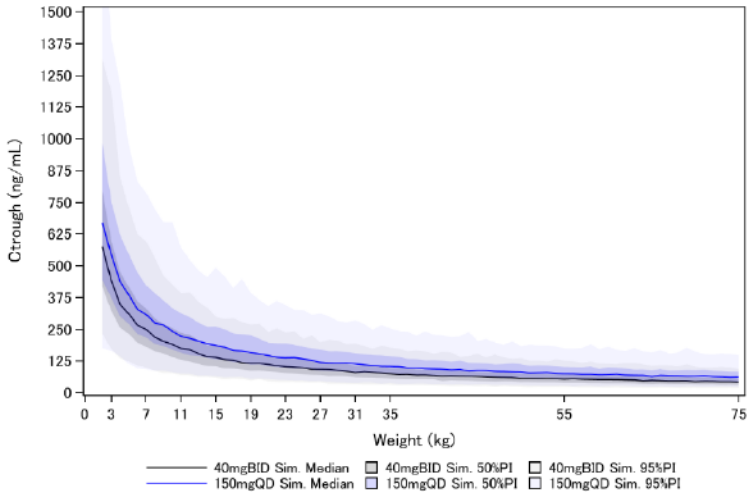
国内外の臨床試験において，2歳未満の小児患者に150 mg QD を投与した実績はないものの，iMATRIX 試験において，2歳未満の小児患者に1日あたりの用量が150 mg を超える用量で投与された症例が2024年7月16日時点で[redacted]例存在し，この患者集団での体重下限は6.0 kg であった。いずれの症例においても本薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は観察されておらず，2歳未満に特有の安全性上のリスクも認められていない。

したがって，iMATRIX 試験の結果を踏まえると，体重6 kg の小児患者に150 mg QD を投与したときの安全性の確保は可能であり，本薬の投与実績を踏まえた本薬150 mg QD 投与が可能な体重下限は6 kg と考えられる。体重6 kg はおよそ生後3カ月の小児の体重の中央値に相当する[2)]。

また，有効性の観点から，2歳未満の小児患者に申請用法・用量を適用することの適切性を以下に述べる。

2歳児の体重の97パーセンタイルはおよそ14 kg であるため[2)]，2歳未満の小児患者に対して主に想定される用法・用量は，最低用量である150 mg QD になると考えられる（表 2.7.2.3.1-1）。一方，TACKLE 試験で計画されていた2歳未満の小児患者の用法・用量は最大でも40 mg BID である（表 2.7.2.2.2.2.1-1）。したがって，アレクチニブの定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$及び C_{max} は，いずれも150 mg QD の方が40 mg BID の場合よりも高くなると理論上考えられる。C_{trough} においても，PopPK モデルを用いたシミュレーションからは150 mg QD の方が高くなることが予測されている（図 2.7.2.3.1.2-5）。

図 2.7.2.3.1.2-5　150 mg QD 及び40 mg BID 投与時における C_{trough} の比較

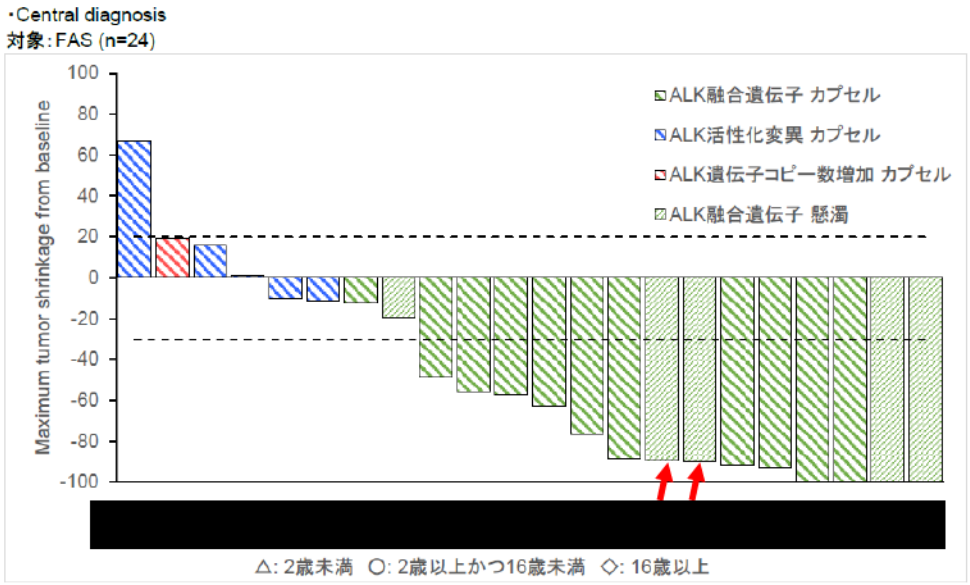


Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval

［5.3.3.5-1　Figure 7.2-5を再掲］

TACKLE 試験に登録された2歳未満の小児患者2例（患者 ID [redacted]: 生後[redacted]カ月，20 mg QD，患者 ID [redacted]: 生後[redacted]カ月，20 mg BID）における BOR はいずれも PR であった（図 2.7.2.3.1.2-6）。

図 2.7.2.3.1.2-6　ベースラインからの腫瘍径の変化率（%）



画像評価がベースライン時のみにしか行われなかった2例は図中に含まれない。

［5.3.5.2-1　図11-3を改変］

したがって，2歳未満の小児患者で想定される本申請予定用法・用量（150 mg QD）における曝露量は，TACKLE 試験で設定していた用法・用量の場合よりも高くなる設定であり，かつ，TACKLE 試験の用法・用量において良好な奏効が認められていることから，申請用法・用量においても，TACKLE 試験と同等以上の有効性が期待できるものと考えている。

以上の検討結果から，2歳未満の小児患者に対しても，体重が6 kg 以上であれば，本剤を表2.7.2.3.1-1に示す申請用法・用量で投与することにより，十分な抗腫瘍効果が期待され，かつ安全性の確保が可能と考えられた。

2.7.2.3.2 がん種間での PK 比較

成人及び小児患者におけるがん種間での PK の異同について検討した。

2.7.2.3.2.1 成人患者におけるがん種間 PK 比較

15歳以上の成人患者において，同一用法・用量でアレクチニブの PK が比較可能なデータが得られているがん種は，NSCLC，横紋筋肉腫及び ALCL の3種であり，本剤の投与量は300 mg BID である。NSCLC におけるアレクチニブの PK パラメータ（Cmax, AUC）は，成人患者の PK データを用いて構築した PopPK モデル（2.7.2.3.1.1）により推定した値を用いた。横紋筋肉腫及び ALCL の成人患者におけるアレクチニブの PK パラメータは表 2.7.2.3.2.1-1に示す被験者より得られた値を用いた。

表 2.7.2.3.2.1-1　がん種間 PK 比較の対象とした成人患者の背景情報

試験名	被験者番号	がん種	投与量	体重 a) (kg)	年齢 b) (歳)
ALC-ALCL	[redacted]	ALCL	300 mg BID	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	ALCL	300 mg BID	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	ALCL	300 mg BID	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	ALCL	300 mg BID	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	ALCL	300 mg BID	[redacted]	[redacted]
PANDA	[redacted]	横紋筋肉腫	300 mg BID	6[redacted]	[redacted]

a) 体重：ベースライン時，b) 年齢：登録時

ALCL 及び横紋筋肉腫の成人患者から得られた PK パラメータを表 2.7.2.3.2.1-2に示す。

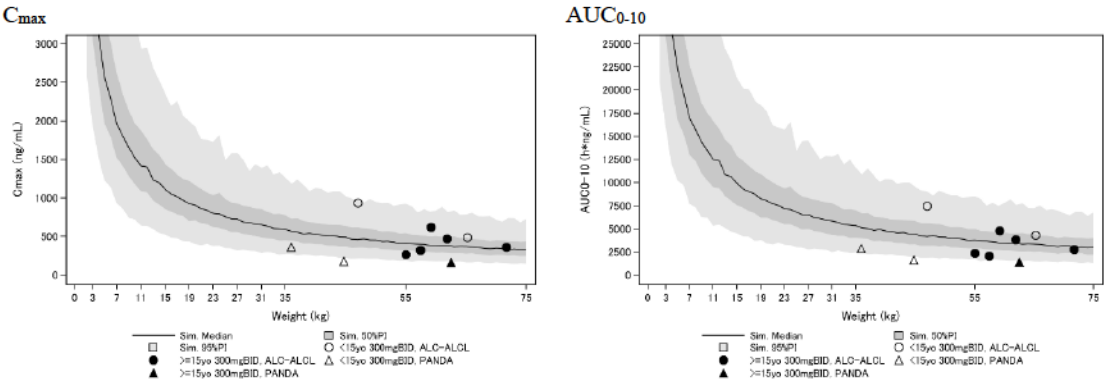
表 2.7.2.3.2.1-2　横紋筋肉腫及び ALCL の成人患者に本剤を投与したときのアレクチニブの PK パラメータ

試験名	被験者番号	がん種	投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng*h/mL)
ALC-ALCL	[redacted]	ALCL	300 mg BID	475	3840
	[redacted]	ALCL	300 mg BID	264	2338
	[redacted]	ALCL	300 mg BID	619	4801
	[redacted]	ALCL	300 mg BID	325	2055
	[redacted]	ALCL	300 mg BID	363	2814
PANDA	[redacted]	横紋筋肉腫	300 mg BID	160	1394

また，PopPK モデルより推定された NSCLC 患者における300 mg BID 投与時の曝露範囲と体重の関係を図 2.7.2.3.2.1-1に示す。図 2.7.2.3.2.1-1には，ALCL（●）及び横紋筋肉腫（▲）の成人患者に本薬を300 mg BID で投与したときの PK パラメータの実測値が含まれている。なお，体重と PK パラメータの関係をプロットした理由は，体重が PK の共変量となっており，体重が軽くなるほど曝露量が上昇するため，がん種間 PK 比較の際に，体重が曝露量に及ぼす影響も考慮できるようにするためである。

ALCL（●）は，NSCLC の推定曝露範囲内にほぼ収まっていた。横紋筋肉腫（▲）の PK パラメータは ALCL（●）に比べ低めの値を示したものの，NSCLC の推定曝露下限付近に留まっていた。

図 2.7.2.3.2.1-1　PopPK モデルによる NSCLC 患者におけるアレクチニブの推定曝露範囲と NSCLC 以外のがん種の患者から得られた曝露量の実測値との関係



Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval, >=15yo: 15歳以上，<15yo: 15歳未満

[5.3.3.5-1 Figure 7.2-1及び Figure 7.2-3を改変]

2.7.2.3.2.2　　小児患者におけるがん種間 PK 比較

小児患者において，がん種間の PK 比較が可能ながん種は，本剤300 mg BID 投与時の ALCL と神経芽腫，本剤150 mg BID 投与時の ALCL，神経芽腫，軟部肉腫及び中枢神経のグリオーマである。被験者の背景情報を表 2.7.2.3.2.2-1に示す。

NSCLC の小児患者における PK は得られていないが，解析対象とした小児患者の最低年齢は3歳であり，3歳児では代謝活性等の生理発達因子はすでに成人と同レベルであると考えられているため4)，NSCLC の小児患者における PK パラメータを NSCLC 成人患者の PK データを用いて構築した体重を共変量とした PopPK モデル（2.7.2.3.1.1）により推定した。

