

## 審議結果報告書

令和元年6月3日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ロズリートレクカプセル100 mg、同カプセル200 mg  
[一般名] エヌトレクチニブ  
[申請者名] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成30年12月19日

### [審議結果]

令和元年5月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正前	訂正後
48	表 32 (STARTRK1 試験、Grade 3 以上、平衡障害の欄)	(記載なし)	0

## 審査報告書

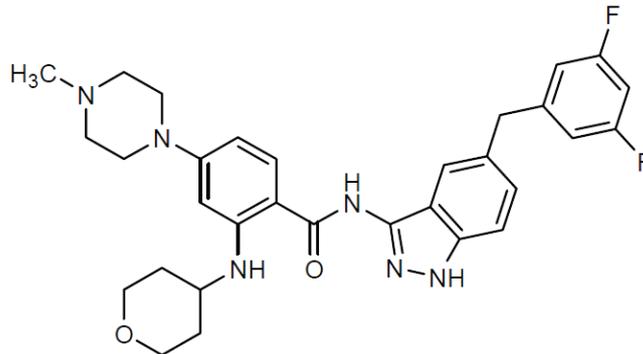
令和元年5月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg  
[一般名] エヌトレクチニブ  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成30年12月19日  
[剤形・含量] 1カプセル中にエヌトレクチニブ 100 mg 又は 200 mg を含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$

分子量： 560.64

化学名：

(日本名) *N*-{5-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1*H*-インダゾール-3-イル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-[(オキサン-4-イル)アミノ]ベンズアミド

(英名) *N*-{5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

- [特記事項] 先駆け審査指定医薬品 (指定番号：先駆け審査 (30 薬) 第 6 号、平成 30 年 9 月 3 日付け薬生薬審発 0903 第 2 号)  
希少疾病用医薬品 (指定番号： (30 薬) 第 422 号、平成 30 年 12 月 6 日付け薬生薬審発 1206 第 1 号)
- [審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、認知障害・運動失調、QT 間隔延長、失神、間質性肺疾患及び成長発達遅延、並びに *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

[用法及び用量]

通常、成人にはエヌトレクチニブとして 1 日 1 回 600 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして 1 日 1 回 300 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を経口投与する。ただし、600 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量（300 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回経口投与）

体表面積 (m <sup>2</sup> )	投与量 (1 日 1 回)
0.43 ~ 0.50	100 mg
0.51 ~ 0.80	200 mg
0.81 ~ 1.10	300 mg
1.11 ~ 1.50	400 mg
≥ 1.51	600 mg

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

平成 31 年 4 月 11 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	RO7102122 カプセル 100 mg、同カプセル 200 mg
[一般名]	エヌトレクチニブ
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 12 月 19 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にエヌトレクチニブ 100 mg 又は 200 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がん
[申請時の用法・用量]	通常、18 歳以上の患者にはエヌトレクチニブとして 1 日 1 回 600 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 通常、18 歳未満の患者にはエヌトレクチニブとして 1 日 1 回 300 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を経口投与する。ただし、600 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

18 歳未満の患者の用量 (300 mg/m<sup>2</sup> 1 日 1 回経口投与)

体表面積 (m <sup>2</sup> )	投与量 (1 日 1 回)
0.43-0.50	100 mg
0.51-0.80	200 mg
0.81-1.10	300 mg
1.11-1.50	400 mg
≥ 1.51	600 mg

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	21
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	29
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	36
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	73
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	73

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

受容体型チロシンキナーゼである TRK をコードする *NTRK* 遺伝子<sup>1)</sup> が他の遺伝子と融合することにより、MAPK 経路等の下流シグナル伝達経路を恒常的に活性化する TRK 融合タンパクが産生される。当該融合タンパクは、発癌等における主要な原因の一つであり、腫瘍細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (Nat Rev Clin Oncol 2018; 15: 731-47、Cancers 2018: 10; 105 等)。

本薬は、イタリア Nerviano Medical Sciences 社により創製された、TRK 等のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物であり、TRK (TRKA、TRKB 及び TRKC) 等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、イタリア Nerviano Medical Sciences 社により、2012 年 10 月から *NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の悪性固形腫瘍患者を対象とした第 I 相試験 (ALKA 試験) が実施された。その後、米国 Ignyta 社及びスイス Roche 社により、2015 年 11 月から *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者等を対象とした国際共同第 II 相試験 (STARTRK-2 試験) が実施された。

米国及び EU では、STARTRK-2 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 12 月及び 2019 年 1 月に承認申請が行われ、審査中である。

なお、2019 年 3 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、STARTRK-2 試験への患者の組入れが 2018 年 11 月から開始された。

今般、STARTRK-2 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は、2018 年 9 月に「前治療後に疾患が進行又は許容可能な標準治療がない *NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する成人及び小児固形がん患者の治療」を予定される効能・効果として先駆け審査指定制度の対象品目 (指定番号：先駆け審査 (30 薬) 第 6 号) に、2018 年 12 月に「*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がん」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号：(30 薬) 第 422 号) にそれぞれ指定されている。

また、本薬の販売名は「RO7102122 カプセル 100 mg、同カプセル 200 mg」として申請されたものの、申請者の申し出により「ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg」へ変更することとされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～帯赤白色の粉末又は塊のある粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には、4 種類の結晶形 (■、■、■ 及び ■)、2 種の■

<sup>1)</sup> *NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* 遺伝子はそれぞれ TRKA、TRKB 及び TRKC タンパクをコードする。





以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、乾燥剤入りのポリプロピレン/ポリエチレンキャップ付き HDPE ボトルに包装し、室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 製剤の有効期間の設定について

製剤の有効期間の設定について、ICH Q1A ガイドラインにおいて市販予定製剤と同一の包装形態で長期保存試験及び加速試験を実施することとされているが、市販予定製剤とは異なる包装形態（表 5）で実施された安定性試験（表 4）の成績に基づき 24 カ月と設定されていた。

表 5 製剤の包装形態の差異

	製剤	ボトルサイズ	乾燥剤の量	キャップ材質
安定性試験	100 mg カプセル	■ mL	■ g	ポリプロピレン
	200 mg カプセル	■ mL	■ g	
市販予定	100 mg カプセル	■ mL	■ g	ポリプロピレン
	200 mg カプセル	■ mL	■ g	/ポリエチレン

機構は、製剤の有効期間の設定の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

包装形態の差異に起因する容器の ■及び ■等により、保存期間中の製剤に対する ■が懸念されるものの、下記の点を考慮すると、包装形態の差異が製剤の安定性に及ぼす影響は小さいと考えられることから、製剤の有効期間について、市販予定製剤とは異なる包装形態で実施された安定性試験（表 4）の成績に基づき 24 カ月と設定することは可能と考える。

- 乾燥剤の量について、安定性試験用及び市販予定製剤の各包装の 40°C/75%RH における水分透過率の差異を考慮した上で設定していることから、製剤に対する ■可能性は低いと考えること。
- 30°C/75%RH の保存条件下で 3 カ月間ボトルのキャップを開けた状態での市販予定製剤の安定性試験において、純度試験（類縁物質）を含め、すべての測定項目について経時的な変化は認められなかったことから、包装形態の差異が製剤の安定性に及ぼす影響は小さいと考えること。
- ■カ月時点までの市販予定製剤の長期保存試験及び加速試験において、すべての測定項目について経時的な変化は認められず、安定性試験用製剤の試験成績と異なる傾向は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

製剤の有効期間については、原則として、市販予定製剤と同一の包装形態で実施した長期保存試験及び加速試験の成績に基づき設定すべきである。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、市販予定製剤の乾燥剤の量について 40°C/75%RH における水分透過率に基づき保守的に設定されていることを考慮すると、包装形態の差異が製剤の安定性に及ぼす影響は小さい旨の申請者の説明は受入れ可能であり、製剤の有効期間を安定性試験（表 4）の成績に基づき 24 カ月と設定することは可能であると判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 各種キナーゼのリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

TRKA、TRKB、TRKC、ROS1 及び ALK (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬及び M5 (本薬の代謝物) の阻害作用が、<sup>33</sup>P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、各種キナーゼに対する本薬及び M5 の IC<sub>50</sub> 値は、表 6 のとおりであった。

表 6 TRKA、TRKB、TRKC、ROS1 及び ALK のリン酸化に対する本薬及び M5 の阻害作用

キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	
	本薬	M5
TRKA	1.7	2.5
TRKB	0.1	0.1
TRKC	0.1	0.2
ROS1	0.2	0.2
ALK	1.6	1.9

n=1

51 種類のキナーゼ (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、<sup>33</sup>P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値が 100 nmol/L 未満であったキナーゼは、表 7 のとおりであった。

表 7 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
TRKA	2±1
ROS1	7±3
ALK	19±9
JAK2	38±27
ACK1	68±14

平均値±標準偏差、n=6

##### 3.1.2 TRK シグナル伝達分子のリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-9、4.2.1.1-14)

*TPM3-NTRK1* 融合遺伝子<sup>2)</sup> を発現するヒト CRC 由来 KM12 細胞株を用いて、TRKA 及び下流のシグナル伝達分子 (PLC-γ、AKT 及び ERK1/2) のリン酸化に対する本薬 10 nmol/L の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、TRKA、PLC-γ、AKT 及び ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子<sup>3)</sup> を発現するヒト AML 由来①IMS-M2 及び②M0-91 細胞株を皮下移植した SCID マウス (3 例/群) を用いて、TRKC 及び下流のシグナル伝達分子 (PLC-γ、ERK1/2 及び STAT3) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。腫瘍体積がそれぞれ①120 及び②140 mm<sup>3</sup> に達した時点で本薬 3 又は 30 mg/kg が単回経口投与され、投与 4 時間後の腫瘍において、いずれの本薬群においても TRKC、PLC-γ、ERK1/2 及び STAT3 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

##### 3.1.3 ROS1 のリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-21)

<sup>2)</sup> *TPM3* 遺伝子のエクソン 7 と *NTRK1* 遺伝子のエクソン 10 が融合。

<sup>3)</sup> *ETV6* 遺伝子のエクソン 4 と *NTRK3* 遺伝子のエクソン 15 が融合。

*ETV6-ROS1* 融合遺伝子<sup>4)</sup>を導入したマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、ROS1 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、ROS1 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

### 3.1.4 細胞周期停止作用 (CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-9)

KM12 細胞株を用いて、ヨウ化プロピジウムの取込み量を指標に細胞周期の各期の相対分布が算出された。その結果、本薬により G<sub>1</sub> 期細胞の割合の増加が認められた。

### 3.1.5 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1-7)

KM12 細胞株を用いて、本薬のアポトーシス誘導作用が、カスパーゼ 3 及び 7 の活性を指標に検討された。その結果、本薬によるアポトーシス誘導が認められた。

### 3.1.6 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.6.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-8、4.2.1.1-13、4.2.1.1-14、4.2.1.1-21)

*NTRK* 融合遺伝子又は *ALK* 融合遺伝子を発現するヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は、表 8 のとおりであった。

表 8 *NTRK* 融合遺伝子又は *ALK* 融合遺伝子を発現する細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	融合遺伝子	癌腫	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
IMS-M2	<i>ETV6-NTRK3</i>	AML	4	0.47±0.11
M0-91			4	0.65±0.09
CUTO-3	<i>MPRIP-NTRK1</i> * <sup>1</sup>	NSCLC	1	1.255
KM12	<i>TPM3-NTRK1</i>	CRC	7	17±4
SU-DHL-1	<i>NPM1-ALK</i> * <sup>2</sup>	ALCL	1	20
KARPAS-299			54	31±17
SUP-M2			5	41±20
SR-786			43	81±33
NCI-H2228	<i>EML4-ALK</i> * <sup>3</sup>	NSCLC	6	68±30

平均値±標準偏差、n=1 の場合は個別値、\*<sup>1</sup>: *MPRIP* 遺伝子のエクソン 22 と *NTRK1* 遺伝子のエクソン 12 が融合、\*<sup>2</sup>: *NPM1* 遺伝子のエクソン 4 と *ALK* 遺伝子のエクソン 20 が融合、\*<sup>3</sup>: *EML4* 遺伝子のエクソン 6 と *ALK* 遺伝子のエクソン 20 が融合

*NTRK* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は、表 9 のとおりであった。

<sup>4)</sup> *ETV6* 遺伝子のエクソン 5 と *ROS1* 遺伝子のエクソン 34 が融合。

表9 NTRK 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

融合遺伝子	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	融合遺伝子	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
TPM3-NTRK1	3	2.52±0.11	VCL-NTRK2*6	2	6.50、4.28
LMNA-NTRK1*1	2	1.31、1.25	AFAP1-NTRK2*7	2	2.76、2.94
ETV6-NTRK1	2	2.58、2.41	TRIP13-NTRK2*8	2	0.74、0.66
BCAN-NTRK1*2	2	0.49、0.52	ETV6-NTRK2*9	2	4.04、4.19
SQSTM1-NTRK1*3	2	0.83、0.86	ETV6(e5)-NTRK3(e15)*10	2	3.50、5.43
SCYL3-NTRK1*4	4	1.42±0.17	ETV6(e4)-NTRK3(e14)*11	2	0.27、0.47
PLEKHA6-NTRK1*5	4	1.05±0.40			

平均値±標準偏差、n=2 の場合は個別値、\*1 : LMNA 遺伝子のエクソン 11 と NTRK1 遺伝子のエクソン 11 が融合、\*2 : BCAN 遺伝子のエクソン 13 と NTRK1 遺伝子のエクソン 11 が融合、\*3 : SQSTM1 遺伝子のエクソン 3 と NTRK1 遺伝子のエクソン 10 が融合、\*4 : SCYL3 遺伝子のエクソン 11 と NTRK1 遺伝子のエクソン 12 が融合、\*5 : PLEKHA6 遺伝子のエクソン 14 と NTRK1 遺伝子のエクソン 10 が融合、\*6 : VCL 遺伝子のエクソン 16 と NTRK2 遺伝子のエクソン 12 が融合、\*7 : AFAP1 遺伝子のエクソン 13 と NTRK2 遺伝子のエクソン 12 が融合、\*8 : TRIP13 遺伝子のエクソン 3 と NTRK2 遺伝子のエクソン 13 が融合、\*9 : ETV6 遺伝子のエクソン 5 と NTRK2 遺伝子のエクソン 16 が融合、\*10 : ETV6 遺伝子のエクソン 5 と NTRK3 遺伝子のエクソン 15 が融合、\*11 : ETV6 遺伝子のエクソン 4 と NTRK3 遺伝子のエクソン 14 が融合

ETV6-ROS1 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの IC<sub>50</sub> 値 (n=1) は、それぞれ 5 及び 180 nmol/L であった。

### 3.1.6.2 in vivo

#### 3.1.6.2.1 NTRK1 融合遺伝子を発現する固形癌由来細胞株又は腫瘍組織片 (CTD 4.2.1.1-10、4.2.1.1-13、4.2.1.1-17、4.2.1.1-18、4.2.1.1-20、4.2.1.1-25)

KM12 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 7 日目から本薬 0.3、1.5、3、15 及び 30 mg/kg が QD で 14 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、移植後 20 日目において対照<sup>5)</sup> 群と比較して、本薬 15 及び 30 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

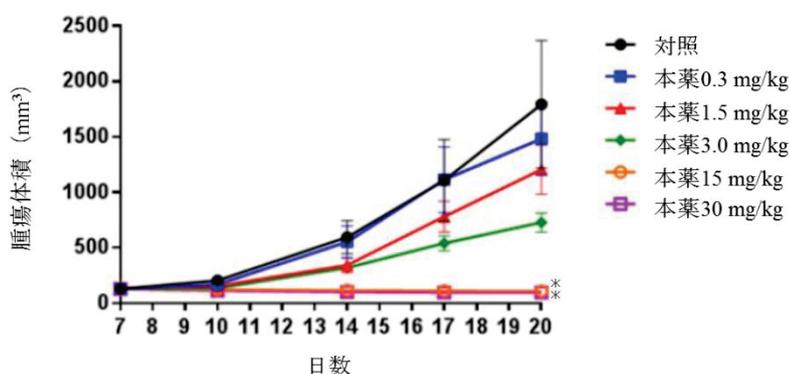


図1 KM12 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

n=10、平均値±標準誤差、\* : 対照群に対して本薬 15 mg/kg 群及び 30 mg/kg 群で p<0.05 (二元配置分散分析)

MPRIP-NTRK1 融合遺伝子を発現するヒト NSCLC 由来 CUTO-3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 9 日目から本薬 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg が QD で 39 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照<sup>5)</sup> 群と比較して、本薬 3、10 及び 30 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 2)。

<sup>5)</sup> 1% v/v ポリソルベート 80 含有 0.5%メチルセルロース。

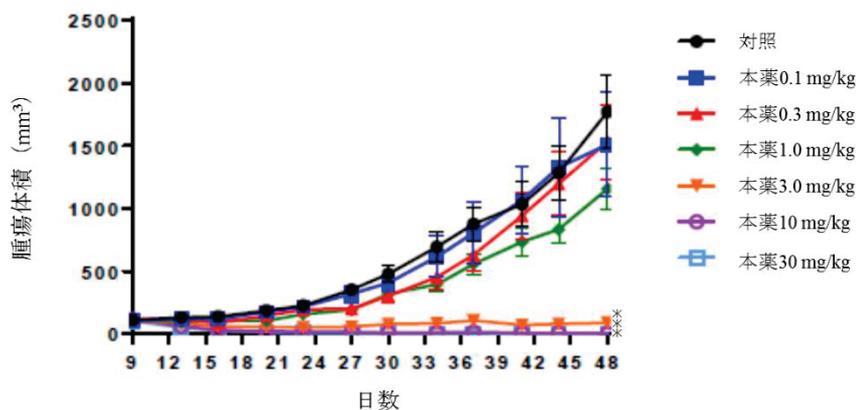


図2 CUTO-3細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用  
n=10、平均値±標準誤差、\*：対照群に対して本薬3.0 mg/kg群、10 mg/kg群及び30 mg/kg群で $p < 0.05$ （二元配置分散分析）

*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子<sup>6)</sup>を発現する頭頸部癌患者由来 CTG-0798 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス（10例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が100～300 mm<sup>3</sup>に達した時点から本薬15又は60 mg/kgがBIDで21日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照<sup>5)</sup>群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p \leq 0.0001$ 、Dunnnettの多重比較検定）。

*TPM3-NTRK1* 融合遺伝子<sup>7)</sup>を発現する肉腫患者由来 G002 腫瘍組織片を皮下移植した SCID マウス（10例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後26日目から本薬0.1、0.3、1、3、10又は30 mg/kgがQDで20日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照<sup>5)</sup>群と比較して、本薬3、10及び30 mg/kg群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.05$ 、二元配置分散分析）。

KM12-Luc細胞株<sup>8)</sup>を頭蓋内に移植したヌードマウス（9例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後6日目から本薬10又は30 mg/kgがQDで28日間経口投与され、生存期間が検討された。その結果、対照<sup>5)</sup>群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた（ $p < 0.05$ 、一元配置分散分析）。

### 3.1.6.2.2 *ROS1* 融合遺伝子を発現する悪性腫瘍由来腫瘍組織片（CTD 4.2.1.1-22、4.2.1.1-23）

*CD74-ROS1* 融合遺伝子<sup>9)</sup>を発現する NSCLC 患者由来 CTG-0848 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス（8例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が150～300 mm<sup>3</sup>に達した時点から本薬30又は60 mg/kgがBIDで29日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照<sup>5)</sup>群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.001$ 、Newman-Keuls 多重比較検定）。

<sup>6)</sup> *ETV6* 遺伝子のエクソン5と *NTRK3* 遺伝子のエクソン14が融合。

<sup>7)</sup> *TPM3* 遺伝子のエクソン7と *NTRK1* 遺伝子のエクソン9が融合。

<sup>8)</sup> ルシフェラーゼ遺伝子を導入した KM12 細胞株。

<sup>9)</sup> *CD74* 遺伝子のエクソン6と *ROS1* 遺伝子のエクソン34が融合。

*SDC4-ROSI* 融合遺伝子<sup>10)</sup> を発現する NSCLC 患者由来 LU-01-0414 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 100~200 mm<sup>3</sup> に達した時点から本薬 1.5 又は 5 mg/kg が BID で 21 日間、15 又は 45 mg/kg が BID で 49 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照<sup>5)</sup> 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.05、Dunnett の多重比較検定)。

### 3.1.6.2.3 *NTRK1* 融合遺伝子を発現する固形癌以外の悪性腫瘍由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-15、4.2.1.1-16)

IMS-M2 細胞株及び M0-91 細胞株をそれぞれ皮下移植した SCID マウスを用いて本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、いずれの細胞株を移植した SCID マウスにおいても、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められた。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-2、4.2.1.2-3、4.2.1.2-4、4.2.1.2-5)

89 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬及び M5 の影響が検討された。その結果、本薬又は M5 10 µmol/L により 50%以上の阻害作用が認められた受容体等は、α<sub>1A</sub>、α<sub>2A</sub>、α<sub>2C</sub>、CB2、D1、D2<sub>S</sub>、D3、D5、δ (DOP)、GR、sigma2、OX<sub>1</sub>、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、kappa (KOP)、M<sub>1</sub>、M<sub>4</sub>、M<sub>5</sub>、μ (MOP)、PPAR-γ、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>5A</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、sst<sub>4</sub>、L-type カルシウムチャネル (dihydropyridine 及び verapamil sites)、カリウムチャネル (hERG)、ナトリウムチャネル (site 2)、ノルエピネフリン、ドーパミン、コリン、セロトニントランスポーター及び COX2 であった。

申請者は、上記の結果について、以下のように説明している。

検討に用いた本薬及び M5 の濃度は、ヒトの臨床推奨用量における非結合形本薬濃度 (0.0157 µmol/L<sup>11)</sup>) と比較すると 500 倍以上高い濃度であったことを考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考えるものの、hERG に対する結合については、臨床試験において認められた QT 間隔延長と関連している可能性がある。なお、QT 間隔延長について、添付文書を用いて注意喚起を行う予定である (7.R.3.7 参照)。

## 3.3 安全性薬理試験

### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD4.2.1.3-1)

ラット (5 例/群) に本薬 50、100 及び 200 mg/kg が単回又は 14 日間連日経口投与され、一般状態及び体温に対する影響が、Irwin 変法により検討された。その結果、14 日目において本薬 200 mg/kg 群で異常歩行が認められた。

上記の所見について、平衡障害、歩行障害等の運動失調が示唆される所見が臨床試験においても認められていること (7.R.3.3 参照) 等から、運動失調について、添付文書を用いて注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

### 3.3.2 心血管系に及ぼす影響

<sup>10)</sup> *SDC4* 遺伝子のエクソン 2 と *ROSI* 遺伝子のエクソン 32 が融合。

<sup>11)</sup> STARTRK-1 試験において、固形癌患者に本薬 600 mg を QD で反復投与したときのサイクル 1 の投与 14 日目における C<sub>max</sub> は 3.13 µmol/L であった (6.2.1.1 参照)。また、血漿タンパク結合率は 99.5%とした (4.2.2 参照)。

### 3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD4.2.1.3-2)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.05、0.5、1.5 及び 15  $\mu\text{mol/L}$  の影響が検討された。その結果、本薬によるカリウムチャンネルに対する阻害作用が認められ、 $\text{IC}_{50}$  値は 0.6  $\mu\text{mol/L}$  であった。

### 3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD4.2.1.3-4)

イヌ (4 例) に本薬 60 及び 120 mg/kg が 7 日間間隔で順次単回経口投与され、血圧、心拍数、心電図 (RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔) 及び体温に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

### 3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD4.2.1.3-5)

ラット (8 例/群) に本薬 50、100 及び 200 mg/kg が単回経口投与され、一回換気量、分時換気量、呼吸数、最大吸気流量、最大呼気速度、吸気時間、呼気時間、休止期時間及び肺気流抵抗に対する影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対する有効性について、以下のように説明している。

遺伝子の融合は発癌 (形質転換) 等における主要な原因の一つであり、慢性骨髄性白血病での Breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL) 融合遺伝子、NSCLC における *ALK* 融合遺伝子及び *ROS1* 融合遺伝子等が癌のドライバーとして働くことが報告されている (Nature 2007; 448: 561-6、Nat Med 2012; 18: 378-81)。同様に、下記の点等を考慮すると、*NTRK* 融合遺伝子は癌腫を問わず *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌におけるドライバーとして働くと考えられる。

- サイログロブリン遺伝子のプロモーターを用いて甲状腺濾胞細胞に *TRK-TI* 融合遺伝子を発現させたトランスジェニックマウスにおいて、甲状腺の過形成及び甲状腺乳頭癌の形成が認められたこと (Oncogene 2000; 19: 5729-35)。
- Cre リコンビナーゼによって *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子が発現誘導されるコンディショナルノックインマウスにおいて、乳清酸性タンパク (WAP) 遺伝子のプロモーター下で Cre リコンビナーゼを発現させることにより乳癌の形成が認められたこと (Cancer Cell 2007; 12: 542-58)。

さらに、*NTRK* 融合遺伝子による発癌 (形質転換) 等の機序としては、*NTRK* 遺伝子が他の遺伝子と融合することにより、TRK (TRKA、TRKB 及び TRKC) 融合タンパクを介した MAPK 経路等のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化され、細胞増殖の亢進等が引き起こされると考えられる (Nat Rev Clin Oncol 2018; 15: 731-47 等)。

以上より、TRK のキナーゼドメインに結合する低分子化合物である本薬 (Mol Cancer Ther 2016; 15: 628-39) は、TRK (TRKA、TRKB 及び TRKC) 融合タンパク等のリン酸化を阻害し (3.1.1 参照)、下流

のシグナル伝達分子 (PLC- $\gamma$ 、AKT、ERK1/2 等) のリン酸化を阻害することにより (3.1.2 参照)、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。また、*NTRK* 融合遺伝子による発癌等の機序及び下記の点を考慮すると、癌腫を問わず *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対する本薬の有効性が期待できると考える。

- *NTRK* 遺伝子と融合する遺伝子 (パートナー遺伝子) の種類にかかわらず、本薬は TRK 融合タンパクに結合し、当該融合タンパクのキナーゼ活性を阻害したこと (3.1.2 参照)。
- 本薬は、複数の *NTRK* 融合遺伝子を発現するヒト固形癌由来細胞株に対して、腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.6 参照)。

