

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)

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration–time curve from 0 to 24 hours	0から24時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration–time curve from time zero to extrapolated infinity	0から無限時間までを外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration–time curve from 0 to the last measurable time point	0から最終濃度確認時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance pump	乳癌耐性蛋白
BSEP	Bile salt export protein	胆汁酸塩排出ポンプ
90%CI	90% confidence interval	90%信頼区間
CI95% L. Geomean	Lower bound of the 95% confidence interval around the geometric mean	幾何平均値の95%信頼区間の下限
CI95% U. Geomean	Upper bound of the 95% confidence interval around the geometric mean	幾何平均値の95%信頼区間の上限
CL/F	Apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
CV%	Coefficient of variation of the arithmetic mean	算術平均値の変動係数
CV% Geomean	Coefficient of variation of the geometric mean	幾何平均値の変動係数
FaSSIF	Fasted state simulated intestinal fluid	空腹時ヒト小腸内模擬液
FeSSIF	Fed state simulated intestinal fluid	飽食時ヒト小腸内模擬液
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
Geomean	Geometric mean	幾何平均値
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒプロメロース
IC ₅₀	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC-MS/MS	Liquid chromatography–tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1	—
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期

T_{\max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TRK	Tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積

目次

頁

2.7	臨床概要	7
2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法	7
2.7.1.1	背景及び概観	7
2.7.1.1.1	製剤及び含量	7
2.7.1.1.2	要約	8
2.7.1.1.3	製剤の概要	8
2.7.1.1.3.1	第 I/II 相臨床試験に使用した製剤	8
2.7.1.1.3.2	初期生産用の製剤	9
2.7.1.1.4	分析法の概要	12
2.7.1.1.4.1	血漿中 entrectinib : ████████ 社によるアッセイ	12
2.7.1.1.4.2	血漿中 entrectinib 及び M5 : ████████ 社によるアッセイ	13
2.7.1.1.4.3	血漿中 entrectinib 及び M5 : ████████ 社 (旧 ████████ 社) によるアッセイ	13
2.7.1.1.4.4	血漿中 entrectinib 及び M5 : ████████ 社によるアッセイ	13
2.7.1.1.4.5	尿中 entrectinib 及び M5 : ████████ 社によるアッセイ	14
2.7.1.1.4.6	溶出試験法	16
2.7.1.1.4.7	融合遺伝子検査法	16
2.7.1.2	個々の試験結果の要約	18
2.7.1.2.1	個々の <i>in vitro</i> 溶出試験結果の要約	18
2.7.1.2.1.1	CA14707 試験	18
2.7.1.2.1.2	RXDX101-15 試験	19
2.7.1.2.2	個々の臨床試験結果の要約	21
2.7.1.2.2.1	CA14707 試験：製剤処方、食事及びランソプラゾールが健康成人における相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響 (5.3.1.1-1)	21
2.7.1.2.2.2	RXDX-101-07 試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響 (5.3.1.1-2)	24
2.7.1.2.2.3	RXDX-101-08 試験：スケールアップ前後の F06 製剤の健康成人における相対的バイオアベイラビリティ (5.3.1.2-1)	26
2.7.1.2.2.4	RXDX-101-09 試験：健康成人を対象としたランソプラゾールとの DDI 試験 (5.3.3.4-1)	28
2.7.1.2.2.5	RXDX-101-15 試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響 (5.3.1.2-2)	28
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	29
2.7.1.3.1	F06 製剤 100 mg カプセルの特徴	29
2.7.1.4	参考文献	30

2.7.1.5 Appendix	30
------------------------	----

図一覧

図 2.7.1.2.1.1-1	F1 製剤と F2A 製剤 – 実生産向け溶出試験法を用いた比較	18
図 2.7.1.2.1.2-1	F2A 製剤と F06 製剤 – 実生産向け溶出試験法を用いた比較	19
図 2.7.1.2.2.1-1	CA14707 : 試験デザイン	22
図 2.7.1.3.1-1	F06 製剤の 100 mg 及び 200 mg カプセル剤の溶出性比較結果	29

表一覧

表 2.7.1.1.3.1-1	F1 製剤 50, 100 及び 200 mg 硬カプセル剤の処方	9
表 2.7.1.1.3.1-2	F2A 製剤 200 mg 硬カプセル剤の処方	9
表 2.7.1.1.3.2-1	F06 製剤 100 mg 硬カプセル剤 () の処方	10
表 2.7.1.1.3.2-2	F06 製剤 200 mg 硬カプセル剤 () の処方	11
表 2.7.1.1.4.5-1	本剤の臨床試験で使用した薬物濃度分析法	14
表 2.7.1.1.4.5-2	各臨床試験で使用された薬物濃度分析法とその分析性能	15
表 2.7.1.1.4.6-1	初期試験法	16
表 2.7.1.1.4.6-2	改良型溶出試験法	16
表 2.7.1.2.1.2-1	<i>In vitro</i> 溶出試験のまとめ	20
表 2.7.1.2.2.1-1	CA14707 : F1 又は F2A 製剤をランソプラゾールと併用投与したときの entrectinib の PK パラメータ	22
表 2.7.1.2.2.1-2	CA14707 : 空腹又は食後に本剤を投与したときの entrectinib の PK パラメ ータ	23
表 2.7.1.2.2.1-3	CA14707 : ランソプラゾール併用又は非併用時における entrectinib の PK パラメータ	23
表 2.7.1.2.2.2-1	RXDX-101-07 : F2A 製剤に対する F05, F06 及び F07 製剤の相対的バイオ アベイラビリティ (空腹時)	24
表 2.7.1.2.2.2-2	RXDX-101-07 : F2A 製剤に対する F05, F06 及び F07 製剤の相対的バイオ アベイラビリティ (食後)	25
表 2.7.1.2.2.2-3	RXDX-101-07 : Entrectinib の PK に及ぼす食事の影響	26
表 2.7.1.2.2.3-1	RXDX-101-08: F06 製剤ロット B とロット A の相対的バイオアベイラビリ ティ	27
表 2.7.1.2.2.5-1	RXDX-101-15: F2A 製剤に対する F06 製剤の生物学的同等性評価 (パート 1)	28
表 2.7.1.2.2.5-2	RXDX-101-15: F06 製剤における食事の影響 (パート 2)	29

添付資料一覧

該当なし。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ロズリートレク（以下、本剤）は、すべての TRK, ROS1及び ALK チロシンキナーゼ受容体の強力かつ選択的な阻害剤である。

本剤は、白色～淡褐色又は帯赤白色の粉末であり、■■■■の結晶多型が製剤化されている。また、本剤は脂溶性が高い難溶性化合物であり、■■■■依存的な溶解特性を持ち、■■■■での溶解度のほうが高い。In vitro 試験での膜透過性は中程度で、BCS (Biopharmaceutics Classification System) クラスは、2又は4に分類される。非臨床試験成績からは、本剤は経口投与後速やかに吸収され、良好なバイオアベイラビリティを示すことが確認されている。

臨床ではこれまでに複数の即放性のカプセル剤が開発され、がん患者臨床試験には、主に F1 及び F2A 製剤が用いられた。F2A 製剤は国際共同第2相試験 (STARTRK-2試験) でも使用された製剤であるが、商用製剤は F06製剤とする計画である。F06製剤は、entrectinib 100 mg 及び 200 mg を HPMC 硬カプセルに充填した製剤であり (100 mg: 2号カプセル, 200 mg: 0号カプセル), 成人及び当該カプセルを嚥下可能な小児向けの製剤である。

本文書は、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記述する。

2.7.1.1.1 製剤及び含量

本剤の臨床試験 (表2.5.1.3-1) で使用した製剤及び含量の詳細を以下に記述する。

成人患者における本剤の承認申請用法用量は F06製剤を1日1回 (QD) 600 mg の連日経口投与であり、食後又は空腹時に、病勢進行が認められるまで投与する。

小児における本剤の承認申請用法用量は F06製剤を1日1回 (QD) 300 mg/m²の連日経口投与であり、食後又は空腹時に、病勢進行が認められるまで投与する。

本剤の臨床試験において、処方異なる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 及び F06製剤の4種類である。

ALKA-372-001 (ALKA) 試験には F1製剤を、RXDX-101-01 (STARTRK-1) 試験には F1及び F2A 製剤を、RXDX-101-02 (STARTRK-2) 試験には F2A 及び F1製剤を使用した。

RXDX-101-03 (STARTRK-NG) 試験の小児及び若年患者 (2~22歳, 以下, 小児) 集団には F1及び F2B 製剤が投与され、その内大多数は F1製剤が投与された。■■■■年■■■■月より新たに登録された被験者に対しては、治験薬が F06製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及び F400顆粒製剤であった。更に、放射標識体である [¹⁴C]-entrectinib 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■■■■する予定である。

F1製剤は、entrectinib 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■■■■, ■■■■及び■■■■号の■■■■のカプセルで提供された。すべての含量の F1製剤は以下の添加剤を含有する: ■■■■, ■■■■, 軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウム。

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 (PPI) 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、■■■■ (F2製剤は■■■■, F2A 及び F2B 製剤は■■■■) を添加している。F2及び F2B 製剤を用いた臨床試験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

表 2.7.1.1.3.1-1 F1製剤 50, 100及び200 mg 硬カプセル剤の処方

添加剤	50 mg	100 mg	200 mg	機能
	1カプセル当たりの充填量(mg)			
カプセル内容物				
Entrectinib	50.00	100.00	200.00	原薬
軽質無水ケイ酸				
ステアリン酸マグネシウム				
充填物の総重量				—
カプセル剤皮重量				—
カプセル総重量				—

その後、含量200 mg の臨床用 F2A 製剤が開発され、STARTRK-2試験に使用された。この製剤では、[redacted]を高め、[redacted]する目的で、[redacted] ([redacted]) が導入された。

F2A 製剤 (200 mg 硬カプセル剤) の処方一覧を表 2.7.1.1.3.1-2に示す。

表 2.7.1.1.3.1-2 F2A 製剤 200 mg 硬カプセル剤の処方

添加剤	200 mg	機能
	1カプセル当たりの充填量(mg)	
カプセル充填物		
Entrectinib	200.00	原薬
軽質無水ケイ酸		
ステアリン酸マグネシウム		
充填物の総重量		—
カプセル剤皮重量		—
カプセル総重量		—

マスバランス試験 (RXDX-101-05) では、放射性標識体を含有する製剤が使用された。当該臨床試験実施施設である Celerion にて、[redacted] mg 及び¹⁴C]-entrectinib 200 mg (67.4 µCi)を充填したカプセル剤が調製された。

2.7.1.1.3.2 初期生産用の製剤

3種類の経口カプセル製剤 (F05, F06, F07 ; [redacted]酒石酸を含有 ; RXDX-101-07試験) の F2A 製剤に対する相対的 BA を評価した結果、F06を商用製剤として選択した。F06製剤は、[redacted]し、[redacted]に改善することにより、製剤の[redacted]、[redacted]及び[redacted]を一層向上させたものである。F06製剤では [redacted] [redacted]を F2A 製剤に使用した [redacted]から酒石酸へと変更し、[redacted]工程を採用し、ヒプロメロースカプセル (HPMC) への [redacted]充填を行っている。F06製剤は含量100 mg 及び200 mg を市販する予定である。

F06製剤 (100 mg, 200 mg) の投与単位当たりの処方を、対応する局法及び各成分の機能を含めて表 2.7.1.1.3.2-1及び表 2.7.1.1.3.2-2に示す。

表 2.7.1.1.3.2-1 F06製剤 100 mg 硬カプセル剤 () の処方

成分	規格	機能	1 カプセル当たりの充填量(mg)
内容物			
Entrectinib		原薬	100.000 mg
無水乳糖			mg
結晶セルロース			mg
酒石酸			mg
ヒプロメロース			mg
クロスボビドン			mg
ステアリン酸マグネシウム			mg
軽質無水ケイ酸			mg
内容物重量			225.00 mg
カプセル剤皮			
成分 (Body)			
ヒプロメロース			mg
酸化チタン			mg
黄色三二酸化鉄			mg
成分 (Cap)			
ヒプロメロース			mg
酸化チタン			mg
黄色三二酸化鉄			mg
カプセル剤皮重量			61.00 mg

表 2.7.1.1.3.2-2 F06製剤 200 mg 硬カプセル剤 () の処方

成分	規格	機能	1 カプセル当たりの充填量(mg)
内容物			
Entrectinib		原薬	200.00 mg
無水乳糖			mg
結晶セルロース			mg
酒石酸			mg
ヒプロメロース			mg
クロスボビドン			mg
ステアリン酸マグネシウム			mg
軽質無水ケイ酸			mg
内容物重量			450.00 mg
カプセル剤皮			
成分 (Body)			
ヒプロメロース			mg
酸化チタン			mg
黄色 5 号			mg
成分(Cap)			
ヒプロメロース			mg
二酸化チタン			mg
黄色 5 号			mg
カプセル剤皮重量			96.00 mg

Abbreviations: JP=Japanese Pharmacopeia; Ph. Eur=European Pharmacopeia; USP/NF=United States Pharmacopeia/National Formulary

2.7.1.1.4 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表 2.7.1.1.4.5-1にまとめて示し、分析法の概要を2.7.1.1.4.1から2.7.1.1.4.5に記述する。臨床試験で採取した試料の分析時の分析法の性能実績を表 2.7.1.1.4.5-2にまとめて示す。バリデーション手順及び試料分析の判定基準は、各分析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。

Entrectinib 及び entrectinib の主要代謝物である 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分析した。

血漿中の Entrectinib のみを分析するための液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS/MS）法が、██████社（██████，イタリア）において開発された（5.3.1.4-6）。この分析法は、成人患者を対象とした第 I 相用量漸増試験（ALKA 試験）のスケジュール A の試料の分析に使用された。この臨床試験の実施中に entrectinib の主要代謝物 M5が特定されたため、ヒト血漿中の entrectinib 及び M5の濃度分析が可能な新しい LC-MS/MS 法（5.3.1.4-9）が██████社により開発され、バリデートされた。ALKA 試験で entrectinib を分析するための新しい分析法（5.3.1.4-9）の使用をバリデートする目的で、2つの分析法（5.3.1.4-6及び5.3.1.4-9）を比較するクロスバリデーション（5.3.1.4-1）が実施された。その結果、新しい分析法（5.3.1.4-9）の精度と真度は、entrectinib 濃度2~2000 ng/mL の範囲で分析法（5.3.1.4-6）と同等であることが示された。この新しい分析法（5.3.1.4-9）は、ALKA 試験のスケジュール B 及びCで採取した血漿試料中の entrectinib 濃度及びM5濃度を同時に分析するために使用された。

ヒト血漿中の entrectinib と M5を同時に分析するための新しい LC-MS/MS 法が██████社（██████，米国）により開発され、バリデートされた（5.3.1.4-4）。この分析法は、健康成人を対象とした第 I 相製剤試験（CA14707試験）、及び成人患者を対象とした第 I 相試験（STARTRK-1試験）のパート1に使用された。

ヒト血漿中の entrectinib と M5を同時に分析するための新しい LC-MS/MS 法が██████社（██████，米国）により開発され、バリデートされた（5.3.1.4-2）。STARTRK-1試験のパート2、及びその後のすべての試験の分析に、この同時分析法が使用された（表 2.7.1.1.4.5-2参照）。

ヒト血漿中の entrectinib 及び M5を分析する██████社及び██████社の分析法を評価するクロスバリデーションが、2施設間で実施された。結論として、これらの2つの分析法は、STARTRK-1試験にて採取したヒト血漿試料中の entrectinib と M5の分析において同等であると考えられる（5.3.1.4-8）。

██████社で分析された ALKA 試験のデータを統合 PK 解析、PK/PD 解析に含めることを可能とするために、██████社、██████社及び██████社間で血漿中 entrectinib 及び M5濃度分析法のクロスバリデーションを実施した。しかしこのクロスバリデーションは評価基準を満たさなかつたため、██████社で分析された ALKA 試験のデータは統合 PK 解析、PK/PD 解析に使用しなかつた（5.3.1.4-11）。

血漿を用いる方法に加えて、尿中の entrectinib と M5を同時に分析する LC-MS/MS 法も██████社によりバリデートされ（5.3.1.4-3）、ヒトの吸収・代謝・排泄（AME）試験（RXDX-101-05）で尿中 entrectinib 及び M5の分析に使用された。

溶出試験法の概要は、2.7.1.1.4.6に、融合遺伝子検査法の概要は2.7.1.1.4.7に記述する。

2.7.1.1.4.1 血漿中 entrectinib : ████████社によるアッセイ

Entrectinib の血漿中濃度を、96ウェルプレートフォーマットによる除蛋白処理の後、バリデートされた LC-MS/MS 法（5.3.1.4-6）により分析した。ヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）試料を20 µL ずつ、安定同位体標識内部標準██████-entrectinib を含有するメタノール300 µL

の入った96ウェル丸底プレートに添加した。上清を分取し、LC-MS/MS システムに注入した。Kinetex 製 C18カラム (50×3.00 mm) を用いたクロマトグラフ分析を、グラジエント条件下で実施した。移動相 A は10 mmol/L ギ酸アンモニウム pH 3.5, 移動相 B はアセトニトリルを使用した。MS 検出には AB Sciex API 3000を用い、TurboIonSpray インターフェース陽イオンモードでMRMを実施した。

Entrectinib はヒト血漿中で、-80°C で■日間安定であった (5.3.1.4-5)。-20°C での長期保存安定性は確認できなかった (保存開始後■日目に評価基準を逸脱した)。

2.7.1.1.4.2 血漿中 entrectinib 及び M5 : ■■■■ 社によるアッセイ

ALKA 試験の実施中に主要代謝物 M5が特定されたため、entrectinib と M5を同時に分析可能な、96ウェルプレートフォーマットによる除蛋白処理法を用いた新しい LC-MS/MS 法 (5.3.1.4-9) が開発され、バリデートされた。ヒト血漿 (抗凝固剤:ヘパリンナトリウム) 試料を20 µL ずつ、安定同位体標識内部標準 ■-entrectinib 及び ■-M5を含有するアセトニトリル 300 µL の入った96ウェル丸底プレートに分注した。上清200 µL を自動操作システムを用いて200 µL の10 mmol/L ギ酸アンモニウム pH 3.5で希釈した。得られた溶液を LC-MS/MS システムに注入した。Kinetex 製 C18カラム (50×3.00 mm) を用いたクロマトグラフ分析を、グラジエント条件下で実施した。移動相 A は10 mmol/L ギ酸アンモニウム pH 3.5, 移動相 B はアセトニトリルを使用した。MS 検出には AB Sciex API 5000を用い、TurboIonSpray インターフェース陽イオンモードでMRMを実施した。

ヒト血漿中 Entrectinib 及び M5は、-20°C 及び-80°C で■日間安定であった (5.3.1.4-10)。

2.7.1.1.4.3 血漿中 entrectinib 及び M5 : ■■■■ 社 (■■■■ 社) によるアッセイ

Entrectinib 及び M5の血漿中濃度を、除蛋白処理法を用いたバリデートされた LC-MS/MS 法 (5.3.1.4-4) により分析した。抽出は氷水浴中で実施した。ヒト血漿 (抗凝固剤:ヘパリンナトリウム) 試料を50 µL ずつ分注し、内部標準物質 (■-entrectinib 及び ■-M5) 溶液25 µL 及び水/メタノール (50/50, v/v) 溶液25 µLを添加した後、プレートを密閉しボルテックスした。各ウェルにメタノール (300 µL) を加えた後、プレートを密閉し、ボルテックス及び遠心した。Tomtec Quadra 96®分注器を用い、上清200 µL を新しい96ウェルプレートに移した。抽出物のクロマトグラフ分析を逆相条件下で、Kinetex C18 HPLC カラムと、20 mmol/L ギ酸アンモニウム水溶液 pH 3.5及びアセトニトリルを用いたグラジエントシステムにより実施した。MS 検出には AB Sciex API 4000を用い、TurboIonSpray インターフェース陽イオンモードでMRMを実施した。

ヒト血漿中 Entrectinib 及び M5は、-80°C で■日間安定であった。-20°C での保存では、entrectinib は■日間、M5は■日間安定であった。

2.7.1.1.4.4 血漿中 entrectinib 及び M5 : ■■■■ 社によるアッセイ

Entrectinib 及び M5の血漿中濃度を、除蛋白処理法を用いたバリデートされた LC-MS/MS 法 (5.3.1.4-2) により分析した。抽出は氷水浴中で実施した。ヒト血漿 (抗凝固剤:ヘパリンナトリウム) 試料を50 µL ずつ、■-entrectinib 及び ■-M5のアセトニトリル溶液300 µL に添加した。蛋白質沈殿後の上清50.0 µL を250 µL の再溶解液を入れたプレートに移した。この最終抽出物を分析前にボルテックスした。抽出物のクロマトグラフ分析を逆相条件下で、Kinetex C18 HPLC カラムと、10 mmol/L ギ酸アンモニウム、0.05%ギ酸水溶液及び0.1%ギ酸アセトニトリル溶液を用いたグラジエントシステムにより実施した。MS 検出には AB Sciex API 5500を用い、TurboIonSpray インターフェース陽イオンモードでMRMを実施した。

ヒト血漿中 Entrectinib 及び M5は-80°C 及び-20°C で■日間安定であった。

2.7.1.1.4.5 尿中 entrectinib 及び M5 : ████████ 社によるアッセイ

Entrectinib 及び M5の尿中濃度を、メタノール除蛋白処理法を用いたバリデートされた LC-MS/MS 法 (5.3.1.4-3) により分析した。抽出は氷水浴中で実施した。ヒト尿試料 (██████████ で処理) を50 µL ずつ ████████-entrectinib 及び ████████-M5のメタノール溶液300 µL に添加した。蛋白質沈殿後の上清50 µL を250 µL の再溶解液を入れたプレートに移した。この最終抽出物を分析前にボルテックスした。抽出物を2.7.1.1.4.4項に記述した方法により分析した。

Entrectinib 及び M5は ████████ で処理したヒト尿中で、-80°C で ████████ 日間安定であった。

表 2.7.1.1.4.5-1 本剤の臨床試験で使用した薬物濃度分析法

分析対象物質	マトリックス	バリデーション試験番号 (Report Number)	薬物濃度分析施設	定量範囲 (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	真 度 (%RE) (上段: 分析単位内, 下段: 分析単位間)	精度 (%CV) (上段: 分析単位内, 下段: 分析単位間)
Entrectinib	血漿	██████████	██████████	2-2000	2	-11.0~5.7 -8.2~5.0	1.7~10.3 2.7~10.3
Entrectinib	血漿	██████████	██████████	2-2000	2	-7.5~3.0 -1.8~7.0	2.0~12.6 5.6~13.3
M5	血漿	██████████	██████████	2-2000	2	-14.5~-0.6 -3.5~2.5	3.7~12.4 4.9~15.2
Entrectinib	血漿	██████████	██████████	2-2000	2	-9.83~-2.00 -4.67~-2.67	3.03~8.15 3.61~6.92
M5	血漿	██████████	██████████	2-2000	2	-8.67~0.00 -6.00~-2.00	1.69~8.14 3.01~6.58
Entrectinib	血漿	██████████	██████████	2-2000	2	-6.1~8.0 -3.4~7.5	2.4~10.4 3.4~6.6
M5	血漿	██████████	██████████	2-2000	2	-6.4~8.0 -2.5~5.0	3.0~11.0 3.9~7.2
Entrectinib	尿	██████████	██████████	50-10000	50	-10.8~6.2 -4.9~-2.9	0.6~4.5 4.1~8.0
M5	尿	██████████	██████████	50-10000	50	-4.6~6.6 -1.4~3.0	0.6~5.8 2.9~5.5

表 2.7.1.1.4.5-2 各臨床試験で使用された薬物濃度分析法とその分析性能

臨床試験番号	薬物濃度分析施設	薬物濃度分析法 (Report Number)	分析対象物質	生体マトリックス	LLOQ (ng/mL)	真度 (%RE)	精度 (%CV)
ALKA-372-001 (Schedule A)			Entrectinib	血漿	2	-5.6 to 8.2	1.3 to 8.3
ALKA-372-001 (Schedules B & C)			Entrectinib	血漿	2	-4.4 to 7.9	7.7 to 14.3
			M5	血漿	2	0.6 to 2.7	9.3 to 9.9
RXDX-101-01 (1 st Part)			Entrectinib	血漿	2	-6.10 to 1.83	4.84 to 9.00
			M5	血漿	2	-3.50 to 0.667	4.74 to 12.3
RXDX-101-01 (2 nd Part)			Entrectinib	血漿	2	-0.9 to 3.1	4.2 to 16.4
			M5	血漿	2	-0.3 to 3.8	4.8 to 6.2
RXDX-101-02			Entrectinib	血漿	2	-0.8 to 2.5	4.3 to 13.0
RXDX-101-03			M5	血漿	2	-2.0 to 3.1	4.9 to 15.2
			M5	血漿	2	-1.5 to 1.9	4.1 to 12.9
CA14707			M5	血漿	2	-2.5 to 2.5	2.5 to 5.8
			M5	血漿	2	0.00 to 2.00	4.69 to 6.93
RXDX-101-04			M5	血漿	2	0.00 to 5.33	4.61 to 8.63
			M5	血漿	2	0.6 to 8.0	4.2 to 4.4
RXDX-101-05			M5	血漿	2	1.3 to 8.6	3.2 to 4.1
			M5	血漿	2	-11.8 to -4.4	1.5 to 2.6
			M5	血漿	2	-8.5 to -1.9	2.1 to 4.8
			M5	尿	50	1.0 to 4.3	1.6 to 6.2
RXDX-101-06			M5	尿	50	-0.6 to 6.1	2.2 to 4.5
			M5	血漿	2	-11.5 to -1.3	3.0 to 35.0
RXDX-101-07			M5	血漿	2	-5.2 to 0.0	3.5 to 4.8
			M5	血漿	2	-5.6 to -3.1	2.1 to 5.6
RXDX-101-08			M5	血漿	2	-3.8 to -0.6	4.2 to 5.4
			M5	血漿	2	-3.3 to 0.0	1.6 to 2.9
RXDX-101-09			M5	血漿	2	-5.0 to 0.6	2.3 to 3.4
			M5	血漿	2	-2.0 to -0.6	3.1 to 7.6
RXDX-101-12			M5	血漿	2	-3.7 to 0.0	4.2 to 5.5
			M5	血漿	2	-3.8 to -1.3	1.5 to 3.7
RXDX-101-13			M5	血漿	2	-4.7 to 0.0	2.1 to 3.1
			M5	血漿	2	-4.7 to 3.1	1.0 to 5.8
RXDX-101-14			M5	血漿	2	-7.3 to 3.8	1.7 to 5.7
			M5	血漿	2	-4.5 to 4.4	2.2 to 5.0
RXDX-101-15			M5	血漿	2	-3.3 to 3.1	2.7 to 5.6
			M5	血漿	2	-3.0 to 5.0	2.4 to 6.0
			M5	血漿	2	-3.5 to 1.9	2.4 to 4.1

2.7.1.1.4.6 溶出試験法

溶出試験法

[Redacted text]

表 2.7.1.1.4.6-1

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

表 2.7.1.1.4.6-2

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

本試験法は米国薬局方 (USP) <711>, <1092>, 欧州薬局方 (Ph. Eur.) 及び日本薬局方 (JP) の要件に沿って開発され, ICH ガイダンスに従い, 特異性, 直線性, 範囲, 真度, 精度及び頑健性に関してバリデートされた。

[Redacted text]

[Redacted] が設定された。

2.7.1.1.4.7 融合遺伝子検査法

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] [Redacted] [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] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] FoundationOne CDx の承認申請を2019年9月6日に実施している。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 個々の *in vitro* 溶出試験結果の要約

主な臨床試験に用いた製剤の *in vitro* 溶出試験の結果を表 2.7.1.2.1.2-1に示す。

2.7.1.2.1.1 CA14707試験

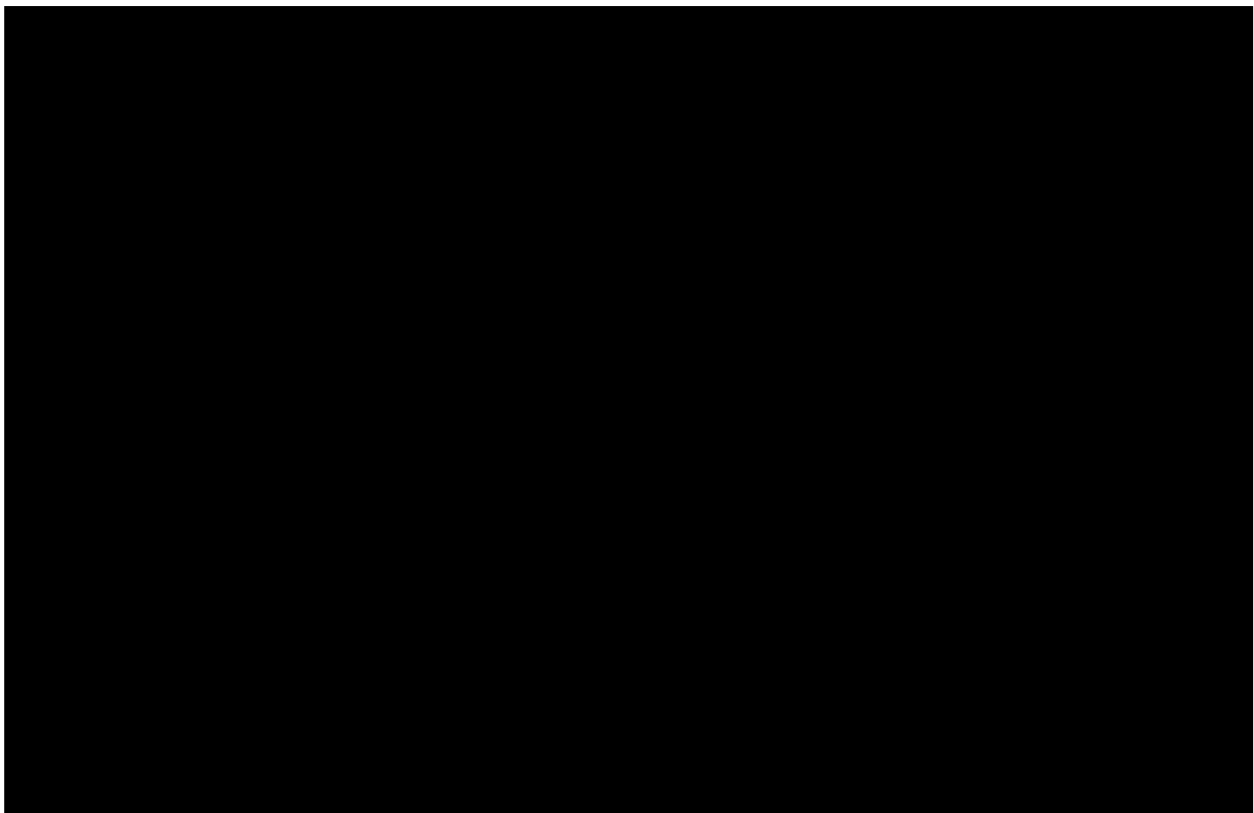
本試験では、[redacted] (F1製剤) と [redacted] (F2A 製剤等) との間
に、 [redacted] が観察された。 [redacted]

表 2.7.1.1.4.6-1に示した溶出試験法 [redacted]

[redacted] F1製剤と F2A 製剤 [redacted]

(表 2.7.1.1.4.6-2)。

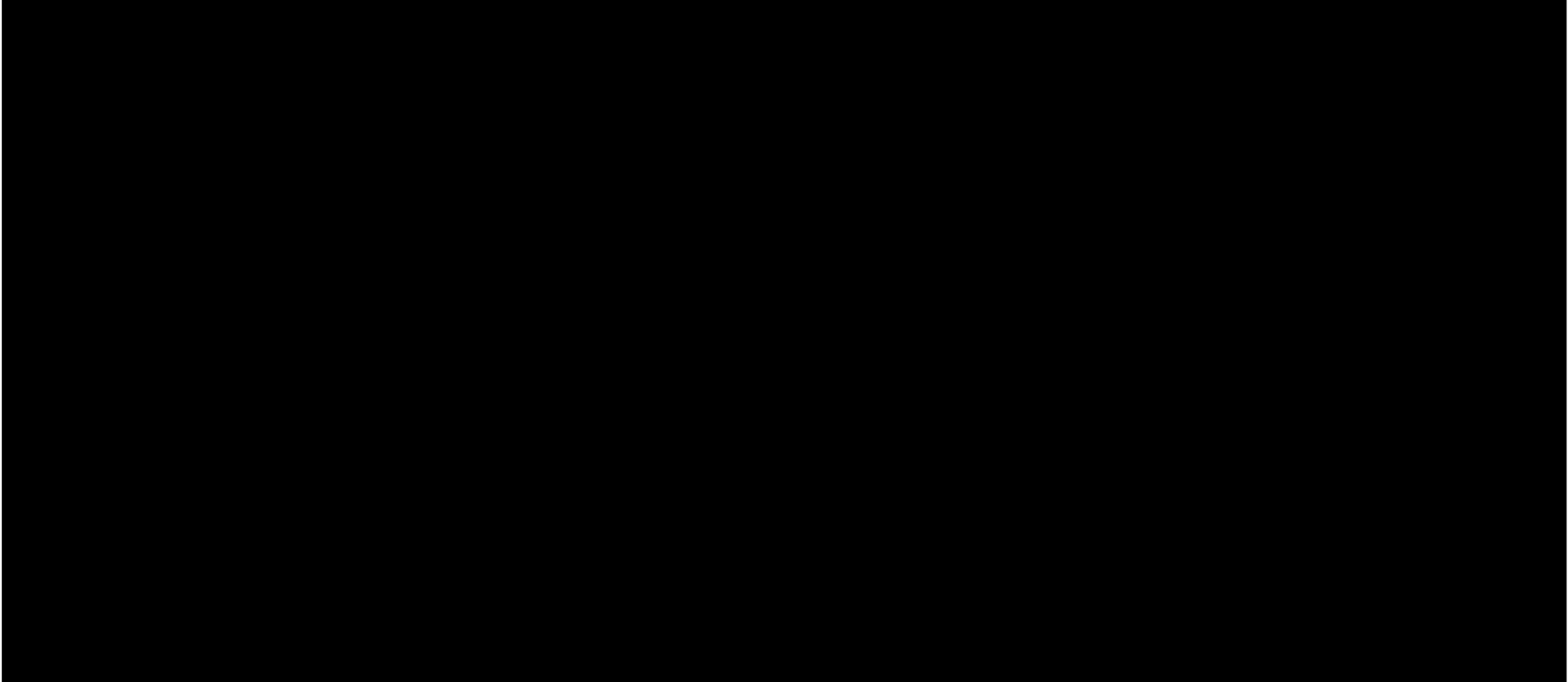
図 2.7.1.2.1.1-1 F1製剤と F2A 製剤 – 実生産向け溶出試験法を用いた比較



[redacted]

[redacted]

表 2.7.1.2.1.2-1 *In vitro* 溶出試験のまとめ



2.7.1.2.2 個々の臨床試験結果の要約

Entrectinib の生物薬剤学的性質は、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。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 entrectinib 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 entrectinib 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）

2.7.1.2.2.1 CA14707試験：製剤処方、食事及びランソプラゾールが健康成人における相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響（5.3.1.1-1）

CA14707試験は、男女の健康成人被験者を対象に、複数の製剤を空腹時に単独で又はランソプラゾール（PPI）との併用で投与して、相対的バイオアベイラビリティを評価するとともに、それらの製剤に食事が及ぼす影響を評価する3パート、非盲検、ランダム化、2投与順序、4製剤投与、3期試験である。なお、試験デザインを図 2.7.1.2.2.1-1に示した。

3パートのすべてで、各製剤（F1, F2, F2A 及び F2B）の200 mg カプセル4錠（合計800 mg の entrectinib）を単回経口投与した。特定の投与期にプロトンポンプ阻害剤を用いた場合は、ランソプラゾール（30 mg カプセル1錠）を連続8~9日間投与し、Day4に本剤を投与した。各期の本剤投与前、及び投与後120時間までの血液試料を採取した。

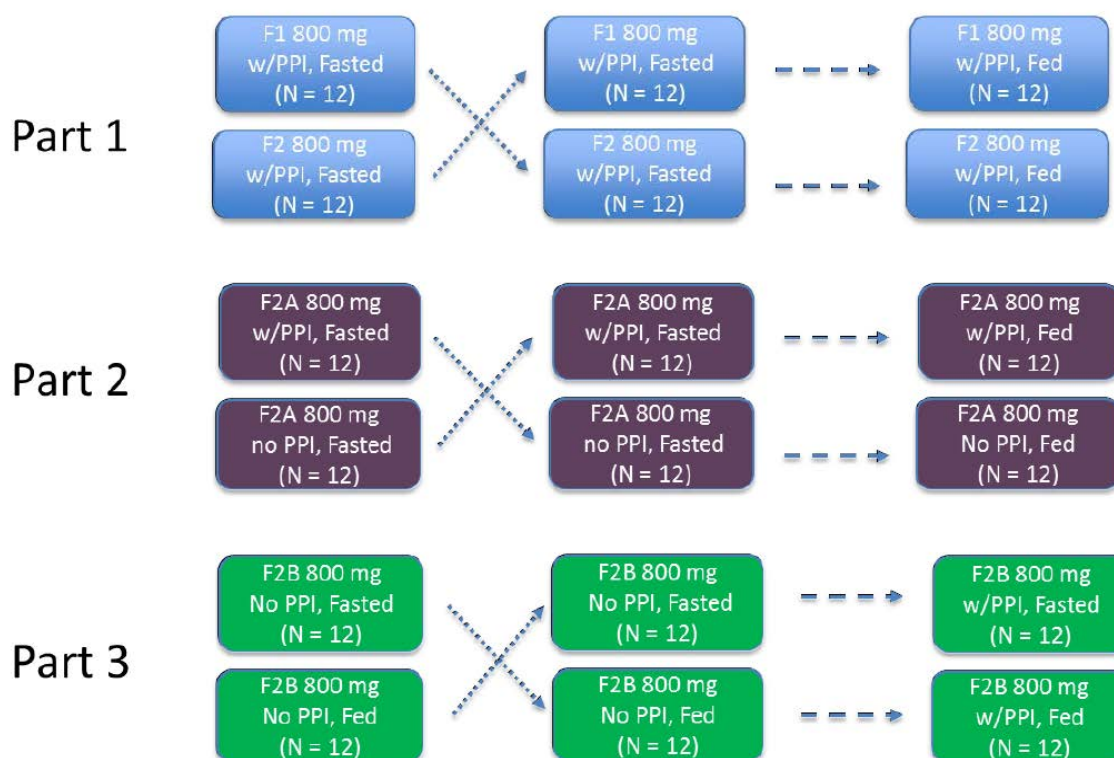
パート1は、ランソプラゾールの連日反復投与との併用で本剤（F1及び F2製剤）を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価し、また、各製剤に食事が及ぼす影響を評価するためにデザインされた。

パート2は、ランソプラゾールの連日反復投与との併用又は単独で本剤（F2A 製剤）を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価し、また、ランソプラゾールの連日反復投与との併用又は単独で投与する F2A 製剤に食事が及ぼす影響を評価するためにデザインされた。

パート3は、F2B 製剤を用いて、本剤単独投与の食事の影響を評価し、また、空腹又は食後にランソプラゾールと併用投与した場合の相対的バイオアベイラビリティを評価するためにデザインされた。

本章では、F1製剤と F2A 製剤に関する検討結果のみを示し、検討した全ての製剤の結果は CA14707試験の CSR に記載した。

図 2.7.1.2.2.1-1 CA14707 : 試験デザイン



(1) 製剤処方が entrectinib の曝露量に及ぼす影響

F1製剤に対する F2A 製剤の相対的バイオアベイラビリティに関する統計学的評価結果を表 2.7.1.2.2.1-1に示す。

表 2.7.1.2.2.1-1 CA14707 : F1又はF2A 製剤をランソプラゾールと併用投与したときの entrectinib の PK パラメータ

Food	PPI	Parameter	Geometric Mean		Geomean Ratio (%)
			F1	F2A	F2A/F1
Fasted	Yes	C_{max}	447	1440	323
		AUC_{inf}	19400	37400	192
Fed	Yes	C_{max}	2440	2200	90.1
		AUC_{inf}	84400	91400	108

AUC_{inf} = 0時点から無限大までの濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高血漿中濃度

出典: 5.3.1.1-1 CSR 11.7.1 Table 11-10改変

食後にランソプラゾールと併用投与したとき、F2A 製剤の AUC_{inf} は F1製剤とほぼ同様であった。一方、空腹時にランソプラゾールを併用したときは、F2A 製剤の AUC_{inf} は F1製剤に比べ92%の高値を示した。

(2) 食事が entrectinib の曝露量に及ぼす影響

食事が entrectinib の曝露量に及ぼす影響を、ランソプラゾール併用時と非併用時の両方について評価した。その結果を表 2.7.1.2.2.1-2に示す。

表 2.7.1.2.2.1-2 CA14707 : 空腹又は食後に本剤を投与したときの entrectinib の PK パラメータ

Formulation	PPI	Parameter	Geometric Mean		Geomean Ratio (%)
			Fasted	Fed	Fed/Fasted
F2A	No	C _{max}	2480	2490	100
		AUC _{inf}	60100	79000	132
F1	Yes	C _{max}	538	2500	464
		AUC _{inf}	19700	83100	421
F2A	Yes	C _{max}	1480	2200	149
		AUC _{inf}	42500	91400	215

Ln=自然対数値; AUC_{inf}=0時点から無限大までの濃度-時間曲線下面積; C_{max}=最高血漿中濃度
出典: 5.3.1.1-1 CSR 11.7.2 Table 11-11改変

ランソプラゾール非併用時における食事の影響を、F2A 製剤について評価した。この条件下では、食事の影響は小さく、AUC_{inf} は32%の増加に留まった。但し、ランソプラゾール併用時における食事の影響は、製剤間差が認められた。食事による曝露量の変化は F1製剤を用いたときの方が大きく、食後投与の場合、AUC_{inf} は空腹時投与に比べ F1及び F2A 製剤でそれぞれ 321%及び115%増加した。

(3) ランソプラゾールの併用が entrectinib の曝露量に及ぼす影響

ランソプラゾールの併用が entrectinib の曝露量に及ぼす影響を、F2A 製剤について評価し、その結果を表 2.7.1.2.2.1-3に示す。

表 2.7.1.2.2.1-3 CA14707 : ランソプラゾール併用又は非併用時における entrectinib の PK パラメータ

Formulation	Food	Parameter	Geometric Mean		Geomean Ratio (%)
			No PPI	PPI	PPI/No PPI
F2A	Fasted	C _{max}	2620	1440	55.1
		AUC _{inf}	63500	37800	59.6
F2A	Fed	C _{max}	2490	2200	88.4
		AUC _{inf}	79000	91400	116

Ln=自然対数値; AUC_{inf}=0時点から無限大までの濃度-時間曲線下面積; C_{max}=最高血漿中濃度
出典: 5.3.1.1-1 CSR 11.7.3 Table 11-12改変

ランソプラゾール併用の明らかな影響は空腹時投与のみで認められた。空腹時にランソプラゾール併用下で F2A 製剤を投与したとき、ランソプラゾール非併用時に比べ entrectinib の AUC_{inf} は約40%減少したが、食後投与時では、AUC_{inf} の変化は殆ど認められなかった。

(4) 試験の重要な結論のまとめ

製剤の種類 (F1, F2A 製剤) に関わらず、多くの場合 entrectinib は投与の0.5時間後から血漿中に検出された。食事及びランソプラゾールの併用はいずれも、各製剤の T_{max} を遅延させたが、曝露量への影響には投与条件 (食事条件, PPI 併用の有無) 及び製剤間で差があった。

- 全体を通じて、F1製剤投与時の entrectinib の曝露量は、F2A 製剤よりも低い傾向を示した。また、F2A 製剤では、F1製剤と比べて、曝露量及び食事の影響に関する被験者間のばらつきが大幅に減少した。
- F2A 製剤を空腹時に投与したとき、ランソプラゾール併用により曝露量が約40%減少したが、

食後に投与したときには、ランソプラゾール併用による影響は認められなかった。

- ランソプラゾール併用下で食後に本剤を投与したとき、F1及びF2A製剤ともに曝露量の増加傾向を示したが、その増加の割合はF2A製剤のほうが低かった。ランソプラゾールの非存在下でF2A製剤を投与した場合、食事の影響はわずかであった。

2.7.1.2.2.2 RXDX-101-07試験：製剤処方及び食事が健康成人におけるPKに及ぼす影響（5.3.1.1-2）

RXDX-101-07試験は、健康成人男性に空腹条件下で単回経口投与する各種製剤（F05/F06/F07 vs F2A）の相対的バイオアベイラビリティを評価し、また、空腹又は食後（高脂肪高カロリー食）条件下で単回経口投与し、食事の影響を評価する非盲検、ランダム化、4投与順序、5期比較試験である。

各投与期には、各製剤（F05、F06、F07及びF2A）の200 mg カプセル3錠（合計600 mg の entrectinib）を単回経口投与した。各期の本剤投与前、及び投与後120時間までの血液試料を採取した。

空腹条件下におけるF2A製剤に対するF05、F06及びF07製剤の相対的バイオアベイラビリティ評価結果を表 2.7.1.2.2.2-1に示す。探索的な解析として実施した食後条件下での相対的バイオアベイラビリティの評価結果を表 2.7.1.2.2.2-2に示す。

また、食事が entrectinib の薬物動態に及ぼす影響について評価した結果を表 2.7.1.2.2.2-3に示す。

統計学的評価から、空腹時投与の場合、F2A製剤とF05、F06又はF07製剤は生物学的に同等であることが認められ、 C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比率及びその90%信頼区間の限界値はいずれも80~125%の範囲に収まった（表 2.7.1.2.2.2-1）。

表 2.7.1.2.2.2-1 RXDX-101-07：F2A製剤に対するF05、F06及びF07製剤の相対的バイオアベイラビリティ（空腹時）

被験薬(N)/対照薬(N) ^a	PK パラメータ	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (%) (F0X ^b /F2A) (90% CI)
		F0X ^b	F2A	
F05 (48)/F2A (48)	C_{max} (nmol/L)	2050	2240	91.4 (85.8, 97.3)
	AUC_{last} (nmol/L·h)	49700	53600	92.7 (87.0, 98.8)
	AUC_{inf} (nmol/L·h)	50500	54500	92.6 (86.9, 98.8)
F06 (48)/F2A (48)	C_{max} (nmol/L)	2120	2240	94.7 (88.9, 101)
	AUC_{last} (nmol/L·h)	50900	53600	94.9 (89.1, 101)
	AUC_{inf} (nmol/L·h)	51800	54500	95.0 (89.1, 101)
F07 (48)/F2A (48)	C_{max} (nmol/L)	2210	2240	98.7 (92.7, 105)
	AUC_{last} (nmol/L·h)	53700	53600	100 (93.9, 107)
	AUC_{inf} (nmol/L·h)	54600	54500	100 (94.0, 107)

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積； AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積； C_{max} = 最高血漿中薬物濃度

注：^a被験薬=F05/F06/F07，対照薬=F2A；N=解析の対象とした被験者数

^bF0X=F05/F06/F07

出典：5.3.1.1-2: CSR 11.4.1 Table 11-4改変

探索的な検討として、各製剤を食後に投与した場合の曝露量を比較した。F2A と各製剤の食後投与時の曝露量 (AUC_{inf}) は同程度であり、F05, F06及び F07製剤の F2A 製剤に対する AUC_{inf} の幾何平均値の比率はそれぞれ、91.6%, 118%及び105%であった (表 2.7.1.2.2.2-2)。

表 2.7.1.2.2.2-2 RDX-101-07 : F2A 製剤に対する F05, F06及び F07製剤の相対的バイオアベイラビリティ (食後)

被験薬(N)/対照薬(N) ^a	PK パラメータ	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (%) (F0X/F2A) (90% CI)
		F0X ^b	F2A	
F05 (11)/F2A (12)	C_{max} (nmol/L)	2360	2290	103 (85.2, 124)
	AUC_{last} (nmol/L·h)	55300	60100	91.9 (70.7, 120)
	AUC_{inf} (nmol/L·h)	55800	60900	91.6 (70.2, 119)
F06 (12)/F2A (12)	C_{max} (nmol/L)	2570	2290	112 (96.9, 129)
	AUC_{last} (nmol/L·h)	70800	60100	118 (97.2, 142)
	AUC_{inf} (nmol/L·h)	72100	60900	118 (97.2, 144)
F07 (12)/F2A (12)	C_{max} (nmol/L)	2370	2290	103 (88.9, 120)
	AUC_{last} (nmol/L·h)	63000	60100	105 (85.7, 128)
	AUC_{inf} (nmol/L·h)	64200	60900	105 (85.7, 129)

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積； AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積； C_{max} = 最高血漿中薬物濃

注：^a被験薬=F05/F06/F07, 対照薬=F2A；N=解析の対象とした被験者数

^bF0X= F05/F06/F07

出典：5.3.1.1-2: CSR 11.4.1 Table 11-4改変

各製剤に対する食事の影響については、食後（高脂肪高カロリー食）に各製剤を投与したときの曝露量は、いずれの製剤においても空腹時投与の場合とほぼ同様であり、食事の影響は殆ど認められなかった (表 2.7.1.2.2.2-3)。但し、いずれの製剤においても食後投与時のほうが空腹時投与に比べ、 T_{max} が2時間程度遅くなる傾向を示した。

表 2.7.1.2.2.2-3 RXDX-101-07 : Entrectinib の PK に及ぼす食事の影響

製剤	N	PK パラメータ	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (%) (Fed/Fasted) (90% CI)
			Fed	Fasted	
F2A	12	C _{max} (nmol/L)	2290	2550	90.1 (83.6, 97.1)
		AUC _{last} (nmol/L•h)	60100	65400	92.0 (82.5, 102)
		AUC _{inf} (nmol/L•h)	60900	66700	91.4 (81.8, 102)
F05	11	C _{max} (nmol/L)	2360	2150	110 (98.0, 123)
		AUC _{last} (nmol/L•h)	55300	49000	113 (99.9, 127)
		AUC _{inf} (nmol/L•h)	55800	49400	113 (99.9, 128)
F06	12	C _{max} (nmol/L)	2570	2380	108 (92.4, 126)
		AUC _{last} (nmol/L•h)	70800	66200	107 (91.8, 124)
		AUC _{inf} (nmol/L•h)	72100	67200	107 (92.2, 125)
F07	12	C _{max} (nmol/L)	2370	2420	97.7 (88.0, 109)
		AUC _{last} (nmol/L•h)	63000	62600	101 (90.4, 112)
		AUC _{inf} (nmol/L•h)	64200	63900	101 (90.0, 112)

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度

出典：5.3.1.1-2: CSR 11.4.1 Table 11-5改変

(試験の重要な結論のまとめ)

- 空腹時条件下において、F05, F06及びF07製剤はF2A製剤と生物学的に同等であった。
- 探索的な解析結果からは、食後条件下でも、F05, F06及びF07製剤とF2A製剤投与時の曝露量はほぼ同様であった。
- いずれの製剤においても、食事の影響は殆ど認められなかった。

2.7.1.2.2.3 RXDX-101-08試験：スケールアップ前後のF06製剤の健康成人における相対的バイオアベイラビリティ (5.3.1.2-1)

RXDX-101-08試験は、健康成人男性被験者を対象としてF06製剤の製造スケールがentrectinibのバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価する、非盲検、ランダム化、2群2期クロスオーバー、単回投与試験である。第1期のDay 1に、2種類の投与順序、すなわち第1期のF06製剤ロットA () の投与に続いて第2期にF06製剤ロットB (申請を行うスケールで製造) を投与する順序と、第1期のF06製剤ロットBの投与に続いて第2期にF06製剤ロットAを投与する順序のいずれかに被験者をランダム割付けした。各期のDay 1に本剤 (F06製剤ロットA又はF06製剤ロットB) を単回経口投与し、その後、PK評価のための試料採取を120時間にわたり行った。各期の本剤投与の間には、9日間以上の休薬期間を設けた。

統計学的評価から、空腹時に投与したときにF06製剤ロットAとF06製剤ロットBが生物学的に同等であることが認められ、曝露量 (C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}) の幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80~125%の範囲に収まっていた (表 2.7.1.2.2.3-1)。この結果は、製造スケールがentrectinibのバイオアベイラビリティ及び性能に影響を及ぼさないことを示している。

表 2.7.1.2.2.3-1 RXDX-101-08: F06製剤ロット B とロット A の相対的バイオアベイラビリティ

Test (N) versus Reference (N)	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Lot B/Lot A) (%)				
		Lot B	Lot A	Ratio	90% (lower)	CI	90% (upper)	CI
F06 Lot B (24) versus F06 Lot A (24)	C_{max} (nmol/L)	2310	2360	98.1	90.3		106	
	AUC_{last} (nmol/L · h)	52300	52300	99.8	90.5		110	
	AUC_{inf} (nmol/L · h)	53000	53000	100	90.6		110	

$AUC_{inf} = 0$ 時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積； $AUC_{last} = 0$ 時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積；CI = 信頼区間； C_{max} = 最高血漿中薬物濃度

注：F06製剤ロット A は、XXXXXXXXXXで製造した。F06製剤ロット B は、申請を行うスケールで製造した。

出典：5.3.1.2-1：CSR 11.4.1.2 Table 6

2.7.1.2.2.4 RXDX-101-09試験：健康成人を対象としたランソプラゾールとのDDI試験（5.3.3.4-1）

RXDX-101-09試験は、2.7.2.2.2.1に記載した。

2.7.1.2.2.5 RXDX-101-15試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.2-2）

RXDX-101-15試験は、健康成人男性を対象に、Pivotal 臨床試験（STARTRK-2）に用いられた 200 mg F2A 製剤、及び商用製剤である F06製剤（生産スケールにて製造）を空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティ、並びに F06製剤投与時の食事の影響を評価する第 I 相、非盲検、ランダム化、2パート、2期試験である。2つのパートはそれぞれ2群クロスオーバー試験として実施され、各被験者は1つのパートにのみ参加した。各パートでは被験者を2通りの投与順序のいずれかにランダムに割り付けた。各期の Day 1に本剤 600 mg を単回経口投与し、PK 評価のための試料採取を投与前から投与後120時間にわたり行った。投与前、及び投与後120時間までの血液試料を採取した。

パート1の被験者への投与は、第1期が F06製剤で第2期が F2A 製剤、若しくはその逆の順序とし、割り付けられた治験薬を空腹時に投与した。パート2の被験者への投与は、第1期が F06製剤の空腹時投与で第2期が F06製剤の食後投与、若しくはその逆の順序とした。

パート1（F06及び F2A 製剤）では空腹時、パート2（F06製剤）では空腹時及び食後に本剤 600 mg を単回経口投与後、entrectinib は速やかに吸収され、投与0.5時間以降から血中に検出された。いずれの投与群ともに T_{max} の中央値は3~5時間であった。Entrectinib の血漿中濃度は半減期が平均値として18~19時間程度で減少し、これは1日1回投与の用法を支持した。Entrectinib の一部は、活性代謝物である M5に変換され、M5の曝露量は entrectinib のおよそ30%であった。

パート1において、空腹時に投与したときに F06製剤と F2A 製剤が生物学的に同等であることが認められ、幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80~125%の範囲に収まった（表 2.7.1.2.2.5-1）。

表 2.7.1.2.2.5-1 RXDX-101-15: F2A 製剤に対する F06製剤の生物学的同等性評価（パート1）

Test (N) versus Reference (N)	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (F06/F2A) (%)		
		F2A	F06	Ratio	90% CI (lower)	90% CI (upper)
F06 (48) versus F2A (48)	C_{max} (nmol/L)	2330	2180	93.3	88.3	98.6
	AUC_{last} (nmol/L·h)	52100	47600	91.4	85.3	97.9
	AUC_{inf} (nmol/L·h)	52800	48300	91.4	85.4	97.9

$AUC_{inf} = 0$ 時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積； $AUC_{last} = 0$ 時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積；CI = 信頼区間； C_{max} = 最高血漿中薬物濃度

出典：5.3.1.2-2: CSR 11.3.1.2 Table 9

パート2において、F06製剤を空腹時及び食後に投与したとき、食事は entrectinib の曝露に殆ど影響を与えず、幾何平均値の比及びその90%信頼区間の限界値は80~125%の範囲に収まった（表 2.7.1.2.2.5-2）。

表 2.7.1.2.2.5-2 RXDX-101-15: F06製剤における食事の影響 (パート2)

Test (N) versus Reference (N)	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Fed/Fasted) (%)		
		Fasted	Fed	Ratio	90% CI (lower)	90% CI (upper)
F06 Fed (45) versus F06 Fasted (45)	C _{max} (nmol/L)	2230	2370	106	98.9	115
	AUC _{last} (nmol/L·h)	49600	57200	115	107	123
	AUC _{inf} (nmol/L·h)	50300	57900	115	107	124

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積; AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積; CI = 信頼区間; C_{max} = 最高血漿中薬物濃度

出典: 5.3.1.2-2: CSR 11.3.1.3 Table 10

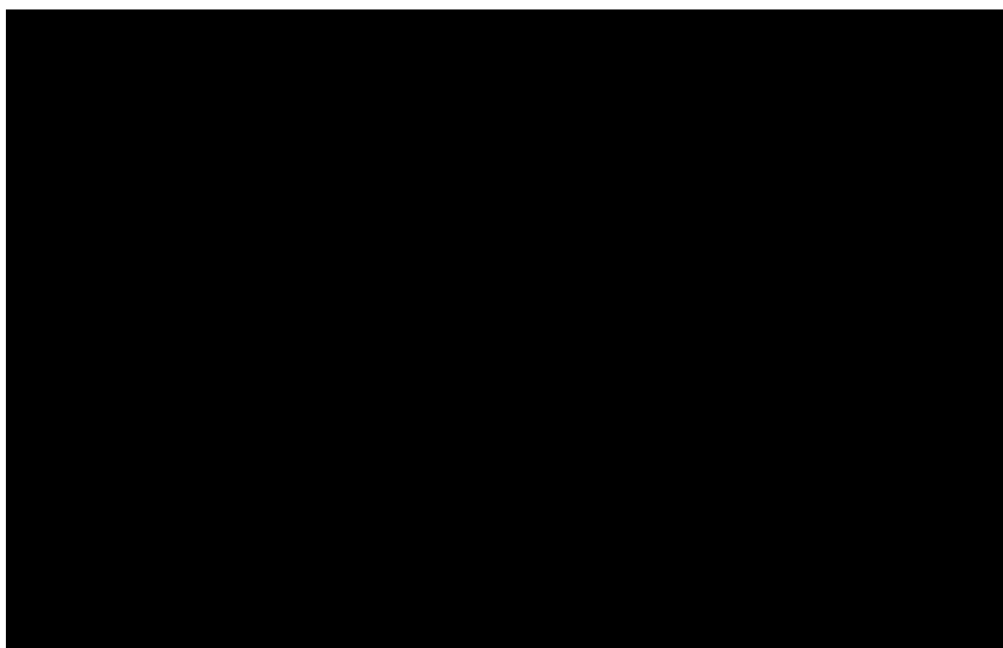
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 F06製剤100 mg カプセルの特徴

Pivotal 試験で使用された F2A 製剤と商用製剤となる F06製剤の100 mg カプセル剤との生物学的同等性試験は実施していないが、以下に示す特性を有している。

- F2A 製剤と F06製剤の生物学的同等性は、200 mg カプセル剤を用いた生物学的同等性試験 (RXDX-101-15試験) にて実証された。
- F06製剤の100 mg 及び200 mg カプセル剤は [REDACTED] によって製造されている。また、カプセルに処方されている添加剤は同一であり、entrectinib 含量に対する各添加剤の [REDACTED] [REDACTED] である (表 2.7.1.1.3.2-1, 表 2.7.1.1.3.2-2) 。 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] であり、200 mg 含量は印字付きの橙色で不透明な0号 HPMC カプセル、100 mg 含量は印字付きの黄色で不透明な2号 HPMC カプセルとなっている。
- 品質試験として設定した溶出試験法で測定した溶出プロファイルは、含量間でほぼ同様であった (図 2.7.1.3.1-1)
-

図 2.7.1.3.1-1 F06製剤の100 mg 及び200 mg カプセル剤の溶出性比較結果





2.7.1.4 参考文献

該当なし。

2.7.1.5 Appendix

該当なし。

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)
(*ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌)

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.2 臨床薬理試験

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration–time curve from 0 to 24 hours	0から24時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration–time curve from time zero to extrapolated infinity	0から無限時間までを外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration–time curve from 0 to the last measurable time point	0から最終濃度確認時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the plasma concentration–time curve at steady-state	定常状態における血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration time curve over a dosing interval	1 投与間隔の血漿中濃度–時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BSA	Body surface area	体表面積
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
90%CI	90% confidence interval	90%信頼区間
CI95% L. Geomean	Lower bound of the 95% confidence interval around the geometric mean	幾何平均値の95%信頼区間の下限
CI95% U. Geomean	Upper bound of the 95% confidence interval around the geometric mean	幾何平均値の95%信頼区間の上限
CL/F	Apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
C _{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CV%	Coefficient of variation of the arithmetic mean	算術平均値の変動係数
CV% Geomean , 幾何 CV%	Coefficient of variation of the geometric mean around the geometric mean	幾何平均値の変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
Geomean	Geometric mean	幾何平均値
KG	Growth rate of the tumor	腫瘍増殖速度
KS	Shrinkage rate of the tumor	腫瘍縮小速度
IC ₅₀	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
M/P	Metabolite/Parent compounds exposure ratio	代謝物と未変化体の曝露量の比
MTD	Maxmum Torelated Dose	最大耐量
NC	Not caclulated	算出不能
NCA	Non-compartment analysis	ノンコンパートメントモデルに基づ

