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
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
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)(特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=4)

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	3	0	0	3	75.0	75.0	0.0	0.0
貧血	0	3	0	0	3	75.0	75.0	0.0	0.0
胃腸障害	2	1	0	0	3	75.0	25.0	0.0	0.0
便秘	1	1	0	0	2	50.0	25.0	0.0	0.0
齲歯	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
下痢	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
肛門出血	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
感染症および寄生虫症	0	2	1	0	3	75.0	75.0	25.0	0.0
上気道感染	1	0	1	0	2	50.0	25.0	25.0	0.0
COVID－19	0	2	0	0	2	50.0	50.0	0.0	0.0
上咽頭炎	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
臨床検査	0	2	1	0	3	75.0	75.0	25.0	0.0
好中球数減少	0	2	1	0	3	75.0	75.0	25.0	0.0
リンパ球数減少	1	1	0	0	2	50.0	25.0	0.0	0.0
白血球数減少	0	2	0	0	2	50.0	50.0	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	25.0	0.0	0.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3	0	0	3	75.0	75.0	0.0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	2	0	0	2	50.0	50.0	0.0	0.0
喘鳴	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
上気道の炎症	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	2	50.0	25.0	0.0	0.0
頚部痛	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
挫傷	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
神経系障害	2	0	0	0	2	50.0	0.0	0.0	0.0
ジスキネジア	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
頭痛	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	0	0	0	2	50.0	0.0	0.0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
皮膚乾燥	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
眼障害	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
発熱	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
肝胆道系障害	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
高ビリルビン血症	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	25.0	25.0	25.0	0.0
脱水	0	0	1	0	1	25.0	25.0	25.0	0.0

対象：特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=4)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
Any	0	3	1	0	4	100.0	100.0	25.0	0.0

MedDRA v27.0

対象：特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=1)

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	100.0	100.0	0.0	0.0
貧血	0	1	0	0	1	100.0	100.0	0.0	0.0
臨床検査	0	1	0	0	1	100.0	100.0	0.0	0.0
好中球数減少	0	1	0	0	1	100.0	100.0	0.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1	0	0	1	100.0	100.0	0.0	0.0
喘鳴	0	1	0	0	1	100.0	100.0	0.0	0.0
Any	0	1	0	0	1	100.0	100.0	0.0	0.0

MedDRA v27.0

対象：特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳以上16歳未満 (n=3)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
胃腸障害	2	1	0	0	3	100.0	33.3	0.0	0.0
便秘	1	1	0	0	2	66.7	33.3	0.0	0.0
齲歯	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
下痢	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
肛門出血	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
感染症および寄生虫症	0	2	1	0	3	100.0	100.0	33.3	0.0
上気道感染	1	0	1	0	2	66.7	33.3	33.3	0.0
COVID－19	0	2	0	0	2	66.7	66.7	0.0	0.0
上咽頭炎	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	2	0	0	2	66.7	66.7	0.0	0.0
貧血	0	2	0	0	2	66.7	66.7	0.0	0.0
臨床検査	0	1	1	0	2	66.7	66.7	33.3	0.0
リンパ球数減少	1	1	0	0	2	66.7	33.3	0.0	0.0
好中球数減少	0	1	1	0	2	66.7	66.7	33.3	0.0
白血球数減少	0	2	0	0	2	66.7	66.7	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	33.3	0.0	0.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	2	66.7	33.3	0.0	0.0
頚部痛	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
挫傷	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
神経系障害	2	0	0	0	2	66.7	0.0	0.0	0.0
ジスキネジア	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
頭痛	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2	0	0	2	66.7	66.7	0.0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	2	0	0	2	66.7	66.7	0.0	0.0
上気道の炎症	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0

対象：特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳以上16歳未満 (n=3)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
皮膚および皮下組織障害	2	0	0	0	2	66.7	0.0	0.0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
皮膚乾燥	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
眼障害	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
発熱	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
肝胆道系障害	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
高ビリルビン血症	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
脱水	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
Any	0	2	1	0	3	100.0	100.0	33.3	0.0

MedDRA v27.0

対象：特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=0)

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

MedDRA v27.0

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

対象:追加コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=3)

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	2	1	0	3	100.0	100.0	33.3	0.0
医療機器関連感染	0	1	1	0	2	66.7	66.7	33.3	0.0
気管支炎	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
上気道感染	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
爪感染	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
胃腸障害	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
嘔吐	1	0	0	0	1	33.3	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	33.3	0.0	0.0	0.0
発熱	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
臨床検査	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
好中球数減少	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
代謝および栄養障害	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
低血糖	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
低カリウム血症	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
神経系障害	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
味覚不全	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
頭痛	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
腎および尿路障害	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
蛋白尿	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
Any	0	2	1	0	3	100.0	100.0	33.3	0.0

MedDRA v27.0

対象:追加コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=1)

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	1	0	0	1	100.0	100.0	0.0	0.0
気管支炎	0	1	0	0	1	100.0	100.0	0.0	0.0
Any	0	1	0	0	1	100.0	100.0	0.0	0.0

MedDRA v27.0

対象:追加コホートの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
感染症および寄生虫症	0	1	1	0	2	100.0	100.0	50.0	0.0
医療機器関連感染	0	1	1	0	2	100.0	100.0	50.0	0.0
上気道感染	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
爪感染	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
嘔吐	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
臨床検査	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0

対象：追加コホートの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
好中球数減少	0	1	0	0	1	50.0	50.0	0.0	0.0
代謝および栄養障害	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
低血糖	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
低カリウム血症	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
神経系障害	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
味覚不全	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	0.0
頭痛	1	0	0	0	1	50.0	0.0	0.0	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
Any	0	1	1	0	2	100.0	100.0	50.0	0.0

MedDRA v27.0

対象：追加コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=0)

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

MedDRA v27.0

死亡に至った有害事象発現割合(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
Not Applicable									

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
Not Applicable									

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
Not Applicable									

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
Not Applicable									

MedDRA v27.0

死亡に至った有害事象発現割合(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
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
Not Applicable									

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
Not Applicable									

MedDRA v27.0

死亡に至った有害事象発現割合(最悪グレード別)(特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=4)

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

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=1)

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

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳以上16歳未満 (n=3)

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

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=0)

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

MedDRA v27.0

死亡に至った有害事象発現割合(最悪グレード別)(追加コホートのSAFのうちALK融合遺伝子)

対象:追加コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=3)

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

MedDRA v27.0

対象:追加コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=1)

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

MedDRA v27.0

対象:追加コホートの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
Not Applicable									

MedDRA v27.0

対象:追加コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=0)

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

MedDRA v27.0

投与中止に至った有害事象発現割合(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
Not Applicable									

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
Not Applicable									

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
Not Applicable									

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
Not Applicable									

MedDRA v27.0

投与中止に至った有害事象発現割合(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
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
Not Applicable									

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
Not Applicable									

MedDRA v27.0

投与中止に至った有害事象発現割合(最悪グレード別)(特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=4)

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

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=1)

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

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳以上16歳未満 (n=3)

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

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=0)

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

MedDRA v27.0

投与中止に至った有害事象発現割合(最悪グレード別)(追加コホートのSAFのうちALK融合遺伝子)

対象:追加コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=3)

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

MedDRA v27.0

対象:追加コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=1)

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

MedDRA v27.0

対象:追加コホートの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
Not Applicable									

MedDRA v27.0

対象:追加コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=0)

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

MedDRA v27.0

投与延期に至った有害事象発現割合(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	1	2	2	0	5	26.3	21.1	10.5	0.0
COVID－19	1	2	0	0	3	15.8	10.5	0.0	0.0
肺炎	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
上気道感染	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
軟部組織感染	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
医療機器関連感染	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2	0	2	10.5	10.5	10.5	0.0
斑状丘疹状皮疹	0	0	2	0	2	10.5	10.5	10.5	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
倦怠感	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
臨床検査	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
心電図QT延長	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
脱水	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
顎骨壊死	1	0	0	0	1	5.3	0.0	0.0	0.0
神経系障害	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
Any	1	1	5	0	7	36.8	31.6	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
Not Applicable									