表 2.7.2.3.2.2-1　がん種間 PK 比較の対処とした小児患者の背景情報

試験名	被験者番号	がん種	投与量	体重 a) (kg)	年齢 b) (歳)
ALC-ALCL	[redacted]	ALCL	300 mg BID	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	ALCL	300 mg BID	[redacted]	[redacted]
PANDA	[redacted]	神経芽腫	300 mg BID	3[redacted]	[redacted]
	[redacted]	神経芽腫	300 mg BID	4[redacted]	[redacted]
ALC-ALCL	[redacted]	ALCL	150 mg BID	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	ALCL	150 mg BID	[redacted]	[redacted]
PANDA	[redacted]	神経芽腫	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]
	[redacted]	神経芽腫	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]
	[redacted]	神経芽腫	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]
	[redacted]	神経芽腫	150 mg BID	2[redacted]	[redacted]
	[redacted]	神経芽腫	150 mg BID	2[redacted]	[redacted]
TACKLE	[redacted]	軟部肉腫	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]
	[redacted]	中枢神経のグリオーマ	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]
	[redacted]	中枢神経のグリオーマ	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]

a) 体重：ベースライン時，b) 年齢：登録時

各がん種の小児患者から得られた PK パラメータを表 2.7.2.3.2.2-2 に示す。

表 2.7.2.3.2.2-2　がん種が異なる小児患者に本剤を投与したときのアレクチニブの PK パラメータ

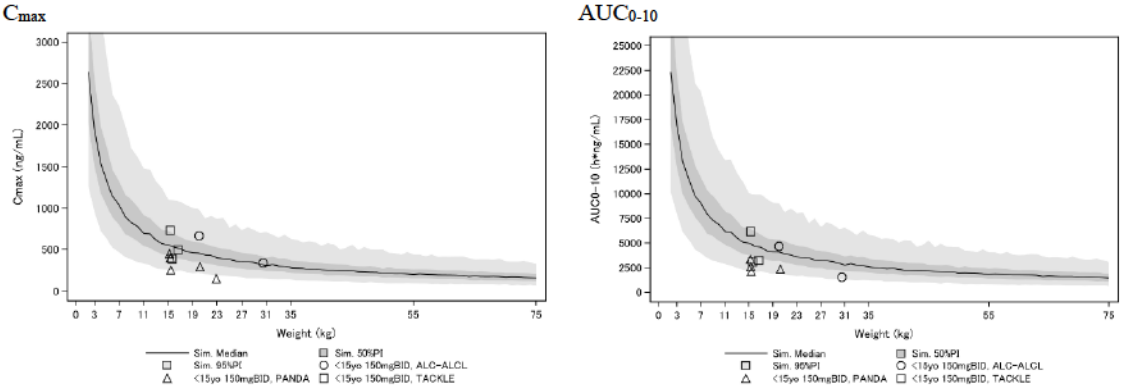
試験名	被験者番号	がん種	投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng*h/mL)
ALC-ALCL	[redacted]	ALCL	300 mg BID	489	4300
	[redacted]	ALCL	300 mg BID	937	7466
PANDA	[redacted]	神経芽腫	300 mg BID	362	2875
	[redacted]	神経芽腫	300 mg BID	182	1643
ALC-ALCL	[redacted]	ALCL	150 mg BID	342	1536
	[redacted]	ALCL	150 mg BID	672	4680
PANDA	[redacted]	神経芽腫	150 mg BID	404	2624
	[redacted]	神経芽腫	150 mg BID	455	3368
	[redacted]	神経芽腫	150 mg BID	256	2141
	[redacted]	神経芽腫	150 mg BID	156	NC
	[redacted]	神経芽腫	150 mg BID	298	2393
TACKLE	[redacted]	軟部肉腫	150 mg BID	396	3077
	[redacted]	中枢神経のグリオーマ	150 mg BID	738	6168
	[redacted]	中枢神経のグリオーマ	150 mg BID	501	3261

NC: Not Calculated

PopPK モデルより推定された NSCLC 患者における本剤300 mg BID 投与時のアレクチニブの曝露範囲と体重の関係を図 2.7.2.3.2.1-1に示す。図 2.7.2.3.2.1-1には，ALCL（○）及び神経芽腫（△）の小児患者に本薬を300 mg BID で投与したときの PK パラメータの実測値が含まれている。ALCL（○）の PK パラメータのほうが神経芽腫（△）に比べ高めの傾向があるものの，いずれのがん種においても例数が2例と限られており，かつNSCLC における推定曝露量の範囲内にはいずれもほぼ収まっていた。

また，PopPK モデルによる NSCLC 患者における本剤150 mg BID 投与時の推定曝露範囲と，ALCL，神経芽腫，軟部肉腫及び中枢神経のグリオーマの小児患者に本薬を150 mg BID で投与したときの曝露量の実測値との関係を図 2.7.2.3.2.2-1に示す。いずれのがん種の PK パラメータもオーバーラップしている部分があり，かつ NSCLC 患者における推定曝露量の範囲内にほぼ収まっていた。

図 2.7.2.3.2.2-1　PopPK モデルによる NSCLC 患者における本剤の推定曝露範囲とその他がん種の小児患者から得られたアレクチニブの曝露量の実測値との関係



Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval , >=15yo: 15歳以上，<15yo: 15歳未満

[5.3.3.5-1 Figure 7.2-1及び Figure 7.2-3を改変]

以上より，がん種間で本薬の PK を比較した結果，成人及び小児のいずれにおいても，NSCLC を含むがん種間で本薬の PK に明確な差異は認められていないと考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

2.7.2.6 参考文献

1) Hsu JC, Jaminion F, Guerini E, Balas B, Bordogna W, Morcos PN and Frey N. Pharmacometric analyses of alectinib to facilitate approval of the optimal dose for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(11):1357-70.
2) 日本小児内分泌学会．日本人小児の体格の評価，附表 2，2000 年．http://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html，Accessed March 2025.
3) Wagner C, Zhao P, Pan Y, Hsu V, Grillo J, Huang SM and Sinha V. Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling to Support Dose Selection: Report of an FDA Public Workshop on PBPK. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015;4(4):226-30.
4) Upreti VV, Wahlstrom JL. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol. 2016; 56(3):266-83.

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.3.2.1 TAPISTRY 試験 3
2.7.3.2.2 iMATRIX 試験 4
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.3.3.1 試験対象集団 5
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 5
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 5
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 5
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 6
2.7.3.6 付録 6

表一覧

表 2.7.3.2.1-1 *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌の奏効割合（TAPISTRY 試験） 3
表 2.7.3.2.2-1 登録されたがん種と例数（iMATRIX 試験） 4
表 2.7.3.2.2-2 奏効割合（iMATRIX 試験） 5
表 2.7.3.4-1 小児の用法・用量 6

図一覧

図 2.7.3.2.1-1 腫瘍径和のベースラインからの最良変化量（waterfall plot）（TAPISTRY 試験） 4

略語一覧

略語	英名	和名
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BID	twice daily	1日2回
CR	complete response	完全奏効
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencer	次世代シーケンサー
PD	progressive disease	病勢進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QD	daily	1日1回
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	－
RP2D	recommended phase II dose	第 II 相推奨用量
SD	stable disease	安定

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

今回，医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）する効能・効果［*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌］に対するアレセンサ®カプセル150 mg（以下，本剤）の有効性は，未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者を対象に本剤の有効性，安全性及び薬物動態（PK）を検討した NCCH1712/MK003試験（以下，TACKLE 試験）の成績に基づいて評価した。また，有効性評価の参考として TAPISTRY 試験及び iMATRIX 試験の結果を用いた。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

TACKLE 試験の有効性の結果は2.5.4.3～2.5.4.7項参照。本項では有効性評価の参考とした TAPISTRY 試験及び iMATRIX 試験の結果を示す。

2.7.3.2.1　TAPISTRY 試験

TAPISTRY 試験は，次世代シーケンサー（NGS）検査において特定の遺伝子異常を持つと判断された，切除不能な局所進行又は転移性の固形癌患者を対象とした国際多施設共同非盲検多コホートの海外第 II 相試験である。NGS 検査によるドライバー遺伝子結果に基づき該当するコホートに登録するプラットフォーム型試験で，コホート C が *ALK* 融合遺伝子陽性の進行及び切除不能又は転移性の固形癌（非小細胞肺癌を除く）を対象としている。本コホートは海外でのみ実施されており，12歳以上の被験者を対象として，本剤600 mg 1日2回（BID）を連日経口投与し，有効性の評価を行うことを目的とする。TAPISTRY 試験の主要評価項目は奏効割合である（5.3.5.4-2 3.1.1項）。本剤を投与した際の有効性は表 2.7.3.2.1-1のとおりであった（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）。

表 2.7.3.2.1-1　*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌の奏効割合（TAPISTRY 試験）

がん種	N	CR	PR	SD	PD	NE	奏効割合
Sarcoma	5	1	2	1	0	1	60.0%
Colorectal cancer	4	0	3	1	0	0	75.0%
Pancreatic cancer	3	0	1	2	0	0	33.3%
Ovarian cancer	3	0	0	3	0	0	0.0%
Cervical cancer	1	0	0	0	1	0	0.0%
Endometrial / Uterine cancer	1	0	0	0	1	0	0.0%
Kidney cancer	1	0	1	0	0	0	100.0%
Melanoma	1	0	1	0	0	0	100.0%
Neuroendocrine and adrenal tumor	1	0	1	0	0	0	100.0%
Occult primary or cancer of unknown primary	1	0	1	0	0	0	100.0%
合計	21	1	10	7	2	1	52.4%

CR：完全奏効，PR：部分奏効，SD：安定，PD：病勢進行，NE：評価不能

［5.3.5.4-2 g_ef_sw2_CONF_CHTC_F25_EE_14OCT2022_41932 を改変］

図 2.7.3.2.1-1　腫瘍径和のベースラインからの最良変化量（waterfall plot）（TAPISTRY 試験）



［5.3.5.4-2 Figure 4 を再掲］

[redacted]

2.7.3.2.2　　iMATRIX 試験

iMATRIX 試験は，前治療が無効となった又は有効な治療法のない *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌又は中枢神経系腫瘍を有する18歳未満の患者を対象に，本剤の安全性，PK，及び有効性を評価する，多施設共同非盲検単群第 I/II 相試験である。iMATRIX 試験は，小児における本剤の第 II 相推奨用量（RP2D）を決定するための Part 1，本剤を RP2D で投与した際の安全性及び予備的な有効性を評価する Part 2，及び約14例の小児患者を追加登録し本剤の有効性を確認する Part 3からなる。なお，[redacted]

2024年7月16日データカットオフ時点において，Part 1に22例の患者が登録され，登録されたがん種とその例数は表 2.7.3.2.2-1のとおりであった。

表 2.7.3.2.2-1　登録されたがん種と例数（iMATRIX 試験）

がん種	例数
[redacted]	

［2.7.3.6 l_dm_IT_16JUL2024_42286 を改変］

奏効割合は，固形癌を有する患者に対しては Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）v1.1を，原発脳神経系腫瘍を有する患者に対しては Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）を用いて評価された。[redacted]と定義された有効性評価対象集団における医師評価による奏効割合を表 2.7.3.2.2-2 に示す。

表 2.7.3.2.2-2　奏効割合（iMATRIX 試験）

	RANO (n = 5)	RECIST v1.1 (n = 11)
Responders	5 (100%)	9 (81.8%)
CR	0	0
PR	5 (100%)	9 (81.8%)
SD	0	2 (18.2%)
PD	0	0

［2.7.3.6 t_eff_rsp_BOR_EE_16JUL2024_42286 を改変］

iMATRIX 試験における本剤の投与量は患者毎に調整されるため一律ではないこと，及び，有効性の評価方法ががん種によって異なることから，本剤の有効性の解釈には注意が必要であるものの，TACKLE 試験で登録されていないがん種も登録され，高い奏効割合が認められた。加えて，[redacted]，*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対して本剤の有効性が示唆された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.5.4.2項参照。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

有効性評価は TACKLE 試験のみで行ったことから，試験間の比較検討は行わなかった。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.5.4.3.2項参照。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

NCCH1708試験において，3歳以上18歳以下の ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫の小児患者に対して，15 kg 未満では本剤150 mg を1日1回（QD）経口投与，15 kg 以上25 kg 未満では本剤150 mg を BID 経口投与，25 kg 以上35 kg 未満では1日に本剤300 mg 及び150 mg を経口投与，35 kg 以上では本剤300 mg を BID 経口投与した際の忍容性が確認された。

そこで，*ALK* 遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者を対象に本剤の有効性，安全性及び PK を評価した TACKLE 試験における本剤の用法・用量は，16歳以上に対しては本剤300 mg を BID 経口投与，2歳以上15歳以下に対しては，15 kg 未満では本剤150 mg を QD 経口投与，15 kg 以上25 kg 未満では本剤150 mg を BID 経口投与，25 kg 以上35 kg 未満では1日に本剤300 mg（朝）及び150 mg（夕）を経口投与，35 kg 以上では本剤300 mg を BID 経口投与とした。また，2歳未満に対しては，7カ月以上13カ月未満では本剤20 mg を QD 経口投与，13カ月以上20カ月未満では本剤20 mg を BID 経口投与，20カ月以上24カ月未満では本剤40 mg を BID 経口

