TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 5
略号及び用語の定義一覧 6
1. 背景及び概観 8
1.1. HER2 陽性乳癌及びその脳転移 8
1.2. HER2 陽性乳癌に対するツカチニブの臨床開発 8
1.3. 概観 8
2. 個々の試験結果の要約 11
2.1. ONT-380-206（HER2CLIMB）試験（M5.3.5.1） 11
2.1.1. 試験デザイン 11
2.1.2. 層別因子 11
2.1.3. 有効性の主要解析の結果（データカットオフ日：2019 年 9 月 4 日） 11
2.1.3.1. 解析対象集団 11
2.1.3.2. 統計手法 13
2.1.3.3. 有効性の結果の要約 14
2.1.3.4. 有効性の主要評価項目 15
2.1.3.5. 重要な副次評価項目 21
2.1.3.6. その他の副次評価項目 35
2.1.3.7. 感度分析及び探索的解析 38
2.1.4. 有効性の最終解析の結果（データカットオフ日：2021 年 2 月 8 日） 41
2.1.4.1. 解析対象集団 41
2.1.4.2. 治験参加者の内訳 41
2.1.4.3. 治験薬への曝露 42
2.1.4.4. 有効性の副次評価項目の結果 43
2.1.5. ONT-380-206 試験の有効性のまとめ 48
2.1.6. 文献からの報告 50
2.1.6.1. 脳転移を有する HER2 陽性乳癌患者に対する頭蓋内病変に関する有効性（探索的検討） 50
2.1.6.2. 生活の質に関する評価（探索的検討） 50
2.2. MK-7119-001（C4251013）試験（M5.3.5.2） 51
2.2.1. 試験デザイン 51

2.2.2. 統計手法 51
2.2.2.1. 主要評価項目 52
2.2.2.2. 副次評価項目 52
2.2.3. 治験参加者の内訳 52
2.2.4. 解析対象集団 52
2.2.5. 人口統計学的特性 53
2.2.6. ベースライン時の疾患特性 53
2.2.7. 治験薬への曝露 53
2.2.8. 有効性の主要解析の結果（データカットオフ日：2023 年 7 月 17 日） 54
2.2.8.1. 有効性の主要評価項目：確定 ORR（ICR 判定）－日本人集団 54
2.2.8.2. 有効性の副次評価項目 56
2.2.8.3. MK-7119-001 試験の有効性のまとめ 58
2.3. ONT-380-005 試験（M5.3.3.2） 59
2.3.1. 試験デザイン 59
2.3.2. 統計手法 59
2.3.3. 治験参加者の内訳 59
2.3.4. 解析対象集団 60
2.3.5. 人口統計学的特性 60
2.3.6. ベースライン時の疾患特性 60
2.3.7. 治験薬への曝露 61
2.3.8. 有効性の結果 62
2.3.8.1. ORR（治験責任医師判定） 62
2.3.8.2. 奏効期間 62
2.3.8.3. PFS（治験責任医師判定） 62
2.3.8.4. ONT-380-005 試験の有効性のまとめ 64
2.4. ONT-380-004 試験（M5.3.3.2） 64
2.5. ARRAY-380-101 試験（M5.3.3.2） 65
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 66
3.1. 試験対象集団 66
3.1.1. 重要な組み入れ基準 66
3.1.2. 治験参加者の内訳 66
3.1.3. 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 66

3.1.4. 治験薬への曝露 68
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 68
3.2.1. PFS 68
3.2.2. ORR 及び奏効期間 68
3.2.3. OS 70
3.2.4. 結論 70
3.3. 部分集団における結果の比較 70
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 71
4.1. 用法・用量の設定根拠 71
4.2. 臨床推奨用法・用量の設定 71
4.3. 臨床推奨用量投与時の有効性 72
4.4. 臨床推奨用量投与時の安全性 72
4.5. 用量調節（減量）の妥当性 72
5. 効果の持続、耐薬性 72
6. 付録 72
参考文献 73

LIST OF TABLES

Table 1. 「臨床的有効性」で有効性データを提示する臨床試験 9
Table 2. Key Efficacy Results：Study ONT-380-206 14
Table 3. Participant Disposition (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206 15
Table 4. Participant Demographics (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206 16
Table 5. Baseline Disease Characteristics and Disease History (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206 17
Table 6. Summary of Tucatinib/Placebo Administration (safety analysis population among ITT-PFS population)：Study ONT-380-206 18
Table 7. Participant Disposition (ITT-OS population)：Study ONT-380-206 21
Table 8. Participant Demographics (ITT-OS population)：Study ONT-380-206 22
Table 9. Baseline Disease Characteristics and Disease History (ITT-OS population)：Study ONT-380-206 23
Table 10. Summary of Tucatinib/Placebo Administration (safety analysis population among the ITT-OS population)：Study ONT-380-206 24
Table 11. Participant Disposition (ITT-$PFS_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206 28

Table 12. Participant Demographics (ITT-PFS$_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206 29
Table 13. Baseline Disease Characteristics (ITT-PFS$_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206 30
Table 14. Summary of Baseline Brain Metastases and Prior Local Brain-Directed Therapies (ITT-PFS$_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206 31
Table 15. Confirmed ORR per BICR (Measurable Disease Set in ITT-OS population)：Study ONT-380-206 34
Table 16. Summary of PFS Sensitivity Analysis per BICR (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206 38
Table 17. Summary of Disposition：Study ONT-380-206 42
Table 18. Summary of Tucatinib/Placebo Administration (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 42
Table 19. Summary of Overall Survival (ITT-OS population)：Study ONT-380-206 43
Table 20. Summary of Progression-Free Survival per Investigator (ITT-OS population)：Study ONT-380-206 46
Table 21. Summary of Confirmed Objective Response per ICR (Response Evaluable Set per ICR)：Study MK-7119-001 54
Table 22. Summary of Confirmed Objective Response per ICR (Participants with/without Prior Trastuzumab Deruxtecan Treatment) (Response Evaluable Set per ICR)：Study MK-7119-001 55
Table 23. Summary of Confirmed Objective Response per ICR (Participants with/without Brain Metastasis at Baseline) (Response Evaluable Set per ICR)：Study MK-7119-001 55
Table 24. Summary of Confirmed Objective Response per Investigator (Response Evaluable Set per Investigator)：Study MK-7119-001 56
Table 25. Baseline Disease Characteristics (Triplet Combination Cohort in Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005 61
Table 26. Response Assessment (Triplet Combination Cohort in Measurable Disease Set)：Study ONT-380-005 62
Table 27. Progression- Free Survival per Investigator Assessment (Triplet Combination Cohort in Efficacy Analysis Set)：Study ONT-380-005 63
Table 28. ONT-380-206 試験、MK-7119-001 試験及び ONT-380-005 試験の組み入れ基準の主な相違点 66
Table 29. Demographics and Baseline Disease Characteristics of Participants from ONT-380-206 (ITT-OS population, ITT-PFS population), MK-7119-001 (Japanese in All Treated Set) and ONT-380-005 (Triplet Combination Cohort in Safety Analysis Set) 67

Table 30. PFS per BICR Assessment in ONT-380-206 (ITT-PFS population), per ICR Assessment in MK-7119-001 (Japanese in Efficacy Analysis Set) and per Investigator Assessment in the ONT-380-005 (Triplet Combination Cohort in Efficacy Analysis Set) 68

Table 31. Responses per BICR Assessment in ONT-380-206 (Measurable Disease Set in ITT-OS population), per ICR Assessment in MK-7119-001 (Japanese in Response Evaluable Set per ICR) and per Investigator Assessment in the ONT-380-005 (Triplet Combination Cohort in Measurable Disease Set) 69

Table 32. Summary of Overall Survival in ONT-380-206 (ITT-OS population), in MK-7119-001 (Japanese in Efficacy Analysis Set) 70

LIST OF FIGURES

Figure 1. Consort Diagram of Efficacy Populations：Study ONT-380-206..... 12

Figure 2. PFS per BICR by Treatment Arm (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206 19

Figure 3. Hazard Ratio and 95%CI for PFS per BICR by Subgroups (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206..... 20

Figure 4. Overall Survival by Treatment Arm (ITT-OS population)：Study ONT-380-206 25

Figure 5. Hazard Ratio and 95%CI for Overall Survival by Subgroups (ITT-OS population)：Study ONT-380-206..... 27

Figure 6. PFS per BICR by Treatment Arm (ITT-$PFS_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206 32

Figure 7. Hazard Ratio and 95%CI for PFS per BICR by Subgroups (ITT-$PFS_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206 33

Figure 8. PFS per Investigator by Treatment Arm (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206 35

Figure 9. EQ-5D-5L of Health Score (ITT-OS Population)：Study ONT-380-206..... 37

Figure 10. Overall Survival by Treatment Arm (ITT-OS population)：Study ONT-380-206 44

Figure 11. Hazard Ratio and 95%CI for Overall Survival by Subgroups (ITT-OS population)：Study ONT-380-206..... 45

Figure 12. Progression-Free Survival per Investigator by Treatment Arm (ITT-OS Population)：Study ONT-380-206..... 47

Figure 13. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (PFS) per ICR (Japanese in Efficacy Analysis Set)：Study MK-7119-001 57

Figure 14. Progression-Free Survival by Baseline History of Brain Metastases (Triplet Combination Cohort in Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005 63

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
BICR	blinded independent central review：盲検下独立中央評価
BID	twice daily：1 日 2 回投与
Cap、Cape	capecitabine：カペシタビン
CI	confidence interval：信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CNS	central nervous system：中枢神経系
cORR	confirmed objective response rate：確定した客観的奏効率
CR	complete response：完全奏効
CRF	case report form：症例報告書
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
DOR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
EDC	electronic data capture：電子データキャプチャ
EQ-5D-5L	EuroQol-5Dimention-5Level
HER2	human epidermal growth factor receptor-2：ヒト上皮増殖因子受容体 2［ErbB2］
HR	hazard ratio：ハザード比
HRQoL	health-related quality of life：健康関連の生活の質
ICR	independent central review：独立中央評価
INV	investigator：治験責任医師
ITT	intent-to-treat
IV	intravenous(ly)：静脈内投与
mBC	metastatic breast cancer：転移性乳癌
M	module：モジュール
Max	maximum：最大値
Min	minimum：最小値
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NA	not available：該当なし
NE	not evaluable：評価不能
ONT-380	tucatinib：ツカチニブ
ORR	objective response rate：客観的奏効率
ORR-IC	Intra cranial-ORR：頭蓋内病変における客観的奏効率
OS	overall survival：全生存（期間）
Pbo	placebo：プラセボ
PD	progressive disease：疾患進行
PFS	progression-free survival：無増悪生存（期間）
$PFS_{BrainMets}$	PFS in participants with brain metastases：脳転移歴がある治験参加者の PFS
PIC	powder-in-capsule：原薬充填カプセル剤
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PO	per oral：経口投与
PR	partial response：部分奏効
PS	performance status：パフォーマンスステータス

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SC	subcutaneous：皮下投与
SD	stable disease：安定
STD	standard deviation：標準偏差
T-DM1	trastuzumab emtansine：トラスツズマブ　エムタンシン
Tra、Tras	trastuzumab：トラスツズマブ
TUC、Tuc	tucatinib：ツカチニブ
US	United States：米国
VAS	visual analogue scale：視覚的評価スケール
WBR	whole brain radiation：全脳放射線照射

1. 背景及び概観

1.1. HER2 陽性乳癌及びその脳転移

本申請の適応症である HER2 陽性乳癌やその脳転移に関する疾患背景及び現在の治療法等については M2.5.1 に記述した。

1.2. HER2 陽性乳癌に対するツカチニブの臨床開発

HER2 陽性乳癌に対するツカチニブの臨床開発の経緯については M2.5.1 に記述した。

1.3. 概観

本申請資料に含めた臨床試験 13 試験（M5.2）のうち、「臨床的有効性（M2.7.3）」では HER2 陽性の癌患者を対象とした 5 試験（Table 1）から得た有効性データを提示する。主要な評価試験は外国人の HER2 陽性 mBC 患者を対象としてツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブの併用を評価した ONT-380-206（HER2CLIMB）試験であり、日本人の有効性データはアジア人（日本人、韓国人、台湾人）の HER2 陽性 mBC 患者を対象としてツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブの併用を評価した MK-7119-001（C4251013）試験から得られた。

これらの臨床試験から、HER2 分子標的薬（単独又は併用）の治療歴がある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者（脳転移歴がある患者を含む）に対するツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブ併用の有効性を支持するデータが得られた。

Table 1.　「臨床的有効性」で有効性データを提示する臨床試験

試験番号 開発相 （評価／参考）	試験デザイン 比較対照	治験対象集団	治験実施 医療機関の数 実施国・地域	治験開始日 組み入れ例数	治験薬、併用薬 （投与経路）	主な有効性評価項目
ONT-380-206 (HER2CLIMB) 第 2 相 （評価）	無作為割付、 プラセボ対照、 二重盲検	ペルツズマブ、トラスツズマブ及び T-DM1 による治療後に進行した、切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者	155 施設 米国、カナダ、欧州、オーストラリア、イスラエル	2016 年 2 月 23 日 612 例 ツカチニブ群：410 対照群：202	• ツカチニブ 300 mg 又はプラセボ（PO） • トラスツズマブ（IV、SC） • カペシタビン（PO）	• PFS（BICR 判定） • OS • ベースライン時に脳転移歴がある患者の PFS（BICR 判定） • 確定 ORR（BICR 判定）
MK-7119-001 （C4251013） 第 2 相 （評価）	非盲検、 非対照	タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による治療歴がある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者	24 施設 日本、韓国、台湾	2021 年 4 月 8 日 66 例 日本人：53 韓国人：10 台湾人：3	• ツカチニブ 300 mg（PO） • トラスツズマブ（IV） • カペシタビン（PO）	• ORR（ICR 判定） • ORR（INV 判定） • 奏効期間 • PFS（ICR 判定） • OS
ONT-380-005 第 1b 相 （評価）	非盲検、 非対照	トラスツズマブ及び T-DM1 による治療後に PD が認められた転移・再発 HER2 陽性乳癌患者	5 施設 米国	2014 年 1 月 28 日 60 例	• ツカチニブ 300 mg 又は 350 mg（PO） • トラスツズマブ（IV） • カペシタビン（PO）	• ORR（INV 判定） • 奏効期間 • PFS（INV 判定）
ONT-380-004 第 1b 相 （参考）	非盲検、 非対照	転移性疾患に対してトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤で治療を受けた転移・再発 HER2 陽性乳癌患者	11 施設 米国、カナダ	2014 年 2 月 18 日 57 例	用量漸増コホート • ツカチニブ 300 mg 又は 350 mg（PO） • T-DM1　3.6 mg/kg（IV） 拡大コホート • ツカチニブ 300 mg（PO） • T-DM1　3.6 mg/kg（IV）	• ORR（INV 判定） • 奏効期間 • PFS（INV 判定）

Table 1.　「臨床的有効性」で有効性データを提示する臨床試験

試験番号 開発相 （評価／参考）	試験デザイン 比較対照	治験対象集団	治験実施 医療機関の数 実施国・地域	治験開始日 組み入れ例数	治験薬、併用薬 （投与経路）	主な有効性評価項目
ARRAY-380-101 第 1 相 （評価）	非盲検、 非対照、 用量漸増	HER2 陽性の進行固形癌患者	4 施設 米国、カナダ	2008 年 4 月 18 日 50 例	用量漸増コホート • ツカチニブ 25 mg～800 mg（PO） 拡大コホート • ツカチニブ 600 mg（PO）	• 最良総合効果 • 奏効期間

Source: M5.3.5.1 ONT-380-206 CSR, M5.3.5.2 MK-7119-001 CSR, M5.3.3.2 ONT-380-005 CSR, M5.3.3.2 ONT-380-004 CSR, M5.3.3.2 ARRAY-380-101 CSR

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ONT-380-206（HER2CLIMB）試験（M5.3.5.1）

ONT-380-206 試験の有効性データについては、主要解析（データカットオフ日：2019 年 9 月 4 日）（2.1.3 項）及び最終解析（同：2021 年 2 月 8 日）（2.1.4 項）の結果を提示する。

2.1.1. 試験デザイン

ONT-380-206 試験はペルツズマブ、トラスツズマブ及び T-DM1 による治療歴がある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者を対象としてトラスツズマブ及びカペシタビンとの併用でツカチニブ又はプラセボを投与する無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、実薬比較、国際共同試験である。

治験参加者を 2:1 の比でツカチニブ群（ツカチニブ＋トラスツズマブ＋カペシタビン投与）又は対照群（プラセボ＋トラスツズマブ＋カペシタビン投与）に無作為に割り付けた。1 サイクルを 21 日間とし、ツカチニブは 300 mg を 1 日 2 回経口投与した。トラスツズマブは静脈内投与又は皮下投与とし、静脈内投与の場合は Cycle 1 Day 1 に 8 mg/kg を負荷投与し、その後 21 日ごとに 6 mg/kg を投与した。負荷投与は Cycle 1 Day 1 前の 4 週間にトラスツズマブの投与を受けていた者には不要とした。皮下投与の場合は 21 日ごとに 600 mg を投与した。カペシタビンは各サイクルの Day 1～Day 14 に 1000 mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与した。

主要評価項目は PFS（BICR 判定）とし、その定義は最初に割り付けた 480 例の集団における、無作為割付日から PD（RECIST v1.1 に基づき BICR が判定）又は死亡（死因は問わない）のいずれか早い方の日までの期間とした。第一種の過誤確率を制御した重要な副次評価項目は $PFS_{BrainMets}$（脳転移歴がある治験参加者の PFS）、OS 及び確定 ORR とした。

2.1.2. 層別因子

無作為割付では、脳転移歴（有、無）、ECOG PS（0、1）及び地域（米国、カナダ、その他の地域）の因子で層別割付を行った。層別解析及び部分集団解析では、事前に統計解析計画書で規定したとおり、地域について、カナダからの治験参加者が少なかった（6.2%）ことから、米国と併合し「北米」として実施した（ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.6）。

2.1.3. 有効性の主要解析の結果（データカットオフ日：2019 年 9 月 4 日）

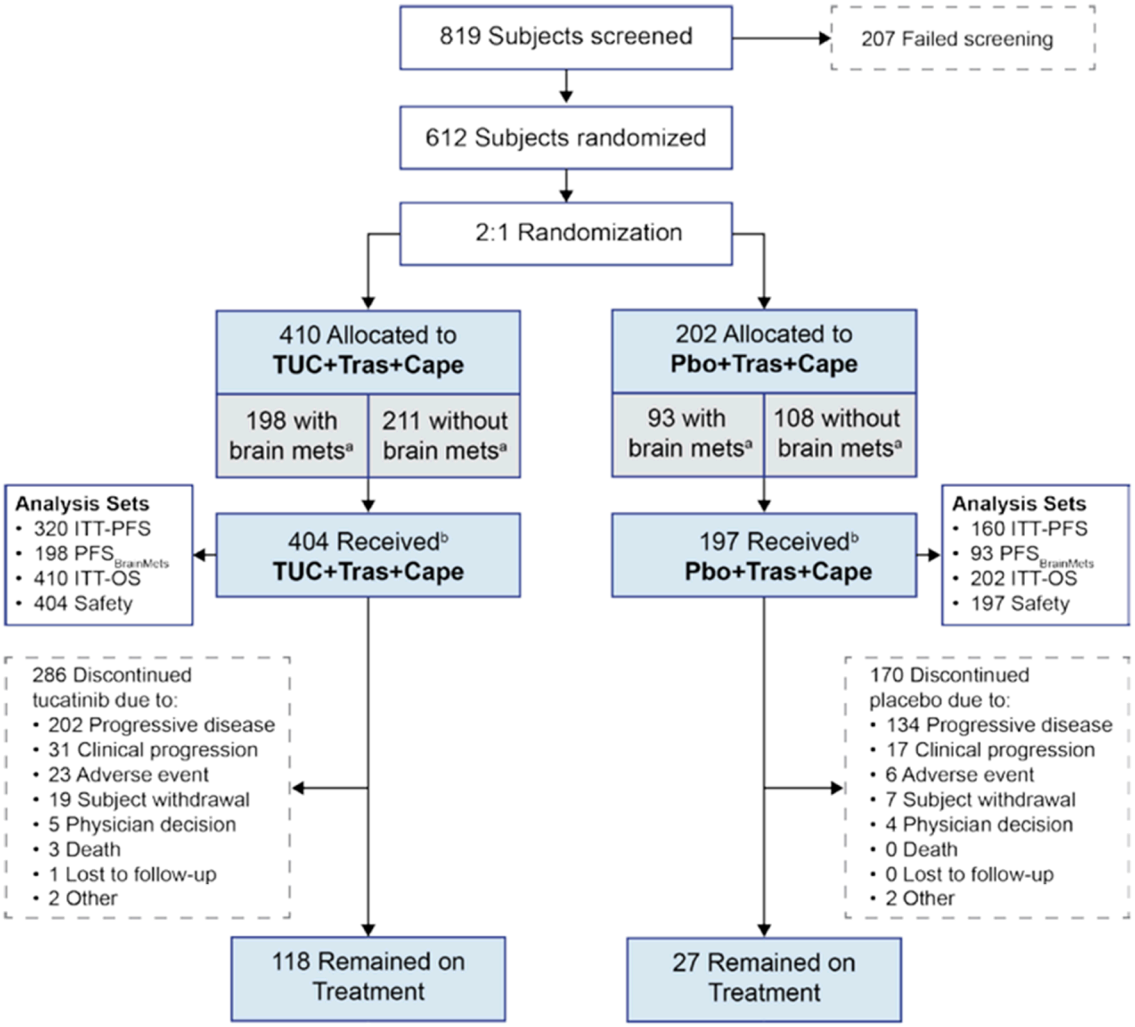
2.1.3.1. 解析対象集団

米国、カナダ、欧州、イスラエル及びオーストラリアの 155 施設で計 612 例を無作為に割り付けた（ツカチニブ群 410 例、対照群 202 例）（Figure 1）。安全性解析集団は少なくとも 1 回治験薬を投与した 601 例（ツカチニブ群 404 例、対照群 197 例）とし、有効性解析集団は以下のとおりとした。

- ITT-PFS 集団：無作為割り付けした最初の 480 例（ツカチニブ群 320 例、対照群 160 例）。本集団を対象として主要評価項目である PFS（BICR 判定）を解析した。
- ITT-OS 集団：無作為割り付けした全 612 例（ツカチニブ群 410 例、対照群 202 例）。本集団を対象として重要な副次評価項目である OS 及び確定 ORR（BICR 判定）並びにその他の副次評価項目である奏効期間及びクリニカルベネフィット率を解析した。

- ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団：無作為割り付けした全 612 例のうち、脳転移歴がある治験参加者 291 例（ツカチニブ群 198 例、対照群 93 例）［ベースライン時に脳実質内に標的病変又は非標的病変（RECIST v1.1 に基づき判定）がある治験参加者又は脳転移の既往がある治験参加者、あるいはスクリーニング時の MRI 画像で脳病変が不明確な治験参加者］。本集団を対象として重要な副次評価項目である PFS$_{BrainMets}$（BICR 判定）を解析した。

Figure 1. Consort Diagram of Efficacy Populations：Study ONT-380-206



a Two randomized subjects did not undergo baseline brain MRI, 1 randomized to tucatinib arm and 1 randomized to control arm

b Six subjects randomized to the tucatinib arm and 5 subjects randomized to the control arm did not receive study treatment

Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2, Table 14.1.1.3, Table 14.1.1.5

2.1.3.2. 統計手法

2.1.3.2.1. 主要評価項目

PFS（BICR 判定）の主解析は ITT-PFS 集団を対象に実施した。無作為割付時の層別因子で調整した層別ログランク検定で二つの投与群を比較した。p 値は本治験の動的階層割り付け手法を反映するために再ランダム化手順により算出した（ONT-380-206 CSR Appendix 16.1.9 SAP Section 5.2.1）。層別因子を考慮した Cox 比例ハザードモデルを用いて二群間のハザード比及びその 95%CI を推定し、各投与群の PFS の中央値とその 95%CI を Kaplan-Meier 法で推定した。

ファミリーワイズの第一種の過誤確率を 0.05 に制御するために、まず主要評価項目である PFS（BICR 判定）について ITT-PFS 集団を対象に有意水準 0.05 で検定した。次いで重要な副次的評価項目である OS 及び $PFS_{BrainMets}$ を group sequential Holm variable procedure を用いて検定し、その後確定 ORR について検定した（ONT-380-206 CSR Appendix 16.1.9 SAP Section 4.7）。

2.1.3.2.2. 第一種の過誤確率を制御した重要な副次評価項目

OS 及び $PFS_{BrainMets}$（BICR 判定）の解析は主要評価項目である PFS（BICR 判定）と同じ統計手法で実施した。

ORR（BICR 判定）は無作為割付時の層別因子で調整した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定で二つの投与群を比較した。

2.1.3.2.3. その他の副次評価項目

その他の副次評価項目である PFS（治験責任医師判定）、ORR（治験責任医師判定）、奏効期間及びクリニカルベネフィット率については、第一種の過誤確率を考慮せず、ORR（治験責任医師判定）及びクリニカルベネフィット率については両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を、PFS（治験責任医師判定）及び奏効期間は慣習的なログランク検定を実施した（再ランダム化は実施しなかった）（ONT-380-206 CSR Appendix 16.1.9 SAP Section 5.2.3.1～5.2.3.4）。

2.1.3.2.4. 解析実施時期

PFS の主要解析は、ITT-PFS 集団で PFS イベント（BICR 判定）がおおよそ 288 件集積され、組み入れが完了している場合に実施することとした。PFS の解析結果が統計的に有意であった場合は、重要な副次評価項目の $PFS_{BrainMets}$ 及び OS について 1 回目の中間解析を実施することとした。$PFS_{BrainMets}$ について 1 回目の中間解析で統計的な有意差が認められなかった場合、$PFS_{BrainMets}$ イベント数が 220 件に達するか、十分なイベント数が集積したときに最終解析を実施することとした。OS について 1 回目の中間解析で統計的な有意差が認められなかった場合、ITT-OS 集団で最終解析時に必要な OS イベント数の約 75%（271/361 件）が集積された時期に 2 回目の中間解析を実施し、361 件集積された時期に最終解析を実施することとした。ただし、2 回目の中間解析は $PFS_{BrainMets}$ の 1 回目の中間解析が有意ではなく、$PFS_{BrainMets}$ の最終解析が実施可能な状況かつ予測された OS の最終解析の時期の少なくとも 3 カ月以上前であった場合に実施することとした。この条件が満たされない場合 2 回目の中間解析はスキップし、$PFS_{BrainMets}$ の最終解析は OS の最終解析と同時期に行うこととした。重要な副次評価項目の確定 ORR（BICR 判定）については OS 及び $PFS_{BrainMets}$ の両方が統計的に有意であった場合に解析することとした（ONT-380-206 CSR Appendix 16.1.9 SAP Section 4.6、Section 4.7）。

2.1.3.3. 有効性の結果の要約

ONT-380-206 試験では主要評価項目及び重要な副次評価項目のすべての目標を達成した。HER2 陽性 mBC 患者においてトラスツズマブとカペシタビンの併用にツカチニブを上乗せしたとき、良好な PFS、OS、$PFS_{BrainMets}$ 及び確定 ORR が得られた（Table 2）。

Table 2. Key Efficacy Results：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra	Pbo+Cap+Tra
Primary endpoint		
PFS per BICR (ITT-PFS), n	320	160
Participants with progression or death [a], n (%)	178 (55.6)	97 (60.6)
Stratified hazard ratio [b, c] (95%CI)	0.544 (0.420, 0.705)	
Stratified log-rank P value [c, d]	<0.00001	
Estimated PFS rate [f] at 6 months (95%CI) [e]	62.9% (56.9, 68.4)	46.3% (37.2, 54.9)
Estimated PFS rate [f] at 12 months (95%CI) [e]	33.1% (26.6, 39.7)	12.3% (6.0, 20.9)
Median PFS (months) (95%CI) [e]	7.8 (7.5, 9.6)	5.6 (4.2, 7.1)
Alpha-controlled key secondary endpoints		
OS (ITT-OS), n	410	202
Number of deaths, n (%)	130 (31.7)	85 (42.1)
Stratified hazard ratio [b, c] (95%CI)	0.662 (0.501, 0.875)	
Stratified log-rank P value [c, d, j]	0.00480	
Estimated OS rate [f] at 12 months (95%CI) [e]	75.5% (70.4, 79.9)	62.4% (54.1, 69.5)
Estimated OS rate [f] at 24 months (95%CI) [e]	44.9% (36.6, 52.8)	26.6% (15.7, 38.7)
Median OS (months) (95%CI) [e]	21.9 (18.3, 31.0)	17.4 (13.6, 19.9)
$PFS_{BrainMets}$ per BICR (ITT-$PFS_{BrainMets}$), n	198	93
Participants with progression or death [a], n (%)	106 (53.5)	51 (54.8)
Stratified hazard ratio [b] (95%CI) [l]	0.483 (0.339, 0.689)	
Stratified log-rank P value [g, k, l]	<0.00001	
Estimated PFS rate [f] at 6 months (95%CI) [e]	60.4% (52.4, 67.5)	33.9% (21.0, 47.2)
Estimated PFS rate [f] at 12 months (95%CI) [e]	24.9% (16.5, 34.3)	-
Median PFS (95%CI) [e]	7.6 (6.2, 9.5)	5.4 (4.1, 5.7)
ORR per BICR (participants with measurable disease among ITT-OS), n	340	171
Confirmed ORR, % (95%CI) [h]	40.6 (35.3, 46.0)	22.8 (16.7, 29.8)
Stratified CMH P-value for ORR [i]	0.00008	

a Death without either prior progression or more than 2 missed assessment visits.
b Hazard ratio comparing Tuc+Cap+Tra to Pbo+Cap+Tra calculated from the Cox proportional hazards model. A hazard ratio <1.0 favors the Tuc+Cap+Tra arm.
c Computed using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
d Two-sided P-value based on re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
e Calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).
f As estimated using Kaplan-Meier methods.
g Two-sided P-value based on re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002). Stratified log rank test controlling for ECOG and Region was performed on each of the randomization.
h Two-sided 95% exact confidence interval computed using the Clopper-Pearson method (1934).
i Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America / Rest of World) at randomization
j Statistically significant after adjustment for multiplicity. The threshold for statistical significance is 0.0074.
k Statistically significant after adjustment for multiplicity. The threshold for statistical significance was 0.0080.
l Computed using stratification factors (ECOG PS: 0/1, and Region of world: North America / Rest of World) at randomization.

Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.7, Table 14.2.3.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.3.2, Table 14.2.7.3

2.1.3.4. 有効性の主要評価項目

2.1.3.4.1. PFS（BICR 判定、ITT-PFS 集団）

2.1.3.4.1.1. 治験参加者の内訳

ITT-PFS 集団は無作為割り付けした最初の 480 例（ツカチニブ群 320 例、対照群 160 例）で構成された。主要解析のデータカットオフ日（2019 年 9 月 4 日）時点で、ツカチニブ（又はプラセボ）投与中の治験参加者はツカチニブ群 66 例（20.6%）、対照群 11 例（6.9%）であり、投与中止理由は主に PD であった［ツカチニブ群 182 例（72.5%）、対照群 117 例（80.1%）］。長期追跡調査期間中の治験参加者はツカチニブ群 122 例（38.1%）、対照群 64 例（40.0%）であった。治験の中止理由は主に死亡［ツカチニブ群 116 例（36.3%）、対照群 80 例（50.0%）］で、死因の大部分は両群ともに PD であった（Table 3、ONT-380-206 CSR Table 14.3.2.4）。

Table 3. Participant Disposition (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=320) n (%)	Pbo+Cap+Tra (N=160) n (%)
Participants randomized	320 (100)	160 (100)
Participants who received at least 1 dose of tucatinib/placebo	317 (99.1)	157 (98.1)
Participants on tucatinib/placebo	66 (20.6)	11 (6.9)
Participants off tucatinib/placebo	251 (78.4)	146 (91.3)
Reason for discontinuation from tucatinib/placebo [a]		
Progressive disease	182 (72.5)	117 (80.1)
Clinical progression	28 (11.2)	15 (10.3)
Adverse event	19 (7.6)	5 (3.4)
Participant withdrawal	12 (4.8)	4 (2.7)
Physician decision	5 (2.0)	3 (2.1)
Other	2 (0.8)	2 (1.4)
Death	2 (0.8)	0
Lost to follow-up	1 (0.4)	0
Participants in long term follow-up	122 (38.1)	64 (40.0)
Participants off study	132 (41.3)	85 (53.1)
Reason for study discontinuation		
Death [b]	116 (36.3)	80 (50.0)
Withdrawal of consent	14 (4.4)	4 (2.5)
Physician decision	0	1 (0.6)
Lost to follow-up	2 (0.6)	0

a Denominator is the number of participants off treatment.
b Death comes from the End of Study CRF.
Participant withdrawal includes both participant decision and withdrawal of consent.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.1a, Table 14.1.1.2a

2.1.3.4.1.2. 人口統計学的特性

ITT-PFS 集団において、人口統計学的特性の分布にツカチニブ群と対照群間の不均衡は認められなかった。年齢の中央値は両群ともに 54.0 歳であり、65 歳以上の治験参加者はツカチニブ群 68 例（21.3%）、対照群 28 例（17.5%）であった。治験参加者の人種及び性別は両群ともに主に白人及び女性であった（Table 4）。

Table 4. Participant Demographics (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=320)	Pbo+Cap+Tra (N=160)
Age (years)		
n	320	160
Mean (STD)	53.9 (11.3)	54.0 (10.4)
Median	54.0	54.0
Min, Max	27, 80	25, 78
Age Category, n (%)		
<65 years	252 (78.8)	132 (82.5)
≥65 years	68 (21.3)	28 (17.5)
Gender, n (%)		
Male	3 (0.9)	2 (1.3)
Female	317 (99.1)	158 (98.8)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	31 (9.7)	11 (6.9)
Not Hispanic or Latino	283 (88.4)	146 (91.3)
Not available	6 (1.9)	3 (1.9)
Race, n (%)		
Asian	17 (5.3)	3 (1.9)
Black or African American	30 (9.4)	13 (8.1)
White	225 (70.3)	125 (78.1)
Other	3 (0.9)	2 (1.3)
Unknown	45 (14.1)	17 (10.6)
Region of world, n (%)		
US	180 (56.3)	95 (59.4)
Canada	24 (7.5)	8 (5.0)
Rest of World	116 (36.3)	57 (35.6)

Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.2.1a, Table 14.1.1.6a

2.1.3.4.1.3. ベースライン時の疾患特性

ITT-PFS 集団において、ベースライン時の疾患特性の分布にツカチニブ群と対照群間の不均衡は認められなかった。治験参加者は前治療で多くの治療を受けており、全身療法レジメン数の中央値は両群ともに 4（範囲：ツカチニブ群 2～14、対照群 2～17）であった。転移性疾患に限ると両群ともに 3（範囲：ツカチニブ群 1～14、対照群 1～13）であった。乳癌の初回診断から無作為割り付けまでの期間の中央値はツカチニブ群 46.6 カ月（範囲：7.0～234.8）、対照群 44.9 カ月（範囲：8.7～397.8）で、初回診断時に病期がステージ 4 であった治験参加者はツカチニブ群 108 例（33.8%）、対照群 67 例（41.9%）であった。エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体あるいはその両方に陽性であった治験参加者はツカチニブ群 190 例（59.4%）、対照群 99 例（61.9%）で、ECOG PS は両群ともに約半数が 1 であった。組み入れ時に脳転移歴がある治験参加者はツカチニブ群 148 例（46.3%）、対照群 71 例（44.4%）であった。また、肝転移はツカチニブ群 108 例（33.8%）、対照群 64 例（40.0%）に、肺転移はツカチニブ群 160 例（50.0%）、対照群 82 例（51.3%）が有していた（Table 5）。

Table 5. Baseline Disease Characteristics and Disease History (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=320)	Pbo+Cap+Tra (N=160)
Time from primary diagnosis to randomization (months) [a]		
n	305	155
Mean (STD)	59.3 (43.1)	66.3 (58.8)
Median	46.6	44.9
Min, Max	7.0, 234.8	8.7, 397.8
Time from metastatic diagnosis to randomization (months) [a]	315	157
Mean (STD)	31.6 (26.1)	34.8 (28.6)
Median	25.8	27.7
Min. Max	0.3, 181.3	1.5, 194.1
Disease status at study entry, n (%)		
Unresectable, locally advanced	1 (0.3)	2 (1.3)
Metastatic	319 (99.7)	158 (98.8)
Histology, n (%)		
Estrogen/progesterone receptor status		
Positive for either or both	190 (59.4)	99 (61.9)
Negative for both	126 (39.4)	61 (38.1)
Other	4 (1.3)	0
Stage at initial diagnosis, n (%)		
Stage 0-III	211 (65.9)	90 (56.2)
Stage IV	108 (33.8)	67 (41.9)
Not available	1 (0.3)	3 (1.9)
Sites of metastatic disease, n (%)		
Participants with history of brain metastases or brain metastases at study entry	148 (46.3)	71 (44.4)
Participants with non-CNS metastatic disease at study entry	313 (97.8)	157 (98.1)
Lung	160 (50.0)	82 (51.3)
Liver	108 (33.8)	64 (40.0)
Bone	178 (55.6)	85 (53.1)
Skin or subcutaneous	49 (15.3)	23 (14.4)
Number of prior lines of systemic therapy		
Mean (STD)	4.1 (1.8)	4.0 (2.0)
Median	4.0	4.0
Min, Max	2, 14	2, 17
Number of prior lines of systemic therapy in the metastatic setting		
n	319	160
Mean (STD)	3.1 (1.6)	3.1 (1.7)
Median	3.0	3.0
Min, Max	1, 14	1, 13
ECOG performance status, n (%)		
0	161 (50.3)	81 (50.6)
1	159 (49.7)	79 (49.4)

a Missing day is imputed with Day 15 of that month.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.6a, Table 14.1.2.2a, Table 14.1.2.4a

2.1.3.4.1.4. 治験薬への曝露

2.1.3.4.1.4.1. ツカチニブ又はプラセボ

ITT-PFS 集団のうち安全性解析の対象となった治験参加者において、ツカチニブ又はプラセボの投与期間の中央値はツカチニブ群 7.3 カ月（範囲：<0.1～35.1）、対照群 4.4 カ月（範囲：<0.1～24.0）であった（Table 6）。

Table 6. Summary of Tucatinib/Placebo Administration (safety analysis population among ITT-PFS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=317)	Pbo+Cap+Tra (N=157)
Number of participants receiving at least 1 dose of tucatinib/placebo, n (%)	317 (100)	157 (100)
Duration of tucatinib/ placebo exposure (months)		
Mean (STD)	8.4 (6.9)	5.9 (4.6)
Median	7.3	4.4
Min, Max	<0.1, 35.1	<0.1, 24.0
Number of treatment cycles initiated [a]		
Mean (STD)	12.0 (9.7)	8.4 (6.5)
Median	10.0	6.0
Min, Max	1, 51	1, 35

a One cycle is 21 days.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.4.1a

2.1.3.4.1.4.2. トラスツズマブ

トラスツズマブ投与期間の中央値はツカチニブ群 7.5 カ月（範囲：0.7～35.4）、対照群 4.6 カ月（範囲：0.7～24.3）であり、ツカチニブ又はプラセボの投与期間と同程度であった（ONT-380-206 CSR Table 14.1.4.3a）。

2.1.3.4.1.4.3. カペシタビン

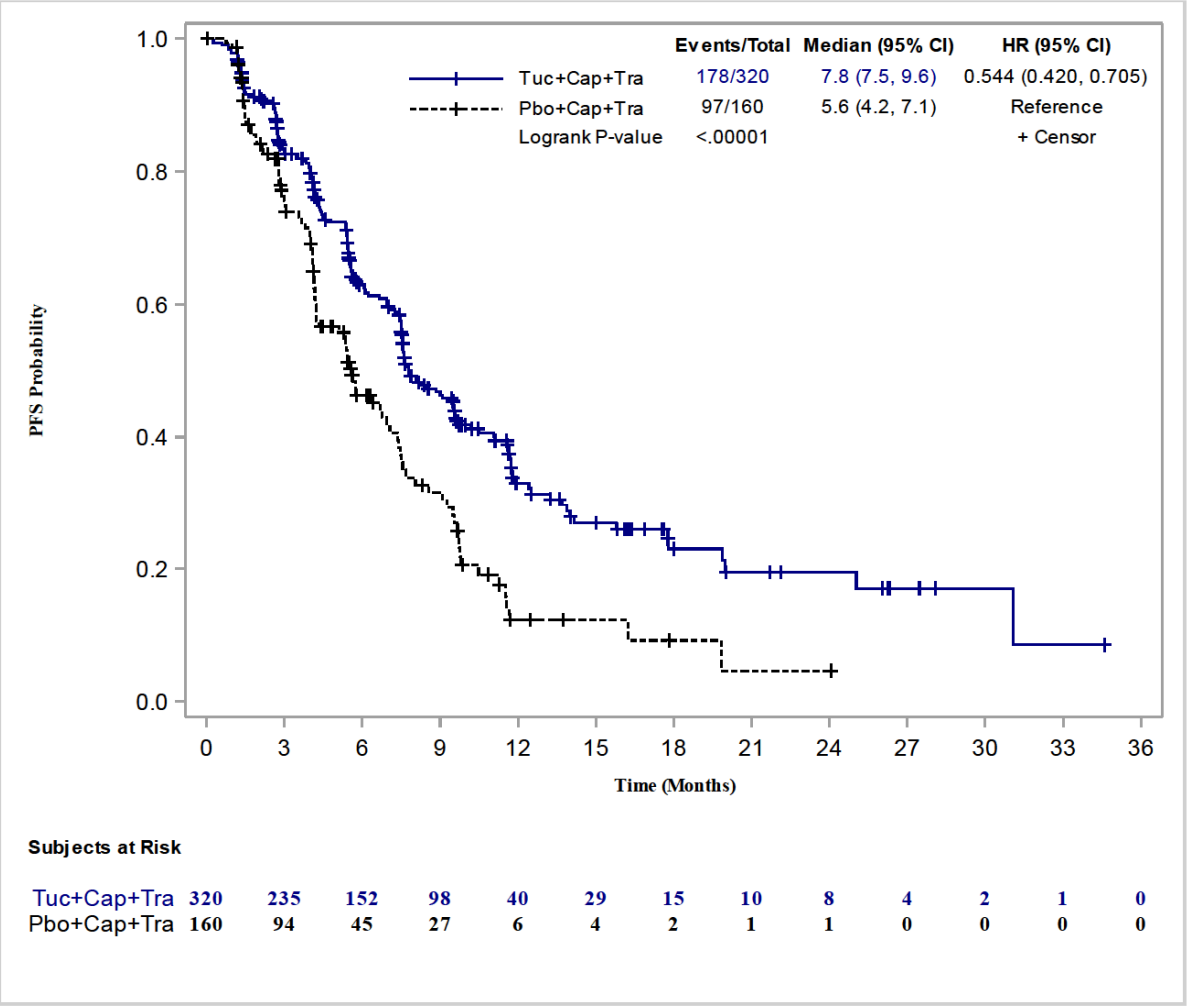
カペシタビン投与期間の中央値はツカチニブ群 6.2 カ月（範囲：0.4～35.4）、対照群 4.3 カ月（範囲：0.3～24.1）であり、ツカチニブ又はプラセボの投与期間と同程度であった（ONT-380-206 CSR Table 14.1.4.2a）。

2.1.3.4.1.5. PFS（BICR 判定）の結果

観察期間 10.4 カ月（PFS 追跡期間の中央値）において、BICR 判定に基づく PFS の中央値はツカチニブ群 7.8 カ月（95%CI：7.5, 9.6）、対照群 5.6 カ月（95%CI：4.2, 7.1）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて PFS が延長し、統計的に有意に PD 又は死亡のリスクが 46%減少した［層別ハザード比 0.54（95%CI：0.42, 0.71）、p<0.00001］（Figure 2、ONT-380-206 CSR Table 14.2.1.8）。

6 カ月 PFS（%）はツカチニブ群及び対照群でそれぞれ 62.9%（95%CI：56.9, 68.4）及び 46.3%（95%CI：37.2, 54.9）であり、1 年 PFS（%）はそれぞれ 33.1%（95%CI：26.6, 39.7）及び 12.3%（95%CI：6.0, 20.9）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.1.7）。

Figure 2. PFS per BICR by Treatment Arm (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206

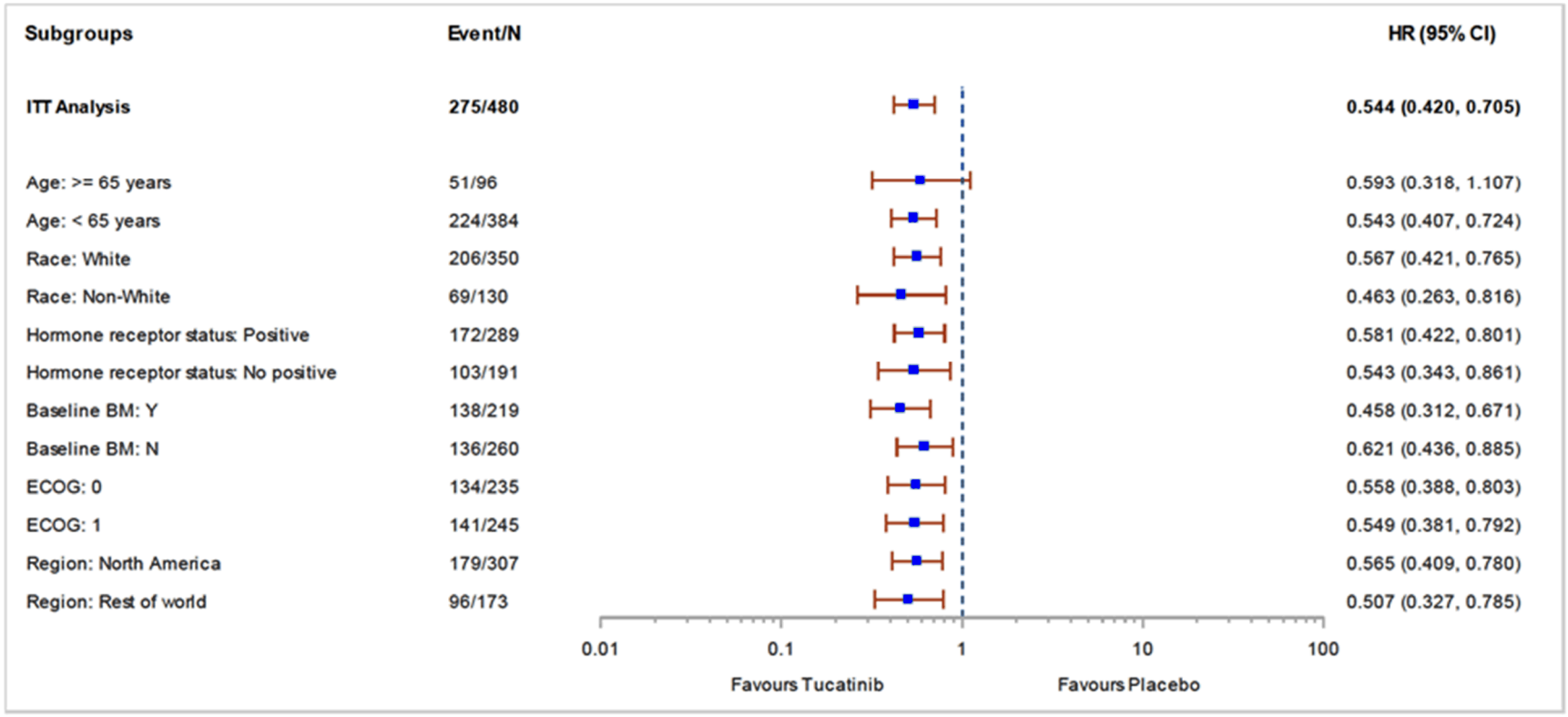


HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided p-value based on stratified log rank test and re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Figure 14.2.1.1

PFS（BICR 判定）の部分集団解析

事前に規定したベースライン特性及び部分集団別に PFS（BICR 判定）をフォレストプロットで示す（Figure 3）。PFS のベネフィットは、ホルモン受容体発現状況別の部分集団を含めて、解析したすべての部分集団において全集団の結果と一貫していた。

Figure 3. Hazard Ratio and 95%CI for PFS per BICR by Subgroups (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206



HR is calculated from cox regression model considering stratification factors from randomization.
'Race Non-White' includes participants with race other than white.
'Hormone receptor status: No positive' includes participants without positive estrogen or positive progesterone.
'Baseline BM: Y' includes participants with a history of brain metastases or presence of brain metastases or brain lesions of equivocal significance on screening MRI per EDC data.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Figure 14.2.1.2

2.1.3.5. 重要な副次評価項目

2.1.3.5.1. OS（ITT-OS 集団）

2.1.3.5.1.1. 治験参加者の内訳

ITT-OS 集団はツカチニブ群 410 例、対照群 202 例で構成された。主要解析のデータカットオフ日（2019 年 9 月 4 日）時点で、ツカチニブ（又はプラセボ）投与中の治験参加者はツカチニブ群 118 例（28.8%）、対照群 27 例（13.4%）であり、投与中止理由は ITT-PFS 集団と同様に、主に PD であった［ツカチニブ群 202 例（70.6%）、対照群 134 例（78.8%）］。長期追跡調査期間中の治験参加者はツカチニブ群 148 例（36.1%）、対照群 85 例（42.1%）であった（Table 7）。

Table 7. Participant Disposition (ITT-OS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=410) n (%)	Pbo+Cap+Tra (N=202) n (%)
Participants randomized	410 (100)	202 (100)
Participants received at least 1 dose of tucatinib/placebo	404 (98.5)	197 (97.5)
Participants on tucatinib/placebo	118 (28.8)	27 (13.4)
Participants off tucatinib/placebo	286 (69.8)	170 (84.2)
Reason for discontinuation from tucatinib/placebo [a]		
Progressive disease	202 (70.6)	134 (78.8)
Clinical progression	31 (10.8)	17 (10.0)
Adverse event	23 (8.0)	6 (3.5)
Participant withdrawal	19 (6.6)	7 (4.1)
Physician decision	5 (1.7)	4 (2.4)
Other	2 (0.7)	2 (1.2)
Death	3 (1.0)	0
Lost to follow-up	1 (0.3)	0
Participants in long-term follow-up	148 (36.1)	85 (42.1)
Participants off study	144 (35.1)	90 (44.6)
Reason for study discontinuation		
Death [b]	126 (30.7)	84 (41.6)
Withdrawal of consent	16 (3.9)	5 (2.5)
Physician decision	0	1 (0.5)
Lost to follow-up	2 (0.5)	0

a Denominator is the number of participants off treatment.
b Death comes from the End of Study CRF.
Participant withdrawal includes both participant decision and withdrawal of consent.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2

2.1.3.5.1.2. 人口統計学的特性

ITT-OS 集団の人口統計学的特性の分布は ITT-PFS 集団と同様であり、ツカチニブ群と対照群間の不均衡は認められなかった（Table 8）。

Table 8. Participant Demographics (ITT-OS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=410)	Pbo+Cap+Tra (N=202)
Age (years)		
Mean (STD)	53.8 (11.3)	54.2 (10.4)
Median	55.0	54.0
Min, Max	22, 80	25, 82
Age Category, n (%)		
<65 years	328 (80.0)	168 (83.2)
≥65 years	82 (20.0)	34 (16.8)
Gender, n (%)		
Male	3 (0.7)	2 (1.0)
Female	407 (99.3)	200 (99.0)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	37 (9.0)	14 (6.9)
Not Hispanic or Latino	362 (88.3)	184 (91.1)
Not available	11 (2.7)	4 (2.0)
Race, n (%)		
Asian	18 (4.4)	5 (2.5)
Black or African American	41 (10.0)	14 (6.9)
White	287 (70.0)	157 (77.7)
Other	3 (0.7)	2 (1.0)
Unknown	61 (14.9)	24 (11.9)
Region of world, n (%)		
US	220 (53.7)	111 (55.0)
Canada	26 (6.3)	12 (5.9)
Rest of World	164 (40.0)	79 (39.1)

Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.6, Table 14.1.2.1

2.1.3.5.1.3. ベースライン時の疾患特性

ITT-OS 集団のベースライン時の疾患特性の分布は ITT-PFS 集団と同様であり、ツカチニブ群と対照群間の不均衡は認められなかった（Table 9）。

Table 9. Baseline Disease Characteristics and Disease History (ITT-OS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=410)	Pbo+Cap+Tra (N=202)
Time from primary diagnosis to randomization (months)[a]		
n	391	196
Mean (STD)	59.9 (43.0)	69.3 (62.2)
Median	48.1	49.1
Min, Max	7.0, 234.8	8.7, 447.5
Disease status at study entry, n (%)		
Unresectable, locally advanced	1 (0.2)	2 (1.0)
Metastatic	409 (99.8)	200 (99.0)
Histology, n (%)		
Estrogen/progesterone receptor status		
Positive for either or both	243 (59.3)	127 (62.9)
Negative for both	161 (39.3)	75 (37.1)
Other	6 (1.5)	0
Stage at initial diagnosis, n (%)		
Stage 0-III	264 (64.4)	122 (60.4)
Stage IV	143 (34.9)	77 (38.1)
Not available	3 (0.7)	3 (1.5)
Sites of metastatic disease, n (%)		
Participants with history of brain metastases or brain metastases at study entry	198 (48.3)	93 (46.0)
Participants with non-CNS metastatic disease at study entry	402 (98.0)	198 (98.0)
Lung	200 (48.8)	100 (49.5)
Liver	137 (33.4)	78 (38.6)
Bone	223 (54.4)	111 (55.0)
Skin or subcutaneous	58 (14.1)	28 (13.9)
Baseline lesion characteristics, n (%)		
Measurable disease by BICR		
Yes	340 (82.9)	171 (84.7)
No	70 (17.1)	31 (15.3)
Measurable disease by investigator		
Yes	357 (87.1)	173 (85.6)
No	53 (12.9)	29 (14.4)
Number of prior lines of systemic therapy		
Mean (STD)	4.0 (1.8)	4.0 (1.9)
Median	4.0	4.0
Min, Max	2, 14	2, 17
Number of prior lines of systemic therapy in the metastatic setting		
n	409	202
Mean (STD)	3.1 (1.6)	3.0 (1.6)
Median	3.0	3.0
Min, Max	1, 14	1, 13
ECOG performance status, n (%)		
0	206 (50.2)	101 (50.0)
1	204 (49.8)	101 (50.0)

a Missing day is imputed with Day 15 of that month.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.6, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.4

2.1.3.5.1.4. 治験薬への曝露

2.1.3.5.1.4.1. ツカチニブ又はプラセボ

ITT-OS 集団のうち安全性解析の対象となった治験参加者において、ツカチニブ又はプラセボの投与期間の中央値はツカチニブ群 5.8 カ月（範囲：<0.1～35.1）、対照群 4.4 カ月（範囲：<0.1～24.0）であった（Table 10）。投与期間の中央値は ITT-PFS 集団と比べて ITT-OS 集団で短かかったが、これは無作為割り付けが終了した時期の差に起因すると考えられた（ITT-PFS 集団では 2018 年 12 月 23 日、ITT-OS 集団では 2019 年 5 月 3 日）。

相対用量強度の中央値はツカチニブ群 93.6%（範囲：23.7～100）、対照群 97.0%（範囲：31.9～100）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.1.6.1）。

Table 10. Summary of Tucatinib/Placebo Administration (safety analysis population among the ITT-OS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Pbo+Cap+Tra (N=197)
Number of participants receiving at least 1 dose of tucatinib/placebo, n (%)	404 (100)	197 (100)
Duration of tucatinib/ placebo exposure (months)		
Mean (STD)	7.6 (6.3)	5.6 (4.3)
Median	5.8	4.4
Min, Max	<0.1, 35.1	<0.1, 24.0
Number of treatment cycles initiated [a]		
Mean (STD)	10.9 (9.0)	7.9 (6.0)
Median	8.0	6.0
Min, Max	1, 51	1, 35

a One cycle is 21 days.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.4.1

2.1.3.5.1.4.2. トラスツズマブ

トラスツズマブ投与期間の中央値はツカチニブ群 6.0 カ月（範囲：0.7～35.4）、対照群 4.6 カ月（範囲：0.7～24.3）であり、ツカチニブ又はプラセボの投与期間と同程度であった（ONT-380-206 CSR Table 14.1.4.3）。

2.1.3.5.1.4.3. カペシタビン

カペシタビン投与期間の中央値はツカチニブ群 5.7 カ月（範囲：0.3～35.4）、対照群 4.4 カ月（範囲：0.3～24.1）であり、ツカチニブ又はプラセボの投与期間と同程度であった（ONT-380-206 CSR Table 14.1.4.2）。

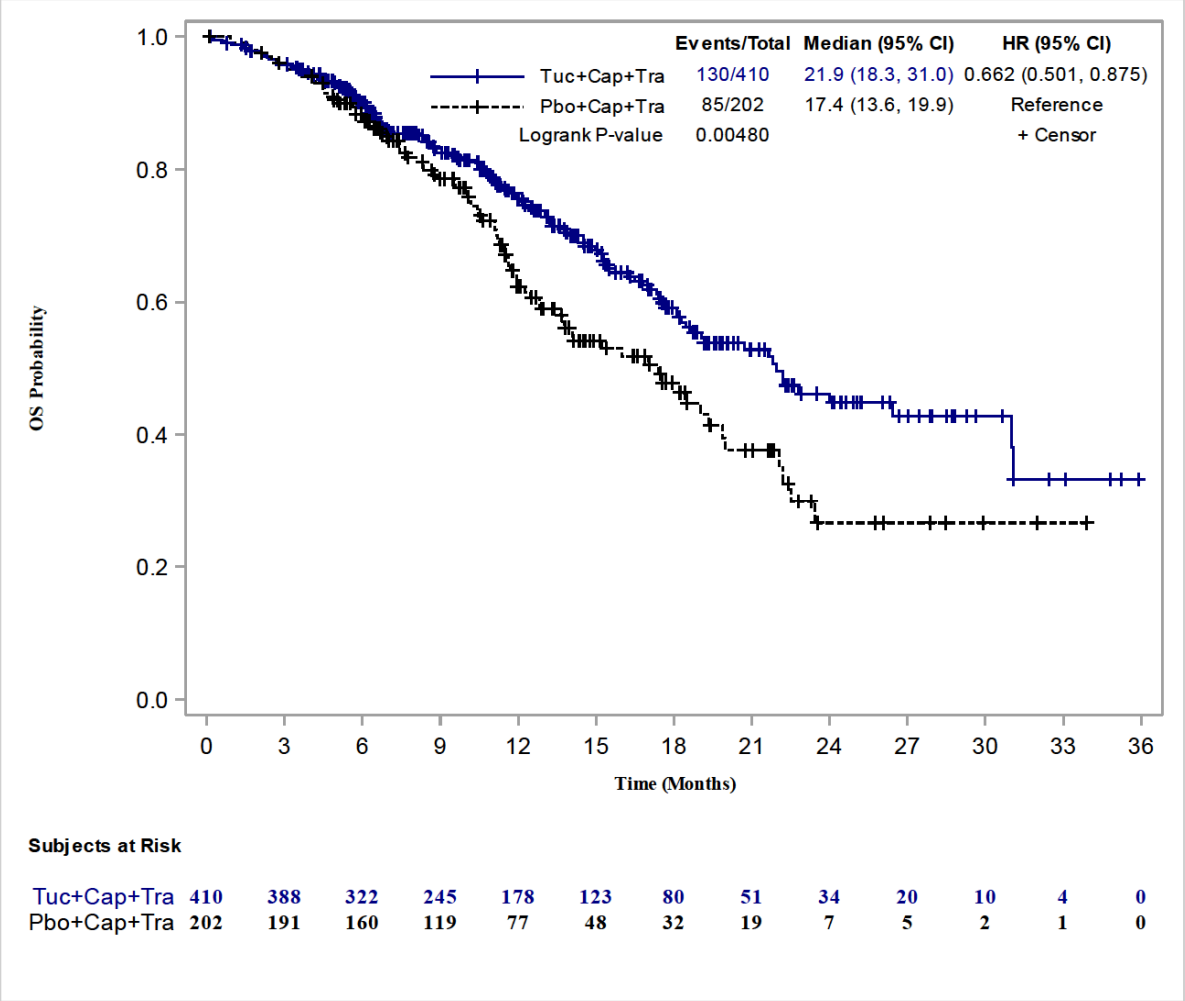
カペシタビンの相対用量強度の中央値はツカチニブ群 75.7%（範囲：17.8～107.5）、対照群 82.3%（範囲：8.1～114.4）であった。累積投与量の中央値はツカチニブ群 171,124.4 mg/m^2（範囲：5921.1～980,413.3）、対照群 149,769.2 mg/m^2（範囲：862.1～579,224.0）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.1.6.2）。

2.1.3.5.1.5. OS の結果

ITT-OS 集団を対象に OS を評価した。OS は無作為割付日から死亡日（死因は問わない）までの期間と定義した。観察期間 14 カ月（OS 追跡調査期間の中央値）において、OS の中央値はツカチニブ群 21.9 カ月（95%CI：18.3, 31.0）、対照群 17.4 カ月（95%CI：13.6, 19.9）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて OS が延長し、統計的に有意に死亡のリスクが 34%減少した［層別ハザード比 0.66（95%CI：0.50, 0.88）、p=0.0048］（Figure 4、ONT-380-206 CSR Table 14.2.3.7）。

ツカチニブ群及び対照群の 1 年 OS（%）はそれぞれ 75.5%（95%CI：70.4, 79.9）及び 62.4%（95%CI：54.1, 69.5）であり、2 年 OS（%）はそれぞれ 44.9%（95%CI：36.6, 52.8）及び 26.6%（95%CI：15.7, 38.7）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.3.2）。

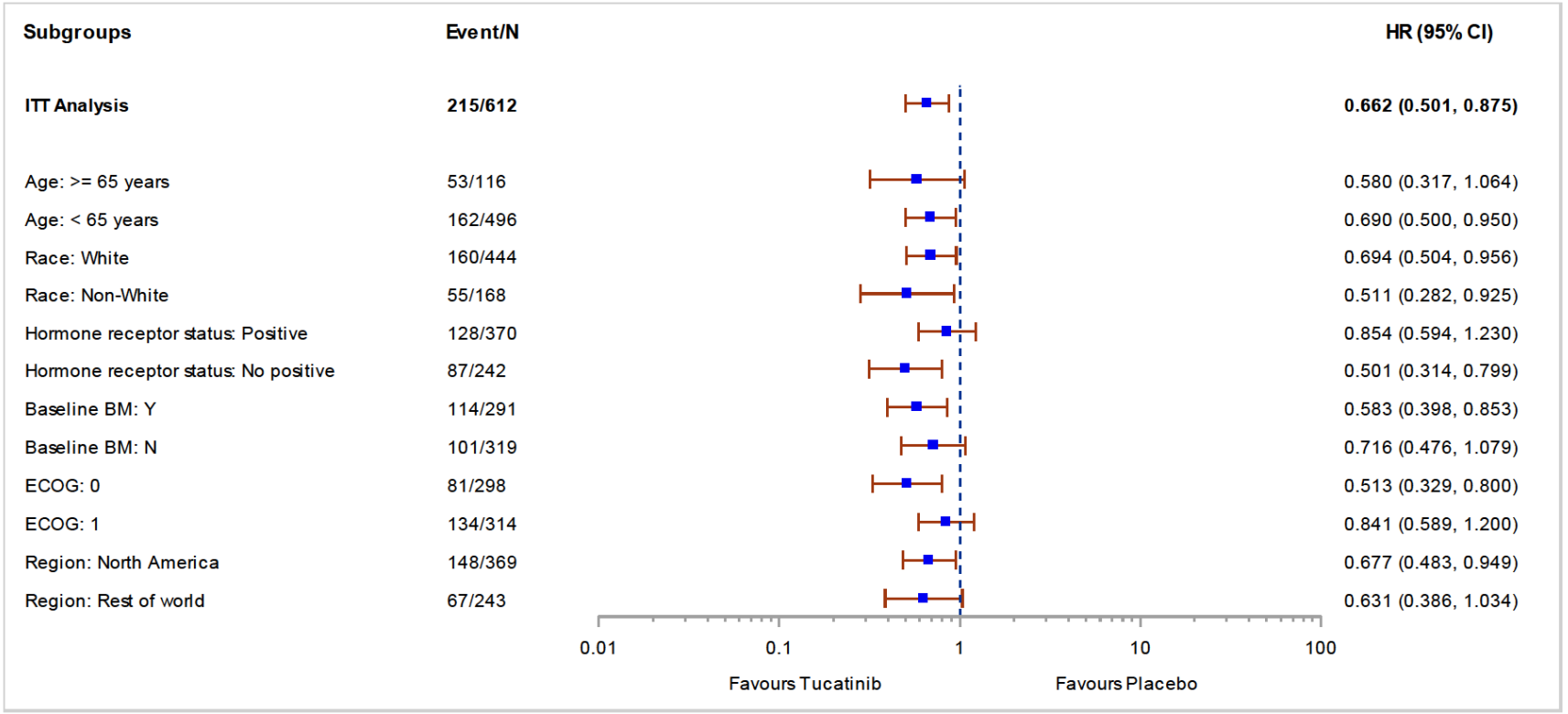
Figure 4. Overall Survival by Treatment Arm (ITT-OS population)：Study ONT-380-206



Statistically significant after adjustment for multiplicity. The threshold for statistical significance is 0.0074.
HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided p-value based on stratified log-rank test and re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Figure 14.2.3.1

事前に規定した部分集団別に OS をフォレストプロットで示す（Figure 5）。OS のベネフィットは、解析したすべての部分集団において全集団の結果と一貫していた。

Figure 5. Hazard Ratio and 95%CI for Overall Survival by Subgroups (ITT-OS population)：Study ONT-380-206



HR is calculated from cox regression model considering stratification factors from randomization.
'Race Non-White' includes participants with race other than white.
'Hormone receptor status: No positive' includes participants without positive estrogen or positive progesterone.
'Baseline BM: Y' includes participants with a history of brain metastases or presence of brain metastases or brain lesions of equivocal significance on screening MRI per EDC data.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Figure 14.2.3.2

2.1.3.5.2. $PFS_{BrainMets}$（BICR 判定、ITT-$PFS_{BrainMets}$ 集団）

2.1.3.5.2.1. 治験参加者の内訳

ITT-$PFS_{BrainMets}$ 集団はツカチニブ群 198 例、対照群 93 例で構成された。主要解析のデータカットオフ日（2019 年 9 月 4 日）時点で、治験薬投与中の治験参加者はツカチニブ群 59 例（29.8%）、対照群 11 例（11.8%）で、投与中止理由は主に PD であった［ツカチニブ群 96 例（71.1%）、対照群 60 例（75.0%）］。長期追跡調査期間中の治験参加者はツカチニブ群 62 例（31.3%）、対照群 34 例（36.6%）で、治験の中止理由は主に死亡［ツカチニブ群 66 例（33.3%）、対照群 45 例（48.4%）］であった（Table 11）。

Table 11. Participant Disposition (ITT-$PFS_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=198) n (%)	Pbo+Cap+Tra (N=93) n (%)
Participants randomized	198 (100)	93 (100)
Participants received at least 1 dose of tucatinib/placebo	194 (98.0)	91 (97.8)
Participants on study treatment	59 (29.8)	11 (11.8)
Participants off study treatment	135 (68.2)	80 (86.0)
Reason for discontinuation from tucatinib/placebo [a]		
Progressive disease	96 (71.1)	60 (75.0)
Clinical progression	11 (8.1)	9 (11.3)
Participant withdrawal	12 (8.9)	4 (5.0)
Adverse event	10 (7.4)	4 (5.0)
Physician decision	4 (3.0)	2 (2.5)
Death	2 (1.5)	0
Other	0	1 (1.3)
Participants in long-term follow-up	62 (31.3)	34 (36.6)
Participants off study	77 (38.9)	48 (51.6)
Reason for study discontinuation		
Death [b]	66 (33.3)	45 (48.4)
Withdrawal of consent	11 (5.6)	3 (3.2)

a Denominator is the number of participants off treatment.
b Death comes from the End of Study CRF.
Participant withdrawal includes both participant decision and withdrawal of consent.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.1b, Table 14.1.1.2b

2.1.3.5.2.2. 人口統計学的特性

ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団の人口統計学的特性の分布は ITT-OS 集団と同様であり、ツカチニブ群と対照群間の不均衡は認められなかった（Table 12）。

Table 12. Participant Demographics (ITT-PFS$_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=198)	Pbo+Cap+Tra (N=93)
Age (years)		
n	198	93
Mean (STD)	52.4 (11.5)	52.8 (11.1)
Median	53.0	52.0
Min, Max	22, 75	25, 75
Age Category, n (%)		
<65 years	166 (83.8)	77 (82.8)
≥65 years	32 (16.2)	16 (17.2)
Gender, n (%)		
Male	1 (0.5)	1 (1.1)
Female	197 (99.5)	92 (98.9)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	16 (8.1)	9 (9.7)
Not Hispanic or Latino	176 (88.9)	84 (90.3)
Not available	6 (3.0)	0
Race, n (%)		
Asian	9 (4.5)	3 (3.2)
Black or African American	17 (8.6)	9 (9.7)
White	132 (66.7)	67 (72.0)
Other	3 (1.5)	1 (1.1)
Unknown	37 (18.7)	13 (14.0)

Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.2.1b

2.1.3.5.2.3. ベースライン時の疾患特性

ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団の定義は 2.1.3.1 項に記述した。この集団では脳転移に対する前治療の有無を問わず、脳転移に対して未治療の治験参加者、脳転移に対して放射線又は外科手術で治療され安定していた治験参加者、脳転移に対して放射線又は外科手術で治療されたにもかかわらず進行した治験参加者が含まれた。

ベースライン時の疾患特性の分布は ITT-OS 集団と同様であり、ツカチニブ群と対照群間の不均衡は認められなかった（Table 13）。

Table 13. Baseline Disease Characteristics (ITT-PFS$_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=198)	Pbo+Cap+Tra (N=93)
Time from primary diagnosis to randomization (months) [a]		
n	190	91
Mean (STD)	62.3 (44.1)	66.7 (50.1)
Median	49.7	50.2
Min, Max	12.0, 234.8	10.7, 238.9
Time from metastatic diagnosis to randomization (months) [a]		
n	197	93
Mean (STD)	34.0 (24.6)	37.6 (30.8)
Median	28.6	30.4
Min, max	3.9, 181.3	1.5, 194.1
Disease status at study entry, n (%)		
Metastatic	198 (100)	93 (100)
Histology, n (%)		
Estrogen/progesterone receptor status		
Positive for either or both	107 (54.0)	59 (63.4)
Negative for both	88 (44.4)	34 (36.6)
Other	3 (1.5)	0
Stage at initial diagnosis, n (%)		
Stage 0-III	118 (59.6)	53 (57.0)
Stage IV	77 (38.9)	39 (41.9)
Not available	3 (1.5)	1 (1.1)
Sites of metastatic disease, n (%)		
Participants with non-CNS metastatic disease at study entry	192 (97.0)	90 (96.8)
Lung	104 (52.5)	53 (57.0)
Liver	75 (37.9)	40 (43.0)
Bone	125 (63.1)	59 (63.4)
Skin or subcutaneous	21 (10.6)	8 (8.6)
Baseline lesion characteristics, n (%)		
Measurable disease by BICR		
Yes	175 (88.4)	81 (87.1)
No	23 (11.6)	12 (12.9)
Measurable disease by investigator		
Yes	178 (89.9)	84 (90.3)
No	20 (10.1)	9 (9.7)
ECOG performance status [b], n (%)		
0	92 (46.5)	38 (40.9)
1	106 (53.5)	55 (59.1)

a Missing day is imputed with Day 15 of that month.
b The last non-missing value before or on the day of first dose of study treatment.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.2.1b, Table 14.1.2.2b

脳転移の初回診断から無作為割付日までの期間の中央値はツカチニブ群 15.8 カ月（範囲：1.1～169.2）、対照群 14.5 カ月（範囲：0.5～99.3）であった（Table 14）。

ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団（291 例）において、脳転移に対する治療歴を有していた治験参加者は 77.3%で、残り 22.7%の治験参加者は脳転移に対する治療歴がなかった。放射線治療歴は 70.1%、手術歴は 15.8%の治験参加者が有していた（ONT-380-206 CSR Table 14.1.2.5）。

組み入れ時に、直近の手術又は放射線治療後に放射線画像的に脳転移の進行が認められていた治験参加者は 37.1%、安定していた治験参加者は 40.2%であった（ONT-380-206 CSR Errata）。

ベースライン時の脳転移への治療状況及び脳病変への局所治療歴についてツカチニブ群と対照群間の不均衡は認められなかった（Table 14）。

Table 14. Summary of Baseline Brain Metastases and Prior Local Brain-Directed Therapies (ITT-PFS$_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=198)	Pbo+Cap+Tra (N=93)
Brain metastases treatment status at baseline		
Treated stable [a]	80 (40.4)	37 (39.8)
Treated progressing [b]	74 (37.4)	34 (36.6)
Untreated [c]	44 (22.2)	22 (23.7)
Time from 1st diagnosis of brain metastases to randomization [d, e] (months)		
n	148	68
Mean (STD)	19.4 (19.7)	19.2 (18.5)
Median	15.8	14.5
Min, Max	1.1, 169.2	0.5, 99.3
Prior surgery for brain metastases		
Yes	33 (16.7)	13 (14.0)
No	165 (83.3)	80 (86.0)
Time from the last surgery for brain metastases to randomization [e] (months)		
n	33	13
Mean (STD)	27.4 (31.4)	24.7 (19.6)
Median	17.7	18.5
Min, Max	2.6, 168.3	5.2, 78.4
Prior radiotherapy for brain metastases		
Yes	140 (70.7)	64 (68.8)
No	58 (29.3)	29 (31.2)
Time from the last radiotherapy for brain metastases to randomization [e] (months)		
n	137	64
Mean (STD)	10.5 (16.4)	12.1 (13.6)
Median	6.6	8.5
Min, Max	0.6, 167.2	0.8, 72.5
Types of prior radiotherapy for brain metastases		
Whole Brain Radiation (WBR)	77 (38.9)	45 (48.4)
Targeted radiation	92 (46.5)	32 (34.4)

a All brain metastases previously treated with surgery/radiation, without subsequent documented progression of brain metastases.
b Previously treated with surgery/radiation with any documented progression of brain metastases since most recent surgery/radiation treatment for brain metastases.
c No prior surgery/radiation for brain metastases.
d For participants who had brain metastases prior to screening MRI.
e Missing day is imputed with Day 15 of that month.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.2.5, Errata

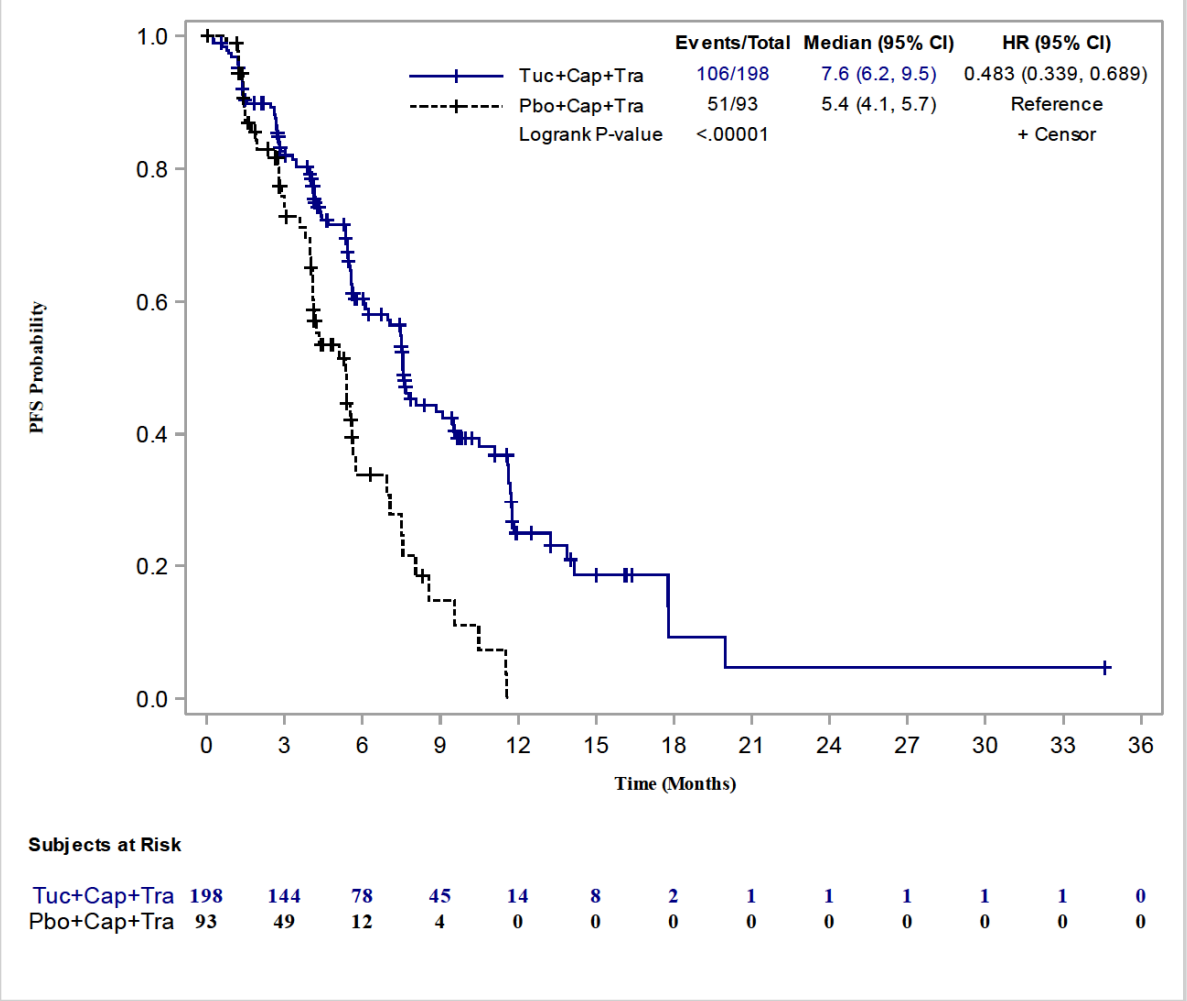
2.1.3.5.2.4. PFS$_{BrainMets}$（BICR 判定）の結果

ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団において、BICR 判定に基づく PFS$_{BrainMets}$ の中央値はツカチニブ群 7.6 カ月（95%CI：6.2, 9.5）、対照群 5.4 カ月（95%CI：4.1, 5.7）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて統計的に有意に PD 又は死亡のリスクが 52%減少した［層別ハザード比 0.48（95%CI：0.34, 0.69）、p<0.00001］（Figure 6）。

6 カ月 PFS$_{BrainMets}$（BICR 判定）（%）はツカチニブ群及び対照群でそれぞれ 60.4%（95%CI：52.4, 67.5）及び 33.9%（95%CI：21.0, 47.2）であった。1 年 PFS$_{BrainMets}$（BICR 判定）（%）はツ

カチニブ群で 24.9%（95%CI：16.5, 34.3）であり、対照群では at risk 者がいないため算出できなかった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.2.2）。

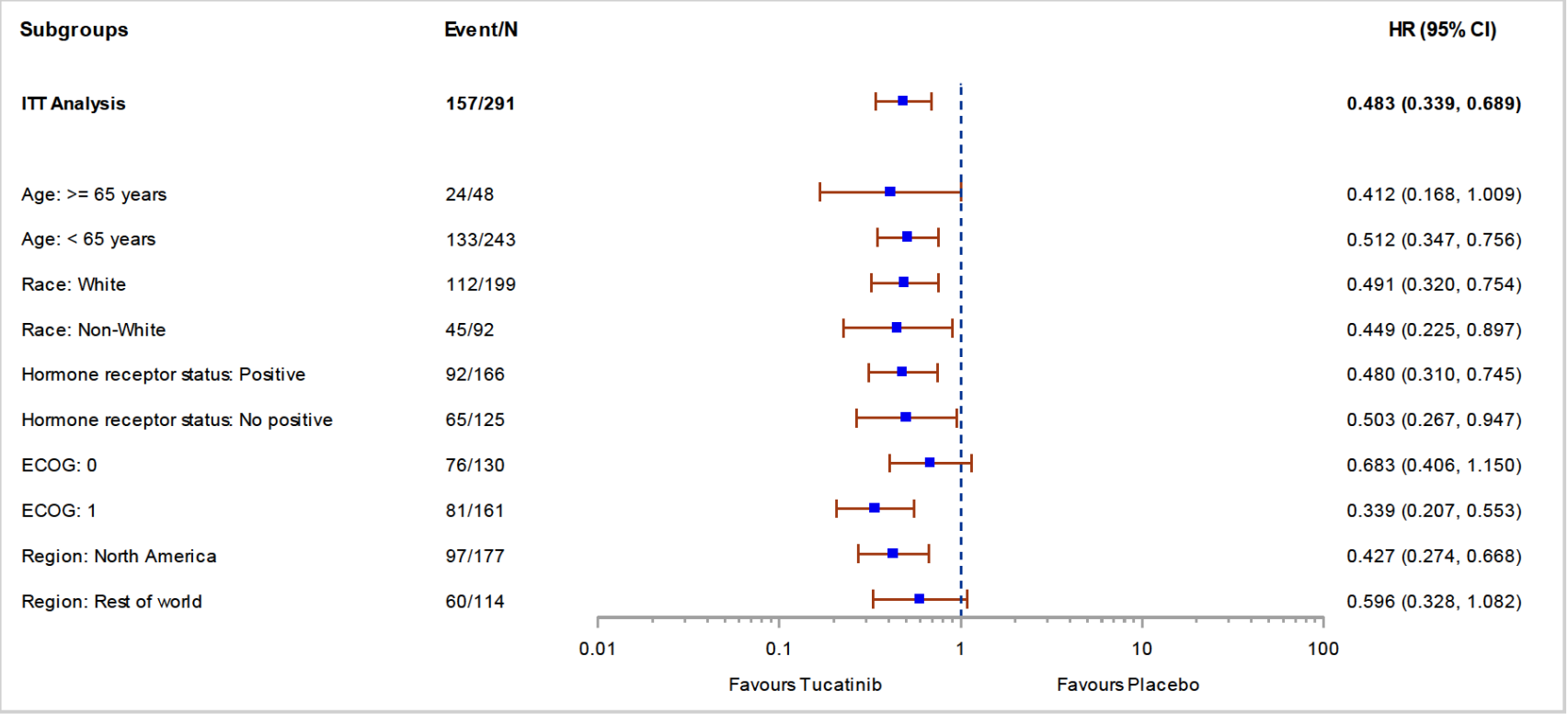
Figure 6. PFS per BICR by Treatment Arm (ITT-PFS$_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206



Statistically significant after adjustment for multiplicity. The threshold for statistical significance is 0.0080.
HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided p-value based on stratified log rank test and re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Figure 14.2.2.1

事前に規定した部分集団別に PFS$_{BrainMets}$ をフォレストプロットで示す（Figure 7）。PFS のベネフィットは、解析したすべての部分集団において全集団の結果と一貫していた。

Figure 7. Hazard Ratio and 95%CI for PFS per BICR by Subgroups (ITT-PFS$_{BrainMets}$ population)：Study ONT-380-206



HR is calculated from cox regression model considering stratification factors from randomization.
'Race Non-White' includes participants with race other than white.
'Hormone receptor status: No positive' includes participants without positive estrogen or positive progesterone.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Figure 14.2.2.2

2.1.3.5.3. 確定 ORR（BICR 判定、ITT-OS 集団）

ITT-OS 集団を対象に BICR 判定に基づく確定 ORR を評価した。OR は最良総合効果が RECIST v1.1 に基づく確定 CR 又は PR と定義した。総合効果の判定は、最初に PD が記録されるか、新たな抗がん治療が開始されるまで実施した。

ITT-OS 集団の大部分（ツカチニブ群 82.9%、対照群 84.7%）が測定可能病変（BICR 判定）を有し（Table 9）、これらの治験参加者での確定 ORR（BICR 判定）は対照群と比べ統計的に有意にツカチニブ群で高かった［ツカチニブ群 40.6%（95%CI：35.3, 46.0）、対照群 22.8%（95%CI：16.7, 29.8）、p=0.00008］（Table 15）。

Table 15. Confirmed ORR per BICR (Measurable Disease Set in ITT-OS population) : Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=340)	Pbo+Cap+Tra (N=171)
Best overall response [a], n (%)		
Complete response (CR)	3 (0.9)	2 (1.2)
Partial response (PR)	135 (39.7)	37 (21.6)
Stable disease (SD)	155 (45.6)	100 (58.5)
Progressive disease (PD)	27 (7.9)	24 (14.0)
Not evaluable (NE)	0	1 (0.6)
Not available (NA) [b]	20 (5.9)	7 (4.1)
Participants with objective response of confirmed CR or PR, n	138	39
ORR, %	40.6	22.8
95%CI [c] for ORR	(35.3, 46.0)	(16.7, 29.8)
Stratified CMH p-value for ORR [d]	0.00008	

a Confirmed best overall response assessed per RECIST 1.1.
b Participants with no post-baseline response assessments
c Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).
d Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.2.7.3

ITT-OS 集団全体での最良総合効果は、ツカチニブ群（410 例）で CR 7 例（1.7%）、PR 135 例（32.9%）、SD 155 例（37.8%）であり、対照群（202 例）で CR 2 例（1.0%）、PR 37 例（18.3%）、SD 100 例（49.5%）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.7.2）。

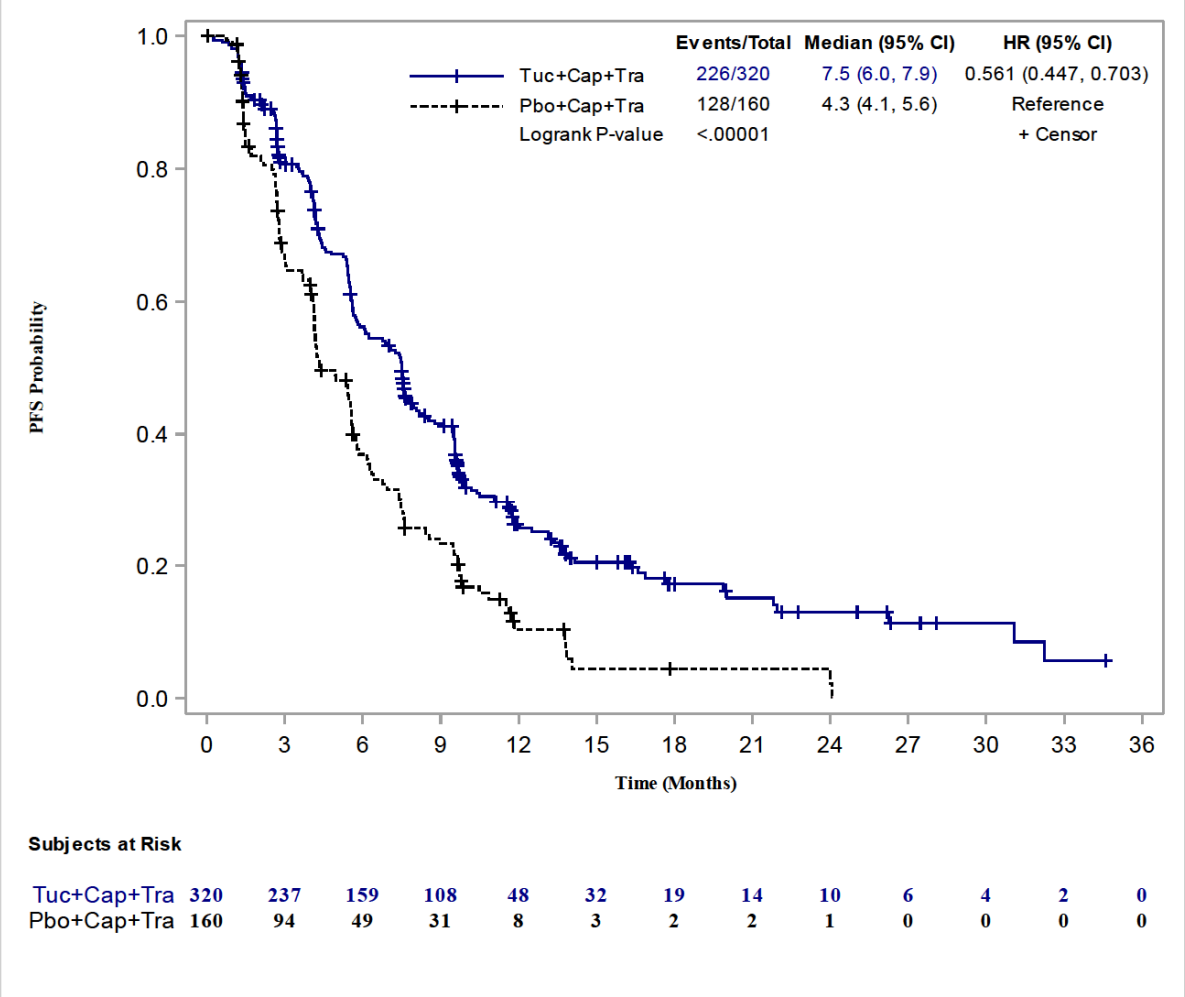
2.1.3.6. その他の副次評価項目

2.1.3.6.1. PFS（治験責任医師判定、ITT-PFS 集団）

治験責任医師判定に基づく PFS の結果は、主要評価項目の主解析の結果を支持した。

ITT-PFS 集団において、PFS（治験責任医師判定）の中央値はツカチニブ群 7.5 カ月（95%CI：6.0, 7.9）、対照群 4.3 カ月（95%CI：4.1, 5.6）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて PFS が延長し、PD 又は死亡のリスクが 44%減少した［層別ハザード比 0.561（95%CI：0.447, 0.703）、p<0.00001（名目上）］（Figure 8、Table 14.2.4.1）。

Figure 8. PFS per Investigator by Treatment Arm (ITT-PFS population)：Study ONT-380-206



HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided p-value calculated from stratified log-rank test (Rosenberger and Lachin, 2002).
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Figure 14.2.4.1

2.1.3.6.2. ORR（治験責任医師判定、ITT-OS 集団の測定可能病変を有する治験参加者）

ITT-OS 集団のうちベースライン時に測定可能病変を有する治験参加者を対象に治験責任医師判定に基づく ORR を評価した。治験責任医師判定に基づく ORR は BICR 判定に基づく ORR（2.1.3.5.3 項）と一貫していた。

ORR（治験責任医師判定）はツカチニブ群 40.9%（95%CI：35.8, 46.2）、対照群 21.4%（95%CI：15.5, 28.3）であり、p=0.00001（名目上）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.7.7）。

2.1.3.6.3. 奏効期間（BICR 判定及び治験責任医師判定、ITT-OS 集団の測定可能病変を有する治験参加者）

ITT-OS 集団を対象に奏効期間を評価した。奏効期間の定義は、RECIST v1.1 に基づき最初に客観的奏効（CR 又は PR で後日確定されたもの）が認められた日から PD が記録された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間とした。

ITT-OS 集団のうちベースライン時に測定可能病変を有する治験参加者での BICR 判定に基づく奏効期間の中央値はツカチニブ群 8.3 カ月（95%CI：6.2, 9.7）、対照群 6.3 カ月（95%CI：5.8, 8.9）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.5.3b）。また、治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値はツカチニブ群 6.9 カ月（95%CI：6.2, 8.3）、対照群 6.9 カ月（95%CI：4.2, 8.9）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.5.6b）。

2.1.3.6.4. クリニカルベネフィット率（BICR 判定及び治験責任医師判定、ITT-OS 集団）

ITT-OS 集団を対象にクリニカルベネフィット率を評価した。クリニカルベネフィット率の定義は SD 又は non-CR/non-PD が 6 カ月以上持続した者（すなわち、無作為割付日から 6 カ月以内に PD 又は死亡が記録されていない）及び最良総合効果が確定 CR 又は確定 PR（RECIST v1.1 に基づき判定）の治験参加者の割合とした。

BICR 判定に基づくクリニカルベネフィット率はツカチニブ群 59.8%（95%CI：54.8, 64.5）、対照群 38.1%（95%CI：31.4, 45.2）であり、p<0.00001（名目上）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.7.2）。

治験責任医師判定に基づくクリニカルベネフィット率は BICR 判定に基づくクリニカルベネフィット率と同程度であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.7.6）。

2.1.3.6.5. 医療経済及び患者報告アウトカム

2.1.3.6.5.1. 医療資源の利用

安全性解析集団を対象に医療資源の利用について評価した。この評価では無作為割付日から治験薬投与終了後来院の 30 日（+7 日）後までの期間に収集したヘルスケアデータを用いた。入院は治験参加者年当たりで算出し、治験参加者年は治験薬投与終了後 37 日までの治験薬投与期間と定義した。

治験参加者年当たりの入院の平均累積発生割合はツカチニブ群［0.9（範囲：0.0～37.5）］と対照群［1.1（範囲：0.0～23.1）］で同程度であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.8）。