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	1	2	0	3	42.9	42.9	28.6	0.0
COVID－19	0	2	0	0	2	28.6	28.6	0.0	0.0
上気道感染	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	14.3	14.3	0.0	0.0
医療機器関連感染	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
臨床検査	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
心電図QT延長	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
脱水	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
神経系障害	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	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	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
斑状丘疹状皮疹	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
Any	0	1	3	0	4	57.1	57.1	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
感染症および寄生虫症	1	1	0	0	2	20.0	10.0	0.0	0.0
肺炎	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
軟部組織感染	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
COVID－19	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	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
倦怠感	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
顎骨壊死	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
Any	1	0	2	0	3	30.0	20.0	20.0	0.0

MedDRA v27.0

投与延期に至った有害事象発現割合(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
感染症および寄生虫症	1	1	0	0	2	16.7	8.3	0.0	0.0
肺炎	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
軟部組織感染	0	1	0	0	1	8.3	8.3	0.0	0.0
COVID－19	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2	0	2	16.7	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
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	0	1	8.3	8.3	8.3	0.0
倦怠感	0	0	1	0	1	8.3	8.3	8.3	0.0
臨床検査	0	0	1	0	1	8.3	8.3	8.3	0.0
心電図QT延長	0	0	1	0	1	8.3	8.3	8.3	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
顎骨壊死	1	0	0	0	1	8.3	0.0	0.0	0.0
Any	1	0	3	0	4	33.3	25.0	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
臨床検査	0	0	1	0	1	50.0	50.0	50.0	0.0
心電図QT延長	0	0	1	0	1	50.0	50.0	50.0	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	0	1	0	1	50.0	50.0	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
感染症および寄生虫症	1	1	0	0	2	20.0	10.0	0.0	0.0
肺炎	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
軟部組織感染	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
COVID－19	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	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
倦怠感	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
顎骨壊死	1	0	0	0	1	10.0	0.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0

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
斑状丘疹状皮疹	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
Any	1	0	2	0	3	30.0	20.0	20.0	0.0

MedDRA v27.0

投与延期に至った有害事象発現割合(最悪グレード別)(特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=4)

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	1	1	0	2	50.0	50.0	25.0	0.0
COVID－19	0	2	0	0	2	50.0	50.0	0.0	0.0
上気道感染	0	0	1	0	1	25.0	25.0	25.0	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	25.0	25.0	25.0	0.0
脱水	0	0	1	0	1	25.0	25.0	25.0	0.0
神経系障害	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
ジスキネジア	1	0	0	0	1	25.0	0.0	0.0	0.0
Any	0	1	1	0	2	50.0	50.0	25.0	0.0

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=1)

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

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳以上16歳未満 (n=3)

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	1	1	0	2	66.7	66.7	33.3	0.0
COVID－19	0	2	0	0	2	66.7	66.7	0.0	0.0
上気道感染	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
脱水	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
神経系障害	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
ジスキネジア	1	0	0	0	1	33.3	0.0	0.0	0.0
Any	0	1	1	0	2	66.7	66.7	33.3	0.0

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=0)

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

MedDRA v27.0

投与延期に至った有害事象発現割合(最悪グレード別)(追加コホートのSAFのうちALK融合遺伝子)

対象:追加コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=3)

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	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
医療機器関連感染	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
Any	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0

MedDRA v27.0

対象:追加コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=1)

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

MedDRA v27.0

対象:追加コホートの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
感染症および寄生虫症	0	0	1	0	1	50.0	50.0	50.0	0.0
医療機器関連感染	0	0	1	0	1	50.0	50.0	50.0	0.0
Any	0	0	1	0	1	50.0	50.0	50.0	0.0

MedDRA v27.0

対象:追加コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=0)

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

MedDRA v27.0

重篤な有害事象(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	0	1	3	0	4	21.1	21.1	15.8	0.0
医療機器関連感染	0	1	1	0	2	10.5	10.5	5.3	0.0
肺炎	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
上気道感染	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	5.3	5.3	0.0	0.0
軟部組織感染	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	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
倦怠感	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	0.0
脱水	0	0	1	0	1	5.3	5.3	5.3	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
Any	0	2	4	0	6	31.6	31.6	21.1	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
Not Applicable									

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	1	2	0	3	42.9	42.9	28.6	0.0
医療機器関連感染	0	1	1	0	2	28.6	28.6	14.3	0.0
上気道感染	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	14.3	14.3	0.0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
脱水	0	0	1	0	1	14.3	14.3	14.3	0.0
Any	0	1	2	0	3	42.9	42.9	28.6	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
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
倦怠感	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
肺炎	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
軟部組織感染	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
うつ病	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
Any	0	1	2	0	3	30.0	30.0	20.0	0.0

MedDRA v27.0

重篤な有害事象(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
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	0	1	8.3	8.3	8.3	0.0
倦怠感	0	0	1	0	1	8.3	8.3	8.3	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	1	0	1	8.3	8.3	8.3	0.0
肺炎	0	0	1	0	1	8.3	8.3	8.3	0.0
軟部組織感染	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
Any	0	1	2	0	3	25.0	25.0	16.7	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
Not Applicable									

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
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
倦怠感	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
肺炎	0	0	1	0	1	10.0	10.0	10.0	0.0
軟部組織感染	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
うつ病	0	1	0	0	1	10.0	10.0	0.0	0.0
Any	0	1	2	0	3	30.0	30.0	20.0	0.0

MedDRA v27.0

重篤な有害事象(最悪グレード別)(特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子)

対象:特別コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=4)

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	0	1	0	1	25.0	25.0	25.0	0.0
上気道感染	0	0	1	0	1	25.0	25.0	25.0	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	25.0	25.0	0.0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	25.0	25.0	25.0	0.0
脱水	0	0	1	0	1	25.0	25.0	25.0	0.0
Any	0	0	1	0	1	25.0	25.0	25.0	0.0

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=1)

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

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳以上16歳未満 (n=3)

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	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
上気道感染	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	33.3	33.3	0.0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
脱水	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0
Any	0	0	1	0	1	33.3	33.3	33.3	0.0

MedDRA v27.0

対象:特別コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=0)

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

MedDRA v27.0

重篤な有害事象(最悪グレード別)(追加コホートのSAFのうちALK融合遺伝子)

対象:追加コホートのSAFのうちALK融合遺伝子 (n=3)

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	1	1	0	2	66.7	66.7	33.3	0.0
医療機器関連感染	0	1	1	0	2	66.7	66.7	33.3	0.0
Any	0	1	1	0	2	66.7	66.7	33.3	0.0

MedDRA v27.0

対象:追加コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち2歳未満 (n=1)

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

MedDRA v27.0

対象:追加コホートの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
感染症および寄生虫症	0	1	1	0	2	100.0	100.0	50.0	0.0
医療機器関連感染	0	1	1	0	2	100.0	100.0	50.0	0.0
Any	0	1	1	0	2	100.0	100.0	50.0	0.0

MedDRA v27.0

対象:追加コホートのSAF (ALK融合遺伝子) のうち16歳以上 (n=0)

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

MedDRA v27.0

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

1) 2.7.1 で引用した文献
該当なし。

2) 2.7.2 で引用した文献
2.7.2.6項参照。

3) 2.7.3 で引用した文献
該当なし。

4) 2.7.4 で引用した文献
該当なし。

5) 2.7.6 で引用した文献
該当なし。

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 概要 4
2.7.6.1.1 PANDA 試験 4
2.7.6.1.2 TACKLE 試験 13
2.7.6.2 付録 22
2.7.6.2.1 有害事象の集計表 22
2.7.6.2.1.1 PANDA 試験 22
2.7.6.2.1.2 TACKLE 試験 25
2.7.6.2.2 個別症例の詳細 34

