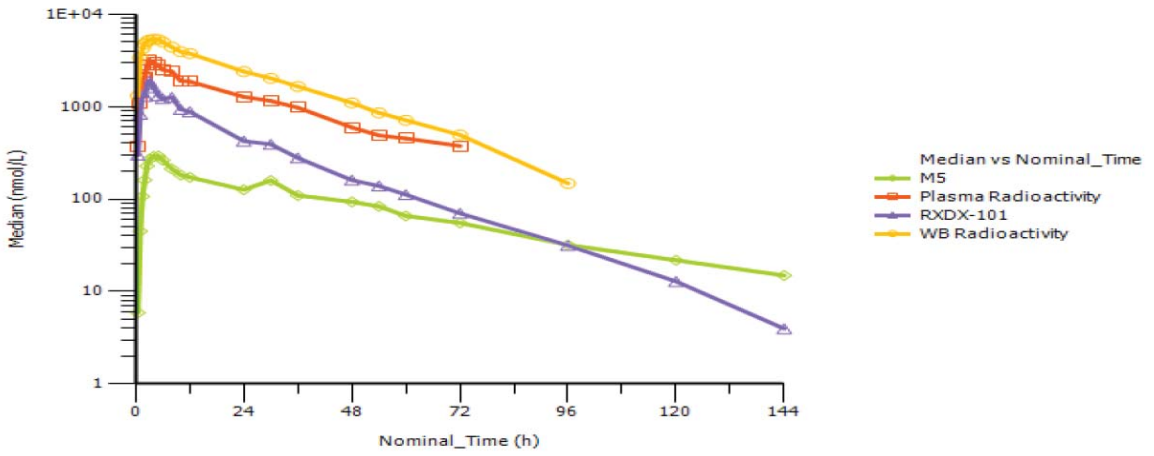
図 2.7.2.2.2.1.3-1 RXDX-101-05: [^{14}C]-エヌトレクチニブ 600 mg を単回経口投与後の糞及び尿中への累積排泄率



出典：5.3.3.1-2: CSR11.5.2 Figure 11-1

[^{14}C]-エヌトレクチニブを単回経口投与したとき，放射能は速やかに吸収され，30分後から放射能が血中で検出可能となり，T_{max} の中央値は血液中及び血漿中でそれぞれ投与後4及び3時間であった（図 2.7.2.2.2.1.3-2）。AUC 及び C_{max} の血液/血漿比は約2であり，[^{14}C]-エヌトレクチニブに由来する放射能の大半が赤血球に結合したことを示している。血漿中及び全血中における放射能の平均半減期は，それぞれ24.3時間及び22.5時間であった。

図 2.7.2.2.2.1.3-2 RXDX-101-05試験：血中・血漿中総放射能，血漿中エヌトレクチニブ，及び血漿中 M5濃度プロファイル（中央値；対数スケール）



RXDX-101 = エヌトレクチニブ；WB = 全血
出典：5.3.3.1-2: CSR11.5.3 Figure 11-2

エヌトレクチニブは速やかに吸収され，30分後から血漿中で検出可能となり，T_{max} の中央値は投与後3時間であった。吸収後のエヌトレクチニブのクリアランスは，36.1 L/h と中程度であった（肝血流量である90 L/h の約40%）。平均分布容積は961 L で，本剤は体内で広く分布すると考えられた。エヌトレクチニブの終末相半減期の平均値は，約18.5時間であった。血漿中の $AUC_{0\text{-}24}$，AUC_{inf} 及び C_{max} の平均値は，それぞれ22600 nmol/L·h，36600 nmol/L·h 及び1810 nmol/L であった。血漿中の C_{max} 及び AUC_{inf} に関する総放射能に対するエヌトレクチニブの比は，それぞれ0.605及び0.364であり，T_{max} の時点で循環血漿中に認められた放射能の大半がエヌトレクチニブに由来することを示していたが，代謝物の総曝露量は未変化体よりも多かった。

脱メチル化代謝物である M5の血漿中における T_{max} 中央値は投与後4時間であった。これは血漿中におけるエヌトレクチニブの T_{max} 中央値の1時間後であり，エヌトレクチニブの吸収後M5がすみやかに生成されたことを示している。M5の終末相半減期は約43.9時間であり，反復投与したときに M5の蓄積性はエヌトレクチニブと比較して高いと考えられた。血漿中の C_{max} 及び AUC_{inf} に関する総放射能に対する M5の比は，それぞれ0.122及び0.131であった。

投与した放射能の約3%が尿中に排泄され，そのうち約50%が投与後24時間以内に回収された。投与後216時間までに尿中に排泄されたエヌトレクチニブの割合（f_e）は約0.314%であり，エヌトレクチニブの消失に腎クリアランスはほとんど関与していないことが示唆された。

(2) 代謝プロファイルの検討結果

[^{14}C]-エヌトレクチニブ 200 µCi を使用して健康成人男性被験者にエヌトレクチニブ 600 mg を単回投与したとき，ヒト血漿中，尿中及び糞便中で合計8つの放射能ピークが認められた。

- 投与後0~24時間の期間全体を通して，エヌトレクチニブは循環血中の主要な成分（0-24時間プール血漿中総放射能の68.6%）であった。
- 脱メチル化代謝物である M5は，ヒト血漿中の主要な代謝物であり，0~24時間のプール血漿試料中で総放射能の11.5%を占めていた。糞尿中への排泄量は投与量の約22%であった。
- エヌトレクチニブの N-グルクロン酸抱合体である M11は，投与後8時間に増加傾向を示し，0~24時間のプール血漿試料中で総放射能の18.6%を占めていた。M11は循環血中では主要な代謝物であったが，糞尿中への排泄量は投与量の1%未満であった。
- M5以外のエヌトレクチニブの主要な代謝物として M1と M2の2種類が主に糞便中に検出され，

投与した放射能に対する割合はそれぞれ約15%及び10%であった。

2.7.2.2.2.1.4 RXDX-101-07試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.1-2）

RXDX-101-07試験は，2.7.1.2.2.2に記載した。

2.7.2.2.2.1.5 RXDX-101-15試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.2-2）

RXDX-101-15試験は，2.7.1.2.2.5に記載した。

2.7.2.2.2.2 薬物-薬物相互作用の評価

2.7.2.2.2.2.1 RXDX-101-09試験：健康成人を対象としたランソプラゾールとの DDI 試験（5.3.3.4-1）

RXDX-101-09は，健康成人男性を対象として，空腹時に単独又はランソプラゾールと併用して F06製剤を投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する，非盲検，ランダム化，2群2期クロスオーバー試験である。各被験者をいずれかの投与順序（本剤単剤の後に10日間以上の休薬期間をおいて本剤 + ランソプラゾール，若しくはその逆の順序）にランダムに割り付けた。本剤の投与日は，単剤投与の場合は投与期の Day 1とし，併用投与の場合はランソプラゾールを連日投与期間中（9日間）の Day 5とした。各群ともに本剤の投与に続き，PK 評価のための血液試料を120時間まで採取した。

本剤を空腹時に単回経口投与したとき，T_{max} の中央値は3時間であった。本剤をランソプラゾール 30 mg との併用で単回経口投与したとき，エヌトレクチニブの T_{max} の中央値は5時間であった。ランソプラゾール非併用下におけるエヌトレクチニブの消失半減期の平均値は約20時間，平均 CL/F は20.0 L/h，平均 V_z/F は568 L であった。ランソプラゾール併用下におけるエヌトレクチニブの $t_{1/2}$，CL/F 及び Vz/F の平均値はそれぞれ21.2時間，28.2 L/h 及び848 L であり，ランソプラゾールと併用投与した場合でも，エヌトレクチニブの消失挙動はほとんど変化しなかった。

ランソプラゾール併用下及び非併用下でエヌトレクチニブの一部は活性代謝物 M5に変換され，M5の T_{max} の中央値はエヌトレクチニブ投与後5時間であった。M5の AUC_{inf} に基づく曝露量は，ランソプラゾール非併用下では未変化体の約29%，ランソプラゾール併用下では未変化体の約33%であった。

統計学的評価結果から，空腹条件下で本剤をランソプラゾールと併用したとき，本剤単独投与時と比較してエヌトレクチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ25.5%及び23.5%減少した（表2.7.2.2.2.2.1-1）。

表 2.7.2.2.2.2.1-1 RXDX-101-09：ランソプラゾールがエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響

Test vs. Reference	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (本剤 + ランソプラゾール / 本剤のみ)		
		本剤 + ランソプラゾール	本剤のみ	Ratio	90% CI (Lower)	90% CI (Upper)
本剤 + ランソプラゾール (n=19) vs 本剤のみ (n=19)	C_{max} (nmol/L)	1770	2310	76.5	67.6	86.6
	AUC_{last} (nmol/L • h)	40400	54400	74.3	64.5	85.6
	AUC_{inf} (nmol/L • h)	41200	55300	74.5	64.7	85.9

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 0時点から測定可能な濃度が検出されなくなるまでの濃度-時間曲線下面積；CI = 信頼区間；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度

出典：5.3.3.4-1: CSR11.4.2 Table 5

2.7.2.2.2.2.2 RXDX-101-12試験：健康成人を対象としたイトラコナゾール又はリファンピンとの DDI 試験（5.3.3.4-2）

RXDX-101-12試験は健康成人男性を対象とし，CYP3A4阻害剤であるイトラコナゾールと本剤，及び CYP3A4誘導剤であるリファンピンと本剤との薬物相互作用の可能性を評価するためにデザインされた第 I 相，単施設，非盲検，投与順序固定，2コホート試験であった。

各コホートに10例を登録した。各被験者は，いずれか1つのコホートのみに参加した。各コホートでは治験薬を2期にわたり，合間に9日間の休薬期間を挟んで投与した。本剤は F06製剤を用いて空腹時に投与した。コホート1の被験者には第1期に本剤（Day 1に100 mg），第2期に本剤 + イトラコナゾール（Day 10から Day 19までイトラコナゾール200 mg を1日1回+ Day 14に本剤単回100 mg）を投与した。コホート2の被験者には第1期に本剤（Day 1に600 mg），第2期に本剤 + リファンピン（Day 10から Day 25までリファンピン600 mg を1日1回+ Day 21に本剤単回600 mg）を投与した。PK 評価用の血液試料を試験の各期の投与前，及び本剤投与後144時間（コホート1）又は120時間（コホート2）まで採取した。

(1) エヌトレクチニブ及び代謝物 M5の薬物動態（コホート1，本剤単剤又はイトラコナゾール併用）

本剤単独又はイトラコナゾール併用時におけるエヌトレクチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.2-1に，PK パラメータの要約を表 2.7.2.2.2.2.2-1に示す。

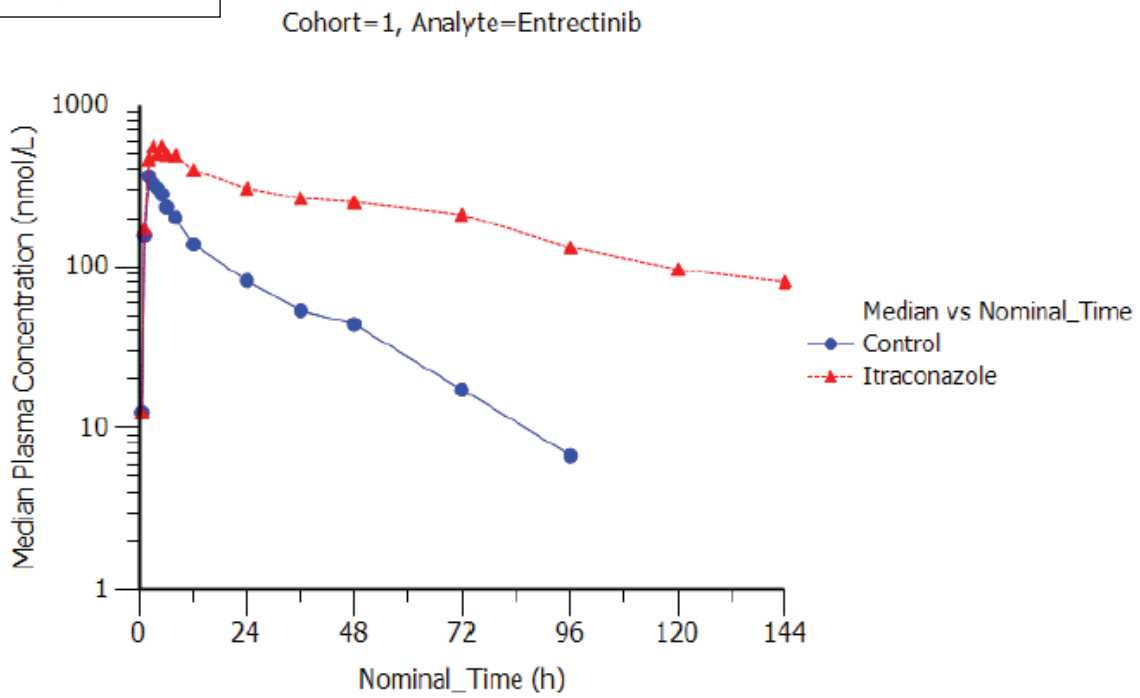
エヌトレクチニブの T_{max} の中央値は，本剤単独投与時が2時間，イトラコナゾール併用時が5時間であった。イトラコナゾール併用時におけるエヌトレクチニブの消失半減期の平均値（約51時間）は，エヌトレクチニブ単剤投与時（約20時間）よりも長かった。ただし，イトラコナゾールを併用したときのエヌトレクチニブの半減期の個別値の多くは，2半減期未満の期間に基づき計算されており，半減期を正確に見積もることは困難と判断された。本剤を単独投与したとき，エヌトレクチニブの平均 CL/F は約32 L/h，平均 V_z/F は約912 L であった。イトラコナゾールと併用投与したとき，エヌトレクチニブの平均 CL/F は約5 L/h，平均 V_z/F は約364 L であった。

経口投与後，エヌトレクチニブの一部は活性代謝物 M5に変換され，M5の T_{max} の中央値は，本剤単独投与時が投与後5時間，イトラコナゾール併用時が投与後6時間であった（CSR RXDX-101-12中の M5の PK パラメータを参照）。M5の消失半減期の平均値は，本剤単独投与時が約41時間，イトラコナゾール併用時が約88時間と推定された。ただし，

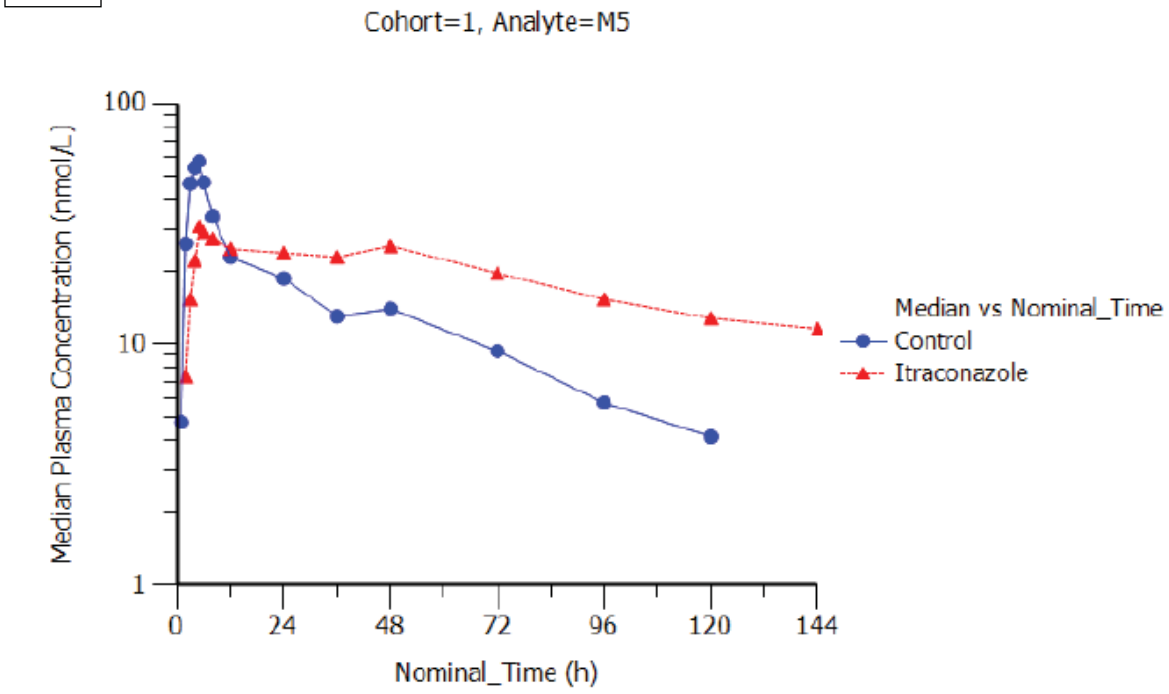
M5の半減期の個別値の多くは，2半減期未満の期間に基づき計算されており，半減期を正確に見積もることは困難と判断された。エヌトレクチニブに対する M5の AUC_{inf} の比率は，本剤単独投与時が約28%，イトラコナゾール併用時が約12%であった。

図 2.7.2.2.2.2.2-1 RXDX-101-12: 本剤（100 mg）とイトラコナゾール併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5の血漿中濃度度推移(中央値，片対数プロット)

エヌトレクチニブ



M5



出典：5.3.3.4-2: CSR 16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Fgure 13.1, Figure 13.3

表 2.7.2.2.2.2.2-1 RXDX-101-12: 本剤（100 mg）とイトラコナゾール併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5の薬物動態パラメータ

Analyte	PK patameter	Geomean (CV% Geomean)		Geometric mean ratio of A to B (90%CI)
		With itraconazole (A) (N=9)	Without itraconazole (B) (N=10)	
エヌトレクチニブ	AUC_{inf} (ng.h/ml)	36100 (17%)	6190 (50%)	6.04 (4.54, 8.04)
	C_{max} (ng/ml)	615 (17%)	358 (35%)	1.73 (1.37, 2.18)
	T_{max} (h)[a]	5.0 (2.0-8.0)	2.0 (1.0-3.0)	ND
	$t_{1/2}$ (h)	49.8 (22%)	20.2 (17%)	ND
M5	AUC_{inf} (ng.h/ml)	4310 (30%)	1710 (30%)	ND
	C_{max} (ng/ml)	31.5 (42%)	52.3 (37%)	ND
	T_{max} (h)[a]	6.0 (5.0-48.0)	5.0 (3.0-5.0)	ND
	$t_{1/2}$ (h)	88.0 (32%)	40.8 (22%)	ND

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度；T_{max} = 最高血中濃度到達時間；$t_{1/2}$ = 消失半減期；CI = 信頼区間；ND = Not calculated.
[a]T_{max} は中央値（最小-最大）を示す。
出典：5.3.3.4-2: CSR 16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Table 13.1, 13.2, In-text Table 6

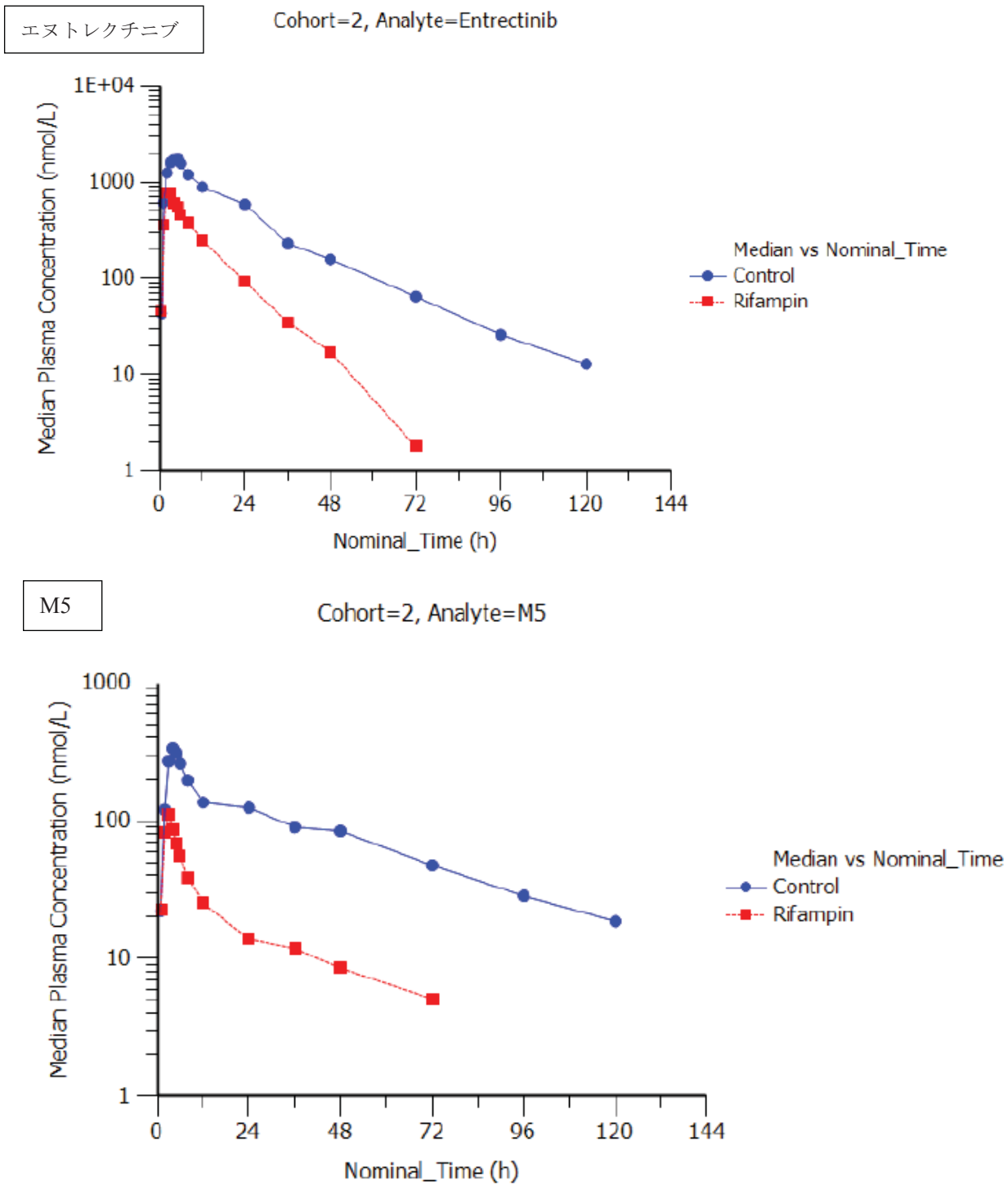
(2) エヌトレクチニブ及び代謝物 M5の薬物動態（コホート2，本剤単剤又はリファンピン併用）

本剤単独又はリファンピン併用時におけるエヌトレクチニブ及び M5の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.2-2に，PK パラメータの要約を表 2.7.2.2.2.2.2-2に示す。

エヌトレクチニブの T_{max} の中央値は，本剤単独投与時が3.5時間，リファンピン併用時が2時間であった。リファンピン併用時におけるエヌトレクチニブの消失半減期の平均値（約10時間）は，本剤単独投与時（約17時間）よりも短かった。本剤を単独で投与したとき，エヌトレクチニブの平均 CL/F は約31 L/h，平均 V_z/F は約736 L であった。リファンピンと併用投与したとき，エヌトレクチニブの平均 CL/F は約132 L/h，平均 V_z/F は約1910 L であった。

M5の T_{max} の中央値は，本剤単独投与時が5時間，リファンピン併用時が3時間であった。M5の消失半減期の平均値は，本剤単独投与後リファンピンとの併用投与後ともほぼ同様と推定された（単剤投与時：約34時間，併用投与時：約31時間）。ただし，リファンピンを併用したときの M5の半減期の個別値の多くは，2半減期未満の期間に基づき計算されており，正確に見積もることは困難と判断された。エヌトレクチニブに対する M5の AUC_{inf} の比率は，本剤単独投与時が約30%，リファンピン併用時が約18%であった。

図 2.7.2.2.2.2.2-2 RXDX-101-12: 本剤（600 mg）とリファンピン併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及びM5の血漿中濃度推移(中央値，片対数プロット)



出典：5.3.3.4-2: CSR 16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Fgure 13.2, Figure 13.4

表 2.7.2.2.2.2.2-2 RXDX-101-12：本剤（600 mg）とリファンピン併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5の薬物動態パラメータ

Analyte	PK parameter	Geomean (CV% Geomean)		Geometric mean ratio of A to B (90%CI)
		With rifampin (A) (N=10)	Without rifampin (B) (N=10)	
エヌトレクチニブ	AUC_{inf} (ng.h/ml)	8440 (29%)	36300 (28%)	0.23 (0.18, 0.30)
	C_{max} (ng/ml)	807 (26%)	1810 (25%)	0.44 (0.35, 0.56)
	T_{max} (h)[a]	2.0 (2.0-5.0)	3.5 (2.0-5.0)	ND
	$t_{1/2}$ (h)	9.9 (26%)	16.7 (16%)	ND
M5	AUC_{inf} (ng.h/ml)	1530 (28%)	11000 (44%)	ND
	C_{max} (ng/ml)	108 (23%)	383 (56%)	ND
	T_{max} (h)[a]	3.0 (2.0-6.0)	5.0 (4.0-5.0)	ND
	$t_{1/2}$ (h)	31.1 (28%)	33.8 (12%)	ND

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度；T_{max} = 最高血中濃度到達時間；$t_{1/2}$ = 消失半減期；CI = 信頼区間；NC = Not calculated.
[a]T_{max} は中央値（最小-最大）を示す。
出典：5.3.3.4-2: CSR 16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Table 13.1, 13.2, In-text Table 6

(3) イトラコナゾール及びリファンピンが本剤の薬物動態に及ぼす影響の統計学的評価

イトラコナゾールと併用投与したときのエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は，単独で投与したときに比べ，それぞれ約73%及び504%高かった（表 2.7.2.2.2.2.2-1）。一方，リファンピンと併用投与したときのエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は単独で投与したときに比べ，それぞれ56%及び77%低かった（表 2.7.2.2.2.2.2-2）。

つまり，強力な CYP3A4阻害剤であるイトラコナゾールを併用投与したとき，エヌトレクチニブの曝露量（AUC_{inf}）は約5倍に増加した。また，強力な誘導剤であるリファンピンを併用投与したとき，エヌトレクチニブの曝露量は約77%減少した。したがって，エヌトレクチニブは CYP3A4の高感受性基質である可能性が高いと考えられる。

2.7.2.2.2.2.3 RXDX-101-13試験：健康成人を対象としたジゴキシンとの DDI 試験（5.3.3.4-3）

RXDX-101-13試験は，健康成人を対象として本剤の経口投与が P-gp 基質であるジゴキシン内用剤の薬物動態に及ぼす影響を検討する第1相，単施設，投与順序固定，非盲検試験である。試験は，第1期と第2期の間に10日間の休薬期間を設けた2つの投与期間で構成した。第1期には，ジゴキシン0.5 mg を被験者に単回経口投与した。第2期には，ジゴキシン0.5 mg を単回経口投与する1時間前に本剤 600 mg（F2A 製剤）を単回経口投与した。いずれの投与期間とも，ジゴキシンの血漿中濃度及び尿中濃度を測定するために，血液試料及び尿試料をそれぞれ投与の144時間後及び72時間後まで採取した。

本剤 600 mg とジゴキシンを併用または非併用時の血漿中ジゴキシン濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.3-1に，尿中ジゴキシン排泄率（投与量に対する割合）の推移を図 2.7.2.2.2.2.3-2に示す。また，PK パラメータの要約を表 2.7.2.2.2.2.3-1に示す。

ジゴキシンを単独で単回経口投与したときの T_{max} の中央値は1時間であった。一方，ジゴキシンと本剤 600 mg の経口投与を併用したときの T_{max} の中央値は2時間であり，本剤の併用により，ジゴキシンの経口吸収が若干遅延した。ジゴキシンの $t_{1/2}$の平均値は，単独投与時は約36時間，本剤と併用投与時は約38時間と推定された。ジゴキシンの CL/F の平均値は，ジゴキシンを単独投与時及び本剤と併用投与時に，それぞれ14.7 L/h 及び12.5 L/h であった。また，

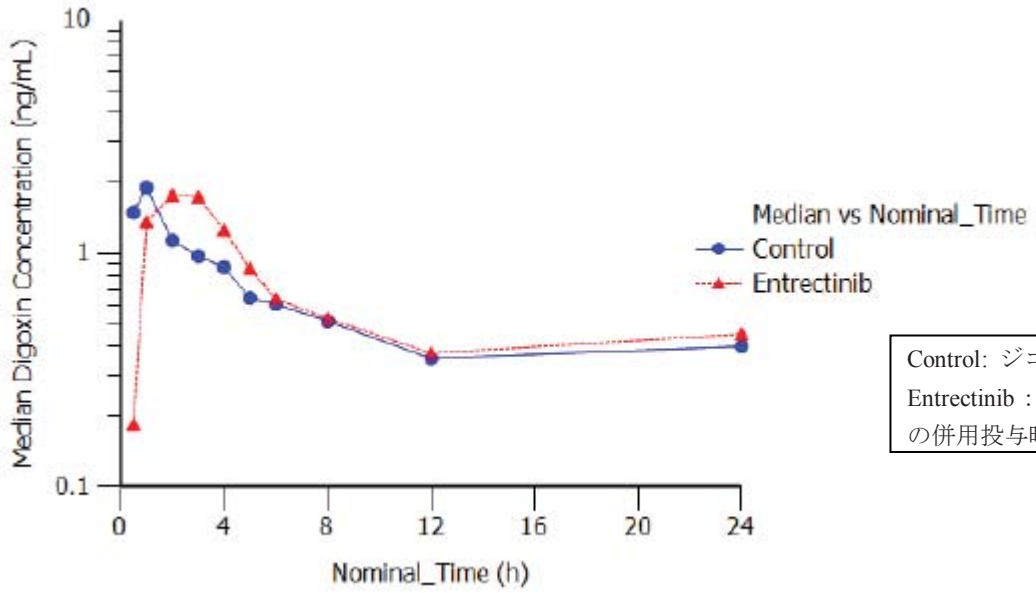
V_z/F はジゴキシンを単独投与時及び本剤と併用投与時に，それぞれ772 L 及び717 L であった。

ジゴキシンの尿中排泄量の投与量に対する割合（Fe_{0-72}）は，ジゴキシンを本剤と併用投与時，及びジゴキシン単独投与時でそれぞれ44.4%及び40.6%であった。ジゴキシンの腎クリアランス（$CL_{R,0-72}$）は，ジゴキシンを単独投与したときと本剤と併用投与したときで同程度であり（単独投与時：130 mL/min, 併用投与時：123 mL/min），ジゴキシンの腎クリアランスへの影響はほとんどないことが示唆された。

ジゴキシンを本剤と併用投与したとき，単独投与時と比較してジゴキシンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は，それぞれ約28%，20%及び18%とわずかながら高かった。

以上のことから，本剤は弱い P-gp 阻害剤であることが示唆された。

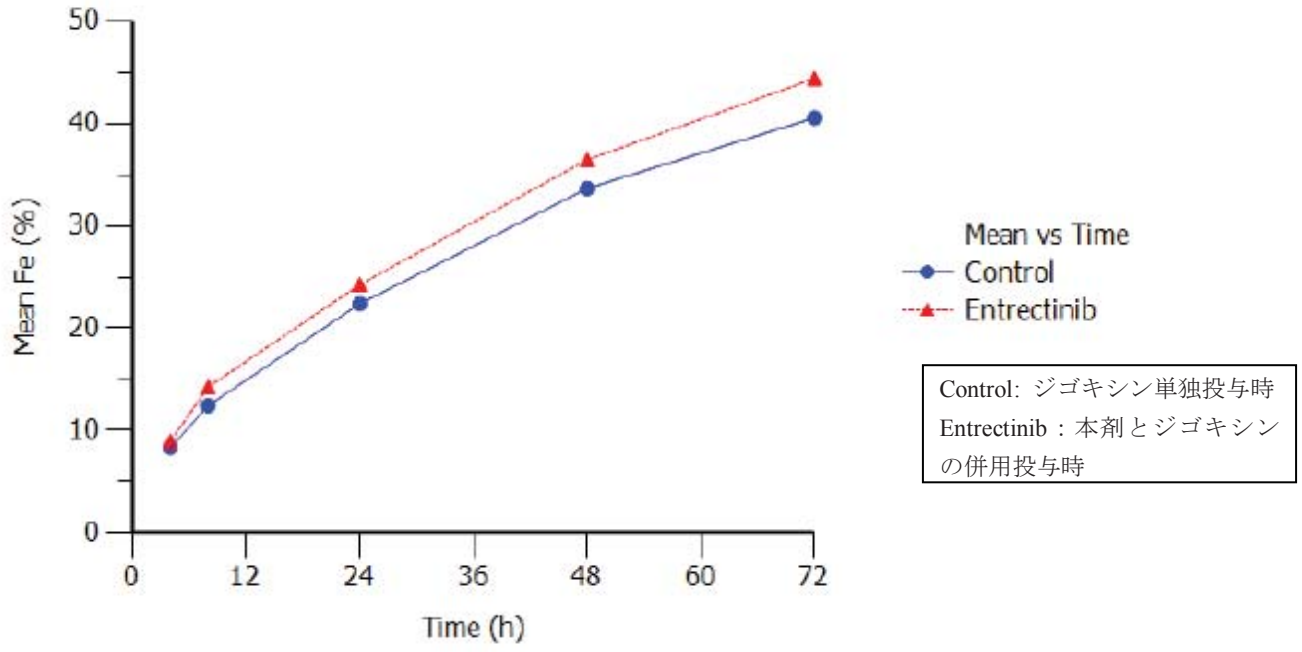
図 2.7.2.2.2.2.3-1 RXDX-101-13:ジゴキシン0.5 mg と本剤600 mg を併用または非併用時の血漿中ジゴキシン濃度推移



Control: ジゴキシン単独投与時
Entrectinib：本剤とジゴキシンの併用投与時

出典：5.3.3.4-3: CSR16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Fgure 14.2

図 2.7.2.2.2.2.3-2 RXDX-101-13:ジゴキシン0.5 mg と本剤600 mg を併用または非併用時における尿中ジゴキシン排泄率（投与量に対する割合）の推移



出典：5.3.3.4-3: CSR16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Fgure 14.3

表 2.7.2.2.2.2.3-1 RXDX-101-13：本剤がジゴキシンの曝露量に及ぼす影響

Analyte	PK parameters	Geomean		Geometric mean ratio of A to B (90%CI)
		With エヌトレクチニブ (A) (N=10)	Without エヌトレクチニブ (B) (N=10)	
Digoxin	AUC_{inf} (ng.h/ml)	40.4	34.2	1.18 (1.06, 1.32)
	C_{max} (ng/ml)	2.52	1.97	1.28 (0.98, 1.67)
	T_{max} (h)[a]	2.0	1.0	NC
	$t_{1/2}$ (h)	38.4	35.9	NC
	CLr, $_{0\text{-}72}$ (mL/min)	123	130	NC
	$Fe_{0\text{-}72}$ (%)	44.0	40.2	NC

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度；T_{max} = 最高血中濃度到達時間；$t_{1/2}$ = 消失半減期，Fe = 尿中排泄率, CLr = 腎クリアランス，NC = 算出せず

[a]T_{max} は中央値を示す。

出典：5.3.3.4-3: CSR16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. In-Text Table 6, Table 16.1, Table 16.2, Table 16.4, Table16.5改変

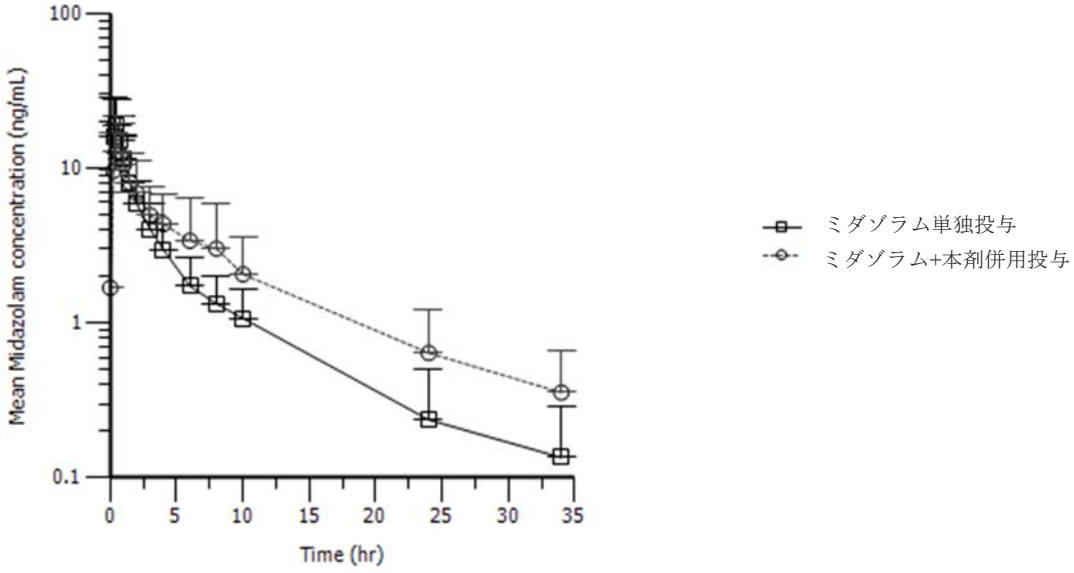
2.7.2.2.2.2.4 RXDX-101-14試験：患者を対象としたミダゾラムとの DDI 試験（5.3.3.4-4）

RXDX-101-14試験は，進行固形がん患者を対象として，本剤反復投与時に CYP3A4基質であるミダゾラムを単回投与したときのミダゾラム及びその活性代謝物（alpha-hydroxymidazolam）の PK に及ぼす影響を評価する非盲検，多施設共同試験である。本治験には，標準治療に不応であるか効果的な治療法がない進行／転移性固形がんで，*NTRK*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子異常を有する患者，もしくは有していない患者を対象とした。

患者にはミダゾラム（経口シロップ剤2 mg）を Day 1，Day 8及び Day 21に空腹条件下で投与した。Day 8から Day 22までは，本剤（600 mg，経口）を1日1回連日経口投与した。PK 評価用の血液試料を，各回のミダゾラム投与後34時間まで採取した。

ミダゾラム単独投与時（Day 1）と，本剤を14日間反復投与した後にミダゾラムと本剤を併用投与した時（Day 21）の血漿中ミダゾラム濃度推移及び PK パラメータの要約をそれぞれ，図 2.7.2.2.2.2.4-1及び表 2.7.2.2.2.2.4-1に示す。本剤併用により，C_{max} は21%減少した（C_{max} の幾何平均値の比：0.786，90%信頼区間：0.659~0.937）。また，AUC_{inf} は50%増加（AUC_{inf} の幾何平均値の比：1.50，90%信頼区間：1.29~1.73）した。さらに， alpha-hydroxymidazolam とミダゾラムの M/P は減少した（AUC_{inf} の幾何平均値の比：0.588，90%信頼区間：0.493~0.701）。

図 2.7.2.2.2.2.4-1 RXDX-101-14: 本剤600 mg を反復併用又は非併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度推移



出典：5.3.3.4-4: CSR11.4.3 Figure 10

表 2.7.2.2.2.2.4-1 RXDX-101-14: 本剤600 mg を反復併用または非併用投与時のミダゾラム及びα-hydroxymidazolam の Day1及び Day 21における薬物動態パラメータ

Analyte		Geomean (CV% Geomean)		Geometric Mean Ratio of A to B (90%CI)
		With エヌトレクチニブ Day 21 (A) (N=10)	Without エヌトレクチニブ Day 1 (B) (N=14)	
Midazolam	AUC_{inf} (ng.h/ml)	62.1 (79%)	45.9 (61%)	1.50 (1.29, 1.73)
	C_{max} (ng/ml)	14.4 (50%)	19.0 (64%)	0.79 (0.66, 0.94)
	T_{max} (h)[a]	0.50 (0-1.05)	0.49 (0.25-1.00)	NC
	$t_{1/2}$ (h)	6.4 (68%)	5.2 (68%)	NC
α-hydroxy-midazolam	AUC_{inf} (ng.h/ml)	14.0 (42%)	14.9 (60%)	0.89 (0.70, 1.12)
	C_{max} (ng/ml)	3.51 (47%)	6.57 (76%)	0.49 (0.36, 0.67)
	T_{max} (h)[a]	0.75 (0.5-5.97)	0.50 (0.25-1.00)	NC
	$t_{1/2}$ (h)	5.37 (75%)	3.71 (81%)	NC

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度；T_{max} = 最高血中濃度到達時間；$t_{1/2}$ = 消失半減期；CI = 信頼区間；NC = 算出せず
[a]T_{max} は中央値（最小-最大）を示す。
出典：5.3.3.4-4: CSR 10.4 Table 6, 10.5 Table 7, 10.6 Table 9

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 本剤の薬物動態学的特性

2.7.2.3.1.1 ADME 特性

2.7.2.3.1.1.1 吸収

吸収に関連するエヌトレクチニブの特性は，モジュール2.7.1に詳細に記述する。エヌトレクチニブの物理化学的性質として，水性緩衝液中での溶解性はすべての pH 範囲にわたって低く，酸性の pH 範囲では溶解性がやや高まることが示されている。Caco-2アッセイに基づく *in vitro* 透過性は中程度である。

NTRK 陽性腫瘍及び ROS1陽性腫瘍を有する患者に600 mg（F2A 製剤）を1日1回食後に経口投与したとき，エヌトレクチニブは速やかに吸収され，T_{max} は投与後約2~6時間であった（表2.7.2.2.1.2.2-1）。

エヌトレクチニブ 600 mg（F06製剤）を健康成人に単回経口投与したとき，空腹時と食後のいずれの投与でも同様の曝露プロファイルが認められ，エヌトレクチニブは速やかに吸収されて，投与の0.5時間後には検出可能になった。T_{max} の中央値は空腹時の投与で3時間，食後の投与で5時間であった（5.3.1.1-2）。

PPI であるランソプラゾールの同時投与による胃内 pH の上昇は，単回投与するエヌトレクチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.1）。

F2A 製剤は，エヌトレクチニブの溶解性を高めるための [redacted] を含有している。RXDX-101-15試験において，[redacted] を酒石酸に置き換えた F06製剤は，生物学的に同等であることが示されている（2.7.2.2.2.1.5）。

2.7.2.3.1.1.2 分布

エヌトレクチニブ及び M5は薬物濃度に関わらず，ヒト血漿蛋白と高い比率（＞99%）で結合する（2.6.4.4.1）。マスバランス試験（RXDX-101-05試験）において，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ に基づく総放射能の血液/血漿比（R_B）の平均値は，いずれも約2であった（2.7.2.2.2.1.3）。これ

は，エヌトレクチニブ及びM5は赤血球へ分布することを示している。

[^{14}C]-エヌトレクチニブを単回経口投与したとき，平均分布容積は961 L で，本剤は体内で広く分布すると考えられた（2.7.2.2.2.1.3）。

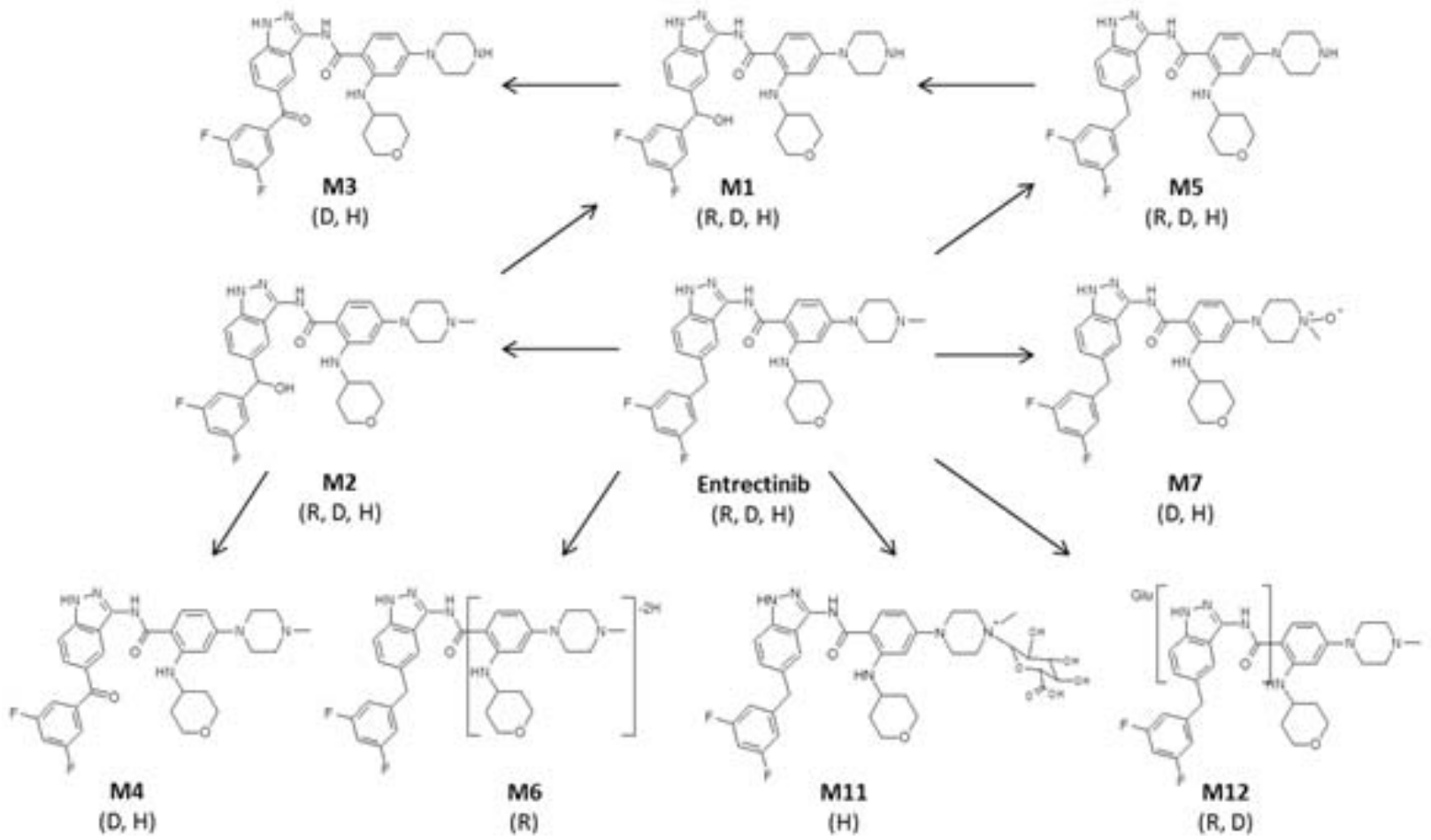
エヌトレクチニブは P-gp の基質であるが，BCRP，OATP1B1/B3の基質ではない。また，M5は P-gp 及び BCRP の基質であるが，OATP1B1/B3の基質ではない（2.6.4.7.5）。

エヌトレクチニブは中枢神経系（CNS）に移行することが，エヌトレクチニブを投与した動物の脳試料の測定により示されている（2.6.4.4.5）。

2.7.2.3.1.1.3 代謝

In vitro 試験により，エヌトレクチニブの代謝に関与するシトクロム P450の主なアイソザイムは CYP3A4であることが示されている。また，その他の CYP 酵素及び UGT もエヌトレクチニブの代謝に関与し，さまざまな代謝物を生成すると考えられる。更に，CYP3A4は M5の代謝を担う主な酵素でもあることが，組換え発現ヒト CYP 酵素のパネルにおいて示されている（2.6.4.1.3）。マスバランス試験（RXDX-101-05試験）において，[^{14}C]-エヌトレクチニブを経口懸濁剤として投与したとき，血漿中の主な成分はエヌトレクチニブ（0-24時間プール血漿中総放射能の68.6%）であり，循環血中の主要な代謝物は M5（N-脱メチル化体，0-24時間プール血漿中総放射能量の11.5%）及び M11（N-グルクロン酸抱合体，0-24時間プール血漿中総放射能量の18.6%）であった。M5はすべての臨床試験で測定された。マスバランス試験で検出された代謝物プロファイルは，ヒト肝細胞におけるデータと同様であった（5.3.3.1-2, 2.6.4.5）。推定されたヒトのエヌトレクチニブ代謝経路を図 2.7.2.3.1.1.3-1に示す。*In vitro* 薬理試験により，エヌトレクチニブ及び M5は，同程度の強さで TRK 及び ROS1の酵素活性を強力に阻害することが示されている（2.6.2.2.1）。

図 2.7.2.3.1.1.3-1　エヌトレクチニブの推定代謝経路



R: Rat, D: Dog, H: Human
注：この推定された経路は，*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で蓄積された知見に基づいている。
出典：2.6.4.5　図2.6.4.5-1

2.7.2.3.1.1.4 消失及び排泄

マスバランス試験（RXDX-101-05試験）において，[^{14}C]-エヌトレクチニブ（粉末入りカプセル剤；[redacted]を治験薬の15分前に投与）を健康成人男性6例に経口投与したとき，投与した放射能の大半（82.9%）は糞便中から，3.06%は尿中から回収された。投与後216時間までに尿中に排泄されたエヌトレクチニブの割合（fe）は約0.314%であり，エヌトレクチニブの消失に腎クリアランスの寄与は小さいことが示された。

糞便中からは M1，M2，M5がそれぞれ投与量の10%を超える量で検出され，それらは非臨床毒性試験に用いた動物種でも検出された。M1は M5の一酸化，又は M2の脱メチル化による生成物である。M2はエヌトレクチニブの酸化物である。M11の検出量は尿中と糞便中を合わせても投与量の1%未満であった。

以上の結果から，エヌトレクチニブ及びその代謝物は主に糞便中へ排泄され，腎排泄の割合は無視できる程度にわずかであることが示唆された（2.7.2.2.2.1.3）。ただし，胆汁中排泄や腸管への分泌などの非代謝性経路が存在する可能性は否定できない。

2.7.2.3.1.2 用量比例性

エヌトレクチニブの用量比例性を，下記の試験における NCA で得た PK パラメータに基づき，臨床的に重要な用量範囲内のデータを用いて評価した。

- ALKA-372-001（ALKA）：*NTRK*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子を有する固形がん患者における第 I 相試験。F1製剤100 mg/m^2~1600 mg/m^{2}を，空腹時に単回投与及び1日1回反復投与したときの PK データ。
- STARTRK-1：*NTRK*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子を有する固形がん患者における第 I 相試験。F1製剤100 mg/m^2~400 mg/m^{2}及び固定用量600 mg~800 mg を，食後に単回投与及び1日1回反復投与したときの PK データ。

(1) ALKA-372-001（ALKA）－ F1製剤の空腹条件下における用量漸増

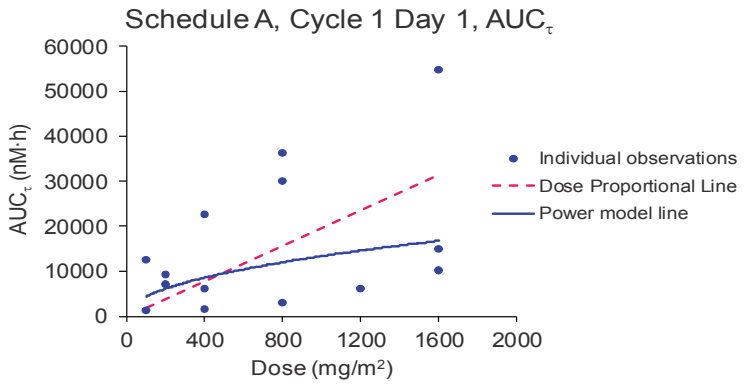
ALKA-372-001（ALKA）試験において，F1製剤を空腹時に投与したとき，個々の C_{max} 値及び AUC 値が用量にどの程度依存するかを検討するパワーモデルを使用して，用量比例性を評価した。その結果，本剤を単回又は反復投与したときの用量比例性に関しては，エヌトレクチニブの曝露量に大きなばらつきが認められたため，100~1600 mg/m^{2}の用量範囲で C_{max}，AUC のいずれについても結論を得ることができなかった（表 2.7.2.3.1.2-1，図 2.7.2.3.1.2-1，図 2.7.2.3.1.2-2）。エヌトレクチニブの曝露量は100~800 mg/m^{2}の用量範囲で用量依存性の増加を示したが，800~1600 mg/m^{2}の範囲では曝露量の明らかな増加を認めなかった。C_{max} 及び AUC の傾きの推定値の信頼区間は広く，反復投与時の AUC のみの解析では1を含む範囲となった。傾きの推定値は単回投与時，反復投与時とも1未満であった（表 2.7.2.3.1.2-1）。探索的な解析に基づき，このばらつきの大きさは，F1製剤を用いた場合，食事がエヌトレクチニブの曝露量に影響を及ぼしたためと考えられた。

表 2.7.2.3.1.2-1 ALKA-372-001（ALKA）：空腹時に単回及び反復投与したエヌトレクチニブのパワーモデルによる傾きの推定値（90%CI）（用量範囲100～1600 mg/m²）

Parameter	Slope Estimate	90% CI
Single Dose (Cycle 1 day1)		
C_{max}	0.352	-0.0615 – 0.765
AUC_{0-24}	0.484	0.00359 – 0.965
Multiple Dose (Cycle 1 Day 18)		
C_{max}	0.637	0.304 – 0.970
AUC_{τ}	0.792	0.446 – 1.14

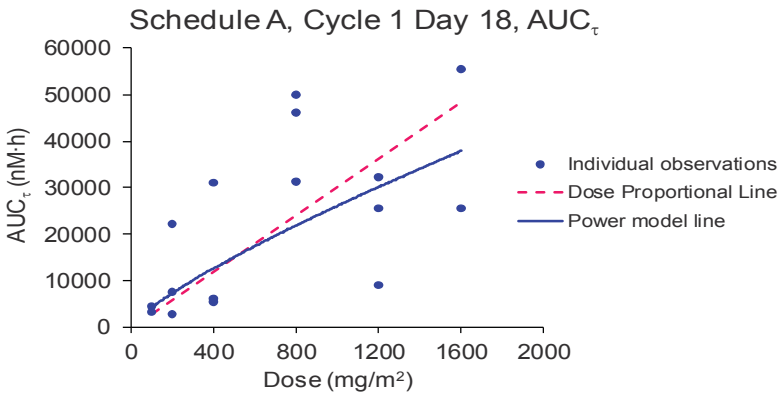
AUC_{τ} = 1投与間隔の濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；CI = 信頼区間
出典：5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Table 8

図 2.7.2.3.1.2-1 ALKA-372-001（ALKA）：食後に単回投与したエヌトレクチニブの AUC_{τ} 個別値と用量及び回帰直線との関係



nM • h = nmol/L • h
出典: 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Figure 2

図 2.7.2.3.1.2-2 ALKA-372-001（ALKA）：空腹時に反復投与したエヌトレクチニブの AUC_{τ} 個別値と用量及び回帰直線との関係



nM • h = nmol/L • h,
出典: 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Figure 2

また，単回投与後の見かけ上の $t_{1/2}$に用量依存性の変化はみられず，M/P 比（C_{max} 及び AUC）についても，100~1600 mg/m^{2}の単回・反復投与後に用量依存性の変化はなく，クリアランス又は代謝における用量依存性の変化は認められなかった。

(2) STARTRK-1－ F1製剤の食後条件下における用量漸増

STARTRK-1試験において，F1製剤を食後に投与したとき，個々の C_{max} 値及び AUC 値が用量にどの程度依存するかを検討するパワーモデルを使用して，用量比例性を評価した。用量比例性の解析を，用量漸増コホートの被験者（デザイン上の用量レベル100~400 mg/m^2，及び実際の投与量200~800 mg を対象として実施した。解析の結果，本剤を単回・反復投与したときの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，ばらつきが大きかったものの，概ね用量に比例して増加した（表 2.7.2.3.1.2-2，図 2.7.2.3.1.2-3，図 2.7.2.3.1.2-4）。

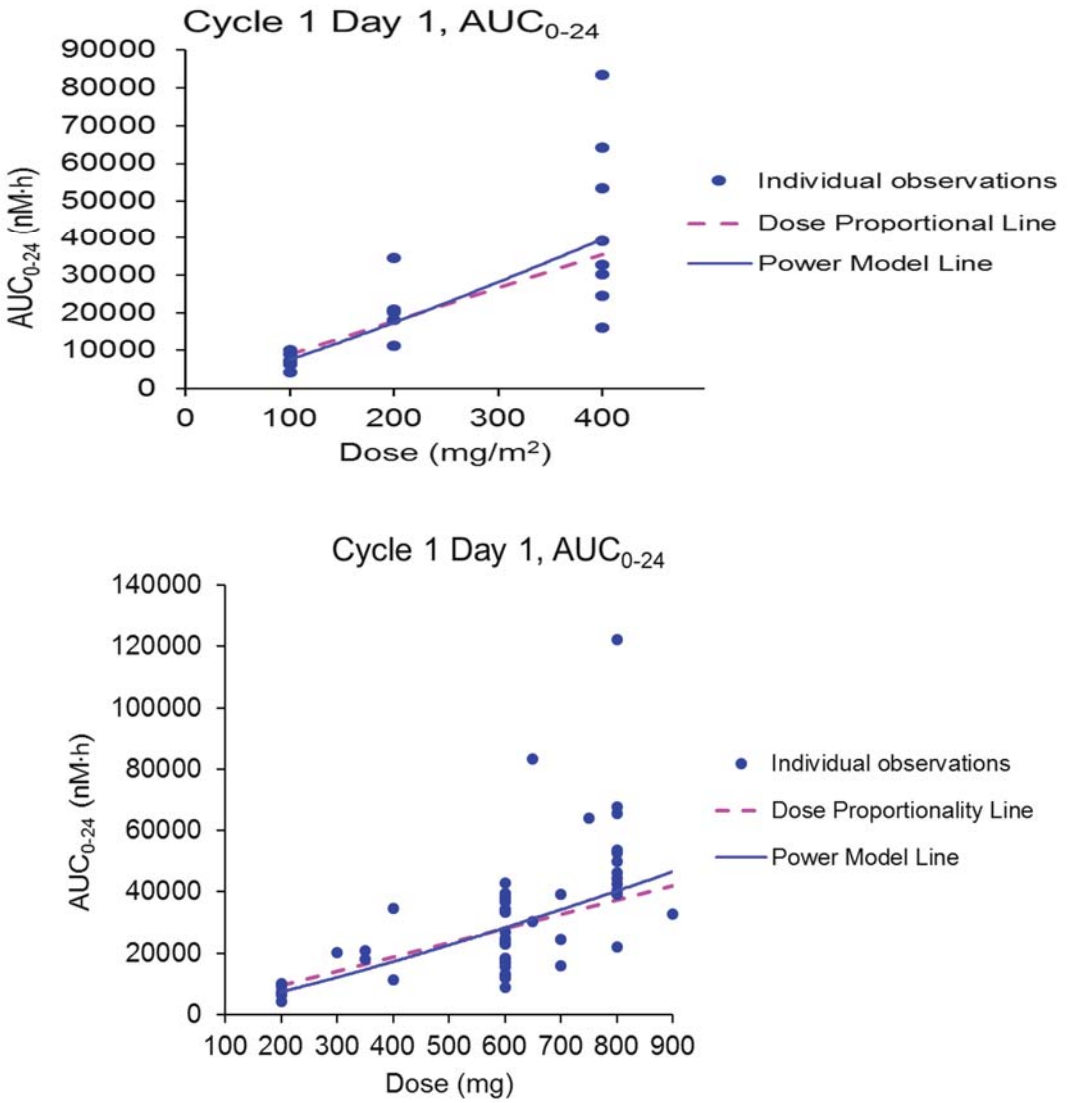
表 2.7.2.3.1.2-2 RXDX-101-01（STARTRK-1）：単回及び反復投与時のエヌトレクチニブのパワーモデルによる傾きの推定値（90%CI）

Day	Dose Range	Parameter	β	β 90% CI (lower)	β 90% CI (upper)
1	100 – 400 mg/m^2 (BSA-Based)	C_{max}	1.13	0.835	1.43
		AUC_{0-24}	1.19	0.868	1.51
	200 – 800 mg [a,c] (actual dose)	C_{max}	1.24	0.992	1.48
		AUC_{0-24}	1.23	0.950	1.50
14	100 – 400 mg/m^2 (BSA-Based)	C_{max}	1.01	0.554	1.47
		AUC_{0-24}	1.06	0.533	1.58
	200 – 800 mg (actual dose)	C_{max}	1.05	0.710	1.40
		AUC_{0-24}	1.09	0.693	1.50

[a] 400 mg/m^{2}群の1例は BSA に基づき900 mg を投与されたが，サイクル1 Day 14の評価時点の PK データが得られなかった。

出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. In-Text Table 9

図 2.7.2.3.1.2-3 RXDX-101-01（STARTRK-1）：単回投与したときのエヌトレクチニブの AUC_{0-24} 個別値と用量の関係



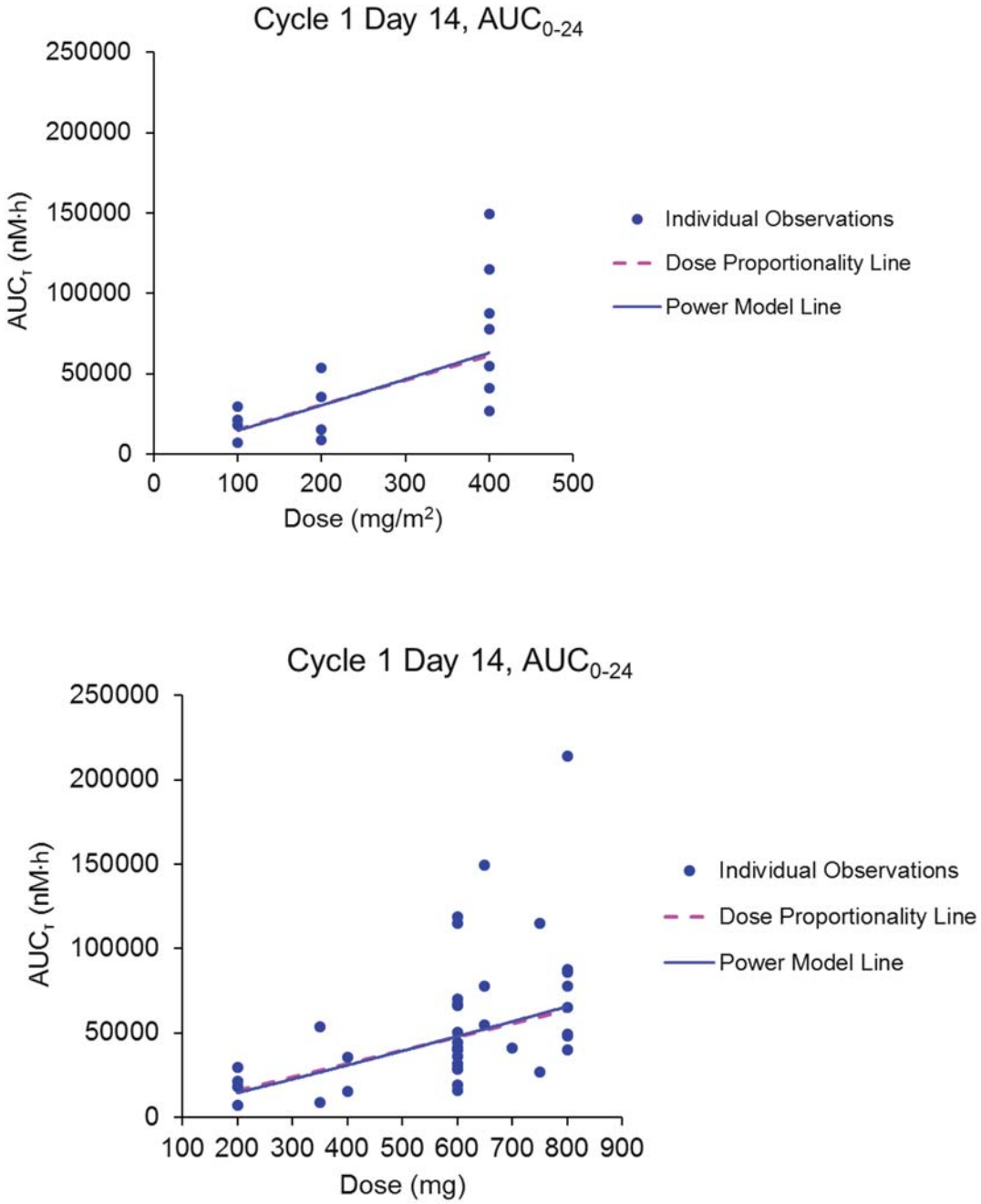
上段：体表面積当たりの用量(mg/m^2)と AUC_{0-24}との関係

下段：実投与量(mg/m^2)と AUC_{0-24}との関係

nM • h = nmol/L • h,

出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. In-Text Figure 1, In-Text Figure 2

図 2.7.2.3.1.2-4 RXDX-101-01（STARTRK-1）：反復投与したときのサイクル1Day 14における
エヌトレクチニブの AUC_{0-24}個別値と用量の関係



上段：体表面積当たりの用量(mg/m^2)と AUC_{0-24}との関係

下段：実投与量(mg)と AUC_{0-24}との関係

nM • h = nmol/L • h

出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. In-Text Figure 3, In-Text Figure 4

2.7.2.3.2 本剤の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 疾患の影響

健康成人と患者における薬物動態の差異については，F2A 製剤及び F06製剤を600 mg 単回投与時の薬物動態パラメータを用いて比較した。

RXDX-101-15試験において，本剤を健康成人に600 mg の用量で単回投与時の AUC_{0-24}の幾何平均値（及び幾何 CV%）は未変化体及び M5でそれぞれ，32100 nmol/L • h (25.0%)及び5090 nmol/L • h (33.7%)であった。STARTRK-1試験において患者に600 mg の用量で単回投与後の AUC_{0-24}の幾何平均値（及び幾何 CV%）は未変化体及び M5でそれぞれ31800 nmol/L • h (47.7%)及び10200 nmol/L•h (81.5%)であった。従って，がん患者に本剤600 mg を単回投与したときの曝露量は健康成人の場合とほぼ同様であると考えられる。

2.7.2.3.2.2 体重の影響

成人及び小児患者を含む3つの患者対象臨床試験（STARTRK-1, STARTRK-2, STARTRK-NG）の母集団薬物動態（PopPK）モデル解析において，本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量を検討した。その結果，体重はアロメトリー式に基づいて CL/F 及び V/F にそれぞれ0.75及び1乗の係数を持つ共変量であり，PopPK の最終モデルに組入れられた。

PopPK モデルは，異なる体重の患者におけるエヌトレクチニブ及び M5の曝露量を予測するために使用されている。これらのシミュレーションは，小児用量設定のために使用された。

2.7.2.3.2.3 年齢の影響

年齢の薬物動態に及ぼす影響については，臨床薬理試験として検討されていない。

成人及び小児患者を含む3つの患者対象臨床試験（年齢は2~86歳）で得られた PK データを用いた PopPK モデル解析において，年齢は共変量として特定されなかった。

2.7.2.3.2.4 性別の影響

性別の薬物動態に及ぼす影響については，臨床薬理試験として検討されていない。

3つの患者対象臨床試験（男女の人数比は同様）で得られた PK データを用いた PopPK モデル解析において，性別は共変量として特定されなかった。

2.7.2.3.2.5 民族差の影響

民族差が薬物動態に及ぼす影響は，健康成人を対象としたバイオアベイラビリティを検討した試験（RXDX-101-04試験）において検討した。本試験では日本人及び白人に対して，空腹時に本剤400 mg 及び空腹時または食後に600 mg を投与した。

その結果，食事の状況にかかわらず，400 mg もしくは600 mg のいずれの投与量においても民族差は本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.1.2）。

RXDX-101-102試験の対象となった少数の日本人患者におけるエヌトレクチニブ及び M5の曝露量も，他の外国人患者との間に明らかな差異は認められなかった（2.7.2.2.1.3.3）。

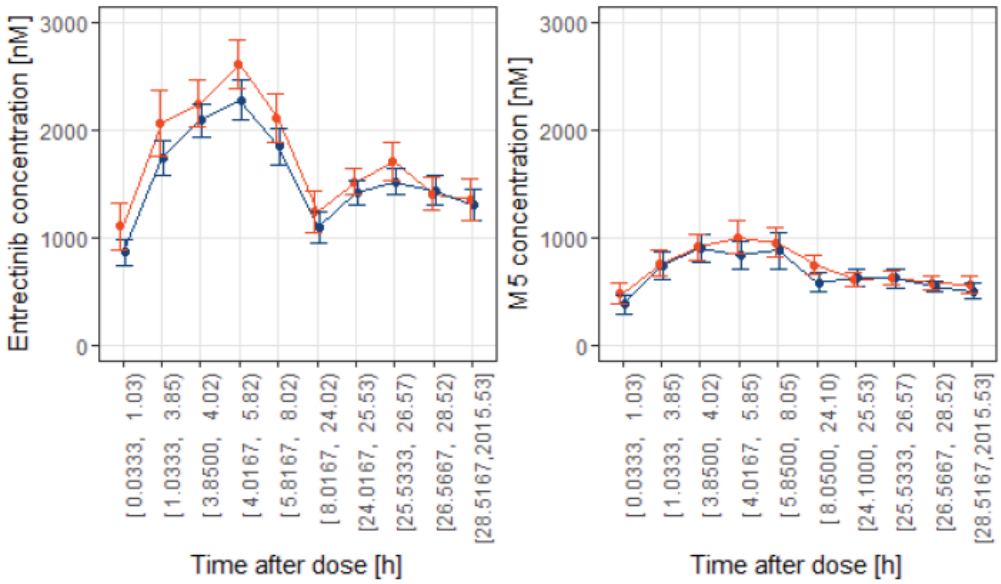
2.7.2.3.2.6 腎機能障害の影響

腎機能障害患者を対象とした本剤の薬物動態の検討は行われていない。マスバランス試験（RXDX-101-05試験）から未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった。放射能の大部分は糞中に排泄され，尿中にはほとんど検出されなかった。従って，尿中排泄はエヌトレクチニブ及び M5の主排泄経路ではなく，腎機能障害によってエヌトレクチニブ及び M5の薬物動態が影響を受ける可能性は低いと考えられる。

STARTRK-1試験，STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験の被験者276名中120名が軽度または中等度の腎機能障害を有していた。そこで，腎機能障害患者において臨床的に重要な薬物動

態の相違がないことを確認するために，軽度から中等度の腎機能障害を有する患者と，正常腎機能を有する他の全ての患者との間でエヌトレクチニブ及び M5の曝露量を比較した（図 2.7.2.3.2.6-1）。いずれの群においても大きなばらつきが認められ，両群間に明確な差異は認められなかった。

図 2.7.2.3.2.6-1 軽度または中等度腎機能障害患者と正常腎機能患者における曝露量の比較



各ポイントの血漿中濃度は，平均値及び90%信頼区間を示す。

オレンジ：軽度または中等度腎機能障害患者，青：正常腎機能患者

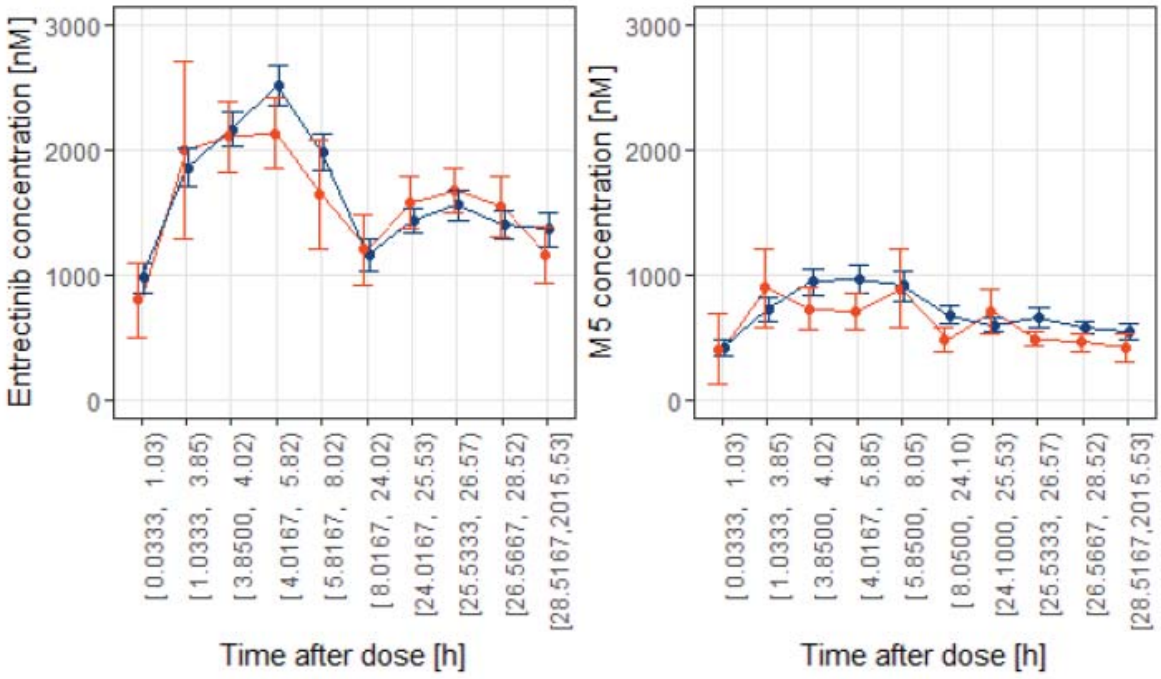
出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 10

2.7.2.3.2.7 肝機能障害の影響

エヌトレクチニブの消失は主に肝臓における代謝のため，肝機能障害によってエヌトレクチニブ及び M5の曝露量が変化する可能性があるが，本剤の薬物動態に対する肝障害の影響についての検討は行われていない。

STARTRK-1試験，STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験の被験者276名中57名が軽度または中等度の肝機能障害を有しており，1名が重度肝機能障害を有していた。異なる程度の肝機能障害を有する患者のグループ間でのエヌトレクチニブと M5の曝露量の比較による肝機能障害の影響について検討を行った。エヌトレクチニブ及び M5の曝露量は，肝機能障害患者及び正常肝機能患者では類似していた（図 2.7.2.3.2.7-1）。

図 2.7.2.3.2.7-1 軽度，中等度または重度肝機能障害患者と正常肝機能患者における曝露量の比較



各ポイントの血漿中濃度は，平均値及び90%信頼区間を示す。

オレンジ：軽度，中等度または重度肝機能障害患者，青：正常肝機能患者

出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 11

2.7.2.3.3 本剤の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

本剤の相互作用薬または被相互作用薬としての *in vitro* 試験による評価については非臨床の部分の薬物相互作用の項（2.6.4.7）に記載した。この *in vitro* 試験の結果に基づき薬物相互作用の臨床薬理試験が実施された。

2.7.2.3.3.1 食事の影響

食事が本剤の薬物動態に及ぼす影響については，複数の臨床試験の中で検討された。

Pivotal 臨床試験（STARTK-2）で使用された F2A 製剤，及び商用製剤となる F06製剤における食事の影響を纏めた結果を表 2.7.2.3.3.1-1に示す。

表 2.7.2.3.3.1-1 F2A 及び F06製剤における食事の影響

			% change in mean エヌトレクチニブ exposure	
Formulation	**Dose (mg)**	**Study**	**C_{max}**	**AUC_{inf}**
F2A	600	RXDX-101-07	↓10%[a]	↓9%[a]
		RXDX-101-04 Japanese	↑1%[a]	↑17%
		RXDX-101-04 Caucasian	↑3%[a]	↑21%
	800	CA14707	↔[a]	↑32%
F06	600	RXDX-101-07	↑8%	↑7%[a]
		RXDX-101-15	↑6%[a]	↑15%[a]

% change in geometric mean エヌトレクチニブ exposure; 食事によるエヌトレクチニブの曝露量の変化率(%)

a; 90%信頼区間が0.80-1.25の範囲内であった値

両製剤ともに，食事によるエヌトレクチニブの曝露量の変化率は僅かであり，空腹時あるいは食後投与に本剤を投与してもエヌトレクチニブの曝露量はほぼ同様であることが示唆された。

2.7.2.3.3.2 胃内 pH 調節薬の影響

エヌトレクチニブは pH 依存的な溶解性を示すため，胃内 pH を変化させる薬剤との潜在的な相互作用が検討された。2つの臨床試験（CA14707試験（2.7.2.2.2.1.1）及び RXDX-101-09試験（2.7.2.2.2.2.1））で胃内 pH を変化させるために，プロトンポンプ阻害剤（PPI）を投与し，胃内 pH がバイオアベイラビリティへ及ぼす影響を検討した。両試験では [redacted] を含む製剤（CA14707試験では F2A 及び F2B 製剤，RXDX-101-09試験では F06製剤）が用いられ，典型的な PPI としてランソプラゾール30 mg を経口投与した。

RXDX-101-09試験の結果から，本剤をランソプラゾールと併用したとき，空腹条件下では本剤単独投与時と比較してエヌトレクチニブの曝露量が若干低下する（AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ25.5%及び23.5%低下）ことが示唆された（表 2.7.2.2.2.2.1-1）。

2.7.2.3.3.3 CYP3A4阻害剤及び誘導剤の影響

In vitro 試験においてエヌトレクチニブ及び M5の代謝は主に CYP3A4が関与することが示されていることから，健康成人を対象とした臨床薬物相互作用試験（RXDX-101-12試験（2.7.2.2.2.2.2））において，強い CYP3A の阻害剤及び誘導剤併用が本剤の薬物動態に及ぼす影響が検討された。米国のガイドライン[1)]に従って，CYP3A4の阻害剤及び誘導剤としてイトラコナゾールとリファンピンが選択された。

イトラコナゾールを本剤と併用した時のエヌトレクチニブの曝露量は有意に上昇した（図 2.7.2.2.2.2.2-1）。エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は，イトラコナゾール投与により entractinib 単独投与と比較して，それぞれ73%及び504%の増加を示した（表 2.7.2.2.2.2.2-1）。エヌトレクチニブの消失相の $t_{1/2}$もイトラコナゾールの併用によって顕著に延長した（併用時：51時間，単独投与時：20時間）。

イトラコナゾールを本剤と併用した時の M5の薬物動態も有意に変動した。M5の C_{max} はイトラコナゾールの併用により単独投与時と比較して低下したが，M5の AUC_{inf} は高値を示し（併用時4310 ng•h/mL，単独投与時1710 ng•h/mL），$t_{1/2}$も延長した（併用時88時間，単独投与時41時間）。しかし，未変化体に対する代謝物の AUC_{inf} 比はイトラコナゾール併用投与により減少した（AUC_{inf}による M/P 比率：併用時12%，単独投与時29%）。従って，イトラコナゾール併用投与により M5の生成と消失の両方が阻害された可能性が考えられる。

CYP3A4誘導剤を本剤と併用した時のエヌトレクチニブのバイオアベイラビリティは有意に

低下した（図 2.7.2.2.2.2.2-2）。リファンピン併用投与時のエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ単独投与と比較して56%及び77%の低値を示した（表 2.7.2.2.2.2.2-2）。エヌトレクチニブの消失相の $t_{1/2}$ もリファンピンの併用によって顕著に短縮した（併用時10時間，単独投与時17時間）。CYP3A4誘導剤を本剤と併用した時の M5の薬物動態も有意に変動した。M5の C_{max} 及び AUC_{inf} は，リファンピンの併用により低下した（C_{max}：併用時108 ng/mL，単独投与時383 ng/mL，AUC_{inf}：併用時1530 ng•h/mL，単独投与時11000 ng•h/mL）。未変化体に対する代謝物の AUC_{inf} 比はリファンピン併用投与により減少した（AUC_{inf} による M/P 比率：併用時19%，単独投与時34%）。従って，M5のクリアランスも誘導されている可能性が考えられる。

2.7.2.3.3.4 トランスポータ阻害剤の影響

ヒトあるいはマウスの P-gp 発現系細胞を用いた追加試験において，本薬は高い Efflux ratio（ER）を示すものの，頂端膜側から基底膜側への本薬の透過性（P_{paa} (A-to-B)）は，陽性対照薬である digoxin や crizotinib とは異なり，P-gp 阻害剤（zosuquidar）にはほとんど影響されなかった（2.6.4.7.5）。この傾向は Caco-2細胞を用いた試験（2.6.4.3.1）でも認められていること，また，本薬の脳への移行性が動物試験においても確認されていること（2.6.4.4.5）から，本薬はヒト及びげっ歯類の P-gp に対して弱い基質であると推察されている。一方，P-gp の典型基質である digoxin であっても，様々な P-gp 阻害剤と併用しても殆どの場合が曝露量の上昇は2倍以内であったとの報告がある[1)]。従って，臨床使用時において P-gp 阻害剤との併用によりエヌトレクチニブの血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないものの，その上昇率は2倍以内に留まると推察される。

2.7.2.3.4 本剤が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.3.4.1 CYP3A4基質への影響

In vitro 試験において，エヌトレクチニブ及び M5は，いずれも CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, 及び CYP2D6に対して阻害作用を示さなかった（IC_{50} >10 µM（2.6.4.7），600 mg F2A 製剤 反復経口投与時のエヌトレクチニブ及び M5の定常状態における C_{max} はそれぞれ3.13 µmol/L（表 2.7.2.2.1.2.2-1）及び1.25 µmol/L（表 2.7.2.2.1.2.2-2））。エヌトレクチニブ及び M5の CYP3A4/5に対する IC_{50} は，それぞれ2 µM（2.6.4.7.1）及び>10 µM（2.6.4.7.2）であった。また，エヌトレクチニブは10 µM のときに，陽性対照の48%ほどの CYP3A mRNA 誘導作用を示した（2.6.4.7.3）。従って，CYP3A4の鋭敏な基質であるミダゾラムの薬物動態に対するエヌトレクチニブの影響を進行性または転移性固形がん患者を対象とした臨床試験を実施した（RXDX-101-14試験，2.7.2.2.2.2.4）。ミダゾラムに本剤 600 mg を14日間反復経口投与時のミダゾラムの吸収は遅延し，最高血漿中濃度は21%低下した（表 2.7.2.2.2.2.4-1）。しかし，AUC_{inf} は約50%上昇し，消失相の半減期は僅かに延長した。従って，本剤は CYP3A4に対して弱い阻害作用を有していることが示唆された。

2.7.2.3.4.2 トランスポータ基質への影響

エヌトレクチニブと M5のトランスポータ阻害能について *in vitro* 試験が実施され（2.6.4.7.5），エヌトレクチニブは P-gp に対する阻害能を有していることが示されたことから，健康成人を対象とした臨床薬物相互作用試験（RXDX-101-13試験（2.7.2.2.2.2.3））において，本剤が典型基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

本剤を600 mg の用量でジゴキシンと併用したとき，ジゴキシンの吸収は遅延し約1時間後に C_{max} に到達した。本剤併用時のジゴキシンの曝露量はわずかに上昇した（C_{max} は28%，AUCinf は18%上昇）。尿中に排泄されたジゴキシンの割合は殆ど変化しなかった。推定されたジゴキシンの腎クリアランスはエヌトレクチニブが存在する場合にわずかに低値を示した（併用時及

び単独投与時の CLr はそれぞれ124 mL/min 及び131 mL/min）。

以上の結果から，*in vivo* におけるエヌトレクチニブの P-gp に対する阻害作用は弱いことが示唆された。

2.7.2.3.5 曝露量と反応性の関係

2.7.2.3.5.1 曝露量と有効性の関係

STARTRK-1試験及び STARTRK-2試験の患者のうち，*ROS1*融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者の2つの部分集団において，曝露量と有効性との関係を検討した。

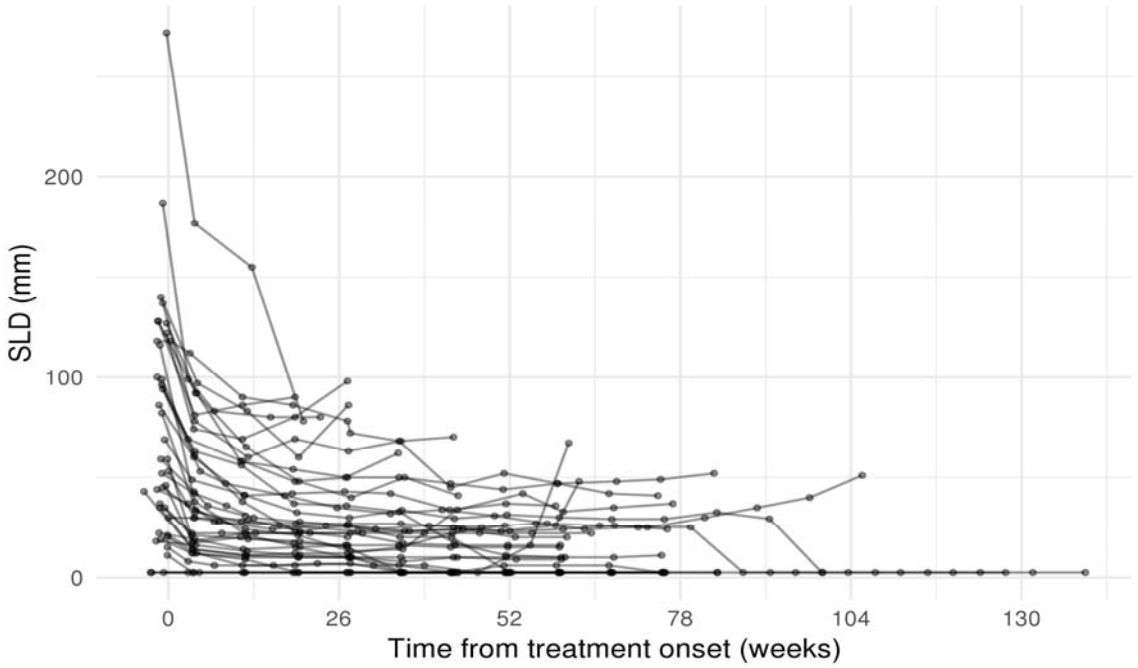
解析対象は，投与前及び投与後に少なくとも1回，RECIST ver1.1に基づく有効性の評価を受けていて，有効性解析対象部分集団の定義に合致した被験者とした。有効性解析対象部分集団の定義を以下に示す。

- *ROS1*融合遺伝子陽性 NSCLC 患者：
  以下の全項目に該当する局所進行又は転移性 NSCLC の ROS1陽性成人患者
  - 本剤を少なくとも1回投与されている
  - ベースライン時に治験責任医師が RECIST v1.1に基づき測定可能病変と判定した
  - 過去に ROS1阻害剤（crizotinib 等）の投与を受けていない
- *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者：
  以下の全項目に該当する *NTRK1/2/3*遺伝子融合を保有する局所進行又は転移性固形がんの成人患者
  - 本剤を少なくとも1回投与されている
  - ベースライン時に治験責任医師が RECIST v1.1に基づき測定可能病変と判定した
  - 過去に TRK 阻害剤の投与を受けていない

各被験者の長径和（SLD）の経時的推移を示した。*ROS1*融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の SLD は，大部分の患者で腫瘍収縮を示唆する急激な減少を示した（図 2.7.2.3.5.1-1）。 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者の SLD も同様の傾向を示した（図 2.7.2.3.5.1-2）。

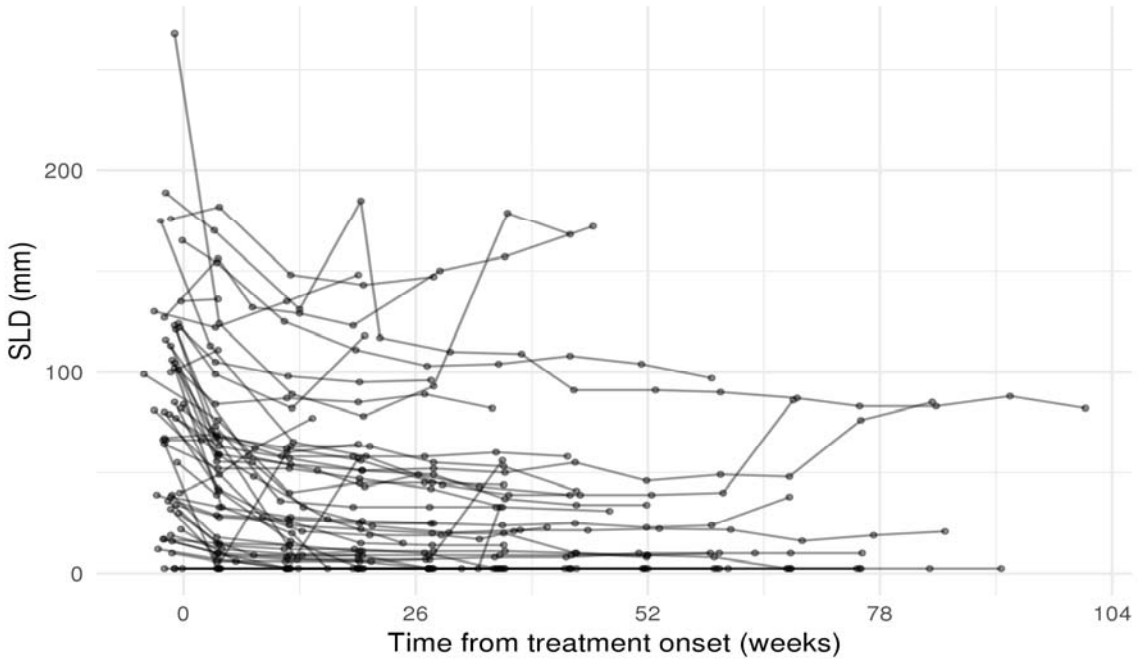
*ROS1*融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者の両方において，SLD の経時的変化を表す統計モデルから推定された腫瘍収縮速度（KS）は，腫瘍増殖速度（KG）を上回っていた（表 2.7.2.3.5.1-1, 図 2.7.2.3.5.1-3, 図 2.7.2.3.5.1-4）。

図 2.7.2.3.5.1-1 ROS1融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における SLD の経時的推移（N=39）



SLD = Sum of lesion diameter（長径和）
出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 40

図 2.7.2.3.5.1-2 NTRK 融合遺伝子陽性固形がん患者における SLD の経時的推移（N=50）



SLD = sum of lesion diameter（長径和）
出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 46

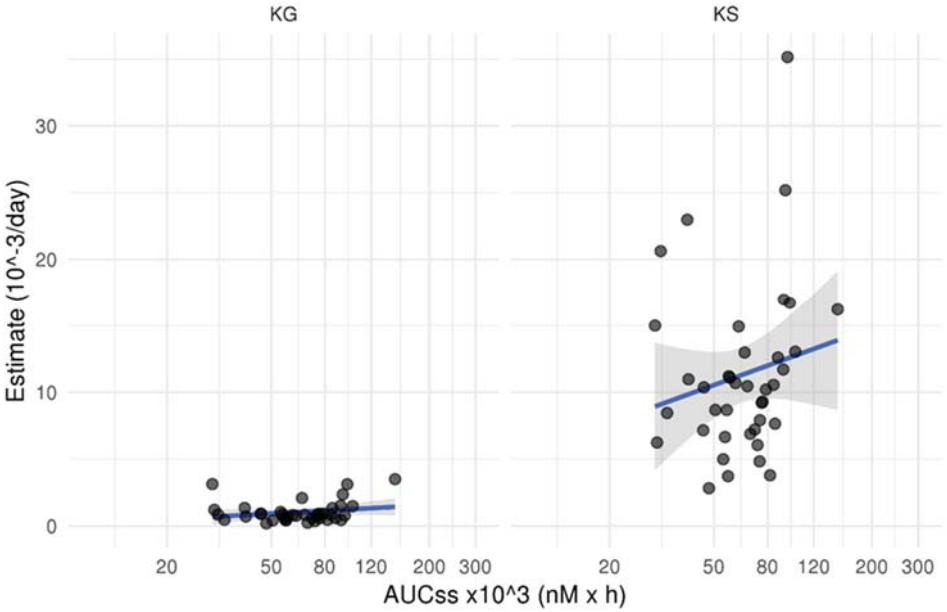
表 2.7.2.3.5.1-1 ROS1融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び NTRK 融合遺伝子陽性固形がん患者における平均腫瘍増殖速度（KG）及び腫瘍縮小速度（KS）

	KG $x10^{-3}$ (day^{-1})	KS $x10^{-3}$ (day^{-1})
ROS1	0.829 [0.630, 1.09]	9.83 [7.75, 12.5]
NTRK	1.19 [0.903, 1.57]	10.1 [7.73, 13.1]

カッコ内は95%信頼区間を示す。

出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Table 26, Table 29

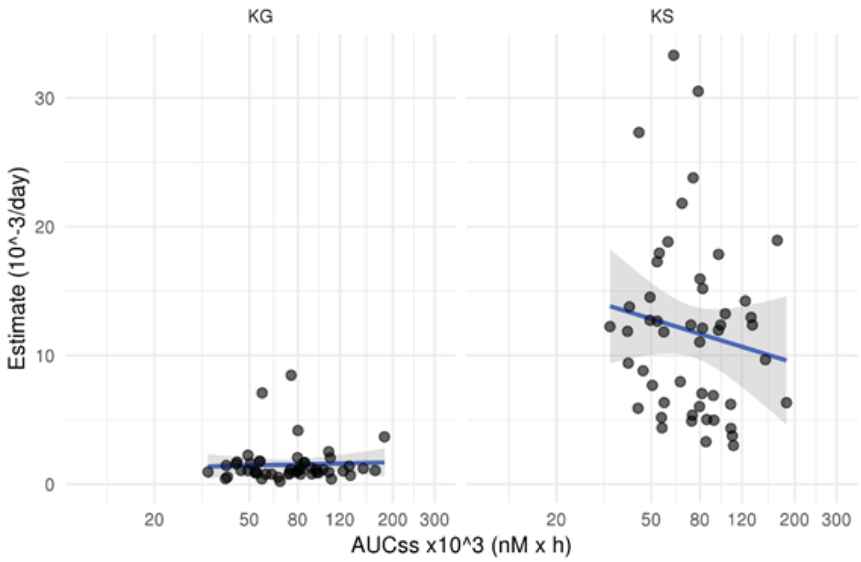
図 2.7.2.3.5.1-3 ROS1融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるエヌトレクチニブと M5を合算した曝露量（AUC_{ss}）と腫瘍増殖速度（KG）及び腫瘍縮小速度（KS）との関係



Note: The blue line and associated grey area represent linear regression models used for illustrative purpose only.