入院した治験参加者において、1 治験参加者年当たりの総入院期間の中央値はツカチニブ群 12.3 日（範囲：1.4～178.7）、対照群 16.1 日（範囲：0.9～263.5）であった。入院理由は主に有害事象に起因するものであり、その割合はツカチニブ群 86.7%、対照群 85.3%であった。

1 治験参加者年当たりの救急外来の受診回数の平均値はツカチニブ群［3.1 回（範囲：0.3～10）］と対照群［3.3 回（範囲：0.9～11.6）］で同程度であった。

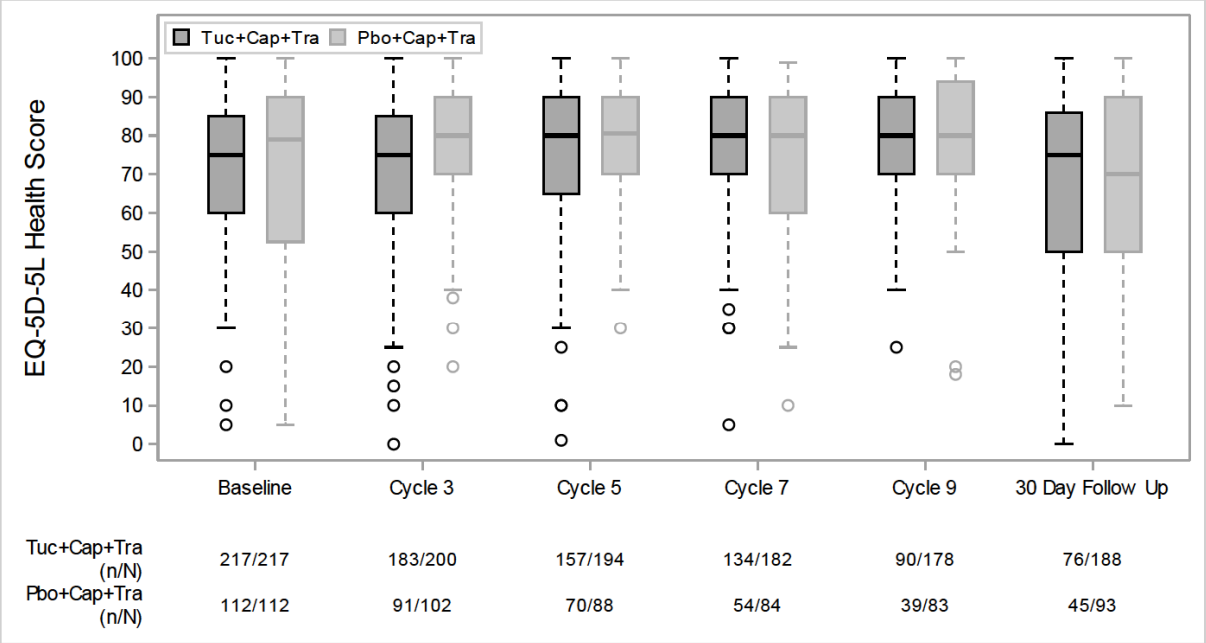
2.1.3.6.5.2. 生活の質に関する EQ-5D-5L 評価

HRQoL を評価するために治験実施計画書第 7 版（2017 年 8 月 30 日）から EQ-5D-5L を追加した。EQ-5D-5L は質問表（5 領域）と視覚評価（VAS）で構成されている。

治験実施計画書第 7 版の同意が得られた治験参加者 330 例（ツカチニブ群 217 例、対照群 113 例）を対象として評価した。五つの全ての領域（不安／ふさぎ込み、移動の程度、痛み／不快感、身の回りの世話、ふだんの活動）いずれにおいても両群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（ONT-380-206 CSR Figure 14.2.7.1.1、Figure 14.2.7.1.2、Figure 14.2.7.1.3、Figure 14.2.7.1.4、Figure 14.2.7.1.5）。

VAS スコアの平均値は両群間で同程度であり、両群とも治験期間を通じて安定していた。このことから、いずれの群においても HRQoL は維持されていることが示唆された（Figure 9）。

Figure 9. EQ-5D-5L of Health Score (ITT-OS Population)：Study ONT-380-206



Baseline is defined as most recent non-missing assessment on or before first dose date.
n/N: n is the number of participants who completed survey. N is the number of participants who completed baseline survey and still on study. Cycles where the number of participants in each arm remain ≥20% of initial cohort size are presented.
The length of the box represents the interquartile range (the distance between the 25th and 75th percentiles). The horizontal line in the box interior represents the group median.
The whiskers extend to the group minimum and maximum values.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Figure 14.2.7.1.6

2.1.3.7. 感度分析及び探索的解析

2.1.3.7.1. 主要評価項目

すべての感度分析の結果は PFS（BICR 判定）の主解析の結果を支持した（Table 16）。

感度分析 1、2、3 及び 4 の結果は総括報告書に示した（ONT-380-206 CSR Table 14.2.1.4.1、Table 14.2.1.4.2、Table 14.2.1.4.3、Table 14.2.1.4.4）。

Table 16. Summary of PFS Sensitivity Analysis per BICR (ITT-PFS population) : Study ONT-380-206

	Stratified log-rank P-value [a, c]	Stratified hazard ratio [b, c] (95%CI)
Sensitivity analysis 1	<0.00001	0.538 (0.418, 0.694)
Sensitivity analysis 2	<0.00001	0.543 (0.422, 0.700)
Sensitivity analysis 3	<0.00001	0.555 (0.435, 0.708)
Sensitivity analysis 4	<0.00001	0.550 (0.426, 0.710)

Sensitivity Analysis 1 (Ignoring Missing Assessments of Disease Response): analysis for PFS time by ignoring the missing assessments in censoring scheme.
Sensitivity Analysis 2 (Imputing Missing Assessments of Disease Response): analysis for PFS time by imputing event time for participants with missing assessments in censoring scheme.
Sensitivity Analysis 3 (New therapy before PD/death): analysis for PFS time by ignoring all new anti-cancer therapies in censoring scheme.
Sensitivity Analysis 4 (New radiation before PD/death): analysis for PFS time by ignoring all new radiation therapies in censoring scheme.
a Two-sided P-value calculated from stratified log-rank test and re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
b Hazard ratio comparing Tuc+Cap+Tra to Pbo+Cap+Tra calculated from the Cox proportional hazards model.
c Computed using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.2.1.4

PFS、再ランダム化手順なし

無作為割り付けした最初の 480 例を対象として、実際に割り付けられた治験薬（すなわち、再ランダム化手順を実施しない）に基づく層別ログランク検定で PFS の感度分析を実施した。この感度分析の結果［p<0.00001（名目上）］（ONT-380-206 CSR Table 14.2.1.2）は、再ランダム化手順を用いた主要解析の結果と一貫していた。

PFS（BICR 判定、ITT-OS 集団）

ITT-OS 集団を対象に BICR 判定に基づく PFS を探索的に評価した。その結果は ITT-PFS 集団を対象に実施した主要解析の結果と一貫していた。

ITT-OS 集団において、ツカチニブ群では対照群と比べて PFS（BICR 判定）が延長し、PD 又は死亡のリスクが 46%減少した［層別ハザード比 0.54（95%CI：0.42, 0.68）、p<0.00001（名目上）］（ONT-380-206 CSR Table 14.2.7.1、Figure 14.2.3.3）。

2.1.3.7.2. 重要な副次評価項目

PFS$_{BrainMets}$ の感度分析

ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団を対象に感度分析を実施した。実施したすべての感度解析の結果は一貫しており、ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団の PFS（BICR 判定）の結果を支持した。感度分析 1、2、3 及び 4 の結果は総括報告書に示した（ONT-380-206 CSR Table 14.2.2.4.1、Table 14.2.2.4.2、Table 14.2.2.4.3、Table 14.2.2.4.4）。

PFS$_{BrainMets}$（治験責任医師判定）

治験責任医師判定に基づく PFS$_{BrainMets}$ は BICR 判定に基づく PFS$_{BrainMets}$ と一貫していた。

ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団において、ツカチニブ群では対照群と比べて PFS（治験責任医師判定）が延長し、PD 又は死亡のリスクが 55%減少した［層別ハザード比 0.45（95%CI：0.33, 0.62）、p<0.00001（名目上）］（ONT-380-206 CSR Table 14.2.2.3、Figure 14.2.2.3）。

ORR（BICR 判定及び治験責任医師判定、ITT-PFS 集団の測定可能病変を有する治験参加者）

ITT-PFS 集団を対象にベースライン時に測定可能病変を有する治験参加者の BICR 判定に基づく ORR を評価した。ORR（BICR 判定）はツカチニブ群 40.7%（95%CI：34.8, 46.7）、対照群 23.4%（95%CI：16.6, 31.3）であり［p=0.00059（名目上）］（ONT-380-206 CSR Table 14.2.5.1）、これは ITT-OS 集団の ORR（BICR 判定）と同程度であった。

治験責任医師判定に基づく ORR の結果も同程度であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.5.4）。

2.1.3.7.3. その他の副次評価項目

PFS（治験責任医師判定）臨床的な疾患進行

RECIST v1.1 に基づく放射線学的な疾患進行の所見がなく臨床的な疾患進行のために治験薬の投与を中止した症例の PFS に対する潜在的な影響を評価するため、ITT-PFS 集団を対象として PFS の感度分析を実施した。この感度分析では臨床的な疾患進行のために治験薬の投与を中止した治験参加者を疾患進行例とみなした。その結果は主要解析の結果と一貫していた。

ツカチニブ群では対照群と比べて PFS（治験責任医師判定）が延長し、PD 又は死亡のリスクが 44%減少した［層別ハザード比 0.56（95%CI：0.45, 0.70）、p<0.00001（名目上）］（ONT-380-206 CSR Table 14.2.4.2）。

PFS（治験責任医師判定、ITT-OS 集団）

ITT-OS 集団を対象に治験責任医師判定に基づく PFS を探索的に評価した。その解析結果は ITT-PFS 集団を対象に実施した主要解析の結果と一貫していた。

ITT-OS 集団において、ツカチニブ群では対照群と比べて PFS（治験責任医師判定）が延長し、PD 又は死亡のリスクが 44%減少した［層別ハザード比 0.56（95%CI：0.45, 0.69）、p<0.00001（名目上）］（ONT-380-206 CSR Table 14.2.7.5、Figure 14.2.3.4）。

PFS（BICR 判定、ITT-OS 集団の脳転移歴がない治験参加者）

ITT-OS 集団を対象に、組み入れ時に脳転移歴がない治験参加者の PFS（BICR 判定）を評価した。ツカチニブ群では対照群と比べて PFS（BICR 判定）が延長し、PD 又は死亡のリスクが 43%減少した［層別ハザード比 0.57（95%CI：0.41, 0.80）、p=0.00085（名目上）］（ONT-380-206 CSR Table 14.2.6、Figure 14.2.6.1）。

PFS（治験責任医師判定、ITT-OS 集団の脳転移歴がない治験参加者）

ITT-OS 集団を対象に、組み入れ時に脳転移歴がない治験参加者の PFS（治験責任医師判定）を評価した。ツカチニブ群では対照群と比べて PFS（治験責任医師判定）が延長し、PD 又は死亡のリスクが 36%減少した［層別ハザード比 0.64（95%CI：0.48, 0.85）、p=0.00195（名目上）］（ONT-380-206 CSR Table 14.2.6.2、Figure 14.2.6.2）。

クリニカルベネフィット率（BICR 判定及び治験責任医師判定、ITT-PFS 集団）

ITT-PFS 集団を対象に BICR 判定に基づくクリニカルベネフィット率を評価した。クリニカルベネフィット率（BICR 判定）はツカチニブ群 61.9%（95%CI：56.3, 67.2）、対照群 40.0%（95%CI：32.3, 48.0）であり、p<0.00001（名目上）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.5.2）。

同様に解析した、治験責任医師判定に基づくクリニカルベネフィット率については治験総括報告書に示した（ONT-380-206 CSR Table 14.2.5.5）。

奏効期間（BICR 判定及び治験責任医師判定、ITT-PFS 集団の測定可能病変を有する治験参加者）

ITT-PFS 集団を対象にベースライン時に測定可能病変を有する治験参加者の BICR 判定に基づく奏効期間を評価した。奏効期間（BICR 判定）の中央値はツカチニブ群 8.0 カ月（95%CI：6.2, 9.7）、対照群 6.3 カ月（95%CI：5.3, 8.9）であった（ONT-380-206 CSR Table 14.2.5.3c）。

同様に解析した、治験責任医師判定に基づく奏効期間を治験総括報告書に示した（ONT-380-206 CSR Table 14.2.5.6c）。

2.1.4. 有効性の最終解析の結果（データカットオフ日：2021 年 2 月 8 日）

治験実施計画書で規定した主要解析の結果が良好であったことから、治験依頼者は本治験の盲検を解除し、対照群の治験参加者にツカチニブ投与の機会を提供することを決定した。治験実施計画書第 11 版の適用により二重盲検期は終了し、すべての治験参加者は自身が割り付けられた治験薬について盲検を解除された。非盲検期ではツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用して、1 サイクル 21 日間で反復投与した。治験責任医師は非盲検期の開始時に治験参加者の割り付け群を開示された。ツカチニブ群に割り付けられた治験参加者は同群でそのまま継続した。対照群に割り付けられた治験参加者（治験薬投与継続中又は長期追跡調査中）は適格性基準を満たしている場合はツカチニブ投与にクロスオーバーすることが可能であり、満たしていない場合はトラスツズマブ及びカペシタビン投与又は長期追跡調査を継続した（ONT-380-206 CSR Addendum Appendix 16.1.9 SAP Addendum Section 3）。

治験実施計画書で事前に規定していた OS 及び PFS（治験責任医師判定）について、最終治験参加者の割付日の約 2 年後に全 612 例を対象に解析した（データカットオフ日：2021 年 2 月 8 日）。これらの解析を有効性の最終解析とした。

最終解析において OS は ITT-OS 集団に対して、すなわち治験参加者のクロスオーバーにかかわらず、無作為割り付け時の投与群に従って解析した。

本治験は主要解析で主要評価項目及び第一種の過誤確率を制御した副次評価項目のすべてを達成したため、本項に提示する結果に基づく正式な統計学的仮説検定は実施していない。

最終解析データの観察期間（最初の治験参加者の無作為割付日からの期間）は 29.6 カ月（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.2.3.7）で、これは主要解析データから 15.6 カ月延長した。最終解析の結果は主要解析結果と一貫していた。最終解析の OS イベント数は、当初計画した最終解析に必要なイベント数を上回っており、追加解析の計画はなかった。したがって、治験依頼者は本治験を中止し、治験中の治験参加者の最終来院／最終連絡を行った。

2.1.4.1. 解析対象集団

米国、カナダ、欧州、イスラエル及びオーストラリアの 155 施設で計 612 例を無作為に割り付けた。組み入れは 2016 年 2 月 23 日から開始され、データカットオフ日は 2021 年 2 月 8 日であった。無作為割付例 612 例の投与群別の内訳はツカチニブ＋トラスツズマブ＋カペシタビン群（以下「ツカチニブ群」）が 410 例、プラセボ＋トラスツズマブ＋カペシタビン群（以下「対照群」）が 202 例であった。612 例中、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 601 例（98.2%）を安全性解析集団とした。有効性解析集団は以下のとおりとした。

- ITT-OS 集団：無作為割り付けした全 612 例（ツカチニブ群 410 例、対照群 202 例）。本集団を対象として重要な副次評価項目である OS 及び副次評価項目である PFS（治験責任医師判定）を解析した。

2.1.4.2. 治験参加者の内訳

ITT-OS 集団のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたのはツカチニブ群 404 例、対照群 197 例であった。ツカチニブ又はプラセボの投与中止理由は主に PD であった［ツカチニブ群 293 例（72.5%）、対照群 149 例（75.6%）］（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.1.2）。

両群ともに治験の中止理由は主に死亡［ツカチニブ群 258 例（62.9%）、対照群 151 例（74.8%）］であり、治験依頼者が治験を中止したことに伴い、治験を中止した治験参加者はツカチニブ群 119 例（29.0%）、対照群 45 例（22.3%）であった（Table 17）。

Table 17. Summary of Disposition：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=410) n (%)	Pbo+Cap+Tra (N=202) n (%)	Total (N=612) n (%)
Participants randomized	410 (100)	202 (100)	612 (100)
Participants who received at least 1 dose of tucatinib/placebo	404 (98.5)	197 (97.5)	601 (98.2)
Participants off tucatinib/placebo	404 (98.5)	197 (97.5)	601 (98.2)
Participants who never received tucatinib/placebo	6 (1.5)	5 (2.5)	11 (1.8)
Participants who crossed over	0	26 (12.9)	26 (4.2)
Participants off tucatinib after crossover	0	26 (12.9)	26 (4.2)
Participants off study	410 (100)	202 (100)	612 (100)
Reason for study discontinuation			
Death [a]	258 (62.9)	151 (74.8)	409 (66.8)
Study terminated by sponsor	119 (29.0)	45 (22.3)	164 (26.8)
Withdrawal of consent	24 (5.9)	5 (2.5)	29 (4.7)
Lost to follow-up	7 (1.7)	0	7 (1.1)
Physician decision	1 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.3)
Other	1 (0.2)	0	1 (0.2)

a Death comes from the End of Study CRF.
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.1.1

2.1.4.3. 治験薬への曝露

二重盲検期の安全性解析集団において、ツカチニブ又はプラセボの投与期間の中央値はツカチニブ群 7.4 カ月（範囲：<0.1～59.4）、対照群 4.4 カ月（範囲：<0.1～26.9）であった（Table 18）。相対用量強度の中央値はツカチニブ群 93.5%（範囲：23.7～114.9）、対照群 96.6%（範囲：31.9～100.0）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.6.1）。

Table 18. Summary of Tucatinib/Placebo Administration (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Pbo+Cap+Tra (N=197)
Number of participants receiving at least 1 dose of tucatinib/placebo, n (%)	404 (100)	197 (100)
Duration of tucatinib/ placebo exposure (months)		
Mean (STD)	11.0 (11.5)	6.1 (5.0)
Median	7.4	4.4
Min, Max	<0.1, 59.4	<0.1, 26.9
Number of treatment cycles initiated [a]		
Mean (STD)	15.4 (16.1)	8.7 (7.0)
Median	10.0	6.0
Min, Max	1, 84	1, 39

a One cycle is 21 days.
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.4.1

2.1.4.4. 有効性の副次評価項目の結果

2.1.4.4.1. OS（ITT-OS 集団）

データカットオフ日（2021 年 2 月 8 日）時点で、死亡例はツカチニブ群 233 例（56.8%）、対照群 137 例（67.8%）であった（Table 19、Figure 10）。

観察期間 29.6 カ月（OS 追跡調査期間の中央値）において、OS の中央値はツカチニブ群 24.7 カ月（95%CI：21.6, 28.9）、対照群 19.2 カ月（95%CI：16.4, 21.4）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて OS が延長し、死亡のリスクが 27.5%減少した［ハザード比 0.725（95%CI：0.585, 0.898）、p=0.00390（名目上）］（Table 19、Figure 10、ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.2.3.7）。

追跡調査が 45 カ月を超える時点で OS の曲線は交差するが、その時点での追跡調査期間中の治験参加者数が少ない（14 例以下）ことから、これは想定可能な結果であった。

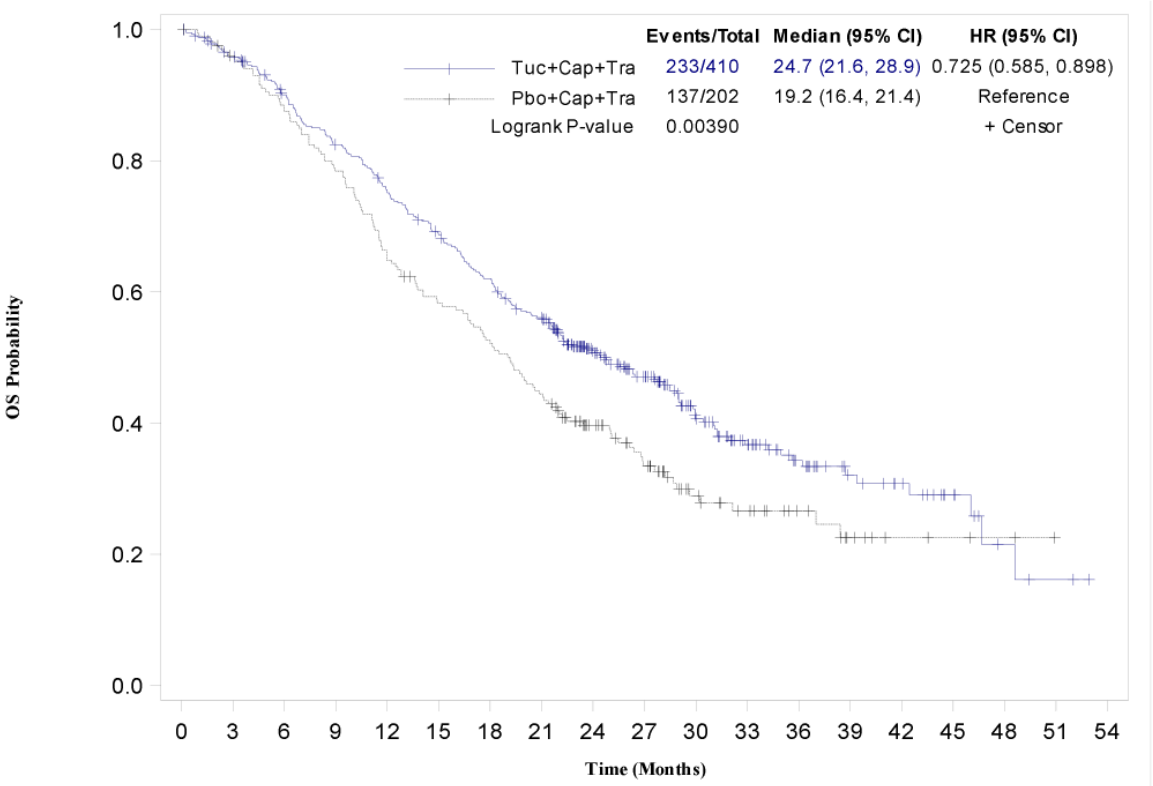
12、24、48 カ月時点の OS（%）推定値はツカチニブ群で 75.1%（95%CI：70.5, 79.1）、51.0%（95%CI：45.9, 55.9）、21.5%（95%CI：12.1, 32.7）、対照群で 64.8%（95%CI：57.8, 71.0）、39.7%（95%CI：32.8, 46.5）、22.5%（95%CI：15.1, 30.9）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.2.3.2）。

Table 19. Summary of Overall Survival (ITT-OS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=410)	Pbo+Cap+Tra (N=202)
Number of deaths, n (%)	233 (56.8)	137 (67.8)
Stratified hazard ratio [a, b] (95%CI)	0.725 (0.585, 0.898)	
Stratified log-rank p-value [b, c]	0.00390	
Median OS (months) (95%CI) [d]	24.7 (21.6, 28.9)	19.2 (16.4, 21.4)
25th, 75th percentile	12.1, 46.7	10.1, 37.0
Observed Min, Max [e]	0.1+, 52.9+	0.1+, 50.9+

a HR comparing Tuc+Cap+Tra to Pbo+Cap+Tra calculated from the Cox proportional hazards model. A HR <1.0 favors the Tuc+Cap+Tra arm.
b Computed using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
c Two-sided p-value based on re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
d Calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).
e '+' means the observed time is from censored participants.
Snapshot Date: 11MAR2021, Data Cutoff Date: 08FEB2021
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.2.3.1

Figure 10. Overall Survival by Treatment Arm (ITT-OS population)：Study ONT-380-206



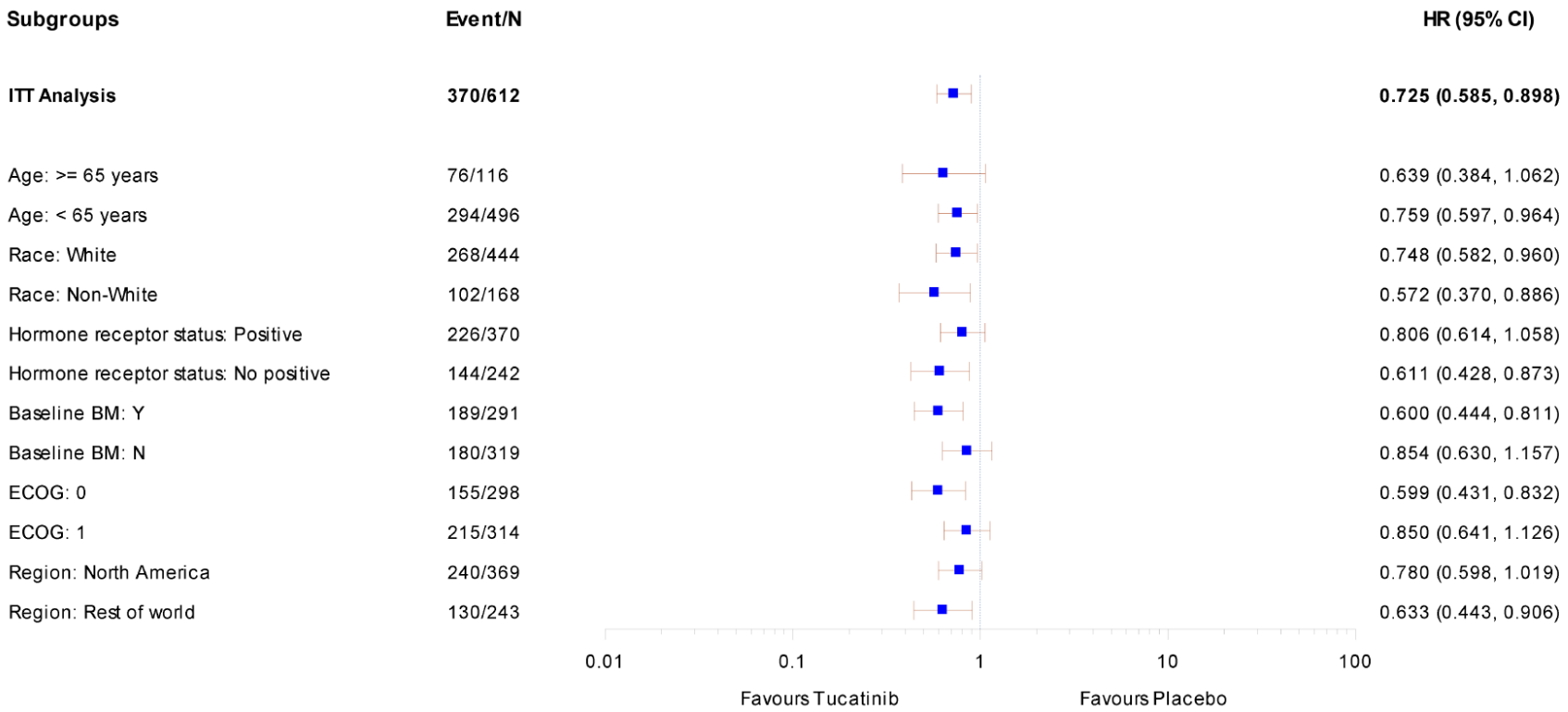
HR computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided p-value based on stratified log-rank test and re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin, 2002).
Snapshot Date: 11MAR2021, Data Cutoff Date: 08FEB2021
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Figure 14.2.3.1

OS のベネフィットは事前に規定した部分集団を通じて一貫していた（Figure 11）。

部分集団：

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 人種（白人、白人以外）
- ホルモン受容体発現状況（陽性、陽性以外）
- ベースライン時の脳転移（有り、無し）
- ECOG PS（0、1）
- 地域（北米、その他の地域）

Figure 11. Hazard Ratio and 95%CI for Overall Survival by Subgroups (ITT-OS population)：Study ONT-380-206



HR is calculated from the Cox regression model considering stratification factors from randomization.
'Race: Non-White' includes participants with race other than white.
Hormone receptor status: 'Not positive' includes participants without positive estrogen or positive progesterone.
Baseline BM: Y includes participants with a history of brain metastases or presence of brain metastases or brain lesions of equivocal significance on screening MRI per EDC data.
Snapshot Date: 11MAR2021, Data Cutoff Date: 08FEB2021
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Figure 14.2.3.2

2.1.4.4.2. PFS（治験責任医師判定、ITT-OS 集団）

データカットオフ日（2021 年 2 月 8 日）時点で PFS イベント（PD 又は死亡）はツカチニブ群 319 例（77.8%）、対照群 163 例（80.7%）に認められた（Table 20、Figure 12）。

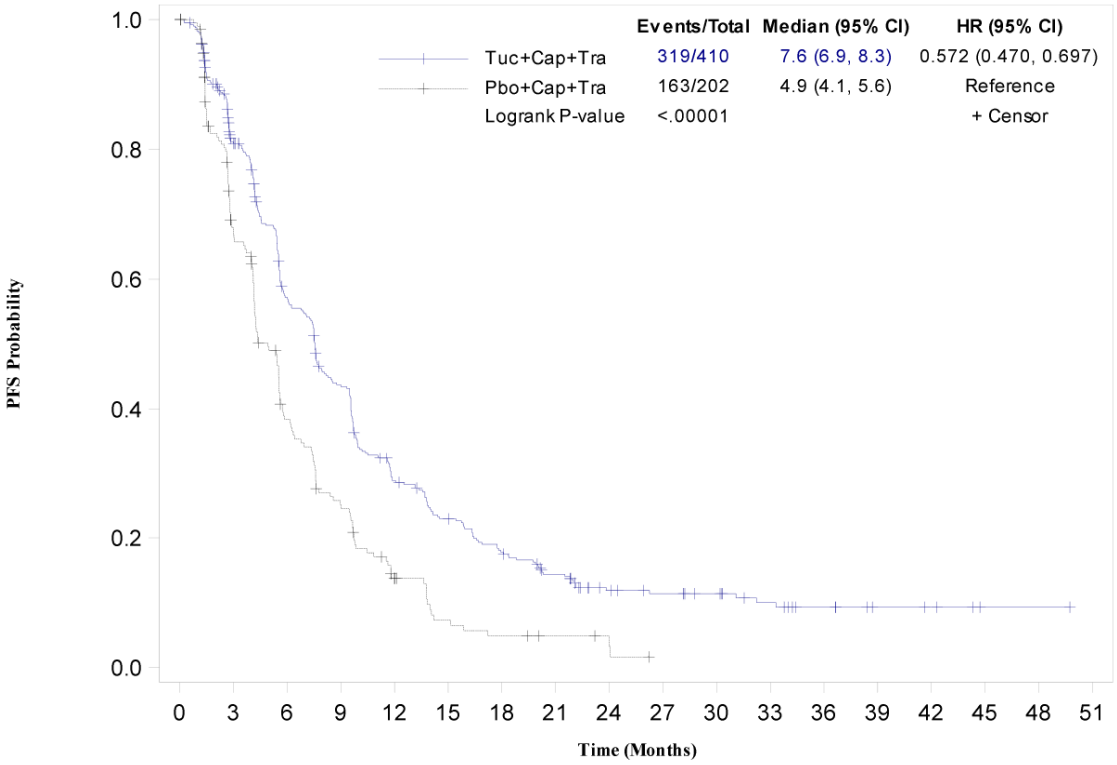
ITT-OS 集団において、PFS（治験責任医師判定）の中央値はツカチニブ群 7.6 カ月（95%CI：6.9, 8.3）、対照群 4.9 カ月（95%CI：4.1, 5.6）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて PFS（治験責任医師判定）が延長し、PD 又は死亡のリスクが 42.8%減少した［ハザード比 0.572（95%CI：0.470, 0.697）、p<0.00001（名目上）］。

Table 20. Summary of Progression-Free Survival per Investigator (ITT-OS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=410)	Pbo+Cap+Tra (N=202)
Participants with progression or death [a], n (%)	319 (77.8)	163 (80.7)
Stratified hazard ratio [b, c] (95%CI)	0.572 (0.470, 0.697)	
Stratified log-rank p-value [c, d]	<0.00001	
Median PFS (months) (95%CI) [e]	7.6 (6.9, 8.3)	4.9 (4.1, 5.6)
25th, 75th percentile	4.1, 13.8	2.7, 9.0
Observed Min, Max [f]	0.0+, 49.7+	0.0+, 26.2+

a Death without either prior progression or more than two missed assessment visits.
b Hazard ratio comparing Tuc+Cap+Tra to Pbo+Cap+Tra calculated from the Cox proportional hazards model. A hazard ratio <1.0 favors the Tuc+Cap+Tra arm.
c Computed using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
d Two-sided p-value calculated from stratified log-rank test.
e Calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).
f '+' means the observed time is from censored participants.
Snapshot Date: 11MAR2021, Data Cutoff Date: 08FEB2021
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.2.4.1

Figure 12. Progression-Free Survival per Investigator by Treatment Arm (ITT-OS Population) : Study ONT-380-206



Subjects at Risk

Tuc+Cap+Tra	410	303	205	154	99	77	59	44	28	24	20	14	9	5	4	1	1	0
Pbo+Cap+Tra	202	118	64	41	19	9	6	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HR was computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (Presence or history of brain metastases: Yes/No, ECOG performance status: 0/1, and Region of world: North America/Rest of World) at randomization.
Two-sided P value calculated from stratified log-rank test (Rosenberger and Lachin, 2002).
Snapshot Date: 11MAR2021, Data Cutoff Date: 08FEB2021
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Figure 14.2.4.1

12、24、48 カ月時点で PD 又は死亡が認められなかった治験参加者の割合（推定値）はツカチニブ群で 28.8%（95%CI：24.2, 33.6）、11.9%（95%CI：8.6, 15.6）、9.3%（95%CI：6.1, 13.2）、対照群で 13.7%（95%CI：9.0, 19.5）、3.2%（95%CI：0.9, 8.3）、0%であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.2.4.2）。

2.1.5. ONT-380-206 試験の有効性のまとめ

主要解析（データカットオフ日：2019 年 9 月 4 日）

トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 での治療歴がある HER2 陽性 mBC の治験参加者（脳転移歴がある治験参加者を含む）に対してトラスツズマブとカペシタビンの併用にツカチニブを上乗せしたとき、PFS 及び OS に統計的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。

- 主要評価項目［PFS（BICR 判定）］を達成した。
  - 観察期間 10.4 カ月（PFS 追跡期間の中央値）の PFS（BICR 判定）主要解析の結果、ツカチニブ群では対照群と比べて PD 又は死亡のリスクが 46%減少した［層別ハザード比 0.54（95%CI：0.42, 0.71）、p<0.00001］。
    - 6 カ月 PFS（%）はツカチニブ群及び対照群でそれぞれ 62.9%（95%CI：56.9, 68.4）及び 46.3%（95%CI：37.2, 54.9）であり、1 年 PFS（%）はそれぞれ 33.1%（95%CI：26.6, 39.7）及び 12.3%（95%CI：6.0, 20.9）であった。
    - PFS（BICR 判定）の中央値はツカチニブ群 7.8 カ月（95%CI：7.5, 9.6）、対照群 5.6 カ月（95%CI：4.2, 7.1）であった。
    - ツカチニブ投与で得られる PFS のベネフィットは、ホルモン受容体発現状況別の部分集団を含めて、解析したすべての部分集団で全集団の結果と一貫していた。
    - PFS（BICR 判定）に関する感度分析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。探索的に解析した、ITT-OS 集団を対象とした PFS（BICR 判定）は、主要解析の結果と一貫しており、3 剤併用時のツカチニブの有効性を支持した。
- 第一種の過誤確率を制御した重要な副次評価項目［OS、$PFS_{BrainMets}$、確定 ORR］を達成した。
  - 観察期間 14 カ月（OS 追跡調査期間の中央値）において、ツカチニブ群では対照群と比べて OS が延長し、死亡のリスクが 34%減少した［層別ハザード比 0.66（95%CI：0.50, 0.88）、p=0.0048］。
    - ツカチニブ群及び対照群の 1 年 OS（%）はそれぞれ 75.5%（95%CI：70.4, 79.9）及び 62.4%（95%CI：54.1, 69.5）であり、2 年 OS（%）はそれぞれ 44.9%（95%CI：36.6, 52.8）及び 26.6%（95%CI：15.7, 38.7）であった。
    - OS の中央値はツカチニブ群 21.9 カ月（95%CI：18.3, 31.0）、対照群 17.4 カ月（95%CI：13.6, 19.9）であった。
    - OS のベネフィットは、解析したすべての部分集団において全集団の結果と一貫していた。

- 脳転移歴がある治験参加者（ITT-$PFS_{BrainMets}$集団）において、ツカチニブ群では対照群と比べて PD 又は死亡のリスクが 52%減少した［層別ハザード比 0.48（95%CI：0.34, 0.69）、p<0.00001］。
  - 6 カ月 $PFS_{BrainMets}$（%）はツカチニブ群及び対照群でそれぞれ 60.4%（95%CI：52.4, 67.5）及び 33.9%（95%CI：21.0, 47.2）であった。1 年 $PFS_{BrainMets}$（%）はツカチニブ群 24.9%（95%CI：16.5, 34.3）であり、対照群では at risk 者がいないため算出できなかった。
  - $PFS_{BrainMets}$の中央値はツカチニブ群 7.6 カ月（95%CI：6.2, 9.5）、対照群 5.4 カ月（95%CI：4.1, 5.7）であった。
  - ツカチニブ投与で得られる$PFS_{BrainMets}$のベネフィットは、解析したすべての部分集団で全集団の結果と一貫していた。
- 測定可能病変がある治験参加者での確定 ORR は対照群と比べツカチニブ群で高かった［ツカチニブ群 40.6%（95%CI：35.3, 46.0）、対照群 22.8%（95%CI：16.7, 29.8）、p=0.00008］。

- ITT-OS 集団においてベースライン時に測定可能病変を有する治験参加者の奏効期間（BICR 判定）の中央値は対照群［6.3 カ月（95%CI：5.8, 8.9）］と比べツカチニブ群［8.3 カ月（95%CI：6.2, 9.7）］で長かった。
- ITT-OS 集団において、BICR 判定に基づくクリニカルベネフィット率は対照群［38.1%（95%CI：31.4, 45.2）］と比べツカチニブ群［59.8%（95%CI：54.8, 64.5）］で高かった［p<0.00001（名目上）］であった。
- 医療経済的評価（治験参加者年あたりの入院、治験参加者年あたりの入院期間、入院理由、救急外来の受診回数）はツカチニブ群と対照群で同様であった。
  - HRQoL について、EQ-5D-5L 5 領域のいずれにおいてもツカチニブ群と対照群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。VAS スコアの平均値は両群間で同程度であり、治験期間を通じて安定していた。

副次評価項目の最終解析（データカットオフ日：2021 年 2 月 8 日）

トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による治療歴がある HER2 陽性 mBC の治験参加者（脳転移歴がある治験参加者を含む）に対してトラスツズマブとカペシタビンの併用にツカチニブを上乗せしたとき、PFS（治験責任医師判定）及び OS に統計的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。これらの改善は長期追跡調査においても持続した（長期追跡調査で 3 剤併用による臨床的ベネフィットが確認された）。長期有効性のデータは、mBC 患者に対してトラスツズマブとカペシタビンの併用にツカチニブを上乗せして投与することは明確なベネフィットのある重要な治療選択肢であることを支持している。

2.1.6. 文献からの報告

ONT-380-206（HER2CLIMB）試験の結果については、いくつかの文献で報告されている。本項では文献報告された注目すべき結果について記載する。

2.1.6.1. 脳転移を有する HER2 陽性乳癌患者に対する頭蓋内病変に関する有効性（探索的検討）

Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. J Clin Oncol 2020;38(23):2610-9.

ONT-380-206 試験の探索的な目的で、脳転移を有する治験参加者における頭蓋内病変に関する有効性を検討した（本探索的検討では治験責任医師の評価に基づいて有効性を解析した）。ONT-380-206 試験に組み入れられた 612 例のうち、291 例（48%）はベースライン時に脳転移を有している、又は脳転移の既往があり、ツカチニブ群で 198 例（48%）、対照群で 93 例（46%）だった。このうち活動的（untreated and treated progressing）な脳転移を有している治験参加者は、ツカチニブ群で 118 例（59.6%）、対照群で 56 例（60.2%）であった。

脳転移を有する治験参加者 291 例において、CNS-PFS（頭蓋内病変における疾患進行又は死亡）の中央値はツカチニブ群で 9.9 カ月（95%CI：8.0, 13.9）、対照群で 4.2 カ月（95%CI：3.6, 5.7）であった［HR 0.32（95%CI：0.22, 0.48）、p<0.00001）］。同様に OS の中央値はツカチニブ群で 18.1 カ月（95%CI：15.5, 未達）、対照群で 12.0 カ月（95%CI：11.2, 15.2）であった［HR 0.58（95%CI：0.40, 0.85）、p=0.005）］。活動的な脳転移を有する治験参加者 174 例において、CNS-PFS の中央値はツカチニブ群で 9.5 カ月（95%CI：7.5, 11.1）、対照群で 4.1 カ月（95%CI：2.9, 5.6）であった［HR 0.36（95%CI：0.22, 0.57）、p<0.00001）］。同様に OS の中央値はツカチニブ群で 20.7 カ月（95%CI：15.1, 未達）、対照群で 11.6 カ月（95%CI：10.5, 13.8）であった［HR 0.49（95%CI：0.30, 0.80）、p=0.004）］。ベースライン時に測定可能病変がある活動的な脳転移を有する治験参加者 75 例（ツカチニブ群 55 例、対照群 20 例）の ORR-IC（頭蓋内病変における奏効率）はツカチニブ群で 47.3%（95%CI：33.7, 61.2）、対照群で 20.0%（95%CI：5.7, 43.7、p=0.03）であった。

以上より、カペシタビンとトラスツズマブに対するツカチニブの追加投与は脳転移を有する HER2 陽性乳癌患者の頭蓋内病変において、臨床的意義のある改善が示された。

2.1.6.2. 生活の質に関する評価（探索的検討）

Mueller V, Wardley A, Paplomata E, et al. Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial). Eur J Cancer 2021;153:223-33.

HRQoL が評価可能だった全症例の EQ-5D-5L スコアは 2.1.3.6.5.2 項に記載した。EQ-VAS の有意な悪化（7 ポイント以上）のリスクは、ツカチニブ群で 19%減少し［HR 0.81（95%CI：0.55, 1.18）］、悪化までの中央値は、ツカチニブ群で到達せず（95%CI：7.6, 未達）、対照群で 5.8 カ月（95%CI：4.3, 未達）であった。脳転移を有する HRQoL 評価症例は 164 例（ツカチニブ群 107 例、対照群 57 例）であった。本症例集団におけるベースライン時の EQ-VAS スコアは両群ともに類似しており、治験薬投与中も両群で維持された。EQ-5D-5L スコアは両群間で類似して

おり、両群とも治験期間を通じて安定していた。EQ-VAS の有意な悪化（7 ポイント以上）のリスクは、ツカチニブ群で 49%減少し［HR 0.51（95%CI：0.28, 0.93）］、悪化までの中央値はツカチニブ群で到達せず（95%CI：未達, 未達）、対照群で 5.5 カ月（95%CI：4.2, 未達）であった。

以上より、カペシタビンとトラスツズマブに対するツカチニブの追加投与は HER2 陽性乳癌患者の HRQoL を維持し、特に脳転移を有する患者では HRQoL が長く維持された。

2.2. MK-7119-001（C4251013）試験（M5.3.5.2）

MK-7119-001 試験の有効性データについては、主要解析（データカットオフ日：2023 年 7 月 17 日）の結果を提示する。

2.2.1. 試験デザイン

MK-7119-001 試験は、切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌を有し、タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による治療歴がある患者を対象として、トラスツズマブ及びカペシタビンとの併用でツカチニブを投与する、非盲検、単群試験である。本治験は日本、韓国及び台湾で実施し、各国で組み入れた治験参加者をそれぞれ日本人、韓国人及び台湾人集団と定義した。

主試験への組み入れ前に safety run-in 期間を設け、日本人の治験参加者約 3〜6 例を対象としてツカチニブ＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用療法について標準投与量及びスケジュールの安全性、忍容性を評価した。

主要評価項目は確定 ORR（ICR 判定）とし、RECIST v1.1 に基づき確定した CR 又は PR を達成した治験参加者の割合と定義した。PD が最初に確認されるまでの評価又は新たな抗がん治療を開始するまでの評価を対象とし、データが欠測である治験参加者は無効例として取り扱った。本治験の主要目的は日本人集団において ORR を評価することであることから、主要評価項目では日本人集団を対象とした確定 ORR を解析し、全集団（日本人、韓国人、台湾人）を対象とした確定 ORR の解析は副次評価項目として実施した。

その他の副次評価項目には全集団及び日本人集団を対象とした確定 ORR（治験責任医師判定）、奏効期間（ICR 判定及び治験責任医師判定）、PFS（ICR 判定及び治験責任医師判定）及び OS を設定した。奏効期間は RECIST v1.1 に基づき客観的奏効が最初に認められた時点（その後 CR 又は PR を確定する）から、RECIST v1.1 に基づき PD が記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。PFS は治験薬投与開始日から、RECIST v1.1 に基づき PD が確認された日、又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。OS は治験薬投与開始日から、原因を問わない死亡日までと定義した。

2.2.2. 統計手法

主要解析は日本人集団の治験薬の投与を受けた全例が少なくとも 8 カ月間の追跡を完了した時点（又は全ての奏効例が最初に奏効が認められてから少なくとも 6 カ月間の追跡調査を完了した時点のいずれか早い方）又は治験を中止した時点、若しくは PD 後の 30 日間の安全性追跡調査を完了した時点のうち、いずれか早い時点で実施することとした。

2.2.2.1. 主要評価項目

日本人集団を対象として確定 ORR（ICR 判定）及びその両側 90%CI を Clopper-Pearson の正確法を用いて算出した。有効性の主要解析では、対立仮説（ORR は 20%超）に対する帰無仮説（ORR は 20%以下）を有意水準片側 5%で検定した。確定 ORR の両側 90%CI の下限が 20%超であれば、帰無仮説が棄却され、試験は成功したと判断することとした。

有効性の主要解析は Safety run-in 期間後に組み入れた治験参加者を対象とした。

確定 ORR（ICR 判定）の部分集団解析

事前に規定した属性［年齢（65 歳未満、65 歳以上）、ECOG PS（0、1）、ホルモン受容体発現状況（陽性、陰性）、脳転移歴（あり、なし）、全身治療レジメン数（2 以下、3 以上）、ベースライン時の内臓疾患（あり、なし）及びトラスツズマブ　デルクステカン治療歴（あり、なし）］で部分集団解析を実施した。

2.2.2.2. 副次評価項目

全集団を対象とした確定 ORR（ICR 判定）を主要評価項目と同じ方法で解析した。

日本人集団及び全集団それぞれを対象とした確定 ORR（治験責任医師判定）を主要評価項目と同じ方法で解析した。

日本人集団及び全集団それぞれを対象として奏効期間（ICR 判定及び治験責任医師判定）、PFS（ICR 判定及び治験責任医師判定）及び OS を Kaplan-Meier 法を用いて解析し、PFS 及び OS については Kaplan-Meier 曲線を提示した。

2.2.3. 治験参加者の内訳

Safety run-in 期間に組み入れた日本人治験参加者は 4 例で、この 4 例に DLT は認められなかった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.23）。安全性モニタリング委員会が 4 例の全般的安全性を評価し、安全性及び忍容性は容認できると判断したことから Safety run-in の組み入れを完了し、翌日より主試験を開始した（MK-7119-001 CSR Appendix 16.1.9 SAP Section 3.1）。

日本、韓国及び台湾の 24 施設で Safety run-in 期間を含め計 66 例（日本 53 例、韓国 10 例、台湾 3 例）を組み入れ、66 例全例に少なくとも 1 回治験薬を投与した（MK-7119-001 CSR Table 14.1.4）。

治験全体として、データカットオフ日（2023 年 7 月 17 日）時点で治験薬（3 剤のいずれか）の投与を継続していた治験参加者は 19 例（28.8%）であった。投与を中止した治験参加者は 47 例で、主な投与中止理由は PD（41 例、62.1%）であった。治験継続中の治験参加者は 51 例（77.3%）で、15 例（22.7%）が死亡のため治験を中止した（MK-7119-001 CSR Table 14.1.1）。

2.2.4. 解析対象集団

有効性及び安全性の解析対象集団は以下のとおりとした（MK-7119-001 CSR Table 14.1.5）。

- Safety run-in 集団（日本人 4 例）：Safety run-in 期間に治験薬が投与され、安全性評価の基準（MK-7119-001 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 3.1）に合致した全ての治験参加者。本集団を対象として DLT の評価を要約した。

- 全投与集団（日本人集団 53 例、全集団 66 例）：Safety run-in 期間の治験参加者を含め投与量を問わず治験薬を投与した全ての治験参加者。本集団を対象として安全性を解析した。

- ORR 解析集団：Safety run-in 期間の治験参加者を除外し、次のすべての基準に合致した治験参加者：（1）ベースライン時に測定可能病変が確認されている、（2）治験薬が投与されている（投与量は問わない）、（3）ベースライン後に少なくとも 1 回の腫瘍評価が実施されているか、臨床的病勢進行、毒性又は死亡のために投与を中止した。本集団を対象に ORR 及び奏効期間を解析した。

    - ORR 解析（ICR）集団の日本人集団は 48 例、全集団は 60 例であった。

    - ORR 解析（治験責任医師）集団の日本人集団は 49 例、全集団は 62 例であった。

- 有効性解析集団（日本人集団 49 例、全集団 62 例）：全投与集団から Safety run-in 集団を除外した集団。本集団を対象として PFS 及び OS を解析した。

2.2.5. 人口統計学的特性

日本人集団（全投与集団）の年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：31～84）であり、65 歳以上の治験参加者は 8 例（15.1%）であった。治験参加者全例が女性であった（MK-7119-001 CSR Table 14.2.1）。

2.2.6. ベースライン時の疾患特性

日本人集団（全投与集団）の治験参加者は前治療で多くの治療を受けており、全身療法レジメン数の中央値は 4（範囲：2～7）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.2.3）。初回診断から組み入れまでの期間の中央値は 53.2 カ月（範囲：13～226）で、初回診断時に病期がステージ 4 であった治験参加者は 23 例（43.4%）であった。エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体あるいはその両方に陽性であった治験参加者は 20 例（37.7%）であった。ECOG PS 0 の治験参加者が 45 例（84.9%）であった。脳転移歴は 18 例（34.0%）が有していた（MK-7119-001 CSR Table 14.2.1、Table 14.2.2）。

2.2.7. 治験薬への曝露

日本人集団（全投与集団）のツカチニブ投与期間の中央値は 7.6 カ月（範囲：1～25）であった。相対用量強度の中央値は 92.5%（範囲：44～100）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.4.1.1、Table 14.4.2.1）。

トラスツズマブ投与期間の中央値は 7.6 カ月（範囲：1～25）であり、ツカチニブの投与期間と同程度であった（MK-7119-001 CSR Table 14.4.1.2）。

カペシタビン投与期間の中央値は 5.4 カ月（範囲：1～25）であり、ツカチニブの投与期間と比べて短かった。相対用量強度の中央値は 77.1%（範囲：32～113）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.4.1.3、Table 14.4.2.2）。

2.2.8. 有効性の主要解析の結果（データカットオフ日：2023 年 7 月 17 日）

2.2.8.1. 有効性の主要評価項目：確定 ORR（ICR 判定）－日本人集団

日本人集団［ORR 解析（ICR）集団］において、最良総合効果は CR 1 例（2.1%）、PR 16 例（33.3%）であり、ICR 判定に基づく確定 ORR は 35.4%（90%CI：24.0, 48.3）であった（Table 21）。90%CI の下限が 20%を上回ったため、帰無仮説は棄却され試験は成功したと判断した。

Table 21. Summary of Confirmed Objective Response per ICR (Response Evaluable Set per ICR)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=48)	Total (N=60)
Confirmed best overall response [a], n (%)		
Complete response (CR)	1 (2.1)	2 (3.3)
Partial response (PR)	16 (33.3)	22 (36.7)
Stable disease (SD) [b]	25 (52.1)	30 (50.0)
Progressive disease (PD)	6 (12.5)	6 (10.0)
Not available (NA) [c]	0	0
Confirmed objective response rate (cORR) [d], n (%)	17 (35.4)	24 (40.0)
90%CI [e]	(24.0, 48.3)	(29.3, 51.4)

In the case of SD, follow-up measurements must have met the SD criteria at least once after study entry at a minimum interval of 5 weeks.
a Confirmed best overall response assessed per RECIST 1.1.
b Include stable disease and non-CR/non-PD.
c Include participants with no post-baseline response assessment and participants whose disease assessments are not evaluable.
d Objective response is confirmed CR or PR according to RECIST 1.1.
e Two-sided 90% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.3.1.1

確定 ORR（ICR 判定）の部分集団解析

全般的に、ICR 判定に基づく確定 ORR は事前に規定した属性での部分集団間で一貫していた（MK-7119-001 CSR Section 5.1.1.1）が、トラスツズマブ　デルクステカンの治療歴がない日本人集団の確定 ORR は、治療歴がある日本人集団と比べて高く、その信頼区間は重複していなかった［治療歴なし：53.8%（90%CI：36.2, 70.8）、治療歴あり：13.6%（90%CI：3.8, 31.6）］（Table 22）。脳転移歴の有無別で、日本人集団の確定 ORR は、脳転移歴ありで 28.6%（90%CI：10.4, 54.0）、脳転移歴なしで 38.2%（90%CI：24.3, 53.8）であった（Table 23）。

Table 22. Summary of Confirmed Objective Response per ICR (Participants with/without Prior Trastuzumab Deruxtecan Treatment) (Response Evaluable Set per ICR)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=48)		Total (N=60)	
	With Prior Trastuzumab Deruxtecan Treatment (N=22)	without Prior Trastuzumab Deruxtecan Treatment (N=26)	With Prior Trastuzumab Deruxtecan Treatment (N=23)	without Prior Trastuzumab Deruxtecan Treatment (N=37)
Confirmed best overall response [a], n (%)				
Complete response (CR)	0	1 (3.8)	0	2 (5.4)
Partial response (PR)	3 (13.6)	13 (50.0)	4 (17.4)	18 (48.6)
Stable disease (SD) [b]	13 (59.1)	12 (46.2)	13 (56.5)	17 (45.9)
Progressive disease (PD)	6 (27.3)	0	6 (26.1)	0
Not available (NA) [c]	0	0	0	0
Confirmed objective response rate (cORR) [d], n (%)	3 (13.6)	14 (53.8)	4 (17.4)	20 (54.1)
90%CI [e]	(3.8, 31.6)	(36.2, 70.8)	(6.2, 35.5)	(39.4, 68.2)

In the case of SD, follow-up measurements must have met the SD criteria at least once after study entry at a minimum interval of 5 weeks.
a Confirmed best overall response assessed per RECIST 1.1.
b Include stable disease and non-CR/non-PD.
c Include participants with no post-baseline response assessment and participants whose disease assessments are not evaluable.
d Objective response is confirmed CR or PR according to RECIST 1.1.
e Two-sided 90% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.3.1.16, Table 14.3.1.17

Table 23. Summary of Confirmed Objective Response per ICR (Participants with/without Brain Metastasis at Baseline) (Response Evaluable Set per ICR)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=48)		Total (N=60)	
	with Brain Metastasis at Baseline (N=14)	without Brain Metastasis at Baseline (N=34)	with Brain Metastasis at Baseline (N=16)	without Brain Metastasis at Baseline (N=44)
Confirmed best overall response [a], n (%)				
Complete response (CR)	0	1 (2.9)	0	2 (4.5)
Partial response (PR)	4 (28.6)	12 (35.3)	5 (31.3)	17 (38.6)
Stable disease (SD) [b]	7 (50.0)	18 (52.9)	8 (50.0)	22 (50.0)
Progressive disease (PD)	3 (21.4)	3 (8.8)	3 (18.8)	3 (6.8)
Not available (NA) [c]	0	0	0	0
Confirmed objective response rate (cORR) [d], n (%)	4 (28.6)	13 (38.2)	5 (31.3)	19 (43.2)
90%CI [e]	(10.4, 54.0)	(24.3, 53.8)	(13.2, 54.8)	(30.4, 56.7)

In the case of SD, follow-up measurements must have met the SD criteria at least once after study entry at a minimum interval of 5 weeks.
a Confirmed best overall response assessed per RECIST 1.1.
b Include stable disease and non-CR/non-PD.
c Include participants with no post-baseline response assessment and participants whose disease assessments are not evaluable.
d Objective response is confirmed CR or PR according to RECIST 1.1.
e Two-sided 90% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.3.1.10, Table 14.3.1.11

2.2.8.2. 有効性の副次評価項目

2.2.8.2.1. 確定 ORR（ICR 判定）－全集団

全集団［ORR 解析（ICR）集団］の ICR 判定に基づく確定 ORR は 40.0%（90%CI：29.3, 51.4）であり、日本人集団の確定 ORR（ICR 判定）と同程度であった（Table 21）。

2.2.8.2.2. 確定 ORR（治験責任医師判定）－日本人集団及び全集団

日本人集団［ORR 解析（治験責任医師）集団］の治験責任医師判定に基づく確定 ORR は 32.7%（90%CI：21.7, 45.3）であり、同集団の ICR 判定に基づく確定 ORR と同程度であった。

全集団［ORR 解析（治験責任医師）集団］の治験責任医師判定に基づく確定 ORR は 38.7%（90%CI：28.3, 49.9）であり、同集団の ICR 判定に基づく確定 ORR と同程度であった。

Table 24. Summary of Confirmed Objective Response per Investigator (Response Evaluable Set per Investigator)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=49)	Total (N=62)
Confirmed best overall response [a], n (%)		
Complete response (CR)	0	0
Partial response (PR)	16 (32.7)	24 (38.7)
Stable disease (SD) [b]	30 (61.2)	35 (56.5)
Progressive disease (PD)	3 (6.1)	3 (4.8)
Not available (NA) [c]	0	0
Confirmed objective response rate (cORR) [d], n (%)	16 (32.7)	24 (38.7)
90%CI [e]	(21.7, 45.3)	(28.3, 49.9)

In the case of SD, follow-up measurements must have met the SD criteria at least once after study entry at a minimum interval of 5 weeks.
a Confirmed best overall response assessed per RECIST 1.1.
b Include stable disease and non-CR/non-PD.
c Include participants with no post-baseline response assessment and participants whose disease assessments are not evaluable.
d Objective response is confirmed CR or PR according to RECIST 1.1.
e Two-sided 90% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.3.1.3

2.2.8.2.3. 奏効期間（ICR 判定）－日本人集団及び全集団

ICR 判定に基づく奏効期間の中央値は、日本人集団［ORR 解析（ICR）集団］の奏効例 17 例では 8.3 カ月（90%CI：6.2, 8.5）、全集団［ORR 解析（ICR）集団］の奏効例 24 例では 8.5 カ月（90%CI：6.2, 12.4）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.2.1）。

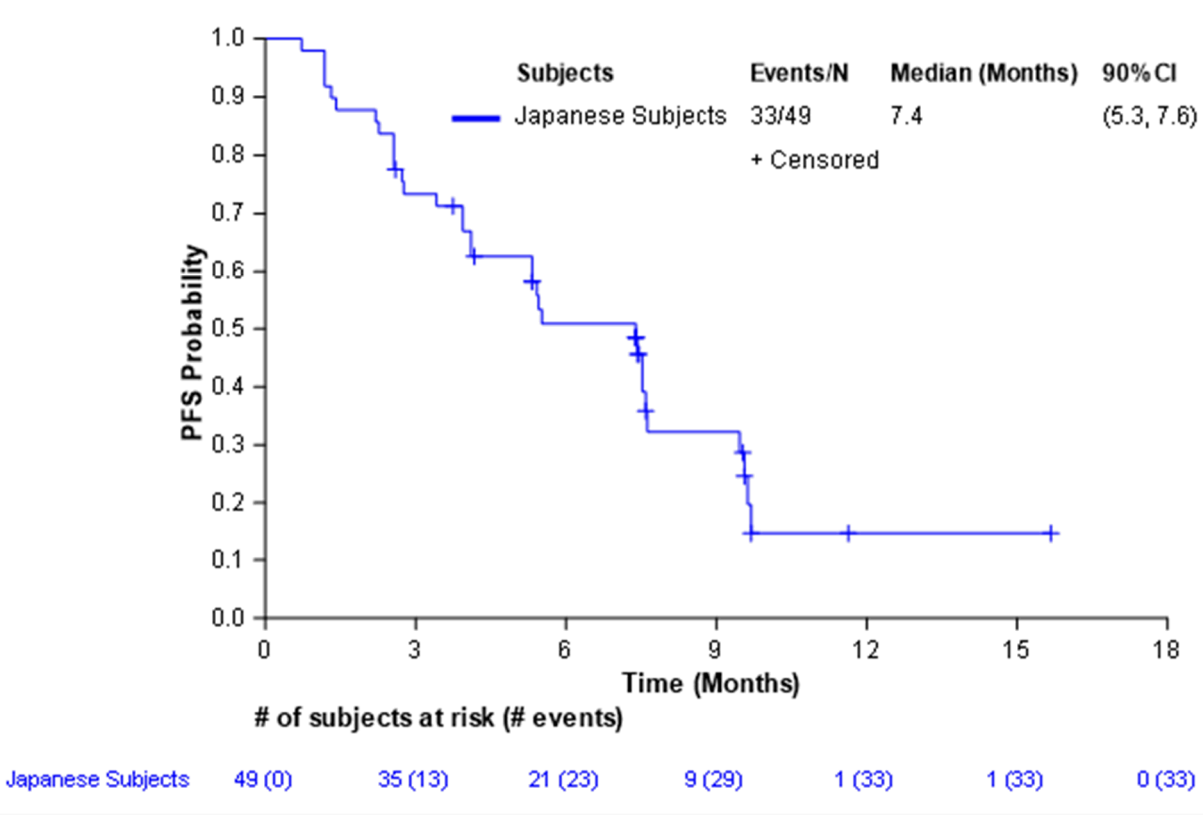
2.2.8.2.4. 奏効期間（治験責任医師判定）－日本人集団及び全集団

治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は、日本人集団［ORR 解析（治験責任医師）集団］の奏効例 16 例では 7.2 カ月（90%CI：6.1, 8.3）、全集団［ORR 解析（治験責任医師）集団］の奏効例 24 例では 7.2 カ月（90%CI：4.9, 10.4）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.2.2）。

2.2.8.2.5. PFS（ICR 判定）－日本人集団及び全集団

日本人集団（有効性解析集団）において、PFS イベントは 33 例（67.3%）に認められ、PFS（ICR 判定）の中央値は 7.4 カ月（90%CI：5.3, 7.6）であった（Figure 13）。6 カ月 PFS（%）及び 12 カ月 PFS（%）はそれぞれ 50.9%（90%CI：38.2, 62.2）及び 14.7%（90%CI：5.6, 28.1）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.1）。

Figure 13. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (PFS) per ICR (Japanese in Efficacy Analysis Set)：Study MK-7119-001



Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Figure 14.3.4.1

全集団（有効性解析集団）において、PFS イベントは 42 例（67.7%）に認められ、PFS（ICR 判定）の中央値は 6.4 カ月（90%CI：5.3, 7.5）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.1、Figure 14.3.4.2）。

2.2.8.2.6. PFS（治験責任医師判定）－日本人集団及び全集団

日本人集団（有効性解析集団）において、PFS イベントは 34 例（69.4%）に認められ、PFS（治験責任医師判定）の中央値は 7.5 カ月（90%CI：5.3, 9.5）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.2、Figure 14.3.4.3）。6 カ月 PFS（%）及び 12 カ月 PFS（%）はそれぞれ 58.4%（90%CI：45.8, 69.0）及び 14.2%（90%CI：5.3, 27.4）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.2）。

全集団（有効性解析集団）において、PFS イベントは 43 例（69.4%）に認められ、PFS（治験責任医師判定）の中央値は 7.4 カ月（90%CI：5.3, 9.5）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.2、Figure 14.3.4.4）。6 カ月 PFS（%）及び 12 カ月 PFS（%）はそれぞれ 55.8%（90%CI：44.7, 65.5）及び 19.5%（90%CI：10.1, 31.2）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.2）。

2.2.8.2.7. OS－日本人集団及び全集団

日本人集団（有効性解析集団）の死亡例は 11 例（22.4%）で、OS の中央値は推定不可であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.3、Figure 14.3.4.5）。6 カ月 OS（%）及び 12 カ月 OS（%）はそれぞれ 98.0%（90%CI：89.9, 99.6）及び 80.2%（90%CI：66.7, 88.6）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.3）。

全集団（有効性解析集団）の死亡例は 12 例（19.4%）で、OS の中央値は推定不可であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.3、Figure 14.3.4.6）。6 カ月 OS（%）及び 12 カ月 OS（%）はそれぞれ 96.8%（90%CI：90.0, 99.0）及び 82.5%（90%CI：71.2, 89.6）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.3）。

2.2.8.3. MK-7119-001 試験の有効性のまとめ

タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による前治療歴のある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌の日本人、韓国人、台湾人を対象に、ツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブの併用療法を評価した結果、臨床的に意義のある奏効率が認められた。

- 主要解析における日本人集団の確定 ORR（ICR 判定）は 35.4%（90%CI：24.0, 48.3）で、帰無仮説（cORR が 20%以下）を棄却した。
- 全集団の確定 ORR（ICR 判定）は 40.0%（90%CI：29.3, 51.4）であった。
- 奏効は持続的であり、奏効期間の中央値は日本人集団で 8.3 カ月（90%CI：6.2, 8.5）、全集団で 8.5 カ月（90%CI：6.2, 12.4）であった。
- PFS（ICR 判定）の中央値は、日本人集団で 7.4 カ月（90%CI：5.3, 7.6）、全集団で 6.4 カ月（90%CI：5.3, 7.5）であった。12 カ月 OS（%）は日本人集団で 80.2%（90%CI：66.7, 88.6）、全集団で 82.5%（90%CI：71.2, 89.6）であった。

2.3. ONT-380-005 試験（M5.3.3.2）

2.3.1. 試験デザイン

ONT-380-005 試験では、転移性疾患に対してトラスツズマブ及び T-DM1 の両剤による治療歴がある HER2 陽性 mBC 患者を対象として、三つの併用療法［ツカチニブ＋カペシタビン（併用 1 コホート）、ツカチニブ＋トラスツズマブ（併用 2 コホート）、ツカチニブ＋トラスツズマブ＋カペシタビン（併用 3 コホート）］を評価した。

本治験の主要目的は、三つの併用療法におけるツカチニブの MTD 及び RP2D を決定することであり、3+3 用量漸増デザインを用いて用量漸増を行い、各併用コホートでツカチニブの MTD 及び RP2D を決定した。併用 1 コホート及び併用 2 コホートについては事前に 3 段階の用量レベルを計画し、安全性データに基づいて次用量レベルに移行することとした。併用 1 コホート及び併用 2 コホートのいずれにおいても忍容性が認められた場合（DLT が 2 例未満）に併用 3 コホートを評価することとした。有効性の副次目的は、ツカチニブ及びカペシタビンの PK 並びに抗腫瘍効果（全身及び脳）を評価することであった。本治験の組み入れは 2015 年 12 月に完了し、主要解析のデータカットオフ日は 2018 年 3 月 6 日であった。

また、拡大コホートとして、未治療又は放射線治療後に進行した CNS 転移がある患者を組み入れた。

本治験におけるトラスツズマブ及びカペシタビンの用量を以下に示す。

- トラスツズマブは Cycle 1 Day 1 に負荷投与量 8 mg/kg を静脈内投与し、Cycle 2 以降は Day 1 に 6 mg/kg を静脈内投与した。
- カペシタビンは 1 サイクル（21 日間）に 14 日間、1000 mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与した。

治験薬投与開始後は、PD が認められるまで、又は新たな抗がん治療が開始されるまで、あるいは同意の撤回まで、既知の病変部位のすべてについて CT スキャン又は MRI 検査を Cycle 6 までは 2 サイクル終了ごとに、その後は 3 サイクルごとに実施することとした。

2 剤併用療法を評価する併用 1 コホート及び併用 2 コホートのデータは ONT-380-005 試験総括報告書に示し、本項では併用 3 コホート（27 例）の結果を示す。併用 3 コホートでは 27 例中 11 例がベースライン時に脳転移歴を有していた。

2.3.2. 統計手法

本治験はトラスツズマブ又はカペシタビンあるいはその両方と併用したときのツカチニブの安全性、忍容性及び MTD/RP2D を評価できるようデザインされた。用量間で正式な統計的比較は実施しなかった。

2.3.3. 治験参加者の内訳

米国の 5 施設で計 60 例を組み入れ、治験薬を投与した。60 例中 27 例が併用 3 コホート（ツカチニブ 300 mg BID 経口投与＋トラスツズマブ＋カペシタビン）に組み入れられた。併用 3 コ

ホートでは大部分の治験参加者が治験を中止し、中止理由は PD 19 例（70%）、死亡 2 例（7%）、有害事象 1 例（4%）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.1.2.2）。

2.3.4. 解析対象集団

安全性解析集団（60 例）：少なくとも 1 回治験薬（ツカチニブ、カペシタビン又はトラスツズマブ）の投与を受けたすべての治験参加者を安全性解析集団とした。

有効性解析集団は以下のとおりとした。

- 有効性解析集団（60 例）：安全性解析集団の治験参加者でベースライン時に少なくとも 1 カ所選択病変（標的病変又は非標的病変）を有し、（1）ベースライン後に少なくとも 1 回の疾患評価が行われた者、又は（2）ベースライン後に疾患評価が行われずに死亡、臨床的又は放射線学的な PD あるいは有害事象により治験薬の投与を中止した者。

- 測定可能病変を有する集団（52 例）：安全性解析集団の治験参加者で、ベースライン時に少なくとも 1 カ所測定可能病変を有し、（1）ベースライン後に少なくとも 1 回の疾患評価が行われた者、又は（2）ベースライン後に疾患評価が行われずに死亡、臨床的又は放射線学的な PD あるいは有害事象により治験薬の投与を中止した者。

2.3.5. 人口統計学的特性

併用 3 コホートの治験参加者は全例が女性で、年齢の中央値は 50 歳（範囲：35～67）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.1.3.1.1）。治験参加者の大部分が白人で、非ヒスパニック／非ラテン系民族であった。ECOG PS は 0 が 17 例（63%）、1 が 10 例（37%）であった。

2.3.6. ベースライン時の疾患特性

併用 3 コホートでは、乳癌の初回診断（乳癌に対する生検で最初の陽性）から治験薬初回投与までの期間の中央値は 40.4 カ月（範囲：11.6～162.1）であった（Table 25）。ベースライン時に脳転移歴がある治験参加者は 11 例（41%）であり、前治療での全身療法レジメン数の中央値は 5（範囲：2～9）であった。

Table 25. Baseline Disease Characteristics (Triplet Combination Cohort in Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005

	Tuc+Cap+Tra (N=27)
Primary diagnosis	
Time from 1st positive biopsy to first study treatment (months) [a]	
n	24
Median	40.38
Range	11.6 - 162.1
Distant metastases	
Yes	27 (100)
Past or current brain metastases	
Yes	11 (41)
Time from 1st diagnosis of brain metastases to 1st study treatment (months)	
n	8
Median	3.27
Range	0.4 - 28.1
Stage at initial diagnosis	
Stage, n (%)	
I - III	17 (63)
IV	8 (30)
Missing	2 (7)
Metastatic disease at study entry, n (%)	
Visceral disease	
Yes	18 (67)
Number of prior lines of systemic therapy for breast cancer	
Mean (STD)	4.93 (1.82)
Median	5.00
Min, Max	2.0 - 9.0
Disease setting, n (%)	
Neoadjuvant	12 (44)
Adjuvant	9 (33)
Metastatic	27 (100)

a First positive biopsy for breast cancer.
Source: ONT-380-005 CSR Table 14.1.4.1.1, Table 14.1.5.2

2.3.7. 治験薬への曝露

併用 3 コホートにおいて、ツカチニブ投与期間の中央値は 8.5 カ月（範囲：1.4～32.9）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.1.7.1）。ツカチニブの用量強度の中央値は 92.86%（範囲：39～100）であった。

2.3.8. 有効性の結果

2.3.8.1. ORR（治験責任医師判定）

併用 3 コホートの 27 例中 23 例（85%）が測定可能病変を有していた（ONT-380-005 CSR Table 14.2.1.1.1）。CR 1 例（4.3%）、PR 13 例（56.5%）であり、ORR は 60.9%（95%CI：38.5, 80.3）であった（Table 26）。

脳転移歴がある治験参加者 11 例中 9 例（81.8%）に測定可能病変があり、ORR は 55.6%（5/9 例、95%CI：21.2, 86.3）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.2.1.1.2）。

脳転移歴がない治験参加者 16 例中 14 例（87.5%）に測定可能病変があり ORR は 64.3%（9/14 例、95%CI：35.1, 87.2）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.2.1.1.3）。

Table 26. Response Assessment (Triplet Combination Cohort in Measurable Disease Set) : Study ONT-380-005

	Tuc+Cap+Tra (N=23)
Best overall response	
CR	1 (4.3)
PR	13 (56.5)
SD	6 (26.1)
PD	3 (13.0)
NE	0 (0)
ORR	
n (%)	14 (60.9)
95%CI [a]	(38.5, 80.3)

a Exact binomial CI
Source: ONT-380-005 CSR Table 14.2.1.1.1

2.3.8.2. 奏効期間

併用 3 コホートで測定可能病変を有する治験参加者において、奏効期間の中央値は 11.1 カ月（95%CI：2.9, 18.7）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.2.1.2.1）。

脳転移歴がある治験参加者の奏効期間の中央値は 14.9 カ月（95%CI：4.9, 21.4）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.2.1.2.2）。

脳転移歴がない治験参加者の奏効期間の中央値は 8.9 カ月（95%CI：2.8, 19.4）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.2.1.2.3）。

2.3.8.3. PFS（治験責任医師判定）

併用 3 コホートの 27 例において、PFS（治験責任医師判定）の中央値は 7.8 カ月（95%CI：4.1, 12.5）であった（Table 27）。

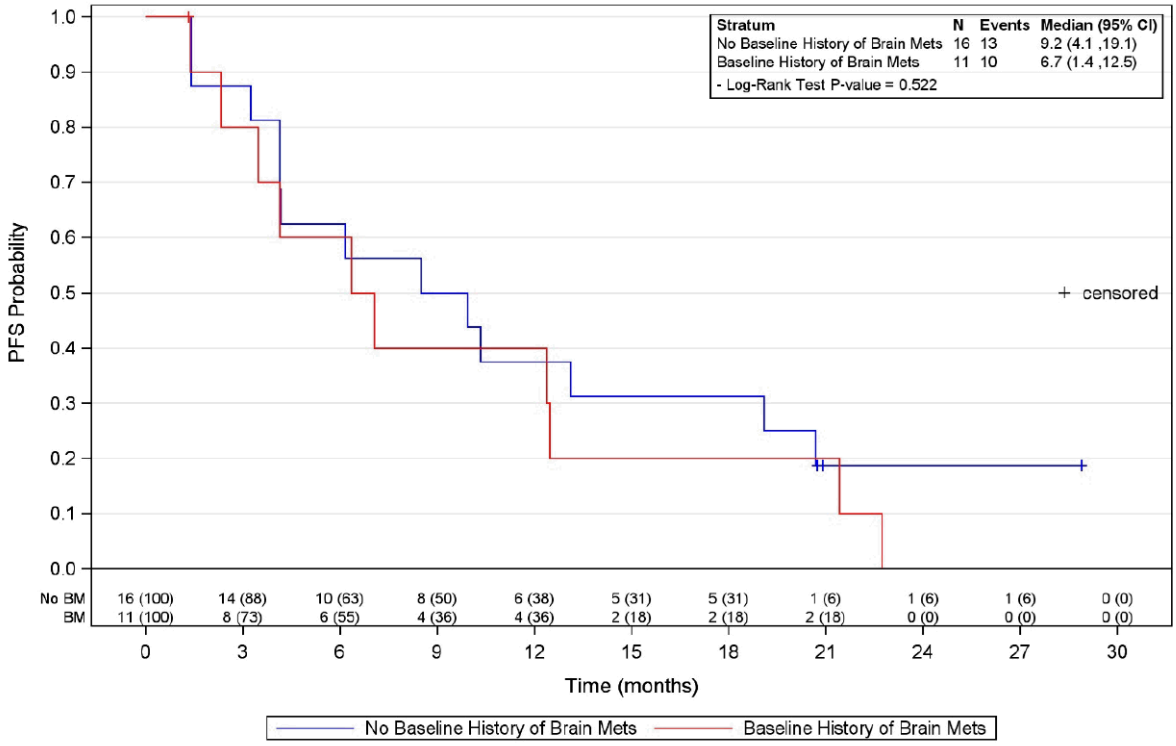
脳転移歴がある治験参加者 11 例の PFS（治験責任医師判定）の中央値は 6.7 カ月（95%CI：1.4, 12.5）であり、脳転移歴がない治験参加者 16 例の PFS（治験責任医師判定）の中央値は 9.2 カ月（95%CI：4.1, 19.1）であった（Figure 14）。

Table 27. Progression- Free Survival per Investigator Assessment (Triplet Combination Cohort in Efficacy Analysis Set)：Study ONT-380-005

	Tuc+Cap+Tra (N=27)
Participants included in analysis, n/N (%)	
Events	23 (85)
Radiographic progression	22 (81)
Clinical progression	0
Death	1 (4)
Censored	4 (15)
PFS time (months)	
Min, Max	1.3, 28.9
25th Percentile (95%CI)	4.1 (1.4, 6.2)
Median (95%CI)	7.8 (4.1, 12.5)
75th Percentile (95%CI)	19.1 (9.9, 22.7)

Note: PFS was defined as the time from 1st dose of study treatment to the date of documented disease progression or death.
Source: ONT-380-005 CSR Table 14.2.1.3.1

Figure 14. Progression-Free Survival by Baseline History of Brain Metastases (Triplet Combination Cohort in Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005



Source: ONT-380-005 CSR Figure 3

2.3.8.4. ONT-380-005 試験の有効性のまとめ

ONT-380-005 試験では HER2 陽性 mBC 患者にツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビンを併用したときの臨床効果のエビデンスが初めて得られ、ONT-380-206 試験の開始を支持した。

- 測定可能病変がある治験参加者における ORR は 60.9%（95%CI：38.5, 80.3）であった。
    - ORR はベースライン時に脳転移歴がある治験参加者で 55.6%（95%CI：21.2, 86.3）、脳転移歴がない治験参加者で 64.3%（95%CI：35.1, 87.2）であった。
- 測定可能病変を有し、3 剤併用を受けた治験参加者において、奏効期間の中央値は 11.1 カ月（95%CI：2.9, 18.7）であった。奏効期間の中央値は脳転移歴がある治験参加者では 14.9 カ月（95%CI：4.9, 21.4）、脳転移歴がない治験参加者では 8.9 カ月（95%CI：2.8, 19.4）であった。
- 3 剤併用を受けた治験参加者において、PFS（治験責任医師判定）の中央値は 7.8 カ月（95%CI：4.1, 12.5）であった。

2.4. ONT-380-004 試験（M5.3.3.2）

ONT-380-004 試験は、HER2 陽性 mBC 患者を対象として、ツカチニブを T-DM1（21 日ごとに 3.6 mg/kg）と併用し、ツカチニブの MTD 及び RP2D を決定するとともに併用療法の安全性及び忍容性を評価する、第 1b 相、非盲検、用量漸増試験である。その他の治験目的には、ツカチニブ及び T-DM1 の PK 評価及び抗腫瘍効果の評価、並びに潜在的バイオマーカーの探索を設定した。

米国及びカナダの 11 施設で計 57 例を組み入れ、ツカチニブを投与した。最初の治験実施計画書ではツカチニブは錠剤で経口投与することとし、その開始用量はツカチニブ PIC 製剤の MTD の半分（50%）である 300 mg BID とした。その後、治験実施計画書を改訂し、ツカチニブ 300 mg BID、350 mg BID 及び 400 mg BID の投与を可とした。ツカチニブ錠剤の MTD は PIC 製剤 600 mg BID 投与時と同程度の曝露量を達成する 300 mg BID と決定された。また、CNS 拡大コホートでは、未治療あるいは放射線又は外科手術での治療後に進行した、直ちに局所療法を受ける必要のない転移がある治験参加者を組み入れ、ツカチニブを MTD（300 mg BID）で投与した。

ツカチニブ 300 mg BID で投与を受けた治験参加者は 50 例であった。コホート別の内訳は用量漸増コホート 8 例、MTD 拡大コホート 23 例、CNS 拡大コホート 19 例であった（ONT-380-004 CSR Table 14.1.1.4）。300 mg BID で投与を受けた治験参加者の年齢の中央値は 51 歳（範囲：30～72 歳）であった（ONT-380-004 CSR Table 14.1.3.1.1）。治験参加者はすべて女性であり、大部分が白人であった（74%）。300 mg BID で投与を受けた治験参加者の過半数（60%）に脳転移歴（現病歴又は既往歴）があり、ほぼ全ての治験参加者（98%）が遠隔転移を有していた（ONT-380-004 CSR Table 14.1.4.1.1）。主要解析のデータカットオフ日（2018 年 1 月 31 日）時点で、大部分の治験参加者が治験を中止しており、主な中止理由は PD であった（ONT-380-004 CSR Table 14.1.2.2）。300 mg BID で投与を受けた治験参加者のうち 6 例が本治験の長期延長パートに組み入れられた。

ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の併用投与を受け、測定可能病変がある治験参加者集団 34 例において、CR は 1 例（2.9%）、PR は 15 例（44.1%）であった（ONT-380-004 CSR Table 14.2.1.1.1）。ORR は 47.1%（95%CI：29.8, 64.9）、奏効期間は 7.0 カ月（95%CI：2.8, 19.6）であった（ONT-380-004 CSR Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.2.1）。ベースライン時に脳転移歴があり、ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の併用投与を受けた 30 例において、測定可能病変を有する治験参加者は 21 例（70%）で、その ORR は 47.6%（95%CI：25.7, 70.2）（ONT-380-004 CSR Table 14.2.1.1.2）、奏効期間の中央値は 7.0 カ月（95%CI：1.5, 推定不能）（ONT-380-004 CSR Table 14.2.1.2.2）であった。ベースライン時に脳転移歴がなく、ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の併用投与を受けた 20 例において、測定可能病変を有する治験参加者は 13 例（65%）で、その ORR は 46.2%（95%CI：19.2, 74.9）（ONT-380-004 CSR Table 14.2.1.1.3）、奏効期間の中央値は 19.6 カ月（95%CI：2.8, 推定不能）（ONT-380-004 CSR Table 14.2.1.2.3）であった。

ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の併用投与を受けた有効性解析集団 48 例において、PFS の中央値は 8.2 カ月（95%CI：4.8, 10.3）であった（ONT-380-004 CSR Table 14.2.1.3.1）。

ベースライン時に脳転移歴がある 29 例の PFS の中央値は 6.7 カ月（95%CI：4.8, 10.2）であり、ベースライン時に脳転移歴がない 19 例の PFS の中央値は 8.2 カ月（95%CI：3.1, 21.2）であった（ONT-380-004 CSR Table 14.2.1.3.2、Table 14.2.1.3.3）。

2.5. ARRAY-380-101 試験（M5.3.3.2）

ARRAY-380-101 試験は、HER2 陽性の進行固形癌患者を対象としてツカチニブ単剤投与を評価する first-in-human、非盲検、第 1 相、用量漸増試験である。本治験はツカチニブの PIC 製剤を用いて MTD を決定し、安全性、PK 及び予備的な有効性を評価できるようデザインされた。

本治験には 50 例を組み入れた。治験参加者の腫瘍の種類は乳癌 43 例、結腸直腸癌 6 例、唾液腺癌 1 例であった（ARRAY-380-101 CSR Table 15.1.2.2）。すべての治験参加者が前治療で 1 レジメン以上の全身抗癌療法を受けており、そのレジメン数の中央値は 5（範囲：1～15）であった（ARRAY-380-101 CSR Table 15.1.2.3）。

本治験の用量漸増期では 33 例を組み入れ、ツカチニブを 25～800 mg BID の用量で経口投与した。ツカチニブの MTD は 600 mg BID と決定され、その後の用量拡大期では新たに mBC の治験参加者 17 例を組み入れ、ツカチニブを MTD で投与した。

有効性評価可能集団 35 例において、最良総合効果で PR が 5 例（14%）で、奏効期間の中央値は 12.3 週（95%CI：4.1, 28）であった（ARRAY-380-101 CSR Table 15.3.1）。

本治験では、多くの前治療歴がある治験参加者に対するツカチニブ単剤投与の効果及び良好な安全性プロファイルが示された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、ONT-380-206 試験（主要解析）のツカチニブ群（ITT-PFS 集団及び ITT-OS 集団）、MK-7119-001 試験の日本人集団（全投与集団）及び ONT-380-005 試験の併用 3 コホート（ツカチニブ＋トラスツズマブ＋カペシタビンを併用）から得られた有効性データを並列に配置して示す。これらのデータから、HER2 分子標的薬の治療歴がある mBC（脳転移歴がある治験参加者を含む）の治験参加者に対して、ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブを併用したときの臨床効果が示された。

ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験でツカチニブのトラフ濃度と有効性の関連性を評価した。それらの結果は M2.7.2.3.3.1 に記述した。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 重要な組み入れ基準

ONT-380-206 試験、MK-7119-001 試験及び ONT-380-005 試験の組み入れ基準はおおむね同一であったが、主な相違点を Table 28 に記載した。

Table 28. ONT-380-206 試験、MK-7119-001 試験及び ONT-380-005 試験の組み入れ基準の主な相違点

	ONT-380-206（改訂 10 版）	MK-7119-001（改訂 8 版）	ONT-380-005（改訂 9 版）
乳癌に対する前治療に関する基準	トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による治療歴のある患者	タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による治療歴のある患者。ただし、タキサン系抗腫瘍剤の使用が禁忌、又は主治医判断で最善の治療ではないと判断された場合を除く。	転移性疾患に対してトラスツズマブ及び T-DM1 による治療歴のある患者
測定不能病変に関する基準	測定可能又は測定不能病変がある患者	測定可能病変がある患者	測定可能又は測定不能病変がある患者

Source: M5.3.5.1 ONT-380-206 Protocol Section 6.1、M5.3.5.2 MK-7119-001 Protocol Section 4.1、M5.3.3.2 ONT-380-005 Protocol Section 4.1

3.1.2. 治験参加者の内訳

ONT-380-206 試験、MK-7119-001 試験及び ONT-380-005 試験（併用 3 コホート）のいずれにおいても、主な治験薬の投与中止理由は PD であり、有害事象や死亡で治験薬の投与を中止した治験参加者は少なかった（M5.3.5.1 ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.2、Table 14.1.1.2a、M5.3.5.2 MK-7119-001 CSR Table 14.1.1、M5.3.3.2 ONT-380-005 CSR Table 14.1.2.2）

3.1.3. 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

ONT-380-206 試験と MK-7119-001 試験の人口統計学的特性の分布及びベースライン時の疾患特性の分布は ECOG PS を除いて同様であった。MK-7119-001 試験では治験参加者の大部分

（84.9%）が ECOG PS 0 であったが、ONT-380-206 試験では約半数（50.2%）であった（Table 29）。

ONT-380-206 試験と ONT-380-005 試験（併用 3 コホートにおいて ONT-380-206 試験と同用量、同投与スケジュールの治験参加者）の人口統計学的特性の分布及びベースライン時の疾患特性の分布は同様であった（Table 29）。

3 試験ともにツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビンを併用した治験参加者の 30%以上が組み入れ時に脳転移歴（現病歴又は既往歴）を有していた。

Table 29. Demographics and Baseline Disease Characteristics of Participants from ONT-380-206 (ITT-OS population, ITT-PFS population), MK-7119-001 (Japanese in All Treated Set) and ONT-380-005 (Triplet Combination Cohort in Safety Analysis Set)

	ONT-380-206		MK-7119-001	ONT-380-005
	ITT-OS population Tuc+Cap+Tra (N=410)	ITT-PFS population Tuc+Cap+Tra (N=320)	All Treated Set Japanese Tuc+Cap+Tra (N=53)	Tuc+Cap+Tra (N=27)
Age (years)				
Median	55.0	54.0	54.0	50
Min, Max	22, 80	27, 80	31, 84	35, 67
Age category, n (%)				
< 65 years	328 (80.0)	252 (78.8)	45 (84.9)	24 (89)
≥ 65 years	82 (20.0)	68 (21.3)	8 (15.1)	3 (11)
ECOG PS				
0	206 (50.2)	161 (50.3)	45 (84.9)	17 (63)
1	204 (49.8)	159 (49.7)	8 (15.1)	10 (37)
Time from diagnosis to randomization (months)[a]				
Mean (STD)	59.9 (43.0)	59.3 (43.1)	65.1 (52.7)	55.75 (43.93)
Median	48.1	46.6	53.2	40.38
Min, Max	7.0, 234.8	7.0, 234.8	13, 226	11.6, 162.1
Disease status at study entry, n(%)				
Unresectable, locally advanced	1 (0.2)	1 (0.3)	0	12 (44)
Locally recurrent	0	0	1 (1.9)	0
Metastatic	409 (99.8)	319 (99.7)	52 (98.1)	27 (100)
Stage at initial diagnosis, n (%)				
Stage 0-III	264 (64.4)	211 (65.9)	30 (56.6)	17 (63)
Stage IV	143 (34.9)	108 (33.8)	23 (43.4)	8 (30)
Unknown/Missing/Not available	3 (0.7)	1 (0.3)	0	2 (7)
Participants with history of brain metastases or brain metastases at study entry, n (%)	198 (48.3)	148 (46.3)	18 (34.0)	11 (41)
Number of prior lines of systemic therapy				
Mean (STD)	4.0 (1.8)	4.1 (1.8)	3.7 (1.3)	4.93 (1.82)
Median	4.0	4.0	4.0	5.0
Min, Max	2, 14	2, 14	2, 7	2.0, 9.0

a MK-7119-001 - Time from initial diagnosis to enrollment, ONT-380-005 - Time from 1st positive biopsy to first study treatment
Source: M5.3.5.1 ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.6, Table 14.1.1.6a, Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.1a, Table 14.1.2.2,Table 14.1.2.2a, Table 14.1.2.4, Table 14.1.2.4a, M5.3.5.2 MK-7119-001 CSR Table 14.2.1, Table 14.2.2, Table 14.2.3, M5.3.3.2 ONT-380-005 CSR Table 14.1.3.1.1, Table 14.1.4.1.1, Table 14.1.5.2

3.1.4. 治験薬への曝露

ONT-380-206 試験のツカチニブ群において、ツカチニブ投与期間の中央値は ITT-PFS 集団で 7.3 カ月、ITT-OS 集団で 5.8 カ月であった（2.1.3.4.1.4 項、2.1.3.5.1.4 項）。

MK-7119-001 試験の日本人集団（全投与集団）において、ツカチニブの投与期間の中央値は 7.6 カ月（範囲：1～25）であった（2.2.7 項）

ONT-380-005 試験（併用 3 コホート）において、ツカチニブ投与期間の中央値は 8.5 カ月であった（2.3.7 項）。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. PFS

ONT-380-206 試験の ITT-PFS 集団における PFS（BICR 判定）、MK-7119-001 試験の日本人集団（有効性解析集団）における PFS（ICR 判定）及び ONT-380-005 試験の併用 3 コホートにおける PFS（治験責任医師判定）を Table 30 に示す。

各治験の解析集団の例数に差はあるものの、PFS の中央値は 3 試験いずれも 7 カ月以上で同様の結果であった。

また、ONT-380-206 試験における脳転移歴がある治験参加者での PFS（BICR 判定）の中央値も 7.6 カ月であった（2.1.3.5.2.4 項）。

Table 30. PFS per BICR Assessment in ONT-380-206 (ITT-PFS population), per ICR Assessment in MK-7119-001 (Japanese in Efficacy Analysis Set) and per Investigator Assessment in the ONT-380-005 (Triplet Combination Cohort in Efficacy Analysis Set)

	ONT-380-206 Tuc+Cap+Tra (N=320)	MK-7119-001 (Japanese) Tuc+Cap+Tra (N=49)	ONT-380-005 Tuc+Cap+Tra (N=27)
PFS (months)			
Median (95%CI)	7.8 (7.5, 9.6)	7.4 (5.3, 7.6) [a]	7.8 (4.1, 12.5)
25th Percentile	4.3	2.8	4.1 (1.4, 6.2)
75th Percentile	17.8	9.6	19.1 (9.9, 22.7)
Observed Min, Max [b]	0.0+, 34.6+	0.7, 15.7+	1.3, 28.9

a 90%CI. As estimated using Kaplan-Meier methods. Confidence interval is calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).
b '+' means the observed time is from censored participants.
Source: M5.3.5.1 ONT-380-206 CSR Table 14.2.1.1, M5.3.5.2 MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.1, M5.3.3.2 ONT-380-005 CSR Table 14.2.1.3.1

3.2.2. ORR 及び奏効期間

ONT-380-206 試験の ITT-OS 集団（測定可能病変がある集団）における確定 ORR（BICR 判定）及び奏効期間、MK-7119-001 試験の日本人集団（ORR 解析集団）における確定 ORR（ICR 判定）及び奏効期間、並びに ONT-380-005 試験の併用 3 コホートにおける未確定 ORR（治験責任医師判定）を Table 31 に示す。

各治験の解析集団の例数に差はあるものの、ツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビンを併用した治験参加者の ORR は ONT-380-206 試験（40.6%）と MK-7119-001 試験（35.4%）で同程度であり、この 2 試験と比べて ONT-380-005 試験（60.9%）でやや高かった。

奏効期間の中央値は 3 試験いずれも 8 カ月を超えていた。

Table 31. Responses per BICR Assessment in ONT-380-206 (Measurable Disease Set in ITT-OS population), per ICR Assessment in MK-7119-001 (Japanese in Response Evaluable Set per ICR) and per Investigator Assessment in the ONT-380-005 (Triplet Combination Cohort in Measurable Disease Set)

	ONT-380-206 Tuc+Cap+Tra (N=340)	MK-7119-001 (Japanese) Tuc+Cap+Tra (N=48)	ONT-380-005 Tuc+Cap+Tra (N=23)
Best overall response [a], n (%)			
CR	3 (0.9)	1 (2.1)	1 (4.3)
PR	135 (39.7)	16 (33.3)	13 (56.5)
SD	155 (45.6)	25 (52.1)	6 (26.1)
PD	27 (7.9)	6 (12.5)	3 (13.0)
Not evaluable	0	0	0
Not available [b]	20 (5.9)	0	-
ORR			
n (%)	138 (40.6)	17 (35.4)	14 (60.9)
95%CI [c]	35.3, 46.0	24.0, 48.3	38.5, 80.3
DOR (months)			
Median [d] (95%CI)	8.3 (6.2, 9.7)	8.3 (6.2, 8.5)	11.1 (2.9, 18.7)
25th, 75th Percentile [e]	4.3, 12.5	6.2, 8.5	3.5, 18.7

a Objective Response is confirmed CR or PR, according to RECIST v1.1. Responses are unconfirmed in the ONT-380-005 study.
b Participants with no post-baseline response assessments
c ONT-380-206: Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).
MK-7119-001: Two-sided 90% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).
ONT-380-005: Exact binomial confidence interval.
d ONT-380-206 and MK-7119-001: As estimated using Kaplan-Meier methods
e ONT-380-206: Calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994)
Source: M5.3.5.1 ONT-380-206 CSR Table 14.2.5.3b, Table 14.2.7.3, M5.3.5.2 MK-7119-001 CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.2.1, M5.3.3.2 ONT-380-005 CSR Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.1.1.