また、機構は、本薬に対する耐性変異に関する最新の知見について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、TRKA タンパクのゲートキーパー部位の点突然変異と考えられている F589L<sup>12)</sup> 変異を発現させた *NTRK1* 融合遺伝子陽性の細胞株において、野生型の細胞株と同程度の TRKA 阻害活性を示すことが報告されている (Nat Rev Clin Oncol 2018; 15: 731-47)。また、①本薬と同様に TRK 阻害活性を有する larotrectinib (本邦未承認) の耐性変異として知られている G667S<sup>13)</sup> 又は V573M<sup>14)</sup> 変異を有する *NTRK1* 融合遺伝子陽性の細胞株、及び②他の TRK 阻害活性を有する薬剤の耐性変異として知られている L564H<sup>15)</sup>、D679G<sup>16)</sup> 又は F646I<sup>17)</sup> 変異を有する *NTRK1* 融合遺伝子陽性の細胞株でも、本薬の TRKA 阻害活性に大きな影響はないことが報告されている (JCO Precis Oncol 2018; 2: doi: 10.1200/PO.18.00183、Mol Cancer Ther 2017; 16: 2130-43)。

一方、G595R<sup>18)</sup>、G595L<sup>19)</sup> 又は G667C<sup>20)</sup> 変異を有する *NTRK1* 融合遺伝子陽性の細胞株及び G623R<sup>21)</sup> 変異を有する *NTRK3* 融合遺伝子陽性の細胞株では本薬の各キナーゼに対する阻害活性が低下することが報告されている (Nat Rev Clin Oncol 2018; 15: 731-47、Mol Cancer Ther 2017; 16: 2130-43)。また、症例数は限られるものの本薬投与中に病勢進行が認められた *NTRK1* 融合遺伝子陽性の CRC 患者及び *NTRK3* 融合遺伝子陽性の乳腺類似分泌癌患者各 1 例において、それぞれ G595R 及び G667C 変異並びに G623R 変異を有すること等が報告されている (Cancer Discov 2016; 6: 36-44、Ann Oncol 2016; 27: 920-6)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、固形癌のうち各癌腫における *NTRK* 融合遺伝子の発現と発癌との関連、及び本薬に対する耐性獲得機序の詳細については、現時点では不明な点が残されている。当該情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

12) TRKA の 589 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換。

13) TRKA の 667 番目のグリシンがセリンに置換。

14) TRKA の 573 番目のバリンがメチオニンに置換。

15) TRKA の 564 番目のロイシンがヒスチジンに置換。

16) TRKA の 679 番目のアスパラギン酸がグリシンに置換。

17) TRKA の 646 番目のフェニルアラニンがイソロイシンに置換。

18) TRKA の 595 番目のグリシンがアルギニンに置換。

19) TRKA の 595 番目のグリシンがロイシンに置換。

20) TRKA の 667 番目のグリシンがシステインに置換。

21) TRKA の 623 番目のグリシンがアルギニンに置換。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与又は  $^{14}\text{C}$  標識体 20 mg/kg を単回経口投与し、本薬及び M5 (脱メチル体) の血漿中濃度等が検討された (表 10)。本薬及び M5 の PK に明確な性差は認められなかった。本薬を経口投与した際の BA は、雄及び雌でそれぞれ 36.9 及び 39.5%であった。ラットの体内水分量 (0.67 L/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) 等と比較して本薬の  $V_{ss}$  は大きいことから、本薬の組織移行性は高いと考える、と申請者は説明している。

表 10 本薬及び M5 の PK パラメータ\* (雌雄ラット、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	測定 対象	$C_{max}$ (nmol/L)		$t_{max}$ (h)		AUC <sub>inf</sub> (nmol·h/L)		$t_{1/2}$ (h)		CL (L/h/kg)		$V_{ss}$ (L/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
2 mg/kg (静脈内)	本薬	1,344	1,369	0.083	0.083	2,656	3,529	3.28	3.70	1.34	1.01	6.34	5.40
	M5	6.01	3.93	1	4	96.3	—	10.8	—	—	—	—	—
20 mg/kg (経口)	本薬	795	1,077	8	4	9,340	13,333	5.24	4.18	—	—	—	—
	M5	25.6	26.7	8	4	—	249	—	7.23	—	—	—	—

\*: 各測定時点の血漿中濃度の平均値 (n=3) に基づき算出、—: 算出せず

##### 4.1.2 反復投与

雌雄イヌに本薬 7.5、15 又は 30 mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与し、本薬及び M5 の血漿中濃度が検討された (表 11)。検討された用量範囲において、本薬及び M5 の  $C_{max}$  及び AUC<sub>24h</sub> は概ね用量に比例して増加した。投与 91 日目における本薬及び M5 の  $C_{max}$  及び AUC<sub>24h</sub> は、投与 1 日目と比較して高値を示した。本薬及び M5 の PK に明確な性差は認められなかった。

表 11 本薬及び M5 の PK パラメータ (雌雄イヌ、13 週間反復経口投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定 対象	n	$C_{max}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )		$t_{max}^{*1}$ (h)		AUC <sub>24h</sub> ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	7.5	本薬	4	0.195±0.110	0.136±0.0282	2 (2, 2)	2 (2, 2)	1.06±0.699	0.773±0.212
		M5	4	0.203±0.147	0.158±0.0302	4 (4, 4)	4 (2, 4)	2.00±1.46	1.52±0.314
	15	本薬	4	0.274±0.0965	0.299±0.198	1.5 (1, 2)	1.5 (1, 2)	1.52±0.565	1.92±1.52
		M5	4	0.262±0.109	0.261±0.157	3 (2, 4)	4 (4, 4)	2.53±1.19	3.12±2.28
	30	本薬	6	0.528±0.271	0.564±0.450	2 (1, 2)	2 (1, 2)	3.31±1.84	4.17±2.97
		M5	6	0.403±0.187	0.451±0.250	4 (2, 4)	4 (1, 4)	4.73±2.88	5.77±4.42
91	7.5	本薬	4	0.276±0.0404	0.226±0.148	3 (2, 4)	2 (1, 2)	1.93±0.289	1.81±1.69
		M5	4	0.239±0.0565	0.204±0.130	4 (2, 4)	4 (2, 4)	2.66±0.893	2.44±1.67
	15	本薬	4	0.476±0.232 <sup>*2</sup>	0.673±0.398	2 (1, 4) <sup>*2</sup>	2 (2, 2)	3.39±1.42 <sup>*2</sup>	5.04±2.18
		M5	4	0.350±0.122 <sup>*2</sup>	0.488±0.160	4 (2, 4) <sup>*2</sup>	4 (2, 4)	4.46±1.76 <sup>*2</sup>	6.45±1.85
	30	本薬	6	0.912±0.482	0.839±0.672	2 (2, 4)	2 (2, 2)	8.04±4.94	7.09±5.98
		M5	6	0.699±0.419	0.605±0.467	4 (4, 4)	4 (4, 4)	9.06±5.65	8.06±7.45

算術平均値±標準偏差、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: n=3

##### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト CRC 由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 0.1  $\mu\text{mol/L}$  の  $P_{app\ A\rightarrow B}$  は、シクロスポリン (P-gp 阻害剤) 10  $\mu\text{mol/L}$  存在下で、 $1.07\times 10^{-6}$  cm/秒であった。当該結果

に加えて、低膜透過性のアテノロール 100  $\mu\text{mol/L}$  及び高膜透過性のミノキシジル 10  $\mu\text{mol/L}$  の  $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$  は、それぞれ  $0.191 \times 10^{-6}$  及び  $5.25 \times 10^{-6}$   $\text{cm/秒}$ であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は中程度であると考え、と申請者は説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雌性白色ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 20  $\text{mg/kg}$  を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値を示した。有色ラットにおいて、胆汁、肺、脳下垂体及び肝臓における組織内放射能濃度の最大値（それぞれ 66,200、44,900、31,500 及び 29,800  $\text{ng Eq./g}$ ）は、血液中放射能濃度の最大値（2,370  $\text{ng Eq./g}$ ）と比較して特に高値を示した。白色ラットにおける放射能の組織分布は、ぶどう膜及び眼を除き、有色ラットと同様であった。ぶどう膜及び眼における組織内放射能濃度の最高値は、白色ラット（それぞれ 3,590 及び 523  $\text{ng Eq./g}$ ）と比較して有色ラット（それぞれ 24,100 及び 4,160  $\text{ng Eq./g}$ ）で顕著に高かった。また、投与 24 時間後のぶどう膜及び眼における組織内放射能濃度は、白色ラット（それぞれ 608  $\text{ng Eq./g}$  及び検出下限（179  $\text{ng Eq./g}$ ）未満）と比較して有色ラット（それぞれ 23,200 及び 4,000  $\text{ng Eq./g}$ ）で高く、放射能の消失が遅延する傾向が認められた。以上より、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル又はヒトの血漿と①本薬（5 及び 50  $\mu\text{mol/L}$ ）又は②M5（0.5、2.5 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C でそれぞれ①6 又は②5 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬及び M5 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬及び M5 の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても濃度によらず概ね一定であった。①本薬（50  $\mu\text{mol/L}$ ）及び②M5（10  $\mu\text{mol/L}$ ）の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて、それぞれ①98.35、99.32、99.98 超、99.17 及び 99.39%、並びに②99.8、99.8、99.8、99.7 及び 99.9%であった。

ヒト血清アルブミン（45  $\text{g/L}$ ）又はヒト  $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（0.7  $\text{g/L}$ ）と本薬（1  $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 5 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト  $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、本薬のヒト血清アルブミン及びヒト  $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに対する結合率は、それぞれ 98.7 及び 98.2%であった。以上より、ヒト血漿中において、本薬は血清アルブミン及び  $\alpha 1$ -酸性糖タンパクのいずれにも結合することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.2.3 血球移行性

マウス、ラット又はヒトの血液と本薬（3  $\mu\text{mol/L}$ ）又は M5（3  $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬及び M5 の血球移行性が検討された。その結果、①本薬及び②M5 の血液/血漿中濃度比は、マウス、ラット及びヒトにおいて、それぞれ①1.8、2.0 及び 1.3、並びに②1.2、1.5 及び 1.0 であった。以上より、いずれの動物種においても、本薬及び M5 は血球に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬及び M5 の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児の外表及び骨格異常等の毒性が認められていること(5.5 参照)から、本薬又は本薬の代謝物が胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ、サル又はヒトの肝細胞と本薬 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて共通して、M5 に加え、M2、M3、M7 及び M14 (いずれも酸化体) が検出された。その他に、サル及びヒトにおいては M1 (酸化体) 及び M11 (*N*-グルクロン酸抱合体) が検出された。以上の結果等から、本薬の主な代謝経路は、脱メチル化、酸化及びグルクロン酸抱合であることが示唆された、と申請者は説明している。

また、申請者は、以下の①及び②の検討結果から、それぞれ①本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考える旨、及び②本薬のグルクロン酸抱合には UGT1A4 が関与すると考える旨を説明している。なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.2.1 イトラコナゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ① 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4 又は 3A5) と本薬 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を、NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、本薬の残存率は、CYP3A4 存在下で 56% に低下した。なお、検討された他の CYP 分子種の存在下における本薬の残存率は 79~102% であり、本薬の残存率の明確な低下は認められなかった。
- ② 遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 又は 2B17) と  $^{14}\text{C}$  標識体 (2  $\mu\text{mol/L}$ ) を、UDPGA 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬のグルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種が検討された。その結果、UGT1A4 存在下で M11 が検出された。

#### 4.3.2 *in vivo*

雌雄ラットに① $^{14}\text{C}$  標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与又は② $^{14}\text{C}$  標識体 20 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与 4 時間後の血漿中には、主に未変化体が認められた (血漿中の総放射能に対する割合は、雄及び雌でそれぞれ①100 及び 100%、並びに②94.0 及び 100%)。
- 投与 24 時間後までの糞中には、主に未変化体及び M5 が認められた (投与放射能に対する割合は、雄でそれぞれ①49.6 及び 40.6%、並びに②72.7 及び 25.6%、雌でそれぞれ①50.6 及び 36.7%、並びに②79.6 及び 20.4%)。

雄性イヌに① $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与又は② $^{14}\text{C}$  標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与 6 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M5 が認められた (血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ①53.5 及び 46.5%、並びに②30.1 及び 69.9%)。

- 投与 12～24 時間後までの糞中には、主に M5 が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ①91.8%及び②93.7%）。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿及び糞中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 雌雄ラットに①<sup>14</sup>C 標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与又は②<sup>14</sup>C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、雄でそれぞれ①1.64 及び 102%、並びに②0.849 及び 97.4%、雌でそれぞれ①1.28 及び 99.5%、並びに②0.686 及び 97.7%であった。
- 雄性イヌに①<sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与又は②<sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ①0.612 及び 78.0%、並びに②0.401 及び 84.6%であった。

また、申請者は、雌雄イヌに本薬 7.5、15 及び 30 mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与した際に、初回投与時における本薬及び M5 の血漿中濃度は腸肝循環を示唆する多峰性の推移を示さなかったこと等から、本薬及び M5 の PK における腸肝循環の寄与は小さいと考える旨を説明している。

### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬及び M5 の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、①本薬及び M5 の血漿タンパク結合率が高いこと（99%超、4.2.2 参照）、②M5 は BCRP の基質であることが示されていること（4.5.3 参照）等を考慮すると、M5 は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬及び M5 による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のよう

に説明している。

下記の検討結果、並びに本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬及び M5 の  $C_{max,ss}$ （それぞれ 2.48 及び  $0.997 \mu\text{mol/L}^{22)}$  を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び M5 による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の阻害、並びに M5 による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.00729～10  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は M5 (0.025～25  $\mu\text{mol/L}$ ) を CYP 分子種 (1A2、

<sup>22)</sup> 国際共同第Ⅱ相試験 (STARTRK-2 試験) において、日本人患者に本薬 600 mg を QD で経口投与した際の第 2 サイクル第 1 日目の  $C_{max}$  の値。

2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A) の基質<sup>23)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び M5 の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質 (テストステロン) の代謝に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 2.04 µmol/L であった。また、M5 は CYP2C8 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 4.9 µmol/L であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び M5 は明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.00729~10 µmol/L) 又は M5 (0.025~25 µmol/L) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>23)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び M5 の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質 (テストステロン) の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 1.28 µmol/L であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。また、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、M5 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

#### 4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

①下記の検討結果、②本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬及び M5 の C<sub>max,ss</sub> (それぞれ 2.48 及び 0.997 µmol/L<sup>22)</sup>) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の誘導、並びに M5 による CYP1A2、2B6、2C19 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト肝細胞を本薬 (1 及び 10 µmol/L) 存在下で 24 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、陽性対照<sup>24)</sup> における CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量は、溶媒 (0.1%DMSO) に対してそれぞれ 87、5 及び 78 倍増加した。本薬 (10 µmol/L) は CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現に対して誘導作用を示し、CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現は、溶媒 (0.1%DMSO) に対してそれぞれ 7 及び 29 倍増加した。一方、本薬 (10 µmol/L) は CYP2B6 の mRNA 発現に対して明確な誘導作用を示さなかった。
- ヒト肝細胞を本薬 (1~10 µmol/L) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A) の mRNA 発現量又は酵素活性が検討された<sup>25)</sup>。本薬 (①3 及び②10 µmol/L) は、CYP2C8、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、陽性対照<sup>26)</sup> のそれぞれ①30.8、38.3 及び 12.5%、並びに②90.2、109 及び 47.9%の誘導作用を示した。一方、本薬 (3 及び 10 µmol/L) は、CYP1A2 の mRNA 発現及び酵素活性、CYP2C19 の酵素活性、並びに CYP3A の酵素活性に対して明確な誘導作用を示さなかった。

<sup>23)</sup> 本薬の阻害作用の検討では、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質としてそれぞれフェナセチン、エファピレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及び R-ブフラロール、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。また、M5 の阻害作用の検討では、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の基質として本薬の阻害作用の検討と同一の薬剤が用いられ、CYP2D6 の基質としてデキストロメトルファンが用いられた。

<sup>24)</sup> CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 µmol/L)、フェノバルビタール (1,000 µmol/L) 及びリファンピシン (25 µmol/L) が用いられた。

<sup>25)</sup> CYP1A2 の mRNA 発現及び酵素活性、CYP2C8 及び CYP2C9 の mRNA 発現、CYP2C19 の酵素活性、並びに CYP3A4 の mRNA 発現及び CYP3A の酵素活性に対する本薬の誘導作用がそれぞれ検討された。

<sup>26)</sup> CYP2C8、2C9 及び 3A4 の陽性対照として、リファンピシン (20 µmol/L) が用いられた。

- ヒト肝細胞を M5 (0.1~10 µmol/L) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C19 及び 3A) の mRNA 発現量又は酵素活性が検討された<sup>27)</sup>。M5 (10 µmol/L) は、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、陽性対照<sup>28)</sup> のそれぞれ 1.7、26.5 及び 16.5%の誘導作用を示した。一方、M5 (10 µmol/L) は、CYP1A2、2B6、2C19 及び 3A の酵素活性に対して明確な誘導作用を示さなかった。

#### 4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬及び M5 によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のよう

に説明している。  
下記の検討結果等から、本薬は、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなく、P-gp の基質であることが示された。また、M5 は、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (3 µmol/L) 又は M5 (1.5 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (valsopodar、10 µmol/L) 非存在下及び存在下で、それぞれ 13.8 及び 1.25 であった。また、M5 の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (elacridar、3 µmol/L) 非存在下及び存在下で、それぞれ 108 及び 28.0 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (3 µmol/L) 又は M5 (1.5 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、BCRP 阻害剤 (Ko143、1 µmol/L) 非存在下及び存在下で、本薬の efflux ratio はそれぞれ 1.72 及び 1.18、M5 の efflux ratio はそれぞれ 33.2 及び 8.77 であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 又は OATP1B3 を介した本薬 (1~25 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、本薬の細胞内への取込みに対して、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤<sup>29)</sup> は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を介した M5 (0.15~15 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、M5 の取込み量について、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 非発現細胞株に対する OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 発現細胞株の比はいずれも 2 未満であった。

また、①下記の検討結果、②本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬及び M5 の C<sub>max,ss</sub> (それぞれ 2.48 及び 0.997 µmol/L<sup>22)</sup>)、並びに③本薬 600 mg を投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (4,280 µmol/L) を考慮すると、本薬による OAT1、OAT3、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE2-K 及び BSEP の阻害、並びに M5 による P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE2-K 及び BSEP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B1 及び MATE1 の阻害、並びに M5 による MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- Caco-2 細胞株、ヒト BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株、ヒト

<sup>27)</sup> CYP1A2 及び 2B6 の mRNA 発現及び酵素活性、CYP2C19 の酵素活性、並びに CYP3A4 の mRNA 発現及び CYP3A の酵素活性に対する M5 の誘導作用がそれぞれ検討された。

<sup>28)</sup> CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 µmol/L)、フェノバルビタール (750 µmol/L) 及びリファンピシン (20 µmol/L) が用いられた。

<sup>29)</sup> OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤として、リファンピシン (10 µmol/L) が用いられた。

OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞株、並びにヒト BSEP を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP を介した各トランスポーターの基質<sup>30)</sup>の輸送に対する本薬 (0.1~30 µmol/L<sup>31)</sup>) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1、MATE2-K 及び BSEP の基質の輸送を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.33、3.02、6.46、1.10、19.4 及び 13.3 µmol/L であった。一方、本薬は OAT1、OAT3、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株、並びにヒト BSEP を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP を介した各トランスポーターの基質<sup>32)</sup>の輸送に対する M5 (0.1~30 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、M5 は P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 10.1、8.35、0.642 及び 3.14 µmol/L であった。一方、M5 は OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2 及び BSEP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

##### 4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと (4.2.1 参照) から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国際共同第 II 相試験 (STARTRK-2 試験)、海外第 I 相試験 (ALKA 試験及び STARTRK-1 試験) 及び海外第 I / I b 相試験 (STARTRK-NG 試験) の統合解析において、皮膚及び皮下組織障害、並びに眼障害に関連する有害事象として、霧視 (8.7%、31/355 例)、そう痒症 (8.2%、29/355 例) 等が認められたものの、有害事象の多くは Grade 2 以下であり、臨床上特段の懸念は認められなかった。以上の結果等から、本薬の臨床使用時に、本薬又は代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

##### 4.R.2 薬物動態学的相互作用について

<sup>30)</sup> P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び BSEP の基質として、それぞれジゴキシン (10 µmol/L)、プラゾシン (1 µmol/L)、*p*-アミノ馬尿酸 (1 µmol/L)、エストロン-3-硫酸 (0.05 µmol/L)、<sup>3</sup>H 標識 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (2 µmol/L)、メトホルミン (10 µmol/L) 及び <sup>3</sup>H 標識したタウロコール酸 (1 µmol/L)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてエストラジオール-17β-グルクロニド (0.05 µmol/L)、MATE1 及び MATE2-K の基質として <sup>14</sup>C 標識メトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

<sup>31)</sup> OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の検討は 0.03~30 µmol/L で行われた。

<sup>32)</sup> P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び BSEP の基質として、それぞれ <sup>3</sup>H 標識キニジン (0.1 µmol/L)、<sup>3</sup>H 標識プラゾシン (2 µmol/L)、<sup>3</sup>H 標識 *p*-アミノ馬尿酸 (2 µmol/L)、<sup>3</sup>H 標識 *p*-アミノ馬尿酸 (10 µmol/L)、<sup>3</sup>H 標識エストラジオール-17β-グルクロニド (2 µmol/L)、<sup>3</sup>H 標識コレシストキニン 8 (2 µmol/L)、<sup>3</sup>H 標識 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (2 µmol/L) 及び <sup>3</sup>H 標識したタウロコール酸 (1 µmol/L)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として <sup>14</sup>C 標識メトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

*in vitro* 試験の結果から、本薬の臨床使用時に、以下のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された（4.5.3 参照）。

- 本薬は BCRP、OATP1B1 及び MATE1 を阻害し、M5 は MATE1 を阻害すること。
- 本薬は P-gp の基質となり、M5 は P-gp 及び BCRP の基質となること。

申請者は、国際共同第 II 相試験（STARTRK-2 試験）、海外第 I 相試験（ALKA 試験及び STARTRK-1 試験）及び海外第 I / I b 相試験（STARTRK-NG 試験）の統合解析において、本薬と BCRP、OATP1B1 若しくは MATE1 の基質、又は P-gp 若しくは BCRP の阻害剤との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと等から、上記の基質又は阻害剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、P-gp、BCRP、OATP1B1 又は MATE1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集するとともに、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

なお、本薬は CYP3A 及び P-gp を阻害することが示唆されており（4.5.1 及び 4.5.3 参照）、当該内容については「6.2.2 薬物相互作用試験」の項に記載する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、溶媒として 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた。

### 5.1 単回投与毒性試験

マウスを用いた 2 週間反復投与毒性試験における初回投与後の結果並びにラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験の結果に基づき、本薬の急性毒性が評価された（表 12）。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌マウス (CD-1)	経口	0、120、240	急性毒性について、2 週間反復経口投与毒性試験にて評価 一般状態に毒性変化なし	>240	4.2.3.2-1 参考
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0、60、120、240	≥120：体重低値 240：好中球数・血小板数増加、血清リン・総ビリルビン増加、脾臓髄外造血低下	>240	4.2.3.1-1 参考
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0、300	300：血清乳酸脱水素酵素・クレアチンキナーゼ増加	>300	4.2.3.1-2 参考

### 5.2 反復投与毒性試験

マウス（2 週間）、ラット（4 及び 13 週間）及びイヌ（4 及び 13 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 13）。本薬投与による主要な毒性として、ラット及びイヌにおいて中枢神経系、皮膚、肝臓及び血液系に対する影響、イヌにおいて消化管及び QT/QTc 間隔に対する影響が認められた。また、

ラットにおいて角膜、切歯、顎下腺及び腎臓<sup>33)</sup> に対する影響が認められた。ラット及びイヌを用いた 13 週間間反復投与毒性試験の無毒性量（ラット：7.5 mg/kg/日、イヌ：7.5 mg/kg/日未満）における本薬の曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub>）は、ラットで 0.630 µmol/L 及び 6.34 µmol/L・h、イヌで 0.251 µmol/L 及び 1.87 µmol/L・h 未満であり、臨床曝露量<sup>34)</sup> と比較して、それぞれラットで 0.20 及び 0.13 倍、イヌで 0.08 及び 0.04 倍未満であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌マウス (CD-1)	経口	2 週間 (QD)	0、120、240	240：活動性低下（一過性）、呼吸困難（一過性）、血清クレアチニン・尿素・ナトリウム・塩素増加、血清アマラーゼ・リパーゼ減少等	240	4.2.3.2-1 参考
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	2 週間 (QD) + 休薬 2 週間 + 2 週間 (QD) + 休薬 4 週間	0、50、100、200	死亡：200（雌 3/15 例） <sup>b)</sup> ≥50：皮膚痂皮、鼻周囲赤色物質、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、MCV・網状赤血球数増加、血清 AST・ALT・総ビリルビン・無機リン増加、脾臓の重量増加・赤脾髄うっ血・髄外造血・リンパ球枯渇等 ≥100：皮膚潰瘍、切歯退色、血小板数増加、角膜混濁、腸間膜リンパ節泡沫マクロファージ <sup>c)</sup> 、顎下腺の腺房肥大・アポトーシス増加等 ≥200：協調性運動障害、異常歩行等の中樞神経症状、血清アマラーゼ増加、脾臓・下顎リンパ節・肝臓・歯周組織泡沫マクロファージ <sup>c)</sup> 、耳下腺アポトーシス増加、肝臓胆管上皮空胞化 <sup>c)</sup> ・胆管上皮過形成等 回復性：あり	NOAEL は評価されていない	4.2.3.2-3
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間 (QD) + 休薬 2 週間	0、25、50、100	死亡又は切迫安楽死：100（全例） <sup>d)</sup> ≥25：皮膚痂皮、赤血球数・ヘモグロビン減少、MCV・MCH・血小板数・網状赤血球数・白血球数・好中球数・単球数・好塩基球数増加、フィブリノゲン増加、血清グロブリン増加、血清 A/G 比減少、脾臓重量増加、顎下腺重量減少、脾臓うっ血・髄外造血・リンパ球枯渇、皮膚/皮下組織のびらん/潰瘍・表皮肥厚・表皮表面滲出液・出血・混合細胞型炎症等 ≥50：皮膚潰瘍性湿潤病変、ヘマトクリット減少、リンパ球数増加、血清 ALB 減少、精嚢重量減少等 回復性：あり	<25	4.2.3.2-4
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間 (QD) + 休薬 8 週間	0、7.5、15、30	死亡又は切迫安楽死：≥15（15：雄 1/15 例 <sup>e)</sup> 、雌 2/15 例、30：雄 2/15 例、雌 1/15 例） ≥7.5 <sup>d)</sup> ：皮膚痂皮、体重増加、摂餌量増加、皮膚/皮下組織の血清細胞性痂皮・混合細胞性炎症・表皮肥厚等	7.5	4.2.3.2-5

