

## 審議結果報告書

令和 3 年 2 月 4 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ヴァイトラックピカプセル25 mg、同カプセル100 mg、同  
内用液20 mg/mL  
[一般名] ラロトレクチニブ硫酸塩  
[申請者名] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 令和 2 年 5 月 22 日

### [審議結果]

令和 3 年 1 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

### [承認条件]

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

## 審査報告書

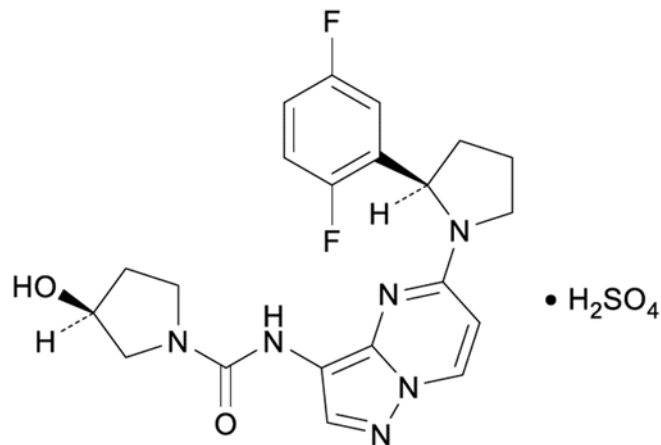
令和3年1月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] ①ヴァイトラックピカプセル 25 mg、同カプセル 100 mg  
②ヴァイトラックピ内用液 20 mg/mL
- [一般名] ラロトレクチニブ硫酸塩
- [申請者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 令和2年5月22日
- [剤形・含量] ①1カプセル中にラロトレクチニブ 25 mg 又は 100 mg (ラロトレクチニブ硫酸塩として 30.7 mg 又は 122.9 mg) を含有するカプセル剤  
②1 mL 中にラロトレクチニブ 20.0 mg (ラロトレクチニブ硫酸塩として 24.6 mg) を含有する経口液剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式:  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$

分子量: 526.51

化学名:

(日本名) (3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]ピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-3-イル}-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシアミド 一硫酸塩

(英名) (3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-Difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide monosulfate

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（31薬）第436号、令和元年5月30日付け薬生薬  
審発0530第12号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、肝機能障害、骨髄抑制、中枢神経障害（運動失調、認知障害等）、成長発達障害及び肝機能障害を有する患者における安全性、並びに *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

[用法及び用量]

通常、成人にはラロトレクチニブとして1回100 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはラロトレクチニブとして1回100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日2回経口投与する。ただし、1回100 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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

## 審査報告 (1)

令和2年12月4日

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

## 申請品目

[販売名]	① ヴァイトラックピカプセル 25 mg、同カプセル 100 mg ② ヴァイトラックピ内用液 20 mg/mL
[一般名]	ラロトレクチニブ硫酸塩
[申請者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	令和2年5月22日
[剤形・含量]	① 1カプセル中にラロトレクチニブ 25 mg 又は 100 mg (ラロトレクチニブ硫酸塩として 30.7 mg 又は 122.9 mg) を含有するカプセル剤 ② 1 mL 中にラロトレクチニブ 20.0 mg (ラロトレクチニブ硫酸塩として 24.6 mg) を含有する経口液剤
[申請時の効能・効果]	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形癌
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはラロトレクチニブとして1回 100 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 通常、小児にはラロトレクチニブとして1回 100 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を1日2回経口投与する。ただし、投与量は1回 100 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	25
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	35
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	70
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	71

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

受容体型チロシンキナーゼである TRK をコードする *NTRK* 遺伝子<sup>1)</sup> が他の遺伝子と融合することにより、MAPK 経路等の下流シグナル伝達経路を恒常的に活性化する TRK 融合タンパクが産生される。当該融合タンパクは、発癌等における主要な原因の一つであり、腫瘍細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (Cancers 2018; 10: 105、Cancer Discov 2015; 5: 25-34 等)。

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

### 1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Loxo Oncology 社により、2014 年 5 月から進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (20288 試験) が実施された。その後、米国 Loxo Oncology 社により、①*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (NAVIGATE 試験) 及び②*NTRK* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (SCOUT 試験) がそれぞれ①2015 年 10 月及び②2015 年 12 月から実施された。

米国では、上記 3 試験の併合解析に基づき、2018 年 3 月に承認申請が行われ、「VITRAKVI is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that: have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*) gene fusion without a known acquired resistance mutation, are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.」を効能・効果として 2018 年 11 月に迅速承認された。

EU では、上記 3 試験の併合解析に基づき、2018 年 8 月に承認申請が行われ、「VITRAKVI as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumours that display a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*) gene fusion, who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and who have no satisfactory treatment options.」を効能・効果として 2019 年 9 月に承認された。

なお、2020 年 10 月時点において、本薬は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌に関する効能・効果にて 42 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験への患者の組入れがそれぞれ 20 年 月及び 20 年 月から開始された。

今般、NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は、2019 年 5 月に「*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号: (31 薬) 第 436 号) に指定されている。

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

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～黄色又は淡紅みの黄色の粉末であり、性状、酸解離定数、分配係数、吸湿性、溶解性及び融点について検討されている。

原薬の化学構造は、単結晶 X 線構造解析、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、IR 及び NMR ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -及び  $^{19}\text{F}$ -NMR) により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は、① [REDACTED]、② [REDACTED] 及び③ [REDACTED] を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- CPP の特定及び実験計画法等に基づく CPP の許容範囲の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
元素不純物	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
キラル不純物	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
キラル純度	製造方法、規格及び試験方法
硫酸塩	規格及び試験方法

重要工程は、[REDACTED] から [REDACTED] への [REDACTED] 工程及び [REDACTED] の [REDACTED] とされ、各反応工程及び精製工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、① [REDACTED]、② [REDACTED] [REDACTED] 及び③ [REDACTED] が管理されている。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、LC 及び粉末 X 線回折測定法）、純度試験（元素不純物（誘導結合プラズマ質量分析法）、類縁物質（LC）、キラル不純物（LC）及び残留溶媒（GC）、水分、強熱残分、キラル純度（LC）、粒子径、硫酸塩（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

#### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3ロット	25℃	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋 +高密度ポリエチレンドラム	18 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムに入れて室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 48 カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤（カプセル剤）

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 30.7 又は 122.9 mg（ラロトレクチニブとして 25 又は 100 mg）を含有する即放性の硬カプセルである。製剤には添加剤が含まれていない。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、カプセル充てん及び包装・表示からなる工程により製造される。また、カプセル充てん工程において工程管理が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
キラル純度	規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及び LC）、純度試験（類縁物質（LC））、キラル純度（LC）、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、微生物限度、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
25 mg	長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH	ポリプロピレン製蓋付き高密度ポリエチレン製ボトル包装	24 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
100 mg	長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH		24 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、25 及び 100 mg カプセルの有効期間は、ポリプロピレン製蓋付き高密度ポリエチレン製ボトルに包装して室温保存するとき、いずれも 24 カ月と設定された。なお、25 及び 100 mg カプセルの長期保存試験はいずれも 48 カ月まで継続予定である。加えて、使用時の安定性試験の結果、25 及び 100 mg カプセルは室温保存するとき、6 週間安定であった。

## 2.3 製剤（経口液剤）

### 2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 mL 中に原薬 24.6 mg（ラロトレクチニブとして 20.0 mg）を含有する経口液剤である。製剤には、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、スクラロース、XXXXXXXXXX香料、無水クエン酸及び精製水が添加剤として含まれる。

### 2.3.2 製造方法

製剤は、原薬及び添加剤の溶解、pH 調整、溶液量の調整、フィルターろ過、充てん、施栓・巻締め並びに包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 5）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定。

表 5 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
充てん量	製造方法
微生物限度	規格及び試験方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
容器完全性	製造方法

重要工程は XXXXXXXXXX 工程及び XXXXXXXXXX 工程とされ、原薬及び添加剤の溶解工程、XXXXXXXXXX 工程、充てん工程並びに XXXXXXXXXX 工程において工程管理が設定されている。

### 2.3.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル及び LC）、pH、純度試験（溶状、類縁物質（LC））、微生物限度、XXXXXXXXXX（LC）及び定量法（LC）が設定されている。



### 2.3.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 6 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、性状の逸脱が認められた。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。加えて、使用時の安定性試験の結果、製剤は 2～8℃で保存するとき、31 日間安定であった。

表 6 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：	2～8℃	—	チャイルドレジスタンス付きポ	12 カ月
加速試験	3 ロット	25℃	60%RH	リプロピレン製蓋+ガラス瓶	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、チャイルドレジスタンス付きポリプロピレン製蓋及びガラス瓶に包装して 2～8℃で保存するとき、12 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤（経口液剤）には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが含有されている。

機構は、以下に示す検討の結果、製剤（経口液剤）におけるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの使用は許容可能と判断した。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

機構は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンについて、提出された資料に基づき、申請された製剤（経口液剤）の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の用量及び濃度は遊離塩基換算量として記載する。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 TRK に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1）

リン酸化型及び非リン酸化型 TRKA に対する本薬の結合親和性が、表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、リン酸化型及び非リン酸化型 TRKA に対する本薬の  $K_D$  値は、それぞれ 0.28 及び 4.7 nmol/L であった。

TRKA、TRKB 及び TRKC（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、FRET 法により検討された。その結果、本薬の  $IC_{50}$  値は、表 7 のとおりであった。

表7 TRKA、TRKB 及び TRKC に対する本薬の結合親和性

キナーゼ	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
TRKA	71	11.5±7.0
TRKB	72	5.3±2.6
TRKC	67	6.4±3.6

平均値±標準偏差

### 3.1.2 各種キナーゼのリン酸化に対する阻害作用

#### 3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1, 4.2.1.1.2)

229 種類のキナーゼ (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、<sup>33</sup>P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬 1 μmol/L 処理により 50%以上の阻害が認められたキナーゼは、TRKA、TRKB 及び TNK2 であり、その阻害率 (平均値) はそれぞれ 99.63、100.29 及び 62.45%であった。

*NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* 遺伝子をそれぞれ導入したチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞株並びに delta-Ig2-TRKA NIH-3T3 細胞株<sup>2)</sup> を用いて、TRKA、TRKB 及び TRKC のリン酸化<sup>3)</sup> に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は表 8 のとおりであった。

表8 TRKA、TRKB 及び TRKC のリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
TRKA	9.8 [9.339, 10.26]
TRKB	25 [17.31, 36.08]
TRKC	21.5 [16.19, 28.57]
活性型 TRKA	6.4 [5.530, 7.418]

中央値 [95%CI]、n=5

#### 3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.6)

delta-Ig2-TRKA NIH-3T3 細胞株<sup>2)</sup> を皮下移植したヌードマウス (3 例/群) を用いて、TRKA のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。腫瘍体積が 500 mm<sup>3</sup> に達した時点で本薬 30 又は 100 mg/kg が単回経口投与され、投与 1 時間後の腫瘍において、すべての本薬群で TRKA のリン酸化に対する阻害作用が認められた。

### 3.1.3 TRK シグナル伝達分子のリン酸化に対する阻害作用

#### 3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.3)

*MPRIIP-NTRK1* 融合遺伝子<sup>4)</sup> を内在性に発現するヒト NSCLC 由来 CUTO-3 細胞株を用いて、TRKA 及び下流のシグナル伝達分子 (AKT 及び ERK1/2) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、TRKA、AKT 及び ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

*TPM3-NTRK1* 融合遺伝子<sup>5)</sup> を内在性に発現するヒト CRC 由来 KM12 細胞株を用いて、TRKA 及び ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、TRKA 及び ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

<sup>2)</sup> 第 2 免疫グロブリンドメインを遺伝子欠損させた *NTRK1* 遺伝子の導入により、恒常的に活性化した TRKA 受容体を有したマウス線維芽細胞由来 NIH-3T3 細胞株 (Oncogene 2001; 20: 1229-34, Mol Cell Biol 2000; 20: 8655-66 等)。

<sup>3)</sup> *NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* 遺伝子をそれぞれ導入した CHO-K1 細胞株は、それぞれ TRKA、TRKB 及び TRKC のリガンドである NGF、BDNF 及び NT-3 により刺激された。

<sup>4)</sup> *MPRIIP* 遺伝子のエクソン 21 と *NTRK1* 遺伝子のエクソン 14 が融合。

<sup>5)</sup> *TPM3* 遺伝子のエクソン 7 と *NTRK1* 遺伝子のエクソン 10 が融合。

### 3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.9)

delta-Ig2-TRKA NIH-3T3 細胞株<sup>2)</sup> を皮下移植したヌードマウス (3 又は 4 例/群) を用いて、TRKA 及び ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法及びウエスタンブロット法により検討された。腫瘍体積が約 690 mm<sup>3</sup> に達した時点で本薬 10、20、60 又は 200 mg/kg が単回経口投与され、投与 2 時間後の腫瘍において、すべての本薬群で TRKA 及び ERK のリン酸化に対する阻害作用が認められた。

### 3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

*MPRIP-NTRK1* 融合遺伝子<sup>4)</sup>、*CD74-NTRK1* 融合遺伝子<sup>6)</sup> 又は *TRIM24-NTRK2* 融合遺伝子<sup>7)</sup> を導入したマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株、*MPRIP-NTRK1* 融合遺伝子<sup>4)</sup> を内在性に発現するヒト NSCLC 由来 CUTO-3.29、KM12 細胞株及び *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子<sup>8)</sup> を内在性に発現する AML 由来 MO-91 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は、表 9 のとおりであった。

表 9 各種細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	NTRK 融合遺伝子	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
Ba/F3	<i>MPRIP-NTRK1</i>	1	8
	<i>CD74-NTRK1</i>	1	1.9
	<i>TRIM24-NTRK2</i>	1	35.6
CUTO-3.29	<i>MPRIP-NTRK1</i>	3	59.4
KM12	<i>TPM3-NTRK1</i>	3	3.5
MO-91	<i>ETV6-NTRK3</i>	3	1.0

平均値、n=1 の場合は個別値

変異型 EGFR (エクソン 19 欠失)、*EML4-ALK* 融合遺伝子<sup>9)</sup> 又は *SDC4-ROSI* 融合遺伝子<sup>10)</sup> を導入した Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬はいずれの細胞株に対しても 1,000 nmol/L まで増殖抑制作用を示さなかった。

#### 3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.4、4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.10、4.2.1.1.11)

KM12 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 300 mm<sup>3</sup> に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 1 日目から、本薬 100 mg/kg が BID 又は 200 mg/kg が QD で 7 日間経口投与され、第 7 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (中鎖トリグリセリド) 群と比較して、すべての本薬群で腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

<sup>6)</sup> *CD74* 遺伝子のエクソン 8 と *NTRK1* 遺伝子のエクソン 12 が融合。

<sup>7)</sup> *TRIM24* 遺伝子のエクソン 12 と *NTRK2* 遺伝子のエクソン 15 が融合。

<sup>8)</sup> *ETV6* 遺伝子のエクソン 4 と *NTRK3* 遺伝子のエクソン 15 が融合。

<sup>9)</sup> *EML4* 遺伝子のエクソン 6 と *ALK* 遺伝子のエクソン 20 が融合。

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

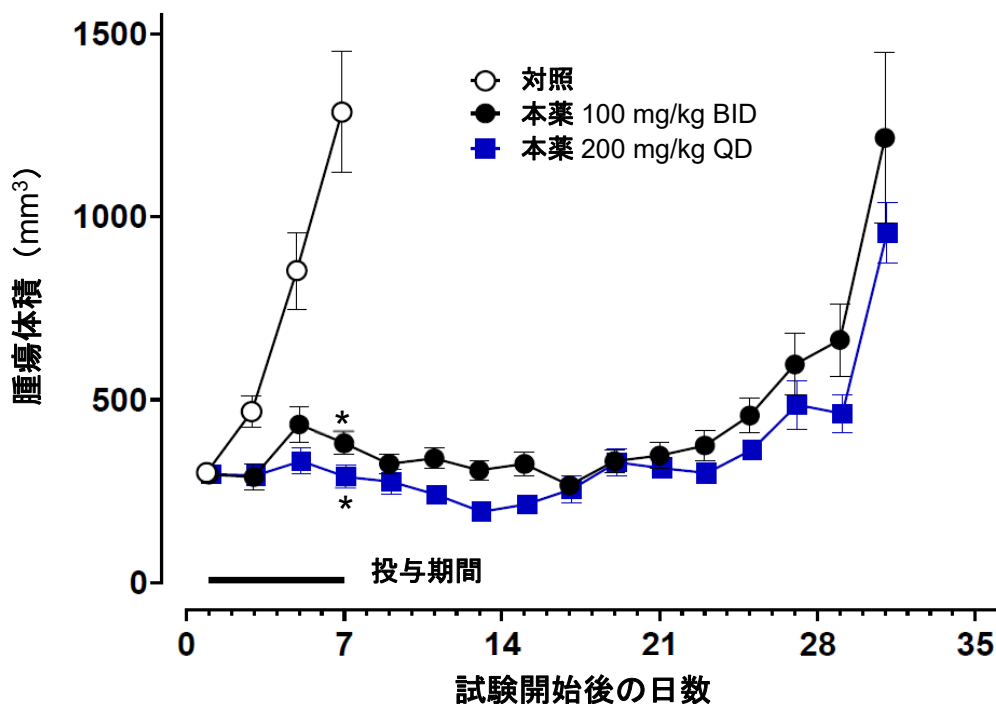


図1 KM12 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用  
n=10、平均値±標準誤差、\*：対照群に対して p<0.05 (Bonferroni 法)

KM12、CUTO-3.29 又は MO-91 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍の体積が 150~200 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 60 又は 200 mg/kg が QD で 14 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、いずれの細胞株を移植したマウスにおいても、すべての本薬群で腫瘍増殖抑制作用が認められた。

delta-Ig2-TRKA NIH-3T3 細胞株<sup>2)</sup> を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められた。

*NTRK2* 遺伝子を導入したヒト神経芽腫由来 Sh-SY5Y 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬による生存期間の延長が認められた。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3)

80 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 10 µmol/L により 50%以上の阻害作用が認められた受容体等はなかった。

## 3.3 安全性薬理試験

### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.4)

ラット (6 例/群) に本薬 10、30 又は 100 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する影響が、Irwin 変法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

ラット (4 及び 13 週間) 及びカニクイザル (4 週間) を用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) において神経行動学的機能に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

幼若ラットを用いた9週間反復投与毒性試験(5.6.1参照)において、本薬0.4/1.2、4/12及び15/45 mg/kg/日投与<sup>11)</sup>による神経行動学的機能に対する影響が、機能観察総合評価法等により検討された。その結果、本薬15/45 mg/kg/日群で眼瞼下垂、本薬4/12及び15/45 mg/kg/日群で後肢の握力及び着地開足幅の低下等が認められた。

### 3.3.2 心血管系に及ぼす影響

#### 3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

hERGを導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬10、30、100及び300 µmol/Lの影響が検討された。その結果、本薬10、30、100及び300 µmol/LによるhERGカリウム電流の阻害率(平均値±標準誤差、n=3)は、それぞれ5.4±0.7、19.1±1.9、39.2±1.6及び67.5±1.0であり、IC<sub>50</sub>値は147 µmol/Lであった。

#### 3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.5、4.2.1.3.9)

カニクイザル(6例)に本薬3、10、30及び100 mg/kgが順次単回経口投与され、拡張期血圧、収縮期血圧、平均動脈血圧、心拍数、心電図及び体温に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

カニクイザルを用いた4週間反復投与毒性試験(5.2参照)において、本薬10、30及び100 mg/kg投与による血圧、心拍数及び心電図に対する影響が検討された。その結果、すべての本薬群で拡張期及び収縮期血圧の低下が認められた。

カニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験(5.2参照)において、本薬10、30及び100 mg/kg投与による血圧、心拍数及び心電図に対する影響が検討された。その結果、本薬30及び100 mg/kg群において、拡張期血圧及び平均動脈血圧の低下が認められた。

### 3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.10)

ラット(8例/群)に本薬10、30又は100 mg/kgが単回経口投与され、呼吸数、吸気時間、呼気時間、弛緩時間、一回換気量、分時換気量、最大吸気流量及びPenH<sup>12)</sup>に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

カニクイザルを用いた13週反復投与毒性試験(5.2参照)において、本薬10、30及び100 mg/kg投与による呼吸数に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

### 3.3.4 胃腸管系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.11 [非GLP試験]、4.2.1.3.12、4.2.1.3.13、4.2.1.3.14)

ラット(10例/群)に本薬10、30又は100 mg/kgが単回経口投与され、腸管輸送能に対する本薬の影響が検討された。その結果、用量依存的な腸管輸送の促進が認められた。

ラット(10例/群)に本薬10、30又は100 mg/kgが単回経口投与され、胃に対する刺激作用が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

ラット(10例/群)に本薬10、30又は100 mg/kgが単回経口投与され、胃酸分泌に対する影響が検討された。その結果、本薬100 mg/kg群において、胃液の分泌及び酸性度の増加が認められた。

<sup>11)</sup> 生後7~27日には本薬0.4、4及び15 mg/kg/日、生後28~70日には本薬1.2、12及び45 mg/kg/日がBIDで経口投与された。

<sup>12)</sup> Enhanced Pause：気管支収縮の指標。

申請者は、上記の結果に加え、臨床試験においても悪心、嘔吐、下痢等が認められていること（7.R.3.1 参照）から、胃腸障害について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である旨を説明している。

### 3.R 機構における審査の概略

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

#### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

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

に説明している。

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

- サイログロブリン遺伝子のプロモーターを用いて甲状腺濾胞細胞に *TRK-TI* 融合遺伝子<sup>13)</sup> を発現させたトランスジェニックマウスにおいて、甲状腺の過形成及び甲状腺乳頭癌の形成が認められたこと（Oncogene 2000; 19: 5729-35）。
- Cre リコンビナーゼによって *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子<sup>8)</sup> が発現誘導されるコンディショナルノックインマウスにおいて、乳清酸性タンパク（WAP）遺伝子のプロモーター下で Cre リコンビナーゼを発現させることにより乳癌の形成が認められたこと（Cancer Cell 2007; 12: 542-58）。

さらに、*NTRK* 融合遺伝子による発癌（形質転換）等の機序としては、*NTRK* 遺伝子が他の遺伝子と融合することにより、TRK（TRKA、TRKB 及び TRKC）融合タンパクを介した MAPK 経路等のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化され、細胞増殖の亢進等が引き起こされると考えられる（Cancer Discov 2015; 5: 25-34 等）。

以上より、TRK のキナーゼドメインに結合する低分子化合物である本薬（Cancer Discov 2015; 10: 1049-57）は、TRK（TRKA、TRKB 及び TRKC）融合タンパク等のリン酸化を阻害し（3.1.2 参照）、下流のシグナル伝達分子（AKT、ERK1/2 等）のリン酸化を阻害することにより（3.1.3 参照）、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。また、*NTRK* 融合遺伝子による発癌等の機序及び下記の点を考慮すると、癌腫を問わず *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対する本薬の有効性が期待できると考える。

- NTRK* 遺伝子と融合する遺伝子（パートナー遺伝子）の種類にかかわらず、本薬は TRK 融合タンパクに結合し、当該融合タンパクのキナーゼ活性を阻害したこと（3.1.3 参照）。
- 本薬は、複数の *NTRK* 融合遺伝子を発現するヒト固形癌由来細胞株等に対して、増殖抑制作用を示したこと（3.1.4 参照）。

