

審議結果報告書

令和 2 年 2 月 13 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] 令和元年6月27日

[審 議 結 果]

令和2年1月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は5年10カ月とされた。

[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、以下のとおり修正を行う。

この修正による審査結果の変更はない。

記

| 頁 | 行 | |
|---|-----|-----|
| 9 | 表 4 | 修正後 |
| | | 修正前 |

| 最良総合効果 | 例数 (%) | | | |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------------|
| | 全体集団 | | | 日本人集団 |
| | 全体 | パート A | パート B | 全体 |
| | 78 例 | 50 例 | 28 例 | 8 例 |
| CR | 5 (6.4) | 2 (4.0) | 3 (10.7) | <u>1 (12.5)</u> |
| PR | 50 (64.1) | 35 (70.0) | 15 (53.6) | <u>3 (37.5)</u> |
| SD | 6 (7.7) | 1 (2.0) | 5 (17.9) | <u>1 (12.5)</u> |
| PD | 6 (7.7) | 5 (10.0) | 1 (3.6) | <u>2 (25.0)</u> |
| Non CR/PD | 4 (5.1) | 3 (6.0) | 1 (3.6) | <u>0</u> |
| Missing or unevaluable | 7 (9.0) | 4 (8.0) | 3 (10.7) | <u>1 (12.5)</u> |
| 奏効 (CR+PR) | 55 | 37 | 18 | <u>4</u> |
| (奏効率 [95%CI]) | (70.5 | (74.0 | (64.3 | <u>(50.0</u> |
| (%) | [59.1, 80.3]) | [59.7, 85.4]) | [44.1, 81.4]) | <u>[15.7, 84.3])</u> |

| 最良総合効果 | 例数 (%) | | |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | 全体 | パート A | パート B |
| | 78 例 | 50 例 | 28 例 |
| CR | 5 (6.4) | 2 (4.0) | 3 (10.7) |
| PR | 50 (64.1) | 35 (70.0) | 15 (53.6) |
| SD | 6 (7.7) | 1 (2.0) | 5 (17.9) |
| PD | 6 (7.7) | 5 (10.0) | 1 (3.6) |
| Non CR/PD | 4 (5.1) | 3 (6.0) | 1 (3.6) |
| Missing or unevaluable | 7 (9.0) | 4 (8.0) | 3 (10.7) |
| 奏効 (CR+PR) | 55 | 37 | 18 |
| (奏効率 [95%CI]) | (70.5 | (74.0 | (64.3 |
| (%) | [59.1, 80.3]) | [59.7, 85.4]) | [44.1, 81.4]) |

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和2年2月12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] 令和元年6月27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 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[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 *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌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。

[効能又は効果]

NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

＜*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌＞

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/m² (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/m² 1日1回経口投与)

| 体表面積 (m ²) | 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 |

< ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 >

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。

(下線部追加)

[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)

令和元年12月10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] 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] 令和元年6月27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] NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
ROSI 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌
 (下線部追加)

[申請時の用法・用量] <NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌>
 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/m² (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/m² 1日1回経口投与)

| 体表面積 (m ²) | 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 |

<ROSI 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌>

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。

(下線部追加)

[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 | 3 |
| 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 | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |

| | |
|--|----|
| 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 | 4 |
| 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 | 4 |
| 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 | 17 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 | 18 |

[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

本薬は、イタリア Nerviano Medical Sciences 社により創製された、ROS1、TRK 等の複数のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物であり、ROS1、TRK 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。

本邦において、本薬は、2019年6月に「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を効能・効果として承認されている。

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 *ROS1*、*ALK* 又は *NTRK* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌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 *ROS1*、*ALK* 又は *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者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 *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC に係る本薬の承認申請が行われ、米国では 2019年8月に「*ROZLYTREK* is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are *ROS1*-positive.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2019年10月時点において、本薬は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、*STARTRK-2* 試験への患者の組入れが 年 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、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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 1 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。また、参考資料として非介入試験 1 試験が提出された。なお、海外第 I 相試験 13 試験（STARTRK-1 試験、ALKA 試験、CA14707 試験、101-04 試験、101-05 試験、101-06 試験、101-07 試験、101-08 試験、101-09 試験、101-12 試験、101-13 試験、101-14 試験及び 101-15 試験）及び海外第 I / I b 相試験（STARTRK-NG 試験）の成績については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「令和元年 5 月 21 日付け審査報告書 ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg」参照）。

