## 2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 ..... 5
2.5.1　製品開発の根拠 ..... 9
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類及び効能・効果 ..... 9
2.5.1.2　科学的背景 ..... 9
2.5.1.2.1　*NTRK*遺伝子ファミリー及びTRK ..... 9
2.5.1.2.2　疾患の背景 ..... 10
2.5.1.2.3　治療の現状 ..... 12
2.5.1.2.4　開発の根拠 ..... 13
2.5.1.3　臨床開発計画 ..... 13
2.5.1.3.1　国外の開発計画 ..... 13
2.5.1.3.2　本邦の開発計画 ..... 14
2.5.1.4　規制当局との協議の概要 ..... 18
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 ..... 22
2.5.2.1　製剤 ..... 22
2.5.2.2　溶解度及び膜透過性 ..... 22
2.5.2.3　*In vitro*溶出性 ..... 22
2.5.2.4　製剤の影響 ..... 23
2.5.2.5　バイオアベイラビリティ ..... 23
2.5.2.6　分析法 ..... 23
2.5.2.7　食事の影響 ..... 23
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 ..... 24
2.5.3.1　背景 ..... 24
2.5.3.2　薬物動態 ..... 25
2.5.3.2.1　吸収 ..... 25
2.5.3.2.2　分布 ..... 25
2.5.3.2.3　クリアランス、代謝及び排泄 ..... 25
2.5.3.2.4　薬物動態の用量比例性 ..... 26
2.5.3.2.5　単回投与時及び定常状態での薬物動態 ..... 26
2.5.3.2.6　薬物動態パラメータのばらつき ..... 26
2.5.3.2.7　母集団薬物動態 ..... 26
2.5.3.2.8　内因性因子が薬物動態に及ぼす影響 ..... 27
2.5.3.2.8.1　年齢、性別、人種及び民族の影響 ..... 27
2.5.3.2.8.2　腎機能障害 ..... 29
2.5.3.2.8.3　肝機能障害 ..... 29

2.5.3.2.9 外因性因子が薬物動態に及ぼす影響 ..... 29
2.5.3.3 薬力学 ..... 30
2.5.3.3.1 濃度と効果との関係（有効性） ..... 30
2.5.3.3.2 濃度と効果との関係（QT 間隔） ..... 32
2.5.3.3.3 探索的曝露量 - 反応（安全性）解析 ..... 32
2.5.4 有効性の概括評価 ..... 33
2.5.4.1 有効性評価の概略 ..... 33
2.5.4.2 試験デザイン及び評価項目 ..... 33
2.5.4.2.1 試験デザイン ..... 33
2.5.4.2.2 有効性評価 ..... 34
2.5.4.3 併合解析 ..... 34
2.5.4.4 解析方法 ..... 35
2.5.4.4.1 被験者数の設定 ..... 35
2.5.4.4.2 有効性解析 ..... 35
2.5.4.5 試験対象集団 ..... 36
2.5.4.6 用量選択 ..... 37
2.5.4.7 有効性の結果 ..... 37
2.5.4.7.1 *NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍（中枢神経系原発腫瘍を除く） ..... 37
2.5.4.7.1.1 被験者集団 ..... 37
2.5.4.7.1.2 奏効率及び病勢コントロール率 ..... 38
2.5.4.7.1.3 副次評価項目 ..... 39
2.5.4.7.1.4 部分集団解析 ..... 43
2.5.4.7.1.5 日本人被験者 ..... 46
2.5.4.7.2 *NTRK*融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍 ..... 46
2.5.4.7.2.1 被験者集団 ..... 47
2.5.4.7.2.2 奏効率及び病勢コントロール率 ..... 47
2.5.4.7.2.3 副次評価項目 ..... 49
2.5.4.7.3 *NTRK*融合遺伝子非陽性腫瘍 ..... 50
2.5.4.7.4 その他の有効性 ..... 50
2.5.4.7.4.1 四肢切断又は外観を損なう手術の回避 ..... 50
2.5.4.7.4.2 健康関連 QOL ..... 50
2.5.4.7.5 有効性の要約 ..... 50
2.5.5 安全性の概括評価 ..... 52
2.5.5.1 同じ薬理学的分類に属する薬剤の有害作用 ..... 52
2.5.5.2 動物における毒性学的情報 ..... 52
2.5.5.3 安全性評価計画 ..... 52
2.5.5.4 被験者集団及び曝露状況 ..... 53

2.5.5.4.1 曝露状況 ..... 53
2.5.5.4.2 被験者集団 ..... 54
2.5.5.5 有害事象 ..... 55
2.5.5.5.1 比較的よく見られる有害事象 ..... 55
2.5.5.5.1.1 TEAE ..... 55
2.5.5.5.1.2 治験薬と関連のある TEAE ..... 56
2.5.5.5.2 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 ..... 56
2.5.5.5.2.1 死亡 ..... 56
2.5.5.5.2.2 重篤な有害事象 ..... 56
2.5.5.5.2.3 その他の重要な有害事象 ..... 56
2.5.5.5.2.4 特に注目すべき有害事象 ..... 57
2.5.5.5.3 用量・用法と有害事象発現との関係 ..... 59
2.5.5.5.4 部分集団における有害事象 ..... 59
2.5.5.5.4.1 年齢 ..... 59
2.5.5.5.4.2 性別 ..... 60
2.5.5.5.4.3 人種 ..... 60
2.5.5.5.4.4 癌腫 ..... 60
2.5.5.5.5 日本人集団における有害事象 ..... 60
2.5.5.6 長期投与時の安全性 ..... 61
2.5.5.7 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図への影響 ..... 61
2.5.5.8 特別な患者集団における安全性 ..... 62
2.5.5.8.1 小児 ..... 62
2.5.5.8.2 高齢者 ..... 62
2.5.5.8.3 腎機能障害 ..... 63
2.5.5.8.4 肝機能障害 ..... 63
2.5.5.8.5 妊娠及び授乳時の使用、受胎能 ..... 63
2.5.5.9 有害事象の予防、軽減又は管理 ..... 63
2.5.5.10 過量投与 ..... 64
2.5.5.11 依存性及び薬物乱用 ..... 65
2.5.5.12 市販後データ ..... 65
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 66
2.5.6.1 治療の背景 ..... 66
2.5.6.1.1 疾患又は症状 ..... 66
2.5.6.1.2 現行の治療法 ..... 66
2.5.6.2 ベネフィット ..... 67
2.5.6.3 リスク ..... 70
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 ..... 73

2.5.7　参考文献..... 74

## 略語一覧

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| ALK | anaplastic lymphoma kinase | 未分化リンパ腫キナーゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (France) | － |
| 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 | area under the concentration vs. time curve from zero to infinity | 投与 0 時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積 |
| AUC($0-t_{last}$) | area under the concentration vs. time curve from time zero to the last data point | 投与 0 時間から最終定量可能時点までの濃度 - 時間曲線下面積 |
| AUC($t_1-t_2$) | area under the concentration vs. time curve from time $t_1$ to $t_2$ | 投与 $t_1$ 時間後から $t_2$ 時間後までの濃度 - 時間曲線下面積 |
| BCRP | breast cancer resistance protein | 乳癌耐性タンパク |
| BCS | biopharmaceutical classification system | 生物薬剤学的分類システム |
| BDGF | brain-derived growth factor | 脳由来神経栄養因子 |
| BE | bioequivalence | 生物学的同等性 |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Germany) | － |
| BID | bis in die (twice daily) | 1 日 2 回 |
| $C_{av}$ | average steady state concentration | 定常状態における平均濃度 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CLIA | Clinical Laboratory Improvement Amendments | － |
| $C_{max}$ | maximum observed concentration | 最高濃度 |
| CT | computed tomography | コンピュータ断層撮影法 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| CRC | colorectal cancer | 結腸直腸癌 |
| CRF | case report form | 症例報告書 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DLT | dose limiting toxicity | 用量制限毒性 |

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| ECOG-PS | ECOG-performance status | 米国東部腫瘍臨床試験グループパフォーマンスステータス |
| EGFR | epidermal growth factor receptor | 上皮増殖因子受容体 |
| EORTC QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire | － |
| ePAS | extended primary analysis set | － |
| ESRD | end-stage renal disease | 末期腎疾患 |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| FaSSGF | fasted state simulated gastric fluid | 空腹時人工胃液 |
| FaSSIF | fasted state simulated intestinal fluid | 空腹時人工腸液 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| FISH | fluorescence in situ hybridization | 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション |
| $f_u$ | fraction of unbound drug | 非結合型分率 |
| GIST | gastrointestinal stromal tumor | 消化管間質腫瘍 |
| hERG | human ether-a-go-go related gene | ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子 |
| $IC_{50}$ | half maximal inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| INN | international nonproprietary name | 国際一般名称 |
| IRC | Independent Review Committee | 独立評価委員会 |
| ITZ | itraconazole | イトラコナゾール |
| JAN | Japanese accepted names | 日本医薬品一般名称 |
| LLC-PK1 | Lewis lung carcinoma pork kidney cell line | ルイス肺癌ブタ腎尿細管上皮細胞株 |
| MDZ | midazolam | ミダゾラム |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MHRA | Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (United Kingdom) | － |
| MID | minimally important difference | 最小重要差 |
| MPA | Medical Products Agency (Sweden) | － |
| MRI | magnetic resonance imaging | 磁気共鳴画像法 |
| MTD | maximum tolerated dose | 最大耐用量 |