投与とした。

上記の用法・用量による本剤投与により，*ALK* 遺伝子異常の内，*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能の希少がん患者に対する臨床的有用性が確認され（2.5.4.7項），安全性も忍容可能であり，本剤の既承認適応症で報告された安全性プロファイルと大きく変わらなかった（2.5.5.11項）。

PK 評価では，TACKLE 試験において本剤20 mg カプセル剤を活用した懸濁液が投与された2歳未満の被験者2例の単回投与時及び反復投与時の本剤曝露量は，2歳以上の被験者の曝露量と比較して用量比以上に低値を示した。また，生理学的薬物速度論モデルで予測した曝露量と比較しても低値であった（2.7.2.3.1.2項）。そのため，2歳未満の小児患者に対しても本剤の投与が可能な用法・用量を母集団 PK モデルによる PK シミュレーション及び国内外の臨床試験で得られている試験成績を用いて検討した（2.7.2.3.1.2項）。その結果，体重6 kg 以上であれば2歳未満の小児患者に対しても，TACKLE 試験において15 kg 未満の用法・用量として設定した本剤150 mg を QD 経口投与により十分な抗腫瘍効果が期待され，かつ安全性の確保が可能であることが示唆された（2.5.3項）。

TACKLE 試験の対象は *ALK* 遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者であるが，2.5.1.1.2.1項に示したように，*ALK* 融合遺伝子陽性の各がん種は ALK 融合タンパクが恒常的なキナーゼ活性を有して癌化するという共通の生物学的特徴を持つと考えられることから，本剤の有効性を外挿しうると考えられ，*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対して本剤は広く臨床的ベネフィットを有すると考えられた。

したがって，今回一変申請する効能・効果［*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌］に対する本剤の用法・用量を「通常、アレクチニブとして1回300mg を1日2回経口投与する。通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。」とすることは妥当と考えた。

表 2.7.3.4-1　小児の用法・用量

体重	1日量	1回投与量（朝／夕）
6 kg 以上15 kg 未満	150 mg	150 mg／0 mg
15 kg 以上25 kg 未満	300 mg	150 mg／150 mg
25 kg 以上35 kg 未満	450 mg	300 mg／150 mg
35 kg 以上	600 mg	300 mg／300 mg

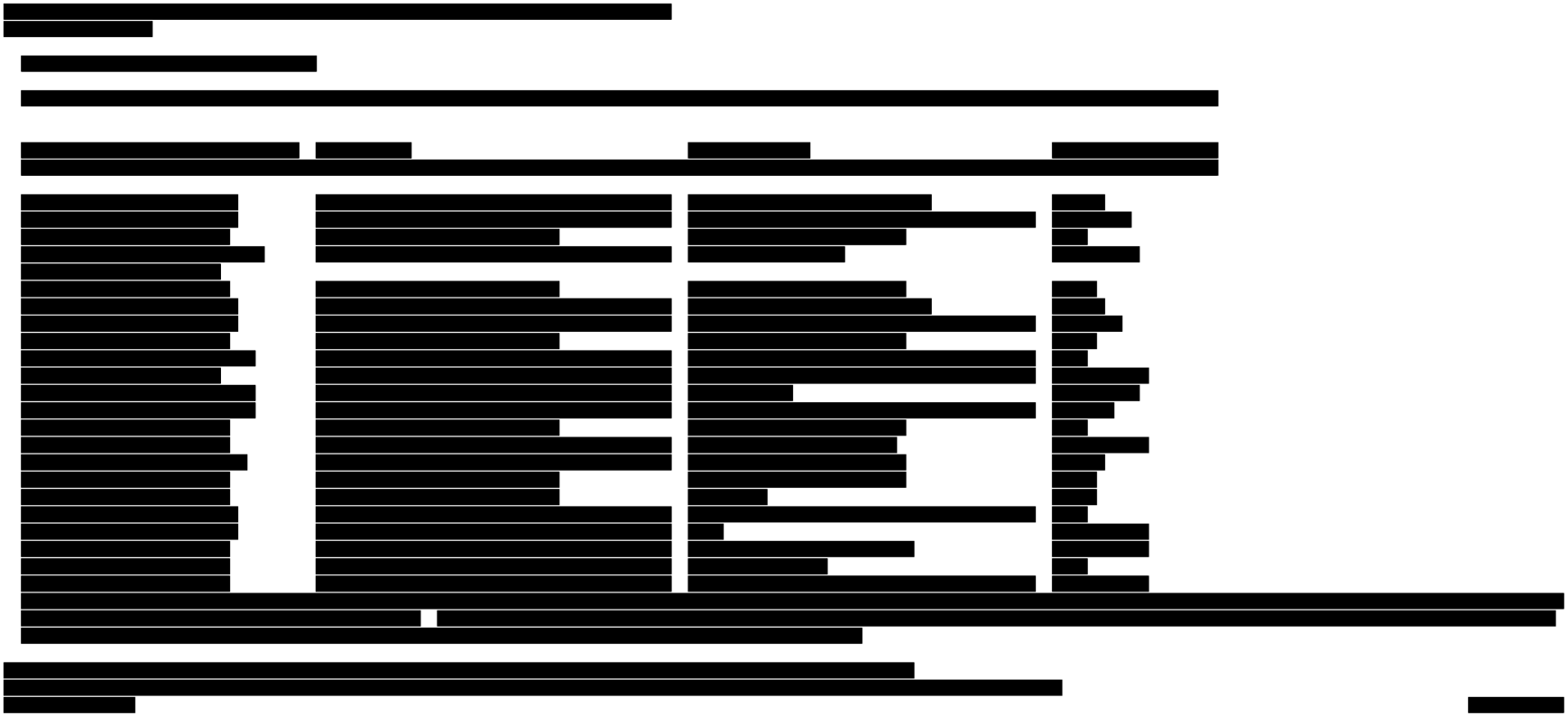
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施されていない。

2.7.3.6　付録



[redacted]



[redacted]

[redacted]

画像中央判定による奏効割合(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(FAS全体のうちALK融合遺伝子)

対象:FAS全体のうちALK融合遺伝子 (n=17)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95% CI*)
年齢	2歳未満	2	0	2	0	0	0	2	100.0% (15.8% – 100.0%)
	2歳以上16歳未満	6	2	3	1	0	0	5	83.3% (35.9% – 99.6%)
	16歳以上	9	1	5	1	1	1	6	66.7% (29.9% – 92.5%)

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

画像中央判定による奏効割合(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=10)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95% CI*)
年齢	2歳未満	0	0	0	0	0	0	0	-
	2歳以上16歳未満	1	0	1	0	0	0	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	16歳以上	9	1	5	1	1	1	6	66.7% (29.9% – 92.5%)

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

画像中央判定による奏効割合(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=4)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95% CI*)
年齢	2歳未満	1	0	1	0	0	0	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	2歳以上16歳未満	3	2	0	1	0	0	2	66.7% (9.4% – 99.2%)
	16歳以上	0	0	0	0	0	0	0	-

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

画像中央判定による奏効割合 (サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上)) (追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=3)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95% CI*)
年齢	2歳未満	1	0	1	0	0	0	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	2歳以上16歳未満	2	0	2	0	0	0	2	100.0% (15.8% – 100.0%)
	16歳以上	0	0	0	0	0	0	0	-

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

施設判定による奏効割合（サブグループ解析：年齢（2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上)) (FAS全体のうちALK融合遺伝子)

対象：FAS全体のうちALK融合遺伝子 (n=17)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95% CI*)
年齢	2歳未満	2	0	2	0	0	0	2	100.0% (15.8% – 100.0%)
	2歳以上16歳未満	6	2	3	1	0	0	5	83.3% (35.9% – 99.6%)
	16歳以上	9	2	5	1	0	1	7	77.8% (40.0% – 97.2%)

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

施設判定による奏効割合 (サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上)) (本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=10)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95% CI*)
年齢	2歳未満	0	0	0	0	0	0	0	-
	2歳以上16歳未満	1	0	1	0	0	0	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	16歳以上	9	2	5	1	0	1	7	77.8% (40.0% – 97.2%)

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

施設判定による奏効割合 (サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上)) (特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=4)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95% CI*)
年齢	2歳未満	1	0	1	0	0	0	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	2歳以上16歳未満	3	1	1	1	0	0	2	66.7% (9.4% – 99.2%)
	16歳以上	0	0	0	0	0	0	0	-

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

施設判定による奏効割合 (サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上)) (追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=3)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95% CI*)
年齢	2歳未満	1	0	1	0	0	0	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	2歳以上16歳未満	2	1	1	0	0	0	2	100.0% (15.8% – 100.0%)
	16歳以上	0	0	0	0	0	0	0	-

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

無増悪生存期間(施設判定) (サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上)) (FAS全体のうちALK融合遺伝子)

対象:FAS全体のうちALK融合遺伝子 (n=17)

- Number of patients at risk and censoring by 3 months (PFS)

Subgroup		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
2歳未満	At risk	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Censoring	—	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2
2歳以上16歳未満	At risk	6	6	5	4	4	3	2	2	1	1	1
	Censoring	—	0	1	2	2	3	4	4	5	5	5
16歳以上	At risk	9	8	7	7	7	6	5	4	4	2	2
	Censoring	—	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2

Subgroup		33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
2歳未満	At risk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2歳以上16歳未満	At risk	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6
16歳以上	At risk	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0
	Censoring	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4

- Median PFS time and 95% CI

Subgroup	N	Number of events	Median PFS (months; 95% CI*)	Median PFS (days; 95% CI*)
2歳未満	2	0	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	6	0	- (- – -)	- (- – -)
16歳以上	9	5	24.9 (0.7 – -)	758.0 (21.0 – -)

*Confidence interval by the method of Brookmeyer and Crowley

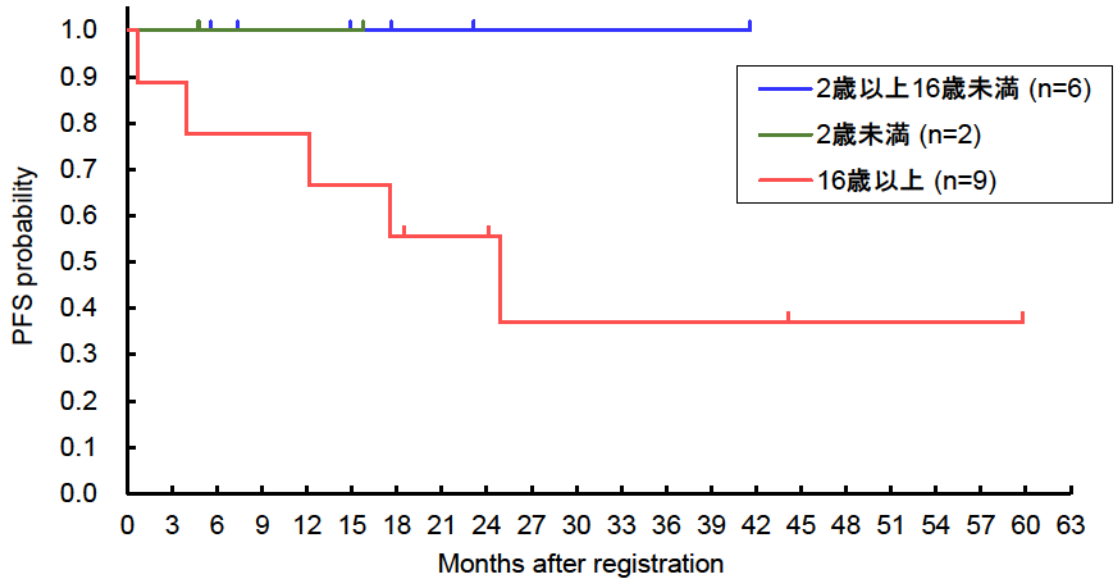
- 6-month / 1-year PFS and 95% CI

Subgroup	N	6-month PFS (95% CI*)	1-year PFS (95% CI*)
2歳未満	2	100.0% (100.0% – 100.0%)	100.0% (100.0% – 100.0%)
2歳以上16歳未満	6	100.0% (100.0% – 100.0%)	100.0% (100.0% – 100.0%)
16歳以上	9	77.8% (36.5% – 93.9%)	77.8% (36.5% – 93.9%)