表 1 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 | ROS1、ALK 又は NTRK 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 ² 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 |
| | | ALKA 試験 | I | ROS1、ALK 又は NTRK 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者 | 58 ①20 ②32 ③6 | 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 ² 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 ² 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 ² 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 | ¹⁴ C 標識体 600 mg を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 |
|------|------|---------------|------------------|--|------------------------------|---|-----------|
| | | 101-06 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 |
| | | 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Ib相パート： ROS1、ALK 又は NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 (新生児~22歳未満) | 16 第I相パート：16 第Ib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 ² を QD で経口投与 | 安全性 PK |
| 参考 | 海外 | WO40977 試験 | 非介入 | ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 | 122 ①53*4 ②69*5 | ① 本薬を QD で経口投与 ② クリゾチニブを BID で経口投与 | 有効性 |

*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 m² 以下の場合 600 mg を QD で経口投与、体表面積が 1.85 m² 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、*4：ALKA 試験、STARTRK-1 試験及び STARTRK-2 試験の統合解析に含まれ、本薬が投与された患者が組み入れられた、*5：Flatiron Health Analytic Database に登録されたクリゾチニブの単独投与による治療歴を有する患者のうち、①18歳以上、②ECOG PS 0~2 (判明している場合) 及び③他の ROS1 阻害剤による治療歴のない患者が組み入れられた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 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] >)

ROS1、*NTRK* 又は *ALK* 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*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホート 150 例、②*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホート 62 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、化学療法歴にかか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¹⁾) 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、日本人の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。

本試験の *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホートに登録された 78 例のうち、*ROS1* 阻害剤による治療歴を有する患者 2 例、データカットオフ時点で初回奏効からの観察期間が 12 カ月未満であった 43 例を除く 33 例が有効性の解析対象²⁾ とされた (うち、日本人患者は 0 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 段階デザインとして計画され、閾値奏効率は 20%³⁾ 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 4 例以上の場合には組入れを継続することとされ、第 2 段階で最大 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。しかしながら、本試験開始後に、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対してクリゾチニブが承認されたことから、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホートにおいて新たにパート B が追加され、90 例の患者を組み入れ、閾値奏効率は 50%⁴⁾ と設定された。それに伴い、試験開始時から設定されていたパートはパート A とされた (治験実施計画書改訂第 4 版 (2017 年 8 月 3 日付け))。

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、パート A の有効性の解析対象全例の観察期間が 12 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

¹⁾ 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 33 例のうち、F1 製剤のみ投与された患者は 1 例、F1 製剤及び F2A 製剤が投与された患者は 9 例、F2A 製剤のみが投与された患者は 23 例であった。

²⁾ 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) を各コホートにおける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) (33 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。

³⁾ 試験計画時に NSCLC 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 20%以下 (J Clin Oncol 2015; 33: 1008-14 等) の範囲で分布していたことを参考として設定された。

⁴⁾ *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して報告されていたクリゾチニブの奏効率 [95%CI] (%) が 72 [58, 84] であった (N Engl J Med 2014; 371: 1963-71) ことを参考として設定された。

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 2 のとおりであった (2018 年 5 月 31 日データカットオフ)。

**表 2 最良総合効果及び奏効率 (ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC コホート、パート A)
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団 (EE 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 (%) |
|-------------------------------|------------------------|
| | 33 例 |
| CR | 1 (3.0) |
| PR | 24 (72.7) |
| SD | 0 |
| PD | 2 (6.1) |
| Non CR/PD | 3 (9.1) |
| Missing or unevaluable | 3 (9.1) |
| 奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%)) | 25 (75.8 [57.7, 88.9]) |

* : 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%) (ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 : 17 例、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者 : 8 例、その他 : 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 患者 2 例)。疾患進行による死亡例 (ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 : 15 例 (うち、日本人患者 2 例)、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者 : 4 例、その他 : 4 例) を除く患者の死因は、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で肺炎及び心原性ショック各 1 例、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者で肺炎、心肺停止、敗血症及び急性呼吸不全各 1 例、その他で自殺既遂 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 非介入試験