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| NCI-CTCAE | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events | 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 |
| NDA | New Drug Application | 新薬承認申請 |
| NGS | next generation sequencing | 次世代シーケンシング |
| NSCLC | non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| NT-3 | neurotrophin-3 | 神経栄養因子-3 |
| *NTRK* | neurotrophic tyrosine receptor kinase | 神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体 |
| OAT | organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | organic anion transporting polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PAS | primary analysis set | － |
| PD | progressive disease | 病勢進行 |
| PedsQL | Pediatric Quality of Life Inventory | － |
| PET | positron emission tomography | 陽電子放出断層撮影 |
| PFS | progression free survival | 無増悪生存期間 |
| P-gp | P-glycoprotein | P - 糖タンパク |
| pH | negative log of hydrogen ion concentration | 水素イオン濃度指数 |
| PIP | Paediatric Investigation Plan | － |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PR | partial response | 部分奏効 |
| QD | quaque die (once daily) | 1 日 1 回 |
| QOL | quality of life | － |
| QTc | corrected QT interval | 補正 QT 間隔 |
| QTcF | QT interval corrected by Fridericia's formula | 補正 QT 間隔 (Fridericia 法) |
| 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 |
| RIF | rifampicin | リファンピシン |

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| RT-PCR | reverse transcription polymerase chain reaction | 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法 |
| SAE | serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| SAF | safety analysis set | 安全性解析対象集団 |
| SAP | statistical analysis plan | 統計解析計画書 |
| SAS | supplemental analysis set | － |
| SD | stable disease | 安定 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| $t_{1/2}$ | half-life associated with the terminal slope | 終末相における消失半減期 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 治験薬投与下で発現した有害事象 |
| $t_{max}$ | time to reach maximum concentration | 最高濃度到達時間 |
| TRK | tropomyosin receptor kinase | トロポミオシン受容体キナーゼ |
| $V_{ss}$ | volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |

# 2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類及び効能・効果

トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）は、神経系の形成及び機能において重要な増殖因子のファミリーである神経栄養因子に結合するチロシンキナーゼのファミリーである[1,2)]。癌の場合、TRKA、TRKB 及び TRKC タンパク質をそれぞれコードする神経栄養因子チロシン受容体キナーゼ（*NTRK*）遺伝子 *NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* の再構成が起こると、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。*NTRK* 融合遺伝子は、非臨床モデルにおいて形質転換を引き起こす発癌性を有し、成人及び小児を問わず幅広い組織型の癌腫にみられることが示された[3,4,5)]。

ラロトレクチニブ〔larotrectinib（INN）、ラロトレクチニブ硫酸塩（JAN）〕は、経口投与可能な、TRKA、TRKB 及び TRKC に対する選択性の高いアデノシン三リン酸（ATP）競合型阻害剤である。ラロトレクチニブは、標的以外のキナーゼの阻害を回避するように設計されている。ラロトレクチニブは、酵素アッセイ及び細胞アッセイで 3 つの TRK ファミリーメンバーすべてに対してナノモルレベルで阻害活性を示し、TRK 以外のキナーゼと比較して 100 倍以上の選択性を持ち様々な受容体及び酵素に対する阻害活性を示さない。*In vivo* において、ラロトレクチニブは、TRK 融合タンパク質陽性腫瘍を有するマウス異種移植モデルにおいて用量依存的な抗腫瘍効果を示した。

以上より、ラロトレクチニブは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の腫瘍を有する患者のなかでも、アンメットメディカルニーズの高い、局所進行又は転移性固形腫瘍を有し、標準的治療あるいは十分な治療選択肢がない場合の初期治療を受けたことのある成人及び小児患者に対する有効な治療薬となることが期待される。

### 2.5.1.2 科学的背景

#### 2.5.1.2.1 *NTRK* 遺伝子ファミリー及び TRK

TRK は、神経系の形成及び機能において重要な神経栄養因子を結合するチロシンキナーゼのファミリーである。TRK ファミリーは、*NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* 遺伝子によりそれぞれコードされる、膜貫通領域を有する 3 つのタンパク質 TRKA、TRKB 及び TRKC からなる [3)]。これらの TRK 受容体に対応するそれぞれの神経栄養因子（リガンド）については、TRKA には神経成長因子（NGF）、TRKB には脳由来神経栄養因子（BDGF）及び神経栄養因子-4/5（NT-4/5）、TRKC には神経栄養因子-3（NT-3）が結合する。リガンドと結合することにより、受容体のオリゴマー化と細胞内キナーゼ領域の特定のチロシン残基のリン酸化が起こる。これにより、腫瘍細胞及び正常な神経細胞における増殖、分化及び生存を促すシグナル伝達経路が活性化される。

正常な生理学的条件下では、TRK 受容体は疼痛（TRKA）、記憶及び体重（TRKB）及び深部感覚（TRKC）の制御に関与する[6,7,8)]。マウスを用いた試験では、正常な TRK シグナル伝達は、胚生育期において重要である一方、出生後の発達には影響しないとされる [8,9,10,11,12,13)]。Chen らのマウスを用いた試験結果からは、出生後に TRK を阻害しても神経系の発達には影響しないことが示唆された [12)]。

*NTRK* 融合遺伝子は、遺伝子変化の一種であり、造腫瘍性を有することがわかっている。具体的には、*NTRK* の 3’領域であるキナーゼドメインと、融合パートナー遺伝子の 5’領域が染色体内・染色体間遺伝子転座によって融合して融合遺伝子が生じる。その産物である融合タンパク質

は、キナーゼドメインがリガンド非依存性に恒常的に活性化されており、その結果、下流シグナル伝達経路が活性化される[14)]。

### 2.5.1.2.2　疾患の背景

*NTRK* 融合遺伝子は、TRK である TRKA、TRKB 及び TRKC の恒常的活性化を促し、*NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍の形成を促す。ヒトの *NTRK* 融合遺伝子陽性悪性腫瘍は、1982 年に大腸癌患者由来検体を用いた解析において初めて報告された[15)]。近年では、総合的なゲノムプロファイリングの使用頻度の増加に伴い、肺癌、乳癌、大腸癌、甲状腺癌及び肉腫など広範囲の一般的な癌腫において、低頻度ながらも *NTRK* 融合遺伝子が同定されている。乳児線維肉腫、分泌性乳癌／若年性乳癌、唾液腺の乳腺相似分泌癌など一部の希少癌では、*NTRK* 融合遺伝子は 93%～100%の頻度で認められており、これらの癌腫の発生に関与するドライバー遺伝子と考えられている [14)]。*NTRK* 融合遺伝子の発生頻度を癌腫別に表 2.5.1.2-1 に要約する。これらのデータにより、*NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍は総じて希少であると考えられる。

**表 2.5.1.2-1 *NTRK*融合遺伝子の発生頻度**

| 癌腫 | 病型 | 発生頻度 | 融合遺伝子陽性標本数/全標本数 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| 肉腫 | 肉腫 | 1.00% | 1/103 | Stransky et al, 2014[16] |
| | 肉腫 | 0.68% | 13/1915 | Solomon et al. 2020[17] |
| | 乳児線維肉腫 | 90.90% | 10/11 | Bourgeois et al, 2000[18] |
| | 消化管間質腫瘍（GIST） | 3.20% | 1/31 | Brenca et al, 2016[19] |
| | 炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 | 17.70% | 3/17 | Solomon et al. 2020[16] |
| | 軟部肉腫 | 0.2% | 1/478 | Gatalica et al. 2019[20] |
| 非小細胞肺癌 | 肺大細胞神経内分泌癌 | 1.70% | 1/60 | Fernandez-Cuesta et al, 2014[21] |
| | 肺腺癌 | 3.30% | 3/91 | Vaishnavi et al, 2013[22] |
| | 肺腺癌 | 0.20% | 1/513 | Stransky et al, 2014[16] |
| | 肺腺癌 | 0.23% | 9/3993 | Solomon et al. 2020[17] |
| | 肺腺癌 | 0.10% | 4/4073 | Gatalica et al. 2019[20] |
| 唾液腺癌 | 唾液腺の乳腺相似分泌癌 | 100% | 15/15 | Bishop et al, 2013[23] |
| | 唾液腺癌 | 5.08% | 13/256 | Solomon et al. 2020[17] |
| 甲状腺癌 | 甲状腺乳頭癌 | 12.10% | 4/33 | Brzezianska et al, 2006[24] |
| | 甲状腺乳頭癌（放射線曝露後） | 14.50% | 9/62 | Leeman-Neill et al, 2014[25] |
| | 甲状腺乳頭癌 | 2.00% | 3/151 | Vaishnavi et al, 2013[22] |
| | 甲状腺癌 | 2.28% | 13/571 | Solomon et al. 2020[17] |
| | 甲状腺癌 | 6.0% | 4/70 | Gatalica et al. 2019[20] |
| 膵癌 | 膵癌 | 0.34% | 5/1492 | Solomon et al. 2020[17] |
| 虫垂癌 | 虫垂癌 | 0.48% | 1/208 | Solomon et al. 2020[17] |
| 原発性脳腫瘍 | 膠芽腫 | 1.20% | 2/162 | Kim et al, 2014[26] |
| | 星細胞腫 | 3.10% | 3/96 | Jones et al, 2013[27] |
| | 低グレードの神経膠腫 | 0.40% | 2/461 | Stransky et al, 2014[16] |
| | 非脳幹型高グレードの神経膠腫 | 10.30% | 6/58 | Wu et al, 2014[28] |
| | びまん性橋膠腫 | 3.70% | 2/54 | Wu et al, 2014[28] |
| | 神経膠腫/神経上皮腫瘍 | 0.55% | 8/1465 | Solomon et al. 2020[17] |
| | 神経膠腫 | 1.4% | 14/982 | Gatalica et al. 2019[20] |
| 胆道癌 | 肝内胆管癌 | 3.60% | 1/28 | Ross et al, 2014[29] |
| | 胆管癌 | 0.25% | 2/787 | Solomon et al. 2020[17] |
| 結腸直腸癌 | 結腸直腸癌 | 0.70% | 2/286 | Stransky et al, 2014[16] |
| | 結腸直腸癌 | 0.31% | 9/2929 | Solomon et al. 2020[17] |
| | 結腸直腸癌 | 0.2% | 2/1272 | Gatalica et al. 2019[20] |
| その他 | スピッツ母斑 | 10.70% | 8/75 | Wiesner et al, 2014[30] |
| | 分泌性乳癌 | 92.31% | 12/13 | Tognon et al, 2002[31] |
| | 先天性間葉芽腎腫 | 77.78% | 14/18 | Argani et al, 2000[32]<br>Rubin et al, 1998[33] |
| | 浸潤性乳癌 | 0.10% | 1/1072 | Stransky et al, 2014[16] |
| | 乳癌 | 0.13% | 6/4458 | Solomon et al. 2020[17] |
| | 子宮肉腫 | 0.2% | 1/478 | Gatalica et al. 2019[20] |
| | 子宮頸癌 | 1.5% | 1/68 | Gatalica et al. 2019[20] |
| | 頭頚部扁平上皮癌 | 0.50% | 2/411 | Stransky et al, 2014[16] |
| | 悪性黒色腫 | 0.3% | 1/374 | Stransky et al, 2014[16] |
| | 悪性黒色腫 | 0.36% | 4/1125 | Solomon et al. 2020[17] |
| | 神経内分泌腫瘍 | 0.31% | 1/322 | Solomon et al. 2020[17] |

