ロズリートレクカプセル100 mg
ロズリートレクカプセル200 mg
（エヌトレクチニブ）

（*NTRK*融合遺伝子陽性の固形がん）

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略号	英名	和名
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BICR	blinded independent central review	独立中央判定委員会
CCOD	clinical cut-off date	臨床カットオフ日
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
DDI	Drug drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limited toxicity	投与量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	ー
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High Level Term	高位語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国立がん研究所 有害事象共通用語規準
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase	神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progression disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PopPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PR	partial response	部分奏効
PT	Preferred Terms	基本語
QD	once daily	1日1回
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんにおける効果判定規準
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	ROS 癌原遺伝子1，受容体チロシンキナーゼ
RP2D	recommended Phase 2 dose	第2相臨床試験の推奨用量
SD	stable disease	安定
SLD	Sum of longest diameter	長径和
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

目次

頁

2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 背景 7
2.5.1.1.1 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん 7
2.5.1.1.2 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんの治療の現状と課題 8
2.5.1.1.3 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんを対象として Entrectinib を検討する根拠 8
2.5.1.2 臨床開発計画 9
2.5.1.2.1 海外での臨床開発の経緯及び計画 9
2.5.1.2.2 国内での臨床開発の経緯及び計画 10
2.5.1.3 臨床データパッケージ 10
2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.2.1 要約 16
2.5.2.2 製剤の概要 16
2.5.2.3 薬物動態評価用分析法の概要 17
2.5.2.4 溶出試験法の概要 17
2.5.2.5 融合遺伝子検査法の概要 17
2.5.2.6 臨床試験の概要 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1 薬物動態及び薬力学のデータが得られた臨床試験の概括評価 19
2.5.3.2 がん患者における試験 19
2.5.3.3 臨床薬理試験 19
2.5.3.4 要約 20
2.5.3.4.1 薬物動態学的特性 20
2.5.3.4.2 内因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響 21
2.5.3.4.3 外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響 22
2.5.3.4.4 本剤が他の医薬品の薬物動態に及ぼす影響 22
2.5.3.4.5 曝露量と有効性の関係 22
2.5.3.4.6 曝露量と安全性の関係 23
2.5.3.4.7 本剤の曝露量が QT/QTc 間隔に及ぼす影響 23
2.5.3.4.8 臨床推奨用法用量 23
2.5.4 有効性の概括評価 25
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 25
2.5.4.1.1 STARTRK-2 試験 25

2.5.4.1.2 STARTRK-1 試験 26
2.5.4.1.3 ALKA 試験 27
2.5.4.1.4 STARTRK-NG 試験 27
2.5.4.2 解析対象集団 29
2.5.4.3 奏効率，奏効期間 31
2.5.4.4 副次評価項目 35
2.5.4.5 患者報告アウトカム 36
2.5.4.6 部分集団の成績 37
2.5.4.6.1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の成績 37
2.5.4.6.2 日本人集団の有効性成績 38
2.5.4.6.3 がん種別の有効性成績 38
2.5.4.6.4 小児患者の成績 40
2.5.4.7 有効性成績のまとめ 40
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 全般的な曝露状況 41
2.5.5.2 比較的よくみられる有害事象 42
2.5.5.2.1 有害事象 42
2.5.5.2.2 Grade 3 以上の有害事象 42
2.5.5.3 死亡 43
2.5.5.3.1 すべての死亡 43
2.5.5.3.2 死亡に至った有害事象 43
2.5.5.4 その他の重篤な有害事象 45
2.5.5.5 その他の重要な有害事象 45
2.5.5.5.1 本剤の投与中止に至った有害事象 45
2.5.5.5.2 本剤の休薬に至った有害事象 45
2.5.5.5.3 本剤の減量に至った有害事象 45
2.5.5.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 45
2.5.5.6.1 注目すべき有害事象の分析 45
2.5.5.6.1.1 神経学的毒性 45
2.5.5.6.1.2 クレアチニン増加及びその他の腎臓に関連する事象 47
2.5.5.6.1.3 血液学的な事象 47
2.5.5.6.1.4 眼障害 47
2.5.5.6.1.5 肝機能検査値の上昇及びその他の肝臓の異常 48
2.5.5.6.1.6 体重変化 48
2.5.5.6.1.7 うっ血性心不全 48
2.5.5.6.1.8 肺臓炎に関連する事象 48
2.5.5.6.1.9 QT 間隔の延長 49
2.5.5.7 日本人患者と日本人以外の患者の安全性プロファイルの分析 49

2.5.5.8 成人と小児の安全性プロファイルの分析 52
2.5.5.9 安全性成績のまとめ 54
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 55
2.5.6.1 治療の背景 55
2.5.6.1.1 疾患又は症状 55
2.5.6.1.2 現行の治療 55
2.5.6.2 ベネフィット 55
2.5.6.3 リスク 56
2.5.6.3.1 うっ血性心不全 56
2.5.6.3.2 QT 間隔延長 56
2.5.6.3.3 認知障害 56
2.5.6.3.4 失神 56
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 57
2.5.6.5 補遺 58
2.5.7 参考文献 60

図一覧

図 2.5.3.4.1-1 固形がん患者に本剤 600 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び活性主代謝物 M5 の血漿中濃度推移（平均値 ± SD, N=15） 20
出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Table 14.21, Table 14.45 より作図 20
図 2.5.4.1.1-1 試験デザインの概要（STARTRK-2 試験） 25
図 2.5.4.1.4-1 試験デザインの概要（STARTRK-NG 試験） 28
図 2.5.4.2-1 解析対象集団の要約 30
図 2.5.4.3-1 腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団） 34
図 2.5.4.3-2 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団） 34
図 2.5.4.3-3 奏効例及び非奏効例の swimmer plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団） 35
図 2.5.5.1-1 統合解析の安全性解析対象集団及び解析セット 41

表一覧

表 2.5.1.1.1-1 各種がんにおける *NTRK* 融合遺伝子の発現率 8
表 2.5.1.3-1 本承認申請に用いた臨床データパッケージ 12
表 2.5.3.4.1-1 固形がん患者に本剤 600 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び活性主代謝物 M5 の薬物動態パラメータ注1） 21
表 2.5.4.3-1 奏効率，最良総合効果の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団） 32
表 2.5.4.3-2 奏効期間の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団） 33
表 2.5.4.6.1-1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の有効性の要約（NTRK 有効性評価

集団）.....37
表 2.5.4.6.2-1 日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性患者のがん種，最良総合効果.....38
表 2.5.4.6.3-1 がん種別の奏効率の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）.....39
表 2.5.5.1-1 曝露状況の要約（統合解析）.....42
表 2.5.5.3.1-1 死亡例の内訳（統合解析）.....43
表 2.5.5.3.2-1 死亡に至った有害事象（統合解析）.....44
表 2.5.5.7-1 本剤の安全性プロファイルの概要（日本人集団と全体集団）.....50
表 2.5.5.7-2 日本人と日本人以外のいずれかで 20%以上に認められた有害事象一覧（日本人/日本人以外）（STARTRK-2 試験）.....51
表 2.5.5.8-1 小児，成人別の安全性プロファイルの概要（統合解析）.....52
表 2.5.5.8-2 25%以上に認められた因果関係別有害事象の一覧（統合解析）.....52
表 2.5.5.8-3 年齢別の安全性プロファイルの概要（統合解析）.....54
表 2.5.6.5-1 NTRK 融合遺伝子が報告されているがん種における二次治療（唾液腺がんは一次治療以降）以降の抗がん剤治療の有効性.....58

添付資料一覧

該当なし

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

ロズリートレク（以下，本剤）は，イタリア Nerviano Medical Sciences 社及び米国 Ignyta 社により開発された抗悪性腫瘍剤である。有効成分である entrectinib は，トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）A/B/C，c-ros がん遺伝子1（ROS1）チロシンキナーゼ及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）を選択的に阻害する活性を有する。

本剤の有効性，安全性を検討するため，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした臨床試験が実施された。海外及び日本で実施されたこれら臨床試験の結果，*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者に対して，本剤の高い臨床的有用性が期待できる成績が得られた。このことから，「*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性の固形がん」を効能・効果とした医薬品製造販売承認申請を行うこととした。なお，審査の結果，効能・効果は「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」となった。

本剤の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断機器として，FoundationOne CDx の承認申請を2019年1月18日に実施している。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん

(1) *NTRK* 融合遺伝子

遺伝子融合は腫瘍形成の主要な要因の一つである。慢性骨髄性白血病での Breakpoint cluster region-Abelson（*BCR-ABL*）融合遺伝子の発見以来，*ALK*，*RET* 及び *ROS1*などの発がん性融合遺伝子が，血液及び上皮性悪性腫瘍で確認されている[1),2)]。

TRK A/B/C は，それらをコードする遺伝子が染色体上で遺伝子融合を起こした場合，ホモダイマー化，自己リン酸化，及び下流シグナル伝達経路（MAPK，PI3K，AKT，PLC-γ など）を恒常的に活性化する融合タンパク質に翻訳される。このような融合タンパク質を発現する腫瘍細胞は，過剰増殖及び生存延長が起こり，そしてこの異常なキナーゼによるシグナル伝達にがん細胞増殖が依存する状態となる[3),4)]。

TRK A/B/C をコードする *NTRK1/2/3*遺伝子の融合は，形質転換アッセイによって結腸癌生検から初めて単離された[5)]。同定されたがん遺伝子は，染色体内転位を介して，トロポミオシン3遺伝子（*TPM3*）と *NTRK1*との融合遺伝子であった[6),7)]。*TPM3-NTRK1*融合遺伝子は神経腫瘍，甲状腺乳頭癌などでも同定されている。また，*TPM3*以外にも *NTRK1*融合パートナーとして *ARHGEF2*，*BCAN*，*CD74*，*CHTOP*，*LMNA*，*MPRIP*，*NFASC*，*PPL*，*RABGAP1L*，*RFWD2*，*SQSTM1*，*TFG*，*TP53*，*TPM3*，*TPR*，*SCYL3*などの遺伝子が様々な腫瘍組織型で同定されている[8)]。*NTRK2*及び *NTRK3*でも同様に発がん性の融合遺伝子が様々な腫瘍組織型において同定され，*NTRK2*融合パートナーとして *AFAP1*，*AGBL4*，*NACC2*，*PAN3*，*QKI*，*TRIM24*，*VCL* などが，*NTRK3*融合パートナーとして *BTBD1*，*ETV6*などが同定されている[8)]。

(2) *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんの病態及び疫学

NTRK 融合遺伝子は，主要ながん（大腸癌，非小細胞肺癌など）から，希少ながん（乳腺分泌癌，卵巣癌，乳腺相似分泌癌，軟部組織肉腫など）及び小児がん（先天性線維肉腫，軟部組織肉腫のサブタイプなど）まで様々ながんで確認されている。文献で報告されている各種がんにおける *NTRK* 融合遺伝子の発現率を表 2.5.1.1.1-1に示す。一般に，*NTRK* 融合遺伝子の発現頻度は主要ながんで低く，希少ながんで高い傾向にある。

表 2.5.1.1.1-1 各種がんにおける *NTRK* 融合遺伝子の発現率

がん種	*NTRK*融合遺伝子の発現率
先天性線維肉腫（CFS）	90-100%[9),10)]
乳腺分泌癌	80-100%[11)-14)]
唾液腺癌：乳腺相似分泌癌（MASC）	80-100%[15),16)]
中胚葉性腎腫	83%[10)]
悪性黒色腫（Spitz様黒色腫）	16%[17)]
小児神経膠腫	7%[18)]
胆管癌	4%[19)]
星状細胞腫	3%[20)]
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍（IMT）	3%[21)]
進行甲状腺癌（乳頭癌，未分化癌）	2%[22)]
結腸・直腸癌	1%[22)]
膠芽腫（GBM）	1%[23),24)]
肉腫	1%[22)]
頭頸部癌	<1%[22)]
非小細胞肺癌（NSCLC）	<1%[22)]
小児肉腫	<1%[25)]
膵癌	<1%[26)]
浸潤性乳癌	<1%[22)]

NTRK 融合遺伝子に基づく悪性腫瘍の患者数は，米国では年間1,500～5,000例と見込まれるとの報告がある[27)]。日本における患者数を特定したデータは現時点でないが，*NTRK* 融合遺伝子の発現頻度が主要ながんで低いことを勘案すると，患者数は極めて少ないと推察される。

2.5.1.1.2 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんの治療の現状と課題

ALK，*RET*，*ROS1*など種々の融合遺伝子を標的とした薬剤が開発され，各融合遺伝子陽性がん患者で有効性を示している[28)]。*NTRK* 融合遺伝子を特異的に標的とする薬剤は国内では承認されておらず，*NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者は，がんの種類ごとに推奨される治療法（化学療法，免疫療法など）で治療されている。

NTRK 融合遺伝子陽性固形がん患者の病態に関する報告はほとんどないが，*NTRK* 融合遺伝子が存在すると予後不良となることが示唆されていることから[29),30)]，*NTRK* 融合遺伝子を標的とした有効性，忍容性が高い薬剤の開発が望まれている。

また，*NTRK* 融合遺伝子は先天性線維肉腫，軟部組織肉腫のサブタイプなどの小児がんでも発現していることから，小児患者を適応とした薬剤の開発も望まれている。

2.5.1.1.3 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんを対象として Entrectinib を検討する根拠

本剤に関する非臨床試験の結果，以下の知見が得られていたことから，*NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんを対象とした臨床試験を実施することとした。

(1) 本剤の作用機序

本剤は，*NTRK1*，*NTRK2*，*NTRK3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子を発現させたマウス Ba/F3細胞株，ヒト腫瘍細胞株及び患者由来の腫瘍モデルにおいて，強力な細胞増殖抑制効果を示した。細胞増殖抑制効果が，TRKA，TRKB，TRKC，ROS1，ALK のリン酸化阻害，及び TRK シグナル伝達経路（MAPK，PI3K，AKT，PLC-γ など）と ALK シグナル伝達経路（STAT3，MAPK，AKT，ERK1/2）の重要な下流メディエーターのリン酸化阻害と相関性があることも示された。更に，*NTRK1*及び *ALK* 融合遺伝子陽性細胞株において，本剤が細胞周期停止を誘発し，アポトーシスを誘導することも示された（2.6.2.2.2，2.6.2.2.3参照）。

(2) 腫瘍縮小効果

本剤は大腸癌（*NTRK1*融合遺伝子），肉腫（*NTRK1*融合遺伝子），非小細胞肺癌（*NTRK1*，*ROS1*及び *ALK* 融合遺伝子），頭頸部癌（*NTRK3*融合遺伝子），急性骨髄性白血病（*NTRK3*融合遺伝子）の *in vivo* マウス異種移植モデルにおいて，腫瘍縮小効果を示した（2.6.2.2.4参照）。

(3) 中枢神経系への作用

症候性の転移性脳腫瘍はがん患者の8～10%に発生すると報告され，全人的な生活の質（quality of life：QOL）と生存期間に強い影響を与えることが知られている[31]。

マウスの頭蓋内に *NTRK1*融合遺伝子陽性の結腸直腸癌細胞，神経膠腫細胞，又は *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌細胞を注入した後に本剤を経口投与したところ，腫瘍の増殖を阻害し，その生存期間を延長させた（2.6.2.2.4.3参照）。この結果から，本剤は中枢神経系内の腫瘍に対し，治療効果を示す可能性が示唆された。

2.5.1.2 臨床開発計画

本剤の国内外における開発は，「*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん」及び「*ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌」に対する単剤療法を対象として行われている。

2.5.1.2.1 海外での臨床開発の経緯及び計画

本剤の海外での開発は Nerviano Medical Sciences 社が開始し，2013年[redacted]月の開発権取得に伴い Ignyta 社が引き継いだ。更に2018年2月 Roche Holdings 社が Ignyta 社を買収したことに伴い，以降は F. Hoffmann-La Roche 社（以下，Roche 社）及び Genentech 社が開発を行っている。

2012年10月から *TRKA/B/C*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者を対象に第 I 相臨床試験（ALKA-372-001試験：ALKA 試験）をイタリアで実施した。本試験では，初回サイクルの Dose Limiting Toxicity（DLT），Maximum Tolerated Dose（MTD）が検討された。

また，2014年7月より *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者を対象に第 I 相臨床試験（RXDX-101-01：STARTRK-1試験）を米国及び韓国で実施した。本試験は，用量漸増コホートと拡大コホートから構成され，用量漸増コホートでは DLT，MTD 及び第 II 相臨床試験の推奨用量（Recommended Phase II Dose；以下，RP2D）を決定し，拡大コホートでは RP2D を投与した際の有効性，安全性及び薬物動態を検討した。

上記2つの試験において，分子変化（融合，点突然変異，欠失及び挿入，スプライスバリアント及び発現のばらつき等）及び腫瘍タイプ別のサブセットで抗腫瘍活性を検討したところ，過去に ALK，ROS1又は TRK 阻害剤による治療を受けていない *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の頭蓋外固形がん患者24例に，RP2D 以上の用量を投与したときの奏効率は79%（19/24例）と良好な成績が得られ[32]，特に *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌，転移性大腸癌，腎細胞癌，黒色腫及び唾液腺癌の被験者に対し，本剤を用いた治療がベネフィットをもたらす可能性が示唆された。

本剤のベネフィット・リスクプロファイルが予備的データから良好と考えられることに加え，標的遺伝子の融合が低率かつ様々な腫瘍タイプに存在していることから，国際共同第 II 相臨

床試験（RXDX-101-02：STARTRK-2試験）では，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がんを有する患者を組み入れて，本剤の有効性及び安全性を検討した。STARTRK-2試験は，2015年11月より15ヵ国（日本を含む）の130施設を超える実施医療機関で実施中である。

また，2016年5月より，再発・難治の小児（22歳未満対象）固形がんを対象とした第 I/Ib 相臨床試験（RXDX-101-03：STARTRK-Next Generation［NG］試験）を開始した。この他，2015年2月より臨床薬理試験11試験を実施した（表 2.5.1.3-1）。

本剤の承認申請は，3試験（ALKA 試験，STARTRK-1試験及び STARTRK-2試験）の統合解析結果に基づき行うことを計画し，統合解析は，3試験合わせて *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者が約56例登録された後に行うこととした。

統合解析（データカットオフ日：2018年5月31日）の結果，主要評価項目である本剤の奏効率で臨床的意義がある良好な結果が得られ，更に本剤の忍容性，安全性が確認されたことから，米国では Genentech 社が2018年12月に，EU では Roche 社が2019年1月に「*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん」に対する本剤の承認申請を行う予定である。

なお，本剤は米国では画期的治療薬指定（Breakthrough Therapy Designation）（2017年5月12日指定），EU では優先医薬品スキーム（PRIME）（2017年10月13日指定）を受けている。また米国では「*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんの治療」を対象に，希少疾病医薬品指定（2017年7月5日指定）を受けている。

2.5.1.2.2 国内での臨床開発の経緯及び計画

本剤の国内での開発は Ignyta 社が開始した。2018年2月に Roche Holdings 社が Ignyta 社を買収し，2018年7月に中外製薬が日本での販売・開発実施権の許諾を受けたことに伴い，以降は中外製薬が開発を行っている。

2015年12月より日本人と外国人のバイオアベイラビリティと薬物動態プロファイルを比較するため，日本人及び白人の健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験（RXDX-101-04試験）を海外で実施した。日本人と白人の薬物動態に明確な差が認められなかったことから，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）と医薬品後期第 II 相試験開始前相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した上で，STARTRK-2試験に国内からも参画することとした。

STARTRK-2試験における日本人の有効性は試験全体集団と大きく異なるものではなく，忍容性及び安全性が確認されたことから，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品申請前相談を実施した上で，今般「*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がん」を適応とした医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

本剤の国内での *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんを対象とした開発は，Ignyta 社を開発企業として2018年3月27日付にて「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の治療」を効能又は効果として先駆け審査指定制度の対象品目に選定された。その後，中外製薬が開発・販売実施権の許諾を受けたことに伴い，当該指定品目の開発企業が2018年9月3日付にて Ignyta 社から中外製薬へ変更された。また，2018年12月6日付にて希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2.5.1.3 臨床データパッケージ

国内申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。

本申請の有効性及び安全性の評価資料として，国際共同第 II 相臨床試験である STARTRK-2試験，海外で実施された海外第 I 相臨床試験である STARTRK-1試験，ALKA 試験を用い，小児での有効性，安全性を評価した海外第 I/Ib 相臨床試験である STARTRK-NG 試験及び臨床薬理試験11試験を加えた，計15試験を臨床データパッケージとした。