		いた解析
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase	－
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PopPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
QTc	Corrected QT	補正 QT 間隔
R _{acc}	Accumulation ratio	蓄積率
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	－
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1	－
RP2D	The recommended phase II dose	第 II 相試験における推奨用量
SLD	Sum of longest diameter	長径和
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	－
T _{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TRK	Tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.2.2.2.1.1	CA14707 試験：製剤処方，食事及びランソプラゾールが健康成人における相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響（5.3.1.1-1）	50
2.7.2.2.2.1.2	RXDX-101-04 試験：日本人と白人の健康被験者における相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（5.3.3.1-1）	50
2.7.2.2.2.1.3	RXDX-101-05 試験：健康成人における ¹⁴ C]-エヌトレクチニブの吸収，代謝及び排泄（5.3.3.1-2）	54
2.7.2.2.2.1.4	RXDX-101-07 試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.1-2）	57
2.7.2.2.2.1.5	RXDX-101-15 試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響（5.3.1.2-2）	57
2.7.2.2.2.2	薬物-薬物相互作用の評価	57
2.7.2.2.2.2.1	RXDX-101-09 試験：健康成人を対象としたランソプラゾールとの DDI 試験（5.3.3.4-1）	57
2.7.2.2.2.2.2	RXDX-101-12 試験：健康成人を対象としたイトラコナゾール又はリファンピンの DDI 試験（5.3.3.4-2）	58
2.7.2.2.2.2.3	RXDX-101-13 試験：健康成人を対象としたジゴキシンの DDI 試験（5.3.3.4-3）	63
2.7.2.2.2.2.4	RXDX-101-14 試験：患者を対象としたミダゾラムとの DDI 試験（5.3.3.4-4）	66
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	67
2.7.2.3.1	本剤の薬物動態学的特性	67
2.7.2.3.1.1	ADME 特性	67
2.7.2.3.1.1.1	吸収	67
2.7.2.3.1.1.2	分布	67
2.7.2.3.1.1.3	代謝	68
2.7.2.3.1.1.4	消失及び排泄	70
2.7.2.3.1.2	用量比例性	70
2.7.2.3.2	本剤の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響	75
2.7.2.3.2.1	疾患の影響	75
2.7.2.3.2.2	体重の影響	75
2.7.2.3.2.3	年齢の影響	75
2.7.2.3.2.4	性別の影響	75
2.7.2.3.2.5	民族差の影響	75
2.7.2.3.2.6	腎機能障害の影響	75
2.7.2.3.2.7	肝機能障害の影響	76
2.7.2.3.3	本剤の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響	77
2.7.2.3.3.1	食事の影響	77
2.7.2.3.3.2	胃内 pH 調節薬の影響	78

2.7.2.3.3.3	CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の影響	78
2.7.2.3.3.4	トランスポータ阻害剤の影響	79
2.7.2.3.4	本剤が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響	79
2.7.2.3.4.1	CYP3A4 基質への影響	79
2.7.2.3.4.2	トランスポータ基質への影響	79
2.7.2.3.5	曝露量と反応性の関係	80
2.7.2.3.5.1	曝露量と有効性の関係	80
2.7.2.3.5.2	曝露量と安全性の関係	83
2.7.2.3.5.3	QT/QTc 間隔に及ぼす影響	84
2.7.2.3.6	用法用量の設定根拠	86
2.7.2.3.6.1	推奨用法用量	86
2.7.2.4	特別な試験	87
2.7.2.5	付録	87
2.7.2.6	参考文献	87

図一覧

図 2.7.2.1.1-1 日本人健康成人男性に本剤 600mg を空腹時に単回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 の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差, n=12)	11
図 2.7.2.1.1-2 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 の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)	12
図 2.7.2.2.1.1.1-1 ALKA-372-001 (スケジュール A) : 単回投与後の各用量群の中央値によるエヌトレクチニブ血漿中濃度-時間プロファイル (空腹時; サイクル 1 Day 1; 対数スケール)	22
図 2.7.2.2.1.1.1-2 ALKA-372-001 (スケジュール B) : 単回投与後の各用量群におけるエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル (食後; サイクル 1 Day 1; 対数スケール)	24
図 2.7.2.2.1.1.2-1 ALKA-372-001 (スケジュール A) : 反復投与後の各用量群におけるエヌトレクチニブの中央値による血漿中濃度-時間プロファイル (対数スケール) (サイクル 1 Day 18; 対数スケール)	26
図 2.7.2.2.1.1.2-2 ALKA-372-001 (スケジュール B) : 食後反復投与後の各用量群 (200~400 mg/m ² , 固定用量 600 mg) におけるエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル (サイクル 1 Day 15; 対数スケール)	28
図 2.7.2.2.1.2.1-1 STARTRK-1: 単回投与時のエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル (サイクル 1 Day 1; 対数スケール)	31
図 2.7.2.2.1.2.2-1 STARTRK-1: 反復投与時のエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による平均血漿中濃度-時間プロファイル (サイクル 1 Day 14; 対数スケール)	35
図 2.7.2.2.1.2.2-2 STARTRK-1: エヌトレクチニブの中央値によるトラフ濃度推移 (用量漸増パート)	38
図 2.7.2.2.1.3.1-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 単回投与時におけるエヌトレクチニブ (左図) 及び M5 (右図) の平均 (± SD) 血漿中濃度推移 (サイクル 1 Day 1)	39
図 2.7.2.2.1.3.2-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 反復投与時におけるエヌトレクチニブ (左図) 及び M5 (右図) の平均 (± SD) 血漿中濃度推移 (サイクル 2 Day 1)	41
図 2.7.2.2.1.3.3-1 日本人と外国人患者の定常状態におけるエヌトレクチニブの曝露量比較	42
図 2.7.2.2.1.3.3-2 日本人と外国人患者の定常状態における M5 の曝露量比較.....	43
図 2.7.2.2.1.4.1-1 STARTRK-NG: 単回投与時におけるエヌトレクチニブ (上図) 及び M5 (下図) の平均 (± SD) 血漿中濃度推移 (サイクル 1 Day 1, 片対数表示) ...	45
図 2.7.2.2.1.4.2-1 STARTRK-NG: 反復投与時におけるエヌトレクチニブ (上図) 及び M5 (下図) の平均 (± SD) 血漿中濃度推移 (サイクル 2 Day 1, 片対数表示) ...	48
図 2.7.2.2.2.1.2-1 RXDX-101-04: 日本人及び白人に本剤 600 mg (F2A 製剤) を空腹時に	

単回投与したときのエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間 プロファイル (空腹時, 対数スケール)	52
図 2.7.2.2.2.1.2-2 RXDX-101-04: 日本人及び白人に本剤 600 mg (F2A 製剤) を食後に単 回投与したときのエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間 プロファイル (食後, 対数スケール)	53
図 2.7.2.2.2.1.3-1 RXDX-101-05: [¹⁴ C]-エヌトレクチニブ 600 mg を単回経口投与後の糞及 び尿中への累積排泄率.....	55
図 2.7.2.2.2.1.3-2 RXDX-101-05 試験: 血中・血漿中総放射能, 血漿中エヌトレクチニ ブ, 及び血漿中 M5 濃度プロファイル (中央値; 対数スケール)	56
図 2.7.2.2.2.2.2-1 RXDX-101-12: 本剤 (100 mg) とイトラコナゾール併用又は非併用時の エヌトレクチニブ及び M5 の血漿中濃度推移(中央値, 片対数プロット).....	60
図 2.7.2.2.2.2.2-2 RXDX-101-12: 本剤 (600 mg) とリファンピン併用又は非併用時のエヌ トレクチニブ及び M5 の血漿中濃度推移(中央値, 片対数プロット).....	62
図 2.7.2.2.2.2.3-1 RXDX-101-13:ジゴキシシン 0.5 mg と本剤 600 mg を併用または非併用時の 血漿中ジゴキシシン濃度推移.....	64
図 2.7.2.2.2.2.3-2 RXDX-101-13:ジゴキシシン 0.5 mg と本剤 600 mg を併用または非併用時 における尿中ジゴキシシン排泄率 (投与量に対する割合) の推移.....	65
図 2.7.2.2.2.2.4-1 RXDX-101-14: 本剤 600 mg を反復併用又は非併用投与時の血漿中ミダ ゾラム濃度推移.....	66
図 2.7.2.3.1.1.3-1 エヌトレクチニブの推定代謝経路.....	69
図 2.7.2.3.1.2-1 ALKA-372-001 (ALKA) : 食後に単回投与したエヌトレクチニブの AUC _t 個別値と用量及び回帰直線との関係.....	71
図 2.7.2.3.1.2-2 ALKA-372-001 (ALKA) : 空腹時に反復投与したエヌトレクチニブの AUC _t 個別値と用量及び回帰直線との関係.....	71
図 2.7.2.3.1.2-3 RXDX-101-01 (STARTRK-1) : 単回投与したときのエヌトレクチニブの AUC ₀₋₂₄ 個別値と用量の関係.....	73
図 2.7.2.3.1.2-4 RXDX-101-01 (STARTRK-1) : 反復投与したときのサイクル 1Day 14 に おけるエヌトレクチニブの AUC ₀₋₂₄ 個別値と用量の関係.....	74
図 2.7.2.3.2.6-1 軽度または中等度腎機能障害患者と正常腎機能患者における曝露量の比 較.....	76
図 2.7.2.3.2.7-1 軽度, 中等度または重度肝機能障害患者と正常肝機能患者における曝露 量の比較.....	77
図 2.7.2.3.5.1-1 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における SLD の経時的推移 (N=39) ..	80
図 2.7.2.3.5.1-2 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるエヌトレクチニブと M5 を合 算した曝露量 (AUC _{ss}) と腫瘍増殖速度 (KG) 及び腫瘍縮小速度 (KS) との関 係.....	81
図 2.7.2.3.5.2-1 各有害事象グレードにおいて少なくとも 1 回有害事象を発現した患者の 割合と五分位点毎の曝露量との関係.....	83

図 2.7.2.3.5.3-1	QTcF (平均値 ± SD) の経時的推移.....	84
図 2.7.2.3.5.3-2	ΔQTcF (平均値及び片側 95%信頼区間の上限) の経時的推移.....	85
図 2.7.2.3.5.3-3	エヌトレクチニブの血漿中薬物濃度と ΔQTcF の関係.....	85

表一覧

表 2.7.2.1.1-1	日本人健康成人男性に本剤 600mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の薬物動態パラメータ ^{注1)}	12
表 2.7.2.1.1-2	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主活性代謝物 M5 の薬物動態パラメータ ^{注1)}	13
表 2.7.2.1.2-1	エヌトレクチニブ及び M5 の DMPK に関する試験.....	16
表 2.7.2.2.1.1.1-1	ALKA-372-001 (スケジュール A) : 単回投与後のエヌトレクチニブ薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値 (幾何 CV%) (空腹時; サイクル 1 Day 1).....	23
表 2.7.2.2.1.1.1-2	ALKA-372-001 (スケジュール B) : 単回投与後のエヌトレクチニブ及び M5 の薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値 (幾何 CV%) (食後; サイクル 1 Day 1).....	25
表 2.7.2.2.1.1.2-1	ALKA-372-001 (スケジュール A) : 反復投与後のエヌトレクチニブ薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値 (幾何 CV%) (食後; サイクル 1 Day 18).....	26
表 2.7.2.2.1.1.2-2	ALKA-372-001 (スケジュール B) : 反復投与後のエヌトレクチニブ及び M5 の薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値 (幾何 CV%) (食後; サイクル 1 Day 15).....	29
表 2.7.2.2.1.2.1-1	STARTRK-1: 単回投与時におけるエヌトレクチニブの PK パラメータの幾何平均値 (サイクル 1 Day 1, 幾何%CV, 95% CI).....	32
表 2.7.2.2.1.2.1-2	STARTRK-1: 単回投与時における M5 の PK パラメータの幾何平均値 (サイクル 1 Day 1, 幾何%CV, 95% CI).....	33
表 2.7.2.2.1.2.2-1	STARTRK-1: 反復投与時におけるエヌトレクチニブの PK パラメータの幾何平均値 (サイクル 1 Day 14, 幾何%CV, 95% CI).....	36
表 2.7.2.2.1.2.2-2	STARTRK-1: 反復投与時における M5 の PK パラメータの幾何平均値 (サイクル 1 Day 14, 幾何%CV, 95% CI).....	37
表 2.7.2.2.1.3.1-1	STARTRK-2 日本人 substudy: 単回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ (サイクル 1 Day 1).....	40
表 2.7.2.2.1.3.1-2	STARTRK-2 日本人 substudy: 単回投与時における M5 の薬物動態パラメータ (サイクル 1 Day 1).....	40
表 2.7.2.2.1.3.2-1	STARTRK-2 日本人 substudy: 反復回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ (サイクル 2 Day 1).....	41
表 2.7.2.2.1.3.2-2	STARTRK-2 日本人 substudy: 反復回投与時における M5 の薬物動態パ	

ラメータ (サイクル 2 Day 1)	42
表 2.7.2.2.1.4.1-1 STARTRK-NG: 単回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ (サイクル 1 Day 1)	46
表 2.7.2.2.1.4.1-2 STARTRK-NG: 単回投与時における M5 の薬物動態パラメータ (サイクル 1 Day 1)	47
表 2.7.2.2.1.4.2-1 STARTRK-NG: 反復投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ (サイクル 2 Day 1)	49
表 2.7.2.2.1.4.2-2 STARTRK-NG: 反復投与時における M5 の薬物動態パラメータ (サイクル 2 Day 1)	50
表 2.7.2.2.2.1.2-1 RXDX-101-04 : 民族性がエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響	54
表 2.7.2.2.2.1.2-2 RXDX-101-04 : 食事がエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響	54
表 2.7.2.2.2.2.1-1 RXDX-101-09 : ランソプラゾールがエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響	58
表 2.7.2.2.2.2.2-1 RXDX-101-12: 本剤 (100 mg) とイトラコナゾール併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5 の薬物動態パラメータ	61
表 2.7.2.2.2.2.2-2 RXDX-101-12: 本剤 (600 mg) とリファンピン併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5 の薬物動態パラメータ	63
表 2.7.2.2.2.3-1 RXDX-101-13 : 本剤がジゴキシンの曝露量に及ぼす影響	65
表 2.7.2.2.2.4-1 RXDX-101-14: 本剤 600 mg を反復併用または非併用投与時のミダゾラム及び α -hydroxyimidazolam の Day1 及び Day 21 における薬物動態パラメータ ..	67
表 2.7.2.3.1.2-1 ALKA-372-001 (ALKA) : 空腹時に単回及び反復投与したエヌトレクチニブのパワーモデルによる傾きの推定値 (90%CI) (用量範囲 100~1600 mg/m ²)	71
表 2.7.2.3.1.2-2 RXDX-101-01 (STARTRK-1) : 単回及び反復投与時のエヌトレクチニブのパワーモデルによる傾きの推定値 (90%CI)	72
表 2.7.2.3.3.1-1 F2A 及び F06 製剤における食事の影響	78
表 2.7.2.3.5.1-1 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における平均腫瘍増殖速度 (KG) 及び腫瘍縮小速度 (KS)	81
表 2.7.2.3.5.1-2 エヌトレクチニブ及び M5 を合算した AUC _{ss} の 5 分位点毎の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する最良総合効果	82

添付資料一覧

該当なし。

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本文書は、ロズリートレク（以下、本剤）の臨床試験（表2.5.1.3-1）で検討された臨床薬理学的特性について記述する。それら臨床試験を通じて、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。試験の対象は、*NTRK1/2/3*、*ROS1*又は*ALK*融合遺伝子を有する成人及び小児がん患者及び健康成人被験者とした。

また、がん患者対象の第 I 相試験（STARTRK-1、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、有効性及び安全性を含めた薬物動態薬力学（PK/PD）解析を行った。

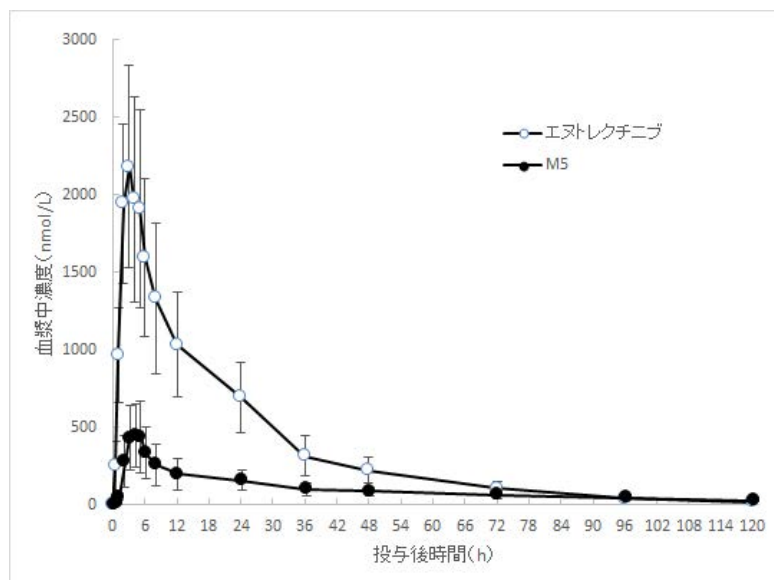
2.7.2.1.1 要約

本剤の臨床薬理学的評価で得られた主な知見は次のとおりである。

(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のエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿中濃度推移（図 2.7.2.1.1-1）、及び薬物動態パラメータ（表 2.7.2.1.1-1）を以下に示す。

図 2.7.2.1.1-1 日本人健康成人男性に本剤600mg を空腹時に単回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 の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，n=12）



出典：5.3.3.1-1: CSR Additional Reports, Pharmacokinetic Report. Table 14. 4, Table 14. 10より作図

表 2.7.2.1.1-1 日本人健康成人男性に本剤600mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5の薬物動態パラメータ^{注1)}

	T _{max} (h)	C _{max} (nmol/L)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (nmol/L·h)
エヌトレクチニブ (n=12)	3.00 (2.00 - 5.00)	2170 (39.6)	18.3 (19.6)	40800 (47.2)
M5 (n=12)	3.50 (3.00 - 5.00)	430 (48.4)	40.6 (20.5)	12600 (47.0)

T_{max} =最高血漿中濃度到達時間; C_{max} =最高血漿中濃度; t_{1/2} =消失半減期;

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-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。

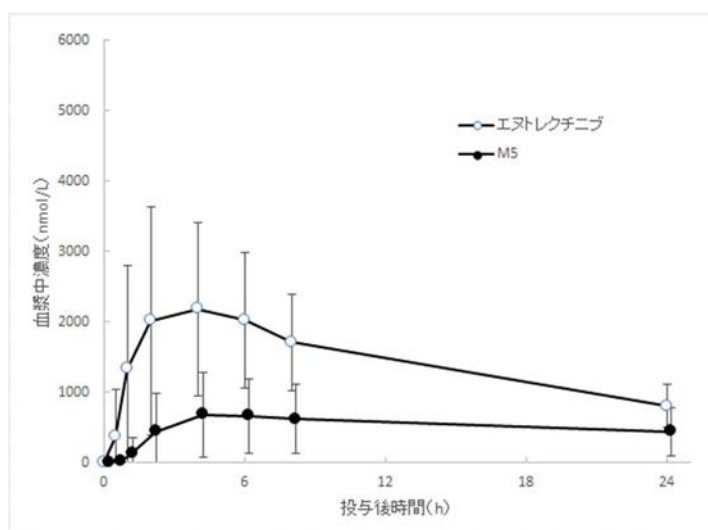
出典: 5.3.3.1-1: CSR Additional Reports, Pharmacokinetic Report. Table 13. 1, Table 13. 2, %幾何変動係数は, Table 15. 4及び Table 15. 10より算出

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。エヌトレクチニブの T_{max} は、3時間(中央値)であり、消失半減期の幾何平均値は18.3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0から無限時間までを外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積(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(表 2.7.2.1.1-2)。
- *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投与開始1日目及び14日目における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 2.7.2.1.1-2), 及び薬物動態パラメータ(表 2.7.2.1.1-2)を以下に示す。

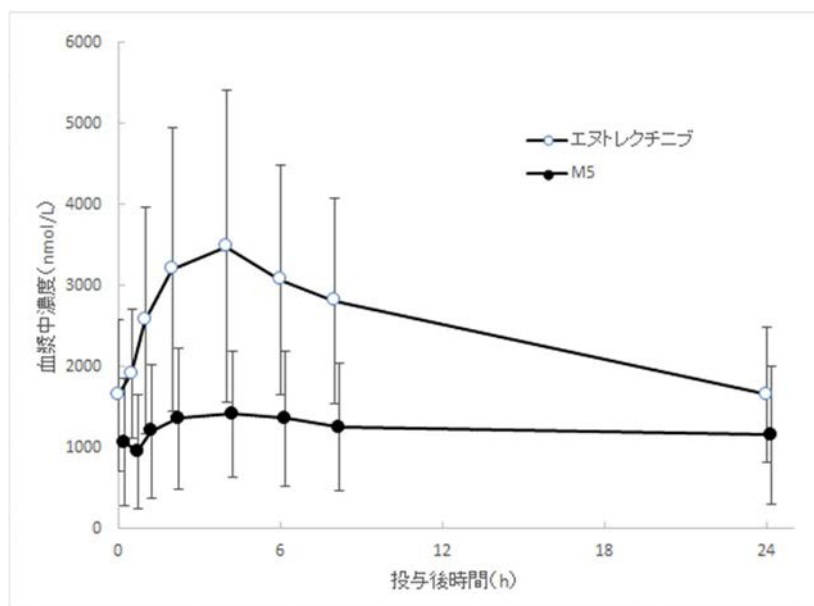
図 2.7.2.1.1-2 固形がん患者に本剤600 mg を1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

(投与1日目, n=18)



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

(投与14日目, 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 2.7.2.1.1-2 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主活性代謝物 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)
投与1日目	エヌトレクチニブ (n=18)	4.00 (2.00 - 8.00)	2250 (57.5)	31800 ^{注2)} (47.7)
	M5 (n=18)	4.00 (2.00 - 24.0)	622 (79.2)	10200 ^{注2)} (81.5)
投与14日目	エヌトレクチニブ (n=12)	4.00 (2.00 - 6.00)	3130 (80.3)	48000 ^{注3)} (76.5)
	M5 (n=12)	4.00 (0.580 - 24.0)	1250 (89.6)	24000 ^{注3)} (97.4)

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度; AUC₀₋₂₄ = 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) 最高血漿中薬物濃度到達時間 (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=16

注3) N=9

出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Table 13.1, Table 13.2, Table 13.4, Table 13.5改変

投与1日目及び14日目の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の幾何平均値 (%幾何変動係数) は, それぞれ1.35(47.0%)及び1.55(49.1%), M5の蓄積率はそれぞれ2.08(81.7%)及び2.84(93.1%)であり, 中程度~高度のばらつきを示した。

- マスバランス試験 (RXDX-101-05試験) において, 健康成人6例に[¹⁴C]-エヌトレクチニブ 600 mg を投与したとき, 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エネルギーの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エネルギーの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、エヌトレクチニブ及び M5の終末相消失半減期 ($t_{1/2}$) は、それぞれ18.5時間及び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、 $[^{14}\text{C}]$ -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。投与後264時間までの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(2.7.2.2.2.1.3)。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。
- 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(エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料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(図 2.7.2.2.1.2.2-2)。
- 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(エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料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(エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料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(表 2.7.2.2.1.2.2-2)。

(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)。
- 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(図 2.7.2.3.2.6-1)。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。
- 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(図 2.7.2.3.2.7-1)。

(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、XXXXXXXXXX添加処方¹⁾が検討された。F2A 製剤は、XXXXXXXXXXとしてXXXXXXXXXX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XXXXXXXXXX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単回併用投与したとき、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 (2.7.2.2.2.1)。
 - 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)。
 - 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投与したとき、リファンピシ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)。
- (4) 本剤が他の医薬品の薬物動態に及ぼす影響
- 本剤は、P 糖蛋白 (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 基質であるジゴキシシン0.5 mg と単回併用投与したとき、ジゴキシシンの 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 (2.7.2.2.2.3)。
 - 本剤は、CYP3A 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 (2.7.2.2.2.4)。
- (5) 曝露量と有効性の関係
- *ROSI*融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において、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 (表 2.7.2.3.5.1-1)。
 - *ROSI*融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に本剤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 AUC (AUC_{ss}) と有効性との関係を評価した。その結果、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)。
- (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 (AUC_{D1})、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)。

- (7) 本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響
- STARTRK-2試験において実施した QT/QTc 間隔と薬物曝露量との関係解析結果からは、本剤の曝露量と 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)。
- (8) 臨床推奨用法用量
- 成人 (18歳以上) の推奨用量は600 mg (固定用量) を1日1回連日投与とする。(2.7.2.3.6)。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料試験の概括評価

臨床試験から得られた PK 及び PD データを補うために、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験をエヌトレクチニブ及び M5について実施した。これらの試験には、膜透過性、血漿タンパク結合率、赤血球への分布、ヒトミクロソームへの結合、代謝物検索、CYP 酵素系及び UDP-glucuronosyltransferase (UGT) による代謝、CYP 酵素系に対する阻害、CYP 酵素系の mRNA 発現及び酵素の誘導、トランスポーターへの阻害等が含まれる。

ヒト生体試料を用いて実施した非臨床試験で得られた知見の詳細は、エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4 (薬物動態試験概要文) に記載する。実施した DMPK に関する主な試験の概観を表 2.7.2.1.2-1に示す。

表 2.7.2.1.2-1 エヌトレクチニブ及び M5の DMPK に関する試験

Study Type/Test System	Species/Enzyme/ Transporter	Dose	Study Number	CTD No.
Absorption				
Permeability	Human	0.1 µmol/L	SR- ■■■■ -012	5.3.2.3-1
Distribution				
Plasma protein binding (entrectinib)	Mouse, rat, dog, monkey, and human	5, 50 µmol/L	0218- ■■■■	5.3.2.1-1
Plasma protein binding (M5)	Mouse, rat, dog, monkey, and human	0.5, 2.5, 10 µmol/L	SR- ■■■■ -005	5.3.2.1-2
Metabolism				
<i>In vitro</i> metabolism (hepatocytes)	Mouse, rat, dog, monkey, and human	10 µmol/L	T0627-P	5.3.2.2-1
<i>In vitro</i> metabolism (liver microsomes)	Mouse, rat, dog, monkey, and human	2 µmol/L	SR- ■■■■ -021	5.3.2.2-2
CYP phenotyping	Human	10 µmol/L	0305- ■■■■	5.3.2.2-3
UGT phenotyping	Human	2 µmol/L	SR- ■■■■ -016	5.3.2.2-4
CYP inhibition	CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	0.00729, 0.0243, 0.081, 0.27, 0.9, 3, 10 µmol/L	181040	5.3.2.2-5
CYP inhibition (time-dependent)	CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	50 µmol/L	0370- ■■■■	5.3.2.2-6
CYP inhibition on CYP2B6	CYP2B6	0.025, 0.075, 0.25,	SR- ■■■■ -018	5.3.2.2-7

Study Type/Test System	Species/Enzyme/ Transporter	Dose	Study Number	CTD No.
		0.75, 2.5, 7.5, 25 μmol/L		
CYP inhibition by M5	CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	0.025, 0.075, 0.25, 0.75, 2.5, 7.5, 25 μmol/L	SR- XXXX -023	5.3.2.2-8
CYP induction	CYP1A2, 2B6, 3A4	1, 10, 100 μmol/L	0248- XXXX	5.3.2.2-9
CYP induction	CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 3A	1, 3, 10, 30, 60, 100 μmol/L	SR- XXXX -017	5.3.2.2-10
CYP induction by M5	CYP1A2, 2B6, 2C19, 3A	0.1, 0.5, 2.5, 10, 25, 50 μmol/L	SR- XXXX -022	5.3.2.2-11
Transporter (entrectinib as a substrate)	OATP1B1, OATP1B3	1, 5, 25 μmol/L	XT148029	5.3.2.2-12
	P-gp, BCRP	0.3, 3, 30 μmol/L	XT148029	5.3.2.2-12
Transporter (M5 as a substrate)	P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, and OCT1	0.15, 1.5, and 15 μmol/L	SR- XXXX -016	5.3.2.2-13
Transporter inhibition (entrectinib)	P-gp, BCRP	0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 μmol/L	XT148029	5.3.2.2-12
	OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 μmol/L	XT148029	5.3.2.2-12
Transporter inhibition (entrectinib and M5)	OCT1, BSEP, MATE1, MATE2-K	0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 μmol/L	SR- XXXX -023	5.3.2.2-14
Transporter inhibition (M5)	BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3	0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 μmol/L	SR- XXXX -023	5.3.2.2-14

2.7.2.1.3 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

本剤の薬物動態及び薬力学のデータが得られた臨床試験を一覧を表2.5.1.3-1に示す。このうち、臨床薬理試験はヒトにおける本剤の吸収、分布、代謝、排泄及び内因性、外因性要因が薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討するために実施された。また、薬剤の安全性、認容性の評価を可能にするデータを収集する目的としても、GCPに準拠して実施された。

臨床薬理試験は主に健康成人を対象とした下記の11試験から構成される。

- CA14707試験では、健康成人に本剤を単回経口投与し、製剤処方、食事及びランソプラゾール併用が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。
- RXDX-101-04試験では、健康成人に本剤を単回経口投与し、民族（日本人対白人）及び食事が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。
- マスバランス試験（RXDX-001-05試験）では、健康成人に¹⁴C-エヌトレクチニブを単回経口投与し、吸収、代謝及び排泄を検討した。
- 本剤の薬物動態に及ぼす製剤及び食事の影響について以下の検討を行った。
 - － RXDX-101-07試験：健康成人に本剤を単回経口投与し、相対的バイオアベイラビリティ評価による食事または製剤の影響の検討
 - － RXDX-101-08試験：健康成人に本剤を単回経口投与し、相対的バイオアベイラビリティ評価による製造スケールの影響の検討
 - － RXDX-101-15試験：健康成人を対象とした単回投与試験によるF2A製剤と商用製剤であるF06製剤との生物学的同等性及び食事の影響の検討

- 薬物相互作用が薬物動態に及ぼす影響について以下の検討を行った。
 - － RXDX-101-09試験：健康成人に本剤を単回経口投与し、プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールの反復投与が本剤の薬物動態に及ぼす影響の検討
 - － RXDX-101-12試験：健康成人に本剤を単回経口投与し、イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）、リファンピン（強い CYP3A4誘導剤）の反復投与が本剤の薬物動態に及ぼす影響の検討
 - － RXDX-101-13試験：健康成人に本剤とジゴキシン（P-gp のプローブ基質）を単回経口投与し、ジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響の検討
 - － RXDX-101-14試験：局所進行または転移性固形がん患者にミダゾラム（CYP3A 基質）を単回経口投与し、本剤の反復経口投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の検討

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-372-001試験 (ALKA 試験)：TRK A/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、単群、非盲検、多施設共同バスケット試験
- STARTRK-NG 試験：再発又は難治性の固形がん患者を対象に、米国で実施した本剤の第 I/b 相、単群、非盲検、用量漸増及び拡大試験

2.7.2.1.4 薬物動態解析の概略

2.7.2.1.4.1 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態 (PopPK) 解析には3本の第 I 相及び第 II 相試験に組み込まれた成人または小児がん患者276例 (STARTRK-1試験: 57例, STARTRK-2: 203例, STARTRK-NG 試験: 16例) のデータが用いられ, 非線形混合効果モデルによって解析が行われた。本解析によりエヌトレクチニブ及び M5の薬物動態及び曝露量の個体間変動に影響を及ぼす共変量 (体重, 製剤, pH の影響), 曝露量と有効性・安全性の関係等について定量的な検討を行った。尚, ALKA 試験では, 血漿中濃度測定法が他試験のものと異なっており, 本解析対象から除外した。

- エヌトレクチニブ及び M5の曝露量と有効性もしくは安全性との関連性に関する主な解析内容は以下の通りである。
 - ROS-1陽性非小細胞肺癌患者, NTRK 陽性固形がん患者それぞれにおけるエヌトレクチニブ及び M5の曝露量と腫瘍縮小あるいは腫瘍増殖抑制との関連性を明らかにする。
 - エヌトレクチニブ及び M5の血漿中濃度と心拍数補正 QT 間隔の変動 (ΔQ_{TcF}) との関連性を明らかにする。
 - エヌトレクチニブ及び M5の曝露量と Grade 3または4の有害事象との関連性を明らかにする。

2.7.2.1.5 解析方法の概略

2.7.2.1.5.1 エヌトレクチニブ及び M5に関する分析法

エヌトレクチニブ及び M5の薬物動態の分析法は2.7.1.1.4に記載した。

2.7.2.1.5.2 [^{14}C]-エヌトレクチニブの測定法

[^{14}C]-エヌトレクチニブを投与後の血液, 血漿, 尿及び糞中の放射能はバリデートされた液体シンチレーションカウンタ法によって測定した。試料は液体シンチレータとともに混合し, 1分あたりの崩壊数を液体シンチレーションカウンタにより測定した。血漿及び尿試料は直接液体シンチレータと混合し, 血液試料は液体シンチレータ混合前に乾燥後, 燃焼した。糞は液体シンチレータ混合前にホモジネートを行い, 乾燥後, 燃焼した。測定はクエンチング曲線を用いて補正を行って実施した。バックグラウンドの2.5倍未満の放射能のカウントは定量限界未満とした。

2.7.2.1.5.3 ノンコンパートメントモデル解析及び統計解析法

PK パラメータは、血漿及び尿濃度データから WinNonlin / Phoenix ソフトウェア (Certara, Princeton NJ, USA) を用いて、ノンコンパートメントモデルに基づいた解析 (NCA) によって求めた。

AUC_{inf} (ng•h/mL) 0時間 (投与前) から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度-時間曲線下面積

$$AUC_{inf}=AUC_{last}+\frac{C_{last}}{k_{el}}$$

AUC_{last} は0時間 (投与前) から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積を示し、 C_{last} は最終測定可能時点の血漿中濃度を示す。

AUC_{last} (ng•h/mL) 0時間から濃度データが得られた最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-24} (ng•h/mL) Linear trapezoidal method で求めた24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

CL/F (L/h) 見かけの経口クリアランス

$$AUC_{inf}=AUC_{last}+\frac{C_{last}}{k_{el}}$$

C_{max} (ng/mL) 最高血漿中濃度、直接測定結果を用いる。

k_{el} (/h) 終末相の消失速度定数、終末相における血漿中濃度と時間から直線回帰を用いて求める。

T_{max} (h) 最初に到達した C_{max} の時間、直接記録された結果を用いる。

$t_{1/2}$ (h) 終末相の半減期

$$AUC_{inf}=AUC_{last}+\frac{C_{last}}{k_{el}}$$

V/F (L) 見かけの経口投与時の分布容積

$$AUC_{inf}=AUC_{last}+\frac{C_{last}}{k_{el}}$$

曝露量パラメータは解析を行う前に対数化した。全ての比較において平均値の差と差に基づく90%信頼区間を求めた。比較に際しては対数変換したパラメータの比を求めた。

2.7.2.1.5.4 母集団薬物動態解析法

母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデル法を用いた。混合効果モデルはそれぞれの試験における各個人のデータを統合して、パラメータの値、共変量効果、個体間変動、個体内変動及び残差を推定した。全ての個人毎のパラメータは母集団パラメータの推定値の応答曲線から求められた。解析ソフトウェア NONMEM を用いて PK パラメータの母集団平均値 (及び分散) を求めた。このパラメータは曝露量を推定するために用いた。PK/PD モデルは PK モデルと同様の方法を用いてフィッティングを行った。

2.7.2.1.5.5 QT 間隔解析法

頻回の ECG 評価をがん患者対象の STARTRK-2試験にて実施した。米国と日本の治験施設において、3回の ECG 測定を PK サンプルングと同時期に行い、time-match で濃度-QTc 解析を実施した。ベースラインで補正した Fridericia 法による心拍数補正を行った QT 間隔 ($\Delta QTcF$) を、ベースライン、QTcF、時間及びエヌトレクチニブ濃度の関数として、線形混合効果モデルで解析した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項には、がん患者を対象として実施した患者試験、並びに、本剤の臨床薬理特性を評価するために健康被験者を対象として実施した臨床薬理試験で得られた重要な結果の概要を記載する。

患者試験及び臨床薬理試験の一覧を表2.5.1.3-1に示す。

2.7.2.2.1 患者を対象とした第 I/II 相試験

2.7.2.2.1.1 ALKA-372-001試験：TRK A/B/C, ROS1又は ALK 遺伝子変異陽性の固形がん患者を対象とした第 I 相試験 (5.3.5.2-3)

ALKA-372-001 (ALKA) 試験は、TRK A/B/C, ROS1又は ALK 遺伝子変異陽性の固形がんの成人患者を対象に、本剤単独投与時の安全性、忍容性、PK を評価する多施設共同、単群、非盲検、用量漸増試験である。本試験は、次の3通りの投与スケジュールで本剤を経口投与したときの、サイクル1における用量制限毒性 (DLT) 及び最大耐量 (MTD) を検討した。

- スケジュール A：本剤 100 mg/m², 200 mg/m², 400 mg/m², 800 mg/m², 1200 mg/m², 1600 mg/m² (用量漸増) の1日1回空腹時に4日間投与し3日間休薬するパターンで3週間行った後に、7日間の休薬期間を設ける (1サイクル4週間)。
- スケジュール B：本剤 200 mg/m², 400 mg/m², 又は固定用量600 mg を1日1回食後に連日投与する (1サイクル4週間)。
- スケジュール C：本剤 400 mg/m²及び800 mg/m²を1日1回食後に4日間投与し3日間休薬する (1サイクル4週間)。

各治療サイクルは28日間とした。製剤は F1製剤を使用した。

被験者はいずれかの中止基準を満たさない限り本剤の投与を継続した。

スケジュール A では PK 評価用の血液試料を、サイクル1では Day 1, 4, 15の投与前と投与後24時間まで、及び Day 18の投与後96時間まで採取した。サイクル2では投与前の試料を採取した (Day 1, 15, 18)。

スケジュール B では PK 評価用の血液試料を、サイクル1では Day 1, 8, 15, 28の投与前と投与後24時間まで採取した。サイクル2では投与前の試料のみ採取した (Day 8, 15, 22, 28)。サイクル3以降は一部の被験者で、Day 28の投与前の試料を採取した。

エヌトレクチニブ濃度の解析をすべてのスケジュールについて実施したが、代謝物 M5の濃度の解析はスケジュール B, C のみ実施した。

2017年11月30日時点のデータを用いて PK 解析を行った。合計登録症例数は58例であり、その内、57例を PK 解析の対象とした。本治験は患者登録を完了しているが、2018年3月現在も実施中である。

なお、スケジュール C (食後投与) の間欠投与レジメンは、非臨床安全性データが反復投与を支持できない結果となった場合を想定して計画されたものであるため、本項では当該コホートの結果は示さず (5.3.5.2-3に記載)、スケジュール A (空腹時投与) 及びスケジュール B (食後投与) のみの結果を記載する。

2.7.2.2.1.1.1 単回投与時の薬物動態

(1) スケジュール A (空腹時：100 mg/m²~1600 mg/m²)

1) エヌトレクチニブの薬物動態

単回用量漸増投与 (サイクル1 Day 1) 後のエヌトレクチニブの中央値による血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.1.1-1に示す。エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄の要約を表

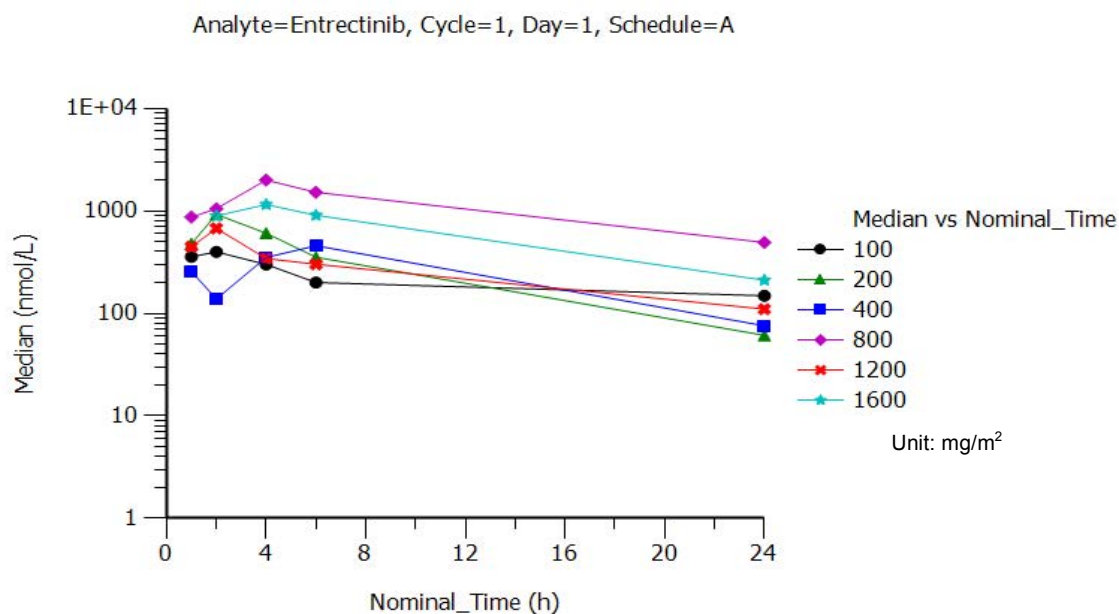
2.7.2.2.1.1.1-1に示す。

F1製剤を100 mg/m²~1600 mg/m²の用量範囲で空腹時に単回投与したとき、NCA で求めたT_{max}の中央値は2~4時間の範囲であった。

F1製剤を空腹条件下で投与したとき全身曝露量には大きなばらつきが認められた（AUC₀₋₂₄の幾何CV%の範囲：15.3%~237%）。100 mg/m²~1600 mg/m²の用量範囲で、エヌトレクチニブのC_{max}及びAUC₀₋₂₄の幾何平均値に、エヌトレクチニブの増量に伴う明らかな増加はみられなかった。

C_{max}の幾何平均値（幾何CV%）は用量100 mg/m²、1600 mg/m²でそれぞれ362 nmol/L（208%）、1600 nmol/L（97.8%）、AUC₀₋₂₄の幾何平均値（幾何CV%）は用量100 mg/m²、1600 mg/m²でそれぞれ4090 nmol/L•h（個別値：1340 nmol/L•h, 12500 nmol/L•h）、20300 nmol/L•h（108%）であった（表 2.7.2.2.1.1.1-1）。

図 2.7.2.2.1.1.1-1 ALKA-372-001（スケジュールA）：単回投与後の各用量群の中央値によるエヌトレクチニブ血漿中濃度-時間プロファイル（空腹時；サイクル1 Day 1；対数スケール）



出典：5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. Figure 13.1

表 2.7.2.2.1.1.1-1 ALKA-372-001 (スケジュール A) : 単回投与後のエヌトレクチニブ薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値 (幾何 CV%) (空腹時; サイクル1 Day 1)

Dose (mg/m ²)	N	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L•h)
100	3	362 (208)	4090 ^a (1340, 12500)
200	3	923 (16.1)	7820 (15.3)
400	3	499 (207)	6190 (209)
800	3	1130 (258)	14900 (237)
1200	3	663 (88.9)	6150 ^b (NC)
1600	3	1600 (97.8)	20300 (108)

AUC₀₋₂₄ = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高血漿中濃度; NC = 算出不能

^aN = 2; 括弧内には幾何 CV%ではなく個別値を示した。

^bN = 1

NC : Not calculated.

出典 : 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. Table 13.1

(2) スケジュール B (食後 : 200及び400 mg/m², 固定用量600 mg)

1) エヌトレクチニブの薬物動態

単回投与 (サイクル1 Day 1) 後のエヌトレクチニブ及び M5 の中央値による血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.1.1-2 に示す。エヌトレクチニブ及び M5 の C_{max} と AUC₀₋₂₄ の要約を表 2.7.2.2.1.1.1-2 に示す。

F1 製剤を用量レベル 200 mg/m², 400 mg/m² (BSA に応じた用量), 及び 600 mg (固定用量) で食後に単回投与したとき, NCA で求めたエヌトレクチニブの T_{max} の中央値は 2~4 時間の範囲であった。

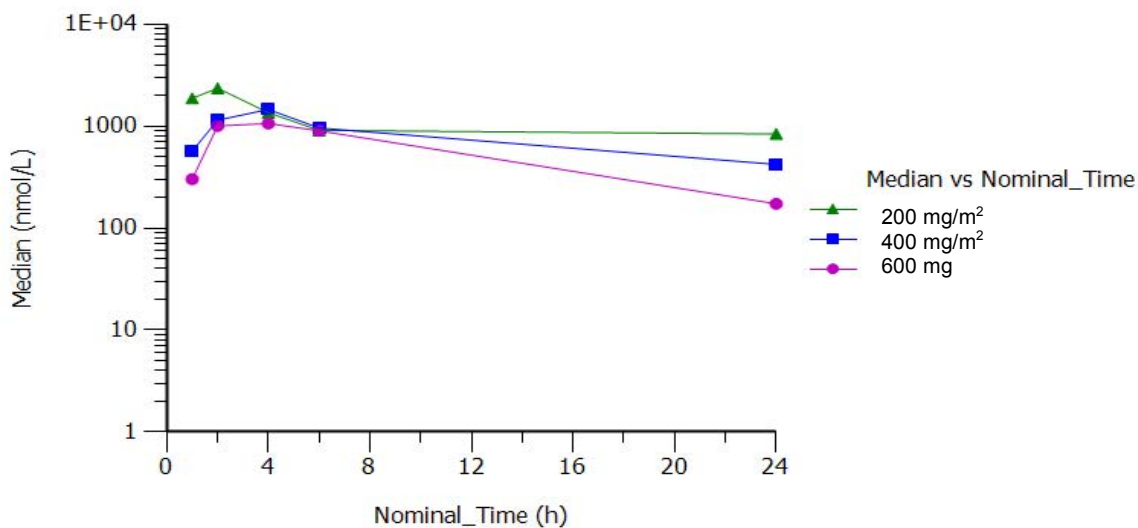
エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の幾何平均値に, 200 mg/m² から 400 mg/m² への増量に伴う増加はみられなかった。原因としては, 200 mg/m² 群の症例数が少ない (N=3) こと, 被験者間の大きなばらつきが認められたこと, 数例の被験者で PK プロファイルが不完全であったことが考えられる。C_{max} の幾何平均値 (幾何 CV%) は用量 200 mg/m², 400 mg/m² でそれぞれ 2090 nmol/L (56.6%), 1560 nmol/L (79.2%) であった。AUC₀₋₂₄ の幾何平均値 (幾何 CV%) は用量 200 mg/m², 400 mg/m² でそれぞれ 21300 nmol/L•h (NC), 17600 nmol/L•h (95.2%) であった (表 2.7.2.2.1.1.1-2)。

固定用量 600 mg 投与時におけるエヌトレクチニブの曝露量 (C_{max} 及び AUC₀₋₂₄) は, 400 mg/m² (BSA に応じた用量) と同程度であった (表 2.7.2.2.1.1.1-2)。

図 2.7.2.2.1.1.1-2 ALKA-372-001 (スケジュールB) : 単回投与後の各用量群におけるエヌトレクチニブ及び M5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル (食後; サイクル1 Day 1; 対数スケール)

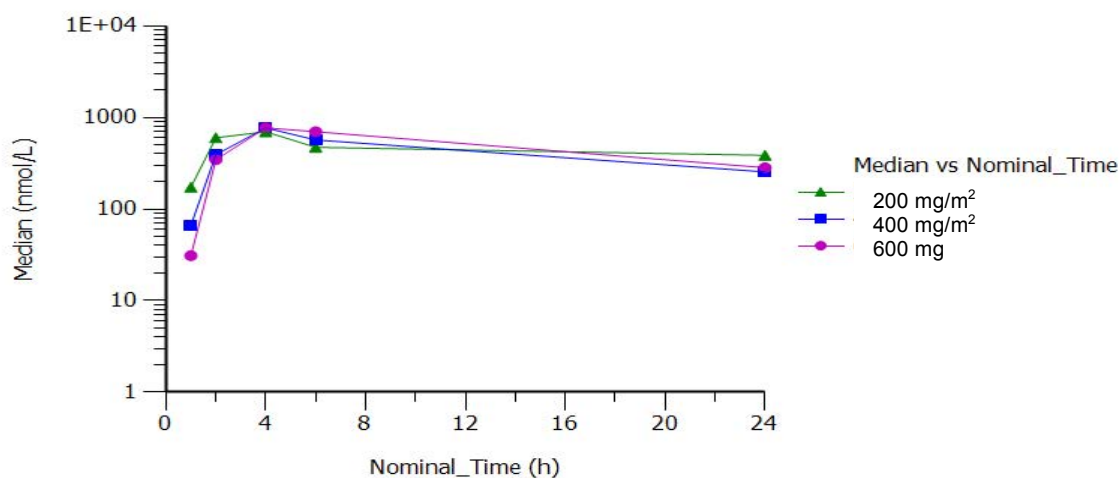
エヌトレクチニブ

Analyte=Entrectinib, Cycle=1, Day=1, Schedule=B



M5

Analyte=M5, Cycle=1, Day=1, Schedule=B



出典 : 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. Figure 13.5および13.9

表 2.7.2.2.1.1.1-2 ALKA-372-001（スケジュールB）：単回投与後のエヌトレクチニブ及びM5の薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値（幾何CV%）（食後；サイクル1 Day 1）

Dose	N	エヌトレクチニブ		M5		
		C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L•h)	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L•h)	M/P AUC ₀₋₂₄ ratio
200 mg/m ²	3	2090 (56.6)	21300 ^a (40400, 11200)	933 (28.6)	9150 ^a (7860, 10700)	0.264 ^e (NC)
400 mg/m ²	13	1560 (79.2)	17600 ^b (95.2)	908 (124)	11200 ^b (129)	0.638 ^b (69.2)
600 mg	15	1210 (56.1)	12700 ^c (82.2)	805 (84.6)	11800 ^d (48.9)	0.831 ^d (47.9)

AUC₀₋₂₄ = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；M/P=未変化体に対する代謝物の割合；NC = 算出不能

^a N = 2；括弧内には幾何CV%ではなく個別値を示した。

^b N = 12；^c N = 14；^d N = 13；^e N = 1

出典：5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Table 4, In-Text Table 5, Table 13.2, Table 13.3, Table15.14, Table15.24

2) M5の薬物動態

F1製剤（用量範囲：200~400 mg/m²）及び固定用量600 mgを食後に投与した後、エヌトレクチニブの一部は活性代謝物M5に変換され、検討した用量におけるM5のT_{max}の中央値は4時間であった。

M5のC_{max}及びAUC₀₋₂₄の幾何平均値に、エヌトレクチニブの増量に伴う明らかな増加はみられなかった。検討した用量範囲で、M5の曝露量には大きなばらつきが認められた（C_{max}又はAUC₀₋₂₄の幾何CV%の範囲：28.6%~129%）（表 2.7.2.2.1.1.1-2）。

M5の曝露量をエヌトレクチニブの曝露量で除し、M/P比を算出した。検討した用量範囲（用量範囲：200 mg/m²、400 mg/m²及び固定用量600 mg）において、AUC₀₋₂₄に基づくM/P比の幾何平均値（幾何CV%）は0.264（NC）~0.831（47.9%）の範囲であった。

2.7.2.2.1.1.2 反復投与時の薬物動態

(1) スケジュールA（空腹時：100 mg/m²~1600 mg/m²）

1) エヌトレクチニブの薬物動態

反復投与（サイクル1 Day 18）後のエヌトレクチニブの中央値による血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.1.2-1に示す。反復投与後のエヌトレクチニブのC_{max}及びAUC₀₋₂₄の要約を表 2.7.2.2.1.1.2-1に示す。

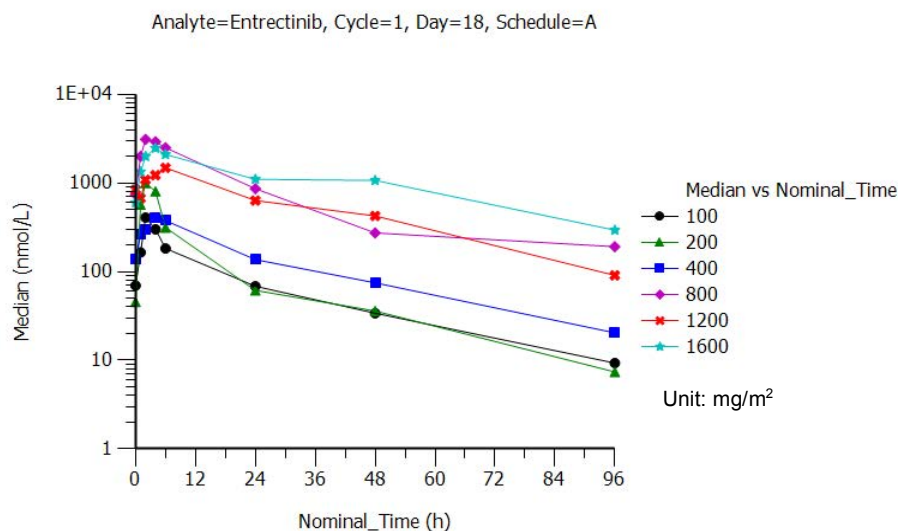
用量100 mg/m²~1600 mg/m²の本剤を空腹時に反復経口投与（4日間投与し3日間休薬）したとき、エヌトレクチニブの血漿中最高濃度到達時間は投与後2~4時間（T_{max}中央値）であった。サイクル1 Day 18の血漿中濃度推移から、消失半減期を算出したところ、半減期の幾何平均値は18.2~38.4時間の範囲であった。エヌトレクチニブの経口クリアランス（サイクル1 Day 18のCL_{ss}/F）の平均値は約55.6~181 L/h、見かけ上の分布容積（サイクル1 Day 18のV_z/F）は約1740~8820 Lであった。経口クリアランスと見かけ上の分布容積のばらつきが大きい、これは吸収過程のばらつきが大きいことに起因していると考えられる。

定常状態におけるエヌトレクチニブの曝露量は100~800 mg/m²の用量範囲で用量依存性の増加を示したが、800~1600 mg/m²の範囲では曝露量の明らかな増加を認めなかった。エヌトレクチニブのC_{max}の幾何平均値（幾何CV%）は用量100 mg/m²、800 mg/m²及び1600 mg/m²でそれぞれ387 nmol/L（NC）、2810 nmol/L（30.0%）及び2420 nmol/L（NC）であった。エヌトレクチニブのAUC₀₋₂₄の幾何平均値（幾何CV%）は用量100 mg/m²、800 mg/m²及び1600 mg/m²でそれぞれ3810 nmol/L•h（NC）、41600 nmol/L•h（25.2%）及び37500 nmol/L•h（NC）であった。

(表 2.7.2.2.1.1.2-1)。

パワーモデルを用いた用量比例性の解析を、用量範囲100~1600 mg/m²の F1製剤を空腹時に投与した場合について実施したが、結論は得られなかった。空腹時に反復投与したエヌトレクチニブの蓄積率 (R_{acc}) には大きなばらつきが認められ、C_{max} は0.766~2.48, AUC₀₋₂₄は1.01~3.03の範囲であった。

図 2.7.2.2.1.1.2-1 ALKA-372-001 (スケジュール A) : 反復投与後の各用量群におけるエヌトレクチニブの中央値による血漿中濃度-時間プロファイル (対数スケール) (サイクル1 Day 18 ; 対数スケール)



出典 : 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. Figure 13.4

表 2.7.2.2.1.1.2-1 ALKA-372-001 (スケジュール A) : 反復投与後のエヌトレクチニブ薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値 (幾何 CV%) (食後 ; サイクル1 Day 18)

Dose (mg/m ²)	N	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L•h)
100	2 ^a	387 (225, 667)	3810 (3330, 4360)
200	3	707 (106)	7910 (136)
400	3	679 (127)	10100 (125)
800	3	2810 (30.0)	41600 (25.2)
1200	3	1350 (52.4)	19600 (75.1)
1600	2 ^a	2420 (1940, 3010)	37500 (25500, 55400)

AUC₀₋₂₄ = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面; C_{max} = 最高血漿中濃度

^a N = 2 ; 括弧内には幾何 CV%ではなく個別値を示した。

出典: 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Table 3, Table 13.1

(2) スケジュール B

1) エヌトレクチニブの薬物動態

反復投与（サイクル1 Day 15）後のエヌトレクチニブの中央値による血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2.2.1.1.2-2に示す。反復投与時のエヌトレクチニブの C_{max} 、 AUC_{0-24} 及びM/P比の要約を表 2.7.2.2.1.1.2-2に示す。

食後に200 mg/m²~400 mg/m²及び600 mg の F1製剤を反復経口投与したとき、エヌトレクチニブの T_{max} の中央値は投与後2.75~4.00時間であり、Day 8までに定常状態に到達した。

エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値に、200 mg/m²から400 mg/m²への増量に伴う増加はみられなかった。その主な原因としては、単回投与時と同様に、200 mg/m²群の症例数が少ないこと、被験者間のばらつきが認められたこと、一部の被験者で PK プロファイルが不完全であったことが考えられた。

エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24} の R_{acc} の幾何平均値はそれぞれ1.09~1.82及び1.29~2.14の範囲であった。定常状態におけるエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24} のばらつき（幾何 CV%）はそれぞれ42.5%~88.7%、31.6%~112%の範囲であり、空腹条件下（スケジュール A）でのばらつきよりは小さかった。

2) M5の薬物動態

エヌトレクチニブ 200~400 mg/m²及び固定用量600 mg を食後に反復経口投与したとき、M5の T_{max} の中央値は4.00~5.00時間であった。

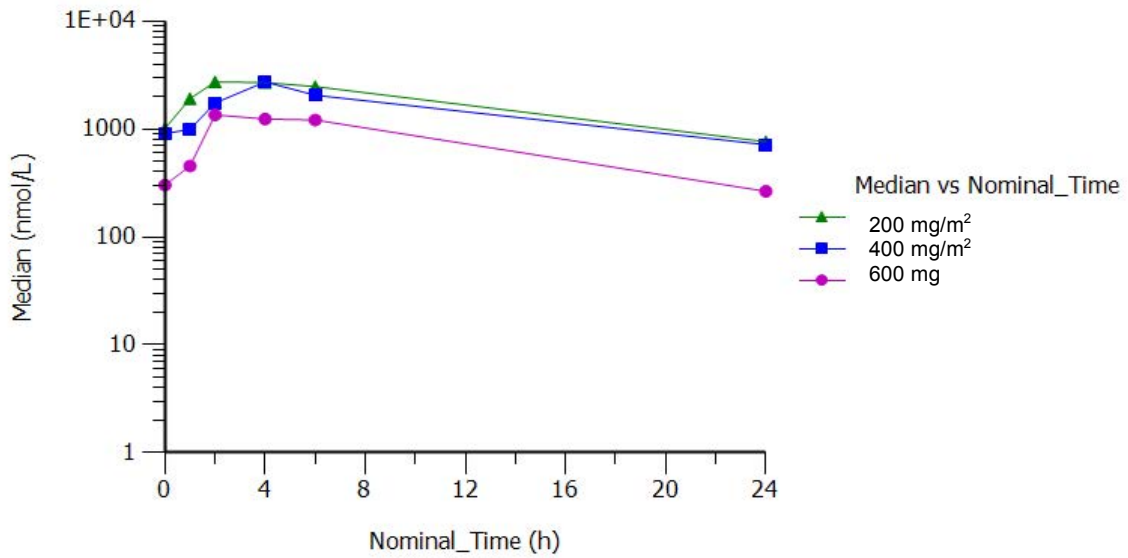
サイクル1 Day 15における M5の PK パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{0-24} ）の幾何平均値に、用量の増量に伴う増加はみられなかった。用量範囲200~400 mg/m²及び固定用量600 mg における M5の C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は、200 mg/m²、400 mg/m²でそれぞれ1680 nmol/L（NC）、1770 nmol/L（64.7%）、固定用量600 mg で1080 nmol/L（67.1%）であった。M5の AUC_{0-24} の幾何平均値（幾何 CV%）は200、400 mg/m²でそれぞれ31400 nmol/L•h（NC）、34900 nmol/L•h（66.5%）、固定用量600 mg で16200 nmol/L•h（61.0%）であった（表 2.7.2.2.1.1.2-2）。M5の AUC_{0-24} の M/P 比は0.697~1.05であった（表 2.7.2.2.1.1.2-2）。

単回及び反復投与後のエヌトレクチニブ及び M5の曝露量のばらつきは、31.6%~112%及び61.0%~66.5%の範囲であり、全体的に中~高程度の個体間変動を示した。

図 2.7.2.2.1.1.2-2 ALKA-372-001 (スケジュールB) : 食後反復投与後の各用量群 (200~400 mg/m², 固定用量600 mg) におけるエントレクチニブ及び M5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル (サイクル1 Day 15; 対数スケール)

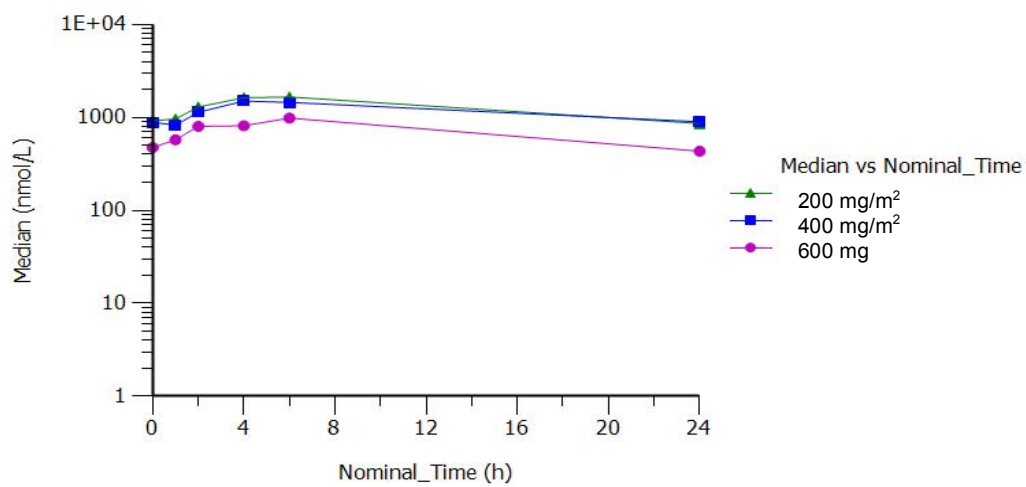
エントレクチニブ

Analyte=Entrectinib, Cycle=1, Day=15, Schedule=B



M5

Analyte=M5, Cycle=1, Day=15, Schedule=B



出典 : 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. Figure 13.7, Figure 13.11

表 2.7.2.2.1.1.2-2 ALKA-372-001（スケジュールB）：反復投与後のエヌトレクチニブ及びM5の薬物動態パラメータの用量群別幾何平均値（幾何CV%）（食後；サイクル1 Day 15）

Dose	N	エヌトレクチニブ		M5		
		C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L・h)	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L・h)	M/P AUC ₀₋₂₄ ratio
200 mg/m ²	2 ^a	3460 (2750, 4370)	45000 (43400, 46600)	1680 (1370, 2070)	31400 (27800, 35400)	0.697 (0.596, 0.816)
400 mg/m ²	14	2840 (42.5)	42900 ^b (31.6)	1770 (64.7)	34900 ^b (66.5)	0.814 ^b (65.6)
600 mg	12	1320 (88.7)	15400 ^c (112)	1080 (67.1)	16200 ^c (61.0)	1.05 ^c (57.0)