*NTRK*融合遺伝子陽性癌は真にドライバー遺伝子が関与する癌として知られた癌の一つである[34]。

*NTRK* 融合遺伝子陽性癌は、その希少性及び多様な癌腫に認められることが知られている。*NTRK* 融合遺伝子は、小児、成人を問わず認められる。*NTRK* 融合遺伝子の発生頻度は、5%未満（中枢神経系腫瘍、消化管癌、頭頚部癌、肺癌など）から 90%以上（分泌性乳癌、乳児線維肉腫など）と幅がある。

### 2.5.1.2.3 治療の現状

2019 年 10 月以前には、*NTRK* 融合遺伝子陽性癌に言及した診療ガイドラインや推奨される臨床的管理を示した体系的な文献はなかった。実臨床においては、*NTRK* 融合遺伝子の有無にかかわらず、原発部位に応じた標準的治療で管理されてきた。初期治療としては一般的には手術や放射線治療などが行われ（甲状腺癌に対しては放射性ヨウ素内用療法）、手術不能例などについては化学療法、生物学的製剤などによる全身療法が検討されてきた。また、唾液腺癌及び乳児線維肉腫など一部の希少癌については、治療薬の開発が進んでおらず、標準的治療が確立していなかった。標準的治療が存在する場合であっても、多くの場合、その効果は限定的である。2019 年 10 月以前の本邦における癌腫別の標準的治療の選択肢を表 2.5.1.2-2 に要約する。

**表 2.5.1.2-2 進行又は転移性癌（*NTRK* 融合遺伝子の有無は問わない）での癌腫別標準的治療**

| 癌腫 | 1 次治療 | 2 次治療 | 3 次治療以降 |
|---|---|---|---|
| 軟部肉腫 | ドキソルビシン、イホスファミド | トラベクテジン、パゾパニブ、エリブリン | なし |
| 唾液腺癌 | なし | なし | なし |
| 乳児線維肉腫 | なし | なし | なし |
| 結腸直腸癌 | FOLFOX、FOLFIRI、CAPOX、FOLFOXIRI、フルオロピリミジン、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ | FOLFOX、CAPOX、FOLFIRI、セツキシマブ、パニツムマブ、アフリベルセプト、ラムシルマブ、ペムブロリズマブ（MSI-H） | セツキシマブ、パニツムマブ、イリノテカン、レゴラフェニブ、トリフルリジン・チピラシル |
| 甲状腺癌（髄様癌以外） | 放射性ヨウ素 | ソラフェニブ、レンバチニブ | なし |
| 甲状腺未分化癌 | パクリタキセル、ドセタキセル、レンバチニブ | なし | なし |
| 消化管間質腫瘍（GIST） | イマチニブ | スニチニブ | レゴラフェニブ |
| 肺癌（EGFR・ALK 変異陰性） | プラチナダブレット、ペメトレキセド、ペムブロリズマブ | ペメトレキセド、ドセタキセル、ニボルマブ/ドセタキセル、ラムシルマブ/ドセタキセル/ペムブロリズマブ | なし |
| 肺癌（EGFR・ALK 変異陽性） | オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ | オシメルチニブ、アレクチニブ、セリチニブ | なし |
| 悪性黒色腫 | ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、トラメチニブ、ダカルバジン | | |

2019 年 10 月に初めて *NTRK* 融合遺伝子陽性癌に言及した診療ガイドラインが示された[35)]。同ガイドラインでは、*NTRK* 融合遺伝子を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して TRK 阻害薬

の使用を強く推奨する、とされ、また、初回治療から TRK 阻害薬の使用を推奨する、と併記されている。なお、本邦で唯一承認されている TRK 阻害薬は、エヌトレクチニブであり、2019 年 6 月 18 日に *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がんに対する治療薬として承認された。

### 2.5.1.2.4　開発の根拠

*NTRK* 融合遺伝子陽性癌はドライバー遺伝子が関与する癌である。*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍を有する小児及び成人患者において、原発臓器に関係なく腫瘍形成が認められている[14]。したがって、これらの患者に対しては、TRKA、TRKB 及び TRKC の恒常的活性化を阻害する治療が有効であると考えられる。

また、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行癌患者にとって、標準的治療が無効となった場合、選択できる治療法は限られているか、あるいは選択肢がないこともある。サルベージ療法は、毒性による QOL 低下など、患者にとって有益とはいえないことが多い。したがって、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行癌患者には、効果的な治療法に対するアンメットメディカルニーズが存在する。

### 2.5.1.3　臨床開発計画

ラロトレクチニブの臨床開発は、米国 LOXO 社により 2014 年から開始された。2017 年 12 月に Bayer 社と LOXO 社でラロトレクチニブの共同開発契約が締結された。その後、Bayer 社は、2019 年 2 月にラロトレクチニブの開発・販売に関する独占的なライセンス権を取得した。

### 2.5.1.3.1　国外の開発計画

2014 年 5 月に開始した第Ⅰ相用量漸増試験（試験 20288）において、成人患者に対する推奨用量を、100mg を 1 日 2 回（BID）投与と決定した。その後、2015 年 10 月より主に成人における有効性及び安全性を検討する国際共同第Ⅱ相試験（試験 20289、NAVIGATE 試験）、2015 年 12 月より小児における推奨用量、有効性及び安全性を検討する国際共同第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 20290、SCOUT 試験）を開始した。

**国外第Ⅰ相試験（試験 20288）**

試験 20288 は、進行固形腫瘍を有する、18 歳以上の患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅰ相試験であり、米国において実施中である。本試験は、用量漸増パート及び用量拡大パートからなる。主要目的は、用量制限毒性（DLT）、最大耐用量（MTD）、更なる臨床評価のための推奨用量、並びに薬物動態及び抗腫瘍効果を検討することである。ラロトレクチニブの用量は、50mg 1 日 1 回（QD）から 200mg BID であった。主な選択基準は、標準的治療に不応又は忍容性がない局所進行性又は転移性固形腫瘍を有すること、18 歳以上であること、米国東部腫瘍臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG-PS）が 2 以下であることである。目標被験者数は 60 例（40 例は用量漸増パート）であった。用量漸増パートにおける評価から、以降に用いるラロトレクチニブの推奨用量を 100mg BID と決定した。20[redacted] 年 [redacted] 月までに 75 例の患者が組入れられ、うち 13 例の患者で *NTRK* 融合遺伝子陽性が確認されている。

**国際共同第Ⅱ相試験（試験 20289、NAVIGATE 試験）**

試験 20289 は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を有する、12 歳以上の患者を対象とした国際共同、非盲検、第Ⅱ相バスケット試験である。本試験は日本、米国、欧州及びアジア諸国において実施中である。主要目的は、*NTRK* 融合遺伝子を有する進行固形腫瘍患者におけるラロトレクチニブの有効性を検討することである。ラロトレクチニブの用量は、100mg BID である。主な選択基準は、標準的治療に不応又は忍容性がない *NTRK* 融合遺伝子が確認された局所進行性又は転移性の悪性腫瘍を有すること、「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン」（RECIST）

Ver 1.1 に定義される測定可能病変を一つ以上有すること、12 歳以上であること、ECOG-PS（16 歳以上の患者）が 3 以下又は Lansky のパフォーマンスステータス（16 歳未満の患者）が 40 以上であることである。主要評価項目は、RECIST Ver 1.1 又は Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）に基づく奏効率であり、主な副次評価項目は、奏効期間、病勢コントロール率〔安定（SD）以上〕、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）である。20[redacted]年[redacted]月までに 116 例が組入れられており、現在も患者組入れを継続中である。なお、国内の治験実施施設のみを対象とした第Ⅰ相パートを設け、日本人におけるラロトレクチニブの安全性及び薬物動態を検討するために 3 例の日本人患者（最大 6 例）を組入れることとした。第Ⅰ相パートに組入れられた 3 例に DLT は認められなかった。本試験で設置している安全性評価委員会においてこれらのデータを評価した結果、安全性に大きな問題はなかったことから、第Ⅰ相パートへの患者組入れを終了し、第Ⅱ相パートに日本人患者を組入れることとした。20[redacted]年[redacted]月時点で、第Ⅰ相パートの 3 例を含む、合計 4 例の日本人患者が組入れられている。