<sup>33)</sup> 用量設定試験の一環として実施されたラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）の 400 mg/kg/日において、腎臓皮質に尿管上皮空胞化が認められ、リン脂質症の可能性があると考察された。

<sup>34)</sup> STARTRK-1 試験において、固形がん患者に本薬 600 mg を QD で反復投与したときのサイクル 1 の投与 14 日目における C<sub>max</sub> は 3.13 µmol/L、AUC<sub>0-24h</sub> は 48.0 µmol/L・h であった（F2A 製剤投与群から算出）（6.2.1.1 参照）。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				<p>≥15<sup>e)</sup> : 皮膚炎症、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCHC 減少、MCV・MCH・網状赤血球数・白血球数・好中球数・単球数・血小板数増加、血清グロブリン増加、血清 A/G 比減少、脾臓重量増加、皮膚/皮下組織のびらん/潰瘍・出血、脾臓髓外造血、骨髓細胞数増加等</p> <p>30 : フィブリノゲン増加</p> <p>回復性 : あり</p>		
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	2 週間 (QD) + 休薬 2 週間 + 2 週間 (QD) + 休薬 2 週間	0、30、60、120	<p>死亡又は切迫安楽死 : 120 (雌 4/5 例) <sup>b)</sup></p> <p>≥30 : 下痢、軟便、体重減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数減少、血清尿素増加、血清 ALB 減少、脾臓うっ血・色素沈着マクロファージ、誤嚥性肺炎等</p> <p>≥60 : 異常歩行、協調運動障害、活動性低下・亢進、常同行動等の中枢神経症状、嘔吐、皮膚痂皮・潰瘍、摂餌量減少、白血球数・好中球数・単球数・血小板数増加、活性化部分トロンボプラスチン時間・フィブリノゲン増加、血清 ALT・AST 増加、皮膚潰瘍、皮下炎症、肝細胞壊死、肝髓外造血等</p> <p>120 : よろめき歩行、震戦、抑うつ、横臥、無気力、心室再分極延長 (QT/QTc 間隔延長)、血清 ALP・GGT・総ビリルビン増加等</p> <p>回復性 : あり</p>	NOAEL は評価 されて いない	4.2.3.2-7 4.2.3.2-8
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 (QD) + 休薬 2 週間	0、15、30、60/45 <sup>a)</sup>	<p>死亡 : 60 (雌 1/5 例) <sup>i)</sup>、糞便異常、直腸粘膜皮膚接合部のびらん・潰瘍等</p> <p>≥15 : 白血球数・好中球数・血小板数増加、フィブリノゲン増加、血清 A/G 比減少、皮膚病変 (皮膚損傷・退色・痂皮・炎症、皮膚潰瘍・表皮肥厚・過角化・真皮線維化・単核細胞浸潤・好中球浸潤等)</p> <p>≥30 : 赤血球数減少、単球数・大型非染色細胞数増加、血清 ALB 減少、血清グロブリン・コレステロール増加、肝重量増加、直腸びらん/潰瘍、誤飲関連変化 (肺混合細胞浸潤・肉芽腫性炎症・細気管支/肺胞上皮過形成) 等</p> <p>60/45 : 嘔吐、液状便、血清総タンパク増加、血清カルシウム減少等</p> <p>回復性 : 血清グロブリン増加、血清 A/G 比・カルシウム減少を除き、回復性あり</p>	<15	4.2.3.2-9
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13 週間 (QD) + 休薬 8 週間	0、7.5、15、30	<p>切迫安楽死 : 15 (雄 1/4 例) <sup>j)</sup></p> <p>≥7.5 : 皮膚病変 (炎症、痂皮、膨張/隆起領域、退色等)、白血球数・好中球数・単球数・フィブリノゲン増加、血清総タンパク・グロブリン増加、血清 A/G 比・カルシウム減少、肝臓重量増加、前立腺重量減少、肺誤嚥性炎症等</p> <p>≥15 : 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、肛門及び肛門周囲の皮膚を含む</p>	<7.5	4.2.3.2-10

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				直腸切片における粘膜皮膚接合部の扁平上皮びらん/潰瘍・好中球浸潤等 30：異常便（赤色・黒色の液状便、粘液便、泥状便）、体重・摂餌量減少等  回復性：あり		

a) 本薬投与に伴う重篤な毒性（嘔吐、液状便、体重・摂餌量減少、死亡等）が認められたため、投与9～14日目まで休薬し、15日目から45 mg/kg/日に減量した、b) 一般状態悪化が認められていたことから、深麻酔が死亡原因と考えられている（投与15日目の臨床検査用採血時の麻酔中に死亡）、c) リン脂質症の可能性があると考察された、d) 本薬投与に関連した皮膚病変が死亡の原因と考察され、投与24日に生存していた主群及びTK群の動物を全例安楽死させるとともに、回復性評価用の動物について回復性評価終了まで休薬させた。なお、死亡又は切迫安楽死動物では、生存動物で認められた変化以外に、体重増加量減少、摂餌量減少、血清尿素窒素・トリグリセリド・カルシウム・無機リン・ALT・ALP・GGT増加、血清塩素減少等の変化が認められた、e) 一般状態観察、病理組織学的変化において、本薬投与に関連する変化が認められなかったことから、本薬に起因する死亡とは判断されていない、f) 7.5 mg/kg/日で認められた皮膚病変は低頻度及び軽微であったことから、毒性とは判断されていない、g) 15 mg/kg/日群の雄3例及び雌1例並びに30 mg/kg/日群の雄11例及び雌3例では投与が一時中断され（6～22日間）、49～64日目に投与が再開された、h) 活動性低下及び協調運動障害等の中樞神経系に対する影響が死亡又は切迫安楽死の原因と考えられている、i) 明確な死因は特定されていない、j) 投与25日目の投与後に、白色泡状吐物、横臥、活動性低下、異常呼吸音及び呼吸数の増加等の誤嚥を示唆する症状が認められ、その後、行動異常が認められたことから、投与33日目に切迫安楽死された

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として、①細菌を用いる復帰突然変異試験、②ヒト末梢血リンパ球を用いる小核試験（FISH分析を含む）、*in vivo* 試験として、③げっ歯類を用いる骨髄小核試験及びコメットアッセイが実施され、それぞれ、①陰性、②陽性（代謝活性化系非存在下の15 µg/mL処理群）及び③陰性であった（表14）。ヒト末梢血リンパ球を用いる小核試験において認められた陽性結果は、FISH解析の結果から、染色体構造異常誘発性ではなく、異数性誘発機序であることが示された。*in vivo* 小核試験及びコメットアッセイにおける最も高い本薬の曝露量（ $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ ）は11.6 µmol/L及び242 µmol/L・hであり、臨床曝露量<sup>34)</sup>の3.7及び5.0倍であった。

表14 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 uvrA	S9-/+	0 <sup>c)</sup> 、2.44、4.88、9.76、19.5、39、78.1、156.25、312.5 <sup>d)</sup> 、625 <sup>d)</sup> 、1250 <sup>d)</sup>	陰性	4.2.3.3.1-1
	ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 (FISH分析を含む)	ヒト末梢血リンパ球	S9- (4時間)	0 <sup>c)</sup> 、7.5、15、25	陰性	4.2.3.3.1-3
			S9+ (4時間)	0 <sup>c)</sup> 、7.5、15、20	陰性	
			S9- (24時間)	0 <sup>c)</sup> 、3、7.5、15	15：陽性 <sup>f)</sup>	
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験及びコメットアッセイ	雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄 <sup>a)</sup> 、肝臓 <sup>b)</sup>	/	0 <sup>e)</sup> 、250、1000、2000 (経口、3日間)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 小核試験において評価、b) コメットアッセイにおいて評価、c) 溶媒 (DMSO) のみが投与された、d) 沈殿が認められた、e) 溶媒 (0.5%メチルセルロース及び1%ポリソルベート80水溶液) のみが投与された、f) 15 µg/mL群で小核誘発性が確認されたため、対照群及び15 µg/mL群についてFISH分析を実施した結果、セントロメア陽性の小核の割合は対照群で45%であるのに対し、15 µg/mL群で81%であった

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

申請者は、以下の理由等から、本薬が雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性は否定できない旨を説明している。

- ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に影響は認められなかった（5.2 参照）ものの、最高用量投与時の本薬の曝露量（ラット：24.5  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 、イヌ：7.57  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ ）は臨床曝露量（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）<sup>34)</sup> を下回っており、雌雄生殖器に及ぼす影響を十分に評価できているとは言えないこと。
- 本薬の標的分子の一つである *ROSI* 遺伝子が欠損したマウスにおいて、精子の形態異常、運動能低下及び不妊等が報告されていること（*Endocrinology* 2014; 155: 3661-73、*Genes Dev* 1996; 10: 1184-93）

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され（表 15）、50 mg/kg/日以上で胎児毒性（胎児低体重等）、200 mg/kg/日群で催奇形性（外表及び骨格異常）が認められた。ラット胚・胎児発生に対する無毒性量（12.5 mg/kg/日）における本薬の曝露量（ $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）は 0.82  $\mu\text{mol/L}$  及び 10.2  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$  であり、それぞれ臨床曝露量<sup>34)</sup> の 0.26 及び 0.21 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～17 日 (QD)	0、12.5、50、200	母動物： 200：鼻周囲赤色物質、体重減少、摂餌量減少、妊娠子宮重量減少  胎児： ≥12.5：体重低値 <sup>a)</sup> ≥50：骨格変異の同腹仔比率増加（肋骨弯曲、頭蓋骨、骨化度低下、第 5 及・第 6 胸骨分節未骨化、椎弓骨化度低下、肋骨骨化度低下、胸骨分節配列異常、第 1・2・3・4 胸骨分節未骨化、坐骨未骨化、恥骨未骨化、肩甲骨弯曲等） 200：外表・骨格異常（臍帯ヘルニア、腹壁破裂、小肢症、無指症、索状尾、限局性胎児浮腫、四肢骨弯曲、肋骨異常を伴う椎骨異常）等	母動物（一般毒性及び生殖能）：50 胚・胎児発生：12.5	4.2.3.5.2-2

a) 12.5 mg/kg/日で胎児体重の減少（5.1～5.4%減）が認められたものの、試験実施施設の背景値（ $\blacksquare\sim\blacksquare\text{g}$ ）の範囲内であったこと等から、毒性ではないと判断されている

### 5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた眼粘膜及び皮膚局所刺激性試験が実施された（表 16）。本薬は、ウサギ眼粘膜に対し、軽度の刺激性を有するものと判断された。

表 16 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌 ウサギ (NZW)	皮膚	本薬 500 mg を 4 時間単回塗布し、塗布 1、24、48 及び 72 時間後に評価	刺激性なし	4.2.3.6-1
雌 ウサギ (NZW)	眼	本薬 100 mg を右眼（左眼は無処置対照）に 1 時間単回適用し、投与 1、24、48 及び 72 時間後に評価	投与後、一過性の刺激反応が認められ、投与 3～7 日以内に回復	4.2.3.6-2

## 5.7 その他の毒性試験

### 5.7.1 幼若動物を用いた試験

生後 7 日齢のラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験が実施された（表 17）。

申請者は、以下の結果等から、成獣ラットと比較して、幼若ラットにおいて本薬の毒性発現に対する感受性が高いことが示唆されたと考える旨を説明している。

- 幼若ラットにおいて、成獣ラットと同様の毒性所見（中枢神経毒性、皮膚及び血液系に対する影響を含む）に加え、成長発達遅延に関連する変化（体重増加抑制、摂餌量減少、大腿骨長の減少、性成熟遅延、神経行動学的検査における反応時間の延長等）が認められたこと。
- 幼若ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の無毒性量（4 mg/kg/日未満）における本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ）はそれぞれ 0.343  $\mu\text{mol/L}$  及び 2.66  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ （臨床曝露量<sup>34)</sup> の 0.11 及び 0.06 倍未満）であり、成獣ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の無毒性量及びその曝露量（5.2 参照）と比較して低かったこと。
- 中枢神経毒性について、成獣ラットでは 200 mg/kg/日群において臨床曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ）<sup>34)</sup> のそれぞれ 1.9 及び 2.3 倍の曝露量で認められたのに対し、幼若ラットでは 8 mg/kg/日群において臨床曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ）<sup>34)</sup> のそれぞれ 0.22 及び 0.12 倍の曝露量で認められたこと。

また、申請者は、幼若ラットにおいて、本薬の毒性に対する感受性が高い理由として、中枢神経系の成長・発達に対し、TRK シグナル伝達系が重要な働きを有すること（Annu Rev Neurosci 2003; 26: 299-330）及びげっ歯類ではヒトと比較し出生時に神経系が機能的に未成熟であること（Reprod Toxicol 2017; 72: 129-35）が影響している可能性があると考えられる旨を説明している。

表 17 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間 (出生後 7 ~97 日) + 休薬 4 週間	0、4、8、16	死亡又は切迫安楽死: 16 (雄 2/59 <sup>a)</sup> 例、雌 1/59 <sup>a)</sup> 例) b)、活動性低下、歩行異常、脱水症状等  ≥4: 部分的閉眼、立毛、前後肢握力・着地開脚への影響、脱水症状、痂皮、被毛減少・消失、被毛着色、体重増加抑制、摂餌量減少、性成熟遅延、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、血清尿素窒素増加、血清トリグリセリド・グルコース・ALB・カルシウム減少、脾臓重量増加、脾臓髄外造血、皮膚真皮線維化、表皮過形成等 ≥8: 非持続性痙攣、異常歩行、振戦、活動性低下等の中樞神経症状、円背位、皮膚蒼白化、呼吸困難、衰弱、うずくまり、呼吸数増加、学習及び記憶への影響 (モリス水迷路評価)、表皮角化亢進、真皮炎症性単核細胞浸潤、脾臓うっ血等 16: 大腿骨長減少  回復性: 体重増加抑制、摂餌量減少、前後肢握力・着地開脚への影響、学習及び記憶への影響 (モリス水迷路評価)、大腿骨長減少等の成長発達遅延を示唆する変化を除き、回復性あり	<4	4.2.3.5.4-3

a) 主試験 (10 匹)、神経行動学的評価 (5 匹)、回復性評価 (20 匹) 及び TK 評価 (24 匹) の合計、b) 中枢神経系への過度な影響が死因と推察されている

### 5.7.2 光安全性試験

マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験の結果から、本薬が光毒性を惹起する可能性が示唆されたものの、有色ラットを用いた光毒性試験の結果に基づき、本薬は光毒性を有しないと判断された (表 18)。また、紫外線照射の有無にかかわらず、本薬の角膜<sup>35)</sup> に対する影響が認められた。

表 18 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3	0.178~10.00 mg/L (UVR 照射あり <sup>a)</sup> ) 0.178~10.00 mg/L (UVR 照射なし)	光毒性を惹起する可能性あり (光刺激係数の平均値: 約 6.0)	4.2.3.7.7-1
<i>In vivo</i>	雌有色ラット (Long-Evans)	本薬 0、50、100、200 mg/kg/日を 1 日 1 回 3 日間投与後、UVR を照射 <sup>b)</sup> 。照射前、照射後 1 及び 4 時間後、照射 3 日後に皮膚を観察。また、照射前及び照射 3 日後に眼の眼科学的検査及び病理組織学的評価を実施。	光毒性なし	4.2.3.7.1-2

a) UVR (UV-A (5 J/cm<sup>2</sup>) 及び UV-B (19 mJ/cm<sup>2</sup>)) を約 30 分間照射、b) UVR (UV-A (9.80~10.29 J/cm<sup>2</sup>)、UV-B (138~145 mJ/cm<sup>2</sup>) 及び可視光線) を 3 回目投与の約 5 時間 15 分後に 40~42 分間照射

### 5.7.3 不純物の毒性試験

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインで定められる安全性評価が必要な不純物は存在しないものの、不純物 6 種 (\*不純物 A、\*不純物 B、\*不純物 C、\*不純物 D、\*不純物 E、\*不純物 F) について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、陰性であった (表 19)。

<sup>35)</sup> 角膜固有質における好中球浸潤の発現頻度及び/又は重症度の増加、角膜上皮の単細胞壊死が認められた。

表 19 遺伝毒性試験

不純物	試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{well}$ )	試験成績	添付資料 CTD
*不純物A *不純物B *不純物C	細菌を用いる復 帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA97a 大腸菌：WP2 uvrA	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、0.3、1、3、10、30、 100、300、1000 $\mu\text{g}/\text{well}$	陰性	4.2.3.7.6-2 4.2.3.7.6-3 4.2.3.7.6-4
*不純物D *不純物E *不純物F	細菌を用いる復 帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA97、TA98、 TA100、TA1535、 TA102	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、5、16、50、160、 500、1600、5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性	4.2.3.7.6-5 4.2.3.7.6-6 4.2.3.7.6-7

a) 溶媒 (DMSO) のみが投与された

また、不純物 \*不純物G について、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施され、安全性上の懸念は認められなかった (表 20)。

表 20 \*不純物G 反復投与毒性試験

試験系	投与 経路	投与 期間	用量 ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ )	主な所見	無毒性量 ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ )	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間 (QD)	0、0.33、1.0	毒性変化なし	1.0	4.2.3.7.6-1

#### 5.7.4 イヌを用いた中枢神経系症状及び QT 間隔延長に関する試験

本薬の反復投与毒性試験で認められた中枢神経系症状及び QT 間隔延長 (5.2 参照) に関する試験が実施され、中枢神経系症状及び QT 間隔延長の発現用量及び発現時期と本薬の曝露量との関連が示唆された (表 21)。

表 21 イヌを用いた中枢神経系及び QT 間隔延長に関する試験

試験系	投与 経路	投与 期間	用量 ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ )	主な所見	添付資料 CTD
雌 イヌ (ビーグル)	経口	7 日間 (QD)	80、120	120： 7 日間投与した 2/4 例で中枢神経症状を発現 ( $C_{\text{max}}$ ： 4.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以上、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ：90 $\mu\text{mol}/\text{L}\cdot\text{h}$ 以上) 7 日間投与した 1/4 例で QT 間隔延長を発現 ( $C_{\text{max}}$ ： 7.08 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ：144 $\mu\text{mol}/\text{L}\cdot\text{h}$ ) (投与 4 日目において、7 日間投与後と同程度の曝露 量が得られたものの、中枢神経系症状又は QT 間隔延 長は発現せず)	4.2.3.7.7-1 参考

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5.R.1 小児患者に対する本薬の投与について

申請者は、成獣ラットと比較して幼若ラットにおいて成長発達遅延及び中枢神経毒性がより低用量から認められる等、本薬の毒性発現に対する感受性が高いことが示唆されたこと (5.7.1 参照) から、当該内容に関して添付文書等を用いて注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、小児患者における本薬の安全性については「7.R.5.2」の項に記載する。

## 5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、本薬に催奇形性が認められていること（5.4 参照）を踏まえると、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には胎児に影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されないと考える。

しかしながら、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌は極めて予後不良な疾患であること等を考慮すると、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対して、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本薬投与による胎児への潜在的风险について十分に説明がなされることを前提として、本薬を慎重に投与することは許容されたと考える。なお、添付文書においては、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の成績を情報提供するとともに、本薬投与により胎児に悪影響を及ぼす可能性がある旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、顆粒剤及びカプセル剤があり、両製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 22）。また、市販予定製剤（F06）である 100 mg カプセルと 200 mg カプセルは比例処方であり、設定された溶出試験において両カプセルの溶出挙動に明確な差異は認められなかった。

表 22 各臨床試験で使用された製剤

製剤		試験名
顆粒剤	F400 (400 mg/g)	海外第 I 相試験 (101-06 試験)
カプセル剤	<sup>14</sup> C 標識体を含む製剤 (200 mg)	海外第 I 相試験 (101-05 試験)
	F1 (50、100 及び 200 mg)	国際共同第 II 相試験 (STARTRK-2 試験 <sup>*1</sup> ・ <sup>*2</sup> )、海外第 I 相試験 (ALKA 試験、CA14707 試験 <sup>*1</sup> 、STARTRK-1 試験及び 101-06 試験 <sup>*1</sup> )、海外第 I / I b 相試験 (STARTRK-NG 試験 <sup>*3</sup> )
	F2 (200 mg)	海外第 I 相試験 (CA14707 試験)
	F2A (200 mg)	国際共同第 II 相試験 (STARTRK-2 試験)、海外第 I 相試験 (CA14707 試験、STARTRK-1 試験、101-04 試験、101-07 試験、101-13 試験及び 101-15 試験)
	F2B (100 及び 200 mg)	海外第 I 相試験 (CA14707 試験 <sup>*1</sup> )、海外第 I / I b 相試験 (STARTRK-NG 試験)
	F05 (200 mg)	海外第 I 相試験 (101-07 試験)
	F06 (100 及び 200 mg)	海外第 I 相試験 (101-07 試験 <sup>*1</sup> 、101-08 試験 <sup>*1</sup> 、101-09 試験 <sup>*1</sup> 、101-12 試験、101-14 試験 <sup>*1</sup> 及び 101-15 試験 <sup>*1</sup> )
	F07 (200 mg)	海外第 I 相試験 (101-07 試験)

\*1：200 mg カプセルが使用された、\*2：主に F2A 製剤が使用された、\*3：100 及び 200 mg カプセルが使用された

#### 6.1.1 分析法

*NTRK* 融合遺伝子の検査法として、STARTRK-1 試験及び STARTRK-NG 試験では NGS 法等、STARTRK-2 試験では NGS 法等に加えて、Ignyta 社の NGS 法である「Trailblaze Pharos」が用いられた。なお、申請者が製造販売する NGS 法である「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」が本薬の適応判定の補

助を使用目的とする体外診断用医薬品等として、平成 31 年 1 月 18 日に製造販売承認事項一部変更承認申請された。

## 6.1.2 定量法

ヒト血漿中における本薬及び M5 (脱メチル体) の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は、本薬及び M5 のいずれにおいても、2 ng/mL であった。

## 6.1.3 海外臨床試験

### 6.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-2 : 101-15 試験パート 1 <2018 年 2 月～6 月>)

健康成人 48 例 (PK 解析対象は 48 例) を対象に、F2A 製剤と F06 製剤 (200 mg カプセル) との間の生物学的同等性を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 600 mg を空腹時<sup>36)</sup> に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 9 日間以上とされた。

その結果、F2A 製剤投与時に対する F06 製剤投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.933 [0.883, 0.986] 及び 0.914 [0.853, 0.979] であり、いずれも生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲内であった。

以上より、F2A 製剤と F06 製剤 (200 mg カプセル) は生物学的に同等であることが示されたと考える、と申請者は説明している。

### 6.1.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-2 : 101-15 試験パート 2 <2018 年 2 月～6 月>)

健康成人 48 例<sup>37)</sup> (PK 解析対象は 47 例) を対象に、F06 製剤 (200 mg カプセル) の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 600 mg を空腹時<sup>36)</sup> 又は高脂肪食<sup>38)</sup> の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 9 日間以上とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.06 [0.989, 1.15] 及び 1.15 [1.07, 1.24] であった。

以上より、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考え、と申請者は説明している。

### 6.1.3.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-1 : 101-09 試験 <2017 年 11 月～2018 年 1 月>)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 19 例) を対象に、F06 製剤 (200 mg カプセル) の PK に及ぼすプロトンポンプ阻害剤 (ランソプラゾール) の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 600 mg を単回経口投与、又はランソプラゾール 30 mg を QD で 9 日間経口投与するとともに、本薬 600 mg をランソプラゾールの投与開始 5 日目に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、本薬単独投与時に対するランソプラゾール併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.765 [0.676, 0.866] 及び 0.745 [0.647, 0.859] であった。ランソプラ

<sup>36)</sup> 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

<sup>37)</sup> 101-15 試験のパート 1 の対象となった 13 例を含む。

<sup>38)</sup> 総カロリー約 800～1,000 kcal のうち脂質を約 50%の割合で含む。

ゾールとの併用投与により、本薬の曝露量が低下したものの、本薬（F2A 製剤）600 mg を QD で経口投与した際の曝露量のばらつき（6.2.1.1 参照）等を考慮すると、臨床上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びイトラコナゾール又はリファンピシンの併用投与時について検討された。また、ミダゾラム及びジゴキシンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

### 6.2.1 海外臨床試験

#### 6.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-2：STARTRK-1 試験<2014 年 7 月～実施中 [データカットオフ日：2018 年 5 月 31 日]>）

NTRK、ALK 又は ROS1 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者 76 例（PK 解析対象は 75 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用量漸増パートにおける用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬をそれぞれ以下の用量で食事の摂取後 30 分以内に QD で経口投与することとされ、本薬及び M5 の血漿中濃度が検討された。

- F1 製剤 100、200 又は 400 mg/m<sup>2</sup>
- F1 製剤 600 又は 800 mg
- 体表面積が 1.85 m<sup>2</sup> 以下の場合には F1 製剤 600 mg、体表面積が 1.85 m<sup>2</sup> 超の場合には F1 製剤 800 mg
- F2A 製剤 600 mg

第 1 サイクルにおける本薬及び M5 の PK パラメータは表 23 のとおりであった。得られた PK データに基づき、パワーモデルを用いた解析を行った結果、100～400 mg/m<sup>2</sup> の用量範囲において、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> は概ね用量に比例して増加した、と申請者は説明している。F2A 製剤 600 mg を QD で経口投与した際の本薬及び M5 の蓄積率<sup>39)</sup> は、それぞれ 1.55 及び 2.84 であった。

表 23 本薬及び M5 の PK パラメータ

製剤	用法・用量	測定日 (日)	測定対象	n	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>24h</sub> (nmol・h/L)
F1	100 mg/m <sup>2</sup> QD	1	本薬	5	506 (52.8)	6.00 (4.00, 8.00)	7,170 (34.1)
			M5	2	200, 220	6.00, 6.00	3,040, 3,320
		14	本薬	4	1,040 (50.4)	2.00 (2.00, 6.00)	16,800 (66.0)
			M5	2	402, 1,150	6.00, 4.00	8,310, 19,000
	200 mg/m <sup>2</sup> QD	1	本薬	5	1,340 (46.7)	6.00 (4.00, 8.00)	19,700 (41.6)
			M5	5	441 (54.8)	6.00 (4.00, 8.00)	6,560 (60.6)
		14	本薬	5	1,530 (79.5)	6.00 (2.00, 8.00)	22,500 (96.8) <sup>*3</sup>
			M5	5	713 (42.9)	6.00 (0, 8.00)	12,800 (60.4) <sup>*3</sup>
	400 mg/m <sup>2</sup> QD	1	本薬	10	2,520 (45.2)	4.00 (2.00, 8.00)	38,000 (57.9) <sup>*4</sup>
			M5	7	930 (76.2)	4.00 (4.00, 8.00)	17,800 (80.6) <sup>*5</sup>
		14	本薬	7	4,030 (60.4)	4.00 (2.00, 6.00)	68,500 (65.3)
			M5	6	892 (36.9)	4.00 (2.00, 6.00)	16,400 (37.2)
	600 mg QD	1	本薬	22	1,870 (42.4)	4.00 (1.00, 8.00)	22,300 (52.1) <sup>*6</sup>
			M5	22	461 (94.8)	4.00 (3.00, 8.00)	6,670 (90.8) <sup>*7</sup>
		14	本薬	17	2,740 (58.1)	4.00 (2.00, 8.00)	43,900 (63.9) <sup>*8</sup>
			M5	17	634 (76.4)	4.00 (2.00, 24.0)	11,600 (75.5) <sup>*9</sup>