7.2.1.1 非介入試験 (CTD 5.3.5.4-1 : WO40977 試験)

ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : なし) を対象に、本薬とクリゾチニブの有効性を比較することを目的とした非介入試験が実施された。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験に組み入れられた患者のうち、本薬が投与された ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC⁵⁾ 患者 53 例 (STARTRK-2 試験 : 37 例、STARTRK-1 試験 : 7 例、ALKA 試験 : 9 例) が本薬群とされた。また、米国 Flatiron Health Analytic Database⁶⁾ に登録されている 2011 年 1 月 1 日~2018 年 6 月 30 日の間に ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC と診断された患者⁷⁾ のうち、クリゾチニブが単独投与された 69 例がクリゾチニブ群とされた。本薬群及びクリゾチニブ群に組み入れられた全例が、有効性の解析対象とされた。

⁵⁾ ①18 歳以上、②ECOG PS 0~2 及び③他の ROS1 阻害剤による治療歴のない、初回奏効からの観察期間が 12 カ月以上の患者が組み入れられた。しかしながら、STARTRK-2 試験に組み入れられた患者 37 例に、ROS1 阻害剤による治療歴を有する患者 2 例、初回奏効からの観察期間が 12 カ月未満の患者 2 例が含まれていたことが解析後に判明した。

⁶⁾ Flatiron 社の電子カルテソフトウェア (OncoEMR) 等を利用する米国の診療機関における癌患者の診療情報を集積したデータベース。

⁷⁾ ①18 歳以上、②ECOG PS 0~2 (判明している場合) 及び③他の ROS1 阻害剤による治療歴のない患者が組み入れられた。

本試験の主要評価項目は TTD⁸⁾ とされ、本薬群とクリゾチニブ群の TTD の比較に際し、傾向スコア⁹⁾ による調整を行うこととされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた TTD は表 3 のとおりであった（データカットオフ：本薬群 2018 年 5 月 31 日、クリゾチニブ群 2018 年 6 月 30 日）。

表 3 TTD（有効性の解析対象集団、データカットオフ：本薬群 2018 年 5 月 31 日、クリゾチニブ群 2018 年 6 月 30 日）

| | 本薬群 | クリゾチニブ群 |
|--------------------|------------------|-------------------|
| 例数 | 53 | 69 |
| イベント数 (%) | 36 (67.9) | 50 (72.5) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 14.6 [8.3, 23.8] | 8.8 [8.2, 9.9] *1 |
| ハザード比 [95%CI] *1,2 | | 0.64 [0.40, 1.02] |

*1：傾向スコアを用いた Inverse Probability of Treatment Weighting 法（本薬群の重みを 1）を適用、*2：年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、その他）、喫煙歴（あり、なし）、脳転移（あり、なし）及び前治療歴（2 つ以下、3 つ以上）を層別因子とした層別 Cox 回帰

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、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 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、*ROS1*、*NTRK* 又は *ALK* 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 *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 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。なお、実施中の臨床試験（ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験、及び STARTRK-NG 試験）においてデータカットオフ日（2018 年 5 月 31 日）以降に認められた死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を確認した結果、未知の有害事象の発現や特定の有害事象における発現傾向の明確な変化は認められなかったことから、本薬の初回承認申請時に提出された安全性情報と同一の 2018 年 5 月 31 日カットオフデータに基づき本薬の安全性を評価することとした。

- *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者等を対象に、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
- *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者等を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした ALKA 試験

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 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。

⁸⁾ 本薬群では、本薬の投与開始日から、①死亡、②有害事象、③同意撤回又は④疾患進行のいずれかのイベントによる投与中止までの期間と定義された。クリゾチニブ群では、クリゾチニブの投与開始日から、①疾患進行、②後治療の開始又は③最終投与日から 7 日以内の死亡のいずれかのイベントによる投与中止までの期間と定義された。ただし、クリゾチニブの最終投与日から次の来院日までの期間が 60 日以上であった場合には、最終投与日が投与中止日とされた。