AUC₀₋₂₄ = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；M/P=未変化体に対する代謝物の割合

^a N = 2；括弧内には幾何CV%ではなく個別値を示した。

^b N = 12；^c N = 11。

出典: 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Table 4, In-Text Table 5, Table 13.2, Table 13.3

2.7.2.2.1.2 STARTRK-1試験：NTRK1/2/3, ROS1又はALK 融合遺伝子陽性の固形がん成人患者を対象とした第I相試験（5.3.5.2-2）

RXDX101-01（STARTRK-1）試験は、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に、DLT, MTD, PK, 及び生物学的に有効なRP2Dを検討するために実施中の多施設共同、単群、非盲検試験である。本試験は米国及び韓国で実施された。

すべてのコホートにおいて、本剤を連続28日間の連日投与レジメンにより、1日1回食後に経口投与した。被験者はいずれかの中止基準を満たさない限り本剤の投与を継続した。「食後」とは、食事の後30分以内と定義した。

パート1：用量漸増パート

- 100, 200, 400 mg/m²/日（BSAに応じた用量）：F1製剤
- 800 mg/日（固定用量）：F1製剤
- BSA ≤ 1.85 m²のとき600 mg/日，F1製剤；BSA > 1.85 m²のとき800 mg/日：F1製剤
- 600 mg/日（固定用量）：F1製剤

パート2：食後条件下の全身曝露量をF1とF2Aで比較する探索的コホート

- 600 mg/日（固定用量）：F2A及びF1製剤

用量漸増パートは、100 mg/m²/日から開始し、公比2で400 mg/m²/日まで漸増した。その後、800 mg/日（固定用量）を追加した。800 mg/日（固定用量）では、3例の被験者でそれぞれ1件のDLTを発現した。このため、5例の被験者を追加し、BSA ≤ 1.85 m²のとき600 mg/日，BSA > 1.85 m²のとき800 mg/日で評価した。さらなるDLTは確認されなかったものの、本剤の第II相試験における推奨用量（RP2D）及びMTDは600 mg/日（固定用量）1日1回と決定され、RP2Dでの安全性情報を取得するため、新たに22例の被験者を追加した。

パート2は、pivotal試験で使用予定の製剤（F2A製剤）における追加情報の取得を目的として実施した。臨床使用製剤として選択されたF2A製剤（XXXXXXXXXX）は、食事及びPPI併用によるエヌトレクチニブの曝露量への影響を大幅に軽減した（5.3.1.1-1）。

2.7.2.2.1.2.1 単回投与時の薬物動態

単回用量漸増投与（サイクル1 Day 1）後のエヌトレクチニブ及びM5の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1.2.1-1に示す。用量群ごとのエヌトレクチニブ及びM5のPKパラメータの要約をそれぞれ表 2.7.2.2.1.2.1-1及び表 2.7.2.2.1.2.1-2に示す。

(1) 単回投与時のエヌトレクチニブの薬物動態

F1製剤を100 mg/m²~400 mg/m²の用量範囲及び600 mg~800 mgの固定用量レジメンで食後に単回投与したとき、NCAで求めたエヌトレクチニブのT_{max}の中央値は4~6時間の範囲であった。

食後にF1製剤を投与した後のエヌトレクチニブのC_{max}及びAUC₀₋₂₄の幾何平均値は、100 mg/m²から400 mg/m²、及び固定用量600 mgから800 mgへの増量に伴って増加した。C_{max}の幾何平均値（幾何%CV）は用量100 mg/m²、400 mg/m²でそれぞれ506 nmol/L（52.8%）、2520 nmol/L（45.2%）であった。AUC₀₋₂₄の幾何平均値（幾何%CV）は用量100 mg/m²、400 mg/m²でそれぞれ7170 nmol/L・h（34.1%）、38000 nmol/L・h（57.9%）であった。固定用量600 mg及び800 mgにおけるAUC₀₋₂₄の幾何平均値（幾何CV%）は、それぞれ22300 nmol/L・h（52.1%）及び49600 nmol/L・h（50.1%）であった。また、RP2Dである固定用量600 mg（F2A製剤）における曝露量（AUC₀₋₂₄）は、400 mg/m²における曝露量の範囲内であった。

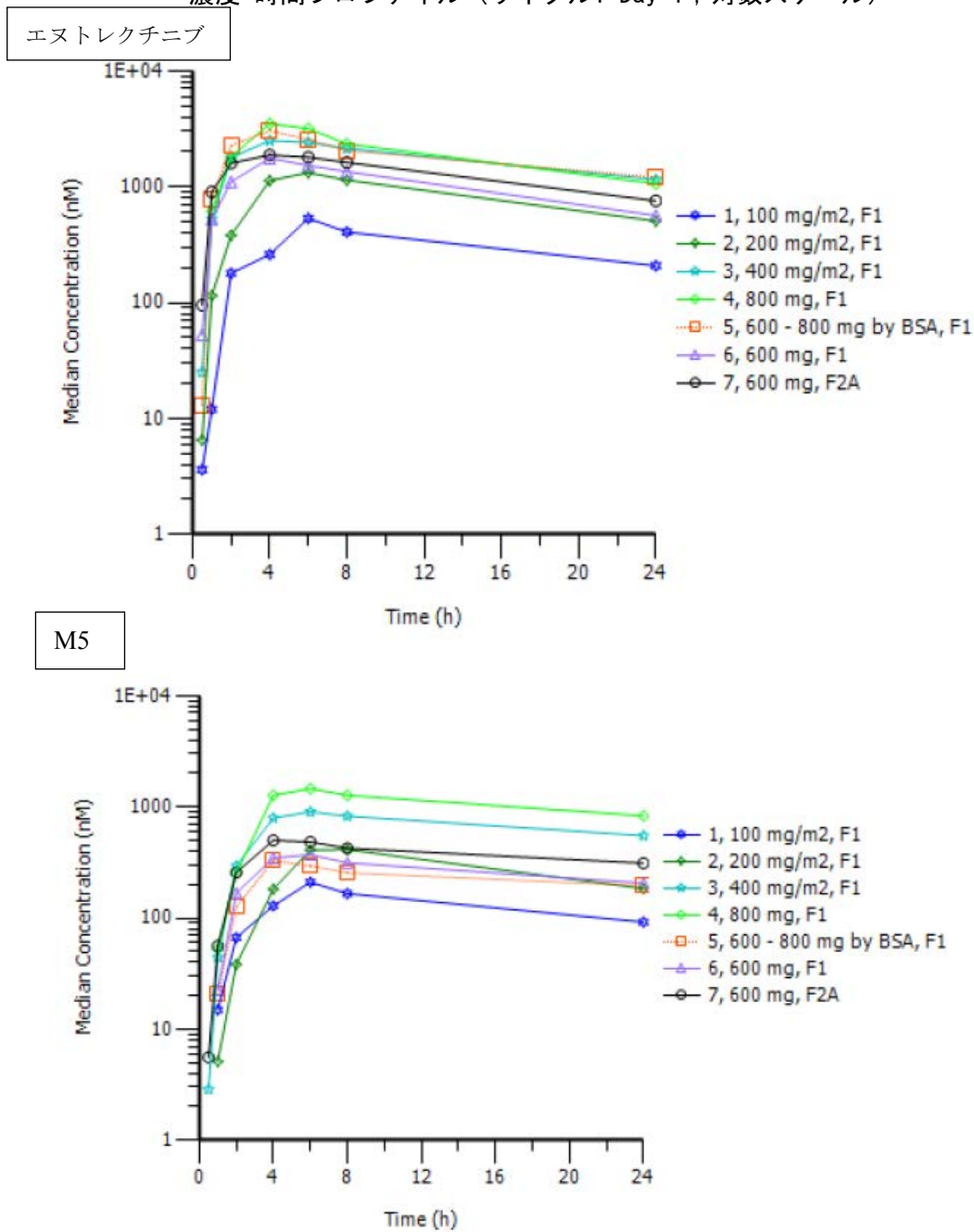
(2) 単回投与時のM5の薬物動態

F1製剤を100 mg/m²~400 mg/m²の用量範囲及び600 mgおよび800 mgの固定用量レジメンで食後に投与した後、エヌトレクチニブの一部は活性代謝物M5に変換され、検討した用量におけるM5のT_{max}の中央値は投与後4~6時間であった。

M5のC_{max}及びAUC₀₋₂₄の幾何平均値は、用量の増量に伴って増加した。M5のC_{max}の幾何平均値（幾何%CV）は用量100 mg/m²、400 mg/m²でそれぞれ210 nmol/L（個別値：200, 220 nmol/L）、930 nmol/L（76.2%）であった。M5のAUC₀₋₂₄の幾何平均値（幾何%CV）は用量100 mg/m²、400 mg/m²でそれぞれ3180 nmol/L・h（個別値：3040, 3320 nmol/L・h）、17800（80.6%）であった。同様に、600 mg及び800 mgの固定用量レジメンにおいても、各用量群でばらつきは大きいものの用量増量に伴う曝露量（C_{max}及びAUC₀₋₂₄）の増加がみられた。

検討した用量範囲（用量範囲：100 mg/m²及び400 mg/m²、固定用量600~800 mg）において、AUC₀₋₂₄に基づくM/P比の幾何平均値（幾何CV%）は0.193（152%）~0.463（101%）、C_{max}に基づくM/P比の幾何平均値（幾何CV%）は0.169（107%）~0.413（80.9%）であった。

図 2.7.2.2.1.2.1-1 STARTRK-1: 単回投与時のエヌトレクチニブ及び M5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル (サイクル1 Day 1; 対数スケール)



出典 : 5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Figure 12.1, Figure 12.4

表 2.7.2.2.1.2.1-1 STARTRK-1: 単回投与時におけるエヌトレクチニブの PK パラメータの幾何平均値 (サイクル1 Day 1, 幾何%CV, 95% CI)

Dose Group		T _{max} ^a (h)	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L·h)
100 mg/m ² F1 N = 5	Geomean	6.00	506	7170
	CV% Geomean	NC	52.8	34.1
	CI95% L. Geomean	4.00	274	4750
	CI95% U. Geomean	8.00	937	10800
200 mg/m ² F1 N = 5	Geomean	6.00	1340	19700
	CV% Geomean	NC	46.7	41.6
	CI95% L. Geomean	4.00	770	12000
	CI95% U. Geomean	8.00	2320	32300
400 mg/m ² F1 N = 10	Geomean	4.00	2520	38000 ^b
	CV% Geomean	NC	45.2	57.9
	CI95% L. Geomean	2.00	1850	24300
	CI95% U. Geomean	8.00	3430	59600
800 mg F1 N = 9	Geomean	4.00	3410	49600
	CV% Geomean	NC	52.7	50.1
	CI95% L. Geomean	4.00	2330	34400
	CI95% U. Geomean	8.00	4990	71300
600 mg - 800 mg by BSA F1 N = 5	Geomean	4.00	3100	41100
	CV% Geomean	NC	4.61	17.6
	CI95% L. Geomean	2.00	2930	33100
	CI95% U. Geomean	4.00	3280	51100
600 mg F1 N = 22	Geomean	4.00	1870	22300 ^c
	CV% Geomean	NC	42.4	52.1
	CI95% L. Geomean	1.00	1560	17600
	CI95% U. Geomean	8.00	2240	28200
600 mg F2A N = 18	Geomean	4.00	2250	31800 ^d
	CV% Geomean	NC	57.5	47.7
	CI95% L. Geomean	2.00	1720	25000
	CI95% U. Geomean	8.00	2930	40400

AUC₀₋₂₄ = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高血漿中濃度; NC = 算出不能

^aT_{max} = 中央値; ^bN=8; ^cN=19; ^dN=16

Geomean = 幾何平均値; CI95% L Geomean = 幾何平均値の95%信頼区間下限値; CI95% U Geomean = 幾何平均値の95%信頼区間上限値

出典: 5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Table 13.1

表 2.7.2.2.1.2.1-2 STARTRK-1: 単回投与時における M5の PK パラメータの幾何平均値 (サイクル1 Day 1, 幾何%CV, 95% CI)

Dose Group	Actual Dose (mg)	T _{max} ^a (h)	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L·h)	M/P	
					C _{max}	AUC ₀₋₂₄
100 mg/m ² F1 N = 2	Geomean	6.00	210	3180	0.296	0.375
	CV% Geomean	NC	NC	NC	NC	NC
	CI95% L. Geomean	6.00	200 ^b	3040 ^b	0.287 ^b	0.299 ^b
	CI95% U. Geomean	6.00	220 ^b	3320 ^b	0.305 ^b	0.450 ^b
200 mg/m ² F1 N = 5	Geomean	6.00	441	6560	0.331	0.333
	CV% Geomean	NC	54.8	60.6	72.6	74.6
	CI95% L. Geomean	4.00	234	3280	0.147	0.146
	CI95% U. Geomean	8.00	834	13100	0.741	0.761
400 mg/m ² F1 N = 7	Geomean	4.00	930	17800 ^c	0.372	0.463 ^c
	CV% Geomean	NC	76.2	80.6	79.5	101
	CI95% L. Geomean	4.00	497	7390	0.195	0.164
	CI95% U. Geomean	8.00	1740	42800	0.711	1.31
800 mg F1 N = 9	Geomean	6.00	1410	23000	0.413	0.463
	CV% Geomean	NC	84.8	84.6	80.9	88.0
	CI95% L. Geomean	4.00	801	13100	0.240	0.259
	CI95% U. Geomean	24.0	2480	40400	0.713	0.829
600 mg - 800 mg by BSA F1 N = 5	Geomean	4.00	525	7980 ^d	0.169	0.193 ^d
	CV% Geomean	NC	102	120	107	152
	CI95% L. Geomean	4.00	184	1780	0.0570	0.0340
	CI95% U. Geomean	6.00	1500	35800	0.502	1.10
600 mg F1 N = 22	Geomean	4.00	461	6670 ^e	0.247	0.276 ^e
	CV% Geomean	NC	94.8	90.8	70.7	80.3
	CI95% L. Geomean	3.00	323	4480	0.186	0.192
	CI95% U. Geomean	8.00	658	9940	0.327	0.397
600 mg F2A N = 18	Geomean	4.00	622	10200 ^f	0.277	0.322 ^f
	CV% Geomean	NC	79.2	81.5	49.6	48.9
	CI95% L. Geomean	2.00	440	6990	0.219	0.251
	CI95% U. Geomean	24.0	880	15000	0.349	0.412

AUC₀₋₂₄ = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高血漿中濃度; M/P=未変化体に対する代謝物の割合; NC=算出不能

^aT_{max} = 中央値; ^bN= 2のため個別値を記載; ^cN=5; ^dN=4; ^eN=17; ^fN=16

出典: 5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. In-Text Table 6, Table 13.4

2.7.2.2.1.2.2 反復投与時の薬物動態

反復投与 (サイクル1 Day 14) 後のエヌトレクチニブ及び M5の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1.2.2-1に示す。また、反復投与後のエヌトレクチニブ及び M5の PK パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.2.2.1.2.2-1及び表 2.7.2.2.1.2.2-2に示す。

(1) 反復投与時のエヌトレクチニブの薬物動態

エヌトレクチニブ 100~400 mg/m²及び固定用量レジメン600~800 mg を投与した後の定常状態において、エヌトレクチニブの血漿中濃度は投与後2~6時間 (中央値) で最大値に達した。

食後に F1製剤を投与した後のエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄の幾何平均値は、100 mg/m²から400 mg/m²への増量に伴って増加した。C_{max} の幾何平均値 (幾何%CV) は用量100

mg/m², 400 mg/m²及び固定用量800 mg でそれぞれ1040 nmol/L (50.4%), 4030 nmol/L (60.4%) 及び4720 nmol/L (53.3%) であった。AUC₀₋₂₄の幾何平均値(幾何%CV)は用量100 mg/m², 400 mg/m²及び固定用量800 mg でそれぞれ16800 nmol/L・h (66.0%), 68500 nmol/L・h (65.3%) 及び77300 nmol/L・h (72.7%) であった。

用量範囲100~400 mg/m²及び実際に投与された固定用量200~900 mg の範囲でパワーモデルを用いた用量比例性の解析を実施した結果, C_{max}, AUC₀₋₂₄ともに曝露量のばらつきが大きかったものの, 概ね用量に比例して増加した。

1日1回投与後の定常状態におけるエヌトレクチニブの AUC₀₋₂₄の R_{acc} は, 検討した用量レベルで1.15~2.11であった。

視覚的評価に基づき, 固定用量600 mg (F2A 製剤) のコホートにおいてエヌトレクチニブのトラフ濃度 (C_{trough}) の平均値はサイクル1 Day 8からサイクル2 Day 14の間で大きな変動はなかったため, サイクル1 Day 8までに定常状態に達していると考えられた (図 2.7.2.2.1.2.2-2)

(2) 反復投与時の M5の薬物動態

100~400 mg/m²及び固定用量600~800 mg のレジメンで F1製剤を食後に反復経口投与したとき, M5の T_{max} の中央値は4~7時間であった。

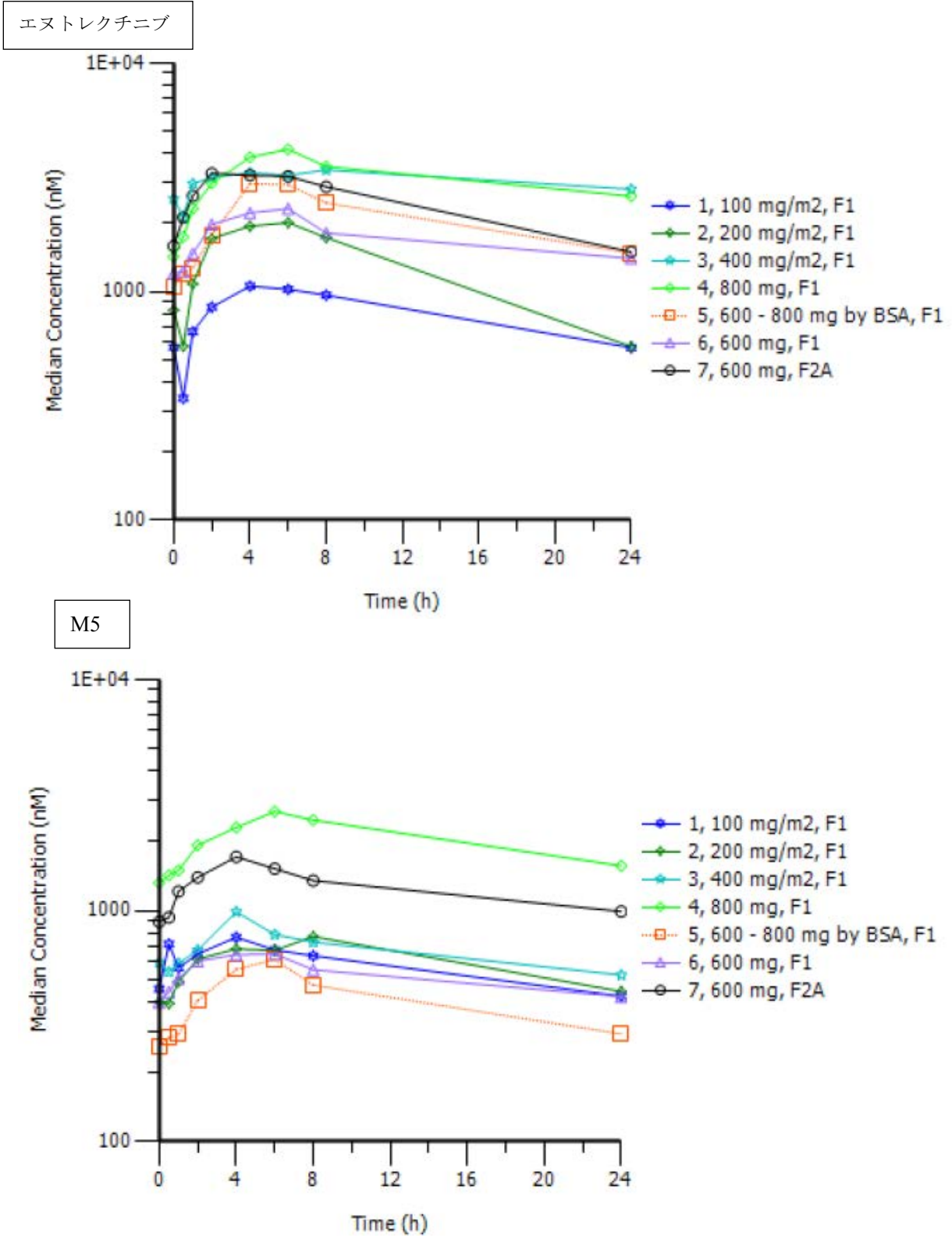
サイクル1 Day 14における M5の PK パラメータ (C_{max}, AUC₀₋₂₄) の幾何平均値は, 増量に伴って増加した。本剤の用量範囲100~400 mg/m², 及び固定用量800 mg のレジメンにおいて, M5の C_{max} の幾何平均値(幾何 CV%)はそれぞれ680 nmol/L (NC) ~892 nmol/L (36.9%), 及び2910 nmol/L (65.3%) であった。M5の AUC₀₋₂₄の幾何平均値(幾何 CV%)は, 100~400 mg/m²では12600 nmol/L (NC) ~16400 nmol/L (37.2%), 固定用量800 mg では49600 nmol/L (62.1%) であった。

定常状態における M5の AUC₀₋₂₄の蓄積率 (R_{acc}) は1.46~3.96の範囲であった。R_{acc} の幾何 CV%は25.7%~93.1%であり, 中程度~高度のばらつきを示した。

100~400 mg/m²及び固定用量600~800 mg において, C_{max}に基づく M/P 比の幾何平均値(幾何 CV%)は0.231 (65.6%) ~0.617 (58.1%) であった。AUC₀₋₂₄に基づく M/P 比の幾何平均値(幾何 CV%)は0.265 (65.6%) ~0.549 (NC) であった。

単回及び反復投与後のエヌトレクチニブ及び M5の曝露量は, 全体として中程度~高度の個体間変動を示した。

図 2.7.2.2.1.2.2-1 STARTRK-1: 反復投与時のエヌトレクチニブ及び M5の中央値による平均血漿中濃度-時間プロファイル (サイクル1 Day 14; 対数スケール)



出典 : 5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Figure 12.2, Figure 12.5

表 2.7.2.2.1.2.2-1 STARTRK-1: 反復投与時におけるエヌトレクチニブのPKパラメータの幾何平均値 (サイクル1 Day 14, 幾何%CV, 95% CI)

Dose Group		T _{max} ^a (h)	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L·h)	CL _{ss} /F (L/h)	Day 14 R _{acc}	
						C _{max}	AUC ₀₋₂₄
100 mg/m ² F1 N = 4	Geomean	2.00	1040	16800	21.2	1.66	2.08
	CV% Geomean	NC	50.4	66.0	66.2	40.8	44.1
	CI95% L. Geomean	2.00	489	6470	8.11	0.890	1.06
	CI95% U. Geomean	6.00	2220	43900	55.2	3.10	4.06
200 mg/m ² F1 N = 5	Geomean	6.00	1530	22500 ^b	29.6 ^b	1.15	1.15 ^b
	CV% Geomean	NC	79.5	96.8	97.0	61.5	77.6
	CI95% L. Geomean	2.00	641	6180	8.10	0.567	0.386
	CI95% U. Geomean	8.00	3650	82200	108	2.31	3.43
400 mg/m ² F1 N = 7	Geomean	4.00	4030	68500	18.4	1.34	1.58 ^c
	CV% Geomean	NC	60.4	65.3	67.8	40.9	23.7
	CI95% L. Geomean	2.00	2410	39500	10.4	0.929	1.18
	CI95% U. Geomean	6.00	6750	119000	32.5	1.92	2.12
800 mg F1 N = 6	Geomean	6.00	4720	77300 ^c	18.5 ^c	1.42	1.57 ^c
	CV% Geomean	NC	53.3	72.7	72.8	42.0	23.0
	CI95% L. Geomean	2.00	2790	34400	8.22	0.932	1.18
	CI95% U. Geomean	8.00	7980	174000	41.5	2.17	2.08
600 mg - 800 mg by BSA F1 (N = 3)	Geomean	4.00	3030	50200	25.9	0.972	1.16
	CV% Geomean	NC	27.3	24.7	15.5	29.2	30.0
	CI95% L. Geomean	4.00	1560	27400	17.6	0.477	0.561
	CI95% U. Geomean	4.00	5900	91900	37.9	1.98	2.41
600 mg F1 N = 17	Geomean	4.00	2740	43900 ^d	24.4 ^d	1.54	2.11 ^d
	CV% Geomean	NC	58.1	63.9	63.8	43.7	35.2
	CI95% L. Geomean	2.00	2080	31800	17.6	1.24	1.75
	CI95% U. Geomean	8.00	3620	60700	33.7	1.91	2.55
600 mg F2A N = 12	Geomean	4.00	3130	48000 ^e	22.3 ^f	1.35	1.55 ^g
	CV% Geomean	NC	80.3	76.5	76.4	47.0	49.1
	CI95% L. Geomean	2.00	2000	28500	13.2	1.02	1.05
	CI95% U. Geomean	6.00	4890	80800	37.6	1.80	2.29

AUC₀₋₂₄ = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面; CL_{ss}/F = 定常状態における見かけ上の全身クリアランス; C_{max} = 最高血漿中濃度; NC = 算出不能; T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; R_{acc} = 蓄積率

^aT_{max} = 中央値; ^bN=4; ^cN=5; ^dN=15; ^eN=9; ^fN=3; ^gN=8

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

表 2.7.2.2.1.2.2-2 STARTRK-1: 反復投与時における M5の PK パラメータの幾何平均値 (サイクル1 Day 14, 幾何%CV, 95% CI)

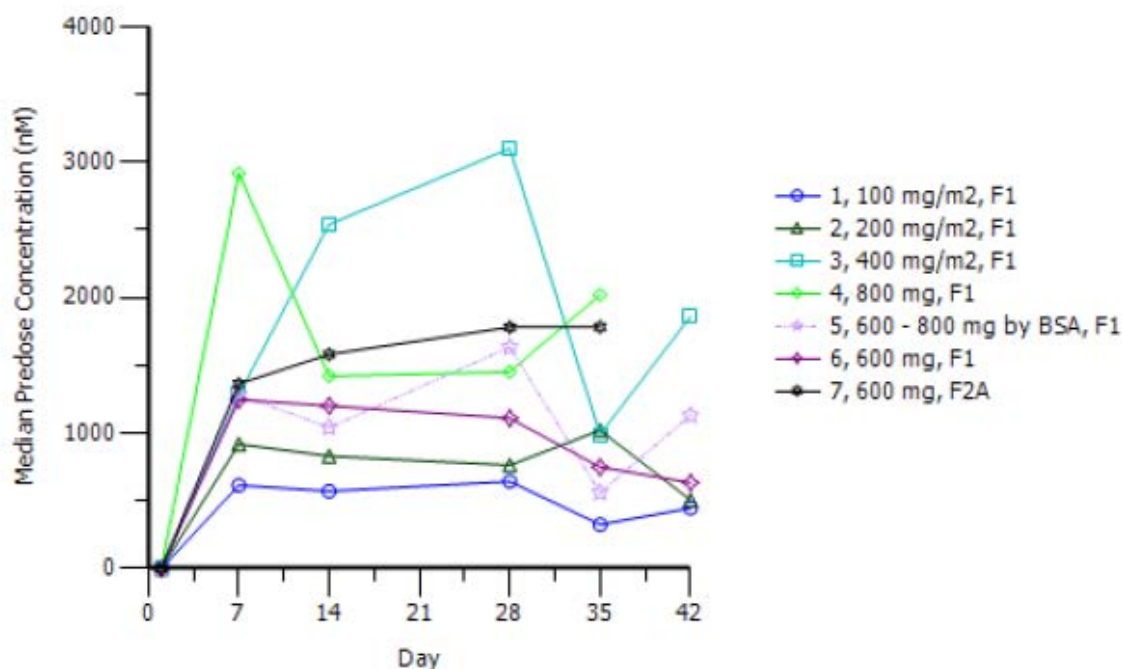
Dose Group		T _{max} ^a (h)	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L·h)	Day 14 R _{acc}		M/P	
					C _{max}	AUC ₀₋₂₄	C _{max}	AUC ₀₋₂₄
100 mg/m ² F1 N = 2	Geomean	5.00	680	12600	3.24	3.96	0.487	0.549
	CV% Geomean	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	CI95% L. Geomean	4.00 ^k	402 ^k	8310 ^k	2.01 ^k	2.74 ^k	0.241 ^k	0.282 ^k
	CI95% U. Geomean	6.00 ^k	1150 ^k	19000 ^k	5.23 ^k	5.72 ^k	0.983 ^k	1.07 ^k
200 mg/m ² F1 N = 5	Geomean	6.00	713	12800 ^b	1.61	1.80 ^b	0.467	0.569 ^b
	CV% Geomean	NC	42.9	60.4	34.1	25.7	43.7	44.6
	CI95% L. Geomean	0.00	428	5280	1.07	1.21	0.278	0.289
	CI95% U. Geomean	8.00	1190	31100	2.43	2.70	0.784	1.12
400 mg/m ² F1 N = 6	Geomean	4.00	892	16400	1.16 ^c	1.46 ^d	0.249	0.273
	CV% Geomean	NC	36.9	37.2	71.6	78.9	27.0	39.1
	CI95% L. Geomean	2.00	613	11200	0.523	0.259	0.188	0.184
	CI95% U. Geomean	6.00	1300	23900	2.58	8.20	0.329	0.405
800 mg F1 N = 6	Geomean	7.00	2910	49600 ^e	1.98	2.59 ^e	0.617	0.642 ^e
	CV% Geomean	NC	65.3	62.1	55.0	25.8	58.1	61.6
	CI95% L. Geomean	4.00	1560	24400	1.15	1.89	0.350	0.317
	CI95% U. Geomean	24.0	5430	101000	3.40	3.55	1.09	1.30
600 mg - 800 mg by BSA F1 N = 3	Geomean	6.00	845	14400	2.20	1.89 ^e	0.278	0.286
	CV% Geomean	NC	89.0	96.2	37.1	NC	55.0	63.1
	CI95% L. Geomean	4.00	127	1920	0.903	1.82	0.0777	0.0679
	CI95% U. Geomean	8.00	5630	107000	5.38	1.96	0.998	1.21
600 mg F1 N = 17	Geomean	4.00	634	11600 ^f	1.34	2.02 ^g	0.231	0.265 ^h
	CV% Geomean	NC	76.4	75.5	77.9	77.4	65.6	65.6
	CI95% L. Geomean	2.00	447	8140	0.941	1.34	0.170	0.190
	CI95% U. Geomean	24.0	898	16700	1.91	3.06	0.314	0.369
600 mg F2A N = 12	Geomean	4.00	1250	24000 ⁱ	2.08	2.84 ^j	0.399	0.499 ⁱ
	CV% Geomean	NC	89.6	97.4	81.7	93.1	116	142
	CI95% L. Geomean	0.580	765	12800	1.32	1.47	0.221	0.223
	CI95% U. Geomean	24.0	2030	44900	3.28	5.50	0.718	1.12

AUC₀₋₂₄ = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面; C_{max} = 最高血漿中濃度; NC = 算出不能; T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; R_{acc} = 蓄積率; M/P = 未変化体に対する代謝物の割合

^aT_{max} = 中央値; ^bN=4; ^cN=5; ^dN=3; ^eN=2; ^fN=16; ^gN=13; ^hN=15; ⁱN=9; ^jN=8; ^kN=2のため個別値を記載

出典: 5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. In-Text Table 7, Table 13.5改変

図 2.7.2.2.1.2.2-2 STARTRK-1: エヌトレクチニブの中央値によるトラフ濃度推移 (用量漸増パート)



出典 : 5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. Figure 12.14

2.7.2.2.1.2.3 F1とF2A製剤の食後条件下における本剤の曝露量比較

食後に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及びM5の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は、F1製剤を用いた場合の方がF2A製剤を用いた場合より低いことが示された (表 2.7.2.2.1.2.1-1, 表 2.7.2.2.1.2.1-2)。エヌトレクチニブの AUC_{0-24} の幾何平均値は、F1製剤ではF2A製剤に比べて約30%低かった。M5の AUC_{0-24} の幾何平均値は、F1製剤ではF2A製剤に比べて約35%低かった。解析に利用可能な症例数の少なさと並行比較デザインのため、統計的に両製剤は同等であると結論づけることはできなかった。両製剤間でM/P比に大きな変化は認められなかった。 AUC_{0-24} に基づくM/P比の幾何平均値は両製剤間で0.276~0.322であった (表 2.7.2.2.1.2.1-2)。

定常状態 (サイクル1 Day 14) におけるF1製剤とF2A製剤投与群の並行比較を行ったところ、固定用量600 mgの本剤を投与したとき、F1製剤ではF2A製剤に比べてエヌトレクチニブの C_{max} は約12%、 AUC_{0-24} は約9%小さくなると推定された (表 2.7.2.2.1.2.2-1)。

2.7.2.2.1.3 STARTRK-2試験：NTRK1/2/3, ROS1又はALK 融合遺伝子陽性の固形がん成人患者を対象とした第II相試験（5.3.5.2-1）

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。

本試験では日本人患者の第II相試験推奨用量（以下、RP2D）での忍容性及び安全性を確認することを目的としたサブスタディーを設定した。サブスタディーは本試験に日本人を登録する前に実施することとし、3+3デザインで実施した。サブスタディー後に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。このサブスタディーに登録された5例のうち、薬物動態の評価が可能であった3例の日本人患者の薬物動態評価結果を以下に示す。

2.7.2.2.1.3.1 単回投与時の薬物動態

単回投与時の薬物動態は、サイクル1 Day 1において投与前及び投与後8時間までに採取した血液試料を用いて評価した。

本剤600 mgを単回投与後のエヌトレクチニブ及びM5の平均血漿中薬物濃度推移を図2.7.2.2.1.3.1-1に示し、薬物動態パラメータの要約を表2.7.2.2.1.3.1-1（エヌトレクチニブ）及び表2.7.2.2.1.3.1-2（M5）に示した。

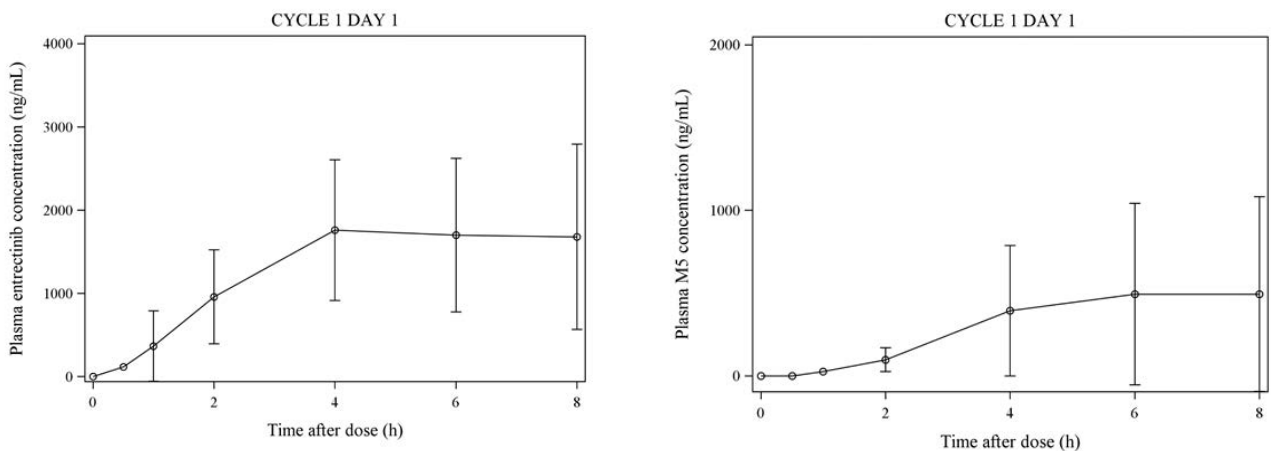
(1) 単回投与時のエヌトレクチニブの薬物動態

単回投与後のエヌトレクチニブの T_{max} （中央値）は、約4時間であり、 C_{max} 幾何平均値（幾何CV%）は1690 ng/mL（57.8%）であった。

(2) 単回投与時のM5の薬物動態

単回投与後のM5の T_{max} （中央値）は、約6時間であり、 C_{max} の幾何平均値（幾何CV%）は、326 ng/mL（170.2%）であった。

図 2.7.2.2.1.3.1-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 単回投与時におけるエヌトレクチニブ（左図）及びM5（右図）の平均（±SD）血漿中濃度推移（サイクル1 Day 1）



出典：5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Figure 1, Figure 3

表 2.7.2.2.1.3.1-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 単回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ (サイクル1 Day 1)

Subject	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)
N	3	3
Geomean	3.92	1690
CV% Geomean	(1.97, 7.95)	57.8

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度

^aT_{max} = 中央値 (最小, 最大値) を示す。

出典: 5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Table 5改変

表 2.7.2.2.1.3.1-2 STARTRK-2 日本人 substudy: 単回投与時における M5の薬物動態パラメータ (サイクル1 Day 1)

Subject	T _{max} ^a (h)	C _{max} (ng/mL)
N	3	3
Geomean	5.90	326
CV% Geomean	(4.00, 7.95)	170.2

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度

^aT_{max} = 中央値 (最小, 最大値) を示す。

出典: 5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Table 7改変

2.7.2.2.1.3.2 反復投与時の薬物動態

反復投与時の薬物動態は、サイクル2 Day 1において投与前及び投与後8時間までに採取した血液試料を用いて評価した。

本剤600 mg を1日1回反復経口投与後のサイクル2 Day 1におけるエヌトレクチニブ及び M5の平均血漿中薬物濃度推移を図 2.7.2.2.1.3.2-1に示し、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.3.2-1 (エヌトレクチニブ) 及び表 2.7.2.2.1.3.2-2 (M5) に示した。

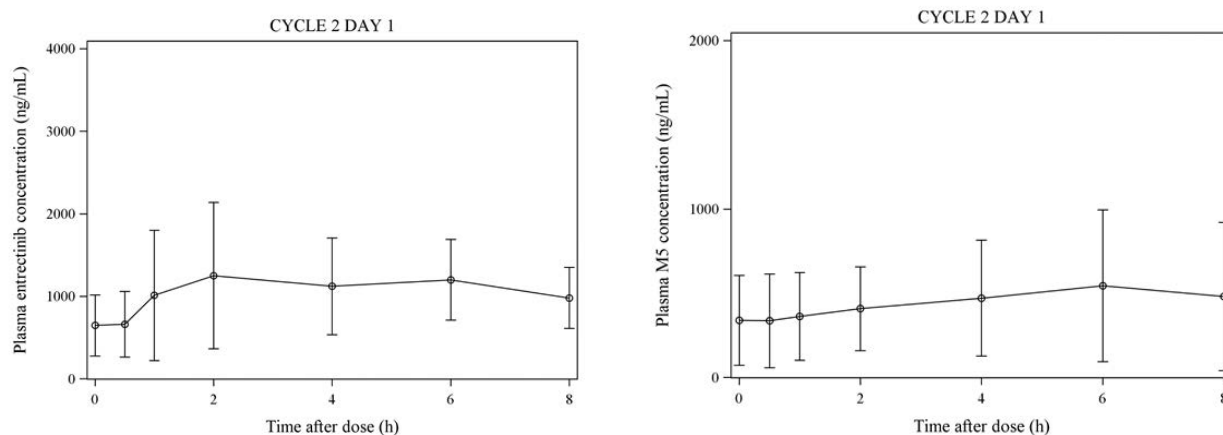
(1) 反復投与時のエヌトレクチニブの薬物動態

反復投与後のエヌトレクチニブの T_{max} (中央値) は、約2時間であり、C_{max} の幾何平均値 (幾何 CV%) は、1260 ng/mL (62.4%) であった。

(2) 反復投与時の M5の薬物動態

反復投与後の M5の T_{max} (中央値) は、約4時間であった。また M5の C_{max} の幾何平均値 (幾何 CV%) は、437 ng/mL (94.5%) であった。

図 2.7.2.2.1.3.2-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 反復投与時におけるエヌトレクチニブ (左図) 及び M5 (右図) の平均 (± SD) 血漿中濃度推移 (サイクル2 Day 1)
(エヌトレクチニブ) (M5)



出典 : 5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report, Figure 2, Figure 4

表 2.7.2.2.1.3.2-1 STARTRK-2 日本人 substudy: 反復回投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ (サイクル2 Day 1)

Subject	T_{max}^a (h)	C_{max} (ng/mL)
N	3	3
Geomean	1.97	1260
CV% Geomean	(1.95, 5.95)	62.4

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間 ; C_{max} = 最高血漿中濃度

^a T_{max} = 中央値 (最小, 最大値) を示す。

出典 : 5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Table 6改変

表 2.7.2.2.1.3.2-2 STARTRK-2 日本人 substudy: 反復回投与時における M5の薬物動態パラメータ (サイクル2 Day 1)

Subject	T_{max}^a (h)	C_{max} (ng/mL)
N	3	3
Geomean	3.93	437
CV% Geomean	(1.97, 5.95)	94.5

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度

^a T_{max} = 中央値 (最小, 最大値) を示す。

出典: 5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Table 8改変

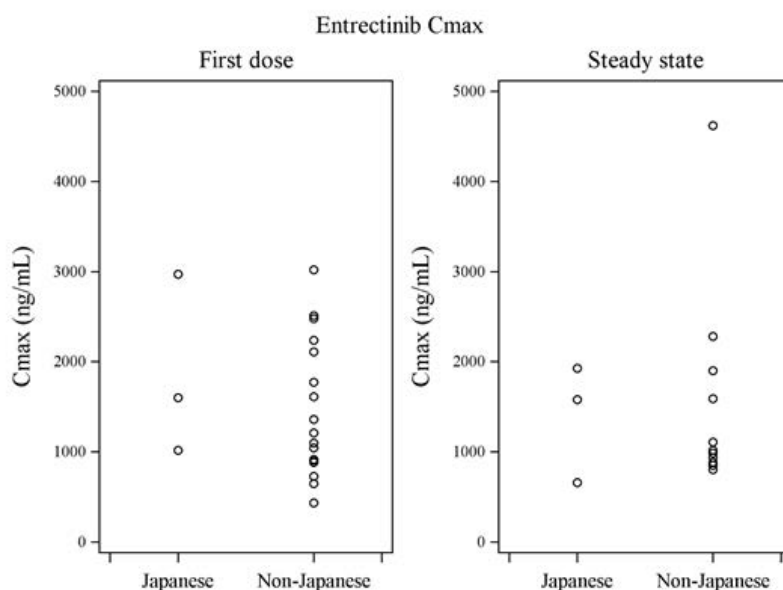
2.7.2.2.1.3.3 日本人と外国人がん患者との薬物動態の比較

本試験で評価した日本人がん患者の薬物動態を外国人がん患者の薬物動態と比較した。

本試験では、外国人患者の PK パラメータは得られていないため、STARTRK-1試験で得られていた F2A 製剤600 mg を単回投与及び反復投与後の定常状態 (サイクル1 Day28) における C_{max} と比較した結果を図 2.7.2.2.1.3.3-1 (エヌトレクチニブ) 及び図 2.7.2.2.1.3.3-2 (M5) に示す。

日本人がん患者におけるエヌトレクチニブ及び M5の C_{max} は、例数が限られているものの、外国人がん患者のばらつきを考慮すると、ほぼ同様であると考えられる。

図 2.7.2.2.1.3.3-1 日本人と外国人患者の定常状態におけるエヌトレクチニブの曝露量比較

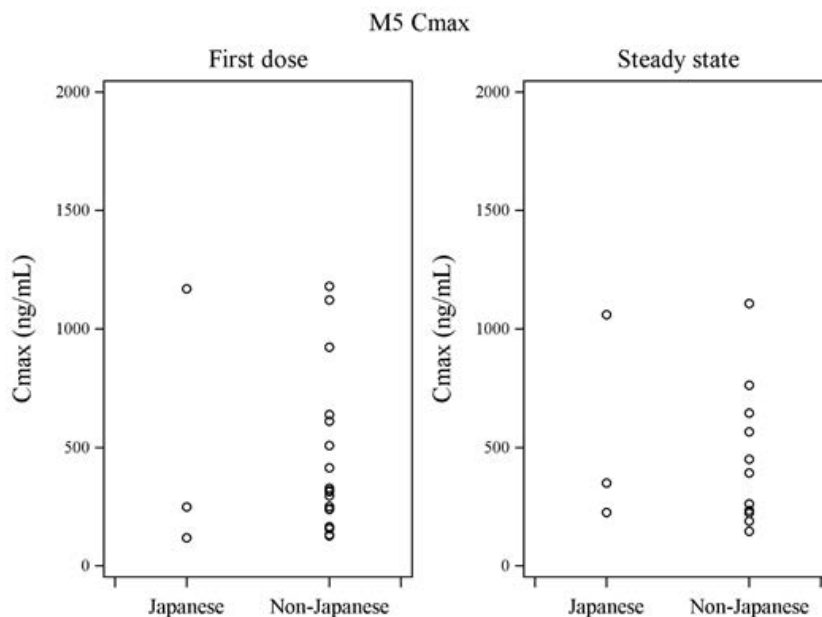


左図: サイクル1 Day 1, 右図: サイクル2 Day 1 (Japanese), サイクル1 Day 28 (Non-Japanese)

C_{max} = 最高血漿中濃度

出典: 5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Figure 9

図 2.7.2.2.1.3.3-2 日本人と外国人患者の定常状態における M5 の曝露量比較



左図：サイクル1 Day 1, 右図：サイクル2 Day 1 (Japanese) , サイクル1 Day 28 (Non-Japanese)
 C_{max} = 最高血漿中濃度

出典：5.3.3.2-1: Pharmacokinetic Analysis Report. Figure 10

2.7.2.2.1.4 STARTRK-NG 試験：再発又は難治性の固形がん患者を対象とした第 I/b 相試験 (5.3.5.2-4)

STARTRK-NG 試験は5パートで構成された多施設共同臨床第 I/b 相試験で非盲検用量漸増及び小児または青少年患者を対象とした試験である。第 I 相試験 (パート A) では分子変異の有無にかかわらず、再発または難治性の頭蓋外固形がん患者を対象として、MTD または RP2D、薬物動態及び安全性を確認する用量漸増試験として実施した。拡大第 Ib 相試験では *NTRK 1/2/3*、*ROS1* または *ALK* 融合遺伝子陽性の原発性脳腫瘍の患者 (パート B)、神経芽細胞腫の患者 (パート C) 及び他の神経芽細胞腫ではない *NTRK 1/2/3*、*ROS1* または *ALK* 遺伝子融合陽性の頭蓋外固形がん患者 (パート D) を追加で組み入れた。加えて、適格性を満たしていたがカプセルを嚥下できない患者を登録するための探索的なコホート (パート E) を計画した。

パート A における用量漸増において、全ての患者に本剤を食事と共に1日1回、4週間 (28日) サイクルで反復経口投与した。本剤は250、400、550及び750 mg/m²の用量で投与された。

サイクル1において、薬物動態の評価のために投与1日目の投与前から投与後24時間まで、投与8日目、15日目及び22日目の投与前に採血を実施した。サイクル2においては、投与1日目の投与前から投与後24時間まで採血を行った。その後全てのサイクルの1日目の投与前に採血を実施した。

2.7.2.2.1.4.1 単回投与時の薬物動態

単回投与後のエヌトレクチニブ及び M5 の平均血漿中薬物濃度推移を図 2.7.2.2.1.4.1-1 に示し、各用量群における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.4.1-1 (エヌトレクチニブ) 及び表 2.7.2.2.1.4.1-2 (M5) に示した。

(1) エヌトレクチニブの薬物動態

単回投与後のエヌトレクチニブの T_{max} (中央値) は、全ての用量群で4時間であった。エヌトレクチニブの C_{max} の幾何平均値 (幾何 CV%) は、250 mg/m² で1130 nmol/L (70.6%)、750 mg/m² で4190 nmol/L (25.7%) となり、用量の増加に伴い上昇した。同様に AUC_{0-6} の幾何平均値 (幾何 CV%) は、250 mg/m² で2930 nmol/L•h (60.2%)、550 mg/m² で13400 nmol/L•h (5.0%) となり、用量の増加に伴い上昇した。また、 AUC_{0-24} の幾何平均値 (幾何 CV%) は、400 mg/m² 及び550 mg/m² 投与群においてのみ得られ、それぞれ22500 nmol/L•h (44.3%) および41000 nmol/L•h (40.1%) であった。

(2) M5の薬物動態

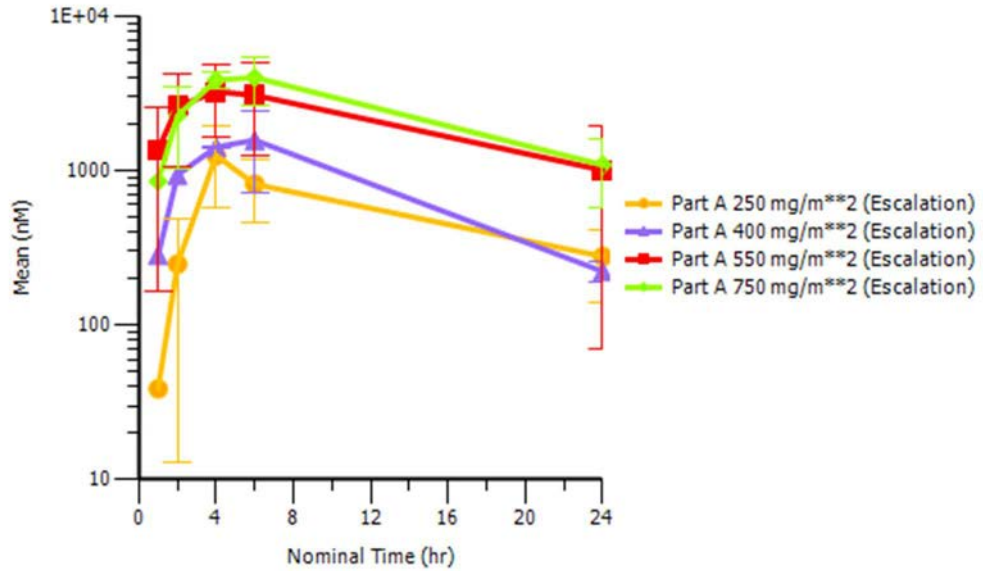
単回投与後のM5の T_{max} (中央値) は、250 mg/m² 及び550 mg/m² の用量で4時間であり、400 mg/m² 及び750 mg/m² の用量で6時間であった。

M5の C_{max} の幾何平均値 (幾何 CV%) は250 mg/m² で305 nmol/L (81.3%)、550 mg/m² で1190 nmol/L (165.6%) となり、用量の増加に伴い上昇した。750 mg/m² における C_{max} は653 nmol/L (15.7%) となり、550 mg/m² からの増加傾向は示さなかった。

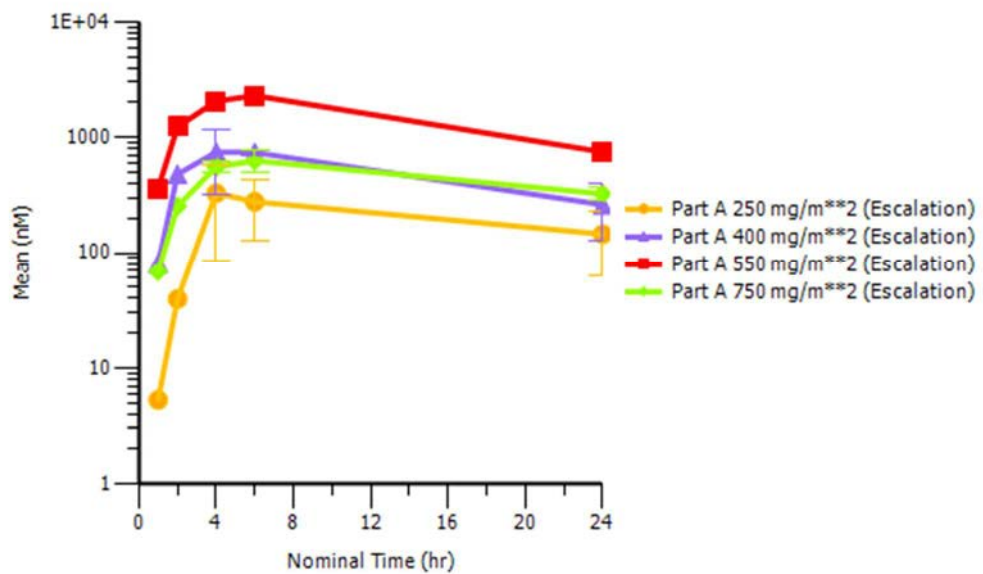
AUC_{0-6} の幾何平均値 (幾何 CV%) は250 mg/m² において1230 nmol/L•h (41.7%)、550 mg/m² で4310 nmol/L•h (169.9%) であった。750 mg/m² における AUC_{0-6} は2190 nmol/L•h (26.9%) となり、550 mg/m² からの増加傾向は示さなかった。また、 AUC_{0-24} の幾何平均値 (幾何 CV%) は、400 mg/m² 及び550 mg/m² 投与群においてのみ得られ、それぞれ12100 nmol/L•h (40.9%) および44300 nmol/L•h (442.0%) であった。

図 2.7.2.2.1.4.1-1 STARTRK-NG: 単回投与時におけるエントレクチニブ（上図）及び M5（下図）の平均（± SD）血漿中濃度推移（サイクル1 Day 1, 片対数表示）

エントレクチニブ



M5



出典 : 5.3.5.2-4: CSR6.1.1 Figure 4, Figure7

表 2.7.2.2.1.4.1-1 STARTRK-NG: 単回投与時におけるエントレクチニブの薬物動態パラメータ (サイクル1 Day 1)

Treatment		T _{max} ^a (hr)	C _{max} (nmol/L)	T _{last} ^a (hr)	AUC _{last} (nmol/L•h)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L•h)	AUC ₀₋₆ (nmol/L•h)
Part A 250 mg/m ² (Escalation)	N	3	3	3	3	N/A	2
	Geometric Mean	4.02	1130	23.4	7990	N/A	2930
	CV% Geometric Mean	(4.00, 6.00)	70.6	(5.98, 23.50)	47.5	N/A	60.2
Part A 400 mg/m ² (Escalation)	N	3	3	3	3	2	2
	Geometric Mean	4.00	1960	23.4	13600	22500	6450
	CV% Geometric Mean	(2.07, 6.00)	28.7	(5.83, 24.00)	114.0	44.3	23.1
Part A 550 mg/m ² (Escalation)	N	7	7	7	7	3	7
	Geometric Mean	4.08	3280	23.4	44400	41000	13400
	CV% Geometric Mean	(2.00, 5.83)	46.2	(22.5, 24.00)	56.3	40.1	51.7
Part A 750 mg/m ² (Escalation)	N	3	3	3	3	N/A	3
	Geo Mean	4.03	4190	6.00	25000	N/A	16000
	CV% Geometric Mean	(4.00, 6.00)	25.7	(6.00, 23.97)	89.5	N/A	5.0

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度; T_{last} = 濃度データが得られた最終時点; AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面; AUC₀₋₂₄ = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面; AUC₀₋₆ = 0時点から投与後6時間までの濃度-時間曲線下面; N/A = 算出不能

^aT_{max} および T_{last} は中央値 (最大値, 最小値) で示した。

出典: 5.3.5.2-4: CSR6.1.1 Table 11

表 2.7.2.2.1.4.1-2 STARTRK-NG: 単回投与時における M5の薬物動態パラメータ (サイクル1 Day 1)

Treatment		T _{max} ^a (hr)	C _{max} (nmol/L)	T _{last} ^a (hr)	AUC _{last} (nmol/L·h)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L·h)	AUC ₀₋₆ (nmol/L·h)
Part A 250 mg/m ² (Escalation)	N	3	3	3	3	N/A	2
	Geometric Mean	4.02	305	23.4	2580	N/A	1230
	Geometric Mean CV%	(4.00, 6.00)	81.3	(5.98, 23.50)	286.8	N/A	41.7
Part A 400 mg/m ² (Escalation)	N	3	3	3	3	2	2
	Geometric Mean	5.83	886	23.4	6910	12100	2750
	Geometric Mean CV%	(2.07, 6.00)	36.7	(5.83, 24.00)	129.5	40.9	120.1
Part A 550 mg/m ² (Escalation)	N	7	7	7	7	2	7
	Geometric Mean	4.03	1190	23.4	18200	44300	4310
	Geometric Mean CV%	(2.00, 6.00)	165.6	(22.5, 23.4)	162.3	442.0	169.9
Part A 750 mg/m ² (Escalation)	N	3	3	3	3	N/A	3
	Geometric Mean	6.00	653	6.00	3810	N/A	2190
	Geometric Mean CV%	(4.03, 6.00)	15.7	(6.00, 23.97)	112.0	N/A	26.9

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度; T_{last} = 濃度データが得られた最終時点; AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面; AUC₀₋₂₄ = 0時点から投与後24時間までの濃度-時間曲線下面; AUC₀₋₆ = 0時点から投与後6時間までの濃度-時間曲線下面; N/A = 算出不能

^aT_{max} および T_{last} は中央値 (最大値, 最小値) で示した。

出典: 5.3.5.2-4: CSR6.1.1 Table 12

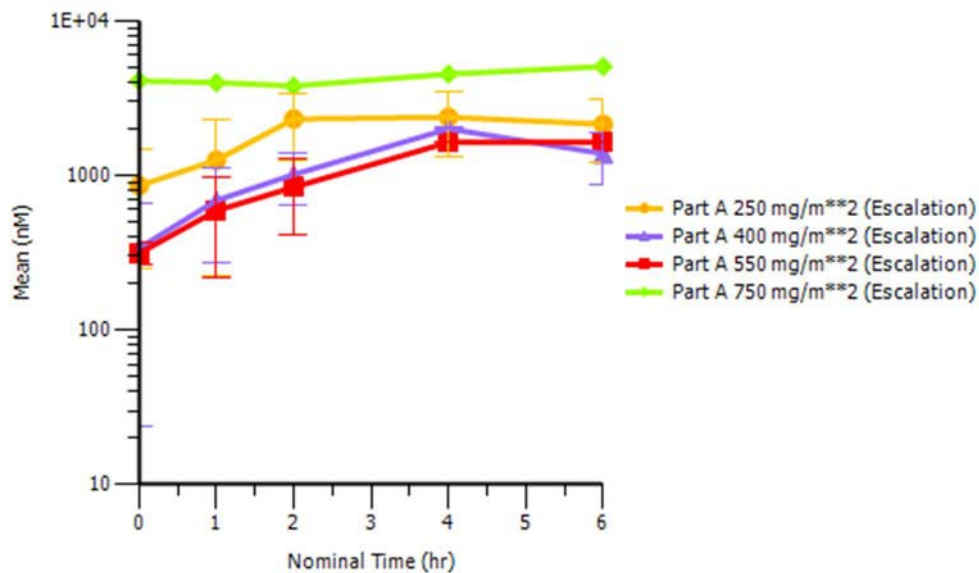
2.7.2.2.1.4.2 反復投与時の薬物動態

反復投与時のエヌトレクチニブ及び M5の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1.4.2-1に示した。また、各投与群における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2.1.4.2-1 (エヌトレクチニブ) 及び表 2.7.2.2.1.4.2-2 (M5) に示した。

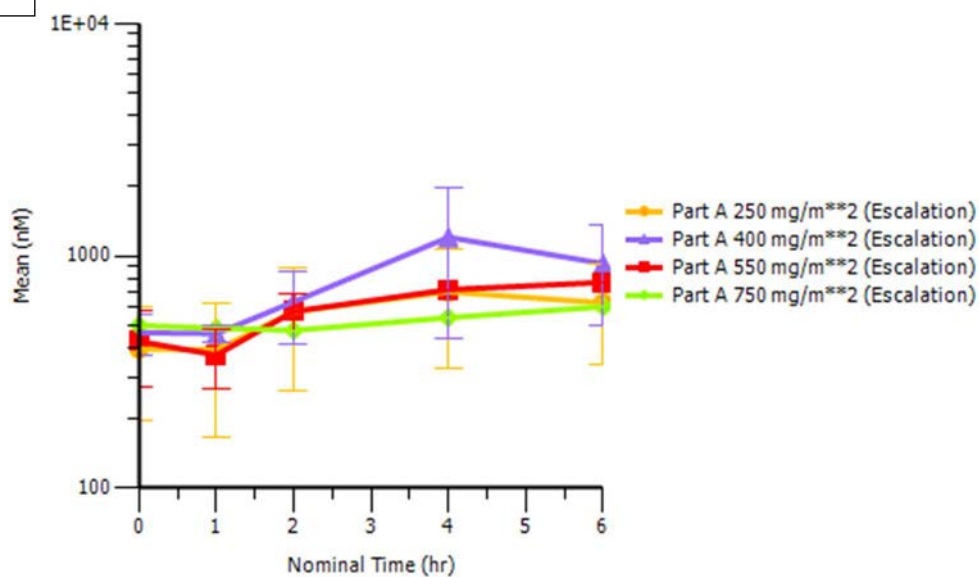
解析可能な例数が1~3例と非常に少数例であることに加え、ばらつきが大きなデータも含まれるため、得られた PK パラメータの定量的な比較評価は困難であった。

図 2.7.2.2.1.4.2-1 STARTRK-NG: 反復投与時におけるエントレクチニブ（上図）及び M5（下図）の平均（± SD）血漿中濃度推移（サイクル2 Day 1, 片対数表示）

エントレクチニブ



M5



出典 : 5.3.5.2-4: CSR6.1.2 Figure 10, Figure 13

表 2.7.2.2.1.4.2-1 STARTRK-NG: 反復投与時におけるエヌトレクチニブの薬物動態パラメータ (サイクル2 Day 1)

Treatment		T_{max}^a (hr)	C_{max} (nmol/L)	T_{last}^a (hr)	AUC_{last} (nmol/L·h)	AUC_{0-6} (nmol/L·h)
Part A 250 mg/m ² (Escalation)	N	3	3	3	3	1
	Geometric Mean	1.98	2250	5.98	11400	8750
	CV% Geometric Mean	(1.92, 6.00)	55.6	(5.92, 8.00)	59.3	N/A
Part A 400 mg/m ² (Escalation)	N	2	2	2	2	1
	Geometric Mean	3.99	2000	5.95	7590	8870
	CV% Geometric Mean	(3.90, 4.08)	1.3	(5.82, 6.08)	24.6	N/A
Part A 550 mg/m ² (Escalation)	N	2	2	2	2	1
	Geometric Mean	6.63	934	6.63	3870	4760
	CV% Geometric Mean	(5.12, 8.13)	93.6	(5.12, 8.13)	144.4	N/A
Part A 750 mg/m ² (Escalation)	N	1	1	1	1	N/A
	Geometric Mean	5.82	5050	5.82	24900	N/A
	CV% Geometric Mean	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度; T_{last} = 濃度データが得られた最終時点; AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面; AUC_{0-6} = 0時点から投与後6時間までの濃度-時間曲線下面; N/A = 算出不能

