Table of Contents

1 医薬品への曝露 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 7
1.1.2 安全性の評価方法 12
1.2 全般的な曝露状況 12
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 14
1.3.1 人口統計学的特性 14
1.3.2 ベースラインの疾患特性 17
1.3.3 前治療歴 19
2 有害事象 22
2.1 有害事象の解析 22
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 23
2.1.2 死亡 26
2.1.3 その他の重篤な有害事象 28
2.1.4 その他の重要な有害事象 30
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 33
2.2 個別有害事象の文章による説明 40
3 臨床検査値の評価 41
3.1 血液学的検査及び凝固検査 41
3.2 血液生化学的検査 42
3.2.1 肝機能検査値異常 44
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 44
4.1 バイタルサイン 44
4.2 身体的所見 44
4.3 安全性に関連する他の観察項目 44
4.3.1 心電図 44
4.3.2 左室駆出率 45
4.3.3 ECOG パフォーマンスステータス 45
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 46
5.1 内因性要因・外因性要因 46
5.1.1 内因性要因 46
5.1.2 外因性要因 48
5.2 日本人部分集団 50
5.2.1 日本人 Lead-In コホートにおける忍容性 50
5.2.2 第 2 相パートにおける日本人集団の安全性 50
5.3 薬物相互作用 55
5.4 妊娠及び授乳時の使用 55

5.4.1 妊娠 55
5.4.2 授乳婦 56
5.5 過量投与 56
5.6 薬物乱用 56
5.7 離脱症状及び反跳現象 56
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 56
6 市販後データ 56
7 付録 57
8 参考文献 83

List Of Tables

Table 1.1.1-1: Repotrectinib の安全性評価に用いた臨床試験一覧 8
Table 1.2-1: 曝露状況＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 13
Table 1.3.1-1: 人口統計学的特性＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 15
Table 1.3.2-1: ベースラインの疾患特性＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート） - Full Analysis Set -＞ 17
Table 1.3.3-1: 前治療歴の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 20
Table 2.1-1: 安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 22
Table 2.1.1.1-1: 全体集団の 10%以上の被験者で報告された TEAE ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 24
Table 2.1.1.2-1: 全体集団の 2%以上の被験者で報告された Grade 3 以上の TEAE ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 25
Table 2.1.2-1: 死亡に至った TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート） - Full Analysis Set -＞ 27
Table 2.1.3-1: 全体集団の 2 例以上の被験者で報告された重篤な TEAE ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）－Full Analysis Set－＞ 28
Table 2.1.4.1-1: 投与中止に至った TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート） - Full Analysis Set -＞ 30
Table 2.1.4.2-1: 全体集団の 2%以上の被験者で報告された休薬又は減量に至った TEAE ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 32
Table 2.1.5.1-1: 特に注目すべき有害事象の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 34
Table 2.1.5.1-2: 全体集団において PT 別で 4 例以上の被験者で報告された特に注目すべき有害事象＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 37
Table 2.1.5.1-3: 医学的概念別の特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日） ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 39
Table 3.1-1: 血液学的検査及び凝固検査の結果：ベースライン後に Grade 3 以上に悪化 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 42

Table 3.2-1: 血液生化学検査の結果：ベースライン後に Grade 3 以上に悪化 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 43

Table 4.3.1-1: QTcF 間隔（中央判定）の臨床的に注目すべき変化 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 45

Table 5.1.1-1: 全体集団（416 例）におけるサブグループ別（年齢グループ別、性別）の TEAE の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 47

Table 5.1.1-2: 全体集団（416 例）におけるサブグループ別（人種別、脳転移の有無別）の TEAE の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 48

Table 5.1.2-1: 全体集団（416 例）における地域別の TEAE の概要 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 49

Table 5.2.2.2-1: 日本人被験者の安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）－Full Analysis Set - Japan Subset－＞ 51

Table 5.2.2.2-2: 日本人被験者全体で 2 例以上に報告された TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）－Full Analysis Set - Japan Subset－＞ 52

Table 5.2.2.2-3: 日本人被験者で報告された Grade 3 以上の TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）－Full Analysis Set - Japan Subset－＞ 54

Table 7-1: 特に注目すべき有害事象の定義 57

Table 7-2: Grade 3 以上の TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート） - Full Analysis Set -＞ 59

Table 7-3: 重篤な TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 66

Table 7-4: 休薬又は減量に至った TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 71

Table 7-5: 特に注目すべき有害事象＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート） - Full Analysis Set -＞ 78

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	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 infinity	投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定
BID	twice a day	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
C_{max}	maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome p450 enzyme	チトクローム P450 酵素
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
HLT	high level term	高位用語
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
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キナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態

略号	英語	日本語
PT	preferred term	基本語
QD	once a day	1 日 1 回
QT	ECG interval measured from the onset of the QRS complex to the end of the T wave	QRS 群の発現から T 波終了までの心電図間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia の方法で補正した QT 間隔
ROS1	receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene	ROS1 遺伝子によりコードされる受容体型チロシンキナーゼ
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相試験の推奨用量
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TRAE	treatment-related adverse event	治験薬と関連のある有害事象
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を有する成人患者の治療における Repotrectinib（BMS-986472 又は TPX-0005）の安全性データを示す。Repotrectinib の安全性は、国際共同第 1/2 相試験である TPX-0005-01 試験（TRIDENT-1 試験）の第 2 相パートの成績を中心に評価した。

TRIDENT-1 試験は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者における Repotrectinib の安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を評価する、非盲検、多施設共同、反復投与試験である。本試験は第 1 相（用量漸増）と第 2 相の 2 つのパートで構成され、第 2 相パートでは ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者を対象として、第 1 相パートで決定した RP2D を投与したときの有効性及び安全性プロファイルを評価した。

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

Repotrectinib の安全性は、主に国際共同第 1/2 相試験である TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの成績（データカットオフ日：2022 年 12 月 19 日）に基づいて評価した。TRIDENT-1 試験の第 2 相パートには、RP2D が投与された ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 104 例の合計 416 例が含まれるが、本申請の適応である ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団での結果を中心に評価した。

さらに、より大きな集団として、TRIDENT-1 試験の第 1 相パート（ミダゾラムとの DDI サブスタディを含む）と第 2 相パートの統合データでの安全性の成績を M5.3.5.3-2 に添付した。この統合データには、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者で 1 回以上 Repotrectinib の投与を受けた合計 519 例が含まれる。

Repotrectinib の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を Table 1.1.1-1 に示す。

TRIDENT-1 試験の第 1 相パートにおける安全性及び健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験における安全性については、M2.7.6 及び各試験の CSR を参照のこと。

Table 1.1.1-1: Repotrectinib の安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号（試験名）	試験の相	試験デザイン	対象集団	用法・用量	被験者数
TPX-0005-01 (TRIDENT-1) 第 1 相パート M5.3.5.2-1 M5.3.5.2-2 第 2 相パート M5.3.5.2-3 M5.3.5.2-4	第 1a 相	非盲検、用量漸増（3 + 3 デザイン）、PK、有効性及び安全性試験	18 歳以上の ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌患者	40 mg QD～200 mg BID 28 日サイクル 空腹時投与	44 例
	第 1b 相	非盲検、食事の影響、PK、有効性及び安全性試験		40 mg QD～160 mg QD 28 日サイクル 高脂肪、高カロリー食摂取後に単回投与	28 例
	第 1c 相	非盲検、用量漸増（3 + 3 デザイン）、食後投与、PK、有効性及び安全性試験		120 mg QD～160 mg QD 28 日サイクル 食後投与	21 例
	ミダゾラムとの DDI サブスタディ	非盲検、ミダゾラムとの DDI サブスタディ		160 mg QD/BID 28 日サイクル	10 例
	第 2 相	非盲検、複数コホート、国際共同試験	12 歳以上[a]の、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌患者 EXP-1：ROS1-TKI 治療歴のない ROS1+ NSCLC 患者 EXP-2：1 種類の ROS1-TKI による治療歴及び 1 種類の白金製剤ベース化学療法の治療歴のある ROS1+ NSCLC 患者	160 mg QD/BID[b] 28 日サイクル	416 例（日本人 15 例を含む）

試験番号 （試験名）	試験の相	試験デザイン	対象集団	用法・用量	被験者数
TPX-0005-01 (TRIDENT-1) 続き			EXP-3：2 種類の ROS1-TKI による治療歴があり、化学療法又は免疫療法の治療歴がない ROS1+ NSCLC 患者 EXP-4：1 種類の ROS1-TKI による治療歴があり、化学療法又は免疫療法の治療歴がない ROS1+ NSCLC 患者 EXP-5：TRK-TKI 治療歴のない NTRK+固形癌患者 EXP-6：TRK-TKI による治療歴のある NTRK+固形癌患者 （上記の他、ROS1+ NSCLC 患者のうち、治験実施計画書の改訂に伴い、EXP-3 の定義を満たさなくなった被験者を「EXP-other」とした）		
臨床薬理試験					
TPX-0005-09 M5.3.3.1-1	第 1 相	絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランスを評価し、Repotrectinib の吸収、分布、代謝及び排泄特性を明らかにする単施設、非盲検、2 期、固定順序、クロスオーバー試験： パート A：絶対的バイオアベイラビリティ試験 パート B：マスバランス試験	健康成人	パート A Repotrectinib 160 mg カプセルの単回投与と [^{14}C]-Repotrectinib を約 500 nCi 含有する 100 µg 静注液の単回投与 パート B [^{14}C]-Repotrectinib を約 100 µCi 含有する経口懸濁液 Repotrectinib 160 mg の単回投与	7 例

試験番号 （試験名）	試験の相	試験デザイン	対象集団	用法・用量	被験者数
TPX-0005-10 M5.3.3.4-1	第 1 相	Repotrectinib を単回投与したときの PK に対するイトラコナゾール及びリファンピシンの DDI を評価する 2 パート、非盲検、固定順序 DDI 試験	健康成人	パート 1 第 1 期：Repotrectinib 80 mg カプセル単回投与 第 2 期：イトラコナゾール反復投与後、Repotrectinib 80 mg カプセル単回投与 パート 2 第 1 期：Repotrectinib 160 mg カプセル単回投与 第 2 期：リファンピシン反復投与後、Repotrectinib 160 mg カプセル単回投与	30 例
TPX-0005-11 M5.3.3.4-2	第 1 相	Repotrectinib を単回投与したときの PK に対する高脂肪、高カロリー食の影響を検討する非盲検、無作為化、2 期、2 投与クロスオーバー試験	健康成人	投与 A 空腹条件下で Repotrectinib 160 mg（40 mg カプセル× 4）単回投与 投与 B 高脂肪、高カロリー食摂取後に Repotrectinib 160 mg（40 mg カプセル× 4）単回投与	14 例

試験番号（試験名）	試験の相	試験デザイン	対象集団	用法・用量	被験者数
TPX-0005-14 M5.3.1.2-1	第 1 相	Generation 2 製剤と Generation 1 製剤（臨床用製剤）の生物学的同等性及び Generation 2 製剤を単回投与したときの PK に対する高脂肪、高カロリー食の影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、4 投与クロスオーバー試験	健康成人	投与 A（BE の基準） Repotrectinib の臨床用製剤（Generation 1 製剤）160 mg（40 mg カプセル× 4）を空腹時単回投与 投与 B（BE 試験、食事の影響の基準） Repotrectinib の Generation 2 製剤 160 mg（160 mg カプセル × 1）を空腹時単回投与 投与期 C（食事の影響の評価） 高脂肪、高カロリー食摂取後に Repotrectinib の Generation 2 製剤 160 mg（160 mg カプセル × 1）を単回投与 投与 D（食事の影響の評価） 低脂肪、低カロリー食摂取後に Repotrectinib の Generation 2 製剤 160 mg（160 mg カプセル × 1）を単回投与	36 例

Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase, BID = twice a day, DDI = drug-drug interaction, EXP = expansion cohort, NSCLC = non-small cell lung cancer, NTRK = neurotrophic receptor kinase, PK = pharmacokinetics, QD = once a day, ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene, TKI = tyrosine kinase inhibitor

a 12 歳以上 18 歳未満の被験者の組み入れは米国の施設のみ。その他の国又は地域では 18 歳以上又は規制要件により 20 歳以上。

b 最初の 14 日間は 160 mg QD とし、被験者の安全性及び忍容性に基づき、160 mg QD 投与中に特定の基準（Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象、管理不能の Geade 2 以上の浮動性めまい、運動失調、錯感覚、又は Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常のエビデンスがない）を満たしていれば、160 mg BID に増量可能とした。

1.1.2 安全性の評価方法

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける安全性は、重篤な TEAE を含む有害事象のモニタリング及び記録、治験実施計画書で規定した臨床検査及びバイタルサインの測定、並びに安全性評価に重要と考えられる治験実施計画書で規定したその他の検査により評価した。

有害事象は、NCI の CTCAE ver. 4.03 に従って Grade 分類し、MedDRA version 25.0 を用いて PT 及び SOC にコード化した。

有害事象の報告期間中に（治験薬の投与開始後から治験薬の最終投与 28 日後までに）報告された全ての有害事象を TEAE とした。

AESI は、複数の PT で構成される医学的概念（類似した臨床症状）で分類し、対象患者集団における臨床的関連性を判断するために評価した。AESI の選択は、非臨床データで認められた毒性、臨床データで報告された高頻度、重度、かつ、重篤な有害事象、TRK 阻害に関連する潜在的な神経学的作用、並びに ROS1 及び NTRK 融合遺伝子陽性の腫瘍に対する薬剤と同じクラスに属する他の TKI で報告されている有害事象などを考慮し、多面的に行った。

AESI の定義（各 AESI の医学的概念に含まれる MedDRA 用語）を Table 7-1 に示す。「*運動失調*」、「*味覚異常*」、「*錯感覚*」及び「*末梢性感覚ニューロパチー*」については、医学的概念の検索用語に HLT 及び PT を用いた。これら以外の医学的概念については、PT のみを用いた。

Repotrectinib は、トロポミオシン受容体キナーゼである TRKA、TRKB 及び TRKC を阻害することが、*in vitro* 及び *in vivo* で示されている。TRK は感覚ニューロンの発生と分化において重要な役割を果たすことが知られており、TRK 阻害に起因する有害事象は、固有感覚の低下及び小脳機能障害と関連している[1]。「*めまい*」、「*味覚異常*」、「*錯感覚*」、「*末梢性感覚ニューロパチー*」、「*運動失調*」などの神経系障害は特に注目すべき事象である。

その他の特に注目すべき事象として、「*認知障害*」、「*気分障害*」、「*睡眠障害*」、「*筋力低下*」、「*肝酵素上昇*」、「*肺臓炎*」、「*QT 延長*」、「*骨格骨折*」及び「*視覚障害*」については、上述の医学的概念に基づいて検討し、Repotrectinib が投与された患者における臨床的関連性を評価した。

臨床検査値に関連する有害事象は、CTCAE ver. 4.03 に従って Grade 分類した。

1.2 全般的な曝露状況

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける曝露状況を Table 1.2-1 に示す。
データカットオフ時点で、第 2 相パートにおいて ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例が Repotrectinib の投与を少なくとも 1 回受けた。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団での投与期間の中央値（範囲）は 5.62 ヵ月（0.3～36.5 ヵ月）であった。また、第 2 相パート全体では合計で 416 例が Repotrectinib の投与を少なくとも 1 回受け、全体集団での投与期間の中央値（範囲）は 5.62 ヵ月（0.1～36.5 ヵ月）であった。

Table 1.2-1: 曝露状況＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Treatment Duration (months) [a]			
n	312	104	416
Mean	9.08	8.32	8.89
Standard Deviation	8.482	7.186	8.176
Median	5.62	5.73	5.62
Min, Max	0.3, 36.5	0.1, 30.1	0.1, 36.5
Dose Increase to 160 mg BID per Protocol, n (%)			
Yes	271 (86.9)	85 (81.7)	356 (85.6)
No	40 (12.8)	17 (16.3)	57 (13.7)
N/A	1 (0.3)	2 (1.9)	3 (0.7)
Subjects Treated by Cycle [b], n (%)			
> 6	159 (51.0)	52 (50.0)	211 (50.7)
> 12	98 (31.4)	32 (30.8)	130 (31.3)
> 15	76 (24.4)	22 (21.2)	98 (23.6)
> 18	63 (20.2)	15 (14.4)	78 (18.8)
Subjects Treated by Month [b], n (%)			
> 6	150 (48.1)	51 (49.0)	201 (48.3)
> 12	92 (29.5)	28 (26.9)	120 (28.8)
> 15	70 (22.4)	19 (18.3)	89 (21.4)
> 18	49 (15.7)	14 (13.5)	63 (15.1)
Number of Treatment Cycles [c]			
n	312	104	416
Mean	10.3	9.6	10.1
Standard Deviation	9.22	7.83	8.89
Median	7.0	6.5	7.0
Min, Max	1, 40	1, 33	1, 40
Cumulative Dose on Study (mg)			
n	312	104	416
Mean	67982.9	57531.2	65370.0
Standard Deviation	69169.18	53500.58	65698.83
Median	43000.0	40080.0	41880.0
Min, Max	480, 329600	160, 225280	160, 329600

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Average Dose Intensity (mg/day) [d]			
n	312	104	416
Mean	239.43	226.45	236.19
Standard Deviation	71.859	74.990	72.781
Median	265.10	244.82	255.38
Min, Max	32.0, 317.8	29.1, 315.7	29.1, 317.8
Relative Dose Intensity (%) [e]			
n	312	104	416
Mean	80.95	76.79	79.91
Standard Deviation	22.989	25.060	23.562
Median	93.41	84.13	91.94
Min, Max	18.5, 103.4	13.3, 101.1	13.3, 103.4

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.

a Treatment duration (months) for repotrectinib is calculated as (date of last dose - date of first dose)/ 30.4375. For subjects who are still on drug as of the data cut-off date, the data cut-off date is used.
b A subject is considered to have been treated during a cycle if they have been administered at least one dose within the specified cycle.
c Number of cycles is the duration of treatment divided by the length of a cycle (28 days) and then increased to the next integer.
d Average Dose Intensity (mg/day) is defined as cumulative dose on study (in mg) divided by the number of days on treatment from first dose through last dose.
e Relative Dose Intensity (%) is defined as [cumulative dose on study (in mg) divided by expected cumulative dose on study] x 100 where expected cumulative dose is defined as the starting dose times number of days on treatment. The expected cumulative dose is adjusted for subjects who received a lead-in dose and for subjects starting at BID dosing who are required to take study drug QD on the first day.

Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.2.1

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

1.3.1 人口統計学的特性

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける人口統計学的特性を Table 1.3.1-1 に示す。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられ、Repotrectinib の投与を受けた ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の平均年齢は 55.16 歳（範囲：27～93 歳）であり、65 歳未満の患者の割合は 78.2%であった。また、性別では女性の割合が高く（62.2%）、約半数がアジア人であった。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の人口統計学的特性は、全体集団とおおむね一致していた。

Table 1.3.1-1: 人口統計学的特性＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Age (years) [a]			
n	312	104	416
Mean	55.16	56.29	55.44
Standard Deviation	12.281	15.487	13.145
Median	56.00	59.00	57.00
Min, Max	27.0, 93.0	18.0, 84.0	18.0, 93.0
Age Group, n (%)			
≥12 to <18	0	0	0
≥18 to <65	244 (78.2)	66 (63.5)	310 (74.5)
≥65 to <75	51 (16.3)	29 (27.9)	80 (19.2)
≥75	17 (5.4)	9 (8.7)	26 (6.3)
Sex, n (%)			
Female	194 (62.2)	51 (49.0)	245 (58.9)
Male	118 (37.8)	53 (51.0)	171 (41.1)
Race, n (%)			
American Indian or Alaskan Native	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Asian	157 (50.3)	41 (39.4)	198 (47.6)
Black or African American	9 (2.9)	3 (2.9)	12 (2.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.6)	0	2 (0.5)
White	129 (41.3)	46 (44.2)	175 (42.1)
Multi-Racial	0	0	0
Not Reported or Unknown	14 (4.5)	14 (13.5)	28 (6.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	10 (3.2)	2 (1.9)	12 (2.9)
Not Hispanic or Latino	296 (94.9)	95 (91.3)	391 (94.0)
Not Reported or Unknown	6 (1.9)	7 (6.7)	13 (3.1)
Region			
US	67 (21.5)	23 (22.1)	90 (21.6)
Asia	132 (42.3)	35 (33.7)	167 (40.1)
Europe	87 (27.9)	40 (38.5)	127 (30.5)
Other	26 (8.3)	6 (5.8)	32 (7.7)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)			
0 - Fully Active	110 (35.3)	39 (37.5)	149 (35.8)
1 - Restricted in Physically Strenuous Activity	201 (64.4)	65 (62.5)	266 (63.9)
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Smoking Status			
Never	210 (67.3)	59 (56.7)	269 (64.7)
Former	97 (31.1)	39 (37.5)	136 (32.7)
Current	5 (1.6)	6 (5.8)	11 (2.6)
Height (cm)			
n	308	104	412
Mean	165.88	168.03	166.42
Standard Deviation	9.543	9.032	9.452
Median	165.00	168.00	165.85
Min, Max	149.0, 192.0	144.0, 188.5	144.0, 192.0
Baseline Weight (kg)			
n	312	104	416
Mean	69.22	71.56	69.80
Standard Deviation	16.858	16.759	16.843
Median	66.00	70.00	66.95
Min, Max	39.5, 140.2	42.0, 116.3	39.5, 140.2
Baseline Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)			
n	308	104	412
Mean	25.04	25.17	25.07
Standard Deviation	4.934	4.676	4.865
Median	23.91	24.63	24.10
Min, Max	17.0, 45.8	16.4, 38.2	16.4, 45.8

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. A baseline value is the last non-missing assessment prior to initial administration of study treatment. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.

a Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date. ECOG Performance Status (0 = Fully Active to 5 = Dead) is assessed for subjects ≥18 years.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.3.1

1.3.2 ベースラインの疾患特性

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおけるベースラインの疾患特性を Table 1.3.2-1 に示す。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられ、Repotrectinib の投与を受けた ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 97 例（31.1%）では BICR 評価で脳転移が認められた。また、組入れ時の病期は 294 例（94.2%）が Stage IV であった。

Table 1.3.2-1: ベースラインの疾患特性＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Tumor Type, n (%)			
NSCLC	312 (100)	40 (38.5)	352 (84.6)
Salivary Gland Cancer	0	16 (15.4)	16 (3.8)
Thyroid Cancer	0	11 (10.6)	11 (2.6)
Sarcoma, Soft Tissue	0	10 (9.6)	10 (2.4)
Colorectal Cancer	0	5 (4.8)	5 (1.2)
Breast Cancer	0	3 (2.9)	3 (0.7)
Neuroendocrine Tumor	0	3 (2.9)	3 (0.7)
Pancreatic Cancer	0	3 (2.9)	3 (0.7)
Peripheral Nerve Sheath Tumor	0	3 (2.9)	3 (0.7)
Cholangiocarcinoma	0	2 (1.9)	2 (0.5)
Glioblastoma	0	2 (1.9)	2 (0.5)
Esophageal Cancer	0	1 (1.0)	1 (0.2)
GIST	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Head and Neck Cancer	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Mucoepidermoid Carcinoma	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Prostate Cancer	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Unknown Primary Cancer	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Histological Classification, n (%)			
Adenocarcinoma	300 (96.2)	57 (54.8)	357 (85.8)
Squamous	4 (1.3)	3 (2.9)	7 (1.7)
Papillary Thyroid Carcinoma	0	6 (5.8)	6 (1.4)
Secretory Carcinoma	0	6 (5.8)	6 (1.4)
Sarcoma	0	5 (4.8)	5 (1.2)
Adenosquamous Carcinoma	4 (1.3)	0	4 (1.0)
Neuroendocrine	0	4 (3.8)	4 (1.0)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Spindle Cell Sarcoma	0	4 (3.8)	4 (1.0)
Carcinoma	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
Fibrosarcoma	0	2 (1.9)	2 (0.5)
Glioblastoma	0	2 (1.9)	2 (0.5)
Unknown	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
Acinic Cell Carcinoma	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Atypical Carcinoid	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Cholangiosarcoma	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Endometrial Stromal Sarcoma	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Epitheloid	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Follicular Carcinoma	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Histiocytic Sarcoma	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Insular Carcinoma	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Large Cell Carcinoma	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Malignant Peripheral Nerve Sheath Neoplasm	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Mucoepidermal Carcinoma	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Non-Squamous	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Papillary Thyroid Carcinoma	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Prostate Mesencymal Tumor	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Schwannoma	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Brain Metastasis by BICR, n (%)			
Yes	97 (31.1)	21 (20.2)	118 (28.4)
No	187 (59.9)	79 (76.0)	266 (63.9)
Not Evaluated by BICR	28 (9.0)	4 (3.8)	32 (7.7)
Brain Metastasis per Investigator, n (%)			
Yes	119 (38.1)	21 (20.2)	140 (33.7)
No	193 (61.9)	83 (79.8)	276 (66.3)
Time since Diagnosis (years) [a]			
n	312	104	416
Mean	2.005	5.042	2.764
Standard Deviation	2.7998	7.2993	4.5641
Median	1.172	2.882	1.421
Min, Max	0.00, 26.50	0.03, 42.47	0.00, 42.47

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Stage at Diagnosis, n (%)			
I	11 (3.5)	5 (4.8)	16 (3.8)
II	13 (4.2)	11 (10.6)	24 (5.8)
III	27 (8.7)	19 (18.3)	46 (11.1)
IIIb	18 (5.8)	5 (4.8)	23 (5.5)
IV	241 (77.2)	57 (54.8)	298 (71.6)
Missing	2 (0.6)	7 (6.7)	9 (2.2)
Stage at Study Entry, n (%)			
III	7 (2.2)	4 (3.8)	11 (2.6)
IIIb	11 (3.5)	1 (1.0)	12 (2.9)
IV	294 (94.2)	98 (94.2)	392 (94.2)
Missing	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Resistance Mutation, n (%)			
Solvent Front	35 (11.2)	26 (25.0)	61 (14.7)
Gatekeeper	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
Other	8 (2.6)	2 (1.9)	10 (2.4)
Mutation Negative	232 (74.4)	61 (58.7)	293 (70.4)
Mutation Status Unknown [b]	37 (11.9)	15 (14.4)	52 (12.5)

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. The following resistance mutation groups are not mutually exclusive: Solvent front, gatekeeper, and other.

a Time since diagnosis in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the diagnosis date. Partial dates were imputed.

b Mutation Status Unknown includes no sample, QC failure, invalid sample/assay type (i.e. tested before the initial TKI).

Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.4.1

1.3.3 前治療歴

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける前治療歴の概要を Table 1.3.3-1 に示す。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられ、Repotrectinib の投与を受けた ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 82 例（26.3%）は全身投与の抗がん剤による前治療歴がなかった。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団での前治療レジメン数の中央値は 1 レジメン（範囲：0～3 レジメン）であり、205 例（65.7%）は TKI による前治療を受けていた。

Table 1.3.3-1: 前治療歴の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set ->

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Number of Lines Prior Systemic Therapy, n (%)			
Median (Min, Max)	1.0 (0, 3)	2.0 (0, 5)	1.0 (0, 5)
0	82 (26.3)	15 (14.4)	97 (23.3)
1	127 (40.7)	31 (29.8)	158 (38.0)
2	84 (26.9)	32 (30.8)	116 (27.9)
≥3	19 (6.1)	26 (25.0)	45 (10.8)
Type of Prior Systemic Therapy, n (%)			
TKI	205 (65.7)	61 (58.7)	266 (63.9)
Chemotherapy	89 (28.5)	61 (58.7)	150 (36.1)
Immunotherapy	1 (0.3)	10 (9.6)	11 (2.6)
Other Targeted Therapy	13 (4.2)	23 (22.1)	36 (8.7)
Number of Lines Prior TKI Therapy, n (%)			
Median (Min, Max)	1.0 (0, 2)	1.0 (0, 2)	1.0 (0, 2)
0	107 (34.3)	43 (41.3)	150 (36.1)
1	148 (47.4)	50 (48.1)	198 (47.6)
2	57 (18.3)	11 (10.6)	68 (16.3)
≥3	0	0	0
Number of Lines Prior Chemotherapy, n (%)			
Median (Min, Max)	0.0 (0, 1)	1.0 (0, 4)	0.0 (0, 4)
0	223 (71.5)	43 (41.3)	266 (63.9)
1	89 (28.5)	42 (40.4)	131 (31.5)
2	0	16 (15.4)	16 (3.8)
≥3	0	3 (2.9)	3 (0.7)
Number of Lines Prior Immunotherapy, n (%)			
Median (Min, Max)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)
0	311 (99.7)	94 (90.4)	405 (97.4)
1	1 (0.3)	10 (9.6)	11 (2.6)
2	0	0	0
≥3	0	0	0

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Prior Intervention on CNS Lesions Within 60 Days Prior to Starting Treatment			
Yes	20 (6.4)	4 (3.8)	24 (5.8)
No	292 (93.6)	100 (96.2)	392 (94.2)
Subjects with Prior, n (%)			
Surgery	75 (24.0)	62 (59.6)	137 (32.9)
Radiotherapy	113 (36.2)	51 (49.0)	164 (39.4)
Platinum-Based Chemotherapy	90 (28.8)	39 (37.5)	129 (31.0)
Most Recent Prior Systemic Therapy, n (%)			
Type			
TKI	181 (58.0)	55 (52.9)	236 (56.7)
Chemotherapy	48 (15.4)	25 (24.0)	73 (17.5)
Immunotherapy	1 (0.3)	4 (3.8)	5 (1.2)
Other Targeted Therapy	10 (3.2)	9 (8.7)	19 (4.6)
Best Response, n (%)			
CR	7 (2.2)	2 (1.9)	9 (2.2)
PR	94 (30.1)	39 (37.5)	133 (32.0)
SD	76 (24.4)	26 (25.0)	102 (24.5)
PD	36 (11.5)	16 (15.4)	52 (12.5)
Prior Therapy no Best Response	17 (5.4)	6 (5.8)	23 (5.5)
Without Prior Therapy	82 (26.3)	15 (14.4)	97 (23.3)
Reason Therapy Ended, n (%)			
Completed Planned Treatment Course	10 (3.2)	7 (6.7)	17 (4.1)
Progressive Disease	195 (62.5)	68 (65.4)	263 (63.2)
Adverse Event	14 (4.5)	5 (4.8)	19 (4.6)
Other	9 (2.9)	6 (5.8)	15 (3.6)
Unknown	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Subjects may be counted in more than one row for most recent type of prior systemic therapy.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.5.1

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける安全性の概要を Table 2.1-1 に示す。

第 2 相パートにおいて、Repotrectinib の投与を受けた ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 310 例（99.4%）に TEAE が認められ、299 例（95.8%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 21 例（6.7%）に認められ、治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は 11 例（3.5%）に認められた。TEAE により治験薬の用量調節（減量又は休薬）が必要となった被験者は 171 例（54.8%）であった。また、重篤な TEAE は 99 例（31.7%）に認められ、治験薬と関連のある重篤な TEAE は 24 例（7.7%）に認められた。Grade 3 以上の TEAE は 150 例（48.1%）に認められ、治験薬と関連のある Grade 3 以上の TEAE は 85 例（27.2%）に認められた。死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は 12 例（3.8%）で報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

TEAE、Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った TEAE など、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団で認められた安全性プロファイルは、全体集団と比較して明らかな違いは認められなかった。

Table 2.1-1: 安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Subjects with TEAE, n (%)			
All Subjects with TEAEs	310 (99.4)	102 (98.1)	412 (99.0)
Leading to Discontinuation of Study Drug	21 (6.7)	8 (7.7)	29 (7.0)
Leading to Dose Modifications	171 (54.8)	63 (60.6)	234 (56.3)
Leading to Dose Reduction	109 (34.9)	50 (48.1)	159 (38.2)
Leading to Drug Interruption	153 (49.0)	54 (51.9)	207 (49.8)
SAEs [a]	99 (31.7)	41 (39.4)	140 (33.7)
Grade ≥ 3 TEAEs	150 (48.1)	59 (56.7)	209 (50.2)
Fatal TEAEs	12 (3.8)	6 (5.8)	18 (4.3)
Subjects with TRAEs, n (%)			
All Subjects with TRAEs	299 (95.8)	101 (97.1)	400 (96.2)
Leading to Discontinuation of Study Drug	11 (3.5)	3 (2.9)	14 (3.4)
Leading to Dose Modifications	127 (40.7)	54 (51.9)	181 (43.5)
Leading to Dose Reduction	97 (31.1)	48 (46.2)	145 (34.9)
Leading to Drug Interruption	105 (33.7)	42 (40.4)	147 (35.3)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Treatment-Related SAEs [a]	24 (7.7)	14 (13.5)	38 (9.1)
Grade ≥ 3 TRAEs	85 (27.2)	36 (34.6)	121 (29.1)
Fatal TRAEs	0	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event, TRAE = Treatment-Related Adverse Event, SAE = Serious Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. A subject is counted once for each type of event reported. For maximum grade, a subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type. Leading to Dose Modification includes adverse events that led to dose reduction or drug interruption.