本剤の有効性は，3試験（STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験）の *NTRK* 融合遺伝子陽性患者を統合解析した結果を，安全性は遺伝子変異を問わず，4試験（STARTRK-2試験，STARTRK-1試験，STARTRK-NG 試験及び ALKA 試験）の患者を統合解析した結果を中

心に考察した。

統合解析は，3試験で合わせて *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者が約56例登録された後，これらすべての患者の観察期間が6カ月以上，又は投与中止となった時点で実施することとした。

表 2.5.1.3-1　本承認申請に用いた臨床データパッケージ

実施地域	相 依頼者	試験番号 (試験名)	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	登録例数	試験期間	主要な評価項目	評価参考	CTD 番号
国際共同	II Ignyta	RXDX-101-02 (STARTRK-2)	有効性の確認	*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/Basket 試験	600 mg QD （F1, F2A 製剤）	207例	2015年11月～継続中	奏効率	評価	5.3.5.2-1
海外	I Nerviano Medical Sciences	ALKA-372-001 (ALKA)	DLT/MTD の決定	*TRK A/B/C*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者	非盲検/用量漸増	スケジュール A： 100, 200, 400, 800, 1200, 1600 mg/m^2 QD（絶食）4日間投与後3日間休薬 ×3週間後，7日間休薬（F1製剤） スケジュール B： 200, 400 mg/m^2, 600 mg QD（摂食）（F1製剤） スケジュール C： 400, 800 mg/m^2 QD（摂食）4日間投与後3日間休薬（F1製剤）	58例	2012年10月～継続中	DLT MTD	評価	5.3.5.2-3
海外	I Ignyta	RXDX-101-01 (STARTRK-1)	用量漸増コホート： DLT/MTD の決定 RP2D の決定 拡大コホート： 有効性の確認	*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/用量漸増	100, 200, 400 mg/m^2, 600 mg , 800 mg QD (F1，F2A 製剤)	76例	2014年7月～継続中	用量漸増: DLT MTD 拡大: 奏効率	評価	5.3.5.2-2
海外	I/Ib Ignyta	RXDX-101-03 (STARTRK-NG)	MTD の決定 PII 用量の推定	・再発又は難治性の固形がん患者 ・*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者	非盲検/用量漸増	250, 400, 550, 750 mg/m^2 QD (F2B，F1，F06製剤)	16例	2016年5月～継続中	MTD RP2D	評価	5.3.5.2-4

実施地域	相 依頼者	試験番号 (試験名)	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	登録例数	試験期間	主要な評価項目	評価参考	CTD 番号
臨床薬理試験											
海外	I Ignyta	CA14707	・F1製剤と F2, F2A 及び F2B 製剤の相対的 BA ・食事の影響 ・PPI（ランソプラゾール）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/3パート/2群3期クロスオーバー	800 mg（4 × 200 mg カプセル）単回投与（F1, F2, F2A, F2B 製剤）	72例	2015年2月～2015年11月	PK	評価	5.3.1.1-1
海外	I Ignyta	RXDX-101-04	・日本人と白人の相対的 BA ・食事の影響	健康成人（日本人及び白人）	非盲検/2群3期クロスオーバー	・400 mg (2 × 200 mg カプセル)単回投与 ・600 mg (3 × 200 mg カプセル)単回投与（F2A 製剤）	24例 (日本人12例, 白人12例)	2015年12月～2016年2月	PK	評価	5.3.3.1-1
海外	I Ignyta	RXDX-101-05	ADME 特性の確認	健康成人	非盲検/1群1期	600 mg（^{14}C- 標識 entrectinib~200 μCi 含有）単回投与	7例	2016年3月～2016年4月	PK	評価	5.3.3.1-2
海外	I Ignyta	RXDX-101-06	・F1製剤と小児用製剤（F400顆粒剤）の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/2群4期	・F1製剤：600 mg 単回投与 ・F400顆粒剤：400, 600 mg 単回投与	16例	2017年10月～2017年12月	PK	評価	5.3.1.1-3
海外	I Ignyta	RXDX-101-07	・F2A 製剤と F05, F06, F07製剤の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/4群5期	600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F2A, F05, F06, F07 製剤）	48例	2017年2月～2017年6月	PK	評価	5.3.1.1-2
海外	I Ignyta	RXDX-101-08	F06製剤の lot A（[redacted]）と lot B（[redacted]）の相対的 BA	健康成人	非盲検/2群2期クロスオーバー	600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F06製剤）	24例	2017年10月～2017年12月	PK	評価	5.3.1.2-1

実施地域	相 依頼者	試験番号 (試験名)	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	登録例数	試験期間	主要な評価項目	評価参考	CTD 番号
海外	I Ignyta	RXDX-101-09	PPI（ランソプラゾール）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/2群2期クロスオーバー	600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F06製剤）	20例	2017年11月～2018年1月	PK	評価	5.3.3.4-1
海外	I Ignyta	RXDX-101-12	CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール）又は CYP3A4 誘導剤（リファンピン）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/2群2期	・イトラコナゾールコホート：100 mg（1 × 100 mg カプセル）単回投与 ・リファンピンコホート：600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F06製剤）	20例	2017年10月～2017年12月	PK	評価	5.3.3.4-2
海外	I Ignyta	RXDX-101-13	Entrectinib 併用がジゴキシン (P-gp 基質)の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/1群2期	600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F2A 製剤）	10例	2017年9月～2017年10月	PK	評価	5.3.3.4-3
海外	I Ignyta	RXDX-101-14	Entrectinib 併用が midazolam (CYP3A4基質)の PK に及ぼす影響	がん患者	非盲検/1群2期	600 mg（3 × 200 mg capsule）QD（F06製剤）	15例	2017年11月～継続中	PK	評価	5.3.3.4-4
海外	I Ignyta	RXDX-101-15	・F2A カプセル剤と F06カプセル剤の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/2パート/2群2期クロスオーバー	600 mg（3 × 200 mg カプセル）単回投与（F2A，F06製剤）	83例	2018年2月～2018年6月	PK	評価	5.3.1.2-2

2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本申請に用いた臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び ICH-GCP 基準，並びに試験が実施された当該国の法律及び規制に従って実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学的性質を，*in vitro* 試験と臨床生物薬剤学試験及び関連する分析法を含めて，その概要を以下に述べる。

2.5.2.1 要約

- [redacted] に依存する溶解性，[redacted]含有，及び即放性のカプセル設計を考慮した堅牢な溶出試験法が開発された。実生産に向けた出荷試験及び安定性試験の溶出性判定基準として，60分後に80%という1時点のみの基準が設定された。
- 臨床試験に登録された被験者の生体試料中に存在するエヌトレクチニブとその主要な活性代謝物 M5を，バリデートされた生物学的分析法を用いて測定した。
- エヌトレクチニブの吸収に影響を与える因子として，[redacted]（[redacted]），胃内 pH 及び食事であることが確認された。
- [redacted]を処方することにより，プロトンポンプ阻害剤（PPI）併用時の胃内 pH の[redacted]及び食事の影響を受けにくくなることが明らかになった。
- 食後又は空腹時に [redacted]（[redacted]）を含有する F2A 製剤を PPI と併用投与した場合，PPI はエヌトレクチニブ及び M5の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 商用製剤となる F06製剤は，臨床試験で使用された F2A 製剤と生物学的に同等であった。
- F06製剤は，食事の影響を殆ど受けなかった。
- ALKA，STARTRK-1及び STARTRK-2試験において，融合遺伝子陽性患者の選択には核酸ベースの診断法を用いた。

2.5.2.2 製剤の概要

本剤の臨床試験で使用した製剤を以下に記述する（表 2.5.1.3-1）。

本剤は臨床用として，[redacted]数種類の即放性製剤が製造された。その内，患者に投与されたのは F1，F2A，F2B，F06製剤の4種類である。

ALKA 試験には F1製剤（含量50 mg，100 mg 及び200 mg の硬カプセル剤）を，STARTRK-1試験には F1及び F2A 製剤（含量200 mg の硬カプセル剤）を，STARTRK-2試験には F1及び F2A 製剤が使用された。

STARTRK-NG 試験の小児患者集団には F1及び F2B 製剤（含量100 mg 及び200 mg の硬カプセル剤）が投与され，その内大多数は F1製剤が投与された。20[redacted]年[redacted]月より F06製剤（含量100 mg 及び200 mg の硬カプセル剤）に切り替えられている。

開発段階で健康成人に投与されたその他の製剤は F2，F05，F07製剤及び F400顆粒製剤であった。更に，放射標識体である[^{14}C]-エヌトレクチニブを含有する経口製剤がヒトのマスバランス試験に使用され，実施医療機関において調製された。

現状の計画では，F06製剤を，成人及びカプセルを嚥下可能な小児患者用として[redacted]する予定である。

F1製剤は，エヌトレクチニブ 50 mg，100 mg 及び200 mg 含有硬カプセル剤である。含量50 mg，100 mg 及び200 mg はそれぞれサイズ[redacted]，[redacted]及び[redacted]号の[redacted]のカプセルで提供された。

F2，F2A 及び F2B 製剤には，F1製剤で認められた，空腹条件下単独，及びプロトンポンプ阻害剤を空腹条件下で併用したときに曝露量が低下する問題を解決するため，[redacted]（F2製剤は[redacted]，F2A 及び F2B 製剤は[redacted]）を添加している。F2及び F2B 製剤の開発はすでに終了している。

F2A 製剤は現在実施中の複数の臨床試験に使われており，これまでに成人患者における最も多くの臨床経験が蓄積されている製剤である。F2A 製剤は含量200 mg が[redacted]のサイズ[redacted]号の硬

[redacted]カプセルに充填された硬カプセル剤である。

実施中の臨床試験にはF1及びF2A製剤に加え，F06製剤も使われている。F06製剤は含量100 mg及び200 mgがそれぞれサイズ2及び0号のヒプロメロース（HPMC）カプセルに充填され，[redacted]としてより汎用されている酒石酸が処方されている。

2.5.2.3 薬物動態評価用分析法の概要

薬物濃度分析法，バリデーションパラメータ，及び分析法の性能を2.7.1.1.4に記述する。バリデーション手順及び試料分析の判定基準は，各測定機関が国際的に認められているガイダンス（FDA又はEMA）及び地域の法規に基づいて設けている標準業務手順書に従った。

エヌトレクチニブ及びその主要な活性代謝物であるM5のPK特性を評価するために，患者と健康被験者の血漿中濃度，並びに健康被験者の尿中濃度を，妥当性が確認された分析法を用いて測定した。

2.5.2.4 溶出試験法の概要

[redacted]に依存する溶解性，機能添加物としての[redacted]，及び即放性のカプセル設計を考慮した堅牢な溶出試験法が開発され，バリデートされた。[redacted]

2.5.2.5 融合遺伝子検査法の概要

ALKA，STARTRK-1及びSTARTRK-2試験において，融合遺伝子陽性患者の選択には核酸ベースの診断法を用いた。Ignyta社は，*NTRK*，*ROS1*，*ALK*融合遺伝子を検出するためのRNAベースのNGS検査（Trailblaze Pharos；以下，Pharos）をコンパニオン診断機器（以下，CDx）として開発し，2016年8月30日にSTARTRK-2で用いる治験機器としてPharosのInvestigational Device Exemption（IDE G160133）の承認を取得し，同年[redacted]月[redacted]日にはExpedited Access Pathway（EAP）の指定も取得した。

そのため，STARTRK-2試験の被験者登録に際しては，Ignyta社のClinical trial assayであるPharosを用いた中央検査を受けるか，中央検査が受けられるように検体を別途送付することを条件に核酸ベースのLocal test[redacted]による被験者選択を許容した。

なお，Ignyta社がRoche Groupの一員になったことを受け，同じくRoche Groupの一員であるFoundation Medicine社が開発しているFoundationOne CDxにて，各患者の疾患遺伝子プロファイルを総合的に判断，治療決定補助のための検査を行うことが最適な治療機会を提供する上で適切と考え，本薬の適応判定の補助を使用目的とするCDxとしては[redacted]FoundationOne CDxの承認申請を2019年1月18日に実施している。

2.5.2.6 臨床試験の概要

本剤の生物薬剤学的性質は，本剤開発プログラムの過程で完了した各種の臨床薬理試験を通じて明らかにされている（表 2.5.1.3-1）。主な臨床薬理試験を以下に示す。

- 健康成人を対象に，3種類の製剤（F2A，F2B，F2）及び初期の臨床用製剤F1を単独で又はランソプラゾールとの併用で投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響：CA14707
- 日本人及び白人の健康成人男性を対象に，本剤（F2A製剤）400 mg及び600 mgを空腹時に単回投与，あるいは600 mgを食後に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティ，及び食事の影響：RXDX-101-04
- 健康成人男性を対象に，3種類の製剤（F05，F06，F07）及びF2A製剤を投与したときの相

対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響：RXDX-101-07
- 健康成人男性を対象に，ランソプラゾール（PPI）を F06製剤 600 mg と併用投与したときの胃内 pH の変化がエヌトレクチニブ及び活性代謝物 M5の PK に及ぼす影響：RXDX-101-09
- 健康成人男性を対象に，強力な CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール）又は CYP3A4誘導剤（リファンピン）を本剤（F06製剤）と併用したときのエヌトレクチニブの薬物動態に対する影響：RXDX-101-12
- 健康成人男性を対象に本剤の併用投与がジゴキシン内用剤の薬物動態に及ぼす影響：RXDX-101-13
- 健康成人男性を対象に，商用製剤である F06製剤と，臨床試験に使用した F2A 製剤を用量 600 mg で投与したときの生物学的同等性：RXDX-101-15

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態及び薬力学のデータが得られた臨床試験の概括評価

臨床試験（表 2.5.1.3-1）で検討された本剤の臨床薬理学的特性評価の概要を以下に述べる。

これらの臨床試験を通じて，単回投与及び反復投与後のエヌトレクチニブとその主活性代謝物（N-脱メチル化体である M5）の薬物動態（PK），食事の影響，薬物-薬物相互作用（DDI）の可能性，吸収，分布，代謝及び排泄（ADME），マスバランス，製剤処方及び民族性が PK に及ぼす影響，並びにエヌトレクチニブが補正 QT/QTc 間隔に及ぼす影響について，累積的な検討・分析を行った。

また，がん患者対象の第 I 相試験（STARTRK-1試験，及び STARTRK-NG 試験）及び第 II 相臨床試験（STARTRK-2試験）から得られたデータを基に母集団薬物動態解析を行い， エヌトレクチニブ及び M5の曝露量に影響を与える要因を検討した。さらに，エヌトレクチニブの曝露-反応関係を定量的に評価するため，有効性及び安全性の結果を含めた薬物動態薬力学（PK/PD）解析を行った。

2.5.3.2 がん患者における試験

がん患者を対象とする本剤の薬物動態評価は，現在実施中の下記の4つの臨床試験で進められている。

- ALKA 試験： *TRKA/B/C*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者を対象に，イタリアの2つの医療機関で実施した第 I 相，単群，非盲検試験
- STARTRK-1試験：*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者を対象に，米国及び韓国で実施した第 I 相，単群，非盲検試験
- STARTRK-2試験：*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者を対象に，米国，EU 及び日本を含むアジア太平洋地域で実施した第 II 相，国際共同，単群，非盲検，多施設共同バスケット試験
- STARTRK-NG 試験：再発又は難治性の小児固形がん患者を対象に，米国で実施した本剤の第 I/Ib 相，単群，非盲検，用量漸増及び拡大試験

2.5.3.3 臨床薬理試験

臨床薬理試験は下記の11試験が実施された。

- 健康成人を対象に，本剤を単独又は他剤との併用で単回経口投与した薬物相互作用（DDI）試験。併用薬剤は以下のとおり：
  - イトラコナゾール又はリファンピンの反復経口投与：RXDX-101-12
  - ランソプラゾール（PPI）の反復経口投与：RXDX-101-09
  - ジゴキシンの単回経口投与：RXDX-101-13
- 固形がん患者を対象に，ミダゾラムを単独又は本剤との併用で反復経口投与した DDI 試験：RXDX-101-14
- 健康成人を対象に，[^{14}C]-エヌトレクチニブを単回経口投与したマスバランス試験：RXDX-101-05
- 日本人及び白人の健康成人を対象に，本剤を単回経口投与した相対的バイオアベイラビリティ（rBA）試験：RXDX-101-04
- 本剤の候補製剤の評価を目的とした，健康成人を対象とした4つの rBA 試験と1つの生物学的同等性（BE）試験
  - F1製剤に対する F2，F2A 及び F2B 製剤の rBA 試験：CA14707
  - F1製剤に対する F400小児用顆粒剤の rBA 試験：RXDX-101-06
  - F2A 製剤に対する F05，F06及び F07製剤の rBA 試験：RXDX-101-07
  - F06製剤（[redacted]ロット A）に対する F06剤（[redacted]

■ロット B）の rBA 試験：RXDX-101-08
  - F2A に対する F06製剤の BE 試験：RXDX-101-15
- 高脂肪，高カロリー食が単回経口投与時の本剤の PK に及ぼす影響を評価する，4つの食事の影響試験
  - F2，F2A 及び F2B 製剤における食事の影響：CA14707
  - F400顆粒剤における食事の影響：RXDX-101-06
  - F2A，F05，F06及び F07製剤における食事の影響：RXDX-101-07
  - F06製剤における食事の影響：RXDX-101-15

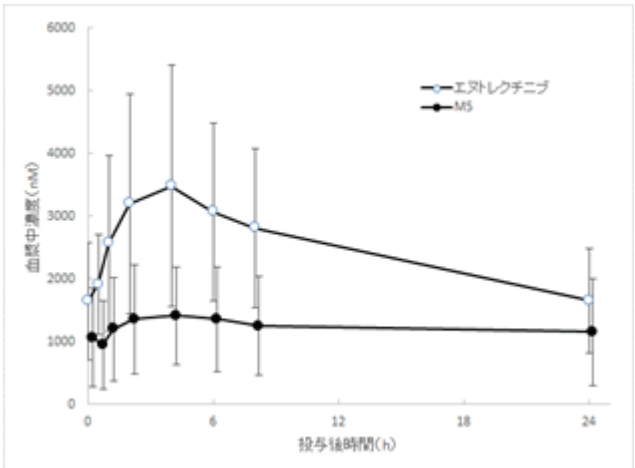
2.5.3.4 要約

本剤の臨床薬理学的評価により得られた主な知見は次のとおりである。

2.5.3.4.1 薬物動態学的特性

- RXDX-101-04試験において，日本人健康成人男性12例に本剤600 mg を空腹時に単回経口投与したとき，エヌトレクチニブは速やかに吸収され，投与後0.5時間で血中に検出された。T_{max} は，3時間（中央値）であり，平均消失半減期は，約19時間であった（2.7.2.2.2.1.2）。
- RXDX-101-04試験において，日本人及び白人の健康成人を対象に，本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移プロファイルはほぼ同様であった（図2.7.2.2.2.1.2-1，図2.7.2.2.2.1.2-2）。また，白人に対する日本人の AUC_{inf} の相対的バイオアベイラビリティは，600 mg 空腹及び600 mg 食後投与時においてそれぞれ98.3%及び96.1%であった（2.7.2.2.2.1.2）。
- *NTRK1/2/3*，*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん成人患者を対象とした第 I 相試験(STARTRK-1試験)において，固形がん患者に本剤600 mg を1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5の血中濃度推移（図 2.5.3.4.1-1）及び薬物動態パラメータ（表 2.5.3.4.1-1）を以下に示す。

図 2.5.3.4.1-1 固形がん患者に本剤600 mg を1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び活性主代謝物 M5の血漿中濃度推移（平均値 ± SD，N=15）



出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Table 14.21, Table 14.45より作図

表 2.5.3.4.1-1 固形がん患者に本剤600 mg を1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び活性主代謝物 M5の薬物動態パラメータ[注1)]

	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol/L·h)
エヌトレクチニブ (N=12)	4.00 (2.00 - 6.00)	3130 (80.3)	48000[注2)] (76.5)
M5 (N=12)	4.00 (0.580 - 24.0)	1250 (89.6)	24000[注2)] (97.4)

C_{max} =最高血漿中濃度; AUC_{0-24} = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積