表一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 3
表 2.7.6.2.1.1-1 有害事象の要約（PANDA 試験） 22
表 2.7.6.2.1.1-2 副作用の要約（PANDA 試験） 24
表 2.7.6.2.1.2-1 有害事象の要約（TACKLE 試験） 25
表 2.7.6.2.1.2-2 副作用の要約（TACKLE 試験） 31

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
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 blood concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum blood concentration	最高血中濃度
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EMR	endoscopic mucosal resection	内視鏡的粘膜切除術
ESD	endoscopic submucosal dissection	内視鏡的粘膜下層剥離術
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア蛋白
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面蛋白
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IHC	immunohistochemistry	－
IMT	Inflammatory Myofibroblastic Tumor	炎症性筋線維芽細胞腫瘍
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
M/P	metabolite to parent	代謝物／未変化体
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NB	neuroblastoma	神経芽腫
NE	not all evaluated	評価の欠損あり
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンシング
NSCLC	non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	全身状態
PT	preferred term	基本語
QD	daily	1日1回
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RP2D	recommended phase II dose	第 II 相推奨用量
SAF	safety analysis set	安全性の解析対象集団
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
SpO_2	percutaneous oxygen saturation	経皮的酸素飽和度
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	半減期

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

地域	試験番号(略名)	相(依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号<資料区分>
国内	NCCH1708 (PANDA)	I (医師主導)	単施設，単群	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	9例	15 kg 未満：150 mg QD 15 kg 以上25 kg 未満：150 mg BID 25 kg 以上35 kg 未満：300 mg/ 150 mg 35 kg 以上：300 mg BID	DLT	5.3.3.2-1 <評価>
国内	NCCH1712 /MK003 (TACKLE)	II (医師主導)	多施設共同，単群，非盲検	*ALK* 遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者	26例	16歳以上 300 mg BID 2歳以上15歳以下 15 kg 未満：150 mg QD 15 kg 以上25 kg 未満：150 mg BID 25 kg 以上35 kg 未満：300 mg/ 150 mg 35 kg 以上：300 mg BID 2歳未満 7カ月以上13カ月未満：20 mg QD 13カ月以上20カ月未満：20 mg BID 20カ月以上24カ月未満：40 mg BID	奏効割合（中央判定）	5.3.5.2-1 <評価>
海外	BO41932 (TAPISTRY)	II (Roche)	多施設共同，非盲検，マルチコホート	コホート C[a] *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌（NSCLC を除く）患者	コホート C[a] [redacted]例	コホート C[a] 600 mg BID	奏効割合（中央判定）	5.3.5.4-2 <参考>
海外	GO42286 (iMATRIX)	I/II (Roche)	多施設共同，単群，非盲検	*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌又は中枢神経系腫瘍小児患者	22例	[redacted]	DLT，安全性，PK，奏効割合（中央判定）	5.3.5.4-3 <参考>

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，本剤：アレクチニブ，QD：1 日 1 回，BID：1 日 2 回，DLT：用量制限毒性，NSCLC：非小細胞肺癌，PK：薬物動態

[a] 本剤を投与したコホートのみを記載した。

2.7.6.1　概要

2.7.6.1.1　PANDA 試験

1)　治験の標題

難治性悪性固形腫瘍または悪性リンパ腫の小児患者を対象としたアレクチニブの医師主導第 I 相試験

2)　フェーズ

第 I 相

3)　治験依頼者（自ら治験を実施する者）

治験責任医師：荒川 歩

4)　報告文献

なし

5)　治験実施期間

＜最初の被験者の組入れ日＞

2018年6月19日（最初の被験者の同意取得日）

＜最後の被験者の完了日＞

2021年1月■日［追跡期間終了日（データカットオフ日）］

本総括報告書作成時点で，本試験は継続中である。

6)　目的

「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，アレクチニブ単独投与の安全性を確認し，アレクチニブの第 II 相推奨用量（RP2D）を決定する。また，小児患者におけるアレクチニブの PK，安全性を検討する。さらに，アレクチニブが炎症性筋線維芽細胞腫瘍（inflammatory myofibroblastic tumor, IMT）に奏効するか，その他のがん種でアレクチニブが奏効を示すかを探索的に検討する。

7)　治験方法

「ALK 異常」を有する手術やがん種ごとの標準的な化学療法により治癒が期待できない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て，各コースの投与開始日を day1 とし，21日間（追跡期間完了後は28日間）を1コースとし，アレクチニブの連日内服を行った。

- 安全性評価のため，体重，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，経皮的酸素飽和度［SpO_2］），performance status（PS）［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）］，血液学的検査，生化学的検査，血液凝固検査，尿検査，胸部 X 線検査及び 12 誘導心電図検査を実施した。
- 有効性評価のため，画像検査（頭部・胸部・腹部・骨盤造影コンピュータ断層撮影［CT］及び頭部核磁気共鳴画像法［MRI］）を実施した。

8)　被験者数

- 計画時：

予定登録数：最大12例

- 解析時：

全登録例：9例，最大の解析対象集団（FAS）：9例，安全性解析対象集団（SAS）：9例，DLT の解析対象集団：9例

9)　診断及び主要な組入れ基準

一次登録適格規準を満たした患者を一次登録の上，immunohistochemistry （IHC）法及び蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法で「ALK 異常」を検索した。

IHC 法又は FISH 法で「ALK 異常」ありと診断された患者，又は遺伝子プロファイル検査で「ALK 異常」ありと診断された患者のうち，二次登録適格規準をすべて満たし，除外規準のいずれにも該当しない患者を本試験の「登録例」とした。

- 適格規準

– 一次登録適格規準

a. 以下の全てに該当し，国立がん研究センター中央病院で組織学的に確認された難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫の小児患者
   - 進行，再発又は転移性のがんを有する
   - 根治的な手術治療の適応がない
   - 担当医が当該がん種に対する標準的な治療が無効又は不適と考えている
   - 同種造血幹細胞移植の既往がない（自家末梢血幹細胞移植の既往は許容）

b. 予想される二次登録日の年齢が 3 歳以上 18 歳以下

c. IHC 法及び FISH 法による「ALK 異常」の検索について代諾者から（可能なかぎり本人からも）文書にて同意が得られている

– 二次登録適格規準

a. 初発時又は再発時の病理組織（ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍切片を可とする）を用い，国立がん研究センター中央病院あるいは委託する検査会社で実施された下記のいずれかの検査で「ALK 異常」あり※1 と診断された患者
   - IHC 法
   - FISH 法
   - 遺伝子プロファイル検査（TOP-GEAR）※2

※1「ALK 異常」とは，IHC 法/FISH 法/遺伝子プロファイル検査のいずれかの方法で，*ALK* 遺伝子融合，点変異・増幅・高発現などの *ALK* 遺伝子異常，ALK 蛋白の高発現のいずれかがありと診断されたものと定義する。