3.2.3. OS

ONT-380-206 試験のツカチニブ群（ITT-OS 集団）における OS 及び MK-7119-001 試験の日本人集団（有効性解析集団）における OS を Table 32 に示す。

Table 32. Summary of Overall Survival in ONT-380-206 (ITT-OS population), in MK-7119-001 (Japanese in Efficacy Analysis Set)

	ONT-380-206 Tuc+Cap+Tra (N=410)	MK-7119-001 (Japanese) Tuc+Cap+Tra (N=49)
Number of deaths, n (%)	130 (31.7)	11 (22.4)
Median OS (months) (95%CI) [a]	21.9 (18.3, 31.0)	- (15.7, -)
25th, 75th percentile	12.2, -	14.5, -
Observed Min, Max [b]	0.1+, 35.9+	4.5, 20.0+
Estimated overall survival rate [c] (95%CI) [a] at		
6 months	90.1 (86.7, 92.7)	98.0 (89.9, 99.6)
12 months	75.5 (70.4, 79.9)	80.2 (66.7, 88.6)
18 months	59.2 (52.4, 65.3)	61.7 (41.4, 76.7)

a Calculated using the complementary log-log transformation method (Collett 1994). 90%CI for MK-7119-001.
b '+' means the observed time is from censored participants.
c As estimated using Kaplan-Meier methods.
Source: M5.3.5.1 ONT-380-206 CSR Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2, M5.3.5.2 MK-7119-001 CSR Table 14.3.3.3

3.2.4. 結論

有効性の結果は、主要な評価試験である海外で実施された ONT-380-206 試験と、日本を中心にアジアで実施された MK-7119-001 試験の日本人集団でおおむね同様であった。MK-7119-001 試験及び ONT-380-005 試験のツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブを併用したコホートから得られた有効性の結果は ONT-380-206 試験の結果を支持した。

これら 3 試験の結果は、HER2 陽性 mBC をツカチニブの申請適応症とすることを支持した。

3.3. 部分集団における結果の比較

PFS 及び OS のベネフィットは ONT-380-206 試験で実施したすべての部分集団解析で、全集団の結果と一貫していた（2.1.3.4.1.5 項、2.1.3.5.1.5 項）。

確定 ORR のベネフィットは MK-7119-001 試験で実施した部分集団解析で、大部分の部分集団間で一貫していた（2.2.8.1 項）。

ONT-380-005 試験（併用 3 コホート）では、部分集団間で意味のある比較を行うには治験参加者数（27 例）が少なかった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 用法・用量の設定根拠

主要試験である外国第 2 相試験（ONT-380-005 試験）及びアジア第 2 相試験（MK-7119-001 試験）より、下記用法・用量は、治療歴のある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者の PFS を延長し、かつ良好な安全性プロファイルを示した。これらの試験及びこれまでに実施した国内外の臨床試験の結果に基づき、添付文書（案）の「用法・用量」を次のように決定した。

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回300 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

4.2. 臨床推奨用法・用量の設定

進行固形癌患者を対象としてツカチニブの安全性及び忍容性を評価する目的で実施した ARRAY-380-101 試験の結果、600 mg BID をツカチニブ単剤投与時の MTD と判断した。その後、ONT-380-005 試験において、HER2 陽性 mBC 患者を対象として、ツカチニブ 300 mg BID 又は 350 mg BID をカペシタビン又はトラスツズマブと併用したとき、あるいはその両方と併用した時の安全性及び忍容性を評価した。ツカチニブ 350 mg BID において DLT は発現しなかったが、安全性モニタリング委員会は（1）ARRAY-380-103 試験及び ONT-380-004 試験（ツカチニブと T-DM1 の併用を評価した先行試験）でツカチニブ 300 mg BID を錠剤製剤で経口投与したときの曝露量（PK データ）が ARRAY-380-101 試験（ツカチニブ単剤投与を評価した先行試験）でツカチニブ 600 mg BID を PIC 製剤で経口投与したときの曝露量（PK データ）と同様な範囲であったこと（M2.7.2.4）、（2）ツカチニブ 350 mg BID を投与した患者において DLT 評価期間後に Grade 3 の有害事象（下痢、悪心、嘔吐）が報告されたことの 2 点を根拠とし、カペシタビン及びトラスツズマブとの併用におけるツカチニブの RP2D は 300 mg BID と判断した（M2.7.6.5.2.1）。なお、ONT-380-206 試験のツカチニブ群のツカチニブの相対用量強度の中央値は 93.5%であり（M2.7.4.1.2.1）、ツカチニブとカペシタビン及びトラスツズマブとの併用において DDI の影響は認められなかった（M2.7.2.3.5）。

日本人及び白人の健康成人におけるツカチニブ単剤投与時の PK を評価した SGNTUC-015 試験にて、両人種間でツカチニブの PK に民族差は認めらず、日本人及び外国人の mBC 患者にツカチニブとカペシタビン及びトラスツズマブを併用したときのツカチニブの PK に明らかな民族差は認められなかった（M2.7.2.3.4）。日本人のツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用投与の忍容性は、HER2 陽性乳癌の日本人、韓国人及び台湾人患者を対象とした MK-7119-001 試験の safety run-in で確認した。Safety run-in に登録された日本人 4 例で DLT は認められず、新たな安全性リスクは特定されなかった（M2.7.6.13.2.3）。なお、MK-7119-001 試験のツカチニブの相対用量強度の中央値は 92.5%であった（M2.7.4.1.2.2）。ARRAY-380-101 試験及び食事の影響を評価した ARRAY-380-103 試験の結果、ツカチニブの曝露量に対する食事の影響は大きくなかったことから（M2.7.1.3.2）、ツカチニブの用法は食事に関係なく経口投与に設定した。

4.3. 臨床推奨用量投与時の有効性

ONT-380-005 試験で判断された臨床推奨用量を用いて、HER2 陽性乳癌患者を対象としてカペシタビン及びトラスツズマブとの併用下でツカチニブ 300 mg BID 又はプラセボを比較した ONT-380-206 試験を実施した。対照群に比してツカチニブ群では PFS が統計的に有意に延長した（2.1.5 項）。日本人における臨床推奨用量の有効性は MK-7119-001 試験で確認し、ONT-380-206 試験と同様であった（2.2.8.3 項）。いずれの試験においても主要目的を達成した。

4.4. 臨床推奨用量投与時の安全性

臨床推奨用量を用いて、ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験を実施し、ツカチニブの臨床推奨用量は管理可能であり、良好な安全性プロファイルを有していることを確認した（M2.7.4.2）。MK-7119-001 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、ONT-380-206 試験の結果と同様であり、日本人集団に新たな安全性上の懸念は認められなかった。

4.5. 用量調節（減量）の妥当性

ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験では、毒性が認められた場合、治験実施計画書のガイドラインに従って用量を調節（減量）した。いずれの試験の用量調節のガイドラインも M1.8.1 に示した添付文書案 7 項の減量の目安と同様であった。主な有害事象はツカチニブの休薬若しくは減量又は標準的な支持療法により管理可能であり、個々の患者の忍容性に基づいて適宜減量することが可能となるよう用法・用量に「患者の状態により適宜減量する」を設定した（M2.7.4.2.1.4.3）。

5. 効果の持続、耐薬性

良好な有効性の長期成績は ONT-380-206 試験で示された臨床的に意味のある PFS 及び OS の結果に反映されている。

最終解析の OS の観察期間は主要解析時の 14.0 カ月から 15.6 カ月延長し計 29.6 カ月であった。切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者における有効性の最終解析の結果は主要解析の結果と一貫しており、トラスツズマブ及びカペシタビンの併用にツカチニブを上乗せするベネフィットは維持された。

主要解析で主要評価項目及び重要な副次評価項目については統計的に有意であることが示されたため、最終解析は正式な統計的比較を行わない記述的な結果であった。

最終解析における長期成績の解析では、ITT-OS 集団において、ツカチニブ群の OS 及び PFS は臨床的に意味のある改善が継続していた。OS のハザード比は評価したすべての部分集団でツカチニブ群で良好であり、全集団のハザード比とも一貫していた。また、すべての部分集団を通じて、ツカチニブ群のベネフィットは主要解析の結果と一貫していた。最終解析での有効性の結果は、主要解析で報告された結果がその後も維持されたことを示している。

6. 付録

該当なし

参考文献

1. Rosenberger WF, Lachin JM. Chapter 1: Randomization and the clinical trial. Randomization in Clinical Trials:Theory and Practice. 2002:1-14.

2. Collett D. Interval-censored survival data. Modelling survival data in medical research. London, Chapman & Hall. 1994:237-51.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
略号及び用語の定義一覧 7
1. 医薬品への曝露 9
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
1.1.1. 癌患者を対象とした臨床試験 15
1.1.2. 癌患者以外を対象とした臨床試験 17
1.2. 全般的な曝露状況 18
1.2.1. ONT-380-206 試験 18
1.2.2. MK-7119-001 試験 19
1.2.3. ONT-380-005 試験 19
1.2.4. ARRAY-380-101 試験 20
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21
1.3.1. 人口統計学的特性及びベースライン時の患者背景 21
1.3.1.1. ONT-380-206 試験 21
1.3.1.2. MK-7119-001 試験 21
1.3.1.3. ONT-380-005 試験 22
1.3.1.4. ARRAY-380-101 試験 23
1.3.2. ベースライン時の疾患特性 23
1.3.2.1. ONT-380-206 試験 23
1.3.2.2. MK-7119-001 試験 25
1.3.2.3. ONT-380-005 試験 26
1.3.2.4. ARRAY-380-101 試験 27
2. 有害事象 27
2.1. 有害事象の解析 27
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 27
2.1.1.1. 有害事象発現状況 27
2.1.1.2. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 31
2.1.1.3. Grade 3 以上の有害事象 36
2.1.1.4. 治験薬と関連がある有害事象 39
2.1.2. 死亡に至った有害事象 45
2.1.2.1. ONT-380-206 試験 45

2.1.2.2. MK-7119-001 試験 45
2.1.2.3. ONT-380-005 試験 46
2.1.2.4. ARRAY-380-101 試験 46
2.1.3. その他の重篤な有害事象 46
2.1.3.1. ONT-380-206 試験 46
2.1.3.2. MK-7119-001 試験 48
2.1.3.3. ONT-380-005 試験 48
2.1.3.4. ARRAY-380-101 試験 49
2.1.4. その他の重要な有害事象 50
2.1.4.1. 用量制限毒性 50
2.1.4.2. 投与中止に至った有害事象 51
2.1.4.3. 用量調節（休薬、減量）に至った有害事象 53
2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析 59
2.1.5.1. 下痢 59
2.1.5.2. 肝毒性 63
2.1.5.3. 左室駆出率低下 71
2.1.5.4. 脳浮腫 73
2.1.5.5. 胚・胎児毒性 74
2.1.6. ツカチニブ曝露量と安全性の関連性 75
2.2. 個別有害事象の文章による説明 75
3. 臨床検査値の評価 76
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 77
4.1. バイタルサイン 77
4.2. 身体的所見 78
4.3. ECOG 78
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 78
5.1. 内因性要因 78
5.1.1. 性別 78
5.1.2. 民族及び人種 78
5.1.3. 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者 79
5.2. 外因性要因 79
5.2.1. 薬物相互作用 79

5.3. 過量投与 79
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 79
5.5. 薬物乱用 80
5.6. 離脱症状及び反跳現象 80
5.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 80
6. 市販後データ 80
7. 付録 83
参考文献 83

LIST OF TABLES

Table 1. 癌患者を対象とした臨床試験（5 試験） 10
Table 2. 癌患者以外を対象とした臨床試験（8 試験） 13
Table 3. Summary of Tucatinib/Placebo, Capecitabine, and Trastuzumab Administration (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 18
Table 4. Summary of Tucatinib, Capecitabine, and Trastuzumab Administration (All Treated Set)：Study MK-7119-001 19
Table 5. Summary of Tucatinib, Capecitabine, and Trastuzumab Administration (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005 20
Table 6. Exposure to ARRY-380 (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101 20
Table 7. Summary of Demographics (ITT-OS population)：Study ONT-380-206 21
Table 8. Summary of Demographics (All Treated Set)：Study MK-7119-001 22
Table 9. Summary of Demographics (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005 22
Table 10. Summary of Demographics (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101 23
Table 11. Summary of Baseline Disease Characteristics (ITT-OS population)：Study ONT-380-206 24
Table 12. Summary of Baseline Disease Characteristics (All Treated Set)：Study MK-7119-001 25
Table 13. Summary of Baseline Disease Characteristics (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005 26
Table 14. Summary of Pretreatment Characteristics (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101 27
Table 15. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 28
Table 16. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Treated Set)：Study MK-7119-001 29

Table 17. Overall Summary of Adverse Events (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005 30
Table 18. Overall Summary of Adverse Events (Safety Evaluable Population)：
Study ARRAY-380-101 31
Table 19. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of Participants on the
Tucatinib Arm by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 32
Table 20. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of Participants by Preferred
Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001 33
Table 21. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of All Participants by
Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005 34
Table 22. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of All Participants,
Regardless of Causality, by Preferred Term (Safety Evaluable Population)：
Study ARRAY-380-101 35
Table 23. Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥2% of
Participants on the Tucatinib Arm by Preferred Term (Safety Analysis Set)：
Study ONT-380-206 36
Table 24. Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥3% of
Participants by Preferred Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001 37
Table 25. Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥2 Participants
of All Participants by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005 38
Table 26. Grade 3 Adverse Events Occurring in ≥2 Participants of All Participants, Regardless
of Causality, by Preferred Term (Safety Evaluable Population)：
Study ARRAY-380-101 39
Table 27. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of
Participants on the Tucatinib Arm by Preferred Term (Safety Analysis Set)：
Study ONT-380-206 40
Table 28. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Occurrung in ≥10% of
Participants by Preferred Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001 42
Table 29. Treatment-Related Adverse Event Occurring in ≥10% of All Participants by Preferred
Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005 44
Table 30. Treatment-Related Adverse Events Occurring in ≥10% of All Participants by
Preferred Term (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101 45
Table 31. Treatment-Emergent Serious Adverse Events Occurring in ≥2 Participants on the
Tucatinib Arm by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 47
Table 32. Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Preferred Term (All Treated Set)：
Study MK-7119-001 48
Table 33. Serious Adverse Events by Preferred Term (Safety Analysis Set)：
Study ONT-380-005 49

Table 34. Treatment-Emergent Serious Adverse Events, Regardless of Causality, by Preferred Term (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101 50

Table 35. By-Participant Listing of Dose-limiting Toxicities：Study ARRAY-380-101 50

Table 36. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥2 Participants on the Tucatinib Arm Resulting in Discontinuation of Tucatinib/Placebo (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206..... 52

Table 37. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥5% of Participants on the Tucatinib Arm Resulting in Dose Hold of Tucatinib/Placebo (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206..... 54

Table 38. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥1% of Participants on the Tucatinib Arm Resulting in Dose Reduction of Tucatinib/Placebo (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 55

Table 39. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption of Tucatinib by Preferred Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001 57

Table 40. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Tucatinib by Preferred Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001 58

Table 41. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Diarrhoea (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 61

Table 42. Summary of Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events of Diarrhoea (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206..... 61

Table 43. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Diarrhoea (All Treated Set)：Study MK-7119-001 62

Table 44. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Hepatotoxicity by SMQ (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 64

Table 45. Summary of Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events of Hepatotoxicity by SMQ (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206..... 64

Table 46. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of AST/ALT/Bilirubin Increase (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206..... 66

Table 47. Summary of Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events of AST/ALT/Bilirubin Increase (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206..... 66

Table 48. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Hepatotoxicity by SMQ (All Treated Set)：Study MK-7119-001..... 67

Table 49. Summary of Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events of Hepatotoxicity by SMQ (All Treated Set)：Study MK-7119-001 68

Table 50. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of AST/ALT/Bilirubin Increase (All Treated Set)：Study MK-7119-001 69

Table 51. Summary of Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events of AST/ALT/Bilirubin Increase (All Treated Set)：Study MK-7119-001 69

Table 52. Summary of Incidence of Post-Baseline Hepatotoxicity by Liver Function Tests (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 70

Table 53. Summary of Incidence of Post-Baseline Hepatotoxicity by Liver Function Tests (All Treated Set)：Study MK-7119-001 71

Table 54. Summary of Cardiac Ejection Fraction (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 72

Table 55. Summary of Cardiac Ejection Fraction (All Treated Set)：Study MK-7119-001 73

Table 56. Treatment-Emergent Cerebral Oedema by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 74

Table 57. Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206 76

Table 58. Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities (All Treated Set)：Study MK-7119-001 77

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion：吸収、分布、代謝、排泄
AE	adverse event：有害事象
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
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：血中濃度–時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BICR	blinded independent central review：盲検下独立中央評価
BID	twice daily：1 日 2 回投与
bpm	beats per minute：1 分間あたりの回数
Cap	capecitabine：カペシタビン
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
CNS	central nervous system：中枢神経系
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CSR Addendum	clinical study report addendum：治験総括報告書補遺
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮増殖因子受容体
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
FIH	first in human：ヒト初回投与
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HER2	human epidermal growth factor receptor-2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
HER3	human epidermal growth factor receptor-3：ヒト上皮増殖因子受容体 3
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-treat
IV	intravenously：静脈内投与
M	module：モジュール
MAH	Marketing Authorization Holder：販売承認取得者
MATE	multidrug and toxin extrusion protein：有機カチオン/H^+交換輸送体
Max	maximum：最大値
Min	minimum：最小値
mBC	metastatic breast cancer：転移性乳癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
MUGA	multigated acquisition scan：マルチゲートスキャン
NA	not available：該当なし
NCI	National Cancer Institute：（米国）国立がん研究所
NOS	not otherwise specified：他に特定されない
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
OS	overall survival：全生存（期間）
Pbo	placebo：プラセボ
PBPK	physiologically based pharmacokinetic：生理学的薬物速度論
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	progressive disease：疾患進行
PIC	powder-in-capsule：原薬充填カプセル剤
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PO	per oral：経口投与
PR	progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PS	performance status：パフォーマンスステータス
PT	preferred term：基本語
QD	quaque die：1 日 1 回投与
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SMQ	Standardised MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
STD、SD	standard deviation：標準偏差
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験治療下での有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event：治験治療下での重篤な有害事象
T-DM1	trastuzumab emtansine：トラスツズマブ　エムタンシン
TQT	Thorough QT/QTc
Tra、Tras	Trastuzumab：トラスツズマブ
Tuc	Tucatinib：ツカチニブ
ULN	upper limit of normal：基準値上限

1. 医薬品への曝露

本申請にはツカチニブ（旧称 ARRY-380、ONT-380）の安全性データとして臨床試験 13 試験及び外国市販後データを含めた。13 試験中 5 試験は癌患者を対象とした試験（Table 1）で、8 試験は癌患者以外を対象とした試験（Table 2）である。外国市販後データには PBRER 最新年次報告書（調査単位期間 2023 年 4 月 17 日～2024 年 4 月 16 日）を用いた（6 項）。

臨床試験 13 試験でツカチニブの投与を少なくとも 1 回受けた治験参加者は 927 例で、このうち癌患者（5 試験）は 637 例、癌患者以外（8 試験）は 290 例であった。13 試験のうち日本で実施された臨床試験は 1 試験（癌患者を対象とした MK-7119-001 試験）で、この試験には 53 例の日本人治験参加者が含まれた（Table 1、Table 2）。

外国市販後では 2020 年 4 月 17 日（国際誕生日）から 2024 年 4 月 16 日までの期間に推定 18,569 例の患者がツカチニブの投与を受けた（6 項）。

Table 1.　癌患者を対象とした臨床試験（5試験）

試験番号 実施国・地域 資料の取扱い	試験の種類	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	対象疾患 治験薬投与例数	モジュール番号 総括報告書（作成日）
ARRAY-380-101 （第1相） 米国、カナダ 評価資料	安全性、PK	非盲検、非対照、用量漸増	ツカチニブ単独投与 用量漸増期： ・ツカチニブ（PIC製剤）：25 mg～800 mg BID PO 1サイクル28日間 用量拡大期： ・ツカチニブ（PIC製剤）：600 mg BID PO 1サイクル28日間	HER2陽性の進行固形癌 50例 用量漸増期 Tuc 25 mg BID：3 Tuc 50 mg BID：3 Tuc 100 mg BID：3 Tuc 200 mg BID：3 Tuc 300 mg BID：3 Tuc 500 mg BID：4 Tuc 600 mg BID：7 Tuc 650 mg BID：3 Tuc 800 mg BID：4 用量拡大期 Tuc 600 mg BID：17	M5.3.3.2.1 総括報告書 （2014年1月9日）
ONT-380-004 （第1b相） 米国、カナダ 参考資料	安全性、PK	非盲検、非対照	ツカチニブ＋T-DM1 用量漸増コホート： ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg又は350 mg BID PO ・T-DM1：3.6 mg/kg IV（Day 1） 1サイクル21日間 用量拡大コホート： ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg BID PO ・T-DM1：3.6 mg/kg IV（Day 1） 1サイクル21日間	転移性疾患に対してトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤で治療を受けた転移・再発HER2陽性乳癌 57例 Tuc 300 mg BID＋T-DM1：50 Tuc 350 mg BID＋T-DM1：7	M5.3.3.2.3 主要解析総括報告書 （2019年4月8日） 主要解析総括報告書補遺 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Table 1.　癌患者を対象とした臨床試験（5試験）

試験番号 実施国・地域 資料の取扱い	試験の種類	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	対象疾患 治験薬投与例数	モジュール番号 総括報告書（作成日）
ONT-380-005 （第1b相） 米国 評価資料	安全性、PK	非盲検、非対照	ツカチニブ＋カペシタビン ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg又は350 mg BID PO ・カペシタビン：1000 mg/m^2 BID PO（14日間） 1サイクル21日間 ツカチニブ＋トラスツズマブ ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg又は350 mg BID PO ・トラスツズマブ：8 mg/kg IV（Cycle 1 Day 1）、 6 mg/kg IV（Cycle 2以降 Day 1） 1サイクル21日間 ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg BID PO ・カペシタビン：1000 mg/m^2 BID PO（14日間） ・トラスツズマブ：8 mg/kg IV（Cycle 1 Day 1）、 6 mg/kg IV（Cycle 2以降 Day 1） 1サイクル21日間	トラスツズマブ及びT-DM1による治療後にPDが認められた転移・再発HER2陽性乳癌 60例 Tuc 300 mg BID＋Cap：7 Tuc 350 mg BID＋Cap：4 Tuc 300 mg BID＋Tras：18 Tuc 350 mg BID＋Tras：4 Tuc 300 mg BID＋Cap＋Tras：27	M5.3.3.2.2 主要解析総括報告書 （2019年7月30日） 主要解析総括報告書補遺 （2020年[redacted]月[redacted]日）
ONT-380-206 (HER2CLIMB) （第2相） 15カ国（米国、カナダ、欧州、イスラエル、オーストラリア） 評価資料	有効性、安全性	無作為割付、プラセボ対照、二重盲検	ツカチニブ（又はプラセボ）＋カペシタビン＋トラスツズマブ ・ツカチニブ又はプラセボ（錠剤）：300 mg BID PO ・カペシタビン：1000 mg/m^2 BID PO（14日間） ・トラスツズマブ：8 mg/kg IV（Cycle 1 Day 1）、 6 mg/kg IV（Cycle 2以降 Day 1） 1サイクル21日間	ペルツズマブ、トラスツズマブ及びT-DM1による治療後に進行した、切除不能な局所進行又は転移・再発HER2陽性乳癌 601例 Tuc＋Cap＋Tras：404 Pbo＋Cap＋Tras：197 （Tuc＋Cap＋Tras群に割り付けた410例中6例及びPbo＋Cap＋Tras群に割り付けた202例中5例は治験薬の投与を受けなかった。） 非盲検期にPbo＋Cap＋Tras群からTuc＋Cap＋Tras群にクロスオーバーした治験参加者は26例	M5.3.5.1.1 主要解析総括報告書 （2019年11月7日） 主要解析総括報告書補遺 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Table 1.　癌患者を対象とした臨床試験（5試験）

試験番号 実施国・地域 資料の取扱い	試験の種類	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	対象疾患 治験薬投与例数	モジュール番号 総括報告書（作成日）
MK-7119-001 （C4251013） （第2相） 日本、韓国、台湾 評価資料	有効性、安全性	非盲検、非対照	ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg BID PO ・カペシタビン：1000 mg/m^2 BID PO（14日間） ・トラスツズマブ：8 mg/kg IV（Cycle 1 Day 1）、6 mg/kg IV（Cycle 2以降 Day 1） 1サイクル21日間	タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及びT-DM1による治療歴がある切除不能な局所進行又は転移・再発HER2陽性乳癌 66例 Tuc＋Cap＋Tras：66 （日本人：53、韓国人：10、台湾人：3）	M5.3.5.2.1 主要解析総括報告書 （2025年1月14日）

Source: M2.7.6 臨床試験一覧表

Table 2.　癌患者以外を対象とした臨床試験（8試験）

試験番号 実施国・地域	試験の 種類	試験 デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	対象疾患 治験薬投与例数	モジュール番号 総括報告書（作成日）
ARRAY-380-102 （第1相） 米国 参考資料	PK、 BA、 安全性	非盲検、 単回投与、 4投与期	ツカチニブ ツカチニブ：300 mg PO（絶食下） ・PIC製剤 ・微粉化PIC製剤 ・微粉化水性懸濁液剤 ・微粉化20%Captisol/リンゴジュース液剤	健康志願者 14例	M5.3.1.1.1 総括報告書 （2010年6月29日）
ARRAY-380-103 （第1相） 米国 参考資料	PK、 BA、 安全性	非盲検、 単回投与、 4投与期	ツカチニブ ツカチニブ：300 mg PO ・PIC製剤（絶食下） ・錠剤（絶食下） ・錠剤（食後） ・錠剤（絶食下、オメプラゾール40 mg　5日間投与後）	健康志願者 12例	M5.3.1.1.2 総括報告書 （2012年3月14日）
ONT-380-008 （第1相） 米国 参考資料	ADME、 安全性	単回投与、 非盲検	ツカチニブ [^{14}C]ツカチニブ：300 mg PO ・経口液剤	健康志願者 8例	M5.3.3.1.1 総括報告書 （2019年1月23日） 総括報告書補遺 （2019年3月19日）
ONT-380-009 （第1相） 米国 参考資料	PK、 安全性	単回投与、 非盲検、 並行群間	ツカチニブ ・ツカチニブ：300 mg PO	正常肝機能及び肝機能障害を有する者 37例 正常肝機能群：15 軽度肝機能障害群：8 中等度肝機能障害群：8 重度肝機能障害群：6	M5.3.3.3.1 総括報告書 （2019年10月29日）
ONT-380-011 （第1相） 米国 参考資料	PK、 TQT	無作為化、 部分的二重盲検、 プラセボ対照、 実薬対照	ツカチニブ、マッチングプラセボ、モキシフロキサシン ・ツカチニブ：300 mg BID PO ・マッチングプラセボ ・モキシフロキサシン：400 mg PO	健康志願者 53例 （このうち2例はツカチニブ投与前に治験中止）	M5.3.4.1.1 総括報告書 （2019年8月21日）

Table 2.　癌患者以外を対象とした臨床試験（8試験）

試験番号 実施国・地域	試験の種類	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	対象疾患 治験薬投与例数	モジュール番号 総括報告書（作成日）
ONT-380-012 （第1相） 米国 参考資料	PK、DDI	非盲検、固定順序、5パート	ツカチニブ、イトラコナゾール、リファンピシン、ゲムフィブロジル、レパグリニド、トルブタミド、ミダゾラム パートA ・ツカチニブ300 mg PO ・イトラコナゾール200 mg PO パートB ・ツカチニブ300 mg PO ・リファンピシン600 mg PO パートC ・ツカチニブ300 mg PO ・ゲムフィブロジル600 mg BID PO パートD ・ツカチニブ300 mg PO ・レパグリニド0.5 mg PO ・トルブタミド500 mg PO ・ミダゾラム2 mg PO パートE ・ツカチニブ300 mg BID PO ・ジゴキシン0.5 mg PO	健康志願者 116例 パートA：28 パートB：28 パートC：28 パートD：17 パートE：15（このうち2例はツカチニブ投与前に治験中止）	M5.3.3.4.1 総括報告書 （2019年8月23日）
SGNTUC-015 （第1相） 米国 評価資料	PK、安全性	非盲検	ツカチニブ ・ツカチニブ50 mg、150 mg、300 mg BID PO（Day 1～13） ・ツカチニブ50 mg、150 mg、300 mg QD PO（Day 14）	健康志願者 36例 50 mg：日本人及び白人各6 150 mg：日本人及び白人各6 300 mg：日本人及び白人各6	M5.3.3.3.2 総括報告書 （2019年12月6日）
SGNTUC-020 （第1相） 米国 参考資料	PK、DDI	非盲検、固定順序	ツカチニブ、メトホルミン、イオヘキソール ・ツカチニブ300 mg BID PO ・メトホルミン850 mg PO ・イオヘキソール3235 mg IV	健康志願者 18例	M5.3.3.4.2 総括報告書 （2019年9月4日）

Source: M2.7.6 臨床試験一覧表

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. 癌患者を対象とした臨床試験

「臨床的安全性（M2.7.4）」では癌患者を対象とした 5 試験のうち 4 試験［ONT-380-206（HER2CLIMB）、MK-7119-001（C4251013）、ONT-380-005、ARRAY-380-101］の安全性データを提示する。これら 4 試験の概要を以下に簡潔に示す。残り 1 試験の ONT-380-004 試験（参考資料）は HER2 陽性 mBC 患者を対象としてツカチニブと T-DM1 の併用を評価した試験であり、ツカチニブの併用薬が本申請の併用薬（カペシタビン及びトラスツズマブ）と異なっている。ONT-380-004 試験の安全性データは M2.7.6.6 及び総括報告書（M5.3.3.2）に示した。

- ONT-380-206 試験（M5.3.5.1）は主要な評価試験であり、治療歴のある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者（脳転移歴のある患者を含む）を対象として、カペシタビン及びトラスツズマブ併用にツカチニブ（錠剤）の上乗せ効果を評価した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。本治験の無作為割付例は 612 例（ツカチニブ群 410 例、対照群 202 例）であった。

    - ONT-380-206 試験では主要解析（データカットオフ日：2019 年 9 月 4 日）結果を纏めた総括報告書と、最終治験参加者の最終来院日（2022 年 8 月 11 日）までの安全性データを纏めた総括報告書補遺が作成された。M2.7.4 では最終治験参加者の最終来院日までの安全性データを提示する。主要解析時の安全性データについては M2.7.6.12.2 及び総括報告書に示した。

    - 安全性解析集団（Safety Analysis Set）は、無作為割り付けされ、治験薬（カペシタビン及びトラスツズマブ併用下でツカチニブ 300 mg BID 又はプラセボ）の投与を少なくとも 1 回受けた治験参加者で構成し、実際に投与を受けた治験薬別（ツカチニブ群 404 例、対照群 197 例）に評価した。安全性解析集団の全治験参加者がツカチニブ又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受けていたが、ツカチニブ群では、カペシタビンの投与を 1 回も受けなかった治験参加者が 3 例、トラスツズマブの投与を 1 回も受けなかった治験参加者が 1 例認められた。

    - 本治験の二重盲検期では、対照群に割り付けられた治験参加者はツカチニブ投与へのクロスオーバーを認められていなかったが、治験実施計画書に規定した主要解析の結果が良好であったことから、治験依頼者は本治験の盲検を解除し、対照群の治験参加者にツカチニブ投与の機会を提供することを決定した（非盲検期、治験実施計画書第 11 版、2019 年 11 月 27 日）。盲検解除後にツカチニブ投与にクロスオーバーを希望した治験参加者には最長 28 日間のクロスオーバースクリーニング期間を設けた。対照群からクロスオーバーしてツカチニブの投与を受けた 26 例の有害事象データについてはクロスオーバー前の安全性解析集団とは分けて要約した。

    - 有害事象（TEAE）は「治験薬（ツカチニブ又はプラセボ、カペシタビン、トラスツズマブ）の初回投与から最終投与 30 日後までに新たに発現又は悪化した事象」と定義した。

    - 有害事象の重症度スケールには NCI CTCAE version 4.03 を用いた。

- MK-7119-001 試験（M5.3.5.2）は治療歴のある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者を対象として、ツカチニブ（錠剤）、カペシタビン及びトラスツズマブの併用を評価した非盲検試験である。本治験では 66 例（ツカチニブ投与量 300 mg BID）がツカチニブの投与を少なくとも 1 回受けた。66 例中 53 例が日本人の治験参加者であった。
    - MK-7119-001 試験については主要解析（データカットオフ日：2023 年 7 月 17 日）の結果を提示する。
    - 安全性解析集団（All Treated Set）は治験薬を投与したすべての治験参加者で構成した。
    - 有害事象（TEAE）は「治験薬（ツカチニブ又はプラセボ、カペシタビン、トラスツズマブ）の初回投与から最終投与 30 日後までに新たに発現又は悪化した事象」と定義した。
    - 有害事象の重症度スケールには NCI CTCAE version 4.03 を用いた。
- ONT-380-005 試験（M5.3.3.2）は HER2 陽性 mBC 患者を対象としてツカチニブ（錠剤）をカペシタビン又はトラスツズマブあるいはその両方との併用を評価した用量最適化試験である。本治験では 60 例（ツカチニブ投与量 300 mg BID：52 例、350 mg BID：8 例）がツカチニブの投与を少なくとも 1 回受けた。
    - ONT-380-005 試験では主要解析（データカットオフ日：2018 年 3 月 6 日）結果を纏めた総括報告書と、長期継続期に移行した最終治験参加者が single-patient investigational new drug application (single-patient IND) に移行するまでの安全性データ（データカットオフ日：2020 年 3 月 [redacted] 日）を纏めた総括報告書補遺が作成された。主要解析のデータカットオフ日で臨床試験データベースは固定されたことから、M2.7.4 では主要解析に用いた安全性データを主に提示する。主要解析後の安全性データについては M2.7.6.5.3 及び総括報告書補遺に示した。
    - 安全性解析集団（Safety Analysis Set）は治験薬（ツカチニブ、カペシタビン又はトラスツズマブ）の投与を少なくとも 1 回受けた治験参加者で構成した。
    - 有害事象（TEAE）は「治験薬（ツカチニブ、カペシタビン又はトラスツズマブ）の初回投与から最終投与 30 日後までに発現した事象」と定義した。
    - 有害事象の重症度スケールには NCI CTCAE version 4.03 を用いた。
- ARRAY-380-101 試験（M5.3.3.2）は HER2 陽性の進行固形癌患者を対象としてツカチニブ（PIC 製剤）の単剤投与を評価した、FIH、用量漸増試験である。本治験では用量漸増期（ツカチニブ投与量 25 mg BID～800 mg BID）に 33 例、用量拡大期（ツカチニブ投与量 600 mg BID）に 17 例の計 50 例（HER2 陽性乳癌 43 例、結腸直腸癌 6 例及び唾液腺癌 1 例）がツカチニブの投与を少なくとも 1 回受けた。
    - ARRAY-380-101 試験については最終解析の結果を提示する。

- 安全性解析集団（Safety Evaluable Population）はツカチニブの投与を受けた治験参加者で構成した。このうち M2.7.4 ではツカチニブの MTD/RP2D（PIC 製剤では 600 mg BID、錠剤では 300 mg BID）以上の用量で投与を受けた 31 例について安全性データを提示する。
- 有害事象（TEAE）は「ツカチニブ初回投与後に新たに発現した事象、ツカチニブ初回投与前から存在していたが初回投与後に重症度が悪化した事象、ツカチニブと関連があると判断された事象」と定義した。
- 有害事象の重症度スケールには NCI CTCAE version 3.0 を用いた。

1.1.2. 癌患者以外を対象とした臨床試験

癌患者以外を対象とした 8 試験の結果のうち「臨床的安全性（M2.7.4）」では HER2 陽性 mBC 患者でのツカチニブの安全性評価に関連するデータを提示する。個々の試験の結果は M2.7.6 及び各試験の総括報告書（M5.3）に示した。

8 試験全体として、健康志願者及び肝機能障害を有する者（ONT-380-009 試験）においてツカチニブの忍容性は良好であった。

健康な日本人及び白人を対象とした第 1 相試験（SGNTUC-015 試験）の結果、最も多く認められた有害事象は頭痛（7 件）で、すべて白人からの報告であり、そのほかによく認められた有害事象は便秘、発疹及び動悸各 3 件であった。

Thorough QT/QTc（TQT）試験（ONT-380-011 試験）では、ツカチニブによる QT 間隔延長は認められなかった。

クレアチニンの腎排泄に関与するトランスポーター（OCT2/MATE1）に対するツカチニブの阻害作用を検討するため健康志願者を対象に実施した試験（SGNTUC-020 試験）では、ツカチニブを反復投与した治験参加者に OCT2/MATE1 阻害に続発する血清クレアチニン増加が認められた。これらの増加は一過性であり（有害事象として記録されず）、投与中止後に回復し、腎機能の低下とは関連しなかった。

薬物相互作用試験（ONT-380-012 試験）では、ツカチニブの代謝には CYP2C8 及び CYP3A4 が関与することが示された（5.2.1 項）。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. ONT-380-206 試験

ツカチニブ群のツカチニブ投与期間の中央値は 7.4 カ月（範囲：<0.1～59.4）、対照群のプラセボ投与期間の中央値は 4.4 カ月（範囲：<0.1～26.9）であり、ツカチニブ群の治験薬投与期間は対照群と比較して長かった。ツカチニブ又はプラセボの用量強度の中央値はツカチニブ群で 560.9 mg/日、対照群で 579.6 mg/日であり、相対用量強度の中央値はツカチニブ群で 93.5%、対照群で 96.6%であった（Table 3、ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.6.1）。クロスオーバーした 26 例（安全性解析集団）において、ツカチニブ投与期間の中央値は 5.4 カ月（範囲：0.1～25.2）であり、ツカチニブの用量強度の中央値は 577.3 mg/日であった（Table 3、ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.1.6.1）。

カペシタビン投与期間の中央値は、ツカチニブ群で 6.3 カ月（範囲：0.3～59.4）、対照群で 4.4 カ月（範囲：0.3～27.1）であった。クロスオーバーした 26 例のカペシタビン投与期間の中央値は 5.2 カ月（範囲：0.3～25.2）であった（Table 3）。

トラスツズマブ投与期間の中央値は、ツカチニブ群で 7.6 カ月（範囲：0.7～59.4）、対照群で 4.6 カ月（範囲：0.7～27.5）であった。クロスオーバーした 26 例のトラスツズマブ投与期間の中央値は 5.5 カ月（範囲：0.7～25.2）であった（Table 3）。

Table 3. Summary of Tucatinib/Placebo, Capecitabine, and Trastuzumab Administration (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197)	**Tuc+Cap+Tra (N=404)**	**Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26)**
Number of participants receiving at least one dose of tucatinib/placebo, n (%)	197 (100)	404 (100)	26 (100)
Duration of tucatinib or placebo exposure (months)			
Mean (STD)	6.1 (5.0)	11.0 (11.5)	7.3 (6.8)
Median	4.4	7.4	5.4
Min, Max	<0.1, 26.9	<0.1, 59.4	0.1, 25.2
Number of participants receiving at least one dose of capecitabine, n (%)	197 (100)	401 (99.3)	26 (100)
Duration of capecitabine exposure (months)			
Mean (STD)	6.0 (4.9)	10.2 (10.8)	7.0 (6.6)
Median	4.4	6.3	5.2
Min, Max	0.3, 27.1	0.3, 59.4	0.3, 25.2
Number of participants receiving at least one dose of trastuzumab, n (%)	197 (100)	403 (99.8)	26 (100)
Duration of trastuzumab exposure (months)			
Mean (STD)	6.3 (5.0)	11.1 (11.5)	7.5 (6.7)
Median	4.6	7.6	5.5
Min, Max	0.7, 27.5	0.7, 59.4	0.7, 25.2

Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.4.1, Table 14.1.4.2, Table 14.1.4.3, Table 14x.1.4.1, Table 14x.1.4.2, Table 14x.1.4.3

1.2.2. MK-7119-001 試験

日本人集団のツカチニブ投与期間の中央値は 7.6 カ月（範囲：1～25）で、ツカチニブの用量強度の中央値は 554.8 mg/日、相対用量強度の中央値は 92.5%であった（Table 4、MK-7119-001 CSR Table 14.4.2.1）。

日本人集団のカペシタビン投与期間の中央値は 5.4 カ月（範囲：1～25）、トラスツズマブ投与期間の中央値は 7.6 カ月（範囲：1～25）であった（Table 4）。

Table 4. Summary of Tucatinib, Capecitabine, and Trastuzumab Administration (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53)	Total (N=66)
Number of participants received at least one dose of tucatinib, n (%)	53 (100)	66 (100)
Duration of treatment (months)		
Mean (STD)	7.1 (4.8)	7.2 (4.9)
Median	7.6	7.6
Min, Max	1, 25	1, 25
Number of participants received at least one dose of capecitabine, n (%)	53 (100)	66 (100)
Duration of treatment (months)		
Mean (STD)	6.1 (4.4)	6.4 (4.6)
Median	5.4	5.5
Min, Max	1, 25	1, 25
Number of participants received at least one dose of trastuzumab, n (%)	53 (100)	66 (100)
Duration of treatment (months)		
Mean (STD)	7.3 (4.7)	7.4 (4.8)
Median	7.6	7.6
Min, Max	1, 25	1, 25

Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.4.1.1, Table 14.4.1.2, Table 14.4.1.3

1.2.3. ONT-380-005 試験

ツカチニブ 300 mg とカペシタビン、トラスツズマブを併用した 27 例のツカチニブ投与期間の中央値は 8.5 カ月（範囲：1.4～32.9）で、ツカチニブの用量強度の中央値は 557.1 mg/日、相対用量強度の中央値は 92.9%であった（Table 5、ONT-380-005 CSR Table 14.1.7.1）。カペシタビン投与期間の中央値は 8.5 カ月（範囲：0.4～32.9）、トラスツズマブ投与期間の中央値は 8.5 カ月（範囲：1.4～32.9）であった（Table 5）。

Table 5. Summary of Tucatinib, Capecitabine, and Trastuzumab Administration (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005

	Tuc+Cap		Tuc+Tra		Tuc+Cap+Tra
	300 mg BID (N=7)	350 mg BID (N=4)	300 mg BID (N=18)	350 mg BID (N=4)	300 mg BID (N=27)
Tucatinib Exposure					
Duration of exposure (months)					
n	7	4	18	4	27
Mean (STD)	7.98 (2.55)	4.14 (3.90)	4.93 (3.45)	9.26 (15.51)	12.05 (10.04)
Median	8.51	2.64	4.48	1.92	8.51
Range	4.4-11.6	1.4-9.9	1.2-12.6	0.7-32.5	1.4-32.9
Capecitabine Exposure					
Duration of exposure (months)					
n	7	4	NA	NA	27
Mean (STD)	8.01 (2.50)	3.69 (3.01)			12.03 (10.05)
Median	8.51	2.66			8.51
Range	4.4-11.6	1.4-8.0			0.4-32.9
Trastuzumab Exposure					
Duration of exposure (months)					
n	NA	NA	18	4	27
Mean (STD)			5.09 (3.42)	9.39 (15.58)	12.10 (10.00)
Median			4.48	2.07	8.51
Range			1.4-12.6	0.7-32.7	1.4-32.9

Source: ONT-380-005 CSR Table 14.1.7.1, Table 14.1.7.4, Table 14.1.7.7

1.2.4. ARRAY-380-101 試験

ツカチニブの MTD/RP2D（PIC 製剤では 600 mg BID）以上の用量で投与を受けた 31 例（用量漸増期 600 mg BID：7 例、650 mg BID：3 例、800 mg BID：4 例、用量拡大期 600 mg BID：17 例）のツカチニブ投与期間の中央値は 56.0 日～111.5 日で、ツカチニブの用量強度の中央値は 589.1 mg/日～668.4 mg/日、相対用量強度の中央値は 83.6%～99.1%であった（Table 6、ARRAY-380-101 CSR Table 15.1.3）。

Table 6. Exposure to ARRY-380 (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101

	Dose Escalation			Expansion
	600 mg BID (N=7)	650 mg BID (N=3)	800 mg BID (N=4)	600 mg BID (N=17)
Exposure to ARRY-380 (days)				
n	7	3	4	17
Mean	70.4	142.3	101.0	138.1
SD	53.04	135.12	81.87	156.78
Median	56.0	109.0	111.5	110.0
Min, Max	1, 168	27, 291	9, 172	21, 664

Source: ARRAY-380-101 CSR Table 15.1.3

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. 人口統計学的特性及びベースライン時の患者背景

1.3.1.1. ONT-380-206 試験

ITT-OS 集団[a]において、年齢の中央値はツカチニブ群 55.0 歳（範囲：22～80）、対照群 54.0 歳（範囲：25～82）であり、65 歳以上の治験参加者はツカチニブ群 82 例（20.0%）、対照群 34 例（16.8%）であった。治験参加者は両群ともに主に白人及び女性で、ECOG PS は約半数が 1 であった（Table 7）。

Table 7. Summary of Demographics (ITT-OS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=410)	Pbo+Cap+Tra (N=202)
Age (years)		
Mean (STD)	53.8 (11.3)	54.2 (10.4)
Median	55.0	54.0
Min, Max	22, 80	25, 82
Age Category, n (%)		
<65 years	328 (80.0)	168 (83.2)
≥65 years	82 (20.0)	34 (16.8)
Gender, n (%)		
Male	3 (0.7)	2 (1.0)
Female	407 (99.3)	200 (99.0)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	37 (9.0)	14 (6.9)
Not Hispanic or Latino	362 (88.3)	184 (91.1)
Not available	11 (2.7)	4 (2.0)
Race, n (%)		
Asian	18 (4.4)	5 (2.5)
Black or African American	41 (10.0)	14 (6.9)
White	287 (70.0)	157 (77.7)
Other	3 (0.7)	2 (1.0)
Unknown	61 (14.9)	24 (11.9)
Region of world, n (%)		
US	220 (53.7)	111 (55.0)
Canada	26 (6.3)	12 (5.9)
Rest of World	164 (40.0)	79 (39.1)
ECOG performance status, n (%)		
0	206 (50.2)	101 (50.0)
1	204 (49.8)	101 (50.0)

Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.6, Table 14.1.2.1

1.3.1.2. MK-7119-001 試験

日本人集団 53 例の年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：31～84）であった。全例がアジア人女性で、ECOG PS は治験参加者の大部分（全集団で 77.3%、日本人集団で 84.9%）が 0 であった（Table 8）。

a ITT-OS 集団は無作為割り付けした全 612 例（ツカチニブ群 410 例、対照群 202 例）。ツカチニブ群に割り付けた 410 例中 6 例及び対照群に割り付けた 202 例中 5 例は治験薬の投与を受けていないため、安全性解析集団（Safety Analysis Set）から除外した。

Table 8.　Summary of Demographics (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53)	Total (N=66)
Age (years)		
Mean (STD)	55.2 (10.6)	54.6 (10.3)
Median	54.0	53.0
Min, Max	31, 84	31, 84
Age range, n (%)		
<65 years	45 (84.9)	58 (87.9)
≥65 years	8 (15.1)	8 (12.1)
Sex, n (%)		
Female	53 (100)	66 (100)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic, Latino/a, or of Spanish Origin	53 (100)	66 (100)
Race, n (%)		
Asian	53 (100)	66 (100)
ECOG performance status[a], n (%)		
0	45 (84.9)	51 (77.3)
1	8 (15.1)	15 (22.7)

a　The last non-missing value before or on the day of first dose of study treatment.
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.2.1

1.3.1.3. ONT-380-005 試験

治験全体（60 例）の年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：35.0～70.0）であった。全例が女性で主に白人（87%）であった。ECOG PS は約半数（53%）が 0 であった（Table 9）。

Table 9.　Summary of Demographics (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005

	Tuc+Cap		Tuc+Tra		Tuc+Cap+Tra	
	300 mg BID (N=7)	350 mg BID (N=4)	300 mg BID (N=18)	350 mg BID (N=4)	300 mg BID (N=27)	Total (N=60)
Age (years)						
Median	52.00	51.00	46.00	64.00	50.00	50.00
Range	38.0–70.0	39.0–66.0	35.0–67.0	39.0–67.0	35.0–67.0	35.0–70.0
Age category, n (%)						
≤65 years	6 (86)	3 (75)	17 (94)	2 (50)	24 (89)	52 (87)
>65 years	1 (14)	1 (25)	1 (6)	2 (50)	3 (11)	8 (13)
Sex, n (%)						
Female	7 (100)	4 (100)	18 (100)	4 (100)	27 (100)	60 (100)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	1 (14)	2 (50)	5 (28)	0	6 (22)	14 (23)
Not Hispanic or Latino	6 (86)	2 (50)	13 (72)	4 (100)	21 (78)	46 (77)
Race[a], n (%)						
Asian	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Black or African American	0	0	1 (6)	0	3 (11)	4 (7)
White	6 (86)	4 (100)	15 (83)	4 (100)	23 (85)	52 (87)
Unknown/not given	1 (14)	0	2 (11)	0	0	3 (5)
ECOG, n (%)						
0	4 (57)	2 (50)	9 (50)	0	17 (63)	32 (53)
1	3 (43)	2 (50)	9 (50)	4 (100)	10 (37)	28 (47)

a　Participants may select more than one race category.
Source: ONT-380-005 CSR Table 14.1.3.1.1

1.3.1.4. ARRAY-380-101 試験

ツカチニブ 600 mg BID 以上で投与を受けた治験参加者（用量漸増期 600 mg BID：7 例、650 mg BID：3 例、800 mg BID：4 例、用量拡大期 600 mg BID：17 例）の年齢の中央値は 49 歳～59 歳であった。全例が女性で主に白人（81%）であった。ECOG PS は治験参加者の約 3 分の 1（32%）が 0 であった（Table 10）。

Table 10. Summary of Demographics (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101

	Dose Escalation 600 mg BID (N=7)	Dose Escalation 650 mg BID (N=3)	Dose Escalation 800 mg BID (N=4)	Expansion 600 mg BID (N=17)	Total Dose Escalation 25-800 mg BID Expansion 600 mg BID (N=50)
Gender, n (%)					
Female	7 (100)	3 (100)	4 (100)	17 (100)	45 (90)
Male	0	0	0	0	5 (10)
Race, n (%)					
Asian	0	0	1 (25)	1 (6)	4 (8)
Black	0	0	1 (25)	1 (6)	4 (8)
Caucasian	7 (100)	1 (33)	2 (50)	15 (88)	40 (80)
Other	0	2 (67)	0	0	2 (4)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	0	2 (67)	0	1 (6)	4 (8)
Not Hispanic or Latino	7 (100)	1 (33)	4 (100)	16 (94)	45 (90)
Missing	0	0	0	0	1 (2)
Age (Years)					
Mean	57.7	54.7	46.5	56.6	56.7
SD	8.22	11.59	11.36	8.67	9.51
Median	58	49	50	59	58
Min, Max	48, 69	47, 68	31, 55	38, 69	31, 77
ECOG Performance Status, n (%)					
0	1 (14)	1 (33)	2 (50)	6 (35)	16 (32)
1	5 (71)	2 (67)	2 (50)	11 (65)	31 (62)
2	1 (14)	0	0	0	3 (6)

Source: ARRAY-380-101 CSR Table 15.1.2.1, Table 15.1.2.2

1.3.2. ベースライン時の疾患特性

1.3.2.1. ONT-380-206 試験

治験参加者は前治療で多くの治療を受けており、ITT-OS 集団[a]において全身療法レジメン数の中央値は両群ともに 4（範囲：ツカチニブ群 2～14、対照群 2～17）であった。乳癌の初回診断から無作為割り付けまでの期間の中央値はツカチニブ群 48.1 カ月（範囲：7.0～234.8）、対照群 49.1 カ月（範囲：8.7～447.5）で、脳転移歴（現病歴、既往歴）がある治験参加者はツカチニブ群 198 例（48.3%）、対照群 93 例（46.0%）であった（Table 11）。

[a] ITT-OS 集団は無作為割り付けした全 612 例（ツカチニブ群 410 例、対照群 202 例）。ツカチニブ群に割り付けた 410 例中 6 例及び対照群に割り付けた 202 例中 5 例は治験薬の投与を受けていないため、安全性解析集団（Safety Analysis Set）から除外した。

Table 11. Summary of Baseline Disease Characteristics (ITT-OS population)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=410)	Pbo+Cap+Tra (N=202)
Time from primary diagnosis to randomization (months)[a]		
n	391	196
Mean (STD)	59.9 (43.0)	69.3 (62.2)
Median	48.1	49.1
Min, Max	7.0, 234.8	8.7, 447.5
Disease status at study entry, n (%)		
Unresectable, locally advanced	1 (0.2)	2 (1.0)
Metastatic	409 (99.8)	200 (99.0)
Histology, n (%)		
Estrogen/progesterone receptor status		
Positive for either or both	243 (59.3)	127 (62.9)
Negative for both	161 (39.3)	75 (37.1)
Other	6 (1.5)	0
Stage at initial diagnosis, n (%)		
Stage 0-III	264 (64.4)	122 (60.4)
Stage IV	143 (34.9)	77 (38.1)
Not available	3 (0.7)	3 (1.5)
Sites of metastatic disease, n (%)		
Participants with history of brain metastases or brain metastases at study entry	198 (48.3)	93 (46.0)
Participants with non-CNS metastatic disease at study entry	402 (98.0)	198 (98.0)
Lung	200 (48.8)	100 (49.5)
Liver	137 (33.4)	78 (38.6)
Bone	223 (54.4)	111 (55.0)
Skin or subcutaneous	58 (14.1)	28 (13.9)
Baseline lesion characteristics, n (%)		
Measurable disease by BICR		
Yes	340 (82.9)	171 (84.7)
No	70 (17.1)	31 (15.3)
Measurable disease by investigator		
Yes	357 (87.1)	173 (85.6)
No	53 (12.9)	29 (14.4)
Number of prior lines of systemic therapy		
Mean (STD)	4.0 (1.8)	4.0 (1.9)
Median	4.0	4.0
Min, Max	2, 14	2, 17
Number of prior lines of systemic therapy in the metastatic setting		
n	409	202
Mean (STD)	3.1 (1.6)	3.0 (1.6)
Median	3.0	3.0
Min, Max	1, 14	1, 13
ECOG performance status, n (%)		
0	206 (50.2)	101 (50.0)
1	204 (49.8)	101 (50.0)

a Missing day is imputed with Day 15 of that month.
Data Snapshot: 14OCT2019, Data Cutoff Date: 04SEP2019
Source: ONT-380-206 CSR Table 14.1.1.6, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.4

1.3.2.2. MK-7119-001 試験

治験参加者は前治療で多くの治療を受けており、日本人集団において全身療法レジメン数の中央値は 4（範囲：2～7）（MK-7119-001 CSR Table 14.2.3）であり、乳癌の初回診断から組み入れまでの期間の中央値は 53.2 カ月（範囲：13～226）、脳転移歴（現病歴、既往歴）がある治験参加者は 18 例（34.0%）であった（Table 12）。

Table 12. Summary of Baseline Disease Characteristics (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53)	Total (N=66)
Primary diagnosis, n (%)		
Breast Cancer, NOS	53 (100)	66 (100)
Disease status at study entry, n (%)		
Locally recurrent	1 (1.9)	1 (1.5)
Metastatic cancer	52 (98.1)	65 (98.5)
Disease inoperable, n (%)		
Yes	47 (88.7)	59 (89.4)
No	6 (11.3)	7 (10.6)
Time from initial diagnosis to enrollment (months)		
n	53	66
Mean (STD)	65.1 (52.7)	60.4 (49.6)
Median	53.2	45.4
Min, Max	13, 226	13, 226
Time from disease metastatic to enrollment (months)		
n	52	65
Mean (STD)	43.3 (34.0)	38.5 (32.0)
Median	33.2	30.7
Min, Max	2, 156	2, 156
Presence or history of brain metastases, n (%)		
Yes	18 (34.0)	20 (30.3)
No	35 (66.0)	46 (69.7)
Most recent hormone receptor status [a], n (%)		
Positive	20 (37.7)	28 (42.4)
Negative	28 (52.8)	32 (48.5)
Unknown	5 (9.4)	6 (9.1)
Histology of current diagnosis, n (%)		
Invasive ductal carcinoma	45 (84.9)	57 (86.4)
Invasive ductal/lobular carcinoma	1 (1.9)	1 (1.5)
Adenocarcinoma	1 (1.9)	1 (1.5)
Invasive carcinoma, not otherwise specified	2 (3.8)	2 (3.0)
Mucinous carcinoma	1 (1.9)	1 (1.5)
Undifferentiated carcinoma	1 (1.9)	1 (1.5)
Other	1 (1.9)	2 (3.0)
Missing	1 (1.9)	1 (1.5)
Visceral disease at baseline [b], n (%)		
Yes	33 (62.3)	42 (63.6)
No	20 (37.7)	24 (36.4)

a Hormone receptor positive if either or both PR and ER were positive. Hormone receptor negative if both PR and ER were negative.
b Visceral disease includes tumors located in the adrenal(s)/kidney(s), liver, lung, pericardium/pericardial effusion, peritoneum/abdominal cavity, pleura and pleural cavity/pleural effusion. All other locations, including brain metastases, are classified as non-visceral disease.

Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.2.2

1.3.2.3. ONT-380-005 試験

治験参加者は前治療で多くの治療を受けており、治験全体（60 例）で乳癌に対する全身療法レジメン数の中央値は 5（範囲：2～14）であった。脳転移歴（現病歴、既往歴）がある治験参加者は 33 例（55%）で、乳癌の初回診断（生検で陽性）から治験薬投与までの期間の中央値は 43.33 カ月（範囲：11.6～228.2）であった（Table 13）。

Table 13. Summary of Baseline Disease Characteristics (Safety Analysis Set) : Study ONT-380-005

	Tuc+Cap		Tuc+Tra		Tuc+Cap+Tra	
	300 mg BID (N=7)	350 mg BID (N=4)	300 mg BID (N=18)	350 mg BID (N=4)	300 mg BID (N=27)	Total (N=60)
Primary diagnosis						
Time from 1st positive biopsy to first study treatment (months)						
n	6	4	17	4	24	55
Median	34.50	31.89	58.51	63.34	40.38	43.33
Range	12.0-88.0	12.2-42.6	20.5-228.2	43.0-124.4	11.6-162.1	11.6-228.2
Distant metastases, n (%)						
Yes	7 (100)	4 (100)	18 (100)	4 (100)	27 (100)	60 (100)
Past or current brain metastases, n (%)						
Yes	2 (29)	3 (75)	16 (89)	1 (25)	11 (41)	33 (55)
Time from 1st diagnosis of brain metastases to 1st study treatment (months)						
n	2	2	13	1	8	26
Median	6.93	0.30	19.78	43.27	3.27	14.92
Range	1.5-12.3	0.1-0.5	1.1-76.4	43.3-43.3	0.4-28.1	0.1-76.4
Metastatic disease at study entry, n (%)						
Visceral disease						
Yes	3 (43)	3 (75)	15 (83)	3 (75)	18 (67)	42 (70)
Number of prior lines of systemic therapy for breast cancer						
Mean (SD)	4.14 (1.57)	4.00 (1.83)	6.72 (2.80)	9.25 (4.11)	4.93 (1.82)	5.60 (2.63)
Median	4.00	4.00	6.50	10.00	5.00	5.00
Min, Max	2.0-6.0	2.0-6.0	2.0-14.0	4.0-13.0	2.0-9.0	2.0-14.0
Number of prior lines of systemic therapy per disease setting, n (%)						
Neoadjuvant	1 (14)	1 (25)	5 (28)	2 (50)	12 (44)	21 (35)
Adjuvant	3 (43)	2 (50)	8 (44)	1 (25)	9 (33)	23 (38)
Metastatic	7 (100)	4 (100)	18 (100)	4 (100)	27 (100)	60 (100)

Source: ONT-380-005 CSR Table 14.1.4.1.1, Table 14.1.5.2

1.3.2.4. ARRAY-380-101 試験

治験参加者の癌種は大部分が乳癌（43 例）で、ほかに結腸直腸癌（6 例）及び唾液腺癌（1 例）があり、ベースライン時の ECOG PS は 0 が 16 例、1 が 31 例、2 が 3 例であった。全例が 1 レジメン以上の全身療法の治療歴を有しており、レジメン数の中央値は 5（範囲：1～15）であった（Table 14）。

Table 14. Summary of Pretreatment Characteristics (Safety Evaluable Population) : Study ARRAY-380-101

	Dose Escalation 600 mg BID (N=7)	Dose Escalation 650 mg BID (N=3)	Dose Escalation 800 mg BID (N=4)	Expansion 600 mg BID (N=17)	Total Dose Escalation 25-800 mg BID Expansion 600 mg BID (N=50)
Tumor Type, n (%)					
Breast	7 (100)	3 (100)	4 (100)	17 (100)	43 (86)
Colorectal	0	0	0	0	6 (12)
Salivary Gland	0	0	0	0	1 (2)
ECOG Performance Status, n (%)					
0	1 (14)	1 (33)	2 (50)	6 (35)	16 (32)
1	5 (71)	2 (67)	2 (50)	11 (65)	31 (62)
2	1 (14)	0	0	0	3 (6)
Number of Prior Regimens					
Mean	9.4	7.0	4.5	5.2	5.8
SD	3.51	2.00	1.73	1.81	2.91
Median	8	7	4	5	5
Min, Max	5, 15	5, 9	3, 7	2, 8	1, 15

Source: ARRAY-380-101 CSR Table 15.1.2.2, Table 15.1.2.3

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. 有害事象発現状況

2.1.1.1.1. ONT-380-206 試験

有害事象の発現状況を Table 15 に示す。治験薬の投与期間は対照群と比べてツカチニブ群で長かったが（1.2.1 項）、有害事象の発現割合は全有害事象（ツカチニブ群 99.3%、対照群 97.0%、以下同順）及び重篤な有害事象（30.4%、29.4%）において両群間で同程度であった。Grade 3 以上の有害事象は対照群（51.3%）と比べてツカチニブ群（61.4%）で高かった。

治験薬と関連がある有害事象（ツカチニブ又はプラセボ、カペシタビン、トラスツズマブのうち、少なくとも 1 つと関連があると判断された有害事象）の発現割合は、全有害事象（97.3%、91.4%）、Grade 3 以上の有害事象（45.8%、30.5%）及び重篤な有害事象（11.6%、7.1%）において対照群と比べてツカチニブ群で高かった。

クロスオーバーした 26 例において有害事象は 25 例（96.2%）に認められ、治験薬と関連がある有害事象の発現割合は 92.3%であった。

Table 15. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197) n (%)	Tuc+Cap+Tra (N=404) n (%)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26) n (%)
Any TEAE	191 (97.0)	401 (99.3)	25 (96.2)
Treatment-related TEAE	180 (91.4)	393 (97.3)	24 (92.3)
Tucatinib/placebo-related TEAE	144 (73.1)	345 (85.4)	20 (76.9)
Capecitabine-related TEAE	176 (89.3)	389 (96.3)	20 (76.9)
Trastuzumab-related TEAE	67 (34.0)	212 (52.5)	7 (26.9)
≥Grade 3 TEAE	101 (51.3)	248 (61.4)	14 (53.8)
Treatment-related ≥Grade 3 TEAE	60 (30.5)	185 (45.8)	7 (26.9)
≥Grade 3 tucatinib/placebo-related TEAE	32 (16.2)	117 (29.0)	4 (15.4)
≥Grade 3 capecitabine-related TEAE	55 (27.9)	166 (41.1)	6 (23.1)
≥Grade 3 trastuzumab-related TEAE	6 (3.0)	32 (7.9)	1 (3.8)
Any TESAE	58 (29.4)	123 (30.4)	4 (15.4)
Treatment-related TESAE	14 (7.1)	47 (11.6)	1 (3.8)
Tucatinib/placebo-related TESAE	12 (6.1)	30 (7.4)	1 (3.8)
Capecitabine-related TESAE	10 (5.1)	35 (8.7)	1 (3.8)
Trastuzumab-related TESAE	5 (2.5)	14 (3.5)	0
TEAE leading to death	6 (3.0)	8 (2.0)	0
Treatment-related TEAE leading to death	1 (0.5)	3 (0.7)	0
Tucatinib/placebo-related TEAE leading to death	1 (0.5)	2 (0.5)	0
Capecitabine-related TEAE leading to death	1 (0.5)	3 (0.7)	0
Trastuzumab-related TEAE leading to death	1 (0.5)	0	0
Participants who discontinued any study treatment due to TEAE	20 (10.2)	56 (13.9)	5 (19.2)
Participants who discontinued tucatinib/placebo due to TEAE	7 (3.6)	25 (6.2)	2 (7.7)
Participants who discontinued capecitabine due to TEAE	19 (9.6)	50 (12.4)	5 (19.2)
Participants who discontinued trastuzumab due to TEAE	6 (3.0)	19 (4.7)	2 (7.7)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
TEAEs post-crossover are defined as AEs that are newly or worsened on or after the crossover and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib).
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3.1, Table 14x.3.1.1, Table 14x.3.1.3.1

2.1.1.1.2. MK-7119-001 試験

有害事象の発現状況を Table 16 に示す。日本人集団の有害事象の発現割合を ONT-380-206 試験のツカチニブ群（Table 15）と比べると、全有害事象（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 99.3%、MK-7119-001 試験日本人集団 100%、以下同順）、治験薬と関連のある有害事象（97.3%、100%）、死亡に至った有害事象（2.0%、0%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（13.9%、11.3%）は同程度であり、Grade 3 以上の有害事象（61.4%、49.1%）及び重篤な有害事象（30.4%、11.3%）は日本人集団で低かった。

Table 16. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Treated Set) : Study MK-7119-001

	Japanese (N=53) n (%)	Total (N=66) n (%)
Any TEAE	53 (100)	66 (100)
Treatment-related TEAE	53 (100)	66 (100)
Tucatinib-related	48 (90.6)	57 (86.4)
Trastuzumab-related	26 (49.1)	32 (48.5)
Capecitabine-related	51 (96.2)	64 (97.0)
≥Grade 3 TEAE	26 (49.1)	29 (43.9)
≥Grade 3 Treatment-related TEAE	22 (41.5)	25 (37.9)
Tucatinib-related	19 (35.8)	20 (30.3)
Trastuzumab-related	2 (3.8)	2 (3.0)
Capecitabine-related	17 (32.1)	19 (28.8)
Any TESAE	6 (11.3)	6 (9.1)
Treatment-related TESAE	1 (1.9)	1 (1.5)
Tucatinib-related	1 (1.9)	1 (1.5)
Trastuzumab-related	1 (1.9)	1 (1.5)
Capecitabine-related	1 (1.9)	1 (1.5)
TEAE leading to death	0	0
Treatment-related TEAE leading to death	0	0
Participants who discontinued any study treatment due to TEAE	6 (11.3)	6 (9.1)
Discontinued tucatinib due to TEAE	2 (3.8)	2 (3.0)
Discontinued trastuzumab due to TEAE	2 (3.8)	2 (3.0)
Discontinued capecitabine due to TEAE	6 (11.3)	6 (9.1)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.1, Table 14.5.4.3, Table 14.5.4.4, Table 14.5.4.5, Table 14.5.4.6, Table 14.5.4.7, Table 14.5.4.8, Table 14.5.4.11, Table 14.5.4.12, Table 14.5.4.13

2.1.1.1.3. ONT-380-005 試験

有害事象の発現状況を Table 17 に示す。有害事象は 60 例全例（100%）に認められた。

Table 17. Overall Summary of Adverse Events (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005

	Tuc+Cap		Tuc+Tra		Tuc+Cap+Tra	
	300 mg BID (N=7) n (%)	350 mg BID (N=4) n (%)	300 mg BID (N=18) n (%)	350 mg BID (N=4) n (%)	300 mg BID (N=27) n (%)	Total (N=60) n (%)
TEAE						
Any	7 (100)	4 (100)	18 (100)	4 (100)	27 (100)	60 (100)
Serious AE						
Any	2 (29)	1 (25)	4 (22)	2 (50)	11 (41)	20 (33)
Toxicity grade						
Grade 1	7 (100)	4 (100)	18 (100)	3 (75)	27 (100)	59 (98)
Grade 2	6 (86)	2 (50)	15 (83)	4 (100)	27 (100)	54 (90)
Grade 3	4 (57)	1 (25)	3 (17)	2 (50)	18 (67)	28 (47)
Grade 4	1 (14)	0	1 (6)	1 (25)	2 (7)	5 (8)
Tucatinib related						
Any	7 (100)	4 (100)	13 (72)	3 (75)	20 (74)	47 (78)
Grade 1 or 2	7 (100)	4 (100)	13 (72)	3 (75)	19 (70)	46 (77)
Grade 3 or higher	1 (14)	1 (25)	0	0	5 (19)	7 (12)
Trastuzumab related						
Any	0	0	6 (33)	3 (75)	5 (19)	14 (23)
Grade 1 or 2	0	0	6 (33)	3 (75)	5 (19)	14 (23)
Capecitabine related						
Any	7 (100)	4 (100)	0	0	27 (100)	38 (63)
Grade 1 or 2	7 (100)	4 (100)	0	0	27 (100)	38 (63)
Grade 3 or higher	3 (43)	1 (25)	0	0	12 (44)	16 (27)
Action taken with tucatinib						
Dose reduced	2 (29)	1 (25)	0	0	6 (22)	9 (15)
Dose interrupted	3 (43)	2 (50)	4 (22)	2 (50)	13 (48)	24 (40)
Drug withdrawn	0	0	0	0	2 (7)	2 (3)
Action taken with trastuzumab						
Dose interrupted	0	0	0	0	2 (7)	2 (3)
Drug withdrawn	0	0	0	0	2 (7)	2 (3)
Action taken with capecitabine						
Dose reduced	6 (86)	2 (50)	0	0	17 (63)	25 (42)
Dose interrupted	3 (43)	2 (50)	0	0	16 (59)	21 (35)
Dose withdrawn	0	0	0	0	3 (11)	3 (5)

TEAE defined as an AE with onset on or after 1st dose of study treatment through 30 days after final dose of study treatment inclusive.
Source: ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.2

2.1.1.1.4. ARRAY-380-101 試験

有害事象の発現状況を Table 18 に示す。有害事象は 49 例（98%）に認められた。

Table 18. Overall Summary of Adverse Events (Safety Evaluable Population) : Study ARRAY-380-101

	Dose Escalation			Expansion	Total
	600 mg BID (N=7) n (%)	650 mg BID (N=3) n (%)	800 mg BID (N=4) n (%)	600 mg BID (N=17) n (%)	Dose Escalation 25-800 mg BID Expansion 600 mg BID (N=50) n (%)
Participants with at least 1 AE	6 (86)	3 (100)	4 (100)	17 (100)	49 (98)
Participants with at least 1 treatment-related AE	4 (57)	2 (67)	3 (75)	14 (82)	38 (76)
Participants with AEs regardless of causality by worst severity					
Grade 1	1 (14)	0	1 (25)	1 (6)	6 (12)
Grade 2	1 (14)	1 (33)	1 (25)	7 (41)	18 (36)
Grade 3	2 (29)	2 (67)	2 (50)	8 (47)	21 (42)
Grade 4	2 (29)	0	0	1 (6)	4 (8)
Grade 5	0	0	0	0	0 (0)
Participants with treatment-related AEs by worst severity					
Grade 1	2 (29)	1 (33)	1 (25)	5 (29)	19 (38)
Grade 2	0	1 (33)	0	6 (35)	12 (24)
Grade 3	2 (29)	0	2 (50)	3 (18)	7 (14)
Grade 4	0	0	0	0	0 (0)
Grade 5	0	0	0	0	0 (0)
Participants with at least 1 SAE	3 (43)	1 (33)	1 (25)	4 (24)	12 (24)
Participants with at least 1 treatment-related SAE	0	0	0	0	0 (0)
Participants who discontinued study treatment due to AE	1 (14)	2 (67)	0	0	5 (10)
Participants who died on study or within 30 days of last treatment	0	0	0	1 (6)	2 (4)

Source: ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.1

2.1.1.2. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

2.1.1.2.1. ONT-380-206 試験

主な有害事象（ツカチニブ群で発現割合 10%以上）を Table 19 に示す。

ツカチニブ群で発現割合 30%以上の有害事象は下痢（81.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.6%）、悪心（60.1%）、疲労（48.0%）及び嘔吐（38.6%）であった。

- 対照群と比べてツカチニブ群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は下痢（ツカチニブ群 81.9%、対照群 53.8%、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.6%、53.3%）、悪心（60.1%、44.7%）、嘔吐（38.6%、25.9%）、口内炎（26.0%、14.2%）、AST 増加（22.8%、11.7%）、ALT 増加（21.5%、6.6%）、関節痛（20.3%、8.6%）及び血中クレアチニン増加（16.1%、1.5%）であった。

クロスオーバーした 26 例で発現割合 30%以上の有害事象は下痢（61.5%）、悪心（46.2%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、疲労及び嘔吐（各 30.8%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.2.1）。

Table 19. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of Participants on the Tucatinib Arm by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197) n (%)	Tuc+Cap+Tra (N=404) n (%)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26) n (%)
Participants with any event	191 (97.0)	401 (99.3)	25 (96.2)
Diarrhoea	106 (53.8)	331 (81.9)	16 (61.5)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	105 (53.3)	265 (65.6)	8 (30.8)
Nausea	88 (44.7)	243 (60.1)	12 (46.2)
Fatigue	87 (44.2)	194 (48.0)	8 (30.8)
Vomiting	51 (25.9)	156 (38.6)	8 (30.8)
Decreased appetite	41 (20.8)	108 (26.7)	3 (11.5)
Stomatitis	28 (14.2)	105 (26.0)	5 (19.2)
Headache	40 (20.3)	99 (24.5)	2 (7.7)
Aspartate aminotransferase increased	23 (11.7)	92 (22.8)	2 (7.7)
Anaemia	24 (12.2)	89 (22.0)	3 (11.5)
Alanine aminotransferase increased	13 (6.6)	87 (21.5)	3 (11.5)
Arthralgia	17 (8.6)	82 (20.3)	4 (15.4)
Blood bilirubin increased	21 (10.7)	81 (20.0)	3 (11.5)
Hypokalaemia	25 (12.7)	71 (17.6)	0
Constipation	42 (21.3)	69 (17.1)	1 (3.8)
Cough	24 (12.2)	67 (16.6)	1 (3.8)
Abdominal pain	32 (16.2)	66 (16.3)	2 (7.7)
Blood creatinine increased	3 (1.5)	65 (16.1)	1 (3.8)
Weight decreased	12 (6.1)	62 (15.3)	0
Back pain	25 (12.7)	58 (14.4)	2 (7.7)
Dyspnoea	25 (12.7)	55 (13.6)	5 (19.2)
Dizziness	27 (13.7)	54 (13.4)	0
Peripheral sensory neuropathy	13 (6.6)	53 (13.1)	0
Epistaxis	10 (5.1)	52 (12.9)	2 (7.7)
Pain in extremity	18 (9.1)	52 (12.9)	4 (15.4)
Dyspepsia	19 (9.6)	46 (11.4)	1 (3.8)
Muscle spasms	6 (3.0)	46 (11.4)	1 (3.8)
Oedema peripheral	20 (10.2)	46 (11.4)	3 (11.5)
Urinary tract infection	16 (8.1)	46 (11.4)	1 (3.8)
Upper respiratory tract infection	16 (8.1)	45 (11.1)	0
Dry skin	18 (9.1)	43 (10.6)	0

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
TEAEs post-crossover are defined as AEs that are newly or worsened on or after the crossover and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib).
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in "Tuc+Cap+Tra" column.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.2.1, Table 14x.3.1.2.1

2.1.1.2.2. MK-7119-001 試験

主な有害事象（全集団又は日本人集団で発現割合 10%以上）を Table 20 に示す。

日本人集団で発現割合 30%以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（66.0%）、下痢（60.4%）、悪心（47.2%）、好中球数減少（34.0%）、ALT 増加（32.1%）及び白血球数減少（30.2%）であった。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群（Table 19）と比べて、

- 日本人集団で発現割合が 10%以上高かった有害事象は ALT 増加（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 21.5%、日本人集団 32.1%、以下同順）、爪囲炎（5.7%、17.0%）、好中球数減少（5.2%、34.0%）、白血球数減少（5.2%、30.2%）、倦怠感（2.2%、24.5%）、COVID-19（1.5%、18.9%）及び肝機能異常（0%、11.3%）であった。
- 日本人集団で発現割合が 10%以上低かった有害事象は下痢（81.9%、60.4%）、悪心（60.1%、47.2%）、疲労（48.0%、5.7%）、嘔吐（38.6%、15.1%）、頭痛（24.5%、11.3%）、関節痛（20.3%、0%）、低カリウム血症（17.6%、1.9%）、咳嗽（16.6%、5.7%）、腹痛（16.3%、1.9%）、背部痛（14.4%、1.9%）、呼吸困難（13.6%、0%）、浮動性めまい（13.4%、0%）、四肢痛（12.9%、1.9%）、消化不良（11.4%、0%）、尿路感染（11.4%、0%）及び上気道感染（11.1%、0%）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.1）。

Table 20. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of Participants by Preferred Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53) n (%)	Total (N=66) n (%)
Participants with any event	53 (100)	66 (100)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	35 (66.0)	41 (62.1)
Diarrhoea	32 (60.4)	40 (60.6)
Nausea	25 (47.2)	32 (48.5)
Alanine aminotransferase increased	17 (32.1)	20 (30.3)
Neutrophil count decreased	18 (34.0)	19 (28.8)
Blood bilirubin increased	12 (22.6)	18 (27.3)
Stomatitis	15 (28.3)	18 (27.3)
Aspartate aminotransferase increased	14 (26.4)	16 (24.2)
White blood cell count decreased	16 (30.2)	16 (24.2)
Anaemia	12 (22.6)	13 (19.7)
Malaise	13 (24.5)	13 (19.7)
COVID-19	10 (18.9)	11 (16.7)
Decreased appetite	9 (17.0)	11 (16.7)
Paronychia	9 (17.0)	10 (15.2)
Blood creatinine increased	9 (17.0)	9 (13.6)
Fatigue	3 (5.7)	9 (13.6)
Vomiting	8 (15.1)	9 (13.6)
Pyrexia	8 (15.1)	8 (12.1)
Dry skin	6 (11.3)	7 (10.6)
Headache	6 (11.3)	7 (10.6)
Platelet count decreased	5 (9.4)	7 (10.6)
Abdominal pain upper	6 (11.3)	6 (9.1)
Hepatic function abnormal	6 (11.3)	6 (9.1)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in Total column.
Dictionary: MedDRA v26.0
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.9

2.1.1.2.3. ONT-380-005 試験

主な有害事象（治験全体で発現割合 10%以上）を Table 21 に示す。

治験全体で発現割合 30%以上の有害事象は下痢（63%）、悪心（57%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（45%）、疲労（43%）及び嘔吐（38%）であった。

Table 21. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of All Participants by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005

	Tuc+Cap		Tuc+Tra		Tuc+Cap+Tra	
	300 mg BID (N=7) n (%)	350 mg BID (N=4) n (%)	300 mg BID (N=18) n (%)	350 mg BID (N=4) n (%)	300 mg BID (N=27) n (%)	Total (N=60) n (%)
Any AE	7 (100)	4 (100)	18 (100)	4 (100)	27 (100)	60 (100)
Diarrhoea	5 (71)	1 (25)	10 (56)	2 (50)	20 (74)	38 (63)
Nausea	5 (71)	1 (25)	6 (33)	1 (25)	21 (78)	34 (57)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	5 (71)	4 (100)	0	0	18 (67)	27 (45)
Fatigue	5 (71)	2 (50)	3 (17)	4 (100)	12 (44)	26 (43)
Vomiting	2 (29)	2 (50)	4 (22)	1 (25)	14 (52)	23 (38)
Constipation	4 (57)	0	5 (28)	0	4 (15)	13 (22)
Headache	2 (29)	1 (25)	3 (17)	1 (25)	6 (22)	13 (22)
Decreased appetite	2 (29)	0	0	1 (25)	9 (33)	12 (20)
Dizziness	2 (29)	2 (50)	4 (22)	1 (25)	3 (11)	12 (20)
Aspartate aminotransferase increased	4 (57)	0	0	0	7 (26)	11 (18)
Alanine aminotransferase increased	4 (57)	0	0	0	6 (22)	10 (17)
Arthralgia	1 (14)	0	4 (22)	0	5 (19)	10 (17)
Upper respiratory tract infection	0	1 (25)	3 (17)	0	6 (22)	10 (17)
Urinary tract infection	0	0	3 (17)	0	7 (26)	10 (17)
Hypokalaemia	0	1 (25)	0	2 (50)	6 (22)	9 (15)
Neuropathy peripheral	2 (29)	1 (25)	1 (6)	1 (25)	4 (15)	9 (15)
Dyspepsia	2 (29)	0	1 (6)	0	5 (19)	8 (13)
Hot flush	2 (29)	1 (25)	2 (11)	0	3 (11)	8 (13)
Oedema peripheral	0	0	3 (17)	2 (50)	3 (11)	8 (13)
Rash	1 (14)	0	2 (11)	0	5 (19)	8 (13)
Cough	2 (29)	0	2 (11)	0	3 (11)	7 (12)
Dyspnoea	0	0	2 (11)	0	5 (19)	7 (12)
Local swelling	1 (14)	0	3 (17)	1 (25)	2 (7)	7 (12)
Pruritus	1 (14)	0	2 (11)	0	4 (15)	7 (12)
Weight decreased	0	0	0	1 (25)	6 (22)	7 (12)
Abdominal pain	0	0	3 (17)	0	3 (11)	6 (10)
Anaemia	1 (14)	0	0	0	5 (19)	6 (10)
Dry skin	2 (29)	0	0	0	4 (15)	6 (10)
Muscular weakness	0	1 (25)	2 (11)	0	3 (11)	6 (10)
Stomatitis	0	0	2 (11)	1 (25)	3 (11)	6 (10)

Note: Multiple occurrences of an event within a participant are counted only once and presented by total decreasing frequency of PT.
AEs coded using MedDRA version 17.0.
Source: ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.3.2

2.1.1.2.4. ARRAY-380-101 試験

主な有害事象（治験全体で発現割合 10%以上）を Table 22 に示す。

ツカチニブ 600 mg BID 以上で投与を受けた治験参加者（31 例）で発現割合 30%以上（10 例以上）の有害事象は下痢（67.7%、21 例）、悪心（54.8%、17 例）、疲労（45.2%、14 例）及び嘔吐（38.7%、12 例）であった。

Table 22. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of All Participants, Regardless of Causality, by Preferred Term (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101

	Dose Escalation			Expansion	Total
	600 mg BID (N=7) n (%)	650 mg BID (N=3) n (%)	800 mg BID (N=4) n (%)	600 mg BID (N=17) n (%)	Dose Escalation 25-800 mg BID Expansion 600 mg BID (N=50) n (%)
Total Participants with Any AE	6 (86)	3 (100)	4 (100)	17 (100)	49 (98)
Nausea	3 (43)	1 (33)	2 (50)	11 (65)	28 (56)
Diarrhoea	4 (57)	1 (33)	3 (75)	13 (76)	26 (52)
Fatigue	4 (57)	0 (0)	2 (50)	8 (47)	25 (50)
Vomiting	2 (29)	0 (0)	2 (50)	8 (47)	20 (40)
COMBINED RASH TERM	1 (14)	0 (0)	1 (25)	3 (18)	12 (24)
Constipation	0 (0)	0 (0)	1 (25)	4 (24)	10 (20)
Cough	0 (0)	0 (0)	1 (25)	5 (29)	10 (20)
Pain in extremity	2 (29)	1 (33)	2 (50)	4 (24)	10 (20)
Back pain	0 (0)	2 (67)	1 (25)	3 (18)	9 (18)
Headache	1 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (18)	9 (18)
Urinary tract infection	0 (0)	2 (67)	0 (0)	5 (29)	9 (18)
Myalgia	2 (29)	1 (33)	1 (25)	2 (12)	8 (16)
Musculoskeletal chest pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (24)	7 (14)
Abdominal pain	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (12)	6 (12)
Alanine aminotransferase increased	0 (0)	1 (33)	2 (50)	2 (12)	6 (12)
Anorexia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (18)	6 (12)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0)	1 (33)	2 (50)	2 (12)	6 (12)
Dizziness	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (6)	6 (12)
Dyspnoea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (29)	6 (12)
Erythema	1 (14)	2 (67)	0 (0)	2 (12)	6 (12)
Hypomagnesaemia	0 (0)	2 (67)	0 (0)	2 (12)	6 (12)
Night sweats	2 (29)	0 (0)	0 (0)	3 (18)	5 (10)
Rash	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (12)	5 (10)
Upper respiratory tract infection	0 (0)	1 (33)	1 (25)	2 (12)	5 (10)

The combined rash term included the of PTs of dermatitis acneiform, acne, skin exfoliation and all PTs that included the term “rash.”
Source: ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.4

2.1.1.3. Grade 3 以上の有害事象

2.1.1.3.1. ONT-380-206 試験

主な Grade 3 以上の有害事象（ツカチニブ群で発現割合 2%以上）を Table 23 に示す。

ツカチニブ群で発現割合 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（14.1%）、下痢（13.4%）、ALT 増加（5.9%）、疲労（5.7%）及び AST 増加（5.0%）であった。

- 対照群と比べてツカチニブ群で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（ツカチニブ群 14.1%、対照群 9.1%、以下同順）及び ALT 増加（5.9%、0.5%）であった。

クロスオーバーした 26 例で発現割合 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は疲労及び悪心（各 7.7%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.4）。

Table 23. Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥2% of Participants on the Tucatinib Arm by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197) n (%)	Tuc+Cap+Tra (N=404) n (%)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26) n (%)
Participants with any event	101 (51.3)	248 (61.4)	14 (53.8)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	18 (9.1)	57 (14.1)	0
Diarrhoea	17 (8.6)	54 (13.4)	1 (3.8)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.5)	24 (5.9)	0
Fatigue	8 (4.1)	23 (5.7)	2 (7.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.5)	20 (5.0)	1 (3.8)
Anaemia	5 (2.5)	17 (4.2)	1 (3.8)
Nausea	7 (3.6)	16 (4.0)	2 (7.7)
Hypokalaemia	10 (5.1)	15 (3.7)	0
Hypophosphataemia	4 (2.0)	13 (3.2)	0
Pulmonary embolism	4 (2.0)	13 (3.2)	0
Vomiting	8 (4.1)	13 (3.2)	1 (3.8)
Neutropenia	9 (4.6)	12 (3.0)	0
Stomatitis	1 (0.5)	10 (2.5)	0
Pneumonia	1 (0.5)	9 (2.2)	0
Dyspnoea	10 (5.1)	8 (2.0)	1 (3.8)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
TEAEs post-crossover are defined as AEs that are newly or worsened on or after the crossover and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib).
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in "Tuc+Cap+Tra" column.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.4, Table 14x.3.1.4

2.1.1.3.2. MK-7119-001 試験

主な Grade 3 以上の有害事象（全集団又は日本人集団で発現割合 3%以上）を Table 24 に示す。

日本人集団で発現割合 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は ALT 増加（17.0%）、好中球数減少（11.3%）、AST 増加、貧血及び肝機能異常（各 9.4%）であった。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群（Table 23）と比べて、

- 日本人集団で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は ALT 増加（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 5.9%、日本人集団 17.0%、以下同順）、貧血（4.2%、9.4%）、好中球数減少（0.2%、11.3%）及び肝機能異常（0%、9.4%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.4）。
- 日本人集団で発現割合が 5%以上低かった Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 14.1%、日本人集団 3.8%、以下同順）、下痢（13.4%、3.8%）及び疲労（5.7%、0%）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.2）。

Table 24. Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥3% of Participants by Preferred Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53) n (%)	Total (N=66) n (%)
Participants with any event	26 (49.1)	29 (43.9)
Alanine aminotransferase increased	9 (17.0)	10 (15.2)
Neutrophil count decreased	6 (11.3)	7 (10.6)
Aspartate aminotransferase increased	5 (9.4)	6 (9.1)
Anaemia	5 (9.4)	5 (7.6)
Hepatic function abnormal	5 (9.4)	5 (7.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	2 (3.8)	3 (4.5)
Diarrhoea	2 (3.8)	2 (3.0)
Lymphocyte count decreased	2 (3.8)	2 (3.0)
Platelet count decreased	2 (3.8)	2 (3.0)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in Total column.
Dictionary: MedDRA v26.0
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.2

2.1.1.3.3. ONT-380-005 試験

主な Grade 3 以上の有害事象（治験全体で発現割合 3%以上）を Table 25 に示す。

治験全体で発現割合 5%以上であった Grade 3 以上の有害事象は疲労（8%）、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 7%）、ALT 増加及び AST 増加（各 5%）であった。

Table 25. Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥2 Participants of All Participants by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005

	Tuc+Cap		Tuc+Tra		Tuc+Cap+Tra	
	300 mg BID (N=7) n (%)	350 mg BID (N=4) n (%)	300 mg BID (N=18) n (%)	350 mg BID (N=4) n (%)	300 mg BID (N=27) n (%)	Total (N=60) n (%)
Any AE	4 (57)	1 (25)	4 (22)	2 (50)	18 (67)	29 (48)
Fatigue	0	0	0	1 (25)	4 (15)	5 (8)
Diarrhoea	0	1 (25)	0	0	3 (11)	4 (7)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (14)	0	0	0	3 (11)	4 (7)
Alanine aminotransferase increased	1 (14)	0	0	0	2 (7)	3 (5)
Aspartate aminotransferase increased	1 (14)	0	0	0	2 (7)	3 (5)
Anaemia	0	0	0	0	2 (7)	2 (3)
Asthenia	0	0	0	0	2 (7)	2 (3)
Brain oedema	0	0	0	1 (25)	1 (4)	2 (3)
Hyperbilirubinaemia	0	0	0	0	2 (7)	2 (3)
Hypophosphataemia	0	0	0	1 (25)	1 (4)	2 (3)
Pneumonia	0	0	1 (6)	0	1 (4)	2 (3)
Vomiting	0	1 (25)	1 (6)	0	0	2 (3)

Notes: Multiple occurrences of an event within a participant are counted only once, using the highest toxicity grade and presented by total decreasing frequency of preferred term.
AEs coded using MedDRA version 17.0.
Source: ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.4.1

2.1.1.3.4. ARRAY-380-101 試験

Grade 3 以上の有害事象は 25 例（50%）に認められた（Table 18）。

Grade 4 の有害事象は尿崩症（ツカチニブ 600 mg BID）、敗血症（ツカチニブ 500 mg BID）、高カルシウム血症（ツカチニブ 600 mg BID）及び無力症（ツカチニブ 600 mg BID）が各 1 例認められた（ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.2）。

主な Grade 3 の有害事象（治験全体で 2 例以上）を Table 26 に示す。このうちツカチニブ 600 mg BID 以上で投与を受けた治験参加者（31 例）で 2 例以上に認められた有害事象は貧血、筋骨格系胸痛、ALT 増加、AST 増加及び低カリウム血症（各 2 例）であった。

