2.7.5 参考文献

- American Cancer Society 2024. Lung Cancer Survival Rates. Available at: https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (accessed 20 Dec 2024).
- AUGTYRO™ (repotrectinib) United States Prescribing Information (USPI). Food and Drug Administration. 2024.
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol. 2012;30(8):863-70.
- Boulanger MC, Schneider JL, Lin JJ. Advances and future directions in ROS1 fusion-positive lung cancer. Oncologist. 2024;29(11):943-56.
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):991-9.
- Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. World J Clin Oncol. 2021;12(4):217-37.
- Costales C, Lin J, Kimoto E, Yamazaki S, Gosset JR, Rodrigues AD, et al. Quantitative prediction of breast cancer resistant protein mediated drug-drug interactions using physiologically-based pharmacokinetic modeling. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(9):1018-31.
- Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim SW, Solomon BJ, Dziadziuszko R, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;390(2):118-31.
- Drilon A, Chiu CH, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn MJ, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2022;3(6):100332.
- Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3): 383-97.
- Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. Nat Commun. 2019;10(1): 3604.
- Li W, Xiong A, Yang N, Fan H, Yu Q, Zhao Y, et al. Efficacy and Safety of Taletrectinib in Chinese Patients With *ROS1*+Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase II TRUST-I Study. J Clin Oncol. 2024;42(22):2660-70.
- Lin JJ, Choudhury NJ, Yoda S, Zhu VW, Johnson TW, Sakhtemani R, et al. Spectrum of Mechanisms of Resistance to Crizotinib and Lorlatinib in ROS1 Fusion-Positive Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2021;27(10):2899-909.
- Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Ann Oncol. 2020;31(9): 1207-15.
- Nagasaka M, Brazel D, Ou SI. Taletrectinib for the treatment of ROS-1 positive non-small cell lung cancer: a drug evaluation of phase I and II data. Expert Opin Investig Drugs. 2024;33(2):79-84.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*Explorer. 2024. Available at: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer (accessed 20 Dec 2024).

- Pacenta HL, Macy ME. Entrectinib and other ALK/TRK inhibitors for the treatment of neuroblastoma. Drug Des Devel Ther.2018;12:3549-61.
- Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. J Thorac Oncol. 2018;13(11):1717-26.
- Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, Fischer JR, Sugawara S, Mandziuk S, et al. ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2020;31(5):609-18.
- Rodgers T, Leahy D, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modeling 1: predicting the tissue distribution of moderate-to-strong bases. J Pharm Sci. 2005;94(6):1259-76.
- ROZLYTREK™ (entrectinib) United States Prescribing Information (USPI). Food and Drug Administration. 2024.
- Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019;30(7):1121-6.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
- XALKORI® (crizotinib) United States Prescribing Information (USPI). Food and Drug Administration. 2022.
- Yuan J, Cheng Z, Feng J, Xu C, Wang Y, Zou Z, et al. Prognosis of lung cancer with simple brain metastasis patients and establishment of survival prediction models: a study based on real events. BMC Pulm Med. 2022;22(1):162.
- Yuan R, Madani S, Wei XX, Reynolds K, Huang SM. Evaluation of cytochrome P450 probe substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions. Drug Metab Dispos. 2002;30(12):1311-9.
- Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2015;4(3):300-9.
- 医薬薬審発 1127 第 2 号. 「薬物相互作用試験に関するガイドライン」について. 令和 6 年 11 月 27 日.
- 国立がん研究センター　がん情報サービス　がん統計
  Available at: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html (accessed 20 Dec 2024).
- 肺癌診療ガイドライン－悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2024 年版
  Available at: https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/index.html (accessed 20 Dec 2024)

目次

略語一覧 11
2.7.6 個々の試験のまとめ 17
2.7.6.1 中国人健康被験者を対象とした CYP3A 阻害剤／誘導剤がタレトレクチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相試験（AB-106-C110 試験、参考資料） 20
2.7.6.1.1 試験方法 20
2.7.6.1.2 試験成績 23
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳 23
2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 23
2.7.6.1.2.3 薬物動態の結果 24
2.7.6.1.2.3.1 コホート 1（本剤 + イトラコナゾール） 24
2.7.6.1.2.3.2 コホート 2（本剤 + リファンピン） 25
2.7.6.1.2.4 安全性の結果 26
2.7.6.1.2.4.1 コホート 1（本剤 + イトラコナゾール） 26
2.7.6.1.2.4.2 コホート 2（本剤 + リファンピン） 27
2.7.6.1.2.4.3 コホート 1 とコホート 2 の合計 27
2.7.6.1.2.5 結論 28
2.7.6.2 中国人健康被験者を対象としたタレトレクチニブがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相試験（AB-106-C111 試験、参考資料） 28
2.7.6.2.1 試験方法 28
2.7.6.2.2 試験成績 31
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳 31
2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 31
2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果 31
2.7.6.2.2.4 安全性の結果 33
2.7.6.2.2.5 結論 34
2.7.6.3 中国人健康被験者を対象としたオメプラゾールがタレトレクチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験（AB-106-C114 試験、参考資料） 34
2.7.6.3.1 試験方法 34
2.7.6.3.2 試験成績 37
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳 37
2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性 37
2.7.6.3.2.3 薬物動態の結果 38
2.7.6.3.2.4 安全性の結果 39
2.7.6.3.2.5 結論 39
2.7.6.4 健康被験者を対象とした第 I 相マスバランス試験（AB-106-U112 試験、参考資料） 40
2.7.6.4.1 試験方法 40
2.7.6.4.2 試験成績 43

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳 43
2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性 43
2.7.6.4.2.3 マスバランスの結果 43
2.7.6.4.2.4 薬物動態の結果 43
2.7.6.4.2.5 代謝プロファイルと代謝物の同定 44
2.7.6.4.2.6 安全性の結果 44
2.7.6.4.2.7 結論 45
2.7.6.5 健康被験者を対象とした第 I 相食事の影響試験（AB-106-U113 試験、参考資料） 46
2.7.6.5.1 試験方法 46
2.7.6.5.2 試験成績 48
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳 48
2.7.6.5.2.2 人口統計学的特性 49
2.7.6.5.2.3 薬物動態の結果 49
2.7.6.5.2.4 安全性の結果 50
2.7.6.5.2.5 結論 51
2.7.6.6 転移性又は切除不能固形腫瘍を有する被験者を対象とした first in human 第 I/Ib 相試験（DS6051-A-U101 試験、評価資料） 51
2.7.6.6.1 試験方法 51
2.7.6.6.2 試験成績（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ） 57
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳 57
2.7.6.6.2.2 解析対象集団 58
2.7.6.6.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 58
2.7.6.6.2.4 有効性の結果 59
2.7.6.6.2.4.1 主要評価項目 59
2.7.6.6.2.4.2 副次評価項目 61
2.7.6.6.2.4.3 その他の評価項目 62
2.7.6.6.2.5 薬物動態の結果 62
2.7.6.6.2.5.1 用量漸増期の薬物動態 62
2.7.6.6.2.5.2 食事の影響 65
2.7.6.6.2.5.3 血漿中濃度－QTc 反応 66
2.7.6.6.2.6 安全性の結果 66
2.7.6.6.2.6.1 曝露状況 66
2.7.6.6.2.6.2 用量制限毒性 66
2.7.6.6.2.6.3 有害事象の発現状況 67
2.7.6.6.2.6.3.1 有害事象 67
2.7.6.6.2.6.3.2 治療関連有害事象（TRAE） 76
2.7.6.6.2.6.3.3 死亡 81
2.7.6.6.2.6.3.4 その他の重篤な有害事象 81
2.7.6.6.2.6.3.5 投与中止に至った有害事象 83

2.7.6.6.2.6.4 臨床検査 83
2.7.6.6.2.6.5 心電図 85
2.7.6.6.2.7 結論 85
2.7.6.6.3 試験成績（2021 年 9 月 16 日データカットオフ） 86
2.7.6.6.3.1 被験者の内訳 86
2.7.6.6.3.2 有効性の結果 86
2.7.6.6.3.3 安全性の結果 86
2.7.6.6.3.4 結論 86
2.7.6.6.4 付録 86
2.7.6.6.4.1 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 86
2.7.6.7 *ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子を有する日本人固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相試験（DS6051-A-J102 試験、評価資料） 90
2.7.6.7.1 試験方法 90
2.7.6.7.2 試験成績（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日データカットオフ） 95
2.7.6.7.2.1 対象被験者 95
2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳 95
2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団 96
2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 96
2.7.6.7.2.2 有効性の結果 96
2.7.6.7.2.2.1 最良総合効果 96
2.7.6.7.2.2.2 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合 97
2.7.6.7.2.2.3 無増悪生存期間、奏効期間、奏効までの期間及び安定持続期間 97
2.7.6.7.2.2.4 最大腫瘍縮小割合 98
2.7.6.7.2.3 薬物動態の結果 99
2.7.6.7.2.3.1 DS-6051a の血漿中濃度 99
2.7.6.7.2.3.2 DS-6051a の薬物動態パラメータ 100
2.7.6.7.2.4 バイオマーカーの結果 101
2.7.6.7.2.5 安全性の結果 101
2.7.6.7.2.5.1 曝露状況 101
2.7.6.7.2.5.2 有害事象の発現状況 102
2.7.6.7.2.5.2.1 有害事象 102
2.7.6.7.2.5.2.2 治療関連有害事象（TRAE） 104
2.7.6.7.2.5.2.3 死亡 106
2.7.6.7.2.5.2.4 その他の重篤な有害事象 107
2.7.6.7.2.5.2.5 投与中止に至った有害事象 107
2.7.6.7.2.5.2.6 用量制限毒性及び最大耐量 108
2.7.6.7.2.5.3 血漿中濃度－QT 解析 108
2.7.6.7.2.5.4 臨床検査、バイタルサイン、心電図検査及び眼科検査 109
2.7.6.7.2.6 結論 109
2.7.6.7.3 試験成績（2021 年 12 月 28 日データカットオフ） 110

2.7.6.7.3.1 対象被験者 110
2.7.6.7.3.1.1 被験者の内訳 110
2.7.6.7.3.1.2 解析対象集団 110
2.7.6.7.3.2 有効性の結果 110
2.7.6.7.3.2.1 最良総合効果 110
2.7.6.7.3.2.2 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合 111
2.7.6.7.3.2.3 無増悪生存期間及び奏効期間 111
2.7.6.7.3.3 安全性の結果 112
2.7.6.7.3.3.1 曝露状況 112
2.7.6.7.3.3.2 有害事象の発現状況 112
2.7.6.7.3.3.2.1 有害事象 112
2.7.6.7.3.3.2.2 治療関連有害事象（TRAE） 115
2.7.6.7.3.3.2.3 死亡 117
2.7.6.7.3.3.2.4 その他の重篤な有害事象 117
2.7.6.7.3.3.2.5 投与中止に至った有害事象 117
2.7.6.7.3.4 結論 118
2.7.6.7.4 付録 118
2.7.6.7.4.1 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 118
2.7.6.8 *ROS1* 融合遺伝子陽性肺癌を対象としたタレトレクチニブの国際共同第 II 相試験（AB-106-G208 試験、評価資料） 120
2.7.6.8.1 試験方法 120
2.7.6.8.2 試験成績 128
2.7.6.8.2.1 対象被験者 128
2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳 128
2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団 131
2.7.6.8.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 131
2.7.6.8.2.2 有効性の結果 132
2.7.6.8.2.2.1 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合 132
2.7.6.8.2.2.1.1 IRC 判定による客観的奏効割合及び病勢コントロール割合 132
2.7.6.8.2.2.1.2 感度分析：医師判定による客観的奏効割合及び病勢コントロール割合 137
2.7.6.8.2.2.1.3 部分集団解析：cORR 138
2.7.6.8.2.2.2 奏効期間 138
2.7.6.8.2.2.2.1 IRC 判定による奏効期間 138
2.7.6.8.2.2.2.2 感度分析：医師判定による奏効期間 140
2.7.6.8.2.2.3 無増悪生存期間 140
2.7.6.8.2.2.3.1 IRC 判定による無増悪生存期間 140
2.7.6.8.2.2.3.2 感度分析：医師判定による無増悪生存期間 142
2.7.6.8.2.2.4 治療成功期間 143
2.7.6.8.2.2.5 奏効までの期間 143
2.7.6.8.2.2.6 ベースライン時に脳転移を有する被験者の有効性 143

2.7.6.8.2.2.6.1 頭蓋内客観的奏効割合及び頭蓋内病勢コントロール割合 143
2.7.6.8.2.2.6.2 頭蓋内奏効期間 145
2.7.6.8.2.2.6.3 頭蓋内無増悪期間 146
2.7.6.8.2.2.6.4 頭蓋内無増悪生存期間 147
2.7.6.8.2.2.7 全生存期間 147
2.7.6.8.2.3 薬物動態の結果 148
2.7.6.8.2.3.1 データの取り扱い 149
2.7.6.8.2.3.2 血漿中濃度推移 149
2.7.6.8.2.3.3 薬物動態パラメータ 152
2.7.6.8.2.4 患者報告アウトカムの結果 155
2.7.6.8.2.4.1 EORTC QLQ-C30 155
2.7.6.8.2.4.2 EORTC QLQ-LC13 157
2.7.6.8.2.4.3 EQ-5D-5L 162
2.7.6.8.2.5 安全性の結果 162
2.7.6.8.2.5.1 曝露状況 162
2.7.6.8.2.5.2 有害事象の発現状況 163
2.7.6.8.2.5.2.1 有害事象 163
2.7.6.8.2.5.2.2 治療関連有害事象（TRAE） 174
2.7.6.8.2.5.2.3 死亡 181
2.7.6.8.2.5.2.4 その他の重篤な有害事象 181
2.7.6.8.2.5.2.5 用量変更（投与中止、休薬、減量）に至った有害事象 184
2.7.6.8.2.5.2.6 注目すべき有害事象 184
2.7.6.8.2.5.2.7 その他の重要な有害事象 184
2.7.6.8.2.5.3 臨床検査 186
2.7.6.8.2.5.4 バイタルサイン 186
2.7.6.8.2.5.5 心電図検査 186
2.7.6.8.2.5.6 眼科検査 187
2.7.6.8.2.6 結論 187
2.7.6.8.3 付録 187
2.7.6.8.3.1 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 187
2.7.6.9 *ROS1* 融合遺伝子陽性肺癌を対象とした AB-106 の第 II 相試験（AB-106-C203 試験、評価資料） 197
2.7.6.9.1 試験方法 197
2.7.6.9.2 試験成績 204
2.7.6.9.2.1 対象被験者 204
2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳 204
2.7.6.9.2.1.2 解析対象集団 206
2.7.6.9.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 206
2.7.6.9.2.2 有効性の結果 207
2.7.6.9.2.2.1 最良総合効果、客観的奏効割合及び病勢コントロール割合 207

2.7.6.9.2.2.2 奏効期間.....211
2.7.6.9.2.2.3 奏効までの期間.....213
2.7.6.9.2.2.4 無増悪生存期間.....213
2.7.6.9.2.2.5 無増悪期間.....215
2.7.6.9.2.2.6 全生存期間.....215
2.7.6.9.2.2.7 頭蓋内抗腫瘍効果.....217
2.7.6.9.2.2.7.1 頭蓋内最良総合評価、客観的奏効割合及び病勢コントロール割合.....217
2.7.6.9.2.2.7.2 頭蓋内奏効期間.....218
2.7.6.9.2.2.7.3 頭蓋内無増悪期間.....219
2.7.6.9.2.2.7.4 頭蓋内無増悪生存期間.....219
2.7.6.9.2.3 薬物動態の結果.....220
2.7.6.9.2.3.1 血漿中濃度.....220
2.7.6.9.2.3.2 薬物動態パラメータ.....222
2.7.6.9.2.4 安全性の結果.....224
2.7.6.9.2.4.1 曝露状況.....224
2.7.6.9.2.4.2 有害事象の発現状況.....224
2.7.6.9.2.4.2.1 有害事象.....224
2.7.6.9.2.4.2.2 治療関連有害事象（TRAE）.....234
2.7.6.9.2.4.2.3 死亡.....241
2.7.6.9.2.4.2.4 その他の重篤な有害事象.....241
2.7.6.9.2.4.2.5 用量変更（投与中止、休薬、減量）に至った有害事象.....243
2.7.6.9.2.4.2.6 注目すべき有害事象.....243
2.7.6.9.2.4.2.7 その他の重要な有害事象.....244
2.7.6.9.2.4.3 臨床検査.....245
2.7.6.9.2.4.4 バイタルサイン.....246
2.7.6.9.2.4.5 心電図.....246
2.7.6.9.2.4.6 眼科検査.....246
2.7.6.9.2.5 結論.....246
2.7.6.9.3 付録.....247
2.7.6.9.3.1 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述.....247
2.7.6.10 *NTRK* 融合遺伝子を有する局所進行又は転移性固形腫瘍を対象とした AB-106 の第 II 相試験（AB-106-C205 試験、参考資料）.....283
2.7.6.10.1 試験方法.....283
2.7.6.10.2 試験成績.....285
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳.....285
2.7.6.10.2.2 安全性の結果.....285
2.7.6.10.2.3 結論.....286

表

表 2.7.6-1 コホート 1 の AB-106 の AUC 及び C_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団 .25
表 2.7.6-2 コホート 1 の AB-106 の T_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団 25
表 2.7.6-3 コホート 2 の AB-106 の AUC 及び C_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団 .26
表 2.7.6-4 コホート 2 の AB-106 の T_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団 26
表 2.7.6-5 ジゴキシンの AUC 及び C_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団.....33
表 2.7.6-6 ジゴキシンの T_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団 33
表 2.7.6-7 AB-106 の AUC 及び C_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団 38
表 2.7.6-8 AB-106 の T_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団 39
表 2.7.6-9 タレトレクチニブの主要な PK パラメータの食事の影響の解析結果／ PK パラメータ解析対象集団 50
表 2.7.6-10 タレトレクチニブの T_{max} 及び t_{lag} の食事の影響の解析結果／ PK パラメータ解析対象集団 50
表 2.7.6-11 被験者の内訳（用量漸増期） 57
表 2.7.6-12 被験者の内訳（食事の影響） 58
表 2.7.6-13 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合／有効性解析対象集団 60
表 2.7.6-14 *ROS1* 融合遺伝子陽性被験者の客観的奏効割合及び病勢コントロール割合 ／有効性解析対象集団 61
表 2.7.6-15 用量漸増期の DS-6051a の PK パラメータ／用量漸増期の PK 解析対象集団 64
表 2.7.6-16 DS-6051a の AUC_{0-24} 及び C_{max} に対する食事の影響／食事の影響の PK 解析対象集団 65
表 2.7.6-17 DS-6051a の T_{max} に対する食事の影響／食事の影響の PK 解析対象集団.....66
表 2.7.6-18 SOC 及び PT 別の TEAE／安全性解析対象集団 68
表 2.7.6-19 SOC 及び PT 別の TRAE／安全性解析対象集団 77
表 2.7.6-20 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団 82
表 2.7.6-21 ALT、AST 又は総ビリルビンが異常値を示した被験者の割合／安全性解析対象集団 84
表 2.7.6-22 被験者の内訳 96
表 2.7.6-23 最良総合効果／有効性解析対象集団.....97
表 2.7.6-24 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合／有効性解析対象集団 97
表 2.7.6-25 無増悪生存期間、奏効期間及び安定持続期間 ／有効性解析対象集団.....98
表 2.7.6-26 PK パラメータ／PK 解析対象集団.....101
表 2.7.6-27 SOC 及び PT 別の TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団 102
表 2.7.6-28 SOC 及び PT 別の TRAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団 105
表 2.7.6-29 重篤な TEAE／安全性解析対象集団 107
表 2.7.6-30 ΔQTcF と DS-6051a の血漿中濃度の解析／PK 解析対象集団 108
表 2.7.6-31 被験者の内訳 110
表 2.7.6-32 最良総合効果／有効性解析対象集団.....110
表 2.7.6-33 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合／有効性解析対象集団 111
表 2.7.6-34 無増悪生存期間／有効性解析対象集団 111
表 2.7.6-35 奏効期間／有効性解析対象集団 112

表 2.7.6-36 SOC 及び PT 別の TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団 112
表 2.7.6-37 SOC 及び PT 別の TRAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団 116
表 2.7.6-38 被験者の内訳 129
表 2.7.6-39 IRC 判定による腫瘍評価（コホート 1 及び 2）／REP 133
表 2.7.6-40 IRC 判定による腫瘍評価（コホート 3）／REP 137
表 2.7.6-41 IRC 判定による奏効期間の要約（コホート 1 及び 2）／REP 139
表 2.7.6-42 IRC 判定による無増悪生存期間の要約（コホート 1 及び 2）／REP 141
表 2.7.6-43 IRC 判定による頭蓋内客観的奏効割合及び 頭蓋内病勢コントロール割合（コホート 1 及び 2）／IAP 144
表 2.7.6-44 全生存期間の要約（コホート 1 及び 2）／REP 147
表 2.7.6-45 サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ （頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団 153
表 2.7.6-46 サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ（頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団 154
表 2.7.6-47 EORTC QLQ-C30 GHS のベースラインからの変化 （ベースライン値を有する被験者）／安全性解析対象集団 157
表 2.7.6-48 EORTC QLQ-LC13 記述統計解析結果（ベースライン値を有する被験者） ／安全性解析対象集団 161
表 2.7.6-49 SOC 及び PT 別の TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団 164
表 2.7.6-50 SOC 及び PT 別の TRAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団 175
表 2.7.6-51 重篤な TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団 182
表 2.7.6-52 被験者の内訳 204
表 2.7.6-53 IRC 判定による最良総合効果及び客観的奏効割合／REP 207
表 2.7.6-54 IRC 判定による奏効期間の要約／REP 211
表 2.7.6-55 IRC 判定による無増悪生存期間の要約／REP 214
表 2.7.6-56 全生存期間の要約／REP 216
表 2.7.6-57 IRC 判定による頭蓋内客観的奏効割合及び病勢コントロール割合／IAP 217
表 2.7.6-58 タレトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 1、頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団 223
表 2.7.6-59 タレトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 15、頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団 223
表 2.7.6-60 SOC 及び PT 別の TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団 225
表 2.7.6-61 SOC 及び PT 別の TRAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団 234
表 2.7.6-62 重篤な TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団 242

図

図 2.7.6-1 サイクル 1 Day 1 の DS-6051a の平均血漿中濃度推移 （左：線形スケール、右：片対数スケール）／用量漸増期の PK 解析対象集団 63

図 2.7.6-2 サイクル 1 Day 8/Day 15 の DS-6051a の平均血漿中濃度推移 （左：線形スケール、右：片対数スケール）／用量漸増期の PK 解析対象集団 63
図 2.7.6-3 食後又は空腹時に単回経口投与したときの DS-6051a の平均血漿中濃度推移（左：線形スケール、右：片対数スケール）／食事の影響の PK 解析対象集団.....65
図 2.7.6-4 ベースラインからの最大腫瘍縮小割合の waterfall plot 図／有効性解析対象集団.....99
図 2.7.6-5 サイクル 1 Day 1 の DS-6051a の血漿中濃度の平均値（標準偏差）の推移 （上：線形スケール、下：片対数スケール）／PK 解析対象集団 99
図 2.7.6-6 サイクル 1 Day 15 の DS-6051a の血漿中濃度の平均値（標準偏差）の推移 （上：線形スケール、下：片対数スケール）／PK 解析対象集団 100
図 2.7.6-7 ΔQTcF と DS-6051a の血漿中濃度の散布図／PK 解析対象集団 109
図 2.7.6-8 被験者の内訳のフローチャート 130
図 2.7.6-9 IRC 判定による腫瘍径の和の最大変化割合の waterfall プロット（コホート 1 及び 2）／REP 134
図 2.7.6-10 IRC 判定による腫瘍評価の swimmer プロット（コホート 1 及び 2）／REP 135
図 2.7.6-11 IRC 判定による腫瘍径の和の最大変化割合の waterfall プロット（コホート 3）／REP 137
図 2.7.6-12 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（コホート 1 及び 2）／REP 139
図 2.7.6-13 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（コホート 1 及び 2）／REP 141
図 2.7.6-14 IRC 判定による頭蓋内評価の waterfall プロット（コホート 1 及び 2）／IAP 144
図 2.7.6-15 IRC 判定による頭蓋内奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 （奏効被験者、コホート 1 及び 2）／IAP.....146
図 2.7.6-16 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（コホート 1 及び 2）／REP 148
図 2.7.6-17 サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移 （平均値 + 標準偏差）（頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団.....150
図 2.7.6-18 欧米人及びアジア人別の 600 mg 1 日 1 回投与後のサイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）（頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団.....151
図 2.7.6-19 タレトレクチニブの血漿中 C_{trough} 推移（平均値 + 標準偏差）／PK 解析対象集団 152
図 2.7.6-20 EORTC QLQ-C30 GHS/QoL のベースラインからの変化量（ベースライン値を有する被験者）／安全性解析対象集団.....156
図 2.7.6-21 EORTC QLQ-LC13 の症状スケール（呼吸困難、咳嗽、胸痛）のベースラインからの変化量（ベースライン値を有する被験者） ／安全性解析対象集団 158
図 2.7.6-22 被験者の内訳のフローチャート 205
図 2.7.6-23 IRC 判定による腫瘍径の和の最大変化割合の waterfall プロット／REP.....208
図 2.7.6-24 IRC 判定による被験者ごとの投与期間の swimmer プロット／REP 209
図 2.7.6-25 IRC 判定の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP.....212
図 2.7.6-26 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP 214
図 2.7.6-27 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP 216

図 2.7.6-28 IRC 判定による頭蓋内最良総合効果の Waterfall プロット／IAP 218
図 2.7.6-29 IRC 判定による頭蓋内奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／IAP 219
図 2.7.6-30 サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移 （平均値 + 標準偏差）（左：線形スケール、右：片対数スケール、頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団 220
図 2.7.6-31 用量別のタレトレクチニブの血漿中 C_{trough} 推移（平均値 + 標準偏差）（線形スケール、頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団 221
図 2.7.6-32 600 mg 1 日 1 回投与のタレトレクチニブの血漿中 C_{trough} 推移（平均値 + 標準偏差）（線形スケール、スパースな PK 採血被験者）／PK 解析対象集団 222
図 2.7.6-33 タレトレクチニブの用量標準化 C_{max} 及び AUC_{τ} の箱ひげ図（頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団 224

略語一覧

略語	英名	和名
^{14}C	carbon 14	炭素 14
Ae_{0-t}	cumulative amount of ^{14}C excreted into urine or feces from time 0 to the last sampling interval	投与直後から各採取時点までの［^{14}C］放射能の尿又は糞便中排泄量
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
Ae_t	amount of ^{14}C excreted into urine or feces per sampling interval	各採取期間の［^{14}C］放射能の尿又は糞便中排泄量
Ae_{total}	total cumulative amount of ^{14}C excreted from the body, calculated as the sum of Ae_{0-t} in urine and feces	［^{14}C］放射能の尿及び糞便中総排泄量
ALK	anaplastic lymphoma kinase	－
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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 concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-8}	area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours	投与直後から 8 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与直後から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration-time curve from time 0 to time t	投与直後から t 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}（AUC_{0-inf}）	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与直後から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}（AUC_{0-last}）	area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time	投与直後から最終観測時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{extr\%}$（$AUC_{extrp\%}$）	percentage of area under the curve from time of the last quantifiable concentration to infinity to area under the curve to infinity	最終濃度測定可能時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積の AUC に対する割合

略語	英名	和名
AUC_{tau}（AUC_{τ}）	area under the concentration-time curve during dosing interval	投与間隔中の血液中薬物濃度－時間曲線下面積
BID	bis in diem/twice a day	1 日 2 回
BLQ	below limit of quantification	定量下限未満
BMI	body mass index	ボディマス指数
BOR	best overall response	最良総合効果
C_{av}（C_{avg}）	average concentration	平均濃度
cCR	confirmed complete response	確定された完全奏効
CD74	cluster of differentiation 74	分化抗原群列 74
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	(estimated) creatinine clearance	（推定）クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	－
CL_r	renal clearance	腎クリアランス
CL_{ss}/F	apparent clearance at steady-state	定常状態における見かけのクリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
cORR	confirmed objective response rate	確定された客観的奏効割合
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス
cPR	confirmed partial response	確定された部分奏効
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	clinical study report	試験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
ctDNA	circulating tumor deoxyribonucleic acid	血中循環腫瘍 DNA
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
CV	coefficient of variation	変動係数
DCR	disease control rate	病勢コントロール割合
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸

略語	英名	和名
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	欧州癌研究機関
EQ-5D-5L	EuroQol five dimensional descriptive system	－
Fe_{0-t}	cumulative fraction of ^{14}C excreted into urine or feces from time 0 to the last sampling interval	投与直後から各採取時点までの［^{14}C］放射能の尿又は糞便中排泄率
Fe_t	fraction of ^{14}C excreted into urine or feces per sampling interval	各採取期間の［^{14}C］放射能の尿又は糞便中排泄率
Fe_{total}	total cumulative fraction of ^{14}C excreted from the body, calculated as the sum of Fe_{0-t} in urine and feces	［^{14}C］放射能の尿及び糞便中総排泄率
FIH	first in human	－
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GHS	global health status	－
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコアタンパク
HBe	hepatitis B e	Be 型肝炎ウイルスタンパク
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面タンパク
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IAP	intracranial analysis population	頭蓋内解析対象集団
IC	intracranial	頭蓋内
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL-6	interleukin-6	インターロイキン 6
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
k_{el}	elimination rate constant	消失速度定数
KL-6	sialylated carbohydrate antigen Krebs von den Lungen-6	シアル化糖鎖抗原ケーエルシックス

略語	英名	和名
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRECIST	modified response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定（改訂版）
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管造影法
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンシング
nRNP	nuclear ribonucleoprotein	－
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine kinase, receptor	－
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	objective response rate	客観的奏効割合
OS	overall survival	全生存期間
PCNA	proliferating cell nuclear antigen	増殖細胞核抗原
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死 1
PD	progressive disease	進行
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	－
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	全身状態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die/once daily	1 日 1 回
QLQ-C30	quality of life core questionnaire	QOL コアアンケート
QLQ-LC13	quality of life questionnaire – lung cancer	QOL アンケート－肺癌
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	補正 QT
QTcB	QT interval corrected by Bazett’s formula	Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia’s formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔

略語	英名	和名
R_{ac}	observed accumulative ratio of AUC_{τ}	AUC_{τ}の累積比
RANO	response assessment in neuro-oncology	－
RANO-BM	response assessment in neuro oncology – brain metastases	－
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定
REP	response evaluable population	抗腫瘍効果評価可能集団
REP2	response evaluable population per investigator assessment	医師判定による抗腫瘍効果評価可能集団
R_{obs}	observed extent of accumulation	累積比
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	－
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験の推奨用量
R_{sq}	regression square	回帰平方
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写 PCR
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	statistical analysis system	統計解析のソフトウェア
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
SpO_2	percutaneous oxygen saturation	経皮的酸素飽和度
SRS	stereotactic radiosurgery	定位手術的照射
SRT	stereotactic radiation therapy	定位放射線治療
$t_{1/2}$	terminal-phase half-life	終末相の半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験薬投与下で発現した有害事象
TID	ter in die/3 times a day	1 日 3 回
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
t_{lag}	lag time	ラグ時間
T_{last}	time of last concentration	最終濃度測定可能時間
T_{max}	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
TRAE	treatment-related adverse event	治療関連有害事象
TTF	time to treatment failure	治療成功期間
TTiP	time to intracranial progression	頭蓋内無増悪期間
TTP	time to progression	無増悪期間
TTR	time to response	奏効までの期間

略語	英名	和名
ULN	upper limit of normal	基準値上限
USA	United States of America	米国
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログスケール
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal phase	見かけの終末相の分布容積
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相の消失速度定数

本モジュールでの本剤の表記

有効成分	タレトレクチニブ、AB-106、DS-6051b、DS-6051a（遊離塩基）

2.7.6 個々の試験のまとめ

試験一覧

実施地域	試験番号 実施状況	相	試験の目的	対象	登録例数	用法・用量	主要評価項目	評価／参考 添付資料番号
海外	AB-106-C110 完了	I	本剤の PK に対するイトラコナゾール及びリファンピンの影響の評価	中国人健康成人男性	59	コホート 1 第 1 期：本剤 200 mg を空腹時単回投与 第 2 期:イトラコナゾール 200 mg QD 15 日間（Day 4 を除き朝食 30 分後）経口投与、Day 4 にイトラコナゾール 200 mg を空腹時投与 1 時間後に本剤 200 mg を単回経口投与 コホート 2 第 1 期：本剤 200 mg を空腹時単回投与 第 2 期: リファンピン 600 mg QD 19 日間空腹時経口投与、Day 8 にリファンピン 600 mg を空腹時投与 1 時間後に本剤 200 mg を単回経口投与	PK	参考資料 5.3.3.1.1
海外	AB-106-C111 完了	I	ジゴキシンの PK に対する本剤の影響の評価	中国人健康成人男性	18	第 1 期 : ジゴキシン 0.25 mg を空腹時単回経口投与 第 2 期：本剤 600 mg を空腹時単回経口投与 1 時間後にジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与	PK	参考資料 5.3.3.1.2
海外	AB-106-C114 完了	I	本剤の PK に対するオメプラゾールの影響の評価	中国人健康成人男性	24	第 1 期：本剤 400 mg を空腹時単回経口投与 第 2 期：オメプラゾール 40 mg QD 5 日間空腹時経口投与、Day 5 にオメプラゾール 40 mg を空腹時投与 1 時間後に本剤 400 mg を単回経口投与	PK	参考資料 5.3.3.1.3

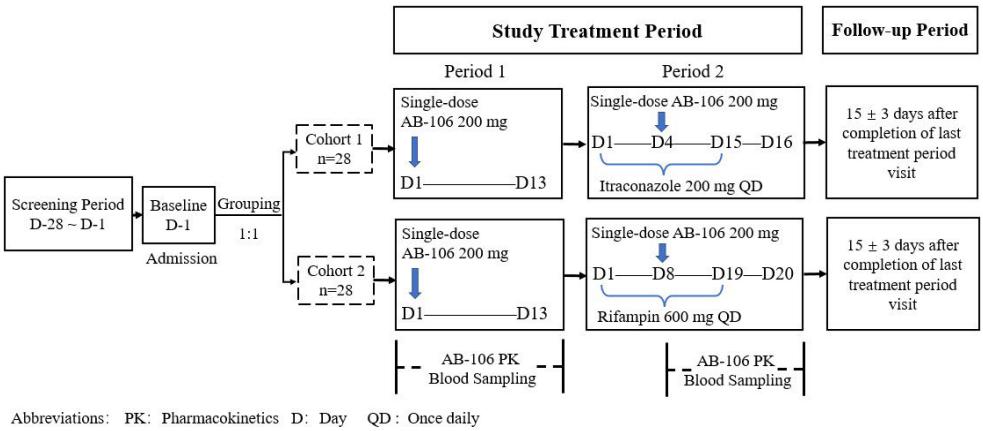
実施地域	試験番号 実施状況	相	試験の目的	対象	登録例数	用法・用量	主要評価項目	評価／参考 添付資料番号
海外	AB-106-U112 完了	I	本剤のマスバランスの評価	健康成人男性	8	[^{14}C]で標識した本剤 200 mg/5 μCi を単回経口投与	マスバランス、PK、代謝物の同定	参考資料 5.3.3.1.4
海外	AB-106-U113 完了	I	本剤の PK に対する食事の影響の検討	健康成人	32	空腹時又は食後に 400 mg を単回経口投与	PK	参考資料 5.3.3.1.5
海外	DS6051-A-U101 完了	I	安全性及び忍容性の評価 PK に対する食事の影響の評価	*ROS1*、*NTRK1*、*NTRK2* 又は *NTRK3* 遺伝子再構成を有する転移性又は切除不能な固形腫瘍被験者	46	用量漸増：本剤 50～1200 mg QD 経口投与 食事の影響：本剤 400 mg を空腹時又は食後に単回経口投与	安全性 忍容性 PK	評価資料 5.3.5.2.1
国内	DS6051-A-J102 完了	I	安全性及び忍容性の評価	*ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子を有する固形腫瘍被験者	15	本剤 400、600、800 mg QD 経口投与	安全性 忍容性	評価資料 5.3.5.2.2
国際共同	AB-106-G208 実施中	II	有効性、安全性及び PK の評価	*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 及びその他の固形腫瘍被験者	164	コホート 1～4：本剤 600 mg QD 経口投与 コホート 5：本剤 400 mg 又は本剤 600 mg QD 経口投与 コホート 6：カルボプラチン＋ペメトレキセドとの併用で本剤 400 mg 又は 600 mg QD 経口投与	cORR	評価資料 5.3.5.2.4
海外	AB-106-C203 実施中	II	有効性、安全性及び PK の評価	*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者	173	ステージ 1：本剤 400 mg 又は 600 mg QD 経口投与 ステージ 2：本剤 600 mg QD 経口投与	RP2D、ORR	評価資料 5.3.5.2.5

実施地域	試験番号 実施状況	相	試験の目的	対象	登録例数	用法・用量	主要評価項目	評価／参考 添付資料番号
海外	AB-106-C205 実施中	II	有効性、安全性及び PK の評価	*NTRK* 融合遺伝子を有する固形腫瘍被験者	14	600 mg QD を経口投与	ORR	参考資料 5.3.5.2.6

2.7.6.1 中国人健康被験者を対象としたCYP3A阻害剤／誘導剤がタレトレクチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する第I相試験（AB-106-C110試験、参考資料）

2.7.6.1.1 試験方法

本試験の概要を以下に示した。

試験名	中国人健康成人男性を対象にAB-106の薬物動態に対するイトラコナゾール及びリファンピンの影響を評価する第I相、単施設、非盲検、投与順序固定試験
試験の相	第I相
試験の目的	主要目的： • 健康成人男性を対象に、AB-106（以下、本剤）の単回経口投与後のAB-106の曝露に関するPKパラメータに対するイトラコナゾール（CYP3A4の強力な阻害剤）の反復経口投与の影響を評価する。 • 健康成人男性を対象に、本剤の単回経口投与後のAB-106の曝露に関するPKパラメータに対するリファンピン（CYP3A4の強力な誘導剤）の反復経口投与の影響を評価する。 副次目的： • 健康成人男性を対象に、本剤の単回投与後のAB-106の他のPKパラメータに対するイトラコナゾール（CYP3A4の強力な阻害剤）又はリファンピン（CYP3A4の強力な誘導剤）の影響を評価する。 • 健康成人男性を対象に、本剤単独投与時、イトラコナゾール（CYP3A4の強力な阻害剤）又はリファンピン（CYP3A4の強力な誘導剤）併用投与時の本剤の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は単施設、非盲検、投与順序固定試験であった。以下に試験デザイン図を示した。  Abbreviations: PK: Pharmacokinetics D: Day QD: Once daily 本試験はスクリーニング期、投与期及びフォローアップ期で構成された。 被験者を以下のコホートに1:1で割り付けた。 コホート1：本剤 ＋ イトラコナゾール コホート2：本剤 ＋ リファンピン 投与期は2期から構成された。

	コホート 1 第 1 期（Day 1～Day 13）：本剤単独投与 第 2 期（Day 1～Day 16）：イトラコナゾール併用投与 コホート 2 第 1 期（Day 1～Day 13）：本剤単独投与 第 2 期（Day 1～Day 20）：リファンピン併用投与 コホート 1 の第 1 期では、Day 1 の朝、約 9 時間の絶食後、本剤 200 mg（1 カプセル）を投与した。第 2 期では、Day 1～Day 3 及び Day 5～Day 15 に、朝食 30 分後にイトラコナゾール内用液 200 mg を QD で投与した。Day 4 の朝、約 9 時間の絶食後、イトラコナゾール内用液 200 mg を投与した。その 1 時間後、本剤 200 mg（1 カプセル）を投与した。 コホート 2 の第 1 期では、Day 1 の朝、約 9 時間の絶食後、本剤 200 mg（1 カプセル）を投与した。第 2 期では、Day 1～Day 7 及び Day 9～Day 19 に、朝食の約 1 時間前にリファンピン 600 mg（4 カプセル）を QD で投与した。Day 8 の朝、約 9 時間の絶食後、リファンピン 600 mg（4 カプセル）を投与した。その 1 時間後、本剤 200 mg（1 カプセル）を投与した。 フォローアップ期では、最終来院後 15±3 日に安全性を評価するため、全ての被験者に電話連絡を実施した。 PK 採血は、第 1 期及び第 2 期の本剤投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144、168、192、216、240、264 及び 288 時間に実施した。 安全性は、有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、臨床検査、身体所見及び眼科検査により評価した。
被験者数	計画時：56 名（各コホート：28 名） 解析時： 登録被験者数：59 名 投与被験者数：56 名（コホート 1：28 名、コホート 2：28 名） 完了被験者数：53 名（コホート 1：27 名、コホート 2：26 名）
投与方法	コホート 1 第 1 期（Day 1～Day 13） Day 1 の朝、約 9 時間の絶食後、約 240 mL の水と共に本剤 200 mg（1 カプセル）を投与した。 第 2 期（Day 1～Day 16） Day 1～Day 3 及び Day 5～Day 15 に QD で、朝食 30 分後にイトラコナゾール内用液 200 mg を約 220 mL の水と共に投与し、その後 20 mL の水で容器をすすいで投与した。Day 4 の朝、約 9 時間の絶食後、イトラコナゾール内用液 200 mg を約 220 mL の水と共に投与し、その後 20 mL の水で容器をすすいで投与した。その 1 時間後、約 240 mL の水と共に本剤 200 mg（1 カプセル）を投

	与した。 コホート 2 第 1 期（Day 1～Day 13） Day 1 の朝、約 9 時間の絶食後、約 240 mL の水と共に本剤 200 mg（1 カプセル）を投与した。 第 2 期（Day 1～Day 20） Day 1～Day 7 及び Day 9～Day 19 に QD で、朝食の約 1 時間前にリファンピン 600 mg（4 カプセル）を約 240 mL の水と共に投与した。Day 8 の朝、約 9 時間の絶食後、リファンピン 600 mg（4 カプセル）を約 240 mL の水と共に投与した。その 1 時間後、約 240 mL の水と共に本剤 200 mg（1 カプセル）を投与した。
主な選択基準・除外基準	年齢 18～55 歳、体重 50 kg 超、BMI 19～26 kg/m^2 の中国人健康成人男性（既往歴、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査により臨床的に意義のある異常が認められない）を対象とした。 試験薬投与前 28 日以内～投与期間中に CYP3A4 の強力な誘導剤、強力な阻害剤及び治療領域が狭い CYP3A4 の基質薬等を使用する者は除外した。
評価項目	主要評価項目： • AB-106 の曝露に関する PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}） 副次評価項目： • AB-106 の PK パラメータ（T_{max}、$AUC_{extr\%}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F） • 安全性（有害事象、バイタルサイン［体温、脈拍数、血圧］、12 誘導心電図、臨床検査、身体所見、眼科検査）
解析方法	統計解析は SAS Version 9.4（SAS Institute）を用いて実施した。 解析対象集団： 登録集団は、スクリーニングで適格とされた全ての被験者とした。 安全性解析対象集団は､試験薬を少なくとも 1 回投与した全ての被験者とした。実際に投与した試験薬に基づいて解析した。 PK 濃度解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、少なくとも 1 時点の薬物濃度が得られ、PK データに重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がない被験者とした。 PK パラメータ解析対象集団は、PK 濃度解析対象集団のうち、少なくとも 1 つの評価可能な PK パラメータを有する被験者とした。 薬物動態： PK 濃度解析対象集団を対象に、各コホートの投与期別に、規定採血時間ごとに血漿中濃度を要約した。各コホートの投与期別に、個々の血漿中濃度を集計した。各コホートの投与期別に、実採血時間を用いて血漿中濃度推移（線形及び片対数スケール）を作成した。各コホートの投与期別に、個々の血漿中濃度

	推移（線形及び片対数スケール）の重ね合わせ図を作成した。各コホートの投与期別に、平均値及び中央値の血漿中濃度推移（線形及び片対数スケール）を作成した。 AB-106 の PK パラメータ（T_{max}、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、$AUC_{extr\%}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F）は、Phoenix WinNonlin Version 8.3.1 を用いてノンコンパートメント法で算出した。PK パラメータ解析対象集団を対象に、各コホートの投与期別に、PK パラメータを要約し、個々の PK パラメータを集計した。主要な PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）については、箱ひげ図を作成した。 PK パラメータ解析対象集団を対象に、各コホートの対数変換した AB-106 の PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）は、固定効果として投与期（第 1 期：本剤単独投与、第 2 期：イトラコナゾール又はリファンピン併用投与）、変量効果として被験者を含む混合効果モデルを用いて統計学的に解析した。調整済み平均値の差（併用投与時 – 本剤単独投与時）及び差の 90%CI から、幾何平均比（併用投与時／本剤単独投与時）及び 90%CI の推定値を算出した。幾何平均比（併用投与時／本剤単独投与時）の 90%CI が 80.00～125.00%の範囲内であれば、AB-106（200 mg）の PK に対するイトラコナゾール（200 mg）又はリファンピン（600 mg）の影響はないと結論することとした。DDI 解析の感度分析では、主解析から除外した AUC_{inf} を含め、解析した。T_{max} について、ノンパラメトリック検定（Wilcoxon 符号付順位和検定）を用いて比較した。 安全性： 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。 有害事象は MedDRA Version 24.1 に基づき SOC 及び PT 別にコード化した。 最終投与 18 日後までの有害事象を安全性の評価に含めた。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

59 名を登録し、このうち 56 名（56/59 名［94.9%］）に試験薬を投与した。3 名が試験を中止（「その他（自発的な中止）」が 1 名、「有害事象」が 2 名）し、53 名（53/59 名［89.8%］）が試験を完了した。

試験薬を投与した 56 名を安全性解析対象集団、PK 濃度解析対象集団及び PK パラメータ解析対象集団に含めた。

2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

年齢の平均値（標準偏差）は 30.7（5.9）歳で、全て男性であった。身長の平均値（標準偏差）は 170.9（5.0）cm、体重の平均値（標準偏差）は 66.7（7.1）kg、BMI の平均値（標準偏差）は 22.8（1.9）kg/m^2 であった。

2.7.6.1.2.3 薬物動態の結果

2.7.6.1.2.3.1 コホート 1（本剤 + イトラコナゾール）

各投与期で、AB-106 は経口投与後、速やかに吸収され、約 5 時間後にピークに達して速やかに分布し、終末相は比較的平坦であった。イトラコナゾール併用投与時では、AB-106 の終末相はより平坦となった。

本剤単独投与時と、イトラコナゾール QD 4 日間連続投与後の本剤投与時（イトラコナゾール併用投与時）の AB-106 の血漿中濃度を比較すると、イトラコナゾール併用投与時の AB-106 の平均血漿中濃度推移は、本剤単独投与時よりも高かった。

本剤単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時で、T_{max} の中央値はいずれも 5.00 時間（範囲：それぞれ 1.00～8.00 時間及び 2.00～8.00 時間）であった。AUC_{last} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 2209 ng·h/mL（35.3%）及び 7315 ng·h/mL（20.3%）、AUC_{inf} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 2399 ng·h/mL（34.4%）及び 9335 ng·h/mL（21.2%）、C_{max} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 54.82 ng/mL（40.0%）及び 97.02 ng/mL（26.4%）、$AUC_{extr\%}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 7.526%（32.5%）及び 17.10%（11.6%）、λ_z の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 0.008278 /h（19.8%）及び 0.005836 /h（6.9%）、$t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 83.74 時間（19.8%）及び 118.8 時間（6.9%）、CL/F の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 83.35 L/h（34.4%）及び 21.43 L/h（21.2%）、V_z/F の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 10070 L（34.4%）及び 3671 L（21.9%）であった。

コホート 1 の AB-106 の AUC、C_{max} 及び T_{max} の比較結果を表 2.7.6-1 及び表 2.7.6-2 に示した。

混合効果モデルを用いた推定の結果、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（イトラコナゾール併用投与時／本剤単独投与時）は、それぞれ 175.95%（90%CI: 162.05, 191.05）、328.17%（90%CI: 302.84, 355.62）及び 328.44%（90%CI: 297.33, 362.80）であった。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%CI は、80.00～125.00%の範囲の上限を完全に超えていた。イトラコナゾールとの併用投与により、AB-106 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 76、228 及び 228%増加した。イトラコナゾールとの併用により、AB-106 の曝露量は有意に増加した。主解析から除外した 16 名の被験者（$AUC_{extr\%}$ が 20%を超えた）の AUC_{inf} を含めた感度分析の結果は、基本的に主解析の結果と一貫していた。

T_{max} の差（イトラコナゾール併用投与時 – 本剤単独投与時）の中央値は 1.50 時間であった（P=0.0033、Wilcoxon 符号付順位和検定）。イトラコナゾールとの併用投与により、AB-106 の T_{max} はやや遅延した。

表 2.7.6-1 コホート 1 の AB-106 の AUC 及び C_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団

Parameters (unit)	Treatment	n	Adjusted GeoLSM	AB-106 + Itraconazole vs. AB-106		
				Ratio (%)	90% CI of Ratio (%)	Intra-Subject CV (%)
C_{max} (ng/mL)	AB-106 (N=28)	28	54.82	175.95	162.05, 191.05	17.92
	AB-106 + Itraconazole (N=27)	27	96.46			
AUC_{last} (ng·h/mL)	AB-106 (N=28)	28	2209.09	328.17	302.84, 355.62	17.48
	AB-106 + Itraconazole (N=27)	27	7249.56			
AUC_{inf} (ng·h/mL)	AB-106 (N=28)	28	2399.41	328.44	297.33, 362.80	13.00
	AB-106 + Itraconazole (N=27)	11[#]	7880.55			

Abbreviations: $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time of the last quantifiable concentration to infinity to area under the curve to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time; CI, confidence interval; C_{max}, maximum concentration; CV, coefficient of variation; GeoLSM, geometric least squares mean; n, number of samples; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics
Note: #When $AUC_{extr\%}$ was greater than 20% or Adj_Rsq^2 was < 0.8, AUC_{inf} was not included in the analysis.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 15

表 2.7.6-2 コホート 1 の AB-106 の T_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団

Treatment	n	Median	AB-106 + Itraconazole vs. AB-106		
			Median Difference	90% CI of the Difference	P-Value
AB-106 (N=28)	27	5.000	1.500	(0.500, 2.000)	0.0033
AB-106 + Itraconazole (N=27)	27	5.000			

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of samples; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics; T_{max}, time to reach the maximum concentration
Note: T_{max} was compared by Wilcoxon signed rank test. Subjects missing the data of any period were not included in the analysis.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 16

2.7.6.1.2.3.2 コホート 2（本剤 + リファンピン）

各投与期で、AB-106 は経口投与後、速やかに吸収され、約 2～3 時間後にピークに達して速やかに分布し、終末相は比較的平坦であった。リファンピン併用投与時では、AB-106 の終末相の消失速度は本剤単独投与時よりも速かった。

本剤単独投与時と、リファンピン QD 8 日間連続投与後の本剤投与時（リファンピン併用投与時）の AB-106 の血漿中濃度を比較すると、リファンピン併用投与時の AB-106 の平均血漿中濃度推移は、本剤単独投与時よりも低かった。

本剤単独投与時及びリファンピン併用投与時で、T_{max} の中央値はそれぞれ 3.00 時間（範囲 : 1.00～6.00 時間）及び 2.00 時間（範囲 : 1.00～4.00 時間）であった。AUC_{last} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 2130 ng·h/mL（38.0%）及び 277.1 ng·h/mL（32.6%）、AUC_{inf} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 2317 ng·h/mL（37.9%）及び 345.3 ng·h/mL（31.3%）、C_{max} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 51.98 ng/mL（40.6%）及び 30.15 ng/mL（33.4%）、$AUC_{extr\%}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 7.564%（37.4%）及び 14.77%（23.3%）、λ_z の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 0.008629 /h（26.2%）及び 0.02472 /h（41.1%）、$t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 80.33 時間（26.2%）及び 28.04 時間（41.1%）、CL/F の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 86.31 L/h（37.9%）及び 579.2 L/h（31.3%）、V_z/F の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 10000 L（34.7%）及び 23430 L（22.3%）であった。

コホート 2 の AB-106 の AUC、C_{max} 及び T_{max} の比較結果を表 2.7.6-3 及び表 2.7.6-4 に示した。

混合効果モデルを用いた推定の結果、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（リファンピン併用投与時／本剤単独投与時）は、それぞれ 58.07%（90%CI: 50.41, 66.90）、12.97%（90%CI: 11.83, 14.22）及び 13.76%（90%CI: 12.54, 15.11）であった。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%CI は、80.00～125.00%の範囲の下限を完全に下回っていた。リファンピンとの併用により、AB-106

の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 42、87 及び 86%減少した。リファンピンとの併用により、AB-106 の曝露量は有意に減少した。主解析から除外した 7 名の被験者の AUC_{inf} を含めた感度分析の結果は、基本的に主解析の結果と一貫していた。

T_{max} の差（リファンピン併用投与時 - 本剤単独投与時）の中央値は-1.51 時間であった（P<0.0001、Wilcoxon 符号付順位和検定）。リファンピンとの併用投与により、AB-106 の T_{max} はやや短縮した。

表 2.7.6-3 コホート 2 の AB-106 の AUC 及び C_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団

Parameters (unit)	Treatment	n	Adjusted GeoLSM	AB-106 + Rifampin vs. AB-106		
				Ratio (%)	90% CI of Ratio (%)	Intra-Subject CV (%)
C_{max} (ng/mL)	AB-106 (N=28)	28	51.98	58.07	50.41, 66.90	31.44
	AB-106 + Rifampin (N=27)	27	30.19			
AUC_{last} (ng·h/mL)	AB-106 (N=28)	28	2129.71	12.97	11.83, 14.22	20.04
	AB-106 + Rifampin (N=27)	27	276.19			
AUC_{inf} (ng·h/mL)	AB-106 (N=28)	28	2317.17	13.76	12.54, 15.11	17.39
	AB-106 + Rifampin (N=27)	20#	318.96			

Abbreviations: $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time of the last quantifiable concentration to infinity to area under the curve to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time; CI, confidence interval; C_{max}, maximum concentration; CV, coefficient of variation; GeoLSM, geometric least squares mean; n, number of samples; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics
Note: #When AUC_{extr}% was greater than 20% or Adj_Rsq^2 was < 0.8, AUC_{inf} was not included in the analysis.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 17

表 2.7.6-4 コホート 2 の AB-106 の T_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団

Treatment	n	Median	AB-106 + Rifampin vs. AB-106		
			Median Difference	90% CI of the Difference	P-Value
AB-106 (N=28)	27	3.000	-1.508	(-2.500, -1.000)	<0.0001
AB-106 + Rifampin (N=27)	27	2.000			

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of samples; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics; T_{max}, time to reach the maximum concentration
Note: T_{max} was compared by Wilcoxon signed rank test. Subjects missing the data of any period were not included in the analysis.
引用元: 5.3.3.1.1-2 AB-106-C110 試験 Table 18

2.7.6.1.2.4 安全性の結果

死亡、SAE、CTCAE Grade 3 以上の TEAE 及び AESI は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.1 コホート 1（本剤 + イトラコナゾール）

コホート 1 では、22 名（78.6%）に有害事象が認められ、全事象が TEAE であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

第 1 期の本剤単独投与時には、8 名（28.6%）に TEAE が認められた。SOC 別では、臨床検査（4 名［14.3%］）、胃腸障害（2 名［7.1%］）、感染症および寄生虫症及び眼障害（各 1 名［3.6%］）であった。PT 別では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名［7.1%］）、血中尿酸増加、低比重リポ蛋白増加、血小板数増加、悪心、口腔内潰瘍形成、歯肉炎及び瞼板腺炎（各 1 名［3.6%］）であった。このうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び悪心は、TRAE であった。

第 2 期のイトラコナゾール単独投与時（本剤投与前）には、TEAE は認められなかった。

第 2 期のイトラコナゾール併用投与時（本剤投与後）には、21 名（77.8%）に TEAE が認められた。よくみられた TEAE の SOC（3 名以上）は、胃腸障害（13 名［48.1%］）及び臨床検査（11 名、40.7%）であった。よくみられた TEAE の PT（3 名以上）は、悪心（8 名［29.6%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 名［18.5%］）、口腔内潰瘍形成、白血球数減少（各 4 名［14.8%］）及び血中トリグリセリド増加（3 名［11.1%］）であった。このうち、悪心、アラニンアミノトラン

スフェラーゼ増加及び白血球数減少は、TRAE であった。

コホート 1 では、全ての TEAE（47 件）が CTCAE Grade 1 であった。イトラコナゾール併用投与時に 1 名で認められた滑液嚢腫の転帰は未回復／未消失であったが、他の TEAE の転帰はいずれも回復／消失であった。

本剤単独投与時に認められた 9 件の TEAE のうち、3 件は本剤と関連ありと判定された。イトラコナゾール併用投与時（本剤投与後）に認められた 38 件の TEAE のうち、24 件は TRAE であった。その内訳は、本剤と関連ありが 20 件、イトラコナゾールと関連ありが 14 件、本剤とイトラコナゾールの両方に関連ありが 10 件であった。

2.7.6.1.2.4.2　コホート 2（本剤 + リファンピン）

コホート 2 では、28 名（100.0%）に有害事象が認められ、全事象が TEAE であった。投与中止に至った有害事象は、リファンピン単独投与時（本剤投与前）に 1 名（3.6%）で脳血管障害（CTCAE Grade 2）が認められ、投与中止及び早期脱落となったが、当該事象の転帰は回復／消失であった。また、リファンピン併用投与時（本剤投与後）に 1 名（3.7%）で蕁麻疹（CTCAE Grade 2）が認められ、投与中止及び早期脱落となったが、当該事象の転帰は回復／消失であった。

第 1 期の本剤単独投与時には、2 名（7.1%）に TEAE が認められた。SOC 別では、臨床検査（2 名［7.1%］）であった。PT 別では、血中尿酸増加及び低比重リポ蛋白増加（各 1 名［3.6%］）であった。このうち、低比重リポ蛋白増加は、TRAE と判定された。

第 2 期のリファンピン単独投与時（本剤投与前）には、28 名（100.0%）に TEAE が認められた。SOC 別では、腎および尿路障害（28 名［100.0%］）であった。PT 別では、着色尿（28 名［100.0%］）であり、TRAE と判定された。

第 2 期のリファンピン併用投与時（本剤投与後）には、8 名（29.6%）に TEAE が認められた。SOC 別では、臨床検査（5 名［18.5%］）であった。PT 別では、白血球数減少（5 名［18.5%］）であり、TRAE と判定された。

コホート 2 では、45 件の TEAE のうち、リファンピン単独投与時（本剤投与前）に CTCAE Grade 2 の便秘及び脳血管障害が各 1 件、リファンピン併用投与時（本剤投与後）に CTCAE Grade 2 の蕁麻疹が 1 件認められた。他の TEAE はいずれも CTCAE Grade 1 であった。全ての TEAE の転帰は回復／消失であった。

本剤単独投与時に認められた 2 件の TEAE のうち、1 件は本剤と関連ありと判定された。リファンピン単独投与時（本剤投与前）に認められた 33 件の TEAE のうち、29 件はリファンピンと関連あり／本剤と関連なしと判定された。リファンピン併用投与時（本剤投与後）に認められた 10 件の TEAE のうち、リファンピンと関連あり／本剤と関連なしが 8 件であり、本剤と関連あり及び本剤とリファンピンの両方に関連ありと判定された TEAE は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.3　コホート 1 とコホート 2 の合計

全体では、合計 50 名（89.3%）に TEAE が認められた。よくみられた TEAE の SOC（3 名以上）は、腎および尿路障害（28 名［50.0%］）、臨床検査（20 名［35.7%］）、胃腸障害（17 名［30.4%］）、及び感染症および寄生虫症（3 名［5.4%］）であった。よくみられた TEAE の PT（3 名以上）は、着色尿（28 名［50.0%］）、白血球数減少（9 名［16.1%］）、口腔内潰瘍形成、悪心（各 8 名［14.3%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7 名［12.5%］）、血中トリグリセリド増加及び血中尿酸

増加（各 3 名［5.4%］）であった。このうち、着色尿、白血球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び悪心は、TRAE と判定された。

本剤単独投与時（第 1 期）には、10 名（17.9%）に TEAE が認められた。SOC 別では、臨床検査（6 名［10.7%］）、胃腸障害（2 名［3.6%］）、感染症および寄生虫症及び眼障害（各 1 名［1.8%］）であった。PT 別では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、低比重リポ蛋白増加（各 2 名［3.6%］）、血小板数増加、悪心、口腔内潰瘍形成、歯肉炎及び瞼板腺炎（各 1 名［1.8%］）であった。このうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、低比重リポ蛋白増加及び悪心は、TRAE と判定された。

臨床検査の血液学的検査で、コホート 1 の 5 名及びコホート 2 の 5 名で臨床的に意義のある異常が認められ、いずれも有害事象と判定された。血液生化学検査で、コホート 1 の 10 名及びコホート 2 の 3 名で臨床的に意義のある異常が認められ、いずれも有害事象と判定された。尿検査及び血液凝固検査では臨床的に意義のある異常は認められなかった。

バイタルサインでは、体温の低下、脈拍数の増加及び収縮期血圧の上昇を示した被験者も認められたが、いずれも臨床的な意義のない異常と判断された。

12 誘導心電図では、コホート 1 の 1 名で第 2 期の 4 日目に心室内伝導遅延が認められた。心室内伝導遅延を伴う洞調律は臨床的に意義のある異常であり、有害事象と判定された。同日に予定外の 12 誘導心電図を実施した結果、正常となった。

眼科検査では、臨床的に意義のある異常は認められなかった。

2.7.6.1.2.5　結論

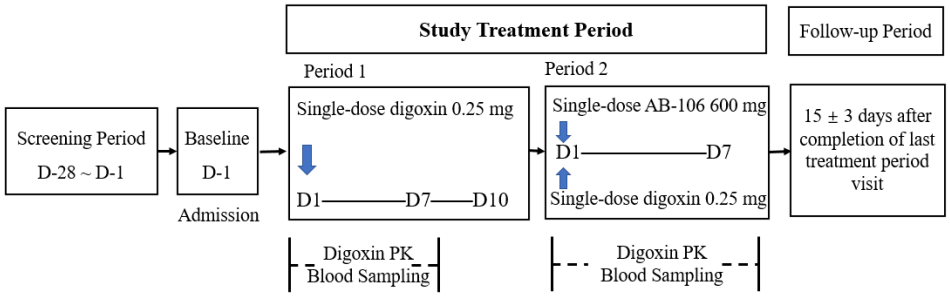
健康成人男性に本剤（200 mg）とイトラコナゾール（200 mg）を併用投与したとき、AB-106 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 76、228 及び 228%増加した。この結果は、本剤とイトラコナゾールの併用投与により AB-106 の曝露量（C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf}）が有意に増加し、T_{max} がやや遅延し、消失速度が低下したことを示している。本剤とイトラコナゾールの併用投与時に、予測できない有害事象及び SAE は認められなかった。本剤に関連する有害事象の発現割合が増加したが、これは AB-106 の曝露量の増加に関連している可能性がある。全体として、健康成人男性に本剤を 200 mg の用量で単独投与又はイトラコナゾールと併用投与したとき、安全であり、忍容性は良好であった。

健康成人男性に本剤（200 mg）とリファンピン（600 mg）を併用投与したとき、AB-106 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 42、87 及び 86%減少した。この結果は、本剤とリファンピンとの併用投与により AB-106 の曝露量（C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf}）が有意に減少し、T_{max} はやや短縮し、消失速度が上昇したことを示している。本剤とリファンピンの併用投与時に、予測できない有害事象及び SAE は認められなかった。また、本剤に関連する有害事象の重症度や頻度に意義のある変化は認められなかった。全体として、健康成人男性に本剤を 200 mg の用量で単独投与又はリファンピンと併用投与したとき、安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.6.2　中国人健康被験者を対象としたタレトレクチニブがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相試験（AB-106-C111 試験、参考資料）

2.7.6.2.1　試験方法

本試験の概要を以下に示した。

試験名	中国人健康成人男性を対象にジゴキシンの薬物動態に対する AB-106 の影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験
試験の相	第 I 相
試験の目的	主要目的： • 健康成人男性を対象に、ジゴキシン錠（0.25 mg）（P-gp の基質）単回投与後のジゴキシンの曝露に関する PK パラメータに対する AB-106 カプセル（以下、本剤）（600 mg）の単回投与の影響を評価する。 副次目的： • 健康成人男性を対象に、ジゴキシン錠（0.25 mg）（P-gp の基質）単回投与後のジゴキシンの他の PK パラメータに対する本剤（600 mg）単回投与の影響を評価する。 • 健康成人男性を対象に、ジゴキシン錠の単独投与時及び本剤併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は単施設、非盲検、投与順序固定試験であった。以下に試験デザイン図を示した。  Abbreviations: PK: Pharmacokinetics D: Day 本試験はスクリーニング期、投与期及びフォローアップ期で構成された。 投与期は 2 期から構成された。 第 1 期（Day 1～Day 10）：ジゴキシン単独投与 第 2 期（Day 1～Day 7）：本剤併用投与 第 1 期では、Day 1 の朝、少なくとも 9 時間の絶食後、ジゴキシン錠 0.25 mg（1 錠）を投与した。 第 2 期では、Day 1 の朝、少なくとも 9 時間の絶食後、本剤 600 mg を投与した。その 1 時間後、ジゴキシン錠 0.25 mg（1 錠）を投与した。 フォローアップ期では、最終来院後 15±3 日に安全性を評価するため、全ての被験者に電話連絡を実施した。 PK 採血は、各投与期のジゴキシン投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、32、48、72、96、120 及び 144 時間に実施した。 安全性は、有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、臨床検査、身体所見及び眼科検査により評価した。
被験者数	計画時：16 名

	解析時： 登録被験者数：18 名 投与被験者数：16 名 完了被験者数：16 名
投与方法	第 1 期：Day 1 の朝、少なくとも 9 時間の絶食後、約 240 mL の水と共にジゴキシン錠 0.25 mg（1 錠）を経口投与した。 第 2 期：Day 1 の朝、少なくとも 9 時間の絶食後、約 240 mL の水と共に本剤 600 mg（200 mg カプセル ×3）を経口投与した。その 1 時間後、約 240 mL の水と共にジゴキシン錠 0.25 mg（1 錠）を経口投与した。
主な選択基準・除外基準	年齢 18～55 歳、体重 50 kg 超、BMI 19～26 kg/m^2 の中国人健康成人男性（既往歴、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査により臨床的に意義のある異常が認められない）を対象とした。 試験薬投与前 28 日以内～投与期間中に CYP3A4 の強力な誘導剤、強力な阻害剤、治療領域が狭い CYP3A4 の基質薬及び P-gp の基質薬／阻害剤等を使用する者は除外した。
評価項目	主要評価項目： • ジゴキシンの PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}） 副次評価項目： • ジゴキシンの PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{extr\%}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F） • 安全性（有害事象、バイタルサイン［体温、脈拍数、血圧］、12 誘導心電図、臨床検査、身体所見、眼科検査）
解析方法	全てのデータ処理及び集計は SAS Version 9.4（SAS Institute）を用いて実施した。 解析対象集団： 登録集団は、スクリーニングで適格とされた全ての被験者とした。 安全性解析対象集団は、試験薬を少なくとも 1 回投与した全ての被験者とした。実際に投与した試験薬に基づいて解析した。 PK 濃度解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、少なくとも 1 時点の薬物濃度が得られ、PK データに重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がない被験者とした。 PK パラメータ解析対象集団は、PK 濃度解析対象集団のうち、少なくとも 1 つの評価可能な PK パラメータを有する被験者とした。 薬物動態： PK 濃度解析対象集団を対象に、ジゴキシンの血漿中濃度は、投与期別に規定採血時間ごとに血漿中濃度を要約した。ジゴキシンの個々の血漿中濃度を投与期別に集計した。投与期別に、実採血時間を用いて個々の血漿中濃度推移（線形及び片対数スケール）を作成した。投与期別に、個々の血漿中濃度推移（線

	形及び片対数スケール）の重ね合わせ図を作成した。投与期別に、平均値及び中央値の血漿中濃度推移（線形及び片対数スケール）を作成した。 ジゴキシンの血漿中 PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、$AUC_{extr\%}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F）は、Phoenix WinNonlin Version 8.3.1 を用いてノンコンパートメント法により各被験者の実採血時間から算出した。PK パラメータ解析対象集団を対象に、投与期別に、PK パラメータを要約し、個々の PK パラメータを集計した。 PK パラメータ解析対象集団を対象に、対数変換した AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} は、固定効果として投与方法（ジゴキシン単独投与又は本剤併用投与）、変量効果として被験者を含む混合効果モデルを用いて解析した。モデルを用いて調整済み平均値の差から幾何平均比（本剤併用投与時／ジゴキシン単独投与時）及びその 90%CI の推定値を算出した。幾何平均比（本剤併用投与時／ジゴキシン単独投与時）の 90%CI が 80.00～125.00%の範囲内であれば、ジゴキシン錠（0.25 mg）の PK に対する本剤（600 mg）の影響はないと結論することとした。 T_{max} について、ノンパラメトリック検定（Wilcoxon 符号付順位和検定）を用いて比較した。 ジゴキシン投与後、T_{max} から 2 時間以内に嘔吐した被験者は、DDI 解析から除外した。DDI の感度分析は、本剤投与後からジゴキシン投与前までに嘔吐した全ての被験者の PK パラメータを除外して実施した。 安全性： 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。 有害事象は MedDRA Version 24.1 に基づき SOC 及び PT 別にコード化した。 最終投与 25 日後までの TEAE を安全性の評価に含めた。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

18 名を登録し、このうち 16 名（16/18 名［88.89%］）に試験薬を投与し、全被験者が試験を完了した。

試験薬を投与した 16 名を安全性解析対象集団、PK 濃度解析対象集団及び PK パラメータ解析対象集団に含めた。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

年齢の平均値（標準偏差）は 29.8（5.63）歳で、全て男性であった。ベースラインの身長の平均値（標準偏差）は 166.8（7.2）cm、体重の平均値（標準偏差）は 66.6（5.9）kg、BMI の平均値（標準偏差）は 23.9（1.4）kg/m^2 であった。

2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果

各投与期でジゴキシンは経口投与後、速やかに吸収され、ピークに達した。ジゴキシンの血漿

中濃度推移から、急速な分布相と、それに続く平坦な終末相が示された。投与 24 時間後に、ジゴキシンの血漿中濃度は僅かに上昇した。

ジゴキシン単独投与時と、本剤併用投与時のジゴキシン血漿中濃度を比較すると、血漿中濃度推移はほぼ重なっており、吸収、分布、排泄の各相は一致していたが、本剤併用投与によりジゴキシンの T_{max} をやや遅延させる可能性が認められた。

ジゴキシン単独投与時及び本剤併用投与時で、T_{max} の中央値はそれぞれ 1.00 時間（範囲：0.50～3.00 時間）及び 1.50 時間（範囲：0.50～4.00 時間）であった。AUC_{last} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 14.9 ng·h/mL（22.2%）及び 16.6 ng·h/mL（30.3%）、AUC_{inf} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 21.2 ng·h/mL（10.0%）及び 24.3 ng·h/mL（11.7%）、C_{max} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 1.34 ng/mL（27.6%）及び 1.59 ng/mL（34.3%）、$AUC_{extr\%}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 15.2%（15.8%）及び 15.9%（21.0%）、λ_z の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 0.0168 /h（13.6%）及び 0.0158 /h（17.1%）、$t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 41.2 時間（13.6%）及び 44.0 時間（17.1%）、CL/F の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 11.8 L/h（10.0%）及び 10.3 L/h（11.7%）、V_z/F の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 702 L（14.7%）及び 653 L（22.0%）であった。

ジゴキシンの AUC、C_{max} 及び T_{max} の比較結果を表 2.7.6-5 及び表 2.7.6-6 に示した。

本剤併用投与時（第 2 期）に、3 名がジゴキシン投与後 30 分以内（ジゴキシンの T_{max} 後 2 時間以内）に嘔吐したため、ジゴキシンの吸収に影響を及ぼす可能性が考えられた。症例検討会の結果から、これら 3 名の第 2 期の PK パラメータを DDI 解析から除外した。

混合効果モデルを用いた推定の結果、AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比（本剤併用投与時／ジゴキシン単独投与時）は、それぞれ 110.79%（90%CI: 94.11, 130.43）、112.39%（90%CI:103.70, 121.81）及び 118.33%（90%CI: 97.76, 143.21）であった。解析に用いた被験者数はジゴキシン単独投与時で 5 名、本剤併用投与時で 8 名であったが、AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均比の 90%CI の上限は、80.00～125.00%の範囲の上限を超えており、AUC_{inf} の幾何平均比の 90%CI は、80.00～125.00%の範囲内に含まれた。本剤との併用により、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 18 及び 11%増加した。本剤との併用は、ジゴキシンの曝露量に軽度の影響を及ぼすことが示された。ジゴキシン投与前に嘔吐した 2 名の被験者を除外した感度分析の結果、C_{max} の幾何平均比の 90%CI は完全には 80.00～125.00%に範囲内に含まれず、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%CI は、80.00～125.00%の範囲内に含まれた。

Wilcoxon 符号付順位和検定の結果、T_{max} の P 値は 0.0098（$P < 0.05$、統計学的に有意）であり、本剤との併用によりジゴキシンの T_{max} はやや遅延した。

表 2.7.6-5 ジゴキシンの AUC 及び C_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団

Parameters (unit)	Treatment	n	Adjusted GeoLSM	AB-106 + Digoxin vs. Digoxin		
				Ratio (%)	90% CI of Ratio (%)	Intra-Subject CV (%)
AUC_{last} (ng·h/mL)	Digoxin + AB-106 (N=13)*	13	16.56	110.79	(94.11, 130.43)	26.08
	Digoxin (N=16)	16	14.94			
AUC_{inf} (ng·h/mL)	Digoxin + AB-106 (N=13)*	8#	24.64	112.39	(103.70, 121.81)	3.97
	Digoxin (N=16)	5#	21.93			
C_{max} (ng/mL)	Digoxin + AB-106 (N=13)*	13	1.59	118.33	(97.76, 143.21)	30.70
	Digoxin (N=16)	16	1.34			

Abbreviations: $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time of the last quantifiable concentration to infinity to area under the curve to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time; CI, confidence interval; C_{max}, maximum concentration; CV, coefficient of variation; GeoLSM, geometric least squares mean; n, number of samples; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics
Note: *Didn't include subjects S003, S010 and S025 in period 2 (Digoxin+AB-106) as vomiting happened following administration of digoxin within the frame from dose administration of digoxin to 2 hours post T_{max}.
#The value of AUC_{inf} which the adjusted R-squared value is < 0.800 or calculated AUC from last to infinity is greater than 20% of the calculated AUC from 0 to infinity, was not included in the analysis.
引用元: 5.3.3.1.2-2 AB-106-C111 試験 Table 13

表 2.7.6-6 ジゴキシンの T_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団

Treatment	n	Median	AB-106 + Digoxin vs. Digoxin		
			Median Difference	90% CI of the Difference	P-Value
Digoxin (N=16)	16	1.0000	0.7500	(0.5000,1.0000)	0.0098
Digoxin + AB-106 (N=13)*	13	1.5000			

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of samples; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics; T_{max}, time to reach the maximum concentration
Note: T_{max} will be compared by Wilcoxon test.
*Didn't include subjects S003, S010 and S025 in period 2 (Digoxin+AB-106) as vomiting happened following administration of digoxin within the frame from dose administration of digoxin to 2 hours post T_{max}.
引用元: 5.3.3.1.2-2 AB-106-C111 試験 Table 14

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

死亡、SAE、CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び AESI は認められなかった。

16 名全例（100%）に有害事象が認められ、全事象が TEAE であった。

第 1 期のジゴキシン単独投与時には、1 名（6.3%）に TEAE（PT: 洞性徐脈、SOC: 心臓障害）が認められた。

第 2 期の本剤併用投与時には、16 名（100%）に TEAE が認められた。よくみられた TEAE の SOC（3 名以上）は、胃腸障害（16 名［100%］）、神経系障害（10 名［62.5%］）及び臨床検査（4 名［25.0%］）であった。よくみられた TEAE の PT（3 名以上）は、下痢（11 名［68.8%］）、浮動性めまい（10 名［62.5%］）、腹部不快感（8 名［50.0%］）、悪心（6 名［37.5%］）、嘔吐（5 名［31.3%］）及び血中トリグリセリド増加（3 名［18.8%］）であった。

ジゴキシン単独投与時に 1 名に認められた洞性徐脈は、ジゴキシンと関連ありと判定された。本剤併用投与時に認められた TRAE は 45 件で、内訳は 41 件が本剤と関連あり／ジゴキシンと関連なし、4 件が本剤と関連あり／ジゴキシンと関連ありと判定され、本剤と関連なし／ジゴキシンと関連ありと判定された TEAE はなかった。

ジゴキシン単独投与時に 1 名に認められた洞性徐脈は CTCAE Grade 1 であった。本剤併用投与時に CTCAE Grade 2 の血中トリグリセリド増加が 1 名に認められたが、その他の TEAE はいずれも CTCAE Grade 1 であった。全ての TEAE は試験終了までに消失した。

臨床検査では、血液生化学検査で、第 2 期の 7 日目に臨床的に意義のある異常が 4 名で認められ、全て有害事象と判定された。血液学的検査及び尿検査では臨床的に意義のある異常は認められなかった。

バイタルサイン及び眼科検査では、臨床的に意義のある異常は認められなかった。

12 誘導心電図では、ジゴキシン単独投与時の 1 名で Day 1 の投与 3 時間後に、心拍数 41 回／分、PR 間隔 142 ms、QRS 間隔 104 ms、QT 間隔 452 ms、QTcF 間隔 388 ms が認められ、臨床的に意義のある異常（明らかな洞性徐脈）と判断されたが、最終的には消失した。

2.7.6.2.2.5 結論

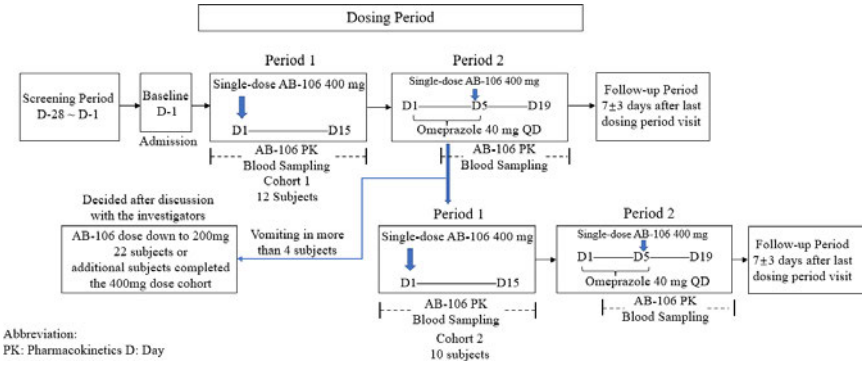
健康成人男性にジゴキシン錠（0.25 mg）と本剤（600 mg、200 mg カプセル×3）を併用投与したとき、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 18 及び 11%増加し、ジゴキシンの吸収及び曝露量に対して本剤は軽度の影響を及ぼすことが示された。本剤併用投与時に、予測できない有害事象は認められず、有害事象の重症度や発現割合に明らかな変化は認められなかった。健康成人男性にジゴキシンを単独投与及び本剤と併用投与したとき、安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.6.3 中国人健康被験者を対象としたオメプラゾールがタレトレクチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験（AB-106-C114 試験、参考資料）

2.7.6.3.1 試験方法

本試験の概要を以下に示した。

試験名	中国人健康成人男性を対象に AB-106 の薬物動態に対するオメプラゾールの影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験
試験の相	第 I 相
試験の目的	主要目的： • 健康成人男性を対象に、AB-106（以下、本剤）を単回投与後の AB-106 の曝露に関する PK パラメータに対するオメプラゾールマグネシウム腸溶錠（胃酸抑制剤）の反復投与の影響を評価する。 副次目的： • 健康成人男性を対象に、本剤を単回投与後の AB-106 の他の PK パラメータに対するオメプラゾールマグネシウム腸溶錠（胃酸抑制剤）の反復投与の影響を評価する。 • 健康成人男性を対象に、本剤単独投与時及びオメプラゾールマグネシウム腸溶錠併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、単施設、非盲検、投与順序固定試験であった。以下に試験デザイン図を示した。



本試験はスクリーニング期、投与期及びフォローアップ期で構成された。

投与期は 2 期から構成された。

第 1 期（Day 1～Day 15）：本剤単独投与

第 2 期（Day 1～Day 19）：オメプラゾール併用投与

適格と判断された被験者を 2 つのコホートに割り付けた。コホート 1 に 12 名、コホート 2 に 10 名を組み入れた。各コホートの被験者は、同じ方法及び試験手順に従った。コホート 1 の第 2 期の本剤投与を完了し、治験責任医師及び治験依頼者による評価完了後にコホート 2 の投与を開始した。コホート 1 の各投与期で本剤 400 mg を投与した後、第 2 期終了までに嘔吐などの消化器系有害事象（各投与期の 8 時間内に発現した嘔吐）が認められた被験者数が 4 名以下の場合は、コホート 2 に追加の被験者を組み入れ、追加被験者数は嘔吐などの消化器系有害事象が発現した被験者数を超えないようにした。嘔吐などの消化器系有害事象が 4 名超認められた場合、治験責任医師と治験依頼者は包括的な評価を行い、本剤の用量を 200 mg に変更して 22 名を一度に登録し、試験を完了するか、コホート 2 に追加被験者を登録し、400 mg の用量コホートを完了することとした。コホート 1 では投与した 12 名に嘔吐の消化器系有害事象が認められなかったため、用量変更は実施せず、さらに 10 名をコホート 2 に登録した。

第 1 期では Day 1 の朝、約 9 時間の絶食後、本剤 400 mg（2 カプセル）を投与した。

第 2 期では、Day 1～Day 4 の朝食 30 分前にオメプラゾールマグネシウム腸溶錠 40 mg（2 錠）を QD で投与した。Day 5 の午前中、約 9 時間の絶食後、オメプラゾールマグネシウム腸溶錠 40 mg を投与した。その 1 時間後、本剤 400 mg（2 カプセル）を投与した。

フォローアップ期では、最終来院後 7±3 日に安全性を評価するため、全ての被験者に電話連絡を実施した。

PK 採血は、第 1 期及び第 2 期の本剤投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、12、24、48、72、96、144、192、240、288 及び 336 時間に実施した。

安全性は、有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、臨床検査、身体所見及び眼科検査により評価した。

被験者数	計画時：34 名以下 解析時： 登録被験者数：24 名 投与被験者数：22 名 完了被験者数：22 名
主な選択基準	年齢 18～55 歳、体重 50 kg 超、BMI 19～26 kg/m^2 の中国人健康成人男性（既往歴、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査の結果から臨床的に意義のある異常が認められない）を対象とした。
投与方法	第 1 期の Day 1 の朝、約 9 時間の絶食後、約 240 mL の水と共に本剤 400 mg（2 カプセル）を経口投与した。 第 2 期の Day 1～Day 4 の朝食 30 分前にオメプラゾールマグネシウム腸溶錠 40 mg（2 錠）を約 240 mL の水と共に QD 経口投与した。Day 5 の午前中、約 9 時間の絶食後、約 240 mL の水と共にオメプラゾールマグネシウム腸溶錠 40 mg を経口投与した。その 1 時間後、AB-106 400 mg（2 カプセル）を約 240 mL の水と共に経口投与した。
評価項目	主要評価項目： AB-106 の曝露に関する PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}） 副次評価項目： • AB-106 の PK パラメータ（T_{max}、$AUC_{extr\%}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F） • 安全性（有害事象、バイタルサイン［体温、脈拍数、血圧］、12 誘導心電図、臨床検査、身体所見、眼科検査）
解析方法	統計解析は、SAS Version 9.4（SAS Institute）を用いて実施した。 解析対象集団： 登録集団は、スクリーニングで適格で登録された全ての被験者とした。 安全性解析対象集団は、試験薬を少なくとも 1 回投与した全ての被験者とした。 PK 濃度解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、少なくとも 1 時点の薬物濃度が定量可能であり、PK データに関連のある影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がない被験者とした。 PK パラメータ解析対象集団は、PK 濃度解析対象集団のうち、少なくとも 1 つの評価可能な PK パラメータが算出できた被験者とした。 薬物動態： PK 濃度解析対象集団を対象に、投与期別（本剤単独投与、オメプラゾール併用投与）に、規定採血時間ごとに記述統計量を用いて血漿中濃度を要約した。個々の血漿中濃度は投与期別に一覧にした。実採血時間を用いて、個々の血漿中濃度推移（線形及び片対数スケール）を投与期別にプロットした。個々の血漿中濃度推移（線形及び片対数スケール）を投与期別に重ね合わせ

	図を作成した。規定採血時間を用いて、平均血漿中濃度推移（線形及び片対数スケール）を投与期別にプロットした。 個々の AB-106 の血漿中 PK パラメータ（T_{max}、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、$AUC_{extr\%}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F）は、Phoenix WinNonlin Version 8.3.5 を用いて実採血時間からノンコンパートメント法で算出した。PK パラメータ解析対象集団を対象に、投与期別に PK パラメータを記述統計量で要約し、個々の PK パラメータを一覧にした。AB-106 の主要な PK パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}）について Spaghetti プロット及びボックスプロットを投与期別に作成した。 PK パラメータ解析対象集団を対象に、各投与期（本剤単独投与、オメプラゾール併用投与）の対数変換した AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} について固定効果として投与方法（本剤単独投与又はオメプラゾール併用投与）、変量効果として被験者を含む混合効果モデルを用いて統計学的に解析した。幾何平均比（オメプラゾール併用投与時／本剤単独投与時）の 90%CI が 80.00～125.00%の範囲内であれば、AB-106（400 mg）の PK に対するオメプラゾール（40 mg）の影響はないと結論することとした。 T_{max} について Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて比較し、One-Sample Hodges-Lehmann 法を用いて差（オメプラゾール併用投与時 - 本剤単独投与時）の中央値及び 90%CI を推定した。 安全性： 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。 有害事象は、MedDRA Version 25.1 に基づき SOC 及び PT 別にコード化した。 最終投与 30 日後までの安全性検査（臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見、眼科検査）を安全性解析に含め、最終投与から 31 日以降に実施された安全性検査は一覧表のみを作成した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

24 名を登録し、このうち 22 名（22/24 名［91.7%］）に試験薬を投与し、全被験者が試験を完了した。

試験薬を投与した 22 名を安全性解析対象集団、PK 濃度解析対象集団及び PK パラメータ解析対象集団に含めた。

2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性

年齢の平均値（標準偏差）は 32.8（5.6）歳で、全て男性であった。身長の平均値（標準偏差）は 168.6（5.2）cm、体重の平均値（標準偏差）は 64.5（6.2）kg、BMI の平均値（標準偏差）は 22.7（1.8）kg/m^2 であった。

2.7.6.3.2.3 薬物動態の結果

各投与期で、AB-106 は経口投与後速やかに吸収され、約 3～5 時間でピークに達し、速やかに分布し、終末相は比較的平坦であった。終末相の消失速度は、投与期を通して同様であった。

本剤単独投与時と、オメプラゾール QD 5 日間連続投与後の本剤併用投与時（オメプラゾール併用投与時）を比較すると、オメプラゾール併用投与時の AB-106 の平均血漿中濃度推移は本剤単独投与時よりも低かった。

本剤単独投与時及びオメプラゾール併用投与時で、T_{max} の中央値はそれぞれ 3.00 時間（範囲：3.00～8.00 時間）及び 5.00 時間（範囲：2.00～24.0 時間）、C_{max} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 160 ng/mL (39.7%) 及び 55.6 ng/mL (47.3%)、AUC_{last} の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ 5680 ng·h/mL（30.1%）及び 3360 ng·h/mL (30.7%)、AUC_{inf} の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ 5990 ng·h/mL (30.3%) 及び 3580 ng·h/mL（30.7%）、$t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 91.7 時間（12.1%）及び 88.6 時間（18.0%）、CL/F の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 66.8 L/h（30.2%）及び 112 L/h（30.7%）、V_z/F の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 8840 L（32.7%）及び 14300 L（27.6%）であった。

AB-106 の AUC、C_{max} 及び T_{max} の比較結果を表 2.7.6-7 及び表 2.7.6-8 に示した。

混合効果モデルを用いた推定の結果、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（オメプラゾール併用投与時／本剤単独投与時）は、それぞれ 34.72%（90%CI: 28.93, 41.67）、59.11%（90%CI: 52.63, 66.40）及び 59.79%（90%CI:53.35, 67.00）であった。オメプラゾールとの併用投与により、AB-106 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 65、41 及び 40%減少した。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%CI は、80.00～125.00%の範囲の下限より低く、オメプラゾールとの併用により AB-106 の曝露量は有意に減少した。

本剤単独投与時及びオメプラゾール併用投与時の T_{max} の中央値は、それぞれ 3.00 及び 5.00 時間であり、T_{max} の差（オメプラゾール併用投与時 - 本剤単独投与時）の中央値は 1.50 時間（90%CI: 1.00, 2.50, P=0.0042、Wilcoxon 符号付順位和検定）であった。オメプラゾールとの併用投与により AB-106 の T_{max} が約 1.5 時間遅延した。

表 2.7.6-7 AB-106 の AUC 及び C_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団

Parameters (unit)	Treatment	N	GeoLSM	AB-106 + Omeprazole vs. AB-106			
				Ratio (%)	90% CI of Ratio (%)	Intra-Subject CV (%)	Inter-Subject CV (%)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	AB-106	22	5992	59.79	(53.35, 67.00)	22.2	20.4
	AB-106 + Omeprazole	22	3582				
AUC_{last} (ng·h/mL)	AB-106	22	5684	59.11	(52.63, 66.40)	22.7	19.7
	AB-106 + Omeprazole	22	3360				
C_{max} (ng/mL)	AB-106	22	160.1	34.72	(28.93, 41.67)	36.3	22.8
	AB-106 + Omeprazole	22	55.59				

Abbreviations: $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time of the last quantifiable concentration to infinity to area under the curve to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time; CI, confidence interval; C_{max}, maximum concentration; CV, coefficient of variation; GeoLSM, geometric least squares mean; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics

Note: The log-transformed PK parameters of AB-106 are analyzed using a mixed effects model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

引用元：5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 12

表 2.7.6-8 AB-106 の T_{max} の比較結果／PK パラメータ解析対象集団

Treatment	N	Median	AB-106 + Omeprazole vs. AB-106		
			Median of Differences	90% CI [1]	P-Value [2]
AB-106	22	3.000	1.500	(1.000, 2.500)	0.0042
AB-106 + Omeprazole	22	5.000			

Abbreviations: CI, confidence interval; N, number of subjects; T_{max}, time to reach the maximum concentration
Note: [1] Median of differences and corresponding 90% CIs are estimated based on the One-Sample Hodges-Lehmann method.
[2] The P value calculation is based on the wilcoxon signed rank test between AB-106 and AB-106+Omeprazole.
引用元：5.3.3.1.3-2 AB-106-C114 試験 Table 13

2.7.6.3.2.4 安全性の結果

死亡、SAE、CTCAE Grade 3 以上の TEAE 及び AESI は認められなかった。

試験期間全体で計 19 名（86.4%）に TEAE が発現し、第 1 期（本剤単独投与期）は 17 名（77.3%）、第 2 期のオメプラゾール単独投与時は 5 名（22.7%）、オメプラゾール併用投与時は 7 名（31.8%）に TEAE が発現した。

第 1 期（本剤単独投与期）によくみられた TEAE の SOC（3 名以上）は、胃腸障害（13 名［59.1%］）、感染症および寄生虫症（8 名［36.4%］）及び臨床検査（5 名［22.7%］）であった。よくみられた TEAE の PT（3 名以上）は、下痢（9 名［40.9%］）、COVID-19（7 名［31.8%］）、悪心（4 名［18.2%］）及び腹部膨満（3 名［13.6%］）であった。

第 2 期のオメプラゾール単独投与時に発現した TEAE の SOC は、臨床検査（3 名［13.6%］）及び感染症および寄生虫症（2 名［9.1%］）であった。PT 別では、血中トリグリセリド増加（2 名［9.1%］）、COVID-19、歯肉炎及び尿中赤血球陽性（各 1 名［4.5%］）であった。

第 2 期のオメプラゾール併用投与時に発現した TEAE の SOC は、臨床検査（5 名［22.7%］）、心臓障害（2 名［9.1%］）、胃腸障害、神経系障害、傷害、中毒および処置合併症（各 1 名［4.5%］）であった。PT 別では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、尿中赤血球陽性（各 2 名［9.1%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数増加、血中コレステロール増加、第一度房室ブロック、上室性期外収縮、浮動性めまい、挫傷及び下痢（各 1 名［4.5%］）であった。

第 1 期（本剤単独投与期）に 13 名 21 件の TEAE が本剤と関連ありと判定され、オメプラゾール併用投与時に 5 名 7 件の TEAE が、本剤と関連あり／オメプラゾールとの関連なしと判定された。

試験期間中に TEAE を発現した 19 名のうち 5 名に CTCAE Grade 2 の TEAE が認められ、いずれも COVID-19 であった。このうち、第 1 期（本剤単独投与期）の 4 名（18.2%）は、いずれも治験責任医師により本剤と関連なしと判定された。第 2 期のオメプラゾール単独投与時の 1 名（4.5%）は、治験責任医師によりオメプラゾールと関連なしと判定された。その他の TEAE は全て CTCAE Grade 1 であった。全ての TEAE の転帰は回復／消失であった。

臨床検査では、血液学的検査で 4 名、血液生化学検査で 6 名、尿検査で 3 名に臨床的に意義のある異常が認められた。

バイタルサインでは、1 名で体温に臨床的に意義のある異常が認められたが、同日回復した。

12 誘導心電図では、3 名に臨床的に意義のある異常が認められた。

眼科検査に臨床的に意義のある異常は認められなかった。

2.7.6.3.2.5 結論

健康成人男性に本剤（400 mg）とオメプラゾールを併用投与したときと本剤単独投与したとき

を比較すると、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（オメプラゾール併用投与時／本剤単独投与時）は、それぞれ 34.72%（90%CI: 28.93, 41.67）、59.11%（90%CI: 52.63, 66.40）及び 59.79%（90%CI: 53.35, 67.00）であった。オメプラゾールとの併用投与により AB-106 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 65、41 及び 40%減少したことから、オメプラゾールとの併用投与により AB-106 の曝露量が有意に減少したことが示された。オメプラゾールとの併用投与時及び本剤単独投与時の T_{max} の中央値は、それぞれ 5.00 及び 3.00 時間であり、T_{max} の差（オメプラゾール併用投与時 – 本剤単独投与時）の中央値は 1.50 時間（90%CI: 1.00, 2.50、P=0.0042、Wilcoxon 符号付順位和検定）であった。オメプラゾールとの併用により AB-106 の T_{max} が約 1.5 時間遅延することが示された。