a SAEs are TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.1.1

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 試験治療下で発現した有害事象

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、全体集団の 10%以上の被験者で報告された TEAE を Table 2.1.1.1-1 に示す。

TEAE は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 310 例（99.4%）に認められた。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の 20%以上の被験者で発現した TEAE は、浮動性めまい（62.2%）、味覚不全（51.0%）、貧血（37.5%）、便秘（36.9%）、錯感覚（34.3%）、呼吸困難（26.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（26.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（22.8%）、筋力低下（22.1%）及び運動失調（20.8%）であった。

全体集団では、416 例中 412 例（99.0%）に TEAE が認められた。全体集団の 20%以上の被験者で発現した TEAE は、浮動性めまい（62.5%）、味覚不全（52.6%）、貧血及び便秘（各 38.2%）、錯感覚（34.1%）、呼吸困難（26.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（23.8%）、疲労（22.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（21.4%）、運動失調（21.2%）並びに、悪心（20.0%）であった。

Table 2.1.1.1-1: **全体集団の 10%以上の被験者で報告された TEAE**
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
浮動性めまい	194 (62.2)	66 (63.5)	260 (62.5)
味覚不全	159 (51.0)	60 (57.7)	219 (52.6)
貧血	117 (37.5)	42 (40.4)	159 (38.2)
便秘	115 (36.9)	44 (42.3)	159 (38.2)
錯感覚	107 (34.3)	35 (33.7)	142 (34.1)
呼吸困難	82 (26.3)	29 (27.9)	111 (26.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	81 (26.0)	18 (17.3)	99 (23.8)
疲労	62 (19.9)	31 (29.8)	93 (22.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	71 (22.8)	18 (17.3)	89 (21.4)
運動失調	65 (20.8)	23 (22.1)	88 (21.2)
悪心	56 (17.9)	27 (26.0)	83 (20.0)
筋力低下	69 (22.1)	13 (12.5)	82 (19.7)
頭痛	58 (18.6)	20 (19.2)	78 (18.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	54 (17.3)	21 (20.2)	75 (18.0)
体重増加	50 (16.0)	17 (16.3)	67 (16.1)
記憶障害	43 (13.8)	21 (20.2)	64 (15.4)
咳嗽	44 (14.1)	19 (18.3)	63 (15.1)
関節痛	47 (15.1)	12 (11.5)	59 (14.2)
下痢	39 (12.5)	20 (19.2)	59 (14.2)
神経痛	39 (12.5)	12 (11.5)	51 (12.3)
嘔吐	30 (9.6)	21 (20.2)	51 (12.3)
注意力障害	35 (11.2)	15 (14.4)	50 (12.0)
食欲減退	27 (8.7)	20 (19.2)	47 (11.3)
末梢性浮腫	31 (9.9)	15 (14.4)	46 (11.1)
筋肉痛	28 (9.0)	16 (15.4)	44 (10.6)

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last

dose of study drug are considered treatment emergent. If a subject reported one or more adverse event, subject is counted once at each level reported. Preferred terms are sorted in order of descending Total frequency.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.3.2

2.1.1.2 Grade 3 以上の有害事象

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、全体集団の 2%以上の被験者で報告された Grade 3 以上の TEAE を Table 2.1.1.2-1 に、報告された Grade 3 以上の全ての TEAE を Table 7-2 に示す。

Grade 3 以上の TEAE は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 150 例（48.1%）に認められた。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の 3%以上の被験者で発現した事象は、貧血（6.7%）、呼吸困難（5.4%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.8%）、肺炎（3.5%）及び体重増加（3.2%）であった。

全体集団では、416 例中 209 例（50.2%）に Grade 3 以上の TEAE が認められた。全体集団の 3%以上の被験者で発現した事象は、貧血（7.7%）、呼吸困難（5.5%）、肺炎（5.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.6%）及び失神（3.1%）であった。

Table 2.1.1.2-1: 全体集団の 2%以上の被験者で報告された Grade 3 以上の TEAE
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set ->

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
Subjects with at Least One TEAE with a Grade ≥ 3	150 (48.1)	59 (56.7)	209 (50.2)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (3.8)	3 (2.9)	15 (3.6)
体重増加	10 (3.2)	1 (1.0)	11 (2.6)
好中球数減少	9 (2.9)	1 (1.0)	10 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.6)	4 (3.8)	9 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	17 (5.4)	6 (5.8)	23 (5.5)
低酸素症	8 (2.6)	2 (1.9)	10 (2.4)
肺塞栓症	7 (2.2)	3 (2.9)	10 (2.4)
胸水	8 (2.6)	1 (1.0)	9 (2.2)
感染症および寄生虫症			
肺炎	11 (3.5)	10 (9.6)	21 (5.0)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
神経系障害			
失神	7 (2.2)	6 (5.8)	13 (3.1)
浮動性めまい	5 (1.6)	6 (5.8)	11 (2.6)
血液およびリンパ系障害			
貧血	21 (6.7)	11 (10.6)	32 (7.7)

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. If a subject reported one or more adverse event, subject is counted once at each level reported. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.4.1

2.1.2 死亡

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて報告された死亡に至った全ての TEAE を Table 2.1.2-1 に示す。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団では、死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は 312 例中 12 例（3.8%）で報告され、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団で複数例（2 例以上）に認められた死亡に至った TEAE は、死亡（3 例）、並びに、誤嚥性肺炎及び呼吸困難（各 2 例）であった。

また、その他の死亡は、いずれも治験責任医師により疾患進行に起因すると判断された（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Listing 16.2.1.3）。

全体集団では、死亡に至った TEAE は 416 例中 18 例（4.3%）で報告され、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。全体集団で複数例（2 例以上）に認められた死亡に至った TEAE は、死亡（3 例）、並びに、肺炎、誤嚥性肺炎、呼吸困難及び心停止（各 2 例）であった。

**Table 2.1.2-1: 死亡に至った TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）
- Full Analysis Set -＞**

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
Subjects with at Least One TEAE with a Fatal Outcome	12 (3.8)	6 (5.8)	18 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.3)	1 (1.0)	5 (1.2)
死亡	3 (1.0)	0	3 (0.7)
心突然死	0	1 (1.0)	1 (0.2)
突然死	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
肺炎	0	2 (1.9)	2 (0.5)
誤嚥性肺炎	2 (0.6)	0	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
呼吸困難	2 (0.6)	0	2 (0.5)
低酸素症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
呼吸不全	0	1 (1.0)	1 (0.2)
心臓障害	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
心停止	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
心不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.3)	0	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (1.0)	1 (0.2)
振戦	0	1 (1.0)	1 (0.2)

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.8.1

2.1.3 その他の重篤な有害事象

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、全体集団の 2 例以上の被験者で報告された重篤な TEAE を Table 2.1.3-1 に、報告された全ての重篤な TEAE を Table 7-3 に示す。

重篤な TEAE は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 99 例（31.7%）に認められた。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の 2%以上の被験者で発現した重篤な TEAE は、胸水及び肺炎（各 3.5%）、呼吸困難（2.6%）、低酸素症（2.2%）であった。重篤な TEAE の多くは原疾患に伴う症状と考えられ、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は 7.7%（24/312 例）であった（Table 2.1-1）。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団で 1%以上の被験者で発現した治験薬と関連のある重篤な TEAE は、肺臓炎（1.3%）及び心嚢液貯留（1.0%）であった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.3.1.9.6）。

全体集団では、416 例中 140 例（33.7%）に重篤な TEAE が認められた。全体集団の 2%以上の被験者で発現した重篤な TEAE は、肺炎（5.0%）、胸水（2.9%）及び呼吸困難（2.4%）であった。

Table 2.1.3-1: 全体集団の 2 例以上の被験者で報告された重篤な TEAE
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）－Full Analysis Set－＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
Subjects with at Least One SAE	99 (31.7)	41 (39.4)	140 (33.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
胸水	11 (3.5)	1 (1.0)	12 (2.9)
呼吸困難	8 (2.6)	2 (1.9)	10 (2.4)
低酸素症	7 (2.2)	1 (1.0)	8 (1.9)
肺臓炎	5 (1.6)	1 (1.0)	6 (1.4)
肺塞栓症	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
呼吸不全	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
喘息	2 (0.6)	0	2 (0.5)
感染症および寄生虫症			
肺炎	11 (3.5)	10 (9.6)	21 (5.0)
誤嚥性肺炎	3 (1.0)	0	3 (0.7)
敗血症	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	2 (1.9)	2 (0.5)
上気道感染	2 (0.6)	0	2 (0.5)
尿路感染	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
神経系障害			
失神	3 (1.0)	3 (2.9)	6 (1.4)
浮動性めまい	1 (0.3)	2 (1.9)	3 (0.7)
運動失調	2 (0.6)	0	2 (0.5)
脳梗塞	2 (0.6)	0	2 (0.5)
痙攣発作	2 (0.6)	0	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	3 (1.0)	3 (2.9)	6 (1.4)
死亡	3 (1.0)	0	3 (0.7)
無力症	2 (0.6)	0	2 (0.5)
心臓障害			
心嚢液貯留	4 (1.3)	0	4 (1.0)
心停止	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
胃腸障害			
腹痛	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害			
筋力低下	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
背部痛	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
血液およびリンパ系障害			
貧血	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
代謝および栄養障害			
低ナトリウム血症	3 (1.0)	0	3 (0.7)

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event, SAE = Serious Adverse Event
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted once at each level reported based on the maximum grade reported for each coded term. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes. SAEs are considered as TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.7.1

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて報告された投与中止に至った全ての TEAE を Table 2.1.4.1-1 に示す。

投与中止に至った TEAE は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 21 例（6.7%）に認められた。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団では、投与中止に至った TEAE として肺臓炎が 3 例（Grade 2 が 2 例、Grade 3 が 1 例）及び筋力低下が 3 例（Grade 2 が 2 例、Grade 3 が 1 例）で認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の投与中止に至った TEAE はいずれも 1 例又は 2 例での報告であった。また、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団で、治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE の発現割合は 3.5%（11/312 例）と低く（Table 2.1-1）、3 例以上で報告された治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、前述の肺臓炎及び筋力低下［各 3 例（1.0%）］であった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.3.1.9.5）。

全体集団では、416 例中 29 例（7.0%）に投与中止に至った TEAE が認められた。全体集団では、投与中止に至った TEAE として肺臓炎が 4 例（1.0%）及び筋力低下が 3 例（0.7%）で認められたが、その他の投与中止に至った TEAE はいずれも 1 例又は 2 例での報告であった。

Table 2.1.4.1-1: 投与中止に至った TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
Subjects with at Least One TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	21 (6.7)	8 (7.7)	29 (7.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (2.2)	3 (2.9)	10 (2.4)
肺臓炎	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
呼吸困難	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
低換気	1 (0.3)	0	1 (0.2)
低酸素症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胸水	1 (0.3)	0	1 (0.2)
呼吸不全	0	1 (1.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
死亡	2 (0.6)	0	2 (0.5)
疲労	0	1 (1.0)	1 (0.2)
心突然死	0	1 (1.0)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
神経系障害	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
平衡障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
意識レベルの低下	1 (0.3)	0	1 (0.2)
神経学的代償不全	0	1 (1.0)	1 (0.2)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心臓障害	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
心停止	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
心中隔肥大	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.0)	0	3 (0.7)
筋力低下	3 (1.0)	0	3 (0.7)
臨床検査	2 (0.6)	0	2 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.2)
好中球数減少	1 (0.3)	0	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
色覚異常	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
転倒	0	1 (1.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血管障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上大静脈症候群	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted once at each level reported based on the maximum grade reported for each coded term. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.

Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.5.1

2.1.4.2 休薬又は減量に至った有害事象

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、全体集団の 2%以上の被験者で報告された休薬又は減量に至った TEAE を Table 2.1.4.2-1 に、報告された休薬又は減量に至った全ての TEAE を Table 7-4 に示す。

休薬又は減量に至った TEAE は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 171 例（54.8%）に認められた。このうち、休薬に至った TEAE は 312 例中 153 例（49.0%）に、減量に至った TEAE は 312 例中 109 例（34.9%）に認められた（それぞれ休薬と減量の両方が報告された被験者を含む）。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の 5%以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った TEAE は、浮動性めまい（9.6%）、筋力低下（7.4%）、呼吸困難（6.4%）及び運動失調（5.8%）であった。また、治験薬と関連のある休薬又は減量に至った TEAE の発現割合は 40.7%（127/312 例）であった（Table 2.1-1）。

全体集団では、416 例中 234 例（56.3%）に休薬又は減量に至った TEAE が認められた。このうち、休薬に至った TEAE は 416 例中 207 例（49.8%）に、減量に至った TEAE は 416 例中 159 例（38.2%）に認められた（それぞれ休薬と減量の両方が報告された被験者を含む）。全体集団の 5%以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った TEAE は、浮動性めまい（12.7%）、筋力低下（6.7%）、運動失調（6.3%）及び呼吸困難（5.3%）であった。

Table 2.1.4.2-1: 全体集団の 2%以上の被験者で報告された休薬又は減量に至った TEAE
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
Subjects with at Least One TEAE Leading to Dose Modifications	171 (54.8)	63 (60.6)	234 (56.3)
神経系障害	63 (20.2)	38 (36.5)	101 (24.3)
浮動性めまい	30 (9.6)	23 (22.1)	53 (12.7)
運動失調	18 (5.8)	8 (7.7)	26 (6.3)
錯感覚	6 (1.9)	4 (3.8)	10 (2.4)
臨床検査	35 (11.2)	13 (12.5)	48 (11.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (4.5)	3 (2.9)	17 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.2)	3 (2.9)	10 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40 (12.8)	8 (7.7)	48 (11.5)
呼吸困難	20 (6.4)	2 (1.9)	22 (5.3)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
感染症および寄生虫症	30 (9.6)	15 (14.4)	45 (10.8)
肺炎	9 (2.9)	6 (5.8)	15 (3.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	8 (2.6)	1 (1.0)	9 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	31 (9.9)	9 (8.7)	40 (9.6)
筋力低下	23 (7.4)	5 (4.8)	28 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (5.8)	10 (9.6)	28 (6.7)
疲労	6 (1.9)	3 (2.9)	9 (2.2)
胃腸障害	11 (3.5)	13 (12.5)	24 (5.8)
嘔吐	5 (1.6)	4 (3.8)	9 (2.2)
血液およびリンパ系障害	11 (3.5)	6 (5.8)	17 (4.1)
貧血	9 (2.9)	6 (5.8)	15 (3.6)

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Dose modification includes both dose interruptions and dose reductions.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted once at each level reported based on the maximum grade reported for each coded term. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.6.1

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 特に注目すべき有害事象

Repotrectinib に関連した臨床的に重要な安全性の問題やリスクを判断するために、複数の PT で構成される医学的概念（Table 7-1）に基づいて AESI を評価した（評価方法は 1.1.2 項参照）。

2.1.5.1.1 特に注目すべき有害事象の概要

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける AESI の概要を Table 2.1.5.1-1 に示す。

AESI は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 298 例（95.5%）に認められた。治験薬の投与中止に至った AESI は 10 例（3.2%）に認められ、AESI により治験薬の用量調節（減量又は休薬）が必要であった被験者は 95 例（30.4%）であった。また、重篤な AESI は 16 例（5.1%）に認められ、Grade 3 以上の AESI は 38 例（12.2%）に認められた。死亡に至った AESI は報告されなかった。

Table 2.1.5.1-1: 特に注目すべき有害事象の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Adverse Event of Special Interest, n (%)			
Adverse Event of Special Interest	298 (95.5)	96 (92.3)	394 (94.7)
Leading to Discontinuation of Study Drug	10 (3.2)	2 (1.9)	12 (2.9)
Leading to Dose Modifications	95 (30.4)	42 (40.4)	137 (32.9)
Leading to Dose Reduction	72 (23.1)	35 (33.7)	107 (25.7)
Leading to Drug Interruption	73 (23.4)	31 (29.8)	104 (25.0)
SAEs [a]	16 (5.1)	7 (6.7)	23 (5.5)
Grade ≥ 3	38 (12.2)	13 (12.5)	51 (12.3)
Fatal	0	0	0

Abbreviation: SAE = Serious Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. A subject is counted once for each type of event reported. For maximum grade, a subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type. Leading to Dose Modification includes adverse events that led to dose reduction or drug interruption.

a SAEs are considered as TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.21