出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 41改変

図 2.7.2.3.5.1-4 NTRK 融合遺伝子陽性固形がん患者におけるエヌトレクチニブと M5を合算した曝露量（AUC_{ss}）と腫瘍増殖速度（KG）及び腫瘍縮小速度（KS）との関係



Note: The blue line and associated grey area represent linear regression models using for illustrative purpose only.
出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 47改変

また，エヌトレクチニブ及び M5を合算した AUC_{ss} の5分位点毎の最良総合効果の分布に明らかな偏りは認められなかった（表 2.7.2.3.5.1-2，表 2.7.2.3.5.1-3）。

表 2.7.2.3.5.1-2 エヌトレクチニブ及び M5を合算した AUC_{ss} の5分位点毎の ROS1陽性 NSCLC 患者に対する最良総合効果

AUC_{ss}[1] ($x10^3$ nmol/L•h)	PD	SD	PR[2]	CR	NE	Total
Q1 [13.4, 50.5]	0	0	8 (24.2)	0	1	9
Q2 [50.5, 64.6]	0	0	7 (21.2)	0	2	9
Q3 [64.6, 81.1]	2	0	7 (21.2)	1	0	10
Q4 [81.1, 105.3]	0	0	10 (30.3)	0	0	10
Q5 [105.3, 310.2]	0	0	1 (3.1)	0	0	1
Total	2	0	33 (100)	1	3	39

PD = progressive disease, SD = stable disease, PR = partial response, CR = complete response, NE = inevaluable (RECIST v1.1)
1AUC_{ss}: 定常状態における濃度-時間曲線下面積，カッコ内は範囲を示す。2PR: カッコ内は全症例数に対する割合%
出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Table 25改変

表 2.7.2.3.5.1-3 エヌトレクチニブ及び M5を合算した AUC_{ss} の5分位点毎の NTRK 陽性固形がん患者に対する最良総合効果

AUC_{ss}[1] ($x10^3$ nmol/L•h)	PD	SD	PR[2]	CR	NE	Total
Q1 [13.4, 50.5]	0	1	6 (22.2)	1	1	9
Q2 [50.5, 64.6]	1	2	6 (22.2)	0	1	10
Q3 [64.6, 81.1]	0	2	6 (22.2)	2	0	10
Q4 [81.1, 105.3]	0	1	3 (11.2)	1	6	11
Q5 [105.3, 310.2]	1	3	6 (22.2)	0	0	10
Total	2	9	27 (100)	4	8	50

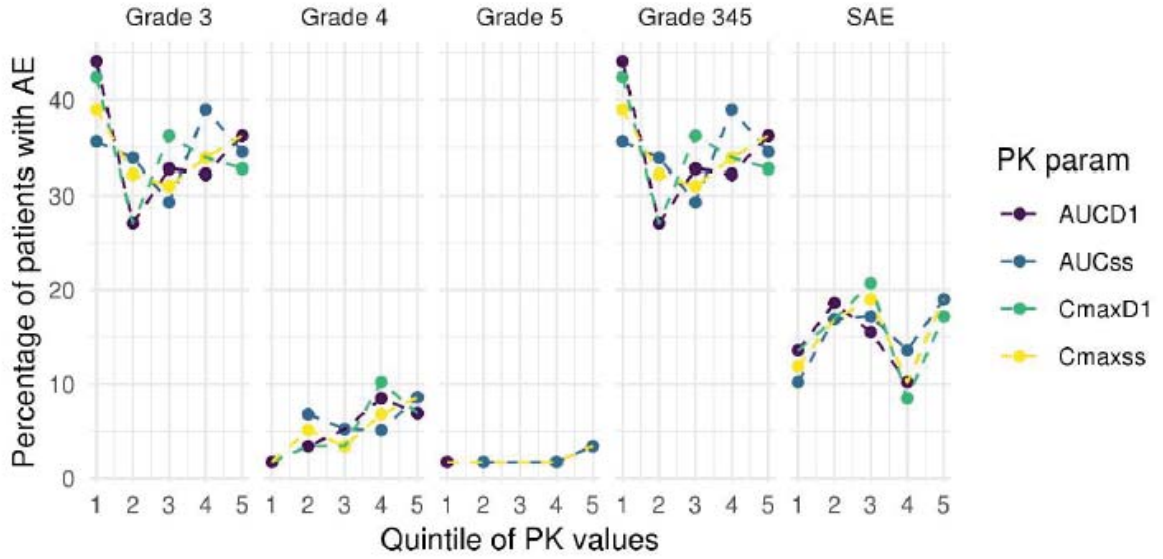
PD = progressive disease, SD = stable disease, PR = partial response, CR = complete response, NE = inevaluable (RECIST v1.1)
1AUC_{ss}: 定常状態における濃度-時間曲線下面積，カッコ内は範囲を示す。2PR: カッコ内は全症例数に対する割合%
出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Table 28改変

2.7.2.3.5.2 曝露量と安全性の関係

STARTRK-1試験，STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験の患者におけるエヌトレクチニブ及び M5の曝露量と有害事象との関係を検討した。曝露量の指標は AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$，有害事象の指標は Grade 3以上の治験薬投薬下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な有害事象(SAE)とした。

試験期間中に少なくとも1回有害事象を発現した患者の割合を曝露量の五分位点毎に示した（図 2.7.2.3.5.2-1）。曝露量の指標には，投与開始初日（Day 1）における AUC（AUCD1），定常状態における AUC（AUC_{ss}），Day 1における C_{max}（$C_{max}D1$）及び定常状態における C_{max}（$C_{max,ss}$）を用いた。有害事象の指標には，TEAE Grade 3，Grade 4，Grade 5，Grade 3~5及び SAEs を用いた。いずれの Grade の有害事象発現率とも曝露量との明らかな関連性は認められなかった。

図 2.7.2.3.5.2-1 各有害事象グレードにおいて少なくとも1回有害事象を発現した患者の割合と五分位点毎の曝露量との関係



AE = adverse event; AUCD1 = AUC on Day 1; AUC_{ss} = AUC at steady state; $C_{max}D1$ = C_{max} on Day 1; $C_{max,ss}$ = C_{max} at steady state; SAE = serious adverse event.
出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 52

2.7.2.3.5.3 QT/QTc 間隔に及ぼす影響

非臨床安全性薬理試験においては（2.6.6.10.2.6），エヌトレクチニブの臨床における非結合型 $C_{max,ss}$（0.0157 μM）のおよそ38倍の IC_{50}（0.6 μM）において，hERG 電流を阻害することが示唆されている。

臨床においては，STARTRK-2試験において intensive ECG 評価を実施している。解析対象は本剤600 mg を投与し，QT 評価時と時間を一致させて採取した血液から得られた血漿中薬物濃度のデータが利用可能な107例の患者とした。以下にその結果を示す。

（中心傾向及びカテゴリカル解析）

QTc は，QT を Fridericia 補正法により補正した QTcF を用いた。

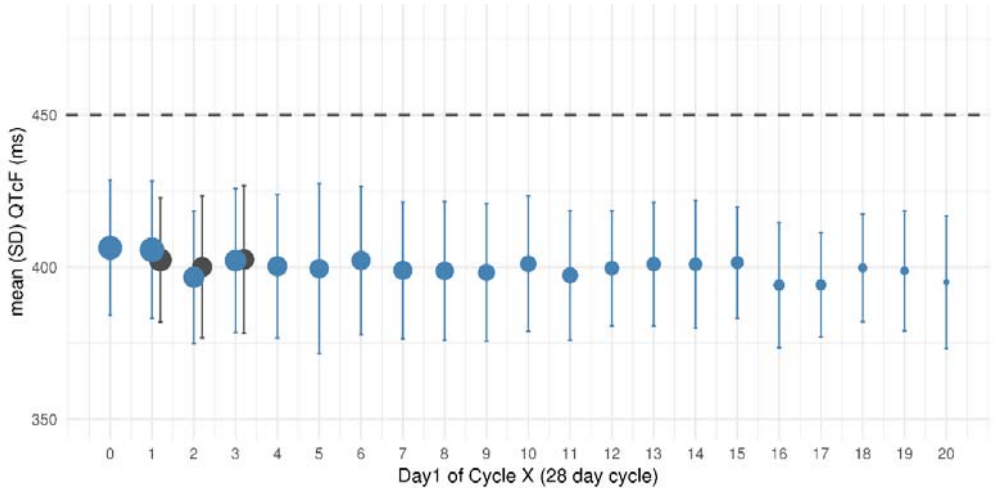
各サイクルの Day 1投与前（サイクル1~3では投与後4時間目も含む）に ECG 測定（各時点で3回測定）及び PK 評価用の採血を実施した。図 2.7.2.3.5.3-1に QTcF（平均値 ± 標準偏差）の

経時的推移を示す。平均 QTcF の値に大きな変化はなく，ベースラインからの変化が最も大きかったのはサイクル16で-18 ms であった（片側95%信頼区間の上限：-7.8 ms）。全評価ポイントを通じて，片側95%信頼区間の上限が10 ms を超えるポイントはなかった（図 2.7.2.3.5.3-2）。

本剤投与後の QTcF が450 ms 以下であった被験者が最も多く，全体の92.5%（99/107）であった。残りの7.5%（8/107）の QTcF は，450~491 ms であった。

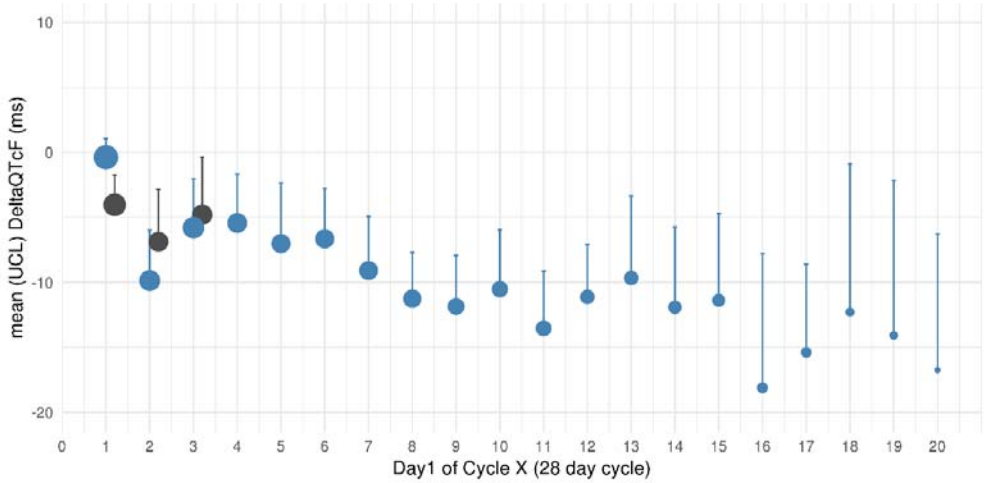
まら，個々の症例におけるベースラインからの変化については，本剤投与後の ΔQTcF が30 ms 以下であった被験者が最も多く，全体の86%であった。残りの14%の ΔQTcF は，+30~60.7 ms であった。

図 2.7.2.3.5.3-1 QTcF（平均値 ± SD）の経時的推移



出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 49

図 2.7.2.3.5.3-2 ΔQTcF（平均値及び片側95%信頼区間の上限）の経時的推移

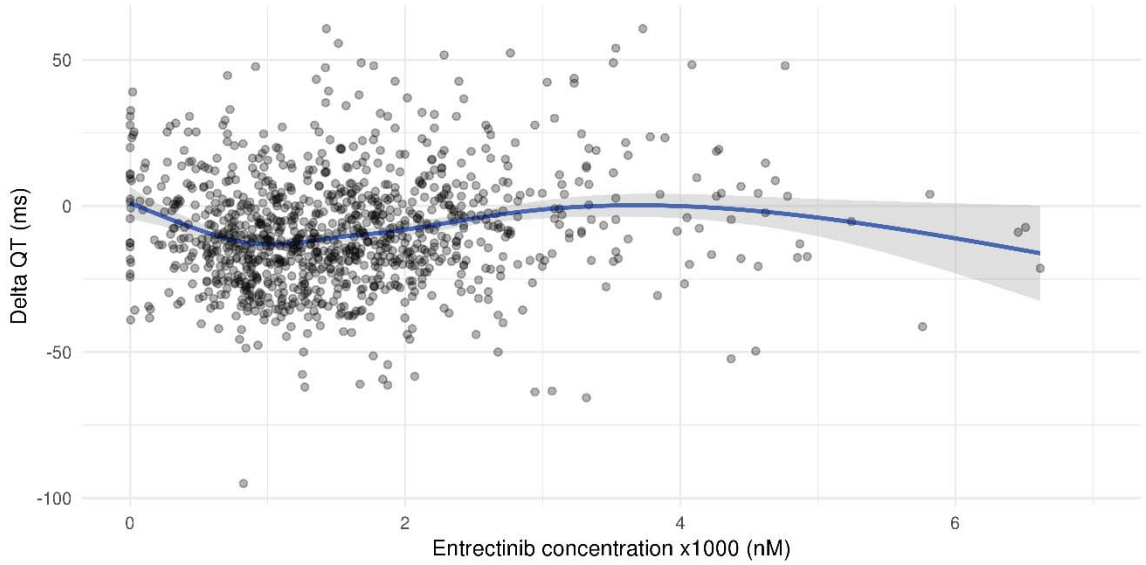


出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 50

（曝露量と QT/QTc 間隔の変化との関係）

混合効果モデルにより曝露量と QT/QTc 間隔の変化との関係を解析した結果，エヌトレクチニブの血漿中薬物濃度と，ΔQTcF との間に相関は認められなかった（p=0.915，図 2.7.2.3.5.3-3）。

図 2.7.2.3.5.3-3 エヌトレクチニブの血漿中薬物濃度と ΔQTcF の関係



出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 51

以上の結果から，本剤600 mg を連日反復投与しても，明らかな QT/QTc 間隔延長傾向は認められなかった。

2.7.2.3.6 用法用量の設定根拠

2.7.2.3.6.1 成人の用法用量

本剤の用法用量は，主に STARTRK-1試験における安全性及び有効性と，顕著な有効性が示唆された SLD の経時的変化を表した統計モデルに基づき選択した。

STARTRK-1試験は，第Ⅱ相臨床試験の推奨用量（RP2D）を決定することを目的として，エヌトレクチニブ 100 mg/m^2～400 mg/m^{2}を1日1回投与の用量漸増並びに3+3デザインを用いた600 mg 及び800 mg の固定用量を評価した。本剤は，投与された用量範囲において良好な忍容性を示した。安全性について，用量漸増において3例の患者が800 mg で用量制限毒性（DLT）を発現した（5.3.5.2-2 Section 12.1）。また有効性について，400 mg/m^{2}から臨床的有効性が認められ，100及び200 mg/m^{2}の低用量では有効性は認められなかった（5.3.5.2-2 Section 11.4.1）。STARTRK-1試験の安全性及び有効性データより，RP2D は600 mg（1日1回連日投与（QD））とした。

第Ⅱ相臨床試験（STARTRK-2試験）で600 mg QD レジメンを検証した結果，総合的な有効性が認められ，被験薬の中止，中断又は減量につながる AE の発現率が低く良好な忍用性が確認された（2.7.3, 2.7.4）。また，STARTRK-2試験では，sub-study として日本人患者5例を対象に600 mg QD レジメンに対する忍容性，安全性及び薬物動態を評価した。その結果，日本人患者で発現した有害事象のプロファイルは外国人患者と同様であり，DLT 評価期間中に病勢進行により投与が中止された2例を除く残り3例で DLT は発現しなかった。日本人患者のエヌトレクチニブの定常状態における曝露量（C_{max}）も外国人患者の曝露量（STARTRK-1: F2A 製剤600 mg QD 投与時）と同様であった（2.7.2.2.1.3）。

*ROS1*陽性 NSCLC 患者における腫瘍増殖速度は曝露量に関係なく非常に低く抑えられており，腫瘍収縮速度のほうが10倍程度上回っていた。さらにエヌトレクチニブ及び M5を合算した曝露量（AUC_{ss}）範囲において，奏功例の曝露量に偏りは認められなかった。*NTRK* 陽性固形がん患者においても同様の傾向が認められた（2.7.2.3.5.1）。これらの解析結果から，本剤 600

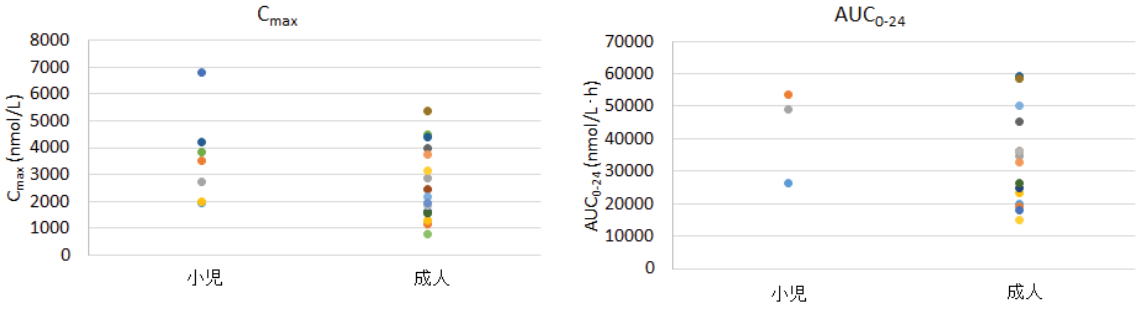
mg を1日1回投与時において，本剤の腫瘍縮小効果はプラトーに到達しているものと考えられる。

以上のことから，臨床的安全性，有効性，及び曝露量と薬物応答性との関係は，*ROS1*陽性NSCLC 患者及び *NTRK* 陽性固形がん患者における600 mg QD という投与レジメンの適切性を支持していると考えられる。

2.7.2.3.6.2 小児の用法用量

小児の RP2D は，安全性（最大耐容量［MTD］）の観点から F1製剤で550 mg/m^2 1日1回連日投与（QD）と設定された。STARTRK-NG 試験の小児における単回投与時における曝露量の評価により，550 mg/m^{2}用量群で認められた曝露量は，成人における RP2D である600 mg 投与時（STARTRK-2試験，F2A 製剤使用）で認められた曝露量に比べるとやや高いものの成人の幅にはほぼ入っていた（図 2.7.2.3.6.2-1）。

図 2.7.2.3.6.2-1 小児と成人の C_{max} 及び AUC_{0-24}の個別データ比較



出典：下記出典より作図

（小児）5.3.5.2-4: CSR Primary Data Listings: Listing and Summary PK of エヌトレクチニブ and M5 C1D1

（成人）5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Table 15.23

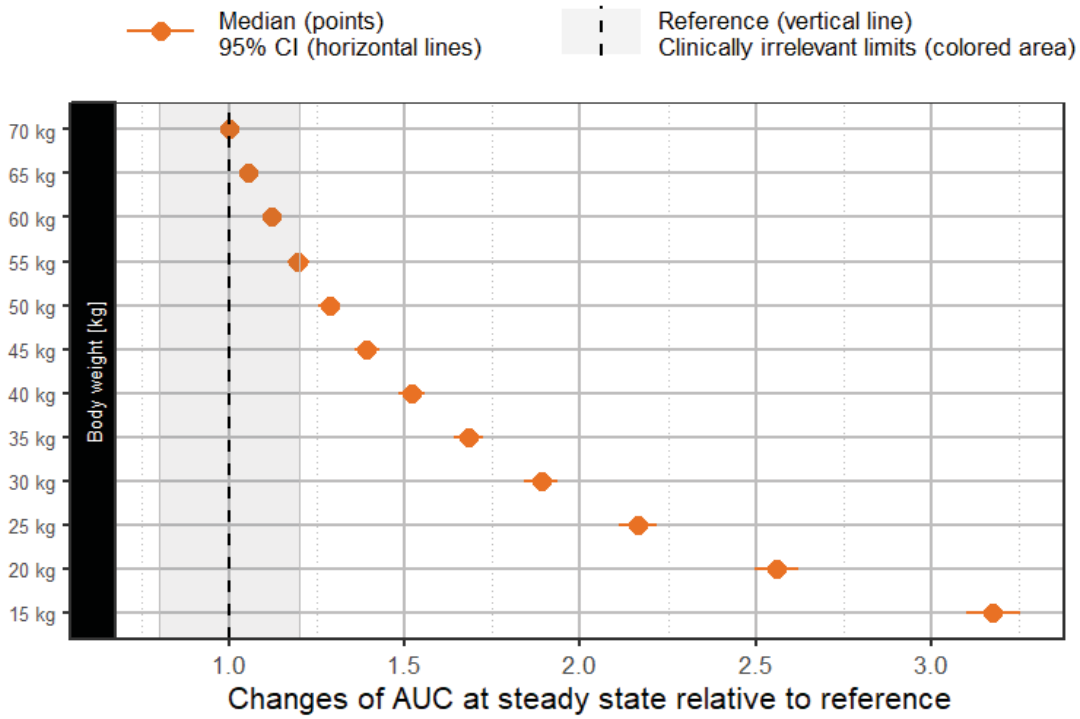
カプセルを嚥下可能な小児患者向けの商用製剤も F06製剤となる予定である。本文書の作成時点（2018年12月現在）では，F06製剤を投与された小児患者の臨床成績は得られていない。そこで，成人における目標曝露量が得られる F06製剤の小児用量の予測を PopPK モデル（4歳以上），及び PBPK モデル（誕生直後月~4歳）用いて行った。

（4歳以上の小児推奨用法用量）

PopPK モデル解析には第 I 相及び第 II 相試験に組み込まれた成人または小児がん患者276例（STARTRK-1試験：57例，STARTRK-2：203例，STARTRK-NG 試験：16例）の PK データを用い，非線形混合効果モデルによって解析を行った。

PopPK モデルにより，600 mg QD（F06製剤使用）を投与レジメンとした場合に，体重を5 kg 刻みに500例分の定常状態における曝露量（AUC_{ss}）をシミュレーションした結果を図 2.7.2.3.6.2-2に示す。

図 2.7.2.3.6.2-2 体重と予測 AUC_{ss} との関係



出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 32

体重の低下に伴い，AUC_{ss} は上昇し，体重15 kg の被験者（4歳児の平均体重相当[2)]）の AUC_{ss} は，体重70 kg の被験者（日本人20歳以上の平均体重相当[2)]）の3.18倍になることが予測された。この結果は，小児における用量調節の必要性を示唆している。

そこで，図 2.7.2.3.6.2-2に示した体重毎の AUC_{ss} の変化率を基に，成人70 kg に600 mg QD 時の AUC_{ss} と一致させたときの体重毎及び体表面積毎の用量を表 2.7.2.3.6.2-1に示す。なお，体重から体表面積への換算は，Livingston ら[3)]が提唱する次式により行った。

$$BSA = 0.1173 \cdot Weight^{0.6466}$$

表 2.7.2.3.6.2-1 体重毎の補正用量

[1]Category	[2]Factor	Dose [mg]	[3]Exact new dose [mg]	[4]Proposed new dose [mg]	[4]Proposed new dose [mg/m^2]
15 kg	3.18	-	188.97	200	300
20 kg	2.56	-	234.48	200	300
25 kg	2.16	-	277.19	300	300
30 kg	1.89	-	317.81	300	300
35 kg	1.68	-	356.76	400	300
40 kg	1.52	-	394.34	400	300
45 kg	1.39	-	430.76	400	300
50 kg	1.29	-	466.18	500	300
70 kg	1.00	600	-	-	-

[1]Category of body weight, [2]Factor of change in exposure relative to adults, [3]Exact new dose to match the adult exposure, [4]Proposed new dose to match the adult exposure given the formulation constrains of 100 mg

出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Table 21, Table 22改変

解析の結果，小児用法用量を300 mg/m^2 QD に設定したときに，体重70 kg の成人に600 mg QD で投与したときと同様の曝露量が得られると予測された。

従って，4歳以上の小児に対する用法用量は300 mg/m^2 QD とすることが適切であると考えられる。

（誕生直後月~4歳までの小児推奨用法用量）

エヌトレクチニブは CYP3A4で代謝される肝代謝型薬物である。CYP3A4 は出生時には発現量が少ないが，生後1~2年後にかけて発現量が増加する[4)]。従って，2歳前後までの小児における肝代謝型薬物の薬物動態予測にあたっては，特に代謝酵素の発達変化を考慮した解析が重要となる。そこで，CYP3A4の発達過程[5)]を組み込んだ生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いて，小児薬物動態を予測した。

PBPK モデル解析は，第 I 相及び第 II 相試験に組み込まれた成人又は小児がん患者243例（STARTRK-1試験：39例，STARTRK-2試験：191例，STARTRK-NG 試験：13例）に加え，臨床薬理試験に組み込まれた健康成人又は成人がん患者計56例（RXDX-101-12：20例，RXDX-101-14：12例，RXDX-101-04：24例）の PK データを用いて行った。

成人に本剤（F06製剤）600 mg を QD 投与したときに，PBPK モデルにより推定された定常状態におけるエヌトレクチニブの曝露量を表 2.7.2.3.6.2-2に示す。

表 2.7.2.3.6.2-2 成人に本剤600 mg を1日1回反復投与したときの定常状態における推定曝露量

	AUC (nmol/L•h)	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/L)	C_{trough} (nmol/L)
Geometric Mean	57300	3.78	3260	1470
90% CI Geomean (lower)	53400	3.66	3080	1340
90% CI Geomean (upper)	61500	3.9	3460	1610
5th centile	27900	2.75	1930	494
95th centile	111000	5.1	5740	3420

出典：5.3.1.3-1: Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling Report. Table 24改変

・生後6カ月～4歳

生後6カ月以降の小児に対しては300 mg/m^2 QD が，成人と同様の曝露範囲になる用量であることが示唆された（表 2.7.2.3.6.2-3）。

表 2.7.2.3.6.2-3 生後6カ月～4歳までの小児に本剤300 mg/m^{2}を1日1回反復投与したときの定常状態における推定曝露量

	AUC_{0-24} (nmol/L·h) Geometric Mean	**5th percentile**	**95th percentile**
6 months to 1 year	62700	23200	89200
1 year to 1.5 year	60300	22800	92600
1.5 years to 2 years	49100	22600	90500
2 years to 2.5 years	53600	22500	97600
2.5 years to 3 years	62700	22100	93500
3 years to 3.5 years	61200	22400	94200
3.5 years to 4 years	58200	22600	94900

AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積

出典：5.3.1.3-1: Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling Report. Section 5.6.2.3

・生後1カ月～6カ月

生後1カ月～6カ月の小児に対しては，250 mg/m^{2}QD が成人と同様の曝露範囲になる用量であることが示唆された（表 2.7.2.3.6.2-4）。

表 2.7.2.3.6.2-4 生後1カ月～6カ月までの小児に本剤250 mg/m^{2}を1日1回反復投与したときの定常状態における推定曝露量

	AUC (nmol/L•h)	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/L)	C_{trough} (nmol/L)
Geometric Mean	50900	2.07	4400	604
90% CI geomean (lower)	36900	1.74	3550	303
90% CI geomean (upper)	70200	2.47	5460	1200
5th centile	21500	1.43	2480	87
95th centile	88400	3.3	6650	1590

出典：5.3.1.3-1: Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling Report. Table 25改変

・誕生直後月～1カ月

誕生直後から生後1カ月までの小児に対しては，100~150 mg/m^{2}QD が成人と同様の曝露範囲になる用法用量となることが示唆された（表 2.7.2.3.6.2-5）。

表 2.7.2.3.6.2-5 誕生直後から生後1カ月までの小児に本剤100~250 mg/m^{2}を投与したときの推定 AUC(nmol/L•h)

	100 mg/m^2	**150 mg/m^2**	**200 mg/m^2**	**250 mg/m^2**
Geometric Mean	38400	56300	73600	90200
90% CI geomean (lower)	25800	37700	49100	60100
90% CI geomean (upper)	57200	84100	110000	135000
5th centile	15700	22800	29500	36000
95th centile	85700	126000	166000	205000

出典：5.3.1.3-1: Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling Report. Table 27改変

なお，6カ月未満の小児の体表面積は凡そ0.4 m^{2}以下であり[6)]，250 mg/m^{2}をエヌトレクチニブ投与量に換算すると100 mg 以下となる。商用製剤である F06製剤の最低含量は100 mg 製剤であり，脱カプセルの使用はできない仕様であるため，6カ月未満の小児への当該製剤の適用は困難と考えられる。

以上の結果から，本剤が服用可能な生後6カ月以上の小児に対して，300 mg/m^{2}QD を投与した場合，同様の曝露範囲になる用量であることが示唆され，当該用量が小児における本剤の推奨用量であると考えられる。

なお，PopPK モデル及び PBPK モデル解析より求められた小児曝露量予測は，日本人を含む解析から得られた用量であること，また民族差はエヌトレクチニブの薬物動態に影響を与える共変量ではなかったことから，日本人小児に対しても適用可能と考えられる。

2.7.2.3.6.3 推奨用法用量

臨床的有効性，安全性及び臨床薬理の観点から推奨される用法用量を以下に示す。

- 成人（18歳以上）の推奨用法用量は600 mg QD（固定用量）とする。
- 小児（生後6カ月以上18歳未満）の推奨用法用量は，300 mg/m^2 QD とする。小児の場合，成人よりも体格が小さく，年齢変化による変動幅が大きいため，これらの要因を補正可能な体表面積換算を必要とする。ただし，成人（18歳以上）の平均的な体表面積である1.5 m^2 [6]を超える小児に対しては，成人と同じ600 mg QD（固定用量）を推奨用量とする。
- 軽度及び中等度腎障害患者の用法用量について，特別なガイドラインは必要としない。重度腎障害患者においては，安全性及び有効性は確立されていない。
- 軽度及び中等度肝障害患者の用法用量について，特別なガイドラインは必要としない。重度肝障害患者においては，安全性及び有効性は確立されていない。
- PPI や胃内 pH を上昇させる他剤（H_2受容体拮抗薬や制酸剤）との併用時には，食事とともに本剤を服用することを推奨する。ただし，用量調整は必要としない。
- 強力な CYP3A4阻害剤との併用は推奨しない。代替薬への切り替えを推奨する。
- CYP3A4の軽度から中等度の阻害剤及び様々な cytochrome P450の阻害剤との併用における用法用量について，特別なガイドラインは必要としない。
- 強力な CYP3A4誘導剤との併用は推奨しない。代替薬への切り替えを推奨する。
- CYP3A4の基質との併用における用法用量について，特別なガイドラインは必要としない。ただし，主として CYP3A4で代謝され，治療域の狭い薬物を本剤投与後に服用する場合は注意を要する。
- 本剤とジゴキシンとの併用において，ジゴキシンの用量調整は必要としない。ただし，ジゴキシンに対する標準的な TDM は継続すること。同様に，P-gp や BCRP の基質であり，治療域の狭い薬物（例：ダビガトラン，メトトレキサート）と併用する際は，適切なモニタリングを実施することを推奨する。

2.7.2.4 特別な試験

本剤の特別な試験は実施していない。

2.7.2.5 付録

該当なし。

2.7.2.6 参考文献

1) Guidance for Industry; Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (DRAFT GUIDANCE). FDA (2012)
2) 平成28年国民健康・栄養調査報告，厚生労働省（平成29年）
3) Livingston EH, Lee S. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 281: E586-91.
4) Stevens JC, Hines RN, Gu C, Koukouritaki SB, Manro JR, Tandler PJ, et al. Developmental expression of the major human hepatic CYP3A enzymes. J Pharmacol Exp Ther. 2003; 307: 573-82.
5) Upreti VV, Wahlstrom JL. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol. 2016; 56(3):266-83.
6) EI Edelbi R, Lindemalm S, Eksborg S. Estimation of body surface area in various childhood ages--validation of the Mosteller formula. Acta Paediatr. 2012;101(5):540-4.

ロズリートレクカプセル100 mg
ロズリートレクカプセル200 mg
（エヌトレクチニブ）

（*NTRK*融合遺伝子陽性の固形がん）

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

中外製薬株式会社

略語一覧

略号	英名	和名
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BICR	blinded independent central review	独立中央判定委員会
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
DLT	dose limited toxicity	用量制限毒性
ECOG PS	Eastern cooperative oncology group performance status	－
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI CTCAE	National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events	米国国立がん研究所－有害事象共通用語規準
NE	not evaluable	評価不能
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase	神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
QD	once daily	1日1回
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんにおける効果判定規準
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	ROS 癌原遺伝子1，受容体チロシンキナーゼ
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相臨床試験推奨用量
SD	stable disease	安定

目次

頁

2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 8
2.7.3.1.1.1 STARTRK-2 試験 8
2.7.3.1.1.2 STARTRK-1 試験 9
2.7.3.1.1.3 ALKA 試験 10
2.7.3.1.1.4 STARTRK-NG 試験 10
2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 STARTRK-2 試験 12
2.7.3.2.2 STARTRK-1 試験 13
2.7.3.2.3 ALKA 試験 14
2.7.3.2.4 STARTRK-NG 試験 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.3.3.1 試験対象集団 18
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性 18
2.7.3.3.1.2 患者の内訳・投与状況 19
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 22
2.7.3.3.2.1 奏効率，奏効期間 22
2.7.3.3.2.2 PFS 26
2.7.3.3.2.3 臨床的有用率 27
2.7.3.3.2.4 脳内病変の病勢進行までの期間 27
2.7.3.3.2.5 OS 27
2.7.3.3.2.6 患者報告アウトカム 28
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 29
2.7.3.3.3.1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の成績 29
2.7.3.3.3.2 日本人集団の成績 33
2.7.3.3.3.3 がん種別の有効性成績 33
2.7.3.3.3.4 前治療の数別の有効性成績 35
2.7.3.3.3.5 初発 CNS 腫瘍の成績 35
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 35
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 35
2.7.3.6 付録 36

図一覧

図 2.7.3.1.1.1-1 試験デザインの概要（STARTRK-2 試験）....8
図 2.7.3.1.1.4-1 試験デザインの概要（STARTRK-NG 試験）....11
図 2.7.3.3-1 解析対象集団の要約....18
図 2.7.3.3.2.1-1 腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....25
図 2.7.3.3.2.1-2 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....25
図 2.7.3.3.2.1-3 奏効例及び非奏効例の swimmer plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....26
図 2.7.3.3.2.2-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....27
図 2.7.3.3.2.5-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（NTRK 有効性評価集団）....28
図 2.7.3.3.3.1-1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....31
図 2.7.3.6-1 融合遺伝子パートナー別腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....65

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた試験の概略....7
表 2.7.3.2.1-1 有効性の要約（*NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんコホート）....13
表 2.7.3.2.2-1 用量漸増コホートの用法・用量の要約....13
表 2.7.3.2.4-1 NTRK 融合遺伝子陽性の小児患者の有効性の一覧（データカットオフ日：2018 年 10 月 31 日）....16
表 2.7.3.3.1.2-1 試験中止理由の要約（NTRK 有効性評価集団）....20
表 2.7.3.3.1.2-2 治験薬投与中止の理由の要約（NTRK 有効性評価集団）....20
表 2.7.3.3.1.2-3 フォローアップ期間の要約（NTRK 有効性評価集団）....21
表 2.7.3.3.2.1-1 奏効率，最良総合効果の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....23
表 2.7.3.3.2.1-2 奏効期間の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....24
表 2.7.3.3.3.1-1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の有効性の要約（NTRK 有効性評価集団）....30
表 2.7.3.3.3.1-2 脳内病変の奏効率，最良総合効果の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....32
表 2.7.3.3.3.2-1 日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性患者のがん種，最良総合効果....33
表 2.7.3.3.3.3-1 がん種別の奏効率の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....34
表 2.7.3.3.3.4-1 前治療の数別の奏効率（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）....35
表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた試験の選択基準及び除外基準....36
表 2.7.3.6-2 有効性評価項目の定義....41
表 2.7.3.6-3 人口統計学的特性の要約（NTRK 有効性評価集団）....43

表 2.7.3.6-4 疾患特性の要約（NTRK 有効性評価集団） 46
表 2.7.3.6-5 遺伝子融合及び腫瘍の種類の要約（NTRK 有効性評価集団） 50
表 2.7.3.6-6 前治療歴の要約（NTRK 有効性評価集団） 52
表 2.7.3.6-7 ベースライン時の脳転移病変の要約（NTRK 有効性評価集団） 53
表 2.7.3.6-8 治験薬の投与状況の要約（NTRK 有効性評価集団） 54
表 2.7.3.6-9 奏効率，最良総合効果の要約（主治医評価，NTRK 有効性評価集団） 56
表 2.7.3.6-10 奏効期間の要約（主治医評価，NTRK 有効性評価集団） 57
表 2.7.3.6-11 PFS の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団） 58
表 2.7.3.6-12 PFS の要約（主治医評価，NTRK 有効性評価集団） 59
表 2.7.3.6-13 臨床的有用率の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団） 60
表 2.7.3.6-14 臨床的有用率の要約（主治医評価，NTRK 有効性評価集団） 60
表 2.7.3.6-15 脳内病変の病勢進行までの期間の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団） 61
表 2.7.3.6-16 OS の要約（NTRK 有効性評価集団） 62
表 2.7.3.6-17 脳内病変の奏効期間の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団） 63
表 2.7.3.6-18 脳内病変の PFS の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団） 64

添付資料一覧

該当なし

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

NTRK 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がんに対するロズリートレク（以下，本剤）の有効性は，日本を含む国際共同第 II 相臨床試験である RXDX-101-02試験（以下，STARTRK-2試験），海外第 I 相臨床試験である RXDX-101-01試験（以下，STARTRK-1試験）及び ALKA-372-001試験（以下，ALKA 試験）の結果に基づき評価した。また，小児の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんに対する本剤の有効性は，海外第 I/Ib 相臨床試験である RXDX-101-03試験（以下，STARTRK-NG 試験）の結果に基づき評価した。これら有効性評価に用いた試験の概略を表 2.7.3.1-1に示す。

本申請の有効性評価は，STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験に合わせて56例以上の *NTRK* 融合遺伝子陽性患者が登録された時点で実施することとしていた統合解析に基づき行った。統合解析は，上記の3試験に2017年11月30日以前に登録された患者の有効性データを2018年5月31日にデータカットオフして実施した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた試験の概略

実施地域	相 依頼者	試験番号 (試験名)	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	登録例数	試験期間	主要な評価項目	評価参考	CTD 番号
国際共同	II Ignyta	RXDX-101-02 (STARTRK-2)	有効性の確認	*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/Basket 試験	600 mg QD（F2A 製剤（4例のみF1製剤））	207例	2015年11月～継続中	奏効率	評価	5.3.5.2-1
海外	I Nerviano Medical Sciences	ALKA-372-001 (ALKA)	DLT/MTD の決定	*TRK A/B/C*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者	非盲検/用量漸増	スケジュール A： 100, 200, 400, 800, 1200, 1600 mg/m^2 QD（絶食）4日間投与後3日間休薬 ×3週間後，7日間休薬（F1製剤） スケジュール B： 200, 400 mg/m^2, 600 mg QD（摂食） スケジュール C： 400, 800 mg/m^2 QD（摂食）4日間投与後3日間休薬（F1製剤）	58例	2012年10月～継続中	DLT MTD	評価	5.3.5.2-3
海外	I Ignyta	RXDX-101-01 (STARTRK-1)	用量漸増コホート： DLT/MTD の決定 RP2D の決定 拡大コホート： 有効性の確認	*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/用量漸増	100, 200, 400 mg/m^2, 600 mg, 800 mg QD (F1，F2A 製剤)	76例	2014年7月～継続中	用量漸増: DLT MTD 拡大: 奏効率	評価	5.3.5.2-2
海外	I/Ib Ignyta	RXDX-101-03 (STARTRK-NG)	MTD の決定 PII 用量の推定	・再発又は難治性の固形がん患者 ・*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者	非盲検/用量漸増	250, 400, 550, 750 mg/m^2 QD (F2B，F1，F06製剤)	16例	2016年5月～継続中	DLT	評価	5.3.5.2-4

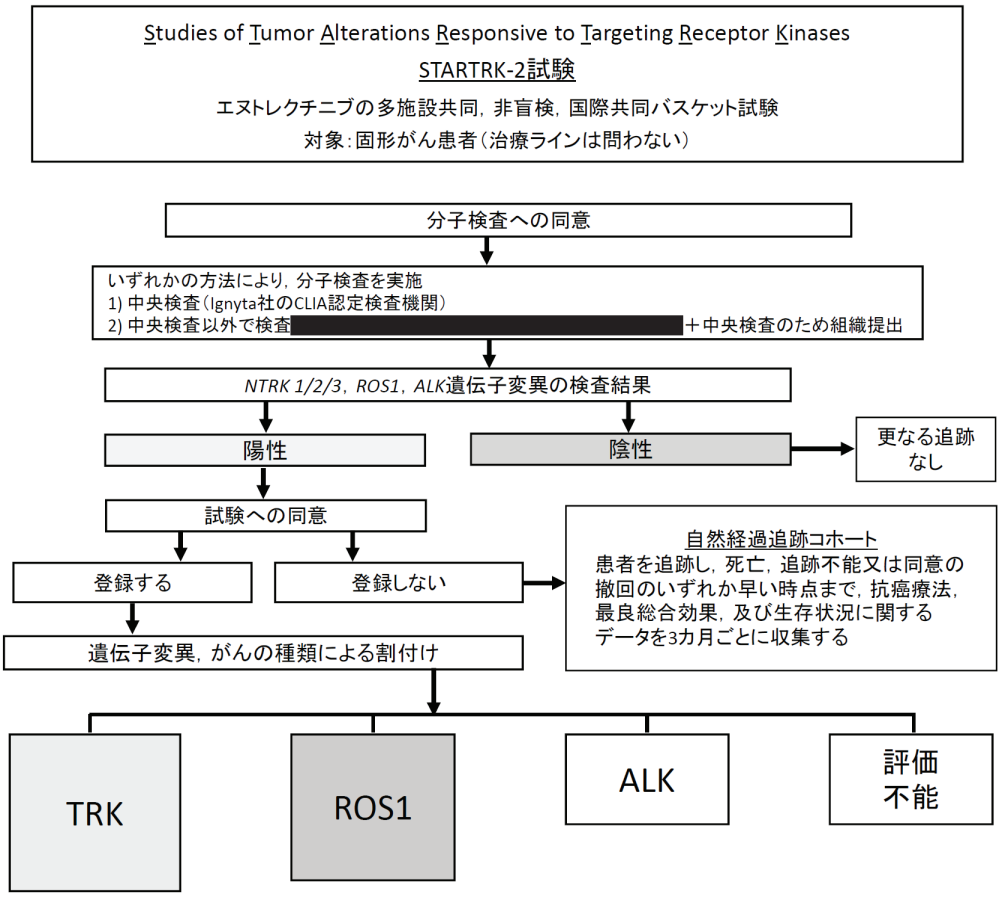
DLT：用量制限毒性，MTD：最大耐量，RP2D：第 II 相臨床試験推奨用量

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1 STARTRK-2試験

STARTRK-2試験は，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験である。本試験は，多施設共同非盲検バスケット試験として実施され，本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。STARTRK-2試験の試験デザインの概要を図 2.7.3.1.1.1-1に示す。

図 2.7.3.1.1.1-1 試験デザインの概要（STARTRK-2試験）



本試験には，日本を含む世界15カ国から，*ROS1*融合遺伝子非小細胞肺癌コホート約150例，*NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんコホートを含むその他コホート各62例の患者を登録することとした。適格性の確認及び割り付ける特定のコホートを決定するため，スクリーニング検査として *NTRK1/2/3*，*ROS1*，*ALK* 融合遺伝子アッセイ（Trailblaze Pharos™）を中央測定（Ignyta 社 CAP/CLIA laboratory で実施）することとした。各施設が依頼する検査（[redacted]）も許容したが，その場合は中央測定との一致性を確認するため，組織検体を別途 Ignyta 社へ送付することとした。

本治験では，前治療がある患者も許容したが，TRK，ROS1，ALK 阻害剤（既承認薬，治験薬）の前治療歴のある患者は，対応する各コホートには組み入れられないこととした（例：ROS1阻害剤の治療歴がある患者は，ROS1コホートに組み入れられない）。ただし，中枢神経系（以下，CNS）でのみ病勢進行が認められるクリゾチニブ投与歴のある *ALK* 又は *ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌は組み入れ可能とした。

治験薬の用法・用量は，4週を1サイクルとして本剤600 mg を1日1回連日経口投与した。治

験薬の投与は，許容できない毒性発現，独立中央判定委員会（BICR）により病勢進行と判定されるまで継続した。BICR により病勢進行と判定された後も，本剤投与により臨床的意義が得られると主治医が判断した場合は，治験依頼者の承認のもと主治医の裁量で本剤投与の継続を可能とした。

主要評価項目は，コホート毎の BICR 評価の奏効率とした。主な副次評価項目は，コホート毎の BICR 評価の奏効期間，奏効までの期間，臨床的有用率（安定［SD］が6カ月以上持続又は完全奏効［CR］，部分奏効［PR］の被験者の割合），安全性，薬物動態，患者報告アウトカムとした。

NTRK 融合遺伝子陽性固形がんコホートでは，2段階逐次検定デザインを適用し，本剤に十分な抗腫瘍活性があることを確認しながら進めることとした。真の奏効率が20%未満とみなせる場合は試験継続不可，40%以上とみなせる場合は試験継続可能とした。各ステージの被験者数と主要評価項目を達成したかを判断するために必要な最少の奏効例数は検出力80%以上，片側 $\alpha = 0.025$ とした逐次検定法に基づいて決定した。このデザイン設定から，第1ステージとして本コホートでは最大13例を登録し，4例目の奏効例が確認できた時点で第1ステージは成功と判断し，成功でない場合，本コホートは終了することとした。第1ステージが成功であった場合，第2ステージとして更に49例（合計62例）を登録することとした。第2ステージの49例目登録前に14例の奏効例が確認された場合，本コホートは主要評価項目を達成したと判断した。

本試験の解析は，薬事承認申請のために ALKA 試験，STARTRK-1試験，STARTRK-2試験を合わせて約56例の *NTRK* 融合遺伝子陽性患者が登録された後，6カ月フォローされた時点でカットオフしたデータに基づいて実施することとした（2.7.3.3参照）。なお，当該解析後も STARTRK-2試験の登録は継続するものとした。

本試験では日本人患者の第 II 相臨床試験推奨用量（以下，RP2D）での忍容性及び安全性を確認することを目的とした sub-study を設定した。Sub-study は3 + 3デザインで本試験に日本人を登録する前に実施した。3例の日本人固形がん患者に RP2D である本剤600 mg を1日1回連日経口投与した。1サイクル（28日間）目を用量制限毒性（DLT）評価期間とし，この間での DLT 発現を確認した。登録した3例中2例の患者は，病勢進行のため DLT 評価期間中に中止したため，新たに2例を登録した。DLT 評価期間を完了した3例に DLT の発現は認められなかった。また，DLT 評価期間中に中止した2例にも DLT に該当する有害事象等は認められなかった。この結果，日本人での RP2D は外国人と同じ本剤600 mg を1日1回連日経口投与と確認された。

試験開始後の治験実施計画書の変更点を5.3.5.2-1「3.9.10 Changes in Conduct of Study or Planned Analyses」に示した。

2.7.3.1.1.2 STARTRK-1試験

STARTRK-1試験は，*NTRK1/2/3*，*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした海外第 I 相臨床試験である。本試験は，多施設共同非盲検試験として実施され，用量漸増コホートと拡大コホートから構成される。

用量漸増コホート（目標被験者数：15例）では，固形がん患者を対象に，本剤を投与した際の DLT，最大耐量（以下，MTD），RP2D を決定することを主目的とし，拡大コホート（目標被験者数：約50例）では，*NTRK1/2/3*，*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者を対象に，本剤を投与した際の有効性，安全性及び薬物動態を検討することを目的とした。

用量漸増コホートでは，100 mg/m^2/日，1日1回投与の用法用量から開始した。1サイクル目（28日間）を DLT 評価期間とし，この間での DLT 発現を確認した。3 + 3デザインで実施し，3例中2例又は6例中2例で DLT 発現が確認されるまで用量漸増することとした。用量も必要に応じて変更することとし，1日1回での PK，安全性が確認された場合，次のコホートで1日2回へ変更できることとした。

拡大コホートは RP2D が決定後に開始することとし，RP2D（本剤600 mg）で4週を1サイク

ルとして1日1回連日経口投与した。

なお，CNS への転移がある患者又は初発部位が CNS の場合は，少なくとも2サイクル投与時点で SD かつ因果関係がある Grade 2以上の有害事象の発現が認められない場合は，主治医の判断により本剤800 mg を1日1回投与まで増量できることとした。

主要評価項目は，用量漸増コホートでは初回サイクルの DLT，MTD，及び RP2D を決定することとし，拡大コホートでは奏効率とした。両コホートとも，主な副次評価項目として有効性，安全性，薬物動態に関する項目を設定した。

試験開始後の治験実施計画書の変更点を5.3.5.2-2「9.8 Changes in the Conduct of the Study or Planned Analyses」に示した。

2.7.3.1.1.3 ALKA 試験

ALKA 試験は，*TRKA/B/C*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした海外第 I 相臨床試験である。本試験は，多施設共同非盲検用量漸増試験としてイタリアで実施され，用法の違いにより3コホート（スケジュール A，スケジュール B，スケジュール C）から構成される。

治験薬の用法は，以下のとおりである。

- スケジュール A：4日間服用，3日間休薬を3回，その後7日間休薬する。この4週サイクルを継続する。治験薬は，絶食下で，1日1回又は2回，経口投与とする。
- スケジュール B：4週サイクルで連日経口投与する。治験薬は食後に1日1回経口投与とする。
- スケジュール C：4日間服用，3日間休薬を4回繰り返す。この4週サイクルを継続する。治験薬は食後に1日1回又は2回，経口投与とする。

初回用量は，スケジュール A では非臨床試験の結果に基づき，100 mg/m^2/日とした。また，スケジュール B はスケジュール A の結果を参考に決定することとし，200 mg/m^2/日とした。スケジュール C は，1サイクルあたりの用量強度と総投与量がスケジュール A，B を超えないこととした。

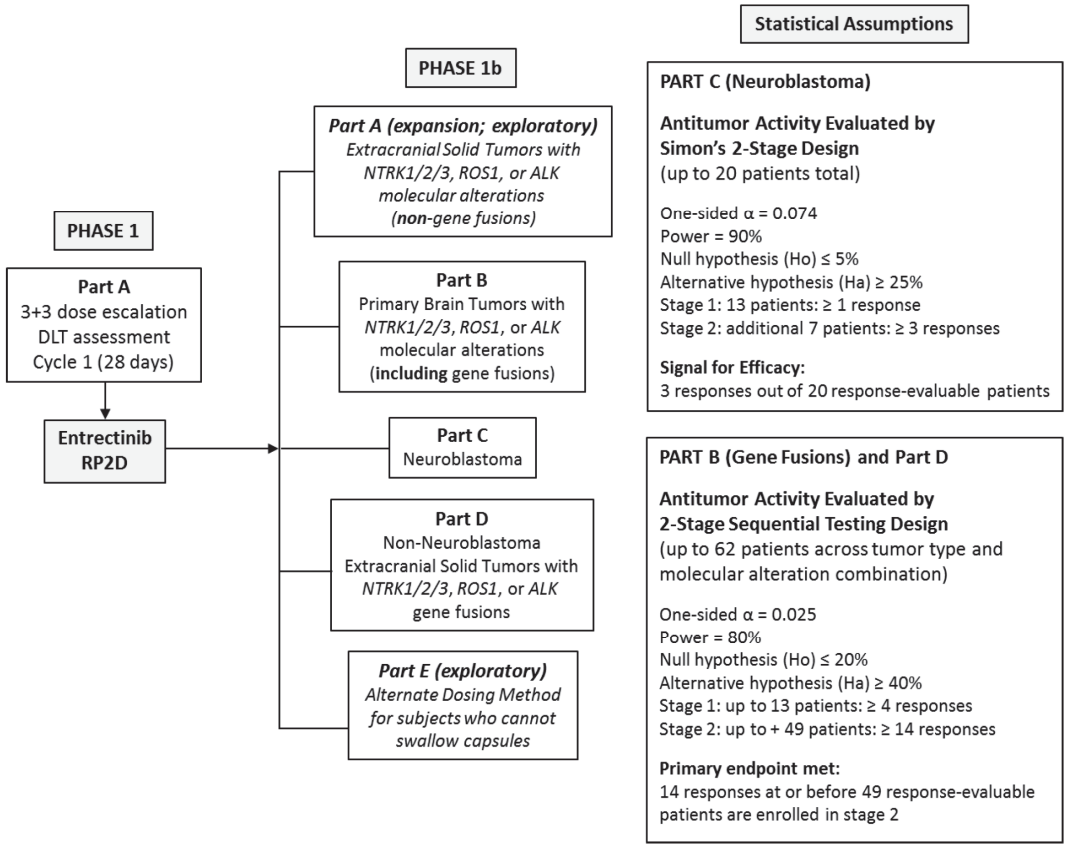
主要評価項目は，DLT，MTD とし，主な副次評価項目として有効性，安全性，薬物動態に関する項目を設定した。

試験開始後の治験実施計画書の変更点を5.3.5.2-3「9.8 Changes in the Conduct of the Study or Planned Analyses」に示した。

2.7.3.1.1.4 STARTRK-NG 試験

STARTRK-NG 試験は，難治・再発の小児固形がん患者を対象とした海外第 I/Ib 相臨床試験である。STARTRK-NG 試験の試験デザインの概要を図 2.7.3.1.1.4-1に示す。

図 2.7.3.1.1.4-1 試験デザインの概要（STARTRK-NG 試験）



RP2D：第 II 相臨床試験推奨用量　DLT：用量制限毒性

本試験は，多施設共同非盲検試験として実施され，第 I 相臨床試験である用量漸増パートと第 Ib 相臨床試験である拡大パートから構成される。用量漸増パートでは1つのパート，拡大パートでは，5つのパートに次のような患者を組み入れることとした。なお，患者の年齢はパート A～パート D では2歳以上22歳未満とし，パート E では22歳未満として2歳未満の患者も治験依頼者と協議の下，登録可能とした。

- パート A：再発・難治の小児頭蓋外固形がん
- パート A（拡大パート）：神経芽細胞腫を除く *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の再発・難治の小児頭蓋外固形がん患者（融合遺伝子は除く）
- パート B：初発部位が頭部の *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の再発・難治の小児固形がん患者（融合遺伝子を含む）
- パート C：再発・難治の小児神経芽細胞腫患者
- パート D：神経芽細胞腫を除く *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の再発・難治の小児頭蓋外固形がん患者
- パート E：パート A～D の対象となる患者の内，カプセル剤が服用できない患者

用量漸増パートは，小児患者の MTD，RP2D を決定することを主目的とした。拡大パートは，有効性，安全性，薬物動態を評価することを主目的とした。

目標被験者数は，用量漸増パートは6～30例，パート B，D は腫瘍の種類，遺伝子変異の種類ごとに最大62例，パート C は最大20例，パート A，E は探索的コホートと位置づけ目標被験者数は設定しなかった。

用量漸増パートでは，成人 RP2D の63%に相当する250 mg/m^2/日，1日1回投与の用法用量から開始した。3 + 3デザインで実施し，3例中2例又は6例中2例で DLT 発現が確認されるまで用量漸増することとした。用量漸増パートでは，RP2D（MTD）で最大9例の2歳以上22歳未満の

患者に投与することとし，その内12歳未満の患者，及び12歳以上の患者がそれぞれ少なくとも3例以上に投与されることとした。

拡大パートは，用量漸増パートで決定した RP2D で投与することとした。パート E は，カプセル剤が服用できない患者を対象とするため，液体と混ぜる又は年齢に応じた軟らかい食事に混ぜて投与，又は経腸栄養法により投与することとした。

主要評価項目は，用量漸増パートの DLT とし，主な副次評価項目として用量漸増パート及び拡大パートの有効性，安全性，薬物動態に関する項目を設定した。

試験開始後の治験実施計画書の変更点を5.3.5.2-4「3.9.7 Changes in Conduct of Study or Planned Analyses」に示した。

2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較

有効性評価に用いた試験の概略を表 2.7.3.1-1に，主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.6-1に示した。その他の臨床試験実施計画は，5.3.5.2-1～5.3.5.2-4に示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 STARTRK-2試験

本申請の解析時（2017年11月30日までに登録された被験者／データカットオフ日：2018年5月31日）に，本試験の中間解析を実施した。本項では中間解析の結果を示す。

本剤が投与された206例の被験者の内，63例が *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんコホート，105例が *ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホート，38例がその他のコホートに登録された。

NTRK 融合遺伝子陽性固形がんコホートでは，TRK 阻害剤の投与歴がなく，ベースライン時に測定可能病変を有し，評価不能コホートの組み入れ基準を満たさない51例を有効性の解析対象とした。

主要評価項目である奏効率（BICR 評価）は，56.9%（95%CI：42.3～70.7%）であり，95%信頼区間の下限値が事前に規定した20%を超えており，本剤の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんに対する有効性が確認された。

主な副次評価項目も表 2.7.3.2.1-1に示すように，本剤の有効性を支持する良好な成績が確認された。

表 2.7.3.2.1-1 有効性の要約（*NTRK*融合遺伝子陽性固形がんコホート）

主要評価項目	奏効率	N = 51
	奏効例（%）	29 (56.9%)
	95%CI	42.3～70.7%
副次評価項目	臨床的有用率	N = 51
	臨床的有用例（%）	33 (64.7%)
	95%CI	50.1～77.6%
	奏効期間	N = 29
	奏効例（%）	15 (51.7%)
	中央値	10.4カ月
	95%CI	7.1～15.0カ月
	PFS	N = 51
	イベント数（%）	27 (52.9%)
	中央値	11.2カ月
	95%CI	8.0～14.9カ月
	脳内病変の病勢進行までの期間	N = 51
	イベント数（%）	17 (33.3%)
	中央値	16.8カ月
	95%CI	13.4カ月～NE
	OS	N = 51
	イベント数（%）	16 (31.4%)
	中央値	20.9カ月
	95%CI	14.9カ月～NE

OS 以外は，いずれも BICR 評価
NE：評価不能
［5.3.5.2-1 Table 9を改変］

2.7.3.2.2 STARTRK-1試験

本試験は，用量漸増コホートと拡大コホートから構成される。本申請の最終解析時（2017年11月30日までに登録された被験者／データカットオフ日：2018年5月31日）には拡大コホートの被験者は含まれないため，用量漸増コホートの被験者の結果を示す。なお，用量漸増コホートは固形がん患者を対象としており，*NTRK*，*ROS1*及び *ALK* 融合遺伝子陽性固形がん患者に限らず登録された。

用量漸増コホートに割り付けられた76例の用法・用量の要約を表 2.7.3.2.2-1に示す。

表 2.7.3.2.2-1 用量漸増コホートの用法・用量の要約

本剤の用法・用量	製剤名	例数
100 mg/m^2 QD	F1	5
200 mg/m^2 QD	F1	5
400 mg/m^2 QD	F1	10
800 mg QD	F1	9
600, 800 mg QD based on BSA※	F1	5
600 mg QD	F1	22
600 mg QD	F2A	20
		計 76

※体表面積が1.85 m^{2}以下のとき600 mg QD，1.85 m^{2}超のとき800 mg QD
［5.3.5.2-2 Table 8を改変］

本試験の主要評価項目である DLT は，800 mg QD の3例で確認された（2.7.4.2.1.4.1）。その結果，600 mg QD を RP2D とした（5.3.5.2-2 Figure 6）。

用量漸増コホートに割り付けられた被験者76例の内，主治医がベースライン時に RECIST v1.1により測定可能病変がないと判断した8例を除く68例を有効性解析集団とした。

有効性解析集団68例の奏効率（主治医評価）は19.1%（95%CI：10.6～30.5%）であった。奏効と判定された被験者の内訳は CR が1例，PR が12例であり，全例が *NTRK*，*ROS1*及び *ALK* 融合遺伝子陽性固形がん患者であった。また，臨床的有用率（SD が6カ月以上持続，又は CR，PR の被験者の割合）は，23.5%（95%CI：14.1～35.4%）であった。奏効期間の中央値は18.3カ月（95%CI：6.538～21.388カ月）であった。

有効性解析集団68例の無増悪生存期間（PFS）の中央値は，2.1カ月（95%CI：1.281～4.402カ月）であった。

本試験のその他の有効性の結果は，5.3.5.2-2に詳述した。

2.7.3.2.3 ALKA 試験

本試験の主要評価項目である DLT，MTD について，DLT に該当する事象は認められず，MTD に到達しなかった。

本試験に登録された58例のうち，治験薬投与を受けなかった1例及びベースライン時に主治医が RECIST v1.1により測定可能病変がないと判断した3例を除く54例を有効性評価可能集団とした。

有効性評価可能集団54例（スケジュール A 19例，スケジュール B 30例，スケジュール C 5例）の奏効率（主治医評価）は25.9%（95%CI：14.96～39.65%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が2例，PR が12例であった。奏効が認められた14例中13例が *NTRK*，*ROS1*及び *ALK* 融合遺伝子陽性固形がん患者であり，1例は *ALK* 遺伝子変異陽性の原発性脳腫瘍患者であった。奏効期間の中央値は9.5カ月（95%CI：3.7～17.6カ月）であった。PFS の中央値は，2.8カ月（95%CI：1.8～4.6カ月）であった。

54例中9例の死亡が報告された。全生存期間（OS）の中央値は評価不能（95%CI：19.0カ月～評価不能）であった。データカットオフ（2018年5月31日）時点で2例が投与を継続していた。1例は CR のため投与を継続しており，1例は病勢進行が確認されたが，臨床的意義があるとして投与を継続していた。

本試験のその他の有効性の結果は，5.3.5.2-3に詳述した。

2.7.3.2.4 STARTRK-NG 試験

本試験は，第 I 相試験である用量漸増パートと第 Ib 相試験である拡大パートから構成される。本申請の最終解析時（2017年11月30日までに登録された被験者／データカットオフ日：2018年5月31日）には拡大パートのデータは得られておらず，用量漸増パートの被験者の結果を示す。なお，用量漸増パートでは小児頭蓋外固形がん患者を対象としており，*NTRK*，*ROS1*及び *ALK* 融合遺伝子陽性小児固形がん患者に限らず登録された。

本試験に登録された16例全例を有効性解析集団とした。有効性解析集団16例の奏効率は18.8%（95%CI：4.05～45.65%）であった。奏効と判定された被験者はいずれも融合遺伝子陽性固形がん患者（*NTRK*，*ROS1*，*ALK* 遺伝子が各1例ずつ）であった。

本試験に登録された16例の内，*NTRK* 融合遺伝子陽性であった被験者は1例であった。この被験者は，登録時4歳の女児であり，腫瘍の種類は肉腫で転移性病変であった。

最良総合効果（主治医評価）は部分奏効（PR）で，臨床的有用と確認された（5.3.5.2-4 l_ef_ind_SE）。

本申請後に，可能な限り多くの小児患者の有効性を評価するため，2018年5月31日までに本試験へ登録されていた被験者26例（小児解析対象集団16例及び拡大パートの10例）のデータを解析した（データカットオフ日：2018年10月31日）。この内，*NTRK* 融合遺伝子陽性の小児患者の有効性の一覧を表 2.7.3.2.4-1に示す。

原発性脳腫瘍の患者を対象としたパート B に組み入れられた1例の最良総合効果（主治医評価）は，CR であった。また，カプセル剤が服用できない患者を対象としたパート E に組み入

れられた3例の最良総合効果（主治医評価）は，PR2例，SD1例であった。

本試験のその他の有効性の結果は，5.3.5.2-4に詳述した。

表 2.7.3.2.4-1　NTRK 融合遺伝子陽性の小児患者の有効性の一覧（データカットオフ日：2018年10月31日）

Study Phase/ Part	Assigned dose level (mg/m^2)[a]	Patient ID	Age/sex	NTRK Gene Fusion	Tumor type	BOR (INV) (at visit Cycle Day)	Clinical benefit[b]	DOR (INV) (months)	Time to response (months)	PFS (INV) (months)	OS (months)
Phase I											
Part A	750	[redacted]	4/F	EML4-NTRK3	infantile fibrosarcoma	PR (C3D1)	Y	9.10[d]	1.91	10.97	12.06
Phase Ib											
Part B	550	[redacted]	3/F	ETV6-NTRK3	epitheloid glioblastoma	CR[c]	Y	3.94[d,f]	1.91	5.82	6.54
Part E	400	[redacted]	4/F	TPR-NTRK1	high grade glioma	PR[c]	Y	6.47[d,f]	1.91	8.35	10.38
	400		4.5 mo/M	ETV6-NTRK3	infantile fibrosarcoma	SD[e]	Y	–[f]	–	8.31	9.30
	400		4/F	ETV6-NTRK3	metastatic melanoma	PR (C3D1)	Y	6.47[d,f]	1.87	8.31	10.65

[a] All patients with NTRK-fusion-positive tumors in STARTRK-NG received the F01 formulation.

[b] Patient with either CR, PR or stable disease (SD) at 6 months after the first dose of entrectinib, as assessed by RECIST v1.1.

[c] response assessment was by RANO criteria.

[d] response ongoing at time of clinical cutoff date (31 October 2018).

[e] A partial response was recorded at the last tumor assessment (C10D1), but had not been confirmed by the time of the clinical cutoff date.

[f] Patient continued to receive entrectinib at the time of the clinical cutoff date.

［5.3.5.2-5 Table 4を再掲］

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がんに対する本剤の有効性を評価するため，STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験に組み入れられた *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者の結果を統合解析した。

統合解析は，STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験合わせて *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者が約56例登録された後に行うこととした。真の奏効率（BICR 評価）を60%と仮定すると，56例集積した場合に両側95%信頼区間は ± 14%の精度となり，閾値として設定した30%を信頼下限が上回る。奏効率が30%以上で臨床的意義があると考えた。

統合解析の主要評価項目は，奏効率，奏効期間及び最良総合効果とし，主な副次評価項目は臨床的有用率，PFS，脳内病変の病勢進行までの期間，OS とした。有効性評価項目の定義は表 2.7.3.6-2に示した。

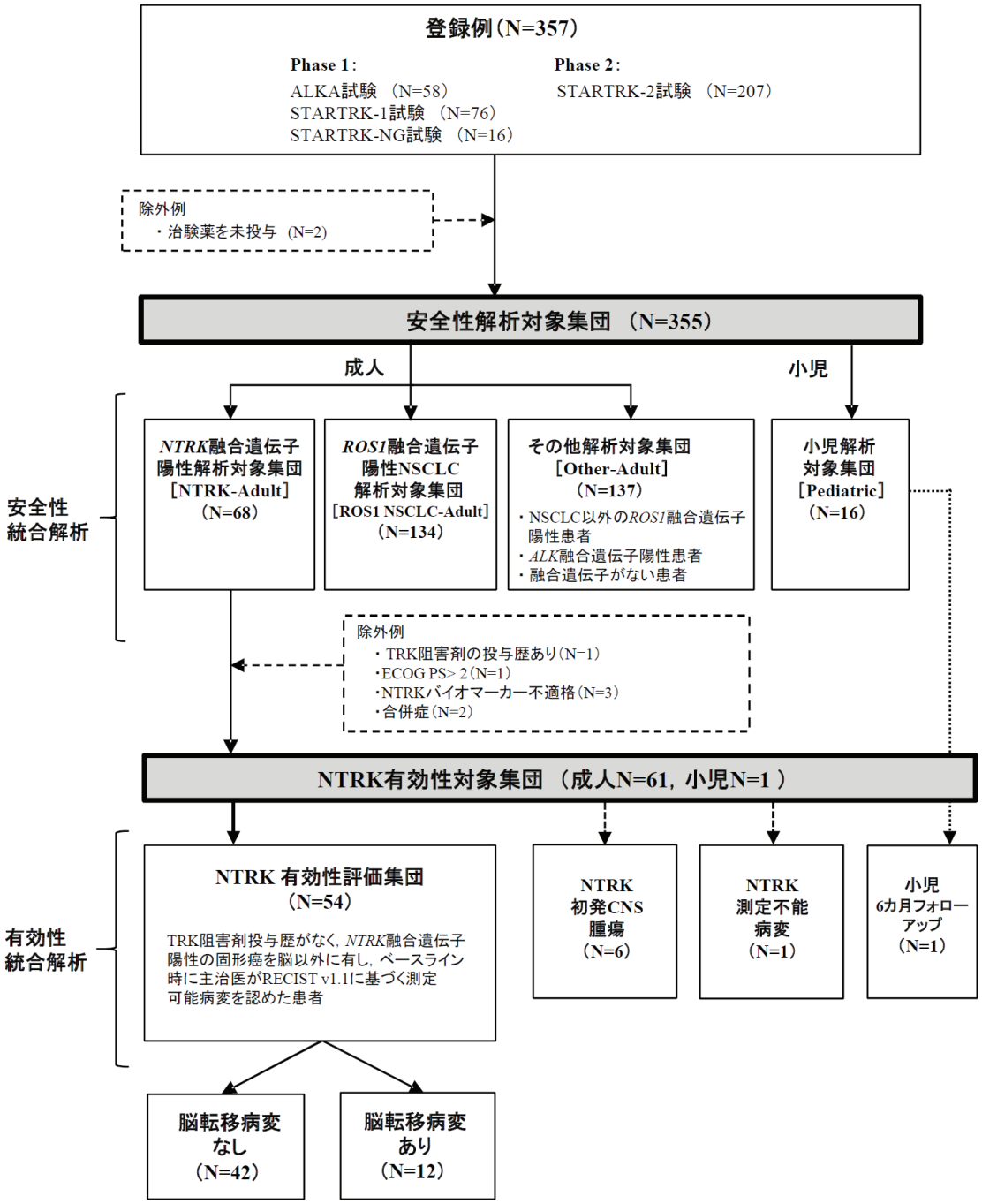
NTRK 融合遺伝子の定義は，機能的キナーゼドメインの融合タンパクに翻訳されると考えられる融合遺伝子とした。融合遺伝子でない遺伝子変異（欠失，過剰発現，タンパクをコードしない領域の再構成等）は，統合解析では *NTRK* 融合遺伝子陰性とした。

解析対象集団の要約を図 2.7.3.3-1に示す。STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験のいずれかに2017年11月30日以前に登録され，治験薬が投与された *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者68例を NTRK 融合遺伝子陽性解析対象集団とした。この内，TRK 阻害剤の投与歴がある1例，ECOG PS が2を超えた1例，NTRK バイオマーカー不適格例3例，合併症を伴う被験者2例を除外した成人61例，及び STARTRK-NG 試験に2017年11月30日以前に登録され，治験薬が投与された *NTRK* 融合遺伝子陽性の小児1例を NTRK 有効性対象集団とした。

NTRK 有効性対象集団の内，*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんを脳以外に有し，ベースライン時に主治医が RECIST v1.1に基づく測定可能病変を認めた成人患者54例を NTRK 有効性評価集団とした。本項ではこの集団の有効性（データカットオフ日：2018年5月31日）を中心に記載した。データカットオフは，2017年11月30日以前に登録された患者の観察期間が6カ月以上，又は投与中止となった時点で実施した。

STARTRK-NG 試験に基づく小児患者の結果は，2.7.3.2.4 STARTRK-NG 試験に示した。また，初発 CNS 腫瘍の6例は2.7.3.3.3.5に示した。

図 2.7.3.3-1 解析対象集団の要約



2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性

(1) 人口統計学的特性

NTRK 有効性評価集団の人口統計学的特性の要約を表 2.7.3.6-3に示す。

NTRK 有効性評価集団54例では，約60%が女性，登録時点の年齢の中央値は57.5歳（範囲21～83歳）であった。被験者の約80%が白人であり，アジア人は13%であった。

(2) ベースライン時の疾患特性

NTRK 有効性評価集団のベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.3.6-4～表 2.7.3.6-7に示す。

固形がんの種類は，多い順に，肉腫，非小細胞肺癌がそれぞれ9/54例（16.7%），乳癌，唾液腺癌がそれぞれ4/54例（7.4%）であった（表 2.7.3.6-4）。

組織型は腺癌が18/52例（34.6%），病期は stage IV が21/53例（39.6%）と最も多く，ほとんど［52/54例（96.3%）］が転移性病変であった。転移部位は，多い順に肺が33/54例（61.1%），リンパ節が30/54例（55.6%），肝臓が21/54例（38.9%）であった（表 2.7.3.6-4）。融合が認められた *NTRK* 遺伝子は，*NTRK3*が31/54例（57.4%），*NTRK1*が22/54例（40.7%），*NTRK2*が1/54例（1.9%）であった（表 2.7.3.6-5）。

前治療歴について，補助療法（術前，術後）を除くレジメン数は，多い順に0が20/54例（37.0%），2が14/54例（25.9%），1が11/54例（20.4%）であった。

放射線治療歴を有する被験者は36/54例（66.7%），手術歴を有する被験者は43/54例（79.6%）であった（表 2.7.3.6-6）。

ベースライン時に主治医により脳転移病変を有していると判断された被験者は，12/54例（22.2%）であった（表 2.7.3.6-7）。

2.7.3.3.1.2 患者の内訳・投与状況

NTRK 有効性評価集団の試験中止理由の要約を表 2.7.3.3.1.2-1に，治験薬投与中止の理由の要約を表 2.7.3.3.1.2-2に示す。フォローアップ期間の要約を表 2.7.3.3.1.2-3に示す。

データカットオフ（2018年5月31日）時点で，23/54例（42.6%）の被験者が試験を中止した。試験を中止した被験者では，その理由は多くが死亡であった。また，31/54例（57.4%）の被験者が治験薬投与を中止し，その理由は病勢進行が最も多かった。

治験薬の投与状況の要約を表 2.7.3.6-8に示す。

NTRK 有効性評価集団の投与期間中央値は8.94カ月（範囲0.3～24.7カ月），投与サイクル数の中央値は11サイクルであった（表 2.7.3.6-8）。

解析時点で，奏効期間のフォローアップ期間の中央値は13.14カ月（範囲2.8～21.0カ月），生存期間のフォローアップ期間の中央値は12.88カ月［範囲0.6（打切り）～24.7カ月］であった。

表 2.7.3.3.1.2-1　試験中止理由の要約（NTRK 有効性評価集団）

Patient Disposition for Study, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Study Status				
Ongoing	0	0	31 (60.8%)	31 (57.4%)
Discontinued	1 (100.0%)	2 (100.0%)	20 (39.2%)	23 (42.6%)
Death	0	0	16 (80.0%)	16 (69.6%)
Informed Consent Withdrawn	0	0	4 (20.0%)	4 (17.4%)
Lost To Follow-Up	1 (100.0%)	0	0	1 (4.3%)
Other	0	2 (100.0%)	0	2 (8.7%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ds.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ds_NEE.out
24AUG2018 21:26　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ds_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.3.1.2-2　治験薬投与中止の理由の要約（NTRK 有効性評価集団）

Patient Disposition for Entrectinib Treatment, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Discontinued Treatment	1 (100.0%)	2 (100.0%)	28 (54.9%)	31 (57.4%)
Adverse Event	0	0	7 (25.0%)	7 (22.6%)
Informed Consent Withdrawn	0	0	1 (3.6%)	1 (3.2%)
Progressive Disease	1 (100.0%)	2 (100.0%)	20 (71.4%)	23 (74.2%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ds_tx.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ds_tx_NEE.out
24AUG2018 21:25　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ds_tx_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.3.1.2-3　フォローアップ期間の要約（NTRK 有効性評価集団）

Duration of Follow-up, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Duration of First Response for Responders

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Patients included in analysis	1 (100.0%)	2 (100.0%)	26 (100.0%)	29 (100.0%)
Patients with event (%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	18 (69.2%)	21 (72.4%)
Patients without event (%)	0	0	8 (30.8%)	8 (27.6%)
Time to event (months)				
Median	2.79	13.68	13.14	13.14
95% CI for Median	NE	(8.15, 19.22)	(8.18, 16.59)	(8.15, 16.59)
25% and 75%-ile	2.79, 2.79	8.15, 19.22	7.89, 16.59	6.67, 16.59
Range	2.8 to 2.8	8.1 to 19.2	5.0* to 21.0	2.8 to 21.0

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_fudur.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_fudur_NEE.out
24AUG2018 21:37 Page 1 of 2

Duration of Follow-up, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Duration of Survival Follow Up

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Patients included in analysis	1 (100.0%)	2 (100.0%)	51 (100.0%)	54 (100.0%)
Patients with event (%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	35 (68.6%)	38 (70.4%)
Patients without event (%)	0	0	16 (31.4%)	16 (29.6%)
Time to event (months)				
Median	3.71	15.13	12.88	12.88
95% CI for Median	NE	(10.18, 20.07)	(9.72, 17.51)	(10.12, 17.51)
25% and 75%-ile	3.71, 3.71	10.18, 20.07	8.77, 18.76	8.77, 18.76
Range	3.7 to 3.7	10.2 to 20.1	0.6* to 24.7	0.6* to 24.7

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_fudur.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_fudur_NEE.out
24AUG2018 21:37 Page 2 of 2

［5.3.5.3-2 t_ef_fudur_NEE.out を再掲］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，NTRK 有効性評価集団54例（STARTRK-2試験51例，STARTRK-1試験2例，ALKA試験1例）の結果を以下に示す。

2.7.3.3.2.1 奏効率，奏効期間

奏効率，最良総合効果の要約を表 2.7.3.3.2.1-1に，奏効期間の要約を表 2.7.3.3.2.1-2に，腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot を図 2.7.3.3.2.1-1に，奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-2に示す。奏効例及び非奏効例の swimmer plot を図 2.7.3.3.2.1-3に，融合遺伝子パートナー別腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot を図 2.7.3.6-1に示す。

NTRK 有効性評価集団54例の奏効率（BICR 評価）は，57.4%（95%CI：43.21～70.77%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が4例（7.4%），PR が27例（50.0%）であった。奏効期間の中央値（BICR 評価）は10.4カ月（95%CI：7.1カ月～評価不能）であった。

主治医評価の奏効率は，53.7%（95%CI：39.61～67.38%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が5例（9.3%），PR が24例（44.4%）であった（表 2.7.3.6-9）。奏効期間の中央値（主治医評価）は8.3カ月（95%CI：6.2～14.8カ月）であった（表 2.7.3.6-10）。

ほとんどの被験者で，腫瘍径のベースラインからの最大変化率は0未満であり，腫瘍径の縮小が認められた（図 2.7.3.3.2.1-1）。

表 2.7.3.3.2.1-1　奏効率，最良総合効果の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

Overall Efficacy: Objective Response and Best Overall Response (BICR Assessment), NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Responders	0	2 (100.0%)	29 (56.9%)	31 (57.4%)
Non-Responders	1 (100.0%)	0	22 (43.1%)	23 (42.6%)
95% CI for Response Rates	(0.00, 97.50)	(15.81, 100.00)	(42.25, 70.65)	(43.21, 70.77)
Complete Response (CR)	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)
Partial Response (PR)	0	2 (100.0%)	25 (49.0%)	27 (50.0%)
Stable Disease (SD)	0	0	9 (17.6%)	9 (16.7%)
Progressive Disease (PD)	1 (100.0%)	0	3 (5.9%)	4 (7.4%)
Non CR/PD	0	0	3 (5.9%)	3 (5.6%)
Missing or unevaluable	0	0	7 (13.7%)	7 (13.0%)

Best Overall Response is derived per RECIST 1.1. Not Evaluable/Not Done category includes patients having on-study scans that could not be evaluated and patients who discontinued prior to obtaining adequate scans to evaluate or confirm response. SD and NonCR/NonPD must be observed study day 35 or later, otherwise they count as NE. Objective response is defined as PR or CR confirmed by repeat-imaging at least 28 days following first documentation of response. Otherwise, the patient is considered to be a non-responder. Confidence Intervals (CI) are calculated using the Clopper-Pearson method.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_boricr.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_boricr_NEE.out
24AUG2018 21:30 Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_boricr_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.3.2.1-2　奏効期間の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Duration of Response (BICR Assessment), NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Response Duration - BICR

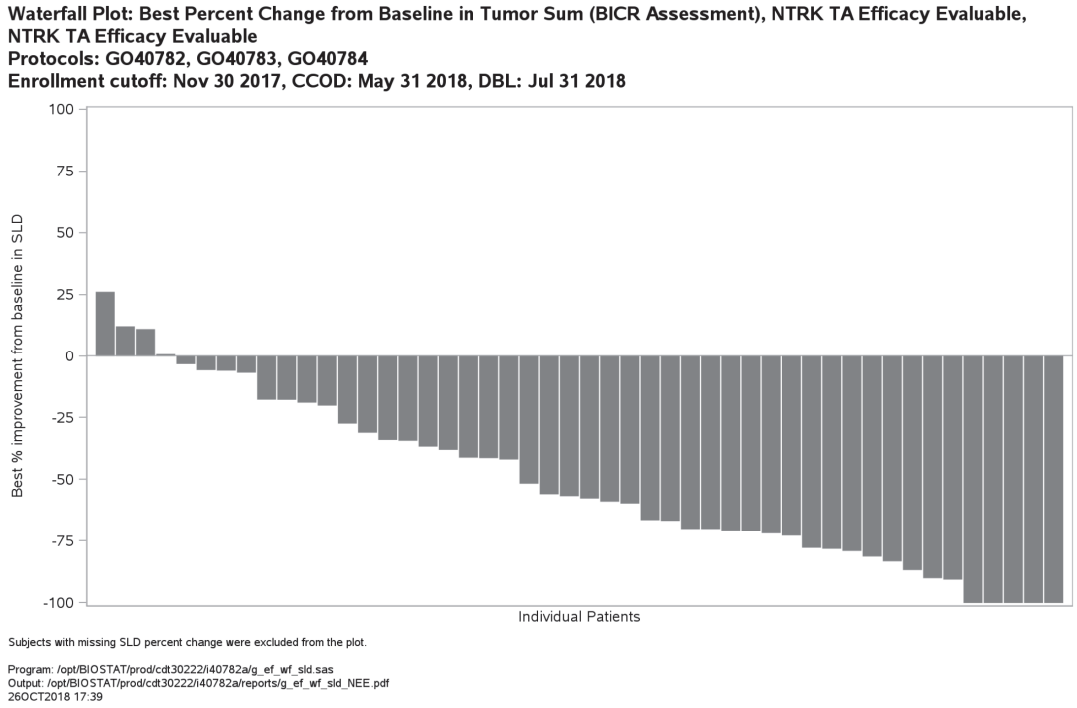
	ST01 (N=2)	ST02 (N=29)	Total (N=31)
Patients included in analysis	2 (100.0%)	29 (100.0%)	31 (100.0%)
Patients with event (%)	1 (50.0%)	15 (51.7%)	16 (51.6%)
Earliest contributing event			
Disease Progression	1	12	13
Death	0	3	3
Patients without event (%)	1 (50.0%)	14 (48.3%)	15 (48.4%)
Time to event (months)			
Median	NE	10.4	10.4
95% CI for Median	(2.8, NE)	(7.1, 15.0)	(7.1, NE)
25% and 75%-ile	2.8, NE	5.7, NE	5.7, NE
Range	2.8 to 18.8*	1.9* to 20.3*	1.9* to 20.3*
6 Months			
Patients remaining at risk	1	16	17
Event free probability	0.50	0.70	0.69
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.52, 0.87)	(0.51, 0.86)
9 Months			
Patients remaining at risk	1	11	12
Event free probability	0.50	0.60	0.59
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.40, 0.80)	(0.40, 0.78)
12 Months			
Patients remaining at risk	1	8	9
Event free probability	0.50	0.49	0.49
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.28, 0.70)	(0.29, 0.70)
18 Months			
Patients remaining at risk	1	2	3
Event free probability	0.50	0.26	0.30
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.04, 0.49)	(0.08, 0.51)

Summaries of Duration of Response (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_RSDRR1_NEE.out
24AUG2018 21:43　Page 1 of 1

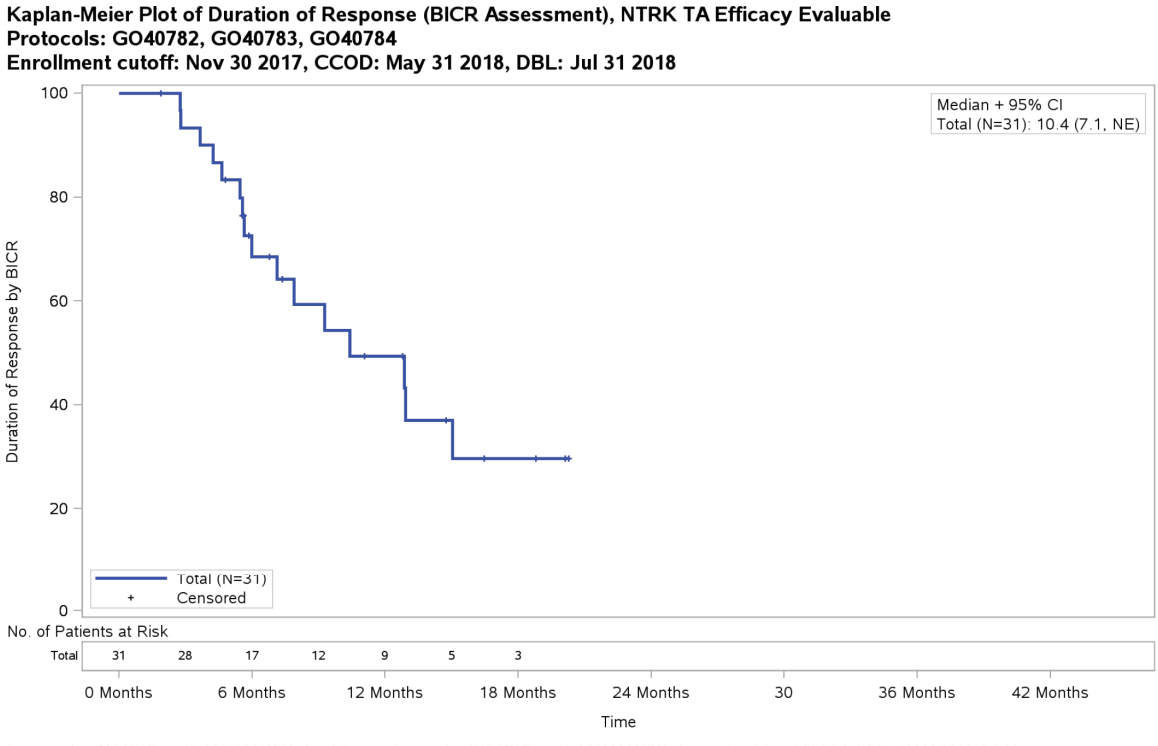
［5.3.5.3-2 t_ef_km_RSDRR1_NEE.out を再掲］

図 2.7.3.3.2.1-1 腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（BICR 評価, NTRK 有効性評価集団）



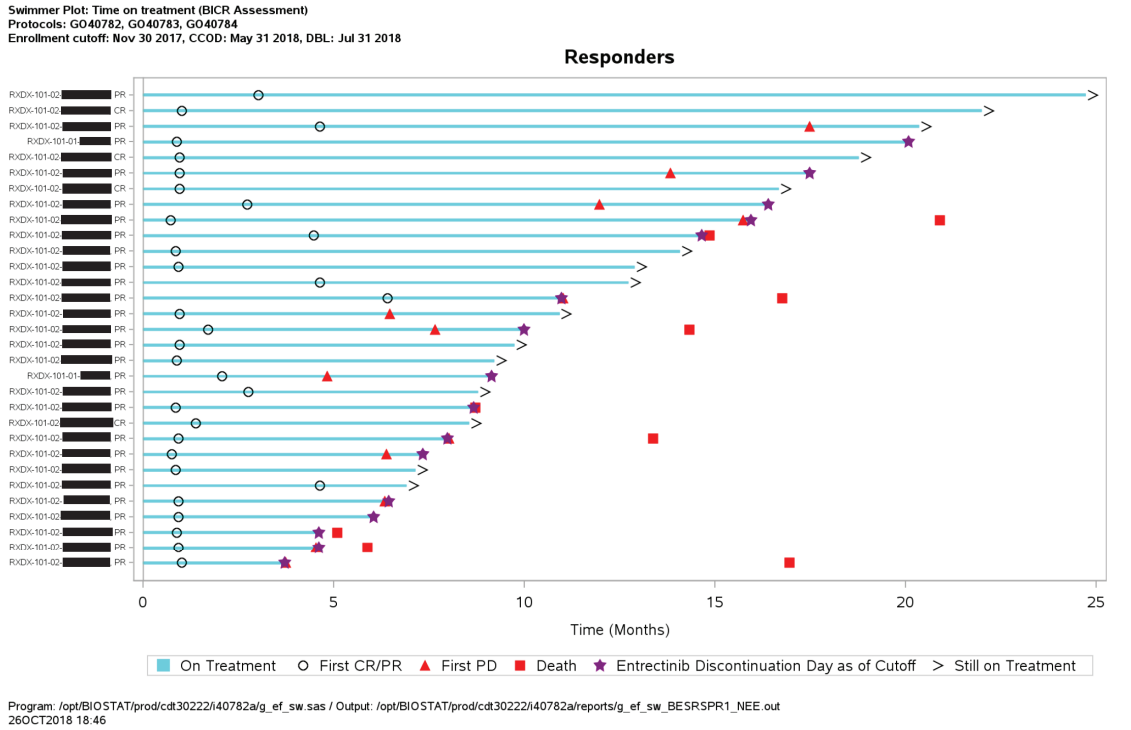
［5.3.5.3-2 g_ef_wf_sld_NEE.pdf を再掲］

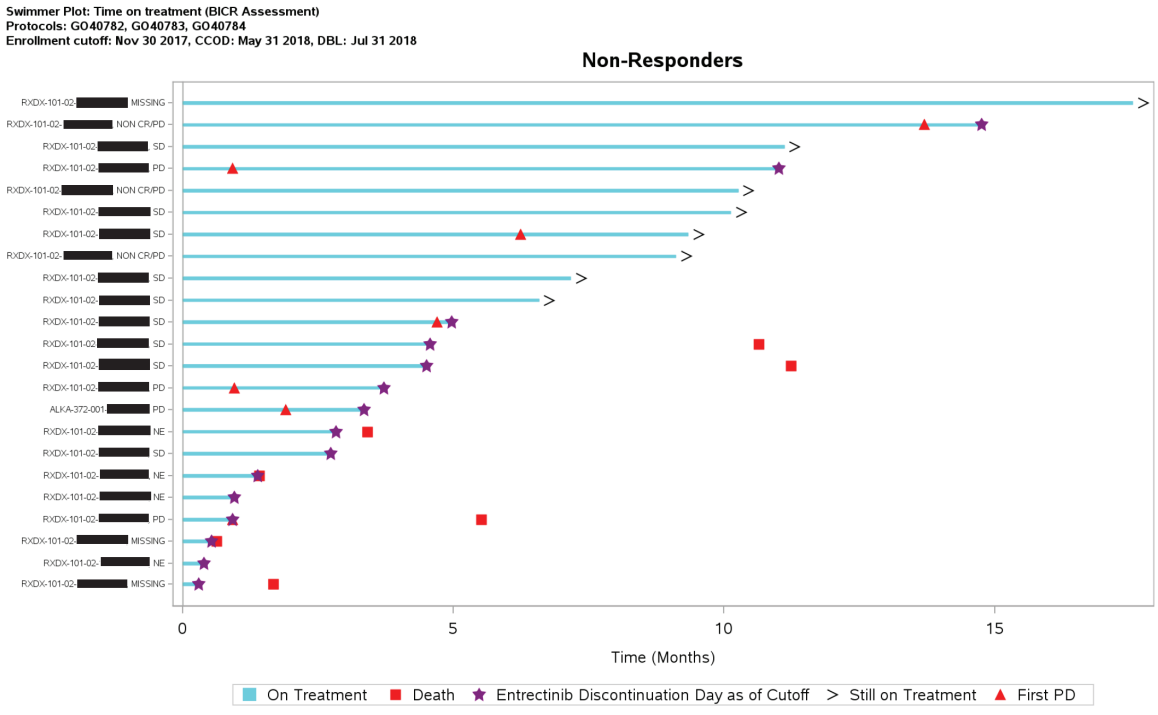
図 2.7.3.3.2.1-2 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価, NTRK 有効性評価集団）



［5.3.5.3-2 g_ef_km_RSDRR1_NEE.pdf を再掲］

図 2.7.3.3.2.1-3 奏効例及び非奏効例の swimmer plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）





［5.3.5.3-2 g_ef_sw_BESRSPR1_NEE.pdf を再掲］

2.7.3.3.2.2 PFS

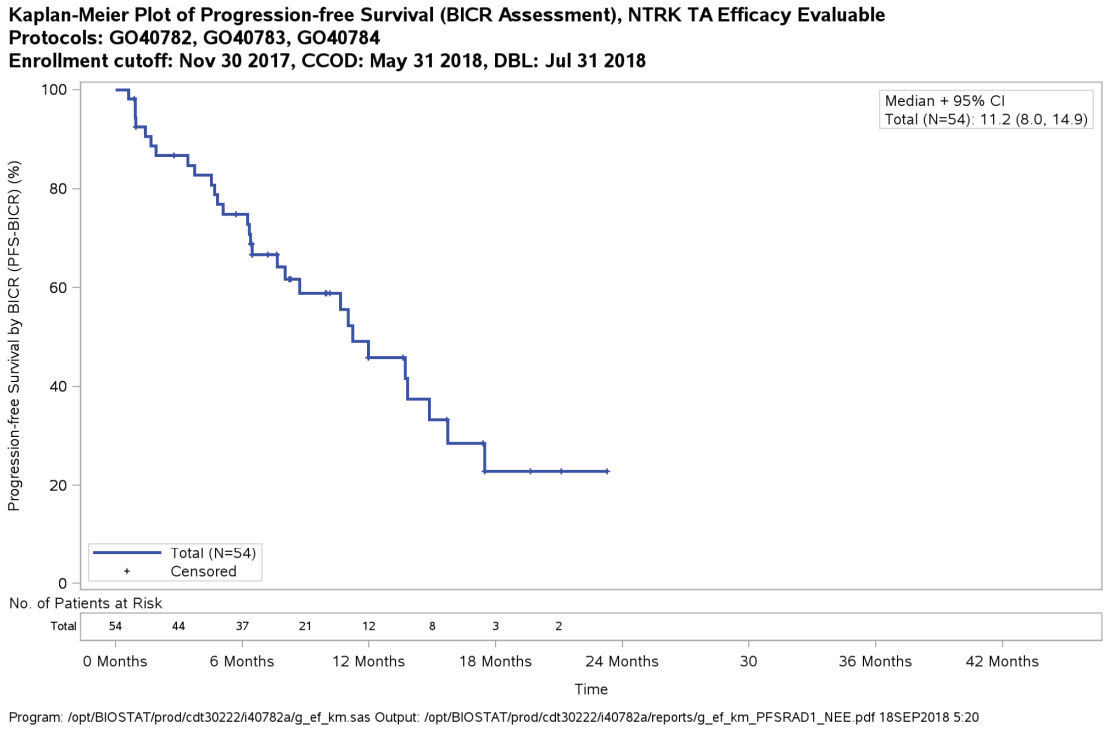
PFS（BICR 評価）の要約を表 2.7.3.6-11に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.2-1に示す。

NTRK 有効性評価集団54例の PFS（BICR 評価）の中央値は，11.2カ月（95%CI：8.0～14.9カ

月）であった。

主治医評価の PFS の中央値は，10.0カ月（95%CI：6.5～13.8カ月）であった（表 2.7.3.6-12）。

図 2.7.3.3.2.2-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）



［5.3.5.3-2 g_ef_km_PFSRAD1_NEE.pdf を再掲］

2.7.3.3.2.3 臨床的有用率

臨床的有用率（BICR 評価）の要約を表 2.7.3.6-13に示す。

CR（確定），PR（確定）又は本剤投与後6カ月以上 SD の被験者を本剤が臨床的に有用であると定義し，その被験者の割合を臨床的有用率とした。

NTRK 有効性評価集団54例の臨床的有用率（BICR 評価）は，64.8%（95%CI：50.62～77.32%）であった。

主治医評価の臨床的有用率は，70.4%（95%CI：56.39～82.02%）であった（表 2.7.3.6-14）。

2.7.3.3.2.4 脳内病変の病勢進行までの期間

脳内病変の病勢進行までの期間の要約を表 2.7.3.6-15に示す。

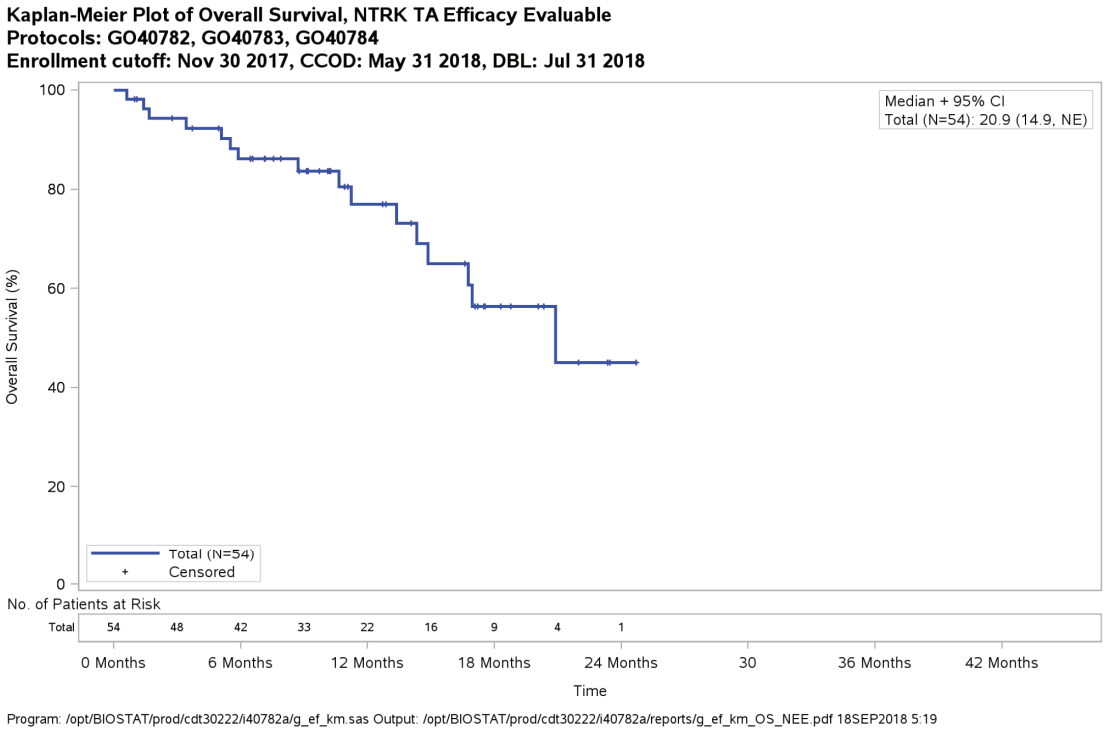
NTRK 有効性評価集団54例の脳内病変の病勢進行までの期間の中央値は，17.0カ月（95%CI：14.3カ月～評価不能）であった。

2.7.3.3.2.5 OS

OS の要約を表 2.7.3.6-16に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.5-1に示す。

NTRK 有効性評価集団54例の OS の中央値は，20.9カ月（95%CI：14.9カ月～評価不能）であった。

図 2.7.3.3.2.5-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（NTRK 有効性評価集団）



［5.3.5.3-2 g_ef_km_OS_NEE.pdf を再掲］

2.7.3.3.2.6 患者報告アウトカム

患者報告アウトカムは，ALKA 試験，STARTRK-1試験及び STARTRK-NG 試験では設定しなかったため，STARTRK-2試験の結果に基づき評価した。

初回投与前，各投与サイクルの Day 1投与前及び試験終了時に，被験者が回答した QOL に関する質問票に基づき，健康状態及び疾患状態を評価した。健康状態は，QLQ-C30を用いて評価し，疾患状態は QLQ-LC13（非小細胞肺癌患者のみ）及び QLQ-CR29（転移性大腸癌患者のみ）を用いて評価した。各スコアは，ベースラインからの変化量が10ポイントの場合は，臨床的に意味があるとした（表 2.7.3.6-2）。

各質問票の対象被験者数は，ベースライン時で QLQ-C30が51例，QLQ-LC13が9例，QLQ-CR29が3例であった。対象被験者数がベースライン時の半分以下となった時期は，QLQ-C30がサイクル11（23例），QLQ-LC13がサイクル9（4例），QLQ-CR29がサイクル5（1例）であった。各質問票の回答率（対象被験者数に対する回答した被験者数の割合）は，ベースライン時で QLQ-C30が94.1%，QLQ-LC13が100%，QLQ-CR29が100%であり，大半の評価時期でも回答率は 80% 以上と高かった（5.3.5.2-1 t_qs_compl_QC30CMPL_NEE，t_qs_compl_QL13CMPL_NTRKNSCLC_EE，t_qs_compl_QC29CMPL_NTRKMCRC_EE）。

ベースライン時の QLQ-C30のスコア（平均値）は，全般的健康状態が69.79，身体的活動性が74.17，役割活動性が67.01，認知活動性が84.72であり，全般的健康状態及び機能ドメインでは全体的に中程度～高い活動性スコアであった。症状ドメインのベースライン時スコアは，呼吸の困難さが17.36，疲労が34.26，痛みが25.69と中程度～低いスコアであった（5.3.5.2-1 t_qs_cfb_QC30SCE1_NEE，ah_sa1569_t_qs_cfb_QC30SCCF_NEE）。

本剤投与中の全般的健康状態及び身体的活動性は，大半の評価時期でベースライン時のスコアを維持又は改善する傾向が認められたが，10ポイント以内の変動であった。役割活動性も大半の評価時期でベースライン時のスコアを維持又は改善する傾向が認められ，サイクル10以降は大半の評価時期で臨床的に意味のある10ポイント以上の改善であった。認知活動性は大半の

評価時期でベースライン時のスコアから低下し悪化する傾向が認められたものの，サイクル20以外は臨床的に意味のある10ポイント以上の低下ではなかった（サイクル20は−11.11の低下，対象被験者数は6例）。

本剤投与中の症状スコアでは，呼吸の困難さは大半の評価時期でベースライン時のスコアから10ポイント以内の変動（増加，減少）であった。疲労はサイクル3以降のいずれの評価時期でもベースライン時のスコアから低下（改善）し，サイクル9以降は臨床的に意味のある10ポイント以上の低下であった。また，痛みはサイクル2以降のいずれの評価時期でもベースライン時のスコアから低下（改善）し，サイクル3，サイクル4，及びサイクル8以降のほとんどの評価時期で10ポイント以上の低下であった（5.3.5.2-1　t_qs_cfb_QC30SCE1_NEE，ah_sa1569_t_qs_cfb_QC30SCCF_NEE）。

疾患状態に関する患者報告アウトカム（QLQ-LC13，QLQ-CR29）は，5.3.5.2-1「8.1 PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN THE NTRK POPULATION」に詳述した。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

部分集団における結果を比較するため，ベースライン時の脳転移病変の有無別，日本人集団，がん種別，前治療の数別の成績を示す。

2.7.3.3.3.1　ベースライン時の脳転移病変の有無別の成績

(1) 脳転移病変の有無別の全身の有効性

ベースライン時の脳転移病変の有無別の有効性の要約を表 2.7.3.3.3.1-1に，脳転移病変の有無別の腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot を図 2.7.3.3.3.1-1に示す。

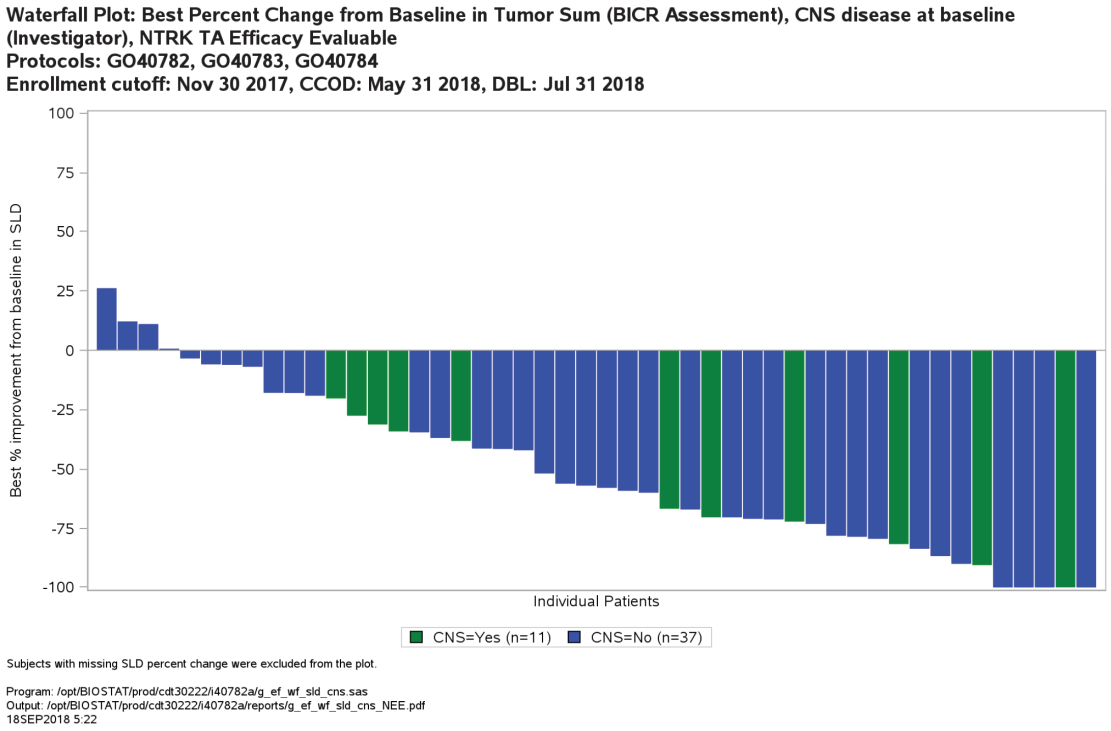
ベースライン時に主治医により脳転移病変ありと判断された被験者は12例，なしと判断された被験者は42例であった。脳転移病変ありの被験者での奏効率（BICR 評価）は，50.0%（95%CI：21.09～78.91%），奏効期間の中央値は評価不能（95%CI：4.2カ月～評価不能）であった。脳転移病変なしの被験者での奏効率（BICR 評価）は，59.5%（95%CI：43.28～74.37%），奏効期間の中央値は12.9カ月（95%CI：7.1カ月～評価不能）であった。

表 2.7.3.3.3.1-1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の有効性の要約（NTRK 有効性評価集団）

	NTRK 有効性評価集団	ベースライン時の脳転移病変	
		有	無
例数	54	12	42
奏効率			
奏効例数	31	6	25
奏効率	57.4%	50.0%	59.5%
95%CI	43.21～70.77%	21.09～78.91%	43.28～74.37%
最良総合効果			
CR	4 (7.4%)	0	4 (9.5%)
PR	27 (50.0%)	6 (50.0%)	21 (50.0%)
奏効期間			
解析対象例数	31	6	25
イベント数	16	3	13
奏効期間中央値	10.4カ月	NE	12.9カ月
95%CI	7.1カ月～NE	4.2カ月～NE	7.1カ月～NE
PFS			
イベント数	29	6	23
PFS 中央値	11.2カ月	7.7カ月	12.0カ月
95%CI	8.0～14.9カ月	4.7カ月～NE	8.7～15.7カ月
臨床的有用率			
臨床的有用例数	35	9	26
臨床的有用率	64.8%	75.0%	61.9%
95%CI	50.62～77.32%	42.81～94.51%	45.64～76.43%
OS			
イベント数	16	5	11
OS 中央値	20.9カ月	14.3カ月	20.9カ月
95%CI	14.9カ月～NE	5.1カ月～NE	16.8カ月～NE

OS 以外は，いずれも BICR 評価
NE：評価不能
［5.3.5.3-2 t_ef_boricr_NEE.out，t_ef_km_RSDRR1_NEE.out，t_ef_km_PFSRAD1_NEE.out，t_ef_cbricr_NEE.out，t_ef_km_OS_NEE.out，t_ef_boricr_BYCNS_NEE.out，t_ef_km2_RSDRR1_NEE.out，t_ef_km2_PFSRAD1_NEE.out，t_ef_cbricr_BYCNS_NEE.out，t_ef_km2_OS_NEE.out を改変］

図 2.7.3.3.3.1-1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）



［5.3.5.3-2 g_ef_wf_sld_NEE.pdf を再掲］

(2) 脳転移病変を有する被験者の脳内病変に対する有効性

ベースライン時に主治医により脳転移病変を有していると判断された被験者12例の内，BICR 評価により脳病変が確認された被験者は11例であった。これら11例の脳内病変の奏効率及び最良総合効果を表 2.7.3.3.3.1-2に，脳内病変の奏効期間の要約を表 2.7.3.6-17に，脳内病変の PFS を表 2.7.3.6-18示す。

脳転移病変を有する11例の脳内病変の奏効率（BICR 評価）は，54.5%（95%CI：23.38～83.25%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が3例（27.3%），PR が3例（27.3%）であった。脳内病変の奏効期間の中央値（BICR 評価）は評価不能（95%CI：5.0カ月～評価不能）であった。

脳内病変の PFS（BICR 評価）の中央値は，14.3カ月（95%CI：5.1カ月～評価不能）であった。

表 2.7.3.3.3.1-2　脳内病変の奏効率，最良総合効果の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

Intracranial Objective Response and Best Overall Response (BICR Assessment), CNS Disease at Baseline, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ST01 (N=1)	ST02 (N=10)	Total (N=11)
Responders	1 (100.0%)	5 (50.0%)	6 (54.5%)
Non-Responders	0	5 (50.0%)	5 (45.5%)
95% CI for Response Rates	(2.50, 100.00)	(18.71, 81.29)	(23.38, 83.25)
Complete Response (CR)	1 (100.0%)	2 (20.0%)	3 (27.3%)
Partial Response (PR)	0	3 (30.0%)	3 (27.3%)
Stable Disease (SD)	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Progressive Disease (PD)	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Non CR/PD	0	2 (20.0%)	2 (18.2%)
Missing or unevaluable	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)

Intracranial Best Overall Response is derived per RECIST 1.1. Not Evaluable/Not Done category includes patients having on-study scans that could not be evaluated and patients who discontinued prior to obtaining adequate scans to evaluate or confirm intracranial response. SD and NonCR/NonPD must be observed study day 35 or later, otherwise they count as NE. Intracranial objective response is defined as PR or CR confirmed by repeat-imaging at least 28 days following first documentation of response. Otherwise, the patient is considered to be a non-responder. Confidence Intervals (CI) are calculated using the Clopper-Pearson method.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_boricr.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_boricr_CNS_CNSR_NEE.out
24AUG2018 21:45

［5.3.5.3-2 t_ef_boricr_CNS_CNSR_NEE.out を再掲］

2.7.3.3.3.2 日本人集団の成績

STARTRK-2試験では，日本の施設で登録された患者を日本人として取り扱った。

(1) NTRK 有効性評価集団に含まれる日本人集団の成績

NTRK 有効性評価集団54例の内，日本人被験者は非小細胞肺癌の1例であった。本被験者の最良総合効果は BICR 評価，主治医評価のいずれも PR であった。奏効期間（BICR 評価）は7.36カ月（打ち切り），PFS（BICR 評価）は8.28カ月（打ち切り）であった。

(2) NTRK 有効性評価集団に含まれない日本人集団の成績

可能な限り多くの日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性患者の有効性を確認することを目的に，追加のデータカットオフを実施した。2018年5月31日までに STARTRK-2試験に登録されていた4例が，少なくとも2回以上の腫瘍評価された時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）でデータカットオフし，有効性を確認した。

NTRK 有効性評価集団の1例を含む日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性患者4例のがん種，最良総合効果を表 2.7.3.3.3.2-1に示す。

表 2.7.3.3.3.2-1 日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性患者のがん種，最良総合効果

がん種	最良総合効果	
	BICR 評価	主治医評価
非小細胞肺癌※	PR	PR
唾液腺癌（乳腺相似分泌癌）	PR	PR
唾液腺癌（乳腺相似分泌癌）	PR	CR
唾液腺癌（乳腺相似分泌癌）	PR	PR

※NTRK 有効性評価集団に含まれる患者

［5.3.5.3-1 lstborj.out，lstj_STR2.out を改変］

2.7.3.3.3.3 がん種別の有効性成績

NTRK 有効性評価集団54例のがん種別の奏効率の要約を表 2.7.3.3.3.3-1に示す。いずれのがん種でも奏効例が認められた。

表 2.7.3.3.3.3-1　がん種別の奏効率の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

	統合解析					ALKA 試験			STARTRK-1試験			STARTRK-2試験		
がん種	例数	奏効例	奏効率 (95%CI)	CR	PR	例数	奏効例	奏効率 (95%CI)	例数	奏効例	奏効率 (95%CI)	例数	奏効例	奏効率 (95%CI)
乳癌	6	5	83.3% (35.88～99.58%)	2	3							6	5	83.3% (35.88～99.58%)
大腸癌	4	1	25.0% (0.63～80.59%)	0	1	1	0	0% (0.00～97.50%)				3	1	33.3% (0.84～90.57%)
乳腺相似分泌癌	7	6	85.7% (42.13～99.64%)	1	5				1	1	100.0% (2.50～100.00%)	6	5	83.3% (35.88～99.58%)
非小細胞肺癌	10	7	70.0% (34.75～93.33%)	1	6				1	1	100.0% (2.50～100.00%)	9	6	66.7% (29.93～92.51%)
神経内分泌腫瘍	3	1	33.3% (0.84～90.57%)	0	1							3	1	33.3% (0.84～90.57%)
婦人科癌	2	1	50.0% (1.26～98.74%)	0	1							2	1	50.0% (1.26～98.74%)
胆管細胞癌	1	1	100.0% (2.50～100.00%)	0	1							1	1	100.0% (2.50～100.00%)
膵癌	3	2	66.7% (9.43～99.16%)	0	2							3	2	66.7% (9.43～99.16%)
肉腫	13	6	46.2% (19.22～74.87%)	0	6							13	6	46.2% (19.22～74.87%)
甲状腺癌	5	1	20.0% (0.51～71.64%)	0	1							5	1	20.0% (0.51～71.64%)

［5.3.5.3-2 t_ef_rsp_tum_NEE.out ， 5.3.5.3-1 t_ef_rsp_tum_NEE_ALKA.out，t_ef_rsp_tum_NEE_ST1.out，t_ef_rsp_tum_NEE_ST2.out を改変］

2.7.3.3.3.4 前治療の数別の有効性成績

NTRK 有効性評価集団54例の前治療の数別の奏効率を表 2.7.3.3.3.4-1に示す。なお，前治療の数には補助療法（術前，術後）は含めていない。

前治療の数が4超である1例を除き，いずれの前治療の数においても，奏効例が認められた。

表 2.7.3.3.3.4-1 前治療の数別の奏効率（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

前治療の数	例数	奏効例数	奏効率(%)	(95%CI)
0	20	13	65.0	(40.78-84.61)
1	11	5	45.5	(16.75-76.62)
2	14	9	64.3	(35.14-87.24)
3	4	1	25.0	(0.63-80.59)
4	4	3	75.0	(19.41-99.37)
>4	1	0	0.0	(0.00-97.50)
全体	54	31	57.4	(43.21-70.77)

［5.3.5.3-2 t_ef_rsp_sub を改変］

2.7.3.3.3.5 初発 CNS 腫瘍の成績

初発 CNS 腫瘍の有効性は，RECIST に基づく有効性解析とは別の解析として Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria に基づき解析した。

初発 CNS 腫瘍の被験者6例の内，奏効を示した被験者は1例であり，その奏効期間は2.79カ月，PFS は6.34カ月であった（5.3.5.3-2 l_ef_rsp_bicr_rano_ne_PBT_NENTRK）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

(1) 成人の推奨用法・用量

NTRK 融合遺伝子陽性固形がんにおける本剤の用法・用量は，600 mg の1日1回連日経口投与が妥当であると判断した。その設定根拠は，2.7.2.3.6.1に詳述した。

(2) 小児の推奨用法・用量

小児の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんにおける本剤の用法・用量は，300 mg/m^{2}の1日1回連日経口投与が妥当であると判断した。その設定根拠は，2.7.2.3.6.2に詳述した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

長期投与時の有効性及び耐薬性を検討するための試験は実施していない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた試験の選択基準及び除外基準

	STARTRK-2試験	STARTRK-1試験	ALKA 試験
選択基準	NTRK1/2/3，ROS1又は ALK 遺伝子再構成陽性で，これらの遺伝子がそれぞれ機能性 TrkA/B/C，ROS1 又は ALK キナーゼドメインを有する融合タンパク質に変換されると予測され，かつ第2の癌誘発遺伝子（EGFR，KRAS 等）が併存しない局所進行固形癌又は遠隔転移を有する固形癌であることが，組織診又は細胞診により確定診断された患者である。遺伝子再構成の診断では Ignyta 社の CAP/CLIA 認定検査機関で実施又は核酸ベースの診断・検査法を用いて，中央検査機関以外の CLIA 認定若しくはこれと同等の基準で認定された診断・検査機関で実施する。	組織診又は細胞診により，再発又は局所進行又は遠隔転移を有する固形癌であることが確定診断され，他の有効な標準療法がない，又は標準療法が忍容でないか適切でない患者。	TrkA，TrkB，TrkC，ROS1，ALK 遺伝子変異陽性で，組織診又は細胞診により進行又は遠隔転移を有する固形癌であることが確定診断され，他の有効な標準療法がない，又は標準療法が使用できないか適切でない患者。
	中央検査機関以外での分子検査に基づいて本治験に登録された患者については，Ignyta 社の CAP／CLIA 認定検査機関で行なう独立中央分子検査のため，登録後，保存腫瘍組織又は（医学的に禁忌でない限り）新鮮な腫瘍組織の提出が必要である。	検査に供する腫瘍組織は，用量漸増コホートでは必須ではないが，拡大コホートでは（臨床的に可能であれば）入手できることが望ましい。CNS の病変以外では再生検を許容するが，患者へのリスクは最小限にしなくてはならない（例　経皮的生検）。	検査のための腫瘍組織が入手可能である。
	RECIST v1.1を用いた実施医療機関での評価で，測定可能病変を有する。	RECIST v1.1を用いた実施医療機関での評価で，測定可能病変を有する。	
	無症候性又は過去に治療されてコントロールされた CNS の病変（軟膜髄膜癌腫症を含む）を有する患者は組入れ可能とする。非酵素誘導性の抗てんかん薬（non-EIAED）であれば，発作予防のための使用は可能とする。過去に EIAED を服用していたが中止した患者では，その中止期間が entrectinib 投与開始までに少なくとも2週間以上あること。患者が抗てんかん薬を必要とする場合，CYP3A4誘導性でないレベチラセタム，バルプロ酸，ガバペンチン，	無症候性でコントロールされた CNS の病変は組入れ可能とする。非酵素誘導性の抗てんかん薬（non-EIAED）であれば，発作予防のための使用は可能とする。過去に EIAED を服用していたが中止した患者では，その中止期間が entrectinib 投与開始までに少なくとも2週間以上あること。患者が抗てんかん薬を必要とする場合，CYP3A4誘導性でないレベチラセタム，バルプロ酸，ガバペンチン，トピラマート又はラコサミド等の non-EIAED の使用を可	無症候性でコントロールされた CNS の病変は組入れ可能とする。非酵素誘導性の抗てんかん薬（non-EIAED）であれば，発作予防のための使用は可能とする。ステロイドの投与が必要ない，又は一定用量（デキサメタゾンを1日4 mg 以下，又は相当量）で少なくとも2週間の使用が必要な患者は適格とする。