本剤とオメプラゾールとの併用投与時に、予測できない有害事象は認められず、有害事象の重症度に有意な変化はなかった。全体として、本剤単独投与及びオメプラゾールとの併用投与は、健康成人男性で安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.6.4 健康被験者を対象とした第 I 相マスバランス試験（AB-106-U112 試験、参考資料）

2.7.6.4.1 試験方法

本試験の概要を以下に示した。

試験名	健康成人男性を対象に[^{14}C]-AB-106 を経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する第 I 相、非盲検、マスバランス試験
試験の相	第 I 相
試験の目的	主要目的： • 健康成人男性を対象に AB-106（以下、本剤）200 mg（5 μCi の[^{14}C]-AB-106 含有）を単回経口投与したときの AB-106 のマスバランス（尿及び糞便中への累積排泄量）並びに尿及び糞便中に排泄された放射能の割合を評価する。 • 血漿及び尿中の未変化体 AB-106 の PK プロファイル、並びに血漿、全血、尿及び糞便中の総放射能の PK プロファイルを評価する。 • 血漿、尿及び糞便中の代謝プロファイルの評価並びに代謝物の同定を行う。 副次目的： • [^{14}C]-AB-106 の排泄経路と排泄速度を確認する。 • 全血及び血漿中の AB-106 に関連する総放射能の動態を比較する。 • 代謝プロファイルの評価後に同定すべきと選択された各代謝物について化学的に同定する。
被験者数	計画時：最大 10 名 解析時：8 名（投与被験者数）
試験デザイン	本試験は、健康成人男性に[^{14}C]-AB-106 を経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する、単施設、第 I 相、非盲検、マスバランス試験であった。 全血、血漿、尿及び糞便サンプルを Day 15 まで毎日採取し、以降は Day 22～Day 23、Day 29～Day 30 で尿及び糞便サンプルを 24 時間採取し、Day 23 及び

	Day 30 に全血及び血漿を採取した。Day 51～Day 56、Day 71～Day 76 の期間内に、尿及び糞便サンプルを 24 時間採取し、2 日目に血漿を採取した。これらのサンプルの採取は全ての被験者で[^{14}C]放射能の累積回収率が 90%を超えた時点で終了することとし、最終採取時点は Day 71～Day 72 であった。
投与方法	本剤 200 mg（5 μCi の[^{14}C]-AB-106 含有の液体製剤）を単回経口投与
主な選択基準	年齢 18～55 歳、BMI 18.0～30.0 kg/m^2、体重 55.0～100.0 kg、血清学的検査陰性（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体）、非喫煙者（コチニン検査陰性）、検査結果が正常な健康成人男性
評価方法	• 全血、血漿、尿及び糞便中の総放射能を、液体シンチレーション計数又は加速器質量分析法により測定した。 • 尿及び糞便中の放射能は、サンプル中の[^{14}C]濃度と採取したサンプルの重量から算出した。尿及び糞便中の放射能の累積排泄量は、回収した総放射能と投与量から算出した。 • 血漿及び尿中の AB-106 濃度は、バリデートされた生体試料中薬物濃度分析法を用いて測定した。尿中の AB-106 の総重量は、サンプル中の AB-106 濃度と各尿試料（尿検査のための尿検体も含む）の重量（比重 1.01 g/mL）から算出した。 • 血漿、尿、糞便中の定量的な代謝プロファイルをラジオクロマトグラムにより得た。 • ラジオクロマトグラムで定量した血漿、尿、糞便中の主な代謝物の構造式を特定した。 • 総放射能（血漿、全血）及び AB-106（血漿、尿）について、特定の PK パラメータの推定値を算出した。 安全性の評価項目は、有害事象、AESI、光線過敏症、併用薬の使用、有害事象の管理のために必要とされる予定外の検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温）、12 誘導心電図検査及び身体所見とした。
解析方法	AB-106（血漿）及び総放射能（血漿、全血）の PK パラメータは Phoenix WinNonlin Version 8.3（Certara USA, Inc.）を用いて算出した。マスバランスのパラメータ（排泄率等）は分析計画書に記載した他の方法で算出した。他の全てのデータの集計及び解析（AB-106 の尿中 PK パラメータ、血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比（全血／血漿）及び血漿中総放射能に対する AB-106 の血漿中濃度の比の算出を含む）は、SAS Version 9.4（SAS Institute Inc.）を用いて実施した。 解析対象集団： 安全性解析対象集団は、本剤を投与した全ての被験者とした。 PK 解析対象集団は、本剤を単回投与し、評価可能な PK データを有する全て

	の被験者とした。T_{max} の中央値からその 2 倍までの間に嘔吐の有害事象が認められた被験者は PK の集計及び統計解析から除外することとした。 • 特に断りのない限り、連続変数は記述統計量で要約し、カテゴリ変数は頻度表と割合を用いて要約した。PK 濃度及びパラメータについては、CV%、幾何平均値及び幾何 CV%も示した。 • 試験データは被験者ごとに一覧表に示した。 • 欠測値の補完は行わなかった。測定値、測定値から得られた結果及び報告値のみを要約した。登録された被験者数は、十分な情報を得ること及び曝露される被験者数を最小限にすることを目的として決定した。仮説検定は実施しなかった。 • AB-106 濃度（血漿、尿）及び総放射能（血漿、全血、尿、糞便）の濃度推移データの要約では、BLQ は全て 0 として扱った。 • 血漿及び全血の PK パラメータの算出では、T_{max} 前の AB-106 濃度（血漿）及び総放射能（血漿、全血）の BLQ はいずれも 0 として扱い、T_{max} 後の BLQ は欠測として扱かった。2 つの定量可能な濃度間の BLQ は欠測として扱った。尿中の PK パラメータの算出では、BLQ は全て 0 として扱った。臨床上又は分析上の理由により濃度を測定できない場合は欠測として扱った。 マスバランス： 血漿、全血、尿及び糞便中の[^{14}C]-AB-106 に関連する濃度を測定した。 各採取期間の[^{14}C]放射能の尿又は糞便中排泄量（Ae_t）及び[^{14}C]放射能の尿又は糞便中排泄率（Fe_t）、[^{14}C]放射能の尿又は糞便中排泄量（Ae_{0-t}）及び[^{14}C]放射能の尿又は糞便中排泄率（Fe_{0-t}）、[^{14}C]放射能の尿及び糞便中総排泄量（Ae_{total}）及び[^{14}C]放射能の尿及び糞便中総排泄率（Fe_{total}）を算出し、要約した。 薬物動態： 血漿及び尿中の AB-106、並びに血漿及び全血中の総放射能の濃度推移データ及び PK パラメータについて、記述統計量を用いて要約した。 代謝プロファイルと同定： 血漿、尿及び糞便中の未変化体 AB-106、並びに検出された各放射化学成分を放射能で定量した。 血漿中は総放射能の AUC の 10%以上、尿及び糞便中は投与総放射能の 10%以上を占める放射能成分の構造の同定を試みた。 安全性： 安全性データは記述統計量を用いて要約し、被験者ごとに一覧表に示した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

8 名を登録し、本剤を投与した。このうち 6 名（75%）が試験を完了した。2 名（25%）は Day 66 以降に追跡不能となり、Day 71～Day 72 に最終来院しなかった。

全被験者 8 名を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。

2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性

被験者は治験実施計画書に従い全て男性で、人種は黒人／アフリカ系アメリカ人が 5 名（62.5%）で、白人が 2 名（25.0%）、その他が 1 名（12.5%）であった。ほとんどが非ヒスパニック系又は非ラテン系（7 名［87.5%］）で、ヒスパニック系又はラテン系は 1 名（12.5%）であった。スクリーニング時の平均年齢は 40 歳であった。身長の平均値は 176.48 cm（範囲：166.0～187.2 cm）、BMI の平均値は 25.03 kg/m^2（範囲：18.4～28.7 kg/m^2）であった。試験結果や解析に影響を及ぼす特筆すべき人口統計学的特性は認められなかった。

2.7.6.4.2.3 マスバランスの結果

本剤 200 mg（5 μCi の[^{14}C]AB-106 含有）を経口投与したときの、投与後 336 時間までの投与[^{14}C]放射能の尿及び糞便中からの総回収率の平均値（標準偏差）は 75.5（5.98）%（範囲：62.3～82.4%）であった。投与後 1704 時間（Day 72）までの投与[^{14}C]放射能の尿及び糞便中からの総回収率の平均値（標準偏差）は 86.2（6.73）%（範囲：75.4～99.1%）であった。本剤 200 mg（5 μCi の[^{14}C]AB-106 含有）を経口投与したときの主要排泄経路は糞便中であり、投与後 1704 時間までの投与[^{14}C]放射能に対する糞便中排泄率の平均値（標準偏差）は 75.1（6.32）%（範囲：64.9～87.1%）であった。投与後 1704 時間までの投与[^{14}C]放射能に対する尿中排泄率の平均値（標準偏差）は 11.1（0.917）%（範囲：9.65～12.6%）であった。

2.7.6.4.2.4 薬物動態の結果

本剤 200 mg（5 μCi の[^{14}C]AB-106 含有）を経口投与後、0.5 時間時点（投与後最初の採血時点）で、全ての被験者で血漿中の AB-106 並びに血漿及び全血中の放射能は定量可能であった。血漿中の AB-106 は投与後 216～336 時間まで定量可能であった。全ての被験者で、血漿及び全血中の放射能は、それぞれ投与後 696 及び 288 時間まで定量可能であった。血漿中の AB-106 濃度は投与約 1.50～4.02 時間後でピークに到達し、血漿及び全血中の総放射能は、それぞれ投与約 2.00～12.00 時間後及び 1.50～12.00 時間後でピークに到達した。AB-106 濃度及び放射能は、ピーク到達後、多相性に低下した。分布相はピーク到達後、血漿中 AB-106 濃度では投与約 72～120 時間後まで、血漿及び全血中の総放射能ではそれぞれ投与約 120～528 時間後及び 36～144 時間後まで示した。

血漿中の AB-106 の C_{max} の平均値（標準偏差）は 50.9（21.9）ng/mL であった。血漿中の AB-106 濃度は緩徐に低下し、終末相の $t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）は 97.9（20.6）時間であった。$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値（標準偏差）は 2040（829）ng·h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値（標準偏差）は 2240（900）ng·h/mL であった。CL/F の平均値（標準偏差）は 98.0（31.0）L/h であり、V_z/F の平均値（標準偏差）は 13500（4230）L であった。

血漿及び全血中の総放射能の C_{max} の平均値（標準偏差）は、それぞれ 171（85.0）ngEq/mL 及び 147（43.6）ngEq/mL であった。血漿及び全血中の総放射能は緩徐に低下し、見かけの $t_{1/2}$ の平均値

はそれぞれ 719 時間及び 178 時間であった。血漿中の総放射能の $t_{1/2}$ は、AB-106 の $t_{1/2}$ に比べて約 6.34 倍長かった。この $t_{1/2}$ の延長は、未変化体 AB-106 よりも循環血中の AB-106 代謝物の消失が遅いことを反映している可能性がある。総放射能の T_{max} は AB-106 より遅かった。血漿及び全血中の総放射能の $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値（標準偏差）は、それぞれ 15400（4540）ngEq·h/mL 及び 10400（2100）ngEq·h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値（標準偏差）は、それぞれ 20100（3730）ngEq·h/mL 及び 12100（2570）ngEq·h/mL であった。

$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比（全血／血漿）の平均値（標準偏差）は、それぞれ 0.861（0.173）及び 0.614（0.119）であり、血球への移行は高くなかった。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の血漿中総放射能に対する血漿中 AB-106 の比（AB-106／総放射能）の平均値（標準偏差）は、それぞれ 0.171（0.0651）及び 0.129（0.0575）であり、体循環している放射能の大部分は代謝物であった。

投与後 696 時間までの AB-106 の尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}t}$）の平均値（標準偏差）は 8.26（2.22）mg であり、尿中排泄率（$Fe_{0\text{-}t}$）の平均値（標準偏差）は 4.22（1.13）%であった。投与後 336 時間までの $Ae_{0\text{-}t}/AUC_{0\text{-}t}$ に基づいて推定した AB-106 の CL_r の平均値（標準偏差）は 3.95（1.08）L/h であった。

2.7.6.4.2.5　代謝プロファイルと代謝物の同定

代謝プロファイルの評価から、プールした各サンプル（血漿、尿、糞便）で未知成分が同定された。

血漿中の総放射能の 5%超を占める成分は P2（血漿中総放射能の 40.67%）及び P1（血漿中総放射能の 16.4%）であった。親化合物である AB-106 は血漿中総放射能の 23.2%を占めていた。P1 は *N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化 AB-106 の硫酸抱合体、P2 は *N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化 AB-106 の *N*-アセチル化硫酸抱合体と同定された。P1 及び P2 は血漿中の主な代謝物であった。

尿中では、AB-106 が尿中総放射能の 30.7%、投与総放射能の 2.88%を占めていた。AB-106 以外で 4 種類の成分（U1 : 尿中総放射能の 15.1%、投与総放射能の 1.41%、U2 : 尿中総放射能の 5.77%、投与総放射能の 0.540%、U3：尿中総放射能の 6.37%、投与総放射能の 0.597%、U5：尿中総放射能の 17.13%、投与総放射能の 1.61%）が確認された。尿中のその他の全ての成分は、総放射能の 5%未満であった。

糞便中では、AB-106 が糞便中総放射能の 23.6%、投与総放射能の 15.3%を占めていた。F2（糞便中総放射能の 47.4%、投与総放射能の 30.7%）が主な放射能成分で、F2 は水酸化 AB-106 であった。糞便中のその他の全ての成分は、総放射能の 5%未満であった。

主要な代謝経路は AB-106 の水酸化であった。水酸化 AB-106 は主に糞便中に認められ、血漿中はわずかであった。血漿中の主な代謝物は、*N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化 AB-106 の *N*-アセチル化硫酸抱合体であった。

2.7.6.4.2.6　安全性の結果

健康成人男性での AB-106 の安全性及び忍容性は良好であった。TEAE（せつ、疼痛、頭痛、体重減少）はいずれも CTCAE Grade 1 であり、試験治療と関連なしと判定された。いずれの TEAE も試験終了前に消失した。他の TEAE は報告されず、光線過敏症の TEAE も認められなかった。臨床検査値、心電図パラメータ及びバイタルサインに臨床的に意義のある異常は認められなかっ

た。試験治療との関連が否定できない異常及び臨床的に意義のある身体所見は認められなかった。

2.7.6.4.2.7 結論

健康成人男性に本剤 200 mg（5 μCi の[^{14}C]AB-106 含有）を経口投与したときの PK 及び安全性の結論を以下に示した。

- 投与後 0～336 時間までの投与[^{14}C]放射能の総回収率の平均値は 75.5%（範囲：62.3～82.4%）であった。投与後 0～1704 時間までの総回収率の平均値は 86.2%（範囲：75.4～99.1%）に増加した。投与後 0～1704 時間までの尿中排泄率は 11.1%（範囲：9.65～12.6%）、糞便中排泄率は 75.1%（範囲：64.9～87.1%）であった。
- 血漿及び全血中の総放射能の C_{max} の平均値（標準偏差）は、それぞれ 171（85.0）ngEq/mL 及び 147（43.6）ngEq/mL であった。血漿及び全血中の総放射能の $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値（標準偏差）は、それぞれ 15400（4540）ngEq·h/mL 及び 10400（2100）ngEq·h/mL であった。血漿及び全血中の総放射能の $AUC_{0\text{-inf}}$ の平均値（標準偏差）は、それぞれ 20100（3730）ngEq·h/mL 及び 12100（2570）ngEq·h/mL であった。血漿中の AB-106 の C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の平均値（標準偏差）は、それぞれ 50.9（21.9）ng/mL、2040（829）ng·h/mL 及び 2240（900）ng·h/mL であった。
- 本剤は経口投与により速やかに吸収され、血漿中の AB-106 の T_{max} の中央値は 2.00 時間（範囲：1.50～4.02 時間）、終末相の $t_{1/2}$ の平均値は 97.9 時間であり、緩徐に排泄された。投与後 696 時間までの AB-106 の尿中排泄量の平均値は 8.26 mg で、投与量の 4.22%であった。AB-106 の CLr の平均値は 3.95 L/h であった。
- 血漿中の総放射能の T_{max} は、AB-106 の T_{max} よりも遅く、血漿中の総放射能の $t_{1/2}$ は AB-106 の $t_{1/2}$ より長かった。
- 血漿中の総放射能の曝露量に対する AB-106 の曝露量（$AUC_{0\text{-inf}}$）の比は約 0.129 であり、体循環している放射能の大部分は代謝物であることが示唆された。$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比（全血／血漿）の平均値（標準偏差）は、それぞれ 0.861（0.173）及び 0.614（0.119）であり、血球への移行は高くなかった。
- 代謝プロファイルの評価から、プールされた各サンプル（血漿、尿、糞便）で未知成分が同定された。血漿中総放射能の 5%超を占める成分は、P2（血漿中総放射能の 40.67%）及び P1（血漿中総放射能の 16.4%）であった。親化合物である AB-106 は、血漿中総放射能の 23.2%を占めた。P1 は *N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化 AB-106 の硫酸抱合体、P2 は *N*-脱アセチル化、*O*-脱アルキル化 AB-106 の *N*-アセチル化硫酸抱合体であった。血漿中の主な代謝物は P1 及び P2 であった。尿中では、親化合物である AB-106（尿中総放射能の 30.7%、投与総放射能の 2.88%）が主な放射能成分で、4 つの成分（U1：尿中総放射能の 15.1%、投与総放射能の 1.41%、U2：それぞれ 5.77%、0.540%、U3：それぞれ 6.37%、0.597%、U4：それぞれ 17.13%、1.61%）が確認された。糞便中では、親化合物である AB-106 が糞便中総放射能の 23.6%、投与総放射能の 15.3%を占めた。F2（糞便中総放射能の 47.4%、投与総放射能の 30.7%）が主な放射能成分で、F2 は水酸化 AB-106 であった。尿及び糞便中のその他の全ての成分は、それぞれのサンプル中の総放射能の 5%未満であった。
- AB-106 の水酸化が主要な代謝経路であった。代謝物である水酸化 AB-106 は主に糞便中に認められたが、血漿中はわずかであった。*N*-脱アセチル化、*O*-脱アルキル化 AB-106 の *N*-アセ

チル化硫酸抱合体は血漿中の主な代謝物であった。

- 本剤 200 mg（5 μCi の[^{14}C]AB-106 含有）を単回投与したときの安全性及び忍容性は概ね良好であった。1 名に TEAE が発現したが、いずれも CTCAE Grade 1 であった。TRAE は認められず、光線過敏症の TEAE も認められなかった。AESI、SAE、有害事象による試験中止及び死亡は認められなかった。
- いずれの時点においても、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意義のある異常は認められなかった。試験治療と関連が否定できない異常及び臨床的に意義のある身体所見は認められなかった。

2.7.6.5 健康被験者を対象とした第 I 相食事の影響試験（AB-106-U113 試験、参考資料）

2.7.6.5.1 試験方法

本試験の概要を以下に示した。

<table>
<tr><td>試験名</td><td>健康成人を対象に、食後又は空腹時にタレトレクチニブを経口投与したときの薬物動態及び安全性を評価する、非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>試験の相</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>主要目的：
健康成人を対象に、タレトレクチニブ（以下、本剤）400 mg（200 mg カプセル×2）を食後又は空腹時に経口投与したときのタレトレクチニブの PK に及ぼす食事の影響を評価する。

副次目的：
健康成人を対象に、食後又は空腹時に本剤を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、健康成人を対象に、空腹時及び食後に実施した、無作為化、非盲検、単回投与、2 期、2 投与方法、2 順序のクロスオーバー試験であった。適格と判断した被験者を、無作為に順序 1 又は順序 2 に割り付け、本剤 400 mg（200 mg カプセル ×2）を空腹時又は食後に投与した。
<table>
<tr><th>順序</th><th>N</th><th>第 1 期</th><th rowspan="4">休薬期間</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>1（空腹時／食後）</td><td>16</td><td>空腹時投与</td><td>食後投与</td></tr>
<tr><td>2（食後／空腹時）</td><td>16</td><td>食後投与</td><td>空腹時投与</td></tr>
</table>
第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は、完全に薬物を除去するため 17 日間とした。Day -1～Day 6（入院）の間、Day 9、Day 12、Day 17～Day 34（入院）の間、Day 26 及び Day 29 に PK 採血を実施した。
空腹時投与では、10 時間以上絶食後に本剤を投与した。食後投与では、Day 1 に高脂肪、高カロリーの朝食を摂取した直後に本剤を投与した。食事は投与 30 分前に提供し、30 分以内に摂取した。順序 1（空腹時／食後）に割り付けた被験者には、第 1 期に空腹時に本剤を投与し、その後休薬期間を設け、第 2 期に食後に本剤を投与した。一方、順序 2（食後／空腹時）に割り付けた被験者に</td></tr>
</table>

	は、逆の順序で本剤を投与した。本剤は約 240 mL の水と共に投与し、投与前後 1 時間は投与時の水以外の飲水を制限した。投与後 4 時間は座位で絶食とした。 PK 採血は、投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96、120、192、264 及び 408 時間に実施した。 安全性は、各検査時点の有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図検査及び臨床検査により評価した。
被験者数	計画時：32 名 解析時： 登録被験者数：32 名（空腹時／食後：16 名、食後／空腹時：16 名） 完了被験者数：31 名（空腹時／食後：15 名、食後／空腹時：16 名）
主な選択・除外基準	年齢 18～55 歳、体重が 50.0 kg 超、BMI が 19～30 kg/m^2 の健康成人（既往歴、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査により臨床的に意義のある異常が認められない）を対象とした。 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある病態（例：胃切除）のある者は除外した。
投与方法	本剤 400 mg（200 mg カプセル ×2）を、空腹時投与及び食後投与の 2 通りで、約 240 mL の水とともに単回経口投与した。
評価項目	主要評価項目： • タレトレクチニブの PK パラメータ（C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last}） 副次評価項目： • タレトレクチニブの PK パラメータ（T_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、t_{lag}、CL/F、V_z/F、$AUC_{extrp\%}$） • 有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査値異常
解析方法	PK パラメータは Phoenix WinNonlin（Phoenix WinNonlin Professional Version 8.3, Certara USA, Inc.）を用いて算出し、他の統計解析は SAS Version 9.4 を用いて実施した。PK パラメータは薬物濃度及び実採血時間を用いて標準のノンコンパートメント法で算出した。 解析対象集団： 全登録被験者は、全ての選択・除外基準に照らし適格であり、治験責任医師により試験への参加に選定された、文書により同意を得られ、試験に登録した被験者（実際の試験への参加の有無は問わない）とした。無作為化した全ての被験者を含めた。 安全性解析対象集団は、本剤を少なくとも 1 回投与した全ての被験者とした。 PK 濃度解析対象集団は、少なくとも 1 回の本剤の投与を完了し、少なくとも 1 サンプルの薬物濃度が測定可能であった被験者とした。 PK パラメータ解析対象集団は、少なくとも 1 回の本剤の投与を完了し、少な

	くとも 1 つの主要 PK パラメータを有する全ての被験者とした。 薬物動態： PK 濃度解析対象集団を対象に、タレトレクチニブの血漿中濃度を食事条件別（空腹時及び食後）及び採血時点別に記述統計量を用いて要約した。各規定採血時点の血漿中濃度の平均値（標準偏差）及び中央値を、線形及び片対数スケールで食事条件（空腹時及び食後）別にプロットし、重ね合わせ図を作成した。また、各被験者の血漿中濃度を、食事条件（空腹時及び食後）別に実採血時間でプロットし、血漿中濃度推移の重ね合わせ図を作成した。血漿中濃度は、T_{max} 前の BLQ は 0 として扱い、T_{max} 後の BLQ は、線形スケールでは欠測値として扱い、片対数スケールではプロットしなかった。 PK パラメータ解析対象集団を対象に、タレトレクチニブの血漿中 PK パラメータは記述統計量を用いて要約した。 AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} について、食事条件別に箱ひげ図で示した。PK パラメータは被験者ごとに一覧表を作成した。 対数変換した AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} は、固定効果として順序（空腹時／食後又は食後／空腹時）、期及び食事条件（空腹時又は食後）、変量効果として順序内の被験者を含む混合効果モデルを用いて解析した。調整済み平均値の差（食後 - 空腹時）及びその 90%CI の推定値をモデルから算出した。調整済み平均値の差及び差の 90%CI を指数関数で表し、幾何平均比（食後／空腹時）の推定値及び 90%CI を算出した。AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} について、幾何平均比（食後／空腹時）の 90%CI が 80.00～125.00%の範囲内であれば、タレトレクチニブの曝露量に対する食事の影響はないと結論することとした。 Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて、T_{max} 及び t_{lag} について差（食後 - 空腹時）を比較した。差の中央値とその 90%CI ついて Hodges-Lehmann 推定量を用いて算出した。 感度分析は、特定の被験者の特定の期間の PK データ（一部又は全部）を除外した上で、統計解析及び PK 解析を繰り返すことにより、データ解釈への影響を評価するために実施した。感度分析は、PK 解析担当者の判断に基づき、治験依頼者の臨床薬理担当者の同意を得て、事後解析として行った。 安全性： 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。 有害事象は MedDRA Version 25.1 に基づき SOC 及び PT 別にコード化した。 最終投与 30 日後までの臨床検査、バイタルサイン、心電図パラメータ及び身体所見を安全性の評価に含めた。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

32 名を登録し、順序 1（空腹時／食後）又は順序 2（食後／空腹時）に 16 名ずつ無作為に割り

付けた。

第 1 期では 32 名（100%）に本剤を投与した（空腹時／食後：16 名、食後／空腹時：16 名）。第 2 期では 31 名（96.9%）に本剤を投与した（空腹時／食後：15 名、食後／空腹時：16 名）。31 名（空腹時／食後：15 名、食後／空腹時：16 名）が試験を完了した。1 名（空腹時／食後）は家族の都合のため、第 2 期の投与を受けずに試験を中止した。

全被験者 32 名を全登録被験者、安全性解析対象集団、PK 濃度解析対象集団及び PK パラメータ解析対象集団に含めた。

2.7.6.5.2.2　人口統計学的特性

年齢の平均値（標準偏差）は 39.5（10.09）歳であった。人種はほとんどが黒人／アフリカ系アメリカ人（24 名［75.0%］）で、その他は白人（8 名［25.0%］）であった。性別は男性が 26 名、女性が 6 名で、BMI の平均値（標準偏差）は 25.18（2.591）kg/m^2 であった。

2.7.6.5.2.3　薬物動態の結果

第 1 期では、32 名を割り付け、投与を完了した。1 名は、Day 18（投与 408 時間後）の PK サンプルの採取が規定外検査日に実施されたため、Day 18（投与 408 時間後）の血漿中濃度は 1.00 ng/mL 未満と報告された。本データは一覧表に示し、PK パラメータの算出には用いなかった。第 2 期では、割り付けた 32 名のうち 31 名が投与を完了した。1 名は早期中止のため第 2 期に移行しなかった。

タレトレクチニブの血漿中濃度は、空腹時投与下では投与約 1.00～8.00 時間後、食後投与下では 3.07～12.0 時間後でピークに到達し、その後多相性に低下した

空腹時投与下では、タレトレクチニブの血漿中濃度は投与約 5.00 時間（中央値）後でピークに到達し、その後低下し、終末相の $t_{1/2}$ の平均値は 87.6 時間であった。C_{max} の幾何平均値（CV%）は、84.8 ng/mL（65.2%）であった。AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 3730 ng·h/mL（59.3%）及び 4040 ng·h/mL（53.5%）であった。CL/F 及び V_z/F の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 99.0 L/h（53.5%）及び 12100 L（48.4%）であった。

食後投与下では、タレトレクチニブの血漿中濃度は投与約 5.03 時間（中央値）後でピークに到達し、その後低下し、終末相の $t_{1/2}$ の平均値は 85.3 時間であった。C_{max} の幾何平均値（CV%）は 124 ng/mL（30.4%）であった。AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 5690 ng·h/mL（28.1%）及び 5990 ng·h/mL（28.0%）であった。CL/F 及び Vz/F の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 66.8 L/h（28.0%）及び 8050 L（21.8%）であった。

タレトレクチニブの主要な PK パラメータの食事の影響の解析結果を表 2.7.6-9 に示した。

AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）は、それぞれ 154%（90%CI: 135, 175）、149%（90%CI: 133, 168）及び 147%（90%CI: 125, 174）であった。AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）の 90%CI は 80.00～125.00%の範囲に入らなかった。AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} は、空腹時投与下と比較して食後投与下でそれぞれ 53.8、49.2 及び 47.3%増加した。

第 1 期の投与後 2 時間の PK サンプルが採取されなかった 3 名を除外した感度分析では、AUC_{last}、AUC_{inf}、及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）は、それぞれ 159%（90%CI: 138, 183）、153%（90%CI: 135, 173）及び 152%（90%CI: 128, 181）であった。第 1 期で 3 名のデータを除外した感度分析の結果は、全データを含む主解析と同様の結果であった。

早期中止により第 2 期の PK サンプルが採取されなかった 1 名を除く 31 名を対象に、T_{max} と t_{lag} を解析した。タレトレクチニブの T_{max} 及び t_{lag} の食事の影響の解析結果を表 2.7.6-10 に示した。

T_{max} 及び t_{lag} の差（食後 - 空腹時）の中央値は、それぞれ 2.00 時間（90%CI: 1.49, 2.50）及び 0.875 時間（90%CI: 0.500, 1.00）であった。第 1 期の投与後 2 時間の PK サンプルが採取されなかった 3 名を除外した感度分析の結果、T_{max} 及び t_{lag} の差（食後 - 空腹時）の中央値は、それぞれ 2.00 時間（90%CI: 1.49, 2.50）及び 1.00 時間（90%CI: 0.500, 1.38）であった。これらの結果は、高脂肪食がタレトレクチニブの吸収を遅らせ、T_{max} 遅延及び t_{lag} の延長をもたらしたことを示している。

以上の結果から、高脂肪食によりタレトレクチニブの曝露量は増加し、タレトレクチニブの吸収が遅延した。

表 2.7.6-9 タレトレクチニブの主要な PK パラメータの食事の影響の解析結果／PK パラメータ解析対象集団

					Geom. LS Mean Ratio (%) (Fed/Fasted)			
PK Parameter	Treatment	n	Geom. LS Mean	95% CI of Geom. LS Mean	Ratio	90%CI	Intra-Sub CV (%)	Inter-Sub CV (%)
AUC_{last} (ng·h/mL)	Fasted (N=32)	32	3733	3189, 4370	153.81	134.82, 175.47	31.4	32.8
	Fed (N=31)	31	5741	4895, 6733				
AUC_{inf} (ng·h/mL)	Fasted (N=32)	30	4054	3495, 4702	149.22	132.93, 167.51	26.2	32.4
	Fed (N=31)	30	6049	5214, 7017				
C_{max} (ng/mL)	Fasted (N=32)	32	84.82	71.55, 100.6	147.25	124.76, 173.79	40.1	29.1
	Fed (N=31)	31	124.9	105.1, 148.4				

Abbreviations: $AUC_{extrp\%}$, percentage of area under the curve from time of the last quantifiable concentration to infinity to area under the curve to infinity; AUC_{inf}, area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time; CI, confidence interval; C_{max}, maximum concentration; CV, coefficient of variation; Geom. LS, geometric least squares; n, number of samples; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics
Intra-Sub CV (%) = 100 * sqrt(exp(Model Residual)-1).
Inter-Sub CV (%) = 100 * sqrt(exp(the intersubject (between subject) variance)-1).
The log-transformed PK parameters of taletrectinib were analyzed using a mixed effects model with fixed effects for condition (fasted and fed), sequence (fasted-fed and fed-fasted), and period; and a random effect for subject (nested within sequence).
If $AUC_{extrp\%}$ >20% or Adjusted r^2 <0.8, AUC_{inf} in the corresponding period was excluded from the statistics analysis for food effect.
引用元：5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 14

表 2.7.6-10 タレトレクチニブの T_{max} 及び t_{lag} の食事の影響の解析結果／PK パラメータ解析対象集団

				Hodges Lehmann Estimator		
PK Parameter	Treatment	n	Median	Median of Differences (Fed-Fasted)[a]	90% CI[a]	P-value[b]
T_{max}(h)	Fasted (N=32)	31	5.000	2.000	1.492, 2.500	<0.0001
	Fed (N=31)	31	5.033			
t_{lag}(h)	Fasted (N=32)	31	0.000	0.875	0.500, 1.000	0.0002
	Fed (N=31)	31	0.750			

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of samples; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics; t_{lag}, lag time; T_{max}, time to reach the maximum concentration
a: Median of differences and corresponding 90% CIs were estimated with the 1-sample Hodges-Lehmann method.
b: The p-value calculation was based on the Wilcoxon signed rank test between fasted and fed conditions. Subjects with only 1 period data were not included in the statistical analysis. The PK sampling of Subject 101020 in Period 2 was missing, so this subject was not included in the statistical analysis.
引用元：5.3.3.1.5-2 AB-106-U113 試験 Table 16

2.7.6.5.2.4 安全性の結果

死亡、SAE、TEAE による中止、AESI、CTCAE Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。

TEAE 及び TRAE の発現割合は、食後投与下より空腹時投与下で高かった。TEAE は、全体で 21 名（65.6%）に 59 件発現した。空腹時投与下では 20 名（62.5%）に 37 件、食後投与下では 10 名（32.3%）に 22 件発現した。TRAE は、全体で 19 名（59.4%）に 40 件発現した。空腹時投与下

では 17 名（53.1%）に 27 件、食後投与下では 10 名（32.3%）に 13 件発現した。TEAE 及び TRAE はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。2 名以上に発現した TEAE は、下痢（11 名［34.4%］）、腹部膨満、頭痛（各 5 名［15.6%］）、悪心（4 名［12.5%］）、腹痛、背部痛、COVID-19、便秘及び傾眠（各 2 名［6.3%］）であった。その他の TEAE はいずれも 1 名に発現した。2 名以上に発現した TRAE は、下痢（11 名［34.4%］）、腹部膨満、悪心（各 4 名［12.5%］）、頭痛（3 名［9.4%］）、腹痛及び傾眠（各 2 名［6.3%］）であった。他の TRAE はいずれも 1 名に発現した。

臨床的に意義のある ALT 上昇及び AST 上昇が認められた 1 名を除き、臨床検査パラメータ（血液学的、血液生化学、血液凝固系、尿検査）、バイタルサイン、心電図パラメータ及び身体所見について、異常及び臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.5.2.5 結論

健康成人を対象に食後（高脂肪高カロリー食摂取直後）又は空腹時に本剤 400 mg（200 mg カプセル ×2）を単回経口投与したときのタレトレクチニブの PK、安全性及び忍容性に及ぼす食事の影響を評価した結論を以下に示した。

- 空腹時投与下と比較して食後投与下では、AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 53.8、49.2 及び 47.3%増加した。
- 空腹時投与下と比較して食後投与下では、T_{max} 及び t_{lag} はそれぞれ 2.00 時間及び 0.875 時間遅延／延長した。
- 空腹時投与下と比較して食後投与下では、AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max} の個体間変動（幾何 CV%）は、それぞれ 59.3%から 28.1%、53.5%から 28.0%、65.2%から 30.4%に低下した。
- 終末相の $t_{1/2}$ の平均値は空腹時投与下で 87.6 時間、食後投与下で 85.3 時間であり、高脂肪食は $t_{1/2}$ に影響を及ぼさないことが示された。
- TEAE 及び TRAE の発現割合は、食後投与下と比較して空腹時投与下で高かったものの、全体としては、健康成人を対象に食後又は空腹時に本剤 400 mg（200 mg カプセル ×2）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.6 転移性又は切除不能固形腫瘍を有する被験者を対象とした first in human 第 I/Ib 相試験（DS6051-A-U101 試験、評価資料）

2.7.6.6.1 試験方法

本試験の概要を以下に示した。

試験名	転移性又は切除不能固形腫瘍を有する被験者を対象とした、経口 ROS1 及び NTRK 阻害剤である DS-6051b の、多施設共同、非無作為化、非盲検、反復投与、first in human、第 I/Ib 相試験
試験の相	第 I 相
試験の目的	＜用量漸増期＞ 主要目的： • 転移性又は切除不能な固形腫瘍を有する被験者を対象に、DS-6051b（以下、本剤）の安全性及び忍容性を評価する。 • 用量拡大期用の推奨用量を決定する。

	副次目的： • DS-6051a（遊離型 DS-6051b）の血漿中曝露量を評価する。 • DS-6051a の血漿中濃度と QTc 間隔延長との関係を評価する。 ＜食事の影響＞ 主要目的： • 本剤単回経口投与後の DS-6051a の PK に対する食事の影響を検討する。 副次目的： • 食後及び空腹時投与下の本剤の安全性及び忍容性を評価する。 ＜用量拡大期＞ 主要目的： • グループ 1（*ROS1* 遺伝子再構成を有し、クリゾチニブによる治療後に進行した NSCLC）：ORR により本剤の抗腫瘍効果を評価する。 • グループ 2（*ROS1* 遺伝子再構成を有し、2 種類以上の ROS1 阻害剤［例：クリゾチニブと他の ROS1 阻害剤］による治療後に進行した NSCLC）：ORR により本剤の抗腫瘍効果を評価する。 • グループ 3（*ROS1* 遺伝子再構成を有する NSCLC 以外の固形腫瘍でグループ 1 及び 2 のいずれにも該当しない）：ORR により本剤の抗腫瘍効果を評価する。 副次目的： • 用量拡大期用の推奨用量での本剤の安全性及び忍容性を評価する。 • PFS、DCR 及び TTP により、本剤の抗腫瘍効果を評価する。 • 健康関連 QOL の PRO を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 I/Ib 相、多施設共同、非無作為化、非盲検、反復投与、FIH 試験であった。第 I 相パートは用量漸増期及び食事の影響で構成された。第 Ib 相パートは 3 つのコホートからなる用量拡大期であった。 ＜用量漸増期＞ 本剤の安全性及び忍容性を評価し、MTD 及び用量拡大期の推奨用量を決定した。また、DS-6051a（遊離型 DS-6051b）の血漿中濃度を評価した。 用量漸増期には、転移性又は切除不能な固形腫瘍を有する被験者約 30 名を登録することとし、35 名を登録した。 accelerated titration design を用いて、50 mg から開始し、100、200、400、800、1200 mg（最大用量）まで増量した。21 日間サイクルとし、Day 1 から Day 21 まで本剤を QD で反復経口投与した。被験者は投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食とした。DLT の観察期間は 21 日間とした。最初に得られた 22 名の結果をもとに、MTD は 800 mg QD × 21 日間に決定した。 MTD 決定後の探索的拡大コホートでは、用量拡大期用の推奨用量を決定する

	ため、MTD 以下の用量での探索的検討を行った。2 つの探索的拡大コホートのうち、PK コホートでは、6 名を対象に 400 mg BID 投与時の PK 評価を行った。NTRK/ROS1 コホートでは、*NTRK*/*ROS1* 遺伝子再構成を有する 7 名を対象に 800 mg QD 投与時の予備的有効性評価を行った。*NTRK*/*ROS1* 遺伝子再構成を有する 7 名のうち 6 名は、*ROS1* 遺伝子再構成を有し、クリゾチニブ治療後に進行した被験者であった。 ＜食事の影響＞ 本剤単回経口投与後の DS-6051a の PK に対する食事の影響を評価した。食事の影響の検討には、転移性又は切除不能な固形腫瘍を有する被験者 11 名を登録し、空腹時／食後コホート又は食後／空腹時コホートに割り付けた。空腹時／食後コホートに割り付けた被験者には、第 1 期に空腹時に本剤を投与し、第 2 期に食後に本剤を投与した。一方、食後／空腹時コホートに割り付けた被験者には、逆の順序で本剤を投与した。サイクル 1 の Day 1 の 7 日前及び 1 日前に本剤 400 mg を空腹時又は食後に単回投与した。サイクル 1 の Day 1 の 7 日前及び 1 日前の単回投与では、被験者は投与前 10 時間及び投与後 4 時間は絶食とした。食後投与の日は、本剤投与 30 分前から標準食を摂取した。食事の影響を検討するための PK 採血以降、すなわちサイクル 1 の Day 1 以降は、21 日間サイクルで本剤 800 mg QD 投与を継続した。 ＜用量拡大期＞ 治験実施計画書では、用量漸増期終了後に、*ROS1* 遺伝子再構成を有する被験者を対象に、本剤の用量拡大期の推奨用量での安全性、忍容性及び予備的有効性評価を行うこととしていたが、用量拡大期は実施しなかった。
被験者数	計画時： 用量漸増期：30 名 食事の影響：11 名 用量拡大期：100 名 ・ グループ 1（*ROS1* 遺伝子再構成を有し、クリゾチニブによる治療後に再発した NSCLC）：40 名 ・ グループ 2（*ROS1* 遺伝子再構成を有し、2 種類以上の ROS1 阻害剤［例：クリゾチニブと他の ROS1 阻害剤］による治療後に再発した NSCLC）：40 名 ・ グループ 3（*ROS1* 遺伝子再構成を有する NSCLC 以外の固形腫瘍でグループ 1 及び 2 のいずれにも該当しない）：20 名 解析時： 用量漸増期：35 名 ・ 用量漸増コホート：22 名

	・ 探索的拡大コホート：13 名（PK コホート：6 名、NTRK/ROS1 コホート：7 名） 食事の影響：11 名 ・ 空腹時／食後コホート：7 名（男性 3 名、女性 4 名） ・ 食後／空腹時コホート：4 名（男性 3 名、女性 1 名）
主な選択基準	• 18 歳以上の男女 • ECOG PS が 0 又は 1 • 組織学的又は細胞学的に転移性又は切除不能な固形腫瘍と診断されている • 標準治療後の再発、標準治療に抵抗性を示す又は標準治療がない • RECIST Version 1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する • 以下の基準を満たす十分な臓器機能を有する ・ 血小板数：≧100 × 10^9/L ・ ヘモグロビン：≧9.0 g/dL ・ 絶対好中球数：≧1.5 × 10^9/L ・ クレアチニンクリアランス：≧60 mL/min 又は、血清クレアチニン：≦1.5 × ULN ・ AST/ALT：≦3 × ULN（肝転移が認められる場合は≦5 × ULN） ・ ビリルビン：≦1.5 × ULN • 十分な血液凝固機能を有する（プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN の 1.5 倍以下） • *ROS1*、*NTRK1*、*NTRK2* 又は *NTRK3* 遺伝子再構成を有する転移性又は切除不能な固形腫瘍である • 神経内分泌腫瘍を有する（*ROS1* 遺伝子再構成か *NTRK* 遺伝子再構成かは問わない） • 転移性又は切除不能な固形腫瘍で癌性疼痛を有する（*ROS1* 遺伝子再構成か *NTRK* 遺伝子再構成かは問わない）
投与方法	＜用量漸増期＞ 本剤の開始用量は 50 mg とし、100、200、400、800、1200 mg まで増量し、その後 800 mg に減量した。21 日間サイクルで、Day 1 から Day 21 まで QD 経口投与した。投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食とした。 MTD（800 mg QD）決定後、用量拡大期用の推奨用量を決定するため、MTD 以下の用量での探索的検討を行った。2 つの探索的拡大コホートのうち、PK 評価のための PK コホート（400 mg BID）には 6 名を登録した。予備的有効性評価のための NTRK/ROS1 コホート（800 mg QD）には、*NTRK*/*ROS1* 遺伝子再構成を有し、クリゾチニブ治療後に再発した 7 名を登録した。 ＜食事の影響＞ サイクル 1 の Day 1 の 7 日前及び 1 日前に、本剤 400 mg を空腹時又は食後

	に単回投与した。サイクル 1 の Day 1 の 7 日前及び 1 日前の単回投与では、被験者は投与前 10 時間及び投与後 4 時間は規定の食事を除き絶食とした。食事の影響を検討するための PK 採血以降、すなわちサイクル 1 の Day 1 以降は、21 日間サイクルで本剤 800 mg QD 投与を継続した。
解析方法	PK パラメータは、Phoenix WinNonlin Version 8.0 を用いて算出した。他の解析は SAS Version 9.3 以上を用いて実施した。 解析対象集団： 登録集団は、文書で同意が得られ、用量漸増期又は食事の影響に登録した全ての被験者とした。 有効性解析対象集団は、用量漸増期又は食事の影響に登録し、用量に関わらず本剤を投与した全ての被験者で、投与前後の有効性データを得られた被験者（すなわち intent-to-treat 集団）とした。有効性解析対象集団の中で以下の 2 集団を区別した；(1)用量漸増期の被験者、(2)食事の影響の被験者。 DLT 評価対象集団 : 用量漸増期に登録し、サイクル 1（Day 1～Day 21）に DLT が認められた被験者又は DLT は認められなかったが、最初の 3 週間（21 日間）に予定された本剤の用量の 75%以上（例えば 16 日間）を投与した被験者とした。 安全性解析対象集団は、登録し、用量に関わらず本剤を投与した全ての被験者とした。実際に投与した用量に従い要約した。安全性解析対象集団の中で以下の 3 集団を区別した；(1)用量漸増期の被験者、(2)食事の影響の被験者、(3)全ての被験者。 PK 解析対象集団は、登録集団のうち、用量に関わらず本剤を投与し、測定可能な血漿中 DS-6051a 濃度を有する被験者とした。PK 解析対象集団の中で以下の 2 集団を区別した；(1)用量漸増期の被験者、(2)食事の影響の被験者。 食事の影響解析対象集団は、食事の影響に登録し、空腹時又は食後に用量を問わず本剤を投与し、評価可能な DS-6051a の血漿中濃度プロファイル（すなわち AUC 及び C_{max} を評価可能とする充分な PK データ）を有する被験者とした。 血漿中濃度－QTc 反応解析対象集団は、登録集団のうち、用量に関わらず本剤を投与し、DS-6051a の測定可能な血漿中濃度及び対応する ECG の両方のデータを有する被験者とした。 バイオマーカー解析対象集団は、登録集団のうち、用量に関わらず本剤を投与し、ベースライン検査を受け、少なくとも 1 時点の投与後のバイオマーカー検査を実施した被験者とした。バイオマーカー解析対象集団の中で以下の 1 集団を区別した；用量漸増期の被験者。 有効性： 有効性の解析は有効性解析対象集団を対象に、用量漸増期と食事の影響それぞれ及び用量漸増期と食事の影響全体で行った。

腫瘍評価は試験スケジュールに従って、又は疾患進行が疑われる場合に行った。画像評価には、腫瘍がある全ての部位の CT が含まれた。固形腫瘍の評価は、RECIST Version 1.1 に従い治験責任医師が行った。
腫瘍反応データは一覧表に示し、要約した。ORR 及び DCR について、Wilson 法により点推定値及び 95%CI を算出した。PFS 及び DOR を含むイベントが認められるまでの期間は、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。PFS は、初回投与日から画像上で疾患進行又は何らかの原因による死亡が初めて客観的に記録されるまでの期間と定義した。
測定可能病変の最長径の和の変化割合について記述統計量を算出した。被験者ごとの変化割合を waterfall plot 図で示した。
疼痛強度スケールの変化量を用量別に一覧表に示し、記述統計量を用いて要約した。

薬物動態：
用量漸増期の PK 解析は PK 解析対象集団を対象に行った。
DS-6051a の PK データは、試験期別（用量漸増期及び食事の影響）及び投与日別（用量漸増期）に、一覧表及びプロット図に示し、記述統計量を用いて要約した。
DS-6051a の血漿中濃度推移データを解析し、C_{max}、T_{max}、AUC などの PK パラメータ（曝露量）及び他の PK パラメータを推定した。AUC は対数線形台形法で算出した。PK パラメータについて、試験期別（用量漸増期及び食事の影響）、用量別（用量漸増期）及び食事条件別（食事の影響）に一覧表に示し、記述統計量を用いて要約した。

食事の影響：
食事の影響の解析は食事の影響解析対象集団を対象に行った。
本剤単回経口投与後の DS-6051a の PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}）について、食事条件別に一覧表に示し、記述統計量を用いて要約した。解析には、対数変換した C_{max} 及び AUC を用いた。空腹時と食後の C_{max} 及び AUC の比較では、食事条件（食後又は空腹時）、順序及び期を固定効果、順序内の被験者をランダム効果とした ANOVA モデルを用いた。食後／空腹時の幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を ANOVA モデルにより算出した。T_{max} については、Wilcoxon 符号付順位和検定を用いてノンパラメトリック手法により解析した。差の中央値の 90%CI は、Hodges-Lehmann 法により算出した。

血漿中濃度－QTc 反応：
血漿中濃度－QTc 反応の解析は、血漿中濃度－QTc 反応解析対象集団を対象に行った。
線形混合効果モデルを用いて DS-6051a 血漿中濃度－QTc 反応を解析した。

	DS-6051a 血漿中濃度と対応する時点の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）をプロット図に示し、記述統計量を算出した。 安全性： 用量漸増期の DLT の要約は、DLT 評価対象集団を対象に行った。他の安全性の要約及び解析は、安全性解析対象集団を対象に行った。 安全性は、有害事象、身体所見（ECOG PS を含む）、バイタルサイン、眼科検査、臨床検査値及び心電図検査に基づき評価した。 有害事象のグレードは NCI-CTCAE Version 4.0 に従い分類した。DLT 評価は用量漸増期に行った。 安全性データは記述統計量又は集計表で示した。用量漸増期の DLT 評価対象被験者に認められた DLT は用量別に一覧表に示し、要約した。

2.7.6.6.2 試験成績（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日データカットオフ）

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

1. 用量漸増期

被験者の内訳を表 2.7.6-11 に示した。

全体で 35 名を登録した。最初の 22 名を 6 つの用量漸増コホートに割り付け、50 mg QD から投与を開始した。MTD 決定後、追加の 13 名を探索的拡大コホートに登録した。

35 名のうち 32 名（91.4%）が試験を中止した。残りの 3 名は投与を継続しており、データカットオフ時点で追跡調査中であった。中止理由は、画像評価による疾患進行が 15 名（42.9%）、臨床的進行が 5 名（14.3%）、同意撤回が 5 名（14.3%）、有害事象が 3 名（8.6%）、死亡が 2 名（5.7%）、その他が 2 名（5.7%）（有効性の欠如：1 名、治験責任医師による判断：1 名）であった。

表 2.7.6-11 被験者の内訳（用量漸増期）

	50 mg QD n (%)	100 mg QD n (%)	200 mg QD n (%)	400 mg QD n (%)	800 mg QD n (%)	1200 mg QD n (%)	800 mg QD (NTRK/ ROS1) n (%)	400 mg BID n (%)	Total n (%)
Subjects enrolled	1 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	35 (100.0)
Subjects who discontinued study treatment	1 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	10 (90.9)	3 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)	32 (91.4)
Adverse event	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (8.6)
Clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	5 (14.3)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (5.7)
Subject withdrew consent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	5 (14.3)
Radiographic disease progression	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (45.5)	2 (66.7)	3 (42.9)	2 (33.3)	15 (42.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)

Abbreviations: BID, bis in diem/twice a day; n, number of samples; NTRK, neurotrophic tyrosine kinase, receptor; QD, quaque die/once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Note: The percentage is calculated using the number of treated subjects as the denominator.
引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 5

2. 食事の影響

被験者の内訳を表 2.7.6-12 に示した。

11 名を 2 つのコホートに無作為に割り付けた（食後／空腹時コホート：4 名、空腹時／食後コホート：7 名）。全ての被験者が食事の影響の検討を完了し、その後の 21 日間サイクルの継続投与も完了した。21 日間サイクルの継続投与の中止理由は、画像評価による疾患進行が 8 名（72.7%）、有害事象が 2 名（18.2%）、臨床的進行が 1 名（9.1%）であった。

表 2.7.6-12 被験者の内訳（食事の影響）

	Fed/fasted n (%)	Fasted/fed n (%)	Total n (%)
Subjects enrolled	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)
Subjects who completed the food effect phase study [1]	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)
Subjects who completed the food effect phase study and continued 21-day cycle treatment	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)
Subjects who discontinued study treatment	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)
Adverse event	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (18.2)
Clinical progression	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)
Radiographic disease progression	4 (100.0)	4 (57.1)	8 (72.7)

Abbreviation: C1, Cycle 1; D, Day; n, number of samples
Note: The percentage is calculated using the number of treated subjects as the denominator.
[1] Subjects who received DS-6051b on C1D-7 and C1D-1.
引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 6

2.7.6.6.2.2 解析対象集団

用量漸増期の安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び血漿中濃度－QTc 反応解析対象集団には各 35 名、有効性解析対象集団には 31 名、DLT 評価対象集団には 22 名を含めた。

食事の影響の安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び血漿中濃度－QTc 反応解析対象集団には各 11 名、有効性解析対象集団には 10 名を含めた。

2.7.6.6.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

安全性解析対象集団全体（46 名）では、半数以上が 40 歳以上 65 歳未満（24 名［52.2%］）で、18 歳以上 40 歳未満が 4 名、65 歳以上が 18 名であった。年齢の平均値は 58.5 歳であった。男性は 21 名（45.7%）、女性は 25 名（54.3%）であった。ほとんどが白人であった（89.1%）。体重の平均値は 77.56 kg で、ECOG PS は 0 が 15 名（32.6%）、1 が 31 名（67.4%）であった。有効性解析対象集団の人口統計学的特性は、安全性解析対象集団とおおむね同様であった。

安全性解析対象集団全体（46 名）では、癌の種類は、神経内分泌腫瘍（12 名［26.1%］）が最も多く、次いで膵癌及び NSCLC（各 7 名［15.2%］）、悪性肉腫（3 名［6.5%］）、膀胱癌、結腸癌及び直腸癌（各 2 名［4.3%］）、骨癌及び乳癌（各 1 名［2.2%］）であった。他の 9 名（19.6%）はその他の腫瘍であった。腫瘍のステージは、ステージ IV が 40 名（87.0%）、ステージ IA が 1 名、ステージ IIA が 1 名、ステージ IIIA が 1 名、不明が 3 名であった。*ROS1* 遺伝子再構成を有する被験者は 9 名（19.6%）、*NTRK1* 遺伝子再構成を有する被験者は 3 名（6.5%）であった。外科治療歴のある被験者及び放射線治療歴のある被験者はそれぞれ 29 名（63.0%）であった。化学療法を 1 ライン受けた被験者は 4 名（8.7%）、2 ライン受けた被験者は 4 名（8.7%）、3 ライン以上受けた被験者は 38 名（82.6%）であった。直前の治療の最良総合効果が CR の被験者は 1 名（2.2%）、PR の被験者は 2 名（4.3%）、SD の被験者は 15 名（32.6%）、PD の被験者は 14 名（30.4%）で、評価な

しが 3 名（6.5%）、不明が 11 名（23.9%）であった。

ベースラインの疾患特性はコホート間で均衡していた。

2.7.6.6.2.4 有効性の結果

2.7.6.6.2.4.1 主要評価項目

有効性解析対象集団の ORR 及び DCR を表 2.7.6-13 に、有効性解析対象集団のうち *ROS1* 融合遺伝子陽性被験者の ORR 及び DCR を表 2.7.6-14 に示した。

有効性解析対象集団 41 名のうち、最良総合効果が PR の被験者は 4 名（9.8%）で、ORR は 9.8%（95%CI: 3.9, 22.5）であった。最良総合効果が PR の被験者は、1200 mg QD コホート、800 mg QD コホート、800 mg QD NTRK/ROS1 コホート及び 400 mg BID コホートの各 1 名であった。

有効性解析対象集団のうち *ROS1* 融合遺伝子陽性の 8 名では、最良総合効果が PR の被験者は 2 名（25.0%）で、ORR は 25.0%（95%CI: 7.1, 59.1）であった。

表 2.7.6-13 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合／有効性解析対象集団

	Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
	50 mg QD (N=1)	100 mg QD (N=1)	200 mg QD (N=3)	400 mg QD (N=3)	800 mg QD (N=9)	1200 mg QD (N=2)	(NTRK /ROS1) 800 mg QD (N=6)	400 mg BID (N=6)	Total (N=31)	Fed/fasted (N=4)	Fasted/ fed (N= 6)	Total (N=10)	Total (N=41)
Best overall response (n, %)													
Complete response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)
Stable disease (SD)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	6 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	14 (45.2)	1 (25.0)	2 (33.3)	3 (30.0)	17 (41.5)
Disease progression (PD)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	1 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	13 (41.9)	3 (75.0)	3 (50.0)	6 (60.0)	19 (46.3)
Not evaluable (NE) [1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (10.0)	1 (2.4)
Objective response rate (CR + PR) (n, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)
ORR 95% CI [2]									(5.1, 28.9)			(0.0, 27.8)	(3.9, 22.5)
Disease control rate (CR + PR+ SD) (n, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	7 (77.8)	1 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	18 (58.1)	1 (25.0)	2 (33.3)	3 (30.0)	21 (51.2)
95% CI of DCR [2]									(40.8, 73.6)			(10.8, 60.3)	(36.5, 65.7)

Abbreviations: BID, bis in diem/twice a day; CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; n, number of samples; N, number of subjects; NE, not evaluable; NTRK, neurotrophic tyrosine kinase, receptor; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; QD, quaque die/once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, stable disease
Percentage was calculated using the number of subjects in the column as the denominator.
[1] If no post-baseline tumor assessment or overall response unevaluable in all post-baseline tumor assessments, the best overall response was classified as not evaluable (NE).
[2] Based on a single scale Wilson's scoring method.
引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 15

表 2.7.6-14 *ROS1* 融合遺伝子陽性被験者の客観的奏効割合及び病勢コントロール割合／有効性解析対象集団

	Total (N = 8)
Best overall response (n, %)	
Complete response (CR)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	2 (25.0)
Stable disease (SD)	3 (37.5)
Disease progression (PD)	3 (37.5)
Objective response rate (CR + PR) (n, %)	2 (25.0)
ORR 95% CI [1]	(7.1, 59.1)
Disease control rate (CR + PR + SD) (n, %)	5 (62.5)
95% CI of DCR [1]	(30.6, 86.3)

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; n, number of samples; N, number of subjects; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease
Percentage was calculated using the number of subjects in the column as the denominator.
[1] Based on a single scale Wilson's scoring method.
引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 16

2.7.6.6.2.4.2 副次評価項目

1. 病勢コントロール割合（DCR）

最良総合効果が PR の被験者は 4 名（9.8%）、SD の被験者は 17 名（41.5%）で、DCR は 51.2%（95%CI: 36.5, 65.7）であった。

有効性解析対象集団のうち *ROS1* 融合遺伝子陽性の 8 名では、最良総合効果が PR の被験者は 2 名（25.0%）、SD の被験者は 3 名（37.5%）で、DCR は 62.5%（95%CI: 30.6, 86.3）であった。

2. 奏効期間（DOR）

最良総合効果が PR の被験者 4 名のうち、1 名に疾患進行が認められた。カットオフ時点で、DOR の中央値は推定不可（95%CI: 5.6, 推定不可）であり、未達であった。最小 4.2 か月（打ち切り例）、最大 16.7 か月（打ち切り例）であった。

有効性解析対象集団のうち *ROS1* 融合遺伝子陽性の 8 名では、最良総合効果が PR の被験者 2 名のうち、1 名に疾患進行が認められた。カットオフ時点で、DOR の中央値は推定不可（95%CI: 5.6, 推定不可）であり、未達であった。最小 5.6 か月、最大 10.0 か月（打ち切り例）であった。

3. 無増悪生存期間（PFS）

28 名（68.3%）にイベントが認められ、疾患進行が 26 名（63.4%）、死亡が 2 名（4.9%）に認められた。PFS の中央値は 4.1 か月（95%CI: 1.6, 8.0）であった。

有効性解析対象集団のうち *ROS1* 融合遺伝子陽性の 8 名では、6 名（75.0%）にイベントが認められ、疾患進行が 5 名（62.5%）、死亡が 1 名（12.5%）に認められた。PFS の中央値は 4.1 か月（95%CI: 0.5, 14.2）であった。

4. 無増悪期間（TTP）

26 名（63.4%）に疾患進行が認められ、TTP の中央値は 4.1 か月（95% CI: 1.6, 8.0）であった。

有効性解析対象集団のうち *ROS1* 融合遺伝子陽性の 8 名では、5 名（62.5%）に疾患進行が認められ、TTP の中央値は 4.1 か月（95%CI: 0.5, 推定不可）であった。最小 0.5 か月、最大 12.0+か月（打ち切り例）であった。

2.7.6.6.2.4.3 その他の評価項目

1. 標的病変の最長径の和

有効性解析対象集団 41 名の標的病変の最長径の和の平均値は、ベースラインから 19.3%増大し、最大縮小割合は-77%であった。

有効性解析対象集団のうち *ROS1* 融合遺伝子陽性の 8 名では、標的病変の最長径の和の平均値は、ベースラインから 22.2%増大し、最大縮小割合は-59%であった。

2. 本剤投与前後での疼痛強度の変化割合

試験期間を通じて、400 mg QD コホート、800 mg QD コホート、400 mg BID コホート及び食事の影響の空腹時／食後コホートでは疼痛強度はわずかに減少したが、その他の用量コホートでは疼痛強度は徐々に増加するか変動なしであった。

2.7.6.6.2.5 薬物動態の結果

2.7.6.6.2.5.1 用量漸増期の薬物動態

用量漸増期の DS-6051a の平均血漿中濃度推移を投与日別に図 2.7.6-1（サイクル 1 Day 1）及び図 2.7.6-2（サイクル 1 Day 8 又は Day 15）に示した。DS-6051a の PK パラメータを表 2.7.6-15 に示した。

本剤は経口投与後に比較的速やかに吸収され、T_{max} の中央値は約 2～5 時間であった。反復投与 8 日後に DS-6051a は定常状態に達した。

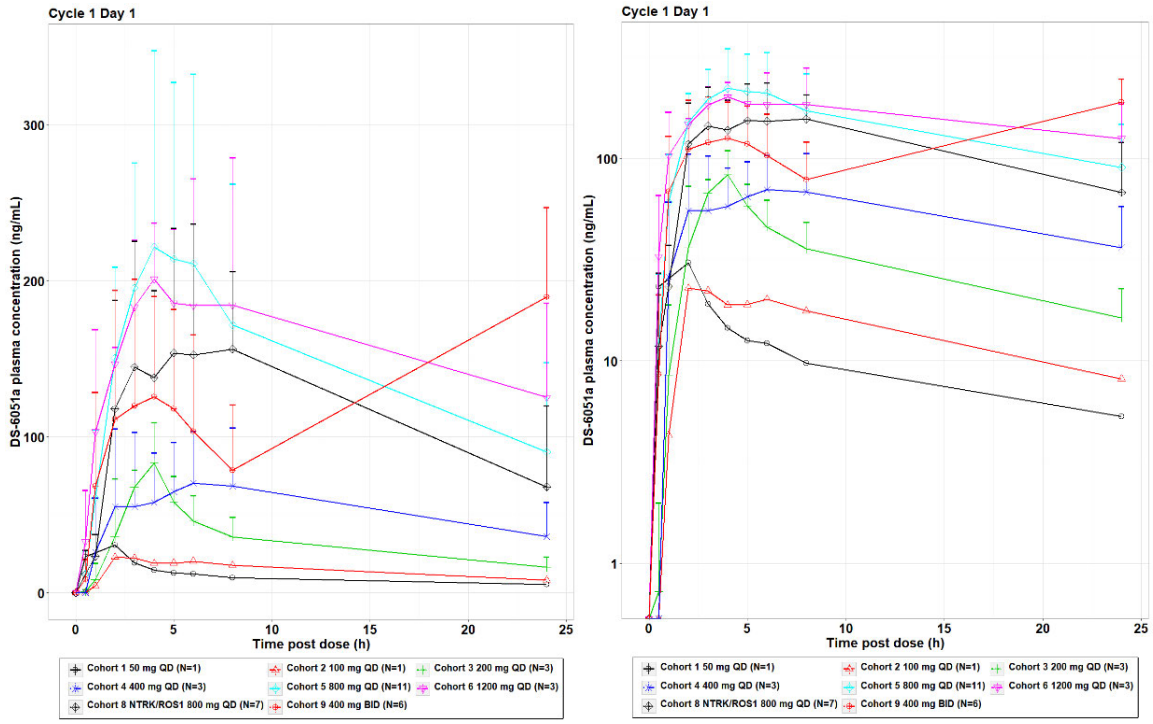
DS-6051a の血漿中曝露量（C_{max}、AUC）はほぼ用量に比例して増加した。DS-6051a の血漿中曝露量の個体間変動は大きかった（C_{max} 及び AUC の CV%はほとんどの用量で 30%超）。

検討した用法・用量で DS6051a の血漿中曝露量に一定の累積が認められた。

- 50～1200 mg を QD で投与したときの C_{max} を指標とした累積比は 1.40～4.21（CV%：32.5～56.1%）、AUC_{0-8} を指標とした累積比は 2.03～5.86（CV%：13.1～51.6%）であった。
- 400 mg を BID 投与したときの C_{max} を指標とした累積比は 5.39（CV%：61.1%）、AUC_{0-8} を指標とした累積比は 7.22（CV%：63.5%）であった。

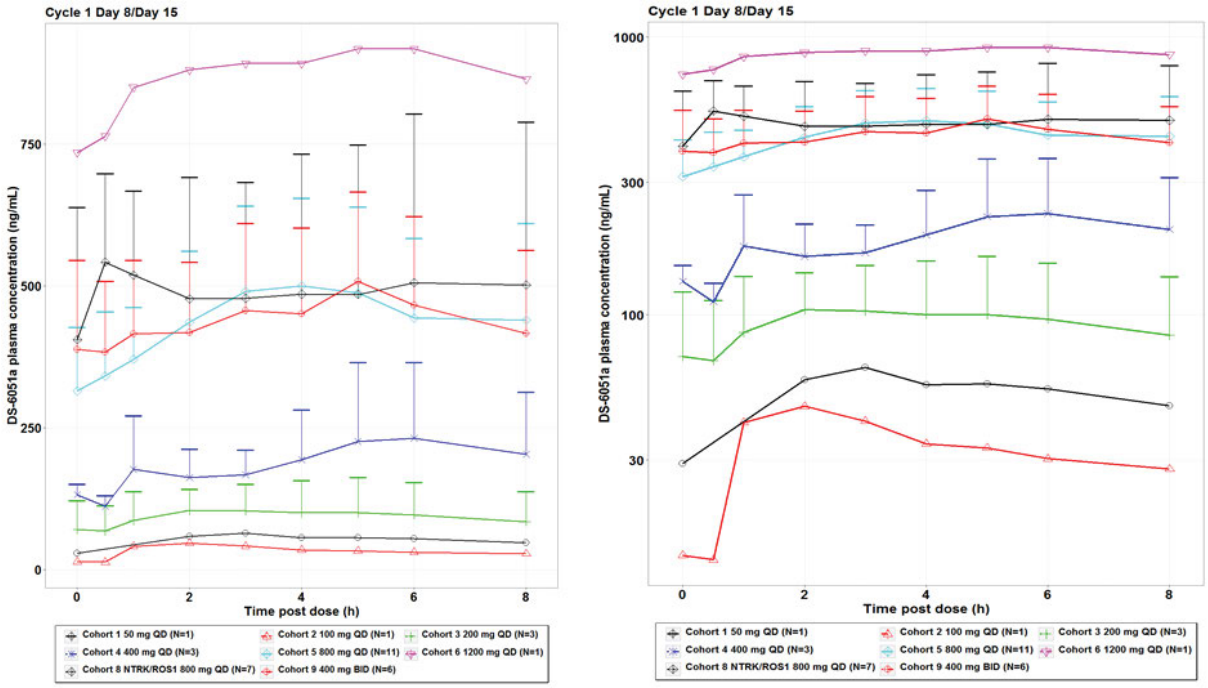
400 mg BID 投与と 800 mg QD 投与では、定常状態での DS-6051a の血漿中濃度推移、C_{max} 及び AUC_{0-8} の平均値は同程度であった。

図 2.7.6-1 サイクル 1 Day 1 の DS-6051a の平均血漿中濃度推移
（左：線形スケール、右：片対数スケール）／用量漸増期の PK 解析対象集団



Abbreviations: BID, bis in diem/twice a day; N, number of subjects; NTRK, neurotrophic tyrosine kinase, receptor; PK, pharmacokinetics; QD, quaque die/once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Figure 6

図 2.7.6-2 サイクル 1 Day 8/Day 15 の DS-6051a の平均血漿中濃度推移
（左：線形スケール、右：片対数スケール）／用量漸増期の PK 解析対象集団



Abbreviations: BID, bis in diem/twice a day; N, number of subjects; NTRK, neurotrophic tyrosine kinase, receptor; PK, pharmacokinetics; QD, quaque die/once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Figure 7

表 2.7.6-15 用量漸増期の DS-6051a の PK パラメータ／用量漸増期の PK 解析対象集団

Cohort	C1D1							C1D8/15						R_{Cmax}	R_{AUC0-8}
	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{0-last} (ng·h/mL)	T_{last} (h)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	AUC_{0-last} (ng·h/mL)	T_{last} (h)		
Cohort 1 50 mg QD	1	30.6	2.10	135	253	253	24.20	1	64.5	3.12	444	444	8.12	2.11	3.29
Cohort 2 100 mg QD	1	22.9	1.95	121	325	325	23.87	1	46.8	2.03	253	253	7.40	2.04	2.09
Cohort 3 200 mg QD	3	89.1±18.9 21.30%	4.02 (3.05, 4.08)	337±18.3 5.44%	738±183 24.8%	738±183 24.8%	24.05 (22.28, 24.40)	3	116±52.2 45.2%	2.02 (1.88, 5.17)	695±386 55.5%	695±386 55.5%	7.27 (7.22, 7.47)	1.40±0.784 56.1%	2.03±1.04 51.6%
Cohort 4 400 mg QD	3	98.8±2.03 2.05%	5.02 (2.02, 7.20)	370±142 38.3%	1230±476 38.7%	1230±476 38.7%	24.33 (24.00, 24.40)	3	279±111 39.7%	5.00 (1.03, 6.05)	1390±482 34.6%	1390±482 34.6%	7.42 (7.38, 7.47)	2.81±1.08 38.3%	3.84±0.504 13.1%
Cohort 5 800 mg QD	11	251±118 47.0%	4.10 (2.03, 7.28)	1260±588 46.5%	3360±1700 50.5%	3360±1700 50.5%	24.00 (22.70, 26.17)	10	526±141 26.8%	4.01 (3.12, 5.13)	3370±1110 32.9%	3370±1110 32.9%	7.68 (6.72, 8.10)	2.57±1.17 45.7%	3.14±1.34 42.6%
Cohort 6 1200 mg QD	3	224±66.7 29.8%	3.92 (2.95, 7.32)	1210±145 12.0%	4130[a] (2790, 5460)	4130[a] (2790, 5460)	24.86[a] (24.10, 25.62)	1	918	5.12	7090	7090	8.07	4.21	5.86
Cohort 8 800 mg QD	7	191±76.5 40.1%	3.25 (2.15, 6.08)	841±386 45.9%	2600±1710[b] 65.8%	2600±1710[b] 65.8%	24.05[b] (22.18, 27.28)	5	526±239 45.3%	3.22 (2.08, 6.02)	3520±1680 47.6%	3520±1680 47.6%	7.57 (6.67, 8.10)	3.44±1.12 32.5%	5.03±1.91 38.0%
Cohort 9 400 mg BID	6	137±74.9 54.6%	3.58 (2.00, 5.05)	729±434 59.5%	NA[c]	729±434 59.5%	7.79 (7.23, 8.08)	3	522±167 32.0%	5.02 (5.00, 6.12)	3510±1100 31.2%	3510±1100 31.2%	8.00 (7.85, 8.00)	5.39±3.29 61.1%	7.22±4.58 63.5%
Cohort 5+8 800 mg QD	18	228±106 46.5%	4.02 (2.03, 7.28)	1100±549 49.9%	3160±1680[d] 53.0%	3160±1680[d] 53.0%	24.00[d] (22.18, 27.28)	15	526±170 32.4%	4.00 (2.08, 6.02)	3420±1260 37.0%	3420±1260 37.0%	7.57 (6.67, 8.10)	2.86±1.19 41.7%	3.77±1.74 46.2%

Intensive PK sampling was performed on C1D8 in cohorts 1 and 2, on C1D15 in cohorts 3-6 and 8-9

Abbreviations: AUC_{0-8}, area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours; AUC_{0-24}, area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{extr\%}$, percentage of area under the curve from time of the last quantifiable concentration to infinity to area under the curve to infinity; AUC_{0-inf}, area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{0-last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time; BID, bis in diem/twice a day; C1, Cycle 1; CL/F, apparent total body clearance; C_{max}, maximum concentration; D, Day; n, number of samples; NA, not applicable; NTRK, neurotrophic tyrosine kinase, receptor; PK, pharmacokinetics; QD, quaque die/once daily; $RAUC_{0-8}$, accumulation ratio based on AUC_{0-8}; R_{Cmax}, accumulation ratio of C_{max}; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; $t_{1/2}$, terminal-phase half-life; T_{last}, time of last concentration; T_{max}, time to reach the maximum concentration; V_z/F, apparent volume of distribution during the terminal phase; λ_z, terminal elimination rate constant

As $AUC_{extr\%}$ of all subjects were more than 20% and λ_z could not be evaluated accurately, the parameters related to λ_z (such as AUC_{0-inf}, $AUC_{extr\%}$, λ_z, CL/F, V_z/F and $t_{1/2}$) were not included in this table.

PK parameters were presented as arithmetic mean ± standard deviation (coefficient of variation%), except for T_{max} and T_{last} which were presented as median (minimum, maximum). When the number was less than 3, data for each subject were listed.

a: n=2

b: n=4

c: AUC_{0-24} could not be calculated for all subjects in Cohort 9 of 400 mg BID.

d: n=15

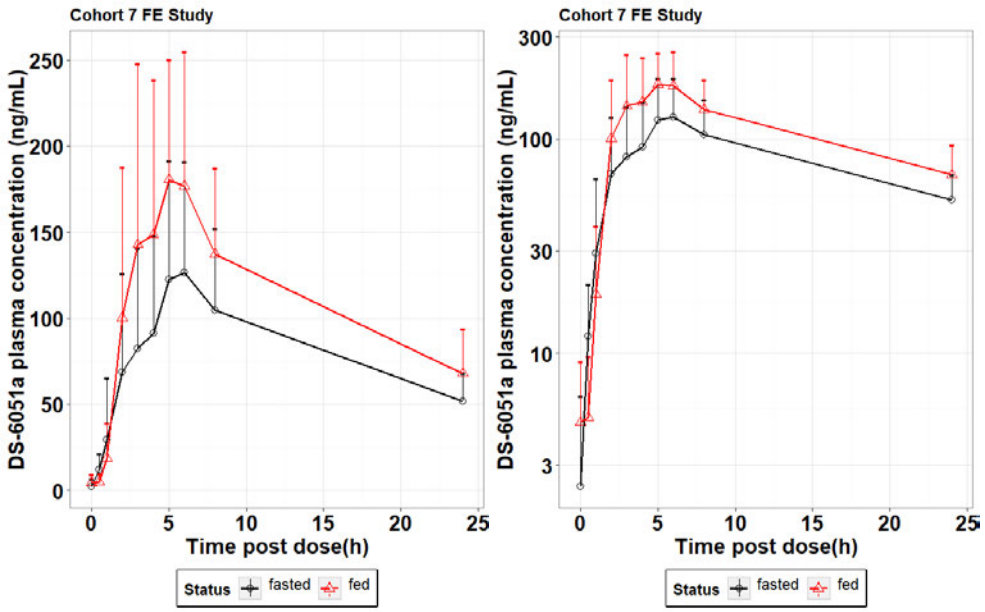
引用元：5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.4.1.2

2.7.6.6.2.5.2 食事の影響

本剤 400 mg を食後又は空腹時に単回経口投与したときの DS-6051a の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6-3 に示した。

食後又は空腹時投与下では、T_{max} は同程度であったが、C_{max} は食後投与下で空腹時投与下と比べて高かった。

図 2.7.6-3 食後又は空腹時に単回経口投与したときの DS-6051a の平均血漿中濃度推移（左：線形スケール、右：片対数スケール）／食事の影響の PK 解析対象集団



Abbreviations: FE, food effect; PK, pharmacokinetics
引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Figure 11

本剤 400 mg を食後又は空腹時に単回経口投与したときの、DS-6051a の AUC_{0-24} 及び C_{max} に対する食事の影響を表 2.7.6-16 に、T_{max} に対する食事の影響を表 2.7.6-17 に示した。

本剤 400 mg を食後又は空腹時に単回経口投与したときの C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）は 145.2%（90%CI: 120.4, 175.1）、AUC_{0-24} の幾何平均比（食後／空腹時）は 123.5%（90%CI: 104.4, 145.9%）であった。90%CI は生物学的同等性を示す 80～125%の範囲に入らなかった。食後投与下と空腹時投与下の T_{max} の差（食後 - 空腹時）の中央値は-0.53 時間（90%CI: -1.66, 0.65）であり、90%CI は 0 を含むため、食事は T_{max} に意義のある影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6-16 DS-6051a の AUC_{0-24} 及び C_{max} に対する食事の影響／食事の影響の PK 解析対象集団

PK parameters	Fasted		Fed		Least squares geometric mean ratio (fed/fasted,%)	90%CI of Mean ratio ** (%)	Intra-individual Coefficient of variation*** (%)
	Number of subjects	Least squares geometric mean *	Number of subjects	Least squares geometric mean *			
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	11	1810.3	10	2234.9	123.5	(104.4, 145.9)	20.0
C_{max} (ng/mL)	11	123.2	11	178.9	145.2	(120.4, 175.1)	23.3

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; AUC_{0-24}, area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; CI, confidence interval; C_{max}, maximum concentration; PK, pharmacokinetics
Note: The analysis of variance for log-transformed values used the PROC MIXED procedure with food status (fed or fasted), treatment sequence, and period as fixed effects and subject nested within the sequence as a random effect.

* The least squares geometric means were obtained through exponentiation on the basis of the least squares means obtained from the ANOVA model.
** The 90% CI of least squares geometric mean ratio used the same scale as the raw data, i.e., after the log-transformed CI was obtained, it was exponentiated.
*** Intra-individual coefficient of variation = 100 * (exp (sigma ** 2) -1) ** 0.5, sigma ** 2 was the estimated residual variance in the PROC MIXED.
引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 30

表 2.7.6-17 DS-6051a の T_{max} に対する食事の影響／食事の影響の PK 解析対象集団

PK parameters	Fasted		Fed		Median difference * fed-fasted	90% CI of the difference*
	Number of subjects	Median	Number of subjects	Median		
T_{max} (h)	11	5.92	11	5.00	-0.53	(-1.66, 0.65)

Abbreviations: CI, confidence interval; PK, pharmacokinetics; T_{max}, time to reach the maximum concentration
* The median difference and its 90% CI are estimated by the Hodges-Lehmann method.
引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 31

2.7.6.6.2.5.3 血漿中濃度－QTc 反応

本剤投与後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）は、DS-6051a の血漿中濃度の上昇に伴って増加する可能性が示唆された（切片：-1.51 msec［95%CI: -4.09, 1.07、P=0.247］、傾き：0.0267 msec/(ng/mL)［95%CI: 0.0146, 0.0387、P <0.0001］）。

400 mg QD 投与では、サイクル 1 Day 15 の C_{max} の平均値は 279 ng/mL、ΔQTcF の平均値は 5.93 msec、片側 95%CI の上限は 8.70 msec であった。

800 mg QD 投与では、サイクル 1 Day 15 の C_{max} の平均値は 526 ng/mL、ΔQTcF の平均値は 12.5 msec、片側 95%CI の上限は 17.4 msec であった。

400 mg QD 投与での定常状態の C_{max} では、ΔQTcF の片側 95%CI の上限は ICH E14 の陰性の基準（10 msec）より低く、結果は陰性であった。800 mg QD（MTD）投与での定常状態の C_{max} では、ΔQTcF の片側 95%CI の上限は陰性の基準（10 msec）を超えていたが、20 msec 未満であった。

2.7.6.6.2.6 安全性の結果

2.7.6.6.2.6.1 曝露状況

安全性解析対象集団全体（46 名）の投与期間の平均値は 27.6（用量漸増期：33.0、食事の影響：10.5）週間であった。全ての被験者が少なくとも 1 サイクルを完了した。6 サイクル以上投与された被験者は 17 名（37.0%）（用量漸増期：15/35 名［42.9%］、食事の影響：2/11 名［18.2%］）であった。

試験期間中に 8 名（17.4%）（用量漸増期：7/35 名［20.0%］、食事の影響：1/11 名［9.1%］）が減量した。ほとんどが有害事象による減量であった。休薬した被験者は 31 名（67.4%）（用量漸増期：23/35 名［65.7%］、食事の影響：8/11 名［72.7%］）であった。主な休薬理由は有害事象（全体の 52.2%）及び飲み忘れ（全体の 28.3%）であった。

2.7.6.6.2.6.2 用量制限毒性

用量漸増期の 1200 mg QD コホートの 2 名で DLT が認められた。1 名に認められた DLT はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）で、他の 1 名に認められた DLT はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）及び失神（Grade 3）であった。MTD は 800 mg QD に決定した。

2.7.6.6.2.6.3 有害事象の発現状況

2.7.6.6.2.6.3.1 有害事象

SOC 及び PT 別の TEAE を表 2.7.6-18 に示した。

安全性解析対象集団の 46 名全被験者に TEAE が認められ、Grade 3 以上の TEAE は 31 名（67.4%）に認められた。

最もよくみられた TEAE の SOC は「胃腸障害」（91.3%）で、次いで「神経系障害」（63.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（56.5%）、「代謝および栄養障害」（56.5%）、「臨床検査」（54.3%）であった。

最もよくみられた TEAE は下痢（65.2%）であった。その他のよくみられた TEAE（発現割合 10%以上）は、悪心（58.7%）、嘔吐（47.8%）、疲労（37.0%）、脱水（30.4%）、味覚異常（26.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（21.7%）、食欲減退、腹痛、低カリウム血症（各 19.6%）、浮動性めまい、低リン酸血症（各 17.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、異常感覚、体重減少、便秘（各 15.2%）、消化不良、尿路感染、血中クレアチニン増加、貧血（各 13.0%）、関節痛、筋肉痛、呼吸困難、低ナトリウム血症、硝子体浮遊物、嚥下障害及び胃食道逆流性疾患（各 10.9%）であった。

最もよくみられた Grade 3 以上の TEAE は下痢（4 名［8.7%］）であった。Grade 4 の TEAE は好中球数減少（800 mg QD コホートの 1 名）であった。

表 2.7.6-18 SOC 及び PT 別の TEAE／安全性解析対象集団

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
Subjects with TEAE		1 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	35 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)	46 (100.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)	5 (71.4)	6 (100.0)	31 (88.6)	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)	42 (91.3)
Diarrhoea	下痢	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	10 (90.9)	3 (100.0)	4 (57.1)	3 (50.0)	23 (65.7)	2 (50.0)	5 (71.4)	7 (63.6)	30 (65.2)
Nausea	悪心	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	7 (63.6)	3 (100.0)	4 (57.1)	3 (50.0)	20 (57.1)	3 (75.0)	4 (57.1)	7 (63.6)	27 (58.7)
Vomiting	嘔吐	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	8 (72.7)	1 (33.3)	4 (57.1)	2 (33.3)	18 (51.4)	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (36.4)	22 (47.8)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (14.3)	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (36.4)	9 (19.6)
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (11.4)	2 (50.0)	1 (14.3)	3 (27.3)	7 (15.2)
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (18.2)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (16.7)	6 (17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.0)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (8.6)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (18.2)	5 (10.9)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	3 (42.9)	4 (36.4)	5 (10.9)
Dry mouth	口内乾燥	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (18.2)	4 (8.7)
Abdominal distension	腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Ascites	腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (4.3)
Oesophagitis	食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Duodenal stenosis	十二指腸狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Faecaloma	糞塊	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Perianal erythema	肛門周囲紅斑	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Proctalgia	肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	7 (63.6)	3 (100.0)	3 (42.9)	3 (50.0)	22 (62.9)	3 (75.0)	4 (57.1)	7 (63.6)	29 (63.0)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (36.4)	2 (66.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	8 (22.9)	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (36.4)	12 (26.1)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (45.5)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (22.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (17.4)
Dysaesthesia	異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (16.7)	6 (17.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	7 (15.2)

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	4 (8.7)
Headache	頭痛	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
Syncope	失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
Hyperaesthesia	知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Tremor	振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.3)
Amnesia	健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Asterixis	固定姿勢保持困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
Memory impairment	記憶障害	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (45.5)	3 (100.0)	2 (28.6)	3 (50.0)	18 (51.4)	3 (75.0)	5 (71.4)	8 (72.7)	26 (56.5)
Fatigue	疲労	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (27.3)	2 (66.7)	1 (14.3)	2 (33.3)	12 (34.3)	1 (25.0)	4 (57.1)	5 (45.5)	17 (37.0)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.7)
Gait disturbance	歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	4 (8.7)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	3 (6.5)
Chills	悪寒	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Feeling cold	冷感	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (4.3)
Pain	疼痛	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Chest discomfort	胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Early satiety	早期満腹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	8 (72.7)	2 (66.7)	2 (28.6)	3 (50.0)	18 (51.4)	2 (50.0)	6 (85.7)	8 (72.7)	26 (56.5)
Dehydration	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	6 (54.5)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (28.6)	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (36.4)	14 (30.4)
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	4 (36.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (17.1)	0 (0.0)	3 (42.9)	3 (27.3)	9 (19.6)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	5 (14.3)	0 (0.0)	4 (57.1)	4 (36.4)	9 (19.6)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (11.4)	1 (25.0)	3 (42.9)	4 (36.4)	8 (17.4)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (66.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	5 (10.9)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Investigations	臨床検査	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	5 (45.5)	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (50.0)	21 (60.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (36.4)	25 (54.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (66.7)	5 (71.4)	2 (33.3)	10 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (21.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (66.7)	4 (57.1)	0 (0.0)	7 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.2)
Weight decreased	体重減少	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (17.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	7 (15.2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (11.4)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (18.2)	6 (13.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.7)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.3)
Ammonia increased	アンモニア増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Cardiac murmur	心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (36.4)	2 (66.7)	2 (28.6)	3 (50.0)	15 (42.9)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (18.2)	17 (37.0)
Arthralgia	関節痛	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	5 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (33.3)	5 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	4 (8.7)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	3 (6.5)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Bone pain	骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (36.4)	2 (66.7)	2 (28.6)	2 (33.3)	14 (40.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (18.2)	16 (34.8)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.7)
Erythema	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	3 (6.5)
Rash	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.3)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
Cold sweat	冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Dermatitis	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Dry skin	皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Psoriasis	乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Skin discolouration	皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (27.3)	1 (33.3)	4 (57.1)	2 (33.3)	14 (40.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	15 (32.6)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (33.3)	5 (14.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	6 (13.0)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Bacteriuria	細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Vaginal infection	膣感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Viral infection	ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	4 (36.4)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (33.3)	12 (34.3)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (18.2)	14 (30.4)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (16.7)	5 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (18.2)	3 (6.5)
Dysphonia	発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Nasal congestion	鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Pharyngeal exudate	咽頭滲出液	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Rhinorrhoea	鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Throat tightness	咽喉絞扼感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (33.3)	7 (20.0)	2 (50.0)	1 (14.3)	3 (27.3)	10 (21.7)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	4 (11.4)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	5 (10.9)
Eye pain	眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Vision blurred	霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (18.2)	2 (4.3)
Dry eye	眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Eye irritation	眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Glaucomatous optic disc atrophy	緑内障性視神経乳頭萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Keratitis	角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Lens dislocation	水晶体脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Macular oedema	黄斑浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Optic atrophy	視神経萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Photophobia	羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	7 (20.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	9 (19.6)
Anaemia	貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (11.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	6 (13.0)
Neutropenia	好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Coagulopathy	凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Leukopenia	白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	6 (17.1)	1 (25.0)	2 (28.6)	3 (27.3)	9 (19.6)
Fall	転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (18.2)	3 (6.5)
Contrast media reaction	造影剤反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Cartilage injury	軟骨損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Procedural headache	処置による頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
Radius fracture	橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (17.1)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (18.2)	8 (17.4)
Flushing	潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.3)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hot flush	ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
Neovascularisation	血管新生	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (8.6)	1 (25.0)	3 (42.9)	4 (36.4)	7 (15.2)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.3)
Chromaturia	着色尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Dysuria	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
Haematuria	血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Micturition urgency	尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Pollakiuria	頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
Renal failure acute	急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (14.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	6 (13.0)
Confusional state	錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (6.5)
Depression	うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Emotional disorder	情動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hallucination, auditory	幻聴	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	4 (8.7)
Tumour pain	腫瘍疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (4.3)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.3)
Palpitations	動悸	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Tachycardia	頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.3)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (4.3)
Pelvic pain	骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
Vaginal haemorrhage	腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Ureteral stent insertion	尿管ステント挿入	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)

Abbreviations: BID, bis in diem/twice a day; n, number of samples; N, number of subjects; NTRK, neurotrophic tyrosine kinase, receptor; PT, preferred term; QD, quaque die/once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that emerges during the treatment period, having been absent at pre-treatment; or reemerges during treatment, having been present at baseline but stopped prior to treatment; or worsens in severity after starting treatment relative to the pre-treatment state, when the adverse event is continuous.

Although a subject may have had two or more AEs, the subject is counted only once within an SOC category. The same subject may contribute to two or more preferred terms in the same SOC category.

引用元：5.3.5.2.1-55 DS6051-A-U101 試験 Table 14.3.1.9

2.7.6.6.2.6.3.2 治療関連有害事象（TRAE）

SOC 及び PT 別の TRAE を表 2.7.6-19 に示した。

安全性解析対象集団全体（46 名）で、TRAE は 40 名（87.0%）に認められ、Grade 3 以上の TRAE は 12 名（26.1%）に認められた。

最もよくみられた TRAE の SOC は「胃腸障害」（73.9%）であった。その他のよくみられた TRAE の SOC（発現割合 10%以上）は、「神経系障害」（41.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（28.3%）、「臨床検査」（28.3%）、「代謝および栄養障害」（26.1%）、「皮膚および皮下組織障害」（15.2%）、「眼障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」（各 13.0%）であった。

最もよくみられた TRAE は悪心（47.8%）であった。その他のよくみられた TRAE（発現割合 10%以上）は、下痢（43.5%）、嘔吐（32.6%）、味覚異常（23.9%）、疲労（17.4%）、異常感覚、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、脱水（各 15.2%）、消化不良、食欲減退（各 13.0%）及び筋肉痛（10.9%）であった。

Grade 3 以上の TRAE は 12 名に 18 件認められ、このうち Grade 3 の TRAE が 11 名に認められた。Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3 名（6.5%）に発現した。800 mg QD コホートの 1 名に、投与開始 4 週後に Grade 3 及び Grade 4 の好中球減少症が認められ、同時に白血球数減少と血小板数減少も認められた。Grade 5 の TRAE は認められなかった。

表 2.7.6-19 SOC 及び PT 別の TRAE／安全性解析対象集団

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
Subjects with drug-related TEAE		1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	5 (83.3)	31 (88.6)	4 (100.0)	5 (71.4)	9 (81.8)	40 (87.0)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	11 (100.0)	3 (100.0)	5 (71.4)	4 (66.7)	25 (71.4)	4 (100.0)	5 (71.4)	9 (81.8)	34 (73.9)
Nausea	悪心	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (45.5)	3 (100.0)	4 (57.1)	2 (33.3)	16 (45.7)	3 (75.0)	3 (42.9)	6 (54.5)	22 (47.8)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (81.8)	2 (66.7)	4 (57.1)	2 (33.3)	17 (48.6)	0 (0.0)	3 (42.9)	3 (27.3)	20 (43.5)
Vomiting	嘔吐	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (54.5)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (16.7)	12 (34.3)	2 (50.0)	1 (14.3)	3 (27.3)	15 (32.6)
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (18.2)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (16.7)	6 (17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.0)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (18.2)	2 (4.3)
Abdominal distension	腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Nervous System Disorders	神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (45.5)	3 (100.0)	2 (28.6)	2 (33.3)	13 (37.1)	3 (75.0)	3 (42.9)	6 (54.5)	19 (41.3)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (36.4)	1 (33.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	7 (20.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (36.4)	11 (23.9)
Dysaesthesia	異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (16.7)	6 (17.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	7 (15.2)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.7)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Headache	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hyperaesthesia	知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
Syncope	失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Tremor	振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (100.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	8 (22.9)	2 (50.0)	3 (42.9)	5 (45.5)	13 (28.3)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (66.7)	1 (14.3)	1 (16.7)	5 (14.3)	1 (25.0)	2 (28.6)	3 (27.3)	8 (17.4)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Gait disturbance	歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.3)
Chest discomfort	胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Chills	悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Feeling cold	冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)
Pain	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (100.0)	6 (85.7)	1 (16.7)	13 (37.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (28.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (66.7)	4 (57.1)	0 (0.0)	7 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (66.7)	4 (57.1)	0 (0.0)	7 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.2)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Weight decreased	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
White blood cell count Decreased	白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	7 (63.6)	2 (66.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	11 (31.4)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	12 (26.1)
Dehydration	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (45.5)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.2)
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (36.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	6 (13.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (66.7)	1 (14.3)	2 (33.3)	6 (17.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	7 (15.2)
Cold sweat	冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Dry skin	皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Rash	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Skin discolouration	皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Eye Disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	4 (11.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	6 (13.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (6.5)
Eye irritation	眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Macular oedema	黄斑浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Optic atrophy	視神経萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Photophobia	羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Vision blurred	霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (33.3)	6 (17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.0)
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (33.3)	5 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.9)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (4.3)
Chromaturia	着色尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Renal failure acute	急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	1 (2.2)

		Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	50 mg QD (N=1) n (%)	100 mg QD (N=1) n (%)	200 mg QD (N=3) n (%)	400 mg QD (N=3) n (%)	800 mg QD (N=11) n (%)	1200 mg QD (N=3) n (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N=7) n (%)	400 mg BID (N=6) n (%)	Total (N=35) n (%)	Fed/ fasted (N=4) n (%)	Fasted/ fed (N=7) n (%)	Total (N=11) n (%)	Total (N=46) n (%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Throat tightness	咽喉絞扼感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Neutropenia	好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Ear and Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.2)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)

Abbreviations: BID, bis in diem/twice a day; n, number of samples; N, number of subjects; NTRK, neurotrophic tyrosine kinase, receptor; PT, preferred term; QD, quaque die/once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event；TRAE, treatment-related adverse event

Note: Percentages are calculated using the number of subjects in the column as the denominator.

