

※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(ロズリートレク・インタビューフォーム 17)

(3) 用量反応探索試験

〈[外国人](#)における成績〉

海外第 I 相臨床試験 (STARTRK-1 試験) 3)

● 用量漸増コホート

目的: 本剤を経口投与した場合の[初回サイクル](#)の DLT、MTD、RP2D を特定する。

対象: [局所進行性](#)又は[転移性の癌](#)を有する患者 76 例 (NTRK1/2/3、ROS1 又は ALK [遺伝子変異](#)を有することが望ましいが、適格性の[必須条件](#)ではなかった)

試験デザイン: [多施設共同非盲検第 I 相試験](#)

実施国: 米国、スペイン、韓国 (3カ国)

試験方法: 100mg/m²/日、1日1回投与から開始し、1サイクル目 (28日間) を DLT 評価期間とし、この間での DLT 発現を確認した。「3+3」デザインで実施し、3例中2例又は6例中2例で DLT 発現が確認されるまで [用量漸増](#)することとした。用量も [必要に応じて](#)変更することとし、1日1回での薬物動態、安全性が確認された場合、次コホートで1日2回へ変更[できることとした](#)。投与期間は PD が確認される、患者が [同意を撤回する](#)、又は許容できない毒性が発現するまでとし、PD が確認された場合は、治験依頼者と協議の上、当該患者が引き続き [臨床ベネフィットを得ることができると](#)治験担当医が [判断した場合](#)に限り、治験薬投与を継続することができた。なお、MTD の定義は「サイクル1の DLT 発現率が 33% 未満となる最高用量」とした。

評価項目: 主要評価項目; 初回サイクルの DLT、MTD、RP2D

[試験結果](#): 用量漸増パートの本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、800mg QD 投与群の 3/9 例に DLT (Grade 3 の疲労 2 例及び Grade 3 の注意力障害 1 例) が認められ、RP2D は 600mg QD 投与とされた。

注) 本剤の承認された用法及び用量 (成人) は、エヌトレクチニブとして 1日1回 600mg を経口投与である。 (「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照)

用量反応探索試験 → 用量反応試験

As Study A demonstrated a clearly positive risk-benefit ratio for this dosing regimen, no further dose-response studies were performed in the target indication.	試験 A によりこの用法・用量で明らかに良好なリスク・ベネフィット比が証明されたため、目標適応症を対象としたさらなる 用量反応試験 は行われなかった。
Study A is an ongoing, fixed-dose, dose-response study designed to show the dose-response relationship of fixed doses (0.25, 0.5, 1, and 2 mg/day) of Drug A in MDD patients with a history of inadequate response to prior antidepressant treatment.	試験 A は、抗うつ薬による前治療が効果不十分であった MDD 患者を対象に、薬剤 A を固定用量 (0.25、0.5、1、2mg/日) で投与したときの用量反応関係を示すために計画された進行中の固定用量・ 用量反応試験 である。

用量反応探索試験 → 探索試験

In the 2-week exploratory study, minimal increases in serum ALT, GGT, and AP activities	この2週間の 探索試験 では、ALT、GGT、AP の血清中活性のわずかな上昇が投与を受けたイヌ 10
---	---

were observed in 2 of 10 treated dogs.	頭のうち2頭で認められた。
Samples for PCR analyses, mutational analyses, and exploratory studies will be processed centrally and the results will be sent electronically to the Sponsor.	PCR分析、変異分析、探索試験用の試料は中央で処理し、結果は電子的に治験依頼者に送付する。

外国人	
Drug A has been evaluated in a phase I single ascending dose study and a phase I multiple ascending dose study in healthy non-Japanese subjects.	薬剤Aは、外国人健康被験者を対象に第I相単回漸増投与試験及び第I相反復漸増投与試験で評価されてきた。
However, it cannot be concluded that the safety of Drug A at the application site (application site reactions) and antimicrobial susceptibility of causative organisms do not differ between Japanese and non-Japanese patients.	しかし、塗布部位における薬剤Aの安全性(塗布部位反応)及び原因菌の抗菌薬感受性が日本人患者と外国人患者の間で差がないと結論づけることはできない。
In the case of half-life and CLss, similar dose-dependent changes were seen in the Japanese and non-Japanese populations.	半減期及びCLssについては、日本人集団と外国人集団に同様の用量依存的な変化がみられた。

初回サイクル→第1クール	
Course 1 of therapy with intravenous Drug A was administered from Jan. 1, 2015 to Jan. 20, 2015.	薬剤A静脈内投与による治療の第1クールは2015年1月1日から2015年1月20日にかけて行われた。
Following administration of Drug A at 10 mg/m ² to Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma, C _{max} on Day 15 of Cycle 1 was 2000 ng/mL.	再発又は難治性の多発性骨髄腫の日本人患者に薬剤Aを10mg/m ² で投与したとき、第1クールの15日目におけるC _{max} は2000ng/mLであった。
In Study A, Drug A 20 mg/m ² was administered in Cycle 1, and when tolerated, the dose was increased to 30 mg/m ² from Cycle 2 onward.	試験Aでは、第1クールに薬剤A 20mg/m ² を投与し、忍容性がある場合、第2クール以降に投与量を30mg/m ² に増量した。