トピラマート又はラコサミド等の non-EIAED の使用を可能とする。デキサメタゾンや他のグルココルチコイド等，中程度の CYP450誘導剤は，治験責任医師等の判断で使用を可能とする。ステロイドの投与が必要な患者は，entrectinib 投与開始前に2週間以上用量が安定若しくは減量中であること。	能とする。デキサメタゾンや他のグルココルチコイド等，中程度の CYP450誘導剤は，治験責任医師等の判断で使用を可能とする。ステロイドの投与が必要な患者は，entrectinib 投与開始前に2週間以上用量が安定若しくは減量中であること。	
前治療歴のある患者であっても組入れ可能とする［ただし，Trk，ROS1又は ALK 遺伝子再構成陽性の腫瘍を有する患者（NSCLC 以外の患者のみ）で，該当する Trk，ROS1又は ALK 阻害剤（既承認薬又は治験薬）の前治療歴を有する被験者の組み入れは認められない］。	クリゾチニブ，セリチニブ，治験薬を含む前治療歴のある患者は許容する。 殺細胞性化学療法の終了から本剤投与開始までに少なくとも2～4週間経過している（ニトロソウレア，マイトマイシン C，リポソーム封入ドキソルビシンでは少なくとも6週間経過している）。毒性の発現がない場合，非殺細胞性抗癌剤は最終投与から本剤投与開始までに7日間経過している。抗体の標的療法は最終投与から本剤投与開始までに少なくとも4週間経過している。	前治療歴のある患者であっても組入れ可能とする［ただし，Trk，ROS1又は ALK 遺伝子再構成陽性の腫瘍を有する患者（NSCLC 以外の患者のみ）で，該当する Trk，ROS1又は ALK 阻害剤（既承認薬又は治験薬）の前治療歴を有する被験者の組み入れは認められない］。抗癌剤の最終投与から本剤投与開始までに少なくとも4週間又は毒性の発現がない場合は半減期の5倍の期間が経過している（ニトロソウレア，マイトマイシン C，リポソーム封入ドキソルビシンでは少なくとも6週間経過している）。
直前の化学療法や低分子薬による標的療法の終了のそれぞれから entrectinib 投与開始までに2週間又は半減期の5倍の期間（いずれか短い方）が経過している。 抗体療法の終了から entrectinib 投与開始までに4週間以上経過している。		
	直前の抗癌治療によるすべての急性期毒性反応（脱毛症を除く）が，NCI CTCAE (Version 4.03) Grade 1以下又はベースライン時の検査値まで回復している。	直前の抗癌治療によるすべての急性期毒性反応（脱毛症を除く）が，NCI CTCAE (Version 4.03) Grade 1以下又はベースライン時の検査値まで回復している。
放射線療法の終了から entrectinib 投与開始までに14日以上経過している場合は組入れ可能とする。脳放射線療法を受けた患者では，全脳放射線療法の終了から entrectinib 投与開始までに14日超，及び／又は定位放射線	放射線療法の終了から entrectinib 投与開始までに14日以上経過している場合は組入れ可能とする。脳放射線療法を受けた患者では，全脳放射線療法の終了から entrectinib 投与開始までに14日超，及び／又は定位放射線	骨髄能の25%を超えない範囲での放射線療法は許容する。

手術の終了から7日以上経過している。	手術の終了から7日以上経過している。	
18歳以上である。	18歳以上である。	18歳以上である。
ECOG パフォーマンスステータスが2以下，かつ最短推定余命が4週間以上である。	最短推定余命が3カ月以上である。 ECOG パフォーマンスステータスが2以下である。	最短推定余命が3カ月以上である。 ECOG パフォーマンスステータスが2以下である。
以下に定義する十分な肝機能を有する。 ・血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST；血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）］及び血清 ALT［血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）］が基準値上限（ULN）の3 倍以下である。肝転移が認められる場合はULN の5 倍以下である。 ・血清総ビリルビンが ULN の2倍以下である。ジルベール症候群の病歴がある患者及び／又は孤発性の間接ビリルビン増加が認められる患者は組入れ可能とする。	ベースラインの検査値がプロトコール記載の基準を満たす。	ベースラインの検査値がプロトコール記載の基準を満たす。
妊娠可能な女性は，スクリーニング期間中の血清妊娠検査結果が陰性であること。また，治験中の授乳及び妊娠計画は認められない。避妊手術を受けたか，閉経後でなければ妊娠可能とみなされる。閉経とは，別の医学的理由（抗悪性腫瘍治療による無月経など）がなく12カ月以上月経がない状態と定義される。	妊娠可能な女性は，スクリーニング期間中の血清妊娠検査結果が陰性であること。また，治験中の授乳及び妊娠計画は認められない。 妊娠可能な女性は，治験中妊娠を避けることに同意し，治験参加前，参加中及び投与中止後90日間は少なくとも2種類の効果的な避妊法を使用する。妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性は，スクリーニング期間から投与中止後90日間は，適切な方法で避妊し子供を作らないようにする。	妊娠可能な女性及び男性は，治験中妊娠を避け，治験参加前，参加中及び投与中止後90日間は少なくとも2種類の効果的な避妊法を使用することに同意する。
噛み砕いたり，粉砕したり，カプセルを開けたりすることなく，entrectinib をそのまま嚥下できる。	噛み砕いたり，粉砕したり，カプセルを開けたりすることなく，entrectinib をそのまま嚥下できる。	噛み砕いたり，粉砕したり，カプセルを開けたりすることなく，entrectinib をそのまま嚥下できる。
規定されている来院，投与計画，臨床検査及び他の試験手順に従う意思がある。	規定されている来院，投与計画，臨床検査及び他の試験手順に従う意思がある。	規定されている来院，投与計画，臨床検査及び他の試験手順，指示に従う意思，能力がある。
患者（又は代諾者）が，entrectinib 投与開始前に治験	IRB/IEC が承認した説明同意文書に同意できる。	IEC が承認した説明同意文書に署名し日付を記入してい

	に関するすべての必要事項を説明されたことを示す同意文書に署名し日付を記入している。		る。
除外基準	他の治療的臨床試験に現在参加している。	他の治療的臨床試験に現在参加している。	他の治療的臨床試験に現在登録されている。
	Trk，ROS1又は ALK 遺伝子再構成陽性の腫瘍を有する患者で，該当する阻害剤（既承認薬又は治験薬）の前治療歴がある。 また，ALK 又は ROS1遺伝子再構成陽性の NSCLC で，画像評価で CNS 病変のみに病勢進行がみられる患者に限り，クリゾチニブによる前治療歴があっても組入れ可能とする。この場合，その他の ALK 又は ROS1 阻害剤による前治療歴があってはならない。	Entrectinib の前投与歴がある。	
	Entrectinib による治療が適切であると考えられる固形癌患者ではあるが，安全性又は有効性の判定を妨げる可能性がある別の癌の病歴がある。	直近3年以内に治療を要するがんであった（皮膚の扁平上皮又は基底細胞癌及び完全に除去した局所の腫瘍は除く）。	現在も活動中の二次がん。ただし，適切に治療されている皮膚の扁平上皮又は基底細胞癌，円錐切除された子宮頸がん，表在性膀胱がんは除く。他のがん罹患歴がある場合は，寛解後5年以上経過していること。
	Entrectinib 投与開始前に実施した手術からの十分に回復しておらず，entrectinib の安全性又は有効性の判定を妨げる可能性がある。	Entrectinib 投与開始前に実施した手術から十分に回復していない。	Entrectinib 投与開始4週以内に，診断目的の手術でない大きな手術を実施した。
	Entrectinib の安全性又は有効性の判定を妨げる可能性のある何らかの状態（過去3カ月以内）が認められる（例えば，心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈／末梢動脈バイパス移植，症候性うっ血性心不全，脳血管発作又は一過性脳虚血発作，脳卒中，症候性徐脈，薬物療法を要するコントロール不良の不整脈）。	過去6カ月以内に次のような状態が認められる。 （例えば，心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈／末梢動脈バイパス移植，症候性うっ血性心不全，脳血管発作又は一過性脳虚血発作，脳卒中，症候性徐脈，薬物療法を要するコントロール不良の不整脈）	過去6カ月以内に次のような状態が認められる。 （例えば，心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈／末梢動脈バイパス移植，症候性うっ血性心不全，脳血管発作又は一過性脳虚血発作，肺塞栓症，深部静脈血栓症）
	薬剤誘発性以外の QTc 延長の病歴がある（例えば，24時間以上間隔を空けて実施した ECG 測定で，QTc が連続して500ミリ秒を超えている）。	薬剤誘発性以外の QTc 延長の病歴がある（例えば，24時間以上間隔を空けて実施した ECG 測定で，QTc が連続して450ミリ秒を超えている）。	QTc 延長の病歴がある（例えば，QTc が450ミリ秒を超えることが複数回ある）。

トルサード ド ポアントのリスク因子となる病歴がある（例えば，QT 延長症候群の家族歴）。	トルサード ド ポアントのリスク因子となる病歴がある（例えば，QT 延長症候群の家族歴）。	トルサード ド ポアントのリスク因子となる病歴がある（例えば，QT 延長症候群の家族歴）。 妊娠中又は授乳中の女性
Grade 2以上の末梢性ニューロパチーを有する。	Grade 2以上の末梢性ニューロパチーを有する。	
Entrectinib の安全性又は有効性の評価を妨げる可能性のある活動性感染症（細菌性，真菌性又はウイルス性感染。ヒト免疫不全ウイルス陽性を含む）を有する。	活動性感染症（細菌性，真菌性又はウイルス性感染。ヒト免疫不全ウイルス陽性を含む）を有する。	活動性感染症（細菌性，真菌性又はウイルス性感染。ヒト免疫不全ウイルス陽性を含む）を有する。
薬物吸収に影響を及ぼし得る活動性胃腸疾患（クローン病，潰瘍性大腸炎，短腸症候群等）又は他の吸収不良症候群を有する。	薬物吸収に影響を及ぼし得る胃腸疾患（クローン病，潰瘍性大腸炎，短腸症候群等）又は他の吸収不良症候群を有する。	薬物吸収に影響を及ぼし得る活動性胃腸疾患（クローン病，潰瘍性大腸炎，短腸症候群等）又は他の吸収不良症候群を有する。 胃腸の潰瘍を有する。 酸素補給を要する。 MRI 又は造影 CT スキャン検査により症候性脳転移又は軟膜病変が判明している。
間質性肺疾患又は間質性線維症を有する，又は TKI に起因する肺臓炎の病歴がある。ただし，放射線誘発性肺障害は本除外基準には含めない。	間質性肺疾患又は間質性線維症を有する，又は TKI に起因する肺臓炎の病歴がある。	間質性肺疾患又は間質性線維症を有する。
下記のいずれかに該当する。 ・治験参加あるいは治験薬投与によりリスクが増大する可能性がある，その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・治験結果の解釈を妨げる可能性のある，その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・治験参加が不適切と治験責任医師等が判断する。 ・治験実施計画に目的が損なわれる可能性があると治験責任医師等及び／又は治験依頼者が判断する。	下記のいずれかに該当する。 ・治験参加あるいは治験薬投与によりリスクが増大する可能性がある，その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・治験結果の解釈を妨げる可能性のある，その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・治験参加が不適切と治験責任医師等が判断する。 ・治験実施計画に目的が損なわれる可能性があると治験責任医師等及び／又は治験依頼者が判断する。	下記のいずれかに該当する。 ・治験参加あるいは治験薬投与によりリスクが増大する可能性がある，その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・治験結果の解釈を妨げる可能性のある，その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・治験参加が不適切と治験責任医師等が判断する。 ・治験実施計画に目的が損なわれる可能性があると治験責任医師等及び／又は治験依頼者が判断する。

表 2.7.3.6-2 有効性評価項目の定義

評価項目	定義
奏効率	解析対象集団中の奏効例（確定完全奏効［CR］，確定部分奏効［PR］の例数）の割合。 効果の確定は，最初の奏効より4週以上経過後に再度奏効が確認されたものとする。以下の場合は，非奏効例とする。 ・確定の奏効が得られない被験者 ・ベースライン又はベースライン後の腫瘍評価がない被験者 ・本剤投与後にベースライン後の腫瘍評価を実施しないで中止した被験者
奏効期間	奏効（CR 又は PR）を最初に確認した日から病勢進行を確認した日又は理由を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間。 奏効期間は奏効例のみ算出した。病勢進行又は死亡が確認できない被験者は，データカットオフ日前の最終腫瘍評価日で打ち切りとする。
最良総合効果	治験薬投与開始から病勢進行までの間に記録された，RECIST v1.1に基づく腫瘍縮小効果で最良の評価。 最良総合効果が CR 又は PR の場合は，最初の確認日から4週以上経過後に再度確認する必要がある。安定（SD）は，初回投与後，少なくとも5週間 SD の基準を満たす必要がある。それ以外の場合，最良総合効果は評価不能（NE）となる。また，ベースライン後の画像が入手不可能ですべての時点の画像が揃わない場合も NE となる。非標的病変のみ有する場合は，RECIST v1.1に基づき，CR，non-CR/non-PD，PD 又は NE として評価する。
臨床的有用率	確定 CR 又は確定 PR であった被験者又は本剤投与後6カ月以上 SD であった被験者を臨床的有用とし，解析対象集団中の臨床的有用である被験者の割合。 ただし，ベースライン後の腫瘍評価がない被験者，本剤投与後にベースライン後の腫瘍評価を実施しないで中止した被験者は臨床的有用に該当しないものとする。
脳内病変の病勢進行までの期間	治験薬投与開始から画像評価により脳内病変の病勢進行を確認した日又は理由を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間。 画像評価により脳内病変の病勢進行は，脳内の新病変の出現又は RECIST v1.1に基づくいずれかの脳内病変の進行と定義する。脳内病変の病勢進行又は死亡が確認できない被験者は，データカットオフ日前の最終腫瘍評価日で打ち切りとする。
PFS	治験薬投与開始から病勢進行又は理由を問わない死亡のいずれか早い日までの期間。 病勢進行又は死亡が確認できない被験者は，データカットオフ日前の最終腫瘍評価日で打ち切りとする。また次のような打ち切りに関するルールを適用する。 ・投与後に関する情報が何ら得られない被験者は，初回投与日で打ち切りとする。 ・フローアップができない又はフォローアップの中止を希望する被験者は，データカットオフ日前の生存確認ができた日で打ち切りとする。
OS	治験薬投与開始から理由を問わない死亡日までの期間。解析時点で生存している被験者は，データカットオフ日前の生存確認ができた日で打ち切りとする。また次のような打ち切りに関するルールを適用する。 ・投与後に関する情報が何ら得られない被験者は，初回投与日で打ち切りとする。 ・フローアップができない又はフォローアップの中止を希望する被験者は，データカットオフ日前の生存確認ができた日で打ち切りとする。

評価項目	定義
脳内病変の奏効率	脳内病変（BICR 評価による標的病変，非標的病変，又は両方）のみ RECIST v1.1に基づき腫瘍縮小効果を評価した，その奏効率。 脳内病変の確定 CR，確定 PR を脳内の奏効例とする。
脳内病変の奏効期間	脳内病変だけの奏効期間。
脳内病変の PFS	脳内病変だけの PFS。
患者報告アウトカム	患者報告アウトカムはすべて0～100のスコアで報告する。 QLQ-C30，QLQ-13，QLQ-29は，各ドメイン及び項目を線形変換して各評価時点のスコアを0～100 の範囲に標準化する。 機能/QOL は100が考え得る最もよい状態であることを表し，症状は100が最も重度であることを表す。 項目内又はドメイン内でベースラインからの変化量が10ポイントの場合は，臨床的に意味がある。 ・機能ドメイン及び全般的な QOL ベースラインからの変化量が10ポイント以上増加した場合は改善 ベースラインからの変化量が10ポイント以上減少した場合は悪化 上記以外は安定 ・症状ドメイン及び単一項目 ベースラインからの変化量が10ポイント以上減少した場合は改善 ベースラインからの変化量が10ポイント以上増加した場合は悪化 上記以外は安定

表 2.7.3.6-3　人口統計学的特性の要約（NTRK 有効性評価集団）

Demographic and Baseline Characteristics, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Sex				
n	1	2	51	54
Male	0	1 (50.0%)	21 (41.2%)	22 (40.7%)
Female	1 (100.0%)	1 (50.0%)	30 (58.8%)	32 (59.3%)
Age (years)				
n	1	2	51	54
Mean	75.0	44.0	57.2	57.0
Std	NE	2.8	14.4	14.4
Median	75.0	44.0	58.0	57.5
Q1, Q3	75.0, 75.0	42.0, 46.0	48.0, 67.0	48.0, 67.0
Min, Max	75, 75	42, 46	21, 83	21, 83
Age group (years)				
n	1	2	51	54
< 65	0	2 (100.0%)	32 (62.7%)	34 (63.0%)
>= 65	1 (100.0%)	0	19 (37.3%)	20 (37.0%)
Ethnicity				
n	0	2	51	53
Hispanic or Latino	0	0	4 (7.8%)	4 (7.5%)
Not Hispanic or Latino	0	2 (100.0%)	43 (84.3%)	45 (84.9%)
Not Stated	0	0	3 (5.9%)	3 (5.7%)
Unknown	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Race				
n	1	2	51	54
Asian	0	0	7 (13.7%)	7 (13.0%)
White	1 (100.0%)	2 (100.0%)	40 (78.4%)	43 (79.6%)
Not Reported	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)

Demographic and Baseline Characteristics, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Weight (kg)				
n	1	2	51	54
Mean	52.00	68.80	74.26	73.64
Std	NE	2.12	18.17	17.94
Median	52.00	68.80	73.50	72.57
Q1, Q3	52.00, 52.00	67.30, 70.30	61.00, 84.50	61.00, 81.90
Min, Max	52.0, 52.0	67.3, 70.3	36.7, 130.2	36.7, 130.2
Height (cm)				
n	1	2	50	53
Mean	150.00	172.65	168.80	168.59
Std	NE	10.82	10.74	10.88
Median	150.00	172.65	167.62	167.60
Q1, Q3	150.00, 150.00	165.00, 180.30	158.00, 178.00	158.00, 178.00
Min, Max	150.0, 150.0	165.0, 180.3	150.0, 191.8	150.0, 191.8
BSA (m2)				
n	1	2	51	54
Mean	1.47	1.84	1.85	1.85
Std	NE	0.09	0.26	0.26
Median	1.47	1.84	1.88	1.87
Q1, Q3	1.47, 1.47	1.77, 1.90	1.69, 2.02	1.69, 2.00
Min, Max	1.5, 1.5	1.8, 1.9	1.2, 2.5	1.2, 2.5
BMI (kg/m^2)				
n	1	2	50	53
Mean	23.11	23.26	25.83	25.68
Std	NE	3.62	5.40	5.30
Median	23.11	23.26	24.64	24.43
Q1, Q3	23.11, 23.11	20.70, 25.82	23.01, 29.29	23.01, 28.88
Min, Max	23.1, 23.1	20.7, 25.8	15.9, 41.1	15.9, 41.1

Demographic and Baseline Characteristics, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
ECOG				
n	1	2	51	54
0	0	0	23 (45.1%)	23 (42.6%)
1	1 (100.0%)	2 (100.0%)	22 (43.1%)	25 (46.3%)
2	0	0	6 (11.8%)	6 (11.1%)
History of Smoking				
n	0	2	51	53
No	0	0	30 (58.8%)	30 (56.6%)
Yes	0	2 (100.0%)	21 (41.2%)	23 (43.4%)
Current	0	0	6 (28.6%)	6 (26.1%)
Former	0	2 (100.0%)	15 (71.4%)	17 (73.9%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dm.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dm_NEE.out
27NOV2018 10:33 Page 3 of 3

［5.3.5.3-2 t_dm_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-4 疾患特性の要約（NTRK 有効性評価集団）

Disease Characteristics and History, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	STO1 (N=2)	STO2 (N=51)	Total (N=54)
Primary Diagnosis				
n	1	2	51	54
Breast	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)
Cancers of Lung	0	1 (50.0%)	0	1 (1.9%)
Colon Cancer	1 (100.0%)	0	0	1 (1.9%)
Colorectal cancer (CRC)	0	0	3 (5.9%)	3 (5.6%)
Mammary analogue secretory carcinoma	0	1 (50.0%)	0	1 (1.9%)
Neuroendocrine tumors	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
Non-small cell lung cancer (NSCLC)	0	0	9 (17.6%)	9 (16.7%)
Other - Anaplastic Thyroid	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Other - Angiosarcoma	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Other - Cholangiocarcinoma	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Other - Endometrioid carcinoma	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Other - MASC	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
Other - MASC of Thyroid	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Other - Pancreatic carcinoma	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Other - Secretory Breast	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
Other - gastrointestinal stromal tumor	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Other - pancreatic carcinoma	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Ovarian	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Papillary thyroid	0	0	3 (5.9%)	3 (5.6%)
Salivary gland tumors	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)
Sarcomas	0	0	9 (17.6%)	9 (16.7%)
Non-CRC GI (e.g., pancreatic, cholangiocarcinoma)	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Other - Follicular Dendritic Cell Sarcoma	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Other - Malignant peripheral nerve sheath tumor	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Other - Pancreatic ductal adenocarcinoma	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)

Patients may have multiple sites of metastases at baseline.

Disease Characteristics and History, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Histology				
n	1	0	51	52
ADENOCARCINOMA	0	0	18 (35.3%)	18 (34.6%)
HISTOLOGICAL	1 (100.0%)	0	0	1 (1.9%)
NEUROENDOCRINE	0	0	3 (5.9%)	3 (5.8%)
SPINDLE CELL	0	0	6 (11.8%)	6 (11.5%)
SQUAMOUS-CELL CARCINOMA	0	0	2 (3.9%)	2 (3.8%)
CARCINOMAS WITH PLEOMORPHIC, SARCOMATOID, OR SARCOMATOUS ELEMENTS	0	0	2 (3.9%)	2 (3.8%)
UNCLASSIFIED CARCINOMA/ UNDIFFERENTIATED CARCINOMA	0	0	3 (5.9%)	3 (5.8%)
OTHER	0	0	17 (33.3%)	17 (32.7%)
Time Since Diagnosis (Months)				
n	0	2	51	53
Mean	NE	60.50	58.61	58.68
Std	NE	63.50	86.04	84.83
Median	NE	60.50	21.40	21.40
Q1, Q3	NE	15.60, 105.40	12.00, 71.80	12.20, 71.80
Min, Max	NE - NE	15.6, 105.4	2.1, 433.1	2.1, 433.1

Patients may have multiple sites of metastases at baseline.

Disease Characteristics and History, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Stage at Initial Diagnosis				
n	0	2	51	53
0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
IA	0	0	4 (7.8%)	4 (7.5%)
IB	0	0	2 (3.9%)	2 (3.8%)
IIA	0	0	5 (9.8%)	5 (9.4%)
IIB	0	0	3 (5.9%)	3 (5.7%)
III	0	1 (50.0%)	0	1 (1.9%)
IIIA	0	0	5 (9.8%)	5 (9.4%)
IIIB	0	0	5 (9.8%)	5 (9.4%)
IIIC	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
IV	0	1 (50.0%)	20 (39.2%)	21 (39.6%)
UNKNOWN	0	0	5 (9.8%)	5 (9.4%)
Extent of Disease				
n	1	2	51	54
LOCALLY ADVANCED	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
METASTATIC DISEASE	1 (100.0%)	2 (100.0%)	49 (96.1%)	52 (96.3%)
Metastatic Sites				
Bone	0	1 (50.0%)	16 (31.4%)	17 (31.5%)
Brain	0	1 (50.0%)	11 (21.6%)	12 (22.2%)
Liver	1 (100.0%)	0	20 (39.2%)	21 (38.9%)
Lung	0	2 (100.0%)	31 (60.8%)	33 (61.1%)
Lymph Nodes	0	1 (50.0%)	29 (56.9%)	30 (55.6%)
Skin	0	0	3 (5.9%)	3 (5.6%)
Other	1 (100.0%)	1 (50.0%)	13 (25.5%)	15 (27.8%)

Patients may have multiple sites of metastases at baseline.

Disease Characteristics and History, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Tumor Type (High Level)				
n	1	2	51	54
BREAST	0	0	6 (11.8%)	6 (11.1%)
CHOLANGIOCARCINOMA	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
CRC	1 (100.0%)	0	3 (5.9%)	4 (7.4%)
GYNECOLOGICAL	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
NEUROENDOCRINE	0	0	3 (5.9%)	3 (5.6%)
NSCLC	0	1 (50.0%)	9 (17.6%)	10 (18.5%)
PANCREATIC	0	0	3 (5.9%)	3 (5.6%)
SALIVARY (MASC)	0	1 (50.0%)	6 (11.8%)	7 (13.0%)
SARCOMA	0	0	13 (25.5%)	13 (24.1%)
THYROID	0	0	5 (9.8%)	5 (9.3%)

Patients may have multiple sites of metastases at baseline.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dm_dh.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dm_dh_NEE.out
31OCT2018 17:37 Page 4 of 4

［5.3.5.3-2 t_dm_dh_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-5 遺伝子融合及び腫瘍の種類の要約（NTRK 有効性評価集団）

Gene Fusion and Tumor Classification, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Gene Fusion Tumor Type (High Level) Tumor Type (Low Level)	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
NTRK1				
BREAST	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
BREAST (NON-SECRETORY)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
GI - CRC	1 (100.0%)	0	1 (2.0%)	2 (3.7%)
CRC	1 (100.0%)	0	1 (2.0%)	2 (3.7%)
GI - NON-CRC	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)
CHOLANGIOCARCINOMA	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
PANCREATIC	0	0	3 (5.9%)	3 (5.6%)
HEAD AND NECK	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
PAPILLARY THYROID	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
SARCOMA	0	0	7 (13.7%)	7 (13.0%)
CERVICAL ADENOSARCOMA	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
FOLLICULAR DENDRITIC CELL SARCOMA	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
SARCOMA (NOS)	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)
THORACIC	0	1 (50.0%)	5 (9.8%)	6 (11.1%)
NSCLC	0	1 (50.0%)	5 (9.8%)	6 (11.1%)
NTRK2				
NEUROENDOCRINE	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
NEUROENDOCRINE	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
NTRK3				
BREAST	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)
BREAST (SECRETORY)	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)
GI - CRC	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
CRC	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
GYNECOLOGICAL	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
ENDOMETRIOID	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
OVARIAN	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
HEAD AND NECK	0	1 (50.0%)	10 (19.6%)	11 (20.4%)
MASC	0	1 (50.0%)	6 (11.8%)	7 (13.0%)
PAPILLARY THYROID	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
THYROID - OTHER	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
NEUROENDOCRINE	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
NEUROENDOCRINE	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)

Patient diagnosis and tumor histology are mapped by the sponsor to a high-level and low-level term.

Gene Fusion and Tumor Classification, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Gene Fusion Tumor Type (High Level) Tumor Type (Low Level)	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
SARCOMA	0	0	6 (11.8%)	6 (11.1%)
DEDIFFERENTIATED CHONDROSARCOMA	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
GIST	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
MPNST	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
SARCOMA (NOS)	0	0	3 (5.9%)	3 (5.6%)
THORACIC	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)
NSCLC	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)

Patient diagnosis and tumor histology are mapped by the sponsor to a high-level and low-level term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dm_gene.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dm_gene_NEE.out
08SEP2018 0:56　Page 2 of 2

［5.3.5.3-2 t_dm_gene_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-6　前治療歴の要約（NTRK 有効性評価集団）

Previous Cancer Treatments, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Any previous therapy	1 (100.0%)	2 (100.0%)	45 (88.2%)	48 (88.9%)
Any chemotherapy	1 (100.0%)	2 (100.0%)	43 (84.3%)	46 (85.2%)
Any Immunotherapy	0	1 (50.0%)	6 (11.8%)	7 (13.0%)
Any targeted therapy	1 (100.0%)	1 (50.0%)	11 (21.6%)	13 (24.1%)
Any hormonal therapy	0	0	9 (17.6%)	9 (16.7%)
Prior lines of therapy				
n	1	2	51	54
0	0	0	20 (39.2%)	20 (37.0%)
1	0	0	11 (21.6%)	11 (20.4%)
2	0	0	14 (27.5%)	14 (25.9%)
3	1 (100.0%)	0	3 (5.9%)	4 (7.4%)
4	0	2 (100.0%)	2 (3.9%)	4 (7.4%)
>4	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
Any previous radiotherapy	0	1 (50.0%)	35 (68.6%)	36 (66.7%)
Any previous surgeries	0	2 (100.0%)	41 (80.4%)	43 (79.6%)

Lines of therapy are determined from the time of metastatic disease diagnosis. Patients may have received other therapies in the adjuvant or neo-adjuvant setting that would not count as a line of therapy in this population.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_cm_prior.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_cm_prior_NEE.out
27NOV2018 4:52 Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_cm_prior_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-7　ベースライン時の脳転移病変の要約（NTRK 有効性評価集団）

Baseline CNS Disease, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Baseline CNS lesions by investigator				
n	1	2	51	54
Measurable	0	1 (50.0%)	1 (2.0%)	2 (3.7%)
Present	0	0	10 (19.6%)	10 (18.5%)
Absent	1 (100.0%)	1 (50.0%)	40 (78.4%)	42 (77.8%)
Any prior radiotherapy of the brain				
n	1	2	51	54
Yes	0	0	7 (13.7%)	7 (13.0%)
No	1 (100.0%)	2 (100.0%)	44 (86.3%)	47 (87.0%)
Time from end of prior radiotherapy to first dose				
n	0	0	7	7
<2 months	0	0	2 (28.6%)	2 (28.6%)
2 - <6 months	0	0	4 (57.1%)	4 (57.1%)
>=6 months	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
Prior CNS Disease Treatment	0	0	3 (5.9%)	3 (5.6%)
Whole Brain Radiotherapy	0	0	2 (3.9%)	2 (3.7%)
Whole Brain +/- Stereotactic Radiotherapy	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)

Patients with history of CNS disease include those having prior surgery and/or radiation to the CNS, but not presenting with CNS lesions at baseline per the RECIST 1.1 Investigator assessment.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dm_cns.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dm_cns_NEE.out
18SEP2018 5:22 Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_dm_cns_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-8 治験薬の投与状況の要約（NTRK 有効性評価集団）

Study Treatment Exposure, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Number of Cycles received [1]				
n	1	2	51	54
Mean	5.00	17.00	12.33	12.37
StdDev	NE	8.49	9.41	9.32
Median	5.00	17.00	11.00	11.00
Q1,Q3	5.00,5.00	11.00,23.00	6.00,16.00	6.00,16.00
Min, Max	5.0,5.0	11.0,23.0	1.0,49.0	1.0,49.0
Total number of doses missed				
n	1	2	51	54
Mean	1.00	0.00	3.59	3.41
StdDev	NE	0.00	7.10	6.94
Median	1.00	0.00	1.00	1.00
Q1,Q3	1.00,1.00	0.00,0.00	1.00,3.00	0.00,3.00
Min, Max	1.0,1.0	0.0,0.0	0.0,34.0	0.0,34.0
Total cumulative dose (mg)				
n	1	2	51	54
Mean	170400.00	267300.00	139101.96	144429.63
StdDev	NE	168149.99	90092.68	93810.85
Median	170400.00	267300.00	126400.00	131400.00
Q1,Q3	170400.00,170400.00	148400.00,386200.00	72000.00,201000.00	73600.00,201000.00
Min, Max	170400.0,170400.0	148400.0,386200.0	5400.0,364200.0	5400.0,386200.0
Treatment duration (months)				
n	1	2	51	54
Mean	3.34	14.60	9.17	9.27
StdDev	NE	7.74	5.97	6.05
Median	3.34	14.60	8.77	8.94
Q1,Q3	3.34,3.34	9.13,20.07	4.57,12.88	4.57,12.88
Min, Max	3.3,3.3	9.1,20.1	0.3,24.7	0.3,24.7

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day. Dose intensity is a percentage based on total actual dose / total planned dose.

Study Treatment Exposure, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Dose intensity (%)				
n	1	2	51	54
Mean	98.87	97.16	84.92	85.64
StdDev	NE	11.58	16.65	16.52
Median	98.87	97.16	90.98	91.27
Q1,Q3	98.87,98.87	88.97,105.35	67.91,99.60	72.80,99.60
Min, Max	98.9,98.9	89.0,105.3	40.5,100.0	40.5,105.3

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day. Dose intensity is a percentage based on total actual dose / total planned dose.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ex.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ex_NEE.out
09OCT2018 5:57 Page 2 of 2

［5.3.5.3-2 t_ex_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-9　奏効率，最良総合効果の要約（主治医評価，NTRK 有効性評価集団）

Overall Efficacy: Objective Response and Best Overall Response (Investigator Assessment), NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Responders	1 (100.0%)	2 (100.0%)	26 (51.0%)	29 (53.7%)
Non-Responders	0	0	25 (49.0%)	25 (46.3%)
95% CI for Response Rates	(2.50, 100.00)	(15.81, 100.00)	(36.60, 65.25)	(39.61, 67.38)
Complete Response (CR)	0	0	5 (9.8%)	5 (9.3%)
Partial Response (PR)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	21 (41.2%)	24 (44.4%)
Stable Disease (SD)	0	0	15 (29.4%)	15 (27.8%)
Progressive Disease (PD)	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)
Non CR/PD	0	0	0	0
Missing or unevaluable	0	0	6 (11.8%)	6 (11.1%)

Best Overall Response is derived per RECIST 1.1. Not Evaluable/Not Done category includes patients having on-study scans that could not be evaluated and patients who discontinued prior to obtaining adequate scans to evaluate or confirm response. SD and NonCR/NonPD must be observed study day 35 or later, otherwise they count as NE. Objective response is defined as PR or CR confirmed by repeat-imaging at least 28 days following first documentation of response. Otherwise, the patient is considered to be a non-responder. Confidence Intervals (CI) are calculated using the Clopper-Pearson method.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_borinv.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_borinv_NEE.out
24AUG2018 21:56 Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_borinv_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-10　奏効期間の要約（主治医評価，NTRK 有効性評価集団）

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Duration of Response (Investigator Assessment), NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Response Duration - Investigator

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=26)	Total (N=29)
Patients included in analysis	1 (100.0%)	2 (100.0%)	26 (100.0%)	29 (100.0%)
Patients with event (%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	15 (57.7%)	18 (62.1%)
Earliest contributing event				
Disease Progression	1	2	13	16
Death	0	0	2	2
Patients without event (%)	0	0	11 (42.3%)	11 (37.9%)
Time to event (months)				
Median	2.6	11.7	8.3	8.3
95% CI for Median	NE	(4.6, 18.8)	(6.2, 14.8)	(6.2, 14.8)
25% and 75%-ile	2.6, 2.6	4.6, 18.8	5.6, 14.8	5.5, 14.8
Range	2.6 to 2.6	4.6 to 18.8	2.8 to 20.1*	2.6 to 20.1*
6 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	15	16
Event free probability	NE	0.50	0.72	0.68
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.55, 0.90)	(0.51, 0.85)
9 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	8	9
Event free probability	NE	0.50	0.45	0.44
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.23, 0.67)	(0.24, 0.65)
12 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	7	8
Event free probability	NE	0.50	0.45	0.44
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.23, 0.67)	(0.24, 0.65)
18 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	1	2
Event free probability	NE	0.50	0.20	0.24
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.00, 0.42)	(0.03, 0.44)

Summaries of Duration of Response (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_RSDRI_NEE.out
24AUG2018 22:03 Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_km_RSDRI_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-11 PFS の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Progression-free Survival (BICR Assessment), NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Earliest Contributing Event to BICR PFS

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Patients with event (%)	1 (100.0%)	1 (50.0%)	27 (52.9%)	29 (53.7%)
Earliest contributing event				
Disease Progression	1	1	18	20
Death	0	0	9	9
Patients without event (%)	0	1 (50.0%)	24 (47.1%)	25 (46.3%)
Time to event (months)				
Median	1.9	NE	11.2	11.2
95% CI for Median	NE	(4.8, NE)	(8.0, 14.9)	(8.0, 14.9)
25% and 75%-ile	1.9, 1.9	4.8, NE	6.3, 17.5	5.1, 17.5
Range	1.9 to 1.9	4.8 to 19.6*	0.6 to 23.3*	0.6 to 23.3*
6 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	36	37
Event free probability	NE	0.50	0.77	0.75
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.66, 0.89)	(0.63, 0.87)
9 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	20	21
Event free probability	NE	0.50	0.60	0.59
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.46, 0.75)	(0.45, 0.73)
12 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	11	12
Event free probability	NE	0.50	0.46	0.46
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.30, 0.63)	(0.30, 0.62)
18 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	2	3
Event free probability	NE	0.50	0.20	0.23
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.03, 0.38)	(0.06, 0.40)

Summaries of Time-to-Event (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_PFSRAD1_NEE.out
14SEP2018 21:31 Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_km_PFSRAD1_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-12　PFS の要約（主治医評価，NTRK 有効性評価集団）

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Progression-free Survival (Investigator Assessment), NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Earliest Contributing Event to Investigator PFS

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Patients with event (%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	31 (60.8%)	34 (63.0%)
Earliest contributing event				
Disease Progression	1	2	24	27
Death	0	0	7	7
Patients without event (%)	0	0	20 (39.2%)	20 (37.0%)
Time to event (months)				
Median	3.5	13.2	10.3	10.0
95% CI for Median	NE	(6.7, 19.6)	(6.4, 13.8)	(6.5, 13.8)
25% and 75%-ile	3.5, 3.5	6.7, 19.6	4.5, 15.6	4.5, 15.6
Range	3.5 to 3.5	6.7 to 19.6	0.6 to 23.3*	0.6 to 23.3*
6 Months				
Patients remaining at risk	NE	2	34	36
Event free probability	NE	1.00	0.70	0.69
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.57, 0.82)	(0.57, 0.82)
9 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	19	20
Event free probability	NE	0.50	0.53	0.52
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.39, 0.68)	(0.38, 0.66)
12 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	10	11
Event free probability	NE	0.50	0.40	0.40
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.25, 0.56)	(0.25, 0.55)
18 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	3	4
Event free probability	NE	0.50	0.23	0.24
95% CI	NE	(0.00, 1.00)	(0.07, 0.38)	(0.09, 0.39)

Summaries of Duration of Response (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_PFSINV_NEE.out
24AUG2018 22:07 Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_km_PFSINV_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-13　臨床的有用率の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

Overall Efficacy: Clinical Benefit Rate (BICR Assessment), NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Clinical Benefit Rate	0	2 (100.0%)	33 (64.7%)	35 (64.8%)
95% CI	(0.00, 97.50)	(15.81, 100.00)	(50.07, 77.57)	(50.62, 77.32)

Clinical benefit rate includes all patients with CR or PR plus patients with SD for at least 6 months after start of entrectinib. Otherwise, the patient is considered to not have clinical benefit. Confidence Intervals (CI) are calculated using the Clopper-Pearson method.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_cbricr.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_cbricr_NEE.out
24AUG2018 21:35　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_cbricr_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-14　臨床的有用率の要約（主治医評価，NTRK 有効性評価集団）

Overall Efficacy: Clinical Benefit (Investigator Assessment), NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Clinical Benefit Rate	1 (100.0%)	2 (100.0%)	35 (68.6%)	38 (70.4%)
95% CI	(2.50, 100.00)	(15.81, 100.00)	(54.11, 80.89)	(56.39, 82.02)

Clinical benefit rate includes all patients with CR or PR plus patients with SD for at least 6 months after start of entrectinib. Otherwise, the patient is considered to not have clinical benefit. Confidence Intervals (CI) are calculated using the Clopper-Pearson method.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_cbrinv.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_cbrinv_NEE.out
24AUG2018 22:00　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_cbrinv_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-15　脳内病変の病勢進行までの期間の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

Kaplan-Meier Event-Free Rates for time to CNS Progression by BICR Assessment, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Earliest Contributing Event to CNS PFS

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Patients with event (%)	0	0	17 (33.3%)	17 (31.5%)
Earliest contributing event				
Disease Progression	0	0	1	1
Death	0	0	16	16
Patients without event (%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	34 (66.7%)	37 (68.5%)
Time to event (months)				
Median	NE	NE	17.0	17.0
95% CI for Median	NE	NE	(14.3, NE)	(14.3, NE)
25% and 75%-ile	NE	NE	11.2, NE	11.2, NE
Range	3.5* to 3.5*	9.4* to 19.6*	0.6 to 23.3*	0.6 to 23.3*
6 Months				
Patients remaining at risk	NE	2	37	39
Event free probability	NE	1.00	0.83	0.84
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.72, 0.94)	(0.74, 0.94)
9 Months				
Patients remaining at risk	NE	2	24	26
Event free probability	NE	1.00	0.80	0.81
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.68, 0.92)	(0.69, 0.92)
12 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	16	17
Event free probability	NE	1.00	0.72	0.73
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.57, 0.87)	(0.59, 0.88)
18 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	4	5
Event free probability	NE	1.00	0.44	0.47
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.23, 0.66)	(0.26, 0.68)

Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_CNSPFS_NEE.out
18SEP2018 5:25　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_km_CNSPFS_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-16　OS の要約（NTRK 有効性評価集団）

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Overall Survival, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Overall Survival

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Patients with event (%)	0	0	16 (31.4%)	16 (29.6%)
Earliest contributing event				
Death	0	0	16	16
Patients without event (%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	35 (68.6%)	38 (70.4%)
Time to event (months)				
Median	NE	NE	20.9	20.9
95% CI for Median	NE	NE	(14.9, NE)	(14.9, NE)
25% and 75%-ile	NE	NE	13.4, NE	13.4, NE
Range	3.7* to 3.7*	10.2* to 20.1*	0.6 to 24.7*	0.6 to 24.7*
6 Months				
Patients remaining at risk	NE	2	40	42
Event free probability	NE	1.00	0.85	0.86
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.75, 0.95)	(0.77, 0.96)
9 Months				
Patients remaining at risk	NE	2	31	33
Event free probability	NE	1.00	0.83	0.84
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.72, 0.94)	(0.73, 0.94)
12 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	21	22
Event free probability	NE	1.00	0.76	0.77
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.62, 0.90)	(0.64, 0.90)
18 Months				
Patients remaining at risk	NE	1	8	9
Event free probability	NE	1.00	0.54	0.56
95% CI	NE	(1.00, 1.00)	(0.36, 0.73)	(0.38, 0.75)

Summaries of Duration of Response (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_OS_NEE.out
24AUG2018 21:40 Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_km_OS_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-17　脳内病変の奏効期間の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Intracranial Duration of Response (BICR Assessment), CNS BICR Measurable Disease, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Intracranial Response Duration - BICR

	ST01 (N=1)	ST02 (N=3)	Total (N=4)
Patients included in analysis	1 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)
Patients with event (%)	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)
Earliest contributing event			
Death	0	1	1
Patients without event (%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
Time to event (months)			
Median	NE	NE	NE
95% CI for Median	NE	(5.0, NE)	(5.0, NE)
25% and 75%-ile	NE	5.0, NE	5.0, NE
Range	18.8* to 18.8*	3.7* to 6.8*	3.7* to 18.8*
6 Months			
Patients remaining at risk	1	1	2
Event free probability	1.00	0.50	0.67
95% CI	(1.00, 1.00)	(0.00, 1.00)	(0.13, 1.00)
9 Months			
Patients remaining at risk	1	NE	1
Event free probability	1.00	NE	0.67
95% CI	(1.00, 1.00)	NE	(0.13, 1.00)
12 Months			
Patients remaining at risk	1	NE	1
Event free probability	1.00	NE	0.67
95% CI	(1.00, 1.00)	NE	(0.13, 1.00)
18 Months			
Patients remaining at risk	1	NE	1
Event free probability	1.00	NE	0.67
95% CI	(1.00, 1.00)	NE	(0.13, 1.00)

Summaries of Duration of Response (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_RSDRIC_CNSM_NEE.out
24AUG2018 21:49

［5.3.5.3-2 t_ef_km_RSDRIC_CNSM_NEE.out を再掲］

表 2.7.3.6-18　脳内病変の PFS の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Intracranial Progression-free Survival (BICR Assessment), CNS Disease at Baseline, NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Earliest Contributing Intracranial Response Event to BICR PFS

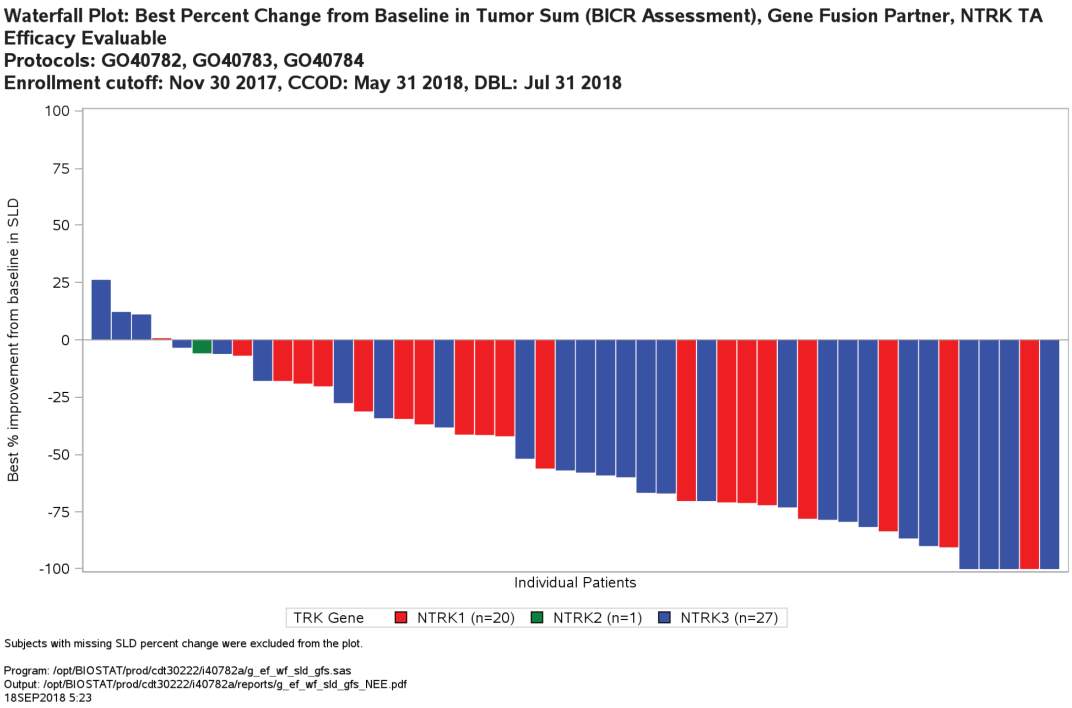
	ST01 (N=1)	ST02 (N=10)	Total (N=11)
Patients with event (%)	0	5 (50.0%)	5 (45.5%)
Earliest contributing event			
Disease Progression	0	1	1
Death	0	4	4
Patients without event (%)	1 (100.0%)	5 (50.0%)	6 (54.5%)
Time to event (months)			
Median	NE	14.3	14.3
95% CI for Median	NE	(5.1, 14.3)	(5.1, NE)
25% and 75%-ile	NE	5.1, 14.3	5.1, NE
Range	19.6* to 19.6*	1.4 to 14.3	1.4 to 19.6*
6 Months			
Patients remaining at risk	1	5	6
Event free probability	1.00	0.57	0.61
95% CI	(1.00, 1.00)	(0.25, 0.89)	(0.31, 0.91)
9 Months			
Patients remaining at risk	1	2	3
Event free probability	1.00	0.57	0.61
95% CI	(1.00, 1.00)	(0.25, 0.89)	(0.31, 0.91)
12 Months			
Patients remaining at risk	1	1	2
Event free probability	1.00	0.57	0.61
95% CI	(1.00, 1.00)	(0.25, 0.89)	(0.31, 0.91)
18 Months			
Patients remaining at risk	1	NE	1
Event free probability	1.00	NE	0.31
95% CI	(1.00, 1.00)	NE	(0.00, 0.76)

Summaries of Duration of Response (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_ICPFS_CNS_NEE.out
24AUG2018 21:50　Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_km_ICPFS_CNS_NEE.out を再掲］

図 2.7.3.6-1 融合遺伝子パートナー別腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）



［5.3.5.3-2 g_ef_wf_sld_gfs_NEE.pdf を再掲］

ロズリートレクカプセル100 mg
ロズリートレクカプセル200 mg
（エヌトレクチニブ）

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

中外製薬株式会社

略語一覧

略号	英名	和名
AEGT	Roche Standard MedDRA Adverse Event Grouped Terms	ロシュ標準 MedDRA 有害事象集団分類
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CNS	central nervous system	中枢神経系
DLT	dose limited toxicity	用量制限毒性
ECG	electrocardiography	心電図検査
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
HLGT	High Level Group Terms	高レベルグループ用語
HLT	High Level Term	高レベル用語
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国立がん研究所 有害事象共通用語規準
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase	神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
PT	preferred terms	基本語
QD	once daily	1日1回投与
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcB	QTc corrected by Bazett's	Bazett 法の補正 QT 間隔
QTcF	QTc corrected by Fridericia’s	Fridericia 法の補正 QT 間隔
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	ROS 癌原遺伝子1，受容体チロシンキナーゼ
RP2D	recommended Phase 2 dose	第2相推奨用量
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TRK	tropomyosin receptor kinases	トロポミオシン受容体キナーゼ

目次

頁

2.7.4 臨床的安全性 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 8
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 9
2.7.4.1.1.2.1 有害事象の定義 9
2.7.4.1.1.2.2 有害事象の評価基準 11
2.7.4.1.1.2.3 有害事象の収集 12
2.7.4.1.1.2.4 死亡 13
2.7.4.1.1.2.5 注目すべき有害事象 13
2.7.4.1.1.2.6 用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）の定義 14
2.7.4.1.1.2.7 休薬・減量基準及び中止基準 14
2.7.4.1.1.2.8 統合解析 17
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 20
2.7.4.1.3.2 ベースライン時の特性 22
2.7.4.1.3.3 原疾患の前治療 23
2.7.4.2 有害事象 24
2.7.4.2.1 有害事象の解析 24
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 25
2.7.4.2.1.1.1 全 Grade の有害事象 25
2.7.4.2.1.1.2 Grade 3 以上の有害事象 26
2.7.4.2.1.2 死亡 26
2.7.4.2.1.2.1 すべての死亡 26
2.7.4.2.1.2.2 死亡に至った有害事象 27
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.3.1 重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 31
2.7.4.2.1.4.1 用量制限毒性（DLT） 31
2.7.4.2.1.4.2 本剤の投与中止に至った有害事象 31
2.7.4.2.1.4.3 本剤の休薬に至った有害事象 32
2.7.4.2.1.4.4 本剤の減量に至った有害事象 32
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 33
2.7.4.2.1.5.1 注目すべき有害事象の分析 33

2.7.4.2.1.6 日本人患者の安全性 40
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 42
2.7.4.3 臨床検査値の評価 42
2.7.4.3.1 血液学的臨床検査値 42
2.7.4.3.2 化学的臨床検査値 42
2.7.4.3.2.1 肝臓の臨床検査値 42
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 43
2.7.4.4.1 バイタルサイン 43
2.7.4.4.2 体重及び BMI（Body Mass Index） 43
2.7.4.4.3 心電図検査 44
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 47
2.7.4.5.1 内因性要因 47
2.7.4.5.1.1 年齢 47
2.7.4.5.1.2 ECOG 49
2.7.4.5.1.3 ベースライン時の CNS 転移の有無 50
2.7.4.5.2 外因性要因 50
2.7.4.5.2.1 地域 50
2.7.4.5.3 薬物相互作用 51
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 51
2.7.4.5.5 過量投与 51
2.7.4.5.6 薬物乱用 51
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 52
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 52
2.7.4.6 市販後データ 52
2.7.4.7 付録 52

図一覧

図 2.7.4.1.1.2.8-1 統合安全性解析のための患者集団及び解析セット 18

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた試験一覧 8
表 2.7.4.1.1.2.1-1 有害事象の定義 9
表 2.7.4.1.1.2.1-2 因果関係が否定できない有害事象の定義 11
表 2.7.4.1.1.2.2-1 有害事象の評価基準及び有害事象の読替え用語集 12
表 2.7.4.1.1.2.3-1 有害事象の収集範囲 12
表 2.7.4.1.1.2.5-1 注目すべき有害事象の定義 14
表 2.7.4.1.1.2.7-1 休薬・減量基準及び中止基準 15
表 2.7.4.1.2-1 各試験の患者の内訳（試験毎） 18
表 2.7.4.1.2-2 曝露状況の要約（統合解析）(安全性解析対象集団) 19
表 2.7.4.1.2-3 曝露状況の要約（試験毎）(安全性解析対象集団) 19
表 2.7.4.1.3.1-1 人口統計学的特性（統合解析）（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4.1.3.1-2 人口統計学的特性（試験毎）(安全性解析対象集団) 21
表 2.7.4.1.3.3-1 原疾患の前治療／療法（統合解析）（安全性解析対象集団） 24
表 2.7.4.2.1-1 本剤の安全性プロファイルの概要（統合解析）（安全性解析対象集団） 24
表 2.7.4.2.1-2 本剤の安全性プロファイルの概要（試験毎）（安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4.2.1.2.1-1 死亡理由の内訳（統合解析）（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4.2.1.2.1-2 死亡理由の内訳（STARTRK-2 試験）（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4.2.1.2.2-1 因果関係別死亡に至った有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4.2.1.2.2-2 因果関係別死亡に至った有害事象（STARTRK-2 試験）（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4.2.1.5.1-1 認知障害の有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2.1.5.1-2 末梢性感覚ニューロパチーの有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4.2.1.5.1-3 異常感覚の有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4.2.1.5.1-4 運動失調の有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4.2.1.5.1-5 失神（統合解析）（安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4.2.1.5.1-6 うっ血性心不全の有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団） 38
表 2.7.4.2.1.6-1 日本人患者の内訳（STARTRK-2 試験） 40
表 2.7.4.2.1.6-2 日本人と日本人以外のいずれかで 20%以上に認められた有害事象一覧（日本人/日本人以外）（STARTRK-2 試験） 41
表 2.7.4.2.1.6-3 本剤の安全性プロファイルの概要（日本人）（STARTRK-2 試験） 42
表 2.7.4.4.2-1 Grade 別体重変化（統合解析）（安全性解析対象集団） 43
表 2.7.4.4.2-2 BMI のベースライン値とベースライン後最高値のシフトテーブル（ベース

ライン時の BMI 毎）（統合解析）（安全性解析対象集団） 44
表 2.7.4.4.3-1 ECG のベースライン値とベースライン後最高値の集計(3 回連続測定)（STARTRK-2 試験）（安全性解析対象集団） 45
表 2.7.4.4.3-2 ECG のベースライン時評価とベースライン後最高値評価の集計(単回測定)（STARTRK-2 試験）（安全性解析対象集団） 46
表 2.7.4.4.3-3 ECG のベースライン時評価とベースライン後最高値評価の集計（統合解析）（安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4.5.1.1-1 年齢別の安全性プロファイルの概要（統合解析）（安全性解析対象集団） 48
表 2.7.4.5.1.1-2 25%以上に認められた因果関係別有害事象の一覧（統合解析） 48
表 2.7.4.5.1.2-1 ベースライン時の ECOG performance status 別の安全性プロファイルの概要（統合解析）（安全性解析対象集団） 49
表 2.7.4.5.1.3-1 ベースライン時の CNS 有無別の安全性プロファイルの概要（統合解析）（安全性解析対象集団） 50
表 2.7.4.5.2.1-1 地域別の安全性プロファイルの概要（統合解析）（安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4.7-1 10%以上に認められた因果関係別有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団） 53
表 2.7.4.7-2 10%以上に認められた因果関係別有害事象（STARTRK-2）（安全性解析対象集団） 57
表 2.7.4.7-3 10%以上に認められた全 Grade/Grade 3 以上別の有害事象（統合解析） 60
表 2.7.4.7-4 10%に認められた全 Grade/Grade 3 以上別有害事象（STARTRK-2 試験） 64
表 2.7.4.7-5 死亡例の一覧（統合解析） 67
表 2.7.4.7-6 因果関係別重篤な有害事象の集計（統合解析）（安全性解析対象集団） 71
表 2.7.4.7-7 因果関係別重篤な有害事象の集計（STARTRK-2 試験）（安全性解析対象集団） 77
表 2.7.4.7-8 因果関係別投与中止に至った有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団） 81
表 2.7.4.7-9 因果関係別投与中止に至った有害事象（STARTRK-2 試験）（安全性解析対象集団） 83
表 2.7.4.7-10 因果関係別休薬に至った有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団） 84
表 2.7.4.7-11 因果関係別休薬に至った有害事象（STARTRK-2 試験）（安全性解析対象集団） 90
表 2.7.4.7-12 因果関係別減量に至った有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団） 94
表 2.7.4.7-13 因果関係別減量に至った有害事象（STARTRK-2 試験）（安全性解析対象集団） 97
表 2.7.4.7-14 日本人患者と日本人以外の患者の有害事象一覧（STARTRK-2 試験）（安全性解析対象集団） 99

添付資料一覧

該当なし

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

ロズリートレク（以下，本剤）の安全性は，成人では，日本を含む国際共同第 II 相臨床試験である RXDX-101-02（STARTRK-2）試験，海外第 I 相臨床試験である RXDX-101-01（STARTRK-1）試験及び海外第 I 相臨床試験である ALKA-372-001（ALKA）試験に登録された患者の結果に基づき評価した。小児では，海外第 I/Ib 相臨床試験である RXDX-101-03（STARTRK-NG ［Next Generation］）試験に登録された患者の結果に基づき評価した。

本剤の安全性は，上記4試験の2017年11月30日までに登録された患者の安全性データを，2018年5月31日にデータカットオフし，統合して分析をした。

本剤の日本人集団に対する安全性は，日本人が登録された国際共同第 II 相臨床試験である STARTRK-2試験の結果に基づいて評価した。

これらの安全性評価に用いた4試験の概要一覧を表 2.7.4.1.1.1-1に示す。各試験の計画等の詳細は，2.7.3.1.1項に示した。

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた試験一覧

実施国／地域	相／依頼者	試験名／試験番号	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	登録例数	安全性評価対象例数	評価／参考	CTD 番号
国際共同	II Ignyta	RXDX-101-02/ STARTRK-2	有効性の確認	*NTRK1/2/3*, *ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/ Basket 試験	600 mg QD（F2A 製剤（4例のみ F1製剤））	207例	206例	評価	5.3.5.2-1
海外	I Ignyta	RXDX-101-01/ STARTRK-1	用量漸増コホート：DLT/MTD の決定 RP2D の決定 拡大コホート：有効性の確認	*NTRK1/2/3*, *ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/用量漸増	100, 200, 400 mg/m^2, 600 mg, 800 mg QD (F1，F2A 製剤)	76例	76例	評価	5.3.5.2-2
海外	I Nerviano Medical Sciences	ALKA-372-001/ ALKA	DLT/MTD の決定	TRKA/B/C, ROS1又は ALK 遺伝子変異陽性の固形がん患者	非盲検/用量漸増	スケジュール A：100, 200, 400, 800, 1200, 1600 mg/m^2 QD（絶食）4日間投与後3日間休薬 × 3週間後，7日間休薬（F1製剤） スケジュール B：200, 400	58例	57例	評価	5.3.5.2-3

実施国／地域	相／依頼者	試験名／試験番号	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	登録例数	安全性評価対象例数	評価／参考	CTD 番号
						mg/m^2, 600 mg QD（摂食） スケジュール C： 400, 800 mg/m^2 QD（摂食）4日間投与後3日間休薬（F1製剤）				
海外	I/Ib Ignyta	RXDX-101-03/ STARTRK-NG	MTD の決定 PII の推奨用量の推定	再発又は難治性の固形がん患者 *NTRK1/2/3*, *ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者	非盲検/用量漸増	250, 400, 550, 750 mg/m2 QD (F2B，F1，F06製剤)	16例	16例	評価	5.3.5.2-4

ALK: anaplastic lymphoma kinase，ROS1: ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase，NTRK: Neurotrophic tyrosine receptor kinase，DLT: dose limited toxicity，MTD: maximum tolerated dose，QD: once daily

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

2.7.4.1.1.2.1 有害事象の定義

(1) 有害事象

すべての試験で，治験薬が投与された被験者に発生したすべての好ましくない徴候，症状，疾患を有害事象と定義し（治験薬投与開始前と比較して悪化した症状を含む），治験薬との関連性の有無を問わないこととした。その他に試験ごとに定めた有害事象の定義及び統合解析の定義を表 2.7.4.1.1.2.1-1に示す。

表 2.7.4.1.1.2.1-1 有害事象の定義

試験名	有害事象の定義
ALKA 試験	• プロトコルで定義されている被験者追跡の期間外に発生する事象は有害事象としない。 • 既存の症状や検査値異常は有害事象としない。 • 新たな症状や検査値の異常，及び既存の症状の悪化は，有害事象とみなす。 • 以下は有害事象に分類しない： – 一般的な表現で「原疾患の病勢の進行」といわれる事象。ただし，原疾患の悪化の具体的な症状は有害事象とみなす。 – 単純で無症状の異常な検査所見。ただし，治療中止，用量変更，又は臨床介入（例えば，検査値異常のさらなる検査又は管理のための入院）を必要とする場合には，有害事象として考慮する必要がある。
STARTRK-1試験	• 新たな病気の発症及び既存の病状の悪化は，有害事象とみなす。 • 以下は有害事象に分類しない： – 原疾患の病勢の進行。ただし，原疾患の悪化の具体的な症状は有

試験名	有害事象の定義
	害事象とみなす。 – 単純で無症状の異常な検査所見。ただし，治療中止，用量変更，又は臨床介入（例えば，検査値異常のさらなる検査又は管理のための入院）を必要とする場合には，有害事象として考慮する必要がある。
STARTRK-2試験	• 以下のすべてが有害事象に該当する。 – 医薬品の使用と時間的に関連のある，あらゆる好ましくない，意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は疾病（当該医薬品との因果関係の有無は問わない） – 疾患の新規発症又は既存疾患の悪化（既知の状態の性質，頻度又は重症度の悪化）。ただし，試験中の有効性の欠如又は悪性腫瘍の悪化（5.3.5.2-1 総括報告書 STUDY DOCUMENTATION GO40782 (STARTRK2)-Protocol-V4 Section 9.2.5.9）を除く。 – ベースライン時にはみられなかった間欠的な医学的状態の再発（頭痛等） – 臨床検査値又はその他の検査結果（心電図検査［ECG］，X 線検査等）の悪化で，症状を伴うもの，治験治療若しくは併用薬物療法の変更に至るもの，又は治験薬の中止に至るもの – 治験実施計画書で規定された介入と関連がある有害なできごと。これには，治験治療への割付け前に生じたものも含まれる（スクリーニング時の生検のような侵襲的処置等）。
STARTRK-NG 試験	• 有害事象の例を以下に示す（これらに限定されるものではない） – 異常な検査結果 – 臨床的に重要な徴候及び症状 – 身体検査結果の変化 – 治験中の悪性腫瘍の徴候及び症状の悪化。（疾患の進行は，有害事象として報告されるべきではない。） – 治験薬の過剰投与，依存性，中止，乱用及び/又は誤用による徴候又は症状 – 薬物相互作用 – 子宮内曝露 • 検査所見異常の場合，以下に示す基準をすべてあるいはいずれか満たす場合には有害事象とみなす： – 付随する症状を有している。 – 追加の検査又は，医学的／外科的な介入が必要とされる。 – 治験実施計画書に規定されている用量調整以外の用量変更を要する，又は治験中止，重大な薬物治療開始を要する，又はその他の治療を要する。 – 治験責任医師が有害事象として判断している。
統合解析	• 投与開始後に発生あるいは悪化したすべての事象とする

(2) 因果関係が否定できない有害事象

因果関係が否定できない有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2.1-2に示す。

表 2.7.4.1.1.2.1-2 因果関係が否定できない有害事象の定義

試験名	因果関係が否定できない有害事象の定義
ALKA 試験	主治医が治験薬との因果関係を「関連あり」，「関連なし」で判定し，「関連あり」の場合を副作用とした。
STARTRK-1試験	主治医が治験薬との因果関係を「関連なし」，「関連ありそうにない」，「関連するかもしれない」，「おそらく関連あり」，「明らかに関連あり」で判定し，「関連なし」と「関連ありそうにない」以外を副作用とした。
STARTRK-2試験	主治医が治験薬との因果関係を「はい」，「いいえ」で判定し，「はい」を副作用とした。
STARTRK-NG 試験	主治医が治験薬との因果関係を「明らかに関連していない」，「関連ありそうにない」「関連するかもしれない」，「関連する可能性が高い」，「明らかに関連あり」で判定し，「明らかに関連していない」及び「関連ありそうにない」以外を副作用とした。
統合解析	主治医が治験薬との因果関係を，個々の試験の eCRF にて「関連するかもしれない」，「おそらく関連あり」，「明らかに関連あり」と報告した場合を副作用とした。

(3) 重篤な有害事象

有害事象のうち下記の事項に該当する事象を重篤な有害事象と定義した。なお，原発癌の病勢の進行のみによる入院は，重篤な有害事象として取り扱わなかった。

- 致死的な事象（すなわち，実際に死亡の原因となる又は死亡に至る有害事象）
- 生命を脅かす事象（すなわち，治験責任医師等の見解で被験者が差し迫った死の危機にさらされる有害事象）（このなかには，当該事象が更に重症度が上がった場合又は事象の発現期間が長期化した場合には死に至っていたかもしれないという事象は含めない）
- 入院又は入院期間の延長が必要になる事象
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥る事象（すなわち，通常の生活機能を遂行する被験者の能力を相当に低下させる有害事象）
- 治験薬を服用した母親から生まれた新生児／乳児での先天異常／先天性欠損症
- 治験責任医師等により重大と判断された医学的事象（被験者が危機に曝されたり，上記のような結果に至らぬように内科的／外科的処置を必要としたりするような事象等）

2.7.4.1.1.2.2 有害事象の評価基準

有害事象の評価基準及び有害事象の読替え用語集の一覧を表 2.7.4.1.1.2.2-1に示す。有害事象の重症度は，National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）に基づいて判定し，NCI-CTCAE に記載されていない有害事象は，治験責任医師が軽度（Grade 1），中等度（Grade 2），重度（Grade 3），生命を脅かす（Grade 4），有害事象による死亡（Grade 5）の5段階に分類した。

また，有害事象の読替え用語集は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）を用い，発現頻度については同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は1事象とし，重症度別では最も高い Grade を，因果関係別では因果関係が最も疑われる判定結果を，発現時期別では最も早期に発現した時期を集計した。

表 2.7.4.1.1.2.2-1 有害事象の評価基準及び有害事象の読替え用語集

	有害事象の重症度判定	有害事象の読替え用語集
ALKA 試験	NCI-CTCAE ver. 4.03	MedDRA ver. 15.1
STARTRK-1試験	NCI-CTCAE ver. 4.03	MedDRA ver. 17.0
STARTRK-2試験	NCI-CTCAE ver. 4.0	MedDRA ver. 18.0
STARTRK-NG 試験	NCI-CTCAE ver. 4.03	MedDRA ver. 19.0
統合解析	NCI-CTCAE ver. 4.03	MedDRA ver. 21.0

2.7.4.1.1.2.3 有害事象の収集

有害事象の収集範囲を表 2.7.4.1.1.2.3-1に示す。

表 2.7.4.1.1.2.3-1 有害事象の収集範囲

試験名	試験中の有害事象の収集範囲	試験終了後の有害事象の収集範囲
ALKA 試験	報告期間は同意取得後から治験薬最終投与後28日目までとする。 治験薬最終投与から28日目前に患者が新しい抗がん治療を開始した場合には，有害事象の報告期間は，新しい抗がん治療開始時点で終了とした。	報告期間の終了後，以下の事象を回復するまで，もしくは可能な限り，「慢性的な」又は「安定した」と判断されるまで追跡した。結果は，適切な文書で報告された。 • 報告期間の終了時に転帰が「未回復」又は「不明」の重篤な有害事象。 • 報告期間の終了時に転帰が「未回復」又は「不明」の因果関係が否定できない非重篤な有害事象。 報告期間の終了後，重篤な有害事象又は死亡が発現し，治験責任医師が治験薬との因果関係を有りと判断した場合は，重篤有害事象報告書又は治験責任医師が選択したその他の方法で報告された。
STARTRK-1試験	初回投与日から治療薬最終投与後，30日後まで。 治験薬最終投与から30日目前に患者が新しい抗がん治療を開始した場合には，有害事象の報告期間は，新しい抗がん治療開始時点で終了とした。	重篤な有害事象は，回復する，状態の安定化する，別の原因が見出される，あるいは，患者が追跡不能になるまで追跡された。
STARTRK-2試験	同意取得後から治療薬最終投与後少なくとも30日後まで。 本治験への同意取得後であるが，治験薬の投与開始前の場合は，治験実施計画書で規定された検査と関連がある重篤な有害事象のみが報告された。	本報告期間後に重篤な有害事象が生じ，治験薬との因果関係が疑われる場合は速やかに報告された。
STARTRK-NG 試験	初回投与日から治療薬最終投与後，30日後まで。 本治験への同意取得後であるが，	すべての事象は回復までフォローされるべきであり，治験責任医師が安定している状態あるいは不可

試験名	試験中の有害事象の収集範囲	試験終了後の有害事象の収集範囲
	治験薬の投与開始前の場合は，治験実施計画書で規定された評価と関連がある重篤な有害事象のみが報告された。 有害事象の報告期間は，新しい抗がん治療開始時点で終了とした。	逆的な状態であると判断するまで，又は，患者が追跡不能になるまでのいずれか早い時点まで追跡された。
統合解析	治験薬投与開始から最終投与後30日後まで。	—

2.7.4.1.1.2.4 死亡

STARTRK-2試験，STARTRK-NG 試験では，原疾患の進行による死亡は，重篤な有害事象として報告されなかった。STARTRK-1試験，ALKA 試験では，原疾患の進行に起因する場合であっても，報告期間中に発生したすべての死亡が重篤な有害事象として報告された。

統合解析では，原疾患の進行に起因する死亡は，重篤な有害事象として取り扱わなかった。

2.7.4.1.1.2.5 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は，各試験の治験実施計画書においてあらかじめ定義されていなかった。

したがって，本剤の安全性プロファイルのより包括的な検討のために，本剤の作用機序や過去の臨床経験及び類似の分子標的薬の公表報告から得られた安全性プロファイルに基づいて，統合解析において，申請者が選択すべき有害事象を特定した。

注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2.5-1に示す。適応可能な MedDRA 標準検索式（SMQ）が存在すれば，それを利用し，適切な SMQ がない場合は，MedDRA System Organ Class（SOC），高レベル用語（HLT），高レベルグループ用語（HLGT），基本語（PT）又はロシュ標準 MedDRA 有害事象集団分類（AEGT）を利用した。

表 2.7.4.1.1.2.5-1 注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象	選択基準
神経学的毒性 1) 認知障害 2) 末梢性感覚ニューロパチー 3) 異常感覚 4) 運動失調 5) 失神 6) 痙攣発作	神経系障害（SOC），精神障害（SOC） 1) エヌトレクチニブ-認知障害（AEGT） 2) 神経痛，末梢性ニューロパチー，末梢性運動ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー（PT） 3) 錯感覚，知覚過敏，感覚鈍麻，異常感覚（PT） 4) 運動失調，平衡障害，歩行障害（PT） 5) 失神（PT） 6) 痙攣発作（PT）
体重変化	体重増加，体重減少（PT）
うっ血性心不全	心不全（SMQ）－狭義
クレアチニン増加及びその他の腎臓に関連する事象	腎および尿路障害（SOC），腎機能検査（HLT）
眼障害	眼障害（SOC）
QT 間隔の延長	トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）－狭義
肝機能検査値の上昇及びその他の肝臓の異常	肝臓関連臨床検査，徴候および症状（SMQ），肝胆道系障害（SOC）
肺臓炎に関連する事象	間質性肺疾患（SMQ）－狭義
血液学的事象	血液およびリンパ系障害（SOC），血液学的検査（血液型検査を含む）（HLGT）

AEGT = Roche Standard MedDRA Adverse Event Grouped Terms，SOC = System Organ Class, HLT = High level term, HLGT = High level group term, SMQ = Standard MedDRA queries
エヌトレクチニブ-認知障害：意識変容状態，健忘，健忘障害，認知障害，錯乱状態，譫妄，失見当識，注意力障害，幻覚，幻聴，幻視，混合性幻覚，推理力低下，思考散乱，判断力低下，記憶障害，精神障害，精神的機能障害，精神状態変化（PT）

2.7.4.1.1.2.6 用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）の定義

ALKA 試験と STARTRK-1試験で成人の用量制限毒性（DLT）と最大耐量（MTD）を評価し，STARTRK-NG 試験で小児の DLT を評価した。また STARTRK-2試験では日本人集団のサブスタディーとして DLT を評価した。

ALKA 試験の DLT 及び MTD の定義は，5.3.5.2-3 総括報告書 9.5.1.4.1 Dose Limiting Toxicity 及び9.5.1.4.2 Maximum Tolerated Dose and Recommended Phase 2 Dose に示した。

STARTRK-1試験の DLT 及び MTD の定義は，5.3.5.2-2 総括報告書 9.5.1.4.1 Dose Limiting Toxicity 及び9.5.1.4.2 Maximum Tolerated Dose and Recommended Phase 2 Dose に示した。

STARTRK-NG 試験の DLT の定義は，5.3.5.2-4 総括報告書 3.8.4.1 Dose Limiting Toxicity に示した。

STARTRK-2試験では，日本人患者をメインプロトコールに登録する前に，安全性及び忍容性の評価を実施して日本人被験者での第 II 相推奨用量（RP2D）を決定した。DLT の定義は，5.3.5.2-1 総括報告書 GO40782-Protocol-V4.4-Japan_Appendix 10に示した。

2.7.4.1.1.2.7 休薬・減量基準及び中止基準

休薬・減量基準及び中止基準を表 2.7.4.1.1.2.7-1に示す。

表 2.7.4.1.1.2.7-1 休薬・減量基準及び中止基準

試験名	試験中の休薬・減量基準及び中止基準
ALKA 試験	●薬物関連の毒性が認められた場合，サイクル中又は新しいサイクルの開始時に用量変更が認められる。 ●スケジュール A において，100 mg/m^2/日の開始用量レベルの投与を受けている被験者は，減量が必要とされる場合，60 mg/m^2/日とする。 ●スケジュール B において，300 mg/m^2/日の開始用量レベルの投与を受けている被験者は，減量が必要とされる場合，200 mg/m^2/日とする。 スケジュール B において，開始用量レベルが200 mg/m^2/日である場合は，用量減量は想定されない。許容できない毒性がある場合には，被験者は治療を中止する。 スケジュール C において，DLT がサイクルの初期（最初の3週間）に起こる場合には，初回投与レベルで30%までの用量減量が想定される。DLT がサイクルの後期（治療の第4週）に発生した場合には，3週間にわたり4日間投与／3日間休薬，4週毎の投与間隔へ戻す。 ●薬物関連の毒性がほとんどあるいは全く認められなくなっても，減量した用量を再増量はしない。ただし、依頼者との協議の後，責任医師の裁量により，前回の投与量レベルまで再増量が認められる場合がある。 ●サイクル2以降における推奨用量変更表を5.3.5.2-3 総括報告書 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments Table 1に示す。
STARTRK-1試験	●増量は認められていない。 ●100 mg/m^2/日の開始用量レベルの被験者では，減量は認められない。許容できない毒性がある場合には，被験者は治療を中止する。 ●有害事象により投与中止に至っても，治験薬との因果関係が認められない事象の場合は，治験責任医師の裁量によって初回用量で再開することがある。 ●本剤と関連があるかもしれない毒性が認められ，管理や回復が困難で，被験者にとって許容できない場合，又は治験責任医師等の判断で許容できない有害事象がある場合，当該有害事象が Grade 1以下に回復するまで，被験者の治験治療を中断する。再開時には（必要な場合）減量する。 ●被験者は毒性を十分に観察し，本剤の用量を5.3.5.2-2 総括報告書 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments Table 8に示すように調整することができる。 ●発現した有害事象の種類と重症度に応じて，1 dose レベルの減量を，必要に応じて2 dose レベルの減量を許容する。 ●本剤と関連する毒性のために，2 dose レベルを超える減量が必要な場合には，治験を中止する。 ●被験者に臨床的ベネフィットが期待できると治験責任医師等が判断した場合は，毒性から十分回復させるために，本剤の投与を最長28日間中断できる。
STARTRK-2試験	●本剤と関連のある有害事象は併用薬，支持療法及び／又は用量調節（5.3.5.2-1 総括報告書 Study Documentation GO40782 (STARTRK2)-Protocol-V4 Table 2）により管理できることが多い。 ●治験治療に関連なしと判断される有害事象により投与中断に至った場合は，治験責任医師等の判断で，有害事象が安定するか Grade 1以

<table>
<tr><th>試験名</th><th>試験中の休薬・減量基準及び中止基準</th></tr>
<tr><td></td><td>下に回復した後に開始用量と同じ用量で治療を再開してよい。
●本剤と関連があるかもしれない毒性が認められ，管理や回復が困難で，被験者にとって許容できない場合，又は治験責任医師等の判断で許容できない有害事象がある場合，当該有害事象が Grade 1以下に回復するまで，被験者の治験治療を中断する。再開時には（必要な場合）減量する。減量は，本剤に起因して観察された最も重度の毒性に基づいて実施する。
●必要な場合，減量は200 mg 単位で行うことができるが，2カプセルを超える減量は認められない。したがって，本剤の1日投与量は以下のとおり想定される。
<table>
<tr><td>用量レベル</td><td>用量（mg QD）</td></tr>
<tr><td>RP2D*</td><td>600</td></tr>
<tr><td>-1</td><td>400</td></tr>
<tr><td>-2</td><td>200</td></tr>
</table>
*日本の被験者の開始用量は，5.3.5.2-1 総括報告書 GO40782-Protocol-V4.4-Japan_Appendix 10「安全性及び忍容性のサブスタディー」に従って決定する。
QD: 1日1回投与

●治験薬と関連のある毒性により減量した場合，基本的には，再び増量しない。ただし，同一被験者での以前の用量への増量は，治験責任医師等の判断で，治験依頼者と協議した上で可能な場合がある。
●被験者に臨床的ベネフィットが期待できると治験責任医師等が判断した場合は，毒性から十分回復させるために，本剤の投与を最長28日間中断できる。</td></tr>
<tr><td>STARTRK-NG 試験</td><td>● 用量制限毒性（5.3.5.2-4 STUDY DOCUMENTATION Protocol CO40778, Version 4 6.1.4）を認めた場合，本剤の投与を中断する。
•補正 QT 間隔（QTc）延長に関連する定義及び用量変更については，5.3.5.2-4 STUDY DOCUMENTATION Protocol CO40778, Version 4 6.1.4を参照。
•傾眠又は認知障害の用量制限について
➢ 毒性が薬剤中断後14日間以内に Grade 2未満又はベースラインまで回復した場合，被験者は用量を減らして治療を再開することができる（5.3.5.2-4 STUDY DOCUMENTATION Protocol CO40778, Version 4 Appendix 1参照）
➢ 毒性が薬剤中断後14日間以内に Grade 2未満又はベースラインまで回復しない場合，被験者は治験薬投与を中止しなければならない。
•他のすべての非血液学的用量制限毒性について
➢ 毒性が薬剤中断後14日間以内に Grade 2以下又はベースラインまで回復した場合，被験者は用量を減らして治療を再開することができる（5.3.5.2-4 STUDY DOCUMENTATION Protocol CO40778, Version 4 Appendix 1参照）
➢ 毒性が薬剤中断後14日間以内に Grade 2以下又はベースラインまで回復しない場合，被験者は治験薬投与を中止しなければならない。
•毒性に対し，2回の投与量変更は認められている。DLT が再発した場合，又は2回の減量後に新しい DLT が認められた場合は，被験者</td></tr>
</table>

試験名	試験中の休薬・減量基準及び中止基準
	は治験薬投与を中止しなければならない。この基準には，被験者内用量漸増によって用量が増加した被験者が含まれる。 •毒性によって減量をした場合，減量によって毒性が抑えられたり，完全になくなったりしても，再増量することはできない。

2.7.4.1.1.2.8 統合解析

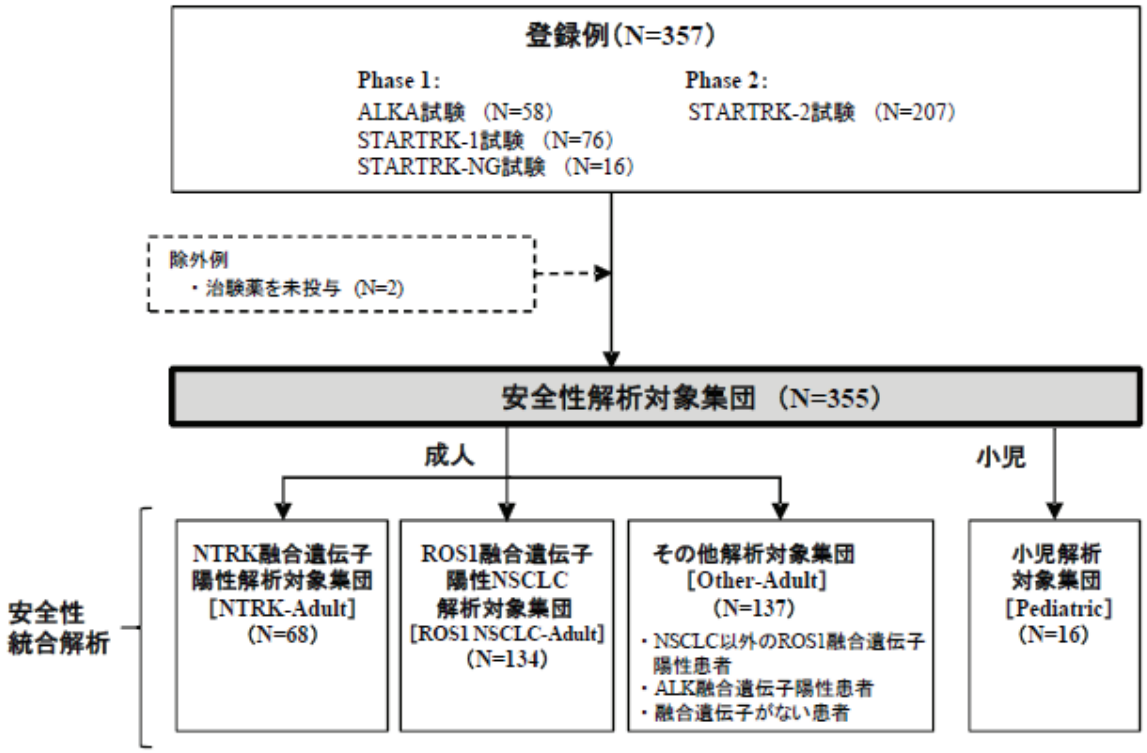
本剤の安全性は成人と小児の結果を統合して解析を行った（5.3.5.3-2 NTRK integrated SAP 及び5.3.5.3-2 ROS1 NSCLC integrated SAP）。成人の安全性は，ALKA 試験，STARTRK-1試験及び STARTRK-2試験の結果を統合して評価し，小児の安全性は STARTRK-NG 試験の対象患者の結果を融合遺伝子の種類を考慮せずそのまま評価した。また成人と小児の結果を合算した集計を全安全性解析対象集団として評価した（図 2.7.4.1.1.2.8-1）。

統合解析は，固形がん患者における本剤の安全性プロファイルの包括的な理解を得るために実施された。安全性データの統合により，多様な人口統計学上の背景や遺伝子融合のタイプ及び多様な曝露量情報が含まれた広範囲な臨床情報の評価が可能になると考えた。

2017年11月30日までに登録され，臨床的カットオフ日（CCOD）（2018年5月31日）までに少なくとも1回の本剤投与を受けた患者を安全性解析対象集団とした。

安全性解析の結果は，トロポミオシン受容体キナーゼ（*NTRK*）融合遺伝子陽性の固形がん解析対象集団（NTRK-Adult），ROS 癌原遺伝子1，受容体チロシンキナーゼ（*ROS1*）融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）解析対象集団（ROS1 NSCLC-Adult），その他（*ROS1*融合遺伝子陽性の NSCLC 以外の患者，未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）融合遺伝子陽性の固形がん患者又は遺伝子融合が同定されていない患者）解析対象集団（Other-Adult），全成人安全性解析対象集団（Total-Adult），小児安全性解析対象集団（Pediatric）及び全安全性解析対象集団（Total）として示した。

図 2.7.4.1.1.2.8-1 統合安全性解析のための患者集団及び解析セット



2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

データカットオフ時点で，各試験の登録例の内訳を表 2.7.4.1.2-1に示す。ALKA 試験57/58例（98.3%），STARTRK-1 試験 76/76 例 （100.0%），STARTRK-2 試験 206/207 例 （99.5%），STARTRK-NG 試験16/16例（100.0%），合計355例の患者を統合解析の安全性解析対象集団とした。

表 2.7.4.1.2-1 各試験の患者の内訳（試験毎）

Analysis Populations, Enrolled Patients
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=58)	STO1 (N=76)	STO2 (N=207)	ST-NG (N=16)	Total (N=357)
Analysis Populations					
Enrolled Analysis Set	58 (100.0%)	76 (100.0%)	207 (100.0%)	16 (100.0%)	357 (100.0%)
Safety Analysis Set	57 (98.3%)	76 (100.0%)	206 (99.5%)	16 (100.0%)	355 (99.4%)
NTRK Efficacy Evaluable Set	1 (1.7%)	2 (2.6%)	51 (24.6%)	0	54 (15.1%)
NTRK non-evaluable set	0	1 (1.3%)	12 (5.8%)	0	13 (3.6%)
ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable Set	9 (15.5%)	7 (9.2%)	37 (17.9%)	0	53 (14.8%)
ROS1 non-evaluable set	2 (3.4%)	1 (1.3%)	0	0	3 (0.8%)

(1) The NTRK efficacy evaluable analysis set includes patients with a single, in-frame, NTRK fusion-positive extracranial solid tumor with measurable disease at baseline.
(2) The ROS1 NSCLC efficacy evaluable analysis set includes patients with single, in-frame, ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), not previously treated with a ROS1-inhibitor, and measurable disease at baseline.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_pop.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_pop_ENRL.out
12SEP2018 0:38 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_pop_ENRL を再掲]

統合解析の安全性解析対象集団の曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2-2へ示す。ALKA，STARTRK-1及び STARTRK-NG の用量漸増段階では，体表面積（BSA；mg/m^2）に基づいて用

量を投与した。

表 2.7.4.1.2-2 曝露状況の要約（統合解析）（安全性解析対象集団）

		NTRK-Adult	ROS1 NSCLC-Adult	Other-Adult	Total-Adult	Pediatric	Total
		(N=68)	(N=134)	(N=137)	(N=339)	(N=16)	(N=355)
投与サイクル数	n	68	134	137	339	16	355
	Median	9.50	10.00	3.00	8.00	4.00	7.00
	Min, Max	1.0, 49.0	1.0, 92.0	1.0, 70.0	1.0, 92.0	1.0, 16.0	1.0, 92.0
累積投与量(mg)	n	67	134	137	338	16	354
	Median	121000.00	124200.00	38500.00	85000.00	22550.00	82500.00
	Min, Max	1200.0, 386200.0	1200.0, 1411600.0	200.0, 856000.0	200.0, 1411600.0	2400.0, 399200.0	200.0, 1411600.0
投与期間(月)	n	67	134	137	338	16	354
	Median	7.85	8.34	2.04	5.83	1.89	5.51
	Min, Max	0.1, 24.7	0.1, 42.1	0.0, 37.0	0.0, 42.1	0.2, 12.7	0.0, 42.1
用量強度(%)*	n	67	134	137	338	16	354
	Median	94.12	96.51	98.55	97.08	96.29	96.89
	Min, Max	40.5, 105.3	29.8, 133.3	12.6, 388.3	12.6, 388.3	32.6, 115.1	12.6, 388.3

*用量強度 = 実際に投与を受けた用量／計画用量（mg/日）*100
[5.3.5.3-2 t_ex_SE を改変]

ALKA 試験，STARTRK-1試験，STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験の安全性解析対象集団の曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2-3へ示す。

表 2.7.4.1.2-3 曝露状況の要約（試験毎）（安全性解析対象集団）

		ALKA	STARTRK-1	STARTRK-2	STARTRK-NG
		(N=57)	(N=76)	(N=206)	(N=16)
累積投与量(mg)	n	57	76	205	16
	Median	52800.0	33600.0	115800.00	22550.00
	Min, Max	1600.0, 959600.0	8400, 792800	1200.0, 367200.0	2400.0, 404000.0
投与期間(月)	n	–	76	205	16
	Median	–	1.462	7.23	1.89
	Min, Max	–	0.03, 34.23	0.1, 27.7	0.2, 12.9
投与期間（週）	n	57	–	–	–
	Median	13.7	–	–	–
	Min, Max	2.6, 183.1	–	–	–
用量強度(%)*	n	57	76	205	16
	Median	96.4	93.67	95.45	96.29
	Min, Max	25.0, 388.3	37.6, 125.8	12.6, 112.4	32.2, 115.1

*用量強度 = 実際に投与を受けた用量／計画用量（mg/日）*100
[5.3.5.2-1 t_ex_SE，5.3.5.2-2 Table 14.3.1.1，5.3.5.2-3 Table 14.1.14，Table 14.1.16，Entrectinib Exposure, Treatment Compliance, and Dose Modifications, Safety-Evaluable Patients 5.3.5.2-4 Table 17を改変]

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

統合解析の安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3.1-1に示す。安全性解析対象集団の人口統計学的特性は2.7.3.3.1.1に示した有効性解析対象集団と同様であった。

表 2.7.4.1.3.1-1 人口統計学的特性（統合解析）（安全性解析対象集団）

		NTRK-Adult	ROS1 NSCLC-Adult	Other-Adult	Total-Adult	Pediatric	Total
		(N=68)	(N=134)	(N=137)	(N=339)	(N=16)	(N=355)
性別	n	68	134	137	339	16	355
	Male	31 (45.6%)	53 (39.6%)	67 (48.9%)	151 (44.5%)	10 (62.5%)	161 (45.4%)
	Female	37 (54.4%)	81 (60.4%)	70 (51.1%)	188 (55.5%)	6 (37.5%)	194 (54.6%)
年齢 (years)	n	68	134	137	339	16	355
	Median	57.5	53.0	55.0	55.0	9.5	55.0
	Min, Max	21, 83	15, 86	15, 80	15, 86	4, 20	4, 86
年齢グループ (years)	n	68	134	137	339	16	355
	< 65	43 (63.2%)	102 (76.1%)	104 (75.9%)	249 (73.5%)	16 (100.0%)	265 (74.6%)
	>= 65	25 (36.8%)	32 (23.9%)	33 (24.1%)	90 (26.5%)	0	90 (25.4%)
人種	n	68	133	137	338	16	354
	Asian	9 (13.2%)	51 (38.3%)	22 (16.1%)	82 (24.3%)	0	82 (23.2%)
	Black or African American	1 (1.5%)	7 (5.3%)	5 (3.6%)	13 (3.8%)	3 (18.8%)	16 (4.5%)
	White	52 (76.5%)	71 (53.4%)	99 (72.3%)	222 (65.7%)	13 (81.3%)	235 (66.4%)
	Other	0	0	5 (3.6%)	5 (1.5%)	0	5 (1.4%)
	Not Reported	6 (8.8%)	4 (3.0%)	6 (4.4%)	16 (4.7%)	0	16 (4.5%)
体重 (kg)	n	68	134	137	339	15	354
	Median	72.39	64.90	70.00	69.00	23.20	67.55
	Min, Max	31.6, 130.2	38.5, 115.9	36.3, 127.0	31.6, 130.2	13.5, 52.4	13.5, 130.2
身長 (cm)	n	67	134	137	338	15	353
	Median	167.64	165.00	170.00	167.20	124.50	166.40
	Min, Max	150.0, 191.8	143.5, 192.0	146.0, 195.5	143.5, 195.5	94.0, 163.5	94.0, 195.5
体表面積 (BSA) (m^2)	n	68	134	137	339	16	355
	Median	1.86	1.73	1.79	1.78	0.98	1.77
	Min, Max	1.2, 2.5	1.3, 2.5	1.3, 2.6	1.2, 2.6	0.6, 1.9	0.6, 2.6
体格指数 (BMI) (kg/m^2)	n	67	134	137	338	15	353
	Median	24.43	23.86	23.66	24.09	15.28	23.67
	Min, Max	12.3, 41.1	15.5, 44.1	14.5, 43.7	12.3, 44.1	13.4, 28.2	12.3, 44.1
全身状態（ECOG Performance）	n	68	134	137	339	0	339
	0	26 (38.2%)	52 (38.8%)	62 (45.3%)	140 (41.3%)	0	140 (41.3%)
	1	33 (48.5%)	67 (50.0%)	70 (51.1%)	170 (50.1%)	0	170 (50.1%)
	2	7 (10.3%)	13 (9.7%)	5 (3.6%)	25 (7.4%)	0	25 (7.4%)

		NTRK-Adult	ROS1 NSCLC-Adult	Other-Adult	Total-Adult	Pediatric	Total
	3	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.9%)	0	3 (0.9%)
	4	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)

[5.3.5.3-2 t_dm_SE を改変]

ALKA 試験，STARTRK-1試験，STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験の安全性解析対象集団の安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3.1-2に示す。4試験の人口学的特性は類似していた。

表 2.7.4.1.3.1-2 人口統計学的特性（試験毎）（安全性解析対象集団）

		ALKA	STARTRK-1	STARTRK-2	STARTRK-NG
		(N=57)	(N=76)	(N=206)	(N=16)
性別	n	57	76	206	16
	Male	26 (45.6%)	36 (47.4%)	89 (43.2%)	10 (62.5%)
	Female	31 (54.4%)	40 (52.6%)	117 (56.8%)	6 (37.5%)
年齢 (years)	n	57	76	206	16
	Median	52.0	57.0	55.50	9.50
	Min, Max	22, 77	18, 80	15, 86	4, 20
年齢グループ (years)	n	57	76	206	16
	2 < 12	–	–	–	10 (62.5%)
	12 < 18	–	–	–	5 (31.3%)
	≥ 18	–	–	–	1 (6.3%)
	< 65	44 (77.2%)	56 (73.7%)	149 (72.3%)	–
	≥ 65	13 (22.8%)	20 (26.3%)	57 (27.7%)	–
人種	n	57	76	205	16
	Asian	1 (1.8%)	15 (19.7%)	66 (32.2%)	0
	Black or African American	0	4 (5.3%)	9 (4.4%)	3 (18.8%)
	White	56 (98.2%)	52 (68.4%)	114 (55.6%)	13 (81.3%)
	Other	0	5 (6.6%)	0	0
	Not Reported	0	0	16 (7.8%)	0
体重 (kg)	n	57	76	206	16
	Median	64.0	70.10	69.50	28.5
	Min, Max	43.0, 107.5	38.6, 127.0	31.6, 130.2	13.3, 79.2
身長 (cm)	n	57	76	205	16
	Median	168.0	168.6	166.00	127.85
	Min, Max	144.0, 192.0	149, 196	143.5, 192.0	94.3, 171.0
体表面積(BSA) (m^2)	n	57	76	206	16
	Median	1.7	1.810	1.78	0.98
	Min, Max	1.3, 2.3	1.34, 2.58	1.2, 2.5	0.6, 1.9
体格指数(BMI) (kg/m^2)	n	57	76	205	16
	Median	23.1	24.01	24.26	15.24
	Min, Max	16.5, 35.2	14.5, 43.7	12.3,44.1	13.9, 28.6

		ALKA	STARTRK-1	STARTRK-2	STARTRK-NG
全身状態 (ECOG Performance)	n	57	76	206	–
	0	31 (54.4%)	23 (30.3%)	–	–
	1	25 (43.9%)	49 (64.5%)	–	–
	2	1 (1.8%)	4 (5.3%)	–	–
	Median	–	–	1.00	–
	Min, Max	–	–	0.0, 4.0	–
全身状態 (Karnofsky/Lansky Performance)	n	–	–	–	14
	70	–	–	–	1 (7.1%)
	80	–	–	–	1 (7.1%)
	90	–	–	–	7 (50.0%)
	100	–	–	–	5 (35.7%)

[5.3.5.2-1 t_dm_SE，5.3.5.2-2 Table 14.1.4，5.3.5.2-3 Table 14.1.4，Table 14.1.5，5.3.5.2-4 Table 6を再掲]

2.7.4.1.3.2 ベースライン時の特性

全安全性解析対象集団のベースライン時の疾患特性，中枢神経系（CNS）特性及び遺伝子融合及び腫瘍分類を5.3.5.3-2 Disease Characteristics and History (t_dm_dh_SE)，5.3.5.3-2 Baseline CNS Disease (t_dm_cns_SE)及び5.3.5.3-2 Gene Fusion and Tumor Classification (t_dm_gene_SE)に示した。統合解析安全性解析対象集団で2%以上に認められた原疾患は，非小細胞肺癌（NSCLC）124/355例（34.9%），肺癌40/355例（11.3%），非小細胞肺癌37/355例（10.4%），肉腫23/355例（6.5%），神経芽腫14/355例（3.9%），胃腸管癌9/355例（2.5%），唾液腺腫瘍7/355例（2.0%）であった。原疾患の診断ステージはステージ IV が最も多く，173/355例（58.8%）であった。また，転移を有している患者は311/355例（87.6%）であった。

STARTRK-2安全性解析対象集団のベースライン時の疾患特性，CNS 特性及び遺伝子融合及び腫瘍分類を5.3.5.2-1 Disease History (t_dm_dh_SE)，5.3.5.2-1 Baseline CNS Disease (t_dm_cns_SE)及び5.3.5.2-1 Gene Fusion and Tumor Classification (t_dm_gene_SE)に示した。STARTRK-2試験安全性解析対象集団で2%以上に認められた原疾患は，肉腫14/206例（6.8%），頭頸部癌13/206例（6.3%），胸部癌10/206例（4.9%），消化器癌–非大腸癌6/206例（2.9%），乳癌5/206例（2.4%），原発性脳腫瘍5/206例（2.4%）であった。原疾患の診断ステージはステージ IV が最も多く，128/206例（62.1%)であった。また，転移を有している患者は192/206例（93.2%）であった。

STARTRK-1安全性解析対象集団のベースライン時の疾患特性は5.3.5.2-2 Table 14.1.5.1に示した。STARTRK-1試験安全性解析対象集団で2%以上に認められた原疾患は，肺癌40/76例（52.6%），消化器癌9/76例（11.8%），黒色腫3/76例（3.9%），頭頸部癌3/76例（3.9%），泌尿生殖器系癌3/76例（3.9%），婦人科の癌3/76例（3.9%），乳癌2/76例（2.6%），内分泌系の癌2/76例（2.6%），神経芽細胞腫2/76例（2.6%），腎細胞癌2/76例（2.6%）であった。原疾患の診断ステージはステージ IV が最も多く，36/76例（47.4%)であり，次いでステージ III で27/76例（35.5%）あった。また，転移を有している患者は74/76例（97.4%）であった。

ALKA 安全性解析対象集団のベースライン時の疾患特性は5.3.5.2-3 Table 14.1.6，Table 14.1.7，Table 14.1.8に示した。ALKA 試験安全性解析対象集団で2%以上に認められた原疾患は，

肺癌・非小細胞肺癌37/57例（64.9%），消化器癌・結腸癌5/57例（8.8%），中枢神経系新生物4/57例（7.0%），胃腸管の癌・膵臓癌2/57例（3.5%），その他・神経芽腫2/57例（3.5%）で

あった。また，転移を有している患者は33/57例（57.9%）であった。

STARTRK-NG 安全性解析対象集団のベースライン時の疾患特性は5.3.5.2-4 Disease Characteristics に示した。STARTRK-NG 試験安全性解析対象集団で認められた原疾患は，神経芽腫11/16例（68.8%），肉腫4/16例（25.0%），唾液腺腫瘍1/16例（6.3%）であった。原疾患の診断ステージはステージ IV が最も多く，9/16例（56.3%)であった。また，転移を有している患者は12/16例（75.0%）であった。

2.7.4.1.3.3 原疾患の前治療

全安全性解析対象集団の原疾患の前治療／療法を表 2.7.4.1.3.3-1に示した。ベースライン時に，いずれかの治療を受けている患者は312/355例（87.9%）であり，前治療の多くは，化学療法283/355例（79.7%）であった。4レジメンを超える治療を受けている患者が最も多く，124/355例（34.9%）であった。

表 2.7.4.1.3.3-1 原疾患の前治療／療法（統合解析）（安全性解析対象集団）

Previous Cancer Treatments, Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Other-Adult (N=137)	Total-Adult (N=339)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Any previous therapy	61 (89.7%)	107 (79.9%)	129 (94.2%)	297 (87.6%)	15 (93.8%)	312 (87.9%)
Any chemotherapy	59 (86.8%)	92 (68.7%)	118 (86.1%)	269 (79.4%)	14 (87.5%)	283 (79.7%)
Any Immunotherapy	10 (14.7%)	19 (14.2%)	17 (12.4%)	46 (13.6%)	7 (43.8%)	53 (14.9%)
Any targeted therapy	16 (23.5%)	42 (31.3%)	74 (54.0%)	132 (38.9%)	3 (18.8%)	135 (38.0%)
Any hormonal therapy	9 (13.2%)	1 (0.7%)	5 (3.6%)	15 (4.4%)	0	15 (4.2%)
Prior lines of therapy						
n	68	134	137	339	16	355
0	22 (32.4%)	43 (32.1%)	13 (9.5%)	78 (23.0%)	3 (18.8%)	81 (22.8%)
1	16 (23.5%)	48 (35.8%)	23 (16.8%)	87 (25.7%)	2 (12.5%)	89 (25.1%)
2	16 (23.5%)	19 (14.2%)	26 (19.0%)	61 (18.0%)	1 (6.3%)	62 (17.5%)
3	9 (13.2%)	10 (7.5%)	20 (14.6%)	39 (11.5%)	2 (12.5%)	41 (11.5%)
4	4 (5.9%)	4 (3.0%)	21 (15.3%)	29 (8.6%)	1 (6.3%)	30 (8.5%)
>4	1 (1.5%)	10 (7.5%)	34 (24.8%)	45 (13.3%)	7 (43.8%)	52 (14.6%)
Any previous radiotherapy	46 (67.6%)	64 (47.8%)	87 (63.5%)	197 (58.1%)	13 (81.3%)	210 (59.2%)
Any previous surgeries	55 (80.9%)	68 (50.7%)	98 (71.5%)	221 (65.2%)	14 (87.5%)	235 (66.2%)

Lines of therapy are determined from the time of metastatic disease diagnosis. Patients may have received other therapies in the adjuvant or neo-adjuvant setting that would not count as a line of therapy in this population.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_cm_prior.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_cm_prior_SE.out
27NOV2018 4:51 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_cm_prior_SE を再掲]

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

統合解析における本剤の安全性プロファイルの概要を表 2.7.4.2.1-1及び試験毎の本剤の安全性プロファイルの概要を表 2.7.4.2.1-2に示す。

STARTRK-1試験，STARTRK-2試験の安全性のプロファイルの概要は類似していた。STARTRK-1試験及びSTARTRK-2試験に比べて，ALKA 試験は，Grade 3以上の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の用量変更に至った有害事象，死亡に至った有害事象の発現率が低い傾向であり，STARTRK-NG 試験は，重篤な有害事象，Grade 3以上の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の用量変更に至った有害事象，死亡に至った有害事象の発現率が低い傾向であった。4試験を統合して安全性評価を行うことで，より深い安全性のシグナルに対する考察が可能になると考える。

表 2.7.4.2.1-1 本剤の安全性プロファイルの概要（統合解析）（安全性解析対象集団）

Safety Summary, Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Other-Adult (N=137)	Total-Adult (N=339)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Patients with AE	68 (100.0%)	134 (100.0%)	135 (98.5%)	337 (99.4%)	16 (100.0%)	353 (99.4%)
Patients with Related AE	61 (89.7%)	125 (93.3%)	123 (89.8%)	309 (91.2%)	16 (100.0%)	325 (91.5%)
Patients with Serious AE	32 (47.1%)	50 (37.3%)	53 (38.7%)	135 (39.8%)	2 (12.5%)	137 (38.6%)
Patients with Related Serious AE	7 (10.3%)	15 (11.2%)	7 (5.1%)	29 (8.6%)	1 (6.3%)	30 (8.5%)
Patients with NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	50 (73.5%)	82 (61.2%)	77 (56.2%)	209 (61.7%)	8 (50.0%)	217 (61.1%)
Patients with Related NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	29 (42.6%)	46 (34.3%)	32 (23.4%)	107 (31.6%)	3 (18.8%)	110 (31.0%)
Patients with AE Leading to Discontinuation	9 (13.2%)	12 (9.0%)	8 (5.8%)	29 (8.6%)	1 (6.3%)	30 (8.5%)
Patients with Related AE Leading to Discontinuation	3 (4.4%)	6 (4.5%)	5 (3.6%)	14 (4.1%)	0	14 (3.9%)
Patients with AE Leading to Dose Reduction	28 (41.2%)	46 (34.3%)	22 (16.1%)	96 (28.3%)	4 (25.0%)	100 (28.2%)
Patients with Related AE Leading to Dose Reduction	27 (39.7%)	45 (33.6%)	21 (15.3%)	93 (27.4%)	4 (25.0%)	97 (27.3%)
Patients with AE Leading to Drug Interruption	38 (55.9%)	60 (44.8%)	59 (43.1%)	157 (46.3%)	6 (37.5%)	163 (45.9%)
Patients with Related AE Leading to Drug Interruption	21 (30.9%)	37 (27.6%)	28 (20.4%)	86 (25.4%)	4 (25.0%)	90 (25.4%)
Patients with AE Leading to Death	6 (8.8%)	9 (6.7%)	5 (3.6%)	20 (5.9%)	0	20 (5.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Includes AEs with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_saf_sum.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_saf_sum_SE.out
14SEP2018 21:43 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_saf_sum_SE を再掲]

表 2.7.4.2.1-2 本剤の安全性プロファイルの概要（試験毎）（安全性解析対象集団）

	ALKA	STARTRK-1	STARTRK-2	STARTRK-NG
	(N=57)	(N=76)	(N=206)	(N=16)
Patients with AE	57 (100.0)	75 (98.7%)	205 (99.5%)	16 (100.0%)
Patients with Related AE	51 (89.5)	70 (92.1%)	188 (91.3%)	16 (100.0%)
Patients with Serious AE	24 (42.1%)	30 (39.5%)	81 (39.3%)	2 (12.5%)
Patients with Related Serious AE	0	7 (9.2%)	22 (10.7%)	1 (6.3%)
Patients with NCI-CTCAE ≥ Grade 3 AE	27 (47.4%)	51 (67.1%)	131 (63.6%)	8 (50.0%)
Patients with Related NCI-CTCAE ≥ Grade 3 AE	7 (12.3%)	27 (35.5%)	73 (35.4%)	3 (18.8%)
Patients with AE Leading to Discontinuation	2 (3.5%)	6 (7.9%)	21 (10.2%)	1 (6.3%)
Patients with AE Leading to Dose Reduction	5 (8.8%)	19 (25.0%)	72 (35.0%)	4 (25.0%)
Patients with AE Leading to Death	1 (1.8%)	6 (7.9%)	13 (6.3%)	0

[5.3.5.2-1 Table 24，5.3.5.2-2 Table 14.3.2.1，5.3.5.2-3 Table 14.3.1.1，5.3.5.2-4 Table 16を改変]

以降の項では，統合解析とピボタル試験である STARTRK-2試験の結果を示す。STARTRK-1試験，ALKA 試験，STARTRK-NG 試験の結果の要約は2.7.6に示し，詳細は5.3.5.2-2，5.3.5.2-3及び5.3.5.2-4の総括報告書に示した。また，統合解析の有害事象名を日本語で示した一覧表では，本剤の申請効能効果の対象集団である NTRK-Adult，ROS-NSCLC-Adult 及び pediatric 並びに Total を示す。Other-Adult 及び Total-Adult を含めた一覧は5.3.5.3-2に示した。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 全 Grade の有害事象

(1) 統合解析

因果関係を問わない有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-1に，因果関係が否定できない有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-2に示した。

全安全性解析対象集団で，有害事象は353/355例（99.4%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，325/355例（91.5%）に認められた。

全安全性解析対象集団で40%以上に認められた SOC は，神経系障害297例（83.7%），胃腸障害292例（82.3%），一般・全身障害および投与部位の状態272例（76.6%），呼吸器，胸郭および縦隔障害211例（59.4%），筋骨格系および結合組織障害204例（57.5%），臨床検査192例（54.1%），感染症および寄生虫症162例（45.6%），代謝および栄養障害161例（45.4%）であった。