引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 35

2.7.6.6.2.6.3.3 死亡

TEAE による死亡はなかった。

試験中に 9 名が死亡した。8 名は疾患進行による死亡で、他の 1 名の死因は不明であった。

2.7.6.6.2.6.3.4 その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE の一覧を表 2.7.6-20 に示した。

安全性解析対象集団全体（46 名）で、重篤な TEAE は 7 名（15.2%）に 8 件認められた。重篤な TEAE は、硝子体浮遊物、脱水、下痢、蜂巣炎、糞塊、便秘、尿閉及び処置による頭痛（各 1 名）であった。硝子体浮遊物（Grade 1）及び脱水（Grade 2）を除き、いずれの事象も Grade 3 であった。

重篤な TEAE のうち、硝子体浮遊物、脱水及び下痢は TRAE と判定された。重篤な TEAE の転帰はいずれも回復であった。

重篤な TRAE の詳細を 2.7.6.6.4.1 項に示した。

表 2.7.6-20 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団

Segment Cohort Subject	VT: Verbatim Term PT: MedDRA Preferred Term *（日本語） SOC: System Organ Class*	Start date/time/ End date/time/ Duration (days)	CTCAE Grade	DLT/SAE	Drug-related	Action taken [1]	Other actions [2]	Outcome [3]
Dose Escalation Phase								
400 mg QD								
[redacted]	VT: Vitreous floaters increased PT: vitreous floaters（硝子体浮遊物） SOC: Eye Disorders	2015-05-04/09: 00/48 2015-05-18/11: 00/62 15	1	No/ Yes	Yes	I	N	R
800 mg QD								
[redacted]	VT: Dehydration PT: Dehydration（脱水） SOC: Metabolism and Nutrition Disorders	5/4/2016/11: 00/182 2016-05-05/183 2	2	No/ Yes	Yes	R	M	R
1200 mg QD								
[redacted]	VT: Diarrhoea PT: Diarrhoea（下痢） SOC: Gastrointestinal Disorders	2015-11-2I/I30 11/22/2015/131 2	3	No/ Yes	Yes	NC	N	R
400 mg BID cohort								
[redacted]	VT: Cellulitis (abdomen) PT: Cellulitis（蜂巣炎） SOC: Infections and Infestations	3/26/2018/398 3/31/2018/403 6	3	No/ Yes	No	NC	M	R
Food Effect Phase								
[redacted]	VT: Fecal impaction PT: Faecaloma（糞塊） SOC: Gastrointestinal Disorders	2016-02-03/15: 30/14 2/5/2016/16 3	3	No/ Yes	No	NC	M	R
[redacted]	VT: Worsening constipation PT: Constipation（便秘） SOC: Gastrointestinal Disorders	5/31/2016/36 6/2/2016/38 3	3	No/ Yes	No	I	M; O	R
[redacted]	VT: Acute urinary retention PT: Urinary retention（尿閉） SOC: Renal and Urinary Disorders	6/6/2016/42 6/11/2016/47 6	3	No/ Yes	No	NC	M; O	R
[redacted]	VT: Post-dural puncture headache PT: Procedural headache（処置による頭痛） SOC: Injury, Poisoning and Procedural Complications	8/6/2016/31 8/13/2016/38 8	3	No/ Yes	No	DW	M	R

Abbreviations: BID, bis in diem/twice a day; DLT, dose-limiting toxicity; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; QD, quaque die/once daily; SAE, serious adverse event; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event; VT, verbatim term

* Coded according to MedDRA Version 17.0

Duration is calculated as stop date of adverse event – start date of adverse event + 1.

[1] Action Taken: NC = Dose Not Changed, W = Drug Withdrawn, R = Dose Reduced, INT = Drug Interrupted, INC = Dose Increased.

[2] Other Action: N = None, M = Medication required, H = Hospitalization, O = Other.

[3] Outcome: R = Recovered/Resolved, RS = Recovered/Resolved with sequelae, F = Fatal, NR = Not Recovered/Not Resolved, U = Unknown.

引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 37

2.7.6.6.2.6.3.5 投与中止に至った有害事象

安全性解析対象集団全体（46 名）で、投与中止に至った TEAE は 5 名（10.9%）に 6 件認められた。投与中止に至った TEAE は、悪心（2 名）、肛門周囲痛、トランスアミナーゼ上昇、嘔吐及び処置による頭痛（各 1 名）であった。

投与中止に至った TRAE は 3 名（6.5%）に 4 件認められた。投与中止に至った TRAE は、悪心（2 名）、トランスアミナーゼ上昇及び嘔吐（各 1 名）であった。

2.7.6.6.2.6.4 臨床検査

本試験では ALT、AST 又は総ビリルビン増加を AESI とした。試験期間中に ALT、AST 又は総ビリルビンが異常値を示した被験者の割合を表 2.7.6-21 に示した。

安全性解析対象集団全体（46 名）で、ALT が ULN の 3 倍以上に増加した被験者は 5 名（10.9%）、AST が ULN の 3 倍以上に増加した被験者は 11 名（23.9%）であった。ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上に増加した被験者は 5 名（10.9%）で、このうち 1 名（400 mg BID コホート）はベースライン時の ALT 及び AST も ULN を超えていた。総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した被験者は 3 名（6.5%）であった。1 名で AST が ULN の 3.6 倍、総ビリルビンが ULN の 2.4 倍、ALT は基準値範囲内を示したが、治験責任医師は臨床的意義なしと判断した。6 日後に実施した再検査では AST 及び総ビリルビンは基準値範囲内であった。

表 2.7.6-21 ALT、AST 又は総ビリルビンが異常値を示した被験者の割合／安全性解析対象集団

	Dose Escalation Phase									Food Effect Phase			
	50 mg QD (N = 1) n/N (%)	100 mg QD (N = 1) n/N (%)	200 mg QD (N = 3) n/N (%)	400 mg QD (N = 3) n/N (%)	800 mg QD (N = 11) n/N (%)	1200 mg QD (N = 3) n/N (%)	(NTRK/ ROS1) 800 mg QD (N = 7) n/N (%)	400 mg BID (N = 6) n/N (%)	Total (N = 35) n/N (%)	Fed/ fasted (N = 4) n/N (%)	Fasted/ fed (N = 7) n/N (%)	Total (N = 11) n/N (%)	Total (N = 46) n/N (%)
ALT >= 3*ULN [1]	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/11 (0.0)	2/ 3 (66.7)	2/ 7 (28.6)	0/ 6 (0.0)	4/35 (11.4)	0/ 4 (0.0)	1/ 7 (14.3)	1/11 (9.1)	5/46 (10.9)
AST >= 3*ULN [1]	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	1/ 3 (33.3)	2/ 3 (66.7)	0/11 (0.0)	3/ 3 (100.0)	2/ 7 (28.6)	2/ 6 (33.3)	10/35 (28.6)	0/ 4 (0.0)	1/ 7 (14.3)	1/11 (9.1)	11/46 (23.9)
ALT or AST>= 3*ULN [1]	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	1/ 3 (33.3)	2/ 3 (66.7)	0/11 (0.0)	3/ 3 (100.0)	3/ 7 (42.9)	2/ 6 (33.3)	11/35 (31.4)	0/ 4 (0.0)	2/ 7 (28.6)	2/11 (18.2)	13/46 (28.3)
ALT or AST>= 5*ULN [1]	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/11 (0.0)	2/ 3 (66.7)	2/ 7 (28.6)	1/ 6 (16.7)	5/35 (14.3)	0/ 4 (0.0)	0/ 7 (0.0)	0/11 (0.0)	5/46 (10.9)
Total bilirubin>= 2*ULN [1]	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	2/ 3 (66.7)	0/ 3 (0.0)	1/11 (9.1)	0/ 3 (0.0)	0/ 7 (0.0)	0/ 6 (0.0)	3/35 (8.6)	0/ 4 (0.0)	0/ 7 (0.0)	0/11 (0.0)	3/46 (6.5)
ALT or AST>= 3*ULN, total bilirubin> = 2*ULN [2]	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	1/ 3 (33.3)	0/ 3 (0.0)	0/11 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 7 (0.0)	0/ 6 (0.0)	1/35 (2.9)	0/ 4 (0.0)	0/ 7 (0.0)	0/11 (0.0)	1/46 (2.2)
ALT or AST>= 5*ULN, baseline> ULN [3]	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/11 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 7 (0.0)	1/ 6 (16.7)	1/35 (2.9)	0/ 4 (0.0)	0/ 7 (0.0)	0/11 (0.0)	1/46 (2.2)

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BID, bis in diem/twice a day; n, number of samples; N, number of subjects; QD, quaque die/once daily; ULN, upper limit of normal

[1] Calculate the percentage using N 'as the denominator, where N' is the number of subjects with valid post-baseline values.

[2] Calculate the percentage using N 'as the denominator, where N' is the number of subjects with valid baseline ALT/AST and total bilirubin values, and the numerator is the number of subjects that satisfies these two conditions and the total bilirubin increased occurred concurrently with or later than ALT or AST increased.

[3] Calculate the percentage using N 'as the denominator, where N' is the number of subjects with baseline and post-baseline values.

Baseline was defined as the last non-missing value obtained before the first study drug administration.

引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 40

2.7.6.6.2.6.5 心電図

安全性解析対象集団全体（46 名）で、投与開始後に QT 間隔が 450 msec 超となった被験者は 8 名（17.4%）（800 mg QD コホートの 3 名、1200 mg QD コホートの 2 名、800 mg QD NTRK/ROS1 コホートの 1 名、400 mg BID コホートの 1 名、食事の影響の 1 名）であった。このうち、800 mg QD コホートの 1 名、1200 mg QD コホートの 1 名、400 mg BID コホートの 1 名は、QT 間隔が 500 msec 超であった。ベースライン時から 30 msec 超の QT 間隔の延長が認められた被験者は 23 名（50.0%）（800 mg QD コホートの 9 名、800 mg QD NTRK/ROS1 コホートの 4 名、400 mg BID コホートの 4 名、200 mg QD コホートの 1 名、400 mg QD コホートの 1 名、1200 mg QD コホートの 1 名、食事の影響の 3 名）であった。このうち、800 mg QD コホートの 2 名、400 mg BID コホートの 2 名、1200 mg QD コホートの 1 名及び 800 mg QD NTRK/ROS1 コホートの 1 名では、ベースライン時から 60 msec 超の QT 間隔の延長が認められた。

投与開始後に QTcF 間隔が 450 msec 超となった被験者は 9 名（19.6%）（1200 mg QD コホートの 3 名、400 mg BID コホートの 3 名、800 mg QD コホートの 2 名、800 mg QD NTRK/ROS1 コホートの 1 名）であった。このうち、800 mg QD コホートの 1 名及び 1200 mg QD コホートの 1 名は、QTcF 間隔が 480 msec 超であった。ベースライン時から 30 msec 超の QTcF 間隔の延長が認められた被験者は 18 名（39.1%）（800 mg QD コホートの 7 名、800 mg QD NTRK/ROS1 コホートの 4 名、400 mg BID コホートの 3 名、200 mg QD コホートの 1 名、400 mg QD コホートの 1 名、1200 mg QD コホートの 1 名、食事の影響の 1 名）であった。このうち、800 mg QD NTRK/ROS1 コホートの 1 名では、ベースライン時から 60 msec 超の QTcF 間隔の延長が認められた。

800 mg QD コホートの 1 名で QTc 間隔延長（PT : 心電図 QT 延長）が TRAE と判定され、Grade 3 であり、転帰は回復／消失であった。

2.7.6.6.2.7 結論

- 本剤は良好な安全性プロファイルを示した。本剤の忍容性は、50～800 mg QD の用量範囲で良好であり、MTD は 800 mg QD であった。TEAE はほとんどが軽度又は中等度であった。
- 本剤は経口投与後に比較的速やかに吸収され、T_{max} の中央値は約 2～5 時間であった。反復投与 8 日後に DS-6051a は定常状態に達した。DS-6051a の血漿中曝露量（C_{max}、AUC）はほぼ用量に比例して増加した。個体間変動は大きかった。DS-6051a の血漿中曝露量に一定の累積が認められた。DS-6051a の血漿中濃度推移及び定常状態での曝露量は、400 mg BID 投与と 800 mg QD 投与で同程度であった。
- 食後に本剤 400 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、空腹時に比べてそれぞれ 45 及び 23%増加した。C_{max} 対する食事の影響は有意であったが、AUC_{0-24} に対する食事の影響は臨床的に意義がなかった。
- 本剤 400 mg を QD で投与したときの定常状態の C_{max} では、ΔQTcF は陰性の基準より低く、結果は陰性であった。800 mg を QD（MTD）で投与したときの定常状態の C_{max} では、ΔQTcF の平均値は 12.5 msec であり、片側 95%CI の上限は 17.4 msec であった。
- 本剤 400 mg QD 投与及び 800 mg QD 投与はいずれも、臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示し、*ROS1* 融合遺伝子を有する NSCLC 患者又は *NTRK* 融合遺伝子を有する固形腫瘍患者に対して良好な有効性が期待できる。

2.7.6.6.3 試験成績（2021 年 9 月 16 日データカットオフ）

2.7.6.6.3.1 被験者の内訳

用量漸増期

全体で 46 名を登録した。

前回のデータカットオフ以降、投与を継続した 3 名のうち、2 名が投与を中止した。中止理由は、疾患進行による投与中止後の追跡不可が 1 名、疾患進行が 1 名であった。残る 1 名は依頼者による試験中止まで投与を継続した。

最終的に全ての被験者が試験を中止した。中止理由は疾患進行が 31 名（67.4%）、同意撤回及び有害事象が各 5 名（10.9%）、死亡が 2 名（4.3%）、その他が 3 名（6.5%）（有効性の欠如：1 名、治験責任医師による判断：1 名、依頼者による試験中止：1 名）であった。

2.7.6.6.3.2 有効性の結果

有効性データの更新はなかった。

2.7.6.6.3.3 安全性の結果

投与を継続した 3 名の被験者の前回のデータカットオフ以降の安全性の結果を記載する。

TEAE は 2 名に 11 件認められた。1 名で Grade 1 の腹痛、Grade 1 の COVID-19、Grade 2 の不安及び Grade 1 の脱毛症、もう 1 名で Grade 1 の下痢、Grade 1 の疲労、Grade 1 の乾癬、Grade 1 の浮動性めまい、Grade 2 の基底細胞癌、Grade 2 の脱水、Grade 2 の副鼻腔炎が認められた。いずれも本剤と関連なしと判定された。

新たな死亡、SAE、減量又は休薬に至った TEAE は認められなかった。

2.7.6.6.3.4 結論

今回のデータカットオフで新たな安全性の懸念はなく、安全性及び忍容性プロファイルは前回のデータカットオフと一致した。*ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子を有する NSCLC 又はその他の固形腫瘍被験者に対して 800 mg QD までの用量の忍容性は良好であった。TEAE のほとんどは軽度又は中等度であった。有効性は今回解析を行わなかったため、有効性の結論は前回と同じである。

2.7.6.6.4 付録

2.7.6.6.4.1 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

重篤な TRAE（死亡例含む）の詳細を以下に示した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	硝子体浮遊物／硝子体浮遊物の増加
CTCAE Grade	1
本剤の処置	休薬
転帰	回復／消失

被験者は[redacted]歳の男性で、Day -92 に膵癌（ステージ IIIA）と診断された。

前治療歴は試験薬（INCB039110）、ゲムシタビン+パクリタキセルであった。

合併症は、難聴、脂質異常症、高血圧、疲労、背部痛、間欠性貧血、味覚異常、硝子体浮遊物、脱力、腹部膨満、間欠性悪寒、便秘、間欠性悪心、寝汗、膵機能不全（Grade 1）、体重減少、腹痛、胃出口閉塞（Grade 1）、胃不全麻痺（Grade 1）、十二指腸潰瘍、食道静脈瘤、鼓腸、胸やけ、好中球減少症、前糖尿病、間欠性低カリウム血症、消化管出血、末梢性浮腫、腹水であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、ミネラルを含むマルチビタミン、塩酸オキシコドン、パンクレアチン、カルシトリオール、ラクツロース、センノシド A+B、オンダンセトロン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩、マレイン酸プロクロルペラジン、Tums、塩酸メサドン、オメプラゾール、トラゾドン塩酸塩、シメチコン、スピロノラクトン、塩化カリウム、フロセミド、シタロプラム臭化水素酸塩及び塩酸テトリゾリンであった。

その他の有害事象は、口内乾燥、鼓腸、食欲減退、歩行障害、嘔吐、悪心、早期満腹、挫傷、嚥下障害、低マグネシウム血症、腹水、発声障害、浮動性めまい、下痢、脱水、硝子体浮遊物、眼刺激、深部静脈血栓症、肺塞栓症であった。

Day -2 に、本剤投与前のスクリーニング眼科検査を実施した。Early Treatment Diabetic Retinopathy Study での視力は、右目：J1+及び左目：J3 であった。スネレン指標による視力では、右目：20/25 及び左目：20/50 に相当した。細隙灯検査結果は、両眼で臨床的に意義がないと考えられた。眼底検査では、両眼とも正常であった。

Day 1 に、本剤 400 mg QD の経口投与を開始した。

Day 43 に、非重篤な Grade 1 の眼刺激、Grade 1 の硝子体浮遊物（硝子体浮遊物の悪化）を発現し、両眼の光の点滅や痛みを伴わない視力低下を訴えた。目の不快感に対して塩酸テトリゾリンを投与した。

Day 48 に、Grade 1 の硝子体浮遊物（硝子体浮遊物の悪化）は SAE と評価され、医学的重要な事象と考えられた。検査の結果、後部硝子体剥離の可能性のため、眼科医による追跡調査が提案された。硝子体浮遊物に対する治療は行わなかった。

Day 55 に、抗腫瘍効果の総合評価で疾患進行と判定された。硝子体浮遊物のため、本剤を休薬した。本剤は再開せず、疾患進行のため、本剤を中止した。

Day 62 に、重篤な硝子体浮遊物が消失したと考えられた。

治験責任医師は、本事象は本剤と関連ありと判定した。膵癌の眼転移の所見がなかったため、本事象は、原疾患との医学的な関連はなく、本剤の投与中止後にベースラインまで回復したことから、本剤との関連ありと判定した。

治験依頼者は、本事象は保守的に本剤と関連ありと判定した。硝子体浮遊物、前糖尿病、糖尿病性網膜症及び高血圧は、以前からの合併症であり、本剤を 43 日間投与したことから、短い投与期間で悪化を引き起こすとは考えにくい。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	脱水／脱水
CTCAE Grade	2
本剤の処置	休薬
転帰	回復／消失

被験者は 6[redacted] 歳の男性で、Day -1609 に神経内分泌癌（ステージ IV）と診断された。

前治療歴は、放射線治療、カルボプラチン+パクリタキセル、シスプラチン+ゲムシタビンであった。

合併症は、高血圧、労作性呼吸困難、湿性咳嗽、排尿躊躇（間欠的）、便秘、筋力低下、悪心（間欠的）、疲労、両下肢ニューロパチー、好中球減少症、貧血（間欠的）であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬はヒドロコドン／アセトアミノフェン、オンダンセトロン、イブプロフェン、ルテイン、アマ種子油、マレイン酸プロクロルペラジン、ロラタジン、センノシド A+B、トコフェロール、シクロベンザプリン塩酸塩、ロペラミド、シメチコン、ジフェノキシラート／アトロピン及び塩化カリウムであった。

その他の有害事象は、嘔吐、貧血、発疹、口腔カンジダ症、下痢、胃腸音異常、皮膚変色、血中クレアチニン増加、低カリウム血症、体重減少、食欲減退、浮動性めまい、悪心、低カリウム血症、背部痛、脱水、低マグネシウム血症であった。

Day -14 にスクリーニングの臨床検査で、クレアチニンの上昇（1.64 mg/dL）、血中尿素窒素の上昇（24 mg/dL）及びヘモグロビンの減少（8.2 g/dL）が認められた。

Day 1 に本剤 800 mg QD の経口投与を開始した。

Day 126 に非重篤な Grade 1 の下痢を発現した。

Day 147 に体重は 97.1 kg であった。下痢は Grade 2（間欠的）に悪化し、ジフェノキシレート／アトロピンにより治療を開始した。

Day 168 に非重篤な Grade 1 の低カリウム血症、Grade 1 の体重減少（体重未報告）及び Grade 2 の食欲減退を発現した。低カリウム血症に対し塩化カリウムを投与した。

Day 175 に食欲減退は Grade 1 に軽快し、非重篤な低カリウム血症、下痢及び体重減少は消失したと考えられた。体重は 89.1 kg であった。

Day 181 に非重篤な下痢（間欠的）を発現し、ジフェノキシレート／アトロピンと併用してロペラミドを投与した。下痢のため、本剤を休薬した。

Day 182 に定期受診のため来院した。臨床検査でクレアチニンの上昇（3.66 mg/dL）、血中尿素窒素の上昇（72 mg/dL）、ヘモグロビンの減少（7.4 g/dL）及びカリウムの減少（3 mEq/L）が認められた。非重篤な Grade 3 の貧血（悪化）、Grade 2 の血中クレアチニン増加及び Grade 1 の低カリウム血症と診断された。その後、重篤な Grade 2 の脱水のため入院した。脱水の治療として生理食塩水及び貧血の治療として濃縮赤血球及び低カリウム血症の治療として塩化カリウムを投与した。血中クレアチニン増加に対する治療は報告されなかった。

Day 183 に、臨床検査でクレアチニン 2.61 mg/dL、血中尿素窒素 57 mg/dL、ヘモグロビン 8.0 g/dL 及びカリウム 3.2 mEq/L であった。重篤な脱水は消失し、同日退院した。

Day 189 に、非重篤な血中クレアチニン増加及び貧血は消失したと考えられた。臨床検査で、クレアチニンの上昇（1.57 mg/dL）、血中尿素窒素は正常（18 mg/dL）、ヘモグロビンの減少（11.2 g/dL）、

カリウムの減少（3 mEq/L）が認められた。

Day 210 に、食欲減退は Grade 2 に悪化し、酢酸メゲストロールを投与した。非重篤な下痢は消失したと考えられた。

Day 217 に脱水のため本剤の用量を 400 mg QD に減量し、投与を再開した。非重篤な食欲減退は消失したと考えられた。

Day 238 に非重篤な低カリウム血症は消失したと考えられた。

Day 245 の抗腫瘍効果の総合評価で疾患進行と判定され、本剤を中止した。

Day 271 に被験者は存命で、追跡調査を継続する。

治験責任医師は、脱水は本剤と関連ありと判定した。

治験依頼者は、脱水は本剤と関連ありと判定した。脱水の SAE は食欲減退（悪化）及び下痢による二次的な事象と考えられ、下痢は本剤投与の副作用として既知の事象であった。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	下痢／下痢
CTCAE Grade	3
本剤の処置	処置なし（回復後に休薬、減量）
転帰	回復／消失

被験者は 6[redacted] 歳の男性で、Day -2891 に NSCLC（ステージ IV）と診断された。

前治療歴は、放射線治療、パクリタキセル／カルボプラチン、ベバシズマブ+ペメトレキセド+シスプラチン、ペメトレキセド+ベバシズマブ、ペメトレキセド、クリゾチニブ及びセリチニブであった。

合併症は、ペニシリンに対するアレルギー、心雑音、頻尿、基底細胞癌、甲状腺機能低下症、既往歴は、扁平結腸ポリープ及び右半結腸切除であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、葉酸及びレボチロキシンであった。

その他の有害事象は、洞性徐脈、下痢、心電図 QT 延長、悪心、嘔吐、注意力障害、高カリウム血症、高尿酸血症、発疹、歩行障害、錯感覚、皮膚有棘細胞癌、好中球数減少、白血球数減少、肝酵素上昇、光線過敏性反応、脱水、呼吸困難及び低ナトリウム血症であった。

Day 1 に本剤 1200 mg QD の経口投与を開始した。同日、非重篤な Grade 1 の下痢を発現した。

Day 3 にロペラミドによる治療後、下痢は消失した。

Day 127 に臨床検査で、ALT の上昇（123 U/L）、AST の上昇（137 U/L）、血中尿素窒素の上昇（33 mg/dL）、クレアチンキナーゼ MB 分画の上昇（10.1 µg/L）、クレアチニンの上昇（1.4 mg/dL）、血糖の低下（78 mg/dL）及びナトリウムの低下（134 mmol/L）が認められ、重炭酸塩（29 mmol/L）、カルシウム（9 mg/dL）、塩素（101 mmol/L）、カリウム（4.5 mmol/L）及びリン酸（2.8 mg/dL）は正常であった。

Day 130 に約 5～10 秒続く失神が発現した。検査のため病院へ搬送された。関連する心血管の所見は認められなかった。重篤な Grade 3 の下痢が発現し、入院した。3.5 L の水分補給を実施し、クレアチニンとナトリウム（検査値は未報告）は改善した。下痢に対する本剤の処置はなかった。

Day 131 に重篤な下痢は消失し、退院した。

Day 132 に非重篤な Grade 2 の脱水が発現した。

Day 134 に脱水のため本剤を休薬した。

Day 140 に非重篤な脱水は消失したと考えられ、下痢により本剤 800 mg QD に減量して投与を Day 141 に再開した。

Day 232 に抗腫瘍効果の総合評価は疾患進行と判定された。

Day 288 に疾患進行のため、本剤を中止した。

Day 325 に、カボザンチニブによる追加の抗癌剤を開始した。同日、被験者は同意を撤回した。

治験責任医師は、下痢は本剤と関連ありと判定した。

治験依頼者は、下痢は本剤と関連ありと判定した。

2.7.6.7 *ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子を有する日本人固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相試験（DS6051-A-J102 試験、評価資料）

2.7.6.7.1 試験方法

本試験の概要を以下に示した。

試験名	DS-6051b 第 I 相臨床試験 - *ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子のいずれかを有する日本人固形腫瘍被験者を対象とした DS-6051b の安全性及び PK の評価 -
試験の相	第 I 相
試験の目的	主要目的： *ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子のいずれかを有する日本人固形腫瘍被験者を対象に DS-6051b（以下、本剤）の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • 本剤の MTD 及び第 II 相臨床試験の推奨用量を決定する。 • DS-6051a の PK を評価する。 探索的目的： • 本剤の抗腫瘍効果を評価する。 • 本剤のバイオマーカーを評価する。
試験デザイン	本試験は、多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、用量レベル 1（400 mg QD）、用量レベル 2（800 mg QD）及び追加用量レベル（600 mg QD）で構成された。 本試験は、*ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子のいずれかを有する日本人固形腫瘍被験者を対象とした。 サイクル 1（Day 1（初回投与日）から Day 21 まで）を DLT 評価期間とし、DLT の発現の有無を確認した。最初の 3 名を対象に DLT 評価を行い、被験者を追加するか用量レベルを上げるかを判定した。 21 日間サイクルで投与し、中止基準に該当するまで投与を継続した。
被験者数	計画時：12～21 名 用量レベル 1（400 mg QD）：3 名（最大 6 名） 用量レベル 2（800 mg QD）：6 名（最大 9 名）

	追加用量レベル（600 mg QD）：3 名（最大 6 名） 解析時： スクリーニング者数：15 名 登録被験者数：15 名 用量レベル 1（400 mg QD）：6 名 用量レベル 2（800 mg QD）：3 名 追加用量レベル（600 mg QD）：6 名 中止被験者数：10 名 安全性解析対象集団：15 名 有効性解析対象集団：15 名 MTD 解析対象集団：15 名 PK 解析対象集団：15 名 バイオマーカー解析対象集団：2 名
主な選択基準・除外基準	主な選択基準： • 組織学的又は細胞学的に固形腫瘍と診断され、標準治療がない又は標準治療に抵抗性である • 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション、RT-PCR、次世代シーケンス又は別の適切な手法によって、*ROS1*、*NTRK1*、*NTRK2* 又は *NTRK3* 融合遺伝子のいずれかを有する固形腫瘍であることが確認された被験者 • RECIST Version 1.1（JCOG 版）で定義される評価可能病変を有する • 同意取得時の年齢が 20 歳以上 • ECOG PS が 0 又は 1 • 登録前 7 日以内に測定した結果が以下の基準を満たす臓器機能を有する被験者 ・ 好中球数：≧1200/μL ・ 血小板数：≧100000/μL ・ ヘモグロビン：≧8.0 g/dL ・ AST、ALT：≦3 × 実施医療機関の ULN ・ 総ビリルビン：≦5 × ULN（肝転移を有する被験者のみ） ・ 血清クレアチニン：≦1.5 × ULN • 前治療の副作用（脱毛症を除く）が Grade 1 又は前治療開始前のレベルに回復している被験者。ただし、Grade 2 の副作用（末梢性感覚ニューロパチー等）が持続する被験者については、治験責任医師が、被験者の安全性を考慮し、本試験への参加が臨床的に重要な問題とならないと判断した場合、登録可とした。副作用の重症度は CTCAE Version 4.0（日本語版）に従った。 • 前治療の最終投与又は施術から本試験登録日までに以下の無治療期間を満たす被験者

	・ 癌の外科治療：最低 4 週間 ・ 胸膜癒着術：最低 2 週間（滅菌タルクによる胸膜癒着術の場合、最低 1 週間） ・ 放射線治療（全脳照射を含む）：最低 3 週間（疼痛緩和のための骨転移への放射線照射（骨盤照射を除く）及び脳転移への放射線照射は最低 2 週間） ・ 化学療法又は免疫療法（分子標的を含む薬物、レチノイド療法及びホルモン療法）：最低 3 週間（クリゾチニブの場合、最低 1 週間） ・ 他の治験薬による治療：最低 3 週間 ・ 輸血：最低 2 週間 • 3 か月以上の生存が見込まれる被験者 主な除外基準： • 以下のいずれかの既往歴（登録前 6 か月以内）又は合併症のある被験者：心不全（NYHA 分類 III 以上）、心筋梗塞、脳梗塞、不安定狭心症、治療を要する不整脈、冠動脈／末梢動脈疾患、肺血栓症、コントロール不良の深部静脈血栓症又は他の臨床的に高度な血栓塞栓性イベント又は治療を要する自己免疫疾患 • スクリーニング時に既往歴又は合併症として臨床的に重大な肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症、重度の放射線性肺臓炎等）のある被験者又は臨床検査・観察結果及び CT 画像診断結果からこれらの疾患の疑いのある被験者 • 以下のいずれかの合併症を有する被験者 a. 抗菌薬､抗ウイルス薬又は他の薬剤による全身治療を必要とする感染 b. 慢性の下痢、炎症性腸疾患（例：潰瘍性大腸炎、クローン病）又は部分イレウス c. 体液貯留（例：胸水、心嚢液貯留、腹水）に対して穿刺又はドレナージが登録前 2 週間以内に実施され、以降も継続する必要がある d. 投薬等にもかかわらずコントロール不良の糖尿病 e. 投薬等にもかかわらずコントロール不良の高血圧 f. 投薬等にもかかわらずコントロール不良の精神症状 g. 抗血栓薬にもかかわらずコントロール不良の脳血管障害 h. 本試験の実施を著しく妨げると判断される合併症 • 登録前 7 日間以内に実施した 3 回の心電図検査で QTcF 間隔の平均値が 450 msec（男性）又は 470 msec（女性）を超える被験者 • ステロイド又は抗痙攣薬を必要とする臨床的に活動性の脳転移又は中枢神経系腫瘍を有する被験者 • 治療を要する他の悪性腫瘍を有する被験者 • 登録前 120 日間以内に HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体、HCV 抗体又は

	HIV 抗体検査で陽性と判定された被験者 a. HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性又は HBs 抗体陽性で、HBV-DNA を有しておらず、HBV-DNA 検査の実施に同意する被験者は登録可とした。 b. 過去のワクチン接種により HBs 抗原陰性及び HBs 抗体陽性の被験者は登録可とした。 c. HCV 抗体陽性で、PCR 検査で HCV-RNA が検出されない被験者は登録可とした。 • 強力な CYP3A4/5 誘導剤／阻害剤又は P 糖蛋白誘導剤／阻害剤を投与されている被験者、もしくは登録前 14 日間以内にこれらの薬剤のいずれかを投与された被験者
投与方法	本剤を以下の用量で QD、食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に経口投与した。 用量レベル 1：400 mg QD（2 カプセル） 用量レベル 2：800 mg QD（4 カプセル） 追加用量レベル：600 mg QD（3 カプセル）
評価項目	有効性： 最良総合効果、ORR、DCR、PFS、TTR、DOR、SD 持続期間、最大腫瘍縮小割合 PK： サイクル 1 Day 1：C_{max}、T_{max}、AUC_{tau} サイクル 1 Day 15：C_{max}、C_{trough}、C_{avg}、T_{max}、AUC_{tau}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL_{ss}/F、V_z/F 安全性： DLT、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECOG PS、体重、12 誘導心電図、眼科検査
解析方法	PK パラメータは Phoenix WinNonlin Version 6.0 以上（Certara G.K.）を用いて算出した。他の解析は SAS Version 9.2 以上を用いて実施した。 解析対象集団： 登録集団は、文書で同意が得られ、登録した全ての被験者とした。 安全性解析対象集団は、文書で同意を得られた全ての被験者とした。ただし、本剤を投与しなかった被験者及び本剤初回投与後の安全性の検査・観察を一度も実施しなかった被験者は除外した。 有効性解析対象集団は、本剤を少なくとも 1 回投与した被験者で、本剤初回投与後に少なくとも 1 回の臨床評価（画像検査）を実施した被験者、すなわち RECIST Version 1.1 日本語翻訳版に従い評価したデータが得られた被験者とした。

	MTD 解析対象集団は、本剤を少なくとも 1 回投与した被験者とした。ただし、TRAE 以外の理由（原疾患の進行による臨床状態の悪化、本剤との関連が否定された有害事象等）により DLT 評価期間に 1 つ以上の検査又は観察のデータが得られなかった被験者及び DLT 評価を適切に実施できなかった被験者を除外した。DLT 評価期間に DLT により本剤の投与を延期し、その後同じ用量レベル又は減量して再投与した被験者は、MTD 解析対象集団に含め、本剤初回投与時の用量レベルの被験者として扱った。 PK 解析対象集団は、本剤を少なくとも 1 回投与し、PK サンプルを採取し、測定データが得られた被験者とした。 バイオマーカー解析対象集団は、本剤を少なくとも 1 回投与し、バイオマーカーサンプルを採取し、測定データが得られた被験者とした。 有効性： 有効性の解析は、有効性解析対象集団を対象に、用量レベル別に行った。 最良総合効果、ORR 及び DCR の頻度表を作成し、95%CI を算出した。 PFS、TTR、DOR 及び SD 持続期間の記述統計量を算出し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値の 95%CI を算出した。 最大腫瘍縮小割合の記述統計量を算出し、被験者ごとに waterfall plot 図に示した。 クリゾチニブ治療歴の有無別のサブグループ解析を実施した。 PK： PK 解析対象集団を対象に、PK パラメータは、DS-6051a の血漿中濃度をもとにノンコンパートメントモデルを用いて算出した。 血漿中濃度－QT 解析： PK 解析対象集団を対象に、QTcF の全データ及び所定の時間枠内の DS-6051a の血漿中濃度を用いて血漿中濃度－QT 解析を行った。 サイクル 1 Day 1 の投与前の心電図検査をベースラインとした。DS-6051a の血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）との関係を定量化するために、時間効果因子を含めないモデルと含めたモデルの両方を適用した。主なモデルは時間効果因子を含めないモデルとした。血漿中濃度－QT 解析では、時間効果因子を含めない線形混合効果モデルを主なモデルとした。線形混合効果モデルを用いて、各パラメータの最小二乗平均値、標準誤差及び 95%CI を推定し、また、各用量レベルのサイクル 1 Day 15 の C_{max} の幾何平均値での ΔQTcF の推定値とその 90%CI を算出した。 バイオマーカー： バイオマーカー解析対象集団を対象に、ctDNA で *ROS1*、*NTRK1*、*NTRK2* 及び

	NTRK3 融合遺伝子及び個々の遺伝子変異を一覧表に示した。 安全性： 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。 有害事象及び臨床検査値は NCI-CTCAE Version 4.0 を用いて評価した。 有害事象は MedDRA Version 21.1 を用いて、SOC 及び PT 別に集計した。 MTD 解析対象集団で発現した DLT を集計した。 連続変数（血液学的検査及び血液生化学検査）は、検査時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量で示し、スパゲティプロット図で示した。 臨床検査値のグレードをシフトテーブルに示した。グレードは NCI-CTCAE Version 4.0 日本語版に従った。 心電図パラメータについて、検査時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。用量レベルごとの箱ひげ図を示した。また、検査時点ごとの QTc 及び RR 間隔の散布図を示した。 QTcB 及び QTcF について、頻度表（450 以下、450 超 480 以下、480 超 500 以下、500 超）とベースラインからの変化量（30 以下、30 超 60 以下、60 超）を示した。

2.7.6.7.2 試験成績（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日データカットオフ）

2.7.6.7.2.1 対象被験者

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-22 に示した。

本試験には 15 名を登録し、用量レベル 1（400 mg QD）に 6 名、用量レベル 2（800 mg QD）に 3 名、追加用量レベル（600 mg QD）に 6 名を組み入れた。用量レベル 1（400 mg QD）には、最初に 3 名を組み入れ、用量レベル 2（800 mg QD）の 3 名中 2 名に DLT が認められたため、追加で 3 名を組み入れた。

本剤を投与した 15 名のうち 10 名（66.7%）が試験を中止した。中止理由は、用量レベル 1（400 mg QD）では、有害事象が 1 名（16.7%）、RECIST 評価による PD が 2 名（33.3%）、臨床的進行が 2 名（33.3%）、用量レベル 2（800 mg QD）では、RECIST 評価による PD が 1 名（33.3%）、3 週間超の休薬が 1 名（33.3%）、追加用量レベル（600 mg QD）では、RECIST 評価による PD が 3 名（50.0%）であった。

表 2.7.6-22 被験者の内訳

	Level 1 400 mg QD n (%)	Additional Level 600 mg QD n (%)	Level 2 800 mg QD n (%)	Total n (%)
Subjects who signed the informed consent form (ICF)	6	6	3	15
Subjects who signed the ICF but was not enrolled	0	0	0	0
Subjects enrolled (n)	6	6	3	15
Subjects who received study drug administration	6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	15 (100.0)
Subjects who discontinued from study treatment	5 (83.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	10 (66.7)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive disease per RECIST	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (33.3)	6 (40.0)
Clinical progression	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
Over 3 weeks of study drug interruption	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: ICF, informed consent form; n, number of samples; QD, quaque die/once daily; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors
Notes: Percentages were calculated using the number of enrolled subjects as the denominator.
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 7.2

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

安全性解析対象集団、有効性解析対象集団、MTD 解析対象集団及び PK 解析対象集団には、本剤を投与した 15 名を含めた。バイオマーカー解析対象集団には 2 名を含め、バイオマーカーの欠測があった 13 名をバイオマーカー解析対象集団から除外した。

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

登録した 15 名のうち、男性は 8 名（53.3%）であった。年齢の中央値は 51.0 歳（範囲：34～69 歳）、体重の中央値は 61.40 kg（範囲：38.7～93.0 kg）であった。いずれの被験者も ECOG PS は 0 又は 1 であった。全ての被験者が *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC と診断されており、*NTRK* 融合遺伝子を有する被験者はいなかった。登録した 15 名のうち、クリゾチニブ未治療例は 11 名（73.3%）であった。外科治療歴のある被験者は 3 名（20.0%）、放射線治療歴のある被験者は 5 名（33.3%）であった。

クリゾチニブ未治療例 11 名のうち、男性は 5 名（45.5%）であった。年齢の中央値は 51.0 歳（範囲：36～69 歳）、体重の中央値は 60.70 kg（範囲：38.7～93.0 kg）であった。最初の組織学的診断からの期間の中央値は 13.666 か月（範囲：3.48～26.02 か月）であった。登録時の腫瘍のステージは、ステージ IIIB が 1 名（9.1%）、ステージ IV が 10 名（90.9%）であった。

クリゾチニブ既治療例 4 名のうち、男性は 3 名（75.0%）であった。年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：34～62 歳）、体重の中央値は 63.15 kg（範囲：55.3～71.2 kg）であった。最初の組織学的診断からの期間の中央値は 55.503 か月（範囲：33.38～119.05 か月）であった。登録時の腫瘍のステージは、全ての被験者がステージ IV であった。

2.7.6.7.2.2 有効性の結果

2.7.6.7.2.2.1 最良総合効果

最良総合効果を表 2.7.6-23 に示した。

有効性解析対象集団 15 名のうち、最良総合効果が CR の被験者は 1 名（6.7%）、PR の被験者は 7 名（46.7%）、SD の被験者は 5 名（33.3%）であった。

表 2.7.6-23 最良総合効果／有効性解析対象集団

	400 mg QD N=6	600 mg QD N=6	800 mg QD N=3	Total N=15
Best overall response (n, %)				
Complete response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Partial response (PR)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	7 (46.7)
Stable disease (SD)	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	5 (33.3)
Non-CR/Non-PD	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Progressive disease (PD)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not evaluable (NE)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CR, complete response; n, number of samples; N, number of subjects; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; QD, quaque die/once daily; SD, stable disease
Notes: Percentages were calculated using the number of enrolled subjects as the denominator.
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 8.2

サブグループ解析：

クリゾチニブ未治療例の 11 名では、最良総合効果が CR の被験者は 1 名（9.1%）、PR の被験者は 6 名（54.5%）であった。CR が認められた 1 名（800 mg QD）は、標的病変を有しておらず、非標的病変の評価に基づく CR であった。最良総合効果が SD の被験者は 3 名であった。

クリゾチニブ既治療例の 4 名では、最良総合効果が PR の被験者は 1 名（25.0%）であった。PR が認められた被験者は 600 mg QD の 1 名で、クリゾチニブの中止理由は有害事象であった。最良総合効果が SD の被験者は 2 名であった。

2.7.6.7.2.2.2 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合

ORR 及び DCR を表 2.7.6-24 に示した。

ベースライン時に標的病変を有する被験者は 12 名であった。ベースライン時に標的病変を有する被験者では、ORR は 58.3%（95%CI: 32.0, 80.7）、DCR は 100.0%（95%CI: 75.8, 100.0）であった。

表 2.7.6-24 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合／有効性解析対象集団

	400 mg QD N=6	600 mg QD N=6	800 mg QD N=3	Total N=15
Subjects with measurable disease (in the target lesions) at baseline	n=5	n=5	n=2	n=12
Objective response rate (CR or PR) (n, %)	2 (40.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	7 (58.3)
95% CI[a]	(11.8, 76.9)	(23.1, 88.2)	(34.2, 100.0)	(32.0, 80.7)
Disease control rate (CR, PR or SD) (n, %)	5 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)
95% CI[a]	(56.6, 100.0)	(56.6, 100.0)	(34.2, 100.0)	(75.8, 100.0)

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; n, number of samples; N, number of subjects; PR, partial response; QD, quaque die/once daily; SD, stable disease
Notes: The objective response rate and disease control rate were calculated only for subjects with measurable disease (in the target lesions) at baseline.
a: 95% Wilson score confidence interval.
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 8.3

2.7.6.7.2.2.3 無増悪生存期間、奏効期間、奏効までの期間及び安定持続期間

PFS、DOR 及び SD 持続期間を表 2.7.6-25 に示した。

PFS の中央値は 33.216 か月（95%CI: 13.799, 推定不可）であった。

CR 又は PR が認められた被験者では、TTR の中央値は 1.413 か月（95%CI: 1.347, 1.446）で、

DOR の中央値は推定不可であり、未達であった。

SD 持続期間の中央値は 33.216 か月（95%CI: 13.799, 推定不可）であった。

表 2.7.6-25 無増悪生存期間、奏効期間及び安定持続期間
／有効性解析対象集団

	400 mg QD N=6	600 mg QD N=6	800 mg QD N=3	Total N=15
Progression-free Survival (Months)	n=6	n=6	n=3	n=15
n (%) of Subjects				
PD	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (33.3)	6 (40.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(Censored) Ongoing Study without Any Event	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (33.3)	5 (33.3)
(Censored) Discontinued from Study	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (26.7)
(Censored) Two Absence of Response Assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(Censored) Started Subsequent Therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median	22.144	24.936	-	33.216
95% CI for Median	(14.029, -)	(2.563, -)	(33.216, -)	(13.799, -)
Min, Max	1.31+, 35.94+	2.56, 30.32+	1.38+, 35.91+	1.31+, 35.94+
Duration of Response (Months)	n=2	n=3	n=2	n=7
n (%) of Subjects with PD	1 (50.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (28.6)
n (%) of Subjects Censored	1 (50.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	5 (71.4)
Median	-	-	-	-
95% CI for Median	(20.731, -)	(12.452, -)	(-, -)	(12.452, -)
Min, Max	20.73, 34.56+	12.45, 29.01+	0.03+, 34.50+	0.03+, 34.56+
Duration of Stable Disease (Months)	n=6	n=6	n=3	n=15
n (%) of Subjects with PD	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (33.3)	6 (40.0)
n (%) of Subjects Censored	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (66.7)	9 (60.0)
Median	22.144	24.936	-	33.216
95% CI for Median	(14.029, -)	(2.563, -)	(33.216, -)	(13.799, -)
Min, Max	1.31+, 35.94+	2.56, 30.32+	1.38+, 35.91+	1.31+, 35.94+

Abbreviations: CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; n, number of samples; N, number of subjects; PD, progressive disease; QD, quaque die/once daily,
Notes: Percentages were calculated using n as the denominator.
Median was from Kaplan-Meier Estimate. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method. Minimum and maximum include the censored observations where using "+" after value indicates censoring.
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 8.4

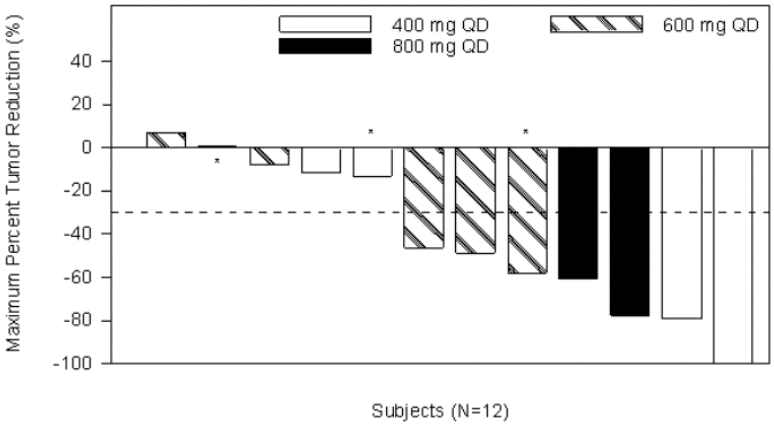
2.7.6.7.2.2.4 最大腫瘍縮小割合

被験者ごとの最大腫瘍縮小割合を図 2.7.6-4 に示した。

各被験者の最大腫瘍縮小割合の範囲は-100.0～6.9%であった。全ての用量レベルで腫瘍サイズの縮小が認められた。

特筆すべき点として、600 mg QD の 1 名（クリゾチニブ既治療例）の最大腫瘍縮小割合は-57.69%であった。

図 2.7.6-4 ベースラインからの最大腫瘍縮小割合の waterfall plot 図／有効性解析対象集団



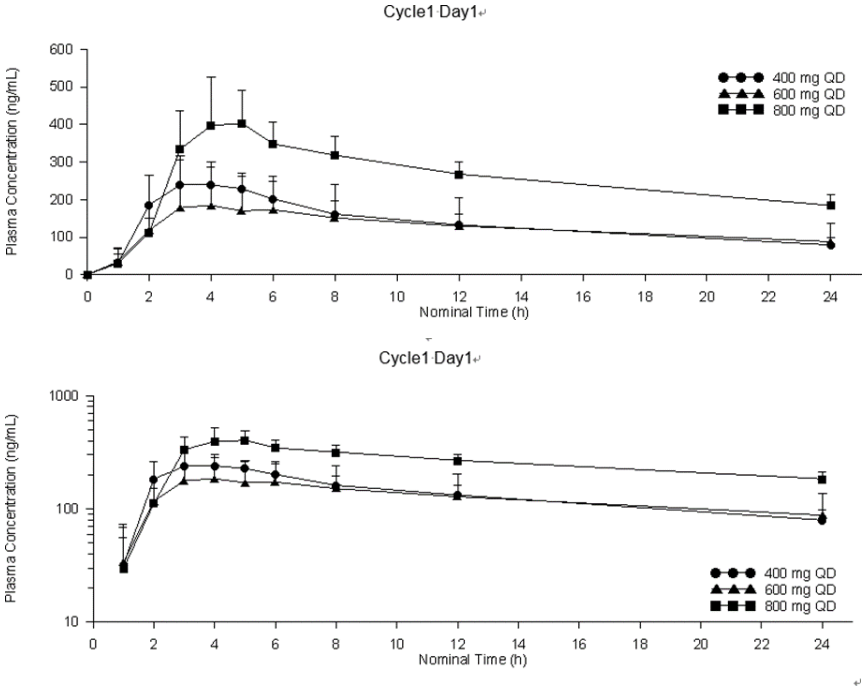
Abbreviation: N, number of subjects; QD, quaque die/once daily
For each subject, Maximum Percent Tumor Reduction is represented by a vertical bar.
*: Crizotinib-pretreated subject.
Subjects with at least one measurable target lesion were included in the plot.
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 CSR Body Figure 8.1

2.7.6.7.2.3 薬物動態の結果

2.7.6.7.2.3.1 DS-6051a の血漿中濃度

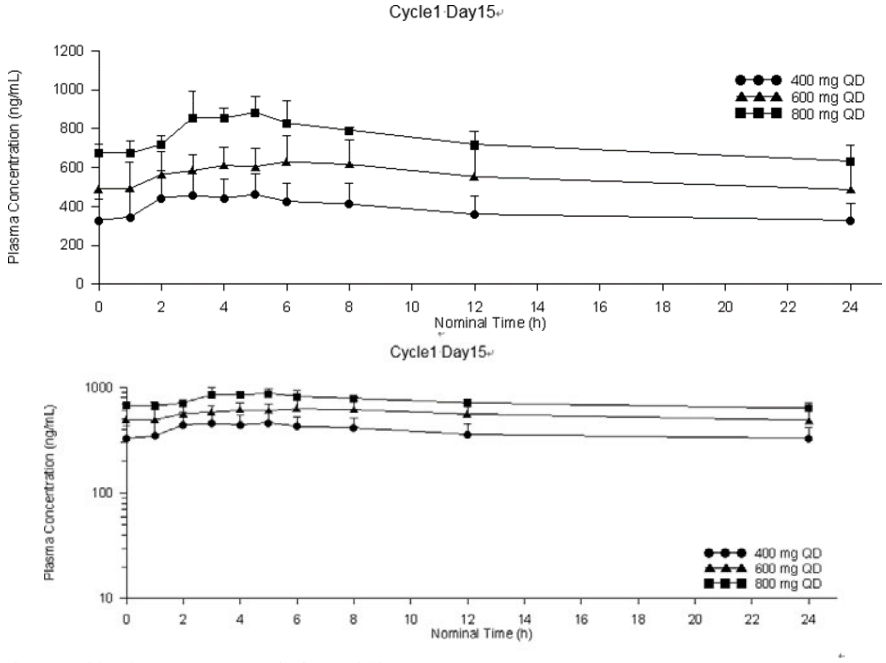
サイクル 1 Day 1 の DS-6051a の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6-5 に、サイクル 1 Day 15 の DS-6051a の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6-6 に示した。

図 2.7.6-5 サイクル 1 Day 1 の DS-6051a の血漿中濃度の平均値（標準偏差）の推移（上：線形スケール、下：片対数スケール）／PK 解析対象集団



Abbreviation: PK, pharmacokinetics; QD, quaque die/once daily
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Figure 9.1

図 2.7.6-6 サイクル 1 Day 15 の DS-6051a の血漿中濃度の平均値（標準偏差）の推移（上：線形スケール、下：片対数スケール）／PK 解析対象集団



Abbreviation: PK, pharmacokinetics; QD, quaque die/once daily
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Figure 9.2

2.7.6.7.2.3.2 DS-6051a の薬物動態パラメータ

サイクル 1 Day 1 及び Day 15 の PK パラメータを表 2.7.6-26 に示した。

- サイクル 1 Day 1

本剤を単回投与したときの T_{max} の中央値は 2.89～4.87 時間であった。

C_{max} と AUC_{tau} の平均値は、400 mg QD と 600 mg QD で同程度であった。600 mg QD では、他の用量と比較して個体間変動が大きかった。600 mg QD と 800 mg QD では、C_{max} と AUC_{tau} は用量に比例して増加した。

- サイクル 1 Day 15

T_{max} の中央値は 3.48～5.93 時間であった。C_{max} 及び AUC_{tau} の平均値は本剤の用量に比例して増加した。CL_{ss}/F は用量レベル間で一定であり、DS-6051a の PK は用量比例的であった。400～800 mg QD の用量範囲で、R_{obs} の平均値は 2.85～6.21 であり、反復投与により DS-6051a が累積することが示された。k_{el}、$t_{1/2}$ 及び V_z/F は、ほとんどの被験者で消失相のデータが十分ではなく、R_{sq}（調整後）は 0.90 以下であったため、適切に推定できなかった。各用量レベルで、サイクル 1 Day 15 の投与前及び投与後 24 時間の DS-6051a の血漿中濃度の平均値は、サイクル 2 Day 1 の投与前と同程度であった。これらの結果から、反復投与によりサイクル 1 Day 15 までに定常状態に達したことが示唆された。

表 2.7.6-26 PK パラメータ／PK 解析対象集団

Dose / Level	Cycle 1 Day 1			Cycle 1 Day 15						
Summary	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	C_{trough} (ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	R_{obs}[a]
400 mg QD / Level 1										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	274	3190	3.52	481	9000	3.65	327	375	47.3	2.85
SD	63.1	600	1.04	113	2310	1.19	111	96.1	13.8	0.606
CV%	23.0	18.8	29.5	23.5	25.6	32.5	34.0	25.6	29.2	21.3
Geometric Mean	268	3140	3.39	469	8740	3.48	309	364	45.8	2.79
CV%	24.4	21.2	31.2	24.6	27.9	36.0	40.0	27.9	27.9	24.6
Geometric Mean										
Median	268	3300	3.48	481	9070	3.48	339	378	44.1	3.02
Minimum	183	2130	2.15	323	5590	2.02	165	233	33.0	1.77
Maximum	356	3820	5.05	647	12,100	5.00	451	505	71.6	3.51
600 mg QD / Additional level										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	234	2900	3.61	668	13,100	5.96	491	547	47.7	6.21
SD	114	1390	2.28	105	2870	1.82	162	120	10.5	4.93
CV%	48.6	47.9	63.3	15.7	21.9	30.5	33.1	21.9	22.0	79.4
Geometric Mean	205	2540	3.16	661	12,900	5.72	469	535	46.7	5.06
CV%	69.5	67.0	57.2	16.1	22.5	32.7	33.4	22.5	22.5	74.5
Geometric Mean										
Median	241	3260	2.89	671	13,000	5.93	467	543	47.5	4.38
Minimum	67.7	1000	1.93	529	10,100	3.88	310	419	37.2	2.53
Maximum	374	4240	8.00	802	16,100	8.00	753	671	59.7	15.7
800 mg QD / Level 2										
n	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
Mean	434	5870	5.66	889	17,400	4.07	676	725	46.2	3.07
SD	88.8	381	2.19	91.2	1650	1.60	47.4	68.7	4.38	0.453
CV%	20.5	6.5	38.8	10.3	9.5	39.4	7.0	9.5	9.5	14.8
Geometric Mean	427	5860	5.39	886	17,400	3.91	675	723	46.1	3.06
CV%	22.2	6.5	38.3	10.3	9.5	42.2	7.0	9.5	9.5	14.9
Geometric Mean										
Median	473	5900	4.87	889	17,400	4.07	676	725	46.2	3.07
Minimum	332	5470	3.97	824	16,200	2.93	642	676	43.1	2.75
Maximum	496	6230	8.13	953	18,600	5.20	709	773	49.3	3.39

Abbreviations: AUC_{tau}, area under the concentration-time curve during dosing interval; C_{avg}, average concentration; C_{max}, maximum concentration; C_{trough}, trough concentration; CL_{ss}/F, apparent clearance at steady-state; CV, coefficient of variation; n, number of samples; QD, quaque die/once daily; R_{obs}, observed extent of accumulation; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach the maximum concentration
a: The observed cumulative coefficient, calculated as: AUC_{tau} (Day 15)/AUC_{tau} (Day 1)
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 9.1

2.7.6.7.2.4 バイオマーカーの結果

バイオマーカー解析対象集団は 2 名のみであった。バイオマーカーのサンプル数が少ないため、結論づけることはできなかった。

2.7.6.7.2.5 安全性の結果

2.7.6.7.2.5.1 曝露状況

本剤を投与した 15 名（400 mg QD：6 名、600 mg QD：6 名、800 mg QD：3 名）を安全性解析対象集団に含めた。

投与期間の中央値は、400 mg QD の 6 名で 492.0 日（範囲：40～1139 日）、600 mg QD の 6 名で 773.0 日（範囲：77～954 日）、800 mg QD の 3 名で 1010.0 日（範囲：17～1110 日）であった。全

体での投与期間の中央値は 653.0 日（範囲：17～1139 日）であった。

服薬率の中央値の範囲は 98.86～100.00%であった。

1 名（6.7%）が有害事象により減量し、10 名（66.7%）が有害事象により休薬した。

2.7.6.7.2.5.2　有害事象の発現状況

2.7.6.7.2.5.2.1　有害事象

SOC 及び PT 別の TEAE を表 2.7.6-27 に示した。

TEAE は 15 名（100.0%）に認められた。6 名以上に発現した TEAE は、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（各 13 名［86.7%］）、悪心（9 名［60.0%］）、下痢（8 名［53.3%］）、上咽頭炎及び血中クレアチニン増加（各 6 名［40.0%］）であった。

Grade 3 以上の TEAE は 13 名（86.7%）に認められた（Grade 3：10 名［66.7%］、Grade 4：2 名［13.3%］、Grade 5：1 名［6.7%］）。Grade 4 の TEAE は好中球数減少（600 mg QD の 1 名）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（600 mg QD の 1 名）、Grade 5 の TEAE は間質性肺疾患（400 mg QD の 1 名）であった。

表 2.7.6-27 SOC 及び PT 別の TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg QD N=6 n (%)	600 mg QD N=6 n (%)	800 mg QD N=3 n (%)	Total N=15 n (%)
Subjects with TEAEs		6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	15 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (100.0)	8 (53.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	6 (40.0)
Lung infection	肺感染	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Bursitis infective	感染性滑液包炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Mumps	ムンプス	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Metastases to meninges	髄膜転移	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
Anaemia	貧血	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (33.3)	7 (46.7)
Decreased appetite	食欲減退	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (20.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Delirium	譫妄	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg QD N=6 n (%)	600 mg QD N=6 n (%)	800 mg QD N=3 n (%)	Total N=15 n (%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	7 (46.7)
Dysgeusia	味覚異常	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Dysaesthesia	異常感覚	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Visual perseveration	視覚保続	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Eye disorders	眼障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Retinal detachment	網膜剥離	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Conduction disorder	伝導障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Vascular disorders	血管障害	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (26.7)
Hypertension	高血圧	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (26.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	4 (66.7)	1 (33.3)	8 (53.3)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (20.0)
Dysphonia	発声障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Haemoptysis	喀血	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Hyperventilation	過換気	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Pleural effusion	胸水	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Pneumothorax	気胸	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Sputum increased	喀痰増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (100.0)	6 (100.0)	2 (66.7)	14 (93.3)
Nausea	悪心	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (66.7)	9 (60.0)
Diarrhoea	下痢	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	8 (53.3)
Constipation	便秘	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	5 (33.3)
Vomiting	嘔吐	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (26.7)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Cheilitis	口唇炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Dental caries	齲歯	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Enterocolitis	腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Stomatitis	口内炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (100.0)	10 (66.7)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	4 (26.7)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (20.0)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Dermatitis	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Petechiae	点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Rash	発疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Urticaria	蕁麻疹	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg QD N=6 n (%)	600 mg QD N=6 n (%)	800 mg QD N=3 n (%)	Total N=15 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	7 (46.7)
Arthralgia	関節痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Myalgia	筋肉痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Osteonecrosis	骨壊死	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (66.7)	8 (53.3)
Malaise	倦怠感	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (26.7)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (26.7)
Chest pain	胸痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Fatigue	疲労	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Oedema	浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Investigations	臨床検査	5 (83.3)	6 (100.0)	3 (100.0)	14 (93.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (100.0)	13 (86.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (100.0)	13 (86.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	6 (40.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood urea increased	血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Weight decreased	体重減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Fracture	骨折	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Cataract operation	白内障手術	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

Abbreviations: n, number of samples; N, number of subjects; PT, preferred term; QD, quaque die/once daily; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurs after the first administration, or that worsen relative to the pre-treatment state.
SOCs and PTs were coded using MedDRA Version 21.1.
Percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 10.3

2.7.6.7.2.5.2.2　治療関連有害事象（TRAE）

SOC 及び PT 別の TRAE を表 2.7.6-28 に示した。

TRAE は 15 名（100.0%）に認められた。6 名以上に発現した TRAE は、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（各 13 名［86.7%］）、下痢（8 名［53.3%］）及び悪心（7 名［46.7%］）であった。

Grade 3 以上の TRAE は 9 名（60.0%）に認められた（Grade 3：7 名［46.7%］、Grade 4：1 名［6.7%］、Grade 5：1 名［6.7%］）。Grade 4 の TRAE は好中球数減少（600 mg QD の 1 名）、Grade 5 の TRAE は間質性肺疾患（400 mg QD の 1 名）であった。

表 2.7.6-28 SOC 及び PT 別の TRAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg QD N=6 n (%)	600 mg QD N=6 n (%)	800 mg QD N=3 n (%)	Total N=15 n (%)
Subjects with drug-related TEAEs		6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	15 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Anaemia	貧血	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (33.3)	6 (40.0)
Decreased appetite	食欲減退	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (20.0)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (66.7)	6 (40.0)
Dysgeusia	味覚異常	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Dysaesthesia	異常感覚	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Visual perseveration	視覚保続	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Eye disorders	眼障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Retinal detachment	網膜剥離	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Conduction disorder	伝導障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (83.3)	5 (83.3)	2 (66.7)	12 (80.0)
Diarrhoea	下痢	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	8 (53.3)
Nausea	悪心	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (66.7)	7 (46.7)
Constipation	便秘	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	5 (33.3)
Vomiting	嘔吐	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (20.0)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Stomatitis	口内炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg QD N=6 n (%)	600 mg QD N=6 n (%)	800 mg QD N=3 n (%)	Total N=15 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (100.0)	8 (53.3)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	4 (26.7)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Dermatitis	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Rash	発疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (26.7)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (33.3)	5 (33.3)
Malaise	倦怠感	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (26.7)
Fatigue	疲労	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Investigations	臨床検査	5 (83.3)	6 (100.0)	3 (100.0)	14 (93.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (100.0)	13 (86.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (100.0)	13 (86.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	5 (33.3)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood urea increased	血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Weight decreased	体重減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

Abbreviations: n, number of samples; N, number of subjects; PT, preferred term; QD, quaque die/once daily; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event; TRAE, treatment-related adverse event
Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurs after the first administration, or that worsen relative to the pre-treatment state.
SOCs and PTs were coded using MedDRA Version 21.1.
Percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 10.4

2.7.6.7.2.5.2.3 死亡

死亡に至った有害事象として、400 mg QD の 1 名（6.7%）に間質性肺疾患が発現した。本事象は治験責任医師により TRAE と判定された。死亡に至った有害事象の詳細を 2.7.6.7.4.1 項に示した。

2.7.6.7.2.5.2.4 その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE の一覧を表 2.7.6-29 に示した。

重篤な TEAE は 15 名中 5 名（33.3%）に発現した。重篤な TEAE の内訳は、網膜剥離、髄膜転移、譫妄、誤嚥性肺炎、気胸、間質性肺疾患、骨壊死及び胸水（各 1 名）であった。重篤な TEAE のうち、網膜剥離（Grade 3）及び間質性肺疾患（Grade 5）は TRAE と判定された。重篤な TRAE の詳細を 2.7.6.7.4.1 項に示した。

表 2.7.6-29 重篤な TEAE／安全性解析対象集団

Dose / Level Subject ID	VT: Verbatim Term PT: Preferred Term （日本語 PT）	CTCAE Grade	DLT/ SAE	Relationship to DS-6051b	Action Taken	Other Action	Outcome
DS-6051b 400 mg QD / Level 1 [redacted]	VT: RETINAL DETACHMENT PT: Retinal detachment （網膜剥離）	3	No / Yes	RELATED	Drug Interrupted	Medication required, Hospitalization, Other	Recovered /Resolved
DS-6051b 400 mg QD / Level 1 [redacted]	VT: CANCEROUS MENINGITIS PT: Metastases to meninges （髄膜転移）	3	No / Yes	UNRELATED	Dose not changed	Medication required, Hospitalization	Not recovered/ Not resolved
	VT: DELIRIUM PT: Delirium（譫妄）	3	No / Yes	UNRELATED	Dose not changed	Hospitalization	Not recovered/ Not resolved
	VT: ASPIRATION PNEUMONITIS PT: Pneumonia aspiration （誤嚥性肺炎）	3	No / Yes	UNRELATED	Drug Interrupted	Medication required, Hospitalization	Recovering /Resolving
	VT: PNEUMOTHORAX PT: Pneumothorax （気胸）	2	No / Yes	UNRELATED	Drug Interrupted	Hospitalization, Other	Recovered /Resolved
DS-6051b 400 mg QD / Level 1 [redacted]	VT: DRUG INDUCED INTERSTITIAL PNEUMONIA PT: Interstitial lung disease （間質性肺疾患）	5	No / Yes	RELATED	Drug Withdrawn	Medication required, Hospitalization, Other	Fatal
DS-6051b 600 mg QD / Additional Level [redacted]	VT: STEROIDINDUCED OSTEONECROSIS PT: Osteonecrosis （骨壊死）	3	No / Yes	UNRELATED	Dose not changed	Medication required, Hospitalization, Other	Recovering / Resolving
DS-6051b 600 mg QD / Additional Level [redacted]	VT: PLEURAL EFFUSION INCREASED PT: Pleural effusion （胸水）	3	No / Yes	UNRELATED	Dose not changed	Hospitalization, Other	Recovering / Resolving

Abbreviations: CTCAE, common terminology criteria for adverse events; DLT, dose limiting toxicity; PT, preferred term; QD, quaque die/once daily; SAE, serious adverse event; VT, verbatim term
Note: PTs were coded using MedDRA Version 21.1.
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 10.6

2.7.6.7.2.5.2.5 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE は 2 名（400 mg QD の 1 名、800 mg QD の 1 名）に計 3 件発現した。投与中止に至った TEAE は、間質性肺疾患（Grade 5）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

（Grade 3）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）であった。いずれも TRAE と判定された。

2.7.6.7.2.5.2.6 用量制限毒性及び最大耐量

800 mg QD で 2 件の DLT（いずれも Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が認められた。400 mg QD 及び 600 mg QD では DLT は認められなかった。

MTD 及び第 II 相臨床試験の推奨用量は 600 mg QD に決定した。

2.7.6.7.2.5.3 血漿中濃度－QT 解析

QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）と DS-6051a の血漿中濃度の解析を表 2.7.6-30 に、各血漿中濃度での ΔQTcF の散布図を図 2.7.6-7 に示した。

600 mg QD（MTD）では、サイクル 1 Day 15 の ΔQTcF（推定値）は 20.51 msec であった。DS-6051a の血漿中濃度の傾きは 0.03523（95%CI: 0.02275, 0.04770、P=0.0002）であった。DS-6051a の血漿中濃度の上昇に伴い、QTc は延長する可能性が示された。

表 2.7.6-30 ΔQTcF と DS-6051a の血漿中濃度の解析／PK 解析対象集団

Parameters	Estimate	SE	95% CI Lower	95% CI Upper	t value	p value
Regression coefficient for fixed effects (LS means):						
Intercept	-2.775	2.8529	-8.936	3.385	-0.97	0.3483
DS-6051a Concentration (Slope)	0.03523	0.0054415	0.02275	0.04770	6.47	0.0002
Parameters	Estimate	SE	95% CI Lower	95% CI Upper		
Concentrations of DS-6051a for prediction of QTcF prolongation (msec)						
Geometric mean of C_{max} at 400 mg on Cycle 1 Day 15 (469.1 ng/mL)	13.75	2.188	9.80	17.70		
Geometric mean of C_{max} at 600 mg on Cycle 1 Day 15 (661.0 ng/mL)	20.51	2.678	15.45	25.57		
Geometric mean of C_{max} at 800 mg on Cycle 1 Day 15 (886.2 ng/mL)	28.44	3.571	21.48	35.41		

Abbreviations: CI, confidence interval; C_{max}, maximum concentration; LS Means, least square means; QTcF, QT interval corrected by Fridericia's formula; SE, standard error

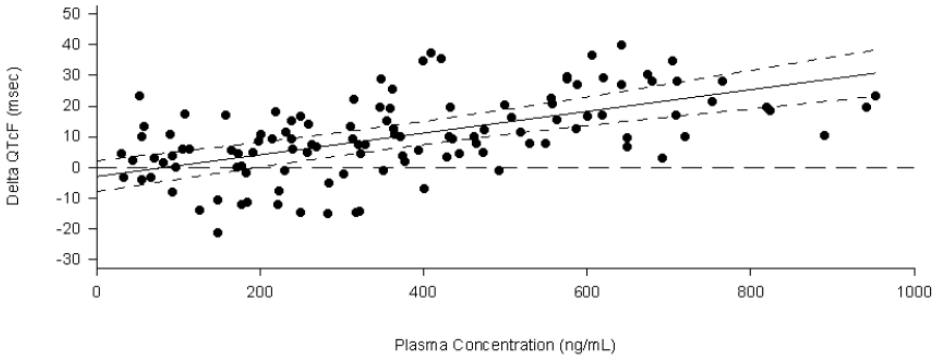
Note: The QTcF changes from baseline were analyzed using a linear mixed-effects model with intercept term and DS-6051a concentration (continuous values) as fixed effects and intercept and DS-6051a concentration (continuous values) as random effects.

A bivariate normal distribution with zero mean and an unstructured covariance matrix are assumed for random variables and the measurement error is assumed to have a normal distribution with zero mean.

The model is analyzed on a likelihood basis with the adjustment of degree of freedom proposed by Kenward and Roger.

引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 10.10

図 2.7.6-7 ΔQTcF と DS-6051a の血漿中濃度の散布図／PK 解析対象集団



Abbreviation: CI, confidence interval; QTcF, QT interval corrected by Fridericia's formula
Solid line: Regression line of QTcF changes from baseline using a linear mixed-effects model with intercept term and DS-6051a concentration (continuous values) as fixed effects and intercept and DS-6051a concentration (continuous values) as random effects. Dashed line (exclude y=0): 90% CI of regression line.
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Figure 10.1

2.7.6.7.2.5.4 臨床検査、バイタルサイン、心電図検査及び眼科検査

臨床検査項目（血液学的検査項目、ALT 及び AST を除く血液生化学検査項目）、バイタルサイン及び心電図パラメータについて、臨床的に重要なベースラインからの変動又は一定の傾向は認められなかった。

眼科検査では、400 mg QD の 1 名で網膜剝離が認められたが、他の臨床的に意義のある異常は認められなかった。

2.7.6.7.2.6 結論

本試験は、*ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子を有する日本人の固形腫瘍被験者を対象に、本剤の安全性及び忍容性を評価することを目的として実施した。

有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。800 mg QD で 2 件の DLT（いずれも Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が認められたが、400 mg QD 及び 600 mg QD では DLT は認められなかった。MTD 及び第 II 相臨床試験の推奨用量は 600 mg QD に決定した。

本剤の用量は 600 mg QD まで忍容されたが、網膜剝離、QTc 延長及び間質性肺疾患については、件数は少ないが重症度が高度の事象又は曝露量との関連性が認められたことから、慎重に観察する必要がある。

本剤を QD で投与したときの定常状態では、C_{max} 及び AUC_{tau} を含む DS-6051a の血漿中曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した。400～800 mg QD の用量範囲で、サイクル 1 Day 15 の AUC_{tau} は Day 1 の 2.85～6.21 倍高く、DS-6051a の反復投与による累積が示された。

ROS1 融合遺伝子を有する NSCLC 被験者で、ベースライン時に標的病変を有する被験者 12 名では、ORR は 58.3%（95%CI: 32.0, 80.7）、DCR は 100.0%（95%CI: 75.8, 100.0）であった。DOR の中央値は未達であった。

本試験の安全性の結果は、日本人の固形腫瘍被験者における本剤 600 mg QD までの忍容性を支持するものであった。また、有効性の結果から、本剤は *ROS1* 融合遺伝子を有する NSCLC 患者に対して治療選択肢となる可能性が示唆されたが、さらなる検討が必要である。

2.7.6.7.3 試験成績（2021 年 12 月 28 日データカットオフ）

2.7.6.7.3.1 対象被験者

2.7.6.7.3.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-31 に示した。

本試験には 15 名を登録し、コホート 1（400 mg QD）に 6 名、コホート 2（600 mg QD）に 6 名、コホート 3（800 mg QD）に 3 名を組み入れた。全被験者が試験を中止した。

表 2.7.6-31 被験者の内訳

	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Participants Enrolled	6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	15 (100.0)
Participant Discontinued Study Treatment	6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	15 (100.0)
Withdrawal by Participant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (26.7)
Progressive Disease	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (33.3)	7 (46.7)
Clinical Progression	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
Protocol-Specified Withdrawal Criterion Met	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N, number of subjects; QD, quaque die/once daily
Notes: Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
引用元：5.3.5.2.2-2 DS6051-A-J102 試験 Table 1

2.7.6.7.3.1.2 解析対象集団

本試験に登録し、本剤を投与した全被験者 15 名を有効性解析対象集団に含めた。

2.7.6.7.3.2 有効性の結果

2.7.6.7.3.2.1 最良総合効果

最良総合効果を表 2.7.6-32 に示した。

有効性解析対象集団 15 名のうち、最良総合効果が CR の被験者は 2 名（13.3%）、PR の被験者は 6 名（40.0%）、SD の被験者は 5 名（33.3%）であった。

表 2.7.6-32 最良総合効果／有効性解析対象集団

	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Best Overall Response (n, %)				
Complete Response (CR)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Partial Response (PR)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (66.7)	6 (40.0)
Non-CR/Non-PD	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Stable Disease (SD)	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	5 (33.3)
Progressive Disease (PD)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not evaluable (NE)[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CR, complete response; n, number of samples; N, number of subjects; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; QD, quaque die/once daily; SD, stable disease
Notes: Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: Best overall response is classified as not evaluable (NE) if there is no postbaseline tumor assessment or the overall response is not evaluable for all postbaseline tumor assessments.

引用元：5.3.5.2.2-2 DS6051-A-J102 試験 Table 2

2.7.6.7.3.2.2 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合

ORR 及び DCR を表 2.7.6-33 に示した。

有効性解析対象集団 15 名のうち、ORR は 53.3%（95%CI: 30.1, 75.2）、DCR は 86.7%（95%CI: 62.1, 96.3）であった。

表 2.7.6-33 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合／有効性解析対象集団

	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Objective Response (CR+PR) (n, %)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (100.0)	8 (53.3)
95% CI for ORR[a]	(9.7, 70.0)	(18.8, 81.2)	(43.9, 100.0)	(30.1, 75.2)
Disease Control (CR+PR+SD) (n, %)	5 (83.3)	5 (83.3)	3 (100.0)	13 (86.7)
95% CI for DCR[a]	(43.6, 97.0)	(43.6, 97.0)	(43.9, 100.0)	(62.1, 96.3)

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; n, number of samples; N, number of subjects; PR, partial response; QD, quaque die/once daily; SD, stable disease
Note: Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a: Based on Wilson's score method for single proportion
引用元：5.3.5.2.2-2 DS6051-A-J102 試験 Table 3

2.7.6.7.3.2.3 無増悪生存期間及び奏効期間

PFS を表 2.7.6-34 に、DOR を表 2.7.6-35 に示した。

クリゾチニブ既治療例 4 名及び ROS1 TKI 未治療例 11 名を含む有効性解析対象集団で、PFS の中央値は 23.5 か月（95%CI: 3.5, 推定不可）であった。

CR 又は PR が認められた被験者では、DOR の中央値は 53.8 か月（95%CI: 12.5, 推定不可）であった。

表 2.7.6-34 無増悪生存期間／有効性解析対象集団

	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Participants With PFS Events (n, %)~ Earliest Contributing Event				
Progressive Disease[a]	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (33.3)	9 (60.0)
Death	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Participants Censored (n, %)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (66.7)	5 (33.3)
Progression-Free Survival (Months)[b]				
Median	16.2	40.1	-	23.5
95% CI for Median	(2.1, -)	(2.6, -)	(33.2, -)	(3.5, -)
Min, Max	2.1, 70.3+	2.6, 63.4+	1.4, 69.0+	1.4, 70.3+

Abbreviations: CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; n, number of samples; N, number of subjects; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival;QD, quaque die/once daily; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors
a: Progressive disease per RECIST 1.1 or clinical progression
b: Median is from Kaplan-Meier estimate. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method based on the loglog transformation. Minimum and maximum include the censored observations where using "+" after value indicates censoring.
引用元：5.3.5.2.2-2 DS6051-A-J102 試験 Table 4

表 2.7.6-35 奏効期間／有効性解析対象集団

	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Duration of Response by Investigator (Months)				
Participants With Objective Response (CR or PR)	N'=2	N'=3	N'=3	N'=8
n (%) of Participants With PD	1 (50.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (50.0)
n (%) of Participants Censored	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	4 (50.0)
Median[a]	-	53.8	-	53.8
95% CI for Median	(20.7, -)	(12.5, -)	(27.6, -)	(12.5, -)
Min, Max	20.7+, 68.9+	12.5+, 62.1+	0.0+, 67.6+	0.0+, 68.9+

Abbreviations: -, not estimable; CI, confidence interval; CR, complete response; Max, maximum; Min, minimum; n, number of samples; N, number of subjects; PD, progressive disease; PR, partial response;QD, quaque die/once daily,
Note: Percentage is calculated using N' as the denominator.
a: Median is from Kaplan-Meier estimate. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method based on the loglog transformation. Minimum and maximum include the censored observations where using "+" after value indicates censoring.
引用元：5.3.5.2.2-2 DS6051-A-J102 試験 Table 5

2.7.6.7.3.3 安全性の結果

2.7.6.7.3.3.1 曝露状況

本剤を投与した 15 名を安全性解析対象集団に含めた。

投与期間の中央値は、93.29 週（範囲：2.4～306 週）であった。

1 名（6.7%）が有害事象により減量し、10 名（66.7%）が有害事象により休薬した。

2.7.6.7.3.3.2 有害事象の発現状況

2.7.6.7.3.3.2.1 有害事象

SOC 及び PT 別の TEAE を表 2.7.6-36 に示した。

TEAE は 15 名（100.0%）に認められた。6 名以上に発現した TEAE は、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（各 13 名［86.7%］）、悪心（9 名［60.0%］）、下痢（8 名［53.3%］）、血中クレアチニン増加（7 名［46.7%］）及び上咽頭炎（6 名［40.0%］）であった。

表 2.7.6-36 SOC 及び PT 別の TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Subjects with TEAEs		6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	15 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	4 (66.7)	0 (0.0)	4 (26.7)
Anaemia	貧血	0 (0.0)	4 (66.7)	0 (0.0)	4 (26.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Conduction disorder	伝導障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Eye disorders	眼障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Corneal opacity	角膜混濁	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Retinal detachment	網膜剥離	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (100.0)	6 (100.0)	2 (66.7)	14 (93.3)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Cheilitis	口唇炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Constipation	便秘	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	5 (33.3)
Dental caries	齲歯	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Diarrhoea	下痢	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	8 (53.3)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Enterocolitis	腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Nausea	悪心	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (66.7)	9 (60.0)
Stomatitis	口内炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Vomiting	嘔吐	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	5 (33.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (66.7)	8 (53.3)
Chest pain	胸痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Fatigue	疲労	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Malaise	倦怠感	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (26.7)
Oedema	浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (26.7)
Immune system disorders	免疫系障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (100.0)	8 (53.3)
Bursitis infective	感染性滑液包炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Lung infection	肺感染	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Mumps	ムンプス	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	6 (40.0)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Fracture	骨折	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Wound complication	創合併症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Investigations	臨床検査	5 (83.3)	6 (100.0)	3 (100.0)	14 (93.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (100.0)	13 (86.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (100.0)	13 (86.7)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	7 (46.7)
Blood urea increased	血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Weight decreased	体重減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (33.3)	5 (83.3)	1 (33.3)	8 (53.3)
Decreased appetite	食欲減退	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (20.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	7 (46.7)
Arthralgia	関節痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Myalgia	筋肉痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Osteonecrosis	骨壊死	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Metastases to meninges	髄膜転移	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	7 (46.7)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Dysaesthesia	異常感覚	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Dysgeusia	味覚異常	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Memory impairment	記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Visual perseveration	視覚保続	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Delirium	譫妄	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (66.7)	9 (60.0)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (26.7)
Dysphonia	発声障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Haemoptysis	喀血	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Hyperventilation	過換気	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Pleural effusion	胸水	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Pneumothorax	気胸	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Sputum increased	喀痰増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (100.0)	11 (73.3)
Dermatitis	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	4 (26.7)
Petechiae	点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (20.0)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (20.0)
Rash	発疹	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	3 (20.0)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Urticaria	蕁麻疹	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Cataract operation	白内障手術	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Vascular disorders	血管障害	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (33.3)	5 (33.3)
Hypertension	高血圧	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (26.7)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

Abbreviations: N, number of subjects; PT, preferred term; QD, quaque die/once daily; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that emerges during the treatment period, having been absent at pre-treatment; or reemerges during treatment, having been present at baseline but stopped prior to treatment; or worsens in severity after starting treatment relative to the pre-treatment state, when the adverse event is continuous.
Subject may experience more than one event per system organ class and preferred term.
引用元：5.3.5.2.2-17 DS6051-A-J102 試験 Table 14.3.1.2

2.7.6.7.3.3.2.2 治療関連有害事象（TRAE）

SOC 及び PT 別の TRAE を表 2.7.6-37 に示した。

今回のデータカットオフで発現割合が増加した TRAE は、そう痒症であった。SOC では胃腸障害、皮膚および皮下組織障害、血管障害の発現割合が増加した。

表 2.7.6-37 SOC 及び PT 別の TRAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Subjects with drug-related TEAEs		6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	15 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Anaemia	貧血	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Conduction disorder	伝導障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Eye disorders	眼障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Corneal opacity	角膜混濁	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Retinal detachment	網膜剥離	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (83.3)	6 (100.0)	2 (66.7)	13 (86.7)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Constipation	便秘	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	5 (33.3)
Diarrhoea	下痢	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	8 (53.3)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Enterocolitis	腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Nausea	悪心	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (66.7)	7 (46.7)
Stomatitis	口内炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Vomiting	嘔吐	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (20.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (33.3)	5 (33.3)
Fatigue	疲労	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Malaise	倦怠感	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (26.7)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Investigations	臨床検査	5 (83.3)	6 (100.0)	3 (100.0)	14 (93.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (100.0)	13 (86.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (100.0)	13 (86.7)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	5 (33.3)
Blood urea increased	血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Weight decreased	体重減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Cohort 1 400 mg QD N=6	Cohort 2 600 mg QD N=6	Cohort 3 800 mg QD N=3	Total N=15
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (33.3)	6 (40.0)
Decreased appetite	食欲減退	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (20.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (26.7)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (66.7)	6 (40.0)
Dysaesthesia	異常感覚	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Dysgeusia	味覚異常	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (20.0)
Memory impairment	記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Visual perseveration	視覚保続	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (20.0)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (100.0)	9 (60.0)
Dermatitis	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	4 (26.7)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (20.0)
Rash	発疹	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (6.7)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

Abbreviations: N, number of subjects; PT, preferred term; QD, quaque die/once daily; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event; TRAE, treatment-related adverse event
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that emerges during the treatment period, having been absent at pre-treatment; or reemerges during treatment, having been present at baseline but stopped prior to treatment; or worsens in severity after starting treatment relative to the pre-treatment state, when the adverse event is continuous.
Subject may experience more than one event per system organ class and preferred term.
引用元：5.3.5.2.2-17 DS6051-A-J102 試験 Table 14.3.1.3

2.7.6.7.3.3.2.3 死亡

新たな死亡はなかった。

2.7.6.7.3.3.2.4 その他の重篤な有害事象

追加で 2 件の重篤な TEAE（嘔吐及び発熱各 1 名）が発現した。いずれも本剤と関連なしと判定された。

2.7.6.7.3.3.2.5 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE は、前回のデータカットオフから変更はなかった。

2.7.6.7.3.4 結論

本試験は、*ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子を有する日本人の固形腫瘍被験者を対象に、本剤の安全性及び忍容性を評価することを目的として実施した。15 名を本試験に登録し、全被験者が *ROS1* 融合遺伝子を有する NSCLC 被験者であった。

2019 年 3 月 29 日のデータカットオフ以降、追加で 2.9 年間追跡した結果、*ROS1* 融合遺伝子を有する日本人 NSCLC 被験者で、本剤 600 mg の用量の忍容性は良好であった。また、有効性の結果から、本剤は *ROS1* 融合遺伝子を有する NSCLC 患者に対して治療選択肢となる可能性が示唆されたが、さらなる検討が必要である。

2.7.6.7.4 付録

2.7.6.7.4.1 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

重篤な TRAE（死亡例含む）の詳細を以下に示した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	網膜剥離／網膜剥離
CTCAE Grade	3
本剤の処置	休薬
転帰	回復／消失

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -3625 に肺、脳、胸膜、副腎、リンパ節、骨、肺のリンパ管に遠隔転移病変を伴う NSCLC（ステージ IV）と診断された。

前治療歴は、免疫療法、カルボプラチン＋パクリタキセル、ドセタキセル、エルロチニブ、その他の免疫増強薬（ペプチドワクチン）、ペメトレキセド及びクリゾチニブ、放射線治療（脳）であった。

合併症は、脱毛症、貧血、椎間板突出、低アルブミン血症、不眠症、末梢性ニューロパチーであった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、ロキソプロフェンナトリウム、プレガバリン、ゾレドロン酸及びゾルピデム酒石酸塩であった。

その他の有害事象は、便秘、下痢、食欲減退、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

Day 1 に本剤 400 mg QD の投与を開始した。

Day 42、霧視を訴え、眼科を受診した。重篤な右側網膜剥離（Grade 3）と診断された。

Day 49、入院した。網膜剥離のため、本剤を休薬した。網膜剥離は裂孔原性であり、薬剤誘発性ではないと眼科医により報告された。

Day 50、右側裂孔原性網膜剥離（Grade 3）に対する手術を実施した。網膜剥離に対しモキシフロキサシン塩酸塩及びベタメタゾンを投与し、合併症（詳細不明）のため、メコバラミンを投与した。

Day 56、網膜剥離の症状は改善し、退院した。右側網膜剥離の症状は改善していた。本剤の投与を再開した。

Day 105、重篤な網膜剥離は消失したと考えられた。

Day 427、総合効果判定で PD であった。疾患進行のため、本剤を中止した。

治験責任医師は、本事象は本剤と関連ありと判定した。網膜剥離（最初は Grade 2）は本剤投与開始後認められ、当該事象（Grade 3）により手術を要した。手術により消失したものの、本剤との関連性は考えられると判定した。被験者は当該事象発現後も後遺症や再発することなく、本剤を継続し、再投与後の再発はなしと考えられた。

治験依頼者は、時間的関連を考慮すると、網膜剥離は本剤と関連ありと判定した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	間質性肺疾患／薬剤性間質性肺炎
CTCAE Grade	5
本剤の処置	投与中止
転帰	死亡

被験者は 5[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -613 に胸水、腹水、癌性リンパ管症及び不特定のリンパ節の遠隔転移病変を伴う NSCLC（ステージ IV）と診断された。

前治療歴は、カルボプラチン＋ペメトレキセド＋ベバシズマブ及びアベルマブであった。

合併症は、便秘、咳嗽、深部静脈血栓症、呼吸困難、高血圧、悪心及び腫瘍疼痛、既往歴は肺塞栓症であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、ヘパリノイド、アゾセミド、フェブキソスタット、バクトラミン、アンブロキソール塩酸塩、アピキサバン、モルヒネ塩酸塩、L-カルボシステイン、ロキソプロフェンナトリウム、プロクロルペラジンマレイン酸塩、ラベプラゾールナトリウム、テルミサルタンであった。

その他の有害事象は、嘔吐、高尿酸血症、皮膚乾燥、喀血、低ナトリウム血症であった。

Day 1 に本剤 400 mg QD の投与を開始し、Day 40 に有害事象により投与を中止し、同日が本剤最終投与日となった。

Day 40、労作性呼吸困難の悪化により、来院した。検査で酸素飽和度の低下を認めた（SpO_2 値は未報告）。胸部 CT スキャンで右肺の癌性リンパ管症の周囲にすりガラス状陰影及び網状陰影を認めた。気管支肺胞洗浄検査では、細胞診で少数の異型細胞とリンパ球の増加を示した。感染の徴候は認められなかった。血液検査の結果、KL-6 の低値及びサーファクタントプロテイン D の高値を示した。重篤な間質性肺疾患（薬剤性間質性肺炎）により入院した。デキサメタゾンを 4 mg/日に増量し、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g/日静脈内投与を含むステロイドパルス療法を実施した。本剤を休薬し、その後、右肺の癌性リンパ管症周辺で報告された片側間質性肺疾患のため、Day 45 に本剤の投与を中止した。

Day 48、プレドニゾロン酢酸エステル静脈内投与を 60 mg/日から 40 mg/日に、経口投与を 30 mg/日から 15 mg/日に減量した。

Day 57、胸腔穿刺を実施した。

Day 68、労作性呼吸困難軽減のため胸水 1000 mL を吸引した。

Day 78、左胸水のドレナージのため胸腔チューブを挿入した。

Day 80、胸膜癒着術（低張性シスプラチン治療）を施行した。

Day 81、胸部スキャン（非特定）で肺癌の進行の徴候は認められなかった。胸部X線で右肺すり

ガラス状陰影のわずかな改善が認められた。

Day 82、胸腔チューブを抜去した。

Day 86、胸部 CT 画像で右肺すりガラス状陰影及び網状陰影の改善が認められた。

Day 88、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静脈内投与 1 g/日による 2 回目のステロイドパルス療法を開始し、プレドニゾロン経口投与を 60 mg/日から 40 mg/日に減量した。胸部 X 線検査で右肺すりガラス状陰影のわずかな改善が認められた。

日時不明、呼吸困難の悪化の症状はないが、労作時の SpO_2 の低下が認められた。胸部X線で右肺すりガラス状陰影のわずかな進行が認められた。

Day 106、高用量ステロイドパルス療法は効果が認められず、呼吸困難の悪化を認めた。CT スキャンでは、右肺のすりガラス状陰影及び網状陰影の悪化と、両肺の胸水の増加が認められた。肺癌の進行の可能性も考えられた。呼吸困難管理のためハロペリドールによる鎮静を行い、塩酸モルヒネを投与した。

Day 107、1 時に心拍数の減少を認めた。1 時 21 分、間質性肺疾患により死亡した。剖検は行わなかった。

治験責任医師は、本事象は本剤と関連ありと判定した。

治験依頼者は、本事象は本剤と関連ありと判定した。また、死亡は原疾患の進行による可能性があるが、本剤と死亡との関連性も否定できないと判定した。間質性肺疾患と抗 PD-L1 療法（アベルマブ）との関連性も否定できないと判定した。また、間質性肺炎は右肺の癌性リンパ管症の周囲で報告されたことから、疾患の進行も原因の一つと考えられた。

2.7.6.8 *ROS1* 融合遺伝子陽性肺癌を対象としたタレトレクチニブの国際共同第 II 相試験（AB-106-G208 試験、評価資料）

2.7.6.8.1 試験方法

本試験の概要を以下に示した。

試験名	*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行又は転移性非小細胞肺癌及びその他の固形腫瘍被験者を対象にタレトレクチニブの有効性及び安全性を評価する単群、非盲検、多施設共同、第 II 相試験
試験の相	第 II 相
試験の目的	有効性 主要目的（コホート 1 及び 2）： • *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象に、タレトレクチニブ（以下、本剤）の有効性を cORR により評価する 副次目的（コホート 1 及び 2）： • DOR により有効性を評価する • PFS により有効性を評価する • TTF により有効性を評価する • TTR により有効性を評価する

	• 治験担当医師判定（以下、医師判定）によるエンドポイント（ORR、DOR 及び PFS）により有効性を評価する • 頭蓋内病変における有効性を評価する • OS により有効性を評価する 探索的目的： • RANO-BM 基準による頭蓋内有効性を評価する（コホート 1 及び 2） • *ROS1* の二次変異に対する有効性を評価する（コホート 2～5） 安全性（コホート 1～5） • 本剤の安全性及び忍容性を評価する PK（コホート 1～5） • タレトレクチニブの PK プロファイルを評価する
試験デザイン	本試験は、第 II 相、多施設国際共同、非盲検、単群の試験であり、以下に示す 6 つのコホートで構成された。 • コホート 1：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対し、全身化学療法未治療もしくは化学療法を過去に 1 ラインのみで治療されたが、ROS1 TKI では治療されていないこと。 • コホート 2：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。承認された ROS1 TKI 1 剤（クリゾチニブ又はエヌトレクチニブ）での前治療を受け、疾患進行が認められた。*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対し、化学療法を受けたことがないか又は全身化学療法 1 ラインで治療された。 • コホート 3：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。ROS1 阻害活性を有する TKI 2 剤以上での前治療を受け、疾患進行が認められた。*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対し化学療法を受けたことがないか又は全身化学療法 1 ラインで治療された。既知の *ROS1* 耐性変異を有する被験者が望ましい。 • コホート 4：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍被験者又はコホート 1～3 に不適格な NSCLC 被験者。ROS1 阻害活性を有する TKI 3 剤以下での前治療を受けた。局所進行又は転移性固形腫瘍に対し化学療法を受けたことがないか又は全身化学療法 2 ライン以下で治療された。 • コホート 5：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。局所進行又は転移性 NSCLC に対し化学療法を受けたことがないか又は全身化学療法 2 ライン以下で治療された。ROS1 TKI による治療を受けたことがないか、ROS1 阻害活性を有する TKI により治療された。