^a T_{max} および T_{last} は中央値 (最大値, 最小値) で示した。

出典: 5.3.5.2-4: CSR6.1.2 Table 13

表 2.7.2.2.1.4.2-2 STARTRK-NG: 反復投与時における M5の薬物動態パラメータ (サイクル2 Day 1)

Treatment		T _{max} ^a (hr)	C _{max} (nmol/L)	T _{last} ^a (hr)	AUC _{last} (nmol/L•h)	AUC ₀₋₆ (nmol/L•h)
Part A 250 mg/m ² (Escalation)	N	3	3	3	3	1
	Geometric Mean	5.92	626	5.98	3330	2890
	CV% Geometric Mean	(3.98, 6.00)	68.7	(5.92, 8.00)	69.9	N/A
Part A 400 mg/m ² (Escalation)	N	2	2	2	2	1
	Geometric Mean	3.99	1070	5.95	4650	3290
	CV% Geometric Mean	(3.90, 4.08)	76.8	5.82, 6.08	49.2	N/A
Part A 550 mg/m ² (Escalation)	N	2	2	2	2	1
	Geometric Mean	6.63	707	6.63	3140	2280
	CV% Geometric Mean	(5.12, 8.13)	11.7	(5.12, 8.13)	28.2	N/A
Part A 750 mg/m ² (Escalation)	N	1	1	1	1	N/A
	Geometric Mean	5.82	604	5.82	3040	N/A
	CV% Geometric Mean	5.82	N/A	5.82	N/A	N/A

T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; C_{max} = 最高血漿中濃度; T_{last} = 濃度データが得られた最終時点; AUC_{last} = 0時点から濃度データが得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面; AUC₀₋₆ = 0時点から投与後6時間までの濃度-時間曲線下面; N/A = 算出不能

^aT_{max} および T_{last} は中央値 (最大値, 最小値) で示した。

出典: 5.3.5.2-4: CSR6.1.2 Table 14

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 臨床薬物動態

2.7.2.2.2.1.1 CA14707試験: 製剤処方, 食事及びランソプラゾールが健康成人における相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響 (5.3.1.1-1)

CA14707試験は, 2.7.1.2.2.1に記載した。

2.7.2.2.2.1.2 RXDX-101-04試験: 日本人と白人の健康被験者における相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響 (5.3.3.1-1)

RXDX-101-04試験は, 日本人及び白人の健康成人男性に, F2A 製剤を用いてエヌトレクチニブ 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て, 相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態の比較を行うとともに, 本剤単回投与時のバイオアベイラビリティに食事が及ぼす影響を評価する第I相, 非盲検, 単回投与試験である。

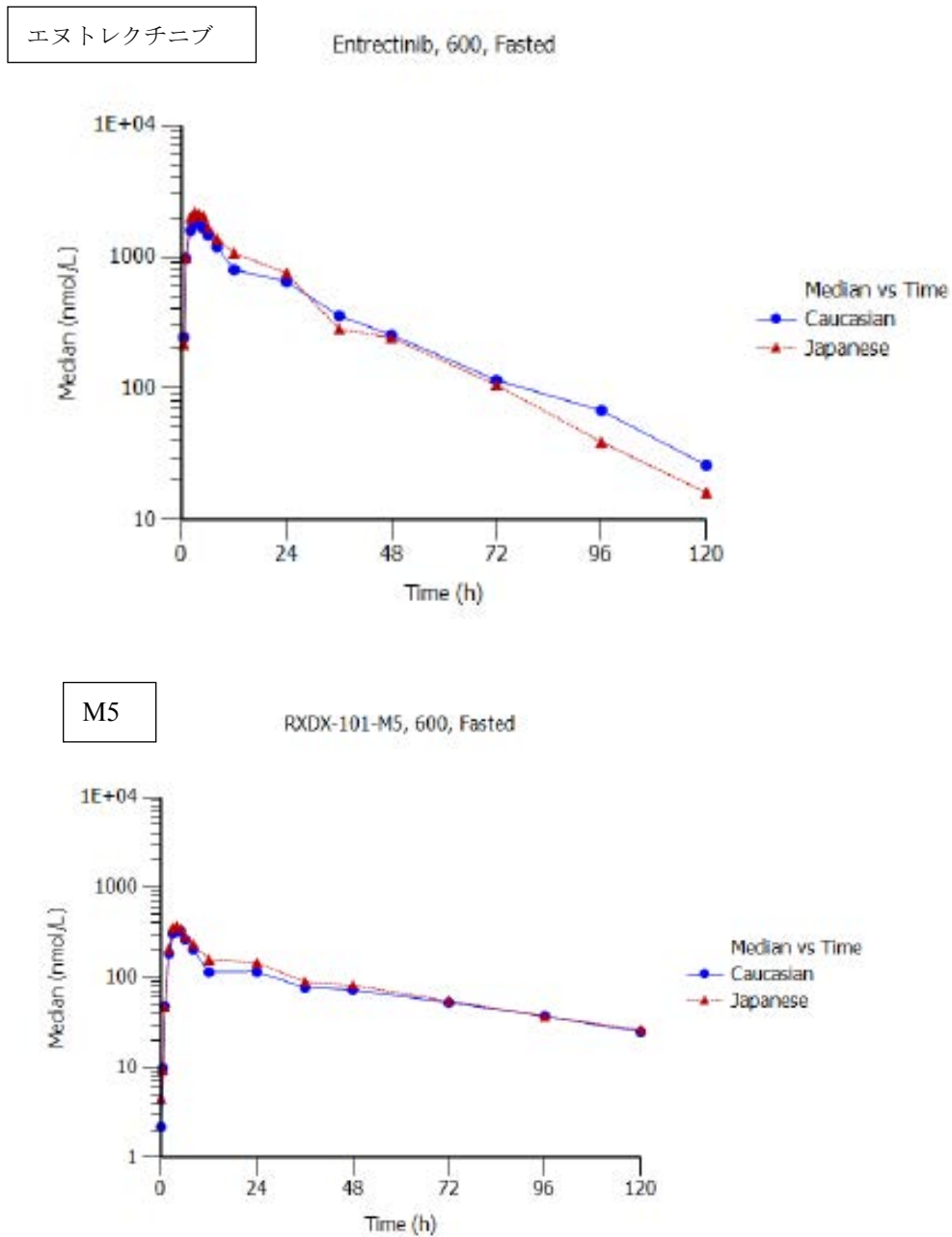
第1期の Day 1に, 無作為割付けを行った。すべての被験者に対し, 一晚絶食後に本剤 400 mg を単回投与した。第2期の Day 1 (試験10日目) には, 民族ごとに半数の被験者に対して, 一晚絶食後又は高脂肪の朝食後に本剤 600 mg を単回投与した。第3期の Day 1 (試験19日目)

に被験者の治療を切替え、食事の影響に関するクロスオーバー評価を実施した。本剤の投与の合間には、9日間の休薬期間を設けた。各回の投与前、及び投与後120時間までの血液試料を採取した。本試験はF2A製剤を使用した。

本剤を600 mgの用量で日本人及び白人の健康成人それぞれ12例に単回経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.2-1（空腹時投与）及び図 2.7.2.2.2.1.2-2（食後投与）に示す。エヌトレクチニブは投与後速やかに吸収され、投与0.5時間後から血漿中にエヌトレクチニブが検出された。T_{max}の中央値は3~5時間であった。本剤600 mgを空腹時に投与したときのエヌトレクチニブの消失半減期は、幾何平均値として日本人及び白人被験者でそれぞれ、18.3時間及び20.2時間であり、ほぼ同様であった。エヌトレクチニブのAUC_{inf}の幾何平均値は、日本人と白人被験者で同様であり、白人に対する日本人の相対的バイオアベイラビリティは、400 mg空腹、600 mg空腹及び600 mg食後投与時においてそれぞれ100%、98.3%及び96.1%であった（表 2.7.2.2.2.1.2-1）。

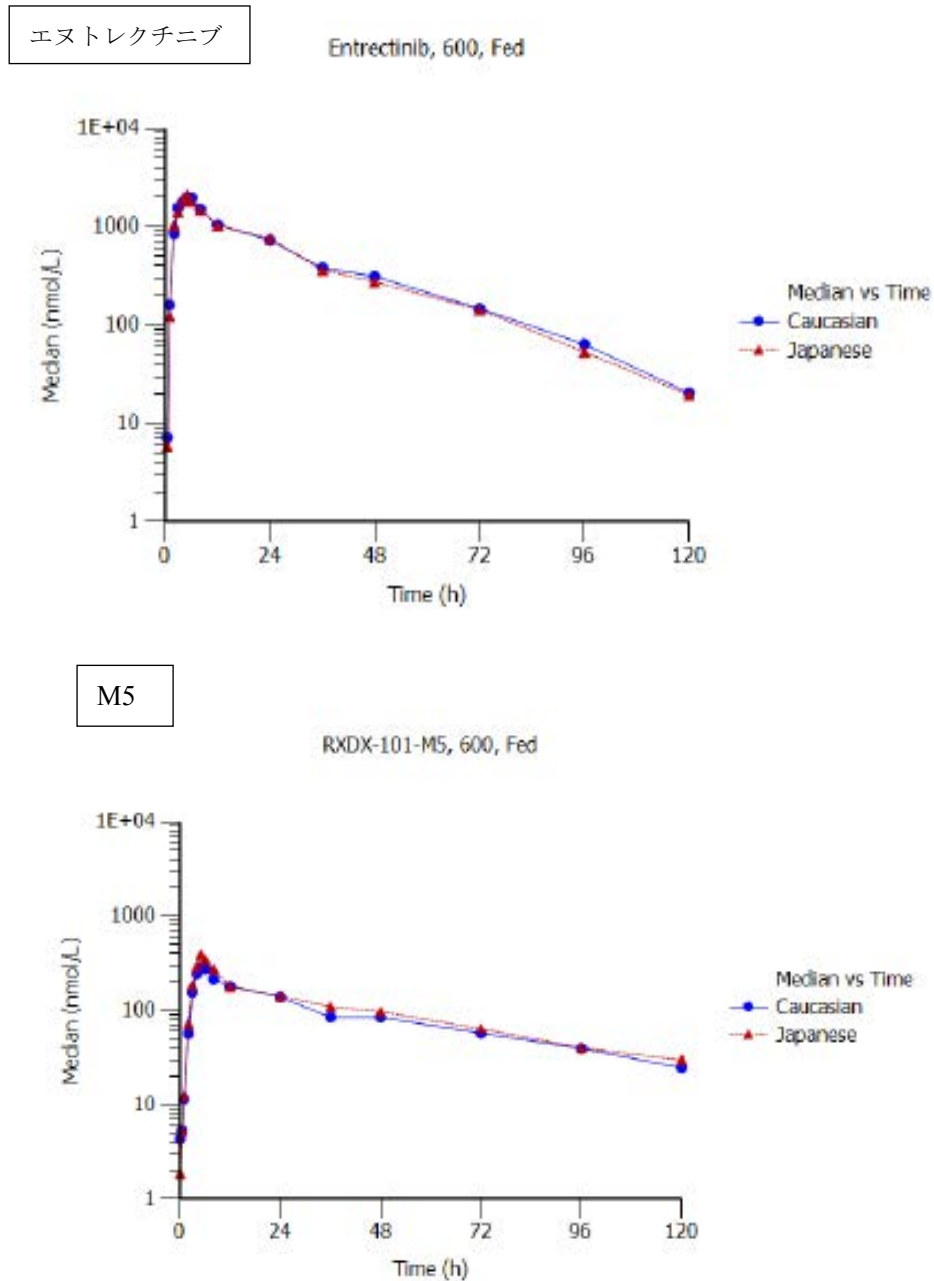
経口投与後、エヌトレクチニブの一部は活性代謝物M5に変換され、M5のT_{max}の中央値は投与後3.5~5時間の間であった。空腹時に600 mgを投与したとき、白人被験者及び日本人被験者で、M5のAUC_{inf}はいずれもエヌトレクチニブの約30%であった。

図 2.7.2.2.1.2-1 RXDX-101-04: 日本人及び白人に本剤 600 mg (F2A 製剤) を空腹時に単回投与したときのエヌトレクチニブ及び M5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル (空腹時, 対数スケール)



出典: 5.3.3.1-1: CSR Additional Reports (Pharmacokinetic Report). Figure 13.2, Figure 13.9

図 2.7.2.2.1.2-2 RXDX-101-04: 日本人及び白人に本剤 600 mg (F2A 製剤) を食後に単回投与したときのエントレクチニブ及び M5の中央値による血漿中濃度-時間プロファイル (食後, 対数スケール)



出典: 5.3.3.1-1: CSR Additional Reports (Pharmacokinetic Report). Figure 13.3, Figure 13.10

表 2.7.2.2.1.2-1 RXDX-101-04 : 民族性がエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響

Group	N (Japanese/ Caucasian)	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Japanese/ Caucasian) (%)			
			Japanese	Caucasian	Ratio	90% CI (lower)	90% CI (upper)	
400 mg, fasted	12/12	C _{max} (nmol/L)	1740	1520	114	95.7	137	
		AUC _{0-t} (nmol/L·h)	31900	31500	101	82.5	124	
		AUC _{inf} (nmol/L·h)	32200	32100	100	81.7	123	
600 mg, fasted	12/12	C _{max} (nmol/L)	2170	1920	113	87.3	147	
		AUC _{0-t} (nmol/L·h)	40300	40700	99.1	73.2	134	
		AUC _{inf} (nmol/L·h)	40800	41500	98.3	72.4	133	
600 mg, fed	12/11*	C _{max} (nmol/L)	2200	1950	113	98.0	129	
		AUC _{0-t} (nmol/L·h)	47200	48800	96.8	79.2	118	
		AUC _{inf} (nmol/L·h)	47800	49800	96.1	78.1	118	

* 被験者1-008は第2期 (600 mg 食後投与) に参加しなかったため、解析対象に含めなかった。

出典 : 5.3.3.1-1: CSR11.4 Table 6

高脂肪食がエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響を、用量600 mg で検討した。高脂肪食を摂取後に本剤を投与したとき、エヌトレクチニブの C_{max} は空腹時に投与した場合と同程度であったが、AUC_{inf} は日本人及び白人被験者とも若干高かった (約20%) (表 2.7.2.2.1.2-2)。また食後投与時では、T_{max} が1~2時間遅くなった。

表 2.7.2.2.1.2-2 RXDX-101-04 : 食事がエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響

Group	N	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Fed/Fasted) (%)			
			Fed	Fasted	Ratio	90% CI (lower)	90% CI (upper)	
Caucasian, 600 mg	11*	C _{max} (nmol/L)	1960	1910	103	87.0	122	
		AUC _{0-t} (nmol/L·h)	49400	40900	121	101	144	
		AUC _{inf} (nmol/L·h)	50500	41700	121	101	145	
Japanese, 600 mg	12	C _{max} (nmol/L)	2200	2170	101	81.7	125	
		AUC _{0-t} (nmol/L·h)	47200	40300	117	95.6	144	
		AUC _{inf} (nmol/L·h)	47800	40800	117	95.8	144	

* 被験者1-008は評価に用いる両方の治療のデータが得られなかったため、解析から除外した。

出典 : 5.3.3.1-1: CSR11.4 Table 7

日本人及び白人被験者の双方で、エヌトレクチニブの曝露量が用量に伴って増加したが、検討した用量範囲では用量に比例した増加には達しなかった。

2.7.2.2.1.3 RXDX-101-05試験 : 健康成人における¹⁴C-エヌトレクチニブの吸収、代謝及び排泄 (5.3.3.1-2)

RXDX-101-05試験は、健康成人男性における¹⁴C-エヌトレクチニブの吸収、代謝、排泄について検討するため空腹条件下で実施した、非盲検、単回投与、1期試験であった。

Day 1に、

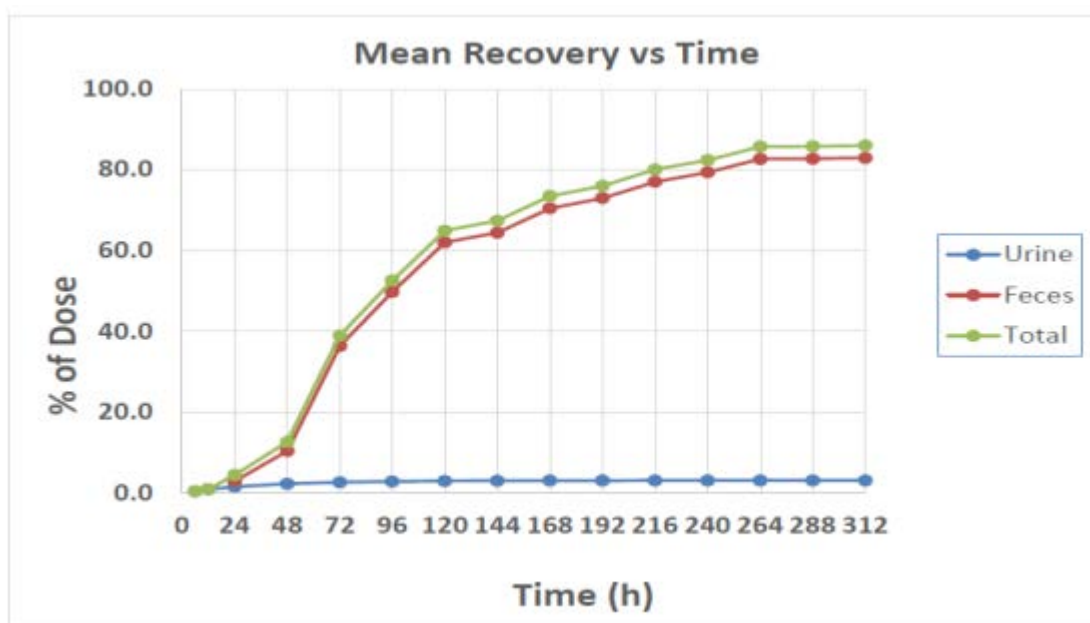
と¹⁴C-エヌトレクチニブ 200 mg (約67 μCi) を混合したものを含有するカプセル3個、すなわち計600 mg の¹⁴C-エヌトレクチニブ (約200 μCi) を経口投与した。血液、尿及び糞便試料を投与後144時間 (Day 7) までの数時点で採取し、放射能 (血漿、全血、尿及び糞便試料) とエヌトレクチニブ濃度 (血漿及び尿試料) を測定した。代謝プロファイルを血漿、尿及び糞便試料について評価した。治験実施計画書に規定する退院基準が Day 7になっても満たされない場合は、退院基準が満たされるまで、又は投与後の入院期間が最長13日 (Day

14) となるまで、継続して尿及び糞便試料を採取した。

(1) 薬物動態の結果

健康成人男性被験者6例に ^{14}C -エヌトレクチニブを単回経口投与したとき、投与後312時間までに、尿中と糞便中を合わせて放射能の約86%が回収され、3.06%が尿中に、82.9%が糞便中に回収された(図 2.7.2.2.1.3-1)。投与後264時間までのエヌトレクチニブ及びM5の糞中排泄率は本剤の投与量に対して、それぞれ35.7%及び22.1%であった。従って、糞便中への排泄が主要な消失経路であることが示唆された。

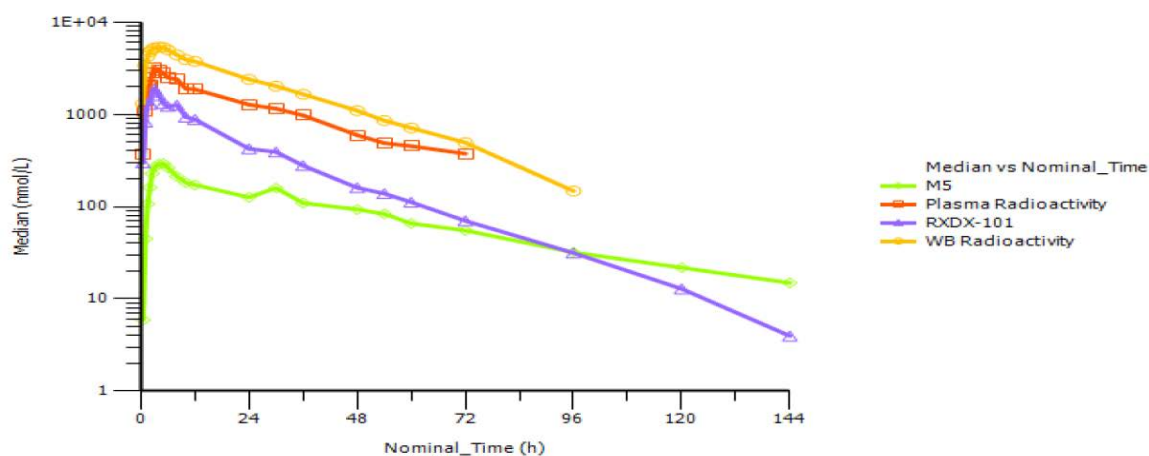
図 2.7.2.2.1.3-1 RXDX-101-05: ^{14}C -エヌトレクチニブ 600 mg を単回経口投与後の糞及び尿中への累積排泄率



出典 : 5.3.3.1-2: CSR11.5.2 Figure 11-1

^{14}C -エヌトレクチニブを単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収され、30分後から放射能が血中で検出可能となり、 T_{\max} の中央値は血液中及び血漿中でそれぞれ投与後4及び3時間であった(図 2.7.2.2.1.3-2)。AUC及び C_{\max} の血液/血漿比は約2であり、 ^{14}C -エヌトレクチニブに由来する放射能の大半が赤血球に結合したことを示している。血漿中及び全血中における放射能の平均半減期は、それぞれ24.3時間及び22.5時間であった。

図 2.7.2.2.1.3-2 RXDX-101-05試験：血中・血漿中総放射能，血漿中エヌトレクチニブ，及び血漿中 M5濃度プロファイル（中央値；対数スケール）



RXDX-101 = エヌトレクチニブ；WB = 全血

出典：5.3.3.1-2: CSR11.5.3 Figure 11-2

エヌトレクチニブは速やかに吸収され、30分後から血漿中で検出可能となり、 T_{max} の中央値は投与後3時間であった。吸収後のエヌトレクチニブのクリアランスは、36.1 L/hと中程度であった（肝血流量である90 L/hの約40%）。平均分布容積は961 Lで、本剤は体内で広く分布すると考えられた。エヌトレクチニブの終末相半減期の平均値は、約18.5時間であった。血漿中の AUC_{0-24} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} の平均値は、それぞれ22600 nmol/L·h、36600 nmol/L·h及び1810 nmol/Lであった。血漿中の C_{max} 及び AUC_{inf} に関する総放射能に対するエヌトレクチニブの比は、それぞれ0.605及び0.364であり、 T_{max} の時点で循環血漿中に認められた放射能の大半がエヌトレクチニブに由来することを示していたが、代謝物の総曝露量は未変化体よりも多かった。

脱メチル化代謝物である M5の血漿中における T_{max} 中央値は投与後4時間であった。これは血漿中におけるエヌトレクチニブの T_{max} 中央値の1時間後であり、エヌトレクチニブの吸収後 M5がすみやかに生成されたことを示している。M5の終末相半減期は約43.9時間であり、反復投与したときに M5の蓄積性はエヌトレクチニブと比較して高いと考えられた。血漿中の C_{max} 及び AUC_{inf} に関する総放射能に対する M5の比は、それぞれ0.122及び0.131であった。

投与した放射能の約3%が尿中に排泄され、そのうち約50%が投与後24時間以内に回収された。投与後216時間までに尿中に排泄されたエヌトレクチニブの割合 (f_e)は約0.314%であり、エヌトレクチニブの消失に腎クリアランスはほとんど関与していないことが示唆された。

(2) 代謝プロファイルの検討結果

[^{14}C]-エヌトレクチニブ 200 μCi を使用して健康成人男性被験者にエヌトレクチニブ 600 mg を単回投与したとき、ヒト血漿中、尿中及び糞便中で合計8つの放射能ピークが認められた。

- 投与後0~24時間の期間全体を通して、エヌトレクチニブは循環血中の主要な成分（0-24時間プール血漿中総放射能の68.6%）であった。
- 脱メチル化代謝物である M5は、ヒト血漿中の主要な代謝物であり、0~24時間のプール血漿試料中で総放射能の11.5%を占めていた。糞尿中への排泄量は投与量の約22%であった。
- エヌトレクチニブの N-グルクロン酸抱合体である M11は、投与後8時間に増加傾向を示し、0~24時間のプール血漿試料中で総放射能の18.6%を占めていた。M11は循環血中では主要な代謝物であったが、糞尿中への排泄量は投与量の1%未満であった。
- M5以外のエヌトレクチニブの主要な代謝物として M1と M2の2種類が主に糞便中に検出され、

投与した放射能に対する割合はそれぞれ約15%及び10%であった。

2.7.2.2.2.1.4 RXDX-101-07試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響 (5.3.1.1-2)

RXDX-101-07試験は、2.7.1.2.2.2に記載した。

2.7.2.2.2.1.5 RXDX-101-15試験：製剤処方及び食事が健康成人における PK に及ぼす影響 (5.3.1.2-2)

RXDX-101-15試験は、2.7.1.2.2.5に記載した。

2.7.2.2.2.2 薬物-薬物相互作用の評価

2.7.2.2.2.2.1 RXDX-101-09試験：健康成人を対象としたランソプラゾールとの DDI 試験 (5.3.3.4-1)

RXDX-101-09は、健康成人男性を対象として、空腹時に単独又はランソプラゾールと併用して F06製剤を投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する、非盲検、ランダム化、2群2期クロスオーバー試験である。各被験者をいずれかの投与順序（本剤単剤の後に10日間以上の休薬期間をおいて本剤 + ランソプラゾール、若しくはその逆の順序）にランダムに割り付けた。本剤の投与日は、単剤投与の場合は投与期の Day 1とし、併用投与の場合はランソプラゾールを連日投与期間中（9日間）の Day 5とした。各群ともに本剤の投与に続き、PK 評価のための血液試料を120時間まで採取した。

本剤を空腹時に単回経口投与したとき、 T_{max} の中央値は3時間であった。本剤をランソプラゾール 30 mg との併用で単回経口投与したとき、エヌトレクチニブの T_{max} の中央値は5時間であった。ランソプラゾール非併用下におけるエヌトレクチニブの消失半減期の平均値は約20時間、平均 CL/F は20.0 L/h、平均 V_z/F は568 Lであった。ランソプラゾール併用下におけるエヌトレクチニブの $t_{1/2}$ 、CL/F 及び V_z/F の平均値はそれぞれ21.2時間、28.2 L/h 及び848 Lであり、ランソプラゾールと併用投与した場合でも、エヌトレクチニブの消失挙動はほとんど変化しなかった。

ランソプラゾール併用下及び非併用下でエヌトレクチニブの一部は活性代謝物 M5に変換され、M5の T_{max} の中央値はエヌトレクチニブ投与後5時間であった。M5の AUC_{inf} に基づく曝露量は、ランソプラゾール非併用下では未変化体の約29%、ランソプラゾール併用下では未変化体の約33%であった。

統計学的評価結果から、空腹条件下で本剤をランソプラゾールと併用したとき、本剤単独投与時と比較してエヌトレクチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ25.5%及び23.5%減少した（表 2.7.2.2.2.1-1）。

表 2.7.2.2.2.1-1 RXDX-101-09：ランソプラゾールがエヌトレクチニブの曝露量に及ぼす影響

Test vs. Reference	PK parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (本剤 + ランソプラゾール / 本剤のみ)		
		本剤 + ランソ プラゾール	本剤のみ	Ratio	90% CI (Lower)	90% CI (Upper)
本剤 + ランソプラ ゾール (n=19) vs 本剤のみ (n=19)	C_{max} (nmol/L)	1770	2310	76.5	67.6	86.6
	AUC_{last} (nmol/L・h)	40400	54400	74.3	64.5	85.6
	AUC_{inf} (nmol/L・h)	41200	55300	74.5	64.7	85.9

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積； AUC_{last} = 0時点から測定可能な濃度が検出されなくなるまでの濃度-時間曲線下面積；CI = 信頼区間； C_{max} = 最高血漿中薬物濃度

出典：5.3.3.4-1: CSR11.4.2 Table 5

2.7.2.2.2.2 RXDX-101-12試験：健康成人を対象としたイトラコナゾール又はリファンピンのDDI試験（5.3.3.4-2）

RXDX-101-12試験は健康成人男性を対象とし、CYP3A4阻害剤であるイトラコナゾールと本剤、及びCYP3A4誘導剤であるリファンピンと本剤との薬物相互作用の可能性を評価するためにデザインされた第I相、単施設、非盲検、投与順序固定、2コホート試験であった。

各コホートに10例を登録した。各被験者は、いずれか1つのコホートのみに参加した。各コホートでは治験薬を2期にわたり、合間に9日間の休薬期間を挟んで投与した。本剤はF06製剤を用いて空腹時に投与した。コホート1の被験者には第1期に本剤（Day 1に100 mg）、第2期に本剤 + イトラコナゾール（Day 10からDay 19までイトラコナゾール200 mgを1日1回+ Day 14に本剤単回100 mg）を投与した。コホート2の被験者には第1期に本剤（Day 1に600 mg）、第2期に本剤 + リファンピン（Day 10からDay 25までリファンピン600 mgを1日1回+ Day 21に本剤単回600 mg）を投与した。PK評価用の血液試料を試験の各期の投与前、及び本剤投与後144時間（コホート1）又は120時間（コホート2）まで採取した。

(1) エヌトレクチニブ及び代謝物 M5の薬物動態（コホート1、本剤単剤又はイトラコナゾール併用）

本剤単剤又はイトラコナゾール併用時におけるエヌトレクチニブの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.2-1に、PKパラメータの要約を表 2.7.2.2.2.2.2-1に示す。

エヌトレクチニブの T_{max} の中央値は、本剤単剤投与時が2時間、イトラコナゾール併用時が5時間であった。イトラコナゾール併用時におけるエヌトレクチニブの消失半減期の平均値（約51時間）は、エヌトレクチニブ単剤投与時（約20時間）よりも長かった。ただし、イトラコナゾールを併用したときのエヌトレクチニブの半減期の個別値の多くは、2半減期未満の期間に基づき計算されており、半減期を正確に見積もることは困難と判断された。本剤を単剤投与したとき、エヌトレクチニブの平均CL/Fは約32 L/h、平均 V_z/F は約912 Lであった。イトラコナゾールと併用投与したとき、エヌトレクチニブの平均CL/Fは約5 L/h、平均 V_z/F は約364 Lであった。

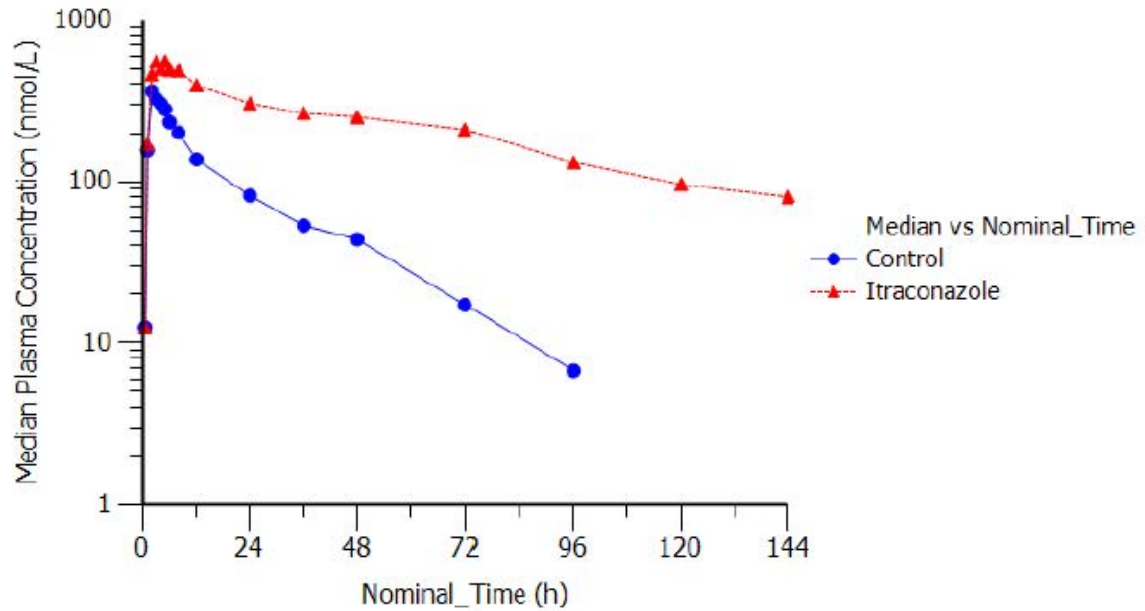
経口投与後、エヌトレクチニブの一部は活性代謝物 M5に変換され、M5の T_{max} の中央値は、本剤単剤投与時が投与後5時間、イトラコナゾール併用時が投与後6時間であった（CSR RXDX-101-12中のM5のPKパラメータを参照）。M5の消失半減期の平均値は、本剤単剤投与時が約41時間、イトラコナゾール併用時が約88時間と推定された。ただし、

M5の半減期の個別値の多くは、2半減期未満の期間に基づき計算されており、半減期を正確に見積もることは困難と判断された。エヌトレクチニブに対する M5の AUC_{inf} の比率は、本剤単独投与時が約28%、イトラコナゾール併用時が約12%であった。

図 2.7.2.2.2.2-1 RXDX-101-12: 本剤 (100 mg) とイトラコナゾール併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5 の血漿中濃度推移 (中央値, 片対数プロット)

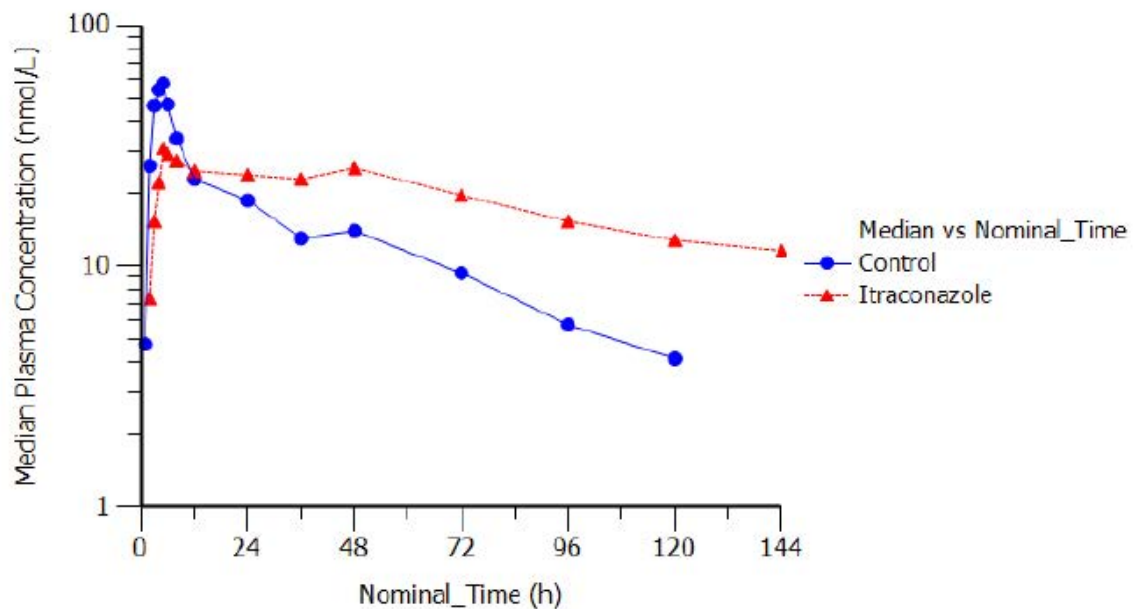
エヌトレクチニブ

Cohort=1, Analyte=Entrectinib



M5

Cohort=1, Analyte=M5



出典 : 5.3.3.4-2: CSR 16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Figure 13.1, Figure 13.3

表 2.7.2.2.2.2-1 RXDX-101-12: 本剤 (100 mg) とイトラコナゾール併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5の薬物動態パラメータ

Analyte	PK parameter	Geomean (CV% Geomean)		Geometric mean ratio of A to B (90%CI)
		With itraconazole (A) (N=9)	Without itraconazole (B) (N=10)	
Entrectinib	AUC _{inf} (ng.h/ml)	36100 (17%)	6190 (50%)	6.04 (4.54, 8.04)
	C _{max} (ng/ml)	615 (17%)	358 (35%)	1.73 (1.37, 2.18)
	T _{max} (h) ^a	5.0 (2.0-8.0)	2.0 (1.0-3.0)	ND
	t _{1/2} (h)	49.8 (22%)	20.2 (17%)	ND
M5	AUC _{inf} (ng.h/ml)	4310 (30%)	1710 (30%)	ND
	C _{max} (ng/ml)	31.5 (42%)	52.3 (37%)	ND
	T _{max} (h) ^a	6.0 (5.0-48.0)	5.0 (3.0-5.0)	ND
	t _{1/2} (h)	88.0 (32%)	40.8 (22%)	ND

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高血漿中薬物濃度; T_{max} = 最高血中濃度到達時間; t_{1/2} = 消失半減期; CI = 信頼区間; ND = Not calculated.

^aT_{max} は中央値 (最小-最大) を示す。

出典: 5.3.3.4-2: CSR 16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Table 13.1, 13.2, In-text Table 6

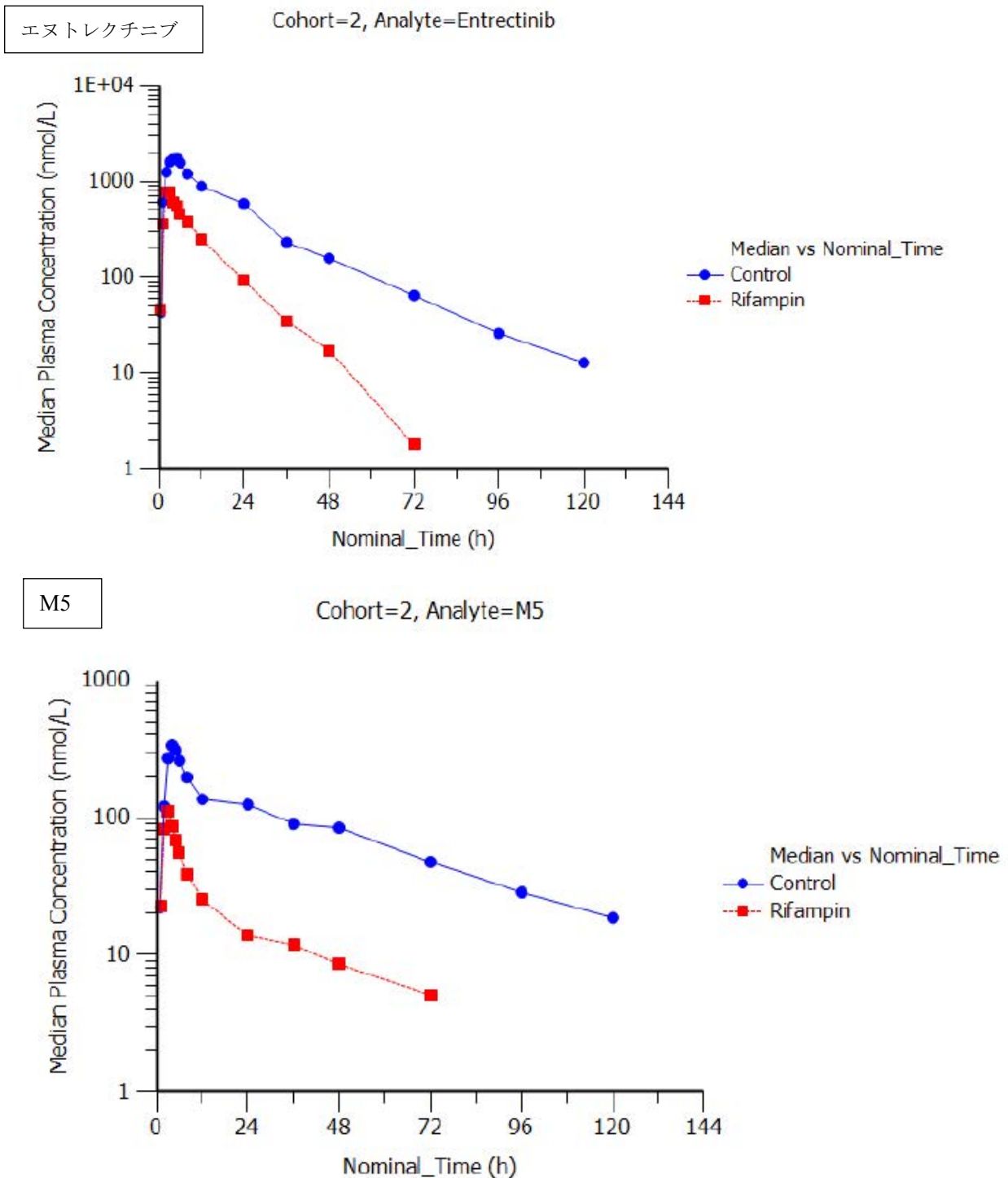
(2) エヌトレクチニブ及び代謝物 M5の薬物動態 (コホート2, 本剤単剤又はリファンピン併用)

本剤単剤又はリファンピン併用時におけるエヌトレクチニブ及び M5の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-2に, PK パラメータの要約を表 2.7.2.2.2.2-2に示す。

エヌトレクチニブの T_{max} の中央値は, 本剤単剤投与時が3.5時間, リファンピン併用時が2時間であった。リファンピン併用時におけるエヌトレクチニブの消失半減期の平均値 (約10時間) は, 本剤単剤投与時 (約17時間) よりも短かった。本剤を単剤で投与したとき, エヌトレクチニブの平均 CL/F は約31 L/h, 平均 V_d/F は約736 Lであった。リファンピンと併用投与したとき, エヌトレクチニブの平均 CL/F は約132 L/h, 平均 V_d/F は約1910 Lであった。

M5の T_{max} の中央値は, 本剤単剤投与時が5時間, リファンピン併用時が3時間であった。M5の消失半減期の平均値は, 本剤単剤投与後リファンピンとの併用投与後ともほぼ同様と推定された (単剤投与時: 約34時間, 併用投与時: 約31時間)。ただし, リファンピンを併用したときの M5の半減期の個別値の多くは, 2半減期未満の期間に基づき計算されており, 正確に見積もることは困難と判断された。エヌトレクチニブに対する M5の AUC_{inf} の比率は, 本剤単剤投与時が約30%, リファンピン併用時が約18%であった。

図 2.7.2.2.2.2-2 RXDX-101-12: 本剤 (600 mg) とリファンピン併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5 の血漿中濃度推移 (中央値, 片対数プロット)



出典 : 5.3.3.4-2: CSR 16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Figure 13.2, Figure 13.4

表 2.7.2.2.2.2-2 RXDX-101-12: 本剤 (600 mg) とリファンピン併用又は非併用時のエヌトレクチニブ及び M5の薬物動態パラメータ

Analyte	PK parameter	Geomean (CV% Geomean)		Geometric mean ratio of A to B (90%CI)
		With rifampin (A) (N=10)	Without rifampin (B) (N=10)	
Entrectinib	AUC _{inf} (ng.h/ml)	8440 (29%)	36300 (28%)	0.23 (0.18, 0.30)
	C _{max} (ng/ml)	807 (26%)	1810 (25%)	0.44 (0.35, 0.56)
	T _{max} (h) ^a	2.0 (2.0-5.0)	3.5 (2.0-5.0)	ND
	t _{1/2} (h)	9.9 (26%)	16.7 (16%)	ND
M5	AUC _{inf} (ng.h/ml)	1530 (28%)	11000 (44%)	ND
	C _{max} (ng/ml)	108 (23%)	383 (56%)	ND
	T _{max} (h) ^a	3.0 (2.0-6.0)	5.0 (4.0-5.0)	ND
	t _{1/2} (h)	31.1 (28%)	33.8 (12%)	ND

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度；T_{max} = 最高血中濃度到達時間；t_{1/2} = 消失半減期；CI = 信頼区間；NC = Not calculated.

^aT_{max} は中央値（最小-最大）を示す。

出典：5.3.3.4-2: CSR 16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Table 13.1, 13.2, In-text Table 6

- (3) イトラコナゾール及びリファンピンが本剤の薬物動態に及ぼす影響の統計学的評価
イトラコナゾールと併用投与したときのエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は、単独で投与したときに比べ、それぞれ約73%及び504%高かった（表 2.7.2.2.2.2-1）。一方、リファンピンと併用投与したときのエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は単独で投与したときに比べ、それぞれ56%及び77%低かった（表 2.7.2.2.2.2-2）。
つまり、強力な CYP3A4阻害剤であるイトラコナゾールを併用投与したとき、エヌトレクチニブの曝露量（AUC_{inf}）は約5倍に増加した。また、強力な誘導剤であるリファンピンを併用投与したとき、エヌトレクチニブの曝露量は約77%減少した。したがって、エヌトレクチニブは CYP3A4の高感受性基質である可能性が高いと考えられる。

2.7.2.2.2.3 RXDX-101-13試験：健康成人を対象としたジゴキシシンの DDI 試験 (5.3.3.4-3)

RXDX-101-13試験は、健康成人を対象として本剤の経口投与が P-gp 基質であるジゴキシシン内用剤の薬物動態に及ぼす影響を検討する第1相、単施設、投与順序固定、非盲検試験である。試験は、第1期と第2期の間に10日間の休薬期間を設けた2つの投与期間で構成した。第1期には、ジゴキシシン0.5 mgを被験者に単回経口投与した。第2期には、ジゴキシシン0.5 mgを単回経口投与する1時間前に本剤 600 mg (F2A 製剤)を単回経口投与した。いずれの投与期間とも、ジゴキシシンの血漿中濃度及び尿中濃度を測定するために、血液試料及び尿試料をそれぞれ投与の144時間後及び72時間後まで採取した。

本剤 600 mg とジゴキシシンを併用または非併用時の血漿中ジゴキシシン濃度推移を図 2.7.2.2.2.3-1に、尿中ジゴキシシン排泄率（投与量に対する割合）の推移を図 2.7.2.2.2.3-2に示す。また、PK パラメータの要約を表 2.7.2.2.2.3-1に示す。

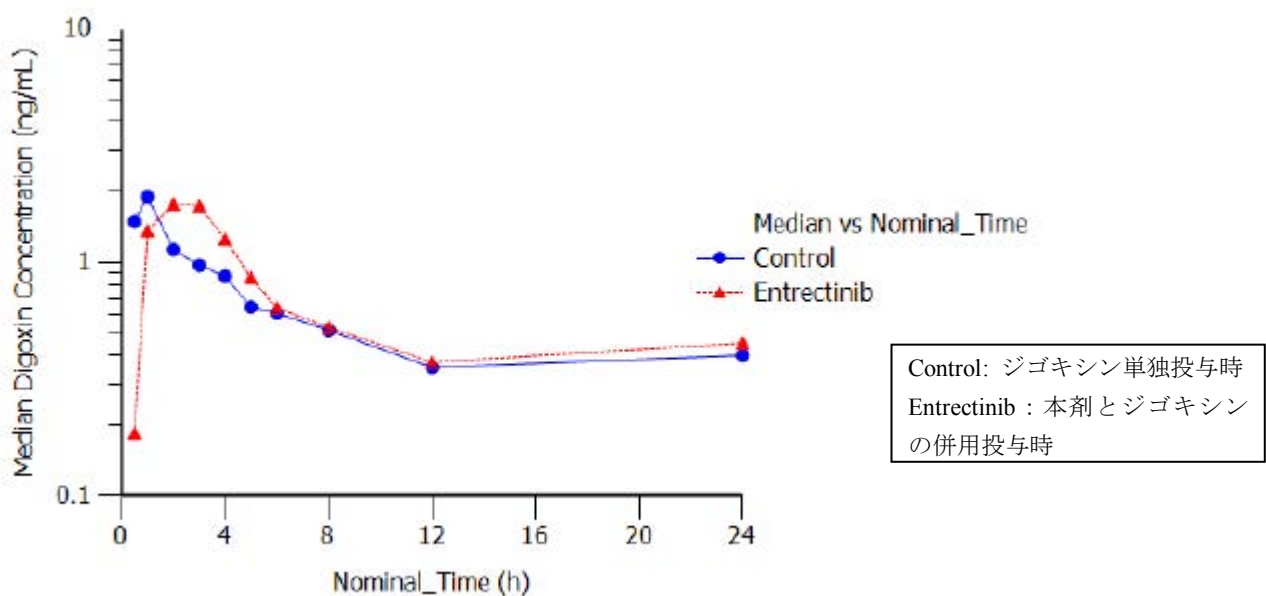
ジゴキシシンを単独で単回経口投与したときの T_{max} の中央値は1時間であった。一方、ジゴキシシンと本剤 600 mg の経口投与を併用したときの T_{max} の中央値は2時間であり、本剤の併用により、ジゴキシシンの経口吸収が若干遅延した。ジゴキシシンの t_{1/2}の平均値は、単独投与時は約36時間、本剤と併用投与時は約38時間と推定された。ジゴキシシンの CL/F の平均値は、ジゴキシシンを単独投与時及び本剤と併用投与時に、それぞれ14.7 L/h 及び12.5 L/h であった。また、V_d/F はジゴキシシンを単独投与時及び本剤と併用投与時に、それぞれ772 L 及び717 L であった。

ジゴキシンの尿中排泄量の投与量に対する割合 (Fe_{0-72}) は、ジゴキシンを本剤と併用投与時、及びジゴキシ単独投与時でそれぞれ44.4%及び40.6%であった。ジゴキシンの腎クリアランス ($CL_{R,0-72}$) は、ジゴキシ単独投与したときと本剤と併用投与したときで同程度であり (単独投与時: 130 mL/min, 併用投与時: 123 mL/min), ジゴキシンの腎クリアランスへの影響はほとんどないことが示唆された。

ジゴキシンを本剤と併用投与したとき、単独投与時と比較してジゴキシンの C_{max} , AUC_{last} 及び AUC_{inf} は、それぞれ約28%, 20%及び18%とわずかながら高かった。

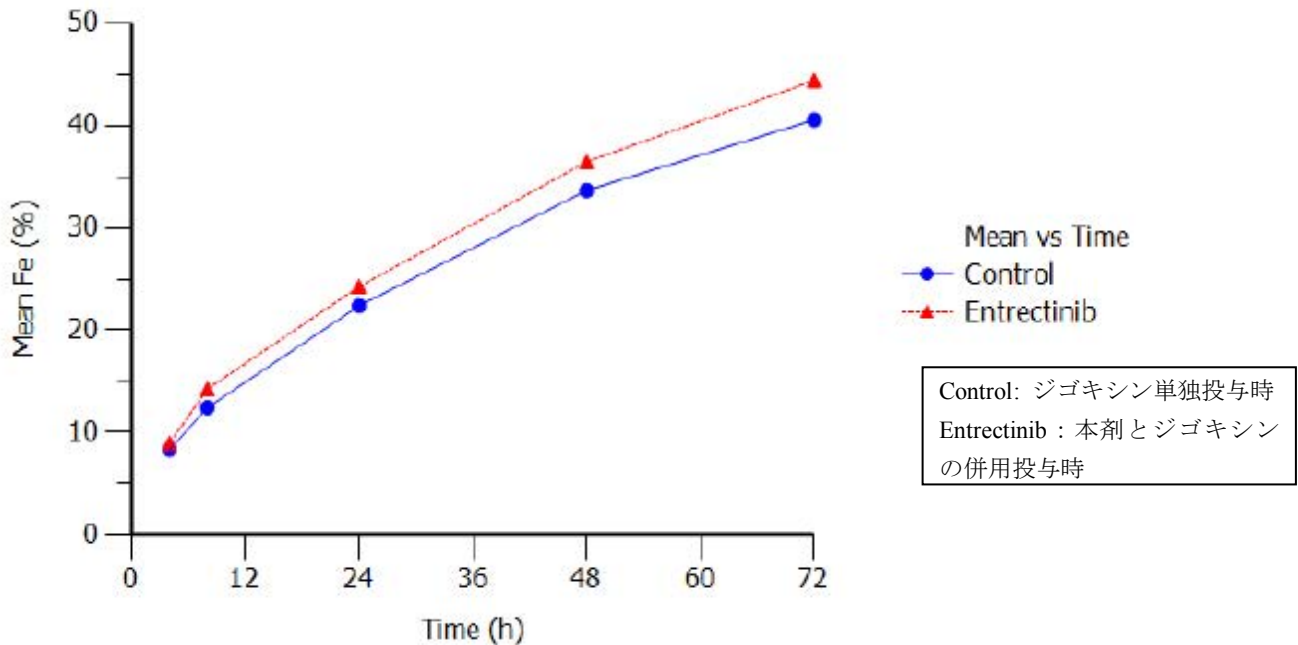
以上のことから、本剤は弱い P-gp 阻害剤であることが示唆された。

図 2.7.2.2.2.3-1 RXDX-101-13: ジゴキシ0.5 mg と本剤600 mg を併用または非併用時の血漿中ジゴキシ濃度推移



出典: 5.3.3.4-3: CSR16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Figure 14.2

図 2.7.2.2.2.3-2 RXDX-101-13: ジゴキシン0.5 mg と本剤600 mg を併用または非併用時における尿中ジゴキシン排泄率（投与量に対する割合）の推移



出典：5.3.3.4-3: CSR16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. Figure 14.3

表 2.7.2.2.2.3-1 RXDX-101-13：本剤がジゴキシンの曝露量に及ぼす影響

Analyte	PK parameters	Geomean		Geometric mean ratio of A to B (90%CI)
		With entrectinib (A) (N=10)	Without entrectinib (B) (N=10)	
Digoxin	AUC _{inf} (ng.h/ml)	40.4	34.2	1.18 (1.06, 1.32)
	C _{max} (ng/ml)	2.52	1.97	1.28 (0.98, 1.67)
	T _{max} (h) ^a	2.0	1.0	NC
	t _{1/2} (h)	38.4	35.9	NC
	CL _{r, 0-72} (mL/min)	123	130	NC
	Fe ₀₋₇₂ (%)	44.0	40.2	NC

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中薬物濃度；T_{max} = 最高血中濃度到達時間；t_{1/2} = 消失半減期, Fe = 尿中排泄率, CL_r = 腎クリアランス, NC = 算出せず

^aT_{max} は中央値を示す。

出典：5.3.3.4-3: CSR16.2.9.2 Pharmacokinetic Report. In-Text Table 6, Table 16.1, Table 16.2, Table 16.4, Table 16.5 改変

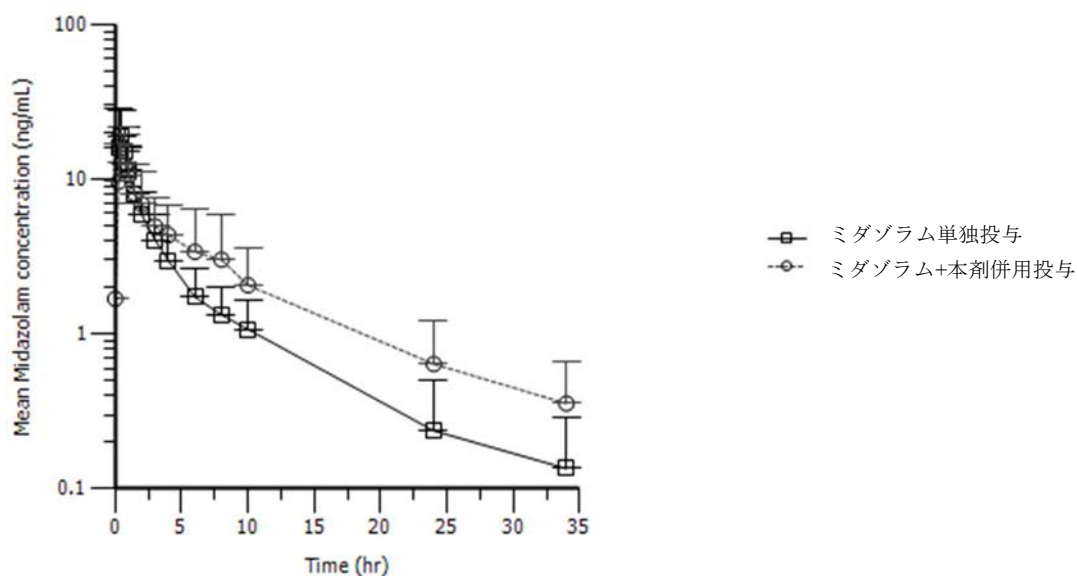
2.7.2.2.2.4 RXDX-101-14試験：患者を対象としたミダゾラムとの DDI 試験 (5.3.3.4-4)

RXDX-101-14試験は、進行固形がん患者を対象として、本剤反復投与時に CYP3A4基質であるミダゾラムを単回投与したときのミダゾラム及びその活性代謝物 (alpha-hydroxymidazolam) の PK に及ぼす影響を評価する非盲検、多施設共同試験である。本試験には、標準治療に不応であるか効果的な治療法がない進行/転移性固形がん、*NTRK*、*ROS1*又は *ALK* 遺伝子異常を有する患者、もしくは有していない患者を対象とした。

患者にはミダゾラム (経口シロップ剤2 mg) を Day 1, Day 8及び Day 21に空腹条件下で投与した。Day 8から Day 22までは、本剤 (600 mg, 経口) を1日1回連日経口投与した。PK 評価用の血液試料を、各回のミダゾラム投与後34時間まで採取した。

ミダゾラム単回投与時 (Day 1) と、本剤を14日間反復投与した後にミダゾラムと本剤を併用投与した時 (Day 21) の血漿中ミダゾラム濃度推移及び PK パラメータの要約をそれぞれ、図 2.7.2.2.2.4-1及び表 2.7.2.2.2.4-1に示す。本剤併用により、 C_{max} は21%減少した (C_{max} の幾何平均値の比：0.786, 90%信頼区間：0.659~0.937)。また、 AUC_{inf} は50%増加 (AUC_{inf} の幾何平均値の比：1.50, 90%信頼区間：1.29~1.73) した。さらに、alpha-hydroxymidazolam とミダゾラムの M/P は減少した (AUC_{inf} の幾何平均値の比：0.588, 90%信頼区間：0.493~0.701)。

図 2.7.2.2.2.4-1 RXDX-101-14: 本剤600 mg を反復併用又は非併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度推移



出典：5.3.3.4-4: CSR11.4.3 Figure 10

表 2.7.2.2.2.4-1 RXDX-101-14: 本剤600 mg を反復併用または非併用投与時のミダゾラム及び α -hydroxymidazolam の Day1及び Day 21における薬物動態パラメータ

Analyte		Geomean (CV% Geomean)		Geometric Mean Ratio of A to B (90%CI)
		With entrectinib Day 21 (A) (N=10)	Without entrectinib Day 1 (B) (N=14)	
Midazolam	AUC _{inf} (ng.h/ml)	62.1 (79%)	45.9 (61%)	1.50 (1.29, 1.73)
	C _{max} (ng/ml)	14.4 (50%)	19.0 (64%)	0.79 (0.66, 0.94)
	T _{max} (h) ^a	0.50 (0-1.05)	0.49 (0.25-1.00)	NC
	t _{1/2} (h)	6.4 (68%)	5.2 (68%)	NC
α -hydroxy-midazolam	AUC _{inf} (ng.h/ml)	14.0 (42%)	14.9 (60%)	0.89 (0.70, 1.12)
	C _{max} (ng/ml)	3.51 (47%)	6.57 (76%)	0.49 (0.36, 0.67)
	T _{max} (h) ^a	0.75 (0.5-5.97)	0.50 (0.25-1.00)	NC
	t _{1/2} (h)	5.37 (75%)	3.71 (81%)	NC

AUC_{inf} = 0時点から無限時間までの濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高血漿中薬物濃度; T_{max} = 最高血中濃度到達時間; t_{1/2} = 消失半減期; CI = 信頼区間; NC = 算出せず

^aT_{max} は中央値 (最小-最大) を示す。

出典: 5.3.3.4-4: CSR 10.4 Table 6, 10.5 Table 7, 10.6 Table 9

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 本剤の薬物動態学的特性

2.7.2.3.1.1 ADME 特性

2.7.2.3.1.1.1 吸収

吸収に関連するエヌトレクチニブの特性は、モジュール2.7.1に詳細に記述する。エヌトレクチニブの物理化学的性質として、水性緩衝液中での溶解性はすべての pH 範囲にわたって低く、酸性の pH 範囲では溶解性がやや高まることが示されている。Caco-2アッセイに基づく *in vitro* 透過性は中程度である。

NTRK 陽性腫瘍及び ROS1陽性腫瘍を有する患者に600 mg (F2A 製剤) を1日1回食後に経口投与したとき、エヌトレクチニブは速やかに吸収され、T_{max} は投与後約2~6時間であった (表 2.7.2.2.1.2.2-1)。

エヌトレクチニブ 600 mg (F06製剤) を健康成人に単回経口投与したとき、空腹時と食後のいずれの投与でも同様の曝露プロファイルが認められ、エヌトレクチニブは速やかに吸収されて、投与の0.5時間後には検出可能になった。T_{max} の中央値は空腹時の投与で3時間、食後の投与で5時間であった (5.3.1.1-2)。

PPI であるランソプラゾールの同時投与による胃内 pH の上昇は、単回投与するエヌトレクチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった (2.7.2.2.2.1)。

F2A 製剤は、エヌトレクチニブの溶解性を高めるための [REDACTED] を含有している。RXDX-101-15試験において、[REDACTED] を酒石酸に置き換えた F06製剤は、生物学的に同等であることが示されている (2.7.2.2.2.1.5)。

2.7.2.3.1.1.2 分布

エヌトレクチニブ及び M5は薬物濃度に関わらず、ヒト血漿蛋白と高い比率 (>99%) で結合する (エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.4.1)。マスマン試験 (RXDX-101-05試験) において、C_{max} 及び AUC_{0-last} に基づく総放射能の血液/血漿比 (R_B) の平均値は、いずれも約2であった (2.7.2.2.2.1.3)。これは、エヌトレクチニブ及び