2.1.5.1.2 医学的概念及び PT 別の特に注目すべき有害事象

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、全体集団の 4 例以上の被験者で報告された PT 別の AESI を Table 2.1.5.1-2 に、報告された全ての PT 別の AESI を Table 7-5 に示す。また、AESI の初回発現までの期間を医学的概念別に Table 2.1.5.1-3 に示す。さらに、Grade 3 以上の AESI、投与中止に至った AESI、休薬に至った AESI 及び減量に至った AESI を、医学的概念別に M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01 の Table 14.3.1.22.1、Table 14.3.1.23.1、Table 14.3.1.25.1 及び Table 14.3.1.26.1 に示す。

全体集団においてよく見られた AESI（因果関係を問わない）は、主に CNS に対する作用であり、TRK 阻害剤で報告されたものと一致していた [1]。

1) *めまい（医学的概念）*は全体集団の 270 例（64.9%）で報告された。Grade 3 以上の*めまい*は 11 例（2.6%）に認められ、この 11 例で報告された PT は全て「浮動性めまい」であった。全体集団での*めまい*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 7.0 日（1～526 日）であった。また、*めまい*の発現により 47 例（11.3%）では Repotrectinib の減量が必要となり、36 例（8.7%）では休薬が必要となった。*めまい*の発現により Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。
2) *味覚異常（医学的概念）*は全体集団の 237 例（57.0%）で報告された。Grade 3 以上の*味覚異常*は認められなかった。全体集団での*味覚異常*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 8.0 日（1～337 日）であった。また、*味覚異常*の発現により減量が必要となった被験者及び休薬した被験者はともに 2 例（各 0.5%）であり、Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。
3) *錯感覚（医学的概念）*は全体集団の 166 例（39.9%）で報告された。Grade 3 以上の*錯感覚*は 3 例（0.7%）に認められ、この 3 例で報告された PT は全て「錯感覚」であった。全体集団での*錯感覚*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 14.0 日（1～827 日）であった。また、*錯感覚*の発現により 10 例（2.4%）では Repotrectinib の減量が必要となり、5 例（1.2%）では休薬が必要となった。*錯感覚*の発現により Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。
4) *運動失調（医学的概念）*は、全体集団の 118 例（28.4%）で報告された。Grade 3 以上の*運動失調*は 2 例（0.5%）に認められ、この 2 例で報告された PT は「運動失調」及び「歩行障害」が各 1 例であった。全体集団での*運動失調*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.5 日（1～589 日）であった。また、*運動失調*の発現により 32 例（7.7%）では Repotrectinib の減量が必要となり、21 例（5.0%）では休薬が必要となった。さらに、1 例（0.2%）では投与を中止した。
5) *認知障害（医学的概念）*は全体集団の 103 例（24.8%）で報告された。Grade 3 以上の*認知障害*は 4 例（1.0%）に認められ、この 4 例で報告された PT は「意識変容状態」、「意識レベルの低下」、「記憶障害」及び「神経学的代償不全」が各 1 例であった。全体集団での*認知障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 38.0 日（1～519 日）であった。また、*認知障害*の発現により 9 例（2.2%）では Repotrectinib の減量が必要となり、6 例（1.4%）では休薬が必要となった。さらに、2 例（0.5%）では投与を中止した。
6) *末梢性感覚ニューロパチー（医学的概念）*は全体集団の 80 例（19.2%）で報告された。Grade 3 以上の*末梢性感覚ニューロパチー*は 4 例（1.0%）に認められ、この 4 例で報告された PT は「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」及び「末梢性感覚ニューロパチー」が各 1 例であった。全体集団での*末梢性感覚ニューロパチー*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（1～533 日）であった。また、*末梢性感覚ニューロパチー*の発現により 3 例（0.7%）では Repotrectinib の減量が必要となり、7 例（1.7%）では休薬が必要となった。さらに、1 例（0.2%）では投与を中止した。

AESI に関するサブグループ解析の結果、CNS 作用に関連する治験薬と関連のある AESI の発現割合は脳転移の有無に関わらず同程度であった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Section 12.8.1）。

その他（CNS に対する作用以外）の主な医学的概念別の AESI の発現状況、初回発現までの期間は以下のとおりであった。

1) *肝酵素上昇（医学的概念）*は全体集団の 118 例（28.4%）で報告され、Grade 3 以上の*肝酵素上昇*は 15 例（3.6%）に認められた。全体集団での*肝酵素上昇*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（1～729 日）であった。また、*肝酵素上昇*の発現により 5 例（1.2%）では Repotrectinib の減量が必要となり、14 例（3.4%）では休薬が必要となった。*肝酵素上昇*の発現により Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。
2) *筋力低下（医学的概念）*は全体集団の 82 例（19.7%）で報告され、Grade 3 以上の*筋力低下*は 8 例（1.9%）に認められた。全体集団での*筋力低下*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 42.0 日（1～895 日）であった。また、*筋力低下*の発現により 18 例（4.3%）では Repotrectinib の減量が必要となり、24 例（5.8%）では休薬が必要となった。さらに、3 例（0.7%）では投与を中止した。
3) *睡眠障害（医学的概念）*は全体集団の 74 例（17.8%）で報告され、Grade 3 以上の*睡眠障害*は認められなかった。全体集団での*睡眠障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 19.5 日（1～815 日）であった。また、*睡眠障害*の発現により 1 例（0.2%）では Repotrectinib の減量が必要となり、2 例（0.5%）では休薬が必要となった。*睡眠障害*の発現により Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。
4) *視覚障害（医学的概念）*は全体集団の 54 例（13.0%）で報告され、Grade 3 以上の*視覚障害*は 3 例（0.7%）に認められた。全体集団での*視覚障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 38.5 日（2～646 日）であった。また、*視覚障害*の発現により 1 例（0.2%）では Repotrectinib の減量が必要となり、5 例（1.2%）では休薬が必要となった。さらに、1 例（0.2%）では投与を中止した。
5) *気分障害（医学的概念）*は全体集団の 25 例（6.0%）で報告され、Grade 3 以上の*気分障害*は 1 例（0.2%）に認められた。全体集団での*気分障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 42.0 日（4～1035 日）であった。*気分障害*の発現により減量が必要となった被験者及び休薬した被験者はともに 1 例（各 0.2%）であり、Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。
6) *肺臓炎（医学的概念）*は全体集団の 13 例（3.1%）で報告され、PT 別では「肺臓炎」が 12 例（2.9%）及び「間質性肺疾患」が 1 例（0.2%）であった。Grade 3 以上の*肺臓炎*は 5 例（1.2%）に認められ、この 5 例で報告された PT は全て「肺臓炎」であった。全体集団での*肺臓炎*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 48.0 日（19～356 日）であった。また、*肺臓炎*の発現により 2 例（0.5%）では Repotrectinib の減量が必要となり、6 例（1.4%）では休薬が必要となった。さらに、4 例（1.0%）では投与を中止した。
7) *QT 延長（医学的概念）*は全体集団の 5 例（1.2%）で報告され、Grade 3 以上の *QT 延長*は認められなかった。全体集団での *QT 延長*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 28.0 日（14～307 日）であった。*QT 延長*の発現により Repotrectinib の減量、休薬又は投与中止した被験者は認められなかった。

Table 2.1.5.1-2: **全体集団において PT 別で 4 例以上の被験者で報告された特に注目すべき有害事象＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞**

Medical Concept **Preferred Term**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)** **n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)** **n (%)**	**Total (N=416)** **n (%)**
Subjects with at Least One AE of Special Interest	298 (95.5)	96 (92.3)	394 (94.7)
運動失調	87 (27.9)	31 (29.8)	118 (28.4)
運動失調	65 (20.8)	23 (22.1)	88 (21.2)
歩行障害	16 (5.1)	6 (5.8)	22 (5.3)
平衡障害	11 (3.5)	5 (4.8)	16 (3.8)
認知障害	74 (23.7)	29 (27.9)	103 (24.8)
記憶障害	43 (13.8)	21 (20.2)	64 (15.4)
注意力障害	35 (11.2)	15 (14.4)	50 (12.0)
認知障害	22 (7.1)	6 (5.8)	28 (6.7)
錯乱状態	4 (1.3)	2 (1.9)	6 (1.4)
注意欠如・多動性障害	4 (1.3)	0	4 (1.0)
めまい	202 (64.7)	68 (65.4)	270 (64.9)
浮動性めまい	194 (62.2)	66 (63.5)	260 (62.5)
回転性めまい	11 (3.5)	1 (1.0)	12 (2.9)
味覚異常	173 (55.4)	64 (61.5)	237 (57.0)
味覚不全	159 (51.0)	60 (57.7)	219 (52.6)
味覚障害	10 (3.2)	3 (2.9)	13 (3.1)
味覚消失	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
肝酵素上昇	96 (30.8)	22 (21.2)	118 (28.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	81 (26.0)	18 (17.3)	99 (23.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	71 (22.8)	18 (17.3)	89 (21.4)
気分障害	20 (6.4)	5 (4.8)	25 (6.0)
不安	10 (3.2)	1 (1.0)	11 (2.6)
うつ病	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
易刺激性	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
筋力低下	69 (22.1)	13 (12.5)	82 (19.7)
筋力低下	69 (22.1)	13 (12.5)	82 (19.7)

Medical Concept **Preferred Term**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)** **n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)** **n (%)**	**Total (N=416)** **n (%)**
錯感覚	127 (40.7)	39 (37.5)	166 (39.9)
錯感覚	107 (34.3)	35 (33.7)	142 (34.1)
感覚鈍麻	11 (3.5)	3 (2.9)	14 (3.4)
知覚過敏	9 (2.9)	3 (2.9)	12 (2.9)
異常感覚	6 (1.9)	1 (1.0)	7 (1.7)
灼熱感	4 (1.3)	0	4 (1.0)
末梢性感覚ニューロパチー	61 (19.6)	19 (18.3)	80 (19.2)
神経痛	39 (12.5)	12 (11.5)	51 (12.3)
末梢性ニューロパチー	13 (4.2)	5 (4.8)	18 (4.3)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (2.9)	3 (2.9)	12 (2.9)
末梢性運動ニューロパチー	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
肺臓炎	9 (2.9)	4 (3.8)	13 (3.1)
肺臓炎	9 (2.9)	3 (2.9)	12 (2.9)
QT 延長	4 (1.3)	1 (1.0)	5 (1.2)
心電図ＱＴ延長	4 (1.3)	1 (1.0)	5 (1.2)
睡眠障害	53 (17.0)	21 (20.2)	74 (17.8)
傾眠	26 (8.3)	14 (13.5)	40 (9.6)
不眠症	19 (6.1)	7 (6.7)	26 (6.3)
過眠症	5 (1.6)	2 (1.9)	7 (1.7)
視覚障害	36 (11.5)	18 (17.3)	54 (13.0)
霧視	13 (4.2)	3 (2.9)	16 (3.8)
視力障害	4 (1.3)	4 (3.8)	8 (1.9)
ドライアイ	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
羞明	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
視野欠損	4 (1.3)	0	4 (1.0)

Abbreviations: AE = Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. Medical Concepts are as described in the SAP based on cross-functional review of higher level terms and preferred terms. The preferred terms are sorted in descending order of total frequency.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.21.1

Table 2.1.5.1-3: **医学的概念別の特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日）**
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

Medical Concept **Value**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)**	**Total (N=416)**
運動失調 n (%)	87 (27.9)	31 (29.8)	118 (28.4)
Median	18.0	8.0	15.5
Min, Max	1, 589	1, 252	1, 589
認知障害 n (%)	74 (23.7)	29 (27.9)	103 (24.8)
Median	38.0	36.0	38.0
Min, Max	1, 519	1, 367	1, 519
めまい n (%)	202 (64.7)	68 (65.4)	270 (64.9)
Median	7.0	7.0	7.0
Min, Max	1, 526	1, 477	1, 526
味覚異常 n (%)	173 (55.4)	64 (61.5)	237 (57.0)
Median	8.0	8.0	8.0
Min, Max	1, 337	1, 224	1, 337
肝酵素上昇 n (%)	96 (30.8)	22 (21.2)	118 (28.4)
Median	15.0	22.0	15.0
Min, Max	1, 729	1, 589	1, 729
気分障害 n (%)	20 (6.4)	5 (4.8)	25 (6.0)
Median	34.0	82.0	42.0
Min, Max	4, 1035	8, 442	4, 1035
筋力低下 n (%)	69 (22.1)	13 (12.5)	82 (19.7)
Median	43.0	34.0	42.0
Min, Max	1, 895	1, 166	1, 895
錯感覚 n (%)	127 (40.7)	39 (37.5)	166 (39.9)
Median	14.0	15.0	14.0
Min, Max	1, 827	1, 532	1, 827
末梢性感覚ニューロパチー n (%)	61 (19.6)	19 (18.3)	80 (19.2)
Median	11.0	15.0	15.0
Min, Max	1, 533	1, 224	1, 533
肺臓炎 n (%)	9 (2.9)	4 (3.8)	13 (3.1)
Median	42.0	202.0	48.0
Min, Max	19, 356	34, 281	19, 356

Medical Concept **Value**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)**	**Total (N=416)**
QT 延長 n (%)	4 (1.3)	1 (1.0)	5 (1.2)
Median	22.0	28.0	28.0
Min, Max	14, 307	28, 28	14, 307
骨格骨折 n (%)	8 (2.6)	2 (1.9)	10 (2.4)
Median	71.0	462.0	129.0
Min, Max	31, 496	173, 751	31, 751
睡眠障害 n (%)	53 (17.0)	21 (20.2)	74 (17.8)
Median	20.0	15.0	19.5
Min, Max	1, 815	1, 456	1, 815
拡張型睡眠障害 n (%)	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Median	0	28.0	28.0
Min, Max	0,0	28, 28	28, 28
視覚障害 n (%)	36 (11.5)	18 (17.3)	54 (13.0)
Median	39.0	31.0	38.5
Min, Max	2, 646	3, 438	2, 646

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Medical Concepts are as described in the SAP based on cross-functional review of higher level terms and preferred terms.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.30.1

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な TEAE 及び重要な TEAE に関する詳細な叙述は【M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Section 16.5】に示した。

3 臨床検査値の評価

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの臨床検査値を評価した結果、認められた臨床検査値異常の重症度は主に軽度であり、また、臨床検査関連の TEAE により Repotrectinib の投与中止に至った被験者は 1%未満と低かったことから、Repotrectinib の投与による安全性上の重大な懸念は認められなかった。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団における臨床検査パラメータに関する安全性の結果は、全体集団とおおむね一致していた。報告された TEAE 及び臨床検査値異常のパターンは、全体集団で報告されたパターンとおおむね一致していた。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられ、Repotrectinib の投与を受けた被験者はいずれも進行性又は転移性の固形癌患者であり、一部の被験者は試験組入れ時に癌に対する前治療に無効であり、ベースライン時に血液／骨髄毒性及び肝毒性が認められることが予想され、これらの毒性は Repotrectinib の投与期間を通して持続すると考えられた。そのため、ベースライン時の適格性基準では、ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上（投与前 7 日間以上輸血を受けていない）、肝トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）が基準値上限の 2.5 倍未満（肝転移がある場合は ULN の 5 倍未満）とした（適格基準の詳細な説明は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Appendix 16.1.1 を参照のこと）。適格性基準として代謝及びその他の臨床検査値の基準を設定し、補充療法の有無に関わらず Grade 1 以下であることとした。ベースライン後に Grade 3 以上に悪化した臨床検査項目については、3.1 項及び 3.2 項に記載する。臨床検査値については、転移を有する進行性又は転移性の固形癌患者集団でよく認められるものとおおむね一致しており、重症度は主に軽度であった。また、臨床検査関連の TEAE により Repotrectinib の投与中止に至った被験者は 1%未満と低かったことから、Repotrectinib の投与による安全性上の懸念は示唆されなかった。

3.1 血液学的検査及び凝固検査

血液学的検査及び凝固検査の結果、ベースライン後に Grade 3 以上に悪化した検査項目を Table 3.1-1 に示す。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の 5%以上の被験者で報告された Grade 3 以上へ悪化は、リンパ球［低値］（11.9%）、好中球［低値］（8.7%）及びヘモグロビン［低値］（6.7%）であった。全体集団でも同様にリンパ球［低値］（12.5%）、好中球［低値］（8.9%）及びヘモグロビン［低値］（8.4%）が多く見られた。