※2 本試験における遺伝子プロファイル検査による「ALK 異常」の検出には，国立がん研究センター中央病院で行われている「がん患者の臨床検体を用いた，治療効果及び毒性に関する遺伝子プロファイリング研究（TOP-GEAR）」による検査結果を用いる。

b. 以下の i，ii，iii のいずれかを満たす。
   i. 固形腫瘍の患者で CT 又は MRI で腫瘍を確認できる（測定可能病変の有無を問わない）
   ii. 固形腫瘍の患者で骨髄検査にて腫瘍の浸潤を認める
   iii. 悪性リンパ腫患者で，CT 又は MRI で腫瘍を確認でき（測定可能病変の有無を問わない），かつ骨髄浸潤と中枢神経浸潤のいずれも有さない

c. 登録時の年齢が 3 歳以上 18 歳以下

d. 径が約 7 mm のカプセルを内服できる患者

e. 用量決定コホートの第 1 用量の登録群では登録前 14 日以内の体重が 15 kg 以上 35 kg 未満の患者

f. ECOG PS が 0～2

g. 以下のいずれも有さない
   - 症状のある頭蓋内病変
   - がん性髄膜炎
   - 放射線照射又は外科的処置を要する脊椎転移

h. 治療を要する，心嚢液・胸水・腹水の貯留を認めない

i. 登録前 28 日以内に抗悪性腫瘍薬や他の治験薬の投与を受けていない
j. ALK 阻害薬（アレクチニブ，クリゾチニブ，セリチニブ，brigatinib など）の前治療歴を有さない
k. 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術を受けていない
l. 登録時に 40 Gy を超える照射量の放射線治療の最終照射日から以下の期間が経過している
   i. 6 脊椎以上，全腹部・全肺・全身を含む照射，骨盤の 50%以上の照射のいずれかを満たす場合：12 週以上
   ii. 上記 i に該当せず，4～5 脊椎，骨盤の 25%以上 50%未満の照射のいずれかを満たす場合：6 週以上
   iii. 上記 i，ii のいずれにも該当せず，3 脊椎以内，骨盤の 25%未満の照射，それ以外の部位への局所放射線照射のいずれかを満たす場合：2 週以上
m. 登録前 14 日以内に実施した臨床検査が以下のすべてを満たす。ただし，採血日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）［ペグフィルグラスチム（ジーラスタ®）を除く］の投与又は輸血を受けていないこと。ペグフィルグラスチム（ジーラスタ®）を投与した場合，投与後 21 日以上経過していること

- 好中球数≧1000 / mm^3
- 血小板数≧5×10^4 / mm^3
- 総ビリルビン≦1.5 mg/dL
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≦100 U/L
- 血清クレアチニン≦0.8 mg/dL（2～5歳），1.0 mg/dL（6～9歳），1.2 mg/dL（10～12歳），1.5 mg/dL（13～15歳），1.7 mg/dL（16歳以上）

n. 登録前 14 日以内に室内気下で SpO_2 が 94%以上
o. 妊娠可能な女性の場合，同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 3 カ月間の避妊に同意している。授乳中の患者の場合，同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 3 カ月間授乳しないことに同意している。妊娠させる可能性がある男性の場合，治験薬投与開始後から治験薬最終投与後少なくとも 3 カ月間の避妊に同意している
p. 試験参加について代諾者から（可能なかぎり本人からも）文書で同意が得られている

- 二次登録除外規準

a. 活動性の重複がんを有する（ただし，完全切除された，基底細胞癌，有棘細胞癌，上皮内癌，粘膜内癌，表在性膀胱癌，内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）や内視鏡的粘膜切除術（EMR）で治癒切除された消化管癌，又は 5 年以上再発が認められない他のがんは登録可）
b. 全身的治療を必要とする感染症を有する
c. 活動性の消化管潰瘍を合併している
d. 画像所見又は臨床所見により診断された肺臓炎もしくは肺線維症の合併又は既往を有する（ただし，放射線治療に伴う非活動性の瘢痕又は線維化は登録可）
e. 医薬品（薬剤に含まれる添加剤を含む）に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する
f. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体，成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型抗体，B 型肝炎ウイルス表面蛋白（HBs）抗原，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体のいずれかが陽性（ただし，HCV 抗体が陽性であっても，HCV-リボ核酸［RNA］が検出されない患者は登録可）
g. HBs 抗原陰性で，HBs 抗体，B 型肝炎ウイルスコア蛋白（HBc）抗体のいずれか 1 つ以上が陽性，かつ B 型肝炎ウイルス（HBV）-デオキシリボ核酸（DNA）定量が陽性（検出感度以下であれば登録可）
h. 妊娠中，授乳中（授乳中断に同意しない場合）又は妊娠している可能性のある女性

i. 精神病又は精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される

10) 治験薬，プロトコール治療，投与量，試験期間

a. 治験薬

治験薬名	治験薬提供者
CH5424802 カプセル 150 mg	中外製薬株式会社

a. プロトコール治療，投与量

i. プロトコール治療の定義

各コースの投与開始日を day1 とし，21日間（追跡期間完了後は28日間）を1コースとし，アレクチニブの連日内服を行った。治験薬は食後2時間以後に服用し，服用後1時間以上は絶食（飲水は可）とした。用量決定コホートで DLT を評価し，RP2D を決定した。

※ なお，本試験では，拡大コホートは実施せず，用量決定コホートまでのみを実施することに計画変更した。更なる小児患者における安全性情報の収集と有効性の評価に関しては，並行して実施されている，アレクチニブ第 II 相試験の中で実施していく方法が有用な策であるとの判断からである。

用量決定コホートでは，小児における薬物動態の評価を目的として初回単回投与（0コース：C0）を行った。

1コースは C0の4日目（C0day4）を1日目（C1day1）とし，0コースの3日と1コースの21日間を合わせた24日間を DLT 評価期間とし，DLT の発現を評価した。

2コース以降は前コースの22日目（追跡期間完了後は29日目）に相当する日を次コースの1日目（例：C1day22=C2day1）とし，各コースの day1から day21の21日間（追跡期間完了後は28日間）を1コースとして治験薬の投与を継続した。

ii. 用量決定コホートにおける治験薬の投与量

用量決定コホートによるアレクチニブの用量は第1用量と第2用量の2段階を用いた。

表　体重当たりのアレクチニブ 1 回投与量

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。

b. 試験期間

[redacted]年[redacted]カ月（2018年6月～20[redacted]年[redacted]月）

11) エンドポイント

- Primary endpoint
  用量決定コホートの DLT の解析対象集団における DLT の発生割合
- Key secondary endpoint
  IMT における奏効割合：用量決定コホートの FAS のうち，最大総合効果を評価可能な IMT

の患者で最良総合効果が完全奏効（CR），部分奏効（PR）のいずれかである患者の割合とした。

※ 本試験では，治験実施計画書[redacted]版の改訂時に拡大コホートを実施しないこととしたため，用量決定コホートのみでの実施となった。

- Secondary endpoints

a. 薬物動態パラメータ

血中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$），最高血中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間，半減期（$t_{1/2}$），全身クリアランス，定常状態における分布容積など。また，用量別，体重別に薬物動態パラメータを算出した。なお，薬物動態の解析方法の詳細については薬物動態の解析計画書に別途記載した。

b. 安全性

i. 有害事象発生割合：各有害事象を発生した患者の割合とした。各有害事象について Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0- Japan Clinical Oncology Group による最悪の Grade の頻度を算出した。

ii. Grade 4 の非血液毒性発生割合：プロトコール治療との因果関係が否定できない Grade 4 の非血液毒性が 1 つ以上認められた患者の割合とした。

iii. 早期死亡割合：プロトコール治療中又は最終プロトコール治療日から 30 日以内に死亡した患者の割合とした。プロトコール治療との因果関係を問わないこととした。

iv. 治療関連死亡割合（TRD 割合）：プロトコール治療との因果関係があり（definite, probable, possible）と判断された有害事象により死亡した患者の割合とした。