<sup>39)</sup> 第 1 日目の AUC<sub>24h</sub> に対する第 14 日目の AUC<sub>24h</sub> の比。

製剤	用法・用量	測定日 (日)	測定対象	n	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>24h</sub> (nmol・h/L)
	800 mg QD	1	本薬	9	3,410 (52.7)	4.00 (4.00, 8.00)	49,600 (50.1)
			M5	9	1,410 (84.8)	6.00 (4.00, 24.0)	23,000 (84.6)
		14	本薬	6	4,720 (53.3)	6.00 (2.00, 8.00)	77,300 (72.7) <sup>*5</sup>
			M5	6	2,910 (65.3)	7.00 (4.00, 24.0)	49,600 (62.1) <sup>*5</sup>
	600 又は 800 mg QD <sup>*2</sup>	1	本薬	5	3,100 (4.61)	4.00 (2.00, 4.00)	41,100 (17.6)
			M5	5	525 (102)	4.00 (4.00, 6.00)	7,980 (120) <sup>*3</sup>
		14	本薬	3	3,030 (27.3)	4.00 (4.00, 4.00)	50,200 (24.7)
			M5	3	845 (89.0)	6.00 (4.00, 8.00)	14,400 (96.2)
F2A	600 mg QD	1	本薬	18	2,250 (57.5)	4.00 (2.00, 8.00)	31,800 (47.7) <sup>*9</sup>
			M5	18	622 (79.2)	4.00 (2.00, 24.0)	10,200 (81.5) <sup>*9</sup>
		14	本薬	12	3,130 (80.3)	4.00 (2.00, 6.00)	48,000 (76.5) <sup>*10</sup>
			M5	12	1,250 (89.6)	4.00 (0.580, 24.0)	24,000 (97.4) <sup>*10</sup>

幾何平均値 (幾何変動係数%) (n=2 の場合は個別値)、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 体表面積が 1.85 m<sup>2</sup> 以下の場合には 600 mg、体表面積が 1.85 m<sup>2</sup> 超の場合には 800 mg、\*3: n=4、\*4: n=8、\*5: n=5、\*6: n=19、\*7: n=17、\*8: n=15、\*9: n=16、\*10: n=9

### 6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2: 101-05 試験<2016 年 3 月~4 月>)

健康成人 7 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬のマスバランス等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、<sup>14</sup>C 標識体 600 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 24 時間後までの血漿及び血液中放射能の AUC (算術平均値) は、それぞれ 47,300 及び 90,300 nmol・h/L であったこと等から、本薬及び本薬の代謝物が血球に分布することが示されたと考える、と申請者は説明している。投与 24 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出され (血漿中の総放射能に対する割合は 68.6%)、主な代謝物として M11 (N-グルクロン酸抱合体) 及び M5 が認められた (血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 18.6 及び 11.5%)。

投与 312 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 3.06 及び 82.9% であった。投与 24 時間後までの尿中において、主な代謝物として M2 (酸化体) が認められ (投与放射能に対する割合は 0.782%)、未変化体及び M5 も検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.663 及び 0.171%)。投与 264 時間後までの糞中において、主に未変化体が認められ (投与放射能に対する割合は 35.7%)、主な代謝物として M5 が検出された (投与放射能に対する割合は 22.1%)。

## 6.2.2 薬物相互作用試験

### 6.2.2.1 イトラコナゾール又はリファンピシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2: 101-12 試験<2017 年 10 月~12 月>)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 19 例) <sup>40)</sup> を対象に、本薬の PK に及ぼすイトラコナゾール (CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (CYP3A 誘導剤) の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 9 日間とされた。  
 コホート 1: 第 1 期の第 1 日目に本薬 100 mg を単回経口投与、第 2 期の第 10~19 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与するとともに、第 14 日目に本薬 100 mg を単回経口投与。  
 コホート 2: 第 1 期の第 1 日目に本薬 600 mg を単回経口投与、第 2 期の第 10~25 日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与するとともに、第 21 日目に本薬 600 mg を単回経口投与。

<sup>40)</sup> コホート 1 及び 2 で各 10 例 (PK 解析対象は、それぞれ 9 及び 10 例) が対象とされた。

その結果、本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール又は②リファンピシン併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.73 [1.37, 2.18] 及び 6.04 [4.54, 8.04]、②0.444 [0.353, 0.559] 及び 0.233 [0.184, 0.295] であった。

以上より、CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との併用投与により本薬の曝露量がそれぞれ増加及び低下する可能性があり、注意が必要であることから、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

#### 6.2.2.2 ジゴキシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-3 : 101-13 試験<2017年9月~10月>)

健康成人 10 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、ジゴキシン (P-gp 基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした 2 期非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、ジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与、又は本薬 600 mg を単回経口投与した 1 時間後にジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間とされた。

その結果、ジゴキシン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるジゴキシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.28 [0.982, 1.67] 及び 1.18 [1.06, 1.32] であった。本薬との併用投与により、ジゴキシンの曝露量が増加した。ただし、国際共同第 II 相試験 (STARTRK-2 試験)、海外第 I 相試験 (ALKA 試験及び STARTRK-1 試験) 及び海外第 I / I b 相試験 (STARTRK-NG 試験) の統合解析において、本薬と P-gp 基質との併用による安全性について特段の懸念は認められなかったこと等を考慮すると、P-gp の基質となる薬剤との併用投与に関する注意喚起は不要である、と申請者は説明している。

#### 6.2.2.3 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-4 : 101-14 試験<2017年11月~実施中 [データカットオフ日 : 2018年7月16日] >)

進行・再発の固形癌患者 15 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、ミダゾラム (CYP3A 基質) 等の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 600 mg を第 8~22 日目に QD で経口投与するとともに、第 1、8 及び 21 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与することとされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時 (第 21 日目) におけるミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.786 [0.659, 0.937] 及び 1.50 [1.29, 1.73] であった。以上より、CYP3A 基質との併用により CYP3A 基質の曝露量の増加が認められており、CYP3A の基質となる薬剤との併用投与に注意が必要であることから、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

#### 6.2.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (101-05 試験) の結果、本薬及び M5 の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること (6.2.1.2 参照)。
- 国際共同第 II 相試験 (STARTRK-2 試験)、海外第 I 相試験 (ALKA 試験及び STARTRK-1 試験) 及び海外第 I / I b 相試験 (STARTRK-NG 試験) の統合解析の結果、腎機能が正常の患者 (166 例) 並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 108、34 及び 46 例) における①重篤な有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③減量に至った有害事象及び④中止に至った有害事象の

発現率は、それぞれ①41.6、34.3、29.4 及び 45.7%、②59.6、65.7、50.0 及び 65.2%、③25.9、28.7、32.4 及び 32.6%、並びに④9.0、6.5、14.7 及び 6.5%であり、腎機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。

#### 6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第Ⅱ相試験 (STARTRK-2 試験) において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 107 例を対象に、血漿中本薬濃度と  $\Delta$ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。

その結果、血漿中本薬濃度と  $\Delta$ QTcF との間に明確な関連は認められなかったことから、申請用法・用量で本薬を投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の変動を引き起こす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

#### 6.2.5 PPK 解析

国際共同第Ⅱ相試験 (STARTRK-2 試験)、海外第Ⅰ相試験 (STARTRK-1 試験) 及び海外第Ⅰ / I b 相試験 (STARTRK-NG 試験) で得られた本薬及び M5 の PK データ (276 例<sup>41)</sup>、7,642 測定時点) に基づき、本薬及び M5 について、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4)。本薬の PK は 0 次及び 1 次吸収過程並びに 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。また、消失した本薬は M5 に代謝され、M5 の PK は、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL/F 及び V/F、並びに② $F_{rel}$  及び  $k_a$  に対する共変量として、それぞれ①体重、並びに②製剤<sup>42)</sup> 及び pH 調節薬の併用の有無が検討された。その結果、 $k_a$  に対する有意な共変量は選択されず、①CL/F 及び V/F、並びに② $F_{rel}$  に対する有意な共変量として、それぞれ①体重<sup>43)</sup> 及び②製剤<sup>44)</sup> が選択された。また、M5 の CL/F 及び V/F に対する共変量として体重が検討され、有意な共変量として選択された<sup>43)</sup>。

申請者は、上記の解析結果について、以下のように説明している。

- 国際共同第Ⅱ相試験 (STARTRK-2 試験) において、体重と奏効率及び有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと等から、成人患者における体重の変動が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。一方、小児患者においては、発達過程における体格の変動が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性はあると考える。海外第Ⅰ / I b 相試験 (STARTRK-NG 試験) において、小児患者を対象に、体重との相関が認められる体表面積で補正し

<sup>41)</sup> STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験及び STARTRK-NG 試験における解析対象集団の (i) 年齢 (歳)、(ii) 体重 (kg) 及び (iii) 体表面積 ( $m^2$ ) (いずれも平均値 (範囲)) は、それぞれ (i) 55.1 (18.0, 80.0)、54.1 (15.0, 86.0) 及び 10.5 (4.00, 20.0)、(ii) 72.4 (46.7, 127)、69.4 (31.6, 130) 及び 32.1 (13.3, 79.2)、並びに (iii) 1.8 (1.43, 2.58)、1.8 (1.17, 2.54) 及び 1.1 (0.59, 1.94) であった。また、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験及び STARTRK-NG 試験の解析対象集団において、(iv) F1 製剤のみ、(v) F2A 製剤又は F2B 製剤のいずれか、並びに (vi) F1 製剤及び F2A 製剤の両方が投与された患者の割合 (%) は、それぞれ (iv) 66.7、8.4 及び 81.2、(v) 33.3、91.1 及び 18.8、並びに (vi) 0、0.5 及び 0、さらに、pH 調節薬の (vii) 併用例及び (viii) 非併用例の割合 (%) は、それぞれ (vii) 35.1、32.0 及び 0、並びに (viii) 64.9、68.0 及び 100 であった。

<sup>42)</sup> (i) F1 製剤のみ、(ii) F2A 製剤又は F2B 製剤のいずれか、並びに (iii) F1 製剤及び F2A 製剤の両方を投与した場合で検討された。

<sup>43)</sup> CL/F 及び V/F について、アロメトリー式を用いて、体重を 70 で除した値に対するアロメトリック指数としてそれぞれ 0.75 及び 1 (いずれも固定値) が用いられた。

<sup>44)</sup> STARTRK-NG 試験の  $F_{rel}$  に及ぼす F1 製剤の影響が最終モデルに組み込まれ、他の製剤に対する F1 製剤の  $F_{rel}$  は 0.718 と推定された。

た用法・用量で本薬を投与した際に奏効例が認められ、かつ本薬は忍容可能であったこと（7.1.3.3 及び 7.R.5.2 参照）を考慮すると、小児患者に対する本薬の用法・用量を体表面積に応じて設定することが適切と考える。

- 市販予定製剤は F06 製剤のみであること等から、製剤が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性はないと考える。

## 6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 II 相試験（STARTRK-2 試験）及び海外第 I 相試験（STARTRK-1 試験）から得られたデータに基づき、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者における曝露量<sup>45)</sup>（本薬及び M5 の AUC<sub>ss</sub> の和）と最良総合効果との関連について検討された。その結果、曝露量と最良総合効果との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第 II 相試験（STARTRK-2 試験）、海外第 I 相試験（STARTRK-1 試験）及び海外第 I / I b 相試験（STARTRK-NG 試験）から得られたデータに基づき、曝露量<sup>45)</sup>（第 1 日目の C<sub>max</sub> 及び AUC、並びに C<sub>max,ss</sub> 及び AUC<sub>ss</sub>、いずれも本薬及び M5 の和）と、本薬の投与後に発現した有害事象（Grade 3、4 又は 5 及び Grade 3 以上）及び重篤な有害事象の発現率との関連について検討された。その結果、曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.2.7 PK の国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬及び M5 の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（101-04 試験）<sup>46)</sup>において、本薬 400 若しくは 600 mg を空腹時<sup>36)</sup>に単回経口投与、又は本薬 600 mg を高脂肪食<sup>38)</sup>の摂取 30 分後に単回経口投与した際の本薬の PK パラメータについて、日本人と白人との間で明確な差異は認められなかったこと（表 24）。
- 本薬及び M5 の C<sub>max,ss</sub> の範囲は、国際共同第 II 相試験（STARTRK-2 試験）における日本人患者（それぞれ 657~1,930 ng/mL 及び 225~1,060 ng/mL）と、海外第 I 相試験（STARTRK-1 試験）において本薬（F2A 製剤）600 mg を QD で経口投与された外国人患者（それぞれ 802~4,620 ng/mL 及び 142~1,080 ng/mL）で概ね重なっていたこと。

表 24 本薬の PK パラメータ

	用法・用量	n	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>inf</sub> (nmol·h/L)
日本人	400 mg 空腹時	12	1,740 (28.3)	32,200 (28.1)
	600 mg 空腹時	12	2,170 (27.6)	40,800 (31.7)
	600 mg 高脂肪食後	12	2,200 (19.9)	47,800 (26.4)
白人	400 mg 空腹時	12	1,520 (23.9)	32,100 (30.9)
	600 mg 空腹時	12	1,920 (35.1)	41,500 (40.3)
	600 mg 高脂肪食後	11	1,950 (19.6)	49,800 (33.1)

幾何平均値（変動係数%）

<sup>45)</sup> PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された。

<sup>46)</sup> 日本人及び白人の健康成人 24 例（PK 解析対象は 24 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

①本薬は主に肝臓で代謝され、消失すること（6.2.1.2 参照）、及び②肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は限られていることを考慮すると、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に注意が必要であり、当該内容を情報提供することが適切と考える。ただし、国際共同第Ⅱ相試験（STARTRK-2 試験）、海外第Ⅰ相試験（ALKA 試験及び STARTRK-1 試験）及び海外第Ⅰ / I b 相試験（STARTRK-NG 試験）の統合解析における下記の結果<sup>47)</sup>等を考慮すると、現時点では肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節の必要性を示唆する情報は得られていないと考える。

- 肝機能が正常の患者（294 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（59 例）における①重篤な有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③減量に至った有害事象及び④中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ①37.8 及び 40.7%、②58.8 及び 71.2%、③29.6 及び 22.0%、並びに④7.5 及び 11.9%であり、肝機能が正常の患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。
- 重度の肝機能障害を有する患者（1 例）において重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象が認められたものの、いずれも、本薬との因果関係は否定されたこと。

なお、肝機能障害を有する患者を対象に本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験（GP41174 試験）を実施する予定であり、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 25 に示す国際共同第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 13 試験及び海外第Ⅰ / I b 相試験 1 試験の計 15 試験が提出された。

表 25 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
評価	国際共同	STARTRK-2 試験	Ⅱ	<i>NTRK</i> 、 <i>ALK</i> 又は <i>ROSI</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者	207	本薬 (F1 又は F2A 製剤) 600 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
	海外	STARTRK-1 試験	Ⅰ	<用量漸増パート>進行固形癌患者	76	本薬 (F1 製剤) 100、200 若しくは 400 mg/m <sup>2</sup> 又は 600 若しくは 800 mg 又は体表面積*2 に応じて 600~800 mg を QD で経口投与又は本薬 (F2A 製剤) 600 mg を QD で経口投与	安全性 PK

<sup>47)</sup> 肝機能について、総ビリルビン及び AST が正常範囲内では正常、総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 以上又は総ビリルビンが ULN の 1.0 倍超~1.5 倍未満では軽度、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍~3 倍未満では中等度、総ビリルビンが ULN の 3 倍以上では重度の肝機能障害と分類された。なお、当該統合解析において中等度の肝機能障害を有する患者は含まれなかった。

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
		ALKA 試験	I	NTRK、ALK 又は ROS1 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者	58 ①20 ②32 ③ 6	① 1 サイクルを 28 日間として、本薬 (F1 製剤) 100、200、400、800、1,200 又は 1,600 mg/m <sup>2</sup> を第 1~4 日目に空腹時に QD で経口投与し、第 5~7 日目に休薬を 3 回繰り返した後、7 日間休薬 ② 本薬 (F1 製剤) 200、400 mg/m <sup>2</sup> 又は 600 mg を食後に QD で経口投与 ③ 1 サイクルを 28 日間として、本薬 (F1 製剤) 400 又は 800 mg/m <sup>2</sup> を第 1~4 日目に食後に QD で経口投与し、第 5~7 日目に休薬を 4 回繰り返す	安全性 PK
		CA14707 試験	I	健康成人	72 ①24 ②24 ③24	① 第 1~9 日目にランソプラゾール 30 mg を QD 経口投与との併用下で、第 4 日目に本薬 (F1 又は F2 製剤) 800 mg を空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与 ② 第 1~9 日目にランソプラゾール 30 mg を QD 経口投与との併用下又は非併用下で、第 4 日目に本薬 (F2A 製剤) 800 mg を空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与 ③ 第 1~8 日目若しくは第 1~9 日目にランソプラゾール 30 mg を QD 経口投与との併用下又は非併用下で、第 1 日目に本薬 (F2B 製剤) 800 mg を空腹時若しくは高脂肪食後に単回経口投与	PK
		101-04 試験	I	健康成人	24	本薬 (F2A 製剤) 400 mg を第 1 日目に空腹時に単回経口投与し、本薬 (F2A 製剤) 600 mg を第 10 日目に空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与した後、第 19 日目にクロスオーバー投与	PK
		101-05 試験	I	健康成人	7	<sup>14</sup> C 標識体 600 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		101-06 試験	I	健康成人	16	各投与期の間隔を 9 日間以上と設定し、第 1~3 期に本薬 (F1 製剤) 600 mg 又は本薬 (F400 製剤) 400 mg 若しくは 600 mg を食後に単回経口投与後、第 4 期に本薬 (F400 製剤) 600 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		101-07 試験	I	健康成人	48	第 1~4 期に本薬 (F05、F06、F07 又は F2A 製剤) 600 mg を空腹時に単回経口投与後、第 5 期に本薬 (F05、F06、F07 又は F2A 製剤) 600 mg を高カロリー食後に単回経口投与	PK
		101-08 試験	I	健康成人	24	本薬 600 mg (異なるロットの F06 製剤) を空腹時にクロスオーバーで単回経口投与	PK
		101-09 試験	I	健康成人	20	ランソプラゾール 30 mg の QD 経口投与又は非投与で、本薬 600 mg (F06 製剤) を空腹時に単回経口投与した後、第 10 日目以降にクロスオーバー投与	PK
		101-12 試験	I	健康成人	20 ①10 ②10	① 本薬 100 mg (F06 製剤) を第 1 日目に空腹時に単回経口投与し、第 10~19 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD 経口投与するとともに、本薬 100 mg (F06 製剤) を第 14 日目に空腹時に単回経口投与 ② 本薬 600 mg (F06 製剤) を第 1 日目に空腹時に単回経口投与し、第 10~25 日目にリファンピシン 600 mg を QD 経口投与するとともに、本薬 600 mg (F06 製剤) を第 21 日目に空腹時に単回経口投与	PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
		101-13 試験	I	健康成人	10	ジゴキシン 0.5 mg を第 1 日目に空腹時に単回経口投与し、本薬 600 mg (F2A 製剤) 及びジゴキシン 0.5 mg を第 11 日目に空腹時に単回経口投与	PK
		101-14 試験	I	進行・再発の固形癌患者	15	塩酸ミダゾラム 2 mg を第 1、8 及び 21 日目に空腹時に経口投与するとともに、本薬 600 mg (F06 製剤) を第 8～22 日目に空腹時に QD で経口投与	PK
		101-15 試験	I	健康成人	83*3 ①48 ②48	① 本薬 600 mg (F06 又は F2A 製剤) を空腹時にクロスオーバーで単回経口投与 ② 本薬 600 mg (F06 製剤) を空腹時又は食後にクロスオーバーで単回経口投与	PK
		STARTRK-NG 試験	I / I b	第 I 相パート： 進行・再発の固形癌患者 (2 歳～22 歳未満) 第 I b 相パート： NTRK、ALK 又は ROS1、 融合遺伝子陽性の進行・ 再発の固形癌 (新生児～ 22 歳未満)	16  第 I 相パート： 16 第 I b 相パート： 0	本薬 250 (F2B 製剤)、400 (F1 製剤)、550 (F1 製剤) 又は 750 (F1 製剤) mg/m <sup>2</sup> を QD で経口投与	安全性 PK

\*1：101-06 試験の F400 顆粒剤以外では、カプセル剤が投与された、\*2：体表面積が 1.85 m<sup>2</sup> 以下の場合 600 mg を QD で経口投与、体表面積が 1.85m<sup>2</sup> 超の場合 800 mg を QD で経口投与された、\*3：パート 2 には、パート 1 の 13 例も組み入れられた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 臨床薬理試験

健康成人又は進行・再発の固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 11 試験が提出された (6.1 及び 6.2 参照)。治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1 例に認められ (101-14 試験 1/14 例)、死因は肺炎 1 例であり、治験薬との因果関係が否定された。

- 7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.1-1 : CA14707 試験<2015 年 2 月～2015 年 11 月>)
- 7.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1 : 101-04 試験<2015 年 12 月～2016 年 2 月>)
- 7.1.1.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-2 : 101-05 試験<2016 年 3 月～2016 年 4 月>)
- 7.1.1.4 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.1-3 : 101-06 試験<2017 年 10 月～2017 年 12 月>)
- 7.1.1.5 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.1-2 : 101-07 試験<2017 年 2 月～2017 年 6 月>)
- 7.1.1.6 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.2-1 : 101-08 試験<2017 年 10 月～2017 年 12 月>)
- 7.1.1.7 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4-1 : 101-09 試験<2017 年 11 月～2018 年 1 月>)
- 7.1.1.8 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4-2 : 101-12 試験<2017 年 10 月～2017 年 12 月>)
- 7.1.1.9 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4-3 : 101-13 試験<2017 年 9 月～2017 年 10 月>)
- 7.1.1.10 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4-4 : 101-14 試験<2017 年 11 月～実施中>)
- 7.1.1.11 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.2-2 : 101-15 試験<2018 年 2 月～2018 年 6 月>)

### 7.1.2 国際共同試験

### 7.1.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : STARTRK-2 試験<2015年11月～実施中 [データカットオフ日 : 2018年5月31日] >)

*NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 (18 歳以上) (目標症例数 : ①*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホート 62 例、②*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホート 150 例及び③その他のコホート 62 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 15 の国又は地域、84 施設で実施された。なお、本試験では、化学療法歴に係わらず組入れが可能とされた。

用法・用量は、本薬 (F1 又は F2A 製剤<sup>48)</sup>) 600 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、日本人患者の組入れを開始する前に、日本人進行固形癌患者に対する本薬の忍容性及び安全性を確認することを目的とした日本人リード・イン・コホート (登録例数 : 5 例) が実施され、その結果、本薬 600 mg QD 経口投与で DLT は認められず、日本人患者における当該用法・用量の忍容性が確認された。

*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホートに登録された 63 例のうち、ECOG PS に基づく score 2 超の患者 1 例、バイオマーカー (*NTRK* 融合遺伝子) 不適格の患者 3 例<sup>49)</sup>、合併症<sup>50)</sup> を伴う患者 2 例、原発性頭蓋内腫瘍患者<sup>51)</sup> 5 例及びベースラインで測定可能病変を有しなかった 1 例を除く 51 例が有効性の解析対象<sup>52)</sup> とされた (うち、日本人患者は 1 例)。また、STARTRK-2 試験に登録された 207 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 206 例が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は 16 例)。なお、安全性の解析対象となった 206 例のうち、F1 製剤のみが投与された患者は 1 例、F1 製剤及び F2A 製剤が投与された患者は 17 例、F2A 製剤のみが投与された患者は 188 例であった。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による奏効率とされた。また、本試験では、2 段階デザインが計画され、閾値奏効率は 20%<sup>53)</sup> と設定された。第 1 段階では最大 13 例の患者を対象に解析を実施し、うち、奏効例が 3 例以下の場合には組入れを中止することとされた。第 2 段階では最大 49 例の患者を追加 (合計最大 62 例) し、奏効が 14 例に認められた場合に有効と判定することとされた。

有効性について、第 1 段階で 4 例目の奏効が認められたことから患者の組入れが継続され、有効性の解析対象全例の観察期間が 6 カ月以上又は投与中止となった時点で実施された (2018 年 5 月 31 日データカットオフ)。本試験の主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による奏効率は表 26 のとおりであった (2018 年 5 月 31 日データカットオフ)。

<sup>48)</sup> 試験開始時には F1 製剤が用いられていたものの、食事及び胃内 pH の影響を受けることが判明したことを踏まえ、当該影響を回避することを目的として F2A 製剤が開発され、■■■■ 年 ■ 月 ■ 日から当該製剤に切り替えられた。なお、有効性の解析対象となった 51 例のうち、F1 製剤及び F2A 製剤が投与された患者は 5 例、F2A 製剤のみが投与された患者は 46 例であった。F1 製剤のみが投与された患者は認められなかった。

<sup>49)</sup> ①*NTRK* 融合遺伝子以外のドライバー変異を併存して有する患者、②インフレーションではない融合遺伝子を有する患者、並びに③上記①及び②を有する患者各 1 例。

<sup>50)</sup> 心嚢液貯留及び末梢性ニューロパチー各 1 例の合併症が除外基準に該当すると認められた。

<sup>51)</sup> 原発性脳腫瘍は、RANO 規準で評価することが適切であると判断され、除外された。

<sup>52)</sup> 治験実施計画書において、測定可能病変を有し、本薬が投与された Efficacy Analysis Population (EA 集団) を主要解析対象とする旨が規定されていたものの、有効性評価に影響する可能性のある集団を除外し、評価対象を均一にした Efficacy Evaluable Analysis Population (EE 集団) (51 例) を主要解析対象とすることに臨床的な意義があると考えられたことから、統計解析計画書第 3 版において主要な解析対象が変更された。

<sup>53)</sup> 試験計画時に *NTRK* 融合遺伝子について報告されていた癌腫に対して二次治療以降等として使用可能な薬剤の奏効率が 0～41.6% (中央値 : 13.4%) の範囲で分布していたことを参考として設定された。