Table 3.1-1: **血液学的検査及び凝固検査の結果：ベースライン後に Grade 3 以上に悪化**
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	Worst Post-Baseline CTCAE Grade		
	Any Grade ≥ 3		
Parameter Criteria	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)**	**Total (N= 416) n (%)**
Activated Partial Thromboplastin Time (sec), [High]	2 (0.6)	0	2 (0.5)
Hemoglobin (g/dL), [Low]	21 (6.7)	14 (13.5)	35 (8.4)
Leukocytes (10^3/μL), [Low]	13 (4.2)	2 (1.9)	15 (3.6)
Lymphocytes (10^3/μL), [Low]	37 (11.9)	15 (14.4)	52 (12.5)
Lymphocytes (10^3/μL), [High]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Neutrophils (10^3/μL), [Low]	27 (8.7)	10 (9.6)	37 (8.9)
Platelets (10^3/μL), [Low]	4 (1.3)	1 (1.0)	5 (1.2)

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formally cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6.
Baseline values are defined as the last measurement on or prior to the date of the first dose. All visits (scheduled and unscheduled) are used for this analysis. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.3.3

3.2 血液生化学的検査

血液生化学検査の結果、ベースライン後に Grade 3 以上に悪化した検査項目を Table 3.2-1 に示す。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の 5%以上の被験者で報告された Grade 3 以上に悪化した検査項目は、尿酸［高値］（14.7%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［高値］（9.0%）、クレアチンキナーゼ［高値］（6.4%）及びリン［低値］（5.4%）であった。全体集団でも同様に尿酸［高値］（14.2%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［高値］（9.4%）、クレアチンキナーゼ［高値］（6.3%）及びリン［低値］（5.5%）が多く見られた。

Table 3.2-1: 血液生化学検査の結果：ベースライン後に Grade 3 以上に悪化
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	Worst Post-Baseline CTCAE Grade		
	Any Grade ≥ 3		
Parameter Criteria	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N= 416) n (%)
Alanine Aminotransferase (U/L), [High]	10 (3.2)	4 (3.8)	14 (3.4)
Albumin (g/dL), [Low]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Alkaline Phosphatase (U/L), [High]	8 (2.6)	4 (3.8)	12 (2.9)
Aspartate Aminotransferase (U/L), [High]	7 (2.2)	5 (4.8)	12 (2.9)
Bilirubin (mg/dL), [High]	3 (1.0)	3 (2.9)	6 (1.4)
Calcium (mg/dL), [Low]	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Calcium (mg/dL), [High]	2 (0.6)	0	2 (0.5)
Calcium Corrected for Albumin (mg/dL), [Low]	2 (0.6)	0	2 (0.5)
Calcium Corrected for Albumin (mg/dL), [High]	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
Calcium, Ionized (mg/dL), [Low]	14 (4.5)	9 (8.7)	23 (5.5)
Calcium, Ionized (mg/dL), [High]	13 (4.2)	4 (3.8)	17 (4.1)
Creatine Kinase (U/L), [High]	20 (6.4)	6 (5.8)	26 (6.3)
Creatinine (mg/dL), [High]	2 (0.6)	0	2 (0.5)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L), [High]	28 (9.0)	11 (10.6)	39 (9.4)
Glomerular Filtration Rate (mL/min), [Low]	4 (1.3)	1 (1.0)	5 (1.2)
Glucose (mg/dL), [Low]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Glucose (mg/dL), [High]	6 (1.9)	5 (4.8)	11 (2.6)
Magnesium (mg/dL), [High]	10 (3.2)	2 (1.9)	12 (2.9)
Phosphate (mg/dL), [Low]	17 (5.4)	6 (5.8)	23 (5.5)
Potassium (mmol/L), [Low]	7 (2.2)	0	7 (1.7)
Potassium (mmol/L), [High]	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
Sodium (mmol/L), [Low]	12 (3.8)	5 (4.8)	17 (4.1)
Sodium (mmol/L), [High]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Troponin T (ng/mL), [High]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Urate (mg/dL), [High]	46 (14.7)	13 (12.5)	59 (14.2)

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formally cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6.
Baseline values are defined as the last measurement on or prior to the date of the first dose. All visits (scheduled and unscheduled) are used for this analysis. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.3.6

3.2.1 肝機能検査値異常

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団において、肝機能検査値がベースライン後に Grade 3 以上に悪化した検査項目は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［高値］（9.0%）であった（3.2 項）。ALT［高値］、AST［高値］及びアルカリホスファターゼ［高値］での Grade 3 以上への悪化の報告は3%前後であった（Table 3.2-1）。

Hy's Law の基準に該当した被験者

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートでは潜在的 Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった。

TRIDENT-1 試験の第 1 相パートにおいて、160 mg QD コホートに登録された 1 例（当該被験者は ALK 融合遺伝子陽性の腎細胞癌患者）で潜在的 Hy's Law が疑われる臨床検査値（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超、かつ、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超、かつ、アルカリホスファターゼが基準値上限の 2 倍未満）が報告された。しかし、当該被験者は肝転移の悪化による疾患進行という別の病因を有しており、Hy's Law 症例とはみなされなかった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P1 CSR、Section 12.4.2.1.2）。

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

4.1 バイタルサイン

TRIDENT-1 試験のバイタルサインについて、ベースラインから事前に規定した来院時及び試験終了時までの変化量の平均値及び中央値を M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.3.5.1 に示す。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団において、臨床的に注目すべき変化と考えられる収縮期血圧の低下及び上昇はそれぞれ 6.7%及び 16.3%で、拡張期血圧の低下及び上昇はそれぞれ 9.6%及び 16.7%で報告された。同様に、脈拍数の減少及び増加はそれぞれ 2.9%及び 13.1%で報告された（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.3.5.2）。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団におけるバイタルサインに関する安全性の結果は、全体集団の結果とおおむね一致していた。

4.2 身体的所見

TRIDENT-1 試験における身体的所見の異常は TEAE として報告され、その結果は 2 項に記載した。

4.3 安全性に関連する他の観察項目

4.3.1 心電図

ECG パラメータについて、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者ではベースライン後に 450 msec 以上 480 msec 未満の QTcF 間隔延長が 26 例（8.3%）に、480 msec 以上 500 msec 以下の QTcF 間隔延長が 2 例（0.6%）に、500 msec を超える QTcF 間隔延長が 1 例（0.3%）に認められた。また、5 例（1.6%）

では、ベースラインの QTcF 間隔から 60 msec を超える延長が認められた（Table 4.3.1-1）。ECG パラメータについては、新たな安全性シグナルは報告されず、Repotrectinib の投与による安全性上の明らかな懸念は示唆されなかった。

Table 4.3.1-1: QTcF 間隔（中央判定）の臨床的に注目すべき変化
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

QTcF Interval (msec) Outlier Definition	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
QTcF Interval (msec), n (%)			
Any post-baseline QTcF < 450	282 (90.4)	99 (95.2)	381 (91.6)
450 ≤ Any post-baseline QTcF < 480	26 (8.3)	3 (2.9)	29 (7.0)
480 ≤ Any post-baseline QTcF ≤ 500	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
Any post-baseline QTcF > 500	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Missing	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
Increase from Baseline < 30	249 (79.8)	86 (82.7)	335 (80.5)
30 ≤ Increase from Baseline ≤ 60	56 (17.9)	17 (16.3)	73 (17.5)
Increase from Baseline > 60	5 (1.6)	0	5 (1.2)
Missing	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)

Abbreviation: QTcF = QTc by Fridericia's correction.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Baseline values are defined as the last assessment prior to the first dose of study treatment. ECGs are assessed in triplicate; triplicate averages will be used for this analysis with the exception of unscheduled reads which will be read individually, with the most extreme post-baseline (and increase from baseline) value selected for incidence reporting. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.6.2

4.3.2 左室駆出率

全体集団では、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 1 例（0.2%）でベースラインから最大 20%以上の左室駆出率の低下が報告された（M5.3.5.2-X TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.3.7.2）。この結果については当該被験者の基礎疾患による一過性のな値と判断され、治験薬との因果関係は否定された（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Listing 16.2.9.4.2）。

4.3.3 ECOG パフォーマンスステータス

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のベースライン時の ECOG パフォーマンスステータスは、312 例中 311 例で「0」又は「1」であり、残りの 1 例は「欠測」であった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.3.4.1）。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団では、ほとんどの被験者で

ECOG パフォーマンスステータスの「3」以上への悪化は認められなかった。ECOG パフォーマンスステータスが「0」から「3」又は「4」に悪化した被験者は認められず、「1」から「3」又は「4」に悪化した被験者はそれぞれ 6 例（1.9%）及び 3 例（1.0%）認められた（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.3.4.2）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因・外因性要因

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける TEAE の発現割合について、内因性要因として年齢グループ別（18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満／75 歳以上）、性別（男性／女性）、人種別（白人／アジア人／その他の人種）及び脳転移の有無別（あり／なし）、外因性要因として地域別（米国／アジア／欧州／その他の地域）のサブグループ解析を実施した。本項では第 2 相パートの全体集団（416 例）を対象に実施したサブグループ解析の結果を示す（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団を対象としたサブグループ解析の結果は M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.3.1.1.2～Table 14.3.1.1.6 を参照）。サブグループの被験者数が少ない場合、データの解釈には注意が必要である。

5.1.1 内因性要因

人口統計学的サブグループ別の TEAE の概要を Table 5.1.1-1（年齢グループ別、性別）及び Table 5.1.1-2（人種別、脳転移の有無別）に示す。

TEAE の発現状況について、年齢グループ別では治験薬の投与中止に至った TEAE は、「18 歳以上 65 歳未満」で 3.9%、「65 歳以上 75 歳未満」で 13.8%及び「75 歳以上」で 23.1%であり、「65 歳以上 75 歳未満」及び「75 歳以上」では、全体集団（7.0%）と比較して高かった。重篤な TEAE の発現割合は「75 歳以上」で 65.4%と最も高く、「65 歳以上 75 歳未満」でも 38.8%と全体集団（33.7%）と比較して高かった。Grade 3 以上の TEAE については、「65 歳以上 75 歳未満」と「75 歳以上」との間に明らかな違いは認められなかったが（それぞれ 62.5%及び 61.5%）、いずれも全体集団（50.2%）と比較してやや高かった。年齢層が高いグループでは被験者数が限られているため、65 歳以上の被験者（「65 歳以上 75 歳未満」が 80 例、「75 歳以上」が 26 例）の結果の解釈には注意が必要である。

性別ごとでは、Grade 3 以上の TEAE の発現割合は女性（45.3%）よりも男性（57.3%）で高く、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は女性で 4.9%、男性で 9.9%であり、男性では全体集団（7.0%）よりもやや高かった。その他の TEAE の発現割合では、性別で明らかな違いは認められなかった。

人種別では、白人とアジア人のグループ間で各 TEAE の発現割合は同程度であった。その他の人種グループは 43 例と被験者数が少なく、意味のある比較は困難であった。
脳転移の有無は、ベースライン時の治験責任医師の評価により 140 例が「脳転移あり」と診断され

た。脳転移の有無別では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は「脳転移あり」で 4.3%、「脳転移なし」で 8.3%であり、「脳転移なし」では全体集団（7.0%）よりもやや高かった。その他の TEAE の発現割合では明らかな違いは認められなかった。

全般的に、各サブグループ間で Repotrectinib の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

Table 5.1.1-1: **全体集団（416 例）におけるサブグループ別（年齢グループ別、性別）の TEAE の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set ->**

	Age Group			Sex	
	18 to < 65 (N=310)	**65 to < 75 (N=80)**	**≥ 75 (N=26)**	**Female (N=245)**	**Male (N=171)**
Subjects with TEAE, n (%)					
All Subjects with TEAEs	308 (99.4)	78 (97.5)	26 (100)	243 (99.2)	169 (98.8)
Leading to Discontinuation of Study Drug	12 (3.9)	11 (13.8)	6 (23.1)	12 (4.9)	17 (9.9)
Leading to Dose Modifications	159 (51.3)	54 (67.5)	21 (80.8)	128 (52.2)	106 (62.0)
Leading to Dose Reduction	101 (32.6)	41 (51.3)	17 (65.4)	87 (35.5)	72 (42.1)
Leading to Drug Interruption	142 (45.8)	47 (58.8)	18 (69.2)	113 (46.1)	94 (55.0)
SAEs [a]	92 (29.7)	31 (38.8)	17 (65.4)	74 (30.2)	66 (38.6)
Grade ≥ 3 TEAEs	143 (46.1)	50 (62.5)	16 (61.5)	111 (45.3)	98 (57.3)
Fatal TEAEs	9 (2.9)	8 (10.0)	1 (3.8)	8 (3.3)	10 (5.8)
Subjects with TRAEs, n (%)					
All Subjects with TRAEs	300 (96.8)	75 (93.8)	25 (96.2)	236 (96.3)	164 (95.9)
Leading to Discontinuation of Study Drug	5 (1.6)	5 (6.3)	4 (15.4)	6 (2.4)	8 (4.7)
Leading to Dose Modifications	119 (38.4)	44 (55.0)	18 (69.2)	98 (40.0)	83 (48.5)
Leading to Dose Reduction	91 (29.4)	38 (47.5)	16 (61.5)	79 (32.2)	66 (38.6)
Leading to Drug Interruption	98 (31.6)	35 (43.8)	14 (53.8)	80 (32.7)	67 (39.2)
Treatment-Related SAEs [a]	26 (8.4)	9 (11.3)	3 (11.5)	17 (6.9)	21 (12.3)
Grade ≥ 3 TRAEs	84 (27.1)	28 (35.0)	9 (34.6)	64 (26.1)	57 (33.3)
Fatal TRAEs	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event, TRAE = Treatment-Related Adverse Event, SAE = Serious Adverse Event.

Notes: Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. A subject is counted once for each type of event reported. For maximum grade, a subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type. Leading to Dose Modification includes adverse events that led to dose reduction or drug interruption. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.

a SAEs are considered as TEAEs that are serious.

Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.1.3

Table 5.1.1-2: **全体集団（416 例）におけるサブグループ別（人種別、脳転移の有無別）の TEAE の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞**

	Race Group			Baseline Brain Metastasis	
	Caucasian (N=175)	**Asian (N=198)**	**Other (N=43)**	**Yes (N=140)**	**No (N=276)**
Subjects with TEAE, n (%)					
All Subjects with TEAEs	174 (99.4)	196 (99.0)	42 (97.7)	138 (98.6)	274 (99.3)
Leading to Discontinuation of Study Drug	13 (7.4)	13 (6.6)	3 (7.0)	6 (4.3)	23 (8.3)
Leading to Dose Modifications	89 (50.9)	116 (58.6)	29 (67.4)	72 (51.4)	162 (58.7)
Leading to Dose Reduction	55 (31.4)	84 (42.4)	20 (46.5)	47 (33.6)	112 (40.6)
Leading to Drug Interruption	80 (45.7)	101 (51.0)	26 (60.5)	63 (45.0)	144 (52.2)
SAEs [a]	62 (35.4)	59 (29.8)	19 (44.2)	40 (28.6)	100 (36.2)
Grade ≥ 3 TEAEs	92 (52.6)	94 (47.5)	23 (53.5)	62 (44.3)	147 (53.3)
Fatal TEAEs	9 (5.1)	7 (3.5)	2 (4.7)	9 (6.4)	9 (3.3)
Subjects with TRAEs, n (%)					
All Subjects with TRAEs	167 (95.4)	191 (96.5)	42 (97.7)	136 (97.1)	264 (95.7)
Leading to Discontinuation of Study Drug	7 (4.0)	5 (2.5)	2 (4.7)	2 (1.4)	12 (4.3)
Leading to Dose Modifications	63 (36.0)	95 (48.0)	23 (53.5)	54 (38.6)	127 (46.0)
Leading to Dose Reduction	47 (26.9)	80 (40.4)	18 (41.9)	43 (30.7)	102 (37.0)
Leading to Drug Interruption	51 (29.1)	79 (39.9)	17 (39.5)	45 (32.1)	102 (37.0)
Treatment-Related SAEs [a]	15 (8.6)	19 (9.6)	4 (9.3)	12 (8.6)	26 (9.4)
Grade ≥ 3 TRAEs	45 (25.7)	66 (33.3)	10 (23.3)	39 (27.9)	82 (29.7)
Fatal TRAEs	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event, TRAE = Treatment-Related Adverse Event, SAE = Serious Adverse Event.
Notes: Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. A subject is counted once for each type of event reported. For maximum grade, a subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type. Leading to Dose Modification includes adverse events that led to dose reduction or drug interruption. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.

a SAEs are considered as TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.1.4, Table 14.3.1.1.5

5.1.2 外因性要因

外因性要因として地域別の TEAE の概要を Table 5.1.2-1 に示す。

TEAE の発現割合は地域間で類似していた。減量が必要な TEAE の発現割合は「アジア」で 42.5%であり、全体集団（38.2%）と同様であった。サブグループ間で見た場合、「アジア」（42.5%）と