*Confidence interval by Greenwood's formula

無増悪生存期間(施設判定)(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))
(FAS全体のうちALK融合遺伝子)

対象:FAS全体のうちALK融合遺伝子 (n=17)
・K-M 曲線



無増悪生存期間(施設判定) (サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上)) (本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=10)

- Number of patients at risk and censoring by 3 months (PFS)

Subgroup		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
2歳未満	At risk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	ー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2歳以上16歳未満	At risk	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	Censoring	ー	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
16歳以上	At risk	9	8	7	7	7	6	5	4	4	2	2
	Censoring	ー	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2

Subgroup		33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
2歳未満	At risk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2歳以上16歳未満	At risk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16歳以上	At risk	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0
	Censoring	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4

- Median PFS time and 95% CI

Subgroup	N	Number of events	Median PFS (months; 95% CI*)	Median PFS (days; 95% CI*)
2歳未満	0	0	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	1	0	- (- – -)	- (- – -)
16歳以上	9	5	24.9 (0.7 – -)	758.0 (21.0 – -)

*Confidence interval by the method of Brookmeyer and Crowley

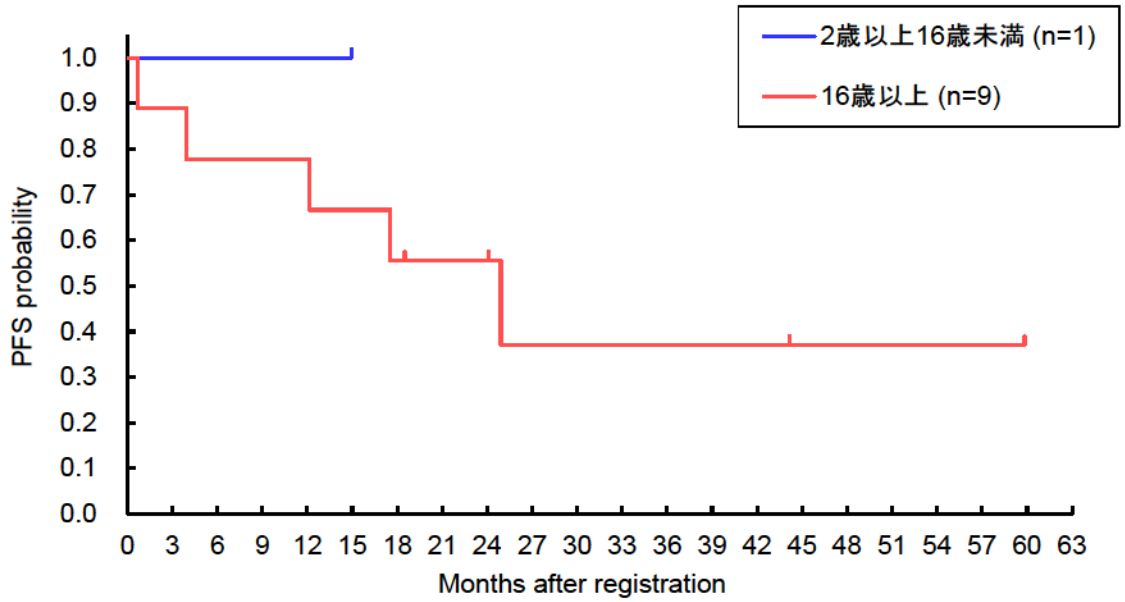
- 6-month / 1-year PFS and 95% CI

Subgroup	N	6-month PFS (95% CI*)	1-year PFS (95% CI*)
2歳未満	0	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	1	100.0% (100.0% – 100.0%)	100.0% (100.0% – 100.0%)
16歳以上	9	77.8% (36.5% – 93.9%)	77.8% (36.5% – 93.9%)

*Confidence interval by Greenwood's formula

無増悪生存期間(施設判定)(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))
(本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=10)
・K-M 曲線



無増悪生存期間(施設判定) (サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上)) (特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=4)

- Number of patients at risk and censoring by 3 months (PFS)

Subgroup		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
2歳未満	At risk	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Censoring	ー	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
2歳以上16歳未満	At risk	3	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1
	Censoring	ー	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
16歳以上	At risk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	ー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Subgroup		33	36	39	42
2歳未満	At risk	0	0	0	0
	Censoring	1	1	1	1
2歳以上16歳未満	At risk	1	1	1	0
	Censoring	2	2	2	3
16歳以上	At risk	0	0	0	0
	Censoring	0	0	0	0

- Median PFS time and 95% CI

Subgroup	N	Number of events	Median PFS (months; 95% CI*)	Median PFS (days; 95% CI*)
2歳未満	1	0	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	3	0	- (- – -)	- (- – -)
16歳以上	0	0	- (- – -)	- (- – -)

*Confidence interval by the method of Brookmeyer and Crowley

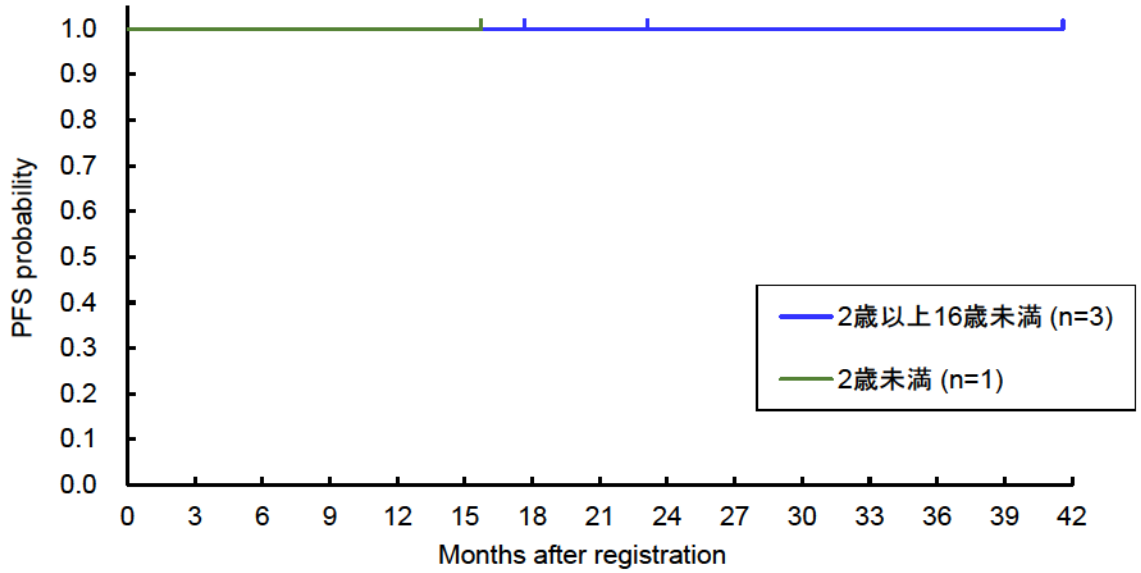
- 6-month / 1-year PFS and 95% CI

Subgroup	N	6-month PFS (95% CI*)	1-year PFS (95% CI*)
2歳未満	1	100.0% (100.0% – 100.0%)	100.0% (100.0% – 100.0%)
2歳以上16歳未満	3	100.0% (100.0% – 100.0%)	100.0% (100.0% – 100.0%)
16歳以上	0	- (- – -)	- (- – -)

*Confidence interval by Greenwood's formula

無増悪生存期間(施設判定)(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))
(特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=4)
・K-M 曲線



無増悪生存期間(施設判定) (サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上)) (追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=3)

- Number of patients at risk and censoring by 3 months (PFS)

Subgroup		0	3	6	9
2歳未満	At risk	1	1	0	0
	Censoring	ー	0	1	1
2歳以上16歳未満	At risk	2	2	1	0
	Censoring	ー	0	1	2
16歳以上	At risk	0	0	0	0
	Censoring	ー	0	0	0

- Median PFS time and 95% CI

Subgroup	N	Number of events	Median PFS (months; 95% CI*)	Median PFS (days; 95% CI*)
2歳未満	1	0	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	2	0	- (- – -)	- (- – -)
16歳以上	0	0	- (- – -)	- (- – -)

*Confidence interval by the method of Brookmeyer and Crowley

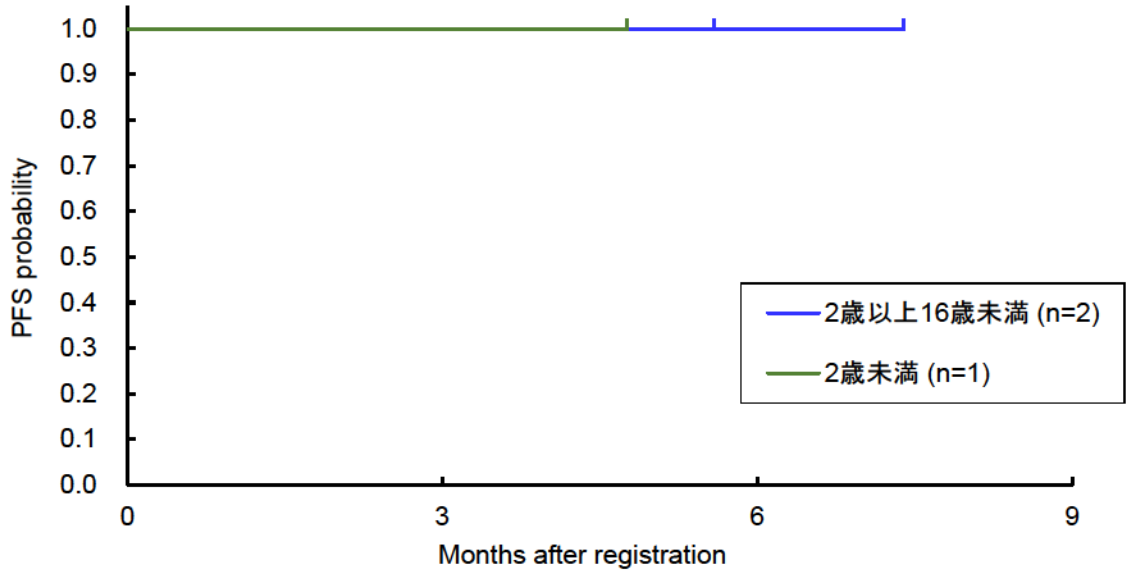
- 6-month / 1-year PFS and 95% CI

Subgroup	N	6-month PFS (95% CI*)	1-year PFS (95% CI*)
2歳未満	1	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	2	100.0% (100.0% – 100.0%)	- (- – -)
16歳以上	0	- (- – -)	- (- – -)

*Confidence interval by Greenwood's formula

無増悪生存期間(施設判定)(サブグループ解析：年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))
(追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象：追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=3)
・K-M 曲線



全生存期間(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(FAS全体のうちALK融合遺伝子)

対象:FAS全体のうちALK融合遺伝子 (n=17)

- Number of patients at risk and censoring by 3 months (OS)

Subgroup		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
2歳未満	At risk	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Censoring	ー	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2
2歳以上16歳未満	At risk	6	6	6	4	4	4	2	2	1	1	1
	Censoring	ー	0	0	2	2	2	4	4	5	5	5
16歳以上	At risk	9	8	8	8	8	7	7	6	6	4	4
	Censoring	ー	0	0	0	0	0	0	1	1	3	3

Subgroup		33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
2歳未満	At risk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2歳以上16歳未満	At risk	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6
16歳以上	At risk	4	4	3	3	2	2	2	2	1	1	0
	Censoring	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	6

- Median OS time and 95% CI

Subgroup	N	Number of events	Median OS (months; 95% CI*)	Median OS (days; 95% CI*)
2歳未満	2	0	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	6	0	- (- – -)	- (- – -)
16歳以上	9	3	- (1.7 – -)	- (53.0 – -)