表 26 最良総合効果及び奏効率 (*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホート)  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、BICR 判定、2018 年 5 月 31 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	全体集団 51 例	日本人集団 1 例
CR	4 (7.8)	0
PR	25 (49.0)	1 (100)
SD	9 (17.6)	0
PD	3 (5.9)	0
Non CR/PD	3 (5.9)	0
Missing or unevaluable	7 (13.7)	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	29 (56.9 [42.3, 70.7])	1 (100 [-, -])

— : 推定不可、\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、30/206 例 (14.6%) (*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホート : 8 例、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホート : 17 例、その他のコホート : 5 例) に認められた (うち、日本人患者における死亡は *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホート群における 2 例)。疾患進行による死亡例 (*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホート : 4 例、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホート : 15 例 (うち、日本人患者 2 例)、その他のコホート : 4 例) を除く患者の死因は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホートで肺炎、心肺停止、敗血症及び急性呼吸不全各 1 例、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホートで肺炎及び心原性ショック各 1 例、その他のコホートで自殺既遂 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

### 7.1.3 海外臨床試験

#### 7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : STARTRK-1 試験 <2014 年 7 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 5 月 31 日] >)

*NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者 (18 歳以上) (目標症例数 : 用量漸増パート 15 例以上及び拡大パート約 50 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 11 施設で実施された。なお、用量漸増パートでは、*NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子の有無にかかわらず組み入れられ、また、データカットオフ (2018 年 5 月 31 日) 時点で、拡大パートのデータは得られていなかった。

用量漸増パートにおける用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として本薬 (F1 製剤) 100、200 若しくは 400 mg/m<sup>2</sup> 又は 600 若しくは 800 mg 又は体表面積に応じて<sup>54)</sup> 600~800 mg を QD で経口投与又は本薬 (F2A 製剤) 600 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

用量漸増パートに登録された 76 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

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、800 mg 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 は本薬 (F1 製剤) 600 mg QD 投与とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、8/76 例 (10.5% : 400 mg/m<sup>2</sup> 群 2 例、600 mg 群 6 例) に認められた。死因は、原因不明の死亡 3 例 (600 mg 群 3 例)、髄膜転移 2 例 (600 mg 群及び 400 mg/m<sup>2</sup> 群各 1 例)、大腸穿孔 (600 mg 群)、呼吸不全 (400 mg/m<sup>2</sup> 群) 及び腫瘍崩壊症候群

<sup>54)</sup> 体表面積が 1.85 m<sup>2</sup> 以下及び 1.85 m<sup>2</sup> 超の場合、それぞれ 600 mg 及び 800 mg を QD で経口投与された。

(600 mg 群) 各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

### 7.1.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : ALKA 試験<2012 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 5 月 31 日] >)

*NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者 (18 歳以上) (目標症例数 : 70 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

- スケジュール A :  
1 サイクルを 28 日間として、第 1～4 日目に本薬 (F1 製剤) 100、200、400、800、1,200 又は 1,600 mg/m<sup>2</sup> を QD で空腹時に経口投与し、第 5～7 日目に休薬を 3 回繰り返した後、7 日間休薬する。
- スケジュール B :  
本薬 (F1 製剤) 200 若しくは 400 mg/m<sup>2</sup> 又は 600 mg を QD で食後に経口投与する。
- スケジュール C :  
1 サイクルを 28 日間として、第 1～4 日目に本薬 (F1 製剤) 400 又は 800 mg/m<sup>2</sup> を QD で食後に経口投与し、第 5～7 日目に休薬を 4 回繰り返す。

用量漸増パートに登録された 58 例のうち、本薬が投与された 57 例が安全性解析対象とされた。

各スケジュールにおいて、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、いずれの用量レベル及びスケジュールでも DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、8/57 例 (14.0% : A 群 2 例、B 群 5 例、C 群 1 例) に認められた。疾患進行 7 例 (A 群 2 例<sup>55)</sup>、B 群 4 例<sup>56)</sup>、C 群 1 例<sup>57)</sup>) を除く死因は、肺塞栓症 (B 群の 400 mg/m<sup>2</sup> 群) 1 例であり、本薬との因果関係が否定された。

### 7.1.3.3 海外第 I / I b 相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : STARTRK-NG 試験<2016 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 5 月 31 日] >)

*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 (目標症例数 : 第 I 相用量漸増パート (2～22 歳未満)<sup>58)</sup> 6～30 例、第 I b 相拡大パート (新生児～22 歳未満)<sup>59)</sup> : 62 例以下<sup>60)</sup>) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施され

<sup>55)</sup> 100 mg/m<sup>2</sup> 群及び 200 mg/m<sup>2</sup> 群各 1 例に認められた。

<sup>56)</sup> 600 mg 群 3 例、400 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例に認められた。

<sup>57)</sup> 800 mg/m<sup>2</sup> 群 1 例に認められた。

<sup>58)</sup> *NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子の有無にかかわらず患者が組み入れられた。

<sup>59)</sup> 第 I b 相の拡大パートではコホートごとにそれぞれ以下の患者を組み入れることとされた。なお、組入れ対象となる患者の年齢はコホート A～D では 2 歳～22 歳未満、コホート E では 0 歳～22 歳未満とされた。

コホート A : 神経芽細胞腫を除く *NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 遺伝子変異陽性の小児頭蓋外固形癌患者 (融合遺伝子を除く)

コホート B : 初発部位が頭蓋内の *NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 遺伝子変異陽性の小児固形癌患者 (融合遺伝子を含む)

コホート C : 再発・難治の小児神経芽細胞腫患者

コホート D : 神経芽細胞腫を除く *NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の再発・難治の小児頭蓋外固形癌患者

コホート E : コホート A～D の対象患者のうち、カプセル剤が服用できない患者

<sup>60)</sup> コホート B 及び D は癌腫及び遺伝子変異の種類ごとに最大 62 例、コホート C は最大 20 例、並びにコホート A 及び E は設定されなかった

た。なお、データカットオフ（2018年5月31日）時点で、拡大パートのデータは得られていなかった。

第I相用量漸増パートにおける用法・用量は、1サイクルを28日間として本薬（F2B製剤）250 mg/m<sup>2</sup>、本薬（F1製剤）400、550又は750 mg/m<sup>2</sup>をQDで経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

第I相用量漸増パートに登録され、本薬が投与された16例全例が安全性の解析対象とされた。

第I相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、本薬（F1製剤）550 mg/m<sup>2</sup> QD投与群の1/7例にDLT（Grade 2の血中クレアチニン増加1例）及び（F1製剤）750 mg/m<sup>2</sup> QD投与群の3/3例にDLT（Grade 3の肺水腫、Grade 2の味覚異常、血中クレアチニン増加各1例）が認められ、RP2Dは本薬（F1製剤）550 mg/m<sup>2</sup> QD投与とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、2/16例（12.5%：550 mg/m<sup>2</sup>群2例）に認められ、いずれの死因も疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における本薬の有効性を評価する上で重要な臨床試験は、*NTRK*、*ALK* 又は *ROSI* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者等を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第II相試験（STARTRK-2試験）の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホートであると判断し、当該コホートを中心に評価する方針とした。また、本薬の安全性については、STARTRK-2試験に加え以下の2つの海外第I相試験を中心に評価する方針とした。

- *NTRK* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者を対象に、本薬の安全性、PK等を検討することを目的とした STARTRK-1 試験
- *NTRK* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者を対象に、本薬の安全性、PK等を検討することを目的とした ALKA 試験

なお、本薬の小児患者に対する用法・用量は主に PPK モデル及び PBPK モデルを用いた解析により設定されていることを踏まえ、小児患者における有効性及び安全性については、小児患者に対する用法・用量と合わせて記載した（7.R.5.2 参照）。

### 7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 本薬の臨床的位置付け、有効性の評価項目及び評価結果について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、本薬に関する記載は認められなかった。

機構は、*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性及び臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

遺伝子の融合は腫瘍の形成における主要な原因の一つであり、慢性骨髄性白血病での Breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL) 融合遺伝子、NSCLC における *ALK* 融合遺伝子及び *ROS1* 融合遺伝子等が癌のドライバーとして働くことが報告されている (Nature 2007; 448:561-6、Nat Med 2012; 18: 378-81)。同様に、受容体型チロシンキナーゼである TRK をコードする *NTRK* 遺伝子に関しても、染色体上で *TPM3* 遺伝子等と融合を起こした場合には、下流のシグナル伝達経路 (MAPK、PI3K、AKT、PLC- $\gamma$  等) を恒常的に活性化する TRK 融合タンパクに翻訳され、TRK 融合タンパクを発現する癌細胞では過剰増殖等が起こり、癌のドライバーとして働くことが報告されている (Nat Clin Pract Oncol 2006; 3: 448-57、Cancer Res 2008; 68: 3077-80)。

加えて、*NTRK* 融合遺伝子は、患者数の多い結腸・直腸癌、NSCLC 等から患者数の少ない乳腺分泌癌、卵巣癌、乳腺相似分泌癌、軟部組織肉腫等、さらには小児癌である先天性線維肉腫等を含め、様々な癌で確認されており、あらゆる癌腫で *NTRK* 融合遺伝子が癌のドライバーとして働いている可能性があることが報告されている (Cancers 2018; 10: 105)。なお、公表論文等で報告されている各癌腫における *NTRK* 融合遺伝子の陽性率は表 27 のとおりであり、一般に患者数の多い癌で低く、患者数の少ない癌で高い傾向にあるため、患者数は極めて少ないと推察されている。

表 27 公表論文等で報告されている各癌腫における *NTRK* 融合遺伝子の陽性率

癌腫	<i>NTRK</i> 融合遺伝子の陽性率	癌腫	<i>NTRK</i> 融合遺伝子の陽性率
先天性線維肉腫	90~100%	甲状腺癌 (乳頭癌、未分化癌)	2%
乳腺分泌癌	80~100%	結腸・直腸癌	1%
唾液腺癌：乳腺相似分泌癌	80~100%	膠芽腫	1%
中胚葉性腎腫	83%	肉腫	1%
悪性黒色腫 (Spitz様黒色腫)	16%	頭頸部癌	<1%
小児神経膠腫	7%	NSCLC	<1%
胆管癌	4%	小児肉腫	<1%
星状細胞腫	3%	腭癌	<1%
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	3%	浸潤性乳癌	<1%

上記のような腫瘍生物学的な背景に加え、切除不能な進行・再発の固形癌患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されていることを踏まえ (J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7、JAMA 2003; 290: 2149-58 等)、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えたことから、主要評価項目として奏効率を設定した上で STARTRK-2 試験を実施した。

その結果、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホートにおける奏効率 [95%CI] (%) は 56.9 [42.3, 70.7] であった (7.1.2.1 参照)。また、STARTRK-2 試験の有効性解析集団 (EE 集団) の癌腫別の RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の結果は表 28 のとおりであり (うち、日本人患者 1 例 (NSCLC) は PR)、さらに、データカットオフでの観察期間が 6 カ月未満であったために有効性の評価対象には含まれなかったものの、STARTRK-2 試験の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホートに登録された日本人 3 例全例 (いずれも乳腺相似分泌癌) でも PR が認められた。

表 28 STARTRK-2 試験 (NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌コホート) に組み入れられた  
癌腫別の奏効率 (RECIST ver.1.1、EE 集団、BICR 判定、2018 年 5 月 31 日データカットオフ)

癌腫	例数 (%)		奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
	51 例		
肉腫	13	(25.5)	6 (46.2)
NSCLC	9	(17.6)	6 (66.7)
乳癌	6	(11.8)	5 (83.3)
乳腺相似分泌癌	6	(11.8)	5 (83.3)
甲状腺癌	5	(9.8)	1 (20.0)
結腸・直腸癌	3	(5.9)	1 (33.3)
神経内分泌腫瘍	3	(5.9)	1 (33.3)
膵癌	3	(5.9)	2 (66.7)
婦人科癌*	2	(3.9)	1 (50.0)
胆管細胞癌	1	(2.0)	1 (100)

\* : 卵巣癌及び子宮内膜癌が各 1 例。

なお、データカットオフ後の 2018 年 5 月 31 日に、STARTRK-2 試験の統計解析計画書が改定され (統計解析計画書 第 3 版)、有効性の主要解析対象が、試験開始時の EA 集団から EE 集団に変更された<sup>52)</sup>。EA 集団における RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による奏効率は表 29 のとおりであった (2018 年 5 月 31 日データカットオフ)。

表 29 STARTRK-2 試験 (NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌コホート) の最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、EA 集団、BICR 判定、2018 年 5 月 31 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	62 例	
CR	4	(6.5)
PR	27	(43.5)
SD	10	(16.1)
PD	7	(11.3)
Non CR/PD	3	(4.6)
Missing or unevaluable	11	(17.7)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	31 (50.0 [37.6, 62.5])	

以上より、癌のドライバーである NTRK 融合遺伝子を標的とした薬剤である本薬は、癌腫にかかわらず、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して有効性が期待できる薬剤であると考えことから、STARTRK-2 試験等における本薬の安全性プロファイル (7.R.3 参照) も考慮すると、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

主要な有効性解析対象集団について、データカットオフ後に EA 集団から EE 集団に変更されているが、データカットオフ前に治験実施計画書に規定しておくべきだった。

また、STARTRK-2 試験を主要な臨床試験とした NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における本薬の評価・結果解釈にあたっては、下記の点から限界がある。

- 真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、STARTRK-2 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難であること。
- 本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られていること。

しかしながら、癌のドライバーである *NTRK* 融合遺伝子を標的とした本薬の有効性に関する上記の申請者の説明に加えて STARTRK-2 試験の EA 集団と EE 集団の奏効率の結果に明確な差異は認められないこと等も考慮すると、日本人患者を含め、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して本薬の一定の有効性は示されたことから、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると判断した。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、運動失調、認知障害、失神、ILD、QT 間隔延長及び心臓障害（QT 間隔延長以外）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の有効性プロファイルについて、以下のように説明している。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における安全性の概要は表 30 のとおりであった。

表 30 安全性の概要（STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験）

	例数 (%)		
	STARTRK-2 試験 206 例	STARTRK-1 試験 76 例	ALKA 試験 57 例
全有害事象	205 (99.5)	75 (98.7)	57 (100)
Grade 3 以上の有害事象	131 (63.6)	51 (67.1)	27 (47.4)
死亡に至った有害事象	13 (6.3)	6 (7.9)	1 (1.8)
重篤な有害事象	81 (39.3)	30 (39.5)	24 (42.1)
投与中止に至った有害事象	21 (10.2)	6 (7.9)	2 (3.5)
休薬に至った有害事象	93 (45.1)	39 (51.3)	25 (43.9)
減量に至った有害事象	72 (35.0)	19 (25.0)	5 (8.8)

STARTRK-2 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、便秘 110 例（53.4%）、味覚異常 95 例（46.1%）、下痢 80 例（38.8%）、浮動性めまい 78 例（37.9%）、末梢性浮腫 67 例（32.5%）、疲労及び体重増加各 63 例（30.6%）、貧血 61 例（29.6%）、呼吸困難 60 例（29.1%）、血中クレアチニン増加 59 例（28.6%）、悪心 55 例（26.7%）、関節痛 47 例（22.8%）、咳嗽 46 例（22.3%）、発熱 42 例（20.4%）、AST 増加 41 例（19.9%）、嘔吐 40 例（19.4%）、ALT 増加 37 例（18.0%）、頭痛及び筋肉痛各 35 例（17.0%）、尿路感染 34 例（16.5%）、低血圧 33 例（16.0%）、錯感覚 30 例（14.6%）、高尿酸血症 27 例（13.1%）、筋力低下及び転倒各 25 例（12.1%）、上気道感染 23 例（11.2%）、腹痛 22 例（10.7%）及び末梢性ニューロパチー、胸水、四肢痛、脱水及び食欲減退各 21 例（10.2%）であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血 22 例（10.7%）、体重増加 20 例（9.7%）、呼吸困難 12 例（5.8%）、肺炎 11 例（5.3%）、胸水 10 例（4.9%）、ALT 増加及び疲労各 9 例（4.4%）、尿路感染、AST 増加及び低酸素症各 8 例（3.9%）、肺塞栓症 7 例（3.4%）、失神、低血圧及び敗血症各 6 例

(2.9%)、下痢、高血圧、高尿酸血症、好中球減少症、低カリウム血症、高血糖及び低アルブミン血症各 5 例 (2.4%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 10 例 (4.9%)、胸水 9 例 (4.4%)、呼吸困難 6 例 (2.9%)、肺塞栓症、低酸素症及び敗血症各 5 例 (2.4%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、血中クレアチニン増加 10 例 (4.9%)、浮動性めまい 8 例 (3.9%)、呼吸困難、下痢、疲労及び貧血各 6 例 (2.9%)、胸水、発熱、肺炎、悪心及び ALT 増加各 5 例 (2.4%) であった。発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、浮動性めまい 12 例 (5.8%)、血中クレアチニン増加 9 例 (4.4%) 及び貧血 5 例 (2.4%) であった。発現率が 2%以上の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認められなかった。

STARTRK-1 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、疲労 47 例 (61.8%)、味覚異常 34 例 (44.7%)、悪心及び便秘各 28 例 (36.8%)、浮動性めまい 27 例 (35.5%)、末梢性浮腫 21 例 (27.6%)、下痢、貧血及び呼吸困難各 19 例 (25.0%)、嘔吐、筋肉痛及び体重増加各 18 例 (23.7%)、咳嗽 16 例 (21.1%)、錯感覚及び関節痛各 15 例 (19.7%)、血中クレアチニン増加 14 例 (18.4%)、食欲減退及び背部痛各 12 例 (15.8%)、末梢性感覚ニューロパチー、認知障害及び低血圧各 11 例 (14.5%)、低リン酸血症、頭痛、発熱及び筋力低下各 10 例 (13.2%)、脱水及び霧視各 9 例 (11.8%)、無力症 8 例 (10.5%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血 9 例 (11.8%)、低リン酸血症 8 例 (10.5%)、疲労 6 例 (7.9%)、背部痛及び肺塞栓症各 4 例 (5.3%)、好中球減少症、精神状態変化、AST 増加及び低ナトリウム血症各 3 例 (3.9%)、髄膜転移、体重増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、限局性感覚ニューロパチー、嘔吐、運動失調及び全身性浮腫各 2 例 (2.6%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は、髄膜転移 2 例 (2.6%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、精神状態変化 3 例 (3.9%)、髄膜転移、骨壊死、水頭症、認知障害、背部痛、疲労、肺炎及び胸水各 2 例 (2.6%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、疲労 5 例 (6.6%)、運動失調 4 例 (5.3%)、認知障害及び錯乱状態各 3 例 (3.9%)、好中球数減少、精神状態変化、創離開、AST 増加、血中クレアチニン増加、体重増加、背部痛、貧血及び嚥下障害各 2 例 (2.6%) であった。発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、疲労 3 例 (3.9%)、末梢性感覚ニューロパチー及び全身性浮腫各 2 例 (2.6%) であった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ALKA 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、悪心 31 例 (54.4%)、錯感覚 26 例 (45.6%)、無力症 24 例 (42.1%)、嘔吐及び呼吸困難各 23 例 (40.4%)、味覚異常 21 例 (36.8%)、筋肉痛 20 例 (35.1%)、下痢 19 例 (33.3%)、便秘 18 例 (31.6%)、発熱 17 例 (29.8%)、疲労 16 例 (28.1%)、腹痛、浮動性めまい及び咳嗽各 14 例 (24.6%)、頭痛 13 例 (22.8%)、関節痛 12 例 (21.1%)、末梢性浮腫及び背部痛各 11 例 (19.3%)、低血圧及び貧血各 10 例 (17.5%)、傾眠 9 例 (15.8%)、四肢痛及び平衡障害各 8 例 (14.0%)、上腹部痛、嚥下障害、食欲減退及び錯乱状態各 7 例 (12.3%)、胸痛、筋力低下、発疹及び口腔咽頭痛各 6 例 (10.5%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、呼吸困難 5 例 (8.8%)、リパーゼ増加及び貧血各 4 例 (7.0%)、アミラーゼ増加 3 例 (5.3%)、肺塞栓症、呼吸不全、錯乱状態、全身健康状態低下、肺炎及び無力症各 2 例 (3.5%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、呼吸困難 6 例 (10.5%)、全身健康状態低下 3 例 (5.3%)、肺塞栓症、腹痛、呼吸不全、錯乱状態、肺炎、発熱及び嘔吐各 2 例 (3.5%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、発熱及びリパーゼ増加各 4 例 (7.0%)、悪心、貧血及び嘔吐各 3 例 (5.3%)、下痢、腹痛、アミラーゼ増加、上腹部痛及び肺炎各 2 例 (3.5%) であった。発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、

疲労 2 例 (3.5%) であった。発現率が 2%以上の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認められなかった。

なお、STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験において、NTRK 融合遺伝子陽性の原発性脳腫瘍患者は 6 例 (STARTRK-2 試験：5 例、STARTRK-1 試験：1 例) 登録された。重篤な有害事象は、4/6 例 (66.7%：手首関節骨折、誤嚥性肺炎、精神状態変化、うつ病、インフルエンザ及び全身性強直性間代性発作各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。Grade 3 以上の有害事象は、3/6 例 (50.0%：誤嚥性肺炎、AST 増加、ALT 増加、精神状態変化、うつ病及び全身性強直性間代性発作各 1 例 (重複あり)) に認められた。休薬に至った有害事象は、4/6 例 (66.7%：運動失調、複視、誤嚥性肺炎、精神状態変化及びインフルエンザ各 1 例 (重複あり)) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験において、発現率が高かった有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、大部分が本薬の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、STARTRK-2 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

STARTRK-2 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 31 のとおりであった。

表 31 安全性の概要 (STARTRK-2 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 16 例	外国人患者 190 例
全有害事象	16 (100)	189 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	8 (50.0)	123 (64.7)
死亡に至った有害事象	1 (6.3)	12 (6.3)
重篤な有害事象	4 (25.0)	77 (40.5)
投与中止に至った有害事象	2 (12.5)	19 (10.0)
休薬に至った有害事象	9 (56.3)	84 (44.2)
減量に至った有害事象	5 (31.3)	67 (35.3)

STARTRK-2 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、血中クレアチニン増加 (日本人患者：11 例 (68.8%)、外国人患者：48 例 (25.3%)、以下、同順)、下痢 (9 例 (56.3%)、71 例 (37.4%))、AST 増加 (9 例 (56.3%)、32 例 (16.8%))、浮動性めまい (8 例 (50.0%)、70 例 (36.8%))、ALT 増加 (8 例 (50.0%)、29 例 (15.3%))、発熱 (7 例 (43.8%)、35 例 (18.4%))、高尿酸血症 (6 例 (37.5%)、21 例 (11.1%))、口内炎 (5 例 (31.3%)、2 例 (1.1%))、白血球数減少 (4 例 (25.0%)、9 例 (4.7%))、好中球数減少 (3 例 (18.8%)、13 例 (6.8%))、浮腫 (3 例 (18.8%)、11 例 (5.8%))、肺感染 (2 例 (12.5%)、3 例 (1.6%))、食道炎 (2 例 (12.5%)、2 例 (1.1%))、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2 例 (12.5%)、2 例 (1.1%))、心電図 QT 延長 (2 例 (12.5%)、1 例 (0.5%))、ヘモグロビン減少 (2 例 (12.5%)、0 例) であった。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった下痢、肝機能障害等について、重篤な有害事象、並びに投与中止及び減量に至った有害事象の発現率は低く、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における安全性の結果を基に、本薬の作用機序から推測される有害事象、本薬と同様に ALK 及び ROS1 チロシンキナーゼ阻害作用を有するアレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ及びロルラチニブにおいて注意が必要とされている有害事象等に注目して検討を行った。

### 7.R.3.3 運動失調

申請者は、本薬投与による運動失調について、以下のように説明している。

運動失調として MedDRA PT の「運動失調」、「平衡障害」、「歩行障害」及び「小脳性運動失調」に該当する事象を集計した。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における運動失調の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 運動失調の発現状況 (STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	STARTRK-2 試験 206 例		STARTRK-1 試験 76 例		ALKA 試験 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
運動失調	37 (18.0)	1 (0.5)	13 (17.1)	2 (2.6)	8 (14.0)	0
歩行障害	17 (8.3)	0	6 (7.9)	0	0	0
平衡障害	14 (6.8)	0	3 (3.9)		8 (14.0)	0
運動失調	11 (5.3)	1 (0.5)	5 (6.6)	2 (2.6)	0	0
小脳性運動失調	1 (0.5)	0	0	0	0	0

STARTRK-2 試験において、重篤な運動失調は、3/206 例 (1.5% : 運動失調、小脳性運動失調及び歩行障害各 1 例) に認められ、うち、小脳性運動失調及び運動失調各 1 例は因果関係が否定されなかった。休薬に至った運動失調は 4/206 例 (1.9% : 歩行障害 2 例、小脳性運動失調及び平衡障害各 1 例) に認められた。減量に至った運動失調は 6/206 例 (2.9% : 歩行障害及び運動失調各 3 例、平衡障害 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った運動失調及び投与中止に至った運動失調は認められなかった。

STARTRK-1 試験において、重篤な運動失調は、1/76 例 (1.3% : 運動失調) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った運動失調は 5/76 例 (6.6% : 運動失調 4 例、歩行障害 1 例) に認められた。減量に至った運動失調は 2/76 例 (2.6% : 運動失調及び歩行障害各 1 例) に認められた。死亡に至った運動失調及び投与中止に至った運動失調は認められなかった。

ALKA 試験において、死亡に至った運動失調、重篤な運動失調、投与中止に至った運動失調、休薬に至った運動失調及び減量に至った運動失調は認められなかった。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における、運動失調の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 15.0 日（1～267 日）、10.0 日（2～519 日）及び 13.0 日（1～858 日）であった。

また、STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験において、重篤な運動失調を発現した患者の詳細は表 33 のとおりであった。

表 33 重篤な運動失調を発現した患者一覧（STARTRK-2 試験及び STARTRK-1 試験）

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
STARTRK-2*	女	6■	乳腺分泌癌	小脳性運動失調	1	29	7	休薬	あり	回復
	女	6■	NSCLC	運動失調	3	5	4	減量	あり	回復
	男	3■	NSCLC	歩行障害	2	318	7	休薬	なし	回復
STARTRK-1	女	6■	NSCLC	運動失調	3	8	3	休薬	あり	回復

\*：STARTRK-2 試験において、因果関係の否定できない重篤な構語障害を発現した 1 例が認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により発現した運動失調の大部分は Grade 2 以下であったものの、本薬投与により一定の頻度で運動失調が認められていること、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 や重篤な運動失調が認められていることから、本薬の投与に際して運動失調の発現には注意が必要である。しかしながら、重篤症例については、本薬の休薬や減量によりいずれも回復していることから、臨床試験における運動失調の発現状況や対処法について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起することにより、運動失調については管理可能と判断した。