**国際共同第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 20290、SCOUT 試験）**

試験 20290 は、進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する、21 歳以下の患者を対象とした、用量漸増、非盲検、第Ⅰ／Ⅱ相試験である。本試験は、日本、米国、欧州、アジア諸国及びオーストラリアで実施中である。本試験は、小児患者におけるラロトレクチニブの推奨用量を検討する第Ⅰ相用量漸増パート、推奨用量のラロトレクチニブを *NTRK* 融合遺伝子陽性の小児患者に投与した際の薬物動態等を検討する第Ⅰ相拡大パート、及び *NTRK* 融合遺伝子陽性の小児患者におけるラロトレクチニブの有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相パートからなる。第Ⅰ相用量漸増パート及び第Ⅰ相拡大パートの結果から、第Ⅱ相パートで用いるラロトレクチニブの用量を体表面積（$m^2$）あたり 100mg BID（ただし、100mg BID を超えないこと）と決定した。第Ⅱ相パートの主要目的は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行癌を有する小児患者における有効性を検討することである。主な選択基準は、再発、進行又は既存治療に不応で、標準的治療又は根治的全身療法が存在しない局所進行又は遠隔転移を伴う固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有し、かつ *NTRK* 融合遺伝子陽性が確認されているか、外観を損なう手術又は肢切断を要すると判断された乳児線維肉腫を有すること、Karnofsky パフォーマンスステータス（16 歳以上の患者）又は Lansky パフォーマンスステータス（16 歳未満の患者）が 50 以上であること、生後 0 日から 21 歳であることである。有効性評価項目は、奏効率、奏効期間、PFS 等である。20[redacted]年[redacted]月までに 89 例が組入れられており、現在も患者組入れを継続中である。20[redacted]年[redacted]月時点で、2 例の日本人患者が組入れられている。

### 2.5.1.3.2　本邦の開発計画

本邦においては、20[redacted]年[redacted]月より主に成人を対象とした試験 20289 に、20[redacted]年[redacted]月より主に小児を対象とした試験 20290 に参加している。20[redacted]年[redacted]月までに、試験 20289 に 4 例、試験 20290 に 2 例の合計 6 例の日本人患者が組入れられている。また、20[redacted]年[redacted]月より日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験（試験 20381）を開始し、20[redacted]年[redacted]月までに目標被験者数である 18 例が組入れられた。これらの試験から得られた日本人データ及び国外データをもとに申請データパッケージ（表 2.5.1.3-1）を構築した。

## 表 2.5.1.3-1　申請臨床データパッケージ

| 資料区分 | 実施地域 | 相 | 試験番号 | 試験目的 | デザイン | 対象患者 | 投与例数 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価 | 国外 | I | 20288 | 有効性、安全性、薬物動態 | 非盲検、非対照 | 成人固形腫瘍患者 | 75 例 | 用量漸増パート<br>・50mg QD、100mg QD、100mg BID、200mg QD、150mg BID、200mg BID<br>用量拡大パート<br>・100mg BID |
| 評価 | 国際共同 | I / II | 20290 | 有効性、安全性、薬物動態 | 非盲検、非対照 | 局所進行性又は遠隔転移を有する固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者（生後 0 日～21 歳） | 88 例<br>（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） | 用量漸増パート<br>・コホート 1：9.6-55.0mg/m$^2$<br>・コホート 2：17.3-120.0mg/m$^2$<br>・コホート 3：100mg/m$^2$ BID<br>第 I 相拡大パート<br>・100mg/m$^2$ BID<br>第 II 相パート<br>・100mg/m$^2$ BID |
| 評価 | 国際共同 | II | 20289 | 有効性、安全性、薬物動態 | 非盲検、非対照 | 12 歳以上の *NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行性又は転移性固形腫瘍患者 | 116 例<br>（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） | 100mg BID |
| 参考 | 国外 | I | 20294 | 薬物動態、安全性、忍容性 | 非盲検、非対照 | 健康被験者 | 12 例 | パート 1<br>・［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与<br>パート 2<br>・ラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与、その 1 時間後に［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 7.58μg を静脈内投与 |
| 参考 | 国外 | I | 20291 | 薬物動態、相対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性 | 非盲検、無作為化、3 群クロスオーバー | 健康被験者 | 18 例 | ラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与（絶食下又は高脂肪食摂取後） |
| 評価 | 国外 | I | 20292 | 安全性、忍容性、心臓への作用、薬物動態 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増 | 健康被験者 | 36 例 | ラロトレクチニブ 100、200、400、600、700 又は 900mg、あるいはプラセボを単回経口投与 |

**表 2.5.1.3-1 申請臨床データパッケージ（続き）**

| 資料区分 | 実施地域 | 相 | 試験番号 | 試験目的 | デザイン | 対象患者 | 投与例数 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価 | 国内 | I | 20381 | 薬物動態、安全性、忍容性 | 非盲検、非対照、用量漸増 | 日本人の健康被験者 | 18 例 | ラロトレクチニブ 100、200 又は 400mg を単回経口投与（絶食下） |
| 参考 | 国外 | I | 20296 | 薬物動態、安全性、忍容性 | 非盲検、非対照 | 健康被験者、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者 | 35 例<br>・健康被験者 11 例<br>・軽度の肝機能障害を有する被験者 8 例<br>・中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例<br>・重度の肝機能障害を有する被験者 8 例 | ラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与（絶食下） |
| 参考 | 国外 | I | 20297 | 薬物動態、安全性、忍容性 | 非盲検、非対照 | 健康被験者、末期腎疾患を有する被験者 | 16 例<br>・健康被験者 8 例<br>・末期腎疾患を有する被験者 8 例 | ラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与（絶食下） |
| 参考 | 国外 | I | 20293 | 薬物動態、安全性、忍容性 | 非盲検、非対照、固定順序 | 健康被験者 | 24 例（各パート 12 例） | パート 1<br>・第 1 期：ラロトレクチニブ 100mg を第 1 日に単回経口投与<br>・第 2 期：ITZ 200mg を第 5 日～第 11 日に 1 日 1 回経口投与、ラロトレクチニブ 100mg を第 9 日に単回経口投与<br>パート 2<br>・第 1 期：ラロトレクチニブ 100mg を第 1 日に単回投与<br>・第 2 期：RIF 600mg を第 5 日～第 15 日に 1 日 1 回経口投与、ラロトレクチニブ 100mg を第 5 日及び第 14 日に単回経口投与 |

**表 2.5.1.3-1 申請臨床データパッケージ（続き）**

| 資料区分 | 実施地域 | 相 | 試験番号 | 試験目的 | デザイン | 対象患者 | 投与例数 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 参考 | 国外 | I | 20295 | 薬物動態、安全性、忍容性 | 非盲検、非対照、固定順序 | 健康被験者 | 16 例 | MDZ 2mg を第 1 日に単回経口投与、ラロトレクチニブ 100mg BID を第 3 日～第 12 日に投与、第 12 日のラロトレクチニブ投与後直ちに MDZ 2mg を単回経口投与 |

CNS：中枢神経系、CRC：結腸直腸癌、NSCLC：非小細胞肺癌、QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回
ITZ：イトラコナゾール、MDZ：ミダゾラム、RIF：リファンピシン

### 2.5.1.4　規制当局との協議の概要

参照項目：1.13.2

国外で実施した臨床開発計画及び承認申請に関する主な規制当局との協議の概要を表2.5.1.4-1に示す。

米国では、2016年7月にBreakthrough Therapyに、2017年5月に希少疾病用医薬品に指定されている。また、3試験（試験20288、20289及び20290）で集積された計55例の有効性及び安全性データ（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を主な臨床成績として、LOXO社により2018年3月に承認申請が行われ、2018年11月に承認された。欧州では、Bayer社が2018年8月に承認申請を行い、2019年9月に承認された。

本邦では、医薬品医療機器総合機構と、[redacted]相談（オーファン以外）、[redacted]相談（オーファン）及び[redacted]相談を実施した。なお、2019年5月に、予定される効能・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」として、希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号（31薬）第436号〕。

**[redacted]相談（オーファン以外）**

20[redacted]年[redacted]月に[redacted]により[redacted]相談（オーファン以外）が実施され、[redacted]、並びに[redacted]について相談が行われた。[redacted]との回答を得た。しかしながら、[redacted]については、[redacted]、[redacted]、[redacted]とされた。

**[redacted]相談（オーファン）**

20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談（オーファン）を実施し、[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]について、以下の助言を得た。

- [redacted]について、[redacted]、[redacted]、[redacted]との見解を得た。そのため、[redacted]、[redacted]となった。
- [redacted]、[redacted]について、[redacted]との見解を得た。

**[redacted]相談**

20[redacted]年[redacted]月に実施された[redacted]相談（オーファン）での助言を踏まえ、[redacted]、[redacted]を確認し、[redacted]との見解を得た。