注1) T_{max} は中央値（範囲）で示し，その他のパラメータは幾何平均値（%幾何変動係数）で示した。

注2) N=9

出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Table 13.2, Table 13.5改変

- マスバランス試験（RXDX-101-05試験）において，健康成人6例に[^{14}C]-エヌトレクチニブ 600 mg を経口投与したとき，血漿中の主な成分はエヌトレクチニブ（0-24時間プール血漿中総放射能の68.6%）であり，循環血中の主要な代謝物は M5（N-脱メチル化体，0-24時間プール血漿中総放射能量の11.5%）及び M11（N-グルクロン酸抱合体，0-24時間プール血漿中総放射能量の18.6%）であった（2.7.2.2.2.1.3）。
- マスバランス試験において，[^{14}C]-エヌトレクチニブ 600 mg を経口投与後，エヌトレクチニブ及び M5の見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）は，それぞれ18.5及び43.9時間であった（2.7.2.2.2.1.3）。
- マスバランス試験において，[^{14}C]-エヌトレクチニブ 600 mg を経口投与してから312時間後までに放射能の大半は糞中（82.9%）に排泄され，尿中にも少量（3.06%）排泄された。エヌトレクチニブ及び M5の糞中排泄率は投与量に対して，それぞれ35.7%及び22.1%であった。従って，本剤の主要な消失経路は消化管及び肝における代謝であると考えられる（2.7.2.2.2.1.3）。
- 非臨床薬理試験において，エヌトレクチニブ及び M5は， TRK 及び ROS1に対して同程度の阻害活性を示した（2.6.2.2.1）。
- STARTRK-1試験において，F2A 製剤を食後に1日1回反復経口投与したとき，Day 14までに定常状態に到達し，それ以降明らかな曝露量の変化は認められなかった（2.7.2.2.1.2）。
- STARTRK-1試験の結果から，単回及び反復投与時の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，ほぼ用量依存的に増加する傾向を示した（2.7.2.3.1.2）。
- *In vitro* 試験の結果から，エヌトレクチニブとその主要な代謝物 M5は薬物濃度にかかわらず，ヒト血漿蛋白との高い結合性（>99%）を示した（2.6.4.4.1）。
- *In vitro* 試験の結果から，エヌトレクチニブと M5の代謝に関与しているシトクロム P450（CYP）の主なアイソザイムは CYP3A4であった（2.6.4.5.3）。F2A 製剤投与時の定常状態における代謝物と未変化体の曝露量の比（M/P）は0.499（CV142%）であった（2.7.2.2.1.2.2）。

2.5.3.4.2 内因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響

- 母集団薬物動態（PopPK）解析において，本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量を検討した結果，体重が共変量として特定された（2.7.2.3.2.2）。
- PopPK 解析において，軽度及び中等度の腎機能障害は，本剤の薬物動態にほとんど影響を及ぼさないことが示唆された。重度の腎機能障害の影響については，データは得られていない（2.7.2.3.2.6）。

- PopPK 解析において，主に軽度及び中等度の肝機能障害は，本剤の薬物動態にほとんど影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.2.3.2.7）。

2.5.3.4.3 外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響

- 初期の臨床試験（ALKA，STARTRK-1及び STARTRK-NG 試験）に使用された最初の製剤（F1製剤）を用いた場合，本剤の薬物動態は，食事及び胃内 pH の影響を著しく受けることが判明した（2.7.2.2.2.1.1）。そこで，これら要因の影響を受けにくくするために，[redacted]添加処方が検討された。F2A 製剤は，[redacted]として[redacted]が添加された処方であり，食事の影響をほとんど受けなくなった。実生産用として開発された最終製剤であるF06製剤では，酒石酸が [redacted]として添加されており，食事及び胃内 pH の影響（胃内 pH 調節薬併用による影響）をほとんど受けないことが確認された（2.7.2.2.2.1.5）。
- RXDX-101-15試験において，健康成人男性45例に本剤600 mg を食後（高脂肪，高カロリー食）に単回経口投与したとき，空腹時投与に対するエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率（食後投与/空腹時投与）は，それぞれ106%（90%CI：98.9%～115%）及び115%（90%CI：107%～124%）であった（2.7.2.2.2.1.5）。
- プロトンポンプ阻害剤（PPI）であるランソプラゾールがエヌトレクチニブの曝露量に与える影響はわずかであった。RXDX-101-09試験において，健康成人男性19例に，本剤600 mg をプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと併用単回投与したとき，ランソプラゾール非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率は，それぞれ76.5%（90%CI：67.6%～86.6%）及び74.5%（90%CI：64.7%～85.9%）であった（2.7.2.2.2.2.1）。
- 強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールは，エヌトレクチニブの曝露量に著しい影響を与えた。RXDX-101-12試験において，健康成人男性9例に，本剤100 mg を CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用単回投与したとき，イトラコナゾール非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率は，それぞれ173%（90%CI：137%～218%）及び604%（90%CI：454%～804%）であった（2.7.2.2.2.2.2）。
- 強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピンは，エヌトレクチニブの曝露量に著しい影響を与えた。RXDX-101-12試験において，健康成人男性10例に，本剤600 mg を CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用単回投与したとき，リファンピン非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率は，それぞれ44.4%（90%CI：35.3%～55.9%）及び23.3%（90%CI：18.4%～29.5%）であった（2.7.2.2.2.2.2）。

2.5.3.4.4 本剤が他の医薬品の薬物動態に及ぼす影響

- 本剤は，P-糖タンパク質（P-gp）に対して弱い阻害作用を示した。RXDX-101-13試験において，健康成人男性10例に，本剤600 mg を P-gp 基質薬であるジゴキシン0.5 mg と併用単回投与したとき，ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率（併用投与時/単独投与時）は，それぞれ128%（90%CI：98.2%～167%）及び118%（90%CI：106%～132%）であった（2.7.2.2.2.2.3）。
- 本剤は，CYP3A4に対して弱い阻害作用を示した。RXDX-101-14試験において，固形がん患者10例に，本剤600 mg を1日1回反復投与時に CYP3A4の基質であるミダゾラム2 mg を単回併用投与したとき，ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は，それぞれ78.6%（90%CI：65.9%～93.7%）及び150%（90%CI：129%～173%）であった（2.7.2.2.2.2.4）。

2.5.3.4.5 曝露量と有効性の関係

- *ROS1*融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者の両方において，腫瘍の SLD の経時的変化を表す統計モデルから推定された腫瘍収縮速度（KS）は，腫瘍増

殖速度（KG）を上回った（2.7.2.3.5.1）。

- 本剤600 mg を1日1回反復（QD）投与時の定常状態におけるエヌトレクチニブと M5を合算した定常状態における AUC（AUC_{ss}）と有効性との関係を評価した。その結果，*ROS1*融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者のいずれにおいても，曝露量の変動と腫瘍縮小効果との間に相関性は認められなかった。この結果は，本剤600 mg QD 投与時において薬物応答性はプラトーに到達していることを示唆しており，600 mg 固定用量による曝露量のばらつきは有効性に影響を与えないと考えられる（2.7.2.3.5.1）。

2.5.3.4.6 曝露量と安全性の関係

- STARTRK-1試験，STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験の患者におけるエヌトレクチニブと M5を合算した曝露量と有害事象との関係を検討した。曝露量の指標には，投与開始初日（Day 1）における AUC（AUCD1），定常状態における AUC（AUC_{ss}），Day 1における C_{max}（C_{max}D1）及び定常状態における C_{max}（$C_{max,ss}$）を用いた。有害事象の指標には，TEAE Grade 3，Grade 4，Grade 5，Grade 3~5及び SAEs を用いた。いずれの Grade の有害事象発現率とも曝露量との明らかな関連性は認められなかった（2.7.2.3.5.2）。

2.5.3.4.7 本剤の曝露量が QT/QTc 間隔に及ぼす影響

- STARTRK-2試験において実施した QT/QTc 間隔と薬物濃度との関係解析結果からは，本剤の血漿中濃度と ΔQTcF の間に明確な相関性は認められなかった（2.7.2.3.5.3）。

2.5.3.4.8 臨床推奨用法用量

- 成人推奨用法用量（18歳以上）
  STARTRK-1試験の安全性及び有効性データより，RP2D が600 mg QD に決定し，STARTRK-2試験において，当該用量における良好な有効性及び安全性プロファイルが確認された。また，STARTRK-2試験では，sub-study として日本人患者5例を対象に600 mg QD レジメンに対する忍容性，安全性及び薬物動態を評価した結果，日本人患者で発現した有害事象のプロファイルは外国人患者と同様であり，DLT は発現しなかった。日本人患者の薬物動態も外国人患者と同様であった。これらの結果から，日本人を含めた成人の推奨用量は，600 mg QD 投与が適切であると考えられる。さらに，母集団薬物動態（PopPK）解析から，600 mg QD 投与時においては，有効性に関する腫瘍縮小効果がプラトーになる曝露量が得られていることが示唆された（2.7.2.3.6.1）。
- 小児推奨用法用量（生後6カ月以上18歳未満）
  F1製剤を用いた STARTRK-NG 試験において，小児の RP2D は，安全性（MTD）の観点から550 mg/m^{2}と設定された。このときのエヌトレクチニブの曝露量は，成人における RP2D である600 mg で認められた曝露量に比べるとやや高いものの成人の幅にはほぼ入っていた。小児患者向けの商用製剤も成人と同じ F06製剤となる予定であるが，本文書の作成時点（2018年12月現在）では，F06製剤を投与された小児患者の臨床成績は得られていない。成人における目標曝露量が得られる F06製剤の小児用量の予測には，PopPK モデル及び生理学的薬物動態（PBPK）モデル解析が用いられた。これらの解析の結果から，生後6カ月以上の小児に対しては300 mg/m^{2}とすることで，成人70 kg に成人推奨用量600 mg QD 投与時の AUC_{ss} とほぼ一致させることが可能になることが示唆された。小児の場合，成人よりも体格が小さく，年齢変化による体格の変動幅も大きいため，体格差の補正が可能な体表面積換算の用量を適用することが適切であると考えられる。
  従って，小児（生後6カ月以上18歳未満）の推奨用量は，成人と同様の曝露になると考えられる300 mg/m^{2}を1日1回連日投与とする。ただし，成人（18歳以上）の平均的な体表面積である1.5 m^{2}を超える小児に対しては，成人と同じ600 mg QD（固定用量）を推奨用量とする。

なお，この小児用量は，日本人5例を含む PopPK 解析から求められた用量であること，民族差はエヌトレクチニブの薬物動態に影響を与える共変量ではなかったことから，小児の推奨用量設定にあたっては，日本人の小児においても外国人の小児と同一の用量を適用可能と考えられる（2.7.2.3.6.2）。

2.5.4 有効性の概括評価

NTRK 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がんに対する本剤の有効性を評価するため，STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験に組み入れられた *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者の結果を統合し解析した。本項では，統合解析結果に基づき本剤の有効性を評価した。各試験の結果は，2.7.3.2及び5.3.5.2-1～5.3.5.2-4に詳述した。

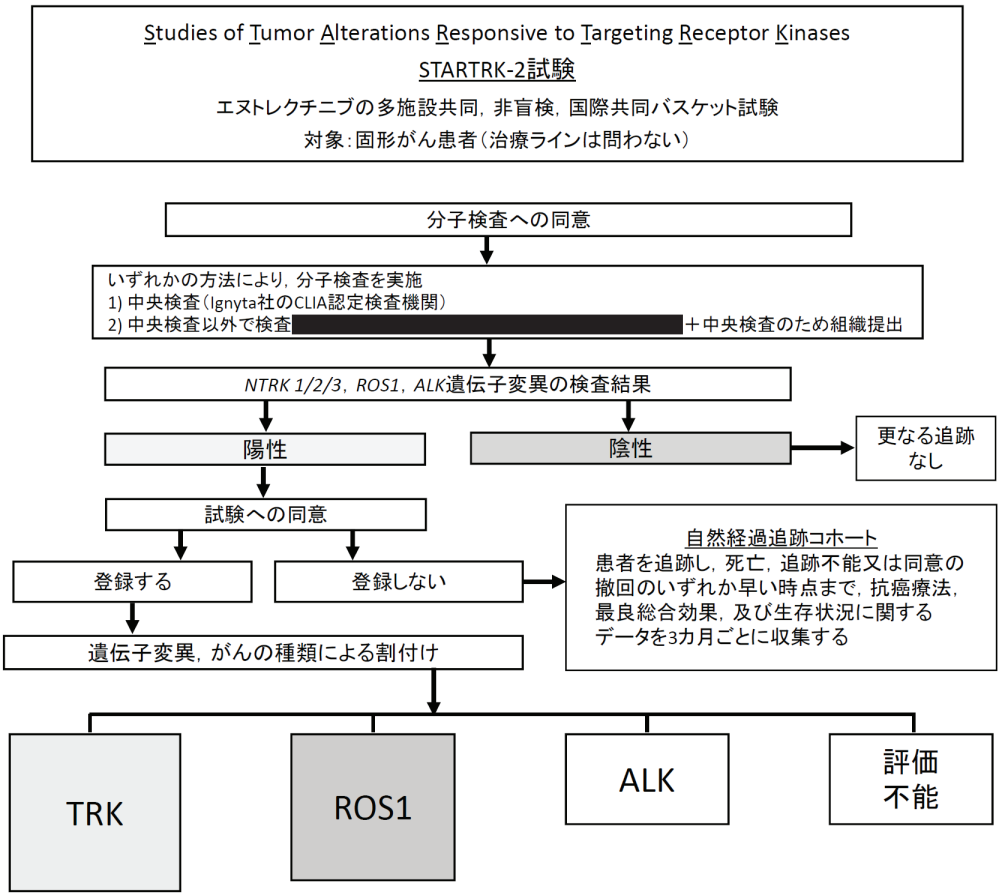
また，小児の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんに対する本剤の有効性は，STARTRK-NG 試験の結果に基づき評価した。

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

2.5.4.1.1 STARTRK-2試験

STARTRK-2試験は，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験である。本試験は，多施設共同非盲検バスケット試験として実施され，本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。STARTRK-2試験の試験デザインの概要を図 2.5.4.1.1-1に示す。

図 2.5.4.1.1-1 試験デザインの概要（STARTRK-2試験）



本試験には，日本を含む世界15カ国から，*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホート約150例，*NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんコホートを含むその他コホート各62例の患者を登録することとした。適格性の確認及び割り付ける特定のコホートを決定するため，スクリーニング検査として *NTRK1/2/3*，*ROS1*，*ALK* 融合遺伝子アッセイ（Trailblaze Pharos™）を中央測定（Ignyta社 CAP/CLIA laboratory で実施）することとした。各施設が依頼する検査[redacted]

[redacted]も許容したが，その場合は中央測定との一致性を確認するため，組織検体を別途 Ignyta 社へ送付することとした。

本治験では，前治療がある患者も許容したが，TRK，ROS1，ALK 阻害剤（既承認薬，治験薬）の前治療歴のある患者は，対応する各コホートには組み入れられないこととした（例：ROS1阻害剤の治療歴がある患者は，ROS1コホートに組み入れられない）。ただし，中枢神経系（以下，CNS）でのみ病勢進行が認められるクリゾチニブ投与歴のある *ALK* 又は *ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌は組み入れ可能とした。

治験薬の用法・用量は，4週を1サイクルとして本剤600 mg を1日1回連日経口投与した。治験薬の投与は，許容できない毒性発現，独立中央判定委員会（BICR）により病勢進行と判定されるまで継続した。BICR により病勢進行と判定された後も，本剤投与により臨床的意義が得られると主治医が判断した場合は，治験依頼者の承認のもと主治医の裁量で本剤投与の継続を可能とした。

主要評価項目は，コホート毎の BICR 評価の奏効率とした。主な副次評価項目は，コホート毎の BICR 評価の奏効期間，奏効までの期間，臨床的有用率（安定［SD］が6カ月以上持続又は完全奏効［CR］，部分奏効［PR］の被験者の割合），安全性，薬物動態，患者報告アウトカムとした。

NTRK 融合遺伝子陽性固形がんコホートでは，2段階逐次検定デザインを適用し，本剤に十分な抗腫瘍活性があることを確認しながら進めることとした。真の奏効率が20%未満とみなせる場合は試験継続不可，40%以上とみなせる場合は試験継続可能とした。各ステージの被験者数と主要評価項目を達成したかを判断するために必要な最少の奏効例数は検出力80%以上，片側 $\alpha = 0.025$とした逐次検定法に基づいて決定した。このデザイン設定から，第1ステージとして本コホートでは最大13例を登録し，4例目の奏効例が確認できた時点で第1ステージは成功と判断し，成功でない場合，本コホートは終了することとした。第1ステージが成功であった場合，第2ステージとして更に49例（合計62例）を登録することとした。第2ステージの49例目登録前に14例の奏効例が確認された場合，本コホートは主要評価項目を達成したと判断した。

本試験の解析は，薬事承認申請のために ALKA 試験，STARTRK-1試験，STARTRK-2試験を合わせて約56例の *NTRK* 融合遺伝子陽性患者が登録された後，6カ月フォローされた時点でカットオフしたデータに基づいて実施することとした（2.5.4.2参照）。なお，当該解析後も STARTRK-2試験の登録は継続するものとした。

本試験では日本人患者の RP2D での忍容性及び安全性を確認することを目的とした sub-study を設定した。Sub-study は3 + 3デザインで本試験に日本人を登録する前に実施した。3例の日本人固形がん患者に RP2D である本剤600 mg を1日1回連日経口投与した。1サイクル（28日間）目を DLT 評価期間とし，この間での DLT 発現を確認した。登録した3例中2例の患者は，病勢進行のため DLT 評価期間中に中止したため，新たに2例を登録した。DLT 評価期間を完了した3例に DLT の発現は認められなかった。また，DLT 評価期間中に中止した2例にも DLT に該当する有害事象等は認められなかった。この結果，日本人での RP2D は外国人と同じ本剤600 mg を1日1回連日経口投与と確認された。

試験開始後の治験実施計画書の変更点を5.3.5.2-1「3.9.10 Changes in Conduct of Study or Planned Analyses」に示した。

2.5.4.1.2 STARTRK-1試験

STARTRK-1試験は，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした海外第 I 相臨床試験である。本試験は，多施設共同非盲検試験として実施され，用量漸増コホートと拡大コホートから構成される。

用量漸増コホート（目標被験者数：15例）では，固形がん患者を対象に，本剤を投与した際の用量制限毒性（DLTs），最大耐量（以下，MTD），RP2D を決定することを主目的とし，拡大コホート（目標被験者数：約50例）では，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の

進行・転移の固形がん患者を対象に，本剤を投与した際の有効性，安全性及び薬物動態を検討することを目的とした。

用量漸増コホートでは，100 mg/m^2/日，1日1回投与の用法用量から開始した。1サイクル目（28日間）を DLT 評価期間とし，この間での DLT 発現を確認した。3 + 3デザインで実施し，3例中2例又は6例中2例で DLT 発現が確認されるまで用量漸増することとした。用量も必要に応じて変更することとし，1日1回での PK，安全性が確認された場合，次のコホートで1日2回へ変更できることとした。

拡大コホートは RP2D が決定後に開始することとし，RP2D（本剤600 mg）で4週を1サイクルとして1日1回連日経口投与した。

なお，CNS への転移がある患者又は初発部位が CNS の場合は，少なくとも2サイクル投与時点で SD かつ因果関係がある Grade 2以上の有害事象の発現が認められない場合は，主治医の判断により本剤800 mg を1日1回投与まで増量できることとした。

主要評価項目は，用量漸増コホートでは初回サイクルの DLT，MTD，及び RP2D を決定することとし，拡大コホートでは奏効率とした。両コホートとも，主な副次評価項目として有効性，安全性，薬物動態に関する項目を設定した。

試験開始後の治験実施計画書の変更点を5.3.5.2-2「9.8 Changes in the Conduct of the Study or Planned Analyses」に示した。

2.5.4.1.3 ALKA 試験

ALKA 試験は，*TRK A/B/C*，*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした海外第 I 相臨床試験である。本試験は，多施設共同非盲検用量漸増試験としてイタリアで実施され，用法の違いにより3コホート（スケジュール A，スケジュール B，スケジュール C）から構成される。

治験薬の用法は，以下のとおりである。

- スケジュール A：4日間服用，3日間休薬を3回，その後7日間休薬する。この4週サイクルを継続する。治験薬は，絶食下で，1日1回又は2回，経口投与とする。
- スケジュール B：4週サイクルで連日経口投与する。治験薬は食後に1日1回経口投与とする。
- スケジュール C：4日間服用，3日間休薬を4回繰り返す。この4週サイクルを継続する。治験薬は食後に1日1回又は2回，経口投与とする。

初回用量は，スケジュール A では非臨床試験の結果に基づき，100 mg/m^2/日とした。また，スケジュール B はスケジュール A の結果を参考に決定することとし，200 mg/m^2/日とした。スケジュール C は，1サイクルあたりの用量強度と総投与量がスケジュール A，B を超えないこととした。