*Confidence interval by the method of Brookmeyer and Crowley

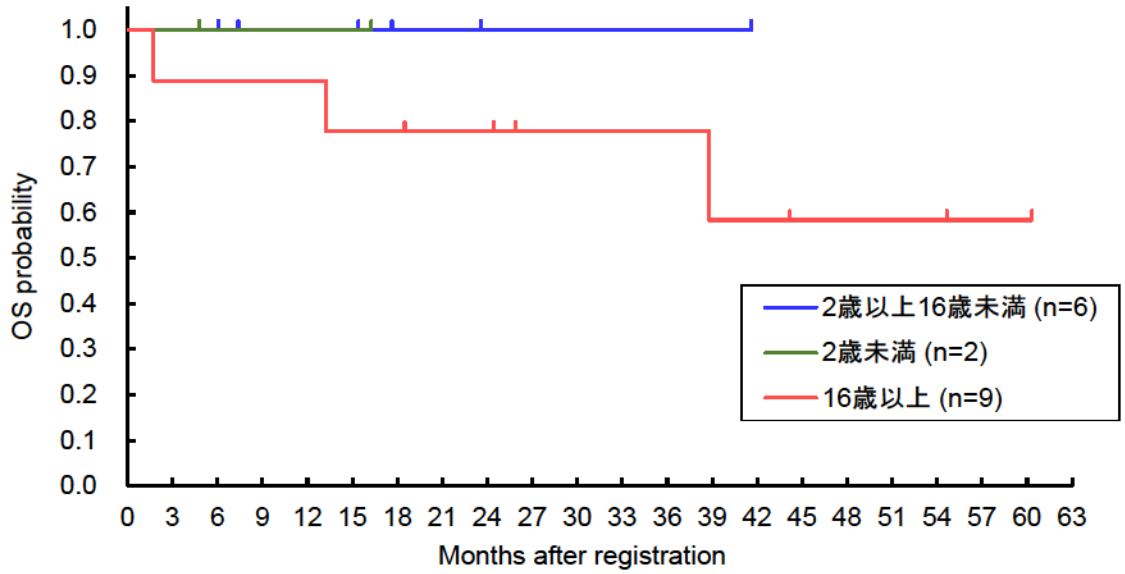
- 6-month / 1-year OS and 95% CI

Subgroup	N	6-month OS (95% CI*)	1-year OS (95% CI*)
2歳未満	2	100.0% (100.0% – 100.0%)	100.0% (100.0% – 100.0%)
2歳以上16歳未満	6	100.0% (100.0% – 100.0%)	100.0% (100.0% – 100.0%)
16歳以上	9	88.9% (43.3% – 98.4%)	88.9% (43.3% – 98.4%)

*Confidence interval by Greenwood's formula

全生存期間(サブグループ解析：年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))
(FAS全体のうちALK融合遺伝子)

対象：FAS全体のうちALK融合遺伝子 (n=17)
・K-M 曲線



全生存期間(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=10)

- Number of patients at risk and censoring by 3 months (OS)

Subgroup		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
2歳未満	At risk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2歳以上16歳未満	At risk	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Censoring	—	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
16歳以上	At risk	9	8	8	8	8	7	7	6	6	4	4
	Censoring	—	0	0	0	0	0	0	1	1	3	3

Subgroup		33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
2歳未満	At risk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2歳以上16歳未満	At risk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16歳以上	At risk	4	4	3	3	2	2	2	2	1	1	0
	Censoring	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	6

- Median OS time and 95% CI

Subgroup	N	Number of events	Median OS (months; 95% CI*)	Median OS (days; 95% CI*)
2歳未満	0	0	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	1	0	- (- – -)	- (- – -)
16歳以上	9	3	- (1.7 – -)	- (53.0 – -)

*Confidence interval by the method of Brookmeyer and Crowley

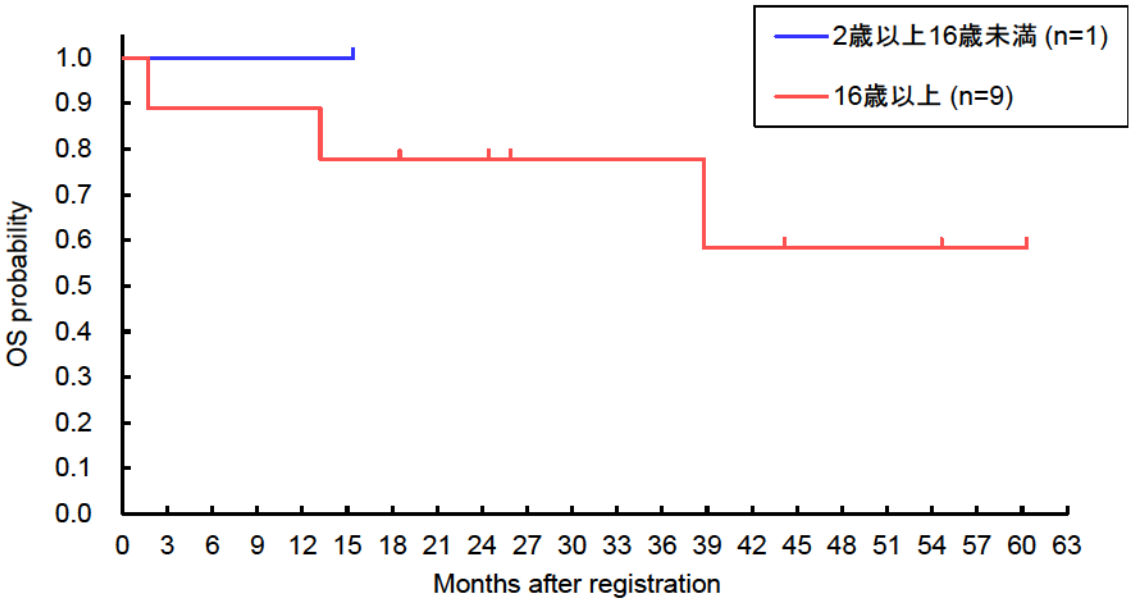
- 6-month / 1-year OS and 95% CI

Subgroup	N	6-month OS (95% CI*)	1-year OS (95% CI*)
2歳未満	0	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	1	100.0% (100.0% – 100.0%)	100.0% (100.0% – 100.0%)
16歳以上	9	88.9% (43.3% – 98.4%)	88.9% (43.3% – 98.4%)

*Confidence interval by Greenwood's formula

全生存期間(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))
(本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=10)
・K-M 曲線



全生存期間(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=4)

- Number of patients at risk and censoring by 3 months (OS)

Subgroup		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
2歳未満	At risk	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	Censoring	ー	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
2歳以上16歳未満	At risk	3	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1
	Censoring	ー	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
16歳以上	At risk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Censoring	ー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Subgroup		33	36	39	42
2歳未満	At risk	0	0	0	0
	Censoring	1	1	1	1
2歳以上16歳未満	At risk	1	1	1	0
	Censoring	2	2	2	3
16歳以上	At risk	0	0	0	0
	Censoring	0	0	0	0

- Median OS time and 95% CI

Subgroup	N	Number of events	Median OS (months; 95% CI*)	Median OS (days; 95% CI*)
2歳未満	1	0	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	3	0	- (- – -)	- (- – -)
16歳以上	0	0	- (- – -)	- (- – -)

*Confidence interval by the method of Brookmeyer and Crowley

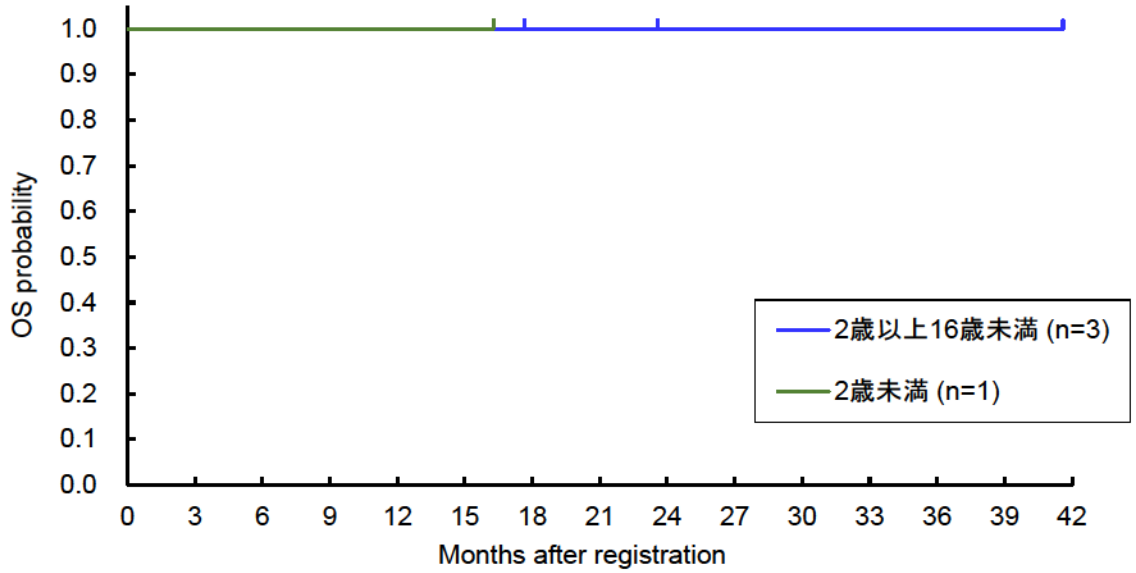
- 6-month / 1-year OS and 95% CI

Subgroup	N	6-month OS (95% CI*)	1-year OS (95% CI*)
2歳未満	1	100.0% (100.0% – 100.0%)	100.0% (100.0% – 100.0%)
2歳以上16歳未満	3	100.0% (100.0% – 100.0%)	100.0% (100.0% – 100.0%)
16歳以上	0	- (- – -)	- (- – -)

*Confidence interval by Greenwood's formula

全生存期間(サブグループ解析：年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))
(特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象：特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=4)
・K-M 曲線



全生存期間(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=3)

- Number of patients at risk and censoring by 3 months (OS)

Subgroup		0	3	6	9
2歳未満	At risk	1	1	0	0
	Censoring	ー	0	1	1
2歳以上16歳未満	At risk	2	2	2	0
	Censoring	ー	0	0	2
16歳以上	At risk	0	0	0	0
	Censoring	ー	0	0	0

- Median OS time and 95% CI

Subgroup	N	Number of events	Median OS (months; 95% CI*)	Median OS (days; 95% CI*)
2歳未満	1	0	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	2	0	- (- – -)	- (- – -)
16歳以上	0	0	- (- – -)	- (- – -)

*Confidence interval by the method of Brookmeyer and Crowley

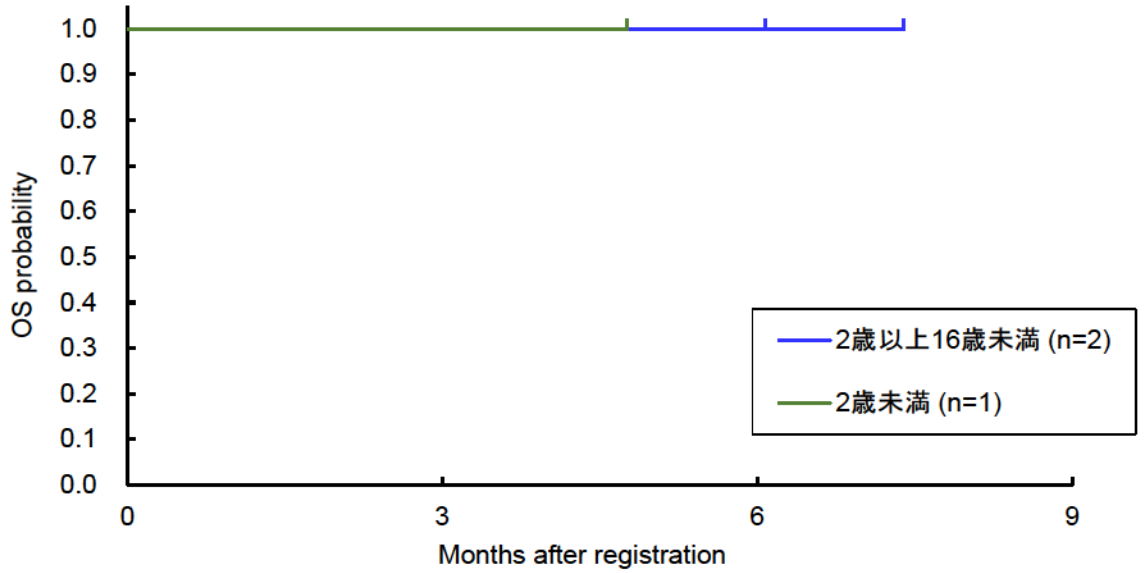
- 6-month / 1-year OS and 95% CI

Subgroup	N	6-month OS (95% CI*)	1-year OS (95% CI*)
2歳未満	1	- (- – -)	- (- – -)
2歳以上16歳未満	2	100.0% (100.0% – 100.0%)	- (- – -)
16歳以上	0	- (- – -)	- (- – -)