⁹⁾ *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC と *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC の臨床経過が類似していることが報告されていること（J Clin Oncol 2012; 30: 863-70）を踏まえ、NSCLC の予後因子として報告されている年齢、性別、人種、喫煙歴、脳転移の有無（Am J Clin Oncol 1993; 16: 301-9 等）及び *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC の予後因子として報告されている前治療歴（Lancet 2017; 390: 29-39）を共変量としたロジスティックモデルを利用して傾向スコアを推定した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、STARTRK-2 試験における主要評価項目及び *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

進行・再発の NSCLC 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おり (J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7、JAMA 2003; 290: 2149-58 等)、臨床的に意義があると考えること等から、STARTRK-2 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

STARTRK-2 試験における *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホートのパート A で得られた本薬の奏効率 [95%CI] (%) は 75.8 [57.7, 88.9] であり、95%CI の下限値は、試験計画時までに報告されていた NSCLC に対する二次治療以降等の薬剤の奏効率を基に設定された閾値奏効率 (20%) を上回った (7.1.1.1 参照)。なお、データカットオフ後の 年 月 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²⁾。EA 集団における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率は表 4 のとおりであった (2018 年 5 月 31 日データカットオフ)。

表 4 STARTRK-2 試験 (*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 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 (%) | | | |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| | 全体集団 | | | 日本人集団 |
| | 全体 | パート A | パート B | 全体 |
| | 78 例 | 50 例 | 28 例 | 8 例 |
| CR | 5 (6.4) | 2 (4.0) | 3 (10.7) | 1 (12.5) |
| PR | 50 (64.1) | 35 (70.0) | 15 (53.6) | 3 (37.5) |
| SD | 6 (7.7) | 1 (2.0) | 5 (17.9) | 1 (12.5) |
| PD | 6 (7.7) | 5 (10.0) | 1 (3.6) | 2 (25.0) |
| Non CR/PD | 4 (5.1) | 3 (6.0) | 1 (3.6) | 0 |
| Missing or unevaluable | 7 (9.0) | 4 (8.0) | 3 (10.7) | 1 (12.5) |
| 奏効 (CR+PR) | 55 | 37 | 18 | 4 |
| (奏効率 [95%CI] (%)) | (70.5[59.1, 80.3]) | (74.0[59.7, 85.4]) | (64.3[44.1, 81.4]) | (50.0 [15.7, 84.3]) |

以上より、下記の点等を考慮すると、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC においては、*ROS1* 融合遺伝子が NSCLC の発癌に重要な原因遺伝子 (Oncogene driver) であると考えられていること。
- STARTRK-2 試験で得られた本薬の奏効率は、臨床的に意義のある結果であったと考えられること。

さらに、データカットオフ時点での観察期間が 12 カ月未満であったために有効性の主要解析対象には含まれなかったものの、STARTRK-2 試験の *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホートに登録された *ROS1* 阻害剤による治療歴のない日本人患者 8 例のうち、1 例で CR、3 例で PR が認められたことから、日本人の *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

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が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ことについて、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であった。

また、STARTRK-2 試験を主要な臨床試験とした *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 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。

- *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者におけ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。
- STARTRK-2 試験のデータカットオフ時点で、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホートのパート B への組入れは継続中であり、パート B 単独又はパート A 及び B の統合解析について、事前に設定された閾値に基づいて奏効率の結果を解釈することには限界があること。

しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、日本人患者を含め、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 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。

- STARTRK-2 試験のパート A において、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ていないこと。
- STARTRK-2 試験における *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホートに登録された日本人患者においても有効性解析対象集団と同様に奏効が認められていること。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 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、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象（認知障害、運動失調、失神、ILD、QT 間隔延長及び心臓障害（QT 間隔延長以外））（「令和元年 5 月 21 日付け審査報告書 ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg」参照）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注意する必要があると考える。

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 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、本薬の安全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 試験に組み入れられた *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者、並びに当該 3 試験の統合解析における安全性の概要は表 5 のとおりであった。3 試験における安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったため、以降は当該 3 試験の統合解析結果に基づき、本薬の安全性について検討した。

表5 ROSI 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者における安全性の概要
(STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験、ALKA 試験及び統合解析)