「欧州」（32.3%）では10%以上の違いが認められたが、用量調節（減量又は休薬）が必要となったTEAEの発現割合は各サブグループで同様であった。重篤なTEAEの発現割合は、「米国」（45.6%）及び「その他の地域」（53.1%）では全体集団（33.7%）と比較して高かった。また、Grade 3以上のTEAEの発現割合は、「その他の地域」（71.9%）で、「米国」、「欧州」及び「アジア」（それぞれ52.2%、48.8及び46.1%）よりも高く、全体集団（50.2%）と比較しても高かったが、「その他の地域」の被験者数が少なかったことを考慮すると、解釈には注意が必要である。治験薬の投与中止に至ったTEAE及び死亡に至ったTEAEの発現割合は地域間で同様であった。

全般的に、地域別のサブグループ間でRepotrectinibの安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

Table 5.1.2-1:　全体集団（416例）における地域別のTEAEの概要
＜TRIDENT-1試験（第2相パート）- Full Analysis Set -＞

	Region			
	US (N=90)	**Asia (N=167)**	**Europe (N=127)**	**Other (N=32)**
Subjects with TEAE, n (%)				
All Subjects with TEAEs	89 (98.9)	165 (98.8)	126 (99.2)	32 (100)
Leading to Discontinuation of Study Drug	7 (7.8)	10 (6.0)	7 (5.5)	5 (15.6)
Leading to Dose Modifications	53 (58.9)	98 (58.7)	66 (52.0)	17 (53.1)
Leading to Dose Reduction	35 (38.9)	71 (42.5)	41 (32.3)	12 (37.5)
Leading to Drug Interruption	50 (55.6)	83 (49.7)	58 (45.7)	16 (50.0)
SAEs [a]	41 (45.6)	45 (26.9)	37 (29.1)	17 (53.1)
Grade ≥ 3 TEAEs	47 (52.2)	77 (46.1)	62 (48.8)	23 (71.9)
Fatal TEAEs	7 (7.8)	7 (4.2)	3 (2.4)	1 (3.1)
Subjects with TRAEs, n (%)				
All Subjects with TRAEs	87 (96.7)	162 (97.0)	122 (96.1)	29 (90.6)
Leading to Discontinuation of Study Drug	6 (6.7)	2 (1.2)	2 (1.6)	4 (12.5)
Leading to Dose Modifications	38 (42.2)	83 (49.7)	48 (37.8)	12 (37.5)
Leading to Dose Reduction	32 (35.6)	69 (41.3)	35 (27.6)	9 (28.1)
Leading to Drug Interruption	31 (34.4)	67 (40.1)	38 (29.9)	11 (34.4)
Treatment-Related SAEs [a]	11 (12.2)	16 (9.6)	8 (6.3)	3 (9.4)
Grade ≥ 3 TRAEs	20 (22.2)	59 (35.3)	31 (24.4)	11 (34.4)
Fatal TRAEs	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event, TRAE = Treatment-Related Adverse Event, SAE = Serious Adverse Event.
Notes: Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. A subject is counted once for each type of event reported. For maximum grade, a subject is counted once based on the maximum grade

identified for the specified event type. Leading to Dose Modification includes adverse events that led to dose reduction or drug interruption. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.
a SAEs are considered as TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.1.6

5.2 日本人部分集団

5.2.1 日本人 Lead-In コホートにおける忍容性

日本人 Lead-in コホートでは、日本人被験者 6 例が Repotrectinib の投与を受けた。5 例が ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者、1 例が NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者であり、いずれも TKI の投与歴があった。全ての被験者が DLT 評価期間（サイクル 1 の最初の 28 日間）に投与量の 75%以上を投与された。DLT 評価期間中に 160 mg を QD 及び BID 投与された DLT 評価可能な 6 例に DLT は認められなかった。2022 年 12 月 19 日のデータカットオフ時点で、重篤な TEAE 又は Grade 5 の TEAE は報告されておらず、TEAE による中止もなかった。日本人 Lead-in コホートにおいて、Repotrectinib はおおむね安全であり、忍容性が確認された。入手可能な安全性、DLT の発現割合及び予備的な PK データに関する情報に基づき、日本における Repotrectinib の RP2D での第 2 相パートの開始が臨床安全性委員会によって支持された。

5.2.2 第 2 相パートにおける日本人集団の安全性

データカットオフ時点で、日本人被験者は合計で 15 例が組み入れられ、このうちの 11 例は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者であった。なお、日本人 Lead-In コホートにおける忍容性の結果は 5.2.1 項に記載した。

5.2.2.1 曝露期間

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、合計で 15 例の日本人被験者が Repotrectinib の投与を少なくとも 1 回受けた。日本人被験者の全体集団での投与期間の中央値（範囲）は 5.26 ヵ月（0.9～19.4 ヵ月）であった（M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs Table 14.1.6.1.1.j）。

5.2.2.2 有害事象

5.2.2.2.1 有害事象の概要

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける日本人被験者の安全性の概要を Table 5.2.2.2-1 に示す。

Repotrectinib の投与を受けた日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では 11 例中 11 例（100.0%）で TEAE が認められ、治験薬と関連のある TEAE も 11 例中 11 例に認められた。また、日本人の NTRK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者を含む全体では 15 例中 15 例（100.0%）で TEAE が認められ、治験薬と関連のある TEAE も 15 例中 15 例に認められた。データカットオフ時点では TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では、TEAE により治験薬の用量調節（減量又は休薬）が必要であった被験者は 8 例（72.7%）であった。また、重篤な TEAE は 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の TEAE は 2 例（18.2%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は認められなかった。

Table 5.2.2.2-1: 日本人被験者の安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）－Full Analysis Set - Japan Subset－＞

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=11)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=4)	Total (N=15)
Subjects with TEAE, n (%)			
All Subjects with TEAEs	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)
Leading to Discontinuation of Study Drug	0	0	0
Leading to Dose Modifications	8 (72.7)	3 (75.0)	11 (73.3)
Leading to Dose Reduction	7 (63.6)	3 (75.0)	10 (66.7)
Leading to Drug Interruption	6 (54.5)	1 (25.0)	7 (46.7)
SAEs [a]	1 (9.1)	0	1 (6.7)
Grade ≥ 3 TEAEs	2 (18.2)	2 (50.0)	4 (26.7)
Fatal TEAEs	0	0	0
Subjects with TRAEs, n (%)			
All Subjects with TRAEs	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)
Leading to Discontinuation of Study Drug	0	0	0
Leading to Dose Modifications	7 (63.6)	3 (75.0)	10 (66.7)
Leading to Dose Reduction	7 (63.6)	3 (75.0)	10 (66.7)
Leading to Drug Interruption	5 (45.5)	1 (25.0)	6 (40.0)
Treatment-Related SAEs [a]	1 (9.1)	0	1 (6.7)
Grade ≥ 3 TRAEs	2 (18.2)	2 (50.0)	4 (26.7)
Fatal TRAEs	0	0	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event, TRAE = Treatment-Related Adverse Event, SAE = Serious Adverse Event.
NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. A subject is counted once for each type of event reported. For maximum grade, a subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type. Leading to Dose Modification includes adverse events that led to dose reduction or drug interruption.

a SAEs are TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Table 14.3.1.1.1.j

5.2.2.2.2 比較的よく見られる有害事象

日本人被験者全体で 2 例以上の被験者で報告された TEAE を Table 5.2.2.2-2 に示す。
TEAE は日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では 11 例中 11 例（100.0%）に認められた。日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の 20%以上で発現した TEAE は、浮動性めまい（72.7%）、味覚不全（54.5%）、貧血（45.5%）、悪心（36.4%）、並びに、神経痛、白血球数減少、好中球数減少、末梢性浮腫及びＣＯＶＩＤ－１９（各 27.3%）であった。

Table 5.2.2.2-2: 日本人被験者全体で 2 例以上に報告された TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）－Full Analysis Set - Japan Subset－＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=11) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=4) n (%)	Total (N=15) n (%)
Subjects with at least one TEAE	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)
神経系障害			
浮動性めまい	8 (72.7)	4 (100.0)	12 (80.0)
味覚不全	6 (54.5)	3 (75.0)	9 (60.0)
神経痛	3 (27.3)	0	3 (20.0)
運動失調	2 (18.2)	0	2 (13.3)
注意力障害	1 (9.1)	1 (25.0)	2 (13.3)
頭痛	2 (18.2)	0	2 (13.3)
錯感覚	2 (18.2)	0	2 (13.3)
胃腸障害			
悪心	4 (36.4)	1 (25.0)	5 (33.3)
便秘	2 (18.2)	2 (50.0)	4 (26.7)
下痢	2 (18.2)	0	2 (13.3)
血液およびリンパ系障害			
貧血	5 (45.5)	2 (50.0)	7 (46.7)
臨床検査			
白血球数減少	3 (27.3)	1 (25.0)	4 (26.7)
好中球数減少	3 (27.3)	0	3 (20.0)
体重増加	2 (18.2)	1 (25.0)	3 (20.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (18.2)	0	2 (13.3)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=11) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=4) n (%)	Total (N=15) n (%)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	2 (18.2)	1 (25.0)	3 (20.0)
背部痛	2 (18.2)	0	2 (13.3)
筋力低下	2 (18.2)	0	2 (13.3)
四肢痛	1 (9.1)	1 (25.0)	2 (13.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
末梢性浮腫	3 (27.3)	0	3 (20.0)
感染症および寄生虫症			
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (27.3)	0	3 (20.0)
腎および尿路障害			
尿失禁	0	2 (50.0)	2 (13.3)
傷害、中毒および処置合併症			
頭部損傷	0	2 (50.0)	2 (13.3)

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted once at each level reported. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Table 14.3.1.2.1.j

5.2.2.2.3 Grade 3 以上の有害事象

日本人被験者集団で報告された Grade 3 以上の TEAE を Table 5.2.2.2-3 に示す。

Grade 3 以上の TEAE は、日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では 11 例中 2 例（18.2%）に認められ、日本人の NTRK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者を含む全体では 15 例中 4 例（26.7%）に認められた。報告された Grade 3 以上の TEAE は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。また、いずれの事象も 1 例の報告であり、複数例（2 例以上）で報告された事象はなかった。

Table 5.2.2.2-3: **日本人被験者で報告された Grade 3 以上の TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）－Full Analysis Set - Japan Subset－＞**

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=11) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=4) n (%)	Total (N=15) n (%)
Subjects with at least one TEAE	2 (18.2)	2 (50.0)	4 (26.7)
臨床検査	1 (9.1)	2 (50.0)	3 (20.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (25.0)	1 (6.7)
リンパ球数減少	0	1 (25.0)	1 (6.7)
好中球数減少	1 (9.1)	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	0	1 (6.7)
尿路感染	1 (9.1)	0	1 (6.7)
代謝および栄養障害	1 (9.1)	0	1 (6.7)
低カリウム血症	1 (9.1)	0	1 (6.7)
血管障害	1 (9.1)	0	1 (6.7)
高血圧	1 (9.1)	0	1 (6.7)

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted once at each level reported. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Table 14.3.1.17.1.j

5.2.2.2.4 死亡及び重篤な有害事象

日本人被験者では、死亡に至った TEAE は認められなかった。

また、重篤な TEAE は 15 例中 1 例（6.7%）で尿路感染（グレード 3）が報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった。本事象は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で認められたものであり、データカットオフ時点で未回復であった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Listing 16.2.7.6）。

5.2.2.2.5 有害事象のまとめ

日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者は 11 例であり、日本人被験者は全体でも 15 例と少なかったものの、日本人被験者（15 例）で認められた TEAE の発現割合は、全体集団（416 例）で認められたものと明らかな違いはないと考えられた［全体集団で 99.0%（412/416 例）、日本人集団で 100.0%（15/15 例）］。また、比較的よく見られる TEAE として、浮動性めまい、味覚不全、貧血、便秘及び悪心などが報告されている点も全体集団と類似していた。Grade 3 以上の TEAE、重篤な

TEAE の発現割合は、日本人集団では全体集団よりも数値的に低かったが［Grade 3 以上の TEAE：全体集団で 50.2%（209/416 例）、日本人集団で 26.7%（4/15 例）、重篤な TEAE：全体集団で 33.7%（140/416 例）、日本人集団で 6.7%（1/15 例）］、日本人被験者数が少ないため、全体集団と日本人集団との厳密な比較は困難であった。

5.3 薬物相互作用

本項では、TPX-005-10 試験（イトラコナゾールとの併用及びリファンピシンとの併用）、並びに、TRIDENT-1 の DDI サブスタディ（ミダゾラムとの併用）の結果の概要を示す。
薬物相互作用については【M2.7.2、3.4 項】に示す。

強い CYP3A4 阻害剤及び強い CYP3A4 誘導剤が Repotrectinib に及ぼす影響

健康成人被験者を対象とした DDI 試験において、Repotrectinib を単回投与したときの PK に対する強い CYP3A4 阻害剤の影響を評価した。その結果、Repotrectinib を単独で投与したときと比較して、イトラコナゾールと併用したときの Repotrectinib の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比は、ぞれぞれ 267.38%及び 688.92%であった。Repotrectinib と強い CYP3A4 阻害剤の併用は可能な限り避けること。

健康成人被験者を対象として、強い CYP3A4 誘導剤が Repotrectinib を単回投与したときの PK に及ぼす影響を DDI 試験により評価した。その結果、Repotrectinib を単独で投与したときと比較して、リファンピシンと併用したときの Repotrectinib の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比は、それぞれ 20.94%及び 8.39%であった。Repotrectinib と強い CYP3A4 誘導剤の併用は可能な限り避けること。

CYP3A4 基質に対する Repotrectinib の影響

進行性固形癌患者を対象として、Repotrectinib が CYP3A4 基質であるミダゾラムの PK に及ぼす影響を、TRIDENT-1 試験の DDI サブスタディにおいて評価した。ミダゾラムを単独で投与したときと比較して、Repotrectinib 160 mg を QD で 14 日間投与後、160 mg を BID で 7 日間投与したときの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 31.0%及び 52.1%であり、Repotrectinib が中程度の CYP3A4 誘導剤であることが示唆された。Repotrectinib と CYP3A4 の高感受性の基質との併用は可能な限り避けること。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1 妊娠

妊婦への投与に関するデータは得られていない。TRK シグナル伝達の変化をもたらす先天性変異を有するヒトにおける文献報告、胚・胎児発生に関する動物試験の所見及びその作用機序（M2.6.6、6.2.1 項）に基づくと、Repotrectinib を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。

非臨床試験において、器官形成期の妊娠ラットに Repotrectinib を 12 mg/kg 以上の用量［ヒトに 160 mg を BID 投与したときの約 3 倍の曝露量（AUC）］で投与した結果、母動物への影響として、頸部及び胸部に痂皮・擦過傷が認められ、投与期間中の摂餌量の増加、並びに胎児の雌及び雌雄合

算体重の低値もみられた（摂餌量の増加は 6 mg/kg の用量でもみられた）。胎児では、外表奇形として後肢の回転異常が認められた。

5.4.2 授乳婦

乳汁移行を検討する試験は実施していないため、乳児への影響は不明である。

乳児が乳汁を介して Repotrectinib を摂取した場合、乳児に副作用が発現するおそれがあることから、授乳中の女性には Repotrectinib の投与中及び最終投与後 10 日間は授乳を中止するよう指導すること。

5.5 過量投与

TRIDENT-1 試験では、過量投与の報告は治験責任医師の評価に基づいており、試験実施中に過量投与の報告はなかった。局所進行又は転移性 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC を有する成人患者における Repotrectinib の推奨最高用量は、160 mg QD で 14 日間投与後、忍容性が認められる場合には 160 mg BID で経口投与することである。

5.6 薬物乱用

Repotrectinib の依存性の検討に関する情報及び関連する試験の情報は得られていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

非臨床及び臨床試験の成績からは、Repotrectinib の投与中止による離脱症状及び反跳現象の発現リスクは示唆されていない。

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

Repotrectinib は自動車の運転及び機械の操作能力に中等度の影響を及ぼす。自動車の運転及び機械の操作能力に影響を及ぼす可能性のある症状（浮動性めまい、運動失調、認知障害、傾眠を含むが、これらに限定されない）が認められた場合、その影響が消失するまで自動車の運転又は機械の操作を行わないことが推奨される。なお、CNS 作用に関連する有害事象については、2.1.5 項に記載した。