	本剤単剤療法として設定した 400 mg QD 又は 600 mg QD の 2 用量のいずれかにコホート 5 の被験者を 1：1 の比率で無作為に割り付けた。TKI による前治療（ROS1 TKI による治療歴なし又は ROS1 阻害活性を有する TKI による前治療歴あり）で層別化した上で、無作為割付を行った。 • コホート 6：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。ROS1 阻害活性を有する TKI 1 剤以上による前治療を受けた。進行又は転移性疾患に対する白金製剤による補助化学療法及び化学療法による前治療を受けていた場合、その終了から試験薬投与開始までの期間が 12 か月超であれば組み入れ可能とした。コホート 6 は用量漸増パート（コホート 6a）及び用量拡大パート（コホート 6b）の 2 つのパートで構成する。 データカットオフ（2024 年 6 月 7 日）時点でコホート 6 には被験者を登録していない。 本試験は、スクリーニング期、投与期、安全性追跡期、投与後追跡期（該当する場合）及び生存追跡調査期から構成された。 コホート 1～5 では、継続した 21 日間を 1 サイクルとして QD で経口投与した。医師判定による RECIST Version 1.1 に従った疾患進行、投与継続不可能な毒性、死亡又は同意撤回まで投与を継続した。 画像診断及び腫瘍評価を、スクリーニング時、サイクル 3 Day 1、サイクル 9 までは 2 サイクルごとに 1 回（サイクル 5、7、9 の Day 1）、その後サイクル 27 までは 3 サイクルごとに 1 回（サイクル 12、15、18、21、24、27 の Day 1）、以降は 4 サイクルごとに 1 回実施した。 安全性の評価（臨床検査、身体所見、バイタルサイン、心電図）は、スクリーニング時、サイクル 1 Day 1、Day 8、Day 15、サイクル 2～9 までの Day 1、その後サイクル 27 まで 3 サイクルごとに 1 回（サイクル 12、15、18、21、24、27 の Day 1）、以降は試験終了時来院まで 4 サイクルごとに 1 回実施した。 本剤最終投与後 30（+7）日以内に安全性の追跡調査を来院又は電話で実施した。疾患進行の判定前に投与を中止した被験者は、疾患進行の判定又は新規抗癌療法の開始まで投与後の追跡腫瘍評価を 12 週（±7 日）ごとに 1 回実施した。死亡、同意撤回、追跡不能又は依頼者による試験終了のいずれか早い方まで、生存追跡調査を最終投与後 12 週（±7 日）ごとに 1 回実施し、生存を確認した。 コホート 1 及び 2 は主要コホートであり、コホート 3～6 は探索的コホートであった。データカットオフ時点でコホート 1～4 の登録は完了し、コホート 5 は実施中であり、コホート 6 は未実施である。

被験者数	計画時：約 224 名 コホート 1：約 53 名（有効性評価可能被験者数 47 名） コホート 2：約 46 名（有効性評価可能被験者数 41 名） コホート 3：約 35 名 コホート 4：約 20 名 コホート 5：約 40 名 コホート 6（6a + 6b）：最大 30 名 解析時： 主要コホート コホート 1：55 名、コホート 2：50 名 探索的コホート コホート 3：35 名、コホート 4：13 名 コホート 5：11 名（400 mg 群：5 名、600 mg 群：6 名）
主な選択基準・除外基準	主な選択基準： • 18 歳以上（又は各国の規制に応じて 20 歳以上）であること • 組織学的又は細胞学的に診断された局所進行（手術不能のステージ IIIA もしくは IIIB の NSCLC を含む）又は転移性 NSCLC（コホート 1～3、5）又はその他の固形腫瘍（他のコホートに不適格な NSCLC 被験者を含む、コホート 4） • CLIA 認定又は各国で同等の診断機関で実施されたバリデート済アッセイによって *ROS1* 融合遺伝子陽性が確認されていること • コホート 1 及び 5 の TKI 未治療被験者では、指定された中央検査機関で *ROS1* 融合遺伝子確定検査を実施するために、十分な腫瘍組織が必要である。コホート 1 及び 5 の TKI 未治療被験者の場合、登録前に保存腫瘍組織標本を入手して収集すべきである。保存組織が利用できない場合は、新鮮生検を実施する必要がある。他のコホートの被験者では腫瘍組織の採取が強く推奨されるが、これらのコホートでは直近の ROS1 TKI 治療で疾患進行後に採取した腫瘍組織が望ましい。コホート 2～4 の被験者及びコホート 5 で ROS1 TKI 既治療被験者では、細胞診検体（例：胸水の細胞ペレット）が許容可能なことがある • 軟髄膜癌腫症を含む CNS 病変を有する被験者で、安定している（無症候性又は以前に治療を受けコントロールされている）場合は許容される • 被験者は ROS1 TKI 未治療又は ROS1 TKI 既治療のいずれかとした（詳細は、各コホートのデザインを参照） • 治験担当医師により評価された RECIST Version 1.1 による 1 つ以上の測定可能病変を有する • ECOG PS が 0 又は 1

	• 治験担当医師の判断により 12 週以上の生存が見込まれる被験者 • 十分な臓器機能を有し、以下の基準を満たす被験者 ・ AST 及び ALT：≦3.0 × ULN（又は≦5.0 × ULN、肝転移がある場合） ・ 血清総ビリルビン：≦1.5 × ULN（ジルベール症候群患者又は肝機能異常が基礎疾患の悪性腫瘍に起因する場合は≦3.0 × ULN） ・ 好中球絶対数：≧1500/μL ・ 血小板数：≧100000/μL ・ ヘモグロビン：≧9.0 g/dL ・ 血清クレアチニン：≦1.5 × ULN 及び各施設の標準算出法（例：Cockcroft-Gault の式）を用いて計算した推算 CLcr≧45 mL/min 主な除外基準： • 本剤の初回投与前 2 週間以内（又は薬剤の 5 半減期のいずれか短い方）に、他の治験薬又は細胞傷害性全身抗癌治療などの低分子抗癌剤による治療歴がある。又は、本剤の初回投与前 4 週間以内に、免疫チェックポイント阻害剤などのモノクローナル抗体による治療歴がある • 本剤の初回投与前 4 週間以内に、大手術、直視下生検もしくは重大な外傷を受けているか又は試験中に大手術が必要となることが予測される • 試験治療開始前 14 日間以内の放射線療法。SRS、SRT、並びに緩和目的の胸部及び脳以外への放射線照射は許容されるが、試験治療開始の 1 週間前には完了していなければならない • NSCLC 以外の他の原発性悪性腫瘍と診断されている。ただし、十分に治療された非黒色腫皮膚癌もしくは子宮頸部上皮内癌、根治的に治療された非転移性前立腺癌又は他の悪性腫瘍の初回診断後 3 年間以上確実に無再発の被験者を除く（コホート 4 に登録される被験者には適用されない） • 本剤初回投与時点で、前治療による有害事象が CTCAE で Grade 1 以下の状態まで回復していないか、ベースラインまで回復していない。治験担当医師が安全上問題となるリスクがないと判断した場合を除く • 腫瘍及び／又は癌性髄膜炎に起因する未治療の脊髄圧迫のある被験者 • 肺線維症、間質性肺疾患又は薬剤誘発性肺臓炎の既往又は合併（臨床的に重要でない又は無症候性の放射線治療後肺臓炎は除く） • 経口薬の吸収に影響を与える可能性のある胃腸障害 • 本剤の初回投与前 3 か月以内の臨床的に重要な心血管疾患：心筋梗塞、重度／不安定狭心症、冠状動脈／末梢血管内治療を実施している、心不全又は一過性脳虚血発作を含む脳血管障害

	• CTCAE で Grade 2 以上の進行中の不整脈、Grade を問わないコントロール不良の心房細動又は QTcF が 470 msec を超える、もしくは症候性徐脈 45 拍／分未満、QT 延長症候群の家族歴又は既往 • 試験薬の初回投与前 14 日以内及び試験薬による治療中に、強力な CYP3A4/5 の阻害剤もしくは誘導剤であることが知られている食品又は医薬品を使用 • 試験薬の初回投与前 14 日以内及び試験薬による治療中に、QT 間隔延長作用を有する薬剤を使用
投与方法	本剤は有効成分としてタレトレクチニブ 200 mg を含有するカプセル剤で提供した。本剤を以下の用量で、食事の 2 時間以上前又は食後 2 時間以上経過した時点（毎日ほぼ同じ時間）で経口投与した。 • コホート 1～4：600 mg（3 カプセル）QD • コホート 5：400 mg（2 カプセル）又は 600 mg（3 カプセル）QD • コホート 6：コホートのデザインに従って、400 mg（2 カプセル）又は 600 mg（3 カプセル）QD とカルボプラチン + ペメトレキセドを併用
評価項目	有効性： 主要評価項目 • RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による cORR（コホート 1～2） 副次評価項目 • RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による DOR、PFS、TTF、TTR（コホート 1～2） • RECIST Version 1.1 に基づく医師判定による cORR、DOR、PFS（コホート 1～2） • mRECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による IC-ORR、IC-DOR、IC-PFS、TTiP（コホート 1～2） • OS（コホート 1～2） PK： • 頻回な PK 採血被験者のサイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブ（フリー体）の PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}8}$、AUC_{τ}）。スパースな PK 採血被験者のタレトレクチニブの血漿中濃度推移データ（コホート 1～5） 安全性： • 有害事象、臨床検査異常、バイタルサイン及び心電図（コホート 1～5）
解析方法	PK パラメータは Phoenix WinNonlin Version 8.3 以上（Certara）を用いて算出した。他の解析は SAS Version 9.4 以上を用いて実施した。

	解析対象集団： 安全性解析対象集団は、本剤を少なくとも 1 回投与した全ての被験者を含めた（コホート 1～5）。 REP／REP2 は、本試験に登録され、以下の要件を満たす全ての被験者を含めた。 • 本剤を少なくとも 1 回投与した • ベースライン時に少なくとも 1 つの測定可能病変を有する（REP：IRC 判定／REP2：医師判定）。 IAP は、REP のうち、ベースライン時に少なくとも 1 つの mRECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による測定可能な脳転移を有する全ての被験者とした（コホート 1～2）。 PK 解析対象集団は、本剤を少なくとも 1 回投与し、1 サンプル以上で投与後のタレトレクチニブの濃度が測定可能であった全ての被験者とした（コホート 1～5）。以下の 2 つのサブセットを含む： • 頻回な PK 採血を実施した全ての被験者（コホート 1～5） • スパースな PK 採血を実施した全ての被験者（コホート 1～5） 部分集団解析は、被験者背景（年齢、性別、ECOG PS、地域、人種、ベースライン時の IRC 判定による脳転移、ROS1 のステータス、化学療法歴、化学療法歴のライン、TKI 療法歴［コホート 2 のみ］など）を用いて実施した。 有効性： 有効性の解析は、REP、REP2 及び IAP を対象とした。400 mg 群と 600 mg 群に分けて解析するコホート 5 を除き、各コホートで個別に解析した。 主要評価項目 主解析 IRC 判定による RECIST Version 1.1 に基づく cORR を確定された完全奏効（cCR 又は CR）又は確定された部分奏効（cPR 又は PR）であった被験者の割合と定義し、REP を対象に、Clopper-Pearson 法を用いて cORR 及び両側 95%CI を算出した。 特に明記しない場合は、全ての ORR は cORR とした。標的病変の腫瘍変化（全標的病変の径［非リンパ節病変では長径、リンパ節病変では短径］の和）の時間経過のスパイダープロット（全ての被験者の重ね合わせ図）を作成した。各被験者の経過を swimmer プロットで表示した。各被験者の最良評価時の標的病変の径の和のベースラインからの変化を waterfall プロットで示し、BOR を異なる色で示した。 感度分析は、REP2 を対象に医師判定による cORR を用いて主解析と同様の

	解析を実施した。 cORR について、部分集団解析を実施した。全ての部分集団解析は探索的であり、多重性は考慮しなかった。cORR とその 95%CI を forest プロットで示した。 副次評価項目 • IRC 判定による RECIST Version 1.1 に基づく DCR を cORR と同様に定義し、cCR、cPR 又は SD であった被験者の割合と定義し、REP を対象に Clopper-Pearson 法を用いて DCR 及び両側 95%CI を算出した。 • DOR を、IRC 判定による RECIST Version 1.1 に基づく cBOR が CR 又は PR の被験者で、最初の客観的奏効（CR 又は PR）から最初の PD 又は死亡のいずれかが発生するまでの期間と定義した。PD 又は死亡のイベントがない場合、条件を満たす最終の腫瘍評価の日で打ち切った。条件を満たす腫瘍評価の日とは、新たな抗癌療法の開始前に実施した腫瘍評価で「評価不能」又は「該当しない」と判定した日と定義した。REP を対象に Kaplan-Meier 法による推定値を DOR の中央値及び両側 95%CI を含む記述統計量で要約した。3、6、9 及び 12 か月時点の DOR 割合とその後の 6 か月ごとの推定値を、両側 95%CI と共に示した。中央値の両側 95%CI は Brookmeyer と Crowley 法により算出した。標準誤差は Greenwood の式を用いて算出した。 • REP を対象に、IRC 判定による RECIST Version 1.1 に基づく PFS、TTR、TTF 及び OS について、DOR と同様の解析を実施した。 • IAP を対象に、IRC 判定による mRECIST Version 1.1 に基づく IC-ORR、IC-DCR、IC-DOR 及び TTiP について、cORR 又は DOR と同様の解析を実施した。 感度分析は、DCR、DOR 及び PFS について、REP2 を対象に医師判定による評価を用いて同様の解析を実施した。 PK： PK 解析対象集団を対象に、PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{last}、AUC_{0-8}、AUC_{τ}、T_{last}、C_{trough}、C_{av}、CL_{ss}/F、R_{ac}、AUC_{inf}）をタレトレクチニブの血漿中濃度－時間データをもとに算出した。 患者報告アウトカム： 安全性解析対象集団を対象に EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13、並びに EQ-5D-5L の各スケールについて絶対値及びベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。EORTC QLQ-C30 の GHS スコアのベースラインからの変化（改善、安定、悪化）などの定性的データは、被験者数と割合を算出した。各スケールについて、患者報告アウトカムスコアの変化量を線グラ

	フで示した。 安全性： 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とし、特に明記しない場合はコホート別及び 600 mg 群全体で実施した。コホート 5 では、用量レベル（400 mg 及び 600 mg）別に解析した。 有害事象について、MedDRA Version 27.0 を用いて、SOC 及び PT 別に集計した。有害事象の重症度は、NCI-CTCAE Version 5.0 を用いて評価した。 定量的データ（臨床検査値、バイタルサインなど）は、記述統計量を用いて要約し、定性的データ（TEAE、死亡など）は、件数及び割合を算出した。 データ解析にシフトテーブルも用いた。

2.7.6.8.2 試験成績

2024 年 6 月 7 日時点のカットオフデータに基づく結果を記載した。

2.7.6.8.2.1 対象被験者

2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-38 に、フローチャートを図 2.7.6-8 に示した。

全体で 205 名の被験者を登録し、164 名に本剤を投与した。データカットオフ時点で、82 名（50.0%）が投与を継続し、82 名（50.0%）が投与を中止した。全体で投与中止の主な理由は疾患進行（60 名［36.6%］）であった。コホート 1 では 22 名（40.0%）、コホート 2 では 23 名（46.0%）が投与を中止した。

データカットオフ時点で、コホート 1 の追跡期間の中央値は 15.82 か月（範囲: 3.6～29.8 か月）で、奏効した被験者では追跡期間の中央値は 14.74 か月（範囲: 5.9～28.4 か月）であった。

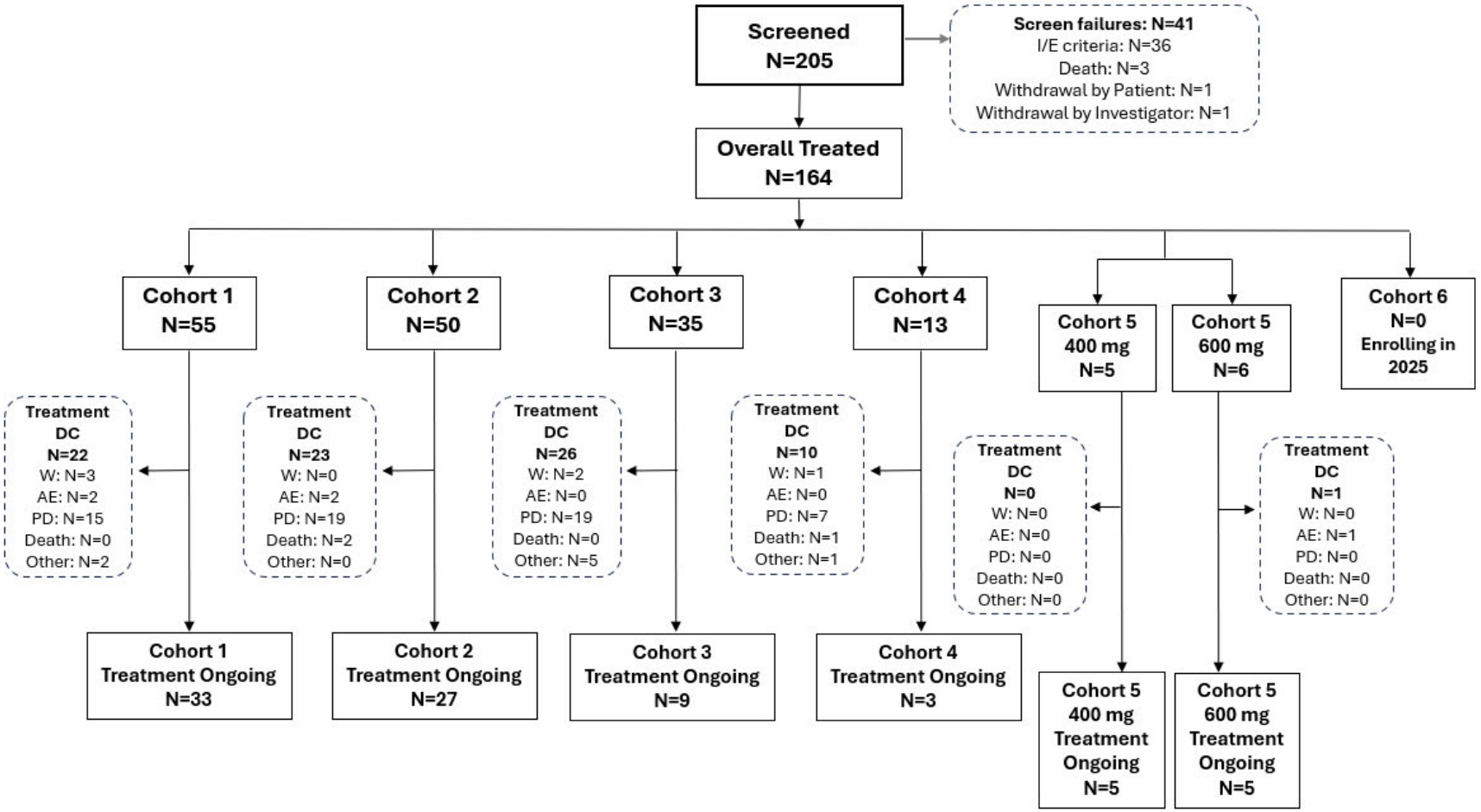
コホート 2 の追跡期間の中央値は 15.74 か月（範囲: 3.9～29.8 か月）で、奏効した被験者では追跡期間の中央値は 14.32 か月（範囲: 2.6～27.5 か月）であった。

表 2.7.6-38 被験者の内訳

	400 mg	600 mg					Overall N=164
	Cohort 5 N=5	Cohort 1 N=55	Cohort 2 N=50	Cohort 3 N=35	Cohort 4 N=13	Cohort 5 N=6	Overall N=159
Treatment disposition, n (%)							
Ongoing	5 (100.0)	33 (60.0)	27 (54.0)	9 (25.7)	3 (23.1)	5 (83.3)	77 (48.4)	82 (50.0)
Discontinued	0	22 (40.0)	23 (46.0)	26 (74.3)	10 (76.9)	1 (16.7)	82 (51.6)	82 (50.0)
Withdrawal by participant	0	3 (5.5)	0	2 (5.7)	1 (7.7)	0	6 (3.8)	6 (3.7)
AE	0	2 (3.6)	2 (4.0)	0	0	1 (16.7)	5 (3.1)	5 (3.0)
Physician decision	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Disease progression	0	15 (27.3)	19 (38.0)	19 (54.3)	7 (53.8)	0	60 (37.7)	60 (36.6)
Poor compliance	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Death	0	0	2 (4.0)	0	1 (7.7)	0	3 (1.9)	3 (1.8)
Other	0	1 (1.8)[a]	0	5 (14.3)[a]	0	0	6 (3.8)[a]	6 (3.7)[a]
Study disposition, n (%)							
Ongoing	5 (100.0)	45 (81.8)	34 (68.0)	18 (51.4)	6 (46.2)	6 (100.0)	109 (68.6)	114 (69.5)
Discontinued	0	10 (18.2)	16 (32.0)	17 (48.6)	7 (53.8)	0	50 (31.4)	50 (30.5)
Death	0	9 (16.4)	13 (26.0)	15 (42.9)	7 (53.8)	0	44 (27.7)	44 (26.8)
Withdraw by participant	0	1 (1.8)	3 (6.0)	2 (5.7)	0	0	6 (3.8)	6 (3.7)

Abbreviations: AE, adverse event; n, number of samples; N, number of subjects; SS, safety analysis set
Note: Percentages were based on the number of the participants treated (SS).
a All participants with “Other” reasons for treatment discontinuation had clinical disease progression or had lost clinical benefit from study drug.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 10

図 2.7.6-8 被験者の内訳のフローチャート



Abbreviations: AE, adverse event; DC, discontinuation; I/E, inclusion/exclusion; N, number of subjects; PD, progressive disease; W, withdrawal by participant
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 3

2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団

安全性解析対象集団には、本剤を投与した 164 名（600 mg 群：159 名［コホート 1：55 名、コホート 2：50 名、コホート 3：35 名、コホート 4：13 名、コホート 5：6 名］、400 mg 群：5 名［コホート 5：5 名］）を含めた。

有効性の主な解析対象集団である REP には、154 名（コホート 1：54 名、コホート 2：47 名、コホート 3：31 名、コホート 4：12 名、コホート 5：400 mg 群 4 名、600 mg 群 6 名）、REP2 には、164 名（コホート 1：55 名、コホート 2：50 名、コホート 3：35 名、コホート 4：13 名、コホート 5：400 mg 群 5 名、600 mg 群 6 名）、IAP には、25 名（コホート 1：9 名、コホート 2：16 名）を含めた。

PK 解析対象集団には、140 名（400 mg 群：1 名、600 mg 群：139 名）を含め、頻回な PK 採血被験者は、49 名（400 mg 群：1 名、600 mg 群：48 名）、スパースな PK 採血被験者は 91 名（全て 600 mg 群）であった。

2.7.6.8.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団で 600 mg QD を投与した 159 名のうち、男性は 70 名（44.0%）、女性は 89 名（56.0%）であった。年齢の中央値は 57.0 歳（範囲: 27～83 歳）、体重の中央値は 67.00 kg（範囲: 41.7～115.0 kg）であった。女性、65 歳未満（73.6%）、喫煙歴なし（56.6%）及びベースライン時の ECOG PS が 1（58.5%）の被験者の割合が高かった。人種は、ほとんどがアジア人 79 名（49.7%）又は白人 52 名（32.7%）であった。被験者の約 16%は、主にフランスでの報告規制のために、人種が不明であった。地域では、欧米が最も多く 85 名（53.5%）で、アジアが 74 名（46.5%）であった。ベースライン時の ECOG PS は 0 が 66 名（41.5%）、1 が 93 名（58.5%）であった。

登録時、ほとんどの被験者はステージ IV（151 名［95.0%］）であり、腺癌（152 名［95.6%］）であった。

コホート 1（ROS1 TKI 未治療群）では、全ての被験者に ROS1 TKI による治療歴がなく、化学療法歴のある被験者の割合は 11 名（20.0%）であった。ベースライン時に脳転移のある被験者の割合は 19 名（34.5%）であった。

コホート 2（ROS1 TKI 既治療群）では、全ての被験者が ROS1 TKI による治療歴を有していた（クリゾチニブによる治療歴：40 名［80.0%］、エヌトレクチニブによる治療歴：10 名［20.0%］）。化学療法歴のある被験者は 19 名（38.0%）であった。ベースライン時に脳転移のある被験者は 28 名（56.0%）であった。

コホート 1 及びコホート 2 の被験者 105 名のうち、78 名（74.3%）で保存又は新鮮腫瘍組織を用いた NGS の中央検査を実施した（コホート 1：40 名、コホート 2：38 名）。78 名のうち 46 名（59.0%）で *ROS1* 融合遺伝子陽性であることが中央検査で確認された（コホート 1：29 名、コホート 2：17 名）。NGS の中央検査を実施した被験者で、CD74 が ROS1 の融合パートナーとして最も多かった。27 名で NGS の中央検査結果を得られなかった。その理由は、中国での検体輸送制限 14 名、検体の無提供 9 名及び検体品質基準の未達 4 名であった。

コホート 2 で ROS1 TKI での前治療で疾患進行した後、再生検で NGS の中央検査を実施した 4 名のうち、1 名で G2032R 変異陽性であった。他の 3 名では、二次変異は確認されなかった。

2.7.6.8.2.2 有効性の結果

DOR、PFS 及び OS には打ち切りデータが含まれる。DOR、PFS 及び OS の最小値又は最大値が打ち切りデータの場合は+で示した。なお、コホート 5 では登録開始からデータカットオフまでの期間が短かったため、投与開始後に腫瘍評価を実施した被験者が少なく、成熟したデータは得られていない。

2.7.6.8.2.2.1 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合

2.7.6.8.2.2.1.1 IRC 判定による客観的奏効割合及び病勢コントロール割合

- 主要コホート

REP を対象とした IRC 判定による腫瘍評価を表 2.7.6-39 に、腫瘍径の和の最大変化割合の waterfall プロット及び腫瘍評価の swimmer プロットを図 2.7.6-9 及び図 2.7.6-10 に示した。

コホート 1 では、IRC 判定による cORR は 85.2%（46/54 名、95%CI: 72.88, 93.38）で、cCR と判定された被験者が 3 名（5.6%）、cPR と判定された被験者が 43 名（79.6%）であった。IRC 判定による DCR は 94.4%（51/54 名、95%CI: 84.61, 98.84）であった。化学療法歴を有する被験者と化学療法歴のない被験者で cORR は同等であった。脳転移を有する被験者と脳転移のない被験者で奏効が認められ、データカットオフ時に半数以上の被験者で奏効が継続していた。96.2%（51/53 名）の被験者で腫瘍の縮小が認められ、腫瘍径の和の縮小割合の中央値は-68.66%（範囲: -100.0～2.5%）であった。

コホート 2 では、IRC 判定による cORR は 61.7%（29/47 名、95%CI: 46.38, 75.49）で、cCR と判定された被験者が 5 名（10.6%）、cPR と判定された被験者が 24 名（51.1%）であった。IRC 判定による DCR は 93.6%（44/47 名、95%CI: 82.46, 98.66）であった。化学療法歴を有する被験者と化学療法歴のない被験者で cORR は同等であった。脳転移を有する被験者と脳転移のない被験者で奏効が認められ、データカットオフ時に半数以上の被験者で奏効が継続していた。87.2%（41/47 名）の被験者で腫瘍の縮小が認められ、腫瘍径の和の縮小割合の中央値は-50.00%（範囲: -100.0～32.5%）であった。

表 2.7.6-39 IRC 判定による腫瘍評価（コホート 1 及び 2）／REP

Category	Cohort 1			Cohort 2		
	Without Prior Chemo N=44 (%)	With Prior Chemo N=10 (%)	All Cohort 1 N=54 (%)	Without Prior Chemo N=28 (%)	With Prior Chemo N=19 (%)	All Cohort 2 N=47 (%)
BOR						
CR	2 (4.5)	1 (10.0)	3 (5.6)	2 (7.1)	3 (15.8)	5 (10.6)
PR	35 (79.5)	8 (80.0)	43 (79.6)	12 (42.9)	12 (63.2)	24 (51.1)
SD	4 (9.1)	1 (10.0)	5 (9.3)	13 (46.4)	2 (10.5)	15 (31.9)
PD	2 (4.5)	0	2 (3.7)	1 (3.6)	2 (10.5)	3 (6.4)
NE	1 (2.3)	0	1 (1.9)	0	0	0
ORR (CR + PR)	37 (84.1)	9 (90.0)	46 (85.2)	14 (50.0)	15 (78.9)	29 (61.7)
Two-sided 95% CI[a]	[69.93, 93.36]	[55.50, 99.75]	[72.88, 93.38]	[30.65, 69.35]	[54.43, 93.95]	[46.38, 75.49]
DCR (CR + PR + SD)	41 (93.2)	10 (100.0)	51 (94.4)	27 (96.4)	17 (89.5)	44 (93.6)
Two-sided 95% CI[a]	[81.34, 98.57]	[69.15, 100.00]	[84.61, 98.84]	[81.65, 99.91]	[66.86, 98.70]	[82.46, 98.66]

Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; IRC, independent review committee; N, number of subjects; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; REP, response evaluable population; SD, stable disease

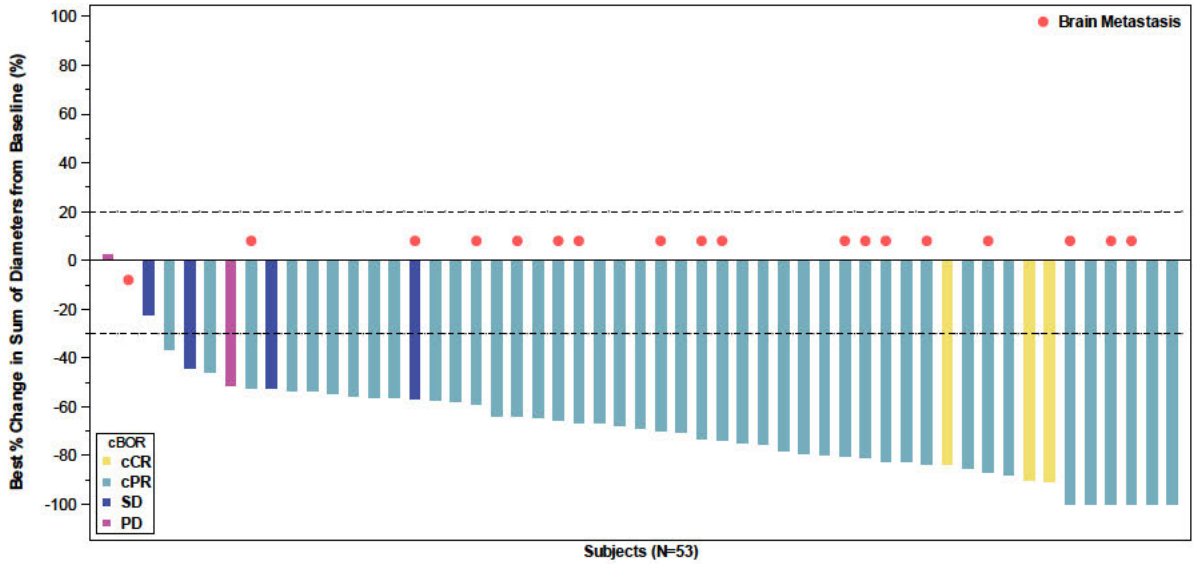
Note: Analysis was based on the REP.

a: The method of Clopper and Pearson is used to calculate CI.

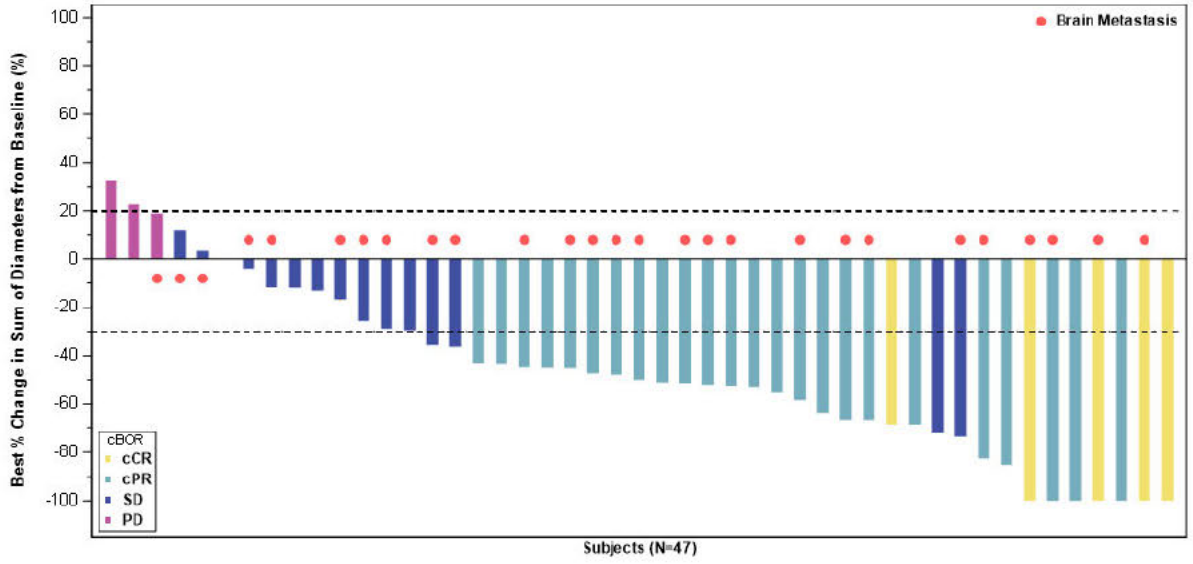
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 18

図 2.7.6-9 IRC 判定による腫瘍径の和の最大変化割合の waterfall プロット（コホート 1 及び 2）／REP

Cohort 1:



Cohort 2:

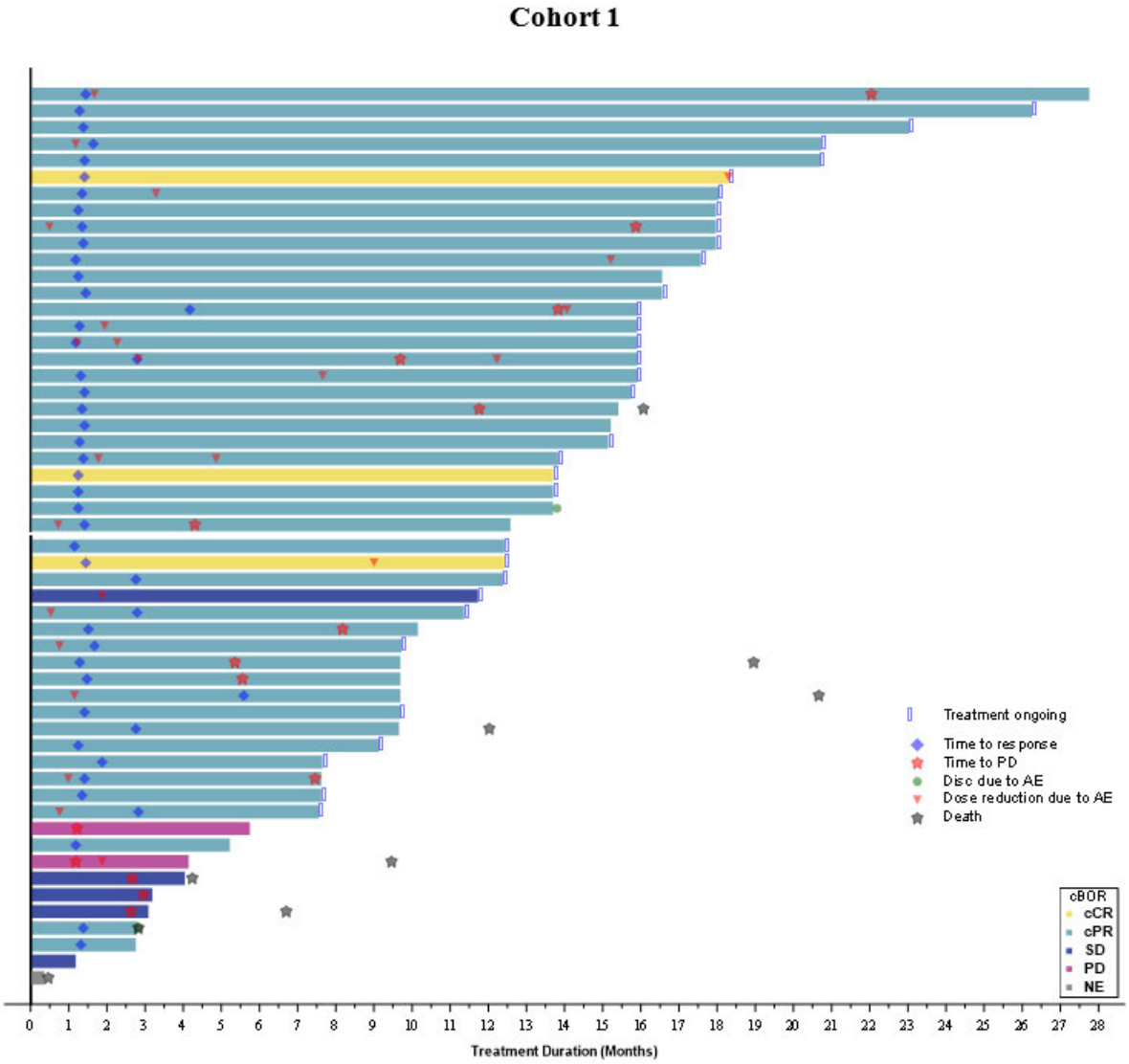


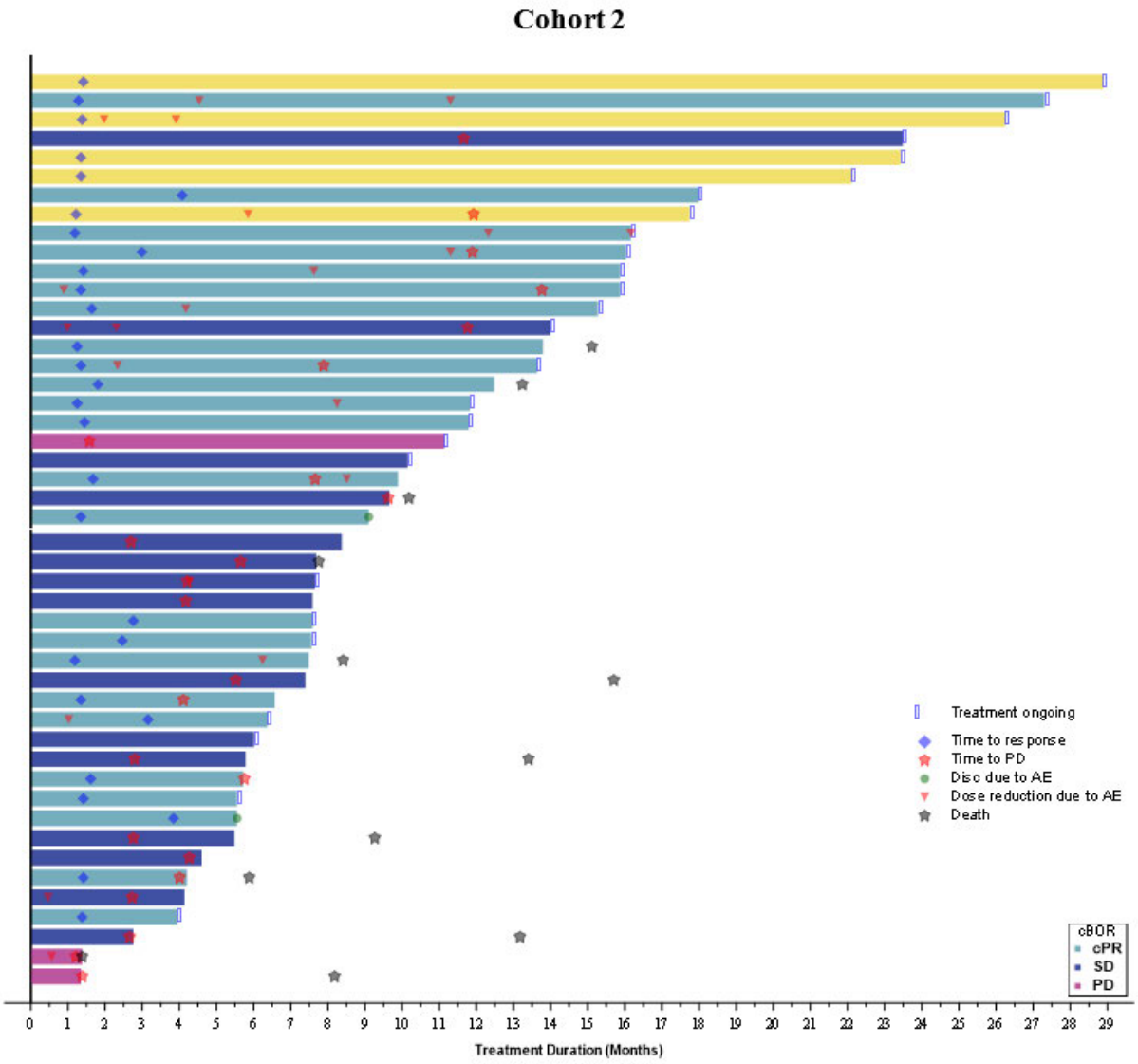
Abbreviations: cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; IRC, independent review committee; mRECIST, modified response evaluation criteria in solid tumors; N, number of subjects; NE, not evaluable; PD, progressive disease; REP, response evaluable population; SD, stable disease

Note: Analysis was based on the REP. Brain metastasis indicated participants with brain lesion at baseline assessed by IRC according to mRECIST Version 1.1. One participant in Cohort 1 with cBOR as NE is not displayed. Cohort 1 and Cohort 2 each had 1 participant with best percentage change as 0 and cBOR as SD.

引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 4

図 2.7.6-10 IRC 判定による腫瘍評価の swimmer プロット（コホート 1 及び 2）／REP





Abbreviations: AE, adverse event; cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; IRC, independent review committee; NE, not evaluable; PD, progressive disease; REP, response evaluable population; SD, stable disease
Note: Analysis was based on the REP.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 5

- 探索的コホート

コホート 3 の REP を対象とした IRC 判定による腫瘍評価を表 2.7.6-40、腫瘍径の和の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.7.6-11 に示した。

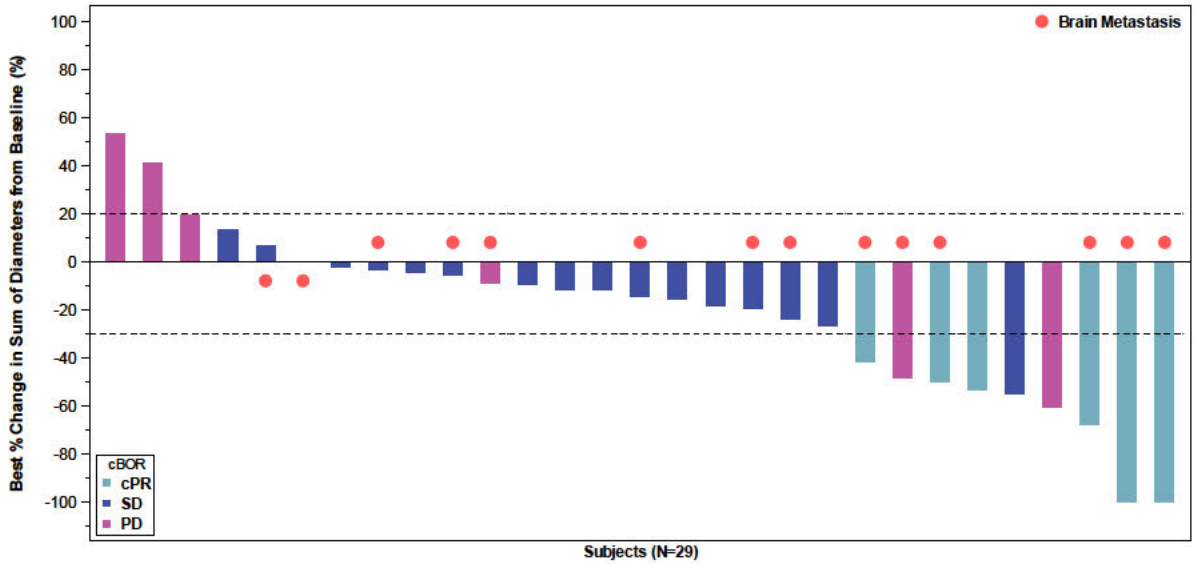
コホート 3 では、IRC 判定による cORR は 19.4%（6/31 名、95%CI: 7.45, 37.47）で、cCR と判定された被験者はなく、cPR と判定された被験者が 6 名（19.4%）であった。IRC 判定による DCR は 74.2%（23/31 名、95%CI: 55.39, 88.14）であった。多くの被験者（23/29 名、79.3%）で腫瘍の縮小が認められ、腫瘍径の和の縮小割合の中央値は-14.3%（範囲: -100.0～53.1%）であった。

表 2.7.6-40 IRC 判定による腫瘍評価（コホート 3）／REP

Category	Cohort 3 N=31 (%)
BOR	
CR	0
PR	6 (19.4)
SD	17 (54.8)
PD	6 (19.4)
NE	2 (6.5)
ORR (CR + PR)	6 (19.4)
Two-sided 95% CI[a]	[7.45, 37.47]
DCR (CR + PR + SD)	23 (74.2)
Two-sided 95% CI[a]	[55.39, 88.14]

Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; IRC, independent review committee; N, number of subjects; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; REP, response evaluable population; SD, stable disease
Note: Analysis was based on the REP.
a The method of Clopper and Pearson is used to calculate CI.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 19

図 2.7.6-11 IRC 判定による腫瘍径の和の最大変化割合の waterfall プロット（コホート 3）／REP



Abbreviations: cBOR, confirmed best overall response; cPR, confirmed partial response; IRC, independent review committee; mRECIST, modified response evaluation criteria in solid tumors; N, number of subjects; NE, not evaluable; PD, progressive disease; REP, response evaluable population; SD, stable disease
Note: Analysis was based on the REP. Brain metastasis indicated participants with brain lesion at baseline assessed by IRC according to mRECIST Version 1.1. Two participants with cBOR as NE are not displayed. One participant had best percentage change as 0 and cBOR as SD.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 6

コホート 4 では、IRC 判定による cORR は 25.0%（3/12 名、95%CI: 5.49, 57.19）で、cCR と判定された被験者はなく、cPR と判定された被験者が 3 名（25.0%）であった。

2.7.6.8.2.2.1.2 感度分析：医師判定による客観的奏効割合及び病勢コントロール割合

- 主要コホート

コホート 1 では、REP2 を対象とした医師判定による cORR は 81.8%（45/55 名、95%CI: 69.10, 90.92）で、cCR と判定された被験者が 4 名（7.3%）、cPR と判定された被験者が 41 名（74.5%）であった。医師判定による DCR は 94.5%（52/55 名、95%CI: 84.88, 98.86）であった。

コホート 2 では、REP2 を対象とした医師判定による cORR は 62.0%（31/50 名、95%CI: 47.17,

75.35）で、cCR と判定された被験者が 1 名（2.0%）、cPR と判定された被験者が 30 名（60.0%）であった。医師判定による DCR は 94.0%（47/50 名、95%CI: 83.45, 98.75）であった。

いずれのコホートでも、IRC 判定による cORR と医師判定による cORR は一貫していた。

- 探索的コホート

コホート 3 では、REP2 を対象とした医師判定による cORR は 22.9%（8/35 名、95%CI: 10.42, 40.14）で、cCR と判定された被験者はなく、cPR と判定された被験者が 8 名（22.9%）であった。

コホート 4 では、REP2 を対象とした医師判定による cORR は 23.1%（3/13 名、95%CI: 5.04, 53.81）で、cCR と判定された被験者はなく、cPR と判定された被験者が 3 名（23.1%）であった。

2.7.6.8.2.2.1.3 部分集団解析：cORR

- 主要コホート

REP を対象とした全ての部分集団の解析結果は全体的な REP の結果と一致していた。欧米人及びアジア人では、ROS1 TKI 治療歴の有無にかかわらず、cORR は同様であった。コホート 1 及び 2 では、脳転移又は化学療法歴の有無にかかわらず、cORR は同様であった。

また ROS1 TKI 既治療で、G2032R 変異陽性 1 名の BOR は SD であった。

2.7.6.8.2.2.2 奏効期間

2.7.6.8.2.2.2.1 IRC 判定による奏効期間

- 主要コホート

REP を対象とした IRC 判定による DOR の要約を表 2.7.6-41 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6-12 に示した。

データカットオフ時点で、コホート 1 及び 2 ともに、イベントが発生した被験者の割合はコホート 1 では約 26%、コホート 2 では約 28%であった。コホート 1 では、奏効した 46 名のうち 34 名（73.9%）で最初の奏効から 12 か月以上経過しており、コホート 2 では、奏効した 29 名のうち 24 名（82.8%）で最初の奏効から 6 か月以上経過していた。

コホート 1 では、IRC 判定による DOR の中央値は 20.6 か月（95%CI: 20.63, 推定不可、範囲: 1.4+～24.9+か月）であり、12 か月以上の奏効が持続している被験者の割合（DOR 割合）は 47.8%（22/46 名）であった。データカットオフ時点で、奏効した 46 名のうち 28 名で奏効が持続していることから、奏効の持続性があり、追跡を継続することで DOR の評価をより適切に実施できることが示唆された。

コホート 2 では、IRC 判定による DOR の中央値は未到達（95%CI: 10.74, 推定不可、範囲: 1.4+～24.7+か月）であり、6 か月以上の DOR 割合は 65.5%（19/29 名）であった。データカットオフ時点で、奏効した 29 名のうち 15 名で奏効が持続しており、追跡を継続することで DOR の評価をより適切に実施できることが示唆された。

表 2.7.6-41 IRC 判定による奏効期間の要約（コホート 1 及び 2）／REP

Category	Cohort 1 N=46 (%)[a]	Cohort 2 N=29 (%)[a]
Number of participants with objective responses, n (%)		
CR	3 (6.5)	5 (17.2)
PR	43 (93.5)	24 (82.8)
Number of participants with DOR event, n (%)	12 (26.1)	8 (27.6)
Number of participants censored, n (%)	34 (73.9)	21 (72.4)
Discrepancy on event assessment between IRC and investigator	3 (6.5)	6 (20.7)
Two or more consecutive missing tumor assessments before events	0	0
Start of new anticancer therapy	0	0
Other[b]	3 (6.5)	0
Study ongoing[c]	28 (60.9)	15 (51.7)
DOR (months)[d]		
Median [95% CI]	20.6 [20.63, NR]	NR [10.74, NR]
Q1; Q3	10.4; NR	8.9; NR
Min, max	1.4+, 24.9+	1.4+, 24.7+
Number of participants with range of observed response (months), n (%)		
≥6 months	37 (80.4)	19 (65.5)
≥9 months	28 (60.9)	15 (51.7)
≥12 months	22 (47.8)	11 (37.9)
DOR rates (95% CI)[e] up to		
6 months	91.1 [78.03, 96.57]	88.7 [68.99, 96.22]
12 months	74.2 [57.00, 85.41]	68.2 [43.70, 83.82]
18 months	69.9 [51.25, 82.52]	60.6 [34.70, 78.96]
24 months	34.9 [1.84, 75.83]	60.6 [34.70, 78.96]

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; IRC, independent review committee; Max, maximum; Min, minimum; n, number of samples; N, number of subjects; NR, not reached; PR, partial response; Q1, first quartile; Q3, third quartile; REP, response evaluable population

Note: Analysis was based on the REP.

a N based on participants with confirmed response.

b Participants who, at end of treatment, did not have follow-up tumor assessments due to the following reasons: "Withdrawal by Participant," "Withdrew consent," "Adverse Event," "Physician Decision," "Pregnancy," "Poor Compliance," "Lost to Follow-up," or "Other."

c Participants currently ongoing in the study who may experience future events.

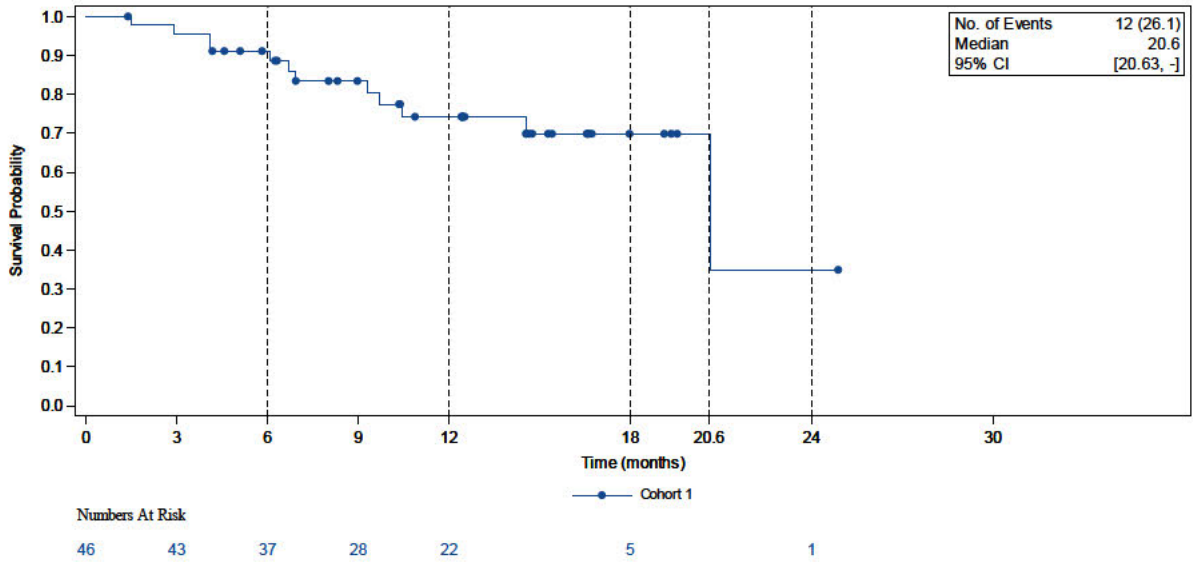
d DOR was calculated among the participants with confirmed response and product-limit (Kaplan-Meier estimates); CIs for the median were calculated according to Brookmeyer and Crowley.

e Percentage was based on the Kaplan-Meier estimates.

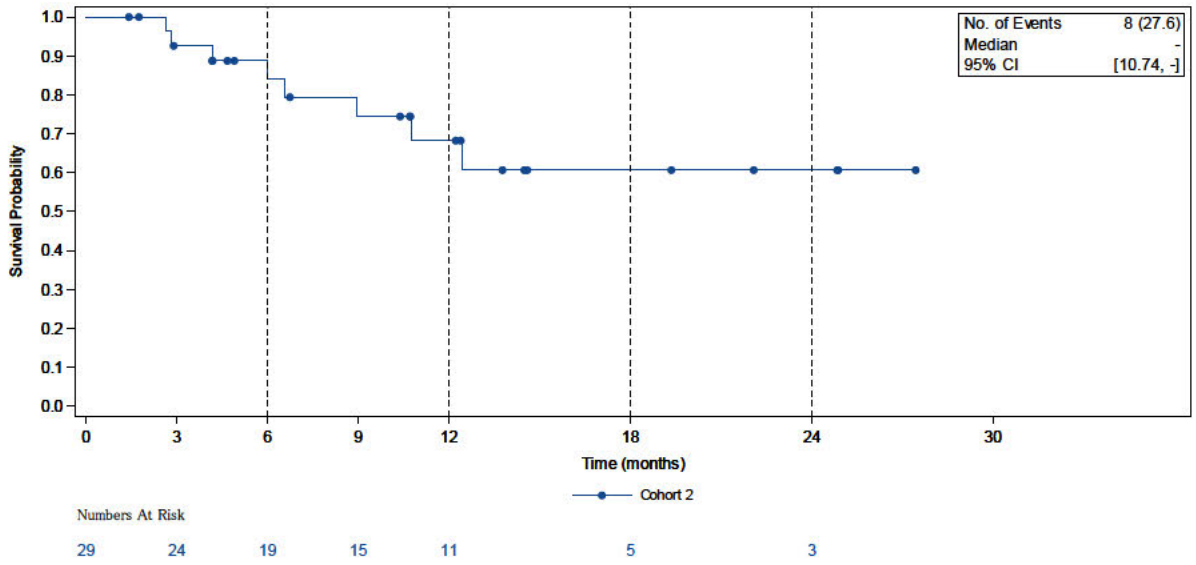
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 22, 5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_2_2_1_km_dor_c2nkc

図 2.7.6-12 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（コホート 1 及び 2）／REP

Cohort 1:



Cohort 2:



Abbreviations: CI, confidence interval; DOR, duration of response; IRC, independent review committee; REP, response evaluable population
Note: Analysis was based on the REP.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 9, 5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_2_2_1_km_dor_c2nkc

2.7.6.8.2.2.2.2 感度分析：医師判定による奏効期間

- 主要コホート

コホート 1 では、REP2 を対象とした医師判定による DOR の中央値は 20.6 か月（95%CI: 16.59, 推定不可）であり、12 か月時点の DOR 割合は 80.4%（95%CI: 64.33, 89.82）であった。データカットオフ時点で 45 名のうち 31 名で奏効が持続していることから、奏効の持続性があり、追跡を継続することで DOR の評価をより適切に実施できると考えられた。

コホート 2 では、REP2 を対象とした医師判定による DOR の中央値は 12.5 か月（95%CI: 6.05, 推定不可）であった。12 か月時点の DOR 割合は 57.7%（95%CI: 37.58, 73.46）であった。データカットオフ時点で、31 名のうち 14 名で奏効が持続していた。

いずれのコホートでも、IRC 判定による DOR と医師判定による DOR は一貫していた。

2.7.6.8.2.2.3 無増悪生存期間

2.7.6.8.2.2.3.1 IRC 判定による無増悪生存期間

- 主要コホート

REP を対象とした IRC 判定による PFS の要約を表 2.7.6-42 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6-13 に示した。

データカットオフ時点で、イベントが発生した被験者の割合は、コホート 1 では 33.3%、コホート 2 では 51.1%であった。

コホート 1 では、IRC 判定による PFS の中央値は 22.0 か月（95%CI: 13.83, 推定不可、範囲: 0.5～26.1+か月）であった。18 か月時点の無増悪生存割合（PFS 割合）は 61.3%（95%CI: 43.95, 74.74）、24 か月時点の PFS 割合は 30.7%（95%CI: 2.04, 69.83）であった。追跡を継続することで、PFS の評価をより適切に実施できると考えられた。

コホート 2 では、IRC 判定による PFS の中央値は 11.8 か月（95%CI: 5.75, 推定不可、範囲: 1.2

～28.8+か月）で、6 か月時点の PFS 割合は 64.8%（95%CI: 48.97, 76.80）、12 か月時点の PFS 割合は 43.3%（95%CI: 27.08, 58.47）であった。

表 2.7.6-42 IRC 判定による無増悪生存期間の要約（コホート 1 及び 2）／REP

Category	Cohort 1 N=54 (%)	Cohort 2 N=47 (%)
Number of participants with PFS event, n (%)	18 (33.3)	24 (51.1)
PD	15 (27.8)	24 (51.1)
Death	3 (5.6)	0
Number of participants censored, n (%)	36 (66.7)	23 (48.9)
No adequate postbaseline tumor assessment	0	0
Discrepancy on event assessment between IRC and investigator	4 (7.4)	6 (12.8)
Two or more consecutive missing tumor assessments before events	0	0
Start of new anticancer therapy	0	0
Other[a]	3 (5.6)	0
Study ongoing[b]	29 (53.7)	17 (36.2)
PFS (months)[c]		
Median [95% CI]	22.0 [13.83, NR]	11.8 [5.75, NR]
Q1; Q3	9.7; NR	4.2; NR
Min, max	0.5, 26.1+	1.2, 28.8+
Number of participants at PFS rates (95% CI)[d] up to		
6 months	81.0 [67.58, 89.31]	64.8 [48.97, 76.80]
12 months	71.8 [56.82, 82.39]	43.3 [27.08, 58.47]
18 months	61.3 [43.95, 74.74]	39.0 [22.74, 54.88]
24 months	30.7 [2.04, 69.83]	39.0 [22.74, 54.88]

Abbreviations: CI, confidence interval; IRC, independent review committee; Max, maximum; Min, minimum; n, number of samples; N, number of subjects; NR, not reached; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; Q1, first quartile; Q3, third quartile; REP, response evaluable population

Note: Analysis was based on the REP.

a Participants who, at end of treatment, did not have follow-up tumor assessments due to the following reasons: "Withdrawal by Participant," "Withdrew consent," "Adverse Event," "Physician Decision," "Pregnancy," "Poor Compliance," "Lost to Follow-up," or "Other."

b Participants currently ongoing in the study who may experience future events.

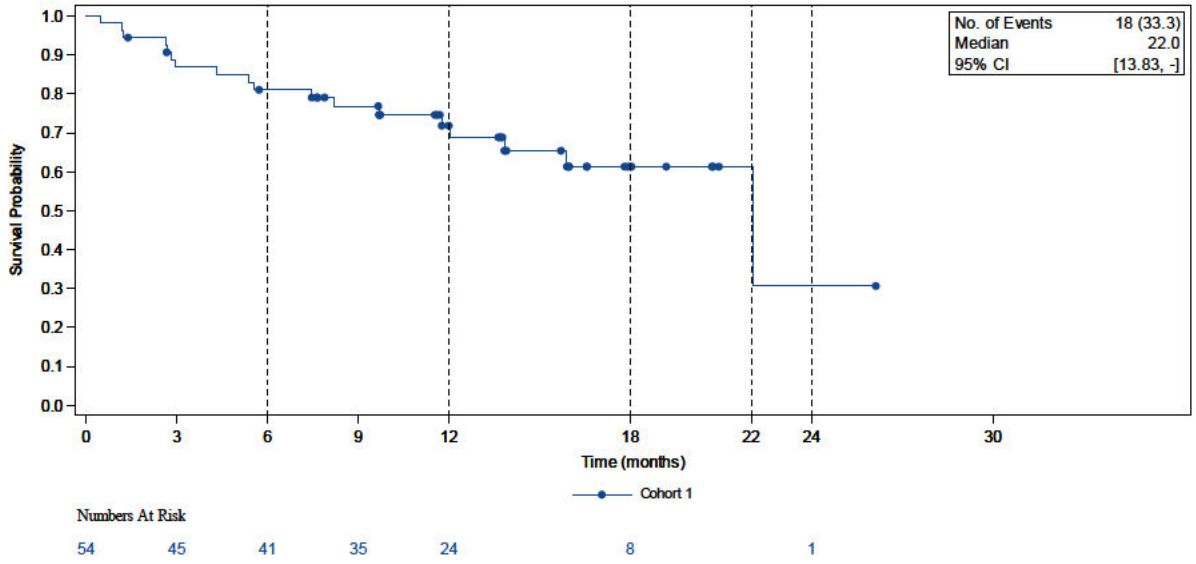
c Product-limit (Kaplan-Meier estimates) CIs for the median are calculated according to Brookmeyer and Crowley.

d Percentage based on Kaplan-Meier estimates.

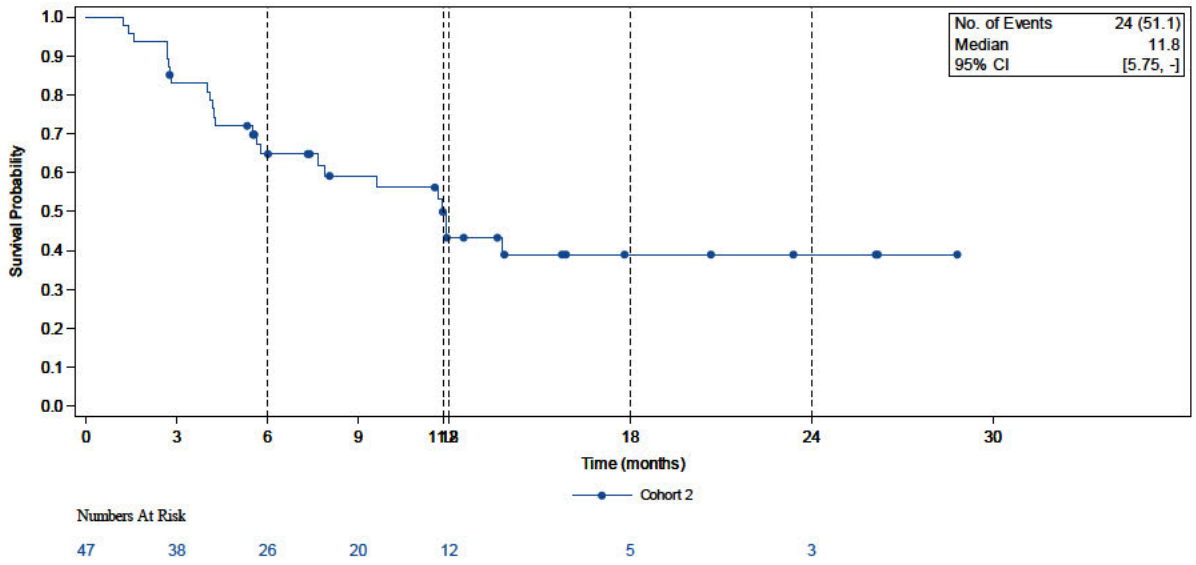
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 23

図 2.7.6-13 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（コホート 1 及び 2）／REP

Cohort 1:



Cohort 2:



Abbreviations: CI, confidence interval; IRC, independent review committee; PFS, progression-free survival; REP, response evaluable population
Note: Analysis was based on the REP.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 11

- 探索的コホート

コホート 3 では、REP を対象とした IRC 判定による PFS の中央値は 4.2 か月（95%CI: 2.6, 7.5）であった。コホート 4 では、REP を対象とした IRC 判定による PFS の中央値は 1.8 か月（95%CI: 1.2, 5.4）であった。

2.7.6.8.2.2.3.2 感度分析：医師判定による無増悪生存期間

- 主要コホート

コホート 1 では、REP2 を対象とした医師判定による PFS の中央値は 22.0 か月（95%CI: 15.8, 推定不可）であった。IRC 判定による PFS と同様に、追跡を継続することで、PFS の評価をより適切に実施できると考えられた。データカットオフ時点では、58.2%（32/55 名）の被験者に医師判定で増悪が認められていなかった。

コホート 2 では、REP2 を対象とした医師判定による PFS の中央値は 9.7 か月（95%CI: 7.4, 15.7）であった。データカットオフ時点では、40.0%（20/50 名）の被験者に医師判定で増悪が認められていなかった。

いずれのコホートでも、IRC 判定による PFS と医師判定による PFS は一貫していた。

- 探索的コホート

コホート 3 では、REP2 を対象とした医師判定による PFS の中央値は 5.5 か月（95%CI: 2.0, 7.4）であった。コホート 4 では、REP2 を対象とした医師判定による PFS の中央値は 2.3 か月（95%CI: 1.2, 7.7）であった。

2.7.6.8.2.2.4 治療成功期間

- 主要コホート

データカットオフ時点で、コホート 1 で 22 名（40.7%）、コホート 2 で 21 名（44.7%）にイベントが発生した。

REP を対象とした TTF の中央値は、コホート 1 で 28.0 か月（95%CI: 13.8, 推定不可）、コホート 2 で 13.9 か月（95%CI: 8.4, 推定不可）であった。

- 探索的コホート

REP を対象とした TTF の中央値は、コホート 3 で 6.1 か月（95%CI: 2.8, 9.6）、コホート 4 で 4.0 か月（95%CI: 1.0, 8.2）であった。

2.7.6.8.2.2.5 奏効までの期間

- 主要コホート

REP を対象とした IRC 判定による TTR の中央値は、コホート 1 で 1.4 か月（95%CI: 1.3, 1.4、範囲: 1.1～5.6 か月）、コホート 2 で 1.4 か月（95%CI: 1.4, 1.6、範囲: 1.2～4.1 か月）であった。

- 探索的コホート

コホート 3 及び 4 では、REP2 を対象とした IRC 判定による TTR の中央値はいずれも 1.4 か月（95%CI: 1.2, 推定不可）であった。

2.7.6.8.2.2.6 ベースライン時に脳転移を有する被験者の有効性

2.7.6.8.2.2.6.1 頭蓋内客観的奏効割合及び頭蓋内病勢コントロール割合

- 主要コホート

IAP を対象とした IRC 判定による IC-ORR 及び IC-DCR を表 2.7.6-43 に、waterfall プロットを図 2.7.6-14 に示した。

コホート 1 では、IRC 判定による IC-ORR は 66.7%（6/9 名、95%CI: 29.93, 92.51）で、cCR と判定された被験者が 2 名（22.2%）、cPR と判定された被験者が 4 名（44.4%）であった。IC-DCR は 77.8%（95%CI: 39.99, 97.19）であった。

コホート 2 では、IRC 判定による IC-ORR は 56.3%（9/16 名、95%CI: 29.88, 80.25）で、cCR と判定された被験者が 1 名（6.3%）、cPR と判定された被験者が 8 名（50.0%）であった。IC-DCR は 93.8%（95%CI: 69.77, 99.84）であった。

いずれのコホートでも、放射線治療歴の有無にかかわらず、奏効が認められた。

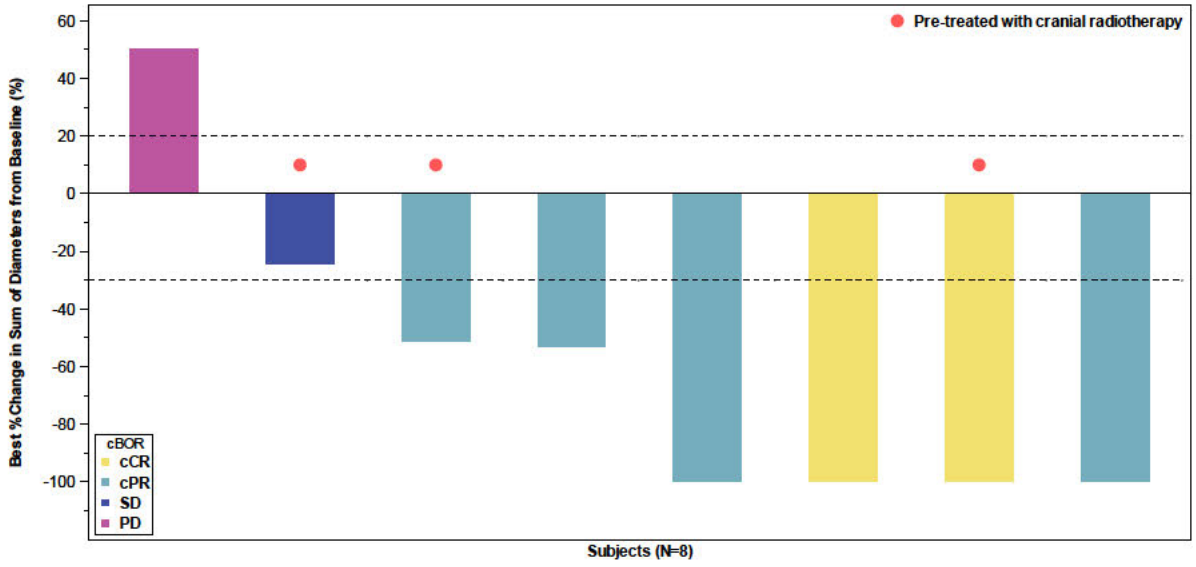
表 2.7.6-43 IRC 判定による頭蓋内客観的奏効割合及び
頭蓋内病勢コントロール割合（コホート 1 及び 2）／IAP

Category	Cohort 1 N=9 (%)	Cohort 2 N=16 (%)
BOR		
CR	2 (22.2)	1 (6.3)
PR	4 (44.4)	8 (50.0)
SD	1 (11.1)	6 (37.5)
PD	1 (11.1)	1 (6.3)
NE	1 (11.1)	0
ORR (CR + PR)	6 (66.7)	9 (56.3)
Two-sided 95% CI[a]	[29.93, 92.51]	[29.88, 80.25]
DCR (CR + PR + SD)	7 (77.8)	15 (93.8)
Two-sided 95% CI[a]	[39.99, 97.19]	[69.77, 99.84]

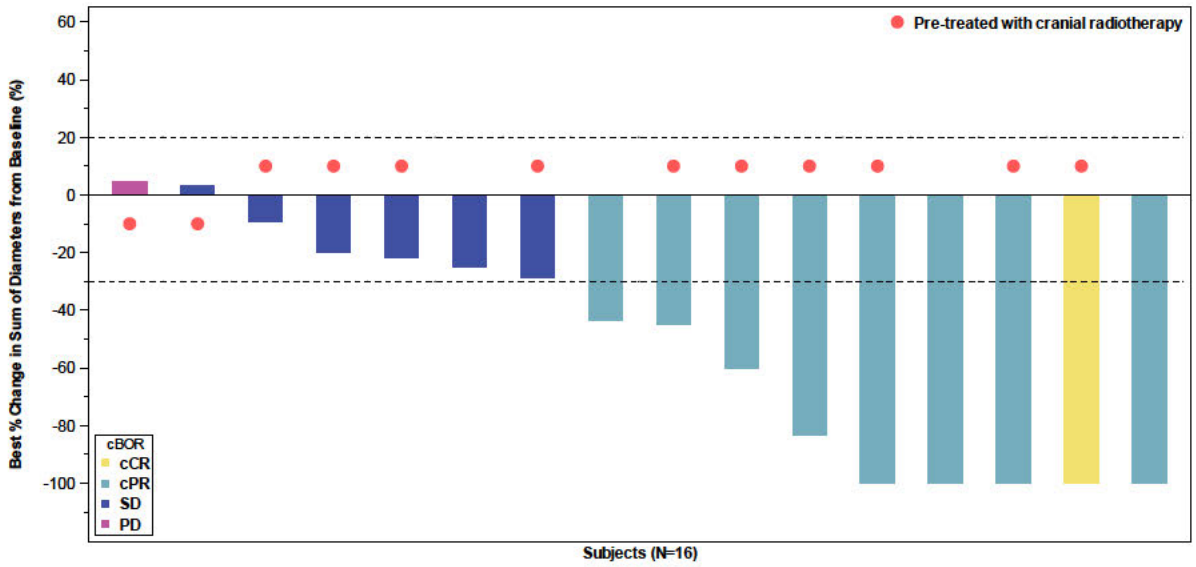
Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; IC, intracranial; IAP, intracranial analysis population; IRC, independent review committee, mRECIST, modified response evaluation criteria in solid tumors; N, number of subjects; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease
Note: Analysis was based on the IAP.
a The method of Clopper and Pearson was used to calculate CI.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 24

図 2.7.6-14 IRC 判定による頭蓋内評価の waterfall プロット（コホート 1 及び 2）／IAP

Cohort 1:



Cohort 2:



Abbreviation: cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; IAP, intracranial analysis population; IC, intracranial; IRC, independent review committee; N, number of subjects; NE, not evaluable; PD, progressive disease; SD, stable disease
Note: Analysis was based on the IAP. In Cohort 1, one participant with a cBOR of NE is not displayed.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 14

2.7.6.8.2.2.6.2 頭蓋内奏効期間

- 主要コホート

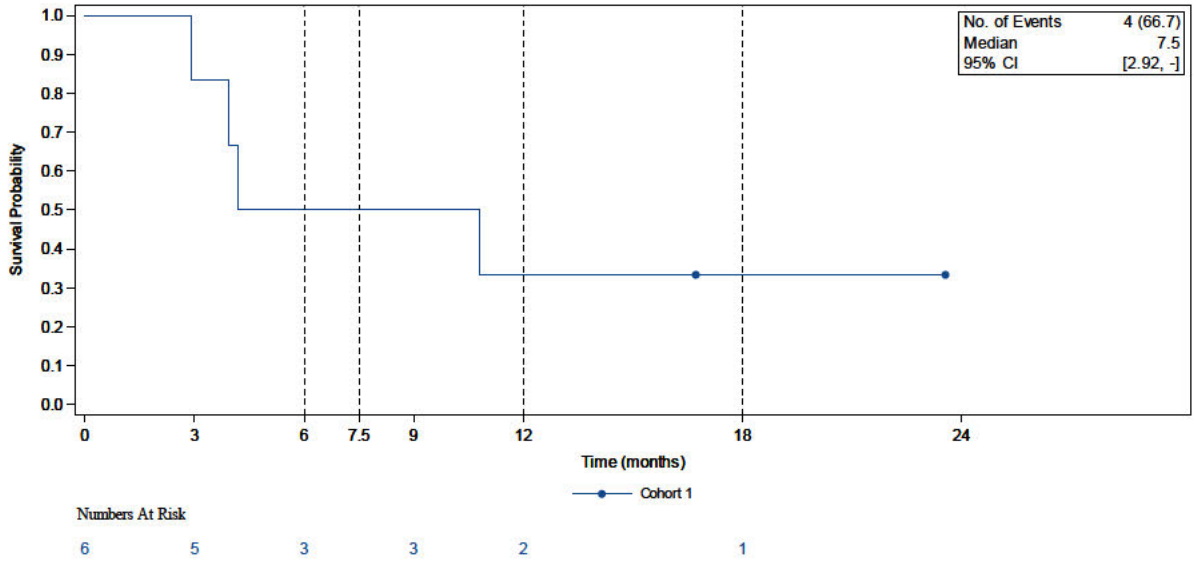
IAP を対象とした mRECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による IC-DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6-15 に示した。データカットオフ時点で追跡期間の中央値は、コホート 1 で 19.0 か月（範囲: 3.6～29.8 か月）、コホート 2 で 16.5 か月（範囲: 8.0～29.8 か月）であった。

コホート 1 では、IRC 判定による IC-DOR の中央値は 7.5 か月（95%CI: 2.92, 推定不可、範囲: 2.9～23.6+か月）であった。

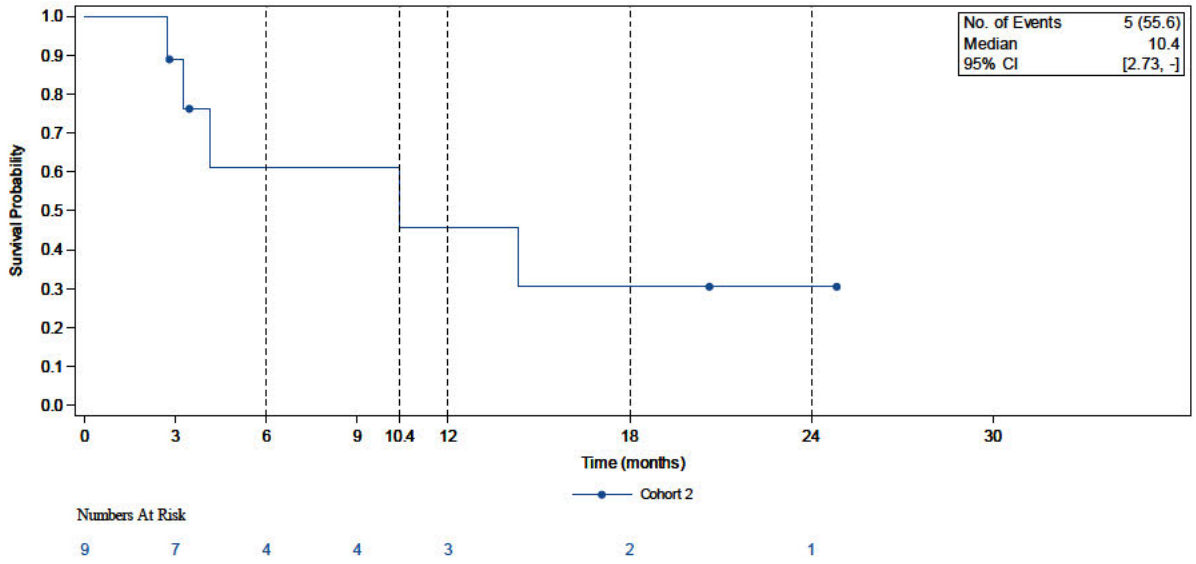
コホート 2 では、IRC 判定による IC-DOR の中央値は 10.4 か月（95%CI: 2.73, 推定不可、範囲: 2.7～24.8+か月）であった。

図 2.7.6-15 IRC 判定による頭蓋内奏効期間の Kaplan-Meier 曲線
（奏効被験者、コホート 1 及び 2）／IAP

Cohort 1:



Cohort 2:



Abbreviations: CI, confidence interval; DOR, duration of response; IAP, intracranial analysis population; IC, intracranial; IRC, independent review committee
Note: Analysis was based on the IAP.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 15

2.7.6.8.2.2.6.3 頭蓋内無増悪期間

コホート 1 では、IAP を対象とした IRC 判定による TTiP の中央値は 9.6 か月（95%CI: 1.3, 推定不可）であった。コホート 2 では、IAP を対象とした IRC 判定による TTiP の中央値は 7.6 か月（95%CI: 4.3, 11.9）であった。

2.7.6.8.2.2.6.4 頭蓋内無増悪生存期間

コホート 1 では、IAP を対象とした IRC 判定による IC-PFS の中央値は 5.5 か月（95%CI: 0.46, 推定不可、範囲: 0.5～26.3+か月）であった。

コホート 2 では、IAP を対象とした IRC 判定による IC-PFS の中央値は 7.6 か月（95%CI: 4.34, 11.89、範囲: 1.2～26.2+か月）であった。

2.7.6.8.2.2.7 全生存期間

- 主要コホート

REP を対象とした OS の要約を表 2.7.6-44 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6-16 に示した。

データカットオフ時点では、コホート 1 の 20%未満及びコホート 2 の 30%未満が死亡した。いずれのコホートでも OS の中央値に到達しなかった。24 か月時点の OS 割合はコホート 1 で 63.7%（95%CI: 32.93, 83.23）、コホート 2 で 60.0%（95%CI: 38.99, 75.82）であった。

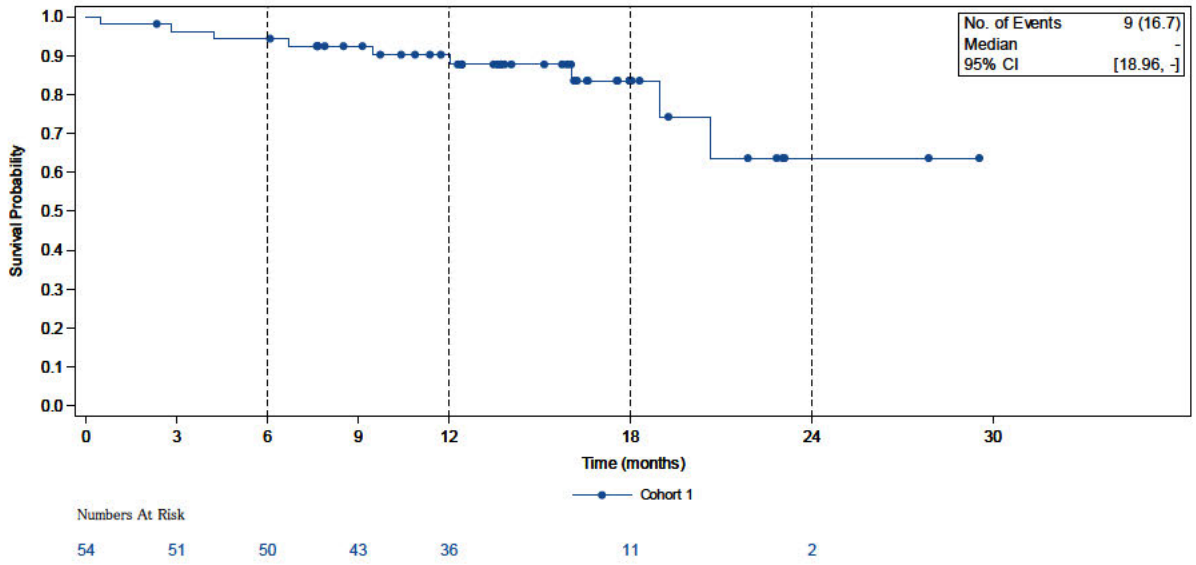
表 2.7.6-44 全生存期間の要約（コホート 1 及び 2）／REP

Category	Cohort 1 N=54 (%)	Cohort 2 N=47 (%)
Number of participants with OS event, n (%)	9 (16.7)	12 (25.5)
Number of participants censored n (%)	45 (83.3)	35 (74.5)
OS (months)[a]		
Median [95% CI]	NR [18.96, NR]	NR [15.11, NR]
Q1; Q3	19.0; NR	13.2; NR
Min, max	0.5, 29.5+	1.4, 28.9+
Number of participants at OS rates (95% CI)[b] up to		
6 months	94.4 [83.56, 98.15]	95.6 [83.69, 98.89]
12 months	90.2 [78.08, 95.83]	81.3 [64.40, 90.69]
24 months	63.7 [32.93, 83.23]	60.0 [38.99, 75.82]

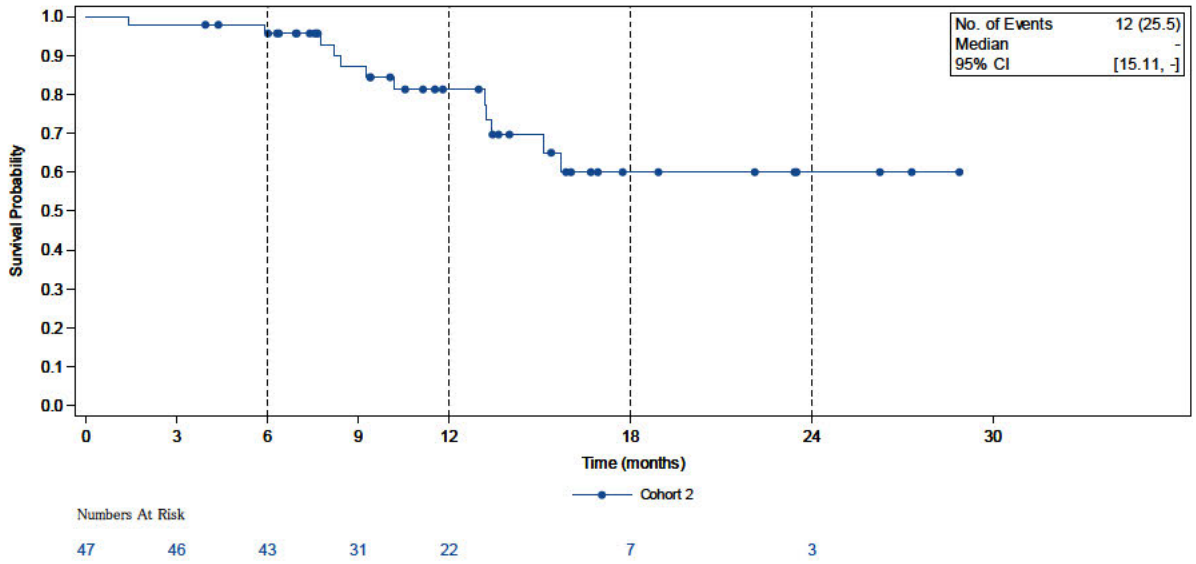
Abbreviations: CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; n, number of samples; N, number of subjects; NR, not reached; OS, overall survival; Q1, first quartile; Q3, third quartile; REP, response evaluable population
Note: Analysis was based on the REP.
a Product-limit (Kaplan-Meier estimates) CIs for the median are calculated according to Brookmeyer and Crowley.
b Based on Kaplan-Meier estimates.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 26, 5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_5_1_1_km_os_c1nkc, f_14_2_5_2_1_km_os_c2nkc

図 2.7.6-16 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（コホート 1 及び 2）／REP

Cohort 1:



Cohort 2:



Abbreviations: CI, confidence interval; OS, overall survival; REP, response evaluable population
Note: Analysis was based on the REP.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 16, 5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_5_1_1_km_os_c1nkc, f_14_2_5_2_1_km_os_c2nkc

- 探索的コホート

REP を対象とした OS の中央値は、コホート 3 で 14.8 か月（95%CI: 6.1, 21.6）、コホート 4 で 6.2 か月（95%CI: 2.2, 推定不可）であった。

2.7.6.8.2.3 薬物動態の結果

頻回な PK 採血被験者 48 名のうち、20 名がアジア人、17 名が白人、1 名がアメリカインディアン又はアラスカ先住民であった。残りの 10 名は欧州の被験者であったが、人種は開示しなかった。

PK の要約では、欧州の被験者 10 名を欧米人に分類した。スパースな PK 採血被験者 105 名のうち、91 名で解析可能であった。

2.7.6.8.2.3.1 データの取り扱い

サイクル 1 Day 1 の PK 解析では、600 mg 群の頻回な PK 採血被験者 48 名のうち 5 名を、PK 検体採取期間中に PPI を使用したため、PPI が PK に及ぼす影響は不明であるが、解析から除外した。また、サイクル 1 Day 15 の PK 解析では、6 名（400 mg 群の 1 名を含む）のタレトレクチニブの血漿中濃度プロファイルを、Day 15 までに休薬、減量又は PPI を使用したため、解析から除外した。

頻回な PK 採血被験者では、サイクル 1 Day 1 及び Day 15 の各 3 名で、各採取日の定量可能な濃度が 4 サンプル未満であったため、PK パラメータを算出しなかった。

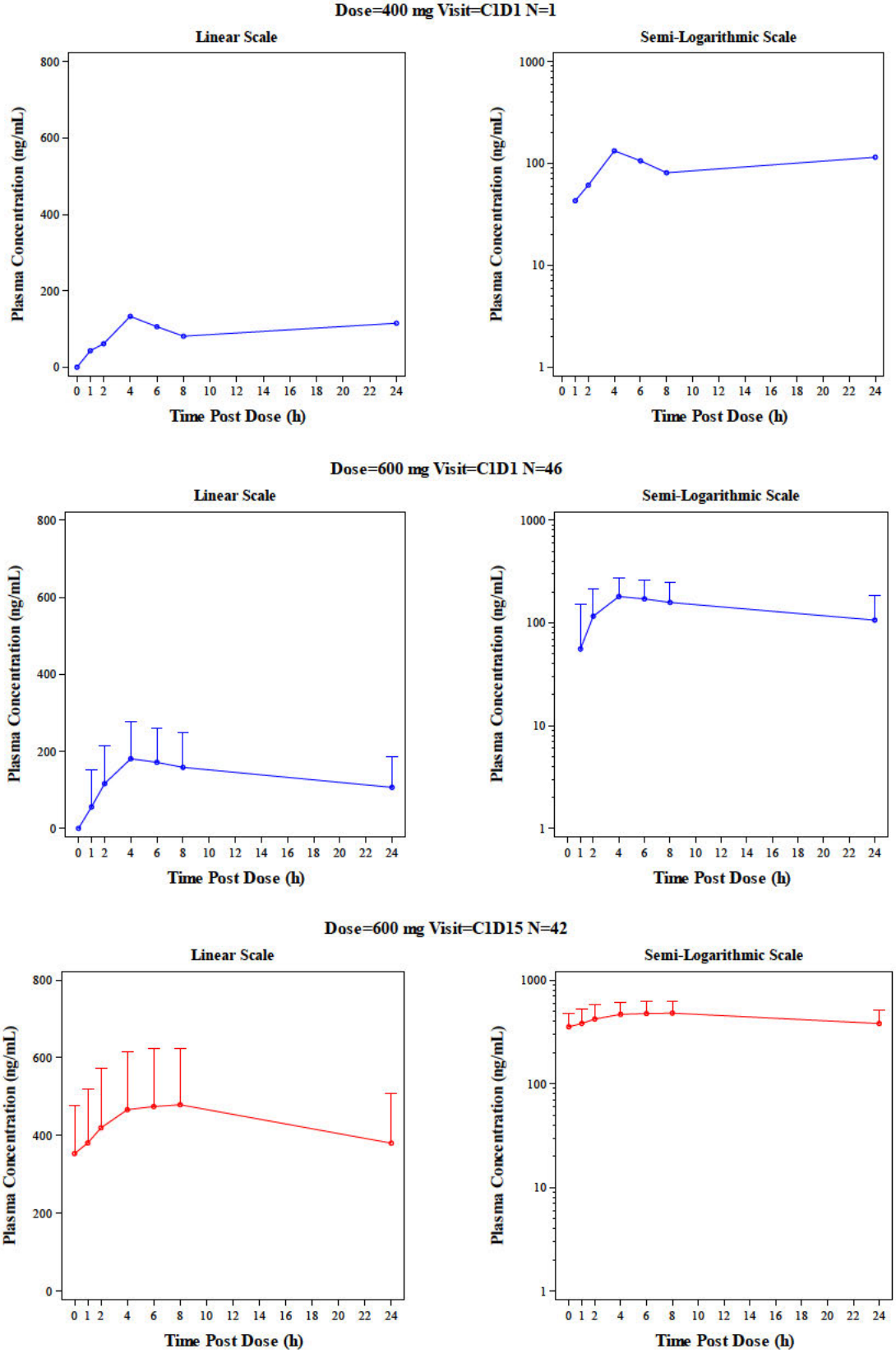
400 mg 群では、コホート 5 の被験者のうち、データカットオフ時点までにサイクル 1 Day 1 の頻回な PK データが得られたのは 1 名のみであった。

2.7.6.8.2.3.2 血漿中濃度推移

サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.6-17 に、欧米人及びアジア人別の 600 mg QD 投与後のサイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.6-18 に、タレトレクチニブの血漿中 C_{trough} 推移（平均値）を図 2.7.6-19 に示した。

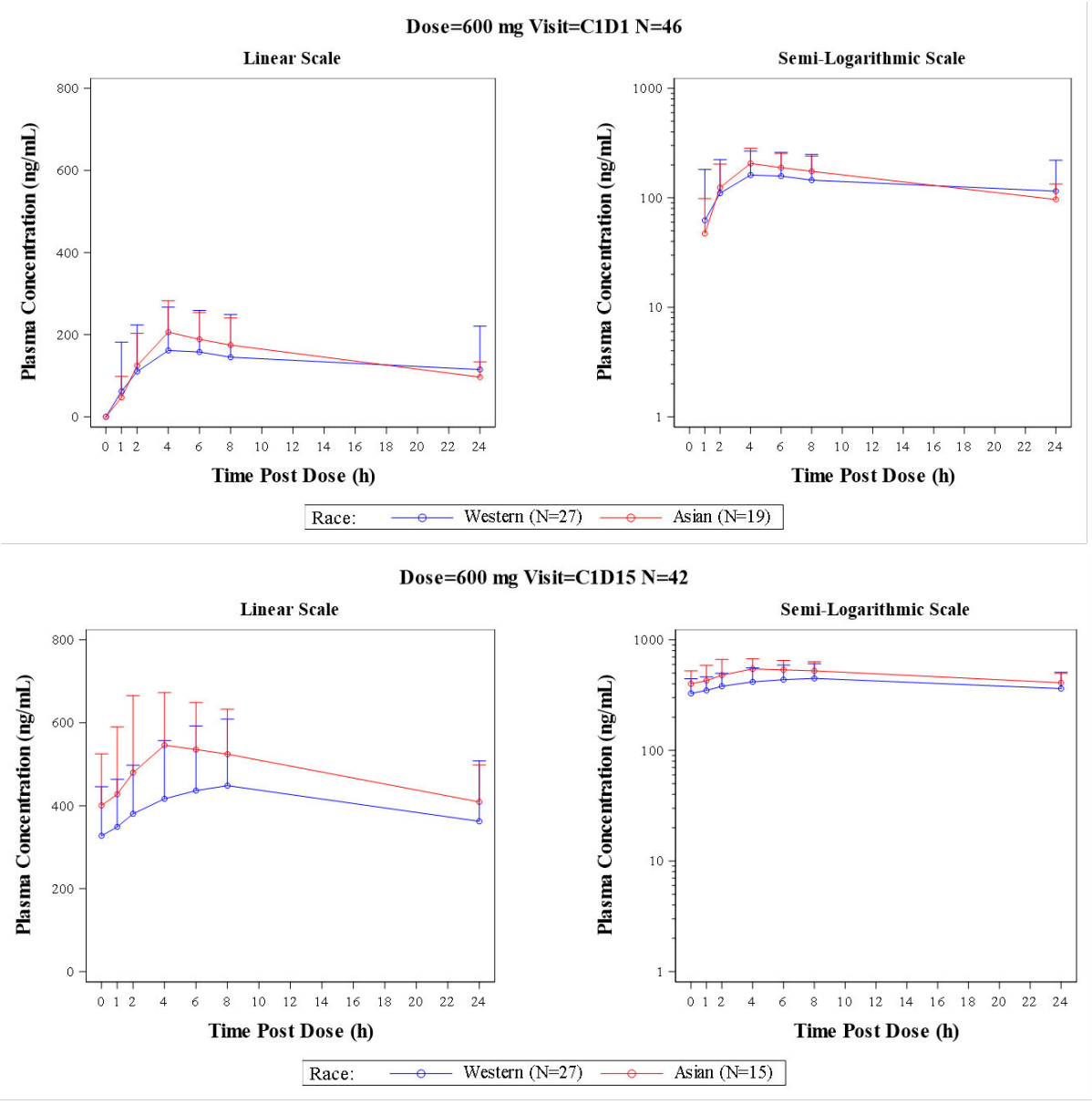
コホート 1～5 の頻回な PK 採血被験者で、サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの平均血漿中濃度は、400 及び 600 mg の用量で投与後約 4～6 時間で最も高かった。ピーク到達後、血漿中濃度は二相性に低下した。頻回な PK 採血被験者の血漿中濃度はいずれも、投与後 24 時間まで定量可能であった。コホート 1～5 の頻回な PK 採血被験者で、サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの平均血漿中濃度は、投与後約 4～8 時間で最も高かった。ピーク到達後、血漿中濃度は単相性に低下し、ピーク後の血漿中濃度推移は平坦であった。頻回な PK 採血被験者の血漿中濃度はいずれも、投与後 24 時間まで定量可能であった。サイクル 1 Day 15 の血漿中濃度は Day 1 と比較して顕著に高かった。アジア人は、欧米人よりも血漿中濃度が高かった。QD 投与後、トラフ濃度は Day 1 から上昇し続け、Day 8 にほぼ定常状態に達した。

図 2.7.6-17 サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移
（平均値 ＋ 標準偏差）（頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団



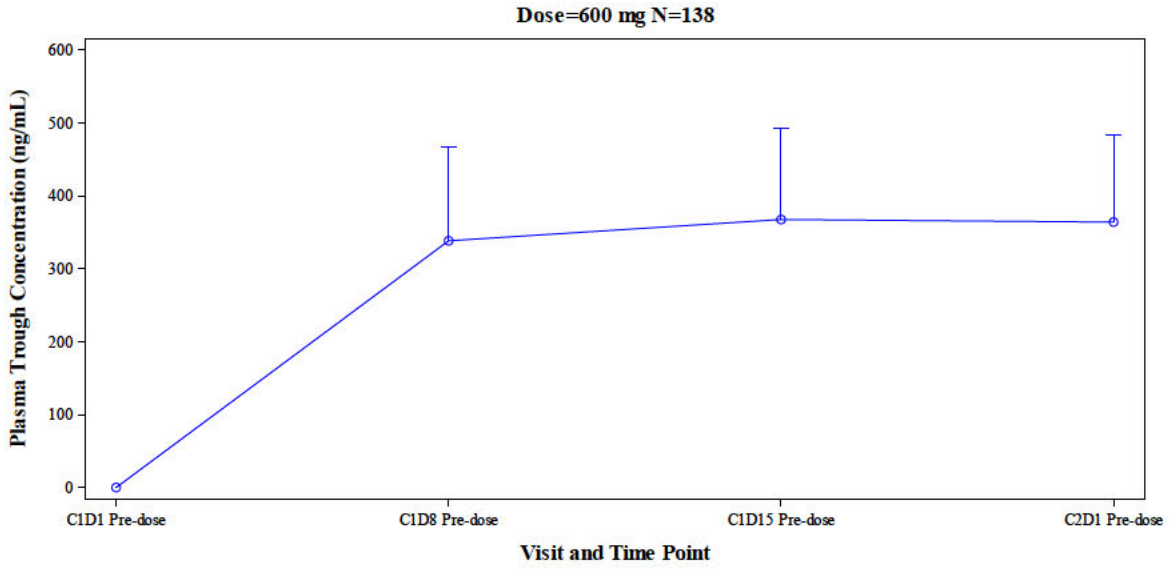
Abbreviations: C, Cycle; D, Day; PK, pharmacokinetics
Note: Analysis was based on the PK Analysis Population with Intensive PK Sampling.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 17

図 2.7.6-18 欧米人及びアジア人別の 600 mg 1 日 1 回投与後のサイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 ＋ 標準偏差）（頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団



Abbreviations: C, Cycle; CSR, clinical study report; D, Day; PK, pharmacokinetics
Note: Analysis was based on the PK Analysis Population with Intensive PK sampling.
Note: All races except for Asian are classified as “Western.” Two participants in the Western category were excluded from summary statistics due to the reasons described in CSR Section 11.3.3.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 18

図 2.7.6-19 タレトレクチニブの血漿中 C_{trough} 推移（平均値 + 標準偏差）／PK 解析対象集団



Abbreviations: C, Cycle; C_{trough}, trough concentration; D, Day; PK, pharmacokinetics
Note: Analysis was based on the PK Analysis Population.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 19

2.7.6.8.2.3.3 薬物動態パラメータ

サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの PK パラメータをそれぞれ表 2.7.6-45 及び表 2.7.6-46 に示した。

コホート 1～5 の頻回な PK 採血被験者で、600 mg 群のサイクル 1 Day 1 の T_{max} の中央値は 4.167 時間（範囲: 1.00～22.70 時間）、サイクル 1 Day 15 の T_{max} の中央値は 5.433 時間（範囲: 0～8.42 時間）であった。頻回な PK 採血被験者で、600 mg 群のサイクル 1 Day 1 及び Day 15 の C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 173.7 ng/mL（67.5%）及び 476.3 ng/mL（36.5%）であり、顕著な累積を示した。サイクル 1 Day 1 及び Day 15 の AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 2573 ng·h/mL（66.7%）及び 9469 ng·h/mL（35.8%）であり、R_{ac} の平均値は 4.5 であった。タレトレクチニブの PK 変動は中程度から高度であった。

欧米人は、アジア人と比較して曝露量が約 20～30%低かった。しかし、欧米人とアジア人の差は、曝露量のばらつき（定常状態での C_{max} 及び AUC の CV%はそれぞれ 36.5 及び 35.8%）よりも小さく、臨床的な意義はないと考えられた。さらに、曝露量を体重で補正した場合、地域間の曝露量の差は非常に小さくなった。

表 2.7.6-45 サイクル 1 Day 1 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ
（頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団

Statistics	Cycle 1 Day 1			
	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUCτ (ng·h/mL)
	400 mg			
N	1	1	1	1
n	1	1	1	1
Arithmetic mean	133.0	NA	685.8	2243
std	NC	NA	NC	NC
Arithmetic CV%	NC	NA	NC	NC
Geometric mean	133.0	NA	685.8	2243
Geometric CV%	NC	NA	NC	NC
Median	133.0	3.933	685.8	2243
Minimum	133	3.93	686	2240
Maximum	133	3.93	686	2240
	600 mg			
N	46	46	44	42
n	45	45	43	41
Arithmetic mean	203.3	NA	1097	3024
std	107.81	NA	617.85	1793.0
Arithmetic CV%	53.0	NA	56.3	59.3
Geometric mean	173.7	NA	957.3	2573
Geometric CV%	67.5	NA	58.8	66.7
Median	213.0	4.167	1093	2982
Minimum	30.6	1.00	235	611
Maximum	613	22.70	4020	11300

Abbreviations: AUC_{0-8}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8 h; AUC_{last}, area under the plasma concentration-time curve, from time 0 to time of last measurable; AUC_{τ}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time τ (24 h); C_{max}, maximum plasma concentration; CV%, coefficient of variation; n, number of samples; N, number of subjects; NA, not applicable; NC, not calculated; PK, pharmacokinetics; std, standard deviation; T_{last}, time of last concentration; T_{max}, time to maximum concentration
Note: Analysis was based on the PK Analysis Population with Intensive PK Sampling. If T_{last} fell within the 24-hour sampling time point, then AUC_{τ} was substituted by AUC_{last}.
a: Only median, minimum, and maximum are reported for T_{max}.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 27

表 2.7.6-46 サイクル 1 Day 15 のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ（頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団

Statistics	Cycle 1 Day 15								
	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	T_{last}[a] (h)	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	$AUC\tau$ (ng·h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	R_{ac} -
N	42	42	42	40	40	42	42	40	35
n	41	41	41	39	39	41	41	39	34
Arithmetic mean	504.0	NA	NA	3544	9998	354.4	407.0	67.55	4.483
std	161.93	NA	NA	1150.5	3182.0	125.50	162.63	27.456	2.7954
Arithmetic CV%	32.1	NA	NA	32.5	31.8	35.4	40.0	40.6	62.4
Geometric mean	476.3	NA	NA	3351	9469	333.9	405.4	63.37	3.934
Geometric CV%	36.5	NA	NA	36.1	35.8	36.2	35.6	35.8	52.9
Median	525.0	5.433	23.517	3560	9758	349.0	419.6	61.49	3.996
Minimum	182	0	2.00	1290	3440	153	0	33.4	1.33
Maximum	816	8.42	24.50	5890	18000	734	765	174	17.1

Abbreviations: AUC_{0-8}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8 h; AUC_{τ}, area under the plasma concentration-time curve from time zero to time τ (24 h); $AUC_{last,}$ area under the plasma concentration-time curve, from time 0 to time of last measurable; C_{av}, average concentration at steady state; CL_{ss}/F, apparent clearance at steady state; C_{max}, maximum plasma concentration; C_{trough}, observed predose concentration; CV%, coefficient of variation; n, number of samples; N, number of subjects; NA, not applicable; NC, not calculated; PK, pharmacokinetics; PPI, proton pump inhibitor; R_{ac}, accumulation ratio for AUC_{τ}; std, standard deviation; T_{last}, time of last quantifiable concentration; $T_{max,}$ time to maximum concentration

Note: Analysis was based on the PK Analysis Population with Intensive PK Sampling.