*Confidence interval by Greenwood's formula

全生存期間(サブグループ解析：年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))
(追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象：追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=3)
・K-M 曲線



病勢制御割合(中央判定)(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(FAS全体のうちALK融合遺伝子)

対象:FAS全体のうちALK融合遺伝子 (n=17)

Factor	Subgroup	N	N of DC patients	DCR (95% CI*)
年齢	2歳未満	2	2	100.0% (15.8% – 100.0%)
	2歳以上16歳未満	6	6	100.0% (54.1% – 100.0%)
	16歳以上	9	7	77.8% (40.0% – 97.2%)

*Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

病勢制御割合(中央判定)(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:本体コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=10)

Factor	Subgroup	N	N of DC patients	DCR (95% CI*)
年齢	2歳未満	0	0	- (- – -)
	2歳以上16歳未満	1	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	16歳以上	9	7	77.8% (40.0% – 97.2%)

*Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

病勢制御割合(中央判定)(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=4)

Factor	Subgroup	N	N of DC patients	DCR (95% CI*)
年齢	2歳未満	1	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	2歳以上16歳未満	3	3	100.0% (29.2% – 100.0%)
	16歳以上	0	0	- (- – -)

*Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

病勢制御割合(中央判定)(サブグループ解析:年齢 (2歳未満 / 2歳以上16歳未満 / 16歳以上))(追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子)

対象:追加コホートのFASのうちALK融合遺伝子 (n=3)

Factor	Subgroup	N	N of DC patients	DCR (95% CI*)
年齢	2歳未満	1	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	2歳以上16歳未満	2	2	100.0% (15.8% – 100.0%)
	16歳以上	0	0	- (- – -)

*Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 4
2.7.4.1.1.1.1 PANDA 試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 5
2.7.4.1.1.3 治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 7
2.7.4.2 有害事象 8
2.7.4.2.1 有害事象の解析 8
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 8
2.7.4.2.1.2 死亡 8
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 8
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 8
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 8
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 8
2.7.4.3 臨床検査値の評価 8
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 8
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 8
2.7.4.5.1 内因性要因 8
2.7.4.5.1.1 PANDA 試験 8
2.7.4.5.1.2 TACKLE 試験 8
2.7.4.5.2 外因性要因 8
2.7.4.5.2.1 PANDA 試験 8
2.7.4.5.2.2 TACKLE 試験 9
2.7.4.5.3 薬物相互作用 9
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 9
2.7.4.5.5 過量投与 9
2.7.4.5.6 薬物乱用 9
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 9
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 9
2.7.4.6 市販後データ 9
2.7.4.6.1 世界における市販後の使用経験 9
2.7.4.6.1.1 推定使用患者数 9
2.7.4.6.1.2 有害事象 9
2.7.4.6.2 市販後データの結論 10
2.7.4.7 付録 11

表一覧

表 2.7.4.1.1.1.1-1 本剤の投与量（PANDA 試験） 4
表 2.7.4.1.1.2-1 有害事象の評価基準 6
表 2.7.4.1.1.2-2 有害事象の収集範囲 6
表 2.7.4.6.1.2-1 市販後情報源からの累積有害事象報告* 10

略語一覧

略語	英名	和名
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLP	data lock point	データロックポイント
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IBD	international birth date	国際誕生日
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	国際医薬用語集日本語版
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

今回，医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請する効能・効果［*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌］に対するアレセンサ®カプセル150 mg（以下，本剤）の安全性は，未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫の小児患者を対象とした NCCH1708試験（以下，PANDA 試験）及び *ALK* 遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者を対象に本剤の有効性，安全性及び薬物動態を検討した NCCH1712/MK003試験（以下，TACKLE 試験）の成績に基づいて評価した。

2.7.4.1.1.1.1　PANDA 試験

PANDA 試験は，ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫の小児患者において，本剤の安全性及び小児第 II 相試験推奨用量を決定する国内医師主導第 I 相試験である。主要評価項目は用量制限毒性（DLT）の発生割合で，3歳以上18歳以下で本剤が服薬可能かつ他に標準的な治療の無い患者を対象とした。なお，PANDA 試験における ALK 異常とは，免疫組織化学染色（IHC）法，蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法及び国立がん研究センター中央病院で行われている遺伝子プロファイリング研究（TOP-GEAR）のいずれかの検査によって検出された，*ALK* 遺伝子融合，点変異，増幅，及び高発現等の *ALK* 遺伝子異常，ALK 蛋白の高発現のいずれかを指す。

PANDA 試験に登録された患者には本剤を第1用量で単回投与し，2日間の休薬を挟んだ後，21日を1コースとして第2用量を連日投与した（表 2.7.4.1.1.1.1-1）。DLT 評価期間は，第1用量において単回投与した日から起算して1コース分の投与が完了するまでの24日間とした。第1用量での忍容性が確認された後，第2用量を検証し小児推奨用量を決定した。各用量レベルの移行と小児推奨用量の決定は3+3デザインを採用し，DLT に該当する有害事象の発現状況に応じて被験者の追加を行うこととした。

第1用量と第2用量は体重に応じて決定されるが，第1用量においては体重35 kg 未満の患者を対象とした。これは，AF-001JP 試験で得られた薬物動態データを基にシミュレーションを行ったところ，35 kg 以上の患者に本剤300 mg を1日2回投与した場合のトラフ濃度が，成人の患者に同じ用法用量で投与した場合のトラフ濃度を超えないことが予想されたためである。

PANDA 試験の開始時点では，小児推奨用量の決定後，拡大コホートとしてがん種ごとに探索的な有効性評価を行った上で，有効性が期待されるがん種については第 II 相試験を実施する予定であった。しかし，TACKLE 試験で対象年齢を拡大して小児を組み入れることとしたため，拡大コホートは実施しなかった。

表 2.7.4.1.1.1.1-1　本剤の投与量（PANDA 試験）

体重	第 1 用量（開始用量）		第 2 用量	
	1 日量	1 回の投与量（朝/夕）	1 日量	1 回の投与量（朝/夕）
15 kg 未満	-	（対象外）	150 mg	150 mg / 0 mg
15 kg 以上 25 kg 未満	300 mg	150 mg / 150 mg*	300 mg	150 mg / 150 mg
25 kg 以上 35 kg 未満			450 mg	300 mg / 150 mg
35 kg 以上	-	（対象外）	600 mg	300 mg / 300 mg

* 第 1 用量には体重 15 kg 以上 35 kg 未満の患者のみを登録した。

［5.3.3.2-1 表 9.1.1.3.1-1を再掲］

PANDA 試験における DLT は，投与開始日から2コース開始前までの期間に発生した本剤と

の因果関係が否定できない以下の有害事象とした。

1) 7 日以上持続する Grade 4 の好中球数減少
2) 7 日以上持続する Grade 4 の血小板数減少又は輸血を要する Grade 3 以上の血小板数減少
3) Grade 3 以上の非血液毒性
（ただし，適切な処置により 7 日以内に Grade 2 以下へ軽快する下痢，悪心，嘔吐を除く。また，Grade 3 以上が 7 日以上持続しない一過性の臨床検査値異常は除く。非血液毒性は，Common Terminology Criteria for Adverse Events （CTCAE） v4.0- Japan Clinical Oncology Group（JCOG）における「貧血」，「骨髄細胞減少」，「リンパ球数減少」，「好中球数減少」，「白血球減少」，「血小板数減少」，「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象とする。）
4) その他，計 7 日間以上，休薬を要した有害事象。休薬は 1 日のうち 2 回とも服用できない場合と定義する

各用量レベルの移行と小児推奨用量の決定は以下のとおり行うこととした。

1) 第 1 用量に 3 例を登録し DLT を評価：
- DLT が 3 例中 0 例の場合は，第 1 用量を終了し第 2 用量へ移行する。
- DLT が 3 例中 1 例の場合は，第 1 用量に更に 3 例の登録を行う。
- DLT が 3 例中 2 例以上の場合は効果・安全性評価委員会に諮問し，試験継続及び用量移行の是非について検討する。

2) 第 1 用量の 3 例中 DLT が 1 例の場合，更に 3 例を追加して DLT を評価：
- DLT が 6 例中 1 例の場合は，第 2 用量に移行する。
- DLT が 6 例中 2 例以上の場合は効果・安全性評価委員会に諮問し，試験継続及び用量移行の是非について検討する。

3) 第 2 用量に移行可能の場合，第 2 用量に 6 例を登録：
- DLT が 6 例中 1 例以下の場合は，小児推奨用量を第 2 用量に決定する。
- DLT が 6 例中 2 例以上の場合は必要に応じて効果・安全性評価委員会に諮問の上，小児推奨用量を決定する。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

1) 有害事象の定義
a. 有害事象

有害事象とは，医薬品を投与された被験者に生じる，あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常も含む），症状，疾患であり，治療や処置との因果関係は問わない（よって，明らかな成長に伴う体重増加に関しては，有害事象としてはとらない）。PANDA 試験及び TACKLE 試験では，治験治療開始前の CTCAE v4.0-JCOG に準じた Grade より1段階以上悪化した場合に，有害事象とすることとした。

また，JCOG で運用されている共用基準範囲対応 CTCAE Grade 定義表（5.3.3.2-1 16.1.1 Protocol v4.1 付表3，5.3.5.2-1 16.1.1 Protocol v7.1 付表3）又は小児臨床検査基準範囲対応 CTCAE Grade 定義表（TACKLE 試験のみ，5.3.5.2-1 16.1.1 Protocol v7.1 付表4）に記載されている臨床検査値の異常は，当該付表を用いて grading することとした。治験実施計画書で規定されていない臨床検査においても，臨床的に意味のある異常（例：コレステロール増加）が認められた場合は，有害事象とすることとした。ただし，Grade 1の臨床検査値異常のうち，担当医が生理的変動範囲内と判断した事象については有害事象とはしないこととした。

病勢の進行及び新病変の出現そのものは有害事象としないが，原病に伴う症状（腫瘍疼痛など）の悪化は有害事象とすることとした。

b.　副作用（因果関係が否定できない有害事象）
PANDA 試験及び TACKLE 試験では，治験薬との因果関係を「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」及び「not related」に分類し，「definite」，「probable」及び「possible」を「因果関係あり」，「unlikely」及び「not related」を「因果関係なし」として扱った。

c.　重篤な有害事象
以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」とした。
i.　死に至るもの
ii.　生命を脅かすもの
iii.　治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
iv.　永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
v.　子孫に先天異常を来すもの

2)　有害事象の評価基準
各試験の有害事象の評価基準を表 2.7.4.1.1.2-1に示す。

表 2.7.4.1.1.2-1　有害事象の評価基準

試験名	有害事象の重症度判定	有害事象の読替え用語集
PANDA 試験	CTCAE v4.0-JCOG	MedDRA/J Version 21.0
TACKLE 試験	CTCAE v4.0-JCOG	MedDRA/J Version 27.0

MedDRA/J：国際医薬用語集日本語版

3)　有害事象の収集
各試験の有害事象の収集範囲を表 2.7.4.1.1.2-2に示す。

表 2.7.4.1.1.2-2　有害事象の収集範囲

試験名	期間	対象
PANDA 試験 TACKLE 試験	治験薬投与開始後から最終投与日の30日後，又は後治療開始日のいずれか早い日まで	治験治療との因果関係にかかわらないすべての有害事象
	上記以降	治験治療との因果関係ありと考えられる有害事象及び治験治療との因果関係にかかわらない重篤な有害事象の転帰