表 2.5.1.4-1 規制当局との主な協議とその協議内容

| Agency/Type | Date | Key Outcome |
|---|---|---|
| **The United States** | | |
| [redacted] Meeting | [redacted] 20 | [redacted] |
| [redacted] Meeting | [redacted] 20 | [redacted] |
| [redacted] Meeting | [redacted] 20 | [redacted] |
| [redacted] Meeting | [redacted] 20 | [redacted] |

表 2.5.1.4-2 規制当局との主な協議とその協議内容（続き）

| Agency/Type | Date | Key Outcome |
|---|---|---|
| **European Union** | | |
| [redacted] Advice/ | [redacted]20 | [redacted] |
| [redacted] Advice/ | [redacted]20 | [redacted] |
| [redacted] Advice/ | [redacted]20 | [redacted] |
| [redacted] Advice/ | [redacted]20 | [redacted] |

表 2.5.1.4-3 規制当局との主な協議とその協議内容（続き）

| Agency/Type | Date | Key Outcome |
|---|---|---|
| [redacted] Advice/ | [redacted] 20 | [redacted] |
| [redacted] Advice/ | [redacted] 20 | [redacted] |
| [redacted] meeting | [redacted] 20 | [redacted] |
| Meeting [redacted] | [redacted] 20 | [redacted] |

Abbreviations: [redacted]

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.5.2.1 製剤

参照項目：2.7.1.1.1.1

ラロトレクチニブの臨床開発プログラムをとおして、治験薬の投与にはカプセル剤又は経口液剤（以下、液剤）が使用された。本申請資料に含めたすべての臨床薬理試験実施中及び現在進行中の患者対象である試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ時点までに治験薬の変更はなかった。

ラロトレクチニブカプセル（25 及び 100mg）は、賦形剤を加えず原薬のみを充填したゼラチン硬カプセル剤である。ラロトレクチニブカプセルの色はいずれも乳白色で、含量によりサイズが異なる（25mg：カプセルサイズ 2 号、100mg：カプセルサイズ 0 号）。

ラロトレクチニブ液剤は、小児患者及びカプセル剤を飲み込めない患者向けに開発された、ラロトレクチニブの 20mg/mL 溶液である。試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ時点までに使用された初期処方の液剤には、添加剤 [redacted] が含まれていたが、市販予定の製剤として、世界共通の規制要件を満たせるよう、添加剤 [redacted] を含まない製剤を開発し、現在進行中の試験で使用している。ラロトレクチニブ液剤は、希釈や溶解を行わず服用可能である。

### 2.5.2.2 溶解度及び膜透過性

参照項目：2.7.1.1.1.2
2.7.1.3.1

ラロトレクチニブ硫酸塩の分子量は遊離塩基として 428 であり、$LogD_{7.4}$ は 1.71、溶解度はヒト消化管で認められる水素イオン濃度指数（pH）の全範囲（pH 1～7.5）で 0.779mg/mL を超える。ルイス肺癌ブタ腎尿細管上皮細胞株（LLC-PK1）を用いた単層細胞膜透過性試験では、ラロトレクチニブの頂端膜側から基底膜側方向への膜透過係数は約 $5\times10^{-6}$cm/sec であり、中等度～高い膜透過性を有することが示された。生物薬剤学的分類システム（BCS）についての正式な評価は実施していないが、ラロトレクチニブは高い溶解度と中等度～高い膜透過性を示し、BCS クラス I 化合物に近似した特性を示した。

### 2.5.2.3 *In vitro* 溶出性

参照項目：2.7.1.3.2

ラロトレクチニブカプセルからの有効成分の放出は、ゼラチンカプセルの崩壊にのみ制限され、数分以内に生じる。カプセルの崩壊後、ラロトレクチニブ硫酸塩はその高い溶解度のため消化管で容易に溶解し、吸収可能となる。

ラロトレクチニブ硫酸塩は pH 依存性の溶解度を有しているが、250mL（BCS 推奨容量）中のラロトレクチニブ 100mg の理論濃度 0.4mg/mL は、消化管で認められる pH でのラロトレクチニブの溶解度を大幅に下回る。したがって、胃の pH の変化がラロトレクチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低い。ラロトレクチニブの吸収が pH 非依存的であることは、イヌでの薬物動態試験によっても裏付けられている。イヌに、胃の pH を下げるためにペンタガストリンを投与したとき〔経口バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）：92.2%±11.6%〕と胃の pH を上げるためにファモチジンを投与したとき〔経口バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）：78.4%±23.4%〕で、バイオアベイラビリティは同程度であった。

### 2.5.2.4 製剤の影響

参照項目：2.3.P.2.2.3［経口液剤］
2.7.1.3.3
2.7.2.3.6

ラロトレクチニブカプセルの速やかな崩壊及びラロトレクチニブ硫酸塩の溶出性並びにラロトレクチニブ硫酸塩の溶解度から予測されるとおり、ラロトレクチニブのカプセル剤及び液剤の投与による全身曝露量は同程度であった。血漿中ラロトレクチニブの AUC は 2 製剤間で同程度であったが、$C_{max}$ はカプセル剤と比較して液剤では約 36%高く、$t_{max}$（中央値）は約 20 分早かった（液剤：0.437 時間、カプセル剤：0.761 時間）。

両製剤とも癌患者を対象とした臨床試験で用いられており、安全性又は有効性に 2 製剤間で明らかな差は認められなかった。ラロトレクチニブの広範囲の曝露量で有効性が確認できていること、100mg 1 日 2 回投与での曝露量は曝露量‐反応関係がみられた範囲内であること及びカプセル剤及び液剤の曝露量が同程度であることから、これらの 2 製剤は臨床使用上で必要に応じ相互に変更することは許容されると考える。

また、市販予定の液剤は、初期処方の液剤と添加剤が異なってはいるものの、添加剤の内容及びその含量の違いの程度及び空腹時人工胃液（FaSSGF）及び空腹時人工腸液（FaSSIF）を用いた予備的な検討の結果を考慮すると、消化管内の吸収部位での吸収に違いはないものと考えられる。

### 2.5.2.5 バイオアベイラビリティ

参照項目：2.7.1.3.4

6 例に、ラロトレクチニブカプセルの経口投与と［$^{14}$C］ラロトレクチニブをマイクロトレーサーとした静脈内投与を併用し、絶対的バイオアベイラビリティを評価した。ラロトレクチニブの絶対的バイオアベイラビリティ（幾何平均値）は 34.3%であり、個々の被験者では 32.2%～37.3%と被験者間のばらつきは小さかった。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの被験者間変動が小さかったことから、血漿中曝露量の被験者間変動について、経口投与時の吸収のばらつきが原因である可能性は低いと考えられる。

カプセル剤と比較した液剤の相対的バイオアベイラビリティは 104%〔90%信頼区間（CI）：96.7%～113%〕であった。投与量 100～400mg の範囲でラロトレクチニブは線形的な薬物動態を示すことから、両製剤のバイオアベイラビリティはこの投与量の範囲で同程度であると考えられる。

### 2.5.2.6 分析法

参照項目：2.7.1.1.2

すべての分析法はバリデートされたものを使用した。

### 2.5.2.7 食事の影響

参照項目：2.7.1.3.5

ラロトレクチニブ硫酸塩の溶解度と膜透過性から予測されるとおり、薬物動態への食事による著しい影響は受けなかった。ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として投与したときの全身曝露量は、食後及び空腹時投与で同程度であった。血漿中ラロトレクチニブの AUC($0\text{-}t_{last}$)は 2 製剤間で同程度（108%、90%CI：100%～117%）であったが、空腹時と比較して食後では $C_{max}$ は約 34%低く、$t_{max}$（中央値）は約 2 時間遅延した（食後：3.00 時間、空腹時：0.761 時間）。

成人の癌患者を対象とした試験 20288 及び試験 20289〔治験実施計画書第 7 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の改訂で食事の制限は削除された〕では、ラロトレクチニブの投与の前後に食事を摂取しないことを規定しており、小児患者を対象とした試験 20290 では、ラロトレクチニブ（カプセル剤又は液剤）投与時の食事に関する制限は行わなかった。それにもかかわらず、臨床試験で用いられた用量で、ラロトレクチニブの曝露量によらず有効性が確認できていること並びに食後及び空腹時の曝露量（AUC）が同程度であることから、臨床では食事の有無に関係なくラロトレクチニブの投与は可能と考えられる。

## 2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

### 2.5.3.1　背景

ラロトレクチニブでは、臨床薬理試験 8 試験（表 2.5.1.3-1）及び *in vitro* 試験 19 試験が実施されている。臨床薬理試験の目的は、以下を検討することであった。

- ラロトレクチニブの薬物動態に及ぼす食事及び剤形の影響（2.5.2.7）
- ラロトレクチニブの用量比例性及び心室再分極に及ぼす影響（2.7.2.2.2.2）
- ラロトレクチニブの薬物動態に対する強いチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬、P‐糖タンパク（P-gp）阻害薬及び強い CYP3A4 誘導薬の影響（2.5.3.2.9）
- [$^{14}$C] ラロトレクチニブの絶対的バイオアベイラビリティ、吸収、代謝及び排泄（2.7.2.2.2.4）
- CYP3A4 基質ミダゾラム（MDZ）の薬物動態に対するラロトレクチニブの影響（2.5.3.2.9）
- ラロトレクチニブの薬物動態への肝機能障害及び腎機能障害の影響（2.5.3.2.8.2 及び 2.5.3.2.8.3）
- 日本人健康成人のラロトレクチニブの薬物動態（2.7.2.2.2.8）