6 市販後データ

該当なし。

7 付録

Table 7-1: 特に注目すべき有害事象の定義

医学的概念	左記の医学的概念に含まれる MedDRA 用語
運動失調 （Ataxia）	HLT：協調運動及び平衡障害 PT：運動失調、平衡障害、小脳性運動失調、協調運動異常、歩行障害
認知障害 （Cognitive disorders）	PT：意識変容状態、健忘、失語症、注意欠陥・多動性障害、認知障害、錯乱状態、譫妄、妄想、意識レベルの低下、失見当識、注意力障害、幻覚、幻視、記憶障害、精神障害、精神状態変化、神経学的代償不全、精神緩慢、書字障害、知的能力障害
めまい （Dizziness）	PT：浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、回転性めまい、頭位性回転性めまい
味覚異常 （Dysgeusia）	HLT：感覚異常ＮＥＣ PT：味覚消失、 異痛症、 味覚不全、 味覚減退、 感覚障害、 感覚消失、味覚障害
肝酵素上昇 （Hepatic enzyme elevation）	PT：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝細胞融解、高トランスアミナーゼ血症、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査値上昇
気分障害 （Mood disorders）	PT：感情不安定、感情障害、攻撃性、激越性うつ病、激越、不安、不安障害、抑うつ気分、うつ病、多幸気分、易刺激性、躁病、気分変化、気分動揺、持続性抑うつ障害、人格変化、パーソナリティ障害、精神運動制止遅滞、ストレス、自殺念慮
筋力低下 （Muscular weakness）	PT：筋肉疲労、筋力低下
錯感覚 （Paraesthesia）	HLT：錯感覚、異常感覚 PT：灼熱感、異常感覚、蟻走感、知覚過敏、感覚鈍麻、錯感覚
肺臓炎 （Pneumonitis）	PT：間質性肺疾患、肺臓炎
末梢性感覚ニューロパチー （Peripheral sensory neuropathy）	HLT：末梢性ニューロパチーＮＥＣ PT：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、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチー
QT 延長 （QT prolongation）	PT：心電図ＱＴ延長、トルサード　ド　ポアント、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈
骨格骨折 （Skeletal Fractures）	PT：寛骨臼骨折、足関節部骨折、非定型大腿骨骨折、非定型骨折、剥離骨折、骨の分断化、頚椎骨折、チャンス骨折、鎖骨骨折、粉砕骨折、複雑骨折、圧迫骨折、肋軟骨骨折、頭蓋顔面骨折、骨端骨折、顔面骨骨折、大腿骨頚部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、フレイルチェスト、足骨折、前腕骨折、骨折、骨折水疱、尾骨骨折、骨折の遷延治癒、転位骨折、骨折の変形治癒、骨折による偽関節、仙骨骨折、頭蓋骨陥没骨折、若木骨折、手骨折、股関節

医学的概念	左記の医学的概念に含まれる MedDRA 用語
	部骨折、上腕骨骨折、腸骨骨折、嵌入骨折、顎の骨折、四肢骨折、リスフラン骨折、下肢骨折、腰椎骨折、メゾヌーブ骨折、骨幹端骨折、多発骨折、開放骨折、骨軟骨骨折、骨粗鬆症性骨折、骨棘骨折、膝蓋骨骨折、病的骨折、骨盤骨折、人工関節周囲骨折、橈骨骨折、肋骨骨折、仙腸関節骨折、肩甲骨骨折、頭蓋骨骨折、頭蓋底骨折、脊椎癒合部骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、胸骨骨折、ストレス骨折、軟骨下機能不全骨折、胸椎骨折、脛骨骨折、隆起骨折、外傷性骨折、尺骨骨折、上肢骨折、手首関節骨折
睡眠障害 （Sleep disorders）	PT：異常な夢、睡眠関連異常事象、進行睡眠期、行動起因性睡眠不足症候群、小児期の行動性不眠症、呼吸関連睡眠障害、カタプレキシー、中枢性睡眠時無呼吸症候群、概日リズム睡眠障害、錯乱性覚醒、遅延睡眠期、睡眠異常、過眠症、短時間睡眠、初期不眠症、不眠症、不規則睡眠期、不規則睡眠覚醒リズム障害、夢欠如、中期不眠症、ナルコレプシー、悪夢、非２４時間睡眠覚醒障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、逆説性不眠症、睡眠時随伴症、睡眠の質低下、精神生理性不眠症、レム睡眠行動障害、レム睡眠異常、睡眠時無呼吸症候群、睡眠発作、睡眠障害、身体疾患による睡眠障害、身体疾患による睡眠障害､過眠症型、身体疾患による睡眠障害､不眠症型、身体疾患による睡眠障害､混合型、身体疾患による睡眠障害､睡眠時随伴症型、睡眠慣性、睡眠時麻痺、ねごと、睡眠時驚愕、いびき、夢遊症、傾眠、昏眠、昏迷、早朝覚醒型不眠症、上気道抵抗症候群
視覚障害 （Vision disorders）	PT：眼精疲労、眼瞼痙攣、白内障、核性白内障、色覚異常、結膜炎、複視、ドライアイ、眼血腫、眼感染、眼球浮腫、眼痛、眼部腫脹、眼瞼障害、眼瞼損傷、眼瞼そう痒症、緑内障、同名性半盲、虹彩毛様体炎、近視、夜盲、眼帯状疱疹、眼窩浮腫、眼窩周囲浮腫、羞明、光線過敏性反応、霧視、視力低下、視力障害、視野欠損、硝子体浮遊物

**Table 7-2: Grade 3 以上の TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）
- Full Analysis Set -＞**

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
Subjects with at Least One TEAE with a Grade >= 3	150 (48.1)	59 (56.7)	209 (50.2)
臨床検査	48 (15.4)	20 (19.2)	68 (16.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (3.8)	3 (2.9)	15 (3.6)
体重増加	10 (3.2)	1 (1.0)	11 (2.6)
好中球数減少	9 (2.9)	1 (1.0)	10 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.6)	4 (3.8)	9 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.9)	2 (1.9)	8 (1.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	4 (3.8)	7 (1.7)
リンパ球数減少	0	4 (3.8)	4 (1.0)
白血球数減少	4 (1.3)	0	4 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	2 (1.9)	3 (0.7)
血中コレステロール増加	2 (0.6)	0	2 (0.5)
血中尿酸増加	2 (0.6)	0	2 (0.5)
リパーゼ増加	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
血小板数減少	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
血小板数増加	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中メトヘモグロビン陽性	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中リン増加	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3)	0	1 (0.2)
駆出率減少	1 (0.3)	0	1 (0.2)
グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44 (14.1)	16 (15.4)	60 (14.4)
呼吸困難	17 (5.4)	6 (5.8)	23 (5.5)
低酸素症	8 (2.6)	2 (1.9)	10 (2.4)
肺塞栓症	7 (2.2)	3 (2.9)	10 (2.4)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
胸水	8 (2.6)	1 (1.0)	9 (2.2)
肺臓炎	4 (1.3)	1 (1.0)	5 (1.2)
呼吸不全	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
急性呼吸不全	2 (0.6)	0	2 (0.5)
喘息	2 (0.6)	0	2 (0.5)
無気肺	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
窒息	1 (0.3)	0	1 (0.2)
誤嚥	1 (0.3)	0	1 (0.2)
慢性気管支炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0	1 (0.2)
咳嗽	0	1 (1.0)	1 (0.2)
血胸	0	1 (1.0)	1 (0.2)
咽頭浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
湿性咳嗽	0	1 (1.0)	1 (0.2)
肺高血圧症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	25 (8.0)	19 (18.3)	44 (10.6)
肺炎	11 (3.5)	10 (9.6)	21 (5.0)
誤嚥性肺炎	3 (1.0)	0	3 (0.7)
敗血症	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
尿路感染	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	2 (1.9)	2 (0.5)
菌血症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
細菌性胆道感染	0	1 (1.0)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
医療機器関連感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感染性腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
丹毒	0	1 (1.0)	1 (0.2)
大腸菌性敗血症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.3)	0	1 (0.2)
下気道感染	0	1 (1.0)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
細菌性下気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
リンパ管炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼帯状疱疹	0	1 (1.0)	1 (0.2)
骨盤膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.2)
細菌性肺炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ウイルス性肺炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血管デバイス感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ウイルス感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
創傷感染	0	1 (1.0)	1 (0.2)
神経系障害	26 (8.3)	15 (14.4)	41 (9.9)
失神	7 (2.2)	6 (5.8)	13 (3.1)
浮動性めまい	5 (1.6)	6 (5.8)	11 (2.6)
錯感覚	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
意識変容状態	1 (0.3)	0	1 (0.2)
運動失調	1 (0.3)	0	1 (0.2)
脳梗塞	1 (0.3)	0	1 (0.2)
意識レベルの低下	1 (0.3)	0	1 (0.2)
塞栓性脳卒中	1 (0.3)	0	1 (0.2)
水頭症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0	1 (0.2)
記憶障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ミオクローヌス	0	1 (1.0)	1 (0.2)
神経痛	0	1 (1.0)	1 (0.2)
神経学的代償不全	0	1 (1.0)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.2)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.2)
失神寸前の状態	0	1 (1.0)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
痙攣発作	1 (0.3)	0	1 (0.2)
中毒性脳症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0	1 (0.2)
振戦	0	1 (1.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	24 (7.7)	13 (12.5)	37 (8.9)
貧血	21 (6.7)	11 (10.6)	32 (7.7)
好中球減少症	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
失血性貧血	0	1 (1.0)	1 (0.2)
骨髄機能不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.3)	0	1 (0.2)
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
リンパ球増加症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
リンパ球減少症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (4.2)	8 (7.7)	21 (5.0)
疲労	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
死亡	3 (1.0)	0	3 (0.7)
発熱	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
疼痛	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
無力症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
歩行障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
全身健康状態悪化	0	1 (1.0)	1 (0.2)
全身性浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
治癒不良	0	1 (1.0)	1 (0.2)
心突然死	0	1 (1.0)	1 (0.2)
突然死	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血管ステント閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.2)
離脱症候群	0	1 (1.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	14 (4.5)	6 (5.8)	20 (4.8)
低ナトリウム血症	5 (1.6)	1 (1.0)	6 (1.4)
低リン血症	2 (0.6)	3 (2.9)	5 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
高トリグリセリド血症	3 (1.0)	0	3 (0.7)
低カリウム血症	2 (0.6)	0	2 (0.5)
アシドーシス	1 (0.3)	0	1 (0.2)
食欲減退	0	1 (1.0)	1 (0.2)
高カルシウム血症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
高コレステロール血症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高カリウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高尿酸血症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
低アルブミン血症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	16 (5.1)	3 (2.9)	19 (4.6)
筋力低下	7 (2.2)	1 (1.0)	8 (1.9)
筋肉痛	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
ミオパチー	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
関節痛	1 (0.3)	0	1 (0.2)
背部痛	1 (0.3)	0	1 (0.2)
椎間板突出	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋痙縮	1 (0.3)	0	1 (0.2)
脊椎靭帯骨化症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
滑液嚢腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胃腸障害	9 (2.9)	7 (6.7)	16 (3.8)
嘔吐	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
下痢	1 (0.3)	2 (1.9)	3 (0.7)
悪心	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
腹痛	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
腹水	1 (0.3)	0	1 (0.2)
大腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
便秘	0	1 (1.0)	1 (0.2)
嚥下障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胃炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
食道閉塞症	1 (0.3)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
上部消化管出血	0	1 (1.0)	1 (0.2)
心臓障害	9 (2.9)	2 (1.9)	11 (2.6)
心嚢液貯留	5 (1.6)	0	5 (1.2)
心停止	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
心不全	2 (0.6)	0	2 (0.5)
心タンポナーデ	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心室障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
非感染性心内膜炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
左室機能不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心筋虚血	1 (0.3)	0	1 (0.2)
右室肥大	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上室性頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	7 (2.2)	1 (1.0)	8 (1.9)
転倒	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
注入に伴う反応	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋損傷	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋断裂	1 (0.3)	0	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
各種物質毒性	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	5 (1.6)	0	5 (1.2)
尿閉	2 (0.6)	0	2 (0.5)
排尿困難	1 (0.3)	0	1 (0.2)
水腎症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿路閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血管障害	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
高血圧	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
静脈塞栓症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上大静脈症候群	1 (0.3)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
肝胆道系障害	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
肝機能異常	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
胆汁うっ滞	0	1 (1.0)	1 (0.2)
肝細胞融解	1 (0.3)	0	1 (0.2)
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）	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
悪性心嚢液貯留	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
肺大細胞癌	0	1 (1.0)	1 (0.2)
腫瘍随伴症候群	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
褥瘡性潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.2)
発疹	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚潰瘍	0	1 (1.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼障害	2 (0.6)	0	2 (0.5)
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
視力障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
精神障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
躁病	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. If a subject reported one or more adverse event, subject is counted once at each level reported. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.4.1

Table 7-3: 重篤な TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set ->

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
Subjects with at Least One SAE	99 (31.7)	41 (39.4)	140 (33.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (11.9)	10 (9.6)	47 (11.3)
胸水	11 (3.5)	1 (1.0)	12 (2.9)
呼吸困難	8 (2.6)	2 (1.9)	10 (2.4)
低酸素症	7 (2.2)	1 (1.0)	8 (1.9)
肺臓炎	5 (1.6)	1 (1.0)	6 (1.4)
肺塞栓症	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
呼吸不全	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
喘息	2 (0.6)	0	2 (0.5)
窒息	1 (0.3)	0	1 (0.2)
誤嚥	1 (0.3)	0	1 (0.2)
無気肺	0	1 (1.0)	1 (0.2)
慢性気管支炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血胸	0	1 (1.0)	1 (0.2)
低換気	1 (0.3)	0	1 (0.2)
咽頭浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
咽頭異常感覚	0	1 (1.0)	1 (0.2)
喘鳴	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	25 (8.0)	18 (17.3)	43 (10.3)
肺炎	11 (3.5)	10 (9.6)	21 (5.0)
誤嚥性肺炎	3 (1.0)	0	3 (0.7)
敗血症	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	2 (1.9)	2 (0.5)
上気道感染	2 (0.6)	0	2 (0.5)
尿路感染	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
菌血症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
細菌性胆道感染	0	1 (1.0)	1 (0.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.3)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
医療機器関連感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
丹毒	0	1 (1.0)	1 (0.2)
大腸菌性敗血症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.3)	0	1 (0.2)
細菌性下気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
リンパ管炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼帯状疱疹	0	1 (1.0)	1 (0.2)
骨盤膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.2)
細菌性肺炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ウイルス性肺炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
血管デバイス感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ウイルス感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
創傷感染	0	1 (1.0)	1 (0.2)
神経系障害	16 (5.1)	6 (5.8)	22 (5.3)
失神	3 (1.0)	3 (2.9)	6 (1.4)
浮動性めまい	1 (0.3)	2 (1.9)	3 (0.7)
運動失調	2 (0.6)	0	2 (0.5)
脳梗塞	2 (0.6)	0	2 (0.5)
痙攣発作	2 (0.6)	0	2 (0.5)
意識変容状態	1 (0.3)	0	1 (0.2)
塞栓性脳卒中	1 (0.3)	0	1 (0.2)
水頭症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
不全単麻痺	1 (0.3)	0	1 (0.2)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0	1 (0.2)
振戦	0	1 (1.0)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (3.5)	5 (4.8)	16 (3.8)
発熱	3 (1.0)	3 (2.9)	6 (1.4)
死亡	3 (1.0)	0	3 (0.7)
無力症	2 (0.6)	0	2 (0.5)
治癒不良	0	1 (1.0)	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心突然死	0	1 (1.0)	1 (0.2)
突然死	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血管ステント閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心臓障害	8 (2.6)	3 (2.9)	11 (2.6)
心嚢液貯留	4 (1.3)	0	4 (1.0)
心停止	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
心不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)
うっ血性心不全	0	1 (1.0)	1 (0.2)
心タンポナーデ	1 (0.3)	0	1 (0.2)
非感染性心内膜炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上室性頻脈	0	1 (1.0)	1 (0.2)
胃腸障害	5 (1.6)	6 (5.8)	11 (2.6)
腹痛	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
腹水	1 (0.3)	0	1 (0.2)
大腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
便秘	0	1 (1.0)	1 (0.2)
胃炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
悪心	1 (0.3)	0	1 (0.2)
食道閉塞症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口の錯感覚	0	1 (1.0)	1 (0.2)
上部消化管出血	0	1 (1.0)	1 (0.2)
嘔吐	0	1 (1.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.2)	3 (2.9)	10 (2.4)
筋力低下	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
背部痛	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
椎間板突出	1 (0.3)	0	1 (0.2)
脊椎靭帯骨化症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
滑液嚢腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	6 (1.9)	2 (1.9)	8 (1.9)
貧血	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
骨髄機能不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.9)	1 (1.0)	7 (1.7)
足関節部骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
転倒	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腓骨骨折	0	1 (1.0)	1 (0.2)
注入に伴う反応	1 (0.3)	0	1 (0.2)
処置による気胸	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肋骨骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
各種物質毒性	1 (0.3)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
低ナトリウム血症	3 (1.0)	0	3 (0.7)
高カルシウム血症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
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）	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
乳管内増殖性病変	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肺大細胞癌	0	1 (1.0)	1 (0.2)
腫瘍随伴症候群	1 (0.3)	0	1 (0.2)
悪性心嚢液貯留	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	4 (1.3)	0	4 (1.0)
排尿困難	1 (0.3)	0	1 (0.2)
水腎症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
尿閉	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿路閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血管障害	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
静脈塞栓症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
低血圧	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上大静脈症候群	1 (0.3)	0	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血小板数増加	0	1 (1.0)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
譫妄	0	1 (1.0)	1 (0.2)
躁病	1 (0.3)	0	1 (0.2)
内分泌障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
副腎機能不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
視力障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	1 (1.0)	1 (0.2)
肝機能異常	0	1 (1.0)	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted once at each level reported based on the maximum grade reported for each coded term. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
SAEs are considered as TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.7.1