全安全性解析対象集団で，10%以上に認められた因果関係別有害事象の集計を表 2.7.4.7-1に示す。20%以上に認められた有害事象は，便秘163例（45.9%），味覚異常155例（43.7%），疲労134例（37.7%），下痢123例（34.6%），浮動性めまい123例（34.6%)，悪心122例（34.4%），呼吸困難106例（29.9%），末梢性浮腫101例（28.5%），貧血99例（27.9%），体重増加88例（24.8%），咳嗽85例（23.9%），血中クレアチニン増加82例（23.1%），嘔吐86例（24.2%），発熱76例（21.4%），関節痛75例（21.1%），筋肉痛73例（20.6%），錯感覚73例（20.6%）であった。

(2) STARTRK-2試験

因果関係を問わない有害事象の集計を表 2.7.6.2.2-1に，因果関係が否定できない有害事象の集計を表 2.7.6.2.2-2に示した。

STARTRK-2安全性解析対象集団で有害事象は205/206例（99.5%）に認められ，治験薬との因

果関係が否定できない有害事象は188/206例（91.3%）に認められた。

STARTRK-2安全性解析対象集団で40%以上に認められた SOC は，神経系障害171例（83.0%），胃腸障害166例（80.6%），一般・全身障害および投与部位の状態151例（73.3%），臨床検査131例（63.6%），呼吸器，胸郭および縦隔障害121例（58.7%），感染症および寄生虫症111例（53.9%），筋骨格系および結合組織障害108例（52.4%），代謝および栄養障害97例（47.1%），皮膚および皮下組織障害88例（42.7%）であった。

STARTRK-2安全性解析対象集団で10%以上に認められた因果関係別有害事象の集計を表2.7.4.7-2に示す。20%以上に認められた有害事象は，便秘110例（53.4%），味覚異常95例（46.1%），下痢80例（38.8%），浮動性めまい78例（37.9%），疲労76例（36.9%），末梢性浮腫67例（32.5%），体重増加63例（30.6%），貧血61例（29.6%），血中クレアチニン増加59例（28.6%），呼吸困難59例（28.6%），悪心55例（26.7%），関節痛46例（22.3%），咳嗽44例（21.4%），発熱42例（20.4%）であった。

2.7.4.2.1.1.2 Grade 3以上の有害事象

(1) 統合解析

全安全性解析対象集団で，Grade 3以上の有害事象は，217/355例（61.1%）に認められた。

全安全性解析対象集団で，10%以上に認められた SOC は，臨床検査65例（18.3%），呼吸器，胸郭および縦隔障害53例（14.9%），血液およびリンパ系障害46例（13.0%），神経系障害44例（12.4%），感染症および寄生虫症43例（12.1%），代謝および栄養障害43例（12.1%）であった。

全安全性解析対象集団で，10%以上に認められた全 Grade/Grade 3以上の有害事象の集計を表2.7.4.7-3に示す。5%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は，貧血38例（10.7%），体重増加23例（6.5%），呼吸困難22例（6.2%）であった。

(2) STARTRK-2試験

STARTRK-2安全性解析対象集団で Grade 3以上の有害事象は，131/206例（63.6%）に認められた。

STARTRK-2安全性解析対象集団で10%以上に認められた SOC は，臨床検査44例（21.4%），感染症および寄生虫症34例（16.5%），呼吸器，胸郭および縦隔障害32例（15.5%），神経系障害28例（13.6%），血液およびリンパ系障害26例（12.6%），代謝および栄養障害26例（12.6%）であった。

STARTRK-2安全性解析対象集団で10%以上に認められた全 Grade/Grade 3以上の有害事象の集計を表 2.7.4.7-4に示す。5%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は，貧血22例（10.7%），体重増加20例（9.7%），呼吸困難12例（5.8%），肺炎11例（5.3%）であった。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 すべての死亡

(1) 統合解析

データカットオフ時点の死亡例は93/355例（26.2%）であった。死亡例の一覧を表 2.7.4.7-5に示した。

本剤最終投与から30日以内及び30日超での死亡例の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2.1.2.1-1に示す。

全安全性解析対象集団で本剤最終投与から30日以内の死亡例は48例（13.5%）であり，最も多い死亡理由は，病態進行32例（9.0%）であった。本剤最終投与から30日超の死亡例は45例（12.7%）であり，最も多い死亡理由は病態進行34例（9.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.2.1-1 死亡理由の内訳（統合解析）（安全性解析対象集団）

Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Cause of Death	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Other-Adult (N=137)	Total-Adult (N=339)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total number of deaths	22 (32.4%)	29 (21.6%)	37 (27.0%)	88 (26.0%)	5 (31.3%)	93 (26.2%)
Death within 30 days of last dose of entrectinib						
Total number of deaths	8 (11.8%)	21 (15.7%)	17 (12.4%)	46 (13.6%)	2 (12.5%)	48 (13.5%)
Progressive Disease	4 (5.9%)	15 (11.2%)	11 (8.0%)	30 (8.8%)	2 (12.5%)	32 (9.0%)
Other	4 (5.9%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	8 (2.4%)	0	8 (2.3%)
Unknown	0	3 (2.2%)	5 (3.6%)	8 (2.4%)	0	8 (2.3%)
Death more than 30 days after last dose of entrectinib						
Total number of deaths	14 (20.6%)	8 (6.0%)	20 (14.6%)	42 (12.4%)	3 (18.8%)	45 (12.7%)
Progressive Disease	12 (17.6%)	7 (5.2%)	12 (8.8%)	31 (9.1%)	3 (18.8%)	34 (9.6%)
Unknown	1 (1.5%)	1 (0.7%)	8 (5.8%)	10 (2.9%)	0	10 (2.8%)
Other	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)

Cause of death is defined differently for each study:
ALKA - 'Progressive Disease' if selected by investigator, 'Unknown' if selected by investigator or no cause given, 'Other' for any other reason.
STARTRK-1 - Cause of death was not collected (all 'Unknown').
STARTRK-2 and STARTRK-NG - 'Progressive Disease' if death is related to cancer, 'Other if death is not related to cancer, 'Unknown' if death has unknown relation to cancer.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dd_cause.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dd_cause_SE.out
18AUG2018 1:52 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_dd_cause_SE を再掲]

(2) STARTRK-2試験

データカットオフ時点の死亡例は62/206例（30.1%）であった。死亡例の一覧を表 2.7.4.7-5に示した。

本剤最終投与から30日以内及び30日超での死亡例の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2.1.2.1-2に示す。

STARTRK-2安全性解析対象集団で，本剤最終投与から30日以内の死亡例は30例（14.6%）であり，最も多い死亡理由は，病態進行23例（11.2%）であった。本剤最終投与から30日超の死亡例は32例（15.5%）であり，最も多い死亡理由は病態進行30例（14.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.2.1-2 死亡理由の内訳（STARTRK-2試験）（安全性解析対象集団）

Deaths by Cause of Death, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO40782
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Cause of Death	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Total number of deaths	22 (34.9%)	24 (22.9%)	16 (42.1%)	62 (30.1%)
Death within 30 days of last dose of entrectinib				
Total number of deaths	8 (12.7%)	17 (16.2%)	5 (13.2%)	30 (14.6%)
Progressive Disease	4 (6.3%)	15 (14.3%)	4 (10.5%)	23 (11.2%)
Other	4 (6.3%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
Death more than 30 days after last dose of entrectinib				
Total number of deaths	14 (22.2%)	7 (6.7%)	11 (28.9%)	32 (15.5%)
Progressive Disease	12 (19.0%)	7 (6.7%)	11 (28.9%)	30 (14.6%)
Other	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
Unknown	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages of subjects are calculated based on the number of subjects in each study basket.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/s40782a/t_dd_cause.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/s40782a/reports/t_dd_cause_SE.out
30AUG2018 7:02 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 t_dd_cause_SE を再掲]

2.7.4.2.1.2.2 死亡に至った有害事象

(1) 統合解析

因果関係別死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2.2-1に示す。すべての死亡に至った有害事象は，本剤との因果関係は否定された。小児患者では死亡に至った有害事象は認められなかった。

2例以上に認められた死亡に至った有害事象は，急性呼吸不全2例（0.6%），心肺停止2例（0.6%），髄膜転移2例（0.6%），敗血症2例（0.6%），肺炎2例（0.6%），呼吸困難2例（0.6%）であった。

(2) STARTRK-2試験

因果関係別死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2.2-2に示す。すべてのの死亡に至った有害事象は，本剤との因果関係は否定された。

2例以上に認められた死亡に至った有害事象は，急性呼吸不全2例（1.0%），心肺停止2例（1.0%），敗血症2例（1.0%），肺炎2例（1.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.2.2-1　因果関係別死亡に至った有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Death by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total	6 (8.8%)	9 (6.7%)	0	20 (5.6%)	0	0	0	0
急性呼吸不全	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
心肺停止	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
髄膜転移	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
敗血症	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
肺炎	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
心原性ショック	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腸穿孔	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
脳梗塞	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
自殺既遂	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/reports/aerel_AEDTH_SE_ISS.out
29NOV2018 6:18

[5.3.5.3-1 aerel_AEDTH_SE_ISS]

表 2.7.4.2.1.2.2-2　因果関係別死亡に至った有害事象（STARTRK-2試験）（安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Death by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Total	6 (9.5%)	5 (4.8%)	2 (5.3%)	13 (6.3%)	0	0	0	0
急性呼吸不全	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
心肺停止	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
敗血症	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
肺炎	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
自殺既遂	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
心原性ショック	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
脳梗塞	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/aerel_AEDTH_SE_STR2.out
20NOV2018 5:46

[5.3.5.2-1 aerel_AEDTH_SE_STR2を再掲]

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 重篤な有害事象

(1) 統合解析

全安全性解析対象集団で重篤な有害事象は137/355例（38.6%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は30/355例（8.5%）に認められた。

全安全性解析対象集団で5%以上に認められた SOC は，呼吸器，胸郭および縦隔障害46例（13.0%），感染症および寄生虫症36例（10.1%），神経系障害28例（7.9%）であった。

因果関係別重篤な有害事象の集計を表 2.7.4.7-6に示した。全安全性解析対象集団で2%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎14例（3.9%），呼吸困難13例（3.7%），胸水12例（3.4%），肺塞栓症8例（2.3%），発熱7例（2.0%）であった。

(2) STARTRK-2試験

STARTRK-2安全性解析対象集団で重篤な有害事象は81/206例（39.3%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は22/206例（10.7%）に認められた。

STARTRK-2安全性解析対象集団で5%以上に認められた SOC は，呼吸器，胸郭および縦隔障害29例（14.1%），感染症および寄生虫症27例（13.1%），神経系障害18例（8.7%）であった。

因果関係別重篤な有害事象の集計を表 2.7.4.7-7に示した。STARTRK-2安全性解析対象集団で2%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎10例（4.9%），胸水9例（4.4%），呼吸困難6例（2.9%），敗血症5例（2.4%），肺塞栓症5例（2.4%）であった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 用量制限毒性（DLT）

ALKA 試験では DLT の報告はなかった。

STARTRK-1試験では用量漸増の過程において3例で DLT が発現した。1例は、Grade 3以上の非血液毒性（NHT）の事象で Grade 3の疲労であった。もう1例は Grade 3以上の CNS 毒性の事象で Grade 3の注意力障害であった。最後の1例は，Grade 3以上の NHT 有害事象で，Grade 3の疲労であった。この最後の DLT は，最初の2つの DLT が発生した後に同定され，800 mg の投与を中止し，RP2D は600 mg を1日1回投与とするという決定後に認められた。

STARTRK-2試験の日本人集団のサブスタディーにおいて，DLT の報告はなかった。

2.7.4.2.1.4.2 本剤の投与中止に至った有害事象

(1) 統合解析

全安全性解析対象集団で，投与中止に至った有害事象は30/355例（8.5%）であった。

全安全性解析対象集団で，1%以上認められた SOC は，心臓障害7例（2.0%），呼吸器，胸郭および縦隔障害7例（2.0%），一般・全身障害および投与部位の状態4例（1.1%），感染症および寄生虫症4例（1.1%）であった。

投与中止に至った有害事象の因果関係別集計を表 2.7.4.7-8に示した。2%以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，肺炎3例（0.8%），急性呼吸不全2例（0.6%），呼吸困難2例（0.6%），心肺停止2例（0.6%），疲労2例（0.6%）であった。

(2) STARTRK-2試験

STARTRK-2安全性解析対象集団で，投与中止に至った有害事象は21/206例（10.2%）であった。

STARTRK-2安全性解析対象集団で，1%以上認められた SOC は，呼吸器，胸郭および縦隔障害5例（2.4%），感染症および寄生虫症4例（1.9%），神経系障害3例（1.5%），胃腸障害2例

（1.0%），一般・全身障害および投与部位の状態2例（1.0%）であった。

投与中止に至った有害事象の因果関係別集計を表 2.7.4.7-9に示した。2%以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，肺炎3例（1.5%），急性呼吸不全2例（1.0%），心肺停止2例（1.0%）であった。

2.7.4.2.1.4.3 本剤の休薬に至った有害事象

(1) 統合解析

全安全性解析対象集団で，本剤の休薬に至った有害事象は163/355例（45.9%）であった。

全安全性解析対象集団で，5%以上認められた SOC は，神経系障害38例（10.7%），胃腸障害34例（9.6%），臨床検査35例（9.9%），一般・全身障害および投与部位の状態33例（9.3%），感染症および寄生虫症31例（8.7%），呼吸器，胸郭および縦隔障害24例（6.8%）であった。

本剤の休薬に至った有害事象の因果関係別集計を表 2.7.4.7-10に示した。2%以上に認められた休薬に至った有害事象は，血中クレアチニン増加14例（3.9%），疲労13例（3.7%），貧血11例（3.1%），浮動性めまい9例（2.5%），下痢10例（2.8%），発熱10例（2.8%），呼吸困難8例（2.3%），悪心8例（2.3%），認知障害7例（2.0%），肺炎8例（2.3%），好中球数減少7例（2.0%）であった。

(2) STARTRK-2試験

STARTRK-2安全性解析対象集団で，本剤の休薬に至った有害事象は93/206例（45.1%）であった。

STARTRK-2安全性解析対象集団で，5%以上認められた SOC は，神経系障害24例（11.7%），胃腸障害20例（9.7%），感染症および寄生虫症19例（9.2%），臨床検査19例（9.2%），一般・全身障害および投与部位の状態18例（8.7%），呼吸器，胸郭および縦隔障害17例（8.3%）であった。

本剤の休薬に至った有害事象の因果関係別集計を表 2.7.4.7-11に示した。2%以上に認められた休薬に至った有害事象は，血中クレアチニン増加10例（4.9%），疲労8例（3.9%），浮動性めまい8例（3.9%），下痢6例（2.9%），呼吸困難6例（2.9%），貧血6例（2.9%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加5例（2.4%），悪心5例（2.4%），胸水5例（2.4%），肺炎5例（2.4%），発熱5例（2.4%）であった。

2.7.4.2.1.4.4 本剤の減量に至った有害事象

(1) 統合解析

全安全性解析対象集団で本剤の減量に至った有害事象は100/355例（28.2%）であった。

全安全性解析対象集団で5%以上認められた SOC は，神経系障害35例（9.9%），一般・全身障害および投与部位の状態23例（6.5%），臨床検査22例（6.2%）であった。

本剤の減量に至った有害事象の因果関係別集計を表 2.7.4.7-12に示した。2%以上に認められた減量に至った有害事象は，浮動性めまい14例（3.9%），血中クレアチニン増加11例（3.1%），疲労8例（2.3%）であった。

(2) STARTRK-2試験

STARTRK-2安全性解析対象集団で本剤の減量に至った有害事象は72/206例（35.0%）であった。

STARTRK-2安全性解析対象集団で5%以上認められた SOC は，神経系障害25例（12.1%），臨床検査17例（8.3%），一般・全身障害および投与部位の状態12例（5.8%）であった。

本剤の減量に至った有害事象の因果関係別集計を表 2.7.4.7-13に示した。2%以上に認められた減量に至った有害事象は，浮動性めまい12例（5.8%），血中クレアチニン増加9例（4.4%），

貧血5例（2.4%）であった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 注目すべき有害事象の分析

注目すべき有害事象は，統合解析で分析した。注目すべき有害事象の定義は2.7.4.1.1.2.5に示した。

(1) 神経学的毒性

本剤は CNS への効果を示すこと及び TRK 受容体がニューロンの発生および中枢および末梢神経系の維持に関与することが知られている。これらの作用に表裏する様相で本剤を投与した患者において神経学的な毒性が観察された。

神経学的毒性の有害事象は，神経系障害（SOC）又は精神障害（SOC）のいずれかに含まれる有害事象とした。

全安全性解析対象集団で，神経学的毒性に関する事象を認めた患者は，315/355例（88.7%）であった。10%以上認められた有害事象は，味覚異常（43.7%），浮動性めまい（34.6%），錯感覚（20.6%），頭痛（17.7%），筋力低下（12.1%）であった。多くは Grade 1（45.4%）か Grade 2（26.5%）の事象であった。

全体として，幅広い神経学的な有害事象が観察されており，以下，6つの分類（1)認知障害の有害事象，2)末梢性感覚ニューロパチーの有害事象，3)異常感覚の有害事象，4)運動失調の有害事象，5)失神，6）痙攣発作）で分析した。その他の神経学的毒性は，様々な性質のものであった。

1) 認知障害の有害事象

認知障害の有害事象は92/355例（25.9%）に認められた。認知障害の有害事象を PT ごとに表2.7.4.2.1.5.1-1に示す。ほとんどの事象は Grade 1か Grade 2の事象であった。Grade 3の事象は16/355例（4.5%）で認められた。Grade 3の事象の大部分は本剤の投与中止及び／又は減量により，管理され，回復に至った。Grade 4又は5の事象は認められなかった。認知障害の有害事象は，成人で91例の発現が認められたが，小児では1例であり，小児の発現頻度は低かった。

認知障害の有害事象は，ベースライン時に CNS 転移を有する患者（138例）において，CNS 転移のない患者（217例）と比較してより頻繁に報告された（54/138例［39.1%］対53/217例［24.4%］）。PT の内訳は，認知障害（12例［8.7%］対16例［7.4%］），錯乱状態（12例［8.7%］vs 対14例［6.5%］），注意力障害（4例［2.9%］対13例［6.3%］），記憶障害（7例［5.1%］対6例［2.8%］），健忘（6例［4.3%］対3例［1.4%］），精神状態変化（6例［4.3%］対0例［0%］），精神障害（1例［0.7%］対0例［0%］），幻覚（4例［2.9%］対0例［0%］），譫妄（2例［1.4%］対1例［0.5%］）であっった。

表 2.7.4.2.1.5.1-1 認知障害の有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	NCI-CTCAE Grade	NTRK- Adult (N= 68)	ROS1 NSCLC-Adult (N= 134)	Other Adult (N= 137)	Pediatric (N= 16)	Total (N= 355)
認知障害	All	3 (4.4%)	11 (8.2%)	14 (10.2%)	0	28 (7.9%)
	1	2 (2.9%)	5 (3.7%)	10 (7.3%)	0	17 (4.8%)
	2	0	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	6 (1.7%)
	3	1 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
錯乱状態	All	7 (10.3%)	8 (6.0%)	11 (8.0%)	0	26 (7.3%)
	1	6 (8.8%)	4 (3.0%)	7 (5.1%)	0	17 (4.8%)
	2	0	3 (2.2%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
	3	1 (1.5%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
注意力障害	All	4 (5.9%)	6 (4.5%)	6 (4.4%)	1 (6.3%)	17 (4.8%)
	1	4 (5.9%)	6 (4.5%)	5 (3.6%)	1 (6.3%)	16 (4.5%)
	3	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
記憶障害	All	3 (4.4%)	9 (6.7%)	1 (0.7%)	0	13 (3.7%)
	1	2 (2.9%)	8 (6.0%)	1 (0.7%)	0	11 (3.1%)
	2	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	2 (0.6%)
健忘	All	1 (1.5%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	9 (2.5%)
	1	1 (1.5%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	0	9 (2.5%)
精神状態変化	All	2 (2.9%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	6 (1.7%)
	1	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
	3	1 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
精神障害	All	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
幻覚	All	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
	1	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
	2	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
譫妄	All	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
	1	0	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
	3	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
幻視	All	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
	1	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)

[5.3.5.3.2 t_ae_ctc_SE，ah_sa1482_t_ae_SE，ah_sa1588_t_ae_SE を改変]

2) 末梢性感覚ニューロパチーの有害事象

末梢性感覚ニューロパチーの有害事象は63/355例（17.7%）に認められた。末梢性感覚ニューロパチーの有害事象を PT ごとに表 2.7.4.2.1.5.1-2に示す。ほとんどの事象は Grade 1か2の事象であり，本剤の投与中止あるいは減量をすることなくほとんどの事象は回復に至った。Grade 3の事象は4/355例（1.1%）に認められ，本剤の投与中止あるいは減量により回復に至った。Grade 3を超える末梢性感覚ニューロパチーの有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.1-2 末梢性感覚ニューロパチーの有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	NCI-CTCAE Grade	NTRK- Adult (N= 68)	ROS1 NSCLC-Adult (N= 134)	Other Adult (N= 137)	Pediatric (N= 16)	Total (N= 355)
末梢性ニューロパチー	All	6 (8.8%)	17 (12.7%)	8(5.8%)	0	31(8.7%)
	1	4 (5.9%)	14 (10.4%)	7 (5.1%)	0	25(7.0%)
	2	2 (2.9%)	3 (2.2%)	1(0.7%)	0	6(1.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	All	7 (10.3%)	10 (7.5%)	11 (8.0%)	1 (6.3%)	29 (8.2%)
	1	3 (4.4%)	5 (3.7%)	7 (5.1%)	1 (6.3%)	16 (4.5%)
	2	3 (4.4%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	0	9 (2.5%)
	3	1 (1.5%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
末梢性運動ニューロパチー	All	1 (1.5%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
	1	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	3 (0.8%)
	2	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
神経痛	All	0	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
	1	0	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)

[5.3.5.3.2 t_ae_ctc_SE，ah_sa1482_t_ae_SE を改変]

3) 異常感覚の有害事象

異常感覚の有害事象は103/355例（29.0%）に認められた。異常感覚の有害事象を PT ごとに表 2.7.4.2.1.5.1-3に示す。ほとんどの事象は Grade 1か2の事象であり，本剤の投与中止あるいは減量をすることなく回復に至った。異常感覚の有害事象は，一般に散発的に認められ，手，腕，脚や足などに影響を与える。Grade 3を超える異常感覚の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.1-3 異常感覚の有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	NCI-CTCAE Grade	NTRK- Adult (N= 68)	ROS1 NSCLC-Adult (N= 134)	Other Adult (N= 137)	Pediatric (N= 16)	Total (N= 355)
錯感覚	All	14 (20.6%)	24 (17.9%)	33 (24.1%)	2 (12.5%)	73 (20.6%)
	1	11 (16.2%)	17 (12.7%)	33 (24.1%)	2 (12.5%)	63 (17.7%)
	2	3 (4.4%)	7 (5.2%)	0	0	10 (2.8%)
知覚過敏	All	2 (2.9%)	13 (9.7%)	9 (6.6%)	0	24 (6.8%)
	1	2 (2.9%)	12 (9.0%)	9 (6.6%)	0	23 (6.5%)
	3	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
感覚鈍麻	All	1 (1.5%)	10 (7.5%)	4 (2.9%)	0	15 (4.2%)
	1	1 (1.5%)	8 (6.0%)	3 (2.2%)	0	12 (3.4%)
	2	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
異常感覚	All	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
	1	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)

[5.3.5.3.2 t_ae_ctc_SE，ah_sa1482_t_ae_SE を改変]

4) 運動失調の有害事象

運動失調の有害事象は59/355例（16.6%）に認められた。運動失調の有害事象を PT ごとに表

2.7.4.2.1.5.1-4に示す。ほとんどの事象は Grade 1か2の事象であり，本剤の投与中止あるいは減量をすることなく回復に至った。Grade 3の有害事象は3/355例（0.8%）に認められ，本剤の投与中止あるいは減量により回復に至った。

運動失調の有害事象により，患者が倒れたり，転倒したりする可能性が考えられる。転倒の有害事象が報告された30例の患者において，9例の患者が運動失調，バランス障害または歩行障害の有害事象を併発していた。

表 2.7.4.2.1.5.1-4 運動失調の有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	NCI-CTCAE Grade	NTRK- Adult (N= 68)	ROS1 NSCLC-Adult (N= 134)	Other Adult (N= 137)	Pediatric (N= 16)	Total (N= 355)
運動失調	All	4 (5.9%)	7 (5.2%)	5 (3.6%)	1 (6.3%)	17 (4.8%)
	1	3 (4.4%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	9 (2.5%)
	2	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	1 (6.3%)	5 (1.4%)
	3	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
平衡障害	All	3 (4.4%)	11 (8.2%)	11 (8.0%)	0	25 (7.0%)
	1	2 (2.9%)	11 (8.2%)	9 (6.6%)	0	22 (6.2%)
	2	1 (1.5%)	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
歩行障害	All	5 (7.4%)	7 (5.2%)	11 (8.0%)	1 (6.3%)	24 (6.8%)
	1	4 (5.9%)	5 (3.7%)	7 (5.1%)	1 (6.3%)	17 (4.8%)
	2	1 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (2.9%)	0	7 (2.0%)

[5.3.5.3.2 t_ae_ctc_SE，ah_sa1482_t_ae_SE を改変]

5) 失神

失神は14/355例（3.9%）に認められた。失神の有害事象を表 2.7.4.2.1.5.1-5に示す。ほぼすべての失神は，投与後すぐに発症し，短期間で回復に至った。失神が報告された14例の患者の内，4例は低血圧や脱水の事象が同時に報告され，1例は，QT 延長の事象が同時に報告された。又，既往歴として心停止とプリンツメタル狭心症を有する患者が1例ずつ含まれた。その他の患者では，失神発症の可能性を持つ要因は同定されなかった。

表 2.7.4.2.1.5.1-5 失神（統合解析）（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	NCI-CTCAE Grade	NTRK- Adult (N= 68)	ROS1 NSCLC-Adult (N= 134)	Other Adult (N= 137)	Pediatric (N= 16)	Total (N= 355)
失神	All	4 (5.9%)	5 (3.7%)	4 (2.9%)	1 (6.3%)	14 (3.9%)
	1	0	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)
	2	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
	3	3 (4.4%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	9 (2.5%)

[5.3.5.3.2 t_ae_ctc_SE を改変]

6) 痙攣発作

痙攣発作の有害事象は，8/355例（2.3%）に認められた。Grade 1の事象が3/355例（0.8%），Grade 2の事象が2/355例（0.6%），Grade 3の事象が3/355例（0.8%）であった。重篤な痙攣発作は，3例（0.8%）に認められた。痙攣発作を発現した8例のうち7例はベースライン時に脳転移又は原発性脳腫瘍を有していた。また，8例のうち1例は痙攣発作の既往を有していた。8例全例ともに，同時に併発した有害事象は認められなかった。

(2) クレアチニン増加及びその他の腎臓に関連する事象

全安全性解析対象集団で，クレアチニン増加に関する有害事象を認めた患者は137/355例（38.6%）であった。10%以上に認められた有害事象は，血中クレアチニン増加82/355例（23.1%）であった。ほとんどの事象はGrade 1か2の事象であった。Grade 3の有害事象は7/355例（2.0%）に認められ，すべての Grade 3の事象は，本剤の投与中止により回復に至った。これらの事象で臨床的に有意な後遺症は認められなかった。Grade 3を超える有害事象は認められなかった。

急性腎障害は，12/355例（3.4%）の患者で認められ，ほとんどの事象は Grade 1又は2であった。Grade 3の急性腎障害は3/355例（0.8%）の患者で認められた。急性腎障害の重篤な有害事象は2/355例（0.6%）の患者で報告された。1例は，脱水，断続的な嘔吐及び低血圧を同時に併発した。本事象は本剤の投与を中止し，治療を受けて回復した。もう1例は、重篤な敗血症及び低血圧に続く急性尿細管壊死を同時に併発した。本事象は本剤の投与の中止や減量をすることなく，治療を受けて回復した。いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

(3) 血液学的な事象

全安全性解析対象集団で，血液学的な事象に関連する事象を認めた患者は135/355例（38.0%）であった。10%以上に認められた有害事象は，貧血99/355例（27.9%），好中球減少の有害事象（好中球数減少及び好中球減少症）44/355例（12.4%）であった。

Grade 3の貧血は38/355例（10.7%）に認められた。この内20例は投与量の調整を行わなかったが，9例は投与を中止し，2例は投与量を減量した。Grade 3の貧血を認めた患者の多くは，輸血を受けて，ほぼすべて回復に至った。

Grade 3，4の好中球減少症の事象は，18/355例（5.1%）に認められた。ほとんどの事象は，本剤の投与中止をすることにより管理可能であった。一部の患者はコロニー刺激因子の投与を受けて回復した。Grade 4の事象は，1例認められた。当該患者は，骨病変を有する神経芽細胞腫を有する小児患者であり，疾患の進行により本剤の投与を中止した。

全体的に，Grade 1又は2の血液学的事象は治療を必要とせず，治療を必要とする Grade 3以上の血液学的事象は，本剤の投与中止及び／又は，減量をすることで管理可能であった。

(4) 眼障害

全安全性解析対象集団で，眼障害に関連する事象を認めた患者は97/355例（27.3%）であった。5%以上に認められた事象は，霧視31/355例（8.7%），羞明18/355例（5.1%）であった。発症から回復までの期間の中央値は7.13カ月（範囲：0.0～45.6カ月）であった。眼障害事象の大部分81/97例（83.5%）は Grade 1の事象であった。Grade 3の事象は3/355例（0.8%）に認められた。1例は，重篤な Grade 3の失明を認めた。当該患者は軽微な自動車事故に巻き込まれ，右目の視力低下を発現した。併発事象として Grade 3の高血圧があった。当該患者は，失明発現日に本剤の投与を中止したが，3日後に失明が Grade 2へ改善後，投与を再開した。入院中に MRI 検査により右周辺視野の原因になりうる放射線壊死を認めた。データカットオフ時に当該事象は未回復であった。本剤との因果関係は治験責任医師により否定された。その他，同様の事象は認められていない。

(5) 肝機能検査値の上昇及びその他の肝臓の異常

全安全性解析対象集団で，肝機能に影響を与える事象を認めた患者は75/355例（21.1%）であった。10%以上に認められた有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加57/355例（16.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加50/355例（14.1%）であった。ほとんどの事象は Grade 1及び Grade 2であり，治療をすることなく回復した。

本剤投与患者において，「薬物性肝障害」の有害事象は認められなかった。臨床検査値の詳

細は2.7.4.3.2.1に示した。

(6) 体重変化

全安全性解析対象集団で，体重増加に関連する事象を認めた患者は，88/355例（24.8%）であった。多くの事象が Grade 1（27/355例［7.6%］）か Grade 2（38/355例［10.7%］）の事象であった。Grade 3の体重増加に関連する事象は23/355例（6.5%）で認められた。Grade 3の体重増加の有害事象を認めた患者のほとんど（19/23例［82.6%］）は，本剤の用量調整を行うことなく，投与を継続できた。又，体重増加を認めた患者において，メタボリックシンドロームを示す有害事象は併発していなかった。

体重減少に関連する有害事象は8/355例（2.3%）で認められた。Grade 1が5/355例（1.4%），Grade 2が38/355例（10.7%），Grade 3が，1/355例（0.3%）であった。

体重及び体格指数（BMI）の詳細は，2.7.4.4.2に示した。

(7) うっ血性心不全

全安全性解析対象集団で，うっ血性心不全の事象は12/355例（3.4%）に認められた。うっ血性心不全の有害事象を表 2.7.4.2.1.5.1-6に示す。重症度が Grade 3の患者は8/355例（2.3%）に認められた。重篤な事象は，7/355例（2.0%）であった。うっ血性心不全の事象は，その他の心臓病の既往の有無に関わりなく認められた。7例のうち5例が利尿剤での治療を受けた。3例は投与中止し，1例は減量し，3例は同意撤回により試験を中止した。7例中5例は回復した。うっ血性心不全事象を発現した患者12例の内，7例は，うっ血性心不全に罹患しやすくなる可能性がある既往症及び／又は合併症他を有していた。全体的にうっ血性心不全の有害事象は，本剤の投与中止又は減量により管理可能であった。

Grade 5の心原性ショックが1例に認められたが，医学的レビューにより，事象の性質及び臨床経過がうっ血性心不全と一致しなかったため，うっ血性心不全の有害事象と判断されず，除外された。当該事象は，心嚢液貯留及び心膜タンポナーデのために，発症し，本剤投与開始2日後死亡に至ったが，治験責任医師により本剤との因果関係が否定された。当該患者はベースライン時に心膜，両側胸膜，大網及び腹膜癌腫症並びに肺，肝臓，及び骨の転移が疑われていた。

表 2.7.4.2.1.5.1-6 うっ血性心不全の有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	NCI-CTCAE Grade	NTRK- Adult (N= 68)	ROS1 NSCLC-Adult (N= 134)	Other Adult (N= 137)	Pediatric (N= 16)	Total (N= 355)
駆出率減少	All	0	1(0.7%)	2(1.5%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
	2	0	0	1(0.7%)	1(6.3%)	2 (0.6%)
	3	0	1(0.7%)	1(0.7%)	0	2 (0.6%)
肺水腫	All	0	0	3 (2.2%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
	1	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
	3	0	0	2 (1.5%)	1 (6.3%)	3 (0.8%)
心不全	All	1(1.5%)	2 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)
	1	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
	3	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0	2 (0.6%)
うっ血性心不全	All	1 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
	2	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
	3	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)

MedDRA Preferred Term	NCI-CTCAE Grade	NTRK- Adult (N= 68)	ROS1 NSCLC-Adult (N= 134)	Other Adult (N= 137)	Pediatric (N= 16)	Total (N= 355)
急性右室不全	All	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
	3	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
心原性ショック*	All	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)
右室不全	All	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
	2	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)

* 心原性ショックの致死事象は，事象の性質及び臨床経過が，うっ血性心不全と一致しなかったため，うっ血性心不全の有害事象の発生率からは除外した。心原性ショックの事象が発現した旨は，透明性の目的で一覧に記載した。

[5.3.5.3.2 t_ae_aesi_SE を改変]

(8) 肺臓炎に関連する事象

全安全性解析対象集団で，肺臓炎に関連する事象を認めた患者は，8/355例（2.3%）であった。肺臓炎4/355例（1.1%），放射線性肺臓炎3/355例（0.8%），胞隔炎1/355例（0.3%）及び間質性肺疾患1/355例（0.3%）が認められた。多くの事象は Grade 1と Grade 2であった。重篤な有害事象は，肺臓炎2例に認められた。1例は，重篤な Grade 3の肺臓炎で，本剤の投与中止に至った。当該患者は，肺転移，胸水，放射線肺炎の既往を有しており，データカットオフの時点で未回復であった。もう1例は，重篤な Grade 2の肺臓炎であった。本剤の投与を中止し，抗感染症薬による治療を行い，回復した。いずれの重篤な事象も治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

(9) QT 間隔の延長

全安全性解析対象集団で，QT 間隔の延長に関連する事象を認めた患者は7/355例（2.0%）であった。Grade 1の事象が5例（1.4%）に，Grade 2及び3の事象がそれぞれ1例（0.3%）に認められた。

QT 間隔の延長に関連する事象のすべては重篤な有害事象ではなかった。6例は本剤の投与量の変更をせず継続し，1例では減量し，ほとんどの事象（6例）は回復した。

5例は無症候性であり，この内1例は Grade 3の QT 間隔延長を認めた。当該患者は，不整脈及び心房細動の既往を有していた。本剤の投与量の減量後，回復した。その他の2例は，失神及びめまいの症状を訴えた。

2.7.4.2.1.6 日本人患者の安全性

日本人患者の安全性は STARTRK-2試験において評価した。日本人患者の内訳を表 2.7.4.2.1.6-1に示す。

表 2.7.4.2.1.6-1 日本人患者の内訳（STARTRK-2試験）

Analysis Populations by Study Basket
Protocol: GO40782
Analysis: Intent-to-Treat Patients, STARTRK-2, Japan Site

Population	NTRK	ROS1 NSCLC	Other	Total
Enrolled as of cutoff date, n	1	11	4	16
Safety, n (%)	1 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)
Efficacy, n (%)	1 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)
Efficacy Evaluable, n (%)	1 (100.0%)	0	0	1 (6.3%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/t_pop.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/t_pop_IT_STR2_JP.out
20NOV2018 5:48 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_pop_IT_STR2_J を再掲]

日本人患者と日本人以外の患者別の有害事象の一覧を表 2.7.4.7-14に示した。

日本人と日本人以外のいずれかで20%以上に認められた有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.6-2に示す。日本人の患者において，日本人以外の患者よりも20%以上高い発現率が認められた有害事象は，血中クレアチニン増加［日本人患者11例（68.8%），日本人以外の患者48例（25.3%），以降同順］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［9例（56.3%），32例（16.8%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［8例（50.0%），29例（15.3%）］，口内炎［5例（31.3%），2例（1.1%）］，高尿酸血症［6例（37.5%），21例（11.1%）］，発熱［7例（43.8%），35例（18.4%）］，白血球数減少［4例（25.0%），9例（4.7%）］であった。

表 2.7.4.2.1.6-2　日本人と日本人以外のいずれかで20%以上に認められた有害事象一覧（日本人/日本人以外）（STARTRK-2試験）

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
Total	1 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)	62 (100.0%)	94 (100.0%)	33 (97.1%)	189 (99.5%)
便秘	1 (100.0%)	6 (54.5%)	1 (25.0%)	8 (50.0%)	32 (51.6%)	50 (53.2%)	20 (58.8%)	102 (53.7%)
味覚異常	1 (100.0%)	5 (45.5%)	2 (50.0%)	8 (50.0%)	30 (48.4%)	40 (42.6%)	17 (50.0%)	87 (45.8%)
下痢	1 (100.0%)	6 (54.5%)	2 (50.0%)	9 (56.3%)	25 (40.3%)	33 (35.1%)	13 (38.2%)	71 (37.4%)
浮動性めまい	1 (100.0%)	6 (54.5%)	1 (25.0%)	8 (50.0%)	23 (37.1%)	35 (37.2%)	12 (35.3%)	70 (36.8%)
疲労	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	30 (48.4%)	30 (31.9%)	15 (44.1%)	75 (39.5%)
末梢性浮腫	1 (100.0%)	2 (18.2%)	0	3 (18.8%)	24 (38.7%)	27 (28.7%)	13 (38.2%)	64 (33.7%)
体重増加	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	21 (33.9%)	32 (34.0%)	9 (26.5%)	62 (32.6%)
貧血	0	3 (27.3%)	2 (50.0%)	5 (31.3%)	26 (41.9%)	18 (19.1%)	12 (35.3%)	56 (29.5%)
血中クレアチニン増加	1 (100.0%)	7 (63.6%)	3 (75.0%)	11 (68.8%)	16 (25.8%)	22 (23.4%)	10 (29.4%)	48 (25.3%)
呼吸困難	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	20 (32.3%)	30 (31.9%)	8 (23.5%)	58 (30.5%)
悪心	0	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (31.3%)	16 (25.8%)	19 (20.2%)	15 (44.1%)	50 (26.3%)
関節痛	1 (100.0%)	0	0	1 (6.3%)	17 (27.4%)	21 (22.3%)	7 (20.6%)	45 (23.7%)
咳嗽	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	15 (24.2%)	25 (26.6%)	3 (8.8%)	43 (22.6%)
発熱	1 (100.0%)	5 (45.5%)	1 (25.0%)	7 (43.8%)	12 (19.4%)	16 (17.0%)	7 (20.6%)	35 (18.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0%)	7 (63.6%)	1 (25.0%)	9 (56.3%)	10 (16.1%)	13 (13.8%)	9 (26.5%)	32 (16.8%)
嘔吐	0	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (25.0%)	13 (21.0%)	15 (16.0%)	8 (23.5%)	36 (18.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0%)	6 (54.5%)	1 (25.0%)	8 (50.0%)	12 (19.4%)	13 (13.8%)	4 (11.8%)	29 (15.3%)
高尿酸血症	1 (100.0%)	5 (45.5%)	0	6 (37.5%)	5 (8.1%)	14 (14.9%)	2 (5.9%)	21 (11.1%)
白血球数減少	1 (100.0%)	3 (27.3%)	0	4 (25.0%)	3 (4.8%)	4 (4.3%)	2 (5.9%)	9 (4.7%)
口内炎	1 (100.0%)	4 (36.4%)	0	5 (31.3%)	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

[5.3.5.3-1 aejpn_SE_STR2を改変]

日本人における本剤の安全性プロファイルの概要を表 2.7.4.2.1.6-3に示す。日本人の安全性プロファイルの概要は，全安全性解析対象集団の安全性プロファイルの概要と同様であった。

表 2.7.4.2.1.6-3 本剤の安全性プロファイルの概要（日本人）（STARTRK-2試験）

Safety Summary
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2, Japan Site
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)
Patients with AE	1 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)
Patients with Related AE	1 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)
Patients with Serious AE	0	4 (36.4%)	0	4 (25.0%)
Patients with Related Serious AE	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)
Patients with NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	0	6 (54.5%)	2 (50.0%)	8 (50.0%)
Patients with Related NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	0	5 (45.5%)	1 (25.0%)	6 (37.5%)
Patients with AE Leading to Discontinuation	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (12.5%)
Patients with Related AE Leading to Discontinuation	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (12.5%)
Patients with AE Leading to Dose Reduction	1 (100.0%)	4 (36.4%)	0	5 (31.3%)
Patients with Related AE Leading to Dose Reduction	1 (100.0%)	4 (36.4%)	0	5 (31.3%)
Patients with AE Leading to Death	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/t_saf_sum.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/t_saf_sum_SE_STR2_JP.out
20NOV2018 5:50 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_saf_sum_SE_STR2_JP を再掲]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡例，中止に至った有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，その他非重篤な有害事象（Grade 3以上の有害事象）（神経毒性，肝機能障害，血液毒性，QTc 延長，投与量変更を要する肺臓炎）及び注目する有害事象の叙述を，STARTRK-2試験は5.3.5.2-1に，STARTRK-1試験は5.3.5.2-2に，ALKA 試験は5.3.5.2-3に，STARTRK-NG 試験は5.3.5.2-4に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的臨床検査値

血液学的臨床検査値は，大半の患者で Grade 1又は Grade 2で推移した。ベースライン時に Grade 1又は Grade 2であった検査値が Grade 3又は Grade 4に変化した検査値として多く報告された項目は，Grade 3のリンパ球数低下（35例），Grade 3の好中球数低下（30例），Grade 3のヘモグロビン値低下（30例）であった。検査値の変化は一時的な変化であり，ベースライン値へ戻った。

2%以上に認められた血液学的臨床検査値の関連の有害事象は，Grade 3の貧血（10.7%），好中球減少（2.5%），好中球数減少（2.3%）であった。

2.7.4.3.2 化学的臨床検査値

化学的臨床検査値は，大半の患者で Grade 1又は Grade 2で推移した。ベースライン時に Grade 1又は Grade 2であった検査値が Grade 3又は Grade 4に変化した検査値として多く報告された項目は，Grade 3のリン値低下（22例），Grade 3のナトリウム値低下（12例），Grade 3のアルブミン値低下（10例）であった。検査値の変化は一時的な変化であり，ベースライン値へ戻った。

2%以上に認められた化学的臨床検査値の関連の有害事象は，AST 増加（3.1%）及び ALT 増加（2.8%）であった。

2.7.4.3.2.1 肝臓の臨床検査値

全安全性解析対象集団で，Hy’s law の検査基準（ALT 又は AST の基準値の3倍以上，総ビリ

ルビン値が基準値の2倍以上，又は他の肝障害が否定される）に合致した患者が5/355例（1.4%）認められた。5例全員がベースラインの肝転移または他の交絡因子（肝臓における既往又は新しい肝臓病変を伴う疾患進行など）を有していた。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインの統合解析は行わなかった。個々の試験の詳細は5.3.5.2-1，5.3.5.2-2，5.3.5.2-3及び5.3.5.2-4の総括報告書に示した。本剤の治療中の体温及び呼吸数には，ベースラインからの臨床的に有意な変化は認められなかった。

STARTRK-NG 試験では，6/16例（37.5%）の患者で，心拍数の低下（ベースラインから20 bpm 減少）が認められた。心拍数低下の持続的な異常は認められなかった。

全安全性解析対象集団では，低血圧の有害事象が56/355例（15.8%）に認められた。このうち16/355例（4.5%）は Grade 3以上の低血圧であった。低血圧の重篤な有害事象は4/355例（1.1%）に認められた。高血圧の有害事象は，16/355例（4.5%）に認められた。このうち5/355例（1.4%）は Grade 3以上の高血圧であった。高血圧の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.2 体重及び BMI（Body Mass Index）

ベースライン以降の体重変化の Grade 別集計表を表 2.7.4.4.2-1に，ベースライン後の BMI 最高値のシフトテーブルを表 2.7.4.4.2-2に示す。体重の変化の重症度は，Grade 0（<5%の増加又は減少），Grade 1（5%から10%の増加又は減少），Grade 2（10%から20%の増加又は減少），Grade 3（20%以上の増加）とした。

全安全性解析対象集団で，5%以上の体重増加を認めた患者は233/355例（65.6%）であり，Grade 2の体重増加が99/355例（27.9%），Grade 3の体重増加が63/355例（17.7%）であった。

全安全性解析対象集団で，5%以上の体重減少を認めた患者は32/355例（9.0%）であり，Grade 1の体重減少は26/355例（7.3%），Grade 2の体重減少は6/355例（1.7%）であった。

表 2.7.4.4.2-1 Grade 別体重変化（統合解析）（安全性解析対象集団）

Post-Baseline Weight Increase by Maximum Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Other-Adult (N=137)	Total-Adult (N=339)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Weight Increases						
Grade 0 (<5%)	10 (14.7%)	14 (10.4%)	44 (32.1%)	68 (20.1%)	2 (12.5%)	70 (19.7%)
Grade 1 (5-<10%)	14 (20.6%)	30 (22.4%)	23 (16.8%)	67 (19.8%)	4 (25.0%)	71 (20.0%)
Grade 2 (10-<20%)	18 (26.5%)	45 (33.6%)	30 (21.9%)	93 (27.4%)	6 (37.5%)	99 (27.9%)
Grade 3 (>=20%)	19 (27.9%)	32 (23.9%)	9 (6.6%)	60 (17.7%)	3 (18.8%)	63 (17.7%)
Weight Decreases						
Grade 0 (<5%)	13 (19.1%)	30 (22.4%)	56 (40.9%)	99 (29.2%)	2 (12.5%)	101 (28.5%)
Grade 1 (5-<10%)	8 (11.8%)	11 (8.2%)	6 (4.4%)	25 (7.4%)	1 (6.3%)	26 (7.3%)
Grade 2 (10-<20%)	4 (5.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	6 (1.8%)	0	6 (1.7%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_vs_wt_mcb.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_vs_wt_mcb_SE.out
30AUG2018 8:33 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_vs_wt_mcb_SE を再掲]

全安全性解析対象集団で，ベースライン時に正常 BMI 値（18.5以上25未満）であった129例の患者において，ベースライン後最高値は，過体重 BMI 値（25以上30未満）が51/129例（39.5%）あるいは肥満 BMI 値（30超）が3/129例（2.3%）であった。

表 2.7.4.4.2-2 BMI のベースライン値とベースライン後最高値のシフトテーブル（ベースライン時の BMI 毎）（統合解析）（安全性解析対象集団）

Shifts from Baseline to Maximum Post-Baseline in Body Mass Index, Safety-Evaluable Patients
Protocols: G040782, G040783, G040784, C040778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Baseline BMI (kg/m2)	Highest Post-Baseline BMI (kg/m2)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Other-Adult (N=137)	Total-Adult (N=339)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
<18.5 (underweight)	<18.5 (underweight)	1 (14.3%)	3 (42.9%)	6 (50.0%)	10 (38.5%)	10 (83.3%)	20 (52.6%)
	18.5 - <25 (normal)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	5 (41.7%)	13 (50.0%)	2 (16.7%)	15 (39.5%)
	25 - <30 (overweight)	0	1 (14.3%)	0	1 (3.8%)	0	1 (2.6%)
	NA	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)	2 (7.7%)	0	2 (5.3%)
	Total	7 (100.0%)	7 (100.0%)	12 (100.0%)	26 (100.0%)	12 (100.0%)	38 (100.0%)
18.5 - <25 (normal)	18.5 - <25 (normal)	11 (37.9%)	33 (45.2%)	51 (75.0%)	95 (55.9%)	2 (100.0%)	97 (56.4%)
	25 - <30 (overweight)	16 (55.2%)	35 (47.9%)	15 (22.1%)	66 (38.8%)	0	66 (38.4%)
	30 and above (obese)	2 (6.9%)	1 (1.4%)	0	3 (1.8%)	0	3 (1.7%)
	NA	0	4 (5.5%)	2 (2.9%)	6 (3.5%)	0	6 (3.5%)
	Total	29 (100.0%)	73 (100.0%)	68 (100.0%)	170 (100.0%)	2 (100.0%)	172 (100.0%)
25 - <30 (overweight)	18.5 - <25 (normal)	0	0	1 (2.9%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)
	25 - <30 (overweight)	11 (55.0%)	17 (48.6%)	20 (58.8%)	48 (53.9%)	1 (50.0%)	49 (53.8%)
	30 and above (obese)	9 (45.0%)	17 (48.6%)	10 (29.4%)	36 (40.4%)	1 (50.0%)	37 (40.7%)
	NA	0	1 (2.9%)	3 (8.8%)	4 (4.5%)	0	4 (4.4%)
	Total	20 (100.0%)	35 (100.0%)	34 (100.0%)	89 (100.0%)	2 (100.0%)	91 (100.0%)
30 and above (obese)	25 - <30 (overweight)	0	0	1 (4.3%)	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)
	30 and above (obese)	11 (100.0%)	19 (100.0%)	20 (87.0%)	50 (94.3%)	0	50 (94.3%)
	NA	0	0	2 (8.7%)	2 (3.8%)	0	2 (3.8%)
	Total	11 (100.0%)	19 (100.0%)	23 (100.0%)	53 (100.0%)	0	53 (100.0%)
NA	30 and above (obese)	1 (100.0%)	0	0	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)
	Total	1 (100.0%)	0	0	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug.Patients with missing BMI data are excluded from the analysis

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_vs_shift.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_vs_shift_SE.out
27NOV2018 9:56
Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_vs_shift_SE を再掲]

2.7.4.4.3 心電図検査

(1) STARTRK-2試験

STARTRK-2では，US 及び日本のすべての施設で3回連続測定をし，中央判定で評価した。その他の国の施設では単回測定をし，個別に評価した。

1) 3回連続測定

ベースライン値及びベースライン後最高値の集計を表 2.7.4.4.3-1に示す。

ベースライン時では99例（48.0%）が，QTcF 間隔測定値450 msec 以下で正常な QTcF 間隔を示した。ベースライン時に QTcF 間隔が500 msec を超える患者はいなかった。本剤投与後，大部分の患者（98例）は，ベースライン後の QTcF 間隔が450 msec 以下で正常な状態を継続していた。1例はベースラインから QTcF 間隔500 msec 超の値を示した。ベースラインからの最大 QTcF 値が60 msec を超えて上昇した患者は4例（1.9%）であった。

表 2.7.4.4.3-1 ECG のベースライン値とベースライン後最高値の集計(3回連続測定)（STARTRK-2試験）（安全性解析対象集団）

Electrocardiogram Results at Baseline and Maximum Post-Baseline (Triplicate Observations only), Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO40782
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Parameter	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Number of Patients with Normal ECG at Baseline, n(%)				
Normal	8 (12.7%)	14 (13.3%)	9 (23.7%)	31 (15.0%)
Worst post-baseline ECG Interpretation, n(%)				
Normal	0	2 (1.9%)	4 (10.5%)	6 (2.9%)
Borderline	2 (3.2%)	6 (5.7%)	2 (5.3%)	10 (4.9%)
Abnormal	38 (60.3%)	32 (30.5%)	19 (50.0%)	89 (43.2%)
QTcF Interval at Baseline (msec)				
<=450	39 (61.9%)	36 (34.3%)	24 (63.2%)	99 (48.1%)
>450<=480	3 (4.8%)	1 (1.0%)	2 (5.3%)	6 (2.9%)
Maximum QTcF Interval Post Baseline (msec)				
<=450	39 (61.9%)	37 (35.2%)	22 (57.9%)	98 (47.6%)
>450<=480	1 (1.6%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	5 (2.4%)
>480<=500	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
>500	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Maximum QTcF Increase from Baseline (msec)				
<=30	32 (50.8%)	34 (32.4%)	21 (55.3%)	87 (42.2%)
>30<=60	8 (12.7%)	4 (3.8%)	2 (5.3%)	14 (6.8%)
>60	1 (1.6%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
QTcB Interval at Baseline (msec)				
<=450	33 (52.4%)	31 (29.5%)	22 (57.9%)	86 (41.7%)
>450<=480	8 (12.7%)	5 (4.8%)	4 (10.5%)	17 (8.3%)
>480<=500	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
Maximum QTcB Interval Post Baseline (msec)				
<=450	31 (49.2%)	30 (28.6%)	18 (47.4%)	79 (38.3%)
>450<=480	9 (14.3%)	9 (8.6%)	6 (15.8%)	24 (11.7%)
>480<=500	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
>500	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Maximum QTcB Increase from Baseline (msec)				
<=30	34 (54.0%)	34 (32.4%)	20 (52.6%)	88 (42.7%)
>30<=60	8 (12.7%)	3 (2.9%)	4 (10.5%)	15 (7.3%)
>60	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)

An average of the triplicate is taken.
Baseline is the patient's last average prior to initiation of study drug.
In case multiple triplicates are available within a post baseline visit, the worst average is reported.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/s40782a/t_eg_shift.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/s40782a/reports/t_eg_shift_TRIP_SE.out
06SEP2018 18:49

[5.3.5.2-1 Table 32を再掲]

2) 単回測定

ベースライン時評価及びベースライン後最高値の集計を表 2.7.4.4.3-2に示す。

ベースライン時に89/206例（43.2%）が，QTcF 間隔測定値450 msec 以下で正常な QTcF 間隔を示した。ベースライン時に QTcF 間隔が500 msec を超える患者はいなかった。本剤投与後，81/206例（39.3%）は，ベースライン後の QTcF 間隔が450 msec 以下で正常な状態を継続していた。12/206例（5.8%）は450 mec 超480 msec 以下の値を示し，1/206例（0.5%）は480 msec 超500 msec 以下の値を示した。ベースラインからの最大 QTcF 値が60 msec 超上昇した患者は3例（1.5%）であった。

表 2.7.4.4.3-2 ECG のベースライン時評価とベースライン後最高値評価の集計(単回測定)（STARTRK-2試験）（安全性解析対象集団）

Electrocardiogram Results at Baseline and Maximum Post-Baseline (Singular Observations only),
Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO40782
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Parameter	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Number of Patients with Normal ECG at Baseline, n(%)				
Normal	15 (23.8%)	40 (38.1%)	6 (15.8%)	61 (29.6%)
Worst post-baseline ECG Interpretation, n(%)				
Normal	9 (14.3%)	14 (13.3%)	1 (2.6%)	24 (11.7%)
Borderline	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
Abnormal, Not Clinically Significant	10 (15.9%)	47 (44.8%)	10 (26.3%)	67 (32.5%)
Abnormal	4 (6.3%)	0	1 (2.6%)	5 (2.4%)
Abnormal, Clinically Significant	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
QTcF Interval at Baseline (msec)				
<=450	17 (27.0%)	60 (57.1%)	12 (31.6%)	89 (43.2%)
>450<=480	1 (1.6%)	6 (5.7%)	0	7 (3.4%)
Maximum QTcF Interval Post Baseline (msec)				
<=450	16 (25.4%)	54 (51.4%)	11 (28.9%)	81 (39.3%)
>450<=480	3 (4.8%)	7 (6.7%)	2 (5.3%)	12 (5.8%)
>480<=500	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Maximum QTcF Increase from Baseline (msec)				
<=30	15 (23.8%)	49 (46.7%)	11 (28.9%)	75 (36.4%)
>30<=60	4 (6.3%)	8 (7.6%)	2 (5.3%)	14 (6.8%)
>60	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
QTcB Interval at Baseline (msec)				
<=450	15 (23.8%)	49 (46.7%)	10 (26.3%)	74 (35.9%)
>450<=480	2 (3.2%)	13 (12.4%)	2 (5.3%)	17 (8.3%)
>480<=500	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
>500	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
Maximum QTcB Interval Post Baseline (msec)				
<=450	10 (15.9%)	42 (40.0%)	9 (23.7%)	61 (29.6%)
>450<=480	6 (9.5%)	16 (15.2%)	4 (10.5%)	26 (12.6%)
>480<=500	1 (1.6%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
>500	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
Maximum QTcB Increase from Baseline (msec)				
<=30	13 (20.6%)	52 (49.5%)	11 (28.9%)	76 (36.9%)
>30<=60	3 (4.8%)	6 (5.7%)	2 (5.3%)	11 (5.3%)
>60	1 (1.6%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
QTcU Interval at Baseline (msec)				
<=450	4 (6.3%)	2 (1.9%)	0	6 (2.9%)
Maximum QTcU Interval Post Baseline (msec)				
<=450	5 (7.9%)	7 (6.7%)	1 (2.6%)	13 (6.3%)
>480<=500	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
Maximum QTcU Increase from Baseline (msec)				
<=30	3 (4.8%)	0	0	3 (1.5%)
>30<=60	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug. In case multiple observations are available within a post baseline visit, the worst value is reported.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/s40782a/t_eg_shift.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/s40782a/reports/t_eg_shift_SING_SE.out
06SEP2018 18:48

[5.3.5.2-1 t_eg_shift_SING_SE を再掲]

(2) STARTRK-1試験

ベースライン後，QTcF 間隔が450 msec を超える患者は，5/76例（6.6%）であり，ベースラインから30 msec 超60 msec 以下の上昇した患者は10/76例（13.2%），60 msec 超上昇した患者は4/76例（5.3%）であった。

(3) ALKA 試験

47/57例（82.5%）の患者でベースライン時及び治療中の療法の ECG 測定が行われた。ベースライン時及び治療中に QTc 評価を46例で行い，QTc 間隔が，450 msec 以上の患者は2/57例（3.5%）であり，480 msec を超える患者は認められなかった。

(4) STARTRK-NG 試験

ベースライン時及び試験を通して正常 QTc 間隔（450 msec 以下）であった患者は12/16例（75.0%）であった。ベースライン時の QTc 間隔が450 msec 超480 msec 以下であった患者の内，ベースライン後最高値が450 msec を超えていた患者は3/16例（18.8%）（400 mg/m^{2}群2例，750 mg/m^{2}群1例）であった。

(5) 統合解析

QTc は，QTcF 又は QTcB 補正式のいずれかを用いて計算した。総合解析では，ベースライン時および試験全体で，208/355例（58.6%）が，正常な QTc 値（450 msec 以下）を示していた。ベースライン後に QTc 間隔が500 msec 超の値を示した患者は6/355例（1.7%）であった。ベースライン後最高値が60 msec 超上昇した患者は10/355例（2.8%）であった。

表 2.7.4.4.3-3 ECG のベースライン時評価とベースライン後最高値評価の集計（統合解析）（安全性解析対象集団）

Number of Patients with ECG Shifts/Intervals over 500ms, Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Parameter	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Other-Adult (N=137)	Total-Adult (N=339)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
QTc Interval at Baseline (msec)						
<=450	46 (67.6%)	82 (61.2%)	68 (49.6%)	196 (57.8%)	12 (75.0%)	208 (58.6%)
>450<=480	9 (13.2%)	20 (14.9%)	10 (7.3%)	39 (11.5%)	3 (18.8%)	42 (11.8%)
>480<=500	2 (2.9%)	3 (2.2%)	0	5 (1.5%)	0	5 (1.4%)
>500	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)
Maximum QTc Interval Post Baseline (msec)						
<=450	40 (58.8%)	77 (57.5%)	64 (46.7%)	181 (53.4%)	13 (81.3%)	194 (54.6%)
>450<=480	13 (19.1%)	25 (18.7%)	19 (13.9%)	57 (16.8%)	1 (6.3%)	58 (16.3%)
>480<=500	2 (2.9%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)	7 (2.1%)	0	7 (2.0%)
>500	0	5 (3.7%)	0	5 (1.5%)	1 (6.3%)	6 (1.7%)
Maximum QTc Increase from Baseline (msec)						
<=30	45 (66.2%)	90 (67.2%)	72 (52.6%)	207 (61.1%)	12 (75.0%)	219 (61.7%)
t_eg_shift_SING_SE >30<=60	9 (13.2%)	11 (8.2%)	12 (8.8%)	32 (9.4%)	3 (18.8%)	35 (9.9%)
>60	1 (1.5%)	7 (5.2%)	2 (1.5%)	10 (2.9%)	0	10 (2.8%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/ah_sa1483_t_eg_shift.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/ah_sa1483_t_eg_shift_SE.out
13OCT2018 0:33 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 ah_sa1483_t_eg_shift_SE を再掲]

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

全安全性解析対象集団における年齢別（18歳未満，18歳から64歳，65歳以上）の部分集団の安全性プロファイルの概要を表 2.7.4.5.1.1-1に示す。

18歳未満の患者数は少ないものの，本剤の安全性のプロファイルは，18歳未満，18歳から64歳，65歳以上で，同じような傾向を示した。小児から成人患者にわたって，一貫して良好な忍容性を示すと考える。

表 2.7.4.5.1.1-1 年齢別の安全性プロファイルの概要（統合解析）（安全性解析対象集団）

Safety Summary by Age (<18 years, 18 to 64 years, >= 65 years), Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Total (N=355)		
	Age Category		
	<18 years (N=17)	18 to 64 years (N=248)	>= 65 years (N=90)
Patients with AE	17 (100.0%)	247 (99.6%)	89 (98.9%)
Patients with Related AE	16 (94.1%)	229 (92.3%)	80 (88.9%)
Patients with Serious AE	2 (11.8%)	105 (42.3%)	30 (33.3%)
Patients with Related Serious AE	1 (5.9%)	23 (9.3%)	6 (6.7%)
Patients with NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	7 (41.2%)	159 (64.1%)	51 (56.7%)
Patients with Related NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	3 (17.6%)	81 (32.7%)	26 (28.9%)
Patients with AE Leading to Discontinuation	1 (5.9%)	19 (7.7%)	10 (11.1%)
Patients with Related AE Leading to Discontinuation	0	7 (2.8%)	7 (7.8%)
Patients with AE Leading to Dose Reduction	4 (23.5%)	68 (27.4%)	28 (31.1%)
Patients with Related AE Leading to Dose Reduction	4 (23.5%)	67 (27.0%)	26 (28.9%)
Patients with AE Leading to Death	0	17 (6.9%)	3 (3.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Includes AEs with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_saf_sum_by.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_saf_sum_by_BYAGEC_SE.out
30AUG2018 8:16 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_saf_sum_by_BYAGEC_SE を再掲]

統合解析の Pediatric で，25%以上に認められた有害事象を表 2.7.4.5.1.1-2に示す。小児に特徴的な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.1-2 25%以上に認められた因果関係別有害事象の一覧（統合解析）

	Pediatric	
	(N=16)	
	有害事象	因果関係が否定できない有害事象
Total	16 (100.0%)	16 (100.0%)
貧血	9 (56.3%)	5 (31.3%)
咳嗽	9 (56.3%)	2 (12.5%)
血中クレアチニン増加	9 (56.3%)	8 (50.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (56.3%)	7 (43.8%)
悪心	8 (50.0%)	7 (43.8%)
疲労	8 (50.0%)	2 (12.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (50.0%)	6 (37.5%)
便秘	7 (43.8%)	5 (31.3%)
発熱	7 (43.8%)	0
食欲減退	6 (37.5%)	2 (12.5%)
四肢痛	6 (37.5%)	2 (12.5%)
下痢	5 (31.3%)	3 (18.8%)
味覚異常	5 (31.3%)	5 (31.3%)
体重増加	5 (31.3%)	4 (25.0%)
嘔吐	5 (31.3%)	1 (6.3%)
頭痛	5 (31.3%)	2 (12.5%)
脱水	5 (31.3%)	1 (6.3%)

	Pediatric	
	(N=16)	
	有害事象	因果関係が否定できない有害事象
口腔咽頭痛	5 (31.3%)	1 (6.3%)
好中球数減少	5 (31.3%)	3 (18.8%)
高血糖	5 (31.3%)	0
鼻閉	5 (31.3%)	0
血小板数減少	5 (31.3%)	2 (12.5%)
洞性頻脈	5 (31.3%)	1 (6.3%)
呼吸困難	4 (25.0%)	0
浮動性めまい	4 (25.0%)	1 (6.3%)
白血球数減少	4 (25.0%)	2 (12.5%)
高ナトリウム血症	4 (25.0%)	2 (12.5%)
鼓腸	4 (25.0%)	4 (25.0%)
リンパ球数減少	4 (25.0%)	1 (6.3%)
低ナトリウム血症	4 (25.0%)	2 (12.5%)

[5.3.5.3-1 aerel_10P_SE_ISS を改変]

2.7.4.5.1.2 ECOG

ALKA 試験，STARTRK-1試験，STARTRK-2試験においては，Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG，米国東海岸がん臨床試験グループ) performance status が2以下の患者を対象とし，STARTRK-NG 試験では，Lansky or Karnofsky score が60%以上の患者を対象とした。

全安全性解析対象集団におけるベースライン時の ECOG performance status（0，1，2 or higher）別の安全性プロファイルの概要を表 2.7.4.5.1.2-1に示す。ベースライン時の ECOG performance status が高くなるに従い，一般的なパフォーマンスに対する原疾患による負荷の程度を反映して，SAE，中止に至った有害事象及び死亡の高い発現率が認められた。本剤の安全性プロファイルは，全ベースライン時の ECOG の状態を反映した状況であり，新たな安全性の徴候は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.2-1 ベースライン時の ECOG performance status 別の安全性プロファイルの概要（統合解析）（安全性解析対象集団）

Safety Summary by ECOG Performance at Baseline (0, 1, and 2 or higher), Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Total (N=355)			
	Baseline ECOG Status			
	Missing (N=16)	0 (N=140)	1 (N=170)	2 or higher (N=29)
Patients with AE	16 (100.0%)	140 (100.0%)	168 (98.8%)	29 (100.0%)
Patients with Related AE	16 (100.0%)	135 (96.4%)	153 (90.0%)	21 (72.4%)
Patients with Serious AE	2 (12.5%)	37 (26.4%)	78 (45.9%)	20 (69.0%)
Patients with Related Serious AE	1 (6.3%)	7 (5.0%)	17 (10.0%)	5 (17.2%)
Patients with NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	8 (50.0%)	68 (48.6%)	117 (68.8%)	24 (82.8%)
Patients with Related NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	3 (18.8%)	40 (28.6%)	57 (33.5%)	10 (34.5%)
Patients with AE Leading to Discontinuation	1 (6.3%)	7 (5.0%)	12 (7.1%)	10 (34.5%)
Patients with Related AE Leading to Discontinuation	0	5 (3.6%)	6 (3.5%)	3 (10.3%)
Patients with AE Leading to Dose Reduction	4 (25.0%)	41 (29.3%)	51 (30.0%)	4 (13.8%)
Patients with Related AE Leading to Dose Reduction	4 (25.0%)	40 (28.6%)	49 (28.8%)	4 (13.8%)
Patients with AE Leading to Death	0	2 (1.4%)	11 (6.5%)	7 (24.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Includes AEs with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_saf_sum_by.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_saf_sum_by_BYECOG_SE.out
03OCT2018 20:11 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_saf_sum_by_BYECOG_SE を再掲]

2.7.4.5.1.3 ベースライン時の CNS 転移の有無

全安全性解析対象集団におけるベースライン時の CNS 転移の有無別の安全性のプロファイルの概要を表 2.7.4.5.1.3-1に示す。一般に CNS 転移を有する患者は，原疾患の状態を反映したと考えられる重篤な有害事象及び Grade 3の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが，本剤に関連する安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5.1.3-1 ベースライン時の CNS 有無別の安全性プロファイルの概要（統合解析）（安全性解析対象集団）

Neurological Toxicity Safety Summary by CNS Metastases at Baseline, Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Patients without CNS Metastases at Baseline (N=217)	Patients with CNS Metastases at Baseline (N=138)
Patients with AE	198 (91.2%)	117 (84.8%)
Patients with Related AE	170 (78.3%)	94 (68.1%)
Patients with Serious AE	16 (7.4%)	25 (18.1%)
Patients with Related Serious AE	8 (3.7%)	6 (4.3%)
Patients with NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	27 (12.4%)	33 (23.9%)
Patients with Related NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	15 (6.9%)	9 (6.5%)
Patients with AE Leading to Discontinuation	2 (0.9%)	2 (1.4%)
Patients with Related AE Leading to Discontinuation	2 (0.9%)	2 (1.4%)
Patients with AE Leading to Dose Reduction	28 (12.9%)	18 (13.0%)
Patients with Related AE Leading to Dose Reduction	26 (12.0%)	16 (11.6%)
Patients with AE Leading to Drug Interruption	28 (12.9%)	22 (15.9%)
Patients with Related AE Leading to Drug Interruption	23 (10.6%)	12 (8.7%)
Patients with AE Leading to Death	1 (0.5%)	3 (2.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/ah_sa1471_t_ae.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/ah_sa1471_t_ae_AEGRP01_SE.out
15NOV2018 17:45 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 ah_sa1471_t_ae_AEGRP01_SE を再掲]

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域

全安全性解析対象集団におけるベースライン時の患者の居住地域別（Asia-Pacific［APAC］，Europe［EU］，North America［NA］）の安全性プロファイルの概要を表 2.7.4.5.2.1-1に示す。最も患者の多い地域は北米地域で，180/355例（50.7%）であった。ヨーロッパ地域の患者は102/355例（28.7%），アジア太平洋地域の患者は，73/355例（20.6%）であった。本剤の安全性のプロファイルは，いずれの地域でも同様であった。

表 2.7.4.5.2.1-1 地域別の安全性プロファイルの概要（統合解析）（安全性解析対象集団）

Safety Summary by Region (Americas, Europe, Asia-Pacific), Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Total (N=355)	Region		
		APAC (N=73)	EU (N=102)	NA (N=180)
Patients with AE	73 (100.0%)	102 (100.0%)	178 (98.9%)	
Patients with Related AE	72 (98.6%)	90 (88.2%)	163 (90.6%)	
Patients with Serious AE	31 (42.5%)	41 (40.2%)	65 (36.1%)	
Patients with Related Serious AE	12 (16.4%)	4 (3.9%)	14 (7.8%)	
Patients with NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	50 (68.5%)	50 (49.0%)	117 (65.0%)	
Patients with Related NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	29 (39.7%)	19 (18.6%)	62 (34.4%)	
Patients with AE Leading to Discontinuation	6 (8.2%)	7 (6.9%)	17 (9.4%)	
Patients with Related AE Leading to Discontinuation	3 (4.1%)	1 (1.0%)	10 (5.6%)	
Patients with AE Leading to Dose Reduction	26 (35.6%)	18 (17.6%)	56 (31.1%)	
Patients with Related AE Leading to Dose Reduction	26 (35.6%)	18 (17.6%)	53 (29.4%)	
Patients with AE Leading to Death	4 (5.5%)	5 (4.9%)	11 (6.1%)	

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Includes AEs with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_saf_sum_by.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_saf_sum_by_BYREG_SE.out
30AUG2018 8:17 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_saf_sum_by_BYREG_SE を再掲]

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤は主に肝臓で代謝され，*In vitro* で CYP3A の活性阻害を誘発する可能性，また CYP2C9 及び CYP2D6を阻害する可能性が示された。CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール）又は CYP3A4誘導剤（リファンピシン）の併用時の安全性を RXDX-101-12試験で，P-gp プローブ基質（ジゴキシン）の併用時の安全性を RXDX-101-13試験で，CYP3A4基質（ミダゾラム）の併用時の安全性を RXDX-101-14試験で評価した（2.7.2）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施されておらず，2018年5月31日のデータカットオフまでに本剤を投与中に妊娠した女性被験者の報告はない。本剤投与を受けていた男性患者のパートナー1例において妊娠の報告があった。妊娠は，個人的な理由により5週目に自発的に終了に至った。

また，授乳中の患者に対する本剤の投与の報告はなく，本剤がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは確認されていない。しかしながら，多くの薬物がヒト乳汁中に排泄され，授乳中の重篤な副作用の可能性があるため，授乳中の母親は本剤の臨床試験の対象とはなりえないと考えた。

2.7.4.5.5 過量投与

臨床試験では，過量投与を受けた症例は報告されていない。本剤の臨床開発において，患者に投与された最高投与量は1日1回2600 mg であった。これを超える高用量の投与経験について，入手可能な情報はない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

これまでの臨床試験の安全性データでは，本剤は，臨床試験用量及び用法において，CNS 内で作用することが示唆されている。

臨床試験で最も頻度が高く認められた有害事象（25%以上に認められた有害事象）は，便秘163例（45.9%），味覚異常155例（43.7%），疲労134例（37.7%），下痢123例（34.6%），浮動性めまい123例（34.6%），悪心122例（34.4%），呼吸困難106例（29.9%），末梢性浮腫101例（28.5%），貧血99例（27.9%）であった。このような事象は，薬物依存や薬物乱用を引き

起こす可能性は低いと考える。更に，本剤が曝露される集団は，治療のために綿密に観察されるがん患者であり，これは，より広範な患者集団を対象とする他の既知の乱用薬物とは対照的である。よって，本剤の薬物依存や薬物乱用のリスクは低いと考える。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

臨床試験では，離脱症状及び反跳現象に関連する有害事象は認められていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

臨床試験では，本剤の治療中に霧視，浮動性めまい，失神又はその他の神経学的有害事象が認められた。これらの事象は，自動車運転及び機械操作をする能力に影響を与えることが予測される。

2.7.4.6 市販後データ

本申請時点で，いずれの国でも承認されていない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1　10%以上に認められた因果関係別有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total	68 (100.0%)	134 (100.0%)	16 (100.0%)	353 (99.4%)	61 (89.7%)	125 (93.3%)	16 (100.0%)	325 (91.5%)
便秘	35 (51.5%)	74 (55.2%)	7 (43.8%)	163 (45.9%)	19 (27.9%)	44 (32.8%)	5 (31.3%)	84 (23.7%)
味覚異常	34 (50.0%)	61 (45.5%)	5 (31.3%)	155 (43.7%)	32 (47.1%)	57 (42.5%)	5 (31.3%)	147 (41.4%)
疲労	30 (44.1%)	38 (28.4%)	8 (50.0%)	134 (37.7%)	24 (35.3%)	32 (23.9%)	2 (12.5%)	99 (27.9%)
下痢	28 (41.2%)	51 (38.1%)	5 (31.3%)	123 (34.6%)	19 (27.9%)	38 (28.4%)	3 (18.8%)	81 (22.8%)
浮動性めまい	25 (36.8%)	55 (41.0%)	4 (25.0%)	123 (34.6%)	17 (25.0%)	44 (32.8%)	1 (6.3%)	90 (25.4%)
悪心	20 (29.4%)	37 (27.6%)	8 (50.0%)	122 (34.4%)	10 (14.7%)	23 (17.2%)	7 (43.8%)	74 (20.8%)
呼吸困難	21 (30.9%)	42 (31.3%)	4 (25.0%)	106 (29.9%)	5 (7.4%)	4 (3.0%)	0	16 (4.5%)
末梢性浮腫	27 (39.7%)	42 (31.3%)	2 (12.5%)	101 (28.5%)	17 (25.0%)	22 (16.4%)	1 (6.3%)	50 (14.1%)
貧血	28 (41.2%)	26 (19.4%)	9 (56.3%)	99 (27.9%)	13 (19.1%)	12 (9.0%)	5 (31.3%)	43 (12.1%)
体重増加	22 (32.4%)	43 (32.1%)	5 (31.3%)	88 (24.8%)	15 (22.1%)	36 (26.9%)	4 (25.0%)	69 (19.4%)
咳嗽	17 (25.0%)	36 (26.9%)	9 (56.3%)	85 (23.9%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (12.5%)	5 (1.4%)
血中クレアチニン増加	18 (26.5%)	30 (22.4%)	9 (56.3%)	82 (23.1%)	13 (19.1%)	18 (13.4%)	8 (50.0%)	54 (15.2%)
嘔吐	15 (22.1%)	26 (19.4%)	5 (31.3%)	86 (24.2%)	9 (13.2%)	19 (14.2%)	1 (6.3%)	48 (13.5%)
発熱	14 (20.6%)	27 (20.1%)	7 (43.8%)	76 (21.4%)	1 (1.5%)	6 (4.5%)	0	8 (2.3%)
関節痛	18 (26.5%)	28 (20.9%)	1 (6.3%)	75 (21.1%)	8 (11.8%)	13 (9.7%)	1 (6.3%)	44 (12.4%)
筋肉痛	13 (19.1%)	33 (24.6%)	0	73 (20.6%)	8 (11.8%)	21 (15.7%)	0	54 (15.2%)
錯感覚	14 (20.6%)	24 (17.9%)	2 (12.5%)	73 (20.6%)	11 (16.2%)	23 (17.2%)	2 (12.5%)	67 (18.9%)
頭痛	11 (16.2%)	26 (19.4%)	5 (31.3%)	63 (17.7%)	1 (1.5%)	6 (4.5%)	2 (12.5%)	14 (3.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (17.6%)	22 (16.4%)	9 (56.3%)	57 (16.1%)	8 (11.8%)	16 (11.9%)	7 (43.8%)	39 (11.0%)
低血圧	15 (22.1%)	20 (14.9%)	2 (12.5%)	56 (15.8%)	2 (2.9%)	7 (5.2%)	1 (6.3%)	16 (4.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (20.6%)	20 (14.9%)	8 (50.0%)	50 (14.1%)	7 (10.3%)	16 (11.9%)	6 (37.5%)	34 (9.6%)
尿路感染	13 (19.1%)	23 (17.2%)	2 (12.5%)	45 (12.7%)	1 (1.5%)	0	1 (6.3%)	3 (0.8%)
無力症	7 (10.3%)	18 (13.4%)	0	49 (13.8%)	5 (7.4%)	11 (8.2%)	0	30 (8.5%)
食欲減退	7 (10.3%)	12 (9.0%)	6 (37.5%)	46 (13.0%)	2 (2.9%)	6 (4.5%)	2 (12.5%)	19 (5.4%)
筋力低下	10 (14.7%)	15 (11.2%)	2 (12.5%)	43 (12.1%)	7 (10.3%)	7 (5.2%)	2 (12.5%)	25 (7.0%)
腹痛	8 (11.8%)	14 (10.4%)	3 (18.8%)	45 (12.7%)	3 (4.4%)	2 (1.5%)	2 (12.5%)	9 (2.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
背部痛	5 (7.4%)	16 (11.9%)	3 (18.8%)	44 (12.4%)	1 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)
四肢痛	11 (16.2%)	9 (6.7%)	6 (37.5%)	39 (11.0%)	2 (2.9%)	0	2 (12.5%)	10 (2.8%)
脱水	10 (14.7%)	8 (6.0%)	5 (31.3%)	36 (10.1%)	2 (2.9%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	7 (2.0%)
高尿酸血症	6 (8.8%)	20 (14.9%)	0	32 (9.0%)	4 (5.9%)	12 (9.0%)	0	18 (5.1%)
嚥下障害	5 (7.4%)	16 (11.9%)	1 (6.3%)	35 (9.9%)	2 (2.9%)	12 (9.0%)	0	20 (5.6%)
口腔咽頭痛	4 (5.9%)	15 (11.2%)	5 (31.3%)	31 (8.7%)	0	4 (3.0%)	1 (6.3%)	8 (2.3%)
末梢性ニューロパチー	6 (8.8%)	17 (12.7%)	0	31 (8.7%)	5 (7.4%)	12 (9.0%)	0	23 (6.5%)
霧視	6 (8.8%)	14 (10.4%)	2 (12.5%)	31 (8.7%)	5 (7.4%)	7 (5.2%)	2 (12.5%)	18 (5.1%)
そう痒症	4 (5.9%)	16 (11.9%)	3 (18.8%)	29 (8.2%)	1 (1.5%)	10 (7.5%)	1 (6.3%)	16 (4.5%)
転倒	11 (16.2%)	10 (7.5%)	0	30 (8.5%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	7 (2.0%)
胸水	7 (10.3%)	9 (6.7%)	3 (18.8%)	29 (8.2%)	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
上気道感染	5 (7.4%)	13 (9.7%)	2 (12.5%)	27 (7.6%)	0	0	0	0
尿失禁	8 (11.8%)	9 (6.7%)	3 (18.8%)	27 (7.6%)	2 (2.9%)	4 (3.0%)	2 (12.5%)	9 (2.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (10.3%)	10 (7.5%)	1 (6.3%)	29 (8.2%)	5 (7.4%)	9 (6.7%)	1 (6.3%)	24 (6.8%)
発疹	5 (7.4%)	15 (11.2%)	0	26 (7.3%)	4 (5.9%)	11 (8.2%)	0	20 (5.6%)
口内乾燥	9 (13.2%)	6 (4.5%)	1 (6.3%)	29 (8.2%)	6 (8.8%)	4 (3.0%)	0	19 (5.4%)
傾眠	2 (2.9%)	13 (9.7%)	3 (18.8%)	26 (7.3%)	0	9 (6.7%)	1 (6.3%)	17 (4.8%)
好中球数減少	4 (5.9%)	10 (7.5%)	5 (31.3%)	25 (7.0%)	4 (5.9%)	8 (6.0%)	3 (18.8%)	21 (5.9%)
低カリウム血症	5 (7.4%)	9 (6.7%)	3 (18.8%)	27 (7.6%)	0	3 (2.2%)	3 (18.8%)	7 (2.0%)
錯乱状態	7 (10.3%)	8 (6.0%)	0	26 (7.3%)	4 (5.9%)	6 (4.5%)	0	15 (4.2%)
不眠症	6 (8.8%)	9 (6.7%)	2 (12.5%)	24 (6.8%)	4 (5.9%)	3 (2.2%)	0	7 (2.0%)
白血球数減少	4 (5.9%)	10 (7.5%)	4 (25.0%)	20 (5.6%)	4 (5.9%)	8 (6.0%)	2 (12.5%)	16 (4.5%)
高カリウム血症	7 (10.3%)	7 (5.2%)	1 (6.3%)	22 (6.2%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
低リン酸血症	6 (8.8%)	7 (5.2%)	3 (18.8%)	21 (5.9%)	4 (5.9%)	3 (2.2%)	1 (6.3%)	10 (2.8%)
高血糖	5 (7.4%)	4 (3.0%)	5 (31.3%)	21 (5.9%)	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
低カルシウム血症	5 (7.4%)	7 (5.2%)	3 (18.8%)	20 (5.6%)	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
高ナトリウム血症	5 (7.4%)	7 (5.2%)	4 (25.0%)	18 (5.1%)	1 (1.5%)	5 (3.7%)	2 (12.5%)	10 (2.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
羞明	2 (2.9%)	9 (6.7%)	3 (18.8%)	18 (5.1%)	2 (2.9%)	7 (5.2%)	1 (6.3%)	14 (3.9%)
鼓腸	3 (4.4%)	6 (4.5%)	4 (25.0%)	18 (5.1%)	2 (2.9%)	5 (3.7%)	4 (25.0%)	14 (3.9%)
低アルブミン血症	5 (7.4%)	6 (4.5%)	2 (12.5%)	18 (5.1%)	0	0	0	1 (0.3%)
不安	5 (7.4%)	7 (5.2%)	2 (12.5%)	17 (4.8%)	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
腹部膨満	4 (5.9%)	5 (3.7%)	2 (12.5%)	19 (5.4%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (12.5%)	6 (1.7%)
鼻閉	2 (2.9%)	6 (4.5%)	5 (31.3%)	16 (4.5%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (8.8%)	4 (3.0%)	2 (12.5%)	16 (4.5%)	4 (5.9%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	9 (2.5%)
湿性咳嗽	0	11 (8.2%)	2 (12.5%)	15 (4.2%)	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	3 (0.8%)
低酸素症	5 (7.4%)	5 (3.7%)	2 (12.5%)	15 (4.2%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
皮膚疼痛	3 (4.4%)	6 (4.5%)	2 (12.5%)	13 (3.7%)	3 (4.4%)	5 (3.7%)	1 (6.3%)	10 (2.8%)
疼痛	7 (10.3%)	3 (2.2%)	0	14 (3.9%)	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
リンパ球数減少	2 (2.9%)	5 (3.7%)	4 (25.0%)	12 (3.4%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
血小板数減少	4 (5.9%)	1 (0.7%)	5 (31.3%)	12 (3.4%)	2 (2.9%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	5 (1.4%)
排尿困難	3 (4.4%)	5 (3.7%)	2 (12.5%)	12 (3.4%)	0	4 (3.0%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
低ナトリウム血症	1 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (25.0%)	14 (3.9%)	0	0	2 (12.5%)	5 (1.4%)
血尿	3 (4.4%)	2 (1.5%)	3 (18.8%)	12 (3.4%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	4 (5.9%)	2 (1.5%)	3 (18.8%)	11 (3.1%)	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
蛋白尿	3 (4.4%)	1 (0.7%)	3 (18.8%)	8 (2.3%)	0	0	0	0
体重減少	3 (4.4%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	8 (2.3%)	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
洞性頻脈	1 (1.5%)	1 (0.7%)	5 (31.3%)	7 (2.0%)	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
肺感染	1 (1.5%)	3 (2.2%)	2 (12.5%)	8 (2.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
アレルギー性鼻炎	0	3 (2.2%)	2 (12.5%)	6 (1.7%)	0	0	0	0
激越	0	2 (1.5%)	2 (12.5%)	7 (2.0%)	0	0	0	1 (0.3%)
心電図ＱＴ延長	0	2 (1.5%)	2 (12.5%)	7 (2.0%)	0	2 (1.5%)	1 (6.3%)	6 (1.7%)
鼻出血	1 (1.5%)	0	2 (12.5%)	7 (2.0%)	1 (1.5%)	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
頻尿	0	1 (0.7%)	3 (18.8%)	6 (1.7%)	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
尿意切迫	1 (1.5%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	5 (1.4%)	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
易刺激性	0	1 (0.7%)	2 (12.5%)	3 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/reports/aerel_10P_SE_ISS.out
29NOV2018 6:18

[5.3.5.3-1 aerel_10P_SE_ISS を再掲]

表 2.7.4.7-2　10%以上に認められた因果関係別有害事象（STARTRK-2）（安全性解析対象集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Total	63 (100.0%)	105 (100.0%)	37 (97.4%)	205 (99.5%)	57 (90.5%)	97 (92.4%)	34 (89.5%)	188 (91.3%)
便秘	33 (52.4%)	56 (53.3%)	21 (55.3%)	110 (53.4%)	18 (28.6%)	38 (36.2%)	8 (21.1%)	64 (31.1%)
味覚異常	31 (49.2%)	45 (42.9%)	19 (50.0%)	95 (46.1%)	29 (46.0%)	41 (39.0%)	17 (44.7%)	87 (42.2%)
下痢	26 (41.3%)	39 (37.1%)	15 (39.5%)	80 (38.8%)	17 (27.0%)	29 (27.6%)	6 (15.8%)	52 (25.2%)
浮動性めまい	24 (38.1%)	41 (39.0%)	13 (34.2%)	78 (37.9%)	16 (25.4%)	34 (32.4%)	8 (21.1%)	58 (28.2%)
疲労	30 (47.6%)	31 (29.5%)	15 (39.5%)	76 (36.9%)	24 (38.1%)	22 (21.0%)	11 (28.9%)	57 (27.7%)
末梢性浮腫	25 (39.7%)	29 (27.6%)	13 (34.2%)	67 (32.5%)	16 (25.4%)	18 (17.1%)	4 (10.5%)	38 (18.4%)
体重増加	21 (33.3%)	33 (31.4%)	9 (23.7%)	63 (30.6%)	14 (22.2%)	28 (26.7%)	7 (18.4%)	49 (23.8%)
貧血	26 (41.3%)	21 (20.0%)	14 (36.8%)	61 (29.6%)	12 (19.0%)	8 (7.6%)	6 (15.8%)	26 (12.6%)
血中クレアチニン増加	17 (27.0%)	29 (27.6%)	13 (34.2%)	59 (28.6%)	12 (19.0%)	18 (17.1%)	6 (15.8%)	36 (17.5%)
呼吸困難	20 (31.7%)	31 (29.5%)	8 (21.1%)	59 (28.6%)	5 (7.9%)	2 (1.9%)	3 (7.9%)	10 (4.9%)
悪心	16 (25.4%)	23 (21.9%)	16 (42.1%)	55 (26.7%)	8 (12.7%)	14 (13.3%)	8 (21.1%)	30 (14.6%)
関節痛	18 (28.6%)	21 (20.0%)	7 (18.4%)	46 (22.3%)	8 (12.7%)	9 (8.6%)	5 (13.2%)	22 (10.7%)
咳嗽	15 (23.8%)	26 (24.8%)	3 (7.9%)	44 (21.4%)	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
発熱	13 (20.6%)	21 (20.0%)	8 (21.1%)	42 (20.4%)	1 (1.6%)	5 (4.8%)	0	6 (2.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (17.5%)	20 (19.0%)	10 (26.3%)	41 (19.9%)	8 (12.7%)	14 (13.3%)	8 (21.1%)	30 (14.6%)
嘔吐	13 (20.6%)	18 (17.1%)	9 (23.7%)	40 (19.4%)	8 (12.7%)	14 (13.3%)	1 (2.6%)	23 (11.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (20.6%)	19 (18.1%)	5 (13.2%)	37 (18.0%)	7 (11.1%)	15 (14.3%)	4 (10.5%)	26 (12.6%)
頭痛	10 (15.9%)	17 (16.2%)	8 (21.1%)	35 (17.0%)	1 (1.6%)	5 (4.8%)	0	6 (2.9%)
筋肉痛	9 (14.3%)	18 (17.1%)	7 (18.4%)	34 (16.5%)	6 (9.5%)	10 (9.5%)	5 (13.2%)	21 (10.2%)
尿路感染	13 (20.6%)	19 (18.1%)	2 (5.3%)	34 (16.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
低血圧	15 (23.8%)	12 (11.4%)	6 (15.8%)	33 (16.0%)	2 (3.2%)	4 (3.8%)	0	6 (2.9%)
錯感覚	12 (19.0%)	14 (13.3%)	4 (10.5%)	30 (14.6%)	9 (14.3%)	14 (13.3%)	4 (10.5%)	27 (13.1%)
高尿酸血症	6 (9.5%)	19 (18.1%)	2 (5.3%)	27 (13.1%)	4 (6.3%)	12 (11.4%)	1 (2.6%)	17 (8.3%)
筋力低下	8 (12.7%)	11 (10.5%)	6 (15.8%)	25 (12.1%)	6 (9.5%)	4 (3.8%)	4 (10.5%)	14 (6.8%)
上気道感染	6 (9.5%)	13 (12.4%)	6 (15.8%)	25 (12.1%)	0	0	0	0
転倒	11 (17.5%)	9 (8.6%)	5 (13.2%)	25 (12.1%)	1 (1.6%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
四肢痛	11 (17.5%)	7 (6.7%)	4 (10.5%)	22 (10.7%)	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
腹痛	6 (9.5%)	8 (7.6%)	8 (21.1%)	22 (10.7%)	3 (4.8%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
胸水	7 (11.1%)	8 (7.6%)	6 (15.8%)	21 (10.2%)	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
食欲減退	6 (9.5%)	9 (8.6%)	6 (15.8%)	21 (10.2%)	2 (3.2%)	5 (4.8%)	4 (10.5%)	11 (5.3%)
脱水	8 (12.7%)	7 (6.7%)	6 (15.8%)	21 (10.2%)	2 (3.2%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
尿失禁	8 (12.7%)	7 (6.7%)	5 (13.2%)	20 (9.7%)	2 (3.2%)	2 (1.9%)	0	4 (1.9%)
末梢性ニューロパチー	5 (7.9%)	14 (13.3%)	1 (2.6%)	20 (9.7%)	4 (6.3%)	10 (9.5%)	1 (2.6%)	15 (7.3%)
嚥下障害	5 (7.9%)	10 (9.5%)	5 (13.2%)	20 (9.7%)	2 (3.2%)	8 (7.6%)	2 (5.3%)	12 (5.8%)
胃食道逆流性疾患	5 (7.9%)	9 (8.6%)	5 (13.2%)	19 (9.2%)	3 (4.8%)	4 (3.8%)	2 (5.3%)	9 (4.4%)
発疹	5 (7.9%)	12 (11.4%)	2 (5.3%)	19 (9.2%)	4 (6.3%)	8 (7.6%)	2 (5.3%)	14 (6.8%)
霧視	5 (7.9%)	10 (9.5%)	4 (10.5%)	19 (9.2%)	4 (6.3%)	6 (5.7%)	3 (7.9%)	13 (6.3%)
口内乾燥	9 (14.3%)	4 (3.8%)	5 (13.2%)	18 (8.7%)	6 (9.5%)	3 (2.9%)	4 (10.5%)	13 (6.3%)
背部痛	5 (7.9%)	11 (10.5%)	2 (5.3%)	18 (8.7%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
口腔咽頭痛	4 (6.3%)	12 (11.4%)	1 (2.6%)	17 (8.3%)	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
認知障害	3 (4.8%)	8 (7.6%)	6 (15.8%)	17 (8.3%)	2 (3.2%)	6 (5.7%)	5 (13.2%)	13 (6.3%)
歩行障害	5 (7.9%)	7 (6.7%)	5 (13.2%)	17 (8.3%)	3 (4.8%)	6 (5.7%)	5 (13.2%)	14 (6.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (11.1%)	5 (4.8%)	5 (13.2%)	17 (8.3%)	5 (7.9%)	5 (4.8%)	3 (7.9%)	13 (6.3%)
そう痒症	2 (3.2%)	11 (10.5%)	3 (7.9%)	16 (7.8%)	0	7 (6.7%)	2 (5.3%)	9 (4.4%)
好中球数減少	4 (6.3%)	7 (6.7%)	5 (13.2%)	16 (7.8%)	4 (6.3%)	5 (4.8%)	5 (13.2%)	14 (6.8%)
低カリウム血症	5 (7.9%)	7 (6.7%)	4 (10.5%)	16 (7.8%)	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
消化不良	5 (7.9%)	5 (4.8%)	5 (13.2%)	15 (7.3%)	2 (3.2%)	3 (2.9%)	2 (5.3%)	7 (3.4%)
低アルブミン血症	5 (7.9%)	6 (5.7%)	4 (10.5%)	15 (7.3%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
尿閉	3 (4.8%)	4 (3.8%)	8 (21.1%)	15 (7.3%)	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
肺炎	5 (7.9%)	6 (5.7%)	4 (10.5%)	15 (7.3%)	0	0	0	0
高血糖	5 (7.9%)	4 (3.8%)	5 (13.2%)	14 (6.8%)	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
低カルシウム血症	5 (7.9%)	4 (3.8%)	4 (10.5%)	13 (6.3%)	0	0	0	0
錯乱状態	7 (11.1%)	3 (2.9%)	2 (5.3%)	12 (5.8%)	4 (6.3%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
急性腎不全	2 (3.2%)	2 (1.9%)	5 (13.2%)	9 (4.4%)	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
労作性呼吸困難	2 (3.2%)	1 (1.0%)	4 (10.5%)	7 (3.4%)	1 (1.6%)	0	2 (5.3%)	3 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/aerel_10P_SE_STR2.out
20NOV2018 5:45

[5.3.5.3-1 aerel_10P_SE_STR2を再掲]

表 2.7.4.7-3　10%以上に認められた全 Grade/Grade 3以上別の有害事象（統合解析）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK-Adult (N=68)		ROS1 NSCLC-Adult (N=134)		Pediatric (N=16)		Total (N=355)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
Total	68 (100.0%)	50 (73.5%)	134 (100.0%)	82 (61.2%)	16 (100.0%)	8 (50.0%)	353 (99.4%)	217 (61.1%)
便秘	35 (51.5%)	0	74 (55.2%)	0	7 (43.8%)	1 (6.3%)	163 (45.9%)	2 (0.6%)
味覚異常	34 (50.0%)	0	61 (45.5%)	1 (0.7%)	5 (31.3%)	0	155 (43.7%)	1 (0.3%)
疲労	30 (44.1%)	8 (11.8%)	38 (28.4%)	2 (1.5%)	8 (50.0%)	0	134 (37.7%)	15 (4.2%)
下痢	28 (41.2%)	1 (1.5%)	51 (38.1%)	4 (3.0%)	5 (31.3%)	0	123 (34.6%)	7 (2.0%)
浮動性めまい	25 (36.8%)	1 (1.5%)	55 (41.0%)	2 (1.5%)	4 (25.0%)	0	123 (34.6%)	3 (0.8%)
悪心	20 (29.4%)	1 (1.5%)	37 (27.6%)	0	8 (50.0%)	0	122 (34.4%)	1 (0.3%)
呼吸困難	21 (30.9%)	4 (5.9%)	42 (31.3%)	9 (6.7%)	4 (25.0%)	3 (18.8%)	106 (29.9%)	22 (6.2%)
末梢性浮腫	27 (39.7%)	1 (1.5%)	42 (31.3%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	0	101 (28.5%)	2 (0.6%)
貧血	28 (41.2%)	13 (19.1%)	26 (19.4%)	4 (3.0%)	9 (56.3%)	3 (18.8%)	99 (27.9%)	38 (10.7%)
体重増加	22 (32.4%)	9 (13.2%)	43 (32.1%)	11 (8.2%)	5 (31.3%)	0	88 (24.8%)	23 (6.5%)
咳嗽	17 (25.0%)	0	36 (26.9%)	0	9 (56.3%)	1 (6.3%)	85 (23.9%)	1 (0.3%)
血中クレアチニン増加	18 (26.5%)	1 (1.5%)	30 (22.4%)	1 (0.7%)	9 (56.3%)	0	82 (23.1%)	3 (0.8%)
嘔吐	15 (22.1%)	0	26 (19.4%)	1 (0.7%)	5 (31.3%)	0	86 (24.2%)	3 (0.8%)
発熱	14 (20.6%)	0	27 (20.1%)	2 (1.5%)	7 (43.8%)	0	76 (21.4%)	3 (0.8%)
関節痛	18 (26.5%)	0	28 (20.9%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	0	75 (21.1%)	2 (0.6%)
筋肉痛	13 (19.1%)	0	33 (24.6%)	3 (2.2%)	0	0	73 (20.6%)	3 (0.8%)
錯感覚	14 (20.6%)	0	24 (17.9%)	0	2 (12.5%)	0	73 (20.6%)	0
頭痛	11 (16.2%)	1 (1.5%)	26 (19.4%)	0	5 (31.3%)	0	63 (17.7%)	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (17.6%)	2 (2.9%)	22 (16.4%)	4 (3.0%)	9 (56.3%)	1 (6.3%)	57 (16.1%)	12 (3.4%)
低血圧	15 (22.1%)	2 (2.9%)	20 (14.9%)	3 (2.2%)	2 (12.5%)	0	56 (15.8%)	7 (2.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (20.6%)	3 (4.4%)	20 (14.9%)	5 (3.7%)	8 (50.0%)	1 (6.3%)	50 (14.1%)	11 (3.1%)
尿路感染	13 (19.1%)	1 (1.5%)	23 (17.2%)	6 (4.5%)	2 (12.5%)	0	45 (12.7%)	8 (2.3%)
無力症	7 (10.3%)	0	18 (13.4%)	0	0	0	49 (13.8%)	4 (1.1%)
食欲減退	7 (10.3%)	0	12 (9.0%)	0	6 (37.5%)	1 (6.3%)	46 (13.0%)	1 (0.3%)
筋力低下	10 (14.7%)	1 (1.5%)	15 (11.2%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	0	43 (12.1%)	3 (0.8%)
腹痛	8 (11.8%)	0	14 (10.4%)	1 (0.7%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)	45 (12.7%)	2 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK-Adult (N=68)		ROS1 NSCLC-Adult (N=134)		Pediatric (N=16)		Total (N=355)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
背部痛	5 (7.4%)	0	16 (11.9%)	2 (1.5%)	3 (18.8%)	0	44 (12.4%)	5 (1.4%)
四肢痛	11 (16.2%)	0	9 (6.7%)	0	6 (37.5%)	1 (6.3%)	39 (11.0%)	1 (0.3%)
脱水	10 (14.7%)	0	8 (6.0%)	2 (1.5%)	5 (31.3%)	0	36 (10.1%)	4 (1.1%)
高尿酸血症	6 (8.8%)	2 (2.9%)	20 (14.9%)	2 (1.5%)	0	0	32 (9.0%)	6 (1.7%)
嚥下障害	5 (7.4%)	0	16 (11.9%)	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	35 (9.9%)	1 (0.3%)
口腔咽頭痛	4 (5.9%)	0	15 (11.2%)	0	5 (31.3%)	0	31 (8.7%)	0
末梢性ニューロパチー	6 (8.8%)	0	17 (12.7%)	0	0	0	31 (8.7%)	0
霧視	6 (8.8%)	0	14 (10.4%)	0	2 (12.5%)	0	31 (8.7%)	0
そう痒症	4 (5.9%)	0	16 (11.9%)	1 (0.7%)	3 (18.8%)	0	29 (8.2%)	1 (0.3%)
転倒	11 (16.2%)	1 (1.5%)	10 (7.5%)	1 (0.7%)	0	0	30 (8.5%)	4 (1.1%)
胸水	7 (10.3%)	3 (4.4%)	9 (6.7%)	4 (3.0%)	3 (18.8%)	0	29 (8.2%)	11 (3.1%)
上気道感染	5 (7.4%)	1 (1.5%)	13 (9.7%)	0	2 (12.5%)	0	27 (7.6%)	2 (0.6%)
尿失禁	8 (11.8%)	0	9 (6.7%)	1 (0.7%)	3 (18.8%)	0	27 (7.6%)	1 (0.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (10.3%)	1 (1.5%)	10 (7.5%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	0	29 (8.2%)	4 (1.1%)
発疹	5 (7.4%)	0	15 (11.2%)	3 (2.2%)	0	0	26 (7.3%)	3 (0.8%)
口内乾燥	9 (13.2%)	0	6 (4.5%)	0	1 (6.3%)	0	29 (8.2%)	0
傾眠	2 (2.9%)	0	13 (9.7%)	1 (0.7%)	3 (18.8%)	0	26 (7.3%)	1 (0.3%)
好中球数減少	4 (5.9%)	0	10 (7.5%)	3 (2.2%)	5 (31.3%)	3 (18.8%)	25 (7.0%)	9 (2.5%)
低カリウム血症	5 (7.4%)	0	9 (6.7%)	3 (2.2%)	3 (18.8%)	0	27 (7.6%)	7 (2.0%)
錯乱状態	7 (10.3%)	1 (1.5%)	8 (6.0%)	1 (0.7%)	0	0	26 (7.3%)	4 (1.1%)
不眠症	6 (8.8%)	0	9 (6.7%)	0	2 (12.5%)	0	24 (6.8%)	0
白血球数減少	4 (5.9%)	0	10 (7.5%)	0	4 (25.0%)	1 (6.3%)	20 (5.6%)	1 (0.3%)
高カリウム血症	7 (10.3%)	1 (1.5%)	7 (5.2%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	0	22 (6.2%)	4 (1.1%)
低リン酸血症	6 (8.8%)	3 (4.4%)	7 (5.2%)	2 (1.5%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)	21 (5.9%)	10 (2.8%)
高血糖	5 (7.4%)	1 (1.5%)	4 (3.0%)	1 (0.7%)	5 (31.3%)	0	21 (5.9%)	6 (1.7%)
低カルシウム血症	5 (7.4%)	1 (1.5%)	7 (5.2%)	0	3 (18.8%)	0	20 (5.6%)	4 (1.1%)
高ナトリウム血症	5 (7.4%)	0	7 (5.2%)	0	4 (25.0%)	0	18 (5.1%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK-Adult (N=68)		ROS1 NSCLC-Adult (N=134)		Pediatric (N=16)		Total (N=355)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
羞明	2 (2.9%)	0	9 (6.7%)	0	3 (18.8%)	0	18 (5.1%)	0
鼓腸	3 (4.4%)	0	6 (4.5%)	0	4 (25.0%)	0	18 (5.1%)	0
低アルブミン血症	5 (7.4%)	1 (1.5%)	6 (4.5%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	0	18 (5.1%)	5 (1.4%)
不安	5 (7.4%)	0	7 (5.2%)	0	2 (12.5%)	0	17 (4.8%)	0
腹部膨満	4 (5.9%)	0	5 (3.7%)	0	2 (12.5%)	0	19 (5.4%)	0
鼻閉	2 (2.9%)	0	6 (4.5%)	0	5 (31.3%)	0	16 (4.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (8.8%)	0	4 (3.0%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	0	16 (4.5%)	1 (0.3%)
湿性咳嗽	0	0	11 (8.2%)	0	2 (12.5%)	0	15 (4.2%)	0
低酸素症	5 (7.4%)	5 (7.4%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)	15 (4.2%)	12 (3.4%)
皮膚疼痛	3 (4.4%)	0	6 (4.5%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	0	13 (3.7%)	1 (0.3%)
疼痛	7 (10.3%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0	0	14 (3.9%)	1 (0.3%)
リンパ球数減少	2 (2.9%)	0	5 (3.7%)	2 (1.5%)	4 (25.0%)	2 (12.5%)	12 (3.4%)	5 (1.4%)
血小板数減少	4 (5.9%)	0	1 (0.7%)	0	5 (31.3%)	3 (18.8%)	12 (3.4%)	4 (1.1%)
排尿困難	3 (4.4%)	0	5 (3.7%)	0	2 (12.5%)	0	12 (3.4%)	0
低ナトリウム血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	4 (25.0%)	0	14 (3.9%)	7 (2.0%)
血尿	3 (4.4%)	0	2 (1.5%)	0	3 (18.8%)	0	12 (3.4%)	0
非心臓性胸痛	4 (5.9%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (18.8%)	0	11 (3.1%)	1 (0.3%)
蛋白尿	3 (4.4%)	0	1 (0.7%)	0	3 (18.8%)	0	8 (2.3%)	0
体重減少	3 (4.4%)	0	1 (0.7%)	0	2 (12.5%)	2 (12.5%)	8 (2.3%)	2 (0.6%)
洞性頻脈	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)	0	5 (31.3%)	0	7 (2.0%)	0
肺感染	1 (1.5%)	0	3 (2.2%)	2 (1.5%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	8 (2.3%)	4 (1.1%)
アレルギー性鼻炎	0	0	3 (2.2%)	0	2 (12.5%)	0	6 (1.7%)	0
激越	0	0	2 (1.5%)	0	2 (12.5%)	0	7 (2.0%)	1 (0.3%)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	0	7 (2.0%)	1 (0.3%)
鼻出血	1 (1.5%)	0	0	0	2 (12.5%)	0	7 (2.0%)	0
頻尿	0	0	1 (0.7%)	0	3 (18.8%)	0	6 (1.7%)	0
尿意切迫	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)	0	2 (12.5%)	0	5 (1.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK-Adult (N=68)		ROS1 NSCLC-Adult (N=134)		Pediatric (N=16)		Total (N=355)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
易刺激性	0	0	1 (0.7%)	0	2 (12.5%)	0	3 (0.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/aegrd.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/reports/aegrd_10P_SE_ISS.out
29NOV2018 6:18

[5.3.5.3-1 aegrd_10P_SE_ISS を再掲]

表 2.7.4.7-4　10%に認められた全 Grade/Grade 3以上別有害事象（STARTRK-2試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK (N=63)		ROS1 NSCLC (N=105)		Other (N=38)		Total (N=206)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
Total	63 (100.0%)	47 (74.6%)	105 (100.0%)	59 (56.2%)	37 (97.4%)	25 (65.8%)	205 (99.5%)	131 (63.6%)
便秘	33 (52.4%)	0	56 (53.3%)	0	21 (55.3%)	1 (2.6%)	110 (53.4%)	1 (0.5%)
味覚異常	31 (49.2%)	0	45 (42.9%)	1 (1.0%)	19 (50.0%)	0	95 (46.1%)	1 (0.5%)
下痢	26 (41.3%)	1 (1.6%)	39 (37.1%)	3 (2.9%)	15 (39.5%)	1 (2.6%)	80 (38.8%)	5 (2.4%)
浮動性めまい	24 (38.1%)	1 (1.6%)	41 (39.0%)	2 (1.9%)	13 (34.2%)	0	78 (37.9%)	3 (1.5%)
疲労	30 (47.6%)	7 (11.1%)	31 (29.5%)	1 (1.0%)	15 (39.5%)	2 (5.3%)	76 (36.9%)	10 (4.9%)
末梢性浮腫	25 (39.7%)	1 (1.6%)	29 (27.6%)	1 (1.0%)	13 (34.2%)	0	67 (32.5%)	2 (1.0%)
体重増加	21 (33.3%)	9 (14.3%)	33 (31.4%)	8 (7.6%)	9 (23.7%)	3 (7.9%)	63 (30.6%)	20 (9.7%)
貧血	26 (41.3%)	12 (19.0%)	21 (20.0%)	4 (3.8%)	14 (36.8%)	6 (15.8%)	61 (29.6%)	22 (10.7%)
血中クレアチニン増加	17 (27.0%)	1 (1.6%)	29 (27.6%)	1 (1.0%)	13 (34.2%)	1 (2.6%)	59 (28.6%)	3 (1.5%)
呼吸困難	20 (31.7%)	4 (6.3%)	31 (29.5%)	7 (6.7%)	8 (21.1%)	1 (2.6%)	59 (28.6%)	12 (5.8%)
悪心	16 (25.4%)	0	23 (21.9%)	0	16 (42.1%)	0	55 (26.7%)	0
関節痛	18 (28.6%)	0	21 (20.0%)	1 (1.0%)	7 (18.4%)	0	46 (22.3%)	1 (0.5%)
咳嗽	15 (23.8%)	0	26 (24.8%)	0	3 (7.9%)	0	44 (21.4%)	0
発熱	13 (20.6%)	0	21 (20.0%)	1 (1.0%)	8 (21.1%)	0	42 (20.4%)	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (17.5%)	2 (3.2%)	20 (19.0%)	4 (3.8%)	10 (26.3%)	2 (5.3%)	41 (19.9%)	8 (3.9%)
嘔吐	13 (20.6%)	0	18 (17.1%)	0	9 (23.7%)	0	40 (19.4%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (20.6%)	3 (4.8%)	19 (18.1%)	5 (4.8%)	5 (13.2%)	1 (2.6%)	37 (18.0%)	9 (4.4%)
頭痛	10 (15.9%)	0	17 (16.2%)	0	8 (21.1%)	0	35 (17.0%)	0
筋肉痛	9 (14.3%)	0	18 (17.1%)	3 (2.9%)	7 (18.4%)	0	34 (16.5%)	3 (1.5%)
尿路感染	13 (20.6%)	1 (1.6%)	19 (18.1%)	6 (5.7%)	2 (5.3%)	1 (2.6%)	34 (16.5%)	8 (3.9%)
低血圧	15 (23.8%)	2 (3.2%)	12 (11.4%)	2 (1.9%)	6 (15.8%)	2 (5.3%)	33 (16.0%)	6 (2.9%)
錯感覚	12 (19.0%)	0	14 (13.3%)	0	4 (10.5%)	0	30 (14.6%)	0
高尿酸血症	6 (9.5%)	2 (3.2%)	19 (18.1%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	1 (2.6%)	27 (13.1%)	5 (2.4%)
筋力低下	8 (12.7%)	1 (1.6%)	11 (10.5%)	0	6 (15.8%)	1 (2.6%)	25 (12.1%)	2 (1.0%)
上気道感染	6 (9.5%)	1 (1.6%)	13 (12.4%)	0	6 (15.8%)	1 (2.6%)	25 (12.1%)	2 (1.0%)
転倒	11 (17.5%)	1 (1.6%)	9 (8.6%)	1 (1.0%)	5 (13.2%)	1 (2.6%)	25 (12.1%)	3 (1.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK (N=63)		ROS1 NSCLC (N=105)		Other (N=38)		Total (N=206)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
四肢痛	11 (17.5%)	0	7 (6.7%)	0	4 (10.5%)	0	22 (10.7%)	0
腹痛	6 (9.5%)	0	8 (7.6%)	0	8 (21.1%)	0	22 (10.7%)	0
胸水	7 (11.1%)	3 (4.8%)	8 (7.6%)	4 (3.8%)	6 (15.8%)	3 (7.9%)	21 (10.2%)	10 (4.9%)
食欲減退	6 (9.5%)	0	9 (8.6%)	0	6 (15.8%)	0	21 (10.2%)	0
脱水	8 (12.7%)	0	7 (6.7%)	2 (1.9%)	6 (15.8%)	2 (5.3%)	21 (10.2%)	4 (1.9%)
尿失禁	8 (12.7%)	0	7 (6.7%)	1 (1.0%)	5 (13.2%)	0	20 (9.7%)	1 (0.5%)
末梢性ニューロパチー	5 (7.9%)	0	14 (13.3%)	0	1 (2.6%)	0	20 (9.7%)	0
嚥下障害	5 (7.9%)	0	10 (9.5%)	0	5 (13.2%)	0	20 (9.7%)	0
胃食道逆流性疾患	5 (7.9%)	0	9 (8.6%)	0	5 (13.2%)	0	19 (9.2%)	0
発疹	5 (7.9%)	0	12 (11.4%)	3 (2.9%)	2 (5.3%)	0	19 (9.2%)	3 (1.5%)
霧視	5 (7.9%)	0	10 (9.5%)	0	4 (10.5%)	0	19 (9.2%)	0
口内乾燥	9 (14.3%)	0	4 (3.8%)	0	5 (13.2%)	0	18 (8.7%)	0
背部痛	5 (7.9%)	0	11 (10.5%)	1 (1.0%)	2 (5.3%)	0	18 (8.7%)	1 (0.5%)
口腔咽頭痛	4 (6.3%)	0	12 (11.4%)	0	1 (2.6%)	0	17 (8.3%)	0
認知障害	3 (4.8%)	1 (1.6%)	8 (7.6%)	1 (1.0%)	6 (15.8%)	1 (2.6%)	17 (8.3%)	3 (1.5%)
歩行障害	5 (7.9%)	0	7 (6.7%)	0	5 (13.2%)	0	17 (8.3%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	7 (11.1%)	1 (1.6%)	5 (4.8%)	0	5 (13.2%)	1 (2.6%)	17 (8.3%)	2 (1.0%)
そう痒症	2 (3.2%)	0	11 (10.5%)	1 (1.0%)	3 (7.9%)	0	16 (7.8%)	1 (0.5%)
好中球数減少	4 (6.3%)	0	7 (6.7%)	2 (1.9%)	5 (13.2%)	2 (5.3%)	16 (7.8%)	4 (1.9%)
低カリウム血症	5 (7.9%)	0	7 (6.7%)	2 (1.9%)	4 (10.5%)	3 (7.9%)	16 (7.8%)	5 (2.4%)
消化不良	5 (7.9%)	0	5 (4.8%)	0	5 (13.2%)	0	15 (7.3%)	0
低アルブミン血症	5 (7.9%)	1 (1.6%)	6 (5.7%)	1 (1.0%)	4 (10.5%)	3 (7.9%)	15 (7.3%)	5 (2.4%)
尿閉	3 (4.8%)	0	4 (3.8%)	0	8 (21.1%)	1 (2.6%)	15 (7.3%)	1 (0.5%)
肺炎	5 (7.9%)	4 (6.3%)	6 (5.7%)	5 (4.8%)	4 (10.5%)	2 (5.3%)	15 (7.3%)	11 (5.3%)
高血糖	5 (7.9%)	1 (1.6%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	5 (13.2%)	3 (7.9%)	14 (6.8%)	5 (2.4%)
低カルシウム血症	5 (7.9%)	1 (1.6%)	4 (3.8%)	0	4 (10.5%)	3 (7.9%)	13 (6.3%)	4 (1.9%)
錯乱状態	7 (11.1%)	1 (1.6%)	3 (2.9%)	0	2 (5.3%)	0	12 (5.8%)	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	NTRK (N=63)		ROS1 NSCLC (N=105)		Other (N=38)		Total (N=206)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
急性腎不全	2 (3.2%)	0	2 (1.9%)	0	5 (13.2%)	3 (7.9%)	9 (4.4%)	3 (1.5%)
労作性呼吸困難	2 (3.2%)	0	1 (1.0%)	0	4 (10.5%)	0	7 (3.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/aegrd.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/aegrd_10P_SE_STR2.out
20NOV2018 5:46

[5.3.5.3-1 aegrd_10P_SE_STR2を再掲]

表 2.7.4.7-5 死亡例の一覧（統合解析）

Listing of Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocols: G040782, G040783, G040784, C040778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Study Basket: ADULT-NTRK (N=68)

Study	Center/Patient ID/ Age/Sex/Race	Date of Death (Day)	Cause of Death	Investigator Reported Cause of Death	Date of Last Dose (Day)
RXDX-101-02	[redacted]/F/WHITE	(193)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(124)
	[redacted]/M/NOT REPORTED	(436)	Progressive Disease	PROGRESSION DISEASE	(304)
	[redacted]/F/ASIAN	(452)	Other	PNEUMONIA	(446)*
	[redacted]/M/WHITE	(43)	Other	CARDIO-RESPIRATORY ARREST	(42)*
	[redacted]/F/WHITE	(19)	Other	SEPSIS	(16)*
	[redacted]/M/WHITE	(234)	Other	UNKNOWN. NO DEATH CERTIFICATE AVAILABLE. CAUSE OF DEATH IS UNKNOWN.	(80)
	[redacted]/M/ASIAN	(108)	Progressive Disease	METASTATIC GASTRIC CANCER	(69)
	[redacted]/F/WHITE	(2)	Progressive Disease	CARDIO-RESPIRATORY ARREST	(2)*
	[redacted]/M/WHITE	(516)	Progressive Disease	PER PI AND CT SCAN, IT WAS A RAPID DISEASE PROGRESSION. FROM SUBJECT'S PRIOR SURGERY, MOST OF THE LEFT LUNG IS GONE. THE TUMOR IS GROWING IN THE CHEST CAVITY-NOT TECHNICALLY IN THE LUNG.	(113)
	[redacted]/F/WHITE	(324)	Progressive Disease	RECURRING HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE	(139)
	[redacted]/F/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	(31)	Progressive Disease	PROGRESSION OF DISEASE	
	[redacted]/M/NOT REPORTED	(208)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(194)*
	[redacted]/F/WHITE	(510)	Progressive Disease	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	(334)
	[redacted]/M/WHITE	(104)	Progressive Disease	ACUTE RESPIRATORY FAILURE	(86)*
	[redacted]/F/WHITE	(636)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(485)
	[redacted]/M/WHITE	(265)	Other	ACUTE RESPIRATORY FAILURE	(264)*
	[redacted]/F/ASIAN	(51)	Unknown	UNKNOWN	(9)
	[redacted]/F/WHITE	(342)	Progressive Disease	PRIMARY DISEASE	(137)
	[redacted]/M/WHITE	(407)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(243)
	[redacted]/F/WHITE	(179)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(140)
	[redacted]/M/WHITE	(168)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(28)
	[redacted]/F/WHITE	(155)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION OF METASTATIC BREAST CANCER	(140)*

* Patient died within 30 days of last dose of entrectinib
Cause of death is defined differently for each study:
ALKA - 'Progressive Disease' if selected by investigator, 'Unknown' if selected by investigator or no cause given, 'Other' for any other reason.
STARTRK-1 - Cause of death was not collected (all 'Unknown').
STARTRK-2 and STARTRK-NG - 'Progressive Disease' if death is related to cancer, 'Other if death is not related to cancer, 'Unknown' if death has unknown relation to cancer.

