

※個々の用語・表現につき、[イトモ](#)検索で得られた対訳を最大 3 件まで提示します。

和文原稿(口ズリートレク・インタビューフォーム 15)

<小児における成績>

海外第 I / Ib相臨床試験(STARTRK-NG試験)2)

目的:小児の再発又は難治性固形がん患者における本剤のMTD又はRP2Dを決定する。また、安全性、薬物動態、本剤をRP2Dで投与された被験者における有効性(奏効率(ORR)、奏効期間(DOR)、奏効までの期間(TTR)、など)を評価する。

対象:

第I相用量漸増試験:再発又は難治性頭蓋外固形癌の小児、青少年及び若年成人患者 16例

第Ib相拡大試験:再発又は難治性固形癌の小児、青少年及び若年成人患者10例(第Ib相はデータカットオフ日[2018年10月31日]時点での例数)なお、本試験は22歳未満のNTRK、ALK又はROS1融合遺伝子陽性等の進行・再発の小児固形癌患者※を対象としており、NTRK融合遺伝子陽性の固形癌及びROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌以外の患者を含む。

※承認された効能又は効果は、「NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」及び「ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」であり、小児における用法及び用量は、「NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」のみで承認されている。

試験デザイン:第I/Ib相非盲検用量漸増及び拡大試験

実施国:米国

試験方法:本試験は、用量漸増パート(第I相)と拡大パート(第Ib相)から構成される。

・ 第I相用量漸増試験

本剤*1は食事と共に1日1回連日経口投与し、4週間のサイクルで反復した。開始用量は250mg/m²とし、4段階の用量レベルを評価した。漸増時には3+3デザインを適用し、MTDは3~6例からなるコホート中の2例以上にDLTの発現がみられた用量レベルより1段階減量した用量レベルと定義した。MTDの確立後、DLTの評価結果と、MTDで全体的に許容可能と認められた安全性プロファイルを根拠とし、このMTDを本試験の第Ib相部分で評価するRP2Dとして選択した。

再発又は難治性→再発 難治性

A two-compartment model was used to describe the PK of Drug A in relapsed/refractory MM patients.

2コンパートメントモデルを用いて再発性又は難治性MM患者における薬剤Aの薬物動態を記述した。

adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma whose tumors are positive for an EZH2 mutation as detected by an FDA-approved test and who have received at least two prior systemic therapies

再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫のある成人患者で、FDA承認検査でEZH2遺伝子変異が陽性であり、少なくとも2種類の全身療法による前治療を受けている場合。

At that time, the confirmatory study of Drug A in relapsed and refractory myeloma was underway.

当時、再発性かつ難治性の骨髄腫を対象とした薬剤Aの検証的試験が進行中であった。

奏効率	
1. Disease Control Rate 2. Objective Response Rate 3. Overall Survival 4. Time To Progression 5. Disease-Free Survival 6. Relapse-Free Survival 7. Progression-Free Survival 8. Event-Free Survival	1. 病勢コントロール率 2. 奏効率《客観的奏効率》 3. 全生存期間 4. 無増悪期間 5. 無病生存期間 6. 無再発生存期間 7. 無増悪生存期間 8. 無事象生存期間
After Drug A treatment, response rates (patients achieving platelets $\geq 50 \times 10^9/L$ without rescue therapy) were somewhat higher in the non-splenectomized patients.	薬剤Aの投与後、奏効率(救済治療を受けることなく血小板数 $50 \times 10^9/L$ 以上を達成した患者)は脾臓非摘出患者のほうが若干高かった。
Allowing therapy to be stopped at the investigator's discretion after the third treatment could have introduced bias into the response rate determination.	3回目投与以降に治験責任医師の判断で治療を中止できることとしたため、奏効率の測定にバイアスが介入した可能性がある。

奏効期間	
A plus sign after the response duration for an individual patient means that the response was still ongoing at the last evaluation.	個々の患者の奏効期間《効果持続期間》の後ろにある+の記号は、最終評価時にも効果が持続していたことを意味する。
Duration of objective response (in subjects with complete response [CR] or partial response [PR]): the time from the first objective documentation of response until the first objective documentation of tumor progression or death due to tumor progression in the absence of previous documentation of tumor progression.	客観的奏効期間《効果持続時間》(完全奏効[CR]又は部分奏効[PR]の被験者における): 前に腫瘍の進行が記録されていないという条件下、効果が最初に客観的に記録されてから、腫瘍の進行が最初に客観的に記録されるか、腫瘍の進行による死亡までの時間。