- Exploratory endpoints

a. 奏効割合

FAS のうち，最良総合効果が CR，PR のいずれかである患者の割合とした。

b. 無増悪生存期間（PFS）

登録日を起算日とし，増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とした。

- 「増悪（progression）」は，「5.3.3.2-1 9.5.1.11.2.4 総合効果（Overall Response）」又は「5.3.3.2-1 9.5.1.11.4.3 総合効果」における画像検査に基づく進行（PD）と画像検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像検査に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし，臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで，効果判定規準に従えば PD となるものの，臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても，効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする（この場合に治験薬の投与を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。また，効果判定規準に従えば PD ではなくても，臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- 増悪と判断されていない生存例では，臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする（画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず，外来診察などでの臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は，診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。
- 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例で，後治療として他の治療が加えられた場合も，イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち，治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 増悪の診断が画像診断による場合，「画像上疑い」の検査日ではなく，後日「確定診断」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は，増悪と判断した日をもってイベントとする。

- 二次がん（異時性重複がん，異時性多発がんを含む）の発生はイベントとも打ち切りともせず，他のイベントが観察されるまでを PFS とする。

c.　全生存期間（OS）

- 登録日を起算日とし，あらゆる原因による死亡日までの期間とする。
- 生存例では，最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし，生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

d.　がん種ごとの奏効割合

がん種ごとの奏効割合は，がん種ごとの測定可能病変を有する適格例のうち，最良総合効果が CR，PR のいずれかである患者の割合とした。

e.　「ALK 異常」の判定方法（IHC 法，FISH 法，遺伝子プロファイル検査）別の奏効割合

下記のそれぞれの「ALK 異常」の判定方法で判定された「ALK 異常」を有する患者の奏効割合

- IHC 法
- FISH 法
- 遺伝子プロファイル検査

12) 統計手法

a.　主たる判断規準

用量決定コホートの登録が終了し，DLT の解析対象集団における DLT 評価期間の有害事象データが固定された後，primary endpoint の解析を行った。この解析を主たる解析とした。主たる解析の目的は，アレクチニブの小児 RP2D を決定することである。「5.3.3.2-1 図9.1.1.3.6-1 各用量レベルにおける移行規準」に従い，RP2D を決定した。

用量決定コホートにおいて，第1用量の3例中2例以上，あるいは6例中2例以上に DLT が認められた場合，試験継続の是非について効果・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を検討することとした。DLT が，第1用量の3例中0例，あるいは6例中1例以下の場合には，第2用量に移行することとした。第2用量の6例中2例以上に DLT が認められた場合，必要に応じて効果・安全性評価委員会に諮問の上，RP2D を決定することとした。

DLT が第2用量の6例中1例以下の場合は，第2用量を RP2D とすることを効果・安全性評価委員会に報告することとした。

主たる解析の結果，RP2D が決定したら，追跡期間が終了し，すべてのデータが確定した後に最終解析を行った。最終解析での DLT 発生割合は，20%程度を予想している。

本試験においては IMT における奏効割合を key secondary endpoint とし，IMT におけるアレクチニブの有効性を評価した。最終解析において，IMT の登録数が3例以上であった場合，奏効数が「5.3.3.2-1 表9.7.1.3-1 IMT の症例数と閾値奏効数」に示す閾値以上であれば，本試験での IMT 例のデータを承認申請資料の一つとすることを検討することとした。

b.　安全性の解析

- Primary endpoint：DLT の発生割合

i.　主たる解析の方法

用量決定コホートの DLT の解析対象集団を対象に，DLT の発生頻度を集計した。必要に応じてその割合と95%信頼区間（CI）を求めることとした。区間推定には二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いた。

ii.　感度解析の方法

用量決定コホートの FAS 及び SAS を対象に，DLT の発生頻度を集計した。必要に応じてその割合と95%CI を求めることとした。区間推定には二項分布に基づく正確な方法（Clopper and

Pearson 法）を用いた。

• Secondary endpoint：有害事象発生割合

用量決定コホートの SAS を対象に，以下の集計・解析を行った。

– 各有害事象の頻度を集計する。

– 必要に応じて，各有害事象に対して，Grade 3以上の発生割合と95%CI を求める。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いる。

– 年齢別，体重別に各有害事象の頻度を集計する。必要に応じて，Grade 3以上の発生割合と95%CI を求める。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いる。

• Secondary endpoint：Grade 4の非血液毒性発生割合

用量決定コホートの SAS を対象に，Grade 4の非血液毒性発生頻度を集計した。必要に応じて，その割合と95%CI を求めることとした。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いることとした。

• Secondary endpoint：早期死亡割合

用量決定コホートの SAS を対象に，早期死亡発生頻度を集計した。必要に応じて，その割合と95%CI を求めることとした。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いることとした。

• Secondary endpoint：治療関連死亡割合

用量決定コホートの SAS を対象に，治療関連死亡発生頻度を集計した。必要に応じて，その割合と95%CI を求めることとした。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いることとした。

c.　有効性の解析

• Key seconday endpoint：IMT における奏効割合

i.　主たる解析の方法

用量決定コホートの FAS において，IMT が3例以上であった場合，「5.3.3.2-1 9.7.1.3　主たる判断規準」に従い，閾値奏効数以上の奏効が得られたかどうか確認することとした。

必要に応じて，奏効割合とその95%CI を求めることとした。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いることとした。

• Exploratory endpoint：奏効割合

i.　主たる解析の方法

用量決定コホートの FAS を対象に，奏効の頻度を集計した。必要に応じて，奏効割合とその95%CI を求めることとした。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いることとした。

ii.　サブグループ解析の方法

用量決定コホートの FAS を対象に，以下のサブグループごとに奏効の頻度を集計した。必要に応じて，奏効割合とその95%CI を求めることとした。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いることとした。

– がん種ごと

– 「ALK 異常」の判定方法（IHC 法，FISH 法，遺伝子プロファイル検査）ごと

• Exploratory endpoint：PFS

i.　主たる解析の方法

用量決定コホートの FAS を対象に，以下の解析を行った。

– Kaplan-Meier 法を用いて，無増悪生存曲線を描く。

– Kaplan-Meier 法を用いて，6カ月，1年，2年無増悪生存割合を求める。その95%CI は，Greenwood の公式を用いて算出する。

– Kaplan-Meier 法を用いて，PFS 中央値を求める。その95%CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出する。

• Exploratory endpoint：OS

i. 主たる解析の方法

用量決定コホートの FAS を対象に，以下の解析を行った。

– Kaplan-Meier 法を用いて，全生存曲線を描く。

– Kaplan-Meier 法を用いて，6カ月，1年，2年生存割合を求める。その95%CI は，Greenwood の公式を用いて算出する。

– Kaplan-Meier 法を用いて，OS 中央値を求める。その95%CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出する。

d. その他の解析

以下に示す解析以外を行う場合，事前に統計解析計画書に記載することとした。

• Secondary endpoint：薬物動態パラメータ

別途，解析計画書を作成した。本解析は，追跡期間が終了し，データを確定した後に行った。

i. 中間解析

中間解析は実施しなかった。

ii. 最終解析

• 目的と時期

追跡期間が終了しデータを確定した後に，すべてのエンドポイントに対する解析を実施した。

• 方法

「5.3.3.2-1 9.7.1.4　安全性の解析」，「5.3.3.2-1 9.7.1.5　有効性の解析」に示す解析を行った。

13）治験成績

本試験は，「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，アレクチニブ単独投与の安全性を確認し，アレクチニブの小児 RP2D を決定することを目的として実施された。

Primary endpoint である DLT については，用量決定コホートの第1用量の3例及び第2用量の6例において，いずれの患者においても DLT の発生を認めず，本試験の第2用量を小児 RP2D と決定した。

本試験の用量決定コホートにおいて，小児難治性固形腫瘍患者に対するアレクチニブの安全性を評価し小児 RP2D を決定できたことにより，実施中である成人を対象としたアレクチニブの第 II 相試験である「ALK 異常を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験（TACKLE 試験［NCCH1712/MK003試験］）」に対象年齢を拡大して小児を組み入れる方針が決定したため，当初予定していた本試験の拡大コホートへの患者登録を行わず，拡大コホートでの有効性情報収集は不要と判断した。よって，用量決定コホートの9例の患者にアレクチニブを投与した時の薬物動態，安全性及び有効性を検討した。