局所進行性	
Dendritic cells isolated from patients with metastatic or locally advanced breast cancer express high levels of the adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2.	転移性又は局所進行性の乳癌の患者から分離された樹状細胞は、アディポネクチン受容体であるAdipoR1及びAdipoR2を高レベルで発現している。
The study comprised 50 patients with locally advanced carcinoma, treated with combined chemotherapy and radiation therapy.	本試験は、化学療法及び放射線療法による併用治療を受けた局所進行性の癌患者50例を対象とした。
patients with locally advanced cervical cancer treated with chemo- and radiation therapy	化学療法及び放射線療法で治療された局所進行性の子宮頸癌の患者

転移性の癌→転移性 癌	
A biopsy of the right scalene <<scalenus muscle>> lymph node revealed metastatic adenocarcinoma.	右斜角筋リンパ節の生検により、 転移性の腺癌 が明らかにされた。
A phase III study comparing Drug A and placebo was conducted in patients with metastatic renal cell carcinoma whose disease had progressed despite prior treatment with Drug B.	薬剤 B による前治療にもかかわらず病状が進行した 転移性腎細胞癌 の患者を対象に、薬剤 A とプラセボを比較する第 III 相試験を行った。
Administration of Drug A (100 mg/day) was initiated for the treatment of unresectable or metastatic renal cell carcinoma (histologic type: Chromophobe renal cell carcinoma, stage 4, TNM Classification: T3bN2M1).	切除不能又は 転移性の腎細胞癌 (組織型: 嫌色素性腎細胞癌、ステージ 4、TNM 分類: T3bN2M1) に対する薬剤 A の投与(100mg/日)を開始した。

遺伝子変異	
An ALK (anaplastic lymphoma kinase) gene mutation can occur in several different types of cancer cells.	いくつかの種類 の癌細胞には ALK(未分化リンパ腫キナーゼ) 遺伝子変異 が起こる。
Approximately 15% to 20% of patients with ovarian cancer have a BRCA gene mutation.	卵巣癌患者の約15~20%はBRCA 遺伝子変異 を有している。
Drug A was approved to treat patients with melanoma that has spread to other parts of the body or cannot be removed by surgery, whose tumors express a gene mutation called BRAF V600E.	薬剤 A は、体の他の部位に転移しているか、手術による切除不能な 黒色腫 で、その腫瘍が BRAF V600E と呼ばれる 遺伝子変異 を発現している患者の 治療用 に《を 効能・効果 として》承認された。

必須	
Adherence to the study protocol is essential.	試験実施計画書の厳守は 必須 である。
An unconditional prerequisite for a subject participating in the study is his/her written informed consent.	本試験に被験者が参加するには書面による同意が無条件の 必須 要件である。
These documents state that the informed consent of subjects is an essential precondition for participation in the clinical study.	これらの文書には、被験者への説明と同意が本臨床試験に参加する上での 必須 条件であると記されている。

多施設共同非盲検第I相試験→多施設 非盲検	
Study A is a phase I, multicenter, open-label dose-escalation study of Drug A, administered orally in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in ALK.	試験Aは、ALKに遺伝的異常がある成人の腫瘍患者に薬剤Aを経口投与する第I相 多施設共同非盲検 用量漸増試験である。
Study A is a single-arm, open-label, multicenter, 2-stage-design study in metastatic breast cancer	試験Aは、アントラサイクリン系薬剤が無効の 転移性乳癌 を対象とした単一群 非盲検多施設共同

refractory to an anthracycline.	2ステージ試験である。
The studies were all multicenter, open-label, phase II studies in which the efficacy and safety of Drug A were investigated when the drug was administered in combination with Drug B or as a monotherapy.	これらの試験はいずれも 多施設非盲検 第II相試験で、薬剤Aの有効性及び安全性が薬剤Aを薬剤Bと併用投与した場合又は単独投与した場合に検討された。

用量漸増	
Dose escalation was performed, and treatment was continued as long as the side effects were tolerable.	用量漸増 を行い、これらの副作用が許容可能である限り、投与を継続した。
In the event that dose escalation has proceeded to the 20 mg dose level and no dose-limiting toxicities have occurred, continuation of dose escalation to 30 mg will be considered.	用量漸増 が 20mg の用量まで進み、用量制限毒性が発現していない場合には、 用量漸増 を継続して 30mg とすることが考慮される。

必要に応じて	
A teleconference if necessary will be arranged to discuss any problem with pharmacology and toxicology.	薬理及び毒性に問題があれば、その協議のために 必要に応じて テレビ会議を準備する予定である。
All the children received a nebulized solution of Drug A every 20 minutes for three doses and then as needed.	これらの小児のすべてに薬剤 A の溶液をネブライザーで 20 分毎に 3 回投与し《噴霧投与》、その後は 必要に応じて 投与した。
Antihistamines, epinephrine, and corticosteroids may be administered as indicated.	抗ヒスタミン薬、エピネフリン、副腎皮質ステロイドは、 必要に応じて 投与することができる。