奏効までの期間	
The median (midpoint) time to response was 30 days, and the median duration of response was 10 months.	奏効までの期間の中央値(中間ポイント)は30日間、奏効期間の中央値は10カ月間であった。
Hemodialysis patients received a higher median maintenance dose [167 Units/kg/week (n = 28) vs. 76 Units/kg/week (n = 36)] and took longer to achieve a hemoglobin of 10 to 12 g/dL (median time to response 69 days vs. 32 days) than patients undergoing peritoneal dialysis.	血液透析患者では、腹膜透析患者よりも維持用量の中央値が高く[それぞれ 167 単位/kg/週(28例)及び 76 単位/kg/週(36例)]、ヘモグロビン値 10~12g/dL を達成するのに長時間を要した(奏効までの時間《効果発現までの時間》の中央値はそれぞれ 69 日間及び 32 日間)。

MTD	
Dose escalation will continue until identification of the maximum tolerated dose (MTD).	用量漸増は最大耐量 (MTD) が特定されるまで続く。
If the maximum tolerated dose (MTD) is established, no further dose escalation will occur.	最大耐量 (MTD) が設定されていれば、さらなる投与量の漸増は行われない。

用量漸増試験	
a single-blind, placebo-controlled, dose escalation study	単盲検プラセボ対照 用量漸増試験
Data collected in the dose escalation studies with doses from 0.5 to 40 mg are illustrative of this pattern.	0.5 から 40mg までの 用量漸増試験 で得られたデータがこのパターンの説明に役立つ。
In a 12-week, dose-escalation study, 300 men were treated with Drug A or placebo, with dose escalation to 100 mg based on efficacy and tolerance.	12 週間の 用量漸増試験 では、男性 300 例に対して薬剤 A 又はプラセボのどちらかを投与し、有効性及び忍容性に応じて 100mg まで増量した。

頭蓋外固形癌	
Thyroid carcinoma is the second most common extracranial solid tumor in adolescents (15-19 years old).	甲状腺癌は、思春期児 (15~19 歳) の 頭蓋外固形癌 の中で 2 番目に多い。
The general approach to the treatment of an extracranial solid tumor begins with a tumor biopsy to establish the pathologic diagnosis.	頭蓋外固形癌 の治療に対する一般的なアプローチは、病理学的診断を確定するための腫瘍生検から始まる。

青少年→思春期児	
A population pharmacokinetic analysis was performed using data on plasma concentrations of the active moiety and the unchanged Drug A obtained in foreign clinical studies in children and adolescents with autistic disorder and in children and adolescents with mental disorders.	自閉症性障害のある小児及び 思春期児 並びに精神疾患のある小児及び 思春期児 を対象とした海外臨床試験で得られた有効成分及び薬剤 A 未変化体の血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が行われた。
A slightly greater difference in the mean change between treatment groups was noted in adolescents than in children.	平均変化量の投与群間差は 思春期児 のほうが小児よりもわずかに大きかった。

拡大試験→継続試験	
After this dose-escalation study, 200 of the 300 men entered a 10-week, open-label extension study.	この用量漸増試験の後、これらの男性 300 例のうち 200 例が 10 週間の非盲検 継続試験 に参加した。
All patients received Drug A 2 mg b.i.d. in the	すべての患者がこれらの 継続試験 で薬剤 A 2mg

extension studies.	の1日2回投与を受けた。
--------------------	--------------

データカットオフ日	
For the 120-day Safety Update, Company A proposes to provide a summary of deaths, serious adverse events, and discontinuations due to adverse events with a data cutoff of April 2017.	120日安全性最新情報について、会社Aは2017年4月を データカットオフ日 とする死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止についての集計表を提示することを提案している。
Of the 50 subjects in the Drug A group, 15 had died as of the data cut-off date.	薬剤A群の被験者50例のうち15例が データカットオフ日 の時点で死亡していた。

融合遺伝子陽性	
The efficacy of Drug A in patients with NTRK fusion-positive, advanced/recurrent solid tumors is expected, regardless of the number of prior therapies.	前治療の回数に関係なく、NTRK 融合遺伝子陽性 の進行・再発性固形癌の患者における薬剤Aの有効性が期待できる。