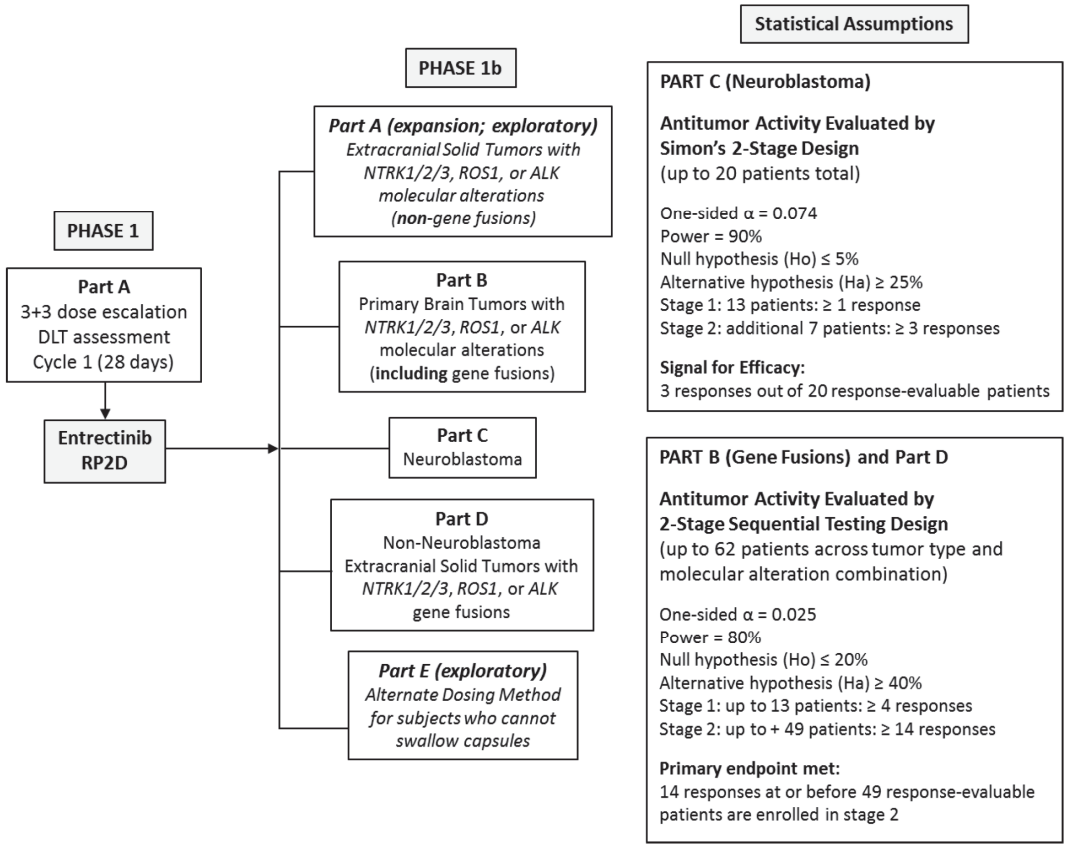
主要評価項目は，DLT，MTD とし，主な副次評価項目として有効性，安全性，薬物動態に関する項目を設定した。

試験開始後の治験実施計画書の変更点を5.3.5.2-3「9.8 Changes in the Conduct of the Study or Planned Analyses」に示した。

2.5.4.1.4 STARTRK-NG 試験

STARTRK-NG 試験は，難治・再発の小児固形がん患者を対象とした海外第 I/Ib 相臨床試験である。STARTRK-NG 試験の試験デザインの概要を図 2.5.4.1.4-1に示す。

図 2.5.4.1.4-1 試験デザインの概要（STARTRK-NG 試験）



RP2D：第2相試験の推奨用量　DLT：用量制限毒性

本試験は，多施設共同非盲検試験として実施され，第 I 相臨床試験である用量漸増パートと第 Ib 相臨床試験である拡大パートから構成される。用量漸増パートでは1つのパート，拡大パートでは，5つのパートに次のような患者を組み入れることとした。なお，患者の年齢はパート A～パート D では2歳以上22歳未満とし，パート E では22歳未満として2歳未満の患者も治験依頼者と協議の下，登録可能とした。

- パート A：再発・難治の小児頭蓋外固形がん
- パート A（拡大パート）：神経芽細胞腫を除く *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の再発・難治の小児頭蓋外固形がん患者（融合遺伝子は除く）
- パート B：初発部位が頭部の *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の小児固形がん患者（融合遺伝子を含む）
- パート C：再発・難治の小児神経芽細胞腫患者
- パート D：神経芽細胞腫を除く *NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の再発・難治の小児頭蓋外固形がん患者
- パート E：パート A～D の対象となる患者の内，カプセル剤が服用できない患者

用量漸増パートは，小児患者の MTD，RP2D を決定することを主目的とした。拡大パートは，有効性，安全性，薬物動態を評価することを主目的とした。

目標被験者数は，用量漸増パートは6～30例，パート B，D は腫瘍の種類，遺伝子変異の種類ごとに最大62例，パート C は最大20例，パート A，E は探索的コホートと位置づけ目標被験者数は設定しなかった。

用量漸増パートでは，成人 RP2D の63%に相当する250 mg/m^2/日，1日1回投与の用法用量から開始した。3 + 3デザインで実施し，3例中2例又は6例中2例で DLT 発現が確認されるまで用量漸増することとした。用量漸増パートでは，RP2D（MTD）で最大9例の2歳以上22歳未満の

患者に投与することとし，その内12歳未満の患者，及び12歳以上の患者がそれぞれ少なくとも3例以上に投与されることとした。

拡大パートは，用量漸増パートで決定した RP2D で投与することとした。パート E は，カプセル剤が服用できない患者を対象とするため，液体と混ぜる又は年齢に応じた軟らかい食事に混ぜて投与，又は経腸栄養法により投与することとした。

主要評価項目は，用量漸増パートの DLT とし，主な副次評価項目として用量漸増パート及び拡大パートの有効性，安全性，薬物動態に関する項目を設定した。

試験開始後の治験実施計画書の変更点を5.3.5.2-4「3.9.7 Changes in Conduct of Study or Planned Analyses」に示した。

2.5.4.2 解析対象集団

統合解析は，STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験合わせて *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者が約56例登録された後に行うこととした。真の奏効率（BICR 評価）を60%と仮定すると，56例集積した場合に両側95%信頼区間は ± 14%の精度となり，閾値として設定した30%を信頼下限が上回る。奏効率が30%以上で臨床的意義があると考えた。

統合解析の主要評価項目は，奏効率，奏効期間及び最良総合効果とし，主な副次評価項目は臨床的有用率，無増悪生存期間（PFS），脳内病変の病勢進行までの期間，全生存期間（OS）とした。有効性評価項目の定義は表 2.7.3.6-2に示した。

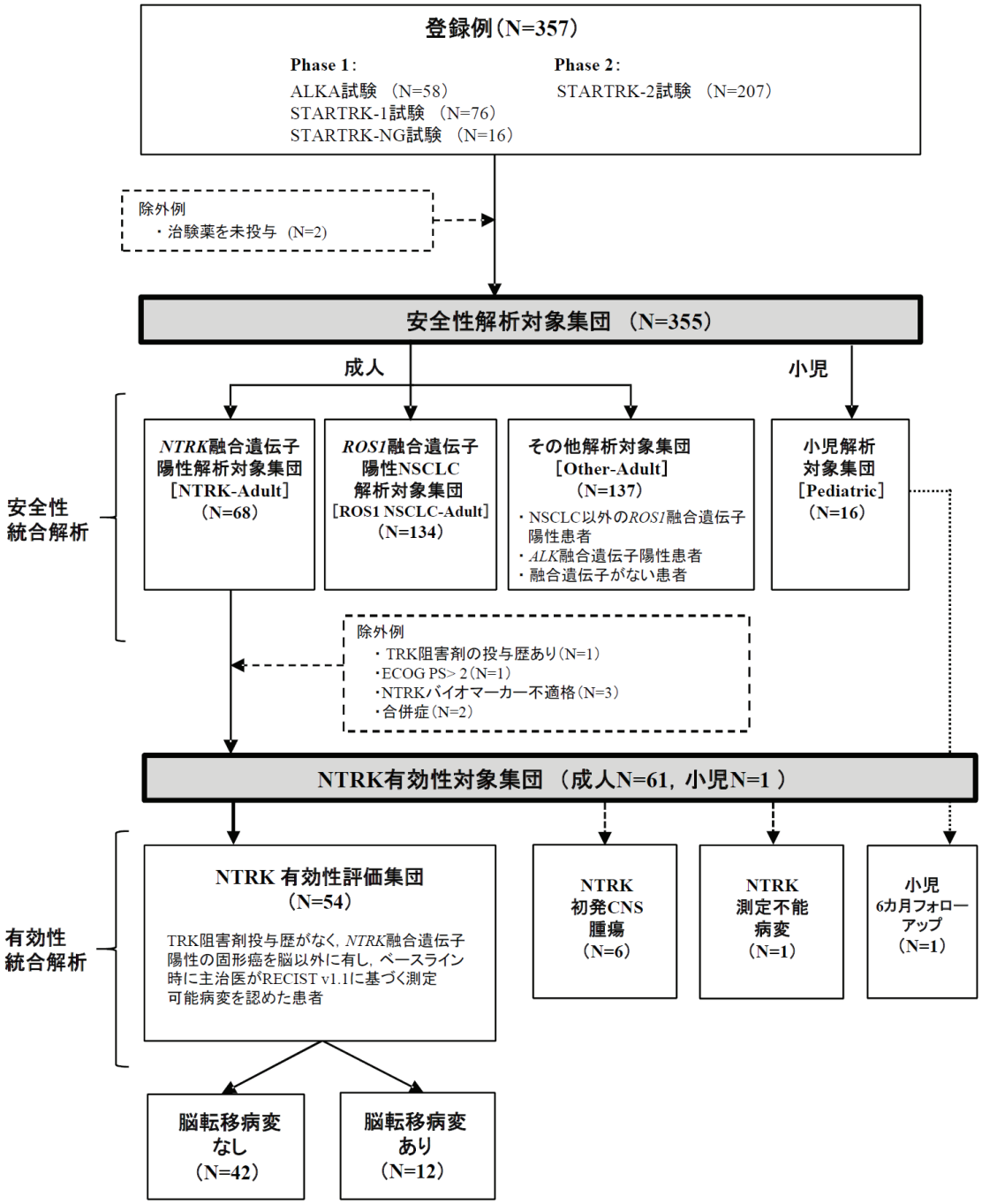
NTRK 融合遺伝子の定義は，機能的キナーゼドメインの融合タンパクに翻訳されると考えられる融合遺伝子とした。融合遺伝子でない遺伝子変異（欠失，過剰発現，タンパクをコードしない領域の再構成等）は，統合解析では *NTRK* 融合遺伝子陰性とした。

解析対象集団の要約を図 2.5.4.2-1に示す。STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験のいずれかに2017年11月30日以前に登録され，治験薬が投与された *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者68例を *NTRK* 融合遺伝子陽性解析対象集団とした。この内，TRK 阻害剤の投与歴がある1例，ECOG PS が2を超えた1例，NTRK バイオマーカー不適格例3例，合併症を伴う被験者2例を除外した成人61例，及び STARTRK-NG 試験に2017年11月30日以前に登録され，治験薬が投与された *NTRK* 融合遺伝子陽性の小児1例を NTRK 有効性対象集団とした。

NTRK 有効性対象集団の内，*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんを脳以外に有し，ベースライン時に主治医が RECIST v1.1に基づく測定可能病変を認めた成人患者54例を NTRK 有効性評価集団とした。本項ではこの集団の有効性（データカットオフ日：2018年5月31日）を中心に記載した。データカットオフは，2017年11月30日以前に登録された患者の観察期間が6カ月以上，又は投与中止となった時点で実施した。

STARTRK-NG 試験に基づく小児患者の結果は，2.5.4.6.4 小児患者の成績に示した。

図 2.5.4.2-1 解析対象集団の要約



NTRK 有効性評価集団54例では，約60%が女性，登録時点の年齢の中央値は57.5歳（範囲21～83歳）であった。被験者の約80%が白人であり，アジア人は13%であった（表 2.7.3.6-3）。

固形がんの種類は，多い順に，肉腫，非小細胞肺癌がそれぞれ9/54例（16.7%），乳癌，唾液腺癌がそれぞれ4/54例（7.4%）であった（表 2.7.3.6-4）。

組織型は腺癌が18/52例（34.6%），病期は stage IV が21/53例（39.6%）と最も多く，ほとんど［52/54例（96.3%）］が転移性病変であった。転移部位は，多い順に肺が33/54例（61.1%），リンパ節が30/54例（55.6%），肝臓が21/54例（38.9%）であった（表 2.7.3.6-4）。融合が認められた *NTRK* 遺伝子は，*NTRK3*が31/54例（57.4%），*NTRK1*が22/54例（40.7%），*NTRK2*が

1/54例（1.9%）であった（表 2.7.3.6-5）。

前治療歴について，補助療法（術前，術後）を除くレジメン数は，多い順に0が20/54例（37.0%），2が14/54例（25.9%），1が11/54例（20.4%）であった（表 2.7.3.6-6）。放射線治療歴を有する被験者は36/54例（66.7%），手術歴を有する被験者は43/54例（79.6%）であった（表 2.7.3.6-6）。

ベースライン時に主治医により脳転移病変を有していると判断された被験者は，12/54例（22.2%）であった（表 2.7.3.6-7）。

解析時点で，奏効期間のフォローアップ期間の中央値は13.14カ月（範囲2.8～21.0カ月），生存期間のフォローアップ期間の中央値は12.88カ月［範囲0.6（打切り）～24.7カ月］であった（表 2.7.3.3.1.2-3）。

2.5.4.3 奏効率，奏効期間

奏効率，最良総合効果の要約を表 2.5.4.3-1に，奏効期間の要約を表 2.5.4.3-2に，腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot を図 2.5.4.3-1に，奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-2に，奏効例及び非奏効例の swimmer plot を図 2.5.4.3-3に示す。

NTRK 有効性評価集団54例の奏効率（BICR 評価）は，57.4%（95%CI：43.21～70.77%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が4例（7.4%），PR が27例（50.0%）であった。奏効期間の中央値（BICR 評価）は10.4カ月（95%CI：7.1カ月～評価不能）であった。

主治医評価の奏効率は，53.7%（95%CI：39.61～67.38%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が5例（9.3%），PR が24例（44.4%）であった（表 2.7.3.6-9）。奏効期間の中央値（主治医評価）は8.3カ月（95%CI：6.2～14.8カ月）であり（表 2.7.3.6-10），BICR 評価と主治医評価はほぼ一貫した結果であった。

ほとんどの被験者で，腫瘍径のベースラインからの最大変化率は0未満であり，腫瘍径の縮小が認められた（図 2.5.4.3-1）。

主要評価項目である奏効率は，95%信頼区間の下限値が閾値に設定した30%を超えており，*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に対する本剤の臨床的意義のある有効性が確認された。

表 2.5.4.3-1　奏効率，最良総合効果の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

Overall Efficacy: Objective Response and Best Overall Response (BICR Assessment), NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=1)	ST01 (N=2)	ST02 (N=51)	Total (N=54)
Responders	0	2 (100.0%)	29 (56.9%)	31 (57.4%)
Non-Responders	1 (100.0%)	0	22 (43.1%)	23 (42.6%)
95% CI for Response Rates	(0.00, 97.50)	(15.81, 100.00)	(42.25, 70.65)	(43.21, 70.77)
Complete Response (CR)	0	0	4 (7.8%)	4 (7.4%)
Partial Response (PR)	0	2 (100.0%)	25 (49.0%)	27 (50.0%)
Stable Disease (SD)	0	0	9 (17.6%)	9 (16.7%)
Progressive Disease (PD)	1 (100.0%)	0	3 (5.9%)	4 (7.4%)
Non CR/PD	0	0	3 (5.9%)	3 (5.6%)
Missing or unevaluable	0	0	7 (13.7%)	7 (13.0%)

Best Overall Response is derived per RECIST 1.1. Not Evaluable/Not Done category includes patients having on-study scans that could not be evaluated and patients who discontinued prior to obtaining adequate scans to evaluate or confirm response. SD and NonCR/NonPD must be observed study day 35 or later, otherwise they count as NE. Objective response is defined as PR or CR confirmed by repeat-imaging at least 28 days following first documentation of response. Otherwise, the patient is considered to be a non-responder. Confidence Intervals (CI) are calculated using the Clopper-Pearson method.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_boricr.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_boricr_NEE.out
24AUG2018 21:30 Page 1 of 1

［5.3.5.3-2 t_ef_boricr_NEE.out を再掲］

表 2.5.4.3-2　奏効期間の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Duration of Response (BICR Assessment), NTRK TA Efficacy Evaluable
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Response Duration - BICR

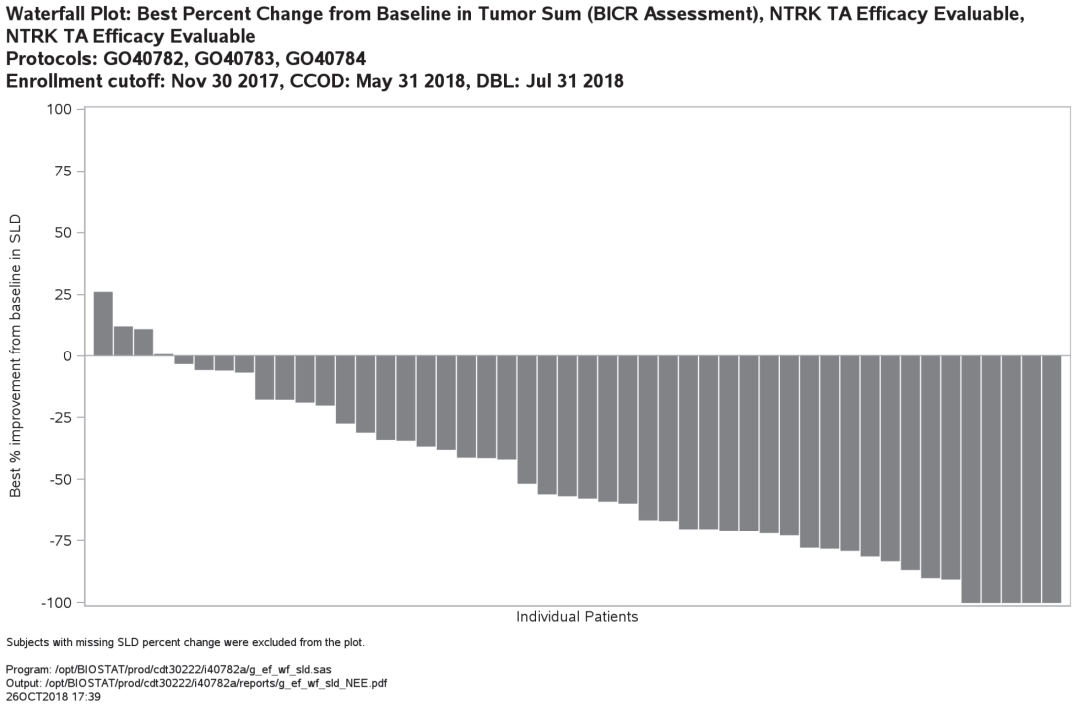
	ST01 (N=2)	ST02 (N=29)	Total (N=31)
Patients included in analysis	2 (100.0%)	29 (100.0%)	31 (100.0%)
Patients with event (%)	1 (50.0%)	15 (51.7%)	16 (51.6%)
Earliest contributing event			
Disease Progression	1	12	13
Death	0	3	3
Patients without event (%)	1 (50.0%)	14 (48.3%)	15 (48.4%)
Time to event (months)			
Median	NE	10.4	10.4
95% CI for Median	(2.8, NE)	(7.1, 15.0)	(7.1, NE)
25% and 75%-ile	2.8, NE	5.7, NE	5.7, NE
Range	2.8 to 18.8*	1.9* to 20.3*	1.9* to 20.3*
6 Months			
Patients remaining at risk	1	16	17
Event free probability	0.50	0.70	0.69
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.52, 0.87)	(0.51, 0.86)
9 Months			
Patients remaining at risk	1	11	12
Event free probability	0.50	0.60	0.59
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.40, 0.80)	(0.40, 0.78)
12 Months			
Patients remaining at risk	1	8	9
Event free probability	0.50	0.49	0.49
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.28, 0.70)	(0.29, 0.70)
18 Months			
Patients remaining at risk	1	2	3
Event free probability	0.50	0.26	0.30
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.04, 0.49)	(0.08, 0.51)