All participants taking taletrectinib at a dose and schedule of 600 mg QD were included (N=41). No PK parameters could be estimated for the 400 mg dose level. This was due to dose interruption and/or dose reduction occurring prior to PK sample collection in the single participant receiving the 400 mg dose.

Reasons to exclude parameters in statistical description included a dose change or interruption before the PK evaluation or usage of PPIs that would affect PK results. If T_{last} fell within the 24-hour sampling time point, then AUC_{τ} was substituted by AUC_{last}. CL_{ss}/F was calculated by dose/AUC_{τ}.

a: Only median, minimum, and maximum were reported for T_{max}.

引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 28

2.7.6.8.2.4 患者報告アウトカムの結果

EORTC QLQ-C30、QLQ-LC13、EQ-5D-5L を含む PRO 質問票が改訂第 2 版（治験実施計画書第 3.0 版）で導入され、その結果、この改訂後に登録された被験者でのみ PRO データを入手できた。ベースライン時の結果が得られた被験者のみを PRO 解析に含めた。

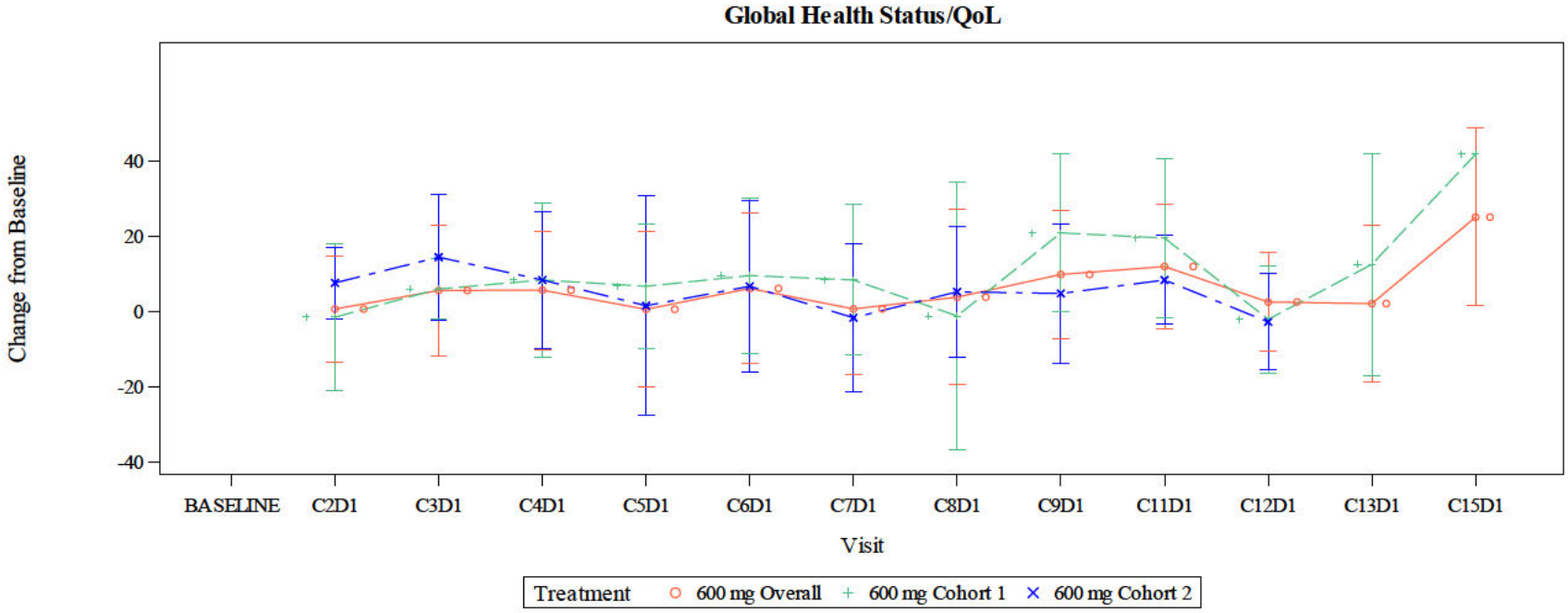
2.7.6.8.2.4.1 EORTC QLQ-C30

安全性解析対象集団のうち、600 mg 群の EORTC QLQ-C30 GHS/QoL のベースライン値を有する被験者の、EORTC QLQ-C30 GHS/QoL のベースラインからの変化量を図 2.7.6-20 に示した。

コホート 1 の 11 名及びコホート 2 の 11 名を含む 40 名が少なくとも 1 回の EORTC QLQ-C30 質問票を完了した。サイクル 9 Day 1 以降、投与中止のため、質問票を完了した被験者は 20%未満であった。

GHS/QoL スコアのベースラインからの変化量の平均値は、一貫してベースライン以上で推移した。この傾向は、600 mg 群並びにコホート 1 及び 2 の両方で認められた。

図 2.7.6-20 EORTC QLQ-C30 GHS/QoL のベースラインからの変化量（ベースライン値を有する被験者）／安全性解析対象集団



600 mg Overall	0	39	27	31	30	26	25	22	17	7	10	4	2
600 mg Cohort 1	0	11	7	9	10	7	8	7	4	3	4	2	1
600 mg Cohort 2	0	11	11	11	11	10	10	8	7	2	3		

Abbreviations: C, Cycle; D, Day; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHS, global health status; QLQ-C30, Quality of Life Core Questionnaire; QoL, quality of life; SS, safety set
Note: Analysis was based on the SS participants with baseline values.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 20

安全性解析対象集団を対象とした 600 mg 群の EORTC QLQ-C30 GHS/QoL のベースライン値を有する被験者の EORTC QLQ-C30 GHS のベースラインからの変化を表 2.7.6-47 に示した。

サイクル 2 Day 1 では、21.4%（9/42 名）が GHS スコアで改善であり、61.9%（26/42 名）は安定であった。サイクル 7 Day 1 では、16.7%（5/30 名）が改善であり、50.0%（15/30 名）は安定であった。これらの結果は、投与期間を通して全般的な健康状態の安定又は改善の傾向を示した。

表 2.7.6-47 EORTC QLQ-C30 GHS のベースラインからの変化
（ベースライン値を有する被験者）／安全性解析対象集団

Visit	Improved n/m (%)	Stable n/m (%)	Worsened n/m (%)	Missing n/m (%)
600 mg Overall (N=43)				
C2D1	9/42 (21.4)	26/42 (61.9)	4/42 (9.5)	3/42 (7.1)
C7D1	5/30 (16.7)	15/30 (50.0)	5/30 (16.7)	5/30 (16.7)

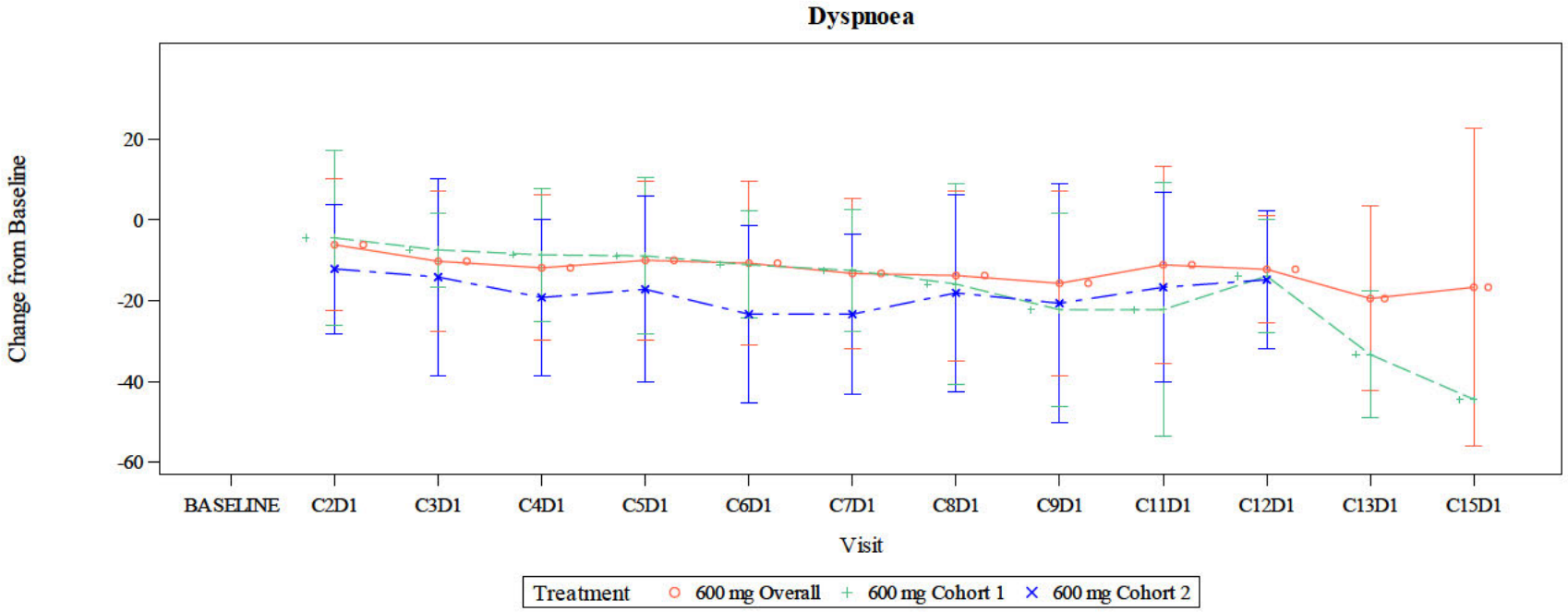
Abbreviations: C, Cycle; D, Day; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHS, global health status; m, total number of participants still enrolled at a specific visit; n, number of participants in analysis set who were expected to complete an assessment at the specific visit; QLQ-C30, Quality of Life Core Questionnaire; SAP, statistical analysis plan; SS, safety set
Note: Analysis was based on SS participants with baseline values. Per Section 15.2 of the SAP, improvement was defined as a score increase of ≥10, stable status was defined as a score increase or decrease of <10, and deterioration was defined as a score decrease of ≥10.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 29

2.7.6.8.2.4.2 EORTC QLQ-LC13

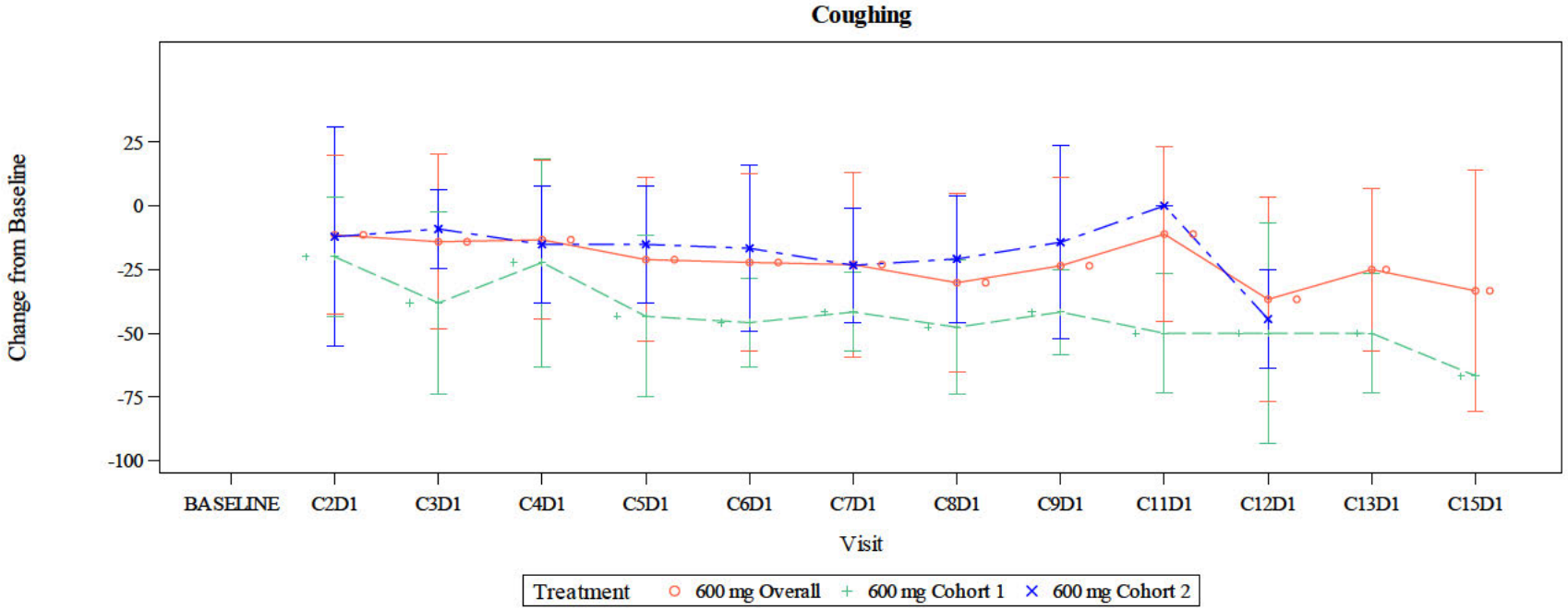
安全性解析対象集団を対象とした 600 mg 群の EORTC QLQ-LC13 のベースライン値を有する被験者の EORTC QLQ-LC13 症状スケールのベースラインからの変化量を図 2.7.6-21 に、記述統計解析結果を表 2.7.6-48 に示した。

コホート 1 及びコホート 2 の各 11 名を含む 43 名の被験者がベースライン時に EORTC QLQ-LC13 を完了した。EORTC QLQ-LC13 の特定の症状スケール（呼吸困難、咳嗽、胸痛）のベースラインからの変化量は、ベースラインからの負の変化が症状の改善を示しており、値が低いほど症状が少ないことに留意する必要がある。

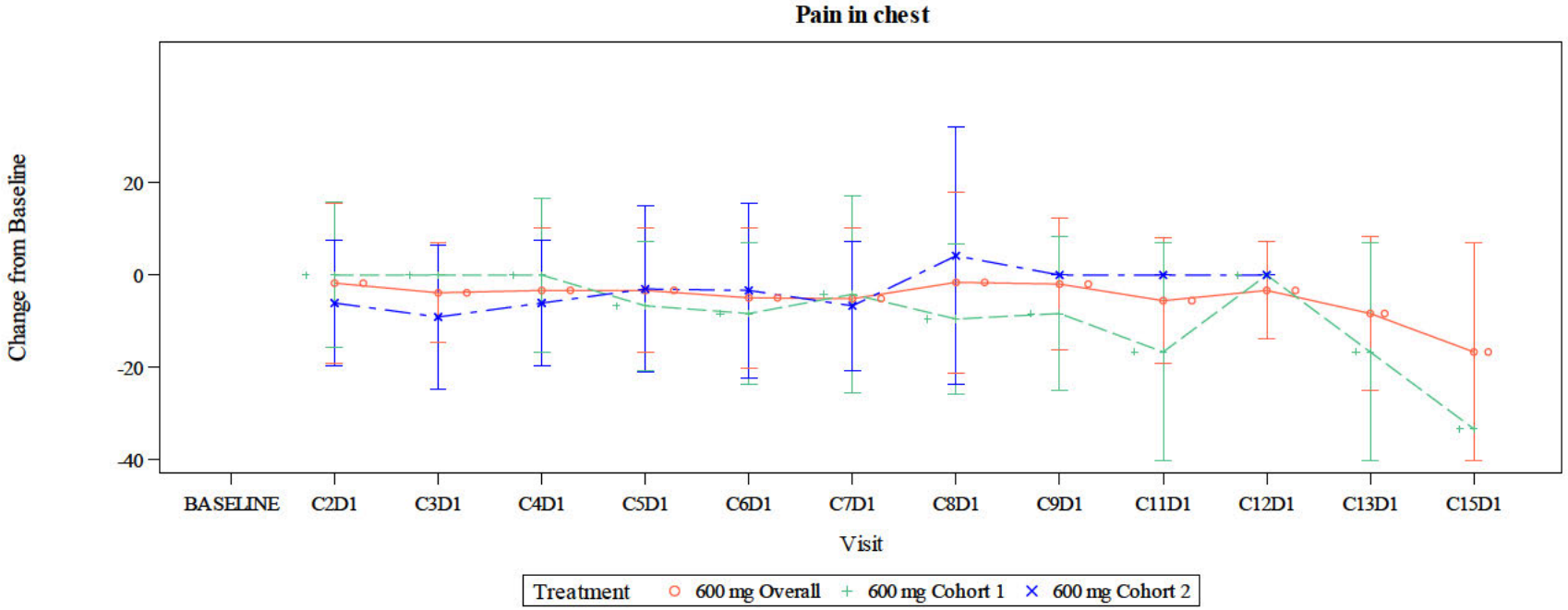
図 2.7.6-21 EORTC QLQ-LC13 の症状スケール（呼吸困難、咳嗽、胸痛）のベースラインからの変化量（ベースライン値を有する被験者）／安全性解析対象集団



600 mg Overall	0	38	25	30	30	27	26	21	17	6	10	4	2
600 mg Cohort 1	0	10	6	9	10	8	8	7	4	2	4	2	1
600 mg Cohort 2	0	11	11	11	11	10	10	8	7	2	3		



600 mg Overall	0	38	26	30	30	27	26	21	17	6	10	4	2
600 mg Cohort 1	0	10	7	9	10	8	8	7	4	2	4	2	1
600 mg Cohort 2	0	11	11	11	11	10	10	8	7	2	3		



600 mg Overall	0	38	26	30	30	27	26	21	17	6	10	4	2
600 mg Cohort 1	0	10	7	9	10	8	8	7	4	2	4	2	1
600 mg Cohort 2	0	11	11	11	11	10	10	8	7	2	3		

Abbreviation: C, Cycle; D, Day; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13, Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer; SS, safety set
Note: Analysis was based on the SS participants with baseline values.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 21

表 2.7.6-48 EORTC QLQ-LC13 記述統計解析結果（ベースライン値を有する被験者）／安全性解析対象集団

Parameter	Visit	Statistic	Results	Change from Baseline
Dyspnoea	C2D1	n (missing)	38 (4)	38 (4)
		Mean ±std	21.93 ±21.534	-6.14 ±16.276
		Median	22.22	0.00
		Q1, Q3	11.11, 22.22	-11.11, 0.00
		Min, max	0.0, 88.9	-44.4, 44.4
	C7D1	n (missing)	26 (4)	26 (4)
		Mean ±std	14.10 ±16.498	-13.25 ±18.598
		Median	11.11	-11.11
		Q1, Q3	0.00, 22.22	-22.22, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	-66.7, 22.2
Coughing	C2D1	n (missing)	38 (4)	38 (4)
		Mean ±std	21.05 ±26.191	-11.40 ±31.266
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 33.33	-33.33, 0.00
		Min, max	0.0, 100.0	-100.0, 100.0
	C7D1	n (missing)	26 (4)	26 (4)
		Mean ±std	11.54 ±20.960	-23.08 ±36.233
		Median	0.00	-33.33
		Q1, Q3	0.00, 33.33	-33.33, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	-100.0, 66.7
Haemoptysis	C2D1	n (missing)	38 (4)	38 (4)
		Mean ±std	2.63 ±11.960	-0.88 ±9.450
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	-33.3, 33.3
	C7D1	n (missing)	25 (5)	25 (5)
		Mean ±std	0.00 ±0.000	-4.00 ±11.055
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 0.0	-33.3, 0.0
Sore mouth	C2D1	n (missing)	38 (4)	38 (4)
		Mean ±std	6.14 ±15.217	2.63 ±11.960
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	-33.3, 33.3
	C7D1	n (missing)	26 (4)	26 (4)
		Mean ±std	1.28 ±6.537	1.28 ±6.537
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Dysphagia	C2D1	n (missing)	38 (4)	38 (4)
		Mean ±std	7.89 ±21.131	1.75 ±18.900
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 100.0	-66.7, 66.7
	C7D1	n (missing)	26 (4)	26 (4)
		Mean ±std	7.69 ±17.147	5.13 ±12.265
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	0.0, 33.3
Peripheral neuropathy	C2D1	n (missing)	38 (4)	38 (4)
		Mean ±std	20.18 ±28.516	4.39 ±28.126
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 33.33	0.00, 33.33
		Min, max	0.0, 100.0	-33.3, 66.7
	C7D1	n (missing)	26 (4)	26 (4)
		Mean ±std	10.26 ±20.590	-6.41 ±23.131
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	-33.33, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	-33.3, 66.7

Parameter	Visit	Statistic	Results	Change from Baseline
Alopecia	C2D1	n (missing)	38 (4)	38 (4)
		Mean ±std	5.26 ±12.318	-2.63 ±22.437
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 33.3	-100.0, 33.3
	C7D1	n (missing)	26 (4)	26 (4)
		Mean ±std	12.82 ±21.243	3.85 ±28.793
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 33.33	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	-100.0, 66.7
Pain in chest	C2D1	n (missing)	38 (4)	38 (4)
		Mean ±std	8.77 ±18.477	-1.75 ±17.238
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	-33.3, 66.7
	C7D1	n (missing)	26 (4)	26 (4)
		Mean ±std	2.56 ±9.058	-5.13 ±15.470
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 33.3	-33.3, 33.3
Pain in arm or shoulder	C2D1	n (missing)	38 (4)	38 (4)
		Mean ±std	6.14 ±15.217	-6.14 ±20.291
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	-66.7, 33.3
	C7D1	n (missing)	26 (4)	26 (4)
		Mean ±std	6.41 ±16.382	-2.56 ±13.074
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	-33.3, 33.3
Pain in other parts	C2D1	n (missing)	36 (6)	36 (6)
		Mean ±std	25.00 ±26.874	-8.33 ±36.839
		Median	33.33	0.00
		Q1, Q3	0.00, 33.33	-33.33, 0.00
		Min, max	0.0, 66.7	-100.0, 66.7
	C7D1	n (missing)	25 (5)	25 (5)
		Mean ±std	18.67 ±27.352	-12.00 ±34.534
		Median	0.00	0.00
		Q1, Q3	0.00, 33.33	-33.33, 0.00
		Min, max	0.0, 100.0	-100.0, 66.7

Abbreviations: C, Cycle; D, Day; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; Max, maximum; Min, minimum; n, number of samples; Q1, first quartile; Q3, third quartile; QLQ-LC13, Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer; SS, safety set; std, standard deviation

Note: Analysis was based on SS participants receiving the 600 mg dose who had baseline values.

引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 30

2.7.6.8.2.4.3 EQ-5D-5L

コホート 1 及びコホート 2 の各 11 名を含む 43 名が EQ-5D-5L を完了した。VAS の全般的傾向は経時的に安定しており、GHS/QoL スコアのベースラインからの変化と同様であった。

2.7.6.8.2.5 安全性の結果

2.7.6.8.2.5.1 曝露状況

データカットオフ時点で、本剤の曝露期間の中央値はコホート 1 で 12.58 か月（範囲: 0.4～27.8 か月）、コホート 2 で 8.74 か月（範囲: 1.2～28.9 か月）、コホート 3 で 5.52 か月（範囲: 1.1～20.7 か月）、コホート 4 で 4.70 か月（範囲: 0.4～9.7 か月）であった。

曝露期間は、コホート 1 で最も長く、コホート 4 で最も短かったが、これは、前治療歴がより多く、疾患がより進行している被験者と相関していた。コホート 5 では、登録開始からデータカットオフまでの期間が短かったため、曝露期間（中央値 0.80 か月）が短かった。安全性データについては、コホート 1 の 81.8%及びコホート 2 の 72.0%の被験者に 6 か月時点まで本剤を投与し

ており、十分な評価が可能であった。コホート 1 では半数以上（56.4%）及びコホート 2 では 3 分の 1 以上の被験者（36.0%）に 12 か月時点まで本剤を投与した。

全コホートの相対用量強度の中央値は 90%超であり、忍容性プロファイル及び服薬コンプライアンスは良好であった。

2.7.6.8.2.5.2　有害事象の発現状況

2.7.6.8.2.5.2.1　有害事象

SOC 及び PT 別の TEAE を表 2.7.6-49 に示した。

400 mg 群の 5 名のうち 4 名（80.0%）及び 600 mg 群の 159 名のうち 158 名（99.4%）で TEAE が認められた。

600 mg 群で 20%以上にみられた TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（108 名［67.9%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（107 名［67.3%］）、下痢（90 名［56.6%］）、悪心（82 名［51.6%］）、嘔吐（53 名［33.3%］）、便秘（40 名［25.2%］）及び貧血（32 名［20.1%］）であった。これらの TEAE はほとんど Grade 1 及び 2 であった。

Grade 3 以上の TEAE は、400 mg 群では認められず、600 mg 群で 81 名（50.9%）に認められた。600 mg 群で 5%以上にみられた Grade 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（24 名［15.1%］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11 名［6.9%］）であった。

表 2.7.6-49 SOC 及び PT 別の TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Number of subjects with at least one TEAEs		4 (80.0)	54 (98.2)	50 (100.0)	35 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	158 (99.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (60.0)	45 (81.8)	44 (88.0)	31 (88.6)	13 (100.0)	6 (100.0)	139 (87.4)
Diarrhoea	下痢	2 (40.0)	29 (52.7)	31 (62.0)	19 (54.3)	7 (53.8)	4 (66.7)	90 (56.6)
Nausea	悪心	2 (40.0)	25 (45.5)	19 (38.0)	25 (71.4)	10 (76.9)	3 (50.0)	82 (51.6)
Vomiting	嘔吐	0	16 (29.1)	14 (28.0)	16 (45.7)	6 (46.2)	1 (16.7)	53 (33.3)
Constipation	便秘	0	14 (25.5)	8 (16.0)	9 (25.7)	7 (53.8)	2 (33.3)	40 (25.2)
Abdominal pain	腹痛	1 (20.0)	4 (7.3)	0	1 (2.9)	2 (15.4)	0	7 (4.4)
Dyspepsia	消化不良	1 (20.0)	4 (7.3)	2 (4.0)	0	0	0	6 (3.8)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (20.0)	2 (3.6)	0	2 (5.7)	0	0	4 (2.5)
Dry mouth	口内乾燥	1 (20.0)	1 (1.8)	0	1 (2.9)	1 (7.7)	0	3 (1.9)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	2 (4.0)	1 (2.9)	0	0	3 (1.9)
Stomatitis	口内炎	0	1 (1.8)	2 (4.0)	0	0	0	3 (1.9)
Anal incontinence	肛門失禁	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	1 (1.8)	0	0	1 (7.7)	0	2 (1.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Abnormal faeces	異常便	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Acquired macroglossia	後天性巨舌症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Anaesthesia oral	口の感覚消失	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Ascites	腹水	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Dental caries	齲歯	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Enterocolitis	腸炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Flatulence	鼓腸	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastritis	胃炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Oesophageal obstruction	食道閉塞症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Periodontal disease	歯周病	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Tongue exfoliation	舌粘膜剥脱	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Investigations	臨床検査	1 (20.0)	49 (89.1)	42 (84.0)	29 (82.9)	10 (76.9)	2 (33.3)	132 (83.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	43 (78.2)	36 (72.0)	18 (51.4)	10 (76.9)	1 (16.7)	108 (67.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	41 (74.5)	39 (78.0)	15 (42.9)	10 (76.9)	2 (33.3)	107 (67.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (20.0)	15 (27.3)	11 (22.0)	1 (2.9)	2 (15.4)	0	29 (18.2)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図QT延長	0	13 (23.6)	4 (8.0)	5 (14.3)	2 (15.4)	0	24 (15.1)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	9 (16.4)	5 (10.0)	4 (11.4)	2 (15.4)	0	20 (12.6)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	9 (16.4)	3 (6.0)	3 (8.6)	1 (7.7)	0	16 (10.1)
Weight decreased	体重減少	0	5 (9.1)	5 (10.0)	5 (14.3)	0	0	15 (9.4)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	6 (10.9)	3 (6.0)	3 (8.6)	1 (7.7)	0	13 (8.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5 (9.1)	5 (10.0)	3 (8.6)	0	0	13 (8.2)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	5 (9.1)	3 (6.0)	1 (2.9)	0	0	9 (5.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	4 (7.3)	3 (6.0)	1 (2.9)	0	0	8 (5.0)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0	1 (1.8)	3 (6.0)	3 (8.6)	0	0	7 (4.4)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	2 (3.6)	2 (4.0)	2 (5.7)	0	0	6 (3.8)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	0	3 (5.5)	1 (2.0)	0	0	0	4 (2.5)
Weight increased	体重増加	0	4 (7.3)	0	0	0	0	4 (2.5)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.8)	0	2 (5.7)	0	0	3 (1.9)
Blood creatine phosphokinase MB increased	血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	0	2 (4.0)	0	0	0	2 (1.3)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	0	1 (2.9)	1 (7.7)	0	2 (1.3)
Platelet count increased	血小板数増加	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Bile acids increased	胆汁酸増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Blood chloride increased	血中クロール増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Fibrin degradation products increased	フィブリン分解産物増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Glycated serum protein increased	血清糖化蛋白増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Lipids abnormal	脂質異常	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
SARS-CoV-2 test positive	SARS-CoV-2検査陽性	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Troponin I increased	トロポニンI増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (20.0)	40 (72.7)	22 (44.0)	17 (48.6)	9 (69.2)	3 (50.0)	91 (57.2)
Dysgeusia	味覚不全	0	16 (29.1)	4 (8.0)	6 (17.1)	4 (30.8)	1 (16.7)	31 (19.5)
Dizziness	浮動性めまい	1 (20.0)	11 (20.0)	6 (12.0)	7 (20.0)	2 (15.4)	1 (16.7)	27 (17.0)
Headache	頭痛	0	12 (21.8)	3 (6.0)	3 (8.6)	2 (15.4)	1 (16.7)	21 (13.2)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	7 (12.7)	0	5 (14.3)	1 (7.7)	0	13 (8.2)
Paraesthesia	錯感覚	0	7 (12.7)	2 (4.0)	3 (8.6)	0	0	12 (7.5)
Dysaesthesia	異常感覚	0	3 (5.5)	2 (4.0)	2 (5.7)	0	1 (16.7)	8 (5.0)
Neuralgia	神経痛	0	5 (9.1)	1 (2.0)	2 (5.7)	0	0	8 (5.0)
Syncope	失神	0	3 (5.5)	0	3 (8.6)	0	0	6 (3.8)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	2 (4.0)	0	1 (7.7)	0	3 (1.9)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	3 (5.5)	0	0	0	0	3 (1.9)
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	1 (2.0)	0	2 (15.4)	0	3 (1.9)
Cerebrovascular accident	脳卒中	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Disturbance in attention	注意力障害	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Dysarthria	構語障害	0	0	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Tremor	振戦	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Ageusia	味覚消失	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Allodynia	異痛症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Amnesia	健忘	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Anaesthesia	無感覚	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Basal ganglia infarction	大脳基底核梗塞	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Decreased vibratory sense	振動覚低下	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (0.6)
Demyelination	脱髄	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Drooling	よだれ	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Encephalopathy	脳症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Epilepsy	てんかん	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypotonia	筋緊張低下	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Intracranial tumour haemorrhage	頭蓋内腫瘍出血	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Mental impairment	精神的機能障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Myelopathy	脊髄症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Somnolence	傾眠	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Taste disorder	味覚障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	26 (47.3)	24 (48.0)	14 (40.0)	6 (46.2)	2 (33.3)	72 (45.3)
Asthenia	無力症	0	7 (12.7)	7 (14.0)	4 (11.4)	2 (15.4)	1 (16.7)	21 (13.2)
Fatigue	疲労	0	3 (5.5)	7 (14.0)	7 (20.0)	1 (7.7)	1 (16.7)	19 (11.9)
Malaise	倦怠感	0	6 (10.9)	2 (4.0)	1 (2.9)	0	0	9 (5.7)
Pyrexia	発熱	0	2 (3.6)	5 (10.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	9 (5.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	5 (9.1)	1 (2.0)	2 (5.7)	0	0	8 (5.0)
Oedema	浮腫	0	2 (3.6)	2 (4.0)	0	2 (15.4)	0	6 (3.8)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	2 (3.6)	3 (6.0)	0	0	0	5 (3.1)
Pain	疼痛	0	2 (3.6)	2 (4.0)	1 (2.9)	0	0	5 (3.1)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	2 (3.6)	1 (2.0)	0	1 (7.7)	0	4 (2.5)
Chest pain	胸痛	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	1 (7.7)	0	3 (1.9)
Disease progression	疾患進行	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Localised oedema	限局性浮腫	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Face oedema	顔面浮腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Hyperthermia	高体温症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Impaired healing	治癒不良	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Inflammation	炎症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	31 (56.4)	17 (34.0)	11 (31.4)	4 (30.8)	4 (66.7)	67 (42.1)
Pruritus	そう痒症	1 (20.0)	10 (18.2)	7 (14.0)	3 (8.6)	2 (15.4)	0	22 (13.8)
Rash	発疹	0	10 (18.2)	7 (14.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	3 (50.0)	22 (13.8)
Dry skin	皮膚乾燥	0	4 (7.3)	3 (6.0)	2 (5.7)	0	0	9 (5.7)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	4 (7.3)	0	0	1 (7.7)	1 (16.7)	6 (3.8)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	1 (1.8)	4 (8.0)	0	0	0	5 (3.1)
Alopecia	脱毛症	0	3 (5.5)	0	1 (2.9)	0	0	4 (2.5)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Erythema	紅斑	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Nail disorder	爪の障害	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Onychoclasis	爪破損	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Cutaneous lupus erythematosus	皮膚エリテマトーデス	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ichthyosis	魚鱗癬	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Nail discolouration	爪変色	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Night sweats	寝汗	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Panniculitis	脂肪織炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Scar pain	瘢痕痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (0.6)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	23 (41.8)	22 (44.0)	15 (42.9)	4 (30.8)	1 (16.7)	65 (40.9)
COVID-19	COVID-19	0	8 (14.5)	6 (12.0)	5 (14.3)	0	0	19 (11.9)
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (5.5)	4 (8.0)	5 (14.3)	0	0	12 (7.5)
Pneumonia	肺炎	0	4 (7.3)	1 (2.0)	4 (11.4)	1 (7.7)	0	10 (6.3)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (1.8)	5 (10.0)	2 (5.7)	1 (7.7)	0	9 (5.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	4 (7.3)	2 (4.0)	0	0	0	6 (3.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	3 (5.5)	1 (2.0)	2 (5.7)	0	0	6 (3.8)
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (1.8)	0	2 (5.7)	1 (7.7)	0	4 (2.5)
COVID-19 pneumonia	COVID-19肺炎	0	0	1 (2.0)	2 (5.7)	0	0	3 (1.9)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	1 (16.7)	3 (1.9)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (1.8)	0	0	1 (7.7)	0	2 (1.3)
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dermatophytosis	皮膚糸状菌症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Endocarditis	心内膜炎	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Eyelid infection	眼瞼感染	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Klebsiella infection	クレブシエラ感染	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Orchitis	精巣炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Post-acute COVID-19 syndrome	急性COVID-19後症候群	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Pulmonary sepsis	肺敗血症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Pyuria	膿尿	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Sepsis	敗血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Wound infection	創傷感染	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	25 (45.5)	20 (40.0)	13 (37.1)	4 (30.8)	0	62 (39.0)
Arthralgia	関節痛	0	8 (14.5)	2 (4.0)	5 (14.3)	1 (7.7)	0	16 (10.1)
Myalgia	筋肉痛	0	6 (10.9)	6 (12.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	14 (8.8)
Pain in extremity	四肢痛	0	6 (10.9)	4 (8.0)	2 (5.7)	0	0	12 (7.5)
Back pain	背部痛	0	4 (7.3)	4 (8.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	10 (6.3)
Muscular weakness	筋力低下	0	3 (5.5)	1 (2.0)	2 (5.7)	0	0	6 (3.8)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	3 (8.6)	0	0	3 (1.9)
Bone pain	骨痛	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (1.3)
Neck pain	頚部痛	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	2 (4.0)	0	0	0	2 (1.3)
Groin pain	鼠径部痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Hypercreatinaemia	高クレアチン血症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Joint swelling	関節腫脹	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Myopathy	ミオパチー	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Pathological fracture	病的骨折	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Pes anserinus syndrome	鵞足炎	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Spinal pain	脊椎痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Synovitis	滑膜炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	24 (43.6)	14 (28.0)	17 (48.6)	5 (38.5)	1 (16.7)	61 (38.4)
Dyspnoea	呼吸困難	0	6 (10.9)	3 (6.0)	8 (22.9)	2 (15.4)	0	19 (11.9)
Cough	咳嗽	1 (20.0)	6 (10.9)	6 (12.0)	4 (11.4)	1 (7.7)	1 (16.7)	18 (11.3)
Pleural effusion	胸水	0	3 (5.5)	2 (4.0)	2 (5.7)	0	0	7 (4.4)
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (1.8)	3 (6.0)	1 (2.9)	2 (15.4)	0	7 (4.4)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (1.8)	1 (2.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	4 (2.5)
Haemoptysis	喀血	0	2 (3.6)	0	2 (5.7)	0	0	4 (2.5)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (1.8)	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	3 (1.9)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Hiccups	しゃっくり	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (1.8)	0	0	1 (7.7)	0	2 (1.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Pneumonitis	肺臓炎	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Pneumothorax	気胸	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Aphonia	失声症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Bronchospasm	気管支痙攣	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Dysphonia	発声障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	発作性夜間呼吸困難	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hydrothorax	胸水症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Increased viscosity of upper respiratory secretion	高粘稠性上気道分泌物	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Orthopnoea	起坐呼吸	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pneumothorax spontaneous	自然気胸	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Reflux laryngitis	逆流性喉頭炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Tachypnoea	頻呼吸	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Wheezing	喘鳴	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (20.0)	23 (41.8)	21 (42.0)	10 (28.6)	6 (46.2)	0	60 (37.7)
Decreased appetite	食欲減退	1 (20.0)	11 (20.0)	5 (10.0)	6 (17.1)	1 (7.7)	0	23 (14.5)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	3 (5.5)	7 (14.0)	3 (8.6)	0	0	13 (8.2)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	5 (9.1)	6 (12.0)	1 (2.9)	0	0	12 (7.5)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	1 (1.8)	6 (12.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	9 (5.7)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	4 (7.3)	0	3 (8.6)	1 (7.7)	0	8 (5.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (1.8)	2 (4.0)	1 (2.9)	2 (15.4)	0	6 (3.8)
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (1.8)	3 (6.0)	0	1 (7.7)	0	5 (3.1)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	2 (3.6)	0	1 (2.9)	2 (15.4)	0	5 (3.1)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	2 (3.6)	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	4 (2.5)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	2 (3.6)	0	1 (2.9)	1 (7.7)	0	4 (2.5)
Dehydration	脱水	0	2 (3.6)	0	1 (2.9)	0	0	3 (1.9)
Hypophagia	過小食	0	0	0	0	3 (23.1)	0	3 (1.9)
Hypochloraemia	低クロール血症	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Acidosis	アシドーシス	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Hypercreatininaemia	高クレアチニン血症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	14 (25.5)	11 (22.0)	10 (28.6)	3 (23.1)	0	38 (23.9)
Anaemia	貧血	0	12 (21.8)	10 (20.0)	8 (22.9)	2 (15.4)	0	32 (20.1)
Neutropenia	好中球減少症	0	3 (5.5)	0	2 (5.7)	0	0	5 (3.1)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	1 (2.0)	2 (5.7)	0	0	3 (1.9)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hyperleukocytosis	著明な白血球増多	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Thrombocytosis	血小板増加症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	0	8 (14.5)	6 (12.0)	3 (8.6)	2 (15.4)	0	19 (11.9)
Hypotension	低血圧	0	2 (3.6)	2 (4.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	6 (3.8)
Hypertension	高血圧	0	1 (1.8)	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	3 (1.9)
Flushing	潮紅	0	0	2 (4.0)	0	0	0	2 (1.3)
Hot flush	ほてり	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Embolism	塞栓症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Haematoma	血腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Phlebitis	静脈炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (20.0)	7 (12.7)	4 (8.0)	5 (14.3)	2 (15.4)	0	18 (11.3)
Anxiety	不安	0	2 (3.6)	2 (4.0)	2 (5.7)	2 (15.4)	0	8 (5.0)
Insomnia	不眠症	1 (20.0)	4 (7.3)	1 (2.0)	3 (8.6)	0	0	8 (5.0)
Adjustment disorder	適応障害	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Anorgasmia	無オルガズム症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Delirium	譫妄	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Depression	うつ病	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Impatience	せっかち	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	5 (9.1)	5 (10.0)	7 (20.0)	0	0	17 (10.7)
Fall	転倒	0	1 (1.8)	1 (2.0)	3 (8.6)	0	0	5 (3.1)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Head injury	頭部損傷	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Skin injury	皮膚損傷	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Tendon rupture	腱断裂	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Wound complication	創合併症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	0	7 (12.7)	4 (8.0)	3 (8.6)	1 (7.7)	0	15 (9.4)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	2 (3.6)	0	1 (2.9)	0	0	3 (1.9)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	2 (3.6)	1 (2.0)	0	0	0	3 (1.9)
Bradycardia	徐脈	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (2.0)	0	1 (7.7)	0	2 (1.3)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Cardiac failure	心不全	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Tachycardia	頻脈	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Eye disorders	眼障害	0	6 (10.9)	2 (4.0)	3 (8.6)	0	0	11 (6.9)
Vision blurred	霧視	0	2 (3.6)	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	4 (2.5)
Asthenopia	眼精疲労	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Diplopia	複視	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Macular hole	黄斑円孔	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Photophobia	羞明	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Photopsia	光視症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Retinopathy	網膜症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Visual field defect	視野欠損	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Visual impairment	視力障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	5 (9.1)	4 (8.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	11 (6.9)
Dysuria	排尿困難	0	0	1 (2.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	3 (1.9)
Proteinuria	蛋白尿	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg				
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Urinary retention	尿閉	0	0	2 (4.0)	0	0	0	2 (1.3)
Albuminuria	アルブミン尿	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Haematuria	血尿	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Renal mass	腎腫瘤	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Urinary incontinence	尿失禁	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (20.0)	2 (3.6)	2 (4.0)	2 (5.7)	1 (7.7)	0	7 (4.4)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (1.8)	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	3 (1.9)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (20.0)	0	1 (2.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	3 (1.9)
Hepatic cytolysis	肝細胞融解	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (3.6)	3 (6.0)	1 (2.9)	0	0	6 (3.8)
Vertigo	回転性めまい	0	2 (3.6)	2 (4.0)	0	0	0	4 (2.5)
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	2 (3.6)	1 (2.0)	0	1 (7.7)	0	4 (2.5)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	0	2 (3.6)	0	0	1 (7.7)	0	3 (1.9)
Uterine polyp	子宮ポリープ	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	0	0	1 (2.0)	0	1 (7.7)	0	2 (1.3)
Cancer pain	癌疼痛	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Familial hypertriglyceridaemia	家族性高トリグリセリド血症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)

Abbreviation: AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
[1] MedDRA Version 27.0 was used.
[2] If a subject experienced more than one AE within a systemic organ class, the subject was counted once in that SOC.
[3] TEAE is defined as an AE with onset date or increase in severity level after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug (permanent discontinuation of study treatment), or before initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. If AE occurred after initiation of new anticancer therapy and assessed as related by investigator, it will be also considered as TEAE.

引用元：5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.3.1.2.1

2.7.6.8.2.5.2.2 治療関連有害事象（TRAE）

SOC 及び PT 別の TRAE を表 2.7.6-50 に示した。

TRAE は 400 mg 群で 3 名（60.0%）、600 mg 群で 156 名（98.1%）に認められた。

600 mg 群で 20%以上にみられた TRAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（104 名［65.4%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（101 名［63.5%］）、下痢（82 名［51.6%］）、悪心（77 名［48.4%］）及び嘔吐（48 名［30.2%］）であった。

Grade 3 以上の TRAE は、400 mg 群では認められず、600 mg 群で 50 名（31.4%）に認められた。600 mg 群で 5%以上にみられた Grade 3 以上の TRAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（22 名［13.8%］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（9 名［5.7%］）であった。

表 2.7.6-50 SOC 及び PT 別の TRAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Number of subjects with at least one Taletrectinib related TEAEs		3 (60.0)	54 (98.2)	49 (98.0)	34 (97.1)	13 (100.0)	6 (100.0)	156 (98.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (40.0)	43 (78.2)	40 (80.0)	29 (82.9)	13 (100.0)	5 (83.3)	130 (81.8)
Diarrhoea	下痢	1 (20.0)	27 (49.1)	28 (56.0)	16 (45.7)	7 (53.8)	4 (66.7)	82 (51.6)
Nausea	悪心	1 (20.0)	23 (41.8)	18 (36.0)	24 (68.6)	9 (69.2)	3 (50.0)	77 (48.4)
Vomiting	嘔吐	0	14 (25.5)	13 (26.0)	14 (40.0)	6 (46.2)	1 (16.7)	48 (30.2)
Constipation	便秘	0	7 (12.7)	6 (12.0)	6 (17.1)	4 (30.8)	1 (16.7)	24 (15.1)
Dyspepsia	消化不良	1 (20.0)	4 (7.3)	1 (2.0)	0	0	0	5 (3.1)
Abdominal pain	腹痛	0	2 (3.6)	0	1 (2.9)	0	0	3 (1.9)
Dry mouth	口内乾燥	1 (20.0)	1 (1.8)	0	1 (2.9)	1 (7.7)	0	3 (1.9)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	2 (3.6)	0	1 (2.9)	0	0	3 (1.9)
Stomatitis	口内炎	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Acquired macroglossia	後天性巨舌症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Anaesthesia oral	口の感覚消失	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Anal incontinence	肛門失禁	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Flatulence	鼓腸	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Gastritis	胃炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Tongue exfoliation	舌粘膜剥脱	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Investigations	臨床検査	1 (20.0)	48 (87.3)	42 (84.0)	25 (71.4)	9 (69.2)	2 (33.3)	126 (79.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	43 (78.2)	34 (68.0)	18 (51.4)	8 (61.5)	1 (16.7)	104 (65.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	41 (74.5)	37 (74.0)	13 (37.1)	8 (61.5)	2 (33.3)	101 (63.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (20.0)	14 (25.5)	9 (18.0)	1 (2.9)	2 (15.4)	0	26 (16.4)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図QT延長	0	13 (23.6)	4 (8.0)	5 (14.3)	2 (15.4)	0	24 (15.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	9 (16.4)	2 (4.0)	3 (8.6)	1 (7.7)	0	15 (9.4)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	8 (14.5)	2 (4.0)	3 (8.6)	1 (7.7)	0	14 (8.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5 (9.1)	5 (10.0)	3 (8.6)	0	0	13 (8.2)
Weight decreased	体重減少	0	4 (7.3)	4 (8.0)	4 (11.4)	0	0	12 (7.5)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	6 (10.9)	2 (4.0)	2 (5.7)	0	0	10 (6.3)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	5 (9.1)	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	7 (4.4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	4 (7.3)	2 (4.0)	1 (2.9)	0	0	7 (4.4)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0	1 (1.8)	2 (4.0)	3 (8.6)	0	0	6 (3.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	2 (3.6)	2 (4.0)	2 (5.7)	0	0	6 (3.8)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	0	3 (5.5)	1 (2.0)	0	0	0	4 (2.5)
Blood creatine phosphokinase MB increased	血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Platelet count increased	血小板数増加	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Weight increased	体重増加	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Bile acids increased	胆汁酸増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Blood chloride increased	血中クロール増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
C-reactive protein increased	C-応性蛋白増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Fibrin degradation products increased	フィブリン分解産物増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Glycated serum protein increased	血清糖化蛋白増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (20.0)	31 (56.4)	16 (32.0)	14 (40.0)	5 (38.5)	3 (50.0)	69 (43.4)
Dysgeusia	味覚不全	0	16 (29.1)	4 (8.0)	6 (17.1)	4 (30.8)	1 (16.7)	31 (19.5)
Dizziness	浮動性めまい	1 (20.0)	7 (12.7)	5 (10.0)	3 (8.6)	1 (7.7)	1 (16.7)	17 (10.7)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	5 (9.1)	0	5 (14.3)	1 (7.7)	0	11 (6.9)
Dysaesthesia	異常感覚	0	3 (5.5)	2 (4.0)	2 (5.7)	0	1 (16.7)	8 (5.0)
Paraesthesia	錯感覚	0	5 (9.1)	1 (2.0)	2 (5.7)	0	0	8 (5.0)
Headache	頭痛	0	3 (5.5)	0	2 (5.7)	1 (7.7)	1 (16.7)	7 (4.4)
Neuralgia	神経痛	0	3 (5.5)	1 (2.0)	2 (5.7)	0	0	6 (3.8)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	3 (5.5)	0	0	0	0	3 (1.9)
Disturbance in attention	注意力障害	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Ageusia	味覚消失	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Allodynia	異痛症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Amnesia	健忘	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Anaesthesia	無感覚	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Decreased vibratory sense	振動覚低下	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (0.6)
Demyelination	脱髄	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Drooling	よだれ	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Mental impairment	精神的機能障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Syncope	失神	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Taste disorder	味覚障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Tremor	振戦	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	24 (43.6)	14 (28.0)	8 (22.9)	4 (30.8)	4 (66.7)	54 (34.0)
Rash	発疹	0	9 (16.4)	6 (12.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	3 (50.0)	20 (12.6)
Pruritus	そう痒症	0	8 (14.5)	5 (10.0)	2 (5.7)	2 (15.4)	0	17 (10.7)
Dry skin	皮膚乾燥	0	2 (3.6)	3 (6.0)	1 (2.9)	0	0	6 (3.8)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	1 (1.8)	4 (8.0)	0	0	0	5 (3.1)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	3 (5.5)	0	0	1 (7.7)	1 (16.7)	5 (3.1)
Alopecia	脱毛症	0	3 (5.5)	0	1 (2.9)	0	0	4 (2.5)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Onychoclasis	爪破損	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Cutaneous lupus erythematosus	皮膚エリテマトーデス	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Erythema	紅斑	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Ichthyosis	魚鱗癬	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Nail discolouration	爪変色	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Nail disorder	爪の障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	15 (27.3)	20 (40.0)	10 (28.6)	3 (23.1)	2 (33.3)	50 (31.4)
Asthenia	無力症	0	6 (10.9)	6 (12.0)	4 (11.4)	2 (15.4)	1 (16.7)	19 (11.9)
Fatigue	疲労	0	2 (3.6)	5 (10.0)	4 (11.4)	1 (7.7)	1 (16.7)	13 (8.2)
Malaise	倦怠感	0	4 (7.3)	2 (4.0)	1 (2.9)	0	0	7 (4.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	5 (9.1)	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	7 (4.4)
Oedema	浮腫	0	1 (1.8)	2 (4.0)	0	1 (7.7)	0	4 (2.5)
Pain	疼痛	0	1 (1.8)	2 (4.0)	1 (2.9)	0	0	4 (2.5)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	2 (4.0)	0	0	0	2 (1.3)
Face oedema	顔面浮腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hyperthermia	高体温症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Impaired healing	治癒不良	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Inflammation	炎症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Localised oedema	限局性浮腫	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	17 (30.9)	16 (32.0)	8 (22.9)	3 (23.1)	0	44 (27.7)
Decreased appetite	食欲減退	0	8 (14.5)	5 (10.0)	6 (17.1)	1 (7.7)	0	20 (12.6)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	4 (7.3)	4 (8.0)	1 (2.9)	0	0	9 (5.7)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	1 (1.8)	5 (10.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	8 (5.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	1 (1.8)	6 (12.0)	1 (2.9)	0	0	8 (5.0)
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (1.8)	3 (6.0)	0	0	0	4 (2.5)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	2 (3.6)	1 (2.0)	0	0	0	3 (1.9)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	1 (7.7)	0	3 (1.9)
Hypochloraemia	低クロール血症	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Acidosis	アシドーシス	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dehydration	脱水	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	10 (18.2)	9 (18.0)	8 (22.9)	1 (7.7)	0	28 (17.6)
Anaemia	貧血	0	9 (16.4)	9 (18.0)	6 (17.1)	0	0	24 (15.1)
Neutropenia	好中球減少症	0	2 (3.6)	0	2 (5.7)	0	0	4 (2.5)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	11 (20.0)	8 (16.0)	5 (14.3)	2 (15.4)	0	26 (16.4)
Myalgia	筋肉痛	0	5 (9.1)	5 (10.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	12 (7.5)
Arthralgia	関節痛	0	3 (5.5)	1 (2.0)	4 (11.4)	1 (7.7)	0	9 (5.7)
Muscular weakness	筋力低下	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Back pain	背部痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Joint swelling	関節腫脹	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Synovitis	滑膜炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	7 (12.7)	2 (4.0)	3 (8.6)	1 (7.7)	0	13 (8.2)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (1.8)	0	0	1 (7.7)	0	2 (1.3)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Dysphonia	発声障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Haemoptysis	喀血	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Hiccups	しゃっくり	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Wheezing	喘鳴	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	0	5 (9.1)	1 (2.0)	2 (5.7)	0	0	8 (5.0)
Bradycardia	徐脈	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Cardiac failure	心不全	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (3.6)	3 (6.0)	2 (5.7)	0	0	7 (4.4)
Hypotension	低血圧	0	1 (1.8)	2 (4.0)	0	0	0	3 (1.9)
Hypertension	高血圧	0	0	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Flushing	潮紅	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Hot flush	ほてり	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (20.0)	2 (3.6)	1 (2.0)	3 (8.6)	0	0	6 (3.8)
Insomnia	不眠症	1 (20.0)	2 (3.6)	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	4 (2.5)
Anorgasmia	無オルガズム症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Anxiety	不安	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	4 (7.3)	2 (4.0)	0	0	0	6 (3.8)
Proteinuria	蛋白尿	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Albuminuria	アルブミン尿	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dysuria	排尿困難	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Urinary retention	尿閉	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (20.0)	1 (1.8)	1 (2.0)	2 (5.7)	0	0	4 (2.5)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Hepatic cytolysis	肝細胞融解	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (20.0)	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg				
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (1.8)	2 (4.0)	0	0	1 (16.7)	4 (2.5)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (1.8)	2 (4.0)	0	0	0	3 (1.9)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (0.6)
Orchitis	精巣炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (3.6)	1 (2.0)	0	0	0	3 (1.9)
Vertigo	回転性めまい	0	2 (3.6)	1 (2.0)	0	0	0	3 (1.9)
Eye disorders	眼障害	0	3 (5.5)	0	0	0	0	3 (1.9)
Photophobia	羞明	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Vision blurred	霧視	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Skin injury	皮膚損傷	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Familial hypertriglyceridaemia	家族性高トリグリセリド血症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)

Abbreviation: AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse events; TRAE, treatment-related adverse event

[1] MedDRA Version 27.0 was used.

[2] If a subject experienced more than one AE within a systemic organ class, the subject was counted once in that SOC.

[3] TEAE is defined as an AE with onset date or increase in severity level after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug (permanent discontinuation of study treatment), or before initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. If AE occurred after initiation of new anticancer therapy and assessed as related by investigator, it will be also considered as TEAE.

引用元：5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.3.1.2.2

2.7.6.8.2.5.2.3 死亡

400 mg 群で死亡した被験者はいなかった。

死亡に至った TEAE は 600 mg 群で 12 名（7.5%）に認められた。2 名以上の死亡に至った TEAE は、疾患進行及び心停止のみであり、死亡に至った TEAE はいずれも治験責任医師により本剤と関連なしと判定された。

600 mg 群では、データカットオフ時点で、45 名（28.3%）が死亡した。死亡の理由は疾患進行が 29 名（159 名中では 18.2%、死亡被験者 45 名中では 64.4%）であり、最終投与から 30 日以内の死亡又は 31 日以降の死亡にかかわらず、最も多かった。死亡の半数以上は、本剤投与終了から 31 日以降の死亡であった。

2.7.6.8.2.5.2.4 その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE を表 2.7.6-51 に示した。

重篤な TEAE は、400 mg 群では認められず、600 mg 群で 40 名（25.2%）に認められた。重篤な TEAE の多くは、1 名のみで認められた。600 mg 群で 2%以上に認められた重篤な TEAE は、胸水（6 名［3.8%］）及び肺炎（5 名［3.1%］）であった。

重篤な TRAE は 600 mg 群で 5 名（3.1%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な TRAE は間質性肺疾患（2 名［1.3%］）であった。

コホート 5 の 600 mg 群の 1 名で、重篤な TRAE としてスティーヴンス・ジョンソン症候群が認められた。重篤な TRAE の詳細は 2.7.6.8.3.1 項に示した。

表 2.7.6-51 重篤な TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg					
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Number of subjects with at least one serious TEAEs		0	14 (25.5)	10 (20.0)	12 (34.3)	3 (23.1)	1 (16.7)	40 (25.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	3 (5.5)	1 (2.0)	5 (14.3)	2 (15.4)	0	11 (6.9)
Pneumonia	肺炎	0	3 (5.5)	0	1 (2.9)	1 (7.7)	0	5 (3.1)
COVID-19 pneumonia	COVID-19肺炎	0	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (1.3)
COVID-19	COVID-19	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Pulmonary sepsis	肺敗血症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Sepsis	敗血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5 (9.1)	2 (4.0)	2 (5.7)	2 (15.4)	0	11 (6.9)
Pleural effusion	胸水	0	3 (5.5)	2 (4.0)	1 (2.9)	0	0	6 (3.8)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (1.8)	0	0	1 (7.7)	0	2 (1.3)
Pneumothorax	気胸	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Bronchospasm	気管支痙攣	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Hydrothorax	胸水症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (3.6)	4 (8.0)	2 (5.7)	1 (7.7)	0	9 (5.7)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (2.0)	0	1 (7.7)	0	2 (1.3)
Cerebrovascular accident	脳卒中	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Demyelination	脱髄	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Dysarthria	構語障害	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Epilepsy	てんかん	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Headache	頭痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Intracranial tumour haemorrhage	頭蓋内腫瘍出血	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Syncope	失神	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (3.6)	2 (4.0)	0	1 (7.7)	0	5 (3.1)
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (2.0)	0	1 (7.7)	0	2 (1.3)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.3)
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.0)	2 (5.7)	1 (7.7)	0	4 (2.5)
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 mg	600 mg				
		Cohort 5 N=5 (%)	Cohort 1 N=55 (%)	Cohort 2 N=50 (%)	Cohort 3 N=35 (%)	Cohort 4 N=13 (%)	Cohort 5 N=6 (%)	Overall N=159 (%)
Muscular weakness	筋力低下	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Neck pain	頚部痛	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Pathological fracture	病的骨折	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.8)	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	3 (1.9)
Disease progression	疾患進行	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (2.0)	1 (2.9)	1 (7.7)	0	3 (1.9)
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (2.9)	1 (7.7)	0	2 (1.3)
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Oesophageal obstruction	食道閉塞症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (2.0)	1 (2.9)	0	0	2 (1.3)
Haematuria	血尿	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.6)
Renal mass	腎腫瘤	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (16.7)	2 (1.3)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (0.6)
Eye disorders	眼障害	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Macular hole	黄斑円孔	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

Abbreviation: AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
[1] MedDRA Version 27.0 was used.
[2] If a subject experienced more than one AE within a systemic organ class, the subject was counted once in that SOC.
[3] TEAE is defined as an AE with onset date or increase in severity level after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug (permanent discontinuation of study treatment), or before initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. If AE occurred after initiation of new anticancer therapy and assessed as related by investigator, it will be also considered as TEAE.

引用元：5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.3.1.3.1

2.7.6.8.2.5.2.5　用量変更（投与中止、休薬、減量）に至った有害事象

投与中止に至った TEAE は、400 mg 群では認められず、600 mg 群で 12 名（7.5%）に認められた。2 名に認められた肺炎を除き、いずれも 1 名で認められた。

投与中止に至った TRAE は、肺水腫及びスティーヴンス・ジョンソン症候群（各 1 名［0.6%］）であった。

休薬に至った TEAE は、400 mg 群では認められず、600 mg 群で 64 名（40.3%）に認められた。600 mg 群で 2%以上にみられた休薬に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11 名［6.9%］）、心電図 QT 延長、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 7 名［4.4%］）、悪心（5 名［3.1%］）COVID-19、好中球数減少、肺炎及び発疹（各 4 名［2.5%］）であった。

休薬に至った TRAE は 600 mg 群で 42 名（26.4%）に認められた。600 mg 群で 2%以上にみられた休薬に至った TRAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（10 名［6.3%］）、心電図 QT 延長、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 7 名［4.4%］）、悪心及び好中球数減少（各 4 名［2.5%］）であった。

減量に至った TEAE は、400 mg 群では認められず、600 mg 群で 59 名（37.1%）に認められた。600 mg 群で 2%以上にみられた減量に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（25 名［15.7%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（12 名［7.5%］）、心電図 QT 延長（7 名［4.4%］）及び嘔吐（4 名［2.5%］）であった。

減量に至った TRAE は 600 mg 群で 57 名（35.8%）に認められた。600 mg 群で 2%以上にみられた減量に至った TRAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（25 名［15.7%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（12 名［7.5%］）、心電図 QT 延長（7 名［4.4%］）及び嘔吐（4 名［2.5%］）であった。

2.7.6.8.2.5.2.6　注目すべき有害事象

本試験では、potential Hy’s Law の基準を満たす有害事象を AESI と定義した。

AESI は認められなかった。

2.7.6.8.2.5.2.7　その他の重要な有害事象

- 肝関連 TEAE

600 mg 群でよくみられた肝関連 TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（108 名［67.9%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（107 名［67.3%］）及び血中アルカリホスファターゼ増加（16 名［10.1%］）であった。ほとんどが TRAE と判定された。600 mg 群でよくみられた Grade 3 の肝関連 TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（24 名［15.1%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11 名［6.9%］）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 名［1.3%］）であった。Grade 4 又は 5 の肝関連 TEAE はなかった。重篤な肝関連 TEAE 又は投与中止に至った肝関連 TEAE はなかった。

- 間質性肺疾患に関連する TEAE

600 mg 群で間質性肺疾患に関連する TEAE は 5 名（3.1%）に認められ、間質性肺疾患、肺臓炎

（各 2 名［1.3%］）及び放射線肺臓炎（1 名［0.6%］）であった。Grade 3 の間質性肺疾患に関連する TEAE は 2 名（1.3%）に認められた。Grade 4 又は 5 の間質性肺疾患に関連する TEAE はなかった。3 名（1.9%）で TRAE と判定された。重篤な間質性肺疾患に関連する TEAE は 3 名で認められ、そのうち 2 名（1.3%）で TRAE と判定された。

- QT 延長に関連する TEAE

600 mg 群で QT 延長に関連する TEAE は 31 名（19.5%）に認められ、そのうち 11 名（6.9%）が Grade 3 以上であった。

600 mg 群で QT 延長に関連する TRAE は 25 名（15.7%）に認められ、そのほとんどが心電図 QT 延長であった。

Grade 5 の心停止が 2 名（1.3%）に認められ、いずれも本剤と関連なしと判定された。重篤な QT 延長に関連する TEAE は心停止 2 名（1.3%）及び失神 1 名（0.6%）であり、ECG 上の QT 延長の所見は認められず、本剤と関連なしと判定された。投与中止に至った QT 延長に関連する TEAE はなかった。

- 消化器系 TEAE

600 mg 群でよくみられた消化器系 TEAE は、下痢（90 名［56.6%］）、悪心（82 名［51.6%］）及び嘔吐（53 名［33.3%］）であった。

600 mg 群でよくみられた消化器系 TRAE は、下痢（82 名［51.6%］）、悪心（77 名［48.4%］）及び嘔吐（48 名［30.2%］）であった。

600 mg 群で Grade 3 の消化器系 TEAE は、悪心（3 名［1.9%］）、嘔吐（2 名［1.3%］）、下痢及び食道閉塞（各 1 名［0.6%］）であった。Grade 4 又は 5 の消化器系 TEAE はなかった。重篤な消化器系 TEAE は食道閉塞症及び嘔吐（各 1 名［0.6%］）であり、いずれも本剤と関連なしと判定された。

600 mg 群で投与中止に至った消化器系 TEAE は食道閉塞症（1 名［0.6%］）であった。

- 神経学的 TEAE

600 mg 群でよくみられた神経学的 TEAE は、味覚不全（31 名［19.5%］）、浮動性めまい（27 名［17.0%］）及び頭痛（21 名［13.2%］）であった。味覚不全及び浮動性めまいはいずれも Grade 1 又は 2 であった。

600 mg 群でよくみられた神経学的 TRAE は、味覚不全（31 名［19.5%］）、浮動性めまい（17 名［10.7%］）及び末梢性感覚ニューロパチー（11 名［6.9%］）であった。

600 mg 群で Grade 3 の神経学的 TEAE は、失神（4 名［2.5%］）、脳梗塞（2 名［1.3%］）、頭痛、脳卒中、構語障害、失神寸前の状態、脱髄、てんかん（各 1 名［0.6%］）であった。Grade 4 の頭蓋内腫瘍出血が 1 名（1.6%）に認められた。Grade 5 の神経学的 TEAE はなかった。重篤な神経学的 TEAE は、脳梗塞（2 名［1.3%］）、脳卒中、脱髄、構語障害、てんかん、頭痛、頭蓋内腫瘍出血及び失神（各 1 名［0.6%］）であった。脱髄は TRAE と判定された。

600 mg 群で投与中止に至った神経学的 TEAE は、構語障害（1 名［0.6%］）であった。

- 高尿酸血症に関連する TEAE

600 mg 群で高尿酸血症は 12 名（7.5%）に認められ、TRAE は 9 名（5.7%）に認められた。いずれの事象も Grade 1 であった。死亡に至った高尿酸血症に関連する TEAE、重篤な高尿酸血症に関連する TEAE、投与中止に至った高尿酸血症に関連する TEAE はなかった。

- 骨折

600 mg 群で腰椎骨折、病的骨折及び脊椎圧迫骨折は各 1 名［0.6%］に認められた。いずれも本剤と関連なしと判定された。

腰椎骨折及び病的骨折は、Grade 3 の重篤な TEAE であった。死亡に至った骨折の TEAE、投与中止に至った骨折の TEAE はなかった。

2.7.6.8.2.5.3 臨床検査

血液学的検査で、600 mg 群で多くみられたベースラインからの悪化を伴う CTCAE Grade の変化は、ヘモグロビン（低下方向［41.5%］）、リンパ球（低下方向［29.6%］）及び白血球（低下方向［22.6%］）で認められた。ベースラインから Grade 3 以上への変化は少なく、5%以上にみられた Grade 3 以上への変化は好中球（低下方向［5.0%］）で認められた。

血液生化学検査で、600 mg 群で多くみられたベースラインからの悪化を伴う CTCAE Grade の変化は、ALT（上昇方向［82.4%］）、AST（上昇方向［81.8%］）及びクレアチンキナーゼ（上昇方向［50.3%］）で認められた。ベースラインから Grade 3 以上への変化は少なく、5%以上にみられた Grade 3 以上への変化は ALT（上昇方向［15.7%］）、AST（上昇方向［7.5%］）及びクレアチンキナーゼ（上昇方向［5.0%］）で認められた。

血液凝固検査で、600 mg 群で多くみられたベースラインからの悪化を伴う CTCAE Grade の変化は、プロトロンビン時間国際標準比（上昇方向［17.0%］及び活性化部分トロンボプラスチン時間（上昇方向［15.1%］））で認められた。ベースラインから Grade 3 以上への変化は少なく、5%以上にみられた Grade 3 以上への変化はなかった。

2.7.6.8.2.5.4 バイタルサイン

バイタルサインで、600 mg 群のほとんどの被験者でベースライン値は Grade 0 又は 1 であり、このうちほとんどの被験者で投与開始後に Grade 2 を超える悪化は認められなかった。600 mg 群では、ベースライン時の Grade 0 から Grade 3 の体重減少が 4 名（2.5%）、ベースライン時の Grade 0 から Grade 3 の体重増加が 3 名（1.9%）に認められた。さらに、ベースライン時に Grade 0、1 又は 2 から Grade 3 となった高血圧が 23 名（14.5%）に認められた。

2.7.6.8.2.5.5 心電図検査

600 mg 群の多くの被験者で、投与中の QTcF 延長は最大 30 msec 以下であったが、53 名（33.3%）に最大で 30 msec 超 60 msec 以下の延長、16 名（10.1%）に最大で 60 msec 超の延長が認められた。

600 mg 群の 5 名（3.1%）で QTcF が最大 500 msec 超を示し、そのうち 4 名（2.5%）はベースライン時の QTcF が 450 msec 以下であった。

400 mg 群の被験者では最大 30 msec 超の QTcF 延長又は最大 500 msec 超の QTcF は認められなかった。

2.7.6.8.2.5.6 眼科検査

データカットオフ時点で、試験期間中に眼科検査で 5 名の被験者に異常が認められた。これら 5 名のうち、3 名（1.9%）はベースライン時には両眼とも「正常」と判定され、2 名（1.3%）がベースライン時に「異常だが臨床的意義なし」と判定された。

5 名中 4 名が TEAE として報告された。その内訳は、黄斑円孔（Grade 3 及び重篤）、結膜炎及び霧視（いずれも Grade 2）、潰瘍性角膜炎（Grade 1）であった。結膜炎及び潰瘍性角膜炎は TRAE と判定された。潰瘍性角膜炎、結膜炎及び霧視はいずれも休薬、減量又は投与中止せずにベースライン時の状態に回復した。黄斑円孔は休薬後、回復した。

2.7.6.8.2.6 結論

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者で本剤は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。ROS1 TKI 未治療群及び既治療群のいずれでも、深く持続的な客観的奏効が認められた。脳転移の有無、化学療法歴の有無、人種及び地域などの部分集団間で、IRC 判定及び医師判定に関わらず、奏効は一貫していた。ベースライン時に測定可能な脳病変を有する被験者で、ROS1 TKI 未治療群及び既治療群のいずれでも、深く持続的な頭蓋内奏効及び疾患コントロールが示された。本剤の忍容性は良好であり、相対的用量強度は高かった。ほとんどの TEAE は Grade 1 又は 2 で、非重篤であった。よくみられた TEAE は肝関連及び消化器系 TEAE であった。神経学的 TEAE の発現割合は低く、ほとんどが Grade 1 で発現事象の種類は少なかった。ほとんどの TEAE は一過性であり、用量の変更を必要とせず、投与中止に至る TEAE の発現割合は低かった。

さらに、本試験の結果は中国人被験者を登録した C203 試験と一貫していた。

ROS1 融合遺伝子陽性の進行又は転移性 NSCLC に対し、本剤は、差別化された有効性及び安全性プロファイルを有する新たな治療選択肢として期待される。

2.7.6.8.3 付録

2.7.6.8.3.1 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

重篤な TRAE（死亡例含む）の詳細を以下に示した。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、本剤の投与後から重篤な TRAE 発現までに使用されていた薬剤のうち、AE の対処に使用し、経過に記載があるもの以外を記載した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	スティーヴンス･ジョンソン症候群／スティーヴンス・ジョンソン症候群
CTCAE Grade	3
本剤の処置	中止
転帰	軽快

被験者は 4[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -1050 に、リンパ節及び骨に転移性病変を有するステージ IVb の NSCLC と診断された。

前治療歴は、クリゾチニブ、エヌトレクチニブ、ペムブロリズマブ + ペメトレキセド + カルボプラチン、ペメトレキセド + ベバシズマブ + カルボプラチンであった。

合併症は、ドライアイ、上気道感染であり、既往歴は、うつ病、クリゾチニブによる薬疹 2 件（1 件目は 4 週間休薬、2 件目は 1 件目から数年後、クリゾチニブを 3 次治療として使用時で、14 日間投与後中止）であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、ヒアルロン酸ナトリウムであった。

その他の有害事象は、下痢、悪心、嘔吐、浮動性めまい、味覚不全、疲労、頭痛、斑状丘疹状皮疹、結膜炎、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であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。有害事象（下痢、悪心、嘔吐）のため、プロクロルペラジンマレイン酸塩（Day 1 のみ）、ロペラミド塩酸塩及びメトクロプラミド（いずれも Day 9 まで）を投与した。

Day 2、有害事象のため、オランザピン（Day 9 まで）を投与した。

Day 9、Grade 1 の斑状丘疹状皮疹（非重篤）が発現し、ビラスチンによる初期治療を実施した。

Day 10、斑状丘疹状皮疹は Grade 3 に悪化した。パラセタモール、アルクロメタゾンプロピオン酸エステル、ジフルプレドナート、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 125 mg を 1 回静脈内投与し、その後、Day 11～Day 14 でプレドニゾロン 30 mg BID で経口投与した。斑状丘疹状皮疹により本剤を休薬した。Day 9 が本剤最終投与日となった。

Day 11、重篤（医学的に重要）な Grade 3 のスティーヴンス・ジョンソン症候群が発現した。Grade 2 の結膜炎（非重篤）も認められた。口腔粘膜炎及び発熱（体温の報告はなし）が認められた。スティーヴンス・ジョンソン症候群に対してプレドニゾロン、結膜炎に対してヒアルロン酸ナトリウムを投与した。

Day 14、眼及び皮膚の問題により入院した。眼の問題には眼球結膜炎及び眼瞼結膜炎、皮膚の問題には顔面と頭皮の皮膚の痛みを伴う裂傷が含まれていた。皮膚検査では、全身の紅斑（水疱なし）、頭皮のかゆみ、顔面浮腫、口唇・口角のびらん、眼瞼結膜充血、性器周辺のかゆみが認められた。角膜水疱や眼瞼潰瘍は認められなかった。体幹及び四肢に斑状丘疹状皮疹が認められた。高用量のプレドニゾロン投与後も改善が認められなかったため、一連の事象はスティーヴンス・ジョンソン症候群と診断された。スティーヴンス・ジョンソン症候群に対して、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、ジプロラゾンジアセテート、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、白色ソフトパラフィン、ヘパリン類似物質を追加投与した。Day 14～Day 16 で、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1000 mg を QD 静注、Day 17～Day 18 で、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 80 mg QD を静注し、Day 25 からは、プレドニゾロン 30 mg BID まで漸減し、経口で継続投与した。

Day 16、スティーヴンス・ジョンソン症候群の症状が改善したため、皮膚生検の実施を不要とした。SARS-CoV-2 抗原検査は陰性であった。スティーヴンス・ジョンソン症候群及び斑状丘疹状皮疹はいずれも Grade 2 に改善した。フェキソフェナジン塩酸塩を投与した。同日（本剤最終投与後 7 日）、スティーヴンス・ジョンソン症候群により、本剤の投与を中止とした。

Day 18、皮膚科医の検査で、口腔内びらん及び紅斑は改善し、皮膚の剥離が認められた。

Day 21、退院した。

報告時点では、重篤なスティーヴンス・ジョンソン症候群は軽快、斑状丘疹状皮疹及び結膜炎（いずれも非重篤）の転帰は未回復と判断された。

治験責任医師は、臨床経過から、スティーヴンス・ジョンソン症候群は本剤と関連ありと判定した。過去にメトクロプラミド、オランザピン、低頻度であるがプロクロルペラジンマレイン酸塩及びロペラミド塩酸塩を皮疹の発現なく投与していたことから、治験責任医師は本剤を被疑薬と考えた。

治験依頼者は、スティーヴンス・ジョンソン症候群は本剤と関連あり判定した。本剤投与 10 日後に本事象が発現し、関連は否定できないが、併用薬であるロペラミド塩酸塩及びオランザピンも、被疑薬と考えた。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	脱髄／神経系障害（脱髄）
CTCAE Grade	3
本剤の処置	休薬
転帰	軽快

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -1912 に、ステージ Ia3 の NSCLC と診断され、脳、リンパ節、及び胸膜に転移性病変が認められた。Day -25 のスクリーニング時に、ステージ IVb の NSCLC と診断された。

前治療歴は、肺葉切除、ペムブロリズマブ + カルボプラチン + ペメトレキセド、エヌトレクチニブであった。

合併症は、変形性脊椎症、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、2 型糖尿病、便秘、胃潰瘍、血中クレアチニン増加、不眠症、そう痒症、副腎機能不全、湿疹、トルンヴァルト嚢胞、悪心であり、既往歴は不安定狭心症であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、ジクロフェナクナトリウム、リドカイン、ロキソプロフェンナトリウム二水和物、リナグリプチン、ビソプロロールフマル酸塩、フェブキソスタット、アセチルサリチル酸、酸化マグネシウム、グアレン酸ナトリウム水和物、デキサメタゾン、ゾルピデム酒石酸塩、ランソプラゾール、レボセチリジン二塩酸塩、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ジフェンヒドラミン、ヒドロコルチゾン、メトクロプラミド、フルニトラゼパム、レンボレキサント、アルプラゾラム、ヒドロキシジン塩酸塩、酪酸菌、ブロチゾラムであった。

その他の有害事象は、齲歯、歯周炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、背部痛、口内炎、下痢、食欲減退、倦怠感であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 121、IRC 判定による抗腫瘍効果の総合評価で、脳（頭頂部）に新たな病変が認められ、疾患進行と判定されたが、本剤の投与は継続した。

Day 324、重篤な Grade 2 の脱髄、Grade 2 の食欲減退及び Grade 1 の倦怠感（いずれも非重篤）が発現した。事象発現前 4～6 週間に、呼吸器又は消化管のウイルス感染、長期間の背部痛、頸部痛、頭痛、錯乱、失見当識、言語障害及び視覚症状は認められなかった。両下肢の筋力低下のため、歩行困難を訴えた。食欲減退に対してグルコン酸カルシウム一水和物／グルコース／塩化マ

グネシウム六水和物／塩化カリウム／酢酸ナトリウム／塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム二水和物を投与した。脱髄及び倦怠感に対する治療はなかった。同日、脱髄により本剤を休薬した。

Day 330、ガドリニウム造影、拡散強調画像及びフレアー法による脳 MRI 検査では、明らかな異常又は脱髄を示唆する所見は認められず、脳転移は不明であった。

Day 333、ガドリニウムを用いない全脊椎（馬尾を含む）単純 MRI 検査では、変形性脊椎症、頚髄症及び腰部脊柱管狭窄症が認められた。神経障害及び小脳性運動失調が疑われた。症状から小脳性運動失調が疑われたが、脳 MRI 検査では正常であった。ビタミン B12 は 810 pg/mL（基準範囲：177～1037 pg/mL）であった。

Day 340、心電図、胸部 X 線、左上下肢の末梢神経伝導検査を実施した（結果報告なし）。同日、髄液検査で、脂質輸送蛋白上昇 219 mg/dL（基準範囲：15～45 mg/dL）、クロール低下 118 mmol/L（基準範囲：120～130 mmol/L）、グルコース低下 38 mg/dL（基準範囲：50～75 mg/dL）が認められ、赤血球数 0.56 × 10^3/μL、多形核白血球 14.3%、単核球 85.7%（いずれも基準範囲未報告）であった。細胞診では細胞数 7 個/μL（基準範囲：5 個/μL 未満）であったが、悪性細胞は認められなかった。

Day 347、両下肢の脱力、四肢のしびれ感、下痢、食欲不振及び悪心が発現した。脱髄は Grade 3 の SAE に悪化し、さらなる検査のため、入院した。

Day 350、反復誘発筋電図検査結果は、脱髄と一致した。右側正中神経を中心とした右上下肢の末梢神経伝導検査では、明らかな漸減や漸増は認められなかった。運動技能評価では、尺骨神経及び後脛骨神経の複合筋活動電位及び運動伝導速度の低下、正中神経に軽度の遠位潜時が認められた。伸展神経及び後脛骨神経には伝導ブロックが認められた。感覚神経評価では、全神経で感覚神経活動電位及び感覚伝導速度の低下が認められた。F 波検査では、後脛骨神経の潜伏伸展を伴う正中脛骨神経及び後脛骨神経の誘導頻度の低下が認められた。

Day 352、最終診断は神経系障害（脱髄）であった。日付不明であるが、血液検査で抗好中球細胞質抗体、抗 dsDNA 抗体、抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ抗体はいずれも陰性であった。抗糖脂質抗体については、免疫グロブリン G 抗ガングリオシド M1 抗体、免疫グロブリン G 抗ガングリオシド Q1b 抗体はいずれも陰性であった。一般髄液培養、髄液抗菌薬培養、髄液細胞診はいずれも陰性であった。

Day 362、脱髄は Grade 2 に改善した。歩行器で軽快に歩くことができるようになり、退院した。

Day 368、脱髄は Grade 1 に改善し、杖で歩けるようになった。

Day 375（本剤休薬後 51 日）、脱髄及び倦怠感により、400 mg に減量して本剤の投与を再開した。

Day 424、脱髄により本剤を再度休薬した。

Day 451、右上下肢の末梢神経伝導検査で、感覚神経の伝導ブロックの改善が認められた。

Day 457、全身状態は良好であった。同日、33 日間の休薬後、400 mg で本剤の投与を再開した。重篤な脱髄は軽快、食欲減退及び倦怠感（いずれも非重篤）の転帰は報告時点に未回復と判断された。

治験責任医師は、被験者には既存の神経疾患はなく、除外診断により症状は本剤投与によって引き起こされた可能性が高く、脱髄は本剤と関連ありと判定した。事象の原因は下肢の脱髄であった。悪心及び食欲不振を除く同様の症状は、類似の薬剤であるエヌトレクチニブで認められて

いる。また当該被験者で、エヌトレクチニブによる前治療中（本剤投与開始の約半年及び 1 年前）に、浮動性めまい及び頭部ふらつきによる Grade 2 の歩行障害が発現した。しかし、これらの症状は、エヌトレクチニブの休薬後 1～2 週間以内に消失した。エヌトレクチニブ服用中には、神経学的検査は実施されなかった。

治験依頼者は、関連性を否定できないことから、脱髄は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。当該事象は本剤休薬後に改善し、400 mg に減量して再投与したが、再発はなかった（再投与再発は陰性、ステロイド投与なし）。感覚性及び運動性脱髄性多発神経炎は、ギラン・バレー症候群に起因する可能性があるが、感染性の前駆症状は認められず、便培養及び抗体検査は未実施又は陰性であった。したがって、ギラン・バレー症候群の診断を確定できなかった。ただし、代替的な説明が存在しないため、当該事象は本剤と関連ありと評価した。被験者は、ROS1/NTRK による神経障害を裏付けるようなエヌトレクチニブによる神経障害の既往を有していた。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肺水腫／肺水腫
CTCAE Grade	3
本剤の処置	中止
転帰	未回復

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -409 に、脳、リンパ節、胸膜、骨、及び心膜腔に転移性病変を有するステージ IVa の NSCLC と診断された。同日のスクリーニング検査で、ステージ IVb の NSCLC が認められた。

前治療歴は、ペムブロリズマブ＋ペメトレキセド＋カルボプラチン、クリゾチニブであった。

合併症は腹痛であり、既往歴は呼吸困難であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、コデインリン酸塩水和物、電解質・輸液用乳剤、Coptis spp.根茎／Hedera helix 葉、メラトニン、エペリゾン塩酸塩、アスコルビン酸／ビオチン／クエン酸カルシウム／パントテン酸カルシウム／シアノコバラミン／硫酸第一鉄／食物繊維／葉酸／グリシンマックスシードオイル／炭酸マグネシウム／マルトデキストリン／ニコチンアミド／カリウム、アスコルビン酸／ビオチン／カルシウム／炭水化物／塩化物／コレカルシフェロール／銅／シアノコバラミン／脂肪／葉酸／鉄／マグネシウム／マンガン／ニコチンアミド／パントテン酸／リン／カリウム／タンパク質、塩化アンモニウム／マレイン酸クロルフェナミン／酒石酸水素ジヒドロコデイン／塩酸メチルエフェドリン-DL、酢酸メゲストロール、トロピカミド／フェニレフリン塩酸塩、ミルタザピン、グルタチオン、塩酸メトクロプラミド、パンクレアチン、ラモセトロン塩酸塩、パントプラゾールナトリウム四水和物、プロパセタモール塩酸塩、炭酸マグネシウム、ビサコジル／ドキュサートナトリウム、グリセリンであった。

その他の有害事象は、発熱、悪心、嘔吐、霧視、そう痒症、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、脳梗塞、胸水、インフルエンザであった。

Day -8、肺の CT 検査の結果、左上葉に残存癌、右肺の癌性リンパ管症の増加、右肺門と縦隔の転移リンパ節数の増加及び胸水（左より右の方が多い）が認められ、胸骨に転移は認められなか

った。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 123、IRC 判定による抗腫瘍効果の総合評価で、脳に新たな病変が認められ、疾患進行と判定された。

Day 230、構語障害を訴え、救急外来に 3 日間通院した。脳 MRI 検査で、急性塞栓性梗塞を認め、脳と頸部の MRI 検査では右遠位内頚動脈の接合部拡張と左椎骨動脈口の軽度狭窄を認めた。Grade 3 の脳梗塞と診断された。D ダイマーは 20 μg/mL（基準範囲 0～0.5 μg/mL）であった。最初の National Institute of Health Stroke Scale スコアは 1 であった。Day 230～Day 234 まで服薬しなかったため、脳梗塞に対する本剤の処置はなかった。

Day 231、脳梗塞は SAE（本剤と関連なし）となり、神経内科に入院した。D ダイマーは 19.01 μg/mL であった。脳梗塞に対し、エノキサパリンナトリウム及びアトルバスタチンカルシウムを投与し、悪心の予防としてパンクレアチン、塩酸メトクロプラミド及び塩酸ラモセトロン、胃炎の予防としてパントプラゾールナトリウム セスキ水和物を投与した。