Table 26. Grade 3 Adverse Events Occurring in ≥2 Participants of All Participants, Regardless of Causality, by Preferred Term (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101

	Dose Escalation			Expansion	Total
	600 mg BID (N=7) n (%)	650 mg BID (N=3) n (%)	800 mg BID (N=4) n (%)	600 mg BID (N=17) n (%)	Dose Escalation 25-800 mg BID Expansion 600 mg BID (N=50) n (%)
Anaemia	0	0	0	2 (12)	3 (6)
Cellulitis	0	1 (33)	0	0	3 (6)
Abdominal pain	1 (14)	0	0	0	2 (4)
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (25)	1 (6)	2 (4)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	2 (50)	0	2 (4)
Hypokalaemia	0	0	0	2 (12)	2 (4)
Musculoskeletal chest pain	0	0	0	2 (12)	2 (4)
Vomiting	0	0	0	0	2 (4)

Source: ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.2

2.1.1.4. 治験薬と関連がある有害事象

ONT-380-206 試験、MK-7119-001 試験及び ONT-380-005 試験において、治験薬と関連がある有害事象とは、ツカチニブ（又はプラセボ）、カペシタビン、トラスツズマブのうち、少なくとも 1 つと関連があると判断された有害事象を指し、ツカチニブ（又はプラセボ）と関連がある有害事象とは、カペシタビン及びトラスツズマブの関連性を問わず、ツカチニブ（又はプラセボ）と関連があると判断された有害事象を指す。

2.1.1.4.1. ONT-380-206 試験

2.1.1.4.1.1. 治験薬と関連がある有害事象

主な治験薬と関連がある有害事象（ツカチニブ群で発現割合 10%以上）を Table 27 に示す。

ツカチニブ群で発現割合 20%以上の治験薬と関連がある有害事象は下痢（ツカチニブ群 74.5%、対照群 47.7%、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.3%、51.3%）、悪心（53.2%、37.1%）、疲労（40.1%、34.5%）、嘔吐（28.0%、17.3%）、口内炎（24.8%、11.7%）及び食欲減退（21.8%、14.2%）であった。

- 対照群と比べてツカチニブ群で発現割合が 10%以上高かった治験薬と関連がある有害事象は下痢（ツカチニブ群 74.5%、対照群 47.7%、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.3%、51.3%）、悪心（53.2%、37.1%）、嘔吐（28.0%、17.3%）、口内炎（24.8%、11.7%）、AST 増加（19.1%、7.6%）及び ALT 増加（18.3%、4.6%）であった。

クロスオーバーした 26 例で発現割合 20%以上の治験薬と関連がある有害事象は下痢（57.7%）、悪心（34.6%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（30.8%）であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14x.3.1.2.1.rel.s）。

Table 27. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥10% of Participants on the Tucatinib Arm by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197) n (%)	Tuc+Cap+Tra (N=404) n (%)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26) n (%)
Participants with any event	180 (91.4)	393 (97.3)	24 (92.3)
Diarrhoea	94 (47.7)	301 (74.5)	15 (57.7)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	101 (51.3)	264 (65.3)	8 (30.8)
Nausea	73 (37.1)	215 (53.2)	9 (34.6)
Fatigue	68 (34.5)	162 (40.1)	2 (7.7)
Vomiting	34 (17.3)	113 (28.0)	5 (19.2)
Stomatitis	23 (11.7)	100 (24.8)	5 (19.2)
Decreased appetite	28 (14.2)	88 (21.8)	2 (7.7)
Aspartate aminotransferase increased	15 (7.6)	77 (19.1)	2 (7.7)
Alanine aminotransferase increased	9 (4.6)	74 (18.3)	2 (7.7)
Blood bilirubin increased	14 (7.1)	68 (16.8)	3 (11.5)
Anaemia	17 (8.6)	66 (16.3)	2 (7.7)
Abdominal pain	17 (8.6)	42 (10.4)	1 (3.8)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
TEAEs post-crossover are defined as AEs that are newly or worsened on or after the crossover and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib).
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in "Tuc+Cap+Tra" column.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Cutoff Date: 12SEP2022
Source: M5.3.5.3安全性追加解析ONT-380-206 Table 14.3.1.2.1.rel.s, Table 14x.3.1.2.1.rel.s

2.1.1.4.1.2. ツカチニブ（又はプラセボ）と関連がある有害事象

ツカチニブ群で発現割合 20%以上のツカチニブ（又はプラセボ）と関連がある有害事象は下痢（ツカチニブ群 55.9%、対照群 29.9%、以下同順）、悪心（40.8%、21.3%）、疲労（30.2%、26.4%）及び嘔吐（22.3%、11.2%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.3.2）。

- 対照群と比べてツカチニブ群で発現割合が 10%以上高かったツカチニブ（又はプラセボ）と関連がある有害事象は下痢（ツカチニブ群 55.9%、対照群 29.9%、以下同順）、悪心（40.8%、21.3%）、嘔吐（22.3%、11.2%）、AST 増加（17.8%、6.6%）及び ALT 増加（17.1%、4.6%）であった。

クロスオーバーした 26 例で発現割合 20%以上のツカチニブと関連がある有害事象は下痢（50.0%）及び悪心（30.8%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.3.2）。

2.1.1.4.1.3. 治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象

ツカチニブ群で発現割合 5%以上の治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（ツカチニブ群 14.1%、対照群 9.1%、以下同順）、下痢（11.9%、7.6%）及び ALT 増加（5.2%、0.5%）であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.1.4.rel.s）。

- 対照群と比べてツカチニブ群で発現割合が 5%以上高かった治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（ツカチニブ群 14.1%、対照群 9.1%）であった。

クロスオーバーした 26 例で発現割合 5%以上の治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は悪心（7.7%）であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14x.3.1.4.rel.s）。

2.1.1.4.1.4. ツカチニブ（又はプラセボ）と関連がある Grade 3 以上の有害事象

ツカチニブ群で発現割合 5%以上のツカチニブ（又はプラセボ）と関連がある Grade 3 以上の有害事象は下痢（8.4%、6.1%）及び ALT 増加（5.2%、0.5%）であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.1.4.rel.t）。

- 対照群と比べてツカチニブ群で発現割合が 5%以上高かったツカチニブ（又はプラセボ）と関連がある Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

クロスオーバーした 26 例で発現割合 5%以上のツカチニブと関連がある Grade 3 以上の有害事象は悪心（7.7%）であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14x.3.1.4.rel.t）。

2.1.1.4.2. MK-7119-001 試験

2.1.1.4.2.1. 治験薬と関連がある有害事象

主な治験薬と関連がある有害事象（全集団又は日本人集団で発現割合 10%以上）を Table 28 に示す。

日本人集団で発現割合 20%以上の治験薬と関連がある有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（66.0%）、下痢（58.5%）、悪心（43.4%）、好中球数減少（34.0%）、ALT 増加及び白血球数減少（各 30.2%）、口内炎（28.3%）、AST 増加（24.5%）、血中ビリルビン増加及び倦怠感（各 22.6%）であった。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.1.2.1.rel.s）と比べて、

- 日本人集団で発現割合が 10%以上高かった治験薬と関連がある有害事象は ALT 増加（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 18.3%、日本人集団 30.2%、以下同順）、白血球数減少（5.2%、30.2%）、好中球数減少（5.0%、34.0%）、倦怠感（0.7%、22.6%）、爪囲炎（4.7%、15.1%）及び肝機能異常（0%、11.3%）であった。
- 日本人集団で発現割合が 10%以上低かった治験薬と関連がある有害事象は下痢（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 74.5%、日本人集団 58.5%、以下同順）、疲労（40.1%、3.8%）及び嘔吐（28.0%、9.4%）であった（安全性追加解析 MK-7119-001 Table 14.5.4.1.rel.s）。

Table 28. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Occurrung in ≥10% of Participants by Preferred Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53) n (%)	Total (N=66) n (%)
Participants with any event	53 (100)	66 (100)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	35 (66.0)	41 (62.1)
Diarrhoea	31 (58.5)	39 (59.1)
Nausea	23 (43.4)	30 (45.5)
Alanine aminotransferase increased	16 (30.2)	19 (28.8)
Neutrophil count decreased	18 (34.0)	19 (28.8)
Blood bilirubin increased	12 (22.6)	18 (27.3)
Stomatitis	15 (28.3)	17 (25.8)
White blood cell count decreased	16 (30.2)	16 (24.2)
Aspartate aminotransferase increased	13 (24.5)	15 (22.7)
Malaise	12 (22.6)	12 (18.2)
Anaemia	8 (15.1)	9 (13.6)
Decreased appetite	7 (13.2)	9 (13.6)
Paronychia	8 (15.1)	9 (13.6)
Blood creatinine increased	7 (13.2)	7 (10.6)
Fatigue	2 (3.8)	7 (10.6)
Platelet count decreased	5 (9.4)	7 (10.6)
Hepatic function abnormal	6 (11.3)	6 (9.1)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in Total column.
Dictionary: MedDRA v26.0
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: M5.3.5.3安全性追加解析MK-7119-001 Table 14.5.4.1.rel.s

2.1.1.4.2.2. ツカチニブと関連がある有害事象

日本人集団で発現割合 20%以上のツカチニブと関連がある有害事象は下痢（49.1%）、悪心（35.8%）、ALT 増加（30.2%）、AST 増加（24.5%）及び血中ビリルビン増加（20.8%）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.6）。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.3.2）と比べて、

- 日本人集団で発現割合が 10%以上高かったツカチニブと関連がある有害事象は ALT 増加（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 17.1%、日本人集団 30.2%、以下同順）、倦怠感（0.7%、17.0%）及び肝機能異常（0%、11.3%）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.6）。
- 日本人集団で発現割合が 10%以上低かったツカチニブと関連がある有害事象は疲労（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 30.2%、日本人集団 3.8%、以下同順）及び嘔吐（22.3%、7.5%）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.6）。

2.1.1.4.2.3. 治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象

日本人集団で発現割合 5%以上の治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は ALT 増加（17.0%）、好中球数減少（11.3%）、AST 増加及び肝機能異常（各 9.4%）及び貧血（7.5%）であった（安全性追加解析 MK-7119-001 Table 14.5.4.2.rel.s）。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.1.4.rel.s）と比べて、

- 日本人集団で発現割合が 5%以上高かった治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は ALT 増加（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 5.2%、日本人集団 17.0%、以下同順）、好中球数減少（0.2%、11.3%）、AST 増加（4.0%、9.4%）、肝機能異常（0%、9.4%）及び貧血（2.2%、7.5%）であった（安全性追加解析 MK-7119-001 Table 14.5.4.2.rel.s）。
- 日本人集団で発現割合が 5%以上低かった治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 14.1%、日本人集団 3.8%、以下同順）及び下痢（11.9%、3.8%）であった（安全性追加解析 MK-7119-001 Table 14.5.4.2.rel.s）。

2.1.1.4.2.4. ツカチニブと関連がある Grade 3 以上の有害事象

日本人集団で発現割合 5%以上のツカチニブと関連がある Grade 3 以上の有害事象は ALT 増加（17.0%）、AST 増加及び肝機能異常（各 9.4%）、貧血及び好中球数減少（各 5.7%）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.3）。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.1.4.rel.t）と比べて、

- 日本人集団で発現割合が 5%以上高かったツカチニブと関連がある Grade 3 以上の有害事象は ALT 増加（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 5.2%、日本人集団 17.0%、以下同順）、AST 増加（3.7%、9.4%）、肝機能異常（0%、9.4%）、貧血（0.5%、5.7%）及び好中球数減少（0%、5.7%）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.3）。
- 日本人集団で発現割合が 5%以上低かったツカチニブと関連がある Grade 3 以上の有害事象は認められなかった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.3）。

2.1.1.4.3. ONT-380-005 試験

主な治験薬と関連がある有害事象（治験全体で発現割合 10%以上）を Table 29 に示す。

治験全体で発現割合 20%以上の治験薬と関連がある有害事象は下痢（43%）、悪心（33%）及び疲労（27%）であった（Table 29）。

治験全体で発現割合 20%以上のツカチニブと関連がある有害事象は下痢（37%）、悪心（28%）及び疲労（23%）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.5.1）。

Table 29. Treatment-Related Adverse Event Occurring in ≥10% of All Participants by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005

	Tuc+Cap		Tuc+Tra		Tuc+Cap+Tra	
	300 mg BID (N=7) n (%)	350 mg BID (N=4) n (%)	300 mg BID (N=18) n (%)	350 mg BID (N=4) n (%)	300 mg BID (N=27) n (%)	Total (N=60) n (%)
Any AE	7 (100)	4 (100)	15 (83)	4 (100)	20 (74)	50 (83)
Diarrhoea	5 (71)	1 (25)	10 (56)	1 (25)	9 (33)	26 (43)
Nausea	5 (71)	1 (25)	4 (22)	1 (25)	9 (33)	20 (33)
Fatigue	5 (71)	2 (50)	1 (6)	3 (75)	5 (19)	16 (27)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	5 (71)	4 (100)	0	0	2 (7)	11 (18)
Alanine aminotransferase increased	4 (57)	0	0	0	4 (15)	8 (13)
Vomiting	2 (29)	2 (50)	1 (6)	1 (25)	2 (7)	8 (13)
Aspartate aminotransferase increased	4 (57)	0	0	0	3 (11)	7 (12)
Hot flush	2 (29)	1 (25)	1 (6)	0	3 (11)	7 (12)
Constipation	4 (57)	0	0	0	2 (7)	6 (10)
Dizziness	2 (29)	2 (50)	1 (6)	1 (25)	0	6 (10)

Note: Multiple occurrences of an event within a participant are counted only once and presented by total decreasing frequency of PT.
AEs coded using MedDRA version 17.0.
This table includes TEAEs that were related to either or all of tucatinib, trastuzumab and capecitabine.
Source: ONT-380-005 CSR Table 14.3.3.3.1

治験全体で発現割合 5%以上の治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は下痢、疲労及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 7%）、ALT 増加及び AST 増加（各 5%）であった（安全性追加解析 ONT-380-005 Table 14.3.1.4.1.rel.s）。

治験全体で発現割合 5%以上のツカチニブと関連がある Grade 3 以上の有害事象は ALT 増加及び AST 増加（各 5%）であった（安全性追加解析 ONT-380-005 Table 14.3.1.4.1.rel.t）。

2.1.1.4.4. ARRAY-380-101 試験

主な治験薬と関連がある有害事象（治験全体で発現割合 10%以上）を Table 30 に示す。

ツカチニブ 600 mg BID 以上で投与を受けた治験参加者（31 例）で発現割合 20%以上（7 例以上）の有害事象は悪心（32.3%、10 例）及び下痢（25.8%、8 例）であった。

Table 30. Treatment-Related Adverse Events Occurring in ≥10% of All Participants by Preferred Term (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101

	Dose Escalation			Expansion	Total
	600 mg BID (N=7) n (%)	650 mg BID (N=3) n (%)	800 mg BID (N=4) n (%)	600 mg BID (N=17) n (%)	Dose Escalation 25-800 mg BID Expansion 600 mg BID (N=50) n (%)
Total Participants With Any related AE	4 (57)	2 (67)	3 (75)	14 (82)	38 (76)
Nausea	2 (29)	0	1 (25)	7 (41)	17 (34)
Diarrhoea	1 (14)	0	1 (25)	6 (35)	11 (22)
Fatigue	1 (14)	0	0	4 (24)	10 (20)
Vomiting	1 (14)	0	0	2 (12)	6 (12)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (33)	2 (50)	2 (12)	6 (12)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (33)	2 (50)	2 (12)	6 (12)

Source: ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.6

ツカチニブ 600 mg BID 以上で投与を受けた治験参加者（31 例）における治験薬と関連がある Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加、AST 増加及び低カリウム血症（各 2 例）、寝汗、発疹、貧血及び末梢性浮腫（各 1 例）であった（ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.5）。

2.1.2. 死亡に至った有害事象

2.1.2.1. ONT-380-206 試験

死亡に至った有害事象（Grade 5）は 14 例（ツカチニブ群 8 例、対照群 6 例）に認められた。ツカチニブ群では突然死（2 例）、心不全、敗血症、多臓器機能不全症候群、脱水、心停止及び敗血症性ショック（各 1 例）であり、対照群では呼吸不全、心停止、全身性炎症反応症候群、心筋梗塞、敗血症及び多臓器機能不全症候群（各 1 例）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.2）。このうち、治験薬と関連があると判断された事象はツカチニブ群では敗血症、多臓器機能不全症候群及び脱水各 1 例、対照群では敗血症 1 例であり、ツカチニブと関連があると判断された事象は敗血症及び脱水各 1 例であり、プラセボと関連があると判断された事象は敗血症 1 例であった（ONT-380-206 CSR Listing 16.2.7.3）。

死亡例はツカチニブ群 262 例（63.9%）、対照群 152 例（75.2%）で、大部分（ツカチニブ群 230 例、対照群 134 例）が疾患進行による死亡であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.4）。

クロスオーバーした 26 例に死亡に至った有害事象（Grade 5）は認められなかった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.1）。

2.1.2.2. MK-7119-001 試験

死亡に至った有害事象（Grade 5）は認められなかった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.6）。

データカットオフ日までに死亡例は 15 例（日本人 14 例）で、15 例全例が原疾患による死亡であった。このうち治験薬最終投与後 30 日以内の死亡例は 1 例であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.8）。

2.1.2.3. ONT-380-005 試験

死亡に至った有害事象（Grade 5）は認められなかった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.3.3）。

治験期間中（治験薬の最終投与後 30 日以内）の死亡例は 5 例で、いずれも死因は疾患進行であった。治験薬と関連があると判断された死亡は認められなかった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.11）。

2.1.2.4. ARRAY-380-101 試験

死亡に至った有害事象（Grade 5）は認められなかった（ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.1）。

治験期間中（治験薬の最終投与後 30 日以内）の死亡例は 2 例で、死因は乳癌及び疾患進行（各 1 例）と報告された（ARRAY-380-101 CSR Listing 16.2.2.5）。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.1.3.1. ONT-380-206 試験

ツカチニブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を Table 31 に示す。

ツカチニブ群の重篤な有害事象は主に下痢（4.2%）、痙攣発作及び嘔吐（各 2.7%）、悪心（2.2%）及び肺炎（2.0%）であり、これらはいずれも対照群でも認められた。

- 治験薬と関連がある重篤な有害事象は主に下痢（3.5%）、悪心（2.0%）、嘔吐（1.7%）及び駆出率減少（1.5%）であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.2.1.3.rel.s）。
- ツカチニブと関連がある重篤な有害事象は主に下痢（2.7%）、悪心（1.5%）、嘔吐（1.2%）及び駆出率減少（1.0%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.1.4）。

クロスオーバーした 26 例において重篤な有害事象は 4 例（15.4%）に認められ、2 例以上に認められた事象はなかった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.2.1.3）。

- 治験薬と関連がある重篤な有害事象は悪心（3.8%）のみであった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14x.3.2.1.3.rel.s）。
- ツカチニブと関連がある重篤な有害事象は悪心（3.8%）のみであった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.2.1.4）。

Table 31. Treatment-Emergent Serious Adverse Events Occurring in ≥2 Participants on the Tucatinib Arm by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197) n (%)	Tuc+Cap+Tra (N=404) n (%)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26) n (%)
Participants with any event	58 (29.4)	123 (30.4)	4 (15.4)
Diarrhoea	7 (3.6)	17 (4.2)	0
Seizure	2 (1.0)	11 (2.7)	0
Vomiting	5 (2.5)	11 (2.7)	0
Nausea	3 (1.5)	9 (2.2)	1 (3.8)
Pneumonia	2 (1.0)	8 (2.0)	0
Dyspnoea	6 (3.0)	6 (1.5)	0
Ejection fraction decreased	3 (1.5)	6 (1.5)	0
Abdominal pain	0	4 (1.0)	0
Dehydration	0	4 (1.0)	0
Pulmonary embolism	3 (1.5)	4 (1.0)	0
Sepsis	1 (0.5)	4 (1.0)	1 (3.8)
Abdominal pain upper	1 (0.5)	3 (0.7)	0
Arthralgia	0	3 (0.7)	0
Cardiac failure	1 (0.5)	3 (0.7)	0
Cholecystitis	0	3 (0.7)	0
Fatigue	2 (1.0)	3 (0.7)	0
Gastroenteritis	1 (0.5)	3 (0.7)	0
Muscular weakness	1 (0.5)	3 (0.7)	0
Pleural effusion	6 (3.0)	3 (0.7)	0
Cancer pain	1 (0.5)	2 (0.5)	0
Confusional state	1 (0.5)	2 (0.5)	0
Constipation	2 (1.0)	2 (0.5)	0
Fall	0	2 (0.5)	0
Headache	3 (1.5)	2 (0.5)	0
Hemiparesis	0	2 (0.5)	0
Hypotension	0	2 (0.5)	0
Neutropenia	0	2 (0.5)	0
Pancreatitis	0	2 (0.5)	0
Pericardial effusion	2 (1.0)	2 (0.5)	0
Pneumothorax	0	2 (0.5)	0
Radius fracture	0	2 (0.5)	0
Respiratory failure	1 (0.5)	2 (0.5)	0
Spinal fracture	0	2 (0.5)	0
Sudden death	0	2 (0.5)	0
Syncope	1 (0.5)	2 (0.5)	0

TESAEs are defined as serious events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
TESAEs post-crossover are defined as SAEs that are new or worsened on or after the crossover and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib).
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in "Tuc+Cap+Tra" column.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.1.3, Table 14x.3.2.1.3

2.1.3.2. MK-7119-001 試験

重篤な有害事象は 6 例（9.1%）に認められ、6 例全例が日本人であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は COVID-19 であった（Table 32）。重篤な有害事象のうち、細菌性肺炎はツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビンと関連があると判断された（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.11、Table 14.5.4.12、Table 14.5.4.13）。

Table 32. Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Preferred Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53) n (%)	Total (N=66) n (%)
Participants with any event	6 (11.3)	6 (9.1)
COVID-19	2 (3.8)	2 (3.0)
Brain oedema	1 (1.9)	1 (1.5)
Febrile neutropenia	1 (1.9)	1 (1.5)
Hypercalcaemia	1 (1.9)	1 (1.5)
Hypophagia	1 (1.9)	1 (1.5)
Pleural effusion	1 (1.9)	1 (1.5)
Pneumonia bacterial	1 (1.9)	1 (1.5)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in Total column.
Dictionary: MedDRA v26.0
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.10

ONT-380-206 試験のツカチニブ群（Table 31）と比べて、

- MK-7119-001 試験の日本人集団で発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象は COVID-19（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 0%、MK-7119-001 試験日本人集団 3.8%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.1.3）。
- MK-7119-001 試験の日本人集団で発現割合が 2%以上低かった重篤な有害事象は下痢（ONT-380-206 試験ツカチニブ群 4.2%、MK-7119-001 試験日本人集団 0%、以下同順）、痙攣発作（2.7%、0%）、嘔吐（2.7%、0%）、悪心（2.2%、0%）及び肺炎（2.0%、0%）であった。

2.1.3.3. ONT-380-005 試験

重篤な有害事象は 20 例（33%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は脳浮腫、痙攣、疾患進行、胸水及び肺炎（各 2 例）であった（Table 33）。治験薬と関連がある重篤な有害事象は上腹部痛、無力症、脳浮腫、疲労、悪心及び嘔吐（各 1 例）であった（安全性追加解析 ONT-380-005 Table 14.3.1.9.1.rel.s）。ツカチニブと関連がある重篤な有害事象は上腹部痛、脳浮腫、悪心及び嘔吐（各 1 例）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.10.1）。

Table 33. Serious Adverse Events by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-005

	Tuc+Cap		Tuc+Tra		Tuc+Cap+Tra	
	300 mg BID (N=7) n (%)	350 mg BID (N=4) n (%)	300 mg BID (N=18) n (%)	350 mg BID (N=4) n (%)	300 mg BID (N=27) n (%)	Total (N=60) n (%)
Any AE	2 (29)	1 (25)	4 (22)	2 (50)	11 (41)	20 (33)
Brain oedema	0	0	0	1 (25)	1 (4)	2 (3)
Convulsion	0	1 (25)	0	1 (25)	0	2 (3)
Disease progression	0	0	2 (11)	0	0	2 (3)
Pleural effusion	1 (14)	0	0	0	1 (4)	2 (3)
Pneumonia	0	0	1 (6)	0	1 (4)	2 (3)
Abdominal pain upper	0	0	0	1 (25)	0	1 (2)
Ascites	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Asthenia	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Breast pain	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Cardiac arrest	1 (14)	0	0	0	0	1 (2)
Cellulitis	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Complicated migraine	0	0	1 (6)	0	0	1 (2)
Device leakage	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Device related infection	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Fatigue	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Hypoaesthesia	0	0	1 (6)	0	0	1 (2)
Influenza	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Intracranial tumour haemorrhage	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Mental status changes	0	0	1 (6)	0	0	1 (2)
Nausea	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
Peritonitis bacterial	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Rib fracture	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Soft tissue infection	0	0	0	0	1 (4)	1 (2)
Spinal pain	0	1 (25)	0	0	0	1 (2)
Tumour pain	1 (14)	0	0	0	0	1 (2)
Vomiting	0	0	0	1 (25)	0	1 (2)

Notes: Multiple occurrences of an event within a participant are counted only once and presented by total decreasing frequency of PT
AEs coded using MedDRA version 17.0
Source: ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.9.1

2.1.3.4. ARRAY-380-101 試験

重篤な有害事象は 12 例（24%）に認められた。このうちツカチニブ 600 mg BID 以上で投与を受けた治験参加者（31 例）で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった（Table 34）。ツカチニブと関連がある重篤な有害事象はなかった（ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.10）。

Table 34. Treatment-Emergent Serious Adverse Events, Regardless of Causality, by Preferred Term (Safety Evaluable Population)：Study ARRAY-380-101

	Dose Escalation			Expansion	Total
	600 mg BID (N=7) n (%)	650 mg BID (N=3) n (%)	800 mg BID (N=4) n (%)	600 mg BID (N=17) n (%)	Dose Escalation 25-800 mg BID Expansion 600 mg BID (N=50) n (%)
Total Participants With Any SAE	3 (43)	1 (33)	1 (25)	4 (24)	12 (24)
Cellulitis	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	3 (6)
Sepsis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Femoral neck fracture	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Gastroenteritis radiation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (2)
Myelodysplastic syndrome	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Tumour haemorrhage	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (2)
Dyspnoea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (2)
Pleural effusion	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Pulmonary embolism	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Anaemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (2)
Diabetes insipidus	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Diarrhoea	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (2)
Vomiting	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (2)
Non-cardiac chest pain	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (2)
Cholelithiasis	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Back pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (2)
Renal failure acute	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Deep vein thrombosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (2)

Source: ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.9

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 用量制限毒性

ARRAY-380-101 試験

DLT の定義については治験実施計画書 6.2 項に示した（ARRAY-380-101 CSR Appendix 16.1.1）。

25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、500 mg 及び 650 mg BID コホートでは DLT 基準に合致する有害事象は認められなかった。800 mg BID コホートで 4 例中 2 例に DLT 基準に合致する有害事象が認められ（Table 35）、この用量の忍容性は低いと判断された。

Table 35. By-Participant Listing of Dose-limiting Toxicities：Study ARRAY-380-101

Dose Cohort	Participant	Preferred Term	Severity	Outcome	Action Taken With Study Drug
800 mg BID	[redacted]	Aspartate aminotransferase increased	Grade 3	Resolved	Dose reduced
		Alanine aminotransferase increased	Grade 3	Resolved	Dose reduced
		Aspartate aminotransferase increased	Grade 3	Resolved	Dose reduced

Source: ARRAY-380-101 CSR body Table 26

その後、本来は 650 mg BID コホートが、MTD を投与された治験参加者として最大 7 例含まれるよう拡大されるはずであったが 25 mg カプセル剤の在庫に限りがあり、600 mg BID コホート

に 7 例が組み入れられた。この 7 例に DLT 基準に合致する有害事象は認められず、600 mg BID が MTD と判断された（ARRAY-380-101 CSR Section 12.1.2）。

ONT-380-005 試験

DLT の定義については治験実施計画書 3.2 項に示した（ONT-380-005 CSR Appendix 16.1.1）。

用量漸増はツカチニブ 300 mg BID で開始した。併用 1（ツカチニブ 300 mg BID＋カペシタビン：DLT 解析集団[a]6 例）及び併用 2（ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ：DLT 解析集団 17 例）において DLT は認められなかった。続いて実施したツカチニブ 350 mg BID においても、併用 1（ツカチニブ 350 mg BID＋カペシタビン：DLT 解析集団 4 例）及び併用 2（ツカチニブ 350 mg BID＋トラスツズマブ：DLT 解析集団 3 例）で DLT は認められなかった。

ツカチニブ 350 mg BID において DLT は発現しなかったが、安全性モニタリング委員会は（1）ONT-380-004 試験（ツカチニブ錠と T-DM1 の併用を評価した先行試験、M2.7.6.6）でツカチニブ 300 mg BID を錠剤で経口投与したときの曝露量（PK データ）が ARRAY-380-101 試験（ツカチニブ単独投与を評価した先行試験）でツカチニブ 600 mg BID を PIC 製剤で経口投与したときの曝露量（PK データ）と同様な範囲であったこと、（2）ツカチニブ 350 mg BID を投与した患者において DLT 評価期間後に Grade 3 の有害事象（下痢、悪心、嘔吐）が報告されたこと、の 2 点を根拠とし、カペシタビン及びトラスツズマブとの併用におけるツカチニブの RP2D は 300 mg BID と判断した。

本治験の用量漸増コホートにおいて DLT は 1 例（ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン）に 1 件（Grade 4 の症候性脳浮腫）認められた。この事象によりツカチニブは減量され、カペシタビンの投与は中止された（トラスツズマブの処置はなし）（ONT-380-005 CSR Section 10.1.1）。

MK-7119-001 試験

DLT の定義については治験実施計画書 3.1.1 項に示した（ONT-380-005 CSR Appendix 16.1.1）。

Safety run-in に組み入れた 4 例に DLT は認められなかった（ONT-380-005 CSR Table 14.5.4.23）。

2.1.4.2. 投与中止に至った有害事象

2.1.4.2.1. ONT-380-206 試験

ツカチニブ又はプラセボの投与中止理由は主に疾患進行（ツカチニブ群 72.5%、対照群 75.6%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.1.2）。

---

a DLT 解析集団（51 例）には、安全性解析集団の治験参加者で（1）Cycle 1 において併用療法（ツカチニブ＋カペシタビン、ツカチニブ＋トラスツズマブ又はツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ）の規定用量の 75%以上の投与を受けた者、又は（2）DLT のため規定用量の 75%以上の投与を受けられなかった者、又は（3）用量調節（減量）を受けた者を含めた（ONT-380-005 CSR Section 9.7.2）。

有害事象によりツカチニブ又はプラセボの投与を中止した治験参加者の割合は両群ともに低く（ツカチニブ群 6.2%、対照群 3.6%、以下同順）、投与中止に至った有害事象は主に ALT 増加（1.0%、0.5%）、下痢（1.0%、0.5%）、AST 増加（0.7%、0.5%）、血中ビリルビン増加（0.7%、0.5%）及び嘔吐（0.7%、0%）であった（Table 36）。

クロスオーバーした 26 例において、有害事象によりツカチニブの投与を中止した治験参加者の割合は 7.7%（2 例）であり、投与中止に至った有害事象で 2 例以上に認められた事象はなかった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.2.2.1）。

Table 36. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥2 Participants on the Tucatinib Arm Resulting in Discontinuation of Tucatinib/Placebo (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197) n (%)	Tuc+Cap+Tra (N=404) n (%)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26) n (%)
Participants with any event	7 (3.6)	25 (6.2)	2 (7.7)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.5)	4 (1.0)	0
Diarrhoea	1 (0.5)	4 (1.0)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.5)	3 (0.7)	1 (3.8)
Blood bilirubin increased	1 (0.5)	3 (0.7)	1 (3.8)
Vomiting	0	3 (0.7)	1 (3.8)
Cardiac failure	1 (0.5)	2 (0.5)	0
Nausea	0	2 (0.5)	1 (3.8)
Respiratory failure	0	2 (0.5)	0
Sepsis	1 (0.5)	2 (0.5)	0

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
TEAEs post-crossover are defined as AEs that are newly or worsened on or after the crossover and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib).
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in "Tuc+Cap+Tra" column.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.2.1, Table 14x.3.2.2.1

有害事象によりカペシタビンの投与を中止した治験参加者はツカチニブ群 51 例（12.6%）、対照群 20 例（10.2%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.7.2）。クロスオーバーした 26 例において有害事象によりカペシタビンの投与を中止した治験参加者は 5 例（19.2%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.1.7.2）。

有害事象によりトラスツズマブの投与を中止した治験参加者はツカチニブ群 19 例（4.7%）、対照群 6 例（3.0%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.7.3）。クロスオーバーした 26 例において有害事象によりトラスツズマブの投与を中止した治験参加者は 2 例（7.7%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.1.7.3）。

2.1.4.2.2. MK-7119-001 試験

有害事象によりツカチニブの投与を中止した治験参加者は 2 例（3.0%）で、いずれも日本人であった。ツカチニブの投与中止に至った有害事象は ALT 増加及び肺炎（各 1 例）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.15）。

有害事象によりカペシタビンの投与を中止した治験参加者は 6 例（9.1%）で、いずれも日本人であった。カペシタビンの投与中止に至った有害事象は ALT 増加（2 例）、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少及び肺炎（各 1 例）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.17）。

有害事象によりトラスツズマブの投与を中止した治験参加者は 2 例（3.0%）で、いずれも日本人であった。トラスツズマブの投与中止に至った有害事象は ALT 増加及び肺炎（各 1 例）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.16）。

2.1.4.2.3. ONT-380-005 試験

有害事象によりツカチニブの投与を中止した治験参加者は 2 例（3%）で、ツカチニブの投与中止に至った有害事象は無力症、下痢、疲労及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 1 例）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.6.1）。

有害事象によりカペシタビンの投与を中止した治験参加者は 3 例（5%）で、カペシタビンの投与中止に至った有害事象は無力症、脳浮腫、下痢、疲労及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 1 例）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.6.2）。

有害事象によりトラスツズマブの投与を中止した治験参加者は 2 例（3%）で、トラスツズマブの投与中止に至った有害事象は無力症、下痢、疲労及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 1 例）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.6.3）。

2.1.4.2.4. ARRAY-380-101 試験

有害事象によりツカチニブの投与を中止した治験参加者は 5 例（10%）で、ツカチニブの投与中止に至った有害事象は末梢性ニューロパチー、敗血症、無力症、骨髄異形成症候群及び感覚鈍麻（各 1 例）であった。このうちツカチニブ 600 mg BID 以上で投与を受けた治験参加者（31 例）に認められた事象は無力症、骨髄異形成症候群及び感覚鈍麻であった（ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.7）。

2.1.4.3. 用量調節（休薬、減量）に至った有害事象

2.1.4.3.1. ONT-380-206 試験

ツカチニブ又はプラセボの用量調節（休薬又は減量）に至った有害事象の発現割合は対照群（43.1%）と比較してツカチニブ群（58.7%）で高かった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.5.1）。クロスオーバーした 26 例において、ツカチニブの用量調節（休薬又は減量）に至った有害事象の発現割合は 57.7%であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.5.1）。

カペシタビンの用量調節（休薬又は減量）に至った有害事象の発現割合も対照群（63.5%）と比較してツカチニブ群（79.7%）で高かった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.5.1）。クロスオーバーした 26 例において、カペシタビンの用量調節（休薬又は減量）に至った有害事象の発現割合は 69.2%であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.5.1）。

トラスツズマブの用量調節（治験実施計画書で減量は認められていないことから休薬のみ）に至った有害事象の発現割合はツカチニブ群で 29.0%、対照群で 20.8%であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.5.1）。クロスオーバーした 26 例において、トラスツズマブの用量

調節（休薬）に至った有害事象の発現割合は 19.2%であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.5.1）。

2.1.4.3.1.1. ツカチニブ又はプラセボの用量調節に至った有害事象

有害事象によりツカチニブ又はプラセボを休薬した治験参加者はツカチニブ群 232 例（57.4%）、対照群 84 例（42.6%）であった。休薬に至った有害事象は主に下痢（ツカチニブ群 14.4%、対照群 8.6%、以下同順）、血中ビリルビン増加（8.4%、7.1%）、ALT 増加（6.9%、0.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.7%、2.0%）、AST 増加（6.2%、1.0%）、悪心（5.9%、3.0%）及び嘔吐（5.9%、3.6%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.5.2）。休薬期間の中央値（同じ用量又は減量して投与を再開した治験参加者について算出）は、ツカチニブ群 7.0 日（範囲：1～43 日）、対照群 9.0 日（範囲：1～50 日）であり、休薬後に、休薬前と同じ用量で投与が再開された割合はツカチニブ群 62.7%（292/466 件）、対照群 61.2%（74/121 件）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.8.1）。

クロスオーバーした 26 例において、有害事象によりツカチニブを休薬した治験参加者は 15 例（57.7%）であり、休薬に至った有害事象で 2 例以上に認められた事象は COVID-19　3 例（11.5%）、クロストリジウム・ディフィシレ感染、下痢、顔面浮腫及び血小板減少症各 2 例（7.7%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.5.2）。休薬期間の中央値（同じ用量又は減量して投与を再開した治験参加者について算出）は 7.0 日（範囲：2～26 日）であり、休薬後に、休薬前と同じ用量で投与が再開された割合は 78.1%（25/32 件）であった。（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.1.8.1）。

Table 37. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥5% of Participants on the Tucatinib Arm Resulting in Dose Hold of Tucatinib/Placebo (Safety Analysis Set) : Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197) n (%)	Tuc+Cap+Tra (N=404) n (%)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26) n (%)
Participants with any event	84 (42.6)	232 (57.4)	15 (57.7)
Diarrhoea	17 (8.6)	58 (14.4)	2 (7.7)
Blood bilirubin increased	14 (7.1)	34 (8.4)	1 (3.8)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.5)	28 (6.9)	1 (3.8)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4 (2.0)	27 (6.7)	0
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.0)	25 (6.2)	1 (3.8)
Nausea	6 (3.0)	24 (5.9)	1 (3.8)
Vomiting	7 (3.6)	24 (5.9)	1 (3.8)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
TEAEs post-crossover are defined as AEs that are newly or worsened on or after the crossover and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib).
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in "Tuc+Cap+Tra" column.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.5.2, Table 14x.3.1.5.2

有害事象によりツカチニブ又はプラセボを減量した治験参加者はツカチニブ群 92 例（22.8%）、対照群 21 例（10.7%）であった。減量に至った有害事象は主に下痢（ツカチニブ群

5.9%、対照群 4.6%、以下同順）及び ALT 増加（5.0%、0.5%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.5.3）。ツカチニブ群の減量後の用量は 250 mg BID が 66 例（16.3%）、200 mg BID が 15 例（3.7%）、150 mg BID が 11 例（2.7%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.7.1）。

クロスオーバーした 26 例において、有害事象によりツカチニブを減量した治験参加者は 4 例（15.4%）であり、減量に至った有害事象で 2 例以上に認められた事象は悪心 2 例（7.7%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.5.3）。減量後の用量は 250 mg BID が 3 例（11.5%）、200 mg BID が 1 例（3.8%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.1.7.1）。

Table 38. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥1% of Participants on the Tucatinib Arm Resulting in Dose Reduction of Tucatinib/Placebo (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197) n (%)	Tuc+Cap+Tra (N=404) n (%)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26) n (%)
Participants with any event	21 (10.7)	92 (22.8)	4 (15.4)
Diarrhoea	9 (4.6)	24 (5.9)	0
Alanine aminotransferase increased	1 (0.5)	20 (5.0)	0
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.0)	17 (4.2)	0
Blood bilirubin increased	2 (1.0)	10 (2.5)	1 (3.8)
Fatigue	1 (0.5)	7 (1.7)	1 (3.8)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0.5)	5 (1.2)	0
Nausea	0	4 (1.0)	2 (7.7)
Vomiting	0	4 (1.0)	0

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
TEAEs post-crossover are defined as AEs that are newly or worsened on or after the crossover and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib).
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in "Tuc+Cap+Tra" column.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.5.3, Table 14x.3.1.5.3

2.1.4.3.1.2. カペシタビンの用量調節に至った有害事象

有害事象によりカペシタビンを休薬した治験参加者はツカチニブ群 288 例（71.3%）、対照群 117 例（59.4%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.5.1）。休薬期間の中央値（同じ用量又は減量して投与を再開した治験参加者について算出）は、ツカチニブ群 8.0 日（範囲：1～33 日）、対照群 7.0 日（範囲：1～39 日）であり、休薬後に、休薬前と同じ用量で投与が再開された割合はツカチニブ群 43.8%（304/694 件）、対照群 35.9%（83/231 件）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.8.2）。

クロスオーバーした 26 例において、有害事象によりカペシタビンを休薬した治験参加者は 18 例（69.2%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.5.1）。休薬期間の中央値（同一用量又は減量して投与を再開した治験参加者を対象に算出）は 7.0 日（範囲：1～21 日）であり、休薬後に、休薬前と同じ用量で投与が再開された割合は 69.4%（25/36 件）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.1.8.2）。

有害事象によりカペシタビンを減量した治験参加者はツカチニブ群 251 例（62.1%）、対照群 79 例（40.1%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.5.1）。

クロスオーバーした 26 例において、有害事象によりカペシタビンを減量した治験参加者は 7 例（26.9%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.5.1）。

2.1.4.3.1.3. トラスツズマブの用量調節に至った有害事象

有害事象によりトラスツズマブを休薬した治験参加者はツカチニブ群 117 例（29.0%）、対照群 41 例（20.8%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.5.1）。休薬期間の中央値（同じ用量で投与を再開した治験参加者について算出）は、ツカチニブ群 8.0 日（範囲：0～34 日）、対照群 14.0 日（範囲：0～28 日）であり、休薬後に、休薬前と同じ用量で投与が再開された割合はツカチニブ群 85.1%（143/168 件）、対照群 75.0%（45/60 件）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.1.8.3）。

クロスオーバーした 26 例において、有害事象によりトラスツズマブを休薬した治験参加者は 5 例（19.2%）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.5.1）。休薬期間の中央値（同じ用量で投与を再開した治験参加者について算出）は 19.5 日（範囲：14～23 日）であり、休薬後に休薬前と同じ用量で投与が再開された割合は 100%（4/4 件）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.1.8.3）。

治験実施計画書の規定によりトラスツズマブの減量は行われなかった。

2.1.4.3.2. MK-7119-001 試験

2.1.4.3.2.1. ツカチニブの用量調節に至った有害事象

有害事象によりツカチニブを休薬した治験参加者は 38 例（57.6%）で、このうち 31 例は日本人であった。休薬に至った有害事象は主に血中ビリルビン増加（全集団 13 例、日本人集団 9 例、以下同順）、COVID-19（7 例、7 例）及び上咽頭炎（3 例、3 例）であった（Table 39）。

Table 39. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption of Tucatinib by Preferred Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53) n (%)	Total (N=66) n (%)
Participants with any event	31 (58.5)	38 (57.6)
Blood bilirubin increased	9 (17.0)	13 (19.7)
COVID-19	7 (13.2)	7 (10.6)
Nasopharyngitis	3 (5.7)	3 (4.5)
Alanine aminotransferase increased	2 (3.8)	2 (3.0)
Aspartate aminotransferase increased	2 (3.8)	2 (3.0)
Diarrhoea	2 (3.8)	2 (3.0)
Nausea	1 (1.9)	2 (3.0)
Neutrophil count decreased	1 (1.9)	2 (3.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (1.9)	2 (3.0)
Anaemia	1 (1.9)	1 (1.5)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.9)	1 (1.5)
Dyspepsia	0	1 (1.5)
Gastritis erosive	1 (1.9)	1 (1.5)
Hepatic function abnormal	1 (1.9)	1 (1.5)
Hepatotoxicity	1 (1.9)	1 (1.5)
Herpes zoster	1 (1.9)	1 (1.5)
Hyperbilirubinaemia	1 (1.9)	1 (1.5)
Oedema peripheral	1 (1.9)	1 (1.5)
Osteonecrosis of jaw	0	1 (1.5)
Pneumonitis	1 (1.9)	1 (1.5)
Rib fracture	1 (1.9)	1 (1.5)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in Total column.
Dictionary: MedDRA v26.0
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.18

有害事象によりツカチニブを減量した治験参加者は 16 例（24.2%）で、このうち 15 例は日本人であった。減量に至った有害事象は主に ALT 増加（全集団 8 例、日本人集団 7 例、以下同順）、肝機能異常（5 例、5 例）及び AST 増加（4 例、3 例）であった（Table 40）。減量後の用量は 250 mg BID（12 例、11 例）、200 mg BID（4 例、4 例）、150 mg BID（1 例、1 例）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.4.3）。

Table 40. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Tucatinib by Preferred Term (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53) n (%)	Total (N=66) n (%)
Participants with any event	15 (28.3)	16 (24.2)
Alanine aminotransferase increased	7 (13.2)	8 (12.1)
Hepatic function abnormal	5 (9.4)	5 (7.6)
Aspartate aminotransferase increased	3 (5.7)	4 (6.1)
Neutrophil count decreased	2 (3.8)	2 (3.0)
Anaemia	1 (1.9)	1 (1.5)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (1.9)	1 (1.5)
Platelet count decreased	1 (1.9)	1 (1.5)
Pneumonia bacterial	1 (1.9)	1 (1.5)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in Total column.
Dictionary: MedDRA v26.0
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.21

2.1.4.3.2.2. カペシタビンの用量調節に至った有害事象

有害事象によりカペシタビンを休薬した治験参加者は 51 例（77.3%）で、このうち 43 例は日本人であった。休薬に至った有害事象は主に好中球数減少（全集団 14 例、日本人集団 13 例、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（11 例、10 例）及び白血球数減少（10 例、10 例）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.20）。

有害事象によりカペシタビンを減量した治験参加者は 26 例（39.4%）で、このうち 23 例は日本人であった。減量に至った有害事象は主に手掌・足底発赤知覚不全症候群（全集団 8 例、日本人集団 7 例、以下同順）、好中球数減少（7 例、7 例）及び肝機能異常（5 例、5 例）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.22）。

2.1.4.3.2.3. トラスツズマブの用量調節に至った有害事象

有害事象によりトラスツズマブを休薬した治験参加者は 15 例（22.7%）で、このうち 11 例は日本人であった。休薬に至った有害事象は主に血中ビリルビン増加（全集団 4 例、日本人集団 3 例、以下同順）、COVID-19（3 例、3 例）及び上咽頭炎（3 例、3 例）であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.19）。

治験実施計画書の規定によりトラスツズマブの減量は行われなかった（MK-7119-001 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 5.5.2）。

2.1.4.3.3. ONT-380-005 試験

2.1.4.3.3.1. ツカチニブの用量調節に至った有害事象

有害事象によりツカチニブを休薬した治験参加者は 24 例（40%）で、2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は疲労 5 例（8%）、下痢及び悪心各 4 例（7%）、高ビリルビン血症 3 例（5%）、痙攣、浮動性めまい、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び嘔吐各 2 例（3%）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.8.1）。

有害事象によりツカチニブを減量した治験参加者は 9 例（15%）で、2 例以上に認められた減量に至った有害事象は ALT 増加及び AST 増加各 3 例（5%）、下痢及び疲労各 2 例（3%）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.7.1）。

2.1.4.3.3.2. カペシタビンの用量調節に至った有害事象

有害事象によりカペシタビンを休薬した治験参加者は 21 例（35%）で、2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群 11 例（18%）、下痢 4 例（7%）、AST 増加、高ビリルビン血症及び嘔吐各 2 例（3%）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.8.2）。

有害事象によりカペシタビンを減量した治験参加者は 25 例（42%）で、2 例以上に認められた減量に至った有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群 14 例（23%）、下痢 4 例（7%）、ALT 増加 3 例（5%）、AST 増加、悪心及び好中球減少症各 2 例（3%）であった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.7.2）。

2.1.4.3.3.3. トラスツズマブの用量調節に至った有害事象

有害事象によりトラスツズマブを休薬した治験参加者は 2 例（3%）で、2 例以上に認められた事象はなかった（ONT-380-005 CSR Table 14.3.1.8.3）。

治験実施計画書の規定によりトラスツズマブの減量は行われなかった（ONT-380-005 CSR Section 10.6.3）。

2.1.4.3.4. ARRAY-380-101 試験

2.1.4.3.4.1. ツカチニブの用量調節に至った有害事象

試験全体で、有害事象によりツカチニブを休薬した治験参加者は 15 例（30%）で、減量した治験参加者は 4 例（8%）であった（ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.1）。

ツカチニブ 600 mg BID 以上で投与を受けた治験参加者（31 例）では有害事象による休薬は 12 例、減量は 4 例であった（ARRAY-380-101 CSR Table 15.6.1.1）。休薬に至った有害事象は ALT 増加 3 例、筋攣縮、尿崩症、血尿、大腿骨頚部骨折、急性腎不全、胆石症、発疹、そう痒症、AST 増加、紅斑、背部痛、不眠症、下痢、非心臓性胸痛、嘔吐、血中クレアチニン増加、腫瘍出血、低カリウム血症及び呼吸困難各 1 例であり、減量に至った有害事象は AST 増加及び ALT 増加各 2 例、貧血及び末梢性浮腫各 1 例であった（ARRAY-380-101 CSR Listing 16.2.5.1）。

2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、注目すべき有害事象として、下痢、肝毒性、左室駆出率低下、脳浮腫及び胚・胎児毒性について ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験のデータを記述する。

2.1.5.1. 下痢

下痢はツカチニブの重要な特定されたリスクである。

下痢はツカチニブの臨床試験を通じてよく見られた有害事象であり、他の HER2 分子標的薬でも有害事象として下痢が発現することが報告されている。ツカチニブ単剤を投与した第 1 相試

験（ARRAY-380-101）全体での下痢（全グレード）の発現割合は 52%であり、ツカチニブをカペシタビン（特に消化器毒性が報告されている）と併用することで様々な程度で下痢を引き起こすことが予想される。

2.1.5.1.1. ONT-380-206 試験

下痢は主に Grade 1 又は Grade 2 であり、用量調節や止瀉薬の投与により管理可能であった。治験実施計画書で止瀉薬の予防投与は規定されていなかった。

下痢の発現割合は対照群と比較してツカチニブ群で高かった（ツカチニブ群 81.9%、対照群 53.8%、以下同順）（Table 19）。下痢の多くが Grade 1（41.8%、32.5%）又は Grade 2（26.7%、12.7%）であり、Grade 3 以上の下痢の発現割合はツカチニブ群 13.4%、対照群 8.6%であった（Table 42）。ツカチニブ群の 2 例に Grade 4 の下痢が認められ、その後 1 例は脱水、別の 1 例は多臓器機能不全症候群により死亡した。両者とも下痢は死亡時まで持続していた［この 2 例の叙述は治験総括報告書（ONT-380-206 CSR Section 12.2.1.4）を参照］。重篤な下痢はツカチニブ群 17 例（4.2%）、対照群 7 例（3.6%）に報告された（Table 31）。ツカチニブ群で下痢の初回発現までの期間の中央値は 12.0 日（対照群 22.0 日）で、発現した下痢の 81.3%（対照群 84.1%）は回復し、回復までの期間の中央値は 7.5 日（対照群 6.0 日）であった（Table 41）。下痢によりツカチニブの投与を中止した治験参加者の割合は 1.0%（対照群 0.5%）、休薬した治験参加者の割合は 14.4%（対照群 8.6%）、減量に至った治験参加者の割合は 5.9%（対照群 4.6%）であった（Table 36、Table 37、Table 38）。

クロスオーバーした 26 例において、下痢は 16 例（61.5%）に認められた（Table 19）。下痢の多くは Grade 1（9 例 34.6%）又は Grade 2（6 例 23.1%）であり、Grade 3 の下痢は 1 例（3.8%）のみに認められた。Grade 4 以上や重篤な下痢は認められなかった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.1.2、Table 31）。下痢の初回発現までの期間の中央値は 12.5 日で、発現した下痢の 60.0%は回復し、回復までの期間の中央値は 14.5 日であった（Table 41）。下痢によりツカチニブを休薬した治験参加者の割合は 7.7%であったが、減量に至った治験参加者や投与を中止した治験参加者は認められなかった（Table 36、Table 37、Table 38）。

Table 41. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Diarrhoea (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197)	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26)
Participants with any TEAE of diarrhoea, n (%)	106 (53.8)	331 (81.9)	16 (61.5)
Number of diarrhoea events	189	830	20
Number of diarrhoea events resolved, n (%)	159 (84.1)	675 (81.3)	12 (60.0)
Time to onset of first TEAE of diarrhoea (days)			
n	106	331	16
Mean (STD)	44.7 (50.6)	26.7 (47.9)	28.7 (44.5)
Median	22.0	12.0	12.5
Min, Max	1, 265	1, 420	1, 167
Time to resolution (days)			
n	159	674	12
Mean (STD)	19.5 (33.2)	38.8 (72.8)	62.7 (96.0)
Median	6.0	7.5	14.5
Min, Max	1, 284	1, 548	1, 299
Number of diarrhoea events recovering/resolving, n (%)	3 (1.6)	20 (2.4)	1 (5.0)

Events of diarrhoea are searched from diarrhoea PT.
Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.4, Table 14x.3.2.3.4

Table 42. Summary of Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events of Diarrhoea (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197)	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26)
Participants with any TEAE of diarrhoea, n (%)	17 (8.6)	54 (13.4)	1 (3.8)
Number of diarrhoea events	23	63	1
Number of diarrhoea events resolved, n (%)	20 (87.0)	52 (82.5)	0
Time to onset of first TEAE of diarrhoea (days)			
n	17	54	1
Mean (STD)	49.1 (37.7)	92.7 (147.0)	19.0 (-)
Median	34.0	36.5	19.0
Min, Max	10, 124	4, 858	19, 19
Time to resolution (days)			
n	20	52	0
Mean (STD)	15.9 (17.6)	34.1 (62.5)	- (-)
Median	6.5	8.0	-
Min, Max	1, 66	1, 287	-, -
Number of diarrhoea events recovering/resolving, n (%)	0	0	0

Events of diarrhoea are searched from diarrhoea PT.
Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.5, Table 14x.3.2.3.5

下痢が認められた治験参加者のうち止瀉薬の投与を受けた治験参加者の割合はツカチニブ群で77.3%、対照群で 58.5%であった。また、下痢が報告された総投与サイクル数に対する止瀉薬が投与された総投与サイクル数の割合はツカチニブ群で 44.5%（1784/4012）、対照群で 39.2%（197/503）であった。止瀉薬の投与期間の中央値はツカチニブ群と対照群のいずれも 3.0 日で

あった（範囲：ツカチニブ群 1.0～21.0 日、対照群 1.0～21.1 日）（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.6）。投与サイクル別の下痢の発現状況や止瀉薬の投与状況はほぼ一貫していた（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.7）。

クロスオーバーした 26 例では、下痢が認められた治験参加者のうち止瀉薬の投与を受けた治験参加者の割合は 81.3%であった。下痢が報告された総投与サイクル数に対する止瀉薬が投与された総投与サイクル数の割合は 55.3%で、止瀉薬の投与期間の中央値は 3.5 日（範囲：1.0～19.7）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14x.3.2.3.6）。

2.1.5.1.2. MK-7119-001 試験

治験実施計画書で止瀉薬の予防投与は規定されていなかった。

下痢は 40 例（60.6%）に認められ、このうち 32 例は日本人であった（Table 20）。下痢の多くが Grade 1（全集団 26 例、日本人集団 21 例、以下同順）又は Grade 2（12 例、9 例）であり、Grade 3 の下痢は 2 例（いずれも日本人）に認められた。Grade 4 以上又は重篤な下痢は認められなかった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.10, Table 14.5.7.1）。

日本人集団において、下痢の初回発現までの期間の中央値は 9.0 日で、発現した下痢の 69.8%（30/43 件）は回復し、回復までの期間の中央値は 42.5 日であった（Table 43）。下痢により 2 例がツカチニブを休薬したが、減量又は投与を中止した治験参加者は認められなかった（Table 39、Table 40、MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.15）。

Table 43. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Diarrhoea (All Treated Set) : Study MK-7119-001

	Japanese (N=53)	Total (N=66)
Participants with any event, n (%)	32 (60.4)	40 (60.6)
Time to onset of first event (days)		
n	32	40
Mean (STD)	21.2 (35.0)	21.7 (31.7)
Median	9.0	11.0
Min, Max	1, 169	1, 169
Number of events	43	57
Number of events resolved [a], n (%)	30 (69.8)	40 (70.2)
Time to resolution (days)		
n	30	40
Mean (STD)	73.7 (103.9)	68.2 (92.3)
Median	42.5	43.0
Min, Max	2, 519	2, 519
Number of events unresolved, n (%)	13 (30.2)	17 (29.8)
Grade 2 or higher events changed to Grade 1[b], n (%)	4 (30.8)	5 (29.4)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Dictionary: MedDRA v26.0
Events of diarrhoea include a single preferred term of diarrhoea.
a Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae. Time to resolution is based on resolved events, n is the total number of resolved events.
b Percentage is based on the number of unresolved events.
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.3.1

2.1.5.2. 肝毒性

肝毒性はツカチニブの重要な特定されたリスクである。

ツカチニブ単剤を投与した第 1 相試験（ARRAY-380-101）において、ツカチニブ単剤投与の用量制限毒性として、一過性で可逆的なトランスアミナーゼの Grade 3 への上昇が認められた（2.1.4.1 項）。そのため、その後のツカチニブの臨床試験では AST、ALT 及びビリルビン値の観察を行い、本治験を含め、臨床検査値の特定の異常に対しては用量調節を必要とした。

AST 増加、ALT 増加及びビリルビン増加はツカチニブの全臨床試験において、可逆性であり、観察及びツカチニブの用量調節により管理可能であった。カペシタビンは高ビリルビン血症（AST 増加又は ALT 増加を伴わない単独での発現）を引き起こすことが報告[1,2]されており、ツカチニブとカペシタビンを併用した治験参加者における臨床検査値の変化の解釈を複雑化している。

2.1.5.2.1. 肝毒性に関する有害事象

肝毒性に関する有害事象を MedDRA 標準検索式（SMQ）から特定した。また、MedDRA 基本語の AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症の 4 つをグループ化して評価した。なお、後述する解析結果では、血中ビリルビン増加と高ビリルビン血症は「ビリルビン増加」としてまとめている。

2.1.5.2.1.1. ONT-380-206 試験

肝毒性に関する有害事象（SMQ）を「肝障害（Hepatic disorders）（SMQ）」（狭域及び広域）」で抽出した。

肝毒性に関する有害事象（SMQ）の発現割合は対照群と比較してツカチニブ群で高かった（ツカチニブ群 47.3%、対照群 26.9%）。ツカチニブ群の主な事象（発現割合 10%以上）は AST 増加（22.8%）、ALT 増加（21.5%）及び血中ビリルビン増加（20.0%）であった。ツカチニブ群において肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は 36.0 日で、発現した肝毒性に関する有害事象（SMQ）の 81.3%は回復し、回復までの期間の中央値は 23.0 日であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.1.2.smq.h、Table 44）。Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）はツカチニブ群 42 例（10.4%）（Grade 3：41 例、Grade 4：1 例）、対照群 10 例（5.1%）（Grade 3：9 例、Grade 4：1 例）に認められた。Grade 4 の事象はツカチニブ群が血中ビリルビン増加、対照群が GGT 増加であった。ツカチニブ群において Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は 35.0 日で、発現した肝毒性に関する有害事象（SMQ）の 70.7%は回復し、回復までの期間の中央値は 35.0 日であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.1.2.smq.h、Table 45）。

クロスオーバーした 26 例において肝毒性に関する有害事象（SMQ）は 7 例（26.9%）に認められた。主な事象（発現割合 10%以上）は ALT 増加及び血中ビリルビン増加（各 11.5%）であった。初回発現までの期間の中央値は 34.0 日で、発現した肝毒性に関する有害事象（SMQ）の 93.3%は回復し、回復までの期間の中央値は 13.0 日であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14x.3.1.2.smq.h、Table 44）。Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）は 2 例（7.7%）（Grade 3：2 例）に認められた（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14x.3.1.2.smq.h）。

Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は 85.5 日で、発現した肝毒性に関する有害事象（SMQ）はすべて（100%）回復し、回復までの期間の中央値は 32.5 日であった（Table 45）。

Table 44. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Hepatotoxicity by SMQ (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197)	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26)
Participants with any TEAE of hepatotoxicity, n (%)	53 (26.9)	191 (47.3)	7 (26.9)
Number of hepatotoxicity events	131	576	15
Time to onset of first TEAE of hepatotoxicity (days)			
n	53	191	7
Mean (STD)	56.4 (71.1)	80.9 (112.3)	75.3 (103.8)
Median	32.0	36.0	34.0
Min, Max	1, 335	1, 778	4, 272
Number of hepatotoxicity events resolved, n (%)	86 (65.6)	468 (81.3)	14 (93.3)
Time to resolution (days)			
n	86	468	13
Mean (STD)	46.0 (48.8)	44.2 (51.1)	17.9 (12.4)
Median	22.5	23.0	13.0
Min, Max	1, 196	1, 435	4, 47

Events of hepatotoxicity are searched from Hepatic disorders (SMQ) [narrow and broad].
Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Cutoff Date: 12SEP2022
Source: M5.3.5.3安全性追加解析ONT-380-206 Table 14.3.2.3.4.smq.h, Table 14x.3.2.3.4.smq.h

Table 45. Summary of Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events of Hepatotoxicity by SMQ (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197)	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26)
Participants with any TEAE of hepatotoxicity, n (%)	10 (5.1)	42 (10.4)	2 (7.7)
Number of hepatotoxicity events	15	58	3
Time to onset of first TEAE of hepatotoxicity (days)			
n	10	42	2
Mean (STD)	87.5 (88.5)	91.5 (140.7)	85.5 (115.3)
Median	74.5	35.0	85.5
Min, Max	6, 307	14, 697	4, 167
Number of hepatotoxicity events resolved, n (%)	6 (40.0)	41 (70.7)	3 (100)
Time to resolution (days)			
n	6	41	2
Mean (STD)	9.3 (11.0)	47.5 (37.9)	32.5 (20.5)
Median	3.0	35.0	32.5
Min, Max	1, 24	4, 197	18, 47

Events of hepatotoxicity are searched from Hepatic disorders (SMQ) [narrow and broad].
Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Cutoff Date: 12SEP2022
Source: M5.3.5.3安全性追加解析ONT-380-206 Table 14.3.2.3.5.smq.h, Table 14x.3.2.3.5.smq.h

ツカチニブ（又はプラセボ）の用量調節又は投与中止に至った肝毒性に関する有害事象（SMQ）はツカチニブ群 82 例（20.3%）、対照群 18 例（9.1%）に認められた。ツカチニブ群の

主な事象は血中ビリルビン増加（8.7%）、ALT 増加（7.7%）及び AST 増加（7.2%）であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.2.3.2.smq.h）。

クロスオーバーした 26 例においてツカチニブの用量調節又は投与中止に至った肝毒性に関する有害事象（SMQ）は 4 例（15.4%）に認められた。主な事象は血中ビリルビン増加（7.7%）であった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14x.3.2.3.2.smq.h）。

AST/ALT/血中ビリルビン増加

AST/ALT/ビリルビン増加の発現割合は対照群（23.9%）と比較しツカチニブ群（42.1%）で高かった。クロスオーバーした 26 例において AST/ALT/ビリルビン増加の発現割合は 23.1%であった（Table 46）。AST/ALT/ビリルビン増加は主に Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の AST/ALT/ビリルビン増加の発現割合はツカチニブ群で 9.2%、対照群で 3.6%であった（Table 47）。回復した AST/ALT/ビリルビン増加の割合はツカチニブ群 83.6%、対照群 70.1%であった。クロスオーバーした 26 例においても AST/ALT/ビリルビン増加の 92.9%が回復したと報告された（Table 46）。

AST/ALT/ビリルビン増加の初回発現までの期間の中央値はツカチニブ群で 37.0 日、対照群で 33.0 日であり、両群間で同程度であった。回復までの期間の中央値はツカチニブ群で 22.0 日、対照群で 26.5 日であった。クロスオーバーした 26 例では初回発現までの期間の中央値が 21.5 日、回復までの期間の中央値が 13.0 日であった（Table 46）。

Grade 3 以上の AST/ALT/ビリルビン増加の発現割合は対照群（3.6%）と比較しツカチニブ群（9.2%）で高かった。クロスオーバーした 26 例において Grade 3 以上の AST/ALT/ビリルビン増加の発現割合は 3.8%（1 例）であった。回復した Grade 3 以上の AST/ALT/ビリルビン増加の割合はツカチニブ群で 71.7%、対照群で 30.0%であった。クロスオーバーした 26 例では Grade 3 以上の AST/ALT/ビリルビン増加はすべて回復したと報告された（Table 47）。

Grade 3 以上の AST/ALT/ビリルビン増加の初回発現までの期間の中央値はツカチニブ群で 35.0 日、対照群で 44.0 日であった。回復までの期間の中央値はツカチニブ群で 31.5 日、対照群で 23.0 日であった。クロスオーバーした 26 例では初回発現までの期間の中央値が 4.0 日、回復までの期間の中央値が 32.5 日であった（Table 47）。

Table 46. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of AST/ALT/Bilirubin Increase (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197)	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26)
Participants with any TEAE of AST/ALT/Bilirubin increase, n (%)	47 (23.9)	170 (42.1)	6 (23.1)
Number of AST/ALT/Bilirubin increase events	97	477	14
Time to onset of first TEAE of AST/ALT/Bilirubin increase (days)			
n	47	170	6
Mean (STD)	56.4 (64.9)	82.9 (113.4)	60.0 (104.7)
Median	33.0	37.0	21.5
Min, Max	1, 335	10, 778	4, 272
Number of AST/ALT/Bilirubin increase events resolved, n (%)	68 (70.1)	399 (83.6)	13 (92.9)
Time to resolution (days)			
n	68	399	13
Mean (STD)	50.5 (51.0)	42.8 (49.3)	17.9 (12.4)
Median	26.5	22.0	13.0
Min, Max	3, 196	1, 435	4, 47
Number of AST/ALT/Bilirubin increase events recovering/resolving, n (%)	2 (2.1)	7 (1.5)	0

Events of AST/ALT/Bilirubin increase are searched from PT of aspartate aminotransferase increased, PT of alanine aminotransferase increased, PT of blood bilirubin increased and PT of hyperbilirubinaemia.
Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.10, Table 14x.3.2.3.10

Table 47. Summary of Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events of AST/ALT/Bilirubin Increase (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197)	Tuc+Cap+Tra (N=404)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26)
Participants with any TEAE of AST/ALT/Bilirubin increase, n (%)	7 (3.6)	37 (9.2)	1 (3.8)
Number of AST/ALT/Bilirubin increase events	10	53	2
Time to onset of first TEAE of AST/ALT/Bilirubin increase (days)			
n	7	37	1
Mean (STD)	46.3 (33.9)	96.0 (148.9)	4.0 (-)
Median	44.0	35.0	4.0
Min, Max	6, 89	14, 697	4, 4
Number of AST/ALT/Bilirubin increase events resolved, n (%)	3 (30.0)	38 (71.7)	2 (100)
Time to resolution (days)			
n	3	38	2
Mean (STD)	16.7 (11.8)	45.2 (38.2)	32.5 (20.5)
Median	23.0	31.5	32.5
Min, Max	3, 24	4, 197	18, 47
Number of AST/ALT/Bilirubin increase events recovering/resolving, n (%)	1 (10.0)	2 (3.8)	0

Events of AST/ALT/Bilirubin increase are searched from PT of aspartate aminotransferase increased, PT of alanine aminotransferase increased, PT of blood bilirubin increased and PT of hyperbilirubinaemia.
Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.11, Table 14x.3.2.3.11

2.1.5.2.1.2. MK-7119-001 試験

肝毒性に関する有害事象（SMQ）を「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（Drug related hepatic disorders - comprehensive search）（SMQ）」（狭域）で抽出した。

肝毒性に関する有害事象（SMQ）は全集団で 40 例（60.6%）、日本人集団で 33 例（62.3%）に認められた。主な事象（日本人集団で発現割合 10%以上）は ALT 増加（全集団 30.3%、日本人集団 32.1%、以下同順）、血中ビリルビン増加（27.3%、22.6%）、AST 増加（24.2%、26.4%）及び肝機能異常（9.1%、11.3%）であった。大部分が Grade 3 以下であり、Grade 4 は ALT 増加 1 例（日本人）のみであった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.7.2）。

肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は全集団と日本人集団のいずれも 36.0 日であった。発現した肝毒性の大部分（全集団 88.6%、日本人集団 90.4%）は回復し、回復までの期間の中央値は全集団と日本人集団のいずれも 29.0 日であった（Table 48）。

Grade 3 以上の肝毒性に関する有害事象（SMQ）の初回発現までの期間の中央値は全集団と日本人集団のいずれも 36.0 日であった。発現した Grade 3 以上の肝毒性の大部分（全集団 90.9%、日本人集団 95.0%）は回復し、回復までの期間の中央値は全集団で 38.5 日、日本人集団で 34.0 日であった（Table 49）。

Table 48. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Hepatotoxicity by SMQ (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53)	Total (N=66)
Participants with any TEAE of hepatotoxicity, n (%)	33 (62.3)	40 (60.6)
Number of hepatotoxicity events	73	88
Time to onset of first TEAE of hepatotoxicity (days)		
n	33	40
Mean (STD)	60.8 (125.5)	64.7 (120.7)
Median	36.0	36.0
Min, Max	8, 735	8, 735
Number of hepatotoxicity events resolved [a], n (%)	66 (90.4)	78 (88.6)
Time to resolution (days)		
n	66	78
Mean (STD)	43.4 (46.7)	40.6 (44.4)
Median	29.0	29.0
Min, Max	5, 225	5, 225
Number of events unresolved, n (%)	7 (9.6)	10 (11.4)
Grade 2 or higher events changed to Grade 1 [b], n (%)	5 (71.4)	6 (60.0)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Dictionary: MedDRA v26.0
Hepatotoxicity by SMQ TEAEs include preferred terms from the drug related hepatic disorders - comprehensive search SMQ (narrow).
a Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae. Time to resolution is based on resolved events, n is the total number of resolved events.
b Percentage is based on the number of unresolved events.
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.3.5

Table 49. Summary of Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events of Hepatotoxicity by SMQ (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53)	Total (N=66)
Participants with any TEAE of hepatotoxicity, n (%)	14 (26.4)	15 (22.7)
Number of hepatotoxicity events	20	22
Time to onset of first TEAE of hepatotoxicity (days)		
n	14	15
Mean (STD)	41.8 (19.1)	41.1 (18.6)
Median	36.0	36.0
Min, Max	24, 105	24, 105
Number of hepatotoxicity events resolved [a], n (%)	19 (95.0)	20 (90.9)
Time to resolution (days)		
n	19	20
Mean (STD)	46.5 (41.3)	46.9 (40.3)
Median	34.0	38.5
Min, Max	7, 155	7, 155
Number of events unresolved, n (%)	1 (5.0)	2 (9.1)
Grade 2 or higher events changed to Grade 1 [b], n (%)	1 (100)	2 (100)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Dictionary: MedDRA v26.0
Hepatotoxicity by SMQ TEAEs include preferred terms from the drug related hepatic disorders - comprehensive search SMQ (narrow).
a Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae. Time to resolution is based on resolved events, n is the total number of resolved events.
b Percentage is based on the number of unresolved events.
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.3.6

ツカチニブの用量調節又は投与中止に至った肝毒性に関する有害事象（SMQ）は全集団で 30 例（45.5%）、日本人集団で 25 例（47.2%）に認められた（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.24）。肝毒性に関する重篤な有害事象は認められなかった（Table 32）。

AST/ALT/血中ビリルビン増加

AST/ALT/ビリルビン増加は全集団 34 例（51.5%）、日本人集団 27 例（50.9%）に認められた（Table 50）。Grade 3 以上の AST/ALT/ビリルビン増加は全集団 10 例（15.2%）、日本人集団 9 例（17.0%）に認められた（Table 51）。

AST/ALT/ビリルビン増加の初回発現までの期間の中央値は全集団と日本人集団のいずれも 36.0 日であった。大部分（全集団 90.7%、日本人集団 93.3%）は回復し、回復までの期間の中央値は全集団で 22.0 日、日本人集団で 29.0 日であった（Table 50）。

Grade 3 以上の AST/ALT/ビリルビン増加の初回発現までの期間の中央値は全集団と日本人集団のいずれも 36.0 日であった。大部分（全集団 94.1%、日本人集団 100%）は回復し、回復までの期間の中央値は全集団で 33.0 日、日本人集団で 32.0 日であった（Table 51）。

ツカチニブの用量調節又は投与中止に至った AST/ALT/ビリルビン増加は全集団で 24 例（36.4%）、日本人集団で 19 例（35.8%）に認められた（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.25）。AST/ALT/ビリルビン増加の重篤な有害事象は認められなかった（Table 32）。

Table 50. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of AST/ALT/Bilirubin Increase (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53)	Total (N=66)
Participants with any event, n (%)	27 (50.9)	34 (51.5)
Time to onset of first event (days)		
n	27	34
Mean (STD)	66.0 (137.8)	69.6 (129.9)
Median	36.0	36.0
Min, Max	8, 735	8, 735
Number of events	60	75
Number of events resolved [a], n (%)	56 (93.3)	68 (90.7)
Time to resolution (days)		
n	56	68
Mean (STD)	38.9 (41.1)	36.5 (38.9)
Median	29.0	22.0
Min, Max	5, 221	5, 221
Number of events unresolved, n (%)	4 (6.7)	7 (9.3)
Grade 2 or higher events changed to Grade 1 [b], n (%)	3 (75.0)	4 (57.1)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Dictionary: MedDRA v26.0
Events of AST/ALT/Bilirubin increase are searched from preferred terms of aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased, blood bilirubin increased and hyperbilirubinaemia.
a Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae. Time to resolution is based on resolved events, n is the total number of resolved events.
b Percentage is based on the number of unresolved events.
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.3.3

Table 51. Summary of Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events of AST/ALT/Bilirubin Increase (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53)	Total (N=66)
Participants with any event, n (%)	9 (17.0)	10 (15.2)
Time to onset of first event (days)		
n	9	10
Mean (STD)	36.3 (7.2)	35.9 (6.9)
Median	36.0	36.0
Min, Max	24, 50	24, 50
Number of events	15	17
Number of events resolved [a], n (%)	15 (100)	16 (94.1)
Time to resolution (days)		
n	15	16
Mean (STD)	39.7 (35.1)	40.6 (34.1)
Median	32.0	33.0
Min, Max	7, 155	7, 155
Number of events unresolved, n (%)	0	1 (5.9)
Grade 2 or higher events changed to Grade 1 [b], n (%)	0	1 (100)

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
Dictionary: MedDRA v26.0
Events of AST/ALT/Bilirubin increase are searched from preferred terms of aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased, blood bilirubin increased and hyperbilirubinaemia.
a Resolution is defined as event outcome of recovered/resolved, or recovered/resolved with sequelae. Time to resolution is based on resolved events, n is the total number of resolved events.
b Percentage is based on the number of unresolved events.
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.5.3.4

2.1.5.2.2. 潜在的薬物性肝障害

2.1.5.2.2.1. ONT-380-206 試験

ONT-380-206 試験の治験実施計画書では、潜在的な薬物性肝障害が正確かつ確実に報告されるよう、注目すべき有害事象とする臨床検査値基準を広く規定した［AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を上回り、同時に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を上回った場合（AST 又は ALT の増加から 21 日以内）、ただしジルベール症候群と記録された治験参加者を除く。］。これらの臨床検査値基準に合致した治験参加者は、病因や肝胆道系転移の有無にかかわらず、注目すべき有害事象の発現例として報告された。その後、これらの治験参加者について、原因特定のための追加の臨床データ［ALP 値、肝転移の有無、併用薬（例えばカペシタビンに関連した単独でのビリルビン増加）、抱合型又は非抱合型ビリルビン値、その他の臨床評価）］を評価した。

Hy's Law の基準として「AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を上回り、同時（AST 又は ALT の増加から 21 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を上回り、ALP が基準値上限の 1.5 倍未満であることで、他に説明可能な原因がない。」を用いた[3]。広く規定した臨床検査値基準（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を上回り、同時に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を上回る）には計 12 例（ツカチニブ群 10 例、対照群 2 例）が合致した。このうち Hy's Law の臨床検査値基準に合致したのは 4 例（いずれもツカチニブ群で主要解析時に 3 例、主要解析後に 1 例）で、残りの 8 例は ALP が基準値上限の 1.5 倍を上回り合致しなかった（Table 52）。ツカチニブ群で AST 又は ALT が基準値上限の 10 倍を上回った者は 8 例（2.0%）認められ、20 倍を上回った者は認められなかった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.3）。

クロスオーバーした 26 例において、広く規定した臨床検査値基準に 1 例が合致したが、この 1 例は ALP が基準値上限の 1.5 倍を上回り Hy's Law の臨床検査値基準には合致しなかった（Table 52）。

Table 52. Summary of Incidence of Post-Baseline Hepatotoxicity by Liver Function Tests (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197) n (%)	Tuc+Cap+Tra (N=404) n (%)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26) n (%)
(AST and/or ALT) >3xULN + total bilirubin>2xULN [a]	2 (1.0)	10 (2.5)	1 (3.8)
AST and/or ALT >3xULN + total bilirubin >2xULN + ALP <1.5xULN [b]	0	4 (1.0)	0

a AST/ALT elevation of >3xULN and a concurrent or subsequent elevation of total bilirubin >2xULN within 21 days (including the same lab draw).
b AST/ALT elevation of >3xULN and a concurrent or subsequent elevation of total bilirubin >2xULN plus ALP <1.5xULN within 21 days (including the same lab draw).
Baseline is defined as the most recent non-missing lab result before first dose.
Post-baseline laboratory values include collections up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.3, Table 14x.3.2.3.3

Hy's Law の臨床検査値基準に合致した 4 例のうち、1 例（Case [redacted]）が治験依頼者の評価で Hy's Law 症例と判定された。他の 3 例は他に説明可能な原因があり Hy's Law 症例と判定されなかった（ONT-380-206 CSR Section 12.2.1.4 Liver Function Assessments、ONT-380-206 CSR

Addendum Section 7.6.8.3）。Hy's Law 症例と判定された 1 例については、後日、治験依頼者の要請で開催した独立肝臓学専門家評価において真の Hy's Law 症例には該当しないと結論された（ONT-380-206 CSR Supplement, Independent Expert Hepatology Review）。

2.1.5.2.2.2. MK-7119-001 試験

MK-7119-001 試験の実施計画書で Hy's Law の基準を定義し、該当症例を収集した（MK-7119-001 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 7.4.1.2）。

事前に治験実施計画書で規定した潜在的な薬物性肝障害の臨床検査値基準に日本人集団の 1 例（1.9%）が合致したが、この症例（[redacted]）には、説明可能な原因（肝機能異常の病歴、基礎疾患の進行及びドセタキセル投与）も認められた［この症例の叙述は治験総括報告書（MK-7119-001 CSR Section 14.3.3）を参照］。日本人集団では、AST 又は ALT が基準値上限の 10 倍を上回った治験参加者が 3 例（5.7%）、20 倍を上回った治験参加者が 1 例（1.9%）認められた（Table 53）。

Table 53. Summary of Incidence of Post-Baseline Hepatotoxicity by Liver Function Tests (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53) n (%)	Total (N=66) n (%)
(AST and/or ALT) >3xULN + total bilirubin>2xULN [a]	1 (1.9)	1 (1.5)
(AST and/or ALT) >3xULN + total bilirubin >2xULN + ALP <1.5xULN [b]	1 (1.9)	1 (1.5)
(AST and/or ALT)>10xULN	3 (5.7)	4 (6.1)
(AST and/or ALT)>20xULN	1 (1.9)	1 (1.5)

a AST/ALT elevation of >3x ULN and a concurrent or subsequent elevation of total bilirubin >2x ULN within 21 days (including the same lab draw).
b AST/ALT elevation of >3xULN and a concurrent or subsequent elevation of total bilirubin >2xULN plus ALP <1.5xULN within 21 days (including the same lab draw).
Post-baseline laboratory values include collections up through 30 days after the last dose of study treatment.
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.6.1

2.1.5.3. 左室駆出率低下

2.1.5.3.1. ONT-380-206 試験

トラスツズマブを含む他の HER2 分子標的薬では心毒性を引き起こす可能性が以前から報告されていたが、ONT-380-206 試験（安全性解析集団）において左室駆出率低下の有害事象発現割合はツカチニブ群と対照群で同程度であった。

ONT-380-206 試験では、心駆出率をベースライン時に心エコー検査又は MUGA スクリーニングにより評価し、その後、治験薬投与中は 12 週ごとに、そして治験薬最終投与 30 日後（12 週前以内に評価を受けていない場合）に繰り返し評価した。ベースライン時及びベースライン後に少なくとも 1 回の心駆出率の評価を受けた治験参加者のうち、心駆出率にベースラインからの減少が認められないか、又は 10%未満であった治験参加者の割合はツカチニブ群で 81.1%、対照群で 82.7%であった。心駆出率にベースラインから 20%以上の減少が認められた治験参加者の割合はツカチニブ群で 1.1%、対照群で 0.6%であった（Table 54）。

ベースライン後の心駆出率が 40%～49%の範囲に最大低下した治験参加者の割合はツカチニブ群 2.7%、対照群 3.6%であり、20%～39%の範囲に最大低下した治験参加者の割合はツカチニブ群 0.7%、対照群 0.5%であった。20%未満に最大低下した治験参加者はいずれの群にも認められなかった。ベースライン後の心駆出率が 50%未満に最大低下した治験参加者のうち、ベースラインから 10%以上の減少が認められた治験参加者の割合はツカチニブ群 2.5%、対照群 4.1%であった。ベースラインから 10%以上の減少が認められた治験参加者において、最大低下するまでの期間の中央値はツカチニブ群で 7.8 カ月、対照群で 2.7 カ月であった（Table 54）。

治験薬の用量調節又は投与中止に至った有害事象として左室収縮機能障害が報告された治験参加者はツカチニブ群 12 例（3.0%）、対照群 5 例（2.5%）であった。このうち、有害事象として駆出率減少がツカチニブ群 10 例（2.5%）、対照群 4 例（2.0%）に認められ、心不全がツカチニブ群 3 例（0.7%）、対照群 1 例（0.5%）に認められた（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.2）。

Table 54.　Summary of Cardiac Ejection Fraction (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197)	Tuc+Cap+Tra (N=404)
Baseline value, n (%)		
≥50%	197 (100)	404 (100)
<50%	0	0
Worst post-baseline, n (%)		
<20%	0	0
20% to 39%	1 (0.5)	3 (0.7)
40% to 49%	7 (3.6)	11 (2.7)
≥50%	160 (81.2)	336 (83.2)
No post-baseline	29 (14.7)	54 (13.4)
Change from baseline, n (%)		
n[a]	168	350
No decrease or <10% decrease from baseline	139 (82.7)	284 (81.1)
Decrease 10% to <16% from baseline	24 (14.3)	53 (15.1)
Decrease 16% to <20% from baseline	4 (2.4)	9 (2.6)
Decrease ≥20% from baseline	1 (0.6)	4 (1.1)
Worst post-baseline <50% and decrease ≥10% from baseline, n (%)	8 (4.1)	10 (2.5)
Time to the worst post-baseline value (months)		
n[b]	29	66
Mean (STD)	4.6 (3.3)	11.2 (10.9)
Median	2.7	7.8
Min, Max	0.1, 13.1	2.1, 47.2
Maximum post-baseline grade, n (%)		
Normal	139 (70.6)	280 (69.3)
Grade 2	28 (14.2)	64 (15.8)
Grade 3	1 (0.5)	6 (1.5)
Grade 4	0	0
Not available	29 (14.7)	54 (13.4)

Baseline is defined as the most recent non-missing assessment on or before first dose date.
a　Number of participants with a baseline and at least one post-baseline value. Percentages in the following rows are based on this number.
b　Number of participants with ≥10% decrease from baseline.
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.4.6

2.1.5.3.2. MK-7119-001 試験

日本人集団において、ベースライン時及びベースライン後に少なくとも 1 回の心駆出率の評価を受けた治験参加者のうち、心駆出率にベースラインからの減少が認められないか、又は 10%未満であった治験参加者の割合は 96.0%であり、ベースラインから 20%以上減少した治験参加者は認められなかった。ベースライン後の心駆出率は全例で 50%以上であり、50%未満に最大低下した治験参加者は認められなかった（Table 55）。

有害事象として駆出率減少が 2 例（3.0%）に認められ、このうち 1 例は日本人であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.1）。日本人の治験参加者に認められた駆出率減少は非重篤で Grade 2 の有害事象であり、トラスツズマブと関連があると判断された。治験薬の休薬又は用量調節は行われなかった（MK-7119-001 CSR Listing 16.2.7.1.1）。

Table 55.　Summary of Cardiac Ejection Fraction (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53)	Total (N=66)
Baseline value, n (%)		
n	53	66
≥50%	53 (100)	66 (100)
<50%	0	0
Worst post-baseline, n (%)		
n [a]	50	63
<20%	0	0
20% - <40%	0	0
40% - <50%	0	0
≥50%	50 (94.3)	63 (95.5)
Change from baseline, n (%)		
n [b]	50	63
No decrease	15 (30.0)	19 (30.2)
Decrease <10%	33 (66.0)	41 (65.1)
Decrease 10% - <16%	2 (4.0)	2 (3.2)
Decrease 16% - <20%	0	1 (1.6)
Decrease ≥20%	0	0
Worst post-baseline <50% and decrease ≥10% from baseline, n (%)	0	0
Time to the worst post-baseline value with decrease ≥10% from baseline (months)		
n [c]	2	3
Mean (STD)	6.4 (2.1)	5.1 (2.6)
Median	6.4	4.9
Min, Max	5, 8	3, 8

Post-baseline values include collections up through 30 days after the last dose of study treatment.
Baseline is defined as most recent non-missing assessment on or before first dose date.
a　Number of participants with at least one post-baseline value.
b　Number of participants with both baseline and at least one post-baseline value. Percentages in the following rows are based on this number.
c　Number of participants with baseline and (post-baseline ≥10% decrease from baseline).
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.6.3

2.1.5.4. 脳浮腫

ONT-380-005 試験において、病勢進行に起因しない脳浮腫の発現が疑われた症例が報告された。この症例の MRI 所見は、文献で公表されているカペシタビン投与に関連する所見と一致し

ていた（ONT-380-005 CSR Section 14.3.3.2）。ツカチニブの臨床開発プログラムにおいて、そのほかに病勢進行に起因しない脳浮腫は認められなかった。

ONT-380-005 試験で報告された症例は、画像所見が有髄線維の細胞毒性浮腫と一致する脳浮腫が認められた。症状はカペシタビン投与開始 6 日後に発現し、副腎皮質ステロイドの投与により、症状は数時間以内に消失した。カペシタビンは同日中止された。発症から 2 週間後にツカチニブを減量し、トラスツズマブは全量で投与を再開した。脳浮腫の悪化は認められなかった。この症例は投与再開 22 日後に病勢進行のため投与終了となったが、投与終了 1 日前の MRI 検査で脳浮腫の消失が確認された。

上述の症例報告に基づき、ONT-380-004 試験（改訂 8 版）及び ONT-380-005 試験（改訂 7 版）の実施計画書が改訂され、病勢進行に起因することが明らかでない脳浮腫は注目すべき有害事象とされた。ONT-380-206 試験でも試験開始時から病勢進行に起因することが明らかでない脳浮腫を、規制当局報告の重篤度基準や因果関係評価に関係なく、治験依頼者に報告することを義務付け、注目すべき有害事象とした。

2.1.5.4.1. ONT-380-206 試験

有害事象として脳浮腫がツカチニブ群で 1 例（0.2%）、対照群で 3 例（1.5%）認められた。クロスオーバーした 26 例において、脳浮腫は認められなかった（Table 56）。

Table 56. Treatment-Emergent Cerebral Oedema by Preferred Term (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Pbo+Cap+Tra (N=197) n (%)	Tuc+Cap+Tra (N=404) n (%)	Post-Crossover Tuc+Cap+Tra (N=26) n (%)
Participants with any event	3 (1.5)	1 (0.2)	0
Brain oedema	3 (1.5)	1 (0.2)	0

TEAEs are defined as events that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
TEAEs post-crossover are defined as AEs that are newly or worsened on or after the crossover and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib).
Included TEAEs with PTs: brain oedema, cytotoxic oedema, vasogenic cerebral oedema.
Dictionary: MedDRA v24.1
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.2.3.1, Table 14x.3.2.3.1

2.1.5.4.2. MK-7119-001 試験

有害事象として脳浮腫が 1 例（1.5%）に認められ、この 1 例は日本人であった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.1）。この脳浮腫は重篤で Grade 3 の有害事象であり、治験薬と因果関係はないと判断された（MK-7119-001 CSR Listing 16.2.7.1.1）。

細胞毒性浮腫や血管原性脳浮腫は認められなかった（MK-7119-001 CSR Table 14.5.4.1）。

2.1.5.5. 胚・胎児毒性

胚・胎児毒性はツカチニブの重要な潜在的リスクである。

胚・胎児毒性に関する有害事象を MedDRA 標準検索式（SMQ）の「正常妊娠の状態および転帰（Normal pregnancy conditions and outcomes）」、「妊娠、分娩合併症と危険因子（流産および死産を除く）（Pregnancy, labour and delivery complications and risk factors (excl abortions and stillbirth)）」、「妊娠中絶および流産のリスク（Termination of pregnancy and risk of abortion）」、「生殖能障害（Fertility disorders）」、「胎児障害（Foetal disorders）」、「新生児障害（Neonatal disorders）」及び「乳汁分泌関連トピック（新生児の母乳を介した曝露を含む）（Lactation related topics (incl neonatal exposure through breast milk)）」を用いて特定した。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群で認められた胚・胎児毒性に関する有害事象（SMQ）は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加 2 例（Grade 1 及び Grade 2 各 1 例、対照群 0 例）、乳腺炎 2 例（Grade 2 及び Grade 3 各 1 例、対照群 0 例）、不規則月経 2 例（Grade 1 及び Grade 2 各 1 例、対照群 1 例）、人工流産 1 例（Grade 3　1 例、対照群 1 例）、無月経 1 例（Grade 1　1 例、対照群 0 例）及び月経遅延 1 例（Grade 1　1 例、対照群 0 例）であった（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.2、安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.1.2.1.smq.r）。このうち不規則月経 1 例及び無月経 1 例は治験薬との関連があると判断されたが、ツカチニブとの因果関係は否定された（ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.1.3.2、安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14.3.1.2.1.rel.s）。クロスオーバーした 26 例には胚・胎児毒性に関する有害事象（SMQ）は認められなかった（安全性追加解析 ONT-380-206 Table 14x.3.1.2.1.smq.r）。

MK-7119-001 試験で胚・胎児毒性に関する有害事象（SMQ）は認められなかった（安全性追加解析 MK-7119-001 Table 14.5.4.1.smq.r）。

2.1.6. ツカチニブ曝露量と安全性の関連性

ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験で評価したツカチニブのトラフ濃度と安全性の関連性を評価した結果は M2.7.2.3.3.2 に記述した。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

安全性情報報告期間中（治験薬初回投与から最終投与後 30 日まで）に発現した以下の有害事象について、発現症例の叙述を各治験総括報告書に添付した（ONT-380-206 CSR Section 14.3.3、CSR Addendum attachment 1、MK-7119-001 CSR Section 14.3.3、ONT-380-005 CSR Section 14.3.3、ONT-380-101 CSR Section 15.6.2）。

- 死亡に至った有害事象
- 重篤な有害事象
- ツカチニブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象
- その他、重要な有害事象

3. 臨床検査値の評価

AST/ALT/血中ビリルビン増加の有害事象については 2.1.5.2.1 項に記述した。

ONT-380-206 試験

安全性解析集団における臨床検査値異常を要約表で示した（Table 57）。血液学的検査値異常として、ヘモグロビン低値、白血球低値、好中球低値、血小板低値が認められた。生化学的検査値異常として、ALP 高値、ALT 高値、AST 高値、血中ビリルビン高値、クレアチニン高値、カリウム高値、カリウム低値が認められた。

Table 57. Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities (Safety Analysis Set)：Study ONT-380-206

	Tuc+Cap+Tra (N=404)			Pbo+Cap+Tra (N=197)		
Parameter	**Grades 1-2 n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**	**Grades 1-2 n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**
Hematology						
Hemoglobin low	220 (54.5)	14 (3.5)	0	93 (47.2)	2 (1.0)	0
Leukocytes low	87 (21.5)	7 (1.7)	2 (0.5)	30 (15.2)	10 (5.1)	0
Neutrophils low	216 (53.5)	12 (3.0)	3 (0.7)	100 (50.8)	11 (5.6)	1 (0.5)
Platelets low	116 (28.7)	1 (0.2)	0	45 (22.8)	2 (1.0)	0
Chemistry						
Alkaline phosphatase high	105 (26.0)	0	0	33 (16.8)	0	0
ALT high	162 (40.1)	31 (7.7)	0	50 (25.4)	1 (0.5)	0
AST high	156 (38.6)	21 (5.2)	0	49 (24.9)	2 (1.0)	0
Blood bilirubin high	190 (47.0)	5 (1.2)	1 (0.2)	52 (26.4)	6 (3.0)	0
Creatinine high	388 (96.0)	0	0	174 (88.3)	0	0
Potassium high	27 (6.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (5.1)	1 (0.5)	0
Potassium low	124 (30.7)	29 (7.2)	4 (1.0)	50 (25.4)	9 (4.6)	2 (1.0)