Listing of Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocols: G040782, G040783, G040784, C040778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Study Basket: ADULT-ROS1 NSCLC (N=134)

Study	Center/Patient ID/ Age/Sex/Race	Date of Death (Day)	Cause of Death	Investigator Reported Cause of Death	Date of Last Dose (Day)
ALKA-372-001	[redacted]/F/WHITE	(579)	Other	PULMONARY EMBOLISM	(567)*
RXDX-101-01	[redacted]/M/WHITE	(36)	Unknown	LARGE INTESTINE PERFORATION	(29)*
	[redacted]/F/WHITE	(56)	Unknown	METASTASES TO MENINGES	(29)*
	[redacted]/F/ASIAN	(339)	Unknown	METASTASES TO MENINGES	(328)*
	[redacted]/F/WHITE	(157)	Unknown	DEATH	(110)
RXDX-101-02	[redacted]/F/ASIAN	(115)	Progressive Disease	METASTATIC LUNG CANCER	(90)*
	[redacted]/M/WHITE	(155)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(144)*
	[redacted]/M/WHITE	(3)	Other	CARDIOGENIC SHOCK	(2)*
	[redacted]/F/NOT REPORTED	(157)	Progressive Disease	DISEASE UNDER STUDY	(141)*
	[redacted]/M/NOT REPORTED	(116)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(106)*
	[redacted]/F/WHITE	(223)	Progressive Disease	UNKOWN	(95)
	[redacted]/M/ASIAN	(43)	Other	PNEUMONIA	(15)*
	[redacted]/F/ASIAN	(122)	Progressive Disease	PROGRESSION OF LUNG CANCER	(83)
	[redacted]/M/WHITE	(41)	Progressive Disease	TUMOR PROGRESSION	(36)*
	[redacted]/F/WHITE	(55)	Progressive Disease	DYSPNOEA	(28)*
	[redacted]/M/WHITE	(233)	Progressive Disease	LUNG CANCER	(195)
	[redacted]/M/ASIAN	(134)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(14)
	[redacted]/F/ASIAN	(99)	Progressive Disease	LUNG CANCER	(55)
	[redacted]/F/ASIAN	(37)	Progressive Disease	CEREBRAL INFARCTION	(15)*
	[redacted]/M/ASIAN	(99)	Progressive Disease	LUNG CANCER	(70)*
	[redacted]/M/ASIAN	(234)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(218)*
	[redacted]/M/WHITE	(89)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(28)
	[redacted]/F/ASIAN	(129)	Progressive Disease	PRGRESSION DISEASE	(111)*
	[redacted]/M/WHITE	(44)	Progressive Disease	PLEURAL EFFUSION	(42)*
	[redacted]/F/ASIAN	(460)	Progressive Disease	LUNG CANCER	(254)
	[redacted]/F/WHITE	(209)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(200)*
	[redacted]/F/WHITE	(3)	Progressive Disease	MALIGNANT NEOPLASM OF LUNGS	(2)*
	[redacted]/F/WHITE	(321)	Progressive Disease	SEPSIS	(310)*
	[redacted]/F/WHITE	(3)	Progressive Disease	METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA	(2)*

* Patient died within 30 days of last dose of entrectinib
Cause of death is defined differently for each study:
ALKA - 'Progressive Disease' if selected by investigator, 'Unknown' if selected by investigator or no cause given, 'Other' for any other reason.
STARTRK-1 - Cause of death was not collected (all 'Unknown').
STARTRK-2 and STARTRK-NG - 'Progressive Disease' if death is related to cancer, 'Other if death is not related to cancer, 'Unknown' if death has unknown relation to cancer.

Listing of Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocols: G040782, G040783, G040784, C040778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Study Basket: ADULT-OTHER (N=137)

Study	Center/Patient ID/ Age/Sex/Race	Date of Death (Day)	Cause of Death	Investigator Reported Cause of Death	Date of Last Dose (Day)
ALKA-372-001	/F/WHITE	(37)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(32)*
	/M/WHITE	(68)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(46)*
	/M/WHITE	(29)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(28)*
	/F/WHITE	(30)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(19)*
	/F/WHITE	(46)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(22)*
	/F/WHITE	(167)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(145)*
	/F/WHITE	(285)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(252)
	/M/WHITE	(56)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(54)*
RXDX-101-01	/F/WHITE	(13)	Unknown	RESPIRATORY FAILURE	(6)*
	/F/WHITE	(137)	Unknown	DEATH	(8)
	/F/WHITE	(128)	Unknown	DEATH	(36)
	/F/ASIAN	(135)	Unknown	DEATH	(20)
	/M/WHITE	(80)	Unknown	DEATH	(48)
	/M/WHITE	(69)	Unknown	DEATH	(45)*
	/M/WHITE	(32)	Unknown	DEATH	(23)*
	/M/WHITE	(78)	Unknown	DEATH	(42)
	/F/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	(120)	Unknown	DYSPNOEA	(87)
	/F/ASIAN	(258)	Unknown	DEATH	(84)
	/M/ASIAN	(53)	Unknown	DEATH	(35)*
	/M/WHITE	(23)	Unknown	TUMOUR LYSIS SYNDROME	(15)*
	/F/WHITE	(111)	Unknown	DEATH	(15)
RXDX-101-02	/F/ASIAN	(187)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(111)
	/M/ASIAN	(62)	Progressive Disease	PRIMARY DISEASE	(25)
	/F/ASIAN	(188)	Progressive Disease	DESEASE PROGRESSION	(13)
	/F/ASIAN	(530)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(469)
	/M/ASIAN	(61)	Other	COMPLETED SUICIDE	(50)*
	/F/ASIAN	(59)	Progressive Disease	SARCOMA	(13)
	/M/NOT REPORTED	(56)	Progressive Disease	MULTI-ORGAN FAILURE	(50)*
	/M/WHITE	(232)	Progressive Disease	CANCER RELATED	(8)
	/M/NOT REPORTED	(245)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(194)
	/F/ASIAN	(117)	Progressive Disease	SEPTIC SHOCK	(93)*
	/F/WHITE	(317)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(26)
	/M/NOT REPORTED	(176)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION, LUNG CANCER	(71)
	/M/WHITE	(104)	Progressive Disease	LEPTOMENINGEAL SPREAD OF DISEASE.	(96)*
	/M/NOT REPORTED	(49)	Progressive Disease	UNKNOWN AS PATIENT WAS IN HOSPICE CARE.	(15)
	/M/WHITE	(13)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(13)*
	/F/WHITE	(154)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(68)

* Patient died within 30 days of last dose of entrectinib
Cause of death is defined differently for each study:
ALKA - 'Progressive Disease' if selected by investigator, 'Unknown' if selected by investigator or no cause given, 'Other' for any other reason.
STARTRK-1 - Cause of death was not collected (all 'Unknown').
STARTRK-2 and STARTRK-NG - 'Progressive Disease' if death is related to cancer, 'Other if death is not related to cancer, 'Unknown' if death has unknown relation to cancer.

Listing of Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocols: G040782, G040783, G040784, C040778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Study Basket: PEDIATRIC (N=16)

Study	Center/Patient ID/ Age/Sex/Race	Date of Death (Day)	Cause of Death	Investigator Reported Cause of Death	Date of Last Dose (Day)
RXDX-101-03	/[redacted]/M/WHITE	(429)	Progressive Disease	PROGRESSIVE DISEASE	(56)
	/[redacted]/F/WHITE	(91)	Progressive Disease	COMPLICATIONS RELATED TO PROGRESSIVE DISEASE	(42)
	/[redacted]/M/WHITE	(11)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(6)*
	/[redacted]/M/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	(308)	Progressive Disease	RESPIRATORY DISTRESS	(59)
	[redacted]/M/WHITE	(53)	Progressive Disease	DISEASE PROGRESSION	(43)*

* Patient died within 30 days of last dose of entrectinib
Cause of death is defined differently for each study:
ALKA - 'Progressive Disease' if selected by investigator, 'Unknown' if selected by investigator or no cause given, 'Other' for any other reason.
STARTRK-1 - Cause of death was not collected (all 'Unknown').
STARTRK-2 and STARTRK-NG - 'Progressive Disease' if death is related to cancer, 'Other if death is not related to cancer, 'Unknown' if death has unknown relation to cancer.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/l_dd.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/l_dd_SE.out
09OCT2018 6:00 Page 4 of 4

[5.3.5.3-2 l_dd_SE を再掲]

表 2.7.4.7-6 因果関係別重篤な有害事象の集計（統合解析）（安全性解析対象集団）

Serious Adverse Events by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total	32 (47.1%)	50 (37.3%)	2 (12.5%)	137 (38.6%)	7 (10.3%)	15 (11.2%)	1 (6.3%)	30 (8.5%)
肺炎	4 (5.9%)	5 (3.7%)	0	14 (3.9%)	0	0	0	0
胸水	3 (4.4%)	5 (3.7%)	1 (6.3%)	12 (3.4%)	0	0	0	0
呼吸困難	2 (2.9%)	6 (4.5%)	0	13 (3.7%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
肺塞栓症	2 (2.9%)	3 (2.2%)	0	8 (2.3%)	0	0	0	0
発熱	0	4 (3.0%)	0	7 (2.0%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
低酸素症	4 (5.9%)	1 (0.7%)	0	5 (1.4%)	0	0	0	0
敗血症	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	6 (1.7%)	0	0	0	0
精神状態変化	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
認知障害	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
低血圧	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
尿路感染	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
急性呼吸不全	2 (2.9%)	0	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
失神	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
背部痛	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
貧血	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
痙攣発作	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
気胸	1 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血中クレアチニン増加	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
錯乱状態	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
心タンポナーデ	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
心肺停止	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
水頭症	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
髄膜転移	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Serious Adverse Events by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
大腸穿孔	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
脱水	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
転倒	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肺感染	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
肺臓炎	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
腹痛	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
運動失調	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
下痢	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
呼吸不全	0	0	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
骨壊死	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
肺水腫	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
疲労	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)
病的骨折	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
腹水	0	0	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
うつ病	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
くも膜下出血	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
シャント感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ステロイド離脱症候群	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Serious Adverse Events by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
ライノウイルス感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
下気道感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
寄生虫性胃腸炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
急性右室不全	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
急性腎障害	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
血胸	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
限局性感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
呼吸窮迫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
構語障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
骨髄炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
骨痛	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
錯感覚	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
小脳性運動失調	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
心筋炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心原性ショック	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心不全	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
性腺機能低下	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
精神障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
脊髄圧迫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
創離開	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Serious Adverse Events by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
足関節部骨折	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腸炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
洞性不整脈	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
乳び胸	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
熱傷	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
脳血管発作	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
脳梗塞	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
馬尾症候群	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
発疹	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
非心臓性胸痛	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
副腎機能不全	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
複視	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
平滑筋肉腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
片頭痛	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
辺縁系脳炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
歩行障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
肛門直腸障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腓骨骨折	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
クレブシエラ性敗血症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
トロポニン増加	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Serious Adverse Events by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
胃閉塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
黄疸	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
自殺既遂	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
失明	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腫瘍熱	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
縦隔障害	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
女性生殖器瘻	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
心房粗動	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
真菌性腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
真菌性敗血症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
代謝性脳症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腸菌性菌血症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
尿管閉塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
無力症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Serious Adverse Events by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
霧視	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
嚥下障害	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/reports/aerel_SER_SE_ISS.out
29NOV2018 6:18

[5.3.5.3-1 aerel_SER_SE_ISS を再掲]

表 2.7.4.7-7 因果関係別重篤な有害事象の集計（STARTRK-2試験）（安全性解析対象集団）

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Total	30 (47.6%)	36 (34.3%)	15 (39.5%)	81 (39.3%)	7 (11.1%)	13 (12.4%)	2 (5.3%)	22 (10.7%)
肺炎	3 (4.8%)	5 (4.8%)	2 (5.3%)	10 (4.9%)	0	0	0	0
胸水	3 (4.8%)	5 (4.8%)	1 (2.6%)	9 (4.4%)	0	0	0	0
呼吸困難	2 (3.2%)	4 (3.8%)	0	6 (2.9%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
敗血症	2 (3.2%)	1 (1.0%)	2 (5.3%)	5 (2.4%)	0	0	0	0
肺塞栓症	2 (3.2%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)	0	0	0	0
低酸素症	4 (6.3%)	0	0	4 (1.9%)	0	0	0	0
尿路感染	1 (1.6%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)	0	0	0	0
発熱	0	3 (2.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
急性呼吸不全	2 (3.2%)	0	1 (2.6%)	3 (1.5%)	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)	0	0	0	0
低血圧	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
認知障害	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
貧血	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
下痢	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
気胸	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
急性腎不全	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
上気道感染	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
心肺停止	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
精神状態変化	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
大腿骨頚部骨折	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
脱水	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
転倒	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
肺臓炎	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
痙攣発作	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
うつ病	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
くも膜下出血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
クレブシエラ性敗血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
ライノウイルス感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
運動失調	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
下気道感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
眼窩蜂巣炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
急性右室不全	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
血胸	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
呼吸窮迫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
構語障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
骨髄炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
骨痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
錯感覚	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
自己免疫性脳炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
自殺既遂	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
失神	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
失明	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
手首関節骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
処置後合併症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
女性生殖器瘻	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
小脳性運動失調	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
心原性ショック	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
心不全	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
真菌性腎盂腎炎	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
真菌性敗血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
水腎症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
性腺機能低下	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
脊髄圧迫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
足関節部骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
代謝性脳症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
大腸炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
大腸菌性菌血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
大腸穿孔	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
乳び胸	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
尿管閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
脳血管発作	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
脳梗塞	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
敗血症性ショック	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
背部痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
肺感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
肺水腫	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
発疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
非心臓性胸痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
病的骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
副腎機能不全	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
腹水	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
複視	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
平滑筋肉腫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
片頭痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
歩行障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
肛門直腸障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腓骨骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/aerel_SER_SE_STR2.out
20NOV2018 5:46

[5.3.5.3-1 aerel_SER_SE_STR2を再掲]

表 2.7.4.7-8　因果関係別投与中止に至った有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Withdrawn of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total	9 (13.2%)	12 (9.0%)	1 (6.3%)	30 (8.5%)	3 (4.4%)	6 (4.5%)	0	14 (3.9%)
肺炎	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
急性呼吸不全	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
心肺停止	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
疲労	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
うっ血性心不全	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
ミオクローヌス	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
下痢	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
心タンポナーデ	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
心筋炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心原性ショック	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
体重増加	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
大腸穿孔	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
敗血症	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
肺臓炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
辺縁系脳炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
末梢性浮腫	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
嘔吐	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
肛門直腸障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
回転性めまい	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
期外収縮	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Withdrawn of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
心房細動	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
認知障害	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
肺水腫	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/reports/aerel_DISTRT_SE_ISS.out
29NOV2018 6:18

[5.3.5.3-1 aerel_DISTRT_SE_ISS を再掲]

表 2.7.4.7-9 因果関係別投与中止に至った有害事象（STARTRK-2試験）（安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Withdrawn of Study Drug by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Total	9 (14.3%)	9 (8.6%)	3 (7.9%)	21 (10.2%)	3 (4.8%)	5 (4.8%)	3 (7.9%)	11 (5.3%)
肺炎	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)	0	0	0	0
急性呼吸不全	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
心肺停止	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
ミオクローヌス	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
下痢	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
呼吸困難	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
自己免疫性脳炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
心原性ショック	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
体重増加	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
認知障害	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
敗血症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
肺水腫	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
肺臓炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
疲労	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
末梢性浮腫	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
嘔吐	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
肛門直腸障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/aerel_DISTRT_SE_STR2.out
20NOV2018 5:47

[5.3.5.3-1 aerel_DISTRT_SE_STR2を再掲]

表 2.7.4.7-10　因果関係別休薬に至った有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total	38 (55.9%)	60 (44.8%)	6 (37.5%)	163 (45.9%)	21 (30.9%)	37 (27.6%)	4 (25.0%)	90 (25.4%)
血中クレアチニン増加	4 (5.9%)	5 (3.7%)	2 (12.5%)	14 (3.9%)	3 (4.4%)	4 (3.0%)	2 (12.5%)	11 (3.1%)
疲労	5 (7.4%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	13 (3.7%)	5 (7.4%)	2 (1.5%)	0	12 (3.4%)
貧血	6 (8.8%)	0	0	11 (3.1%)	6 (8.8%)	0	0	8 (2.3%)
浮動性めまい	1 (1.5%)	7 (5.2%)	0	9 (2.5%)	1 (1.5%)	7 (5.2%)	0	9 (2.5%)
下痢	2 (2.9%)	3 (2.2%)	1 (6.3%)	10 (2.8%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	6 (1.7%)
発熱	2 (2.9%)	3 (2.2%)	0	10 (2.8%)	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
呼吸困難	2 (2.9%)	4 (3.0%)	0	8 (2.3%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
悪心	3 (4.4%)	2 (1.5%)	0	8 (2.3%)	0	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
認知障害	0	6 (4.5%)	0	7 (2.0%)	0	5 (3.7%)	0	6 (1.7%)
肺炎	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	8 (2.3%)	0	0	0	0
胸水	1 (1.5%)	4 (3.0%)	0	6 (1.7%)	0	0	0	0
好中球数減少	0	2 (1.5%)	2 (12.5%)	7 (2.0%)	0	2 (1.5%)	1 (6.3%)	6 (1.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9%)	2 (1.5%)	0	6 (1.7%)	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
尿路感染	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)
低血圧	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
リパーゼ増加	0	1 (0.7%)	0	5 (1.4%)	0	0	0	2 (0.6%)
好中球減少症	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
錯感覚	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
食欲減退	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
低酸素症	3 (4.4%)	0	0	3 (0.8%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
嘔吐	0	0	1 (6.3%)	5 (1.4%)	0	0	0	1 (0.3%)
運動失調	1 (1.5%)	0	0	4 (1.1%)	0	0	0	3 (0.8%)
構語障害	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
錯乱状態	0	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)	0	0	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
精神状態変化	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
転倒	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
歩行障害	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
うっ血性心不全	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
記憶障害	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
急性腎障害	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
筋力低下	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
倦怠感	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
限局性感染	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
心不全	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
肺感染	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
肺臓炎	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
腹痛	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	0	0	0
複視	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
無力症	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
関節痛	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
高尿酸血症	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
上気道感染	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
創離開	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
足関節部骨折	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
敗血症	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
病的骨折	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
嚥下障害	0	0	0	3 (0.8%)	0	0	0	2 (0.6%)
そう痒症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
アミラーゼ増加	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
インフルエンザ	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
シャント感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ストレス骨折	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃腸管瘻	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
気管支炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
気道感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
急性右室不全	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
激越	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)
血中尿酸増加	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
呼吸窮迫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
口腔知覚不全	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
口腔内出血	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
骨痛	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
耳鳴	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
小脳性運動失調	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
上腹部痛	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
心室性期外収縮	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心嚢液貯留	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
振戦	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腎盂腎炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
精神運動機能障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
精神障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
脊椎骨折	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)
大腿骨頚部骨折	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腸炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腸穿孔	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
頭痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
洞性不整脈	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
脳血管発作	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
脳出血	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
脳浮腫	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
膿瘍	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
排尿困難	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
背部痛	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
肺水腫	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
発疹	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
評価不能の事象	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
浮腫	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
副腎機能不全	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
平滑筋肉腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
片頭痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
便秘	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)
霧視	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)
疼痛	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
クレブシエラ性敗血症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
過眠症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
気胸	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
気分変化	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
骨壊死	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
失神	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
失明	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
腫瘍熱	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
縦隔障害	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
水頭症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
腸閉塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
電解質失調	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
動悸	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
尿管閉塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腹水	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
平衡障害	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
味覚異常	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
痙攣発作	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
羞明	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/reports/aerel_DSOINT_SE_ISS.out
29NOV2018 6:19

[5.3.5.3-1 aerel_DSOINT_SE_ISS を再掲]

表 2.7.4.7-11　因果関係別休薬に至った有害事象（STARTRK-2試験）（安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Total	33 (52.4%)	44 (41.9%)	16 (42.1%)	93 (45.1%)	18 (28.6%)	27 (25.7%)	9 (23.7%)	54 (26.2%)
血中クレアチニン増加	4 (6.3%)	5 (4.8%)	1 (2.6%)	10 (4.9%)	3 (4.8%)	4 (3.8%)	0	7 (3.4%)
疲労	4 (6.3%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	8 (3.9%)	4 (6.3%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	8 (3.9%)
浮動性めまい	0	7 (6.7%)	1 (2.6%)	8 (3.9%)	0	7 (6.7%)	1 (2.6%)	8 (3.9%)
下痢	2 (3.2%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	6 (2.9%)	1 (1.6%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
呼吸困難	1 (1.6%)	4 (3.8%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
貧血	6 (9.5%)	0	0	6 (2.9%)	6 (9.5%)	0	0	6 (2.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.2%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
悪心	3 (4.8%)	2 (1.9%)	0	5 (2.4%)	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
胸水	1 (1.6%)	4 (3.8%)	0	5 (2.4%)	0	0	0	0
肺炎	0	3 (2.9%)	2 (5.3%)	5 (2.4%)	0	0	0	0
発熱	1 (1.6%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.2%)	2 (1.9%)	0	4 (1.9%)	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
低血圧	1 (1.6%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
尿路感染	1 (1.6%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)	0	0	0	0
認知障害	0	4 (3.8%)	0	4 (1.9%)	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
急性腎不全	0	1 (1.0%)	2 (5.3%)	3 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
好中球減少症	1 (1.6%)	0	2 (5.3%)	3 (1.5%)	1 (1.6%)	0	2 (5.3%)	3 (1.5%)
好中球数減少	0	1 (1.0%)	2 (5.3%)	3 (1.5%)	0	1 (1.0%)	2 (5.3%)	3 (1.5%)
錯感覚	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
食欲減退	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
低酸素症	3 (4.8%)	0	0	3 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
末梢性浮腫	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
うっ血性心不全	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
筋力低下	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
倦怠感	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
構語障害	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
高尿酸血症	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
上気道感染	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
心不全	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
深部静脈血栓症	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
転倒	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
敗血症	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
肺臓炎	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
便秘	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
歩行障害	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
そう痒症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
インフルエンザ	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
クレブシエラ性敗血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
メレナ	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
関節痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
気胸	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
気道感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
記憶障害	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
急性右室不全	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血小板数減少	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
血中尿酸増加	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
呼吸窮迫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
口腔知覚不全	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
口腔内出血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
骨痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
耳鳴	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
失明	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
小脳性運動失調	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
心室性期外収縮	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
心嚢液貯留	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
心房細動	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
水腎症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
精神状態変化	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
脊椎骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
足関節部骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
大腸炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
大腸穿孔	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
電解質失調	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
頭痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
尿管閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
脳血管発作	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
脳出血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
脳浮腫	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
排尿困難	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
肺感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
発疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
病的骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
副腎機能不全	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
複視	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
平滑筋肉腫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
平衡障害	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
片頭痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
味覚異常	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
霧視	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
嘔吐	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
疼痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/aerel_DSOINT_SE_STR2.out
20NOV2018 5:47

[5.3.5.3-1 aerel_DSOINT_SE_STR2を再掲]

表 2.7.4.7-12　因果関係別減量に至った有害事象（統合解析）（安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Reduction of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total	28 (41.2%)	46 (34.3%)	4 (25.0%)	100 (28.2%)	27 (39.7%)	45 (33.6%)	4 (25.0%)	97 (27.3%)
浮動性めまい	3 (4.4%)	8 (6.0%)	0	14 (3.9%)	3 (4.4%)	8 (6.0%)	0	14 (3.9%)
血中クレアチニン増加	4 (5.9%)	5 (3.7%)	1 (6.3%)	11 (3.1%)	4 (5.9%)	4 (3.0%)	1 (6.3%)	10 (2.8%)
疲労	4 (5.9%)	3 (2.2%)	0	8 (2.3%)	4 (5.9%)	3 (2.2%)	0	8 (2.3%)
貧血	5 (7.4%)	0	0	6 (1.7%)	5 (7.4%)	0	0	6 (1.7%)
体重増加	2 (2.9%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)	2 (2.9%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
認知障害	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)
運動失調	0	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
錯乱状態	0	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
歩行障害	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
関節痛	0	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
好中球減少症	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
錯感覚	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
浮腫	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
末梢性浮腫	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
筋肉痛	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
低血圧	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
便秘	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
悪心	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
起立性低血圧	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
胸水	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
傾眠	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
呼吸困難	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
構語障害	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
高尿酸血症	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
評価不能の事象	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Reduction of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
末梢性ニューロパチー	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
無力症	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
好中球数減少	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
うつ病	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
そう痒症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
悪寒	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
意識レベルの低下	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
咳嗽	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
記憶障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
限局性浮腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
高マグネシウム血症	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
失語症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
食欲減退	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
振戦	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
精神状態変化	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
全身性浮腫	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)
脱水	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
知覚過敏	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
注意力障害	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
低ナトリウム血症	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.6%)
排尿困難	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
肺水腫	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
発疹	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Reduction of Study Drug by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
皮膚疼痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腹痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
複視	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
片頭痛	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
味覚異常	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
羞明	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
譫妄	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
過眠症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
気分変化	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
筋力低下	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
激越	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)
平衡障害	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/reports/aerel_DSORED_SE_ISS.out
29NOV2018 6:18

[5.3.5.3-1 aerel_DSORED_SE_ISS を再掲]

表 2.7.4.7-13　因果関係別減量に至った有害事象（STARTRK-2試験）（安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Reduction of Study Drug by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Total	26 (41.3%)	36 (34.3%)	10 (26.3%)	72 (35.0%)	25 (39.7%)	35 (33.3%)	10 (26.3%)	70 (34.0%)
浮動性めまい	3 (4.8%)	7 (6.7%)	2 (5.3%)	12 (5.8%)	3 (4.8%)	7 (6.7%)	2 (5.3%)	12 (5.8%)
血中クレアチニン増加	4 (6.3%)	5 (4.8%)	0	9 (4.4%)	4 (6.3%)	4 (3.8%)	0	8 (3.9%)
貧血	5 (7.9%)	0	0	5 (2.4%)	5 (7.9%)	0	0	5 (2.4%)
疲労	3 (4.8%)	1 (1.0%)	0	4 (1.9%)	3 (4.8%)	1 (1.0%)	0	4 (1.9%)
運動失調	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
関節痛	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
筋肉痛	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
体重増加	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
認知障害	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
浮腫	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
便秘	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
歩行障害	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
末梢性浮腫	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
悪心	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
起立性低血圧	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
胸水	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
呼吸困難	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
構語障害	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
高尿酸血症	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
錯感覚	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
錯乱状態	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
低血圧	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
平衡障害	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
そう痒症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Adverse Events Leading to Reduction of Study Drug by Relation
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
悪寒	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
意識レベルの低下	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
記憶障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
筋力低下	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
限局性浮腫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
好中球減少症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
好中球数減少	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
高マグネシウム血症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
失語症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
食欲減退	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
振戦	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
精神状態変化	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
脱水	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
注意力障害	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
排尿困難	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
発疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮膚疼痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
複視	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
片頭痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
譫妄	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/aerel_DSORED_SE_STR2.out
20NOV2018 5:47

[5.3.5.3-1 aerel_DSORED_SE_STR2を再掲]

表 2.7.4.7-14　日本人患者と日本人以外の患者の有害事象一覧（STARTRK-2試験）（安全性解析対象集団）

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
Total	1 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)	62 (100.0%)	94 (100.0%)	33 (97.1%)	189 (99.5%)
便秘	1 (100.0%)	6 (54.5%)	1 (25.0%)	8 (50.0%)	32 (51.6%)	50 (53.2%)	20 (58.8%)	102 (53.7%)
味覚異常	1 (100.0%)	5 (45.5%)	2 (50.0%)	8 (50.0%)	30 (48.4%)	40 (42.6%)	17 (50.0%)	87 (45.8%)
下痢	1 (100.0%)	6 (54.5%)	2 (50.0%)	9 (56.3%)	25 (40.3%)	33 (35.1%)	13 (38.2%)	71 (37.4%)
浮動性めまい	1 (100.0%)	6 (54.5%)	1 (25.0%)	8 (50.0%)	23 (37.1%)	35 (37.2%)	12 (35.3%)	70 (36.8%)
疲労	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	30 (48.4%)	30 (31.9%)	15 (44.1%)	75 (39.5%)
末梢性浮腫	1 (100.0%)	2 (18.2%)	0	3 (18.8%)	24 (38.7%)	27 (28.7%)	13 (38.2%)	64 (33.7%)
体重増加	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	21 (33.9%)	32 (34.0%)	9 (26.5%)	62 (32.6%)
貧血	0	3 (27.3%)	2 (50.0%)	5 (31.3%)	26 (41.9%)	18 (19.1%)	12 (35.3%)	56 (29.5%)
血中クレアチニン増加	1 (100.0%)	7 (63.6%)	3 (75.0%)	11 (68.8%)	16 (25.8%)	22 (23.4%)	10 (29.4%)	48 (25.3%)
呼吸困難	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	20 (32.3%)	30 (31.9%)	8 (23.5%)	58 (30.5%)
悪心	0	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (31.3%)	16 (25.8%)	19 (20.2%)	15 (44.1%)	50 (26.3%)
関節痛	1 (100.0%)	0	0	1 (6.3%)	17 (27.4%)	21 (22.3%)	7 (20.6%)	45 (23.7%)
咳嗽	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	15 (24.2%)	25 (26.6%)	3 (8.8%)	43 (22.6%)
発熱	1 (100.0%)	5 (45.5%)	1 (25.0%)	7 (43.8%)	12 (19.4%)	16 (17.0%)	7 (20.6%)	35 (18.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0%)	7 (63.6%)	1 (25.0%)	9 (56.3%)	10 (16.1%)	13 (13.8%)	9 (26.5%)	32 (16.8%)
嘔吐	0	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (25.0%)	13 (21.0%)	15 (16.0%)	8 (23.5%)	36 (18.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0%)	6 (54.5%)	1 (25.0%)	8 (50.0%)	12 (19.4%)	13 (13.8%)	4 (11.8%)	29 (15.3%)
頭痛	0	2 (18.2%)	0	2 (12.5%)	10 (16.1%)	15 (16.0%)	8 (23.5%)	33 (17.4%)
筋肉痛	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (12.5%)	9 (14.5%)	17 (18.1%)	6 (17.6%)	32 (16.8%)
尿路感染	0	0	0	0	13 (21.0%)	19 (20.2%)	2 (5.9%)	34 (17.9%)
低血圧	0	0	0	0	15 (24.2%)	12 (12.8%)	6 (17.6%)	33 (17.4%)
錯感覚	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	12 (19.4%)	14 (14.9%)	3 (8.8%)	29 (15.3%)
高尿酸血症	1 (100.0%)	5 (45.5%)	0	6 (37.5%)	5 (8.1%)	14 (14.9%)	2 (5.9%)	21 (11.1%)
筋力低下	0	0	0	0	8 (12.9%)	11 (11.7%)	6 (17.6%)	25 (13.2%)
上気道感染	0	0	0	0	6 (9.7%)	13 (13.8%)	6 (17.6%)	25 (13.2%)
転倒	0	0	0	0	11 (17.7%)	9 (9.6%)	5 (14.7%)	25 (13.2%)
四肢痛	0	0	0	0	11 (17.7%)	7 (7.4%)	4 (11.8%)	22 (11.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
腹痛	0	0	0	0	6 (9.7%)	8 (8.5%)	8 (23.5%)	22 (11.6%)
胸水	1 (100.0%)	0	1 (25.0%)	2 (12.5%)	6 (9.7%)	8 (8.5%)	5 (14.7%)	19 (10.0%)
食欲減退	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (12.5%)	6 (9.7%)	8 (8.5%)	5 (14.7%)	19 (10.0%)
脱水	0	0	0	0	8 (12.9%)	7 (7.4%)	6 (17.6%)	21 (11.1%)
尿失禁	0	0	0	0	8 (12.9%)	7 (7.4%)	5 (14.7%)	20 (10.5%)
末梢性ニューロパチー	1 (100.0%)	0	0	1 (6.3%)	4 (6.5%)	14 (14.9%)	1 (2.9%)	19 (10.0%)
嚥下障害	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (12.5%)	5 (8.1%)	9 (9.6%)	4 (11.8%)	18 (9.5%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	5 (8.1%)	9 (9.6%)	5 (14.7%)	19 (10.0%)
発疹	1 (100.0%)	1 (9.1%)	0	2 (12.5%)	4 (6.5%)	11 (11.7%)	2 (5.9%)	17 (8.9%)
霧視	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	5 (8.1%)	10 (10.6%)	3 (8.8%)	18 (9.5%)
口内乾燥	0	0	0	0	9 (14.5%)	4 (4.3%)	5 (14.7%)	18 (9.5%)
背部痛	0	0	0	0	5 (8.1%)	11 (11.7%)	2 (5.9%)	18 (9.5%)
平衡障害	0	0	0	0	6 (9.7%)	9 (9.6%)	3 (8.8%)	18 (9.5%)
口腔咽頭痛	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	4 (6.5%)	11 (11.7%)	1 (2.9%)	16 (8.4%)
認知障害	0	2 (18.2%)	0	2 (12.5%)	3 (4.8%)	6 (6.4%)	6 (17.6%)	15 (7.9%)
皮膚乾燥	0	0	0	0	5 (8.1%)	10 (10.6%)	2 (5.9%)	17 (8.9%)
歩行障害	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	5 (8.1%)	6 (6.4%)	5 (14.7%)	16 (8.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	7 (11.3%)	4 (4.3%)	5 (14.7%)	16 (8.4%)
そう痒症	0	0	0	0	2 (3.2%)	11 (11.7%)	3 (8.8%)	16 (8.4%)
好中球数減少	0	3 (27.3%)	0	3 (18.8%)	4 (6.5%)	4 (4.3%)	5 (14.7%)	13 (6.8%)
低カリウム血症	0	0	0	0	5 (8.1%)	7 (7.4%)	4 (11.8%)	16 (8.4%)
末梢腫脹	0	0	0	0	5 (8.1%)	8 (8.5%)	3 (8.8%)	16 (8.4%)
高カリウム血症	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	6 (9.7%)	5 (5.3%)	3 (8.8%)	14 (7.4%)
消化不良	0	0	0	0	5 (8.1%)	5 (5.3%)	5 (14.7%)	15 (7.9%)
低アルブミン血症	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	5 (8.1%)	6 (6.4%)	3 (8.8%)	14 (7.4%)
尿閉	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	3 (4.8%)	3 (3.2%)	8 (23.5%)	14 (7.4%)
肺炎	0	0	0	0	5 (8.1%)	6 (6.4%)	4 (11.8%)	15 (7.9%)
不眠症	0	0	0	0	6 (9.7%)	6 (6.4%)	3 (8.8%)	15 (7.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
筋骨格痛	0	0	0	0	5 (8.1%)	6 (6.4%)	3 (8.8%)	14 (7.4%)
好中球減少症	1 (100.0%)	1 (9.1%)	0	2 (12.5%)	4 (6.5%)	5 (5.3%)	3 (8.8%)	12 (6.3%)
高血糖	0	0	0	0	5 (8.1%)	4 (4.3%)	5 (14.7%)	14 (7.4%)
知覚過敏	0	0	0	0	2 (3.2%)	9 (9.6%)	3 (8.8%)	14 (7.4%)
浮腫	0	2 (18.2%)	1 (25.0%)	3 (18.8%)	3 (4.8%)	7 (7.4%)	1 (2.9%)	11 (5.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	6 (9.7%)	4 (4.3%)	2 (5.9%)	12 (6.3%)
高ナトリウム血症	0	0	0	0	5 (8.1%)	6 (6.4%)	2 (5.9%)	13 (6.8%)
低カルシウム血症	0	0	0	0	5 (8.1%)	4 (4.3%)	4 (11.8%)	13 (6.8%)
白血球数減少	1 (100.0%)	3 (27.3%)	0	4 (25.0%)	3 (4.8%)	4 (4.3%)	2 (5.9%)	9 (4.7%)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (3.2%)	7 (7.4%)	3 (8.8%)	12 (6.3%)
錯乱状態	0	0	0	0	7 (11.3%)	3 (3.2%)	2 (5.9%)	12 (6.3%)
運動失調	0	0	0	0	3 (4.8%)	6 (6.4%)	2 (5.9%)	11 (5.8%)
腹部膨満	0	0	0	0	5 (8.1%)	4 (4.3%)	2 (5.9%)	11 (5.8%)
放屁	0	0	0	0	3 (4.8%)	6 (6.4%)	2 (5.9%)	11 (5.8%)
傾眠	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	2 (3.2%)	6 (6.4%)	1 (2.9%)	9 (4.7%)
高血圧	0	0	0	0	3 (4.8%)	6 (6.4%)	1 (2.9%)	10 (5.3%)
発声障害	0	0	0	0	2 (3.2%)	7 (7.4%)	1 (2.9%)	10 (5.3%)
皮膚疼痛	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	3 (4.8%)	4 (4.3%)	2 (5.9%)	9 (4.7%)
不安	0	0	0	0	5 (8.1%)	4 (4.3%)	1 (2.9%)	10 (5.3%)
回転性めまい	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	5 (8.1%)	3 (3.2%)	0	8 (4.2%)
記憶障害	0	0	0	0	3 (4.8%)	6 (6.4%)	0	9 (4.7%)
急性腎不全	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (2.1%)	5 (14.7%)	9 (4.7%)
肺塞栓症	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	2 (3.2%)	5 (5.3%)	1 (2.9%)	8 (4.2%)
羞明	1 (100.0%)	0	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	6 (6.4%)	1 (2.9%)	8 (4.2%)
眼乾燥	0	2 (18.2%)	0	2 (12.5%)	3 (4.8%)	3 (3.2%)	0	6 (3.2%)
顔面浮腫	0	0	0	0	2 (3.2%)	4 (4.3%)	2 (5.9%)	8 (4.2%)
血中尿酸増加	0	0	0	0	4 (6.5%)	3 (3.2%)	1 (2.9%)	8 (4.2%)
口の錯感覚	0	0	0	0	3 (4.8%)	3 (3.2%)	2 (5.9%)	8 (4.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	8 (8.5%)	0	8 (4.2%)
低酸素症	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	5 (8.1%)	2 (2.1%)	0	7 (3.7%)
排尿困難	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	2 (3.2%)	3 (3.2%)	2 (5.9%)	7 (3.7%)
リンパ球数減少	0	0	0	0	2 (3.2%)	4 (4.3%)	1 (2.9%)	7 (3.7%)
悪寒	0	0	0	0	2 (3.2%)	4 (4.3%)	1 (2.9%)	7 (3.7%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (1.6%)	6 (6.4%)	0	7 (3.7%)
関節腫脹	0	0	0	0	3 (4.8%)	3 (3.2%)	1 (2.9%)	7 (3.7%)
筋痙縮	0	0	0	0	3 (4.8%)	3 (3.2%)	1 (2.9%)	7 (3.7%)
血小板数減少	0	0	0	0	4 (6.5%)	1 (1.1%)	2 (5.9%)	7 (3.7%)
血尿	0	0	0	0	3 (4.8%)	2 (2.1%)	2 (5.9%)	7 (3.7%)
倦怠感	0	0	0	0	1 (1.6%)	5 (5.3%)	1 (2.9%)	7 (3.7%)
光線過敏性反応	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	3 (4.8%)	1 (1.1%)	2 (5.9%)	6 (3.2%)
口内炎	1 (100.0%)	4 (36.4%)	0	5 (31.3%)	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
構語障害	0	0	0	0	0	7 (7.4%)	0	7 (3.7%)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	2 (3.2%)	3 (3.2%)	2 (5.9%)	7 (3.7%)
失神	0	0	0	0	4 (6.5%)	3 (3.2%)	0	7 (3.7%)
脱毛症	0	0	0	0	2 (3.2%)	4 (4.3%)	1 (2.9%)	7 (3.7%)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (2.1%)	3 (8.8%)	7 (3.7%)
低リン酸血症	0	0	0	0	2 (3.2%)	4 (4.3%)	1 (2.9%)	7 (3.7%)
頻脈	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (2.1%)	3 (8.8%)	7 (3.7%)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.1%)	4 (11.8%)	7 (3.7%)
疼痛	0	0	0	0	5 (8.1%)	0	2 (5.9%)	7 (3.7%)
うつ病	0	0	0	0	1 (1.6%)	5 (5.3%)	0	6 (3.2%)
下気道感染	0	0	0	0	0	5 (5.3%)	1 (2.9%)	6 (3.2%)
起立性低血圧	0	0	0	0	2 (3.2%)	3 (3.2%)	1 (2.9%)	6 (3.2%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	4 (6.5%)	2 (2.1%)	0	6 (3.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	3 (4.8%)	2 (2.1%)	1 (2.9%)	6 (3.2%)
失語症	0	0	0	0	1 (1.6%)	5 (5.3%)	0	6 (3.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
徐脈	0	0	0	0	3 (4.8%)	2 (2.1%)	1 (2.9%)	6 (3.2%)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.6%)	3 (3.2%)	2 (5.9%)	6 (3.2%)
注意力障害	0	0	0	0	4 (6.5%)	1 (1.1%)	1 (2.9%)	6 (3.2%)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	3 (8.8%)	6 (3.2%)
敗血症	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (2.1%)	2 (5.9%)	6 (3.2%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	3 (4.8%)	2 (2.1%)	1 (2.9%)	6 (3.2%)
痙攣発作	0	0	0	0	0	5 (5.3%)	1 (2.9%)	6 (3.2%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	3 (3.2%)	1 (2.9%)	4 (2.1%)
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (1.6%)	4 (4.3%)	0	5 (2.6%)
気管支炎	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	3 (3.2%)	0	4 (2.1%)
頚部痛	0	0	0	0	3 (4.8%)	1 (1.1%)	1 (2.9%)	5 (2.6%)
耳痛	0	0	0	0	3 (4.8%)	2 (2.1%)	0	5 (2.6%)
耳鳴	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	4 (4.3%)	0	4 (2.1%)
上腹部痛	0	0	0	0	2 (3.2%)	3 (3.2%)	0	5 (2.6%)
食欲亢進	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	3 (3.2%)	0	4 (2.1%)
心房細動	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)	2 (5.9%)	4 (2.1%)
振戦	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (2.1%)	1 (2.9%)	5 (2.6%)
体重減少	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	3 (4.8%)	0	1 (2.9%)	4 (2.1%)
肺感染	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (12.5%)	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	3 (8.8%)	5 (2.6%)
鼻咽頭炎	1 (100.0%)	0	0	1 (6.3%)	0	3 (3.2%)	1 (2.9%)	4 (2.1%)
腹水	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	3 (8.8%)	5 (2.6%)
変形性関節症	0	0	0	0	3 (4.8%)	2 (2.1%)	0	5 (2.6%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (2.1%)	0	4 (2.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
急性呼吸不全	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	2 (5.9%)	4 (2.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (18.2%)	0	2 (12.5%)	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
幻覚	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	2 (5.9%)	4 (2.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
限局性浮腫	0	0	0	0	3 (4.8%)	1 (1.1%)	0	4 (2.1%)
光視症	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	1 (2.9%)	4 (2.1%)
口腔知覚不全	0	0	0	0	1 (1.6%)	3 (3.2%)	0	4 (2.1%)
高マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (1.6%)	3 (3.2%)	0	4 (2.1%)
挫傷	0	0	0	0	3 (4.8%)	1 (1.1%)	0	4 (2.1%)
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	3 (4.8%)	1 (1.1%)	0	4 (2.1%)
視力障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	3 (3.2%)	0	4 (2.1%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (2.9%)	4 (2.1%)
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	2 (5.9%)	4 (2.1%)
食道炎	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (12.5%)	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
全身性浮腫	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	0	2 (2.1%)	1 (2.9%)	3 (1.6%)
体液貯留	0	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.1%)	1 (2.9%)	4 (2.1%)
蛋白尿	0	0	0	0	3 (4.8%)	1 (1.1%)	0	4 (2.1%)
低血糖症	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	2 (5.9%)	4 (2.1%)
肺臓炎	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	2 (3.2%)	1 (1.1%)	0	3 (1.6%)
白内障	0	0	0	0	1 (1.6%)	3 (3.2%)	0	4 (2.1%)
皮膚灼熱感	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	1 (2.9%)	4 (2.1%)
鼻閉	0	0	0	0	1 (1.6%)	3 (3.2%)	0	4 (2.1%)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (1.6%)	3 (3.2%)	0	4 (2.1%)
複視	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (2.1%)	0	4 (2.1%)
便失禁	0	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.1%)	1 (2.9%)	4 (2.1%)
喘鳴	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	2 (5.9%)	4 (2.1%)
膀胱炎	0	0	0	0	3 (4.8%)	1 (1.1%)	0	4 (2.1%)
うっ血性心不全	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	1 (2.9%)	3 (1.6%)
ほてり	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	3 (1.6%)
咽頭炎	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
滑液嚢腫	0	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.1%)	0	3 (1.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
気胸	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	1 (2.9%)	3 (1.6%)
気道感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
起坐呼吸	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (5.9%)	3 (1.6%)
胸痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	1 (2.9%)	3 (1.6%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	3 (1.6%)
筋肉疲労	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (2.9%)	3 (1.6%)
駆出率減少	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2 (5.9%)	3 (1.6%)
激越	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (2.9%)	3 (1.6%)
結膜炎	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (2.9%)	3 (1.6%)
血中尿素増加	1 (100.0%)	0	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
健忘	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
骨盤痛	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	3 (1.6%)
湿疹	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
硝子体剥離	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
食道痛	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	3 (1.6%)
心拡大	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2 (5.9%)	3 (1.6%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	2 (12.5%)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
心不全	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
腎盂腎炎	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	0	1 (2.9%)	2 (1.1%)
精神状態変化	0	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.1%)	0	3 (1.6%)
側腹部痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2 (5.9%)	3 (1.6%)
多汗症	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	1 (2.9%)	3 (1.6%)
第７脳神経麻痺	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	1 (2.9%)	3 (1.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
脳浮腫	0	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.1%)	0	3 (1.6%)
肺水腫	0	0	0	0	0	0	3 (8.8%)	3 (1.6%)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	1 (2.9%)	3 (1.6%)
皮膚感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)	0	3 (1.6%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
鼻炎	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
副鼻腔炎	0	0	0	0	3 (4.8%)	0	0	3 (1.6%)
腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2 (5.9%)	3 (1.6%)
慢性腎臓病	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	1 (2.9%)	3 (1.6%)
譫妄	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
しゃっくり	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
カンジダ尿	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
ジスキネジア	1 (100.0%)	0	0	1 (6.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
トロポニン増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (2.9%)	2 (1.1%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	2 (1.1%)
ビタミンＤ欠乏	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
ヘモグロビン減少	1 (100.0%)	1 (9.1%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	0
ライノウイルス感染	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
リビドー減退	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (2.9%)	2 (1.1%)
異常感覚	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
外耳炎	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
関節炎	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
関節硬直	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
眼痛	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
顔面腫脹	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	2 (1.1%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
結膜充血	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
呼吸音異常	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	2 (1.1%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
紅斑	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	2 (1.1%)
高カルシウム血症	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
骨壊死	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	2 (1.1%)
塞栓症	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
四肢不快感	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
視力低下	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
歯の知覚過敏	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
歯痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
寝汗	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
心肺停止	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	2 (1.1%)
水腎症	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
精巣痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
接触性皮膚炎	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
息詰まり	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
足底筋膜炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (2.9%)	2 (1.1%)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (2.9%)	2 (1.1%)
大葉性肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
中耳炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
潮紅	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
椎間板突出	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	0	2 (1.1%)
点状出血	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
乳び胸	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
尿意切迫	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
熱傷	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
排尿躊躇	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (2.9%)	2 (1.1%)
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
皮膚擦過傷	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
鼻漏	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
不全片麻痺	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
片頭痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
放射線性肺臓炎	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)
味覚消失	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
緑内障	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
喀血	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
靭帯捻挫	1 (100.0%)	0	0	1 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
おくび	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
くも膜下出血	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
アシドーシス	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
アルコール不耐性	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
ウイルス性髄膜炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
ウイルス性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
エンテロウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
カテーテル留置部位損傷	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
カンジダ性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
クッシング症候群	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
クッシング様症状	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
クレブシエラ感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
クレブシエラ性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
シュードモナス感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
シュードモナス性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
トランスフェリン減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
トロポニンＩ増加	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
トロポニンＴ増加	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
プロテウス感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
ヘモグロビン尿	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
マイボーム腺機能不全	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
メレナ	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
ラ音	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
リンパ浮腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
握力低下	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
易刺激性	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
異常な夢	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
異痛症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
胃炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
医療機器破損	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
咽頭浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
陰嚢浮腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
横隔神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
外耳痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
角膜びらん	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
角膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
顎関節症候群	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
顎骨壊死	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
顎痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
感音性難聴	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
感覚障害	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
感情障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
感情不安定	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
間擦疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
関節脱臼	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
関節滲出液	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
眼外傷	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
眼感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
眼挫傷	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
眼洒さ	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
眼窩蜂巣炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
気管支分泌増加	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
気分変化	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
気分変調性障害	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
丘疹	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
急性右室不全	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
筋肉内出血	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0
筋浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
筋攣縮	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
頚静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
頚部腫瘤	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
結節性紅斑	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
結膜出血	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
血圧低下	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
血管原性脳浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
血胸	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
血腫	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
血小板数増加	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
血中フィブリノゲン減少	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
血中リン減少	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
月経過多	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
幻視	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
呼吸窮迫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
交通事故	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
口腔内出血	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
口腔内痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
口唇感染	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0
高クレアチニン血症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
高窒素血症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
骨減少症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
骨髄炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
骨痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
細菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
細菌性耳感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
三叉神経痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
散瞳	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
子宮頚管炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
歯周炎	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
耳管機能障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
耳不快感	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
耳漏	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
自己免疫性脳炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
自殺既遂	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
失声症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
失明	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
疾患進行	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
斜視	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
腫瘍熱	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
酒さ	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
出血性膀胱炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
術後創感染	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
処置による出血	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
処置後合併症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
書字障害	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
女性生殖器瘻	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
小脳症候群	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
小脳性運動失調	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
硝子体癒着	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
心原性ショック	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
心雑音	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
心室壁運動低下	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
心電図ＰＲ延長	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
真菌性耳感染	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
真菌性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
真菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
神経痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
腎機能障害	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
腎結石症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
腎損傷	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腎尿細管性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
腎不全	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
水頭症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
水尿管症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
水分過負荷	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
性器感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
性腺機能低下	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
精巣浮腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
脊髄圧迫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
脊椎骨折	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
舌損傷	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
舌苔	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
舌痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
舌浮腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
前庭障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
創合併症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
創傷感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
総蛋白減少	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
足関節部骨折	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
足骨折	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
足部白癬	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
多幸気分	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
多尿	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
代謝性脳症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
大球性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
大腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
大腸菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
大腸菌性敗血症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
大腸穿孔	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
大腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
炭酸ガス分圧上昇	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
蓄膿	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
注射部位結節	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
注射部位内出血	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
聴覚障害	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
聴力低下	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
痛風	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
爪の障害	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0
爪ジストロフィー	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
低クロール血症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
伝音難聴	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
電解質失調	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
頭部下垂症候群	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
動悸	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
特発性出血	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
内分泌性ミオパチー	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
軟部組織感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
肉離れ	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
乳様突起炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
尿管閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
尿中白血球陽性	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
尿路障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0
脳出血	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
発作性夜間呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
半月板損傷	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
斑状出血	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
皮質白内障	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
皮膚亀裂	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
皮膚障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
皮膚線条	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
皮膚不快感	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
肥満	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
尾骨痛	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
微細運動機能障害	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
鼻出血	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
病的近視	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
病的骨折	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
不正子宮出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
副腎機能不全	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
副鼻腔不快感	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腹部圧痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腹部感染	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
腹部敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
複聴	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
糞塊	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
平滑筋肉腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
変視症	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
放射線皮膚損傷	0	0	1 (25.0%)	1 (6.3%)	0	0	0	0
乏尿	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
慢性右室不全	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
味覚減退	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
無気肺	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
毛包炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
網膜出血	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
涙液分泌低下	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
涙器障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
冷汗	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
裂傷	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
老視	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
嗅覚減退	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
嚥下痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
瘢痕	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
睫毛乱生	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.5%)
肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
肛門直腸障害	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
腓骨骨折	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
腱炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腱損傷	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
膀胱感覚消失	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
霰粒腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
靭帯損傷	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
齲歯	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/aejpn.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/aejpn_SE_STR2.out
20NOV2018 5:46

[5.3.5.3-1 aejpn_SE_STR2を再掲]

ロズリートレクカプセル100 mg
ロズリートレクカプセル200 mg
（エヌトレクチニブ）

（*NTRK*融合遺伝子陽性の固形がん）

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.5 参考文献

中外製薬株式会社

目次

頁

2.7.5 参考文献 4

図一覧

該当なし

表一覧

該当なし

添付資料一覧

該当なし

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1で引用した文献
該当なし。

(2) 2.7.2で引用した文献
「2.7.2.6 参考文献」参照。

(3) 2.7.3で引用した文献
該当なし。

(4) 2.7.4で引用した文献
該当なし。

(5) 2.7.6で引用した文献
該当なし。

ロズリートレクカプセル100 mg
ロズリートレクカプセル200 mg
（エヌトレクチニブ）

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
AE	adverse event	有害事象
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration–time curve from 0 to 24 hours	0から24時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration–time curve from 0 to the last measurable time point	0から最終濃度確認時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{\%extrap}$	% ratio of Extrapolated AUC with AUC infinity	AUC 外挿部分が AUC_{inf} に占める割合
AUC_{inf}	area under the plasma concentration–time curve from time zero to extrapolated infinity	0から無限時間までを外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration–time curve from 0 to the last measurable time point	0から最終濃度確認時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	独立中央判定委員会
90%CI	90% confidence interval	90%信頼区間
95%CI lower	lower bound of the 95% confidence interval around the geometric mean	幾何平均値の95%信頼区間の下限
95% CI upper	upper bound of the 95% confidence interval around the geometric mean	幾何平均値の95%信頼区間の上限
CL/F	total clearance	見かけ上の総クリアランス
C_{max}	maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
CV%	coefficient of variation of the arithmetic mean	算出平均値の変動係数
CV% Geomean	coefficient of variation of the geometric mean	幾何平均値の変動係数
DLT	dose limited toxicity	投与量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
Geomean	geometric mean	幾何平均値
LC-MS/MS	liquid chromatography–tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LSM	least squared mean	最小二乗平均値
MAOI	MonoAmine Oxidase Inhibitor	モノアミン酸化酵素阻害剤
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国立がん研究所 有害事象共通用語規準

略語	英名	和名
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor kinase	神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ
CCOD	clinical cut-off date	臨床カットオフ日
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progression	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P－糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
RANO	Radiographic Assessment in Neuro-oncology	神経腫瘍学における放射線撮影画像評価基準
RANO-BM	Radiographic Assessment in Neuro-oncology-Brain Metastases	神経腫瘍学における放射線撮影画像評価基準－脳転移版
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんにおける効果判定規準
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	ROS 癌原遺伝子1，受容体チロシンキナーゼ
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相臨床試験の推奨用量
SD	stable disease	安定
SNRI	Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors	セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
T_{last}	time to last observed quantifiable plasma concentration	濃度データが得られた最終時点
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TTR	time to response	奏効までの期間
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ

目次

頁

2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 概要 9
2.7.6.1.1 CA14707 試験 9
2.7.6.1.2 RXDX-101-07 試験 16
2.7.6.1.3 RXDX-101-06 試験 20
2.7.6.1.4 RXDX-101-08 試験 25
2.7.6.1.5 RXDX-101-15 試験 29
2.7.6.1.6 RXDX-101-04 試験 33
2.7.6.1.7 RXDX-101-05 試験 39
2.7.6.1.8 RXDX-101-09 試験 44
2.7.6.1.9 RXDX-101-12 試験 48
2.7.6.1.10 RXDX-101-13 試験 53
2.7.6.1.11 RXDX-101-14 試験 56
2.7.6.1.12 RXDX-101-02（STARTRK-2）試験 61
2.7.6.1.13 RXDX-101-01（STARTRK-1）試験 66
2.7.6.1.14 ALKA-372-001 試験 75
2.7.6.1.15 RXDX-101-03（STARTRK-NG）試験 82
2.7.6.2 付録 88
2.7.6.2.1 統合解析 88
2.7.6.2.2 RXDX-101-02（STARTRK-2）試験 135
2.7.6.2.3 RXDX-101-01（STARTRK-1）試験 175
2.7.6.2.4 ALKA-372-001 試験 283
2.7.6.2.5 STATRK-NG 試験 284

図一覧

該当なし

表一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 6
表 2.7.6.1.2-1 F2A 製剤に対する F05，F06 及び F07 製剤の相対的バイオアベイラビリティの統計学的評価 19
表 2.7.6.1.2-2 Entrectinib の薬物動態に対する食事の影響の統計学的評価 19
表 2.7.6.1.3-1 食後条件下における entrectinib F1 カプセル製剤に対する F400 顆粒剤の相対的バイオアベイラビリティの統計学的評価 24
表 2.7.6.1.5-1 パート 1：Entrectinib F2A と Entrectinib F06 の相対的バイオアベイラビリティの統計学的評価 32
表 2.7.6.1.5-2 パート 2：食事が Entrectinib F06 製剤に及ぼす影響の統計学的評価 33
表 2.7.6.1.8-1 Entrectinib の曝露量に対するランソプラゾールの影響 47
表 2.7.6.1.9-1 イトラコナゾール及びリファンピシンが entrectinib の薬物動態に及ぼす影響 52
表 2.7.6.1.10-1 Entrectinib がジゴキシンの曝露量に及ぼす影響 56
表 2.7.6.2.1-1 有害事象の集計（統合解析） 88
表 2.7.6.2.1-2 因果関係が否定できない有害事象の集計（統合解析） 119
表 2.7.6.2.2-1 有害事象の集計（STARTRK-2 試験） 135
表 2.7.6.2.2-2 因果関係が否定できない有害事象の集計（STARTRK-2 試験） 161
表 2.7.6.2.3-1 有害事象の集計（STARTRK-1 試験） 175
表 2.7.6.2.3-2 因果関係が否定できない有害事象の集計（STARTRK-1 試験） 239
表 2.7.6.2.4-1 有害事象の集計（ALKA-372-001 試験） 283
表 2.7.6.2.4-2 因果関係が否定できない有害事象の集計（ALKA-372-001 試験） 283
表 2.7.6.2.5-1 有害事象の集計（STARTRK-NG 試験） 284
表 2.7.6.2.5-2 因果関係が否定できない有害事象の集計（STARTRK-NG 試験） 289

添付資料一覧

該当なし

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

実施地域	相 依頼者	試験番号 (試験名)	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	登録例数	試験期間	主要な評価項目	評価参考	CTD 番号
国際共同	II Ignyta	RXDX-101-02 (STARTRK-2)	有効性の確認	*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/Basket 試験	600 mg QD （F2A 製剤（4例のみF1製剤））	207例	2015年11月～継続中	奏効率	評価	5.3.5.2-1
海外	I Nerviano Medical Sciences	ALKA-372-001 (ALKA)	DLT/MTD の決定	*TRK A/B/C*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者	非盲検/用量漸増	スケジュール A： 100, 200, 400, 800, 1200, 1600 mg/m^2 QD（絶食）4日間投与後3日間休薬 ×3週間後，7日間休薬（F1製剤） スケジュール B： 200, 400 mg/m^2, 600 mg QD（摂食） スケジュール C： 400, 800 mg/m^2 QD（摂食）4日間投与後3日間休薬（F1製剤）	58例	2012年10月～継続中	DLT MTD	評価	5.3.5.2-3
海外	I Ignyta	RXDX-101-01 (STARTRK-1)	用量漸増コホート： DLT/MTD の決定 RP2D の決定 拡大コホート： 有効性の確認	*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/用量漸増	100, 200, 400 mg/m^2, 600 mg, 800 mg QD (F1，F2A 製剤)	76例	2014年7月～継続中	用量漸増: DLT MTD 拡大: 奏効率	評価	5.3.5.2-2
海外	I/Ib Ignyta	RXDX-101-03 (STARTRK-NG)	MTD の決定 PII 用量の推定	・再発又は難治性の固形がん患者 ・*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者	非盲検/用量漸増	250, 400, 550, 750 mg/m^2 QD (F2B，F1，F06製剤)	16例	2016年5月～継続中	DLT	評価	5.3.5.2-4

実施地域	相 依頼者	試験番号 (試験名)	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	登録例数	試験期間	主要な評価項目	評価参考	CTD 番号
臨床薬理試験											
海外	I Ignyta	CA14707	・F1製剤と F2, F2A 及び F2B 製剤の相対的 BA ・食事の影響 ・PPI（ランソプラゾール）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/3パート/2群3期クロスオーバー	800 mg（4 × 200 mg カプセル）単回投与（F1, F2, F2A, F2B 製剤）	72例	2015年2月～2015年11月	PK	評価	5.3.1.1-1
海外	I Ignyta	RXDX-101-04	・日本人と西欧人の相対的 BA ・食事の影響	健康成人（日本人及び西欧人）	非盲検/2群3期クロスオーバー	・400 mg (2 × 200 mg カプセル)単回投与 ・600 mg (3 × 200 mg カプセル)単回投与（F2A 製剤）	24例 (日本人12例, 西欧人12例)	2015年12月～2016年2月	PK	評価	5.3.3.1-1
海外	I Ignyta	RXDX-101-05	ADME 特性の確認	健康成人	非盲検/1群1期	600 mg（^{14}C- 標識 entrectinib~200 μCi 含有）単回投与	7例	2016年3月～2016年4月	PK	評価	5.3.3.1-2
海外	I Ignyta	RXDX-101-06	・F1製剤と小児用製剤（F400顆粒剤）の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/2群4期	・F1製剤：600 mg 単回投与 ・F400顆粒剤：400, 600 mg 単回投与	16例	2017年10月～2017年12月	PK	評価	5.3.1.1-3
海外	I Ignyta	RXDX-101-07	・F2A 製剤と F05, F06, F07製剤の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/4群5期	600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F2A, F05, F06, F07 製剤）	48例	2017年2月～2017年6月	PK	評価	5.3.1.1-2
海外	I Ignyta	RXDX-101-08	F6製剤の lot A（[redacted]）と lot B（[redacted]）の相対的 BA	健康成人	非盲検/2群2期クロスオーバー	600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F06製剤）	24例	2017年10月～2017年12月	PK	評価	5.3.1.2-1

実施地域	相 依頼者	試験番号 (試験名)	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	登録例数	試験期間	主要な評価項目	評価参考	CTD 番号
海外	I Ignyta	RXDX-101-09	PPI（ランソプラゾール）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/2群2期クロスオーバー	600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F06製剤）	20例	2017年11月～2018年1月	PK	評価	5.3.3.4-1
海外	I Ignyta	RXDX-101-12	CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール）又は CYP3A4 誘導剤（リファンピン）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/2群2期	・イトラコナゾールコホート：100 mg（1 × 100 mg カプセル）単回投与 ・リファンピンコホート：600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F06製剤）	20例	2017年10月～2017年12月	PK	評価	5.3.3.4-2
海外	I Ignyta	RXDX-101-13	Entrectinib 併用がジゴキシン (P-gp 基質)の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/1群2期	600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F2A 製剤）	10例	2017年9月～2017年10月	PK	評価	5.3.3.4-3
海外	I Ignyta	RXDX-101-14	Entrectinib 併用が midazolam (CYP3A4基質)の PK に及ぼす影響	がん患者	非盲検/1群2期	600 mg（3 × 200 mg capsule）QD（F06製剤）	15例	2017年11月～継続中	PK	評価	5.3.3.4-4
海外	I Ignyta	RXDX-101-15	・F2A カプセル剤と F06カプセル剤の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/2パート/2群2期クロスオーバー	600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F2A，F06製剤）	83例	2018年2月～2018年6月	PK	評価	5.3.1.2-2

2.7.6.1 概要

2.7.6.1.1 CA14707試験

(1) 試験の標題：

Entrectinib の新規製剤3種類及び現在第 I 相で検討中の製剤を単独で又はプロトンポンプ阻害剤との併用で健康成人に投与して相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する3パート，非盲検，単回投与，ランダム化，3期，比較試験

(2) 治験責任医師：

[redacted]

(3) 実施医療機関：

[redacted] USA

(4) 結果の公表（参考文書）：

該当なし

(5) 試験期間：

1) パート1：

最初の被験者の組み入れ：2015年2月3日

最後の被験者の試験終了：2015年[redacted]日

2) パート2及びパート3：

最初の被験者の組み入れ：2015年[redacted]日

最後の被験者の試験終了：2015年11月9日

(6) 開発相：

第 I 相

(7) 目的：

1) パート1：

① 主要目的：

ランソプラゾールの連日反復投与との併用で entrectinib（F1及び F2製剤）を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。

ランソプラゾールの連日反復投与との併用時に，entrectinib の各製剤（F1及び F2製剤）の吸収に及ぼす食事の影響を評価する。

② 副次目的：

ランソプラゾールの連日反復投与との併用で entrectinib（F1及び F2製剤）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2) パート2：

① 主要目的：

単独で又はランソプラゾールの連日反復投与との併用で entrectinib（F2A 製剤）を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。

単独投与時又はランソプラゾールの連日反復投与との併用時に，entrectinib（F2A 製剤）

の吸収に及ぼす食事の影響を評価する。

② 副次目的：
単独で又はランソプラゾールの連日反復投与との併用で entrectinib（F2A 製剤）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3) パート3：
① 主要目的：
Entrectinib（F2B 製剤）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性並びに食事が entrectinib（F2B 製剤）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。
ランソプラゾールの連日反復投与との併用で entrectinib（F2B 製剤）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

② 副次目的：
単独で又はランソプラゾールの連日反復投与との併用で entrectinib（F2B 製剤）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

(8) 評価項目：
1) 薬物動態：
以下の比較に最小二乗平均値基づく，対数変換した entrectinib の PK パラメータ
0から最終濃度確認時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），0から無限時間までを外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{inf}）及び最高血漿中薬物濃度（C_{max}）の解析で求めた（LSM）の比。

① パート1（F1及び F2製剤）：
- 試験治療 B と試験治療 A の比較：空腹時に F2及び F1製剤を投与し，entrectinib の相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 試験治療 C と試験治療 A の比較：F1製剤を投与し，食事が entrectinib の PK に及ぼす影響を評価する（同一の投与順序内）。
- 試験治療 D と試験治療 B の比較：F2製剤を投与し，食事が entrectinib の PK に及ぼす影響を評価する（同一の投与順序内）。

② パート2（F2A 製剤）：
試験治療 F と試験治療 E を比較し，entrectinib を単独投与したとき又はランソプラゾールと併用投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。

Entrectinib の2種類の製剤の吸収に食事が及ぼす影響を，以下のように評価した。
- F2A 製剤，ランソプラゾール非併用下の試験治療 G と試験治療 E の比較（同一の投与順序内）
- F2A 製剤，ランソプラゾール併用下の試験治療 H と試験治療 F の比較（同一の投与順序内）

③ パート3（F2B 製剤）：
- 試験治療 J と試験治療 I を比較し，食事の影響を評価した。
- 試験治療 K と試験治療 I，試験治療 L と試験治療 J を比較し，entrectinib を単独投与したとき又はランソプラゾールと併用投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。

Entrectinib の PK パラメータとして，AUC 外挿部分が AUC_{inf} に占める割合（$AUC_{\%extrap}$），最高血漿中薬物濃度到達時間（T_{max}），消失半減期（$t_{1/2}$），見かけ上の総クリアランス（CL/F）（未変化体のみ）及び V_z/F（未変化体のみ）を適宜算出した。

代謝物のうち M5についてのみ，PK パラメータとして AUC_{0-t}，AUC_{inf}，C_{max}，$AUC_{\%extrap}$，T_{max} 及び $t_{1/2}$を適宜報告した。

2) 安全性：

安全性の評価項目として，あらゆる有害事象，理学的検査，バイタルサイン，12誘導心電図及び臨床検査（血液検査，血清生化学検査及び尿検査）を用いた。臨床的に適当と判断される場合は，臨床検査，12誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出し報告した。

(9) 方法：

本治験は，entrectinib の複数の製剤を空腹時に単独で又はランソプラゾールとの併用で投与して，相対的バイオアベイラビリティを検討するとともに，それらの製剤における食事の影響を検討する3パート，非盲検，ランダム化，2投与順序，4治療，3期試験である。

試験の各パートに最大24例の健康な成人男性及び成人女性（妊娠する可能性がない女性）を組み入れた。各パートとも，組み入れた被験者の25～50%が女性であった。各被験者は，いずれか一つのパートのみに参加した。

(10) 被験者数（予定数及び解析対象数）：

全体では，合計72例の被験者が本治験に参加し（3パートに各24例），65例が本治験を完了した。パート1を完了した被験者が23例，パート2及び3を完了した被験者がそれぞれ21例であった。72例すべての被験者を安全性解析の対象とした。

(11) 診断及び主な選択基準：

本治験に組み入れた被験者は，いずれも正常な健康成人であると治験責任医師によって判断され，すべての選択基準を満たすとともに，いずれの除外基準にも抵触しなかった。

(12) 被験薬，用量，投与期間，投与方法，バッチ番号：

① パート1：

本治験には，entrectinib カプセル200 mg（F1製剤）（ロット番号：[redacted]，[redacted] 社［[redacted] Italy］），entrectinib カプセル200 mg（F2製剤）（ロット番号 [redacted]，[redacted] 社［[redacted]Italy］）及びランソプラゾール徐放カプセル USP 30 mg（ロット番号：[redacted]，[redacted] 社）を用いた。試験治療 A では，ランソプラゾール30 mg を9日間連日投与し，Day 4のランソプラゾール投与の1.5時間後，空腹時に F1製剤800 mg を投与した。試験治療 B では，ランソプラゾール30 mg を9日間連日投与し，Day 4のランソプラゾール投与の1.5時間後に F2製剤800 mg を空腹時投与した。試験治療 C では，ランソプラゾール30 mg を9日間連日投与し，Day 4の高脂肪食の摂取開始30分後に F1製剤800 mg を投与した。試験治療 D では，ランソプラゾール30 mg を9日間にわたり一晩絶食後に投与し，Day 4の高脂肪食の摂取開始30分後に F2製剤800 mg（200 mg カプセル4カプセル）を投与した。試験治療 C 及び D では，Day 4に高脂肪食の摂取開始約1時間前にランソプラゾールを投与した。

② パート2：

本治験には，entrectinib カプセル200 mg（F2A 製剤）（ロット番号[redacted]，[redacted]社）及びランソプラゾール徐放カプセル USP 30 mg（ロット番号[redacted]，[redacted]社）を用いた。試験治療 E では，Day 4に F2A 製剤800 mg を空腹時投与した。試験治療 F では，ランソプラゾール30 mg を8日間連日投与し，Day 4のランソプラゾール投与の1.5時間後に F2A 製剤800 mg を空腹時投与した。試験治療 G では，Day 4の高脂肪食摂取開始30分後に F2A 製剤800 mg を投与した。試験治療 H では，ランソプラゾール30 mg を9日間連日投与し，Day 4の高脂肪食摂取開始30分後に F2A 製剤800 mg を投与した。試験治療 H では，Day 4に高脂肪食の摂取開始約1時間前にランソプラゾールを投与した。

③ パート3：
本治験には，entrectinib カプセル200 mg（F2B 製剤）（ロット番号[redacted]，[redacted]社）及びランソプラゾール徐放カプセル USP 30 mg（ロット番号[redacted]，[redacted]社）を用いた。試験治療 I では，Day 1に F2B 製剤800 mg を空腹時投与した。試験治療 J では，高脂肪食摂取開始30分後に F2B 製剤800 mg を投与した。試験治療 K では，ランソプラゾール30 mg を8日間連日投与し，F2B 製剤800 mg を空腹時投与した。試験治療 L では，ランソプラゾール30 mg を8日間連日投与し，Day 1の高脂肪食摂取開始30分後に F2B 製剤800 mg を投与した。Day 1に高脂肪食摂取開始約1時間前にランソプラゾールを投与した。

Entrectinib 及びランソプラゾールは，パート1及び2では各期の Day 4に，パート3では各期の Day 1に約240 mL の水とともに経口投与した。

(13) 投与期間：
パート1及びパート2：スクリーニング期間を含めた各被験者の総参加期間は約55日である。スクリーニング期間は，第1期におけるランソプラゾールの初回投与の28日前までとした。試験は，それぞれ約9日間の3期で構成した。Entrectinib の各投与の合間には，8日間以上の休薬期間を設けた。

パート3：スクリーニング期間を含めた各被験者の総参加期間は約49日である。スクリーニング期間は，第1期におけるランソプラゾールの初回投与の28日前までとした。試験は，それぞれ約7日間の3期で構成した。Entrectinib の各投与の合間には，7日間の休薬期間を設けた。

(14) 対照薬，用量，投与期間，投与方法，バッチ番号：
該当なし

(15) 評価基準：
1) 薬物動態：
評価可能な PK プロファイルを有するすべての被験者を，PK 解析表で集計した。PK 統計解析計画書で説明しているように，十分なデータが得られなかった被験者は PK 解析及びそれに基づく生物学的同等性試験の解析から除外した。相対的バイオアベイラビリティの評価では，投与前の濃度が C_{max} の5%を上回る被験者を解析から除外し，クロスオーバー解析を行う場合は両投与群で評価可能な PK データを有する被験者のみを評価の対象とした。解析から除外した被験者は，治験総括報告書（CSR）の本文及び PK 報告書に示す。

2) 安全性：
臨床検査，理学的検査，バイタルサイン，12誘導心電図及び有害事象に基づき安全性を評価した。

(16) 統計学的手法：

1) 薬物動態：

各投与期の Day 1を基準として，投与前（投与前30分以内），投与後0.5，1，2，3，4，5，6，8，12，24，36，48，72，96及び120時間の各時点で血液試料を採取した。Entrectinib 及びその代謝物 RXDX-101-M5の測定に用いる血漿試料を，血液試料から調製採取した。Entrectinib 及び RXDX-101-M5の血漿中濃度は，[redacted]（[redacted]）の生化学分析グループが，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。

PK パラメータは，[redacted].の標準業務手順書 [redacted]「薬物動態パラメータ及び毒性学的パラメータの算出」及び統計解析計画書に従い，単回投与ノンコンパートメントモデルを用いて算出した。Entrectinib について以下の血漿 PK パラメータを算出した：T_{max}，C_{max}，0から24時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-24}），AUC_{0-t}，AUC_{inf}，C_{24h}，CL/F，V_z/F 及び $t_{1/2}$。RXDX-101-M5について以下の血漿 PK パラメータを算出した：T_{max}，C_{max}，AUC_{0-24}，AUC_{0-t}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，並びに未変化体に対する C_{max} 及び AUC の比。事前に規定した期間以外に PK 試料の採取を行った場合，PK パラメータは計画通りの時点に基づき算出した。PK 解析は，PK 統計解析計画書に詳細に記載されている方法に従って実施し，例外があった場合は CSR 本文に記載した。

Phoenix® WinNonlin®ソフトウェアを使用し，PK 統計解析計画書に従って相対的バイオアベイラビリティの評価を行い，CSR 本文及び PK 報告書に記載した。

PK 統計解析計画書の変更が1件発生した。RXDX-101-M5の分子量が，PK 統計解析計画書では誤って記載されていた（統計解析計画書では546.30）。各種計算は，RXDX-101-M5の分子量を546.62として行った。

2) 安全性：

報告された有害事象は，すべて国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン17.1を使用して，標準的な用語にコーディングした。各試験治療，併合したプラセボ及び全体について，治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が報告された被験者数及び TEAE の件数を，基本語（PT）を用いて集計した。

安全性データは，試験治療，併合したプラセボ及び時点ごとに集計した。定量的な安全性データについては記述統計量（平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値及び被験者数［N］）を算出し，定性的な安全性データについては頻度を集計して分類した。

臨床検査，バイタルサイン及び心電図について，結果及びベースラインからの変化を示した要約表を作成した。

基準値から外れた臨床検査値及び再検査の結果を，すべて一覧に示した。また，投与前から投与後にかけての臨床検査値の推移を示したシフトテーブルを作成した。

安全性データに関して推測統計学的解析は行わなかった。

(17) 要約―結論：

1) 薬物動態結果：

製剤の種類に関わらず，entrectinib は速やかに吸収され，投与の0.5時間後から血漿中に検出された。Entrectinib の見かけの終末相半減期（$t_{1/2}$）の平均値は23～30時間であり，1日1回の用法を支持していた。総曝露量及び最高濃度到達時間（T_{max}）には，製剤の種類及び投与条件による差が認められた。全体として，ランソプラゾールとの併用で空腹時及び食後に投与したとき，F1製剤の曝露量が最も少なかった。F2A 及び F2B 製剤では，F1製剤と比べて，曝露量と食事の影響に関する被験者間のばらつきが大幅に減少した。T_{max} は，概ね投与後2～12時間であった。この範囲は，主に T_{max} が食物及びランソプラゾール存在下で一般的に遅れるために生じた。

Entrectinib の単回投与後にその活性代謝物である M5が検出され，T_{max} は概ね entrectinib の最高濃度到達後1時間以内であった。Entrectinib を単回投与したとき，M5の総曝露量は未変化体の曝露量の約25～40%であった。消失速度定数の算出に用いた採取期間が短かったため，M5の半減期は最終的に信頼できないと判断されたが，推定された M5の平均半減期は約42～66時間であり，entrectinib を反復投与した場合にこの代謝物の蓄積が生じると考えられた。

F2A 及び F2B 製剤を用いて，ランソプラゾールの併用が entrectinib の曝露量に及ぼす影響を評価した。Entrectinib をランソプラゾールとの併用で投与したとき，entrectinib の曝露量の平均値が単独投与時と比較して約20～40%減少した（それぞれ F2B 及び F2A 製剤の結果）。Entrectinib を食後に投与したとき，いずれの製剤でもランソプラゾール併用による entrectinib の曝露量に対する影響はわずかであった。ただし，F2A 製剤について，食後にランソプラゾールを併用したときの影響を評価した際，同一の被験者を対象としてではなく，並行群間比較により評価されていた点に留意する必要がある。

高脂肪食が entrectinib の曝露量に及ぼす影響を，すべての製剤を用いて検討した。ランソプラゾール併用下では，entrectinib の投与前に高脂肪食を摂取したとき，曝露量に対する影響が最も大きかったのは F1製剤で（約4倍），一定の影響がみられた F2A 及び F2製剤がこれに続き（それぞれ約2倍及び1.5倍），F2B 製剤に対する影響はわずかであった（1.2倍未満）。ランソプラゾール非併用下では，F2A 及び F2B 製剤の吸収に対する高脂肪食の影響はわずかであり，曝露量の増加は，いずれの製剤でも約30%であった。新たな製剤である F2A 及び F2B 製剤では，F1製剤と比較して高脂肪食の影響が全体として著しく減少したが，ランソプラゾール併用下での F2B 製剤の吸収に及ぼす高脂肪食の影響は同一の被験者で評価していない。

F2A 及び F2B 製剤をランソプラゾール非併用下で評価したところ，食後及び空腹時のいずれの条件でも曝露量は概ね同程度であった。

全体として，各種製剤をランソプラゾールと併用し，空腹時及び食後に投与したとき，F1製剤を用いたときの曝露量が最も少なかった。ランソプラゾール併用下で食後に投与したとき，すべての製剤が概ね同様の曝露量を示した。しかしながら，ランソプラゾール併用下で空腹時に投与したとき，F2B，F2A 及び F2の各製剤による entrectinib の曝露量は，F1製剤と比較して309%，92%及び207%高かった。F2A 製剤と F2B 製剤の相対的性能をランソプラゾール併用下で比較したところ，食後では両製剤の曝露量は同程度であったが，F2B 製剤を空腹時投与した時の曝露量は，F2A 製剤よりも113%高かった。

2) 安全性結果：

① パート1：

本治験のパート1で死亡及び SAE は発生せず，有害事象が原因で参加を中止した被験者もいなかった。全体で，16例（67%）に合計84件の TEAE が発現した。いずれの試験治療でも，事

象の大半（76件［90%］）は entrectinib の投与後の Day 4以降に認められていた。有害事象の重症度は，77件が軽度で，7件が中等度であった。高頻度に認められた有害事象は，被験者の54%で報告された口の錯感覚，38%で報告された味覚異常及び21%で報告された便秘であった。上記以外の有害事象が認められた被験者の割合は，いずれも17%以下であった。有害事象9件が，治験責任医師によって entrectinib 及びランソプラゾールの両方に関連していると判断され，48件は entrectinib のみ，14件はランソプラゾールのみに関連しているとされ，13件はいずれの薬剤とも関連しないとされた。

② パート2：

本治験のパート2で死亡及び SAE は発生せず，有害事象が原因で参加を中止した被験者もいなかった。全体で，18例（75%）に合計107件の TEAE が発現した。いずれの試験治療でも，事象の大半（104件［97%］）は entrectinib の投与後の Day 4以降に認められていた。有害事象の重症度は，98件が軽度で，9件が中等度であった。高頻度に認められた有害事象は，それぞれ被験者の38%で報告された口の錯感覚及び頭痛並びにそれぞれ21%で報告された味覚異常及び便秘であった。上記以外の有害事象が認められた被験者の割合は，いずれも17%以下であった。有害事象1件が，治験責任医師によって entrectinib 及びランソプラゾールの両方に関連していると判断され，78件は entrectinib のみ，3件はランソプラゾールのみに関連しているとされ，25件はいずれの薬剤とも関連しないとされた。

③ パート3：

本治験のパート3で死亡及び SAE は発生せず，有害事象が原因で参加を中止した被験者もいなかった。全体で，21例（88%）に合計180件の TEAE が発現した。いずれの試験治療でも，事象の大半（132件［73%］）は entrectinib の単独投与後（ランソプラゾールなし）に認められていた。有害事象の重症度は，180件中167件が軽度で，13件が中等度であった。高頻度に認められた有害事象は，被験者の58%で報告された便秘，54%で報告された口の錯感覚並びにそれぞれ25%で報告された味覚異常及び筋肉痛であった。上記以外の有害事象が認められた被験者の割合は，いずれも21%以下であった。有害事象9件が，治験責任医師によって entrectinib 及びランソプラゾールの両方に，148件は entrectinib のみに関連していると判断され，23件はいずれの薬剤とも関連しないとされた。

(18) 結論：

- 種類の異なる複数の製剤を使用して，食後又は空腹時に，単独で又はランソプラゾールとの併用で単回投与を行ったとき（オンダンセトロンの前投薬後），全体として etrectinib 800 mg は安全であり，本治験で対象とした健康成人被験者における忍容性は概ね良好であった。
- 製剤の種類にかかわらず，多くの場合 entrectinib は投与の0.5時間後から血漿中に検出され，求めた半減期は1日1回の用法を支持した。高脂肪食及びランソプラゾールの併用はいずれも，各 entrectinib 製剤の T_{max} を遅延させたが，曝露量への影響には製剤間で差があった。
- 全体として，F1製剤投与後の entrectinib の曝露量は，より新規の製剤と比較して最も低かった。また，F2A 及び F2B 製剤では，F1製剤と比べて，曝露量と食事の影響に関する被験者間のばらつきが大幅に減少した。
- F2A 及び F2B 製剤を空腹時に投与したとき，ランソプラゾールの併用により曝露量が20～40%減少したが，entrectinib を食後に投与したときには，ランソプラゾールの併用による影響はほとんど認められなかった。
- ランソプラゾールの併用下で entrectinib 投与前に高脂肪食を摂取したとき，曝露量に対する影響は F1製剤が最も大きく，曝露量に一定の増加を認めた。F2A 及び F2製剤がこれに続き，F2B 製剤の曝露量の増加はわずかであった。ランソプラゾール非併用下では，F2A 及び F2B 製剤とも，高脂肪食の影響はわずかであった。

- Entrectinib を単回投与したとき，その活性代謝物 M5の総曝露量は，未変化体の曝露量の約25～40%であった。

(19) 報告書作成日：
[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.2 RXDX-101-07試験

(1) 試験の標題：
健康成人男性被験者を対象として entrectinib の新規製剤3種類及び F2A 製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する，非盲検，ランダム化，単回投与，5期，比較試験

(2) 治験責任医師：
[redacted]

(3) 実施医療機関：
[redacted]
[redacted]
[redacted]USA

(4) 結果の公表（参考文書）：
該当なし

(5) 試験期間：
最初の被験者の組入れ：2017年2月16日
最後の被験者の試験完了：2017年6月28日

(6) 開発相：
第 I 相

(7) 目的：
1) 主要目的
健康成人男性被験者に entrectinib の各製剤を空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（F05，F06又は F07製剤と F2A 製剤の比較）を評価する。

2) 副次目的
健康成人男性被験者に entrectinib の各製剤（F05，F06，F07及び F2A 製剤）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3) 探索的目的
空腹時又は食後（高カロリー高脂肪食）に entrectinib の各製剤（F05，F06，F07及び F2A 製剤）を単回経口投与したときの食事の影響を評価する。

(8) 方法：
本治験は，空腹時及び食後条件で行う非盲検，ランダム化，4投与順序，5期試験であった。

第1期の Day 1に，被験者を4種類の投与順序のいずれかにランダム割付けした。健康成人男性被験者48例を組み入れ，各投与順序に12例を割り付けた。

第1期の Day 1における entrectinib の初回投与前28日以内に，被験者のスクリーニングを行った。

第1期から第4期までは，すべての被験者に対して4種類の entrectinib 製剤（F05，F06，F07又は F2A 製剤）のうち1種類を単回経口投与した。第5期には，高脂肪高カロリー食の摂取開始30分後に，ランダム割付け手順で指定された1種類の entrectinib 製剤を被験者に単回経口投与した。各期の Day 1における entrectinib 投与後，entrectinib 及びその代謝物 M5を測定するための PK 試料の採取を120時間後まで行った。

各期の Day 1における entrectinib 投与の約30～45分前に，予防的制吐剤としてオンダンセトロン16 mg を水なしで単回投与した。治験責任医師が必要と判断する場合は，entrectinib 投与の約8～12時間後にもオンダンセトロンを投与した。

Entrectinib の投与の合間には，9日間以上の休薬期間を設けた。

治験期間中は，複数回の臨床所見及び臨床検査を通じて安全性を確認した。治験薬の最終投与から約14日後に，実施医療機関は最後の治験来院以降に有害事象が発現したかどうかを確認するために，施設の標準的な手順に従ってすべての被験者に連絡を取ることを試みた（治験への参加を早期中止した被験者を含む）。

治験薬の投与を中止した被験者の補充は行わなかった。

(9) 被験者数（予定数及び解析対象数）：
合計48例の被験者を治験に組み入れ，47例が治験を完了した。安全性解析では48例を対象とした。

(10) 診断及び主な選択基準：
本治験に組み入れた被験者は，いずれも正常な健康な志願者であると治験責任医師によって判断され，すべての選択基準を満たすとともに，いずれの除外基準にも抵触しなかった。

(11) 被験薬，用量，投与期間，投与方法，バッチ番号：
F05製剤（ロット番号：[redacted]），F06製剤（ロット番号：[redacted]）及び F07製剤（ロット番号：[redacted]）を被験薬とし，entrectinib の200 mg カプセル剤として提供した。オンダンセトロンは，[redacted]（又は同等のジェネリック製品）[redacted]（ロット番号：[redacted]）として提供した。

Entrectinib は，必ず約240 mL の水とともに経口投与した。第1期から第4期までのすべての entrectinib 投与は，一晩絶食後に行った。第5期には，食後に entrectinib を経口投与した（高脂肪高カロリー食の摂取開始30分後）。

Entrectinib によって悪心及び嘔吐が生じる可能性を軽減するため，すべての被験者に対し，entrectinib 投与の約30～45分前にオンダンセトロン16 mg（[redacted]）を水なしで単回投与した。治験責任医師又はその指名する者が必要と判断する場合は，entrectinib 投与の約8～12時間後にもオンダンセトロンを投与した。

(12) 投与期間：

第1期の Day 1における entrectinib の初回投与前28日以内に，被験者のスクリーニングを行った。5つの投与期間を設定し，各投与の合間には9日間の休薬期間を設けた。

(13) 対照薬，用量，投与期間，投与方法，バッチ番号：

F2A 製剤（ロット番号：[redacted]）を対照薬とし，entrectinib 200 mg カプセル剤として提供した。

F2A 製剤は，約240 mL の水とともに経口投与した。第1期から第4期までの F2A 製剤投与は，一晩絶食後に行った。第5期には，食後に F2A 製剤を経口投与した（高脂肪高カロリー食の摂取開始30分後）。

(14) 評価基準：

1) 薬物動態：

PK パラメータは，Ignyta, Inc.の標準業務手順書 SOP.DDV.011「薬物動態パラメータ及び毒性学的パラメータの算出」及び薬物動態統計解析計画書に従い，単回投与ノンコンパートメントモデルを用いて算出した。

Entrectinib について以下の血漿 PK パラメータを算出した：T_{max}，C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$，0から最終濃度確認時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{last}），AUC_{inf}，C_{24h}，CL/F，V_z/F，$t_{1/2}$。M5について以下の血漿 PK パラメータを算出した：T_{max}，C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{24h}，$t_{1/2}$，並びに未変化体に対する C_{max} 及び AUC_{inf} の比。

2) 安全性：

臨床検査，バイタルサイン，眼科学的検査，12誘導心電図及び有害事象に基づき安全性を評価した。

(15) 統計学的手法：

1) 薬物動態：

PK 解析は，Ignyta, Inc.が薬物動態統計解析計画書（安全性解析計画書とは別に作成）に従って実施した。

生物学的同等性は，幾何平均値の比（90%信頼区間［90%CI］）を用いて評価した。統計学的評価は，対数変換した（自然対数の）変数（C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}）に基づき，Phoenix® WinNonlin®ソフトウェアの Bioequivalence Wizard を使用して行った。

2) 安全性：

推測統計学的な解析は行わなかった。

(16) 要約―結論

1) 薬物動態結果：

Entrectinib は迅速に吸収され，投与の0.5時間後から検出可能となり，T_{max} の中央値は3～5時間であった。Entrectinib の血漿中濃度は，半減期の平均値が約17～20時間であり，1日1回という投与スケジュールを支持した。Entrectinib の一部は活性代謝物 M5に変換され，M5の T_{max} の中央値は投与後4～6時間の間であった。AUC_{inf} を指標とした M5の曝露量は，entrectinib の曝露量の約25～28%であり，M5の平均消失半減期は35～45時間と推定された。

統計学的評価から，空腹時に投与したときに F2A 製剤と3種類の製剤（F05，F06又は F07）が生物学的に同等であることが認められ，幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80～125%の範囲に収まっていた。探索的な知見を得るために，F2A 製剤と3種類の製剤（F05，F06又は F07）を食後投与した場合についても検討した。食後投与時の曝露量（AUC_{inf}）は F2A 製剤と3種類の製剤とで同程度であり，F05，F06及び F07製剤の相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ92%，118%及び105%であった。

表 2.7.6.1.2-1 F2A 製剤に対する F05，F06及び F07製剤の相対的バイオアベイラビリティの統計学的評価

食事	被験薬(N)/対照薬(N)[a]	PK パラメータ	幾何 LSM[b]		幾何 LSM の比（F0X/F2A）（%）		
			F0X[c]	F2A	比	90%CI (下限)	90%CI (上限)
空腹時	F05 (48)/F2A (48)	C_{max} (nM/L)	2050	2240	91.4	85.8	97.3
		AUC_{last} (nM/L•h)	49700	53600	92.7	87.0	98.8
		AUC_{inf} (nM/L•h)	50500	54500	92.6	86.9	98.8
	F06 (48)/F2A (48)	C_{max} (nM/L)	2120	2240	94.7	88.9	101
		AUC_{last} (nM/L•h)	50900	53600	94.9	89.1	101
		AUC_{inf} (nM/L•h)	51800	54500	95.0	89.1	101
	F07 (48)/F2A (48)	C_{max} (nM/L)	2210	2240	98.7	92.7	105
		AUC_{last} (nM/L•h)	53700	53600	100	93.9	107
		AUC_{inf} (nM/L•h)	54600	54500	100	94.0	107

[a] 被験薬：被験製剤 F05，F06又は F07。対照薬：対照製剤 F2A。N：解析の対象とした被験者数。
[b] LSM：最小二乗平均値。
[c] F0X：F05，F06又は F07製剤。
[d] 被験者26は第5期（試験治療 H，F05食後投与）に参加しなかった。
[5.3.1.1-2 薬物動態報告書 In-Text Table 7を改変]

高脂肪，高カロリー食の食後投与時の場合，空腹時投与と比較して F2A 及び F07製剤では食事の影響が認められず，F05及び F06製剤ではわずかな影響が認められた。高脂肪，高カロリー食の摂取後投与時の場合，いずれの製剤でも最高濃度到達時間（T_{max}）が2時間程度遅くなったが，この遅延の統計学的有意性は評価しなかった。

表 2.7.6.1.2-2 Entrectinib の薬物動態に対する食事の影響の統計学的評価

製剤	N	PK パラメータ	幾何 LSM[a]		幾何 LSM の比（食後/空腹時）（%）		
			食後	空腹時	比	90%CI（下限）	90%CI（上限）
F2A	12	C_{max} (nM/L)	2290	2550	90.1	83.6	97.1
		AUC_{last} (nM/L•h)	60100	65400	92.0	82.5	102
		AUC_{inf} (nM/L•h)	60900	66700	91.4	81.8	102
F05	11[b]	C_{max} (nM/L)	2360	2150	110	98.0	123
		AUC_{last} (nM/L•h)	55300	49000	113	99.9	127
		AUC_{inf} (nM/L•h)	55800	49400	113	99.9	128
F06	12	C_{max} (nM/L)	2570	2380	108	92.4	126
		AUC_{last} (nM/L•h)	70800	66200	107	91.8	124
		AUC_{inf} (nM/L•h)	72100	67200	107	92.2	125
F07	12	C_{max} (nM/L)	2370	2420	97.7	88.0	109
		AUC_{last} (nM/L•h)	63000	62600	101	90.4	112
		AUC_{inf} (nM/L•h)	64200	63900	101	90.0	112

[a]LSM：最小二乗平均値。[b] 被験者26は第5期（試験治療 H，F05食後投与）に参加しなかった。

[5.3.1.1-2 薬物動態報告書 In-Text Table 8を再掲]

2) 安全性結果：
本治験で死亡及び重篤な有害事象（SAE）は発生せず，有害事象が原因で治験参加を中止した被験者もいなかった。全体では，治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）合計154件が35例（73%）で報告され，試験治療 A 後に18例で，試験治療 B 後に25例で，試験治療 C 後に23例で，試験治療 D 後に16例で，治験治療 E 後に5例で，試験治療 F 後に2例で，試験治療 G 後に4例で，試験治療 H 後に3例で TEAE が発現した。すべての試験治療を合わせて最も高頻度に認められた有害事象は，それぞれ16例（33%）で報告された軽度の口の感覚鈍麻及び軽度の口の錯感覚であり，味覚異常（14例［29%］），下痢及び頭痛（各5例［10%］）がこれに続いた。有害事象の重症度は，149件が軽度で，5件が中等度であった。有害事象106件が治験責任医師によって治験薬と関連している可能性が高いと判断され，10件がおそらく関連あり，11件が関連しているかもしれないとされ，27件は関連している可能性が低い又は関連していないと判断された。