Day 234、脳 MRI 検査で亜急性梗塞を認めた。同日、治験責任医師判定による抗腫瘍効果の総合評価で、軟髄膜での新規病変と前頭部、頭頂部、小脳に疾患進行が認められた。

Day 235、5 日間の休薬後、600 mg の用量で本剤の投与を再開した。D ダイマーは 2.92 μg/mL であった。脳梗塞に対しアピキサバンを追加投与した。

Day 236、重篤な脳梗塞は消失し、構語障害の症状は改善した。National Institute of Health Stroke Scale スコアは 0 であった。退院した。

Day 244、呼吸困難のため救急外来を受診した。胸部 X 線で、重篤（医学的に重要）な Grade 3 の胸水（悪化）（本剤と関連なし）が認められた。バイタルサインは血圧 105/65 mmHg、心拍数 92 回／分、呼吸数 20 回／分、体温 37.6°C、酸素飽和度は 93～94%であった。左胸腔吸引を実施し、悪性細胞を含む 1200 mL の胸水を吸引した。胸水は黄色で濁り、比重 1.05、白血球数 205/μL、赤血球数 6700/μL であった。呼吸困難は改善した。転移部位は左右胸水及び軟髄膜転移であった。胸水に対して臭化イプラトロピウム、サルブタモール、レボフロキサシン、パラセタモール、セフォタキシム及びアジスロマイシンを投与した。酸素療法は実施しなかった。胸水による本剤の処置はなかった。

Day 245、呼吸器科に入院した。胸部、腹部及び骨盤 CT 検査では、疾患進行、両側胸水（右側で顕著な増加）及び急性肺塞栓症を認めた。胸水に悪性細胞を認めた。胸膜培養及び抗菌薬の最小発育阻止濃度による 2 日間の培養で、細菌は検出されなかった。臨床検査の結果、ヘモグロビン 10.3 g/dL（基準範囲 12.0～16.0 g/dL）、ヘマトクリット 29%（基準範囲 36～46%）、赤血球数 3.34×10^9/L（基準範囲 3.58～4.91×10^9/L）、白血球数 14.9 $\times10^9$/L（基準範囲 4.5～11.0×10^9/L）、血小板数 431×10^9/L（基準範囲 150～440×10^9/L）、好中球絶対数 11905/μL（基準範囲未報告）であった。

Day 251、再度右胸膜腔吸引を実施し、悪性細胞を含む 980 mL の胸水を吸引した。胸水は黄褐色で濁り、比重 1.034、白血球数 337/μL、赤血球数 10000/μL 以上であった。

Day 255、間欠性呼吸困難を認めた。胸部 X 線で胸水の増加が認められた。

Day 257、左胸部にピッグテールカテーテルを留置し、750 mL の胸水を排出した。胸水培養及び抗菌薬の最小発育阻止濃度による 2 日間の培養で、細菌は検出されなかった。胸部 X 線で左胸水を認めた。

Day 258、788 mL の胸水を排出した。胸部 X 線でピッグテールカテーテルの挿入部位である左

側に肺炎を認めた。

Day 261、100 mL の胸水を排出した。

Day 262、80 mL の胸水を排出したところ、悪性細胞を認めた。胸膜培養及び抗菌薬の最小発育阻止濃度による 2 日間の培養で、細菌は検出されなかった。症状を訴えず、重篤な胸水は消失したと判断した。同日、ピッグテールカテーテルを抜去し、退院した。

Day 266、呼吸困難の悪化を訴えた。バイタルサインは血圧 120/74 mmHg、心拍数 110 回／分、呼吸数 20 回／分、体温 36.6°C、酸素飽和度は酸素 2 L 投与で 97%であった。Grade 3 の肺水腫（悪化）と診断された。

Day 272、肺水腫は SAE となり、入院し、室内エア下に置かれた。フロセミド及びセフトリアキソンの投与、鼻カニューレ装置（酸素流量 60 L／分）及び 95%濃度酸素吸入（高流量鼻カニューレ）により治療した。

Day 273、胸腔吸引と右胸部のピッグテールカテーテル挿入を実施し、500 mL の胸水を排出した。腹部及び骨盤の CT では、肝 S3 に転移の可能性が高い新たな病変が認められ、腹膜肥厚のわずかな増加及び骨盤腔に腹膜癌腫症と思われる結節が認められた。

Day 274、500 mL の胸水を排出し、その後は 10～20 mL/日で継続した。胸水セルブロック細胞診で悪性細胞が認められた。細胞診の結果、血性胸水、比重 1.041、白血球数 2150/μL、好中球 83%、リンパ球 16%、赤血球数 10000/μL 以上であった。同日の心エコー検査では、Day 246 の結果と比較して、心嚢液貯留の増加、下大静脈、左心室、左心房のサイズ変化及び脈拍数の増加（118 回／分以上が約 83 回）が認められた。

Day 277、肺水腫のため本剤の投与を中止し、同日が最終投与日となった。

Day 278、ピッグテールカテーテルを抜去した。間欠的な呼吸困難が発現し、鼻カニューレを介して 2～5 L の酸素を吸入した。心エコー検査では、心膜液の減少、左心室及び左心房の増大が認められた。

Day 278～Day 283、胸部 X 線により Grade 3 の肺水腫が確認された。肺水腫に対する追加治療として、パラセタモール、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、塩酸バンコマイシン、スピロノラクトン、デキサメタゾンを投与した。

Day 284～Day 287、胸部 X 線で肺水腫の改善が認められた。

Day 288～Day 295、胸部 X 線で左肺に肺水腫と胸水が認められた。

Day 296～Day 301、胸部 X 線で両肺に肺水腫と胸水が認められた。

Day 302～Day 305、胸部 X 線で両肺野に斑状の肺炎性の浸潤が認められた。

Day 290、Grade 1 のインフルエンザ（A 型インフルエンザ）（非重篤）が発現したが、肺水腫の病因とは考えられなかった。プロパセタモール塩酸塩、ペラミビル三水和物、パラセタモールを投与した。フォローアップの化学療法は保留となった。

Day 295、右上肢の運動麻痺を訴え、脳転移の悪化が疑われた。不安を訴え、脳 MRI 検査を拒否した。被験者は非協力的で、必要な検査とテストを拒否した。

Day 297、インフルエンザ（非重篤）は消失と判断された。

Day 306、同意を撤回し、退院した。重篤な肺水腫の転帰は、試験中止時に未回復と判断された。

治験責任医師は、肺水腫は疾患進行によるものであるが、本剤が浮腫の原因となる可能性があ

ることから、肺水腫は本剤と関連ありと判定した。

治験依頼者は、関連性を否定できないが、疾患進行は強力な交絡因子であることから、肺水腫は本剤と関連なしと判定した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	間質性肺疾患／間質性肺疾患
CTCAE Grade	3
本剤の処置	休薬／減量
転帰	未回復

被験者は 3[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -954 に、脳、リンパ節、副腎、胸膜及び骨に転移性病変を有するステージ IVb の NSCLC と診断された。Day -6 にスクリーニング検査を受けた。

前治療歴は、肺生検（診断のため）、クリゾチニブ、強度変調放射線治療、放射線療法、ペメトレキセド＋カルボプラチン、レポトレクチニブ、ロルラチニブ＋ドセタキセルであった。

合併症は、貧血、悪心、湿性咳嗽、労作性呼吸困難、関節痛、尿崩症、喀血、血小板数減少であり、既往歴は、深部静脈血栓症、大静脈フィルター挿入、下痢、ぶどう膜炎、椎間板突出、浮動性めまい、筋肉痛、発声障害、腫瘍熱であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、リバーロキサバン、オメガ-3 脂肪酸エチルエステル、ウルソデオキシコール酸、アデニン塩酸塩／オロチン酸カルニチン／シアノコバラミン／肝抽出物／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン、エゼチミブ／ピタバスタチンカルシウム、パラセタモール、デスモプレシン、ヒアルロン酸ナトリウム、酒石酸ブリモニジン、ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩、メトクロプラミド、塩酸ベンジダミン、グラニセトロン、ペチジンであった。

その他の有害事象は、下痢、血小板数減少、嘔吐、過小食、国際標準比増加、癌疼痛、高血糖、高カリウム血症、悪心、便秘、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、脳梗塞、発熱、心停止であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。ベースラインのバイタルサインは、血圧 117/81 mmHg、心拍数 111 回／分、体温 36.7°C、酸素飽和度 98%であった。身体所見は正常であった。

Day 12、Grade 2 の呼吸困難の増悪を訴え、救急外来を受診した。Grade 2 の過小食（非重篤）も認められた。胸部 X 線検査では、両肺にすりガラス様陰影が認められ、胸部 CT 検査では両肺に新たに生じたびまん性すりガラス様陰影が確認され、肺炎と考えられた。5 日間の血液培養の結果、真菌、好気性細菌及び嫌気性細菌の増殖は認められなかった。同日、重篤な Grade 3 の間質性肺疾患により入院した。臨床検査結果は、好中球数 9.57×10^9/L、リンパ球数 1.32×10^9/L、CRP 164.1 mg/L、白血球数 12.45×10^9/L（基準範囲は未報告）であった。*Pneumocystis jirovecii* は陰性で、サイトメガロウイルスは定量 PCR で未検出であった。バイタルサインは体温 37.2°C、血圧 100/58 mmHg、呼吸数 18 回／分であった。鼻カニューレ経由で 6 L の酸素投与により酸素飽和度 98%、末梢酸素飽和度 84%であった。間質性肺疾患に対し臭化イプラトロピウム、レボフロキサシン、酸素、レボドロプロピジン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、アセチルシステイン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナト

リウム、エルドステイン、フルコナゾール、セフトリアキソンを、過小食に対しアミノ酸を含む輸液を投与した。間質性肺疾患により、本剤を休薬した。

Day 13、COVID-19 検査は陰性、CRP は 196.0 mg/mL 超であった。

Day 14、間質性肺疾患のため、気管内挿管し、人工呼吸器を装着した。集中治療室に移送し、膀胱及び動脈カテーテル留置、消化管チューブ挿入、カテーテル留置を実施した。

Day 16、吸気酸素要求率は高くないとの報告があり、抜管した。

Day 17、状態が改善したため、一般病棟に移動した。抗生物質の静脈内投与、ステロイド療法、酸素吸入の治療を実施した。

Day 20、増悪した呼吸困難は消失した。

Day 21、胸部 CT 検査では、両肺のすりガラス陰影の改善が認められた。心エコーでは、左室充満パターンの弛緩異常、少量の心嚢液貯留（右心房側：0.84 cm、右心室側：0.55 cm）及びバルサルバ洞のわずかな拡張（38 mm）が認められた。

Day 22、間質性肺疾患は Grade 1 に改善し、在宅でのセフポドキシムプロテキシル及びプレドニゾロンの投与となり、退院した。間質性肺疾患により、10 日間の休薬後、400 mg に減量して本剤の投与を再開した。

Day 29、間質性肺疾患は Grade 2 に悪化した。失語症の訴えがあり、外来受診した。間質性肺疾患に対してアセチルシステインを投与した。同日、脳 MRI 検査で重篤な Grade 3 の脳梗塞（中大脳動脈梗塞、本剤と関連なし）を認め、入院した。脳梗塞により本剤を休薬した。同日が本剤最終投与日となった。

Day 30、Grade 1 の発熱（非重篤、癌による発熱、体温の報告はなし）が発現し、プロパセタモール塩酸塩及びパラセタモールを投与した。胸部 CT では、両肺に新たに生じた間質肥厚を伴う広範なびまん性のすりガラス状陰影が認められた。胸部 X 線検査では両肺に硬化の悪化がみられた。MRI 検査で急性梗塞を認めた。CRP は 83.4 mg/L 超であり、PCR 検査では COVID-19 抗原は陰性であった。同日、治験責任医師判定による抗腫瘍効果の総合評価で、疾患進行と判定された。

Day 31、CRP は 238.1 mg/dL 超であった。気管内挿管し、人工呼吸器を装着した。高流量酸素、臭化イプラトロピウム、コデイン、レボフロキサシン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、アセチルシステイン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、テイコプラニンを投与した。疾患進行のため、フォローアップの化学療法は不適切と判断された。同日（本剤最終投与後 2 日）、疾患進行により本剤の投与を中止とした。

Day 33、喀痰細菌培養及びグラム染色検査では、増殖は認められなかった。

Day 35、サイトメガロウイルス DNA は PCR で検出されなかった。治療を拒否し、状態不良にて必要に応じた処置に対する許可書に署名し、保存的な治療を受けた。脳梗塞に対する追加治療としてリバーロキサバンを投与した。

Day 42（本剤の最終投与から 13 日後）、脈拍が徐々に減少した。深夜、心音が消失し、自発呼吸はあったが、心電図が平坦化し、瞳孔反射が消失した。重篤な Grade 5 の心停止（本剤と関連なし）により死亡した。剖検は実施しなかった。間質性肺疾患及び脳梗塞（いずれも重篤）、過小食及び発熱（いずれも非重篤）の転帰は、死亡時に未回復であった。

治験責任医師は、間質性肺疾患は本剤、呼吸困難（合併症）及び疾患進行と関連ありと判定し

た。

治験依頼者は、本剤の投与期間は非常に短く（初回 11 日間、その後 7 日間）、関連する合併症を伴う基礎疾患の急速な悪化と関連している可能性があるが、間質性肺疾患は本剤と関連ありと判定した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	間質性肺疾患／間質性肺炎
CTCAE Grade	2
本剤の処置	休薬／減量
転帰	未回復

被験者は 5[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -21 に、リンパ節及び胸膜に転移性病変を有するステージ IV の NSCLC と診断された。同日、スクリーニング検査を受けた。

前治療歴はなかった。

合併症は肺塞栓症であり、既往歴は下痢であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、リバーロキサバン、レボフロキサシン、エソメプラゾールナトリウム、ビシクロールであった。

その他の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、限局性浮腫、重度月経出血、潰瘍性角膜炎、血中クレアチニン増加、高尿酸血症であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 232、重篤な Grade 2 の間質性肺疾患と診断された。CT 検査では、両側肺炎並びに肺中葉と右下葉に新たな病変が認められた。

Day 234、入院した。バイタルサインは体温 36.3°C、心拍数 84 回／分、呼吸数 21 回／分、血圧 100/60 mmHg であった。血清学的検査では、*Mycoplasma pneumoniae* は IgM 抗体 0.04 COI であった。新型コロナウイルス核酸検査は陰性であった。Day 234～Day 241 で、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静注 80 mg QD から 30 mg QD に漸減しながら投与し、その後 Day 242～Day 244 で、40 mg QD に増量、Day 245～Day 246 で、20 mg QD に減量した。さらに、生理食塩水を投与した。当該事象に対して酸素療法は不要とした。間質性肺疾患により、本剤を休薬した。

Day 235、咽頭ぬぐい液の PCR 法による核酸検査では、アデノウイルス、百日咳、RS ウイルス、インフルエンザ A 型及び B 型ウイルスは陰性であった。

Day 238、以前と比較して胸部圧迫感及び喘息がわずかに改善したと報告があった。CT 検査では、肺右下葉癌は前回と比較して有意な変化はなく、右肺門と縦隔のリンパ節転移の治療後、前回と比較して有意な変化はなかった。原発の右肺に前回確認できなかった新たな結節が認められたが、両側の肺の炎症は以前と比較して改善していた。先天性の発達障害を示唆する右肩甲骨には有意な変化はなかった。

Day 241 及び Day 244、意識は明瞭、精神状態は良好で、咳や痰はなく、発熱や悪寒もなく、動悸や不快感もなかった。両肺の呼吸音は明瞭で、乾性・湿性ラ音は聴取されなかった。

Day 246、意識は明瞭で元気であったが、時折少量の白い痰を伴うことがあった。同日、退院し

た。

Day 247～Day 249 で酢酸プレドニゾン 25 mg QD、Day 250～Day 252 で酢酸プレドニゾン 20 mg QD、Day 253～Day 255 で酢酸プレドニゾン 15 mg QD、Day 256～Day 273 で酢酸プレドニゾン 10 mg QD まで漸減し経口投与した。

Day 259、CT 検査の結果、右肺下葉の占拠性病変は Day 258 の結果と比較して有意に減少していた。両肺に多発性のすりガラス様陰影が認められ、炎症と考えられた。動脈硬化も認められた。以上の所見から、本剤投与を再開する基準を満たさないと判断し、本剤投与については休薬を継続することとした。

Day 273、胸部 CT 検査の結果、両側性の肺炎は以前の部分的吸収よりも良好であった。間質性肺疾患は Grade 1 に改善した。肺炎は安定しており、無症候性であった。

Day 274（本剤休薬後 40 日）、間質性肺疾患により、400 mg に減量して本剤の投与を再開した。

Day 296、CT 検査の結果、Day 273 と比較して右下葉癌に有意な変化はなく、右肺門部及び縦隔領域のリンパ節転移も以前と比較して有意な変化は認められなかった。両側肺の炎症は以前より悪化し、先天性の発達障害を示す右肩甲骨には有意な変化はなく、頸部嚢胞が認められた。腹部スキャンでは異常は認められなかった。

Day 358、CT 検査で、右下葉肺癌及び右肺門部及び縦隔領域のリンパ節転移について、以前と比較して有意な変化は認められなかった。両肺の軽度の炎症は以前と比較して軽減し、先天性の発達障害を示す右肩甲骨には有意な変化はなく、頸部嚢胞が認められた。腹部 CT 検査では明らかな異常所見は認められなかった。

重篤な間質性肺疾患の転帰は、報告時点では未回復と判断した。カットオフ時点で、被験者は本剤の投与を継続していた。

治験責任医師は、被験者には肺炎の既往歴がなく、抗腫瘍療法として本剤のみが投与され、試験中に他の薬剤を投与しなかったことから、間質性肺疾患は本剤と関連ありと判定した。

治験依頼者は、代替的な説明がないことを考慮すると、因果関係は否定できないため、間質性肺疾患は本剤と関連ありと評価した。

2.7.6.9 *ROS1* 融合遺伝子陽性肺癌を対象とした AB-106 の第 II 相試験（AB-106-C203 試験、評価資料）

2.7.6.9.1 試験方法

本試験の概要を以下に示した。

試験名	*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌被験者を対象とした AB-106 の第 II 相、多施設共同、単群、非盲検試験
試験の相	第 II 相
試験の目的	＜ステージ 1＞ 主要目的： • *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象に、タレトレクチニブ（以下、本剤）の RP2D を決定する。

	副次目的： • *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象に、本剤の安全性を評価する。 • タレトレクチニブの PK プロファイルを評価する。 ＜ステージ 2＞ 主要目的： • *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象に、本剤の有効性を IRC 判定による ORR により評価する。 副次目的： • *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象に、本剤の有効性、奏効期間及び生存延長のベネフィットを評価する。 • *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象に、本剤の安全性を評価する。 • タレトレクチニブの PK プロファイルを評価する。
試験デザイン	本試験は、第 II 相、多施設共同、単群、非盲検試験であった。以下に示す 2 つのステージに分けた。本剤の投与は、21 日間を 1 サイクルとした。 ＜ステージ 1＞ 本剤の RP2D を決定するステージであり、2 つの用量（400 mg QD 及び 600 mg QD）で、本剤の安全性、忍容性及び PK を評価した。TKI 未治療又は既治療の被験者を登録した。 • サイクル 1 3 名に 400 mg QD でサイクル 1 の投与完了後、治験依頼者及び治験責任医師が安全性を総合的に判断し、600 mg QD の登録開始を決定した。 3 名に 600 mg QD でサイクル 1 の投与完了後、治験依頼者と治験責任医師は、累積された安全性評価に基づき RP2D（600 mg QD を想定）を決定した。治験依頼者と治験責任医師により安全性を総合的に判断し、被験者を追加するか決定した。 • 継続投与サイクル 400 mg 又は 600 mg QD のサイクル 1 終了後、継続投与サイクルで、サイクル 1 と同じ用量で投与を継続することが可能であった。400 mg QD を投与した被験者は、RP2D 決定後、RP2D（600 mg）に増量しても良いこととした。ステージ 1 の被験者は投与中止基準に達するまで本剤の投与を継続した。 ＜ステージ 2＞ ステージ 1 で決定した RP2D で本剤の有効性、PK 及び安全性を評価した。ステージ 1 で決定した本剤の RP2D（600 mg QD）を経口投与し、投与中止基準に達するまで投与を継続した。治験責任医師により臨床上のベネフィ

	ットが継続すると判断され、他の中止基準に該当しない場合を除き、PD 判定後は本剤を投与しないこととした。 腫瘍評価、安全性評価及び PK 採血のスケジュールはステージ 1 と 2 で同じあった。腫瘍評価は、放射線画像で PD と判定、臨床上のベネフィットがない（放射線画像で RECIST Version 1.1 に基づいて PD と判定された後も投与を継続した場合）、新しい抗癌剤療法を開始、死亡、同意撤回、追跡不能又は治験依頼者による試験中止のいずれかに該当するまで、サイクル 9（24 週間）までは 2 サイクルごと（サイクル 3、5、7、9 の Day 1）に、サイクル 10～27 までは 3 サイクルごと（サイクル 12、15、18、21、24、27 の Day 1）に、それ以降は 4 サイクルごとに実施した。 安全性評価は、サイクル 1 Day 1、Day 8、Day 15 に実施し、その後、最初の 8 サイクルまでは各サイクルで 1 回 Day 1 に、その後は 2 サイクルごとに 1 回 Day 1 に実施した。投与終了後 12 週ごとに生存を追跡調査した。 さらに、タレトレクチニブの PK を評価するため、ステージ 1 の全被験者及びステージ 2 の 12 名に頻回な PK 採血を実施した。頻回な PK 採血被験者以外の被験者は、スパースな PK 採血をサイクル 1 Day 1、Day 8、Day 15、並びにサイクル 2 及び 3 Day 1 に実施した。 本試験はスクリーニング期、投与期、安全性追跡期及び長期追跡期で構成した。
被験者数	計画時：約 173 名 ステージ 1：6 名 ステージ 2：167 名 被験者を以下の 2 つの群に分けた： ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群 なお、ステージ 2 は有効性を推定するパート 1 と有効性を検証するパート 2 の 2 つのパートに分けた。ROS1 TKI 未治療群ではパート 1 に 46 名、パート 2 に 60 名を、ROS1 TKI 既治療群ではパート 1 に 23 名、パート 2 に 44 名を登録することとした（パート 1 にはステージ 1 の 6 名が含まれる）。 解析時： 安全性解析対象集団：173 名（ROS1 TKI 未治療群：106 名、ROS1 TKI 既治療群：67 名） REP：172 名（ROS1 TKI 未治療群：106 名、ROS1 TKI 既治療群：66 名） PK 解析対象集団：172 名（頻回な PK 採血被験者 17 名、スパースな PK 採血被験者 155 名） なお、ステージ 1 の 6 名のうち、5 名をステージ 2 の ROS1 TKI 未治療群のパート 1 に、1 名をステージ 2 の ROS1 TKI 既治療群のパート 1 に含めた。
主な選択基準・除外基準	主な選択基準： • 組織学的又は細胞学的に局所進行又は転移性 NSCLC と確定診断され

	た者 • 認定済みの検査機関により *ROS1* 融合遺伝子が陽性であると診断された者。クリゾチニブ未治療被験者は、保存又は新規組織標本を提出すること。クリゾチニブ既治療被験者では、保存又は新規組織標本を提出することが推奨される。 • ROS1 TKI 未治療又はクリゾチニブ治療が奏効しなかった者 • 脳転移を有する場合、以下の全てを満たす者 ・ CNS の症状が安定していること ・ スクリーニング前 2 週間以内に CNS の症状をコントロールするためのグルココルチコイドの増量がないこと • 全身性の抗癌剤の前治療歴がある場合、2 ライン以下の者 • RECIST Version 1.1 により評価された 1 つ以上の測定可能病変を有する者 • 18 歳以上の男女 • ECOG PS が 0 又は 1 である者 • 治験責任医師の判断により 3 か月超の生存が見込まれる者 • 登録前 7 日以内に、以下の臨床検査基準を満たす者 ・ AST 及び ALT：≦2.5 × ULN（肝転移がある場合は≦5.0 × ULN） ・ 血清総ビリルビン：≦1.5 × ULN ・ 好中球数：≧1.5 × 10^9/L ・ 血小板数：≧100 × 10^9/L ・ ヘモグロビン：≧80 g/L ・ 血清クレアチニン：≦2 × ULN 主な除外基準： • 本剤の初回投与前 4 週間以内に他の臨床試験による治療を受けた者 • クリゾチニブ以外の ROS1 TKI の治療又は臨床試験を受けたことがある者 • *ALK*（クリゾチニブを除く）又は *NTRK* 融合遺伝子に対する標的治療を受けたことがある者 • 腫瘍による脊髄圧迫（完全に疼痛をコントロールでき、神経学的機能が安定又は回復している場合は除く）、癌性髄膜炎又は軟髄膜疾患を有する者。治験責任医師より脳ヘルニアの危険性があると評価された者 • 前治療による有害事象が Grade 1 以下まで回復していない者（治験責任医師により安全上のリスクがないと判断された有害事象は除く） • 登録前 1 か月以内に大手術又は放射線治療を受けた者（登録 2 週間前の骨転移疼痛に対する緩和放射線治療及び脳転移に対する放射線治療を除く）又は試験中に大手術が必要となることが予測される者

	• 活動性の消化性潰瘍、著しい嘔吐、慢性下痢、腸閉塞、吸収不良又は薬物吸収に影響を及ぼすことが知られているその他の疾患、嚥下障害又は胃切除や腸切除を受けたことがあるなど、薬物吸収に重大な影響を及ぼす状態を有する者 • 間質性肺疾患、間質性線維症、TKI による肺疾患などを有する者 • 漿液性浸出液について、登録前の安定期間が 4 週間未満である場合、ドレナージ又は他の方法でコントロールできない者 • 登録前 3 か月以内に以下の既往歴又は現病歴がある者 心不全、心筋梗塞、脳梗塞、不安定狭心症、治療を必要とする不整脈、コントロールされていない心房細動、冠動脈疾患又は末梢動脈疾患、肺塞栓症、コントロールされていない深部静脈血栓症又はその他の臨床的に重大な重度の血栓症、治療を必要とする自己免疫疾患、登録前の心電図で QTc>470 msec（女性）又は QTc>450 msec（男性） • 登録前 3 か月以内の脳血管障害（一過性脳虚血発作を除く）を有する者 • 他の悪性腫瘍の病歴を有する者 • 幹細胞移植又は臓器移植の既往歴を有する者 • 初回投与前 28 日以内及び投与中に、CYP3A4 もしくは P-gp の強力な阻害剤又は誘導剤であることが知られている食品又は医薬品を使用する者 • 治験薬投与開始前 12 週間以内に免疫チェックポイント阻害剤（PD-1 又は PD-L1 モノクローナル抗体を含む）を使用した者又は投与開始前 14 日以内又は試験期間中に他の抗腫瘍薬を使用することが予想される者
投与方法	＜ステージ 1＞ サイクル 1 では、400 mg（200 mg カプセル × 2）又は 600 mg（200 mg カプセル × 3）を QD 経口投与した。 400 mg 又は 600 mg QD のサイクル 1 投与終了後、サイクル 1 と同じ用量で継続投与サイクルに入ることが可能であり、21 日間を 1 サイクルとして投与を継続した。400 mg QD 投与の被験者は、RP2D 決定後、RP2D（600 mg QD）で投与を継続できることとした。 ＜ステージ 2＞ ステージ 1 で決定された RP2D に従い、21 日間を 1 サイクルとして経口投与した。
評価項目	＜ステージ 1＞ 主要評価項目 • 本剤の RP2D

	有効性： ＜ステージ 2＞ 主要評価項目 • RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による ORR 副次評価項目 • RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による DCR、DOR、TTR 及び TTP、RECIST Version 1.1 に基づく治験担当医師判定（以下、医師判定）による ORR • ベースライン時に脳転移を有する被験者での mRECIST Version 1.1 及び RANO-BM に基づく IRC 判定による IC-ORR、IC-DCR、IC-DOR、IC-PFS、TTiP • RECIST Version 1.1 に基づく IRC 及び医師判定による PFS • OS PK： ＜ステージ 1＞ • タレトレクチニブの血漿中濃度及び PK パラメータ ＜ステージ 2＞ • タレトレクチニブの血漿中濃度及び PK パラメータ（頻回な PK 採血被験者 12 名） • タレトレクチニブの血漿中濃度（頻回な PK 採血被験者 12 名を除く全ての被験者） 安全性： ＜ステージ 1 及び 2＞ 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査、眼科検査、心電図など
解析方法	PK パラメータは Phoenix WinNonlin Version 8.3 以上（Certara 社、USA）を用いて算出した。他の解析は SAS Version 9.4 以上を用いて実施した。 解析対象集団： 安全性解析対象集団は、本剤を少なくとも 1 回投与した全ての被験者を含めた。 REP／REP2 は、安全性解析対象集団のうち、以下の要件を満たすステージ 1 及び 2 の全ての被験者を含めた。 ・認定済みの検査機関により *ROS1* 融合遺伝子が陽性であると診断されている。 ・本剤を少なくとも 1 回投与した。 ・ベースライン時に少なくとも 1 つの測定可能病変（REP：IRC 判定／REP2：医師判定）を有する。

	IAP／IAP2 は、REP のうち、ベースライン時に IRC 判定により脳転移が認められ、ベースライン時に少なくとも 1 つの測定可能脳転移病変を有する全ての被験者（IAP：mRECIST Version 1.1 に基づく評価／IAP2：RANO-BM に基づく評価）とした。 PK 解析対象集団は、本剤を少なくとも 1 回投与し、投与後のタレトレクチニブの血漿中濃度が 1 サンプル以上で測定可能であった全ての被験者とした。 有効性： 全てのデータはステージ 1 及び 2 をプールし、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群別並びに全体で解析した。 主要評価項目 REP を対象に、BOR が cCR 又は cPR と判定された被験者の割合を cORR と定義し、Clopper-Pearson 法により cORR の両側 95%CI を算出した。 部分集団解析は被験者背景（年齢、性別、ECOG PS、IRC 判定によるベースライン時の脳転移、*ROS1* 中央判定、G2032R 変異［ROS1 TKI 既治療被験者のみ］、化学療法歴等）を用いて実施した。部分集団解析は探索的であり、多重性を考慮しなかった。cORR 及び 95%CI の forest プロットを作成した。 感度分析は、医師判定である REP2 を対象に、同様の解析を実施した。 副次評価項目 REP／REP2 を対象に DCR について ORR と同様の解析を実施した。 REP を対象に DOR 及び OS、並びに REP／REP2 を対象に PFS、TTR 及び TTP について、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、Brookmeyer-Crowley 法により中央値の両側 95%CI を算出した。Kaplan-Meier 曲線を作成し、標準誤差を Greenwood の式を用いて推定した。 IAP を対象に IC-ORR、IC-DOR、IC-PFS 及び TTiP について、ORR 及び DOR と同様に解析した。 PK： PK 解析対象集団を対象に、単回投与及び反復投与後の血漿中濃度及び C_{trough} について、記述統計量を用いて規定採血時点別に要約し、用量群別に示した。血漿中濃度推移の個別値及び平均値を頻回な PK 採血及びスパースな PK 採血被験者でそれぞれプロットした。 単回投与及び反復投与後のタレトレクチニブの PK パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて算出し、用量群別に一覧にした。サイクル 1 Day 1 及び Day 15 の PK パラメータは、記述統計量を用いて用量群別に要約した。

	安全性： 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。 有害事象について、MedDRA Version 27.0 を用いて、SOC 及び PT 別に集計した。有害事象及び臨床検査値は、NCI-CTCAE Version 5.0 を用いて評価した。 臨床検査値、バイタルサインなどの定量的データは記述統計量を用いて要約した。TEAE、死亡等の定性的データは、被験者数及び割合を算出した。 臨床検査、バイタルサインなどについては、シフトテーブルを作成し、解析した。

2.7.6.9.2 試験成績

2024 年 6 月 7 日時点のカットオフデータに基づく結果を記載した。

2.7.6.9.2.1 対象被験者

2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-52 に、フローチャートを図 2.7.6-22 に示した。

データカットオフ時点で、投与を中止した被験者の割合は ROS1 TKI 未治療群で 48.1%、ROS1 TKI 既治療群で 79.1%であった。いずれの群でも、最も多い投与中止理由は疾患進行であった。

追跡期間の中央値は、ROS1 TKI 未治療群及び既治療群で、それぞれ 36.4 及び 30.4 か月であった。

表 2.7.6-52 被験者の内訳

Category	ROS1 TKI Naïve N=106	ROS1 TKI Pretreated N=67	Overall N=173
Treated, n (%)[a]	106 (100.0)	67 (100.0)	173 (100.0)
Treatment disposition, n (%)			
Ongoing	55 (51.9)	14 (20.9)	69 (39.9)
Discontinued	51 (48.1)	53 (79.1)	104 (60.1)
Disease progression	33 (31.1)	36 (53.7)	69 (39.9)
Death	6 (5.7)	1 (1.5)	7 (4.0)
Adverse event	5 (4.7)	4 (6.0)	9 (5.2)
Poor compliance	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Started new anticancer therapy	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Pregnancy	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Physician decision	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Other[b]	6 (5.7)	6 (9.0)	12 (6.9)

Abbreviations: n, number of samples; N, number of subjects; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SS, safety analysis set; TKI, tyrosine kinase inhibitor

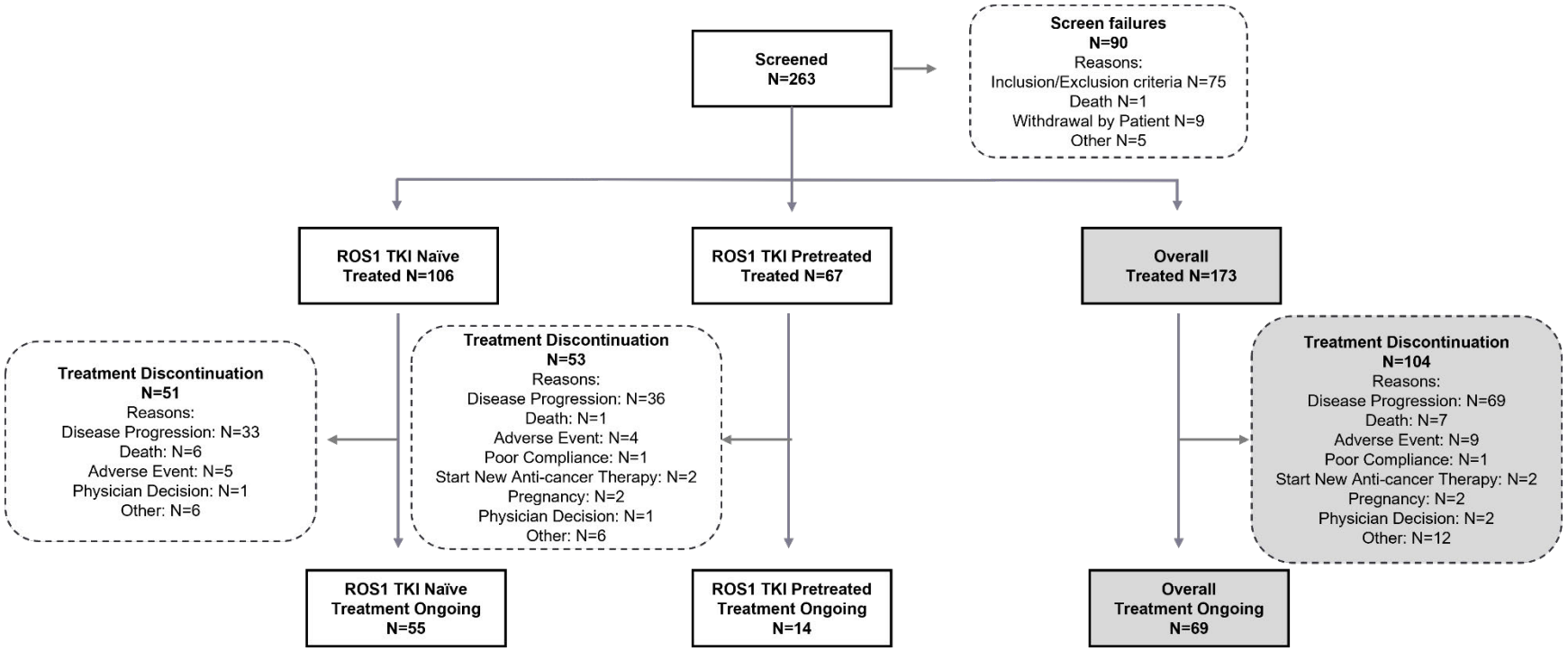
Note: Percentages were based on the number of participants treated (SS).

a: All participants who signed the informed consent and had been treated with at least one dose of study drug (SS).

b: In the ROS1 TKI-naïve cohort, of the 6 participants in the 'Other' category, all voluntarily withdrew from the study. In the ROS1 TKI-pretreated cohort, of the 6 participants in the 'Other' category, 2 voluntarily withdrew (for personal reasons), 1 was withdrawn due to abnormal liver function and disease progression, 1 was withdrawn due to lack of clinical benefit, 1 was withdrawn because another primary cancer (colorectal cancer) was found during the study, and 1 was withdrawn due to not meeting inclusion criteria.

引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 12

図 2.7.6-22 被験者の内訳のフローチャート



Abbreviations: N, number of subjects; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Data cutoff: 07 Jun 2024.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 1

2.7.6.9.2.1.2 解析対象集団

ステージ 1 及び 2 の被験者を合わせて全ての解析に含めた。2 つの群（ROS1 TKI 未治療群、ROS1 TKI 既治療群）に分けて解析した。

安全性解析対象集団は、ROS1 TKI 未治療群が 106 名、ROS1 TKI 既治療群が 67 名であった。

ステージ 1 では、ROS1 TKI 未治療群に 5 名、ROS1 TKI 既治療群に 1 名、ステージ 2 では、ROS1 TKI 未治療群に 101 名、ROS1 TKI 既治療群に 66 名を含んだ。

有効性の主要な解析対象集団である REP は、ROS1 TKI 未治療群で 106 名、ROS1 TKI 既治療群で 66 名であった。ROS1 TKI 既治療群の 1 名は、複数の原発腫瘍を有していたため、REP から除外した。

REP2 は、ROS1 TKI 未治療群で 106 名、ROS1 TKI 既治療群で 66 名であった。

IAP は、ROS1 TKI 未治療群で 8 名、ROS1 TKI 既治療群で 16 名であった。

IAP2 は、ROS1 TKI 未治療群で 8 名、ROS1 TKI 既治療群で 15 名であった。

PK 解析対象集団は、ROS1 TKI 未治療群で 106 名、ROS1 TKI 既治療群で PK 評価期間中に嘔吐が続いた 1 名を除外し 66 名であった。このうち、頻回な PK 採血を実施した被験者数は、ROS1 TKI 未治療群で 14 名、ROS1 TKI 既治療群で 3 名であった。

2.7.6.9.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

全ての被験者が中国で登録され、全て中国人であった。

安全性解析対象集団の 173 名のうち、男性が 73 名（42.2%）、女性が 100 名（57.8%）であった。年齢の中央値は 55.0 歳（範囲: 26～78 歳）であり、体重の中央値は 61.50 kg（範囲: 38.3～115.0 kg）であった。いずれの群も多くの被験者で、喫煙歴なし、ECOG PS は 1 であった。

ROS1 TKI 未治療群の 106 名では、男性が 47 名（44.3%）、女性が 59 名（55.7%）であった。年齢の中央値は 56.0 歳（範囲: 26～78 歳）であり、体重の中央値は 60.00 kg（範囲: 38.3～115.0 kg）であった。登録時の腫瘍のステージは、ステージ III が 9 名（8.5%）、ステージ IV が 97 名（91.5%）であった。化学療法歴のある被験者は 22 名（20.8%）であった。ベースライン時に脳転移のある被験者は 18 名（17.0%）であった。

ROS1 TKI 既治療群の 67 名では、男性が 26 名（38.8%）、女性が 41 名（61.2%）であった。年齢の中央値は 51.0 歳（範囲: 31～77 歳）であり、体重の中央値は 63.25 kg（範囲: 40.0～92.0 kg）であった。登録時の腫瘍のステージは、ステージ III が 2 名（3.0%）、ステージ IV が 65 名（97.0%）であった。全ての被験者が 1 ライン以上の ROS1 TKI 治療歴を有しており、いずれもクリゾチニブによる治療を受けていた。化学療法歴のある被験者の割合は 23 名（34.3%）であった。ベースライン時に脳転移のある被験者は 28 名（41.8%）であった。

166 名（96%）の被験者（ROS1 TKI 未治療群：106/106 名、ROS1 TKI 既治療群：60/67 名）が *ROS1* 中央検査による確認のため、保存又は新規組織を提出した。156 名（94.6%）が *ROS1* 陽性（ROS1 TKI 未治療群：100% ［106/106 名］、ROS1 TKI 既治療群：85% ［51/60 名］）であった。NGS の検査を中央検査機関で実施した 27 名（ROS1 TKI 未治療群：9 名、ROS1 TKI 既治療群：18 名）では、CD74 が最も多い *ROS1* の融合パートナーであった。

ROS1 TKI 既治療群で、ROS1 TKI による治療後に、再生検組織を有し、ベースライン時に NGS 検査を実施した 28 名のうち、14 名で *ROS1* 耐性変異が認められた。G2032R 単独変異が 12 名、L2026M が 1 名、G2032R と G2101A の二重変異が 1 名であった。

2.7.6.9.2.2 有効性の結果

2.7.6.9.2.2.1 最良総合効果、客観的奏効割合及び病勢コントロール割合

REP を対象とした IRC 判定による BOR の要約を表 2.7.6-53 に、被験者ごとの腫瘍径の和の最大変化割合の waterfall プロット及び投与期間の swimmer プロットをそれぞれ図 2.7.6-23 及び図 2.7.6-24 に示した。

cORR は全て RECIST Version 1.1 に基づき確定された ORR であり、PR 及び CR は全て RECIST Version 1.1 に基づき確定された cPR 及び cCR である。概して、本剤は、いずれの群でも臨床的に意義のある効果を示した。

ROS1 TKI 未治療群では、IRC 判定による cORR は 90.6%（96/106 名、95%CI: 83.33, 95.38）であった。IRC 判定による DCR は 95.3%（101/106 名、95%CI: 89.33, 98.45）であった。ほとんどの被験者で cPR と判定され、cCR と判定された被験者は 5 名であった。

ROS1 TKI 既治療群では、IRC 判定による cORR は 51.5%（34/66 名、95%CI: 38.88, 64.01）であった。IRC 判定による DCR は 83.3%（55/66 名、95%CI: 72.13, 91.38）であった。ほとんどの被験者で cPR と判定された。

ROS1 TKI 未治療群では、腫瘍径の和のベースライン時からの最大変化割合の中央値は、-66.4%（範囲: -100.0～+56.8%）であり、本剤投与後 98.1%（102/104 名）の被験者で腫瘍の縮小が認められた。

ROS1 TKI 既治療群では、腫瘍径の和のベースライン時からの最大変化割合の中央値は、-51.0%（範囲: -100.0～+136.5%）であり、本剤投与後 86.7%（52/60 名）の被験者で腫瘍の縮小が認められた。

表 2.7.6-53 IRC 判定による最良総合効果及び客観的奏効割合／REP

Category	ROS1 TKI Naïve			ROS1 TKI Pretreated		
	Without Prior Chemotherapy N=84	With Prior Chemotherapy N=22	All ROS1 TKI Naïve N=106	Without Prior Chemotherapy N=43	With Prior Chemotherapy N=23	All ROS1 TKI Pretreated N=66
Best overall response, n (%)						
Complete response	4 (4.8)	1 (4.5)	5 (4.7)	0	0	0
Partial response	73 (86.9)	18 (81.8)	91 (85.8)	24 (55.8)	10 (43.5)	34 (51.5)
Stable disease	4 (4.8)	1 (4.5)	5 (4.7)	14 (32.6)	7 (30.4)	21 (31.8)
Progressive disease	1 (1.2)	2 (9.1)	3 (2.8)	3 (7.0)	2 (8.7)	5 (7.6)
Not evaluable	2 (2.4)	0	2 (1.9)	2 (4.7)	4 (17.4)	6 (9.1)
Objective response rate (CR + PR), n (%)	77 (91.7)	19 (86.4)	96 (90.6)	24 (55.8)	10 (43.5)	34 (51.5)
2-sided 95% CI[a]	[83.58, 96.58]	[65.09, 97.09]	[83.33, 95.38]	[39.88, 70.92]	[23.19, 65.51]	[38.88, 64.01]
Disease control rate (CR + PR + SD), n (%)	81 (96.4)	20 (90.9)	101 (95.3)	38 (88.4)	17 (73.9)	55 (83.3)
2-sided 95% CI[a]	[89.92, 99.26]	[70.84, 98.88]	[89.33, 98.45]	[74.92, 96.11]	[51.59, 89.77]	[72.13, 91.38]

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; IRC, independent review committee; n, number of samples; N, number of subjects; PR, partial response; REP, response evaluable population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, stable disease; TKI, tyrosine kinase inhibitor

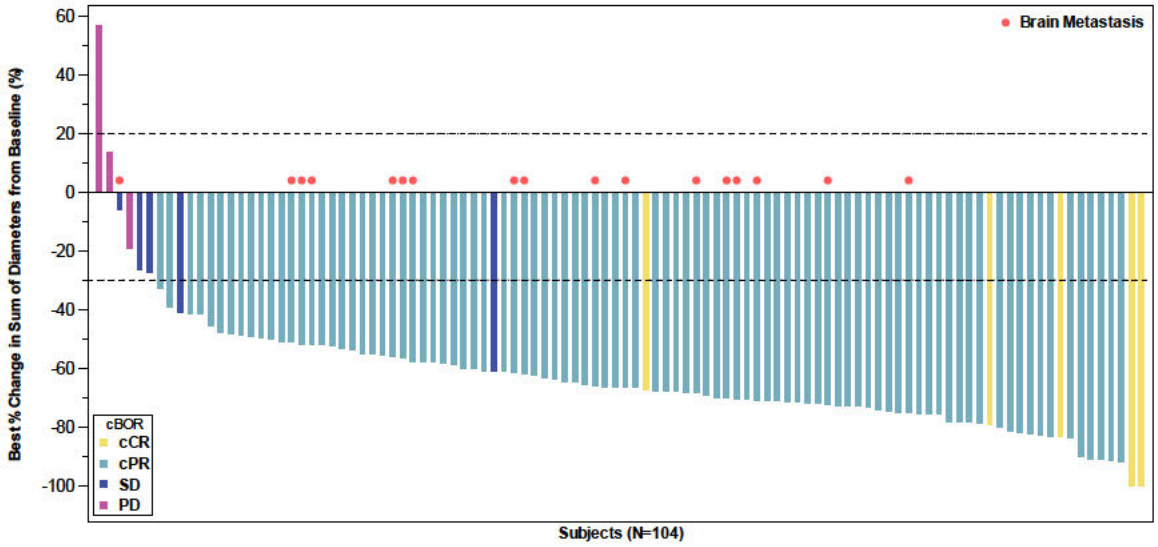
Note: Analysis was based on the REP.

a: The Clopper and Pearson method was used to calculate CI.

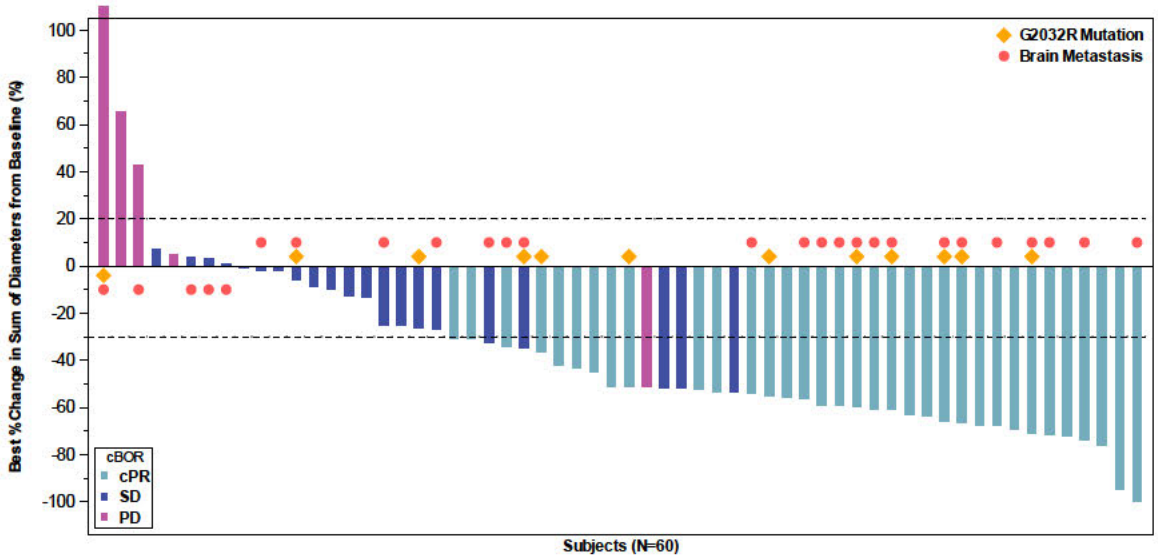
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 20

図 2.7.6-23 IRC 判定による腫瘍径の和の最大変化割合の waterfall プロット／REP

ROS1 TKI-Naïve Cohort:



ROS1 TKI-Pretreated Cohort:



Abbreviations: cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; IRC, independent review committee; mRECIST, modified response evaluation criteria in solid tumors; N, number of subjects; NE, not evaluable; PD, progressive disease; REP, response evaluable population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, stable disease; SOD, sum of diameters; TKI, tyrosine kinase inhibitor

Note: Analysis was based on the REP.

Note: Brain Metastasis: Indicates participants with brain lesion at baseline assessed by IRC per mRECIST Version 1.1.

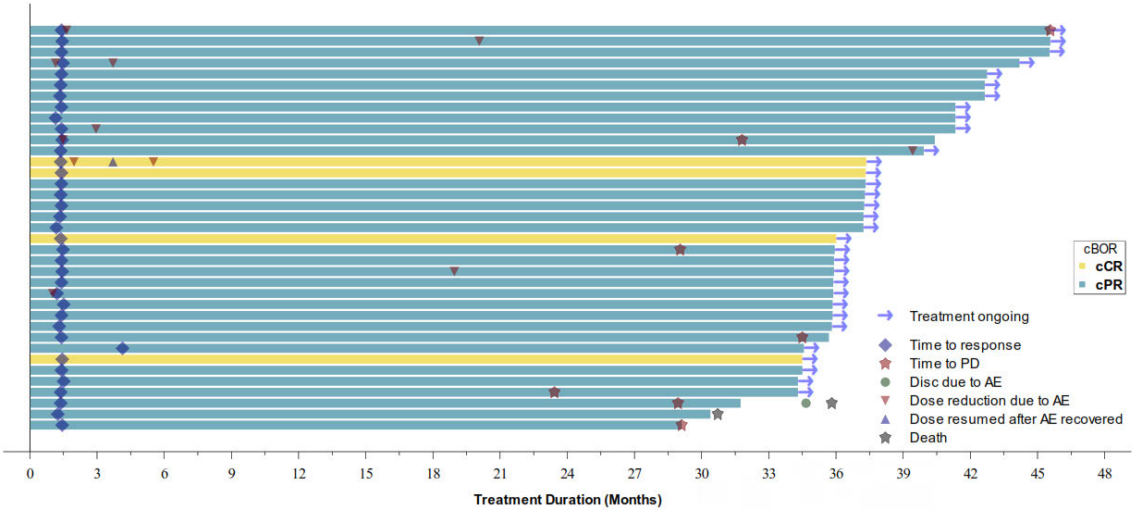
Note: Participants with cBOR as NE are not displayed in the figure.

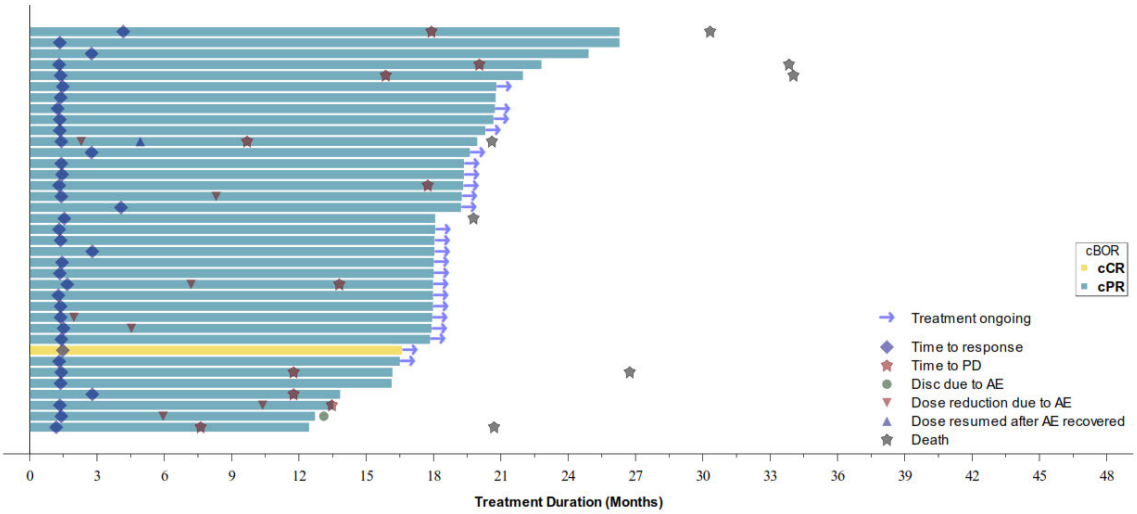
Note: In the ROS1 TKI-pretreated cohort, the target lesion SOD of one participant had increased 136.5%, which is cut at 100% in the figure due to page size limit.

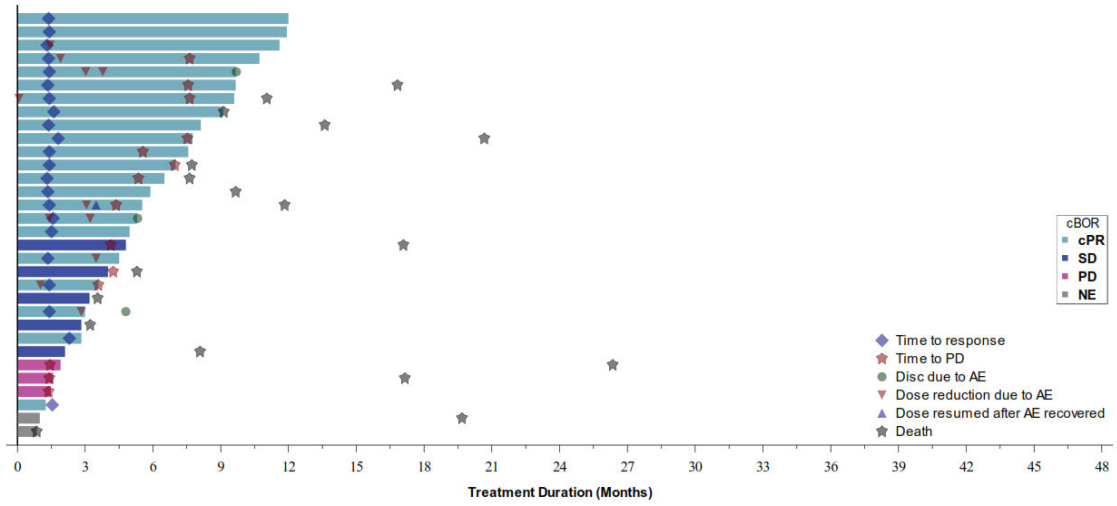
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 2

図 2.7.6-24 IRC 判定による被験者ごとの投与期間の swimmer プロット／REP

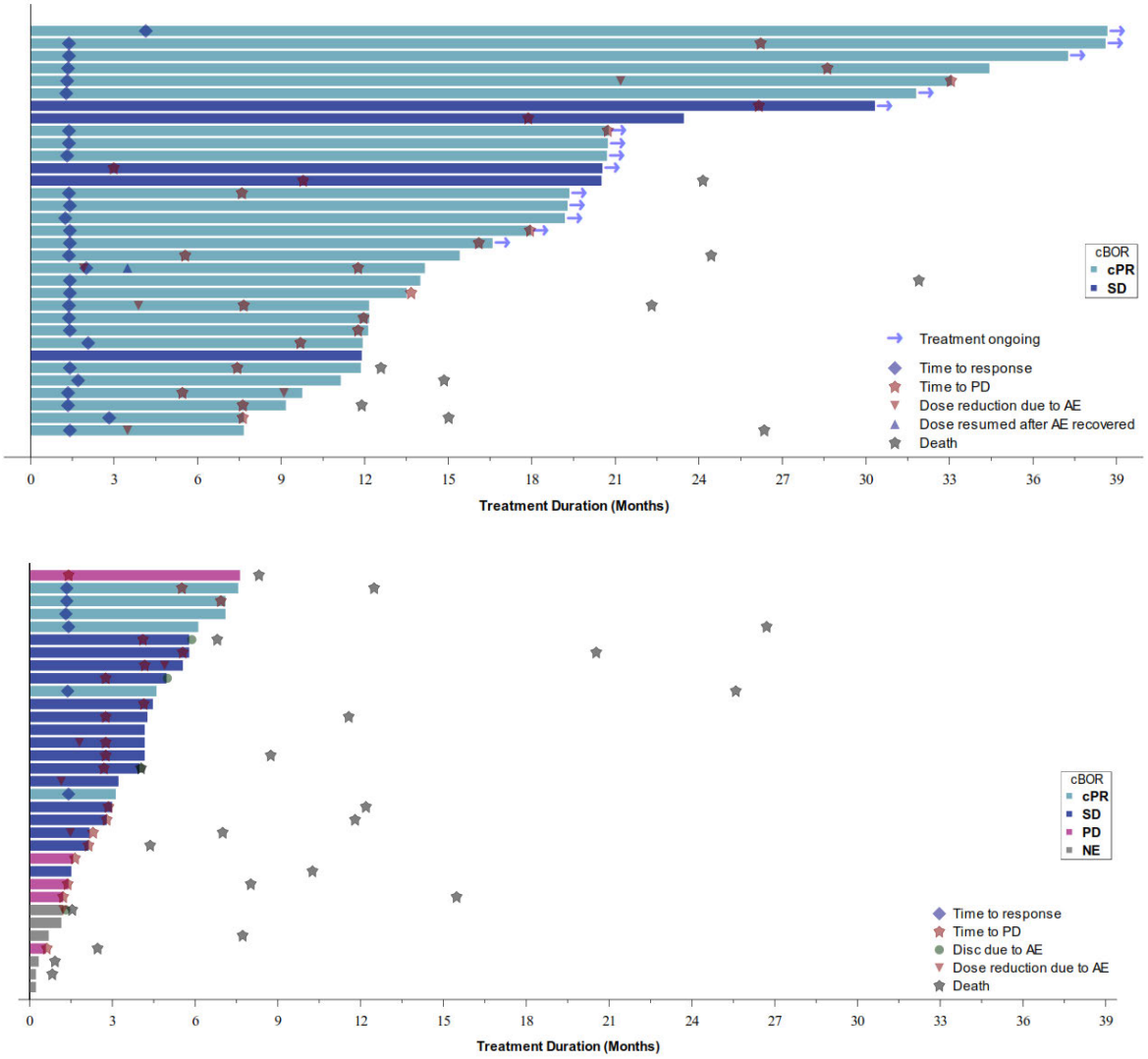
ROS1 TKI-Naïve Cohort:







ROS1 TKI-Pretreated Cohort:



Abbreviations: AE, adverse event; cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; Disc, discontinuation; IRC, independent review committee; NE, not evaluable; PD, progressive disease; REP, response evaluable population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, stable disease; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the REP.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 3

- 感度分析

副次評価項目である REP2 を対象とした医師判定による BOR の解析を感度分析として実施した。概して、IRC 判定による cORR 及び DCR と医師判定による cORR 及び DCR は同様であった。

- 部分集団解析

部分集団解析は被験者背景（年齢、性別、ECOG PS、IRC 判定によるベースライン時の脳転移、*ROS1* 中央判定、G2032R 変異［ROS1 TKI 既治療被験者のみ］、化学療法歴等）を用いて実施した。部分集団の結果は、REP の結果と一貫しており、各部分集団で cORR に明らかな差は認められなかった。

- *ROS1* 耐性変異を有する被験者での有効性

G2032R 単独変異が検出された 12 名のうち 8 名で cPR が認められ、cORR は 66.7%（8/12 名、95%CI: 34.9, 90.1）であった。L2026M 変異を有する被験者 1 名の BOR は PD であり、G2032R と G2101A の二重変異を有する被験者 1 名の BOR は SD であった。

2.7.6.9.2.2.2 奏効期間

REP を対象とした IRC 判定による DOR の要約を表 2.7.6-54 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6-25 に示した。

データカットオフ時点で、ROS1 TKI 未治療群の奏効被験者 96 名は、いずれも最初の奏効から 12 か月以上追跡した。51.0%の被験者は試験継続中であり、70.8%の被験者は打ち切り評価であった。IRC 判定による DOR の中央値は 44.2 か月（95%CI: 33.12, 推定不可、範囲: 1.1+～44.2 か月）であり、24 か月時点の奏効が持続している被験者の割合（DOR 割合）は 74.0%（95%CI: 62.6, 82.4）、36 か月時点の DOR 割合は 60.8%（95%CI: 47.1, 72.0）であった。追跡を継続することで DOR の評価がより適切に行えることが示唆された。

ROS1 TKI 既治療群では、データカットオフ時点で 20.6%の被験者が試験継続中であり、38.2%の被験者は打ち切り評価であった。IRC 判定による DOR の中央値は 13.2 か月（95%CI: 7.66, 24.87、範囲: 1.4+～35.9+か月）であり、6 か月時点の DOR 割合は 83.9%（95%CI: 65.5, 93.0）であった。

表 2.7.6-54 IRC 判定による奏効期間の要約／REP

Category	ROS1 TKI Naïve N[a]=96	ROS1 TKI Pretreated N[a]=34
Number of participants with objective responses, n (%)		
CR	5 (5.2)	0
PR	91 (94.8)	34 (100.0)
Number of participants with DOR events, n (%)	28 (29.2)	21 (61.8)
PD	25 (26.0)	20 (58.8)
Death	3 (3.1)	1 (2.9)
Number of participants censored, n (%)	68 (70.8)	13 (38.2)
Discrepancy on events assessment between IRC and investigator	8 (8.3)	4 (11.8)
Two or more consecutive missing tumor assessment before events	1 (1.0)	0
Start of new anticancer therapy	5 (5.2)	0
Other[b]	5 (5.2)	2 (5.9)
Study ongoing[c]	49 (51.0)	7 (20.6)
Duration of response[d] (months)		
Median, 95% CI	44.2 [33.12, NR]	13.2 [7.66, 24.87]
Q1, Q3	22.1, 44.2	6.3, 27.3
Min, Max	1.1+, 44.2	1.4+, 35.9+
Number of participants with range of observed response, n (%)		
≥6 Months	83 (86.5)	25 (73.5)
≥12 Months	70 (72.9)	15 (44.1)
≥18 Months	43 (44.8)	9 (26.5)
≥24 Months	36 (37.5)	6 (17.6)
≥36 Months	13 (13.5)	NR (NR)
DOR rates, % (95% CI)[e] up to		
6 Months	93.3 [85.75, 96.95]	83.9 [65.50, 92.95]
12 Months	84.2 [74.71,90.30]	55.9 [36.27, 71.63]
18 Months	77.8 [67.38, 85.27]	41.0 [23.03, 58.18]
24 Months	74.0 [62.56, 82.43]	35.9 [18.34, 53.80]
36 Months	60.8 [47.06, 72.04]	0 [NR, NR]

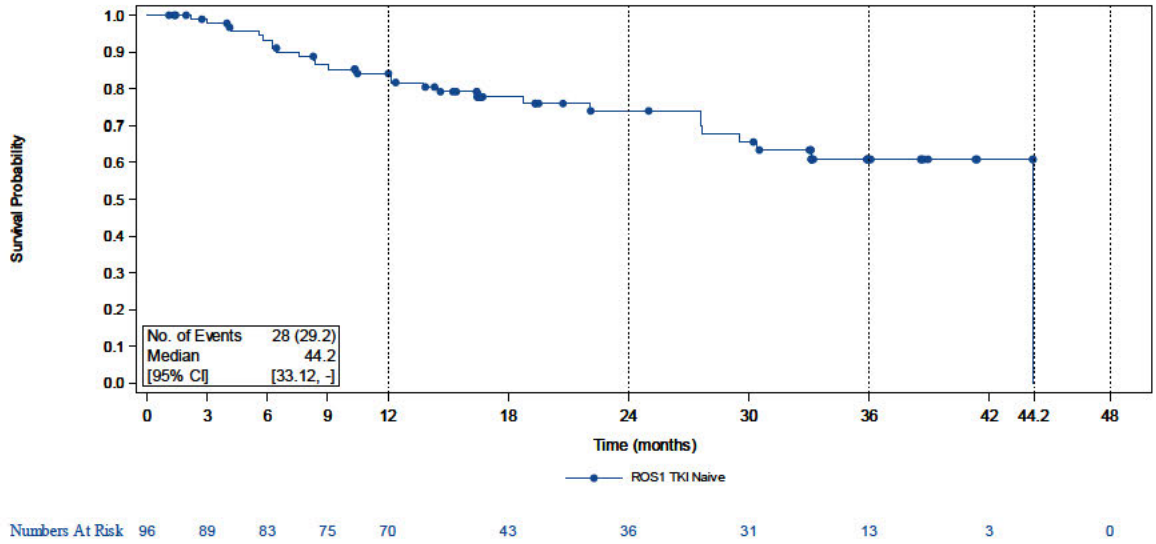
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; IRC, independent review committee; Max, maximum; Min, minimum; n, number of samples; N, number of subjects; NR, not reached; PD, progressive disease; PR, partial response; Q1, first quartile; Q3, third quartile; REP, response evaluable population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor

Note: Analysis was based on the REP.

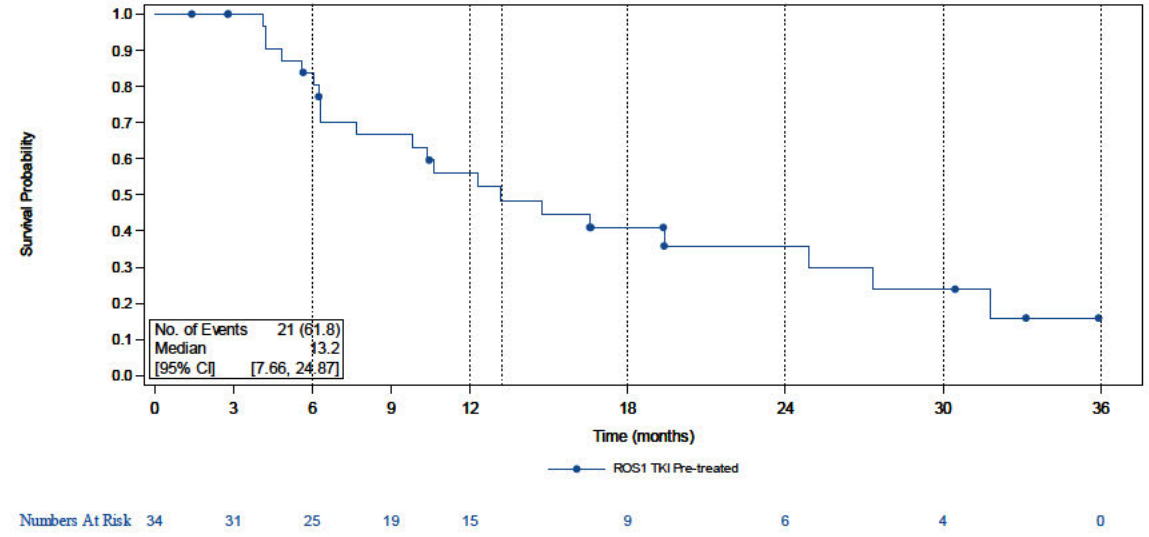
a: N was based on participants with a confirmed response.
b: Participants who, at the end of treatment, do not have follow-up tumor assessment due to the following reasons: "Withdrawal by Participant," "Withdrawal of Consent," "Adverse Event," "Physician Decision," "Pregnancy," "Poor Compliance," "Lost to Follow-up," "Other."
c: Participants are ongoing in the study and have the potential to have events.
d: DOR was calculated among the participants with confirmed response and product-limit (Kaplan-Meier estimates), CIs for the median are calculated according to Brookmeyer and Crowley.
e: Percentage was based on the Kaplan-Meier estimates.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 23

図 2.7.6-25 IRC 判定の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP

ROS1 TKI-Naïve Cohort:



ROS1 TKI-Pretreated Cohort:



Abbreviations: CI, confidence interval; IRC, independent review committee; REP, response evaluable population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the REP.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 7

- 感度分析

ROS1 TKI 未治療群の被験者のほとんど（64.8%）は、データカットオフ時点で打ち切り評価であった。REP2 を対象とした医師判定による DOR の中央値は 39.1 か月（95%CI: 29.0, 推定不可、

範囲: 1.3+～44.2+か月）であった。36 か月時点の DOR 割合は 54.5%（95%CI: 40.7, 66.4）であった。

ROS1 TKI 既治療群では打ち切り評価の被験者は、比較的少なかった（34.5%）。REP2 を対象とした医師判定による DOR の中央値は 10.4 か月（95%CI: 6.2, 26.2、範囲: 1.4+～25.9+か月）であった。12 か月時点の DOR 割合は 44.5%（95%CI: 25.6, 61.8）であった。

概して、IRC 判定による DOR と医師判定による DOR は同様であり、明らかな差は認められなかった。

2.7.6.9.2.2.3 奏効までの期間

REP を対象とした IRC 判定による TTR の中央値は、ROS1 TKI 未治療群で 1.4 か月（95%CI: 1.38, 1.41、範囲: 1.1～4.2 か月）、ROS1 TKI 既治療群で 1.4 か月（95%CI: 1.38, 1.41、範囲: 1.2～4.1 か月）であった。

- 感度分析

REP2 を対象とした医師判定による TTR の中央値は、ROS1 TKI 未治療群で 1.4 か月（95%CI: 推定不可、範囲: 1.1～13.8 か月）、ROS1 TKI 既治療群で 1.4 か月（95%CI: 1.4, 2.0、範囲: 1.2～5.7 か月）であった。

2.7.6.9.2.2.4 無増悪生存期間

REP を対象とした IRC 判定による PFS の要約を表 2.7.6-55 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6-26 に示した。

ROS1 TKI 未治療群では、データカットオフ時点で、46.2%の被験者が試験継続中であり、66.0%の被験者が打ち切り評価であった。IRC 判定による PFS の中央値は 45.6 か月（95%CI: 30.7, 推定不可、範囲: 0.0～45.6+か月）であった。24 か月時点の無増悪生存割合（PFS 割合）の推定値は 68.3%（95%CI: 57.3, 77.0）、36 か月時点の PFS 割合の推定値は 56.2%（95%CI: 43.5, 67.2）であった。

ROS1 TKI 既治療群では、10.6%の被験者が試験継続中であり、30.3%の被験者が打ち切り評価であった。IRC 判定による PFS の中央値は 7.6 か月（95%CI: 5.5, 12.0、範囲: 0.0～37.3+か月）であった。12 か月時点の PFS 割合の推定値は 37.1%（95%CI: 24.5, 49.7）、18 か月時点の PFS 割合の推定値は 25.9%（95%CI: 14.7, 38.5）であった。

表 2.7.6-55 IRC 判定による無増悪生存期間の要約／REP

Category	ROS1 TKI Naïve N=106	ROS1 TKI Pretreated N=66
Number of participants with PFS event, n (%)	36 (34.0)	46 (69.7)
PD	30 (28.3)	42 (63.6)
Death	6 (5.7)	4 (6.1)
Number of participants censored, n (%)	70 (66.0)	20 (30.3)
No adequate postbaseline tumor assessment[a]	1 (0.9)	2 (3.0)
Discrepancy on events assessment between IRC and investigator	9 (8.5)	9 (13.6)
Two or more consecutive missing tumor assessment before events	1 (0.9)	0
Start of new anticancer therapy	5 (4.7)	0
Other[b]	5 (4.7)	2 (3.0)
Study ongoing[c]	49 (46.2)	7 (10.6)
PFS (months)[d]		
Median, 95% CI	45.6 [30.72, NR]	7.6 [5.52, 11.96]
Q1, Q3	15.9, NR	2.8, 20.7
Min, Max	0.0, 45.6+	0.0, 37.3+
PFS rates, % (95% CI)[e] up to		
6 months	88.1 [80.06, 93.09]	58.5 [44.92, 69.81]
12 months	77.6 [67.98, 84.67]	37.1 [24.48, 49.74]
18 months	71.8 [61.50, 79.75]	25.9 [14.70, 38.51]
24 months	68.3 [57.32, 77.02]	22.6 [11.80, 35.57]
36 months	56.2 [43.47, 67.18]	8.6 [1.96, 21.70]

Abbreviations: CI, confidence interval; IRC, independent review committee; Max, maximum; Min, minimum; n, number of samples; N, number of subjects; NR, not reached; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; Q1, first quartile; Q3, third quartile; REP, response evaluable population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor

Note: Analysis was based on the REP.

a: Participants at the end of study without any adequate postbaseline tumor assessment.

b: Participants who, at the end of treatment, do not have follow-up tumor assessment due to the following reasons: "Withdrawal by Participant," "Withdrawal of Consent," "Adverse Event," "Physician Decision," "Pregnancy," "Poor Compliance," "Lost to Follow-up," "Other."

c: Participants are ongoing in the study and have the potential to obtain events.

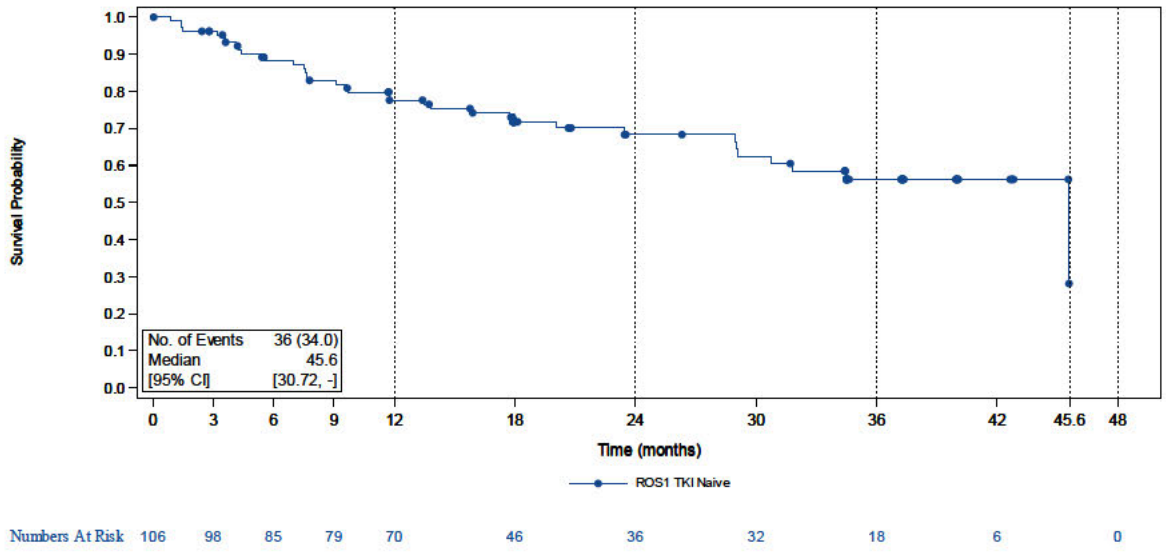
d: Product-limit (Kaplan-Meier estimates), CIs for the median are calculated according to Brookmeyer and Crowley.

e: Percentage was based on the Kaplan-Meier estimates.

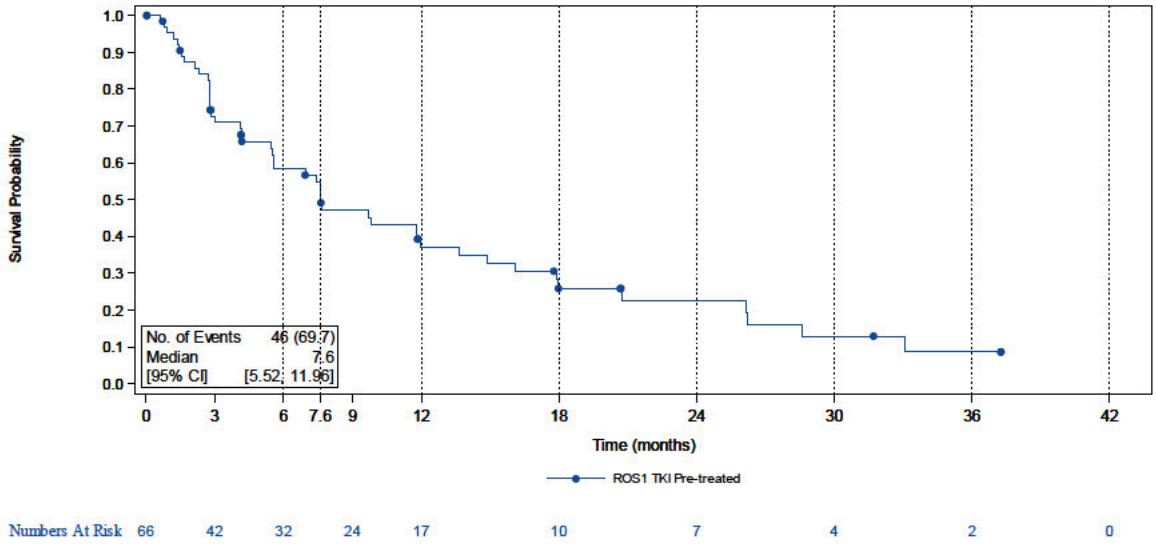
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 24

図 2.7.6-26 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP

ROS1 TKI-Naïve Cohort:



ROS1 TKI-Pretreated Cohort:



Abbreviations: CI, confidence interval; IRC, independent review committee; REP, response evaluable population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the REP.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 9

- 感度分析

REP2 を対象とした ROS1 TKI 未治療群の医師判定による PFS の中央値は、35.5 か月（95%CI: 26.3, 推定不可）であった。36 か月時点の PFS 割合の推定値は 48.7%（95%CI: 36.4, 59.9）であった。

ROS1 TKI 既治療群の医師判定による PFS の中央値は、7.6 か月（95%CI: 5.6, 11.8）であった。9 か月時点の PFS 割合の推定値は 48.6%（95%CI: 35.7, 60.3）であった。

概して、IRC 判定による PFS と医師判定による PFS は同様であり、明らかな差は認められなかった。

2.7.6.9.2.2.5 無増悪期間

REP を対象とした IRC 判定による TTP の中央値は、ROS1 TKI 未治療群で 45.6 か月（95%CI: 34.5, 推定不可）、ROS1 TKI 既治療群で 9.8 か月（95%CI: 5.6, 17.9）であった。

- 感度分析

REP2 を対象とした医師判定による TTP の中央値は、ROS1 TKI 未治療群で 40.5 か月（95%CI: 29.1, 推定不可）、ROS1 TKI 既治療群で 9.6 か月（95%CI: 6.9, 11.8）であった。

2.7.6.9.2.2.6 全生存期間

REP を対象とした OS の要約を表 2.7.6-56 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6-27 に示した。

ROS1 TKI 未治療群では、データカットオフ時点でほとんどの被験者が打ち切り評価であり、OS の中央値は未到達であった。

ROS1 TKI 既治療群では、OS の中央値は 26.3 か月（95%CI: 22.3, 推定不可）であった。

表 2.7.6-56 全生存期間の要約／REP

Category	ROS1 TKI Naïve N=106	ROS1 TKI Pretreated N=66
Number of participants with OS event, n (%)	27 (25.5)	30 (45.5)
Number of participants censored, n (%)	79 (74.5)	36 (54.5)
OS (months)[a]		
Median, 95% CI	NR [NR, NR]	26.3 [22.31, NR]
Q1, Q3	30.3, NR	12.2, NR
Min, Max	0.9, 45.6+	0.8, 41.6+
OS rates (95% CI)[b] up to		
12 months	89.6 [82.05, 94.11]	75.3 [62.84, 84.06]
24 months	78.8 [68.86, 85.94]	60.7 [46.86, 72.03]
36 months	68.0 [56.32, 77.22]	41.7 [25.71, 56.96]

Abbreviations: CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; n, number of samples; N, number of subjects; NR, not reached; OS, overall survival; Q1, first quartile; Q3, third quartile; REP, response evaluable population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor

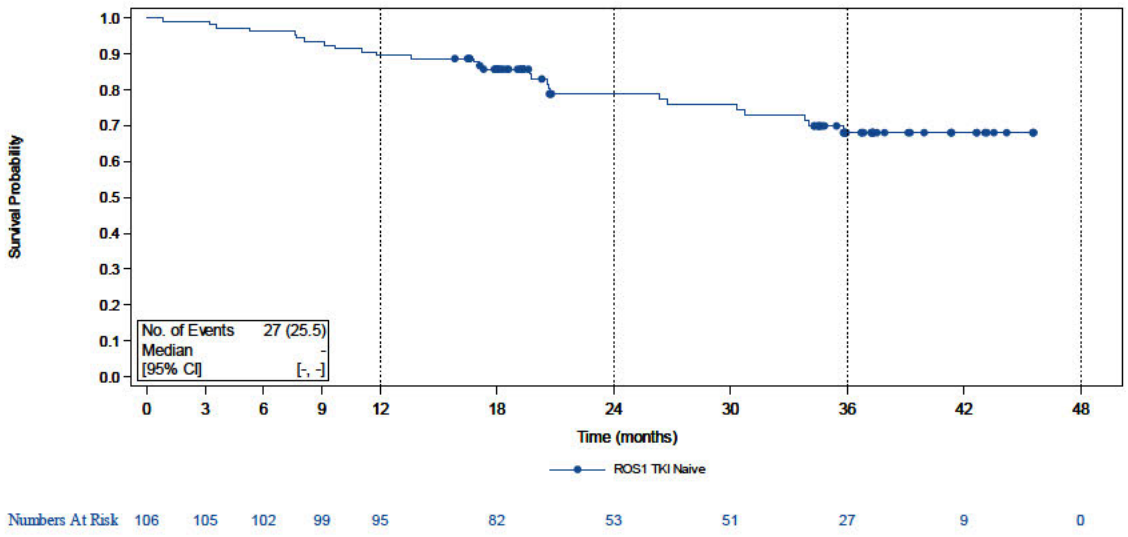
Note: Analysis was based on the REP.

a: Product-limit (Kaplan-Meier estimates), CIs for the median are calculated according to Brookmeyer and Crowley.

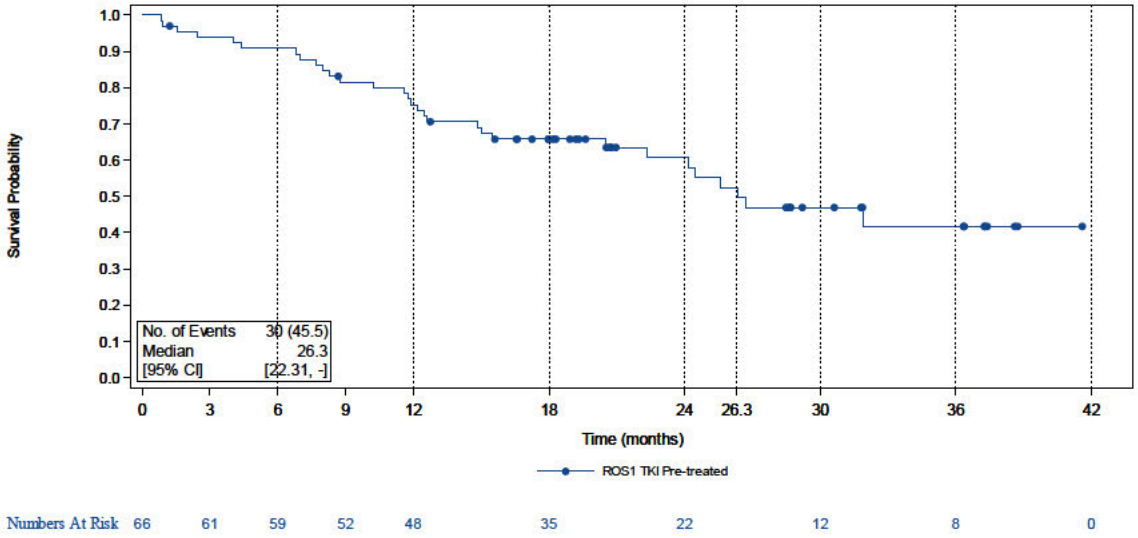
b: Percentage was based on the Kaplan-Meier estimates.

引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 25

図 2.7.6-27 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP



ROS1 TKI-Pretreated Cohort:



Abbreviations: CI, confidence interval; REP, response evaluable population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the REP.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 11

2.7.6.9.2.2.7 頭蓋内抗腫瘍効果

2.7.6.9.2.2.7.1 頭蓋内最良総合評価、客観的奏効割合及び病勢コントロール割合

IAP を対象とした IRC 判定による IC-ORR 及び IC-DCR の要約を表 2.7.6-57 に、IC-BOR の waterfall プロットを図 2.7.6-28 に示した。

ROS1 TKI 未治療群では、IRC 判定による IC-ORR は 87.5%（7/8 名、95%CI: 47.35, 99.68）で、IC-DCR は 100%（95%CI: 63.06, 100.00）であった

ROS1 TKI 既治療群では、IRC 判定による IC-ORR は 75.0%（12/16 名、95%CI: 47.62, 92.73）で、IC-DCR は 93.8%（95%CI: 69.77, 99.84）であった。

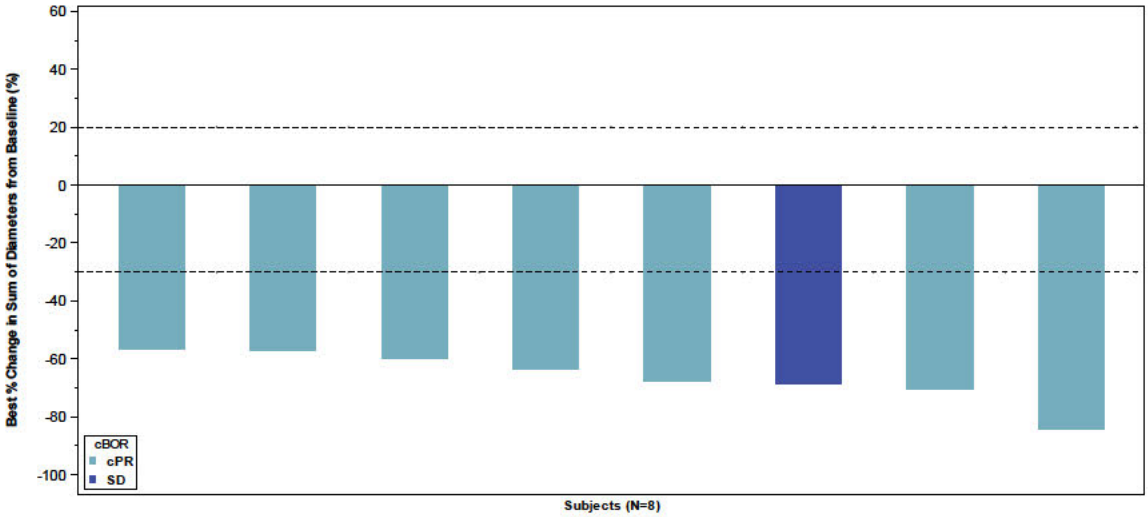
表 2.7.6-57 IRC 判定による頭蓋内客観的奏効割合及び病勢コントロール割合／IAP

Category	ROS1 TKI Naïve N=8	ROS1 TKI Pretreated N=16
Best overall response, n (%)		
Complete response	0	0
Partial response	7 (87.5)	12 (75.0)
Stable disease	1 (12.5)	3 (18.8)
Progressive disease	0	0
Not evaluable	0	1 (6.3)
Objective response rate (CR + PR), n (%)	7 (87.5)	12 (75.0)
2-sided 95% CI[a]	[47.35, 99.68]	[47.62, 92.73]
Disease control rate (CR + PR + SD), n (%)	8 (100.0)	15 (93.8)
2-sided 95% CI[a]	[63.06, 100.00]	[69.77, 99.84]

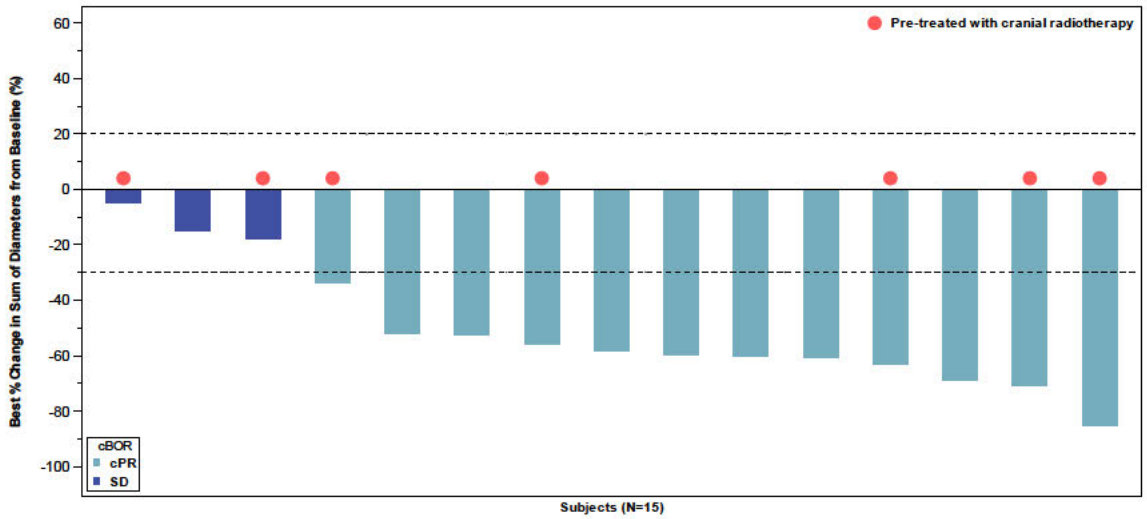
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; IAP, intracranial analysis population; IRC, independent review committee; n, number of samples; N, number of subjects; PR, partial response; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, stable disease; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the IAP.
a: The Clopper and Pearson method was used to calculate CI.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 26

図 2.7.6-28 IRC 判定による頭蓋内最良総合効果の Waterfall プロット／IAP

ROS1 TKI-Naïve Cohort:



ROS1 TKI-Pretreated Cohort:



Abbreviations: cBOR, confirmed best overall response; cPR, confirmed partial response; IAP, intracranial analysis population; IRC, independent review committee; N, number of subjects; NE, not evaluable; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, stable disease; TKI, tyrosine kinase inhibitor

Note: Analysis was based on the IAP.

Note: Participants with cBOR as NE are not displayed in the figure.

Note: Dark blue bars indicate SD and teal bars indicate cPR. Red circles indicate participants previously treated with cranial radiotherapy.