Treatment-emergent laboratory abnormalities are defined as abnormalities that are new or worsened on or after receiving the first dose of study treatment (tucatinib/placebo, capecitabine or trastuzumab) and up through 30 days after the last dose of study treatment (i.e., last dose of tucatinib/placebo).
Data Snapshot: 12SEP2022
Source: ONT-380-206 CSR Addendum Table 14.3.4.1

MK-7119-001 試験

安全性解析集団における臨床検査値異常を要約表で示した（Table 58）。血液学的検査値異常として、ヘモグロビン減少、ヘモグロビン増加、白血球減少、リンパ球減少、リンパ球増加、好中球減少、血小板減少が認められた。生化学的検査値異常として、ALT 増加、アルブミン減少、ALP 増加、AST 増加、クレアチニン増加、糸球体濾過率（推定値）減少、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、血中マグネシウム増加、リン酸塩減少、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中ナトリウム減少、血中ナトリウム増加、総ビリルビン増加が認められた。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群と比べて MK-7119-001 試験の日本人集団で発現割合が 10%以上高かった有害事象である好中球数（減少）及び白血球数（減少）に関して（2.1.1.2.2 項）、臨床検査値異常の発現割合は、好中球数（減少）が ONT-380-206 試験ツカチニブ群で 56.4%（228/404 例）、日本人集団で 47.6%（20/42 例）であり、白血球数（減少）が ONT-380-206 試

験ツカチニブ群で 23.3%（94/404 例）、日本人集団で 45.3%（24/53 例）であった（Table 57、Table 58）。

Table 58. Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities (All Treated Set)：Study MK-7119-001

	Japanese (N=53)				Total (N=66)			
Parameter	n [a]	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n [a]	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Hematology								
Hemoglobin decreased	53	28 (52.8)	5 (9.4)	0	66	32 (48.5)	5 (7.6)	0
Hemoglobin increased	53	2 (3.8)	0	0	66	2 (3.0)	0	0
Leukocytes decreased	53	24 (45.3)	1 (1.9)	1 (1.9)	66	28 (42.4)	1 (1.5)	1 (1.5)
Lymphocytes decreased	40	15 (37.5)	2 (5.0)	0	48	15 (31.3)	2 (4.2)	0
Lymphocytes increased	40	1 (2.5)	1 (2.5)	0	48	1 (2.1)	1 (2.1)	0
Neutrophils decreased	42	20 (47.6)	4 (9.5)	0	52	25 (48.1)	5 (9.6)	0
Platelets decreased	53	18 (34.0)	1 (1.9)	0	66	25 (37.9)	1 (1.5)	0
Chemistry								
Alanine Aminotransferase increased	53	32 (60.4)	12 (22.6)	1 (1.9)	66	43 (65.2)	13 (19.7)	1 (1.5)
Albumin decreased	53	14 (26.4)	0	0	66	15 (22.7)	0	0
Alkaline Phosphatase increased	53	9 (17.0)	0	0	66	13 (19.7)	0	0
Aspartate Aminotransferase increased	53	26 (49.1)	7 (13.2)	0	66	32 (48.5)	8 (12.1)	0
Creatinine increased	53	36 (67.9)	0	0	66	42 (63.6)	0	0
Glomerular Filtration Rate, Estimated decreased	53	29 (54.7)	0	0	66	34 (51.5)	0	0
Glucose decreased	53	4 (7.5)	0	0	66	5 (7.6)	0	0
Glucose increased	53	33 (62.3)	1 (1.9)	0	66	39 (59.1)	1 (1.5)	0
Magnesium decreased	53	16 (30.2)	0	0	66	17 (25.8)	0	0
Magnesium increased	53	3 (5.7)	0	0	66	3 (4.5)	0	0
Phosphate decreased	53	9 (17.0)	2 (3.8)	0	66	10 (15.2)	2 (3.0)	0
Potassium decreased	53	15 (28.3)	2 (3.8)	0	66	17 (25.8)	2 (3.0)	0
Potassium increased	53	2 (3.8)	0	0	66	2 (3.0)	0	0
Sodium decreased	53	14 (26.4)	1 (1.9)	0	66	15 (22.7)	1 (1.5)	0
Sodium increased	53	4 (7.5)	0	0	66	4 (6.1)	0	0
Total Bilirubin increased	53	27 (50.9)	0	0	66	37 (56.1)	0	0

Treatment emergent laboratory abnormalities are defined as abnormalities that are new or worsened after receiving the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.
NCI CTCAE v4.03 is used for all labs, except for creatinine increased which used CTCAE v5.0.
a Number of participants with the baseline and at least one post-baseline assessments for the given laboratory test, which is used as the denominator for calculating percentages.
Snapshot date: 13SEP2023, Data Cutoff Date: 17JUL2023
Source: MK-7119-001 CSR Table 14.6.2

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

ONT-380-206 試験

ベースライン後の臨床的に重要なバイタルサイン（体温 38°C 超、呼吸数 20 bpm 超、収縮期血圧 120 mmHg 超/140 mmHg 超、拡張期血圧 80 mmHg 超/90 mmHg 超、心拍数 100 bpm 超、ベー

スラインからの最大体重減少）の発現割合はツカチニブ群と対照群間でおおむね同程度であった（ONT-380-206 CSR Table 14.3.5）。

個々の治験参加者のバイタルサインを投与サイクル別に一覧表で示した（ONT-380-206 CSR Listing 16.2.8.3）。

MK-7119-001 試験

ベースライン後の臨床的に重要なバイタルサイン（体温 38°C 以上、呼吸数 20 bpm 超、収縮期血圧 120 mmHg 超/140 mmHg 超、拡張期血圧 80 mmHg 超/90 mmHg 超、心拍数 100 bpm 超、ベースラインからの最大体重減少）の発現割合は ONT-380-206 試験とおおむね同程度であった（MK-7119-001 CSR Table 14.7.1）。

個々の治験参加者のバイタルサインを投与サイクル別に一覧表で示した（MK-7119-001 CSR Listing 16.2.9.1）。

4.2. 身体的所見

ONT-380-206 試験、MK-7119-001 試験

身体的所見について、臨床的に重要な変化を有害事象として収集した。

4.3. ECOG

ONT-380-206 試験、MK-7119-001 試験

個々の治験参加者の来院別の ECOG PS を一覧表で示した（ONT-380-206 CSR Listing 16.2.8.4、MK-7119-001 CSR Listing 16.2.9.2）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. 性別

ONT-380-206 試験には男性 5 例（ツカチニブ群 3 例、対照群 2 例）が組み入れられ、無作為割付された。これら 5 例の男性治験参加者において未知の安全性シグナルは特定されなかった（ONT-380-206 CSR Listing 16.2.7.1）。

その他の MK-7119-001 試験、ONT-380-005 試験及び ARRAY-380-101 試験（ツカチニブ 600 mg BID 以上の投与群）において、男性の治験参加者はいなかった（Table 8、Table 9、Table 10）。

5.1.2. 民族及び人種

健康な日本人及び白人を対象としてツカチニブの安全性、忍容性及び PK を評価した第 1 相試験（SGNTUC-015）では、ツカチニブ 300 mg BID において日本人と白人で安全性及び PK プロファイルに意味のある違いは認められなかった。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群（白人の割合 70.0%）と MK-7119-001 試験（日本、韓国、台湾でのアジア人試験）で認められた有害事象を比較したとき、MK-7119-001 試験では肝機能障

害（ALT 増加、肝機能異常）及び血球減少（好中球数減少、白血球数減少）がやや多く認められた（2.1.1.2.2 項、2.1.1.3.2 項）。なお、カペシタビンの国内臨床試験では、AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、血球数減少が報告[4]されており、また、カペシタビンの添付文書には重大な副作用として肝障害及び骨髄抑制が記載されている[5]ため、MK-7119-001 試験でこれらの有害事象が多く認められたのはツカチニブのみの影響ではない可能性も推察された。いずれのツカチニブを投与した試験においてもツカチニブの忍容性は良好で、管理可能な安全性プロファイルであった。

5.1.3. 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者

ONT-380-009 試験では、軽度、中等度又は重度肝機能障害を有する治験参加者において、ツカチニブ 300 mg 単回投与の忍容性は良好であった。重度肝機能障害を有する治験参加者のツカチニブ曝露量（AUC）は、正常肝機能の治験参加者と比較して増加したこと、及びツカチニブ投与時の肝毒性（2.1.5.2 項）の結果を踏まえ、重度肝機能障害を有する患者ではツカチニブ 200 mg BID を開始用量とすることが妥当と考えられた（M2.7.2.3.4.3）。

ツカチニブの消失において腎排泄の寄与は小さく（ONT-380-008 試験において尿中で回収された放射性標識ツカチニブは投与量の約 4%）、腎機能障害はツカチニブの PK にほとんど影響しないと考えられる（M2.7.2.3.4.4）。

5.2. 外因性要因

5.2.1. 薬物相互作用

ツカチニブの薬物相互作用の可能性（基質又は阻害薬）について、DDI 試験 2 試験（ONT-380-012 試験、SGNTUC-020 試験）及び PBPK で評価した。要約は M2.7.2.3.5 に示す。

5.3. 過量投与

特異的な解毒薬はなく、ツカチニブの過量投与に対する血液透析の有益性は不明である。過量投与時には、ツカチニブの投与を中止し、一般的な支持療法を行う。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

妊娠

非臨床試験の結果から、ツカチニブは胎児に有害な可能性がある。妊婦にツカチニブを投与したデータはない。

非臨床試験では、器官形成期の妊娠ウサギにヒトの曝露量と同程度の曝露量でツカチニブを投与したところ、胚・胎児催奇形性が認められた。妊娠する可能性がある女性にツカチニブを投与する場合は、胎児への潜在的リスクについて助言する必要がある。

避妊

胎児へのリスクについて患者に助言すること。妊娠する可能性がある女性には、ツカチニブ投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は効果の高い避妊を行うよう助言すること。妊娠する可能性がある女性のパートナーがいる男性には、ツカチニブ投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は効果の高い避妊を行うよう助言する。

授乳

ヒト又は動物の乳汁中におけるツカチニブ又はその代謝物の存在、授乳中の子供又は乳汁分泌への影響に関するデータはない。母乳栄養児にツカチニブによる重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳中の女性にはツカチニブ投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は授乳しないよう助言する。

生殖能

女性又は男性を対象とした生殖能への影響に関する試験は実施されていない。非臨床試験の結果から、ツカチニブは妊娠する可能性がある女性の生殖能を損なう可能性がある。

妊娠検査

ツカチニブの投与を開始する前に、妊娠する可能性がある女性には妊娠状態を確認する。

5.5. 薬物乱用

該当なし。

5.6. 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

5.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ツカチニブは運転や機械操作の能力に影響を与えない。判断力、運動能力又は認知能力を必要とする作業の遂行能力を評価する場合は、患者の臨床状態を考慮すべきである。

6. 市販後データ

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（M5.3.6）の最新の年次報告書の要約を以下に記述した。

要約

本報告書はツカチニブ（販売名 TUKYSA®）に関する PBRER の最初の年次報告書で、調査単位期間は 2023 年 4 月 17 日から 2024 年 4 月 16 日である。ICH ガイドライン E2C（R2）に則って作成された。ツカチニブの国際誕生日は 2020 年 4 月 17 日で、これは米国での販売承認により定められた。2020 年 9 月 13 日に Seagen 社と Merck Sharp & Dohme（MSD）社は、ツカチニブの全世界での開発及び商業化に関するライセンス及び共同開発契約を締結したが、その後 2023 年 12 月 14 日の Seagen 社と Pfizer 社の合併により、[redacted]。ツカチニブの MAH ライセンスは MSD 社から Pfizer 社に承継されることが合意されており、両社間のファーマコビジランス契約により、承継中もすべての安全性活動に関する説明責任と世界の規制の遵守が保証されている。

医薬品：

ツカチニブ（旧名称 ARRY-380 又は ONT-380）はヒト HER2 を強力かつ可逆的、選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害薬である。In vitro でツカチニブは HER2 及び HER3 のリン酸化を阻害し、細胞のシグナル伝達及び増殖を阻害する。細胞シグナル伝達アッセイでは EGFR と比較して HER2 に対する選択性は 1000 倍超であり、そのため EGFR 阻害に関連する毒性のリスクが低下する可能性がある。現在、ツカチニブは他の抗がん薬との併用で HER2 陽性の乳癌、大腸癌、その他の固形癌等に対する治療薬として開発中である。

ツカチニブは経口投与用の製剤として、150 mg 錠（黄色の楕円形のフィルムコート錠）及び 50 mg 錠（黄色の円形のフィルムコート錠）が供給されている。これらの錠剤は、[redacted]中のツカチニブの[redacted]から製造され、標準的な医薬品賦形剤と組み合わせて錠剤に圧縮されている。

臨床試験における累積使用治験参加者数：

開発プログラム開始以降、2024 年 4 月 16 日までに、企業主導臨床試験においては推定 2827 例の治験参加者がツカチニブ、プラセボ、又は実対照薬の投与を受けた。このうち 2047 例はツカチニブの投与を少なくとも 1 回受けた。

市販後の累積及び調査単位期間の使用患者数：

国際誕生日以降、市販後にツカチニブの投与を受けた患者数は推定 18,569 例で、このうち、本調査単位期間内では 7665 例であった。

他の情報源から追加される使用患者数：

累計で、医師主導試験で推定 1084 例が、single patient use IND で 11 例がツカチニブの投与を受けた。

Named Patient Program（NPP）で推定 19 例が、Expanded Access Program（EAP）で推定 52 例がツカチニブの投与を受けた。NPP と EAP の両方とも、投与を受けた患者数には本報告期間中に新たにツカチニブの投与を開始した患者数と、初回投与が前回の報告期間中で、本報告期間中も実薬投与を継続している患者数が含まれる。

安全性参照情報：

ツカチニブの安全性参照情報は CCDS の 9 項に示されている。調査単位期間開始時に有効な CCDS は第 4 版（2022 年 6 月 28 日）で、本期間中に安全性参照情報の変更はなかった。

安全性の理由により実施した措置：

本調査単位期間中に安全性の理由により以下の措置を実施した。

- 定期的安全性最新報告（2022 年 10 月 17 日～2023 年 4 月 16 日の期間）の評価の一部として Swissmedic は添付文書の警告及び使用上の注意の項に記載されている下痢の管理に関する既存の文章に「グレード 2 以上の悪心又は嘔吐を伴うグレード 2 の下痢が持続する場合は迅速

に医学的管理も行うこと。」を追記することを推奨した。この改訂は 2024 年 2 月 2 日に Swissmedic に承認され、また、EU の製品特性概要（SmPC）に追加された内容（2023 年 2 月 24 日に欧州委員会が承認）と同様である。

- SGNTUC-016（HER2CLIMB-02）試験において、主要解析後、グローバル部分の肝臓所見の内容を反映するため同意説明文書が改訂された。

販売承認の状況：

本調査単位期間終了時点で、ツカチニブは 50 カ国で販売承認されている。

ツカチニブに承認されている適応症を以下に示す。

- in combination with trastuzumab and capecitabine for treatment of adult patients with advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer, including patients with brain metastases, who have received 1 or more prior anti-HER2-based regimens in the neoadjuvant, adjuvant, or metastatic setting.
- in combination with trastuzumab for treatment of adult patients with rat sarcoma viral oncogene (RAS) wild-type HER2-positive unresectable or metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy.

国によって承認された適応症は異なる。

安全性の懸念事項：

本調査単位期間中、新たな重要なリスクは特定されなかった。本調査単位期間の終了時点の重要なリスク及び不足情報を以下に示す。

- 重要な特定されたリスク：肝毒性、下痢
- 重要な潜在的リスク：胚・胎児毒性
- 不足情報：アントラサイクリン系薬剤の累積投与量がドキソルビシン換算で 360 mg/m^2 超の患者に対する情報、B 型肝炎又は C 型肝炎のキャリア、若しくは自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎、その他の慢性肝疾患を有する患者に対する情報、長期安全性に関する情報

安全性シグナル：

SGNTUC-016 試験（転移乳癌患者にツカチニブとトラスツズマブ　エムタンシンを併用する臨床試験）のグローバル部分の盲検解除及び臨床データレビューにより、

- 安全性シグナルとして 4 事象（疲労、発熱、貧血及び食欲減退）が特定され、評価、否定され、終結した。

- 重要な特定されたリスクである肝毒性が、安全性シグナルとして挙がり、更なる評価及び再確認が行われた。

全体的なベネフィット・リスク評価の要約：

臨床試験及び市販後に得られた有効性及び安全性の累積データの解析（調査単位期間中に得られた新たな情報を含む）結果は、ツカチニブの使用に関する良好なベネフィット・リスクプロファイルを引き続き支持している。

結論：

全体として、ツカチニブの乳癌患者に対するトラスツズマブ及びカペシタビンとの併用は、忍容性及び管理可能な安全性プロファイルとともに、臨床的に意義のある有効性が示されている。報告期間中に得られた安全性及び有効性データに基づくと、ツカチニブのベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好である。累積安全性データ及びベネフィット・リスク解析の評価に基づき、ツカチニブの安全性参照情報の変更又はリスク最小化活動の追加は不要である。MAH は、引き続きすべての有害事象報告を含め、ツカチニブの安全性を監視し、安全性データベースの評価で重要な新たな情報が得られた場合には、必要な改訂を行う。

7. 付録

該当なし

参考文献

1. Wagstaff AJ, Ibbotson T, Goa KL. Capecitabine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of advanced breast cancer. Drugs. 2003;63(2):217-36.

2. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. Clin Ther. 2005;27(1):23-44.

3. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15(4):241-3.

4. ゼローダ錠 300 インタビューフォーム（2024 年 2 月改訂）

5. ゼローダ錠 300 国内添付文書（2024 年 2 月改訂）

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の文献

該当なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

参考文献の項参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

参考文献の項参照

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

参考文献の項参照

TABLE OF CONTENTS

略号及び用語の定義一覧 2
臨床試験一覧表 6
1. ARRAY-380-102 試験 （5.3.1.1.1、参考資料） 10
2. ARRAY-380-103 試験 （5.3.1.1.2、参考資料） 17
3. ONT-380-008 試験 （5.3.3.1.1、参考資料） 25
4. ARRAY-380-101 試験 （5.3.3.2.1、評価資料） 33
5. ONT-380-005 試験 （5.3.3.2.2、評価資料） 42
6. ONT-380-004 試験 （5.3.3.2.3、参考資料） 53
7. ONT-380-009 試験 （5.3.3.3.1、参考資料） 64
8. ONT-380-012 試験 （5.3.3.4.1、参考資料） 72
9. SGNTUC-020 試験 （5.3.3.4.2、参考資料） 87
10. SGNTUC-015 試験 （5.3.3.3.2、評価資料） 96
11. ONT-380-011 試験 （5.3.4.1.1、参考資料） 105
12. ONT-380-206 試験 （5.3.5.1.1、評価資料） 114
13. MK-7119-001 試験 （5.3.5.2.1、評価資料） 137

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
ADME	Absorption、Distribution、Metabolism、Excretion：吸収、分布、代謝、排泄
Aef	amount excreted in feces：糞便中排泄量
Aeu	amount excreted in urine：尿中排泄量
AFP	alpha-fetoprotein：α-フェトプロテイン
aGFR	actual glomerular filtration rate：実際の糸球体濾過量
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
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}inf}$、AUC_{inf}	area under the concentration-time curve (AUC) from time 0 to infinity：0 時間から無限大時間までの血中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf,u}$	unbound $AUC_{0\text{-}inf}$：非結合形 $AUC_{0\text{-}inf}$
$AUC_{0\text{-}last}$、AUC_{last}	AUC up to the last available measurement：最終定量可能時点までの血中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$、AUC_{tau}	AUC over dosing interval：投与間隔の血中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t,u}$	unbound $AUC_{0\text{-}t}$：非結合形 $AUC_{0\text{-}t}$
$\%AUC_{extrap}$	percentage of $AUC_{0\text{-}inf}$ due to extrapolation：外挿部分が $AUC_{0\text{-}inf}$ に占める割合
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BICR	blinded independent central review：盲検下独立中央評価
BID	twice daily：1 日 2 回投与
BMI	body mass index：体格指数
CA	cancer antigen：癌抗原
CAP	College of American Pathologists
Cap	capecitabine：カペシタビン
CEA	carcinoembryonic antigen：癌胎児抗原
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent total clearance：見かけのクリアランス
CL/Fu	unbound CL/F：非結合形 CL/F
CL_R、CL_{renal}	renal clearance：腎クリアランス
CLsyst	systemic clearance：全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration：最高血中濃度
$C_{max,u}$	unbound C_{max}：非結合形 C_{max}
CNS	central nervous system：中枢神経系
cORR	confirmed objective response rate：確定した客観的奏効率
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CR	complete response：完全奏効
CRU	clinical research unit：クリニカルリサーチユニット
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTC	circulating tumor cells：循環腫瘍細胞
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
Cum Aef	cumulative Aef：累積糞便中排泄量

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
Cum Aeu	cumulative Aeu：累積尿中排泄量
Cum fef	cumulative fef：累積糞便中排泄率
Cum feu	cumulative feu：累積尿中排泄率
CV	coefficient of variation：変動係数
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
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
dUTP	deoxyuridine triphosphate：デオキシウリジン三リン酸
ECG	electrocardiogram：心電図
ECHO	echocardiogram：心エコー
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過量
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮増殖因子受容体
EQ-5D-5L	EuroQol-5Dimention-5Level
Fe_{0-24}	Cumulative fraction of dose excreted in urine from time 0 to 24 hours：0 時間から投与後 24 時間までの累積尿中排泄率
fef	percentage excreted in feces：糞便中排泄率
feu	percentage excreted in urine：尿中排泄率
FISH	fluorescence in situ hybridization：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
fu	fraction unbound：非結合形分率
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過量
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GMR	geometric mean ratio：幾何平均比
GnRH	gonadotropin releasing hormone：性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HBcAb	hepatitis B core antibody：B 型肝炎コア抗体
HBsAb	hepatitis B surface antibody：B 型肝炎表面抗体
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HER2	human epidermal growth factor receptor-2：ヒト上皮増殖因子受容体 2
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HR	heart rate：心拍数
HRQoL	health-related quality of life：健康関連の生活の質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ICR	independent central review：独立中央評価
IDMC	Independent Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
IHC	immunohistochemistry：免疫組織化学染色
ISH	in situ hybridization：in situ ハイブリダイゼーション
ITT	Intent-to-treat
IV	intravenously：静脈内投与
k_{el}	first order terminal phase rate constant：終末相の 1 次速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry：液体クロマトグラフィー質量分析法
MATE	multidrug and toxin extrusion protein：有機カチオン/H^+交換輸送体
mBC	metastatic breast cancer：転移性乳癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MR	metabolic ratio：代謝比
MR AUC_{0-inf}	metabolic ratio based on AUC_{0-inf}：AUC_{0-inf}に基づく代謝比

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
MR AUC_{tau}	metabolic ratio based upon AUC_{tau} : AUC_{tau} に基づく代謝比
MR C_{max}	metabolic ratio based on C_{max}：C_{max} に基づく代謝比
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MRT	mean residence time：平均滞留時間
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
MUGA	multigated acquisition scan：マルチゲートスキャン
NC	not calculated：算出せず
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存（期間）
pAKT	phosphorylated protein kinase B
Pbo	placebo：プラセボ
PCR	polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics：薬力学
PD	progressive disease：疾患進行
pERK	phosphorylated extracellular signal-regulated kinase
PET	positron emission tomography：陽電子放出断層撮影
PFS	progression-free survival：無増悪生存（期間）
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク質
PIC	powder-in-capsule：原薬充填カプセル剤
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PO	per oral：経口投与
PR	partial response：部分奏効
PS	performance status：パフォーマンスステータス
PSA	prostate-specific antigen：前立腺特異抗原
QD	quaque die：1 日 1 回投与
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s method：Bazett 法で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s method：Fridericia 法で補正した QT 間隔
λz	apparent terminal elimination rate constant：見かけの消失速度定数
Rac	accumulation ratio：蓄積比
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
SD	stable disease：安定
T-DM1	trastuzumab emtansine：トラスツズマブ　エムタンシン
TKI	tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害薬
T_{lag}	time until the first observable concentration：血中濃度を最初に得られるまでの時間
T_{max}	time of maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{½}$	apparent terminal elimination half-life：終末相の見かけの消失半減期
TQT	Thorough QT/QTc
Tras	trastuzumab：トラスツズマブ
Tuc	tucatinib：ツカチニブ
TUNEL	terminal deoxynucleotidyl transferase deoxyuridine triphosphate [dUTP] nick end labeling
VAS	visual analogue scale：視覚的評価スケール

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
Vd/F, Vz/F	apparent volume of distribution during the terminal phase：終末相の見かけの分布容積
Vd/Fu	unbound Vd/F：非結合形 Vd/F
Vss/F	apparent volume of distribution at steady state：定常状態の見かけの分布容積
WHO	World Health Organization：世界保健機関

臨床試験一覧表

試験番号 実施国・地域 資料の取扱い	試験の種類	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	対象疾患 治験薬投与例数	モジュール番号 総括報告書（作成日）
ARRAY-380-102 （第1相） 米国 参考資料	PK、 BA、 安全性	非盲検、 単回投与、 4投与期	ツカチニブ ツカチニブ：300 mg PO（絶食下） ・PIC製剤 ・微粉化PIC製剤 ・微粉化水性懸濁液剤 ・微粉化20%Captisol/リンゴジュース液剤	健康志願者 14例	M5.3.1.1.1 総括報告書 （2010年6月29日）
ARRAY-380-103 （第1相） 米国 参考資料	PK、 BA、 安全性	非盲検、 単回投与、 4投与期	ツカチニブ ツカチニブ：300 mg PO ・PIC製剤（絶食下） ・錠剤（絶食下） ・錠剤（食後） ・錠剤（絶食下、オメプラゾール40 mg　5日間投与後）	健康志願者 12例	M5.3.1.1.2 総括報告書 （2012年3月14日）
ONT-380-008 （第1相） 米国 参考資料	ADME、 安全性	単回投与、 非盲検	ツカチニブ [^{14}C]ツカチニブ：300 mg PO ・経口液剤	健康志願者 8例	M5.3.3.1.1 総括報告書 （2019年1月23日） 総括報告書補遺 （2019年3月19日）
ARRAY-380-101 （第1相） 米国、カナダ 評価資料	安全性、 PK	非盲検、 非対照、 用量漸増	ツカチニブ単独投与 用量漸増期： ・ツカチニブ（PIC製剤）：25 mg～800 mg BID PO 1サイクル28日間 用量拡大期： ・ツカチニブ（PIC製剤）：600 mg BID PO 1サイクル28日間	HER2陽性の進行固形癌 50例 用量漸増期 Tuc 25 mg BID：3 Tuc 50 mg BID：3 Tuc 100 mg BID：3 Tuc 200 mg BID：3 Tuc 300 mg BID：3 Tuc 500 mg BID：4 Tuc 600 mg BID：7 Tuc 650 mg BID：3 Tuc 800 mg BID：4 用量拡大期 Tuc 600 mg BID：17	M5.3.3.2.1 総括報告書 （2014年1月9日）

試験番号 実施国・地域 資料の取扱い	試験の 種類	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	対象疾患 治験薬投与例数	モジュール番号 総括報告書（作成日）
ONT-380-005 （第1b相） 米国 評価資料	安全性、 PK	非盲検、 非対照	ツカチニブ＋カペシタビン ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg又は350 mg BID PO ・カペシタビン：1000 mg/m^2 BID PO（14日間） 1サイクル21日間 ツカチニブ＋トラスツズマブ ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg又は350 mg BID PO ・トラスツズマブ：8 mg/kg IV（Cycle 1 Day 1）、 6 mg/kg IV（Cycle 2以降 Day 1） 1サイクル21日間 ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg BID PO ・カペシタビン：1000 mg/m^2 BID PO（14日間） ・トラスツズマブ：8 mg/kg IV（Cycle 1 Day 1）、 6 mg/kg IV（Cycle 2以降 Day 1） 1サイクル21日間	トラスツズマブ及びT-DM1による治療後にPDが認められた転移・再発HER2陽性乳癌 60例 Tuc 300 mg BID＋Cap：7 Tuc 350 mg BID＋Cap：4 Tuc 300 mg BID＋Tras：18 Tuc 350 mg BID＋Tras：4 Tuc 300 mg BID＋Cap＋Tras：27	M5.3.3.2.2 主要解析総括報告書 （2019年7月30日） 主要解析総括報告書補遺 （2020年[redacted]月[redacted]日）
ONT-380-004 （第1b相） 米国、カナダ 参考資料	安全性、 PK	非盲検、 非対照	ツカチニブ＋T-DM1 用量漸増コホート： ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg又は350 mg BID PO ・T-DM1：3.6 mg/kg IV（Day 1） 1サイクル21日間 用量拡大コホート： ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg BID PO ・T-DM1：3.6 mg/kg IV（Day 1） 1サイクル21日間	転移性疾患に対してトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤で治療を受けた転移・再発HER2陽性乳癌 57例 Tuc 300 mg BID＋T-DM1：50 Tuc 350 mg BID＋T-DM1：7	M5.3.3.2.3 主要解析総括報告書 （2019年4月8日） 主要解析総括報告書補遺 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
ONT-380-009 （第1相） 米国 参考資料	PK、 安全性	単回投与、 非盲検、 並行群間	ツカチニブ ・ツカチニブ：300 mg PO	正常肝機能及び肝機能障害を有する者 37例 正常肝機能群：15 軽度肝機能障害群：8 中等度肝機能障害群：8 重度肝機能障害群：6	M5.3.3.3.1 総括報告書 （2019年10月29日）

試験番号 実施国・地域 資料の取扱い	試験の 種類	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	対象疾患 治験薬投与例数	モジュール番号 総括報告書（作成日）
ONT-380-012 （第1相） 米国 参考資料	PK、 DDI	非盲検、 固定順序、 5パート	ツカチニブ、イトラコナゾール、リファンピシン、ゲムフィブロジル、レパグリニド、トルブタミド、ミダゾラム パートA ・ツカチニブ300 mg PO ・イトラコナゾール200 mg PO パートB ・ツカチニブ300 mg PO ・リファンピシン600 mg PO パートC ・ツカチニブ300 mg PO ・ゲムフィブロジル600 mg BID PO パートD ・ツカチニブ300 mg PO ・レパグリニド0.5 mg PO ・トルブタミド500 mg PO ・ミダゾラム2 mg PO パートE ・ツカチニブ300 mg BID PO ・ジゴキシン0.5 mg PO	健康志願者 116例 パートA：28 パートB：28 パートC：28 パートD：17 パートE：15（このうち2例はツカチニブ投与前に治験中止）	M5.3.3.4.1 総括報告書 （2019年8月23日）
SGNTUC-020 （第1相） 米国 参考資料	PK、 DDI	非盲検、 固定順序	ツカチニブ、メトホルミン、イオヘキソール ・ツカチニブ300 mg BID PO ・メトホルミン850 mg PO ・イオヘキソール3235 mg IV	健康志願者 18例	M5.3.3.4.2 総括報告書 （2019年9月4日）
SGNTUC-015 （第1相） 米国 評価資料	PK、 安全性	非盲検	ツカチニブ ・ツカチニブ50 mg、150 mg、300 mg BID PO（Day 1～13） ・ツカチニブ50 mg、150 mg、300 mg QD PO（Day 14）	健康志願者 36例 50 mg ：日本人及び白人各6 150 mg：日本人及び白人各6 300 mg：日本人及び白人各6	M5.3.3.3.2 総括報告書 （2019年12月6日）

試験番号 実施国・地域 資料の取扱い	試験の種類	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	対象疾患 治験薬投与例数	モジュール番号 総括報告書（作成日）
ONT-380-011 （第1相） 米国 参考資料	PK、 TQT	無作為化、 部分的二重盲検、 プラセボ対照、 実薬対照	ツカチニブ、マッチングプラセボ、モキシフロキサシン ・ツカチニブ：300 mg BID PO ・マッチングプラセボ ・モキシフロキサシン：400 mg PO	健康志願者 53例 （このうち2例はツカチニブ投与前に治験中止）	M5.3.4.1.1 総括報告書 （2019年8月21日）
ONT-380-206 (HER2CLIMB) （第2相） 15カ国（米国、カナダ、欧州、イスラエル、オーストラリア） 評価資料	有効性、 安全性	無作為割付、 プラセボ対照、 二重盲検	ツカチニブ（又はプラセボ）＋カペシタビン＋トラスツズマブ ・ツカチニブ又はプラセボ（錠剤）：300 mg BID PO ・カペシタビン：1000 mg/m^2 BID PO（14日間） ・トラスツズマブ：8 mg/kg IV（Cycle 1 Day 1）、 6 mg/kg IV（Cycle 2以降 Day 1） 1サイクル21日間	ペルツズマブ、トラスツズマブ及びT-DM1による治療後に進行した、切除不能な局所進行又は転移・再発HER2陽性乳癌 601例 Tuc＋Cap＋Tras：404 Pbo＋Cap＋Tras：197 （Tuc＋Cap＋Tras群に割り付けた410例中6例及びPbo＋Cap＋Tras群に割り付けた202例中5例は治験薬の投与を受けなかった。） 非盲検期にPbo＋Cap＋Tras群からTuc＋Cap＋Tras群にクロスオーバーした治験参加者は26例	M5.3.5.1.1 主要解析総括報告書 （2019年11月7日） 主要解析総括報告書補遺 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
MK-7119-001 （C4251013） （第2相） 日本、韓国、台湾 評価資料	有効性、 安全性	非盲検、 非対照	ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ ・ツカチニブ（錠剤）：300 mg BID PO ・カペシタビン：1000 mg/m^2 BID PO（14日間） ・トラスツズマブ：8 mg/kg IV（Cycle 1 Day 1）、 6 mg/kg IV（Cycle 2以降 Day 1） 1サイクル21日間	タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及びT-DM1による治療歴がある切除不能な局所進行又は転移・再発HER2陽性乳癌 66例 Tuc＋Cap＋Tras：66 （日本人：53、韓国人：10、台湾人：3）	M5.3.5.2.1 主要解析総括報告書 （2025年1月14日）

1. ARRAY-380-102 試験　　（5.3.1.1.1、参考資料）

治験の標題：健康者を対象として ARRY-380（ツカチニブ）の経口剤 4 製剤の PK、相対的 BA 及び安全性を評価する探索的、非盲検、単回投与、4 投与期、第 1 相試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2010 年 1 月 7 日（最初の治験参加者のスクリーニング）～2010 年 3 月 3 日（治験参加者との最終連絡）

開発段階：第 1 相

治験総括報告書：最終報告書（2010 年 6 月 29 日）

なお、ARRAY-380-102 試験において ARRY-380 はツカチニブを、代謝物 AR00440993 は代謝物 ONT-993 を表している。

1.1.1. 目的

健康成人に ARRY-380 を絶食下で投与し以下をそれぞれ評価する。

主要目的

- ARRY-380 の経口剤 4 製剤を別々に単回投与し、ARRY-380 及びその代謝物 AR00440993（ONT-993）の血漿中 PK を評価する。
- ARRY-380 の経口剤 4 製剤について、相対的 BA 及び曝露量に関連する PK パラメータのばらつきを比較し評価する。

副次目的

- ARRY-380 の経口剤 4 製剤を別々に投与し各製剤での安全性及び忍容性を評価する。
- 血漿中の ARRY-380 代謝物プロファイルを検討する。

1.1.2. 治験デザイン

健康成人 14 例に ARRY-380（300 mg）の 4 製剤を下表のとおり各製剤 1 回、別々に非盲検で単回経口投与した。

Table 1-1. Study Treatment

Treatment Period	Study Day	Treatment	Dose	Dosing Regimen	Route of Administration
1	Day 1	ARRY-380 PIC formulation (control)	300 mg	Single dose	Oral
2	Day 8	ARRY-380 micronized PIC[a]	300 mg	Single dose	Oral
3	Day 15	ARRY-380 aqueous suspension[a]	300 mg	Single dose	Oral
4	Day 22	ARRY-380 in 20% Captisol and apple juice solution[a]	300 mg	Single dose	Oral

Abbreviations: PIC, powder-in-capsule.
a Compounding was performed at the clinical research unit's on-site pharmacy.

本治験ではスクリーニング期間（最長 28 日間）と 4 回の投与期（各投与期に治験薬 4 製剤のうち 1 製剤を投与）を設定した。各投与期では、治験参加者全員に、同日に同製剤で、ARRY-380 を投与し、各投与期の間には少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。したがって、治験参加者は 4 週間の治験期間中に、独立した 4 回の ARRY-380 単回経口投与を受けた。

Day -1、Day 7、Day 14 及び Day 21 に治験参加者は CRU に入院し、各投与期の治験薬投与約 12 時間前から治験薬投与約 24 時間後まで滞在した。Day 29（±1）に最終の追跡調査/終了時来院のため CRU に再来院した。

各投与期では投与直前から投与後 24 時間までの規定時刻に血液試料を採取し、ARRY-380 及びその代謝物 AR00440993 の血漿中濃度を測定した。安全性評価は、スクリーニング来院から追跡調査/終了時来院完了までの規定された時点で実施した。

治験参加者数

計画例数：14 例

組み入れ例数：14 例、投与例数：14 例、治験完了例数：14 例

1.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

健康な男性又は妊娠する可能性のない女性、18～50 歳、BMI が 18～29.9 kg/m^2、臨床的に重要な異常が認められない、治験参加について書面で同意書を提出できる能力及び意思があること。

1.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

1.1.4.1. 治験薬、ロット番号、用法及び用量

ARRY-380 の経口剤 4 製剤について以下に示す。

- PIC 製剤（標準製剤、ロット番号 DP-ARR09-134-A）：100 mg PIC 製剤を 3 カプセル
- 微粉化 PIC 製剤（ロット番号 L-ARR07-165-A、PPD 社ロット番号 020210JH1）：100 mg 微粉化 PIC 製剤を 3 カプセル
- 微粉化水性懸濁液剤（SyrSpend SF Dry, Gallipot、製品番号 107119）及び精製水（ロット番号なし）：60 mL

注）微粉化水性懸濁液剤は投与用ユニットとして治験参加者ごとに調製した。当該調製剤にロット番号は割り当てなかった。

- 微粉化 20%Captisol/リンゴジュース液剤（20% Captisol CyDex、ロット番号 17CX01.HQ00037）及びリンゴジュース（PPD 社ロット番号 021910JH1）：60 mL

1.1.4.2. 投与期間

4 つの投与期それぞれにおいて、治験薬を単回投与した。各投与期の間に少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。治験参加者は治験薬投与の 12 時間前に CRU に入院し、各投与期で投与後 24 時間滞在した。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態の評価項目

各投与期では投与直前から投与後 24 時間までの規定時刻に血液試料を採取し、ARRY-380 及びその代謝物 AR00440993 の血漿中濃度を測定した。以下の PK パラメータを算出した。

- $AUC_{0\text{-}inf}$
- AUC_{last}
- MR_{AUC}
- C_{max}
- T_{max}
- k_{el}
- $t_{½}$

1.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性は、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、身体的所見及び 12 誘導 ECG から評価した。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 解析対象集団

治験薬を投与した 14 例全例を PK 解析集団及び安全性解析集団に含めた。

1.1.6.2. 統計解析

<u>PK</u>

PK 解析集団には、PK 解析に十分な濃度データが得られたすべての治験参加者を含めた。PK パラメータの算出では、実際の採血時刻及び名目投与量を用いた。記述統計量には例数、平均値、標準偏差、変動係数（CV）、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値を含めた。

ARRY-380 の血漿中 C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を対数変換し、投与を固定効果及び治験参加者を変量効果とした反復測定 ANOVA モデルにより評価した。ARRY-380 の PIC 製剤（Period 1 の

Day 1 に投与）を他の試験製剤と比較する標準製剤とした。モデルの結果を用いて、各製剤の C_{max} 及び AUC の幾何平均値並びに個体間変動及び個体内変動の対応する測定値を算出した。C_{max} 及び AUC について、試験製剤と標準製剤間、及び試験製剤間で平均値及び個体内変動を比較した。各製剤の曝露量の推定値に関連する個体内変動の同等性を検討するため Pitman-Morgan 検定を実施した。

安全性

安全性解析集団には、少なくとも 1 回 ARRY-380 の投与を受けた治験参加者を含めた。有害事象は MedDRA（version 12.1）を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語別に要約した。また、治験薬全体及び製剤別に、治験薬との因果関係、重症度、治験薬の投与中止に至った有害事象について要約した。すべての重篤な有害事象及び死亡についても治験薬全体及び製剤別に要約した。

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン及び連続 ECG（PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcF 間隔、RR 間隔及び HR）については、実測値、ベースラインからの変化量、投与直前からの変化量（適宜）を検査項目、検査時刻及び製剤別に要約した。カテゴリ別の尿検査結果及び全般的な ECG 解釈ではベースラインからのシフト変化について示した。臨床検査のすべての異常値について検査時刻別、製剤別及び治験薬全体として要約した。身体的所見については製剤別及び治験薬全体として要約した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 治験参加者の内訳及び特性

本治験には 14 例を組み入れ、各治験参加者は 4 種類の製剤で ARRY-380 300 mg の単回投与を受けた。治験参加者の平均年齢は 33.1 歳であり、主に男性（92.9%）、白人（85.7%）であった。BMI の平均値は 27.53 kg/m^2 であった。

1.2.2. 薬物動態の結果

ARRY-380 及び AR00440993 の平均血漿中濃度の経時的推移は 4 製剤でほぼ同様であった（目視）。4 製剤のいずれにおいても ARRY-380 及び AR00440993 の血漿中濃度は投与後 2～3 時間（中央値）で最高値に達した。C_{max} 到達後、ARRY-380 及び AR00440993 の血漿中濃度は二相性に低下した。おおむね、ARRY-380 及び AR00440993 の平均血漿中濃度は投与 24 時間後までに最高値の 20%未満に低下した。最高曝露量及び総曝露量の代謝比の平均値は 4 製剤すべてで 25%未満であった。

4 製剤を経口投与したときの ARRY-380 及び AR00440993 の重要な PK パラメータの統計解析結果を Table 1-2、Table 1-3 及び Table 1-4 に示す。

Table 1-2. ARRY-380 Pharmacokinetic Parameters and Statistical Results (Pharmacokinetic Population)

Pharmacokinetic Parameters: Geometric Mean (CV)

Formulation	Period	AUC_{inf} (h•ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$[b] (h)
PIC (N = 14)	1	1318.51 (41.2)	252.86 (40.3)	2.00 (1.50, 3.00)	5.08 (26.7)
Micronized PIC (N = 14)	2	1514.78 (34.2)	260.60 (31.5)	3.00 (1.50, 4.02)	5.77 (28.3)
Aqueous Suspension (N = 14)	3	2212.16 (28.7)	386.88 (27.3)	2.00 (1.00, 3.00)	5.63 (24.6)
20% Captisol/Apple Juice (N = 14)	4	1243.77 (35.3)[c]	175.99 (32.4)	2.00 (1.50, 3.00)	6.72 (31.4)

Statistical Results: Geometric Mean Ratios of Test to Reference (90% CI)

Formulation	Period	AUC_{inf} Ratio	AUC_{last} Ratio	C_{max} Ratio
PIC (N = 14)	1	Reference	Reference	Reference
Micronized PIC (N = 14)	2	1.15 (0.9 -1.45)	1.14 (0.9 -1.44)	1.03 (0.82-1.29)
Aqueous Suspension (N = 14)	3	1.68 (1.33-2.12)	1.67 (1.32 -2.11)	1.53 (1.22-1.92)
20% Captisol/Apple Juice (N = 14)	4	0.95 (0.75-1.21)[c]	0.97 (0.77-1.23)	0.70 (0.55-0.87)

Abbreviations: CI, confidence interval, CV, coefficient of variation, PIC, powder-in-capsule.
[a] T_{max} presented as median (minimum, maximum)
[b] $t_{1/2}$ presented as mean (CV)
[c] N = 12

Table 1-3. AR00440993 Pharmacokinetic Parameters: Geometric Mean (CV) (Pharmacokinetic Population)

Formulation	Period	AUC_{inf} (h•ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$[b] (h)
PIC (N = 14)	1	318.49 (46.2)[c]	40.0 (47.5)	2.00 (1.50, 4.02)	7.70 (34.4)[c]
Micronized PIC (N = 14)	2	332.04 (24.2)[c]	37.21 (27.1)	3.00 (2.00, 4.02)	8.58 (26.0)
Aqueous Suspension (N = 14)	3	443.17 (40.2)[c]	51.66 (44.7)	1.78 (1.00, 4.00)	9.25 (22.3)
20% Captisol/Apple Juice (N = 14)	4	314.14 (29.9)[d]	29.74 (33.6)	2.50 (1.50, 4.07)	8.08 (21.2)[d]

Abbreviations: CV, coefficient of variation, PIC, powder-in-capsule.
[a] T_{max} presented as median (minimum, maximum)
[b] $t_{1/2}$ presented as mean (CV)
[c] N = 13
[d] N = 9

Table 1-4.　Intrasubject Variability of ARRY-380 (Pharmacokinetic Population)

Formulation	Period	AUC_{inf} (h•ng/mL)	*P* Value [a]	AUC_{last} (h•ng/mL)	*P* Value [a]	C_{max} (ng/mL)	*P* Value [a]
PIC (N = 14)	1	0.63		0.04		0.57	
Micronized PIC (N = 14)	2	0.35	0.0096	0.32	0.0086	0.02	0.0259
Aqueous Suspension (N = 14)	3	0.29	0.0019	0.28	0.0016	0.28	0.0054
20% Captisol/Apple Juice (N = 14)	4	0.33 [b]	.	0.35	0.0236	0.34	0.0340

Abbreviations: PIC, powder-in-capsule.
[a] Pitman-Morgan test.
[b] N = 12

ARRY-380 の総血漿中曝露量（AUC）の幾何平均値は PIC 製剤と比べて微粉化 PIC 製剤及び微粉化水性懸濁液剤でそれぞれ約 15%及び約 68%高く、微粉化 20%Captisol/リンゴジュース液剤で約 5%低かった。血漿中曝露量（C_{max}）の幾何平均値は PIC 製剤と比べて微粉化 PIC 製剤及び微粉化水性懸濁液剤でそれぞれ約 3%及び約 53%高く、微粉化 20%Captisol/リンゴジュース液剤で約 30%低かった。

$t_{½}$の平均値は 4 製剤間で同程度であり、ARRY-380 で 5～7 時間、AR00440993 で 8～9 時間であった。

最高曝露量及び総曝露量（微粉化製剤の PIC 製剤に対する比）を用いて ARRY-380 の相対的 BA を比較した結果、幾何平均比の 90%CI は 80%～125%の範囲（差がないとする範囲）に完全に含まれておらず、PIC 製剤と微粉化 3 製剤は同等ではないことが示唆された。注目すべき点は、微粉化水性懸濁液剤を除く微粉化 2 製剤では AUC の幾何平均比の 90%CI は部分的に 80%～125%の範囲に含まれているが、微粉化水性懸濁液剤では 90%CI が上限の 125%を上回っており、この製剤は統計的に非同等であることが示唆された。3 つの微粉化製剤間で相対的 BA を比較［微粉化 PIC 製剤／微粉化水性懸濁液剤、微粉化 PIC 製剤／微粉化 20%Captisol/リンゴジュース液剤、微粉化水性懸濁液剤／微粉化 20%Captisol/リンゴジュース液剤］した結果、各製剤の BA は互いに異なることが示された。曝露量の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max}）の推定値に関する個体内変動は、PIC 製剤よりも微粉化 3 製剤で統計的に小さく（$p<0.05$）、PIC 製剤以外での個体内変動は同程度であった。

1.2.3. 安全性の結果

治験期間中、14 例中 5 例（36%）に 7 件の有害事象が認められた。有害事象はいずれも軽度で、処置を要することなく治験終了前に回復した。2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。治験薬と関連があると判断された有害事象は異常感（PIC 製剤と微粉化 PIC 製剤の服用後に同一治験参加者から報告された）、口渇及び消化不良（いずれも微粉化 PIC 製剤の服用後に 1 例報告された）であった。死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事

象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導 ECG に臨床的に重要な異常は認められず、治験薬と関連のある傾向も認められなかった。

1.3. 結論

- ARRY-380 の相対的 BA は、PIC 製剤と比べて微粉化 PIC 製剤及び微粉化水性懸濁液剤で高かった。
- ARRY-380 の相対的 BA は、PIC 製剤と比べて微粉化 20%Captisol/リンゴジュース液剤で低かった。
- 微粉化 3 製剤の相対的 BA［微粉化 PIC 製剤／微粉化水性懸濁液剤、微粉化 PIC 製剤／微粉化 20%Captisol/リンゴジュース液剤、微粉化水性懸濁液剤／微粉化 20%Captisol/リンゴジュース液剤］は互いに異なっていた。
- T_{max} の中央値は 4 製剤間で同程度であり、ARRY-380 で 2～3 時間、代謝物で 1.78～3 時間であった。
- $t_{½}$の平均値は 4 製剤間で同程度であり、ARRY-380 で 5～7 時間、代謝物で 8～9 時間であった。
- 微粉化 3 製剤の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} に関する個体内変動は、PIC 製剤と比べて統計的に低かった。しかし、これらは微粉化 3 製剤間で同程度であった。
- MR_{AUC} は 4 製剤すべてで 25%未満であった。
- 健康な治験参加者に ARRY-380（300 mg）の 4 製剤を別々に単回投与した結果、忍容性は良好であった。

1.4. 付録

1.4.1. 死亡例一覧

該当症例なし

1.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

該当症例なし

2. ARRAY-380-103 試験　　（5.3.1.1.2、参考資料）

治験の標題：健康者を対象として ARRY-380（ツカチニブ）の PIC 製剤及び錠剤を経口投与し、相対的 BA、食事の影響及びオメプラゾールとの薬物相互作用を評価する非盲検、単回投与、4 投与期、第 1 相試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2011 年 9 月 21 日（最初の治験参加者のスクリーニング）～2011 年 11 月 30 日（治験参加者との最終連絡）

開発段階：第 1 相

治験総括報告書：最終報告書（2012 年 3 月 14 日）

なお、ARRAY-380-103 試験において ARRY-380 はツカチニブを、代謝物 AR00440993 は代謝物 ONT-993 を表している。

2.1.1. 目的

主要目的

- ARRY-380 PIC 製剤（絶食下投与）に対する ARRY-380 錠剤（絶食下投与）の経口 BA を評価する。
- ARRY-380 錠剤（絶食下投与）に対する ARRY-380（高脂肪食摂取後投与）の経口 BA を評価する。
- ARRY-380 錠剤（絶食下投与）に対するオメプラゾール 5 日間連日投与後の ARRY-380 錠剤（絶食下投与）の経口 BA を評価する。

副次目的

- 各投与期で ARRY-380 の安全性及び忍容性を評価する。

2.1.2. 治験デザイン

本治験は、下表の投与条件に従い ARRY-380 を単回経口投与し、PK、相対的 BA 及び安全性を評価する探索的、非盲検、単施設試験である。

Table 2-1. Study Treatment

Treatment Period	Study Day	No. of Planned Subjects	Treatment	Dose	Fasted or Fed State	Route of Administration
1	Day 1	12	ARRY-380 capsules	300 mg (3 × 100 mg)	Fasted	Oral (single dose)
2	Day 8	12	ARRY-380 tablet	300 mg (2 × 150 mg)	Fasted	Oral (single dose)
3	Day 15	12[a]	ARRY-380 tablets	300 mg (2 × 150 mg)	Fed	Oral (single dose)
4	Day 22	12[b]	ARRY-380 tablets following omeprazole for 5 days	ARRY-380 300 mg (2 × 150 mg) Omeprazole 40 mg (2 × 20 mg)	Fasted	Oral (single dose)

a 11 subjects were treated in Period 3.
b 9 subjects were treated in Period 4.

本治験は 4 投与期から構成された。各投与期では全 12 例に対して、同日、同条件で ARRY-380 を投与することとした（治験参加者の投与順序は変更しない）。食後投与を行う第 3 期を除き、各投与期では 8 時間の絶食後、ほぼ同時刻に ARRY-380 を投与した。各投与期とも ARRY-380 投与後 4 時間は絶食を維持した。ARRY-380 投与の間には 7 日間の休薬期間を設けた。したがって、治験参加者は 4 週間の治験期間中に、独立した 4 回の ARRY-380 単回経口投与を受けた。

4 投与期すべてが完了する前に治験を中止した治験参加者がいた場合、追加の組み入れは行わなかった。ただし、本治験に組み入れられ、第 2 期又は第 3 期のチェックインに失敗した治験参加者については適格性基準を満たしていることを条件とし、その後の投与期に戻ることを可能とした。第 4 期では規定したオメプラゾールの投与をすべて受けていない治験参加者は ARRY-380 の投与に不適格とした。

本治験にはスクリーニング期間（最長 28 日間）を設定した。各投与期に治験参加者は CRU に入院し、ARRY-380 投与の約 12 時間前から投与約 24 時間後まで滞在した。さらに、Day 18～Day 21 の午前中にオメプラゾールを直接監視下で服用するために CRU に来院した。治験参加者にはオメプラゾール投与前の 8 時間は絶食することを指示した。Day 29（±2）に最終の追跡調査/終了時来院のため CRU に再来院した。

ARRY-380 及びその代謝物 AR00440993 の血漿中濃度を測定するために、Day 1、Day 8、Day 15 及び Day 22 の ARRY-380 単回投与前（0 時間）、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間に血液試料を採取した。安全性評価は、スクリーニング来院から追跡調査/終了時来院完了までの規定された時点で実施した。

<u>治験参加者数</u>

計画例数：12 例

組み入れ例数：12 例、治験完了例数：12 例（第 1 期及び第 2 期）、11 例（第 3 期）、9 例（第 4 期）

2.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

健康な男性又は妊娠する可能性のない女性、18～50 歳、BMI が 18～29.9 kg/m^2、臨床的に重要な異常が認められない、治験参加について書面で同意書を提出できる能力及び意思があること。

2.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

2.1.4.1. 治験薬、ロット番号、用法及び用量

- ARRY-380 300 mg（3×100 mg PIC 製剤）、経口投与、ロット番号 DP-ARR10-124-A
- ARRY-380 300 mg（2×150 mg 錠）、経口投与、ロット番号 DP-ARR11-112-A
- オメプラゾール 40 mg（2×20 mg 錠）、経口投与、ロット番号 1FE1115（有効期限 2013 年 3 月 31 日）

2.1.4.2. 投与期間

4 つの投与期それぞれにおいて、治験薬を単回投与した。各投与期の間に 7 日間の休薬期間を設けた。治験参加者は治験薬投与の 12 時間前に CRU に入院し、各投与期で投与後 24 時間滞在した。治験の総期間は 57 日と予想された。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態の評価項目

ARRY-380 及び AR00440993 の血漿中濃度–時間データは、実際の採血時刻と名目投与量を用いてノンコンパートメント解析（Phoenix WinNonlin, Version 6.1）により求めた。

以下の PK パラメータを算出した。

- $AUC_{0\text{-}inf}$
- AUC_{last}
- MR_{AUC}
- C_{max}
- T_{max}
- k_{el}
- T_{lag}
- $t_{½}$

2.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性は、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、身体的所見及び 12 誘導 ECG から評価した。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 解析対象集団

12 例全例を PK 解析集団及び安全性解析集団に含めた。

2.1.6.2. 統計解析

PK

PK 解析集団には、PK 解析に十分な濃度データが得られたすべての治験参加者を含めた。記述統計量には例数、平均値、標準偏差、変動係数（CV）、幾何平均値、幾何平均 CV、中央値、最小値及び最大値を含めた。

ARRY-380 の血漿中 C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を自然対数変換し、投与を固定効果、反復効果及び治験参加者を変量効果とした反復測定 ANOVA モデルにより評価した。錠剤と PIC 製剤との比較（相対的 BA 評価）、錠剤での食事の有無の比較（食事の影響）及び錠剤でのオメプラゾール併用有無の比較（薬物相互作用）に関して幾何平均比、p 値及び 90%CI を算出した。C_{max} 及び AUC の個体内変動を比較するため Pitman-Morgan 検定を実施した。T_{max} の比較はノンパラメトリック（Hodges-Lehmann）法に基づいた。

安全性

安全性解析集団には、少なくとも 1 回 ARRY-380 の投与を受けた治験参加者を含めた。有害事象は MedDRA（version 14.1）を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語別に要約した。

また、治験全体及び投与条件別に、治験薬との因果関係、重症度、治験薬の投与中止に至った有害事象について要約した。すべての重篤な有害事象及び死亡についても治験全体及び投与条件別に要約した。

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン及び連続 ECG（PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔、RR 間隔及び HR）については、実測値、ベースラインからの変化量、投与直前からの変化量を検査項目、検査時刻、投与条件及び治験全体で要約した。カテゴリ別の尿検査結果及び全般的な ECG 解釈ではベースラインからのシフト変化について示した。臨床検査のすべての異常値について検査時刻別、投与条件別及び治験全体として要約した。身体的所見については投与条件別及び治験全体として要約した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 薬物動態の結果

ARRY-380 及び AR00440993 の血漿中濃度–時間推移プロファイルはいずれも PIC 製剤と錠剤で同様であった。また、ARRY-380 の錠剤のオメプラゾール併用ありと併用なしでも同様であった。一方、食後投与（錠剤）では最高血中濃度到達時間が遅くなった。

ARRY-380 及び AR00440993 の PK パラメータの幾何平均値及び対応する変動係数を Table 2-2 に示す。

Table 2-2. ARRY-380 and AR00440993 Pharmacokinetic Parameters: Geometric Mean (CV)

Analyte Parameter	Treatment			
	ARRY-380 Capsules (Fasted) (Period 1) (N = 12)	ARRY-380 Tablets (Fasted) (Period 2) (N = 12)	ARRY-380 Tablets (Fed) (Period 3) (N = 11)	Omeprazole/ ARRY-380 Tablets (Fasted) (Period 4) (N = 9)
ARRY-380				
AUC_{inf} (hr*ng/mL)[a]	2200 (49.4)	2410 (36.2)	3660 (32.9)	2120 (33.1)
AUC_{last} (hr*ng/mL)[a]	2130 (49.2)	2330 (36.2)	3510 (32.9)	2040 (33.4)
C_{max} (ng/mL)[a]	428 (55.4)	429 (47.8)	479 (40.3)	379 (42.8)
T_{max} (hr)[b]	2.00 (1.00, 4.00)	1.51 (1.50, 2.00)	4.00 (2.00, 6.02)	2.00 (1.50, 3.00)
$t_{1/2}$ (hr)[b]	5.30 (4.07, 7.00)	5.58 (4.17, 6.84)	5.07 (4.07, 6.03)	5.46 (4.34, 6.58)
AR00440993				
AUC_{inf} (hr*ng/mL)[a]	417 (77.9)[c]	383 (46.3)[d]	469 (32.5)[c]	436 (30.5)[e]
AUC_{last} (hr*ng/mL)[a]	376 (73.7)	354 (48.2)	390 (34.6)	336 (37.9)
C_{max} (ng/mL)[a]	54.2 (75.8)	46.8 (59.7)	42.4 (46.8)	44.1 (55.8)
T_{max} (hr)[b]	2.50 (1.50, 4.00)	1.51 (1.00, 3.00)	4.00 (1.00, 6.02)	2.00 (1.00, 4.00)
$t_{1/2}$ (hr)[b]	7.26 (4.87, 10.7)[c]	6.79 (4.90, 10.6)[d]	7.85 (6.44, 13.7)	8.29 (6.44, 11.0)[f]

[a] Geometric mean (coefficient of variation).
[b] Median (minimum, maximum).
[c] N = 10.
[d] N = 11.
[e] N = 7.
[f] N = 8.
Note: One subject was not dosed during Period 3 (Subject [redacted]).

錠剤と PIC 製剤との比較（相対的 BA）においても、オメプラゾール併用有無の比較（薬物相互作用）においても ARRY-380 の $AUC_{0\text{-}inf}$、AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値はすべて 25%以内（高値又は低値）であった。錠剤での食事の有無の比較（食事の影響）では、食後投与で $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び AUC_{last} は 50%以内の高値を示し、C_{max} は約 12%高値であった。

代謝物と親化合物の総曝露量の比（MR_{AUC}）は、すべての投与条件で 20%未満であったことから、ARRY-380 の代謝は製剤、食事又は消化管内 pH による影響を受けないことが示された。$t_{½}$ の中央値はすべての投与条件で同程度であり、ARRY-380 で 5.1～5.6 時間、AR00440993 群で 6.8～8.3 時間であった。

ARRY-380 の錠剤及び PIC 製剤を絶食下投与したときの ARRY-380 の AUC と C_{max} を比較した相対的 BA に関する解析結果を Table 2-3 に示す。

Table 2-3. Statistical Results: Geometric Mean Ratios of Test to Reference (90%CI) of ARRY-380

Formulation[a]	Period	AUC_{inf} Ratio	AUC_{last} Ratio	C_{max} Ratio
ARRY-380 capsules, fasted (N = 12)	1	Reference	Reference	Reference
ARRY-380 tablets, fasted (N = 12)	2	109.68 (90.51-132.91)	109.35 (90.19-132.58)	100.40 (81.12-124.25)

Abbreviation: CI, confidence interval.
[a] All formulations were administered at a dose of 300 mg.

絶食下投与した ARRY-380 の錠剤と PIC 製剤の相対的 BA には統計的な差が認められたが、その幾何平均比の差は 10%未満であった。ARRY-380 の最高曝露量（C_{max}）については 2 製剤間で差は認められなかった。

錠剤及び PIC 製剤の曝露量（推定値）に関連する個体内変動の同等性を試験するために、Pitman-Morgan 検定を実施した。試験結果から、曝露量の PK パラメータ推定値（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）に関連する個体内変動は同程度であることが示された（P>0.05）。

ARRY-380 の錠剤を絶食下及び食後に投与したときの食事の影響に関する解析結果を Table 2-4 に示す。

Table 2-4. Statistical Results of Food Effect: Geometric Mean Ratios of Test to Reference (90%CI) of ARRY-380

Formulation[a]	Food status	AUC_{inf} Ratio	AUC_{last} Ratio	C_{max} Ratio
ARRY-380 tablets, (N = 11)	Fasted	Reference	Reference	Reference
ARRY-380 tablets, (N = 11)	Fed	148.51 (125.90-175.17)	147.77 (124.88-174.84)	107.73 (85.36-135.96)

Abbreviation: CI, confidence interval.
[a] All formulations were administered at a dose of 300 mg.
One subject was not dosed during Period 3 (Subject [redacted]).

ARRY-380 錠剤の食後投与では、絶食下投与と比べて総曝露量は約 48%～49%高かったが、最高曝露量（C_{max}）の差は 8%未満であった。

ARRY-380 錠剤の薬物相互作用（オメプラゾールとの併用）に関する解析結果 Table 2-5 に示す。

Table 2-5. Statistical Results of Drug Interaction: Geometric Mean Ratios of Test to Reference (90%CI) of ARRY-380

Formulation	Period	AUC_{inf} Ratio	AUC_{last} Ratio	C_{max} Ratio
ARRY-380 tablets, fasted (N = 11)	3	Reference	Reference	Reference
Omeprazole/ARRY-380 tablets, fasted (N = 9)	4	87.76 (74.00-104.09)	87.89 (73.79-104.70)	86.96 (66.80-113.21)

Abbreviation: CI, confidence interval.
Note: Two subjects were not dosed during Period 4 (Subjects [redacted] and [redacted]) and were not included in the statistical analysis for drug interaction.

ARRY-380 錠剤をオメプラゾールと併用したとき、総曝露量及び最高曝露量はそれぞれ 12%及び 13%低下した。

T_{max} の中央値に関する解析結果を Table 2-6 に示す。

Table 2-6. Statistical Analysis of T_{max} Difference of ARRY-380

	Treatment[a]	N	Median	Treatment Comparison	Difference[b]	90% CI of the Difference[b]
T_{max} (hr)	B	12	1.5	B-A	–0.5	–1.0, –0.3
	C	11	4.0	C-B	2.3	1.7, 3.0
	D	9	2.0	D-B	0.0	–0.0, 0.5
	A	12	2.0			

Abbreviation: CI, confidence interval.
[a] A = ARRY-380 capsules 300 mg, fasted.
B = ARRY-380 tablets 300 mg, fasted.
C = ARRY-380 tablets 300 mg, fed.
D = omeprazole 40 mg/ARRY-380 tablets 300 mg, fasted.
[b] From the Hodges-Lehmann method.

ARRY-380 の T_{max} の中央値は、PIC 製剤（絶食下投与）よりも錠剤（絶食下投与）のほうが 0.5 時間早かった（90%CI は 0 を跨がなかった）。

ARRY-380 の T_{max} の中央値は、錠剤では絶食下投与よりも食後投与のほうが有意に遅かった（約 2.3 時間）（90%CI は 0 を跨がなかった）。

しかし、錠剤をオメプラゾールと併用したときの ARRY-380 の T_{max} の中央値は、錠剤単独投与と比較して影響を受けなかった（90%CI は 0 を跨ぐ）。

2.2.2. 安全性の結果

治験全体として、有害事象は 12 例中 3 例（25.0%）に 5 件認められた。5 件の有害事象の内訳は頭痛 2 件、失神寸前の状態、腹痛及び悪心各 1 件で、このうち失神寸前の状態は ARRY-380 投

与前に認められた[a]。ARRY-380 の PIC 製剤（絶食下単回投与）と錠剤（絶食下単回投与）で有害事象発現例数は同じであった［各 1 例（8.3%）］。ARRY-380 の絶食下投与（錠剤単回投与）と食後投与（錠剤単回投与）では有害事象発現例数は同じであった［各 1 例（絶食下投与 8.3%、食後投与 9.1%）］。オメプラゾール単独投与（食後投与）及び ARRY-380 とオメプラゾールの併用（オメプラゾール 5 日間投与後に ARRY-380 を単回投与）では有害事象は認められなかった。

治験全体として、頭痛が 2 例（16.7%）に認められた（PIC 製剤絶食下投与で 1 例、錠剤食後投与で 1 例）。投与条件別ではいずれの投与条件でも 2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。治験責任医師はすべての有害事象を治験薬と関連があると判断した。有害事象はすべて軽度（Grade 1）で、処置を要することなく治験終了前に回復した。死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び ECG に臨床的に重要な異常は認められず、治験薬と関連のある傾向も認められなかった。

2.3. 結論

- 血漿中濃度–時間推移プロファイルは PIC 製剤と錠剤で同様であった。
- 錠剤と PIC 製剤の相対的 BA にわずかな差が認められたが、臨床的に意味がある可能性は低いと考えられた。
- 錠剤では食事摂取により ARRY-380 の曝露量が増加し吸収が遅延したが、C_{max} に影響は認められなかった。
- オメプラゾール（消化管内 pH 上昇）は ARRY-380（錠剤）の吸収に影響を及ぼさなかった。
- 本治験のすべての投与条件下において MR_{AUC} は 20%未満であったことから、ARRY-380 の代謝は製剤、食事又は消化管内 pH による影響を受けないことが示された。
- 本治験で健康な治験参加者に ARRY-380 300 mg を単回投与したとき（PIC 製剤で絶食下投与、錠剤で絶食下投与、錠剤で食後投与、オメプラゾール 40 mg を 5 日間投与後に錠剤で絶食下投与）の忍容性は良好であった。

2.4. 付録

2.4.1. 死亡例一覧

該当症例なし

2.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

該当症例なし

[a] 総括報告書本文 Table 12 より補足

3. ONT-380-008 試験　　（5.3.3.1.1、参考資料）

治験の標題：健康男性及び健康女性において単回経口投与した[^{14}C]ツカチニブの吸収、代謝及び排泄を検討する非盲検、第 1 相試験

3.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2017 年 12 月 20 日（最初の同意取得日）～2018 年 1 月 30 日（最終観察日）

開発段階：第 1 相

治験総括報告書：最終報告書（2019 年 1 月 23 日）、最終報告書補遺（2019 年 3 月 19 日）

3.1.1. 目的

主要目的

- [^{14}C]ツカチニブの総放射能のマスバランスを評価する。
- [^{14}C]ツカチニブの総放射能の消失経路とその消失率を評価する。
- [^{14}C]ツカチニブを投与したときのツカチニブとその代謝物 ONT-993 の尿中排泄を評価する。
- 健康男性及び健康女性に[^{14}C]ツカチニブを投与したときのツカチニブ、代謝物 ONT-993 及び総放射能の PK を検討する。

副次目的

- [^{14}C]ツカチニブを投与したときの血漿中、尿中及び糞便中（可能な場合）ツカチニブ代謝物のプロファイルを評価する。
- [^{14}C]ツカチニブを投与したときの血漿中、尿中及び糞便中（可能な場合）ツカチニブ代謝物の化学構造を同定する。
- 健康男性及び健康女性に[^{14}C]ツカチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.1.2. 治験デザイン

本治験は[^{14}C]ツカチニブの総放射能の消失経路及び消失率を明らかにすることを目的とした、健康男性及び妊娠する可能性のない女性を対象とした非盲検、非無作為化、単回投与、第 1 相試験であった。治験薬投与前 29 日以内に組み入れの適格性を評価するスクリーニングを実施した。治験参加者は CRU に Day 1 に入院し、最短で Day 8 まで滞在した。治験参加者には一晩絶食後の Day 1 午前中に約 150 µCi の[^{14}C]ツカチニブを含有するツカチニブ 300 mg（名目投与量）を経口液剤で単回投与した。全治験参加者において実際のツカチニブ投与量は 317 mg（約 150 µCi）であった。以下の退院基準をすべて満たした治験参加者は Day 8 に退院した。Day 8 ま

でに退院基準を満たさなかった場合は、満たすまで（最長 Day 14 まで）CRU に滞在することとした。

- 連続 2 回、回収された血漿中放射能量が定量下限を下回る。
- 回収された放射能量が投与放射能量の 90%以上である。
- 連続 2 日間（1 回 24 時間を 2 回連続）に排泄物（尿糞）中に回収された放射能量が投与放射能の 1%以下である。

治験参加者数

組み入れ例数：8 例、治験完了例数：7 例

3.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

治験参加者は 18～65 歳の健康な男性又は妊娠する可能性のない女性で、BMI は 18.0～32.0 kg/m^2 とした。治験実施計画書に規定した選択基準及び除外基準に従い、治験参加者を組み入れた。

3.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

3.1.4.1. 治験薬及びロット番号

治験薬は、非放射性標識ツカチニブ（ロット番号：19SE02.HQ00005、Hovione Farma Ciencia SA が粉末として提供）及び [^{14}C]放射性標識ツカチニブ（ロット番号：60275NOV17-01、Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc.がエタノール溶液として提供）で構成され、これらを Covance CRU が契約する薬剤師が最終的な[^{14}C]ツカチニブ液剤［5 mg/mL（2.5 µCi/mL）、ロット番号：15JAN2018-8372735BLK］に調製した。

3.1.4.2. 用法及び用量、投与期間

約 150 µCi の[^{14}C]ツカチニブを含有するツカチニブ 300 mg（名目投与量）を経口液剤で単回投与した。

個々の治験参加者の総治験期間（スクリーニングから CRU 退院まで）は最長で約 43 日と予測された。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態の評価項目

PK 解析、総放射能、代謝物のプロファイリング及び同定のために血液試料及び尿試料を採取した。総放射能、代謝物のプロファイリング及び同定のため、糞便試料を採取した。

[^{14}C]ツカチニブ経口投与後の全血及び血漿中濃度–時間推移プロファイルから得られるツカチニブ、ONT-993 及び総放射能に関する PK の主要評価項目は、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$\%AUC_{extrap}$、C_{max}、T_{max}、$t_{½}$、λz、CL/F（ツカチニブのみ）、V_z/F（ツカチニブのみ）、血漿中総放射能 $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する血漿中非標識ツカチニブ $AUC_{0\text{-}inf}$ の比［AUC 比（血漿中ツカチニブ/血漿中総放射能）］、血漿中総放射能 $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する全血中総放射能 $AUC_{0\text{-}inf}$ の比［AUC 比（全血中

総放射能/血漿中総放射能）］、MR $AUC_{0\text{-}inf}$（ONT-993 のみ）及び MR C_{max}（ONT-993 のみ）とした。

尿試料から得られるツカチニブ、ONT-993 及び総放射能に関する PK の主要評価項目は、Aeu、Cum Aeu、feu（ツカチニブ及び総放射能のみ）、Cum feu（ツカチニブ及び総放射能のみ）及び CL_R とした。

糞便試料から得られる総放射能に関する PK の主要評価項目は、Aef、Cum Aef、fef 及び Cum fef とした。

3.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体的所見により評価した。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 解析対象集団

治験に組み入れたすべての治験参加者のデータを PK 及び安全性の解析に含めた。

3.1.6.2. 統計解析

PK

PK パラメータは記述統計量で示した。推測統計解析は実施しなかった。

安全性

すべての有害事象を一覧表で示した。有害事象の定義は、投与後に発現した事象又は投与前に発現し投与後に重症化した事象とし、重症度別及び治験薬との因果関係別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導 ECG について、適宜、ベースラインからの変化量とともに一覧表で示し要約した。推測統計解析は実施しなかった。

3.2. 試験結果

3.2.1. 治験参加者の内訳及び特性

本治験には 8 例を組み入れ、このうち 7 例が治験を完了した。未完了の 1 例は Day 10 に同意を撤回し、退院時に放射能の退院基準を満たしていなかった。この治験参加者において、測定対象物質の血中及び血漿中濃度は治験中止前に定量下限未満であったため、PK 解析への影響はなく、本治験参加者のすべての PK データを解析対象とした。

治験参加者（8 例）の性別は男女各 4 例で、年齢の中央値は 42 歳であった。白人 6 例、アジア人 1 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例であった。ヒスパニック系／ラテン系民族は 2 例であった[a]。

[a] 総括報告書本文 Table 6 より補足

3.2.2. 薬物動態の結果

約 150 μCi の[^{14}C]ツカチニブを含有するツカチニブ 317 mg を単回経口投与したとき、ツカチニブの血漿中濃度–時間推移プロファイルはツカチニブの速やかな吸収を示し、T_{max} の中央値は投与後 1.50 時間（範囲 1.00～2.00）であった。血漿中ツカチニブ濃度の C_{max}［幾何平均値（CV%）］は 515 ng/mL（30.2%）で、血漿中ツカチニブ濃度は C_{max} 到達後低下し、その $t_{½}$［幾何平均値（CV%）］は 7.13 時間（26.8%）であった。

ツカチニブ代謝物 ONT-993 の血漿中濃度–時間推移プロファイルは ONT-993 の速やかな生成を示し、T_{max} の中央値は投与後 1.00 時間（範囲 1.00～2.00）であった。血漿中 ONT-993 濃度の C_{max}［幾何平均値（CV%）］は 63.8 ng/mL（21.3%）で、血漿中 ONT-993 濃度は C_{max} 到達後低下し、その $t_{½}$［幾何平均値（CV%）］は 9.98 時間（23.8%）であった。MR $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値（CV%）は 0.181（30.8%）、MR C_{max} の幾何平均値（CV%）は 0.124（22.3%）であった。ツカチニブ及び ONT-993 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ には治験参加者間に中程度のばらつきが認められ、血漿中濃度の CV%はツカチニブで 30.2%～34.9%、ONT-993 で 21.3%～28.1%であった。

約 150 μCi の[^{14}C]ツカチニブを含有するツカチニブ 317 mg を単回経口投与したとき、総放射能は血漿中及び全血中にすみやかに認められ、血漿中及び全血中のいずれにおいても T_{max} の中央値は投与後 1.50 時間（範囲 1.50～2.00）であった。血漿中総放射能の C_{max}［幾何平均値（CV%）］は 679 ng eq/g（21.3%）で、血漿中総放射能は C_{max} 到達後低下し、その $t_{½}$［幾何平均値（CV%）］は 18.5 時間（39.0%）であった。全血中総放射能の C_{max}［幾何平均値（CV%）］は 648 ng eq/g（24.3%）で、全血中総放射能は C_{max} 到達後低下し、その $t_{½}$［幾何平均値（CV%）］は 6.58 時間（54.5%）であった。すべての治験参加者で血漿中及び全血中の総放射能の $t_{½}$は半減期よりも短い期間で検討されており、解釈には注意が必要である。

血漿中及び全血中の放射能濃度の時間的推移から、放射能濃度の $t_{½}$は全血中と比べて血漿中で長いことが示された。投与 24 時間後において、全血中放射能濃度が 8 例中 7 例で定量下限未満であったが、血漿中総放射能濃度は 8 例全例で定量可能であった。放射能濃度が全 8 例で定量下限になるまでの時間は、全血中で投与後 48 時間、血漿中で投与後 72 時間であった。

全血中及び血漿中の総放射能の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の CV%は 24.3%～46.2%であり、治験参加者間に中程度から大きいばらつきが認められた。

$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値から推測した総放射能の全身曝露量は全血中と比べて血漿中で高かった。$AUC_{0\text{-}inf}$ の比（全血中総放射能/血漿中総放射能）は 0.557（CV%は 6.65%）で、放射能と赤血球との関連は低いことが示された。また、$AUC_{0\text{-}t}$ の比（全血中総放射能/血漿中総放射能）は 0.508（CV%は 13.6%）でこの値からも放射能と赤血球との関連は低いことが示された。

曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$）の幾何平均値は血漿中ツカチニブよりも血漿中総放射能のほうが高かった。血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する血漿中ツカチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ の比は 0.331（CV%は 23.3%）であり、血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}t}$ に対する血漿中ツカチニブの $AUC_{0\text{-}t}$ の比は 0.432（CV%は 18.6%）であった。この結果は、ツカチニブが広範囲に代謝を受け、総放射能の大部分はツカチニブ代謝物と関連しており、血漿中の総放射能の約 33%（$AUC_{0\text{-}inf}$ の比に基づく）～43%（$AUC_{0\text{-}t}$ の比に基づく）を親化合物であるツカチニブが占めていることを示している。

約 150 μCi の[^{14}C]ツカチニブを含有するツカチニブ 317 mg を単回経口投与したとき、尿中排泄されたツカチニブ未変化体の Cum Aeu の幾何平均値（CV%）は 2.75 mg（33.1%）であり、Cum feu の幾何平均値（CV%）は 0.867%（33.1%）であった。ツカチニブ経口投与後のツカチニブの総 CL_R の幾何平均値（CV%）は 0.854 L/h（31.3%）であった。

約 150 μCi の[^{14}C]ツカチニブを含有するツカチニブ 317 mg を単回経口投与したとき、尿中排泄された ONT-993 の Cum Aeu の幾何平均値（CV%）は 5.52 mg（23.8%）であった。ツカチニブ経口投与後の ONT-993 の総 CL_R の幾何平均値（CV%）は 9.46 L/h（19.3%）であった。ONT-993 は MR $AUC_{0\text{-}inf}$ は低かったものの、排泄量はツカチニブよりも多かった。

尿中排泄量パラメータの幾何平均値に中程度の治験参加者間のばらつきが認められた。ツカチニブ及び ONT-993 の排泄量又は排泄率の CV%は 19.3%～33.1%の範囲であった。

約 150 μCi の[^{14}C]ツカチニブを含有するツカチニブ 317 mg を単回経口投与後に尿中及び糞便中に排泄された投与放射能の累積率の平均値を全治験参加者について検討した。試料採取期間終了時までに投与放射能の 85.8%（平均値）が糞便中から、4.09%（平均値）が尿中から回収された。投与放射能の大部分（83.4%）は投与後 120 時間以内に回収された。尿中放射能は投与後 168 時間までにすべての治験参加者で定量下限となり、糞便中放射能は退院時まですべての治験参加者で定量可能であった。治験期間中の 312 時間を通じて、投与放射能の尿糞試料からの回収率は全体で 89.9%（平均値）であり、個々の治験参加者では 62.5%～97.1%であった。総排泄量の平均値は糞便中で 272 mg 等量、尿中で 13.0 mg 等量であり、合計で 285 mg 等量であった。単一期間での平均排泄量の最高値は、糞便中では投与後 24～48 時間に 107 mg 等量、尿中では投与後 0～6 時間に 6.61 mg 等量であった。

ツカチニブ未変化体の累積尿中排泄率 0.867%（幾何平均値）に対し、総放射能の尿中回収率は 4.09%であった。この結果は、尿中に排泄された放射能の大部分はツカチニブ代謝物と関連していることを示しており、ツカチニブが広範囲に代謝を受けることと一致している。

3.2.3. 安全性の結果

治験期間中、5 例（62.5%）10 件の有害事象が認められた。いずれの有害事象も Grade 1（軽度）であった。このうち治験薬と関連があると判断された有害事象は 2 例（25.0%）3 件で、残りの 3 例 7 件は治験薬との因果関係はないと判断された。

すべての有害事象は、処置を要さず治験終了時までに回復した。死亡、その他の重篤の有害事象又は重度の有害事象は認められず、有害事象による治験中止例もいなかった。

有害事象の大部分は器官別大分類の胃腸障害に分類される事象であり、その発現例数及び発現件数は 5 例（62.5%）8 件であった。基本語別では下痢（3 例 4 件）、排便回数減少（3 例 3 件）及び便秘（1 例 1 件）であった。

その他の有害事象は、引っかき傷及び鼻出血各 1 例 1 件であった。

治験薬との関連があると判断された有害事象として下痢 2 例（3 件）が認められた。このうち 1 例では Day 1 に下痢が発現し、Day 3 に回復した。もう 1 例には下痢が 2 件発現した。1 件目は Day 1 に発現しその日のうちに回復し、2 件目は Day 5 に発現して Day 6 に回復した。

その他の有害事象はすべて治験薬との因果関係はないと判断された。

治験中の血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、ECG 又は身体的所見に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

3.3. 結論

- 約 150 μCi の[^{14}C]ツカチニブを含有するツカチニブ 317 mg を単回経口投与したとき、血漿中ツカチニブ濃度及び血漿中 ONT-993 濃度は速やかに上昇し、T_{max} の中央値はツカチニブで 1.50 時間、ONT-993 で 1.00 時間であった。血漿中ツカチニブ及び ONT-993 の $t_{½}$の幾何平均値はそれぞれ 7.13 時間及び 9.98 時間であった。

- 総放射能は血漿中及び全血中に速やかに認められ、血漿中及び全血中の T_{max} の中央値はいずれも 1.50 時間であった。総放射能の $t_{½}$の幾何平均値は血漿中で 18.5 時間、全血中で 6.58 時間であった。ただし、これらの $t_{½}$は半減期よりも短い期間のデータに基づいている。

- AUC 比（血漿中ツカチニブ/血漿中総放射能）の幾何平均値から、総放射能に対して血漿中ツカチニブ未変化体は約 33%（$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく）～43%（$AUC_{0\text{-}t}$ に基づく）であることが示された。

- 312 時間にわたる尿中及び糞便中の放射能の平均回収率は全体で 89.9%であり、個々の治験参加者では 62.5%～97.1%であった。また、投与放射能の平均 85.8%が糞便中に排泄され、平均 4.09%が尿中に排泄された。

- 治験期間中、約 150 μCi の[^{14}C]ツカチニブを含有するツカチニブ 317 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

3.4. 試験結果（最終報告書補遺）

ONT-380-008 試験の最終報告書補遺では Metabolite Identification Report（2019 年 3 月 13 日）の内容が追加報告された。

3.4.1. 要約

[^{14}C]ツカチニブを含有するツカチニブ 300 mg を単回経口投与した健康な治験参加者 8 例から血漿及び尿糞試料を採取し放射能プロファイルの検討及び放射性成分の同定を行った。血漿試料は投与後 1、2、4、8、12、24 時間の時点で採取し、各時点の試料を治験参加者ごとにプールして投与後 1～24 時間の AUC を求める試料とした。また、試料を治験参加者間でプールし、投与後 2 時間、12 時間及び 24 時間のプール試料を得た。尿試料及び糞便試料をそれぞれプールし、それぞれで排泄総放射能の 90%を超える量とした。血漿、尿及び糞便ホモジネートプールは必要に応じ抽出し、濃縮した。得られた試料中の放射能を HPLC と放射化学的検出により分析した。代謝物の同定は既知の標準物質を用いたコクロマトグラフィー及び LC-MS/MS 法により実施した。

ヒトにおいてツカチニブは広範囲に代謝を受け、11 種類の代謝物（同定又は特徴付けられたもの）が生成された。主要代謝経路はジメチルオキサゾール部分の酸化であり、他の代謝経路として、キナゾリン部分の酸化、脱水素化及び N-脱アルキル化があった。ジメチルオキサゾール

部分のメチル基の酸化により ONT-993（M1）が生成された。その後、ONT-993 のキナゾリン部分の酸化によりジオキシ ONT-380 代謝物（M18）が生成され、ONT-993 の 2 次酸化及び脱水素化によりジオキシデヒドロ ONT-380 代謝物（M19）が生成された。ジメチルオキサゾール部分の酸化により少量の糞便中代謝物（M23）が生成され、これが続発的に脱水素化されてオキシデヒドロ ONT-380 代謝物（M25）が生成されることがある。ONT-380 のキナゾリン部分の酸化によりオキシ ONT-380 代謝物（M20）が生成され、これの二次脱水素化により対応するキナゾリノン代謝物（M22）が生成された。その後、M22 のジメチルオキサゾール部分の酸化により少量の代謝物（M28）が生成された。ONT-380 の直接脱水素化により少量の血漿中代謝物（M31）が生成され、一方で、キナゾリン-ジメチルオキサゾールの架橋体アミンの開裂により主要アミン（M3）が生成された。

治験参加者を通じて、血漿中で最も多かった放射性成分はツカチニブ（ONT-380）及び ONT-993 であり、血漿中曝露量（$AUC_{1\text{-}24\ 時間}$）の平均値はそれぞれ 5210 ng eq h/g（総血漿中放射能の 75.6%）及び 631 ng eq h/g（総血漿中放射能の 9.16%）であった（検出カットオフは 3cpm）。その他すべての血漿中代謝物（M19、M22、M25 及び M31）及び同定されなかった代謝物（M17、M32、M33 及び M34）は微量から少量であった。血漿中のツカチニブ及び代謝物で総循環血漿中放射能曝露量の約 95%を占め、代謝物だけでは約 19%を占めた。残りの放射能は定量下限未満の代謝物であった可能性が高い。代謝物 M3、M14、M15、M16、M18、M20、M21、M24、M26、M27、M29 及び M30 は尿中に検出されたが、血漿中には検出されなかった。このことはこれらが循環代謝物として集計されない微量の代謝物であることを示唆している。放射能は主に糞便中から回収され（投与放射能の約 86%）、尿中から少量が回収された（投与放射能の約 4%）。ツカチニブは糞便中では主要成分（15.9%）であったが、尿中では微量成分（0.714%）であった。これに対して、代謝物は糞便中で約 59%、尿中で約 3%を占めた。ONT-993（M1）は最も多く排泄された放射性物質であり、糞便中では平均 36.8%、尿中では平均 1.47%を占めた。ジオキシ ONT-380 代謝物（M18）、ジオキシデヒドロ ONT-380 代謝物（M19 及び M28）及びオキシデヒドロ ONT-380 代謝物（M25）は少量の糞便中代謝物であり、それぞれ平均 6.07%、5.29%、3.86%及び 1.54%を占めた。共溶出代謝物 M20 及び M3 は平均 2.65%、共溶出代謝物 M22 及び M23（おそらく ARRAY M5）は平均 2.01%を示した。尿中及び糞便中のそのほかの放射能標識代謝物は微量であった。

得られたデータ全般から、ツカチニブは経口投与後に広範囲に代謝を受けることが示された。代謝は主にジメチルオキサゾール部分の酸化により行われ、この酸化により ONT-993 が生成された。ONT-993 は最も多い循環代謝物であり、最も多く排泄された成分であった。血漿中には定量下限未満の微量の代謝物が多数存在する可能性が高い。ツカチニブは最も多い循環成分であった。糞便中にツカチニブの酸化代謝物が出現し、糞尿中のツカチニブが比較的少量であることから、ツカチニブは良好に吸収され、肝代謝を受け、代謝クリアランス（主にジメチルジヒドロオキサゾール部分の酸化を介して）が主要消失経路であることが示唆された。

3.4.2. 結論

ツカチニブは経口投与後に広範囲に代謝を受けた。循環成分で最も多かったものはツカチニブ（ONT-380）であった。循環代謝物の中で最も多かったものは酸化代謝物 M1（ONT-993）で、最も多く排泄された放射性標識体でもあった。血漿中には定量下限未満の微量の代謝物が多数存在する可能性が高い。糞便中にツカチニブの酸化代謝物が出現し、糞尿中のツカチニブが比

較的少量であることから、実質的な肝代謝で広範囲に吸収されていることを示唆した。血漿中及び排泄物中の酸化代謝物（例えば ONT-993）の出現から、ヒトでは主にジメチルジヒドロオキサゾール部分の酸化を介した代謝クリアランスがツカチニブ（ONT-380）の主要消失経路であることが示唆された。

3.5. 付録

3.5.1. 死亡例一覧

該当症例なし

3.5.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

該当症例なし

4. ARRAY-380-101 試験　　（5.3.3.2.1、評価資料）

治験の標題：進行固形癌患者を対象としてツカチニブ連日経口投与の安全性、忍容性及び PK を評価する、非盲検、反復投与、第 1 相試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：米国（2 施設）、カナダ（2 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2008 年 4 月 18 日（最初の治験参加者の同意取得日）～2013 年 2 月 5 日（最終治験参加者の治験終了日）

開発段階：第 1 相

治験総括報告書：最終報告書（2014 年 1 月 9 日）

なお、ARRAY-380-101 試験において ARRY-380 はツカチニブを、代謝物 AR00440993 は代謝物 ONT-993 を表している。

4.1.1. 目的

用量漸増期：

主要目的

- 進行固形癌患者を対象としてツカチニブの安全性及び忍容性を評価する。
- DLT の発現状況に基づき MTD を決定する。

副次目的

- 癌患者においてツカチニブ及びその代謝物（AR00440993）の PK を評価する。
- 予備的な有効性を評価する。測定可能病変を有する患者では mRECIST を用いた腫瘍径の評価に基づき有効性を評価する。
- 腫瘍の種類に応じた血清学的腫瘍マーカー（例：CA125、CEA、PSA、AFP、CA15.3）を評価する。

探索的目的

- 保存腫瘍検体において HER2 及びその他の関連経路遺伝子の発現状況を評価する。
- 腫瘍検体において関連経路遺伝子（例：HER2）の増幅を評価する。

用量拡大期：

主要目的

- HER2 陽性 mBC 患者におけるツカチニブの安全性プロファイルを明らかにする。
- HER2 陽性 mBC 患者におけるツカチニブ及びその代謝物（AR00440993）の血漿中 PK を明らかにする。
- ツカチニブ投与前後の腫瘍検体を比較し、HER2 の発現、増幅及びリン酸化状態の変化を評価する。

副次目的

- ツカチニブの予備的な有効性データを得る。
- PK と PD 又は PK と有効性及び安全性の相関について評価する。
- ツカチニブ投与前後の腫瘍検体を比較し、増殖因子経路に関連したタンパク質［例：pERK、pAKT、増幅又はアポトーシスのマーカー（例：Ki-67、dUTP、TUNEL）］の発現又はリン酸化状態の変化を評価する。
- 薬力学的マーカー（例：投与前後の血清試料における CTC の測定及び HER2 発現状況）を評価する。
- 保存腫瘍検体又は新規腫瘍検体において、タンパク発現レベル及び遺伝子の変異又は増幅について評価する。

4.1.2. 治験デザイン

ARRAY-380-101 試験は、HER2 陽性の進行固形癌患者を対象としてツカチニブの MTD を決定し、安全性、忍容性、PK 及び予備的な有効性を評価する、非盲検、第 1 相試験であり、用量漸増期と用量拡大期で構成された。

治験薬投与開始前 30 日以内に実施するスクリーニングにより治験参加者としての適格性を確認した。用量漸増は標準的な 3＋3 用量漸増デザインに従い進めた（予定用量コホート：25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 500 mg, 600 mg, 650 mg 及び 800 mg BID[a]）。1 サイクル 28 日間とした。Cycle 1 Day 1 に適格な治験参加者にツカチニブを単回投与し、DLT が発現しなかった場合には Cycle 1 Day 3 から 1 日 2 回投与を開始した。用量漸増期の完了後、用量拡大期への組み入れを開始した。用量拡大期では最大 20 例の HER2 陽性 mBC 患者を対象として、ツカチニブを MTD の用量で Cycle 1 Day 1 から投与した。

Cycle 1 において、用量漸増期では Day 1、2、3、8、15（±2 日）及び 22（±2 日）に安全性及び PK を評価し、用量拡大期では Day 1、8（±1 日）、15（±2 日）に安全性及び PK を評価した。