Summaries of Duration of Response (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_RSDRR1_NEE.out
24AUG2018 21:43 Page 1 of 1

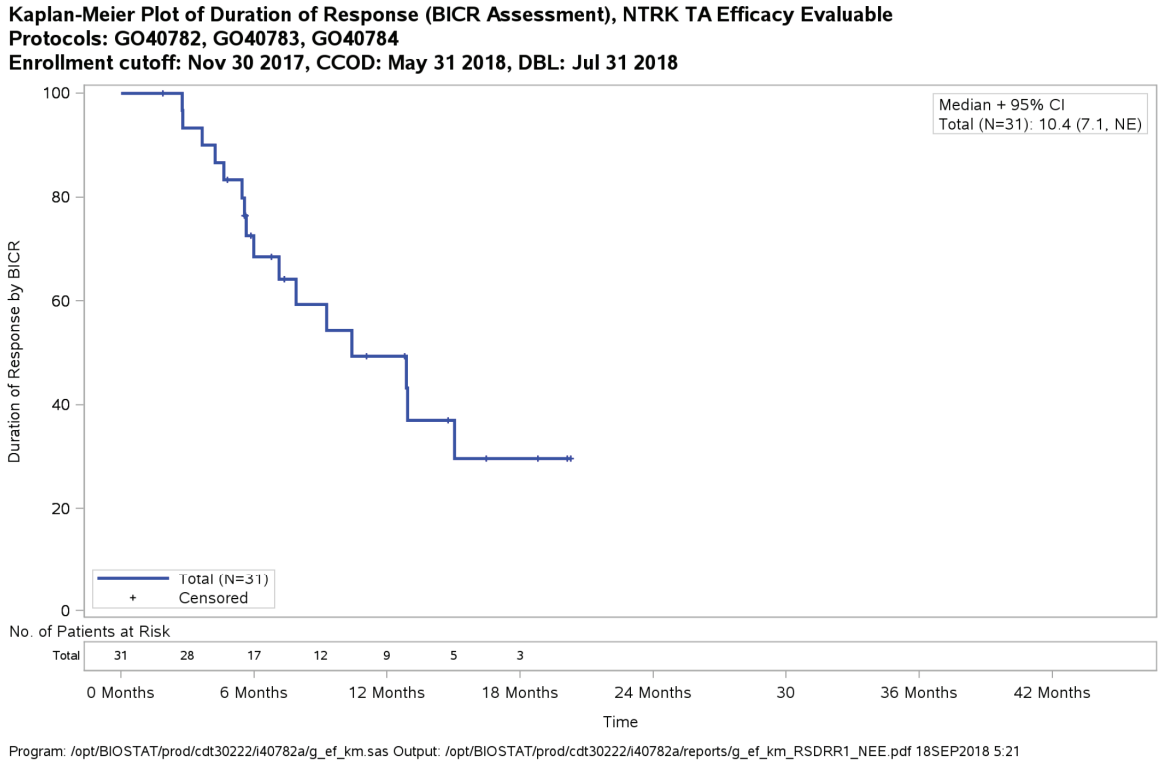
［5.3.5.3-2 t_ef_km_RSDRR1_NEE.out を再掲］

図 2.5.4.3-1 腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）



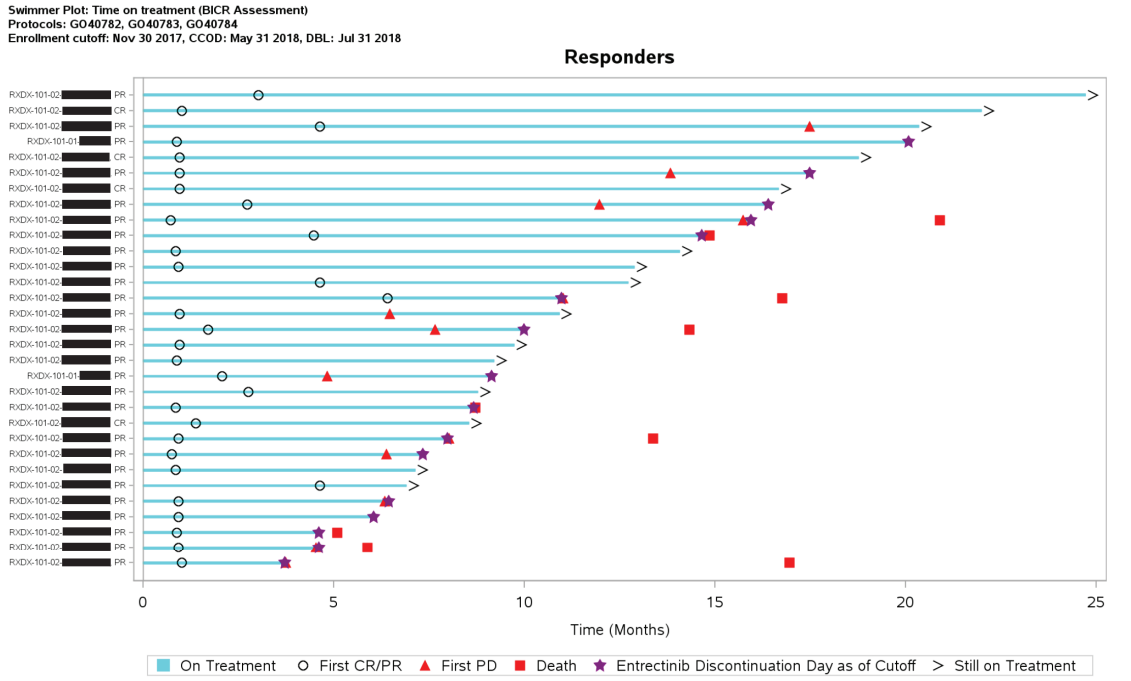
［5.3.5.3-2 g_ef_wf_sld_NEE.pdf を再掲］

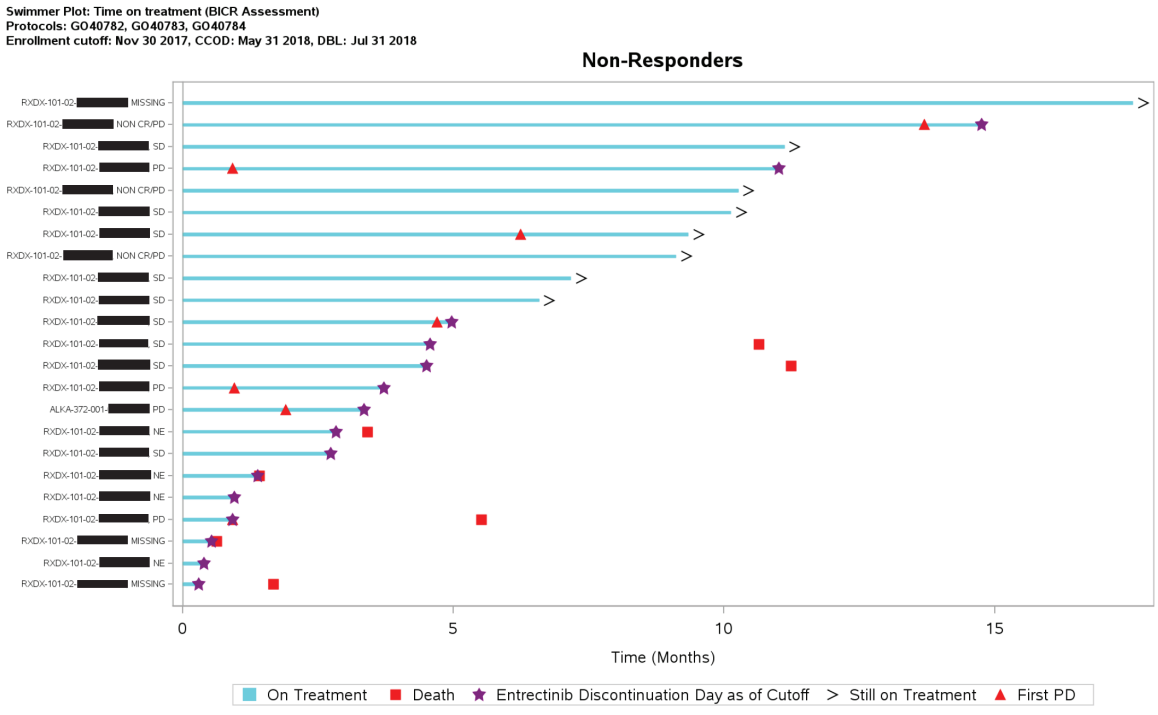
図 2.5.4.3-2 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）



［5.3.5.3-2 g_ef_km_RSDRR1_NEE.pdf を再掲］

図 2.5.4.3-3 奏効例及び非奏効例の swimmer plot（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）





［5.3.5.3-2 g_ef_sw_BESRSPR1_NEE.pdf を再掲］

2.5.4.4 副次評価項目

(1) PFS

NTRK 有効性評価集団54例の PFS（BICR 評価）の中央値は，11.2カ月（95%CI：8.0～14.9カ

月）であった（表 2.7.3.6-11）。
主治医評価の PFS の中央値は，10.0カ月（95%CI：6.5～13.8カ月）であった（表 2.7.3.6-12）。

(2) 臨床的有用率
CR（確定），PR（確定）又は本剤投与後6カ月以上 SD の被験者を本剤が臨床的に有用であると定義し，その被験者の割合を臨床的有用率とした。
NTRK 有効性評価集団54例の臨床的有用率（BICR 評価）は，64.8%（95%CI：50.62～77.32%）であった（表 2.7.3.6-13）。
主治医評価の臨床的有用率は，70.4%（95%CI：56.39～82.02%）であった（表 2.7.3.6-14）。

(3) 脳内病変の病勢進行までの期間
NTRK 有効性評価集団54例の脳内病変の病勢進行までの期間の中央値は，17.0カ月（95%CI：14.3カ月～評価不能）であった（表 2.7.3.6-15）。

(4) OS
NTRK 有効性評価集団54例の OS の中央値は，20.9カ月（95%CI：14.9カ月～評価不能）であった（表 2.7.3.6-16）。

2.5.4.5 患者報告アウトカム

患者報告アウトカムは，ALKA 試験，STARTRK-1試験及び STARTRK-NG 試験では設定しなかったため，STARTRK-2試験の結果に基づき評価した。
初回投与前，各投与サイクルの Day 1投与前及び試験終了時に，被験者が回答した QOL に関する質問票に基づき，健康状態及び疾患状態を評価した。健康状態は，QLQ-C30を用いて評価し，疾患状態は QLQ-LC13（非小細胞肺癌患者のみ）及び QLQ-CR29（転移性大腸癌患者のみ）を用いて評価した。各スコアは，ベースラインからの変化量が10ポイントの場合は，臨床的に意味があるとした（表 2.7.3.6-2）。
疾患状態に関する患者報告アウトカム（QLQ-LC13，QLQ-CR29）は，5.3.5.2-1「8.1 PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN THE NTRK POPULATION」に詳述した。

統合解析の NTRK 有効性評価集団54例のうち，STARTRK-2試験に登録された51例がベースライン時の QLQ-C30質問票の対象被験者であった。対象被験者数がベースライン時の半分以下となった時期はサイクル11（23例）であった。QLQ-C30質問票の回答率（対象被験者数に対する回答した被験者数の割合）は，ベースライン時が94.1%であり，大半の評価時期でも回答率は80%以上と高かった（5.3.5.2-1 t_qs_compl_QC30CMPL_NEE）。
ベースライン時の QLQ-C30のスコア（平均値）は，全般的健康状態が69.79，身体的活動性が74.17，役割活動性が67.01，認知活動性が84.72であり，全般的健康状態及び機能ドメインでは全体的に中程度～高い活動性スコアであった。症状ドメインのベースライン時スコアは，呼吸の困難さが17.36，疲労が34.26，痛みが25.69と中程度～低いスコアであった（5.3.5.2-1 t_qs_cfb_QC30SCE1_NEE，ah_sa1569_t_qs_cfb_QC30SCCF_NEE）。
本剤投与中の全般的健康状態及び身体的活動性は，大半の評価時期でベースライン時のスコアを維持又は改善する傾向が認められたが，10ポイント以内の変動であった。役割活動性も大半の評価時期でベースライン時のスコアを維持又は改善する傾向が認められ，サイクル10以降は大半の評価時期で臨床的に意味のある10ポイント以上の改善であった。認知活動性は大半の評価時期でベースライン時のスコアから低下し悪化する傾向が認められたものの，サイクル20以外は臨床的に意味のある10ポイント以上の低下ではなかった（サイクル20は−11.11の低下，対象被験者数は6例）。

本剤投与中の症状スコアでは，呼吸の困難さは大半の評価時期でベースライン時のスコアから10ポイント以内の変動（増加，減少）であった。疲労はサイクル3以降のいずれの評価時期でもベースライン時のスコアから低下（改善）し，サイクル9以降は臨床的に意味のある10ポイント以上の低下であった。また，痛みはサイクル2以降のいずれの評価時期でもベースライン時のスコアから低下（改善）し，サイクル3，サイクル4，及びサイクル8以降のほとんどの評価時期で10ポイント以上の低下であった（5.3.5.2-1 t_qs_cfb_QC30SCE1_NEE，ah_sa1569_t_qs_cfb_QC30SCCF_NEE）。

2.5.4.6 部分集団の成績

部分集団における結果を比較するため，ベースライン時の脳転移病変の有無別，日本人集団，がん種別及び小児患者の成績を示す。

2.5.4.6.1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の成績

(1) 脳転移病変の有無別の全身の有効性

ベースライン時の脳転移病変の有無別の有効性の要約を表 2.5.4.6.1-1に示す。

ベースライン時に主治医により脳転移病変ありと判断された被験者は12例，なしと判断された被験者は42例であった。脳転移病変ありの被験者での奏効率（BICR 評価）は，50.0%（95%CI：21.09～78.91%），奏効期間の中央値は評価不能（95%CI：4.2カ月～評価不能）であった。脳転移病変なしの被験者での奏効率（BICR 評価）は，59.5%（95%CI：43.28～74.37%），奏効期間の中央値は12.9カ月（95%CI：7.1カ月～評価不能）であった。

表 2.5.4.6.1-1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の有効性の要約（NTRK 有効性評価集団）

	NTRK 有効性評価集団	ベースライン時の脳転移病変	
		有	無
例数	54	12	42
奏効率			
奏効例数	31	6	25
奏効率	57.4%	50.0%	59.5%
95%CI	43.21～70.77%	21.09～78.91%	43.28～74.37%
最良総合効果			
CR	4 (7.4%)	0	4 (9.5%)
PR	27 (50.0%)	6 (50.0%)	21 (50.0%)
奏効期間			
解析対象例数	31	6	25
イベント数	16	3	13
奏効期間中央値	10.4カ月	NE	12.9カ月
95%CI	7.1カ月～NE	4.2カ月～NE	7.1カ月～NE
PFS			
イベント数	29	6	23
PFS 中央値	11.2カ月	7.7カ月	12.0カ月
95%CI	8.0～14.9カ月	4.7カ月～NE	8.7～15.7カ月
臨床的有用率			
臨床的有用例数	35	9	26
臨床的有用率	64.8%	75.0%	61.9%
95%CI	50.62～77.32%	42.81～94.51%	45.64～76.43%
OS			
イベント数	16	5	11
OS 中央値	20.9カ月	14.3カ月	20.9カ月
95%CI	14.9カ月～NE	5.1カ月～NE	16.8カ月～NE

OS 以外は，いずれも BICR 評価
NE：評価不能

［5.3.5.3-2 t_ef_boricr_NEE.out，t_ef_km_RSDRR1_NEE.out，t_ef_km_PFSRAD1_NEE.out，t_ef_cbricr_NEE.out，t_ef_km_OS_NEE.out，t_ef_boricr_BYCNS_NEE.out，t_ef_km2_RSDRR1_NEE.out，t_ef_km2_PFSRAD1_NEE.out，t_ef_cbricr_BYCNS_NEE.out，t_ef_km2_OS_NEE.out を改変］

(2) 脳転移病変を有する被験者の脳内病変に対する有効性

ベースライン時に主治医により脳転移病変を有していると判断された被験者12例の内，BICR 評価により脳病変が確認された被験者は11例であった。脳転移病変を有する11例の脳内病変の奏効率（BICR 評価）は，54.5%（95%CI：23.38～83.25%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が3例（27.3%），PR が3例（27.3%）であった（表 2.7.3.3.3.1-2）。脳内病変の奏効期間の中央値（BICR 評価）は評価不能（95%CI：5.0カ月～評価不能）であった（表 2.7.3.6-17）。

脳内病変の PFS（BICR 評価）の中央値は，14.3カ月（95%CI：5.1カ月～評価不能）であった（表 2.7.3.6-18）。

2.5.4.6.2　日本人集団の有効性成績

NTRK 有効性評価集団54例の内，日本人患者は非小細胞肺癌の1例であった。本被験者の最良総合効果は BICR 評価，主治医評価のいずれも PR であった。奏効期間（BICR 評価）は7.36カ月（打ち切り），PFS（BICR 評価）は8.28カ月（打ち切り）であった。

可能な限り多くの日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性患者の有効性を確認することを目的に，追加のデータカットオフを実施した。2018年5月31日までに STARTRK-2試験に登録されていた4例が，少なくとも2回以上の腫瘍評価された時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）でデータカットオフし，有効性を確認した。

NTRK 有効性評価集団の1例を含む日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性患者4例のがん種，最良総合効果を表 2.5.4.6.2-1に示す。

表 2.5.4.6.2-1　日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性患者のがん種，最良総合効果

がん種	最良総合効果	
	BICR 評価	主治医評価
非小細胞肺癌※	PR	PR
唾液腺癌（乳腺相似分泌癌）	PR	PR
唾液腺癌（乳腺相似分泌癌）	PR	CR
唾液腺癌（乳腺相似分泌癌）	PR	PR

※NTRK 有効性評価集団に含まれる患者

［5.3.5.3-1 lstborj.out，lstj_STR2.out を改変］

2.5.4.6.3　がん種別の有効性成績

NTRK 有効性評価集団54例のがん種別の奏効率の要約を表 2.5.4.6.3-1に示す。いずれのがん種でも奏効例が認められた。

表 2.5.4.6.3-1　がん種別の奏効率の要約（BICR 評価，NTRK 有効性評価集団）

	統合解析					ALKA 試験			STARTRK-1試験			STARTRK-2試験		
がん種	例数	奏効例	奏効率 (95%CI)	CR	PR	例数	奏効例	奏効率 (95%CI)	例数	奏効例	奏効率 (95%CI)	例数	奏効例	奏効率 (95%CI)
乳癌	6	5	83.3% (35.88～99.58%)	2	3							6	5	83.3% (35.88～99.58%)
大腸癌	4	1	25.0% (0.63～80.59%)	0	1	1	0	0% (0.00～97.50%)				3	1	33.3% (0.84～90.57%)
乳腺相似分泌癌	7	6	85.7% (42.13～99.64%)	1	5				1	1	100.0% (2.50～100.00%)	6	5	83.3% (35.88～99.58%)
非小細胞肺癌	10	7	70.0% (34.75～93.33%)	1	6				1	1	100.0% (2.50～100.00%)	9	6	66.7% (29.93～92.51%)
神経内分泌腫瘍	3	1	33.3% (0.84～90.57%)	0	1							3	1	33.3% (0.84～90.57%)
婦人科癌	2	1	50.0% (1.26～98.74%)	0	1							2	1	50.0% (1.26～98.74%)
胆管細胞癌	1	1	100.0% (2.50～100.00%)	0	1							1	1	100.0% (2.50～100.00%)
膵癌	3	2	66.7% (9.43～99.16%)	0	2							3	2	66.7% (9.43～99.16%)
肉腫	13	6	46.2% (19.22～74.87%)	0	6							13	6	46.2% (19.22～74.87%)
甲状腺癌	5	1	20.0% (0.51～71.64%)	0	1							5	1	20.0% (0.51～71.64%)

［5.3.5.3-2 t_ef_rsp_tum_NEE.out ， 5.3.5.3-1 t_ef_rsp_tum_NEE_ALKA.out，t_ef_rsp_tum_NEE_ST1.out，t_ef_rsp_tum_NEE_ST2.out を改変］