M5は赤血球へ分布することを示している。

[¹⁴C]-エヌトレクチニブを単回経口投与したとき、平均分布容積は961 Lで、本剤は体内で広く分布すると考えられた(2.7.2.2.1.3)。

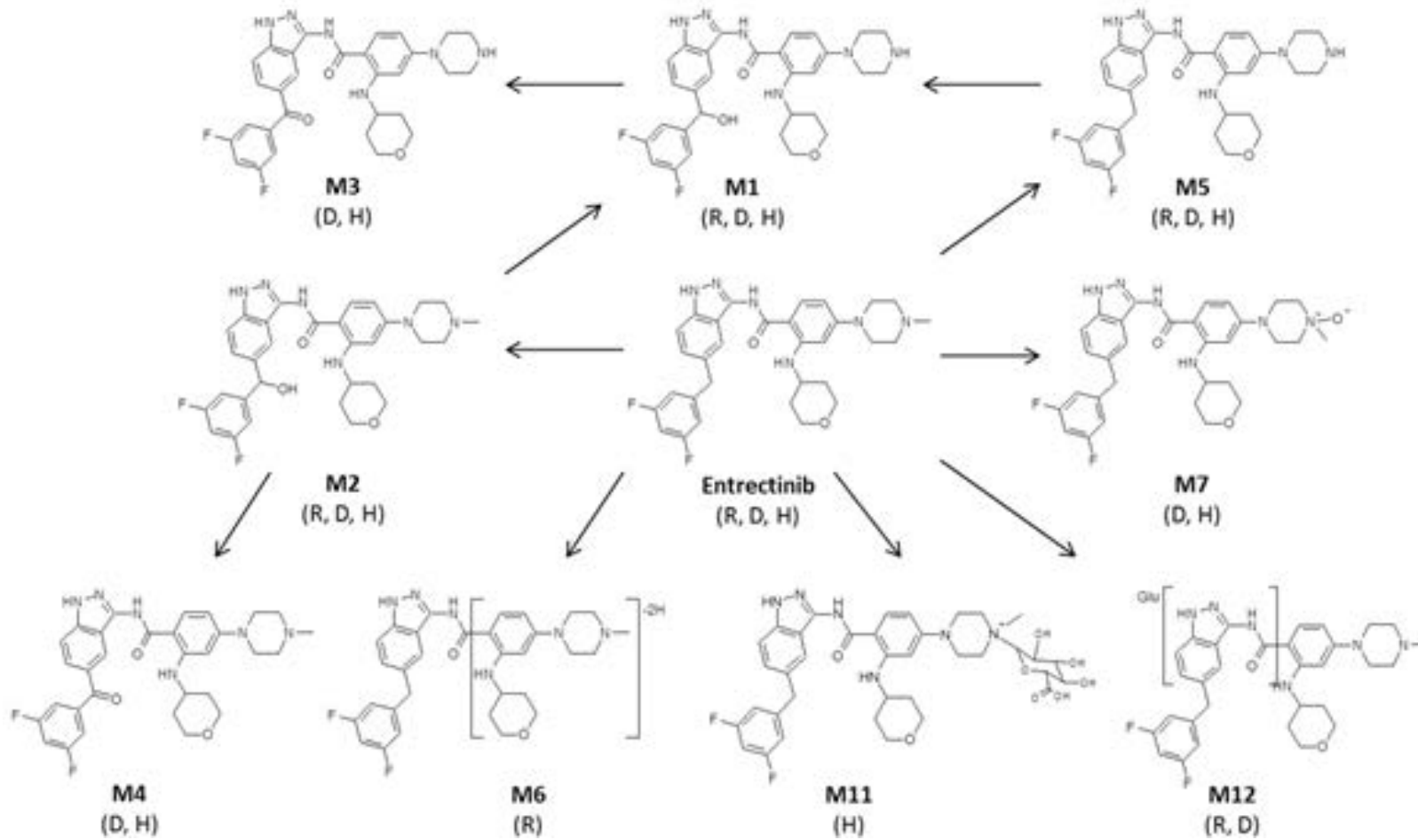
エヌトレクチニブは P-gp の基質であるが、BCRP, OATP1B1/B3の基質ではない。また、M5は P-gp 及び BCRP の基質であるが、OATP1B1/B3の基質ではない(エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.7.5)。

エヌトレクチニブは中枢神経系(CNS)に移行することが、エヌトレクチニブを投与した動物の脳試料の測定により示されている(エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.4.5)。

2.7.2.3.1.1.3 代謝

In vitro 試験により、エヌトレクチニブの代謝に関与するシトクロム P450の主なアイソザイムは CYP3A4であることが示されている。また、その他の CYP 酵素及び UGT もエヌトレクチニブの代謝に関与し、さまざまな代謝物を生成すると考えられる。更に、CYP3A4は M5の代謝を担う主な酵素でもあることが、組換え発現ヒト CYP 酵素のパネルにおいて示されている(エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.1.3)。マスバランス試験(RXDX-101-05試験)において、[¹⁴C]-エヌトレクチニブを経口懸濁剤として投与したとき、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の18.6%)であった。M5はすべての臨床試験で測定された。マスバランス試験で検出された代謝物プロファイルは、ヒト肝細胞におけるデータと同様であった(5.3.3.1-2, エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.5)。推定されたヒトのエヌトレクチニブ代謝経路を図 2.7.2.3.1.1.3-1に示す。*In vitro* 薬理試験により、エヌトレクチニブ及び M5は、同程度の強さで TRK 及び ROS1の酵素活性を強力に阻害することが示されている(エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.2.2.1)。

図 2.7.2.3.1.1.3-1 エヌトレクチニブの推定代謝経路



R: Rat, D: Dog, H: Human

注：この推定された経路は、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で蓄積された知見に基づいている。

出典：エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.5 図2.6.4.5-1

2.7.2.3.1.1.4 消失及び排泄

マスバランス試験 (RXDX-101-05試験) において, [¹⁴C]-エヌトレクチニブ (粉末入りカプセル剤; ██████████ を治験薬の15分前に投与) を健康成人男性6例に経口投与したとき, 投与した放射能の大半 (82.9%) は糞便中から, 3.06%は尿中から回収された。投与後216時間までに尿中に排泄されたエヌトレクチニブの割合 (fe) は約0.314%であり, エヌトレクチニブの消失に腎クリアランスの寄与は小さいことが示された。

糞便中からは M1, M2, M5がそれぞれ投与量の10%を超える量で検出され, それらは非臨床毒性試験に用いた動物種でも検出された。M1は M5の一酸化, 又は M2の脱メチル化による生成物である。M2はエヌトレクチニブの酸化物である。M11の検出量は尿中と糞便中を合わせても投与量の1%未満であった。

以上の結果から, エヌトレクチニブ及びその代謝物は主に糞便中へ排泄され, 腎排泄の割合は無視できる程度にわずかであることが示唆された (2.7.2.2.1.3)。ただし, 胆汁中排泄や腸管への分泌などの非代謝性経路が存在する可能性は否定できない。

2.7.2.3.1.2 用量比例性

エヌトレクチニブの用量比例性を, 下記の試験における NCA で得た PK パラメータに基づき, 臨床的に重要な用量範囲内のデータを用いて評価した。

- ALKA-372-001 (ALKA) : *NTRK*, *ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子を有する固形がん患者における第 I 相試験。F1製剤100 mg/m²~1600 mg/m²を, 空腹時に単回投与及び1日1回反復投与したときの PK データ。
- STARTRK-1 : *NTRK*, *ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子を有する固形がん患者における第 I 相試験。F1製剤100 mg/m²~400 mg/m²及び固定用量600 mg~800 mg を, 食後に単回投与及び1日1回反復投与したときの PK データ。

(1) ALKA-372-001 (ALKA) – F1製剤の空腹条件下における用量漸増

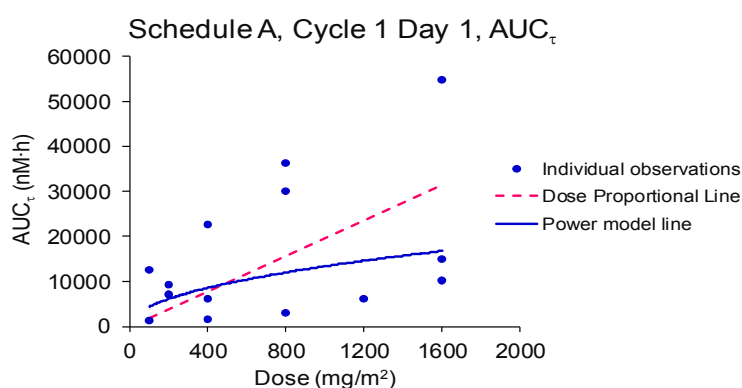
ALKA-372-001 (ALKA) 試験において, F1製剤を空腹時に投与したとき, 個々の C_{max} 値及び AUC 値が用量にどの程度依存するかを検討するパワーモデルを使用して, 用量比例性を評価した。その結果, 本剤を単回又は反復投与したときの用量比例性に関しては, エヌトレクチニブの曝露量に大きなばらつきが認められたため, 100~1600 mg/m²の用量範囲で C_{max}, AUC のいずれについても結論を得ることができなかった (表 2.7.2.3.1.2-1, 図 2.7.2.3.1.2-1, 図 2.7.2.3.1.2-2)。エヌトレクチニブの曝露量は100~800 mg/m²の用量範囲で用量依存性の増加を示したが, 800~1600 mg/m²の範囲では曝露量の明らかな増加を認めなかった。C_{max} 及び AUC の傾きの推定値の信頼区間は広く, 反復投与時の AUC のみの解析では1を含む範囲となった。傾きの推定値は単回投与時, 反復投与時とも1未満であった (表 2.7.2.3.1.2-1)。探索的な解析に基づき, このばらつきの大きさは, F1製剤を用いた場合, 食事がエヌトレクチニブの曝露量に影響を及ぼしたためと考えられた。

表 2.7.2.3.1.2-1 ALKA-372-001 (ALKA) : 空腹時に単回及び反復投与したエヌトレクチニブのパワーモデルによる傾きの推定値 (90%CI) (用量範囲100~1600 mg/m²)

Parameter	Slope Estimate	90% CI
Single Dose (Cycle 1 day1)		
C _{max}	0.352	-0.0615 – 0.765
AUC ₀₋₂₄	0.484	0.00359 – 0.965
Multiple Dose (Cycle 1 Day 18)		
C _{max}	0.637	0.304 – 0.970
AUC _τ	0.792	0.446 – 1.14

AUC_τ = 1投与間隔の濃度-時間曲線下面積 ; C_{max} = 最高血漿中濃度 ; CI = 信頼区間
 出典 : 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Table 8

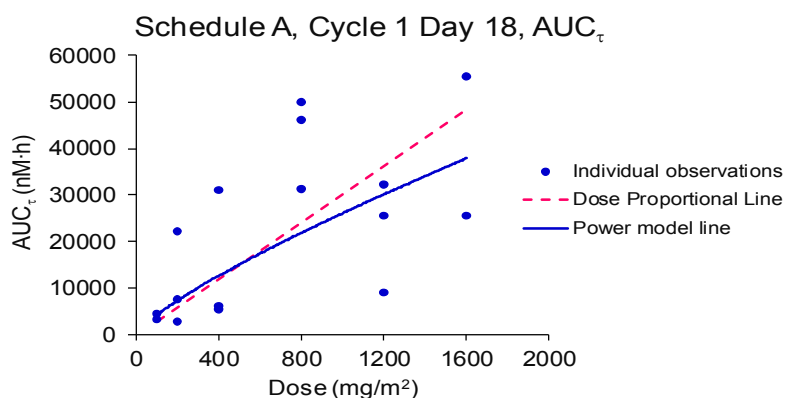
図 2.7.2.3.1.2-1 ALKA-372-001 (ALKA) : 食後に単回投与したエヌトレクチニブの AUC_τ 個別値と用量及び回帰直線との関係



nM · h = nmol/L · h

出典: 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Figure 2

図 2.7.2.3.1.2-2 ALKA-372-001 (ALKA) : 空腹時に反復投与したエヌトレクチニブの AUC_τ 個別値と用量及び回帰直線との関係



nM · h = nmol/L · h,

出典: 5.3.5.2-3: CSR16.2.9 ALKA-372-001-PK. In-Text Figure 2

また、単回投与後の見かけ上の $t_{1/2}$ に用量依存性の変化はみられず、M/P 比 (C_{max} 及び AUC) についても、100~1600 mg/m² の単回・反復投与後に用量依存性の変化はなく、クリアランス又は代謝における用量依存性の変化は認められなかった。

(2) STARTRK-1 – F1 製剤の食後条件下における用量漸増

STARTRK-1 試験において、F1 製剤を食後に投与したとき、個々の C_{max} 値及び AUC 値が用量にどの程度依存するかを検討するパワーモデルを使用して、用量比例性を評価した。用量比例性の解析を、用量漸増コホートの被験者（デザイン上の用量レベル100~400 mg/m²、及び実際の投与量200~800 mg を対象として実施した。解析の結果、本剤を単回・反復投与したときの全身曝露量 (C_{max} 及び AUC₀₋₂₄) は、ばらつきが大きかったものの、概ね用量に比例して増加した（表 2.7.2.3.1.2-2、図 2.7.2.3.1.2-3、図 2.7.2.3.1.2-4）。

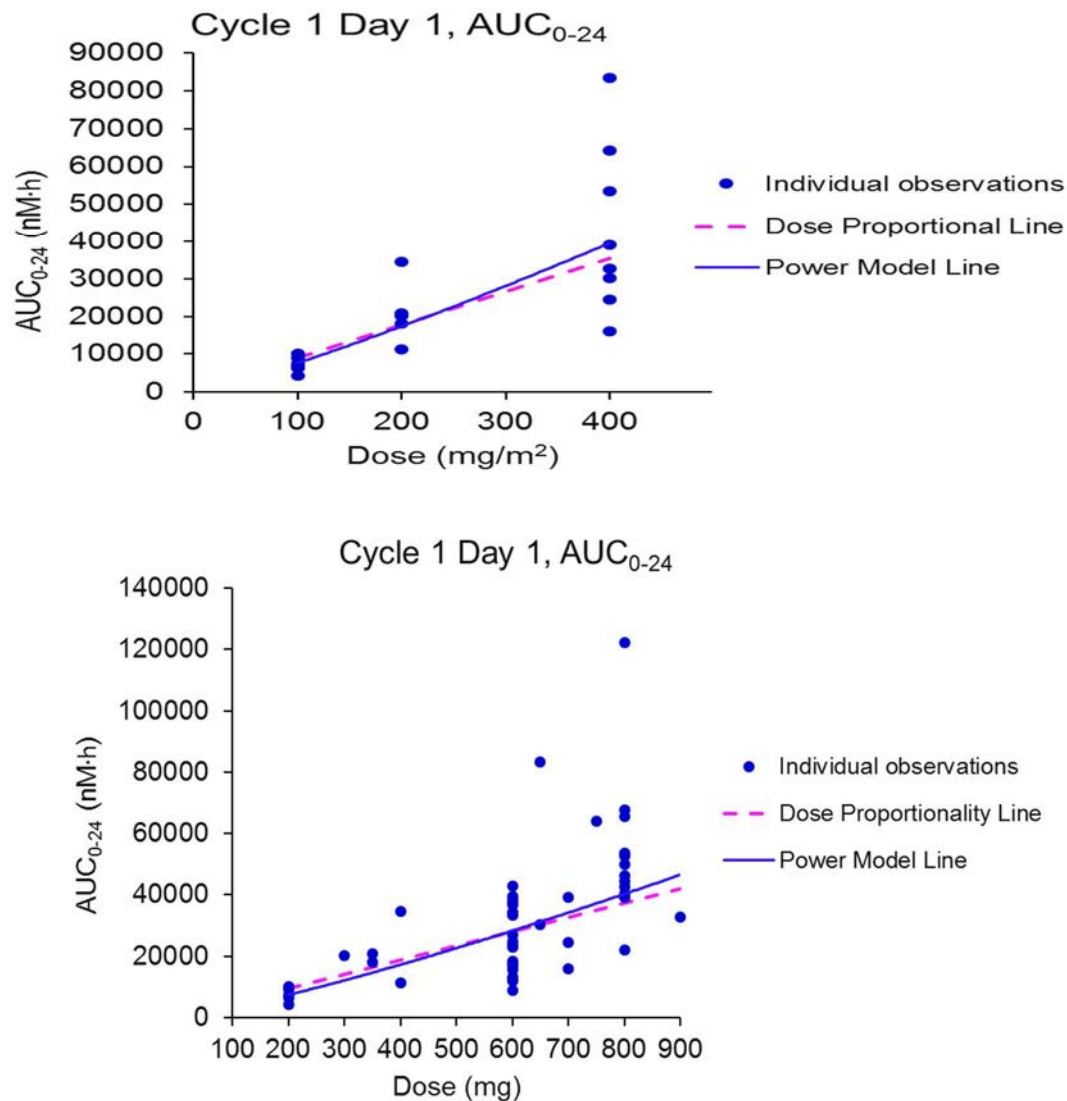
表 2.7.2.3.1.2-2 RXDX-101-01 (STARTRK-1) : 単回及び反復投与時のエヌトレクチニブのパワーモデルによる傾きの推定値 (90%CI)

Day	Dose Range	Parameter	β	β 90% CI (lower)	β 90% CI (upper)
1	100 – 400 mg/m ² (BSA-Based)	C_{max}	1.13	0.835	1.43
		AUC ₀₋₂₄	1.19	0.868	1.51
	200 – 800 mg ^{a,c} (actual dose)	C_{max}	1.24	0.992	1.48
		AUC ₀₋₂₄	1.23	0.950	1.50
14	100 – 400 mg/m ² (BSA-Based)	C_{max}	1.01	0.554	1.47
		AUC ₀₋₂₄	1.06	0.533	1.58
	200 – 800 mg (actual dose)	C_{max}	1.05	0.710	1.40
		AUC ₀₋₂₄	1.09	0.693	1.50

^a 400 mg/m²群の1例は BSA に基づき900 mg を投与されたが、サイクル1 Day 14の評価時点の PK データが得られなかった。

出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. In-Text Table 9

図 2.7.2.3.1.2-3 RXDX-101-01 (STARTRK-1) : 単回投与したときのエヌトレクチニブの AUC_{0-24} 個別値と用量の関係



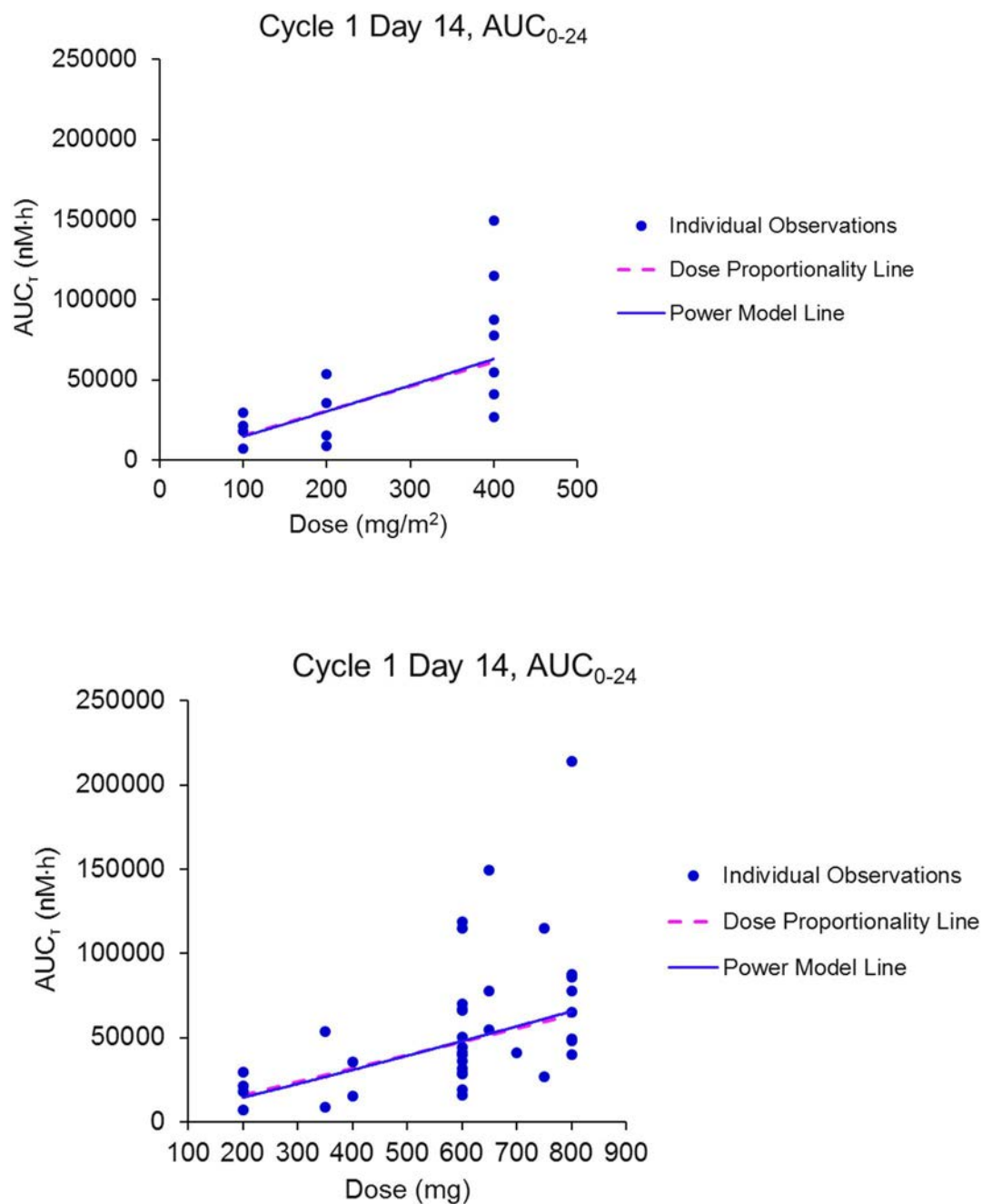
上段：体表面積当たりの用量(mg/m²)と AUC_{0-24} との関係

下段：実投与量(mg/m²)と AUC_{0-24} との関係

nM · h = nmol/L · h,

出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. In-Text Figure 1, In-Text Figure 2

図 2.7.2.3.1.2-4 RXDX-101-01 (STARTRK-1) : 反復投与したときのサイクル1Day 14におけるエントレクチニブの AUC_{0-24} 個別値と用量の関係



上段：体表面積当たりの用量(mg/m^2)と AUC_{0-24} との関係

下段：実投与量(mg)と AUC_{0-24} との関係

$nM \cdot h = nmol/L \cdot h$

出典：5.3.5.2-2: CSR16.2.9 RXDX-101-01-PK Final Report. In-Text Figure 3, In-Text Figure 4

2.7.2.3.2 本剤の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 疾患の影響

健康成人と患者における薬物動態の差異については、F2A 製剤及び F06製剤を600 mg 単回投与時の薬物動態パラメータを用いて比較した。

RXDX-101-15試験において、本剤を健康成人に600 mg の用量で単回投与時の AUC₀₋₂₄の幾何平均値（及び幾何 CV%）は未変化体及び M5でそれぞれ、32100 nmol/L・h (25.0%)及び5090 nmol/L・h (33.7%)であった。STARTRK-1試験において患者に600 mg の用量で単回投与後の AUC₀₋₂₄の幾何平均値（及び幾何 CV%）は未変化体及び M5でそれぞれ31800 nmol/L・h (47.7%)及び10200 nmol/L・h (81.5%)であった。従って、がん患者に本剤600 mg を単回投与したときの曝露量は健康成人の場合とほぼ同様であると考えられる。

2.7.2.3.2.2 体重の影響

成人及び小児患者を含む3つの患者対象臨床試験（STARTRK-1, STARTRK-2, STARTRK-NG）の母集団薬物動態（PopPK）モデル解析において、本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量を検討した。その結果、体重はアロメトリー式に基づいて CL/F 及び V/F にそれぞれ0.75及び1乗の係数を持つ共変量であり、PopPK の最終モデルに組み入れられた。

2.7.2.3.2.3 年齢の影響

年齢の薬物動態に及ぼす影響については、臨床薬理試験として検討されていない。

成人及び小児患者を含む3つの患者対象臨床試験（年齢は2~86歳）で得られた PK データを用いた PopPK モデル解析において、年齢は共変量として特定されなかった。

2.7.2.3.2.4 性別の影響

性別の薬物動態に及ぼす影響については、臨床薬理試験として検討されていない。

3つの患者対象臨床試験（男女の人数比は同様）で得られた PK データを用いた PopPK モデル解析において、性別は共変量として特定されなかった。

2.7.2.3.2.5 民族差の影響

民族差が薬物動態に及ぼす影響は、健康成人を対象としたバイオアベイラビリティを検討した試験（RXDX-101-04試験）において検討した。本試験では日本人及び白人に対して、空腹時に本剤400 mg 及び空腹時または食後に600 mg を投与した。

その結果、食事の状況にかかわらず、400 mg もしくは600 mg のいずれの投与量においても民族差は本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.1.2）。

RXDX-101-102試験の対象となった少数の日本人患者におけるエヌトレクチニブ及び M5の曝露量も、他の外国人患者との間に明らかな差異は認められなかった（2.7.2.2.1.3.3）。

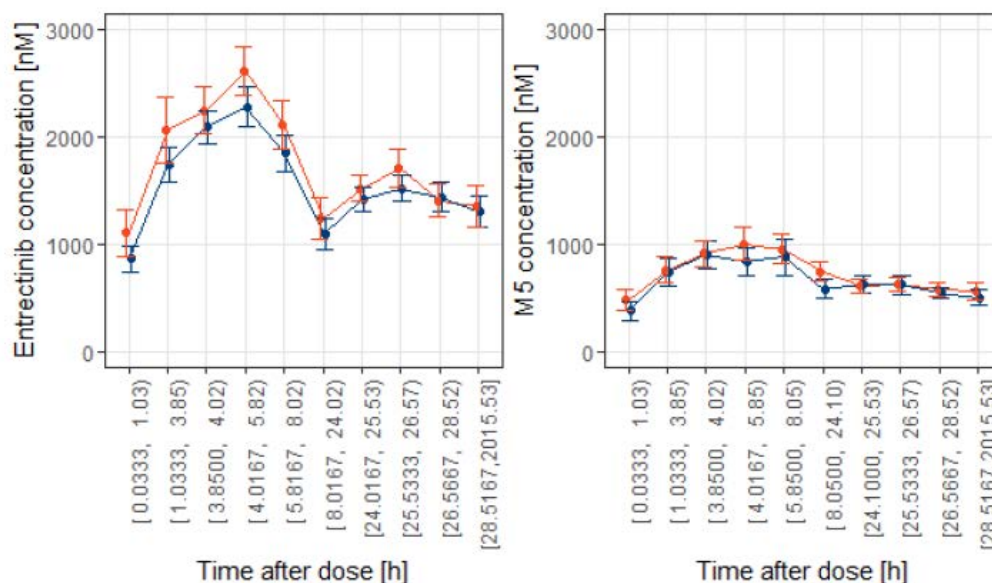
2.7.2.3.2.6 腎機能障害の影響

腎機能障害患者を対象とした本剤の薬物動態の検討は行われていない。マスバランス試験（RXDX-101-05試験）から未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった。放射能の大部分は糞中に排泄され、尿中にはほとんど検出されなかった。従って、尿中排泄はエヌトレクチニブ及び M5の主排泄経路ではなく、腎機能障害によってエヌトレクチニブ及び M5の薬物動態が影響を受ける可能性は低いと考えられる。

STARTRK-1試験、STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験の被験者276名中120名が軽度または中等度の腎機能障害を有していた。そこで、腎機能障害患者において臨床的に重要な薬物動態の相違がないことを確認するために、軽度から中等度の腎機能障害を有する患者と、正常腎機能を有する他の全ての患者との間でエヌトレクチニブ及び M5の曝露量を比較した（図

2.7.2.3.2.6-1)。いずれの群においても大きなばらつきが認められ、両群間に明確な差異は認められなかった。

図 2.7.2.3.2.6-1 軽度または中等度腎機能障害患者と正常腎機能患者における曝露量の比較



各ポイントの血漿中濃度は、平均値及び90%信頼区間を示す。

オレンジ：軽度または中等度腎機能障害患者、青：正常腎機能患者

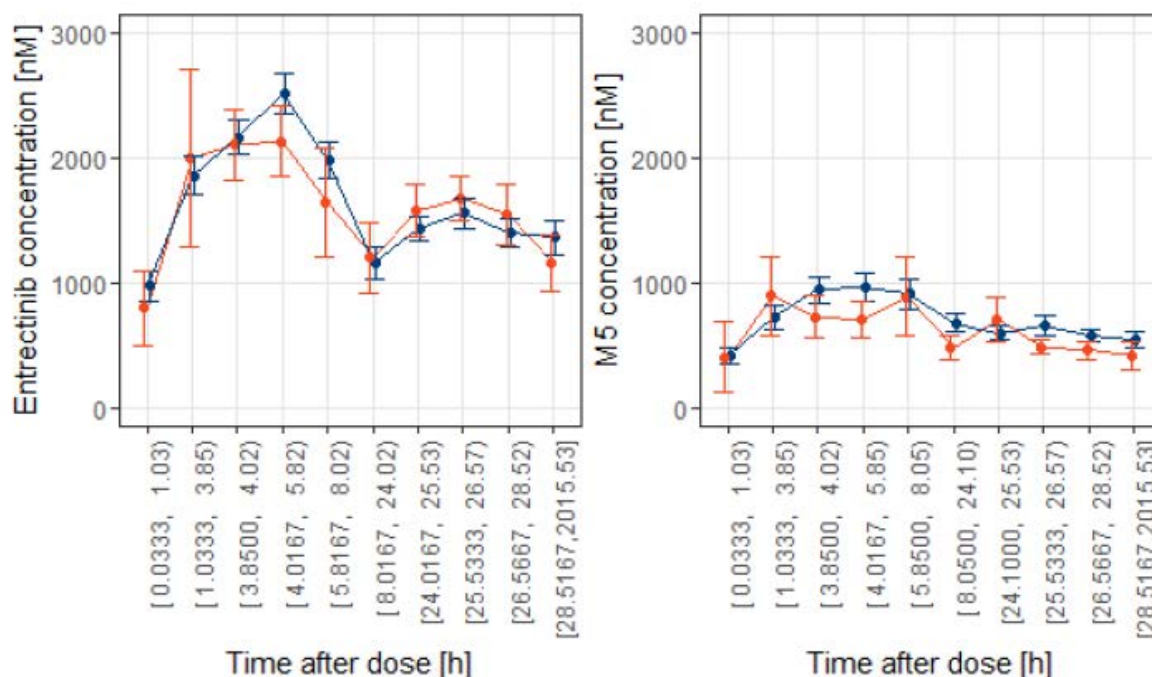
出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 10

2.7.2.3.2.7 肝機能障害の影響

エヌトレクチニブの消失は主に肝臓における代謝のため、肝機能障害によってエヌトレクチニブ及び M5の曝露量が増加する可能性があるが、本剤の薬物動態に対する肝障害の影響についての検討は行われていない。

STARTRK-1試験、STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験の被験者276名中57名が軽度または中等度の肝機能障害を有しており、1名が重度肝機能障害を有していた。異なる程度の肝機能障害を有する患者のグループ間でのエヌトレクチニブと M5の曝露量の比較による肝機能障害の影響について検討を行った。エヌトレクチニブ及び M5の曝露量は、肝機能障害患者及び正常肝機能患者では類似していた (図 2.7.2.3.2.7-1)。

図 2.7.2.3.2.7-1 軽度、中等度または重度肝機能障害患者と正常肝機能患者における曝露量の比較



各ポイントの血漿中濃度は、平均値及び90%信頼区間を示す。

オレンジ：軽度、中等度または重度肝機能障害患者，青：正常肝機能患者

出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 11

2.7.2.3.3 本剤の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

本剤の相互作用薬または被相互作用薬としての *in vitro* 試験による評価については非臨床の部分の薬物相互作用の項（エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.7）に記載した。この *in vitro* 試験の結果に基づき薬物相互作用の臨床薬理試験が実施された。

2.7.2.3.3.1 食事の影響

食事が本剤の薬物動態に及ぼす影響については、複数の臨床試験の中で検討された。

Pivotal 臨床試験（STARTK-2）で使用された F2A 製剤，及び商用製剤となる F06製剤における食事の影響を纏めた結果を表 2.7.2.3.3.1-1に示す。

表 2.7.2.3.3.1-1 F2A 及び F06 製剤における食事の影響

Formulation	Dose (mg)	Study	% change in mean entrectinib exposure	
			C _{max}	AUC _{inf}
F2A	600	RXDX-101-07	↓10% ^a	↓9% ^a
		RXDX-101-04 Japanese	↑1% ^a	↑17%
		RXDX-101-04 Caucasian	↑3% ^a	↑21%
	800	CA14707	↔ ^a	↑32%
F06	600	RXDX-101-07	↑8%	↑7% ^a
		RXDX-101-15	↑6% ^a	↑15% ^a

% change in geometric mean entrectinib exposure; 食事によるエヌトレクチニブの曝露量の変化率(%)

a; 90%信頼区間が0.80-1.25の範囲内であった値

両製剤ともに、食事によるエヌトレクチニブの曝露量の変化率は僅かであり、空腹時あるいは食後投与に本剤を投与してもエヌトレクチニブの曝露量はほぼ同様であることが示唆された。

2.7.2.3.3.2 胃内 pH 調節薬の影響

エヌトレクチニブは pH 依存的な溶解性を示すため、胃内 pH を変化させる薬剤との潜在的な相互作用が検討された。2つの臨床試験（CA14707試験（2.7.2.2.2.1.1）及び RXDX-101-09試験（2.7.2.2.2.2.1））で胃内 pH を変化させるために、プロトンポンプ阻害剤（PPI）を投与し、胃内 pH がバイオアベイラビリティへ及ぼす影響を検討した。両試験では ██████████ を含む製剤（CA14707試験では F2A 及び F2B 製剤、RXDX-101-09試験では F06製剤）が用いられ、典型的な PPI としてランソプラゾール30 mg を経口投与した。

RXDX-101-09試験の結果から、本剤をランソプラゾールと併用したとき、空腹条件下では本剤単独投与時と比較してエヌトレクチニブの曝露量が若干低下する（AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ25.5%及び23.5%低下）ことが示唆された（表 2.7.2.2.2.2.1-1）。

2.7.2.3.3.3 CYP3A4阻害剤及び誘導剤の影響

In vitro 試験においてエヌトレクチニブ及び M5の代謝は主に CYP3A4が関与することが示されていることから、健康成人を対象とした臨床薬物相互作用試験（RXDX-101-12試験（2.7.2.2.2.2.2））において、強い CYP3A の阻害剤及び誘導剤併用が本剤の薬物動態に及ぼす影響が検討された。米国のガイドライン¹⁾に従って、CYP3A4の阻害剤及び誘導剤としてイトラコナゾールとリファンピンが選択された。

イトラコナゾールを本剤と併用した時のエヌトレクチニブの曝露量は有意に上昇した（図 2.7.2.2.2.2.2-1）。エヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は、イトラコナゾール投与により entrectinib 単独投与と比較して、それぞれ73%及び504%の増加を示した（表 2.7.2.2.2.2.2-1）。エヌトレクチニブの消失相の t_{1/2}もイトラコナゾールの併用によって顕著に延長した（併用時：51時間、単独投与時：20時間）。

イトラコナゾールを本剤と併用した時の M5の薬物動態も有意に変動した。M5の C_{max} はイトラコナゾールの併用により単独投与時と比較して低下したが、M5の AUC_{inf} は高値を示し（併用時4310 ng•h/mL、単独投与時1710 ng•h/mL）、t_{1/2}も延長した（併用時88時間、単独投与時41時間）。しかし、未変化体に対する代謝物の AUC_{inf} 比はイトラコナゾール併用投与により減少した（AUC_{inf}による M/P 比率：併用時12%、単独投与時29%）。従って、イトラコナゾール併用投与により M5の生成と消失の両方が阻害された可能性が考えられる。

CYP3A4誘導剤を本剤と併用した時のエヌトレクチニブのバイオアベイラビリティは有意に

低下した（図 2.7.2.2.2.2-2）。リファンピン併用投与時のエヌトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ単独投与と比較して56%及び77%の低値を示した（表 2.7.2.2.2.2-2）。エヌトレクチニブの消失相の $t_{1/2}$ もリファンピンの併用によって顕著に短縮した（併用時10時間、単独投与時17時間）。CYP3A4誘導剤を本剤と併用した時の M5の薬物動態も有意に変動した。M5の C_{max} 及び AUC_{inf} は、リファンピンの併用により低下した（ C_{max} ：併用時108 ng/mL、単独投与時383 ng/mL、 AUC_{inf} ：併用時1530 ng•h/mL、単独投与時11000 ng•h/mL）。未変化体に対する代謝物の AUC_{inf} 比はリファンピン併用投与により減少した（ AUC_{inf} による M/P 比率：併用時19%、単独投与時34%）。従って、M5のクリアランスも誘導されている可能性が考えらる。

2.7.2.3.3.4 トランスポータ阻害剤の影響

ヒトあるいはマウスの P-gp 発現系細胞を用いた追加試験において、本薬は高い Efflux ratio (ER) を示すものの、頂端膜側から基底膜側への本薬の透過性 (P_{paa} (A-to-B)) は、陽性対照薬である digoxin や crizotinib とは異なり、P-gp 阻害剤 (zosuquidar) にはほとんど影響されなかった（エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.7.5）。この傾向は Caco-2細胞を用いた試験（エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.3.1）でも認められていること、また、本薬の脳への移行性が動物試験においても確認されていること（エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.4.5）から、本薬はヒト及びげっ歯類の P-gp に対して弱い基質であると推察されている。一方、P-gp の典型基質である digoxin であっても、様々な P-gp 阻害剤と併用しても殆どの場合が曝露量の上昇は2倍以内であったとの報告がある¹⁾。従って、臨床使用時において P-gp 阻害剤との併用によりエヌトレクチニブの血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないものの、その上昇率は2倍以内に留まると推察される。

2.7.2.3.4 本剤が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.3.4.1 CYP3A4基質への影響

In vitro 試験において、エヌトレクチニブ及び M5は、いずれも CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, 及び CYP2D6に対して阻害作用を示さなかった ($IC_{50} > 10 \mu M$ (エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.7), 600 mg F2A 製剤 反復経口投与時のエヌトレクチニブ及び M5の定常状態における C_{max} はそれぞれ $3.13 \mu mol/L$ (表 2.7.2.2.1.2.2-1) 及び $1.25 \mu mol/L$ (表 2.7.2.2.1.2.2-2))。エヌトレクチニブ及び M5の CYP3A4/5に対する IC_{50} は、それぞれ $2 \mu M$ (エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.7.1) 及び $> 10 \mu M$ (エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.7.2) であった。また、エヌトレクチニブは $10 \mu M$ のときに、陽性対照の48%ほどの CYP3A mRNA 誘導作用を示した（エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.7.3）。従って、CYP3A4の鋭敏な基質であるミダゾラムの薬物動態に対するエヌトレクチニブの影響を進行性または転移性固形がん患者を対象とした臨床試験を実施した（RXDX-101-14試験, 2.7.2.2.2.4）。ミダゾラムに本剤 600 mg を14日間反復経口投与時のミダゾラムの吸収は遅延し、最高血漿中濃度は21%低下した（表 2.7.2.2.2.4-1）。しかし、 AUC_{inf} は約50%上昇し、消失相の半減期は僅かに延長した。従って、本剤は CYP3A4に対して弱い阻害作用を有していることが示唆された。

2.7.2.3.4.2 トランスポータ基質への影響

エヌトレクチニブと M5のトランスポータ阻害能について *in vitro* 試験が実施され（エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.4.7.5）、エヌトレクチニブは P-gp に対する阻害能を有していることが示されたことから、健康成人を対象とした臨床薬物相互作用

試験 (RXDX-101-13試験 (2.7.2.2.2.3)) において、本剤が典型基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

本剤を600 mgの用量でジゴキシンの併用したとき、ジゴキシンの吸収は遅延し約1時間後に C_{max} に到達した。本剤併用時のジゴキシンの曝露量はわずかに上昇した (C_{max} は28%、 AUC_{inf} は18%上昇)。尿中に排泄されたジゴキシンの割合は殆ど変化しなかった。推定されたジゴキシンの腎クリアランスはエヌトレクチニブが存在する場合にわずかに低値を示した (併用時及び単独投与時の CL_r はそれぞれ124 mL/min及び131 mL/min)。

以上の結果から、*in vivo*におけるエヌトレクチニブのP-gpに対する阻害作用は弱いことが示唆された。

2.7.2.3.5 曝露量と反応性の関係

2.7.2.3.5.1 曝露量と有効性の関係

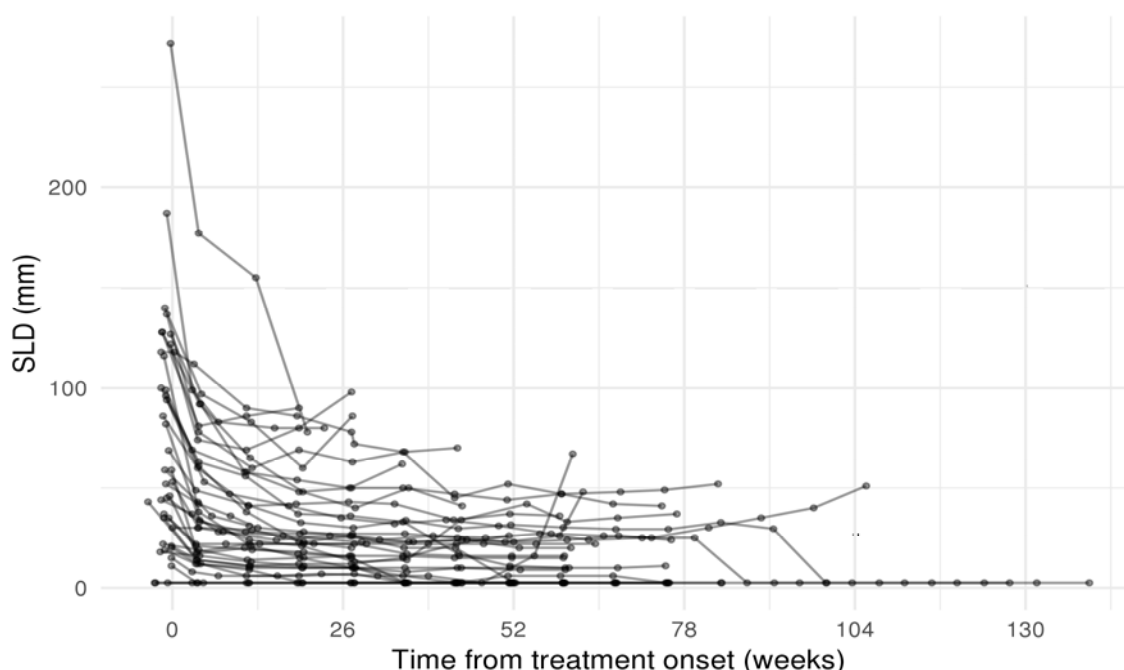
STARTRK-1試験及びSTARTRK-2試験の患者のうち、*ROS1*融合遺伝子陽性NSCLC患者の部分集団において、曝露量と有効性との関係を検討した。

解析対象は、投与前及び投与後に少なくとも1回、RECIST ver1.1に基づく有効性の評価を受けていて、有効性解析対象部分集団の定義に合致した被験者とした。有効性解析対象部分集団の定義を以下に示す。

- 以下の全項目に該当する局所進行又は転移性NSCLCの*ROS1*融合遺伝子陽性成人患者
 - 本剤を少なくとも1回投与されている
 - ベースライン時に治験責任医師がRECIST v1.1に基づき測定可能病変と判定した
 - 過去に*ROS1*阻害剤 (crizotinib等)の投与を受けていない

各被験者の長径和 (SLD)の経時的推移を示した。*ROS1*融合遺伝子陽性NSCLC患者のSLDは、大部分の患者で腫瘍収縮を示唆する急激な減少を示した (図 2.7.2.3.5.1-1)。また、SLDの経時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)を上回っていた (表 2.7.2.3.5.1-1, 図 2.7.2.3.5.1-2)。

図 2.7.2.3.5.1-1 *ROS1*融合遺伝子陽性NSCLC患者におけるSLDの経時的推移 (N=39)



SLD = Sum of lesion diameter (長径和)

出典 : 5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 40

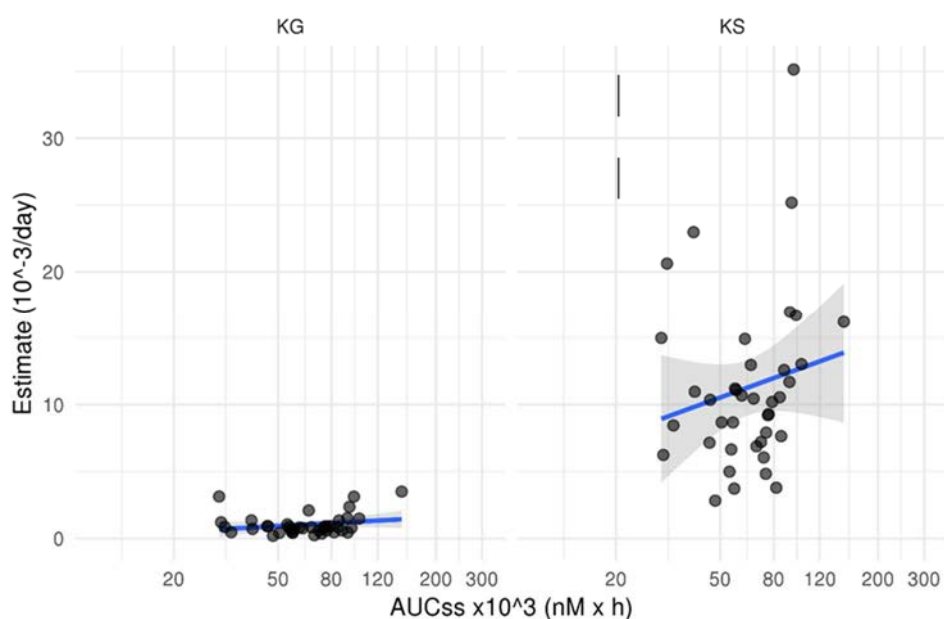
表 2.7.2.3.5.1-1 ROS/融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における平均腫瘍増殖速度 (KG) 及び腫瘍縮小速度 (KS)

	KG x10 ⁻³ (day ⁻¹)	KS x10 ⁻³ (day ⁻¹)
ROS1	0.829 [0.630, 1.09]	9.83 [7.75, 12.5]

カッコ内は95%信頼区間を示す。

出典 : 5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Table 26, Table 29

図 2.7.2.3.5.1-2 ROS/融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるエヌトレクチニブと M5を合算した曝露量 (AUC_{ss}) と腫瘍増殖速度 (KG) 及び腫瘍縮小速度 (KS) との関係



Note: The blue line and associated grey area represent linear regression models used for illustrative purpose only.

出典 : 5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 41改変

また、エヌトレクチニブ及び M5を合算した AUC_{ss} の5分位点毎の最良総合効果の分布に明らかな偏りは認められなかった（表 2.7.2.3.5.1-2）。

表 2.7.2.3.5.1-2 エヌトレクチニブ及び M5を合算した AUC_{ss} の5分位点毎の ROS1融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する最良総合効果

AUC _{ss} ¹ (x10 ³ nmol/L·h)	PD	SD	PR ²	CR	NE	Total
Q1 [13.4, 50.5]	0	0	8 (24.2)	0	1	9
Q2 [50.5, 64.6]	0	0	7 (21.2)	0	2	9
Q3 [64.6, 81.1]	2	0	7 (21.2)	1	0	10
Q4 [81.1, 105.3]	0	0	10 (30.3)	0	0	10
Q5 [105.3, 310.2]	0	0	1 (3.1)	0	0	1
Total	2	0	33 (100)	1	3	39

PD = progressive disease, SD = stable disease, PR = partial response, CR = complete response, NE = inevaluable (RECIST v1.1)

¹AUC_{ss}: 定常状態における濃度-時間曲線下面積, カッコ内は範囲を示す。²PR: カッコ内は全症例数に対する割合%

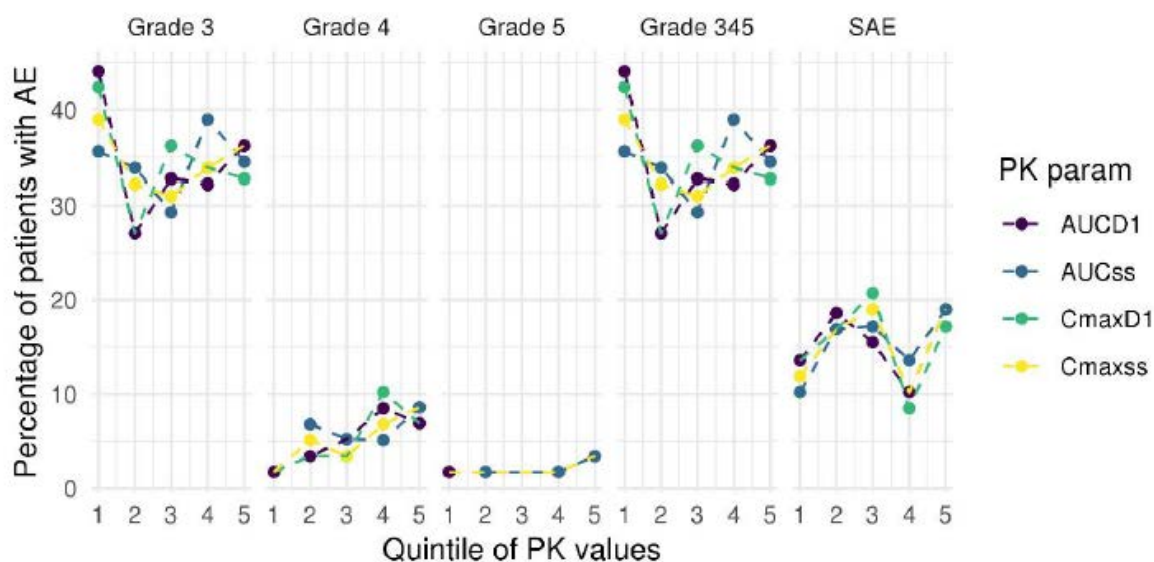
出典 : 5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Table 25改変

2.7.2.3.5.2 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 (*ROS1*融合遺伝子陽性, *NTRK* 融合遺伝子陽性患者を含む) におけるエヌトレクチニブ及び M5の曝露量と有害事象との関係を検討した。曝露量の指標は AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$, 有害事象の指標は Grade 3以上の治験薬投薬下で発現した有害事象 (TEAE) 及び重篤な有害事象 (SAE)とした。

試験期間中に少なくとも1回有害事象を発現した患者の割合を曝露量の五分位点毎に示した (図 2.7.2.3.5.2-1)。曝露量の指標には, 投与開始初日 (Day 1) における AUC (AUC_{D1}), 定常状態における AUC (AUC_{ss}), Day 1における C_{max} (C_{maxD1}) 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。

図 2.7.2.3.5.2-1 各有害事象グレードにおいて少なくとも1回有害事象を発現した患者の割合と五分位点毎の曝露量との関係



AE = adverse event; AUC_{D1} = AUC on Day 1; AUC_{ss} = AUC at steady state; C_{maxD1} = C_{max} on Day 1; $C_{max,ss}$ = C_{max} at steady state; SAE = serious adverse event.

出典 : 5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 52

2.7.2.3.5.3 QT/QTc 間隔に及ぼす影響

非臨床安全性薬理試験においては（エヌトレクチニブ NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん申請資料2.6.6.10.2.6），エヌトレクチニブの臨床における非結合型 $C_{max,ss}$ ($0.0157 \mu\text{M}$) のおよそ38倍の IC_{50} ($0.6 \mu\text{M}$) において，hERG 電流を阻害することが示唆されている。

臨床においては，STARTRK-2試験において intensive ECG 評価を実施している。解析対象は本剤600 mgを投与し，QT 評価時と時間を一致させて採取した血液から得られた血漿中薬物濃度のデータが利用可能な107例の患者とした。以下にその結果を示す。

(中心傾向及びカテゴリカル解析)

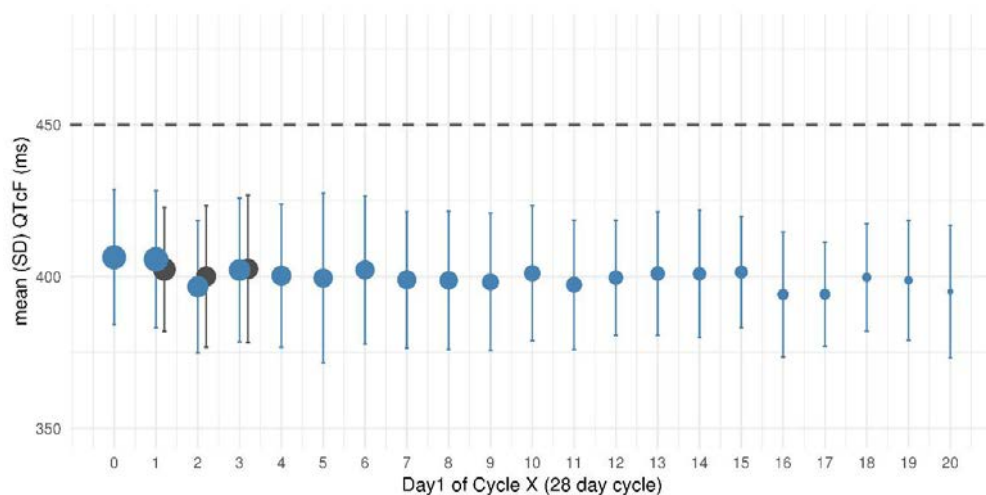
QTc は，QT を Fridericia 補正法により補正した QTcF を用いた。

各サイクルの Day 1投与前（サイクル1~3では投与後4時間目も含む）に ECG 測定（各時点で3回測定）及び PK 評価用の採血を実施した。図 2.7.2.3.5.3-1に QTcF（平均値 ± 標準偏差）の経時的推移を示す。平均 QTcF の値に大きな変化はなく，ベースラインからの変化が最も大きかったのはサイクル16で -18 ms であった（片側95%信頼区間の上限： -7.8 ms ）。全評価ポイントを通じて，片側95%信頼区間の上限が 10 ms を超えるポイントはなかった（図 2.7.2.3.5.3-2）。

本剤投与後の QTcF が 450 ms 以下であった被験者が最も多く，全体の92.5% (99/107) であった。残りの7.5% (8/107) の QTcF は， $450\sim 491 \text{ ms}$ であった。

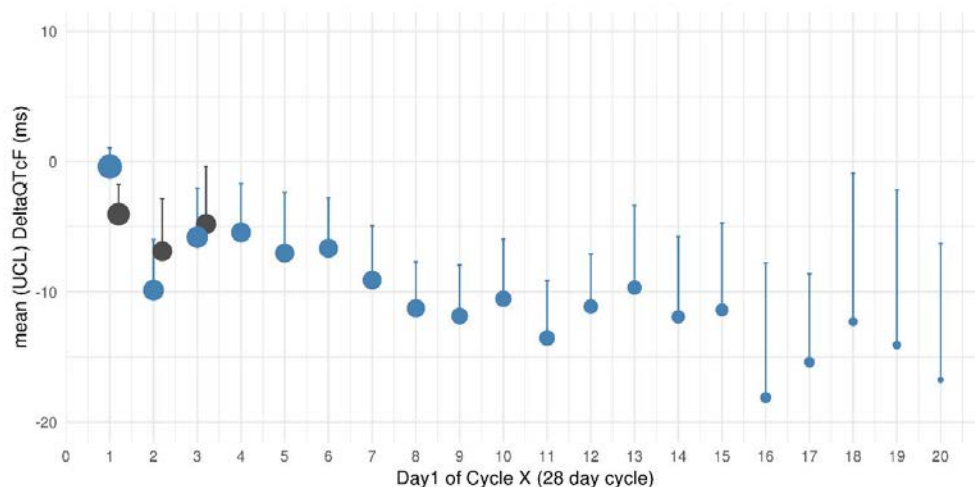
また，個々の症例におけるベースラインからの変化については，本剤投与後の ΔQTcF が 30 ms 以下であった被験者が最も多く，全体の86%であった。残りの14%の ΔQTcF は， $+30\sim 60.7 \text{ ms}$ であった。

図 2.7.2.3.5.3-1 QTcF（平均値 ± SD）の経時的推移



出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 49

図 2.7.2.3.5.3-2 Δ QTcF（平均値及び片側95%信頼区間の上限）の経時的推移

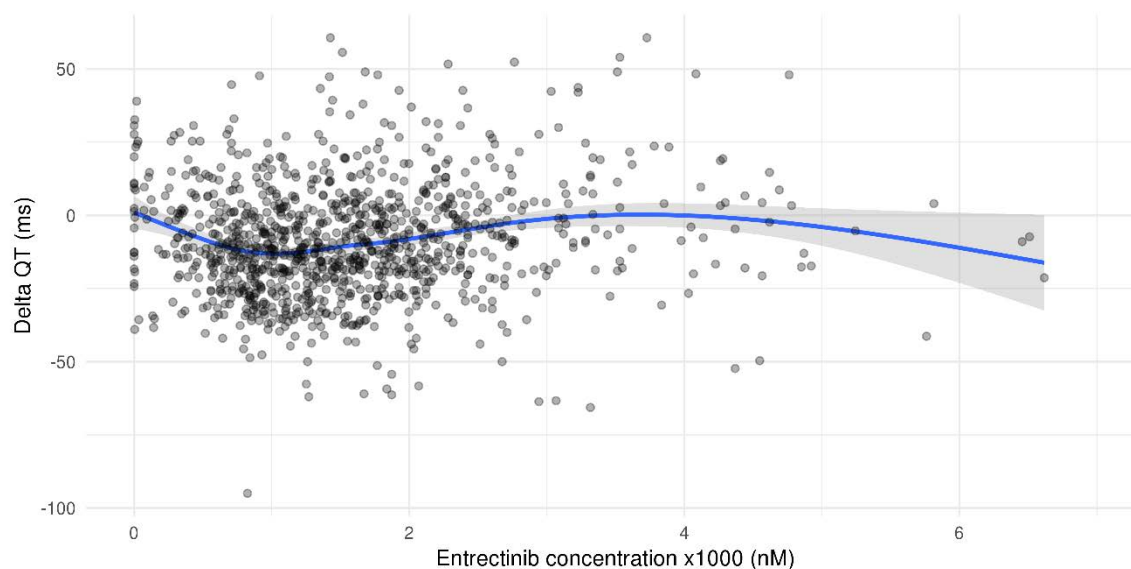


出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 50

(曝露量と QT/QTc 間隔の変化との関係)

混合効果モデルにより曝露量と QT/QTc 間隔の変化との関係を解析した結果，エヌトレクチニブの血漿中薬物濃度と， Δ QTcF との間に相関は認められなかった ($p=0.915$, 図 2.7.2.3.5.3-3)。

図 2.7.2.3.5.3-3 エヌトレクチニブの血漿中薬物濃度と Δ QTcF の関係



出典：5.3.3.5-1: Population PK and PK/PD Data Analysis Report. Figure 51

以上の結果から，本剤600 mg を連日反復投与しても，明らかな QT/QTc 間隔延長傾向は認められなかった。

2.7.2.3.6 用法用量の設定根拠

本剤の用法用量は、主に STARTRK-1試験における安全性及び有効性と、顕著な有効性が示唆された SLD の経時的変化を表した統計モデルに基づき選択した。

STARTRK-1試験は、第Ⅱ相臨床試験の推奨用量 (RP2D) を決定することを目的として、エヌトレクチニブ 100 mg/m²~400 mg/m²を1日1回投与の用量漸増並びに3+3デザインを用いた600 mg 及び800 mg の固定用量を評価した。本剤は、投与された用量範囲において良好な忍容性を示した。安全性について、用量漸増において3例の患者が800 mg で用量制限毒性 (DLT) を発現した (5.3.5.2-2 Section 12.1)。また有効性について、400 mg/m²から臨床的有効性が認められ、100及び200 mg/m²の低用量では有効性は認められなかった (5.3.5.2-2 Section 11.4.1)。STARTRK-1試験の安全性及び有効性データより、RP2D は600 mg (1日1回連日投与 (QD)) とした。

第Ⅱ相臨床試験 (STARTRK-2試験) で600 mg QD レジメンを検証した結果、総合的な有効性が認められ、被験薬の中止、中断又は減量につながる AE の発現率が低く良好な忍容性が確認された (2.7.3, 2.7.4)。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。その結果、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 評価期間中に病勢進行により投与が中止された2例を除く残り3例で DLT は発現しなかった。日本人患者のエヌトレクチニブの定常状態における曝露量 (C_{max}) も外国人患者の曝露量 (STARTRK-1: F2A 製剤600 mg QD 投与時) と同様であった (2.7.2.2.1.3)。

ROS1融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における腫瘍増殖速度は曝露量に関係なく非常に低く抑えられており、腫瘍収縮速度のほうが10倍程度上回っていた。さらにエヌトレクチニブ及び M5 を合算した曝露量 (AUC_{ss}) 範囲において、奏功例の曝露量に偏りは認められなかった。これらの解析結果から、本剤 600 mg を1日1回投与時において、本剤の腫瘍縮小効果はプラトーに到達しているものと考えられる。

以上のことから、臨床的安全性、有効性、及び曝露量と薬物応答性との関係は、ROS1陽性 NSCLC 患者及び NTRK 陽性固形がん患者における600 mg QD という投与レジメンの適切性を支持していると考えられる。

2.7.2.3.6.1 推奨用法用量

臨床的有効性、安全性及び臨床薬理の観点から推奨される用法用量を以下に示す。

- 成人 (18歳以上) の推奨用法用量は600 mg QD (固定用量) とする。
- 軽度及び中等度腎障害患者の用法用量について、特別なガイドラインは必要としない。重度腎障害患者においては、安全性及び有効性は確立されていない。
- 軽度及び中等度肝障害患者の用法用量について、特別なガイドラインは必要としない。重度肝障害患者においては、安全性及び有効性は確立されていない。
- PPI や胃内 pH を上昇させる他剤 (H₂受容体拮抗薬や制酸剤) との併用時には、食事とともに本剤を服用することを推奨する。ただし、用量調整は必要としない。
- 強力な CYP3A4阻害剤との併用は推奨しない。代替薬への切り替えを推奨する。
- CYP3A4の軽度から中等度の阻害剤及び様々な cytochrome P450の阻害剤との併用における用法用量について、特別なガイドラインは必要としない。
- 強力な CYP3A4誘導剤との併用は推奨しない。代替薬への切り替えを推奨する。
- CYP3A4の基質との併用における用法用量について、特別なガイドラインは必要としない。ただし、主として CYP3A4で代謝され、治療域の狭い薬物を本剤投与後に服用する場合は注意を要する。
- 本剤とジゴキシンとの併用において、ジゴキシンの用量調整は必要としない。ただし、ジゴキシンに対する標準的な TDM は継続すること。同様に、P-gp や BCRP の基質であ