更に、母集団薬物動態モデルを構築し、薬物動態と年齢、人種、その他の内因性及び外因性因子などの共変量との関係を検討した（2.5.3.2.7）。曝露量‐反応解析も行った（2.5.3.3）。*In vitro* 試験では、消化管からの経口吸収能、血漿タンパク結合、CYP 酵素による代謝、薬物トランスポーターを介した輸送、並びに薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターに対するラロトレクチニブの阻害能又は誘導能を検討しており、これらの結果に基づき上記の臨床薬理試験をデザインした。

本プログラムにより健康被験者並びに肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者でのラロトレクチニブの薬物動態及び薬物相互作用を適切に検討できた。QT 間隔に対するラロトレクチニブの薬力学作用は試験 20292 で検討した（2.7.2.2.2.2）。

## 2.5.3.2 薬物動態

### 2.5.3.2.1 吸収

参照項目：2.5.2.4
2.5.2.5
2.7.2.2.2.2
2.7.2.2.3.1

ラロトレクチニブはその高い溶解度のため消化管で容易に溶解し、吸収可能となる。ラロトレクチニブの絶対的バイオアベイラビリティは 100mg 単回投与時で約 34%（範囲：32%～37%）である。液剤は、カプセル剤と同程度の AUC 及びカプセル剤より約 36%高い $C_{max}$ を示した。健康被験者に 100mg を投与したときの $C_{max}$［幾何平均値〔幾何変動係数（%）〕］は 460.4ng/mL（67.6）であった。$C_{max}$ はラロトレクチニブの用量増加に伴い上昇し、400mg（予定される用量の 4 倍）まで用量比例性を示し、600～900mg の用量ではわずかに比例性を上回った。400mg を超える用量では曝露量の線形性が認められなかった理由は不明である。すべての用量範囲（100～900mg）で、$t_{max}$（中央値）は 0.8～1.1 時間であった。

癌患者にラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与した試験 20288 では、ラロトレクチニブは速やかに吸収され、$t_{max}$（中央値）はおおむね 1 時間未満であり、ラロトレクチニブの $C_{max}$（算術平均値）は 914ng/mL であった。

### 2.5.3.2.2 分布

参照項目：2.7.2.2.1.2
2.7.6.1.2.2.2

試験 20294 で、ラロトレクチニブ 100mg の経口投与と併用して、［$^{14}$C］ラロトレクチニブをマイクロトレーサーとして静脈内に投与したときの定常状態における分布容積（$V_{ss}$）（幾何平均値）は、48.3L である。*In vitro* では、ヒト血漿中のラロトレクチニブの非結合型分率（$f_u$）は約 30%であった。タンパク結合の程度は、臨床的に意味のある血漿中ラロトレクチニブ濃度（43～4,280ng/mL）の範囲では濃度に依存せず、他の動物種と同程度であった。

試験 20296（肝機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象とした試験）及び試験 20297（腎機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象とした試験）におけるラロトレクチニブ投与前に採取した血漿試料を用い、ラロトレクチニブの $f_u$ を適切な生体試料分析法により測定した。これら 2 試験でも、ラロトレクチニブの $f_u$ は約 30%であり、臓器障害の影響を受けないことが示された。

### 2.5.3.2.3 クリアランス、代謝及び排泄

参照項目：2.7.2.1
2.6.4.5.3

［$^{14}$C］ラロトレクチニブをマイクロトレーサーとして静脈内に投与した後、尿中に未変化体として排泄されるラロトレクチニブは、約 29%であり、腎クリアランスは全身クリアランスの約 29%を占めている。また、ラロトレクチニブの経口投与後、7%～13%が未変化体で尿中に排泄される。［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg を経口投与したマスバランス試験では、放射能の約 39%が尿中に回収され、58%が糞中に回収される（放射性標識体総回収率 97%）ことが示された。投与放射能の大部分（85.7%）は投与後 96 時間以内に回収された。ラロトレクチニブの主要代謝経路は、ラロトレクチニブからヒドロキシピロリジン - 尿素部分の消失後にグルクロン酸抱合体を生じ、代謝物 M-14 を生成する。被験者の血漿をプールした AUC(0.5-24)の中では、M-14 は総薬物由来物質の約 30%を占めた（ラロトレクチニブの未変化体は約 22%を占めた）。

他の代謝物で、血漿中の総薬物由来物質の 10%を超えるものはなかった。M-14 は雄ラット、雌ラット及びサルでも認められ、その量は、ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与した癌患者での AUC よりも、それぞれ 2、1 及び 20 倍高かった。これらの差に基づき、ラット及びサルを用いた非臨床毒性試験で、M-14 についての評価は可能と判断された。M-14 は尿中にも認められた。糞中には経口投与されたラロトレクチニブの未変化体が少量認められ、残りの放射能は代謝物に由来するものであった。

### 2.5.3.2.4 薬物動態の用量比例性

参照項目：2.7.2.2.2.2

ラロトレクチニブの単回投与での AUC 及び $C_{max}$ は、健康被験者で 100～400mg の用量で線形的であり、600～900mg の用量ではわずかに用量比例性を上回った。予定される用法用量（100mg を 1 日 2 回）で投与したときの薬物動態は、線形性が予測される範囲内であり、高用量で曝露量が用量比例性を上回るとの結果は臨床的に重要ではないと考えられる。

### 2.5.3.2.5 単回投与時及び定常状態での薬物動態

参照項目：2.7.2.2.2.5

試験 20295 でラロトレクチニブ 100mg 1 日 2 回を 10 日間反復投与したときの $C_{max}$ 及び AUC(0-$t_{last}$)〔AUC(0-12)〕（いずれも幾何平均値）は、単回投与したときと比較して、約 1.6 倍高かった。ラロトレクチニブの $t_{1/2}$（算術平均値）は、ラロトレクチニブを単回投与したとき（1.88 時間）に比べ、反復投与したとき（2.40 時間）でわずかに延長した。ラロトレクチニブを反復投与時に血漿中曝露量が約 1.6 倍に増加したのは、ラロトレクチニブの蓄積作用、又はラロトレクチニブが CYP3A4 の基質かつ弱い CYP3A4 阻害薬であることから引き起こされるわずかな CYP3A4 の自己阻害で生じた可能性が考えられる。このわずかな影響は臨床的に重要ではないと考えられる。

### 2.5.3.2.6 薬物動態パラメータのばらつき

参照項目：2.5.3.2.7
2.7.6.2
2.7.6.5
2.7.6.9
2.7.6.10
2.7.6.11

ラロトレクチニブの薬物動態は、曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）の被験者間のばらつきが大きかった。健康被験者の曝露量（用量で補正した $C_{max}$ 及び AUC）は、癌患者よりも一貫して低かった。母集団薬物動態解析では健康被験者のクリアランスが癌患者より約 30%高いと推定されており、この結果と整合する結果が得られている。

### 2.5.3.2.7 母集団薬物動態

参照項目：2.7.2.3.5

健康被験者（試験 20291 及び試験 20295）及び癌患者（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290）から収集した薬物動態データに基づき、母集団薬物動態モデル（試験 20714）を構築した。ラロトレクチニブの薬物動態は、ゼロ次吸収と連続した一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に記述された。

外因性因子では、食事摂取状況（食後投与又は空腹時投与）及び製剤の違い（カプセル剤又は液剤）がラロトレクチニブの薬物動態に影響を及ぼすことが示された。内因性因子では、アルブ

ミン、総ビリルビン、年齢、体重及び被験者の状態（健康被験者又は癌患者）がラロトレクチニブの薬物動態に影響を及ぼすことが示された。

ラロトレクチニブのクリアランスは、健康被験者では癌患者よりも 30.1%高かった（95% CI：9.23%～51%）。

6 歳以上の被験者のラロトレクチニブのクリアランスは 56.2L/h（95%CI：50.9～61.5）であった。ラロトレクチニブのクリアランスは、3 ヵ月未満の被験者では 6 歳以上の被験者よりも 17.1%低かった（95%CI：－54.8%～20.6%）。ラロトレクチニブのクリアランスは、3 ヵ月以上 6 歳未満の被験者では 6 歳以上の被験者よりも 38.2%高かった（95%CI：15.5%～60.9%）。

予定される用法用量で投与したときの曝露量のシミュレーションの結果、小児患者の AUC は、最も年齢が若い（3 ヵ月未満）群及び最も体重が軽い（0～5kg）群に属する患者を除き、成人と同様であった。

予定される用法用量で投与したときの曝露量のシミュレーションの結果、12 歳以上又は体重 35kg 以上の小児患者の $C_{max}$ は成人と同様であった。

## 2.5.3.2.8　内因性因子が薬物動態に及ぼす影響

### 2.5.3.2.8.1　年齢、性別、人種及び民族の影響

参照項目：2.5.3.2.7
2.7.2.2.2.2
2.7.2.2.2.8

健康被験者及び癌患者から収集した薬物動態データに基づく母集団薬物動態モデル及び試験 20381 と試験 20292 の結果の比較において、以下の影響が特定された。

**年齢**

小児患者母集団薬物動態モデル解析結果に基づくシミュレーションの結果、1 ヵ月以上 3 ヵ月未満の年齢の小児患者に予定される用法用量である 100mg/$m^2$（最大 100mg まで）を 1 日 2 回投与したときの曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は、予定される用法用量（100mg を 1 日 2 回）で投与された成人（18 歳以上）の 3 倍になると予測された（5.3.3.5.4 R-12852/Table 14）。同様に、予定される用法用量で投与された 3 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者の $C_{max}$ は成人よりも高かったが、AUC は成人と類似していた。また、予定される用法用量で投与した際の 12 歳以上の小児患者は、成人で見られる $C_{max}$ と AUC と同様の値となる。ただし、1 ヵ月以上 6 歳未満の小児に予定される用法用量で投与されたときの曝露量データは少数であった（N＝33）。