(17) 結論：
- 検討した3種類の新規 entrectinib 製剤（F05，F06及び F07製剤）はいずれも，空腹時条件下で F2A 製剤と生物学的に同等であった。
- 探索的解析から，食後投与時（高脂肪高カロリー食）の曝露量は，F2A 製剤と3種類の製剤（F05，F06又は F07製剤）で同程度であった。
- いずれの製剤でも，食事の影響はわずかであった（曝露量の変化が15%未満）。
- 健康成人男性被験者において，entrectinib の各製剤（F05，F06，F07及び F2A 製剤）の単回経口投与は安全であり，忍容性は概ね良好であると考えられた。

(18) 報告書作成日：
[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.3 RXDX-101-06試験

(1) 試験の標題：
健康成人男性を対象として entrectinib のカプセル剤に対する顆粒剤の相対的バイオアベイラビリティを検討する非盲検，単回投与，4期試験

(2) 治験責任医師及び実施医療機関：
[redacted]USA）

(3) 結果の公表（参考文書）：
該当なし

(4) 試験期間：
最初の被験者の組入れ：2017年10月17日
最後の被験者の試験完了：2017年12月31日

(5) 開発相：
第 I 相

(6) 目的：
本治験の主要目的は，健康成人男性に RXDX-101-SLD-01-400製剤（F400顆粒剤）及び F1カ

プセル製剤を食後に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを比較評価する。

副次目的は，健康成人男性に対して F400顆粒剤を空腹時又は食後にヨーグルトとともに又は直接口腔内に投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価すること，並びに（F400［顆粒剤］及び F1カプセル製剤）単回経口投与の安全性，忍容性及び嗜好性を検討する。

(7) 方法：

本治験は，第 I 相，単施設，2コホート試験であった。各コホートは，非盲検，4期，4回投与の試験として個別に実施した。米国の実施医療機関1施設で，16例の被験者を本治験に組み入れた。各コホートに8例をランダム割付けした。各被験者は，いずれか1つのコホートのみに参加した。

各コホートの第1期の Day 1における entrectinib の初回投与前28日以内に，被験者のスクリーニングを行った。それぞれのコホートで，各期の Day 1に entrectinib（F400顆粒剤又は F1カプセル製剤）を単回投与し，その後，PK 評価のための試料採取を120時間にわたり行った。治験の各期の合間には，9日間以上の休薬期間を設けた。

本治験では entrectinib による以下の試験治療を評価した。
試験治療 A：Entrectinib 400 mg（F400顆粒剤）をヨーグルトとともに単回経口投与（食後）
試験治療 B：Entrectinib 600 mg（F400顆粒剤）をヨーグルトとともに単回経口投与（食後）
試験治療 C（対照薬）：Entrectinib 600 mg（200 mg の F1カプセル製剤 × 3カプセル）を単回経口投与（食後）
試験治療 D：Entrectinib F400顆粒剤600 mg をヨーグルトとともに単回経口投与（空腹時。中間 PK 解析後に当初計画していた F400顆粒剤800 mg から減量）
試験治療 E：Entrectinib 400 mg（F400顆粒剤）を直接口腔内に単回経口投与（食後）
試験治療 F：Entrectinib F400顆粒剤600 mg を直接口腔内に単回経口投与（空腹時。中間 PK 解析後に当初計画していた F400顆粒剤800 mg から減量）

コホート1の第1期，第2期及び第3期では，それぞれ試験治療 A，B 及び C に従って治験薬を投与した。コホート2の第1期，第2期及び第3期では，それぞれ試験治療 E，C 及び B に従って治験薬を投与した。中間 PK 解析後，コホート1では試験治療 D に，コホート2では試験治療 F に従って引き続き第4期を行うか，中間 PK 解析をもって治験を終了するかを治験依頼者が判断することとした。F400顆粒剤400 mg 又は600 mg 投与後の血漿中曝露量が F1カプセル製剤600 mg 投与後の血漿中曝露量と同程度でない場合，F400顆粒剤を第4期で評価することとした。第4期で用いる用量は，いずれのコホートでも F400顆粒剤800 mg と計画したが，この用量は中間 PK 解析の結果に応じて増量又は減量することとした。

F400顆粒剤400 mg 又は600 mg（コホート1では試験治療 A 及び B，コホート2では試験治療 E 及び B）投与後の entrectinib の曝露量を明らかにするため（0時点から24時間までの濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}24}$］，0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積［AUC_{inf}］及び最高血漿中濃度［C_{max}］で評価），また，F400顆粒剤400 mg 又は600 mg の曝露量が F1カプセル製剤600 mg（試験治療 C）投与後の曝露量と同程度かどうかを確認するため，各コホートにおける PK 評価の中間解析を [redacted] が実施した。

両コホートの中間解析の結果に基づき，引き続き第4期を行うこと，試験治療 D（コホート1）及び試験治療 F（コホート2）の F400顆粒剤の用量を600 mg に引き下げることを決定するとともに，食事の影響を評価した。

各治療の F400顆粒剤の投与時には，味，質感，嚥下性など嗜好性に関する質問を被験者に必ずした。

各期の Day 1では，午前中に予定された entrectinib 投与の30分前まで，各被験者に一晩（10時間以上）絶食することを求めた。投与の30分前に，小児の標準的な朝食に相当する食事を被験者に与え，30分以内にすべて摂取させた。本治験で用いた小児の標準的な朝食に相当する食事は，約250 ± 50 kcal で，カロリー全体の25～30%が脂質によるものであった。第4期の Day 1には，各被験者には一晩（10時間以上）絶食することを求め，entrectinib を直接又は投与媒体とともに空腹時投与してもよいとした。Entrectinib 投与後は，被検者は4時間以上絶食した。

全治験期間を通して，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図の反復検査，理学的検査及び眼科学的検査に基づき安全性を評価した。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：
実施医療機関1施設で被験者16例(1コホートにつき8例）の組入れを予定した。実際に組み入れた被験者は，1施設で16例であった。

(9) 診断及び主な選択基準：
主な選択基準は，健康な成人男性，年齢18～55歳，複数個のカプセル剤を嚥下できることであった。

(10) 被験者の内訳：
合計16例の被験者を治験に組み入れ，2つのコホートのいずれかにランダム割付けした。16例全例が治験を完了した。

(11) 主な人口統計学的特性：
16例全例が男性であった。被験者の大半が白人（87.5%），とヒスパニック系又はラテン系であった（81.3%）。被験者の平均年齢は35.4歳で，体格指数（BMI）の平均値は28.4 kg/m^2であった。

(12) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：
本治験では，entrectinib 製剤として F400顆粒剤400 mg/g（ロット番号160173）及び F1カプセル製剤200 mg（ロット番号：N1600724）を経口投与して検討した。

(13) 投与期間：
第1期の Day 1における entrectinib の初回投与前28日以内に，被験者のスクリーニングを行った。それぞれ約1日間の4つの投与期間を設定し，各投与の合間には9日間の休薬期間を設けた。

(14) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：
オンダンセトロン（ロット番号：[redacted] 社製造）を，[redacted]として提供した。

(15) 評価項目：
1) 薬物動態：
自然対数（ln）変換した entrectinib の PK パラメータ $AUC_{0\text{-}24}$，AUC_{inf}及び C_{max} の解析で求めた最小二乗平均値（LSM）の比を評価した。

最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），半減期（$t_{1/2}$），見かけ上の総クリアランス（CL/F）及び見かけ上の分布容積（Vz/F）も，PK パラメータとして適宜算出した。検討した代謝物について，PK パラメータとして AUC_{0-24}，AUC_{inf}，C_{max}，T_{max} 及び $t_{1/2}$を適宜算出した。

2) 安全性：
安全性及び忍容性の評価項目として，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図の反復検査，理学的検査及び眼科学的検査を用いた。

3) 嗜好性：
entrectinib の味，質感及び全般的な印象に関する質問を通じて嗜好性を評価した。

(16) 統計学的手法：
1) 解析対象集団：
PK 解析対象集団：評価可能な PK プロファイルを有するすべての被験者を PK 解析対象集団に含めた。この集団のより詳細な定義は，別途作成した PK 統計解析計画書に記載している。
安全性解析対象集団：いずれかの etrectinib 製剤を少なくとも1回投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

2) 統計学的解析：
安全性解析：
安全性解析では，安全性及び忍容性を評価した。組み入れた被験者から安全性，忍容性及び嗜好性に関して得られたすべての臨床データを，被験者ごと，かつ評価時点ごとに時系列順で一覧にした。このデータには，再検査，予定外の検査，参加の早期中止も含まれている。安全性データの集計は，安全性解析対象集団を対象とした。推測統計学的な解析は行わなかった。

(17) 結果の要約：
1) 薬物動態結果：
食後又は空腹時に F400顆粒剤を単回経口投与したとき，同用量（600 mg）の F1カプセル製剤と類似した PK プロファイルを示した。統計学的評価から，ヨーグルトとともに投与した F400顆粒剤600 mg は，食後条件下での F1カプセル製剤600 mg と生物学的に同等であることが認められ，幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80～125%の範囲に収まった。

製剤の種類にかかわらず，entrectinib は投与の30分後から血漿中に検出され，T_{max} の中央値は投与後2～5時間であった。空腹時投与又は用量400 mg では，概して T_{max} が早かった（投与後2～3時間）。Entrectinib の血漿中濃度は，$t_{1/2}$のが約18～20時間（平均値）であり，1日1回という投与スケジュールを支持した。経口投与後，entrectinib の一部は活性代謝物 M5に変換された。AUC_{inf} を指標とした M5の曝露量は，entrectinib の曝露量の約23～35%であった。

表 2.7.6.1.3-1 食後条件下における entrectinib F1カプセル製剤に対する F400顆粒剤の相対的バイオアベイラビリティの統計学的評価

被験薬	対照薬	PK パラメータ	幾何 LSM		幾何 LSM の比 (F400/F1) (%)		
			F400	F1	比	90%CI（下限）	90%CI（上限）
試験治療 B 併合コホート（F400顆粒剤600 mg をヨーグルトと食後投与，16例）	試験治療 C 併合コホート（F1 カプセル製剤600 mg を食後投与，16例）	C_{max} (nM/L)	2990	2900	103	96.9	109
		AUC_{last} (nM/L•hr)	77400	69300	112	105	119
		AUC_{inf} (nM/L•hr)	78700	70100	112	105	120

AUC_{inf}：0時点から無限時間までの濃度–時間曲線下面積，AUC_{last}：0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度–時間曲線下面積，CI：信頼区間，C_{max}：最高血漿中薬物濃度，F1：entrectinib F1カプセル剤，F400：entrectinib F400顆粒剤，LSM：最小二乗平均値。

[5.3.1.1-3 Table 6を再掲]

本治験は，投与媒体及び食事が F400顆粒剤投与時の entrectinib の PK に及ぼす影響を評価するための検出力を備えていなかったが，投与媒体（ヨーグルト）が食後条件下で F400顆粒剤投与時の曝露量に影響する可能性は低いこと（400 mg），一方で F400顆粒剤を空腹時に投与するときは曝露量がわずかに（約9%）増加する可能性があること（600 mg）が統計学的評価で認められた。小児の標準的な食事を投与前に摂取したとき，F400顆粒剤投与時の曝露量は，F400顆粒剤をヨーグルトとともに空腹時投与した際の曝露量と比較して約21%増加した。

食後投与（ヨーグルトとともに）した際の F400顆粒剤投与時の曝露量は，400～600 mg の用量で用量依存性に増加した。PK に関する結果の詳細は，別途 PK 報告書に記載した。

2) 安全性結果：

本治験で死亡及び重篤な有害事象（SAE）は発生せず，有害事象が原因で治験参加を中止した被験者もいなかった。全体では，軽度の有害事象19件が7例（43.8%）で報告され，有害事象が認められた被験者の大半（4例，50.0%）で試験治療 A 後に事象が発現していた。高頻度に認められた有害事象は，全被験者の37.5%（16例中6例）で報告された口の錯感覚であり，いずれの事象も治験薬と関連している可能性が高いと考えられた。本治験では，臨床検査，バイタルサイン，心電図及び眼科学的検査に，試験治療に関連する特筆すべき傾向は認められなかった。

3) 嗜好性結果：

味及び質感に関して，1（非常に悪い）から5（非常に良い）までの5段階の尺度を用いて治験薬の嗜好性に関する質問票への回答を評価したところ，平均スコアはそれぞれ3.2及び3.3であり，全般的な嗜好性は良くも悪くもないと評価された。試験治療及びコホートを問わず，質問票に対する被験者の回答の大半で，entrectinib の味は苦く，後味が残るとされた（回答47件中29件）。多くの被験者が，質感について「舌触りが悪い」（回答47件中33件），「ざらつく」（回答47件中24件）と感じた。試験治療 F（顆粒剤を直接口腔内に投与）は，ほかの試験治療と比較して，味及び質感の点で望ましくないと考えられた。

(18) 結論：

食後又は空腹時に F400小児用顆粒剤を単回経口投与したときの PK プロファイルは，同用量の F1カプセル製剤を投与した場合と同様であった。食後条件下で，ヨーグルトとともに投与

した F400顆粒剤（600 mg）と F1カプセル製剤（600 mg）は生物学的に同等であることが確認された。投与媒体（ヨーグルト）が食後条件下で F400顆粒剤投与時の曝露量に影響する可能性は低いが（400 mg），F400顆粒剤を空腹時に投与するときは曝露量がわずかに（約9%）増加する可能性がある（600 mg）。F400顆粒剤をヨーグルトとともに食後に投与した場合の曝露量は，400～600 mg の用量で用量依存的に増加した。

本治験で対象とした健康成人男性被験者で，空腹時又は食後にヨーグルトとともに又は直接口腔内に単回経口投与した F400顆粒剤400 mg 又は600 mg は安全であり，忍容性も良好であった。本治験で対象とした健康成人男性被検者で，食後に行った F1カプセル製剤 600 mg の単回経口投与は安全であり，忍容性も良好であった。

Entrectinib の嗜好性に関する質問票の回答の平均値は，全般的な嗜好性が良くも悪くもないと被験者が評価したことを示している。試験治療 F（顆粒剤を直接口腔内に投与）は，ほかの試験治療と比較して，味及び質感の点で望ましくないと考えられた。

(19) 報告書作成日：
[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.4 RXDX-101-08試験

(1) 試験の標題：
健康成人男性を対象として F06製剤の相対的バイオアベイラビリティに[redacted]が及ぼす影響を検討する非盲検，ランダム化，2期，単回投与試験

(2) 治験責任医師及び実施医療機関：
[redacted] USA）

(3) 結果の公表（参考文書）：
該当なし

(4) 試験期間：
最初の被験者の組入れ：2017年10月12日
最後の被験者の試験完了：2017年12月14日

(5) 開発相：
第 I 相

(6) 目的：
本治験の主要目的は，健康成人男性に F06製剤ロット A と F06製剤ロット B を空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを比較評価する。

副次目的は，健康成人男性に F06製剤ロット A 及び F06製剤ロット B を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

(7) 方法：
本治験は，健康男性を対象として，F06製剤ロット A（[redacted]で製造）と F06製剤ロット B（[redacted]で製造）の相対的バイオアベイラビリティを評価するため空腹時条件下で実施した，非盲検，ランダム化，2期，2群クロスオーバー試験である。

第1期 Day 1に先立つ28日以内に，被験者のスクリーニングを行った。第1期の Day 1に，2種類の投与順序，すなわち第1期の F06製剤ロット A 投与に続いて第2期に F06製剤ロット B を投与する順序と，第1期の F06製剤ロット B 投与に続いて第2期に F06製剤ロット A を投与する順序のいずれかに被験者をランダム割付けした。

各期の Day 1に entrectinib（F06製剤ロット A 又は F06製剤ロット B）を単回経口投与し，その後，PK 評価のための試料採取を120時間にわたり行った。

各期の Day 1における entrectinib 投与の約30～45分前に，予防的制吐剤としてオンダンセトロン16 mg を水なしで単回投与した。治験責任医師又はその指名する者が必要と判断する場合は，entrectinib 投与の約8～12時間後にもオンダンセトロンを投与した。

各期の entrectinib 投与の合間には，9日間以上の休薬期間を設けた。

治験期間中は，臨床所見及び臨床検査を通じて安全性を確認した。

各期とも，被験者は Day −1の臨床研究部門（CRU）が指定した時刻から，48時間後の採血かつ／又は試験手順が行われるまで入院させた。また，治験イベントフローチャートに記載されている試験手順を行うために，被験者を来院させた。いずれの場合でも，治験責任医師又はその指名するものが必要と判断する場合は，被験者は上記の期間よりも長く CRU 内に留まることを求められた。

投与の合間の休薬期間は，実施医療機関の判断に従い被験者を収容しなかった。

治験薬の最終投与から約14日後に，CRU の職員は最後の治験来院以降に有害事象が発現したかどうかを確認するために，治験薬が少なくとも1回投与されたすべての被験者に連絡を取ることを，施設の標準的な手順に従って試みた（治験への参加を早期中止した被験者を含む）。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：
実施医療機関1ヵ所で24例（各投与順序12例）の組入れを予定した。実際に組み入れた被験者は24例であった。

(9) 診断及び主な選択基準：
主な選択基準は，健康で喫煙歴のない成人男性，年齢18～55歳，複数個のカプセル剤を嚥下できることであった。

(10) 被験者の内訳：
合計24例の被験者を治験に組み入れ，2種類の投与順序のいずれかにランダム割付けした。24例全例が治験を完了した。

(11) 主な人口統計学的特性：
24例全例が男性であった。被験者の大半が白人（92%）とヒスパニック系又はラテン系であった（79%）。被験者の平均年齢は35.4歳で，体格指数（BMI）の平均値は28.034 kg/m^2であった。

(12) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：

本治験で検討した entrectinib 製剤は，いずれも力価200 mg の F06経口カプセル剤であった。F06製剤ロット A のロット番号は[redacted]，F06製剤ロット B のロット番号は [redacted]であった。ロット B は[redacted]で製造し，ロット A はその[redacted]で製造した。

(13) 投与期間：
スクリーニングから追跡調査まで，各被験者の本治験への参加期間は約4週間であった。

(14) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：
該当なし

(15) 評価項目：
1) 薬物動態：
PK パラメータのデータは [redacted]（以下，[redacted]）が評価し，別途作成した PK 報告書に記載した。Entrectinib について以下の血漿 PK パラメータを適宜評価した：0時点から投与後24時間までの濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-24}），0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度–時間曲線下面積（AUC_{last}），0時点から無限時間までの濃度–時間曲線下面積（AUC_{inf}），見かけ上の総クリアランス（CL/F），血漿中の最高薬物濃度（C_{max}），投与後24時間に測定した分析物の血漿中濃度（C_{24h}），濃度データが得られた最終時点（T_{last}），最高血漿中濃度に到達するまでの時間（T_{max}），半減期（$t_{1/2}$），見かけ上の分布容積（V_z/F），見かけ上の終末相の一次消失速度定数（λ_z）及び AUC_{last} からの推定で求めた AUC_{inf} に対する比率（$\%AUC_{extrap}$）。

2) 安全性：
安全性に関する変数として，臨床検査，眼科学的検査，バイタルサイン，12誘導心電図及び有害事象を評価した。

(16) 統計学的手法：
1) 解析対象集団：
PK 解析対象集団：評価可能な PK プロファイルを有するすべての被験者を PK 解析対象集団に含めた。PK 解析対象集団のより詳細な定義は，PK 統計解析計画書及び [redacted] が作成した PK 報告書に示されている。

安全性解析対象集団：Entrectinib を少なくとも1回投与されたすべての被験者を安全性評価の対象とした。

2) 統計学的解析：
① PK 解析：
PK 統計解析計画書に従って評価した PK パラメータが，別途 [redacted] が作成した PK 報告書に報告されている。

Entrectinib の PK パラメータの個別データ及び要約データは，記述統計量を用いて報告した。

Entrectinib の PK パラメータ AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} は，線形混合効果モデルを用いて解析し，自然対数（ln）変換したデータに基づき，幾何最小二乗平均値（LSM）の比を算出した。これらの PK パラメータについて，幾何 LSM の比の90%信頼区間を求めた。

ln 変換した entrectinib の AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} について，LSM の比の90%信頼区間が80

～125%の範囲に収まる場合，生物学的同等性の基準を満たしたとみなした。Entrectinib の代謝物である RXDX-101-M5（M5）の PK データは，あくまで参考として示した。

② 安全性解析：
組み入れた被験者から安全性及び忍容性に関して得られたすべての臨床データを，被験者ごと，かつ評価時点ごとに時系列順で一覧にした。このデータには，再検査，予定外の検査，参加の早期中止も含まれている。安全性データの集計は，安全性解析対象集団を対象とした。

推測統計学的な解析は行わなかった。

(17) 結果の要約：
1) 薬物動態結果：
F06製剤ロット A 及び F06製剤ロット B を用いて，entrectinib 600 mg を空腹時に単回経口投与したとき，各ロットにおける entrectinib の PK プロファイルは同様であった。Entrectinib は迅速に吸収され，投与の0.5時間後から検出された。T_{max} の中央値は3.5時間であった。Entrectinib の血漿中濃度は，$t_{1/2}$の平均値が約19時間であり，1日1回という投与スケジュールを支持した。Entrectinib の平均 CL/F は約21～22 L/h であり，平均 V_z/F は約550 L であった。

経口投与後，entrectinib の一部は活性代謝物 M5に変換され，M5の T_{max} の中央値は投与後5時間であった。M5の $t_{1/2}$の平均値は，約37時間と推定された。AUC_{inf} を指標とした M5の曝露量は，entrectinib の曝露量の約32～35%であった。

統計学的評価から，空腹時に投与したときに F06製剤ロット A と F06製剤ロット B が生物学的に同等であることが認められ，幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80～125%の範囲に収まっていた。

PK に関する結果の詳細は，別途 PK 報告書に記載されている。

2) 安全性結果：
本治験で死亡及び重篤な有害事象（SAE）は発生せず，有害事象が原因で治験参加を中止した被験者もいなかった。本治験全体では，合計17件の軽度の有害事象が9例で報告された。有害事象の発現率は，試験治療間で同程度であった。有害事象10件が治験薬と関連していると治験責任医師によって判断され，7件は関連していないとされた。本治験では，バイタルサイン，心電図及び臨床検査に，試験治療に関連する傾向は認められなかった。

(18) 結論：
[redacted]で製造した F06製剤ロット B 及びその[redacted]で製造した F06製剤ロット A を用いて entrectinib 600 mg を空腹時に単回経口投与したとき，F06製剤ロット B は F06製剤ロット A と生物学的に同等であることが認められた。この結果は，[redacted]が entrectinib 製剤のバイオアベイラビリティ及び性能に影響を及ぼさないことを示している。

本治験で対象とした健康成人男性被検者で，F06製剤ロット A 及び F06製剤ロット B の単回経口投与は概ね安全であり，忍容性も良好であった。

(19) 報告書作成日：
[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.5 RXDX-101-15試験

(1) 試験の標題：

健康成人男性を対象に，2種類の Entrectinib 製剤を空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティ，並びに Entrectinib F06製剤に食事が及ぼす影響を評価する2パート，非盲検，ランダム化，2期，単回投与試験

(2) 治験責任医師及び実施医療機関：

[redacted] USA）

(3) 結果の公表（参考文書）：

該当なし

(4) 試験期間：

最初の被験者の組入れ：2018年2月16日（最初のスクリーニング）

最後の被験者の試験完了：2018年6月6日

(5) 開発相：

第 I 相

(6) 目的：

1) 主要目的：

① パート1：

健康成人男性被験者に entrectinib F06及び entrectinib F2A を空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。

② パート2：

健康成人男性被験者において高脂肪食が単回経口投与する entrectinib F06の PK に及ぼす影響を評価する。

2) 副次目的：

① パート1：

健康成人男性被験者に entrectinib F06及び entrectinib F2A を空腹時に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

② パート2：

健康成人男性被験者に entrectinib F06を食後及び空腹時に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

(7) 方法：

本治験は，臨床試験用の entrectinib F2A 製剤（以下 entrectinib F2A と表記）と比較した実生産向け entrectinib F06製剤（以下 entrectinib F06と表記）の相対的バイオアベイラビリティを評価し（パート1），また，高脂肪高カロリー食が entrectinib F06の PK プロファイルに及ぼす影響を評価する（パート2）ために実施された，第 I 相，2パート，2群クロスオーバー試験である。各パートはそれぞれ1つの2期，非盲検，ランダム化試験として実施された。2つのパートは逐次的に実施された。

各パートに48名の健康な成人男性を組み入れた。被験者はパート1とパート2の両方への参加を許可されたので，全体の登録者数はパート1の被験者数とパート2の被験者数の合計と同じで

はない。13名が両方のパートに参加した。

各パートは2期で構成された。各パートの第1期 Day 1の前28日以内に，被験者のスクリーニングを行った。

1) パート1 － Entrectinib 製剤の比較

本治験のパート1では以下の試験治療を施行した。

- 試験治療 A：Entrectinib F06 600 mg；空腹時
- 試験治療 B：Entrectinib F2A 600 mg；空腹時

第1期の Day 1に，被験者を2種類の投与順序のいずれかへランダムに割付けた。各被験者への投与順序は，1期の試験治療 A の後に2期の試験治療 B（投与順序 AB），又は1期の試験治療 B の後に2期の試験治療 A（投与順序 BA）のいずれかとした。

2) パート2 － 食事の影響の評価

本治験のパート2では以下の試験治療を施行した。

- 試験治療 C：Entrectinib F06 600 mg；空腹時
- 試験治療 D：Entrectinib F06 600 mg；食後

第1期の Day 1に，被験者を2種類の投与順序のいずれかへランダムに割付けた。各被験者への投与順序は，1期の試験治療 C の後に2期の試験治療 D（投与順序 CD），又は1期の試験治療 D の後に2期の試験治療 C（投与順序 DC）のいずれかとした。

3) パート1及び2

各パートの各期の Day 1に entrectinib を単回経口投与し（Hour 0），PK 評価のための試料採取を投与前から投与後120時間に亘り行った。

各期の Day 1における entrectinib 投与の約30分前に，予防的制吐剤としてオンダンセトロン 16 mg を水なしで単回投与した。治験責任医師又はその指名する者が必要と判断する場合は，entrectinib 投与の約8～12時間後にもオンダンセトロンを投与した。

各期の entrectinib 投与の合間には，9日間以上の休薬期間を設けた。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：

実施医療機関1施設で96例（各パート48例；投与順序ごとに24例）の組入れを予定した。パート1の被験者はパート2への組入れも許可されたので，実際の登録数は実施医療機関1施設で83例（各パート48例；パート2にはパート1の被験者13例を含む）であった。

(9) 診断及び主な選択基準：

主な選択基準は，健康で喫煙歴のない成人男性，年齢18～55歳，複数個のカプセル剤を嚥下できること。

(10) 被験者の内訳：

各パート合計48例の被験者を組み入れ，2通りの投与順序のいずれかにランダムに割り付けた。パート1の被験者はパート2への組入れも許可されたので，本治験には合計83例（パート2にはパート1の被験者13例を含む）が登録された。48例全例がパート1を完了した。パート2では3例が治験参加を中止し，45例がパート2を完了した。パート1，パート2を合わせて80例が本治験を完了した。

(11) 主な人口統計学的特性：

83例全例が男性であった。パート1では，被験者の大半が白人（88%）とヒスパニック系又はラテン系であった（73%）。パート2では，被験者の大半が白人（88%）とヒスパニック系

又はラテン系であった（71%）。

パート1の被験者の平均年齢は37.8歳で，体格指数（BMI）の平均値は26.680 kg/m^{2}であった。

パート2の被験者の平均年齢は39.1歳で，BMI の平均値は26.938 kg/m^{2}であった。

(12) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：

本治験で検討した entrectinib 製剤は，F06経口カプセル剤200 mg（ロット番号 [redacted]）及び F2A 経口カプセル剤200 mg（ロット番号 [redacted]）であった。

(13) 投与期間：

各パートの第1期 Day 1の前28日以内に，被験者のスクリーニングを行った。各期の entrectinib の投与の合間には，9日間以上の休薬期間を設けた。各期とも，被験者は Day -1の臨床研究部門（CRU）が指定した時刻から，48時間後の採血かつ／又は試験手順が行われるまで入院させた。

(14) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：

オンダンセトロン（ロット番号：[redacted]，[redacted] 社製造）を，[redacted] として提供した。

(15) 評価項目：

1) 薬物動態：

Entrectinib について以下の血漿 PK パラメータを適宜評価した。

0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}），0時点から最後の採血時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），見かけ上の総クリアランス（CL/F），血漿中の最高薬物濃度（C_{max}），投与後24時間に測定した分析物の血漿中濃度（C_{24h}），濃度データが得られた最終時点（T_{last}），最高血漿中濃度に到達するまでの時間（T_{max}），半減期（$t_{1/2}$），見かけ上の分布容積（V_z/F），見かけ上の終末相の一次消失速度定数（λ_z）及び AUC_{last} からの推定で求めた AUC_{inf} に対する比率（$\%AUC_{extrap}$）。

Entrectinib F06と entrectinib F2A を空腹時に単回経口投与したときの生物学的同等性（パート1），及び高脂肪高カロリー食が F06の曝露量に及ぼす影響（パート2）を評価するために，それぞれのパート内で治療群間の比較を行った。各パートで得られた C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} のパラメータについて，生物学的同等性を評価した。

2) 安全性：

安全性に関する変数として，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図及び眼科学的検査を評価した。

(16) 解析対象集団：

1) PK 解析対象集団：

評価可能な PK プロファイルを有するすべての被験者を PK 解析対象集団に含めた。

2) 安全性解析対象集団：

Entrectinib を少なくとも1回投与されたすべての被験者を安全性評価の対象とした。

(17) 統計学的解析：

1) PK 解析：

PK 統計解析計画書に従って評価した PK パラメータが，別途 [redacted] が作成した PK 報告書に

報告した。

血漿 PK パラメータの収集には，バリデートされた Phoenix WinNonlin®ソフトウェアのバージョン6.4.0.768（Pharsight Corp., CA）を使用した。

Entrectinib の PK パラメータ C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は，線形混合効果モデルを用いて解析し，自然対数（ln）変換したデータに基づき，幾何最小二乗平均値（LSM）の比を計算した。これらの PK パラメータについて，幾何 LSM の比の90%信頼区間を求めた。

ln 変換した entrectinib の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} について，LSM の比の90%信頼区間が80～125%の範囲内である場合に生物学的同等性の基準を満たしたと判断することとした。代謝物である M5の PK データはも参考として示した。

2) 安全性解析：

組み入れた被験者から安全性及び忍容性に関して得られたすべての臨床データを，被験者ごと，かつ評価時点ごとに時系列順で一覧にした。このデータには，再検査，予定外の検査，参加の早期中止も含まれている。安全性データの集計は，安全性解析対象集団を対象とした。推測統計学的な解析は行わなかった。

(18) 結果の要約：

1) 薬物動態結果：

パート1で entrectinib F06及び F2A を空腹時に，パート2で entrectinib F06を空腹時及び食後に，それぞれ600 mg の用量で単回経口投与したとき，F06，F2A のいずれの entrectinib も迅速に吸収され，投与の0.5時間後から検出可能となった。各治療群の entrectinib の T_{max} の中央値は投与後3～5時間の範囲内であった。Entrectinib 濃度は，半減期の平均値が約18～19時間であり，1日1回という投与レジメンを支持していた。パート1及び2における単回経口投与後，entrectinib の一部は活性代謝物（M5）に変換され，測定された M5の曝露量は entrectinib 曝露量の約30%であった。

パート1において，entrectinib F06は F2A と生物学的に同等であることが確認され，幾何平均値の比及びその90%信頼区間は80～125%の範囲内であった。

表 2.7.6.1.5-1 パート1：Entrectinib F2A と Entrectinib F06の相対的バイオアベイラビリティの統計学的評価

被験治療と対照治療	PK パラメータ	幾何 LSM		幾何 LSM の比（試験治療 A/試験治療 B）（%）		
		試験治療		比	90%CI（下限）	90%CI（上限）
		B	A			
試験治療 A（n=48）	C_{max}（nM）	2330	2180	93.3	88.3	98.6
vs.	AUC_{last}（nM•h）	52100	47600	91.4	85.3	97.9
試験治療 B（n=48）	AUC_{inf}（nM•h）	52800	48300	91.4	85.4	97.9

出典：薬物動態報告書

試験治療 A：Entrectinib F06 600 mg；空腹時

試験治療 B：Entrectinib F2A 600 mg；空腹時

AUC_{inf}：0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積，AUC_{last}：0時点から最後の採血時間までの濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中薬物濃度，LSM：最小二乗平均値

[5.3.1.2-2 薬物動態報告書 In-Text Table 9を再掲]

パート2において entrectinib F06を空腹時及び高脂肪高カロリー食摂取後に投与したときの，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の統計学的評価の結果，食事は F06の曝露量に影響を及ぼさないことが示され，幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80～125%の範囲内であった。

表 2.7.6.1.5-2 パート2：食事が Entrectinib F06製剤に及ぼす影響の統計学的評価

被験治療と対照治療	PK パラメータ	幾何 LSM		幾何 LSM の比（試験治療 C/試験治療 D）（%）		
		試験治療		比	90%CI（下限）	90%CI（上限）
		C	D			
試験治療 D（n=45）vs. 試験治療 C（n=45）	C_{max}（nM）	2230	2370	106	98.9	115
	AUC_{last}（nM•h）	49600	57200	115	107	123
	AUC_{inf}（nM•h）	50300	57900	115	107	124

出典：薬物動態報告書
試験治療 C：Entrectinib F06 600 mg；空腹時
試験治療 D：Entrectinib F06 600 mg；食後
AUC_{inf}：0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積，AUC_{last}：0時点から最後の採血時間までの濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中薬物濃度，LSM：最小二乗平均値
[5.3.1.2-2 薬物動態報告書 In-Text Table 10を再掲]

2) 安全性結果：

本治験で死亡及び SAE は認められなかった。全体で，パート1では合計108件の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（軽度［Grade 1］105件，中等度［Grade 2］2件，重度［Grade 3］1件）が48例中33例（69%）で報告された。パート2では合計60件の TEAE（軽度［Grade 1］58件，中等度［Grade 2］2件）が48例中31例（65%）で報告された。TEAE の重症度は両パートとも大半が軽度であった。2例は基準値から外れた臨床検査値を示す臨床検査関連 TEAE のために治験参加を中止した。その内容は，1例が軽度（Grade 1）の血中クレアチンキナーゼ（CK）増加，もう1例は軽度（Grade 1）の血中 CK 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加であった。試験治療後の臨床検査，バイタルサイン又は心電図について，臨床的に重大な傾向はパート1でもパート2でも認められなかった。

(19) 結論：

- Entrectinib F06は F2A と生物学的に同等であることが確認され，幾何平均値の比及びその90%信頼区間は80～125%の範囲内であった。
- Entrectinib F06を空腹時及び高脂肪高カロリー食摂取後に投与したとき，食事は entrectinib F06の曝露量に影響を及ぼさず，幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80～125%の範囲内であった。
- 本治験で対象とした健康成人男性において，entrectinib F06及び entrectinib F2A の空腹時単回経口投与，並びに entrectinib F06の食後及び空腹時単回経口投与は概ね安全であり，忍容性も良好であった。

(20) 報告書作成日：
[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.6 RXDX-101-04試験

(1) 試験の標題：

日本人及び白人の健康成人を対象として entrectinib の安全性，忍容性及び PK を評価する非盲検，単回投与，第 I 相試験

(2) 実施医療機関：
[redacted]

[redacted] USA

(3) 開発相：
第 I 相

(4) 試験期間：
最初の被験者のスクリーニング実施日：2015年12月17日
最後の被験者の試験参加終了日：2016年2月12日

(5) 目的：
1) 主要目的：
日本人及び白人の健康成人に，entrectinib を空腹時（400 mg 及び600 mg）及び食後（600 mg のみ）に単回投与して，用量比例性の評価及び相対的バイオアベイラビリティの比較を行うとともに，entrectinib 単回投与時のバイオアベイラビリティに食事が及ぼす影響を評価する。

2) 副次目的：
各期に行う entrectinib 単回投与の安全性及び忍容性を評価する。

(6) 試験デザイン：
本試験は，日本人及び白人の健康成人に対し，空腹時（400 mg 及び600 mg）及び食後（600 mg のみ）に entrectinib を単回投与して，その相対的バイオアベイラビリティ及び PK プロファイルを検討する非盲検，単回投与，第 I 相試験であった。Entrectinib 単回投与時のバイオアベイラビリティに食事が及ぼす影響も評価した。

健康で喫煙歴のない成人男性，最大24例（日本人12例及び白人12例）の登録を計画した。

第1期における entrectinib の初回投与前28日以内に，被験者のスクリーニングを行った。

第1期の Day 1に，3つの期それぞれで用いる治療の無作為割付けを行った。第1期では，すべての被験者に対し，一晩の絶食後に entrectinib 400 mg を単回投与した（日本人に治療 A 及び白人に治療 D）。

第2期の Day 1（試験10日目）には，民族ごとに半数の被験者に対して，一晩絶食後（日本人に治療 B 及び白人に治療 E）又は高脂肪の朝食後（日本人に治療 C 及び白人に治療 F）に entrectinib 600 mg を単回投与した。

第3期の Day 1（試験19日目）に被験者の治療を切替え，食事の影響に関するクロスオーバー評価を実施した。Entrectinib の投与の合間には，9日間の休薬期間を設けた。

(7) 被験者の総数：
本試験には，合計24例（各群12例）を組み入れた。

(8) 主な選択基準，主な除外基準：
1) 主な選択基準 ：
① 健康で，喫煙歴がなく（初回投与前の3カ月以内），スクリーニング時の年齢が18～55歳の成人男性。
② スクリーニング時の体重が50 kg 以上で，かつ体格指数（BMI：体重［kg］を身長［m］

の二乗で除した値）の一般的な標準値（18.5以上かつ32.0以下）に基づき標準体重である。

③ 医学的に健康で，臨床的に重大な病歴，理学的検査所見，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図所見がないと治験責任医師が判断している。

④ 精管切除術の施行歴がない被験者は，試験期間中及び治験薬最終投与の90日後まで，コンドームと殺精子剤を併用するか，性交渉を避けること。（精管切除術が治験開始の4カ月以上前に行われていた被験者には制約を課さない。治験開始前の4カ月以内に精管切除術が行われていた場合，精管切除術が行われていない被験者と同じ制約に従うこととする。）

⑤ Entrectinib の初回投与以降，最終投与の90日後まで精子提供を行わないことに同意していること。

⑥ 複数のカプセル剤及び錠剤を嚥下できる。

⑦ 同意文書に記載されている治験の手順を理解し，治験実施計画書に従う意思及び能力を有している。

白人被験者：

⑧ 日本人・日系人又はアジア系ではなく，両親及び祖父母の出生地が日本を含むアジアの国でないこと。

日本人被験者：

⑨ 出生地が日本で，生物学上の両親，並びに父方及び母方の祖父母が日本人・日系人であること。

⑩ 有効期限内の日本のパスポートを所有していること。

⑪ 日本国外での生活期間が5年以下であること。

⑫ 食習慣（「和食」中心など）が，日本出国後に著しく変化していないこと。

2) 主な除外基準 ：

① 精神的若しくは法的に無能力である，又は重大な情緒障害がスクリーニング来院時に認められる又は治験期間中に生じると予想される。

② 治験責任医師が臨床的に重大と判断する，医学的状態又は精神状態若しくは精神疾患の既往歴又は現病歴を有する。

③ 治験の結果を交絡する可能性又は治験への参加によって被験者に新たなリスクが生じる可能性があると治験責任医師が判断する，いずれかの既往歴。

④ スクリーニング前2年以内のアルコール乱用又は薬物乱用の既往歴又は現病歴 。

⑤ Entrectinib の投与歴。

⑥ Entrectinib，オンダンセトロン又は類似化合物（5-ヒドロキシトリプタミン［5-HT3］阻害剤など）に対する過敏症反応又は特異体質反応の既往歴又は現病歴。

⑦ 以下の既往歴又は現病歴。

- 糖尿病
- 緑内障
- 胸やけ
- 消化性潰瘍
- 幽門十二指腸閉塞
- 症候性前立腺肥大
- 膀胱頸部閉塞
- 骨粗鬆症による骨折
- フェニルケトン尿症
- 先天性 QT 延長症候群
- 痙攣発作又はその他の神経学的障害

- 腸管の吸収不良

⑧ スクリーニング時又は各期の Day -1に，尿中薬物検査又はアルコール検査の結果が陽性。
⑨ スクリーニング時に，ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）の検査結果が陽性。
⑩ 初回投与前の座位血圧が90/40 mmHg 未満又は140/90 mmHg 超。
⑪ 初回投与前の座位心拍数が40 bpm 未満又は99 bpm 超。
⑫ 初回投与前に，QTcF 間隔に450 ms を超える延長若しくは340 ms 未満の短縮が認められる，又は QTcF 間隔が臨床的に異常であると治験責任医師が判断している。
⑬ 以下の使用を中止することができない又は使用が予想される

- いずれかの処方薬及び市販薬（制酸剤，プロトンポンプ阻害剤［PPI］，選択的セロトニン再取り込み阻害剤［SSRI］などのセロトニン作用薬，セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤［SNRI］，モノアミン酸化酵素阻害剤［MAOI］），漢方薬，ビタミン剤（使用禁止期間：第1期 Day 1の14日前から治験の全期間）。治験中，アセトアミノフェンは使用できることとする（24時間ごとに2 g まで）。
- セントジョンズワートなど，チトクロム P450（CYP）酵素又は P 糖タンパク質（P-gp）を強力に誘導する薬物（使用禁止期間：第1期の Day 1の28日前から治験の全期間）。治験責任医師又はその指名する者は，治験薬との PK/薬力学的（PD）相互作用を生じないことを，該当する製造元に確認する。

⑭ 第1期 Day 1の28日前から治験の全期間に，治験中の食事と合致しないと治験責任医師が判断する食事を摂取した。
⑮ 第1期 Day 1の56日前以降に献血を行った又は大量に出血した。
⑯ 第1期 Day 1の7日前以降に血漿成分献血を行った。
⑰ 第1期 Day 1の28日前以降に別の治験に参加していた。28日という期間は，別の治験での最後の採血又は投与のいずれか遅い方の日付から，本治験の第1期 Day 1までを基準とする。

(9) 治験に用いる薬剤：

	治験薬	予防的制吐剤
社内コード	RXDX-101	オンダンセトロン ODT，USP 規格
剤形	経口カプセル剤	経口錠剤
力価	200 mg	8 mg
ロット番号	15F193-A	FF9960
有効期限	該当なし	2017年3月
保存条件	室温管理（20～25°C）	室温管理（20～25°C）

ODT：口腔内崩壊錠
[5.3.3.1-1 Table 2.を再掲]

(10) 安全性の評価：

- 治験参加中の被験者を対象に，安全性の評価を行った。安全性の評価項目として，有害事象，理学的検査，バイタルサイン，12誘導心電図及び臨床検査（血液検査，血清生化学検査及び尿検査）を用いた。
- 治験参加中の被験者を対象に，有害事象の評価を行った。有害事象報告期間中（entrectinib 初回投与から最終来院まで）に報告されたすべての有害事象を，治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とみなした。

(11) 薬物動態：

- 各投与期の Day 1を基準として，投与前（投与の30分以内），投与後0.5，1，2，3，4，5，6，8，12，24，36，48，72，96及び120時間の各時点で血液試料を採取した。事前に規定した期

間以外に PK 試料の採取を行わなかったため，PK パラメータは計画通りの時点に基づき算出した。

- Entrectinib 及びその代謝物 RXDX-101-M5の測定に用いる血漿試料を，血液試料から調製した。
- Entrectinib 及び RXDX-101-M5の血漿中濃度は，[redacted]（[redacted]）の生化学分析グループが，バリデートされている LC-MS/MS 法で測定した。
- PK パラメータは，Ignyta, Inc.の標準業務手順書 [redacted]「薬物動態パラメータ及び毒性学的パラメータの算出」及び本治験の統計解析計画書に従い，単回投与ノンコンパートメントモデルを用いて算出した。
- Entrectinib について以下の血漿 PK パラメータを算出した：T_{max}，C_{max}，AUC_{0-24}，AUC_{0-t}，AUC_{inf}，C_{24h}，CL/F，V_z/F，$t_{1/2}$。RXDX-101-M5について以下の血漿 PK パラメータを算出した：T_{max}，C_{max}，AUC_{0-24}，AUC_{0-t}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，並びに未変化体に対する C_{max} 及び AUC の比。
- 被験者1例で，治験薬投与が少なくとも1回計画通りに行われなかった。被験者1-008（白人）に対する第2期の entrectinib 投与（食後600 mg）が計画通りに行われなかった。その他すべての被験者では，治験実施計画書に規定された3回の治験薬投与すべてがランダム割付けされたスケジュールに従って行われた。
- 統計解析計画書からの逸脱が1件発生した。RXDX-101-M5の分子量が，統計解析計画書では誤って記載されていた（統計解析計画書では546.30）。各種計算は，RXDX-101-M5の分子量を546.62として行った。

(12) 主な統計学的手法：

- 本治験の主たる解析は PK パラメータを検討するものであり，PK 解析対象集団（評価可能な PK プロファイルを有する被験者と定義。詳細は統計解析計画書を参照）を対象として実施した。安全性評価項目の副次的解析は，安全性解析対象集団（entrectinib を1回以上投与されたすべての被験者と定義）を対象として実施した。
- 生物学的同等性は，幾何平均値の比（90%信頼区間）を用いて評価した。統計学的評価は，自然対数で対数変換した変数に基づき，Phoenix WinNonlin ソフトウェアの Bioequivalence Wizard を使用して行った。
- 用量比例性の評価は，自然対数で対数変換した変数に基づき，統計解析を通じて行った。
- 安全性の解析は記述統計量で示し，正式な推測は行わなかった。原則として，連続変数については被験者数，算術平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値及び最大値を報告し，カテゴリー変数については頻度及び比率を報告した。

(13) 結果：

1) 人口統計学的特性及びベースライン特性：

白人被験者の平均年齢は43.1歳で，範囲は30～52歳であった。白人被験者の BMI の平均値は26.33で，範囲は21.6～29.8であった。日本人被験者の平均年齢は白人被験者と比較して若干低く（36.5歳），範囲は20～46歳であった。日本人被験者の BMI の平均値は22.73と，白人被験者と比較して若干低く，範囲は約20.4～24.8であった。

本治験に組み入れたすべての被験者が男性であった（100%，24例）。白人被験者は，いずれもヒスパニック又はラテンアメリカ系ではなかった。組み入れた被験者の半数（12例）が白人で，残る12例が日本人であった。

2) 薬物動態結果：

Entrectinib を400又は600 mg の用量で健康な日本人男性又は白人男性に単回経口投与した

とき，entrectinib は速やかに吸収され，投与の0.5時間後から検出された（T_{max} の中央値は3～5時間）。Entrectinib の血漿中濃度は，白人及び日本人被験者における半減期の平均値が約20時間であり，1日1回の投与スケジュールを支持した。Entrectinib の経口クリアランス（CL/F）の平均値は，いずれの人種でも約23～30 L/h であった。Entrectinib の見かけの分布容積（V_z/F）の平均値は約600～800 L であった。

経口投与後，entrectinib の一部は活性代謝物 M5に変換され，M5の T_{max} の中央値は3.5～5時間の間であった。M5の消失半減期の平均値は約40～46時間であった。ただし，M5の半減期の値は，多くが2半減期未満の期間に基づき算出されており，信頼できないと判断された。空腹時に600 mg を投与したとき，いずれの人種でも，M5の曝露量は entrectinib の約30%であった。

空腹時でも食後でも，曝露量（AUC_{inf}）は日本人と白人被験者で同程度であり，白人被験者を基準とした日本人被験者の相対的バイオアベイラビリティは，400 mg 空腹時投与で100%，600 mg 空腹時投与で98%，600 mg 食後投与で96%であった。平均最高血漿中濃度（C_{max}）は，日本人被験者の方が若干高かった（13～14%）。

高脂肪食が entrectinib の曝露量に及ぼす影響を，用量600 mg で検討した。高脂肪食を摂取後に entrectinib を投与したとき，entrectinib の C_{max} は空腹時に投与した場合と同程度であったが，AUC_{inf} は白人被験者及び日本人被験者とも若干高かった（～20%）。高脂肪摂食後投与の場合， T_{max} が1～2時間遅くなったが，この統計学的有意性は評価しなかった。

白人及び日本人被験者の双方で，entrectinib の曝露量が用量依存的に増加したが，検討した用量範囲では用量に比例した増加には達しなかった。

3) 安全性結果：

本治験で報告された有害事象の重症度は，軽度又は中等度と治験責任医師が判断している。治験責任医師が重度（Grade 3又は4）と判断した TEAE 又は重篤な有害事象（SAE）が発現した被験者はおらず，TEAE が原因で早期に治験薬投与を中止した被験者もいなかった。致死的な有害事象は報告されなかった。全体では，本治験の被験者19例に1件以上の TEAE が発現した（白人被験者9例及び日本人被験者10例）。治験全体で合計10種類の器官別大分類（SOC）に属する TEAE が報告され（白人被験者7種類及び日本人被験者6種類），その内「胃腸障害」及び「神経系障害」に属する有害事象が最も多かった。Entrectinib を投与された被験者で高頻度に認められた TEAE（解析対象集団当たり2件以上）は，下痢（白人2件及び日本人4件），口の感覚鈍麻（白人6件及び日本人8件），口の錯感覚（日本人6例），上気道感染（白人2件），味覚異常（白人5件及び日本人7件），頭痛（白人5件），便秘（白人4件及び日本人4件），悪心（日本人2件）並びに浮動性めまい（日本人3件）であった。治験薬に関連した TEAE として高頻度に報告されたのは，口の感覚鈍麻（白人5件及び日本人7件）及び味覚異常（白人5件及び日本人7件）であった。これらの高頻度に報告された TEAE の発現率に関して，用量との明らかな関係は認められなかった。毒性を示唆する所見は認められなかった。

安全性に関するすべてのデータを確認した結果，治験薬の投与に伴う臨床的に重大な安全性上の問題は認められなかった。血液検査，血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの一般的な項目，並びに QT 間隔について，いずれの投与群でも，投与前から投与後6時間にかけて臨床的に重大な変化は認められなかった。血液検査，血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの一般的な項目，並びに QT 間隔について，いずれの投与群でも，スク

リーニング時から Day 24にかけて臨床的に重大な変化は認められなかった。

Entrectinib を投与された被験者の臨床検査値（血液検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び心電図の推移に，民族による臨床的に意味のある差は認められなかった。

(14) 結論：

- Entrectinib を投与された被験者で高頻度に認められた TEAE（解析対象集団当たり2件以上）は，下痢（白人2件及び日本人4件），口の感覚鈍麻（白人6件及び日本人8件），口の錯感覚（日本人6例），上気道感染（白人2件），味覚異常（白人5件及び日本人7件），頭痛（白人5件），便秘（白人4件及び日本人4件），悪心（日本人2件）及び浮動性めまい（日本人3件）であり，明らかな用量との関係は認められなかった。
- 治験薬に関連した TEAE として高頻度に報告されたのは（両投与群），口の感覚鈍麻（白人5件及び日本人7件）及び味覚異常（白人5件及び日本人7件）であった。
- Entrectinib を投与された被験者の臨床検査値（血液検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び心電図の推移に，民族による臨床的に意味のある差は認められなかった。
- Entrectinib の曝露量は，用量及び食事条件にかかわらず，白人被験者と日本人被験者で同程度であり，消失半減期は約20時間であった。
- Entrectinib を高脂肪食の摂取後に服用したとき，いずれの人種においても空腹時に投与した場合と比較して，C_{max} が約20%増加した。
- Entrectinib の曝露量は用量依存的に増加したが，検討した用量範囲では用量に比例した増加には達しなかった。

2.7.6.1.7 RXDX-101-05試験

(1) 試験の標題：
健康成人男性の志願者を対象に[^{14}C]-entrectinib を経口投与する第 I 相吸収・代謝・排泄試験

(2) 治験責任医師：
[redacted]

(3) 実施医療機関：
[redacted] USA

(4) 結果の公表（参考文書）：
該当なし

(5) 試験期間：
最初の被験者の組入れ：2016年3月4日
最後の被験者の試験完了：2016年4月14日

(6) 開発相：
第 I 相

(7) 目的：
1) パート1：

① 主要目的：
目的1：健康成人男性志願者に[^{14}C]-entrectinib 600 mg（約200 μCi）を単回経口投与し，排泄経路及びマスバランスを検討する。

目的2：健康成人男性に[^{14}C]-entrectinib 600 mg（約200 μCi）を単回経口投与し，血漿中，全血中，尿中及び糞便中の総放射能濃度の当量値，並びに血漿中及び尿中の entrectinib 濃度を定量する。

目的3：Entrectinib の代謝プロファイルをヒトで検討するとともに，生体試料中の主要な代謝物を特定する。

目的4：全血中の細胞成分に分布する[^{14}C]放射能の割合（全血と血漿の分配比）について，その推移を明らかにする。

② 副次目的：
健康成人男性に対する[^{14}C]-entrectinib 600 mg（約200 μCi）単回投与の安全性及び忍容性を評価する。

(8) 評価項目
1) 薬物動態：
[^{14}C]-entrectinib 単回投与後の吸収，代謝，排泄及びマスバランスは，以下の評価項目を適宜用いて評価した。

- 全血中及び血漿中の総放射能：$AUC_{0\text{-}24}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max}，T_{max} 及び T_{last}
- 尿中の総放射能：A_e，累積 A_e，F_e（投与量に対する排泄率），累積回収率。
- 血漿中 entrectinib 濃度：$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}t}$，AUC_{inf}，C_{max}，T_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F
- 血漿中 RXDX-101-M5（M5）濃度：$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}t}$，AUC_{inf}，C_{max}，T_{max}，λ_z 及び $t_{1/2}$
- 各試料採取期間に尿中及び糞便中で回収された放射性標識 entrectinib の，投与量に対する各期間単独での回収率及び累積回収率
- 血漿中，尿中及び糞便中における entrectinib の代謝プロファイルの検討
- 代謝プロファイルデータに基づく，尿中及び糞便中における各代謝物の投与量に対する割合

2) 安全性：
安全性の評価項目として，12誘導心電図，バイタルサイン，臨床検査及びあらゆる有害事象を用いた。臨床的に適当と判断される場合は，12誘導心電図，バイタルサイン及び臨床検査の要約統計量を算出し報告した。

(9) 方法：
本治験は，空腹時条件で行う非盲検，単回投与，1期試験であった。
治験薬投与前28日以内に，被験者のスクリーニングを行った。

(10) 被験者数（予定数及び解析対象数）：
健康成人男性被験者7例を組み入れた。本治験は目標症例数を6例として実施した。

(11) 診断及び主な選択基準：
本治験に組み入れた被験者は，いずれも正常な健康な志願者であると治験責任医師によって判断され，すべての選択基準を満たすとともに，いずれの除外基準にも抵触しなかった。

(12) 被験薬，用量，投与期間，投与方法，バッチ番号：

本治験には，[^{14}C]-entrectinib（0.337 mCi/g）（[redacted]社製造，ロット番号[redacted]），[redacted]（[redacted]，ロット番号：[redacted]）及び[redacted]と[^{14}C]-entrectinib 200 mg の粉末を含むカプセル（PIC）67.4 μCi（[redacted]社による調剤，ロット番号：複数）を用いた。治験薬は，一晩（10時間以上）の絶食後に，200 mg カプセル3個，合計600 mg の用量で約240 mL の水とともに投与した。治験薬投与の15分前に，[redacted]のカプセルを経口投与した。

(13) 投与期間：

スクリーニング期間を含めた各被験者の総参加期間は約56日である。スクリーニング期間は，Day 1における投与の28日前までとした。投与後約28日間にわたり追跡調査を行った。

(14) 対照薬，用量，投与期間，投与方法，バッチ番号：

該当なし

(15) 評価基準：

1) 薬物動態：

放射能（血漿中及び全血中），entrectinib 及び代謝物 RXDX-101-M5（M5）のそれぞれの濃度から，ノンコンパートメント法に従い以下の PK パラメータを求めた：$AUC_{0\text{-}24}$（濃度［当量濃度］– 時間曲線下面積，0時点から24時間まで），AUC_{last}（濃度［当量濃度］– 時間曲線下面積，0時点から entrectinib の放射能濃度データが得られた最終時点まで），$AUC_{0\text{-}t}$（濃度［当量濃度］– 時間曲線下面積，0時点から entrectinib 及び M5の血漿中濃度データが得られた最終時点まで），AUC_{inf}（濃度［当量濃度］– 時間曲線下面積，0時点から無限時間まで），CL/F（経口投与後の総血漿クリアランス，entrectinib のみ），C_{max}（最高血漿中濃度），T_{last}（濃度データが得られた最終時点），T_{max}（C_{max} に到達するまでの時間），λ_z（見かけ上の終末相消失速度定数），$t_{1/2}$（観察された終末相消失半減期）及び V_z/F（経口投与後の終末消失相における見かけ上の分布容積，entrectinib のみ）。

尿試料のデータから，以下の PK パラメータを求めた：A_e（未変化体の尿中排泄量），F_e（投与量に対する未変化体の排泄率），CL_R（腎クリアランス），$CL_{R0\text{-}24}$（0時点から24時間までの腎クリアランス），$CL_{R0\text{-}96}$（0時点から96時間までの腎クリアランス）及び $CL_{R0\text{-}216}$（0時点から216時間までの腎クリアランス）。

各試料採取期間に尿中及び糞便中で回収された放射性標識 entrectinib の，投与量に対する各期間単独での回収率及び累積回収率を算出した。

2) 安全性：

臨床検査，理学的検査，バイタルサイン，12誘導心電図及び有害事象に基づき安全性を評価した。

(16) 統計学的手法：

1) 薬物動態：

本治験では，推測統計学的な解析は行わなかった。

Phoenix® WinNonlin®ソフトウェア（バージョン6.4.0.768）又は Microsoft® Excel のワークシートを使用して，全血中及び血漿中における entrectinib の放射能活性，並びに血漿中，尿中及び

糞便中における entrectinib 及び M5について，以下の要約統計量を算出した。

濃度データの表に示した要約統計量は，統計量の算出に用いた被験者数（N），算術平均値（mean），標準偏差（SD），最小値（Min），中央値，最大値（Max）及び変動係数（CV%）であった。

また，PK データの表では以下の要約統計量を算出した：幾何平均値（Geomean），幾何平均値の95%信頼区間下限（95%CI lower）及び幾何平均値の95%信頼区間上限（95% CI upper）。

2) 安全性：

有害事象は，すべて国際医薬用語集（MedDRA®）バージョン18.1を使用してコーディングし，米国国立衛生研究所の国立がん研究所（NCI）による有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03に従って Grade を判定した。すべての有害事象を被験者ごとの一覧にした。この一覧には，報告者の使用した用語，コーディング後の用語，重症度，治験薬との関連性及び講じた措置を示した。有害事象の集計には，SOC 及び PT を用いた。治験中に使用が報告された併用薬は，すべて世界保健機関（WHO）の医薬品辞書2015年9月1日版を使用してコーディングし一覧にした。数値で表される臨床検査結果について，時点ごとに要約統計量を報告した（被験者数［n］，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）。同様に，ベースラインからの変化も集計した。また，基準値から外れた臨床検査結果の推移を示すシフトテーブルを作成した。臨床検査値のうち，基準値から外れたもの，被験者の早期参加中止に至ったもの，臨床的に重要なものを被験者ごとの一覧にした。臨床検査のすべての結果を，被験者ごとのデータ一覧に収載した。バイタルサインの結果及びベースラインからの変化について，時点ごとに要約統計量を報告した（n，平均値，SD，最小値，中央値及び最大値）。バイタルサインのすべての結果を，被験者ごとのデータ一覧に収載した。心電図の結果及びベースラインからの変化について，時点ごと要約統計量を報告した（n，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）。心電図検査のすべての結果を，被験者ごとのデータ一覧に収載した。

(17) 要約―結果及び結論：

1) 薬物動態結果：

健康成人男性に[^{14}C]-entrectinib を単回経口投与したとき，312時間の採取期間に，尿中と糞便中を合わせて放射能の約86%が回収された。被験者6例における回収率は72～91%であった。最後の採取期間までに，投与量の3.06%が尿中で，82.9%が糞便中で回収された。被験者5を除き，糞便中への排泄は120時間以内に完了した。しかし，被験者5では，投与量の大半が投与の144～264時間後に糞便中に排泄された。

[^{14}C]-entrectinib を単回経口投与したとき，放射性物質は迅速に吸収され，30分後から放射能が検出可能となり，T_{max} の中央値は血液中及び血漿中でそれぞれ投与後4時間及び3時間であった。AUC 及び C_{max} の血液/血漿比は約2であり，[^{14}C]-entrectinib に由来する放射能の多くが赤血球に分布していることを示している。血漿中及び全血中における放射能の平均半減期は，それぞれ24.3時間及び22.5時間であった。

Entrectinib は迅速に吸収され，30分後から血漿中で検出可能となり，T_{max} の中央値は投与後3時間であった。吸収後の entrectinib のクリアランスは，36.1 L/h と中程度であった（肝血流量である90 L/h の約40%）。平均分布容積は961 L で，本剤は体内で広く分布すると考えられた。Entrectinib の終末相半減期の平均値は，おおよそ18.5時間であった。血漿中の $AUC_{0\text{-}24}$，AUC_{inf} 及び C_{max} の平均値は，それぞれ22,600 nM/L•h，36,600 nM/L•h 及び1,810 nM/L であった。血漿中の C_{max} 及び AUC_{inf} に関する総放射能に占める entrectinib の平均割合は，それぞれ0.605及び

0.364であり，T_{max} の時点で循環血漿中に認められた放射能の大半が entrectinib に由来することを示していたが，代謝物の総曝露量は未変化体よりも多かった。

脱メチル化代謝物である M5の血漿中における T_{max} 中央値は投与後4時間であった。これは血漿中における entrectinib の T_{max} 中央値の1時間後であり，entrectinib の吸収後 M5が速やかに生成されたことを示している。M5の終末相半減期は約43.9時間であり，反復投与したときに M5が蓄積する割合は entrectinib と比較して高くなると考えられた。血漿中の C_{max} 及び AUC_{inf} に関する総放射能に占める M5の割合は，それぞれ0.122及び0.131であり，M5が循環血中における entrectinib の主要な代謝物であることを示している。

投与した放射能の約3%が尿中へ排泄され，このうち約50%が投与後24時間以内に排泄された。投与後216時間までに尿中に排泄された entrectinib の割合（fe）は約0.314%であり，entrectinib の消失に腎クリアランスはほとんど関与していないことが示唆された。

ヒト血漿中，尿中及び糞便中における entrectinib の代謝プロファイル

[^{14}C]-entrectinib 200 μCi を使用して，健康成人男性に entrectinib 600 mg を単回投与したとき，ヒト血漿中，尿中及び糞便中で合計8つの放射能ピークが認められた。

投与後0～24時間の期間全体を通して，entrectinib は循環血中の主要な成分の一つであった。脱メチル化代謝物である M5は，ヒト血漿中の主要な代謝物であり，投与量に対して糞尿中に排泄された割合は約22%であった。M5以外の entrectinib の主要な代謝物として M1と M2の2種類が主に糞便中に検出され，投与した放射能に対する割合はそれぞれ約15%及び10%であった。Entrectinib の N-グルクロン酸抱合体である M11の血漿中放射能量は投与後8時間まで増加傾向を示し，0～24時間のプール血漿試料中で放射能の18.6%を占めていた。M11は循環血中では主要な代謝物であったが，排泄物中では投与量の1%未満に過ぎなかった。

2) 安全性結果：

本治験で死亡及び重篤な有害事象（SAE）は発生しなかった。1例が嘔吐のため治験への参加を中止した。全体では，合計6件の有害事象が2例（29%）で報告された。事象の重症度はいずれも軽度（Grade 1）であった。有害事象5件が治験薬と関連していると治験責任医師によって判断され，1件は関連していないとされた。その他の安全性の評価，すなわちバイタルサイン，心電図，臨床検査及び理学的検査では，特筆すべき所見は認められなかった。

(18) 結論：

- [^{14}C]-entrectinib を単回経口投与したとき，尿中と糞便中を合わせて放射能の約86%が回収された。
- 糞便中への排泄が[^{14}C]-entrectinib 経口投与後の主要な消失経路であり，投与量全体の約83%がこの経路から排泄された。尿中への放射能の排泄はわずかで，投与した放射能の約3%であった。
- 健康成人男性に[^{14}C]-entrectinib 200 μCi 含有 entrectinib 600 mg を単回経口投与したとき，entrectinib は迅速に吸収され，30分後から定量可能な濃度で認められ，T_{max} 中央値は投与後3時間であった。
- 脱メチル化代謝物である M5は速やかに生成され，T_{max} 中央値は投与後4時間であった。
- AUC 及び C_{max} の血液/血漿比は約2であり，薬物由来の放射能は主に赤血球に分布した。
- AUC_{inf} を指標とした放射能総曝露量の約36%が entrectinib であり，循環血中の放射能の大半が代謝物であると考えられた。
- 脱メチル化代謝物である M5は，循環血中及び糞便中の主要な代謝物であり，投与量に対し

て糞尿中に排泄された割合は約22%であった。
- Entrectinib の N-グルクロン酸抱合体である M11は，0～24時間のプール血漿試料中で放射能の18.6%を占めていたが，排泄物中での投与量に対する割合は1%未満に過ぎなかった。
- M11を除くすべての代謝物が，前臨床試験で安全性の評価に用いた2種類の動物種であるラット及びイヌで検出されていた。
- 本治験で対象とした健康成人男性被験者で，[^{14}C]-entrectinib 600 mg（約200 μCi）の単回投与は安全であり，忍容性も概ね良好であると考えられた。

(19) 報告書作成日：
[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.8 RXDX-101-09試験

(1) 試験の標題：
健康成人男性を対象として，entrectinib F06製剤を単独で又はプロトンポンプ阻害剤との併用で投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討する非盲検，ランダム化，2期，単回投与試験

(2) 治験責任医師及び実施医療機関：
[redacted] USA）

(3) 結果の公表（参考文書）：
該当なし

(4) 試験期間：
最初の被験者の組入れ：2017年11月7日（最初のスクリーニング）
最後の被験者の試験完了：2018年1月12日

(5) 開発相：
第 I 相

(6) 目的：
本治験の主要目的は，健康成人男性に単独で又はランソプラゾールの連日反復投与との併用で entrectinib F06製剤を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価することである。

本治験の副次目的は，健康成人男性に単独で又はランソプラゾールの連日反復投与との併用で entrectinib を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

(7) 方法：
本治験は，健康成人男性を対象として，entrectinib F06製剤（以下 entrectinib）を単独で又はランソプラゾールの連日反復投与との併用で空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価するための，非盲検，ランダム化，2期，2群クロスオーバー試験である。

健康成人男性被験者合計20例を組み入れ，各投与順序に10例を割り付けた。第1期 Day 1に先立つ28日以内に，被験者のスクリーニングを行った。

第1期の Day 1に，第1期に entrectinib 単剤を単回投与し（試験治療 A），続く第2期にランソ

プラゾールの反復投与との併用で entrectinib を単回投与する（試験治療 B）投与順序と（投与順序 AB），第1期にランソプラゾールの反復投与との併用で entrectinib を単回投与し（試験治療 B），続く第2期に entrectinib 単剤を単回投与する（試験治療 A）投与順序（投与順序 BA）の2種類の投与順序のいずれかに被験者をランダム割付けした。

試験治療 A の Day 1には，空腹時に entrectinib のみを単回経口投与した。試験治療 B では，連続9日間（Day 1から9）にわたりランソプラゾールを1日1回投与し，Day 5には entrectinib を併用単回経口投与した。各試験治療における entrectinib の投与に続き，PK 評価のための血液試料採取を120時間にわたり行った。

試験治療 A の Day 1及び試験治療 B の Day 5における entrectinib 投与の約30～45分前に，予防的制吐剤としてオンダンセトロン16 mg を水なしで単回投与した。治験責任医師又はその指名する者が必要と判断する場合は，entrectinib 投与の約8～12時間後にもオンダンセトロンを投与した。

各期の entrectinib 投与の合間には，10日間以上の休薬期間を設けた。

治験期間中は，複数回の臨床所見及び臨床検査を通じて安全性を観察した。

治験参加を早期（Day 1の投与開始後）に中止した被験者の補充は行わなかった。

試験治療 A では，被験者は Day –1の臨床研究部門（CRU）が指定した時刻から入院させた。試験治療 B では，被験者は Day –1の CRU が指定した時刻から Day 1にランソプラゾールが投与されるまで入院させ，Day 5にも CRU が指定した時刻から入院させた。第1期が終了してから第2期が開始するまでの休薬期間は，被験者は CRU に入院した。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：
実施医療機関1施設で20例（投与順序ごとに10例）の組入れを予定した。実際に組み入れた被験者は，1施設で20例（投与順序ごとに10例）であった。

(9) 診断及び主な選択基準：
主な選択基準は，医学的に健康で喫煙歴のない成人男性，年齢18～55歳，複数個のカプセル剤を嚥下できることであった。

(10) 被験者の内訳：
合計20例の被験者を治験に組み入れ，いずれかの投与順序に割り付けた。全20例にランソプラゾールを投与したが，entrectinib の投与を受けて本治験を完了した被験者は19例のみであった。

(11) 主な人口統計学的特性：
20例全例が男性であった。被験者の大半が白人であり（95%），かつヒスパニック又はラテン系であった（70%）。被験者の平均年齢は35.6歳で，体格指数（BMI）の平均値は27.695 kg/m^2であった。

(12) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：
試験治療 A の Day 1及び試験治療 B の Day 5に，200 mg カプセル剤3カプセル（F06製剤，ロット番号 [redacted]）を使用して，空腹条件下で被験者に entrectinib を経口投与した。

(13) 投与期間：
スクリーニングから追跡調査まで，各被験者の本治験への参加期間は約7週間であった。

(14) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：
試験治療 B の Day 1から Day 9まで，空腹条件下で被験者にランソプラゾール30 mg 徐放カプセル剤（[redacted] 社，ロット番号[redacted]）を経口投与した。

(15) 評価項目：
1) 薬物動態：
Entrectinib について以下の血漿 PK パラメータを適宜評価した：0時点から投与後24時間までの濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$），0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度–時間曲線下面積（AUC_{last}），0時点から無限時間までの濃度–時間曲線下面積（AUC_{inf}），見かけ上の総クリアランス（CL/F），血漿中の最高薬物濃度（C_{max}），投与後24時間に測定した分析物の血漿中濃度（C_{24h}），濃度データが得られた最終時点（T_{last}），最高血漿中濃度に到達するまでの時間（T_{max}），半減期（$t_{1/2}$），見かけ上の分布容積（Vz/F），見かけ上の終末相の一次消失速度定数（λ_z）及び AUC_{last} からの推定で求めた AUC_{inf} に対する比率（$\%AUC_{extrap}$）。

2) 安全性：
安全性に関する変数として，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図及び眼科学的検査を評価した。

(16) 解析対象集団：
PK 解析対象集団：評価可能な PK プロファイルを有するすべての被験者を PK 解析対象集団に含めた。

安全性解析対象集団：治験薬（entrectinib 又はランソプラゾール）を少なくとも1回投与されたすべての被験者を安全性評価の対象とした。

(17) 統計学的解析：
1) PK 解析：
PK 統計解析計画書に従って解析した PK パラメータのデータが，別途[redacted]が作成した PK 報告書に報告されている。

Entrectinib の PK に関する個別データ及び要約データは，記述統計量を用いて報告した。

Entrectinib の AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} は，線形混合効果モデルを用いて解析し，自然対数（ln）変換したデータに基づき，幾何最小二乗平均値（LSM）の比を算出した。これらの PK パラメータについて，幾何 LSM の比の90%CI を求めた。

自然対数変換した entrectinib の AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} について，LSM の比の90%CI が80～125%の範囲に収まる場合，相互作用はないと判断した。

2) 安全性解析：
組み入れた被験者から安全性及び忍容性に関して得られたすべての臨床データを，被験者ごと，かつ評価時点ごとに時系列順で一覧にした。このデータには，再検査，予定外の検査，参加の早期中止も含まれている。安全性データの集計は，安全性解析対象集団を対象とした。

推測統計学的な解析は行わなかった。

(18) 結果の要約：

1) 薬物動態結果：

PK パラメータは [redacted] が推定し，別途作成した PK 報告書に記載した。

空腹条件下で entrectinib をランソプラゾールと併用したとき，entrectinib 単独投与時と比較して entrectinib の AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ約26%，26%及び24%減少した。

表 2.7.6.1.8-1 Entrectinib の曝露量に対するランソプラゾールの影響

被験治療と対照治療	PK パラメータ	幾何 LSM		幾何 LSM の比（entrectinib +ランソプラゾール /entrectinib 単独）		
		Entrectinib + ランソプラゾール	Entrectinib 単独	比	90%CI（下限）	90%CI（上限）
Entrectinib +ランソプラゾール（19例），entrectinib 単独（19例）	C_{max} (nM/L)	1770	2310	76.5	67.6	86.6
	AUC_{last} (nM/L•hr)	40400	54400	74.3	64.5	85.6
	AUC_{inf} (nM/L•hr)	41200	55300	74.5	64.7	85.9

出典：RXDX-101-09 PK 報告書

AUC_{inf}：0時点から無限時間までの濃度–時間曲線下面積，AUC_{last}：0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度–時間曲線下面積，CI：信頼区間，C_{max}：最高血漿中薬物濃度，LSM：最小二乗平均値，PK：薬物動態。

[5.3.3.4-1 Table 5を再掲]

2) 安全性結果：

本治験で死亡及び重篤な有害事象（SAE）は報告されなかった。被験者1例が，有害事象として発現した血圧上昇により治験参加を中止した。当該事象は entrectinib の投与前に認められたことから，治験薬投与下で発現したものではないと判断された。全体では，本治験では11例（57.9%）で有害事象が報告され，試験治療 B（36.8%）と比較して，試験治療 A 後（52.6%）に事象が報告された被験者が多かった。最も高頻度に認められた有害事象は，全被験者の26.3%で報告された口の錯感覚であり，いずれの事象も entrectinib に関連しておりランソプラゾールには関連していないと治験責任医師が判断した。評価を行った各時点における血清生化学検査及び血液検査の平均値はいずれも臨床的に重大ではなく，バイタルサイン，心電図及び眼科学的検査に，試験治療に関連する特筆すべき傾向は本治験で認められなかった。

(19) 結論：

空腹時に entrectinib をランソプラゾールと併用して投与したとき，entrectinib の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）は単独投与時に比べ約24～26%減少した。この結果は，胃酸の分泌又は胃内 pH の変化に伴って entrectinib の吸収に変化が生じることで，entrectinib の PK が変化する可能性があることを示している。

本治験で対象とした健康成人男性で，entrectinib（F06製剤）の単独経口投与又は経口ランソプラゾールとの併用による経口投与は安全であり，忍容性も概ね良好であった。本治験で死亡及び SAE は報告されなかった。被験者1例が，有害事象として発現した血圧上昇により治験参

加を中止した。当該事象は entrectinib の投与前に認められたことから，治験薬投与下で発現したものではないと判断された。本治験全体では，被験者11例（57.9%）で治験薬投与下において発現した有害事象（TEAE）が報告された。高頻度に認められた TEAE は，全被験者の26.3%で報告された口の錯感覚であり，entrectinib に関連しておりランソプラゾールには関連していないと治験責任医師が判断した。評価を行った各時点における血清生化学検査及び血液検査の平均値はいずれも臨床的に重大ではなく，バイタルサイン，心電図及び眼科学的検査に，試験治療に関連する特筆すべき傾向は認められなかった。

(20) 報告書作成日：
[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.9 RXDX-101-12試験

(1) 試験の標題：
健康成人被験者を対象として強力な CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール）及び強力な CYP3A4誘導剤（リファンピシン）が entrectinib の薬物動態に及ぼす影響を検討する第 I 相，非盲検，単施設試験

(2) 治験責任医師及び実施医療機関：
[redacted] USA)

(3) 結果の公表（参考文書）：
該当なし

(4) 試験期間：
初回投与日：2017年10月27日
最後の来院の完了日：2017年12月20日

(5) 開発相：
第 I 相

(6) 目的：
本治験の主要目的は，チトクロム P450（CYP）3A4の強力な阻害剤であるイトラコナゾール及び強力な誘導剤であるリファンピシンが entrectinib の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価することである。副次的目的は，健康成人男性を対象として，entrectinib をイトラコナゾール又はリファンピシンとの併用で服用したときの安全性及び忍容性を評価することである。

(7) 方法：
本治験は，健康成人男性を対象として，イトラコナゾールと entrectinib 及びリファンピシンと entrectinib の薬物動態学的相互作用の有無を検討する第 I 相，単施設，非盲検，固定投与順序，2コホート試験とした。

米国の実施医療機関1施設で，20例の被験者を本治験に組み入れた。各コホートに10例を組み入れた。各被験者は，いずれか1つのコホートのみに参加した。各コホートとも，2期に分けて投与を行った。コホート1では，第1期に被験者に entrectinib を投与し，第2期に entrectinib とイトラコナゾールを投与した。コホート2では，第1期に被験者に entrectinib を投与し，第2期に entrectinib とリファンピシンを投与した。いずれのコホートでも，スクリーニング来院（Day −21から Day −1までに実施），合間に9日間の休薬期間を設けた2つの投与期及び安全性

評価のための追跡調査来院を行った。

1) コホート1：
第1期（Day 1）に，10時間絶食させた被験者に entrectinib 100 mg を単回経口投与した。絶食は，投与の4時間後まで継続させた。Day 1から Day 7にかけての144時間にわたり，PK 評価のための血液試料を連続して採取した（投与前，並びに投与後0.5，1，2，3，4，5，6，8，12，24，36，48，72，96，120及び144時間）。第2期に，Day 10から Day 19まで，イトラコナゾール200 mg を1日1回投与した。Day 14には，イトラコナゾール200 mg の投与1時間後に，entrectinib 100 mg も絶食投与した。被験者には，entrectinib 投与の4時間後まで絶食を継続させた。Day 14から Day 20にかけての144時間にわたり，第1期と同じ時点で PK 評価のための血液試料を連続して採取した。Day 27（最終投与の7日後）に，安全性評価のための追跡調査来院を行うために，被験者を実施医療機関に再度来院させた。

2) コホート2：
第1期（Day 1）に，10時間絶食させた被験者に entrectinib 600 mg を単回経口投与した。被験者には，投与の4時間後まで絶食を継続させた。Day 1から Day 6にかけての120時間にわたり，PK 評価のための血液試料を連続して採取した（投与前，並びに投与後0.5，1，2，3，4，5，6，8，12，24，36，48，72，96及び120時間）。第2期に，Day 10から Day 25まで，リファンピシン600 mg を1日1回投与した。Day 21には，リファンピシン600 mg と同時に，entrectinib 600 mg も絶食投与した。被験者には，治験薬投与の4時間後まで絶食を継続させた。Day 21から Day 26にかけての120時間にわたり，第1期と同じ時点で PK 評価のための血液試料を連続して採取した。Day 32（最終投与の7日後）に，安全性評価のための追跡調査来院を行うために，被験者を実施医療機関に再度来院させた。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：
実施医療機関1施設で20例（各コホート10例）の組入れを予定し，実際に組み入れた。20例すべての被験者を解析の対象とした。

(9) 診断及び主な選択基準：
主な選択基準は，健康で喫煙歴のない成人男性，年齢18～55歳，体重50 kg 以上かつ体格指数（BMI）18～30 kg/m^{2}とした。

(10) 被験者の内訳：
コホート1では，被験者10例中9例が治験を完了した（全10例に entrectinib を1回以上投与した）。1例は有害事象のため参加を中止した。コホート2では，被験者全10例が治験を完了した。

(11) 主な人口統計学的特性：
全例が男性であった。コホート1の平均年齢は43.5歳であった（範囲28～55歳）。7例（70.0%）が白人で，3例（30.0%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。コホート2の平均年齢は30.7歳であった（範囲18～48歳）。8例（80.0%）が白人で，1例（10.0%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人，1例（10.0%）がその他のアフリカ人であった。

(12) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：
コホート1では，絶食させた被験者に対して，entrectinib 100 mg カプセル剤1カプセル（ロット番号 [redacted]）を第1期の Day 1に1回及び第2期の Day 14に1回経口投与した。コホート2では，絶食させた被験者に対して，entrectinib 200 mg カプセル剤3カプセル（計600 mg，ロット番号 [redacted]）を第1期の Day 1及び第2期の Day 21に経口投与した。

(13) 投与期間：
コホート1では19日間，コホート2では25日間。いずれのコホートでも，投与期間後に安全性評価のための7日間の追跡調査期間を設けた。

(14) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：
コホート1：
イトラコナゾール200 mg（20 mL 経口液剤［10 mg/mL］）（[redacted] 社，ロット番号 [redacted]）を，第2期の Day 10から Day 19まで1日1回経口投与した。

コホート2：
リファンピシン300 mg カプセル剤2カプセル（[redacted] 社，ロット番号[redacted]）を，第2期の Day 10から Day 25まで1日1回経口投与した。

(15) 評価項目：
1) 有効性：
本治験では有効性の検討は行わなかった。
2) 薬物動態：
Entrectinib の以下の PK パラメータを，ノンコンパートメント法を用いて算出した：最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），0時点から濃度データが得られた最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），0時点から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），見かけ上の総血漿クリアランス（CL/F），見かけ上の分布容積（V_z/F），見かけ上の終末相消失速度定数（λz）及び見かけ上の終末相消失半減期（$t_{1/2}$）。
3) 安全性：
安全性の変数として，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図，理学的検査及び眼科学的検査を評価した。

(16) 解析対象集団：
最大の解析対象集団：本治験に組み入れたすべての被験者。
安全性解析対象集団：本治験に組み入れ，いずれかの治験薬を1回以上投与したすべての被験者。
PK 解析対象集団：本治験に組み入れ，評価可能な PK データを入手できたすべての被験者。
PK 解析対象集団のより詳細な定義は，PK 統計解析計画書（SAP）に示されている。

(17) 統計学的解析：
1) PK 解析：
それぞれの試験治療について，entrectinib 及びその適切な代謝物の血漿中濃度を，時点，コホート及び投与期ごとに，記述統計量を用いて集計した（被験者数，算術平均値，変動係数，標準偏差［SD］，幾何平均値，最小値，中央値及び最大値）。投与期ごとに，適切な記述統計量を用いて，薬物動態パラメータを一覧にし集計した。

イトラコナゾール（相互作用薬）が entrectinib の PK に及ぼす影響をコホート1で評価し，リファンピシン（相互作用薬）が及ぼす影響をコホート2で評価した。各コホートで，試験治療（entrectinib 単独又は entrectinib とイトラコナゾール若しくはリファンピシンの併用）を固定効果とし，被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて，自然対数変換した PK パラメータである C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{last} の解析を実施した。各パラメータについて，幾何最小二乗平均値（LSM）の比の点推定値及び90%CI を求めた。Entrectinib をイトラコナゾール又

はリファンピシンと併用したとき，また entrectinib を単剤投与したとき，C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{last} の幾何 LSM の比の90%CI が80～125%の範囲に完全に収まる場合，相互作用はないと結論できるとした。

2) 安全性解析：

安全性データは記述統計量を用いて要約した。平均値，中央値，SD 及び範囲（最小値及び最大値）を適宜用いて，血圧，心拍数，心電図パラメータ及び臨床検査データ（血液検査，生化学検査及び尿検査）をはじめとする被験者ごとのデータ及び要約を表形式で示した。臨床検査安全性データについては，基準値から外れた値にデータ一覧で印を付け，臨床的に重要な異常値の一覧を作成することとした。有害事象及び治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，国際医薬用語集（MedDRA）バージョン20.0を用いて SOC 及び PT にコーディングし集計した。

(18) 結果の要約：

1) 薬物動態結果

PK パラメータは Ignyta, Inc.が推定し，別途作成した PK 報告書に記載した。

<u>Entrectinib 及び代謝物 M5の血漿中薬物動態（コホート1，entrectinib 単独又はイトラコナゾールと併用）</u>

コホート1における entrectinib の T_{max} の中央値は，entrectinib を単独投与したときに2時間で，イトラコナゾールと併用投与したときは5時間であった。Entrectinib をイトラコナゾールと併用投与したとき，entrectinib の平均消失半減期（51時間）は entrectinib 単独の場合（20時間）よりも長かった。経口投与後，entrectinib の一部は活性代謝物 M5に変換され，M5の T_{max} の中央値は entrectinib を単独投与したときに5時間で，イトラコナゾールと併用投与したときは6時間であった。M5の平均消失半減期は，entrectinib を単独投与したときに42時間で，イトラコナゾールと併用投与したときは92時間と推定された。M5の曝露量（AUC_{inf}）は，entrectinib を単独投与したときに entrectinib の曝露量の約29%であり，entrectinib をイトラコナゾールと併用投与したときは entrectinib の曝露量の約12%であった。

<u>Entrectinib 及び代謝物 M5の血漿中薬物動態（コホート2，entrectinib 単独又はリファンピシンと併用）</u>

コホート2における entrectinib の T_{max} の中央値は，entrectinib を単独投与したときに3.5時間で，リファンピシンと併用投与したときは2時間であった。Entrectinib をリファンピシンと併用投与したとき，entrectinib の平均消失半減期（10時間）は entrectinib 単独の場合（17時間）よりも短かった。M5の T_{max} の中央値は，entrectinib を単独投与したときに5時間で，リファンピシンと併用投与したときは3時間であった。M5の平均消失半減期は，entrectinib を単独投与したとき及びリファンピシンと併用投与したときのいずれでも約30時間と推定された。M5の曝露量（AUC_{inf}）は，entrectinib を単独投与したときに entrectinib の曝露量の約34%であり，entrectinib をリファンピシンと併用投与したときは entrectinib の曝露量の約19%であった。

<u>イトラコナゾール及びリファンピシンが entrectinib の薬物動態に及ぼす影響に関する統計学的評価</u>

Entrectinib をイトラコナゾールと併用投与したとき，entrectinib の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は，entrectinib 単独の場合と比較して，それぞれ約73%，426%及び504%大きい値であった。一方，entrectinib をリファンピシンと併用投与したとき，entrectinib の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は，entrectinib 単独の場合と比較して，それぞれ約56%，77%及び77%小さい値であった。

表 2.7.6.1.9-1 イトラコナゾール及びリファンピシンが entrectinib の薬物動態に及ぼす影響

コホート	被験薬(N)/対照薬(N)[1]	薬物動態パラメータ	幾何 LSM		幾何 LSM の比(%)		
			被験薬[1]	対照薬[1]	比[2]	90%CI (下限)	90%CI (上限)
1	イトラコナゾール+ entrectinib (9)/Entrectinib 単独(9) [3]	C_{max} (nM/L)	615	355	173	137	218
		AUC_{last} (nM/L·h)	30500	5790	526	401	691
		AUC_{inf} (nM/L·h)	36100	5970	604	454	804
2	リファンピシン+ entrectinib (10)/entrectinib 単独(10)	C_{max} (nM/L)	807	1810	44.4	35.3	55.9
		AUC_{last} (nM/L·h)	8300	35900	23.1	18.2	29.4
		AUC_{inf} (nM/L·h)	8440	36300	23.3	18.4	29.5

出典：薬物動態報告書，本文 表6

[1] 被験薬：イトラコナゾール（コホート1）又はリファンピシン（コホート2）と entrectinib の併用。対照薬：entrectinib 単独投与。N：解析の対象とした被験者数。

[2] イトラコナゾールと entrectinib の併用と entrectinib 単独の比又はリファンピシンと entrectinib の併用と entrectinib 単独の比。

[3] 被験者0001-0105は第2期を完了しなかった（entrectinib の投与は行われなかった）。

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{inf}：0時点から無限時間までの AUC，AUC_{last}：0時点から濃度データが得られた最終時点までの AUC，C_{max}：最高血漿中濃度，LSM：最小二乗平均値，PK：薬物動態。

[5.3.3.4-2 Table 7を再掲]

2) 安全性結果：

本治験で死亡及び重篤な有害事象（SAE）は報告されなかった。コホート1の被験者1例が，有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加）により第2期の Day 13に治験への参加を中止した。当該事象は，治験責任医師により entrectinib に関連しておらず，イトラコナゾールに関連しているとされた。いずれのコホートでも，第1期（entrectinib 単独）に有害事象は報告されなかった。したがって，本治験で報告された TEAE はすべて，コホート1（entrectinib とイトラコナゾールの併用）及びコホート2（entrectinib とリファンピシンの併用）の第2期に報告されたものであった。TEAE の重症度は，治験責任医師によりいずれも軽度であるとされた。コホート2の10例すべて（100%）に，リファンピシンで予期される薬理学的作用である着色尿が第2期に発現したが，当該事象はリファンピシンに関連するものであり，臨床的に重大ではないと治験責任医師により判断された。臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び理学的検査に臨床的に重大な傾向は認められなかった。

(19) 結論：

強力な CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール）を entrectinib と併用したとき，entrectinib の曝露量（AUC_{inf}）が約5倍増加した。強力な誘導剤（リファンピシン）を entrectinib と併用したとき，entrectinib の曝露量は約77%減少した。以上の結果は，entrectinib が CYP3A4の高感度基質であることを示唆している。

健康成人男性にイトラコナゾール又はリファンピシンとの併用で投与したとき，entrectinib は安全かつ忍容性良好であると考えられた。

(20) 報告書作成日：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.10 RXDX-101-13試験

(1) 試験の標題：
健康成人を対象として entrectinib の経口投与がジゴキシン内用剤の薬物動態に及ぼす影響を検討する第 I 相，単施設，投与順序固定，非盲検試験

(2) 治験責任医師及び実施医療機関：
[redacted] USA)

(3) 結果の公表（参考文書）：
該当なし

(4) 試験期間：
最初の被験者の組入れ：2017年9月27日
最後の被験者の試験完了：2017年10月13日

(5) 開発相：
第 I 相

(6) 目的：
本治験の主要目的は，entrectinib がジゴキシン単回投与の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価することである。本治験の副次目的は，entrectinib とジゴキシンの併用投与について，安全性及び忍容性を評価することである。

(7) 方法：
本治験は，健康成人を対象として entrectinib がジゴキシン内用剤の PK に及ぼす影響を検討する第 I 相，単施設，非盲検，投与順序固定試験であった。本治験は，スクリーニング来院（Day −21から Day −1までに実施），合間に10日間の休薬期間を設けた2つの投与期間及び追跡調査来院で構成した。第1期には，ジゴキシン0.5 mg を被験者に単回経口投与した。第2期には，ジゴキシン0.5 mg を単回経口投与する1時間前に entrectinib 600 mg を単回経口投与した。いずれの投与期間とも，ジゴキシンの血漿中濃度及び尿中濃度を測定するために，血液試料及び尿試料をそれぞれ投与の144時間後及び72時間後まで採取し，ジゴキシンの PK パラメータとして濃度-時間曲線下面積（AUC），最高濃度（C_{max}）及び腎クリアランス（CL_R）を推定した。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：
10例の組入れを計画し，実際に組み入れ，解析した。

(9) 診断及び主な選択基準：
主な選択基準は，健康で喫煙歴のない成人男性又は成人女性，年齢18～55歳，体重50 kg 以上かつ体格指数（BMI）18～30 kg/m^2であった。

(10) 被験者の内訳：
本治験には被験者10例を組み入れた。すべての被験者に対し，第1期にジゴキシンを投与し，第2期に entrectinib 及びジゴキシンを投与した。10例全例が本治験を完了した。

(11) 主な人口統計学的特性：

10例全例が男性であった。平均年齢は35.6歳（範囲：24～53歳）であった。8例（80.0%）が白人で，2例（20.0%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

(12) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：

Day 11におけるジゴキシン投与の1時間前に，200 mg カプセル剤3カプセル（合計600 mg）を使用して，空腹条件下で被験者に entrectinib（F2A 製剤，ロット番号 [redacted]）を単回経口投与した。

(13) 投与期間：

11日間

(14) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：

Day 1及び Day 11に，0.25 mg 錠2錠（合計0.5 mg）を使用して，空腹条件下で被験者にジゴキシン（[redacted] 社，ロット番号 [redacted]）を単回経口投与した。

(15) 評価項目：

1) 有効性：

本治験では有効性の検討は行わなかった。

2) 薬物動態：

ジゴキシン濃度の測定に用いる血中 PK 評価試料を，Day 1（ジゴキシン単独投与）及び Day 11（ジゴキシンと entrectinib の併用投与）の投与前のほか，投与後0.5，1，2，3，4，5，6，8，12，24，36，48，72，96，120及び144時間に採取した。

ジゴキシンの以下の PK パラメータ（第1期及び第2期）を，ノンコンパートメントモデルを使用して算出した：C_{max}，最高濃度到達時間（T_{max}），0時点から濃度データが得られた最終時点までの AUC（AUC_{last}），0時点から無限大まで外挿した AUC（AUC_{inf}），見かけ上の経口クリアランス（CL/F），見かけ上の分布容積（Vz/F）及び見かけ上の終末相半減期（$t_{1/2}$）。

Day 1及び Day 11のジゴキシン投与後，0～4時間，4～8時間，8～24時間，24～48時間及び48～72時間の各期間に，ジゴキシン濃度測定に用いる尿試料を採取した。ジゴキシンの尿検査パラメータとして，72時間の尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}72}$），72時間に尿中に排泄された未変化体の投与量に対する割合（$F_{e0\text{-}72}$）及び腎クリアランス（CL_R）を用いた。

3) 安全性：

安全性の変数として，有害事象，12誘導心電図，バイタルサイン，理学的検査，眼科学的検査及び臨床検査を評価した。

(16) 解析対象集団：

最大の解析対象集団：本治験に組み入れたすべての被験者。

安全性解析対象集団：本治験に組み入れ，治験薬（ジゴキシン又は entrectinib）を1回以上投与したすべての被験者。

PK 解析対象集団：本治験に組み入れ，評価可能な PK データが得られたすべての被験者。PK 解析対象集団のより詳細な定義は，PK 統計解析計画書に示されている。

(17) 統計学的解析：

1) PK 解析：

Entrectinib がジゴキシンの PK に及ぼす影響を検討するため，主要な PK パラメータであるジゴキシンの AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} を第1期（ジゴキシン単独投与）及び第2期（ジゴキシンと entrectinib の併用投与）について推定し，混合効果モデルを使用して統計学的に評価した。各期の試験治療を固定効果，被験者をランダム効果とした混合効果モデルによる分散分析を行い，自然対数（Ln）変換したジゴキシンの C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{last} を解析した。試験治療間の差（ジゴキシンと entrectinib の併用及びジゴキシン単独）について，点推定値及び90%CI を求めた。C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{last} について，entrectinib とジゴキシンの併用に対するジゴキシン単独の比の90%CI が，80～125%の範囲に完全に収まる場合，entrectinib とジゴキシンの間に相互作用がないとみなすこととした。

2) 安全性解析：

安全性データの要約には記述統計量を用いた。臨床検査データは，米国国立衛生研究所の国立がん研究所（NCI）による有害事象共通用語規準（CTCAE）に従って Grade を判定した。基準値から外れた値は検査値一覧でその旨を示し，臨床的に重大な異常値の一覧を作成することとした。有害事象及び治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，国際医薬用語集（MedDRA）バージョン20.0を使用して SOC 及び PT にコーディングし，集計した。

(18) 結果の要約：

1) 薬物動態結果：

PK パラメータは [redacted] が推定し，別途作成した PK 報告書に記載した。

ジゴキシンの血漿中 PK：ジゴキシンを単独で単回経口投与したとき，T_{max} の中央値は1時間であった。ジゴキシンと entrectinib 600 mg の経口投与を併用したとき，T_{max} の中央値は2時間と遅延した。Entrectinib の共投与はジゴキシンの経口吸収を遅延させた。ジゴキシンの $t_{1/2}$の平均値は，単独投与したときに約36時間，entrectinib と併用投与したときに約41時間と推定された。ジゴキシンの CL/F の平均値は，ジゴキシンを単独投与したとき及び entrectinib と併用投与したときに，それぞれ14.7 L/h 及び12.5 L/h であった。また，Vz/F はジゴキシンを単独投与したとき及び entrectinib と併用投与したときに，それぞれ772 L 及び717 L であった。

ジゴキシンの尿中 PK：ジゴキシンの $Ae_{0\text{-}72}$及び $F_{e0\text{-}72}$は，ジゴキシンを単独投与したときと比較して entrectinib と併用投与したときに若干高かった（約10%）。ジゴキシンの CL_R は，ジゴキシンを単独投与したときと entrectinib と併用投与したときで同程度であり，ジゴキシンの腎クリアランスに対する影響がほとんどないことが示唆された。

ジゴキシンを entrectinib と併用投与したとき，単独投与時と比較してジゴキシンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は，それぞれ約28%，19%及び18%高かった。探索的な知見として，ジゴキシンの単独投与と entrectinib との併用投与を比較した $CL_{R,0\text{-}72}$の幾何平均値の比は94.6%であり，entrectinib がジゴキシンの腎クリアランスにほとんど影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.6.1.10-1 Entrectinib がジゴキシンの曝露量に及ぼす影響

被験薬（N）	対照薬（N）	PK パラメータ	幾何 LSM		幾何 LSM の比，ジゴキシンと entrectinib の併用/ジゴキシン単独（%）		
			ジゴキシンと entrectinib の併用	ジゴキシン単独	比	90%CI（下限）	90%CI（上限）
ジゴキシンと entrectinib の併用（10）	ジゴキシン単独（10）	C_{max} (ng/mL)	2.52	1.97	128	98.2	167
		AUC_{last} (ng·h/mL)	31.9	26.8	119	101	140
		AUC_{inf} (ng·h/mL)	40.4	34.2	118	106	132

出典：PK 報告書
AUC：濃度-時間曲線下面積，AUC_{inf}：0時点から無限大まで外挿した AUC，AUC_{last}：0時点から濃度データが得られた最終時点までの AUC，C_{max}：最高濃度，LSM：最小二乗平均値，PK：薬物動態。
[5.3.3.4-3 Table 6を再掲]

2) 安全性結果：
本治験で死亡，重篤な有害事象，有害事象による治験参加中止は報告されなかった。第1期（ジゴキシン単独投与）に TEAE は報告されなかった。第2期（entrectinib とジゴキシンの併用）には，4例（40.0%）で1件以上の TEAE が認められた。報告された TEAE はいずれも，SOC が胃腸障害又は神経系障害の事象であった。各 TEAE の重症度は，治験責任医師により軽度と判定された。3例で報告された5件の TEAE が，治験責任医師により entrectinib に関連していると判定された。

本治験では，臨床検査，バイタルサイン，理学的検査及び心電図に関して臨床的に重大な結果は認められなかった。

(19) 結論：
Entrectinib の単回経口投与をジゴキシンとの併用で行ったとき，ジゴキシンの曝露量は C_{max} が28%上昇し，AUC_{last} 及び AUC_{inf} が18～19%増加した。また，entrectinib と併用したとき，ジゴキシンの経口吸収に遅延が生じた。この結果は，entrectinib が弱い P-gp 阻害剤であることを示している。Entrectinib とジゴキシンの併用は，ジゴキシンの腎クリアランスにほとんど影響を及ぼさなかったことから，entrectinib による腎臓の P-gp 阻害はかなり弱い作用であると考えられた。

本治験で対象とした健康被験者で，ジゴキシン0.5 mg と併用投与した entrectinib 600 mg は安全であり，忍容性も良好であった。

(20) 報告書作成日：
[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.11 RXDX-101-14試験

(1) 試験の標題：
癌患者における entrectinib とミダゾラムの薬物動態学的相互作用に関する第 I 相試験

(2) 治験責任医師及び実施医療機関：
[redacted]米国[redacted]

[redacted]米国[redacted]
[redacted]米国[redacted]

(3) 結果の公表（参考文書）：
なし

(4) 試験期間：
1年
- 最初の被験者の組入れ：2017年11月14日
- データカットオフ日：2018年7月16日（～実施中）

(5) 開発相：
第 I 相

(6) 目的：
主要目的は，entrectinib の反復投与が，ミダゾラム及びその薬理活性代謝物である1-ヒドロキシミダゾラムの単回投与薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価することであった。

(7) 方法：
本治験は，進行固形腫瘍患者を対象として，entrectinib の反復投与がミダゾラム及びその薬理活性代謝物の単回投与 PK に及ぼす影響を評価することを目的とした，第 I 相非盲検多施設共同試験である。

本試験に登録されたすべての被験者に対して，entrectinib とミダゾラムの両方が投与された。ミダゾラム（塩酸ミダゾラムシロップ2 mg，2 mg/mL シロップ1 mL に相当）は，試験1，8，21日目に空腹状態の各被験者に投与された。PK 評価用の連続採血は，毎回のミダゾラム投与後34時間にわたって行われた。

Entrectinib（600 mg/日，経口）の投与は，試験8日目から22日目にかけて行われた。Entrectinib とミダゾラムの両方を投与する日（以降，「本治験の PK 相」と呼ぶ）には，Entrectinib 投与の1時間後にミダゾラムを投与した。

安全性のモニタリングは，治験実施計画書に規定された有害事象（AE），臨床検査，理学的検査（身長を含む），バイタルサイン（体温，収縮期・拡張期血圧，心拍数，呼吸数，体重を含む），心電図（ECG），米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）の全身状態指標（PS），眼科検査に基づいて行った。治験終了時の安全性評価は，entrectinib 投与終了後約30日目に実施した。

本治験の PK 相が終了した後は，治験責任（分担）医師が治験依頼者と協議の上，当該被験者の利益になると判断した場合に，継続投与相として entrectinib の単剤投与を継続することが認められた。その場合，entrectinib 600 mg/日の経口投与が継続された。継続投与相に移行した被験者に対しては，4週間ごと（各サイクルの開始時）に副作用の有無を評価するとともに，治験責任（分担）医師の判断に基づき，腫瘍の画像評価および臨床検査評価を適宜実施した。被験者は，病勢進行が認められるか，許容できない副作用が発現するまで，entrectinib の単剤投与を継続することができた。

データカットオフ日（2018年7月16日）時点で，entrectinib とミダゾラムを併用投与する PK 相の評価は完了しており，一定数の被験者が entrectinib の単剤投与を受ける継続投与相が継続中であった。継続投与相で投与継続中の被験者の最終データは，すべての被験者が30日間の安全性追跡調査を完了した時点で，後続の治験総括報告書（CSR）補遺として報告される予定である。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：
15例（予定数及び解析対象数）

(9) 診断及び主な選択基準：
適格性のスクリーニング評価は，ミダゾラムの投与開始前4週間以内に実施された。スクリーニング評価を受けたすべての患者から，過去に受けた遺伝子検査の結果が得られた。標準療法が奏効しない，又は有効な治療法が存在しない，組織学的検査又は細胞診で確認された進行性又は転移性の固形腫瘍を有する患者を対象とした。治験実施計画書の変更1（[redacted]）が適用されるまでは，神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体1，2，3（*NTRK1/2/3*［治験実施計画書では TRK と定義］），UR2鳥肉種ウイルスのオンコジーン V-ROS のホモローグ1（*ROS1*），又は未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）の遺伝子変異を有する進行性又は転移性の固形腫瘍患者を登録対象としたが，同変更の適用後は，これらの遺伝子変異を有することが望ましいとしながらも，必須条件ではなくなった。

(10) 被験者の内訳：
インフォームドコンセントが得られた15名の患者を本治験に登録した。すべての患者はプロトコール補遺1の完成後に登録された。登録患者のうち6例が NTRK 遺伝子変異（3例は *NTRK1* 遺伝子変異，1例は *NTRK2*遺伝子変異，2例は *NTRK3*遺伝子変異であった。1例は *NTRK1*と *NTRK2*の両方に変異があった）2例が ALK 遺伝子変異、4例が ROS1遺伝子変異を有する患者であった。登録された患者の1例は、ミダゾラム又はエングレニビブの投与を受けなかった。
本治験の PK 相では，ミダゾラムが投与された患者は1日目に14例（93.3%），8日目に12例，21日目に10例であった。ミダゾラムと entrectinib の両方が投与された患者は12例（80.0%）であった。Entrectinib の投与開始前に治験を中止した患者（ミダゾラムのみの投与を受けた患者）は2例であった。1例は同意撤回（8日目）により，もう1例は疾患進行（ミダゾラム治療開始後1日目）により中止した。
12例（80%）が本治験の継続投与相に移行した。本報告書のデータカットオフ日（2018年7月16日）時点で，9例（60%）の継続投与が中止されていた。中止理由の内訳は，8例（53.3%）が病勢進行，1例（6.7%）が有害事象（Grade 5の肺炎，治験薬との因果関係はないと判断された）であった。3例（20．0%）の患者は継続中であった。

(11) 主な人口統計学的特性：
治験薬を1回以上投与された14名の被験者のうち，9名（64.3%）が女性，5名（35.7%）が男性であった。被験者の大半が白人（92.9%）であり，1名（7.1%）がアフリカ系米国人であった。年齢の中央値は64.5歳（範囲：50～79歳）であった。ベースラインの ECOG PS は，9名（64.3%）が1（肉体的に激しい活動は制限される），5名（35.7%）が0（まったく問題なく活動できる）であった。
本試験の被験者は，進行性又は転移性の固形腫瘍患者であった。原発腫瘍の種類は，肺癌が3例（21.4%），卵巣癌が3例（21.4%），結腸癌が2例（14.3%），食道癌，膵臓癌，腹膜癌，前立腺癌，軟部組織癌，未特定の固形癌が各1例（7.1%）であった。
13例（92.9%）が全身療法の既往を有していた。内訳は，8例（57.1%）が基礎疾患に対する外科手術，5例（35.7%）が放射線療法であった。

(12) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：
Entrectinib（RXDX-101）は，含量200 mg の経口投与用硬ゼラチンカプセル製剤として支給された。本治験で使用された entrectinib 製剤 F06のバッチ番号は，[redacted]であった。
ミダゾラムは，[redacted]（[redacted]に相当）を

使用した。本治験で使用されたミダゾラムのバッチ番号は，[redacted]であった。

(13) 投与期間：

本治験の PK 相は22日間であった。継続投与相に移行した被験者は，病勢進行が認められるか，許容できない副作用が発現するまで，entrectinib の単剤投与を継続することができた。治験終了時の安全性評価は，entrectinib 投与終了後約30日目に実施した。

(14) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：

該当なし

(15) 評価項目：

ミダゾラムとその代謝物である1-ヒドロキシミダゾラムについて，ノンコンパートメント法を用いて各種 PK 評価項目を算出した。検討項目は，0時点から最後の採血時間までの血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}），0時点から無限時間までの AUC（AUC_{inf}），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），経口投与後の見かけの終末相半減期（$t_{1/2}$）であった。また，entrectinib と他の代謝物の血漿中濃度を測定することも可能であったが，結果は entrectinib 及び M5の血漿濃度の確認に用いられ，正式なノンコンパートメント分析は実施されなかった。

安全性の評価は，米国国立癌研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）v4.03に基づく AE 及び重篤な AE の発現率と，臨床検査値，バイタルサイン及び ECG パラメータの変動に基づいて行った。

(16) 統計学的解析：

安全性データ（AE，臨床検査パラメータ及び ECG）は，投与期間別（ミダゾラム単独投与又はミダゾラム ＋entrectinib 併用投与）に記述統計量を用いて集計する。