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------|---------------|
| | STARTRK-2 試験 105 例 | STARTRK-1 試験 18 例 | ALKA 試験 11 例 | 統合解析 134 例 |
| 全有害事象 | 105 (100) | 18 (100) | 11 (100) | 134 (100) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 59 (56.2) | 15 (83.3) | 8 (72.7) | 82 (61.2) |
| 死亡に至った有害事象 | 5 (4.8) | 3 (16.7) | 1 (9.1) | 9 (6.7) |
| 重篤な有害事象 | 36 (34.3) | 9 (50.0) | 5 (45.5) | 50 (37.3) |
| 投与中止に至った有害事象 | 9 (8.6) | 2 (11.1) | 1 (9.1) | 12 (9.0) |
| 休薬に至った有害事象 | 44 (41.9) | 12 (66.7) | 4 (36.4) | 60 (44.8) |
| 減量に至った有害事象 | 36 (34.3) | 8 (44.4) | 2 (18.2) | 46 (34.3) |

統合解析において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、便秘 74 例 (55.2%)、味覚異常 61 例 (45.5%)、浮動性めまい 55 例 (41.0%)、下痢 51 例 (38.1%)、体重増加 43 例 (32.1%)、呼吸困難及び末梢性浮腫各 42 例 (31.3%)、疲労 38 例 (28.4%)、悪心 37 例 (27.6%)、咳嗽 36 例 (26.9%)、筋肉痛 33 例 (24.6%)、血中クレアチニン増加 30 例 (22.4%)、関節痛 28 例 (20.9%)、発熱 27 例 (20.1%)、貧血、嘔吐及び頭痛各 26 例 (19.4%)、錯感覚 24 例 (17.9%)、尿路感染 23 例 (17.2%)、AST 増加 22 例 (16.4%)、低血圧、ALT 増加及び高尿酸血症各 20 例 (14.9%)、無力症 18 例 (13.4%)、末梢性ニューロパチー 17 例 (12.7%)、背部痛、嚥下障害及びそう痒症各 16 例 (11.9%)、筋力低下、口腔咽頭痛及び発疹各 15 例 (11.2%)、腹痛及び霧視各 14 例 (10.4%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、体重増加 11 例 (8.2%)、呼吸困難 9 例 (6.7%)、尿路感染 6 例 (4.5%)、ALT 増加、肺塞栓症、好中球減少症及び肺炎各 5 例 (3.7%)、下痢、貧血、失神、AST 増加及び胸水各 4 例 (3.0%)、筋肉痛、低血圧、高血圧、発疹、好中球数減少、低カリウム血症及び低酸素症各 3 例 (2.2%) 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 (4.5%)、肺炎及び胸水各 5 例 (3.7%)、発熱 4 例 (3.0%)、肺塞栓症 3 例 (2.2%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、浮動性めまい 7 例 (5.2%)、認知障害 6 例 (4.5%)、血中クレアチニン増加 5 例 (3.7%)、呼吸困難及び胸水各 4 例 (3.0%)、下痢、発熱、肺炎及び末梢性浮腫各 3 例 (2.2%) 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 8 例 (6.0%)、血中クレアチニン増加 5 例 (3.7%)、疲労、認知障害、運動失調、錯乱状態、錯感覚及び浮腫各 3 例 (2.2%) 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。

また、申請者は、ROSI 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者と既承認の効能・効果である NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者との間の本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

ROSI 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者及び NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者及び *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者の安全性の概要
(STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験の統合解析)

| | 例数 (%) | |
|-----------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 | <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の 固形癌患者 |
| | 134 例 | 68 例 |
| 全有害事象 | 134 (100) | 68 (100) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 82 (61.2) | 50 (73.5) |
| 死亡に至った有害事象 | 9 (6.7) | 6 (8.8) |
| 重篤な有害事象 | 50 (37.3) | 32 (47.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 12 (9.0) | 9 (13.2) |
| 休薬に至った有害事象 | 60 (44.8) | 38 (55.9) |
| 減量に至った有害事象 | 46 (34.3) | 28 (41.2) |

NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者と比較して *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、尿路感染 (*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 : 6 例 (4.5%)、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者 : 1 例 (1.5%)、以下、同順) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、発熱 (4 例 (3.0%)、0 例) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、浮動性めまい (7 例 (5.2%)、1 例 (1.5%))、認知障害 (6 例 (4.5%)、0 例) であった。*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者と比較して *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 3%以上高かった減量に至った有害事象及び発現率が 3%以上高かった投与中止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。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験に組み入れられた *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者において、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。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者と比較して *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも既知の有害事象であったことを考慮すると、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、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、STARTRK-2 試験に組み入れられた *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者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 試験に組み入れられた日本人及び外国人の *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の安全性の概要は表 7 のとおりであった。

表7 ROSI 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における国内外の安全性の概要 (STARTRK-2 試験)

| | 例数 (%) | |
|-----------------|---------------|---------------|
| | 日本人患者 11 例 | 外国人患者 94 例 |
| 全有害事象 | 11 (100) | 94 (100) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 6 (54.5) | 53 (56.4) |
| 死亡に至った有害事象 | 1 (9.1) | 4 (4.3) |
| 重篤な有害事象 | 4 (36.4) | 32 (34.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (9.1) | 8 (8.5) |
| 休薬に至った有害事象 | 8 (72.7) | 36 (38.3) |
| 減量に至った有害事象 | 4 (36.4) | 32 (34.0) |

STARTRK-2 試験に組み入れられた ROSI 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者において、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：7 例 (63.6%)、外国人患者：22 例 (23.4%)、以下、同順）、AST 増加（7 例 (63.6%)、13 例 (13.8%)）、浮動性めまい（6 例 (54.5%)、35 例 (37.2%)）、下痢（6 例 (54.5%)、33 例 (35.1%)）、ALT 増加（6 例 (54.5%)、13 例 (13.8%)）、発熱（5 例 (45.5%)、16 例 (17.0%)）、高尿酸血症（5 例 (45.5%)、14 例 (14.9%)）、悪心（4 例 (36.4%)、19 例 (20.2%)）、口内炎（4 例 (36.4%)、1 例 (1.1%)）、嘔吐（3 例 (27.3%)、15 例 (16.0%)）、好中球数減少（3 例 (27.3%)、4 例 (4.3%)）、白血球数減少（3 例 (27.3%)、4 例 (4.3%)）、浮腫（2 例 (18.2%)、7 例 (7.4%)）、認知障害（2 例 (18.2%)、6 例 (6.4%)）、眼乾燥（2 例 (18.2%)、3 例 (3.2%)）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 例 (18.2%)、2 例 (2.1%)）であった。同様に、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（2 例 (18.2%)、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱（2 例 (18.2%)、1 例 (1.1%)）であった。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有害事象は、いずれも既知の有害事象であったこと等を考慮すると、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「ROSI 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。しかしながら、本一変申請後に申請者より、効能・効果に関連する注意の項において、本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨も注意喚起することが説明された。

- 承認された体外診断薬等を用いて、ROSI 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 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、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「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*ROS1* 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.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

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ける、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン (v.1.2020)
ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、本薬は推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

STARTRK-2 試験の結果 (7.1.1.1 参照) 等から、本薬は *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢として位置付けられる。また、本薬の術後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から、術後補助療法としての本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌」と設定した。

- 本薬の術後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。

また、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における標準的な治療として位置付けられているクリゾチニブと本薬との使分けについて、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者は NSCLC 患者の 1~2%程度であり (J Clin Oncol 2012; 30: 863-70)、クリゾチニブとの比較試験を実施することが困難であることから、非介入試験である WO40977 試験に基づいて検討を行った。その結果、主要評価項目とされた TTD について、クリゾチニブ群と比較して本薬群で延長する傾向が認められたこと等から、本薬の有効性はクリゾチニブを上回ることが期待できると考える。なお、下記の点を考慮すると、WO40977 試験の結果に基づいて本薬とクリゾチニブとの臨床的位置付けを説明することは可能であると考ええる。