り、治療域の狭い薬物（例：ダビガトラン、メトトレキサート）と併用する際は、適切なモニタリングを実施することを推奨する。

2.7.2.4 特別な試験

本剤の特別な試験は実施していない。

2.7.2.5 付録

該当なし。

2.7.2.6 参考文献

- 1) Guidance for Industry; Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (DRAFT GUIDANCE). FDA (2012)

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)
(*ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌)

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.3 臨床的有効性

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
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
DLT	dose limited toxicity	用量制限毒性
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	－
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI CTC	National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events	米国国立がん研究所－有害事象共通用語規準
NE	not evaluable	評価不能
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase	神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
QD	once daily	1日1回
QOL	quality of life	生活の質
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 II 相臨床試験推奨用量
SD	stable disease	安定

目次

	頁
2.7.3 臨床的有効性.....	7
2.7.3.1 背景及び概観.....	7
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要.....	9
2.7.3.1.1.1 STARTRK-2 試験.....	9
2.7.3.1.1.2 STARTRK-1 試験.....	10
2.7.3.1.1.3 ALKA 試験.....	11
2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較.....	11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	11
2.7.3.2.1 STARTRK-2 試験.....	11
2.7.3.2.2 STARTRK-1 試験.....	12
2.7.3.2.3 ALKA 試験.....	13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	13
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	15
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性.....	15
2.7.3.3.1.2 患者の内訳・投与状況.....	16
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....	19
2.7.3.3.2.1 奏効率, 奏効期間.....	19
2.7.3.3.2.2 PFS.....	23
2.7.3.3.2.3 臨床的有用率.....	24
2.7.3.3.2.4 脳内病変の病勢進行までの期間.....	24
2.7.3.3.2.5 OS.....	24
2.7.3.3.2.6 患者報告アウトカム.....	25
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....	26
2.7.3.3.3.1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の成績.....	26
2.7.3.3.3.2 日本人集団の成績.....	30
2.7.3.3.3.3 ROS1 有効性対象集団の成績.....	30
2.7.3.3.3.4 ROS1 有効性対象集団のうちベースライン時に主治医により測定可能病変ありと判断された患者集団の成績.....	30
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	30
2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性.....	30
2.7.3.6 付録.....	31
2.7.3.7 参考文献.....	75
2.7.3.8 STARTRK-2 試験における有効性評価集団の修正後の結果.....	76
2.7.3.8.1 当該被験者が組み入れられた経緯.....	76
2.7.3.8.2 当該被験者を除いた有効性評価集団の結果.....	76

図一覧

図 2.7.3.1.1.1-1	試験デザインの概要 (STARTRK-2 試験)	9
図 2.7.3.3-1	解析対象集団の要約	15
図 2.7.3.3.2.1-1	腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	22
図 2.7.3.3.2.1-2	奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	22
図 2.7.3.3.2.1-3	奏効例及び非奏効例の swimmer plot (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	23
図 2.7.3.3.2.2-1	PFS の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	24
図 2.7.3.3.2.5-1	OS の Kaplan-Meier 曲線 (ROS1 有効性評価集団)	25
図 2.7.3.3.3.1-1	脳転移病変有無別の腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	28
図 2.7.3.8.2-1	腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot (STARTRK-2 試験, BICR 評価, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	77
図 2.7.3.8.2-2	奏効例及び非奏効例の swimmer plot (STARTRK-2 試験, BICR 評価, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	78
図 2.7.3.8.2-3	奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (STARTRK-2 試験, BICR 評価, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	78
図 2.7.3.8.2-4	PFS の Kaplan-Meier 曲線 (STARTRK-2 試験, BICR 評価, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	79
図 2.7.3.8.2-5	OS の Kaplan-Meier 曲線 (STARTRK-2 試験, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	79

表一覧

表 2.7.3.1-1	有効性評価に用いた試験の概略	8
表 2.7.3.2.1-1	有効性の要約 (ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホート)	12
表 2.7.3.2.2-1	用量漸増コホートの用法・用量の要約	13
表 2.7.3.3-1	解析対象集団の定義	14
表 2.7.3.3.1.2-1	試験中止理由の要約 (ROS1 有効性評価集団)	17
表 2.7.3.3.1.2-2	治験薬投与中止の理由の要約 (ROS1 有効性評価集団)	17
表 2.7.3.3.1.2-3	フォローアップ期間の要約 (ROS1 有効性評価集団)	18
表 2.7.3.3.2.1-1	奏効率, 最良総合効果の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	20
表 2.7.3.3.2.1-2	奏効期間の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	21
表 2.7.3.3.3.1-1	ベースライン時の脳転移病変の有無別の有効性の要約 (ROS1 有効性評価集団)	27
表 2.7.3.3.3.1-2	脳内病変の奏効率, 最良総合効果の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性評価)	

集団)	29
表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた試験の選択基準及び除外基準	31
表 2.7.3.6-2 有効性評価項目の定義	36
表 2.7.3.6-3 人口統計学的特性の要約 (ROS1 有効性評価集団)	38
表 2.7.3.6-4 疾患特性の要約 (ROS1 有効性評価集団)	41
表 2.7.3.6-5 遺伝子融合及び腫瘍の種類	43
表 2.7.3.6-6 前治療歴の要約 (ROS1 有効性評価集団)	44
表 2.7.3.6-7 ベースライン時の脳転移病変の要約 (ROS1 有効性評価集団)	45
表 2.7.3.6-8 治験薬の投与状況の要約 (ROS1 有効性評価集団)	46
表 2.7.3.6-9 奏効率, 最良総合効果の要約 (主治医評価, ROS1 有効性評価集団)	48
表 2.7.3.6-10 奏効期間の要約 (主治医評価, ROS1 有効性評価集団)	49
表 2.7.3.6-11 PFS の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	50
表 2.7.3.6-12 PFS の要約 (主治医評価, ROS1 有効性評価集団)	51
表 2.7.3.6-13 臨床的有用率の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	52
表 2.7.3.6-14 臨床的有用率の要約 (主治医評価, ROS1 有効性評価集団)	52
表 2.7.3.6-15 脳内病変の病勢進行までの期間の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	53
表 2.7.3.6-16 OS の要約 (ROS1 有効性評価集団)	54
表 2.7.3.6-17 脳内病変の奏効期間の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	55
表 2.7.3.6-18 脳内病変の PFS の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)	56
表 2.7.3.6-19 部分集団別の奏効率の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性対象集団)	57
表 2.7.3.6-20 奏効率及び最良総合効果の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性対象集団)	71
表 2.7.3.6-21 奏効期間の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性対象集団)	72
表 2.7.3.6-22 奏効率及び最良総合効果の要約 (BICR 評価, 観察期間を問わない ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 集団)	73
表 2.7.3.6-23 奏効期間の要約 (BICR 評価, 観察期間を問わない ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 集団)	74
表 2.7.3.8.2-1 有効性の要約 (STARTRK-2 試験, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	77
表 2.7.3.8.2-2 人口統計学的特性の要約 (STARTRK-2 試験, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	80
表 2.7.3.8.2-3 疾患特性の要約 (STARTRK-2 試験, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	83
表 2.7.3.8.2-4 奏効率の要約 (STARTRK-2 試験, BICR 評価, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	85
表 2.7.3.8.2-5 臨床的有用率の要約 (STARTRK-2 試験, BICR 評価, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	86
表 2.7.3.8.2-6 奏効期間の要約 (STARTRK-2 試験, BICR 評価, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	87
表 2.7.3.8.2-7 PFS の要約 (STARTRK-2 試験, BICR 評価, 33 例の ROS1 有効性評価集	

団)	88
表 2.7.3.8.2-8 脳内病変の奏効率, 最良総合効果の要約 (STARTRK-2 試験, BICR 評価, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	89
表 2.7.3.8.2-9 OS の要約 (STARTRK-2 試験, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	90
表 2.7.3.8.2-10 部分集団別の奏効率の要約 (STARTRK-2 試験, BICR 評価, 33 例の ROS1 有効性評価集団)	91

添付資料一覧

該当なし

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

*ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対するロズリートレク（以下、本剤）の有効性は、日本を含む国際共同第 II 相臨床試験である RXDX-101-02試験（以下、STARTRK-2試験）、海外第 I 相臨床試験である RXDX-101-01試験（以下、STARTRK-1試験）、海外第 I 相臨床試験である ALKA-372-001試験（以下、ALKA 試験）の結果に基づき評価した。これら有効性評価に用いた試験の概略を表 2.7.3.1-1に示す。

STARTRK-2試験、STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験に、*ROS1*融合遺伝子陽性が少なくとも50例登録された時点で実施することとしていた統合解析に基づき行った。統合解析は、上記の3試験に2017年11月30日以前に登録された患者のデータを2018年5月31日にデータカットオフして実施した。有効性の評価は、統合解析計画書に規定した *ROS1*阻害剤の投与歴がない *ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者で、ベースライン時に測定可能病変を有し、かつ12か月以上の観察期間を有する患者53例を中心に実施した。

なお、本申請後に STARTRK-2試験の有効性解析対象37例に、有効性評価集団の定義を満たさなかった4例（*ROS1*阻害剤の投与歴がある被験者2例、観察期間が不十分である被験者2例）が含まれていることが明らかとなった。当該4例を除いた有効性評価集団（33例）における有効性の主要な結果を2.7.3.8に示した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた試験の概略

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	<i>NTRK1/2/3</i> , <i>ROS1</i> 又 は <i>ALK</i> 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 (F2A 製剤 (4例のみ F1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	<i>TRKA/B/C</i> , <i>ROS1</i> 又 は <i>ALK</i> 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) 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	<i>NTRK1/2/3</i> , <i>ROS1</i> 又 は <i>ALK</i> 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

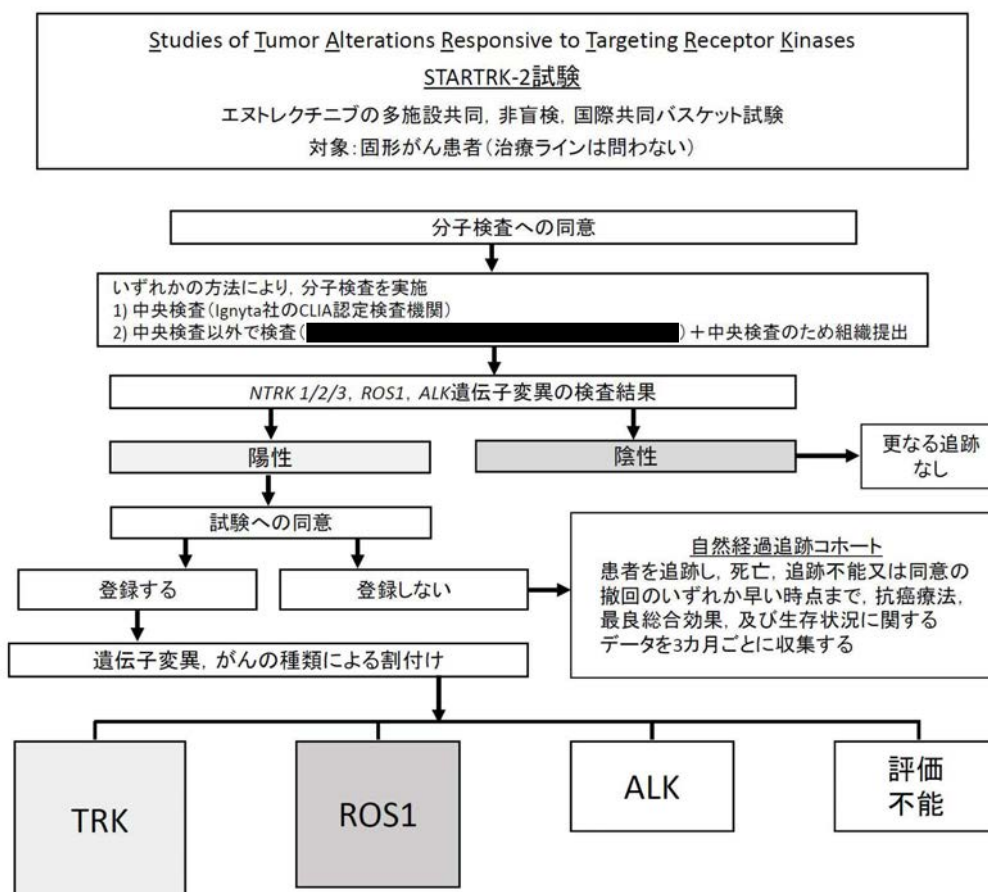
DLT : 用量制限毒性, MTD : 最大耐量, RP2D : 第 II 相臨床試験推奨用量

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1 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 2.7.3.1.1.1-1に示す。

図 2.7.3.1.1.1-1 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、その他バスケット各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バスケットを決定するため、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 () 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。

本試験では、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、対応する各バスケッ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*バスケッ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。

ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホートでは、主要評価項目は2つのパートで評価することとした。パート A では、2-stage 逐次検定デザインに従って62例まで登録を続ける。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、パート A では主要評価項目を達成したと判断した。

パート B では、真の奏効率が少なくとも65%以上のとき、 $\alpha = 0.025$ （片側）で50%以下の BICR 評価奏効率を少なくとも80%の検出力で棄却できるよう、更に90例を登録することとした。この集団に対し、標準療法であるクリゾチニブの文献¹⁾に基づき統計学的に有意な奏効率として50%超を設定した。また、パート A と B の統合解析をすることとし、この場合も150例を登録することにより、真の奏効率が少なくとも65%以上のとき、 $\alpha = 0.025$ （片側）で50%以下の BICR 評価奏効率を少なくとも90%の検出力で棄却できる。

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50例の ROS1融合遺伝子陽性患者が登録された後、12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（2.7.3.3参照）。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第 II 相臨床試験推奨用量（以下、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。

2.7.3.1.1.2 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/m²/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。

2.7.3.1.1.3 ALKA 試験

ALKA試験は、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/m²/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/m²/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。

2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較

有効性評価に用いた試験の概略を表2.7.3.1-1に、主な選択基準及び除外基準を表2.7.3.6-1に示した。その他の臨床試験実施計画は、5.3.5.2-1～5.3.5.2-4に示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 STARTRK-2試験

本申請の解析時（2017年11月30日までに登録された被験者／データカットオフ日：2018年5月31日）に、本試験の中間解析を実施した。本項では中間解析の結果を示す。

本剤が投与された206例の被験者の内、105例がROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホート、

63例が *NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんコホート、38例がその他のコホートに登録された。

*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホートでは、*ROS1*阻害剤の投与歴がなく、ベースライン時に測定可能病変を有し、評価不能コホートの基準を満たさない、データカットオフ時点で12カ月以上の観察期間を有する37例を有効性の解析対象とした。

主要評価項目である奏効率（BICR 評価）は、75.7%（95%CI：58.8～88.2%）であり、95%信頼区間の下限值が事前に規定した50%を超えており、本剤の *ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する有効性が確認された。

主な副次評価項目も表 2.7.3.2.1-1に示すように、本剤の有効性を支持する良好な成績が確認された。

表 2.7.3.2.1-1 有効性の要約（*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホート）

主要評価項目	奏効率	N = 37
	奏効例 (%)	28 (75.7%)
	95%CI	58.8～88.2%
副次評価項目	臨床的有用率	N = 37
	臨床的有用例 (%)	28 (75.7%)
	95%CI	58.8～88.2%
奏効期間		N = 28
	奏効例 (%)	12 (42.9%)
	中央値	NE
	95%CI	9.2カ月～NE
PFS		N = 37
	イベント数 (%)	17 (45.9%)
	中央値	15.7カ月
	95%CI	8.3カ月～NE
脳内病変の病勢進行までの期間		N = 37
	イベント数 (%)	13 (35.1%)
	中央値	NE
	95%CI	13.6カ月～NE
OS		N = 37
	イベント数 (%)	8 (21.6%)
	中央値	NE
	95%CI	NE

OS 以外は、いずれも BICR 評価

NE：評価不能

[5.3.5.2-1 Table 9を改変]

2.7.3.2.2 STARTRK-1試験

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る。本申請の最終解析時（2017年11月30日までに登録された被験者／データカットオフ日：2018年5月31日）には拡大コホートの被験者は含まれないため、用量漸増コホートの被験者の結果を示す。なお、用量漸増コホートは固形がん患者を対象としており、*NTRK*、*ROS1*及び *ALK* 融合遺伝子陽性固形がん患者に限らず登録された。

用量漸増コホートに割り付けられた76例の用法・用量の要約を表 2.7.3.2.2-1に示す。

表 2.7.3.2.2-1 用量漸増コホートの用法・用量の要約

本剤の用法・用量	製剤名	例数
100 mg/m ² QD	F1	5
200 mg/m ² QD	F1	5
400 mg/m ² QD	F1	10
800 mg QD	F1	9
600, 800 mg QD based on BSA*	F1	5
600 mg QD	F1	22
600 mg QD	F2A	20
		計 76

*体表面積が1.85 m²以下のとき600 mg QD, 1.85 m²超のとき800 mg QD
[5.3.5.2-2 Table 8を改変]

本試験の主要評価項目である DLT は、800 mg QD の3例で確認された (2.7.4.2.1.4.1)。その結果、600 mg QD を RP2D とした (5.3.5.2-2 Figure 6)。

用量漸増コホートに割り付けられた被験者76例の内、主治医がベースライン時に RECIST v1.1により測定可能病変がないと判断した8例を除く68例を有効性解析集団とした。

有効性解析集団68例の奏効率 (主治医評価) は19.1% (95%CI : 10.6~30.5%) であった。奏効と判定された被験者の内訳は CR が1例, PR が12例であり, 全例が *NTRK*, *ROS1*及び *ALK* 融合遺伝子陽性固形がん患者であった。また, 臨床的有用率 (SD が6カ月以上持続, 又は CR, PR の被験者の割合) は, 23.5% (95%CI : 14.1~35.4%) であった。奏効期間の中央値は18.3カ月 (95%CI : 6.538~21.388カ月) であった。

有効性解析集団68例の無増悪生存期間 (PFS) の中央値は, 2.1カ月 (95%CI : 1.281~4.402カ月) であった。

本試験のその他の有効性の結果は, 5.3.5.2-2に詳述した。

2.7.3.2.3 ALKA 試験

本試験の主要評価項目である DLT, MTD について, DLT に該当する事象は認められず, MTD に到達しなかった。

本試験に登録された58例のうち, 治験薬投与を受けなかった1例及びベースライン時に主治医が RECIST v1.1により測定可能病変がないと判断した3例を除く54例を有効性評価可能集団とした。

有効性評価可能集団54例 (スケジュール A 19例, スケジュール B 30例, スケジュール C 5例) の奏効率 (主治医評価) は25.9% (95%CI : 14.96~39.65%) であり, 奏効と判定された被験者の内訳は CR が2例, PR が12例であった。奏効が認められた14例中13例が *NTRK*, *ROS1*及び *ALK* 融合遺伝子陽性固形がん患者であり, 1例は *ALK* 遺伝子変異陽性の原発性脳腫瘍患者であった。奏効期間の中央値は9.5カ月 (95%CI : 3.7~17.6カ月) であった。PFS の中央値は, 2.8カ月 (95%CI : 1.8~4.6カ月) であった。

54例中9例の死亡が報告された。全生存期間 (OS) の中央値は評価不能 (95%CI : 19.0カ月~評価不能) であった。データカットオフ (2018年5月31日) 時点で2例が投与を継続していた。1例は CR のため投与を継続しており, 1例は病勢進行が確認されたが, 臨床的意義があるとして投与を継続していた。

本試験のその他の有効性の結果は, 5.3.5.2-3に詳述した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では, *ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌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 *ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者の結果を統合解析した。

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 *ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者が約50例登録された後に行うこととした。真の奏効率（BICR評価）を70%と仮定すると、50例集積した場合に両側95%信頼区間は±17%の精度となり、閾値として設定した50%を信頼下限が上回る。奏効率が50%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、PFS、脳内病変の病勢進行までの期間、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。

*ROS1*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 *ROS1*融合遺伝子陰性とした。

解析対象集団の定義を表 2.7.3.3-1に、解析対象集団の要約を図 2.7.3.3-1に示す。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 *ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者134例を *ROS1*融合遺伝子陽性解析対象集団とした。この内、*ROS1*阻害剤の投与歴がある27例、治験実施計画書の除外基準に該当する4例（ECOG PS が2より大きい3例、*ROS1*以外のドライバー遺伝子変異が併存1例）を除外した患者103例を *ROS1*有効性対象集団とした。

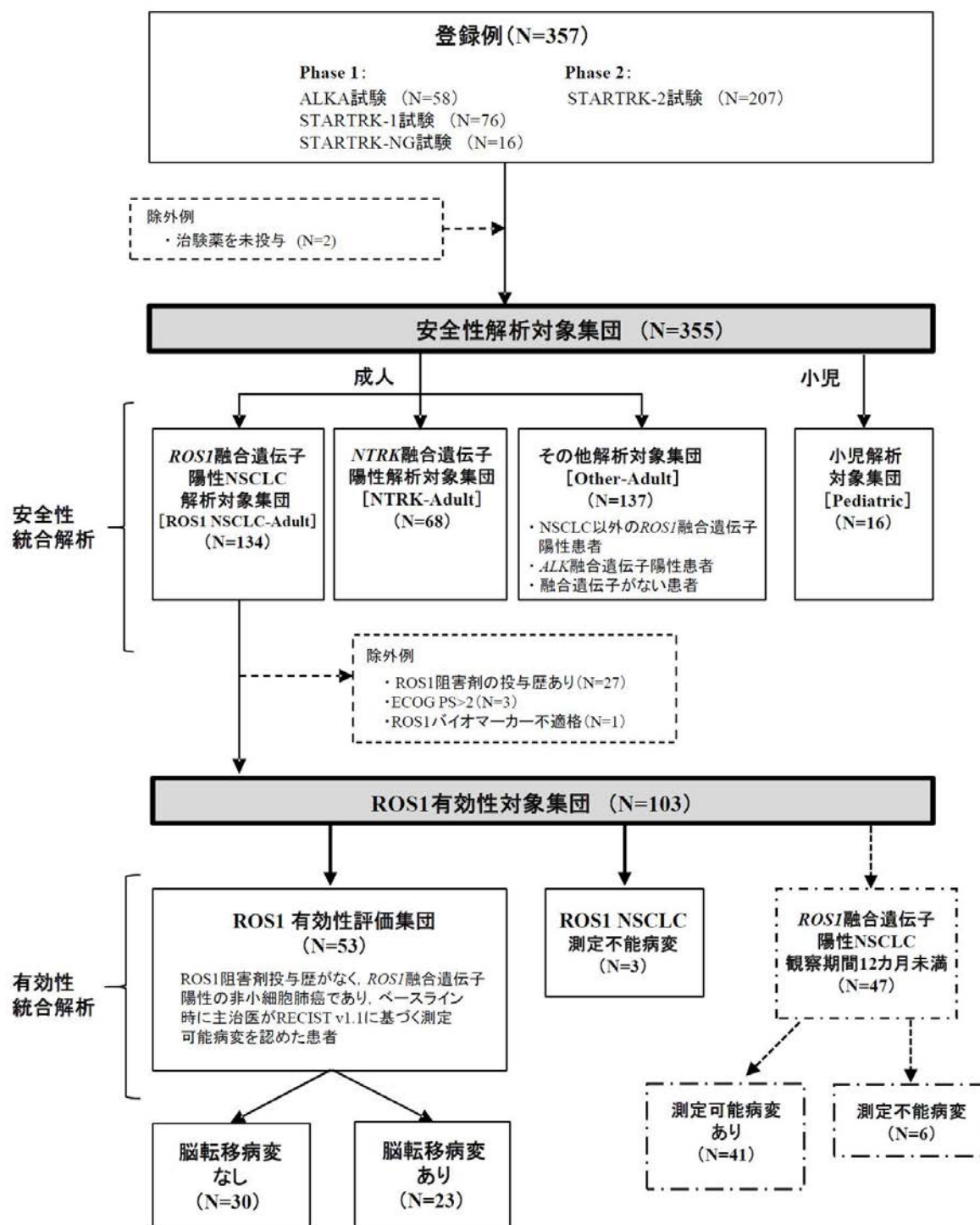
*ROS1*有効性対象集団の内、*ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌であり、ベースライン時に主治医が RECIST v1.1に基づく測定可能病変を認め、かつ12カ月以上の観察期間を有する患者53例を *ROS1*有効性評価集団とした。本項ではこの集団の有効性（データカットオフ日：2018年5月31日）を中心に記載した。その他の解析対象集団の結果は、2.7.3.3.3に示した。

データカットオフは、2017年4月30日以前に登録された患者の観察期間が12カ月以上、又は投与中止となった時点で実施した。

表 2.7.3.3-1 解析対象集団の定義

解析対象集団	定義	被験者数
登録例	STARTRK-2試験、STARTRK-1試験及び ALKA 試験のいずれかに2017年11月30日以前に登録されたすべての患者	357
<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 解析対象集団	本剤を投与された <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者	134
<i>ROS1</i> 有効性対象集団	<i>ROS1</i> 阻害剤の投与歴のない <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（ <i>ROS1</i> バイオマーカー不適合、ECOG PS>2を除く）	103
<有効性の主要な解析集団> <i>ROS1</i> 有効性評価集団	<i>ROS1</i> 阻害剤の投与歴がなく <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で、ベースライン時に測定可能病変を有し、かつ12カ月以上の観察期間を有する患者	53
部分集団 脳転移病変あり	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患者	23
脳転移病変なし	ベースライン時に主治医により脳転移病変なしと判断された患者	30
<i>ROS1</i> NSCLC 測定不能病変	<i>ROS1</i> 阻害剤の投与歴がなく <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で12カ月以上の観察期間を有するが、ベースライン時に主治医により測定可能病変が認められなかった患者	3
<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 観察期間12カ月未満	<i>ROS1</i> 阻害剤の投与歴がない <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で、12カ月以上の観察期間がない患者	47
部分集団 測定可能病変あり	ベースライン時に主治医により測定可能病変が認められると判断された患者	41
測定不能病変	ベースライン時に主治医により測定可能病変が認められないと判断された患者	6
観察期間を問わない <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 集団	<i>ROS1</i> 有効性評価集団（53例）と <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 観察期間12カ月未満で測定可能病変あり（41例）を統合した集団	94

図 2.7.3.3-1 解析対象集団の要約



2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性

(1) 人口統計学的特性

ROS1有効性評価集団の人口統計学的特性の要約を表 2.7.3.6-3に示す。

ROS1有効性評価集団53例では、約65%が女性、登録時点の年齢の中央値は53.0歳（範囲27～

73歳)であった。被験者の約60%が白人であり、アジア人は約35%であった。喫煙歴を有する被験者が約40%で、現在も喫煙している被験者は約10%であった。

(2) ベースライン時の疾患特性

ROS1有効性評価集団のベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.3.6-4～表 2.7.3.6-7に示す。全被験者が非小細胞肺癌患者であり、組織型は腺癌が35/46例(76.1%)、病期は stage IV が27/44例(61.4%)と最も多く、ほとんど[50/53例(94.3%)]が転移性病変であった。

転移部位は、多い順に肺が38/53例(71.7%)、リンパ節が38/53例(71.7%)、脳が23/53例(43.4%)であった(表 2.7.3.6-4)。融合が認められた遺伝子は、全例が ROS1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1が23/53例(43.4%)、0が17/53例(32.1%)であった。放射線治療歴を有する被験者は24/53例(45.3%)、手術歴を有する被験者は27/53例(50.9%)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、23/53例(43.4%)であった(表 2.7.3.6-7)。

2.7.3.3.1.2 患者の内訳・投与状況

ROS1有効性評価集団の試験中止理由の要約を表 2.7.3.3.1.2-1に、治験薬投与中止の理由の要約を表 2.7.3.3.1.2-2に示す。フォローアップ期間の要約を表 2.7.3.3.1.2-3に示す。

データカットオフ(2018年5月31日)時点で、4/53例(7.5%)の被験者が試験を完了し、23/53例(43.4%)が試験を中止した。試験を中止した被験者では、その理由は死亡が最も多かった。また、32/53例(60.4%)の被験者が治験薬投与を中止し、その理由の多くが病勢進行であった。

治験薬の投与状況の要約を表 2.7.3.6-8に示す。

ROS1有効性評価集団の投与期間中央値は14.72カ月(範囲0.1～42.1カ月)、投与サイクル数の中央値は17サイクル(範囲1～92サイクル)であった。

解析時点で、奏効期間のフォローアップ期間の中央値は16.56カ月(範囲4.9～41.4カ月)、生存期間のフォローアップ期間の中央値は15.54カ月(範囲0.8～43.1カ月)であった。

表 2.7.3.3.1.2-1 試験中止理由の要約 (ROS1有効性評価集団)

Patient Disposition for Study, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Study Status				
Completed	4 (44.4%)	0	0	4 (7.5%)
Ongoing	1 (11.1%)	2 (28.6%)	23 (62.2%)	26 (49.1%)
Discontinued	4 (44.4%)	5 (71.4%)	14 (37.8%)	23 (43.4%)
Death	1 (25.0%)	0	8 (57.1%)	9 (39.1%)
Informed Consent Withdrawn	0	0	6 (42.9%)	6 (26.1%)
Withdrawal By Subject	0	2 (40.0%)	0	2 (8.7%)
Other	3 (75.0%)	3 (60.0%)	0	6 (26.1%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ds.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ds_REE.out
 21AUG2018 0:27

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ds_REE.out を再掲]

表 2.7.3.3.1.2-2 治験薬投与中止の理由の要約 (ROS1有効性評価集団)

Patient Disposition for Entrectinib Treatment, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Discontinued Treatment	8 (88.9%)	5 (71.4%)	19 (51.4%)	32 (60.4%)
Adverse Event	1 (12.5%)	1 (20.0%)	3 (15.8%)	5 (15.6%)
Informed Consent Withdrawn	0	0	2 (10.5%)	2 (6.3%)
Progressive Disease	7 (87.5%)	4 (80.0%)	14 (73.7%)	25 (78.1%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ds_tx.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ds_tx_REE.out
 24AUG2018 21:25

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ds_tx_REE.out を再掲]

表 2.7.3.3.1.2-3 フォローアップ期間の要約 (ROS1有効性評価集団)

Duration of Follow-up, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Duration of First Response for Responders

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Patients included in analysis	7 (100.0%)	6 (100.0%)	27 (100.0%)	40 (100.0%)
Patients with event (%)	6 (85.7%)	6 (100.0%)	23 (85.2%)	35 (87.5%)
Patients without event (%)	1 (14.3%)	0	4 (14.8%)	5 (12.5%)
Time to event (months)				
Median	37.22	22.21	14.36	16.56
95% CI for Median	(14.26, 37.91)	(13.31, 29.57)	(12.55, 16.92)	(13.83, 17.94)
25% and 75%-ile	14.26, 37.91	13.31, 29.57	12.52, 17.38	13.17, 19.35
Range	13.2 to 41.4	4.9 to 31.3	5.1* to 19.4	4.9 to 41.4

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_fudur.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_fudur_REE.out
 24AUG2018 21:37 Page 1 of 2

Duration of Follow-up, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Duration of Survival Follow Up

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Patients included in analysis	9 (100.0%)	7 (100.0%)	37 (100.0%)	53 (100.0%)
Patients with event (%)	8 (88.9%)	7 (100.0%)	29 (78.4%)	44 (83.0%)
Patients without event (%)	1 (11.1%)	0	8 (21.6%)	9 (17.0%)
Time to event (months)				
Median	30.42	23.85	15.47	15.54
95% CI for Median	(14.98, 38.90)	(5.55, 30.26)	(14.62, 17.81)	(14.75, 19.02)
25% and 75%-ile	14.98, 38.90	5.55, 30.26	13.40, 19.02	13.40, 20.24
Range	0.9 to 43.1	1.7 to 32.2	0.8 to 25.3	0.8 to 43.1

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_fudur.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_fudur_REE.out
 24AUG2018 21:37 Page 2 of 2

[5.3.5.3-2 t_ef_fudur_REE.out を再掲]

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、ROS1有効性評価集団53例（STARTRK-2試験37例，STARTRK-1試験7例，ALKA試験9例）の結果を以下に示す。

2.7.3.3.2.1 奏効率，奏効期間

奏効率，最良総合効果の要約を表 2.7.3.3.2.1-1に，奏効期間の要約を表 2.7.3.3.2.1-2に，腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot を図 2.7.3.3.2.1-1に，奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-2に示す。奏効例及び非奏効例の swimmer plot を図 2.7.3.3.2.1-3に示す。

ROS1有効性評価集団53例の奏効率（BICR 評価）は，77.4%（95%CI：63.79～87.72%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が3例，PR が38例であった。奏効期間の中央値は24.6カ月（95%CI：11.4～34.8カ月）であった。

主治医評価の奏効率は，75.5%（95%CI：61.72～86.24%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は CR が6例（11.3%），PR が34例（64.2%）であった（表 2.7.3.6-9）。奏効期間の中央値（主治医評価）は16.6カ月（95%CI：13.1～21.4カ月）であった（表 2.7.3.6-10）。

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 2.7.3.3.2.1-1）。

表 2.7.3.3.2.1-1 奏効率, 最良総合効果の要約 (BICR 評価, ROS1有効性評価集団)

Overall Efficacy: Objective Response and Best Overall Response (BICR Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Responders	7 (77.8%)	6 (85.7%)	28 (75.7%)	41 (77.4%)
Non-Responders	2 (22.2%)	1 (14.3%)	9 (24.3%)	12 (22.6%)
95% CI for Response Rates	(39.99, 97.19)	(42.13, 99.64)	(58.80, 88.23)	(63.79, 87.72)
Complete Response (CR)	2 (22.2%)	0	1 (2.7%)	3 (5.7%)
Partial Response (PR)	5 (55.6%)	6 (85.7%)	27 (73.0%)	38 (71.7%)
Stable Disease (SD)	1 (11.1%)	0	0	1 (1.9%)
Progressive Disease (PD)	1 (11.1%)	0	3 (8.1%)	4 (7.5%)
Non CR/PD	0	0	3 (8.1%)	3 (5.7%)
Missing or unevaluable	0	1 (14.3%)	3 (8.1%)	4 (7.5%)

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_REE.out
 21AUG2018 0:29 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_boricr_REE.out を再掲]

表 2.7.3.3.2.1-2 奏効期間の要約 (BICR 評価, ROS1有効性評価集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Duration of Response (BICR Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Response Duration - BICR

	ALKA (N=7)	ST01 (N=6)	ST02 (N=28)	Total (N=41)
Patients included in analysis	7 (100.0%)	6 (100.0%)	28 (100.0%)	41 (100.0%)
Patients with event (%)	5 (71.4%)	2 (33.3%)	12 (42.9%)	19 (46.3%)
Earliest contributing event				
Disease Progression	4	2	10	16
Death	1	0	2	3
Patients without event (%)	2 (28.6%)	4 (66.7%)	16 (57.1%)	22 (53.7%)
Time to event (months)				
Median	28.6	NE	NE	24.6
95% CI for Median	(15.3, 34.8)	(6.5, NE)	(9.2, NE)	(11.4, 34.8)
25% and 75%-ile	15.3, 34.8	15.7, NE	6.8, NE	9.1, 34.8
Range	5.5 to 34.8	4.7* to 31.3*	1.8* to 18.4*	1.8* to 34.8
6 Months				
Patients remaining at risk	6	5	20	31
Event free probability	0.86	1.00	0.77	0.82
95% CI	(0.60, 1.00)	(1.00, 1.00)	(0.61, 0.93)	(0.70, 0.94)
9 Months				
Patients remaining at risk	6	4	18	28
Event free probability	0.86	0.80	0.73	0.77
95% CI	(0.60, 1.00)	(0.45, 1.00)	(0.56, 0.90)	(0.63, 0.90)
12 Months				
Patients remaining at risk	5	3	10	18
Event free probability	0.86	0.80	0.56	0.65
95% CI	(0.60, 1.00)	(0.45, 1.00)	(0.36, 0.76)	(0.49, 0.81)
18 Months				
Patients remaining at risk	4	2	1	7
Event free probability	0.69	0.53	0.50	0.50
95% CI	(0.32, 1.00)	(0.05, 1.00)	(0.30, 0.71)	(0.31, 0.70)

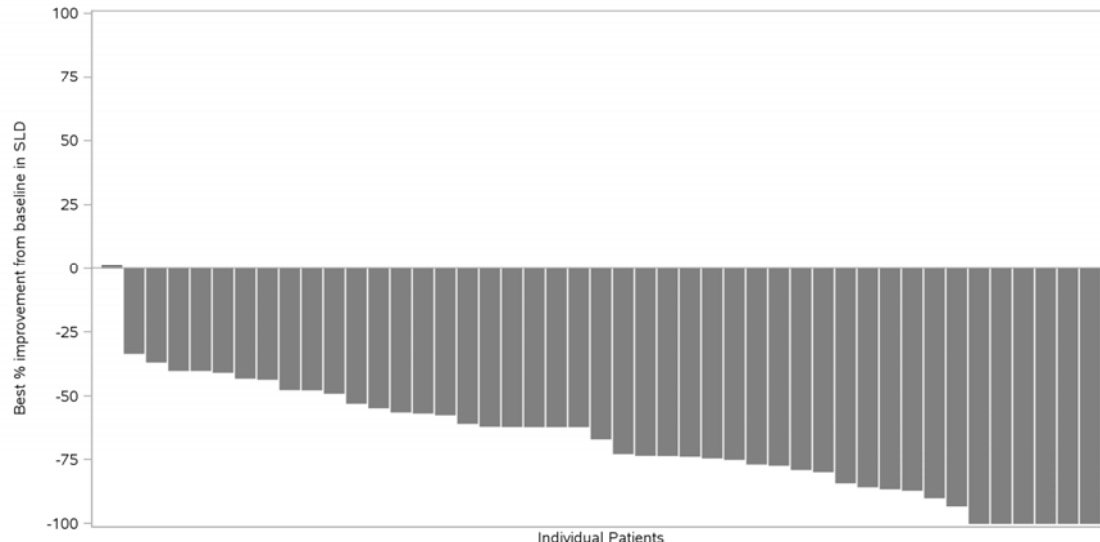
Summaries of Time-to-Event (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_RSDRR1_REE.out
 24AUG2018 21:42 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_km_RSDRR1_REE.out を再掲]

図 2.7.3.3.2.1-1 腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot (BICR 評価, ROS1有効性評価集団)

Waterfall Plot: Best Percent Change from Baseline in Tumor Sum (BICR Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018



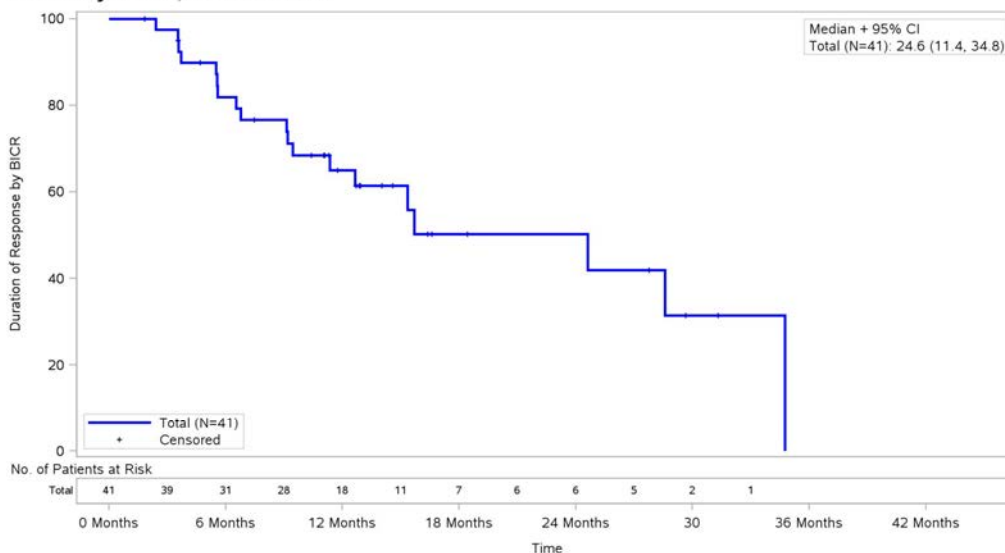
Subjects with missing SLD percent change were excluded from the plot.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/40782a/g_ef_wf_sld.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/40782a/reports/g_ef_wf_sld_REE.pdf
 26OCT2018 17:39

[5.3.5.3-2 g_ef_wf_sld_REE.pdf を再掲]

図 2.7.3.3.2.1-2 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 評価, ROS1有効性評価集団)

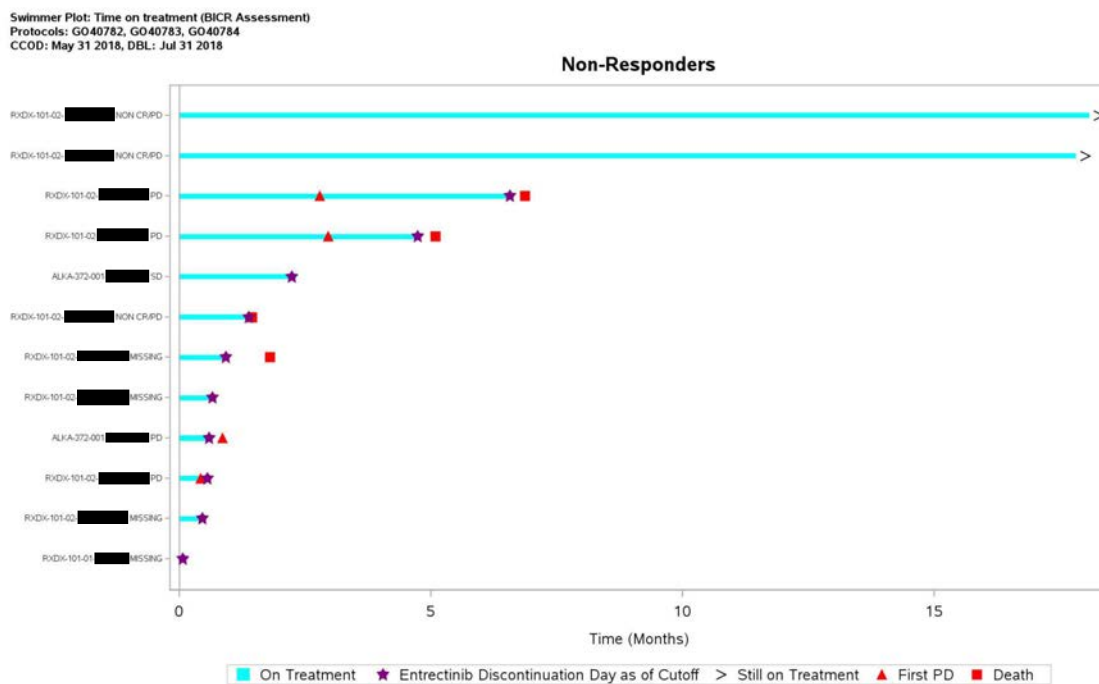
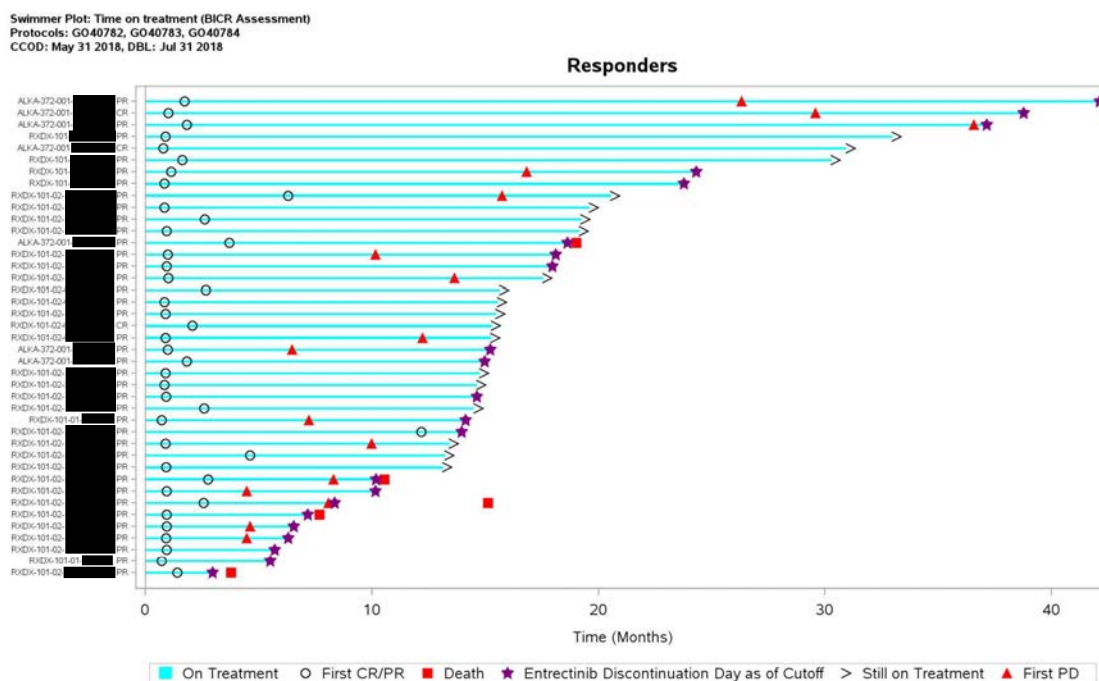
Kaplan-Meier Plot of Duration of Response (BICR Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018



Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/40782a/g_ef_km.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/40782a/reports/g_ef_km_RSDRR1_REE.pdf 21AUG2018 1:13

[5.3.5.3-2 g_ef_km_RSDRR1_REE.pdf を再掲]

図 2.7.3.3.2.1-3 奏効例及び非奏効例の swimmer plot (BICR 評価, ROS1有効性評価集団)



[5.3.5.3-2 g_ef_sw_BESRSPR1_REE.pdf を再掲]

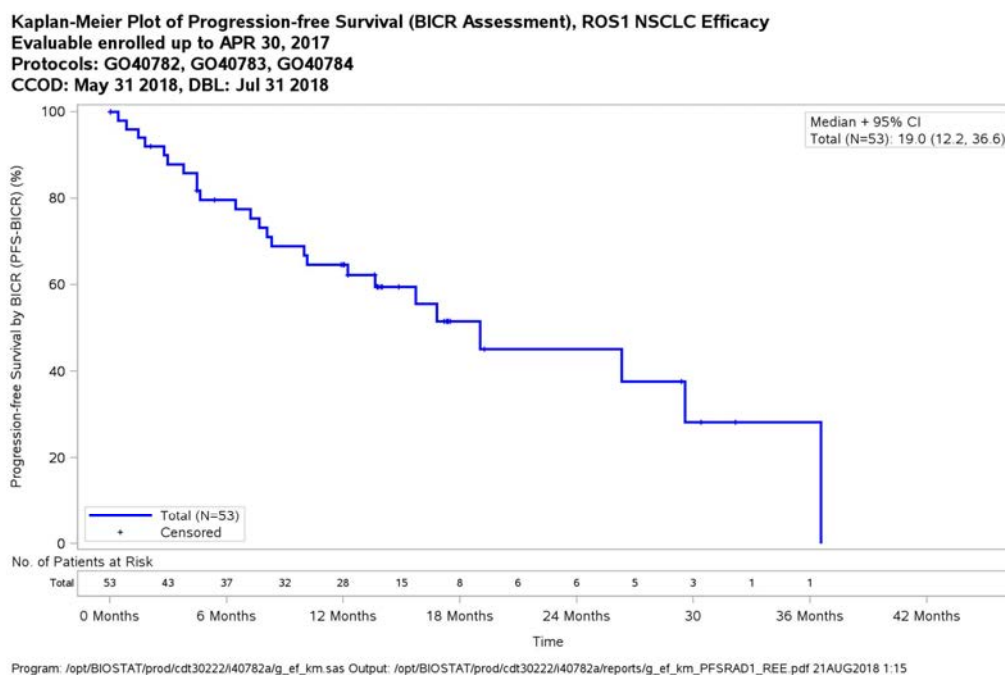
2.7.3.3.2.2 PFS

PFS (BICR 評価) の要約を表 2.7.3.6-11に, Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.2-1に示す。

ROS1有効性評価集団53例の PFS (BICR 評価) の中央値は, 19.0カ月 (95%CI : 12.2~36.6カ月) であった。

主治医評価の PFS の中央値は、15.5カ月（95%CI：10.0～19.0カ月）であった（表 2.7.3.6-12）。

図 2.7.3.3.2.2-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価，ROS1有効性評価集団）



[5.3.5.3-2 g_ef_km_PFSRAD1_REE.pdfを再掲]

2.7.3.3.2.3 臨床的有用率

臨床的有用率（BICR 評価）の要約を表 2.7.3.6-13に示す。

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。

ROS1有効性評価集団53例の臨床的有用率（BICR 評価）は，77.4%（95%CI：63.79～87.72%）であった。

主治医評価の臨床的有用率は，77.4%（95%CI：63.79～87.72%）であった（表 2.7.3.6-14）。

2.7.3.3.2.4 脳内病変の病勢進行までの期間

脳内病変の病勢進行までの期間の要約を表 2.7.3.6-15に示す。

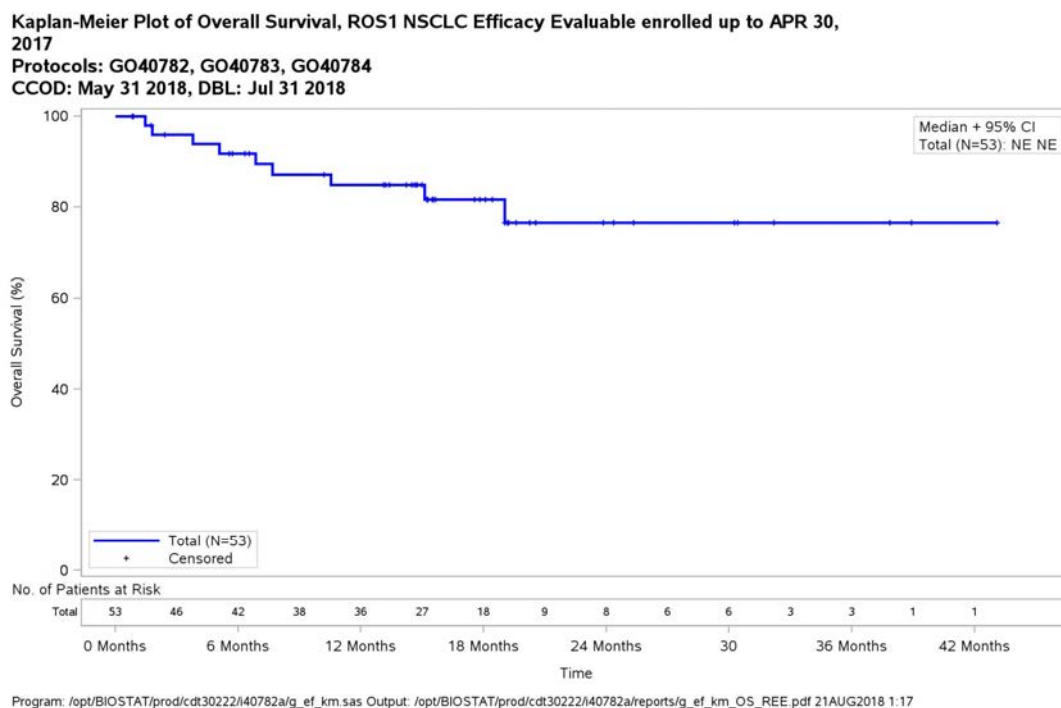
ROS1有効性評価集団53例の脳内病変の病勢進行までの期間の中央値は，評価不能（95%CI：15.1カ月～評価不能）であった。

2.7.3.3.2.5 OS

OSの要約を表 2.7.3.6-16に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.5-1に示す。

ROS1有効性評価集団53例のイベント数は9であり，OSの中央値は，評価不能（95%CI：評価不能）であった。

図 2.7.3.3.2.5-1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ROS1有効性評価集団)



[5.3.5.3-2 g_ef_km_OS_REE.pdfを再掲]

2.7.3.3.2.6 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、肺癌に関する疾患状態は QLQ-LC13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ポイント以上の場合、臨床的に意味があるとした(表 2.7.3.6-2)。

各質問票の対象被験者数は、ベースライン時で QLQ-C30, QLQ-LC13とも37例であった。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、QLQ-C30, QLQ-LC13ともサイクル16 (17例)であった。各質問票の回答率(対象被験者数に対する回答した被験者数の割合)は、ベースライン時で QLQ-C30が91.9%, QLQ-LC13が89.2%であり、QLQ-C30, QLQ-LC13とも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_REE, t_qs_compl_QL13CMPL_ROS1NSCLC_EE)。

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57.84, 身体的活動性が68.87, 役割活動性が60.29, 認知活動性が81.86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44.12, 疲労が43.79, 痛みが35.29と中程度のスコアであった(5.3.5.2-1 t_qs_cfb_QC30SCE1_REE, ah_sa1569_t_qs_cfb_QC30SCCF_REE)。

いずれのスコアも対象被験者数がベースライン時の約25%に減少したサイクル18(対象被験者数9例)以降で、ベースライン時のスコアから変化量が大きい傾向が認められた。以下、対象被験者数がベースライン時の半分程度残っているサイクル16までの結果を記載する。

本剤投与中の全般的健康状態, 身体的活動性, 役割活動性は、いずれもサイクル11までスコアが改善する傾向が認められ、全般的健康状態はサイクル4, 7, 8で、役割活動性はサイクル7において臨床的に意味のある10ポイント以上の改善であった。サイクル12以降ではスコアがベースライン時より悪化する傾向が認められたが、いずれも10ポイント以内の変動であった。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13 (-11.11低下)、サイクル15 (-12.04低下)、サイクル16 (-10.71低下) 以外は10ポイント以内の低下であった。

本剤投与中の症状スコア（呼吸の困難さ、疲労、痛み）は、サイクル16までベースライン時のスコアから低下（改善）する傾向が認められた。呼吸の困難さはサイクル8まで、痛みはサイクル7まで連続して臨床的に意味のある10ポイント以上の低下であった。疲労もサイクル4～7まで連続して10ポイント以上の低下が認められた（5.3.5.2-1 t_qs_cfb_QC30SCE1_REE, ah_sa1569_t_qs_cfb_QC30SCCF_REE）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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、ROS1有効性対象集団及び観察期間を問わない ROS1融合遺伝子陽性 NSCLC 集団の成績を示す。その他の部分集団別の有効性は表 2.7.3.6-19に示す。

2.7.3.3.3.1 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 2.7.3.3.3.1-1に、腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot を図 2.7.3.3.3.1-1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23例、なしと判断された被験者は30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、73.9%（95%CI：51.59～89.77%）、奏効期間の中央値は12.6カ月（95%CI：6.5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、80.0%（95%CI：61.43～92.29%）、奏効期間の中央値は24.6カ月（95%CI：11.4～34.8カ月）であった。

PFS 中央値及び臨床的有用率は、脳転移病変がない被験者で良好な傾向が認められた。

表 2.7.3.3.1-1 ベースライン時の脳転移病変の有無別の有効性の要約 (ROS1有効性評価集団)

	ROS1有効性 評価集団	ベースライン時の脳転移病変	
		有	無
例数	53	23	30
奏効率			
奏効例数	41	17	24
奏効率	77.4%	73.9%	80.0%
95%CI	63.79~87.72%	51.59~89.77%	61.43~92.29%
最良総合効果			
CR	3 (5.7%)	0	3 (10.0%)
PR	38 (71.7%)	17 (73.9%)	21 (70.0%)
奏効期間			
解析対象例数	41 (100.0%)	17 (100.0%)	24 (100.0%)
イベント数	19 (46.3%)	6 (35.3%)	13 (54.2%)
奏効期間中央値	24.6カ月	12.6カ月	24.6カ月
95%CI	11.4~34.8カ月	6.5カ月~NE	11.4~34.8カ月
PFS			
イベント数	25	11	14
PFS 中央値	19.0カ月	13.6カ月	26.3カ月
95%CI	12.2~36.6カ月	4.5カ月~NE	15.7~36.6カ月
臨床的有用率			
臨床的有用例数	41	17	24
臨床的有用率	77.4%	73.9%	80.0%
95%CI	63.79~87.72%	51.59~89.77%	61.43~92.29%
OS			
イベント数	9	6	3
OS 中央値	NE	NE	NE
95%CI	NE	10.5カ月~NE	NE

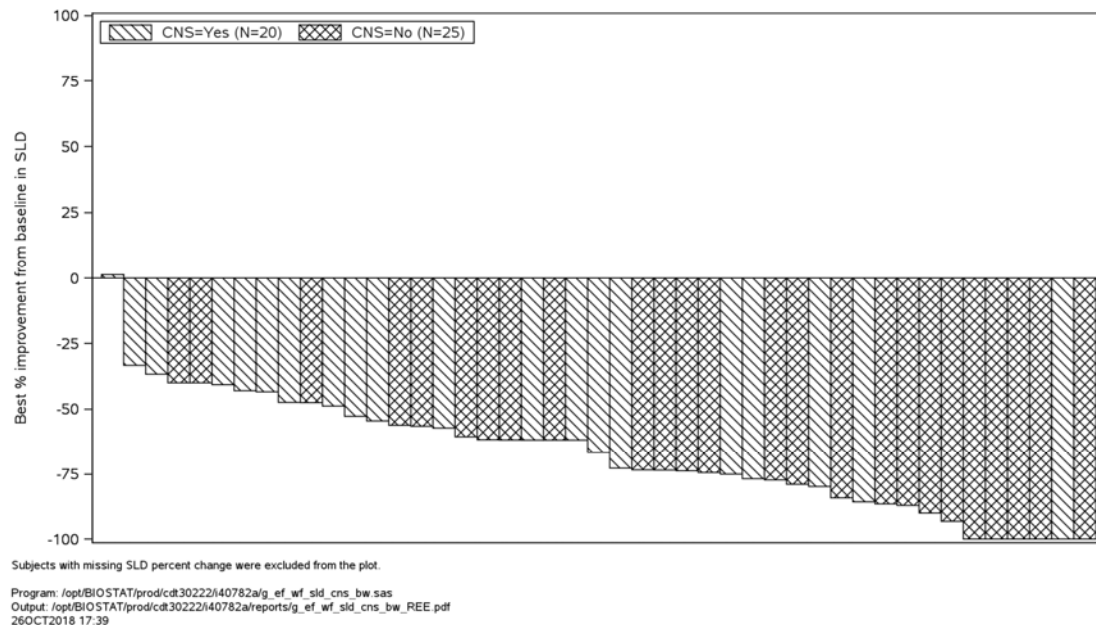
OS 以外は、いずれも BICR 評価

NE：評価不能

[5.3.5.3-2 t_ef_boricr_REE.out, t_ef_km_RSDRR1_REE.out, t_ef_km_PFSRAD1_REE.out, t_ef_cbicr_REE.out, t_ef_km_OS_REE.out, t_ef_boricr_BYCNS_REE.out, t_ef_km2_RSDRR1_REE.out, t_ef_km2_PFSRAD1_REE.out, t_ef_cbicr_BYCNS_REE.out, t_ef_km2_OS_REE.out を改変]

図 2.7.3.3.3.1-1 脳転移病変有無別の腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot (BICR 評価, ROS1有効性評価集団)

Waterfall Plot: Best Percent Change from Baseline in Tumor Sum (BICR Assessment), CNS disease at baseline (Investigator), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: GO40782, GO40783, GO40784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018



[5.3.5.3-2 g_ef_wf_sld_cns_bw_REE.pdfを再掲]

(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23例の内、BICR 評価により脳病変が確認された被験者は20例であった。これら20例の脳内病変の奏効率及び最良総合効果を表 2.7.3.3.3.1-2に、脳内病変の奏効期間の要約を表 2.7.3.6-17に、脳内病変の PFS を表 2.7.3.6-18示す。

脳転移病変を有する20例の脳内病変の奏効率 (BICR 評価) は、55.0% (95%CI : 31.53 ~ 76.94%) であり、奏効と判定された被験者の内訳は CR が4例 (20.0%) , PR が7例 (35.0%) であった。脳内病変の奏効期間の中央値 (BICR 評価) は12.9カ月 (95%CI : 4.6カ月 ~ 評価不能) であった。

脳内病変の PFS (BICR 評価) の中央値は、7.7カ月 (95%CI : 3.8 ~ 19.3カ月) であった。

表 2.7.3.3.1-2 脳内病変の奏効率，最良総合効果の要約（BICR 評価，ROS1有効性評価集団）

Intracranial Objective Response and Best Overall Response (BICR Assessment), CNS Disease at Baseline, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ST01 (N=3)	ST02 (N=17)	Total (N=20)
Responders	2 (66.7%)	9 (52.9%)	11 (55.0%)
Non-Responders	1 (33.3%)	8 (47.1%)	9 (45.0%)
95% CI for Response Rates	(9.43, 99.16)	(27.81, 77.02)	(31.53, 76.94)
Complete Response (CR)	0	4 (23.5%)	4 (20.0%)
Partial Response (PR)	2 (66.7%)	5 (29.4%)	7 (35.0%)
Stable Disease (SD)	0	0	0
Progressive Disease (PD)	0	3 (17.6%)	3 (15.0%)
Non CR/PD	1 (33.3%)	3 (17.6%)	4 (20.0%)
Missing or unevaluable	0	2 (11.8%)	2 (10.0%)

Intracranial 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 intracranial response. SD and NonCR/NonPD must be observed study day 35 or later, otherwise they count as NE. Intracranial 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_CNS_CNSR_REE.out
 21AUG2018 0:47

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_boricr_CNS_CNSR_REE.out を再掲]

2.7.3.3.3.2 日本人集団の成績

ROS1有効性評価集団53例には、日本人被験者は含まれていなかった。

可能な限り多くの日本人 ROS1融合遺伝子陽性患者の有効性を確認することを目的に、安全性解析対象集団に含まれ、ROS1有効性評価集団に組み入れられなかった観察期間が12カ月に満たない日本人の ROS1融合遺伝子陽性患者を評価した。

日本人の ROS1融合遺伝子陽性患者の内、ROS1阻害剤の投与歴がある3例を除く8例の最良総合効果（BICR 評価）は、CR が1例、PR が3例、SD が1例、PD が2例、NE が1例であった（5.3.5.3-1 lstbor_ROS1SE_SE_STR2_JP）。

2.7.3.3.3.3 ROS1有効性対象集団の成績

ROS1阻害剤の投与歴のない ROS1融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（ROS1バイオマーカー不適合、ECOG PS>2を除く）103例の奏効率及び最良総合効果の要約を表 2.7.3.6-20に、奏効期間の要約を表 2.7.3.6-21に示す。

ROS1有効性対象集団103例の奏効率（BICR 評価）は、68.0%（95%CI：58.04～76.82%）であり、奏効と判定された被験者の内訳は CR が9例、PR が61例であった。奏効期間の中央値は19.0カ月（95%CI：12.6～34.8カ月）であった。