<sup>13)</sup> *TPR* 遺伝子のエクソン 6 と *NTRK1* 遺伝子のエクソン 13 が融合。

また、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の TRK に対する阻害作用を有するエヌトレクチニブとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬とエヌトレクチニブはいずれも TRKA、TRKB 及び TRKC に対する阻害作用を示す点では同一であるが、本薬は ROS1、ALK 等のキナーゼに対する阻害作用を示さない (Mol Pain 2010; 6: 87) 一方、エヌトレクチニブは当該阻害作用を示す (「令和元年 5 月 21 日付け審査報告書 ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg」) 点で異なる。

また、本薬及びエヌトレクチニブの耐性変異<sup>14)</sup> に関して、以下の旨が報告されている。

- 本薬は、L564H、F646I 又は D679G 変異を有する *NTRK1* 融合遺伝子陽性の細胞株において、変異を有しない細胞株と同程度の TRKA 阻害活性を示すことが報告されている (JCO Precis Oncol 2018; doi: 10.1200/PO.18.00183、Mol Cancer Ther 2017; 16: 2130-43)。一方、F589L、G667S 又は V573M 変異を有する細胞株において、本薬の各キナーゼに対する TRKA 阻害活性が低下することが報告されている (JCO Precis Oncol 2018; doi: 10.1200/PO.18.00183)。
- エヌトレクチニブは、上記のいずれの変異を有する *NTRK1* 融合遺伝子陽性の細胞株においても、変異を有しない細胞株と同程度の TRKA 阻害活性を示すことが報告されている (JCO Precis Oncol 2018; doi: 10.1200/PO.18.00183、Mol Cancer Ther 2017; 16: 2130-43)。
- 本薬及びエヌトレクチニブは、G595R、G667C 若しくは G595L 変異を有する *NTRK1* 融合遺伝子を発現する細胞株、又は G623R 変異を有する *NTRK3* 融合遺伝子を発現する細胞株において、各キナーゼに対する阻害活性が低下することが報告されている (Mol Cancer Ther 2017; 16: 2130-43)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量として記載する。動物における本薬の PK は、ラット、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

<sup>14)</sup> *NTRK* 遺伝子に生じる点突然変異として、以下が報告されている (JCO Precis Oncol 2018; doi: 10.1200/PO.18.00183、Ann Oncol 2019; doi: 10.1093/annonc/mdz282 等)。

F589L : TRKA の 589 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換、G667S : TRKA の 667 番目のグリシンがセリンに置換、V573M : TRKA の 573 番目のバリンがメチオニンに置換、G595R : TRKA の 595 番目のグリシンがアルギニンに置換、G667C : TRKA の 667 番目のグリシンがシステインに置換、G623R : TRKC の 623 番目のグリシンがアルギニンに置換、L564H : TRKA の 564 番目のロイシンがヒスチジンに置換、G595L : TRKA の 595 番目のグリシンがロイシンに置換、F646I : TRKA の 646 番目のフェニルアラニンがイソロイシンに置換、D679G : TRKA の 679 番目のアスパラギン酸がグリシンに置換。

## 4.1 吸収

### 4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 10)。本薬を経口投与した際の BA は、33.3%であった。

表 10 本薬の PK パラメータ (雄性ラット、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
1 mg/kg (静脈内)	3	2.61±0.36	—	0.468±0.050	0.541±0.150	35.9±4.0	0.939±0.172
10 mg/kg (経口)	3	0.540±0.157	1.00 (0.250, 1.00)	1.56±0.34	—	—	—

平均値±標準偏差、\*：中央値 (範囲)、—：算出せず

### 4.1.2 反復投与

雌雄ラットに、本薬 10、30 又は 100 mg/kg を BID で 28 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 11)。検討された用量範囲において、投与初日 (1 日目) における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>12h</sub> は概ね用量に比例して増加した。本薬 30 及び 100 mg/kg 投与群の投与 28 日目における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>12h</sub> は、投与 1 日目と比較して高値を示した。本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>12h</sub> は雄と比較して雌で高値を示す傾向が認められた。申請者は、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>12h</sub> に性差が認められた理由について、本薬は代謝により消失すること (4.3.1 参照) を考慮すると、ラットにおいて発現する CYP 分子種の酸化代謝活性の性差 (Drug Metab Rev 1998; 30: 441-98) が影響を及ぼした可能性がある旨を説明している。

表 11 本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、28 日間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)		t <sub>max</sub> (h)		AUC <sub>12h</sub> (µg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	10	5	0.577	1.20	0.500	2.00	2.00	6.21
	30	5	1.72	3.44	1.00	2.00	7.07	18.0
	100	5	5.82	11.2	1.00	1.00	29.5	57.1
28	10	5	0.653	0.852	0.500	0.500	2.80	5.65
	30	5	4.59	6.10	0.500	0.500	11.9	21.6
	100	5	11.3	19.1	1.00	1.00	59.1	99.2

平均値

### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 (0.1~100 µmol/L) の P<sub>app A→B</sub> は、検討された濃度範囲において、3.1~6.2×10<sup>-6</sup> cm/秒であった。申請者は、対照化合物の P<sub>app A→B</sub> の値 (Pharm Res 2006; 23: 864-72 等) を考慮すると、本薬の膜透過性は中程度であると考える旨を説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 2 時間後に最高値を示した。肝臓、腎臓、小腸、甲状腺及び大腸における組織中放射能濃度の最大値 (それぞれ 6,390、2,540、1,520、1,030 及び 945 ng Eq./g) は、血液中放射能濃度の最大値 (283 ng Eq./g) と比較して特に高値を示した。投与 672 時間後における組織中放射能濃度は、肝臓



及び甲状腺を除き、定量下限値 (45.0 ng Eq./g) 未満であり、本薬及び本薬の代謝物のメラニン含有組織への分布は認められなかった。

#### 4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬 (0.1~10 µmol/L) を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 56.3~63.1、59.9~65.1、59.9~61.4、65.6~68.4 及び 68.3~72.0% であった。

#### 4.2.3 血球移行性

ヒトの血液と本薬 (0.1~10 µmol/L) を 37°C で 30 分間インキュベートすることにより、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血液/血漿中濃度比は、検討された濃度範囲で 0.86~0.90 であった。以上より、申請者は、本薬の血球移行性は低いと考える旨を説明している。

#### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに、本薬 10、40 又は 120 mg/kg を妊娠 6~17 日目まで BID で反復経口投与後、妊娠 18 日目に経口投与し、本薬の胎児移行性が検討された。その結果、本薬 10、40 又は 120 mg/kg を投与した際の妊娠 18 日目投与 1 時間後における、本薬の胎児に対する母動物の血漿中濃度比は、それぞれ 2.9、2.4 及び 2.6 であった。以上より、申請者は、胎児の血漿中本薬濃度は母動物と比較して低値であるものの、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行することが示された旨を説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro*

ラット、サル及びヒトの肝細胞と <sup>3</sup>H 標識体 5 µmol/L を 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても M14 (グルクロン酸抱合体)、M1 (カルボン酸体)、並びに M6、M8、M9、M15 及び M16 (いずれも酸化体) が検出された。

申請者は、以下の結果等から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考える旨を説明している。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) と本薬 (10 µmol/L) を NADPH 存在下、37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、CYP3A4 存在下で 38% であった。なお、検討された他の CYP 分子種の存在下における本薬の残存率は 100% であった。

#### 4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未施術の雄性サル及び胆管カニューレ挿入施術後の雄性サルに <sup>3</sup>H 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未施術の雄性サルから採取された投与 4 時間後の血漿中には、主に未変化体及び M14 が認められた。

- 胆管カニューレ未施術の雄性サルから採取された投与 48 時間後までの尿中には、主に未変化体、M6、M9、M14、並びに M3、M5、M10、M12 及び M17（いずれも酸化体及びグルクロン酸抱合体）が認められた。
- 胆管カニューレ未施術の雄性サルから採取された投与 96 時間後までの糞中には、主に未変化体、M6、M7（酸化体）、M16 及び M21（酸化体）が認められた。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性サルから採取された投与 24 時間後までの胆汁中には、主に未変化体、M1、M2（カルボン酸体）、M6、M9、M12、M14、M15 及び M16 が認められた。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に尿中及び胆汁を介して糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未施術の雄性サルに  $^3\text{H}$  標識体 30 mg/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの雄性サルにおける放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 27.3 及び 49.1%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性サルに  $^3\text{H}$  標識体 30 mg/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの雄性サルにおける放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 24.7、20.4 及び 46.8%であった。

### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（ $\text{pKa} : 2.36$ ）、BCRP の基質であること（4.5.3 参照）等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 酵素阻害

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

本薬の血漿タンパク結合率（4.2.2 参照）、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の  $C_{\text{max}}$ （1.042  $\mu\text{g/mL}$ ）<sup>15)</sup>、下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時に、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.30～300  $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の各基質<sup>16)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害

<sup>15)</sup> 進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（20288 試験）において、本薬 100 mg を BID で経口投与した際の第 1 サイクルの第 1 日目の  $C_{\text{max}}$  の値。なお、進行固形癌又は中枢神経系原発腫瘍患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験（SCOUT 試験）において、本薬 100 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与した際の小児患者における本薬の  $C_{\text{max}}$  は 0.976  $\mu\text{g/mL}$  であった。

<sup>16)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトर्फアン、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 180 及び 190 µmol/L<sup>17)</sup> であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.075~55 µmol/L) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の各基質<sup>18)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 27.3 µmol/L であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

#### 4.5.2 酵素誘導

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

本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照)、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の C<sub>max</sub> (1.042 µg/mL)<sup>15)</sup>、下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 2C19 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬 (0.369~123 µmol/L) 存在下で 45 分間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬は、CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、それぞれの陽性対照<sup>19)</sup> の 25.5~74.6 及び 80.8~125%の誘導作用を示した。また、本薬における CYP2B6 及び 3A の酵素活性は、それぞれの陽性対照における誘導作用の 12.9~34.2 及び 12.2~14.5%であった。一方、CYP1A2 の mRNA 発現及び酵素活性に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。
- ヒト肝細胞を本薬 (41~90,000 µg/L<sup>20)</sup>) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (2C8、2C9 及び 2C19) の mRNA 発現量及び酵素活性<sup>21)</sup> が検討された。その結果、本薬は、CYP2C8 及び 2C19 の mRNA 発現に対して、それぞれの陽性対照<sup>22)</sup> の最大 52 及び 31%の誘導作用を示した。一方、CYP2C9 の mRNA 発現及び CYP2C19 の酵素活性に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

#### 4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等から、本薬は、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。

<sup>17)</sup> CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の IC<sub>50</sub> 値。

<sup>18)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、トルブタミド、S-メフェニトイン、ブフラロール及びミダゾラムが用いられた。

<sup>19)</sup> CYP1A2、2B6 及び 3A の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 µmol/L)、フェノバルビタール (750 µmol/L) 及びリファンピシン (20 µmol/L) が用いられた。

<sup>20)</sup> 硫酸塩換算。

<sup>21)</sup> CYP2C8 及び 2C9 の酵素活性の検討は行われなかった。

<sup>22)</sup> CYP2C8、2C9 及び 2C19 の陽性対照としてリファンピシン (10,000 及び 30,000 µmol/L) が用いられた。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (ベラパミル、80  $\mu\text{mol/L}$ ) 非存在下及び存在下で、それぞれ 8.6~29.9 及び 2.2~4.2 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、本薬の BCRP を介した頂端膜の見かけの透過係数は、BCRP 阻害剤 (Ko143、1  $\mu\text{mol/L}$ ) 非存在下及び存在下で、それぞれ  $25.7 \times 10^{-6}$  及び  $0.910 \times 10^{-6} \text{cm/秒}$  であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、本薬の取込み量について、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 非発現細胞株に対する OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞株の比はいずれも 2 未満であった。

また、本薬の血漿タンパク結合率(4.2.2 参照)、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の  $C_{\text{max}}$  (1.042  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>15)</sup>、消化管における本薬濃度の推定値 (935  $\mu\text{mol/L}$ )、下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株、ヒト BCRP を発現させたヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株、ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株並びにヒト BSEP を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質<sup>23)</sup> の輸送に対する本薬 (1~300  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT3、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 28.2、48.2、64.4 及び 27.7  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、P-gp、BCRP、OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B3 及び BSEP の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

なお、CYP3A、P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.4.1 イトラコナゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験」及び「6.2.4.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量として記載する。

なお、溶媒について、特に記載のない限り、*in vivo* 試験ではコーン油、*in vitro* 試験では DMSO が用いられた。

<sup>23)</sup> P-gp、BCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の基質として、それぞれジゴキシン (0.1  $\mu\text{mol/L}$ )、ゲニステイン (0.025  $\mu\text{mol/L}$ )、1-methyl-4-phenylpyridinium (2  $\mu\text{mol/L}$ )、エストラジオール-17 $\beta$ -グルクロニド (2  $\mu\text{mol/L}$ )、コレシストキニン 8 (2  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びタウロコール酸 (1  $\mu\text{mol/L}$ )、OAT1 及び OAT3 の基質としてパラアミノ馬尿酸 (それぞれ 2 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ )、並びに OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として、メトホルミン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

## 5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験、及びげっ歯類を用いた小核試験（5.3 参照）の用量設定のためにマウスを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 12）。なお、カニクイザルについて、単回投与毒性試験は実施されていないものの、7 及び 14 日間反復投与毒性試験（5.2 参照）の成績を基に、本薬の急性毒性が評価され、カニクイザルにおける経口投与時の概略の致死量は 300 mg/kg 超と判断された。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0 <sup>a)</sup> 、100、300、600	≥100：プロトロンビン時間延長、APTT 短縮、血中グルコース増加（雄）、心臓重量増加（雌） ≥300：流涎、単球増加、血小板減少（雄）、血中カリウム増加（雄）、尿量増加 600：血中尿素窒素・クレアチニン・総ビリルビン増加（雄）、血中コレステロール・ALT 増加	> 600	4.2.3.1.1
雌雄マウス (ICR)	経口	100 <sup>a)</sup> 、500、1,000、1,500、2,000	死亡：2,000（雄 4/5 例、雌 3/5 例）、1,500（雄 2/5 例、雌 2/5 例）、1,000（雄 1/5 例、雌 2/5 例）、嗜眠、円背位、眼瞼閉鎖、体温低下、振戦、不規則呼吸 ≥500：立毛	1,000	4.2.3.3.2.1

a) 溶媒として中鎖トリグリセリドが用いられた

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット（1、4、6 及び 13 週間）及びカニクイザル（1、2、4 及び 13 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 13）。本薬投与により、主に①血液系、肝臓及び体重・摂餌（ラット及びカニクイザル）、②消化器系（カニクイザル）、③皮膚、中枢神経系及び脾臓（ラット）に対する影響が認められた。

ラット（13 週間）及びカニクイザル（13 週間）を用いた反復投与毒性試験の無毒性量（ラットの雄及び雌でそれぞれ 15 及び 10 mg/kg/日、カニクイザルで 100 mg/kg/日）における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は、ラットの雄でそれぞれ 0.433  $\mu\text{g/mL}$  及び 2.25  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌でそれぞれ 0.500  $\mu\text{g/mL}$  及び 3.06  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、並びにカニクイザルでそれぞれ 16.4  $\mu\text{g/mL}$  及び 73.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、臨床曝露量<sup>24)</sup>と比較して、ラットの雄でそれぞれ 0.47 及び 0.42 倍、雌でそれぞれ 0.55 及び 0.57 倍、並びにカニクイザルでそれぞれ 18 及び 14 倍であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	1 週間 (BID)	0、30、100、300	死亡・切迫安楽死：300（雄 5/5 例、雌 5/5 例）、喘鳴、不規則呼吸、努力呼吸 ≥30：体重・体重増加量増加、肝臓重量増加、肝細胞空胞化 100：CYP3A・CYP4A 活性増加（雌）、APTT 短縮（雌）、血中尿素窒素増加（雌）、血中カリウム減少（雄）、血中トリグリセリド増加（雄）、脾臓重量増加（雄） ≥100：肝臓の肝細胞変性・壊死 300：摂餌量増加	100	参考 4.2.3.2.1

<sup>24)</sup> 進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（2028 試験）において、本薬 100 mg を BID で反復経口投与した際の本薬の  $C_{max}$  (0.914  $\mu\text{g/mL}$ ) 及び  $AUC_{0-24h}$  (5.41  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	4週間 (BID)	0 <sup>a)</sup> 、20、60、200	<p>≥20：皮膚のびらん、血中アルブミン減少、心臓重量増加 (雌)</p> <p>60：膵臓の膵管周囲の亜急性炎症 (雌)</p> <p>≥60：体重増加量・摂餌量増加、皮膚の慢性炎症</p> <p>200：赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、単球増加、血中コレステロール増加 (雄)、肝臓重量増加、肝細胞の脂肪変化、脾臓の髓外造血</p>	評価されていない	参考 4.2.3.2.2
雌ラット (Sprague-Dawley)	経口	6週間 (BID)	0 <sup>a)</sup> 、200	<p>200：皮膚のびらん、体重増加量・摂餌量増加、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、単球・好中球・血小板増加、血中アルブミン・総タンパク減少、心臓・肝臓・腎臓重量の増加、脾臓の髓外造血</p>	評価されていない	参考 4.2.3.2.3
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	4週間 (BID) + 休薬 4週間	0 <sup>a)</sup> 、20、60、200	<p>切迫安楽死：200 (雌 1/15 例<sup>b)</sup>)</p> <p>≥20：流涎、皮膚のびらん・痂皮・脱毛、被毛の汚れ・色素沈着、体重・体重増加量・摂餌量増加、握力の増強、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、白血球・リンパ球減少 (雄)、単球増加、APTT短縮、フィブリノーゲン増加、血中尿素窒素・クレアチニン・コレステロール増加、血中アルブミン・A/G 減少、肝臓の斑点、肝臓・心臓重量増加、子宮重量減少、褐色脂肪細胞の空胞化、肝臓の門脈周囲の脂肪細胞空胞化、皮膚の限局性皮膚炎・表皮過形成・痂皮、皮膚の潰瘍 (雌)、脾臓の髓外造血</p> <p>≥60：自発運動増加、糞量増加、網状赤血球増加、プロトロンビン時間延長 (雄)、血中 ALT・グロブリン増加、尿量増加、甲状腺・脾臓重量増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、肝臓の単細胞壊死 (雌)、唾液腺のびまん性腺房細胞肥大、黄体数減少</p> <p>200：喘鳴・呼吸困難、膵臓の腺房細胞のチモーゲン顆粒びまん性減少、膵臓の炎症・腺房細胞萎縮 (雄)、子宮萎縮、甲状腺の濾胞上皮のびまん性肥大 (雌)、乳腺のびまん性過形成 (雌)</p> <p>回復性：あり</p>	<20	4.2.3.2.4
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	13週間 (BID) + 休薬 4週間	<p>雄：0、15、50/35<sup>c)</sup>、150/100/75<sup>d)</sup></p> <p>雌：0、15/10<sup>e)</sup>、50/20<sup>f)</sup>、150/100/40<sup>g)</sup></p>	<p>死亡・切迫安楽死：50/20 (雌 1/15 例)、150/100/75 (雄 4/15 例)、150/100/40 (雌 3/15 例)、眼の蒼白、体温低下、歯周囲の血餅</p> <p>≥15、15/10 (雄雌の順、以下、同様)：皮膚の痂皮、挙尾 (雌)、体重・体重増加量・摂餌量増加、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、APTT 短縮 (雄)、皮膚の表皮肥厚/過角化・潰瘍/びらん・混合細胞浸潤<sup>b)</sup>、肝臓の門脈周囲肝細胞の空胞化、膵臓の膵島線維化・出血 (雄)</p> <p>≥50/35、50/20：皮膚のびらん、MCV 増加、MCH 減少、平均血小板容積増加、血小板増加 (雌)、白血球・好中球・リンパ球・単球増加、血中グルコース増加、血中アルブミン・A/G 減少、血中グロブリン増加 (雌)、血中コレステロール・トリグリセリド増加、脾臓・肝臓重量増加、脾臓の髓外造血、褐色脂肪細胞の大型脂肪滴、リンパ節のリンパ球過形成、乳腺過形成 (雌)、膵臓の膵島色素沈着 (雄)</p> <p>150/100/75、150/100/40：網状赤血球増加 (雄)、フィブリノーゲン増加 (雌)、尿タンパク・潜血 (雌)、胸腺重量増加 (雄)、肝臓の髓外造血、骨髄の骨髄細胞過形成</p> <p>回復性：あり</p>	<p>雄：15</p> <p>雌：15/10</p>	4.2.3.2.5
雌雄カニクイザル	経口	1週間 (QD)	0、25、75、200	<p>≥25：動脈血酸素濃度減少</p> <p>≥75：嘔吐・吐物、液状便、自発運動減少、網状赤血球減少、フィブリノーゲン増加、血中アルブミン・リン減少、</p> <p>200：体重減少 (雄)、赤血球容積減少 (雌)</p>	評価されていない	参考 4.2.3.2.6
雄カニクイザル	経口	2週間 (QD)	0 <sup>a)</sup> 、30、100、300	<p>300：削瘦、体温低下、振戦、円背位、麻痺、体重・摂餌量減少、網状赤血球減少、血小板・フィブリノーゲン増加、血中アルブミン減少、血中グロブリン増加</p>	評価されていない	参考 4.2.3.2.7
雄カニクイザル	経口	2週間 (QD)	0 <sup>a)</sup> 、30、100	<p>切迫安楽死：30 (1/4<sup>i)</sup> 例)、100 (1/3<sup>j)</sup> 例)</p> <p>100：血中アルブミン減少、肝臓重量増加</p>	評価されていない	参考 4.2.3.2.8

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	経口	4週間 (QD) + 休薬 4週間	0 <sup>a)</sup> 、10、30、100	≥10: 拡張期・収縮期血圧低下 (雄)、プロトロンビン時間延長 (雄)、肝臓重量増加、肝臓の肝細胞肥大・リンパ球浸潤 ≥30: 赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、血中アルブミン減少、血中総タンパク減少 (雌)、脾臓重量増加 (雌)、肝臓の出血・胆管過形成・色素沈着・単細胞壊死、腸間膜リンパ節・脾臓のリンパ濾胞増加 100: 心拍数減少、血中 AST・ALT 増加 (雄) 回復性: あり	10 <sup>j)</sup>	4.2.3.2.9
雌雄 カニクイザル	経口	13週間 (QD) + 休薬 4週間	0、10、30、100	≥30: 拡張期・動脈血圧低下 (雄)、ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、血中アルブミン・A/G 減少、肝臓重量増加、肝臓の肝細胞空胞化 100: 散発的な嘔吐・吐物 (雄)、体重増加量増加 (雄)、CYP2B・CYP3A 活性増加 (雌)、赤血球減少 (雌)、フィブリノーゲン増加 (雌)、血中グロブリン増加、褐色脂肪の大型脂肪滴 (雌) 回復性: あり	100 <sup>j)</sup>	4.2.3.2.10

a) 溶媒として中鎖トリグリセリドが用いられた、b) 肝臓及び肺の斑状の色調変化、気管支肺炎等が認められ、投与過誤に伴う死亡と判断された、c) 本薬投与に伴う重篤な皮膚毒性が認められたため、投与 1～52 日まで 25 mg/kg/回が投与された後、投与 53～91 日は 17.5 mg/kg/回に減量された、d) 本薬投与に伴う重篤な皮膚毒性が認められたため、投与 1～29 日午前まで 75 mg/kg/回が投与された後、投与 29 日午後～投与 52 日は 50 mg/kg/回、投与 53～91 日は 37.5 mg/kg/回に減量された、e) 中及び高用量群での減量に伴い、投与 1～42 日午前まで 7.5 mg/kg/回が投与された後、投与 42 日午後～投与 91 日は 5 mg/kg/回に減量された、f) 本薬投与に伴う重篤な皮膚毒性が認められたため、投与 1～42 日午前まで 25 mg/kg/回が投与された後、投与 42 日午後～投与 91 日は 10 mg/kg/回に減量された、g) 本薬投与に伴う重篤な皮膚毒性が認められたため、投与 1～23 日午前まで 75 mg/kg/回が投与された後、投与 23 日午後～26 日は休薬し、投与 27 日～投与 42 日午前まで 50 mg/kg/回、投与 42 日午後～投与 91 日は 20 mg/kg/回に減量された、h) 15 (雄) 及び 15/10 (雌) mg/kg/日群で認められた皮膚の所見について、所見の発現率、重篤性、関連変化の有無等を踏まえ、毒性とは判断されなかった、i) 自然発生性の壊死性結腸炎に伴う状態悪化と判断された、j) カニクイザルにおける無毒性量について、4 週間反復投与毒性試験では肝臓の出血・胆管過形成・色素沈着・単細胞壊死等が認められたことから 10 mg/kg/日と判断された一方、13 週間反復投与毒性試験では肝毒性所見が認められなかったこと等から 100 mg/kg/日と判断された。13 週間反復投与毒性試験において、投与期間中の中間検査で一過性の血中 AST 増加傾向 (雄) が認められたこと、酵素誘導に関連する適応性変化が認められたこと等から、投与期間中に肝毒性所見が回復・消失した可能性があるとして申請者は説明している