[a] 総括報告書本文 9.4.2 項 Table 3 より補足

Cycle 2 以降は 28 日ごとに安全性及び PK を評価した。また、Cycle 3 Day 1 からは 28 日ごとに疾患評価を実施した。投与中止基準に抵触するまでツカチニブ投与を継続可能とした。投与中止時に治験終了来院を行い、治験薬投与中止後 30 日（±2 日）に安全性の最終フォローアップを行うこととした。

治験参加者数

組み入れ予定例数：用量漸増期で最大 50 例、用量拡大期で最大 20 例

組み入れ例数：計 50 例（用量漸増期 33 例、用量拡大期 17 例）

解析例数：組み入れた 50 例全例が安全性及び PK の解析対象となり、35 例が有効性の解析対象となった。

4.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

用量漸増期：18 歳以上で、組織学的又は細胞学的に HER2 陽性の癌が確認されており、1 レジメン以上の治療歴を有し、標準療法の対象外か標準療法がないあるいは標準療法を選択しなかった患者。HER2 陽性乳癌の場合は、トラスツズマブ又はラパチニブ（使用可能な場合）の適応となるときはそれらによる前治療歴を有するか、組み入れ前にそれらによる治療を希望しなかった患者。

用量拡大期：18 歳以上で、組織学的又は細胞学的に HER2 陽性の mBC が確認されており、アクセス可能な病変（accessible lesion）及び転移性疾患に対する 1 レジメン以上の治療歴を有し、標準療法の対象外か標準療法がないあるいは標準療法を選択しなかった患者。トラスツズマブ又はラパチニブ（使用可能な場合）による前治療歴を有するか、組み入れ前にそれらによる治療を希望しなかった患者。

4.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

4.1.4.1. 治験薬及びロット番号

ツカチニブは 25 mg 及び 100 mg の PIC 製剤であり、25 mg 製剤は赤茶色不透明の 0 号サイズ硬ゼラチンカプセル剤で、100 mg 製剤は白色不透明の 00 号サイズ硬ゼラチンカプセル剤でそれぞれ提供された。

本治験で使用されたツカチニブ製剤のロット番号は、25 mg 製剤が DP-ARR07-147 及び DP-ARR08-139-A、100 mg 製剤が DP-ARR07-148、DP-ARR09-132-A、DP-ARR09-134-A、DP-ARR10-104-A、DP-ARR10-124-A 及び DP-ARR11-111-A であった。

4.1.4.2. 用法及び用量、投与期間[a]

用量漸増期：いずれの用量コホートも Cycle 1 Day 1 にツカチニブを単回投与し、安全性及び PK を評価した。DLT が発現しなかった治験参加者には Cycle 1 Day 3 から BID での投与を開始した。

[a] 総括報告書本文 9.4.2 項より補足

用量拡大期：1 サイクル 28 日間とし、ツカチニブを MTD の用量で投与した。

PD が認められるまで、又はその他の投与中止基準に抵触するまでツカチニブの継続投与を可能とした。

ツカチニブの投与は治験実施計画書に規定した方法に従って適切に用量調節又は休薬することとした。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 安全性の評価項目

治験期間を通じて安全性を評価した。安全性の評価は有害事象モニタリング、DLT の発現、臨床検査値、ECG 及び ECHO（又は MUGA）検査及び身体的所見に基づいて実施した。

4.1.5.2. 薬物動態の評価項目

事前に規定した時点でツカチニブ及びその代謝物（AR00440993）の血漿中濃度測定用に静脈血を採取した。用量漸増期では Cycle 1 Day 1 は治験薬投与後 24 時間まで、Cycle 1 Day 3 は治験薬投与後 4 時間まで、Cycle 1 Day 15 は治験薬投与後 12 時間まで採血した。加えて、トラフ濃度測定用に Cycle 1 は期間を通じて、Cycle 2～4 は各 Day 1 に採血した。用量拡大期では Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2 Day 1 の治験薬投与後 12 時間まで採血した。ベースライン用の試料は Day 1 に、トラフ濃度測定用には Cycle 2～6 の各 Day 1 に採血した。

4.1.5.3. 有効性の評価項目

用量漸増期では mRECIST を、用量拡大期では RECIST v1.1 に基づき評価した。また、用量漸増期では腫瘍の種類に応じて、用量拡大期では乳癌に応じた血清学的腫瘍マーカーを評価した。

4.1.5.4. その他の評価項目

バイオマーカーを評価するため、用量漸増期ではスクリーニング時に、用量拡大期ではスクリーニング時及び Cycle 1 Day 15 に腫瘍生検を実施した。

血清中 CTC を測定するため、用量拡大期のスクリーニング時、Cycle 1 Day 1 及び Day 15、Cycle 3 Day 1、Cycle 5 Day 1 に採血した。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 解析対象集団

安全性解析集団：ツカチニブの投与を受けた治験参加者とした。

PK 解析集団：安全性解析集団のうち、生体試料中薬物濃度分析に関連した PK 用の採血が少なくとも 1 回行われた治験参加者とした。

有効性評価可能集団：ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後に腫瘍評価を少なくとも 1 回受けた治験参加者とした。

4.1.6.2. 統計解析

安全性：併用薬は WHO Drug Dictionary（March 2009 B2; Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden）を用いてコーディングした。有害事象は MedDRA を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語別に要約した。MedDRA 器官別大分類及び基本語別の集計では、1 症例は同一器官別大分類内及び同一基本語内では 1 回のみ計上した。

同じ病因の可能性がある皮膚関連有害事象の評価を可能とするために「併合発疹（combined rash）」という集計用語を使用した。この併合発疹の対象には、基本語である、ざ瘡様皮膚炎、ざ瘡、皮膚剥脱に加え、「発疹」という語が含まれるすべての基本語を含めた。

PK：血漿中ツカチニブ濃度及び代謝物 AR00440993 濃度について、規定の評価時点ごとに記述統計量［例数、算術平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、幾何標準偏差、幾何変動係数、最小値、中央値、最大値］で要約した。実際の採血時刻が治験実施計画書の規定どおりである場合に限り、その濃度–時間データを統計量の算出に含めた。

各評価時点の平均値は、測定した個々の濃度データの 3 分の 2 以上が定量下限を上回っている場合に算出した。算術平均、幾何平均、標準偏差、変動係数の算出では、定量下限未満の濃度データには定量下限の 2 分の 1 を代用した。評価時点の 3 分の 1 以上で定量下限となった場合は、平均値、標準偏差、変動係数はいずれも NC（算出せず）とした。すべての評価時点で定量下限となった場合は、平均値は定量下限とし、標準偏差及び変動係数は NC とした。

個々の血漿中濃度–時間データを用いて、ノンコンパートメント解析［Phoenix WinNonlin, Version 6.3（Pharsight Corporation, St. Louis, MO, USA）］により PK パラメータを求めた。モデルは Extravascular Input model, Model 200 を使用し、AUC の計算には、濃度データが時間経過に伴い増加する場合は線形台形則を、減少する場合は対数台形則を用いた（Linear up/logarithmic down 法）。PK パラメータの算出には実際の採血時刻と投与量を用いた。C_{max} 到達前の定量下限はすべて 0 とし、C_{max} 到達以降の定量下限はすべて欠測とした。

用量漸増期にツカチニブ及びその代謝物 AR00440993 の曝露量に対する食事の影響を探索的に評価した。各患者の Day 1（絶食下）の AUC_{0-4} と Day 3（食後）の AUC_{last} を比較した。対数変換した AUC を反復測定 ANOVA で解析した。因子には食事の状態（絶食下、食後）と用量コホートを用い、食事の状態と用量コホート間の交互作用を考慮した。対数尺度でパラメータ値の差（絶食下 対 食後）の推定値と 90%CI を求め、それらを逆対数変換することにより原尺度での AUC の幾何平均の比の推定値と 90%CI を得た。

Day 1 及び Day 15 のデータでツカチニブの PK に対する用量比例性を評価した。Day 1 及び Day 15 における患者個々の C_{max} 及び AUC_{tau} を用量別にプロットし、幾何平均値とともに示した。これらの値は名目投与量に対して対数領域で回帰した。用いたパワーモデルの式は「AUC 又は $C_{max}=\alpha\times用量^{\beta}$」で、βの 90%CI が 1 を跨がなかった場合に用量比例性はないと結論することとした。

有効性：最良総合効果で CR、PR 又は SD を達成した治験参加者を対象として、奏効期間又は SD 継続期間を適宜算出した。最良総合効果別に治験参加者の割合を表示するとともに、治験参加者ごとに効果判定に重要な変数と奏効期間（CR、PR）又は SD 継続期間を一覧表で示した。

奏効期間及び SD 継続期間の中央値を Kaplan-Meier 曲線から推定し、およその 95%CI とともに提示した。

血清学的腫瘍マーカーの評価結果は用量コホート、治験参加者、腫瘍マーカー及び治験日別に一覧表で示した。

バイオマーカー：バイオマーカーの評価結果は記述統計量（連続変数は例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、カテゴリカル変数では例数、割合）を示すとともに、用量コホート、治験参加者及びバイオマーカーごとに一覧表で示した。CTC 数のベースラインからの変化量も記述統計量で要約した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 治験参加者の内訳及び特性[a]

安全性解析集団及び PK 解析集団はいずれも 50 例（用量漸増期 33 例、用量拡大期 17 例）で、有効性評価可能集団は 35 例（用量漸増期 23 例、用量拡大期 12 例）であった。有効性評価可能集団から除外した 15 例の除外理由の内訳はベースライン時に測定可能病変を有していなかった（14 例）、ベースライン後に腫瘍評価を受けなかった（1 例）であった。

治験参加者の大部分が白人（40 例）、非ヒスパニック／非ラテン系民族（45 例）、女性（45 例）で、年齢の中央値は 58 歳（範囲 31～77 歳）であった。

治験参加者のがん種は大部分が乳癌（43 例）で、ほかに結腸直腸癌（6 例）及び唾液腺癌（1 例）があり、ベースライン時の ECOG PS は 0 が 16 例、1 が 31 例、2 が 3 例であった。

全例が 1 レジメン以上の全身抗癌療法の治療歴を有しており、レジメン数の中央値は 5（範囲 1～15）であった。43 例は少なくとも 1 回トラスツズマブを含むレジメンでの治療歴を有しており、35 例は少なくとも 1 回ラパチニブを含むレジメンでの治療歴を有していた。

4.2.2. 安全性の結果

- 用量漸増期（33 例）では標準的な 3＋3 用量漸増デザインを用いてツカチニブの 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 500 mg, 600 mg, 650 mg 及び 800 mg BID を評価した。用量拡大期（17 例）ではツカチニブを 600 mg BID で投与した。

- 800 mg BID コホートでは 4 例中 2 例に DLT 基準に合致する有害事象（ALT 増加又は AST 増加）が認められたため、この用量の忍容性は低く、600 mg BID を MTD と判断した。その他の用量コホートで DLT 基準に合致する有害事象は認められなかった。

- ツカチニブを投与した 50 例において、ツカチニブ投与期間の中央値は 84.5 日であり、各コホートの相対用量強度の中央値は、800 mg BID コホート（84%）を除き、90%を上回った。

- 主な有害事象（因果関係を問わない）は悪心（56%）、下痢（52%）、疲労（50%）、嘔吐（40%）、便秘、四肢痛及び咳嗽（各 20%）であった。Grade 3 の有害事象（因果関係を問わ

[a] 総括報告書本文 10.1、10.2.1、10.2.2 項より補足

ない）で 2 例以上に認められたものは貧血及び蜂巣炎各 3 例（6%）、嘔吐、腹痛、筋骨格系胸痛、ALT 増加、AST 増加及び低カリウム血症各 2 例（4%）であった。Grade 4 の有害事象で 2 例以上に認められたものはなかった。

- ツカチニブとの関連があると判断された有害事象は主に悪心（34%）、下痢（22%）、疲労（20%）、嘔吐、ALT 増加及び AST 増加（各 12%）であった。

- ツカチニブと関連があると判断された有害事象はツカチニブの用量増加に伴い重症度も高くなった。ツカチニブと関連があると判断された Grade 3 の有害事象は低カリウム血症、ALT 増加及び AST 増加（各 4%）、発疹、寝汗、末梢性浮腫及び貧血（各 2%）であり、いずれも 600 mg BID 以上の用量コホートで認められた。

- 治験期間中又はツカチニブ最終投与後 30 日までの死亡は 2 例（4%）、その他の重篤な有害事象は 12 例（24%）に認められた。有害事象によるツカチニブ投与中止例は 5 例（10%）で、投与中止に至った有害事象のうち、ツカチニブとの関連があると判断されたものは認められなかった。

- ツカチニブの休薬又は減量に至り、ツカチニブと関連があると判断された有害事象は 10 例（20%）に認められ、すべて 500 mg BID 以上の用量コホートであった。有害事象の内訳は肝機能検査値の上昇（ALT、AST、ビリルビン及び ALP）、血中クレアチニン増加、低カリウム血症、貧血、発疹、そう痒症及び末梢性浮腫であった。

- 肝機能検査値（AST、ALT、GGT、総ビリルビン）がベースラインから上昇（最大 Grade 3）した治験参加者は 50 例中 31 例（62%）で、ツカチニブの用量増加に伴いその発現割合や重症度が高くなった。Hy's Law に該当した治験参加者は認められなかった。

    - ツカチニブと関連があると判断された ALT 増加、AST 増加、ALP 増加及び高ビリルビン血症により 5 例（10%）がツカチニブの用量調節に至った。この 5 例には DLT 基準に合致する有害事象が認められた 2 例が含まれる。

    - 概して、これらの有害事象はツカチニブ投与開始後 1 週以内に認められ、投与中止により回復した。用量調節に至った治験参加者の大部分において減量後の用量では忍容性が認められた。

- ベースライン後に血清クレアチニンが Grade 1 又は Grade 2 に悪化した治験参加者は 24 例（48%）で、この悪化の発現割合は 300 mg BID 以上の用量コホートで高かった。

    - 血清クレアチニン増加により 2 例（4%）がツカチニブを休薬し、急性腎不全（重篤な有害事象、ツカチニブとの因果関係なし）により 1 例（2%）がツカチニブを休薬した。

- 電解質の Grade 3 又は Grade 4 への悪化が 500 mg BID 以上の用量コホートで認められた。このうち 1 例（2%）がツカチニブと関連があると判断された低カリウム血症（Grade 3）によりツカチニブを休薬した。

- ヘモグロビン値のベースラインからの減少が 20 例（40%）に認められたが、ツカチニブ用量との相関は認められなかった[a]。

- 白血球数の減少が 9 例（18%）に、好中球絶対数の減少が 10 例（20%）に認められた。これらはほぼ 500 mg BID 以上の用量コホートに限定され、またツカチニブの投与を制限するものではなかった[b]。

- QTc の延長はおおむね軽度であり、ツカチニブ用量との相関は認められなかった。

4.2.3. 薬物動態の結果

- 血漿中ツカチニブ濃度（幾何平均値）－時間推移プロファイルの形状は全用量コホート及び治験日を通じて同様であり、用量増加に伴い大きくなる傾向が認められた。用量比例性の評価の結果、ツカチニブの曝露量は用量にほぼ比例することが示唆された。

- ツカチニブ代謝物（AR00440993）の曝露量は治験日を通じてツカチニブの約 12%であった。

- 反復投与により曝露量は約 2 倍に増加した。

- Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 のいずれにおいても、全般的に T_{max} の中央値は約 2 時間、$t_{½}$の中央値は約 5.38 時間であった。

- ツカチニブ及びその代謝物（AR00440993）の曝露量に対して食事による影響は認められなかったものの、ばらつきは大きかった。

4.2.4. 有効性の結果

- 有効性評価可能集団（35 例）において、最良総合効果として PR は 5 例（14%）、SD は 18 例（51%）に認められた。

- 治験全体での奏効期間の中央値は 12.3 週であり、奏効期間は 300 mg BID コホート（4.1 週）よりも 600 mg BID 以上の用量コホート（範囲 8.6～28 週）で長かった。

- 治験全体での SD 継続期間の中央値は 16.1 週であり、SD 継続期間は用量コホート間で同程度であった。

4.2.5. その他の評価項目の結果

<u>バイオマーカー</u>

- HER2 タンパク発現状況、リン酸化状態、CTC 数について、ベースラインからの変化は認められなかった。

[a] 総括報告書本文 12.4.1.1 項より補足

[b] 総括報告書本文 12.4.1.2 項より補足

4.3. 結論

全般的に、ツカチニブは多くの前治療歴を有する患者集団において有効性が認められ、安全性プロファイルは良好であった。

4.4. 付録

4.4.1. 有害事象発現状況

総括報告書 Table 15.6.1.2（基本語別、Grade 別）

4.4.2. 治験薬と関連がある有害事象発現状況

総括報告書 Table 15.6.1.6（基本語別）

4.4.3. 死亡例一覧

総括報告書本文 Table 24

4.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

総括報告書本文 Table 25

5. ONT-380-005 試験　　（5.3.3.2.2、評価資料）

治験の標題：HER2 陽性 mBC 患者を対象として、ツカチニブをカペシタビン又はトラスツズマブと併用したとき、あるいはその両方と併用したときの安全性及び忍容性を評価する非盲検、第 1b 相試験

5.1. 試験概要

治験実施施設：米国（5 施設）

公表文献：Murthy R, Borges VF, Conlin A, Chaves J, Chamberlain M, Gray T, Vo A, Hamilton E (2018). Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol 19(7): 880-8.

治験期間：2014 年 1 月 28 日（最初の治験参加者の組み入れ日）～
2018 年 3 月 6 日（主要解析総括報告書のデータカットオフ日）
2020 年 3 月 [redacted] 日（主要解析総括報告書補遺のデータカットオフ日）

開発段階：第 1b 相

治験総括報告書：主要解析総括報告書（2019 年 7 月 30 日）、主要解析総括報告書補遺（2020 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

本治験実施の背景及び根拠：

乳癌は世界中の女性で最も多くみられる癌であり（Ferlay 2018）、癌関連死の原因の第 4 位となっている。乳癌の約 20%は HER2 を過剰発現しており（Owens 2004）、HER2 を過剰発現する腫瘍（HER2 陽性腫瘍）の悪性度は高く、歴史的には HER2 陰性腫瘍と比較して OS は不良である（Slamon 1987）。

HER2 標的療法は HER2 陽性乳癌患者の予後を大きく改善したが、多くの患者で再発し、転移性疾患を有する患者の多くで CNS 転移を伴う。この治療の難しさは HER2 阻害に対する耐性発現に起因すると考えられてきたが、この耐性は HER2 を二重阻害することで克服できる可能性がある。現在 CNS 転移を伴う疾患に対して承認された特定のレジメンはない。トラスツズマブによる治療後の最大のアンメットメディカルニーズはおそらく CNS 転移の治療及び予防である。

本治験では、ツカチニブをカペシタビン及びトラスツズマブと併用し、HER2 阻害薬と細胞傷害性薬物による二重阻害の有効性を探索的に検討することとした。この 3 剤併用により、カペシタビン＋トラスツズマブ併用の有効性が改善され、脳転移に対する活性が増強される可能性がある。さらに、ツカチニブは他の経口 HER2 阻害薬と比較して選択性が高いため、現在利用可能な薬剤と比較して毒性を軽減しながら HER2 阻害が可能であると考えられた。

本治験は非無作為化、非対照、非盲検試験であり、その主要目的は HER2 陽性 mBC 患者（脳転移歴がある患者を含む）において 3 つの併用療法（ツカチニブ＋カペシタビン、ツカチニブ＋トラスツズマブ、ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ）の MTD/RP2D を決定すること

である。また、これら併用療法の安全性、予備的な抗腫瘍効果、ツカチニブとカペシタビンの PK（併用時）の評価を目的としている。

本治験の症例数は比較的少なく限定的であったため、本治験デザインでは併用療法の安全性及び有効性に対する個々の薬剤の寄与を評価することができなかった。本治験の結果は、ONT-380-206 試験［ペルツズマブ、トラスツズマブ、T-DM1 による治療後に進行した HER2 陽性 mBC 患者（脳転移歴の有無は問わない）を対象として、3 剤併用療法を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験］を支持するものであった。

5.1.1. 目的

主要目的

- 3 つの併用療法（ツカチニブ＋カペシタビン、ツカチニブ＋トラスツズマブ、ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ）における MTD/RP2D を決定する。

副次目的

- 3 つの併用療法（ツカチニブ＋カペシタビン、ツカチニブ＋トラスツズマブ、ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ）について MTD/RP2D での安全性を評価する。
- ツカチニブとカペシタビンの併用が、ツカチニブ及びカペシタビンそれぞれの PK に及ぼす影響を調査する。
- 3 つの併用療法（ツカチニブ＋カペシタビン、ツカチニブ＋トラスツズマブ、ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ）の予備的な抗腫瘍効果を評価する。

探索的目的

- 保存腫瘍生検検体で p95 発現及び奏効の潜在的なバイオマーカーを評価する。
- CNS 転移に対する 3 つの併用療法（ツカチニブ＋カペシタビン、ツカチニブ＋トラスツズマブ、ツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ）の予備的な抗腫瘍効果を評価する。

5.1.2. 治験デザイン

本治験は 3 つの併用療法［ツカチニブ 300 mg BID 又は 350 mg BID＋カペシタビン（併用 1 コホート）、ツカチニブ 300 mg BID 又は 350 mg BID＋トラスツズマブ（併用 2 コホート）、ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン（併用 3 コホート）］の安全性、忍容性及び MTD/RP2D を評価する、非盲検、反復投与、第 1b 相試験である。本治験では 3+3 用量漸増デザインを用いて用量漸増を行い、各併用コホートでツカチニブの MTD/RP2D を決定した。併用 1 コホート及び併用 2 コホートについては事前に 3 段階の用量レベルを計画し、安全性データに基づいて次用量レベルに移行することとした。併用 1 コホート及び併用 2 コホートのいずれにおいても忍容性が認められた場合（DLT が 2 例未満）に併用 3 コホートを評価することとした。併用 3 コホートでのツカチニブの用量は併用 1 コホート又は併用 2 コホートで決められた MTD/RP2D のうちどちらか低いほうか、安全性モニタリング委員会が別途推奨する用量とすることとした。MTD/RP2D を決定するためには、その用量で 6 例以上の評価可能例数を必要と

した。併用 3 コホートで MTD/RP2D が決定された後は、その用量での評価可能例を最小で 15 例、最大で 45 例得るために症例数を追加することとした。また、安全性モニタリング委員会の勧告に基づいてツカチニブ又はカペシタビンのその他の用量を探索するための追加コホートを設置することを可能とした。さらに、安全性モニタリング委員会の勧告に基づいて併用 1 コホート及び併用 2 コホートそれぞれに新たに評価可能例として最大 9 例追加する拡大コホートの設置も可能とした。そのほか、未治療の無症候性 CNS 転移又は局所治療後に進行した CNS 転移を有する評価可能な治験参加者をそれぞれ最大 15 例組み入れ、MTD/RP2D 又は安全性モニタリング委員会が推奨する用量レベルで任意の併用療法を実施する追加コホートの設置も可能とした。

治験参加者数

計画例数：最大 153 例

スクリーニング例数：78 例、組み入れ例数：60 例、治験薬投与例数：60 例

5.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

5.1.3.1. 選択基準

- mBC 患者であり、FISH 又は IHC にて HER2 陽性（IHC 3+）であることが確認されている患者。
- 転移性疾患に対するトラスツズマブ及び T-DM1（治験責任医師が T-DM1 に不耐性又は不適格と判断した場合を除く）による治療後に PD が認められた患者。
- 同意取得時に 18 歳以上の患者。
- RECIST v1.1 に基づき標的病変又は非標的病変を有する患者。
- 以前の抗がん治療による毒性がすべて Grade 1 以下に回復している患者。ただし、例外として脱毛症とニューロパチーは Grade 2 以下に回復していることとし、また、うっ血性心不全は発現時に Grade 1 以下であり、完全に回復していることとした。
- スクリーニング時の ECOG PS が 0 又は 1 の患者。
- 治験責任医師により余命 6 カ月超と推定されている患者。

5.1.3.2. 除外基準

- 治験薬投与開始前 3 週間にトラスツズマブ又は他の抗体医薬品による治療を受けた患者又は治験薬投与開始前 2 週間に化学療法又はホルモン療法による癌治療を受けた患者。
- 前治療においてドキソルビシンの累積投与量が 360 mg/m^2 を超えている患者又は別のアントラサイクリン系薬物の累積投与量がドキソルビシン換算で 360 mg/m^2 を超えている患者。
- 以下の前治療を受けた患者。

- 転移性疾患に対してカペシタビンによる治療を受けたことがある患者（併用 1 コホート及び併用 3 コホートでは不適格、併用 2 コホートでは適格とする）。アジュバント療法又はネオアジュバント療法として、治験薬投与開始前少なくとも 12 カ月間にカペシタビンによる治療を受けたことがある患者は 3 つすべての併用コホートに組み入れ可とする。

- 治験薬投与開始前 4 週間に低分子 HER2 阻害薬（ラパチニブ、ネラチニブ、アファチニブ等）の投与を受けた患者。

- CNS 疾患関連の基準

  - 軟膜・髄膜疾患を有する患者は不適格とした。

  - 用量漸増コホート及び用量拡大コホート：症候性 CNS 転移がある患者は不適格とした。既治療の CNS 転移又は即時局所治療を要しない未治療の無症候性 CNS 転移がある患者は適格とした。CNS 転移を有する患者の組み入れは事前に本治験のメディカルモニターの承認を得ることとした。

  - CNS 疾患コホート（オプション）：即時局所治療を要しない未治療の無症候性 CNS 転移を有する患者又は局所治療後の進行 CNS 疾患を有する患者は本治験のメディカルモニターの承認により適格とした。

- ツカチニブ、カペシタビン（併用 1 コホート及び併用 3 コホート）又はトラスツズマブ（併用 2 コホート及び併用 3 コホート）に化学的又は生物学的に類似している薬剤に対してアレルギー反応の既往歴がある患者、又は治験薬のいずれかの添加剤に対しアレルギー反応の既往歴がある患者。ただし、トラスツズマブに対する Grade 1 又は Grade 2 の注入に伴う反応の既往歴がある患者は、それが良好に管理された場合は組み入れ可とする。

- 強力な CYP3A4 誘導薬又は阻害薬を使用後、治験薬投与開始前までに、それらの消失半減期の 3 倍の期間を経過していない患者。

- 強力な CYP2C8 誘導薬又は阻害薬を使用後、治験薬投与開始前までに、それらの消失半減期の 3 倍の期間を経過していない患者。

- ツカチニブ初回投与前 14 日間に放射線療法を受けた患者。放射線療法の急性影響はベースラインまで回復していなければならない。

- ジヒドロピリミジン脱水素酵素欠損を有する患者（併用 1 コホート及び併用 3 コホート）。

5.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

5.1.4.1. 治験薬及びロット番号

本治験で使用されたツカチニブ製剤のロット番号は、150 mg 錠が DP-ARR14-105-A、DP-ARR14-105-B、DP-ARR13-111-A、DP-ARR13-111-B、DP-ARR13-111-D、50 mg 錠が DP-ARR14-111-A、DP-ARR14-111-B、KH16/0046 であった。

5.1.4.2. 用法及び用量、投与期間

治験薬の投与は 1 サイクル 21 日間とした。

カペシタビンは 1 サイクル（21 日間）に 14 日間、1000 mg/m^2 BID で経口投与した。

トラスツズマブは負荷投与量 8 mg/kg を静脈内投与し、その後 1 サイクルごとに 6 mg/kg を静脈内投与した。ただし、本治験でのトラスツズマブ初回投与前 4 週間にトラスツズマブの投与を受けていた患者には負荷投与は不要とし、Cycle 1 から 6 mg/kg の静脈内投与を開始した。また、トラスツズマブの点滴が遅れ、21 日サイクルに調整するために週 1 回の点滴が必要となった場合には、メディカルモニターと協議のうえ、週 1 回 7 日おきに 2 mg/kg を点滴した。

トラスツズマブの注入速度は治験実施医療機関のガイドラインに従った。ツカチニブは治験参加者が組み入れられたコホート及び用量レベルに従い、300 mg、350 mg 又は 400 mg BID で経口投与した。

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 安全性の評価項目

主要評価項目

- 有害事象の発現状況（Grade 別）

副次評価項目

- 臨床検査値異常の発現状況（全体及び Grade 別）
- ツカチニブを減量した治験参加者の割合
- カペシタビン及びトラスツズマブを減量した治験参加者の割合

その他の評価項目

- 有害事象の発現状況（治験薬との因果関係別）
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況
- 重篤な有害事象の発現状況
- 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現状況
- 臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
- 肝機能検査値異常の発現状況
- バイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量
- 駆出率別（50%未満、50%以上）の治験参加者の割合

- 治験薬の投与を中止した治験参加者の割合（全体及び中止理由別）
- ツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブの総投与量
- カペシタビン及びトラスツズマブの総投与サイクル数

5.1.5.2. 有効性の評価項目

副次評価項目

- PFS
- ORR
- 奏効期間
- クリニカルベネフィット率
- 病勢コントロール率
- 最良総合効果
- 脳での孤立性進行が認められた治験参加者の割合

探索的評価項目

ベースライン時に脳転移歴（現病歴、既往歴）がある治験参加者（部分集団）において、以下の評価項目を用いて CNS 疾患に対する効果を評価した。

- mRECIST v1.1 に基づく ORR
- mRECIST v1.1 に基づく最良総合効果

5.1.5.3. 薬物動態の評価項目

副次評価項目

- ツカチニブ及びその代謝物の血漿中濃度
- カペシタビン及びその代謝物の血漿中濃度

5.1.6. 統計解析方法

本治験はトラスツズマブ又はカペシタビンあるいはその両方と併用したときのツカチニブの安全性、忍容性及び MTD/RP2D を評価できるようデザインされた。用量間で正式な統計的比較は実施しなかった。

人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、有害事象発現状況、曝露量、用量調節及び臨床検査値異常については安全性解析集団を対象に記述統計量で要約した。DLT は DLT 解析集団を対象に要約した。PFS は有効性解析集団及び測定可能病変を有する集団を対象に要約した。

RECIST v1.1 に基づく効果判定、mRECIST v1.1 に基づく頭蓋内の効果判定及び奏効期間は有効性解析集団及び測定可能病変を有する集団を対象に要約した。

5.2. 試験結果（主要解析総括報告書）

5.2.1. 治験参加者の内訳及び特性

米国の 5 施設で 78 例をスクリーニングし、このうち 60 例を組み入れた。用量漸増コホート又は用量拡大コホートでツカチニブ 300 mg BID の投与を受けた治験参加者は 52 例で、併用療法の内訳はツカチニブ 300 mg BID＋カペシタビンが 7 例、ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブが 18 例、ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビンが 27 例であった。用量漸増コホートでツカチニブ 350 mg BID の投与を受けた治験参加者は 8 例で、併用療法の内訳はツカチニブ 350 mg BID＋カペシタビンが 4 例、ツカチニブ 350 mg BID＋トラスツズマブが 4 例であった。

治験実施計画書改訂第 7 版に基づき、ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビンの併用療法を受けた治験参加者のうち 5 例を長期継続期に組み入れた。長期継続期に得られたデータは主要解析総括報告書のデータカットオフ日（2018 年 3 月 6 日）前に臨床試験データベースに入力されておらず、主要解析総括報告書では要約及び一覧化していない。

用量漸増コホートのツカチニブ開始用量は 300 mg BID（経口）とした。治験実施計画書改訂第 4 版の承認後に 350 mg BID（経口）及び 400 mg BID（経口）の用量を追加した。

本治験の主要目的は MTD/RP2D を決定することであった。ツカチニブ 350 mg BID において DLT は発現しなかったが、安全性モニタリング委員会は（1）ONT-380-004 試験（ツカチニブ錠と T-DM1 の併用を評価した先行試験）でツカチニブ 300 mg BID を錠剤処方で経口投与したときの曝露量（PK データ）が ARRAY-380-101 試験（ツカチニブ単独投与を評価した先行試験）でツカチニブ 600 mg BID を PIC 製剤で経口投与したときの曝露量（PK データ）と同様な範囲であったこと、（2）ツカチニブ 350 mg BID を投与した患者において DLT 評価期間後に Grade 3 の有害事象（下痢、悪心。嘔吐）が報告されたこと、の 2 点を根拠とし、カペシタビン及びトラスツズマブ又はそのいずれかとの併用におけるツカチニブの RP2D は 300 mg BID と判断した。

本治験の用量漸増コホートにおいて DLT は 1 例（ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン）に 1 件（Grade 4 の症候性脳浮腫）認められた。その他に DLT は認められなかった。

解析対象集団

安全性解析集団（60 例）には、少なくとも 1 回治験薬（ツカチニブ、カペシタビン、トラスツズマブ）の投与を受けた治験参加者を含めた。

有効性解析集団（60 例）には、安全性解析集団の治験参加者でベースライン時に少なくとも 1 カ所選択病変（標的病変又は非標的病変）を有し、（1）ベースライン後に少なくとも 1 回の疾患評価が行われた者、又は（2）ベースライン後に疾患評価が行われずに死亡、臨床的又は放射線学的な PD あるいは有害事象により治験薬の投与を中止した者を含めた。

測定可能病変を有する集団（52 例）には、安全性解析集団の治験参加者でベースライン時に少なくとも 1 カ所測定可能病変を有し、（1）ベースライン後に少なくとも 1 回の疾患評価が行われた者、又は（2）ベースライン後に疾患評価が行われずに死亡、臨床的又は放射線学的な PD あるいは有害事象により治験薬の投与を中止した者を含めた。

DLT 解析集団（51 例）には、安全性解析集団の治験参加者で（1）Cycle 1 において併用療法（ツカチニブ＋カペシタビン、ツカチニブ＋トラスツズマブ又はツカチニブ＋カペシタビン＋トラスツズマブ）の規定用量の 75%以上の投与を受けた者、又は（2）DLT のため規定用量の 75%以上の投与を受けられなかった者、又は（3）用量調節（減量）を受けた者を含めた。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

治験参加者 60 例は全例が女性であった。年齢の中央値は 50 歳で、65 歳超は 8 例（13%）であった。大部分が白人、非ヒスパニック／非ラテン系民族で、ECOG PS は 1 が 28 例（47%）であった。ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用グループ（27 例）の人口統計学的特性の分布は試験全体（60 例）での分布と同様であった。

治験参加者の大部分がベースライン時に測定可能病変を有していた。ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用グループ（27 例）において、乳癌の初回診断（乳癌に対する生検で最初の陽性）から治験薬初回投与までの期間の中央値は 40.4 カ月であった。試験全体で、ベースライン時に脳転移歴（現病歴又は既往歴）がある治験参加者は 33 例（55%）で、ベースライン時の CNS 以外の転移部位は主に局所又は領域リンパ節、骨、肺、肝臓であった。

治験参加者は全例が乳癌に対する全身療法の治療歴を有していた。ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用グループ（27 例）において、前治療での全身療法レジメン数の中央値は 5（範囲 2～9[a]）であった。T-DM1 による前治療は転移性疾患に対するものが 58 例（97%）であった。トラスツズマブによる前治療はネオアジュバント療法 14 例（23%）、アジュバント療法 14 例（23%）、転移性疾患 58 例（97%）であった。ペルツズマブによる前治療はネオアジュバント療法 3 例（5%）、転移性疾患 36 例（60%）であった。ラパチニブによる前治療は転移性疾患 28 例（47%）であった。

ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用グループ（27 例）において、ツカチニブ投与期間の中央値は 8.5 カ月であった。用量調節はツカチニブに対し 18 例（67%）、カペシタビンに対し 23 例（85%）、トラスツズマブに対し 7 例（26%）に行われた。

5.2.2. 安全性の結果

安全性解析集団では、全例に有害事象が少なくとも 1 回発現し、Grade 3 以上の有害事象は 29 例（48%）に認められた。ツカチニブと関連があると判断された有害事象は 47 例（78%）に、カペシタビンと関連があると判断された有害事象は 38 例（63%）に、そしてトラスツズマブと関連があると判断された有害事象は 14 例（23%）に認められた。

[a] 主要解析総括報告書 Table 14.1.5.2 より補足

主な有害事象（全 Grade、発現割合 40%以上）は、発現割合の高い順に下痢、悪心、手足症候群及び疲労であった。主なツカチニブと関連があると判断された有害事象（発現割合 10%以上）は発現割合の高い順に下痢、悪心、疲労、ALT 増加、嘔吐、AST 増加であった。

重篤な有害事象は 20 例（33%）に認められた。ツカチニブと関連があると判断された重篤な有害事象は 3 例（5%）に、カペシタビンと関連があると判断された重篤な有害事象は 4 例（7%）に発現した。トラスツズマブと関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

安全性報告期間中（治験薬の最終投与後 30 日以内）に 5 例が死亡し、死因はすべて病勢進行であった。いずれの死亡も治験薬との因果関係はないと判断された。

安全性解析集団では、ツカチニブの投与中止に至った有害事象が 2 例（3%）に、カペシタビンの投与中止に至った有害事象が 3 例（5%）に、そしてトラスツズマブの投与中止に至った有害事象が 2 例（3%）に認められた。ツカチニブの投与中止に至った有害事象の内訳は下痢／疲労／手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）1 例、脱力 1 例であった。

全例に臨床検査値異常が認められ、その大部分は Grade 1 又は Grade 2 であった。主な臨床検査値異常（全 Grade）は、貧血、AST 増加、高血糖及び ALT 増加であった。Grade 3 以上の臨床検査値異常は 24 例（40%）に認められ、主なものはリンパ球数減少 8 例（13%）であった。

5.2.3. 有効性の結果

PFS

安全性解析集団の 60 例は全例が有効性解析集団に含まれ、PFS は安全性解析集団と有効性解析集団で一致した。両集団（各 60 例）において PFS の中央値は 6.2 カ月（95%CI：4.1, 8.8、範囲 0.7～28.9）であった。ベースライン時の脳転移歴の有無別では、脳転移歴がある者（33 例）で 6.1 カ月（95%CI：3.2, 8.3、範囲 1.3～22.7）、脳転移歴がない者（27 例）で 6.4 カ月（95%CI：4.1, 9.9、範囲 0.7～28.9）と同程度であった。

ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用グループ（27 例）において PFS の中央値は 7.8 カ月（95%CI：4.1, 12.5、範囲 1.3～28.9）であった。ベースライン時に脳転移歴がある 11 例の PFS の中央値は 6.7 カ月（95%CI：1.4, 12.5、範囲 1.3～22.7）であった。

治験責任医師による効果判定

ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用グループ（27 例）では 23 例が測定可能病変を有していた。この 23 例において CR は 1 例（4.3%）、PR は 13 例（56.5%）で、RECIST v1.1 に基づく ORR は 60.9%（95%CI：38.5, 80.3）であった。また、SD は 6 例（26.1%）、PD は 3 例（13.0%）であった。

CR 又は PR であった 14 例の奏効期間の中央値は 11.1 カ月（95%CI：2.9, 18.7、範囲 0.0～21.4）であった。14 例中、ベースライン時に脳転移歴がある者は 5 例で、その奏効期間の中央値は 14.9 カ月（95%CI：4.9, 21.4、範囲 0.0～21.4）であった。

ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用グループ（27 例）の ORR はベースライン時の脳転移歴の有無で大きな違いは認められなかった。脳転移歴がある 11 例中 9 例

（81.8%）が測定可能病変を有しており、その ORR は 55.6%（95%CI：21.2, 86.3）であった。一方、脳転移歴がない 16 例中 14 例（87.5%）が測定可能病変を有しており、その ORR は 64.3%（95%CI：35.1, 87.2）であった。

ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビン併用グループ（27 例）のクリニカルベネフィット率及び病勢コントロール率はそれぞれ 74.1%（95%CI：53.7, 88.9）及び 88.9%（70.8, 97.6）であった。

全コホートを通じて、ベースライン時に脳転移の測定可能病変を有していた者は 12 例で、このうち PR（頭蓋内特異的）は 5 例であった。この 5 例の併用療法の内訳はツカチニブ 300 mg BID＋カペシタビン 1 例、ツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ 2 例、ツカチニブ 300 mg BID＋カペシタビン＋トラスツズマブ 2 例であった。

5.2.4. 薬物動態の結果

ツカチニブをカペシタビンと併用、あるいはカペシタビン及びトラスツズマブと併用したときのツカチニブ及び ONT-993 の曝露量は、ツカチニブ単剤投与時の PK データと同様であった。PK 結果の詳細は、PK 解析報告書（Appendix 16.1.10.2）に示した。

5.2.5. 結論

脳転移歴を有する患者を含む HER2 陽性 mBC 患者において、ツカチニブ 300 mg BID、カペシタビン及びトラスツズマブの 3 剤併用療法の忍容性はおおむね良好であり、予備的な効果が示された。これらの結果は 3 剤併用療法を受けた患者のリスクベネフィットのプロファイルが良好であることを示しており、さらなる無作為化試験でこのレジメンにおけるツカチニブの効果を追加検討することを支持した。

5.3. 試験結果（主要解析総括報告書補遺）

5.3.1. 要約

治験実施計画書改訂第 7 版（2017 年 7 月 18 日）により、ツカチニブの投与を継続していた治験参加者は、長期継続期に移行しツカチニブの投与継続が認められた。長期継続期でツカチニブ投与を継続した治験参加者は 5 例（全例がツカチニブ 300 mg BID＋トラスツズマブ＋カペシタビンの併用療法）であった。

長期継続期では、病勢進行の判定を含む有効性及び安全性の評価は各施設のガイドラインに従って実施され、治験依頼者は重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象のみを収集した（特に注目すべき有害事象は治験実施計画書改訂第 7 版より前には収集していなかった）。

主要解析総括報告書には、主要評価項目である安全性、副次評価項目である安全性、有効性及び PK の評価項目の結果が要約された。主要解析総括報告書のデータカットオフ日（2018 年 3 月 6 日）で臨床試験データベースは固定され、長期継続期に移行した治験参加者の安全性データ（重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象）は安全性データベースのみに入力された。

長期継続期への移行例の最後の治験参加者が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に a single-patient investigational new drug application (a single-patient IND) に移行した。

2018 年 3 月 6 日から 2020 年 3 月 [redacted] 日までの長期継続期に 1 例 4 件の有害事象報告があった。重篤な有害事象として胆嚢炎、ニューモシスチス肺炎、左股関節痛が、非重篤で Grade 3 の有害事象として AST 増加及び血中ビリルビン増加が報告された。

5.3.2. 結論

本治験の長期継続期にツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブの併用療法を継続した治験参加者において新たな安全性シグナルは確認されなかった。安全性データベースに報告された安全性データは、主要解析で得られた安全性プロファイルと一致している。

5.4. 付録

5.4.1. 有害事象発現状況

主要解析総括報告書 Table 14.3.1.3.3（基本語別、Grade 別）

5.4.2. 治験薬と関連がある有害事象発現状況

主要解析総括報告書 Table 14.3.1.5.1（基本語別、ツカチニブと関連あり）

主要解析総括報告書 Table 14.3.1.5.2（基本語別、カペシタビンと関連あり）

主要解析総括報告書 Table 14.3.1.5.3（基本語別、トラスツズマブと関連あり）

5.4.3. 死亡例一覧

主要解析総括報告書 14.3.3 項（Death Narratives）参照

5.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

主要解析総括報告書 Listing 16.2.7.10

5.5. 参考文献

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. All cancers fact sheet. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/today, accessed 09 Nov, 2018.

Owens MA, Horten BC, Da Silva MM (2004). HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. Clin Breast Cancer 5(1): 63-9.

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 235(4785): 177-82.

Murthy R, Borges VF, Conlin A, Chaves J, Chamberlain M, Gray T, Vo A, Hamilton E (2018). Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol 19(7): 880-8.

6. ONT-380-004 試験　　（5.3.3.2.3、参考資料）

治験の標題：ツカチニブとトラスツズマブ　エムタンシン（T-DM1）を併用したときの安全性及び忍容性を評価する、非盲検、第 1b 相試験

6.1. 試験概要

治験実施施設：米国（7 施設）、カナダ（4 施設）

公表文献：Borges VF, Ferrario C, Aucoin N, Falkson C, Khan Q, Krop I, Welch S, Conlin A, Chaves J, Bedard PL, Chamberlain M, Gray T, Vo A, and Hamilton E (2018). Tucatinib combined with ado-trastuzumab emtansine in advanced ERBB2/HER2-positive metastatic breast cancer: a phase 1b clinical trial. JAMA Oncol 4: 1214-20.

治験期間：2014 年 2 月 18 日（最初の治験参加者の組み入れ日）～
2018 年 1 月 31 日（主要解析総括報告書のデータカットオフ日）
2020 年 9 月 [redacted] 日（主要解析総括報告書補遺のデータカットオフ日）

開発段階：第 1b 相

治験総括報告書：主要解析総括報告書（2019 年 4 月 8 日）、主要解析総括報告書補遺（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

本治験実施の背景及び根拠：

乳癌は世界中の女性で最も多くみられる癌であり（Ferlay 2018）、癌関連死の原因の第 4 位となっている。乳癌の約 20%は HER2 を過剰発現しており（Owens 2004）、HER2 を過剰発現する腫瘍（HER2 陽性腫瘍）の悪性度は高く、歴史的には HER2 陰性腫瘍と比較して OS は不良である（Slamon 1987）。

抗体医薬品（トラスツズマブ、ペルツズマブ）や低分子 TKI（ラパチニブ、ネラチニブ）を用いる HER2 標的療法は、ネオアジュバント療法、アジュバント療法及び転移・再発乳癌の治療において OS を大きく改善した（Slamon 2001, Geyer 2006, Baselga 2012, Verma 2012）。トラスツズマブ　エムタンシン（カドサイラ、以下 T-DM1）は抗体薬物複合体で、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する HER2 陽性 mBC の治療薬として承認された。

近年の報告によると、トラスツズマブでアジュバント療法を受けた患者では、脳が最初の再発部位となる割合が増加しており（Wardley 2002）、転移・再発 HER2 陽性の患者では約 30%に脳転移が発現することが示唆されている（Clayton 2004）。末期の乳癌においては、有効性及び忍容性が改善された治療選択肢や、脳転移の治療及び予防の選択肢が必要とされる。

ツカチニブは HER2 選択性の高い低分子 TKI であり、非臨床及び臨床試験でその有効性及び安全性が示されている（Moulder 2017）。非臨床試験でも、頭蓋内腫瘍異種移植モデルにおいてツカチニブはネラチニブ及びラパチニブよりも優れた活性を示した。

HER2 標的療法は HER2 陽性乳癌患者の予後を大きく改善したが、転移性疾患を有する患者では T-DM1 による治療を受けた患者でも最終的に再発する。この治療の難しさは HER2 阻害に対す

る耐性発現に起因すると考えられてきたが、この耐性は HER2 を二重阻害することで克服できる可能性がある。本治験ではツカチニブと T-DM1 を併用することにより HER2 を二重で阻害した場合の臨床効果を評価することとした。この併用により耐性発現を克服又は遅延させ、T-DM1 の有効性を改善させる可能性がある。さらに本治験では、ツカチニブの高い選択性により、現在使用可能な薬剤と比較して毒性を軽減しながら HER2 を二重で阻害することが可能かどうか、また、この併用療法が HER2 陽性乳癌の脳転移に対して有効かどうかを評価した。

本治験は無作為割り付けを実施せず、対照群を設定しない非盲検試験である。本治験で設定した評価項目は、T-DM1 との併用におけるツカチニブ MTD/RP2D の決定や、HER2 陽性 mBC 患者におけるツカチニブ＋T-DM1 併用療法の安全性、忍容性、PK 及び予備的な抗腫瘍効果の評価に適切と考える。

6.1.1. 目的

主要目的

- T-DM1（承認用量）と併用したときのツカチニブの MTD/RP2D を決定する。

副次目的

- T-DM1 とツカチニブを MTD/RP2D で併用したときの安全性を評価する。
- T-DM1 とツカチニブを併用したときの予備的な抗腫瘍効果を評価する。

探索的目的

- 保存腫瘍生検検体における HER2 遺伝子変異及び奏効の潜在的なバイオマーカーを評価する。
- ツカチニブと T-DM1 の併用が、ツカチニブ及び T-DM1 それぞれの PK に及ぼす影響を調査する。
- CNS 転移に対するツカチニブと T-DM1 を併用したときの効果を評価する。

6.1.2. 治験デザイン

本治験は、T-DM1（承認用量）との併用でツカチニブの安全性、忍容性及び MTD/RP2D を評価する、非盲検、非無作為化、第 1b 相試験である。ツカチニブを 300 mg BID（経口）で開始し、3+3 用量漸増デザインを用いて最大 4 用量レベルの用量漸増を行うこととした。用量漸増期では各コホートに 3～6 例を組み入れることとした。MTD/RP2D を決定するためには、その用量で 6 例以上の評価可能例数を必要とした。MTD/RP2D を決定した後、MTD/RP2D での評価可能例数を最大 30 例得るために、MTD/RP2D 拡大コホートで最大 24 例の評価可能例数を組み入れることとした。MTD/RP2D 拡大コホートのほかに、即時局所治療を要しない未治療の無症候性脳転移又は局所治療後に進行した脳転移がある評価可能な患者を最大 15 例組み入れ、MTD/RP2D の用量で投与する追加コホートの設置も可能とした。

治験参加者数

計画例数：最大 63 例

スクリーニング例数：72 例、組み入れ例数：57 例、治験薬投与例数：57 例

6.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

6.1.3.1. 選択基準

- mBC 患者であり、FISH 又は IHC にて HER2 陽性（IHC 3+）であることが確認されている患者。
- トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤で治療を受けた患者（それぞれ単独又は併用）。用量漸増コホート及び MTD 拡大コホート：転移性疾患に対してトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤で治療を受けた患者。CNS 拡大コホート：ネオアジュバント療法、アジュバント療法又は転移性疾患に対する治療の一環として、治験組み入れ前のいずれかの時点でトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の投与（それぞれ単独又は併用）を受けた患者。
- 同意取得時に 18 歳以上の患者。
- RECIST v1.1 に基づき標的病変又は非標的病変を有する患者。
- 以前の抗がん治療による毒性がすべて Grade 1 以下に回復している患者。ただし、例外として脱毛症とニューロパチーは Grade 2 以下に回復していることとし、また、うっ血性心不全は発現時に Grade 1 以下であり、完全に回復していることとした。
- スクリーニング時の ECOG PS が 0 又は 1 の患者。
- 治験責任医師により余命 6 カ月超と推定されている患者。

6.1.3.2. 除外基準

- 治験薬投与開始前 3 週間にトラスツズマブ又は他の抗体医薬品による治療を受けた患者又は治験薬投与開始前 2 週間に化学療法又はホルモン療法による癌治療を受けた患者。
- 前治療においてドキソルビシンの累積投与量が 360 mg/m^2 を超えている患者又は別のアントラサイクリン系薬物の累積投与量がドキソルビシン換算で 360 mg/m^2 を超えている患者。
- T-DM1 の投与を受けたことがある患者。治験薬投与開始前 4 週間に低分子 HER2 阻害薬（ラパチニブ、ネラチニブ、アファチニブ等）の投与を受けた患者。
- CNS 疾患関連の基準
    - 軟膜・髄膜疾患を有する患者は不適格とした。
    - 用量漸増コホート及び MTD/RP2D 拡大コホート：症候性脳転移がある患者は不適格とした。既治療の脳転移又は即時局所治療を要しない未治療の無症候性脳転移がある患者は適

格とした。転移を有する患者の組み入れは本治験のメディカルモニターの承認を得ることとした。

- CNS 拡大コホート（オプション）：即時局所治療を要しない未治療の無症候性脳転移がある患者又は局所治療後の進行 CNS 疾患を有する患者は本治験のメディカルモニターの承認により適格とした。

- 強力な CYP3A4 阻害薬を使用後、治験薬投与開始前までに、それらの消失半減期の 3 倍の期間を経過していない患者。
- 強力な CYP2C8 誘導薬又は阻害薬を使用後、治験薬投与開始前までに、それらの消失半減期の 3 倍の期間を経過していない患者。
- 治験薬投与前 14 日間に放射線療法を受けた患者。放射線療法の急性影響はベースラインまで回復していなければならない。

6.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

6.1.4.1. 治験薬及びロット番号

本治験で使用されたツカチニブ製剤のロット番号は、150 mg 錠が DP-ARR14-105-B、DP-ARR13-111-A、DP-ARR13-111-B、DP-ARR13-111-C、DP-ARR13-111-D、50 mg 錠が DP-ARR14-111-A、DP-ARR14-111-B、KH16/0046 であった。

6.1.4.2. 用法及び用量、投与期間

ツカチニブ：組み入れたコホートに応じた用量で 1 日 2 回経口投与する。

T-DM1：21 日ごとに 1 回、3.6 mg/kg を静脈内投与する。

ツカチニブ及び T-DM1 の投与は 1 サイクル 21 日間とする。

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 安全性の評価項目

主要評価項目

- 有害事象の発現状況（Grade 別）

副次評価項目

- 臨床検査値異常の発現状況（全体及び Grade 別）
- ツカチニブを減量した治験参加者の割合
- T-DM1 を減量した治験参加者の割合

その他の評価項目

- 有害事象の発現状況（治験薬との因果関係別）

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況
- 重篤な有害事象の発現状況
- 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現状況
- 臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量
- 肝機能検査値異常の発現状況
- バイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量
- 駆出率別（50%未満、50%以上）の治験参加者の割合
- ツカチニブ及び T-DM1 の休薬の頻度
- 治験薬の投与を中止した治験参加者の割合（全体及び中止理由別）
- ツカチニブ及び T-DM1 の総投与量
- T-DM1 の総投与サイクル数

6.1.5.2. 有効性の評価項目

副次評価項目

- PFS
- ORR
- 奏効期間
- クリニカルベネフィット率
- 病勢コントロール率
- 最良総合効果
- 脳での孤立性進行が認められた治験参加者の割合

探索的評価項目

ベースライン時に脳転移歴（現病歴、既往歴）がある治験参加者（部分集団）において、以下の評価項目を用いて CNS 疾患に対する効果を評価した。

- mRECIST v1.1 に基づく ORR
- mRECIST v1.1 に基づく最良総合効果

6.1.5.3. 薬物動態等の評価項目

探索的評価項目（PK 解析結果は別の報告書に示す）

- ツカチニブ及びその代謝物の血漿中濃度
- 奏効の潜在的なバイオマーカーとなりうる HER2 遺伝子変異又はその他の腫瘍に関連する変異の発生率

6.1.6. 統計解析方法

本治験は T-DM1 と併用したときのツカチニブの安全性、忍容性及び MTD/RP2D を評価できるようデザインされた。用量間で正式な統計的比較は実施しなかった。

人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、有害事象発現状況、曝露量、用量調節及び臨床検査値異常については安全性解析集団を対象に記述統計量で要約した。DLT は DLT 解析集団を対象に要約した。PFS は有効性解析集団及び測定可能病変を有する集団を対象に要約した。RECIST v1.1 に基づく効果判定、mRECIST v1.1 に基づく頭蓋内の効果判定及び奏効期間は有効性解析集団及び測定可能病変を有する集団を対象に要約した。

6.2. 試験結果（主要解析総括報告書）

6.2.1. 治験参加者の内訳及び特性

米国及びカナダの計 11 施設で 72 例をスクリーニングし、このうち 57 例を組み入れ、治験薬を投与した。ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の投与を受けた治験参加者は 50 例（用量漸増コホート又は用量拡大コホート）で、他の 7 例は 350 mg BID＋T-DM1 の投与を受けた（用量漸増コホート）。ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 を投与する用量拡大コホートはさらに MTD 拡大コホートと CNS 拡大コホートで構成されている。

治験実施計画書改訂第 8 版に基づき、7 例を長期継続期に組み入れた。長期継続期に得られたデータは主要解析総括報告書のデータカットオフ日（2018 年 1 月 31 日）前に臨床試験データベースに入力されておらず、主要解析総括報告書では要約及び一覧化していない。

本治験の主要目的は MTD を決定することであった。用量漸増コホートでツカチニブ 350 mg BID＋T-DM1 の投与を受けた 7 例中 3 例に DLT（疲労、嘔吐、薬物過敏症各 1 例）が認められた。この用量の忍容性は低いと判断され、ツカチニブの MTD は 300 mg BID（経口）と決定された。最初にツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 を投与した用量漸増コホート（8 例）で DLT は 1 例（AST 増加）に認められており、その後同様にツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 を投与した用量拡大コホート［36 例（投与 42 例中 6 例は DLT 解析集団から除外）］で DLT は 6 例（悪心、ALT 増加、下痢）に認められた[a]。

治験参加者の大部分が病勢進行により治験を中止した。有害事象による治験中止例は 5 例（9%）であった。

[a] 主要解析総括報告書本文 10.1.1 項より補足

解析対象集団

安全性解析集団（57 例）には、少なくとも 1 回治験薬（ツカチニブ、T-DM1）の投与を受けた治験参加者を含めた。

有効性解析集団（55 例）には、安全性解析集団の治験参加者でベースライン時に少なくとも 1 カ所の選択病変（標的病変又は非標的病変）を有し、（1）ベースライン後に少なくとも 1 回の疾患評価が行われた者、又は（2）ベースライン後に疾患評価が行われずに死亡、臨床的又は放射線学的な PD あるいは有害事象により治験薬の投与を中止した者を含めた。

測定可能病変を有する集団（41 例）には、安全性解析集団の治験参加者でベースライン時に少なくとも 1 カ所測定可能病変を有し、（1）ベースライン後に少なくとも 1 回の疾患評価が行われた者、又は（2）ベースライン後に疾患評価が行われずに死亡、臨床的又は放射線学的な PD あるいは有害事象により治験薬の投与を中止した者を含めた。

DLT 解析集団（51 例）には、安全性解析集団の治験参加者で（1）Cycle 1 において併用療法（ツカチニブ＋T-DM1）の規定用量の 75%以上の投与を受けた者、又は（2）DLT のため規定用量の 75%以上の投与を受けられなかった者、又は（3）用量調節（減量）を受けた者を含めた。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

治験参加者 57 例は全例が女性であった。年齢の中央値は 51 歳で、65 歳超は 9 例（16%）であった。大部分が白人、非ヒスパニック／非ラテン系民族で、ECOG PS は 1 が 35 例（61%）であった。

治験参加者の大部分（74%）がベースライン時に測定可能病変を有していた。乳癌の初回診断（乳癌に対する生検で最初の陽性）から治験薬初回投与までの期間の中央値は、ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 併用グループで 50.43 カ月、ツカチニブ 350 mg BID＋T-DM1 併用グループで 34.43 カ月であった。試験全体で、ベースライン時に脳転移歴（現病歴又は既往歴）を有していたのは 32 例（56%）であり、ベースライン時の CNS 以外の転移部位は主に骨（68%）、肺（54%）、肝臓（47%）、局所又は領域リンパ節（35%）であった。

治験参加者は全例が乳癌に対する全身療法の治療歴を有していた。前治療での全身療法レジメン数の中央値は 3（範囲 1～12[a]）であった。トラスツズマブによる前治療はネオアジュバント療法 8 例（14%）、アジュバント療法 16 例（28%）、転移性疾患 53 例（93%）であった。ペルツズマブによる前治療はネオアジュバント療法 2 例（4%）、転移性疾患 23 例（40%）であった。ラパチニブによる前治療は転移性疾患 8 例（14%）であった。

ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 併用グループにおいて、用量調節はツカチニブに対し 29 例（58%）、T-DM1 に対し 32 例（64%）に行われた。

[a] 主要解析総括報告書 Table 14.1.5.2 より補足

6.2.2. 安全性の結果

安全性解析集団では、全例に有害事象が少なくとも 1 回発現し、Grade 3 以上の有害事象は 44 例（77%）に認められた。治験薬（ツカチニブ又は T-DM1）と関連があると判断された有害事象は 55 例（96%）に認められた。

主な有害事象（全 Grade、発現割合 40%以上）は、発現割合の高い順に悪心、下痢、疲労、嘔吐、血小板減少症、鼻出血、頭痛、AST 増加、便秘、食欲減退、低カリウム血症であった。主なツカチニブと関連があると判断された有害事象（発現割合 40%以上）は発現割合の高い順に悪心、下痢、疲労であった。

重篤な有害事象は 24 例（42%）に認められた。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は 9 例（16%）に認められ、このうち 6 例（11%）はツカチニブと関連があると判断され、その内訳は心不全 2 例（4%）、薬物過敏症、疲労、低カリウム血症、肺炎、発熱、嘔吐各 1 例（2%）であった。

ツカチニブの減量に至った有害事象は 17 例（30%）に、T-DM1 の減量に至った有害事象は 22 例（39%）に認められた。

ツカチニブの投与中止に至った有害事象は 5 例（9%）に認められ、その症例別の内訳は ALT 増加／AST 増加 1 例、低カリウム血症／嘔吐 1 例、急性呼吸窮迫症候群／肺炎球菌性敗血症 1 例、心不全 1 例、薬物過敏症 1 例であった。

安全性報告期間中（治験薬の最終投与後 30 日以内）に 3 例が死亡した。3 例ともツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の投与を受けていた。死因は 3 例中 2 例が病勢進行で、1 例が溺死であった。いずれの死亡も治験薬との因果関係はないと判断された。

安全性報告期間終了後、1 例が呼吸窮迫により死亡した。この治験参加者はツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の投与を受けていた。呼吸窮迫は T-DM1 との関連が疑われ、ツカチニブとの因果関係はないと判断された。

主な臨床検査値異常（全 Grade）は、ALT 増加、AST 増加、血小板数減少であった。肝機能検査値の上昇（ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加）は主に Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 以上の臨床検査値異常は主に血小板数減少であった。

6.2.3. 有効性の結果

<u>PFS</u>

安全性解析集団（57 例、ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 併用グループ及びツカチニブ 350 mg BID＋T-DM1 併用グループ）において PFS の中央値は 8.2 カ月（95%CI：4.8, 10.3、範囲 0.0～39.9）であった。ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 併用グループ（50 例）に限ると PFS の中央値は 8.2 カ月（95%CI：4.8, 10.3、範囲 0.0～39.9）であった。

ベースライン時の脳転移歴の有無別の PFS（中央値）は、安全性解析集団（57 例）では、脳転移歴がある者（32 例）で 8.3 カ月（95%CI：4.8, 10.3）、脳転移歴がない者（25 例）で 8.2 カ月（95%CI：2.6, 15.0）と同程度であった。ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 併用グループ（50

例）に限っても、脳転移歴がある者（30 例）で 6.7 カ月（95%CI：4.8, 10.2）、脳転移歴がない者（20 例）で 8.2 カ月（95%CI：3.1, 21.2）と同程度であった。

有効性解析集団（55 例）において PFS の中央値は 8.2 カ月（95%CI：4.8, 10.3、範囲 1.2～39.9）であった。ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 併用グループ（48 例）に限ると PFS の中央値は 8.2 カ月（95%CI：4.8, 10.3、範囲 1.2～39.9）であり、ベースライン時の脳転移歴の有無別では、脳転移歴がある者（29 例）で 6.7 カ月（95%CI：4.8, 10.2、範囲 1.4～28.7）、脳転移歴がない者（19 例）で 8.2 カ月（95%CI：3.1, 21.2、範囲 1.2～39.9）であった。

治験責任医師による効果判定

測定可能病変を有する集団のうち 34 例がツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の投与を受けた。この 34 例において CR は 1 例（2.9%）、PR は 15 例（44.1%）で、ORR は 47.1%（95%CI：29.8, 64.9）であった。また、SD は 14 例（41.2%）、PD は 4 例（11.8%）であった。

ベースライン時に脳転移歴があり、ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の投与を受けた 30 例中 21 例（70%）が測定可能病変を有していた。この 21 例における ORR は 47.6%（95%CI：25.7, 70.2）であった。ベースライン時に脳転移歴がなく、ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の投与を受けた 20 例中 13 例（65%）が測定可能病変を有していた。この 13 例における ORR は 46.2%（95%CI：19.2, 74.9）であった。

有効性解析集団のツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 併用グループ（48 例）のクリニカルベネフィット率及び病勢コントロール率はそれぞれ 58.3%（95%CI：43.2, 72.4）及び 89.6%（77.3, 96.5）であった。

有効性解析集団のツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 併用グループで CR 又は PR を達成した 17 例の奏効期間の中央値は 9.0 カ月（95%CI：5.4, 推定不可、範囲 1.4～38.6）であった。ベースライン時に脳転移歴がある 11 例に限ると奏効期間の中央値は 9.0 カ月（95%CI：2.1, 推定不可、範囲 1.5～27.4）であった。

ベースライン時に脳転移歴があり、ツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1 の投与を受けた 29 例中 13 例（44.8%）が脳転移の測定可能病変を有していた。このうち頭蓋内特異的な CR は 2 例（15.4%）、頭蓋内特異的な PR は 3 例（23.1%）で、頭蓋内特異的な ORR は 38.5%（95%CI：15.2, 72.3）であった。また、頭蓋内特異的な SD は 7 例（53.8%）であった。

6.2.4. 薬物動態の結果

Cycle 1 では Day 1 でツカチニブのみを投与し、Day 2 より T-DM1 と併用投与した。Cycle 1 Day 1 のツカチニブ 300 mg 投与時の T_{max}（中央値）は約 2 時間、$t_{½}$（幾何平均値）は約 3.9 時間であった。Cycle 2 のツカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6}$ は、Cycle 1 のそれぞれ 1.54 倍及び 1.7 倍であった。Cycle 2～4 のツカチニブのトラフ濃度は一貫していた。未変化体（ツカチニブ）に対する代謝物の AUC 比は 11%～13%であった。詳細な PK 解析結果は別の報告書に示した。

6.2.5. 結論

脳転移歴の有無にかかわらず、多くの治療歴を有する HER2 陽性 mBC 患者において、ツカチニブ（MTD、300 mg BID）を T-DM1 と併用したときの忍容性は良好であり、予備的な抗腫瘍活性

が示された。全般的に、本治験で認められた併用療法のリスクベネフィットプロファイルは今後の無作為化試験でさらに評価することを支持した。

6.3. 試験結果（主要解析総括報告書補遺）

6.3.1. 要約

治験実施計画書改訂第 8 版（2017 年 5 月 16 日）により、ツカチニブの投与を継続していた治験参加者は、長期継続期に移行しツカチニブの投与継続が認められた。長期継続期でツカチニブ投与を継続した治験参加者は 7 例（6 例がツカチニブ 300 mg BID＋T-DM1、1 例がツカチニブ 350 mg BID＋T-DM1）であった。

長期継続期では、病勢進行の判定を含む有効性及び安全性の評価は各施設のガイドラインに従って実施され、治験依頼者は重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象のみを収集した（特に注目すべき有害事象は治験実施計画書改訂第 8 版より前には収集していなかった）。

主要解析総括報告書には、T-DM1 と併用するときのツカチニブの MTD は 300 mg BID（経口）であり、その併用の忍容性は良好であることが示された。また、副次評価項目である安全性及び有効性の評価項目の結果が要約された。

主要解析総括報告書のデータカットオフ日（2018 年 1 月 31 日）で臨床試験データベースは固定され、長期継続期に移行した治験参加者の安全性データ（重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象）は安全性データベースのみに入力された。

長期継続期への移行例の最後の治験参加者が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に a single-patient investigational new drug application (a single-patient IND) に移行した。

2018 年 1 月 31 日から 2020 年 9 月 [redacted] 日までの長期継続期に 2 例から有害事象報告があった。重篤な有害事象として 1 例から胆嚢炎、腹痛、悪心、嘔吐が、別の 1 例から脳症及び精神状態変容（altered mental status）が報告された。治験薬と関連があると判断された事象はなかった。

6.3.2. 結論

本治験の長期継続期にツカチニブ及び T-DM1 の併用療法を継続した治験参加者において新たな安全性シグナルは確認されなかった。

6.4. 付録

6.4.1. 死亡例一覧

主要解析総括報告書 Listing 16.2.7.7、Listing 16.2.7.10

6.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

主要解析総括報告書 Listing 16.2.7.8

6.5. 参考文献

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I and Bray F (2018). Global Cancer Observatory: cancer today. All cancers fact sheet. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. Available from: https://gco.iarc.fr/today, accessed 09 Nov, 2018.

Owens MA, Horten BC and Da Silva MM (2004). HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. Clin Breast Cancer 5: 63-9.

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A and McGuire WL (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 235: 177-82.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J and Norton L (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 344: 783-92.

Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S and Cameron D (2006). Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 355: 2733-43.

Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G and Swain SM (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366: 109-19.

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Dieras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K and Group ES (2012). Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 367: 1783-91.

Wardley AM, Danson S, Clayton AJ, Clemons M, Burt P, Stewart A, Waine S, Wilkinson P, Welch R, Magee B and Howell A (2002). High incidence of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer at a large cancer center. Proceedings of ASCO Annual Meeting 21: 61a.

Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WD, Burt PA, Stewart AL, Wilkinson PM, Welch RS, Magee B, Wilson G, Howell A and Wardley AM (2004). Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. Br J Cancer 91: 639-43.

Moulder SL, Borges VF, Baetz T, McSpadden T, Fernetich G, Murthy RK, Chavira R, Guthrie K, Barrett E and Chia SK (2017). Phase I study of ONT-380, a HER2 inhibitor, in patients with HER2(+)-advanced solid tumors, with an expansion cohort in HER2(+) metastatic breast cancer (MBC). Clin Cancer Res 23: 3529-36.

7. ONT-380-009 試験　　（5.3.3.3.1、参考資料）

治験の標題：肝機能障害者（男性又は女性）及びマッチングした健康者にツカチニブ 300 mg を絶食下投与し、安全性、忍容性及び PK を評価する、非無作為化、単回投与、並行群、非盲検、第 1 相試験

7.1. 試験概要

治験実施施設：米国（4 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2018 年 10 月 10 日（最初の同意取得日）～2019 年 5 月 7 日（最終観察日）

開発段階：第 1 相

治験総括報告書：最終報告書（2019 年 10 月 29 日）

7.1.1. 目的

主要目的

肝機能障害者におけるツカチニブの PK プロファイルを対照者と比較し評価する。

副次目的

- 肝機能障害者における ONT-993 の PK プロファイルを対照者と比較し評価する。
- 肝機能障害者におけるツカチニブの安全性及び忍容性を対照者と比較し評価する。

7.1.2. 治験デザイン

本治験は肝機能障害を有する治験参加者（男性又は女性）及び肝機能障害を有する治験参加者にマッチングさせた正常肝機能を有する治験参加者にツカチニブ 300 mg を絶食下経口投与し比較する、非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群、安全性、忍容性及び PK 試験であった。

本治験には、肝機能障害を有する治験参加者を最大 24 例、正常肝機能を有する治験参加者を 8～24 例組み入れることとした。肝機能障害を有する治験参加者数は Child Pugh 分類に基づく重症度（軽度、中等度及び重度）別に各 8 例とし、重症度はスクリーニング時に評価し、Check-in 時に確認した。正常肝機能を有する治験参加者の年齢（±10 歳）、BMI（±20%）及び性別は、肝機能障害を有する治験参加者（各肝機能障害群内で 1 例）にマッチングさせた。組み入れの適格性を評価するためのスクリーニングは Day -29～Day -2 の期間（28 日以内）に行い、Day -1（check-in）には治験実施医療機関に入院することとした。

治験参加者はスクリーニング時の Child Pugh 分類のスコアに応じて（Check-in 時に基礎的な肝臓の状態に変化がないとメディカルモニター及び治験依頼者が判断した場合）、以下の 4 群のいずれかに組み入れられた。

- 第 1 群：正常肝機能群（肝機能障害群の治験参加者にマッチングさせた健康者）
- 第 2 群：軽度肝機能障害群（Child Pugh 分類 A、スコア 5～6）
- 第 3 群：中等度肝機能障害群（Child Pugh 分類 B、スコア 7～9）
- 第 4 群：重度肝機能障害群（Child Pugh 分類 C、スコア 10～14）

治験参加者は 2 時間以上絶食した後の Day 1 午前中にツカチニブ 300 mg を水 240 mL とともに服用し、服用後 1 時間は食事摂取を禁止された。低血糖症に対する処置として、必要に応じグルコースの錠剤の服用が可能であった。

治験参加者は Day -1（check-in）から Day 3（PK 及び安全性のすべての評価が完了）まで治験実施医療機関に入院し、退院後の Day 7（±2 日）にフォローアップの電話連絡を受けた。

治験参加者数

計画例数：最大 48 例［肝機能障害群 24 例（軽度、中等度及び重度各群 8 例）、マッチした対照正常肝機能群 8～24 例］、治験完了例として各肝機能障害群 6 例以上となり、マッチングした正常肝機能症例が十分であるように組み入れることとした。

治験完了例数：肝機能障害群 22 例（軽度 8 例、中等度 8 例、重度 6 例）、正常肝機能群 15 例

7.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

18～70 歳（治験実施計画書初版、改訂第 1 版及び改訂第 2 版で組み入れた治験参加者）又は 18～75 歳（治験実施計画書改訂第 3 版で組み入れた治験参加者）の男性及び女性、BMI は 18.0～37.0 kg/m^2、全般的に健康状態が良好であること（ただし、肝機能障害を有する者に関しては追加の特別な選択基準に該当する場合を除く）。女性は妊娠する可能性がないこと、また、生殖能を有する男性は避妊することに同意していること。

7.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

7.1.4.1. 治験薬及びロット番号

ツカチニブは経口投与用の 150 mg 錠（ロット番号 KH17/0064）が提供された。

7.1.4.2. 用法及び用量

治験参加者はツカチニブ 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）を服用した。

7.1.4.3. 投与期間

ツカチニブ単回投与。

スクリーニング期間：最長 28 日間（Day -29 から Day -2）

入院期間：3 泊 4 日、check-in（Day -1）から 48 時間 PK 用採血時点及び治験終了時評価まで

フォローアップ電話連絡：Day 7（±2 日間）

治験期間：最長 38 日間

7.1.5. 評価項目

7.1.5.1. 薬物動態の評価項目

ツカチニブ及び ONT-993（ツカチニブ代謝物）の血漿中濃度を測定するため経時的な採血を投与前から投与後 48 時間に実施した。ツカチニブ及び ONT-993 の血漿中濃度から PK パラメータとして、C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$\%AUC_{extrap}$、λz、$t_{½}$、CL/F（ツカチニブのみ）、Vd/F（ツカチニブのみ）、MRT、MR AUC_{0-inf}（ONT-993 のみ）及び MR C_{max}（ONT-993 のみ）を算出した。

また、投与前の 1 点採血から、ツカチニブの fu 及び可能な場合には fu を用いて PK パラメータとして $C_{max,u}$、$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-inf,u}$、CL/Fu 及び Vd/Fu を算出した。

7.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体的所見により評価した。

7.1.6. 統計解析方法

7.1.6.1. 統計解析

<u>PK</u>

ツカチニブの投与を受け、投与後に評価可能な PK データが得られたすべての治験参加者を PK 解析集団に含めた。

ツカチニブ及び ONT-993 の血漿中濃度及び PK パラメータを肝機能群別に記述統計量［例数、算術平均値、標準偏差、幾何平均値、幾何変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値］で要約した。タンパク結合について肝機能群別に記述統計量を表で示した。

本治験で計画した主要解析は肝機能障害（軽度、中等度、重度）を有する治験参加者に単回投与したツカチニブの PK を、正常肝機能を有する治験参加者での PK と比較して評価することであった。1:1 マッチングに基づき次の統計手法を用いた：正常肝機能群の個々の治験参加者を肝機能障害群の治験参加者中の 1 例にマッチングさせた場合、ツカチニブ及び ONT-993 に関する主要な PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）について対数変換し、対応のある t 検定により群間差（肝機能障害群と正常肝機能群）の平均値を推定した。群間差の平均値及びその 90%CI を逆対数変換し、GMR とその 90%CI を得た。

<u>安全性</u>

ツカチニブの投与を受け、投与後に安全性評価を少なくとも 1 回受けたすべての治験参加者を安全性解析集団に含めた。有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG、身体的所見及び併用薬について肝機能群別及び評価時点別（必要に応じ）に記述的方法を用いて作表及び要約した。

安全性データについて正式な統計解析は計画しなかった。

7.2. 試験結果

7.2.1. 治験参加者の内訳及び特性[a]

本治験では 37 例（内訳は正常肝機能群 15 例、軽度肝機能障害群 8 例、中等度肝機能障害群 8 例、重度肝機能障害群 6 例）を組み入れ、治験薬を投与した。その後、組み入れの終了を決定した。重度肝機能障害群の組み入れは 8 例未満であったが、組み入れた 6 例全例が治験を完了しており、各肝機能障害群で治験完了例 6 例以上という目標例数は達成した。本治験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた 37 例全例が治験実施計画書に従い治験を完了した。

治験参加者（37 例）の大部分は白人（31 例、83.8%）で、男性 27 例（73.0%）、女性 10 例（27.0%）であった。平均年齢は 54 歳で、肝機能障害群 3 群と正常肝機能群の年齢のマッチングは良好であった。平均 BMI は 29.2 kg/m^2 であった。

正常肝機能を有する治験参加者の年齢（±10 歳）、BMI（±20%）及び性別は、肝機能障害を有する治験参加者にマッチングさせた。

7.2.2. 薬物動態の結果

ツカチニブ 300 mg を単回経口投与したとき、ツカチニブはすべての肝機能障害者（軽度障害 8 例、中等度障害 8 例、重度障害 6 例）及び正常肝機能者（15 例）で速やかに吸収され、T_{max} の中央値は 1.00～2.00 時間であった。

軽度肝機能障害群において、ツカチニブの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、$t_{½}$、CL/F、Vd/F 及び MRT）は正常肝機能群と同程度であった。

中等度肝機能障害群において、ツカチニブの C_{max}（幾何平均値）は正常肝機能群より約 14%減少（中等度障害：374 ng/mL、正常：436 ng/mL、以下同順）し、$AUC_{0\text{-}inf}$（幾何平均値）は約 1.1 倍に増加（3140 h•ng/mL、2760 h•ng/mL）した。同様に、CL/F（幾何平均値）は約 12%減少（95.5 L/h、109 L/h）し、MRT（幾何平均値）は約 1.3 倍に増加（11.8 時間、9.09 時間）した。$t_{½}$（算術平均値）は両群で同程度であった。

重度肝機能障害群において、ツカチニブの C_{max}（幾何平均値）は正常肝機能群と同程度（重度障害：471 ng/mL、正常：436 ng/mL、以下同順）で、$AUC_{0\text{-}inf}$（幾何平均値）は約 1.7 倍に増加［4770 h•ng/mL（n=5）、2760 h•ng/mL］した。同様に、CL/F（幾何平均値）は約 42%減少［62.9 L/h（n=5）、109 L/h］し、$t_{½}$（算術平均値）は約 1.4 倍に増加［12.4 時間（n=5）、8.67 時間］した。MRT（幾何平均値）は約 1.7 倍に増加［15.2 時間（n=5）、9.09 時間］した。

ツカチニブの fu は 4 群で同程度であり、fu の幾何平均値（CV%）は正常肝機能群 0.0282（39.0%）、軽度肝機能障害群 0.0309（38.1%）、中等度肝機能障害群 0.0400（31.3%）及び重度肝機能障害群 0.0269（48.5%）であった。ツカチニブのタンパク結合アッセイでは繰り返し測定した治験参加者間のばらつきは全般的に大きかった。非結合形ツカチニブの PK パラメータは軽度肝機能障害群と正常肝機能群で同程度であった。上述のツカチニブの結果と同様に、非結合形ツカチニブの CL/Fu の幾何平均値は、肝機能正常群（3850 L/h）と比べて中等度及び重度肝機

[a] 総括報告書本文 10.2 項より補足

能障害群（それぞれ 2390 L/h 及び 2640 L/h）で低く、その結果、血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}inf,u}$ の幾何平均値）は肝機能正常群（77.9 h•ng/mL）と比べて中等度及び重度肝機能障害群（それぞれ 126 h•ng/mL 及び 114 h•ng/mL）で高かった。

ツカチニブ代謝物 ONT-993 の T_{max} の中央値は、正常肝機能群（2.00 時間、範囲 1.00～4.00 時間）と軽度肝機能障害群（1.50 時間、範囲 1.00～3.00 時間）で同程度であったが、中等度肝機能障害群（3.00 時間、範囲 1.00～12.00 時間）及び重度肝機能障害群（3.00 時間、範囲 1.00～24.00 時間）では、正常肝機能群と比べて遅く、範囲も広くなった。ONT-993 の血漿中濃度（$AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値に基づく）はいずれの肝機能障害群も正常肝機能群と比べて低かった。ONT-993 の $AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、軽度、中等度及び重度肝機能障害群でそれぞれ 323、368 及び 291 h•ng/mL で、正常肝機能群では 412 h•ng/mL であった。ONT-993 の血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく）のばらつきはより大きかった。ONT-993 の C_{max} は低く、また、肝機能障害の重症度が高いほど低かった（正常肝機能群：54.5 ng/mL、軽度肝機能障害群：34.1 ng/mL、中等度肝機能障害群：26.1 ng/mL、重度肝機能障害群：13.0 ng/mL）。これらの結果は、肝機能障害の重症度が高くなると MR C_{max} が低値となることに反映されており、MR C_{max} の幾何平均値は正常肝機能群 0.125、軽度肝機能障害群 0.0806、中等度肝機能障害群 0.0698 及び重度肝機能障害 0.0275 であった。MR AUC の幾何平均値に対する影響は小さく、正常肝機能群 0.159、軽度肝機能障害群 0.146 及び中等度肝機能障害群 0.129 であった。重度肝機能障害群では MR AUC の算出に十分なデータが得られなかった。

ツカチニブの治験参加者間のばらつきは、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何 CV%から評価した場合、正常肝機能群では中程度（幾何 CV%：25.7%～36.3%）、軽度肝機能障害群では中～大きい（幾何 CV%：26.9%～78.2%）、中等度及び重度肝機能障害群では大きい（幾何 CV%：76.1%～240%）と考えられた。非結合形ツカチニブの治験参加者間のばらつきは、$AUC_{0\text{-}t,u}$、$AUC_{0\text{-}inf,u}$ 及び $C_{max,u}$ の幾何 CV%から評価した場合、全群で大きい（幾何 CV%：52.5%～232%）と考えられた。ツカチニブの fu の治験参加者間のばらつきは、正常肝機能群、軽度及び中等度肝機能障害群では中程度（CV%：31.3%～39.0%）、重度肝機能障害群では大きい（CV%：48.5%）と考えられた。

ONT-993 の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の治験参加者間のばらつきの程度は、正常肝機能群では中～大きい（幾何 CV%：38.7%～56.0%）、軽度、中等度及び重度肝機能障害群では大きい（幾何 CV%：44.2%～151%）と考えられた。

肝機能障害者と正常肝機能者を人口統計学的特性でマッチングさせて（軽度及び中等度肝機能障害者各 8 例、重度肝機能障害者 6 例）実施した統計解析の結果、ツカチニブの曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は正常肝機能群と比べ、軽度肝機能障害群では変化はなく、中等度及び重度肝機能障害群では全般的に増加した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ それぞれの対照群（正常肝機能群）に対する試験群（肝機能障害群）の GMR（90%CI）は、軽度肝機能障害群で 103.9%（61.6, 175.3）、98.0%（74.3, 129.3）及び 99.0%（76.3, 128.4）、中等度肝機能障害群で 88.5%（42.1, 186.1）、113.4%（65.2, 197.2）及び 114.8%（65.3, 201.8）、重度肝機能障害群で 117.4%（36.6, 376.5）、143.0%（70.6, 289.9）及び 161.0%（67.3, 385.3）であった。中等度肝機能障害群の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$、重度肝機能障害群の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加は統計的に有意ではなかった。中等度及び重度肝機能障害群の血漿中ツカチニブ濃度には大きなばらつきがあ

り、このばらつきは 90%CI に反映されており、その幅はすべて 100%を跨ぐ広いものであった。

統計解析の結果、非結合形ツカチニブの曝露量（$C_{max,u}$、$AUC_{0-t,u}$ 及び $AUC_{0-inf,u}$）は正常肝機能群と比べ、軽度肝機能障害群では変化はなく、中等度肝機能障害群では増加し、重度肝機能障害群では若干増加した。$C_{max,u}$、$AUC_{0-t,u}$ 及び $AUC_{0-inf,u}$ それぞれの対照群（正常肝機能群）に対する試験群（肝機能障害群）の GMR（90%CI）は、軽度肝機能障害群で 103.4%（60.2, 177.4）、97.5%（63.6, 149.4）及び 98.4%（64.7, 149.9）、中等度肝機能障害群で 151.7%（69.1, 333.2）、194.2%（96.7, 390.2）及び 196.7%（96.6, 400.6）、重度肝機能障害群で 106.4%（35.6, 318.1）、129.7%（58.4, 287.8）及び 114.8%（46.6, 282.9）であった。ツカチニブの結果と同様に、中等度及び重度肝機能障害群における非結合形ツカチニブの曝露量（$C_{max,u}$、$AUC_{0-t,u}$ 及び $AUC_{0-inf,u}$）の増加は 90%CI に基づくと統計的に有意ではなかった。

ONT-993 に関する統計解析の結果、血漿中曝露量（C_{max}）は肝機能障害の重症度が高いほど減少することが示された。C_{max} の対照群（正常肝機能群）に対する試験群（肝機能障害群）の GMR（90%CI）は、軽度肝機能障害群で 73.8%（36.0, 151.1）、中等度肝機能障害群で 48.0%（25.9, 89.1）、重度肝機能障害群で 28.9%（11.3, 73.9）であった。中等度及び重度肝機能障害群での減少は、90%CI に基づくと統計的に有意であった。

一方で、ONT-993 の血漿中曝露量（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}）はいずれの肝機能障害群でも正常肝機能群と比べて減少したものの、これらの影響は小さく、90%CI に基づくと統計的に有意ではなかった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} それぞれの対照群（正常肝機能群）に対する試験群（肝機能障害群）の GMR（90%CI）は、軽度肝機能障害群で 90.6%（60.4, 135.9）及び 95.9%（67.7, 135.8）、中等度肝機能障害群で 86.5%（54.9, 136.4）及び 91.5%（52.2, 160.2）であった。重度肝機能障害群では AUC_{0-t} について 82.3%（43.3, 156.5）であり、AUC_{0-inf} については比較するための十分なデータが得られなかった。

7.2.3. 安全性の結果

治験全体として、37 例中 3 例（8.1%）に 3 件の有害事象が認められた。肝機能群別の発現例数は正常肝機能群 15 例中 1 例（6.7%）、軽度肝機能障害群 8 例中 2 例（25.0%）で、中等度肝機能障害群及び重度肝機能障害群では有害事象は認められなかった。

治験責任医師判定で、有害事象 3 件中 2 件が Grade 1、1 件（軽度肝機能障害群）が Grade 2 と判定され、治験薬と関連があると判断されたのは 2 件［正常肝機能群の 1 件（Grade 1）、軽度肝機能障害群の 1 件（Grade 2）］であった。

死亡、その他の重篤の有害事象は認められず、有害事象による治験中止例もいなかった。発現した有害事象に処置薬を要したものはなく、すべての有害事象が回復した。

発現した有害事象の基本語別の内訳は、トランスアミナーゼ上昇、悪心及び接触皮膚炎各 1 件であった。

トランスアミナーゼ上昇（軽度肝機能障害群）は Day 2 に発現し Day 10 に回復した。Grade 2 で治験薬（ツカチニブ）との関連があると判断された。悪心（正常肝機能群）は Day 1 に発現し Day 2 に回復した。Grade 1 で治験薬（ツカチニブ）との関連があると判断された。接触皮膚炎

（軽度肝機能障害群）は Day 2 に発現し、Day 4 に回復した。Grade 1 で治験薬（ツカチニブ）との因果関係はないと判断された。

有害事象の発現件数が少なく、有害事象の発現割合と肝機能障害の重症度の関連に明らかな傾向は認められなかった。

有害事象として報告されたトランスアミナーゼ上昇を除いて、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、身体的所見に臨床的に意味のある所見はなかった。全体として、正常肝機能、軽度、中等度又は重度肝機能障害を有する治験参加者において、ツカチニブ 300 mg の単回経口投与は安全で、忍容性は良好であった。

7.3. 結論

- ツカチニブ 300 mg を単回経口投与したときの T_{max} は正常肝機能群とすべての肝機能障害群で同程度であった。
- ツカチニブ及び非結合形ツカチニブの血漿中曝露量は軽度肝機能障害群と正常肝機能群（人口統計学的特性をマッチングさせた）で同程度であった。
- 概して、ツカチニブの血漿中曝露量は、正常肝機能群（人口統計学的特性をマッチングさせた）と比べて中等度及び重度肝機能障害群で増加した。中等度肝機能障害群では、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ がそれぞれ約 1.13 倍及び約 1.15 倍に増加し、重度肝機能障害群では C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ がそれぞれ約 1.17 倍、約 1.43 倍、約 1.61 倍に増加した。中等度及び重度肝機能障害群では血漿中濃度のばらつきが大きく、血漿中曝露量の増加傾向は統計的に有意ではなかった。
- ツカチニブの fu は正常肝機能群と全肝機能障害群で同程度であった。
- 非結合形ツカチニブの血漿中曝露量は、正常肝機能群（人口統計学的特性をマッチングさせた）と比べ、中等度肝機能障害群では増加し、重度肝機能障害群では若干増加した。$C_{max,u}$、$AUC_{0\text{-}t,u}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf,u}$ は、中等度肝機能障害群ではそれぞれ約 1.52 倍、約 1.94 倍及び約 1.97 倍に増加し、重度肝機能障害群ではそれぞれ約 1.06 倍、約 1.30 倍及び約 1.15 倍に増加した。中等度及び重度肝機能障害群では血漿中濃度のばらつきが大きく、血漿中曝露量の増加傾向は統計的に有意ではなかった。
- ONT-993 の血漿中曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、正常肝機能群（人口統計学的特性をマッチングさせた）と比べて軽度、中等度及び重度肝機能障害群で減少した。C_{max} は、軽度、中等度及び重度肝機能障害群でそれぞれ約 26%、約 52%及び約 71%減少した。中等度及び重度肝機能障害群での C_{max} 減少は中程度で統計的に有意であった。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の減少は約 4%～18%の範囲であり、いずれの肝機能障害群でも統計的に有意ではなかった。
- 男性又は女性の軽度、中等度及び重度肝機能障害者並びに正常肝機能者に対するツカチニブ 300 mg 単回経口投与は安全で、忍容性は良好であった。

7.4. 付録

7.4.1. 死亡例一覧

該当症例なし

7.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

該当症例なし

8. ONT-380-012 試験　　（5.3.3.4.1、参考資料）

治験の標題：健康な男性又は女性を対象として、ツカチニブの PK に対する CYP3A4 及び CYP2C8 の阻害薬及び誘導薬の影響を評価する、並びに CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9 及び P-gp の基質となる薬物の PK に対するツカチニブの影響を評価する非盲検、固定順序、5 パート、薬物相互作用、第 1 相試験

8.1. 試験概要

治験実施施設：米国（2 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2018 年 9 月 17 日（最初の同意取得日）～2019 年 1 月 19 日（最終観察日）

開発段階：第 1 相

治験総括報告書：最終報告書（2019 年 8 月 23 日）

8.1.1. 目的

主要目的

- パート A：ツカチニブ単回投与時の PK に対する強力な CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール）の影響を評価する。
- パート B：ツカチニブ単回投与時の PK に対する強力な CYP3A4 及び CYP2C8 誘導薬（リファンピシン）の影響を評価する。
- パート C：ツカチニブ単回投与時の PK に対する強力な CYP2C8 阻害薬（ゲムフィブロジル）の影響を評価する。
- パート D：CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 の基質となる薬物（それぞれレパグリニド、トルブタミド及びミダゾラム）の単回投与時の PK に対するツカチニブの影響を評価する。
- パート E：P-gp の基質となる薬物（ジゴキシン）の単回投与時の PK に対するツカチニブの影響を評価する。

副次目的

- パート A：ツカチニブの単独投与及び強力な CYP3A4 阻害薬と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。
- パート B：ツカチニブの単独投与及び強力な CYP3A4 及び CYP2C8 誘導薬と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。
- パート C：ツカチニブの単独投与及び強力な CYP2C8 阻害薬と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

- パート D：
    - ツカチニブの単独投与及び CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 基質の各プローブ薬物と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。
    - 健康者において、ツカチニブ単回投与時の PK、ツカチニブ反復投与時の定常状態下の PK（ツカチニブ単独投与時並びに CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 基質の各プローブ薬物と併用時）を評価する。
- パート E：
    - ツカチニブの単独投与及び P-gp 基質のプローブ薬物と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。
    - 健康者において、ツカチニブ単回投与時の PK、ツカチニブ反復投与時の定常状態下の PK（ツカチニブ単独投与時並びに P-gp 基質のプローブ薬物と併用時）を評価する。

探索的目的

- パート A：ツカチニブ単回投与後、ツカチニブ代謝物 ONT-994 の PK に対する強力な CYP3A4 阻害薬の影響を評価する。
- パート B：ツカチニブ単回投与後、ツカチニブ代謝物 ONT-994 の PK に対する強力な CYP3A4 及び CYP2C8 誘導薬の影響を評価する。
- パート C：ツカチニブ単回投与後、ツカチニブ代謝物 ONT-994 の PK に対する強力な CYP2C8 阻害薬の影響を評価する。
- パート D：トルブタミド及びミダゾラムの代謝物（4-ヒドロキシトルブタミド及び 1-ヒドロキシミダゾラム）の PK に対するツカチニブの影響を評価する。
- 全パート（A～E）：ツカチニブとプローブ薬物又は各基質との薬物相互作用の PK に対する影響と遺伝的 CYP 多型又はその他の遺伝子多型の潜在的な関連性を検討する。