承認された効能又は効果→承認された効能・効果	
Cases in which drugs are used in other ways than the indications approved by the Minister of Health, Labour and Welfare, or cases in which drugs have not been used in accordance with the Precautions of the package inserts.	医薬品を厚生労働大臣によって 承認された効能・効果 以外の目的で使用した場合や医薬品が添付文書の「使用上の注意」に従わずに使用されている場合。

用量漸増パート	
The primary purpose of this revision is to clarify the description and purpose of the dose-escalation part.	この改訂の主要目的は、 用量漸増パート の内容及び目的を明確にすることである。
This part is intended to characterize safety, anti-tumor activity, and single and multiple-dose pharmacokinetics of Drug A in Japanese patients at the maximum tolerated dose which has been already established in the dose-escalation part.	このパートは、 用量漸増パート で既に確立されている最大耐量で薬剤Aを日本人患者に使用したときの安全性、抗腫瘍効果、単回投与時及び反復投与時の薬物動態について特性評価することを意図したものである。

から構成される	
ABC Oncopanel System is a combination medical device comprised of a template deoxyribonucleic acid (DNA) extraction reagent and an analysis software program.	ABCオンコパネルシステムは、テンプレートデオキシリボ核酸(DNA)抽出試薬と解析ソフトウェアプログラム から構成される コンビネーション医療機器である。
Eighteen healthy subjects were to be randomized in a 3-way, cross-over study consisting of three periods.	3期から構成される 3ウェイクロスオーバー試験では、健康被験者18例をランダム化することとした。

食事と共に→食事とともに	
Administration of Drug A with food resulted in a 10% decrease in AUC and a 70% decrease in Cmax.	薬剤Aを食事とともに投与した結果、AUCは10%低下し、Cmaxは70%低下した。
After a 14-day baseline period, men with LDL cholesterol between 3.36 and 4.91 mmol/L and triglycerides < 3.95 mmol/L were randomly assigned to consume this supplement, taken either with or between meals, for a 2-week treatment period.	14日間のベースライン期間の後、LDLコレステロール 3.36~4.91mmol/L 及びトリグリセリド 3.95mmol/L 未満の男性は、このサプリメントを 食事とともに 2週間摂取する群又は食間に2週間摂取する群のどちらかにランダムに割り付けた。

4週間のサイクル→週間 クール	
After Week 24, on Day 1 of each 12-week cycle, Drug A was administered intravenously at the same dose as used in the induction period over a period of 90 minutes.	24週目以降、12 週間 を1 クール とした各 クール の1日目に薬剤Aを導入期と同じ用量で90分間かけて静脈内投与した。
Drug A (1000 mg/m ² twice daily) will be orally administered 28 times from the evening of Day 1 until the morning of Day 15 within each 3-week cycle.	薬剤 A (1000mg/m ² を 1 日 2 回)は、各 3 週間 の クール の 1 日目の夕方から 15 日目の朝まで 28 回経口投与する。

DLT	
Any grade 3 or higher adverse event is deemed a dose-limiting toxicity (DLT).	グレード3以上の有害事象は用量制限毒性 (DLT)とみなされる。
During the dose escalation phase of the study, two patients experienced dose-limiting toxicities (DLTs): one at 600 mg qd (lipase increased) and one at 750 mg qd (drug-induced liver injury).	本試験の用量漸増期に、患者 2 例が用量制限毒性 (DLT)を示し、その内訳は 600mg の 1 日 1 回投与の 1 例(リパーゼ増加)と 750mg の 1 日 1 回投与の 1 例(薬剤性肝損傷)であった。

1段階減量	
A reduction in the starting dose by one dose level of Drug A may be considered for patients with any of the following conditions: ...	以下の病状のいずれかがある患者では、薬剤Aの開始用量を 1段階減量 することを検討する。
If change in hemoglobin within 4 weeks is > 2.0 g/dL, decrease the dose by 1 step. Once reduced, maintain the dose for ≥ 4 weeks.	4週間以内のヘモグロビン変化量が2.0g/dL超の場合、投与量を 1段階減量 する。減量後、当該投与量を4週間以上維持する。

と定義した	
"Cure" was defined as a status where all the lesions of white coat related to gastric ulcer	「治癒」は、内視鏡で検査したとき、胃潰瘍に関連する白苔のすべての病変が消失した状態 と定

disappeared when checked endoscopically.	義した。
“Recurrence of ulcer” was defined as the case where a mucosal defect with white moss ≥ 3 mm was confirmed endoscopically by the central assessment committee.	「潰瘍の再発」は、中央判定委員会によって3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損が内視鏡的に確認された事例と定義した。