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いた小核試験が実施された (表 14)。いずれの試験結果も陰性であり、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌: TA98、TA100	S9- 0、10、50、100、500、1,000、5,000 <sup>a)</sup>	陰性	参考 4.2.3.3.1.1
			S9+ 0、10、50、100、500、1,000、5,000 <sup>b)</sup>		
	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌: WP2 <sup>uvrA</sup>	S9- 0、1.5、5、15、50、150、500、1,500、5,000 (1 回目) 50、150、500、1,500、5,000 (2 回目)	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9+ 0、1.5、5、15、50、150、500、1,500、5,000 (1 回目) 50、150、500、1,500、5,000 (2 回目)		
	ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	S9+ (4 時間) 0、25、50、100、150、250、400、600	陰性	参考 4.2.3.3.1.3
			S9- (24 時間) 0、5、10、25、50、100、200、300、400		

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 又は用量 ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ )	試験成績	添付資料 CTD
	ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	S9- (4 時間)	0、300、500、600、650、700、750	陰性	4.2.3.3.1.4
			S9+ (4 時間)	0、100、200、300、400 (1 回目) 0、300、400、450、475、500 (2 回目)		
			S9- (24 時間)	0、100、200、250、300、350		
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた小核試験	雌雄マウス (ICR)		0 <sup>e)</sup> 、125、250、500 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) 増殖抑制が認められた、b) 沈殿物が認められた、c) 溶媒として中鎖トリグリセリドが用いられた

## 5.4 がん原性試験

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

## 5.5 生殖発生毒性試験

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

申請者は、本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響について、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験 (5.6.1 参照) において、本薬投与終了後休薬期間を経た動物において①受精率及び受胎率の低下が認められたこと、②当該所見に対する無毒性量 (12 mg/kg/日) と臨床曝露量<sup>25)</sup> との安全域 ( $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) は、雄及び雌でそれぞれ 1 倍未満であったこと等から、本薬が雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性は否定できない旨を説明している。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 15)。ラット及びウサギにおいて、高用量としてそれぞれ設定された 240 及び 150 mg/kg/日まで胚・胎児に対する影響は認められず、胚・胎児発生に対する無毒性量における本薬の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は、ラットでそれぞれ 18.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 175  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、ウサギでそれぞれ 7.66  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 87.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、臨床曝露量<sup>24)</sup> と比較して、ラットでそれぞれ 20 及び 32 倍、ウサギでそれぞれ 8.4 及び 16 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～17 日 (BID)	0、6、20、80、240	母動物： ≥20：体重・体重増加量・摂餌量増加 240：肝臓の蒼白化 胚・胎児： 影響なし	評価されていない	参考 4.2.3.5.2.1

<sup>25)</sup> 進行固形癌又は中枢神経系原発腫瘍患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (SCOUT 試験) において、本薬 100 mg/m<sup>2</sup> を BID で経口投与した際の小児患者における本薬の  $C_{\text{max}}$  (0.976  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 及び  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  (5.19  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )。



試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～17 日 (BID)	0、20、80、240	母動物： 死亡・切迫安楽死：240 (3/22 例) ≥20：皮膚の痂皮、体重・体重増加量・摂餌量増加 240：ラッセル音、喘ぎ呼吸、努力呼吸、運動失調、立毛、頭部傾斜、蒼白、体温低下、 胚・胎児： 影響なし	母動物（一般毒性及び生殖能）：80 胚・胎児発生：240	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～20 日 (BID)	0、20、60、170、500 <sup>a)</sup>	母動物： 死亡・切迫安楽死：170 (1/6 例 <sup>b)</sup> )、500 (6/6 例)、粘液便、自発運動減少、後肢・前肢不全、運動失調、頭部傾斜、体温低下、呼吸数減少・増加、肛門生殖器の付着物 ≥20：体重・体重増加量・摂餌量増加 60：喘ぎ呼吸、努力呼吸、呼吸数増加 ≥60：ラッセル音 胚・胎児： ≥60：胎児体重の減少 <sup>c)</sup>	評価されていない	参考 4.2.3.5.2.4
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～20 日 (BID)	0、30、60、150	母動物： 死亡・切迫安楽死：0 (2/22 例 <sup>d)</sup> )、150 (2/22 例) ≥30：体重・体重増加量・摂餌量増加 150：運動失調、保定時の振戦、後肢不全、衰弱、糞便量減少 胚・胎児： 影響なし	母動物（一般毒性及び生殖能）：60 胚・胎児発生：150	4.2.3.5.2.5

a) 全例が死亡・切迫安楽死となったため、子宮及び胎児に関する評価は実施されていない、b) 妊娠 10 日から右後肢不全が認められ、妊娠 17 日に切迫安楽死された、c) 試験実施施設における胎児体重の背景値 (38.1～43.8 g) に対して、60 mg/kg/日群 (39.7 g) では範囲内であった一方、170 mg/kg/日群 (37.0 g) では下回った、d) 投与過誤による死亡と判断された

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 幼若動物を用いた試験

生後 7 日齢のラットを用いた 3 及び 9 週間の反復投与毒性試験が実施された (表 16)。

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

- 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では、成長発達遅延に関連する変化 (体重増加量・摂餌量減少、脛骨長短小、性成熟遅延等) が認められるとともに、当該試験の無毒性量 (雄及び雌でそれぞれ 4/12 及び 0.4/1.2 mg/kg/日) における本薬の曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ) は、雄でそれぞれ 0.221  $\mu\text{g/mL}$  及び 1.53  $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ 、並びに雌でそれぞれ 0.0257  $\mu\text{g/mL}$  及び 0.186  $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$  (臨床曝露量<sup>25)</sup>) との比較について、雄でそれぞれ 0.23 及び 0.29 倍、並びに雌でそれぞれ 0.026 及び 0.036 倍) であり、成獣ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の無毒性量及びその曝露量 (5.2 参照) と比較して低かったこと。
- 中枢神経系に対する影響について、成獣ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では、本薬の曝露量 ( $C_{max}$ ) として雄及び雌でそれぞれ 4.59 及び 6.10  $\mu\text{g/mL}$  で所見 (自発運動増加) が認められた

(5.2 参照) 一方、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では、より低い本薬の曝露量 (雄及び雌でそれぞれ 1.71 及び 3.31 µg/mL) で所見 (首振り及び旋回) が認められたこと。

表 16 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	3 週間 (BID、生後 7~28 日)	0、30、100/1 <sup>a)</sup> 、200/3 <sup>a)</sup> 、300/10 <sup>a)</sup>	死亡・切迫安楽死: 30 (雄 2/10 例、雌 2/10 例)、100/1 (雄 1/10 例、雌 4/10 例)、200/3 (雄 2/10 例)、300/10 (雄 6/10 例、雌 7/10 例)、 肛門生殖器の付着物、呼吸数減少、喘ぎ呼吸、衰弱、腹部膨満、低体長、粗毛 30、100/1、200/3 及び 300/10: 腹部膨満、体重増加量減少 100/1、200/3 及び 300/10: 体温低下、体表蒼白、消瘦、自発運動減少、体重減少 30 及び 300/10: 首振り、部分的閉眼	評価されていない	参考 4.2.3.5.4.1
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	3 週間 (BID、生後 7~28 日)	0、2、6、20	≥2: 赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球減少、肺重量減少、肺の鼓張減少・気腫、腎臓の間質線維化 ≥6 <sup>b)</sup> : 部分的閉眼、消瘦、腹部膨満、体重増加量減少、血中総タンパク・グロブリン・カルシウム・アルブミン減少、血中 A/G 増加 (雌)、腎臓の尿細管変性	評価されていない	参考 4.2.3.5.4.2
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	9 週間 (BID、生後 7~70 日) + 休薬 4 週間	0、0.4/1.2 <sup>c)</sup> 、4/12 <sup>c)</sup> 、15/45 <sup>c)</sup>	死亡・切迫安楽死: 0 (雌 1/45 例 <sup>d)</sup> )、0.4/1.2 (雌 2/45 例 <sup>e)</sup> )、4/12 (雄 1/45 例 <sup>f)</sup> 、雌 2/45 例 <sup>g)</sup> )、15/45 (雄 5/45 例 <sup>h)</sup> 、雌 7/45 例 <sup>i)</sup> )、頭部傾斜、平衡不全、体温低下、肛門生殖器の付着物、体重減少 ≥4/12: 部分的閉眼、痲皮 (雌)、体重増加量・摂餌量減少 <sup>j)</sup> 、脛骨長短小 <sup>k)</sup> 、亀頭包皮分離完了日の遅延 <sup>l)</sup> 、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、血中尿素窒素・クレアチニン・リン増加、血中アルブミン減少、脾臓重量増加、 15/45: 完全閉眼、首振り、旋回 (雄)、腹部膨満 (雌)、脱毛 (雌)、体重増加量・摂餌量増加 (雌) <sup>m)</sup> 、陰開口完了日の遅延、受精率・受胎率低下、心臓・肝臓重量増加 回復性: あり	4/12 (雄)、0.4/1.2 (雌)	4.2.3.5.4.3

a) 本薬投与に伴う死亡等の状態悪化が認められたため、生後 10 又は 11 日以降の用量は減量された、b) 主試験用動物に死亡は認められなかったが、TK 用動物において、6 mg/kg/日群 (雌 1/36 例) 及び 20 mg/kg/日群 (雄 2/36 例) で本薬投与に関連すると考えられる死亡が認められた、c) 生後 28 日以降の用量は増量された、d) 心臓、肺、眼及び足蹠で認められた炎症に関連した死亡と判断された、e) 1 例は、脳幹部出血を伴う脊椎の骨折に関連した死亡と判断された。1 例は、本薬投与と関連のない胸腔の出血等に伴う死亡と判断された、f) 本薬投与と関連のない消化管の広範な拡張等に伴う死亡と判断された、g) 1 例は、食道の穿孔等が認められ、投与過誤に伴う死亡と判断された、h) 1 例は、肺の腫瘍・炎症等が認められ、投与過誤に伴う死亡と判断された、i) 1 例は、食道の穿孔等が認められ、投与過誤に伴う死亡と判断された。1 例は、本薬投与と関連のない鼻腔の炎症等に伴う死亡と判断された。1 例は、肺の斑状の色調変化・炎症等が認められ、投与過誤に伴う死亡と判断された。1 例は、休薬期間中に死亡したこと等から本薬投与と関連のない死亡と判断された、j) 4/12 mg/kg/日群の雄では、投与期間の初期 (生後 7~28 日) のみに認められた変化であること等から、毒性とは判断されなかった、k) 4/12 mg/kg/日群の雄では、投与期間のうち一過性 (生後 49~52 日) に認められた変化であること等から、毒性とは判断されなかった、l) 4/12 mg/kg/日群の平均値は 47.0 日であり、試験実施施設における背景値 (42.3~49.5 日) の範囲内の軽微な変化であること等から、毒性とは判断されなかった、m) 投与期間の後期 (生後 32~70 日) に体重増加量・摂餌量増加が認められた

### 5.6.2 光安全性試験

マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施された (表 17)。本薬は、光毒性を有しないと判断された。

表 17 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3	1.78~100 µg/mL (紫外線照射あり <sup>a)</sup> ) 1.78~100 µg/mL (紫外線照射なし)	光毒性なし	4.2.3.7.7.1

a) UVA (5 J/cm<sup>2</sup>) 及び UVB (21 mJ/cm<sup>2</sup>) を 30 分間照射

### 5.6.3 不純物の毒性試験

ICH Q3A ガイドラインを踏まえ、安全性評価を実施すべき本薬の不純物 ( ) について、一般毒性及び遺伝毒性の評価が行われた。

当該不純物を含有する原薬を用いた反復投与毒性試験<sup>26)</sup>の成績(5.2 参照)、*in silico* (Q)SARの結果等に基づき、原薬の規格値上限において安全性上の懸念はないと判断された。

## 5.R 機構における審査の概略

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

### 5.R.1 小児患者に対する本薬の投与について

申請者は、小児患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

①幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では、投与3～10日目(生後9～16日)に死亡等の状態悪化が認められたこと(5.6.1 参照)、②臨床用量と幼若ラットにおける当該毒性に対する無毒性量(雄及び雌でそれぞれ4/12及び0.4/1.2 mg/kg/日)との安全域はいずれも1倍未満であったこと(5.6.1 参照)等から、添付文書等において、幼若ラットの毒性試験で投与初期に死亡等の状態悪化が認められた旨を注意喚起する。なお、当該毒性の発現機序について、①雄1例は中枢神経系に対する影響(頭部傾斜及び平衡不全)が認められた後に切迫安楽死に至ったこと、②成獣ラットと比較して、幼若ラットでは血液脳関門等が未熟であること等を踏まえると、中枢神経系に対する影響が関連している可能性があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、①成獣ラットと比較して、幼若ラットでは中枢神経系に対する影響の感受性が高いことが示唆されていること(5.6.1 参照)、②現時点において本薬の小児患者への投与経験は限られており、本薬の中枢神経系に対する影響について明確に結論付けることが困難であること等を考慮すると、死亡等の状態悪化には中枢神経系に対する影響が関連している可能性がある旨についても、添付文書等において併せて情報提供する必要があると判断した。

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

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、最高用量まで本薬による胚・胎児毒性、催奇形性等は認められなかった(5.5 参照)。一方、*NTRK1*、*NTRK2*及び*NTRK3*遺伝子をそれぞれ欠損したノックアウトマウスは解剖学的な異常を伴わずに出生し、神経系の異常により生後早期に死亡することが報告されていること(Nature 1994; 368: 246-9、Cell 1993; 75: 113-22 及び Nature 1994; 368: 249-51)等を踏まえると、本薬は胎児における神経系の発達を障害することで胚・胎児発生等に悪影響を及ぼす可能性がある。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されないと考える。

しかしながら、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌は極めて予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性

<sup>26)</sup> E を ■%含有する原薬を使用したカニクイザルを用いた4週間反復投与毒性試験、並びに E を ■%含有する原薬を使用したラット及びカニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験。

のある女性に対して本薬を慎重に投与することは許容されると考える。以上より、上記の内容について添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、カプセル剤及び経口服液剤があり、両製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 18)。市販予定製剤である 25 mg カプセルと 100 mg カプセルは原薬のみを充填したゼラチン硬カプセルであり、設定された溶出試験において両カプセルの溶出挙動に明確な差異は認められなかった。また、市販予定製剤である経口服液剤と臨床試験で使用した経口服液剤は添加剤の組成が異なるものの、溶解補助剤の量は同じであること等から、両製剤間で消化管内での吸収過程に明確な差異はないと考える、と申請者は説明している。

表 18 各臨床試験で使用された経口製剤

製剤	試験名
カプセル剤 (25及び100 mg)	国内第 I 相試験 (20381試験 <sup>*1</sup> )、国際共同第 I / II 相試験 (SCOUT 試験)、国際共同第 II 相試験 (NAVIGATE 試験)、海外第 I 相試験 (20288試験、20291試験 <sup>*2</sup> 、20292試験 <sup>*1</sup> 、20293試験 <sup>*1</sup> 、20294試験 <sup>*3</sup> 、20295試験 <sup>*1</sup> 、20296試験 <sup>*1</sup> 、20297試験 <sup>*1</sup> )
経口服液剤 (20 mg/mL)	

\*1 : 100 mg カプセルのみが使用された、\*2 : 100 mg カプセル及び経口服液剤が使用された、\*3 : 100 mg カプセル並びに <sup>14</sup>C 標識体を含む経口服液剤及び注射剤が使用された

#### 6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 1.00 ng/mL であった。

#### 6.1.2 海外臨床試験

##### 6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 20291 試験 <20 年 月 月 >)

健康成人 18 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響及びカプセル剤と経口服液剤との間の相対的 BA を検討することを目的とした 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg (カプセル剤又は経口服液剤) を空腹時 (投与 10 時間以上前から投与 4 時間後まで絶食)、又は本薬 100 mg (カプセル剤) を高脂肪食 (総カロリー 900 kcal のうち脂質が約 50%) の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.656 [0.567, 0.757] 及び 1.08 [1.00, 1.17] であり、本薬の  $t_{max}$  の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ 0.761 及び 3.00 時間であった。また、カプセル剤投与に対する経口服液剤投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.36 [1.18, 1.57] 及び 1.04 [0.967, 1.13] であった。

申請者は、上記の結果等に基づき、本薬の PK に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。なお、カプセル剤と経口服液剤の使い分けについては、「6.R.1 カプセル剤と経口服液剤の使い分けについて」の項に記載する。

食事の摂取により、胃内における本薬 (カプセル剤) の溶解速度及び胃内容排出速度が低下した可能性があり、それに伴い本薬の吸収が遅延したことにより、空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で本薬

の  $C_{max}$  が低下したと考える。経口液剤を用いた食事の影響は検討していないものの、経口液剤投与時における本薬の吸収は胃内容排出速度のみの影響を受けることから、経口液剤を食後投与した場合の  $C_{max}$  の低下の程度は、カプセル剤投与時と同程度又はそれ以下となると考える。

また、食事の摂取により本薬の  $C_{max}$  が低下したものの、曝露量と有効性との関連の検討結果（6.2.9.1 参照）を考慮すると、食後投与時の  $C_{max}$  の低下が有効性に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考えること等から、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える。

### 6.1.3 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、本薬の溶解度は、pH1.0～7.5 の範囲において 0.790～2.87 mg/mL であり、本薬の 1 回投与量（100 mg）の消化管における理論濃度（0.4 mg/mL）等を考慮すると、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

## 6.2 臨床薬理試験

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

### 6.2.1 国内臨床試験

#### 6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.2：20381 試験<20 年 月～月>）

健康成人 18 例（PK 解析対象は 18 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100、200 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

表 19 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}^*$ (h)	$AUC_{last}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
100	6	0.548 (33.2)	1.00 (1.00, 3.00)	1.21 (24.1)	1.88 (14.8)
200	6	1.25 (47.3)	1.25 (1.00, 3.00)	3.28 (33.9)	2.55 (18.6)
400	6	2.73 (35.1)	1.00 (0.500, 4.00)	7.20 (42.3)	2.78 (14.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）、\*：中央値（範囲）

### 6.2.2 国際共同臨床試験

#### 6.2.2.1 国際共同第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.3：SCOUT 試験用量漸増パート コホート 3<2015 年 12 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]>）

生後 0 日以上 21 歳以下の進行固形癌患者又は CNS 原発腫瘍患者 73 例（PK 解析対象は 15 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとし、本薬 100 mg/m<sup>2</sup>（最大 100 mg）を BID で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 本薬の PK パラメータ

測定日	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>12h</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
第 1 サイクル 第 1 日目	15	0.867 (51.1)	1.00 (0.03, 2.22)	2.22 (76.4)	2.12 (35.9) <sup>*2</sup>
第 4 サイクル 第 1 日目	6	0.854 (43.9)	0.500 (0.480, 1.98)	1.47 (28.1)	2.30 (15.4) <sup>*3</sup>

幾何平均値（幾何変動係数%）、\*1：中央値（範囲）、\*2：10 例、\*3：3 例

## 6.2.3 海外臨床試験

### 6.2.3.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：20292 試験<20 年 月～ 月>）

健康成人 48 例（PK 解析対象は 36 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100、200、400、600、700 又は 900 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> は、本薬 100～400 mg の範囲では概ね用量に比例して増加したものの、本薬 400 mg を超える範囲では用量比を上回って増加した。当該理由について、曝露量が高値を示した際に、本薬による CYP3A 阻害作用の影響が生じた可能性がある、と申請者は説明している。

表 21 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
100	6	0.460 (67.6)	1.05 (0.560, 2.05)	1.50 (47.1)	3.27 (37.8)
200	6	1.10 (45.5)	1.05 (0.550, 2.06)	2.70 (56.3)	3.66 (52.2)
400	6	2.31 (52.4)	0.806 (0.550, 1.07)	6.69 (38.0)	3.57 (22.2)
600	6	4.56 (41.2)	1.06 (1.05, 1.55)	16.6 (27.7)	3.26 (9.4)
700	6	4.61 (23.0)	1.05 (1.05, 1.57)	18.8 (14.1)	3.11 (26.3)
900	6	7.13 (31.9)	1.08 (0.560, 2.06)	23.8 (37.8)	2.81 (17.0)

幾何平均値（幾何変動係数%）、\*：中央値（範囲）

### 6.2.3.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：20288 試験<2014 年 5 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日] >）

18 歳以上の進行固形癌患者 75 例（PK 解析対象は 66 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50、100 若しくは 200 mg を QD、又は本薬 100、150 若しくは 200 mg を BID で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。本薬 100 mg を BID で経口投与した際の本薬の蓄積率<sup>27)</sup> は 1.11 であった。

<sup>27)</sup> 第 1 日目の AUC<sub>12h</sub> に対する第 8 日目の AUC<sub>12h</sub> の比。

表 22 本薬の PK パラメータ

投与 間隔	投与量 (mg)	測定日 (日)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
QD	50	1	4	0.430 (107)	1.00 (0.530, 2.00)	1.50 (130)	4.44 (15.8)
		8	4	0.520 (96.3)	1.00 (0.500, 1.00)	1.73 (152)	3.44 (34.6)
	100	1	5	0.745 (65.0)	1.00 (0.500, 1.02)	2.59 (76.6)	2.74 (62.8)
		8	4	0.763 (72.1)	0.510 (0.500, 2.00)	1.76、1.87	4.29、5.14
	200	1	4	2.01 (54.7)	0.965 (0.500, 2.03)	7.72 (20.8)	3.00 (21.6)
		8	3	2.05 (58.4)	1.00 (0.250, 4.00)	4.90、8.39	1.61、4.37
BID	100	1	39	0.868 (86.6)	0.750 (0.250, 2.05)	2.04 (92.6)	1.68 (32.3)
		8	37	0.788 (80.6)	1.00 (0.500, 9.37)	2.18 (97.2)	2.73 (50.8) *2
	150	1	7	0.923 (51.6)	0.920 (0.530, 1.00)	2.24 (47.0)	1.55 (16.0)
		8	6	0.815 (52.0)	0.760 (0.500, 2.00)	2.37 (59.6)	2.16 (39.5) *3
	200	1	6	1.21 (122)	0.760 (0.500, 1.95)	3.76 (114) *4	1.67 (25.6) *4
		8	6	0.929 (175)	1.03 (0.500, 4.00)	3.04 (118)	2.67 (49.3) *5