8.1.2. 治験デザイン

本治験は、健康者を対象として 5 パート（A、B、C、D 及び E）で構成される、多施設共同、非盲検、固定順序、薬物相互作用、第 1 相試験であった。ツカチニブ単回投与時の PK に対する、強力な CYP3A4 阻害薬イトラコナゾールの影響（パート A）、強力な CYP3A4 及び CYP2C8 誘導薬リファンピシンの影響（パート B）並びに強力な CYP2C8 阻害薬ゲムフィブロジルの影響（パート C）を評価した。また、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 基質のプローブ薬物（それぞれレパグリニド、トルブタミド及びミダゾラム）の PK に対する定常状態下のツカチニブの影響（パート D）及び P-gp 基質のプローブ薬物（ジゴキシン）の PK に対する定常状態下のツカチニブの影響（パート E）を評価した。

パート A、B、C、D 及び E への組み入れ候補者をスクリーニングし、治験参加前 28 日以内に適格性を評価した。Day -1 に治験参加者は CRU に入院し、適格性を確認後、試験手順を説明した。パート A、C 及び D は Dallas CRU で、パート B 及び E は Daytona Beach CRU で実施した。

治験参加者数

組み入れ例数：116 例（パート A、B 及び C：各 28 例、パート D：17 例、パート E：15 例）

8.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

本治験には、健康な男性又は女性、18～65 歳、BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 の治験参加者を組み入れた。治験参加者が良好な健康状態であることは病歴、身体的所見、12 誘導 ECG、バイタルサイン及び臨床検査値により判断した。

8.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

8.1.4.1. 治験薬及びロット番号

- ツカチニブは Seattle Genetics 社（又は委託された者）が経口剤 150 mg 錠を供給した（300 mg 投与には 2 錠）。

以下の治験薬は CRU がそれぞれの地域で調達した。

- イトラコナゾール：100 mg カプセル（ロット番号 3077019、200 mg 投与には 2 カプセル）
- リファンピシン：300 mg カプセル（ロット番号 17223545A、600 mg 投与には 2 カプセル）
- ゲムフィブロジル：600 mg 錠（ロット番号 76969）
- レパグリニド：0.5 mg 錠（ロット番号 KJ0518001-B）
- トルブタミド：500 mg 錠（ロット番号 3092024）
- ミダゾラム：シロップ（2 mg/mL）（ロット番号 RX8888701、2 mg 投与には 1 mL）
- ジゴキシン：0.25 mg 錠（ロット番号 016917、0.5 mg 投与には 2 錠）

8.1.4.2. 用法及び用量[a]、投与期間

パート A において、イトラコナゾールは食後投与（食事摂取完了後 5 分以内）とし、ツカチニブは Day 1 及び Day 6 の午前中に朝食摂取完了 2 時間後に投与した（Day 6 ではイトラコナゾール投与 2 時間後）。パート B、C、D 及び E において、PK 用血液試料採取日の治験薬投与はすべて食事前の絶食下投与とした。

[a] 総括報告書本文 9.1 項より補足

パート A：

- Day 1：ツカチニブ 300 mg 単回投与、経口
- Day 3：イトラコナゾール 200 mg BID、経口
- Day 4～Day 7：イトラコナゾール 200 mg QD 単回投与、経口
- Day 6：ツカチニブ 300 mg 単回投与、経口

治験参加者は CRU に Day 8（退院）まで滞在し、Day 12（±1）に追跡調査のため再来院した。個々の治験参加者の総治験期間（スクリーニングから追跡調査来院まで）は約 41 日であった。

パート B：

- Day 1：ツカチニブ 300 mg 単回投与、経口
- Day 3～Day 11：リファンピシン 600 mg QD 単回投与、経口
- Day 10：ツカチニブ 300 mg 単回投与、経口

治験参加者は CRU に Day 12（退院）まで滞在し、Day 16（±1）に追跡調査のため再来院した。個々の治験参加者の総治験期間（スクリーニングから追跡調査来院まで）は約 45 日であった。

パート C：

- Day 1：ツカチニブ 300 mg 単回投与、経口
- Day 3～Day 8：ゲムフィブロジル 600 mg BID、経口
- Day 7：ツカチニブ 300 mg 単回投与、経口

治験参加者は CRU に Day 9（退院）まで滞在し、Day 13（±1）に追跡調査のため再来院した。個々の治験参加者の総治験期間（スクリーニングから追跡調査来院まで）は約 42 日であった。

パート D：

- Day 1：レパグリニド 0.5 mg 単回投与、経口
- Day 2：ミダゾラム 2 mg 単回投与、トルブタミド 500 mg 単回投与、経口（2 剤同時）
- Day 4～Day 13：ツカチニブ 300 mg BID、経口
- Day 11：レパグリニド 0.5 mg 単回投与、経口
- Day 12：ミダゾラム 2 mg 単回投与、トルブタミド 500 mg 単回投与、経口（2 剤同時）

治験参加者は CRU に Day 14（退院）まで滞在し、Day 21（±1）に追跡調査のため再来院した。個々の治験参加者の総治験期間（スクリーニングから追跡調査来院まで）は約 50 日であった。

パート E：

- Day 1：ジゴキシン 0.5 mg 単回投与、経口
- Day 8～Day 21：ツカチニブ 300 mg BID、経口
- Day 15：ジゴキシン 0.5 mg 単回投与、経口

治験参加者は CRU に Day 22（退院）まで滞在し、Day 29（±1）に追跡調査のため再来院した。個々の治験参加者の総治験期間（スクリーニングから追跡調査来院まで）は約 58 日であった。

8.1.5. 評価項目

8.1.5.1. 薬物動態、その他の評価項目

ツカチニブ及び ONT-993（パート A～E）、レパグリニド、トルブタミド、4-ヒドロキシトルブタミド、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム（パート D）及びジゴキシン（パート E）の血漿中濃度を用いてノンコンパートメント解析法により以下の PK パラメータを算出した。

- $AUC_{0\text{-}inf}$
- AUC_{last}
- $\%AUC_{extrap}$
- AUC_{tau}（tau=12 時間、パート D 及び E、ツカチニブ及び ONT-993）
- C_{max}
- T_{max}
- $t_{½}$
- CL/F（ツカチニブ、レパグリニド、トルブタミド、ミダゾラム、ジゴキシン）
- Vz/F（ツカチニブ、レパグリニド、トルブタミド、ミダゾラム、ジゴキシン）
- Vss/F（パート D 及び E、ツカチニブ）
- Rac（パート D 及び E、ツカチニブ及び ONT-993）
- MR $AUC_{0\text{-}inf}$（ONT-993、4-ヒドロキシトルブタミド及び 1-ヒドロキシミダゾラム）
- MR AUC_{tau}（ONT-993）
- MR C_{max}（ONT-993、4-ヒドロキシトルブタミド及び 1-ヒドロキシミダゾラム）

ジェノタイピング（遺伝子型判定）：

全パートにおいて Day 1 の治験薬投与前に遺伝子型判定用の血液試料を採取した。この血液試料は、特にツカチニブとプローブ薬物及び各基質との薬物相互作用の PK に対する影響と CYP 多型又はその他の遺伝子多型との関連を検討するために使用した。

8.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体的所見により評価した。

8.1.6. 統計解析方法

8.1.6.1. 統計解析

PK

主要な PK 用血液試料採取日において、ツカチニブ、レパグリニド、トルブタミド、ミダゾラム及びジゴキシンの主要な PK パラメータは $AUC_{0\text{-}inf}$、AUC_{last}、C_{max} とした。自然対数変換した主要 PK パラメータの解析には投与を固定効果、治験参加者を変量効果とした線形混合モデルを適用した。各パートの比較（試験投与／対照投与）は以下のとおりとし、主要な PK パラメータについて GMR（推定値）とその 90%CI を算出した。

- パート A：ツカチニブ＋イトラコナゾール（Day 6、試験投与）、ツカチニブ単独（Day 1、対照投与）
- パート B：ツカチニブ＋リファンピシン（Day 10、試験投与）、ツカチニブ単独（Day 1、対照投与）
- パート C：ツカチニブ＋ゲムフィブロジル（Day 7、試験投与）、ツカチニブ単独（Day 1、対照投与）
- パート D（レパグリニド）：レパグリニド＋ツカチニブ（Day 11、試験投与）、レパグリニド単独（Day 1、対照投与）
- パート D（トルブタミド、ミダゾラム）：トルブタミド又はミダゾラム＋ツカチニブ（Day 12、試験投与）、トルブタミド又はミダゾラム単独（Day 2、対照投与）
- パート E：ジゴキシン＋ツカチニブ（Day 15、試験投与）、ジゴキシン単独（Day 1、対照投与）

探索的解析として、必要に応じ、代謝物である ONT-993、4-ヒドロキシトルブタミド及び 1-ヒドロキシミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$、AUC_{last}、C_{max} に対する GMR（推定値）とその 90%CI を算出し、必要に応じて評価した。

安全性

すべての有害事象をパート別に一覧表で示し要約した。有害事象をパート、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の発現状況（発現件数、発現例数及び発現割合）を、パート、MedDRA 器官別大分類及び基本語別に要約した。反復投与期の発現状況を発現日別に要約した。有害事象の要約表では治験薬との因果関係別（問わない、関連あり）及びパート別に示した。有害事象の重症度分類には CTCAE（v 5.0）を用い、それらは一覧表で示した。すべての重度（Grade 3）又は重篤な有害事象をパート別に集計した。要約表では、重症度が変化した有害事象についてはその有害事象の最大重症度において 1 回のみ計上した。

血液生化学検査及び血液学的検査データをパート及び来院別に要約した。また、基準値外のすべての血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査データをパート及び項目別に一覧表で示した。

バイタルサインは、ベースラインからの変化とともにパート及び来院別に要約し、一覧表でも示した。基準値外のバイタルサイン値には個々の治験参加者データ一覧表でフラグを立てた。

ECG データは、ベースラインからの変化とともに、パート、投与順序及び来院別に要約した。基準値外の ECG パラメータ値には個々の治験参加者データ一覧表でフラグを立てた。

8.2. 試験結果

8.2.1. 治験参加者の内訳及び特性

- パート A：28 例を組み入れ、そのうち 26 例が治験を完了した。治験中止例は 2 例で、1 例は有害事象（糖尿）のため Day 4 に治験を中止し、もう 1 例は別の治験参加者に対する暴言のため Day 7 に治験を中止した。全 28 例を安全性及び PK の解析集団に含めた。

- パート B：28 例を組み入れ、全例が治験を完了した。全 28 例を安全性及び PK の解析集団に含めた。

- パート C：28 例を組み入れ、全例が治験を完了した。全 28 例を安全性及び PK の解析集団に含めた。1 例が有害事象（Day 4 に発現した痛風）のため治験薬の投与を中止（Day 5 午前に投与したゲムフィブロジルが最後）したが、治験は継続され、完了した。別の 1 例が有害事象（Day 6 に発現した肝酵素上昇）のため治験薬の投与を中止（Day 6 午後に投与したゲムフィブロジルが最後）したが、治験は継続され、完了した。

- パート D：17 例を組み入れ、そのうち 16 例が治験を完了した。治験を中止した 1 例は、有害事象（Day 10 に発現した血中クレアチニン増加、Day 11 に発現した ALT 増加）のため治験薬の投与を中止（Day 10 午後に投与したツカチニブが最後）し、その後、一旦は治験を継続したが Day 23 に同意撤回した。全 17 例を安全性及び PK の解析集団に含めた。

- パート E：15 例を組み入れ、そのうち 12 例が治験を完了した。治験中止例は 3 例で、2 例は有害事象（1 例は Day 7 に発現した上気道感染、1 例は Day 7 に発現した上気道感染及び頭痛）のため Day 8 に治験を中止した。もう 1 例は虹彩嵌頓のため追跡調査来院することができず、追跡調査不能で治験未完了となった。Day 8 に治験を中止した 2 例はツカチニブの投与を受けていないため、この 2 例を除く 13 例を安全性及び PK の解析集団に含めた。

8.2.2. 薬物動態の結果

パート A：ツカチニブ、イトラコナゾール

- 強力な CYP3A4 阻害薬イトラコナゾールとの併用でツカチニブの血漿中曝露量は増加した。ツカチニブの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（イトラコナゾール併用／単独投与）（90%CI）はそれぞれ 1.33（1.25, 1.41）、1.34（1.26, 1.43）及び 1.32（1.23, 1.42）であり、これらの増加は 90%CI に基づくと統計的に有意であった。

- イトラコナゾールとの併用で ONT-993 の血漿中曝露量は増加した。ONT-993 の AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（イトラコナゾール併用／単独投与）（90%CI）はそれぞれ 1.58（1.49, 1.68）、1.58（1.49, 1.67）及び 2.03（1.89, 2.18）であり、これらの増加は 90%CI に基づくと統計的に有意であった。

- ONT-993 の MR $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び MR C_{max} の幾何平均値は、ツカチニブ単独投与と比べてイトラコナゾール併用で同程度かわずかに高値であった。

- CYP3A4 のツカチニブ代謝への関与はわずかであり、代謝物 ONT-993 の生成にはほぼ関与しなかった。

パート B：ツカチニブ、リファンピシン

- 強力な CYP 誘導薬リファンピシンとの併用でツカチニブの血漿中曝露量は減少した。ツカチニブの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（リファンピシン併用／単独投与）（90%CI）はそれぞれ 0.517（0.449, 0.596）、0.520（0.452, 0.597）及び 0.632（0.531, 0.753）であり、これらの減少は 90%CI に基づくと統計的に有意であった。

- リファンピシンとの併用で ONT-993 の AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は減少し、C_{max} は増加した。ONT-993 の AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（リファンピシン併用／単独投与）（90%CI）はそれぞれ 0.750（0.636, 0.884）、0.748（0.640, 0.873）及び 2.08（1.70, 2.55）であり、これらの増減は 90%CI に基づくと統計的に有意であった。

- ONT-993 の MR $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び MR C_{max} の幾何平均値は、ツカチニブ単独投与と比べてリファンピシン併用でそれぞれ 1.4 倍及び 3.3 倍高かった。

- リファンピシンはツカチニブ代謝に関与する肝酵素（CYP2C8、CYP3A4）を誘導した。

パート C：ツカチニブ、ゲムフィブロジル

- 強力な CYP2C8 阻害薬ゲムフィブロジルとの併用でツカチニブの血漿中曝露量は増加した。ツカチニブの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（ゲムフィブロジル併用／単独投与）（90%CI）はそれぞれ 2.99（2.62, 3.41）、3.04（2.66, 3.46）及び 1.62（1.47, 1.79）であり、これらの増加は 90%CI に基づくと統計的に有意であった。

- ゲムフィブロジルとの併用で ONT-993 の血漿中曝露量は減少した。ONT-993 の AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（ゲムフィブロジル併用／単独投与）（90%CI）はそれぞれ 0.767

（0.686, 0.858）、0.887（0.801, 0.982）及び 0.304（0.263, 0.352）であり、これらの減少は 90%CI に基づくと統計的に有意であった。

- ONT-993 の MR $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び MR C_{max} の幾何平均値は、ツカチニブ単独投与と比べてゲムフィブロジル併用でそれぞれ約 71%及び約 81%減少した。

- CYP2C8 はツカチニブ代謝及び ONT-993 の生成に関与している。

パート D：ツカチニブ、レパグリニド、トルブタミド、ミダゾラム

- レパグリニド（CYP2C8 基質）の血漿中曝露量に対するツカチニブの弱い作用（曝露量増加）が認められ、ツカチニブは in vivo において弱い CYP2C8 阻害薬であることが示された。レパグリニドの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（ツカチニブ定常状態下＋レパグリニド投与／単独投与）（90%CI）はそれぞれ 1.72（1.55, 1.91）、1.69（1.51, 1.90）及び 1.69（1.37, 2.10）であり、これらの増加は 90%CI に基づくと統計的に有意であった。

- トルブタミド（CYP2C9 基質）の PK 及び 4-ヒドロキシトルブタミド（トルブタミド代謝物）の血漿中曝露量に対してツカチニブの作用は認められなかった。トルブタミドの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（ツカチニブ定常状態下＋トルブタミド＋ミダゾラム投与／トルブタミド＋ミダゾラム投与）（90%CI）はそれぞれ 1.03（1.01, 1.06）、1.05（1.01, 1.09）及び 0.961（0.904, 1.02）であった。4-ヒドロキシトルブタミドの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（ツカチニブ定常状態下＋トルブタミド＋ミダゾラム投与／トルブタミド＋ミダゾラム投与）（90%CI）はそれぞれ 0.900（0.868, 0.934）、0.918（0.880, 0.958）及び 0.881（0.831, 0.934）であった。

- ミダゾラム（CYP3A4 基質）の血漿中曝露量に対するツカチニブの強い作用（曝露量増加）が認められ、ツカチニブは in vivo において強力な CYP3A4 阻害薬であることが示された。ミダゾラムの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（ツカチニブ定常状態下＋トルブタミド＋ミダゾラム投与／トルブタミド＋ミダゾラム投与）（90%CI）はそれぞれ 5.30（4.65, 6.04）、5.74（5.05, 6.53）及び 3.01（2.63, 3.45）であり、これらの増加は 90%CI に基づくと統計的に有意であった。

- ツカチニブに 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する作用は認められず、C_{max} に対する弱い作用（減少）が認められた。1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（ツカチニブ定常状態下＋トルブタミド＋ミダゾラム投与／トルブタミド＋ミダゾラム投与）（90%CI）はそれぞれ 0.945（0.848, 1.05）、1.02（0.903, 1.16）及び 0.593（0.507, 0.694）であり、C_{max} の減少は 90%CI に基づくと統計的に有意であった。

- ツカチニブにミダゾラムの代謝を低下させる強い作用が認められた。1-ヒドロキシミダゾラムの MR $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び MR C_{max} の幾何平均値はトルブタミド＋ミダゾラム投与と比べてツカチニブ定常状態下＋トルブタミド＋ミダゾラム投与で約 82.8%及び 80.4%減少した。

- ツカチニブの T_{max} 及び $t_{½}$ は単回投与後（Day 4）と反復投与後（Day 10）で同程度であった。反復投与後のツカチニブの Rac は 1.85 であった。同様に、ONT-993 の T_{max} 及び $t_{½}$ も単回投与後と反復投与後で同程度であり、反復投与後の ONT-993 の Rac は 2.09 であった。

パート E：ツカチニブ、ジゴキシン

- ツカチニブにジゴキシン（P-gp 基質）の AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する弱い作用（増加）及び C_{max} に対する中程度の作用（増加）が認められた。ジゴキシンの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（ツカチニブ定常状態下＋ジゴキシン投与／ジゴキシン単独投与）（90%CI）はそれぞれ 1.53（1.35, 1.74）、1.46（1.29, 1.66）及び 2.35（1.90, 2.90）であった。これらの増加は 90%CI に基づくと統計的に有意であった。総合するとツカチニブは in vivo において弱い P-gp 阻害薬である。

- ツカチニブの T_{max} 及び $t_{½}$ は単回投与後（Day 8）と反復投与後（Day 14）で同程度であった。反復投与後のツカチニブの Rac は 1.50 であった。同様に、ONT-993 の T_{max} 及び $t_{½}$ も単回投与後と反復投与後で同程度であり、反復投与後の ONT-993 の Rac は 2.01 であった。

8.2.3. 安全性の結果

パート A：ツカチニブ、イトラコナゾール

- ツカチニブ 300 mg 単回投与の忍容性は、単独投与でもイトラコナゾールとの併用でも良好であった。

- 有害事象は 28 例中 4 例（14.3%）に 11 件認められ、すべて Grade 1（軽度）であった。

- 主な有害事象（基本語）は下痢（2 例 2 件）で、このうち 1 件はツカチニブとの関連があると判断された。

- 有害事象により 1 例が Day 4 に治験を中止した。治験中止に至った有害事象は糖尿で、ツカチニブとの因果関係はないと判断された。

- 死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 1 件（治験中止に至った糖尿）を除きすべて回復した。

- 28 例中 14 例（50.0%）で投与後に血清クレアチニン増加が認められたが、有害事象として報告されたものはなかった。血清クレアチニンの最高値は基準値上限の 1.3 倍であった。血清クレアチニン増加は 3 例を除いて追跡調査来院までには基準値内に復した。その後の規定外検査では、これら 3 例のクレアチニン値はそれぞれの最高値から減少し、またシスタチン C 値は基準値内であった。

- 糖尿（1 件）の有害事象を除いて、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体的所見に臨床的に重要なものはなかった。

パート B：ツカチニブ、リファンピシン

- ツカチニブ 300 mg 単回投与の忍容性は、単独投与でもリファンピシンとの併用でも良好であった。

- 有害事象は 28 例中 10 例（35.7%）に 14 件認められ、11 件は Grade 1（軽度）、3 件は Grade 2（中等度）であった。Grade 2 の 3 件の内訳は好中球数減少 2 件及び白血球数減少 1 件であった。

- 3 例 3 件の有害事象（血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加及び皮膚乾燥）がツカチニブとの関連があると判断された。

- 主な有害事象（基本語）は好中球数減少、白血球数減少及び着色尿（各 2 例 2 件）で、これらのうちツカチニブと関連があると判断されたものはなく、5 件はリファンピシンと関連があると判断された。

- 死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象による治験中止例もいなかった。有害事象はすべて治験完了までに回復した。

- 血液生化学検査所見で 4 件、血液学的検査所見で 4 件が有害事象として報告された。尿検査、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体的所見に臨床的に重要なものはなかった。

パート C：ツカチニブ、ゲムフィブロジル

- ツカチニブ 300 mg 単回投与の忍容性は、単独投与でもゲムフィブロジルとの併用でも良好であった。

- 有害事象は 28 例中 7 例（25.0%）に 13 件認められ、12 件は Grade 1（軽度）、1 件は Grade 2（中等度）であった。

- 主な有害事象（基本語）は関節痛（2 例 2 件）であった。

- 2 例 3 件の有害事象（痛風及び関節痛 1 例、頭痛 1 例）がツカチニブとの関連があると判断された。

- 有害事象により 2 例が治験薬の投与を中止した（1 例は痛風のため Day 5 に中止。もう 1 例は肝酵素上昇のため Day 7 に中止）。しかし、この 2 例は治験を継続し、完了した。

- 死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象による治験中止例もいなかった。有害事象はすべて治験完了までに回復した。

- 28 例中 19 例（67.9%）で投与後に血清クレアチニン増加が認められたが、有害事象として報告されたものはなかった。血清クレアチニンの最高値は基準値上限の 1.4 倍であった。血清クレアチニン増加は 8 例を除いて追跡調査来院までには基準値内に復した。その後の規定外検査では、2 例でクレアチニン増加が持続していたが、この 2 例のシスタチン C 値は基準値内であった。

- 有害事象として肝酵素上昇が 1 例に認められた。臨床的に重要な身体的所見が 2 例に認められた。その他、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体的所見に臨床的に重要なものはなかった。

パート D：ツカチニブ、レパグリニド、トルブタミド、ミダゾラム

- ツカチニブ 300 mg BID の忍容性は、単独で連日投与、レパグリニドとの併用、トルブタミド及びミダゾラムとの併用のいずれにおいても良好であった。
- 有害事象は 17 例中 7 例（41.2%）に 13 件認められ、12 件は Grade 1（軽度）、1 件は Grade 2（中等度）であった。
- 主な有害事象（基本語）は頭痛（2 例 2 件）であった。
- 2 例 3 件の有害事象（血中クレアチニン増加及び ALT 増加 1 例、全身性そう痒症 1 例）がツカチニブとの関連があると判断された。
- 同意撤回により 1 例が Day 23 に治験を中止した。この 1 例は有害事象（血中クレアチニン増加及び ALT 増加）により Day 11 に治験薬の投与を中止（Day 10 の治験薬投与は完了）したが、治験を継続していた。
- 死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象による治験中止例もいなかった。有害事象は 1 件（有意事象名：斑、未回復）を除きすべて治験完了までに回復した。
- 17 例中 12 例（70.6%）で投与後に血清クレアチニン増加が認められ、このうち 1 件が Grade 2 の有害事象（血清クレアチニンの最高値は基準値上限の 1.6 倍）として報告された。この症例では ALT 増加も有害事象として報告された。血清クレアチニン増加は追跡調査来院までには全例が基準値内に復した。シスタチン C 値の上昇あるいは尿アルブミン／クレアチニン比の基準値外の値は認められなかった。
- 臨床検査値について、その他に臨床的に重要なものはなかった。臨床的に重要な身体的所見が 1 例に認められた。バイタルサイン及び 12 誘導 ECG に臨床的に重要な所見はなかった。

パート E：ツカチニブ、ジゴキシン

- ツカチニブ 300 mg BID の忍容性は、単独の連日投与でも、ジゴキシンとの併用でも良好であった。
- 有害事象は 13 例中 9 例（69.2%）に 20 件認められ、19 件は Grade 1（軽度）、1 件は Grade 2（中等度）であった。
- 主な有害事象（基本語）は血中クレアチニン増加（5 例 5 件）、ALT 増加（4 例 4 件）及び AST 増加（2 例 2 件）であった。
- 7 例 16 件の有害事象［血中クレアチニン増加、ALT 増加及び AST 増加を合わせて 11 件、浮動性めまい、頭痛、皮膚乾燥（Grade 2）、そう痒症及び下痢各 1 件］がツカチニブとの関連があると判断された。
- 有害事象により 2 例が治験を中止した。1 例は Day 7 に発現した上気道感染及び頭痛により Day 8 に治験を中止し、もう 1 例は Day 7 に発現した上気道感染により Day 8 に治験を中止し

た。この 2 例はツカチニブの投与を受けていないため、安全性及び PK の解析集団には含めなかった。

- 死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象はすべて治験完了までに回復した。
- 13 例中 7 例（53.8%）で投与後に血清クレアチニン増加が認められ、このうち 5 件が有害事象として報告された。治験参加者の血清クレアチニンの最高値は基準値上限の 1.3 倍であり、追跡調査来院までには全例が基準値内に復した。シスタチン C 値の上昇あるいはアルブミンの基準値外の値は認められなかった。ALT 増加又は AST 増加が 6 件報告された。
- 有害事象として報告された血尿以外は、臨床検査値に臨床的に重要なものはなかった。また、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体的所見に臨床的に重要なものはなかった。

8.3. 結論

<u>パート A：ツカチニブ、イトラコナゾール</u>

- 強力な CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールはツカチニブとの併用で、ツカチニブ単独投与と比べてツカチニブ及び ONT-993 の血漿中曝露量を増加させた。AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} に基づくと、曝露量はツカチニブで約 1.3 倍、ONT-993 で約 1.6～2.0 倍に増加した。ONT-993 の MR $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び MR C_{max} の幾何平均値はイトラコナゾールを併用しても同程度かわずかに高値であった。
- CYP3A4 のツカチニブ代謝への関与はわずかであり、代謝物 ONT-993 の生成にはほぼ関与していないことが示された。
- ツカチニブ 300 mg 単回投与の忍容性は、単独投与でもイトラコナゾールとの併用でも良好であった。

<u>パート B：ツカチニブ、リファンピシン</u>

- 強力な CYP 誘導薬であるリファンピシンはツカチニブとの併用で、ツカチニブ単独投与と比べてツカチニブの血漿中曝露量を減少させた。ツカチニブの AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 48%減少し、C_{max} は約 37%減少した。また、リファンピシンは ONT-993 の AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を約 25%減少させ、C_{max} を約 2.1 倍に増加させた。ONT-993 の MR $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び MR C_{max} の幾何平均値はリファンピシンとの併用でそれぞれ約 1.4 倍及び約 3.3 倍高値であった。
- リファンピシンがツカチニブ代謝に関与する肝酵素（CYP2C8、CYP3A4）を誘導したことが示された。
- ツカチニブ 300 mg 単回投与の忍容性は、単独投与でもリファンピシンとの併用でも良好であった。

<u>パート C：ツカチニブ、ゲムフィブロジル</u>

- 強力な CYP2C8 阻害薬であるゲムフィブロジルはツカチニブとの併用で、ツカチニブ単独投与と比べてツカチニブの血漿中曝露量を増加させた。ツカチニブの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び

C_{max} はそれぞれ約 3.0 倍、約 3.1 倍及び約 1.6 倍に増加した。ゲムフィブロジルは ONT-993 の血漿中曝露量を減少させ、AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ約 22%、約 11%及び約 69%減少した。ONT-993 の MR $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び MR C_{max} の幾何平均値はゲムフィブロジルとの併用でそれぞれ約 71%及び約 81%減少した。

- CYP2C8 はツカチニブの代謝及び ONT-993 の生成に関与していることが示された。
- ツカチニブ 300 mg 単回投与の忍容性は、単独投与でもゲムフィブロジルとの併用でも良好であった。

パート D：ツカチニブ、レパグリニド、トルブタミド、ミダゾラム

- ツカチニブはレパグリニド（CYP2C8 基質）との併用でレパグリニドの血漿中曝露量を増加させた。ツカチニブ定常状態下でレパグリニドを投与すると、レパグリニド単独投与と比べてレパグリニドの血漿中曝露量は約 1.7 倍となった。ツカチニブは in vivo において弱い CYP2C8 阻害薬であることが示された。
- ツカチニブはトルブタミド（CYP2C9 基質）及び 4-ヒドロキシトルブタミドの血漿中曝露量に影響しなかった（ツカチニブ定常状態下でトルブタミド＋ミダゾラムを投与し、トルブタミド＋ミダゾラムのみの投与と比較）。ツカチニブは in vivo において CYP2C9 阻害薬ではないことが示された。
- ツカチニブはミダゾラム（CYP3A4 基質）との併用でミダゾラムの血漿中曝露量を増加させた。ツカチニブ定常状態下でトルブタミド＋ミダゾラムを投与すると、トルブタミド＋ミダゾラムのみの投与と比べてミダゾラムの AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ約 5.3 倍、約 5.7 倍及び約 3.0 倍に増加した。一方、1-ヒドロキシミダゾラムに対しては AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ への影響はなく、C_{max} を約 40.5%減少させた。MR $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び MR C_{max} をそれぞれ約 82.8%及び 80.4%減少させた。
- ツカチニブ 300 mg BID の忍容性は、単独投与、レパグリニドとの併用、トルブタミド＋ミダゾラムとの併用のいずれにおいても良好であった。
- ツカチニブ反復投与で軽度の血清クレアチニン増加が認められた。血清クレアチニン増加はツカチニブの投与中止により回復した。薬力学的マーカー（シスタチン C、尿アルブミン／クレアチニン比）では腎障害のエビデンスは示されなかった。
- ツカチニブ反復投与で ALT 増加及び AST 増加が認められた。これらは先行の健康者を対象とした臨床試験で認められた ALT 増加及び AST 増加と一貫しており、一過性で、休薬により回復した。

パート E：ツカチニブ、ジゴキシン

- ツカチニブはジゴキシン（P-gp 基質）との併用でジゴキシンの血漿中曝露量を増加させた。ツカチニブ定常状態下でジゴキシンを投与すると、ジゴキシン単独投与と比べてジゴキシンの AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 1.5 倍となり、C_{max} は約 2.4 倍となった。総合すると、ツカチニブは in vivo において弱い P-gp 阻害薬であることが示された。

- ツカチニブ 300 mg BID の忍容性は、単独投与でも、ジゴキシンとの併用でも良好であった。
- ツカチニブ反復投与で軽度の血清クレアチニン増加が認められた。血清クレアチニン増加はツカチニブの投与中止により回復した。薬力学的マーカー（シスタチン C）では腎障害のエビデンスは示されなかった。
- ツカチニブ反復投与で ALT 増加及び AST 増加が認められた。これらは先行の健康者を対象とした臨床試験で認められた ALT 増加及び AST 増加と一貫しており、一過性で、休薬により回復した。

8.4. 付録

8.4.1. 死亡例一覧

該当症例なし

8.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

該当症例なし

9. SGNTUC-020 試験　　（5.3.3.4.2、参考資料）

治験の標題：健康な男性又は女性を対象として、MATE の基質となる薬物（メトホルミン）の PK に対するツカチニブの影響を評価する、非盲検、固定順序、薬物相互作用、第 1 相試験

9.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2019 年 2 月 12 日（最初の治験参加者のスクリーニング）～2019 年 3 月 15 日（最終フォローアップ）

開発段階：第 1 相

治験総括報告書：最終報告書（2019 年 9 月 4 日）

9.1.1. 目的

主要目的

- MATE1/MATE2-K の基質となる薬物（メトホルミン）の単回投与時の PK に対するツカチニブ 1 日 2 回反復経口投与の影響を評価する。

副次目的

- ツカチニブと併用した時のメトホルミンの安全性及び忍容性を評価する。
- イオヘキソールを GFR マーカーとして用いて腎機能に対するツカチニブの影響を評価する。

探索的目的

ツカチニブ及びその代謝物 ONT-993 の PK を評価する。

9.1.2. 治験デザイン

本治験は、健康者を対象として MATE 基質のプローブ薬物（メトホルミン）の単回経口投与時の PK に対するツカチニブ反復経口投与の影響を評価する、単一施設、非盲検、固定順序、薬物相互作用、第 1 相試験であった。

治験薬の投与計画を以下に示す。

- Day 1 及び Day 8 の午前中にメトホルミン 850 mg を絶食（8 時間以上）下で経口投与する。
- Day 1 及び Day 8 のメトホルミン投与 10 時間後にイオヘキソール 5 mL（ヨード含有量 300 mg/mL）を静脈内投与する（総投与量はヨード 1500 mg、イオヘキソール 3235 mg）。
- Day 2～Day 8 まで、ツカチニブ 300 mg BID を経口投与する（約 12 時間の間隔）。ツカチニブは 150 mg 錠を 2 錠投与する。ツカチニブの午前中の投与は、Day 2 及び Day 8 は絶食下

（8 時間以上）に投与し、Day 8 ではメトホルミン投与直後に投与する。治験薬は 8 オンスの水とともに立位姿勢で投与する。

各治験参加者における本治験の構成を以下に示す。

- 最長 20 日間（Day -21～Day -2）のスクリーニング期間で適格性の評価を受ける。
- Day -1～Day 9 まで CRU に入院する。
- Day 1～Day 8 まで治験薬（ツカチニブ、メトホルミン及びイオヘキソール）の投与を受ける。
- 評価スケジュールに従い、安全性評価を受け、PK/PD 用の血液試料及び尿試料を採取する。
- Day 9 に CRU を退院する。
- Day 16（±1 日）に追跡調査来院する。

治験参加者数

組み入れ例数：18 例、治験（PK/PD プロファイル評価）完了例数：17 例

9.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

男性又は妊娠する可能性のない女性、スクリーニング時に 18～65 歳、体重 60 kg 以上、BMI 18.0～32.0 kg/m^2。

9.1.4. 治験薬及びロット番号

ツカチニブ：150 mg 錠（バッチ番号：KH17/0065）、経口剤

メトホルミン：850 mg 錠（バッチ番号：4510134B）、経口剤

イオヘキソール：ヨード含有量 300 mg/mL（バッチ番号：14352112）、静脈内注射剤

9.1.5. 評価項目

9.1.5.1. 薬物動態の評価項目

血漿中ツカチニブ（及び代謝物 ONT-993）トラフ濃度、メトホルミンの血漿中濃度及び尿中濃度並びに血漿中イオヘキソール濃度。必要に応じノンコンパートメント解析を用いて、メトホルミン及びイオヘキソールの血漿中 PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、$t_{½}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、CL_{syst}、CL_{renal}、Vz/F、CL/F、詳細な一覧は統計解析計画書を参照）を算出した。

9.1.5.2. 薬力学の評価項目

血清クレアチニン、シスタチン C、24 時間蓄尿クレアチニン及び微量アルブミン。

9.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体的所見により評価した。

9.1.6. 統計解析方法

9.1.6.1. 症例数の設定根拠

評価可能な治験参加者が確実に 14 例以上得られるように、少なくとも 18 例を組み入れた。14 例の例数は、典型的な薬物相互作用試験の例数に合わせており、メトホルミンの C_{max} 及び AUC について差がある場合は 1.30 以上の GMR に対して 90%超の検出力を有した。しかし、差がない場合（GMR=1）、14 例では C_{max} 及び AUC の 90%CI が標準的な no-effect boundary（0.80、1.25）内に入る確率は 80%を超える。この計算は、メトホルミンの C_{max} 及び AUC の自然対数変換値が正規分布し、個体内の標準偏差がそれぞれ 0.300 及び 0.280［500 mg 及び 1000 mg の総変動係数（%CV）の最大値から推定］であると仮定した（PK パラメータの定義は統計解析計画書に記載している）。

9.1.6.2. 統計解析

PK：

関連するすべての PK パラメータを記述統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値及び変動係数）で示す。メトホルミンの曝露量を単独投与したときとツカチニブと併用したときで比較するため、C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何最小二乗平均値の比及び 90%CI を算出した。

Jodal-Brochner-Mortensen の式を用いてイオヘキソールの血漿クリアランスに基づく aGFR 値（ツカチニブ併用時及び非併用時）を算出した。

PD：

PD パラメータは、メトホルミン投与後（ツカチニブ併用時及び非併用時）の血清クレアチニン、シスタチン C、24 時間蓄尿クレアチニン、及び微量アルブミンについて記述統計量を示し、統計的な比較を実施した。

eGFR はシスタチン C に基づいて算出した。

安全性：

安全性パラメータは記述統計量で示した。

9.2. 試験結果

9.2.1. 治験参加者の内訳及び特性

スクリーニング例数は 42 例で、このうち 24 例は不適格となり 18 例を組み入れた。18 例中 17 例がすべての治験手順を完了し、1 例が有害事象により治験を中止した（Table 9-1）。

Table 9-1.　Subject Disposition and Data Sets Analyzed

	Number of Subjects
Screened subjects	42
Subjects receiving study drug	18
Completed subjects	17
Discontinued subjects	1
Reasons for discontinuation	
Adverse event	1
Safety Set	18
PK Set	17
PD Set	17

PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetics(s)

人口統計学的特性

18 例（男性 14 例、女性 4 例）が治験に参加した。治験参加者の大部分は白人（16 例、88.9%）であり、そのほかアジア人 1 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例であった。ヒスパニック系／ラテン系民族は 4 例（22.2%）であった。平均年齢（標準偏差）は 40.6（16.64）歳で、BMI の平均値（標準偏差）は 26.37（3.568）kg/m^2 であった。

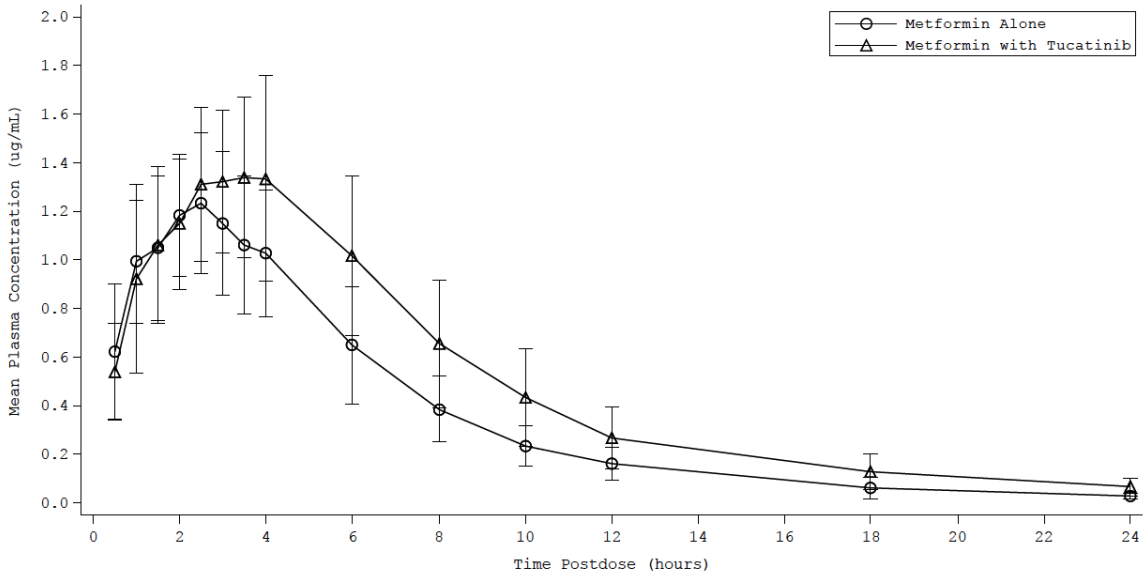
9.2.2. 薬物動態の結果

9.2.2.1. 治験薬の血中濃度データ

メトホルミン

メトホルミンの C_{max} は、Day 1 の単独投与後と比べて定常状態のツカチニブと併用した Day 8 で高かった。時間推移プロファイルの形状は単独投与と併用で同様であった。

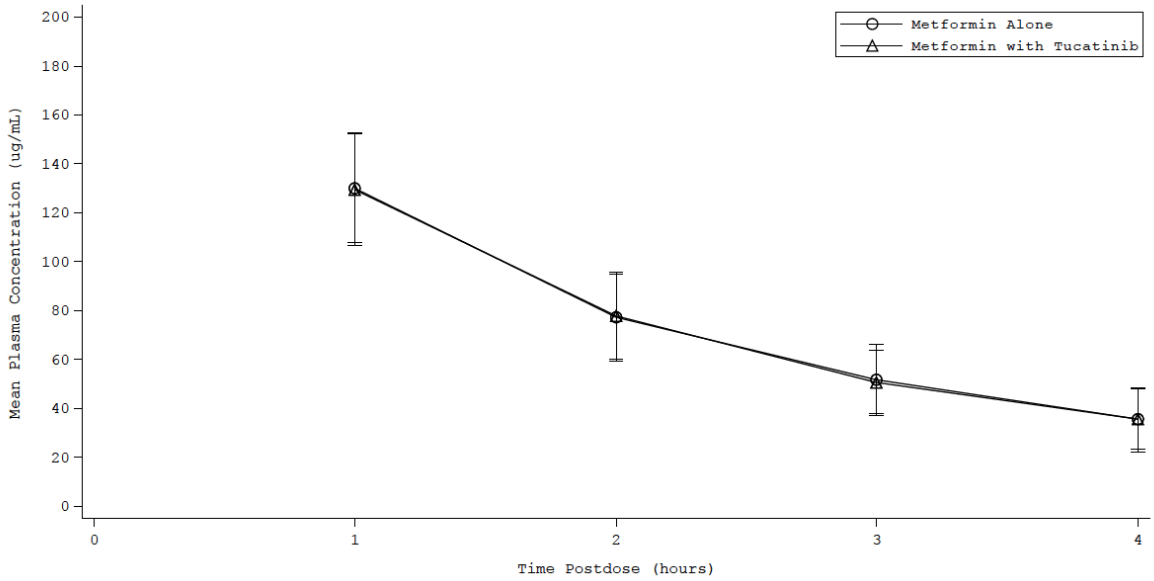
Figure 9-1.　Mean (±SD) Plasma Metformin Concentrations versus Time Profiles



イオヘキソール

血漿中イオヘキソール濃度は Day 1 及び Day 8 のいずれにおいてもすべての治験参加者で投与後 4 時間まで LLOQ（5 µg/mL）を上回った。血漿中イオヘキソール濃度の平均値は Day 1 と Day 8 で同様であった。

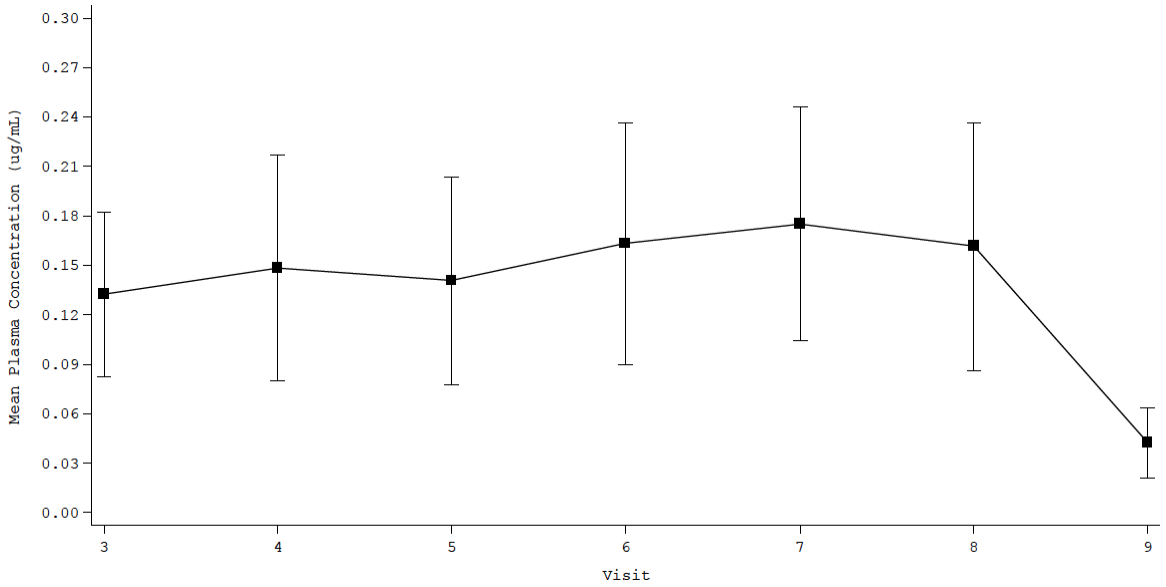
Figure 9-2.　Mean (±SD) Plasma Iohexol Concentrations versus Time Profiles



ツカチニブ

血漿中ツカチニブ濃度は Day 6 までに定常状態に達した。

Figure 9-3.　Mean (±SD) Plasma Tucatinib Trough Concentrations versus Time



9.2.2.2. PK パラメータ

イオヘキソール

イオヘキソールの PK パラメータの平均値は、メトホルミン単独投与時とメトホルミン及びツカチニブ併用時で同様であった。Jodal-Brochner-Mortensen の式を用いた aGFR 推定値は一定であった（メトホルミン単独投与で 94.99 mL/min/1.73 m^2、メトホルミン及びツカチニブ併用で 94.56 mL/min/1.73 m^2 であった）。

メトホルミン

ツカチニブとメトホルミンを併用したとき、メトホルミンの C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の算術平均値は、メトホルミン単独投与時と比べてそれぞれ 1.102 倍、1.376 倍及び 1.409 倍に増加した。曝露量の変動（%CV）は単独投与時とツカチニブ併用時のいずれにおいてもおおむね小さかった（18.0%～30.5%）。メトホルミンの T_{max} の中央値はメトホルミン単独投与時（2.500 時間）と比べて定常状態のツカチニブと併用したときにわずかに延長した（3.000 時間）。メトホルミンの T_{max} の範囲は単独投与時とツカチニブ併用時で同程度であったが（単独投与 1.50～4.00 時間、併用 1.00～4.07 時間）、ほとんどの治験参加者でツカチニブ併用時の遅延が認められた。メトホルミンの $t_{½}$の平均値はメトホルミン単独投与時（4.546 時間）と比べてツカチニブ併用時（5.569 時間）でわずかに長かった。メトホルミンの CL/F の平均値はツカチニブとの併用で低下し（105.4 L/h→77.4 L/h）、Vz/F の平均値もわずかに低下した（695.4 L→627.2 L）（Table 9-2）。

Table 9-2. Summary Statistics for Plasma Metformin Pharmacokinetic Parameters

	Arithmetic Mean (CV%)	
Pharmacokinetic Parameters	Metformin Alone (N=17)	Metformin + Tucatinib (N=17)
C_{max} (µg/mL)	1.334 (18.0)	1.470 (27.9)
T_{max} (h) [a]	2.500 (1.50, 4.00)	3.000 (1.00, 4.07)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h*µg/mL)	8.415 (26.2)	11.582 (29.9)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h*µg/mL)	8.608 (26.4)	12.129 (30.5)
$t_{1/2}$ (h)	4.546 (11.7)	5.569 (12.2)
$V_{z/F}$ (L)	695.4 (32.6)	627.2 (41.5)
CL/F (L/h)	105.4 (26.7)	77.4 (34.9)

[a] For T_{max} the median (range) is presented instead of arithmetic mean (CV%).

メトホルミン未変化体の尿中累積排泄率（$Fe_{0\text{-}24}$）の平均値はメトホルミン単独投与時の 28.54%から、ツカチニブ併用で 22.44%に減少した。同様に、メトホルミン単独投与時のメトホルミンの CL_{renal} は 29.99 L/h から、ツカチニブ併用で 17.64 L/h に低下した。

9.2.2.3. PK パラメータの統計解析

ツカチニブとの併用はメトホルミンの C_{max} に明らかな影響を及ぼさなかった。メトホルミン単独投与時（対照投与）の C_{max} に対するツカチニブ併用時（試験投与）の C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（試験投与／対照投与）はほぼ 1 であり、その 90%CI は no-effect boundary（0.80, 1.25）の範囲内であった。ツカチニブとの併用でメトホルミンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ はそれぞれ約 1.357 倍及び 1.387 倍に増加し（Table 9-3）、それらの 90%CI は no-effect boundary の範囲外であった。

Table 9-3. Statistical Analysis of the Effect of Tucatinib on Metformin Pharmacokinetic Parameters

	Geometric Least-Squares (LS) Mean					
	Metformin with Tucatinib (Test)		Metformin Alone (Reference)		Geometric LS Mean Ratio (Test/Reference)	
Parameter	n	Result	n	Result	Estimate	90% CI
$AUC_{0\text{-last}}$ (h*µg/mL)	17	11.054	17	8.147	1.357	(1.220, 1.509)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h*µg/mL)	17	11.558	17	8.333	1.387	(1.251, 1.539)
C_{max} (µg/mL)	17	1.418	17	1.314	1.079	(0.951, 1.225)

比較した結果、ツカチニブの併用によりメトホルミンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の曝露量は統計的に有意に増加したが、C_{max} は増加しなかった。曝露量の増加と一致してメトホルミンの CL/F 及び CL_{renal} は低下した。ツカチニブを併用したとき、シスタチン C を用いて算出した eGFR 又はイオヘキソールから測定した aGFR は低下しなかったことから、メトホルミンの CL_{renal} の低下

は、腎排泄トランスポーターMATE1/MATE2-K の特異的阻害と一致した。しかし、AUC の阻害の程度は 2 倍未満であったことから、ツカチニブはこれらのトランスポーターの弱い阻害薬に分類される。

9.2.3. 薬力学の結果

シスタチン C の血清中濃度の平均値は、Day 1 及び Day 8 の投与前でそれぞれ 0.846 mg/L 及び 0.768 mg/L であり、投与 12 時間後でそれぞれ 0.881 mg/L 及び 0.772 mg/L であった。これらの血清中シスタチン C の傾向は、予測された既知の日常変動の範囲内の 1 日を通じた軽微な変動であることを示しており、公表データと一致している。すべての測定値は基準値（0.6～1 mg/L）内であった。

シスタチン C データを用いた GFR 推定値（eGFR）の平均値は、投与前で 101.4 mL/min/1.73 m^2（Day 1）から 111.4 mL/min/1.73 m^2（Day 8）に、投与 12 時間後で 97.9 mL/min/1.73 m^2（Day 1）から 110.7 mL/min/1.73 m^2（Day 8）にといずれも Day 8 で増加した。これらの eGFR 増加は、予測された既知の日常変動の範囲内の 1 日を通じた軽微な変動であることを示していた。シスタチン C に基づく eGFR は、シスタチン C 測定値の日常変動及び GFR バイオマーカーとしてのイオヘキソールの精度の高さを考慮すると、イオヘキソールの aGFR とおおむね一致した。eGFR 又は aGFR いずれにおいてもメトホルミン又はツカチニブ投与に起因する差はないと考えられた。

クレアチニンクリアランス（Day 1 及び Day 8 の投与 24 時間後）の平均値は Day 2 で 152.3 mL/min、Day 9 で 117.2 mL/min であり、大きく変動した。Day 2 から Day 9 までは基準値と比較して予測を超える低下を示した。

Day 2 及び Day 9 における投与後 24 時間蓄尿の尿中アルブミン濃度の平均値は、それぞれ 13.3 mg/24 時間及び 11.1 mg/24 時間であり、いずれも基準値内（30 mg/24 時間未満）であった。

9.2.4. 安全性の結果

治験全体で、有害事象は 13 例に 37 件認められ、内訳はメトホルミン単独投与で 13 件、ツカチニブ単独投与で 12 件、ツカチニブ＋メトホルミン併用で 12 件であった。治験全体で、治験薬と関連があると判断された有害事象は 10 例 24 件であった。

重篤な有害事象は認められなかった。1 例が有害事象により治験を中止した。治験中止に至った有害事象は中等度の全身性皮疹［rash（generalized）］でツカチニブ単独投与中に発現し、治験薬と関連があると判断された。これ以外の有害事象は軽度であった。

血清クレアチニンクリアランス値は Day 1 から Day 8 まで規則的に変動し、大部分の治験参加者で最初の高値からほぼ基準値にまで低下した。Day 8 に基準値を上回る血清クレアチニン濃度の上昇が 2 例に認められたが、追跡調査時にベースライン値に回復していた。1 例で Day 3 の早期中止時に血清クレアチニン濃度のわずかな上昇が認められた。

全体として、治験薬（ツカチニブ及びメトホルミンの単独投与及び併用投与）はおおむね安全で、忍容性は良好であり、重大な安全性上の懸念は認められなかった。

9.3. 結論

メトホルミンをツカチニブと併用したとき、メトホルミンの曝露量は統計的に有意に増加し、CL/F 及び CL_{renal} は低下した。これらはツカチニブがメトホルミンの腎排泄を阻害していることと一致した。また、ツカチニブ反復投与後に血清クレアチニンの平均値が増加したが、腎機能の測定値（イオヘキソール及び尿中アルブミン濃度によって評価した aGFR を含む）に対して影響は認められなかった。これらの結果は、ツカチニブが腎臓の OCT2/MATE1/MATE2-K 経路に対する弱い阻害薬として作用したことと一致しており、ツカチニブは腎障害を惹起しないことを示した。

ツカチニブとメトホルミンの併用はおおむね安全で、忍容性は良好であり、本治験中に重大な有害事象は認められなかった。

9.4. 付録

9.4.1. 死亡例一覧

該当症例なし

9.4.2. 重篤な有害事象発現例一覧

該当症例なし

10. SGNTUC-015 試験　　（5.3.3.3.2、評価資料）

治験の標題：健康な日本人及び白人を対象としてツカチニブの安全性、忍容性及び PK を評価する、非盲検、第 1 相試験

10.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2019 年 5 月 8 日（最初の治験参加者のスクリーニング）～2019 年 8 月 4 日（最終治験参加者の治験完了日）

開発段階：第 1 相

治験総括報告書：最終報告書（2019 年 12 月 6 日）

10.1.1. 目的

主要目的

- 日本人及び白人の治験参加者において、ツカチニブ及びその代謝物 ONT-993 の PK を評価する。

副次目的

- ツカチニブの安全性及び忍容性のプロファイルについて日本人と白人を比較する。

探索的目的

- PK と QTc 間隔の関連性について日本人と白人を比較する。

10.1.2. 治験デザイン

本治験は、健康な日本人及び白人を対象としてツカチニブの安全性、忍容性及び PK を評価し、比較する、非盲検、第 1 相試験であった。

健康な日本人又は白人の男性又は女性の治験参加者で構成する、ツカチニブの用量が異なる 3 つのコホート（ツカチニブ 50 mg 投与、150 mg 投与、300 mg 投与）を設定した。治験参加者は Day -2（ツカチニブ投与開始 2 日前）に CRU に入院し、その後、連続する 14 日間（Day 1～14）に絶食下及び食後条件下でツカチニブの反復経口投与を受けた。本治験は用量漸増試験ではないが、実施上の理由から、各コホート（3 用量レベル）への投与は逐次的に実施し、各コホートに日本人及び白人各 6 例（評価可能例）を組み入れることとした。

10.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

本治験には、日本人又は白人、男性又は女性、非喫煙者、18～55 歳、BMI が 18.0～32.0 kg/m^2、体重 50～100 kg の健康な治験参加者を組み入れた。また、女性は妊娠する可能性がないこととし、以下を日本人の要件とした。

- 日本で出生
- 生物学的な両親（2 人）及び祖父母（4 人）が日本人（面談で確認）
- 日本以外の国での生活が 10 年未満で、日本を離れた後のライフスタイル（食生活など）に大きな変化がない

治験実施計画書からの逸脱はすべて軽微逸脱に分類された。逸脱の大部分は、試料採取時刻が許容時間外となったことであった。PK パラメータに関する図表では、投与前時刻（トラフ）の逸脱が許容範囲から 30 分を超えた場合及び投与後時刻の逸脱が規定時刻から 20%を超えた場合には算出データから除外し、除外データについては一覧表でフラグを立てた。

10.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

10.1.4.1. 治験薬及びロット番号

Table 10-1. Study Treatment

Study Drug	Dosage Formulation	Unit Dose Strength	Route of Administration	Manufacturer	Batch/Lot No.
Tucatinib	Tablet	50 mg 150 mg	Oral	Seattle Genetics, Inc.	KH16/0046 KH17/0065

10.1.4.2. 用法及び用量

- コホート 1（日本人 6 例、白人 6 例）：Day 1～13 に 50 mg BID、Day 14 に 50 mg QD
- コホート 2（日本人 6 例、白人 6 例）：Day 1～13 に 150 mg BID、Day 14 に 150 mg QD
- コホート 3（日本人 6 例、白人 6 例）：Day 1～13 に 300 mg BID、Day 14 に 300 mg QD

10.1.4.3. 投与期間

治験参加者の治験期間は最長 45 日であった。スクリーニング期間は最長 26 日間、CRU への滞在期間は 16 泊 17 日、退院後の外来受診は 2 回（Day 14 の治験薬最終投与 2 日後及び 3 日後）であった。

治験参加者への投与は、治験責任医師が指名し訓練を受けた者が実施した。投与後は、治験参加者が問題なく治験薬を飲み込んだことを確認するため、手及び口腔内の服薬チェックを行った。各投与日に服薬日時を記録し、朝食の摂取日時も記録した。規定した投与手順から逸脱した場合はコメントを記録した。

10.1.5. 評価項目

10.1.5.1. 薬物動態の評価項目

Day 1（治験薬投与後）及び Day 14 のツカチニブ及び ONT-993 の血漿中濃度から以下の PK パラメータを算出した。

- C_{max}
- T_{max}

- AUC_{last}
- $AUC_{0\text{-}12}$
- $AUC_{0\text{-}inf}$（Day 14 のみ）
- $\%AUC_{extrap}$（Day 14 のみ）
- CL/F（ツカチニブのみ）
- Vz/F（ツカチニブのみ）
- MR_{AUC}（ONT-993 のみ）

10.1.5.2. 安全性の評価項目

治験期間中、定期的に以下の安全性データを記録した。

- バイタルサイン（仰臥位での血圧、脈拍、体温及び呼吸数）
- 12 誘導 ECG
- 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、凝固系検査）
- 有害事象
- 身体的所見

10.1.5.3. その他の評価項目

探索的評価項目

PK と QTc 間隔の関連性について日本人と白人を比較するため、以下のパラメータを用いた。

- PR 間隔
- QRS 幅
- RR 間隔
- QT 間隔
- QTc 間隔

10.1.6. 統計解析方法

10.1.6.1. 症例数の設定根拠

正式な治験参加者数の例数設計は実施しなかったが、治験参加者の総数（36 例）は、本治験の試験デザインに典型的かつ標準的な、実施可能性に基づく選択であり、治験の目的を満たすのに十分であると考えられた。

10.1.6.2. 統計解析

人口統計学的データ、安全性データ及び PK データはすべて適宜記述統計量を用いて一覧表及び要約表で示した。また、PK データについては必要に応じて図示した。

PK

PK パラメータは Phoenix 8.0（Certara 100 Overlook Center、Suite 101、Princeton、NJ 08540）を用いた濃度–時間データを用いてノンコンパートメント解析法により算出した。最終的なノンコンパートメント解析の計算ではすべて実際の試料採取時刻を用いた。個々の PK パラメータを一覧表にして、記述統計量を用いて要約した。個々の濃度–時間データを用量群及び民族別に一覧表、要約表及び図で示した。

民族の影響

日本人と白人で治験薬の PK を検討するために、対数変換した用量調整済み AUC_{last} 及び C_{max} を従属変数とし、民族、性別及び体重を説明変数とした ANCOVA モデルを構築した。ツカチニブ 50 mg、150 mg 及び 300 mg 投与時の C_{max} と AUC_{last} を日本人と白人で比較し、各パラメータの白人に対する日本人の幾何平均比の両側 90%CI を算出した。

AUC_{last} 及び C_{max} が得られたすべての治験参加者を解析に含めた。ANCOVA モデルの枠組みの中で、日本人と白人との比の点推定値と 90%CI を得た。

10.2. 試験結果

10.2.1. 治験参加者の内訳及び特性[a]

各用量群で白人及び日本人各 6 例を組み入れ、全例（36 例）がツカチニブの投与を受け、治験を完了した。治験中止例はいなかった。

大部分の白人（16 例）及び日本人全例（18 例）が男性で、女性は白人 2 例のみでいずれも 50 mg 群であった。平均年齢は治験全体では白人（36.2 歳、範囲 23～55 歳）と比較して日本人（33.9 歳、範囲 24～44 歳）でわずかに若かった。用量群別では 50 mg 群及び 150 mg 群では、日本人（34.8 歳及び 35.8 歳）と白人（36.5 歳及び 32.0 歳）で同程度であるが、300 mg 群では白人（40.2 歳）と比較して日本人（31.0 歳）で若かった。

平均体重は治験全体として日本人（68.57 kg）と比較して白人（83.83 kg）で重く、平均 BMI も日本人（23.18 kg/m^2）と比較して白人（27.35 kg/m^2）で高かった。

10.2.2. 薬物動態の結果

- ツカチニブ 150 mg 及び 300 mg を投与したとき日本人と白人の曝露量に大きな差は認められなかった。
- ツカチニブ 150 mg 及び 300 mg を投与したときの AUC の中央値は、日本人と白人で同程度であったが、50 mg 投与では白人と比べて日本人で高かった。
- 性別及び体重で調整した ANCOVA を用い、ツカチニブ 50 mg、150 mg 及び 300 mg を投与したときの重要な曝露量パラメータ（Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$、Day 14 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$）に及ぼす民族の影響を比較した。ツカチニブ 50 mg 群、150 mg 群及び 300 mg 群における

[a] 総括報告書本文 10.1 項及び 11.2 項より補足

Day 1 の $AUC_{0\text{-}inf}$ の調整済み幾何平均比（日本人／白人）はそれぞれ 0.68、0.87 及び 0.86 であり、Day 14 の $AUC_{0\text{-}12}$ の調整済み幾何平均比はそれぞれ 1.97、1.05 及び 1.04 であった。これら AUC の幾何平均比の CI はすべて 1 を跨いでいたことから、ツカチニブ 50 mg、150 mg 及び 300 mg 投与では日本人と白人との間に大きな差はないことが示唆された。

- 検討した 50 mg、150 mg 及び 300 mg の用量を通じて、用量におおむね比例して曝露量の増加が認められた。Day 1 及び Day 14 の C_{max} 及び AUC は用量が 3 倍に増加したとき 2.7～3.8 倍に増加し、用量が 6 倍に増加したとき 5.9～6.4 倍に増加した。同様に、用量が 2 倍に増加したとき Day 1 及び Day 14 の C_{max} 及び AUC は 1.7～2.2 倍に増加した。

- 血漿中ツカチニブ濃度上昇に伴って QTcF 間隔が延長する傾向は認められなかった。

10.2.3. 安全性の結果

安全性解析集団は 36 例（日本人及び白人各 18 例）であった。治験期間中に重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

全体として、有害事象は白人で 13 例（72.2%）33 件、日本人で 2 例（11.1%）2 件認められた。有害事象の大部分はツカチニブ 300 mg 群で報告された［白人 5 例（83.3%）20 件、日本人 1 例（16.7%）1 件］。有害事象の発現割合は日本人と比べて白人で高かった。全体的な治験実施状況、治験薬への曝露量又は有害事象データの入手の点で日本人と白人との間に差は認められなかった。

治験期間中に報告されたすべての有害事象が治験責任医師により CTCAE Grade 1 と判定され、それらの大部分は治験終了時までに回復した。回復が認められなかった有害事象は節足動物咬傷 1 件（転帰不明）及び発疹 1 件（軽快）であった。

器官別大分類別で最も発現件数が多かったのは胃腸障害（11 件）で、白人 4 例（22.2%）9 件、日本人 2 例（11.1%）2 件に認められた。日本人に認められた有害事象はすべて胃腸障害であった。胃腸障害の主なものは便秘 3 件、腹部膨満及び下痢各 2 件であった。

日本人に認められた 2 件の有害事象は便秘及び腹痛各 1 件であった。いずれも治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。便秘は白人では 2 例（11.1%）2 件（50 mg 群及び 300 mg 群各 1 例）に認められ、いずれも治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。腹痛は白人では認められなかった。

最も多く認められた有害事象は頭痛（7 件）で、白人 5 例（27.8%）に認められた。頭痛は日本人では認められなかった。頭痛はいずれの用量でも認められた。頭痛 7 件中 6 件が治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

そのほかによく認められた有害事象は便秘、発疹及び動悸各 3 件で、このうち便秘 3 件、動悸 2 件及び発疹 1 件は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

治験期間中、クレアチニン、ALT 及びビリルビンの増加傾向が認められた。CTCAE Grade 1 に該当する検査値のツカチニブ用量別の件数は 300 mg 群 38 件、150 mg 群 15 件、50 mg 群 9 件であった。

クレアチニンの平均値（全用量群）は Day 3 に最高値に達した。その後は測定時点ごとに低下し、Day 15 にほぼベースライン値に復した。日本人及び白人それぞれにおいて、クレアチニンの平均値は、測定時点を問わず、用量群間で同程度であり、日本人と比べて白人で若干高かった。

個々の治験参加者におけるクレアチニン最高値の変動として、いずれの用量群でも、ベースライン時基準値内から投与後高値（基準値上限を上回る）にシフトした例が認められた。一方、投与後低値（基準値下限を下回る）にシフトした例は認められなかった。クレアチニン最低値の変動として、白人 2 例（33.3%）でベースライン時基準値内から投与後高値にシフトした。

治験期間中、CTCAE Grade 1 に該当するクレアチニン値が白人 6 例（33.3%）に 20 件、日本人 4 例（22.2%）に 6 件認められた。ツカチニブ用量別では 300 mg 群で 14 件、150 mg 群で 10 件、50 mg 群で 2 件であった。

個々の治験参加者における ALT 最高値の変動として、ツカチニブ 300 mg 群の白人 2 例（33.3%）及び日本人 1 例（16.7%）でベースライン時基準値内から投与後高値にシフトした。150 mg 群及び 50 mg 群では、投与後高値にシフトした例はいなかった。また、いずれの用量群にも投与後低値にシフトした例はいなかった。ALT 最低値がベースライン時基準値内から投与後高値又は低値にシフトした例はいなかった。

治験期間中、CTCAE Grade 1 に該当する ALT 値が白人 3 例（16.7%）に 14 件、日本人 1 例（5.6%）に 2 件認められた。CTCAE Grade 1 に該当する ALT 値はすべてツカチニブ 300 mg 群で認められた。

個々の治験参加者におけるビリルビン最高値の変動として、いずれの用量群でも、ベースライン時基準値内から投与後高値にシフトした例が認められ、低値にはシフトした例はいなかった。ビリルビン最低値がベースライン時基準値内から投与後高値又は低値にシフトした例はいなかった。

治験期間中、CTCAE Grade 1 に該当するビリルビン値が白人 6 例（33.3%）に 9 件、日本人 7 例（38.9%）に 11 件認められた。ツカチニブ用量別では 300 mg 群で 8 件、150 mg 群で 5 件、50 mg 群で 7 件であった。

治験期間中に観察されたその他の血液生化学検査値について傾向は認められず、AST には異常値も認められなかった。

臨床検査値異常による投与中止例はいなかった。治験責任医師が CTCAE Grade 2、3、4 又は 5 と判断した臨床検査値はなく、治験期間中に臨床的に意味のある臨床検査値異常又は臨床検査項目に関連する有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び ECG の異常所見はすべて臨床的に重要ではないと考えられた。治験期間中に身体的所見の異常は認められなかった。

10.3. 結論

本治験の主要目的は健康な日本人及び白人を対象としてツカチニブ（ONT-380）及びその代謝物 ONT-993 の PK を評価することであり、反復投与、非盲検試験として実施した。その他の試験目的として、ツカチニブの安全性及び忍容性プロファイルを比較すること、PK と QTc の関連性を日本人と白人で評価することであった。本治験には計 36 例（日本人 18 例、白人 18 例）を組み入れ、その後 36 例全例が治験を完了した。いずれの用量群でも全例が計画された用量でツカチニブの投与を受け、PK 解析集団及び安全性解析集団に含まれた。

ツカチニブ 150 mg 及び 300 mg を投与したとき白人と日本人の曝露量に大きな差は認められなかった。ツカチニブ 150 mg 及び 300 mg を投与したときの AUC の中央値は、日本人と白人で同程度であった。ツカチニブ 50 mg 投与では AUC の中央値は白人と比べて日本人で高かったが、曝露量にはばらつきがあり、日本人と白人で重なっていた。

性別及び体重で調整した ANCOVA を用い、ツカチニブ 50 mg、150 mg 及び 300 mg を投与したときの重要な曝露量パラメータ（Day 1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$、Day 14 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$）に及ぼす民族の影響を比較した。ツカチニブ 50 mg 群、150 mg 群及び 300 mg 群における Day 1 の $AUC_{0\text{-}inf}$ の調整済み幾何平均比（日本人／白人）はそれぞれ 0.68、0.87 及び 0.86 であり、Day 14 の $AUC_{0\text{-}12}$ の調整済み幾何平均比はそれぞれ 1.97、1.05 及び 1.04 であった。これら AUC の幾何平均比の CI はすべて 1 を跨いでいたことから、ツカチニブ 50 mg、150 mg 及び 300 mg 投与では日本人と白人との間に大きな差はないことが示唆された。本治験で検討した 50 mg、150 mg 及び 300 mg の用量を通じて、用量におおむね比例して曝露量の増加が認められた。Day 1 及び Day 14 の C_{max} 及び AUC は用量が 3 倍に増加したとき 2.7～3.8 倍に増加し、用量が 6 倍に増加したとき 5.9～6.4 倍に増加した。同様に、用量が 2 倍に増加したとき Day 1 及び Day 14 の C_{max} 及び AUC は 1.7～2.2 倍に増加した。

ツカチニブ及び ONT-993 の血漿中濃度は二相性に低下すると考えられた。Day 1 及び Day 14 において日本人及び白人ともに終末消失相は 3 用量でおおむね並行しており、50～300 mg の用量範囲ではツカチニブの排泄に差がないことが示唆された。Day 1 及び Day 14 においてツカチニブ及び ONT-993 の終末消失相は、日本人及び白人でおおむね並行しており、ツカチニブ及び ONT-993 の排泄に人種差がないことが示唆された。

血漿中ツカチニブ濃度上昇に伴って QTcF 間隔が延長する傾向は認められなかった。

ツカチニブの安全性及び忍容性のプロファイルに関しては、治験期間中に重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

有害事象は主に白人で認められた［13 例（72.2%）33 件］。日本人において有害事象は 2 例（11.1%）に 2 件認められた。有害事象の発現割合は日本人と比べて白人で高かった。全体的な治験実施状況、治験薬への曝露量又は有害事象データの入手の点で日本人と白人との間に差は認められなかった。

治験期間中に報告されたすべての有害事象が治験責任医師により CTCAE Grade 1 と判定され、それらの大部分は治験終了時までに回復した。回復が認められなかった有害事象の転帰は転帰不明 1 件、軽快 1 件であった。

有害事象の多く（21 件）はツカチニブ 300 mg 群で認められた。そのほかの用量での発現件数は 50 mg 群で 9 件、150 mg 群で 5 件であった。

最も多く認められた有害事象は頭痛（7 件）で、すべて白人からの報告であった。そのほかによく認められた有害事象は便秘、発疹及び動悸各 3 件であった。

ツカチニブがクレアチニン及び肝機能検査に影響を及ぼす傾向が認められた（治験期間中にそれぞれ増加した）。個々の治験参加者における最高値がベースライン時基準値内から投与後高値にシフトした例数及び CTCAE Grade 1 に該当する検査値の件数は、ツカチニブ 300 mg 群で最も多く、次いで 150 mg 群、50 mg 群の順であった。

クレアチニンの平均値（全用量群）は治験期間中に上昇したが、治験終了までにほぼベースライン値に復した。日本人及び白人それぞれにおいて、クレアチニンの平均値は、測定時点を問わず、用量群間で同程度であり、日本人と比べて白人で若干高かった。個々の治験参加者におけるクレアチニン最高値の変動として、いずれの用量群でも、ベースライン時基準値内から投与後高値（基準値上限を上回る）にシフトした例が認められた。クレアチニン最低値の変動として、白人 2 例（33.3%）でベースライン時基準値内から投与後高値にシフトした。これらの血清クレアチニン上昇は、別のツカチニブ臨床試験の結果（腎障害ではなく腎臓トランスポーター阻害に起因する血清クレアチニン上昇が認められた）と一貫していた。

個々の治験参加者における ALT 最高値の変動として、ツカチニブ 300 mg 群の白人 2 例（33.3%）及び日本人 1 例（16.7%）でベースライン時基準値内から投与後高値にシフトした。150 mg 群及び 50 mg 群では、投与後高値にシフトした例はいなかった。また、いずれの用量群にも投与後低値にシフトした例はいなかった。ALT 最低値がベースライン時基準値内から投与後高値又は低値にシフトした例はいなかった。

個々の治験参加者におけるビリルビン最高値の変動として、いずれの用量群でも、ベースライン時基準値内から投与後高値にシフトした例が認められ、低値にはシフトした例はいなかった。ビリルビン最低値がベースライン時基準値内から投与後高値又は低値にシフトした例はいなかった。

CTCAE Grade 1 に該当するクレアチニン値、ALT 値及びビリルビン値が記録された（ツカチニブ用量別では 300 mg 群 38 件、150 mg 群 15 件、50 mg 群 9 件）。しかし、治験責任医師により臨床的に重要だと判断された異常値はなく、治験期間中に臨床検査項目に関連する有害事象は認められなかった。臨床検査値異常による投与中止例はいなかった。

治験期間中に身体的所見の異常は認められず、バイタルサインや ECG の異常所見について治験責任医師により臨床的に重要だと判断されたものもなかった。

10.4. 付録

10.4.1. 有害事象発現状況

最終報告書本文 Table 12-3（基本語別、Grade 別）

10.4.2. 治験薬と関連がある有害事象発現状況

最終報告書本文 Table 12-4（基本語別）

10.4.3. 死亡例一覧

該当症例なし

10.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

該当症例なし

11. ONT-380-011 試験　　（5.3.4.1.1、参考資料）

治験の標題：健康者を対象として心室再分極に対するツカチニブの影響を評価する無作為割付、部分的二重盲検、プラセボ対照及び陽性対照、第 1 相試験

11.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2018 年 12 月 6 日（最初の同意取得日）～2019 年 4 月 15 日（最終観察日）

開発段階：第 1 相

治験総括報告書：最終報告書（2019 年 8 月 21 日）

11.1.1. 目的

主要目的

- 健康成人において QTcF に対するツカチニブの影響を評価する。

副次目的

- 陽性対照としてモキシフロキサシンを用いて小さな QTcF の変化を検出し、本治験の分析感度を実証する。
- HR、PR 間隔、QRS 幅、T 波の形態異常及び U 波の出現に対するツカチニブの影響を評価する。
- 健康成人にツカチニブを反復投与し、ツカチニブ及び ONT-993 の PK プロファイルを評価する。
- 健康成人にツカチニブを反復投与し、ツカチニブの安全性及び忍容性を評価する。

11.1.2. 治験デザイン

本治験は、健康な男性又は女性を対象として QTcF に対する治療用量でのツカチニブ定常状態の影響を評価する無作為化、部分的二重盲検、プラセボ対照及び陽性対照、3 投与期、クロスオーバー試験であった。ツカチニブ及び ONT-993 の治療的な血漿中曝露量は、ツカチニブを 300 mg BID で 4 日間、5 日目に 300 mg を 1 回投与することで達成した。治験参加者は以下の 3 種類の治験薬の投与をそれぞれ受けた。

投与 A：ツカチニブを 300 mg BID で 4 日間経口投与し、5 日目午前に 300 mg を 1 回、経口投与する。

投与 B：ツカチニブのマッチングプラセボを BID で 4 日間経口投与し、5 日目午前に 1 回、経口投与する。

投与 C：モキシフロキサシン 400 mg を経口で単回投与する。

本治験の分析感度を確認するため、陽性対照としてモキシフロキサシンを用いた。QT に対する影響のピーク値［QTcF のプラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）］は 10～15 msec と予想された。

本治験ではツカチニブ及びプラセボの投与に関して二重盲検とし、陽性対照であるモキシフロキサシンの投与に関しては非盲検とした。ツカチニブとプラセボの投与に関して盲検性を維持する目的で 2-Williams-square デザインを組み込んだ。このデザインでは、治験薬（投与 A、B 及び C）は 3 投与期に投与され、治験参加者は 2 つの Williams Square で定義された 6 種類の投与順序［ABC、CAB 及び BCA（Square 1）、CBA、ACB 及び BAC（Square 2）］のいずれかに無作為割り付けされた。

治験参加者数

計画例数：少なくとも 48 例の治験完了例を得るために約 60 例を組み入れる。

組み入れ例数：55 例、治験薬投与例数：53 例、治験完了例数：51 例

11.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

健康な男性又は女性、民族は問わない、18～65 歳、BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 の治験参加者を組み入れた。

11.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

11.1.4.1. 治験薬、ロット番号、用法及び用量

ツカチニブは Seattle Genetics 社（又は委託された者）が経口剤 150 mg 錠（ロット番号 N140208-0012L001.A1）を供給した。室温の水約 240 mL とともに、食後投与（標準的な朝食及び夕食摂取完了後 10 分以内）した。

プラセボは Seattle Genetics 社（又は委託された者）がツカチニブ 150 mg 錠と同じ大きさ及び外観の経口用錠剤（ロット番号 P193574-0001L001、P193574-0002L001）を供給した。室温の水約 240 mL とともに、食後投与（標準的な朝食及び夕食摂取完了後 10 分以内）した。

経口モキシフロキサシン（ロット番号 BXHJ1S1）は市販の 400 mg 錠で CRU が調達した。室温の水約 240 mL とともに、絶食下（8 時間以上）で午前中に投与した。

11.1.4.2. 投与期間

計画した組み入れ及びスクリーニング期間：最長 28 日間（Day -29～Day -2）

CRU 滞在期間：27 泊 28 日（Day -1 のチェックインから Day 27 の退院日まで）

追跡調査来院：Day 32 頃［治験薬最終投与後 7 日（±1 日）］

個々の治験参加者の総治験期間（スクリーニングから追跡調査来院まで）は約 61 日であった。

11.1.5. 評価項目

11.1.5.1. 薬物動態、薬力学又はその他の評価項目

PK：

- ツカチニブ、ONT-993 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度測定用に血液試料を採取した。Day 5、Day 15 及び Day 25 におけるツカチニブ及び ONT-993 の PK パラメータは標準的なノンコンパートメント解析により求めた。PK パラメータとして $AUC_{0\text{-}tau}$（τ=12 時間）、C_{max}、T_{max}、$t_{½}$、CL/F（ツカチニブのみ）、Vz/F（ツカチニブのみ）及び $AUC_{0\text{-}tau}$ に基づく MR AUC（ONT-993 のみ）を算出した。
- 分析感度が実証されなかった場合には、血漿中モキシフロキサシン濃度を測定した。

ECG パラメータ：

- ベースラインからの変化量：QTcF（ΔQTcF）、HR（ΔHR）、PR 間隔（ΔPR）及び QRS 幅（ΔQRS）
- プラセボで補正したベースラインからの変化量：QTcF（ΔΔQTcF）、HR（ΔΔHR）、PR 間隔（ΔΔPR）及び QRS 幅（ΔΔQRS）
- カテゴリ別外れ値：QTcF、HR、PR 間隔、QRS 幅
- T 波形態及び U 波出現の割合

11.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価項目は有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体的所見であった。

11.1.6. 統計解析方法

PK：

治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、投与後に少なくとも 1 回血漿中ツカチニブ又は ONT-993 の評価が可能であった治験参加者を PK 解析集団に含めた。ツカチニブ及び ONT-993 の血漿中濃度及び PK パラメータは記述統計量（例数、算術平均値、算術標準偏差、幾何平均、幾何変動係数、中央値、最小値及び最大値）を用いて投与別に要約した。

連続 ECG：

主要解析では時点別解析に基づき、Intersection Union Test を用いて投与後の各評価時点におけるツカチニブのΔΔQTcF に対する影響を評価した。また、曝露-反応解析モデル（濃度-QTc 解析）、線形混合効果モデル法を用いて、血漿中ツカチニブ濃度又は ONT-993 濃度とΔΔQTcF の関係を評価した。さらに、HR、PR 間隔、QRS 幅、T 波形態及び U 波出現の変化についてカテゴリ別外れ値の解析を実施した。分析感度については主要解析と同様のモデルを用いて、ΔΔQTcF に対するモキシフロキサシンの影響を時点別解析で評価した。

ベースライン：各投与期のすべての ECG パラメータのベースライン値は 3 つ（Day 1、Day 11 及び Day 21）の投与前評価時点の平均値とした。

時点別解析：QTcF に対する影響についての主要解析は、ΔQTcF を従属変数、投与期、投与順序、時間（カテゴリ変数）、治験薬（ツカチニブ、モキシフロキサシン及びプラセボ）及び時間–投与の交互作用を固定効果、ベースライン QTcF を共変量とする線形混合効果モデルに基づく時点別解析である。この解析で投与後の各評価時点におけるプラセボと比較したツカチニブの最小二乗平均値及び両側 90%CI を算出した。

HR、PR 間隔及び QRS 幅については、投与後のベースラインからの変化量（ΔHR、ΔPR、ΔQRS）に基づいて解析した。QTcF の解析と同じモデルで時点別解析を実施した。ベースラインからの変化量及びプラセボ補正後のベースラインからの変化量について、統計モデリングから得られた最小二乗平均値、標準誤差及び両側 90%CI を図表で示した。

曝露–反応解析：ΔΔQTcF を従属変数、時間を一致させたツカチニブ及び ONT-993 の血漿中濃度を共変量、centered baseline QTcF を追加の共変量、各治験参加者の切片及び傾きを変量効果とした線形混合効果モデルを用いてツカチニブ及び ONT-993 の血漿中濃度とΔΔQTcF との関係を定量化した。

QT 間隔の陰性評価基準：時点別解析に基づき、投与後すべての評価時点で 90%CI の上限が 10 msec を下回った場合にツカチニブは QT 間隔延長に有意な影響を及ぼさないと結論づけられた。

分析感度：分析感度の解析はモキシフロキサシンのΔQTcF に基づいて行った。主要解析（時点別解析）で記述したものと同じモデルを用いた。投与後 1、2 及び 3 時間の評価時点においては、有意水準 5%で片側帰無仮説（ΔΔQTcF が 5 msec 以下）に対してΔΔQTcF の投与比較（モキシフロキサシン対プラセボ）を検定した。多重性は Hochberg 法により制御した。少なくとも 1 評価時点のΔΔQTcF が 5 msec を顕著に上回る場合、分析感度が満たされたとみなした。また、すべての評価時点で投与比較の両側 90%CI を求めた。

安全性：

治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、投与後の安全性が少なくとも 1 回評価された治験参加者を安全性解析集団に含めた。有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導 ECG のデータを一覧表で示し、可能な場合は記述的方法で投与別に要約した。身体的所見は一覧表で示した。安全性データについては正式な統計解析は計画しなかった。

11.2. 試験結果

11.2.1. 治験参加者の内訳及び特性

本治験では 55 例を組み入れ、6 投与順序（ABC、CAB、BCA、CBA、ACB 及び BAC）のいずれかに無作為に割り付けた。53 例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、51 例が治験を完了した。投与順序 CAB に割り付けられた治験参加者 2 例が Day 5 の治験薬投与前に同意を撤回した。この 2 例は安全性及び PK 解析集団から除外した。投与順序 BCA に割り付けられた治験参

加者 2 例はツカチニブ投与前に治験を中止した。1 例は Day 15 に同意を撤回し、もう 1 例は病歴に尿失禁を有していたことから Day 2 に医師の判断で中止となった。

治験薬を投与した 53 例中 28 例（52.8%）が黒人／アフリカ系アメリカ人で、次いで白人 23 例（43.4%）であった。その他、アジア人 1 例（1.9%）、ハワイ先住民又はその他太平洋諸島の住民 1 例（1.9%）であった。性別は男性 45 例（84.9%）、女性 8 例（15.1%）で、平均年齢は 42 歳、平均 BMI は 27.1 kg/m^2 であった[a]。

組み入れ 55 例中 53 例を安全性解析集団とし、51 例を PK 解析集団とした。

11.2.2. 薬物動態、薬力学又はその他の評価項目の結果

PK の結果：

ツカチニブ 300 mg を反復経口投与したときの T_{max} の中央値は 3.00 時間（範囲 1.00～4.10 時間）、C_{max} は 519 ng/mL（幾何平均値）であった。その後、血漿中ツカチニブ濃度はおおむね二相性の低下を示し、$t_{½}$は 7.43 時間（算術平均値）であった。血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}tau}$ の幾何平均値に基づく）は 3520 h•ng/mL、CL/F（幾何平均値）は 85.3 L/h であった。

ツカチニブ 300 mg を反復経口投与したときの ONT-993 の T_{max} の中央値は 3.00 時間（範囲 1.00～4.10 時間）、C_{max} は 65.0 ng/mL（幾何平均値）であった。その後、血漿中 ONT-993 濃度はおおむね二相性の低下を示し、$t_{½}$は 11.4 時間（算術平均値）であった。血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}tau}$ の幾何平均値に基づく）は 409 h•ng/mL、MR AUC（幾何平均値）は 0.116 であった。

ツカチニブの PK パラメータでは中等度の個体間変動があり、ONT-993 の PK パラメータでは中等度～高度の個体間変動があった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の幾何 CV%はツカチニブで 26.0%～26.7%、ONT-993 で 36.5%～40.5%であった。

PD の結果：

ベースライン時のデータは、被験薬投与（ツカチニブ 300 mg）で 50 例、プラセボ投与で 51 例、モキシフロキサシン投与で 52 例から得られた。ベースライン時の ECG パラメータは、健康者で予想される範囲内にあり、各投与を通じて平均 HR は 57.6～58.2 bpm、平均 QTcF は 400.8～401.8 msec、平均 PR 間隔は 154.5～158.1 msec、平均 QRS 幅は 106.4～106.8 msec であった。

被験薬投与時（ツカチニブ 300 mg）の平均ΔHR は、プラセボ投与時に認められたパターンに準じていた。ツカチニブ投与時の平均ΔΔHR は-1.5 bpm（投与 12 時間後）～2.8 bpm（投与 36 時間後）であった。モキシフロキサシン投与時の平均ΔHR は、投与後 3 時間はプラセボ投与時よりも小さく、その後はプラセボ投与時で認められたパターンに準じていた。モキシフロキサシン投与時の平均ΔΔHR は-6.9 bpm（投与 2 時間後）～0.0 bpm（投与 6 時間後）であった。HR の変化量に関して外れ値は認められなかった。モキシフロキサシンは HR に影響を及ぼさないため、ツカチニブ投与とプラセボ投与で認められた差は食事摂取での説明が十分に可能である。

[a] 総括報告書本文 10.2 項より補足

ツカチニブ投与時の平均ΔQTcF は投与後すべての評価時点でプラセボ投与時に認められたパターンに準じており、平均ΔΔQTcF は極めて小さく、-2.9 msec（投与 2 時間後）～0.0 msec（投与 4 時間後）であった。ΔΔQTcF の 90%CI の上限は投与後すべての評価時点で 5 msec 未満であったことから、ΔΔQTcF に対する統計的に有意又は臨床的に意味のある作用は認められなかった。

経口モキシフロキサシン（400 mg）投与時に、平均ΔΔQTcF の明らかな延長が認められ、最高値は投与 3 時間後の 16.6 msec（90%CI：14.03, 19.08）であった。事前に規定したすべての評価時点（1、2 及び 3 時間）でΔΔQTcF の 90%CI の下限は 5 msec を超えており、本治験の分析感度が示された。

QTcF が 450 msec を上回った治験参加者は 2 例（モキシフロキサシン投与時に 4 つの評価時点で 450～480 msec）で、ΔQTcF が 30 msec を上回った治験参加者は 3 例（モキシフロキサシン投与時に 4 つの評価時点で 30～60 msec）であった。全投与を通じて、ときに投与後に平坦、二相性、正常（-）、ノッチ（-）の T 波が認められた。

血漿中ツカチニブ濃度又は血漿中 ONT-993 濃度と小さな QT 間隔の変化との間に遅延（ヒステリシス）は認められなかった。

ツカチニブ及び ONT-993 を分析対象とした線形モデルを適用し、適合する結果が得られた。線形混合効果モデルの妥当性は、ツカチニブ及び ONT-993 の goodness-of-fit プロットを用いて評価した。このプロットではツカチニブ濃度の各十分位数及び ONT-993 濃度の各十分位数それぞれにおける平均ΔΔQTcF 値（90%CI）とモデル予測平均ΔΔQTcF 値（90%CI）が示される。このプロットから、予測ΔΔQTcF 値は実際に観察されたΔΔQTcF 値に近いことが示され、提案したモデルはΔΔQTcF と血漿中濃度（ツカチニブ及び ONT-993）との関係を合理的に表していると結論づけることができる。

濃度–QTc 関係の傾きの推定値は、ツカチニブで-0.003 msec/ng/mL（90%CI：-0.0090, 0.0036）であった。一方、ONT-993 では 0.04 msec/ng/mL（90%CI：-0.009, 0.085）であり、切片は-2.9 msec（90%CI：-4.96, -0.80）であった。切片は 0.1 レベルで統計的に有意であったが、ツカチニブ及び ONT-993 の傾きは統計的に有意ではなく、90%CI は 0.00 を跨いでいた。

血漿中ツカチニブ濃度及び ONT-993 濃度の最高値（幾何平均値）での予測ΔΔQTcF 値について示す：ツカチニブ及び ONT-993 の T_{max} はいずれも大部分の治験参加者で同じ評価時点で認められ、それぞれの T_{max} 時点における ONT-993 の値は同程度であった。血漿中ツカチニブ濃度及び ONT-993 濃度が観察された範囲内であれば 10 msec を超える QT 間隔に対する影響（ΔΔQTcF）は除外できる。

検討した用量においてツカチニブは心伝導（すなわち PR 間隔及び QRS 幅）に対して臨床的に意味のある影響を示さなかった。平均ΔPR はおおむねプラセボ投与で観察されるパターンに準じた。平均ΔΔPR はツカチニブ投与で-3.8 msec（投与 36 時間後）～2.6 msec（投与 4 時間後）であった。投与後のすべての評価時点及びすべての投与を通じて、平均ΔQRS は小さく、平均ΔΔQRS は-0.5～0.9 msec であった。PR 間隔又は QRS 幅に外れ値はみられなかった。

11.2.3. 安全性の結果

治験全体として、有害事象は 19 例 58 件認められた。治験期間中、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象はすべて回復し、有害事象による治験中止例はいなかった。

有害事象の発現割合はプラセボ又はモキシフロキサシン投与と比べてツカチニブ投与で高く、ツカチニブ投与（300 mg BID を 4 日間、5 日目に 300 mg を 1 回投与）で 23.5%（12/51 例）、プラセボ投与（BID を 4 日間、5 日目に 1 回投与）で 13.2%（7/53 例）、モキシフロキサシン投与（400 mg 単回投与）で 13.5%（7/52 例）であった。

治験責任医師による有害事象グレード判定（CTCAE v5.0）では、58 件中 57 件が Grade 1（軽度）であった。Grade 3（重度）の AST 増加が 1 例（1.9%）に発現した。この AST 増加はプラセボの最終投与後に発現し、治験薬との因果関係はないと判断された。

治験全体として、6 例 12 件の有害事象が治験薬との関連があると判断された。内訳はツカチニブとの関連があると判断された有害事象が 5 例 10 件、プラセボとの関連があると判断された有害事象が 2 例 2 件であった。モキシフロキサシンとの関連があると判断された有害事象はなかった。

有害事象はすべて回復し、回復までの日数は大部分の事象で 3 日以内であった。有害事象による治験中止例はいなかった。

治験全体として、有害事象は器官別大分類別では主に胃腸障害（8 例 20 件）であり、次いで神経系障害（6 例 10 件）、筋骨格系及び結合組織障害（6 例 7 件）、一般・全身障害及び投与部位の状態（3 例 7 件）であった。基本語別では腹痛（4 例 6 件）、下痢（4 例 6 件）、頭痛（3 例 4 件）、便秘（3 例 3 件）並びに傾眠、疲労及び丘疹（各 2 例 3 件）であった。