2.7.3.3.3.4 ROS1有効性対象集団のうちベースライン時に主治医により測定可能病変ありと判断された患者集団の成績

ROS1有効性対象集団（103例）のうちベースライン時に主治医により測定可能病変を有すると判断された患者94例の奏効率及び最良総合効果の要約を表 2.7.3.6-22に、奏効期間の要約を表 2.7.3.6-23に示す。

ROS1有効性対象集団のうちベースライン時に主治医により測定可能病変を有すると判断された患者94例の奏効率（BICR 評価）は、72.3%（95%CI：62.15～81.07%）であり、奏効と判定された被験者の内訳は CR が7例、PR が61例であった。奏効期間の中央値は15.7カ月（95%CI：12.6～34.8カ月）であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌における本剤の用法・用量は、600 mg の1日1回連日経口投与が妥当であると判断した。その設定根拠は、2.7.2.3.6に詳述した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

長期投与時の有効性及び耐薬性を検討するための試験は実施していない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた試験の選択基準及び除外基準

	STARTRK-2試験	STARTRK-1試験	ALKA 試験
選択基準	<p>NTRK1/2/3, ROS1又は ALK 遺伝子再構成陽性で、これらの遺伝子がそれぞれ機能性 TrkA/B/C, ROS1 又は ALK キナーゼドメインを有する融合タンパク質に変換されると予測され、かつ第2の癌誘発遺伝子 (EGFR, KRAS 等) が併存しない局所進行固形癌又は遠隔転移を有する固形癌であることが、組織診又は細胞診により確定診断された患者である。遺伝子再構成の診断では Ignyta 社の CAP/CLIA 認定検査機関で実施又は核酸ベースの診断・検査法を用いて、中央検査機関以外の CLIA 認定若しくはこれと同等の基準で認定された診断・検査機関で実施する。</p> <p>中央検査機関以外での分子検査に基づいて本治験に登録された患者については、Ignyta 社の CAP/CLIA 認定検査機関で行なう独立中央分子検査のため、登録後、保存腫瘍組織又は (医学的に禁忌でない限り) 新鮮な腫瘍組織の提出が必要である。</p> <p>RECIST v1.1を用いた実施医療機関での評価で、測定可能病変を有する。</p> <p>無症候性又は過去に治療されてコントロールされた CNS の病変 (軟膜髄膜癌腫症を含む) を有する患者は組入れ可能とする。非酵素誘導性の抗てんかん薬 (non-EIAED) であれば、発作予防のための使用は可能とする。過去に EIAED を服用していたが中止した患者では、その中止期間が entrectinib 投与開始までに少なくとも2週間以上あること。患者が抗てんかん薬を必要とする場合、CYP3A4誘導性でないレベチラセタム、バルプロ酸、ガバペンチン、</p>	<p>組織診又は細胞診により、再発又は局所進行又は遠隔転移を有する固形癌であることが確定診断され、他の有効な標準療法がない、又は標準療法が忍容でないか適切でない患者。</p> <p>検査に供する腫瘍組織は、用量漸増コホートでは必須ではないが、拡大コホートでは (臨床的に可能であれば) 入手できることが望ましい。CNS の病変以外では再生検を許容するが、患者へのリスクは最小限にしない (例 経皮的生検)。</p> <p>RECIST v1.1を用いた実施医療機関での評価で、測定可能病変を有する。</p> <p>無症候性でコントロールされた CNS の病変は組入れ可能とする。非酵素誘導性の抗てんかん薬 (non-EIAED) であれば、発作予防のための使用は可能とする。過去に EIAED を服用していたが中止した患者では、その中止期間が entrectinib 投与開始までに少なくとも2週間以上あること。患者が抗てんかん薬を必要とする場合、CYP3A4誘導性でないレベチラセタム、バルプロ酸、ガバペンチン、トピラマート又はラコサミド等の non-EIAED の使用を可</p>	<p>TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, ALK 遺伝子変異陽性で、組織診又は細胞診により進行又は遠隔転移を有する固形癌であることが確定診断され、他の有効な標準療法がない、又は標準療法が使用できないか適切でない患者。</p> <p>検査のための腫瘍組織が入手可能である。</p> <p>無症候性でコントロールされた CNS の病変は組入れ可能とする。非酵素誘導性の抗てんかん薬 (non-EIAED) であれば、発作予防のための使用は可能とする。ステロイドの投与が必要ない、又は一定用量 (デキサメタゾンを1日4 mg 以下、又は相当量) で少なくとも2週間の使用が必要な患者は適格とする。</p>

トピラマート又はラコサミド等の non-EIAED の使用を可能とする。デキサメタゾンや他のグルココルチコイド等、中程度の CYP450誘導剤は、治験責任医師等の判断で使用を可能とする。ステロイドの投与が必要な患者は、entrectinib 投与開始前に2週間以上用量が安定若しくは減量中であること。

前治療歴のある患者であっても組み入れ可能とする [ただし、Trk, ROS1又は ALK 遺伝子再構成陽性の腫瘍を有する患者 (NSCLC 以外の患者のみ) で、該当する Trk, ROS1又は ALK 阻害剤 (既承認薬又は治験薬) の前治療歴を有する被験者の組み入れは認められない]。

直前の化学療法や低分子薬による標的療法の終了のそれぞれから entrectinib 投与開始までに2週間又は半減期の5倍の期間 (いずれか短い方) が経過している。

抗体療法の終了から entrectinib 投与開始までに4週間以上経過している。

放射線療法の終了から entrectinib 投与開始までに14日以上経過している場合は組み入れ可能とする。脳放射線療法を受けた患者では、全脳放射線療法の終了から entrectinib 投与開始までに14日超、及び/又は定位放射線

能とする。デキサメタゾンや他のグルココルチコイド等、中程度の CYP450誘導剤は、治験責任医師等の判断で使用を可能とする。ステロイドの投与が必要な患者は、entrectinib 投与開始前に2週間以上用量が安定若しくは減量中であること。

クリゾチニブ、セリチニブ、治験薬を含む前治療歴のある患者は許容する。殺細胞性化学療法の終了から本剤投与開始までに少なくとも2~4週間経過している (ニトロソウレア、マイトマイシン C, リポソーム封入ドキシソルピシンでは少なくとも6週間経過している)。毒性の発現がない場合、非殺細胞性抗癌剤は最終投与から本剤投与開始までに7日間経過している。抗体の標的療法は最終投与から本剤投与開始までに少なくとも4週間経過している。

直前の抗癌治療によるすべての急性期毒性反応 (脱毛症を除く) が、NCI CTCAE (Version 4.03) Grade 1以下又はベースライン時の検査値まで回復している。

放射線療法の終了から entrectinib 投与開始までに14日以上経過している場合は組み入れ可能とする。脳放射線療法を受けた患者では、全脳放射線療法の終了から entrectinib 投与開始までに14日超、及び/又は定位放射線

前治療歴のある患者であっても組み入れ可能とする [ただし、Trk, ROS1又は ALK 遺伝子再構成陽性の腫瘍を有する患者 (NSCLC 以外の患者のみ) で、該当する Trk, ROS1又は ALK 阻害剤 (既承認薬又は治験薬) の前治療歴を有する被験者の組み入れは認められない]。抗癌剤の最終投与から本剤投与開始までに少なくとも4週間又は毒性の発現がない場合は半減期の5倍の期間が経過している (ニトロソウレア、マイトマイシン C, リポソーム封入ドキシソルピシンでは少なくとも6週間経過している)。

直前の抗癌治療によるすべての急性期毒性反応 (脱毛症を除く) が、NCI CTCAE (Version 4.03) Grade 1以下又はベースライン時の検査値まで回復している。

骨髄能の25%を超えない範囲での放射線療法は許容する。

手術の終了から7日以上経過している。	手術の終了から7日以上経過している。	
18歳以上である。	18歳以上である。	18歳以上である。
ECOG パフォーマンスステータスが2以下、かつ最短推定余命が4週間以上である。	最短推定余命が3カ月以上である。 ECOG パフォーマンスステータスが2以下である。	最短推定余命が3カ月以上である。 ECOG パフォーマンスステータスが2以下である。
以下に定義する十分な肝機能を有する。 ・血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST ; 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)] 及び血清 ALT [血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)] が基準値上限 (ULN) の3倍以下である。肝転移が認められる場合はULNの5倍以下である。 ・血清総ビリルビンがULNの2倍以下である。ジルベール症候群の病歴がある患者及び/又は孤発性の間接ビリルビン増加が認められる患者は組入れ可能とする。	ベースラインの検査値がプロトコール記載の基準を満たす。	ベースラインの検査値がプロトコール記載の基準を満たす。
妊娠可能な女性は、スクリーニング期間中の血清妊娠検査結果が陰性であること。また、治験中の授乳及び妊娠計画は認められない。避妊手術を受けたか、閉経後でなければ妊娠可能とみなされる。閉経とは、別の医学的理由（抗悪性腫瘍治療による無月経など）がなく12カ月以上月経がない状態と定義される。	妊娠可能な女性は、スクリーニング期間中の血清妊娠検査結果が陰性であること。また、治験中の授乳及び妊娠計画は認められない。 妊娠可能な女性は、治験中妊娠を避けることに同意し、治験参加前、参加中及び投与中止後90日間は少なくとも2種類の効果的な避妊法を使用する。妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性は、スクリーニング期間から投与中止後90日間は、適切な方法で避妊し子供を作らないようにする。	妊娠可能な女性及び男性は、治験中妊娠を避け、治験参加前、参加中及び投与中止後90日間は少なくとも2種類の効果的な避妊法を使用することに同意する。
噛み砕いたり、粉碎したり、カプセルを開けたりすることなく、entrectinib をそのまま嚥下できる。	噛み砕いたり、粉碎したり、カプセルを開けたりすることなく、entrectinib をそのまま嚥下できる。	噛み砕いたり、粉碎したり、カプセルを開けたりすることなく、entrectinib をそのまま嚥下できる。
規定されている来院、投与計画、臨床検査及び他の試験手順に従う意思がある。	規定されている来院、投与計画、臨床検査及び他の試験手順に従う意思がある。	規定されている来院、投与計画、臨床検査及び他の試験手順、指示に従う意思、能力がある。
患者（又は代諾者）が、entrectinib 投与開始前に治験	IRB/IEC が承認した説明同意文書に同意できる。	IEC が承認した説明同意文書に署名し日付を記入してい

	に関するすべての必要事項を説明されたことを示す同意文書に署名し日付を記入している。		る。
除外基準	<p>他の治療的臨床試験に現在参加している。</p> <p>Trk, ROS1又は ALK 遺伝子再構成陽性の腫瘍を有する患者で、該当する阻害剤（既承認薬又は治験薬）の前治療歴がある。</p> <p>また、ALK 又は ROS1遺伝子再構成陽性の NSCLC で、画像評価で CNS 病変のみに病勢進行がみられる患者に限り、クリゾチニブによる前治療歴があっても組入れ可能とする。この場合、その他の ALK 又は ROS1 阻害剤による前治療歴があってはならない。</p> <p>Entrectinib による治療が適切であると考えられる固形癌患者ではあるが、安全性又は有効性の判定を妨げる可能性がある別の癌の病歴がある。</p> <p>Entrectinib 投与開始前に実施した手術からの十分に回復しておらず、entrectinib の安全性又は有効性の判定を妨げる可能性がある。</p> <p>Entrectinib の安全性又は有効性の判定を妨げる可能性のある何らかの状態（過去3カ月以内）が認められる（例えば、心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈バイパス移植、症候性うっ血性心不全、脳血管発作又は一過性脳虚血発作、脳卒中、症候性徐脈、薬物療法を要するコントロール不良の不整脈）。</p> <p>薬剤誘発性以外の QTc 延長の病歴がある（例えば、24時間以上間隔を空けて実施した ECG 測定で、QTc が連続して 500 ミリ秒を超えている）。</p>	<p>他の治療的臨床試験に現在参加している。</p> <p>Entrectinib の前投与歴がある。</p> <p>直近3年以内に治療を要するがんであった（皮膚の扁平上皮又は基底細胞癌及び完全に除去した局所の腫瘍は除く）。</p> <p>Entrectinib 投与開始前に実施した手術から十分に回復していない。</p> <p>過去6カ月以内に次のような状態が認められる。 （例えば、心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈バイパス移植、症候性うっ血性心不全、脳血管発作又は一過性脳虚血発作、脳卒中、症候性徐脈、薬物療法を要するコントロール不良の不整脈）</p> <p>薬剤誘発性以外の QTc 延長の病歴がある（例えば、24時間以上間隔を空けて実施した ECG 測定で、QTc が連続して 450 ミリ秒を超えている）。</p>	<p>他の治療的臨床試験に現在登録されている。</p> <p>現在も活動中の二次がん。ただし、適切に治療されている皮膚の扁平上皮又は基底細胞癌、円錐切除された子宮頸がん、表在性膀胱がんは除く。他のがん罹患歴がある場合は、寛解後5年以上経過していること。</p> <p>Entrectinib 投与開始4週以内に、診断目的の手術でない大きな手術を実施した。</p> <p>過去6カ月以内に次のような状態が認められる。 （例えば、心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈バイパス移植、症候性うっ血性心不全、脳血管発作又は一過性脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血栓症）</p> <p>QTc 延長の病歴がある（例えば、QTc が450ミリ秒を超えることが複数回ある）。</p>

トルサード ド ポアントのリスク因子となる病歴がある（例えば、QT 延長症候群の家族歴）。	トルサード ド ポアントのリスク因子となる病歴がある（例えば、QT 延長症候群の家族歴）。	トルサード ド ポアントのリスク因子となる病歴がある（例えば、QT 延長症候群の家族歴）。
Grade 2以上の末梢性ニューロパチーを有する。	Grade 2以上の末梢性ニューロパチーを有する。	妊娠中又は授乳中の女性
Entrectinib の安全性又は有効性の評価を妨げる可能性のある活動性感染症（細菌性、真菌性又はウイルス性感染。ヒト免疫不全ウイルス陽性を含む）を有する。	活動性感染症（細菌性、真菌性又はウイルス性感染。ヒト免疫不全ウイルス陽性を含む）を有する。	活動性感染症（細菌性、真菌性又はウイルス性感染。ヒト免疫不全ウイルス陽性を含む）を有する。
薬物吸収に影響を及ぼし得る活動性胃腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、短腸症候群等）又は他の吸収不良症候群を有する。	薬物吸収に影響を及ぼし得る胃腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、短腸症候群等）又は他の吸収不良症候群を有する。	薬物吸収に影響を及ぼし得る活動性胃腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、短腸症候群等）又は他の吸収不良症候群を有する。
間質性肺疾患又は間質性線維症を有する、又は TKI に起因する肺臓炎の病歴がある。ただし、放射線誘発性肺障害は本除外基準には含めない。	間質性肺疾患又は間質性線維症を有する、又は TKI に起因する肺臓炎の病歴がある。	胃腸の潰瘍を有する。 酸素補給を要する。 MRI 又は造影 CT スキャン検査により症候性脳転移又は軟膜病変が判明している。
下記のいずれかに該当する。 ・ 治験参加あるいは治験薬投与によりリスクが増大する可能性がある、その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・ 治験結果の解釈を妨げる可能性のある、その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・ 治験参加が不適切と治験責任医師等が判断する。 ・ 治験実施計画に目的が損なわれる可能性があるとして治験責任医師等及び／又は治験依頼者が判断する。	下記のいずれかに該当する。 ・ 治験参加あるいは治験薬投与によりリスクが増大する可能性がある、その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・ 治験結果の解釈を妨げる可能性のある、その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・ 治験参加が不適切と治験責任医師等が判断する。 ・ 治験実施計画に目的が損なわれる可能性があるとして治験責任医師等及び／又は治験依頼者が判断する。	下記のいずれかに該当する。 ・ 治験参加あるいは治験薬投与によりリスクが増大する可能性がある、その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・ 治験結果の解釈を妨げる可能性のある、その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状若しくは臨床検査値異常がある。 ・ 治験参加が不適切と治験責任医師等が判断する。 ・ 治験実施計画に目的が損なわれる可能性があるとして治験責任医師等及び／又は治験依頼者が判断する。

表 2.7.3.6-2 有効性評価項目の定義

評価項目	定義
奏効率	<p>解析対象集団中の奏効例（確定完全奏効 [CR]，確定部分奏効 [PR] の例数）の割合。</p> <p>効果の確定は，最初の奏効より4週以上経過後に再度奏効が確認されたものとする。以下の場合，非奏効例とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 確定の奏効が得られない被験者 ・ ベースライン又はベースライン後の腫瘍評価がない被験者 ・ 本剤投与後にベースライン後の腫瘍評価を実施しないで中止した被験者
奏効期間	<p>奏効（CR 又は PR）を最初に確認した日から病勢進行を確認した日又は理由を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間。</p> <p>奏効期間は奏効例のみ算出した。病勢進行又は死亡が確認できない被験者は，データカットオフ日前の最終腫瘍評価日で打ち切りとする。</p>
最良総合効果	<p>治験薬投与開始から病勢進行までの間に記録された，RECIST v1.1に基づく腫瘍縮小効果で最良の評価。</p> <p>最良総合効果が CR 又は PR の場合は，最初の確認日から4週以上経過後に再度確認する必要がある。安定（SD）は，初回投与後，少なくとも5週間 SD の基準を満たす必要がある。それ以外の場合，最良総合効果は評価不能（NE）となる。また，ベースライン後の画像が入手不可能ですべての時点の画像が揃わない場合も NE となる。非標的病変のみ有する場合は，RECIST v1.1に基づき，CR，non-CR/non-PD，PD 又は NE として評価する。</p>
臨床的有用率	<p>確定 CR 又は確定 PR であった被験者又は本剤投与後6カ月以上 SD であった被験者を臨床的有用とし，解析対象集団中の臨床的有用である被験者の割合。</p> <p>ただし，ベースライン後の腫瘍評価がない被験者，本剤投与後にベースライン後の腫瘍評価を実施しないで中止した被験者は臨床的有用に該当しないものとする。</p>
脳内病変の病勢進行までの期間	<p>治験薬投与開始から画像評価により脳内病変の病勢進行を確認した日又は理由を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間。</p> <p>画像評価により脳内病変の病勢進行は，脳内の新病変の出現又は RECIST v1.1に基づくいずれかの脳内病変の進行と定義する。脳内病変の病勢進行又は死亡が確認できない被験者は，データカットオフ日前の最終腫瘍評価日で打ち切りとする。</p>
PFS	<p>治験薬投与開始から病勢進行又は理由を問わない死亡のいずれか早い日までの期間。</p> <p>病勢進行又は死亡が確認できない被験者は，データカットオフ日前の最終腫瘍評価日で打ち切りとする。また次のような打ち切りに関するルールを適用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与後に関する情報が何ら得られない被験者は，初回投与日で打ち切りとする。 ・ フォローアップができない又はフォローアップの中止を希望する被験者は，データカットオフ日前の生存確認ができた日で打ち切りとする。
OS	<p>治験薬投与開始から理由を問わない死亡日までの期間。解析時点で生存している被験者は，データカットオフ日前の生存確認ができた日で打ち切りとする。また次のような打ち切りに関するルールを適用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与後に関する情報が何ら得られない被験者は，初回投与日で打ち切りとする。 ・ フォローアップができない又はフォローアップの中止を希望する被験者は，データカットオフ日前の生存確認ができた日で打ち切りとする。

評価項目	定義
脳内病変の奏効率	脳内病変（BICR 評価による標的病変，非標的病変，又は両方）のみ RECIST v1.1に基づき腫瘍縮小効果を評価した，その奏効率。 脳内病変の確定 CR，確定 PR を脳内の奏効例とする。
脳内病変の奏効期間	脳内病変だけの奏効期間。
脳内病変の PFS	脳内病変だけの PFS。
患者報告アウトカム	<p>患者報告アウトカムはすべて0～100のスコアで報告する。 QLQ-C30, QLQ-13, QLQ-29は，各ドメイン及び項目を線形変換して各評価時点のスコアを0～100 の範囲に標準化する。 機能/QOL は100が考え得る最もよい状態であることを表し，症状は100が最も重度であることを表す。 項目内又はドメイン内で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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・機能ドメイン及び全般的な QOL ベースラインからの変化量が10ポイント以上増加した場合は改善 ベースラインからの変化量が10ポイント以上減少した場合は悪化 上記以外は安定 ・症状ドメイン及び単一項目 ベースラインからの変化量が10ポイント以上減少した場合は改善 ベースラインからの変化量が10ポイント以上増加した場合は悪化 上記以外は安定

表 2.7.3.6-3 人口統計学的特性の要約 (ROS1有効性評価集団)

Demographic and Baseline Characteristics, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Sex				
n	9	7	37	53
Male	2 (22.2%)	3 (42.9%)	14 (37.8%)	19 (35.8%)
Female	7 (77.8%)	4 (57.1%)	23 (62.2%)	34 (64.2%)
Age (years)				
n	9	7	37	53
Mean	53.0	55.4	53.3	53.5
Std	13.0	9.1	11.5	11.3
Median	52.0	57.0	53.0	53.0
Q1, Q3	46.0, 63.0	50.0, 60.0	46.0, 61.0	46.0, 61.0
Min, Max	27, 67	40, 69	28, 73	27, 73
Age group (years)				
n	9	7	37	53
< 65	7 (77.8%)	6 (85.7%)	29 (78.4%)	42 (79.2%)
>= 65	2 (22.2%)	1 (14.3%)	8 (21.6%)	11 (20.8%)
Ethnicity				
n	0	7	37	44
Hispanic or Latino	0	0	2 (5.4%)	2 (4.5%)
Not Hispanic or Latino	0	5 (71.4%)	35 (94.6%)	40 (90.9%)
Not Stated	0	1 (14.3%)	0	1 (2.3%)
Unknown	0	1 (14.3%)	0	1 (2.3%)
Race				
n	9	7	37	53
Asian	1 (11.1%)	4 (57.1%)	14 (37.8%)	19 (35.8%)
Black or African American	0	0	3 (8.1%)	3 (5.7%)
White	8 (88.9%)	3 (42.9%)	20 (54.1%)	31 (58.5%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dm.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dm_REE.out
 27NOV2018 10:32

Page 1 of 3

Demographic and Baseline Characteristics, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Weight (kg)				
n	9	7	37	53
Mean	61.22	69.41	73.79	71.08
Std	11.77	18.85	16.40	16.46
Median	57.00	68.00	71.60	69.60
Q1, Q3	53.50, 63.50	54.90, 90.60	63.50, 82.40	60.00, 82.00
Min, Max	49.0, 86.0	47.2, 97.5	44.9, 115.9	44.9, 115.9
Height (cm)				
n	9	7	37	53
Mean	163.11	165.34	165.66	165.19
Std	10.26	9.65	8.86	9.07
Median	160.00	160.10	165.00	165.00
Q1, Q3	160.00, 168.00	157.10, 173.30	160.00, 169.00	159.00, 169.00
Min, Max	144.0, 179.0	157.0, 182.0	152.1, 192.0	144.0, 192.0
BSA (m2)				
n	9	7	37	53
Mean	1.66	1.76	1.84	1.80
Std	0.17	0.28	0.23	0.24
Median	1.66	1.71	1.79	1.76
Q1, Q3	1.56, 1.68	1.55, 2.05	1.73, 1.96	1.63, 1.92
Min, Max	1.5, 2.1	1.5, 2.2	1.4, 2.5	1.4, 2.5
BMI (kg/m²)				
n	9	7	37	53
Mean	23.25	24.97	26.77	25.93
Std	5.44	4.07	4.98	5.05
Median	21.48	25.17	25.65	24.94
Q1, Q3	19.05, 24.80	21.72, 29.43	23.32, 30.31	22.38, 29.07
Min, Max	17.4, 35.2	19.1, 30.2	17.8, 39.2	17.4, 39.2

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dm.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dm_REE.out
 27NOV2018 10:32

Demographic and Baseline Characteristics, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
ECOG				
n	9	7	37	53
0	3 (33.3%)	2 (28.6%)	15 (40.5%)	20 (37.7%)
1	6 (66.7%)	4 (57.1%)	17 (45.9%)	27 (50.9%)
2	0	1 (14.3%)	5 (13.5%)	6 (11.3%)
History of Smoking				
n	9	7	37	53
No	6 (66.7%)	6 (85.7%)	19 (51.4%)	31 (58.5%)
Yes	3 (33.3%)	1 (14.3%)	18 (48.6%)	22 (41.5%)
Current	1 (33.3%)	0	1 (5.6%)	2 (9.1%)
Former	2 (66.7%)	1 (100.0%)	17 (94.4%)	20 (90.9%)

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dm.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dm_REE.out
 27NOV2018 10:32

Page 3 of 3

[5.3.5.3-2 t_dm_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-4 疾患特性の要約 (ROS1有効性評価集団)

Disease Characteristics and History, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Primary Diagnosis				
n	9	7	37	53
Cancers of Lung	0	7 (100.0%)	0	7 (13.2%)
Non Small Cell Lung Cancer	9 (100.0%)	0	0	9 (17.0%)
Non-small cell lung cancer (NSCLC)	0	0	37 (100.0%)	37 (69.8%)
Histology				
n	9	0	37	46
ADENOCARCINOMA	0	0	35 (94.6%)	35 (76.1%)
BRONCHIOALVEOLAR CARCINOMA	0	0	1 (2.7%)	1 (2.2%)
CYTOLOGICAL	2 (22.2%)	0	0	2 (4.3%)
HISTOLOGICAL	7 (77.8%)	0	0	7 (15.2%)
CARCINOMAS WITH PLEOMORPHIC, SARCOMATOID, OR SARCOMATOUS ELEMENTS	0	0	1 (2.7%)	1 (2.2%)
Time Since Diagnosis (Months)				
n	0	7	37	44
Mean	NE	22.21	20.79	21.02
Std	NE	24.26	30.30	29.17
Median	NE	20.30	11.00	11.50
Q1, Q3	NE	1.00, 39.50	4.00, 23.10	3.25, 28.85
Min, Max	NE - NE	0.8, 66.0	1.0, 169.2	0.8, 169.2

Patients may have multiple sites of metastases at baseline.

Disease Characteristics and History, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Stage at Initial Diagnosis				
n	0	7	37	44
IB	0	0	2 (5.4%)	2 (4.5%)
IIB	0	1 (14.3%)	1 (2.7%)	2 (4.5%)
III	0	3 (42.9%)	0	3 (6.8%)
IIIA	0	0	5 (13.5%)	5 (11.4%)
IIIB	0	0	3 (8.1%)	3 (6.8%)
IIIC	0	0	1 (2.7%)	1 (2.3%)
IV	0	3 (42.9%)	24 (64.9%)	27 (61.4%)
UNKNOWN	0	0	1 (2.7%)	1 (2.3%)
Extent of Disease				
n	9	7	37	53
LOCALIZED	1 (11.1%)	0	0	1 (1.9%)
LOCALLY ADVANCED	1 (11.1%)	0	1 (2.7%)	2 (3.8%)
METASTATIC DISEASE	7 (77.8%)	7 (100.0%)	36 (97.3%)	50 (94.3%)
Metastatic Sites				
Bone	1 (11.1%)	3 (42.9%)	16 (43.2%)	20 (37.7%)
Brain	2 (22.2%)	3 (42.9%)	18 (48.6%)	23 (43.4%)
Liver	0	0	8 (21.6%)	8 (15.1%)
Lung	9 (100.0%)	6 (85.7%)	23 (62.2%)	38 (71.7%)
Lymph Nodes	7 (77.8%)	4 (57.1%)	27 (73.0%)	38 (71.7%)
Other	5 (55.6%)	1 (14.3%)	10 (27.0%)	16 (30.2%)

Patients may have multiple sites of metastases at baseline.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dm_dh.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dm_dh_REE.out
 24AUG2018 21:15 Page 2 of 2

[5.3.5.3-2 t_dm_dh_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-5 遺伝子融合及び腫瘍の種類 요약 (ROS1有効性評価集団)

Gene Fusion and Tumor Classification, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Gene Fusion Tumor Type (High Level) Tumor Type (Low Level)	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
ROS1 fusion-positive				
THORACIC	9 (100.0%)	0	0	9 (17.0%)
NSCLC	9 (100.0%)	0	0	9 (17.0%)
ROS1				
THORACIC	0	7 (100.0%)	37 (100.0%)	44 (83.0%)
NSCLC	0	7 (100.0%)	37 (100.0%)	44 (83.0%)

Patient diagnosis and tumor histology are mapped by the sponsor to a high-level and low-level term.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dm_gene.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dm_gene_REE.out
 24AUG2018 21:19

[5.3.5.3-2 t_dm_gene_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-6 前治療歴の要約 (ROS1有効性評価集団)

Previous Cancer Treatments, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Any previous therapy	9 (100.0%)	5 (71.4%)	32 (86.5%)	46 (86.8%)
Any chemotherapy	9 (100.0%)	4 (57.1%)	29 (78.4%)	42 (79.2%)
Any immunotherapy	0	0	5 (13.5%)	5 (9.4%)
Any targeted therapy	2 (22.2%)	1 (14.3%)	6 (16.2%)	9 (17.0%)
Any hormonal therapy	0	0	1 (2.7%)	1 (1.9%)
Prior lines of therapy				
n	9	7	37	53
0	0	3 (42.9%)	14 (37.8%)	17 (32.1%)
1	4 (44.4%)	3 (42.9%)	16 (43.2%)	23 (43.4%)
2	3 (33.3%)	0	2 (5.4%)	5 (9.4%)
3	2 (22.2%)	0	1 (2.7%)	3 (5.7%)
4	0	1 (14.3%)	2 (5.4%)	3 (5.7%)
>4	0	0	2 (5.4%)	2 (3.8%)
Any previous radiotherapy	3 (33.3%)	3 (42.9%)	18 (48.6%)	24 (45.3%)
Any previous surgeries	2 (22.2%)	5 (71.4%)	20 (54.1%)	27 (50.9%)

Lines of therapy are determined from the time of metastatic disease diagnosis. Patients may have received other therapies in the adjuvant or neo-adjuvant setting that would not count as a line of therapy in this population.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_cm_prior.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_cm_prior_REE.out
 27NOV2018 4:53 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_cm_prior_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-7 ベースライン時の脳転移病変の要約 (ROS1有効性評価集団)

Baseline CNS Disease, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Baseline CNS lesions by investigator				
n	9	7	37	53
Measurable	1 (11.1%)	0	4 (10.8%)	5 (9.4%)
Present	1 (11.1%)	3 (42.9%)	14 (37.8%)	18 (34.0%)
Absent	7 (77.8%)	4 (57.1%)	19 (51.4%)	30 (56.6%)
Any prior radiotherapy of the brain				
n	9	7	37	53
Yes	2 (22.2%)	3 (42.9%)	10 (27.0%)	15 (28.3%)
No	7 (77.8%)	4 (57.1%)	27 (73.0%)	38 (71.7%)
Time from end of prior radiotherapy to first dose				
n	2	3	10	15
<2 months	1 (50.0%)	3 (100.0%)	5 (50.0%)	9 (60.0%)
2 - <6 months	0	0	2 (20.0%)	2 (13.3%)
>=6 months	1 (50.0%)	0	3 (30.0%)	4 (26.7%)
Prior CNS Disease Treatment	2 (22.2%)	3 (42.9%)	3 (8.1%)	8 (15.1%)
Stereotactic Radiotherapy	0	3 (42.9%)	0	3 (5.7%)
Whole Brain +/- Stereotactic Radiotherapy	2 (22.2%)	0	3 (8.1%)	5 (9.4%)

Patients with history of CNS disease include those having prior surgery and/or radiation to the CNS, but not presenting with CNS lesions at baseline per the RECIST 1.1 Investigator assessment.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_dm_cns.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_dm_cns_REE.out
 30AUG2018 8:41 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_dm_cns_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-8 治験薬の投与状況の要約 (ROS1有効性評価集団)

Study Treatment Exposure, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Number of Cycles received [1]				
n	9	7	37	53
Mean	43.78	21.00	14.84	20.57
StdDev	31.87	13.64	8.53	18.57
Median	45.00	26.00	16.00	17.00
Q1, Q3	21.00, 57.00	6.00, 34.00	8.00, 20.00	8.00, 24.00
Min, Max	1.0, 92.0	1.0, 37.0	1.0, 42.0	1.0, 92.0
Total number of doses missed				
n	9	7	37	53
Mean	3.33	0.00	3.19	2.79
StdDev	4.39	0.00	3.82	3.78
Median	2.00	0.00	2.00	2.00
Q1, Q3	0.00, 4.00	0.00, 0.00	1.00, 4.00	1.00, 3.00
Min, Max	0.0, 14.0	0.0, 0.0	0.0, 21.0	0.0, 21.0
Total cumulative dose (mg)				
n	9	7	37	53
Mean	453761.11	297257.14	164967.57	231480.19
StdDev	423165.84	202109.23	98318.40	226354.41
Median	390450.00	398400.00	168200.00	184600.00
Q1, Q3	246000.00, 495600.00	100800.00, 433800.00	108200.00, 242400.00	108200.00, 274000.00
Min, Max	25200.0, 1411600.0	1600.0, 552000.0	7200.0, 351600.0	1600.0, 1411600.0
Treatment duration (months)				
n	9	7	37	53
Mean	22.21	18.60	11.77	14.44
StdDev	15.57	12.34	6.43	10.07
Median	18.61	23.75	13.96	14.72
Q1, Q3	14.96, 37.11	5.52, 30.23	6.54, 16.00	6.54, 18.37
Min, Max	0.6, 42.1	0.1, 32.2	0.5, 21.2	0.1, 42.1

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day. Dose intensity is a percentage based on total actual dose / total planned dose.

Study Treatment Exposure, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Dose intensity (%)				
n	9	7	37	53
Mean	86.98	94.91	79.48	82.79
StdDev	20.09	21.45	22.40	22.20
Median	89.86	100.00	85.71	89.73
Q1, Q3	88.17, 99.41	71.55, 100.00	63.50, 99.50	68.04, 99.54
Min, Max	37.6, 105.8	69.7, 133.3	30.8, 112.4	30.8, 133.3

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day. Dose intensity is a percentage based on total actual dose / total planned dose.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ex.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ex_REE.out
 09SEP2018 10:21

Page 2 of 2

[5.3.5.3-2 t_ex_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-9 奏効率, 最良総合効果の要約 (主治医評価, ROS1有効性評価集団)

Overall Efficacy: Objective Response and Best Overall Response (Investigator Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Responders	7 (77.8%)	6 (85.7%)	27 (73.0%)	40 (75.5%)
Non-Responders	2 (22.2%)	1 (14.3%)	10 (27.0%)	13 (24.5%)
95% CI for Response Rates	(39.99, 97.19)	(42.13, 99.64)	(55.88, 86.21)	(61.72, 86.24)
Complete Response (CR)	2 (22.2%)	2 (28.6%)	2 (5.4%)	6 (11.3%)
Partial Response (PR)	5 (55.6%)	4 (57.1%)	25 (67.6%)	34 (64.2%)
Stable Disease (SD)	0	0	2 (5.4%)	2 (3.8%)
Progressive Disease (PD)	2 (22.2%)	0	5 (13.5%)	7 (13.2%)
Non CR/PD	0	0	0	0
Missing or unevaluable	0	1 (14.3%)	3 (8.1%)	4 (7.5%)

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_borinv.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_borinv_REE.out
 24AUG2018 21:52 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_borinv_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-10 奏効期間の要約（主治医評価, ROS1有効性評価集団）

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Duration of Response (Investigator Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Response Duration - Investigator

	ALKA (N=7)	ST01 (N=6)	ST02 (N=27)	Total (N=40)
Patients included in analysis	7 (100.0%)	6 (100.0%)	27 (100.0%)	40 (100.0%)
Patients with event (%)	6 (85.7%)	3 (50.0%)	15 (55.6%)	24 (60.0%)
Earliest contributing event				
Disease Progression	5	3	14	22
Death	1	0	1	2
Patients without event (%)	1 (14.3%)	3 (50.0%)	12 (44.4%)	16 (40.0%)
Time to event (months)				
Median	17.6	21.4	14.5	16.6
95% CI for Median	(12.7, 35.9)	(6.3, NE)	(11.1, 16.6)	(13.1, 21.4)
25% and 75%-ile	12.7, 35.9	6.3, NE	9.1, 16.6	9.3, 28.6
Range	5.5 to 35.9	4.7 to 31.3*	3.7 to 16.8	3.7 to 35.9
6 Months				
Patients remaining at risk	6	5	22	33
Event free probability	0.86	0.83	0.81	0.83
95% CI	(0.60, 1.00)	(0.54, 1.00)	(0.67, 0.96)	(0.71, 0.94)
9 Months				
Patients remaining at risk	6	4	21	31
Event free probability	0.86	0.67	0.78	0.78
95% CI	(0.60, 1.00)	(0.29, 1.00)	(0.62, 0.93)	(0.65, 0.90)
12 Months				
Patients remaining at risk	6	4	15	25
Event free probability	0.86	0.67	0.65	0.69
95% CI	(0.60, 1.00)	(0.29, 1.00)	(0.47, 0.84)	(0.55, 0.84)
18 Months				
Patients remaining at risk	3	4	NE	7
Event free probability	0.43	0.67	NE	0.33
95% CI	(0.06, 0.80)	(0.29, 1.00)	NE	(0.15, 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_RSDRI_REE.out
 24AUG2018 22:03 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_km_RSDRI_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-11 PFS の要約 (BICR 評価, ROS1有効性評価集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Progression-free Survival (BICR Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017

Protocols: G040782, G040783, G040784

CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Earliest Contributing Event to BICR PFS

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Patients with event (%)	6 (66.7%)	2 (28.6%)	17 (45.9%)	25 (47.2%)
Earliest contributing event				
Disease Progression	5	2	13	20
Death	1	0	4	5
Patients without event (%)	3 (33.3%)	5 (71.4%)	20 (54.1%)	28 (52.8%)
Time to event (months)				
Median	26.3	NE	15.7	19.0
95% CI for Median	(6.5, 36.6)	(7.2, NE)	(8.3, NE)	(12.2, 36.6)
25% and 75%-ile	19.0, 36.6	16.8, NE	4.6, NE	7.7, 36.6
Range	0.9 to 36.6	0.0* to 32.2*	0.0* to 19.3*	0.0* to 36.6
6 Months				
Patients remaining at risk	7	5	25	37
Event free probability	0.89	1.00	0.74	0.80
95% CI	(0.68, 1.00)	(1.00, 1.00)	(0.60, 0.89)	(0.68, 0.91)
9 Months				
Patients remaining at risk	6	4	22	32
Event free probability	0.76	0.80	0.65	0.69
95% CI	(0.47, 1.00)	(0.45, 1.00)	(0.49, 0.81)	(0.56, 0.82)
12 Months				
Patients remaining at risk	6	3	19	28
Event free probability	0.76	0.80	0.59	0.65
95% CI	(0.47, 1.00)	(0.45, 1.00)	(0.43, 0.76)	(0.51, 0.78)
18 Months				
Patients remaining at risk	5	2	1	8
Event free probability	0.76	0.53	0.45	0.52
95% CI	(0.47, 1.00)	(0.05, 1.00)	(0.25, 0.65)	(0.36, 0.68)

Summaries of Time-to-Event (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_PFSRAD1_REE.out
24AUG2018 21:37 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_km_PFSRAD1_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-12 PFS の要約 (主治医評価, ROS1有効性評価集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Progression-free Survival (Investigator Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017

Protocols: G040782, G040783, G040784

CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Earliest Contributing Event to Investigator PFS

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Patients with event (%)	8 (88.9%)	3 (42.9%)	23 (62.2%)	34 (64.2%)
Earliest contributing event				
Disease Progression	7	3	20	30
Death	1	0	3	4
Patients without event (%)	1 (11.1%)	4 (57.1%)	14 (37.8%)	19 (35.8%)
Time to event (months)				
Median	19.0	22.5	14.0	15.5
95% CI for Median	(6.5, 29.6)	(7.2, NE)	(8.1, 15.7)	(10.0, 19.0)
25% and 75%-ile	6.5, 29.6	7.2, NE	6.3, 17.5	6.3, 22.5
Range	0.9 to 36.6	0.0* to 32.2*	0.0* to 19.3*	0.0* to 36.6
6 Months				
Patients remaining at risk	7	5	27	39
Event free probability	0.78	0.83	0.77	0.78
95% CI	(0.51, 1.00)	(0.54, 1.00)	(0.63, 0.91)	(0.67, 0.89)
9 Months				
Patients remaining at risk	6	4	22	32
Event free probability	0.67	0.67	0.63	0.64
95% CI	(0.36, 0.97)	(0.29, 1.00)	(0.47, 0.79)	(0.51, 0.77)
12 Months				
Patients remaining at risk	6	4	19	29
Event free probability	0.67	0.67	0.54	0.58
95% CI	(0.36, 0.97)	(0.29, 1.00)	(0.38, 0.71)	(0.44, 0.72)
18 Months				
Patients remaining at risk	5	4	1	10
Event free probability	0.56	0.67	0.10	0.35
95% CI	(0.23, 0.88)	(0.29, 1.00)	(0.00, 0.28)	(0.20, 0.50)

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_PFSINV_REE.out
24AUG2018 22:06 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_km_PFSINV_REE を再掲]

表 2.7.3.6-13 臨床的有用率の要約 (BICR 評価, ROS1有効性評価集団)

Overall Efficacy: Clinical Benefit Rate (BICR Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Clinical Benefit Rate	7 (77.8%)	6 (85.7%)	28 (75.7%)	41 (77.4%)
95% CI	(39.99, 97.19)	(42.13, 99.64)	(58.80, 88.23)	(63.79, 87.72)

Clinical benefit rate includes all patients with CR or PR plus patients with SD for at least 6 months after start of entrectinib. Otherwise, the patient is considered to not have clinical benefit. Confidence Intervals (CI) are calculated using the Clopper-Pearson method.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_cbricr.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_cbricr_REE.out
 21AUG2018 0:37 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_cbricr_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-14 臨床的有用率の要約 (主治医評価, ROS1有効性評価集団)

Overall Efficacy: Clinical Benefit (Investigator Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Clinical Benefit Rate	7 (77.8%)	6 (85.7%)	28 (75.7%)	41 (77.4%)
95% CI	(39.99, 97.19)	(42.13, 99.64)	(58.80, 88.23)	(63.79, 87.72)

Clinical benefit rate includes all patients with CR or PR plus patients with SD for at least 6 months after start of entrectinib. Otherwise, the patient is considered to not have clinical benefit. Confidence Intervals (CI) are calculated using the Clopper-Pearson method.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_cbrinv.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_cbrinv_REE.out
 24AUG2018 21:59 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_cbrinv_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-15 脳内病変の病勢進行までの期間の要約 (BICR 評価, ROS1有効性評価集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for CNS Progression-free Survival by BICR Assessment, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Earliest Contributing Event to CNS PFS

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Patients with event (%)	2 (22.2%)	3 (42.9%)	13 (35.1%)	18 (34.0%)
Earliest contributing event				
First New Lesion in CNS	1	0	1	2
Disease Progression	0	3	7	10
Death	1	0	5	6
Patients without event (%)	7 (77.8%)	4 (57.1%)	24 (64.9%)	35 (66.0%)
Time to event (months)				
Median	NE	NE	NE	NE
95% CI for Median	(19.0, NE)	(5.4, NE)	(13.6, NE)	(15.1, NE)
25% and 75%-ile	19.0, NE	5.4, NE	7.7, NE	8.3, NE
Range	0.9 to 42.0*	0.0* to 32.2*	0.0* to 19.3*	0.0* to 42.0*
6 Months				
Patients remaining at risk	7	4	27	38
Event free probability	0.89	0.67	0.80	0.80
95% CI	(0.68, 1.00)	(0.29, 1.00)	(0.67, 0.93)	(0.68, 0.91)
9 Months				
Patients remaining at risk	6	4	23	33
Event free probability	0.89	0.67	0.71	0.73
95% CI	(0.68, 1.00)	(0.29, 1.00)	(0.55, 0.86)	(0.60, 0.86)
12 Months				
Patients remaining at risk	6	4	20	30
Event free probability	0.89	0.67	0.71	0.73
95% CI	(0.68, 1.00)	(0.29, 1.00)	(0.55, 0.86)	(0.60, 0.86)
18 Months				
Patients remaining at risk	5	4	2	11
Event free probability	0.89	0.67	0.56	0.64
95% CI	(0.68, 1.00)	(0.29, 1.00)	(0.36, 0.76)	(0.49, 0.79)

Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/t_ef_km.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/t_ef_km_CNPFPS_REE.out
 30AUG2018 9:01 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_km_CNPFPS_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-16 OS の要約 (ROS1有効性評価集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Overall Survival, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Overall Survival

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=37)	Total (N=53)
Patients with event (%)	1 (11.1%)	0	8 (21.6%)	9 (17.0%)
Earliest contributing event				
Death	1	0	8	9
Patients without event (%)	8 (88.9%)	7 (100.0%)	29 (78.4%)	44 (83.0%)
Time to event (months)				
Median	NE	NE	NE	NE
95% CI for Median	(19.0, NE)	NE	NE	NE
25% and 75%-ile	NE	NE	15.1, NE	NE
Range	0.9* to 43.1*	1.7* to 32.2*	0.8* to 25.3*	0.8* to 43.1*
6 Months				
Patients remaining at risk	7	5	30	42
Event free probability	1.00	1.00	0.89	0.92
95% CI	(1.00, 1.00)	(1.00, 1.00)	(0.78, 0.99)	(0.84, 1.00)
9 Months				
Patients remaining at risk	7	5	26	38
Event free probability	1.00	1.00	0.82	0.87
95% CI	(1.00, 1.00)	(1.00, 1.00)	(0.69, 0.95)	(0.78, 0.97)
12 Months				
Patients remaining at risk	7	5	24	36
Event free probability	1.00	1.00	0.79	0.85
95% CI	(1.00, 1.00)	(1.00, 1.00)	(0.65, 0.93)	(0.74, 0.95)
18 Months				
Patients remaining at risk	5	4	9	18
Event free probability	1.00	1.00	0.74	0.82
95% CI	(1.00, 1.00)	(1.00, 1.00)	(0.59, 0.90)	(0.70, 0.93)

Summaries of Time-to-Event (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_OS_REE.out
 24AUG2018 21:40 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_km_OS_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-17 脳内病変の奏効期間の要約 (BICR 評価, ROS1有効性評価集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Intracranial Duration of Response (BICR Assessment), CNS BICR Measurable Disease, ROS1 NSCLC
 Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Intracranial Response Duration - BICR

	ST01 (N=2)	ST02 (N=7)	Total (N=9)
Patients included in analysis	2 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)
Patients with event (%)	2 (100.0%)	2 (28.6%)	4 (44.4%)
Earliest contributing event			
Disease Progression	2	0	2
Death	0	2	2
Patients without event (%)	0	5 (71.4%)	5 (55.6%)
Time to event (months)			
Median	8.7	NE	12.9
95% CI for Median	(4.6, 12.9)	(6.8, NE)	(4.6, NE)
25% and 75%-ile	4.6, 12.9	6.8, NE	6.8, NE
Range	4.6 to 12.9	2.4 to 13.0*	2.4 to 13.0*
6 Months			
Patients remaining at risk	1	5	6
Event free probability	0.50	0.86	0.76
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.60, 1.00)	(0.47, 1.00)
9 Months			
Patients remaining at risk	1	4	5
Event free probability	0.50	0.69	0.63
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.32, 1.00)	(0.30, 0.97)
12 Months			
Patients remaining at risk	1	2	3
Event free probability	0.50	0.69	0.63
95% CI	(0.00, 1.00)	(0.32, 1.00)	(0.30, 0.97)
18 Months			
Patients remaining at risk	NE	NE	NE
Event free probability	NE	NE	NE
95% CI	NE	NE	NE

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_RSDRIC_CNSM_REE.out
 24AUG2018 21:49

表 2.7.3.6-18 脳内病変の PFS の要約 (BICR 評価, ROS1 有効性評価集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Intracranial Progression-free Survival (BICR Assessment), CNS Disease at Baseline, ROS1 NSCLC
 Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Earliest Contributing Intracranial Response Event to BICR PFS

	ST01 (N=3)	ST02 (N=17)	Total (N=20)
Patients with event (%)	3 (100.0%)	10 (58.8%)	13 (65.0%)
Earliest contributing event			
Disease Progression	3	7	10
Death	0	3	3
Patients without event (%)	0	7 (41.2%)	7 (35.0%)
Time to event (months)			
Median	5.4	7.7	7.7
95% CI for Median	(5.3, 19.3)	(3.0, NE)	(3.8, 19.3)
25% and 75%-ile	5.3, 19.3	2.9, NE	3.0, 19.3
Range	5.3 to 19.3	0.0* to 13.9*	0.0* to 19.3
6 Months			
Patients remaining at risk	1	9	10
Event free probability	0.33	0.63	0.57
95% CI	(0.00, 0.87)	(0.39, 0.86)	(0.34, 0.80)
9 Months			
Patients remaining at risk	1	6	7
Event free probability	0.33	0.42	0.40
95% CI	(0.00, 0.87)	(0.17, 0.67)	(0.17, 0.63)
12 Months			
Patients remaining at risk	1	5	6
Event free probability	0.33	0.42	0.40
95% CI	(0.00, 0.87)	(0.17, 0.67)	(0.17, 0.63)
18 Months			
Patients remaining at risk	1	NE	1
Event free probability	0.33	NE	0.30
95% CI	(0.00, 0.87)	NE	(0.06, 0.54)

Summaries of Time-to-Event (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_ICPFS_CNS_REE.out
 24AUG2018 21:50 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_km_ICPFS_CNS_REE.out を再掲]

表 2.7.3.6-19 部分集団別の奏効率の要約 (BICR 評価, ROS1有効性対象集団)

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)			
			Patients		Response	
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)	
All	n/a	Responder	53	41 (77.4%)	(63.79, 87.72)	
		CR	53	3 (5.7%)	(1.18, 15.66)	
		PR	53	38 (71.7%)	(57.65, 83.21)	
		SD	53	1 (1.9%)	(0.05, 10.07)	
		PD	53	4 (7.5%)	(2.09, 18.21)	
		Non CR/PD	53	3 (5.7%)	(1.18, 15.66)	
		Missing or unevaluable	53	4 (7.5%)	(2.09, 18.21)	
		Sex	Male	Responder	19	15 (78.9%)
CR	19			1 (5.3%)	(0.13, 26.03)	
PR	19			14 (73.7%)	(48.80, 90.85)	
SD	19			0 (0.0%)	(0.00, 17.65)	
PD	19			1 (5.3%)	(0.13, 26.03)	
Non CR/PD	19			1 (5.3%)	(0.13, 26.03)	
Missing or unevaluable	19			2 (10.5%)	(1.30, 33.14)	
Female	Responder			34	26 (76.5%)	(58.83, 89.25)
	CR		34	2 (5.9%)	(0.72, 19.68)	
	PR		34	24 (70.6%)	(52.52, 84.90)	
	SD		34	1 (2.9%)	(0.07, 15.33)	
	PD		34	3 (8.8%)	(1.86, 23.68)	
	Non CR/PD		34	2 (5.9%)	(0.72, 19.68)	
	Missing or unevaluable		34	2 (5.9%)	(0.72, 19.68)	
	Age Group (yr)		18-<75	Responder	53	41 (77.4%)
CR				53	3 (5.7%)	(1.18, 15.66)
PR		53		38 (71.7%)	(57.65, 83.21)	
SD		53		1 (1.9%)	(0.05, 10.07)	
PD		53		4 (7.5%)	(2.09, 18.21)	
Non CR/PD		53		3 (5.7%)	(1.18, 15.66)	
Missing or unevaluable		53		4 (7.5%)	(2.09, 18.21)	

No patient is in the >=75 age group

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Age Group (yr)	18-<65	Responder	42	33 (78.6%)	(63.19, 89.70)
		CR	42	2 (4.8%)	(0.58, 16.16)
		PR	42	31 (73.8%)	(57.96, 86.14)
		SD	42	1 (2.4%)	(0.06, 12.57)
		PD	42	2 (4.8%)	(0.58, 16.16)
		Non CR/PD	42	3 (7.1%)	(1.50, 19.48)
		Missing or unevaluable	42	3 (7.1%)	(1.50, 19.48)
	>=65	Responder	11	8 (72.7%)	(39.03, 93.98)
		CR	11	1 (9.1%)	(0.23, 41.28)
		PR	11	7 (63.6%)	(30.79, 89.07)
		SD	11	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)
		PD	11	2 (18.2%)	(2.28, 51.78)
		Non CR/PD	11	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)
		Missing or unevaluable	11	1 (9.1%)	(0.23, 41.28)

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
CNS Disease Status at Baseline (Investigator Assessment)	Absent	Responder	30	24 (80.0%)	(61.43, 92.29)
		CR	30	3 (10.0%)	(2.11, 26.53)
		PR	30	21 (70.0%)	(50.60, 85.27)
		SD	30	1 (3.3%)	(0.08, 17.22)
		PD	30	0 (0.0%)	(0.00, 11.57)
		Non CR/PD	30	3 (10.0%)	(2.11, 26.53)
	Present	Missing or unevaluable	30	2 (6.7%)	(0.82, 22.07)
		Responder	23	17 (73.9%)	(51.59, 89.77)
		CR	23	0 (0.0%)	(0.00, 14.82)
		PR	23	17 (73.9%)	(51.59, 89.77)
		SD	23	0 (0.0%)	(0.00, 14.82)
		PD	23	4 (17.4%)	(4.95, 38.78)
		Non CR/PD	23	0 (0.0%)	(0.00, 14.82)
		Missing or unevaluable	23	2 (8.7%)	(1.07, 28.04)

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Entrectinib Dose	Below RP2D	Responder	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)
		CR	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		PR	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		SD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Non CR/PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
	At RP2D	Missing or unevaluable	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Responder	47	37 (78.7%)	(64.34, 89.30)
		CR	47	2 (4.3%)	(0.52, 14.54)
		PR	47	35 (74.5%)	(59.65, 86.06)
		SD	47	1 (2.1%)	(0.05, 11.29)
		PD	47	3 (6.4%)	(1.34, 17.54)
	Above RP2D	Non CR/PD	47	3 (6.4%)	(1.34, 17.54)
		Missing or unevaluable	47	3 (6.4%)	(1.34, 17.54)
		Responder	4	2 (50.0%)	(6.76, 93.24)
		CR	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		PR	4	2 (50.0%)	(6.76, 93.24)
		SD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
	PD	4	1 (25.0%)	(0.63, 80.59)	
	Non CR/PD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)	
	Missing or unevaluable	4	1 (25.0%)	(0.63, 80.59)	

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)			
			Patients	Response		
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)	
Region	APAC	Responder	19	15 (78.9%)	(54.43, 93.95)	
		CR	19	0 (0.0%)	(0.00, 17.65)	
		PR	19	15 (78.9%)	(54.43, 93.95)	
		SD	19	0 (0.0%)	(0.00, 17.65)	
		PD	19	2 (10.5%)	(1.30, 33.14)	
		Non CR/PD	19	1 (5.3%)	(0.13, 26.03)	
	EU	Missing or unevaluable	19	1 (5.3%)	(0.13, 26.03)	
		Responder	19	14 (73.7%)	(48.80, 90.85)	
		CR	19	3 (15.8%)	(3.38, 39.58)	
		PR	19	11 (57.9%)	(33.50, 79.75)	
		SD	19	1 (5.3%)	(0.13, 26.03)	
		PD	19	2 (10.5%)	(1.30, 33.14)	
	NA	Non CR/PD	19	1 (5.3%)	(0.13, 26.03)	
		Missing or unevaluable	19	1 (5.3%)	(0.13, 26.03)	
		Responder	15	12 (80.0%)	(51.91, 95.67)	
		CR	15	0 (0.0%)	(0.00, 21.80)	
		PR	15	12 (80.0%)	(51.91, 95.67)	
		SD	15	0 (0.0%)	(0.00, 21.80)	
			PD	15	0 (0.0%)	(0.00, 21.80)
			Non CR/PD	15	1 (6.7%)	(0.17, 31.95)
			Missing or unevaluable	15	2 (13.3%)	(1.66, 40.46)

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)			
			Patients	Response		
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)	
ECOG Performance Status	0	Responder	20	19 (95.0%)	(75.13, 99.87)	
		CR	20	2 (10.0%)	(1.23, 31.70)	
		PR	20	17 (85.0%)	(62.11, 96.79)	
		SD	20	0 (0.0%)	(0.00, 16.84)	
		PD	20	0 (0.0%)	(0.00, 16.84)	
		Non CR/PD	20	0 (0.0%)	(0.00, 16.84)	
	1	Missing or unevaluable	20	1 (5.0%)	(0.13, 24.87)	
		Responder	27	19 (70.4%)	(49.82, 86.25)	
		CR	27	1 (3.7%)	(0.09, 18.97)	
		PR	27	18 (66.7%)	(46.04, 83.48)	
		SD	27	1 (3.7%)	(0.09, 18.97)	
		PD	27	2 (7.4%)	(0.91, 24.29)	
	2	Non CR/PD	27	3 (11.1%)	(2.35, 29.16)	
		Missing or unevaluable	27	2 (7.4%)	(0.91, 24.29)	
		Responder	6	3 (50.0%)	(11.81, 88.19)	
		CR	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)	
		PR	6	3 (50.0%)	(11.81, 88.19)	
		SD	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)	
		PD	6	2 (33.3%)	(4.33, 77.72)	
		Non CR/PD	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)	
		Missing or unevaluable	6	1 (16.7%)	(0.42, 64.12)	
Any prior systemic therapy		N	Responder	7	7 (100.0%)	(59.04, 100.00)
			CR	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
			PR	7	7 (100.0%)	(59.04, 100.00)
	SD		7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)	
	PD		7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)	
	Non CR/PD		7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)	
	Y	Missing or unevaluable	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)	
		Responder	46	34 (73.9%)	(58.87, 85.73)	
		CR	46	3 (6.5%)	(1.37, 17.90)	
		PR	46	31 (67.4%)	(51.98, 80.47)	
		SD	46	1 (2.2%)	(0.06, 11.53)	
	PD	46	4 (8.7%)	(2.42, 20.79)		
	Non CR/PD	46	3 (6.5%)	(1.37, 17.90)		
	Missing or unevaluable	46	4 (8.7%)	(2.42, 20.79)		

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Prior chemotherapy	N	Responder	11	10 (90.9%)	(58.72, 99.77)
		CR	11	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)
		PR	11	10 (90.9%)	(58.72, 99.77)
		SD	11	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)
		PD	11	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)
		Non CR/PD	11	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)
		Missing or unevaluable	11	1 (9.1%)	(0.23, 41.28)
	Y	Responder	42	31 (73.8%)	(57.96, 86.14)
		CR	42	3 (7.1%)	(1.50, 19.48)
		PR	42	28 (66.7%)	(50.45, 80.43)
		SD	42	1 (2.4%)	(0.06, 12.57)
		PD	42	4 (9.5%)	(2.66, 22.62)
		Non CR/PD	42	3 (7.1%)	(1.50, 19.48)
		Missing or unevaluable	42	3 (7.1%)	(1.50, 19.48)
Prior immunotherapy	N	Responder	48	37 (77.1%)	(62.69, 87.97)
		CR	48	3 (6.3%)	(1.31, 17.20)
		PR	48	34 (70.8%)	(55.94, 83.05)
		SD	48	1 (2.1%)	(0.05, 11.07)
		PD	48	3 (6.3%)	(1.31, 17.20)
		Non CR/PD	48	3 (6.3%)	(1.31, 17.20)
		Missing or unevaluable	48	4 (8.3%)	(2.32, 19.98)
	Y	Responder	5	4 (80.0%)	(28.36, 99.49)
		CR	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		PR	5	4 (80.0%)	(28.36, 99.49)
		SD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		PD	5	1 (20.0%)	(0.51, 71.64)
		Non CR/PD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Missing or unevaluable	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)		
			Patients	Response	
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Prior targeted therapy	N	Responder	44	33 (75.0%)	(59.66, 86.81)
		CR	44	2 (4.5%)	(0.56, 15.47)
		PR	44	31 (70.5%)	(54.80, 83.24)
		SD	44	1 (2.3%)	(0.06, 12.02)
		PD	44	3 (6.8%)	(1.43, 18.66)
		Non CR/PD	44	3 (6.8%)	(1.43, 18.66)
	Y	Missing or unevaluable	44	4 (9.1%)	(2.53, 21.67)
		Responder	9	8 (88.9%)	(51.75, 99.72)
		CR	9	1 (11.1%)	(0.28, 48.25)
		PR	9	7 (77.8%)	(39.99, 97.19)
		SD	9	0 (0.0%)	(0.00, 33.63)
		PD	9	1 (11.1%)	(0.28, 48.25)
		Non CR/PD	9	0 (0.0%)	(0.00, 33.63)
		Missing or unevaluable	9	0 (0.0%)	(0.00, 33.63)
Prior hormonal therapy	N	Responder	52	40 (76.9%)	(63.16, 87.47)
		CR	52	3 (5.8%)	(1.21, 15.95)
		PR	52	37 (71.2%)	(56.92, 82.87)
		SD	52	1 (1.9%)	(0.05, 10.26)
		PD	52	4 (7.7%)	(2.14, 18.54)
		Non CR/PD	52	3 (5.8%)	(1.21, 15.95)
	Y	Missing or unevaluable	52	4 (7.7%)	(2.14, 18.54)
		Responder	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)
		CR	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		PR	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)
		SD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		Non CR/PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		Missing or unevaluable	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
Other prior therapy	N	Responder	53	41 (77.4%)	(63.79, 87.72)
		CR	53	3 (5.7%)	(1.18, 15.66)
		PR	53	38 (71.7%)	(57.65, 83.21)
		SD	53	1 (1.9%)	(0.05, 10.07)
		PD	53	4 (7.5%)	(2.09, 18.21)
		Non CR/PD	53	3 (5.7%)	(1.18, 15.66)
		Missing or unevaluable	53	4 (7.5%)	(2.09, 18.21)
Number of prior systemic therapies	0	Responder	17	15 (88.2%)	(63.56, 98.54)
		CR	17	0 (0.0%)	(0.00, 19.51)
		PR	17	15 (88.2%)	(63.56, 98.54)