2.5.4.6.4 小児患者の成績

小児を対象とした STARTRK-NG 試験に登録された評価対象の16例の内，*NTRK* 融合遺伝子陽性であった被験者は1例であった。この被験者は，登録時4歳の女児であり，腫瘍の種類は肉腫で転移性病変であった。最良総合効果（主治医評価）は PR で，臨床的有用と確認された（5.3.5.2-4 l_ef_ind_SE）。

本申請後に，可能な限り多くの小児患者の有効性を評価するため，2018年5月31日までに本試験へ登録されていた被験者26例（小児解析対象集団16例及び拡大パートの10例）のデータを解析した（データカットオフ日：2018年10月31日）。拡大パートに登録された *NTRK* 融合遺伝子陽性の小児患者は4例であった。原発性脳腫瘍の患者を対象としたパート B に組み入れられた1例の最良総合効果（主治医評価）は，CR であった。また，カプセル剤が服用できない患者を対象としたパート E に組み入れられた3例の最良総合効果（主治医評価）は，PR2例，SD1例であった（表2.7.3.2.4-1）。

本試験のその他の有効性の結果は，5.3.5.2-4に詳述した。

2.5.4.7 有効性成績のまとめ

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に対する本剤の有効性を評価するため，STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験に組み入れられた *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者の結果を統合解析した。統合解析及び STARTRK-NG 試験から得られた知見は以下のとおりである。

- NTRK 有効性評価集団54例の奏効率（BICR 評価）は，57.4%（95%CI：43.21～70.77%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が4例（7.4%），PR が27例（50.0%）であった。奏効期間の中央値（BICR 評価）は10.4カ月（95%CI：7.1カ月～評価不能）であった。
- 脳転移病変を有している被験者12例での奏効率（BICR 評価）は，50.0%（95%CI：21.09～78.91%），奏効期間の中央値は評価不能（95%CI：4.2カ月～評価不能）であった。脳転移病変がない被験者42例での奏効率（BICR 評価）は，59.5%（95%CI：43.28～74.37%），奏効期間の中央値は12.9カ月（95%CI：7.1カ月～評価不能）であった。
- 脳転移病変を有する11例の脳内病変の奏効率（BICR 評価）は，54.5%（95%CI：23.38～83.25%），脳内病変の奏効期間の中央値（BICR 評価）は評価不能（95%CI：5.0カ月～評価不能），脳内病変の PFS（BICR 評価）の中央値は，14.3カ月（95%CI：5.1カ月～評価不能）であった。
- NTRK 有効性評価集団に含まれる日本人1例は，最良総合効果は BICR 評価，主治医評価のいずれも PR であった。奏効期間（BICR 評価）は7.36カ月（打ち切り），PFS（BICR 評価）は8.28カ月（打ち切り）であった。
- がん種別の奏効率の結果から，3試験で対象となったいずれのがん種でも奏効例が認められた。
- 患者報告アウトカムに基づく QOL 評価の結果，本剤投与中はベースライン時の健康状態のスコアを維持又は改善する傾向が認められた。身体的活動性，役割活動性など活動性スコアの多くは，大半の評価時期で良好な結果であったが，認知活動性は悪化する傾向が認められた。
- *NTRK* 融合遺伝子陽性の4歳女児の肉腫患者に本剤を投与したところ，最良総合効果（主治医評価）は PR で，臨床的有用と確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

成人では，日本を含む国際共同第 II 相臨床試験である STARTRK-2試験，海外第 I 相臨床試験である STARTRK-1試験及び海外第 I 相臨床試験である ALKA 試験に登録された患者の結果に基づき評価した。小児では，海外第 I 相試験である STARTRK-NG 試験に登録された患者の結果に基づき評価した。

本剤の安全性は，本剤の安全性プロファイルを包括的に評価するため，上記の4試験の2017年11月30日までに登録された患者の安全性データを，2018年5月31日にデータカットオフし，統合して分析をした。

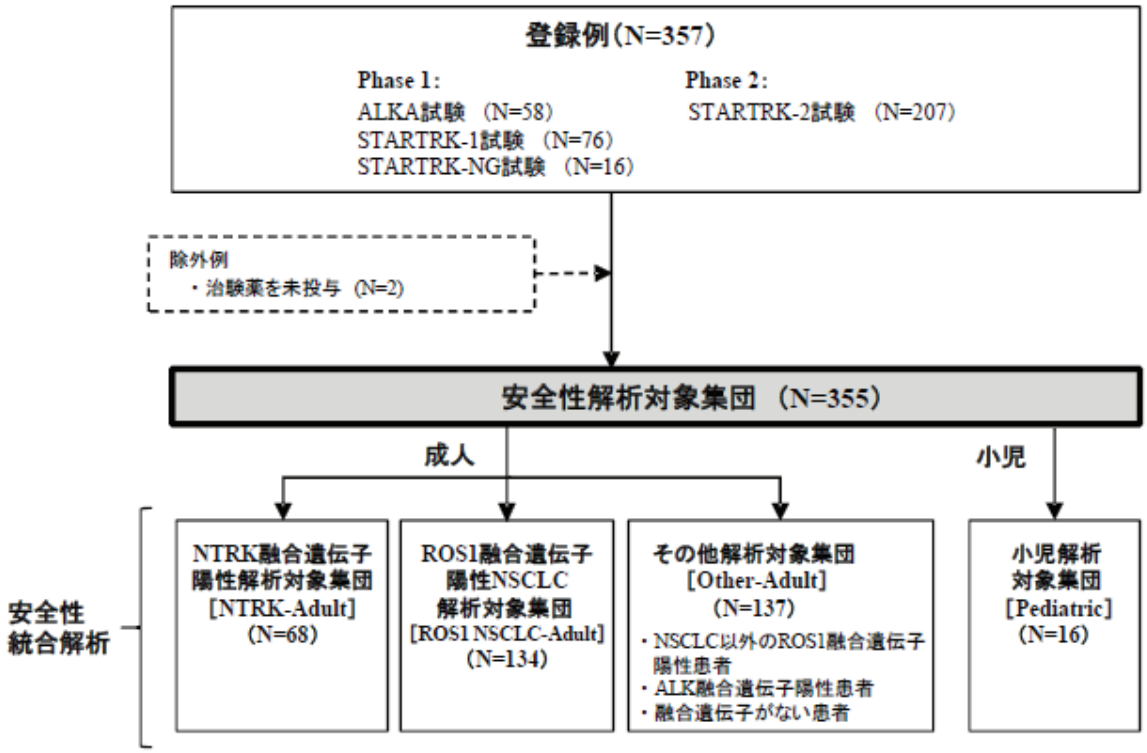
本剤の日本人集団に対する安全性は，日本人が登録された国際共同第 II 相臨床試験である STARTRK-2試験の結果に基づいて評価した。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

ALKA 試験，STARTRK-1試験，STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験に2017年11月30日までに登録された合計357例のうち，治験薬が投与された355例の患者（*NTRK* 融合遺伝子陽性の成人患者68例，*ROS1*融合遺伝子陽性 NSCLC の成人患者134例，その他の成人患者137例及び小児患者16例）を統合解析の安全性解析対象とした。

安全性解析の結果は，*NTRK* 融合遺伝子陽性解析対象集団（NTRK-Adult），*ROS1*融合遺伝子陽性 NSCLC 解析対象集団（ROS1 NSCLC-Adult），その他（*ROS1*融合遺伝子陽性の NSCLC 以外の患者，*ALK* 融合遺伝子陽性固形がん患者又は遺伝子融合が同定されていない患者）解析対象集団（Other-Adult），全成人安全性解析対象集団（Total-Adult），小児安全性解析対象集団（Pediatric）及び全安全性解析対象集団（Total）として示した。

図 2.5.5.1-1 統合解析の安全性解析対象集団及び解析セット



安全性解析対象例の曝露量の要約を表 2.5.5.1-1に示す。本剤による投与期間の中央値は5.51カ月であり，投与サイクル数の中央値は，7.00サイクルであった。

表 2.5.5.1-1 曝露状況の要約（統合解析）

		NTRK-Adult	ROS1 NSCLC-Adult	Other-Adult	Total-Adult	Pediatric	Total
		(N=68)	(N=134)	(N=137)	(N=339)	(N=16)	(N=355)
投与サイクル数	n	68	134	137	339	16	355
	Median	9.50	10.00	3.00	8.00	4.00	7.00
	Min, Max	1.0, 49.0	1.0, 92.0	1.0, 70.0	1.0, 92.0	1.0, 16.0	1.0, 92.0
累積投与量(mg)	n	67	134	137	338	16	354
	Median	121000.00	124200.00	38500.00	85000.00	22550.00	82500.00
	Min, Max	1200.0, 386200.0	1200.0, 1411600.0	200.0, 856000.0	200.0, 1411600.0	2400.0, 399200.0	200.0, 1411600.0
投与期間(月)	n	67	134	137	338	16	354
	Median	7.85	8.34	2.04	5.83	1.89	5.51
	Min, Max	0.1, 24.7	0.1, 42.1	0.0, 37.0	0.0, 42.1	0.2, 12.7	0.0, 42.1
用量強度(%)*	n	67	134	137	338	16	354
	Median	94.12	96.51	98.55	97.08	96.29	96.89
	Min, Max	40.5, 105.3	29.8, 133.3	12.6, 388.3	12.6, 388.3	32.6, 115.1	12.6, 388.3

*用量強度 = 実際に投与を受けた用量／計画用量（mg/日）*100
[5.3.5.3-2 t_ex_SE を改変]

2.5.5.2 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.1 有害事象

全安全性解析対象集団で，有害事象は353/355例（99.4%）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，325/355例（91.5%）に認められた。

全安全性解析対象集団で，20%以上に認められた有害事象は，便秘163例（45.9%），味覚異常155例（43.7%），疲労134例（37.7%），下痢123例（34.6%），浮動性めまい123例（34.6%），悪心122例（34.4%），呼吸困難106例（29.9%），末梢性浮腫101例（28.5%），貧血99例（27.9%），体重増加88例（24.8%），咳嗽85例（23.9%），血中クレアチニン増加82例（23.1%），嘔吐86例（24.2%），発熱76例（21.4%），関節痛75例（21.1%），筋肉痛73例（20.6%），錯感覚73例（20.6%）であった。

全安全性解析対象集団で，20%以上に認められた因果関係の否定できない有害事象は，味覚異常147例（41.4%），疲労99例（27.9%），浮動性めまい90例（25.4%），便秘84例（23.7%），下痢81例（22.8%），悪心74例（20.8%）であった。

2.5.5.2.2 Grade 3以上の有害事象

全安全性解析対象集団で，Grade 3以上の有害事象は，217/355例（61.1%）に認められた。

全安全性解析対象集団で，5%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は，貧血38例（10.7%），体重増加23例（6.5%），呼吸困難22例（6.2%）であった。

2.5.5.3 死亡

2.5.5.3.1 すべての死亡

データカットオフ日（2018年5月31日）時点の死亡例は93/355例（26.2%）であった。死亡例の一覧を表 2.7.4.7-5に示した。

本剤最終投与から30日以内及び30日超での死亡例の死亡理由の内訳を表 2.5.5.3.1-1に示す。

全安全性解析対象集団で本剤最終投与から30日以内の死亡例は48例（13.5%）であり，最も多い死亡理由は，病態進行32例（9.0%）であった。本剤最終投与から30日超の死亡例は45例（12.7%）であり，最も多い死亡理由は病態進行34例（9.6%）であった。

表 2.5.5.3.1-1 死亡例の内訳（統合解析）

Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Cause of Death	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Other-Adult (N=137)	Total-Adult (N=339)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total number of deaths	22 (32.4%)	29 (21.6%)	37 (27.0%)	88 (26.0%)	5 (31.3%)	93 (26.2%)
Death within 30 days of last dose of entrectinib						
Total number of deaths	8 (11.8%)	21 (15.7%)	17 (12.4%)	46 (13.6%)	2 (12.5%)	48 (13.5%)
Progressive Disease	4 (5.9%)	15 (11.2%)	11 (8.0%)	30 (8.8%)	2 (12.5%)	32 (9.0%)
Other	4 (5.9%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	8 (2.4%)	0	8 (2.3%)
Unknown	0	3 (2.2%)	5 (3.6%)	8 (2.4%)	0	8 (2.3%)
Death more than 30 days after last dose of entrectinib						
Total number of deaths	14 (20.6%)	8 (6.0%)	20 (14.6%)	42 (12.4%)	3 (18.8%)	45 (12.7%)
Progressive Disease	12 (17.6%)	7 (5.2%)	12 (8.8%)	31 (9.1%)	3 (18.8%)	34 (9.6%)
Unknown	1 (1.5%)	1 (0.7%)	8 (5.8%)	10 (2.9%)	0	10 (2.8%)
Other	1 (1.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)

Cause of death is defined differently for each study:
ALKA - 'Progressive Disease' if selected by investigator, 'Unknown' if selected by investigator or no cause given, 'Other' for any other reason.
STARTRK-1 - Cause of death was not collected (all 'Unknown').
STARTRK-2 and STARTRK-NG - 'Progressive Disease' if death is related to cancer, 'Other if death is not related to cancer, 'Unknown' if death has unknown relation to cancer.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dd_cause.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dd_cause_SE.out
18AUG2018 1:52 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 t_dd_cause_SE を再掲]

2.5.5.3.2 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象を表 2.5.5.3.2-1に示す。死亡に至った有害事象は，20/355例（5.6%）に認められた。すべての事象において本剤との因果関係が否定された。

2例以上に認められた死亡に至った有害事象は，急性呼吸不全2例（0.6%），心肺停止2例（0.6%），髄膜転移2例（0.6%），敗血症2例（0.6%），肺炎2例（0.6%），呼吸困難2例（0.6%）であった。

表 2.5.5.3.2-1　死亡に至った有害事象（統合解析）

Adverse Events Leading to Death by Relation
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Analysis: Safety-Evaluable Patients, Integrated Summary of Safety
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)	NTRK-Adult (N=68)	ROS1 NSCLC-Adult (N=134)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Total	6 (8.8%)	9 (6.7%)	0	20 (5.6%)	0	0	0	0
急性呼吸不全	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
心肺停止	2 (2.9%)	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
髄膜転移	0	2 (1.5%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
敗血症	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
肺炎	1 (1.5%)	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (0.7%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0
心原性ショック	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腸穿孔	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
脳梗塞	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
自殺既遂	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/aerel.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/i40782c/reports/aerel_AEDTH_SE_ISS.out
29NOV2018 6:18

[5.3.5.3-1 aerel_AEDTH_SE_ISS]

2.5.5.4 その他の重篤な有害事象

全安全性解析対象集団で重篤な有害事象は137/355例（38.6%）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は30/355例（8.5%）に認められた。

因果関係別重篤な有害事象の集計を表 2.7.4.7-6に示した。全安全性解析対象集団で2%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎14例（3.9%），呼吸困難13例（3.7%），胸水12例（3.4%），肺塞栓症8例（2.3%），発熱7例（2.0%）であった。

2.5.5.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.5.1 本剤の投与中止に至った有害事象

本剤の休薬・減量基準及び中止基準を2.7.4.1.1.2.7に示した。

投与中止に至った有害事象の因果関係別集計を表 2.7.4.7-8に示した。2%以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，肺炎3例（0.8%），急性呼吸不全2例（0.6%），呼吸困難2例（0.6%），心肺停止2例（0.6%），疲労2例（0.6%）であった。

2.5.5.5.2 本剤の休薬に至った有害事象

本剤の休薬・減量基準及び中止基準を2.7.4.1.1.2.7に示した。

全安全性解析対象集団で，本剤の休薬に至った有害事象は163/355例（45.9%）であった。

本剤の休薬に至った有害事象の因果関係別集計を表 2.7.4.7-10に示した。2%以上に認められた休薬に至った有害事象は，血中クレアチニン増加14例（3.9%），疲労13例（3.7%），貧血11例（3.1%），下痢10例（2.8%），発熱10例（2.8%），浮動性めまい9例（2.5%），呼吸困難8例（2.3%），悪心8例（2.3%），肺炎8例（2.3%），認知障害7例（2.0%），好中球数減少7例（2.0%）であった。

2.5.5.5.3 本剤の減量に至った有害事象

全安全性解析対象集団で本剤の減量に至った有害事象は100/355例（28.2%）であった。

本剤の減量に至った有害事象の因果関係別集計を表 2.7.4.7-12に示した。2%以上に認められた減量に至った有害事象は，浮動性めまい14例（3.9%），血中クレアチニン増加11例（3.1%），疲労8例（2.3%）であった。

2.5.5.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.6.1 注目すべき有害事象の分析

注目すべき有害事象は，本剤の包括的な安全性のプロファイルの理解を深めるために作用機序，類似薬の経験，臨床試験結果などに基づき，統合解析時に定義した。詳細な定義は2.7.4.1.1.2.5に示した。

注目すべき有害事象として特定された有害事象は，神経学的毒性，体重変化，うっ血性心不全，クレアチニン増加及びその他の腎臓に関連する事象，眼障害，QT 間隔の延長，肝機能検査値の上昇及びその他の肝臓の異常，肺臓炎に関連する事象，血液学的事象であった。

最も頻繁に報告された事象は，神経学的毒性315/355例（88.7%）であった。

注目すべき有害事象分類で報告された有害事象の多くは，重症度が Grade 1又は Grade 2であった。

2.5.5.6.1.1 神経学的毒性

本剤は CNS への効果を示すこと及び TRK 受容体がニューロンの発生および中枢および末梢神経系の維持に関与することが知られている。これらの作用に表裏する様相で本剤を投与した

患者において神経学的な毒性が観察された。

神経学的毒性の有害事象は，神経系障害（SOC）又は精神障害（SOC）のいずれかに含まれる有害事象とした。

全安全性解析対象集団で，神経学的毒性に関する事象を認めた患者は，315/355例（88.7%）であった。10%以上認められた有害事象は，味覚異常（43.7%），浮動性めまい（34.6%），錯感覚（20.6%），頭痛（17.7%），筋力低下（12.1%）であった。多くは Grade 1（45.4%）か Grade 2（26.5%）の事象であった。

全体として，幅広い神経学的な有害事象が観察されており，以下，6つの分類（1)認知障害の有害事象，2)末梢性感覚ニューロパチーの有害事象，3)異常感覚の有害事象，4)運動失調の有害事象，5)失神，6）痙攣発作）で分析した。その他の神経学的毒性は，様々な性質のものであった。

1) 認知障害の有害事象

認知障害の有害事象は92/355例（25.9%）に認められた。ほとんどの事象は Grade 1か Grade 2の事象であった。Grade 3 の事象は16/355例（4.5%）で認められた。Grade 3の事象の大部分は本剤の投与中止及び／又は減量により，管理され，回復に至った。Grade 4又は5の事象は認められなかった。認知障害の有害事象は，成人で91例の発現が認められたが，小児では1例であり，小児の発現頻度は低かった。

認知障害の有害事象は，ベースライン時に CNS 転移を有する患者（138例）において，CNS 転移のない患者（217例）と比較してより頻繁に報告された （54/138例［39.1%］対53/217例［24.4%］）。PT の内訳は，認知障害（12例［8.7%］対16例［7.4%］），錯乱状態（12例［8.7%］vs 対14例［6.5%］），注意力障害（4例［2.9%］対13例［6.3%］），記憶障害（7例［5.1%］対6例［2.8%］），健忘（6例［4.3%］対3例［1.4%］），精神状態変化（6例［4.3%］対0例［0%］），精神障害（1例［0.7%］対0例［0%］），幻覚（4例［2.9%］対0例［0%］），譫妄（2例［1.4%］対1例［0.5%］）であっった。

2) 末梢性感覚ニューロパチーの有害事象

末梢性感覚ニューロパチーの有害事象は63/355例（17.7%）に認められた。ほとんどの事象は Grade 1か2の事象であり，本剤の投与中止あるいは減量をすることなくほとんどの事象は回復に至った。Grade 3の事象は4/355例（1.1%）に認められ，本剤の投与中止あるいは減量により回復に至った。Grade 3を超える末梢性感覚ニューロパチーの有害事象は認められなかった。

3) 異常感覚の有害事象

異常感覚の有害事象は103/355例（29.0%）に認められた。ほとんどの事象は Grade 1か2の事象であり，本剤の投与中止あるいは減量をすることなく回復に至った。異常感覚の有害事象は，一般に散発的に認められ，手，腕，脚や足などに影響を与える。Grade 3を超える異常感覚の有害事象は認められなかった。

4) 運動失調の有害事象

運動失調の有害事象は59/355例（16.6%）に認められた。ほとんどの事象は Grade 1か2の事象であり，本剤の投与中止あるいは減量をすることなく回復に至った。Grade 3の有害事象は3/355例（0.8%）に認められ，本剤の投与中止あるいは減量により回復に至った。