ツカチニブ投与（300 mg BID で 4 日間、5 日目に 300 mg を 1 回投与）での主な有害事象は、器官別大分類別では神経系障害［6 例（11.8%）8 件］及び胃腸障害［3 例（5.9%）9 件］であった。基本語別では下痢［3 例（5.9%）4 件］、頭痛［3 例（5.9%）3 件］及び丘疹［2 例（3.9%）3 件］であり、そのほかに 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

プラセボ投与（BID で 4 日間、5 日目に 1 回投与）での主な有害事象は、器官別大分類別では胃腸障害［3 例（5.7%）5 件］、神経系障害［2 例（3.8%）2 件］、一般・全身障害及び投与部位の状態［2 例（3.8%）4 件］、筋骨格系及び結合組織障害［2 例（3.8%）2 件］及び皮膚及び皮下組織障害［1 例（1.9%）2 件］であった。基本語別では便秘［2 例（3.8%）2 件］であり、そのほかに 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

モキシフロキサシン投与（400 mg 単回投与）での主な有害事象は、器官別大分類別では筋骨格系及び結合組織障害［4 例（7.7%）5 件］及び胃腸障害［3 例（5.8%）6 件］であった。基本語別では頚部痛［3 例（5.8%）3 件］及び腹痛［3 例（5.8%）3 件］であり、そのほかに 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

ツカチニブ投与（300 mg BID で 4 日間、5 日目に 300 mg を 1 回投与）で認められた有害事象［12 例（23.5%）25 件］のうち、5 例（9.8%）10 件（下痢 3 件、傾眠 2 件、疲労 2 件、腹痛、悪心及び頭痛各 1 件）がツカチニブと関連があると判断された。プラセボ投与（BID で 4 日

間、5 日目に 1 回投与）で認められた有害事象［7 例（13.2%）20 件］のうち、2 例（3.8%）2 件（便秘及び食欲減退各 1 件）がプラセボと関連があると判断された。モキシフロキサシン投与（400 mg 単回投与）で認められた有害事象［7 例（13.5%）13 件］のうち、モキシフロキサシンと関連があると判断されたものはなかった。

一過性の ALT 又は AST の増加が 16 例に認められ（ほとんどが ALT 増加のみ）、このうち 9 例では、各治験参加者が投与順序に従ってツカチニブの投与を受けた翌日に ALT 又は AST の増加が認められた。

AST 増加の 1 例 1 件は有害事象と判断された。この AST 増加（Grade 3）は治験参加者がプラセボの最終投与を受けた後（ツカチニブ最終投与 27 日後）の追跡調査来院日（Day 32）に発現した。AST 値は 361 IU/L であり、Day 39 の規定外来院（44 IU/L、わずかに高値）までに回復したと判断された。この治験参加者のスクリーニング時から Day 26 までの AST 値は 17～31 IU/L であった。ALT 値は Day 32 及び Day 39 にそれぞれ 96 IU/L 及び 53 IU/L であった。総ビリルビン値は Day 32（0.3 mg/dL）及び Day 39（0.2 mg/dL）で基準値内であった。Day 39 の規定外来院ではクレアチンキナーゼ増加（1032 U/L）が認められており、Day 32 の AST 増加は激しい運動と関連していた可能性が示唆された。

治験薬投与後、24 例（女性 2 例、男性 22 例）に少なくとも 1 回クレアチニン増加が認められた。有害事象として報告されたものはなかった。クレアチニンの最高値は女性では 1.18 mg/dL（基準値 0.57～1.00 mg/dL）であり、男性では 1.64 mg/dL（基準値 0.76～1.27 mg/dL）であった。24 例中 17 例ではクレアチニン増加は 1 測定時点のみで認められており、16 例はツカチニブ投与後、1 例はモキシフロキサシン投与後であった。これら 17 例のクレアチニン値は次の血液生化学検査評価までに基準値内となった。24 例中 7 例では複数の測定時点でクレアチニン増加が認められ、いずれもツカチニブの投与を受けていた時期であった。概して、認められたクレアチニン増加は軽度で一過性であった。

治験薬投与後にクレアチニン増加が認められた 24 例全例において同測定時点でのシスタチン C 値は基準値内であった。ツカチニブ投与後（Day 26）にクレアチニン増加が認められた 1 例においてシスタチン C 値の増加が 1 測定時点（Day 16）で認められていたが、プラセボ投与後でクレアチニン値は基準値内であった。

治験期間中の血液学的検査、尿検査、バイタルサイン及び ECG に、臨床的に重要な所見は認められなかった。血液生化学検査では、臨床的には重要でない一過性の AST、ALT 及びクレアチニンの増加が認められたが、有害事象としては追跡調査来院時（ツカチニブ最終投与 27 日後）に発現した AST 増加のみであった。

11.3. 結論

- ツカチニブを反復経口投与（300 mg BID で 4 日間、5 日目に 300 mg を 1 回投与）したとき、検討した ECG パラメータに対して臨床的に重要な影響は認められなかった。したがって、本治験では明らかに TQT 陰性の結果（ICH E14 臨床ガイドラインに規定される）を示した。

- ツカチニブ投与時の平均ΔQTcF は投与後の評価時点を通じてプラセボ投与時に認められたパターンに準じており、平均ΔΔQTcF は小さかった。10 msec を上回る QTcF への影響は投与後すべての評価時点で除外できる。

- 本治験で検討した用量において、ツカチニブは HR 又は心伝導（PR 間隔及び QRS 幅）に対して臨床的に意味のある作用を示さなかった。

- ツカチニブを反復投与し定常状態に達したとき、ツカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 519 ng/mL 及び 3520 h•ng/mL であった。血漿中ツカチニブ濃度は二相性の低下を示し、$t_{½}$の算術平均値は 7.43 時間であった。

- ツカチニブの反復経口投与（300 mg BID で 4 日間、5 日目に 300 mg を 1 回投与）は、概して安全であり、忍容性は良好であった。

11.4. 付録

11.4.1. 死亡例一覧

該当症例なし

11.4.2. 重篤な有害事象発現症例一覧

該当症例なし

12. ONT-380-206 試験　　（5.3.5.1.1、評価資料）

治験の標題：治療歴のある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者を対象として、カペシタビン及びトラスツズマブとの併用でツカチニブ又はプラセボを投与する無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、実薬比較、第 2 相試験

12.1. 試験概要

治験実施施設：155 施設 15 カ国（米国、カナダ、欧州、イスラエル、オーストラリア）

公表文献：なし

治験期間：2016 年 2 月 23 日（最初の治験参加者の割付日）～
2019 年 9 月 4 日（主要解析総括報告書のデータカットオフ日）
2021 年 2 月 8 日（主要解析総括報告書補遺の有効性のデータカットオフ日）
2022 年 9 月 12 日（主要解析総括報告書補遺の安全性のデータカットオフ日）

開発段階：第 2 相

治験総括報告書：主要解析総括報告書（2019 年 11 月 7 日）、主要解析総括報告書補遺（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

12.1.1. 目的

主要目的

- カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときの PFS（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定を用いる）をプラセボを上乗せしたときと比較して評価する。

重要な副次目的

- カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときの OS をプラセボを上乗せしたときと比較して評価する。
- ベースライン時に脳転移歴がある患者において、カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときの PFS（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定を用いる）をプラセボを上乗せしたときと比較して評価する。脳転移歴がある患者とは、RECIST v1.1 に基づく BICR 判定を用いて脳転移の既往又は合併がある患者、又は脳病変が不明確な患者と定義する。
- カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときの ORR（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定を用いる）をプラセボを上乗せしたときと比較して評価する。

その他の副次目的

- カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときの PFS（RECIST v1.1 に基づく治験責任医師判定を用いる）をプラセボを上乗せしたときと比較して評価する。
- カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときの ORR（RECIST v1.1 に基づく治験責任医師判定を用いる）をプラセボを上乗せしたときと比較して評価する。

- カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときの奏効期間（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定及び治験責任医師判定を用いる）を評価する。

- カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときのクリニカルベネフィット率をプラセボを上乗せしたときと比較して評価する。クリニカルベネフィットとは、6 カ月以上持続する SD 又は non-CR/non-PD、最良総合効果が CR 又は PR（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定及び治験責任医師判定を用いる）と定義する。

- カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときの HRQoL 及び医療経済（EQ-5D-5L を用いて収集した患者の健康状態及び患者ケアに利用された医療資源に基づく）をプラセボを上乗せしたときと比較して評価する。

安全性に関する目的

- カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときの安全性及び忍容性を評価する。

PK に関する目的

- カペシタビン＋トラスツズマブにツカチニブを上乗せしたときのツカチニブ及びその代謝物 ONT-993 の PK を評価する。

12.1.2. 治験デザイン

ONT-380-206 試験はトラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による治療歴がある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者を対象としてトラスツズマブ及びカペシタビンとの併用でツカチニブ又はプラセボを投与する無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、実薬比較、国際共同試験である。治験参加者を 2:1 の比でツカチニブ群（ツカチニブ＋トラスツズマブ＋カペシタビン投与）又は対照群（プラセボ＋トラスツズマブ＋カペシタビン投与）に無作為に割り付けた。

本治験の組み入れ予定例数は約 600 例とした。無作為割付には動的階層割り付け手法を用い、脳転移歴（有、無）、ECOG PS（0、1）及び地域（米国、カナダ、その他の地域）の因子で層別割り付けした。

本治験に適格とされた治験参加者に 1 サイクル 21 日間として治験薬を投与した。ツカチニブ 300 mg 又はプラセボは 1 日 2 回経口投与し、カペシタビンは各サイクルの Day 1～Day 14 に 1000 mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与した。トラスツズマブは負荷用量 8 mg/kg で静脈内投与し、その後 21 日ごとに 6 mg/kg で静脈内投与した（皮下投与の場合は 600 mg を 3 週間に 1 回投与）。ただし、投与スケジュールを調整するために週 1 回投与を行う場合があった。総括報告書において「治験薬」とは、ツカチニブ又はプラセボ、トラスツズマブ及びカペシタビンの併用を指し、治験薬の投与終了とはツカチニブ又はプラセボの投与中止と定義した。治験参加者がツカチニブ又はプラセボの投与を中止した場合でも、トラスツズマブ及び（又は）カペシタビンの投与を継続することが可能であるが、治験薬の投与は中止したとみなされた。治験参加者の安全性に応じて、ツカチニブ又はプラセボ、カペシタビン及びトラスツズマブの用量調節が可能であった。

本治験の主要目的は、PFS（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定）についてツカチニブの上乗せ効果をプラセボと比較して評価することであった（ツカチニブ及びプラセボはいずれもトラスツズマブ＋カペシタビンに上乗せ投与した）。有効性評価は、最初の 24 週間は 6 週間に 1 回、その後は 9 週間に 1 回実施した。対照群に割り付けられた治験参加者のツカチニブ群への移行は不可とした。ただし、脳での孤立性進行で RECIST v1.1 に基づく PD が認められた治験参加者については、CNS への局所治療後に臨床的ベネフィットを得るために、メディカルモニターが承認のうえ、同じ投与群で治験薬の投与を継続することができた。なお、PFS 解析ではこれらの治験参加者は孤立性進行が認められた時点で PD に至ったとみなされた。

PFS の主要解析は無作為割り付けした最初の 480 例において PFS イベント（BICR 判定）が約 288 件集積され、組み入れが完了したときに実施することとした。PFS の解析結果が統計的に有意であった場合には、$PFS_{BrainMets}$ 及び OS の中間解析、並びに確定 ORR の解析も実施することとした。

安全性モニタリングは治験期間を通じて治験依頼者が盲検下で実施した。IDMC は別途規定されている IDMC チャーターに則り安全性に関するすべてのデータを定期的に確認した。

治験参加者数

計画例数：約 600 例

スクリーニング例数：819 例、割付例数：612 例、治験薬投与例数：601 例（ツカチニブ群 404 例、対照群 197 例）

12.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

12.1.3.1. 主な選択基準

- 組織学的に HER2 陽性乳癌であり、ISH、FISH 又は IHC のいずれかで HER2 陽性が確認されている患者。
- トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1 による治療歴のある患者。
- 直前の全身療法後に切除不能な局所進行又は転移・再発乳癌が進行した患者（治験責任医師が確認）、又は直前の全身療法に不耐容であった患者。
- RECIST v1.1 に基づき測定可能病変又は測定不能病変がある患者。
- 同意取得時に 18 歳以上の患者。
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者。

CNS 関連の基準－スクリーニング時の脳 MRI 検査で以下の事項に少なくとも 1 つ該当する患者。

- 脳転移の所見がない。

- 直ちに局所治療の必要がない未治療の脳転移がある。スクリーニング時の脳 MRI 検査で 2.0 cm を超える未治療の CNS 病変が認められた患者については、メディカルモニターと協議し承認を得れば組み入れ可とする。
    - 脳転移の治療歴がある。
    - 局所治療を実施した脳転移については、直近の治療以降、安定している場合は組み入れ可とする。直近の CNS 局所治療後に病勢が進行した場合でも、治験責任医師により直ちに局所治療の必要はないと判断された場合は組み入れ可とする。
    - スクリーニング時の造影脳 MRI 検査で新たに確認された脳転移病変に対して CNS 局所治療を実施した患者については、以下に該当する場合に組み入れ可とする。
        - 全脳放射線照射から治験薬初回投与までの期間が 21 日以上、定位手術的照射から治験薬初回投与までの期間が 7 日以上、外科的切除から 28 日以上。
        - その他の部位にも RECIST v1.1 に基づき評価可能病変がある。
    - 標的病変と非標的病変の識別を可能とするため、CNS に対するすべての治療について関連記録が入手可能であること。

12.1.3.2. 主な除外基準

- 以下に該当する治療歴を有する患者。
    - 治験薬投与開始前 12 カ月にラパチニブの投与を受けたことがある患者（ただし、投与期間が 21 日以内で、病勢進行又は重度の毒性以外の理由で投与中止した場合を除く）。
    - ネラチニブ、アファチニブ、その他の HER2/EGFR 又は HER2 TKI の治験薬の投与を 1 回でも受けたことがある患者。
- 転移性疾患に対してカペシタビン［又はその他のフルオロピリミジン（5-フルオロウラシル等）］の投与を受けたことがある患者（ただし、投与期間が 21 日以内で、病勢進行又は重度の毒性以外の理由で投与中止した場合を除く）。

  注：アジュバント療法又はネオアジュバント療法としてカペシタビンの投与を受けた場合は治験薬投与開始 12 カ月以上前であれば組み入れ可とする。
- これまでのアントラサイクリン系医薬品の累積投与量が以下に該当する患者。
    - ドキソルビシン>360 mg/m^2
    - エピルビシン>720 mg/m^2
    - ミトキサントロン>120 mg/m^2
    - イダルビシン>90 mg/m^2

- ドキソルビシンリポソーム（ドキシル、Caelyx、Myocet）>550 mg/m^2

- トラスツズマブ、カペシタビン又はツカチニブに化学的あるいは生物学的に類似した薬剤に対してアレルギー反応の既往歴がある、又は治験薬に含まれる添加剤に対してアレルギー反応の既往歴がある。ただし、トラスツズマブに対する Grade 1 又は Grade 2 の注入に伴う反応の既往歴があるが、良好に管理された場合は組み入れ可とする。

- 治験薬初回投与前 3 週間以内に全身抗癌剤治療（ホルモン療法を含む）、CNS 以外の部位への放射線照射又は治験薬の投与を受けた、あるいは現在ほかの治験に参加している患者。ただし、ホルモン療法が、閉経前女性における卵巣機能抑制療法として使用される GnRH アゴニストである場合はウォッシュアウトの対象外であり、併用薬として許容される。

- 前治療抗癌剤による毒性が Grade 1 以下に回復していない患者。ただし、以下に該当する場合は除く。

  - 脱毛症及びニューロパチーは Grade 2 以下に回復している。

  - うっ血性心不全は発現時 Grade 1 以下で、完全に回復している。

  - 貧血は Grade 2 以下に回復している。

- 以下に該当する臨床的に重大な心肺疾患がある患者。

  - 治療を要する心室性不整脈。

  - コントロール不良の高血圧（降圧薬を使用しても収縮期血圧>150 mmHg 又は拡張期血圧>100 mgHg が持続している）。

  - 症候性うっ血性心不全の既往歴

  - 進行悪性腫瘍の合併症による重度の安静時呼吸困難（CTCAE Grade 3 以上）。

  - 酸素補充療法が必要な低酸素症。酸素補充療法が閉塞性睡眠時無呼吸に対してのみ必要な場合を除く。

  - スクリーニング ECG 検査で Grade 2 以上の QTc 延長。

  - 薬剤誘発性の QT 間隔延長又はトルサード　ド　ポアントが起こる可能性のある状態にある。

    - 先天性又は後天性の QT 延長症候群。

    - 家族歴に突然死がある。

    - 既往歴に薬剤誘発性 QT 延長がある。

    - 現在 QT 延長を惹起するリスクがあることが知られている薬剤を使用している。

CNS 関連の基準－スクリーニング時の脳 MRI 検査で以下の事項に該当する場合

- 未治療の脳病変の大きさが 2.0 cm を超えている場合は、メディカルモニターと協議し承認を得れば組み入れ可とする。
- 現在、脳転移の症状をコントロールするために全身性のコルチコステロイドとしてデキサメタゾン（又はデキサメタゾン換算で）を 1 日 2 mg を超えて使用している。デキサメタゾン（又はデキサメタゾン換算で）を 1 日 2 mg 以下の一定用量で長期使用している場合は、メディカルモニターと協議し承認を得れば組み入れ可とする。
- 直ちに局所治療を要すると考えられる脳病変［解剖学的部位の病変（例：脳幹病変）でその部位で大きさが増大したり、治療に関連する浮腫が発現したりすることで患者にリスクをもたらす可能性があるものを含む］を有する患者。スクリーニング時の造影脳 MRI 検査で上述のような脳病変が特定され、局所治療を受けた患者については CNS 関連の選択基準 19b（治験実施計画書 6.1 項参照）で規定する条件のすべてに該当する場合は組み入れ可とする。
- 軟膜・髄膜疾患を有するか疑われていることが、治験担当医師により記録されている患者。
- 全身発作又は複雑部分発作のコントロールが不良（週 2 回以上）な患者。あるいは CNS 治療を実施したにもかかわらず、脳転移に起因する神経学的な病勢進行が認められた患者。

12.1.4. 治験薬、ロット番号、用法及び用量、投与期間

12.1.4.1. 治験薬及びロット番号

ツカチニブ及びプラセボのロット番号は治験総括報告書 Appendix 16.1.6 参照。

12.1.4.2. 用法及び用量

治験薬の投与は 1 サイクルを 21 日間とした。

ツカチニブ群：ツカチニブは Day 1～Day 21 まで 300 mg BID で経口投与した。カペシタビンは各サイクル Day 1～Day 14 まで 1000 mg/m^2 BID で経口投与した。トラスツズマブは Day 1 に 8 mg/kg（負荷投与）で静脈内投与し、その後は各サイクルの Day 1 に 6 mg/kg で静脈内投与した。トラスツズマブを皮下投与する場合は固定用量 600 mg（負荷投与なし）で投与した。

対照群：プラセボは Day 1～Day 21 まで BID で経口投与した。カペシタビンは各サイクル Day 1～Day 14 まで 1000 mg/m^2 BID で経口投与した。トラスツズマブは Day 1 に 8 mg/kg（負荷投与）で静脈内投与し、その後は各サイクルの Day 1 に 6 mg/kg で静脈内投与した。トラスツズマブを皮下投与する場合は固定用量 600 mg（負荷投与なし）で投与した。

プラセボ錠には有効成分は含まれず、盲検を維持するため実薬と同じ外観とした。

12.1.4.3. 投与期間

治験薬の投与は許容できない毒性の発現、病勢進行、同意撤回又は試験終了まで継続可能とした。

12.1.5. 評価項目

12.1.5.1. 有効性の評価項目

主要評価項目

- PFS（BICR 判定）：無作為割付日から PD（RECIST v1.1 に基づき BICR が判定）又は死亡（死因は問わない）のいずれか早い方の日までの期間

重要な副次評価項目

- OS
- RECIST v1.1 に基づく BICR 判定にてベースライン時に脳転移歴がある治験参加者における PFS
- ORR（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定）

その他の副次評価項目

- PFS（治験責任医師判定）：無作為割付日から PD（RECIST v1.1 に基づき治験責任医師が判定）又は死亡（死因は問わない）のいずれか早い方の日までの期間
- ORR（RECIST v1.1 に基づく治験責任医師判定）
- 奏効期間（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定）
- 奏効期間（RECIST v1.1 に基づく治験責任医師判定）
- クリニカルベネフィット率（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定）
- クリニカルベネフィット率（RECIST v1.1 に基づく治験責任医師判定）

12.1.5.2. 安全性の評価項目

- 有害事象
- 臨床検査値
- バイタルサイン及びその他の安全性に関する検査
- カペシタビンの休薬、減量及び投与中止の頻度
- ツカチニブの休薬、減量及び投与中止の頻度
- トラスツズマブの休薬、減量及び投与中止の頻度

12.1.5.3. 薬物動態の評価項目

- ツカチニブ及びその代謝物の血漿中濃度

12.1.5.4. その他の評価項目

医療経済及び患者報告アウトカム

- 医療資源の累積利用状況（入院期間、入院及び救急外来受診）
- EQ-5D-5L を用いた HRQoL/健康状態

12.1.6. 統計解析方法

有効性：主要評価項目である PFS（BICR 判定）は ITT-PFS 集団（無作為割り付けした最初の 480 例）を対象に解析した。無作為割付時の層別因子［脳転移歴（有、無）、ECOG PS（0、1）及び地域（北米、その他の地域）］で調整した層別ログランク検定で 2 つの投与群を比較した。事前に統計解析計画書で規定したとおり、層別解析及び部分集団解析では、地域について、カナダからの治験参加者が少なかった（6.7%）ことから、米国と併合し「北米」として実施した。p 値は本治験の動的階層割り付け手法を反映するために再ランダム化手順により算出した。

Kaplan-Meier 法で PFS の生存曲線を推定した。各投与群の PFS の中央値及びその 95%CI を求めた。層別因子を考慮した Cox 比例ハザードモデルを用いて、両群間のハザード比及びその 95%CI を推定した。

副次評価項目である OS、確定 ORR（BICR 判定）は ITT-OS 集団（無作為割り付けした全例）を対象に解析した。$PFS_{BrainMets}$ は ITT-$PFS_{BrainMets}$ 集団（脳転移歴がある無作為割付例）を対象に解析した。OS 及び $PFS_{BrainMets}$ の解析は主要評価項目と同様な統計手法で実施した。確定 ORR（BICR 判定）は無作為割付時の層別因子で調整した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定で二つの投与群を比較した。

ORR（治験責任医師判定）、クリニカルベネフィット率及び奏効期間は ITT-OS 集団を対象とし、PFS（治験責任医師判定）は ITT-PFS 集団を対象として解析した。これらの解析では第一種の過誤確率を考慮せず、ORR（治験責任医師判定）及びクリニカルベネフィット率については両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を、奏効期間及び PFS（治験責任医師判定）は慣習的なログランク検定を実施した（再ランダム化は実施しなかった）。

安全性：安全性はすべて安全性解析集団［無作為割り付けされ、少なくとも 1 回治験薬（ツカチニブ又はプラセボ、カペシタビン、トラスツズマブ）の投与を受けた者］を対象に解析した。安全性は有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、駆出率の変化量等の要約を通じて評価した。有害事象の分類には MedDRA 基本語及び器官別大分類を用い、重症度分類には CTCAE を用いた。

PK：PK 解析集団を対象として PK データを解析し要約した。個々の血漿中ツカチニブ濃度及び血漿中 ONT-993（ツカチニブ代謝物）濃度は採血時刻ごとに一覧表で示し、記述統計量で要約した。

医療経済及び患者報告アウトカム：安全性解析集団を対象として投与群別に医療資源の累積利用率、入院期間、入院及び救急外来受診を要約した。

HRQoL を評価するために治験実施計画書第 7 版（2017 年 8 月 30 日）から EQ-5D-5L を追加した。治験実施計画書第 7 版以降の同意が得られた治験参加者（ツカチニブ群 217 例、対照群 113 例）を解析対象とした。EQ-5D-5L 質問票に対する回答を ITT-OS 集団を対象として投与群別に解析した。

12.2. 試験結果（主要解析総括報告書）

12.2.1. 治験参加者の内訳及び特性

2016 年 2 月 23 日～2019 年 5 月 3 日の期間に、米国、カナダ、欧州、イスラエル及びオーストラリアの 155 施設で計 612 例を 2:1 の比でツカチニブ群（ツカチニブ＋トラスツズマブ＋カペシタビン投与）又は対照群（プラセボ＋トラスツズマブ＋カペシタビン投与）に無作為に割り付けた。無作為割付例数はツカチニブ群 410 例、対照群 202 例で、治験薬投与例数はツカチニブ群 404 例、対照群 197 例であった（ツカチニブ群 6 例、対照群 5 例は治験薬の投与を受けなかった）[a]。

主要解析のデータカットオフ日（2019 年 9 月 4 日）時点で、612 例中 145 例［ツカチニブ群 118 例（28.8%）、対照群 27 例（13.4%）］が治験薬の投与を継続しており、治験薬の投与中止理由は主に PD であった［ツカチニブ群 202 例（70.6%）、対照群 134 例（78.8%）］。長期追跡調査期間中の治験参加者はツカチニブ群 148 例（36.1%）、対照群 85 例（42.1%）であった。治験の中止理由は主に死亡［ツカチニブ群 126 例（30.7%）、対照群 84 例（41.6%）］で、死因の大部分は両群ともに PD であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性[b]

主要評価項目は ITT-PFS 集団（無作為割り付けした最初の 480 例：ツカチニブ群 320 例、対照群 160 例）を対象として解析した。ITT-PFS 集団において、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の分布にツカチニブ群と対照群間の不均衡は認められなかった。ITT-PFS 集団全体の年齢の中央値は 54 歳（範囲 25～80）で、65 歳以上の治験参加者は 96 例（20.0%）であった。治験参加者の大部分が女性（99.0%）、白人（72.9%）であり、ECOG PS は約半数（51%）が 1 であった。

ITT-PFS 集団全体において、乳癌の初回診断から無作為割り付けまでの期間の中央値は 46.3 カ月（範囲 7.0～397.8）、転移性疾患の初回診断から無作為割り付けまでの期間の中央値は 26.5 カ月（範囲 0.3～194.1）であった。初回診断時に病期がステージ 4 であった治験参加者は 175 例（36.5%）で、エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体あるいはその両方に陽性であった治験参加者は 289 例（60.2%）であった。試験組み入れ時に肺転移は 242 例（50.4%）に、肝転移は 172 例（35.8%）に認められた。前抗がん治療での全身療法レジメン数の中央値は 4（範囲 2～17）で、3 レジメン（中央値）（範囲 1～14）は転移性疾患に対する投与であった。本治験の参加者にはトラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による前治療が必要とされており、それらの前治療歴を有する治験参加者の割合はトラスツズマブが 100%、ペルツズマブが 99.8%、T-DM1 が 100%であった。治験参加者の多くはこれらの前治療薬を転移性疾患に投与されてい

[a] 主要解析総括報告書本文 Figure 2 より補足

[b] 主要解析総括報告書本文 10.2 項より補足

た（トラスツズマブ 59.8%、ペルツズマブ 86.7%、T-DM1 98.8%）。転移性疾患に加えネオアジュバント／アジュバント療法としても投与されていた治験参加者の割合はトラスツズマブで 33.3%、ペルツズマブで 4.0%、T-DM1 で 0.2%であった。ネオアジュバント／アジュバント療法のみでこれらの治療薬を投与されていた治験参加者の割合はトラスツズマブが 6.9%、ペルツズマブが 9.2%、T-DM1 が 1.0%であった。

ITT-OS 集団（ツカチニブ群 410 例、対照群 202 例）及び ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団（ツカチニブ群 198 例、対照群 93 例）においても人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の分布にツカチニブ群と対照群間の不均衡は認められず、おおむね ITT-PFS 集団と同様であった。

ITT-PFS$_{BrainMets}$ 集団（291 例）において、脳転移に対する治療歴を有していた治験参加者の割合は 77.3%で、残り 22.7%の治験参加者は脳転移に対する治療歴がなかった。放射線治療歴及び手術歴を有していた治験参加者の割合はそれぞれ 70.1%及び 15.8%であった。治験組み入れ時に直近の手術又は放射線治療後に放射線画像的に脳転移の進行が認められていた治験参加者の割合は 37.1%、安定していた治験参加者の割合は 40.2%であった。

投与期間

ITT-PFS 集団のうち安全性解析の対象となった治験参加者（474 例）において、ツカチニブ又はプラセボの投与期間の中央値はツカチニブ群 7.3 カ月（範囲<0.1～35.1）、対照群 4.4 カ月（範囲<0.1～24.0）であった。

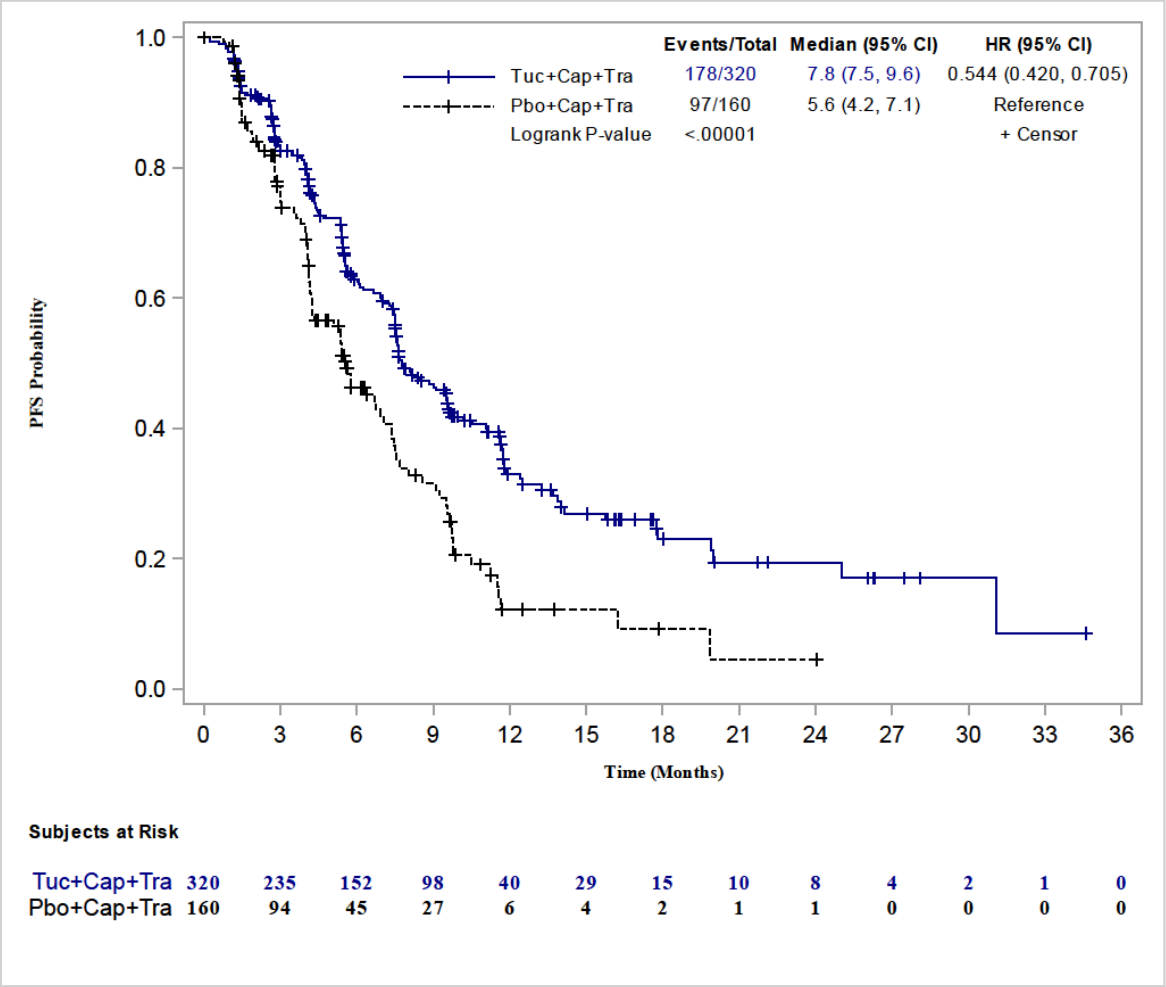
安全性解析集団（601 例）において、ツカチニブ又はプラセボの投与期間の中央値はツカチニブ群 5.8 カ月（範囲<0.1～35.1）、対照群 4.4 カ月（範囲<0.1～24.0）であった。

投与期間の中央値は ITT-PFS 集団と比べて安全性解析集団で短いが、これは無作為割り付けが終了した時期の差に起因すると考えられた（ITT-PFS 集団は 2018 年 12 月 23 日、安全性解析集団は 2019 年 5 月 3 日）。

12.2.2. 有効性の結果

観察期間 10.4 カ月（PFS 追跡期間の中央値）において、PFS（BICR 判定）の中央値はツカチニブ群 7.8 カ月（95%CI：7.5, 9.6）、対照群 5.6 カ月（95%CI：4.2, 7.1）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて PFS が延長し、統計的に有意に PD 又は死亡のリスクが 46%減少［層別ハザード比 0.54（95%CI：0.42, 0.71）、p<0.00001］した。6 カ月 PFS（%）はツカチニブ群及び対照群でそれぞれ 62.9%（95%CI：56.9, 68.4）及び 46.3%（95%CI：37.2, 54.9）であり、1 年 PFS（%）はそれぞれ 33.1%（95%CI：26.6, 39.7）及び 12.3%（95%CI：6.0, 20.9）であった。PFS のベネフィットは、ホルモン受容体発現状況別の部分集団を含めて、すべての部分集団において全集団の結果と一貫していた。PFS（BICR 判定）に対する感度分析や PFS（治験責任医師判定）はすべて主解析の結果を支持した。探索的解析で求めた ITT-OS 集団を対象とした PFS（BICR 判定）は主解析の結果と一貫しており、ツカチニブ併用の有効性をさらに支持した。

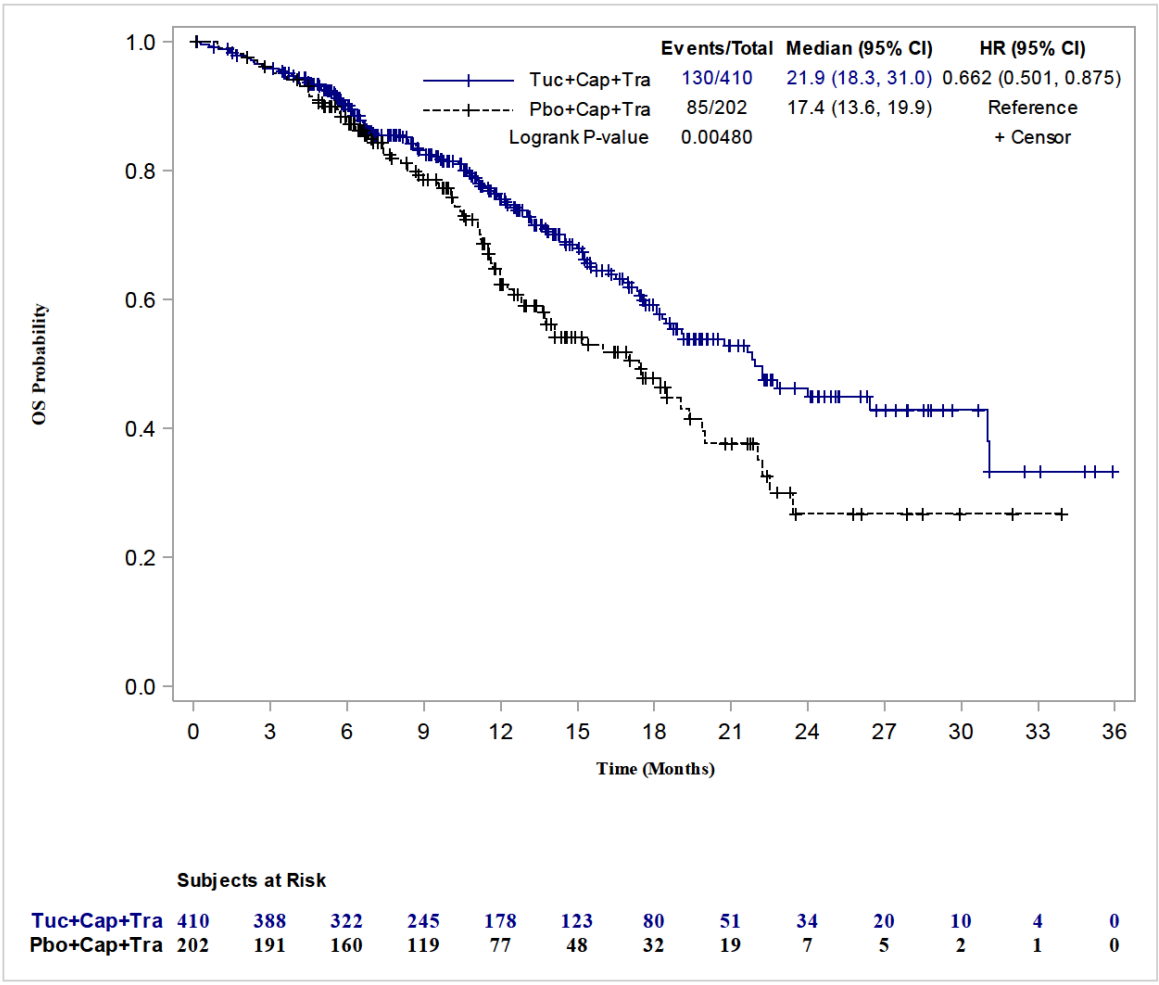
Figure 12-1. PFS per BICR by treatment arm (ITT-PFS Population)



Source：主要解析総括報告書本文 Figure 3

観察期間 14 カ月（OS 追跡調査期間の中央値）において、OS の中央値はツカチニブ群 21.9 カ月（95%CI：18.3, 31.0）、対照群 17.4 カ月（95%CI：13.6, 19.9）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて OS が延長し、統計的に有意に死亡のリスクが 34%減少［層別ハザード比 0.66（95%CI：0.50, 0.88）、p=0.0048］し、OS の延長が認められた。ツカチニブ群及び対照群の 1 年 OS（%）はそれぞれ 75.5%（95%CI：70.4, 79.9）及び 62.4%（95%CI：54.1, 69.5）であり、2 年 OS（%）はそれぞれ 44.9%（95%CI：36.6, 52.8）及び 26.6%（95%CI：15.7, 38.7）であった。OS のベネフィットは、解析したすべての部分集団において全集団の結果と一貫していた。データカットオフ日時点の死亡例数はツカチニブ群 130/410 例（31.7%）、対照群 85/202 例（42.1%）であり、OS イベント数は 215 件で、計画した 361 件に対して約 60%であった。事前に規定した階層的検定手順及び観察された情報分数によると OS の中間解析の両側αは 0.0074 であった。統計的に有意な結果が得られたことから、OS の評価項目においてこの中間解析を最終解析とみなした。

Figure 12-2. Overall Survival by treatment arm (ITT-OS Population)



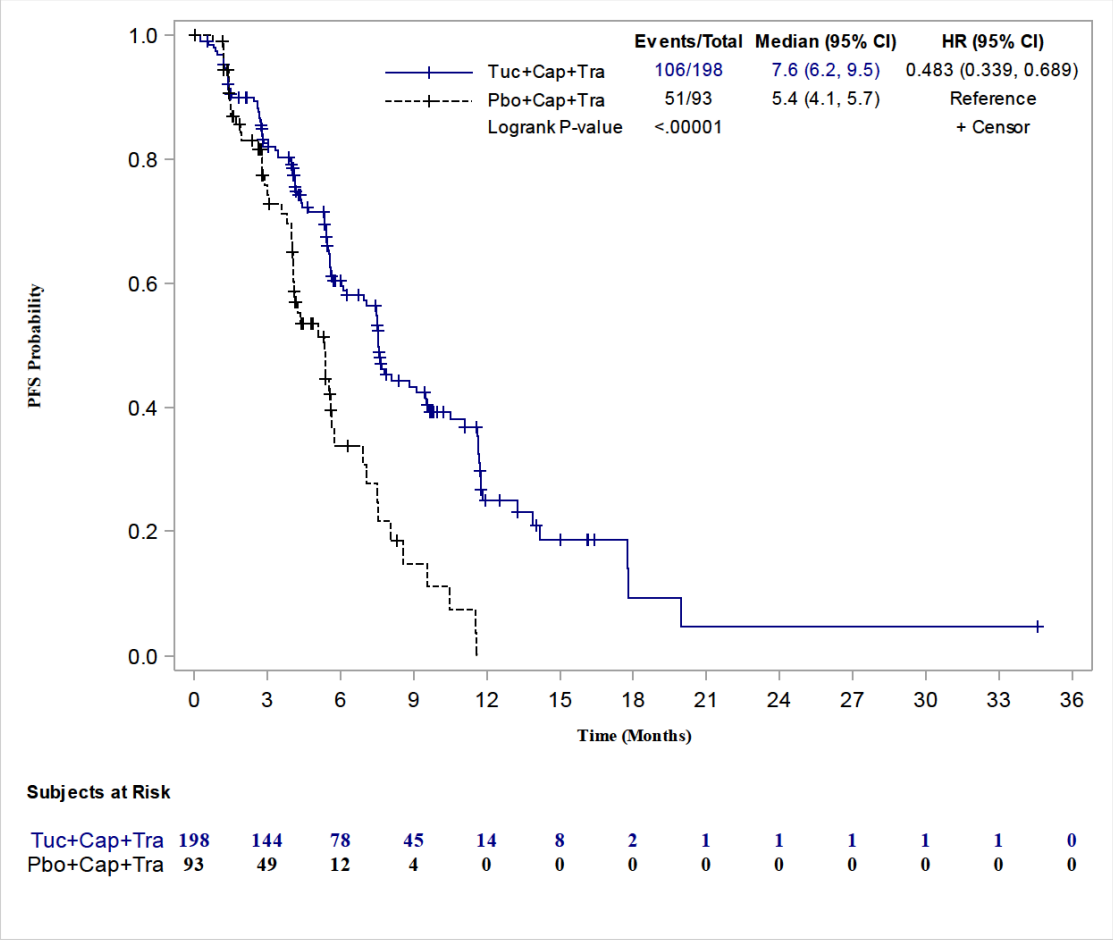
Source：主要解析総括報告書本文 Figure 5

脳転移歴がある治験参加者（ITT-$PFS_{BrainMets}$集団）において、$PFS_{BrainMets}$（BICR 判定）の中央値はツカチニブ群で 7.6 カ月（95%CI：6.2, 9.5）、対照群で 5.4 カ月（95%CI：4.1, 5.7）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて統計的に有意に PD 又は死亡のリスクが 52%減少［層別ハザード比 0.48（95%CI：0.34, 0.69）、p<0.00001］した。6 カ月 $PFS_{BrainMets}$率（BICR 判定）はツカチニブ群及び対照群でそれぞれ 60.4%（95%CI：52.4, 67.5）及び 33.9%（95%CI：21.0, 47.2）であった。1 年 $PFS_{BrainMets}$率（BICR 判定）はツカチニブ群 24.9%（95%CI：16.5, 34.3）であり、対照群では at risk 者がいないため算出できなかった。$PFS_{BrainMets}$のベネフィットは、解析したすべての部分集団で全集団の結果と一貫していた。探索的解析で求めた ITT-$PFS_{BrainMets}$集団を対象とした $PFS_{BrainMets}$（治験責任医師判定）は主解析の結果と一貫していた[a]。データカットオフ日時点で $PFS_{BrainMets}$イベント数（BICR 判定）は 157 件で、計画した 220 件に対して約 71%であった。階層的検定手順及び観察された情報分数によると $PFS_{BrainMets}$の中間解析の両側αは

[a] 主要解析総括報告書本文 11.1.5.2 項より補足

0.0080 であった。統計的に有意な結果が得られたことから、$PFS_{BrainMets}$ の評価項目においてこの中間解析を最終解析とみなした。なお、ITT-OS 集団の脳転移歴がない治験参加者において、PFS（BICR 判定）の中央値はツカチニブ群で 9.6 カ月（95%CI：7.6, 12.4）、対照群で 6.8 カ月（95%CI：4.3, 9.3）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて PD 又は死亡のリスクが 43%減少［層別ハザード比 0.57（95%CI：0.41, 0.80）、p=0.00085（名目上）］した。[a]

Figure 12-3. PFS per BICR in Subjects with Brain Metastases by treatment arm (ITT-$PFS_{BrainMets}$ Population)



Source：主要解析総括報告書本文 Figure 7

測定可能病変がある治験参加者において、確定 ORR（BICR 判定）は対照群と比べて統計的に有意にツカチニブ群で高かった［ツカチニブ群 40.6%（95%CI：35.3, 46.0）、対照群 22.8%（95%CI：16.7, 29.8）、p=0.00008］。BICR 判定による最良総合効果で CR はツカチニブ群 7 例（1.7%）、対照群 2 例（1.0%）であり、PR はツカチニブ群 135 例（32.9%）、対照群 37 例

[a] 主要解析総括報告書本文 11.1.5.2 項、Table 14.2.6 より補足

（18.3%）であった。SD はツカチニブ群 155 例（37.8%）、対照群 100 例（49.5%）であった。大部分（ツカチニブ群 82.9%、対照群 84.7%）が測定可能病変（BICR 判定）を有していた。

12.2.3. 安全性の結果

トラスツズマブ＋カペシタビンにツカチニブを上乗せしたとき、概して、忍容性は良好で、管理可能な安全性プロファイルであった。有害事象の発現割合はツカチニブ群と対照群で同程度であった（ツカチニブ群及び対照群の発現割合は全有害事象で 99.3%及び 97%、Grade 3 以上の有害事象で 55.2%及び 48.7%、重篤な有害事象で 25.7%及び 26.9%）。

- ツカチニブ群の主な有害事象（全 Grade、発現割合 20%以上）は、下痢（ツカチニブ群 80.9%、対照群 53.3%、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（63.4%、52.8%）、悪心（58.4%、43.7%）、疲労（45.0%、43.1%）、嘔吐（35.9%、25.4%）、口内炎（25.5%、14.2%）、食欲減退（24.8%、19.8%）、頭痛（21.5%、20.3%）、AST 増加（21.3%、11.2%）及び ALT 増加（20.0%、6.6%）であった。

- ツカチニブ群の主な Grade 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は手掌・足底発赤知覚不全症候群（ツカチニブ群 13.1%、対照群 9.1%、以下同順）及び下痢（12.9%、8.6%）であった。At risk 時間を用いて曝露量を補正した場合、手掌・足底発赤知覚不全症候群の 100 人年あたりの発現件数はツカチニブ群 21 件、対照群 19 件であった。

- ツカチニブ群の主な重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は下痢（ツカチニブ群 4.0%、対照群 3.6%、以下同順）、嘔吐（2.5%、2.5%）及び悪心（2.0%、1.5%）であった。

- 死亡に至った有害事象の発現割合はツカチニブ群 2%、対照群 3%であった。

- 有害事象によるツカチニブ又はプラセボの投与中止例の割合は、ツカチニブ群 5.7%、対照群 3.0%と低かった。投与中止に至った主な有害事象は、肝機能検査値上昇（AST、ALT、血中ビリルビン）及び下痢であった。

- 有害事象により治験責任医師の指示でツカチニブ又はプラセボの休薬に至った治験参加者の割合は、ツカチニブ群 53.5%、対照群 40.6%であった。休薬に至った主な有害事象は、下痢（ツカチニブ群 13.9%、対照群 8.6%、以下同順）、血中ビリルビン増加（8.2%、7.1%）、ALT 増加（6.4%、0.5%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.4%、2.0%）であった。

- 有害事象によりツカチニブ又はプラセボの減量に至った治験参加者の割合は、ツカチニブ群 20.8%、対照群 10.7%であった。減量に至った主な有害事象は、下痢（ツカチニブ群 5.7%、対照群 4.6%、以下同順）、ALT 増加（4.7%、0.5%）、AST 増加（4.2%、1.0%）及び血中ビリルビン増加（2.2%、1.0%）であった。

<u>注目すべき有害事象</u>

- 下痢の発現割合は対照群と比較しツカチニブ群で高かった。ツカチニブ群の下痢の大部分は Grade 1 であり、止瀉薬の投与及び用量調節により管理可能であった。治験実施計画書では止瀉薬の予防投与は不要とされていた。

- 下痢の発現割合はツカチニブ群 80.9%、対照群 53.3%で、大部分が Grade 1（ツカチニブ群 43.3%、対照群 32.0%、以下同順）又は Grade 2（24.8%、12.7%）であり、Grade 3 以上はツカチニブ群 12.9%、対照群 8.6%であった。下痢は、重篤な有害事象としてツカチニブ群 4.0%、対照群 3.6%に認められた。下痢のために治験薬の投与を中止した治験参加者の割合は、両群間で同程度であった（1.0%、0.5%）。

- 下痢が発現した治験参加者において、治験薬投与中に止瀉薬を服用した治験参加者の割合はツカチニブ群 77.1%、対照群 58.1%であり、止瀉薬の服用があったサイクル数の割合（下痢が報告された総サイクル数に対して）は、ツカチニブ群 49.7%、対照群 39.8%であった。1 サイクルあたりの服用期間の中央値は両群とも 3 日であった。

- 下痢が発現するまでの期間の中央値はツカチニブ群 12 日、対照群 22 日であった。下痢が回復した治験参加者の割合はツカチニブ群 79.6%、対照群 84.1%であり、回復までの期間の中央値はツカチニブ群で 8 日、対照群で 6 日であった。

- 肝機能検査値上昇（AST、ALT、血中ビリルビン）の発現割合は対照群と比較しツカチニブ群で高かった。肝機能検査値上昇は全般的に投与初期に発現し、その Grade は主に 1 又は 2 であり、一過性で用量調節により管理可能であった。

  - AST 増加（全 Grade）の発現割合はツカチニブ群 21.3%、対照群 11.2%であり、Grade 3 以上ではツカチニブ群 4.5%、対照群 0.5%であった（Grade 1：ツカチニブ群 10.9%、対照群 7.1%、以下同順、Grade 2：5.9%、3.6%、Grade 3：4.5%、0.5%）[a]。

  - ALT 増加（全 Grade）の発現割合はツカチニブ群 20.0%、対照群 6.6%であり、Grade 3 以上ではツカチニブ群 5.4%、対照群 0.5%であった（Grade 1：ツカチニブ群 9.7%、対照群 4.6%、以下同順、Grade 2：5.0%、1.5%、Grade 3：5.4%、0.5%）[a]。

  - 血中ビリルビン増加（全 Grade）の発現割合はツカチニブ群 18.6%、対照群 10.2%であり、Grade 3 以上ではツカチニブ群 0.7%、対照群 2.5%であった（Grade 1：ツカチニブ群 6.2%、対照群 3.0%、以下同順、Grade 2：11.6%、4.6%、Grade 3：0.5%、2.5%、Grade 4：0.2%、0%）[a]。

- AST 増加及び ALT 増加が発現した治験参加者において、発現までの期間の中央値はツカチニブ群 35.0 日、対照群 31.5 日と両群間で同程度であった。回復までの期間の中央値はツカチニブ群で 26.0 日（範囲 1～182 日）、対照群で 22.0 日（範囲 8～196 日）であった。

- ツカチニブ群の 1 例が Hy's Law の基準に該当したが、回復を伴う適応反応（adaptive response）が認められ、臨床検査値はツカチニブ及びカペシタビンの用量調節後にベースライン値に復した。この治験参加者は PD により投与中止するまでさらに 6 サイクルの投与を継続した。

- 脳浮腫は対照群で 2 例に認められ、ツカチニブ群では認められなかった。

[a] 主要解析総括報告書 Table 14.3.1.2 より補足

- 用量調節又は投与中止に至った左室収縮機能障害の発現割合はツカチニブ群 1.7%、対照群 2.0%と両群間で同程度であり、大部分は管理可能で回復した。ツカチニブ群では 7 例（1.7%）に発現し、このうち 5 例（1.2%）に駆出率減少、2 例（0.5%）に心不全が報告された。対照群でも同程度の発現割合で駆出率減少及び心不全が報告された。

  - 先行試験である ONT-380-011 試験では、ツカチニブは評価した用量範囲において ECG パラメータに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

- 血中クレアチニン増加の発現割合は対照群（1.5%）と比較しツカチニブ群（13.9%）で高かった（Grade 1：ツカチニブ群 11.9%、対照群 1.5%、Grade 2：ツカチニブ群 2.0%、対照群 0%）[a]。ツカチニブ群においてクレアチニン値は Cycle 1 Day 12 に上昇し、高値が継続した。ツカチニブの投与中止後ベースライン値に回復した。これらの結果は、ツカチニブが腎機能に影響を及ぼさなかったことを示した SGNTUC-020 試験により支持された。血中クレアチニンの増加は、ツカチニブがクレアチニンの腎排泄トランスポーターを阻害した結果である。

- 特に注目すべき有害事象（潜在的薬物性肝障害、PD に起因しない脳浮腫、用量調節又は投与中止に至った左室収縮機能障害）の発現状況をツカチニブのトラフ濃度で層別したとき、発現割合に傾向は認められなかった。しかし、各四分位の発現例数が少なく、確定的な結論は導くことはできなかった。

12.2.4. 薬物動態の結果

測定可能な血漿中ツカチニブ濃度及び ONT-993（ツカチニブの主要代謝物）濃度データを有する評価可能 373 例中 333 例から Cycle 2 Day 1 での血漿中ツカチニブトラフ濃度データを得た。

投与サイクルを通じて、血漿中ツカチニブのトラフ濃度の中央値は 183.5～202 ng/mL であった。血漿中ツカチニブのトラフ濃度の幾何平均値は 150.3～182.5 ng/mL であり、ばらつきが大きかった（範囲 91%～111%）。Cycle 3 Day 1 のツカチニブ投与 1～4 時間後における血漿中ツカチニブ濃度の中央値及び幾何平均値（%CV）は、それぞれ 458.0 ng/mL 及び 361.0 ng/mL（70%）であった。ONT-993 濃度はツカチニブよりも低く約 1/10 であり、ONT-993 はツカチニブの有効性又は安全性に寄与しないことが示された。

曝露量と有効性の関係を探索的に解析した結果、トラフ濃度範囲の四分位すべてでベネフィットが認められた。特に注目すべき有害事象の発現とツカチニブのトラフ濃度の相関には明らかな傾向は認められなかった。ただし、各四分位の例数が少なく意味のある評価はできなかった。

12.2.5. その他の評価項目の結果

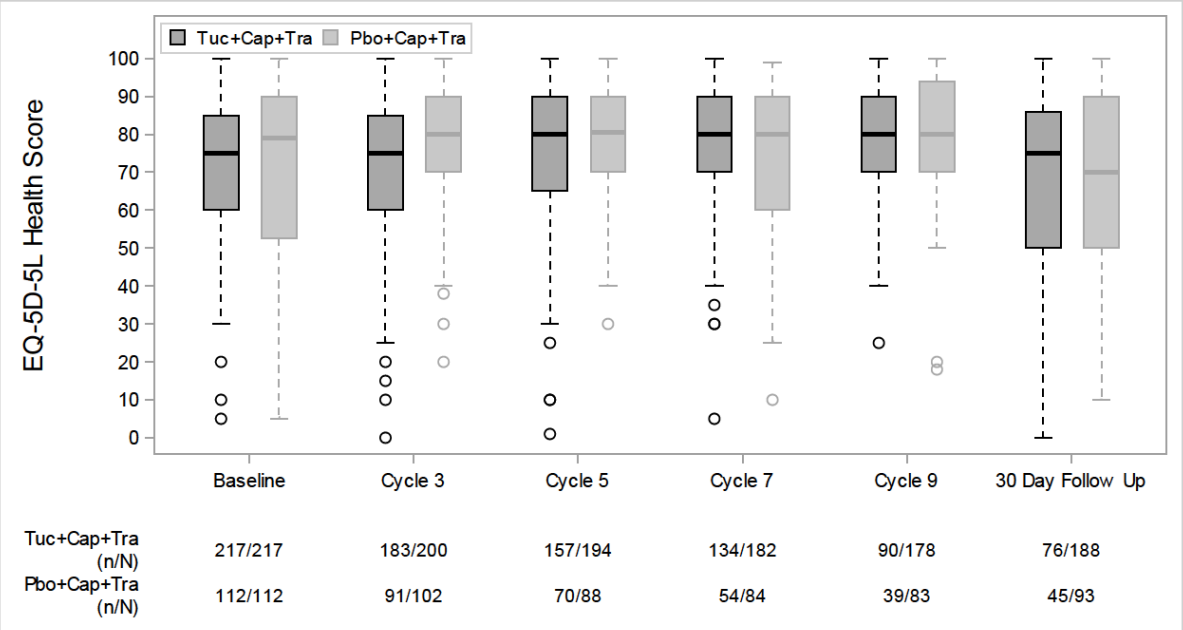
医療経済及び患者報告アウトカム

安全性解析集団において治験参加者年当たりの入院の平均累積発生割合はツカチニブ群（0.9、範囲 0.0～37.5）と対照群（1.1、範囲 0.0～23.1）で同程度であった。入院した治験参加者におい

[a] 主要解析総括報告書 Table 14.3.1.2 より補足

て、1 治験参加者年あたりの総入院期間の中央値は、ツカチニブ群 12.3 日（範囲 1.4～178.7）、対照群 16.1 日（範囲 0.9～263.5）であった。入院理由は主に有害事象に起因するものであった（ツカチニブ群 86.7%、対照群 85.3%）。1 治験参加者年あたりの救急外来の受診回数の平均値は両群間で同程度であった［ツカチニブ群 3.1 回（範囲 0.3～10）、対照群 3.3 回（範囲 0.9～11.6）］。ITT-OS 集団の HRQoL に関しては、5 つのすべての領域（不安／ふさぎ込み、移動の程度、痛み/不快感、身の回りの世話、ふだんの活動）いずれにおいても両群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。EQ-5D-5L VAS スコアの平均値は両群間で同程度であり、両群とも治験期間を通じて安定していた[a]。

Figure 12-4. EQ-5D-5L of Health Score (ITT-OS Population)



Baseline was defined as most recent non-missing assessment on or before first dose date.
n/N: n is the number of subjects who completed the survey. N is the number of subjects who completed baseline survey and are still on study. Cycles where the number of subjects in each arm remained ≥20% of initial cohort size are presented.
The length of the box represents the interquartile range (the distance between the 25th and 75th percentiles). The horizontal line in the box interior represents the group median. The whiskers extend to the group minimum and maximum values.

Source：主要解析総括報告書本文 Figure 10

12.2.6. 結論

多くの前治療歴のある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者に、トラスツズマブ及びカペシタビンとの併用にツカチニブを追加投与した結果、PD 又は死亡のリスクが約半分に減少した。この 3 剤併用投与は脳転移歴がある患者において PD 又は死亡のリスクを大幅に減少させた。最も重要なこととして、トラスツズマブ及びカペシタビンとの併用にツカチニブを追加投与したことで全治験参加者の死亡のリスクを 3 分の 1 に減少させた。

[a] 主要解析総括報告書本文 11.1.6.2 項より補足

概して、トラスツズマブ及びカペシタビンとの併用に対するツカチニブ上乗せの忍容性は良好であった。3 剤併用の安全性プロファイルは管理可能であり、投与中止に至る有害事象の発現割合は低かった。先行の第 1 相試験で報告された肝機能検査値上昇（AST、ALT、血中ビリルビン）及び下痢は、本治験でも対照群と比較してツカチニブ群で発現割合が高かった。肝機能検査値上昇は全般的に投与初期に発現し、その Grade は主に 1 又は 2 であり、一過性で用量調節により管理可能であった。下痢は主に Grade 1 であり、止瀉薬の投与及び用量調節により管理可能であった。安全性に関する新たなシグナルは特定されなかった。

全体として、本治験の結果はツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビンの併用によるベネフィット・リスクが良好であることを示し、切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者の新たな標準治療となる可能性が示された。

12.3. 試験結果（主要解析総括報告書補遺）

12.3.1. 要約

非盲検期

治験実施計画書で規定した主要解析の結果が良好であったことから、治験依頼者は本治験の盲検を解除し、対照群の治験参加者にツカチニブ投与の機会を提供することを決定した。治験実施計画書第 11 版の適用により二重盲検期は終了し、すべての治験参加者は自身が割り付けられた治験薬について盲検を解除された。非盲検期ではツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用して、1 サイクル 21 日間で反復投与した。

対照群に無作為割り付けされ、ツカチニブ投与にクロスオーバーを希望した治験参加者には最長 28 日間のクロスオーバースクリーニング期間を設け、その期間中に、造影 MRI 検査（脳スキャン画像）、CT 検査、PET/CT 検査又は MRI 検査により、少なくとも胸部、腹部及び骨盤の画像撮影並びに腫瘍量の評価を目的とするその他の既知の部位（例、皮膚病変、骨）の適切な画像撮影を実施した。このクロスオーバースクリーニング期間の画像に基づき、治験責任医師が新たなベースラインとなる RECIST 病変を選択した。

心駆出率を MUGA 及び ECHO 像で評価した。二重盲検期間中又は過去 6 週間以内に標準治療の一環として、脳 MRI 検査、腫瘍量を評価するための全身画像検査（例：CT、PET/CT、MRI）又は駆出率評価のための心臓画像検査を実施していた場合はクロスオーバースクリーニングの目的でそれらの検査結果を使用することができた。血液学的検査、血液生化学検査及び肝機能検査のための採血を実施した。妊娠検査（男性又は妊娠する可能性のない女性を除く）はクロスオーバーでのツカチニブ投与開始前 7 日以内に実施した。

有効性の解析

治験実施計画書で事前に規定していた OS 及び PFS（治験責任医師判定）について、最終治験参加者の割付日の約 2 年後に全 612 例を対象に解析した（データカットオフ日：2021 年 2 月 8 日）。これらの解析を有効性の最終解析とした。

Kaplan-Meier 法を用いて OS、PFS 及びそれらの 95%CI を推定し、ハザード比は無作為割り付け時の層別因子を考慮した Cox 比例ハザードモデルに基づいて算出した。追加的記述統計のための名目上の p 値を層別ログランク検定で求めた。

最終解析において OS は ITT-OS 集団に対して、すなわち治験参加者のクロスオーバーにかかわらず、無作為割り付け時の投与群に従って解析した。さらに、クロスオーバーを考慮して、3 つの感度分析（1）クロスオーバーした治験参加者をクロスオーバーした日で打ち切り、（2）rank preserving structural failure time（RPFST）法、（3）inverse probability of censoring weight（IPCW）法を実施した。

安全性の解析

安全性データは盲検期と非盲検期（クロスオーバー）で分けて要約した。

治験参加者の内訳

本治験の無作為割り付け例は 612 例（ツカチニブ群 410 例、対照群 202 例）で、このうち少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたのはツカチニブ群 404 例、対照群 197 例であった。治験の中止理由は両群とも主に死亡［ツカチニブ群 258 例（62.9%）、対照群 151 例（74.8%）］であった。治験依頼者が治験を中止したことによる治験中止例はツカチニブ群 119 例（29%）、対照群 45 例（22.3%）であった。非盲検期では対照群の 26 例（二重盲検期に割り付けられた 202 例のうち 12.9%[a]）がツカチニブ群にクロスオーバーし、ツカチニブ＋トラスツズマブ＋カペシタビンの投与を受けた。治験薬の投与中止理由は主に PD であった［ツカチニブ群 293 例（72.5%）、対照群 149 例（75.6%）］。有害事象による治験薬の投与中止例はツカチニブ群 25 例（6.2%）、対照群 7 例（3.6%）であった。

投与期間

盲検期において、ツカチニブ群（404 例）のツカチニブ投与期間の中央値は 7.4 カ月（範囲 <0.1～59.4）で、プラセボ群（197 例）のプラセボ投与期間の中央値は 4.4 カ月（範囲<0.1～26.9）であった。

非盲検期にツカチニブ群にクロスオーバーした治験参加者のツカチニブ投与期間の中央値は 5.4 カ月（範囲 0.1～25.2）であった。

OS：ITT-OS 集団

データカットオフ日（2021 年 2 月 8 日）時点で、死亡例はツカチニブ群 233 例（56.8%）、対照群 137 例（67.8%）であった。観察期間 29.6 カ月（OS 追跡調査期間の中央値）において、OS の中央値はツカチニブ群 24.7 カ月（95%CI：21.6, 28.9）、対照群 19.2 カ月（95%CI：16.4,

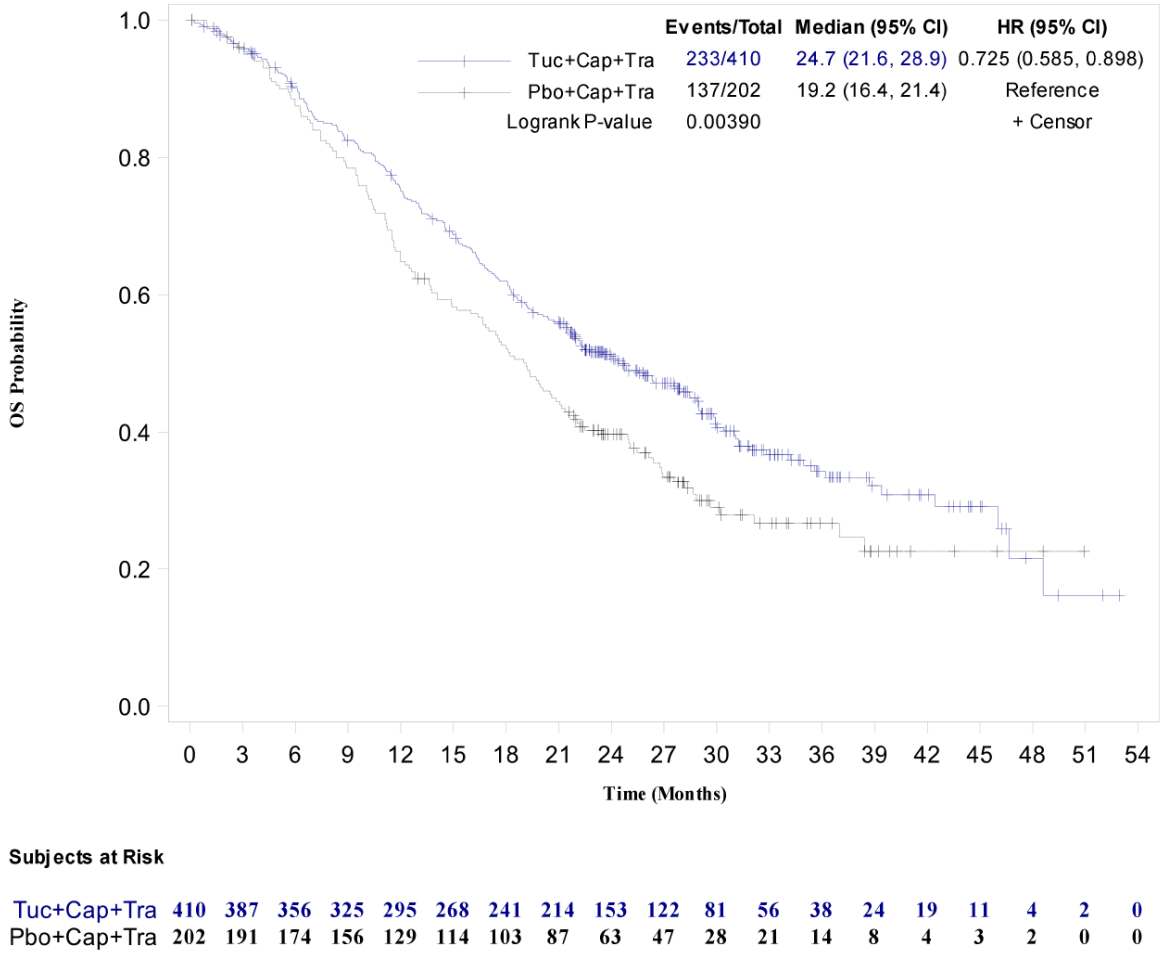
[a] 主要解析総括報告書補遺本文 Table 1 より補足

21.4）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて死亡のリスクが 27.5%減少［ハザード比 0.725（95%CI：0.585, 0.898）、p=0.00390（名目上）］し、OS の延長が認められた。

OS のベネフィットは、解析したすべての部分集団で全集団の結果と一貫していた。[a]

OS に関する 3 つの感度分析（クロスオーバーした日で打ち切り、RPFST 法、IPCW 法）の結果は、OS の主要解析結果と一貫しており、それを支持した。

Figure 12-5. Overall Survival by Treatment Arm - ITT-OS Population



Source：主要解析総括報告書補遺本文 Figure 2

PFS（治験責任医師判定）：ITT-OS 集団

データカットオフ日（2021 年 2 月 8 日）時点で、PFS イベント（PD 又は死亡）はツカチニブ群 319 例（77.8%）、対照群 163 例（80.7%）に認められた。PFS（治験責任医師判定）の中央値は

[a] 主要解析総括報告書補遺本文 Figure 3 より補足

ツカチニブ群 7.6 カ月（95%CI：6.9, 8.3）、対照群 4.9 カ月（95%CI：4.1, 5.6）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて PD 又は死亡のリスクが 42.8%減少［ハザード比 0.572（95%CI：0.470, 0.697）、p<0.00001（名目上）］し、PFS の延長が認められた。

有害事象の発現状況

データカットオフ日（2022 年 9 月 12 日）時点で、ツカチニブ群 404 例中 401 例（99.3%）、対照群 197 例中 191 例（97.0%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象はツカチニブ群 248 例（61.4%）、対照群 101 例（51.3%）に、重篤な有害事象はツカチニブ群 123 例（30.4%）、対照群 58 例（29.4%）に、死亡に至った有害事象はツカチニブ群 8 例（2.0%）、対照群 6 例（3.0%）に報告された。有害事象によるツカチニブの投与中止例は 25 例（6.2%）でプラセボの投与中止例は 7 例（3.6%）であった。

- 主な有害事象（全 Grade、発現割合 40%以上）は、下痢（ツカチニブ群 81.9%、対照群 53.8%、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.6%、53.3%）、悪心（60.1%、44.7%）及び疲労（48.0%、44.2%）であった。

- ツカチニブ群の主な Grade 3 以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（ツカチニブ群 14.1%、対照群 9.1%、以下同順）、下痢（13.4%、8.6%）及び ALT 増加（5.9%、0.5%）であった[a]。

- ツカチニブ群の主な重篤な有害事象は下痢（ツカチニブ群 4.2%、対照群 3.6%、以下同順）、痙攣発作（2.7%、1.0%）及び嘔吐（2.7%、2.5%）であった[b]。

- ツカチニブの投与中止に至った主な有害事象は、ALT 増加及び下痢（各 1.0%）であった。

非盲検期に、対照群からツカチニブ群にクロスオーバーした 26 例中 25 例（96.2%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象は 14 例（53.8%）、重篤な有害事象は 4 例（15.4%）に発現した。主要解析の対象となった報告期間以降、有害事象による死亡は報告されておらず、有害事象によるツカチニブ投与中止例は 2 例（7.7%）報告された。

- 主な有害事象（全 Grade、発現割合 30%以上）は、下痢 16 例（61.5%）、悪心 12 例（46.2%）、疲労、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び嘔吐各 8 例（30.8%）であった。

- 主な Grade 3 以上の有害事象は、疲労及び悪心各 2 例（7.7%）であった。

- 主な重篤な有害事象は高カルシウム血症、悪心、疼痛、発熱、病的骨折及び敗血症各 1 例（3.8%）であった。

- ツカチニブの投与中止に至った有害事象は、AST 増加、血中ビリルビン増加、悪心及び嘔吐各 1 例（3.8%）であった。

[a] 主要解析総括報告書補遺本文 Table 10 より補足

[b] 主要解析総括報告書補遺本文 Table 11 より補足

12.3.2. 結論

最終治験参加者が無作為割り付けされてから約 2 年後に OS 及び PFS（治験責任医師判定）の最終解析を実施した。最終解析ではトラスツズマブ及びカペシタビンとの併用にツカチニブを追加投与することによる OS 及び PFS のベネフィットは持続しており、主要解析の結果と一貫していたことが確認できた（Curigliano 2021）。また、観察された OS イベント数は、当初計画した最終解析での必要数を上回った。

概して、ツカチニブの忍容性は良好であった。安全性プロファイルは管理可能であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。下痢及び肝機能検査値上昇（AST、ALT、血中ビリルビン）の発現割合は対照群と比べてツカチニブ群で高かった。

下痢の有害事象は主に Grade 1 であり、止瀉薬投与及び用量調節によって管理可能であった。肝機能検査値上昇は全般的に投与初期に発現し、その Grade は 1 又は 2 であり、一過性で用量調節により管理可能であった。新たな安全性に関するシグナルは特定されなかった。

要約すると、本補遺で報告した有効性及び安全性の結果は、主要解析の結果及び既知の安全性プロファイルと一貫していた。

12.4. 付録

12.4.1. 有害事象発現状況

主要解析総括報告書補遺 Table 14.3.1.2（基本語別、Grade 別）

主要解析総括報告書補遺 Table 14x.3.1.2（クロスオーバー例、基本語別、Grade 別）

12.4.2. 治験薬と関連がある有害事象発現状況

主要解析総括報告書 Table 14.3.1.3.2（ツカチニブ又はプラセボと関連あり）

主要解析総括報告書 Table 14.3.1.3.3（カペシタビンと関連あり）

主要解析総括報告書 Table 14.3.1.3.4（トラスツズマブと関連あり）

主要解析総括報告書補遺 Table 14.3.1.3.2（ツカチニブ又はプラセボと関連あり）

主要解析総括報告書補遺 Table 14x.3.1.3.2（ツカチニブと関連あり、クロスオーバー例）

12.4.3. 死亡例一覧

主要解析総括報告書 Listing 16.2.7.3

主要解析総括報告書補遺 Listing 16.2.7.3

主要解析総括報告書補遺 Listing 16x.2.7.3（クロスオーバー例）

12.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

主要解析総括報告書 Listing 16.2.7.5

12.5. 参考文献

Curigliano G, Mueller V, Borges VF, et al. Updated results of tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB) J Clin Oncol. 2021;39(15 Suppl):Abstract 1043.

13. MK-7119-001 試験　　（5.3.5.2.1、評価資料）

治験の標題：治療歴のある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者を対象にツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビン併用療法を検討する第 2 相非盲検単群試験

13.1. 試験概要

治験実施施設：日本（20 施設）、韓国（3 施設）、台湾（1 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2021 年 4 月 8 日（最初の治験参加者の組み入れ日）～2023 年 7 月 17 日（主要解析のデータカットオフ日）

開発段階：第 2 相

治験総括報告書：主要解析総括報告書（2025 年 1 月 14 日）

本治験実施の背景及び根拠：

本治験は、タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 での治療歴がある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌の日本人、韓国人及び台湾人患者を対象に、カペシタビン及びトラスツズマブと併用したツカチニブの有効性及び安全性を評価する、単群、多施設、第 2 相試験である。

13.1.1. 目的

本治験の目的、評価項目及び統計手法を以下に示す。

Table 13-1. 目的、評価項目及び統計手法

目的	評価項目	統計手法
主要目的		
• 日本人集団において、ツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用した場合のORRを、RECIST v1.1に基づくICR判定を用いて評価する。	• 日本人集団における、RECIST v1.1に基づくICR判定を用いたcORR。	• 点推定値及びClopper-Pearsonの正確法を用いた両側90%CI。
副次目的		
• 全集団において、ツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用した場合のORRを、RECIST v1.1に基づくICR判定を用いて評価する。	• 全集団における、RECIST v1.1に基づくICR判定を用いたcORR。	• 点推定値及びClopper-Pearsonの正確法を用いた両側90%CI。
• 日本人集団及び全集団において、ツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用した場合のORRを、RECIST v1.1に基づく治験責任医師判定を用いて評価する。	• 日本人集団及び全集団における、RECIST v1.1に基づく治験責任医師判定を用いたcORR。	• 点推定値及びClopper-Pearsonの正確法を用いた両側90%CI。
• 日本人集団及び全集団において、ツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用した場合の奏効期間を、RECIST v1.1に基づくICR及び治験責任医師判定を用いて評価する。	• 日本人集団及び全集団における、RECIST v1.1に基づくICR判定及び治験責任医師判定を用いた奏効期間。	• Kaplan-Meier法を用いた生存時間解析で推定した中央値及び対数変換（log-log transformation）を用いた90%CI。

Table 13-1. 目的、評価項目及び統計手法

目的	評価項目	統計手法
• 日本人集団及び全集団においてツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用した場合のPFSを、RECIST v1.1に基づきICR及び治験責任医師判定により評価する。	• 日本人集団及び全集団における、RECIST v1.1に基づくICR判定及び治験責任医師判定を用いたPFS	• Kaplan-Meier法を用いた生存時間解析で推定した中央値及び対数変換（log-log transformation）を用いた90%CI。
• 日本人集団及び全集団において、ツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用した場合のOSを評価する。	• 日本人集団及び全集団におけるOS	• Kaplan-Meier法を用いた生存時間解析で推定した中央値及び対数変換（log-log transformation）を用いた90%CI。
• 日本人集団及び全集団において、ツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用した場合の安全性を評価する。	• 日本人集団及び全集団における、有害事象及び臨床検査値異常の種類、発現割合、重症度及び治験薬との関連性 • 日本人集団及び全集団における、用量調節及び投与中止の頻度 • 日本人集団及び全集団における、バイタルサイン及びその他の関連する安全性変数	• 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及びECG所見の一覧及び記述統計量の要約。
探索的目的		
• 日本人集団、韓国人集団及び全集団において、ツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用した場合のPKを評価する。	• 日本人集団、韓国人集団及び全集団における血漿中ツカチニブ濃度	• 各試料採取時刻における各治験参加者の血漿中ツカチニブ濃度の一覧及び記述統計量の要約。

13.1.2. 治験デザイン

本治験は、切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌を有し、タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による治療歴がある患者を対象として、ツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用した際の有効性及び安全性を評価する、単群、多施設共同、第 2 相試験である。日本、韓国及び台湾それぞれで組み入れた日本人集団、韓国人集団及び台湾人集団で構成され、日本人集団において cORR を推定し、過去の臨床試験の結果を参考とした奏効率（20%）と比較して ORR の改善を検出するためにデザインされている。

本治験では主試験に患者を登録する前に日本人患者 4 例を対象として、標準用法用量のトラスツズマブ及びカペシタビンとの併用下でのツカチニブの安全性及び忍容性を評価するため、safety run-in を実施した。その選択基準及び除外基準、用量、スケジュール並びに試験の評価及び安全性報告基準は主試験と同一であるが、最初の 2 サイクルの間に追加の来院と臨床検査の評価が含まれている点が異なる。クリニカルディレクター、医学専門家、治験責任医師、統計解析担当者及びその他の治験チームメンバーから成る安全性モニタリング委員会が safety run-in に組み入れられた治験参加者の全般的安全性を評価し、安全性及び忍容性は許容可能であると判断された後に主試験を開始した。

投与は 1 サイクル 21 日間で行われた。ツカチニブは 300 mg（150 mg 錠×2 錠）を 1 日 2 回（1 日の投与量は合計 600 mg）経口投与した。トラスツズマブは負荷用量として 8 mg/kg を静脈内投与し、その後 21 日ごとに 6 mg/kg を投与した。カペシタビンは各 21 日サイクルの Day 1～Day 14 に 1000 mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与した。治験参加者の安全性を考慮しツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビンの用量調節を可能とした。トラスツズマブ又はカペシタビンの投与中止も可能とし、いずれか若しくは両方の投与を中止しても他の治験薬の投与継続は可能であった。また、ツカチニブの投与を中止しても他の治験薬の投与継続は可能であった。

治験薬投与期間中は、投与の休薬又は一時中止にかかわらず、最初の 24 週間は 6 週間ごと、その後は 9 週間ごとに、病勢進行について全治験参加者を評価した。治験薬投与完了後又は病勢進行が認められた後も、死亡、治験の終了又は同意撤回時まで生存状況を追跡することとした。治験期間を通じて安全性モニタリング委員会が継続的に治験参加者の安全性を監視した。

治験参加者数

計画例数：約 55 例［日本人集団約 42 例（safety run-in 部分の 3～6 例を含む）、韓国人集団約 10 例、台湾人集団約 3 例］

スクリーニング例数：104 例、組み入れ例数：66 例（日本人集団 53 例、韓国人集団 10 例、台湾人集団 3 例）

13.1.3. 診断及び主な組み入れ基準

13.1.3.1. 主な選択基準

- 組織学的に HER2 陽性の乳癌であり、ASCO/CAP ガイドラインに従い ISH 又は IHC にて HER2 陽性が確認されている患者。
    - 治験依頼者が指定した中央検査機関に組織ブロック又はスライドを提出し、HER2 陽性であることを確認する必要がある（IHC、ISH 又は FISH）。
    - 治験依頼者が承認すれば、以前の試験で中央検査機関が確認した HER2 陽性の結果（IHC、ISH、FISH のいずれかによる）を使用して本治験の適格性を判断してもよい。
- タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1 による治療歴のある患者。ただし、タキサン系抗悪性腫瘍剤の使用が禁忌、又は主治医判断で最善の治療ではないと判断された場合を除く。
- 切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌に対する直前の全身療法後に、画像上又は組織学的に PD が確認されている患者。
- RECIST v1.1 に基づき測定可能病変がある患者。
- 同意取得時に成人年齢の患者。
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者。
- 治験担当医師により余命 6 カ月以上と推定された患者。

CNS 関連の基準－スクリーニング時の頭部造影 MRI 検査で、下記項目の内、少なくとも 1 項目に該当する患者：

- 脳転移の所見がない。
- 直ちに局所治療の必要がない未治療の脳転移。スクリーニング時の頭部造影 MRI で直径が 2.0 cm を超える未治療の CNS 病変が認められた患者については、治験依頼者と協議し、承認を得た上で組入れ可とする。
- 脳転移の治療歴がある。
    - 局所治療による治療歴のある脳転移については、直近の治療以降脳転移が安定している場合は組入れ可とする。直近の局所 CNS 治療以降に病勢が進行した場合でも、治験担当医師により、直ちに局所治療の適応とはならないと判断された場合は組入れ可とする。
    - スクリーニング時の頭部造影 MRI で新たに確認された脳転移病変又は既治療の進行性病変に対して局所 CNS 治療を実施した患者については、下記項目すべてに該当する場合、組入れ可とする：
        - 全脳放射線照射は治験薬初回投与前 14 日以前、定位手術的照射は治験薬初回投与前 7 日以前、外科的切除は治験薬初回投与前 28 日以前に完了していること。
        - その他にも RECIST v1.1 の基準に基づいた評価可能病変があること。
    - 標的病変と非標的病変の識別を可能とするために、CNS に対して実施したすべての治療について、正確な記録が入手可能であること。

13.1.3.2. 主な除外基準

- 以前の治療について以下のいずれかに該当する場合：
    - 治験薬開始前 12 カ月以内にラパチニブによる治療を受けた患者。
    - これまでにネラチニブ、アファチニブ、その他の HER2/EGFR 又は HER2 TKI の治験薬を使用したことがある患者。
    - ツカチニブの投与歴がある又はツカチニブの治験に参加し、ツカチニブを服用したことがある患者。
- 転移性疾患に対してカペシタビン［又はその他のフルオロピリミジン（5-フルオロウラシル等）］による治療を受けたことがある患者（ただしカペシタビンの投与期間が 21 日以内であり、病勢進行又は重度の毒性以外の理由で投与を中止した場合は組入れ可とする）。注：術前・術後補助化学療法としてのカペシタビンについては、治験薬開始の 12 カ月以上前に投与が終了していれば組入れ可とする。
- アントラサイクリン系について、以前に以下の累積用量に曝露している患者：
    - ドキソルビシン >360 mg/m^2

- エピルビシン >720 mg/m^2
- ミトキサントロン >120 mg/m^2
- イダルビシン >90 mg/m^2
- ドキソルビシンリポソーム（ドキシル、Caelyx 又は Myocet 等） >550 mg/m^2

- 治験薬初回投与前 3 週間以内に、全身抗癌剤治療歴（ホルモン療法を含む）、CNS 以外の部位への放射線照射歴、治験薬の投与歴がある、又は現在他の治験に参加している患者。ただしホルモン療法が、閉経前女性における卵巣機能抑制療法として使用される GnRH アゴニストである場合はウォッシュアウトの対象外であり、併用薬として許容される。
- 前抗癌剤治療による毒性が、Grade 1 以下に回復していない患者。ただし下記事象は除く：
  - 脱毛及びニューロパチー（Grade 2 以下に回復していなければならない）。
  - うっ血性心不全。発現時の重症度が Grade 1 以下であり、完全に回復していなければならない。
  - 貧血。Grade 2 以下に回復していなければならない。
- 下記のいずれかに該当する臨床的に重大な心肺疾患を有する患者：
  - 治療を要する心室性不整脈。
  - 症候性高血圧症、又はコントロール不良の高血圧症と治験担当医師により確認された患者。
  - 症候性うっ血性心不全又は症候性の駆出率低下の既往歴。
  - 進行悪性腫瘍の合併症による重度の安静時呼吸困難（CTCAE v4.03 で Grade 3 以上）。
  - Grade 2 以上の間質性肺疾患又は肺臓炎の既往を有する患者。
  - 酸素補充療法を要する低酸素症。
- B 型肝炎表面抗原陽性患者、C 型肝炎感染陽性患者又は慢性肝疾患であることが既知の患者。C 型肝炎感染の治療を受けた患者は 12 週間の持続的ウイルス学的著効が証明されている場合には組み入れ可能。これらのウイルスの再活性化はツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビンの併用では検討されていないため、再活性化のリスクがある。
  - HBsAb 又は HBcAb のいずれかが陽性の患者は、PCR 法を用いて HBV DNA レベルのスクリーニングを行う。PCR 法での HBV DNA レベルが核酸アナログ製剤による治療を必要とするレベルの患者は本治験に適格ではない。治験治療中の患者に対する PCR 法による HBV DNA レベルのモニタリングについては、最新の各国のガイドラインに従うこと。

CNS 関連の基準ースクリーニング時の頭部 MRI で、下記項目のいずれかに該当した患者は、本治験から除外すること：

- 大きさが 2.0 cm を超える未治療の脳病変がある患者。ただし治験依頼者と協議し、承認を得た上で組入れ可とする。
- 脳転移の症状をコントロールするために、全身コルチコステロイドとしてデキサメタゾンを（又はデキサメタゾン換算で）2 mg を超える総 1 日量で現在使用している患者。ただし、デキサメタゾンを（又はデキサメタゾン換算で）総 1 日量 2 mg 以下の一定用量で長期投与している場合は、治験依頼者と協議し、承認を得た上で組入れ可とする。
- 直ちに局所治療を要すると考えられる脳病変、例えば（ただしこれに限るものではないが）大きさが増大したり、治療関連の浮腫が発現することにより、患者にリスクをもたらす可能性があると考えられる解剖学的部位の病変（例：脳幹病変）。スクリーニング時の頭部造影 MRI で上記のような脳病変が検出されたために局所治療を受けた患者については、CNS 関連の選択基準を満たす場合、組入れ可としてもよい。
- 軟膜・髄膜疾患の既往歴又は現病歴を有することが、治験担当医師により確認されている患者。
- 全身発作又は複雑部分発作のコントロールが不良（>1/週）の患者。又は CNS 治療を行ったにもかかわらず、脳転移のために神経学的な病勢進行が認められた患者。

13.1.4. 治験薬、用法及び用量、ロット番号、投与期間

13.1.4.1. 治験薬、用法及び用量

治験参加者はツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビンの併用投与を受けた。これらの投与は 1 サイクル 21 日間で行われた（Table 13-2）。ツカチニブのロット番号を Table 13-3 に示す。

Table 13-2. 治験薬、用法及び用量

治験薬	治験薬のタイプ	剤形/投与経路	用量/含量	用法	スケジュール
ツカチニブ	被験薬	錠剤/経口	300 mg（150 mg錠×2錠）	1日2回	毎日
トラスツズマブ	承認医薬品	バイアル/静脈内	負荷用量として8 mg/kg、その後21日ごとに6 mg/kg。 Cycle 1 Day 1の前4週間以内にトラスツズマブが投与されている場合は、負荷用量は投与せず、Cycle 1を含め各サイクルで6 mg/kgを投与。	21日ごと	21日サイクルのDay 1
カペシタビン	承認医薬品	錠剤/経口	1000 mg/m^2	1日2回	各21日サイクルのDay 1～Day 14に1日2回

Table 13-3. ロット番号

治験薬	ベンダーロット番号	ロットID	用量/含量	剤形
ツカチニブ50 mg錠	n/a	Merck Lot IDs: T042226 U022730 W016973 W036467 X008363 Y007362	50 mg	錠剤
ツカチニブ150 mg錠	n/a	Merck Lot IDs: T042233 U022169 W016939 W039295 X018392 X019163	150 mg	錠剤

13.1.4.2. 投与期間

治験薬の投与は、許容できない毒性、病勢進行、死亡、同意撤回又は治験終了のいずれかの時点まで継続した。RECIST v1.1 に基づく放射線学的な病勢進行、CNS 症状の出現あるいは治験参加者に直ちに危害を及ぼす可能性のある放射線学的変化の明確な証拠がない場合は、RECIST v1.1 に定義された放射線学的病勢進行を示す明確な証拠が得られるまで、あらゆる努力を払って治験薬の投与を継続した。

13.2. 試験結果（主要解析）

13.2.1. 治験参加者の内訳及び特性

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

全体で 66 例が登録された。年齢の中央値は日本人集団で 54.0 歳（範囲：31～84）、全集団で 53.0 歳（範囲：31～84）であり、全 66 例（100%）がアジア人女性であった。ECOG PS は 0（日本人集団で 84.9%、全集団で 77.3%）又は 1（日本人集団で 15.1%、全集団で 22.7%）であった。多くの治療歴を有しており、前治療の全身療法レジメン数の中央値は日本人集団で 4.0（範囲：2～7）、全集団で 3.0（範囲：2～7）であった。

投与期間

ツカチニブ投与期間の中央値は、日本人集団、全集団ともに 7.6 カ月（範囲：1～25）であった。ツカチニブの相対用量強度の中央値は、日本人集団で 92.5%（範囲：44～100）、全集団で 93.9%（範囲：44～100）であった。

13.2.2. 有効性の結果

日本人集団の cORR（ICR 判定）は 35.4%（90%CI：24.0, 48.3）で、帰無仮説（cORR≤20%）に対して統計的に有意であった。全集団の cORR（ICR 判定）は 40.0%（90%CI：29.3, 51.4）であった。奏効は持続的で、奏効期間の中央値は日本人集団で 8.3 カ月（90%CI：6.2, 8.5）、全集団で 8.5 カ月（90%CI：6.2, 12.4）であった。PFS（ICR 判定）の中央値は、日本人集団で 7.4 カ

月（90%CI：5.3, 7.6）、全集団で 6.4 カ月（90%CI：5.3, 7.5）であった。12 カ月 OS（%）は日本人集団で 80.2%（90%CI：66.7, 88.6）、全集団で 82.5%（90%CI：71.2, 89.6）であった。

13.2.3. 安全性の結果

ツカチニブ、トラスツズマブ及びカペシタビンの併用療法の忍容性は、日本人集団及び全集団いずれにおいても良好であった。有害事象の大部分はグレードが低く、管理可能であった。有害事象の種類や発現割合は、肝トランスアミナーゼ上昇の発現割合が高かったことを除けば、ツカチニブの既知の確立された安全性プロファイルと一貫していた。肝トランスアミナーゼ上昇は通常管理可能であり、用量調節により回復可能であった。有害事象による投与中止の割合は低かった（全集団での投与中止割合はツカチニブ及びトラスツズマブで 3.0%、カペシタビンで 9.1%）。Safety run-in での DLT 及び死亡に至った有害事象は認められず、新たな安全性リスクは特定されなかった。

13.2.4. 薬物動態の結果

日本人集団のツカチニブ及び代謝物 ONT-993 の血漿中濃度は、韓国人及び台湾人を含む全集団での血漿中濃度の分布と重なっていた。

13.2.5. その他の結果

COVID-19 の流行は、本治験実施中に治験参加者の安全性監視及び管理に大きな影響を及ぼしておらず、本治験のインテグリティ及び結果の解釈にその影響はなかった。

13.3. 結論

本治験の結果は治療歴のある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌患者の日本人集団及び全集団に対して、ツカチニブ、カペシタビン及びトラスツズマブの併用は良好なベネフィット・リスクを有することを示した。

13.4. 付録

13.4.1. 有害事象発現状況

主要解析総括報告書 Table 14.5.6（基本語別、Grade 別）

13.4.2. 治験薬と関連がある有害事象発現状況

主要解析総括報告書 Table 14.5.4.6（ツカチニブと関連あり）

主要解析総括報告書 Table 14.5.4.8（カペシタビンと関連あり）

主要解析総括報告書 Table 14.5.4.7（トラスツズマブと関連あり）

13.4.3. 死亡例一覧

主要解析総括報告書 Listing 16.2.7.2

13.4.4. 重篤な有害事象発現症例一覧

主要解析総括報告書 Listing 16.2.7.1.2