本試験においては，IHC 法，FISH 法，遺伝子プロファイル検査のいずれかの検査において「ALK 異常あり」と診断された患者が適格となっており，病理組織型の内訳としては，神経芽腫（NB）が8例，横紋筋肉腫（RMS）が1例であった。NB は *ALK* 遺伝子の増幅や変異が8～14%に認められることが報告されていることより，矛盾しない結果であった。本試験において，IMT に対するアレクチニブの有効性の探索的な評価が目的の一つであったが，IMT の登録はなかった。

本試験では，体重別の用法・用量を設定している。本試験で得られた薬物動態の結果において，体重別に設定した各投与群における単回投与時及び反復投与時のアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移，薬物動態パラメータ（AUC，C_{max}，$t_{1/2}$）に明らかな違いは認められなかった。

単回投与時におけるアレクチニブの代謝物の薬物動態パラメータ（AUC，C_{max}）の親化合物比（代謝物／未変化体［M/P］比）は，600 mg 群においては，成人（AF-001JP 試験ステップ1a：アレセンサカプセル20 mg，アレセンサカプセル40 mg *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承認申請資料及び Lancet Oncol 2013;14:590-98 を参照）と同様であったのに対して，300 mg 群においては，比較的高く，投与群による違いがみられた。反復投与時においても，300 mg 群において M/P 比は高い傾向にあったが，各用量間で，有害事象のプロファイルに大きな差異は認められなかった。

本試験の用法・用量は，成人の薬物動態データを参考に小児の薬物動態を予測し，安全性確保の観点から成人における曝露量を超えないよう体重毎に用量を区分し，さらに，いずれの体重群間においても同様の曝露量になるように設定した。実際に本試験で得られた結果は，単回投与時で成人と類似した曝露量であり，反復投与時で，成人と比較し低めの曝露量を示したものの，成人のばらつきの範囲内であった。アレクチニブ及び M4ともに累積係数が低値であったことから，本試験で設定した体重別の用法・用量で，それぞれの曝露量が成人の曝露量を超える可能性は低いと考えられた。

体重で区分した各投与群における曝露量に明確な違いは認められず，それぞれの用量において小児に対する忍容性が確認された。以上，薬物動態の観点から本試験における小児と成人間，本試験の各用量間に明らかな違いは認められず，安全性に影響を及ぼす可能性は低いと推察され，本試験で決定された推奨用量は妥当であると考える。

小児に対するアレクチニブ投与時の安全性としては，Grade 2以上の有害事象は全例［100.0%（9/9例）］に認められたが，Grade 3以上の有害事象は44.4%（4/9例）であり，Grade 4 の有害事象は認められなかった。Grade 3以上の有害事象はリンパ球数減少，貧血が各2例（22.2%），好中球数減少，発熱，小腸閉塞が各1例（11.1%）に認められたが，そのうちアレクチニブとの関連が認められた有害事象はリンパ球数減少，貧血が各2例（22.2%），好中球数減少，発熱が各1例（11.1%）であった。重篤な有害事象は，カテーテル留置部位疼痛1例（Grade 2），上気道感染1例（Grade 2），気胸1例（Grade 1），カテーテル除去1例（Grade 1）であり，これらのうち上気道感染及び気胸のみが，プロトコール治療との因果関係は「関連あり」と判定された。

アレクチニブの添付文書（総括報告書作成日［2022年4月13日］時点）には成人患者に投与した場合の重大な副作用として，間質性肺疾患（5.3%），肝機能障害（頻度不明），好中球減少（11.1%），白血球減少（8.2%），消化管穿孔（頻度不明），血栓塞栓症（頻度不明）が記載されており，成人における頻度の高い副作用として味覚異常（23.4%），便秘（29.8%），発疹（24.6%），血中ビリルビン増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） 増加，血中クレアチニン増加，頭痛，口内炎，悪心，下痢，上気道感染，貧血，筋肉痛，ALT 増加，血中アルカリフォスファターゼ増加が認められている。

本試験において頻度が高かった有害事象としては，血小板数減少（55.6%），発熱（55.6%），貧血（55.6%），好中球数減少（44.4%），リンパ球数減少（33.3%），白血球数減少（33.3%），上気道感染（33.3%），四肢痛（33.3%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（22.2%），嘔吐（22.2%）が認められた。本試験の患者数が9 例と少ないため，有害事象の重症度や頻度の比較は困難であるが，成人と小児において大きな差異はないと考えられた。

サブグループ別の安全性の解析においては，第1用量と第2用量，11歳未満と11歳以上において，有害事象の発生頻度に大きな差異を認めなかった。

有効性に関しては，本試験における奏効割合は0%（0/9例）であった。本試験は，アレクチニブの小児患者における安全性の評価が最大の目的であり，また，どのような形式の「ALK 異常」を有する小児悪性固形腫瘍に有効であるかなどデータが存在しないことから，幅広く患者を登録するため，遺伝子パネル検査（遺伝子プロファイル検査）において「ALK 異常」を有する患者に限定せず，IHC 法，FISH 法，遺伝子プロファイル検査のいずれかの検査において「ALK 異常あり」と診断された患者の登録を行った（IHC のみ陽性：8例，IHC と FISH ともに陽性：1例，遺伝子プロファイル検査：陰性6例，未実施：3例）。よって，遺伝子パネル検査で「ALK 異常」を有する患者のみを登録した場合と比べて，患者の遺伝子的な背景にば

らつきが生じた可能性があることが原因の一つと考えられた。また，登録例の9例中8例が NB であり，NB の「ALK 異常」は変異と増幅がほとんどであり，アレクチニブの有効性が最も期待できる融合の患者は少なく，本試験において ALK 融合を有する患者を登録できなかったことも一つの要因と考えられた。PFS の中央値は2.6カ月（95%CI：0.7カ月-16.2カ月），6カ月無増悪生存割合が33.3%（7.8%-62.3%），1年無増悪生存割合が22.2%（3.4%-51.3%），2年無増悪生存割合が11.1%（0.6%-38.8%），OS の中央値は推定不能（95%CI：4.8カ月-推定不能），6カ月生存割合は88.9%（43.3%-98.4%），1年生存割合は77.8%（36.5%-93.9%），2年生存割合が64.8%（25.3%-87.2%）であった。1例の患者において，腫瘍の増悪を認めず，2年以上アレクチニブの投与を継続した。

本試験においては，ALK 融合を有しアレクチニブの有効性が期待できる IMT の登録がなく，小児 IMT に対する有効性のデータを取得することが出来なかった。小児期の IMT は，年間10例程度の発症と推定される希少疾患であり，希少であるがゆえに登録期間中の患者登録が達成できなかった。第 II 相試験においては，遺伝子パネル検査で「ALK 異常」の診断を行った上で，ALK 融合を含む，「ALK 異常」を有する小児患者の登録を進めることが，有効性の評価のためには重要であると考えられる。

以上のように，本試験の用量決定コホートにおいて DLT 発症はなく，9例の安全性プロファイルは忍容可能であると考えられることより，小児に対するアレクチニブの推奨用量は本試験の体重別の第2用量とした。ただし，本試験には3歳未満及び体重15 kg 未満の小児患者は組み入れられていないことに注意が必要である。

2.7.6.1.2　TACKLE 試験

1)　治験の標題

ALK 遺伝子異常を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験

2)　フェーズ

第 II 相

3)　治験依頼者（自ら治験を実施する者）

国立がん研究センター中央病院他

4)　報告文献

なし

5)　治験実施期間

最初の被験者の同意取得日	2018年7月24日
データカットオフ日	2023年10月19日

6)　目的

ALK 遺伝子異常（融合遺伝子，活性化型遺伝子変異，コピー数増加）を有する切除不能の希少がん患者を対象に，アレクチニブの有効性及び安全性を単群医師主導治験により評価する。