#### 7.R.3.4 認知障害

申請者は、本薬投与による認知障害について、以下のように説明している。

認知障害として MedDRA PT の「意識変容状態」、「注意力障害」、「精神的機能障害」、「思考錯乱」、「錯乱状態」、「記憶障害」、「譫妄」、「幻視」、「幻覚」、「認知障害」、「健忘障害」、「判断力低下」、「失見当識」、「幻聴」、「混合性幻覚」、「精神状態変化」、「精神障害」、「健忘」及び「推理力低下」に該当する事象を集計した。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における認知障害の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 認知障害の発現状況（STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験）

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	STARTRK-2 試験 206 例		STARTRK-1 試験 76 例		ALKA 試験 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
認知障害	49 (23.8)	6 (2.9)	30 (39.5)	8 (10.5)	12 (21.1)	2 (3.5)
認知障害	17 (8.3)	3 (1.5)	11 (14.5)	2 (2.6)	0	0
錯乱状態	12 (5.8)	1 (0.5)	7 (9.2)	1 (1.3)	7 (12.3)	2 (3.5)
記憶障害	9 (4.4)	0	3 (3.9)	0	1 (1.8)	0
注意力障害	6 (2.9)	0	6 (7.9)	1 (1.3)	4 (7.0)	0
幻覚	4 (1.9)	0	0	0	0	0
精神状態変化	3 (1.5)	2 (1.0)	3 (3.9)	3 (3.9)	0	0
健忘	3 (1.5)	0	3 (3.9)	0	3 (5.3)	0
譫妄	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	STARTRK-2 試験 206 例		STARTRK-1 試験 76 例		ALKA 試験 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
幻視	1 (0.5)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0

STARTRK-2 試験において、死亡に至った認知障害は認められなかった。重篤な認知障害は、5/206 例 (2.4% : 認知障害 3 例及び精神状態変化 2 例) に認められ、うち、認知障害 2 例及び精神状態変化 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った認知障害は 1/206 例 (0.5% : 認知障害 1 例) に認められた。休薬に至った認知障害は 6/206 例 (2.9% : 認知障害 4 例、記憶障害及び精神状態変化各 1 例) に認められた。減量に至った認知障害は 8/206 例 (3.9% : 認知障害 3 例、錯乱状態 2 例、記憶障害、注意力障害、譫妄及び精神状態変化各 1 例 (重複あり)) に認められた。

STARTRK-1 試験において、重篤な認知障害は、7/76 例 (9.2% : 精神状態変化 3 例、認知障害 2 例、錯乱状態及び精神障害各 1 例) に認められ、うち、認知障害 3 例及び精神状態変化 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った認知障害は 10/76 例 (13.2% : 錯乱状態及び認知障害各 3 例、精神状態変化 2 例、精神障害、記憶障害及び注意力障害各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った認知障害は 2/76 例 (2.6% : 認知障害及び錯乱障害各 1 例) に認められた。死亡に至った認知障害及び投与中止に至った認知障害は認められなかった。

ALKA 試験において、重篤な認知障害は、2/57 例 (3.5% : 錯乱状態 2 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。休薬に至った認知障害は 1/57 例 (1.8% : 錯乱状態 1 例) に認められた。減量に至った認知障害は 1/57 例 (1.8% : 錯乱状態 1 例) に認められた。死亡に至った認知障害及び投与中止に至った認知障害は認められなかった。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における、認知障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 31.0 日 (1~419 日)、13.5 日 (1~858 日) 及び 13.5 日 (1~341 日) であった。

また、STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験において、重篤な認知障害を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 重篤な認知障害を発現した患者一覧 (STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験)

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
STARTRK-2	女	5■	神経膠腫	精神状態変化	3	14	不明	休薬	なし	未回復
	女	6■	NSCLC	精神状態変化	3	40	6	減量	あり	回復
	男	6■	神経膠腫	認知障害	3	9	20	中止	あり	回復
	女	5■	GIST	認知障害	3	31	12	減量	あり	回復
	男	3■	NSCLC	認知障害	2	71	4	休薬	なし	回復
STARTRK-1	女	5■	乳癌	精神状態変化	3	7	7	該当せず	なし	回復
	男	6■	NSCLC	錯乱状態	3	13	2	休薬	なし	回復
	女	6■	NSCLC	精神状態変化	3	8	3	休薬	あり	回復
	男	6■	胆管癌	認知障害	3	27	6	休薬	あり	回復
	女	7■	NSCLC	精神状態変化	3	29	2	休薬	なし	回復
	女	5■	NSCLC	精神障害	3	112	2	休薬	なし	後遺症あり
ALKA	女	5■	NSCLC	認知障害	3	489	9	休薬	あり	回復
	男	6■	NSCLC	認知障害	2	498	15	休薬	あり	回復
	女	6■	NSCLC	錯乱状態	3	365	6	休薬	なし	回復
	女	6■	NSCLC	錯乱状態	3	12	3	継続	なし	回復

機構は、本薬投与による認知障害の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のよう  
に回答した。

ラットにおいて TRK を阻害することにより大脳皮質のコリン作動性ニューロンの抑制が認められた  
(Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 4067-72)。当該知見等を考慮すると、本薬は血液脳関門を通過して頭  
蓋内へ移行し、認知障害を発現する可能性があると考ええる。

また、本薬投与による認知障害のリスク因子として、高齢、脳器質性疾患、慢性疾患の合併等が考え  
られるものの、明確に特定された因子はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で認知障害が認め  
られていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な認知障害が認められていること等を考慮する  
と、本薬の投与に際して認知障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における認知障  
害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判  
断した。

### 7.R.3.5 失神

申請者は、本薬投与による失神について、以下のよう説明している。

失神として MedDRA PT の「失神」及び「失神寸前の状態」に該当する事象を集計した。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における失神の発現状況は表 36 のとおりであっ  
た。

表 36 失神の発現状況 (STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	STARTRK-2 試験 206 例		STARTRK-1 試験 76 例		ALKA 試験 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
失神	10 (4.9)	6 (2.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	5 (8.8)	1 (1.8)
失神	7 (3.4)	6 (2.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	4 (7.0)	1 (1.8)
失神寸前の状態	4 (1.9)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	0

STARTRK-2 試験において、重篤な失神は、1/206 例 (0.5% : 失神及び失神寸前の状態各 1 例 (重複あり)) に認められ、因果関係が否定された。死亡に至った失神、投与中止に至った失神、休薬に至った失神及び減量に至った失神は認められなかった。

STARTRK-1 試験において、重篤な失神は、1/76 例 (1.3% : 失神 1 例) に認められ、因果関係が否定された。休薬に至った失神は、1/76 例 (1.3% : 失神 1 例) に認められた。死亡に至った失神、投与中止に至った失神及び減量に至った失神は認められなかった。

ALKA 試験において、重篤な失神は、1/57 例 (1.8% : 失神 1 例) に認められ、因果関係が否定された。休薬に至った失神は、1/57 例 (1.8% : 失神寸前の状態 1 例) に認められた。死亡に至った失神、投与中止に至った失神及び減量に至った失神は認められなかった。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における、失神の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 164.5 日 (13~697 日)、261.5 日 (29~494 日) 及び 65.0 日 (1~384 日) であった。

また、STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験において、重篤な失神を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった。

表 37 重篤な失神を発現した患者一覧 (STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験)

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
STARTRK-2	男	5■	NSCLC	失神	3	427	2	継続	なし	回復
				失神寸前の状態	3	435	1	継続	なし	回復
STARTRK-1	女	6■	NSCLC	失神	3	494	1	休薬	なし	回復
ALKA	男	6■	NSCLC	失神	3	384	1	継続	なし	回復

機構は、本薬投与による失神の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

TRK チロシンキナーゼ阻害作用を有する本薬は、圧受容体反射活性化、迷走神経活性化及び交感神経抑制等により心拍数の低下を引き起こすことが報告されていること (J Neurotrauma 2002; 19: 1531-41) を考慮すると、本薬投与による血圧反射により失神を発現する可能性があると考えられるものの、発現機序は明確ではない。

また、本薬投与による失神のリスク因子として明確に特定された因子はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験における失神の発現例数は限られていること、及び本薬との因果関係が否定できない重篤症例の報告は認められていないことから、現時点において、本薬投与による失神の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。本薬投与により中枢神経に関連する副作用の発現が認められており、失神が発現する可能性は否定できないことから、引き続き、本薬投与と失神の発現リスクの関係については注視し、本薬によるリスクと判断された場合には、適切な注意喚起等を行う必要があると判断した。

### 7.R.3.6 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として MedDRA SMQ の「間質性肺疾患 (狭域)」に該当する事象を集計した。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における ILD の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 ILD の発現状況 (STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	STARTRK-2 試験 206 例		STARTRK-1 試験 76 例		ALKA 試験 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	5 (2.4)	1 (0.5)	1 (1.3)	0	2 (3.5)	0
肺臓炎	4 (1.9)	1 (0.5)	0	0	0	0
放射線性肺臓炎	2 (1.0)	0	1 (1.3)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (1.8)	0
胞隔炎	0	0	0	0	1 (1.8)	0

STARTRK-2 試験において、死亡に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は、2/206 例 (1.0% : 肺臓炎 2 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止に至

ったILDは、1/206例（0.5%：肺臓炎1例）に認められた。休薬に至ったILDは2/206例（1.0%：肺臓炎2例）に認められた。

STARTRK-1試験及びALKA試験において、死亡に至ったILD、重篤なILD、投与中止に至ったILD、休薬に至ったILD及び減量に至ったILDは認められなかった。

STARTRK-2試験、STARTRK-1及びALKA試験における、ILDの初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ84.0日（43～280日）、50.0日及び463.0日（127～799日）であった。

また、STARTRK-2試験、STARTRK-1試験及びALKA試験において、重篤なILDを発現した患者の詳細は表39のとおりであった。

表39 重篤なILDを発現した患者一覧（STARTRK-2試験）

性別	年齢	人種	癌腫	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
女	7■	外国人	NSCLC	肺臓炎	2	280	14	休薬	なし	回復
女	2■	外国人	肉腫	肺臓炎	3	331	7	休薬	なし	後遺症あり

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験におけるILDの発現例数は限られていることから、本薬投与によるILDの発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、ILDは、本薬と同様にALK及びROSIチロシンキナーゼ阻害作用を有するアレクチニブ、クリゾニブ、セリチニブ及びロルラチニブにおける既知のリスクであること、非重篤症例ではあるものの本薬との因果関係が否定できないILDが発現していること等を考慮すると、本薬の投与によるILDの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 QT間隔延長

申請者は、本薬投与によるQT間隔延長について、以下のように説明している。

QT間隔延長としてMedDRA SMQの「トルサードドポアント/QT延長（狭義）」に該当する事象を集計した。

STARTRK-2試験、STARTRK-1試験及びALKA試験におけるQT間隔延長の発現状況は表40のとおりであった。

表40 QT間隔延長の発現状況（STARTRK-2試験、STARTRK-1試験及びALKA試験）

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	STARTRK-2試験 206例		STARTRK-1試験 76例		ALKA試験 57例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
QT間隔延長	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (2.6)	0	0	0
心電図QT間隔延長	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (2.6)	0	0	0

STARTRK-2試験において、減量に至ったQT間隔延長は、1/206例（0.5%：心電図QT延長1例）に認められた。死亡に至ったQT間隔延長、重篤なQT間隔延長、投与中止に至ったQT間隔延長及び休薬に至ったQT間隔延長は認められなかった。

STARTRK-1 試験において、死亡に至った QT 間隔延長、重篤な QT 間隔延長、投与中止に至った QT 間隔延長、減量に至った QT 間隔延長及び休薬に至った QT 間隔延長は認められなかった。

ALKA 試験において、死亡に至った QT 間隔延長、重篤な QT 間隔延長、投与中止に至った QT 間隔延長、減量に至った QT 間隔延長及び休薬に至った QT 間隔延長は認められなかった。

STARTRK-2 試験及び STARTRK-1 試験における QT 間隔延長の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 58.0 日（1～114 日）及び 9.0 日（8～10 日）であった。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における本薬投与による QTcF の変化は表 41 のとおりであり、QTcF 値の変化が認められた患者のうち、重篤な QT 間隔延長に関連する症状を発現した患者は認められなかった。

表 41 本薬投与による QTcF 値の変化（STARTRK-2 試験及び STARTRK-1 試験）

	例数 (%)	
	STARTRK-2 試験 206 例	STARTRK-1 試験 76 例
最大値		
>480 ms	2 (1.0)	0
>500 ms	1 (0.5)	1 (1.3)
>550 ms	0	0
ベースラインからの増加（最大値）		
>30 ms	28 (13.6)	6 (7.9)
>60 ms	6 (2.9)	4 (5.3)
>100 ms	1 (0.5)	0
ベースラインからの増加（最大値） の平均値 [90%CI] (ms)	12.3 [9.4, 15.2]	12.4 [8.7, 16.2]

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験における QT 間隔延長の発現例数は限られていることから、本薬投与による QT 間隔延長の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。本薬投与により発現した QT 間隔延長の大部分は Grade 2 以下であったものの、当該試験では QT 間隔延長の発現リスクのある患者を除外した上で実施され、本薬投与後に QTcF 値がベースラインから 60 ms 以上増加している患者が複数例認められていること、イヌを用いた反復投与毒性試験において本薬投与による QT/QTc 間隔に対する影響が認められたこと（5.2 参照）等を考慮すると、本薬の投与に際して QT 間隔延長の発現に注意が必要である。したがって、QT 間隔延長の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.8 心臓障害（QT 間隔延長を除く）

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害として MedDRA SOC の「心臓障害」、MedDRA HLT の「心機能検査」及び「ECG 検査」のうち、「QT 間隔延長<sup>61)</sup>」を除外した事象を集計した。

STARTRK-2 試験における心臓障害の発現状況は表 42 のとおりであった。

<sup>61)</sup> MedDRA SMQ の「トルサールド ポイント/QT 延長（狭義）」に該当する事象。

表 42 いずれかの群で発現率が 1%以上認められた心臓障害の発現状況  
(STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	STARTRK-2 試験 206 例		STARTRK-1 試験 76 例		ALKA 試験 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	34 (16.5)	11 (5.3)	6 (7.9)	2 (2.6)	8 (14.0)	2 (3.5)
頻脈	7 (3.4)	0	0	0	3 (5.3)	0
徐脈	6 (2.9)	0	1 (1.3)	0	0	0
心房細動	5 (2.4)	0	0	0	2 (3.5)	0
心嚢液貯留	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0	0	0
心不全	3 (1.5)	2 (1.0)	0	0	0	0
うっ血性心不全	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
洞性徐脈	3 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	0
駆出率減少	3 (1.5)	2 (1.0)	0	0	0	0
心拡大	3 (1.5)	0	0	0	0	0
心肺停止	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0
洞性頻脈	2 (1.0)	0	0	0	0	0
心タンポナーデ	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
心筋梗塞	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
動悸	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.8)	0
狭心症	0	0	2 (2.6)	0	0	0
心筋炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
心房粗動	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
期外収縮	0	0	1 (1.3)	0	0	0

STARTRK-2 試験において、死亡に至った心臓障害は、3/206 例（1.5%：心肺停止 2 例、心原性ショック 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。重篤な心臓障害は、9/206 例（4.4%：心嚢液貯留 3 例、うっ血性心不全及び心肺停止各 2 例、急性右室不全、心タンポナーデ、心原性ショック、心室性期外収縮、心不全及び洞性不整脈各 1 例（重複あり））に認められ、うち、うっ血性心不全、心不全、心室性期外収縮及び洞性不整脈各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った心臓障害は、4/206 例（1.9%：心肺停止 2 例、うっ血性心不全、心タンポナーデ、心原性ショック及び心嚢液貯留各 1 例（重複あり））に認められた。休薬に至った心臓障害は 7/206 例（3.4%：うっ血性心不全及び心不全各 2 例、急性右室不全、心室性期外収縮、心嚢液貯留、洞性不整脈及び心房細動各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った心臓障害は、認められなかった。

STARTRK-1 試験において、重篤な心臓障害は、2/76 例（2.6%：心筋炎及び心房粗動各 1 例）に認められ、うち、心筋炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った心臓障害は 2/76 例（2.6%：心筋炎及び期外収縮各 1 例）に認められた。死亡に至った心臓障害、休薬に至った心臓障害及び減量に至った心臓障害は認められなかった。

ALKA 試験において、重篤の心臓障害は、2/57 例（3.5%：心タンポナーデ及び心筋梗塞各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った心臓障害は、1/57 例（1.8%：心房細動 1 例）に認められた。死亡に至った心臓障害は認められなかった。休薬に至った心臓障害は、2/57 例（3.5%：心筋梗塞及び動悸各 1 例）に認められた。減量に至った心臓障害は認められなかった。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験における心臓障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 68.0 日（1～529 日）、36.0 日（3～995 日）及び 8.5 日（1～318 日）であった。

また、STARTRK-2、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験において、重篤な心臓障害を発現した患者の詳細は表 43 のとおりであった。

表 43 重篤な心臓障害を発現した患者一覧 (STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験)

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
STARTRK-2	男	5■	NSCLC	心タンポナーデ	4	2	不明	中止	なし	未回復
				心原性ショック	5	不明	不明			死亡
				心嚢液貯留	4	不明	2			未回復
	男	5■	NSCLC	心嚢液貯留	3	17	5	休薬	なし	回復
				うっ血性心不全	2	18	不明			未回復
	男	5■	NSCLC	洞性不整脈	1	1	2	休薬	あり	回復
				心室性期外収縮	1	不明	不明			回復
	男	7■	NSCLC	心肺停止	5	43	1	中止	なし	死亡
	女	5■	MASC	心肺停止	5	2	1	中止	なし	死亡
	女	3■	NSCLC	心不全	3	124	3	休薬	あり	回復
	男	5■	甲状腺癌	急性右室不全	3	217	9	休薬	なし	回復
	男	6■	膵癌	うっ血性心不全	3	57	10	休薬	なし	回復
うっ血性心不全				3	74	5	中止			あり
女	6■	乳癌	心嚢液貯留	3	145	9	該当 せず*	なし	回復	
STARTRK-1	男	4■	NSCLC	心筋炎	4	3	5	中止	あり	回復
	男	7■	肉腫	心房粗動	3	21	2	該当 せず	なし	回復
ALKA	女	7■	NSCLC	心筋梗塞	3	50	17	休薬	なし	回復
	女	5■	NSCLC	心タンポナーデ	3	69	4	なし	なし	回復

\*：本薬の投与開始 141 日目に Grade 3 の胸水貯留が認められたため、本薬は休薬されていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により一定の頻度で心臓障害が認められていること及び本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が認められていることから、本薬の投与に際して心臓障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における心臓障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「*NTRK*融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がん」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 承認された体外診断薬等を用いて、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項にSTARTRK-2試験等に組み入れられた患者の癌腫等を記載し、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の

選択を行うこと。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。
- 本薬を小児患者に投与する際には、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について、「小児等」及び「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本薬の投与の可否を慎重に判断すること（7.R.5.2 参照）。

#### 7.R.4.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

STARTRK-2 試験に組み入れられた癌腫は、結腸・直腸癌、胆道癌、神経内分泌腫瘍、乳癌、乳腺分泌癌、乳腺相似分泌癌、子宮内膜癌、卵巣癌、NSCLC、甲状腺癌、膵癌及び肉腫であり、乳腺分泌癌、乳腺相似分泌癌以外の癌腫に対して、標準的な化学療法等が存在する。しかしながら、STARTRK-2 試験の結果（7.1.2.1 及び 7.R.2 参照）及び本薬が癌細胞の増殖の本体（癌のドライバー）を標的とした薬剤であることから、標準的な治療が存在する癌腫に対しても当該治療の実施前に本薬による投与が推奨されると考える。

また、STARTRK-2 試験では①前治療歴数の異なる患者が組み入れられたこと、②手術の補助療法として本薬を投与された患者の成績は得られていないこと及び③原発性脳腫瘍の患者が有効性の評価可能対象から除外されていたことを踏まえ、本薬の投与対象に関して下記のように考える。

- ① STARTRK-2 試験において、前治療歴が 0、1 つ、2 つ及び 3 つ以上の患者集団における奏効率はそれぞれ 65.0、45.5、64.3 及び 33.3%であり、明確な差異は認められていないことから、前治療数にかかわらず *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できる。
- ② 本薬は、手術の補助療法における有効性及び安全性に関する臨床成績は得られていないものの、根治切除不能例について手術を行った後に補助療法を行うことが標準的な治療とされている肉腫等の固形癌に対しても投与される可能性がある。したがって、手術の補助療法に関する注意喚起を行った場合には、標準的な治療の機会を逸する可能性があることから、手術の補助療法としての本薬の使用に関する注意喚起は不要と考える。
- ③ STARTRK-2 試験において *NTRK* 融合遺伝子陽性の原発性脳腫瘍患者は 5 例登録され、うち、1/5 例（20%）に奏効<sup>62)</sup> が得られ、原発性脳腫瘍患者と原発性脳腫瘍以外の患者との安全性に係る明確な差異は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）等から、*NTRK* 融合遺伝子陽性の原発性脳腫瘍患者に対しても本薬の投与が推奨されると考える。

以上より、STARTRK-2試験等の結果を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「*NTRK*融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がん」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>62)</sup> RANO 規準に基づき評価された。

*NTRK*融合遺伝子陽性の固形癌の患者は極めて少数であり（7.R.2.1参照）、臨床試験においてすべての癌腫ごとに本薬の有効性を評価することは困難であること等も考慮し、上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、申請効能・効果の「局所進行」に該当する患者がSTARTRK-2試験に2例組み入れられていたものの、いずれも標準的な治療法がない進行・再発の患者であったことから、本薬の効能・効果を「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」と設定することが適切であると判断した。

また、下記の①～③を考慮すると、添付文書の臨床成績の項にSTARTRK-2試験等に組み入れられた患者の癌腫等を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- ① 現時点では本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないこと。
- ② STARTRK-2試験に組み入れられた癌腫に関する情報は重要であること。
- ③ 本申請では主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があること。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

なお、本薬と既存の標準的な化学療法等との使分けについては、引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する等の対応を行う必要があると判断した。

#### 7.R.4.2 *NTRK*融合遺伝子検査について

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の使用にあたっては、申請者が製造販売する「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する旨を説明している。

- 本薬の臨床的有効性が示された STARTRK-2 試験では、中央検査機関又は各治験実施医療機関のいずれかで実施された検査結果に基づき、*NTRK* 融合遺伝子が陽性と判定された患者が対象とされ、中央検査機関においては Ignyta 社の「Trailblaze Pharos」が使用された（6.1.1 参照）。その後、各治験実施医療機関の検査により *NTRK* 融合遺伝子陽性と判定され、STARTRK-2 試験等に組み入れられた患者の検体を用いて、「Trailblaze Pharos」との同等性が検討された結果、陽性一致率は 86.2%であったこと。
- 「Trailblaze Pharos」と「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」との同等性が検討された結果、陽性一致率は 85.7%であり、同等性が示されたと考えること。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された

患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。

### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように設定していた。また、申請者は、用法・用量に関連する注意の項では、副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の目安を設定していた。

#### <用法・用量>

通常、18歳以上の患者にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、18歳未満の患者にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を経口投与する。ただし、600mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

18歳未満の患者の用量（300mg/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与）

体表面積（m <sup>2</sup> ）	投与量（1日1回）
0.43～0.50	100mg
0.51～0.80	200mg
0.81～1.10	300mg
1.11～1.50	400mg
≥1.51	600mg

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を経口投与する。ただし、600mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量（300mg/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与）

体表面積（m <sup>2</sup> ）	投与量（1日1回）
0.43～0.50	100mg
0.51～0.80	200mg
0.81～1.10	300mg
1.11～1.50	400mg
≥1.51	600mg

#### <用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量及び中止の目安について（7.R.5.3参照）。

#### 7.R.5.1 成人患者に対する本薬の用法・用量について

申請者は、成人患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で STARTRK-2 試験が実施され、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと等から、STARTRK-2 における設定に基づき、本薬の用法・用量を「通常、18 歳以上の患者にはエヌトレクチニブとして 1 日 1 回 600 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。なお、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、当該内容に関しては用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

- 海外第 I 相試験 (STARTRK-1 試験) の用量漸増コホートにおいて、本薬 (F1 製剤) の RP2D は 600 mg を QD で経口投与とされ、忍容性も良好であった。
- 主として本薬 (F2A 製剤) 600 mg が用いられた国際共同第 II 相試験 (STARTRK-2 試験) において、腫瘍縮小効果が示され、忍容性は良好であった。
- 日本人患者を対象として本薬の忍容性を確認した STARTRK-2 試験のリード・イン・コホートにおいて、本薬 (F2A 製剤) 600 mg を QD で経口投与した結果、DLT の発現は認められず、本薬 (F2A 製剤) 600 mg を QD で経口投与は日本人患者においても忍容性が良好であった。
- 海外第 I 相試験 (101-15 試験) において、本薬 F06 製剤と本薬 F2A 製剤の生物学的同等性が確認された (6.1.3.1 参照)。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、申請者が設定した用法・用量では「通常、18歳以上の患者には」と設定されていたが、添付文書の臨床成績の項にSTARTRK-2試験に組み入れられた患者の年齢が18歳以上であったことを記載した上で、他の抗悪性腫瘍剤の用法・用量での記載に合わせて「通常、成人には」と設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について

海外第 I / I b 相試験 (STARTRK-NG 試験) の (i) 有効性及び (ii) 安全性の結果はそれぞれ以下のとおりであった。

- (i) STARTRK-NG 試験の第 I 相用量漸増パート及び第 I b 相拡大パートに登録された *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌患者 5 例中 4 例において奏効が認められた (表 44)。なお、当該 5 例のうち、RP2D とされた本薬 (F1 製剤) 550 mg/m<sup>2</sup> を QD で経口投与した 1 例の本薬の AUC<sub>ss</sub> (個別値 : 62,100 nmol・h/L)、及び本薬 (F1 製剤) 400 mg/m<sup>2</sup> を QD で経口又は経腸栄養法により投与した 3 例の本薬の AUC<sub>ss</sub> (範囲 : 14,800~61,600 nmol・h/L) は、海外第 I 相試験 (STARTRK-1 試験) において、成人患者に本薬 (F2A 製剤) 600 mg を QD で経口投与した際の本薬の AUC<sub>ss</sub> (9,530~80,300 nmol・h/L) の範囲内であった。