2.7.4.1.1.3　治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準

1)　投与中止基準
両試験とも以下のいずれかに該当した場合は治験治療を中止することとした。
- 治験治療無効と判断された場合
- 被験者希望
- 治験治療中の死亡
- 登録後治療開始前の増悪

PANDA 試験では以下に該当した場合は治験治療を中止することとした。

- Grade 4 の有害事象が発現（CTCAE v4.0-JCOG における「貧血」，「骨髄細胞減少」，「リンパ球数減少」，「好中球数減少」，「白血球減少」，「血小板数減少」，「CD4 リンパ球減少」，生命を脅かさない一過性の臨床検査値異常［電解質異常，アルカリホスファターゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，コレステロール高値，高トリグリセリド血症，高尿酸血症］を除く）
- 7 日間以上持続する Grade 4 の血液毒性（血小板減少，貧血又は好中球数減少）又は Grade 3 以上の非血液毒性が 14 日以内に Grade 1 又はベースライン時の Grade に回復しない

TACKLE 試験では以下に該当した場合は治験治療を中止することとした。

- Grade 4 の血液毒性が認められ，4 週以内に Grade 2 以下に回復しなかった場合（リンパ球減少は除く）
- Grade 3 以上の非血液毒性が認められ，4 週以内に Grade 2 以下に回復しなかった場合
- 治験薬と因果関係のある有害事象により，連続して 4 週（28 日）を超える休薬となった場合

詳細は5.3.3.2-1 16.1.1 Protocol v4.1 6.9項及び5.3.5.2-1 16.1.1 Protocol v7.1 6.3項に記載した。

2)　用法・用量の変更基準

両試験とも減量の基準は設けなかった。

PANDA 試験では 7 日間以上持続する Grade 4の血液毒性（血小板減少，貧血又は好中球数減少）又は Grade 3以上の非血液毒性が認められた場合，最大14日間休薬することとした。また，TACKLE 試験では Grade 4の血液毒性又は Grade 3以上の非血液毒性が認められた場合，最大4週間休薬することとした。

詳細は5.3.3.2-1 16.1.1 Protocol v4.1 6.8項及び5.3.5.2-1 16.1.1 Protocol v7.1 6.5項に記載した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.5.5.2項参照。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では PANDA 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を記載する。TACKLE 試験は2.5.4.2.2項参照。

PANDA 試験では9例が登録され，全例に治験薬が投与され，安全性解析対象集団（SAS）は9例，最大の解析対象集団（FAS）は9例であり，SAS と FAS は一致していた（5.3.3.2-1 表11.1-1）。

SAS 9例における患者の年齢（登録時）の中央値は7.0歳であり，全体での年齢の範囲は4 - 15歳であった。性別は男性が6例（66.7%），女性が3例（33.3%）であった。Performance status（ベースライン）は「0」が8例（88.9%），「1」が1例（11.1%），月経状態（女性のみ）は初潮前が3例（33.3%）であった。また，既往歴「なし」が8例（88.9%），「あり」が1例（11.1%），合併症「あり」が9例（100.0%），原疾患の手術歴「なし」が2例（22.2%），「あり」が7例（77.8%），原疾患の放射線療法歴「なし」が3例（33.3%），「あり」が6例（66.7%），原疾患の薬物治療歴「あり」が9例（100.0%），原疾患の移植歴「なし」が4例（44.4%），「あり」が5例（55.6%）［自家末梢血幹細胞移植が5例（55.6%）］であった。

組織学的分類は神経芽腫が8例（88.9%），横紋筋肉腫が1例（11.1%）であった。原発部位は不明が1例（11.1%），その他が8 例（88.9%）であった。転移の有無「あり」が9例（100.0%）［肺が1例（11.1%），リンパ節が4例（44.4%），骨が7例（77.8%），骨髄が6例（66.7%），その他が3例（33.3%）］であった（5.3.3.2-1 表11.2-1）。

2.7.4.2 有害事象
2.7.4.2.1 有害事象の解析
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象
2.5.5.3項参照。

2.7.4.2.1.2 死亡
2.5.5.4項参照。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象
2.5.5.5項参照。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象
2.5.5.6項参照。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析
2.5.5.7項参照。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明
死亡例及び重篤な有害事象の叙述は2.7.6.2.2項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価
2.5.5.8項参照。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
2.5.5.9項参照。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.5.1 内因性要因
2.7.4.5.1.1 PANDA 試験
年齢別の比較では，11歳以上と11歳未満で全有害事象，Grade 3及び4の有害事象の発現割合は大きく変わらなかった。また，体重別の比較では，15 kg 以上25 kg 未満，25 kg 以上35 kg 未満，35 kg 以上で全有害事象，Grade 3及び4の有害事象の発現割合は大きく変わらなかった（5.3.3.2-1 表14.3.1-1）。

2.7.4.5.1.2 TACKLE 試験
年齢別の安全性の比較では，16歳以上と2歳以上16歳未満で全有害事象，Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象，休薬に至った有害事象の発現割合は大きく変わらなかった。死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は16歳以上でのみ各1例が認められたが，いずれも本剤との因果関係は否定されたことから，16歳以上と2歳以上16歳未満で本剤の安全性に差はないと考えられた。なお，2歳未満は2例と少なく，解釈は困難であった（表 2.5.5.1.2-1）。

2.7.4.5.2 外因性要因
2.7.4.5.2.1 PANDA 試験
PANDA 試験では外因性要因に基づく部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.5.2.2　TACKLE 試験

TACKLE 試験では外因性要因に基づく部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

PANDA 試験及び TACKLE 試験では，薬物相互作用の検討は行っておらず，新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施されておらず，妊婦及び授乳中の女性に対する本剤の安全性に関して新たな情報は得られていない。

PANDA 試験及び TACKLE 試験では試験期間中に妊娠の報告はなかった。

2.7.4.5.5　過量投与

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.6　薬物乱用

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

新たな情報は得られていない。

2.7.4.6　市販後データ

本剤は，本邦では「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の適応で，2014年7月4日に初めて承認され，「再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の適応で2020年2月21日に，「*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」の適応で2024年8月28日に承認された。米国では2015年12月11日に，欧州連合では2017年2月16日に「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の適応で承認されており，2024年7月3日時点で，二次治療を適応として世界約105カ国，一次治療を適応として世界103カ国，術後補助療法を適応として世界約36カ国で承認されている。

2.7.4.6.1　世界における市販後の使用経験

本項では，最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査期間：2023年7月4日～2024年7月3日）（5.3.6-1参照）に記載されている安全性情報に基づき，国際誕生日（IBD）である2014年7月4日からデータロックポイント（DLP）である2024年7月3日までの本剤の市販後データを要約した。

2.7.4.6.1.1　推定使用患者数

IBD である2014年7月4日から DLP である2024年7月3日までの本剤の市販後の累積使用患者数は[redacted]例と推定された。

2.7.4.6.1.2　有害事象

IBD から2024年7月3日までの市販後情報源からの累積有害事象報告より，報告数の多かった器官別大分類（SOC）は，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「臨床検査」，「胃腸

障害」，「傷害，中毒および処置合併症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった（表 2.7.4.6.1.2-1）。

表 2.7.4.6.1.2-1　市販後情報源からの累積有害事象報告*

	Spontaneous, including health authority (worldwide) and literature			Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources**
	serious	non-serious	Total	serious
SOC	**cum.**	**cum.**	**cum.**	**cum.**
Infections and infestations	312	198	510	530
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	455	59	514	636
Blood and lymphatic system disorders	265	254	519	97
Immune system disorders	10	24	34	8
Endocrine disorders	9	25	34	6
Metabolism and nutrition disorders	117	211	328	74
Psychiatric disorders	79	195	274	60
Nervous system disorders	248	757	1,005	321
Eye disorders	46	182	228	41
Ear and labyrinth disorders	8	23	31	42
Cardiac disorders	360	108	468	199
Vascular disorders	79	79	158	91
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	735	493	1,228	486
Gastrointestinal disorders	294	1,463	1,757	204
Hepatobiliary disorders	355	243	598	148
Skin and subcutaneous tissue disorders	246	1,159	1,405	41
Musculoskeletal and connective tissue disorders	135	931	1,066	99
Renal and urinary disorders	211	117	328	121
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3	17	20	0
Reproductive system and breast disorders	7	57	64	7
Congenital, familial and genetic disorders	6	26	32	4
General disorders and administration site conditions	810	3,292	4,102	1,154
Investigations	473	1,752	2,225	172
Injury, poisoning and procedural complications	105	1,369	1,474	151
Surgical and medical procedures	20	20	40	32
Social circumstances	4	13	17	13
Product issues	2	41	43	1
Total	**5,394**	**13,108**	**18,502**	**4,738**

*Non-interventional studies (including post-authorisation safety studies), reports from other solicited sources, and spontaneous Individual Case Safety Reports (i.e., reports from healthcare professionals, consumers, health authorities [worldwide], and scientific literature).

**This does not include interventional clinical trials.

［5.3.6-1 Appendix 2B-I を改変］

2.7.4.6.2　市販後データの結論

臨床試験，市販後の使用経験及び公表文献からのデータ並びにその他の安全性リスクマネジ

メントの情報源からのデータを含め，本 PBRER の報告対象期間中に入手した関連データを評価した。これらのデータの評価に基づくと，新たな安全性の懸念事項は特定されず，承認された適応及び進行中の試験における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好である。

2.7.4.7 付録

有害事象発現割合(最悪グレード別)(SAF全体のうちALK融合遺伝子)

対象:SAF全体のうちALK融合遺伝子 (n=19)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
感染症および寄生虫症	2	6	3	0	11	57.9	47.4	15.8	0.0
COVID－19	3	2	0	0	5	26.3	10.5	0.0	0.0
上気道感染	1	1	1	0	3	15.8	10.5	5.3	0.0
気管支炎	1	1	0	0	2	10.5	5.3	0.0	0.0
上咽頭炎	0	2	0	0	2	10.5	10.5	0.0	0.0
肺炎	1	0	1	0	2	10.5	5.3	5.3	0.0
医療機器関連感染	0	1	1	0	2	10.5	10.5	5.3	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
白癬感染	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
爪感染	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
軟部組織感染	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
胃腸障害	8	2	0	0	10	52.6	10.5	0.0	0.0
便秘	2	2	0	0	4	21.1	10.5	0.0	0.0
下痢	3	0	0	0	3	15.8	0.0	0.0	0.0
口角口唇炎	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
大腸炎	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
齲歯	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
嘔吐	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
肛門出血	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
痔出血	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
臨床検査	2	6	2	0	10	52.6	42.1	10.5	0.0
好中球数減少	1	3	1	0	5	26.3	21.1	5.3	0.0
リンパ球数減少	1	3	0	0	4	21.1	15.8	0.0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	0	0	0	3	15.8	0.0	0.0	0.0
白血球数減少	0	3	0	0	3	15.8	15.8	0.0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
心電図QT延長	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
体重減少	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	6	1	1	0	8	42.1	10.5	5.3	0.0
発熱	4	1	0	0	5	26.3	5.3	0.0	0.0
倦怠感	1	0	1	0	2	10.5	5.3	5.3	0.0
胸痛	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
末梢性浮腫	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	5	0	2	0	7	36.8	10.5	10.5	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	0	2	0	3	15.8	10.5	10.5	0.0
ざ瘡様皮膚炎	2	0	0	0	2	10.5	0.0	0.0	0.0
水疱性皮膚炎	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
皮膚乾燥	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
皮膚疼痛	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0