7)　治験方法

本試験は，*ALK* 遺伝子異常（融合遺伝子，活性化型遺伝子変異，コピー数増加）を有する切除不能の希少がん患者を対象に，アレクチニブの有効性及び安全性を評価する，多施設共同，単群，非無作為化，非盲検試験である。

アレクチニブの投与量は，二次登録時点の年齢及び体重に応じて決定した。16歳以上の患者では1回300 mg を BID 経口投与した。2歳以上15歳以下の小児患者では体重に応じて1日投与量

（150 mg から600 mg）及び1回の投与量（0 mg から300 mg）を決定した。生後7カ月以上2歳未満の小児患者では月齢に応じて1日投与量（20 mg から80 mg）及び1回の投与量（0 mg から40 mg）を決定した。

なお，投与の間隔はなるべく8時間以上空けた。

28日を1コースとして，「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り治療を継続した。

また，各コース内の評価の時期に関わらず「コース内の休止・再開規準」に該当しない限り，原則内服を継続した。

8)　被験者数

- 計画時：

– 本体コホート＋特別コホート：
予定登録数：FAS として本体コホート 15-20 例＋特別コホート 1-6 例

– 追加コホート（一次登録 15 歳以下）
予定登録数：FAS として1-10例

- 解析時：

– 全登録例全体：26 例
– 安全性の解析対象集団（SAF）全体：26 例
– FAS 全体：24 例

9)　診断及び主要な組入れ基準

患者選択規準

以下の一次登録適格規準をすべて満たす患者に対してスクリーニング検査を行った。

二次登録適格規準をすべて満たし，二次登録除外規準のいずれにも該当しない患者を二次登録適格例とした。

- 一次登録適格規準

a. 一次登録年齢が生後 7 カ月以上*1
b. 組織診によって「NCCH1612 MASTER KEY レジストリ研究」に定められたがん種*2 と診断されている。リンパ腫などの血液疾患は対象としない。
c. 転移性，治癒切除不能，又は再発の病変を有する。
d. ECOG PS が 0 又は 1 である。なお，小児患者で ECOG による評価が難しい場合は，「機能状態尺度/スコア換算表」を用いて ECOG の 0 又は 1 相当であることを確認する。
e. 一次登録について患者本人から文書で同意が得られている（未成年の患者では代諾者による同意を必須とする）。*3

*1：追加コホートでは生後7カ月以上15歳以下とする。

*2：「希少がんの定義及び MASTER KEY レジストリ研究の対象」及び「本試験及び MASTER KEY レジストリ研究の対象とする common cancer の希少組織亜型」を参照。

*3：一次登録スクリーニング検査とは FoundationOne 次世代シーケンシング（NGS）（腫瘍検体）検査をさす。既に本試験外で NGS 検査（リキッド NGS も可とする）を実施されて二次登録適格規準 b の *ALK* 遺伝子異常を認めた患者については，その結果をもって一次登録を経て二次登録を検討できるが，原則本試験内でのスクリーニング検査を必須とする。ただし，本試験外の NGS 検査が同パネルの FoundationOne 検査であった場合や，保存検体腫瘍量不足などの理由で再検査が困難と判断された場合は治験調整事務局と相談のうえ，一次登録後のスクリーニング検査の免除を検討する。

- 二次登録適格規準

a. MASTER KEY レジストリ研究に登録されている。*4

*4：各実施医療機関が自施設で実施した病理診断の結果にて本試験への登録が可能（紹介元の病理診断結果のみでは二次登録不可）である。必要に応じて，「国立がん研究センターがん対策情報センター病理診断コンサルテーションサービス」などを利用すること。同サービスの病理診断にて適格性を満たすことが確認されれば登録可能とする。なお，確定的な診断がついた疾患のみが本試験の対象となる。

b. 一次登録スクリーニング検査の NGS 検査もしくはその他の NGS 検査にて以下のいずれかを満たすことが確認されている。*5

i. *ALK* 融合遺伝子を有する。

ii. *ALK* 活性化型変異を有する。

遺伝子変異が活性化型変異であるかどうかは，MASTER KEY レジストリ研究内の附随研究委員会又は症例検討委員会（必要に応じてエキスパートパネル）にて判断するが，下記の変異は既報より活性化変異とみなす。

G1128A，F1174L，F1174I，F1174S，R1192Q，F1245C，F1245L，Y1278S，M1166R，I1171N，R1275Q

iii. *ALK* 遺伝子コピー数増加を有する。

*5：詳細は「*ALK* 遺伝子異常の定義」を参照。

c. 有効性が期待できる一次治療がない，もしくは，一次治療が無効又は不耐である。

d. 径が約 7 mm のカプセルを内服できる（特別コホート又は簡易懸濁法薬剤内服患者はこの限りではない）。

e. 二次登録の時点で症状のある脳転移，がん性髄膜炎，放射線照射や外科的処置を要する脊椎転移を有さない。*6

*6：頭蓋内原発腫瘍においては二次登録の時点でステロイドや抗てんかん薬などの内服の有無にかかわらず，治療薬の増量・追加なく，神経症状が登録前60日以上安定（例：けいれんがない，新たな麻痺が出現していない）していること。なお，二次登録前の予防的抗てんかん薬等の投与は治験責任医師及び治験分担医師（担当医）判断のもと可とする。

f. 治療を要する心嚢液，胸水，腹水の貯留を認めない。

g. ECOG PS が 0 又は 1 である。なお，小児患者で ECOG による評価が難しい場合は，「機能状態尺度／スコア換算表」を用いて ECOG の 0 又は 1 相当であることを確認する。

h. 二次登録前 28 日以内の造影 CT*7（頭部*8・胸部・腹部・骨盤：スライス厚 5 mm 以下）にて測定可能病変*9 を 1 つ以上有する。

*7：造影剤アレルギーや腎機能低下など造影剤を用いることができない場合は単純 CT/MRI も可。

*8：頭蓋内のがん，及び，それ以外の領域のがんで中枢神経転移が疑われる場合には全脳 CT 又は全脳 MRI を必須とする。頭頚部がんの場合は頭蓋底を含めた頭部 CT 又は頭部 MRI を必須とする。それ以外の領域のがんにおいては全脳／頭部の CT や MRI は必須ではない。

*9：測定可能病変：CT/MRI 横断面の計測で，リンパ節以外の病変では最大径が10 mm 以上，リンパ節病変では短径（最大径に直行する方向の径）15 mm 以上。放射線照射部位の病変でも放射線治療後に比して増大が見られていれば測定可能病変としてよい。

i. 二次登録前 28 日以内に抗がん薬（化学療法，分子標的療法，免疫療法など）や他の治験薬の投与を受けていない。

j. ALK 阻害薬（アレクチニブ，クリゾチニブ，セリチニブ，brigatinib，lorlatinib など）の前治療歴を有さない。

k. 二次登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術を受けていない。

l. 二次登録前 14 日以内に放射線治療（ガンマナイフ，サイバーナイフを含む）を受けていない。

m. 登録前 14 日以内に実施した臨床検査が下記の i～vii を満たす。ただし，採血日前 14 日以内に G-CSF 製剤の投与又は輸血を受けていないこと。
   i. 好中球数≧1500 /mm^3
   ii. 血小板数≧10 × 10^4 /mm^3
   iii. ヘモグロビン≧9.0 g/dL
   iv. AST（GOT）≦100 U/L
   v. ALT（GPT）≦100 U/L
   vi. 総ビリルビン≦1.5 mg/dL
   vii. クレアチニン≦0.6 mg/dL（生後 7 カ月～2 歳未満），0.8 mg/dL（2～6 歳未満），1.0 mg/dL（6～10 歳未満），1.2 mg/dL（10 歳以上）

n. 二次登録前 14 日以内に室内気下で SpO_2 が 92%以上。

o. 妊娠可能な女性*10 の場合，同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 3 カ月間の避妊に同意している。男性の場合，治験薬投与開始後から治験薬最終投与後少なくとも 3 カ月間の避妊*11 に同意している。