引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 12

2.7.6.9.2.2.7.2 頭蓋内奏効期間

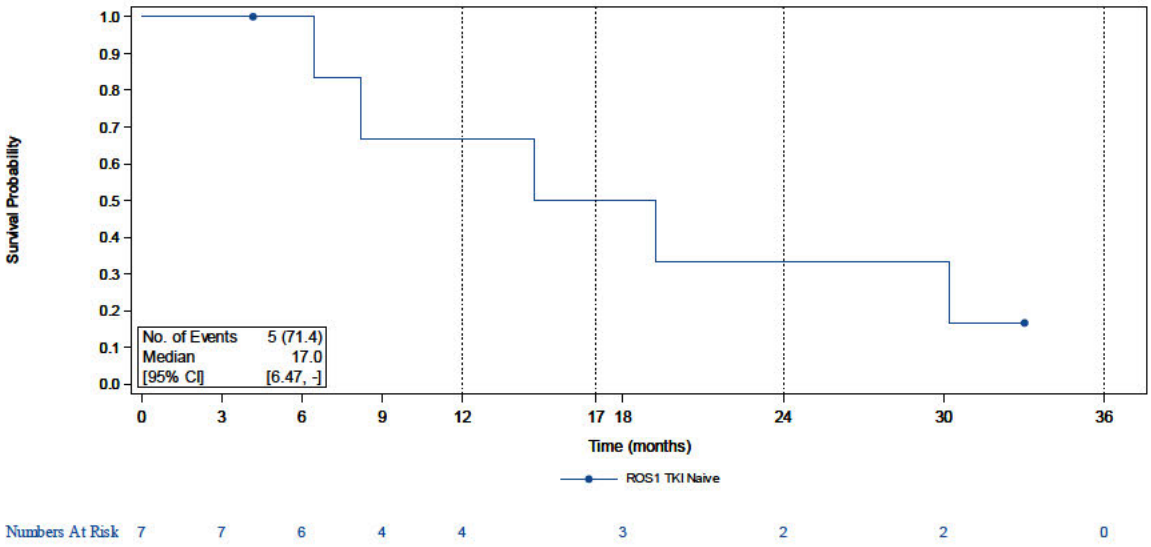
IAP を対象とした IRC 判定による IC-DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6-29 に示した。

ROS1 TKI 未治療群の IRC 判定による IC-DOR の中央値は、17.0 か月（95%CI: 6.5, 推定不可）であった。

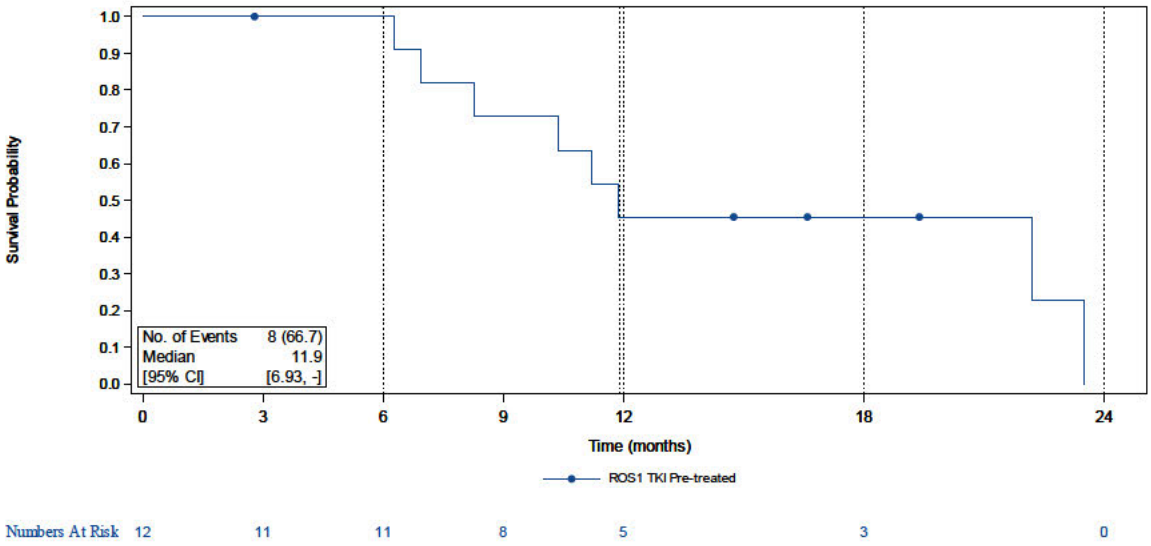
ROS1 TKI 既治療群の IRC 判定による IC-DOR の中央値は、11.9 か月（95%CI: 6.9, 推定不可）であった。被験者数が少ないため、推定した中央値は慎重に解釈する必要がある。

図 2.7.6-29 IRC 判定による頭蓋内奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／IAP

ROS1 TKI-Naïve Cohort:



ROS1 TKI-Pretreated Cohort:



Abbreviations: CI, confidence interval; IAP, intracranial analysis population; IRC, independent review committee; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the IAP.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 13

2.7.6.9.2.2.7.3 頭蓋内無増悪期間

IAP を対象とした IRC 判定による TTiP の中央値は、ROS1 TKI 未治療群で 31.7 か月（95%CI: 2.8, 推定不可）、ROS1 TKI 既治療群で 13.8 か月（95%CI: 7.6, 推定不可）であった。

2.7.6.9.2.2.7.4 頭蓋内無増悪生存期間

IAP を対象とした IRC 判定による IC-PFS の中央値は、ROS1 TKI 未治療群で 16.0 か月（95%CI: 2.8, 31.7）、ROS1 TKI 既治療群で 12.6 か月（95%CI: 5.6, 推定不可）であった。

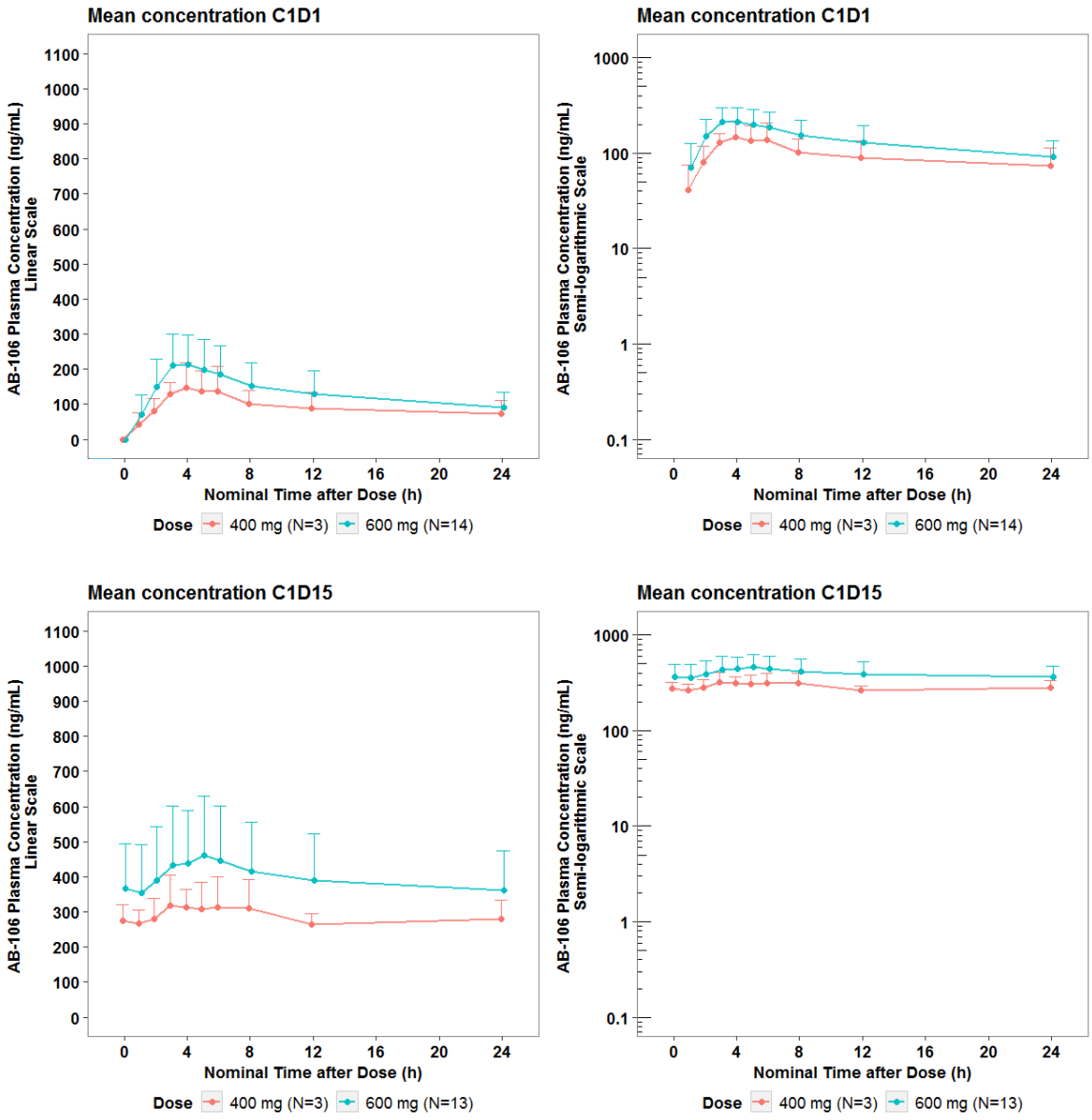
2.7.6.9.2.3 薬物動態の結果

2.7.6.9.2.3.1 血漿中濃度

サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.6-30 に示した。

タレトレクチニブの血漿中濃度の平均値は、初回投与後約 4 時間まで上昇し、その後徐々に低下した。反復投与後の経時的な濃度推移は、初回投与時と概ね同様であった。600 mg 群の曝露量は 400 mg 群よりも高かった。

図 2.7.6-30 サイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの血漿中濃度推移
（平均値 ＋ 標準偏差）（左：線形スケール、右：片対数スケール、頻回な PK 採血被験者）
／PK 解析対象集団



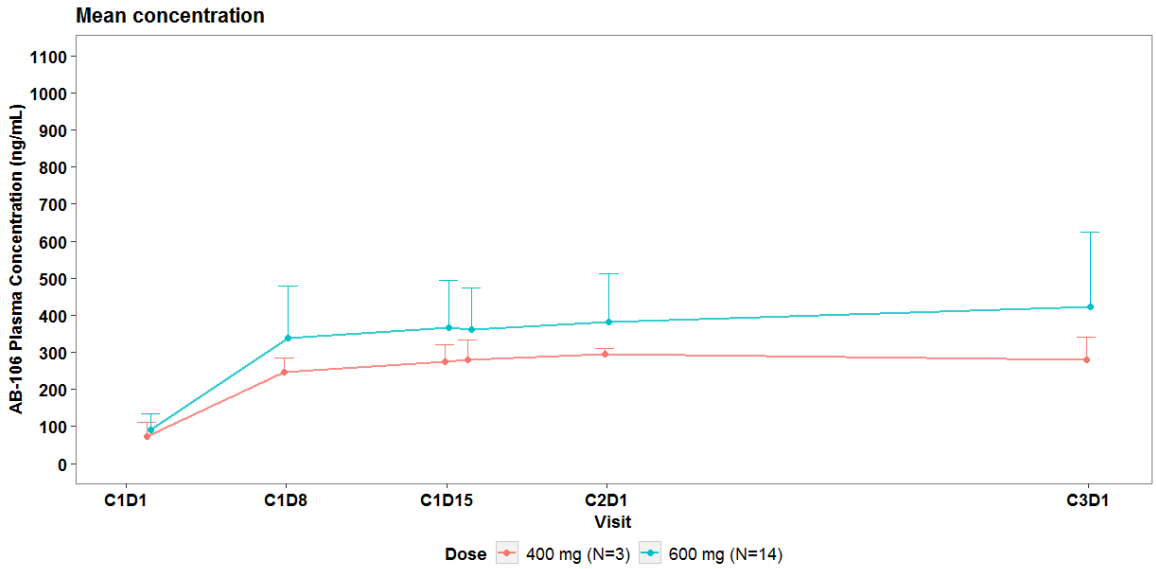
Abbreviations: AB-106, taletrectinib; C, Cycle; D, Day; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation
Note: The error bar represents the standard deviation.
Note: The samples from 1 participant in the 600 mg group on C1D15 were not analyzed because the specimen container was expired. One participant in the 600 mg group had received chemotherapy before enrollment and experienced continuous vomiting during taletrectinib treatment, and their PK concentrations were excluded from the descriptive statistics.

引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 14

頻回及びスパースな PK 採血被験者のタレトレクチニブの血漿中 C_{trough} 推移をそれぞれ図 2.7.6-31 及び図 2.7.6-32 に示した。

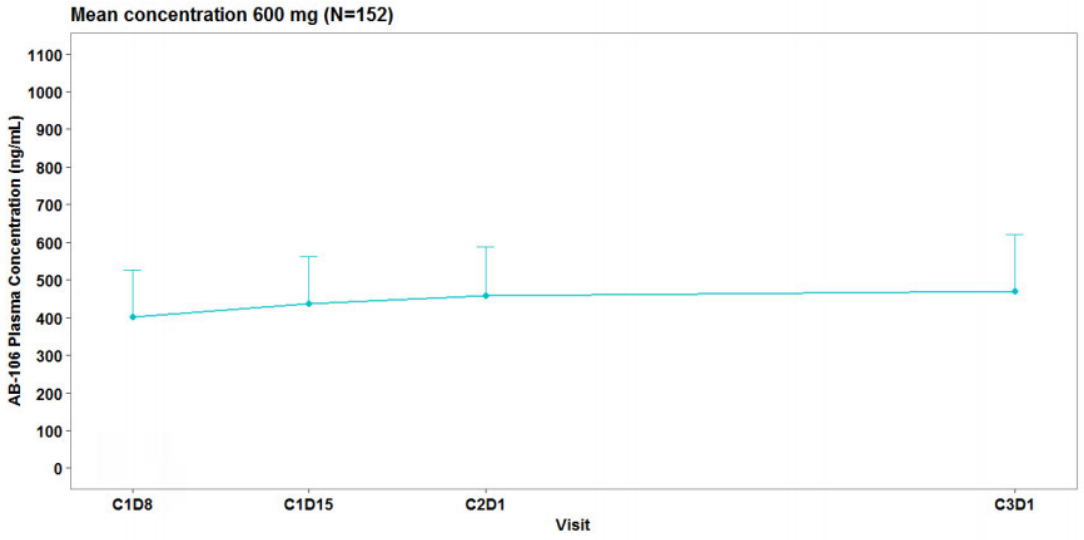
頻回及びスパース PK 採血被験者のいずれも、反復投与したときのサイクル 1 Day 8、Day 15、サイクル 2 Day 1 及びサイクル 3 Day 1 の投与前のタレトレクチニブの血漿中 C_{trough} は同程度であり、QD で 7 日間投与後、Day 8 にほぼ定常状態に達したことを示した。600 mg 群の血漿中 C_{trough} は 400 mg 群よりも高かった。

図 2.7.6-31 用量別のタレトレクチニブの血漿中 C_{trough} 推移（平均値 ＋ 標準偏差）（線形スケール、頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団



Abbreviations: AB-106, taletrectinib; C, Cycle; $C_{trough,}$ trough concentration; D, Day; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics
Note: The error bar represents the standard deviation.
Note: Only the participants with intensive PK sampling in Stage I and Stage II were included. A participant in the 600 mg group had received chemotherapy before enrollment and experienced continuous vomiting during AB-106 treatment, and their PK concentrations were excluded from the descriptive statistics.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 15

図 2.7.6-32 600 mg 1 日 1 回投与のタレトレクチニブの血漿中 C_{trough} 推移
（平均値 ＋ 標準偏差）（線形スケール、スパースな PK 採血被験者）／PK 解析対象集団



Abbreviations: AB-106, taletrectinib; C, Cycle; Ct_{rough}, trough concentration; D, Day; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics
Note: The error bar represents the standard deviation.
Note: Only the participants with sparse PK sampling in Stage II were included.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 16

2.7.6.9.2.3.2 薬物動態パラメータ

頻回な PK 採血被験者のサイクル 1 Day 1 及び Day 15 のタレトレクチニブの PK パラメータをそれぞれ表 2.7.6-58 及び表 2.7.6-59 に示した。

単回経口投与後の T_{max} の中央値は、400 mg 群及び 600 mg 群のいずれも約 3 時間（範囲: それぞれ 3.00～4.02 時間及び 2.08～5.00 時間）であった。これは、経口投与後、タレトレクチニブが徐々に吸収され体循環に入ったことを示した。反復経口投与後の T_{max} の中央値は、400 mg 群で 4.07 時間、600 mg 群で 4.98 時間であり、単回投与後の T_{max} と同様であった。

単回投与後の C_{max} の幾何平均値（CV%）は、400 mg 群及び 600 mg 群で、それぞれ 149 ng/mL（45.2%）及び 217 ng/mL（46.6%）であり、反復投与後では、それぞれ 325 ng/mL（22.9%）及び 456 ng/mL（38.0%）であった。

単回投与後の AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、400 mg 群及び 600 mg 群で、それぞれ 1987 ng·h/mL（49.6%）及び 2739 ng·h/mL（58.0%）であり、反復投与後では、それぞれ 6432 ng·h/mL（16.5%）及び 8695 ng·h/mL（36.3%）であった。

C_{max} 及び AUC_{τ} は用量に比例して増加し、反復投与後に個体間変動は減少した。

400 mg 群及び 600 mg 群の R_{ac} はそれぞれ 3.24 及び 3.32 であり、定常状態に達したときタレトレクチニブは明らかに蓄積することが示された。

本剤単回及び反復投与後の用量で標準化した PK パラメータを図 2.7.6-33 に示した。

用量で標準化した曝露に関する PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の中央値は、400 mg 群と 600 mg 群で同様であり、範囲が高度に重複していることから、本剤単回及び反復投与後のタレトレクチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）はほぼ用量に比例して増加することが示された。

表 2.7.6-58 タレトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 1、頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団

Dose Level	Statistics	Cycle 1 Day 1		
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{τ} [c] (ng·h/mL)
400 mg QD (N=3)	n [a]	3	3	3
	Statistics[b]	149.2 (45.2%)	3.183 (3.00, 4.02)	1987 (49.6%)
600 mg QD (N=14)	n [a]	14	14	14
	Statistics[b]	216.8 (46.6%)	3.075 (2.08, 5.00)	2739 (58.0%)

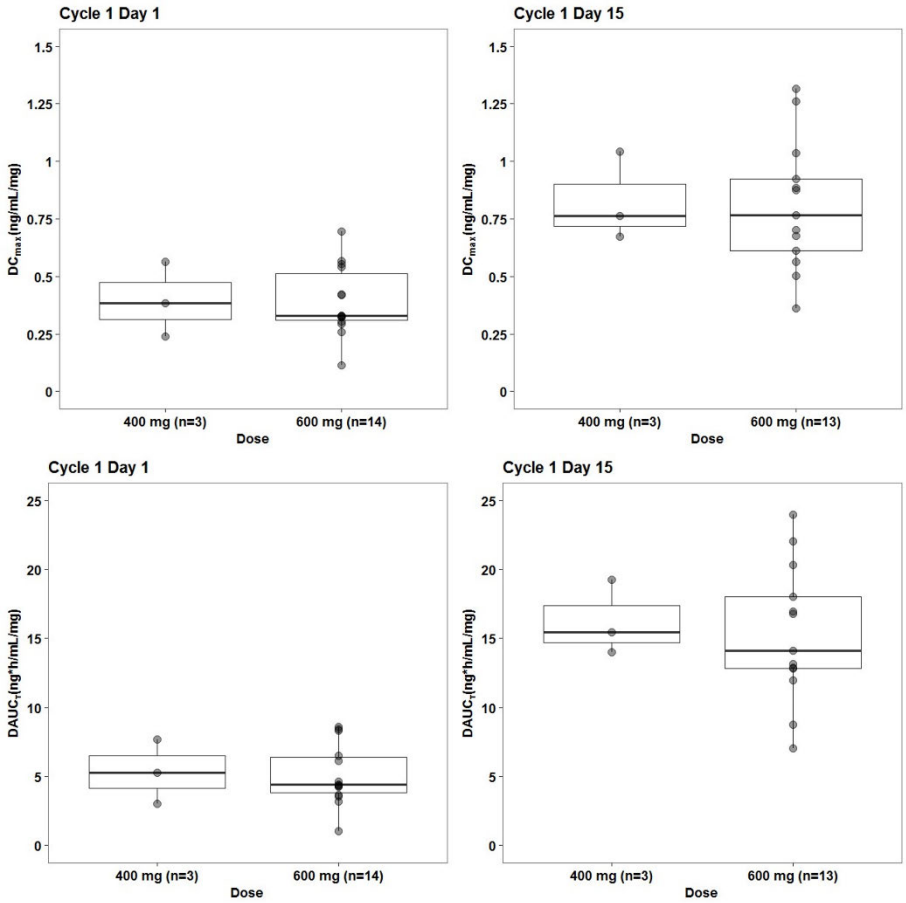
Abbreviations: AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time; AUC_{τ}, area under the concentration-time curve during dosing interval (τ, 24 h); C1D15, Cycle 1 Day 15; C_{max}, maximum concentration; n, number of samples; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics; QD, quaque die/once daily; T_{max}, time to reach the maximum concentration
a: Number of data included in the descriptive statistics.
b: T_{max} was reported in the form of median (minimum, maximum); C_{max} and AUC_{τ} were reported in the form of geometric mean (geometric coefficient of variation, %).
c: AUC_{τ} of all participants could not be calculated accurately, so AUC_{last} was used instead of AUC_{τ} since the last collection time was within the sampling window.
Note: Only the participants with intensive PK sampling in Stage I and Stage II were included. The samples from a participant in the 600 mg group on C1D15 were not analyzed because the specimen container expired. A participant in the 600 mg group had received chemotherapy before enrollment and experienced continuous vomiting during taletrectinib treatment, and their PK parameters were excluded from the descriptive statistics.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 28

表 2.7.6-59 タレトレクチニブの薬物動態パラメータ（サイクル 1 Day 15、頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団

Dose Level	Statistics	Cycle 1 Day 15					
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{τ} [c] (ng·h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)	R_{ac}
400 mg QD (N=3)	n [a]	3	3	3	3	3	3
	Statistics[b]	324.6 (22.9%)	4.067 (3.08, 4.08)	6432 (16.5%)	273.2 (16.3%)	268.0 (16.5%)	3.237 (41.2%)
600 mg QD (N=13)	n [a]	13	13	13	13	13	13
	Statistics[b]	455.6 (38.0%)	4.983 (0.00, 22.70)	8695 (36.3%)	344.1 (40.1%)	362.3 (36.3%)	3.324 (35.4%)

Abbreviations: AUC_{last}, area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time; AUC_{τ}, area under the concentration-time curve during dosing interval (τ, 24 h); C1D15, Cycle 1 Day 15; C_{avg}, average plasma concentration at steady state; C_{max}, maximum concentration; C_{trough}, trough concentration (Cycle 1 Day 15 predose); CV, coefficient of variation; n, number of samples; N, number of subjects; PK, pharmacokinetics; QD, quaque die/once daily; R_{ac}, observed accumulative ratio based of AUC_{τ}; T_{max}, time to reach the maximum concentration
a: Number of data included in the descriptive statistics.
b: T_{max} was reported in the form of median (minimum, maximum); others were reported in the form of geometric mean (geometric %CV).
c: AUC_{τ} of all participants could not be calculated accurately, so AUC_{last} was used instead of AUC_{τ} for the calculation and descriptive statistics of C_{avg} and R_{ac} since the last collection time was within the sampling window.
Note: Only the participants with intensive PK sampling in Stage I and Stage II were included. The samples from 1 participant in the 600 mg group on C1D15 were not analyzed because the specimen container was expired.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 29

図 2.7.6-33 タレトレクチニブの用量標準化 C_{max} 及び AUC_{τ} の箱ひげ図
（頻回な PK 採血被験者）／PK 解析対象集団



Abbreviations: AB-106, taletrectinib; AUC_{τ}; area under the concentration-time curve during dosing interval (τ, 24 h); C1D15, Cycle 1 Day 15; C_{max}, maximum concentration; $DAUC_{\tau}$, dose-normalized AUC_{τ}; $DC_{max,}$ dose-normalized C_{max}; n, number of samples; PK, pharmacokinetics
Note: Only the participants with intensive PK sampling in Stage I and Stage II were included. The samples from 1 participant in the 600 mg group on C1D15 were not assayed because the specimen containers were expired. Additionally, 1 participant in the 600 mg group had received chemotherapy before enrollment and experienced continuous vomiting during taletrectinib treatment, and the participant's PK parameters were excluded from the descriptive statistics.
引用元: 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 17

2.7.6.9.2.4 安全性の結果

2.7.6.9.2.4.1 曝露状況

データカットオフ時点で、ROS1 TKI 未治療群の曝露期間の中央値は 19.2 か月（範囲: 0.9～45.6 か月）であった。69.8%の被験者で曝露期間は 12 か月以上であった。

ROS1 TKI 既治療群では、曝露期間の中央値は 7.6 か月（範囲: 0.2～38.7 か月）であり、37.3%の被験者で曝露期間は 12 か月以上であった。

相対用量強度の中央値は、両群とも 99%超であった。

2.7.6.9.2.4.2 有害事象の発現状況

2.7.6.9.2.4.2.1 有害事象

SOC 及び PT 別の TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6-60 に示した。

全ての被験者 173 名（100.0%）で TEAE が認められた。

25%以上にみられた TEAE は､アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(131 名[75.7%])、下痢（121 名［69.9%］)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（116 名［67.1%］)、嘔吐（93 名［53.8%］)、貧血（90 名［52.0%］)、悪心（74 名［42.8%］)、好中球数減少（47 名［27.2%］)、血中ビリルビン増加、白血球数減少（各 46 名［26.6%］）及び肝機能異常（44 名［25.4%］）であった。

多くの TEAE は Grade 1 又は 2 であり、休薬、減量又は投与中止に至った割合は低く、大部分は可逆的であり、忍容性は良好であった。

Grade 3 以上の TEAE は 88 名（50.9%）に認められた。5%以上にみられた Grade 3 以上の TEAE は肝機能異常（15 名［8.7%］)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14 名［8.1%］)、好中球数減少（10 名［5.8%］)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9 名［5.2%］）であった。Grade 3 以上の TEAE のほとんどは、用量変更後に消失した。

表 2.7.6-60 SOC 及び PT 別の TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団

System Organ Class **Preferred Term**	**器官別大分類** **基本語**	**ROS1 TKI** **Naïve** **N=106 (%)**	**ROS1 TKI** **Pretreated** **N=67 (%)**	**Overall** **N=173 (%)**
Number of subjects with at least one TEAEs		106 (100.0)	67 (100.0)	173 (100.0)
Investigations	臨床検査	101 (95.3)	65 (97.0)	166 (96.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	83 (78.3)	48 (71.6)	131 (75.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	72 (67.9)	44 (65.7)	116 (67.1)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	31 (29.2)	16 (23.9)	47 (27.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	33 (31.1)	13 (19.4)	46 (26.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	29 (27.4)	17 (25.4)	46 (26.6)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	26 (24.5)	15 (22.4)	41 (23.7)
Weight increased	体重増加	34 (32.1)	6 (9.0)	40 (23.1)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	25 (23.6)	13 (19.4)	38 (22.0)
Weight decreased	体重減少	17 (16.0)	16 (23.9)	33 (19.1)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	23 (21.7)	6 (9.0)	29 (16.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17 (16.0)	9 (13.4)	26 (15.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (14.2)	6 (9.0)	21 (12.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	12 (11.3)	3 (4.5)	15 (8.7)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	11 (10.4)	4 (6.0)	15 (8.7)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	8 (7.5)	3 (4.5)	11 (6.4)
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	8 (7.5)	2 (3.0)	10 (5.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (4.7)	4 (6.0)	9 (5.2)
Blood creatine phosphokinase MB increased	血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	4 (3.8)	5 (7.5)	9 (5.2)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	8 (7.5)	1 (1.5)	9 (5.2)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Blood urea increased	血中尿素増加	6 (5.7)	2 (3.0)	8 (4.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (5.7)	2 (3.0)	8 (4.6)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	6 (5.7)	2 (3.0)	8 (4.6)
Fibrin D dimer increased	フィブリン D ダイマー増加	3 (2.8)	4 (6.0)	7 (4.0)
Neutrophil count increased	好中球数増加	5 (4.7)	2 (3.0)	7 (4.0)
Platelet count increased	血小板数増加	5 (4.7)	2 (3.0)	7 (4.0)
Alpha hydroxybutyrate dehydrogenase increased	α ヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	6 (5.7)	0	6 (3.5)
White blood cell count increased	白血球数増加	3 (2.8)	3 (4.5)	6 (3.5)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	3 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.3)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	3 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.3)
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常 T 波	3 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Amylase increased	アミラーゼ増加	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Electrocardiogram ST-T segment abnormal	心電図 ST-T 部分異常	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Myocardial necrosis marker increased	心筋壊死マーカー上昇	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Protein total decreased	総蛋白減少	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Urine bilirubin increased	尿中ビリルビン増加	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Bile acids increased	胆汁酸増加	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2 (1.9)	0	2 (1.2)
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Red blood cell sedimentation rate increased	血沈亢進	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Red blood cells urine positive	尿中赤血球陽性	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Urinary occult blood	尿潜血	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Urinary occult blood positive	尿潜血陽性	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Adenosine deaminase increased	アデノシンデアミナーゼ増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Apolipoprotein A-I increased	アポリポ蛋白 A-I 増加	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Bacterial test	細菌検査	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Blood albumin increased	血中アルブミン増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Blood fibrinogen decreased	血中フィブリノゲン減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Blood magnesium increased	血中マグネシウム増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram QRS complex abnormal	心電図異常 QRS 群	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram ST segment abnormal	心電図 ST 部分異常	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図 ST 部分上昇	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram T wave amplitude decreased	心電図 T 波振幅減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gastric pH decreased	胃内 pH 低下	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Glutathione reductase activity increased	グルタチオン還元酵素活性上昇	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Helicobacter test positive	ヘリコバクター検査陽性	1 (0.9)	0	1 (0.6)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Lipids increased	脂質増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Myoglobin blood increased	血中ミオグロビン増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (0.9)	0	1 (0.6)
PO_2 decreased	PO_2 低下	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Podiatric examination abnormal	足病学的検査異常	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Prothrombin level decreased	プロトロンビン量減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Prothrombin time ratio increased	プロトロンビン時間比増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Troponin T increased	トロポニンＴ増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Troponin increased	トロポニン増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Urinary sediment present	尿沈渣陽性	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Urinary squamous epithelial cells increased	尿中扁平上皮細胞増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	92 (86.8)	61 (91.0)	153 (88.4)
Diarrhoea	下痢	76 (71.7)	45 (67.2)	121 (69.9)
Vomiting	嘔吐	55 (51.9)	38 (56.7)	93 (53.8)
Nausea	悪心	46 (43.4)	28 (41.8)	74 (42.8)
Constipation	便秘	22 (20.8)	8 (11.9)	30 (17.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	13 (12.3)	4 (6.0)	17 (9.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	9 (8.5)	4 (6.0)	13 (7.5)
Abdominal pain	腹痛	6 (5.7)	2 (3.0)	8 (4.6)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (3.8)	3 (4.5)	7 (4.0)
Chronic gastritis	慢性胃炎	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Dysphagia	嚥下障害	5 (4.7)	0	5 (2.9)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	5 (4.7)	0	5 (2.9)
Flatulence	鼓腸	3 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.3)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.9)	3 (4.5)	4 (2.3)
Ascites	腹水	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Dyspepsia	消化不良	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Eructation	おくび	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Gastric polyps	胃ポリープ	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Gingival bleeding	歯肉出血	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Haemorrhoids	痔核	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Regurgitation	吐き戻し	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Stomatitis	口内炎	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Anal fissure	裂肛	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Anal fistula	痔瘻	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Ectopic gastric mucosa	異所性胃粘膜	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gastritis	胃炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Glossodynia	舌痛	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Oesophagitis	食道炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Proctitis	直腸炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Tooth impacted	埋伏歯	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Toothache	歯痛	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	79 (74.5)	40 (59.7)	119 (68.8)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	23 (21.7)	11 (16.4)	34 (19.7)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	20 (18.9)	14 (20.9)	34 (19.7)
Decreased appetite	食欲減退	21 (19.8)	9 (13.4)	30 (17.3)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	19 (17.9)	9 (13.4)	28 (16.2)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	15 (14.2)	8 (11.9)	23 (13.3)
Hyperlipidaemia	高脂血症	13 (12.3)	8 (11.9)	21 (12.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	16 (15.1)	4 (6.0)	20 (11.6)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	13 (12.3)	4 (6.0)	17 (9.8)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	6 (5.7)	6 (9.0)	12 (6.9)
Hyperglycaemia	高血糖	11 (10.4)	0	11 (6.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (6.6)	2 (3.0)	9 (5.2)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	4 (3.8)	1 (1.5)	5 (2.9)
Hypochloraemia	低クロール血症	2 (1.9)	3 (4.5)	5 (2.9)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	2 (1.9)	2 (3.0)	4 (2.3)
Hypoglycaemia	低血糖	3 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.3)
Hypophosphataemia	低リン血症	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	3 (4.5)	3 (1.7)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Hyperchloraemia	高クロール血症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hyperphosphataemia	高リン血症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (0.9)	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Malnutrition	栄養障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	72 (67.9)	30 (44.8)	102 (59.0)
COVID-19	COVID-19	20 (18.9)	8 (11.9)	28 (16.2)
Urinary tract infection	尿路感染	18 (17.0)	8 (11.9)	26 (15.0)
Pneumonia	肺炎	17 (16.0)	6 (9.0)	23 (13.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	15 (14.2)	6 (9.0)	21 (12.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (6.6)	1 (1.5)	8 (4.6)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	4 (3.8)	1 (1.5)	5 (2.9)
Pharyngitis	咽頭炎	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	2 (1.9)	2 (3.0)	4 (2.3)
Bronchitis	気管支炎	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Influenza	インフルエンザ	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Periodontitis	歯周炎	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Bacteriuria	細菌尿	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Cervicitis	子宮頚管炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Epididymitis	精巣上体炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Epstein-Barr virus infection	エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Erythrasma	紅色陰癬	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
H1N1 influenza	H1N1 インフルエンザ	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Pneumonia mycoplasmal	マイコプラズマ性肺炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Sepsis	敗血症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Septic shock	敗血症性ショック	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Skin infection	皮膚感染	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Tinea manuum	手白癬	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Urethritis	尿道炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	62 (58.5)	33 (49.3)	95 (54.9)
Anaemia	貧血	58 (54.7)	32 (47.8)	90 (52.0)
Leukocytosis	白血球増加症	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Leukopenia	白血球減少症	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Coagulopathy	凝血異常	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Erythropenia	赤血球減少症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Neutrophilia	好中球増加症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Splenic cyst	脾嚢胞	1 (0.9)	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	51 (48.1)	26 (38.8)	77 (44.5)
Pyrexia	発熱	22 (20.8)	5 (7.5)	27 (15.6)
Malaise	倦怠感	12 (11.3)	8 (11.9)	20 (11.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Asthenia	無力症	14 (13.2)	4 (6.0)	18 (10.4)
Chest discomfort	胸部不快感	9 (8.5)	2 (3.0)	11 (6.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (6.6)	4 (6.0)	11 (6.4)
Fatigue	疲労	7 (6.6)	3 (4.5)	10 (5.8)
Pain	疼痛	6 (5.7)	1 (1.5)	7 (4.0)
Face oedema	顔面浮腫	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	3 (2.8)	3 (4.5)	6 (3.5)
Chest pain	胸痛	2 (1.9)	2 (3.0)	4 (2.3)
Peripheral swelling	末梢腫脹	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Axillary pain	腋窩痛	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Oedema	浮腫	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Death	死亡	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Lithiasis	結石症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Localised oedema	限局性浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	51 (48.1)	21 (31.3)	72 (41.6)
Rash	発疹	20 (18.9)	5 (7.5)	25 (14.5)
Pruritus	そう痒症	12 (11.3)	5 (7.5)	17 (9.8)
Pigmentation disorder	色素沈着障害	3 (2.8)	4 (6.0)	7 (4.0)
Dry skin	皮膚乾燥	4 (3.8)	2 (3.0)	6 (3.5)
Pain of skin	皮膚疼痛	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Eczema	湿疹	3 (2.8)	2 (3.0)	5 (2.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Skin fissures	皮膚亀裂	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Drug eruption	薬疹	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Ecchymosis	斑状出血	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Night sweats	寝汗	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Vitiligo	尋常性白斑	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Erythema	紅斑	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Nail disorder	爪の障害	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Skin discomfort	皮膚不快感	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	51 (48.1)	19 (28.4)	70 (40.5)
Dizziness	浮動性めまい	33 (31.1)	10 (14.9)	43 (24.9)
Dysgeusia	味覚不全	16 (15.1)	2 (3.0)	18 (10.4)
Headache	頭痛	12 (11.3)	3 (4.5)	15 (8.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	10 (9.4)	5 (7.5)	15 (8.7)
Paraesthesia	錯感覚	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Taste disorder	味覚障害	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Brain oedema	脳浮腫	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Lethargy	嗜眠	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Neurotoxicity	神経毒性	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Ageusia	味覚消失	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Anaesthesia	無感覚	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Dysaesthesia	異常感覚	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Epilepsy	てんかん	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Intracranial mass	頭蓋内腫瘤	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Memory impairment	記憶障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Somnolence	傾眠	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Unresponsive to stimuli	刺激無反応	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Vertebrobasilar insufficiency	椎骨脳底動脈不全	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	45 (42.5)	21 (31.3)	66 (38.2)
Myalgia	筋肉痛	15 (14.2)	2 (3.0)	17 (9.8)
Arthralgia	関節痛	9 (8.5)	7 (10.4)	16 (9.2)
Pain in extremity	四肢痛	11 (10.4)	5 (7.5)	16 (9.2)
Muscular weakness	筋力低下	10 (9.4)	4 (6.0)	14 (8.1)
Back pain	背部痛	6 (5.7)	1 (1.5)	7 (4.0)
Arthritis	関節炎	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Neck pain	頚部痛	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Joint effusion	関節滲出液	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Limb discomfort	四肢不快感	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Muscle twitching	筋攣縮	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Osteonecrosis	骨壊死	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Vertebral end plate inflammation	椎体終板の炎症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	35 (33.0)	22 (32.8)	57 (32.9)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	17 (16.0)	6 (9.0)	23 (13.3)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	10 (9.4)	4 (6.0)	14 (8.1)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	5 (4.7)	3 (4.5)	8 (4.6)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Atrial tachycardia	心房頻脈	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Cardiac failure	心不全	0	3 (4.5)	3 (1.7)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Arrhythmia	不整脈	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	0	1 (1.5)	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Myocardial injury	心筋損傷	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Palpitations	動悸	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	41 (38.7)	15 (22.4)	56 (32.4)
Proteinuria	蛋白尿	28 (26.4)	11 (16.4)	39 (22.5)
Haematuria	血尿	13 (12.3)	2 (3.0)	15 (8.7)
Albuminuria	アルブミン尿	5 (4.7)	0	5 (2.9)
Dysuria	排尿困難	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Ureterolithiasis	尿管結石症	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Renal cyst	腎嚢胞	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Glycosuria	糖尿	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	40 (37.7)	16 (23.9)	56 (32.4)
Cough	咳嗽	13 (12.3)	11 (16.4)	24 (13.9)
Pleural effusion	胸水	11 (10.4)	2 (3.0)	13 (7.5)
Productive cough	湿性咳嗽	9 (8.5)	2 (3.0)	11 (6.4)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1.9)	3 (4.5)	5 (2.9)
Dysphonia	発声障害	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Epistaxis	鼻出血	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Haemoptysis	喀血	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Hypoxia	低酸素症	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Pulmonary mass	肺腫瘤	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Anoxia	無酸素症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Asthma	喘息	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hiccups	しゃっくり	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Pneumothorax	気胸	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Reflux laryngitis	逆流性喉頭炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Tachypnoea	頻呼吸	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Wheezing	喘鳴	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	36 (34.0)	13 (19.4)	49 (28.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	33 (31.1)	11 (16.4)	44 (25.4)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Cholecystitis	胆嚢炎	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Hepatic steatosis	脂肪肝	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Liver injury	肝損傷	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Hepatic failure	肝不全	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Eye disorders	眼障害	16 (15.1)	10 (14.9)	26 (15.0)
Vision blurred	霧視	9 (8.5)	6 (9.0)	15 (8.7)
Cataract	白内障	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Ocular discomfort	眼部不快感	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Xerophthalmia	眼球乾燥症	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Disorder of globe	眼球障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Dry eye	ドライアイ	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Exophthalmos	眼球突出症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Eye pain	眼痛	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Eyelid function disorder	眼瞼機能障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Eyelid rash	眼瞼発疹	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Presbyopia	老視	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Refraction disorder	屈折障害	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	10 (9.4)	7 (10.4)	17 (9.8)
Hypertension	高血圧	9 (8.5)	6 (9.0)	15 (8.7)
Hypotension	低血圧	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Varicose vein	静脈瘤	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (11.3)	4 (6.0)	16 (9.2)
Rib fracture	肋骨骨折	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Acetabulum fracture	寛骨臼骨折	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Animal bite	動物咬傷	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Brain herniation	脳ヘルニア	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Nail injury	爪損傷	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Peripheral nerve injury	末梢神経損傷	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Procedural complication	処置合併症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Radiation oesophagitis	放射線性食道炎	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	7 (6.6)	4 (6.0)	11 (6.4)
Insomnia	不眠症	7 (6.6)	3 (4.5)	10 (5.8)
Acute stress disorder	急性ストレス反応	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Anxiety	不安	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (3.8)	2 (3.0)	6 (3.5)
Adnexa uteri calcification	子宮付属器石灰化	1 (0.9)	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Adnexa uteri cyst	子宮付属器嚢胞	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Cervical cyst	子宮頚部嚢胞	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Pelvic fluid collection	骨盤液貯留	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Prostatomegaly	前立腺腫大	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (2.8)	2 (3.0)	5 (2.9)
Tinnitus	耳鳴	3 (2.8)	2 (3.0)	5 (2.9)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Hypersensitivity	過敏症	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (0.9)	0	1 (0.6)

Abbreviations: AE, adverse event; COVID-19, coronavirus disease 2019; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects; PO_2, partial pressure of oxygen; PT, preferred term; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event; TKI, tyrosine kinase inhibitor
[1] MedDRA Version 27.0 was used.
[2] If a subject experienced more than one AE within a systemic organ class, the subject was counted once in that SOC.
[3] Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event (AE) with onset date or increase in severity level after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug (permanent discontinuation of study treatment), or before initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. If AE occurred after initiation of new anticancer therapy and assessed as related by investigator, it will be also considered as TEAE.
引用元: 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.3.1.2.1

2.7.6.9.2.4.2.2 治療関連有害事象（TRAE）

SOC 及び PT 別の TRAE の発現例数及び割合を表 2.7.6-61 に示した。

TRAE は 173 名（100.0%）に認められた。

25%以上にみられた TRAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（131 名［75.7%］）、下痢（121 名［69.9%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（116 名［67.1%］）、嘔吐（91 名［52.6%］）、貧血（83 名［48.0%］）、悪心（72 名［41.6%］）、血中ビリルビン増加、好中球数減少（各 45 名［26.0%］）、白血球数減少（各 44 名［25.4%］）及び肝機能異常（44 名［25.4%］）であった。

Grade 3 以上の TRAE は 58 名（33.5%）に認められた。5%以上にみられた Grade 3 以上の TRAE は肝機能異常（15 名［8.7%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（13 名［7.5%］）、好中球数減少（9 名［5.2%］）であった。

表 2.7.6-61 SOC 及び PT 別の TRAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Number of subjects with at least one Taletrectinib related TEAEs		106 (100.0)	67 (100.0)	173 (100.0)
Investigations	臨床検査	101 (95.3)	64 (95.5)	165 (95.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	83 (78.3)	48 (71.6)	131 (75.7)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	72 (67.9)	44 (65.7)	116 (67.1)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	32 (30.2)	13 (19.4)	45 (26.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	29 (27.4)	16 (23.9)	45 (26.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	27 (25.5)	17 (25.4)	44 (25.4)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	24 (22.6)	15 (22.4)	39 (22.5)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	25 (23.6)	12 (17.9)	37 (21.4)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	22 (20.8)	6 (9.0)	28 (16.2)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (14.2)	8 (11.9)	23 (13.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (14.2)	6 (9.0)	21 (12.1)
Weight decreased	体重減少	10 (9.4)	8 (11.9)	18 (10.4)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	11 (10.4)	4 (6.0)	15 (8.7)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	12 (11.3)	2 (3.0)	14 (8.1)
Weight increased	体重増加	8 (7.5)	3 (4.5)	11 (6.4)
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	8 (7.5)	2 (3.0)	10 (5.8)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	8 (7.5)	1 (1.5)	9 (5.2)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (4.7)	3 (4.5)	8 (4.6)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	7 (6.6)	1 (1.5)	8 (4.6)
Blood creatine phosphokinase MB increased	血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	4 (3.8)	4 (6.0)	8 (4.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (5.7)	2 (3.0)	8 (4.6)
Alpha hydroxybutyrate dehydrogenase increased	α ヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	6 (5.7)	0	6 (3.5)
Blood urea increased	血中尿素増加	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Platelet count increased	血小板数増加	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
White blood cell count increased	白血球数増加	3 (2.8)	3 (4.5)	6 (3.5)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	4 (3.8)	2 (3.0)	6 (3.5)
Neutrophil count increased	好中球数増加	3 (2.8)	2 (3.0)	5 (2.9)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	3 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.3)
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常 T 波	3 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.3)
Fibrin D dimer increased	フィブリン D ダイマー増加	2 (1.9)	2 (3.0)	4 (2.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Amylase increased	アミラーゼ増加	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Myocardial necrosis marker increased	心筋壊死マーカー上昇	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Urine bilirubin increased	尿中ビリルビン増加	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Bile acids increased	胆汁酸増加	2 (1.9)	0	2 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図 ST 部分下降	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Electrocardiogram ST-T segment abnormal	心電図 ST-T 部分異常	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Protein total decreased	総蛋白減少	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Red blood cells urine positive	尿中赤血球陽性	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Urinary occult blood	尿潜血	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Urinary occult blood positive	尿潜血陽性	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Apolipoprotein A-I increased	アポリポ蛋白 A-I 増加	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Bacterial test	細菌検査	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Blood albumin increased	血中アルブミン増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Blood magnesium increased	血中マグネシウム増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram QRS complex abnormal	心電図異常 QRS 群	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram ST segment abnormal	心電図 ST 部分異常	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図 ST 部分上昇	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram T wave amplitude decreased	心電図 T 波振幅減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gastric pH decreased	胃内 pH 低下	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Glutathione reductase activity increased	グルタチオン還元酵素活性上昇	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Lipids increased	脂質増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Podiatric examination abnormal	足病学的検査異常	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Red blood cell sedimentation rate increased	血沈亢進	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Urinary sediment present	尿沈渣陽性	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Urinary squamous epithelial cells increased	尿中扁平上皮細胞増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	91 (85.8)	61 (91.0)	152 (87.9)
Diarrhoea	下痢	76 (71.7)	45 (67.2)	121 (69.9)
Vomiting	嘔吐	53 (50.0)	38 (56.7)	91 (52.6)
Nausea	悪心	44 (41.5)	28 (41.8)	72 (41.6)
Constipation	便秘	18 (17.0)	4 (6.0)	22 (12.7)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	11 (10.4)	4 (6.0)	15 (8.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	9 (8.5)	4 (6.0)	13 (7.5)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (3.8)	3 (4.5)	7 (4.0)
Abdominal pain	腹痛	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	5 (4.7)	0	5 (2.9)
Dysphagia	嚥下障害	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Flatulence	鼓腸	3 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.3)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.9)	3 (4.5)	4 (2.3)
Chronic gastritis	慢性胃炎	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Dyspepsia	消化不良	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Stomatitis	口内炎	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Anal fissure	裂肛	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Ectopic gastric mucosa	異所性胃粘膜	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Eructation	おくび	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Glossodynia	舌痛	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Haemorrhoids	痔核	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Oesophagitis	食道炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Proctitis	直腸炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Regurgitation	吐き戻し	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	71 (67.0)	35 (52.2)	106 (61.3)
Decreased appetite	食欲減退	20 (18.9)	9 (13.4)	29 (16.8)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	22 (20.8)	7 (10.4)	29 (16.8)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	18 (17.0)	9 (13.4)	27 (15.6)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	18 (17.0)	7 (10.4)	25 (14.5)
Hyperlipidaemia	高脂血症	9 (8.5)	6 (9.0)	15 (8.7)
Hypokalaemia	低カリウム血症	11 (10.4)	3 (4.5)	14 (8.1)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	7 (6.6)	4 (6.0)	11 (6.4)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	8 (7.5)	3 (4.5)	11 (6.4)
Hyperglycaemia	高血糖	9 (8.5)	0	9 (5.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.9)	5 (7.5)	6 (3.5)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	3 (4.5)	3 (1.7)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Hypophosphataemia	低リン血症	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Hyperchloraemia	高クロール血症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hypochloraemia	低クロール血症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Malnutrition	栄養障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	58 (54.7)	29 (43.3)	87 (50.3)
Anaemia	貧血	54 (50.9)	29 (43.3)	83 (48.0)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Leukocytosis	白血球増加症	5 (4.7)	0	5 (2.9)
Leukopenia	白血球減少症	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Coagulopathy	凝血異常	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Erythropenia	赤血球減少症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Neutrophilia	好中球増加症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Splenic cyst	脾嚢胞	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	48 (45.3)	16 (23.9)	64 (37.0)
Rash	発疹	17 (16.0)	4 (6.0)	21 (12.1)
Pruritus	そう痒症	12 (11.3)	2 (3.0)	14 (8.1)
Pigmentation disorder	色素沈着障害	3 (2.8)	4 (6.0)	7 (4.0)
Dry skin	皮膚乾燥	4 (3.8)	2 (3.0)	6 (3.5)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Pain of skin	皮膚疼痛	4 (3.8)	1 (1.5)	5 (2.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (3.8)	0	4 (2.3)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Drug eruption	薬疹	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Ecchymosis	斑状出血	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Eczema	湿疹	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Skin fissures	皮膚亀裂	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Erythema	紅斑	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Nail disorder	爪の障害	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Night sweats	寝汗	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Vitiligo	尋常性白斑	1 (0.9)	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	39 (36.8)	19 (28.4)	58 (33.5)
Malaise	倦怠感	11 (10.4)	7 (10.4)	18 (10.4)
Asthenia	無力症	13 (12.3)	4 (6.0)	17 (9.8)
Fatigue	疲労	7 (6.6)	3 (4.5)	10 (5.8)
Pyrexia	発熱	8 (7.5)	2 (3.0)	10 (5.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.8)	4 (6.0)	7 (4.0)
Face oedema	顔面浮腫	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Chest discomfort	胸部不快感	5 (4.7)	0	5 (2.9)
Pain	疼痛	5 (4.7)	0	5 (2.9)
Axillary pain	腋窩痛	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Chest pain	胸痛	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Oedema	浮腫	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Lithiasis	結石症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Localised oedema	限局性浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Nervous system disorders	神経系障害	44 (41.5)	13 (19.4)	57 (32.9)
Dizziness	浮動性めまい	27 (25.5)	7 (10.4)	34 (19.7)
Dysgeusia	味覚不全	16 (15.1)	2 (3.0)	18 (10.4)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	9 (8.5)	4 (6.0)	13 (7.5)
Headache	頭痛	9 (8.5)	3 (4.5)	12 (6.9)
Paraesthesia	錯感覚	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Taste disorder	味覚障害	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Neurotoxicity	神経毒性	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Anaesthesia	無感覚	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Lethargy	嗜眠	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Somnolence	傾眠	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Unresponsive to stimuli	刺激無反応	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	31 (29.2)	19 (28.4)	50 (28.9)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	17 (16.0)	5 (7.5)	22 (12.7)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	9 (8.5)	3 (4.5)	12 (6.9)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	5 (4.7)	3 (4.5)	8 (4.6)
Atrial tachycardia	心房頻脈	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Arrhythmia	不整脈	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Myocardial injury	心筋損傷	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Palpitations	動悸	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	35 (33.0)	13 (19.4)	48 (27.7)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	33 (31.1)	11 (16.4)	44 (25.4)
Cholecystitis	胆嚢炎	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Liver injury	肝損傷	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Hepatic failure	肝不全	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	36 (34.0)	11 (16.4)	47 (27.2)
Proteinuria	蛋白尿	27 (25.5)	9 (13.4)	36 (20.8)
Haematuria	血尿	11 (10.4)	1 (1.5)	12 (6.9)
Albuminuria	アルブミン尿	5 (4.7)	0	5 (2.9)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Dysuria	排尿困難	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Glycosuria	糖尿	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	32 (30.2)	13 (19.4)	45 (26.0)
Myalgia	筋肉痛	15 (14.2)	1 (1.5)	16 (9.2)
Arthralgia	関節痛	8 (7.5)	7 (10.4)	15 (8.7)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Pain in extremity	四肢痛	7 (6.6)	4 (6.0)	11 (6.4)
Muscular weakness	筋力低下	9 (8.5)	1 (1.5)	10 (5.8)
Back pain	背部痛	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Arthritis	関節炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Joint effusion	関節滲出液	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Limb discomfort	四肢不快感	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Muscle twitching	筋攣縮	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Neck pain	頚部痛	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (16.0)	8 (11.9)	25 (14.5)
Cough	咳嗽	7 (6.6)	5 (7.5)	12 (6.9)
Productive cough	湿性咳嗽	3 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.3)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.9)	2 (3.0)	3 (1.7)
Dysphonia	発声障害	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Pleural effusion	胸水	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Haemoptysis	喀血	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hiccups	しゃっくり	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Tachypnoea	頻呼吸	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Wheezing	喘鳴	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Eye disorders	眼障害	15 (14.2)	8 (11.9)	23 (13.3)
Vision blurred	霧視	8 (7.5)	5 (7.5)	13 (7.5)
Cataract	白内障	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Xerophthalmia	眼球乾燥症	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Disorder of globe	眼球障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Dry eye	ドライアイ	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Exophthalmos	眼球突出症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Eye pain	眼痛	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Eyelid function disorder	眼瞼機能障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Eyelid rash	眼瞼発疹	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Ocular discomfort	眼部不快感	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Refraction disorder	屈折障害	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (17.0)	5 (7.5)	23 (13.3)
Urinary tract infection	尿路感染	7 (6.6)	2 (3.0)	9 (5.2)
Pneumonia	肺炎	4 (3.8)	2 (3.0)	6 (3.5)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Bacteriuria	細菌尿	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Bronchitis	気管支炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Epididymitis	精巣上体炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106 (%)	ROS1 TKI Pretreated N=67 (%)	Overall N=173 (%)
Erythrasma	紅色陰癬	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Skin infection	皮膚感染	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	9 (8.5)	5 (7.5)	14 (8.1)
Hypertension	高血圧	8 (7.5)	5 (7.5)	13 (7.5)
Hypotension	低血圧	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Varicose vein	静脈瘤	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	5 (4.7)	2 (3.0)	7 (4.0)
Insomnia	不眠症	5 (4.7)	2 (3.0)	7 (4.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.9)	2 (3.0)	4 (2.3)
Tinnitus	耳鳴	2 (1.9)	2 (3.0)	4 (2.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Brain herniation	脳ヘルニア	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Peripheral nerve injury	末梢神経損傷	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.9)	0	1 (0.6)

Abbreviations: AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects; PT, preferred term; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event; TKI, tyrosine kinase inhibitor; TRAE, treatment-related adverse event
[1] MedDRA Version 27.0 was used.
[2] If a subject experienced more than one AE within a systemic organ class, the subject was counted once in that SOC.
[3] Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event (AE) with onset date or increase in severity level after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug (permanent discontinuation of study treatment), or before initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. If AE occurred after initiation of new anticancer therapy and assessed as related by investigator, it will be also considered as TEAE.
[4] Relationship written as “Definitely related,” “Probably related” and “Possibly related” are considered as related adverse events.
引用元: 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.3.1.2.2

2.7.6.9.2.4.2.3 死亡

死亡に至った TEAE は 13 名（7.5%）に認められた。2 名以上で認められた死亡に至った TEAE は、肺炎及び多臓器不全症候群であった。

死亡に至った TEAE のほとんどは、治験責任医師により本剤と関連なしと判定された。

死亡に至った TRAE は 3 件（肝不全、肝機能異常、肺炎）であった。3 件の死亡に至った TRAE のうち、2 件（肝不全及び肺炎）は疾患進行及び抗癌療法の治療歴などの交絡因子があったため、治験依頼者により本剤と関連なしと判定された。死亡に至った TRAE の詳細は 2.7.6.9.3.1 項に示した。

データカットオフ時点で、57 名（32.9%）が死亡し、そのうち 13 名（7.5%）が本剤最終投与から 30 日以内に死亡した。大多数（44 名）は、最終投与から 30 日以上経過してから死亡した。死亡理由は、疾患進行（32 名）が最も多かった。

2.7.6.9.2.4.2.4 その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6-62 に示した。

重篤な TEAE は 61 名（35.3%）に認められた。2%以上にみられた重篤な TEAE は胸水（9 名［5.2%］）、肝機能異常及び肺炎（各 8 名［4.6%］）であった。

重篤な TRAE は 20 名（11.6%）に認められた。2%以上にみられた重篤な TRAE は肝機能異常（8 名［4.6%］）であった。重篤な TRAE の詳細は 2.7.6.9.3.1 項に示した。

表 2.7.6-62 重篤な TEAE の発現例数及び割合／安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106	ROS1 TKI Pretreated N=67	Overall N=173
Number of participants with at least one serious TEAEs		42 (39.6)	19 (28.4)	61 (35.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (13.2)	6 (9.0)	20 (11.6)
Pneumonia	肺炎	6 (5.7)	2 (3.0)	8 (4.6)
COVID-19	COVID-19	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Epstein-Barr virus infection	エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Pneumonia mycoplasmal	マイコプラズマ性肺炎	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Sepsis	敗血症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Septic shock	敗血症性ショック	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (9.4)	5 (7.5)	15 (8.7)
Pleural effusion	胸水	8 (7.5)	1 (1.5)	9 (5.2)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	2 (3.0)	2 (1.2)
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Haemoptysis	喀血	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Pneumothorax	気胸	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	6 (5.7)	5 (7.5)	11 (6.4)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (3.8)	4 (6.0)	8 (4.6)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Hepatic failure	肝不全	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Liver injury	肝損傷	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (4.7)	3 (4.5)	8 (4.6)
Brain oedema	脳浮腫	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Headache	頭痛	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Intracranial mass	頭蓋内腫瘤	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Vertebrobasilar insufficiency	椎骨脳底動脈不全	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (4.7)	1 (1.5)	6 (3.5)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	3 (2.8)	0	3 (1.7)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Cardiac failure	心不全	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (3.8)	1 (1.5)	5 (2.9)
Nausea	悪心	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Vomiting	嘔吐	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Anal fistula	痔瘻	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Ascites	腹水	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.9)	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	2 (3.0)	4 (2.3)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Asthenia	無力症	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Death	死亡	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	2 (3.0)	4 (2.3)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	2 (3.0)	2 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ROS1 TKI Naïve N=106	ROS1 TKI Pretreated N=67	Overall N=173
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9)	1 (1.5)	3 (1.7)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Joint dislocation	関節脱臼	0	1 (1.5)	1 (0.6)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Investigations	臨床検査	2 (1.9)	0	2 (1.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.9)	1 (1.5)	2 (1.2)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (1.5)	1 (0.6)

Abbreviations: AE, adverse event; COVID-19, coronavirus disease 2019; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects; PT, preferred term; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event; TKI, tyrosine kinase inhibitor

[1] MedDRA Version 27.0 was used.

[2] If a subject experienced more than one AE within a systemic organ class, the subject was counted once in that SOC.

[3] Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event (AE) with onset date or increase in severity level after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug (permanent discontinuation of study treatment), or before initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. If AE occurred after initiation of new anticancer therapy and assessed as related by investigator, it will be also considered as TEAE.

引用元: 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.3.1.3.1

2.7.6.9.2.4.2.5　用量変更（投与中止、休薬、減量）に至った有害事象

投与中止に至った TEAE は 10 名（5.8%）に認められた。間質性肺疾患及び肝機能異常が 2 名（1.2%）に認められ、TRAE と判定された。その他の投与中止に至った TEAE はいずれも 1 名に認められ、蜂巣炎、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及び血中ビリルビン増加は TRAE と判定された。

休薬及び減量に至った TEAE は、それぞれ 71 名（41.0%）及び 37 名（21.4%）に認められた。

2%以上にみられた休薬に至った TEAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（15 名［8.7%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11 名［6.4%］）、COVID-19（10 名［5.8%］）、発熱及び肝機能異常（各 8 名［4.6%］）、嘔吐（7 名［4.0%］）、好中球数減少（5 名［2.9%］）、COVID-19 肺炎、肺炎及び上気道感染（各 4 名［2.3%］）であった。

2%以上にみられた減量に至った TEAE は、肝機能異常（7 名［4.0%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び下痢（各 5 名［2.9%］）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 名［2.3%］）であった。

2.7.6.9.2.4.2.6　注目すべき有害事象

本試験では、potential Hy's Law の基準を満たす有害事象を AESI と定義した。

AESI は 2 名（いずれも ROS1 TKI 未治療群）に認められた。いずれも重篤な肝機能異常で TRAE と判定され、potential Hy's Law の基準を満たした。当該被験者の詳細は 2.7.6.9.3.1 項に示した。

概して、potential Hy's Law の基準を満たす 2 名は、発現までの時間に差が認められ、1 件は投与開始後 1 か月以内、もう 1 件は投与後 1 年以上で発現した。いずれも本剤投与中止後に完全に消失した。

2.7.6.9.2.4.2.7　その他の重要な有害事象

- 肝関連 TEAE

最も多くみられた肝関連 TEAE は肝機能検査値の異常で、主にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（131 名［75.7%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（116 名［67.1%］）であった。これらの TEAE のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。多くみられた Grade 3 又は 4 の肝関連 TEAE は、肝機能異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 14 名［8.1%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9 名［5.2%］）、血中ビリルビン増加（3 名［1.7%］）であった。多くみられた肝関連 TRAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（131 名［75.7%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（116 名［67.1%］）、血中ビリルビン増加（45 名［26.0%］）及び肝機能異常（44 名［25.4%］）であった。多くみられた重篤な肝関連 TEAE は肝機能異常（8 名［4.6%］）であった。重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、腹水、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、薬物性肝障害、肝不全が各 1 名（0.6%）に認められた。2 名が肝関連 TEAE（肝不全、肝機能異常各 1 名）により死亡し、いずれも TRAE と判定された。投与中止に至った肝関連 TEAE は、肝機能異常（2 名［1.2%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、腹水、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加（各 1 名［0.6%］）であった。3 名以上にみられた減量に至った肝関連 TEAE は、肝機能異常（7 名［4.0%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 名［2.9%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 名［2.3%］）であった。3 名以上にみられた休薬に至った肝関連 TEAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（15 名［8.7%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11 名［6.4%］）、肝機能異常（8 名［4.6%］）であった。

- 間質性肺疾患に関連する TEAE

間質性肺疾患が 2 名及び肺臓炎が 1 名に認められた。いずれも TRAE と判定され、間質性肺疾患の 2 名は重篤で、Grade 3 又は 4 であった。死亡又は減量に至った間質性肺疾患に関連する TEAE はなかった。投与中止に至った間質性肺疾患に関連する TEAE は 2 名（1.2%）に、休薬に至った間質性肺疾患に関連する TEAE は 1 名（0.6%）に認められた。

- QT 延長に関連する TEAE

心電図 QT 延長が 41 名（23.7%）及び Grade 1 の心室性頻脈が 1 名（0.6%）に認められた。心電図 QT 延長が認められた被験者のうち 39 名（22.5%）で TRAE と判定された。QT 延長に関連する TEAE の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の心電図 QT 延長は、7 名（4.0%）に認められた。死亡、重篤及び投与中止に至った QT 延長に関連する TEAE はなかった。減量に至った QT 延長に関連する TEAE 及び休薬に至った QT 延長に関連する TEAE が各 3 名（1.7%）に認められた。

- 消化器系 TEAE

多くみられた消化器系 TEAE は、下痢（121 名［69.9%］）、嘔吐（93 名［53.8%］）及び悪心（74 名［42.8%］）であった。消化器系 TEAE の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の消化器系 TEAE は、下痢（6 名［3.5%］）、嘔吐及び悪心（各 2 名［1.2%］）、嚥下障害、痔瘻及び腹水

（各 1 名［0.6%］）であった。多くみられた消化器系 TRAE は、下痢（121 名［69.9%］）、嘔吐（91 名［52.6%］）及び悪心（72 名［41.6%］）であった。死亡に至った消化器系 TEAE はなかった。重篤な消化器系 TEAE は、悪心及び嘔吐（各 2 名［1.2%］）、痔瘻、腹水及び嚥下障害（各 1 名［0.6%］）であった。投与中止に至った消化器系 TEAE は、腹水（1 名［0.6%］）であった。3 名以上に認められた減量に至った消化器系 TEAE は、下痢（5 名［2.9%］）であった。3 名以上に認められた休薬に至った消化器系 TEAE は、嘔吐（7 名［4.0%］）、腹部不快感及び下痢（各 3 名［1.7%］）であった。

- 神経学的 TEAE

多くみられた神経学的 TEAE は、浮動性めまい（43 名［24.9%］）及び味覚不全（18 名［10.4%］）であり、ほとんどの神経学的 TEAE は Grade 1 であった。Grade 3 又は 4 の神経学的 TEAE は、頭痛及び脳浮腫（各 2 名［1.2%］）、浮動性めまい、知覚鈍麻、頭蓋内腫瘤及び椎骨脳底動脈不全（各 1 名［0.6%］）であった。多くみられた神経学的 TRAE は、浮動性めまい（34 名［19.7%］）、味覚不全（18 名［10.4%］）及び感覚鈍麻（13 名［7.5%］）であった。死亡に至った神経学的 TEAE として、脳出血が 1 名（0.6%）に認められ、本剤と関連なしと判定された。重篤な神経学的 TEAE は、脳浮腫、浮動性めまい及び頭痛（各 2 名［1.2%］）、脳出血、頭蓋内腫瘤、錯感覚、椎骨脳底動脈不全（各 1 名［0.6%］）であった。浮動性めまいの 2 件、頭痛及び錯感覚の各 1 件が重篤な TRAE と判定された。神経学的 TEAE により投与が変更されることはほとんどなかった。投与中止に至った神経学的 TEAE は 1 名（0.6%）、減量に至った神経学的 TEAE は 2 名（1.2%）、休薬に至った神経学的 TEAE は 5 名（2.9%）に認められた。

- 高尿酸血症に関連する TEAE

高尿酸血症（34 名［19.7%］）及び血中尿酸増加（2 名［1.2%］）が認められた。いずれの TEAE も Grade 1 又は 2 であった。高尿酸血症の 27 名（15.6%）及び血中尿酸増加の 1 名（0.6%）で TRAE と判定された。死亡、重篤、Grade 3 又は 4、投与中止、減量、休薬に至った高尿酸血症に関連する TEAE はなかった。

- 骨折

肋骨骨折（4 名［2.3%］）、寛骨臼骨折、大腿骨骨折、上腕骨骨折、脊髄圧迫骨折（各 1 名［0.6%］）が認められた。いずれも本剤と関連なしと判定された。重篤な骨折の TEAE は、大腿骨骨折、上腕骨骨折及び脊椎圧迫骨折（各 1 名［0.6%］）であり、Grade 3 又は 4 であった。死亡、投与中止、減量に至った骨折の TEAE はなかった。休薬に至った骨折の TEAE は 1 名（0.6%）に認められた。

2.7.6.9.2.4.3　臨床検査

血液学検査で、多くみられたベースラインからの悪化を伴う CTCAE Grade の変化は、ヘモグロビン（低下方向［52.6%］）、リンパ球（低下方向［45.7%］）及び好中球（低下方向［31.8%］）であった。ベースラインから Grade 3 以上への変化は少なく、5%以上にみられた Grade 3 以上への変化はリンパ球（低下方向［6.4%］）及び好中球（低下方向［5.8%］）であった。

血液生化学検査で、多くみられたベースラインからの悪化を伴う CTCAE Grade の変化は、AST（上昇方向［91.3%］）、ALT（上昇方向［85.5%］）、補正カルシウム（低下方向［48.0%］）であっ

た。ベースラインから Grade 3 以上への変化は少なく、5%以上にみられた Grade 3 以上への変化は AST（上昇方向［12.1%］）、ALT（上昇方向［10.4%］）及びマグネシウム（上昇方向［7.5%］）であった。

血液凝固検査で、多くみられたベースラインからの悪化を伴う CTCAE Grade の変化は、活性化部分トロンボプラスチン時間（上昇方向［20.8%］）、フィブリノゲン（低下方向［14.5%］）及びプロトロンビン時間国際標準比（上昇方向［12.1%］）であった。ベースラインから Grade 3 以上への変化は少なく、5%以上にみられた Grade 3 以上への変化はなかった。

2.7.6.9.2.4.4　バイタルサイン

バイタルサインで臨床的に意味のある重大な安全性の傾向は認められず、わずかな単独のバイタルサインの増減が報告されたが、臨床的に意味はないと考えられた。

2.7.6.9.2.4.5　心電図

心電図の評価では、RR 間隔、PR、QRS、QT 間隔を含むいずれの心電図パラメータでも安全性の傾向は認められなかったが、QTcF 延長には若干の軽微な変化が認められた。ほとんどの被験者で投与中の QTcF の最大延長が 60 msec 未満であったが、27 名（15.6%）では 60 msec を超える最大延長が認められた。3 名（1.7%）で、ベースライン時の QTcF が 450 msec 以下であったが、投与中の QTcF は最大で 500 msec 超を示した。

2.7.6.9.2.4.6　眼科検査

スクリーニング時に、167 名（96.5%）の被験者が眼科検査を実施し、134 名（77.5%）が投与後の評価を実施した。スクリーニング時に、24 名（13.9%）にベースライン時の視覚障害が認められた。データカットオフ時点で、13 名（7.5%）で投与後に新たな視覚障害又は視覚障害の悪化が認められた。試験期間中に眼科検査結果が悪化した 13 名のうち、関連する TEAE は、Grade 1 が 9 名（69.2%）、Grade 2 は 2 名（15.4%）に認められた。Grade 3 以上の関連する TEAE は認められなかった。眼科検査の悪化に基づく重篤な TEAE はなく、これらの眼の変化による休薬、減量又は投与中止はなかった。

2.7.6.9.2.5　結論

本剤は、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行性 NSCLC 被験者で良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。cORR 及び DOR により示された頑健で持続的な有効性は、脳転移を有する被験者及び化学療法歴を有する被験者を含む全ての臨床的に関連のある部分集団で実証された。さらに、本剤は、前治療に関係なく強力な頭蓋内抗腫瘍活性を示し、耐性変異に対する有効性が期待される。安全性プロファイルから、本剤の忍容性は良好で、相対的な用量強度が 99%を超えることが示された。TRAE のほとんどは軽度で管理可能であり、TEAE による投与中止の割合は低かった。頭蓋内奏効が高かったにもかかわらず、神経学的 TEAE の発現割合は低く、ほとんどが軽度で、一過性であり、発現した神経学的 TEAE の種類は少なかった。

2.7.6.9.3 付録

2.7.6.9.3.1 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

重篤な TRAE（死亡例含む）の詳細を以下に示した。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、本剤の投与後から重篤な TRAE 発現までに使用されていた薬剤のうち、AE の対処に使用し、経過に記載があるもの以外を記載した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	血小板数減少／血小板数減少	肝不全／肝不全
CTCAE Grade	4	5
本剤の処置	該当なし	該当なし
転帰	未回復	死亡

被験者は 3[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -7 に骨（複数の胸椎、腰椎、仙椎、骨盤、上腕骨）と両肺に転移病変がある NSCLC（ステージ IVa）と診断された。Day -4 のスクリーニング検査で NSCLC（ステージ IVb）と診断した。

前治療歴はなかった。

合併症は、背部痛、咳嗽、慢性胆嚢炎、肝嚢胞、発熱であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、フドステイン、セフィキシム、イブプロフェン、顆粒球コロニー刺激因子、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、イバンドロン酸ナトリウム水和物、イラプラゾールナトリウム、クリンダマイシンリン酸エステル、ラタモキセフナトリウム、アセチルサリチル酸／カフェイン／パラセタモール、低分子ヘパリン／カルシウム塩であった。

その他の有害事象は、下痢、無力症、血中アルカリホスファターゼ増加、貧血、好中球数減少、白血球数減少、血中ビリルビン増加、背部痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、フィブリン D ダイマー増加、血中尿素増加、肺炎、白血球数増加、血中アルブミン増加、血中クレアチニン増加、凝固検査異常、抱合ビリルビン増加、肝機能異常、C-反応性蛋白増加、好中球数増加、低蛋白血症であった。

Day -6、スクリーニング時の臨床検査は、ALT 14 U/L、AST 15 U/L、ALP 95 U/L、ビリルビン 12 μmol/L、直接ビリルビン 3 μmol/L、GGT 39 U/L、血小板数 214 × 10^9/L（いずれも正常）であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 15、Grade 2 の血中アルカリホスファターゼ増加（ALP 448 U/L、非重篤）が発現した。Day 42～Day 98 の期間、血中アルカリホスファターゼ増加は Grade 1～3 の間で変動した。

Day 42、ビリルビン 24 μmol/L 及び直接ビリルビン 8 μmol/L を伴う Grade 1 の血中ビリルビン増加（非重篤）が発現した。

Day 65、ビリルビン 13 μmol/L 及び直接ビリルビン 4 μmol/L となり、血中ビリルビン増加は消失した。

Day 77、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Grade 1 の血中アルブミン

増加、Grade 1 の血中クレアチニン増加、Grade 1 の血中尿素増加、Grade 2 のフィブリン D ダイマー増加（いずれも非重篤）が発現した。臨床検査結果は、AST 43 U/L、アルブミン 50 g/L、クレアチニン 134 μmol/L（いずれも高値）であり、尿素及びフィブリン D ダイマーの報告はなかった。

Day 79、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は消失した。

Day 80、骨セメント手術（経皮的椎体形成術 : L2 及び L4 椎体）のため他院に入院し、術後、離床困難のため入院を継続した。臨床検査結果は、ALP 330 U/L、ALT 65 U/L、AST 59 U/L、直接ビリルビン 4.7 μmol/L、GGT 383 U/L、INR 1.2、プロトロンビン時間 14.1 秒（いずれも高値）、ビリルビン 19.1 μmol/L、APTT 32.3 秒、フィブリノゲン 1.8（いずれも正常）であった。同日、Grade 1 の肝機能異常、抱合ビリルビン増加、凝固検査異常（いずれも非重篤）が発現した。肝保護の目的でチオプロニン及びウルソデオキシコール酸を投与した。血中アルブミンは 39 g/L となり、血中アルブミン増加は消失した。

Day 84、経皮的椎体形成術（L2 及び L4 椎体）を実施した。

Day 86、本剤を最終投与した。

Day 94、肝機能異常は消失した。

Day 95、重篤（生命を脅かす）な Grade 4 の血小板数減少（血小板数 20 × 10^9/L）が発現し、重篤（入院の延長）な Grade 3 の肝不全が発現した。さらに、Grade 1 の貧血、Grade 2 の C-反応性蛋白増加、Grade 3 の好中球数増加（いずれも非重篤）が発現し、フィブリン D ダイマー増加は Grade 3 に悪化した。臨床検査値は、ALT 490 U/L、AST 602 U/L、ALP 711 U/L、ビリルビン 147 μmol/L、GGT 1149 U/L、尿素 13.4（単位は報告なし）、好中球数 13.16 × 10^9/L（いずれも高値）、ヘモグロビン 121 g/L（低値）であった（CRP は報告なし）。以前の画像診断（日付不詳）では、肝転移を伴わない肺の悪性腫瘍が認められた。肝疾患の既往歴はなく、スクリーニング時に飲酒歴はなかった。ウイルス性肝炎の罹患歴がないことも確認された。血小板数は著しく減少し、肝機能障害は明白であり、腸閉塞の可能性も考えられた。肝保護、黄疸の軽減、浣腸下剤、血小板数増加のための対症療法を実施したが、全身状態は改善しなかった。夜間、意識不明となり、家族は以降の治療を拒否した。同日、クレアチニン 97 μmol/L となり、血中クレアチニン増加は消失と判断された。

Day 98、タンパク質は 46（単位は未報告）となり Grade 2 の低蛋白血症と診断され、貧血は Grade 2 に悪化した。その他の臨床検査値は、ALP 492 U/L、ALT 1155 U/L、AST 1597 U/L、ビリルビン 309 μmol/L、GGT 499 U/L、好中球数 12.28 × 10^9/L、尿素 14（単位は報告なし）（いずれも高値）、血小板数 16 × 10^9/L、ヘモグロビン 81 g/L（いずれも低値）であった。同日（本剤最終投与 12 日後）、Grade 5 の肝不全により死亡した。診療記録には、「全身に複数の骨転移を有する肺悪性腫瘍あり」と記載されていた。剖検は行われなかった。肝不全及び血小板減少に対する本剤の処置は、該当せずと報告された。

血小板数減少（重篤）及び抱合ビリルビン増加、フィブリン D ダイマー増加、凝固検査異常、貧血、C-反応性蛋白増加、好中球数増加、血中尿素増加、血中アルカリホスファターゼ増加、低蛋白血症（いずれも非重篤）の転帰は、死亡時に未回復とした。

治験責任医師は、血小板数減少及び肝不全は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、血小板数減少及び肝不全は本剤とおそらく関連なし（unlikely related）と判定し

た。約 85 日間の本剤投与中、被験者の状態は安定していた。本剤投与は、SAE 発現の 9 日前に中止していた。骨セメント手術のため入院したが、予後不良のため、術後は離床困難であった。治験依頼者は、アセトアミノフェンや抗生物質の使用を含め、術前術後の治療が大きく影響した可能性があると考えた。また、原疾患（肺癌の全身転移）の悪化も疑った。本剤投与中に軽度の肝酵素上昇を示したが、術後に多臓器不全を伴う重篤な肝不全に悪化した。治験依頼者は、死亡の別の原因として、原疾患の進行の可能性及び骨セメント手術の予後不良によるものと評価した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	喀血／喀血	肺炎／肺感染
CTCAE Grade	3	3
本剤の処置	処置なし	休薬
転帰	回復	死亡

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -30 にステージ不明の NSCLC と診断され、胸膜に転移病変が認められた。Day -7 のスクリーニング検査で、ステージ IVa の NSCLC と判定された。

前治療歴はなかった。

合併症は、高血圧、糖尿病、咳嗽、腎嚢胞、肝嚢胞、尿中白血球陽性であり、既往歴は、細菌性肺炎、低カリウム血症であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、ニフェジピン、グリピジドであった。

その他の有害事象は、下痢、筋肉痛、尿中白血球陽性、体重増加、白内障、屈折障害、喘鳴、湿性咳嗽、細菌性肺炎、フィブリン D ダイマー増加、リンパ球数減少、低カリウム血症、尿中蛋白陽性、白血球増加症、好中球数増加、喀血、浮動性めまい、皮膚疼痛、疲労、便秘、排尿困難であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 2、下痢（非重篤）の発現により、本剤を 400 mg に減量した。

Day 169、IRC 判定による総合評価で、疾患進行と判定された。

Day 173、Grade 2 の湿性咳嗽と Grade 1 の喘鳴（いずれも非重篤）が発現した。湿性咳嗽に対してメントール、*Morus alba* 根、*Papaver somniferum* 皮、*Platycodon grandiflorus* 根、*Rhaphiolepis bibas* 葉、*Stemona sessilifolia* 根、*Vincetoxicum stauntonii* 根を投与した。

Day 200、喘息を伴う喀痰の症状を呈した Grade 1 の喀血が発現した。初期段階では、当該事象に対する本剤の処置はなかった。

Day 202、喀血が 20～50 mL となり Grade 3 に悪化したため、救急外来を受診し、入院となった。臨床検査値は、プロトロンビン時間 11.6 秒、国際標準比 1.10、フィブリノゲン 4.68 g/L、活性化部分トロンボプラスチン時間 28.1 秒、トロンビン時間 13.4、アンチトロンビン III 93.0%、フィブリノゲン分解産物 1.61 μg/mL（いずれも正常）、D ダイマー243.00 ng/mL（高値）であった。CT 血管造影法では、右中葉に肺癌、右鎖骨上、縦隔、肺門にリンパ節腫大、右下葉に癌性リンパ管炎の可能性、斑状病巣が散在、肝臓と両腎に小嚢胞、胸椎の一部で不均一濃度が認められ、全身動脈から肺動脈までに重大な異常は認められなかった。Grade 2 の細菌性肺炎（非重篤）も報告され

た。同日、気管支動脈造影及び気管支動脈塞栓術を実施した。喀血に対してヘモコアグラーゼ、トラネキサム酸、スルホン酸カルバゾクロムナトリウム、カルバゾクロム、細菌性肺炎に対してセフチゾキシムナトリウム、アレルギー予防としてデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムを投与した。

Day 203、喀血及び喀痰の症状は治療により改善し、喀血は Grade 2 に改善した。追加治療として、細菌性肺炎に対してセフミノクスナトリウム、ネモノキサシンリンゴ酸を投与した。

Day 204、喀血により、本剤を休薬した。CT 血管造影法の結果、全身動脈から肺動脈までに異常は認められなかった。同日、退院し、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、カルバゾクロムの投与を継続した。

Day 206、血の混じった痰（鮮血色）が 1 回出たのみであった。同日、湿性咳嗽は Grade 1 に改善した。

Day 207、喀血は消失した。

Day 210、6 日間の休薬後、本剤を 400 mg の用量で再開した。

Day 211、湿性咳嗽及び細菌性肺炎は消失した。

Day 232、治験責任医師判定による抗腫瘍効果の総合評価により疾患進行と判定されたが、治験責任医師の判断に基づき、本剤投与を継続した。

Day 289、体温が 37.8°C となり、救急外来を受診した。臨床検査では、白血球数 11.24×10^9/L、好中球数 10.14×10^9/L、CRP 98.10 mg/L（いずれも高値）であった。胸部 CT 検査で、右肺の中葉と下葉に大きな高密度陰影、両肺の下葉に縞状陰影、両肺に小結節性病変、少量の胸水、冠動脈石灰化が認められた。重篤な Grade 3 の肺炎と診断され、入院となった。肺炎に対する治療薬は報告されなかった。

Day 293、肺炎により、本剤を休薬した（本剤の最終投与は Day 292）。

Day 295、治験責任医師は追跡調査のために来院するよう連絡したが、まだ治療のために入院しており、来院できないと家族より連絡があった。体温は正常に戻っていなかった。臨床検査値は、白血球数 11.68×10^9/L、好中球数 10.38×10^9/L（いずれも高値）であった。

Day 305 以降、家族と何度も連絡を取ったが診断と治療に関する情報の共有を拒否された。

Day 336、重篤な Grade 5 の肺炎より死亡した。死因は呼吸不全であり、肺感染症及び疾患進行に関連すると考えられた。剖検は行われなかった。喘鳴の転帰は、死亡時に未回復と判断した。

治験責任医師は、喀血及び肺炎は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、非臨床試験の結果及び類似薬で、出血事象は報告されていないことから、喀血は本剤とおそらく関連なし（unlikely related）と判定した。本剤と肺感染症との関連性を裏付ける非臨床試験の結果及び薬剤の作用機序はないことから、肺炎は本剤とおそらく関連なし（unlikely related）と評価した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肝機能異常／肝機能異常
CTCAE Grade	5
本剤の処置	該当なし
転帰	死亡

被験者は4[redacted]歳のアジア人女性で、Day -704 に、リンパ節及び骨に転移性病変を有するステージ IVb の NSCLC と診断された。Day -21 に、スクリーニング検査を受けた。

前治療歴は、肺切除、クリゾチニブ、ペメトレキセド+ カルボプラチンであった。

合併症は、甲状腺機能亢進症、屈折障害、γ-グルタミル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、尿中ビリルビン増加、便秘、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加であり、既往歴は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、ビシクロールであった。

その他の有害事象は、嘔吐、心電図 QT 延長、血中ビリルビン増加、尿路感染、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、抱合ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数増加、低カルシウム血症、低クロール血症、低ナトリウム血症、白血球数増加、血中非抱合ビリルビン増加であった。

Day -10、既往歴であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加に対して、ビシクロール、グルタチオン、イノシン、イソグリチルリチン酸マグネシウムを投与した。

Day -1、ベースライン時の臨床検査値は、GGT 96 U/L、AST 81 U/L、ALP 245 U/L、ビリルビン 30 μmol/L 及び直接ビリルビン 8 μmol/L（いずれも高値）であり、ALT は正常であった。ベースライン時の異常所見については、後腹膜リンパ節転移による胆道圧迫と胆汁うっ滞によるものと考えられた。以前、疾患進行によりクリゾチニブの治療を中止していた。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 7、Grade 2 の抱合ビリルビン増加、Grade 2 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、Grade 2 の血中ビリルビン増加、Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Grade 1 の心電図 QT 延長及び Grade 1 の尿路感染（いずれも非重篤）が発現した。臨床検査値は、GGT 303 U/L、AST 234 U/L、ALP 514 U/L、ALT 62 U/L、ビリルビン 48 μmol/L 及び直接ビリルビン 24 μmol/L（いずれも高値）であった。腹部 CT 検査では、肝臓の形と大きさは正常で、右葉の上部付近に不均一な高密度陰影が認められた。門脈の肥厚も認められた。内部に陰影欠損を認め、側枝は開大していた。胆道、脾臓、膵臓及び腎臓は正常で、異常密度陰影はなかった。腹腔内には多発性腹腔内リンパ節腫脹を伴う液密度陰影を認めた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に対してビシクロールを併用投与し、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、心電図 QT 延長及び尿路感染に対する治療はなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現に伴い、本剤を休薬した。同日が、本剤最終投与日となった。

Day 13、肝酵素値が増悪し、臨床検査値は AST 228.9 U/L、ALP 446.7 U/L、GGT 246.6 U/L、ビリルビン 105.2 μmol/L、直接ビリルビン 74.3 μmol/L 及び間接ビリルビン 44.3 μmol/L（いずれも高値）であったが、ALT は正常であった。血中非抱合ビリルビン増加（非重篤）も発現した。重篤

な Grade 2 の肝機能異常と診断され、入院となった。超音波検査で腹水が認められ、ラジオイムノアッセイでは、CEA 8236.63 ng/mL であった。肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加及び抱合ビリルビン増加に対して、グルタチオン及びオルニチンアスパラギン酸を投与した。その他、黄疸に対してアデメチオニン 1,4-ブタンジスルホネート、電解質補充目的で塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、酵素抑制剤として酢酸オクトレオチド、胃粘膜保護目的のオメプラゾールを投与した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により本剤を休薬したままであったため、肝機能異常に対しての本剤の処置は該当なしと報告された。同日、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加はそれぞれ Grade 4 及び Grade 3 に悪化したが、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも非重篤）は消失した。

Day 15、肝臓、胆嚢、脾臓及び膵臓の超音波検査で、7 mm × 9 mm の低エコー結節を数個伴う腫大したいびつな肝臓が認められた。カラードップラー超音波検査では、門脈枝に著明な血流は認めず、肝門脈脇に 48 mm × 17 mm の異質なエコー源性腫瘤が認められた。肝内胆管と主膵管には拡張及び有意な血流異常の所見は認められなかった。膵体背部の脾静脈は幅 16 mm で、著明な血流通過のない低エコーの充填物を示した。超音波検査では、肝硬変、肝腫大、肝領域の低エコー結節、肝門部付近の異質なエコー源性腫瘤、門脈塞栓、胆嚢壁浮腫及び腹部骨盤液貯留が認められた。同日、肝機能異常は Grade 1 に改善した。

Day 17、退院した。詳細な報告はなかった。

Day 25（本剤最終投与後 18 日）、死亡した。以前に改善した肝機能異常の詳細について入手できなかったが、治験責任医師は、死亡は重篤な Grade 5 の肝機能異常及び疾患進行によるものと判定した。剖検は実施しなかった。死亡時、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、抱合ビリルビン増加、心電図 QT 延長、血中ビリルビン増加、尿路感染、血中非抱合ビリルビン増加（いずれも非重篤）の転帰は未回復であると考えられた。

治験責任医師は、肝機能異常は本剤及び後腹膜リンパ節転移とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、肝機能異常について、本剤との関連性を除外できず、おそらく関連あり（considered possible）と判定した。しかし、ベースライン時に顕著な肝機能異常と後腹膜リンパ節転移を有していた。本剤投与はわずか 6 日間であり、報告された事象は主に原疾患に関連すると考えられた。さらに、本剤投与は 6 日間であり、本剤投与終了から 18 日後に疾患進行により死亡したことから、肝酵素の上昇は疾患進行とおそらく関連していると考えられた。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	急性腎障害／急性腎不全
CTCAE Grade	3
本剤の処置	休薬
転帰	未回復

被験者は 5[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -69 に、リンパ節及び副腎に転移性病変を有するステージ IVb の左肺腺癌と診断された。Day -9 に、スクリーニング検査を受けた。

前治療歴は、クリゾチニブであった。

合併症は、B 型肝炎、冠動脈疾患、高カリウム血症、低ナトリウム血症であり、既往歴は、肝機能異常であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、ビシクロール及びグルタチオンであった。

その他の有害事象は、無力症、下痢、悪心、嘔吐、発熱、咳嗽、便秘、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高カリウム血症、体重減少、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、敗血症性ショック、急性呼吸窮迫症候群、肺炎、敗血症、血小板数減少、栄養障害、貧血、血中ビリルビン増加、高ナトリウム血症、多臓器機能不全症候群であった。

Day -10、臨床検査で、クレアチニン 93.2 μmol/L（正常）、ALT 47 U/L、AST 78.2 U/L、GGT 274.3 U/L、直接ビリルビン 11.87 μmol/L、カリウム 5.29 mmol/L（いずれも高値）、クロール 98.9 mmol/L、ナトリウム 131.9 mmol/L（いずれも低値）であった。尿検査で比重が 1.031 であった。副腎と腹腔の CT 検査で、縦隔リンパ節と肺門付近の左下葉に標的病変と非標的病変が認められた。

Day -1、臨床検査で、GGT 240 U/L、クレアチニン 112 μmol/L、直接ビリルビン 8.9 μmol/L、カリウム 5.39 mmol/L（いずれも高値）、クロール 93.5 mmol/L、ナトリウム 129.5 mmol/L（いずれも低値）であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 7、無尿となった。

Day 8、Grade 3 の急性腎障害と診断された。その他に Grade 3 の高カリウム血症、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 1 の体重減少（62.5 kg、スクリーニング時の体重は 66 kg）（いずれも非重篤）が発現した。腎疾患、腎移植又は腎機能異常の既往歴はなかった。臨床検査値は、AST 45.81 U/L、カリウム 6.15 mmol/L、尿素 10.59 mmol/L、クレアチニン 164.6 μmol/L、アルブミン 48.7 g/L（いずれも高値）、ナトリウム 128 mmol/L、クロール 98.1 mmol/L（いずれも低値）であった。尿検査で比重が 1.031 であった。急性腎障害に対してフロセミド、高カリウム血症に対して重炭酸ナトリウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に対してビシクロール及びグルタチオンを投与した。

Day 9、Grade 1 の高カルシウム血症（非重篤、カルシウム 2.72 mmol/L）が発現した。同日、高カリウム血症は、カリウムが 5.59 mmol/L となり Grade 2 に改善した。

Day 10、高カリウム血症は、カリウムが 4.89 mmol/L となり、消失と判断された。その他の臨床検査結果は、尿素 12.37 mmol/L、クレアチニン 174.4 μmol/L、カルシウム 2.71 mmol/L、尿酸 425 μmol/L（いずれも高値）、ナトリウム 133.5 mmol/L（低値）であった。同日、本剤を最終投与した。

Day 11、臨床検査で、カリウム 5.32 及び 5.57 mmol/L、カルシウム 3.01 mmol/L、尿素 13.9 及び 15.61 mmol/L、クレアチニン 203 及び 218.3 μmol/L（いずれも高値）、ナトリウム 129.3 及び 132.4 mmol/L（低値）であった。高カルシウム血症は Grade 2 に悪化し、Grade 2 の低ナトリウム血症及び Grade 2 の高カリウム血症（いずれも非重篤）は消失した。乏尿であった。重篤な Grade 3 の急性腎障害により、入院した。

Day 12、尿量がわずかに増加し始めた。

Day 13、カラードップラー超音波検査にて右腎嚢胞が認められたが、臨床的に有意なものではないと考えられた。腎の病理検査は実施しなかった。

Day 14、発熱（体温 39.5°C）、突発的な胸痛、息切れ、血圧と酸素飽和度の低下（値の報告はなし）を伴う意識低下、喀血が発現した。胸部 CT 検査で、右肺炎と少量の右側胸水が認められた。同日、重篤（生命を脅かす）な Grade 4 の急性呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック、肺炎、及び敗血症により、集中治療室に入院した。急性呼吸窮迫症候群の呼吸補助として、挿管による人工呼吸器を装着し、肺炎、敗血症及び敗血症性ショックに対してカスポファンギン、フルコナゾール、メロペネム、ポリミキシン B 及びチゲサイクリンを投与した。本剤を休薬したままであったため、急性呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック、肺炎及び敗血症に対する本剤の処置は該当なしと報告された。

Day 16、血液ガス分析の結果、酸素分圧 43 mmHg、乳酸 4.2 mmol/L 及び pH 7.35 であった。

Day 18、気管支肺胞洗浄液の次世代シークエンシングにより、*Moraxella catarrhalis*、オキシテトラサイクリン、*Aspergillus fumigatus* 及びヒトヘルペスウイルス 4 が確認された。

Day 19、Grade 4 の血中ビリルビン増加、Grade 2 の血小板数減少、Grade 1 の貧血、Grade 1 の栄養障害（いずれも非重篤）と診断された。臨床検査値は、ヘモグロビン 106 g/L、血小板数 56×10^9/L、アルブミン 26.6 g/L（いずれも低値）、AST 110 U/L、総ビリルビン 179 µmol/L、直接ビリルビン 131.7 µmol/L、プロカルシトニン 80.96 ng/mL、クレアチニン 155 µmol/L、尿素 29.86 mmol/L（いずれも高値）であり、酸素分圧は 43 mmHg であった。

Day 20、CT 検査で、感染性と考えられる広範な病変、右上葉先端空洞の膿瘍又は結核の可能性、右水気胸、右前胸壁皮下気腫、心嚢液貯留の可能性、腹部及び後腹膜リンパ節にわずかな拡大が認められた。他院の集中治療室に転院した。同日、血小板数は 75×10^9/L となり血小板数減少は Grade 1 に改善し、高カリウム血症及び低ナトリウム血症（いずれも非重篤）は、カリウム 4.2 mmol/L、ナトリウム 136 mmol/L となり、消失した。

Day 21、ナトリウムが 155 及び 155.1 mmol/L で Grade 3 の高ナトリウム血症（非重篤）と診断され、その後、同日中に Grade 2 に改善した。凝固検査では、フィブリノゲン分解産物 20.76 µg/mL、D ダイマー5.24 mg/L、ニューロン特異的エノラーゼアッセイ 24.3 ng/mL、プロカルシトニン定量アッセイ 650.38 ng/mL 及び好中球ゼラチナーゼ関連トランスポーターアッセイ 160 ng/mL であった。結核菌の抗体測定では、結核抗体 IgM 及び IgG は陰性であった。同日、ヘモグロビン 79 g/L で貧血は Grade 3 に悪化し、血小板数は 68×10^9/L で血小板数減少は Grade 2 に悪化した。

Day 22、バイタルサインは、体温 38.0°C、心拍数 107 回／分、呼吸数 20 回／分、血圧 137/71 mmHg、酸素飽和度 92%、二酸化炭素分圧 50 mmHg 及び酸素分圧 36.3 mmHg であった。身体所見で、意識はあり、呼吸音は小さく、湿潤音は聴取可能で、心雑音はなかった。CT 検査では、右側水肺気胸の軽度の減少、左側の少量の胸水、頸部、胸壁及び腋窩により顕著な皮下気腫と縦隔気腫、肺感染性病変の軽度進行、前回と同様の右上葉心尖部の空洞及び少量の心嚢液貯留が確認された。電解質不均衡を是正するために、血液濾過を行い、赤血球及び血漿輸血を行った。同日、ナトリウムは 157 mmol/L となり、高ナトリウム血症は Grade 3 に悪化した。

Day 23、ナトリウム 167 mmol/L、酸素分圧 132 mmHg となり、高ナトリウム血症が Grade 4 まで悪化した。電解質障害は血液濾過後に改善し、凝固機能は赤血球と血漿の輸血後に改善した。

Day 24、右胸部閉鎖式ドレナージ及び定期的な気管支鏡による肺胞洗浄を実施した。気胸は悪化し、閉鎖式胸腔ドレナージは容易ではなかった。

Day 25、腸機能は回復し始めた。バイタルサインは、体温 37.2°C、心拍数 122 回／分、呼吸数 22 回／分及び血圧 112/62 mmHg、酸素飽和度 96%であった。臨床検査値で、尿素 38.82 mmol/L、

クレアチニン 265 μmol/L、プロカルシトニン 12.591 ng/mL、CRP 150.18 mg/L、好中球数 15.26 × 10^9/L であった。5 日間培養した結果、細菌、真菌及び嫌気性増殖は見られなかった。

入院中、病状は再発を繰り返し、感染のコントロールは困難であった。瞳孔対光反射の消失、人工呼吸器による呼吸調節及び血圧の大幅な変動を伴う深昏睡状態にあった。ノルエピネフリンによって維持された。胸腔ドレナージチューブを留置し、抗感染、血圧上昇、胃粘膜保護、肝保護、腎臓保護及び水分と電解質バランスの維持などの積極的治療及び支持療法として持続的腎代替療法を実施した。

Day 28（本剤の最終投与から 18 日後）、退院し、重篤な Grade 5 の多臓器不全症候群により自宅で死亡した。退院後も反応がなく、死亡まで挿管されたままであった。剖検は実施されなかった。死亡時、急性腎障害、急性呼吸窮迫症候、敗血症性ショック、肺炎及び敗血症（いずれも重篤）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高カルシウム血症、血中ビリルビン増加、血小板数減少、貧血、栄養障害、高ナトリウム血症及び体重減少（いずれも非重篤）の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、急性腎障害は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。急性呼吸窮迫症候、敗血症性ショック、肺炎、敗血症及び多臓器不全症候群は本剤とおそらく関連なし（possibly unrelated）と判定した。