運動失調の有害事象により，患者が倒れたり，転倒したりする可能性が考えられる。転倒の有害事象が報告された30例の患者において，9例の患者が運動失調，バランス障害または歩行障害の有害事象を併発していた。

5) 失神

失神は14/355例（3.9%）に認められた。失神の有害事象を表 2.7.4.2.1.5.1-5に示す。ほぼすべての失神は，投与後すぐに発症し，短期間で回復に至った。失神が報告された14例の患者の内，4例は低血圧や脱水の事象が同時に報告され，1例は，QT 延長の事象が同時に報告された。又，既往歴として心停止とプリンツメタル狭心症を有する患者が1例ずつ含まれた。その他の患者では，失神発症の可能性を持つ要因は同定されなかった。

6) 痙攣発作

痙攣発作 の有害事象は，8/355例（2.3%）に認められた。Grade 1の事象が3/355例（0.8%），Grade 2の事象が2/355例（0.6%），Grade 3の事象が3/355例（0.8%）であった。重篤な痙攣発作は，3例（0.8%）に認められた。痙攣発作を発現した8例のうち7例はベースライン時に脳転移又は原発性脳腫瘍を有していた。また，8例のうち1例は痙攣発作の既往を有していた。8例全例ともに，同時に併発した有害事象は認められなかった。

2.5.5.6.1.2 クレアチニン増加及びその他の腎臓に関連する事象

全安全性解析対象集団で，クレアチニン増加に関する有害事象を認めた患者は137/355 例（38.6%）であった。10%以上に認められた有害事象は，血中クレアチニン増加82/355例（23.1%）であった。ほとんどの事象はGrade 1か2の事象であった。Grade 3の有害事象は7/355例（2.0%）に認められ，すべての Grade 3の事象は，本剤の投与中止により回復に至った。これらの事象で臨床的に有意な後遺症は認められなかった。Grade 3を超える有害事象は認められなかった。

急性腎障害は，12/355例（3.4%）の患者で認められ，ほとんどの事象は Grade 1又は2であった。Grade 3の急性腎障害は3/355例（0.8%）の患者で認められた。急性腎障害の重篤な有害事象は2 /355例（0.6% ）の患者で報告された。1例は，脱水，断続的な嘔吐及び低血圧を同時に併発した。本事象は本剤の投与を中止し，治療を受けて回復した。もう1例は、重篤な敗血症及び低血圧に続く急性尿細管壊死を同時に併発した。本事象は本剤の投与の中止や減量をすることなく，治療を受けて回復した。いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

2.5.5.6.1.3 血液学的な事象

全安全性解析対象集団で，血液学的な事象に関連する事象を認めた患者は135/355例（38.0%）であった。10%以上に認められた有害事象は，貧血99/355例（27.9%），好中球減少の有害事象（好中球数減少及び好中球減少症）44 /355例（12.4%）であった。

Grade 3の貧血は38/355例（10.7%）に認められた。この内20例は投与量の調整を行わなかったが，9例は投与を中止し，2例は投与量を減量した。Grade 3の貧血を認めた患者の多くは，輸血を受けて，ほぼすべて回復に至った。

Grade 3，4の好中球減少症の事象は，18/355例（5.1%） に認められた。ほとんどの事象は，本剤の投与中止をすることにより管理可能であった。一部の患者はコロニー刺激因子の投与を受けて回復した。Grade 4の事象は，1例認められた。当該患者は，骨病変を有する神経芽細胞腫を有する小児患者であり，疾患の進行により本剤の投与を中止した。

全体的に，Grade 1又は2の血液学的事象は治療を必要とせず，治療を必要とする Grade 3以上の血液学的事象は，本剤の投与中止及び／又は，減量をすることで管理可能であった。

2.5.5.6.1.4 眼障害

全安全性解析対象集団で，眼障害に関連する事象を認めた患者は97/355例（27.3%）であった。5%以上に認められた事象は，霧視31/355例（8.7%），羞明18/355例（5.1%）であった。発症から回復までの期間の中央値は7.13カ月（範囲：0.0～45.6カ月 ）であった。眼障害事象の大部分81/97例（83.5%）はGrade 1の事象であった。Grade 3の事象は3/355例（0.8%）に認めら

れた。1例は，重篤なGrade 3の失明を認めた。当該患者は軽微な自動車事故に巻き込まれ，右目の視力低下を発現した。併発事象として Grade 3の高血圧があった。当該患者は，失明発現日に本剤の投与を中止したが，3日後に失明が Grade 2へ改善後，投与を再開した。入院中にMRI 検査により右周辺視野の原因になりうる放射線壊死を認めた。データカットオフ時に当該事象は未回復であった。本剤との因果関係は治験責任医師により否定された。その他，同様の事象は認められていない。

2.5.5.6.1.5 肝機能検査値の上昇及びその他の肝臓の異常

全安全性解析対象集団で，肝機能に影響を与える事象を認めた患者は75/355例（21.1%）であった。10%以上に認められた有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加57/355例（16.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加50/355例（14.1%）であった。ほとんどの事象はGrade 1及びGrade 2であり，治療をすることなく回復した。

本剤投与患者において，「薬物性肝障害」の有害事象は認められなかった。

2.5.5.6.1.6 体重変化

全安全性解析対象集団で，体重増加に関連する事象を認めた患者は，88/355例（24.8%）であった。多くの事象が Grade 1（27/355例［7.6%］）か Grade 2（38/355例［10.7%］）の事象であった。Grade 3の体重増加に関連する事象は23/355例（6.5%）で認められた。Grade 3の体重増加の有害事象を認めた患者のほとんど（19/23例［82.6%］）は，本剤の用量調整を行うことなく，投与を継続できた。又，体重増加を認めた患者において，メタボリックシンドロームを示す有害事象は併発していなかった。

体重減少に関連する有害事象は8/355例（2.3%）で認められた。Grade 1が5/355例（1.4%），Grade 2が38/355例（10.7%），Grade 3が，1/355例（0.3%）であった。

2.5.5.6.1.7 うっ血性心不全

全安全性解析対象集団で，うっ血性心不全の事象は12/355例（3.4%）に認められた。重症度が Grade 3の患者は8/355例（2.3%）に認められた。重篤な事象は，7/355例（2.0%）であった。うっ血性心不全の事象は，その他の心臓病の既往の有無に関わりなく認められた。7例のうち5例が利尿剤での治療を受けた。3例は投与中止し，1例は減量し，3例は同意撤回により試験を中止した。7例中5例は回復した。うっ血性心不全事象を発現した患者12例の内，7例は，うっ血性心不全に罹患しやすくなる可能性がある既往症及び／又は合併症他を有していた。全体的にうっ血性心不全の有害事象は，本剤の投与中止又は減量により管理可能であった。

Grade 5の心原性ショックが1例に認められたが，医学的レビューにより，事象の性質及び臨床経過がうっ血性心不全と一致しなかったため，うっ血性心不全の有害事象と判断されず，除外された。当該事象は，心嚢液貯留及び心膜タンポナーデのために，発症し，本剤投与開始2日後死亡に至ったが，治験責任医師により本剤との因果関係が否定された。当該患者はベースライン時に心膜，両側胸膜，大網及び腹膜癌腫症並びに肺，肝臓，及び骨の転移が疑われていた。

2.5.5.6.1.8 肺臓炎に関連する事象

全安全性解析対象集団で，肺臓炎に関連する事象を認めた患者は，8/355例（2.3%）であった。肺臓炎4/355例（1.1%），放射線性肺臓炎3/355例（0.8%），胞隔炎1/355例（0.3%）及び間質性肺疾患1/355例（0.3%）が認められた。多くの事象は Grade 1と Grade 2であった。重篤な有害事象は，肺臓炎2例に認められた。1例は，重篤な Grade 3の肺臓炎で，本剤の投与中止に至った。当該患者は，肺転移，胸水，放射線肺炎の既往を有しており，データカットオフの

時点で未回復であった。もう1例は，重篤な Grade 2の肺臓炎であった。本剤の投与を中止し，抗感染症薬による治療を行い，回復した。いずれの重篤な事象も治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

2.5.5.6.1.9 QT 間隔の延長

全安全性解析対象集団で，QT 間隔の延長に関連する事象を認めた患者は7/355例（2.0%）であった。Grade 1の事象が5例（1.4%）に，Grade 2及び3の事象がそれぞれ1例（0.3%）に認められた。

QT 間隔の延長に関連する事象のすべては重篤な有害事象ではなかった。6例は本剤の投与量の変更をせず継続し，1例では減量し，ほとんどの事象（6例）は回復した。

5例は無症候性であり，この内1例は Grade 3の QT 間隔延長を認めた。当該患者は，不整脈及び心房細動の既往を有していた。本剤の投与量の減量後，回復した。その他の2例は，失神及びめまいの症状を訴えた。

2.5.5.7 日本人患者と日本人以外の患者の安全性プロファイルの分析

日本人患者と日本人以外の患者の安全性プロファイルを比較するために，STARTRK-2試験の日本人集団と，統合解析の成人の全体集団の結果を比較した。日本人集団と全体集団における本剤の安全性プロファイルの概要を表 2.5.5.7-1に示す。日本人の安全性プロファイルは全体の安全性プロファイルと同様であった。

表 2.5.5.7-1 本剤の安全性プロファイルの概要（日本人集団と全体集団）

	Japanese Total (N=16)	Total-Adult (N=339)
Patients with AE	16 (100.0%)	337 (99.4%)
Patients with Related AE	16 (100.0%)	309 (91.2%)
Patients with Serious AE	4 (25.0%)	135 (39.8%)
Patients with Related Serious AE	1 (6.3%)	29 (8.6%)
Patients with NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	8 (50.0%)	209 (61.7%)
Patients with Related NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	6 (37.5%)	107 (31.6%)
Patients with AE Leading to Discontinuation	2 (12.5%)	29 (8.6%)
Patients with Related AE Leading to Discontinuation	2 (12.5%)	14 (4.1%)
Patients with AE Leading to Dose Reduction	5 (31.3%)	96 (28.3%)
Patients with Related AE Leading to Dose Reduction	5 (31.3%)	93 (27.4%)
Patients with AE Leading to Death	1 (6.3%)	20 (5.9%)

[5.3.5.3-1 t_saf_sum_SE_STR2_JP，5.3.5.3-2 t_saf_sum_SE を改変]

STARTRK-2試験の日本人と日本人以外のいずれかで20%以上に認められた有害事象の一覧を表 2.5.5.7-2に示す。安全性に関わる日本人特有の新たなシグナルは見出されなかった。

表 2.5.5.7-2　日本人と日本人以外のいずれかで20%以上に認められた有害事象一覧（日本人/日本人以外）（STARTRK-2試験）

Adverse Events by Japanese/Non-Japanese
Protocol: GO40782
Analysis: Safety-Evaluable Patients, STARTRK-2
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Japanese				Non-Japanese			
	NTRK (N=1)	ROS1 NSCLC (N=11)	Other (N=4)	Total (N=16)	NTRK (N=62)	ROS1 NSCLC (N=94)	Other (N=34)	Total (N=190)
Total	1 (100.0%)	11 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)	62 (100.0%)	94 (100.0%)	33 (97.1%)	189 (99.5%)
便秘	1 (100.0%)	6 (54.5%)	1 (25.0%)	8 (50.0%)	32 (51.6%)	50 (53.2%)	20 (58.8%)	102 (53.7%)
味覚異常	1 (100.0%)	5 (45.5%)	2 (50.0%)	8 (50.0%)	30 (48.4%)	40 (42.6%)	17 (50.0%)	87 (45.8%)
下痢	1 (100.0%)	6 (54.5%)	2 (50.0%)	9 (56.3%)	25 (40.3%)	33 (35.1%)	13 (38.2%)	71 (37.4%)
浮動性めまい	1 (100.0%)	6 (54.5%)	1 (25.0%)	8 (50.0%)	23 (37.1%)	35 (37.2%)	12 (35.3%)	70 (36.8%)
疲労	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	30 (48.4%)	30 (31.9%)	15 (44.1%)	75 (39.5%)
末梢性浮腫	1 (100.0%)	2 (18.2%)	0	3 (18.8%)	24 (38.7%)	27 (28.7%)	13 (38.2%)	64 (33.7%)
体重増加	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	21 (33.9%)	32 (34.0%)	9 (26.5%)	62 (32.6%)
貧血	0	3 (27.3%)	2 (50.0%)	5 (31.3%)	26 (41.9%)	18 (19.1%)	12 (35.3%)	56 (29.5%)
血中クレアチニン増加	1 (100.0%)	7 (63.6%)	3 (75.0%)	11 (68.8%)	16 (25.8%)	22 (23.4%)	10 (29.4%)	48 (25.3%)
呼吸困難	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	20 (32.3%)	30 (31.9%)	8 (23.5%)	58 (30.5%)
悪心	0	4 (36.4%)	1 (25.0%)	5 (31.3%)	16 (25.8%)	19 (20.2%)	15 (44.1%)	50 (26.3%)
関節痛	1 (100.0%)	0	0	1 (6.3%)	17 (27.4%)	21 (22.3%)	7 (20.6%)	45 (23.7%)
咳嗽	0	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	15 (24.2%)	25 (26.6%)	3 (8.8%)	43 (22.6%)
発熱	1 (100.0%)	5 (45.5%)	1 (25.0%)	7 (43.8%)	12 (19.4%)	16 (17.0%)	7 (20.6%)	35 (18.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0%)	7 (63.6%)	1 (25.0%)	9 (56.3%)	10 (16.1%)	13 (13.8%)	9 (26.5%)	32 (16.8%)
嘔吐	0	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (25.0%)	13 (21.0%)	15 (16.0%)	8 (23.5%)	36 (18.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0%)	6 (54.5%)	1 (25.0%)	8 (50.0%)	12 (19.4%)	13 (13.8%)	4 (11.8%)	29 (15.3%)
高尿酸血症	1 (100.0%)	5 (45.5%)	0	6 (37.5%)	5 (8.1%)	14 (14.9%)	2 (5.9%)	21 (11.1%)
白血球数減少	1 (100.0%)	3 (27.3%)	0	4 (25.0%)	3 (4.8%)	4 (4.3%)	2 (5.9%)	9 (4.7%)
口内炎	1 (100.0%)	4 (36.4%)	0	5 (31.3%)	0	1 (1.1%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 18.0.

[5.3.5.3-1 aejpn_SE_STR2を改変]

2.5.5.8 成人と小児の安全性プロファイルの分析

本剤を投与した患者の小児，成人別の安全性プロファイルの概要を表 2.5.5.8-1に示す。小児患者の例数は少ないものの，成人患者に比べ小児患者で特に懸念を要する安全性のシグナルは確認されなかった。

表 2.5.5.8-1 小児，成人別の安全性プロファイルの概要（統合解析）

Safety Summary, Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Total-Adult (N=339)	Pediatric (N=16)	Total (N=355)
Patients with AE	337 (99.4%)	16 (100.0%)	353 (99.4%)
Patients with Related AE	309 (91.2%)	16 (100.0%)	325 (91.5%)
Patients with Serious AE	135 (39.8%)	2 (12.5%)	137 (38.6%)
Patients with Related Serious AE	29 (8.6%)	1 (6.3%)	30 (8.5%)
Patients with NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	209 (61.7%)	8 (50.0%)	217 (61.1%)
Patients with Related NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	107 (31.6%)	3 (18.8%)	110 (31.0%)
Patients with AE Leading to Discontinuation	29 (8.6%)	1 (6.3%)	30 (8.5%)
Patients with Related AE Leading to Discontinuation	14 (4.1%)	0	14 (3.9%)
Patients with AE Leading to Dose Reduction	96 (28.3%)	4 (25.0%)	100 (28.2%)
Patients with Related AE Leading to Dose Reduction	93 (27.4%)	4 (25.0%)	97 (27.3%)
Patients with AE Leading to Death	20 (5.9%)	0	20 (5.6%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Includes AEs with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_saf_sum.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_saf_sum_SE.out
14SEP2018 21:43 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_saf_sum_SE を改変]

統合解析の Pediatric で，25%以上に認められた有害事象を表 2.5.5.8-2に示す。小児に特徴的な有害事象は認められなかった。

表 2.5.5.8-2 25%以上に認められた因果関係別有害事象の一覧（統合解析）

	Pediatric	
	(N=16)	
	有害事象	因果関係が否定できない有害事象
Total	16 (100.0%)	16 (100.0%)
貧血	9 (56.3%)	5 (31.3%)
咳嗽	9 (56.3%)	2 (12.5%)
血中クレアチニン増加	9 (56.3%)	8 (50.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (56.3%)	7 (43.8%)
悪心	8 (50.0%)	7 (43.8%)
疲労	8 (50.0%)	2 (12.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (50.0%)	6 (37.5%)
便秘	7 (43.8%)	5 (31.3%)
発熱	7 (43.8%)	0
食欲減退	6 (37.5%)	2 (12.5%)
四肢痛	6 (37.5%)	2 (12.5%)
下痢	5 (31.3%)	3 (18.8%)
味覚異常	5 (31.3%)	5 (31.3%)
体重増加	5 (31.3%)	4 (25.0%)
嘔吐	5 (31.3%)	1 (6.3%)

	Pediatric	
	(N=16)	
	有害事象	因果関係が否定できない有害事象
頭痛	5 (31.3%)	2 (12.5%)
脱水	5 (31.3%)	1 (6.3%)
口腔咽頭痛	5 (31.3%)	1 (6.3%)
好中球数減少	5 (31.3%)	3 (18.8%)
高血糖	5 (31.3%)	0
鼻閉	5 (31.3%)	0
血小板数減少	5 (31.3%)	2 (12.5%)
洞性頻脈	5 (31.3%)	1 (6.3%)
呼吸困難	4 (25.0%)	0
浮動性めまい	4 (25.0%)	1 (6.3%)
白血球数減少	4 (25.0%)	2 (12.5%)
高ナトリウム血症	4 (25.0%)	2 (12.5%)
鼓腸	4 (25.0%)	4 (25.0%)
リンパ球数減少	4 (25.0%)	1 (6.3%)
低ナトリウム血症	4 (25.0%)	2 (12.5%)

[5.3.5.3-1 aerel_10P_SE_ISS を改変]

全安全性解析対象集団における年齢別（18歳未満，18歳から64歳，65歳以上）の部分集団の安全性プロファイルの概要を表 2.5.5.8-3に示す。

18歳未満の患者数は少ないものの，本剤の安全性のプロファイルは，18歳未満，18歳から64歳，65歳以上で，同じような傾向を示した。本剤は，年齢によらず，一貫した良好な忍容性を示すと考えた。

表 2.5.5.8-3 年齢別の安全性プロファイルの概要（統合解析）

Safety Summary by Age (<18 years, 18 to 64 years, >= 65 years), Safety-Evaluable Patients
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784, CO40778
Enrollment cutoff: Nov 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	Total (N=355)		
	Age Category		
	<18 years (N=17)	18 to 64 years (N=248)	>= 65 years (N=90)
Patients with AE	17 (100.0%)	247 (99.6%)	89 (98.9%)
Patients with Related AE	16 (94.1%)	229 (92.3%)	80 (88.9%)
Patients with Serious AE	2 (11.8%)	105 (42.3%)	30 (33.3%)
Patients with Related Serious AE	1 (5.9%)	23 (9.3%)	6 (6.7%)
Patients with NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	7 (41.2%)	159 (64.1%)	51 (56.7%)
Patients with Related NCI-CTCAE >= Grade 3 AE	3 (17.6%)	81 (32.7%)	26 (28.9%)
Patients with AE Leading to Discontinuation	1 (5.9%)	19 (7.7%)	10 (11.1%)
Patients with Related AE Leading to Discontinuation	0	7 (2.8%)	7 (7.8%)
Patients with AE Leading to Dose Reduction	4 (23.5%)	68 (27.4%)	28 (31.1%)
Patients with Related AE Leading to Dose Reduction	4 (23.5%)	67 (27.0%)	26 (28.9%)
Patients with AE Leading to Death	0	17 (6.9%)	3 (3.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Includes AEs with start date on or after the date of first dose of study treatment and up to and including 30 days after the last dose of study treatment, or events with start date prior to the date of first dose of study treatment, and worsened in severity or become serious during treatment.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_saf_sum_by.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_saf_sum_by_BYAGEC_SE.out
30AUG2018 8:16 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_saf_sum_by_BYAGEC_SE を再掲]