高齢者：高齢者から取得されたデータは少数であった。65 歳以上では 2 例のみの薬物動態データが、評価可能であった。

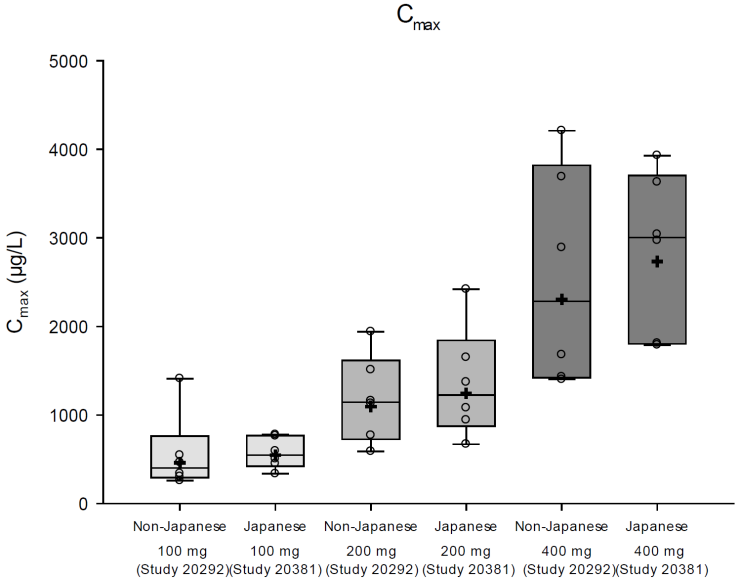
**性別**

性別はラロトレクチニブの薬物動態に影響を与えない。

**人種／民族**

日本人健康被験者（試験 20381）及び外国人健康被験者（試験 20292）にラロトレクチニブを単回経口投与したときの $C_{max}$ 及び AUC の比較を図 2.5.3.2-1 及び図 2.5.3.2-2 に示す。

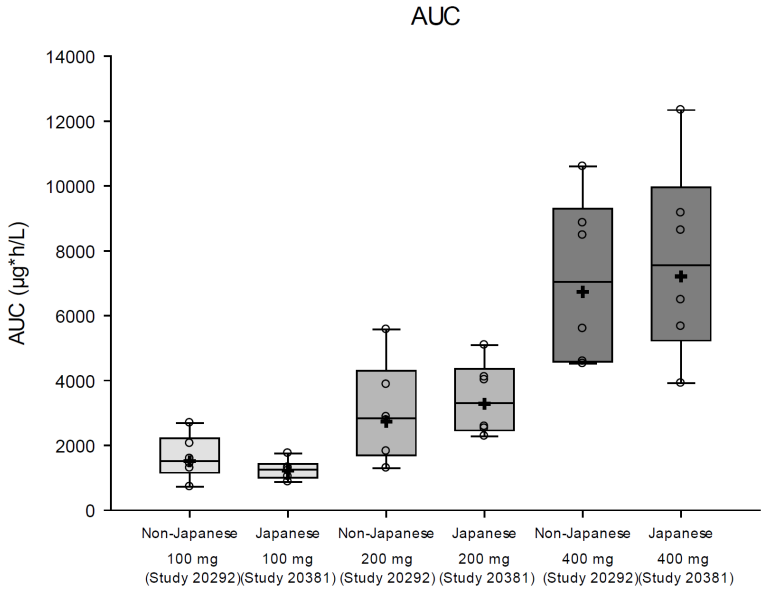
人種／民族はラロトレクチニブの薬物動態に影響を与える共変量ではなかった。また、これらの比較から日本人と外国人との間に薬物動態の差はないことが示された。




Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.2.2.1.8～14.2.2.1.10
5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.4/2

Box: 25th, 75th percentile;whiskers: 10th, 90th percentile;solid line=median;＋=geometric mean

図 2.5.3.2-1　日本人健康被験者（試験 20381）及び外国人健康被験者（試験 20292）にラロトレクチニブを単回経口投与したときの $C_{max}$ の比較




Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.2.2.1.8～14.2.2.1.10
5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.4/2

Box: 25th, 75th percentile;whiskers: 10th, 90th percentile;solid line=median;＋=geometric mean

図 2.5.3.2-2　日本人健康被験者（試験 20381）及び外国人健康被験者（試験 20292）にラロトレクチニブを単回経口投与したときの AUC の比較

### 2.5.3.2.8.2 腎機能障害

参照項目：2.5.3.2.3
2.7.2.2.2.7

試験 20297 では、血液透析を受けている末期腎疾患（ESRD）を有する被験者及び正常な腎機能を有する健康被験者を対象に、ラロトレクチニブを単回経口投与したときの血漿中薬物動態を比較した。16 例の男女被験者（血液透析を受けている ESRD を有する被験者 8 例及び正常な腎機能を有する健康被験者 8 例）を組入れた。

ESRD はラロトレクチニブの薬物動態に若干の影響を及ぼした。ESRD を有する被験者にラロトレクチニブを投与したときの血漿中ラロトレクチニブの AUC($0\text{-}t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$（いずれも幾何最小二乗平均値）は、正常な腎機能を有する健康被験者と比較してそれぞれ約 1.40 倍、1.46 倍及び 1.25 倍高かった。ラロトレクチニブの $f_u$ は ESRD の影響を受けなかった。これらのデータと、腎クリアランスがラロトレクチニブ排泄の主要な経路ではないという事実に基づくと、腎機能障害を有する患者で用量調節は必要ない。

### 2.5.3.2.8.3 肝機能障害

参照項目：2.7.2.2.2.6

試験 20296 では、軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する被験者 8 例、中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者 8 例、重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者 8 例及び正常な肝機能を有する健康被験者 11 例から生体試料分析データを収集した。軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する健康被験者と比較して $C_{max}$ がそれぞれ約 1.1 倍、1.1 倍、1.5 倍高く（統計学的に有意ではない）、AUC($0\text{-}t_{last}$)はそれぞれ約 1.3 倍、2.0 倍、3.2 倍高かった。AUC は、正常な肝機能を有する健康被験者と比較して、中等度又は重度肝機能障害を有する被験者で有意に高かった。本試験では肝臓に関する安全性シグナルは認められなかった。これらのデータに基づくと、軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する患者で用量調節は必要ない。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では、ラロトレクチニブの開始用量を 50%減らす必要がある。

### 2.5.3.2.9 外因性因子が薬物動態に及ぼす影響

参照項目：2.5.2.3
2.7.2.1
2.7.2.2.2.3
2.7.2.3.1

*In vitro* では、ラロトレクチニブは主に CYP3A4 で代謝され、他の CYP 酵素での代謝はほとんど又は全くない。健康被験者を対象とした強い CYP3A4、P-gp 及び乳癌耐性タンパク（BCRP）阻害薬〔イトラコナゾール（ITZ）反復投与〕及び強い CYP3A4 誘導薬〔リファンピシン（RIF）反復投与〕との薬物相互作用臨床試験では、強い CYP3A、P-gp 及び BCRP 阻害薬によりラロトレクチニブの $C_{max}$ 及び AUC がそれぞれ約 2.8 倍及び 4.3 倍に増加し、強い CYP3A4 誘導薬によりそれぞれ約 71%及び 81%が減少した。

ラロトレクチニブは、有機アニオントランスポーター（OAT）である OAT1 及び OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）である OCT1 及び OCT2 並びに有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）である OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないが、P-gp 及び BCRP の基質である。健康被験者を対象とした P-gp 及び BCRP 阻害薬（RIF 単回投与）との薬物相互作用臨床試験では、P-gp 及び BCRP 阻害薬は若干の影響を及ぼし、$C_{max}$ 及び AUC はそれぞれ約 1.8 倍及び 1.7 倍に増加した。

ラロトレクチニブの溶解度は pH に依存するが、*in vitro* 試験でラロトレクチニブは消化管で認められる pH の全範囲で溶解度に比べて十分に低い濃度になると考えられ、pH を上昇させる薬剤の影響を受ける可能性は低い。

*In vitro* では、ラロトレクチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 への顕著な直接的阻害、時間依存的阻害、代謝依存的阻害作用を示さなかった〔CYP2C8 の 50%阻害濃度（$IC_{50}$）は 180μM、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の $IC_{50}$ は 300μM 超〕。しかし、ラロトレクチニブは *in vitro* で CYP3A4 への時間依存的阻害作用を示した。更に、*in vitro* では、ラロトレクチニブは CYP2B6 及び CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示した。健康被験者を対象とした CYP3A4 基質である MDZ との薬物相互作用試験では、CYP3A4 に対するラロトレクチニブの作用を最大化するために、ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与した後、MDZ を投与した。その結果、CYP3A4 の基質である MDZ の $C_{max}$ 及び AUC がそれぞれ約 1.7 倍に増加した。したがって、ラロトレクチニブは弱い CYP3A4 阻害薬と考えられた。一方、他の CYP 分子種を阻害又は誘導する可能性は低い。

強い CYP3A 阻害薬（例：クラリスロマイシン、ITZ、又はボリコナゾール）との併用に注意すべきであり、患者の副作用をモニタリングすべきである。グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースは血漿中ラロトレクチニブ濃度を上昇させる可能性があるため、避けるべきである。

ラロトレクチニブと強い CYP3A 誘導薬の併用は、血漿中ラロトレクチニブ濃度を低下させる。強い CYP3A 誘導薬（例：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、RIF 又は St. John's Wort）との併用は避けるべきである。