幾何平均値 (変動係数%) (2 例の場合は個別値)、\*1 : 中央値 (範囲)、\*2 : 33 例、\*3 : 3 例、\*4 : 5 例、\*5 : 4 例

### 6.2.3.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 20294 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、本薬のマスバランス及び絶対的 BA を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は以下のとおりとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

マスバランスの検討 : <sup>14</sup>C 標識体 100 mg を単回経口投与。

絶対的 BA の検討 : 本薬 100 mg を単回経口投与した 1 時間後に <sup>14</sup>C 標識体 7.58 µg を 2 分かけて単回静脈内投与。

投与 24 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び M14 が検出された (血漿中総放射能の AUC<sub>inf</sub> に対する割合は、それぞれ 18.6 及び 25.7%)。血漿及び血液中放射能の AUC<sub>inf</sub> (幾何平均値) は、それぞれ 6,400 及び 2,520 ng·eq·h/g であったことから、本薬及び本薬の代謝物は主に血漿に分布することが示された、と申請者は説明している。

投与 312 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 39.2 及び 57.8% であった。投与 48 時間後までの尿中において、主に未変化体が認められ (投与放射能に対する割合は 19.9%)、主な代謝物として M14 が検出された (投与放射能に対する割合は 9.38%)。投与 216 時間後までの糞中において、主な代謝物として M5 及び M24 (酸化体) が認められ (投与放射能に対する割合は、それぞれ 7.53 及び 7.22%)、未変化体、M1、M21 及び M9 も検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 5.48、5.20、1.95 及び 1.70%)。

本薬の AUC<sub>inf</sub> から算出した絶対的 BA の幾何平均値 (幾何変動係数%) は 0.343 (6.7) であった。

## 6.2.4 薬物相互作用試験

### 6.2.4.1 イトラコナゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 20293 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)、リファンピシン反復投与 (強い CYP3A 誘導剤) 及びリファンピシン単回投与 (P-gp 及び BCRP 阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 4 日間とされた。

パート 1：第 1 期の第 1 日目に本薬 100 mg を単回経口投与、第 2 期の第 1～7 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与するとともに、第 5 日目に本薬 100 mg を単回経口投与。

パート 2：第 1 期の第 1 日目に本薬 100 mg を単回経口投与、第 2 期の第 1～11 日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与するとともに、第 1 及び 10 日目に本薬 100 mg を単回経口投与。

その結果、本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール、②リファンピシン反復投与及び③リファンピシン単回投与の併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①2.81 [2.26, 3.49] 及び 4.33 [3.77, 4.98]、②0.293 [0.235, 0.366] 及び 0.192 [0.156, 0.236]、並びに③1.79 [1.47, 2.19] 及び 1.68 [1.53, 1.85] であった。上記の結果に加え、忍容可能な安全性プロファイルが示された海外第 I 相試験 (20288 試験) における曝露量 (6.2.3.2 参照) 等を考慮すると、P-gp 又は BCRP 阻害剤との併用投与による本薬の曝露量の増加が安全性上問題になる可能性は低いことから、P-gp 又は BCRP 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要であると考え、と申請者は説明している。

なお、CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤との併用投与については、「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

#### 6.2.4.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 20295 試験<20 年 月～ 月>)

健康成人 16 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、本薬がミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 及び 12 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与するとともに、第 3～12 日目に本薬 100 mg を BID で経口投与することとされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.68 [1.47, 1.93] 及び 1.77 [1.55, 2.03] であった。

なお、CYP3A 基質との併用投与については、「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

#### 6.2.4.3 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用に関する PBPK モデル解析 (CTD 5.3.3.5.3)

イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン反復投与 (強い CYP3A 誘導剤) との併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと (6.2.4.1 参照) から、PBPK モデルを用いて、中程度及び弱い CYP3A 阻害剤並びに中程度の CYP3A 誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響が検討された。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 17 が使用された。吸収モデルには 1st order absorption モデル、分布モデルには Minimal PBPK モデルが選択された。なお、下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考え、と申請者は説明している。

- 本薬 100、200 又は 400 mg を単回経口投与及び本薬 100 mg を BID 投与した際の本薬の曝露量について、それぞれ健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (20292 試験) 及び海外第 I 相試験 (20295 試験) で得られた実測値と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値と同様であることが確認されたこと。
- 本薬の単独投与時に対する、①イトラコナゾール又は②リファンピシン反復投与との併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比について、海外第 I 相試験 (20293 試験) において確認された実測値 (それぞれ①2.81 及び 4.33、並びに②0.293 及び 0.192) と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値 (それぞれ①2.21 及び 4.49、並びに②0.22 及び 0.15) は概ね一致したこと。



- 本薬 50、150 又は 200 mg を単回経口投与した際の本薬の曝露量について、進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（20288 試験）で得られた実測値と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値<sup>28)</sup> は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値と同様であることが確認されたこと。

上記のモデルを用いて、癌患者を対象に①フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）400 mg 投与後に 200 mg を QD、②ジルチアゼム（中程度の CYP3A 阻害剤）60 mg を TID、③シメチジン（弱い CYP3A 阻害剤）400 mg を BID、及び④エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）600 mg を QD 投与との併用で本薬 100 mg を BID 投与した際の本薬の曝露量が推定された。

その結果<sup>29)</sup>、本薬の単独投与時に対する上記薬剤の併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.86 [1.83, 1.90] 及び 2.72 [2.66, 2.78]、②1.78 [1.74, 1.82] 及び 2.55 [2.46, 2.66]、③1.28 [1.26, 1.29] 及び 1.37 [1.35, 1.38]、並びに④0.40 [0.38, 0.42] 及び 0.28 [0.26, 0.29] であった。

#### 6.2.5 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.1 : 20296 試験< 20 年 月～20 年 月>）

軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者 24 例（PK 解析対象は 24 例）、及び肝機能障害を有する患者とそれぞれ被験者背景（年齢、BMI 及び性別）を対応させた健康成人 11 例（PK 解析対象は 11 例）を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

健康成人に対する①軽度、②中等度及び③重度の肝機能障害を有する患者の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.14 [0.737, 1.75] 及び 1.31 [0.924, 1.85]、②1.14 [0.769, 1.68] 及び 1.98 [1.45, 2.69] 並びに③1.52 [0.856, 2.69] 及び 3.19 [1.94, 5.26] であった。

#### 6.2.6 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.2 : 20297 試験< 20 年 月～20 年 月>）

血液透析を受けている末期腎不全患者 8 例（PK 解析対象は各 8 例）、及び当該患者と被験者背景（年齢、BMI 及び性別）を対応させた健康成人 8 例（PK 解析対象は 8 例）を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg を単回経口投与することとされた。

健康成人に対する血液透析を受けている末期腎不全患者における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.25 [0.763, 2.06] 及び 1.40 [0.851, 2.29] であった。

以上より、腎機能障害を有する患者における本薬の曝露量の増加は限定的であると考えること等から、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える、と申請者は説明している。

<sup>28)</sup> 海外第 I 相試験（20288 試験）の結果、本剤の CYP3A 阻害作用が本剤の PK に及ぼす影響は認められなかったことを踏まえ、本薬の CYP3A 阻害作用を考慮しないモデルを利用して推定された。

<sup>29)</sup> 本薬の CYP3A 阻害作用を考慮しないモデルを利用した際の結果。

## 6.2.7 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国内第 I 相試験（20381 試験）及び海外第 I 相試験（20292 試験）において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であったそれぞれ 18 及び 48 例を対象に、血漿中本薬濃度と  $\Delta$ QTcF との関連について、それぞれ線形回帰及び線形混合効果モデルを用いて検討された。

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

## 6.2.8 PPK 解析

国際共同第 I / II 相試験（SCOUT 試験）、国際共同第 II 相試験（NAVIGATE 試験）及び海外第 I 相試験（20288 試験、20291 試験及び 20295 試験）で得られた本薬の PK データ（240 例、3,287 測定時点）に基づき、本薬について、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。本薬の PK は 0 次吸収と連続した 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の PK パラメータに対する共変量として、年齢、年齢区分<sup>30)</sup>、体重、血清アルブミン、体表面積、CrCL、民族、ALP、ALT、AST、総ビリルビン、疾病（健康成人又は癌患者）、人種、血清クレアチニン、性別、剤形（カプセル剤又は経口服液剤）及び食事の摂取が検討された。

①CL/F、②Vc/F、並びに③Dur 及び④k<sub>a</sub> に対する有意な共変量として、それぞれ①年齢区分、体重<sup>31)</sup>、血清アルブミン、総ビリルビン及び疾病（健康成人又は癌患者）、②体重<sup>31)</sup> 及び血清アルブミン、③剤形（カプセル剤又は経口服液剤）及び食事の摂取、並びに④食事の摂取が選択された。各共変量が本薬の曝露量（定常状態における C<sub>max</sub> 及び AUC）に及ぼす影響は限定的であったことから、各共変量が本薬の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 6.2.9 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.9.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 I / II 相試験（SCOUT 試験）、国際共同第 II 相試験（NAVIGATE 試験）及び海外第 I 相試験（20288 試験）から得られたデータに基づき、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者における本薬の曝露量（AUC<sub>24h,ss</sub>、C<sub>max,ss</sub> 及び C<sub>ave,ss</sub>）<sup>32)</sup> と奏効率との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.9.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第 I / II 相試験（SCOUT 試験）、国際共同第 II 相試験（NAVIGATE 試験）及び海外第 I 相試験（20288 試験）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量（AUC<sub>24h</sub>）<sup>33)</sup> と有害事象（浮動性めまい、

<sup>30)</sup> 3カ月齢未満、3カ月齢～6歳、6歳以上で区分された。

<sup>31)</sup> クリアランスのパラメータ（CL/F 及び Q/F）及び分布容積のパラメータ（Vc/F 及び Vp/F）に対してアロメトリー指数としてそれぞれ 0.75 及び 1（いずれも固定値）が用いられた。

<sup>32)</sup> 国際共同第 I / II 相試験（SCOUT 試験）、国際共同第 II 相試験（NAVIGATE 試験）及び海外第 I 相試験（20288 試験）から得られたデータに基づき構築された用量-曝露量モデルを利用して推定された。申請用法・用量投与時の AUC<sub>24h,ss</sub>（ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）（90%予測区間）、C<sub>max,ss</sub> 及び C<sub>ave,ss</sub>（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）（90%予測区間）の曝露量は、それぞれ 4.12（1.39、12.2）、0.657（0.187、2.30）及び 0.171（0.058、0.506）と推定された。

<sup>33)</sup> 国際共同第 I / II 相試験（SCOUT 試験）、国際共同第 II 相試験（NAVIGATE 試験）及び海外第 I 相試験（20288 試験）から得られた PK パラメータに基づき、ノンコンパートメント解析により算出された。

歩行障害、錯感覚、悪心、嘔吐、便秘、味覚異常、筋肉痛、筋力低下、貧血、好中球数減少、白血球数減少、AST 増加、ALT 増加及び血中 ALP 増加)との関連について検討された。その結果、曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

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

### 6.R.1 カプセル剤と経口液剤の使い分けについて

申請者は、カプセル剤と経口液剤の使い分けについて、以下のように説明している。

経口液剤は、小児患者においてカプセル剤では用量調節が困難な場合、嚥下障害等によりカプセル剤の投与が困難な場合に使用されることを想定している。一方、小児患者において成長に伴いカプセル剤で用量調節が可能となる等の临床上必要な場合に製剤を切り換える可能性はある。カプセル剤と経口液剤との間の生物学的同等性は検討されていないものの、下記の理由等から、当該切換えによる有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いことから、临床上必要な場合に製剤を切り換えることは許容されると考える。

- 海外第 I 相試験 (20291 試験) の結果、カプセル剤投与時と経口液剤投与時との間で本薬の  $AUC_{last}$  に明確な差異は認められなかったこと (6.1.2.1 参照)。
- 海外第 I 相試験 (20291 試験) の結果、カプセル剤投与時と経口液剤投与時で本薬の  $C_{max}$  に差異が認められたものの (6.1.2.1 参照)、曝露量と有効性との関連 (6.2.9.1 参照) 及び忍容可能な安全性プロファイルが示された海外第 I 相試験 (20288 試験) における曝露量 (6.2.3.2 参照) 等を考慮すると、カプセル剤投与と経口液剤投与との間で認められた  $C_{max}$  の差異によって有効性及び安全性に明確な差異は生じないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね承した。ただし、カプセル剤と経口液剤との間の生物学的同等性が示されていないこと、及び国際共同第 II 相試験 (NAVIGATE 試験) において経口液剤はカプセル剤の嚥下が困難な場合に使用する旨が規定されていたことから、用法・用量に関連する注意の項において、①経口液剤は原則としてカプセル剤の投与が困難な場合に使用する旨、及び②カプセル剤と経口液剤の切換えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

### 6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、①軽度及び②中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 海外第 I 相試験 (20296 試験) の結果から、軽度の肝機能障害は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考えること (6.2.5 参照) 等から、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。
- ② 海外第 I 相試験 (20296 試験) の結果、健康成人と比較して中等度以上の肝機能障害を有する患者の  $AUC_{last}$  が 1.98~3.19 倍増加したこと (6.2.5 参照)、肝機能障害を有する固形癌患者においては全身状態に変化が生じている可能性があること等を考慮すると、中等度以上の肝機能障害を有する

患者に対する本薬の投与に注意が必要である。また、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する用量については、忍容可能な安全性プロファイルが示された海外第 I 相試験（20288 試験）における曝露量（6.2.3.2 参照）等を考慮して、AUC の増加が 2 倍以下になると予測される申請用量の半量と設定することが適切であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度の肝機能障害を有する患者については、上記の申請者の説明を了承した。

中等度以上の肝機能障害を有する患者において、本薬の曝露量が増加することが示されたこと（6.2.5 参照）等を考慮すると、当該癌患者に対して本薬を投与した際には本薬の曝露量が増加する可能性があることから、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある。ただし、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本薬の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、当該患者に対して申請用量の半量と設定することが適切と判断することは困難である。したがって、海外第 I 相試験（20296 試験）で得られた本薬の PK の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 中等度以上の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

### 6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と①CYP3A 阻害剤及び②誘導剤、並びに③CYP3A 基質との併用投与について、以下のように説明している。

#### ① CYP3A 阻害剤との併用について：

海外第 I 相試験（20293 試験）の結果、本薬単独投与時に対するイトラコナゾールとの併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 2.81 及び 4.33 であったこと（6.2.4.1 参照）を考慮すると、強い CYP3A 阻害剤との併用投与により本薬の曝露量が増加する可能性があることから、強い CYP3A 阻害剤との併用投与について注意が必要である。また、強い CYP3A 阻害剤との併用投与における本薬の用量については、忍容可能な安全性プロファイルが示された海外第 I 相試験（20288 試験）における曝露量（6.2.3.2 参照）等を考慮して、AUC の増加が 2 倍程度になると予測される申請用量の半量と設定することが適切であると考ええる。

一方で、下記の点、PBPK モデル解析により得られた推定値（6.2.4.3 参照）等を考慮すると、中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要であると考ええる。

- 国際共同第 I / II 相試験（SCOUT 試験）、国際共同第 II 相試験（NAVIGATE 試験）及び海外第 I 相試験（20288 試験）において、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと。

#### ② CYP3A 誘導剤との併用について：

海外第 I 相試験（20293 試験）の結果、本薬単独投与時に対するリファンピシン反復投与との併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 0.293 及び 0.192 であったこと（6.2.4.1 参照）を考慮すると、強い CYP3A 誘導剤との併用投与により本薬の曝露量が低下する可能性があるこ

とから、強い CYP3A 誘導剤との併用投与について注意が必要である。また、強い CYP3A 誘導剤との併用投与における本薬の用量については、本薬の過量投与を避けることも考慮して、申請用量の 2 倍量とすることが適切であると考ええる。

一方で、下記の点、PBPK モデル解析により得られた推定値（6.2.4.3 参照）等を考慮すると、中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要であると考ええる。

- 曝露量と有効性との関連（6.2.9.1 参照）を考慮すると、本薬の曝露量が 50%程度減少した場合でも本薬の有効性が減弱する可能性は低いと考えること。

### ③ CYP3A 基質との併用について：

海外第 I 相試験（20295 試験）の結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.68 及び 1.77 であったこと（6.2.4.2 参照）等を考慮すると、治療域の狭い<sup>34)</sup> CYP3A 基質との併用投与について注意が必要であると考ええる。一方で、上記以外の CYP3A 基質については、本薬との併用投与時において安全性上の懸念は生じないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

強い及び中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与については、本薬の曝露量が増加することが示されたこと（6.2.4.1 及び 6.2.4.3 参照）、及び本薬を申請用法・用量で投与した際に得られた曝露量の 2 倍以上の曝露量が得られる用法・用量で本薬を反復投与した際の安全性情報が限られていること（6.2.3.2 参照）を考慮すると、強い及び中程度の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意する必要があることから、当該内容について添付文書等で注意喚起する必要があると考える。また、CYP3A 誘導剤との併用投与については、強い CYP3A 誘導剤との併用投与により本薬の曝露量が低下することが示されたこと（6.2.4.1 参照）、当該曝露量の低下の程度がエファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）併用時と同程度であることが推定されたこと（6.2.4.3 参照）等を考慮すると、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避けるべきであり、当該内容について添付文書等で注意喚起する必要がある。ただし、強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時に本薬の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時において申請者が提示する本薬の用量調節が適切と判断することは困難である。

また、CYP3A 基質との併用投与については、ミダゾラムの曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$ ）の増加が示されたこと（6.2.4.2 参照）、及び申請者の定義する治療域の狭い CYP3A 基質以外の CYP3A 基質との併用投与時に安全性上の懸念は生じないと考える根拠は薄弱であることを考慮すると、治療域の広さにかかわらず、CYP3A 基質との併用投与時には患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意する必要があることから、当該内容について添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデル解析の推定結果等に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

<sup>34)</sup> 毒性発現濃度域の下限值が治療濃度域の下限値の 2 倍未満となる薬剤と定義された。

#### 6.R.4 PKの国内外差及び小児患者と成人患者との間における本薬のPKの差異について

申請者は、本薬のPKの国内外差について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、本薬のPKに明確な国内外差は認められないと考える。

- 国内第I相試験（20381試験、6.2.1.1参照）及び海外第I相試験（20292試験、6.2.3.1参照）において、本薬100～400mgを単回経口投与した際の本薬の曝露量（ $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ ）に明確な差異は認められなかったこと。
- 国際共同第I/II相試験（SCOUT試験、6.2.2.1参照）において、日本人小児患者（2例）及び外国人小児患者に本薬100mg/m<sup>2</sup>をBIDで経口投与した際の、第1サイクルの第1日目及び第4サイクルの第1日目の血漿中本薬濃度は表23のとおりであり、日本人小児患者の血漿中本薬濃度は外国人小児患者の血漿中本薬濃度の分布に重なっていたこと。

表23 血漿中本薬濃度（ $\mu\text{g/L}$ ）

測定時点		日本人小児患者*1 (2例)	外国人小児患者*2 (15例)
第1サイクル 第1日目	投与1時間後	1,070、1,020	659 (59.5)
	投与4時間後	36.9、192	138 (122)
第4サイクル 第1日目	投与前	15.1、4.68	8.63 (105) *3
	投与1時間後	823、458	410 (40.6) *4
	投与4時間後	176、66.6	63.9 (53.5) *3

\*1：個別値、\*2：幾何平均値（変動係数%）、\*3：6例、\*4：5例

また、申請者は、小児患者と成人患者との間における本薬のPKの差異について、以下のように説明している。

国際共同第I/II相試験（SCOUT試験、6.2.2.1参照）及び海外第I相試験（20288試験、6.2.3.2参照）において、本薬100mg/m<sup>2</sup>又は本薬100mgをBIDで経口投与した際の本薬の曝露量（ $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ <sup>35)</sup>）に明確な差異は認められなかったこと等から、小児患者と成人患者との間で本薬のPKに明確な差異は認められないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

小児患者と成人患者との間における本薬のPKの差異、及び成人患者における本薬のPKの国内外差について、申請者の説明を了承した。

提出された資料からは、小児患者における本薬のPKに明確な国内外差は認められていないものの、日本人小児患者における本薬のPKデータが極めて限られていることから、現時点において小児患者における本薬のPKの国内外差について明確に結論付けることには限界があると考えられる。したがって、日本人小児患者における本薬のPKに関する情報については、公表論文を含め引き続き情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表24に示す国内第I相試験1試験、国際共同第I/II相試験1試験、国際共同第II相試験1試験、及び海外第I相試験2試験の計5試験が提出された。また、参考資料として、海外第I相試験6試験が提出された。

<sup>35)</sup> 海外第I相試験（20288試験）においては、 $AUC_{12h}$ を2倍して $AUC_{24h}$ とした。

表 24 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	20381 試験	I	健康成人	18	本薬（カプセル剤）100、200 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与	PK
	国際共同	SCOUT 試験	I / II	用量漸増パート及び拡大パート： 進行・再発の固形癌患者（生後 0 日以上 21 歳以下） 第 II 相パート： NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者（生後 0 日以上 21 歳以下）	用量漸増パート：24 拡大パート：14 第 II 相パート：50	用量漸増パート： 本薬（カプセル剤又は液剤）9.6～55*、17.3～120*又は 100 mg/m <sup>2</sup> を BID で経口投与 拡大パート及び第 II 相パート： 本薬（カプセル剤又は液剤）100 mg/m <sup>2</sup> を BID で経口投与	有効性 安全性 忍容性
		NAVIGATE 試験	II	NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者（12 歳以上）	117	本薬（カプセル剤又は液剤）100 mg を BID で経口投与	有効性 安全性
	海外	20288 試験	I	進行固形癌患者（18 歳以上）	用量漸増パート：61 拡大パート：14	用量漸増パート： 本薬（カプセル剤又は液剤）50、100 若しくは 200 mg を QD 又は 100、150 若しくは 200 mg を BID で経口投与 拡大パート： 本薬（カプセル剤又は液剤）100 mg を BID で経口投与	安全性 忍容性 PK
		20292 試験	I	健康成人	48	本薬（カプセル剤）100、200、400、600、700 若しくは 900 mg 又はプラセボを単回経口投与	PK
参考	海外	20294 試験	I	健康成人	12 パート 1：6 パート 2：6	パート 1： 14C 標識体（液剤）100 mg を単回経口投与 パート 2： 本薬（カプセル剤）100 mg を単回経口投与した 1 時間後に 14C 標識体 7.58µg を静脈内投与	PK
		20291 試験	I	健康成人	18	本薬（カプセル剤）100 mg を空腹時若しくは高脂肪食摂取後又は本薬（液剤）100 mg を空腹時に単回経口投与した後、第 8 及び 15 日目にクロスオーバー投与	PK
		20296 試験	I	健康成人又は肝機能障害を有する患者	35	本薬（カプセル剤）100 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		20297 試験	I	健康成人又は腎機能障害を有する患者	16	本薬（カプセル剤）100 mg を空腹時に単回経口投与	PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		20293 試験	I	健康成人	24 パート1：12 パート2：12	パート1： 本薬（カプセル剤）100 mg を第1日目に単回経口投与し、第5～11日目にイトラコナゾール200 mg を QD で経口投与するとともに、本薬（カプセル剤）100 mg を第9日目に単回経口投与 パート2： 本薬（カプセル剤）100 mg を第1日目に単回投与し、第5～15日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与するとともに、本薬（カプセル剤）100 mg を第5及び14日目に単回経口投与	PK
		20295 試験	I	健康成人	16	ミダゾラム 2 mg を第1日目に単回経口投与し、第3～12日目に本薬（カプセル剤）100 mg を BID で経口投与するとともに、ミダゾラム 2 mg を第12日目に単回経口投与	PK