治験依頼者は、急性腎障害は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。基礎疾患である高カリウム血症がこの事象の一因であると考えられ、本剤投与後にクレアチニン値の上昇と乏尿が認められた。肺炎は入院中の偶発的な感染によるもので、本剤とおそらく関連なし（unlikely related）と判定した。急性呼吸窮迫症候、敗血症性ショック、敗血症及び多臓器不全症候群は肺炎によるものであり、急性呼吸窮迫症候、敗血症性ショック、敗血症は本剤と関連なし（unrelated）、多臓器不全症候群本剤とおそらく関連なし（unlikely related）と判定した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肝機能異常／肝機能異常
CTCAE Grade	1
本剤の処置	処置なし
転帰	回復

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -27 のスクリーニング検査で副腎に転移性病変を有するステージ IVa 右肺腺癌と診断された。

前治療歴はなかった。

合併症は、高血圧、2 型糖尿病、脂肪肝、高脂血症、甲状腺腫瘤、腎結石症、胆嚢ポリープ、肝嚢胞、良性前立腺肥大症であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、レバンロジピンベシル酸塩、ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド、メトホルミン塩酸塩、グリクラジド、アセチルサリチル酸、オタネニンジンサポニンエキス、プラバスタチンナトリウムであった。

その他の有害事象は、斑状丘疹状皮疹、体重増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、下痢、低カリウム血症、赤血球減少症、蛋白尿、無力症、浮動性め

まい、貧血、COVID-19、第一度房室ブロック、洞性頻脈であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 8、臨床検査で、ALT 68 U/L 及び AST 35 U/L（いずれも高値）であり、Grade 1 の肝機能異常と診断された。

Day 9、救急外来を受診し、Grade 1 の肝機能異常に対してポリエンホスファチジルコリンを投与した。本事象に対する本剤の処置はなかった。

Day 22、臨床検査値は、ALT 120 U/L、123 U/L、AST 50 U/L（いずれも高値）であった。肝機能異常の悪化により再度救急外来を受診し、オルニチンアスパラギン酸塩を投与した。

Day 28、重篤な肝機能異常により、入院した。ポリエンホスファチジルコリンによる治療を継続し、アセチルシステイン、ビシクロール、*Artemisia* spp.ハーブ/baicalin/*Ganoderma* spp.胞子果/*Gardenia jasminoides* 実/*Istis tintoria* 根を追加投与した。

Day 34、臨床検査で ALT 140 U/L、AST 65 U/L、AST アイソザイム 24.4 U/L（いずれも高値）、ALP 70 U/L、GGT 39 U/L、総ビリルビン 12.2 μmol/L（いずれも正常）であった。肝機能異常の原因の可能性と考え、プラバスタチンナトリウム（高脂血症に対して 2018 年より投与）の併用中止を提案した。

Day 36、家族の要請により退院した。DL-メチオニン／グリシン／グリチルリチン酸アンモニウム塩、ビシクロールを対症療法薬とした。

Day 43～Day 106、臨床検査値は、ALT が 33～91 U/L、AST が 38～59 U/L であった。

Day 127、臨床検査値は ALT 26 U/L、AST 33 U/L と正常であった。同日、重篤な肝機能異常は消失した。

Day 148～Day 883 に非重篤な Grade 1 の肝機能異常を 3 件（ALT が 22～104 U/L、AST が 31～60 U/L、ビリルビン 9～18 μmol/L、直接ビリルビン 2～5 μmol/L）が発現した。

Day 800、非重篤な COVID-19 のため休薬し、Day 814（本剤休薬後 14 日）、本剤 600 mg の投与を再開した。データカットオフ時点で投与継続中であった。

治験責任医師は、肝機能異常は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、肝機能異常は本剤と関連あり（related）と判定し、併用薬であるプラバスタチンナトリウムが交絡因子である可能性があると判断した。当該 SAE を含む複数回の肝機能検査値異常が認められ、休薬があったものの本剤 600 mg の投与を継続したが、これらの肝機能検査異常はいずれも回復した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	発疹／発疹
CTCAE Grade	3
本剤の処置	休薬
転帰	回復したが後遺症あり

被験者は 5[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -29 に骨及び両肺に転移性病変を有するステージ不明の左肺腺癌と診断された。Day -6 のスクリーニング検査で、ステージ IVb の左肺腺癌と診断された。

前治療歴はなかった。

合併症は、脳梗塞、胆石症、椎間板突出であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬はなかった。

その他の有害事象は、悪心、下痢、血中クレアチニン増加、発熱、浮腫、皮膚剥脱、好中球数増加、白血球増加症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血圧、顔面浮腫、蜂巣炎であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 28、背部、顔面、及び両腕に散在性で顆粒状の Grade 2 の発疹（非重篤）が発現した。フルチカゾンプロピオン酸及びロラタジンを投与した。

Day 39、発疹は Grade 1 に改善した。同日、Grade 2 の皮膚剥脱（落屑、非重篤）が発現し、当該事象に対してベタメタゾンジプロピオン酸エステル／ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、クロベタゾール／ケトコナゾール、エバスチン及び酸性線維芽細胞成長因子を投与した。

Day 42、発疹（非重篤）は消失した。皮膚剥離のため、Day 43 から本剤を休薬した。

Day 63、皮膚剥離は Grade 1 に改善した。

Day 64、本剤 600 mg の投与を再開した。

Day 77、皮膚剥離は Grade 2 に悪化し、その後 Day 79 には Grade 3 に悪化した。

Day 80、皮膚剥離により、本剤を再度休薬した。Day 83 に皮膚剥離は Grade 2 に改善した。

Day 86、皮膚剥離により、400 mg に減量して、本剤の投与を再開した。

Day 87、両腕及び下肢に膿を伴う広範囲にわたる Grade 2 の発疹が発現した。発疹に対して、フルチカゾンプロピオン酸及びミコナゾール硝酸塩／ネオマイシン硫酸塩／酢酸トリアムシノロンアセトニドを投与した。この時点では発疹に対する本剤の処置はなかった。

Day 88、Grade 1 の顔面浮腫（非重篤）が発現したが、治療の報告はなかった。

Day 92～Day 105、被験者は本剤の服用を失念した。Day 91 が本剤最終投与となった。

Day 95、体温 39.5°C の発熱及び両側下肢浮腫が発現した。発熱は炎症性発疹の随伴症状と考えられた。

Day 96、発疹は Grade 3 の SAE に悪化し、入院となった。臨床検査値は、白血球数 19.38 × 10^9/L、好中球数 15.05 × 10^9/L、リンパ球数 1.49 × 10^9/L、血小板数 306 × 10^9/L、赤血球数 4.28 × 10^{12}/L、ヘモグロビン 127 g/L、CRP 20.77 mg/L（いずれも高値）であった。発疹により本剤を休薬した。

Day 109、浮腫を伴う左下肢痛が発現し、他院にて Grade 2 の蜂巣炎（皮下セルライト感染、非重篤）と診断された。蜂巣炎は発疹の二次症状と考えられた。皮膚病変及び浮腫を除き、臓器損傷の徴候は認められなかった。肝及び腎機能検査結果は正常であり、表在性リンパ節腫脹は認められなかった。蜂巣炎に対して、セフォキシチンナトリウム、アミノフェナゾン／バルビタール／フェナゾン、リグストラジン塩酸塩、ロルノキシカム、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ベンジルペニシリンナトリウム、アスコルビン酸及びアモキシシリンが投与された。

Day 113、重篤な発疹は後遺症ありで消失した。顔面浮腫及び皮膚剥離（いずれも非重篤）は消失した。左下肢痛と浮腫は依然として持続していた。同日、退院した。

Day 146、本剤最終投与後 55 日に非重篤な蜂巣炎のため本剤を中止した。

Day 159、左下肢痛は消失した。

治験責任医師は、発疹は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、発疹は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。他に説明可能な情報はなく、本剤投与後に発疹が発現したこと、時間的経過から、治験依頼者と治験責任医師の関連性の判定はおそらく関連あり（possibly related）で一致した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肝機能異常／肝機能異常
CTCAE Grade	3
本剤の処置	処置なし
転帰	回復

被験者は 5[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -23 のスクリーニング検査で骨に転移性病変を有するステージ IVa 右肺腺癌と診断された。

前治療歴はなかった。

合併症は、B 型肝炎、胆嚢炎、胆嚢ポリープ、食欲減退、背部痛、便秘、大動脈硬化症、甲状腺腫瘤、肝嚢胞、屈折障害、貧血であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、グルタチオン錠、ロイコゲン錠、顆粒球コロニー刺激因子、塩酸フルナリジンであった。

その他の有害事象は、浮動性めまい、嘔吐、下痢、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、皮膚疼痛、四肢痛、そう痒症、無力症、好中球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球減少症、末梢性浮腫、胸部不快感、貧血、嚥下障害、体重増加、筋力低下、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿路感染、高カリウム血症、四肢不快感、疼痛、洞性徐脈、便秘、血中ブドウ糖増加、白血球数減少、顔面浮腫、脂肪肝、紅斑、顔面腫脹、背部痛、高脂血症、頭痛であった。

Day -5、ALT、ALP、AST、ビリルビン、直接ビリルビン、GGT は正常であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 8、AST 35 U/L であり、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（非重篤）が発現した。

Day 15、ALT 63 U/L であり、Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（非重篤）が発現した。肝機能異常に対して、ポリエンホスファチジルコリンを投与した。

Day 43～Day 106、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、Grade 1～2 の間で変動した（ALT 69～183 U/L）。肝保護剤としてグルタチオンの投与を開始した。

Day 106、AST は 140 U/L で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が Grade 2 に悪化した。

Day 119、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のいずれも Grade 3 に悪化した。臨床検査値は、ALT 248.5 U/L、AST 313 U/L（いずれも高値）であり、ビリルビンは正常範囲内であった。両事象により、本剤を休薬した。

Day 127、Grade 2 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（非重篤）が発現し、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Grade 2 に改善した。臨床検査値は、GGT 138 U/L、ALT 221 U/L、

AST 376 U/L（いずれも高値）であり、ALP 及びビリルビンは正常範囲内であった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加に対する治療の報告はなかった。

Day 141（22 日間の本剤休薬後）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（非重篤）は消失し、本剤 600 mg の投与を再開した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加も Grade 1 まで改善した。臨床検査値は、ALT は正常で、AST は 45 U/L（高値）であった。

Day 148、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は Grade 1 まで改善した（101 U/L）。

Day 181、下痢（非重篤）により、本剤の投与量を 400 mg に減量した。

Day 253、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（非重篤）は消失した。

Day 272、脂肪肝（非重篤）が発現した。臨床検査値は、ALT 13.4 U/L、AST 31.2 U/L、ビリルビン 6.73 µmol/L（いずれも正常）であった。超音波検査では、脂肪肝、肝嚢胞及び胆嚢に多発性のポリープ状病変が認められた。本事象に対する治療の報告はなかった。同日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（非重篤）は消失した。

Day 291 及び Day 335、肝機能検査値はいずれも正常範囲内であった。

Day 377、Grade 2 の肝機能異常が発現した。臨床検査値は、ALT 99 U/L、AST 172 U/L（いずれも高値）、ビリルビン 12 µmol/L（正常）であった。イソグリチルリチン酸マグネシウムを投与し、グルタチオンを継続投与した。

Day 387、肝機能異常が Grade 3 の SAE に悪化し、入院となった。臨床検査値は、ALT 266 U/L、AST 592 U/L（いずれも高値）、ビリルビンは正常範囲内であった。ドップラー超音波検査（肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、腹腔、門脈）では、多発性肝嚢胞、異常な多発性胆嚢ポリープ及び胆嚢炎が認められた。追加治療として、ホスファチジルコリン（2 カプセル、TID 経口投与）、ポリペプチド／多糖類、グリチルリチン酸二アンモニウム、継続治療として肝保護目的のグルタチオン、補助療法として塩化カリウム、シアノコバラミンを投与した。

Day 388、肝機能異常のため本剤を休薬した。Day 387 が本剤最終投与日となった。

Day 392、臨床検査値は、AST 515 U/L、ALT 403 U/L、GGT 178 U/L、ビリルビン 31.6 µmol/L（いずれも高値）であり、ALP は正常範囲内であった。ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン／グルコン酸ナトリウムを追加投与した。

Day 397、臨床検査値は、ALT 151 U/L、AST 135 U/L、ビリルビン 57.5 µmol/L（いずれも高値）であり、ALP は正常範囲内であった。

Day 399（本剤の最終投与から 12 日後）、肝機能異常のため本剤を中止した。

Day 400、臨床検査値は、ALT 74 U/L、AST 66 U/L、ビリルビン 47 µmol/L（いずれも高値）であった。

Day 401、臨床検査値は、AST 66 U/L、ALT 74 U/L、ビリルビン 47 µmol/L（いずれも高値）であった。同日、退院時の薬剤としてビシクロール、ポリエンホスファチジルコリン（2 カプセル、TID 経口投与）、メグルミン（4 カプセル、TID 経口投与）が処方され、退院した。

Day 408、肝機能異常は Grade 2 に改善した。臨床検査値は AST 48 U/L、ビリルビン 29.9 µmol/L（いずれも高値）であり、ALT は正常範囲内であった。胸部及び腹部 CT 検査で、右下肺に帯状の影、右下葉後肺底部に小結節、右中肺内側部と左上肺舌部に慢性炎症、大動脈の石灰化、左肋骨の不整形、肝臓の多発性嚢胞性病変、左腎の痕跡の軽度増加、少量の骨盤内貯水及び低密度結節を伴う左甲状腺葉の腫大が認められた。

Day 413、肝機能異常に対してテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の投与を開始した。

Day 422、肝機能異常は Grade 1 に改善した。

Day 458 からクリゾチニブによるフォローアップ治療を開始した。

Day 605、臨床検査値は、ALT 33 U/L、AST 32 U/L、ビリルビン 12.8 µmol/L であった。全身状態は良好であり、重篤な肝機能異常は同日に消失した。

報告時点で、脂肪肝の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、肝機能異常は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、肝機能異常は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。トランスアミナーゼの上昇は本剤の非臨床試験で認められ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を含む肝機能異常は、現行の治験薬概要書において、本剤に予想される既知の事象として記載されている。当該被験者では、本剤投与後にアミノトランスフェラーゼ上昇が発現し、肝保護療法が行われた。アミノトランスフェラーゼ上昇の最悪重症度は一度 Grade 3 になったが、本剤を中止し、治療を行った後に肝機能は改善した。慢性肝炎を患っており、この疾患が肝機能異常の発現に寄与した可能性があるものの、本剤投与による可能性について除外できないと考えた。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	間質性肺疾患／間質性肺炎
CTCAE Grade	4
本剤の処置	中止
転帰	未回復

被験者は 4[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -601 に胸膜に転移性病変を有するステージ不明の肺腺癌と診断された。Day -21 のスクリーニング検査でステージ IVa の肺腺癌と診断された。

前治療歴は、クリゾチニブ、ペメトレキセド＋カルボプラチン、ペメトレキセド＋ベバシズマブであった。

合併症は、肝炎ウイルスキャリアー、腕頭静脈血栓症、低アルブミン血症、貧血、白血球数減少、洞性徐脈であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、リバーロキサバン、グリチルリチン酸二アンモニウム、ポリエンホスファチジルコリン、アンモニア／安息香酸／樟脳／グリセリン／*Glycyrrhiza* spp.根／グアイフェネシン／*Illicium verum* 油／*Papaver somniferum* チンキであった。

その他の有害事象は、下痢、悪心、好中球数減少、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、白血球数減少、高尿酸血症、咳嗽、味覚不全、嘔吐、食欲減退、体重減少、細菌性肺炎、誤嚥性肺炎であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 176、発熱（39°C）と、過去 1 か月間にわたる咳嗽及び喀痰の症状で来院した。症状としては 3 日間の呼吸困難（呼吸数及び酸素飽和度は未報告）を合併していた。胸部 CT 検査では、肺腺癌、右中下葉の部分無気肺及び気管支壁の肥厚が認められた。両側肺に多発の斑状及び淡い斑状の滲出影があり、進行が確認された。両側肺血管気管支束は肥厚し、小葉間中隔は肥厚しており、

癌性リンパ管炎と考えられた。左上肺尖部に小結節性病巣、左下肺底部に少量の帯状陰影が認められたが、気管には陰影は認めなかった。右腕頭静脈にも同様の低密度な陰影を認め、右肺門、縦隔、右腋窩には短径 9 mm 以下のリンパ節が多く、左肺軟部組織の陰影は濃かった。右胸腔に少量の超低密度ガス陰影が新たに観察された。少量の右胸水を伴う右胸膜肥厚は以前より減少していた。Grade 3 の細菌性肺炎及び Grade 3 の間質性肺疾患（いずれも重篤）と診断された。同日が本剤最終投与日となった。

Day 177、喀痰、息切れ、呼吸困難（呼吸数：23 回／分）、発熱（38.6℃）が発現した。胸部苦痛、嚥下困難、寒冷嫌悪、胸痛又は食欲不振は認められなかった。その他のバイタルサインは血圧 125/80 mmHg、心拍数 90 回／分であった。診察の結果、精神状態不良であり、急性疾患、受動的体位及び協調性の欠如が認められた。さらに、頻呼吸、不規則な呼吸、蒼白な舌、薄白毛舌及び細脈が認められた。動脈血ガスは pH 7.41、酸素分圧 132 mmHg、二酸化炭素分圧 38.4 mmHg、SpO_2 99.1%であった。同日、細菌性肺炎及び間質性肺疾患のため入院した。

Day 179（本剤の最終投与後 3 日）、細菌性肺炎及び間質性肺疾患のため本剤を中止とした。

Day 180、細菌性肺炎及び間質性肺疾患はともに Grade 4 に悪化し、いずれも生命を脅かすと考えられた。集中治療室に移送し、人工呼吸器による呼吸補助、感染防止の強化、痰の除去、疾患の悪化による対症療法及び支持療法を実施した。これらの SAE に対する治療として、アンブロキソール塩酸塩、アミノフィリン、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム／塩化ナトリウム、アミノフェナゾン／バルビタール／フェナゾン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アセチルシステイン、フェンタニルクエン酸塩、ミダゾラム、ニンテダニブエシレート、サルブタモール、メロペネム、セフォペラゾンナトリウム／スルバクタムナトリウム、特定不能の漢方薬及び伝統薬を投与した。同日、ロルラチニブによるフォローアップ癌療法を開始した。

Day 185、細菌性肺炎及び間質性肺疾患はともに Grade 3 まで改善した。

Day 192、精神状態の改善、咳嗽及び喀痰の緩和、痰粘稠度の軽減、両肺の湿潤及び喘鳴の緩和、規則正しい呼吸、平坦で柔軟な腹部、正常腸音など改善した状態となり、他院に転院した。

Day 193、胸部 CT 検査で右胸腔内にガス陰影が認められ、肺組織の約 3%の圧迫を引き起こした。右下葉に約 34mm × 21mm × 39mm の不規則な軟部組織腫瘤陰影が認められ、局所気管支狭窄及び閉塞に相当する葉状端雑影を伴っていた。造影検査では、腫瘤は著明に均一な造影を示し、右胸壁に複数の血管陰影、両肺で気管支壁の肥厚と狭窄、両肺葉で複数の綿状の高密度のぼやけた影を認めた。気管は中心部に位置し、主気管支は閉塞せず、右胸腔に最長で深さ約 35 mm の円弧状の水様密度陰影が認められた。骨では、骨破壊の明確な徴候は認められなかった。

Day 205、内服薬により窒息し、呼吸困難（呼吸数未報告）、酸素飽和度低下（SpO_2 未報告）、喘息が持続した。

Day 206、褐色喀痰の吸引のため、人工呼吸器を装着して集中治療室に移送した。他院の医師によれば、伝統的な中国医学によるものであった。喀痰吸引時に肺出血が認められ、重篤（生命を脅かす）な Grade 4 の誤嚥性肺炎として報告された。酸素療法が実施された。同日、突然の心停止を克服した。

Day 207、医師の診察の結果、多臓器不全の極限状態にあり、全身状態は悪かった。人工呼吸器を装着して自宅へ退院した。本剤の最終投与後 31 日である同日、重篤な Grade 5 の誤嚥性肺炎により死亡した。剖検は実施されなかった。死亡した時点で、間質性肺疾患及び細菌性肺炎の転帰は未回復と判断された。

治験責任医師は、細菌性肺炎は本剤とおそらく関連なし（possibly unrelated）、間質性肺疾患は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、細菌性肺炎は本剤とおそらく関連なし（unlikely related）、間質性肺疾患は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	間質性肺疾患／間質性肺炎
CTCAE Grade	3
本剤の処置	休薬／中止
転帰	回復

被験者は 3[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -380 にステージ IIIb の左肺腺癌と診断され、脳及び心膜液に転移性病変が認められた。Day -3 のスクリーニング検査で、ステージ IVb の左肺腺癌と診断された。

前治療歴は、クリゾチニブであった。

合併症は、胸痛、肺炎、屈折障害、網膜ドルーゼン、高血圧であり、既往歴は、末梢性浮腫であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、トラマドール塩酸塩、ニフェジピンであった。

その他の有害事象は、高血圧、心電図 QT 延長、高尿酸血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、血尿、貧血、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、細菌性肺炎、無酸素症、COVID-19 肺炎であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 84、IRC 判定による抗腫瘍効果の総合評価で、疾患進行と判定された。

Day 126、治験責任医師判定による抗腫瘍効果の総合評価で、疾患進行と判定されたが、治験責任医師の判断に基づき本剤の投与を継続した。

Day 127、1 週間前から微熱（～37.6°C）を伴う咳嗽と、不定期な血痰を伴う白色喀痰を繰り返したと訴えがあった。発熱は無治療で徐々に正常レベルに戻った。過去 2 日間の呼吸困難も訴えがあった。臨床検査値は、好中球 83.7%、単球 8.6%、リンパ球 7.4%、リンパ球絶対数 0.61 × 10^9/L（低値）であった。血液ガス分析で、オキシヘモグロビン 78.1%、血中酸素 13.4 mL/dL、二酸化炭素総量 21.9 mmol/L、動脈肺胞酸素分圧比 21.0%（いずれも低値）、ヘモグロビン 19.3%、カルボキシヘモグロビン 2.6%、血糖値 8.20 mmol/L、乳酸 2.5 mmol/L、肺胞動脈血酸素分圧 166.6 mmHg、呼吸指数 357.0%、シャント指数 42.0%（いずれも高値）であり、酸素飽和度は 80.2%であった。核酸検査は陰性であった。肺 CT 検査では、ベースラインと比較して両側肺の炎症の増加が認められた。別の CT 検査では胸膜腔及び腹腔内に新たな病変が認められた。Grade 3 の COVID-19 肺炎及び Grade 3 の間質性肺疾患（いずれも重篤）と診断され、入院となった。Grade 2 の酸素欠乏症及び Grade 2 の細菌性肺炎（いずれも非重篤）もあわせて報告された。COVID-19 肺炎及び間質性肺疾患に対して、デキサメタゾンリン酸塩、痰に対してアセチルシステイン、アンブロキソール塩酸塩、喘息緩和薬としてブデソニド、抗凝固薬としてナドロパリンカルシウム、利尿薬とし

てスピロノラクトンを投与した。細菌性肺炎に対する治療はなかった。COVID-19 肺炎、間質性肺疾患及び酸素欠乏症に対して、Day 127～Day 133 で酸素療法を実施した。本剤を休薬した。

Day 128、核酸検査では COVID-19 について陰性であった。大量の心嚢液貯留により息切れ及び呼吸困難を呈した。血液ガス分析で低酸素症が確認された。COVID-19 肺炎に対して Day 133 まで心嚢ドレナージを実施した。局所麻酔薬として塩酸リドカイン、喘息緩和薬としてアミノフィリンを投与した。同日、臨床検査で、高感度 CRP が 43.82 mg/L（高値）であった。外来での CT 検査の結果、両側肺に炎症が認められ、新型コロナウイルス感染によるものと考えられた。真菌塗抹検査は陰性であった。

Day 129、細菌塗抹標本（喀痰）では、多種のグラム陰性桿菌とグラム陽性球菌が散見されたことから、細菌感染を併発している可能性を考慮した。

Day 131、心嚢液／胸水検査で、心尖収縮期に深さ 1.5 cm の暗黒領域、拡張末期に深さ約 1.0 cm の暗黒領域が認められ、透過性は良好であった。左胸腔では肋骨後角に深さ 1.0 cm の少量の液状暗影が認められ、右胸腔では液状暗影は認められなかった。体液の剥離細胞診（心嚢液の液体ベースの調製検体）では、異型細胞を認め、悪性細胞は否定できなかった。臨床検査値は、赤血球数 4.07×10^{12}/L（低値）、白血球数 12.84×10^{9}/L（高値）、血小板数 329.00×10^{9}/L、好中球数 11.62×10^{9}/L（高値）、好中球比率 90.60%、IL-6 3.92 pg/mL（基準範囲未報告）であった。脳転移のコントロールは良好であり、投与の継続が臨床的に有益であった。

Day 132、高感度 CRP は 17.30 mg/L（高値）であった。症状は以前より有意に改善し、心嚢液貯留は減少し、高感度 CRP 及び IL-6 は低下し、炎症の改善が示唆された。心嚢液貯留のドレナージを継続した。同日、胸部 CT 検査で、左縦隔と左肺門部腫瘤の明瞭性は低下し、範囲は以前よりも小さくなっていた。サイズは正確に測定することが困難であり、隣接する左上葉の無気肺は以前と比較して改善していた。縦隔及び両側肺門リンパ節の単純スキャン再検査では、明瞭性の低下が認められ、短径が約 1.1 cm（基準範囲 2～33 cm）と大きくなっていた。両肺の炎症性変化は減少したものの、右中葉気管支拡張症に変化は認められなかった。心嚢液貯留は減少し、両側胸水は吸収され消失した。さらに、右第 2、第 3 及び左第 3 肋骨の骨密度は前と同様までに増加した。同日、COVID-19 肺炎、間質性肺疾患及び細菌性肺炎は Grade 1 に改善した。

Day 133（本剤休薬後 5 日）、本剤 600 mg の投与を再開し、退院した。

Day 151、間質性肺疾患は再度 Grade 2 に悪化した。胸部 CT 検査の結果、左肺に炎症の増加が認められた。新型コロナウイルス抗体 IgG は陽性で、新型コロナウイルス抗体 IgM は陰性であった。Day 132 以降に再度 CT 検査を行い、以前の結果と比較したところ、左縦隔及び左肺門部の腫瘤には辺縁不明瞭及び隣接する無気肺組織からの境界不明瞭（無気肺は以前より有意）が認められ、その範囲は以前よりも大きく、サイズは正確に測定できなかった。再検査では、縦隔及び両側肺門リンパ節は単純スキャンではそれほど見られず、左肺炎病変は以前より増加していた。右側に少数の炎症性病変、右中葉気管支の軽度拡張及び心嚢液貯留の増加が認められた。両側胸水は認められなかった。右第 2～第 4 肋骨及び左第 3 肋骨は、以前と同様に骨密度が増加していた。同日、細菌性肺炎（非重篤）は消失した。

Day 152、間質性肺疾患のため本剤を中止した。核酸試験の結果は陰性であった。Day 151 が本剤最終投与日となった。

Day 177、COVID-19 肺炎及び間質性肺疾患（いずれも重篤）は消失した。

Day 179、CT 検査で新たな肺炎症は吸収され、左肺閉塞性肺炎は継続していた。

Day 193 からベバシズマブ＋ペメトレキセド＋カルボプラチンのフォローアップ癌療法を開始した。

Day 284、無酸素症（非重篤）は消失と判断された。

治験責任医師は、COVID-19 肺炎は本剤と関連なし（definitely unrelated）と判定した。

治験依頼者は、COVID-19 肺炎は本剤と関連なしと判定した。当該事象は COVID-19 の流行期に発現し、免疫力の低い進行性腫瘍を有する被験者は感染しやすい状態であった。

治験責任医師は、間質性肺疾患は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、間質性肺疾患は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。しかし、COVID-19 感染は関連する細菌感染と交絡する可能性があると考えた。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肝損傷／肝損傷
CTCAE Grade	1
本剤の処置	休薬／中止
転帰	軽快

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -44 に、骨及び両肺（右胸水あり）に転移性病変を有するステージ IVa の NSCLC と診断された。Day -9 にスクリーニング検査を実施した。

前治療歴は、ベバシズマブ＋ペメトレキセド＋カルボプラチンであった。

合併症は、慢性気管支炎、肺気腫、気胸、視力障害であり、既往歴は、洞性頻脈であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬はなかった。

その他の有害事象は、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、尿潜血、胆汁酸増加、鼓腸、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、低血圧、好中球数減少、貧血、肝機能異常、尿中ビリルビン増加、蛋白尿、血中ビリルビン増加、低アルブミン血症、高マグネシウム血症、心電図 ST 部分下降、高コレステロール血症、高脂血症、心筋壊死マーカー上昇、肺炎、抱合ビリルビン増加、COVID-19 肺炎、腹水、血小板減少症、胆嚢炎、高血糖、低カルシウム血症、低クロール血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、食欲減退、下痢、腹部不快感、低血糖、肋骨骨折、高血糖であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 105、Grade 1 の肝機能異常、Grade 1 の尿中ビリルビン増加、Grade 1 の低アルブミン血症、Grade 1 の血中ビリルビン増加（いずれも非重篤）と診断された。臨床検査値は、アルブミン 36.8 g/L（低値）、ALT 92 U/L、AST 80 U/L、GGT 128 U/L、直接ビリルビン 9.1 µmol/L、ビリルビン 22.5 µmol/L（いずれも高値）であった。肝機能異常に対してビシクロール、システイン塩酸塩／グリシン／グリチルリチン酸／アンモニウム塩、DL-メチオニン／グリシン／グリチルリチン酸アンモニウム塩を投与した。尿中ビリルビン増加、低アルブミン血症、血中ビリルビン増加に対する治療はなかった。

Day 137、低アルブミン血症及び血中ビリルビン増加（いずれも非重篤）は消失した。

Day 148、肝機能異常が Grade 2 に悪化し、尿中ビリルビン増加（非重篤）は消失した。

Day 168、Grade 1 の血中ビリルビン増加（非重篤）と診断され、Day 250 に無治療で消失した。

Day 295～Day 334、肝機能異常は Grade 1～2 の間で変動した。

Day 380、肝機能異常は Grade 3 に悪化し、Grade 1 の血中ビリルビン増加（非重篤）と診断された。この事象に対する治療はなかった。

Day 471～Day 548、肝機能異常は Grade 2～3 の間で変動した。

Day 548、血中ビリルビン増加が Grade 2 に悪化した。

Day 673、肝機能異常は Grade 3 に悪化した。また、Grade 1 の胆汁酸増加（非重篤）と診断されたが、治療はなかった。

Day 715、Grade 1 の肺炎（非重篤）と診断され、セフォタキシムナトリウム、ジプロフィリン、*Angelica dahurica* 根/*Bupleurum* spp.根/*Corydalis bungeana* ハーブ/*Mentha canadensis* ハーブ/*Nepeta tenuifolia* 花穂/*Perilla frutescens* 葉/*Phragmites australis* subsp.根茎/*Platycodon*、塩酸レボフロキサシンを投与した。同日、肝機能異常は Grade 2 に改善し、血中ビリルビン増加（非重篤）は消失した。

Day 719、肺炎は Grade 2 に悪化し、Day 728 に Grade 1 に改善した。

Day 799、肝機能異常は Grade 3 に悪化した。

Day 841、肝機能異常は Grade 2 に改善し、Grade 1 の抱合ビリルビン増加（非重篤）が報告された。直接ビリルビンは 12.7 µmol/L であったが、治療はなかった。

Day 845、重篤な Grade 3 の COVID-19 肺炎により入院した。発熱（体温の報告はなし）が認められた。

Day 852、高熱、腹痛及び胸痛により転院した。Grade 1 の胆嚢炎、Grade 1 の低アルブミン血症、Grade 1 の腹水及び Grade 1 の血中ビリルビン増加（いずれも非重篤）が報告された。コロナウイルスの核酸検査は陽性であった。CT 検査では、水疱と線維索を伴う両側性肺気腫、両側性胸膜肥厚、冠動脈石灰化、肺高血圧、わずかに肥厚した上行大動脈、気管に少量の痰、わずかに肥厚した上部食道壁が確認された。臨床検査値は、CRP 46.47 mg/L、ビリルビン 20.3 µmol/L（いずれも高値）、白血球数 1.63×10^9/L、アルブミン 27.9 g/L（いずれも低値）であった。COVID-19 肺炎に対して塩酸アンブロキソール、デキサメタゾン、ドキソフィリン、レボフロキサシン、*Artemisia annua* ハーブ／*Gardenia jasminoides* 果実／*Lonicera japonica* 花芽、アミノフィリン、セフォペラゾンナトリウム／スルバクタムナトリウム、フロセミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、環状アデノシン一リン酸、*Bupleurum* spp の根、アミノフェナゾン、ヒトアルブミン、アスコルビン酸、*Areca catechu* の種子／*Citrus x aurantium* の未熟な果実／*Dolomiaea costus* の根／*Lindera aggregata* の根、胃粘膜保護のためのエソメプラゾールナトリウム及び下剤としてのグリセリンを投与した。

Day 853、コロナウイルスの核酸再検査は陽性であった。

Day 854、血中ビリルビン増加（非重篤）は消失した。

Day 861、Grade 1 の下痢、Grade 1 の食欲減退、Grade 1 の腹部不快感（いずれも非重篤）が発現した。いずれの事象に対しても治療はなかった。COVID-19 肺炎、下痢、食欲減退及び腹部不快感により、本剤を休薬した。

Day 864、重篤な COVID-19 肺炎は消失し、同日に退院した。同日から、肝保護目的にてグリチルリチン（75 mg 経口、TID）を投与した。

Day 881、下痢、食欲減退、腹部不快感、胆汁酸増加、低アルブミン血症（いずれも非重篤）は

消失した。同日、IRC 判定による抗腫瘍効果の総合評価で、腹腔内に新たな病変を有する疾患進行と判定された。

Day 883（本剤休薬後 22 日）、本剤 600 mg の投与を再開した。

Day 925、Grade 1 の胆汁酸増加（非重篤）と診断されたが、治療はなかった。同日、抱合ビリルビン増加（非重篤）は消失した。

Day 958、腹部膨満、食欲不振及び胸部圧迫感を認めた。バイタルサインは体温 36.5°C、呼吸数 21 回／分、心拍数 88 回／分、血圧 74/54 mmHg であった。身体検査では、精神状態不良、皮膚の褐色化、眼瞼結膜の蒼白化、喘鳴が認められ、肝頸静脈逆流症の兆候が陽性であった。黄疸が認められた。肺気腫の徴候があり、両側の肺に粗い呼吸音と湿性ラ音及び全身の喘鳴が認められた。上腹部に軽度の圧痛が認められ、濁音変換現象が弱い陽性であった。両下肢に浮腫は認められなかった。重篤な Grade 1 の肝損傷のため、入院した。肝損傷に対してフロセミド、胃粘膜保護目的でエソメプラゾール、肝保護目的でハーガン錠（1.44 g、TID 経口）を投与した。肝損傷により本剤を休薬した。

Day 959、肝機能異常は Grade 1 に改善し、Grade 1 の抱合ビリルビン増加、Grade 1 の高血糖、Grade 1 の低アルブミン血症（いずれも非重篤）が報告された。臨床検査値は、アルブミン 32 g/L（低値）、ALT 50.9 U/L、GGT 171 U/L、ALP 150 U/L、グルタミントランスペプチダーゼ 171 U/L、ビリルビン 16.8 μmol/L、直接ビリルビン 7.2 μmol/L、グルコース 6.62 mmol/L、D ダイマー4.97 mg/L（いずれも高値）であった。胸部及び上腹部 CT 検査では、わずかに肝体積が減少し、不規則な形状が認められた。肝実質に異常密度の変化はなく、肝内胆管、肝外胆管の拡張は認められなかった。画像診断では、水疱及び線維索を伴う両側性肺気腫、両側性胸膜肥厚、冠動脈石灰化、肺高血圧、軽度の上行大動脈肥厚、軽度の肝硬変、軽度の脾腫、腹水、胆石及び右腎嚢胞が認められた。画像診断結果から、胆道閉塞は認められず、胆汁うっ滞性肝炎を除外した。腹水が新たに認められ、肝硬変が認められた。同日、カリウム補給として塩化カリウム（1 g 経口、TID）、低アルブミン血症に対してヒトアルブミンを投与した。

Day 963、臨床検査で、アルブミン 35.5 g/L（低値）、ALT 75.9 U/L、GGT 111.7 U/L、ALP 158 U/L、グルタミントランスペプチダーゼ 187 U/L（いずれも高値）であった。HCV 抗体、HBs 抗原、HBe 抗原は陰性であったが、HBs 抗体、HBe 抗体、HBc 抗体は陽性であった。同日、解熱目的にてアミノピリン（2 mL 筋注、頓用）、デキサメタゾン（5 mL 筋注、頓用）及びイブプロフェン（10 mL 経口、頓用）を投与した。

Day 965、超音波検査で腹水が認められた。

Day 966、本剤を最終投与した。

Day 970、食欲不振、胸部苦痛及び腹部膨満の症状は改善し、退院した。

Day 981、腹水が認められ、肝保護目的にて薬物療法を実施した。

Day 1055（本剤最終投与後 89 日）、肝損傷のため本剤を中止とした。

Day 1062、2 日間続く間欠性の咳嗽、喀痰、息切れ及び食欲減退の訴えにより、入院した。頭痛に対してフルナリジン（5 mg、夕、経口）、Tou tong ning（1.2 g、TID、経口）及び Tong tian（10 mL、TID、経口）を投与した。

Day 1063、超音波検査で腹水、胆嚢壁肥厚及び浮腫が認められた。CT 検査で肝硬変と脾腫が認められた。利尿薬としてフロセミド（4 mL、BID、静注）、胃粘膜保護薬としてエソメプラゾール（40 mg、QD、静注）、気管支弛緩薬としてアミノフィリン（0.25 g、QD、静注）、デキサメタゾン

リン酸ナトリウム（3 mg、QD、静注）、補液としてビタミン C（3 g、QD、静注）、ビタミン B6（0.2 g、QD、静注）及びカリウム補充として塩化カリウム（1 g、TID、経口）を投与した。同日、高血糖（非重篤）は消失した。

Day 1070、食欲減退症状は改善し、退院した。

Day 1089、6 日間続く間欠性の咳嗽、喀痰、息切れ、発熱、1 日以上の意識障害により、再入院した。抗ウイルス治療として Yan hu ning を投与し、炎症指標と体温の変化について動的モニタリングした。深昏睡状態で、下肢の静脈血栓症のリスクが高い状態であった。ドップラー超音波検査では血栓は認められず、下肢に空気ポンプ療法を施行した。腹部超音波検査で腹水が認められた。同日、胆汁酸増加（非重篤）は消失した。

Day 1090、酸素飽和度は 60%で、深昏睡状態であった。人工呼吸器気道確保のため経口気管挿管が行われた。その後、呼吸停止及び心停止となり、散瞳し、大動脈の脈拍は確認できなかった。救命処置として、緊急心肺蘇生とエピネフリン注射（1 mg、静脈内急速投与）を実施した。心電図波形は直線を示し、胸骨圧迫を継続したが全心停止となった。家族に伝え、治療を断念した。本剤の最終投与後 169 日である同日、肺感染により死亡した。剖検は実施しなかった。死亡時には、肝損傷（重篤）は軽快となったが、肝機能異常、肺炎、抱合ビリルビン増加、胆嚢炎、腹水、低アルブミン血症（いずれも非重篤）の転帰は未回復であった。

治験責任医師は、COVID-19 肺炎は本剤とおそらく関連なし（possibly unrelated）、肝損傷は本剤とおそらく関連あり（probably related）と判定した。

治験依頼者は、COVID-19 肺炎及び肝損傷は本剤と関連なし（not related）と判定した。COVID-19 パンデミックが背景にあることを考慮すると、進行性腫瘍を有する被験者の免疫力の低下が COVID-19 肺炎と関連していると考えた。これまでの試験では、本剤はヒトの免疫に影響する可能性がないことが示されている。肝損傷は、門脈圧亢進症、腹水、肝性脳症などの後期症状を伴う正常な肝組織構造が広範に破壊された線維化の進行期であり、アジアやアフリカの一部の地域では、慢性 B 型肝炎が肝硬変の原因とされている。非臨床試験では肝損傷は示唆されておらず、類似薬にも同様の副作用は認められなかった。現時点では、本剤の作用機序は、本剤と肝損傷との関連を示唆するものではない。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肝機能異常／肝機能異常
CTCAE Grade	3
本剤の処置	休薬／減量
転帰	回復

被験者は 3[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -685 にステージ IIIa の肺腺癌と診断された。Day -8 のスクリーニング検査にて、ステージ IIIb の肺腺癌と診断された。転移はなかった。同日、ALT、AST、GGT は正常範囲内であった。

前治療歴は、ペメトレキセド＋ネダプラチン、左上葉切除系統リンパ節切除術であった。

合併症は、貧血であり、既往歴は骨格損傷であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬はなかった。

その他の有害事象は、胃腸障害、筋力低下、皮膚疼痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、そう痒症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、高マグネシウム血症、嘔吐、血中コレステロール増加、心筋虚血、インフルエンザ様疾患であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 21、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（非重篤）と診断され、AST は 37 U/L であった。

Day 42、Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（非重篤）と診断された。ALT 113 U/L、AST 84 U/L に増加していた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加に対してシリビニン及びポリエンホスファチジルコリンを投与した。

Day 54、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（いずれも非重篤）は Grade 3 の肝機能異常として報告された。臨床検査値は ALT 190.9 U/L、AST 136.0 U/L、GGT 37.5 U/L であった。

Day 55、重篤な肝機能異常のため、入院した。臨床検査値は ALT 198 U/L 及び AST 149 U/L はいずれも高値で、GGT は正常範囲内であった。ビシクロール、グリチルリチン酸二アンモニウム、グルタチオン及びイソグリチルリチン酸マグネシウムを投与した。肝機能異常により、本剤を休薬した。同日、肝機能異常は Grade 2 に改善した。

Day 59、臨床検査結果は、ALT 117 U/L、AST 83 U/L といずれも高値で、GGT は正常範囲内であった。肝機能異常は Grade 1 に改善し、被験者は退院した。

Day 60（本剤休薬後 5 日）、肝機能異常のため、400 mg に減量して本剤の投与を再開した。

Day 113、肝機能異常が改善したため、治験実施計画書に従い、本剤 600 mg で投与を継続した。

Day 158、臨床検査値は、ALT 172.5 U/L、AST 112.3 U/L、GGT 52.3 U/L（いずれも高値）であった。黄疸は認められなかった。肝機能異常は再度 Grade 3 に悪化した。肝機能異常に対してグリチルリチン酸二アンモニウム、ビシクロール、イソグリチルリチン酸マグネシウムによる治療を継続し、追加治療として DL-メチオニン／グリシン／グリチルリチン酸、アンモニウム塩を投与した。肝機能異常により、本剤を再度休薬した。

Day 167、臨床検査結果は、ALT 62.7 U/L、AST 66.4 U/L、GGT 57.6 U/L であり、肝機能異常は Grade 1 に改善した。

Day 168（本剤休薬後 7 日）、400 mg に減量して本剤の投与を再開した。

Day 213、ALT、AST、GGT は正常範囲内となり、重篤な肝機能異常は消失した。

治験責任医師は、肝機能異常は本剤と関連あり（definitely related）と判定した。

治験依頼者は、非臨床毒性試験及び過去の臨床試験で認められた肝機能異常や、本剤投与との時間的相関性を考慮し、肝機能異常は本剤と関連あり（definitely related）と判定した。被験者は、本剤投与後に肝酵素が上昇した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	薬物性肝障害／薬物性肝障害
CTCAE Grade	3
本剤の処置	減量／休薬
転帰	回復

被験者は 5[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -755 に、骨転移及び肺転移を有するステージ IVb の右肺腺癌と診断された。Day -21 にスクリーニング検査を実施した。被験者には、飲酒歴、喫煙歴、肝疾患及び胃疾患の家族歴、アレルギー歴はなかった。Day -3 のスクリーニング検査では、アルブミン 36.4 g/L（低値）、ALP 59.7 U/L、ALT 18.6 U/L、AST 17.3 U/L、直接ビリルビン 1.1 μmol/L、総ビリルビン 7 μmol/L、GGT 44.2 U/L（いずれも正常範囲内）であった。

前治療歴は、クリゾチニブであった。

合併症は、心嚢液貯留、肺炎、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、副腎腺腫、子宮平滑筋腫であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、イブプロフェン、グリチルリチン酸二アンモニウムであった。

その他の有害事象は、発熱、動悸、血中乳酸脱水素酵素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、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、フィブリン D ダイマー増加、高トリグリセリド血症、リンパ球数減少、発疹、低アルブミン血症、血中ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、腹部膨満、高コレステロール血症、胸水であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 7、Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Grade 1 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び Grade 1 の血中乳酸脱水素酵素増加（いずれも非重篤）が発現した。肝機能検査値は、アルブミン 36.3 g/L（低値）、ALP 57.1 U/L、直接ビリルビン 1.5 μmol/L、総ビリルビン 6.1 μmol/L（いずれも正常範囲内）、ALT 80.8 U/L、AST 60.7 U/L、GGT 48.3 U/L（いずれも高値）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に対してグリチルリチン酸二アンモニウムを投与した。

Day 15、Grade 1 のフィブリン D ダイマー増加（測定値の未報告）（非重篤）が発現した。同日、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は消失（44.3 U/L）した。

Day 32、Grade 2 の発疹（非重篤）が発現し、ロラタジンを投与した。

Day 42、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Grade 4 に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Grade 3 に悪化した。Grade 1 の血中アルカリホスファターゼ増加、Grade 1 の血中ビリルビン増加、Grade 1 の低アルブミン血症、Grade 3 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも非重篤）も発現した。重篤な Grade 3 の薬物性肝障害により入院した。肝機能検査値は、アルブミン 37.3 g/L（低値）、ALT 860.5 U/L、AST 482.7 U/L、ALP 191.8 U/L、直接ビリルビン 10.5 μmol/L、総ビリルビン 22.6 μmol/L、GGT 663.4 U/L（いずれも高値）であった。肝 CT 検査では、肝縁は正常であり、明らかな異常密度陰影及び肝内・肝内胆管の拡張は認められなかった。胆嚢、膵臓、脾臓及び腎臓に明らかな異常は認められなかった。左副腎に直径 2.7 cm、境界明瞭、

軽度の造影効果を有する結節を認めた。腹腔内に明らかな遊離液貯留はなく、後腹膜に著明なリンパ節腫大も認めなかった。臨床検査値の上昇を除き、薬剤性肝障害の臨床症状や徴候は認められなかった。薬剤性肝障害に対して、ドキシホスファチジルコリン（10 mg BID 静脈内投与）、ポリエンホスファチジルコリン、イソグリチルリチン酸マグネシウムを投与した。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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び薬剤性肝障害により、本剤を休薬した。

Day 47、肝機能検査値は改善した。アルブミン 36.5 g/L（低値）、ALT 269.7 U/L、AST 85.5 U/L、ALP 139.5 U/L、GGT 643.4 U/L（いずれも高値）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Grade 3、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Grade 1、薬剤性肝障害は Grade 2 に改善した。同日、血中ビリルビン増加（非重篤）は消失した（総ビリルビン 16.4 μmol/L）。

Day 49、発疹は Grade 1 に改善した。

Day 51、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Grade 2（ALT 134.2 U/L）に改善した。

Day 53、発疹（非重篤）は消失した。

Day 55、肝機能検査値は、アルブミン 39.6 g/L（低値）、GGT 391.6 U/L（高値）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Grade 1（ALT 71.3 U/L）に改善した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 34.1 U/L）、血中アルカリホスファターゼ増加（ALP 127.1 U/L）（いずれも非重篤）は消失した。重篤な薬剤性肝障害は Grade 1 に改善し、最終的に消失し、退院した。同日（本剤休薬後 12 日）、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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び薬物性肝障害のため、400 mg に減量して本剤の投与を再開した。

治験責任医師は、被験者に肝機能に影響を及ぼす可能性のある他の因子がなかったことから、薬剤性肝障害は本剤と関連あり（definitely related）と判定した。

治験依頼者は、薬剤性肝障害は本剤と関連あり（definitely related）と判定した。ALT 及び AST の増加は、非臨床試験や過去の臨床試験で認められている。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肺炎／肺炎
CTCAE Grade	3
本剤の処置	休薬
転帰	回復

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -31 に脳及び右肺下葉に転移性病変を有するステージ不明の肺腺癌と診断された。Day -11 のスクリーニング検査にてステージ IVb の肺腺癌と診断された。

前治療歴はなかった。

合併症は、高血糖、高血圧、深部静脈血栓症であり、既往歴は末梢腫脹、腹部膨満及び便秘であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、低分子量ヘパリン、グルタチオン、グルコース／塩化ナトリウム、インスリン、モキシフロキサシン塩酸塩、ベンジルペニシリンナトリウム、塩

化カリウム、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、アミノピリン／バルビタール／フェナゾン、アモキシシリンナトリウム／クラブラン酸カリウム、アスコルビン酸、ピリドキシン塩酸塩、*Aloe* spp.葉/Amber（化石化した木の樹脂）/*Isatis tinctoria* 葉、ジプロフィリン、ゾレドロン酸、フェノバルビタールナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム、テルブタリン、ブデソニドであった。

その他の有害事象は、嘔吐、悪心、白血球数減少、脊椎圧迫骨折、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、貧血、低アルブミン血症であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 28、L3 椎体の病的骨折、肺癌の骨転移・縦隔リンパ節転移と診断された。高血圧と糖尿病の病歴を有していた。重篤な脊髄圧迫骨折（本剤と関連なし）により、入院となった。

Day 31、胸部 CT 検査で両肺の胸膜下小葉間中隔の肥厚、多発性の網状及び線状陰影、肺野のすりガラス陰影、胸水が認められた。胸部苦痛及び喘息症状を伴う Grade 3 の肺炎（重篤）と診断された。換気改善のため酸素療法を行った。肺炎により、本剤を休薬し、その後再開されなかった。Day 30 が本剤最終投与日となった。

Day 32、咳嗽と喀痰を伴う呼吸困難のため、入院期間を 4 日以上延長した。圧迫感、咳嗽、喀痰、悪心、腹痛、腰痛及び全身脱力の症状が認められた。間質性肺炎及び慢性閉塞性肺疾患と診断された。抗感染症薬としてセフォペラゾンナトリウム／スルバクタムナトリウム及び塩酸レボフロキサシン、咳嗽と喘息の緩和目的として、アセチルシステイン、硫酸テルブタリン及び塩酸アンブロキソールを投与した。

Day 34、換気改善のため酸素療法を行った。

Day 36、クリゾチニブによるフォローアップ治療を開始した。

Day 44、胸部 CT 検査で、軽度の局所炎症と心室の密度の低下が認められ、貧血が示唆された。

Day 53、重篤な肺炎は消失し、状態が改善したため退院した。同日（本剤最終投与後 23 日）、治療のための病院へ戻ることを拒否したため、本剤の投与は中止となった。

治験責任医師は、肺炎は本剤と関連あり（definitely related）と判定した。

治験依頼者は、肺炎と本剤投与の間に時間的関連があるため、肺炎は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	嘔吐／嘔吐	悪心／悪心	浮動性めまい／浮動性めまい	頭痛／頭痛
CTCAE Grade	3	3	3	3
本剤の処置	処置なし	処置なし	休薬	休薬
転帰	回復	回復	回復	回復

被験者は 3[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -15 に脳転移を有するステージ IVb の左肺癌と診断された。Day -4 にスクリーニング検査を受けた。

前治療歴はなかった。

合併症は、高脂血症であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、葉酸、デキサメタゾン、フルクトース／グリセロール、マンニトール、アトルバスタチン、グリチルリチン酸二アンモニウムであった。

その他の有害事象は、下痢、食欲減退、顔面浮腫、倦怠感、感覚鈍麻、末梢腫脹、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、脳ヘルニア、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、体重減少、COVID-19 肺炎、発熱であった。

本剤投与開始の約 1 か月前、頭痛、脳浮腫、悪心、嘔吐の症状が認められたが、Day -9 に軽快した。原発性肺癌の脳転移に関連する事象と考えられた。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 13～Day 30、Grade 1 の悪心（非重篤）が発現したが、無治療にて消失した。

Day 43、Grade 1 の嘔吐及び Grade 1 の悪心が発現したが、治療は行わなかった。本剤の処置はなかった。

Day 55、頭痛が認められたが、これは画像所見を伴わない肺癌の脳転移の増大によるものと考えられた。

Day 69、脳への放射線療法を実施した。

Day 70、嘔吐（黄色粘液を伴う）及び悪心の Grade 3 への悪化を伴う Grade 3 の頭痛及び Grade 3 の浮動性めまい（いずれも重篤）が発現し、入院した。Day 69 の放射線療法は、これらの事象と関連なしと判定された。身体検査及び臨床検査は正常であった。治験責任医師判定による抗腫瘍効果の総合評価で疾患進行と判定された。頭部及び胸部 CT 検査で、Day 42 の前回検査時と比較して左上葉癌は小さくなっていたが、左肺の縦隔リンパ節及び肺門リンパ節に転移が認められた。左肺に小結節及び線維性病変が認められ、少量の両側胸水が認められた。また、小脳扁桃ヘルニア及び脳転移が認められた。同日、Grade 3 の脳ヘルニア（非重篤）と診断された。全身麻酔下にて右小脳半球の腫瘍切除が行われた。術後感染予防としてセファゾリンナトリウム及びプレドニゾロン、術前投与として硫酸アトロピン及びフェノバルビタールナトリウム、栄養補給のため塩化カリウム、塩化ナトリウム及びアラニン／アルギニン塩酸塩／アスパラギン酸／システイン塩酸塩／グルタミン酸／グリシン／ヒスチジン塩酸塩／イソロイシン／ロイシン／リジン、脳浮腫の軽減のためプレドニゾロン、脳転移の対症療法としてマンニトールを投与した。脳ヘルニアに対する治療はなく、同日に消失した。嘔吐、悪心、頭痛、浮動性めまいにより、本剤を休薬した。

Day 71、嘔吐及び悪心は Grade 1 に改善した。追加治療として胃粘膜保護のためのオメプラゾールナトリウム、栄養補給のためのグルコース／塩化ナトリウム、フルクトース、アスコルビン酸及び塩酸ピリドキシン、去痰目的の臭化イプラトロピウム及びアセチルシステインを投与した。

Day 78、退院した。

Day 80、頭痛は Grade 1 に改善し、重篤な浮動性めまいは消失した。同日（本剤休薬後 9 日）、本剤 600 mg の投与を再開した。Grade 1 の食欲減退（非重篤）も認められたが、治療は行わなかった。

Day 90～Day 133、脳への放射線療法を実施した。

Day 126、重篤な頭痛は消失した。

Day 305、持続性の悪心及び嘔吐の訴えがあった。

Day 316、IRC 判定による抗腫瘍効果の総合評価で疾患進行と判定された。

Day 319、中止時検査を実施した。

Day 326、疾患進行のため本剤の投与を中止し、同日が最終投与日となった。

投与中止と同月時点で、悪心及び嘔吐（いずれも重篤）は消失した。

治験責任医師は、嘔吐、悪心、頭痛及び浮動性めまいは、本剤、原疾患及び脳転移とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、嘔吐、悪心、頭痛及び浮動性めまいはいずれも脳転移に関連する事象であり、本剤とおそらく関連なし（unlikely related）と判定した。頭痛及びめまいは脳腫瘍の局所切除後に消失し、悪心及び嘔吐は徐々に消失した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肝機能異常／肝機能異常
CTCAE Grade	3
本剤の処置	処置なし
転帰	回復

被験者は3[redacted]歳のアジア人女性で、Day -464 にリンパ節、胸膜及び肺に転移性病変を有するステージ IVb の肺腺癌と診断された。Day -2 にスクリーニング検査を受けた。

前治療歴は、クリゾチニブであった。

合併症は、B 型肝炎、子宮平滑筋腫、卵巣嚢胞、洞性徐脈、咳嗽であり、既往歴は、慢性胃炎、咽喉頭炎、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であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、モンモリロナイト、アルミン酸ビスマス／*Foeniculum vulgare* 果実／*Frangula alnus* 樹皮／*Glycyrrhiza* spp.根／重炭酸マグネシウム／重炭酸ナトリウムであった。

その他の有害事象は、腹痛、下痢、嘔吐、洞性徐脈、血尿、上気道感染、食欲減退、好中球数減少、白血球数減少、上咽頭炎であった。

Day -37、スクリーニング検査の結果は、ALT 40 U/L（高値）、AST 32.8 U/L、HBs 抗体 626.38 mIU/mL、HBc 抗体 0.93 IU/mL、HBV 核酸定量 1.00 E + 1 IU/mL 未満であった。黄疸、肝臓の痛み、肝転移はなかった。また、飲酒歴、ウイルス性肝疾患、肝硬変の既往はなく、その他の肝疾患はなかった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 9、Grade 1 の肝機能異常と診断された。臨床検査値は、ALT 76.3 U/L、AST 64.9 U/L、GGT 34.1 U/L（いずれも高値）であった。肝機能異常に対して、本剤の処置はなかった。

Day 14、肝機能異常が Grade 2 に悪化した。臨床検査値は、ALT 126.1 U/L、AST 104.2 U/L（いずれも高値）であった。肝機能異常に対してビフェンデート及びグルタチオンを投与した。

Day 20、肝機能異常が Grade 3 の SAE となり、入院した。臨床検査値は、ALT 72.7 U/L、AST 157 U/L、GGT 61.7 U/L（いずれも高値）であった。肝臓加水分解物を投与した。

Day 25、臨床検査値は、ALT 73.6 U/L、AST 143.1 U/L（いずれも高値）であった。同日、肝機能異常は Grade 2 に改善し、退院した。

Day 33、肝機能異常は Grade 1 に改善した。臨床検査値は、ALT 44 U/L、AST 45 U/L（いずれも高値）であった。

Day 84、臨床検査値は ALT 33.5 U/L 及び AST36.7 U/L（いずれも正常範囲内）であった。同日、重篤な肝機能異常は消失した。

治験責任医師は、肝機能異常は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、肝機能異常は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。ALT 及び AST の増加は非臨床試験で認められており、被験者は本剤投与継続後に ALT 及び AST がさらに悪化した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	浮動性めまい／浮動性めまい	無力症／全身衰弱	錯感覚／両下肢のしびれと痛み
CTCAE Grade	2	3	2
本剤の処置	処置なし	休薬	処置なし
転帰	軽快	軽快	回復

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -826 に、胸膜、骨、両肺、胸腔及び胸水の転移性病変を伴うステージ不明の肺腺癌と診断された。Day -20 のスクリーニング検査時に、ステージ IVb の肺腺癌と診断された。

前治療歴は、クリゾチニブであった。

合併症は、動脈硬化症、白内障、慢性胃炎、椎骨動脈狭窄、腹部膨満、腹痛、咳嗽、食欲減退、胸部不快感、低アルブミン血症、疲労、胸痛、不眠症、貧血であり、既往歴は、高血圧、便秘、貧血、白血球数減少、好中球数減少であった。

有害事象発現時までに使用していた併用薬は、アデニン、エスタゾラム、*Cinnamomum cassia* 樹皮/硫酸第一鉄/*Juglans regia* 種子/*Panax quinquefolius* 根/sea horse/*Ziziphus jujuba* 果実、メトクロプラミド、グリチルリチン酸二アンモニウム、ビシクロールであった。

その他の有害事象は、下痢、嘔吐、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高脂血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、呼吸困難、末梢性浮腫、貧血、高血圧、低ナトリウム血症、悪心、頭痛、耳鳴、便秘、不眠症、感覚鈍麻、四肢痛、上腹部痛、腹部膨満、咳嗽、霧視、高カルシウム血症、低血圧、末梢神経損傷、関節滲出液、足病学的検査異常、COVID-19、リンパ球数減少、静脈瘤、しゃっくり、胸痛、頭痛、血中クレアチニン増加であった。

スクリーニング期間中（日付不明）、Grade 1 の浮動性めまいが認められたが、治療は行わなかった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。ベースライン時に脳転移は認められなかった。

Day 32、重篤な Grade 3 の無力症（全身）が発現し、浮動性めまいは Grade 2 の SAE に悪化し、

入院した。また、Grade 2 の嘔吐、Grade 1 の頭痛、Grade 1 の耳鳴、Grade 1 の悪心、Grade 1 の低ナトリウム血症（いずれも非重篤）も発現した。頭痛及び耳鳴は、脳血管狭窄及び頭蓋内血流不足に関連すると考えられた。臨床検査値は、GGT 66 U/L（高値）、グルタチオンレダクターゼ 114.78 U/L、ナトリウム 131.3 mmol/L（低値）であった。脳 CT 検査では新たな病変は認められなかった。無力症に対してグルコース及び総合ビタミンを投与したが、他の事象に対する治療は行わなかった。同日、浮動性めまい、嘔吐及び無力症のため、本剤を休薬した。

Day 36、嘔吐（非重篤）は無治療で消失し、無力症は Grade 2 に改善した。同日、退院した。

Day 38、めまいと脱力の訴えがあった。低ナトリウム血症（非重篤）は 140 mmol/L となり消失した。

Day 40、頭頸部 MRI 及び MRA 検査では、明らかな脳転移は認めず、前頭頭頂葉の散在性の小さな虚血性病変、頸部変性、頸髄の中心管の軽度拡張、頸部及び頭蓋内脳動脈硬化、並びに左胎児後大脳動脈、右胎児部分後大脳動脈及び右椎骨動脈の狭窄が認められた。

Day 41、頭蓋内血液供給の改善を目的としてフルナリジン二塩酸塩、浮動性めまいに対してジフェンヒドラミン塩酸塩を投与した。

Day 42、浮動性めまい、無力症はいずれも Grade 1 に改善した。浮動性めまいの追加治療として、ベタヒスチンメシル酸塩を投与した。

Day 43、耳鼻咽喉科受診時、耳石症は認められなかった。同日（本剤休薬後 11 日）、本剤 600 mg の投与を再開した。

Day 44、悪心（非重篤）は消失した。

Day 49、神経科受診時、頭蓋内病変又は血管病変は認められなかった。

Day 53、浮動性めまいは再び Grade 2 に悪化し、入院した。めまいに対してガストロジン、脳機能改善のためイデベノン、神経障害に対してメコバラミン及び塩酸チアミンを投与した。

Day 54、カラードップラー超音波検査で、上行大動脈硬化、少量の心嚢液貯留、全弁の軽度逆流、正常な収縮期機能、拡張機能の低下が認められた。心電図は正常であった。

Day 60、気分良好にて退院した。

Day 61、浮動性めまいと無力症の原因を特定し、対症療法を継続することを目的として、他院に転院した。

Day 68、重大な副作用はなく症状は改善し、安定した状態で、退院した。

退院から 2 か月後（日付不明）、Grade 1 の四肢痛（足底の痛み）及び Grade 1 の感覚鈍麻（足底の痺れ）（いずれも非重篤）が発現した。

Day 125、浮動性めまいは Grade 1 に改善した。頸部、胸部、腹部、骨盤の CT 検査で、PR と判定された。ECOG PS は 1 であった。

Day 126、Numeric Rating Scale スコアは 0～1 であった。

Day 167、浮動性めまいと無力症は依然として持続していたが、状態は安定していた。

Day 170、筋電図で神経学的異常が認められなかった。

頭痛（非重篤）は消失した（日付不明）。

Day 453、感覚鈍麻及び四肢痛は Grade 2 に悪化した。

翌月（日付不明）、両足の足底に灼熱感を伴うしびれが発現し、その後下肢まで広がり、腫脹を伴った。対症療法により症状は軽快した。感覚鈍麻及び四肢痛に対して、酒石酸ジヒドロコデイン／パラセタモール、シチコリンナトリウム、プレガバリン、ガングリオシド G_{M1} ナトリウム、

漢方薬（詳細不明）及びフルペンチキソール／メリトラセンを投与した。

Day 464～Day 638、感覚鈍麻及び四肢痛は Grade 1～2 の間で変動した。

Day 546、Grade 2 の末梢神経損傷（非重篤）が発現し、シチコリンナトリウムを投与した。

Day 630、関節滲出液（非重篤）のため本剤を休薬し、Day 645（本剤休薬後 15 日）、400 mg に減量し、投与を再開した。

Day 825、感覚鈍麻及び四肢痛は Grade 3 に悪化した。追加治療としてジクロフェナクジエチルアミンを投与した。感覚鈍麻及び四肢痛により、本剤を休薬した。

Day 845、感覚鈍麻及び四肢痛は Grade 1 に改善した。同日（本剤休薬後 16 日）、400 mg で本剤の投与を再開した。

Day 986、Grade 1 の頭痛（非重篤）が発現したが、治療は行わなかった。

Day 988、浮動性めまいは Grade 2 に悪化し、Grade 2 の錯感覚（両下肢のしびれと痛み）も発現した。錯感覚に対して、本剤の処置はなかった。

Day 999、頭蓋内圧を下げるためのマンニトール、頭痛に対してデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、末梢神経損傷及び錯感覚に対してプレガバリンを投与した。

Day 1006、足底をピンや針で刺されるような感覚が悪化して両側下肢に広がり、重篤な Grade 2 の錯感覚により入院した。頭部及び脊椎の MRI 検査では、右肺癌、新たな多発性脳内転移、新たな頸部 L3/4、L3/5 椎骨転移（L4/5 椎骨転移が脊柱管と髄膜に浸潤）、新たな頸部 6/7 椎間板左脊柱転移の疑い、新たな後腹膜大血管左局所境界性腫大リンパ節が認められた。同日、IRC 及び治験責任医師判定による抗腫瘍効果の総合評価で、脳及び頸部腰髄膜に新たな病変を伴う疾患進行と判定された。疾患進行のため、本剤を休薬した。

Day 1008（本剤最終投与の 1 日後）、疾患進行のため本剤の投与を中止した。Day1007 が本剤最終投与日となった。頭痛及び浮動性めまいに対してフルクトース／グリセロール／塩化ナトリウムを投与した。

Day 1010、錯感覚は Grade 1 に改善した。

Day 1013、重篤な錯感覚は消失した。同日、ベバシズマブ及びペメトレキセドによるフォローアップ治療を開始した。

Day 1015、下肢の疼痛及びしびれが消失し、退院した。

浮動性めまいは Grade 1 に改善し、頭痛（非重篤）は消失した（日付不明）。

報告時点で、感覚鈍麻、四肢痛、末梢神経損傷及び耳鳴（いずれも非重篤）の転帰は未回復であり、浮動性めまい及び無力症（いずれも重篤）は軽快と判断された。

治験責任医師は、浮動性めまい、無力症及び錯感覚はいずれも本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。浮動性めまいは、血管狭窄及び頭蓋内不全と関連していたが、高血圧との関連性も否定できなかった。一方、他院の診断から、メニエール病との関連性も否定できなかった（詳細は不明）。本剤投与開始前には、同程度の浮動性めまいはなかったことから、浮動性めまいと本剤との関連性を否定できなかった。無力症は、めまい、摂取不足、腫瘍などの様々な交絡因子と関連していた。

治験依頼者は、浮動性めまいは、本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。浮動性めまいは、メニエール病が原因である可能性がある。無力症は、本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。無力症は、腫瘍、浮動性めまい、摂取不足及び本剤投与と関連し

ていると考えられた。錯感覚は、本剤とおそらく関連なし（unlikely related）と判定した。被験者の病歴及び検査結果から、錯感覚の症状は末梢神経の圧迫を伴う脳と脊椎への腫瘍の多発性転移の臨床症状と一致していた。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肝機能異常／肝機能異常
CTCAE Grade	2
本剤の処置	処置なし
転帰	回復

被験者は 3[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -763 に副腎、胸膜、肺に転移を有するステージ IVa の肺扁平上皮癌と診断された。Day -23 にスクリーニング検査を受けた。

前治療歴は、パクリタキセルリポソーム＋ロバプラチン＋ベバシズマブ、クリゾチニブ、ベバシズマブであった。

合併症は、背部痛であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は顆粒球コロニー刺激因子であった。

その他の有害事象は、下痢、悪心、浮動性めまい、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、嘔吐、白血球数減少、鼻出血、上腹部痛、体重減少、四肢痛、咳嗽、湿性咳嗽、筋骨格系胸痛、上気道感染及び貧血であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 8、ALT 103 U/L、AST 76 U/L であり、Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも非重篤）と診断された。グリチルリチン酸二アンモニウム及びポリエンホスファチジルコリンを投与した。

Day 43、サイクル 3 の Day 1 の来院のため、入院した。

Day 44、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも非重篤）は、重篤な Grade 2 の肝機能異常となり、入院期間が延長となった。ALT 192 U/L、AST 116 U/L、直接ビリルビン 7.1 μmol/L、GGT 51 U/L（いずれも高値）であり、総ビリルビン、ALP は正常範囲内であった。グルタチオン及びビシクロールが投与され、グリチルリチン酸二アンモニウム及びポリエンホスファチジルコリンの投与も継続した。肝機能異常に対して、本剤の処置はなかった。

Day 50、ALT 120 U/L、AST 78 U/L に改善したため、退院した。

Day 65、肝機能異常は Grade 1 に改善した。ALT 93 U/L、AST 75 U/L であった。

Day 269、Grade 1 の咳嗽及び Grade 1 の湿性咳嗽（いずれも非重篤）が発現し、カルボシステイン、クリンダマイシン塩酸塩、*Aster tataricus* 根茎を含む根/*Citrus x aurantium* 未熟な果実/*Ephedra* spp.幹/*Fagopyrum cymosum* 根茎/*Glycyrrhiza* spp. 根茎を含む根/*Houttuynia cordata* 全体/*Ilex chinensis* 及びロラタジンを投与した。

Day 293、治験責任医師判定による抗腫瘍効果の総合評価で疾患進行と判定された。本剤の投与を継続することで利益があると考えられ、試験を継続することとした。

Day 358、CT 検査で、左胸部に新たな病変が認められた。追加所見として、隣接する左胸膜へ

の局所浸潤がより進行した、多発性末梢性炎症を伴う左下肺癌と、主に炎症性肉芽腫性結節を示唆する両肺における多発性散在性軟部組織密度結節が認められた。定期的な経過観察が推奨された。同日、IRC 判定による抗腫瘍効果の総合評価で疾患進行と判定された。被験者にとって引き続き臨床的に有益であると判断し、本剤の投与を継続することとなった。

Day 370、被験者から効果不良の訴えがあり、疾患進行のため本剤の投与を中止した。Day 369 が本剤最終投与日となった。

Day 426、重篤な肝機能異常は消失した。

治験責任医師は、肝機能異常は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、肝機能異常は本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。ALT 及び AST の増加は非臨床試験及びこれまでの臨床試験で認められている。本事象は、本剤を 2 サイクル投与後の発現であり、合併症や他の併用薬との関連は説明できない。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肝機能異常／肝機能異常
CTCAE Grade	3
本剤の処置	休薬／減量／中止
転帰	回復

被験者は 3[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -39 に両肺に転移性病変を有するステージ IVa の右肺腺癌と診断された。Day -2 にスクリーニング検査を受けた。

前治療歴はなかった。

合併症はなく、既往歴は、高尿酸血症、低蛋白血症、肝機能異常であった。肝機能異常に対して、グリチルリチン酸二アンモニウム、グルタチオン、ポリエンホスファチジルコリンを投与した。飲酒歴はなかった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、セチリジン塩酸塩であった。

その他の有害事象は、浮動性めまい、悪心、嘔吐、筋肉痛、過敏症、食欲減退、高尿酸血症であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。同日、Grade 1 の悪心、Grade 1 の浮動性めまい及び Grade 1 の嘔吐（いずれも非重篤）が発現した。嘔吐に対してメトクロプラミド二塩酸塩及びピリドキシン塩酸塩を投与した。悪心及び浮動性めまいに対する治療はなかった。

Day 14、Grade 1 の肝機能異常と診断された。肝機能検査値は ALT 47 U/L、AST 44 U/L でいずれも高値であり、ALP、直接ビリルビン、総ビリルビン及び GGT はいずれも正常範囲内であった。肝機能異常に対してグリチルリチン酸二アンモニウム及びポリエンホスファチジルコリンを投与した。

Day 21、肝機能異常が Grade 2 に悪化した。肝機能検査値は、ALT 126 U/L、AST 89 U/L、直接ビリルビン 6.9 μmol/L でいずれも高値であり、ALP、総ビリルビン、GGT はいずれも正常範囲内であった。

Day 23、Grade 1 の食欲減退（非重篤）が発現したが、治療は行わなかった。

Day 26、悪心及び嘔吐は Grade 2 に悪化した。これらは、グリチルリチン酸二アンモニウム及びポリエンホスファチジルコリンによるものと考えられ、同日投与を中止した。

Day 27、肝機能検査値は、ALT 163 U/L、AST 100 U/L、総ビリルビン 23.4 µmol/L（いずれも高値）であった。

Day 30、肝機能異常は Grade 3 の SAE に悪化し、入院となった。同日、Grade 1 の高尿酸血症（非重篤）が発現した。尿酸 462 µmol/L、ALT 206 U/L、AST 142 U/L、直接ビリルビン 7.6 µmol/L（いずれも高値）であった。肝機能異常に対する追加治療として、アラニルグルタミン及びイソグリチルリチン酸マグネシウムを投与した。高尿酸血症に対する治療はなかった。食欲減退（非重篤）は消失した。

Day 31、肝機能異常により、本剤を休薬した。

Day 33、肝機能異常は Grade 2 に改善した。肝機能検査値は、ALT 141 U/L、AST 72 U/L でいずれも高値であり、直接ビリルビン値は正常範囲内であった。同日、悪心、嘔吐、浮動性めまい及び高尿酸血症（いずれも非重篤）は消失した。

Day 35、肝機能異常は Grade 1 に改善した。肝機能検査値は、ALT 109 及び 110 U/L、AST 58 及び 59 U/L といずれも高値であった。

Day 36、在宅でのポリエンホスファチジルコリンの投薬となり、退院した。

Day 43（本剤休薬後 12 日）、肝機能異常により、400 mg に減量して、本剤の投与を再開した。肝機能検査値は、ALP 102 U/L、ALT 86 U/L、AST 57 U/L（いずれも高値）であった。同日、Grade 1 の浮動性めまい及び Grade 1 の嘔吐（いずれも非重篤）が発現した。これらの事象に対する治療はなかった。

Day 44、浮動性めまい（非重篤）は消失した。

Day 48、嘔吐（非重篤）は消失した。同日、肝機能異常は再び Grade 2 に悪化した。肝機能検査値は、ALT 180 U/L、AST 106 U/L といずれも増加した。Day 49 に再度本剤を休薬した。

Day 57、肝機能異常は Grade 1 に改善した。肝機能検査値は、ALT 74 U/L、AST 44 U/L、GGT 51 U/L といずれも高値であった。

Day 76（本剤休薬後 27 日）、400 mg で本剤の投与を再開した。

Day 83、肝機能異常は Grade 2 に悪化した。肝機能検査値は、ALT 122 U/L、AST 66 U/L、直接ビリルビン 11.2 µmol/L、総ビリルビン 32.5 µmol/L（いずれも高値）となり、再び本剤を休薬した。

Day 95、肝機能異常は Grade 1 に改善した。肝機能検査値は、ALT 43 U/L（高値）であった。肝機能異常に対する追加治療として、ビフェンダート及びウルソデオキシコール酸を投与した。

Day 98（本剤休薬後 13 日）、肝機能異常により、200 mg に減量して本剤の投与を再開した。

Day 127、肝機能異常は再び Grade 2 に悪化した。肝機能検査値は、ALT 135 U/L、AST 152 U/L、直接ビリルビン 10.9 µmol/L、総ビリルビン 30.5 µmol/L（いずれも高値）であった。Day 128 に本剤を再度休薬した。

Day 139、肝機能異常は Grade 1 に改善した。肝機能検査値は、ALT 70 U/L、AST 52 U/L、総ビリルビン値 24.9 µmol/L（いずれも高値）であった。

Day 147（休薬から 19 日後）、本剤 200 mg で投与を再開した。

Day 160、肝機能異常が Grade 3 に悪化した。肝機能検査値は、ALT 372 U/L、AST 303 U/L、直接ビリルビン 38.8 µmol/L、総ビリルビン 48.1 µmol/L といずれも高値であり、ALP、GGT は正常範囲内であった。

Day 162、肝機能異常が発現したため、本剤の投与を中止した。Day 161 が本剤最終投与日となった。

Day 168、胸部、腹部、骨盤の CT 検査の結果、右下葉に悪性腫瘍が認められた。上腹部、中腹部、下腹部、骨盤腔には明らかなリンパ節腫大は認められなかった。

Day 316、重篤な肝機能異常は消失した。肝機能検査値は正常範囲内に戻った。

治験責任医師は、肝機能異常は本剤と関連あり（definitely related）と判定した。被験者に黄疸の合併はなかった。

治験依頼者は、肝機能異常は本剤と関連あり（definitely related）と判定した。肝酵素上昇は非臨床試験で認められている。他の要因はなく、本剤投与後に肝酵素が上昇した。その後、本剤投与中止後に回復し、投与再開後に肝機能検査で異常を認めた。スクリーニング期間中、肝カラー超音波検査を実施しなかったため、Day 409 の CT 検査で認められた肝左内側葉の低密度病変が転移であるかどうかは確認できなかった。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	肝機能異常／肝機能異常
CTCAE Grade	3
本剤の処置	休薬／減量
転帰	回復

被験者は6[redacted] 歳のアジア人男性で、Day -312 に、脳転移を有するステージ IVb の肺腺癌と診断された。Day -11 にスクリーニング検査を受けた。同日の臨床検査値（ALP、ALT、AST、GGT、総ビリルビン、直接ビリルビン）は、いずれも正常範囲内であった。

前治療歴は、クリゾチニブであった。

合併症は、2 型糖尿病であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬はなかった。

その他の有害事象は、薬疹、白内障、肝機能異常、白血球数減少、蛋白尿、高血圧、体重増加、色素沈着障害であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 15、Grade 1 の肝機能異常が発現した。被験者には飲酒歴はなく、血液凝固機能も正常であった。臨床検査値は、ALT 77.1 U/L、AST 48.9 U/L（いずれも高値）であり、ALP、GGT、総ビリルビン、直接ビリルビンは正常範囲内であった。

Day 43、肝機能異常は Grade 3 に悪化した。臨床検査値は、ALP 176 U/L、ALT 806.5 U/L、AST 412.2 U/L、GGT 82.8 U/L、総ビリルビン 20.1 μmol/L、直接ビリルビン 9.0 μmol/L（いずれも高値）であった。グリチルリチン酸二アンモニウムを投与した。

Day 44、重篤な Grade 3 の肝機能異常により、入院した。臨床検査値は、ALP 150 U/L、ALT 731 U/L、AST 276 U/L、GGT 82 U/L（いずれも高値）であり、総ビリルビン値は正常範囲内であった。追加治療として、イソグリチルリチン酸マグネシウム及びグルタチオンを投与した。肝機能異常により、本剤を休薬した。

Day 45、腹部超音波検査で脾腫、胆嚢炎、胆嚢腹壁結晶、胆嚢腹壁結石が認められた。

Day 49、肝機能異常は Grade 2 に改善した。臨床検査値は、ALT 218.6 U/L、AST 40.7 U/L、直接ビリルビン 7.0 µmol/L、GGT 64 U/L（いずれも高値）であり、ALP、総ビリルビンは正常範囲内であった。腹部 CT 検査では、肝臓と右腎臓に小さな嚢胞、胆石、胆嚢炎、右胸膜肥厚が認められた。追加治療として、シリビニンメグルミンを投与した。

Day 53、肝機能異常は Grade 1 に改善した。臨床検査値は、ALT 94 U/L（高値）であり、ALP、AST、GGT、総ビリルビン値はいずれも正常範囲内であった。

Day 55、退院した。

Day 58（本剤休薬後 14 日）、肝機能異常により 400 mg に減量して本剤の投与を再開した。

Day 61、重篤な肝機能異常は消失した。臨床検査値は、直接ビリルビン 7.3 µmol/L（高値）であり、ALP、ALT、AST、GGT、総ビリルビン値は正常範囲内であった。

治験責任医師は、肝機能異常は本剤と関連あり（definitely related）と判定した。

治験依頼者は、肝機能異常は本剤と関連あり（definitely related）と判定した。非臨床毒性試験で肝酵素の上昇が認められており、本剤投与後に肝機能異常が発現した。

被験者番号：[redacted]

重篤な TRAE（MedDRA PT／医師記載用語）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加／AST 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加／ALT 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加／AST 増加
CTCAE Grade	3	2	3
本剤の処置	処置なし	処置なし	休薬／減量
転帰	回復	回復	回復

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性で、Day -44 に、リンパ節、胸膜、及び肺に転移性病変を有するステージ IVa の肺腺癌と診断された。Day -15 のスクリーニング検査時に、ステージ IVb の肺腺癌と診断された。

前治療歴はなかった。

合併症は、高血圧、咳嗽、脳虚血、低酸素症、動脈硬化症、甲状腺腫瘤、高血糖、腎嚢胞、肺陰影、椎間板突出、嚢胞性肺疾患、脊椎圧迫骨折、脊椎 X 線異常、骨粗鬆症、白内障であった。

有害事象発現までに使用していた併用薬は、ニフェジピン徐放錠であった。

その他の有害事象は、嘔吐、下痢、悪心、高トリグリセリド血症、血小板数増加、血中尿酸増加、高コレステロール血症、体重増加、子宮付属器石灰化、子宮付属器嚢胞、子宮平滑筋腫、低アルブミン血症、上室性期外収縮、そう痒症、洞性徐脈、食欲減退、尿路感染、子宮頚部嚢胞、抱合ビリルビン増加、胆汁酸増加、上気道感染、疲労、肺腫瘤、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球減少症、高尿酸血症、低カリウム血症、血中ビリルビン増加、蛋白尿、便秘、心嚢液貯留、胸水であった。

Day -15、スクリーニング検査時の臨床検査値は、ALT 5.9 U/L（低値）、AST 13.60 U/L、ALP 133.1 U/L、総ビリルビン 8.99 µmol/L、直接ビリルビン 2.77 µmol/L、間接ビリルビン 6.22 µmol/L

（基準範囲：0.00～19.00 μmol/L）（いずれも正常範囲内）であった。

Day 1、本剤 600 mg QD の投与を開始した。

Day 8、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Grade 1 の血中尿酸増加、Grade 1 の高トリグリセリド血症、Grade 1 の血小板数増加（いずれも非重篤）と診断された。臨床検査値は、AST 44 U/L、ALP 147 U/L、血小板数 423 × 10^9/L、尿酸 472 μmol/L、トリグリセリド 2.1 mmol/L（いずれも高値）、ALT 20 U/L（正常範囲内）であった。総ビリルビン及び直接ビリルビンは、Day 50 に直接ビリルビンが 7.2 μmol/L に増加したことを除き、事象発現期間をとおしていずれも正常範囲内であった。当該事象に対する治療はなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に対して本剤の処置は行わなかった。

Day 29、Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と診断され、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Grade 2 に悪化した。臨床検査値は、ALT 93 U/L、AST 163 U/L、ALP 143 U/L（いずれも高値）であり、総ビリルビン及び直接ビリルビンは正常範囲内であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に対して DL-メチオニン／グリシン／グリチルリチン酸、アンモニウム塩、経口グルタチオンを投与した。同日、トリグリセリド 1.57 mmol/L であり、高トリグリセリド血症（非重篤）は消失した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に対して本剤の処置はなかった。

Day 41、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はそれぞれ Grade 2 及び Grade 3 に悪化した。臨床検査値は、ALT 122.5 U/L、AST 188 U/L、ALP 166.1 U/L（いずれも高値）であった。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により本剤を休薬した。

Day 43、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも重篤）により入院した。全身状態は良好、バイタルサインは安定しており、身体所見の異常は認められず、入院時の ALT 及び AST の報告はなかった。同日、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、それぞれ Grade 1 及び Grade 2 に改善した（ALT 82 U/L、AST 127 U/L）。イソグリチルリチン酸マグネシウム及びグルタチオンを投与した。

Day 46、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Grade 1 に改善し、退院した。臨床検査値は、ALT 43 U/L、AST 57 U/L（いずれも高値）であった。

Day 50、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（いずれも重篤）及び血中尿酸増加（非重篤）は消失した（ALT 値、AST 値、及び尿酸値は正常範囲内）。同日（本剤休薬後 9 日）、本剤の投与を再開した。

Day 64、Grade 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（前回とは別事象）と診断され、AST 値は 52.8 U/L であった。グルタチオン及び DL-メチオニン／グリシン／グリチルリチン酸、アンモニウム塩を投与した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に対して本剤の処置はなかった。

Day 106～Day 126 に Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Day 167～Day 210 に Grade 1 の抱合ビリルビン増加（いずれも非重篤）が発現した。

Day 246、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が Grade 2 に悪化した。同日、Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（非重篤）が発現した。DL-メチオニン／グリシン／グリチルリチン酸、アンモニウム塩及びポリエンホスファチジルコリンを投与し、さらにグルタチ

オンを併用した。臨床検査値は、AST 133 U/L、ALT 44 U/L（いずれも高値）であった。

Day 253～Day 267、Day 293～Day 357、Grade 1 の抱合ビリルビン増加が 2 件（いずれも非重篤）発現した。

Day 305、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が Grade 3 の SAE に悪化し、入院した。臨床検査値は、AST 180 U/L、ALT 57 U/L、ALP 201 U/L、GGT 60 U/L、直接ビリルビン 11.1 µmol/L（いずれも高値）、総ビリルビン 20.2 µmol/L、HBVs 抗原 0.01 IU/mL、HCV 抗体 0.005 S/CO（いずれも正常範囲内）であった。追加治療として、システイン塩酸塩／グリシン／グリチルリチン酸、及びポリエンホスファチジルコリンを投与した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により本剤を休薬した。

Day 307、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が Grade 2（AST 146 U/L）に改善し、Day 315 には Grade 1（AST 99 U/L）に改善した。

Day 316、抗体定量検査結果は、核内均一型 1:320、核内顆粒型 1:160 の上昇が認められたが、HBV 及び抗ミトコンドリア M2、抗セントロメア蛋白 B、抗二本鎖 DNA、抗ヒストン、抗 Jo-1、抗 nRNP/SM、抗ヌクレオソーム、抗リボソーム P 蛋白、抗 PCNA、抗 PM-Scl、抗 Ro52、抗 Scl-70、抗 SM、抗 SSA、抗 SSBB のいずれの抗体も基準値範囲内であった。同日（本剤休薬後 11 日）、退院となり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により、400 mg に減量して本剤の投与を再開した。

Day 357、IRC 判定による抗腫瘍効果の総合評価で疾患進行と判定された。

Day 410、治験責任医師判定による抗腫瘍効果の総合評価で、多発性縦隔リンパ節に新たな病変を伴う疾患進行と判定された。

Day 412、疾患進行により、本剤の投与を中止し、同日が本剤最終投与日となった。

Day 413 から、クリゾチニブによるフォローアップ治療を開始した。

Day 440、重篤なアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は消失した。

治験責任医師は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 件）とアラニンアミノトランスフェラーゼ増加はいずれも本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。

治験依頼者は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 件）とアラニンアミノトランスフェラーゼ増加はいずれも本剤とおそらく関連あり（possibly related）と判定した。非臨床毒性試験で、肝酵素（ALT 及び AST）の上昇が認められている。本剤投与後に ALT 及び AST の増加し、投与の継続により事象の程度が悪化した。これらの経過については、他に合理的な説明はできない。

2.7.6.10 *NTRK* 融合遺伝子を有する局所進行又は転移性固形腫瘍を対象とした AB-106 の第 II 相試験（AB-106-C205 試験、参考資料）

2.7.6.10.1 試験方法

本試験の概要を以下に示した。

試験名	*NTRK* 融合遺伝子を有する局所進行又は転移性固形腫瘍被験者を対象とした AB-106 の第 II 相、多施設共同、非盲検、バスケット試験
試験の相	第 II 相

試験の目的	主要目的： • *NTRK* 融合遺伝子を有する成人進行固形腫瘍被験者を対象としてAB-106（以下、本剤）の有効性を評価する。 副次目的： • *NTRK* 融合遺伝子を有する固形腫瘍被験者を対象として、その他関連のエンドポイントに基づき、本剤単剤治療の有効性を評価する。 • 本剤治療の安全性及び忍容性を評価する。 • タレトレクチニブの PK を評価する。
試験デザイン	本試験では、*NTRK* 融合遺伝子を有する固形腫瘍中国人被験者を対象とした第 II 相、多施設共同、非盲検、非無作為化、バスケット試験である。本試験はスクリーニング期、治療期、安全性追跡期、長期追跡期で構成した。 21 日を 1 サイクルとして、本剤 600 mg QD を反復投与した。腫瘍評価は、サイクル 9 までは、2 サイクルごと（サイクル 3、5、7、9 の Day 1）に、サイクル 27 までは、3 サイクルごと（サイクル 12、15、18、21、24、27 の Day 1）に実施した。本剤の投与は、PD 判定となり、治験責任医師が本剤の投与継続による有益性がないと判断、新たな抗腫瘍治療の開始、死亡、同意撤回、追跡不能又は治験依頼者による試験終了のいずれか早い時点まで継続した。 安全性は、身体所見、バイタルサイン、ECOG PS、有害事象、臨床検査、眼科検査、12 誘導心電図により評価した。本剤最終投与から 30 日間又は新たな抗腫瘍治療の開始の前日までのいずれか早い期間までを安全性追跡期間とし、被験者の安全性を継続的にモニタリングした。長期追跡期間中は、本剤最終投与後 12 週ごとに試験終了まで安全性と生存期間を継続的に評価した。
被験者数	計画時：40 名 解析時：14 名（データカットオフ［2024 年 6 月 7 日］時点）
主な選択基準	年齢が 18 歳以上、*NTRK1*、*NTRK2*、*NTRK3* 融合遺伝子を有する局所進行又は転移性固形腫瘍と診断、標準治療が無効又は標準治療を辞退し、生存期間が 3 か月を超えると治験責任医師が判断し、少なくとも 1 か所以上の RECIST Version 1.1 に基づく測定可能な病変を有し、ECOG PS スコアが 1 以下である被験者を対象とした。
投与方法	本剤投与前後 2 時間は食事を摂取せず、600 mg（200 mg カプセル × 3）QD で水とともに経口投与した。
評価項目	有効性 主要評価項目： • RECIST Version 1.1 又は RANO 基準に基づく IRC 判定による ORR

	副次評価項目： • RECIST Version 1.1 又は RANO 基準に基づく治験担当医師判定（以下、医師判定）による ORR • RECIST Version 1.1 又は RANO 基準に基づく IRC 及び医師判定による DOR、DCR、TTR、TTP • ベースライン時に脳転移が認められた被験者は、RANO-BM 基準に基づく IRC 判定による IC-ORR、IC-DOR、IC-DCR • RECIST Version 1.1 又は RANO 基準に基づく、IRC 及び医師判定による PFS • OS 薬物動態 • タレトレクチニブ（遊離型）の血漿中濃度 安全性 • 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、眼科検査、12 誘導心電図、ECOG PS 等
解析方法	安全性解析対象集団は、同意取得後に、本剤を少なくとも 1 回投与した全ての被験者を含めた。 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とし、本剤の初回投与時から最終投与 30 日後又は新たな抗腫瘍治療を開始する前日までのいずれか早い時点までに得られた全ての安全性データに基づいて行った。 有害事象は MedDRA Version 27.0 を用いてコード化し、発現割合を SOC 及び PT 別に要約した。

2.7.6.10.2 試験成績

データカットオフ（2024 年 6 月 7 日）時点の安全性の結果の概要を示した。データカットオフ時点で、本試験は実施中であり、有効性に関する解析は実施しなかった。

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

14 名を登録し、全被験者に本剤を投与した。9 名で本剤の投与を中止し、8 名で試験を中止した。本剤を投与した全被験者を安全性解析対象集団に含めた。

本剤投与中止理由の内訳は、疾患進行（5 名）、同意撤回（2 名）、死亡（1 名）、医師の判断（1 名）であった。試験中止理由の内訳は、死亡（5 名）、医師の判断（1 名）、追跡不能（1 名）、被験者からの希望（1 名）であった。

データカットオフ時点で、6 名が試験を継続中で、5 名が本剤の投与を継続している。

2.7.6.10.2.2 安全性の結果

登録した 14 名全て（100.0%）に TEAE が認められた。30%以上に認められた TEAE は、下痢（10 名［71.4%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（9 名［64.3%］）、アラニンア

ミノトランスフェラーゼ増加（8 名［57.1%］）、嘔吐、血中ビリルビン増加、白血球数減少、食欲減退（各 6 名［42.9%］）、好中球数減少（5 名［35.7%］）であった。

登録した 14 名全て（100.0%）に TRAE が認められた。30%以上に認められた TRAE は、下痢（10 名［71.4%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（9 名［64.3%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8 名［57.1%］）、嘔吐、血中ビリルビン増加、白血球数減少、食欲減退（各 6 名［42.9%］）、好中球数減少（5 名［35.7%］）であった。

Grade 3 以上の TEAE は 7 名（50.0%）に認められた。好中球数減少は 3 名（21.4%）に認められたが、その他の事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血小板数減少、白血球数減少、イレウス、腸管穿孔、上部消化管出血、嘔吐、無力症、発熱、胃腸炎、肺炎、気管支拡張症、呼吸困難、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、脾機能亢進、鉄欠乏性貧血、脾腫、高尿酸血症、不眠症、腎不全）はいずれも 1 名に認められた。

重篤な TEAE は 4 名（28.6%）に認められた。Grade 3 の腎不全及び Grade 3 の無力症は、TRAE と判定された。その他の重篤な TEAE（イレウス、腸管穿孔、上部消化管出血、嘔吐、発熱、脾機能亢進、脾腫、肺炎、呼吸困難）はいずれも本剤と関連なしと判定された。

本試験では、potential Hy’s Law の基準を満たす TEAE を AESI とした。AESI は認められなかった。

用量変更に至った TEAE のうち、休薬に至った TEAE は 5 名（35.7%）に、減量に至った TEAE は 4 名（28.6%）に認められた。このうち、休薬に至った TRAE は 4 名（28.6%）、減量に至った TRAE は 3 名（21.4%）であった。投与中止に至った TEAE は、Grade 2 の尿路感染 1 名（7.1%）であり、TRAE と判定された。

登録した 14 名のうち、5 名が試験中に死亡した。3 名は TEAE による死亡、2 名は疾患進行による死亡であった。死亡に至った TEAE は、イレウス、呼吸困難及び腸管穿孔であり、いずれも本剤とおそらく関連なし（possibly unrelated）と判定された。

2.7.6.10.2.3 結論

本試験は、*NTRK* 融合遺伝子を有する進行固形腫瘍成人被験者を対象に、本剤の有効性、PK 及び安全性を評価することを目的として実施した。データカットオフ時点で、本試験は実施中であり、有効性に関する解析は実施しなかった。

本試験での安全性プロファイルは、本剤の一般的な安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性シグナルは確認されなかった。全体的には、本剤は 600 mg QD の用量で、安全性及び忍容性が確認された。