*10：妊娠可能な女性：初潮を経験し，不妊手術（子宮摘出術又は両側卵巣摘出術）を受けておらず，閉経していない女性とする。閉経とは，薬剤投与などの別の医学的理由を伴わずに月経の無い状態が12カ月以上にわたる場合と定義する。

*11：避妊法の例：コンドーム，ペッサリー，経口避妊薬，子宮内避妊用具の使用など。

p. 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている（未成年の患者では代諾者による同意を必須とする）。

- 二次登録除外規準

a. 活動性の重複がんを有する（ただし，次の a.～c.は除外しない：a. 完全切除された以下のがん：基底細胞癌，stage I の有棘細胞癌，上皮内癌，粘膜内癌，表在性膀胱癌，b. ESD や EMR で治癒切除された消化管癌，c. 5 年以上再発が認められない他のがん）。

b. 全身的治療を必要とする感染症を有する。

c. 活動性の消化管潰瘍を合併している。

d. 画像所見又は臨床所見により診断された間質性肺疾患もしくは肺線維症の合併又は既往を有する。

e. HIV 抗体，HBs 抗原，HCV 抗体のいずれかが陽性である（ただし，HCV 抗体が陽性であっても，HCV-RNA が検出されない患者は除外しない）。

f. HBs 抗原陰性で，HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性，かつ HBV-DNA 定量が陽性である（検出感度以下であれば除外しない）。

g. 妊娠中，授乳中（授乳を中断した場合も登録不可）又は妊娠している可能性のある女性。

h. 日常生活に支障のある精神病又は精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。

10) 被験薬，用量及び投与方法

a. 被験薬：アレクチニブ塩酸塩

b. 用量及び投与方法：

16歳以上の患者においては，アレクチニブとして1回300 mg を BID 経口投与した。

2歳以上15歳以下の小児患者においては，二次登録時の体重を用いて「2歳以上15歳以下の小児患者における体重当たりのアレクチニブの1回投与量」に従って，アレクチニブを投与した。

生後7カ月以上2歳未満の小児患者においては，二次登録時の月齢から，「2歳未満の小児患者における月齢当たりのアレクチニブの1回投与量」に従って，アレクチニブを投与した。

生後7カ月以上2歳未満で登録された小児患者は，3コースが終了するまでは，月齢が変わっ

たり，年齢が2歳を超えても，開始時の用量を用いてアレクチニブを投与した。4コースからは2歳になるまで，各コース開始時の月齢に応じて，「2歳未満の小児患者における月齢当たりのアレクチニブの1回投与量」に従って用量変更を行い，投与を継続した。2歳を超えた時点で，次のコース開始時に，「2歳以上15歳以下の小児患者における体重当たりのアレクチニブの1回投与量」を用いて，アレクチニブの投与量を決定した。

2歳以上の患者において試験期間中に成長に伴う体重増加を認め，以下の i と ii の条件をいずれも満たした場合には，体重に応じた投与量の増量を許容した。なお，投与量の増量後は，原則，減量を行わないこととした。

i. 同一用量で 6 カ月以上試験治療を継続している
ii. 1 コースの間隔をあけて連続する 2 回の体重測定値が，「2 歳以上 15 歳以下の小児患者における体重当たりのアレクチニブ 1 回投与量」に規定された，次の設定体重範囲内であることを確認した。

なお，投与の間隔はなるべく8時間以上空けることとした。

2歳以上15歳以下の小児患者における体重当たりのアレクチニブ1回投与量

	1日量	1回の投与量（朝 ／ 夕）
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歳未満の小児患者における月齢当たりのアレクチニブ1回投与量

	1日量	1回の投与量（朝 ／ 夕）
7カ月以上13カ月未満	20 mg	20 mg / 0 mg
13カ月以上20カ月未満	40 mg	20 mg / 20 mg
20カ月以上24カ月未満	80 mg	40 mg / 40 mg

11) 治療期間

28日を1コースとして，「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り治療を継続した。

また，各コース内の評価の時期に関わらず「コース内の休止・再開規準」に該当しない限り，原則内服を継続した。

12) 対照薬，用量及び投与方法

該当なし

13) 評価基準

Primary endpoint：画像中央判定による奏効割合

Secondary endpoints：施設判定による奏効割合，PFS，OS，病勢制御割合，有害事象発現割合，PK パラメータ

14) 統計手法

- 有効性の解析：
  a. 画像中央判定による奏効割合

主たる解析はベイズ流接近法の枠組みで検討した。具体的には，Thall and Simon（1994, Biometrics）が提案したベイズ流デザイン（TS デザイン）に基づく評価を行った。TS デザインの設定として，本体コホートの FAS を対象に，閾値奏効割合（10%）と期待奏効割合（40%）の事前分布として，それぞれベータ分布 Be（38.7, 348.3）とベータ分布 Be（0.8, 1.2）を仮定した。以上の設定のもとで奏効割合が閾値奏効割合を超える事後確率が95%以上であることを示すために必要な登録例数別の必要奏効例数を求め，主たる判断規準とした（「登録例数と必要奏効例数」）。

登録例数と必要奏効例数

登録例数	15	16	17	18	19	20
必要奏効例数	4	4	4	4	5	5

合わせて，奏効割合が閾値奏効割合を超える事後確率を求めた。また，感度解析として，期待奏効割合の事前分布にベータ分布 Be（1, 1）を設定したもとで奏効割合の事後分布が閾値奏効割合5%を超える事後確率を算出した。

FAS 全体及び各コホートの FAS を対象に，奏効割合及びその95%CI を Clopper-Pearson 法に基づき算出した。

サブグループ解析として，FAS 全体及び各コホートの FAS を対象に，ALK 遺伝子異常，年齢，剤形，登録時の頭蓋内腫瘍の有無，組織学的大分類，ECOG PS，治療ラインのサブグループごとに主たる解析と同様の解析を行った。

b.　施設判定による奏効割合

FAS 全体及び各コホートの FAS を対象に，施設判定による奏効割合及びその95%CI を Clopper and Pearson 法に基づき算出した。

c.　PFS

FAS 全体及び各コホートの FAS を対象に，Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存曲線を作成し，6カ月及び1年無増悪生存割合及び PFS 中央値を求めた。6カ月及び1年無増悪生存割合の95%CI は，Greenwood の公式を用いて求めた。PFS 中央値の95%CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いて求めた。

d.　OS

FAS 全体及び各コホートの FAS を対象に，Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作成し，6カ月及び1年生存割合及び OS 中央値を求めた。6カ月及び1年生存割合の95%CI は，Greenwood の公式を用いて求めた。OS 中央値の95%CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いて求めた。

e.　病勢制御割合

FAS 全体及び各コホートの FAS を対象に，中央判定による病勢制御割合及びその95%CI を Clopper and Pearson 法に基づき算出した。

- 安全性の解析：

a.　有害事象発現割合

SAF 全体及び各コホートの SAF を対象に，各有害事象／有害反応の最悪 Grade の頻度を集計した。また，各有害事象／有害反応に対して，Grade 1以上の発生割合，Grade 2以上の発生割合，Grade 3以上の発生割合，Grade 4の発生割合を求めた。加えて，年齢ごとの（2歳未満／2歳以上16歳未満／16歳以上）の集計も行った。治療薬の処理が必要であった有害事象を処理の内容（死亡，中止，延期）ごとに上記と同様の集計を実施した。

15）要約－結論

a.　有効性の結果