Table 7-4: **休薬又は減量に至った TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）**
- Full Analysis Set -＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
Subjects with at Least One TEAE Leading to Dose Modifications	171 (54.8)	63 (60.6)	234 (56.3)
神経系障害	63 (20.2)	38 (36.5)	101 (24.3)
浮動性めまい	30 (9.6)	23 (22.1)	53 (12.7)
運動失調	18 (5.8)	8 (7.7)	26 (6.3)
錯感覚	6 (1.9)	4 (3.8)	10 (2.4)
平衡障害	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
記憶障害	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
注意力障害	1 (0.3)	2 (1.9)	3 (0.7)
味覚不全	3 (1.0)	0	3 (0.7)
末梢性ニューロパチー	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
失神	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
異常感覚	2 (0.6)	0	2 (0.5)
構語障害	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
頭痛	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
神経痛	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.6)	0	2 (0.5)
傾眠	0	2 (1.9)	2 (0.5)
手根管症候群	1 (0.3)	0	1 (0.2)
小脳性運動失調	1 (0.3)	0	1 (0.2)
脳梗塞	1 (0.3)	0	1 (0.2)
認知障害	0	1 (1.0)	1 (0.2)
意識レベルの低下	1 (0.3)	0	1 (0.2)
体位性めまい	1 (0.3)	0	1 (0.2)
よだれ	1 (0.3)	0	1 (0.2)
錐体外路障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
頭部不快感	1 (0.3)	0	1 (0.2)
水頭症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	0	1 (1.0)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
不全単麻痺	1 (0.3)	0	1 (0.2)
運動機能障害	0	1 (1.0)	1 (0.2)
ナルコレプシー	0	1 (1.0)	1 (0.2)
眼振	1 (0.3)	0	1 (0.2)
痙攣発作	1 (0.3)	0	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0	1 (0.2)
臨床検査	35 (11.2)	13 (12.5)	48 (11.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (4.5)	3 (2.9)	17 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.2)	3 (2.9)	10 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	4 (3.8)	8 (1.9)
好中球数減少	6 (1.9)	1 (1.0)	7 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	3 (2.9)	6 (1.4)
血中クレアチニン増加	3 (1.0)	0	3 (0.7)
白血球数減少	3 (1.0)	0	3 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (1.9)	2 (0.5)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
血小板数増加	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	1 (1.0)	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (1.0)	1 (0.2)
グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ヘッドラグ異常	0	1 (1.0)	1 (0.2)
リパーゼ増加	0	1 (1.0)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	1 (1.0)	1 (0.2)
総胆汁酸増加	0	1 (1.0)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40 (12.8)	8 (7.7)	48 (11.5)
呼吸困難	20 (6.4)	2 (1.9)	22 (5.3)
胸水	6 (1.9)	1 (1.0)	7 (1.7)
低酸素症	5 (1.6)	1 (1.0)	6 (1.4)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
肺臓炎	6 (1.9)	0	6 (1.4)
肺塞栓症	1 (0.3)	2 (1.9)	3 (0.7)
急性呼吸不全	2 (0.6)	0	2 (0.5)
無気肺	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
呼吸不全	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
喘鳴	2 (0.6)	0	2 (0.5)
窒息	1 (0.3)	0	1 (0.2)
誤嚥	1 (0.3)	0	1 (0.2)
喘息	1 (0.3)	0	1 (0.2)
慢性気管支炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0	1 (0.2)
咳嗽	0	1 (1.0)	1 (0.2)
血胸	0	1 (1.0)	1 (0.2)
高炭酸ガス血症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
低換気	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0	1 (0.2)
咽頭浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	30 (9.6)	15 (14.4)	45 (10.8)
肺炎	9 (2.9)	6 (5.8)	15 (3.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	8 (2.6)	1 (1.0)	9 (2.2)
尿路感染	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	2 (1.9)	2 (0.5)
誤嚥性肺炎	2 (0.6)	0	2 (0.5)
上気道感染	2 (0.6)	0	2 (0.5)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感染性腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
丹毒	0	1 (1.0)	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.3)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.3)	0	1 (0.2)
下気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
細菌性下気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
リンパ管炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼帯状疱疹	0	1 (1.0)	1 (0.2)
骨盤膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ウイルス性肺炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	31 (9.9)	9 (8.7)	40 (9.6)
筋力低下	23 (7.4)	5 (4.8)	28 (6.7)
筋肉痛	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
背部痛	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
関節痛	2 (0.6)	0	2 (0.5)
ミオパチー	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
関節可動域低下	0	1 (1.0)	1 (0.2)
筋痙縮	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
四肢痛	1 (0.3)	0	1 (0.2)
脊椎靭帯骨化症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
滑液嚢腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (5.8)	10 (9.6)	28 (6.7)
疲労	6 (1.9)	3 (2.9)	9 (2.2)
無力症	5 (1.6)	0	5 (1.2)
発熱	2 (0.6)	3 (2.9)	5 (1.2)
歩行障害	4 (1.3)	0	4 (1.0)
カテーテル留置部位内出血	0	1 (1.0)	1 (0.2)
悪寒	1 (0.3)	0	1 (0.2)
全身健康状態悪化	0	1 (1.0)	1 (0.2)
治癒不良	0	1 (1.0)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
倦怠感	0	1 (1.0)	1 (0.2)
血管ステント閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.2)
離脱症候群	0	1 (1.0)	1 (0.2)
胃腸障害	11 (3.5)	13 (12.5)	24 (5.8)
嘔吐	5 (1.6)	4 (3.8)	9 (2.2)
下痢	1 (0.3)	4 (3.8)	5 (1.2)
悪心	2 (0.6)	3 (2.9)	5 (1.2)
腹痛	3 (1.0)	0	3 (0.7)
便秘	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
大腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.2)
口内乾燥	0	1 (1.0)	1 (0.2)
消化不良	0	1 (1.0)	1 (0.2)
嚥下障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
メレナ	0	1 (1.0)	1 (0.2)
口の錯感覚	0	1 (1.0)	1 (0.2)
歯痛	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上部消化管出血	0	1 (1.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	11 (3.5)	6 (5.8)	17 (4.1)
貧血	9 (2.9)	6 (5.8)	15 (3.6)
好中球減少症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血小板増加症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	7 (2.2)	5 (4.8)	12 (2.9)
低ナトリウム血症	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
食欲減退	1 (0.3)	2 (1.9)	3 (0.7)
低リン血症	1 (0.3)	2 (1.9)	3 (0.7)
低カリウム血症	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高尿酸血症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
低カルシウム血症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
低クロール血症	0	1 (1.0)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
精神障害	8 (2.6)	0	8 (1.9)
錯乱状態	3 (1.0)	0	3 (0.7)
注意欠如・多動性障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
妄想	1 (0.3)	0	1 (0.2)
躁病	1 (0.3)	0	1 (0.2)
精神状態変化	1 (0.3)	0	1 (0.2)
談話促迫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
精神病性障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.3)	1 (1.0)	5 (1.2)
眼瞼損傷	0	1 (1.0)	1 (0.2)
転倒	0	1 (1.0)	1 (0.2)
筋損傷	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋断裂	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肋骨骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚裂傷	0	1 (1.0)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心臓障害	4 (1.3)	0	4 (1.0)
心嚢液貯留	3 (1.0)	0	3 (0.7)
心タンポナーデ	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
肝機能異常	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
胆石症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
肝細胞融解	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼障害	3 (1.0)	0	3 (0.7)
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
霧視	1 (0.3)	0	1 (0.2)
視力障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
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）	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
肺大細胞癌	0	1 (1.0)	1 (0.2)
悪性心嚢液貯留	1 (0.3)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104) n (%)	Total (N=416) n (%)
腎および尿路障害	2 (0.6)	0	2 (0.5)
腎不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿閉	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿路閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (1.9)	2 (0.5)
皮膚灼熱感	0	1 (1.0)	1 (0.2)
皮膚潰瘍	0	1 (1.0)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
色覚異常	1 (0.3)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.3)	0	1 (0.2)
内分泌障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
副腎機能不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血管障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Abbreviation: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Dose modification includes both dose interruptions and dose reductions.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.6.1

Table 7-5: **特に注目すべき有害事象＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）**
- Full Analysis Set -＞

Medical Concept **Preferred Term**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)** **n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)** **n (%)**	**Total (N=416)** **n (%)**
Subjects with at Least One AE of Special Interest	298 (95.5)	96 (92.3)	394 (94.7)
運動失調	87 (27.9)	31 (29.8)	118 (28.4)
運動失調	65 (20.8)	23 (22.1)	88 (21.2)
歩行障害	16 (5.1)	6 (5.8)	22 (5.3)
平衡障害	11 (3.5)	5 (4.8)	16 (3.8)
小脳性運動失調	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
眼振	1 (0.3)	0	1 (0.2)
認知障害	74 (23.7)	29 (27.9)	103 (24.8)
記憶障害	43 (13.8)	21 (20.2)	64 (15.4)
注意力障害	35 (11.2)	15 (14.4)	50 (12.0)
認知障害	22 (7.1)	6 (5.8)	28 (6.7)
錯乱状態	4 (1.3)	2 (1.9)	6 (1.4)
注意欠如・多動性障害	4 (1.3)	0	4 (1.0)
健忘	3 (1.0)	0	3 (0.7)
譫妄	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
意識変容状態	2 (0.6)	0	2 (0.5)
失語症	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
精神緩慢	1 (0.3)	0	1 (0.2)
妄想	1 (0.3)	0	1 (0.2)
意識レベルの低下	1 (0.3)	0	1 (0.2)
書字障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
幻覚	1 (0.3)	0	1 (0.2)
精神状態変化	1 (0.3)	0	1 (0.2)
神経学的代償不全	0	1 (1.0)	1 (0.2)

Medical Concept **Preferred Term**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)** **n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)** **n (%)**	**Total (N=416)** **n (%)**
めまい	202 (64.7)	68 (65.4)	270 (64.9)
浮動性めまい	194 (62.2)	66 (63.5)	260 (62.5)
回転性めまい	11 (3.5)	1 (1.0)	12 (2.9)
体位性めまい	2 (0.6)	0	2 (0.5)
労作性めまい	1 (0.3)	0	1 (0.2)
頭位性回転性めまい	0	1 (1.0)	1 (0.2)
味覚異常	173 (55.4)	64 (61.5)	237 (57.0)
味覚不全	159 (51.0)	60 (57.7)	219 (52.6)
味覚障害	10 (3.2)	3 (2.9)	13 (3.1)
味覚消失	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
感覚障害	3 (1.0)	0	3 (0.7)
異痛症	0	1 (1.0)	1 (0.2)
味覚減退	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感覚消失	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	96 (30.8)	22 (21.2)	118 (28.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	81 (26.0)	18 (17.3)	99 (23.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	71 (22.8)	18 (17.3)	89 (21.4)
高トランスアミナーゼ血症	3 (1.0)	0	3 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (1.9)	2 (0.5)
肝細胞融解	1 (0.3)	0	1 (0.2)
気分障害	20 (6.4)	5 (4.8)	25 (6.0)
不安	10 (3.2)	1 (1.0)	11 (2.6)
うつ病	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
易刺激性	3 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
抑うつ気分	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
感情障害	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
気分変化	2 (0.6)	0	2 (0.5)
激越	1 (0.3)	0	1 (0.2)
躁病	1 (0.3)	0	1 (0.2)
人格変化	0	1 (1.0)	1 (0.2)

Medical Concept **Preferred Term**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)** **n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)** **n (%)**	**Total (N=416)** **n (%)**
筋力低下	69 (22.1)	13 (12.5)	82 (19.7)
筋力低下	69 (22.1)	13 (12.5)	82 (19.7)
錯感覚	127 (40.7)	39 (37.5)	166 (39.9)
錯感覚	107 (34.3)	35 (33.7)	142 (34.1)
感覚鈍麻	11 (3.5)	3 (2.9)	14 (3.4)
知覚過敏	9 (2.9)	3 (2.9)	12 (2.9)
異常感覚	6 (1.9)	1 (1.0)	7 (1.7)
灼熱感	4 (1.3)	0	4 (1.0)
無感覚	1 (0.3)	0	1 (0.2)
蟻走感	1 (0.3)	0	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	61 (19.6)	19 (18.3)	80 (19.2)
神経痛	39 (12.5)	12 (11.5)	51 (12.3)
末梢性ニューロパチー	13 (4.2)	5 (4.8)	18 (4.3)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (2.9)	3 (2.9)	12 (2.9)
末梢性運動ニューロパチー	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
多発ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肺臓炎	9 (2.9)	4 (3.8)	13 (3.1)
肺臓炎	9 (2.9)	3 (2.9)	12 (2.9)
間質性肺疾患	0	1 (1.0)	1 (0.2)
QT 延長	4 (1.3)	1 (1.0)	5 (1.2)
心電図ＱＴ延長	4 (1.3)	1 (1.0)	5 (1.2)
骨格骨折	8 (2.6)	2 (1.9)	10 (2.4)
足骨折	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
肋骨骨折	2 (0.6)	0	2 (0.5)
寛骨臼骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
足関節部骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腓骨骨折	0	1 (1.0)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胸骨骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上肢骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Medical Concept **Preferred Term**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)** **n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)** **n (%)**	**Total (N=416)** **n (%)**
睡眠障害	53 (17.0)	21 (20.2)	74 (17.8)
傾眠	26 (8.3)	14 (13.5)	40 (9.6)
不眠症	19 (6.1)	7 (6.7)	26 (6.3)
過眠症	5 (1.6)	2 (1.9)	7 (1.7)
睡眠障害	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.6)	0	2 (0.5)
異常な夢	1 (0.3)	0	1 (0.2)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)	0	1 (0.2)
いびき	0	1 (1.0)	1 (0.2)
拡張型睡眠障害	0	1 (1.0)	1 (0.2)
ナルコレプシー	0	1 (1.0)	1 (0.2)
視覚障害	36 (11.5)	18 (17.3)	54 (13.0)
霧視	13 (4.2)	3 (2.9)	16 (3.8)
視力障害	4 (1.3)	4 (3.8)	8 (1.9)
ドライアイ	3 (1.0)	2 (1.9)	5 (1.2)
羞明	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
視野欠損	4 (1.3)	0	4 (1.0)
結膜炎	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
眼痛	2 (0.6)	1 (1.0)	3 (0.7)
眼精疲労	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
白内障	2 (0.6)	0	2 (0.5)
眼血腫	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
光線過敏性反応	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
視力低下	2 (0.6)	0	2 (0.5)
眼瞼痙攣	1 (0.3)	0	1 (0.2)
色覚異常	1 (0.3)	0	1 (0.2)
複視	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼球浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼部腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Medical Concept **Preferred Term**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)** **n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)** **n (%)**	**Total (N=416)** **n (%)**
眼瞼障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼瞼損傷	0	1 (1.0)	1 (0.2)
眼瞼そう痒症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
緑内障	1 (0.3)	0	1 (0.2)
夜盲	0	1 (1.0)	1 (0.2)
眼帯状疱疹	0	1 (1.0)	1 (0.2)
眼窩浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
硝子体浮遊物	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. Medical Concepts are as described in the SAP based on cross-functional review of higher level terms and preferred terms. Preferred terms are sorted in descending order of total frequency.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.21.1

8 参考文献

[1] Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):261-70.

1 参考文献

引用した参考文献は、各モジュールの参考文献の項にそれぞれ記載した。