\*：PBPk に基づいて年齢を考慮し選択された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

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

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出され（6.2.1.1 及び 6.2.3.1 参照）、当該試験において治験薬投与期間中の死亡は認めなかった。

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.2：20381 試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

7.1.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：20292 試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

### 7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.3、5.3.5.2.4：SCOUT 試験＜2015 年 12 月～実施中 [データカットオフ日：20■■年■■月■■日] >）

NTRK 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者（目標症例数：用量漸増パート 30 例、拡大パート



12～18 例、第Ⅱ相パート<sup>36)</sup> 120 例) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 18 カ国、44 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは、本薬(カプセル剤又は液剤)9.6～55<sup>37)</sup>、17.3～120<sup>37)</sup>又は 100 mg/m<sup>2</sup><sup>38)</sup> を BID で、拡大パート及び第Ⅱ相パートでは 100 mg/m<sup>2</sup> (最大 100 mg) を BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

第Ⅱ相パートに登録された *NTRK* 融合遺伝子陽性患者 36 例が有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録された 88 例全例に本薬が投与され安全性の解析対象とされた。なお、安全性の解析対象とされた患者のうち、本薬 100 mg/m<sup>2</sup> BID が投与された患者は 73 例であった。日本人患者については、20 年 月 日データカットオフ時点までに 2 例が組み入れられ<sup>39)</sup>、有効性及び安全性の評価が行われた。

用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、100 mg/m<sup>2</sup> BID 群の 1/9 例に DLT (Grade 3 の ALT 増加) が認められ、当該用量において成人 100 mg BID 投与時と同様の曝露量であったことから、100 mg/m<sup>2</sup> BID が第Ⅱ相パートの用法・用量とされた。

第Ⅱ相パートにおける主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率とされた。なお、本試験において統計学的な仮説検定に基づく評価は設定されなかった。

有効性について、第Ⅱ相パートの主要評価項目とされた、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率は表 25 のとおりであった (20 年 月 日データカットオフ)。

表 25 *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者における最良総合効果及び奏効率 (RECIST ver.1.1、第Ⅱ相パート、IRC 判定、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	36 例
CR	8 (22.2)
PR	24 (66.7)
SD	3 (8.3)
PD	1 (2.8)
奏効 (CR+PR)	32
奏効率 [95%CI*] (%)	88.9 [73.9, 96.9]

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パートで 1/24 例(4.2%) (17.3～120 mg/m<sup>2</sup> BID 群 : 1/11 例)、拡大パートで 1/14 例 (7.1%) に認められた。疾患進行による死亡例 (用量漸増パート : 1 例) を除く患者の死因は、拡大パートで小脳出血 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

<sup>36)</sup> 第Ⅱ相パートは、以下のいずれかの患者が対象とされた。

- 乳児線維肉腫患者 (生後 0 日以上) のうち、完全切除は不適切と判断された局所進行病変又は遠隔転移を有する患者。
- *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 (生後 0 日以上 21 歳以下) のうち、標準的な治療に不応又は標準的な治療が存在しない患者。小児患者に典型的な組織型の腫瘍と診断され、*NTRK* 融合遺伝子が確認されている 21 歳を超える患者も組み入れ可能とされた。

<sup>37)</sup> PBPK に基づいて年齢を考慮し選択された。

<sup>38)</sup> 実施済みの用量漸増パートから得られた PK データより、体表面積に基づく用量によって一貫した PK が得られることが示唆されたことから、年齢にかかわらず体表面積に基づく用量が設定された。

<sup>39)</sup> 20 年 月 日のデータカットオフ以降に組み入れられた。

### 7.1.2.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2：NAVIGATE 試験<2015年10月～実施中〔データカットオフ日：20■■年■■月■■日〕>）

12歳以上の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者<sup>40)</sup>（目標症例数は、コホート1～7：各18例、コホート8及び9：各25例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む12カ国、33施設で実施された。

用法・用量は、本薬（カプセル剤又は液剤）100 mg を BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、日本人患者における本薬 100 mg BID 投与の忍容性について、本試験に登録された最初の3例において DLT は認められなかったことから、日本人患者における当該用法・用量の忍容性が確認された。

本試験に登録された117例のうち、本薬が投与されなかった1例を除く116例が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は3例）。また、安全性解析対象のうち、IRC判定が実施されなかったコホート7の7例及びIRC判定による評価対象とならなかった20例<sup>41)</sup>を除く89例（コホート1：9例、コホート2：19例、コホート3：19例、コホート4：8例、コホート5：16例、コホート6：2例、コホート8：14例、コホート9：2例）が有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は0例<sup>42)</sup>）。なお、20■■年■■月■■日データカットオフ時点までに日本人患者は合計4例が組み入れられ、有効性及び安全性の評価が行われた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率とされた。また、本試験では、2段階デザインが計画され、コホート1～7の閾値奏効率はいずれも10%<sup>43)</sup>と設定された。第1段階では7例の患者を対象に解析を実施し、当該7例において奏効例を認めない場合には組入れを中止することとされた。第2段階では最大11例の患者を追加（合計最大18例）し、奏効が18例中4例に認められた場合に有効と判定することとされた<sup>44)</sup>。なお、コホート7ではIRC判定は実施されず、コホート8及び9では統計学的な仮説検定に基づく評価は設定されなかった。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率は表26のとおりであった（20■■年■■月■■日データカットオフ）。

40) 本試験ではコホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。なお、標準的な治療による治療歴のある患者、又は標準的な治療に忍容性がない若しくは標準的な治療による有効性が期待できないと判断された患者が対象とされ、コホート1～8においては CLIA 等の認証を受けた検査機関で *NTRK* 融合遺伝子陽性と判定された患者が対象とされた。

コホート1：NSCLC、コホート2：甲状腺癌、コホート3：肉腫、コホート4：CRC、コホート5：唾液腺癌、コホート6：胆道癌、コホート7：CNS 原発腫瘍、コホート8：その他の固形癌又は評価可能であるが測定不能な病変のみ有する固形癌、コホート9：コホート1～8に該当する患者のうち、*NTRK* 融合遺伝子検査を受けた検査機関の CLIA 等の認証が確認されていない患者

41) 内訳は、ベースラインにおいて測定可能病変を有しないと判定された15例及び20■■年■■月■■日以降に投与を開始しIRC判定が未実施であった5例。

42) 20■■年■■月■■日のデータカットオフ時点において、本試験に日本人患者は3例登録されていたものの、コホート7の1例はIRC判定が実施されないコホートであったこと、コホート5の1例及びコホート8の1例はベースラインのIRC判定結果が得られていないこと等により、有効性の主要な解析対象には含まれなかった。

43) 標準的な治療による治療歴のある固形癌患者において臨床的に意義のあると考える奏効率30%を示すことを目標として、本試験のコホート1～7の閾値奏効率を10%、期待奏効率を30%と設定した。

44) 有意水準片側10%とされた。

表 26 コホート 1～6 及び 8 における最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、IRC 判定、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)						
	コホート 1 (NSCLC)	コホート 2 (甲状腺癌)	コホート 3 (肉腫)	コホート 4 (CRC)	コホート 5 (唾液腺癌)	コホート 6 (胆道癌)	コホート 8 (その他の 固形癌)
	9 例	19 例	19 例	8 例	16 例	2 例	14 例
CR	0	3 (15.8)	5 (26.3)	1 (12.5)	4 (25.0)	0	2 (14.3)
PR	7 (77.8)	10 (52.6)	10 (52.6)	2 (25.0)	10 (62.5)	0	4 (28.6)
SD	2 (22.2)	2 (10.5)	1 (5.3)	5 (62.5)	0	1 (50.0)	2 (14.3)
PD	0	3 (15.8)	3 (15.8)	0	2 (12.5)	0	3 (21.4)
NE	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (50.0)	3 (21.4)
奏効*1	7	13	15	3	14		6
奏効率 [80%CI*2] (%)	77.8 [51.0, 93.9]	68.4 [51.1, 82.5]	78.9 [62.2, 90.5]	37.5 [14.7, 65.5]	87.5 [70.0, 96.6]	0	42.9 [24.3, 63.1]

\*1 : CR+PR、\*2 : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、7/116 例 (6.0%) (コホート 2 : 1 例、コホート 3 : 2 例、コホート 4 : 2 例、コホート 6 : 1 例、コホート 8 : 1 例) に認められた (うち、日本人患者における死亡は 0 例)。疾患進行による死亡例 5 例 (コホート 3 : 2 例、コホート 4 : 1 例、コホート 6 : 1 例、コホート 8 : 1 例) を除く患者の死因は、コホート 2 でストーマ出血 1 例、コホート 4 で腸管穿孔 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

### 7.1.3 海外試験

#### 7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 20288 試験 < 2014 年 5 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

18 歳以上の進行固形癌患者 (目標症例数 : 用量漸増パート 18~36 例、拡大パート 40 例) を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは本薬 (カプセル剤又は液剤) 50、100 若しくは 200 mg を QD 又は 100、150 若しくは 200 mg を BID、拡大パートでは本薬 (カプセル剤又は液剤) 100 mg を BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 75 例 (用量漸増パート 61 例、拡大パート 14 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後 28 日間 DLT 評価期間とされた。その結果、100 mg BID 群で 1/34 例 (Grade 3 の譫妄)、150 mg BID 群で 1/7 例 (Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加)、200 mg BID 群で 1/6 例 (Grade 2 の浮動性めまい) に DLT が認められたものの、MTD には達しなかった。100 mg BID 群において腫瘍縮小効果が確認されたこと等から、拡大パートの用法・用量は 100 mg BID 経口投与と決定された。

本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、100 mg QD 群で 1/5 例 (20.0%)、200 mg QD 群で 1/5 例 (20.0%)、100 mg BID 群で 4/48 例 (8.3%)、200 mg BID 群で 1/6 例 (16.7%) に認められた。疾患進行による死亡 (100 mg QD 群 1 例、200 mg QD 群 1 例、100 mg BID 群 3 例、200 mg BID 群 1 例) を除く患者の死因は、100 mg BID 群で神経内分泌癌 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

健康成人、肝機能障害を有する患者又は腎機能障害を有する患者を対象とした以下の臨床薬理試験 6 試験が提出され、当該試験において治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 20294 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 20291 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 20296 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2 : 20297 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 20293 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 20295 試験<20 年 月~20 年 月>)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性と安全性を評価する上で重要な臨床試験は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 (12 歳以上) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験 (NAVIGATE 試験) 及び *NTRK* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者 (生後 0 日以上 21 歳以下) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした国際共同第 I / II 相試験 (SCOUT 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

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

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

国内外の代表的な診療ガイドラインにおいて記載が認められた、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の各癌腫及び固形癌に対する本薬投与に係る内容は、表 27 のとおりであった。

表 27 国内外の代表的な診療ガイドラインにおける記載

癌腫	診療ガイドライン	記載内容
CRC	NCCN ガイドライン (結腸癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸癌患者に対する二次治療以降の選択肢の一つである。
	NCCN ガイドライン (直腸癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者に対する治療選択肢の一つである。
NSCLC	NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.6.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として推奨される。
	国内診療ガイドライン (NSCLC) (2019 年版)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として <i>NTRK</i> 阻害薬は推奨される。
悪性黒色腫	NCCN ガイドライン (悪性黒色腫) (v.3.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する二次治療以降の選択肢の一つである。
胃癌	NCCN ガイドライン (胃癌) (v.3.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
肝細胞癌	NCCN ガイドライン (肝胆道癌) (v.5.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な肝細胞癌患者に対する二次治療の選択肢の一つである。

癌腫	診療ガイドライン	記載内容
甲状腺癌	NCCN ガイドライン (甲状腺癌) (v.2.2020)	放射性ヨウ素による治療が困難な <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺乳頭癌及び濾胞癌に対する治療選択肢の一つある。 <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺未分化癌に対して推奨される。
固形癌	国内診療ガイドライン (臓器横断的) (2019年10月版)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する一次治療として推奨される。他に標準的治療のある癌腫においては、それぞれの治療の有効性及び安全性を踏まえた上で治療選択を行う。
食道及び食道胃接合部癌	NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する二次治療の選択肢の一つである。
膵癌	NCCN ガイドライン (膵癌) (v.1.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な膵癌患者のうち、全身状態不良な患者に対しては一次治療の、全身状態良好な患者に対しては二次治療の選択肢の一つである。
	国内診療ガイドライン (膵癌) (2019年版、2020年一部改訂版)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な膵癌患者に対する二次治療の選択肢の一つである。
唾液腺癌	NCCN ガイドライン (頭頸部癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の唾液腺癌患者に対して推奨される。
胆道癌	NCCN ガイドライン (肝胆道癌) (v.5.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対する一次治療の選択肢の一つである。
軟部肉腫	NCCN ガイドライン (軟部肉腫) (v.2.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な軟部肉腫患者に対する一次治療の選択肢の一つである。
乳癌	NCCN ガイドライン (乳癌) (v.5.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する二次治療以降の選択肢の一つである。

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

受容体型チロシンキナーゼである *TRK* をコードする *NTRK* 遺伝子の再構成が起これば、*NTRK* 融合遺伝子にコードされた *TRK* 融合タンパク質によってキナーゼドメインがリン酸化され、下流のシグナル伝達経路が恒常的に活性化される (Cancer Discov 2015; 5: 25-34 等)。*TRK* 融合タンパクは発癌等における主要な原因の一つであり、腫瘍細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (Oncogene 2000; 19: 5729-35、Cancer Cell 2002; 2: 367-76 等)。

加えて、*NTRK* 融合遺伝子は、患者数の多い CRC、NSCLC 等から患者数の少ない乳腺分泌癌、卵巣癌、唾液腺分泌癌、軟部肉腫等、さらには小児癌である乳児線維肉腫等を含め、様々な癌で確認されており、あらゆる癌腫で *NTRK* 融合遺伝子が癌のドライバーとして働いている可能性があることが報告されている (Nat Commun 2014; 5: 4846、Cancers 2018; 10: 105)。なお、公表論文等で報告されている各癌腫における *NTRK* 融合遺伝子の陽性率は表 28 のとおりであり (Mod Pathol 2019; 32: 147-53、Mod Pathol 2020; 33: 38-46 等)、一般に患者数の多い癌で低く、患者数の少ない癌で高い傾向にあるため、患者数は極めて少ないと推察されている。

表 28 公表論文等で報告されている各癌種における *NTRK* 融合遺伝子の陽性率

癌種	<i>NTRK</i> 融合遺伝子の陽性率	癌種	<i>NTRK</i> 融合遺伝子の陽性率
唾液腺分泌癌	90~100%	膠芽腫	1.2%
乳児線維肉腫	90~100%	CRC	<1%
乳腺分泌癌	90~100%	NSCLC	<1%
先天性間葉芽腎腫	77.8%	悪性黒色腫	<1%
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	17.7%	神経内分泌腫瘍	<1%
スピッツ母斑様黒色腫	10.7%	膀胱癌	<1%
唾液腺癌	5.1%	胆道癌	<1%
GIST	3.2%	低グレードの神経膠腫	<1%
星細胞腫	3.1%	頭頸部癌	<1%
甲状腺癌	2.3%	肉腫	<1%
子宮頸癌	1.5%	乳癌	<1%

上記のような腫瘍生物学的な背景に加え、切除不能な進行・再発の固形癌患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う呼吸困難、疼痛、麻痺等の臨床症状及び QOL の改善が期待できることが報告されていることを踏まえ（J Clin Oncol 2000; 18: 2395-405、J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7 等）、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えたことから、主要評価項目として奏効率を設定した上で NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験を実施した。

その結果、NAVIGATE 試験の各コホートのうち事前に設定された 18 例以上における評価が可能であったコホート 2（甲状腺癌）及び 3（肉腫）における IRC 判定による奏効率 [80%CI] (%) は、それぞれ 68.4 [51.1, 82.5] 及び 78.9 [62.2, 90.5] であった<sup>45)</sup> (7.1.2.2 参照)。さらに、コホート 7 以外のコホートにおける IRC 判定による奏効率 [80%CI] (%) は 65.2 [57.9, 71.9] であった<sup>46)</sup>。

なお、NAVIGATE 試験において、コホート 7 を除いたコホートにおける RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率は図 2 のとおりであった。また、奏効期間<sup>47)</sup> の中央値 [95%CI] (カ月) (範囲) は 27.6 [21.6, -] であった。

<sup>45)</sup> 奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ 68.4 [43.4, 87.4] 及び 78.9 [54.4, 93.9] であった。

<sup>46)</sup> 奏効率 [95%CI] (%) は 65.2 [54.3, 75.0] であった。

<sup>47)</sup> 奏効 (CR 又は PR) が確定された患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義され、PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点を打ち切りとされた。

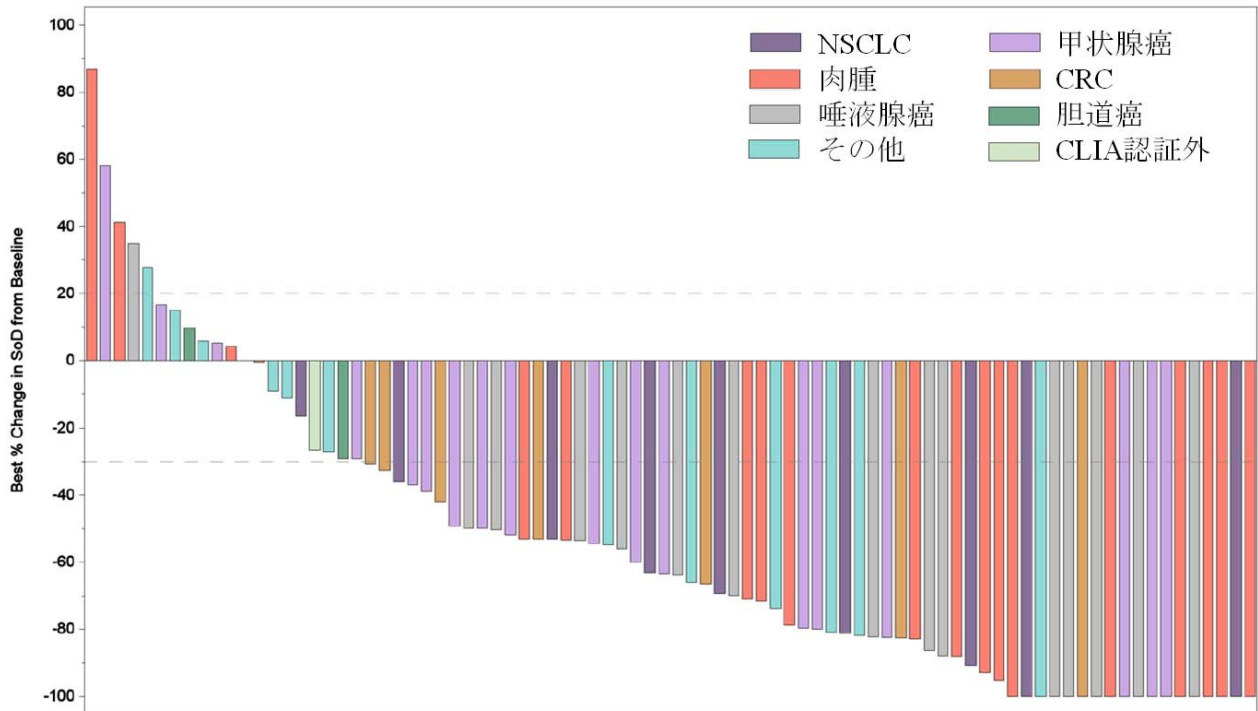


図2 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
 (RECIST ver.1.1、NAVIGATE 試験、コホート7を除く、有効性の解析対象、  
 IRC 判定、20■■年■■月■■日データカットオフ)

また、NAVIGATE 試験に登録された日本人患者 4 例のうち、治験責任医師判定による有効性評価が可能であった 3 例<sup>48)</sup> における最良総合効果は PR 1 例及び SD 2 例であった (20■■年■■月■■日時点)。

SCOUT 試験の第 II 相パートに登録された *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における奏効率 [95%CI] (%) は 88.9 [73.9, 96.9] であった (7.1.2.1 参照)。

なお、SCOUT 試験の第 II 相パートにおいて、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は図 3 のとおりであった。また、奏効持続期間<sup>49)</sup> の中央値 [95%CI] (カ月) は、未到達 [9.5, -] であった。

<sup>48)</sup> 残りの 1 例の最良総合効果の予備的な結果は SD であった (20■■年■■月■■日時点)。

<sup>49)</sup> 奏効 (CR 又は PR) が確定された患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義され、PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点を打ち切りとされた。

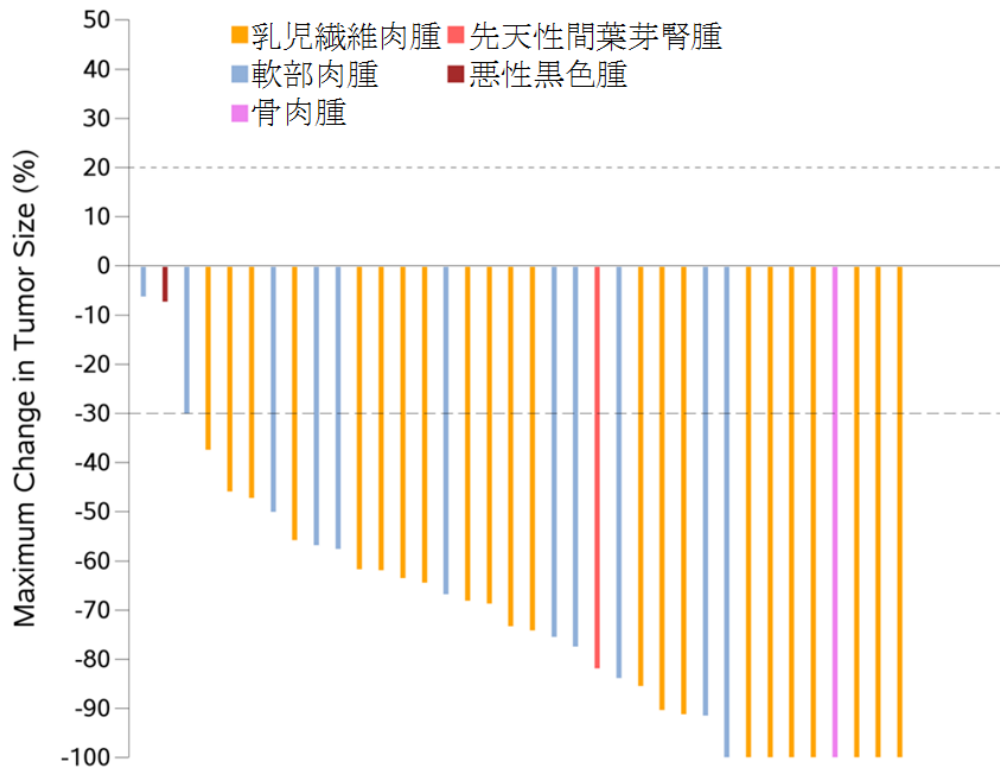


図3 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
 (RECIST ver.1.1、SCOUT 試験、第II相パート、有効性の解析対象、  
 IRC 判定、20██年██月██日データカットオフ)