対象：SAF全体のうちALK融合遺伝子 (n=19)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
そう痒症	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
皮膚硬結	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	5	1	0	6	31.6	31.6	5.3	0.0
貧血	0	5	1	0	6	31.6	31.6	5.3	0.0
筋骨格系および結合組織障害	3	3	0	0	6	31.6	15.8	0.0	0.0
筋肉痛	2	0	0	0	2	10.5	0.0	0.0	0.0
顎骨壊死	1	1	0	0	2	10.5	5.3	0.0	0.0
背部痛	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
頚部痛	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
挫傷	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	4	0	0	5	26.3	21.1	0.0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	3	0	0	3	15.8	15.8	0.0	0.0
咳嗽	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
喘鳴	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
上気道の炎症	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	2	0	4	21.1	15.8	10.5	0.0
脱水	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
高カリウム血症	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
低アルブミン血症	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
低血糖	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
低カリウム血症	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
神経系障害	3	1	0	0	4	21.1	5.3	0.0	0.0
頭痛	2	1	0	0	3	15.8	5.3	0.0	0.0
浮動性めまい	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
味覚不全	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
ジスキネジア	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
肝胆道系障害	1	2	0	0	3	15.8	10.5	0.0	0.0
高ビリルビン血症	1	2	0	0	3	15.8	10.5	0.0	0.0
眼障害	1	1	0	0	2	10.5	5.3	0.0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
眼瞼機能障害	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
腎および尿路障害	2	0	0	0	2	10.5	0.0	0.0	0.0
蛋白尿	2	0	0	0	2	10.5	0.0	0.0	0.0
心臓障害	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
洞性徐脈	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
耳および迷路障害	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
聴力低下	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
挫傷	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
精神障害	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
うつ病	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
パニック障害	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
生殖系および乳房障害	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
乳房痛	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0

対象：SAF全体のうちALK融合遺伝子 (n=19)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
Any	1	12	5	0	18	94.7	89.5	26.3	0.0

MedDRA v27.0

対象：SAF全体 (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=2)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
血液およびリンパ系障害	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
貧血	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
感染症および寄生虫症	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
気管支炎	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
臨床検査	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
好中球数減少	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
喘鳴	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
Any	0	2	0	0	2	100.0	100.0	0.0	0.0

MedDRA v27.0

対象：SAF全体 (ALK融合遺伝子) のうち2歳以上16歳未満 (n=7)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
感染症および寄生虫症	0	4	2	0	6	85.7	85.7	28.6	0.0
上気道感染	1	1	1	0	3	42.9	28.6	14.3	0.0
上咽頭炎	0	2	0	0	2	28.6	28.6	0.0	0.0
医療機器関連感染	0	1	1	0	2	28.6	28.6	14.3	0.0
COVID－19	0	2	0	0	2	28.6	28.6	0.0	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	14.3	14.3	0.0	0.0
爪感染	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
胃腸障害	4	1	0	0	5	71.4	14.3	0.0	0.0
便秘	1	1	0	0	2	28.6	14.3	0.0	0.0
大腸炎	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
齲歯	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
下痢	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
嘔吐	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
肛門出血	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
臨床検査	0	2	2	0	4	57.1	57.1	28.6	0.0
好中球数減少	0	2	1	0	3	42.9	42.9	14.3	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0	0	0	2	28.6	0.0	0.0	0.0
リンパ球数減少	1	1	0	0	2	28.6	14.3	0.0	0.0
白血球数減少	0	2	0	0	2	28.6	28.6	0.0	0.0
心電図QT延長	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1	0	0	3	42.9	14.3	0.0	0.0
発熱	2	1	0	0	3	42.9	14.3	0.0	0.0
神経系障害	3	0	0	0	3	42.9	0.0	0.0	0.0
頭痛	2	0	0	0	2	28.6	0.0	0.0	0.0

対象:SAF全体 (ALK融合遺伝子) のうち2歳以上16歳未満 (n=7)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
味覚不全	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
ジスキネジア	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	0	1	0	3	42.9	14.3	14.3	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	0	1	0	2	28.6	14.3	14.3	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
皮膚乾燥	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	2	0	0	2	28.6	28.6	0.0	0.0
貧血	0	2	0	0	2	28.6	28.6	0.0	0.0
肝胆道系障害	0	2	0	0	2	28.6	28.6	0.0	0.0
高ビリルビン血症	0	2	0	0	2	28.6	28.6	0.0	0.0
代謝および栄養障害	1	0	1	0	2	28.6	14.3	14.3	0.0
脱水	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
低血糖	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
低カリウム血症	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	2	28.6	14.3	0.0	0.0
頚部痛	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
挫傷	0	1	0	0	1	14.3	14.3	0.0	0.0
腎および尿路障害	2	0	0	0	2	28.6	0.0	0.0	0.0
蛋白尿	2	0	0	0	2	28.6	0.0	0.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2	0	0	2	28.6	28.6	0.0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	2	0	0	2	28.6	28.6	0.0	0.0
上気道の炎症	0	1	0	0	1	14.3	14.3	0.0	0.0
心臓障害	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
洞性徐脈	1	0	0	0	1	14.3	0.0	0.0	0.0
眼障害	0	1	0	0	1	14.3	14.3	0.0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	1	0	0	1	14.3	14.3	0.0	0.0
Any	0	4	3	0	7	100.0	100.0	42.9	0.0

MedDRA v27.0

対象:SAF全体 (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=10)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
胃腸障害	4	1	0	0	5	50.0	10.0	0.0	0.0
便秘	1	1	0	0	2	20.0	10.0	0.0	0.0
下痢	2	0	0	0	2	20.0	0.0	0.0	0.0
口角口唇炎	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
痔出血	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	0	1	0	5	50.0	10.0	10.0	0.0
倦怠感	1	0	1	0	2	20.0	10.0	10.0	0.0
発熱	2	0	0	0	2	20.0	0.0	0.0	0.0
胸痛	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
末梢性浮腫	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
臨床検査	2	3	0	0	5	50.0	30.0	0.0	0.0
リンパ球数減少	0	2	0	0	2	20.0	20.0	0.0	0.0

対象:SAF全体 (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=10)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
好中球数減少	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
体重減少	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
白血球数減少	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
感染症および寄生虫症	2	1	1	0	4	40.0	20.0	10.0	0.0
COVID－19	3	0	0	0	3	30.0	0.0	0.0	0.0
肺炎	1	0	1	0	2	20.0	10.0	10.0	0.0
気管支炎	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
白癬感染	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
軟部組織感染	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	0	0	4	40.0	20.0	0.0	0.0
筋肉痛	2	0	0	0	2	20.0	0.0	0.0	0.0
顎骨壊死	1	1	0	0	2	20.0	10.0	0.0	0.0
背部痛	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	0	1	0	4	40.0	10.0	10.0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
水疱性皮膚炎	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
皮膚疼痛	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
そう痒症	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
皮膚硬結	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	2	1	0	3	30.0	30.0	10.0	0.0
貧血	0	2	1	0	3	30.0	30.0	10.0	0.0
代謝および栄養障害	0	1	1	0	2	20.0	20.0	10.0	0.0
高カリウム血症	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
低アルブミン血症	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0	0	2	20.0	10.0	0.0	0.0
咳嗽	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
耳および迷路障害	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
聴力低下	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
眼障害	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
眼瞼機能障害	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
肝胆道系障害	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
高ビリルビン血症	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
挫傷	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
神経系障害	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
浮動性めまい	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
頭痛	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
精神障害	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0

対象：SAF全体 (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=10)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
うつ病	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
パニック障害	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
生殖系および乳房障害	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
乳房痛	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
Any	1	6	2	0	9	90.0	80.0	20.0	0.0

MedDRA v27.0

有害事象発現割合(最悪グレード別)(本体コホートのSAFのうちALK融合遺伝子)

対象:本体コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=12)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
胃腸障害	5	1	0	0	6	50.0	8.3	0.0	0.0
便秘	1	1	0	0	2	16.7	8.3	0.0	0.0
下痢	2	0	0	0	2	16.7	0.0	0.0	0.0
口角口唇炎	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
大腸炎	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
痔出血	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	0	1	0	6	50.0	8.3	8.3	0.0
発熱	3	0	0	0	3	25.0	0.0	0.0	0.0
倦怠感	1	0	1	0	2	16.7	8.3	8.3	0.0
胸痛	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
末梢性浮腫	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
臨床検査	2	3	1	0	6	50.0	33.3	8.3	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0	0	0	2	16.7	0.0	0.0	0.0
リンパ球数減少	0	2	0	0	2	16.7	16.7	0.0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
心電図QT延長	0	0	1	0	1	8.3	8.3	8.3	0.0
好中球数減少	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
体重減少	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
白血球数減少	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
感染症および寄生虫症	2	2	1	0	5	41.7	25.0	8.3	0.0
COVID－19	3	0	0	0	3	25.0	0.0	0.0	0.0
肺炎	1	0	1	0	2	16.7	8.3	8.3	0.0
気管支炎	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
上咽頭炎	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
白癬感染	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
軟部組織感染	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	0	2	0	5	41.7	16.7	16.7	0.0
斑状丘疹状皮疹	0	0	2	0	2	16.7	16.7	16.7	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
水疱性皮膚炎	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
皮膚疼痛	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
そう痒症	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
皮膚硬結	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	0	0	4	33.3	16.7	0.0	0.0
筋肉痛	2	0	0	0	2	16.7	0.0	0.0	0.0
顎骨壊死	1	1	0	0	2	16.7	8.3	0.0	0.0
背部痛	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	2	1	0	3	25.0	25.0	8.3	0.0
貧血	0	2	1	0	3	25.0	25.0	8.3	0.0

対象：本体コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=12)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
肝胆道系障害	1	1	0	0	2	16.7	8.3	0.0	0.0
高ビリルビン血症	1	1	0	0	2	16.7	8.3	0.0	0.0
代謝および栄養障害	0	1	1	0	2	16.7	16.7	8.3	0.0
高カリウム血症	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
低アルブミン血症	0	0	1	0	1	8.3	8.3	8.3	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0	0	2	16.7	8.3	0.0	0.0
咳嗽	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
心臓障害	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
洞性徐脈	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
耳および迷路障害	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
聴力低下	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
眼障害	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
眼瞼機能障害	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
挫傷	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
神経系障害	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
浮動性めまい	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
頭痛	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
精神障害	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
うつ病	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
パニック障害	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
腎および尿路障害	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
蛋白尿	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
生殖系および乳房障害	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
乳房痛	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
Any	1	7	3	0	11	91.7	83.3	25.0	0.0

MedDRA v27.0

対象：本体コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=0)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
Not Applicable									

MedDRA v27.0

対象：本体コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳以上16歳未満 (n=2)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
心臓障害	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
洞性徐脈	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
胃腸障害	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
大腸炎	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
発熱	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
肝胆道系障害	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0

対象：本体コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳以上16歳未満 (n=2)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
高ビリルビン血症	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
感染症および寄生虫症	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
上咽頭炎	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
臨床検査	0	0	1	0	1	50.0	50.0	50.0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
心電図QT延長	0	0	1	0	1	50.0	50.0	50.0	0.0
腎および尿路障害	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
蛋白尿	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	1	50.0	50.0	50.0	0.0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1	0	1	50.0	50.0	50.0	0.0
Any	0	1	1	0	2	100.0	100.0	50.0	0.0

MedDRA v27.0

対象：本体コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=10)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
胃腸障害	4	1	0	0	5	50.0	10.0	0.0	0.0
便秘	1	1	0	0	2	20.0	10.0	0.0	0.0
下痢	2	0	0	0	2	20.0	0.0	0.0	0.0
口角口唇炎	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
痔出血	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	0	1	0	5	50.0	10.0	10.0	0.0
倦怠感	1	0	1	0	2	20.0	10.0	10.0	0.0
発熱	2	0	0	0	2	20.0	0.0	0.0	0.0
胸痛	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
末梢性浮腫	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
臨床検査	2	3	0	0	5	50.0	30.0	0.0	0.0
リンパ球数減少	0	2	0	0	2	20.0	20.0	0.0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
好中球数減少	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
体重減少	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
白血球数減少	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
感染症および寄生虫症	2	1	1	0	4	40.0	20.0	10.0	0.0
COVID－19	3	0	0	0	3	30.0	0.0	0.0	0.0
肺炎	1	0	1	0	2	20.0	10.0	10.0	0.0
気管支炎	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
白癬感染	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
軟部組織感染	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	0	0	4	40.0	20.0	0.0	0.0
筋肉痛	2	0	0	0	2	20.0	0.0	0.0	0.0