表 44 *NTRK* 融合遺伝子陽性の小児固形癌患者の最良総合効果  
(RECIST ver.1.1<sup>\*1</sup>、治験責任医師判定、2018 年 10 月 31 日データカットオフ)

年齢	癌腫	製剤	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	最良総合効果
4	乳児型線維肉腫	F1	750	PR
3	類表皮性膠芽腫	F1	550	CR
4	高グレード神経膠腫	F1	400	PR
4	悪性黒色腫	F1	400	PR
0 <sup>*2</sup>	乳児型線維肉腫	F1	400	SD

\*1 : 原発性脳腫瘍 (類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫) は RANO 規準で評価された、\*2 : 生後 4.5 カ月

(ii) STARTRK-2 試験及び STARTRK-NG 試験の成人患者 (18 歳以上<sup>63)</sup>) 205 例と小児患者 (18 歳未満) 17 例において、成人患者と比較して小児患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血 (小児患者: 10 例 (58.8%)、成人患者: 60 例 (29.3%)、以下、同順)、悪心 (10 例 (58.8%)、53 例 (25.9%))、疲労 (9 例 (52.9%)、62 例 (30.2%))、血中クレアチニン増加 (9 例 (52.9%)、59 例 (28.8%))、咳嗽 (9 例 (52.9%)、46 例 (22.4%))、AST 増加 (9 例 (52.9%)、41 例 (20.0%))、発熱 (8 例 (47.1%)、41 例 (20.0%))、ALT 増加 (8 例 (47.1%)、37 例 (18.0%))、四肢痛 (6 例 (35.3%)、21 例 (10.2%))、食欲減退 (6 例 (35.3%)、21 例 (10.2%))、高血糖 (6 例 (35.3%)、13 例 (6.3%))、口腔咽頭痛 (5 例 (29.4%)、17 例 (8.3%))、好中球数減少 (5 例 (29.4%)、16 例 (7.8%))、白血球数減少 (5 例 (29.4%)、12 例 (5.9%))、血小板数減少 (5 例 (29.4%)、7 例 (3.4%))、鼻閉 (5 例 (29.4%)、4 例 (2.0%))、洞性頻脈 (5 例 (29.4%)、2 例 (1.0%))、高ナトリウム血症 (4 例 (23.5%)、13 例 (6.3%)) であった。成人患者と比較して小児患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (3 例 (17.6%)、4 例 (2.0%))、血小板数減少 (3 例 (17.6%)、1 例 (0.5%))、リンパ球数減少 (2 例 (11.8%)、3 例 (1.5%)) であった。成人患者と比較して小児患者で発現率が 20%以上高かった重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

小児患者のみで認められた重篤な有害事象は大腿骨骨折 1 例であり、本薬との因果関係が否定された。

また、成獣ラットと比較して幼若ラットにおいて成長発達遅延及び中枢神経毒性がより低用量から認められた (5.R.1 参照) もの、実施された臨床試験において、成長発達遅延に関する報告は現時点ではなく、また、中枢神経系の有害事象 (認知障害、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、運動失調等) の発現率に関して成人患者と小児患者との間で明確な差異は認められなかった。なお、申請者は、幼若ラットを用いた毒性試験成績に関して添付文書等を用いて注意喚起する旨を説明している (5.R.1 参照)。

申請者は、小児患者に対する本薬の用法・用量について、主に PPK モデル及び PBPK モデルを用いた解析に基づき、以下のように説明している。

海外第 I / I b 相試験 (STARTRK-NG 試験) の結果、小児患者に対する本薬の RP2D は、「F1 製剤 550 mg/m<sup>2</sup> を QD で経口投与」とされ (7.1.3.3 参照)、当該用法・用量における小児患者の第 1 サイクル第 1 日目の本薬の AUC<sub>24h</sub> (実測値の範囲: 26,400~53,400 nmol・h/L) は、海外第 I 相試験 (STARTRK-1 試験) において成人患者に本薬 (F2A 製剤) 600 mg を QD で経口投与した際の第 1 サイクル第 1 日目の本薬の AUC<sub>24h</sub> (実測値の範囲: 14,900~59,300 nmol・h/L) と同程度であった。

ただし、市販予定製剤は F2A 製剤と生物学的に同等である F06 製剤であるもの (6.1 及び 6.1.3.1 参照)、小児患者に F06 製剤を投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、成人患者に F06 製剤 600 mg を QD で経口投与した際と同程度の AUC<sub>ss</sub> が小児患者でも得られるよう、年齢別 (①4 歳以上及び②4 歳未満) に、それぞれより詳細な検討を行った結果、それぞれ下記のとおりであった。なお、申請後 (データカットオフ日: 2018 年 10 月 31 日) に 4 歳未満の小児患者 3 例 (3 歳児及び 0 歳 (4.5 カ月) 児がそれぞれ 2 及び 1 例) の PK データが得られたものの、申請時 (データカットオフ日: 2018 年 5 月 31 日) には 4 歳未満の小

<sup>63)</sup> 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」で示されている小児患者の年齢区分を用いた。

児患者の臨床試験成績が得られていなかったことを考慮し、「4歳」を区切りとして検討された。

- ① 発達過程における体格の変動が本薬及びM5のPKに影響を及ぼすと考えること等から、PPK解析（6.2.5参照）に基づき、用法・用量を検討した。PPKモデルを用いて、本薬（F06製剤）600 mgをQDで経口投与した際のAUC<sub>ss</sub>（本薬及びM5の和）を体重（15～70 kg<sup>64</sup>）別に推定し、体重の変化に伴うAUC<sub>ss</sub>の変化率を算出した（表45（I））。次に、AUC<sub>ss</sub>の変化率に基づき、体重70 kgの患者に本薬（F06製剤）600 mgをQDで経口投与した際のAUC<sub>ss</sub>と同程度<sup>65</sup>となる固定用量を体重別に算出し（表45（II））、市販予定製剤の含量（100又は200 mg）を考慮して固定用量を設定した（表45（III））。さらに、当該固定用量を体表面積で補正した用量にLivingstonらの提唱する式（Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281: E586-91）を用いて換算した（表45（IV））。その結果、成人患者に本薬（F06製剤）600 mgをQDで経口投与した際と同程度のAUC<sub>ss</sub>が得られる本薬（F06製剤）の用法・用量は、300 mg/m<sup>2</sup>をQDで経口投与と推定された。

表45 体重別の本薬の用量

体重 (kg)	(I)	(II)	(III)	(IV)
	AUC <sub>ss</sub> の変化率	体重70 kgの患者のAUC <sub>ss</sub> と同程度となる固定用量 (mg)	市販予定製剤の含量を考慮した固定用量 (mg)	体表面積で補正した用量 (mg/m <sup>2</sup> )
15	3.18	188.97	200	300
20	2.56	234.48	200	300
25	2.16	277.19	300	300
30	1.89	317.81	300	300
35	1.68	356.76	400	300
40	1.52	394.34	400	300
45	1.39	430.76	400	300
50	1.29	466.18	500	300
70	1.00	—	—	—

—：該当せず

- ② 本薬の代謝に主に関与する CYP3A4(4.3.1 参照)の発現量が生後 1～2 年に増加すること (J Pharmacol Exp Ther 2003; 307: 573-82) を考慮し、発達過程における CYP3A4 の発現量の変動 (J Clin Pharmacol 2016; 56: 266-83) を組み込んだ本薬の PBPK モデルを構築し<sup>66</sup>、用法・用量を検討した。構築した PBPK モデルを用いて、成人患者に本薬（F06 製剤）600 mg を QD で経口投与した際と同程度の本薬の AUC<sub>ss</sub> が得られる用法・用量を年齢別に推定した。その結果、（I）誕生直後から生後 1 カ月未満、（II）生後 1 カ月以上 6 カ月未満及び（III）生後 6 カ月以上 4 歳未満の患者における本薬（F06 製剤）の用法・用量は、それぞれ（I）100～150 mg/m<sup>2</sup>、（II）250 mg/m<sup>2</sup>及び（III）300 mg/m<sup>2</sup>を QD で経口投与と推定された（表 46）。なお、（I）及び（II）の小児患者については、投与量が 300 mg/m<sup>2</sup>未満となり、固定用量に換算すると 100 mg 未満になることから、市販予定製剤の最低含量（100 mg）（6.1 参照）を考慮すると、当該患者に対して本薬を投与することは困難と考える。

<sup>64</sup> 体重 15 及び 70 kg は、それぞれ 4 歳の小児及び 20 歳以上の成人の平均体重に相当する（平成 28 年国民健康・栄養調査報告）。

<sup>65</sup> 体重 70 kg の患者に本薬（F06 製剤）600 mg を QD で経口投与した際の AUC<sub>ss</sub> に対する、体重 15～50 kg の患者に本薬（F06 製剤）600 mg を QD でそれぞれ経口投与した際の AUC<sub>ss</sub> の比が 0.8～1.2 の範囲内とされた。

<sup>66</sup> PBPK 解析には、Simcyp version 17.1 を使用した。吸収モデルには advanced dissolution absorption and metabolism (ADAM) モデルが、分布モデルには full PBPK モデルが選択された。代謝における CYP3A4 の寄与率は、海外第 I 相試験（101-12 試験）の結果（6.2.2.1 参照）等から 78%と設定された。生理学的パラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。PBPK モデルについて、成人患者のモデルが構築された後、Ontogeny（J Clin Pharmacol 2016; 56: 266-83）を考慮した小児患者のモデルが構築された。小児患者の PBPK モデルの検証には、STARTRK-NG 試験に組み入れられた 4～9 歳の小児患者 8 例の PK データが用いられた。

表 46 本薬の推定曝露量

		用法・用量	AUC <sub>ss</sub> (nmol・h/L)
(I)	誕生直後から生後1カ月未満	100 mg/m <sup>2</sup> QD	38,400 (15,700, 85,700)
		150 mg/m <sup>2</sup> QD	56,300 (22,800, 126,000)
(II)	生後1カ月～6カ月	250 mg/m <sup>2</sup> QD	50,900 (21,500, 88,400)
(III)	生後6カ月～1歳	300 mg/m <sup>2</sup> QD	62,700 (23,200, 89,200)
	1歳～1歳6カ月	300 mg/m <sup>2</sup> QD	60,300 (22,800, 92,600)
	1歳6カ月～2歳	300 mg/m <sup>2</sup> QD	49,100 (22,600, 90,500)
	2歳～2歳6カ月	300 mg/m <sup>2</sup> QD	53,600 (22,500, 97,600)
	2歳6カ月～3歳	300 mg/m <sup>2</sup> QD	62,700 (22,100, 93,500)
	3歳～3歳6カ月	300 mg/m <sup>2</sup> QD	61,200 (22,400, 94,200)
	3歳6カ月～4歳	300 mg/m <sup>2</sup> QD	58,200 (22,600, 94,900)
	成人	600 mg QD	57,300 (27,900, 111,000)

幾何平均値 (5%点, 95%点)

上記①及び②の検討結果に加えて、成人患者に対する本薬 (F06製剤) の推奨用法・用量 (600 mgをQDで経口投与) を考慮し、生後6か月以上の小児患者に対する本薬 (F06製剤) の用法・用量を300 mg/m<sup>2</sup> (最大600 mg) をQDで経口投与と設定することは適切であると考えられる。

ただし、市販予定製剤の含量が100又は200 mgであること (6.1参照) を考慮し、すべての年齢の小児に関して、PPKモデル (6.2.5参照) を用いて、成人患者に本薬 (F06製剤) 600 mgをQDで経口投与した際と同程度のAUC<sub>ss</sub>が得られると考えられる固定用量を体表面積の区分ごとに設定することとした。その結果、体表面積が0.51 m<sup>2</sup>以上の区分に関して、小児患者に本薬 (F06製剤) の体表面積の区分ごとの開始用量をQDでそれぞれ経口投与した際の本薬のAUC<sub>ss</sub>は、成人患者に本薬 (F06製剤) 600 mgをQDで経口投与した際の本薬のAUC<sub>ss</sub>と同程度と推定された。一方、体表面積が0.43～0.50 m<sup>2</sup>の区分に関して、小児患者に、本薬 (F06製剤) 100 mgをQDで経口投与した際の本薬のAUC<sub>ss</sub>は、成人患者に本薬 (F06製剤) 600 mgをQDで経口投与した際の本薬のAUC<sub>ss</sub>と比較して低値を示すと推定されたものの、国際共同第II相試験 (STARTRK-2試験) におけるAUC<sub>ss</sub>の範囲等を考慮すると、有効性が期待できると考える。なお、4歳～4歳6か月での体表面積は、男児で0.58～0.78 m<sup>2</sup>、女児で0.57～0.76 m<sup>2</sup>と考えられる<sup>67)</sup>。

以上より、小児患者に対する本薬の用法・用量を下記のように設定した。なお、体表面積の区分ごとの開始用量をQDでそれぞれ経口投与した際の本薬のAUC<sub>ss</sub>について、PPKモデル (6.2.5参照) による予測値と上記②で用いられたPBPKモデルによる予測値は概ね一致した。

#### <用法・用量>

通常、18歳未満の患者にはエヌトレクチニブとして1日1回300 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を経口投与する。ただし、600 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 18歳未満の患者の用量 (300 mg/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与)

体表面積 (m <sup>2</sup> )	投与量 (1日1回)
0.43 ～ 0.50	100 mg
0.51 ～ 0.80	200 mg
0.81 ～ 1.10	300 mg
1.11 ～ 1.50	400 mg
≥ 1.51	600 mg

<sup>67)</sup> 厚生労働省による乳幼児身体発育調査 (平成22年) で報告されている体重及び身長データを用いて、Du Boisらの提唱する式 (Arch Intern Med 1916; 17: 863-71) により算出された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の臨床薬理的な説明に加えて、①*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌の患者数は極めて限られていること、②*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌患者 5 例において奏効例が認められたこと、③成人患者と小児患者との間の安全性プロファイルに明確な差異は認められておらず、小児患者においても本薬は忍容可能であったこと等も考慮すると、小児患者に対する本薬（F06 製剤）の用法・用量として申請者が提示した上記の用法・用量を設定することは概ね理解可能である。なお、申請者が設定した用法・用量では「通常、18 歳未満の患者には」と設定されていたが、「7.R.5.1 成人患者に対する本薬の用法・用量について」における検討を踏まえ、「通常、小児には」と設定することが適切であると判断した。

ただし、臨床薬理的な観点での検討に基づく小児患者に対する用法・用量の設定に関する上記の申請者の説明について、4 歳以上の小児患者に対しては受入れ可能と考えるものの、下記（i）及び（ii）等を考慮すると 4 歳未満の小児患者に対しては不十分であると考え。また、4 歳未満の小児患者に対して本薬（F06 製剤）を投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことも考慮すると、4 歳未満の小児患者に対する本薬（F06 製剤）の投与可否に関しては慎重に検討する必要がある。

- （i）4 歳未満の小児患者の PK データは極めて限定的であり、かつ上記の PPK モデルは 4 歳以上の患者の PK データに基づき構築されていること。
- （ii）上記の PBPK モデル解析の利用目的を考慮すると、当該モデルの予測精度に懸念があり、かつ 4 歳未満の小児患者の PK データは極めて限定的であることから、PBPK モデルの検証が十分に実施されているとは判断できないこと。

以上より、添付文書の小児等及び臨床成績の項に臨床試験に組み入れられた小児の年齢等を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について「小児等」及び「臨床成績」の項の内容を熟知した上で本薬の投与の可否を慎重に判断する必要がある旨を注意喚起する必要があると判断した（7.R.4 参照）。

加えて、継続中の STARTRK-NG 試験において、小児患者に本薬（F06 製剤）を投与した際の PK に関する情報が収集中であり、当該情報は、小児患者に対する本薬（F06 製剤）の用法・用量の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。また、成人患者と小児患者との間の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないものの、成人患者と比較して小児患者で発現率が高い傾向であった有害事象が認められたことから、当該情報についても医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.5.3 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

STARTRK-2試験を含む臨床試験では、本薬の休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該基準を基に下記の変更等を加えた本薬の用量調節基準及び副作用に対する具体的な治療を目安として用法・用量に関連する注意の項に設定する予定である。

- 運動失調及びILDに関して、STARTRK-2 試験を含む臨床試験では規定されていたものの、重篤な有害事象を発現した患者が少なかったこと等から設定しない。

- 心臓障害に関して、STARTRK-2 試験を含む臨床試験で心不全やうっ血性心不全等の因果関係が否定できない重篤な有害事象が一定数認められていたことから、全 Grade において、回復までの期間にかかわらず、ベースラインに回復後、1 段階減量して投与再開することとする。
- QT 間隔延長に関して、突然死等のような重篤な事象にもつながる可能性があることから、回復までの期間にかかわらず、Grade 2 の場合、ベースラインに回復後、同一用量で投与再開、Grade 3 の場合はベースラインに回復後、1 段階減量して投与再開し、加えて Grade 4 の場合、重篤な症状が認められた場合には、投与中止することとする。
- 認知障害に関して、STARTRK-2 試験を含む臨床試験で、同一用量で投与再開後に再発症例を認めたこと等から、Grade 2 以上において、回復までの期間にかかわらず、ベースラインに回復後、1 段階減量して投与再開することとする。
- 失神に関して、STARTRK-2 試験を含む臨床試験で、QT 間隔延長等の有無にかかわらず認められたこと等から、全 Grade において、回復までの期間にかかわらず、ベースラインに回復後、1 段階減量して投与再開することとする。
- 貧血又は好中球減少症に関して、STARTRK-2 試験を含む臨床試験で、Grade 3 以上の貧血を発現した患者 38 例中、20 例で用量調節を行わず、ほとんどの患者が回復したこと等から、回復後、同一用量で投与再開し、臨床上必要とされた場合には、1 段階減量して投与再開することとする。

また、小児患者に対する本薬の用量調節基準については、PPK モデル（6.2.5 参照）を用いて、成人患者に各減量レベルに応じた本薬（F06 製剤）の用量を QD で経口投与した際と同程度の本薬の AUC<sub>ss</sub> が得られるように用法・用量に関連する注意の項に設定する予定である。なお、QT 間隔延長に関しては、STARTRK-NG 試験における設定を踏まえて設定する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

心臓障害（うっ血性心不全を含む）、認知障害及び失神に係る上記の設定について、提出された臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が認められたこと等を踏まえ、STARTRK-2 試験の設定より厳格な基準に変更されたことを考慮し、上記の申請者の説明について了承した。また、小児患者に対する本薬の用量調節基準に関する上記の申請者の説明について了承した。

ただし、心臓障害（うっ血性心不全を含む）、認知障害及び失神以外については、STARTRK-2 試験を含む臨床試験で設定された休薬・減量基準が NCI-CTCAE の Grade 等に基づき具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認されたことから、STARTRK-2 試験を含む臨床試験で設定された休薬・減量基準を参考にした下記の内容<sup>68)</sup>を用法・用量に関連する注意の項に設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

【成人患者の場合】減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	600 mg/日
一次減量	400 mg/日
二次減量	200 mg/日
中止	200 mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する

<sup>68)</sup> 小児の減量・中止する場合の投与量は PPK モデル及び PBPK モデルを用いた解析に基づき設定された。

【小児患者の場合】減量・中止する場合の投与量

体表面積 (m <sup>2</sup> )	減量レベル	投与量
0.43 ~ 0.50	通常投与量	100 mg/日
	一次減量	100 mg/日を週5日投与
	二次減量	100 mg/日を週3日投与
	中止	100 mg/日を週3日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する
0.51 ~ 0.80	通常投与量	200 mg/日
	一次減量	200 mg/日を週5日投与
	二次減量	100 mg/日を週5日投与
	中止	100 mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する
0.81 ~ 1.10	通常投与量	300 mg/日
	一次減量	200 mg/日
	二次減量	100 mg/日
	中止	100 mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する
1.11 ~ 1.50	通常投与量	400 mg/日
	一次減量	300 mg/日
	二次減量	200 mg/日を週5日投与
	中止	200 mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する
≥ 1.51	通常投与量	600 mg/日
	一次減量	400 mg/日
	二次減量	200 mg/日
	中止	200 mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する

週5日投与及び週3日投与の投与間隔は以下を参考とすること。

週5日投与：月曜、水曜、金曜、土曜、日曜に投与、週3日投与：月曜、木曜、土曜に投与

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade <sup>注)</sup>	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
心臓障害 (QT 間隔延長は除く)	全 Grade	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	
QT 間隔延長	Grade 2 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。	
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 7 日以内に回復した場合、1 用量レベル減量して投与再開する。 • 7 日以内に回復しなかった場合、投与中止する。
	Grade 4 の場合	投与中止する。	
認知障害、運動失調	Grade 2 以上の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 初発の場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。</li> <li>• 再発した場合、さらに 1 用量レベル減量又は投与中止する。</li> </ul>	
失神	全 Grade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。</li> <li>• 再発した場合、さらに 1 用量レベル減量又は投与中止する。</li> </ul>	
貧血又は好中球減少症	Grade 3 の場合	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。	
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	
ILD	Grade 1 又は 2 の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。</li> <li>• 再発した場合、投与中止する。</li> </ul>	
	Grade 3 又は 4 の場合	投与中止する。	
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	

注) Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

## 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における①認知障害の初期症状の種類及び発現時期、②認知障害発現患者における本薬処置（休薬、減量及び中止）の遵守状況及び転帰、並びに③有効性を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項として ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験及び STARTRK-NG 試験の統合解析における有害事象の発現率等を考慮し、認知障害を設定した。また、有効性に関する検討事項として主治医判定に基づく奏効率を設定した。

調査予定症例数については、認知障害の ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験及び STARTRK-NG 試験の統合解析における発現率等を考慮し、上記①及び②の検討に必要と考える認知障害症例 50 例を収集可能な症例数として 200 例と設定した。

観察期間については、ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験及び STARTRK-NG 試験において認知障害の大部分が本薬投与開始後 24 週以内に認められたことに加え、最終転帰が回復となる症例の大部分が認知障害発現後 26 週以内に回復と判定されていることを考慮し、1 年間と設定した。

なお、ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験及び STARTRK-NG 試験における奏効率、奏効期間等を考慮すると、上記の調査予定症例数及び観察期間により、本剤投与時の有効性についても検討可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者を含め本薬投与時の安全性情報は限られていること、本薬の投与対象である *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者数は極めて限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた有効性及び安全性に係る情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性評価について、安全性検討事項として、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、認知障害・運動失調、QT 間隔延長、失神、ILD 及び成長発達遅延を設定し、使用実態下における安全性について検討することが適切であると判断した。また、本調査の有効性評価について、臨床試験に組み入れられていない癌腫が存在すること、及び臨床試験に組み入れられた癌腫に関しても検討例数が限られていることを考慮すると、申請者の提案する有効性に関する検討事項を設定し、使用実態下における有効性の情報を収集することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、上記の有効性に関する検討事項及び安全性検討事項を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

加えて、「5.R.1 小児患者に対する本薬の投与について」及び「7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について」の項における検討を踏まえ、小児患者における本薬投与後の成長発達遅延について検討する必要があると考えることから、当該検討を目的とした使用成績調査を別途実施することが適切であると判断した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (STARTRK-2 試験)

有害事象は 205/206 例 (99.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 188/206 例 (91.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	206 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	205 (99.5)	131 (63.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	63 (30.6)	9 (4.4)
末梢性浮腫	67 (32.5)	2 (1.0)
発熱	42 (20.4)	1 (0.5)
胃腸障害		
便秘	110 (53.4)	1 (0.5)
下痢	80 (38.8)	5 (2.4)
悪心	55 (26.7)	0
神経系障害		
味覚異常	95 (46.1)	1 (0.5)
浮動性めまい	78 (37.9)	3 (1.5)
臨床検査		
体重増加	63 (30.6)	20 (9.7)
血中クレアチニン増加	59 (28.6)	3 (1.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	60 (29.1)	12 (5.8)
咳嗽	46 (22.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	47 (22.8)	1 (0.5)
血液及びリンパ系障害		
貧血	61 (29.6)	22 (10.7)

重篤な有害事象は81/206例 (39.3%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎10例 (4.9%)、胸水9例 (4.4%)、呼吸困難6例 (2.9%)、肺塞栓症、低酸素症及び敗血症各5例 (2.4%)、発熱及び尿路感染各4例 (1.9%)、心嚢液貯留、低血圧、認知障害、貧血及び急性呼吸不全各3例 (1.5%)、痙攣発作、うっ血性心不全、起立性低血圧、血中クレアチニン増加、精神状態変化、肺臓炎、浮動性めまい、下痢、上気道感染、腎盂腎炎、脱水、転倒、心肺停止、気胸、大腿骨頸部骨折、急性腎障害及び急性腎盂腎炎各2例 (1.0%) であった。このうち、発熱、低血圧、血中クレアチニン増加及び認知障害各2例、起立性低血圧、精神状態変化、下痢、脱水、呼吸困難、うっ血性心不全及び浮動性めまい各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 21/206 例 (10.2%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎 3 例 (1.5%)、急性呼吸不全及び心肺停止各 2 例 (1%)、ミオクローヌス、下痢、呼吸困難、心タンポナーデ、心原性ショック、心嚢液貯留、肺臓炎、辺縁系脳炎、末梢性浮腫、嘔吐、肛門直腸障害、うっ血性心不全、体重増加、敗血症、疲労、回転性めまい、認知障害及び肺水腫各 1 例 (0.5%) であった。このうち、ミオクローヌス、肺臓炎、辺縁系脳炎、末梢性浮腫、肛門直腸障害、うっ血性心不全、体重増加、疲労、回転性めまい、認知障害及び肺水腫各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.2.2 海外第Ⅰ相試験 (STARTRK-1 試験)

有害事象は 75/76 例 (98.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 70/76 例 (92.1%)

に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表48のとおりであった。

表48 発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	76例	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	75 (98.7)	51 (67.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	47 (61.8)	6 (7.9)
末梢性浮腫	21 (27.6)	0
胃腸障害		
悪心	28 (36.8)	1 (1.3)
便秘	28 (36.8)	0
下痢	19 (25.0)	1 (1.3)
嘔吐	18 (23.7)	2 (2.6)
神経系障害		
味覚異常	34 (44.7)	0
浮動性めまい	27 (35.5)	0
臨床検査		
体重増加	18 (23.7)	2 (2.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	19 (25.0)	2 (2.6)
咳嗽	16 (21.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
筋肉痛	18 (23.7)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	19 (25.0)	9 (11.8)