できることとした	
According to the study protocols, the dose could only be modified in the case of allergic reactions and skin reactions.	これらの試験の治験実施計画書に従い、投与量はアレルギー反応及び皮膚反応の場合にのみ変更 できることとした 。
Although anti-PD medications that subjects were taking were not to be altered wherever possible during the maintenance period, dose increases of anti-PD medications and the use of additional medications were allowed in subjects who responded inadequately to an increased dose of 40 mg of Drug A or subjects treated with 20 mg of Drug A for safety reasons who responded inadequately.	維持療法期間中は被験者が服用中の抗パーキンソン病薬を可能な限り変更しないこととしたが、40mg に増量した薬剤 A で効果不十分の被験者あるいは安全性の理由から薬剤 A 20mg が投与されているが効果不十分である被験者においては、抗パーキンソン病薬の増量及び別の薬剤の使用が できることとした 。
Healthy men and nonpregnant women who were 18 to 70 years old, inclusive, were eligible to participate if they had negative blood screening	18 歳から 70 歳までの健康な男性及び妊娠していない女性で、B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗体の血液検査結果が

results for hepatitis B surface antigen, hepatitis C antibody, and human immunodeficiency virus antibody.	陰性であるならば、参加 できることとした 。
---	-------------------------------

同意を撤回する	
As of April 1, 2017, two subjects had either withdrawn informed consent or had discontinued from the study at the discretion of the Investigator.	2017年4月1日現在、被験者2例が 同意を撤回する か、あるいは治験責任医師の判断で試験中止となっていた。
Company A shall be entitled to retain and use any research results which it obtains prior to your withdrawal of consent.	会社Aは、あなたが 同意を撤回する よりも以前に得られた研究結果を保持ないし使用する権利を有することとします。
Subjects may withdraw their consent at any time without having to give a reason.	被験者は理由を示すことなくいつでも 同意を撤回 することができる。

臨床ベネフィットを得ることができる→ベネフィット 得	
Agents that have greater antiviral potency, such as Drug A, would be expected to provide greater benefit.	薬剤Aのようなより強い抗ウイルス作用を有する薬剤では、より大きな ベネフィット が得られると予想される。
Although 100 mg BID and 200 mg BID provided similar efficacy overall, some patients may derive additional benefit from the 200 mg BID.	100mgの1日2回投与と200mgの1日2回投与は全般に同等の効果を示したが、一部の患者では200mgの1日2回投与でより大きな ベネフィット が得られることがある。
Children born deaf, for instance, may benefit from a cochlear implant.	例えば、生まれつき難聴の子供は蝸牛の移植で ベネフィット が得られることがある。

判断した場合	
Any serious adverse events experienced after this 4-week period should only be reported to the Sponsor if the investigator suspects a causal relationship to the study drug.	この4週間の期間よりも以降に発現した重篤な有害事象については、治験責任医師が治験薬との因果関係があると 判断した場合 にのみ治験依頼者に報告する。
As with other drugs, aminophylline should only be used during pregnancy if considered essential by the physician.	妊娠中には、他の薬剤と同様、医師が必要と 判断した場合 にのみアミノフィリンを使用する。
In the event that Company A determines their enrollment might interfere with proper operation of the site, Company A may refuse the application.	会社 A がそれらの入会によりサイトの適正な運営に支障をきたすと 判断した場合 には、会社 A は申込を拒否することができる。

の定義は→**と定義した**

Adverse events were defined as any untoward medical occurrences that were new in onset or aggravated in severity or frequency following administration of the study drug.	有害事象は、治験薬の投与後に新たに発現あるいは重症度又は発現頻度が悪化したあらゆる好ましくない医療上の出来事と定義した。
Best supportive care was defined as those measures designed to provide palliation of symptoms and improve quality of life as much as possible.	ベストサポーターティブケアは、症状の緩和をもたらす、生活の質をできる限り改善することを意図した処置と定義した。
The minimum inhibitory concentration (MIC) was defined as the lowest sample concentration that prevented color change of the medium and that resulted in the complete inhibition of bacterial growth.	最小発育阻止濃度 (MIC) は、培養液の色変化が起こらず、細菌増殖の完全阻害に至った試料の最低濃度と定義した。

試験結果

Any publications of the study results, either in part or in total (abstracts in journals, oral presentations, etc.) by Investigators or their representatives will require pre-submission review by the Sponsor.	試験結果の一部又は全部(学術誌の抄録や口頭での発表など)が治験責任医師又はその代理人によって公表される場合、提出前に治験依頼者による事前審査を必要とする。
Based on these study results, we assumed an expected response rate of 60%, about 20% higher than the threshold response rate.	これらの試験結果に基づき、我々は期待奏効率を60%と仮定し、これは奏効率閾値よりも約20%高かった。
From these study results, the lethal dose of Drug A was estimated to be 1000 mg/kg or more.	これらの試験結果から、薬剤 A の致死量は1000mg/kg 以上と推定された。