- Flatiron Health Analytic Database から抽出した、クリゾチニブが投与された *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者のデータには、これまでに報告されている予後因子 (年齢、性別、人種、喫煙歴、脳転移の有無及び前治療の有無) に関する情報が含まれており、傾向スコアを用いた解析で予後因子の群間の不均衡を調整すること (Stat Med 2015; 34: 3661-79) により、当該患者のデータを比較対象として本薬の臨床的位置付けを評価することが可能と考えられること。
- TTD は診療情報から入手可能な評価項目であり、NSCLC 患者レベルで TTD と OS 又は PFS の関連が示唆されていること (Cancer 2019; 125: 4019-32、Ann Oncol 2019; 30: 830-8)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

WO40977 試験の結果に基づいて本薬とクリゾチニブとの臨床的位置付けを説明することは、下記の理由等から限界がある。

- WO40977 試験は外部比較による非介入研究であり、患者背景因子の偏りが結果解釈に影響を及ぼす可能性があること。
- ECOG PS 等、NSCLC の予後因子として重要であることが報告されている (Am J Clin Oncol 1993; 16: 301-9) にもかかわらず、Flatiron Health Analytic Database に登録された患者の大半で当該因子に関する情報が欠測しており、傾向スコアの調整に用いることができない因子が存在することから、WO40977 試験における傾向スコアの調整には限界があると考えること。
- ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントである OS と TTD との関連は明らかでなく、また、TTD が延長することの臨床的意義は不明であること。さらに、TTD を評価項目として本薬とクリゾチニブの有効性を比較することについて、治療中止の正確な理由や時期が不明である場合があること、TTD の定義が群間で異なるため比較可能性が担保されていないこと等の理由から、限界があると考えること。

ただし、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項に示す検討の結果、ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性は期待できること等を考慮すると、本薬とクリゾチニブとの臨床的位置付けは明確にされていないものの、本薬を ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

なお、「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必要がある旨については、特記して注意喚起すべき内容はないことから、設定する必要はないと判断した。

7.R.4.2 ROSI 融合遺伝子検査について

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、ROSI 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。

申請者は、本薬の使用にあたっては、分析性能が担保されていることが確認された、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。

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より、*ROS1* 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

NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者及び *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して同一の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準が設定された STARTRK-2 試験において本薬の臨床的有用性が示されたことから、本一変申請における申請用法・用量は既承認と同様に、「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。」と設定されていた。

また、用法・用量に関連する注意の項に関しては、STARTRK-2 試験における用量調節基準等に変更を加えた、副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の目安が設定されていた。しかしながら、本一変申請後に申請者より、STARTRK-2 試験における副作用発現時の用量調節基準は *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者と *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者で同一であり、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（「令和元年 5 月 21 日付け審査報告書 ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg」参照）から、既承認と同一の内容を注意喚起する旨が説明された。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、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「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。」と設定することが適切であると判断した。

<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.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC における本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

ALKA 試験及び STARTRK-1 試験の成績を基に設定した用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準を用いて STARTRK-2 試験を実施し、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項における注意喚起を設定した（「令和元年 5 月 21 日付け審査報告書 ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg」参照）。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。

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、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、既承認用法・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.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本薬の安全性等を検討することを目的として、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

既承認の効能・効果である *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌と比較して、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC において本薬の安全性上の新たな懸念は認められていないと考えることから（7.R.3.1 参照）、本調査の安全性検討事項として、小児患者におけるリスクである成長発達遅延を除き、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌に係る調査の安全性検討事項と同様に、認知障害・運動失調、失神、ILD、QT 間隔延長及び心臓障害（QT 間隔延長を除く）を設定した。

調査予定症例数については、安全性検討事項に設定した事象の ALKA 試験、STARTRK-1 試験及び STARTRK-2 試験の統合解析における発現率等を考慮し、200 例と設定した。

観察期間については、安全性検討事項に設定した事象の ALKA 試験、STARTRK-1 試験及び STARTRK-2 試験における発現時期を考慮し、1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた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。

- 日本人の *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていること。
- 既承認の効能・効果である *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る全例調査方式による製造販売後調査の結果が得られていないこと。