さらに、SCOUT 試験に登録された日本人患者 2 例のうち、治験責任医師判定による有効性評価が可能であった 1 例<sup>50)</sup> における最良総合効果は PR であった (20██年██月██日時点)。

また、NAVIGATE 試験、SCOUT 試験及び 20288 試験に組み入れられた患者のうち、CNS 原発腫瘍を除く *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者における、癌腫別の RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率は表 29 のとおりであり、CNS 原発腫瘍患者における RANO 基準に基づく治験責任医師判定の奏効率 [95%CI] (%) は 20.8 [7.1, 42.2] (5/24 例) であった。

<sup>50)</sup> 残りの 1 例の最良総合効果の予備的な結果は PR であった (20██年██月██日時点)。



表 29 NAVIGATE 試験、SCOUT 試験及び 20288 試験に組み入れられた癌腫別の最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、IRC 判定、20 年 月 日データカットオフ)

癌腫	例数 164 例	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )
		CR	PR	SD	PD	NE	
軟部肉腫	36	8	20	2	5	1	28 (77.8 [60.8, 89.9] )
乳児線維肉腫	32	8	22	2	0	0	30 (93.8 [79.2, 99.2] )
甲状腺癌	27	3	12	7	3	2	15 (55.6 [35.3, 74.5] )
唾液腺癌	21	6	12	1	2	0	18 (85.7 [63.7, 97.0] )
NSCLC	13	2	8	3	0	0	10 (76.9 [46.2, 95.0] )
CRC	8	1	2	5	0	0	3 (37.5 [8.5, 75.5] )
悪性黒色腫	7	1	2	1	1	2	3 (42.9 [9.9, 81.6] )
乳癌	5	1	2	1	1	0	3 (60.0 [14.7, 94.7] )
GIST	4	1	3	0	0	0	4 (100 [39.8, 100] )
骨肉腫	2	1	0	1	0	0	1 (50.0 [1.3, 98.7] )
膀胱癌	2	0	0	2	0	0	0
胆道癌	2	0	0	1	0	1	0
原発不明癌	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.5, 100] )
先天性間葉芽腎腫	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.5, 100] )
虫垂癌	1	0	0	1	0	0	0
前立腺癌	1	0	0	0	1	0	0
肝癌	1	0	0	0	0	1	0

\* : Clopper-Pearson 法

以上より、癌のドライバーである *NTRK* 融合遺伝子を標的とした薬剤である本薬は、癌腫にかかわらず、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して有効性が期待できる薬剤であると考えことから、NAVIGATE 試験、SCOUT 試験等における本薬の安全性プロファイル (7.R.3 参照) も考慮すると、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験を主要な臨床試験とした *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における本薬の有効性の評価にあたっては、下記の点から限界がある。

- 真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難であること。
- NAVIGATE 試験において、固形癌コホートを含む複数のコホートで事前に規定された患者数が登録されていないこと。
- 本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られていること。

しかしながら、癌のドライバーである *NTRK* 融合遺伝子を標的とした本薬の有効性に関する上記の申請者の説明に加えて、NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験において、日本人患者も含め、成人及び小児の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して本薬の一定の有効性は示されたこと等から、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害、骨髄抑制、中枢神経障害、運動失調及び認知障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

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

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

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

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) における安全性の概要は表 30 のとおりであった。

表 30 安全性の概要 (NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験)

	例数 (%)	
	NAVIGATE 試験 116 例	SCOUT 試験 100 mg/m <sup>2</sup> BID 投与 73 例
全有害事象	115 (99.1)	71 (97.3)
Grade 3 以上の有害事象	57 (49.1)	37 (50.7)
死亡に至った有害事象	7 (6.0)	1 (1.4)
重篤な有害事象	35 (30.2)	23 (31.5)
投与中止に至った有害事象	8 (6.9)	2 (2.7)
休薬に至った有害事象	50 (43.1)	25 (34.2)
減量に至った有害事象	6 (5.2)	2 (2.7)

NAVIGATE 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、浮動性めまい 44 例 (37.9%)、疲労 38 例 (32.8%)、ALT 増加 36 例 (31.0%)、便秘 31 例 (26.7%)、貧血及び AST 増加各 30 例 (25.9%)、悪心 29 例 (25.0%)、咳嗽 28 例 (24.1%)、筋肉痛 27 例 (23.3%)、下痢及び末梢性浮腫各 25 例 (21.6%)、関節痛 24 例 (20.7%)、呼吸困難 23 例 (19.8%)、頭痛及び体重増加各 21 例 (18.1%)、背部痛 20 例 (17.2%)、四肢痛 17 例 (14.7%)、リンパ球数減少及び嘔吐各 16 例 (13.8%)、尿路感染 14 例 (12.1%)、腹痛及び発熱各 13 例 (11.2%)、転倒、筋力低下及び末梢性感覚ニューロパチー各 12 例 (10.3%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血 12 例 (10.3%)、リンパ球数減少 8 例 (6.9%)、敗血症 6 例 (5.2%)、ALT 増加、低カリウム血症及び低ナトリウム血症各 5 例 (4.3%)、低リン酸血症及び蜂巣炎各 4 例 (3.4%)、下痢、尿路感染、AST 増加、呼吸困難及び低カルシウム血症各 3 例 (2.6%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、敗血症 4 例 (3.4%)、下痢、呼吸困難及び肺炎各 3 例 (2.6%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、AST 増加 8 例 (6.9%)、ALT 増加 7 例 (6.0%)、疲労及び貧血各 4 例 (3.4%)、下痢及び低カリウム血症各 3 例 (2.6%) であった。発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、ALT 増加 5 例 (4.3%)、AST 増加 3 例 (2.6%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、発熱 34 例 (46.6%)、嘔吐 30 例 (41.1%)、ALT 増加 26 例 (35.6%)、下痢及び咳嗽各 25 例 (34.2%)、AST 増

加 22 例 (30.1%)、好中球数減少 21 例 (28.8%)、便秘及び上気道感染各 17 例 (23.3%)、上咽頭炎 16 例 (21.9%)、疲労 15 例 (20.5%)、貧血 13 例 (17.8%)、鼻炎 12 例 (16.4%)、白血球減少、悪心、中耳炎、腹痛及び四肢痛各 11 例 (15.1%)、鼻閉及び皮膚乾燥各 10 例 (13.7%)、血小板数減少、肺炎、血中 ALP 増加、低アルブミン血症、頭痛及びおむつ皮膚炎各 9 例 (12.3%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 13 例 (17.8%)、発熱 4 例 (5.5%)、体重増加、貧血、低カリウム血症及び肺炎各 3 例 (4.1%)、ALT 増加、低リン酸血症、低酸素症及び血管デバイス感染各 2 例 (2.7%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、発熱 4 例 (5.5%)、肺炎 3 例 (4.1%)、インフルエンザ、血管デバイス感染及び嘔吐各 2 例 (2.7%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 9 例 (12.3%)、発熱 3 例 (4.1%)、ALT 増加、肺炎及び嘔吐各 2 例 (2.7%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験の成人患者 (18 歳以上) 112 例<sup>51)</sup> と小児患者 (18 歳未満) 92 例<sup>52)</sup> において、成人患者と比較して小児患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱 (小児患者: 40 例 (43.5%)、成人患者: 14 例 (12.5%)、以下、同順)、嘔吐 (39 例 (42.4%)、16 例 (14.3%))、好中球数減少 (27 例 (29.3%)、7 例 (6.3%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球数減少 (16 例 (17.4%)、2 例 (1.8%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は好中球数減少 (11 例 (12.0%)、1 例 (0.9%)) であった。同様に、発現率が 20%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象は認められなかった。小児患者のみで認められた本薬の因果関係のある重篤な有害事象は左室機能不全、駆出率減少、不随意性筋収縮及び人格変化各 1 例であった。

以上より、成人患者と比較して小児患者において発現率が高い有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であった。また、成人患者と比較して小児患者において Grade 3 以上の好中球数減少の発現率が高い傾向が認められたものの、SCOUT 試験において本薬の投与中止に至った好中球数減少は 1 例のみであった。また、小児患者のみに発現した本薬との因果関係のある重篤な有害事象が認められたものの、本薬の投与中止に至ることなく投与継続が可能であった。以上を踏まえると、成人患者と小児患者において、本薬の安全性プロファイルに明確な差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

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

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

<sup>51)</sup> 18 歳以上の患者として、NAVIGATE 試験の 110 例及び SCOUT 試験の 2 例が対象とされた。

<sup>52)</sup> 18 歳未満の患者として、NAVIGATE 試験の 6 例及び SCOUT 試験の 86 例が対象とされた。

表 31 安全性の概要 (NAVIGATE 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 3 例	外国人患者 113 例
全有害事象	3 (100)	74 (65.5)
Grade 3 以上の有害事象	1 (33.3)	9 (8.0)
死亡に至った有害事象	0	7 (6.2)
重篤な有害事象	1 (33.3)	34 (30.1)
投与中止に至った有害事象	0	8 (7.1)
休薬に至った有害事象	2 (66.7)	48 (42.5)
減量に至った有害事象	0	6 (5.3)

NAVIGATE 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、倦怠感（日本人患者：3 例（100%）、外国人患者：2 例（1.8%）、以下、同順）、味覚障害（2 例（66.7%）、4 例（3.5%））、便秘（2 例（66.7%）、29 例（25.7%））であった。同様に、発現率が 10%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

なお、日本人患者のみに認められた有害事象は、水頭症、ヘモグロビン減少及び肝機能異常各 1 例であり、水頭症の 1 例は神経膠腫患者に認められた Grade 2 の水頭症であり、本薬との因果関係は否定された。また、ヘモグロビン減少及び肝機能異常はいずれも Grade 1 であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界がある。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象及び日本人患者のみに発現した有害事象が認められたものの、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象について外国人患者と日本人患者における発現率に明確な差異は認められなかったことに加えて、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験における安全性の結果を基に、本薬で発現率の高かった有害事象、本薬と同様に TRK チロシンキナーゼ阻害作用を有するエヌトレクチニブにおいて注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として MedDRA PT の「高ビリルビン血症」、「黄疸」、「肝不全」、「肝機能異常」、「肝炎」、「劇症肝炎」、「肝細胞損傷」、「肝毒性」、「薬物性肝障害」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「トランスアミナーゼ上昇」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」に該当する事象を集計した。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）における肝機能障害の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの試験で発現率が 1%以上認められた肝機能障害の発現状況  
(NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	NAVIGATE 試験 116 例		SCOUT 試験 100 mg/m <sup>2</sup> BID 投与 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	42 (36.2)	10 (8.6)	29 (39.7)	2 (2.7)
ALT 増加	36 (31.0)	5 (4.3)	26 (35.6)	2 (2.7)
AST 増加	30 (25.9)	3 (2.6)	22 (30.1)	0
血中 ALP 増加	5 (4.3)	0	9 (12.3)	0
高ビリルビン血症	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (2.7)	0

NAVIGATE 試験において、重篤な肝機能障害は、2/116 例 (1.7% : 肝炎、肝細胞損傷、ALT 増加及び AST 増加各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は、2/116 例 (1.7% : 黄疸、ALT 増加及び AST 増加各 1 例 (重複あり)) に認められた。休薬に至った肝機能障害は 11/116 例 (9.5% : AST 増加 8 例、ALT 増加 7 例、トランスアミナーゼ上昇 2 例、肝細胞損傷 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った肝機能障害は 5/116 例 (4.3% : AST 増加 5 例、ALT 増加 3 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) において、投与中止に至った肝機能障害は 1/73 例 (1.4% : ALT 増加 1 例) に認められた。休薬に至った肝機能障害は 2/73 例 (2.7% : AST 増加 2 例) に認められた。死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害及び減量に至った肝機能障害は認められなかった。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) における肝機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 57 日 (4~666 日) 及び 56 日 (1~363 日) であった。

上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な肝機能障害を発現した患者の詳細は表 33 のとおりであった。

表 33 重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
NAVIGATE 試験	女	4	悪性黒色腫	ALT 増加	4	10	2	休薬	あり	回復
				AST 増加	3	10	3	休薬	あり	回復
	女	6	乳癌	肝炎	4	29	16	休薬	あり	回復
				肝細胞損傷	3	86	7	休薬	あり	回復
20288 試験	男	3	唾液腺癌	ALT 増加	3	13	17	休薬	あり	回復
				AST 増加	3	18	12	休薬	あり	回復
	女	7	子宮体癌	AST 増加	不明	不明	不明	継続	あり	不明
				ALT 増加	不明	不明	不明	継続	あり	不明
	女		脳腫瘍	ALT 増加	不明	不明	不明	休薬	あり	回復
				AST 増加	不明	不明	不明	休薬	あり	回復
海外製造販 売後	男	3	唾液腺癌	ALT 増加	1	不明	不明	継続	あり	不明
				ALT 増加	不明	10	61	継続	あり	回復
	男	4	脳腫瘍	AST 増加	不明	10	61	継続	あり	回復
				ALT 増加	3	15	28	休薬	あり	軽快
	男	6	唾液腺癌	AST 増加	3	15	28	休薬	あり	軽快
				トランスアミナーゼ上昇	3	不明	不明	休薬	あり	不明
	女	2	鼻腔神経芽 細胞種							

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
	女	6	NSCLC	トランスアミナーゼ上昇	不明	不明	不明	休薬	あり	軽快
	女	不明	不明	トランスアミナーゼ上昇	1	不明	不明	不明	あり	不明
	女	6	不明	ALT 増加	3	不明	不明	不明	あり	不明
				AST 増加	1	不明	不明	不明	あり	不明

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び製造販売後の使用において本薬投与との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制（発熱性好中球減少症も含む）として MedDRA PT の「貧血」、「発熱性好中球減少症」、「白血球減少症」、「リンパ球減少症」、「好中球減少症」、「汎血球減少症」、「血小板減少症」、「骨髄機能不全」、「ヘモグロビン減少」、「リンパ球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「赤血球数減少」及び「白血球数減少」に該当する事象を集計した。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) における骨髄抑制の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 骨髄抑制の発現状況 (NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	NAVIGATE 試験 116 例		SCOUT 試験 100 mg/m <sup>2</sup> BID 投与 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	45 (38.8)	21 (18.1)	31 (42.5)	16 (21.9)
貧血	30 (25.9)	12 (10.3)	13 (17.8)	3 (4.1)
リンパ球数減少	16 (13.8)	8 (6.9)	7 (9.6)	0
白血球数減少	11 (9.5)	0	11 (15.1)	0
好中球数減少	8 (6.9)	2 (1.7)	21 (28.8)	13 (17.8)
血小板数減少	4 (3.4)	1 (0.9)	9 (12.3)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.9)	0	2 (2.7)	0
赤血球数減少	0	0	1 (1.4)	0

NAVIGATE 試験において、重篤な骨髄抑制は、2/116 例 (1.7%: 貧血及び発熱性好中球減少症各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。休薬に至った骨髄抑制は 6/116 例 (5.2%: 貧血

4 例、白血球数減少及び好中球数減少各 1 例) に認められた。死亡に至った骨髄抑制、投与中止に至った骨髄抑制及び減量に至った骨髄抑制は、認められなかった。

SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) において、投与中止に至った骨髄抑制は 1/73 例 (1.4% : 好中球数減少 1 例) に認められた。休薬に至った骨髄抑制は 9/73 例 (12.3% : 好中球数減少 9 例) に認められた。減量に至った骨髄抑制は 1/73 例 (1.4% : 白血球数減少 1 例) に認められた。死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) における骨髄抑制の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 29 日 (1~673 日) 及び 11 日 (1~338 日) であった。

上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な骨髄抑制を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 重篤な骨髄抑制を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
NAVIGATE 試験	男	5	悪性黒色腫	発熱性好中球減少症	4	783	11	なし	なし	回復
	男	7	甲状腺癌	貧血	3	513	2	休薬	なし	回復
SCOUT 試験	女		乳児線維肉腫	発熱性好中球減少症	3	234	10	なし	なし	回復
海外製販販売 後	男	5	悪性黒色腫	白血球減少症	不明	不明	不明	休薬	あり	不明
	男	7	膀胱癌	貧血	不明	95	不明	継続	あり	未回復
	男	6	肺癌	血小板減少症	不明	不明	不明	継続	なし	未回復
	男	5	悪性腫瘍	好中球減少症	4	56	8	休薬	あり	回復
	男	5	不明	貧血	不明	12	不明	不明	あり	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制は認められなかったものの、本薬投与による骨髄抑制が Grade 3 以上も含めて一定の発現率で認められていること、本薬の海外の製造販売後の使用経験において本薬投与との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が報告されていること等を考慮すると、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.5 中枢神経障害

申請者は、本薬投与による中枢神経障害について、以下のように説明している。

中枢神経障害として MedDRA SOC の「神経系障害」のうち、MedDRA HLGT の「末梢性ニューロパチー」並びに MedDRA PT の「認知障害」、「意識変容状態」、「注意力障害」、「精神的機能障害」、「思考散乱」、「錯乱状態」、「記憶障害」、「譫妄」、「幻視」、「幻覚」、「健忘障害」、「判断力低下」、「失見当識」、「幻聴」、「混合性幻覚」、「精神状態変化」、「精神障害」、「健忘」、「推理力低下」、「運動失調」、「平衡障害」、「歩行障害」、「小脳性運動失調」、「失神寸前の状態」及び「失神」を除外した事象を集計した。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) における中枢神経障害の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの試験で発現率が3%以上認められた中枢神経障害の発現状況 (NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	NAVIGATE 試験 116 例		SCOUT 試験 100 mg/m <sup>2</sup> 投与 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経障害	69 (59.5)	6 (5.2)	24 (32.9)	9 (12.3)
浮動性めまい	44 (37.9)	1 (0.9)	3 (4.1)	1 (1.4)
頭痛	21 (18.1)	1 (0.9)	9 (12.3)	0
錯感覚	9 (7.8)	1 (0.9)	2 (2.7)	1 (1.4)
味覚異常	7 (6.0)	0	2 (2.7)	0
味覚障害	6 (5.2)	0	0	0
振戦	2 (1.7)	0	3 (4.1)	1 (1.4)
不全片麻痺	1 (0.9)	0	3 (4.1)	1 (1.4)
傾眠	0	0	5 (6.8)	0

NAVIGATE 試験において、重篤な中枢神経障害は、7/116 例 (6.0% : 浮動性めまい 2 例、脳血管発作、脳症、水頭症、脊髄圧迫及び振戦各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った中枢神経障害は、1/116 例 (0.9% : 脊髄圧迫 1 例) に認められた。休薬に至った中枢神経障害は 4/116 例 (3.4% : 脳血管発作、浮動性めまい、頭痛及び錯感覚各 1 例) に認められた。死亡に至った中枢神経障害及び減量に至った中枢神経障害は認められなかった。

SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) において、死亡に至った中枢神経障害は、1/73 例 (1.4% : 小脳出血 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な中枢神経障害は、6/73 例 (8.2% : 小脳出血、熱性痙攣、水頭症、部分発作、発作後麻痺、痙攣発作及び傾眠各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。休薬に至った中枢神経障害は 2/73 例 (2.7% : 痙攣発作及び傾眠各 1 例) に認められた。投与中止に至った中枢神経障害及び減量に至った中枢神経障害は認められなかった。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) における中枢神経障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 13 日 (1~1,121 日) 及び 16.5 日 (1~582 日) であった。

上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な中枢神経障害を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった。

表 37 重篤な中枢神経障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
海外製造販 売後	男	6	腎癌	浮動性めまい	不明	不明	不明	継続	未回復
	女	7	子宮癌	意識消失	不明	7	不明	継続	不明
	男	6	肺癌	錯感覚	不明	不明	不明	継続	軽快
	男	5	悪性黒色腫	嗜眠	不明	不明	36	休薬	不明
				嗜眠	不明	77	不明	継続	不明
	女	5	肝癌	神経毒性	不明	1	不明	中止	未回復
	女	6	胆嚢癌	肝性脳症	不明	1	不明	中止	不明
	男	6	肝癌	神経系障害	不明	不明	不明	継続	未回復
	男	6	肺癌	浮動性めまい	不明	不明	不明	継続	回復
	男	6	肺癌	固有感覚の欠如	不明	不明	不明	減量	未回復
	女	6	悪性腫瘍	片側感覚消失	不明	不明	不明	中止	未回復
	男	カ月	不明	神経学的症状	不明	不明	不明	不明	軽快
	女	不明	不明	浮動性めまい	不明	不明	不明	不明	不明
	男	5	CRC	意識消失	不明	12	1	減量	回復
	女	6	卵巣癌	浮動性めまい	不明	不明	不明	継続	未回復
	男	不明	星細胞腫	星細胞腫	不明	不明	不明	不明	死亡



機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、重篤な中枢神経障害と本薬との因果関係は否定されているものの、海外の製造販売後の使用において本薬との因果関係が否定できない中枢神経障害が認められていること、本薬と同様に TRK チロシンキナーゼ阻害作用を有するエヌトレクチニブ投与において中枢神経に関連する副作用の発現が認められていること等を考慮すると、本薬の投与により中枢神経障害の発現が想定されることから、本薬投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における中枢神経障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後も中枢神経障害の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.6 運動失調

申請者は、本薬投与による運動失調について、以下のように説明している。

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

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）における運動失調の発現状況は表 38 のとおりであった。

**表 38 運動失調の発現状況 (NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験)**

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	NAVIGATE 試験 116 例		SCOUT 試験 100 mg/m <sup>2</sup> BID 投与 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
運動失調	7 (6.0)	1 (0.9)	4 (5.5)	1 (1.4)
歩行障害	5 (4.3)	1 (0.9)	1 (1.4)	0
運動失調	2 (1.7)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
平衡障害	1 (0.9)	0	2 (2.7)	1 (1.4)

NAVIGATE 試験において、重篤な運動失調は、1/116 例（0.9%：歩行障害 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った運動失調は、1/116 例（0.9%：歩行障害 1 例）に認められた。休薬に至った運動失調は、1/116 例（0.9%：歩行障害 1 例）に認められた。死亡に至った運動失調及び減量に至った運動失調は認められなかった。

SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）において、死亡に至った運動失調、重篤な運動失調、投与中止に至った運動失調、休薬に至った運動失調及び減量に至った運動失調は認められなかった。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）における、運動失調の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 112 日（5～1,093 日）及び 134 日（12～182 日）であった。

上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な運動失調を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表 39 重篤な運動失調を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
NAVIGATE 試験	女	6	軟部肉腫	歩行障害	1	1,093	8	休薬	なし	回復
				歩行障害	3	1,121	68	中止	なし	回復
				歩行障害	3	1,206	22	なし	なし	回復
				歩行障害	3	1,255	17	なし	なし	回復
20288 試験	男	3	唾液腺癌	運動失調	2	121	3	継続	なし	回復
海外製造販売 後	女	5	肺癌	歩行障害	不明	不明	不明	不明	あり	未回復
	女	5	肺癌	歩行障害	不明	23	不明	減量	あり	軽快
	男	6	肺癌	歩行障害	不明	不明	不明	減量	あり	未回復
				平衡障害	不明	不明	不明	減量	あり	未回復
	女	7	甲状腺癌	歩行障害	不明	不明	不明	減量	なし	不明
	女	5	CRC	歩行障害	不明	不明	不明	減量	あり	不明