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_Rt0/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_Rt0/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)		
			Patients	Response	
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Number of prior systemic therapies	0	SD	17	0 (0.0%)	(0.00, 19.51)
		PD	17	0 (0.0%)	(0.00, 19.51)
		Non CR/PD	17	2 (11.8%)	(1.46, 36.44)
	1	Missing or unevaluable	17	0 (0.0%)	(0.00, 19.51)
		Responder	23	14 (60.9%)	(38.54, 80.29)
		CR	23	1 (4.3%)	(0.11, 21.95)
		PR	23	13 (56.5%)	(34.49, 76.81)
		SD	23	1 (4.3%)	(0.11, 21.95)
		PD	23	3 (13.0%)	(2.78, 33.59)
		Non CR/PD	23	1 (4.3%)	(0.11, 21.95)
		Missing or unevaluable	23	4 (17.4%)	(4.95, 38.78)
		Responder	5	5 (100.0%)	(47.82, 100.00)
		CR	5	2 (40.0%)	(5.27, 85.34)
		PR	5	3 (60.0%)	(14.66, 94.73)
		SD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
	2	PD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Non CR/PD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Missing or unevaluable	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Responder	3	3 (100.0%)	(29.24, 100.00)
		CR	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		PR	3	3 (100.0%)	(29.24, 100.00)
	3	SD	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		PD	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Non CR/PD	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Missing or unevaluable	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Responder	3	2 (66.7%)	(9.43, 99.16)
		CR	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
	4	PR	3	2 (66.7%)	(9.43, 99.16)
SD		3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)	
PD		3	1 (33.3%)	(0.84, 90.57)	
Non CR/PD		3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)	
Missing or unevaluable		3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)	
Responder		2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)	
>4	CR	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	PR	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)	
	SD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	Non CR/PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	Missing or unevaluable	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	Responder	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)	
	CR	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_Rt0/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_Rt0/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)		
			Patients	Response	
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Number of prior anticancer radiation therapies	0	Responder	29	24 (82.8%)	(64.23, 94.15)
		CR	29	1 (3.4%)	(0.09, 17.76)
		PR	29	23 (79.3%)	(60.28, 92.01)
	1	SD	29	1 (3.4%)	(0.09, 17.76)
		PD	29	2 (6.9%)	(0.85, 22.77)
		Non CR/PD	29	1 (3.4%)	(0.09, 17.76)
		Missing or unevaluable	29	1 (3.4%)	(0.09, 17.76)
		Responder	16	11 (68.8%)	(41.34, 88.98)
		CR	16	2 (12.5%)	(1.55, 38.35)
		PR	16	9 (56.3%)	(29.88, 80.25)
		SD	16	0 (0.0%)	(0.00, 20.59)
		PD	16	1 (6.3%)	(0.16, 30.23)
		Non CR/PD	16	1 (6.3%)	(0.16, 30.23)
		Missing or unevaluable	16	3 (18.8%)	(4.05, 45.65)
		2	Responder	2	2 (100.0%)
	CR		2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
	PR		2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)
	SD		2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
	PD		2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
	Non CR/PD		2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
	3	Missing or unevaluable	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Responder	5	3 (60.0%)	(14.66, 94.73)
		CR	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		PR	5	3 (60.0%)	(14.66, 94.73)
		SD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		PD	5	1 (20.0%)	(0.51, 71.64)
	>4	Non CR/PD	5	1 (20.0%)	(0.51, 71.64)
		Missing or unevaluable	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
Responder		1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)	
CR		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
PR		1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)	
SD		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	Non CR/PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	Missing or unevaluable	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	Missing or unevaluable	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)			
			Patients	Response		
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)	
Number of prior anticancer surgeries	0	Responder	26	18 (69.2%)	(48.21, 85.67)	
		CR	26	1 (3.8%)	(0.10, 19.64)	
		PR	26	17 (65.4%)	(44.33, 82.79)	
		SD	26	1 (3.8%)	(0.10, 19.64)	
		PD	26	3 (11.5%)	(2.45, 30.15)	
	1	Non CR/PD	26	1 (3.8%)	(0.10, 19.64)	
		Missing or unevaluable	26	3 (11.5%)	(2.45, 30.15)	
		Responder	12	11 (91.7%)	(61.52, 99.79)	
		CR	12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)	
		PR	12	11 (91.7%)	(61.52, 99.79)	
		SD	12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)	
		PD	12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)	
		Non CR/PD	12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)	
		Missing or unevaluable	12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)	
		2	Responder	10	9 (90.0%)	(55.50, 99.75)
	CR		10	2 (20.0%)	(2.52, 55.61)	
	PR		10	7 (70.0%)	(34.75, 93.33)	
	SD		10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)	
	PD		10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)	
	Non CR/PD		10	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)	
	Missing or unevaluable		10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)	
	3		Responder	4	2 (50.0%)	(6.76, 93.24)
			CR	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
			PR	4	2 (50.0%)	(6.76, 93.24)
		SD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)	
		PD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)	
		Non CR/PD	4	1 (25.0%)	(0.63, 80.59)	
		Missing or unevaluable	4	1 (25.0%)	(0.63, 80.59)	
		4	Responder	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)
			CR	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
			PR	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)
	SD		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
PD	1		0 (0.0%)	(0.00, 97.50)		
Non CR/PD	1		0 (0.0%)	(0.00, 97.50)		
Missing or unevaluable	1		0 (0.0%)	(0.00, 97.50)		

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)		
			Patients	Response	
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
BICR-confirmed measurable disease at baseline and have received at least one dose of entrectinib	Y	Responder	53	41 (77.4%)	(63.79, 87.72)
		CR	53	3 (5.7%)	(1.18, 15.66)
		PR	53	38 (71.7%)	(57.65, 83.21)
		SD	53	1 (1.9%)	(0.05, 10.07)
		PD	53	4 (7.5%)	(2.09, 18.21)
		Non CR/PD	53	3 (5.7%)	(1.18, 15.66)
		Missing or unevaluable	53	4 (7.5%)	(2.09, 18.21)
Gene Fusion Partner at Time Enrollment	CD74 - ROS1	Responder	21	18 (85.7%)	(63.66, 96.95)
		CR	21	0 (0.0%)	(0.00, 16.11)
		PR	21	18 (85.7%)	(63.66, 96.95)
		SD	21	0 (0.0%)	(0.00, 16.11)
		PD	21	1 (4.8%)	(0.12, 23.82)
		Non CR/PD	21	1 (4.8%)	(0.12, 23.82)
	EZR - ROS1	Missing or unevaluable	21	1 (4.8%)	(0.12, 23.82)
		Responder	5	4 (80.0%)	(28.36, 99.49)
		CR	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		PR	5	4 (80.0%)	(28.36, 99.49)
		SD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		PD	5	1 (20.0%)	(0.51, 71.64)
	SDC4 - ROS1	Non CR/PD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Missing or unevaluable	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Responder	6	4 (66.7%)	(22.28, 95.67)
CR		6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)	
PR		6	4 (66.7%)	(22.28, 95.67)	
SD		6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)	
PD	6	2 (33.3%)	(4.33, 77.72)		

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)		
			Patients	Response	
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Gene Fusion Partner at Time Enrollment	SDC4 - ROS1	Non CR/PD	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
		Missing or unevaluable	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
	SLC34A2 - ROS1	Responder	7	4 (57.1%)	(18.41, 90.10)
		CR	7	1 (14.3%)	(0.36, 57.87)
		PR	7	3 (42.9%)	(9.90, 81.59)
		SD	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
		PD	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
		Non CR/PD	7	1 (14.3%)	(0.36, 57.87)
	TPM3 - ROS1	Missing or unevaluable	7	2 (28.6%)	(3.67, 70.96)
		Responder	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		CR	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		PR	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		SD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Non CR/PD	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		Missing or unevaluable	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
	Unknown	Responder	12	10 (83.3%)	(51.59, 97.91)
		CR	12	2 (16.7%)	(2.09, 48.41)
		PR	12	8 (66.7%)	(34.89, 90.08)
		SD	12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)
PD		12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)	
Non CR/PD		12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)	
Missing or unevaluable		12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)	
Prior radiation to the brain timing relative to the start of study		No prior radiation	Responder	38	29 (76.3%)
	CR		38	3 (7.9%)	(1.66, 21.38)
	PR		38	26 (68.4%)	(51.35, 82.50)
	SD		38	1 (2.6%)	(0.07, 13.81)
	PD		38	3 (7.9%)	(1.66, 21.38)
	<2 months	Non CR/PD	38	3 (7.9%)	(1.66, 21.38)
		Missing or unevaluable	38	2 (5.3%)	(0.64, 17.75)
		Responder	9	8 (88.9%)	(51.75, 99.72)

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 Enrollment cutoff: Apr 30 2017, CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=53)		
			Patients	Response	
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Prior radiation to the brain timing relative to the start of study	<2 months	CR	9	0 (0.0%)	(0.00, 33.63)
		PR	9	8 (88.9%)	(51.75, 99.72)
		SD	9	0 (0.0%)	(0.00, 33.63)
		PD	9	0 (0.0%)	(0.00, 33.63)
		Non CR/PD	9	0 (0.0%)	(0.00, 33.63)
	>=2 to <6 months	Missing or unevaluable	9	1 (11.1%)	(0.28, 48.25)
		Responder	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		CR	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		PR	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		SD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
	>=6 months	PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Non CR/PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Missing or unevaluable	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		Responder	4	3 (75.0%)	(19.41, 99.37)
		CR	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		PR	4	3 (75.0%)	(19.41, 99.37)
		SD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		PD	4	1 (25.0%)	(0.63, 80.59)
Non CR/PD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)		
Missing or unevaluable	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)		

No patient is in the >=75 age group

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/program/ra100_t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_EMA_RtQ/prod/output/ra100_t_ef_rsp_sub_NDA_REE.out
 27JUL2019 1:47

[申請後に差し替え]

表 2.7.3.6-20 奏効率及び最良総合効果の要約 (BICR 評価, ROS1有効性対象集団)

Overall Efficacy: Objective Response and Best Overall Response (BICR Assessment), ROS1 as-treated population with enrollment cutoff of Nov 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=11)	ST01 (N=8)	ST02 (N=84)	Total (N=103)
Responders	8 (72.7%)	6 (75.0%)	56 (66.7%)	70 (68.0%)
Non-Responders	3 (27.3%)	2 (25.0%)	28 (33.3%)	33 (32.0%)
95% CI for Response Rates	(39.03, 93.98)	(34.91, 96.81)	(55.54, 76.58)	(58.04, 76.82)
Complete Response (CR)	3 (27.3%)	0	6 (7.1%)	9 (8.7%)
Partial Response (PR)	5 (45.5%)	6 (75.0%)	50 (59.5%)	61 (59.2%)
Stable Disease (SD)	1 (9.1%)	0	7 (8.3%)	8 (7.8%)
Progressive Disease (PD)	1 (9.1%)	0	6 (7.1%)	7 (6.8%)
Non CR/PD	1 (9.1%)	1 (12.5%)	5 (6.0%)	7 (6.8%)
Missing or unevaluable	0	1 (12.5%)	10 (11.9%)	11 (10.7%)

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/ah_sa1533_t_ef_boricr.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/ah_sa1533_t_ef_boricr_ROS1EA2.out
 31OCT2018 17:38

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 ah_sa1533_t_ef_boricr_ROS1EA2.out を再掲]

表 2.7.3.6-21 奏効期間の要約 (BICR 評価, ROS1有効性対象集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Duration of Response (BICR Assessment), ROS1 as-treated population with enrollment cutoff of Nov 30, 2017

Protocols: G040782, G040783, G040784

CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Response Duration - BICR

	ALKA (N=8)	ST01 (N=6)	ST02 (N=56)	Total (N=70)
Patients included in analysis	8 (100.0%)	6 (100.0%)	56 (100.0%)	70 (100.0%)
Patients with event (%)	6 (75.0%)	2 (33.3%)	18 (32.1%)	26 (37.1%)
Earliest contributing event				
Disease Progression	5	2	15	22
Death	1	0	3	4
Patients without event (%)	2 (25.0%)	4 (66.7%)	38 (67.9%)	44 (62.9%)
Time to event (months)				
Median	24.6	NE	NE	19.0
95% CI for Median	(15.3, 34.8)	(6.5, NE)	(9.5, NE)	(12.6, 34.8)
25% and 75%-ile	15.3, 34.8	15.7, NE	6.8, NE	9.1, 34.8
Range	5.5 to 34.8	4.7* to 31.3*	1.8* to 18.4*	1.8* to 34.8
6 Months				
Patients remaining at risk	7	5	31	43
Event free probability	0.88	1.00	0.76	0.80
95% CI	(0.65, 1.00)	(1.00, 1.00)	(0.65, 0.88)	(0.70, 0.90)
9 Months				
Patients remaining at risk	7	4	25	36
Event free probability	0.88	0.80	0.74	0.76
95% CI	(0.65, 1.00)	(0.45, 1.00)	(0.62, 0.86)	(0.65, 0.87)
12 Months				
Patients remaining at risk	6	3	10	19
Event free probability	0.88	0.80	0.58	0.66
95% CI	(0.65, 1.00)	(0.45, 1.00)	(0.41, 0.75)	(0.52, 0.79)
18 Months				
Patients remaining at risk	5	2	1	8
Event free probability	0.73	0.53	0.52	0.52
95% CI	(0.41, 1.00)	(0.05, 1.00)	(0.34, 0.71)	(0.34, 0.70)

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/ah_sa1533_t_ef_km.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30222/i40782a/reports/ah_sa1533_t_ef_km_RSDRR1_ROS1EA2.out
31OCT2018 17:40

Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 ah_sa1533_t_ef_km_RSDRR1_ROS1EA2.out を再掲]

表 2.7.3.6-22 奏効率及び最良総合効果の要約 (BICR 評価, 観察期間を問わない ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 集団)

Objective Response Rate (BICR Assessment) , ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable or without 12M follow-up enrolled up to NOV 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ALKA (N=9)	ST01 (N=7)	ST02 (N=78)	Total (N=94)
Responders	7 (77.8%)	6 (85.7%)	55 (70.5%)	68 (72.3%)
Non-Responders	2 (22.2%)	1 (14.3%)	23 (29.5%)	26 (27.7%)
95% CI for Response Rates	(39.99, 97.19)	(42.13, 99.64)	(59.11, 80.30)	(62.15, 81.07)
Complete Response (CR)	2 (22.2%)	0	5 (6.4%)	7 (7.4%)
Partial Response (PR)	5 (55.6%)	6 (85.7%)	50 (64.1%)	61 (64.9%)
Stable Disease (SD)	1 (11.1%)	0	6 (7.7%)	7 (7.4%)
Progressive Disease (PD)	1 (11.1%)	0	6 (7.7%)	7 (7.4%)
Non CR/PD	0	0	4 (5.1%)	4 (4.3%)
Missing or unevaluable	0	1 (14.3%)	7 (9.0%)	8 (8.5%)

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_REE3.out
 10SEP2018 18:16 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_boricr_REE3.out を再掲]

表 2.7.3.6-23 奏効期間の要約 (BICR 評価, 観察期間を問わない ROS1融合遺伝子陽性 NSCLC 集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Duration of Response (BICR Assessment), ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable or without 12M follow-up
 enrolled up to NOV 30, 2017
 Protocols: G040782, G040783, G040784
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Response Duration - BICR

	ALKA (N=7)	ST01 (N=6)	ST02 (N=55)	Total (N=68)
Patients included in analysis	7 (100.0%)	6 (100.0%)	55 (100.0%)	68 (100.0%)
Patients with event (%)	5 (71.4%)	2 (33.3%)	18 (32.7%)	25 (36.8%)
Earliest contributing event				
Disease Progression	4	2	15	21
Death	1	0	3	4
Patients without event (%)	2 (28.6%)	4 (66.7%)	37 (67.3%)	43 (63.2%)
Time to event (months)				
Median	28.6	NE	NE	15.7
95% CI for Median	(15.3, 34.8)	(6.5, NE)	(9.5, NE)	(12.6, 34.8)
25% and 75%-ile	15.3, 34.8	15.7, NE	6.8, NE	9.1, 34.8
Range	5.5 to 34.8	4.7* to 31.3*	1.8* to 18.4*	1.8* to 34.8
6 Months				
Patients remaining at risk	6	5	30	41
Event free probability	0.86	1.00	0.76	0.79
95% CI	(0.60, 1.00)	(1.00, 1.00)	(0.64, 0.88)	(0.69, 0.89)
9 Months				
Patients remaining at risk	6	4	25	35
Event free probability	0.86	0.80	0.73	0.75
95% CI	(0.60, 1.00)	(0.45, 1.00)	(0.61, 0.86)	(0.64, 0.86)
12 Months				
Patients remaining at risk	5	3	10	18
Event free probability	0.86	0.80	0.58	0.65
95% CI	(0.60, 1.00)	(0.45, 1.00)	(0.41, 0.75)	(0.51, 0.78)
18 Months				
Patients remaining at risk	4	2	1	7
Event free probability	0.69	0.53	0.52	0.50
95% CI	(0.32, 1.00)	(0.05, 1.00)	(0.33, 0.71)	(0.32, 0.68)

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_REE3.out
 08SEP2018 0:53 Page 1 of 1

[5.3.5.3-2 t_ef_km_RSDRR1_REE3.out を再掲]

2.7.3.7 参考文献

- 1) Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963-71.

2.7.3.8 STARTRK-2試験における有効性評価集団の修正後の結果

本申請後に、STARTRK-2試験の37例の有効性解析対象に有効性評価集団の定義から逸脱した4例が含まれていることが明らかとなった。4例の内訳は、ROS1阻害剤の投与歴がある被験者2例、初回奏効からの観察期間が12カ月未満である被験者2例であった。

本項では、当該4例が解析対象集団に組み入れられた経緯及び当該4例を除いた有効性評価集団（33例）における有効性の主要な結果を示す。

2.7.3.8.1 当該被験者が組み入れられた経緯

(1) ROS1阻害剤の投与歴がある被験者

1例は、クリゾチニブ投与歴があり、クリゾチニブ投与中に病勢進行が認められた患者にも関わらず、治験実施施設がROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホートに誤って登録した。データカットオフ（2018年5月31日）時点で逸脱は報告されておらず、治験依頼者は登録されたコホート情報に基づき、本被験者を有効性評価集団に組み入れて解析した。

もう1例は、本試験参加前にクリゾチニブによる治療が実施されたものの、有害事象により投与を中止し、クリゾチニブ投与後の腫瘍評価は実施されていなかった。当該被験者は治験実施計画書第2版（20■■年■■月■■日作成）の逸脱として報告されたが、治験依頼者は毒性によるROS1阻害剤投与中止は本剤の有効性が期待でき、投与の対象になりうると判断し、ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホートへの登録を認めるProtocol Exemption Requestを承認した。また、治験実施計画書第3版（20■■年■■月■■日作成）の除外基準に、TRK、ROS1及びALK阻害剤の不耐容の患者については、治験依頼者と登録の可否を相談可能であることが追加された。治験依頼者は登録されたコホート情報に基づき、本被験者を有効性評価集団に組み入れて解析した。

(2) 初回奏効からの観察期間が12カ月未満である被験者

有効性評価集団に含める被験者の観察期間について、海外規制当局との協議に基づき奏効例ではデータカットオフ時点で初回奏効から12カ月以上の観察期間を有すると定義した。しかしながら、本試験の主要評価項目である奏効率はBICR評価であるため、治験依頼者はBICRによる評価結果に関する情報を主解析完了まで入手できなかった。そのため、申請時には対象患者を2017年4月30日までに登録された全ての被験者とし、チロシンキナーゼ阻害剤が比較的早期から奏効が認められることを踏まえ、初回奏効から12カ月以上経過する時期の予測に基づき、データカットオフ日を2018年5月31日と設定して主解析を行った。

結果的に2例の被験者は、データカットオフ時点での初回奏効からの観察期間は11.9カ月及び8.6カ月であり、12カ月以上を満たしていなかった。

2.7.3.8.2 当該被験者を除いた有効性評価集団の結果

当該4例を除いた有効性評価集団33例の有効性の要約を表 2.7.3.8.2-1に示す。

奏効率は、75.8%（95%CI：57.74～88.91%）であり、奏効と判定された被験者の内訳はCRが1例（3.0%）、PRが24例（72.7%）であった（表 2.7.3.8.2-4）。95%信頼区間の下限値が事前に規定した50%を超えており、当該4例を除いた場合でも本剤の有効性が確認された。

その他の有効性の項目、及び人口統計学的特性及びベースライン時特性は、当該4例を含む有効性評価集団とほぼ同様の結果であった（表 2.7.3.2.1-1、表 2.7.3.6-3、表 2.7.3.6-4）。

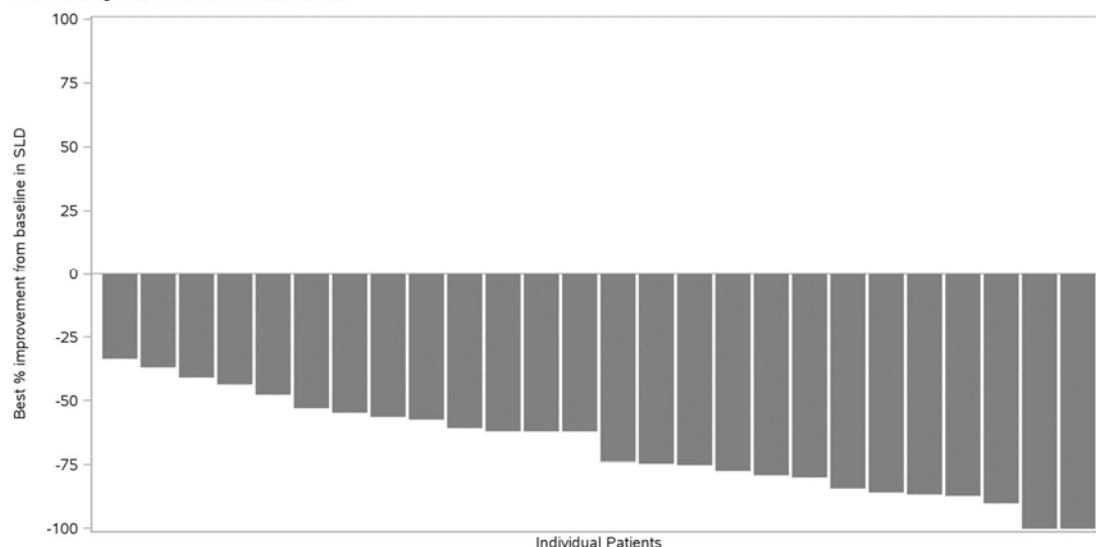
表 2.7.3.8.2-1 有効性の要約 (STARTRK-2試験, 33例の ROS1有効性評価集団)

主要評価項目	奏効率	N = 33
	奏効例 (%)	25 (75.8%)
	95%CI	57.74~88.91%
副次評価項目	臨床的有用率	N = 33
	臨床的有用例 (%)	25 (75.8%)
	95%CI	57.74~88.91%
	奏効期間	N = 25
	奏効例 (%)	12 (48.0%)
	中央値	12.6カ月
	95%CI	9.1カ月~NE
	PFS	N = 33
	イベント数 (%)	16 (48.5%)
	中央値	13.6カ月
	95%CI	8.3カ月~NE
	脳内病変の奏効率	N = 14
	イベント数 (%)	7 (50.0%)
	95%CI	23.04~76.96%
	OS	N = 33
	イベント数 (%)	7 (21.2%)
	中央値	NE
	95%CI	NE

OS 以外は、いずれも BICR 評価
 NE : 評価不能
 [表2.7.3.8.2-4~9を改変]

図 2.7.3.8.2-1 腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot (STARTRK-2試験, BICR 評価, 33例の ROS1有効性評価集団)

Waterfall Plot: Best Percent Change from Baseline in Tumor Sum (BICR Assessment)
 Protocols: GO40782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018



Subjects with missing SLD percent change were excluded from the plot.

Program: root/clinical_studies/RO7102122/share/pool_ROS1/prod/program/g_ef_wf_sld.sas
 Output: root/clinical_studies/RO7102122/share/pool_ROS1/prod/output/g_ef_wf_sld_REE_SAPDIFF_ST2.pdf
 11NOV2019 16:24

図 2.7.3.8.2-2 奏効例及び非奏効例の swimmer plot (STARTRK-2試験, BICR 評価, 33例の ROS1有効性評価集団)

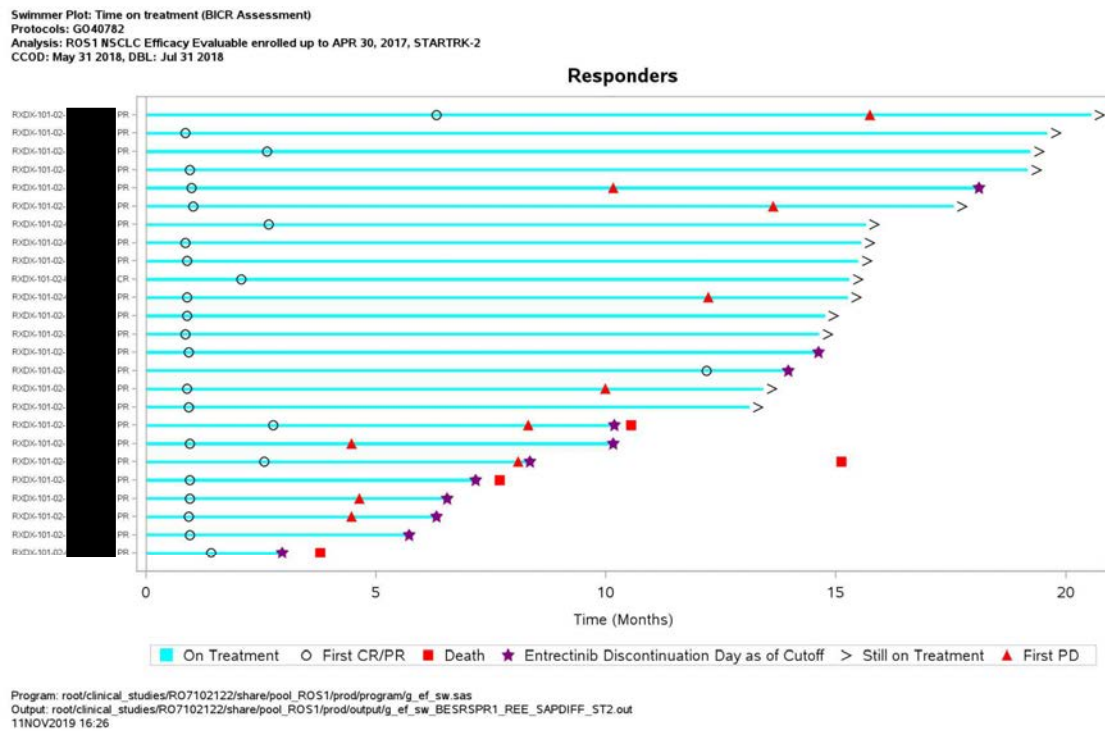


図 2.7.3.8.2-3 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (STARTRK-2試験, BICR 評価, 33例の ROS1有効性評価集団)

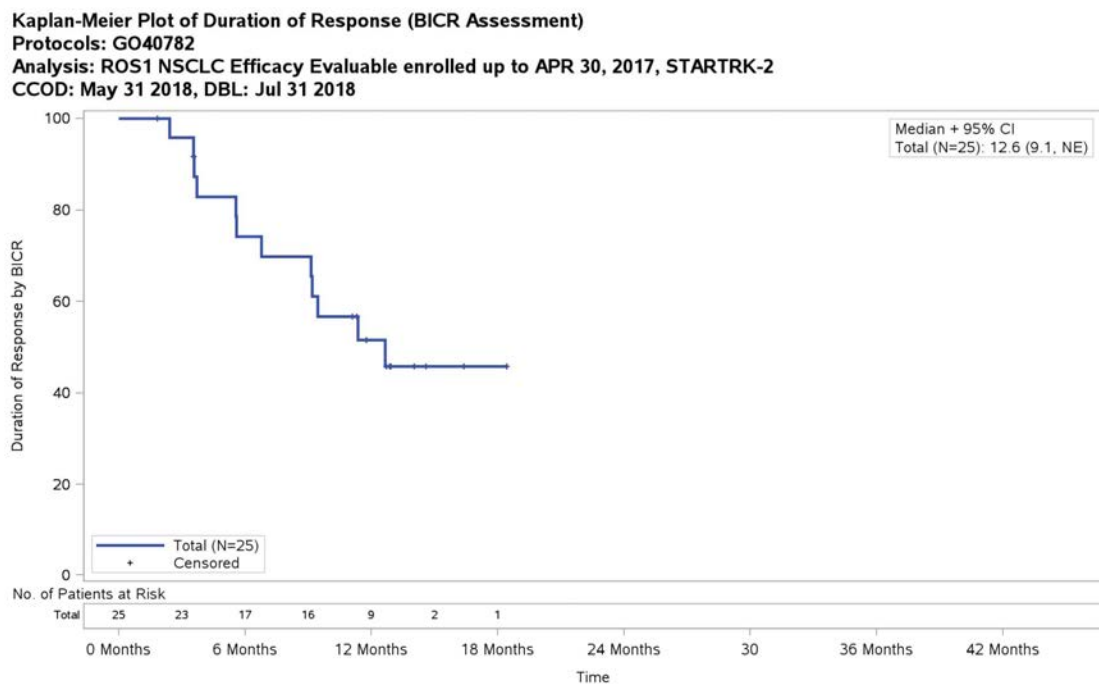


図 2.7.3.8.2-4 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (STARTRK-2試験, BICR 評価, 33例の ROS1有効性評価集団)

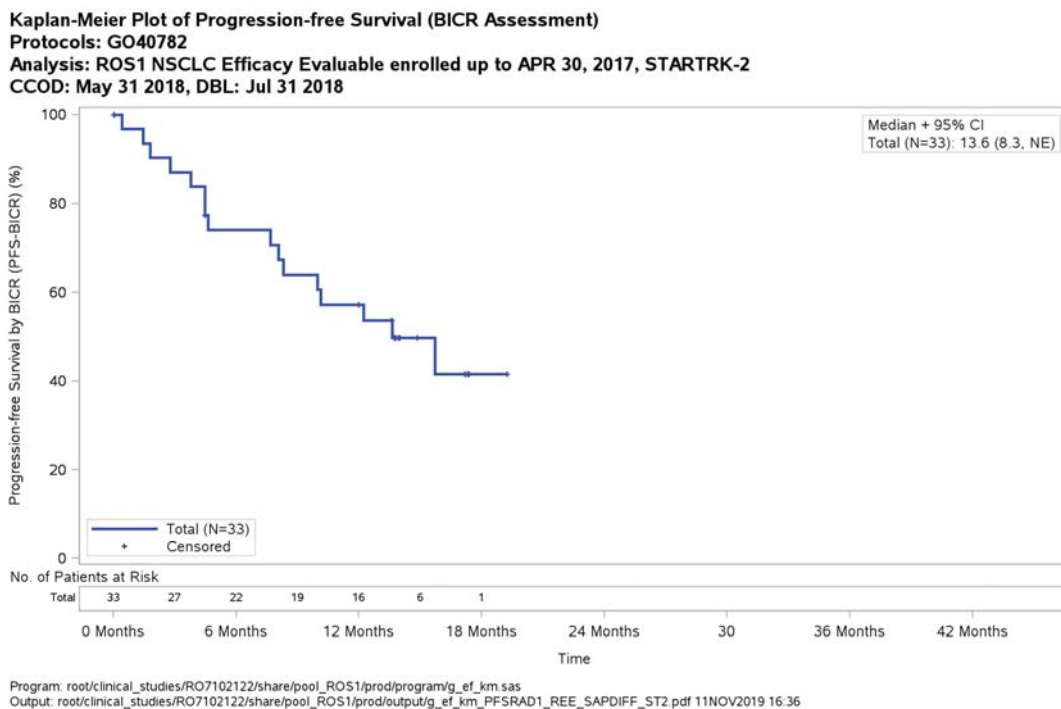


図 2.7.3.8.2-5 OS の Kaplan-Meier 曲線 (STARTRK-2試験, 33例の ROS1有効性評価集団)

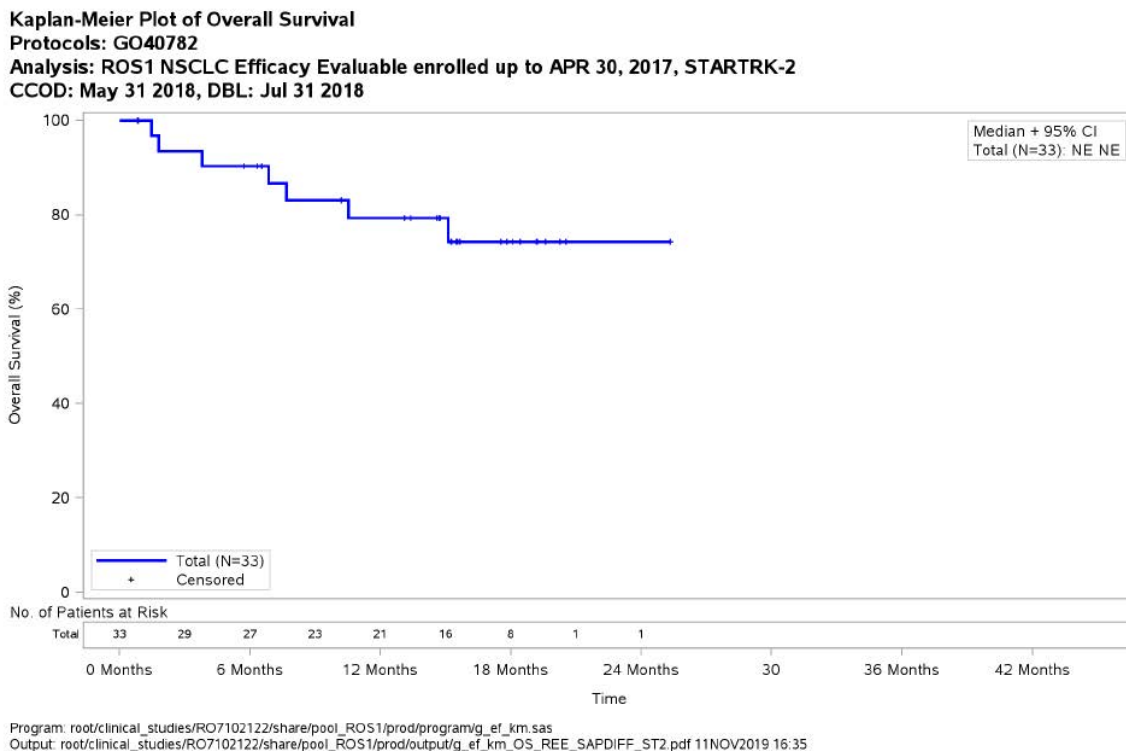


表 2.7.3.8.2-2 人口統計学的特性の要約 (STARTRK-2試験, 33例の ROS1有効性評価集団)

Demographic and Baseline Characteristics

Protocols: G040782

Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2

CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ST02 (N=33)
Sex	
n	33
Male	10 (30.3%)
Female	23 (69.7%)
Age (years)	
n	33
Mean	51.9
Std	11.2
Median	52.0
Q1, Q3	45.0, 60.0
Min, Max	28, 72
Age group (years)	
n	33
< 65	28 (84.8%)
>= 65	5 (15.2%)
Ethnicity	
n	33
Hispanic or Latino	2 (6.1%)
Not Hispanic or Latino	31 (93.9%)
Race	
n	33
Asian	12 (36.4%)
Black or African American	3 (9.1%)
White	18 (54.5%)

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_dm.sas

Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_dm_REE_SAPDIFF_ST2.out

11NOV2019 16:38

Demographic and Baseline Characteristics

Protocols: G040782

Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2

CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ST02 (N=33)
Weight (kg)	
n	33
Mean	73.58
Std	17.24
Median	71.00
Q1, Q3	61.00, 82.40
Min, Max	44.9, 115.9
Height (cm)	
n	33
Mean	164.79
Std	8.68
Median	164.00
Q1, Q3	159.00, 168.50
Min, Max	152.1, 192.0
BSA (m2)	
n	33
Mean	1.83
Std	0.24
Median	1.78
Q1, Q3	1.68, 1.96
Min, Max	1.4, 2.5
BMI (kg/m²)	
n	33
Mean	26.95
Std	5.23
Median	26.56
Q1, Q3	22.81, 30.67
Min, Max	17.8, 39.2

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_dm.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_dm_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:38

Demographic and Baseline Characteristics

Protocols: G040782

Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2

CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ST02 (N=33)
ECOG	
n	33
0	12 (36.4%)
1	16 (48.5%)
2	5 (15.2%)
History of Smoking	
n	33
No	16 (48.5%)
Yes	17 (51.5%)
Current	1 (5.9%)
Former	16 (94.1%)

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_dm.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_dm_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:38

表 2.7.3.8.2-3 疾患特性の要約 (STARTRK-2試験, 33例の ROS1有効性評価集団)

Disease Characteristics and History

Protocols: G040782

Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2

CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ST02 (N=33)
Primary Diagnosis	
n	33
Non-small cell lung cancer (NSCLC)	33 (100.0%)
Histology	
n	33
ADENOCARCINOMA	31 (93.9%)
BRONCHIOALVEOLAR CARCINOMA	1 (3.0%)
CARCINOMAS WITH PLEOMORPHIC, SARCOMATOID, OR SARCOMATOUS ELEMENTS	1 (3.0%)
Time Since Diagnosis (Months)	
n	33
Mean	19.38
Std	30.63
Median	10.30
Q1, Q3	3.70, 20.60
Min, Max	1.0, 169.2
Stage at Initial Diagnosis	
n	33
IB	2 (6.1%)
IIIA	4 (12.1%)
IIIB	3 (9.1%)
IV	23 (69.7%)
UNKNOWN	1 (3.0%)

Patients may have multiple sites of metastases at baseline.

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_dm_dh.sas

Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_dm_dh_REE_SAPDIFF_ST2.out

11NOV2019 16:44

Disease Characteristics and History

Protocols: G040782

Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2

CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ST02 (N=33)
Extent of Disease	
n	33
LOCALLY ADVANCED	1 (3.0%)
METASTATIC DISEASE	32 (97.0%)
Metastatic Sites	
Bone	16 (48.5%)
Brain	15 (45.5%)
Liver	8 (24.2%)
Lung	19 (57.6%)
Lymph Nodes	24 (72.7%)
Other	8 (24.2%)
Tumor Type (High Level)	
n	33
NSCLC	33 (100.0%)

Patients may have multiple sites of metastases at baseline.

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_dm_dh.sas

Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_dm_dh_REE_SAPDIFF_ST2.out

11NOV2019 16:44

表 2.7.3.8.2-4 奏効率の要約 (STARTRK-2試験, BICR 評価, 33例の ROS1有効性評価集団)

Objective Response by BICR (ORR-BICR) RECIST Assessment
 Analysis: ROS1, STARTRK-2

	ROS1 NSCLC (N=33)
Responders	25 (75.8%)
Non-Responders	8 (24.2%)
95% CI for Response Rates	(57.74, 88.91)
Complete Response (CR)	1 (3.0%)
Partial Response (PR)	24 (72.7%)
Progressive Disease (PD)	2 (6.1%)
Non CR/PD	3 (9.1%)
Missing or unevaluable	3 (9.1%)

CCOD: May 31 2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/t_ef_boricr2.sas
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/t_ef_boricr2_REE_SAPDIFF_STR2.out
 25SEP2019 15:03 Page 1 of 1

表 2.7.3.8.2-5 臨床的有用率の要約 (STARTRK-2試験, BICR 評価, 33例の ROS1 有効性評価集団)

Clinical Benefit Rate (BICR Assessment)

Protocols: G040782

Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2

CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ST02 (N=33)
Clinical Benefit Rate	25 (75.8%)
95% CI	(57.74, 88.91)

Clinical benefit rate includes all patients with CR or PR plus patients with SD for at least 6 months after start of entrectinib. Otherwise, the patient is considered to not have clinical benefit. Confidence Intervals (CI) are calculated using the Clopper-Pearson method.

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_cbricr.sas

Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_cbricr_REE_SAPDIFF_ST2.out

11NOV2019 16:26

Page 1 of 1

表 2.7.3.8.2-6 奏効期間の要約 (STARTRK-2試験, BICR 評価, 33例の ROS1有効性評価集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Duration of Response by BICR (DOR-BICR) RECIST Assessment
 Analysis: ROS1, STARTRK-2

Response Duration - BICR

	ROS1 NSCLC (N=25)
Patients included in analysis	25 (100.0%)
Patients with event (%)	12 (48.0%)
Earliest contributing event	
Disease Progression	10
Death	2
Patients without event (%)	13 (52.0%)
Time to event (months)	
Median	12.6
95% CI for Median	(9.1, NE)
25% and 75%-ile	5.6, NE
Range	1.8* to 18.4*
6 Months Duration	
Patients remaining at risk	17
Event free probability	0.74
95% CI	(0.56, 0.92)
9 Months Duration	
Patients remaining at risk	16
Event free probability	0.70
95% CI	(0.51, 0.89)
12 Months Duration	
Patients remaining at risk	9
Event free probability	0.52
95% CI	(0.31, 0.72)
18 Months Duration	
Patients remaining at risk	1
Event free probability	0.46
95% CI	(0.25, 0.67)

CCOD: May 31 2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/t_ef_km2.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct30222a/c40782s/reports/t_ef_km2_RSDRR1_REE_SAPDIFF_STR2.out

11NOV2019 20:22

Page 1 of 1

表 2.7.3.8.2-7 PFS の要約 (STARTRK-2試験, BICR 評価, 33例の ROS1有効性評価集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Progression-free Survival (BICR Assessment)
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Earliest Contributing Event to BICR PFS

	ST02 (N=33)
Patients with event (%)	16 (48.5%)
Earliest contributing event	
Disease Progression	12
Death	4
Patients without event (%)	17 (51.5%)
Time to event (months)	
Median	13.6
95% CI for Median	(8.3, NE)
25% and 75%-ile	4.6, NE
Range	0.0* to 19.3*
6 Months	
Patients remaining at risk	22
Event free probability	0.74
95% CI	(0.59, 0.90)
9 Months	
Patients remaining at risk	19
Event free probability	0.64
95% CI	(0.47, 0.81)
12 Months	
Patients remaining at risk	16
Event free probability	0.57
95% CI	(0.40, 0.75)
18 Months	
Patients remaining at risk	1
Event free probability	0.42
95% CI	(0.20, 0.63)

Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_km.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_km_PFSRAD1_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:33

表 2.7.3.8.2-8 脳内病変の奏効率，最良総合効果の要約（STARTRK-2試験，BICR 評価，33例の ROS1有効性評価集団）

Intracranial Objective Response and Best Overall Response (BICR Assessment)

Protocols: G040782

Analysis: CNS Disease at Baseline, ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2

CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

	ST02 (N=14)
Responders	7 (50.0%)
Non-Responders	7 (50.0%)
95% CI for Response Rates	(23.04, 76.96)
Complete Response (CR)	2 (14.3%)
Partial Response (PR)	5 (35.7%)
Stable Disease (SD)	0
Progressive Disease (PD)	3 (21.4%)
Non CR/PD	2 (14.3%)
Missing or unevaluable	2 (14.3%)

Intracranial 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 intracranial response. SD and NonCR/NonPD must be observed study day 35 or later, otherwise they count as NE. Intracranial 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: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_boricr.sas

Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_boricr_CNS_CNSR_REE_SAPDIFF_ST2.out

11NOV2019 16:28

Page 1 of 1

表 2.7.3.8.2-9 OS の要約 (STARTRK-2試験, 33例の ROS1有効性評価集団)

Kaplan-Meier Event-Free Rates for Overall Survival
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Overall Survival

	ST02 (N=33)
Patients with event (%)	7 (21.2%)
Earliest contributing event	
Death	7
Patients without event (%)	26 (78.8%)
Time to event (months)	
Median	NE
95% CI for Median	NE
25% and 75%-ile	15.1, NE
Range	0.8* to 25.3*
6 Months	
Patients remaining at risk	27
Event free probability	0.90
95% CI	(0.80, 1.00)
9 Months	
Patients remaining at risk	23
Event free probability	0.83
95% CI	(0.70, 0.97)
12 Months	
Patients remaining at risk	21
Event free probability	0.79
95% CI	(0.64, 0.94)
18 Months	
Patients remaining at risk	8
Event free probability	0.74
95% CI	(0.58, 0.91)

Summaries of time to event (median, percentiles) are based on Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley.

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_km.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_km_OS_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:30

表 2.7.3.8.2-10 部分集団別の奏効率の要約 (STARTRK-2試験, BICR 評価, 33例の ROS1 有効性評価集団)

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CGOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
All	n/a	Responder	33	25 (75.8%)	(57.74, 88.91)
		CR	33	1 (3.0%)	(0.08, 15.76)
		PR	33	24 (72.7%)	(54.48, 86.70)
		SD	33	0 (0.0%)	(0.00, 10.58)
		PD	33	2 (6.1%)	(0.74, 20.23)
		Non CR/PD	33	3 (9.1%)	(1.92, 24.33)
		Missing or unevaluable	33	3 (9.1%)	(1.92, 24.33)
Sex	Male	Responder	10	8 (80.0%)	(44.39, 97.48)
		CR	10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)
		PR	10	8 (80.0%)	(44.39, 97.48)
		SD	10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)
		PD	10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)
		Non CR/PD	10	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)
		Missing or unevaluable	10	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)
	Female	Responder	23	17 (73.9%)	(51.59, 89.77)
		CR	23	1 (4.3%)	(0.11, 21.95)
		PR	23	16 (69.6%)	(47.08, 86.79)
		SD	23	0 (0.0%)	(0.00, 14.82)
		PD	23	2 (8.7%)	(1.07, 28.04)
		Non CR/PD	23	2 (8.7%)	(1.07, 28.04)
		Missing or unevaluable	23	2 (8.7%)	(1.07, 28.04)
Age Group (yr)	>=18 to <65	Responder	28	22 (78.6%)	(59.05, 91.70)
		CR	28	0 (0.0%)	(0.00, 12.34)
		PR	28	22 (78.6%)	(59.05, 91.70)
		SD	28	0 (0.0%)	(0.00, 12.34)
		PD	28	1 (3.6%)	(0.09, 18.35)
		Non CR/PD	28	3 (10.7%)	(2.27, 28.23)
		Missing or unevaluable	28	2 (7.1%)	(0.88, 23.50)
	>=65	Responder	5	3 (60.0%)	(14.66, 94.73)
		CR	5	1 (20.0%)	(0.51, 71.64)
		PR	5	2 (40.0%)	(5.27, 85.34)
		SD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		PD	5	1 (20.0%)	(0.51, 71.64)
		Non CR/PD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Missing or unevaluable	5	1 (20.0%)	(0.51, 71.64)

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN; EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD; NA: USA;

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub_sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
CNS Disease Status at Baseline (Investigator Assessment)	Absent	Responder	18	14 (77.8%)	(52.36, 93.59)
		CR	18	1 (5.6%)	(0.14, 27.29)
		PR	18	13 (72.2%)	(46.52, 90.31)
		SD	18	0 (0.0%)	(0.00, 18.53)
		PD	18	0 (0.0%)	(0.00, 18.53)
		Non CR/PD	18	3 (16.7%)	(3.58, 41.42)
		Missing or unevaluable	18	1 (5.6%)	(0.14, 27.29)
	Present	Responder	15	11 (73.3%)	(44.90, 92.21)
		CR	15	0 (0.0%)	(0.00, 21.80)
		PR	15	11 (73.3%)	(44.90, 92.21)
		SD	15	0 (0.0%)	(0.00, 21.80)
		PD	15	2 (13.3%)	(1.66, 40.46)
		Non CR/PD	15	0 (0.0%)	(0.00, 21.80)
		Missing or unevaluable	15	2 (13.3%)	(1.66, 40.46)
Entrectinib Dose	At RP2D	Responder	33	25 (75.8%)	(57.74, 88.91)
		CR	33	1 (3.0%)	(0.08, 15.76)
		PR	33	24 (72.7%)	(54.48, 86.70)
		SD	33	0 (0.0%)	(0.00, 10.58)
		PD	33	2 (6.1%)	(0.74, 20.23)
		Non CR/PD	33	3 (9.1%)	(1.92, 24.33)
		Missing or unevaluable	33	3 (9.1%)	(1.92, 24.33)

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN: EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD: NA: USA:

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)			
			Patients		Response	
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)	
Region	APAC	Responder	13	10 (76.9%)	(46.19, 94.96)	
		CR	13	0 (0.0%)	(0.00, 24.71)	
		PR	13	10 (76.9%)	(46.19, 94.96)	
		SD	13	0 (0.0%)	(0.00, 24.71)	
		PD	13	1 (7.7%)	(0.19, 36.03)	
		Non CR/PD	13	1 (7.7%)	(0.19, 36.03)	
	EU	Missing or unevaluable	13	1 (7.7%)	(0.19, 36.03)	
		Responder	10	7 (70.0%)	(34.75, 93.33)	
		CR	10	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)	
		PR	10	6 (60.0%)	(26.24, 87.84)	
		SD	10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)	
		PD	10	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)	
	NA	Non CR/PD	10	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)	
		Missing or unevaluable	10	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)	
		Responder	10	8 (80.0%)	(44.39, 97.48)	
		CR	10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)	
		PR	10	8 (80.0%)	(44.39, 97.48)	
		SD	10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)	
			PD	10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)
			Non CR/PD	10	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)
			Missing or unevaluable	10	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN: EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD: NA: USA:

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSQLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
ECOG Performance Status	0	Responder	12	12 (100.0%)	(73.54, 100.00)
		CR	12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)
		PR	12	11 (91.7%)	(61.52, 99.79)
		SD	12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)
		PD	12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)
		Non CR/PD	12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)
	1	Missing or unevaluable	12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)
		Responder	16	11 (68.8%)	(41.34, 88.98)
		CR	16	0 (0.0%)	(0.00, 20.59)
		PR	16	11 (68.8%)	(41.34, 88.98)
		SD	16	0 (0.0%)	(0.00, 20.59)
		PD	16	0 (0.0%)	(0.00, 20.59)
	2	Non CR/PD	16	3 (18.8%)	(4.05, 45.65)
		Missing or unevaluable	16	2 (12.5%)	(1.55, 38.35)
		Responder	5	2 (40.0%)	(5.27, 85.34)
		CR	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		PR	5	2 (40.0%)	(5.27, 85.34)
		SD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
Any prior systemic therapy	N	PD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Non CR/PD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Missing or unevaluable	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Responder	5	5 (100.0%)	(47.82, 100.00)
		CR	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		PR	5	5 (100.0%)	(47.82, 100.00)
Y	Y	SD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		PD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Non CR/PD	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Missing or unevaluable	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Responder	28	20 (71.4%)	(51.33, 86.78)
		CR	28	1 (3.6%)	(0.09, 18.35)
	Y	PR	28	19 (67.9%)	(47.65, 84.12)
		SD	28	0 (0.0%)	(0.00, 12.34)
		PD	28	2 (7.1%)	(0.88, 23.50)
		Non CR/PD	28	3 (10.7%)	(2.27, 28.23)
		Missing or unevaluable	28	3 (10.7%)	(2.27, 28.23)

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN; EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD; NA: USA;

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Prior chemotherapy	N	Responder	7	7 (100.0%)	(59.04, 100.00)
		CR	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
		PR	7	7 (100.0%)	(59.04, 100.00)
		SD	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
		PD	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
		Non CR/PD	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
		Missing or unevaluable	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
	Y	Responder	26	18 (69.2%)	(48.21, 85.67)
		CR	26	1 (3.8%)	(0.10, 19.64)
		PR	26	17 (65.4%)	(44.33, 82.79)
		SD	26	0 (0.0%)	(0.00, 13.23)
		PD	26	2 (7.7%)	(0.95, 25.13)
		Non CR/PD	26	3 (11.5%)	(2.45, 30.15)
		Missing or unevaluable	26	3 (11.5%)	(2.45, 30.15)
Prior immunotherapy	N	Responder	29	21 (72.4%)	(52.76, 87.27)
		CR	29	1 (3.4%)	(0.09, 17.76)
		PR	29	20 (69.0%)	(49.17, 84.72)
		SD	29	0 (0.0%)	(0.00, 11.94)
		PD	29	2 (6.9%)	(0.85, 22.77)
		Non CR/PD	29	3 (10.3%)	(2.19, 27.35)
		Missing or unevaluable	29	3 (10.3%)	(2.19, 27.35)
	Y	Responder	4	4 (100.0%)	(39.76, 100.00)
		CR	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		PR	4	4 (100.0%)	(39.76, 100.00)
		SD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		PD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		Non CR/PD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		Missing or unevaluable	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN; EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD; NA: USA;

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Prior targeted therapy	N	Responder	29	21 (72.4%)	(52.76, 87.27)
		CR	29	0 (0.0%)	(0.00, 11.94)
		PR	29	21 (72.4%)	(52.76, 87.27)
		SD	29	0 (0.0%)	(0.00, 11.94)
		PD	29	2 (6.9%)	(0.85, 22.77)
		Non CR/PD	29	3 (10.3%)	(2.19, 27.35)
		Missing or unevaluable	29	3 (10.3%)	(2.19, 27.35)
	Y	Responder	4	4 (100.0%)	(39.76, 100.00)
		CR	4	1 (25.0%)	(0.63, 80.59)
		PR	4	3 (75.0%)	(19.41, 99.37)
		SD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		PD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		Non CR/PD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		Missing or unevaluable	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
Prior hormonal therapy	N	Responder	32	24 (75.0%)	(56.60, 88.54)
		CR	32	1 (3.1%)	(0.08, 16.22)
		PR	32	23 (71.9%)	(53.25, 86.25)
		SD	32	0 (0.0%)	(0.00, 10.89)
		PD	32	2 (6.3%)	(0.77, 20.81)
		Non CR/PD	32	3 (9.4%)	(1.98, 25.02)
		Missing or unevaluable	32	3 (9.4%)	(1.98, 25.02)
	Y	Responder	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)
		CR	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		PR	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)
		SD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		Non CR/PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		Missing or unevaluable	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
Other prior therapy	N	Responder	33	25 (75.8%)	(57.74, 88.91)
		CR	33	1 (3.0%)	(0.08, 15.76)
		PR	33	24 (72.7%)	(54.48, 86.70)
		SD	33	0 (0.0%)	(0.00, 10.58)
		PD	33	2 (6.1%)	(0.74, 20.23)
		Non CR/PD	33	3 (9.1%)	(1.92, 24.33)
		Missing or unevaluable	33	3 (9.1%)	(1.92, 24.33)
Number of prior systemic therapies	0	Responder	13	11 (84.6%)	(54.55, 98.08)
		CR	13	0 (0.0%)	(0.00, 24.71)

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN; EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD; NA: USA;

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub_sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Number of prior systemic therapies	0	PR	13	11 (84.6%)	(54.55, 98.08)
		SD	13	0 (0.0%)	(0.00, 24.71)
		PD	13	0 (0.0%)	(0.00, 24.71)
	1	Non CR/PD	13	2 (15.4%)	(1.92, 45.45)
		Missing or unevaluable	13	0 (0.0%)	(0.00, 24.71)
		Responder	14	8 (57.1%)	(28.86, 82.34)
		CR	14	0 (0.0%)	(0.00, 23.16)
		PR	14	8 (57.1%)	(28.86, 82.34)
		SD	14	0 (0.0%)	(0.00, 23.16)
		PD	14	2 (14.3%)	(1.78, 42.81)
		Non CR/PD	14	1 (7.1%)	(0.18, 33.87)
		Missing or unevaluable	14	3 (21.4%)	(4.66, 50.80)
		Responder	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)
		CR	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		PR	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
	2	SD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Non CR/PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Missing or unevaluable	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Responder	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)
		CR	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		PR	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)
		SD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		Non CR/PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		Missing or unevaluable	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		Responder	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)
	3	CR	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		PR	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)
		SD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
PD		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
Non CR/PD		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
Missing or unevaluable		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
Responder		1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)	
CR		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
PR		1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)	
SD		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
PD		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
Non CR/PD		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
4	Missing or unevaluable	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	Responder	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)	
	CR	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	PR	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)	
	SD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	Non CR/PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	Missing or unevaluable	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	Responder	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)	
	CR	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	PR	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)	
	SD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
>4	PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	Non CR/PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	Missing or unevaluable	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	Responder	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)	
	CR	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	PR	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)	

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN; EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD; NA: USA;

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Number of prior anticancer radiation therapies	0	Responder	18	16 (88.9%)	(65.29, 98.62)
		CR	18	0 (0.0%)	(0.00, 18.53)
		PR	18	16 (88.9%)	(65.29, 98.62)
		SD	18	0 (0.0%)	(0.00, 18.53)
		PD	18	1 (5.6%)	(0.14, 27.29)
		Non CR/PD	18	1 (5.6%)	(0.14, 27.29)
	1	Missing or unevaluable	18	0 (0.0%)	(0.00, 18.53)
		Responder	12	7 (58.3%)	(27.67, 84.83)
		CR	12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)
		PR	12	6 (50.0%)	(21.09, 78.91)
		SD	12	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)
		PD	12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)
	2	Non CR/PD	12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)
		Missing or unevaluable	12	3 (25.0%)	(5.49, 57.19)
		Responder	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)
		CR	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		PR	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)
		SD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
	3	PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Non CR/PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Missing or unevaluable	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Responder	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		CR	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
		PR	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)
	SD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	Non CR/PD	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)	
	Missing or unevaluable	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN: EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD: NA: USA:

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Number of prior anticancer surgeries	0	Responder	16	11 (68.8%)	(41.34, 88.98)
		CR	16	0 (0.0%)	(0.00, 20.59)
		PR	16	11 (68.8%)	(41.34, 88.98)
		SD	16	0 (0.0%)	(0.00, 20.59)
		PD	16	2 (12.5%)	(1.55, 38.35)
		Non CR/PD	16	1 (6.3%)	(0.16, 30.23)
	1	Missing or unevaluable	16	2 (12.5%)	(1.55, 38.35)
		Responder	6	6 (100.0%)	(54.07, 100.00)
		CR	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
		PR	6	6 (100.0%)	(54.07, 100.00)
		SD	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
		PD	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
	2	Non CR/PD	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
		Missing or unevaluable	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
		Responder	7	6 (85.7%)	(42.13, 99.64)
		CR	7	1 (14.3%)	(0.36, 57.87)
		PR	7	5 (71.4%)	(29.04, 96.33)
		SD	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
	3	PD	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
		Non CR/PD	7	1 (14.3%)	(0.36, 57.87)
		Missing or unevaluable	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
		Responder	3	1 (33.3%)	(0.84, 90.57)
		CR	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		PR	3	1 (33.3%)	(0.84, 90.57)
	4	SD	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		PD	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Non CR/PD	3	1 (33.3%)	(0.84, 90.57)
		Missing or unevaluable	3	1 (33.3%)	(0.84, 90.57)
Responder		1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)	
CR		1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	PR	1	1 (100.0%)	(2.50, 100.00)	
	SD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	Non CR/PD	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	
	Missing or unevaluable	1	0 (0.0%)	(0.00, 97.50)	

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN; EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD; NA: USA;

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
BICR-confirmed measurable disease at baseline and have received at least one dose of entrectinib	Y	Responder	33	25 (75.8%)	(57.74, 88.91)
		CR	33	1 (3.0%)	(0.08, 15.76)
		PR	33	24 (72.7%)	(54.48, 86.70)
		SD	33	0 (0.0%)	(0.00, 10.58)
		PD	33	2 (6.1%)	(0.74, 20.23)
		Non CR/PD Missing or unevaluable	33 33	3 (9.1%) 3 (9.1%)	(1.92, 24.33) (1.92, 24.33)

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN; EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD; NA: USA:

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Gene Fusion Partner at Time Enrollment	CD74 - ROS1	Responder	17	14 (82.4%)	(56.57, 96.20)
		CR	17	0 (0.0%)	(0.00, 19.51)
		PR	17	14 (82.4%)	(56.57, 96.20)
		SD	17	0 (0.0%)	(0.00, 19.51)
		PD	17	1 (5.9%)	(0.15, 28.69)
		Non CR/PD	17	1 (5.9%)	(0.15, 28.69)
		Missing or unevaluable	17	1 (5.9%)	(0.15, 28.69)
	EZR - ROS1	Responder	3	3 (100.0%)	(29.24, 100.00)
		CR	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		PR	3	3 (100.0%)	(29.24, 100.00)
		SD	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		PD	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Non CR/PD	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Missing or unevaluable	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
	SDC4 - ROS1	Responder	4	3 (75.0%)	(19.41, 99.37)
		CR	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		PR	4	3 (75.0%)	(19.41, 99.37)
		SD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		PD	4	1 (25.0%)	(0.63, 80.59)
		Non CR/PD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		Missing or unevaluable	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
	SLC34A2 - ROS1	Responder	7	4 (57.1%)	(18.41, 90.10)
		CR	7	1 (14.3%)	(0.36, 57.87)
		PR	7	3 (42.9%)	(9.90, 81.59)
		SD	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
		PD	7	0 (0.0%)	(0.00, 40.96)
		Non CR/PD	7	1 (14.3%)	(0.36, 57.87)
Missing or unevaluable		7	2 (28.6%)	(3.67, 70.96)	
TPM3 - ROS1	Responder	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)	
	CR	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	PR	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)	
	SD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
	Non CR/PD	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)	
	Missing or unevaluable	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)	
Prior radiation to the brain timing relative to the start of study	No prior radiation	Responder	25	19 (76.0%)	(54.87, 90.64)
		CR	25	1 (4.0%)	(0.10, 20.35)

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN; EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD; NA: USA;

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSQLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Prior radiation to the brain timing relative to the start of study	No prior radiation	PR	25	18 (72.0%)	(50.61, 87.93)
		SD	25	0 (0.0%)	(0.00, 13.72)
		PD	25	2 (8.0%)	(0.98, 26.03)
		Non CR/PD	25	3 (12.0%)	(2.55, 31.22)
	<2 months	Missing or unevaluable	25	1 (4.0%)	(0.10, 20.35)
		Responder	4	3 (75.0%)	(19.41, 99.37)
		CR	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		PR	4	3 (75.0%)	(19.41, 99.37)
		SD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		PD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
	>=2 to <6 months	Non CR/PD	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		Missing or unevaluable	4	1 (25.0%)	(0.63, 80.59)
		Responder	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		CR	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		PR	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		SD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
	>=6 months	PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Non CR/PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Missing or unevaluable	2	1 (50.0%)	(1.26, 98.74)
		Responder	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN: EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD: NA: USA:

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49

Objective Response Rate (BICR Assessment) by Subgroups
 Protocols: G040782
 Analysis: ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable enrolled up to APR 30, 2017, STARTRK-2
 CCOD: May 31 2018, DBL: Jul 31 2018

Name	Level	Response	Total (N=33)		
			Patients		Response
			n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Prior radiation to the brain timing relative to the start of study	>=6 months	CR	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		PR	2	2 (100.0%)	(15.81, 100.00)
		SD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Non CR/PD	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)
		Missing or unevaluable	2	0 (0.0%)	(0.00, 84.19)

APAC: HKG/JPN/KOR/SGP/TWN; EU: AUS/BEL/DEU/ESP/FRA/GBR/ITA/POL/NLD; NA: USA:

Program: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/program/t_ef_rsp_sub.sas
 Output: root/clinical_studies/R07102122/share/pool_ROS1/prod/output/t_ef_rsp_sub_REE_SAPDIFF_ST2.out
 11NOV2019 16:49