(17) 解析対象集団：

1) 登録被験者集団（Enrolled analysis set）
本治験に登録されたすべての被験者から構成される。

2) 安全性解析対象集団
治験薬（ミダゾラム又は entrectinib）を1回以上投与されたすべての被験者から構成される。

3) PK 解析対象集団
本治験に登録され，評価可能な PK データが得られたすべての被験者から構成される。この集団のより詳細な定義は，別途作成した PK 統計解析計画書に記載されている。

安全性解析では，AE，臨床検査パラメータ及び ECG を含むすべての安全性データを，本治験の PK 相の投与期間別（Day 1～7 ; Day 1はミダゾラムのみ，Day 8及び21はミダゾラム ＋ entrectinib）に記述統計量を用いて集計した。本治験の継続投与相に収集された安全性データは，PK 相のデータと分けて集計された。

PK 解析では，ミダゾラム及び1-ヒドロキシミダゾラムの各種血漿パラメータ（C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$）と，ミダゾラムに対する1-ヒドロキシミダゾラムのモルで換算した AUCinf 比を，いずれも記述統計量を用いて集計した。分析対象物及び投与薬剤別に，血漿中濃度-時間プロファイル（線形及び半対数スケール）の個別値と群中央値を求めた。

治療（ミダゾラム単独投与又は entrectinib 存在下でのミダゾラム投与）を固定効果，被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて，対数変換した AUCinf，AUClast，Cmax の解析を行った。治療間の比較（ミダゾラム単独投与に対する entrectinib 存在下でのミダゾラム投与）では，幾何平均比の点推定値と90%CI を求めた。

(18) 結果の要約：

1) 薬物動態結果

本治験の薬物動態解析で得られた所見は以下のとおりである。

- Entrectinib 600 mg の単回経口投与は Entrectinib と併用した場合のミダゾラムの曝露量（AUC）に影響しなかった。これらの所見は12例の患者の PK データから得られた。Entrectinib と併用した場合のミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} のミダゾラム単独投与に対する幾何平均比は，それぞれ100%（90%CI：86.8～116）と66.1%（90%CI：55.8～78.3）であった
- entrectinib 600 mg を複数回経口投与すると、ミダゾラムの曝露（AUC）が増加した。これらの所見は10例の患者の PK データから得られた。AUC_{inf} 及び C_{max} のミダゾラム単独投与に対する幾何平均比は，それぞれ150%（90%CI：129～173）と78.6%（90%CI：65.9～93.7）であった。

2) **安全性結果**

- Entrectinib の治療期間の中央値は，14例中12例（85.7%）において，PK 相で中央値15日間，継続投与相で中央値2サイクル（中央値33日間）であった。
- 14例中12例（85.7%）が1件以上の TEAE を発現した。11例（78.6%）では entrectinib との因果関係を否定できない TEAE を認め，2例（14.3%）ではミダゾラムとの因果関係を否定できない TEAE を認めた
- 2例以上に認められた TAEA は疲労，歩行障害，下痢，貧血，錯乱状態，末梢性感覚ニューロパチー，筋痙縮，筋力低下，関節痛，筋肉痛，腹水，便秘，嘔吐，脱水，発疹及び低血圧であった。全体的に，1例は最大 Grade 1，7例は最大 Grade 2，3例は最大 Grade 3の TEAE を経験した。Grade 4の TEAE は報告されなかった。
- 2例（14.3%）が SAE を発現した。
  - 1例は，entrectinib との因果関係が否定できず，用量減量に至った3件の非致死的な SAE（Grade 2の筋力低下，Grade 3の低酸素症，Grade 3の起立性低血圧）と，1件の致死的な治験薬との関連がない SAE（Grade 5の肺炎）を発現した。
  - もう1例は，治験薬投与との因果関係が否定された2件の非致死的な SAE（Grade 3の脱水，Grade 3の尿路感染）を発現した。
- PK 相では，ミダゾラム又は entrectinib の投与中止に至った AE は認められなかった。
- 3例（21.4%）が，PK 相で，7例（50%）が継続投与相で entrectinib の用量変更を必要とした。
- 最も頻繁に認められた entrectinib との因果関係を否定できない AE は，歩行障害，疲労，味覚異常，末梢性感覚ニューロパチー，下痢，錯乱状態，筋力低下，関節痛，筋痙縮，筋肉痛，発疹であった。
- 血液学的及び化学的な臨床検査値評価において，臨床的に有意な変動は認められなかった。また，治験期間中に entrectinib による肝障害を示唆する所見や entrectinib 投与に伴う臨床的に重要な QTcF 間隔の変動は認められなかった。

(19) 結論：

- Entrectinib は単回投与時にはミダゾラムの曝露量（AUC）を増加させなかった。しかしながら反復投与時にはミダゾラムの曝露量を50%増加させ，90%CI を2倍増加させた。従って，entrectinib は弱い CYP3A 阻害剤であると考えられる。Entrectinib は本治験の PK 相及び

継続投与相のいずれにおいても良好な忍容性を示し，報告された TEAE の多くは Grade 1又は2の事象であった。

(20) 報告書作成日：
[redacted]年[redacted]月

2.7.6.1.12 RXDX-101-02（STARTRK-2）試験

(1) 試験の標題：
NTRK1/2/3，*ROS1*，又は *ALK* 遺伝子再構成陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象とした entrectinib の非盲検，多施設共同，第 II 相国際共同バスケット試験

(2) 治験責任医師及び実施医療機関：
本試験は世界15カ国の84箇所の実施医療機関で実施された：オーストラリア，ベルギー，フランス，ドイツ，香港，イタリア，日本，韓国，オランダ，ポーランド，シンガポール，スペイン，台湾，英国，米国

(3) 結果の公表（参考文書）：
該当なし

(4) 試験期間：
- 最初の被験者の登録：2015年11月19日
- 臨床カットオフ日：2018年5月31日

(5) 開発相：
第 II 相

(6) 目的：
1) 主要目的：
NTRK1/2/3，*ROS1*，又は *ALK* 遺伝子再配列を保有する固形癌の各患者集団バスケットにおいて，盲検化された独立中央判定委員会（BICR）による評価で entrectinib の客観的奏効率（ORR）を判定する。

2) 副次目的：
- *NTRK1/2/3*，*ROS1*，又は *ALK* 遺伝子再配列を保有する固形癌の各患者集団バスケットにおいて，BICR による評価で entrectinib の奏効期間（DOR），奏効までの期間（TTR），及び臨床的有用率（CBR）を判定する。
- RANO（Radiographic Assessment in Neuro-oncology）又は RANO-BM（Radiographic Assessment in Neuro-oncology-Brain Metastases）基準を適宜用いた BICR による評価で，ベースライン時に測定可能な CNS 疾患を有した患者における entrectinib の頭蓋内腫瘍縮小効果及び CNS 無増悪生存期間を判定する。
- *NTRK1/2/3*，*ROS1*，又は *ALK* 遺伝子再配列を保有する固形癌患者に entrectinib を投与した場合の無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を推定する。
- *NTRK1/2/3*，*ROS1*，又は *ALK* 遺伝子再配列を保有する固形癌患者に推奨第 II 相用量で投与した場合の entrectinib の安全性及び忍容性を評価する。
- *NTRK1/2/3*，*ROS1*，又は *ALK* 遺伝子再配列を保有する固形癌患者において，entrectinib の母集団薬物動態（PK）を評価すること，並びに PK，奏効，及び／又は安全性所見間の相関を探索する。

- 心室再分極に対する entrectinib の作用を評価すること。
- バリデートされた患者報告アウトカム尺度を用いて，治験薬投与に関連した症状及び一般健康状態を評価する。

注：本中間治験総括報告書（CSR）では，*NTRK*1/2/3融合遺伝子陽性固形癌及び *ROS-1*陽性非小細胞肺癌（NSCLC）の患者集団バスケットについて，主要及び副次的目的を評価した。NSCLC 以外の *ALK* 陽性固形癌の集団バスケット及び有効性評価集団として不適格とされた *NTRK*/*ROS1*/*ALK* 融合遺伝子陽性患者については，正式な統計学的解析を実施しなかった。ORR 及び BOR に関しては患者一覧のみを作成した。

(7) 方法：

本試験は，*NTRK1/2/3*，*ROS1*，又は *ALK* 遺伝子再配列（融合）を保有する固形癌患者を対象とした entrectinib の非盲検，多施設，国際共同，第 II 相バスケット試験である。*NTRK1*，*NTRK2*，及び *NTRK3*遺伝子再配列は，統合 *NTRK1/2/3*遺伝子再配列バスケットとして扱った。

本試験の主要有効性評価項目は，以下の有効性評価可能（EE）集団に基づいていた。

- NTRK EE 解析対象集団： *NTRK* 阻害剤未投与の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者であって，ベースライン時に測定可能疾患があり，評価不能な試験バスケット基準のいずれにも該当しない患者。
- ROS1 NSCLC EE 解析対象集団： *ROS1*阻害剤未投与の *ROS1*陽性 NSCLC 患者であって，ベースライン時に測定可能疾患があり，初回奏効発現から12カ月以上の追跡を受けていて，評価不能な試験バスケット基準のいずれにも該当しない患者。

本中間 CSR は，対象患者集団としての *NTRK* 融合遺伝子陽性（組織型不問）固形癌集団及び *ROS1*陽性 NSCLC 集団の解析の裏付けとして作成したのもである。結果には，最初の患者の登録日（2015年11月19日）から2018年5月31日の臨床カットオフ日（CCOD）までの期間に，2017年11月30日までに登録された患者から収集したデータが含まれる。

本中間 CSR の有効性及び安全性データは，entrectinib の承認申請のために作成したものである。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：

計207人の患者を登録し，206人に entrectinib を投与した（1回以上の投与）；63人を NTRK 集団，105人を ROS1 NSCLC 集団，及び38人をその他の集団バスケットに登録した。

(9) 診断及び主な選択基準：

NTRK1/2/3，*ROS1*，又は *ALK* 遺伝子再配列を保有する局所進行又は転移性固形癌の患者

(10) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：

Entrectinib は，600 mg の用量で1日1回，反復4週間サイクルで経口投与した。

Entrectinib／バッチ番号は，報告書本体に記載した。

(11) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：

該当なし

(12) 評価項目：

1) 有効性：

① 主要評価項目

NTRK1/2/3，*ROS1*，又は *ALK* 遺伝子再配列を保有する固形癌の各患者集団バスケットにおける RECIST v1.1を用いた BICR による ORR（ORR は，確定した完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の患者の割合と定義）。

② 副次的評価項目：
BICR によって評価された CBR，DOR，PFS，CNS 増悪までの期間，頭蓋内 ORR，頭蓋内無増悪及び全生存期間（参考として治験責任医師による評価も実施）。

2) 薬物動態：
- 連続的／集中的 PK 検体採取に参加した日本人患者でデータ収集された entrectinib 及びその代謝物 M5についての標準的なノンコンパートメント PK 解析（本 CSR 外で報告）。
- 連続的／集中的及びスパース PK 検体採取に参加した患者で収集されたデータに基づく非線形混合効果モデル（本試験のデータ及び解析は，他の試験のデータと統合された：本 CSR 外で報告）。

注：本 CSR では，本試験に固有の，母集団 PK の二次的派生 PK パラメータのみを報告する。

3) 安全性：
有害事象（AE），重篤な有害事象（SAE）及び重点評価 AE；標準的な臨床検査値，バイタルサイン及び心電図（ECG）

(13) 解析対象集団：
すべての有効性解析は，別の定めがない限り，*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌及び *ROS-1*陽性 NSCLC の有効性評価可能集団について実施した。
PK 及び安全性解析は，安全性評価可能集団（治験薬投与を1回以上受けた全患者）を対象に実施した。

(14) 統計学的解析：
画像上の腫瘍評価に基づく有効性評価項目（ORR，DOR，TTR，CBR，頭蓋内腫瘍縮小効果，PFS 及び頭蓋内［IC］-PFS）の主要解析は，BICR の結果に基づいて実施した（参考として治験責任医師による評価も実施）。
ORR は，確定 CR 又は PR の患者の割合と定義した（確定奏効は，最初に奏効が記録されてから4週間以上経過した後の再度の画像検査でも存続している奏効と定義）。確定した客観的奏効（CR 又は PR）が認められた患者を奏効例と定義した。以下の患者は非奏効例とした。

- 確定した客観的奏効が認められない患者
- ベースライン後の腫瘍評価を受けていない患者
- 1回以上の entrectinib 投与を受けたが，ベースライン後の奏効評価を一度も受けないうちに何らかの理由で試験を中止した患者。

ORR は奏効例の割合とし，対応する両側95%Clopper-Pearson 正確信頼区間（95%CI）も算出した。
安全性は投与患者全例の要約を作成した。安全性は AE，臨床検査結果，バイタルサイン，及び ECG 結果を評価し，記述統計として要約した。

(15) 結果の要約：
1) 有効性結果：

① NTRK 集団

NTRK 集団で中間有効性解析に含めた有効性評価可能患者は計51人であり，それを以下に要約する。

- BICR に基づく ORR は56.9%（95%CI：42.3～70.7）という臨床的に有意なものであり，信頼区間の下限は事前に定めた閾値の20%を上回っていた。
- 副次的評価項目（DOR，PFS，及び OS）は，主要解析及び臨床的有用性をともに裏付けるものであった。
- ベースライン時に測定可能 CNS 病変があった患者では，RECIST v1.1に基づく BICR による頭蓋内腫瘍縮小効果が，50.0%（95%CI：18.7～81.3）という臨床的に有意なものであった。
- 初回奏効発現時からの追跡期間中央値は13.1カ月，生存状況確認期間中央値は12.9カ月であった。

② ROS1 NSCLC 集団

ROS1 NSCLC 集団で中間有効性解析に含めた有効性評価可能患者は計37人であり，それを以下に要約する。

- BICR に基づく ORR は75.7%（95%CI：58.8～88.2）という臨床的に有意なものであり，信頼区間の下限は事前に定めた閾値の50%を上回っていた。
- 副次的評価項目（DOR，PFS，及び OS）は，主要解析及び臨床的有用性をともに裏付けるものであった。
- ベースライン時に測定可能 CNS 病変があった患者では，RECIST v1.1に基づく BICR による頭蓋内腫瘍縮小効果が，52.9%（95%CI：27.8～77.0）という臨床的に有意なものであった。
- 初回奏効発現時からの追跡期間中央値は14.4カ月，生存状況確認期間中央値は15.5カ月であった。

③ 薬物動態結果

PK 解析対象集団に含まれた患者は計203人であった。entrectinib 及び M5のデータを同時にフィットさせて母集団 PK モデルを構築した。そのデータは，entrectinib の吸収特性が，0 + 1次吸収モデルによって最もよく表されることを示唆するものであった。両実体について，母集団 PK パラメータを推算した。

ここで entrectinib 及び M5の幾何平均（幾何平均 CV%）として報告する二次的派生 PK パラメータは以下のとおりであった。

- Day 1の C_{max}：entrectinib が1590（49.9%） nM，M5が545（82.1%） nM
- Day 1の $AUC_{0\text{-}24}$：entrectinib が27700（47%） nM•時，M5が9590（79.4%） nM•時
- 定常状態の C_{max}：entrectinib が2860（46.7%） nM，M5が995（71.9%） nM
- 定常状態の $AUC_{0\text{-}24}$：entrectinib が51700（47.8%） nM•時，M5が19000（71.1%） nM•時
- 累積係数（Racc）：entrectinib が1.87（20.1%），M5が1.97（20.6%）

④ 安全性結果

安全性解析は安全性評価可能集団に基づいて実施し，これには CCOD までに entrectinib を1回以上投与されたすべての登録患者を含めた。

主な安全性所見は以下のとおりであった。

- ほとんどの患者（99.5%）が一件以上の AE を発現した。最も多くみられた AE は便秘（53.4%），味覚異常（46.1%）であり，次いで下痢（38.8%）が多かった。患者の91.3%が，entrectinib に関連した AE を発現した。

- SAE は患者の39.3%に発現し，最も多くみられた SAE は肺炎（4.9%）であった。治療に関連した SAE は患者の10.7%で報告され，最も多くみられた事象は SOC で神経系障害に含まれるものであった（7事象［3.4%］）。
- Grade 3以上の AE は患者の63.6%が発現し，最も多く報告された事象（患者の2.5%以上に発現）は，貧血（10.7%），体重増加（9.7%），呼吸困難（5.8%），肺炎（5.3%），疲労（4.9%），胸水（4.9%），ALT 増加（4.4%），尿路感染（3.9%），AST 増加（3.9%），肺塞栓症（3.4%），低酸素症（3.4%），低血圧（2.9%），失神（2.9%），及び敗血症（2.9%）であった。
- 投与中断に至った AE が発現した患者は45.1%，用量減量に至った AE が発現した患者は35.0%であった。Entrectinib の投与中止に至った AE が発現した患者は10.2%であった。
- Grade 5の AE は13人の患者（6.3%）で報告された。Grade 5の AE のほとんどは，基礎疾患の悪化又は悪性基礎疾患の合併症発現の状況の中で報告された。AE による死亡例のうち，entrectinib と関連性ありと報告されたものはなかった。
- 安全性解析対象集団全体（n = 206）では，一つ以上の AE が発現した患者の大多数が，65歳未満（n = 148），女性（n = 117）及び白人（n = 113）であった。

⑤ 患者報告アウトカムの成績

- NTRK 集団

  EE 集団の患者（n = 51）は腫瘍タイプに関係なく QLQ-C30に回答したが，NSCLC 患者（n = 9）は QLQ-LC13，mCRC 患者（n = 3）は QLQ-CR29に回答した。主な所見は以下のとおりであった。

  – QLQ-C30，QLQ-LC13及び QLQ-CR29への回答率は，ベースライン時に高かったほか，ほとんどの試験来院日で高いまま推移した。
  – 患者は，ベースライン時の高い HRQoL を維持するか，向上させる傾向がみられた。
  – 機能的尺度（身体機能，役割機能など）について，患者はほとんどの試験来院日において中～高スコアを報告し続け，臨床的改善傾向を示した。ただし，認知機能については，全体的にベースライン時の高い数値が維持されていたものの，時間とともに，群内で許容される臨床的に有意な閾値の10ポイントを上回る，いくぶん悪化する傾向がみられた。
  – NSCLC 及び mCRC の患者は，ベースライン時及び試験期間全体のほとんどの来院日に，症状の負担は小さいと報告した。
  – 患者は一般に，前週の治療に関連した症状（悪心，嘔吐，食欲喪失，不眠症，下痢など）が「まったく」なかったと報告した。

- ROS1 NSCLC 集団

  EE 集団の患者は，QLQ-C30（n = 34）及び QLQ-LC13（n = 37）に回答した。主な所見は以下のとおりであった。

  – QLQ-C30及び QLQ-LC13への回答率は，ベースライン時に高かったほか，ほとんどの試験来院日で高いまま推移した。
  – 患者は，ベースライン時の高い HRQoL を維持するか，向上させる傾向がみられた。
  – 機能的尺度（身体機能，役割機能，認知機能など）について，患者はほとんどの試験来院日において中～高スコアを報告し続け，臨床的改善傾向を示した。ただし，認知機能については，全体的にベースライン時の高い数値が維持されていたものの，特定の時点で臨床的に有意な閾値の10ポイントを上回る，いくぶん悪化する傾向が

みられた。
- 患者はベースライン時には中等度の症状負担を報告したが，直ちに臨床的に有意な改善に向かう傾向を示した。
- ベースライン時には重度の咳嗽が報告されたが，直ちに顕著な，臨床的に有意な改善がみられた。
- 患者は一般に，前週に治療に関連した症状（悪心，嘔吐，食欲喪失，不眠症，下痢など）が「まったく」なかったと報告した。

(16) 結論：

この中間 CSR は，対象患者集団としての NTRK 融合遺伝子陽性（組織型不問）固形癌集団及び ROS1陽性 NSCLC 集団の解析の裏付けとして作成した。結果には，最初の患者の登録日（2015年11月19日）から2018年5月31日の臨床カットオフ日までの期間に，2017年11月30日までに登録された患者から収集したデータを含めている。

主要解析では，以下の患者における，BICR による評価に基づく臨床的に有意な ORR が実証された。

- すべての奏効患者で実施された奏効発現時からの有効性の追跡を6カ月以上受けたか，又は CCOD の時点ですでに entrectinib 投与を中止していた *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者
- すべての奏効患者で実施された奏効発現時からの有効性の追跡を12カ月以上受けたか，又は CCOD の時点ですでに entrectinib 投与を中止していた ROS1陽性 NSCLC 固形癌患者

副次的評価項目の結果は，*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌及び ROS1 NSCLC の患者における主要解析及び臨床的に有意な有用性をともに裏付けるものであった。

Entrectinib の抗腫瘍活性は，NTRK 及び ROS1 NSCLC の両集団の大多数の患者で観測された。

CNS の評価項目は，ベースライン時に RECIST v1.1による CNS 疾患があった患者では臨床的に有意な効果がみられることを示していた。

患者の報告による機能及び成人の HRQoL に関する評価項目は，軽微な悪化がみられた認知機能を除き，ベースラインと比較して変化なしか，又は改善傾向を示している。患者は，治療に一般に伴うとされている症状（悪心，下痢など）については全く発現していないか，又は低い重症度のものしか発現していないと報告した一方，肺関連症状（呼吸困難，咳嗽，胸痛）については重症度の改善が明らかであると報告した。

ほとんどの患者が，治療に一般に伴うとされている症状は，あったとしても低重症度であると明言した。患者はまた，ベースライン時に肺及び胃に関連する症状の負担は小さいと報告したが，肺癌の患者では質的な改善傾向が認められた。

Entrectinib の安全性及び忍容性プロファイルは，管理可能であり，かつ比較的好ましいものである。*NTRK* 融合遺伝子を持つ患者における安全性プロファイルは，ROS1融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のものと同等であった。

(17) 報告書作成日：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.13 RXDX-101-01（STARTRK-1）試験

(1) 試験の標題：

NTRK1，*NTRK2*，*NTRK3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性局所進行性又は転移性の癌を有する成人患者を対象とした entrectinib（RXDX-101）経口製剤の多施設，第 I 相，非盲検試験

(2) 治験責任医師及び実施医療機関：

[redacted] USA
米国，スペイン，韓国の計11施設（データカットオフ日［2018年5月31日］時点）

(3) 結果の公表（参考文書）：
Drilon A，Siena S，Ignatius Ou SH，Patel M，Ahn MJ，Lee J，et al.Safety and antitumor activity of the multi-targeted Pan-TRK，ROS1，and ALK inhibitor entrectinib (RXDX-101): Combined results from two phase 1 trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1).Cancer Discov.2017 Apr;7(4):400-409. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1237.Epub 2017 Feb 9

(4) 試験期間：
約3年間（実施中）
- 最初の被験者の組入れ：2014年7月30日
- 患者登録データカットオフ日：2017年11月30日
- 臨床データカットオフ日：2018年5月31日

(5) 開発相：
第 I 相

(6) 目的：
1) 主要目的：
- 用量漸増相：
本試験の用量漸増相の主要目的は，entrectinib を経口投与した場合の初回サイクルの用量制限毒性（DLT），最大耐用量（MTD），生物学的に有効かつ推奨される第 II 相用量（RP2D）を特定することであった。

- 用量拡大相（実施中）：
本試験の用量拡大相の主要目的は，完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を達成した被験者の割合と定義される，客観的奏効率（ORR）を求めることである。

2) 副次目的：
- 用量漸増相：
本試験の用量漸増相の副次的目的は以下の通りであった。
  - 初回及び以降の投与サイクルにおける有害事象（AE）の種類，重症度，発現時期及び治験薬との関連性，心電図検査（ECG）所見，臨床検査値異常に基づく entrectinib の安全性プロファイルの評価
  - entrectinib（及びその潜在的な代謝産物）の血漿中における薬物動態（PK）の評価
  - 腫瘍縮小効果（ORR），奏効期間（DOR），無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS）を指標とする entrectinib の抗腫瘍活性の評価
  - 遺伝子変異（バイオマーカー評価により定義）を検出するための検査法の確立，適切な検査カットオフ値の特定，及び entrectinib の抗腫瘍活性を予測するその他のバイオマーカー指標の特定
  - 腫瘍組織及び代用組織中の分子標的に対する entrectinib の薬力学的（PD）評価

- 用量拡大相（実施中）：
本試験の用量拡大相における副次的目的は以下の通りである。
  - PFS（entrectinib の投与を開始してから腫瘍の進行が認められるまで，又は原因を問わない死亡までの期間と定義）の評価

- OS（entrectinib の投与を開始してから原因を問わない死亡までの期間と定義）の評価
- 病勢コントロール率（以後，臨床ベネフィット率と呼ぶ；確定 CR，PR，又は病勢安定を6カ月以上維持した被験者の割合と定義）の評価
- DOR（最初に奏効［CR 又は PR］が確認された日から病勢進行が確認された日までの期間と定義）の評価
- 中枢神経系（CNS）の病変を有する患者における頭蓋内腫瘍縮小効果の評価
- AE の種類，重症度，発現時期及び治験薬との関連性，ECG 所見，臨床検査値異常に基づく entrectinib の安全性及び忍容性の評価
- 遺伝子変異（バイオマーカー評価により定義）を検出するための検査法の確立，適切な検査カットオフ値の特定，及び entrectinib の抗腫瘍活性を予測するその他のバイオマーカー指標の特定
- 腫瘍組織及び代用組織中の分子標的に対する entrectinib の薬力学的評価
- entrectinib（及びその潜在的な代謝産物）の血漿中における薬物動態評価

(7) 方法：

本試験は，種類を問わない局所進行性又は転移性の固形腫瘍を有する成人患者を対象として，entrectinib の安全性と予備的抗腫瘍活性を評価することを目的とした，実施中の第 I 相，多施設共同，非盲検試験である。

本試験と並行して，entrectinib は，神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）*1*，*NTRK2*，*NTRK3*，ROS プロトオンコジーン1（*ROS1*），又は未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）の遺伝子変異陽性進行性／転移性固形腫瘍患者を対象とした，実施中の First-in-human の第 I 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験である ALKA-372-001（ALKA）試験でも検討が行われている。一方の試験における用量漸増結果が他方の試験の実施に影響を及ぼすという点で，両試験は相互依存的であった。

本試験は，用量漸増相と用量拡大相の2相からなる。患者登録カットオフ日である2017年11月30日時点で，用量拡大相に患者登録がなされていなかったため，本総括報告書（CSR）には用量拡大相のデータは記載されていない。患者登録カットオフ日は，データカットオフ日である2018年5月31日時点で，各被験者の追跡期間が約6カ月となるように設定された。このデータカットオフ日（2018年5月31日）は，全世界での薬事申請を念頭に置き，データを統合するために entrectinib の他の臨床試験のカットオフ日と一致するように設定された。本報告書には，データカットオフ日までに終了した用量漸増相のデータのみが記載されており，実施中の用量拡大相のデザインについては重要な部分のみが記載されている。用量拡大相の詳細な方法及びデータは，後続の CSR に別途記載される予定である。

用量漸増相では，*NTRK1*，*NTRK2*，*NTRK3*，*ROS1*又は *ALK* の遺伝子変異の存在は患者の適格条件に含まれていなかったが，当該医療機関で利用可能な検査法（次世代シーケンシング［NGS］，定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応［qPCR］，蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション［FISH］，免疫組織化学検査等）を用いて，各患者の遺伝子変異の有無をスクリーニングすることは認められた。

この試験相は，entrectinib を経口投与された適格患者からなる連続コホートを対象として実施された。28日連続で投与する反復4週投与サイクルを実施した（治験実施計画書第2版［[redacted]年[redacted]月[redacted]日］から治験実施計画書第4版［[redacted]年[redacted]月[redacted]日］までの間に登録された被験者に対しては，サイクル1の投与のみ42日連続で行い，サイクル2以降は28日とした）。サイクル1で3例中2例，又は6例中2例で DLT が観察されるまで用量漸増を継続した。3例中2例で DLT が発現した場合は，その時点で当該コホートへの登録を中止した。DLT は，初回投与サイクル中に発現した AE のうち，所定の基準と Grade 条件（通常，重症度 Grade 3以上）を満たし，entrectinib との因果関係が否定できない事象と定義した。また，発現から28日以内に回復がみられない AE も DLT の基準を満たすものと判断した。DLT の Grade 分類は，NCI CTCAE v4.03

に準じて行った。

用量漸増期間中は，加速漸増デザイン（accelerated titration design）による標準的な「3 + 3」患者登録スキームが採用された。開始用量として，entrectinib 100 mg/m^{2}を非空腹状態（食後60分以内）で1日1回投与した。用量漸増は，サイクル1に1名の被験者が DLT を発現するまで，あるいは，サイクル1に，少なくとも entrectinib との関連性が疑われ，重症度 Grade が2以上であるが，DLT とはみなされなかった AE を2名の被験者が発現するまで（いずれか早い時点まで），新たなコホートに登録するたびに用量を倍増する加速漸増法で開始された。この規定の毒性レベルに達した後の用量漸増は，修正 Fibonacci 法に従って行うこととした（50%，40%又は33%ずつ増量）。

MTD は，サイクル1に6例中0例又は6例中1例の被験者が DLT を発現し，1段階上の用量レベルでサイクル1に3例中2例又は6例中2例が DLT を発現する用量（すなわち，サイクル1の DLT 発現率が33%未満となる最高用量）と定義された。

RP2D は，検討された様々な用量レベル及び投与スケジュールにおける安全性，忍容性，PK 及び PD データに基づいて決定することとした。体表面積（BSA）別の RP2D が確立された後，PK 及び安全性データによる裏付けが得られた場合は，1群の患者を対象として一定用量で投与を行うことを検討した。

抗腫瘍活性の評価は，RECIST v1.1に基づく腫瘍評価及び治療効果に基づいて行った。サイクル1終了時，その後約8週ごと，及び投与終了来院時（最後の腫瘍画像評価から4週以上が経過している場合）に，コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）による腫瘍評価を実施した。腫瘍評価は，試験期間を通じて同じ画像検査法を用いて行うこととした。治療効果（CR 又は PR）が認められた被験者に対しては，最初に治療効果が確認されてから4週目以降に再度確認を行うこととした。病勢安定例については，統計解析計画書（SAP）に従い，entrectinib 投与開始後35日目以降に実施された腫瘍径の測定で，病勢安定の基準を満たしていることが求められた。

本試験では，治験実施計画書に従い，バイオアベイラビリティが類似した，又は改善された剤形の異なる entrectinib 製剤を同等の用量で使用した。用量漸増相では，F1及び F2A 製剤を使用した。PK 及び PD 評価用の血液及び尿検体を，試験期間中の様々な時点で採取した。

安全性のモニタリングは，AE，臨床検査，理学的検査（身長を含む），バイタルサイン（体温，収縮期・拡張期血圧，心拍数，体重，BSA を含む），ECG，米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）の全身状態指標（PS），眼科検査に基づいて行った。AE のモニタリングは entrectinib の投与開始後から開始し，投与終了後30日目まで継続的に実施した。AE は NCI CTCAE v4.03に従って Grade 分類した。NCI CTCAE に記載されていない AE については，治験実施計画書の有害事象の項で定義されている Grade 又は形容詞を使用して治験責任医師が記録した。AE のモニタリングは，病状が回復，安定化，又はその他の状態に落ち着くまで，又は被験者が追跡不能となるまで行った。

被験者は，病勢進行が確認される，許容できない毒性が発現する，又は同意を撤回するまで試験を継続した。病勢進行が確認された場合は，治験依頼者と協議の上，当該被験者が引き続き臨床ベネフィットを得ることができると治験責任医師が判断した場合に限り，治験薬投与を継続することができた。

entrectinib 投与終了後7日以内に，投与終了時評価を実施した。安全性フォローアップのための電話連絡を，entrectinib 投与終了後約30日目に実施した。その後は，死亡，追跡不能，新たな癌治療コースの開始，又は同意の撤回のいずれかが発生するまで，病勢進行の有無と生存状態の確認を目的とした，電話による長期フォローアップを約3カ月ごとに実施した。

実施中の用量拡大相では，*NTRK1*，*NTRK2*，*NTRK3*，*ROS1*又は *ALK* の遺伝子変異陽性腫瘍を有する患者を適格とみなしている。各医療機関で利用可能な検査法（NGS，qPCR，FISH，免疫組織化学検査等）を用いて，遺伝子変異の有無をスクリーニングしている。被験者に対して，entrectinib を用量漸増相で特定された RP2D で28日間連続経口投与する反復4週投与サイク

ルを実施している（結果の要約を参照；RP2D は「600 mg，一定用量，28日間連続投与，4週反復投与サイクル」と特定された）。適格患者は，Simon の2段階（Minimax）デザインに従い，腫瘍の遺伝子変異の種類に基づいて各群に登録されている。第1段階では，同じ群に6名の患者を登録する。この最初の6例に客観的奏効（OR）が認められなかった場合は，当該遺伝子変異には臨床的意義がないとみなし，当該サブセットへの患者登録は中止される。一方，6例中1例以上に OR が確認された場合は，当該サブセットへの患者登録数を14例に拡大する（第2段階で8名の被験者を追加登録する）。14例のうち，5例以上で OR が確認された場合は，当該サブセットにおいて引き続き entrectinib の評価を行う。

抗腫瘍活性及び安全性の評価は，用量漸増相と同様の方法で行う。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：

用量漸増相には15例以上を登録する予定であったが，実際の登録症例数は76例であった。2017年11月30日の患者登録カットオフ日時点で，実施中の用量拡大相への患者登録は行われていなかった。

(9) 診断及び主な選択基準：

組織学的検査又は細胞診で確認された再発性又は治療抵抗性の局所進行性又は転移性の固形腫瘍を有する成人患者（年齢18歳以上）で，有効な代替標準療法が存在しない，又は不適切である，又はその忍容性が不十分であると判断された患者を登録対象とした。

- 用量漸増相：
  NTRK1，*NTRK2*，*NTRK3*，*ROS1*又は *ALK* の遺伝子変異を有することが望ましいが，適格性の必須条件ではなかった。

- 用量拡大相：
  以下の遺伝子変異を有する局所進行性又は転移性の固形腫瘍を有する患者を適格とみなす。
  - 他のトロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）阻害薬による治療歴のある *NTRK* 遺伝子変異（融合）
  - 1198耐性一塩基多型（SNP）を伴う *ALK* 遺伝子再構成
  - *ALK* の代替転写開始（ALK^{ATI}）
  - *NTRK*/*ROS*/*ALK* の過剰発現（> 6；RNA を介する)
  - スプライス部位の活性化変異
  - その他の遺伝子変異（生物学的根拠を考慮し，治験依頼者と協議の上判断する）

(10) 被験者の内訳：

計76例が用量漸増相に登録され，全例（100%）に治験薬が1回以上投与された。100，200及び400 mg/m^2群，800 mg 群，及び BSA に基づく600～800 mg 群に登録されたすべての被験者（100%）で治験薬投与が中止された。投与中止の主な理由は病勢進行であった（全体の63.2%）。2018年5月31日時点で，600 mg F1群の1例と600 mg F2A 群の3例の計4例（5.3%）で治験薬投与が継続されている。

(11) 主な人口統計学的特性：

各用量群の人口統計学的特性は同等であった。平均年齢（±標準偏差）は54.3（±14.99）歳であった。全体として，年齢65歳未満（73.7%），白人（68.4%）又はアジア系（19.7%）の患者が多く，男女比はほぼ同等であった。スクリーニング時の ECOG PS は，大半の患者が0（30.3%）又は1（64.5%）を示した。

(12) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：

本試験では2種類の entrectinib 製剤（F1及び F2A）が使用された。

1つ目の製剤（F1）は用量漸増相で使用され，含量50 mg（ロット番号：[redacted]），100 mg（ロット番号：[redacted]）又は200 mg（ロット番号：[redacted]）の白色不透明の硬ゼラチンカプセル製剤（それぞれ[redacted]）として支給された。2つ目の製剤（F2A；ロット番号：[redacted]）は RP2D で導入され，含量200 mg の[redacted]製剤（[redacted]）として支給された。

本試験の用量漸増相では，F1製剤について6種類（100 mg/m^2，200 mg/m^2，400 mg/m^2，BSA［カットオフ値：1.85 m^2］に基づき600～800 mg，600 mg，及び800 mg；1日1回投与），F2A 製剤について1種類（600 mg，1日1回投与）の投与レジメンが検討された。各被験者に対し，entrectinib を28日連続で経口投与する反復4週投与サイクルを実施した（治験実施計画書第2版から第4版までの間に登録された被験者に対しては，サイクル1の投与のみ42日連続で行い，サイクル2以降は28日とした）。

(13) 投与期間：

用量漸増相では，各用量群のすべての被験者に対して，entrectinib を28日連続で投与する反復4週投与サイクルを実施した（治験実施計画書第2版から第4版までの間に登録された被験者に対しては，サイクル1の投与のみ42日連続で行い，サイクル2以降は28日とした）。用量漸増相では，entrectinib 製剤 F1を用いて RP2D を決定した。さらに，用量漸増相では，F1製剤と同等又は優れたバイオアベイラビリティを示す代替製剤（F2A）も，決定された RP2D で使用された。

entrectinib の投与は，病勢進行が確認される，被験者が同意を撤回する，又は許容できない毒性が発現するまで継続することとした。病勢進行が確認された場合は，治験依頼者と協議の上，当該被験者が引き続き臨床ベネフィットを得ることができると治験責任医師が判断した場合に限り，治験薬投与を継続することができた。被験者が受けることができる投与サイクル数には制限を設けなかった。

実施中の用量拡大相では，すべての被験者に対して，用量漸増相で決定された RP2D で entrectinib が経口投与されている。用量拡大相の投与期間は，用量漸増相の投与期間と同じである。

(14) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：

該当なし

(15) 評価項目：

1) 用量漸増相

- 主要評価項目：
  サイクル1の DLT，MTD，及び RP2D を特定する

- 副次的評価項目：
  - サイクル1及び以降のサイクルにおける AE 及び臨床検査値異常の種類，重症度（NCI CTCAE v4.03に基づく Grade 判定），発現時期，及び治験薬投与との関連性に基づく，entrectinib の総合的な安全性プロファイル
  - entrectinib（及びその潜在的な代謝産物）の血漿中における薬物動態パラメータ（最高血漿中濃度［C_{max}］，最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］，最終相半減期［$t_{1/2}$］，0時点から投与後24時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}24}$］，定量可能投与後時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積［AUC_{last}］）

- 固形腫瘍を持つ被験者を対象に，RECIST v1.1に基づく ORR
- RECIST v1.1に従って評価する臨床ベネフィット率
- DOR
- PFS
- OS
- entrectinib の生物学的有効用量と RP2D を特定する上で有用な，検討対象の分子標的（TRKA，TRKB，TRKC，ROS1又は ALK）に対する entrectinib の PD プロファイル

2) 用量拡大相

- 主要有効性評価項目：
  entrectinib の ORR を評価する。ORR は，治療効果判定対象症例のうち，RECIST v1.1に基づく治験責任医師による評価で確定 CR 又は PR と判定された被験者の割合，と定義する。

- 副次的有効性評価項目（PK 及び PD 項目）：
  - RECIST v1.1に従って評価する臨床ベネフィット率
  - DOR
  - PFS
  - OS
  - CNS 病変を有する被験者を対象とした，RANO 又は RANO-BM 基準に基づく頭蓋内腫瘍縮小効果（該当する場合；盲検的独立中央評価委員会［BICR］のみ）
  - 投与後の様々な時点における entrectinib（及びその潜在的な代謝産物）の血漿中濃度及びその関連項目（C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}24}$，AUC_{last}）
  - entrectinib の生物学的有効用量と RP2D を確認する上で有用な，検討対象の分子標的（TRKA，TRKB，TRKC，ROS1，ALK）に対する entrectinib の PD プロファイル

- 安全性評価項目：
  サイクル1及び以降のサイクルにおける AE，ECG 所見及び臨床検査値異常の種類，重症度（NCI CTCAE v4.03に基づく Grade 判定），発現時期，及び治験薬投与との関連性に基づく，entrectinib の安全性及び忍容性

(16) 解析対象集団：

用量漸増相の解析対象集団は以下の通り定義した。

- DLT（用量漸増相のみ）：
  ①サイクル1に治験薬を1回以上投与された後に DLT を発現した被験者，及び②DLT を発現せずにサイクル1を完了し，規定量の entrectinib（サイクル1の予定投与量の80%以上）を投与された被験者

- 安全性：
  entrectinib を1回以上投与された被験者。DLT 評価の対象から除外された被験者も，entrectinib を1回でも投与されていれば，安全性解析集団に含めることとした。なお，DLT 評価の対象から除外された被験者はいなかった。

- 有効性：
  entrectinib を規定通りに1回以上投与され，ベースライン腫瘍評価で RECIST v1.1に基づく測定可能病変が認められた被験者。規定の初回腫瘍評価前に何らかの理由で早期投与中止

となった被験者も有効性解析集団に含めた。なお，これらの症例の最良治療効果は「評価不能」とした。

- 薬物動態：
  entrectinib を1回以上投与され，評価可能な PK データが得られた被験者。

用量拡大相でも上記と同じ解析対象集団を使用する。

(17) 統計学的解析：

1) 有効性解析：

本一次 CSR では，用量漸増相のイベント発生までの期間に関する評価項目（PFS，OS，DOR）は，各期間の開始日から該当イベント発生日までの期間として算出され，月単位で報告されている。PFS と OS の解析は，治験薬を投与されたすべての被験者（すなわち安全性解析集団）を対象に行うこととした。DOR の解析は，客観的腫瘍縮小効果として CR 又は PR を達成した被験者を対象として行った。OS に関しては，試験期間中に死亡に至らなった症例は，最終生存確認日をもって打ち切りとした。PFS と DOR に関しては，該当するイベント（すなわち腫瘍進行又は死亡）を発現しなかった被験者は評価打ち切りとした。治験薬投与開始日以降に一度も評価が行われなかった被験者は，Day 1をもって評価打ち切りとした。また，イベント発生までの期間に関する評価項目については，RP2D 集団及び第 I 相集団全体を対象として，Kaplan-Meier 推定による要約も行った。さらに，解析対象集団全体を対象として，イベント発生までの期間に関する各評価項目について Kaplan-Meier 曲線を作成した。

カテゴリカル評価項目（腫瘍縮小効果，ORR，臨床ベネフィット率）の解析は，安全性解析集団と有効性解析集団の両方を対象に行った。カテゴリカル評価項目は頻度と百分率を用いて集計した。

実施中の用量拡大相では，イベント発生までの期間に関する評価項目（PFS，OS，DOR）とカテゴリカル評価項目（ORR，腫瘍縮小効果，臨床ベネフィット率）の解析は，用量漸増相と同様の方法で行う予定である。用量拡大相における CNS 病変を有する被験者の頭蓋内腫瘍縮小効果の評価は，RANO 又は RANO-BM 基準を用いて行う（該当する場合）。

2) 薬物動態解析：

用量漸増相では，entrectinib 及びその代謝産物の血漿中濃度の測定結果が集計された。ノンコンパートメント法を用いた薬物動態解析により，被験者ごとに $AUC_{0\text{-}24}$，C_{max}，T_{max} が算出された。検体量が少なかったため，最終排泄相（λz）における見かけの速度定数の信頼性の高い推定値に基づく排泄パラメータ（見かけ上の分布容積［Vz/F］，$t_{1/2}$等）を，ノンコンパートメント法により算出することができなかった。さらに，ノンコンパートメント解析により，それらのデータから算出される他の関連パラメータ（蓄積率，代謝産物比率等）も算出できなかった。

実施中の用量拡大相では，entrectinib 及びその代謝産物の血漿中濃度と PK パラメータの解析は，用量漸増相と同様の方法で行う予定である。

3) 安全性解析：

用量漸増相では，DLT の Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に従った。MTD は，サイクル1に6例中0例又は6例中1例の被験者が DLT を発現し，1段階上の用量レベルでサイクル1に3例中2例又は6例中2例が DLT を発現する用量（すなわち，サイクル1の DLT 発現率が33%未満となる最高用量）と定義された。RP2D は，検討された様々な用量レベル及び投与スケジュールにおける安全性，忍容性，PK 及び PD データに基づいて決定した。

安全性の評価は，AE の評価（種類，重症度 ［NCI CTCAE v4.03に基づく Grade 分類］，発

現時期，治験薬との関連性），臨床検査，バイタルサイン（体重及び BSA を含む），理学的検査（身長を含む），ECG，ECOG PS，眼科検査に基づいて行った。AE は，すべて国際医薬用語集（MedDRA）v17.0を使用して読み替えた。安全性データの集計には記述統計量を用いた。

実施中の用量拡大相における安全性解析は，用量漸増相で解析が終了した DLT，MTD，RP2D を除き，用量漸増相と同様の方法で行う予定である。

(18) 結果の要約：

患者登録カットオフ日である2017年11月30日時点で，用量拡大相に患者登録がなされていなかったため，本一次 CSR には用量拡大相のデータは記載されておらず，用量漸増相（データカットオフ日：2018年5月31日）のデータのみが記載されている。用量拡大相のデータは，同相が終了した後，後続の CSR に記載される予定である。

1) 有効性結果：

用量漸増相における総 ORR は19.1%（95%CI：10.6～30.5）で，400 mg/m^{2}群，600 mg F1群，600 mg F2A 群のそれぞれで1例以上の奏効例（確定 CR 又は PR）が報告された。400 mg/m^{2}群（2例；ORR 20%），600 mg F1群（6例；30%），600 mg F2A 群（5例；33.3%）の各群では，1例以上が確定 CR 又は PR を達成した。これら13例はいずれも，*NTRK*，*ROS1*又は *ALK* の遺伝子変異陽性の腫瘍を有していた。総臨床ベネフィット率（CR + PR + 病勢安定が6カ月以上持続）は23.5%(95%CI：14.1～35.4）であった。600 mg F1 + 600 mg F2A 併合群および全体における DOR の中央値は18.3カ月（95%CI：6.538～21.388）であった。追跡期間の中央値22.9カ月における PFS の中央値は全体で2.1カ月（95%CI：1.281～4.402），600 mg F1 + 600 mg F2A 併合群で4.4カ月（95%CI：1.216～7.228）であった。

2) 薬物動態結果：

食後での経口投与後，entrectinib は速やかに吸収され，投与0.5時間後には検出可能な血漿中濃度に達した。RP2D（600 mg）における T_{max} 中央値は4時間で，用量群間で有意差を認めなかった。entrectinib を連日1日1回投与した場合の血漿中濃度は Day 14までに定常状態に達し，検討した用量レベルでの定常状態における平均蓄積率は1.20～2.24であった。

経口投与後，entrectinib の一部は活性代謝物である M5に変換された。M5の T_{max} の中央値は投与後4時間から7時間の間であった。M5の血漿中濃度は，entrectinib の1日1回投与開始後14日目までに定常状態に達した。外れ値を示した600 mg F2A 群の1例を除外した場合の M5の平均蓄積率は1.73～2.66，各群の M5比率は28.8%～71.8%であった。

検討された用量範囲（100～400 mg/m^2）及び200～800 mg 併合群では，entrectinib の曝露量は用量比例性に増加すると考えられた。entrectinib F1製剤 600 mg を反復投与した場合の定常状態における C_{max} 及び AUC 値は，F2A 製剤 600 mg を投与した場合と比較して，それぞれ12%及び8.5%低い値を示した。

3) 安全性結果：

- 全体で，75例（98.7%）が1件以上の「治療中に発生した AE（TEAE）」を発現した。
- 最も報告頻度の高かった TEAE は，疲労，味覚異常，便秘，悪心，浮動性めまいの5件であった。
- 800 mg 群において，疲労と注意力障害の2件の DLT が報告されたことから，「600 mg，連日1日1回投与」を entrectinib の RP2D とすることが決定された。
- 最も報告頻度が高かった（> 5%の症例で発現）Grade 3以上の TEAE は，貧血，低リン酸血症，疲労，背部痛，精神状態変化，肺塞栓症であった。
- 最も報告頻度が高かった（> 5%の症例で発現）Grade 3以上の entrectinib に関連した

TEAE は，貧血，低リン酸血症，疲労であった（いずれも Grade 3であり，発現頻度は5.3%であった）。

- 「治療中に発現した SAE」の SOC で最も多かった（5%以上の症例で報告）のは，神経系障害，精神障害，感染症および寄生虫症，傷害、中毒および処置合併症，呼吸器，胸郭および縦隔障害であった。
- 全体で，30例（39.5%）が1件以上の「治療中に発生した SAE」を発現した。
- 100及び200 mg/m^{2}群では「治療中に発生した SAE」は報告されなかった。
- 「治療中に発現した SAE」は，400 mg/m^{2}群，800 mg 群，600～800 mg 群（BSA に基づく），600 mg F1群，600 mg F2A 群の各高用量群で報告された。entrectinib との関連がある「治療中に発現した SAE」は，600～800 mg 群（BSA に基づく），600 mg F1群，600 mg F2A 群で報告された。
- 本試験では計17例（22.4%）の死亡が報告された。そのうち，8例は entrectinib 投与終了後30日以内，9例は長期フォローアップ中の死亡例であった。6例（7.9%）は TEAE を原因とする死亡例であった。いずれも基礎疾患である悪性腫瘍の進行によるものと判断された。
- 6例（7.9%）では，entrectinib の投与中止に至る TEAE が1件以上発現したが，その多くが SOC「神経系障害」の事象であった。
- 19例（25.0%）が entrectinib の用量減量を要する TEAE を1件以上発現した。entrectinib の用量減量を要する TEAE の SOC は，一般・全身障害および投与部位の状態（7例［9.2%］）と神経系障害（8例［10.5%］）が大半を占めていた。
- 試験期間中に，臨床検査項目，バイタルサイン，理学的検査所見，眼科検査所見，ECG 所見及び ECOG PS に，臨床的意義のある変化は認められなかった。

(19) 結論：

- 本試験の用量漸増相の結果から，entrectinib の RP2D が「600 mg，連日1日1回投与」に決定されるとともに，局所進行性又は転移性の癌を有する成人患者における本剤の安全性と忍容性が確認された。
- 400 mg/m2群，600 mg F1群，600 mg F2A 群において，NTRK，ROS1又は ALK の遺伝子変異陽性腫瘍を有する患者における予備的な抗腫瘍活性が確認された。
- 食後で経口投与した場合の entrectinib の曝露量は，検討された用量範囲において，用量に応じた増加を示した。

(20) 報告書作成日：

[redacted]年[redacted]月

2.7.6.1.14 ALKA-372-001試験

(1) 試験の標題：

成人の進行性／転移性固形がん患者を対象とした entrectinib（RXDX-101）の第 I 相用量漸増試験

(2) 治験責任医師及び実施医療機関：

[redacted]イタリア[redacted]

[redacted]イタリア[redacted]

(3) 結果の公表（参考文書）：

Drilon A，Siena S，Ignatius Ou SH，Patel M，Ahn MJ，Lee J，et al.Safety and antitumor activity

of the multi-targeted Pan-TRK，ROS1，and ALK inhibitor entrectinib (RXDX-101): Combined results from two phase 1 trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1).Cancer Discov.2017 Apr;7(4):400-409. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1237.Epub 2017 Feb 9

(4) 試験期間：

約5年間（実施中）

- 最初の被験者の組入れ：2012年10月26日
- 患者登録データカットオフ日：2017年11月30日
- 最後の被験者の組入れ：2018年3月20日
- 臨床データカットオフ日：2018年5月31日

(5) 開発相：

第 I 相

(6) 目的：

1) 主要目的：

本試験の主要目的は，トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）A，TRKB，TRKC，チロシンキナーゼ ROS プロトオンコジーン1（ROS1），又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性遺伝子変異を有する成人の進行性／転移性固形がん患者を対象として，entrectinib を A（［4日間投与→3日間休薬］ × 3週 ＋ 7日休薬の4週間サイクル，空腹状態，1日1回又は2回投与），B（連日投与 × 4週間サイクル：非空腹状態，1日1回投与），C（［4日間投与→3日間休薬］ × 4週間サイクル，非空腹状態，1日1回投与）の3種類のスケジュールで経口投与した場合のサイクル1の用量制限毒性（DLT）と最大耐用量（MTD）を特定することであった。

2) 副次目的：

- entrectinib の安全性プロファイルを明らかにする
- entrectinib の血漿中における薬物動態を評価する
- entrectinib の抗腫瘍活性の有無を確認する

(7) 方法：

本試験は，TRKA，TRKB，TRKC，ROS1，又は ALK の遺伝子変異を有する進行性／転移性の固形がん患者を対象とした，実施中の第 I 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験である。本総括報告書（CSR）には，2017年11月30日までに登録された患者のデータ（臨床データカットオフ日：2018年5月31日）が記載されている。

ALKA-372-001試験では，entrectinib を以下の3種類のスケジュールに従って投与し，検討を行った。

- スケジュール A：
  ［4日間投与→3日間休薬］ × 3週 ＋ 7日間休薬の4週間サイクル，空腹状態，1日1回又は2回投与
- スケジュール B（治験実施計画書の変更3に伴い追加）：
  連日投与 ×4週間サイクル，非空腹状態，1日1回投与
- スケジュール C（治験実施計画書の変更3に伴い追加）：
  ［4日間投与→3日間休薬］ ×4週間サイクル，非空腹時状態，1日1回又は2回投与

すべてのスケジュールで1日2回投与が計画されたが，実際は行われなかった。いずれのスケジュールでも，予定用量漸増期間は，第 II 相試験の推奨用量（RP2D）が決定されるか，治験

依頼者の判断により試験が中止されるまでとされた。

すべてのスケジュールで，用量漸増期間中は通常の「3 + 3」患者登録スキームが採用された。一度に患者登録を行う用量レベルは，各スケジュールにつき1つのみとした。各被験者の用量レベルと投与スケジュールは，患者登録時に治験依頼者により割り当てられた。各被験者を1サイクルの間観察してから，次の患者を1段階上の用量レベルに登録することとした。

本試験では，最初に所定のレベルの毒性が発現するまで，2倍量で用量漸増を行った。この時期の用量漸増は，修正 Fibonacci 法に従って行った。サイクル1で3例中2例，又は6例中2例で DLT が観察されるまで用量漸増を継続した。3例中2例で DLT が発現した場合は，その時点で当該コホートへの登録を中止した。ある用量レベルが安全であると判断された場合（3例中0例又は6例中1例で DLT が発現した場合）は，治験依頼者の判断により，さらなる安全性，忍容性及び薬物動態（PK）データの取得を目的とした追加患者登録（各群15例以上）を行うことが認められた。

DLT は，初回投与サイクル中に発現した AE のうち，所定の基準と Grade 条件（通常，重症度 Grade 3以上）を満たし，entrectinib との因果関係が否定できない事象と定義した。また，次回の投与開始を最長14日間延期しても回復しない場合（脱毛症を除く），及び薬剤との関連が否定できない毒性のために初回サイクルの予定投与量の75%以上を投与できなかった場合も DLT の基準を満たすものと判断した。臨床検査値の基準のみに基づいて DLT と判断した場合は，少なくとも当該臨床検査を24時間以内に再度実施し，DLT であることを確認した。DLT の Grade 分類は，NCI CTCAE v4.03に準じて行った。

各投与スケジュール（スケジュール A，B，C）の RP2D について，PK 及び安全性データによる裏付けが得られた場合は，1群の患者を対象とした一定用量での投与を検討した。

各被験者への治験薬投与は，腫瘍の分子診断に基づき，ALK 陽性腫瘍又は ALK 陰性腫瘍 + TRKA 又は ROS1の遺伝子変異を有する患者（初版の治験実施計画書に基づく），ALK 陽性腫瘍又は ALK 陰性腫瘍 + TRKA/B/C 又は ROS1の遺伝子変異を有する患者（治験実施計画書の変更6に基づく），及び TRKA/B/C，ROS1又は ALK の遺伝子変異を有する患者（治験実施計画書の変更8に基づく）に分けて行った。本試験への登録前に TRKA/B/C，ROS1又は ALK 陽性遺伝子変異と診断されたことがない患者に対しては，TRKA，ROS1，ALK（初版の治験実施計画書に基づく）及び TRKB，TRKC（治験実施計画書の変更6以降）の遺伝子変異の有無を評価するための分子診断の実施に対する同意をスクリーニング前に求めた。

entrectinib の抗腫瘍活性の評価は，固形がんの効果判定基準第1.1版（RECIST v1.1）に基づき，治験責任医師によって行われた。腫瘍縮小効果の評価は，偶数サイクル（治験実施計画書の変更1に基づく）又は奇数サイクルごと（治験実施計画書の変更6に基づく）に実施し，治験薬投与を12週間以上継続した被験者に対しては以降3サイクルごと（治験実施計画書の変更6に基づく）に実施し，さらに，最後の投与サイクルの終了時（最後の腫瘍画像診断から4週以上が経過していた場合）にも実施した。

単回投与後及びサイクル1及び2の様々な時点で，治験薬を投与されたすべての被験者から，entrectinib の薬物動態（PK）プロファイル評価用の血漿検体を採取した。薬力学解析用の血液検体は，治験薬投与開始前及び投与中の様々な時点で採取した。臨床的に実施可能な場合は，探索的解析用の任意腫瘍生検を，スクリーニング期間中，治験薬投与期間中，及び投与終了時又は病勢進行時に実施した。

有害事象（AE），臨床検査，理学的検査，バイタルサイン，心電図検査（ECG），米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）の全身状態指標（PS），眼科検査，胸部 X 線検査に基づく安全性評価は，ベースラインと治験薬投与期間中の様々な時点（評価対象項目及び評価スケジュールに基づく）に加え，可能であれば投与終了時にも実施した。有害事象（AE）の評価は，治験薬投与開始日から投与終了後28日目まで，又はすべての薬剤関連毒性が消失するか，新たな抗癌療法が開始されるまで行った。

被験者は，病勢進行が確認される（治験実施計画書の変更8では，投与継続を正当化し得る

臨床ベネフィットの合理的なエビデンスがある場合は，病勢進行後も継続可能），被験者が投与継続を拒否する，被験者が同意を撤回する，又は許容できない毒性が発現するまで治験薬投与を継続することが認められた。被験者が受けることができる投与サイクル数には制限を設けなかった。

低用量群の被験者のうち，臨床ベネフィットを達成し（例：病勢安定［SD］以上の奏効），顕著な毒性の発現を認めなかった（Grade 2以下）被験者に対しては，治験責任医師及び治験依頼者の判断により，忍容可能な範囲で用量を増量することができた。

試験期間中に，治験実施計画書の変更が10回行われた。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：

予定症例数は全体で約70例であった。本報告書には，2017年11月30日までに登録された患者のデータ（臨床データカットオフ日：2018年5月31日）が記載されている。2017年11月30日時点で，2実施医療機関で計58例が登録され，うち57例に治験薬投与が投与されていた。患者登録は2018年3月20日に完了した。本報告書作成時点で本試験は実施中であり，57例中2例が治験薬投与継続中であった。

(9) 診断及び主な選択基準：

本試験に適格とみなす患者は，TRKA，TRKB，TRKC 又は ROS1の遺伝子変異を伴う ALK 陽性（初版の治験実施計画書に基づく）又は ALK 陰性（TRKA 又は ROS1の遺伝子変異を伴う ALK 陰性患者は治験実施計画書の変更5まで）の進行性／転移性固形がん（組織学的検査又は細胞診で確認）を有する患者，また，同意が取得された成人（年齢18歳以上）患者のうち，有効な代替標準治療法がない，又は標準治療の使用が不適切とみなされる，又は拒否（治験実施計画書の変更8に基づく）された患者とした。

その他の主な選択基準は，ECOG PS ≤ 2，平均余命3カ月以上，ベースラインの臨床検査で血液学的検査値、肝機能検査値及び腎機能検査値が許容範囲内であること，及び過去の抗癌療法の急性毒性効果（脱毛症を除く）が消失していること（NCI CTCAE v4.03に基づく Grade 1以下，又はベースライン値まで改善）であった。コントロールされた無症候性の CNS 病変を有する患者のうち，抗痙攣薬が投与されていない患者（治験実施計画書の変更7までに基づく），非酵素誘導性抗てんかん薬が投与されている患者（治験実施計画書の変更8に基づく），又は一定用量のステロイド剤（デキサメタゾン ≤ 4 mg/日又は同等量）を2週間以上投与された患者は適格とみなした。

(10) 被験者の内訳：

2012年10月10日から2017年11月30日までの間に，141名の患者が本試験の被験者候補としてスクリーニングを受け，そのうち58名が登録された。スクリーニング期間中に81名が不適格とみなされた。そのうち，1名は同意を撤回し，1名は不適格となった理由が不明であった。

イタリア・ミラノの2実施医療機関で登録された58例のうち，57例に対して治験薬が1回以上投与された。58例のうち，36例は[redacted]で，22例は[redacted]で登録された患者であった。

本試験では3つの投与スケジュール（A，B，C）について検討を行った。当初，本試験ではスケジュール A に従って被験者に薬剤を投与する予定であったが，治験実施計画書の変更3（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に伴い，スケジュール B 及び C が追加された。スケジュール B 及び C では，3 + 3用量漸増スケジュールの下で同時に患者登録を行うこととなった。変更3が適用された時点で，スケジュール A へのさらなる患者登録の予定はなかったが，実施医療機関より，より高用量での投与が望ましいと考えられる患者（症例#[redacted]）のスケジュール A への登録を希望する旨が治験依頼者に伝えられた。しかし，治験依頼者は，本患者をスケジュール C に登録し，entrectinib を用量400 mg/m^{2}で投与することで，スケジュール A と同等の曝露量が得

られると判断した。

各投与スケジュールにおける試験中止例の主な中止理由は病勢進行であった（スケジュールA，B，Cの中止理由のそれぞれ94.7%，81.3%，100.0%を占める）。スケジュールBでは，AEのために治験薬投与が中止された症例が2例あった。事象の内訳は，Grade 5の肺塞栓症（症例##[redacted]）とGrade 2の心房細動（症例##[redacted]）であったが，いずれも治験薬投与との関連は否定された。また，3例が臨床状態の悪化のために投与中止となった（2例は治験責任医師が判断，1例は治験責任医師と相談の上，治験依頼者が判断）。

(11) 主な人口統計学的特性：

人口統計学的特性はスケジュール間で概ね同等であった。本試験では，全体として女性被験者の登録数が多く，スケジュールAでは女性の割合が高かった（63.2%）が，その他のスケジュールでは性別の比率は同等（50%ずつ）であった。1例を除く全例が白人で，平均年齢は53.2歳であった。

ベースライン時点で最も多く認められた癌は非小細胞肺癌（NSCLC；64.9%）であり，そのうち57.9%の症例で転移病変が確認された。entrectinib投与開始前に実施された腫瘍の分子学的特性解析では，治験薬投与例のうち，1例を除く全例でTRKA/B/C，ROS1又はALKの遺伝子変異が確認された。また，2例を除く全例が1種類以上の抗癌療法の既往歴を有していた。

(12) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：

entrectinib（RXDX-101）は，含量50 mg，100 mg及び200 mgの経口投与用[redacted]製剤として支給された。本試験で使用されたentrectinibのバッチ番号は[redacted]であった。

各被験者の用量レベルと投与スケジュールは，患者登録時に治験依頼者により割り当てられた。

(13) 投与期間：

被験者は，病勢進行が確認される，被験者が投与継続を拒否する，被験者が同意を撤回する，又は許容できない毒性が発現するまで治験薬投与を継続することが認められた。被験者が受けることができる投与サイクル数には制限を設けなかった。

(14) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：

該当なし

(15) 評価項目：

1) 主要評価項目：

サイクル1におけるDLTとMTD

2) 副次的評価項目：

- サイクル1及び以降のサイクルにおけるAE及び臨床検査値異常の種類，重症度（NCI CTCAE v4.03に基づくGrade判定），発現時期及び治験薬投与との関連性に基づく，entrectinibの総合的な安全性プロファイル
- 投与後の様々な時点におけるentrectinibの血漿中濃度と，それと関連して算出される最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），みかけの血漿最終相消失半減期（$t_{½}$），曲線の末端（log-線形）部分から推定される一次速度定数（z又はλ_z），0時点から投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{daily}又は$AUC_{0\text{-}24}$），及び投与

時点から最後の濃度測定時点（t）までの曲線下面積（AUC_{tlast}又はAUC_{last}［AUC_{0-t}］）
- 固形がんを持つ被験者を対象に，RECIST v1.1に基づく客観的腫瘍縮小効果

(16) 解析対象集団：

スケジュール A，B，C における主要評価項目の評価（サイクル1の DLT に基づく MTD の決定）では，薬剤関連毒性以外の理由でサイクル1の全投与量の75%以上が投与されなかった被験者は解析対象から除外し，用量漸増スキームに従い，同じ用量レベルに被験者を追加登録した。

entrectinib を1回以上投与されたすべての被験者のデータが試験結果に反映された。登録後に治験薬投与が行われなかった被験者は特定され，別途記録された。

PK パラメータの解析は，ベースライン及び試験期間中に，解釈可能な結果を得るための十分な検体が得られたすべての被験者を対象として行った。

抗腫瘍活性の評価は，ベースライン及び治験薬投与期間中の1回以上の腫瘍評価において，測定可能病変が確認されたすべての被験者を対象として行った。投与期間中の規定の初回腫瘍評価前に病勢進行をきたして治験薬投与が中止された被験者は，早期病勢進行例として分類され，別途記録された。

(17) 統計学的解析：

1) 主要評価項目：

DLT の Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に従った。MTD は，サイクル1に6例中0例又は6例中1例の被験者が DLT を発現し，1段階上の用量レベルで3例中2例又は6例中2例が DLT を発現する用量と定義された。

2) 副次的評価項目：

- 有効性解析：
  entrectinib の抗腫瘍活性の評価は，治験責任医師が RECIST v1.1に基づいて評価した客観的腫瘍縮小効果を考慮して行った。なお，本試験では，奏効期間，SD 期間，無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS）を有効性に関する評価項目としなかったが，探索的解析として，全投与症例及び評価可能症例を対象として，これらの項目の個別評価及び要約統計量の算出を行うこととした。

- 薬物動態及び薬力学的解析：
  entrectinib とその代謝産物である M5の濃度は，バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。各種薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント法を用いて算出した。なお，ノンコンパートメント法に加えてコンパートメント解析を実施することも可能であった。検討した PK パラメータは，C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC_{0-24}，AUC_{0-t}であった。
  反復投与後のAUC_{0-24}値とC_{max}値から，用量比例性の有無を評価した。
  PK 解析手法についての詳細は，別途 PK 統計解析計画書に記載されている。

- 安全性解析：
  安全性の評価は，MedDRA ver.15.1に基づく AE の評価（種類，重症度［NCI CTCAE v4.0に基づく Grade 分類］，発現時期，治験薬との関連性），臨床検査，理学的検査，バイタルサイン（体重及び身長を含む），ECG，ECOG PS，眼科検査，胸部 X 線検査に基づいて行った。安全性データの集計には記述統計量を用いた。

- 中間解析：
  該当なし

(18) 結果の要約：

1) 有効性結果：

評価対象症例全54例中，2例が完全奏効（CR），12例が部分奏効（PR）を示した。これら14例は，いずれも TRK，ROS1，又は ALK の遺伝子変異陽性固形がんを有していた。CR を達成した被験者には，entrectinib が600 mg/日又は400 mg/m^2/日の一定用量で投与されていた。DOR の中央値は9.5カ月（95%CI：3.7～17.6カ月）であった。DOR の追跡期間の中央値は評価不能であった。PFS の中央値は2.8カ月（95%CI：1.8～4.6カ月）であった。PFS の追跡期間の中央値は30.4カ月であった。

評価可能症例54例において，9例（16.7%）の死亡が報告された。OS の中央値は評価不能（95%CI：19.0～評価不能）であった。OS の追跡期間の中央値は4.9カ月であった。2018年5月31日のカットオフ日時点で，2例が治験薬投与継続中であった。そのうち1例は CR を維持しており，もう1例は病勢進行をきたしたものの，依然として臨床ベネフィットが認められたため，投与を継続していた。

2) 薬物動態結果：

entrectinib は速やかに吸収され，空腹及び非空腹状態において，投与後1時間で検出可能な血漿中濃度に達し，T_{max} 中央値は2～4時間であった。空腹状態（スケジュール A）では，entrectinib の定常状態における曝露量は，100～800 mg/m^{2}の用量範囲では用量依存的に増加すると考えられたが，800～1600 mg/m^{2}の用量範囲では，顕著な曝露量の増加は認められなかった。食後で連日1日1回投与を行った場合は，8日目までに定常状態に達すると考えられた。食後で連日1日1回投与を行った場合の entrectinib $AUC_{0\text{-}24}$の蓄積率は，1.4～2.8であった。連日1日1回投与を行った場合の entrectinib $AUC_{0\text{-}24}$の変動率（CV%）は，36%～84%であった。食後で連日1日1回投与を行った場合，entrectinib の一部は活性代謝物である M5に変換された。M5の T_{max} 中央値は4～5時間であった。entrectinib を連日1日1回投与した場合の M5の $AUC_{0\text{-}24}$値は，entrectinib の曝露量の約62%～141%の値を示した。

3) 安全性結果：

- 本試験では DLT が報告されなかったため，検討した3つのスケジュールのいずれにおいても MTD は特定できなかった。
- 治験薬投与に関連した死亡又は SAE は認められなかった。
- 全例が試験期間中に1つ以上の TEAE を発現した。大半が Grade 1又は2の事象であり，Grade 4又は5の治験薬投与と関連した事象は報告されなかった。51例（89.5%）が治験薬投与と関連した TEAE を発現した。
- 治験薬投与と関連した AE のために治験薬投与が中止された被験者はいなかった。少数の症例で，治験薬投与と関連した TEAE のために用量減量（8.8%）又は投与中断（欠落）（12.3%）が行われた。
- 最も報告頻度が高かった（発現率10%以上）entrectinib と関連した TEAE は，錯感覚（40.4%），味覚異常（36.8%），悪心（35.1%），筋肉痛（33.3%），無力症（26.3%），下痢及び嘔吐（22.8%），浮動性めまい（19.3%），関節痛（17.5%），傾眠（14.0%），疲労（12.3%）であった。
- 最も報告頻度が高かった血液学的 TEAE は貧血であり，17.5%の被験者に発現した。軽度から中等度の臨床検査値変動として，ヘモグロビン減少が認められ，多くの症例で CTCAE 重症度の Grade 0から1又は Grade 1から2への悪化が認められた。
- 最も報告頻度が高かった血液生化学検査に関する TEAE は，リパーゼ増加（8.8%）とアミラーゼ増加（7.0%）であった。軽度の臨床検査値変動として，血清クレアチニン増加，AST 増加，ALT 増加，ビリルビン増加が認められ，多くの症例で CTCAE 重症度の

Grade 0から1への悪化が認められた。
- entrectinib 投与に伴って，体重が増加する傾向が認められた。ベースライン後の評価で，15例（26.3%）が10%以上，5例（8.8%）が20%以上の体重増加を示した。
- QC/QTc 間隔の延長を示唆する所見は認められなかった。

(19) 結論：
- 本試験（ALKA-372-001）では，いずれの用量レベル又は投与スケジュールでも DLT が報告されなかったため，検討された3つのスケジュールのいずれにおいても MTD は特定されなかった。
- TRK，ROS1又は ALK の遺伝子変異を有する14例で予備的な抗腫瘍活性が確認され，そのうち少なくとも2例は確定 CR，12例は確定 PR を達成した（RECIST v1.1に基づく評価）。
- entrectinib の定常状態における曝露量は，100～800 mg/m^{2}の用量範囲では用量依存的に増加すると考えられたが，800～1600 mg/m^{2}の用量範囲では，顕著な曝露量の増加は認められなかった。
- entrectinib は検討されたすべての用量レベル及び投与スケジュールにおいて良好な忍容性を示し，報告された TEAE の多くは Grade 1又は2の事象であった。

(20) 報告書作成日：
[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.15 RXDX-101-03（STARTRK-NG）試験

(1) 試験の標題：
再発／難治性固形がん及び原発性 CNS 腫瘍（TRK，ROS1又は ALK 融合あり／なし）の小児及び青少年患者を対象とした entrectinib（RXDX-101）の第1/1b 相，非盲検，用量漸増及び拡大試験

(2) 実施医療機関：
Phase 1 (Part A)：米国（8施設）

(3) 結果の公表（参考文書）：
該当なし

(4) 試験期間：
最初の被験者の組入れ：2016年5月2日
登録カットオフ日：2017年11月30日
主要データのカットオフ日：2018年5月31日

(5) 開発相：
第1/1b 相

(6) 目的：
1) 主要目的：
小児（小児及び青少年）の再発又は難治性固形がん患者における entrectinib の最大耐用量（MTD）又は第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を決定する（第 I 相パート A）。

2) 副次目的：
① 初回及び2回目以降の投与サイクルにおける有害事象の種類，重症度，発現時期及び

entrectinib 投与との因果関係，心電図及び臨床検査異常により entrectinib の安全性プロファイルを評価する。

② Entrectinib の血漿中薬物動態（PK）を評価する。

③ Entrectinib を RP2D で投与された全被験者（パート A［拡大フェーズ］，C，D）における奏効率（ORR），奏効期間（DOR），奏効までの期間（TTR），臨床的有用率（CBR）及び無増悪生存期間（PFS）を，RECIST v1.1及び Curie スコアを用いて評価する。

④ Entrectinib を RP2D で投与された，ベースライン時点で CNS に測定可能な原発巣又は転移巣を有していたパート B 及び D の被験者における頭蓋内腫瘍の縮小効果，DOR，TTR 及び CNS 無増悪生存期間（CNS-PFS）を，それぞれ RANO 又は RANO-BM を用いて評価する。

注：第 Ib 相部分（すなわちパート A［拡大フェーズ］～パート D）における有効性解析の副次目的は，本報告書の対象外とする。

3) 探索的目的：

① 治療開始時（再発時，再発がなければ診断時）の腫瘍組織と進行時の腫瘍組織において，TRKA，TRKB，TRKC 又はそれらの同族リガンド／補助受容体（NGF，BDNF，ニューロトロフィン1/2/3，p75），ROS1，又は ALK をコードする遺伝子に関わる分子変化を特定する。

② 初回投与の前及び4時間後，及び定常状態の被験者の血漿を用いて *in vitro* バイオアッセイを実施し，SY5Y-TRKB 細胞に対するリガンドが反応する TRKB 自己リン酸化阻害を評価する。

③ 病勢進行の所見を認めて生検を実施した，若しくは治験参加中に臨床生検を行う可能性がある神経芽腫患者の薬剤抵抗性について，標的に依存する機序（TRKB）及び／又は標的に依存しない機序（下流のエフェクター）を検討する。

④ *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子に融合を有する各種の腫瘍について，臨床病理学像の違い，並びに entrectinib への反応性の違いを評価する。

注：探索的目的は本報告書の対象外とする。

(7) 方法：

1) 第 I 相用量漸増試験（パート A のみ）

本治験のこのフェーズは，再発又は難治性頭蓋外固形がんの小児，青少年及び若年成人患者における entrectinib の MTD 又は RP2D，PK，及び安全性プロファイルを検討するために実施した。Entrectinib は食事と共に1日1回（QD）で経口投与し，4週間のサイクルで反復した。パート A の開始用量は250 mg/m^{2}の1日1回連日投与とし，4段階の用量レベルを評価した。漸増時には“3＋3”の被験者組入れ方式を適用した。

RP2D は，初回投与サイクル（28日間）の臨床所見と臨床検査所見から導き出した DLT をもとに決定する計画とした。MTD は，3～6例からなるコホート中の2例以上に DLT の発現がみられた用量レベルより1段階減量した用量レベルと定義した。MTD の確立後，DLT の評価結果と，MTD で全体的に許容可能と認められた安全性プロファイルを根拠とし，この MTD を本治験の第 Ib 相部分で評価する RP2D として選択した。

2) 第 Ib 相用量拡大試験（拡大パート A，パート B，パート C，パート D，パート E）

第 Ib 相用量拡大試験は，第 I 相用量漸増試験で RP2D が決定された後，一斉に開始する計画とした。第 Ib 相は，規定された癌腫及び分子変化を有している追加の患者を登録するようデザインされた。第 Ib 相での entrectinib の用量は，パート E 以外の全被験者では小児の RP2D とし，パート E の被験者では RP2D より1段階低い用量レベルを初期用量とした。

腫瘍評価には磁気共鳴画像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT），メタヨードベンジルグアニジン（MIBG）スキャンなどを使用し，併せて骨髄穿刺や生検を症例に応じて実施した。被験者における腫瘍縮小効果を，癌腫に応じて RECIST v1.1，Curie スコア又は RANO を用いて評価した。

安全性の評価は，有害事象モニタリング，臨床検査，バイタルサイン，全身状態を含む一連の観察・検査を通じ，試験期間全体にわたって継続的に実施した。その他，PK や分子検査などの評価も行った。

被験者は，病勢進行を示す臨床／検査／画像所見，許容できない毒性の発現，若しくは被験者／親／保護者又は治験責任医師の判断による治験中止のいずれかが発生するまで entrectinib 投与を継続した。

(8) 被験者数（予定数及び解析対象数）：

1) 第 I 相（パート A）

予定数：約6～30例

登録数：16例

2) 第 Ib 相（パート B 及びパート D）

予定数：ステージ1では1バスケット（がん種及び分子変化の双方）あたり約13例，ステージ2では多くても49例追加

(9) 診断及び主な選択基準：

再発又は難治性の頭蓋外固形がんを有する小児，青少年及び若年成人患者（第 I 相，パート A），並びに拡大パート（第 Ib 相）として，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 分子に変化を認める原発性脳腫瘍（パート B），神経芽腫（パート C），神経芽腫を除くその他の *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子融合陽性頭蓋外固形がん（パート D）を有する小児，青少年及び若年成人の患者とした。更に探索的コホート（パート E）として，他の適格基準は満たすがカプセルを嚥下できない患者を登録することとした。

パート A～D には2歳以上22歳未満の患者，パート E には新生児から22歳未満の患者を適格とした。

本報告書では，第 I 相用量漸増部分（パート A）のデータの解析について報告する（データカットオフ日：2018年5月31日）。

(10) 被験薬，用量，投与方法，バッチ番号：

1) 本治験の第 I 相部分

Entrectinib を食事と共に QD で経口投与し，4週間（28日）のサイクルで反復した（用量：250 mg/m^2，400 mg/m^2，550 mg/m^2，750 mg/m^2）。

初期用量レベル（250 mg/m^2）では entrectinib F2B 製剤を使用し，その後の用量レベルには F1製剤を使用した。

- F2B：[redacted]
- F1：[redacted]

(11) 対照薬，用量，投与方法，バッチ番号：

該当なし

(12) 評価項目：

1) 有効性：

第 I 相部分の有効性評価項目は ORR，CBR，DOR，TTR，PFS，全生存期間（OS）であった。

2) 薬物動態：

Entrectinib 及び代謝物 M5の PK パラメータ：C_{max}，T_{max}，T_{last}，AUC_{last}，AUC_{0-24}，AUC_{0-6}，トラフ濃度（C_{trough}）

3) 安全性：

主要評価項目は，再発又は難治性固形がんの小児，青少年及び若年成人患者における用量制限毒性（DLT）であった。

本治験の安全性パラメータは，有害事象（重篤な有害事象を含む），死亡，各種臨床検査パラメータ，バイタルサイン測定値，心電図，Karnofsky 又は Lansky Performance Status，及び治験薬の曝露量であった。

(13) 解析対象集団：

PK 解析対象集団，有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団はいずれも16例

(14) 統計学的解析：

第 I 相（パート A）部分では正式な統計的仮説検定は計画しなかった。有効性，PK 及び安全性データは記述統計量を用いて要約した。

(15) 結果の要約：

1) 有効性結果：

合計16例の患者が第 I 相用量漸増部分に登録され、少なくとも1回の entrectinib の投与を受けた。臨床カットオフ日（2018年5月31日）の時点で、合計7例の患者（43.8%）は治験を中止した。3例の患者（18.8%）は治療中であり，5例の患者（31.3%）は生存追跡調査中であった。登録患者の平均年齢は9.5歳（4～20歳）であった。200 mg/m^{2}の用量群に登録された20歳の患者の1人を除き，すべての患者は18歳未満であり，患者の大多数（10例［62.5%］）は2歳以上12歳未満であった。

第 I 相（用量漸増）部分の有効性解析は，安全性評価可能集団（n=16）を対象とした。16例中，腫瘍に遺伝子融合を有する3例（乳児性線維肉腫の *EML-4-NTRK3*の融合を有する患者，炎症性筋線維芽細胞腫の *TFG-ROS1*の融合を有する患者，おそらく炎症性筋線維芽細胞腫の *DCTN1-ALK* の融合を有する患者が各1例）において客観的奏効が報告された。いずれも客観的奏効は初回投与から2カ月以内に達成され，最終腫瘍評価時点にも持続していた。ORR は18.8%（95%CI：4.05～45.65），CBR は18.8%（95%CI：4.05～45.65）であった。

2) 薬物動態結果：

PK 解析対象集団には，用量を問わず一度でも entrectinib（F1製剤）を投与され，かつベースライン後の PK 試料が1つ以上あるすべての被験者（16例）が含められた。

① サイクル1 Day 1：

単回経口投与後の血漿中 entrectinib 濃度は T_{max} の中央値が4時間であり，全用量群における T_{max} の個別値は2～6時間の範囲であった。Entrectinib の C_{max} の幾何平均値は治験薬の増量に伴

って増加した（250 mg/m^{2}群：1130 nM，750 mg/m^{2}群：4190 nM）。総曝露量 AUC も同様に増量に伴って増加した。

単回経口投与後の M5の血漿中濃度の T_{max} は，全用量群における個別値が2～6時間の範囲であった。M5の C_{max} の幾何平均値は550 mg/m^{2}群まで増量に伴って増加した（250 mg/m^{2}群：305 nM，550 mg/m^{2}群：1190 nM）。750 mg/m^{2}群の C_{max} は中央値653 nM であった。総曝露量 AUC も同様に550 mg/m^{2}群まで増量に伴って増加した。PK 評価時点が少なく，また，代謝物の生成が遅かったため，これらのデータの解釈には慎重を要する。

② サイクル2 Day 1：

定常状態の entrectinib 及び M5の PK パラメータは，サイクル2 Day 1において全身曝露量の大きなばらつきを示した。症例数及び PK 評価時点が少なかったため，これらの結果の解釈には慎重を要する。

3) 安全性結果：

① MTD 及び RP2D の決定

本治験の第 I 相部分に登録された合計16例の被験者において，1日1回250 mg/m^{2}を開始用量とする合わせて4つの用量レベルを評価した。用量漸増の決定時には DLT の評価結果を指針とした。3例の患者において750 mg/m^{2}で DLT を認め，1例の患者において550 mg/m^{2}で DLT を認めた。その他の DLT は認められなかった。550 mg/m^{2}の用量レベルが MTD と判定され，本治験の第 Ib 相部分でカプセルを嚥下可能な患者の RP2D として更に検討を加えるために，この用量が選択された。

② 安全性の要約

本治験の第 I 相（用量漸増）部分における安全性評価可能集団には，合計16例が含められた。全体として，治療期間の中央値は1.89カ月（範囲：0.2～12.9カ月）であった。要約すると，再発又は難治性固形がんの小児，青少年及び若年成人患者における entrectinib は概ね安全であり，忍容性も良好であった。主な安全性所見は以下のとおりである。

- 全体で，16例すべて（100%）に少なくとも1回以上，治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた。最も高頻度に報告された TEAE（全 Grade）は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，咳嗽，貧血であり，それぞれ9例（56.3%）に報告された。貧血を除き，これらの事象の重症度は Grade 1又は Grade 2であった。
- 750mg/㎡で3例が DLT を発現し，550mg/㎡で1例が DLT 発現した。その他の DLT は認められなかった。
- 8例（50%）が少なくとも1回以上，Grade 3以上の TEAE を発現した。最も高頻度に報告された Grade 3以上の TEAE は，好中球数減少，血小板数減少，貧血，呼吸困難であり，それぞれ3例（18.8%）に報告された。本治験で Grade 5の TEAE の報告はなかった
- 16例すべて（100%）が少なくとも1回以上，entrectinib に関連していると治験責任医師により判定された TEAE を発現した。最も高頻度に報告された4種類の薬剤関連 TEAE は，血中クレアチニン増加（8例［50.0%］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7例［43.8%］），悪心（7例［43.8%］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6例［37.5%］）であった。薬剤関連 TEAE の大半は重症度 Grade 1又は2であった。
- 重篤な有害事象は，2例（12.5%）に報告された。550 mg/m^{2}群の1例では大腿骨骨折，胸水，医療機器関連感染及び肺感染を発現し，750 mg/m^{2}群の1例では熱傷，肺水腫を発現した。この内，肺水腫の事象は entrectinib に関連していると治験責任医師により判定された。

- 合計4例の被験者が死亡し，死因はいずれも病勢進行であった。
- 1例が entrectinib の中止に至った TEAE（呼吸困難）を発現し，この事象は entrectinib には関連していないと治験責任医師により判定された。
- Entrectinib の減量に至った TEAE は，4例（25%）に報告された血中クレアチニン増加，体重増加，味覚異常，肺水腫であった。いずれの事象も entrectinib に関連していると治験責任医師により判定された。

(16) 結論：

本治験の主要目的は達成され，カプセルを嚥下可能な小児への entrectinib の RP2D は，F1製剤で投与する1日1回550 mg/m^{2}と決定された。

本治験の第 I 相部分で再発又は難治性固形がんの小児，青少年及び若年成人患者に投与した entrectinib は概ね安全であり，忍容性も良好である。また，客観的奏効は，腫瘍に遺伝子融合を有する患者3例（*NTRK3*，*ROS1*，*ALK* の融合が各1例）で認められた。予備的な観察所見に基づき，entrectinib 及びその代謝物（M5）の PK プロファイルはこれまでに報告されているデータと一致すると予想される。ただし，entrectinib の PK には大きなばらつきが認められており，原因を調査中である。

RP2D における entrectinib の効果について，本治験の第 Ib 相部分で詳細に検討する予定である。

(17) 報告書作成日：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2　付録
2.7.6.2.1　統合解析

表 2.7.6.2.1-1　有害事象の集計（統合解析）

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total number of patients with at least one adverse event	68 (100.0%)	134 (100.0%)	16 (100.0%)	353 (99.4%)
Overall total number of events	1549	2976	556	7682
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	54 (79.4%)	118 (88.1%)	13 (81.3%)	297 (83.7%)
Total number of events	179	473	38	1077
味覚異常	34 (50.0%)	61 (45.5%)	5 (31.3%)	155 (43.7%)
浮動性めまい	25 (36.8%)	55 (41.0%)	4 (25.0%)	123 (34.6%)
錯感覚	14 (20.6%)	24 (17.9%)	2 (12.5%)	73 (20.6%)
頭痛	11 (16.2%)	26 (19.4%)	5 (31.3%)	63 (17.7%)
末梢性ニューロパチー	6 (8.8%)	17 (12.7%)	0	31 (8.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (10.3%)	10 (7.5%)	1 (6.3%)	29 (8.2%)
傾眠	2 (2.9%)	13 (9.7%)	3 (18.8%)	26 (7.3%)
認知障害	3 (4.4%)	11 (8.2%)	0	28 (7.9%)
知覚過敏	2 (2.9%)	13 (9.7%)	0	24 (6.8%)
平衡障害	3 (4.4%)	11 (8.2%)	0	25 (7.0%)
運動失調	4 (5.9%)	7 (5.2%)	1 (6.3%)	17 (4.8%)
注意力障害	4 (5.9%)	6 (4.5%)	1 (6.3%)	17 (4.8%)
感覚鈍麻	1 (1.5%)	10 (7.5%)	0	15 (4.2%)
記憶障害	3 (4.4%)	9 (6.7%)	0	13 (3.7%)
失神	4 (5.9%)	5 (3.7%)	1 (6.3%)	14 (3.9%)
構語障害	0	7 (5.2%)	0	9 (2.5%)
健忘	1 (1.5%)	5 (3.7%)	0	9 (2.5%)
失語症	1 (1.5%)	6 (4.5%)	0	8 (2.3%)
振戦	2 (2.9%)	4 (3.0%)	0	9 (2.5%)
痙攣発作	0	5 (3.7%)	0	8 (2.3%)
失神寸前の状態	0	3 (2.2%)	1 (6.3%)	6 (1.7%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
異常感覚	0	2 (1.5%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
顔面麻痺	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
水頭症	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
脳浮腫	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
不全片麻痺	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
ジスキネジア	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
過眠症	0	0	1 (6.3%)	4 (1.1%)
体位性めまい	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
神経痛	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
片頭痛	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
味覚消失	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
異痛症	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
坐骨神経痛	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
アカシジア	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
ミオクローヌス	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
意識レベルの低下	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
横隔神経麻痺	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
下肢静止不能症候群	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
感覚障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
三叉神経痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
失声症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
書字障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
小脳性運動失調	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
精神運動機能障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
脊髄圧迫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
全身性強直性間代性発作	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
測定障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
脳血管発作	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
脳梗塞	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
脳出血	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
脳症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
馬尾症候群	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
微細運動機能障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
辺縁系脳炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
味覚減退	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
労作性めまい	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
嗅覚減退	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
頚腕症候群	0	0	0	1 (0.3%)
血管原性脳浮腫	0	0	0	1 (0.3%)
固定姿勢保持困難	0	0	0	1 (0.3%)
視野欠損	0	0	0	1 (0.3%)
自律神経失調	0	0	0	1 (0.3%)
神経系障害	0	0	0	1 (0.3%)
代謝性脳症	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	57 (83.8%)	110 (82.1%)	14 (87.5%)	292 (82.3%)
Total number of events	202	472	56	1228
便秘	35 (51.5%)	74 (55.2%)	7 (43.8%)	163 (45.9%)
下痢	28 (41.2%)	51 (38.1%)	5 (31.3%)	123 (34.6%)
悪心	20 (29.4%)	37 (27.6%)	8 (50.0%)	122 (34.4%)
嘔吐	15 (22.1%)	26 (19.4%)	5 (31.3%)	86 (24.2%)
腹痛	8 (11.8%)	14 (10.4%)	3 (18.8%)	45 (12.7%)
嚥下障害	5 (7.4%)	16 (11.9%)	1 (6.3%)	35 (9.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
口内乾燥	9 (13.2%)	6 (4.5%)	1 (6.3%)	29 (8.2%)
消化不良	5 (7.4%)	7 (5.2%)	1 (6.3%)	26 (7.3%)
胃食道逆流性疾患	5 (7.4%)	10 (7.5%)	0	23 (6.5%)
鼓腸	3 (4.4%)	6 (4.5%)	4 (25.0%)	18 (5.1%)
腹部膨満	4 (5.9%)	5 (3.7%)	2 (12.5%)	19 (5.4%)
上腹部痛	4 (5.9%)	8 (6.0%)	0	17 (4.8%)
口の感覚鈍麻	2 (2.9%)	9 (6.7%)	0	16 (4.5%)
口の錯感覚	3 (4.4%)	5 (3.7%)	0	13 (3.7%)
口内炎	2 (2.9%)	7 (5.2%)	0	12 (3.4%)
腹水	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	9 (2.5%)
肛門失禁	2 (2.9%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	7 (2.0%)
口腔知覚不全	1 (1.5%)	4 (3.0%)	0	5 (1.4%)
口腔内痛	0	3 (2.2%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
歯痛	1 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
食道炎	0	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)
食道痛	0	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)
嚥下痛	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
胃炎	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
歯の知覚過敏	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
大腸穿孔	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
腹部不快感	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
肛門周囲痛	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
腹部圧痛	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
おくび	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
胃腸管瘻	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
下腹部痛	0	0	0	2 (0.6%)
口腔内出血	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
口唇潰瘍	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
痔核	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
食道狭窄	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
心窩部不快感	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
舌苔	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
舌不快感	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
舌浮腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
大腸炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
裂孔ヘルニア	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
肛門直腸障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
齲歯	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
イレウス	0	0	0	1 (0.3%)
メレナ	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸出血	0	0	0	1 (0.3%)
胃閉塞	0	0	0	1 (0.3%)
口唇のひび割れ	0	0	0	1 (0.3%)
歯の発育障害	0	0	0	1 (0.3%)
歯肉痛	0	0	0	1 (0.3%)
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.3%)
舌痛	0	0	0	1 (0.3%)
唾液腺痛	0	0	0	1 (0.3%)
大腸閉塞	0	0	0	1 (0.3%)
腸閉塞	0	0	0	1 (0.3%)
糞塊	0	0	0	1 (0.3%)
変色歯	0	0	0	1 (0.3%)
流涎過多	0	0	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	57 (83.8%)	97 (72.4%)	12 (75.0%)	272 (76.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total number of events	189	327	39	873
疲労	30 (44.1%)	38 (28.4%)	8 (50.0%)	134 (37.7%)
末梢性浮腫	27 (39.7%)	42 (31.3%)	2 (12.5%)	101 (28.5%)
発熱	14 (20.6%)	27 (20.1%)	7 (43.8%)	76 (21.4%)
無力症	7 (10.3%)	18 (13.4%)	0	49 (13.8%)
歩行障害	5 (7.4%)	7 (5.2%)	1 (6.3%)	24 (6.8%)
末梢腫脹	5 (7.4%)	9 (6.7%)	0	19 (5.4%)
浮腫	3 (4.4%)	11 (8.2%)	0	18 (5.1%)
疼痛	7 (10.3%)	3 (2.2%)	0	14 (3.9%)
評価不能の事象	3 (4.4%)	8 (6.0%)	0	11 (3.1%)
悪寒	2 (2.9%)	5 (3.7%)	1 (6.3%)	12 (3.4%)
顔面浮腫	2 (2.9%)	5 (3.7%)	1 (6.3%)	12 (3.4%)
非心臓性胸痛	4 (5.9%)	2 (1.5%)	3 (18.8%)	11 (3.1%)
胸痛	2 (2.9%)	3 (2.2%)	0	10 (2.8%)
不明確な障害	4 (5.9%)	3 (2.2%)	0	8 (2.3%)
倦怠感	2 (2.9%)	4 (3.0%)	0	8 (2.3%)
インフルエンザ様疾患	2 (2.9%)	3 (2.2%)	0	6 (1.7%)
全身性浮腫	0	3 (2.2%)	0	7 (2.0%)
胸部不快感	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	5 (1.4%)
限局性浮腫	3 (4.4%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
粘膜の炎症	0	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
全身健康状態低下	0	1 (0.7%)	0	5 (1.4%)
小結節	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
顔面痛	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
医療機器関連血栓症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
乾燥症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
疾患進行	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
腫瘤	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
恥骨上痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
注射部位内出血	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	1 (0.3%)
腫脹	0	0	0	1 (0.3%)
状態悪化	0	0	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	42 (61.8%)	85 (63.4%)	13 (81.3%)	211 (59.4%)
Total number of events	115	240	63	612
呼吸困難	21 (30.9%)	42 (31.3%)	4 (25.0%)	106 (29.9%)
咳嗽	17 (25.0%)	36 (26.9%)	9 (56.3%)	85 (23.9%)
口腔咽頭痛	4 (5.9%)	15 (11.2%)	5 (31.3%)	31 (8.7%)
胸水	7 (10.3%)	9 (6.7%)	3 (18.8%)	29 (8.2%)
鼻閉	2 (2.9%)	6 (4.5%)	5 (31.3%)	16 (4.5%)
湿性咳嗽	0	11 (8.2%)	2 (12.5%)	15 (4.2%)
低酸素症	5 (7.4%)	5 (3.7%)	2 (12.5%)	15 (4.2%)
発声障害	3 (4.4%)	7 (5.2%)	0	15 (4.2%)
肺塞栓症	3 (4.4%)	6 (4.5%)	0	14 (3.9%)
副鼻腔うっ血	1 (1.5%)	5 (3.7%)	0	6 (1.7%)
喘鳴	0	3 (2.2%)	1 (6.3%)	8 (2.3%)
アレルギー性鼻炎	0	3 (2.2%)	2 (12.5%)	6 (1.7%)
労作性呼吸困難	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	8 (2.3%)
鼻出血	1 (1.5%)	0	2 (12.5%)	7 (2.0%)
肺臓炎	2 (2.9%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
鼻漏	0	3 (2.2%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
気胸	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
急性呼吸不全	2 (2.9%)	0	0	4 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
睡眠時無呼吸症候群	0	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
肺水腫	0	0	1 (6.3%)	4 (1.1%)
しゃっくり	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
起坐呼吸	1 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)
上気道咳症候群	1 (1.5%)	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
乳び胸	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
無気肺	1 (1.5%)	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
喀血	1 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)
呼吸不全	0	0	0	3 (0.8%)
息詰まり	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
いびき	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
ラ音	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
咽喉絞扼感	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
咽喉刺激感	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
咽頭浮腫	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
間質性肺疾患	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
気管支分泌増加	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
気管支痙攣	0	0	0	2 (0.6%)
胸膜痛	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
血胸	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
呼吸窮迫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
呼吸障害	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
誤嚥性肺炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
喉頭痛	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
肺障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
副鼻腔不快感	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
縦隔障害	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
発作性夜間呼吸困難	0	0	0	1 (0.3%)
胞隔炎	0	0	0	1 (0.3%)
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	43 (63.2%)	84 (62.7%)	14 (87.5%)	192 (54.1%)
Total number of events	190	359	136	883
体重増加	22 (32.4%)	43 (32.1%)	5 (31.3%)	88 (24.8%)
血中クレアチニン増加	18 (26.5%)	30 (22.4%)	9 (56.3%)	82 (23.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (17.6%)	22 (16.4%)	9 (56.3%)	57 (16.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (20.6%)	20 (14.9%)	8 (50.0%)	50 (14.1%)
好中球数減少	4 (5.9%)	10 (7.5%)	5 (31.3%)	25 (7.0%)
白血球数減少	4 (5.9%)	10 (7.5%)	4 (25.0%)	20 (5.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (8.8%)	4 (3.0%)	2 (12.5%)	16 (4.5%)
リンパ球数減少	2 (2.9%)	5 (3.7%)	4 (25.0%)	12 (3.4%)
血小板数減少	4 (5.9%)	1 (0.7%)	5 (31.3%)	12 (3.4%)
血中尿酸増加	4 (5.9%)	3 (2.2%)	0	9 (2.5%)
体重減少	3 (4.4%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	8 (2.3%)
リパーゼ増加	0	3 (2.2%)	0	10 (2.8%)
アミラーゼ増加	0	3 (2.2%)	0	9 (2.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (4.4%)	2 (1.5%)	0	6 (1.7%)
心電図ＱＴ延長	0	2 (1.5%)	2 (12.5%)	7 (2.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (3.0%)	0	4 (1.1%)
血中ビリルビン増加	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
血中尿素増加	3 (4.4%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
糸球体濾過率減少	3 (4.4%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
トロポニン増加	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
駆出率減少	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
ヘモグロビン減少	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
血中ブドウ糖増加	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
呼吸音異常	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
トロポニンＩ増加	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
ビタミンＤ減少	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
リンパ節触知	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
握力低下	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼圧上昇	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血圧低下	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血小板数増加	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血中カリウム減少	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血中カルシウム減少	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血中フィブリノゲン減少	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血中リン減少	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
国際標準比増加	0	0	0	2 (0.6%)
酸素飽和度低下	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
心雑音	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
心電図ＰＲ延長	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心電図ＱＴ短縮	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
総蛋白減少	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
体重異常	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
炭酸ガス分圧上昇	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
尿中白血球陽性	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
尿量減少	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
トランスフェリン減少	0	0	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	43 (63.2%)	70 (52.2%)	10 (62.5%)	204 (57.5%)
Total number of events	113	232	18	595
関節痛	18 (26.5%)	28 (20.9%)	1 (6.3%)	75 (21.1%)
筋肉痛	13 (19.1%)	33 (24.6%)	0	73 (20.6%)
筋力低下	10 (14.7%)	15 (11.2%)	2 (12.5%)	43 (12.1%)
背部痛	5 (7.4%)	16 (11.9%)	3 (18.8%)	44 (12.4%)
四肢痛	11 (16.2%)	9 (6.7%)	6 (37.5%)	39 (11.0%)
筋骨格痛	5 (7.4%)	8 (6.0%)	1 (6.3%)	19 (5.4%)
頚部痛	3 (4.4%)	7 (5.2%)	0	11 (3.1%)
筋骨格系胸痛	4 (5.9%)	4 (3.0%)	1 (6.3%)	11 (3.1%)
関節腫脹	3 (4.4%)	5 (3.7%)	0	10 (2.8%)
筋痙縮	3 (4.4%)	3 (2.2%)	0	8 (2.3%)
変形性関節症	3 (4.4%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
骨壊死	2 (2.9%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
筋肉疲労	0	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)
滑液嚢腫	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
骨痛	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
四肢不快感	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
椎間板突出	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
側腹部痛	0	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
顎骨壊死	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
関節炎	1 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)
関節硬直	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
筋肉内出血	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	2 (0.6%)
顎痛	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
姿勢異常	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
足底筋膜炎	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
病的骨折	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
顎関節症候群	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
関節滲出液	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
強皮症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
筋攣縮	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
頚部腫瘤	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
骨減少症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
骨粗鬆症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
内分泌性ミオパチー	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
尾骨痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腱炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
筋浮腫	0	0	0	1 (0.3%)
脊椎痛	0	0	0	1 (0.3%)
鼡径部痛	0	0	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	36 (52.9%)	76 (56.7%)	8 (50.0%)	162 (45.6%)
Total number of events	76	164	12	361
尿路感染	13 (19.1%)	23 (17.2%)	2 (12.5%)	45 (12.7%)
上気道感染	5 (7.4%)	13 (9.7%)	2 (12.5%)	27 (7.6%)
肺炎	6 (8.8%)	7 (5.2%)	0	23 (6.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
インフルエンザ	1 (1.5%)	7 (5.2%)	0	9 (2.5%)
気管支炎	1 (1.5%)	5 (3.7%)	0	10 (2.8%)
鼻炎	1 (1.5%)	6 (4.5%)	0	8 (2.3%)
肺感染	1 (1.5%)	3 (2.2%)	2 (12.5%)	8 (2.3%)
上咽頭炎	1 (1.5%)	5 (3.7%)	0	7 (2.0%)
下気道感染	0	5 (3.7%)	0	6 (1.7%)
敗血症	2 (2.9%)	2 (1.5%)	0	7 (2.0%)
副鼻腔炎	3 (4.4%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	6 (1.7%)
結膜炎	0	3 (2.2%)	0	7 (2.0%)
膀胱炎	3 (4.4%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
咽頭炎	1 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
皮膚感染	1 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
医療機器関連感染	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
気道感染	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
口腔真菌感染	0	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
耳感染	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
胃腸炎	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
限局性感染	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
口腔カンジダ症	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
口腔ヘルペス	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
腎盂腎炎	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
帯状疱疹	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
ライノウイルス感染	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
中耳炎	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
尿路性敗血症	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
皮膚カンジダ	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
蜂巣炎	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
外耳炎	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
毛包炎	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性髄膜炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性鼻炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
エンテロウイルス感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
カンジダ尿	0	0	0	2 (0.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	2 (0.6%)
シャント感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼窩蜂巣炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
寄生虫性胃腸炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	2 (0.6%)
口唇感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
喉頭炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
骨髄炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
細菌感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
子宮頚管炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
歯周炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
歯膿瘍	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
術後創感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
食道カンジダ症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
真菌性耳感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
全身性ウイルス感染	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
創傷感染	0	0	0	2 (0.6%)
足部白癬	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
大腸菌性尿路感染	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
単純ヘルペス	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
蓄膿	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
爪囲炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
爪真菌症	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
伝染性軟属腫	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
軟部組織感染	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
乳様突起炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
膿瘍	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
鼻ヘルペス	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腹部感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腹部膿瘍	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
慢性副鼻腔炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
扁桃炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.3%)
カンジダ性敗血症	0	0	0	1 (0.3%)
クレブシエラ性敗血症	0	0	0	1 (0.3%)
シュードモナス性尿路感染	0	0	0	1 (0.3%)
シュードモナス性敗血症	0	0	0	1 (0.3%)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	1 (0.3%)
感染性腸炎	0	0	0	1 (0.3%)
眼感染	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.3%)
真菌性腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.3%)
真菌性敗血症	0	0	0	1 (0.3%)
大腸菌感染	0	0	0	1 (0.3%)
大腸菌性菌血症	0	0	0	1 (0.3%)
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
麦粒腫	0	0	0	1 (0.3%)
腹部敗血症	0	0	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害				
Total number of patients with at least one adverse event	36 (52.9%)	57 (42.5%)	11 (68.8%)	161 (45.4%)
Total number of events	106	159	73	549
食欲減退	7 (10.3%)	12 (9.0%)	6 (37.5%)	46 (13.0%)
脱水	10 (14.7%)	8 (6.0%)	5 (31.3%)	36 (10.1%)
高尿酸血症	6 (8.8%)	20 (14.9%)	0	32 (9.0%)
低カリウム血症	5 (7.4%)	9 (6.7%)	3 (18.8%)	27 (7.6%)
高カリウム血症	7 (10.3%)	7 (5.2%)	1 (6.3%)	22 (6.2%)
低リン酸血症	6 (8.8%)	7 (5.2%)	3 (18.8%)	21 (5.9%)
高血糖	5 (7.4%)	4 (3.0%)	5 (31.3%)	21 (5.9%)
低カルシウム血症	5 (7.4%)	7 (5.2%)	3 (18.8%)	20 (5.6%)
高ナトリウム血症	5 (7.4%)	7 (5.2%)	4 (25.0%)	18 (5.1%)
低アルブミン血症	5 (7.4%)	6 (4.5%)	2 (12.5%)	18 (5.1%)
低ナトリウム血症	1 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (25.0%)	14 (3.9%)
食欲亢進	1 (1.5%)	5 (3.7%)	0	7 (2.0%)
低マグネシウム血症	2 (2.9%)	2 (1.5%)	0	9 (2.5%)
高マグネシウム血症	1 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
体液貯留	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	5 (1.4%)
低血糖	1 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
高カルシウム血症	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
ビタミンＢ１２欠乏	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)
高クレアチニン血症	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
高リン酸塩血症	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
アシドーシス	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
アルコール不耐性	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
ビタミンD欠乏	0	0	0	2 (0.6%)
栄養障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
食欲障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
水分過負荷	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
代謝性アシドーシス	0	0	0	2 (0.6%)
痛風	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
低クロール血症	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
肥満	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
血液量減少症	0	0	0	1 (0.3%)
高リパーゼ血症	0	0	0	1 (0.3%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.3%)
電解質失調	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	30 (44.1%)	59 (44.0%)	8 (50.0%)	134 (37.7%)
Total number of events	55	119	11	249
そう痒症	4 (5.9%)	16 (11.9%)	3 (18.8%)	29 (8.2%)
発疹	5 (7.4%)	15 (11.2%)	0	26 (7.3%)
皮膚乾燥	6 (8.8%)	12 (9.0%)	1 (6.3%)	25 (7.0%)
皮膚疼痛	3 (4.4%)	6 (4.5%)	2 (12.5%)	13 (3.7%)
脱毛症	2 (2.9%)	6 (4.5%)	0	10 (2.8%)
光線過敏性反応	3 (4.4%)	2 (1.5%)	0	10 (2.8%)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (3.0%)	1 (6.3%)	9 (2.5%)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (6.3%)	9 (2.5%)
紅斑	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	7 (2.0%)
多汗症	2 (2.9%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
皮膚灼熱感	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
そう痒性皮疹	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
寝汗	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
皮膚潰瘍	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
顔面腫脹	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
紅斑性皮疹	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
湿疹	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
蕁麻疹	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
接触皮膚炎	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	3 (0.8%)
皮膚炎	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
点状出血	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
斑状出血	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
皮膚局面	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)
酒さ	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
ざ瘡	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
丘疹	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
全身性そう痒症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
爪の障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
爪ジストロフィー	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
爪変色	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮膚亀裂	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
皮膚刺激	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮膚色素減少	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮膚線条	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮膚不快感	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
冷汗	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
間擦疹	0	0	0	1 (0.3%)
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (0.3%)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	0	0	0	1 (0.3%)
脂肪織炎	0	0	0	1 (0.3%)
多毛症	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	33 (48.5%)	36 (26.9%)	9 (56.3%)	116 (32.7%)
Total number of events	88	72	25	269
貧血	28 (41.2%)	26 (19.4%)	9 (56.3%)	99 (27.9%)
好中球減少症	6 (8.8%)	10 (7.5%)	0	19 (5.4%)
リンパ球減少症	2 (2.9%)	0	0	3 (0.8%)
白血球減少症	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
血小板減少症	0	0	0	4 (1.1%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
リンパ節症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
出血性素因	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
白血球増加症	0	0	0	2 (0.6%)
大球性貧血	0	0	0	1 (0.3%)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.3%)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.3%)
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	22 (32.4%)	43 (32.1%)	6 (37.5%)	97 (27.3%)
Total number of events	40	77	8	171
霧視	6 (8.8%)	14 (10.4%)	2 (12.5%)	31 (8.7%)
羞明	2 (2.9%)	9 (6.7%)	3 (18.8%)	18 (5.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
眼乾燥	3 (4.4%)	5 (3.7%)	0	10 (2.8%)
複視	3 (4.4%)	4 (3.0%)	0	11 (3.1%)
眼痛	0	4 (3.0%)	1 (6.3%)	9 (2.5%)
視力障害	1 (1.5%)	5 (3.7%)	1 (6.3%)	7 (2.0%)
白内障	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)
光視症	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
硝子体浮遊物	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
眼窩周囲浮腫	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
硝子体剥離	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
結膜充血	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
緑内障	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
眼部腫脹	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
眼瞼浮腫	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
流涙増加	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
マイボーム腺機能不全	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
角膜びらん	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
角膜炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼そう痒症	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
眼の障害	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
眼球乾燥症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼刺激	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼精疲労	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
結膜出血	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
散瞳	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
斜視	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
硝子体癒着	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮質白内障	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
病的近視	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
変視症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
網膜出血	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
涙液分泌低下	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
霰粒腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
光輪視	0	0	0	1 (0.3%)
失明	0	0	0	1 (0.3%)
老視	0	0	0	1 (0.3%)
睫毛乱生	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	20 (29.4%)	39 (29.1%)	4 (25.0%)	90 (25.4%)
Total number of events	37	56	6	150
低血圧	15 (22.1%)	20 (14.9%)	2 (12.5%)	56 (15.8%)
高血圧	3 (4.4%)	8 (6.0%)	1 (6.3%)	16 (4.5%)
起立性低血圧	3 (4.4%)	5 (3.7%)	0	9 (2.5%)
深部静脈血栓症	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	6 (1.7%)
ほてり	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
血腫	0	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
塞栓症	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
潮紅	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
頚静脈血栓症	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
リンパ浮腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
動脈塞栓症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
毛細血管漏出症候群	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
出血	0	0	0	1 (0.3%)
上大静脈症候群	0	0	0	1 (0.3%)
静脈炎	0	0	0	1 (0.3%)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.3%)
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	20 (29.4%)	33 (24.6%)	7 (43.8%)	91 (25.6%)
Total number of events	29	63	12	163
錯乱状態	7 (10.3%)	8 (6.0%)	0	26 (7.3%)
不眠症	6 (8.8%)	9 (6.7%)	2 (12.5%)	24 (6.8%)
不安	5 (7.4%)	7 (5.2%)	2 (12.5%)	17 (4.8%)
うつ病	1 (1.5%)	7 (5.2%)	1 (6.3%)	10 (2.8%)
激越	0	2 (1.5%)	2 (12.5%)	7 (2.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
精神状態変化	2 (2.9%)	2 (1.5%)	0	6 (1.7%)
リビドー減退	0	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
易刺激性	0	1 (0.7%)	2 (12.5%)	3 (0.8%)
幻覚	0	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
気分動揺	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
譫妄	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
カタトニー	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
異常な夢	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
感情障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
感情不安定	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
凝視	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
幻視	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
持続性抑うつ障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
精神運動制止遅滞	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
精神障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
多幸気分	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
抑うつ気分	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
悪夢	0	0	0	1 (0.3%)
遺尿	0	0	0	1 (0.3%)
既視感	0	0	0	1 (0.3%)
気分変化	0	0	0	1 (0.3%)
自殺既遂	0	0	0	1 (0.3%)
睡眠障害	0	0	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	23 (33.8%)	27 (20.1%)	4 (25.0%)	76 (21.4%)
Total number of events	42	48	8	131
転倒	11 (16.2%)	10 (7.5%)	0	30 (8.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
挫傷	3 (4.4%)	1 (0.7%)	0	5 (1.4%)
上腕骨骨折	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
放射線性肺臓炎	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
処置による疼痛	1 (1.5%)	0	0	4 (1.1%)
足骨折	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	3 (0.8%)
骨折	1 (1.5%)	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
熱傷	0	0	1 (6.3%)	3 (0.8%)
皮膚擦過傷	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
裂傷	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	2 (0.6%)
腓骨骨折	1 (1.5%)	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
腱断裂	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
靱帯捻挫	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
ストレス骨折	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
関節脱臼	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
創離開	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
足関節部骨折	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
大腿骨頚部骨折	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
くも膜下出血	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼外傷	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼挫傷	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
手首関節骨折	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
処置による出血	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
脊椎骨折	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
節足動物刺傷	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
舌損傷	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
創合併症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
創傷	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
大腿骨骨折	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
半月板損傷	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
放射線壊死	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
肋骨骨折	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
瘢痕	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腱損傷	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
靱帯損傷	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
サンバーン	0	0	0	1 (0.3%)
眼窩周囲血腫	0	0	0	1 (0.3%)
交通事故	0	0	0	1 (0.3%)
四肢損傷	0	0	0	1 (0.3%)
歯牙破折	0	0	0	1 (0.3%)
肉離れ	0	0	0	1 (0.3%)
鼻部損傷	0	0	0	1 (0.3%)
放射線皮膚損傷	0	0	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	18 (26.5%)	26 (19.4%)	7 (43.8%)	77 (21.7%)
Total number of events	36	42	26	162
尿失禁	8 (11.8%)	9 (6.7%)	3 (18.8%)	27 (7.6%)
尿閉	3 (4.4%)	7 (5.2%)	0	18 (5.1%)
排尿困難	3 (4.4%)	5 (3.7%)	2 (12.5%)	12 (3.4%)
血尿	3 (4.4%)	2 (1.5%)	3 (18.8%)	12 (3.4%)
急性腎障害	3 (4.4%)	2 (1.5%)	0	12 (3.4%)
蛋白尿	3 (4.4%)	1 (0.7%)	3 (18.8%)	8 (2.3%)
頻尿	0	1 (0.7%)	3 (18.8%)	6 (1.7%)
尿意切迫	1 (1.5%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	5 (1.4%)
慢性腎臓病	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
夜間頻尿	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
排尿躊躇	1 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)
腎不全	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
尿路痛	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
ヘモグロビン尿	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
高窒素血症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
出血性膀胱炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
腎機能障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腎結石症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
水腎症	0	0	0	2 (0.6%)
多尿	0	0	0	2 (0.6%)
白血球尿	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
腎尿細管性アシドーシス	0	0	0	1 (0.3%)
水尿管症	0	0	0	1 (0.3%)
糖尿	0	0	0	1 (0.3%)
尿管閉塞	0	0	0	1 (0.3%)
非感染性膀胱炎	0	0	0	1 (0.3%)
乏尿	0	0	0	1 (0.3%)
膀胱痙縮	0	0	0	1 (0.3%)
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	14 (20.6%)	17 (12.7%)	6 (37.5%)	53 (14.9%)
Total number of events	23	25	18	94
頻脈	3 (4.4%)	2 (1.5%)	0	10 (2.8%)
洞性頻脈	1 (1.5%)	1 (0.7%)	5 (31.3%)	7 (2.0%)
徐脈	3 (4.4%)	3 (2.2%)	0	7 (2.0%)
心房細動	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	7 (2.0%)
洞性徐脈	1 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
心嚢液貯留	1 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
心不全	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
うっ血性心不全	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
心タンポナーデ	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
心拡大	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
心肺停止	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)
狭心症	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
心筋梗塞	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
動悸	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
急性右室不全	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
左室機能不全	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
心筋炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心原性ショック	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心室性期外収縮	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
洞性不整脈	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
慢性右室不全	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
期外収縮	0	0	0	1 (0.3%)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.3%)
心筋症	0	0	0	1 (0.3%)
心室壁運動低下	0	0	0	1 (0.3%)
心房粗動	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	11 (16.2%)	19 (14.2%)	1 (6.3%)	39 (11.0%)
Total number of events	14	23	1	47
回転性めまい	5 (7.4%)	5 (3.7%)	0	14 (3.9%)
耳痛	3 (4.4%)	4 (3.0%)	1 (6.3%)	9 (2.5%)
耳鳴	0	6 (4.5%)	0	7 (2.0%)
聴力低下	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
メニエール病	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
外耳痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
感音性難聴	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
耳管機能障害	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
耳不快感	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
耳漏	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
前庭障害	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
聴覚障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
伝音難聴	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
外耳の炎症	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event	4 (5.9%)	10 (7.5%)	1 (6.3%)	21 (5.9%)
Total number of events	5	10	3	27
骨盤痛	0	6 (4.5%)	0	6 (1.7%)
精巣痛	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
陰嚢浮腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
外陰腟そう痒症	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
外陰腟紅斑	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
子宮頚管ポリープ	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
子宮内膜障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
性器感覚鈍麻	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
精巣浮腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
乳房痛	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
陰嚢痛	0	0	0	1 (0.3%)
外陰腟痛	0	0	0	1 (0.3%)
月経過多	0	0	0	1 (0.3%)
女性生殖器瘻	0	0	0	1 (0.3%)
不正子宮出血	0	0	0	1 (0.3%)
勃起不全	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
内分泌障害				
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.4%)	5 (3.7%)	1 (6.3%)	13 (3.7%)
Total number of events	6	7	1	16
甲状腺機能低下症	2 (2.9%)	3 (2.2%)	1 (6.3%)	8 (2.3%)
クッシング症候群	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
クッシング様症状	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
ステロイド離脱症候群	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
性腺機能低下	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
副腎機能不全	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)	4 (3.0%)	0	8 (2.3%)
Total number of events	2	6	0	10
髄膜転移	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
腫瘍熱	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
平滑筋肉腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
感染性新生物	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (12.5%)	5 (1.4%)
Total number of events	1	2	2	5
アナフィラキシーショック	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
過敏症	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
季節性アレルギー	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
薬物過敏症	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	0	0	6 (1.7%)
Total number of events	1	0	0	8
高ビリルビン血症	1 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)
黄疸	0	0	0	1 (0.3%)
肝機能異常	0	0	0	1 (0.3%)
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	1 (0.3%)
外科および内科処置				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	0	0	1
収れん薬療法	0	0	0	1 (0.3%)
製品の問題				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (0.3%)
Total number of events	0	0	0	1
医療機器閉塞	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/aet02.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/reports/aet02_SE_ISS.out
29NOV2018 6:16