2.5.5.9 安全性成績のまとめ

本剤投与により，有害事象は353/355例（99.4%）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325/355例（91.5%）に認められた。中止に至った有害事象の発現は低く，有害事象のほとんどは，投与の中断あるいは投与量の減量を行うことで管理可能な事象であった。Grade 3以上の有害事象は，217/355例（61.1%）に認められ，最も高頻度に認められた Grade 3以上の有害事象は貧血38例（10.7%）であった。重篤な有害事象を発現した患者は137/355例（38.6%）に認められた。死亡に至った有害事象は20例（5.6%）に認めたが，いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

日本人集団において，本剤は忍容可能であり，本剤の安全性プロファイルは国内外で大きく異ならないと考えられた。

また，年齢による安全性プロファイルに大きな違いは認められず，本剤は，成人，小児ともに忍容可能であると考えられた。

以上より，本剤の忍容性は高く，臨床的に許容可能な安全性を有することが確認された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

NTRK 融合遺伝子は，小児がんを含む様々な種類のがんで確認されているが，*NTRK* 融合遺伝子の発現頻度は主要ながんでは低く，希少ながんでは高い傾向にある。日本における患者数を特定したデータは現時点でないが，*NTRK* 融合遺伝子の発現頻度が主要ながんで低いことを勘案すると，患者数は極めて少ないと推察される。

NTRK 融合遺伝子陽性固形がん患者の病態に関する報告はほとんどないが，非臨床データで *NTRK* 融合遺伝子が存在すると予後不良となることが示唆されている。

2.5.6.1.2 現行の治療

NTRK 融合遺伝子を特異的に標的とする薬剤は国内では承認されておらず，*NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者は，がんの種類ごとに推奨される治療法（化学療法，免疫療法など）が実施されている。

ALK，*RET*，*ROS1*など種々の融合遺伝子を標的とした薬剤が開発され，各融合遺伝子陽性がん患者で有効性を示していることから，*NTRK* においても融合遺伝子を標的とした有効性，忍容性が高い薬剤の開発が望まれている。また，*NTRK* 融合遺伝子は小児がんでも発現していることから，小児を適応とした薬剤の開発も望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

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に対する本剤の有効性を評価するため，STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験に組み入れられた *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者の結果を統合解析した。

NTRK 有効性評価集団54例の奏効率（BICR 評価）は，57.4%（95%CI：43.21～70.77%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が4例（7.4%），PR が27例（50.0%）であった。奏効期間の中央値（BICR 評価）は10.4カ月（95%CI：7.1カ月～評価不能）であった。主要評価項目である奏効率は，95%信頼区間の下限値が閾値に設定した30%を超えており， *NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がんに対する本剤の臨床的意義のある有効性が確認された。

脳転移病変を有している被験者12例での奏効率（BICR 評価）は，50.0%（95%CI：21.09～78.91%），奏効期間の中央値は評価不能（95%CI：4.2カ月～評価不能）であった。脳転移病変がない被験者42例での奏効率（BICR 評価）は，59.5%（95%CI：43.28～74.37%），奏効期間の中央値は12.9カ月（95%CI：7.1カ月～評価不能）であった。脳転移病変の有無にかかわらず奏効率（BICR 評価）の点推定値が一貫していることから，脳転移病変の有無にかかわらず有効性が期待できる結果であった。

また，脳転移病変を有する11例の脳内病変の奏効率（BICR 評価）は，54.5%（95%CI：23.38～83.25%），脳内病変の奏効期間の中央値（BICR 評価）は評価不能（95%CI：5.0カ月～評価不能），脳内病変の PFS（BICR 評価）の中央値は，14.3カ月（95%CI：5.1カ月～評価不能）であり，脳内病変に対する有効性も期待できる結果であった。

NTRK 有効性評価集団に含まれる日本人1例は，最良総合効果は BICR 評価，主治医評価のいずれも PR であった。また，がん種別の奏効率の結果から，いずれのがん種でも奏効例が認められた。

NTRK 融合遺伝子陽性の4歳女児の肉腫患者に本剤を投与したところ，最良総合効果（主治医評価）は PR で，臨床的有用と確認され，小児での本剤の有効性も期待できると考える。

2.5.6.3 リスク

臨床試験，非臨床試験，作用機序解析から得られたデータ及び本剤との関連性を評価し，重要な特定されたリスクは，うっ血性心不全，QT 間隔延長，認知障害，失神とした。これらのリスクは，下記に示すように注意喚起を徹底し，安全策を講じることでリスクを最小化でき，管理可能であると考える。

2.5.6.3.1 うっ血性心不全

本剤を投与した12/355例（3.4%）において，少なくとも1回のうっ血性心不全に関連する事象が認められた。その内8/355例（2.3%）が Grade 3，4の事象であった。重篤な有害事象は7/355例（2.0%）であった。全体的に心臓病の既往の有無にかかわらず，うっ血性心不全に関連する事象は認められた。ほとんどの事象は，本剤の投与中止あるいは投与量減量や治療薬の投与により回復した。うっ血性心不全は，生命を脅かす事象につながる可能性があり，添付文書の副作用の項に記載するとともに発現事象の程度に応じて，休薬・減量基準を設定して注意喚起を行う。

2.5.6.3.2 QT 間隔延長

本剤を投与して，7/355例（2.0%）において，少なくとも1回の QT 間隔延長の事象を認めた。ベースライン後に60 msec を超える QT 間隔延長を認め，6/355例（1.7%）において500 msec を超える QT 間隔延長を認めた。全体的に，7/355例（2.0%）が QT 間隔延長の少なくとも1つの事象を発現し，この内，5例は重症度が Grade 1であった。Grade 2及び Grade 3の事象はそれぞれ1例に認められた。QT 間隔延長は，生命を脅かす不整脈のリスクを増加させると考えられ，これらの発生の影響を最小限に抑えるため，QT 間隔延長のモニタリングにて早期発見をし，管理をすることが必要である。添付文書の副作用の項に記載するとともに，発現事象の程度に応じて，休薬・減量基準を設定して注意喚起を行う。

2.5.6.3.3 認知障害

本剤を投与した92/355例（25.9%）において，認知障害，錯乱状態，精神状態の変化，記憶障害，幻覚等が認められた。その内，ほとんどは重症度が Grade 1又は Grade 2の事象であった。Grade 3の事象は16/355例（4.5%）に認められた。Grade 3の事象の大部分の有害事象は管理可能であり，本剤の投与中断あるいは投与量減量により回復した。Grade 4又は Grade 5の認知障害に関わる事象は認められなかった。全体として，認知障害は，成人集団と比較して小児患者においては発現頻度が低かった。大部分の認知障害の有害事象は，治療開始の3カ月以内に発現した。データカットオフ時点で，55/355例（15.5%）は回復していた。個々の患者への影響の程度は，事象の重篤度や重症度及び状態により異なるが，機械を操作し，使用する能力に影響を及ぼし得ると考える。日常生活に影響を及ぼし得るため，添付文書の副作用の項に記載するとともに，発現事象の程度に応じて，休薬・減量基準を設定して注意喚起を行う。

2.5.6.3.4 失神

本剤を投与した14/355例（3.9%）において，失神の有害事象が認められた。4例の患者では，失神と同時に低血圧，脱水又は QT 間隔延長を併発していたがそれ以外の患者では併発事象は認められなかった。大部分の事象は投与開始後，速やかに認められるが，発現期間は短く，速やかに回復した。

患者の生活の質の低下を最小限に抑えるために，添付文書の副作用の項に記載するとともに発現事象の程度に応じて，休薬・減量基準を設定して注意喚起を行う。また，重大な副作用の項に低血圧，脱水，QT 間隔延長の有無に関わらず失神があらわれることがあることを明記し，注意喚起を行う。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は *NTRK* 融合遺伝子を標的とする新規作用機序を有する分子標的薬である。本剤は *NTRK* 融合遺伝子を有する固形がんに対し，がん種，年齢（成人，小児）を問わず有効性が期待される。

NTRK 融合遺伝子の発現が報告されているがん種における，現在利用可能な薬剤の治療成績を表 2.5.6.5-1に示す。各薬剤の奏効率，奏効期間中央値の中央値（範囲）は，奏効率が13.4%（0～41.6%），奏効期間中央値が7.0カ月（4.2～17.2カ月）であった。STARTRK-2試験，STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験に組み入れられた *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんの統合解析の結果から，NTRK 有効性評価集団54例の奏効率（BICR 評価）が57.4%（95%CI：43.21～70.77%），奏効期間中央値（BICR 評価）が10.4カ月（95%CI：7.1カ月～評価不能）であり，上述の *NTRK* 融合遺伝子を発現するがん種での治療成績を考慮すると，本剤は *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者に対する治療選択肢の一つになることが期待できる。

脳転移病変に関する部分集団解析の結果から，本剤は脳転移病変の有無にかかわらず有効性が期待でき，更に STARTRK-NG 試験の結果から，小児での本剤の有効性も期待できる結果であった。

安全性については STARTRK-2試験，STARTRK-1試験，ALKA 試験及び STARTRK-NG 試験の4試験の統合解析の結果，有害事象の発現頻度，重症度及び重篤度から本剤は成人，小児患者ともに忍容可能であると考えられる。本剤には，うっ血性心不全，QT 間隔延長，認知障害，失神のようなリスクはあるものの，休薬・減量や適切な治療によって管理可能であると判断した。

また，日本人集団での本剤の有効性，安全性及び薬物動態は，全体集団の結果と大きく異なるものではないと考える。

NTRK 融合遺伝子陽性固形がん患者の病態に関する報告はほとんどないが，非臨床データで *NTRK* 融合遺伝子が存在すると予後不良となることが示唆されている。このような状況下，本剤は4試験に組み入れられた *NTRK* 融合遺伝子陽性のいずれの固形がんでも奏効例が認められ，更に小児での有効性も確認されていること，更に成人，小児患者ともに忍容可能であることから，本剤の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者に対するベネフィットはリスクを上回るものと判断した。

2.5.6.5 補遺

表 2.5.6.5-1 NTRK 融合遺伝子が報告されているがん種における二次治療（唾液腺がんは一次治療以降）以降の抗がん剤治療の有効性

	Therapy	Line of treatment	ORR (%)	mDOR (month)	PFS (months)	mOS (month)	Reference
Non Small-cell Lung Cancer (EGFR or ALK negative)	Docetaxel	2L	7.1	6.1	2.5 (TTP)	7.0	Sheperd et al. 2000[33]
	Pemetrexed	2L	9.1	4.6	2.9	8.3	Hanna et al 2004[34]
	Bevacizumab+paclitaxel	2L or 3L	22.5	NA	5.4	9.9	Cortot et al. 2016[35]
	Docetaxel+Ramucirumab	2L	23.0	NA	4.5	10.5	Garon et al. 2014[36]
	Pembrolizumab[a]	≥2L	18.5	NR	4.0	12.7	Herbst et al. 2016[37]
	Docetaxel+Nintedanib	2L	4.4	NA	3.4	10.1	Reck et al. 2014[38]
	Nivolumab	≥2L	19.2	17.2	2.3	12.2	Borghaei et al. 2015[39]
Colorectal Carcinoma	Cetuximab+irinotecan[b]	2L	16.4	5.7	4.0	10.7	Sobrero et al. 2008[40]
	Panitumumab+FOLFIRI[b]	2L	35.0	7.6	5.9	14.5	Peeters et al. 2010[41]
	Bevacizumab+FOLFOX-4	2L	22.7	NA	7.3	12.9	Giantonio et al. 2007[42]
	Aflibercept+FOLFIRI	≥2L	19.8	NA	6.9	13.5	Van Cutsem et al. 2012[43]
	Ramucirumab+FOLFIRI	2L	13.4	NA	5.7	13.3	Tabernero et al. 2015[44]
	Regorafenib	≥2L	1.0	NA	1.9	6.4	Grothey et al. 2013[45]
	Trifluridine/Tipiracil	≥2L	1.6	NA	2.0	7.1	Mayer et al. 2015[46]
Breast Cancer incl. secretory breast	Gemcitabine+Paclitaxel	≥2L	41.4	9.9	6.1 (TTP)	18.6	Albain et al. 2008[47]
	Lapatinib+Capecitabine[c]	≥2L	23.7	7.4	6.2 (TTP)	15.6	Cameron et al. 2008[48]; 2010[49]
	Capecitabine+Docetaxel	≥2L	41.6	7.3	6.1 (TTP)	14.5	O'Shaughnessy et al. 2002[50]
	Fulvestrant+Palbociclib	≥2L	19.0	NA	9.5	NA	Cristofanilli et al. 2016[51]
	Eribulin	≥2L	12.2	4.2	3.7	13.1	Cortes et al. 2011[52]
Salivary Gland Cancer	Sunitinib	≥1L	0.0	NA	7.2 (TTP)	18.7	Chau et al. 2012[53]
	Gefitinib	≥1L	0.0	NA	4.3/2.1	25.9/16.0	Jakob et al. 2015[54]
	Platinum+Gemcitabine	≥1L	24.2	6.7	NA	13.8	Laurie et al. 2010[55]
Soft Tssue Sarcoma	Eribulin[d]	≥2L	4.0	NA	2.6	13.5	Schöffski et al. 2016[56]
	Sunitinib[e]	2L	6.8	NA	24.1	NA	Demitri et al. 2006[57]
	Regorafenib	≥2L	4.5	NA	1.1-5.6	4.7-21.0	Mir et al. 2016[58]
	Trabectedin	≥2L	9.9	6.5	4.2	12.4	Demetri et al 2016[59]
	Pazopanib[f]	≥2L	5.7	NA	4.6	12.5	van der Graaf et al. 2012[60]
	Dacarbazine+Gemcitabine	≥2L	12	10.2	4.2	16.8	Garcia-Del-Muro et al. 2011[61]
	Olaratumab + Doxorubicin	≥1L[g]	18.2	8.3	6.6	26.5	Tap et al. 2016[62]

NA, not available; NR, not reached.

[a] in patients with PD-L1 expression on at least 1% of tumor cells.

[b] for patients with KRAS wt tumors.

[c] patients with HER2-positive advanced/metastatic BC.

[d] for patients with liposarcomas or leiomyosarcoma.

[e] patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib.

[f] non-adipocytic STS (excluding liposarcomas).

[g] 59% of patients had at least one previous treatment.

2.5.7 参考文献

1) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007;448:561-6.
2) Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med 2012;18:378-81.
3) Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: Oncogene addiction--a rationale for molecular targeting in cancer therapy. Nat Clin Pract Oncol 2006;3(8):448-57.
4) Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer Res 2008;68(9):3077-3080; discussion 3080.
5) Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Aaronson SA, Barbacid M. Oncogenes in solid human tumours. Nature 1982;300:539-42.
6) Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. Nature 1986;319(6056):743-8.
7) Martin-Zanca D, Oskam R, Mitra G, Copeland T, Barbacid M. Molecular and Biochemical Characterization of the Human trk Proto-Oncogene. Molecular and Cellular Biology 1989;9(1):24-33.
8) Lange AM, Lo HW. Inhibiting TRK Proteins in Clinical Cancer Therapy. Cancers 2018;10:105.
9) Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, Lim JF, Sorensen PH. A novel *ETV6-NTRK3* gene fusion in congenital fibrosarcoma. Nat Genet 1998;18(2):184-7.
10) Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW, Xiao S, Grier HE, Kozakewich HP, et al. Congenital Mesoblastic Nephroma t(12;15) Is Associated with *ETV6-NTRK*3 Gene Fusion : Cytogenetic and Molecular Relationship to Congential (Infantile) Fibrosarcoma. Am J Pathol 1998;153(5):1451-8.
11) Del Castillo M, Chibon F, Arnould L, Croce S, Ribeiro A, Perot G, et al. Secretory Breast Carcinoma: A Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific *ETV6-NTRK3* Gene Fusion. Am J Surg Pathol 2015; 39(11):1458-67.
12) Makretsov N, He M, Hayes M, Chia S, Horsman DE, Sorensen PH, et al. A fluorescence in situ hybridization study of *ETV6-NTRK3* fusion gene in secretory breast carcinoma. Genes Chromosomes Cancer 2004;40(2):152-7.
13) Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, Roskelley CD, Melnyk N, Mathers JA, et al. Expression of the *ETV6-NTRK*3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell 2002; 2(5):367-76.
14) Laé M, Fréneaux P, Sastre-Garau X, Chouchane O, Sigal-Zafrani B, Vincent-Salomon A. Secretory breast carcinomas with *ETV6-NTRK*3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum. Mod Pathol 2009;22(2):291-8.
15) Skálová A, Vanecek T, Simpson RH, Laco J, Majewska H, Baneckova M, et al. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands: Molecular Analysis of 25 ETV6 Gene Rearranged Tumors With Lack of Detection of Classical *ETV6-NTRK*3 Fusion Transcript by Standard RT-PCR: Report of 4 Cases Harboring ETV6-X Gene Fusion. Am J Surg Pathol 2016;40(1):3-13.
16) Bishop JA, Yonescu R, Batista D, Begum S, Eisele DW, Westra WH. Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the *ETV6-NTRK*3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma. Hum Pathol 2013; 44: 1982-8.
17) Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. Nat Commun 2014;5:3116.
18) Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. Nat Genet 2014;46:444-50.
19) Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. Oncologist 2014;19(3):235-42.

20) Jones DT, Hutter B, Jäger N, Korshunov A, Kool M, Warnatz HJ, et al. Recurrent somatic alterations of *FGFR1* and *NTRK*2 in pilocytic astrocytoma. Nature genetics 2013;45(8):927-32.
21) Yamamoto H, Yoshida A, Taguchi K, Kohashi K, Hatanaka Y, Yamashita A, et al. *ALK, ROS1* and *NTRK3* gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours. Histopathology 2016;69(1):72-83.
22) Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun 2014;5:4846.
23) Frattini, V, Trifonov V, Chan JM, Castano A, Lia M, Abate F, et al. The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. Nat Genet 2013;45:1141-9.
24) Kim, J, Lee Y, Cho HJ, Lee YE, An J, Cho GH, et al. *NTRK1* fusion in glioblastoma multiforme. PLoS One 2014;9:e91940.
25) Morosini D, Chmielecki J, Goldberg M, Ross JS, Stephens PJ, Miller VA, et.al. Comprehensive genomic profiling of sarcomas from 267 adolescents and young adults to reveal a spectrum of targetable genomic alterations. Journal of Clinical Oncology 2015;33(15 suppl):11020.
26) Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nat Med 2017;23:703-13.
27) Kheder ES, Hong DS. Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins. Clin Cancer Res 2018 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1156.
28) Schram AM, Chang MT, Jonsson P, Drilon A. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. Nat Rev Clin Oncol 2017;14:735-48.
29) Brodeur GM, Minturn JE, Ho R, Simpson AM, Iyer R, Varela CR, et al. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. Clin Cancer Res 2009;15(10):3244-50.
30) Sclabas GM, Fujioka S, Schmidt C, Li Z, Frederick WA, Yang W, et al. Overexpression of Tropomysin-Related Kinase B in Metastatic Human Pancreatic Cancer Cells. Clin Cancer Res 2005;15(11):440-9.
31) 日本脳腫瘍学会編集　脳腫瘍診療ガイドライン1　2016年版　金原出版株式会社
32) Drilon A, Siena S, Ou SHI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7(4):400-9.
33) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, eat al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18:2095-103.
34) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-97.
35) Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, Moulec SL, Barlesi F, Zalcman G, et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. J Clin Oncol 2016;34:(suppl; abstr 9005).
36) Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014;384:665-73.
37) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1540-50.
38) Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus

nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:143-55.

39) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-39.

40) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2311-19.

41) Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized Phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28:4706-13.

42) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-44.

43) Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012;30:3499-506.

44) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:499-508.

45) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381:303-12.

46) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2015;372:1909-19.

47) Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol 2008;26:3950-7.

48) Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008;112:533-43.

49) Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. Oncologist 2010;15:924-34.

50) O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-23.

51) Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17:425-39.

52) Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377:914-23.
53) Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, Chin SF, Turner S, Wang L, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. Ann Oncol 2012;23:1562-70.
54) Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, Kupferman ME, Liu DD, Lee JJ, et al. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. Head Neck 2015;37:644-9.
55) Laurie SA, Siu LL, Winquist E, Maksymiuk A, Harnett EL, Walsh W, et al. A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. Cancer 2010;116:362-8.
56) Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2016;387:1629-37.
57) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1329-38.
58) Mir O, Brodowicz T, Italiano A, Wallet J, Blay JY, Bertucci F, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1732-42.
59) Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: Results of a Phase III randomized multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2016;34:786-93.
60) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012;379:1879-86.
61) García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. J Clin Oncol 2011;29:2528-33.
62) Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet 2016;388:488-97.