本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

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ついては、本品目に係る先の申請時（申請日：平成 30 年 12 月 19 日）の添付資料と同一であり、当該申請時に書面による調査が実施されていることから本申請において適合性調査は実施されていない。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請で添付された資料は、本品目に係る先の申請時（申請日：平成30年12月19日）の添付資料と同一であり、当該申請時に調査が実施されていることから、本申請において適合性調査は実施されていない。

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 *ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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。本薬は *ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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られる。また機構は、効能・効果、臨床的位置付け、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2年1月17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] 令和元年6月27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 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、*ROS1*、*ALK* 又は *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第II相試験(STARTRK-2試験)の*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホートにおいて、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 [95%CI] (%) は 75.8 [57.7, 88.9] (25/33 例) であったことに加えて、本薬は癌細胞の増殖の本体 (Oncogene driver) である *ROS1* を標的とした阻害剤であること等も考慮すると、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

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、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断した事象(認知障害、運動失調、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は、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

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。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果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、本薬の効能・効果を「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定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>

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*ROS1* 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。

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、用法・用量に関連する使用上の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「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。」と設定することが適切であると判断した。

<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。

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本調査の安全性検討事項として設定する事象(認知障害・運動失調、失神、ILD、QT 間隔延長及び心臓障害(QT 間隔延長を除く))の発現状況等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、調査予定症例数を200例、観察期間を1年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とする製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた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。また、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間について、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。なお、既承認

の効能・効果に対して実施されている医薬品の使用条件の設定等については、本一変申請に係る効能・効果に対する追加のリスク最小化活動としても継続して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。

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 8 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 9 及び 10 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。

表 8 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"> 心臓障害（QT 間隔延長を除く） 認知障害・運動失調 | <ul style="list-style-type: none"> QT 間隔延長 失神 ILD 成長発達遅延 | <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者での使用 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 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 | | |

今般の一変申請において変更なし

表 9 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"> 市販直後調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌） 市販直後調査（<i>ROSI</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC） 一般使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、全例調査） 特定使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、小児患者における成長発達遅延の検討） 一般使用成績調査（<i>ROSI</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、全例調査） | <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、全例調査） | <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）による情報提供 市販直後調査（<i>ROSI</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC）による情報提供 医療従事者向け資料の作成及び提供 医薬品の使用条件の設定 |

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 10 製造販売後調査計画の骨子（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、失神及びILD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等を検討すること |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 本薬が投与されたすべての <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 |
| 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：認知障害・運動失調、失神、ILD、QT 間隔延長及び心臓障害（QT 間隔延長を除く） 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、重篤な有害事象等 |

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本一変申請は希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果等の追加に係るものであることから、本一変申請に係る再審査期間は 5 年 10 カ月と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量]（下線部追加）

<*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌>

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/m²（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/m² 1 日 1 回経口投与）

| 体表面積（m ² ） | 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 |

<*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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。

[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] (変更なし)

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] (変更なし)

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] (下線部追加)

<NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌>

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、「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、「小児等」及び「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。

<ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

1. 本剤の術後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. 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*ROS1* 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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

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 (NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の場合)

| 体表面积 (m ²) | 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 間隔延長を除く) | 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。 <ul style="list-style-type: none"> • 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"> • 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 | <ul style="list-style-type: none"> • 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 | 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"> • 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。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---------------|--|-----------------------|
| ALK | anaplastic lymphoma kinase | 未分化リンパ腫キナーゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BICR | blinded independent central review | 独立中央判定委員会 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| DLT | dose-limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | 米国東海岸がん臨床試験グループ |
| ILD | interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| NCCN ガイドライン | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer | |
| NSCLC | non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| NTRK | neurotrophic receptor kinase | |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PD | progressive disease | 進行 |
| PFS | progression free survival | 無増悪生存期間 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PR | partial response | 部分奏効 |
| PS | performance status | パフォーマンスステータス |
| QD | quaque die | 1日1回 |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン |
| ROS1 | c-ros oncogene 1 | |
| SD | stable disease | 安定 |
| TRK | tropomyosin receptor kinase | トロポミオン受容体キナーゼ |
| TTD | time to treatment discontinuation | 投与中止までの時間 |
| 一変申請 | | 製造販売承認事項一部変更承認申請 |
| 機構 | | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 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 |
| 本薬 | | エヌトレクチニブ |