[5.3.5.3-1 aet02_SE_ISS を再掲]

表 2.7.6.2.1-2　因果関係が否定できない有害事象の集計（統合解析）

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total number of patients with at least one adverse event	61 (89.7%)	125 (93.3%)	16 (100.0%)	325 (91.5%)
Overall total number of events	659	1489	205	3462
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	44 (64.7%)	100 (74.6%)	10 (62.5%)	249 (70.1%)
Total number of events	124	334	21	759
味覚異常	32 (47.1%)	57 (42.5%)	5 (31.3%)	147 (41.4%)
浮動性めまい	17 (25.0%)	44 (32.8%)	1 (6.3%)	90 (25.4%)
錯感覚	11 (16.2%)	23 (17.2%)	2 (12.5%)	67 (18.9%)
末梢性ニューロパチー	5 (7.4%)	12 (9.0%)	0	23 (6.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (7.4%)	9 (6.7%)	1 (6.3%)	24 (6.8%)
知覚過敏	2 (2.9%)	13 (9.7%)	0	23 (6.5%)
認知障害	2 (2.9%)	9 (6.7%)	0	23 (6.5%)
傾眠	0	9 (6.7%)	1 (6.3%)	17 (4.8%)
平衡障害	1 (1.5%)	7 (5.2%)	0	17 (4.8%)
頭痛	1 (1.5%)	6 (4.5%)	2 (12.5%)	14 (3.9%)
注意力障害	3 (4.4%)	4 (3.0%)	1 (6.3%)	14 (3.9%)
運動失調	2 (2.9%)	6 (4.5%)	1 (6.3%)	12 (3.4%)
記憶障害	2 (2.9%)	7 (5.2%)	0	9 (2.5%)
感覚鈍麻	1 (1.5%)	5 (3.7%)	0	8 (2.3%)
構語障害	0	5 (3.7%)	0	7 (2.0%)
振戦	1 (1.5%)	4 (3.0%)	0	6 (1.7%)
健忘	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	6 (1.7%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
異常感覚	0	2 (1.5%)	1 (6.3%)	3 (0.8%)
失語症	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
失神	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
味覚消失	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
ジスキネジア	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
異痛症	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
失神寸前の状態	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
ミオクローヌス	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
意識レベルの低下	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
下肢静止不能症候群	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
感覚障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
顔面麻痺	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
三叉神経痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
書字障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
小脳性運動失調	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
精神運動機能障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
測定障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
微細運動機能障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
不全片麻痺	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
片頭痛	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
辺縁系脳炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
味覚減退	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
過眠症	0	0	0	1 (0.3%)
固定姿勢保持困難	0	0	0	1 (0.3%)
視野欠損	0	0	0	1 (0.3%)
自律神経失調	0	0	0	1 (0.3%)
体位性めまい	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	41 (60.3%)	96 (71.6%)	13 (81.3%)	225 (63.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total number of events	100	284	27	650
便秘	19 (27.9%)	44 (32.8%)	5 (31.3%)	84 (23.7%)
下痢	19 (27.9%)	38 (28.4%)	3 (18.8%)	81 (22.8%)
悪心	10 (14.7%)	23 (17.2%)	7 (43.8%)	74 (20.8%)
嘔吐	9 (13.2%)	19 (14.2%)	1 (6.3%)	48 (13.5%)
嚥下障害	2 (2.9%)	12 (9.0%)	0	20 (5.6%)
口内乾燥	6 (8.8%)	4 (3.0%)	0	19 (5.4%)
鼓腸	2 (2.9%)	5 (3.7%)	4 (25.0%)	14 (3.9%)
口の感覚鈍麻	2 (2.9%)	8 (6.0%)	0	14 (3.9%)
口の錯感覚	3 (4.4%)	5 (3.7%)	0	13 (3.7%)
消化不良	2 (2.9%)	3 (2.2%)	1 (6.3%)	13 (3.7%)
口内炎	2 (2.9%)	6 (4.5%)	0	9 (2.5%)
胃食道逆流性疾患	3 (4.4%)	4 (3.0%)	0	9 (2.5%)
腹痛	3 (4.4%)	2 (1.5%)	2 (12.5%)	9 (2.5%)
腹部膨満	1 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (12.5%)	6 (1.7%)
上腹部痛	2 (2.9%)	2 (1.5%)	0	6 (1.7%)
口腔知覚不全	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)
口腔内痛	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
食道炎	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
食道痛	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
嚥下痛	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
腹部不快感	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
肛門失禁	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
心窩部不快感	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
舌不快感	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
肛門直腸障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
メレナ	0	0	0	1 (0.3%)
歯肉痛	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
舌痛	0	0	0	1 (0.3%)
唾液腺痛	0	0	0	1 (0.3%)
変色歯	0	0	0	1 (0.3%)
流涎過多	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	43 (63.2%)	71 (53.0%)	4 (25.0%)	182 (51.3%)
Total number of events	100	180	5	425
疲労	24 (35.3%)	32 (23.9%)	2 (12.5%)	99 (27.9%)
末梢性浮腫	17 (25.0%)	22 (16.4%)	1 (6.3%)	50 (14.1%)
無力症	5 (7.4%)	11 (8.2%)	0	30 (8.5%)
歩行障害	3 (4.4%)	6 (4.5%)	0	19 (5.4%)
浮腫	2 (2.9%)	10 (7.5%)	0	14 (3.9%)
発熱	1 (1.5%)	6 (4.5%)	0	8 (2.3%)
評価不能の事象	2 (2.9%)	4 (3.0%)	0	6 (1.7%)
顔面浮腫	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	7 (2.0%)
倦怠感	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	6 (1.7%)
全身性浮腫	0	3 (2.2%)	0	7 (2.0%)
末梢腫脹	2 (2.9%)	3 (2.2%)	0	5 (1.4%)
限局性浮腫	3 (4.4%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
不明確な障害	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)
疼痛	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
粘膜の炎症	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
悪寒	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
乾燥症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
顔面痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
胸痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
胸部不快感	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腫脹	0	0	0	1 (0.3%)
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	31 (45.6%)	70 (52.2%)	13 (81.3%)	152 (42.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total number of events	111	244	79	544
体重増加	15 (22.1%)	36 (26.9%)	4 (25.0%)	69 (19.4%)
血中クレアチニン増加	13 (19.1%)	18 (13.4%)	8 (50.0%)	54 (15.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (11.8%)	16 (11.9%)	7 (43.8%)	39 (11.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (10.3%)	16 (11.9%)	6 (37.5%)	34 (9.6%)
好中球数減少	4 (5.9%)	8 (6.0%)	3 (18.8%)	21 (5.9%)
白血球数減少	4 (5.9%)	8 (6.0%)	2 (12.5%)	16 (4.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (5.9%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	9 (2.5%)
リンパ球数減少	1 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
血小板数減少	2 (2.9%)	1 (0.7%)	2 (12.5%)	5 (1.4%)
心電図ＱＴ延長	0	2 (1.5%)	1 (6.3%)	6 (1.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (3.0%)	0	4 (1.1%)
リパーゼ増加	0	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
血中尿酸増加	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
アミラーゼ増加	0	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
体重減少	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
ヘモグロビン減少	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
血中ビリルビン増加	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
トロポニン増加	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
眼圧上昇	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血圧低下	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血中尿素増加	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
体重異常	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
国際標準比増加	0	0	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	23 (33.8%)	36 (26.9%)	3 (18.8%)	110 (31.0%)
Total number of events	38	112	5	288
筋肉痛	8 (11.8%)	21 (15.7%)	0	54 (15.2%)
関節痛	8 (11.8%)	13 (9.7%)	1 (6.3%)	44 (12.4%)
筋力低下	7 (10.3%)	7 (5.2%)	2 (12.5%)	25 (7.0%)
四肢痛	2 (2.9%)	0	2 (12.5%)	10 (2.8%)
筋痙縮	3 (4.4%)	1 (0.7%)	0	6 (1.7%)
筋骨格痛	2 (2.9%)	0	0	4 (1.1%)
変形性関節症	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
筋肉疲労	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
四肢不快感	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
背部痛	1 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)
関節腫脹	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
姿勢異常	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
関節硬直	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
強皮症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
頚部痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
骨壊死	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
関節炎	0	0	0	1 (0.3%)
側腹部痛	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	17 (25.0%)	44 (32.8%)	3 (18.8%)	89 (25.1%)
Total number of events	25	74	3	139
発疹	4 (5.9%)	11 (8.2%)	0	20 (5.6%)
皮膚乾燥	3 (4.4%)	11 (8.2%)	0	16 (4.5%)
そう痒症	1 (1.5%)	10 (7.5%)	1 (6.3%)	16 (4.5%)
皮膚疼痛	3 (4.4%)	5 (3.7%)	1 (6.3%)	10 (2.8%)
光線過敏性反応	3 (4.4%)	2 (1.5%)	0	10 (2.8%)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (1.5%)	0	6 (1.7%)
脱毛症	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	4 (1.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (1.5%)	0	6 (1.7%)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
湿疹	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
皮膚灼熱感	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	4 (1.1%)
多汗症	1 (1.5%)	0	1 (6.3%)	3 (0.8%)
紅斑	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
そう痒性皮疹	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
爪の障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
爪ジストロフィー	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
爪変色	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
点状出血	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮膚炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮膚刺激	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮膚不快感	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
蕁麻疹	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
多毛症	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
代謝および栄養障害				
Total number of patients with at least one adverse event	16 (23.5%)	30 (22.4%)	6 (37.5%)	73 (20.6%)
Total number of events	29	62	20	145
高尿酸血症	4 (5.9%)	12 (9.0%)	0	18 (5.1%)
食欲減退	2 (2.9%)	6 (4.5%)	2 (12.5%)	19 (5.4%)
高ナトリウム血症	1 (1.5%)	5 (3.7%)	2 (12.5%)	10 (2.8%)
低リン酸血症	4 (5.9%)	3 (2.2%)	1 (6.3%)	10 (2.8%)
食欲亢進	1 (1.5%)	5 (3.7%)	0	7 (2.0%)
低カリウム血症	0	3 (2.2%)	3 (18.8%)	7 (2.0%)
脱水	2 (2.9%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	7 (2.0%)
高カリウム血症	1 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (6.3%)	4 (1.1%)
低ナトリウム血症	0	0	2 (12.5%)	5 (1.4%)
体液貯留	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
高リン酸塩血症	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
高血糖	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
アルコール不耐性	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
高マグネシウム血症	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
食欲障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
痛風	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
低カルシウム血症	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
高クレアチニン血症	0	0	0	1 (0.3%)
高リパーゼ血症	0	0	0	1 (0.3%)
低アルブミン血症	0	0	0	1 (0.3%)
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	18 (26.5%)	21 (15.7%)	5 (31.3%)	60 (16.9%)
Total number of events	51	50	11	139
貧血	13 (19.1%)	12 (9.0%)	5 (31.3%)	43 (12.1%)
好中球減少症	5 (7.4%)	10 (7.5%)	0	18 (5.1%)
リンパ球減少症	2 (2.9%)	0	0	3 (0.8%)
白血球減少症	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
血小板減少症	0	0	0	2 (0.6%)
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	11 (16.2%)	25 (18.7%)	4 (25.0%)	49 (13.8%)
Total number of events	17	36	5	76
霧視	5 (7.4%)	7 (5.2%)	2 (12.5%)	18 (5.1%)
羞明	2 (2.9%)	7 (5.2%)	1 (6.3%)	14 (3.9%)
複視	2 (2.9%)	2 (1.5%)	0	5 (1.4%)
眼乾燥	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
眼窩周囲浮腫	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
視力障害	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	2 (0.6%)
硝子体浮遊物	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)
眼そう痒症	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
眼刺激	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼痛	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
結膜充血	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
光視症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
硝子体剥離	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
流涙増加	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
光輪視	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	15 (22.1%)	16 (11.9%)	5 (31.3%)	50 (14.1%)
Total number of events	24	27	11	87
呼吸困難	5 (7.4%)	4 (3.0%)	0	16 (4.5%)
口腔咽頭痛	0	4 (3.0%)	1 (6.3%)	8 (2.3%)
咳嗽	1 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (12.5%)	5 (1.4%)
発声障害	2 (2.9%)	3 (2.2%)	0	5 (1.4%)
胸水	2 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
湿性咳嗽	0	1 (0.7%)	1 (6.3%)	3 (0.8%)
しゃっくり	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
低酸素症	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
肺臓炎	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
鼻出血	1 (1.5%)	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
鼻閉	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
労作性呼吸困難	1 (1.5%)	0	0	3 (0.8%)
肺水腫	0	0	1 (6.3%)	2 (0.6%)
咽喉刺激感	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
間質性肺疾患	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
起坐呼吸	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
無気肺	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	9 (13.2%)	12 (9.0%)	1 (6.3%)	35 (9.9%)
Total number of events	10	29	1	66
錯乱状態	4 (5.9%)	6 (4.5%)	0	15 (4.2%)
不眠症	4 (5.9%)	3 (2.2%)	0	7 (2.0%)
不安	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
リビドー減退	0	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
うつ病	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
精神状態変化	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
易刺激性	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
異常な夢	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
感情不安定	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
凝視	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
持続性抑うつ障害	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
精神運動制止遅滞	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
多幸気分	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
悪夢	0	0	0	1 (0.3%)
遺尿	0	0	0	1 (0.3%)
既視感	0	0	0	1 (0.3%)
気分変化	0	0	0	1 (0.3%)
激越	0	0	0	1 (0.3%)
幻覚	0	0	0	1 (0.3%)
睡眠障害	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.4%)	12 (9.0%)	2 (12.5%)	23 (6.5%)
Total number of events	6	18	10	38
尿失禁	2 (2.9%)	4 (3.0%)	2 (12.5%)	9 (2.5%)
排尿困難	0	4 (3.0%)	1 (6.3%)	5 (1.4%)
尿閉	1 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.1%)
慢性腎臓病	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
急性腎障害	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
高窒素血症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
尿意切迫	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
排尿躊躇	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
頻尿	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
夜間頻尿	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
多尿	0	0	0	1 (0.3%)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.9%)	13 (9.7%)	1 (6.3%)	23 (6.5%)
Total number of events	5	16	2	34
低血圧	2 (2.9%)	7 (5.2%)	1 (6.3%)	16 (4.5%)
起立性低血圧	0	3 (2.2%)	0	3 (0.8%)
ほてり	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
高血圧	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
潮紅	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.4%)	5 (3.7%)	0	16 (4.5%)
Total number of events	6	6	0	18
回転性めまい	4 (5.9%)	2 (1.5%)	0	10 (2.8%)
耳鳴	0	2 (1.5%)	0	3 (0.8%)
耳痛	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
前庭障害	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
聴力低下	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.4%)	2 (1.5%)	2 (12.5%)	12 (3.4%)
Total number of events	3	3	2	14
尿路感染	1 (1.5%)	0	1 (6.3%)	3 (0.8%)
結膜炎	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
ウイルス性髄膜炎	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
気道感染	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
耳感染	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
爪囲炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
伝染性軟属腫	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
下気道感染	0	0	0	1 (0.3%)
眼感染	0	0	0	1 (0.3%)
口腔真菌感染	0	0	0	1 (0.3%)
肺感染	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.4%)	4 (3.0%)	1 (6.3%)	10 (2.8%)
Total number of events	5	7	2	17
洞性徐脈	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	3 (0.8%)
心不全	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
徐脈	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
うっ血性心不全	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
狭心症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心筋炎	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心室性期外収縮	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
洞性頻脈	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
洞性不整脈	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	4 (3.0%)	1 (6.3%)	11 (3.1%)
Total number of events	1	5	1	12
転倒	1 (1.5%)	3 (2.2%)	0	7 (2.0%)
放射線壊死	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腓骨骨折	0	0	1 (6.3%)	1 (0.3%)
サンバーン	0	0	0	1 (0.3%)
四肢損傷	0	0	0	1 (0.3%)
内分泌障害				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.4%)	1 (0.7%)	0	5 (1.4%)
Total number of events	3	1	0	5
甲状腺機能低下症	2 (2.9%)	0	0	3 (0.8%)
性腺機能低下	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)
副腎機能不全	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
肝胆道系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Total number of events	1	0	0	2
高ビリルビン血症	1 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)
Total number of events	0	1	0	4
性器感覚鈍麻	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
陰嚢痛	0	0	0	1 (0.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

[5.3.5.3-1 aet02_REL_SE_ISS を再掲]

2.7.6.2.2　RXDX-101-02（STARTRK-2）試験

表 2.7.6.2.2-1　有害事象の集計（STARTRK-2試験）

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Total number of patients with at least one adverse event	63 (100.0%)	105 (100.0%)	37 (97.4%)	205 (99.5%)
Overall total number of events	1415	2048	966	4429
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	51 (81.0%)	90 (85.7%)	30 (78.9%)	171 (83.0%)
Total number of events	172	316	97	585
味覚異常	31 (49.2%)	45 (42.9%)	19 (50.0%)	95 (46.1%)
浮動性めまい	24 (38.1%)	41 (39.0%)	13 (34.2%)	78 (37.9%)
頭痛	10 (15.9%)	17 (16.2%)	8 (21.1%)	35 (17.0%)
錯感覚	12 (19.0%)	14 (13.3%)	4 (10.5%)	30 (14.6%)
末梢性ニューロパチー	5 (7.9%)	14 (13.3%)	1 (2.6%)	20 (9.7%)
平衡障害	6 (9.5%)	9 (8.6%)	3 (7.9%)	18 (8.7%)
認知障害	3 (4.8%)	8 (7.6%)	6 (15.8%)	17 (8.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (11.1%)	5 (4.8%)	5 (13.2%)	17 (8.3%)
知覚過敏	2 (3.2%)	9 (8.6%)	3 (7.9%)	14 (6.8%)
運動失調	3 (4.8%)	6 (5.7%)	2 (5.3%)	11 (5.3%)
傾眠	2 (3.2%)	7 (6.7%)	1 (2.6%)	10 (4.9%)
記憶障害	3 (4.8%)	6 (5.7%)	0	9 (4.4%)
感覚鈍麻	1 (1.6%)	6 (5.7%)	0	7 (3.4%)
構語障害	0	7 (6.7%)	0	7 (3.4%)
失神	4 (6.3%)	3 (2.9%)	0	7 (3.4%)
失語症	1 (1.6%)	5 (4.8%)	0	6 (2.9%)
注意力障害	4 (6.3%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
痙攣発作	0	5 (4.8%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
振戦	2 (3.2%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
失神寸前の状態	0	3 (2.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
健忘	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
第７脳神経麻痺	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
脳浮腫	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
ジスキネジア	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
異常感覚	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
体位性めまい	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
不全片麻痺	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
片頭痛	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
味覚消失	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
くも膜下出血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
ミオクローヌス	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
意識レベルの低下	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
異痛症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
横隔神経麻痺	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
下肢静止不能症候群	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
感覚障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血管原性脳浮腫	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
坐骨神経痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
三叉神経痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
自己免疫性脳炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
失声症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
書字障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
小脳症候群	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
小脳性運動失調	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
神経痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
水頭症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
脊髄圧迫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
全身性強直性間代性発作	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
代謝性脳症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
頭部下垂症候群	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
脳血管発作	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
脳出血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
微細運動機能障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
味覚減退	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
嗅覚減退	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腓骨神経麻痺	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	52 (82.5%)	82 (78.1%)	32 (84.2%)	166 (80.6%)
Total number of events	178	297	152	627
便秘	33 (52.4%)	56 (53.3%)	21 (55.3%)	110 (53.4%)
下痢	26 (41.3%)	39 (37.1%)	15 (39.5%)	80 (38.8%)
悪心	16 (25.4%)	23 (21.9%)	16 (42.1%)	55 (26.7%)
嘔吐	13 (20.6%)	18 (17.1%)	9 (23.7%)	40 (19.4%)
腹痛	6 (9.5%)	8 (7.6%)	8 (21.1%)	22 (10.7%)
嚥下障害	5 (7.9%)	10 (9.5%)	5 (13.2%)	20 (9.7%)
胃食道逆流性疾患	5 (7.9%)	9 (8.6%)	5 (13.2%)	19 (9.2%)
口内乾燥	9 (14.3%)	4 (3.8%)	5 (13.2%)	18 (8.7%)
消化不良	5 (7.9%)	5 (4.8%)	5 (13.2%)	15 (7.3%)
口の感覚鈍麻	2 (3.2%)	7 (6.7%)	3 (7.9%)	12 (5.8%)
腹部膨満	5 (7.9%)	4 (3.8%)	2 (5.3%)	11 (5.3%)
放屁	3 (4.8%)	6 (5.7%)	2 (5.3%)	11 (5.3%)
口の錯感覚	3 (4.8%)	3 (2.9%)	2 (5.3%)	8 (3.9%)
口内炎	1 (1.6%)	5 (4.8%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
上腹部痛	2 (3.2%)	3 (2.9%)	0	5 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
腹水	1 (1.6%)	1 (1.0%)	3 (7.9%)	5 (2.4%)
口腔知覚不全	1 (1.6%)	3 (2.9%)	0	4 (1.9%)
食道炎	0	3 (2.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
便失禁	2 (3.2%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
食道痛	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
腹部不快感	0	1 (1.0%)	2 (5.3%)	3 (1.5%)
歯の知覚過敏	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
歯痛	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
おくび	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
メレナ	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
胃炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
胃腸出血	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
下腹部痛	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
口腔内出血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
口腔内痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
口唇のひび割れ	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
痔核	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
小腸閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
舌苔	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
舌痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
舌浮腫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
大腸炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
大腸穿孔	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
大腸閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
腸閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
腹部圧痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
糞塊	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
裂孔ヘルニア	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
嚥下痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
肛門周囲痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
肛門直腸障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
齲歯	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	52 (82.5%)	69 (65.7%)	30 (78.9%)	151 (73.3%)
Total number of events	152	190	82	424
疲労	30 (47.6%)	31 (29.5%)	15 (39.5%)	76 (36.9%)
末梢性浮腫	25 (39.7%)	29 (27.6%)	13 (34.2%)	67 (32.5%)
発熱	13 (20.6%)	21 (20.0%)	8 (21.1%)	42 (20.4%)
歩行障害	5 (7.9%)	7 (6.7%)	5 (13.2%)	17 (8.3%)
末梢腫脹	5 (7.9%)	8 (7.6%)	3 (7.9%)	16 (7.8%)
浮腫	3 (4.8%)	9 (8.6%)	2 (5.3%)	14 (6.8%)
顔面浮腫	2 (3.2%)	4 (3.8%)	2 (5.3%)	8 (3.9%)
悪寒	2 (3.2%)	4 (3.8%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
倦怠感	1 (1.6%)	5 (4.8%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
疼痛	5 (7.9%)	0	2 (5.3%)	7 (3.4%)
非心臓性胸痛	3 (4.8%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
インフルエンザ様疾患	2 (3.2%)	2 (1.9%)	0	4 (1.9%)
限局性浮腫	3 (4.8%)	1 (1.0%)	0	4 (1.9%)
全身性浮腫	0	2 (1.9%)	2 (5.3%)	4 (1.9%)
胸痛	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
胸部不快感	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
カテーテル留置部位損傷	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
医療機器破損	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
医療機器閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
疾患進行	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腫脹	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
注射部位結節	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
注射部位内出血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
粘膜の炎症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	41 (65.1%)	68 (64.8%)	22 (57.9%)	131 (63.6%)
Total number of events	180	312	127	619
体重増加	21 (33.3%)	33 (31.4%)	9 (23.7%)	63 (30.6%)
血中クレアチニン増加	17 (27.0%)	29 (27.6%)	13 (34.2%)	59 (28.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (17.5%)	20 (19.0%)	10 (26.3%)	41 (19.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (20.6%)	19 (18.1%)	5 (13.2%)	37 (18.0%)
好中球数減少	4 (6.3%)	7 (6.7%)	5 (13.2%)	16 (7.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (9.5%)	4 (3.8%)	3 (7.9%)	13 (6.3%)
白血球数減少	4 (6.3%)	7 (6.7%)	2 (5.3%)	13 (6.3%)
血中尿酸増加	4 (6.3%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	8 (3.9%)
リンパ球数減少	2 (3.2%)	4 (3.8%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
血小板数減少	4 (6.3%)	1 (1.0%)	2 (5.3%)	7 (3.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (4.8%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
体重減少	3 (4.8%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	3 (2.9%)	0	4 (1.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (3.8%)	0	4 (1.9%)
糸球体濾過率減少	3 (4.8%)	1 (1.0%)	0	4 (1.9%)
駆出率減少	0	1 (1.0%)	2 (5.3%)	3 (1.5%)
血中尿素増加	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
心電図ＱＴ延長	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
トロポニン増加	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
ヘモグロビン減少	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
血中ビリルビン増加	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
血中ブドウ糖増加	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
呼吸音異常	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
アミラーゼ増加	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
トランスフェリン減少	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
トロポニンＩ増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
トロポニンＴ増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
リパーゼ増加	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
握力低下	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血圧低下	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血小板数増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血中カリウム減少	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血中カルシウム減少	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
血中フィブリノゲン減少	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血中リン減少	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
国際標準比増加	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
心雑音	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
心電図ＰＲ延長	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
総蛋白減少	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
炭酸ガス分圧上昇	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
尿中白血球陽性	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	40 (63.5%)	64 (61.0%)	17 (44.7%)	121 (58.7%)
Total number of events	106	169	48	323
呼吸困難	20 (31.7%)	31 (29.5%)	8 (21.1%)	59 (28.6%)
咳嗽	15 (23.8%)	26 (24.8%)	3 (7.9%)	44 (21.4%)
胸水	7 (11.1%)	8 (7.6%)	6 (15.8%)	21 (10.2%)
口腔咽頭痛	4 (6.3%)	12 (11.4%)	1 (2.6%)	17 (8.3%)
発声障害	2 (3.2%)	7 (6.7%)	1 (2.6%)	10 (4.9%)
肺塞栓症	2 (3.2%)	6 (5.7%)	1 (2.6%)	9 (4.4%)
湿性咳嗽	0	8 (7.6%)	0	8 (3.9%)
低酸素症	5 (7.9%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	8 (3.9%)
労作性呼吸困難	2 (3.2%)	1 (1.0%)	4 (10.5%)	7 (3.4%)
急性呼吸不全	2 (3.2%)	0	2 (5.3%)	4 (1.9%)
肺臓炎	2 (3.2%)	2 (1.9%)	0	4 (1.9%)
鼻閉	1 (1.6%)	3 (2.9%)	0	4 (1.9%)
副鼻腔うっ血	1 (1.6%)	3 (2.9%)	0	4 (1.9%)
喘鳴	0	2 (1.9%)	2 (5.3%)	4 (1.9%)
アレルギー性鼻炎	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
気胸	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
起坐呼吸	1 (1.6%)	0	2 (5.3%)	3 (1.5%)
肺水腫	0	0	3 (7.9%)	3 (1.5%)
しゃっくり	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
口腔咽頭不快感	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
息詰まり	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
乳び胸	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
鼻漏	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
喀血	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
ラ音	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
咽頭浮腫	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
気管支分泌増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
気管支痙攣	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
血胸	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
呼吸窮迫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
誤嚥性肺炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
上気道咳症候群	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
発作性夜間呼吸困難	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
鼻出血	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
副鼻腔不快感	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
無気肺	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	34 (54.0%)	61 (58.1%)	16 (42.1%)	111 (53.9%)
Total number of events	74	117	64	255
尿路感染	13 (20.6%)	19 (18.1%)	2 (5.3%)	34 (16.5%)
上気道感染	6 (9.5%)	13 (12.4%)	6 (15.8%)	25 (12.1%)
肺炎	5 (7.9%)	6 (5.7%)	4 (10.5%)	15 (7.3%)
下気道感染	0	5 (4.8%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
敗血症	2 (3.2%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	6 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
インフルエンザ	1 (1.6%)	4 (3.8%)	0	5 (2.4%)
気管支炎	1 (1.6%)	4 (3.8%)	0	5 (2.4%)
肺感染	1 (1.6%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
鼻咽頭炎	1 (1.6%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
膀胱炎	3 (4.8%)	1 (1.0%)	0	4 (1.9%)
咽頭炎	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
気道感染	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
結膜炎	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
腎盂腎炎	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
皮膚感染	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
鼻炎	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
副鼻腔炎	3 (4.8%)	0	0	3 (1.5%)
カンジダ尿	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
ライノウイルス感染	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
胃腸炎	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
医療機器関連感染	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
外耳炎	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
急性腎盂腎炎	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
口腔カンジダ症	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
大葉性肺炎	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
中耳炎	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
皮膚カンジダ	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
蜂巣炎	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
ウイルス性髄膜炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
ウイルス性鼻炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
エンテロウイルス感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
カンジダ感染	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
カンジダ性敗血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
クレブシエラ感染	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
クレブシエラ性敗血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
シュードモナス感染	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
シュードモナス性敗血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
プロテウス感染	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
眼感染	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
眼窩蜂巣炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
口腔ヘルペス	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
口腔真菌感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
口唇感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
骨髄炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
細菌感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
細菌性耳感染	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
細菌性尿路感染	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
子宮頚管炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
歯周炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
術後創感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
真菌性耳感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
真菌性腎盂腎炎	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
真菌性敗血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
創傷感染	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
足部白癬	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
帯状疱疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
大腸菌性菌血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
大腸菌性尿路感染	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
大腸菌性敗血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
蓄膿	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
爪真菌症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
軟部組織感染	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
乳様突起炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
尿路性敗血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
敗血症性ショック	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
麦粒腫	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
腹部感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腹部敗血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
慢性副鼻腔炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
毛包炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
扁桃炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	39 (61.9%)	47 (44.8%)	22 (57.9%)	108 (52.4%)
Total number of events	105	133	51	289
関節痛	18 (28.6%)	21 (20.0%)	7 (18.4%)	46 (22.3%)
筋肉痛	9 (14.3%)	18 (17.1%)	7 (18.4%)	34 (16.5%)
筋力低下	8 (12.7%)	11 (10.5%)	6 (15.8%)	25 (12.1%)
四肢痛	11 (17.5%)	7 (6.7%)	4 (10.5%)	22 (10.7%)
背部痛	5 (7.9%)	11 (10.5%)	2 (5.3%)	18 (8.7%)
筋骨格痛	5 (7.9%)	6 (5.7%)	3 (7.9%)	14 (6.8%)
関節腫脹	3 (4.8%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
筋痙縮	3 (4.8%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
筋骨格系胸痛	4 (6.3%)	2 (1.9%)	0	6 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
頚部痛	3 (4.8%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
変形性関節症	3 (4.8%)	2 (1.9%)	0	5 (2.4%)
滑液嚢腫	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
筋肉疲労	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
側腹部痛	0	1 (1.0%)	2 (5.3%)	3 (1.5%)
関節炎	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
関節硬直	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
骨壊死	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
四肢不快感	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
足底筋膜炎	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
椎間板突出	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
顎関節症候群	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
顎骨壊死	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
顎痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
関節滲出液	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
筋肉内出血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
筋浮腫	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
筋攣縮	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
頚部腫瘤	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
骨減少症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
骨粗鬆症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
骨痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
内分泌性ミオパチー	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
尾骨痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
病的骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腱炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
代謝および栄養障害				
Total number of patients with at least one adverse event	31 (49.2%)	46 (43.8%)	20 (52.6%)	97 (47.1%)
Total number of events	95	134	138	367
高尿酸血症	6 (9.5%)	19 (18.1%)	2 (5.3%)	27 (13.1%)
食欲減退	6 (9.5%)	9 (8.6%)	6 (15.8%)	21 (10.2%)
脱水	8 (12.7%)	7 (6.7%)	6 (15.8%)	21 (10.2%)
低カリウム血症	5 (7.9%)	7 (6.7%)	4 (10.5%)	16 (7.8%)
高カリウム血症	6 (9.5%)	6 (5.7%)	3 (7.9%)	15 (7.3%)
低アルブミン血症	5 (7.9%)	6 (5.7%)	4 (10.5%)	15 (7.3%)
高血糖	5 (7.9%)	4 (3.8%)	5 (13.2%)	14 (6.8%)
高ナトリウム血症	5 (7.9%)	6 (5.7%)	2 (5.3%)	13 (6.3%)
低カルシウム血症	5 (7.9%)	4 (3.8%)	4 (10.5%)	13 (6.3%)
低マグネシウム血症	2 (3.2%)	2 (1.9%)	3 (7.9%)	7 (3.4%)
低リン酸血症	2 (3.2%)	4 (3.8%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
低ナトリウム血症	1 (1.6%)	2 (1.9%)	3 (7.9%)	6 (2.9%)
食欲亢進	1 (1.6%)	4 (3.8%)	0	5 (2.4%)
高マグネシウム血症	1 (1.6%)	3 (2.9%)	0	4 (1.9%)
体液貯留	2 (3.2%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
低血糖症	1 (1.6%)	1 (1.0%)	2 (5.3%)	4 (1.9%)
ビタミンＢ１２欠乏	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
ビタミンＤ欠乏	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
高カルシウム血症	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
代謝性アシドーシス	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
アシドーシス	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
アルコール不耐性	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
高クレアチニン血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
高トリグリセリド血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
高リン酸塩血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
水分過負荷	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
痛風	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
低クロール血症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
電解質失調	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
肥満	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	27 (42.9%)	45 (42.9%)	16 (42.1%)	88 (42.7%)
Total number of events	50	89	28	167
発疹	5 (7.9%)	12 (11.4%)	2 (5.3%)	19 (9.2%)
皮膚乾燥	5 (7.9%)	10 (9.5%)	2 (5.3%)	17 (8.3%)
そう痒症	2 (3.2%)	11 (10.5%)	3 (7.9%)	16 (7.8%)
皮膚疼痛	3 (4.8%)	5 (4.8%)	2 (5.3%)	10 (4.9%)
光線過敏性反応	3 (4.8%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	7 (3.4%)
脱毛症	2 (3.2%)	4 (3.8%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (3.8%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6%)	1 (1.0%)	3 (7.9%)	5 (2.4%)
皮膚灼熱感	1 (1.6%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
紅斑性皮疹	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
湿疹	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
多汗症	2 (3.2%)	0	1 (2.6%)	3 (1.5%)
皮膚潰瘍	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
そう痒性皮疹	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
顔面腫脹	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
紅斑	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
寝汗	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
接触性皮膚炎	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
全身性そう痒症	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
点状出血	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
蕁麻疹	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
ざ瘡	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
間擦疹	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
丘疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
結節性紅斑	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
酒さ	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
小水疱性皮疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
爪の障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
爪ジストロフィー	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
斑状出血	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮膚亀裂	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚刺激	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮膚障害	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚色素減少	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮膚線条	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮膚不快感	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
冷汗	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	30 (47.6%)	28 (26.7%)	16 (42.1%)	74 (35.9%)
Total number of events	83	43	43	169
貧血	26 (41.3%)	21 (20.0%)	14 (36.8%)	61 (29.6%)
好中球減少症	5 (7.9%)	6 (5.7%)	3 (7.9%)	14 (6.8%)
白血球減少症	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
リンパ球減少症	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
血小板減少症	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
白血球増加症	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
リンパ節症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
大球性貧血	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
特発性出血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
汎血球減少症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	19 (30.2%)	33 (31.4%)	9 (23.7%)	61 (29.6%)
Total number of events	32	58	15	105
霧視	5 (7.9%)	10 (9.5%)	4 (10.5%)	19 (9.2%)
羞明	2 (3.2%)	6 (5.7%)	1 (2.6%)	9 (4.4%)
眼乾燥	3 (4.8%)	5 (4.8%)	0	8 (3.9%)
光視症	1 (1.6%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
視力障害	1 (1.6%)	3 (2.9%)	0	4 (1.9%)
白内障	1 (1.6%)	3 (2.9%)	0	4 (1.9%)
複視	2 (3.2%)	2 (1.9%)	0	4 (1.9%)
眼窩周囲浮腫	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
硝子体剥離	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
眼痛	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
結膜充血	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
視力低下	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
硝子体浮遊物	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
流涙増加	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
緑内障	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
マイボーム腺機能不全	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
角膜びらん	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
角膜炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
眼そう痒症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
眼洒さ	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
眼部腫脹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
眼瞼浮腫	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
結膜出血	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
散瞳	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
失明	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
斜視	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
硝子体癒着	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮質白内障	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
病的近視	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
変視症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
網膜出血	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
涙液分泌低下	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
涙器障害	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
老視	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
睫毛乱生	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
霰粒腫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	19 (30.2%)	28 (26.7%)	8 (21.1%)	55 (26.7%)
Total number of events	36	38	20	94
低血圧	15 (23.8%)	12 (11.4%)	6 (15.8%)	33 (16.0%)
高血圧	3 (4.8%)	6 (5.7%)	1 (2.6%)	10 (4.9%)
起立性低血圧	2 (3.2%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
深部静脈血栓症	1 (1.6%)	3 (2.9%)	2 (5.3%)	6 (2.9%)
ほてり	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
塞栓症	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
潮紅	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
リンパ浮腫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
頚静脈血栓症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
血腫	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	19 (30.2%)	19 (18.1%)	16 (42.1%)	54 (26.2%)
Total number of events	35	33	40	108
尿失禁	8 (12.7%)	7 (6.7%)	5 (13.2%)	20 (9.7%)
尿閉	3 (4.8%)	4 (3.8%)	8 (21.1%)	15 (7.3%)
急性腎不全	2 (3.2%)	2 (1.9%)	5 (13.2%)	9 (4.4%)
排尿困難	2 (3.2%)	4 (3.8%)	2 (5.3%)	8 (3.9%)
血尿	3 (4.8%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	7 (3.4%)
蛋白尿	3 (4.8%)	1 (1.0%)	0	4 (1.9%)
慢性腎臓病	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
水腎症	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
尿意切迫	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
排尿躊躇	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
ヘモグロビン尿	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
高窒素血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
出血性膀胱炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腎機能障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腎結石症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腎損傷	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腎尿細管性アシドーシス	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
腎不全	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
水尿管症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
多尿	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
尿管閉塞	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
尿路障害	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
非感染性膀胱炎	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
頻尿	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
乏尿	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
夜間頻尿	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
膀胱感覚消失	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	21 (33.3%)	21 (20.0%)	10 (26.3%)	52 (25.2%)
Total number of events	41	35	17	93
転倒	11 (17.5%)	9 (8.6%)	5 (13.2%)	25 (12.1%)
挫傷	3 (4.8%)	1 (1.0%)	0	4 (1.9%)
処置による疼痛	1 (1.6%)	1 (1.0%)	2 (5.3%)	4 (1.9%)
上腕骨骨折	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
大腿骨頚部骨折	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
熱傷	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
皮膚擦過傷	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
放射線性肺臓炎	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
靱帯捻挫	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
関節脱臼	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
眼外傷	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
眼挫傷	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
交通事故	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
歯牙破折	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
手首関節骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
処置による出血	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
処置後合併症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
脊椎骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
節足動物刺傷	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
舌損傷	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
創合併症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
足関節部骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
足骨折	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
肉離れ	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
半月板損傷	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
放射線皮膚損傷	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
裂傷	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
肋骨骨折	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
瘢痕	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腓骨骨折	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腱損傷	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腱断裂	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
靱帯損傷	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	20 (31.7%)	20 (19.0%)	10 (26.3%)	50 (24.3%)
Total number of events	29	35	15	79
不眠症	6 (9.5%)	6 (5.7%)	3 (7.9%)	15 (7.3%)
錯乱状態	7 (11.1%)	3 (2.9%)	2 (5.3%)	12 (5.8%)
不安	5 (7.9%)	4 (3.8%)	1 (2.6%)	10 (4.9%)
うつ病	1 (1.6%)	5 (4.8%)	0	6 (2.9%)
幻覚	0	2 (1.9%)	2 (5.3%)	4 (1.9%)
激越	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
精神状態変化	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
譫妄	0	1 (1.0%)	2 (5.3%)	3 (1.5%)
リビドー減退	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
易刺激性	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
異常な夢	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
感情障害	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
感情不安定	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
気分変化	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
気分変調性障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
幻視	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
自殺既遂	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
多幸気分	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
抑うつ気分	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	13 (20.6%)	13 (12.4%)	7 (18.4%)	33 (16.0%)
Total number of events	21	18	16	55
頻脈	2 (3.2%)	2 (1.9%)	3 (7.9%)	7 (3.4%)
徐脈	3 (4.8%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
心房細動	1 (1.6%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	5 (2.4%)
うっ血性心不全	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
心拡大	0	1 (1.0%)	2 (5.3%)	3 (1.5%)
心嚢液貯留	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
心不全	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
洞性徐脈	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
心肺停止	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
洞性頻脈	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
急性右室不全	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
上室性期外収縮	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
心筋梗塞	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
心筋症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
心原性ショック	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
心室性期外収縮	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
心室壁運動低下	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
動悸	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
慢性右室不全	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	11 (17.5%)	14 (13.3%)	1 (2.6%)	26 (12.6%)
Total number of events	14	15	1	30
回転性めまい	5 (7.9%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	9 (4.4%)
耳痛	3 (4.8%)	2 (1.9%)	0	5 (2.4%)
耳鳴	0	5 (4.8%)	0	5 (2.4%)
外耳痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
感音性難聴	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
耳管機能障害	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
耳不快感	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
耳漏	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
前庭障害	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
聴覚障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
聴力低下	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
伝音難聴	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
複聴	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.8%)	6 (5.7%)	5 (13.2%)	14 (6.8%)
Total number of events	4	6	6	16
骨盤痛	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
精巣痛	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
陰嚢浮腫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
外陰腟痛	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
月経過多	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
子宮頚管ポリープ	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
女性生殖器瘻	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
性器感覚鈍麻	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
精巣浮腫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
不正子宮出血	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
勃起不全	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
内分泌障害				
Total number of patients with at least one adverse event	4 (6.3%)	4 (3.8%)	2 (5.3%)	10 (4.9%)
Total number of events	5	6	2	13
甲状腺機能低下症	2 (3.2%)	3 (2.9%)	2 (5.3%)	7 (3.4%)
クッシング症候群	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
クッシング様症状	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
性腺機能低下	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
副腎機能不全	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.2%)	2 (1.9%)	0	4 (1.9%)
Total number of events	2	2	0	4
子宮平滑筋腫	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腫瘍熱	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
平滑筋肉腫	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
Total number of events	1	2	0	3
アナフィラキシーショック	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
季節性アレルギー	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
薬物過敏症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
Total number of events	0	0	4	4
高ビリルビン血症	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/aet02.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/aet02_SE_STR2.out
20NOV2018 5:42

[5.3.5.3-1 aet02_SE_STR2を再掲]

表 2.7.6.2.2-2　因果関係が否定できない有害事象の集計（STARTRK-2試験）

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
Total number of patients with at least one adverse event	57 (90.5%)	97 (92.4%)	34 (89.5%)	188 (91.3%)
Overall total number of events	596	992	332	1920
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	41 (65.1%)	75 (71.4%)	22 (57.9%)	138 (67.0%)
Total number of events	118	217	66	401
味覚異常	29 (46.0%)	41 (39.0%)	17 (44.7%)	87 (42.2%)
浮動性めまい	16 (25.4%)	34 (32.4%)	8 (21.1%)	58 (28.2%)
錯感覚	9 (14.3%)	14 (13.3%)	4 (10.5%)	27 (13.1%)
末梢性ニューロパチー	4 (6.3%)	10 (9.5%)	1 (2.6%)	15 (7.3%)
知覚過敏	2 (3.2%)	9 (8.6%)	2 (5.3%)	13 (6.3%)
認知障害	2 (3.2%)	6 (5.7%)	5 (13.2%)	13 (6.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (7.9%)	5 (4.8%)	3 (7.9%)	13 (6.3%)
平衡障害	3 (4.8%)	6 (5.7%)	3 (7.9%)	12 (5.8%)
運動失調	2 (3.2%)	5 (4.8%)	0	7 (3.4%)
記憶障害	2 (3.2%)	4 (3.8%)	0	6 (2.9%)
頭痛	1 (1.6%)	5 (4.8%)	0	6 (2.9%)
感覚鈍麻	1 (1.6%)	4 (3.8%)	0	5 (2.4%)
傾眠	0	4 (3.8%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
構語障害	0	5 (4.8%)	0	5 (2.4%)
注意力障害	3 (4.8%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
失語症	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
振戦	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
異常感覚	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
失神	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
味覚消失	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
ジスキネジア	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
ミオクローヌス	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
意識レベルの低下	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
異痛症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
下肢静止不能症候群	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
感覚障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
健忘	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
三叉神経痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
自己免疫性脳炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
書字障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
小脳症候群	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
小脳性運動失調	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
第７脳神経麻痺	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
頭部下垂症候群	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
微細運動機能障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
不全片麻痺	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
片頭痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
味覚減退	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腓骨神経麻痺	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event	38 (60.3%)	73 (69.5%)	22 (57.9%)	133 (64.6%)
Total number of events	91	187	52	330
便秘	18 (28.6%)	38 (36.2%)	8 (21.1%)	64 (31.1%)
下痢	17 (27.0%)	29 (27.6%)	6 (15.8%)	52 (25.2%)
悪心	8 (12.7%)	14 (13.3%)	8 (21.1%)	30 (14.6%)
嘔吐	8 (12.7%)	14 (13.3%)	1 (2.6%)	23 (11.2%)
口内乾燥	6 (9.5%)	3 (2.9%)	4 (10.5%)	13 (6.3%)
嚥下障害	2 (3.2%)	8 (7.6%)	2 (5.3%)	12 (5.8%)
口の感覚鈍麻	2 (3.2%)	6 (5.7%)	2 (5.3%)	10 (4.9%)
胃食道逆流性疾患	3 (4.8%)	4 (3.8%)	2 (5.3%)	9 (4.4%)
口の錯感覚	3 (4.8%)	3 (2.9%)	2 (5.3%)	8 (3.9%)
放屁	2 (3.2%)	5 (4.8%)	1 (2.6%)	8 (3.9%)
口内炎	1 (1.6%)	5 (4.8%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
消化不良	2 (3.2%)	3 (2.9%)	2 (5.3%)	7 (3.4%)
腹痛	3 (4.8%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
口腔知覚不全	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
食道炎	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
腹部膨満	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
上腹部痛	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
食道痛	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
腹部不快感	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
メレナ	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
口腔内痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
舌痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
肛門直腸障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event	37 (58.7%)	47 (44.8%)	20 (52.6%)	104 (50.5%)
Total number of events	82	106	37	225
疲労	24 (38.1%)	22 (21.0%)	11 (28.9%)	57 (27.7%)
末梢性浮腫	16 (25.4%)	18 (17.1%)	4 (10.5%)	38 (18.4%)
歩行障害	3 (4.8%)	6 (5.7%)	5 (13.2%)	14 (6.8%)
浮腫	2 (3.2%)	8 (7.6%)	2 (5.3%)	12 (5.8%)
倦怠感	1 (1.6%)	4 (3.8%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
発熱	1 (1.6%)	5 (4.8%)	0	6 (2.9%)
顔面浮腫	1 (1.6%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	5 (2.4%)
末梢腫脹	2 (3.2%)	3 (2.9%)	0	5 (2.4%)
限局性浮腫	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
全身性浮腫	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
疼痛	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
悪寒	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
胸痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
胸部不快感	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腫脹	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
粘膜の炎症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event	29 (46.0%)	56 (53.3%)	18 (47.4%)	103 (50.0%)
Total number of events	104	205	74	383
体重増加	14 (22.2%)	28 (26.7%)	7 (18.4%)	49 (23.8%)
血中クレアチニン増加	12 (19.0%)	18 (17.1%)	6 (15.8%)	36 (17.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (12.7%)	14 (13.3%)	8 (21.1%)	30 (14.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (11.1%)	15 (14.3%)	4 (10.5%)	26 (12.6%)
好中球数減少	4 (6.3%)	5 (4.8%)	5 (13.2%)	14 (6.8%)
白血球数減少	4 (6.3%)	5 (4.8%)	2 (5.3%)	11 (5.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (6.3%)	1 (1.0%)	2 (5.3%)	7 (3.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (3.8%)	0	4 (1.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (3.2%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
血中尿酸増加	1 (1.6%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	4 (1.9%)
リンパ球数減少	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
血小板数減少	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
心電図ＱＴ延長	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
体重減少	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
ヘモグロビン減少	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
トロポニン増加	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
血圧低下	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
血中尿素増加	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	15 (23.8%)	33 (31.4%)	11 (28.9%)	59 (28.6%)
Total number of events	22	56	17	95
発疹	4 (6.3%)	8 (7.6%)	2 (5.3%)	14 (6.8%)
皮膚乾燥	2 (3.2%)	9 (8.6%)	1 (2.6%)	12 (5.8%)
そう痒症	0	7 (6.7%)	2 (5.3%)	9 (4.4%)
皮膚疼痛	3 (4.8%)	4 (3.8%)	1 (2.6%)	8 (3.9%)
光線過敏性反応	3 (4.8%)	1 (1.0%)	2 (5.3%)	6 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.0%)	3 (7.9%)	4 (1.9%)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (1.9%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
湿疹	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
脱毛症	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
皮膚灼熱感	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
多汗症	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
そう痒性皮疹	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
全身性そう痒症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
爪の障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
爪ジストロフィー	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
点状出血	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮膚炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮膚刺激	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮膚不快感	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
蕁麻疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
筋骨格系および結合組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event	20 (31.7%)	21 (20.0%)	12 (31.6%)	53 (25.7%)
Total number of events	34	53	23	110
関節痛	8 (12.7%)	9 (8.6%)	5 (13.2%)	22 (10.7%)
筋肉痛	6 (9.5%)	10 (9.5%)	5 (13.2%)	21 (10.2%)
筋力低下	6 (9.5%)	4 (3.8%)	4 (10.5%)	14 (6.8%)
筋痙縮	3 (4.8%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
筋骨格痛	2 (3.2%)	0	1 (2.6%)	3 (1.5%)
変形性関節症	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
関節腫脹	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
四肢痛	2 (3.2%)	0	0	2 (1.0%)
関節硬直	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
筋肉疲労	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
骨壊死	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
四肢不快感	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
背部痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
代謝および栄養障害				
Total number of patients with at least one adverse event	13 (20.6%)	26 (24.8%)	9 (23.7%)	48 (23.3%)
Total number of events	24	55	19	98
高尿酸血症	4 (6.3%)	12 (11.4%)	1 (2.6%)	17 (8.3%)
食欲減退	2 (3.2%)	5 (4.8%)	4 (10.5%)	11 (5.3%)
高ナトリウム血症	1 (1.6%)	4 (3.8%)	2 (5.3%)	7 (3.4%)
食欲亢進	1 (1.6%)	4 (3.8%)	0	5 (2.4%)
脱水	2 (3.2%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
高カリウム血症	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
低カリウム血症	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
低リン酸血症	1 (1.6%)	2 (1.9%)	0	3 (1.5%)
高血糖	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
体液貯留	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
低ナトリウム血症	0	0	2 (5.3%)	2 (1.0%)
アルコール不耐性	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
高マグネシウム血症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
高リン酸塩血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
痛風	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
低アルブミン血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	16 (25.4%)	14 (13.3%)	8 (21.1%)	38 (18.4%)
Total number of events	48	24	15	87
貧血	12 (19.0%)	8 (7.6%)	6 (15.8%)	26 (12.6%)
好中球減少症	4 (6.3%)	6 (5.7%)	3 (7.9%)	13 (6.3%)
白血球減少症	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
リンパ球減少症	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
血小板減少症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event	9 (14.3%)	19 (18.1%)	4 (10.5%)	32 (15.5%)
Total number of events	10	26	6	42
霧視	4 (6.3%)	6 (5.7%)	3 (7.9%)	13 (6.3%)
羞明	2 (3.2%)	5 (4.8%)	1 (2.6%)	8 (3.9%)
眼乾燥	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
眼窩周囲浮腫	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
複視	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
眼そう痒症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
眼痛	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
結膜充血	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
光視症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
視力障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
硝子体剥離	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
硝子体浮遊物	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
流涙増加	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event	14 (22.2%)	11 (10.5%)	6 (15.8%)	31 (15.0%)
Total number of events	23	15	7	45
呼吸困難	5 (7.9%)	2 (1.9%)	3 (7.9%)	10 (4.9%)
発声障害	1 (1.6%)	3 (2.9%)	0	4 (1.9%)
胸水	2 (3.2%)	1 (1.0%)	0	3 (1.5%)
口腔咽頭痛	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
労作性呼吸困難	1 (1.6%)	0	2 (5.3%)	3 (1.5%)
しゃっくり	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
咳嗽	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
肺臓炎	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
起坐呼吸	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
口腔咽頭不快感	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
湿性咳嗽	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
低酸素症	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
肺水腫	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
鼻出血	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
鼻閉	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
無気肺	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event	9 (14.3%)	6 (5.7%)	3 (7.9%)	18 (8.7%)
Total number of events	10	11	3	24
錯乱状態	4 (6.3%)	2 (1.9%)	1 (2.6%)	7 (3.4%)
不眠症	4 (6.3%)	1 (1.0%)	0	5 (2.4%)
リビドー減退	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
易刺激性	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
異常な夢	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
感情不安定	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
気分変調性障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
幻覚	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
精神状態変化	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
多幸気分	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	6 (9.5%)	8 (7.6%)	3 (7.9%)	17 (8.3%)
Total number of events	7	12	3	22
尿失禁	2 (3.2%)	2 (1.9%)	0	4 (1.9%)
尿閉	1 (1.6%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)
排尿困難	0	3 (2.9%)	0	3 (1.5%)
急性腎不全	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
慢性腎臓病	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
高窒素血症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
多尿	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
排尿躊躇	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
膀胱感覚消失	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.2%)	9 (8.6%)	0	11 (5.3%)
Total number of events	5	10	0	15
低血圧	2 (3.2%)	4 (3.8%)	0	6 (2.9%)
起立性低血圧	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
ほてり	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
高血圧	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
潮紅	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.9%)	4 (3.8%)	1 (2.6%)	10 (4.9%)
Total number of events	6	4	1	11
回転性めまい	4 (6.3%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	6 (2.9%)
耳鳴	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)
耳痛	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
前庭障害	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
聴覚障害	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.8%)	2 (1.9%)	2 (5.3%)	7 (3.4%)
Total number of events	5	3	3	11
徐脈	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
心不全	1 (1.6%)	1 (1.0%)	0	2 (1.0%)
洞性徐脈	1 (1.6%)	0	1 (2.6%)	2 (1.0%)
うっ血性心不全	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
心室性期外収縮	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.8%)	1 (1.0%)	2 (5.3%)	6 (2.9%)
Total number of events	3	2	3	8
結膜炎	0	1 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)
ウイルス性髄膜炎	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
下気道感染	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
眼感染	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
気道感染	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
細菌性耳感染	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
尿路感染	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.6%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
Total number of events	1	4	1	6
転倒	1 (1.6%)	3 (2.9%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
内分泌障害				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.8%)	1 (1.0%)	1 (2.6%)	5 (2.4%)
Total number of events	3	1	1	5
甲状腺機能低下症	2 (3.2%)	0	1 (2.6%)	3 (1.5%)
性腺機能低下	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
副腎機能不全	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)
Total number of events	0	0	1	1
高ビリルビン血症	0	0	1 (2.6%)	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Adverse Events Related to Study Drug
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	NTRK (N=63)	ROS1 NSCLC (N=105)	Other (N=38)	Total (N=206)
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Total number of events	0	1	0	1
性器感覚鈍麻	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/aet02.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/aet02_REL_SE_STR2.out
20NOV2018 5:43 Page 14 of 14

[5.3.5.3-1 aet02_REL_SE_STR2を再掲]

2.7.6.2.3　RXDX-101-01（STARTRK-1）試験

表 2.7.6.2.3-1　有害事象の集計（STARTRK-1試験）

Ignyta, Inc. RXDX-101-01　　Page 1 of 32
Program Status: Final

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Patients with Any Treatment-Emergent Adverse Events	4 (80.0)	5 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	2 (40.0)	4 (40.0)	3 (33.3)
Anaemia	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	3 (33.3)
Neutropenia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphadenopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Patients with Any Treatment-Emergent Adverse Events	5 (100.0)	22 (100.0)	20 (100.0)	75 (98.7)
Blood and lymphatic system disorders	1 (20.0)	4 (18.2)	8 (40.0)	22 (28.9)
Anaemia	1 (20.0)	4 (18.2)	6 (30.0)	19 (25.0)
Neutropenia	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	4 (5.3)
Febrile neutropenia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Lymphadenopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Lymphopenia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Cardiac disorders	2 (40.0)	3 (13.6)	1 (5.0)	6 (7.9)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Angina pectoris	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atrial flutter	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bradycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myocarditis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinus bradycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Ear pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
External ear inflammation	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Angina pectoris	1 (20.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Atrial flutter	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Bradycardia	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Myocarditis	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Sinus bradycardia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	5 (6.6)
Ear pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
External ear inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Meniere's disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tinnitus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Steroid withdrawal syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Eye disorders	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)
Vision blurred	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
Diplopia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Meniere's disease	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Tinnitus	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Endocrine disorders	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Hyperthyroidism	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Steroid withdrawal syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Eye disorders	0 (0.0)	9 (40.9)	5 (25.0)	19 (25.0)
Vision blurred	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (15.0)	9 (11.8)
Diplopia	0 (0.0)	4 (18.2)	0 (0.0)	4 (5.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Eye pain	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Dry eye	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Vitreous floaters	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abnormal sensation in eye	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asthenopia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye swelling	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eyelid oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Halo vision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Eye pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (3.9)
Dry eye	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Vitreous floaters	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Abnormal sensation in eye	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Asthenopia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Conjunctivitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Eye swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Eyelid oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Halo vision	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Photophobia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	3 (60.0)	5 (100.0)	8 (80.0)	6 (66.7)
Constipation	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
Nausea	1 (20.0)	3 (60.0)	5 (50.0)	1 (11.1)
Diarrhoea	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	2 (22.2)
Vomiting	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (10.0)	2 (22.2)
Dysphagia	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal distension	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (11.1)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Photophobia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Gastrointestinal disorders	5 (100.0)	19 (86.4)	19 (95.0)	65 (85.5)
Constipation	2 (40.0)	12 (54.5)	7 (35.0)	28 (36.8)
Nausea	1 (20.0)	8 (36.4)	9 (45.0)	28 (36.8)
Diarrhoea	3 (60.0)	4 (18.2)	7 (35.0)	19 (25.0)
Vomiting	2 (40.0)	6 (27.3)	5 (25.0)	18 (23.7)
Dysphagia	0 (0.0)	2 (9.1)	4 (20.0)	7 (9.2)
Abdominal distension	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	6 (7.9)
Abdominal pain	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	6 (7.9)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Dry mouth	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
Dyspepsia	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Hypoaesthesia oral	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Ascites	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Paraesthesia oral	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain lower	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal tenderness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Dry mouth	1 (20.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	6 (7.9)
Dyspepsia	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	6 (7.9)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	5 (6.6)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	4 (5.3)
Hypoaesthesia oral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (3.9)
Ascites	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Paraesthesia oral	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (2.6)
Abdominal pain lower	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Abdominal tenderness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Epigastric discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Faecal incontinence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flatulence	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingival pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Glossodynia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ileus	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Large intestine perforation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Odynophagia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oesophageal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Epigastric discomfort	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Faecal incontinence	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Flatulence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Gingival pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Glossodynia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Ileus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Large intestine perforation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Odynophagia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Oesophageal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Oral pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stomatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth development disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth discolouration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	2 (40.0)	4 (80.0)	9 (90.0)	7 (77.8)
Fatigue	2 (40.0)	3 (60.0)	8 (80.0)	6 (66.7)
Oedema peripheral	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)	2 (22.2)
Pyrexia	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
Asthenia	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (11.1)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Oral pain	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Stomatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Tooth development disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Tooth discolouration	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
General disorders and administration site conditions	5 (100.0)	18 (81.8)	16 (80.0)	61 (80.3)
Fatigue	5 (100.0)	14 (63.6)	9 (45.0)	47 (61.8)
Oedema peripheral	2 (40.0)	6 (27.3)	6 (30.0)	21 (27.6)
Pyrexia	1 (20.0)	1 (4.5)	5 (25.0)	10 (13.2)
Asthenia	1 (20.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	8 (10.5)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Gait disturbance	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (22.2)
Chills	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Generalised oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Chest discomfort	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Face oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Local swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Malaise	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Gait disturbance	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	6 (7.9)
Chills	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	4 (5.3)
Generalised oedema	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	4 (5.3)
Pain	1 (20.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	3 (3.9)
Chest discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Face oedema	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (2.6)
Local swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Oedema	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Catheter site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Suprapubic pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Jaundice cholestatic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (11.1)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Catheter site pain	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Suprapubic pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	3 (3.9)
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Jaundice cholestatic	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Infections and infestations	2 (40.0)	5 (22.7)	10 (50.0)	20 (26.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Localised infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Abdominal abscess	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abscess intestinal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (4.5)	4 (20.0)	6 (7.9)
Bronchitis	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (2.6)
Localised infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Abdominal abscess	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Abscess intestinal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Cellulitis	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Conjunctivitis	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Ear infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Escherichia infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Implant site infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Laryngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lobar pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oesophageal candidiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral candidiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Parasitic gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Escherichia infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Implant site infection	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Laryngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Lobar pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Lung infection	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Nasopharyngitis	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Oesophageal candidiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Oral candidiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Parasitic gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Rash pustular	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Rhinitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sepsis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Shunt infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis bacterial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Skin infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
Fall	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Rash pustular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Rhinitis	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Sepsis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Shunt infection	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Sinusitis bacterial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Skin infection	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (40.0)	2 (9.1)	5 (25.0)	13 (17.1)
Fall	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Wound dehiscence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ankle fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Femur fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hip fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Ligament sprain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Radiation pneumonitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sunburn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tendon rupture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Wound dehiscence	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (2.6)
Ankle fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Femur fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Hip fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Ligament sprain	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Radiation pneumonitis	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Sunburn	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Tendon rupture	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Tibia fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (60.0)	5 (55.6)
Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
Blood creatinine increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (22.2)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Lipase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Tibia fracture	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Wound	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Investigations	3 (60.0)	11 (50.0)	13 (65.0)	38 (50.0)
Weight increased	0 (0.0)	7 (31.8)	9 (45.0)	19 (25.0)
Blood creatinine increased	2 (40.0)	4 (18.2)	4 (20.0)	14 (18.4)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	6 (7.9)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	4 (5.3)
Lipase increased	1 (20.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	4 (5.3)
Neutrophil count decreased	1 (20.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	4 (5.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Amylase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Blood bilirubin increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Blood urea increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood uric acid increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
International normalised ratio increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Amylase increased	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)
Blood bilirubin increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Blood alkaline phosphatase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Blood urea increased	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Blood uric acid increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
International normalised ratio increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Transaminases increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (20.0)	2 (40.0)	8 (80.0)	4 (44.4)
Decreased appetite	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
Hypophosphataemia	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
Dehydration	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
Hyperkalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
Hyponatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Hyperuricaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Transaminases increased	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Metabolism and nutrition disorders	3 (60.0)	9 (40.9)	7 (35.0)	34 (44.7)
Decreased appetite	0 (0.0)	4 (18.2)	3 (15.0)	12 (15.8)
Hypophosphataemia	1 (20.0)	3 (13.6)	3 (15.0)	10 (13.2)
Dehydration	1 (20.0)	3 (13.6)	2 (10.0)	9 (11.8)
Hypokalaemia	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	5 (6.6)
Hyperkalaemia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	4 (5.3)
Hyponatraemia	1 (20.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	4 (5.3)
Hyperuricaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (3.9)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Hypocalcaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Hypomagnesaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Hyperglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Hypernatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypovolaemia	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Protein deficiency	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tumour lysis syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Hypocalcaemia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Hypomagnesaemia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Hyperglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hypernatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hypoalbuminaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Hypovolaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Increased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Protein deficiency	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Tumour lysis syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	2 (40.0)	6 (60.0)	6 (66.7)
Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)
Arthralgia	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
Back pain	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
Muscular weakness	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	2 (22.2)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Neck pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
Osteonecrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (11.1)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (60.0)	14 (63.6)	11 (55.0)	42 (55.3)
Myalgia	1 (20.0)	10 (45.5)	3 (15.0)	18 (23.7)
Arthralgia	3 (60.0)	2 (9.1)	6 (30.0)	15 (19.7)
Back pain	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (20.0)	12 (15.8)
Muscular weakness	1 (20.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	10 (13.2)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	4 (5.3)
Neck pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (3.9)
Osteonecrosis	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	3 (3.9)
Pain in extremity	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	3 (3.9)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Joint swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Flank pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteonecrosis of jaw	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Pain in jaw	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rotator cuff syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Joint swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Flank pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Muscle fatigue	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Muscle spasms	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Musculoskeletal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Osteonecrosis of jaw	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Pain in jaw	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Rotator cuff syndrome	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Metastases to meninges	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	3 (60.0)	3 (60.0)	9 (90.0)	9 (100.0)
Dysgeusia	0 (0.0)	2 (40.0)	7 (70.0)	6 (66.7)
Dizziness	0 (0.0)	2 (40.0)	6 (60.0)	2 (22.2)
Paraesthesia	1 (20.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	2 (22.2)
Cognitive disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (22.2)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Metastases to meninges	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Nervous system disorders	5 (100.0)	18 (81.8)	16 (80.0)	63 (82.9)
Dysgeusia	3 (60.0)	12 (54.5)	4 (20.0)	34 (44.7)
Dizziness	2 (40.0)	8 (36.4)	7 (35.0)	27 (35.5)
Paraesthesia	1 (20.0)	4 (18.2)	2 (10.0)	15 (19.7)
Cognitive disorder	1 (20.0)	4 (18.2)	3 (15.0)	11 (14.5)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0.0)	3 (13.6)	7 (35.0)	11 (14.5)
Headache	1 (20.0)	3 (13.6)	3 (15.0)	10 (13.2)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Neuropathy peripheral	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
Disturbance in attention	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
Ataxia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
Hyperaesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Balance disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Somnolence	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tremor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Amnesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Memory impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Neuropathy peripheral	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	7 (9.2)
Disturbance in attention	1 (20.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	6 (7.9)
Ataxia	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	5 (6.6)
Hyperaesthesia	1 (20.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	5 (6.6)
Balance disorder	1 (20.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	4 (5.3)
Somnolence	1 (20.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	4 (5.3)
Tremor	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	4 (5.3)
Amnesia	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	3 (3.9)
Memory impairment	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Aphasia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysarthria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Hydrocephalus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Hypoaesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Peripheral motor neuropathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asterixis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Autonomic nervous system imbalance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cauda equina syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Aphasia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (2.6)
Dysarthria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Hydrocephalus	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Hypoaesthesia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Peripheral motor neuropathy	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Syncope	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Asterixis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Autonomic nervous system imbalance	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Cauda equina syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Convulsion	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness exertional	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness postural	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Encephalopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hemiparesis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vibratory sense increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
Confusional state	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Mental status changes	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Convulsion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Dizziness exertional	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Dizziness postural	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Encephalopathy	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hemiparesis	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Vibratory sense increased	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Psychiatric disorders	1 (20.0)	6 (27.3)	9 (45.0)	20 (26.3)
Confusional state	0 (0.0)	1 (4.5)	4 (20.0)	7 (9.2)
Mental status changes	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	4 (5.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Anxiety	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Agitation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Communication disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Depression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Libido decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mood altered	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mood swings	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nightmare	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Anxiety	1 (20.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)
Insomnia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Agitation	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Communication disorder	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Depression	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Libido decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Mood altered	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Mood swings	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Nightmare	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Psychomotor retardation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (22.2)
Haematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nocturia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pollakiuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
Renal failure acute	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Bladder spasm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Psychomotor retardation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (20.0)	12 (15.8)
Haematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (2.6)
Nocturia	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Pollakiuria	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Renal failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Renal failure acute	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Bladder spasm	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Micturition urgency	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Polyuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proteinuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Urinary hesitation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary incontinence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary retention	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary tract pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Pelvic pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Micturition urgency	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Polyuria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Proteinuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Urinary hesitation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Urinary incontinence	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Urinary retention	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Urinary tract pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)
Pelvic pain	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (20.0)	4 (80.0)	8 (80.0)	4 (44.4)
Dyspnoea	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	2 (22.2)
Cough	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	3 (33.3)
Nasal congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
Hypoxia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Pleural effusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Pulmonary embolism	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
Dysphonia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (20.0)	12 (54.5)	13 (65.0)	43 (56.6)
Dyspnoea	0 (0.0)	7 (31.8)	5 (25.0)	19 (25.0)
Cough	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (20.0)	16 (21.1)
Nasal congestion	0 (0.0)	1 (4.5)	4 (20.0)	7 (9.2)
Hypoxia	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	4 (5.3)
Pleural effusion	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	4 (5.3)
Pulmonary embolism	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	4 (5.3)
Dysphonia	1 (20.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	3 (3.9)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Productive cough	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sleep apnoea syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Wheezing	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Dyspnoea exertional	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinus congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epistaxis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Respiratory tract congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Productive cough	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	3 (3.9)
Sleep apnoea syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	3 (3.9)
Wheezing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (3.9)
Dyspnoea exertional	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Sinus congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (2.6)
Epistaxis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Respiratory failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Respiratory tract congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Rhinitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Rhinorrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (40.0)	2 (22.2)
Dry skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Photosensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis acneiform	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythema	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Pruritus	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Alopecia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Night sweats	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Rhinorrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (60.0)	7 (31.8)	5 (25.0)	22 (28.9)
Dry skin	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	4 (5.3)
Photosensitivity reaction	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	4 (5.3)
Dermatitis acneiform	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)
Erythema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (3.9)
Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (3.9)
Alopecia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Night sweats	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertrichosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Nail discolouration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain of skin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Panniculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash pruritic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Skin burning sensation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Rash maculo-papular	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Dermatitis allergic	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hypertrichosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Nail discolouration	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Pain of skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Panniculitis	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Rash	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Rash pruritic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Skin burning sensation	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Swelling face	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	4 (44.4)
Hypotension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	4 (44.4)
Hypertension	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deep vein thrombosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Phlebitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Thrombophlebitis superficial	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Swelling face	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Vascular disorders	1 (20.0)	4 (18.2)	5 (25.0)	17 (22.4)
Hypotension	0 (0.0)	2 (9.1)	4 (20.0)	11 (14.5)
Hypertension	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (3.9)
Deep vein thrombosis	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Orthostatic hypotension	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Phlebitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Thrombophlebitis superficial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030202_14AUG18_cvn_gpatel

[5.3.5.2-2.Table 14.3.2.2再掲]

表 2.7.6.2.3-2 因果関係が否定できない有害事象の集計（STARTRK-1試験）

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Patients with Any Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib	2 (40.0)	5 (100.0)	9 (90.0)	9 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (30.0)	2 (22.2)
Anaemia	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (22.2)
Neutropenia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Lymphopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Patients with Any Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib	5 (100.0)	22 (100.0)	18 (90.0)	70 (92.1)
Blood and lymphatic system disorders	1 (20.0)	4 (18.2)	5 (25.0)	16 (21.1)
Anaemia	1 (20.0)	4 (18.2)	3 (15.0)	12 (15.8)
Neutropenia	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	4 (5.3)
Lymphopenia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Cardiac disorders	1 (20.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Angina pectoris	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myocarditis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinus bradycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tinnitus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Angina pectoris	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Myocarditis	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Sinus bradycardia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Tinnitus	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Eye disorders	0 (0.0)	6 (27.3)	1 (5.0)	9 (11.8)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Diplopia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vision blurred	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Abnormal sensation in eye	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eyelid oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Halo vision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Photophobia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vitreous floaters	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Diplopia	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	3 (3.9)
Vision blurred	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	3 (3.9)
Abnormal sensation in eye	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Eyelid oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Halo vision	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Photophobia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Vitreous floaters	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	4 (80.0)	5 (50.0)	3 (33.3)
Nausea	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
Constipation	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
Vomiting	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
Dysphagia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry mouth	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Gastrointestinal disorders	5 (100.0)	15 (68.2)	13 (65.0)	45 (59.2)
Nausea	0 (0.0)	5 (22.7)	7 (35.0)	17 (22.4)
Constipation	1 (20.0)	7 (31.8)	2 (10.0)	14 (18.4)
Diarrhoea	3 (60.0)	2 (9.1)	5 (25.0)	13 (17.1)
Vomiting	1 (20.0)	4 (18.2)	3 (15.0)	11 (14.5)
Dysphagia	0 (0.0)	2 (9.1)	3 (15.0)	5 (6.6)
Dry mouth	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Hypoaesthesia oral	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Abdominal distension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspepsia	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paraesthesia oral	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epigastric discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Faecal incontinence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flatulence	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Hypoaesthesia oral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (3.9)
Abdominal distension	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Dyspepsia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Paraesthesia oral	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (2.6)
Epigastric discomfort	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Faecal incontinence	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Flatulence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingival pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Glossodynia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth discolouration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	1 (20.0)	2 (40.0)	9 (90.0)	5 (55.6)
Fatigue	1 (20.0)	2 (40.0)	6 (60.0)	5 (55.6)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Gingival pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Glossodynia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Oral pain	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Tooth discolouration	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
General disorders and administration site conditions	5 (100.0)	15 (68.2)	13 (65.0)	50 (65.8)
Fatigue	5 (100.0)	12 (54.5)	8 (40.0)	39 (51.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Oedema peripheral	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Asthenia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
Gait disturbance	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
Generalised oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Oedema peripheral	0 (0.0)	4 (18.2)	3 (15.0)	9 (11.8)
Asthenia	1 (20.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	7 (9.2)
Gait disturbance	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	5 (6.6)
Generalised oedema	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	4 (5.3)
Face oedema	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (2.6)
Oedema	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Pain	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Pyrexia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Infections and infestations	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Lung infection	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fall	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sunburn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	5 (55.6)
Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Blood creatinine increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (22.2)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (20.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)
Fall	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Sunburn	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Wound	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Investigations	3 (60.0)	9 (40.9)	10 (50.0)	32 (42.1)
Weight increased	0 (0.0)	7 (31.8)	8 (40.0)	16 (21.1)
Blood creatinine increased	2 (40.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	10 (13.2)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Amylase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Lipase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Neutrophil count decreased	1 (20.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	4 (5.3)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (2.6)
Amylase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Lipase increased	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Blood bilirubin increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
International normalised ratio increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Transaminases increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (40.0)	1 (11.1)
Hypophosphataemia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Blood bilirubin increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
International normalised ratio increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Transaminases increased	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Metabolism and nutrition disorders	1 (20.0)	5 (22.7)	2 (10.0)	14 (18.4)
Hypophosphataemia	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	6 (7.9)
Decreased appetite	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	5 (6.6)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypernatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Hyperuricaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypomagnesaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyponatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Dehydration	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hypernatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hyperuricaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hypokalaemia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hypomagnesaemia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hyponatraemia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Increased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	4 (44.4)
Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
Muscular weakness	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (22.2)
Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flank pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Muscle fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (60.0)	10 (45.5)	4 (20.0)	26 (34.2)
Myalgia	1 (20.0)	9 (40.9)	1 (5.0)	13 (17.1)
Arthralgia	2 (40.0)	1 (4.5)	4 (20.0)	10 (13.2)
Muscular weakness	1 (20.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	7 (9.2)
Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Flank pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Muscle fatigue	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Pain in jaw	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	1 (20.0)	2 (40.0)	8 (80.0)	9 (100.0)
Dysgeusia	0 (0.0)	2 (40.0)	7 (70.0)	6 (66.7)
Dizziness	0 (0.0)	1 (20.0)	5 (50.0)	2 (22.2)
Paraesthesia	1 (20.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	2 (22.2)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Muscle spasms	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Pain in extremity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Pain in jaw	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Nervous system disorders	5 (100.0)	18 (81.8)	14 (70.0)	57 (75.0)
Dysgeusia	3 (60.0)	12 (54.5)	4 (20.0)	34 (44.7)
Dizziness	2 (40.0)	5 (22.7)	4 (20.0)	19 (25.0)
Paraesthesia	1 (20.0)	4 (18.2)	2 (10.0)	15 (19.7)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Cognitive disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (22.2)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Hyperaesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Neuropathy peripheral	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Ataxia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
Balance disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disturbance in attention	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (11.1)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Cognitive disorder	1 (20.0)	4 (18.2)	2 (10.0)	10 (13.2)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0.0)	2 (9.1)	7 (35.0)	10 (13.2)
Hyperaesthesia	1 (20.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	5 (6.6)
Neuropathy peripheral	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	5 (6.6)
Ataxia	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	4 (5.3)
Balance disorder	1 (20.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	4 (5.3)
Disturbance in attention	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	4 (5.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tremor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Amnesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysarthria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Memory impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Peripheral motor neuropathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Headache	1 (20.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)
Somnolence	1 (20.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)
Tremor	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	3 (3.9)
Amnesia	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Dysarthria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Memory impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (2.6)
Peripheral motor neuropathy	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Asterixis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Autonomic nervous system imbalance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness postural	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoaesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Vibratory sense increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Confusional state	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Asterixis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Autonomic nervous system imbalance	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Dizziness postural	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hypoaesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Vibratory sense increased	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Psychiatric disorders	0 (0.0)	4 (18.2)	6 (30.0)	10 (13.2)
Confusional state	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (10.0)	3 (3.9)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Anxiety	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Agitation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Communication disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Depression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mental status changes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mood altered	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nightmare	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Anxiety	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (2.6)
Agitation	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Communication disorder	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Depression	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Mental status changes	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Mood altered	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Nightmare	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Psychomotor retardation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nocturia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary incontinence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Dyspnoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Psychomotor retardation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (2.6)
Nocturia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Urinary incontinence	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (20.0)	9 (11.8)
Dyspnoea	0 (0.0)	2 (9.1)	3 (15.0)	5 (6.6)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Dysphonia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Dyspnoea exertional	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoxia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Productive cough	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sleep apnoea syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Dysphonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Dyspnoea exertional	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Hypoxia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Nasal congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Productive cough	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Sleep apnoea syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (20.0)	5 (22.7)	4 (20.0)	13 (17.1)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Photosensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis acneiform	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertrichosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Nail discolouration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain of skin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Photosensitivity reaction	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	4 (5.3)
Dermatitis acneiform	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (3.9)
Dermatitis allergic	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Dry skin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Hypertrichosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Nail discolouration	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Pain of skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 100 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 200 mg/m^2 QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 400 mg/m^2 QD (N = 10) n (%)	Entrectinib 800 mg QD (N = 9) n (%)
Pruritus	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin burning sensation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
Hypotension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Thrombophlebitis superficial	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t_14030210 14AUG18 cvn_gpatel

Table 14.3.2.10
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term - Dose Escalation
Safety Analysis Set

System Organ Class [a] Preferred Term [a]	Entrectinib 600-800 mg by BSA QD (N = 5) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F1 (N = 22) n (%)	Entrectinib 600 mg QD F2A (N = 20) n (%)	Entrectinib Overall (N = 76) n (%)
Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Rash	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.3)
Skin burning sensation	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)
Vascular disorders	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	6 (7.9)
Hypotension	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (10.0)	5 (6.6)
Thrombophlebitis superficial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Source: adam.adae; Appendix 16.2.7.1
Note: Percentages of patients are calculated based on the number of patients in each dose level in the Safety Analysis Set.
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term.
If a patient experienced more than one adverse event within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
Treatment-emergent adverse events are events with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.
'Entrectinib Related' include three drug related categories 'Possible', 'Probable' and 'Definite'.
[a] MedDRA Dictionary (Version 17) was used for coding.

Path: /cvn/projects/prj/latephase/programs/000000119283/dev/tables/t_ae_teae_322.sas
Output ID: t 14030210 14AUG18 cvn gpatel

[5.3.5.2-2.Table 14.3.2.10再掲]

2.7.6.2.4　ALKA-372-001試験

表 2.7.6.2.4-1　有害事象の集計（ALKA-372-001試験）

5.3.5.2-3 Table 14.3.1.2 Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term, and Maximum CTC Grade- Treated Patients

表 2.7.6.2.4-2　因果関係が否定できない有害事象の集計（ALKA-372-001試験）

5.3.5.2-3 Table 14.3.1.4 Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by MedDRA System Organ Class, Preferred Term, and Maximum CTC Grade- Treated Patients -

2.7.6.2.5　STATRK-NG 試験

表 2.7.6.2.5-1　有害事象の集計（STARTRK-NG 試験）

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Phase 1 Dose Escalation (Part A) (N=16)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term [a]	Entrectinib Assigned Dose Level (mg/m2/day) 250 (N=3)	 400 (N=3)	 550 (N=7)	 750 (N=3)	 Overall (N=16)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)	3 (100.0%)	16 (100.0%)
Overall total number of events	96	69	221	168	554
Gastrointestinal disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	3 (100.0%)	2 (66.7%)	6 (85.7%)	3 (100.0%)	14 (87.5%)
Total number of events	15	7	23	11	56
Nausea	3 (100.0%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	8 (50.0%)
Constipation	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	2 (66.7%)	7 (43.8%)
Diarrhoea	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	5 (31.3%)
Vomiting	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	0	5 (31.3%)
Flatulence	0	0	2 (28.6%)	2 (66.7%)	4 (25.0%)
Abdominal pain	0	0	3 (42.9%)	0	3 (18.8%)
Abdominal distension	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Anal incontinence	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Dry mouth	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Dyspepsia	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Dysphagia	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Oesophageal stenosis	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Oral pain	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Toothache	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Investigations					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	2 (66.7%)	7 (100.0%)	3 (100.0%)	14 (87.5%)
Total number of events	14	19	52	51	136
Aspartate aminotransferase increased	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (42.9%)	2 (66.7%)	9 (56.3%)
Blood creatinine increased	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (42.9%)	2 (66.7%)	9 (56.3%)
Alanine aminotransferase increased	0	2 (66.7%)	4 (57.1%)	2 (66.7%)	8 (50.0%)
Neutrophil count decreased	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	5 (31.3%)
Platelet count decreased	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	2 (66.7%)	5 (31.3%)
Weight increased	0	0	3 (42.9%)	2 (66.7%)	5 (31.3%)
Lymphocyte count decreased	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	4 (25.0%)
White blood cell count decreased	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	2 (66.7%)	4 (25.0%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Weight decreased	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Ejection fraction decreased	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Electrocardiogram QT shortened	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Oxygen saturation decreased	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Urine output decreased	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Vitamin D decreased	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)

Percentages of subjects are calculated based on the number of subjects in each assigned dose level. Subjects with more than one adverse event within a particular system organ class and preferred term are counted once for that system organ class and preferred term.
Columns with no events are omitted from the table.
[a] Coded using MedDRA Version 19.0.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30226/s40778a/t_ae.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30226/s40778a/reports/t_ae_SE.out
30AUG2018 1:04

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Phase 1 Dose Escalation (Part A) (N=16)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term [a]	Entrectinib Assigned Dose Level (mg/m2/day) 250 (N=3)	 400 (N=3)	 550 (N=7)	 750 (N=3)	 Overall (N=16)
Nervous system disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	3 (100.0%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)	3 (100.0%)	13 (81.3%)
Total number of events	4	7	10	17	38
Dysgeusia	0	1 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (66.7%)	5 (31.3%)
Headache	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	2 (66.7%)	5 (31.3%)
Dizziness	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	4 (25.0%)
Somnolence	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	3 (18.8%)
Paraesthesia	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Akathisia	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Ataxia	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Disturbance in attention	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Dysaesthesia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Hypersomnia	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Peripheral motor neuropathy	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Peripheral sensory neuropathy	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Presyncope	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Syncope	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	3 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (71.4%)	2 (66.7%)	13 (81.3%)
Total number of events	9	12	20	22	63
Cough	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (28.6%)	2 (66.7%)	9 (56.3%)
Nasal congestion	0	1 (33.3%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	5 (31.3%)
Oropharyngeal pain	0	2 (66.7%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	5 (31.3%)
Dyspnoea	0	1 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	4 (25.0%)
Pleural effusion	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	3 (18.8%)
Epistaxis	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Hypoxia	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Productive cough	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (12.5%)
Rhinitis allergic	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (12.5%)
Atelectasis	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Laryngeal pain	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Pleuritic pain	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Pulmonary oedema	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Rhinorrhoea	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Snoring	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Upper-airway cough syndrome	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Wheezing	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
General disorders and administration site conditions					
Total number of patients with at least one adverse event	3 (100.0%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)	2 (66.7%)	12 (75.0%)
Total number of events	9	3	17	10	39
Fatigue	2 (66.7%)	0	4 (57.1%)	2 (66.7%)	8 (50.0%)
Pyrexia	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	7 (43.8%)
Non-cardiac chest pain	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (18.8%)
Oedema peripheral	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Chills	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Face oedema	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Gait disturbance	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)

Percentages of subjects are calculated based on the number of subjects in each assigned dose level. Subjects with more than one adverse event within a particular system organ class and preferred term are counted once for that system organ class and preferred term.
Columns with no events are omitted from the table.
[a] Coded using MedDRA Version 19.0.

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Phase 1 Dose Escalation (Part A) (N=16)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term [a]	Entrectinib Assigned Dose Level (mg/m2/day) 250 (N=3)	400 (N=3)	550 (N=7)	750 (N=3)	Overall (N=16)
Metabolism and nutrition disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (57.1%)	3 (100.0%)	11 (68.8%)
Total number of events	22	3	28	20	73
Decreased appetite	1 (33.3%)	0	4 (57.1%)	1 (33.3%)	6 (37.5%)
Dehydration	1 (33.3%)	0	3 (42.9%)	1 (33.3%)	5 (31.3%)
Hyperglycaemia	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	5 (31.3%)
Hypernatraemia	1 (33.3%)	0	0	3 (100.0%)	4 (25.0%)
Hyponatraemia	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	4 (25.0%)
Hypocalcaemia	0	0	1 (14.3%)	2 (66.7%)	3 (18.8%)
Hypokalaemia	2 (66.7%)	0	1 (14.3%)	0	3 (18.8%)
Hypophosphataemia	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	3 (18.8%)
Hypoalbuminaemia	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (12.5%)
Hyperkalaemia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Hypermagnesaemia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Hyperphosphataemia	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Hypoglycaemia	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)	1 (33.3%)	10 (62.5%)
Total number of events	3	5	9	1	18
Pain in extremity	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	0	6 (37.5%)
Back pain	0	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	3 (18.8%)
Muscular weakness	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Arthralgia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Muscle haemorrhage	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Musculoskeletal chest pain	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Musculoskeletal pain	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Blood and lymphatic system disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (42.9%)	3 (100.0%)	9 (56.3%)
Total number of events	2	2	9	12	25
Anaemia	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (42.9%)	3 (100.0%)	9 (56.3%)
Febrile neutropenia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Infections and infestations					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (57.1%)	0	7 (43.8%)
Total number of events	3	1	7	0	11
Lung infection	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Upper respiratory tract infection	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (12.5%)
Urinary tract infection	0	0	2 (28.6%)	0	2 (12.5%)
Device related infection	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Molluscum contagiosum	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Pharyngitis	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Sinusitis	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Viral infection	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)

Percentages of subjects are calculated based on the number of subjects in each assigned dose level. Subjects with more than one adverse event within a particular system organ class and preferred term are counted once for that system organ class and preferred term.
Columns with no events are omitted from the table.
[a] Coded using MedDRA Version 19.0.

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Phase 1 Dose Escalation (Part A) (N=16)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term [a]	Entrectinib Assigned Dose Level (mg/m2/day) 250 (N=3)	 400 (N=3)	 550 (N=7)	 750 (N=3)	 Overall (N=16)
Psychiatric disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (66.7%)	7 (43.8%)
Total number of events	2	2	3	5	12
Agitation	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Anxiety	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Insomnia	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (12.5%)
Irritability	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Depression	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Staring	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Renal and urinary disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (66.7%)	7 (43.8%)
Total number of events	3	2	13	8	26
Haematuria	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	3 (18.8%)
Pollakiuria	0	1 (33.3%)	2 (28.6%)	0	3 (18.8%)
Proteinuria	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	3 (18.8%)
Urinary incontinence	0	0	2 (28.6%)	1 (33.3%)	3 (18.8%)
Dysuria	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Micturition urgency	0	0	2 (28.6%)	0	2 (12.5%)
Urinary tract pain	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	7 (43.8%)
Total number of events	2	1	6	2	11
Pain of skin	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (18.8%)
Pruritus	0	0	2 (28.6%)	0	2 (12.5%)
Dermatitis acneiform	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Dermatitis contact	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Dry skin	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Hyperhidrosis	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Rash maculo-papular	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Cardiac disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	0	3 (42.9%)	1 (33.3%)	6 (37.5%)
Total number of events	4	0	13	1	18
Sinus tachycardia	2 (66.7%)	0	3 (42.9%)	0	5 (31.3%)
Left ventricular dysfunction	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Pericardial effusion	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Sinus bradycardia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Eye disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	0	5 (31.3%)
Total number of events	3	1	3	0	7
Photophobia	0	0	3 (42.9%)	0	3 (18.8%)
Vision blurred	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (12.5%)
Eye pain	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)

Percentages of subjects are calculated based on the number of subjects in each assigned dose level. Subjects with more than one adverse event within a particular system organ class and preferred term are counted once for that system organ class and preferred term.
Columns with no events are omitted from the table.
[a] Coded using MedDRA Version 19.0.

Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: C040778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Phase 1 Dose Escalation (Part A) (N=16)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term [a]	Entrectinib Assigned Dose Level (mg/m2/day) 250 (N=3)	400 (N=3)	550 (N=7)	750 (N=3)	Overall (N=16)
Injury, poisoning and procedural complications					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (28.6%)	2 (66.7%)	4 (25.0%)
Total number of events	0	0	5	3	8
Femur fracture	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Fibula fracture	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Foot fracture	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Fracture	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Laceration	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Thermal burn	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Vascular disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	4 (25.0%)
Total number of events	1	1	0	4	6
Hypotension	0	0	0	2 (66.7%)	2 (12.5%)
Capillary leak syndrome	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Hypertension	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Immune system disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Total number of events	0	0	1	1	2
Allergy to arthropod bite	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Hypersensitivity	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Ear and labyrinth disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Total number of events	0	0	1	0	1
Ear pain	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Endocrine disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Total number of events	0	0	1	0	1
Hypothyroidism	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Reproductive system and breast disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Total number of events	0	3	0	0	3
Vaginal inflammation	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Vulvovaginal pruritus	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)

Percentages of subjects are calculated based on the number of subjects in each assigned dose level. Subjects with more than one adverse event within a particular system organ class and preferred term are counted once for that system organ class and preferred term.
Columns with no events are omitted from the table.
[a] Coded using MedDRA Version 19.0.

[5.3.5.2-4.t_ae_SE 再掲]

表 2.7.6.2.5-2　因果関係が否定できない有害事象の集計（STARTRK-NG 試験）

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Phase 1 Dose Escalation (Part A) (N=16)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term [a]	Entrectinib Assigned Dose Level (mg/m2/day) 250 (N=3)	 400 (N=3)	 550 (N=7)	 750 (N=3)	 Overall (N=16)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (100.0%)	3 (100.0%)	7 (100.0%)	3 (100.0%)	16 (100.0%)
Overall total number of events	33	21	60	90	204
Gastrointestinal disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	3 (100.0%)	2 (66.7%)	6 (85.7%)	2 (66.7%)	13 (81.3%)
Total number of events	4	2	13	8	27
Nausea	3 (100.0%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	7 (43.8%)
Constipation	1 (33.3%)	0	3 (42.9%)	1 (33.3%)	5 (31.3%)
Flatulence	0	0	2 (28.6%)	2 (66.7%)	4 (25.0%)
Diarrhoea	0	1 (33.3%)	2 (28.6%)	0	3 (18.8%)
Abdominal distension	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Abdominal pain	0	0	2 (28.6%)	0	2 (12.5%)
Anal incontinence	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Dyspepsia	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Vomiting	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Investigations					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	2 (66.7%)	6 (85.7%)	3 (100.0%)	13 (81.3%)
Total number of events	8	13	15	43	79
Blood creatinine increased	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (28.6%)	2 (66.7%)	8 (50.0%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (14.3%)	2 (66.7%)	7 (43.8%)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (33.3%)	3 (42.9%)	2 (66.7%)	6 (37.5%)
Weight increased	0	0	3 (42.9%)	1 (33.3%)	4 (25.0%)
Neutrophil count decreased	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	3 (18.8%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Platelet count decreased	0	0	0	2 (66.7%)	2 (12.5%)
White blood cell count decreased	0	0	0	2 (66.7%)	2 (12.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Lymphocyte count decreased	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Nervous system disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (57.1%)	3 (100.0%)	10 (62.5%)
Total number of events	2	1	6	12	21
Dysgeusia	0	1 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (66.7%)	5 (31.3%)
Headache	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Paraesthesia	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Ataxia	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Disturbance in attention	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Dizziness	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Dysaesthesia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Peripheral motor neuropathy	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Peripheral sensory neuropathy	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Presyncope	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Somnolence	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)

Percentages of subjects are calculated based on the number of subjects in each assigned dose level. Subjects with more than one adverse event within a particular system organ class and preferred term are counted once for that system organ class and preferred term.
Columns with no events are omitted from the table.
[a] Coded using MedDRA Version 19.0.

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Phase 1 Dose Escalation (Part A) (N=16)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term [a]	Entrectinib Assigned Dose Level (mg/m2/day) 250 (N=3)	400 (N=3)	550 (N=7)	750 (N=3)	Overall (N=16)
Metabolism and nutrition disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	0	2 (28.6%)	2 (66.7%)	6 (37.5%)
Total number of events	7	0	7	6	20
Hypokalaemia	2 (66.7%)	0	1 (14.3%)	0	3 (18.8%)
Decreased appetite	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Hypernatraemia	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Hyponatraemia	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Dehydration	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Hyperkalaemia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Hyperphosphataemia	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Hypocalcaemia	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Hypophosphataemia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Blood and lymphatic system disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	2 (66.7%)	5 (31.3%)
Total number of events	1	0	4	6	11
Anaemia	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	2 (66.7%)	5 (31.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	5 (31.3%)
Total number of events	2	2	2	5	11
Cough	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (12.5%)
Epistaxis	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Oropharyngeal pain	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Productive cough	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Pulmonary oedema	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
General disorders and administration site conditions					
Total number of patients with at least one adverse event	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	4 (25.0%)
Total number of events	2	1	0	2	5
Fatigue	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Non-cardiac chest pain	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Oedema peripheral	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Eye disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (18.8%)
Total number of events	2	1	1	0	4
Vision blurred	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (12.5%)
Photophobia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	3 (18.8%)
Total number of events	2	0	3	0	5
Muscular weakness	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Pain in extremity	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	2 (12.5%)
Arthralgia	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)

Percentages of subjects are calculated based on the number of subjects in each assigned dose level. Subjects with more than one adverse event within a particular system organ class and preferred term are counted once for that system organ class and preferred term.
Columns with no events are omitted from the table.
[a] Coded using MedDRA Version 19.0.

Treatment-Emergent Adverse Events Related to Entrectinib by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: C040778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Phase 1 Dose Escalation (Part A) (N=16)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term [a]	Entrectinib Assigned Dose Level (mg/m2/day) 250 (N=3)	400 (N=3)	550 (N=7)	750 (N=3)	Overall (N=16)
Skin and subcutaneous tissue disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	3 (18.8%)
Total number of events	1	1	1	0	3
Hyperhidrosis	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Pain of skin	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)
Pruritus	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Infections and infestations					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (28.6%)	0	2 (12.5%)
Total number of events	0	0	2	0	2
Molluscum contagiosum	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Urinary tract infection	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Renal and urinary disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Total number of events	0	0	5	5	10
Urinary incontinence	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)
Dysuria	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Micturition urgency	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Pollakiuria	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Cardiac disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Total number of events	2	0	0	0	2
Sinus tachycardia	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
Injury, poisoning and procedural complications					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Total number of events	0	0	1	0	1
Fibula fracture	0	0	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
Psychiatric disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Total number of events	0	0	0	1	1
Staring	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Vascular disorders					
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)
Total number of events	0	0	0	2	2
Hypotension	0	0	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)

Percentages of subjects are calculated based on the number of subjects in each assigned dose level. Subjects with more than one adverse event within a particular system organ class and preferred term are counted once for that system organ class and preferred term.
Columns with no events are omitted from the table.
[a] Coded using MedDRA Version 19.0.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30226/s40778a/t_ae.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30226/s40778a/reports/t_ae_REL_SE.out
30AUG2018 1:06

[5.3.5.2-4 t_ae_REL_SE 再掲]