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

本薬の作用機序である神経栄養因子のシグナル伝達への作用により、ヒトの中枢神経系に対してオン  
ターゲット効果として神経学的反応をもたらす可能性がある。また、本薬投与による運動失調のリスク  
因子として、明確に特定された因子は報告されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験における運動失調の発現例数は限られていることから、本薬投与による運動失調  
の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、海外の製造販売後の使用経  
験において本薬投与との因果関係が否定できない重篤な運動失調が報告されていること、及び運動失調  
は、本薬と同様に TRK チロシンキナーゼ阻害作用を有するエヌトレクチニブにおける既知のリスクで  
あることを考慮すると、本薬の投与により運動失調の発現が想定されることから、本薬の投与に際して  
注意が必要である。したがって、臨床試験における運動失調の発現状況について、添付文書等を用いて  
医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も運動失調の発現状況等を注視し、新たな情報が  
得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 認知障害

申請者は、本薬投与による認知障害について、以下のように説明している。

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

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) における認知障害の発現状況は表 40 のとお  
りであった。

表 40 認知障害の発現状況 (NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	NAVIGATE 試験 116 例		SCOUT 試験 100 mg/m <sup>2</sup> BID 投与 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
認知障害	10 (8.6)	3 (2.6)	3 (4.1)	0
錯乱状態	3 (2.6)	0	0	0
譫妄	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
記憶障害	2 (1.7)	0	0	0
注意力障害	2 (1.7)	0	3 (4.1)	0
認知障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
精神状態変化	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
精神的機能障害	1 (0.9)	0	0	0

NAVIGATE 試験において、重篤な認知障害は、3/116 例 (2.6% : 認知障害、注意力障害及び精神状態変化各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。休薬に至った認知障害は、2/116 例 (1.7% : 譫妄及び精神状態変化各 1 例) に認められた。死亡に至った認知障害、投与中止に至った認知障害及び減量に至った認知障害は認められなかった。

SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) において、死亡に至った認知障害、重篤な認知障害、投与中止に至った認知障害、休薬に至った認知障害及び減量に至った認知障害は認められなかった。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験 (100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与) における、認知障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 261.5 日 (6~1,093 日) 及び 86 日 (56~223 日) であった。

上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な認知障害を発現した患者の詳細は表 41 のとおりであった。

表 41 重篤な認知障害を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
NAVIGATE 試験	男	7	唾液腺癌	認知障害	3	1,036	45	継続	なし	回復
	女	6	軟部肉腫	注意力障害	1	1,093	8	継続	なし	回復
	女	6	甲状腺癌	精神状態変化	3	6	30	休薬	なし	回復
SCOUT 試験	男	1	CNS 原発腫瘍	精神状態変化	3	6	3	休薬	なし	回復
20288 試験	男	6	骨肉腫	譫妄	3	7	1	休薬	あり	回復
	男	6	肺癌	幻覚	1	270	19	休薬	なし	後遺症
海外製販販売 後	男	7	膀胱癌	錯乱状態	不明	不明	不明	継続	あり	未回復
	男	5	NSCLC	錯乱状態	不明	不明	不明	不明	あり	不明
	女	5	CRC	錯乱状態	不明	5	12	減量	あり	回復

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

TRK 受容体は、脳及び神経系で発現し、気分、記憶、認知及び固有感覚を調節すると考えられている。本薬の作用機序である神経栄養因子のシグナル伝達への作用により、ヒトの中枢神経系に対してオンターゲット効果として神経学的反応をもたらす可能性がある。これまでに、本薬投与による認知障害発現の予測因子、致死的な転帰の予測因子等のリスク因子は報告されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験における認知障害の発現例数は限られていることから、本薬投与による認知障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、海外の製造販売後の使用経験において本薬投与との因果関係が否定できない重篤な認知障害が報告されていること、及び認知障害は、本薬と同様に TRK チロシンキナーゼ阻害作用を有するエヌトレクチニブにおける既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与により認知障害の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における認知障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も認知障害の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.8 成長発達障害

申請者は、本薬投与による成長発達障害について、以下のように説明している。

本薬は神経の発達及び分化に重要な役割を担う TRK シグナル伝達を阻害するものの、本薬の臨床試験において成長及び発達に対する本薬の影響は示されていないことから、成長発達障害に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において成長及び発達に対する本薬の影響は示されていないことから、現時点において、本薬投与による成長発達障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬が神経の発達及び分化に重要な役割を担う TRK シグナル伝達を阻害すること、及び本薬投与後の成長発達に係る長期成績が得られていないことを考慮すると、本薬投与により成長発達障害が発現する可能性は否定できないことから、製造販売後も成長発達障害の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.9 その他

申請者は、本薬と同様に TRK チロシンキナーゼを標的とする薬剤における有害事象の発現状況から、本薬投与により発現が想定される①失神、②心臓障害（QT 間隔延長を除く）及び③ILD の発現状況について、それぞれ以下の①～③のように説明している。

#### ① 失神

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

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）における失神の発現状況は表 42 のとおりであった。

表 42 失神の発現状況（NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	NAVIGATE 試験 116 例		SCOUT 試験 100 mg/m <sup>2</sup> BID 投与 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
失神	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (2.7)	1 (1.4)
失神寸前の状態	2 (1.7)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
失神	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0

NAVIGATE 試験において、重篤な失神は、1/116 例（0.9%：失神寸前の状態 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った失神、投与中止に至った失神、休薬に至った失神及び減量に至った失神は認められなかった。

SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）において、死亡に至った失神、重篤な失神、投与中止に至った失神、休薬に至った失神及び減量に至った失神は認められなかった。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）における、失神の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 55 日（7～201 日）及び 215 日（132～298 日）であった。

上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な失神を発現した患者の詳細は表 43 のとおりであった。

表 43 重篤な失神を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
NAVIGATE 試験	男	6	甲状腺癌	失神寸前の状態	2	55	2	なし	なし	回復
20288 試験	男	6	肺癌	失神	3	8	2	中止	なし	回復

## ② 心臓障害（QT 間隔延長を除く）

心臓障害として MedDRA SOC の「心臓障害」のうち、「心電図 QT 延長」を除外した事象を集計した。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）における心臓障害の発現状況は表 44 のとおりであった。

表 44 心臓障害の発現状況（NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	NAVIGATE 試験 116 例		SCOUT 試験 100 mg/m <sup>2</sup> BID 投与 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	14 (12.1)	1 (0.9)	12 (16.4)	0
心房細動	4 (3.4)	1 (0.9)	0	0
動悸	4 (3.4)	0	1 (1.4)	0
第一度房室ブロック	2 (1.7)	0	0	0
洞性徐脈	2 (1.7)	0	1 (1.4)	0
頻脈	2 (1.7)	0	2 (2.7)	0
狭心症	1 (0.9)	0	0	0
不整脈	1 (0.9)	0	0	0
第二度房室ブロック	1 (0.9)	0	0	0
徐脈	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0
うっ血性心不全	1 (0.9)	0	0	0
拡張機能障害	1 (0.9)	0	0	0
僧帽弁疾患	1 (0.9)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.9)	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.9)	0	6 (8.2)	0
チアノーゼ	0	0	1 (1.4)	0

NAVIGATE 試験において、休薬に至った心臓障害は 2/116 例（1.7%：第一度房室ブロック及び洞性徐脈各 1 例）に認められた。死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害、投与中止に至った心臓障害及び減量に至った心臓障害は、認められなかった。

SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）において、重篤な心臓障害は、1/73 例（1.4%：徐脈 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。休薬に至った心臓障害は 1/73 例（1.4%：徐脈 1 例）に認められた。死亡に至った心臓障害、投与中止に至った心臓障害及び減量に至った心臓障害は認められなかった。

NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）における心臓障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 58.5 日（1～474 日）及び 49 日（7～117 日）であった。

上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な心臓障害を発現した患者の詳細は表 45 のとおりであった。

表 45 重篤な心臓障害を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
SCOUT 試験	女		乳児線維肉腫	左室機能不全	3	254	不明	なし	あり	未回復
	女	カ月	乳児線維肉腫	徐脈	1	42	2	休薬	なし	回復
20288 試験	女	6	CRC	心嚢液貯留	4	8	12	中止	なし	回復
	不明	不明	尿路上皮癌	心筋梗塞	不明	不明	不明	不明	なし	死亡
海外製造販売 後	男	不明	悪性黒色腫	心筋症	不明	不明	不明	中止	なし	不明
	男	不明	髄膜種	心筋症	不明	不明	不明	不明	なし	不明
	男	不明	脳腫瘍	うっ血性心不全	不明	不明	不明	不明	なし	不明

### ③ ILD

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

NAVIGATE 試験において、ILD は認められなかった。SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）において、ILD は全 Grade で 2/72 例（2.7%）に認められ、いずれも Grade 2 以下であった。重篤な ILD は、1/73 例（1.4%：細気管支炎 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。休薬に至った ILD は、1/73 例（1.4%：細気管支炎 1 例）に認められた。死亡に至った ILD、投与中止に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。

SCOUT 試験（100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与）における ILD の初回発現時期の中央値（範囲）は、255 日（75～435 日）であった。

上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 46 のとおりであった。

表 46 重篤な ILD を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
SCOUT 試験	男	カ月	乳児線維肉腫	細気管支炎	2	96	8	休薬	なし	回復
海外製造 販売後	男	6	不明	肺臓炎	不明	不明	不明	中止	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①～③について、臨床試験及び製造販売後の使用経験において本薬との因果関係が否定できない事象が認められているものの、重篤な事象の発現例数は限られていることから、当該事象について現時点において特別な注意喚起は必要ないとする。しかしながら、既承認の TRK チロシンキナーゼを標的とする薬剤において既知のリスクであること等から、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

#### 7.R.4 効能・効果について

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

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。

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

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

##### 7.R.4.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

NAVIGATE 試験に組み入れられた癌腫は、NSCLC、甲状腺癌、肉腫、CRC、唾液腺癌、胆道癌、CNS 原発腫瘍等、SCOUT 試験に組み入れられた癌腫は、乳児線維肉腫、軟部肉腫、CNS 原発腫瘍、骨肉腫、先天性間葉芽腎腫、悪性黒色腫であり、多くの癌腫に対して、標準的な治療が存在する。しかしながら、NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、並びに本薬が癌細胞の増殖の本体（癌のドライバー）を標的とした薬剤であることから、標準的な治療が存在する場合でも当該治療の実施前に本薬の投与が選択肢となる癌腫もあると考える。本薬と既存の標準的な治療との使い分けについては、本薬と既存の標準的治療を比較した試験がないことから不明であるものの、本薬及び既存の標準的治療の有効性及び安全性を考慮した上で、患者の状態に応じて選択されるものとする。

また、NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験では、①前治療歴数の異なる患者が組み入れられたこと、及び②CNS 原発腫瘍の患者が有効性の評価対象から除外されていたことを踏まえ、本薬の投与対象に関してそれぞれ下記のように考える。

- NAVIGATE 試験、SCOUT 試験及び 20288 試験において、20■■年■■月■■日までに本薬投与が開始された *NTRK* 融合遺伝子陽性の患者のうち、CNS 原発腫瘍を除く固形癌における、前治療歴が 0、1 つ、2 つ及び 3 つ以上の患者集団における奏効率はそれぞれ 88.9、72.0、76.5 及び 81.8%であり、明確な差異は認められていないことから、前治療歴数にかかわらず *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。
- NAVIGATE 試験、SCOUT 試験及び 20288 試験において、*NTRK* 融合遺伝子陽性の CNS 原発腫瘍患者における RANO 基準に基づく治験責任医師判定の奏効率 [95%CI] (%) は 20.8 [7.1, 42.2] (5/24 例)であったこと（7.R.2.1 参照）から、*NTRK* 融合遺伝子陽性の CNS 原発腫瘍患者に対しても本薬の投与が推奨されると考える。

以上より、NAVIGATE試験等の結果を添付文書の臨床成績の項で情報提供した上で、本薬の申請効能・効果を「*NTRK*融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形癌」と設定した。

なお、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する既承認のエヌトレクチニブと本薬との使い分けについては、エヌトレクチニブと本薬との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明であるものの、それぞれの有効性及び安全性に関する以下の点等を踏まえ、個々の患者の状態に応じて治療が選択される。

- エヌトレクチニブについて、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（STARTRK2 試験）における奏効率 [95%CI] (%) が 56.9 [42.3, 70.7] であり、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌患者を対象とした有効性の評価を主要な目的とする試験の結果は報告されていない（「令和元年 5 月 21 日付け審査報告書 ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg」参照）。一方、本薬については、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者（12 歳以上）を対象とした NAVIGATE 試験及び *NTRK* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者（生後 0 日以上 21 歳以下）を対象とした SCOUT 試験において、奏効率 [95%CI] (%) がそれぞれ 65.2 [54.3, 75.0] 及び 88.9 [73.9, 96.9] であったこと。
- STARTRK2 試験におけるエヌトレクチニブと NAVIGATE 試験における本薬の安全性を比較すると、Grade 3 以上の心臓障害（エヌトレクチニブ：5.3%、本薬：0.9%）等の有害事象の発現率について、本薬投与時に低い傾向が認められたこと。
- エヌトレクチニブはカプセル剤のみが承認されているが、本薬はカプセル剤に加えて経口服液剤が使用可能であるため、カプセル剤の服用が困難な小児患者や嚥下困難を伴う患者においては本薬の経口服液剤による投与が検討されると考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

*NTRK*融合遺伝子陽性の固形癌の患者は極めて少数であり（7.R.2.1参照）、臨床試験においてすべての癌腫ごとに本薬の有効性を評価することは困難であること等も考慮し、上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、申請効能・効果の「局所進行」に該当する患者について、NAVIGATE試験及びSCOUT試験において、それぞれ16例及び39例組み入れられていたものの、いずれも根治的な治療の適応とならない進行・再発の患者であったことから、本薬の効能・効果を「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」と設定することが適切であると判断した。

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

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



#### < 効能・効果に関連する注意 >

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

なお、本薬と既存の標準的な治療との使い分けについては、引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する等の対応を行う必要があると判断した。また、本薬と*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対して既承認のエヌトレクチニブとの使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについては不明であり、個々の患者の状態に応じて治療が選択されると判断した。

#### 7.R.4.2 *NTRK*融合遺伝子検査について

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

- 本薬の臨床的有効性が示された NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験では、CLIA 等の認証を受けた検査機関で実施された検査結果に基づき、*NTRK* 融合遺伝子が陽性と判定された患者が対象とされた。その後、*NTRK* 融合遺伝子陽性と判定され、NAVIGATE 試験、SCOUT 試験等に組み入れられた患者の検体を用いて、「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」との同等性が検討された結果、陽性一致率は 84.1%であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

##### < 用法・用量 >

通常、成人にはラロトレクチニブとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはラロトレクチニブとして 1 回 100 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 2 回経口投与する。ただし、投与量は 1 回 100 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

##### < 用法・用量に関連する注意 >

- 強い CYP3A4 阻害薬と併用する場合には、本薬の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、投与量を半量にすること。強い CYP3A4 阻害薬の投与が終了し、半減期の 3~5 倍の期間が経過した後は、

本薬を減量前の用量で再開すること。

- 強い CYP3A4 誘導薬と併用する場合には、本薬の血漿中濃度が低下するおそれがあるため、投与量を倍量にすること。強い CYP3A4 誘導薬の投与が終了し、半減期の 3～5 倍の期間が経過した後は、本薬を増量前の用量で再開すること。
- 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者には、本薬の開始用量を半量にすること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の目安について。

機構は、「6.R.1 カプセル剤と経口液剤の使い分けについて」、「6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」、「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」、「6.R.4 PK の国内外差及び小児患者と成人患者との間における本薬の PK の差異について」、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

通常、成人にはラロトレクチニブとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはラロトレクチニブとして 1 回 100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 2 回経口投与する。ただし、1 回 100 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の目安について（7.R.5.2 参照）。
- 原則として、経口液剤はカプセル剤の投与が困難な場合に使用し、カプセル剤と経口液剤の切換えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察すること。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

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

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験の第Ⅱ相パートが実施され、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験の第Ⅱ相パートにおける設定に基づき、本薬の用法・用量を「通常、成人にはラロトレクチニブとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。通常、小児にはラロトレクチニブとして 1 回 100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 2 回経口投与する。ただし、投与量は 1 回 100 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

- 成人固形腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（20288 試験）の用量漸増パートの結果、100 mg BID 群において腫瘍縮小効果が確認されたこと等から、NAVIGATE 試験における本薬の用法・用量は 100 mg を BID で経口投与とされた。
- 小児固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SCOUT 試験）の用量漸増パートの結果、

100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与時における曝露量は、成人 100 mg BID 投与時と同様の曝露量であったこと (6.R.4 参照) 等から、SCOUT 試験の第 II 相パートにおける本薬の用法・用量は 100 mg/m<sup>2</sup> (最大 100 mg) を BID で経口投与とされた。

- 本薬の PK について、明確な国内外差及び成人と小児の間における差異は認められなかった (6.R.4 参照)。

また、薬物動態試験において、強い CYP3A 阻害薬と併用する場合及び中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C) を有する患者に投与する場合においては本薬の血中濃度が上昇すること (6.2.4.1 及び 6.2.5 参照)、強い CYP3A 誘導薬と併用する場合は本薬の血中濃度が低下することが示されたこと (6.2.4.1 参照) 等から、下記の内容を、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

- 強い CYP3A 阻害薬と併用する場合には、本薬の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、投与量を半量にすること。強い CYP3A 阻害薬の投与が終了し、半減期の 3~5 倍の期間が経過した後は、本薬を減量前の用量で再開すること。
- 強い CYP3A 誘導薬と併用する場合には、本薬の血漿中濃度が低下するおそれがあるため、投与量を倍量にすること。強い CYP3A 誘導薬の投与が終了し、半減期の 3~5 倍の期間が経過した後は、本薬を増量前の用量で再開すること。
- 中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C) のある患者には、本薬の開始用量を半量にすること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

用法・用量の設定について、申請者の説明を了承した。ただし、「6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」及び「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項における検討の結果等を考慮し、用法・用量に関連する注意の項に設定された、強い CYP3A 誘導剤及び強い CYP3A 誘導薬と併用する際の本薬の用量調節にかかる注意喚起並びに中等度以上の肝機能障害を有する患者に投与する際の用量調節にかかる注意喚起は削除することが適切であると考え。また、「6.R.1 カプセル剤と経口服液剤の使い分けについて」の項における検討の結果を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項において、①経口服液剤は原則としてカプセル剤の投与が困難な場合に使用する旨、及び②カプセル剤と経口服液剤の切換えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察する旨を注意喚起することが適切であると考え。

なお、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該内容に関しては用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、用法・用量については、以下のように記載整備した上で設定し、用法・用量に関連する注意の項については、以下のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

通常、成人にはラロトレクチニブとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはラロトレクチニブとして 1 回 100 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 2 回経口投与する。ただし、1 回 100 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の目安について。
- 原則として、経口液剤はカプセル剤の投与が困難な場合に使用し、カプセル剤と経口液剤の切換えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察すること。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

NAVIGATE試験及びSCOUT試験を含む臨床試験では、本薬の休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該基準を基に下記の変更等を加えた本薬の用量調節基準を設定した。

- NAVIGATE 試験において成人患者に対する 3 段階目の減量基準は設定されていなかったものの、1 段階目及び 2 段階目の減量基準として 100 mg QD 及び 50 mg QD 投与も選択肢とされており、有害事象のために用法・用量を 50 mg BID から 100 mg QD に変更したところ投与継続可能であった患者が認められたこと等から、成人患者における 3 段階目の減量基準として 100 mg QD 投与を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容については下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

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

用量調節基準\*1

用量調節段階	成人及び体表面積が 1.0 m <sup>2</sup> 以上の小児の投与量	体表面積が 1.0 m <sup>2</sup> 未満の小児の投与量
1 段階減量	1 回 75 mg を BID 経口投与	1 回 75 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を BID 経口投与
2 段階減量	1 回 50 mg を BID 経口投与	1 回 50 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を BID 経口投与
3 段階減量	1 回 100 mg を QD 経口投与	1 回 25 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を BID 経口投与*2

\*1：3 段階を超える減量が必要な場合は、投与を中止すること。\*2：3 段階減量により 1 回 25 mg/m<sup>2</sup> を BID 経口投与している小児は、体表面積が 1.0 m<sup>2</sup> を超えた場合でも、この投与量で継続すること。

副作用発現時の用量調節基準

程度	処置
Grade 2 の場合	慎重に経過観察し、休薬・減量を考慮する。
Grade 3 又は 4 の場合	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 ・ 4 週間以内に回復した場合は、1 段階減量して投与を再開できる。 ・ 4 週間以内に回復しなかった場合は、投与を中止する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬の投与にあたって特に注目すべきと考える事象（重篤な神経学的症状、重篤な肝機能障害、発熱性好中球減少症、小児患者における神経発達障害）及び長期使用の安全性を設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験における発現状況並びに実施可能性を考慮し、100 例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験における発現状況並びに本薬の国内外の臨床試験において本薬投与開始後 1 年を超えた安全性情報が限られていることを考慮し、成人患者は 2 年間、小児患者は少なくとも 2 年間（最長 7 年間）と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、肝機能障害、骨髄抑制、中枢神経障害（運動失調、認知障害等）、成長発達障害及び肝機能障害を有する患者における安全性を設定し、使用実態下における安全性について検討することが適切であると判断した。また、臨床試験に組み入れられていない癌腫が存在すること、及び臨床試験に組み入れられた癌腫に関しても検討例数が限られていることを考慮すると、本調査において申請者の提案する有効性に関する検討事項を設定し、使用実態下における有効性の情報を収集することが適切であると判断した。

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

また、「7.R.3.8 成長発達障害」の項における検討等を踏まえ、小児患者における本薬投与後の成長発達障害について、より多くの情報を収集して検討する必要があると考えることから、本調査の調査予定症例数に含まれる小児患者の情報に加えて、可能な限り多くの小児患者に関する情報が収集可能となる調査計画を検討する必要があると判断した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国内第 I 相試験（20381 試験）

有害事象は 100 mg 群で 1/6 例（16.7%）、200 mg 群で 1/6 例（16.7%）、400 mg 群で 0/6 例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。認められた有害事象は、100 mg 群で上咽頭炎 1 例（16.7%）、200 mg 群で上咽頭炎、ALT 増加及び AST 増加各 1 例（16.7%）であった。

重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.2 国際共同第 I / II 相試験 (SCOUT 試験)

有害事象は①本薬 9.6~55.0 mg/m<sup>2</sup> BID 投与群で 4/4 例 (100%)、②本薬 17.3~120.0 mg/m<sup>2</sup> BID 投与群で 10/11 例 (90.9%)、③本薬 100 mg/m<sup>2</sup> BID 投与群で 71/73 例 (97.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①4/4 例 (100%)、②10/11 例 (90.9%)、③48/73 例 (65.8%) に認められた。いずれかの投与群で発現率が 30%以上の有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの投与群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	本薬 9.6~55.0 mg/m <sup>2</sup> BID 投与群 4 例		本薬 17.3~120.0 mg/m <sup>2</sup> BID 投与群 11 例		本薬 100 mg/m <sup>2</sup> BID 投与群 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	3 (75.0)	10 (90.9)	8 (72.7)	71 (97.3)	37 (50.7)
血液及びリンパ系障害						
白血球数減少	1 (25.0)	0	5 (45.5)	0	11 (15.1)	0
好中球数減少	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (36.4)	2 (18.2)	21 (28.8)	13 (17.8)
胃腸障害						
便秘	2 (50.0)	0	3 (27.3)	0	17 (23.3)	0
下痢	2 (50.0)	0	6 (54.5)	0	25 (34.2)	0
悪心	3 (75.0)	0	4 (36.4)	0	11 (15.1)	1 (1.4)
嘔吐	2 (50.0)	0	7 (63.6)	0	30 (41.1)	1 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	3 (75.0)	0	1 (9.1)	0	15 (20.5)	0
発熱	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (36.4)	0	34 (46.6)	4 (5.5)
感染症及び寄生虫症						
インフルエンザ	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (9.1)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
上気道感染	2 (50.0)	0	3 (27.3)	0	17 (23.3)	0
尿路感染	3 (75.0)	0	3 (27.3)	0	7 (9.6)	1 (1.4)
臨床検査						
ALT 増加	1 (25.0)	0	8 (72.7)	0	26 (35.6)	2 (2.7)
AST 増加	0	0	8 (72.7)	0	22 (30.1)	0
血中クレアチニン増加	0	0	5 (45.5)	0	5 (6.8)	1 (1.4)
体重増加	1 (25.0)	0	6 (54.5)	4 (36.4)	7 (9.6)	3 (4.1)
神経系障害						
頭痛	1 (25.0)	0	4 (36.4)	0	9 (12.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	3 (75.0)	0	6 (54.5)	0	25 (34.2)	0
鼻閉	1 (25.0)	0	6 (54.5)	0	10 (13.7)	0
口腔咽頭痛	2 (50.0)	0	2 (18.2)	0	6 (8.2)	0
血管障害						
高血圧	0	0	4 (36.4)	0	7 (9.6)	0