重篤な有害事象は30/76例(39.5%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、精神状態変化3例(3.9%)、髄膜転移、骨壊死、水頭症、認知障害、背部痛、疲労、肺炎及び胸水各2例(2.6%)、シヤント感染、限局性感染、錯乱状態、心筋炎、精神障害、創離開、大腸穿孔、低血圧、馬尾症候群、発熱、ステロイド離脱症候群、寄生虫性胃腸炎、腹部膿瘍、ストレス骨折、運動失調、呼吸困難、呼吸不全、失神、腫瘍崩壊症候群、心房粗動、低ナトリウム血症、転倒、敗血症、肺塞栓症、発熱性好中球減少症、病的骨折、腹水、腹痛、腹部膨満、霧視、嘔吐及び嚥下障害各1例(1.3%)であった。このうち、認知障害2例、心筋炎、精神状態変化、疲労、運動失調、低ナトリウム血症、転倒、霧視及び嚥下障害各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は6/76例(7.9%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、心筋炎、大腸穿孔、期外収縮、倦怠感、腫瘍崩壊症候群、食欲減退及び疲労各1例(1.3%)であった。このうち、心筋炎、倦怠感、食欲減退及び疲労各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.2.3 海外第I相試験 (ALKA 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は51/57例(89.5%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、悪心31例(54.4%)、錯感覚26例(45.6%)無力症24例(42.1%)、嘔吐及び呼吸困難各23例(40.4%)、味覚異常21例(36.8%)、筋肉痛20例(35.1%)、下痢19例(33.3%)、便秘18例(31.6%)、発熱17例(29.8%)、疲労16例(28.1%)、咳嗽、腹痛及び浮動性めまい各14例(24.6%)、頭痛13例(22.8%)、関節痛12例(21.1%)であった。

重篤な有害事象は24/57例(42.1%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、呼吸困難6例(10.5%)、

全身健康状態低下 3 例 (5.3%)、肺塞栓症、腹痛、呼吸不全、錯乱状態、肺炎、発熱及び嘔吐各 2 例 (3.5%)、失神、心タンポナーデ、トロポニン増加、悪心、胃閉塞、医療機器関連感染、黄疸、気胸、腫瘍熱、縦隔障害、心筋梗塞、水頭症、脱水、腹水、無力症及び痙攣発作各 1 例 (1.8%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/57 例 (3.5%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺塞栓症及び心房細動各 1 例 (1.8%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.4 海外第 I 相試験 (CA14707 試験)

有害事象は、A 群で 7/24 例 (29.2%)、B 群で 13/24 例 (54.2%)、C 群で 7/11 例 (63.6%)、D 群で 6/12 例 (50.0%)、E 群で 15/24 例 (62.5%)、F 群で 16/23 例 (69.6%)、G 群で 5/12 例 (41.7%)、H 群で 5/10 例 (50.0%)、I 群で 18/24 例 (75.0%)、J 群で 17/22 例 (77.3%)、K 群で 8/11 例 (72.7%)、L 群で 6/10 例 (60.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、A 群で 6/24 例 (25.0%)、B 群で 10/24 例 (41.7%)、C 群で 7/11 例 (63.6%)、D 群で 6/12 例 (50.0%)、E 群で 13/24 例 (54.2%)、F 群で 12/23 例 (52.2%)、G 群で 5/12 例 (41.7%)、H 群で 4/10 例 (40.0%)、I 群で 17/24 例 (70.8%)、J 群で 17/22 例 (77.3%)、K 群で 8/11 例 (72.7%)、L 群で 6/10 例 (60.0%) に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、B 群で口の錯感覚 7 例 (29.2%)、C 群で口の錯感覚及び味覚異常各 4 例 (36.4%)、D 群で口の錯感覚 6 例 (50.0%)、E 群で頭痛 7 例 (29.2%)、口の錯感覚 6 例 (25.0%)、F 群で口の錯感覚 7 例 (30.4%)、H 群で口の錯感覚 3 例 (30.0%)、I 群で口の錯感覚 8 例 (33.3%)、J 群で口の錯感覚及び便秘各 10 例 (45.5%)、K 群で口の錯感覚 4 例 (36.4%)、便秘及び味覚異常各 3 例 (27.3%)、L 群で口の錯感覚 4 例 (40.0%)、便秘 3 例 (30.0%)、四肢痛 2 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.5 海外第 I 相試験 (101-04 試験)

有害事象は、①400 mg 空腹時投与群、②600 mg 空腹時投与群、③600 mg 食後投与群で、それぞれ① 14/24 例 (58.3%)、② 15/24 例 (62.5%)、③ 15/23 例 (65.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ① 14/24 例 (58.3%)、② 13/24 例 (54.2%)、③ 13/23 例 (56.5%) に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、①で味覚異常 11 例 (45.8%)、②で口の感覚鈍麻 7 例 (29.2%)、口の錯感覚 5 例 (20.8%)、③で口の感覚鈍麻 7 例 (30.4%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.6 海外第 I 相試験 (101-05 試験)

有害事象は 2/7 例 (28.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/7 例 (28.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、嘔吐 1 例 (14.3%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.7 海外第 I 相試験 (101-06 試験)

有害事象は、A 群で 4/8 例 (50.0%)、B 群で 2/16 例 (12.5%)、C 群で 2/16 例 (12.5%)、D 群で 1/8 例 (12.5%)、E 群で 2/8 例 (25.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、A 群で 4/8

例 (50.0%)、B 群で 2/16 例 (12.5%)、C 群で 2/16 例 (12.5%)、D 群で 1/8 例 (12.5%)、E 群で 2/8 例 (25.0%) に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、A 群で口の錯感覚 3/8 例 (37.5%)、頭痛 2/8 例 (25.0%)、E 群で口の錯感覚 2/8 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.8 海外第 I 相試験 (101-07 試験)

有害事象は、A 群で 18/48 例 (37.5%)、B 群で 25/48 例 (52.1%)、C 群で 23/48 例 (47.9%)、D 群で 16/48 例 (33.3%)、E 群で 5/12 例 (41.7%)、F 群で 2/12 例 (16.7%)、G 群で 4/12 例 (33.3%)、H 群で 3/11 例 (27.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、A 群で 18/48 例 (37.5%)、B 群で 25/48 例 (52.1%)、C 群で 21/48 例 (43.8%)、D 群で 16/48 例 (33.3%)、E 群で 5/12 例 (41.7%)、F 群で 2/12 例 (16.7%)、G 群で 4/12 例 (33.3%)、H 群で 3/11 例 (27.3%) に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、B 群で口の錯感覚 12 例 (25.0%)、E 群で口の錯感覚 3 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.9 海外第 I 相試験 (101-08 試験)

有害事象は、A 群で 5/24 例 (20.8%)、B 群で 4/24 例 (16.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、A 群で 5/24 例 (20.8%)、B 群で 3/24 例 (12.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、A 群で口の感覚鈍麻 3 例 (12.5%)、B 群で口の感覚鈍麻 2 例 (8.3%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.10 海外第 I 相試験 (101-09 試験)

有害事象は、A 群で 10/19 例 (52.6%)、B 群で 7/19 例 (36.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、A 群で 9/19 例 (47.4%)、B 群で 7/19 例 (36.8%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、A 群で口の錯感覚 5 例 (26.3%)、便秘 3 例 (15.8%)、口の感覚鈍麻及び味覚異常各 2 例 (10.5%)、B 群で口の錯感覚 4 例 (21.1%)、口の感覚鈍麻 3 例 (15.8%)、味覚異常 2 例 (10.5%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.11 海外第 I 相試験 (101-12 試験)

有害事象は、本薬とイトラコナゾールの併用投与群で 3/10 例 (30.0%)、本薬とリファンピシンの併用投与群で 10/10 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、本薬とリファンピシンの併用投与群で着色尿 10 例 (100%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬とイトラコナゾールの併用投与群で 1/10 例 (10.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は ALT 増加 1 例 (10.0%) であり、本薬の投与前に発現した事象であった。

#### 7.2.12 海外第 I 相試験 (101-13 試験)

有害事象は本薬とジゴキシンの併用投与群で 4/10 例 (40.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬とジゴキシンの併用投与群で 3/10 例 (30.0%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、本薬とジゴキシンの併用投与群で口の錯感覚 2 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.13 海外第 I 相試験 (101-14 試験)

有害事象は 12/14 例 (85.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 11/14 例 (78.6%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、疲労及び味覚異常各 7 例 (50.0%)、歩行障害 6 例 (42.9%)、下痢 5 例 (35.7%)、末梢性感覚ニューロパチー、錯乱状態及び貧血各 4 例 (28.6%)、筋痙縮及び筋力低下各 3 例 (21.4%) であった。

重篤な有害事象は 2/14 例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、起立性低血圧、筋力低下、脱水、低酸素症、尿路感染及び肺炎各 1 例 (7.1%、重複あり) であった。このうち、起立性低血圧、筋力低下及び低酸素症は、本薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 1/14 例 (7.1%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は肺炎 1 例 (7.1%) であり、本薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.14 海外第 I 相試験 (101-15 試験)

有害事象は、A 群で 28/48 例 (58.3%)、B 群で 28/48 例 (58.3%)、C 群で 22/47 例 (46.8%)、D 群で 17/46 例 (37.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、A 群で 23/48 例 (47.9%)、B 群で 23/48 例 (47.9%)、C 群で 19/47 例 (40.4%)、D 群で 13/46 例 (28.3%) に認められた。各群で発現率が 20% 以上の有害事象は、A 群で口の錯感覚 18 例 (37.5%)、B 群で口の錯感覚 19 例 (39.6%) 及び便秘 10 例 (20.8%)、C 群で口の錯感覚 13 例 (27.7%)、D 群で口の錯感覚 12 例 (26.1%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、C 群で 1/47 例 (2.1%)、D 群で 1/46 例 (2.2%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、C 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び AST 増加各 1 例 (2.1%)、D 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例 (2.2%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.15 海外第 I / Ib 相試験 (STARTRK-NG 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 30% 以上の有害事象は、AST 増加、咳嗽、血中クレアチニン増加及び貧血各 9 例 (56.3%)、ALT 増加、悪心及び疲労各 8 例 (50.0%)、発熱及び便秘各 7 例 (43.8%)、四肢痛及び食欲減退各 6 例 (37.5%)、嘔吐、血小板数減少、下痢、口腔咽頭痛、高血糖、好中球数減少、頭痛、体重増加、脱水、洞性頻脈、鼻閉及び味覚異常各 5 例 (31.3%) であった。

重篤な有害事象は 2/16 例 (12.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、医療機器関連感染、胸水、大腿骨骨折、熱傷、肺感染及び肺水腫各 1 例 (6.3%) であった。このうち、肺水腫 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/16 例 (6.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難 1 例 (6.3%) であり、本薬との因果関係は否定された。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、TRK 融合タンパクを介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和元年 5 月 21 日

### 申請品目

[販 売 名]                   ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg  
[一 般 名]                   エヌトレクチニブ  
[申 請 者]                   中外製薬株式会社  
[申請年月日]               平成 30 年 12 月 19 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、*NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者（18 歳以上）を対象とした国際共同第 II 相試験（STARTRK-2 試験）の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホートにおける奏効率 [95%CI] (%) が 56.9 [42.3, 70.7] であったことに加えて、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌における *NTRK* 融合遺伝子の腫瘍生物学的な意義（7.R.2.1 参照）等も考慮すると、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の一定の有効性は示され、本薬は *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、運動失調、認知障害、失神、ILD、QT 間隔延長及び心臓障害（QT 間隔延長以外）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたって、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えられるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について」の項における検討の結果、添付文書の「臨床成績」の項に STARTRK-2 試験等に組み入れられた患者の癌腫等を記載し、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」と設定することが適切であると判断した。なお、機構は、本薬の使用にあたっては、申請者が製造販売する「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。
- 本薬を小児患者に投与する際には、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について、「小児等」及び「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本薬の投与の可否を慎重に判断すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、添付文書の小児等及び臨床成績の項に臨床試験に組み入れられた小児の年齢等を記載し、用法・用量に関連する注意の項及び効能・効果に関連する注意の項でそれぞれ下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を経口投与する。ただし、600mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量 (300 mg/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与)

体表面積 (m <sup>2</sup> )	投与量 (1日1回)
0.43 ~ 0.50	100 mg
0.51 ~ 0.80	200 mg
0.81 ~ 1.10	300 mg
1.11 ~ 1.50	400 mg
≥ 1.51	600 mg

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

**【成人患者の場合】減量・中止する場合の投与量**

減量レベル	投与量
通常投与量	600 mg/日
一次減量	400 mg/日
二次減量	200 mg/日
中止	200 mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する

**【小児患者の場合】減量・中止する場合の投与量**

体表面積 (m <sup>2</sup> )	減量レベル	投与量
0.43 ~ 0.50	通常投与量	100 mg/日
	一次減量	100 mg/日を週 5 日投与
	二次減量	100 mg/日を週 3 日投与
	中止	100 mg/日を週 3 日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する
0.51 ~ 0.80	通常投与量	200 mg/日
	一次減量	200 mg/日を週 5 日投与
	二次減量	100 mg/日を週 5 日投与
	中止	100 mg/日を週 5 日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する
0.81 ~ 1.10	通常投与量	300 mg/日
	一次減量	200 mg/日
	二次減量	100 mg/日
	中止	100 mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する
1.11 ~ 1.50	通常投与量	400 mg/日
	一次減量	300 mg/日
	二次減量	200 mg/日を週 5 日投与
	中止	200 mg/日を週 5 日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する
≥ 1.51	通常投与量	600 mg/日
	一次減量	400 mg/日
	二次減量	200 mg/日
	中止	200 mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する

週 5 日投与及び週 3 日投与の投与間隔は以下を参考とすること。

週 5 日投与：月曜、水曜、金曜、土曜、日曜に投与、週 3 日投与：月曜、木曜、土曜に投与

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade 注)	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
心臓障害 (QT 間隔延長は除く)	全 Grade の場合	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	
QT 間隔延長	Grade 2 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。	
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 7 日以内に回復した場合、1 用量レベル減量して投与再開する。 • 7 日以内に回復しなかった場合、投与中止する。
	Grade 4 の場合	投与中止する。	
認知障害、運動失調	Grade 2 以上の場合	• 初発の場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。 • 再発した場合、さらに 1 用量レベル減量又は投与中止する。	
失神	全 Grade	• 初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。 • 再発した場合、さらに 1 用量レベル減量又は投与中止する。	
貧血又は好中球減少症	Grade 3 の場合	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。	
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	
ILD	Grade 1 又は 2 の場合	• 初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 • 再発した場合、投与中止する。	
	Grade 3 又は 4 の場合	• 投与中止する。	
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4 の場合	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	

注) Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

< 効能・効果に関連する注意 >

- 本薬を小児患者に投与する際には、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について、「小児等」及び「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本薬の投与の可否を慎重に判断すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、製造販売後の使用実態下における①認知障害の初期症状の種類及び発現時期、②認知障害発現患者における本薬処置 (休薬、減量及び中止) の遵守状況及び転帰、並びに③有効性を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とする、調査予定症例数 200 例、観察期間 1 年間の製造販売後調査の実施を計画している。なお、本調査の安全性検討事項として認知障害を、有効性に関する検討事項として使用実態下における *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性を設定することを計画している。

機構は、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた有効性及び安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。その上で、当該調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項として、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、認知障害・運動失調、QT 間隔延長、失神、ILD 及び成長発達遅延を設定し、当該事象の発現状況等について検討することが適切である。
- 有効性に関する検討事項については、申請者の計画した内容で差し支えない。
- 調査予定症例数及び観察期間については、上記の検討内容を考慮した上で再検討する必要がある。

また、機構は、審査報告（1）の「5.R.1 小児患者に対する本薬の投与について」及び「7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について」の項における検討を踏まえ、小児患者における本薬投与後の成長発達遅延について検討する必要があると考えることから、当該検討を目的とした製造販売後調査を別途実施することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- NSCLC、膵癌等、*NTRK* 融合遺伝子の陽性率が 1%以下の癌腫も本薬の効能・効果に含まれること（7.R.2.1 参照）等から、本薬の効能・効果を「固形癌」と設定する場合には、*NTRK* 融合遺伝子の診断を含め、本薬を適切に使用することが重要である。
- 本薬のコンパニオン診断薬として「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いるのであれば、*NTRK* 融合遺伝子の検出だけでなく、本薬に対する耐性変異も検出可能となる。本薬に対する耐性変異が本薬投与前に分かっていれば本薬の適正使用に寄与することから、*NTRK* 融合遺伝子の変異の種類と本薬の有効性との関係について製造販売後調査で情報収集するべきである。

機構は、専門協議における議論に加えて、本邦における本薬の使用経験は限られていること、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性及び安全性に関する情報は現時点では限られていること等も踏まえ、本薬の適切な使用を促すための方策について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、追加のリスク最小化活動として、医薬品の使用条件の設定（医師要件及び施設要件の設定、処方医師による患者又は家族への説明、薬局への協力依頼等）を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、副作用が発現した際に必要な対応を迅速にとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で本薬を適切に使用することは重要であること等から、医薬品の使用条件に関する上記の申請者の説明を了承した。なお、安全性検討事項としては、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、認知障害・運動失調、QT 間隔延長、失神及び ILD を設定することが適切であると判断した。

また、専門協議における議論を踏まえ、*NTRK* 融合遺伝子の変異の種類と本薬の有効性との関係について製造販売後調査で情報収集する必要があると判断した。

以上より、機構は、情報収集の方法も含め、製造販売後調査の実施計画等について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 全症例を対象とする調査について、下記のとおり対応する。
  - 安全性検討事項として、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、認知障害・運動失調、QT 間隔延長、失神、ILD 及び成長発達遅延を設定し、当該事象の発現状況等について検討する。
  - 有効性に関する検討事項として、使用実態下における *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性を設定する。
  - 調査予定症例数については、全症例を対象とする調査の安全性検討事項として設定する各事象の *STARTRK-1* 試験、*STARTRK-2* 試験及び *ALKA* 試験の統合解析における発現状況、調査期間中に本薬が投与される推定患者数等を考慮し、200 例と設定する。なお、*STARTRK-1* 試験、*STARTRK-2* 試験及び *ALKA* 試験の統合解析における本薬の奏効率の点推定値等を踏まえ、本薬の期待奏効率を 57.4%、閾値奏効率を 30%と仮定し、片側有意水準 2.5%で検出力を 90%とするために必要な症例数は 32 例と算出されたことから、調査予定症例数を 200 例と設定することで本薬の有効性についても検討可能と考える。
  - 観察期間については、全症例を対象とする調査の安全性検討事項として設定する各事象の *STARTRK-1* 試験、*STARTRK-2* 試験及び *ALKA* 試験における発現状況を考慮し、1 年間と設定する。なお、*STARTRK-1* 試験、*STARTRK-2* 試験及び *ALKA* 試験において、本薬投与開始から奏効が得られるまでの期間の中央値が 1 カ月であったこと、奏効が得られるまでの期間の最大値が 6.4 カ月であったこと及び最良総合効果の確定に必要な期間を考慮すると、観察期間を 1 年間と設定することで本薬の有効性についても検討可能と考える。
- 本薬が投与された小児患者における成長発達遅延（身長、体重、骨年齢等）について検討することを目的とした特定使用成績調査を別途実施する。その上で、下記のとおり対応する。
  - 安全性検討事項として成長発達遅延を設定し、当該事象の発現状況等について検討する。
  - 調査予定症例数については、本薬が投与される小児患者数は極めて少数と推定されることから、本薬販売開始から 7 年間の登録期間中に本薬が投与された小児患者は、可能な限り全症例を登録する。なお、全症例を対象とする調査に組入れられた小児患者については、当該調査の観察期間終了後に特定使用成績調査に移行して、引き続き成長発達遅延に関する情報を収集する。
  - 観察期間については、本薬投与開始から本薬販売開始後 8 年までと設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 50、51 及び 52 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、医薬品の使用条件の設定については、実施予定の製造販売後調査の結果が得られた時期等の適切な時点における最新の情報も踏まえて、適宜継続の要否等を検討することが適切であると判断した。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>心臓障害（QT 間隔延長を除く）</li> <li>認知障害・運動失調</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QT 間隔延長</li> <li>失神</li> <li>ILD</li> <li>成長発達遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害患者での使用</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性</li> </ul>		

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>一般使用成績調査（全例調査）</li> <li>特定使用成績調査（小児患者の成長発達遅延の検討）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医薬品の使用条件の設定</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

表 51 製造販売後調査計画（全例調査）の骨子（案）

目的	使用実態下における①認知障害・運動失調の初期症状の種類及び発現時期、②認知障害・運動失調発現患者における本薬処置（休薬、減量及び中止）の遵守状況及び転帰、③心臓障害（QT 間隔延長を除く）、QT 間隔延長、失神、ILD 及び小児の成長発達遅延の発現状況、④安全性検討事項以外の重篤な有害事象の発現状況、並びに⑤有効性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	1 年間
調査予定症例数	200 例
主な調査項目	安全性検討事項：心臓障害（QT 間隔延長を除く）、認知障害・運動失調、QT 間隔延長、失神、ILD 及び成長発達遅延 有効性に関する検討事項：使用実態下における <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病期分類、既往歴、合併症、 <i>NTRK</i> 融合遺伝子の変異の種類等）、本薬の投与状況、重篤な有害事象等

表 52 製造販売後調査計画（小児患者の成長発達遅延の検討）の骨子（案）

目的	使用実態下における小児患者の成長発達遅延について検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された小児患者
観察期間	本薬投与開始から本薬販売開始後 8 年まで
調査予定症例数	本薬販売開始から 7 年間の登録期間中に本薬が投与された小児患者のうち可能な限り全症例の情報を収集する（一般使用成績調査（全例調査）に組み入れられた小児患者も含む）
主な調査項目	安全性検討事項：成長発達遅延 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病期分類、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えない

と判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

[用法・用量]

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を経口投与する。ただし、600mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量（300 mg/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与）

体表面積（m <sup>2</sup> ）	投与量（1日1回）
0.43 ～ 0.50	100 mg
0.51 ～ 0.80	200 mg
0.81 ～ 1.10	300 mg
1.11 ～ 1.50	400 mg
≥ 1.51	600 mg

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
3. 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。
4. 本剤を小児患者に投与する際には、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について、「9.7小児等」及び「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

【成人患者の場合】減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	600 mg/日
一次減量	400 mg/日
二次減量	200 mg/日
中止	200 mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する

【小児患者の場合】減量・中止する場合の投与量

体表面積 (m <sup>2</sup> )	減量レベル	投与量
0.43 ~ 0.50	通常投与量	100 mg/日
	一次減量	100 mg/日を週 5 日投与
	二次減量	100 mg/日を週 3 日投与
	中止	100 mg/日を週 3 日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する
0.51 ~ 0.80	通常投与量	200 mg/日
	一次減量	200 mg/日を週 5 日投与
	二次減量	100 mg/日を週 5 日投与
	中止	100 mg/日を週 5 日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する
0.81 ~ 1.10	通常投与量	300 mg/日
	一次減量	200 mg/日
	二次減量	100 mg/日
	中止	100 mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する
1.11 ~ 1.50	通常投与量	400 mg/日
	一次減量	300 mg/日
	二次減量	200 mg/日を週 5 日投与
	中止	200 mg/日を週 5 日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する
≥ 1.51	通常投与量	600 mg/日
	一次減量	400 mg/日
	二次減量	200 mg/日
	中止	200 mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する

週 5 日投与及び週 3 日投与の投与間隔は以下を参考とすること。

週 5 日投与：月曜、水曜、金曜、土曜、日曜に投与、週 3 日投与：月曜、木曜、土曜に投与

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade <sup>注)</sup>	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
心臓障害 (QT 間隔延長は除く)	全 Grade	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	
QT 間隔延長	Grade 2 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。	
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 7 日以内に回復した場合、1 用量レベル減量して投与再開する。 • 7 日以内に回復しなかった場合、投与中止する。
	Grade 4 の場合	投与中止する。	

認知障害、運動失調	Grade 2 以上の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>初発の場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。</li> <li>再発した場合、さらに 1 用量レベル減量又は投与中止する。</li> </ul>
失神	全 Grade	<ul style="list-style-type: none"> <li>初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。</li> <li>再発した場合、さらに 1 用量レベル減量又は投与中止する。</li> </ul>
貧血又は好中球減少	Grade 3 の場合	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。
間質性肺疾患	Grade 1 又は 2 の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。</li> <li>再発した場合、投与中止する。</li> </ul>
	Grade 3 又は 4 の場合	投与中止する。
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACK1	activated CDC42 kinase 1	
AFAP1	actin filament associated protein 1	
A/G	albumin-globulin ratio	A/G 比
AKT	protein kinase B	
ALB	albumin	アルブミン
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC <sub>ss</sub>	area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCAN	brevican	
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	独立中央判定委員会
BID	bis in die	1日2回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
C <sub>max,ss</sub>	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識したエヌトレクチニブ
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECG	electrocardiography	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4	微小管会合タンパク 4
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase 1/2	細胞外シグナル調節キナーゼ 1 及び 2
ETV6	E26 transformation-specific sequence (ETS) variant 6	
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
F <sub>rel</sub>	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLT	high level term	高位用語

HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HDPE	high-density polyethylene	高密度ポリエチレン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1A ガイドライン		「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号)
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JAK2	Janus kinase 2	
$k_a$	absorption rate constant	吸収速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDPE	low-density polyethylene	低密度ポリエチレン
LMNA	lamin A/C	
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPRIP	myosin phosphatase Rho interacting protein	
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NGS	next-generation sequencing	次世代シーケンサー
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NPM1	nucleophosmin 1	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor kinase	
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間

P <sub>app A→B</sub>	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLC-γ	phospholipase C-γ	ホスホリパーゼ C-γ
PLEKHA6	pleckstrin homology domain containing A6	
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
ROS1	c-ros oncogene 1	
RP2D	recommended Phase II dose	第Ⅱ相パートの推奨用量
SD	stable disease	安定
SDC4	syndecan 4	
SCYL3	SCY1 like pseudokinase 3	
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SQSTM1	sequestosome 1	
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3	
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TPM3	tropomyosin 3	
TRIP13	thyroid hormone receptor interactor 13	
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	正常上限
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UVR	ultraviolet radiation	紫外線照射
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VCL	vinculin	
V <sub>ss</sub>	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
アレクチニブ		アレクチニブ塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請		製造販売承認申請

本薬		エヌトレクチニブ
ALKA 試験		ALKA-372-001 試験
STARTRK-1 試験		RXDX-101-01 試験
STARTRK-2 試験		RXDX-101-02 試験
STARTRK-NG 試験		RXDX-101-03 試験
101-04 試験		RXDX-101-04 試験
101-05 試験		RXDX-101-05 試験
101-06 試験		RXDX-101-06 試験
101-07 試験		RXDX-101-07 試験
101-08 試験		RXDX-101-08 試験
101-09 試験		RXDX-101-09 試験
101-12 試験		RXDX-101-12 試験
101-13 試験		RXDX-101-13 試験
101-14 試験		RXDX-101-14 試験
101-15 試験		RXDX-101-15 試験