重篤な有害事象は、①2/4 例 (50.0%)、②2/11 例 (18.2%)、③23/73 例 (31.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、③発熱 4 例 (5.5%)、肺炎 3 例 (4.1%)、インフルエンザ、血管デバイス感染及び嘔吐各 2 例 (2.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/4 例 (25.0%)、②0 例、③2/73 例 (2.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①悪性新生物進行 1 例 (25.0%)、③ALT 増加、脱水、悪心及び好中球数減少各 1 例 (1.4%) であり、うち、③ALT 増加、悪心及び好中球数減少各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.3 国際共同第Ⅱ相試験 (NAVIGATE 試験)

有害事象は①コホート 1 で 13/13 例 (100%)、②コホート 2 で 23/23 例 (100%)、③コホート 3 で 20/20 例 (100%)、④コホート 4 で 8/8 例 (100%)、⑤コホート 5 で 19/19 例 (100%)、⑥コホート 6 で 2/2 例 (100%)、⑦コホート 7 で 7/7 例 (100%)、⑧コホート 8 で 20/21 例 (95.2%)、⑨コホート 9 で 3/3 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①11/13 例 (84.6%)、②21/23 例 (91.3%)、③15/20 例 (75.0%)、④7/8 例 (87.5%)、⑤17/19 例 (89.5%)、⑥0 例、⑦4/7 例 (57.1%)、⑧18/21 例 (85.7%)、⑨2/3 (66.7%) に認められた。各コホートで発現率が 20%以上の有害事象は、①筋肉痛 8 例 (61.5%)、浮動性めまい 7 例 (53.8%)、関節痛及び咳嗽各 6 例 (46.2%)、下痢、発熱、ALT 増加及び AST 増加各 4 例 (30.8%)、白血球数減少、便秘、悪心、疲労、末梢性浮腫、体重増加、背部痛、筋力低下、皮膚乾燥、そう痒症、発疹及び低血圧各 3 例 (23.1%)、②末梢性浮腫、ALT 増加、AST 増加及び浮動性めまい各 8 例 (34.8%)、貧血及び疲労各 7 例 (30.4%)、便秘、悪心及び呼吸困難各 6 例 (26.1%)、リンパ球数減少、関節痛、筋肉痛及び咳嗽各 5 例 (21.7%)、③便秘 9 例 (45.0%)、浮動性めまい 8 例 (40.0%)、腹痛、悪心、疲労、末梢性浮腫、ALT 増加及び頭痛各 5 例 (25.0%)、貧血、腹部膨満、背部痛、筋骨格系胸痛、筋肉痛、四肢痛及び不安各 4 例 (20.0%)、④下痢及び疲労 5 例 (62.5%)、嘔吐及び浮動性めまい各 4 例 (50.0%)、貧血、悪心、背部痛及び咳嗽各 3 例 (37.5%)、リンパ球数減少、胆管閉塞、高ビリルビン血症、敗血症、体重増加、脱水、低血糖及び低カリウム血症各 2 例 (25.0%)、⑤ALT 増加 11 例 (57.9%)、浮動性めまい 10 例 (52.6%)、AST 増加 9 例 (47.4%)、便秘及び疲労各 8 例 (42.1%)、咳嗽及び呼吸困難各 7 例 (36.8%)、筋肉痛及び四肢痛各 6 例 (31.6%)、貧血、悪心、高トリグリセリド血症、関節痛、頭痛及び高血圧各 5 例 (26.3%)、耳鳴、末梢性浮腫、上気道感染、転倒、体重増加、高血糖及び筋痙縮各 4 例 (21.1%)、⑥腹水、高ビリルビン血症、大腸菌性膀胱炎、高カルシウム血症、関節痛、背部痛、胆管腺癌及び咳嗽各 1 例 (50.0%)、⑦疲労、低カリウム血症及び筋力低下各 2 例 (28.6%)、⑧貧血、悪心及び浮動性めまい各 7 例 (33.3%)、下痢及び疲労各 6 例 (28.6%)、発熱、尿路感染、ALT 増加、背部痛及び呼吸困難各 5 例 (23.8%)、⑨疲労 2 例 (66.7%)、貧血、血小板数減少、上腹部痛、便秘、血便排泄、門脈血栓症、菌血症、AST 増加、ALT 増加、食欲減退、関節痛、背部痛、頭痛、水腎症及びそう痒症各 1 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、①2/13 例 (15.4%)、②8/23 (34.8%)、③4/20 例 (20.0%)、④5/8 例 (62.5%)、⑤3/19 例 (15.8%)、⑥1/2 例 (50.0%)、⑦2/7 例 (28.6%)、⑧9/21 例 (42.9%)、⑨1/3 例 (33.3%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②肺炎及び嚥下障害各 2 例 (8.7%)、④下痢 2 例 (25.0%)、⑧敗血症 3 例 (14.3%) であり、うち、④下痢 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①0 例、②0 例、③3/20 例 (15.0%)、④3/8 例 (37.5%)、⑤0 例、⑥1/2 例 (50.0%)、⑦0 例、⑧1/21 例 (4.8%)、⑨0 例に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、③悪性新生物進行、歩行障害、ウイルス感染及び脊髄圧迫各 1 例 (5.0%)、④腸管穿孔、小腸閉塞及び黄疸各 1 例 (12.5%)、⑥胆管腺癌 1 例 (50.0%)、⑧ALT 増加及び AST 増加各 1 例 (4.8%) であり、うち、⑧ALT 増加及び AST 増加各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.4 海外第Ⅰ相試験 (20288 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①50 mg QD 群で 3/4 例 (75.0%)、②100 mg QD 群で 3/5 例 (60.0%)、③100 mg BID 群で 38/48 例 (79.2%)、④200 mg QD 群で 3/5 例 (60.0%)、⑤150 mg BID 群で 6/7 例 (85.7%)、⑥200 mg BID 群で 6/6 例 (100%) に認められ

た。各群で発現率が 30%以上の有害事象は、①貧血及び浮動性めまい各 2 例 (50.0%)、②疲労 3 例 (60.0%)、貧血、便秘、高血糖、呼吸困難、労作性呼吸困難、鼻閉及び口腔咽頭痛各 2 例 (40.0%)、③疲労 21 例 (43.8%)、悪心 16 例 (33.3%)、貧血、便秘、浮動性めまい及び咳嗽各 15 例 (31.3%)、④腹痛、疲労、食欲減退及び高カリウム血症各 2 例 (40.0%)、⑤貧血 4 例 (57.1%)、下痢、疲労、食欲減退及び浮動性めまい各 3 例 (42.9%)、⑥疲労 5 例 (83.3%)、便秘、浮動性めまい及び咳嗽各 3 例 (50.0%)、貧血、口内乾燥、末梢性浮腫、不眠症及び呼吸困難各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、①0 例、②4/5 例 (80.0%)、③19/48 例 (39.6%)、④4/5 例 (80.0%)、⑤6/7 例 (85.7%)、⑥1/6 例 (16.7%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、③腹痛、呼吸困難及び肺炎各 2 例 (4.2%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/4 例 (25.0%)、②1/5 例 (20.0%)、③10/48 例 (20.8%)、④3/5 例 (60.0%)、⑤0 例、⑥0 例に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

### 7.3.5 海外第 I 相試験 (20292 試験)

有害事象は①100 mg 群で 0/6 例、②200 mg 群で 0/6 例、③400 mg 群で 2/6 例 (33.3%)、④600 mg 群で 2/6 例 (33.3%)、⑤700 mg 群で 3/6 例 (50.0%)、⑥900 mg 群で 5/6 例 (83.3%)、⑦プラセボ群で 2/12 例 (16.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は③2/6 例 (33.3%)、④1/6 例 (16.7%)、⑤3/6 例 (50.0%)、⑥4/6 例 (66.7%)、⑦2/12 例 (16.7%) であった。認められた有害事象は、③浮動性めまい及び体位性めまい各 1 例 (16.7%)、④浮動性めまい及び体位性めまい各 1 例 (16.7%)、⑤悪心及び浮動性めまい各 2 例 (33.3%)、下痢、体位性めまい及び頭痛各 1 例 (16.7%)、⑥体位性めまい 3 例 (50.0%)、悪心及び嘔吐各 2 例 (33.3%)、頭痛、錯感覚、尿臭異常及び蒼白各 1 例 (16.7%)、⑦消化不良、食欲減退、頭痛及びそう痒症各 1 例 (8.3%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.6 海外第 I 相試験 (20294 試験)

有害事象はパート 1 で 4/6 例 (66.7%)、パート 2 で 2/6 例 (33.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はパート 1 で 3/6 例 (50.0%)、パート 2 で 0 例 (0%) であった。認められた有害事象は、パート 1 で便秘不規則、便秘、血管穿刺部位出血及び浮動性めまい各 1 例 (16.7%)、パート 2 で下痢及び血便排泄各 1 例 (16.7%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.7 海外第 I 相試験 (20291 試験)

有害事象は 3/18 例 (16.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/18 例 (11.1%) に認められた。認められた有害事象は、便秘、口腔咽頭痛、筋肉痛及びくしゃみ各 1 例 (5.6%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.8 海外第 I 相試験 (20296 試験)

有害事象は①健康成人群 1/11 (9.1%)、②軽度肝機能障害群 4/8 例 (50.0%)、③中等度肝機能障害群 2/8 例 (25.0%)、④重度肝機能障害群 1/8 例 (12.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有



害事象は①0例、②3/8例(37.5%)、③1/8例(12.5%)、④1/8例(12.5%)に認められた。認められた有害事象は、①血管穿刺部位出血1例(9.1%)、②傾眠、頭痛、失神寸前の状態、疲労及び倦怠感各1例(12.5%)、③傾眠及び低アルブミン血症各1例(12.5%)、④傾眠1例(12.5%)であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.9 海外第 I 相試験 (20297 試験)

有害事象は認められなかった。

### 7.3.10 海外第 I 相試験 (20293 試験)

有害事象は①本薬単独投与時(パート1)で4/12例(33.3%)、②イトラコナゾール単独投与時(パート1)で2/12例(16.7%)、③本薬とイトラコナゾールとの併用投与時(パート1)で3/12例(25.0%)、④本薬単独投与時(パート2)で2/12例(16.7%)、⑤本薬とリファンピシンの併用投与時(パート2)で1/12例(8.3%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①4/12例(33.3%)、②0例、③3/12例(25.0%)、④1/12例(8.3%)、⑤0例であった。認められた有害事象は、①便秘2例(16.7%)、消化不良、悪心、体位性めまい、味覚異常及び頭痛各1例(8.3%)、②腹部膨満及び麦粒腫各1例(8.3%)、③頭痛2例(16.7%)、悪心、味覚異常及び咽喉刺激感各1例(8.3%)、④口内乾燥及び血管穿刺部位疼痛各1例(8.3%)、⑤着色尿1例(8.3%)であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.11 海外第 I 相試験 (20295 試験)

有害事象は本薬単独投与時で11/16例(68.8%)、本薬とミタゾラムとの併用投与時で8/15例(53.3%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独投与時で11/16例(68.8%)、本薬とミタゾラムとの併用投与時で5/15例(33.3%)であった。各群で20%以上に認められた有害事象は、本薬単独投与時で味覚異常5例(31.3%)、頭痛4例(25.0%)、本薬とミタゾラムとの併用投与時でALT増加及びAST増加各4例(26.7%)であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 治験責任医師が内容を保証していないデータを用いて総括報告書を作成していた。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

治験薬の容器又は被包への記載事項の不備

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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

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

以上

## 審査報告 (2)

令和3年1月18日

### 申請品目

[販売名]	① ヴァイトラックビカプセル 25 mg、同カプセル 100 mg ② ヴァイトラックビ内用液 20 mg/mL
[一般名]	ラロトレクチニブ塩酸塩
[申請者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	令和2年5月22日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、以下の点等を考慮すると、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者（12歳以上）を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（NAVIGATE 試験）及び *NTRK* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者（生後0日以上21歳以下）を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SCOUT 試験）の第Ⅱ相パートにおいて、主要評価項目とされた IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 65.2 [54.3, 75.0]<sup>53)</sup> 及び 88.9 [73.9, 96.9] であったこと。
- 本薬は癌細胞の増殖の本体（癌のドライバー）である *NTRK* 融合遺伝子を標的とした阻害剤であること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、肝機能障害、骨髄抑制、中枢神経障害、運動失調及び認知障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

<sup>53)</sup> コホート7（CNS 原発腫瘍）以外のコホートを併合した結果。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項にNAVIGATE試験等に組み入れられた患者の癌腫等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはラトロレクチニブとして1回100 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはラトロレクチニブとして1回100 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日2回経口投与する。ただし、1回100 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 原則として、経口服液剤はカプセル剤の投与が困難な場合に使用し、カプセル剤と経口服液剤の切換えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察すること。

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

**用量調節基準\***

用量調節段階	成人及び体表面積が 1.0 m <sup>2</sup> 以上の小児の投与量	体表面積が 1.0 m <sup>2</sup> 未満の小児の投与量
1 段階減量	1 回 75 mg を BID 経口投与	1 回 75 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を BID 経口投与
2 段階減量	1 回 50 mg を BID 経口投与	1 回 50 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を BID 経口投与
3 段階減量	1 回 100 mg を QD 経口投与	1 回 25 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を BID 経口投与* <sup>2</sup>

\*1：3 段階を超える減量が必要な場合は、投与を中止すること。\*2：3 段階減量により 1 回 25 mg/m<sup>2</sup> を BID 経口投与している小児は、体表面積が 1.0 m<sup>2</sup> を超えた場合でも、この投与量で継続すること。

**副作用発現時の用量調節基準**

程度	処置
Grade 2 の場合	慎重に経過観察し、休薬・減量を考慮する。
Grade 3 又は 4 の場合	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 ・4 週間以内に回復した場合は、1 段階減量して投与を再開できる。 ・4 週間以内に回復しなかった場合は、投与を中止する。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- カプセル剤と経口服液剤の切換えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察する旨の注意喚起の意図が伝わりにくい可能性があるため、より明確となるようにすべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

当該注意喚起については、カプセル剤に対する経口服液剤の相対的バイオアベイラビリティの結果を理解した上で、患者の状態をより慎重に観察することを意図するものである。

以上より、専門委員の意見を踏まえ、添付文書におけるカプセル剤に対する経口服液剤の相対的バイオアベイラビリティの項を参照した上で、用法・用量に関連する注意の項の当該記載を注意喚起することが適切であると判断した。

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

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 100 例、観察期間を成人患者は 2 年間、小児患者は少なくとも 2 年間（最長 7 年間）とする製造販売後調査の実施を計画している。なお、本調査の安全性検討事項として重篤な神経学的症状、重篤な肝機能障害、発熱性好中球減少症、小児患者における神経発達障害及び長期使用の安全性を、有効性に関する検討事項として使用実態下における *NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形癌に対する有効性を設定することを計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた有効性及び安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。その上で、当該調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項として、肝機能障害、骨髄抑制、中枢神経障害（運動失調、認知障害等）、成長発達障害及び肝機能障害を有する患者における安全性を設定することが適切である。
- 有効性に関する検討事項については、使用実態下における有効性を設定することで差し支えない。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、上記の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を考慮した上で再検討する必要があると判断した。
- 小児患者における本薬投与後の成長発達障害について、審査報告（1）の「7.R.3.8 成長発達障害」の項における検討等を踏まえ、より多くの情報を収集して検討する必要があると考えることから、本調査の調査予定症例数に含まれる小児患者の情報に加えて、可能な限り多くの小児患者に関する情報が収集可能となる調査計画を検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項として、肝機能障害、骨髄抑制、中枢神経障害（運動失調、認知障害等）、成長発達障害及び肝機能障害を有する患者における安全性を設定する。
- 有効性に関する検討事項として、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する使用実態下での有効性を設定する。
- 調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項として設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、100例と設定する。なお、臨床試験（NAVIGATE 試験、SCOUT 試験及び 20288 試験）の併合解析における奏効率の結果等を踏まえ、本薬の期待奏効率を 60%、閾値奏効率を 30%と仮定し、100例を集積した場合に、99%以上の確率で 95%CI の下限値が閾値奏効率を上回ると算出されたことから、調査予定症例数を 100例と設定することで本薬の有効性についても検討可能と考える。
- 観察期間については、本調査の安全性検討事項として設定する各事象の試験における発現状況等を考慮し、2年間と設定する。なお、臨床試験（NAVIGATE 試験、SCOUT 試験及び 20288 試験）において、奏効が認められた患者の奏効までの期間の中央値（範囲）（カ月）は 1.84（0.92～14.55）であったことを考慮すると、当該観察期間によって本薬の有効性についても検討可能と考える。
- 本薬が投与された小児患者における成長発達障害について、下記のとおり対応する。
  - 本薬販売開始から 7 年間の登録期間中において、本薬が投与された小児患者については、可能な限り全例を対象として、本薬投与開始から本薬販売開始後 8 年までの情報を収集する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 49 及び表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>中枢神経障害（認知障害、運動失調等）</li> <li>成長発達障害</li> <li>肝機能障害を有する患者における安全性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する使用実態下での有効性</li> </ul>		

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>製造販売後臨床試験（NAVIGATE 試験及び SCOUT 試験の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

表 50 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討すること</li> <li>② 小児患者における成長発達障害を検討すること</li> </ul>
調査方法	中央登録方式 <ul style="list-style-type: none"> <li>① 全例調査</li> <li>② 上記①の登録終了後より実施する調査</li> </ul>
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 本薬が投与された全症例</li> <li>② 本薬が投与された小児患者</li> </ul>
観察期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 2年間</li> <li>② 本薬投与開始から本薬販売開始後 8 年まで</li> </ul>
調査予定症例数	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 100 例</li> <li>② 本薬販売開始から 7 年間の登録期間中に本薬が投与された小児患者のうち可能な限り全症例（上記①に組み入れられた小児患者の 3 年目以降の情報収集も含む）</li> </ul>
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 安全性検討事項：肝機能障害、骨髄抑制、中枢神経障害（運動失調、認知障害等）、成長発達障害及び肝機能障害を有する患者における安全性 有効性に関する検討事項：NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する使用実態下での有効性 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病期分類、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、有害事象等</li> <li>② 安全性検討事項：成長発達障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病期分類、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、有害事象等</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

#### [用法・用量]

通常、成人にはラロトレクチニブとして1回100 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはラロトレクチニブとして1回100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日2回経口投与する。ただし、1回100 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### [承認条件]

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

#### [警告]

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

#### [禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### [効能・効果に関連する注意]

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

#### [用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 原則として、経口液剤はカプセル剤の投与が困難な場合に使用し、カプセル剤と経口液剤の切換えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察すること。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。



**用量調節基準<sup>\*1</sup>**

用量調節段階	成人及び体表面積が 1.0 m <sup>2</sup> 以上の小児の投与量	体表面積が 1.0 m <sup>2</sup> 未満の小児の投与量
1 段階減量	1 回 75 mg を 1 日 2 回経口投与	1 回 75 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 2 回経口投与
2 段階減量	1 回 50 mg を 1 日 2 回経口投与	1 回 50 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 2 回経口投与
3 段階減量	1 回 100 mg を 1 日 1 回経口投与	1 回 25 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 2 回経口投与 <sup>*2</sup>

\*1 : 3 段階を超える減量が必要な場合は、投与を中止すること。\*2 : 3 段階減量により 1 回 25 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回経口投与している小児は、体表面積が 1.0 m<sup>2</sup> を超えた場合でも、この投与量で継続すること。

**副作用発現時の用量調節基準**

程度	処置
グレード 2	慎重に経過観察し、休薬・減量を考慮する。
グレード 3 又は 4	ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 4 週間以内に回復した場合は、1 段階減量して投与を再開できる。</li> <li>・ 4 週間以内に回復しなかった場合は、投与を中止する。</li> </ul>

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	albumin-globulin ratio	
AKT	protein kinase B	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC <sub>24h,ss</sub>	area under the concentration-time curve over a 24-hour interval at steady state	定常状態の 24 時間の濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BDNF	brain-driven neurotrophic factor	脳由来神経栄養因子
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C <sub>ave,ss</sub>	average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	
C <sub>max,ss</sub>	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CrCL	creatinine clearance	クレアチニクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識した本薬
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
Dur		0 次吸収期間
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4	微小管会合タンパク 4
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase 1/2	細胞外シグナル調節キナーゼ 1 及び 2
ETV6	E26 transformation-specific sequence (ETS) variant 6	
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍

略語	英語	日本語
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
<sup>3</sup> H 標識体		<sup>3</sup> H 標識した本薬
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
K <sub>D</sub>	dissociation constant	解離定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出輸送体
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPRIIP	myosin phosphatase Rho interacting protein	
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン (悪性黒色腫)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma	
NCCN ガイドライン (胃癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
NCCN ガイドライン (肝胆道癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancer	
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン (甲状腺癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma	
NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	

略語	英語	日本語
NCCN ガイドライン (膵癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma	
NCCN ガイドライン (頭頸部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers	
NCCN ガイドライン (軟部肉腫)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma	
NCCN ガイドライン (乳癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCCN ガイドライン (NSCLC)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NGF	nerve growth factor	神経成長因子
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor kinase	
NT-3	neurotrophin-3	
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P <sub>app A→B</sub>	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
(Q)SAR	(quantitative) structure-activity relationship	(定量的) 構造活性相関
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
ROS1	c-ros oncogene 1	
RP2D	recommended Phase II dose	第Ⅱ相パートの推奨用量
SD	stable disease	安定

略語	英語	日本語
SDC4	syndecan 4	
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TID	ter in die	1日3回
TNK2	tyrosine kinase non receptor 2	
TRIM24	tripartite motif-containing 24	
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
TPM3	tropomyosin 3	
TPR	translocated promoter region	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン (NSCLC)		肺癌診療ガイドライン 2019年版 日本肺癌学会編
国内診療ガイドライン (膵癌)		膵癌診療ガイドライン 2019年版 (2020年5月一部改訂) 日本膵臓学会編
国内診療ガイドライン (臓器横断的)		臓器横断的ゲノム診療のガイドライン 2019年10月版 日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会編
20288 試験		
20291 試験		
20292 試験		
20293 試験		
20294 試験		
20295 試験		
20296 試験		
20297 試験		
20381 試験		
NAVIGATE 試験		20289 試験
SCOUT 試験		20290 試験
STARTRK2 試験		RXDX-101-02 試験
申請		製造販売承認申請
本薬		ラロトレクチニブ硫酸塩