ラロトレクチニブは *in vitro* 及び *in vivo* 共に CYP3A4 への弱い阻害をすることから、ラロトレクチニブと治療域の狭い CYP3A 基質（例：alfentanil、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス又はタクロリムス）の併用はこれらの薬剤の血漿中濃度を変化させる可能性があるため、注意すべきである。ラロトレクチニブ投与中の患者で、これらの治療域の狭い CYP3A 基質の併用が必要な場合、副作用により CYP3A 基質の用量調節が必要となることがある。

## 2.5.3.3 薬力学

### 2.5.3.3.1 濃度と効果との関係（有効性）

参照項目：2.7.2.2.3.1
2.7.2.2.3.3
2.7.2.3.6

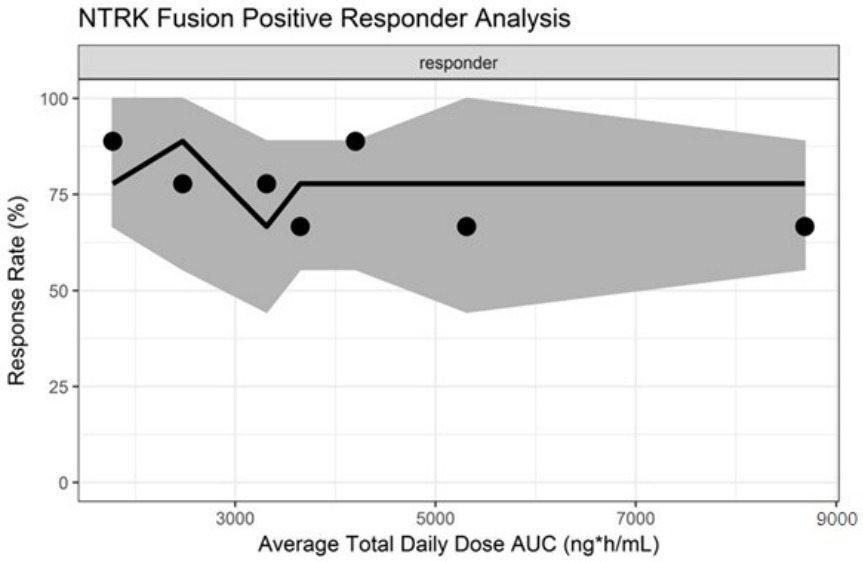
成人及び小児患者を対象に、ラロトレクチニブの用量 - 曝露量及び曝露量 - 反応のモデル化を実施した。本解析の目的は、臨床試験で得られた曝露量の結果を用いて用量 - 曝露量モデルを構築すること、ラロトレクチニブの予定される用法用量（100mg を 1 日 2 回）で投与したときの曝露量の範囲を、用量 - 曝露量モデルに基づき推定すること、並びに反応の主要な予測因子と重要な予測因子の相対的な影響を特定するための曝露量 - 反応モデルを開発することであった。曝露量パラメータに加えて、他の予測因子〔年齢（2 歳未満、2～16 歳及び 17 歳以上）、性別、体重、TRK 融合タンパクの有無、*NTRK* 遺伝子型、融合パートナー遺伝子、原発癌診断、過去の放射線療法の有無、過去の全身療法の有無、過去の全身療法数、好中球絶対数、血小板数、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値、ビリルビン値、ベースライン時の腫瘍の大きさ及び ECOG-PS〕の影響を評価した。

用量 - 曝露量モデルでは、1 日総投与量が最も強力な予測因子であり、その他に統計学的に有意な予測因子又は共変量は認められなかった。ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回で投与したときの曝露量の 90%予測区間は、9 倍の差の範囲を示した。

2 種類の曝露量 - 反応モデルが作成され、最初のモデルは全被験者を対象とし、2 つ目のモデルは *NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者のみを対象とした。両モデルで、ラロトレクチニブの臨床反応の最も強力な予測因子は、曝露量にかかわらず *NTRK* 融合遺伝子であった。最初のモデルでは、その他の変数として、好中球絶対数及び過去の放射線療法が含まれたが、これらの変数の影響は *NTRK* 融合遺伝子型と比較して極めて小さかった。2 つ目のモデルでは、*NTRK* 融合遺伝子の有無以外の反応の予測因子として選択されたのは、好中球絶対数のみであったが、本試験での被験者の範囲では、好中球絶対数の影響は比較的小さかった。

*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者のみを対象とした解析でのラロトレクチニブの平均 1 日総投与量の AUC と奏功の視覚的事後予測性能評価を図 2.5.3.3-1、成人及び小児被験者に予定される用法用量でラロトレクチニブを投与したときの薬物動態パラメータを表 2.5.3.3-1 に示す。

検討したラロトレクチニブ曝露量（例：$C_{max}$、AUC 又は $C_{av}$）のいずれも奏効の確率に統計学的に有意な影響を及ぼさなかったことから、臨床試験で用いたすべてのラロトレクチニブの用量及び広範囲の曝露量（1,276～14,723ng･h/mL）が奏効を達成するのに適切であることが示唆された。予定される用法用量〔成人では 100mg、小児では 100mg/$m^2$（最大 100mg）を 1 日 2 回投与〕での曝露量〔AUC(0-24)：3,000～5,500ng･h/mL〕は、曝露量 - 反応関係を検討した範囲内であった。上述のように、AUC(0-24)が 1,276～14,723ng･h/mL で十分な効果を示すため、ラロトレクチニブの曝露量の被験者間でのばらつきは、有効性に影響を及ぼさないと考えられる。更に、内因性又は外因性因子に起因する曝露量の変化がラロトレクチニブの有効性に影響を与える可能性は低い。




Source: 5.3.3.5.2 R-12348/Figure 16

Solid circles represent response rates for observed data (7 equally sized bins were created and plotted at the mean total daily AUC for that bin). Black line represents the model-predicted response rate. Grey shading represents the 90% prediction interval for the response rate after 200 simulations.

**図 2.5.3.3-1　*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者のみを対象とした解析でのラロトレクチニブの平均 1 日総投与量の AUC と奏功の視覚的事後予測性能評価**

**表 2.5.3.3-1 成人及び小児被験者に予定される用法用量でラロトレクチニブを投与したときの薬物動態パラメータ（算術平均値±標準偏差）**

| Study | Dose Regimen | Visit | N | $C_{max}$ (ng/mL) | AUC(0-24) (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 20288 (Adults) | 100 mg BID | C1D1 | 39 | 1042 ± 651 | 5033 ± 3589[a] | 1.76 ± 0.61 |
| | | C1D8 | 37 | 914 ± 445 | 5410 ± 3813 | 2.99 ± 1.52 |
| 20290 (Pediatric) | 100 mg/m² BID (with maximum of 100 mg BID) | C1D1 | 15 | 976 ± 544 | 5194 ± 3798 | 2.24 ± 0.76[b] |
| | | C4D1 | 6 | 912 ± 330 | 3030 ± 817 | 2.31 ± 0.34[c] |

Source: 5.3.3.2.1 R-12219/Appendix 16.6.1/Table 7.2-20
5.3.5.2.4 R-12221/Appendix 16.6.1/Listing 6.3-4
C1D1=Cycle 1 Day 1, C1D8=Cycle 1 Day 8, C4D1=Cycle 4 Day 1
a: Calculated as AUC(0-12) multiplied by 2; b: n=10; c: n=3

### 2.5.3.3.2 濃度と効果との関係（QT 間隔）

参照項目：2.7.2.3.2

試験 20292 でのラロトレクチニブ 100～900mg 単回投与後の濃度－反応解析では、検討した中での最高濃度〔900mg を単回投与したときの $C_{max}$（算術平均値±標準偏差：7,440±2,430ng/mL、N＝6）〕でも、血漿中ラロトレクチニブ濃度と補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）との間に有意な関係は認められなかった。その曝露量は、100mg を 1 日 2 回投与した癌患者の $C_{max}$（算術平均値±標準偏差：914±445ng/mL、N＝37）より約 8 倍高い濃度に相当する。この差は、強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬（ITZ 反復投与）とラロトレクチニブを併用投与したときの $C_{max}$ を臨床で想定される最大の血漿中薬物濃度と考え、その上昇率（約 2.8 倍）よりもはるかに大きいことから、8 倍という幅は心臓へのリスクを評価するには十分であると考えられた。カテゴリカル解析では、ベースライン時又は投与後に 450msec を超える QTcF 値若しくは 30msec を超えるベースラインからの変化は認められなかった。また、日本人においてもラロトレクチニブ 100～400mg 単回投与後の濃度範囲において、血漿中ラロトレクチニブ濃度と QTcF との間に有意な関係は認められなかった。更に、ラロトレクチニブは最大濃度を超えてもヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）チャネルを阻害しなかった〔$IC_{50}$：147 μM（62,900ng/mL）〕。

したがって、ラロトレクチニブの不整脈誘発の潜在的リスクは非常に低いと考えられる。

### 2.5.3.3.3 探索的曝露量－反応（安全性）解析

参照項目：2.7.2.3.7

解析 LOXO-101-DMPK-060 の目的は、探索的な曝露量－反応（安全性）解析を実施し、重要な有害事象の強力な予測因子である曝露量を特定することであった。曝露量パラメータとしてはノンコンパートメント法により算出した AUC(0-24)を用いた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までのデータでは実際の時刻を解析に用いたが、それ以降のデータは予定時間を解析に用いた。

ラロトレクチニブの曝露量と有意な関連性が認められた安全性評価項目は貧血のみであった。しかし、その発現割合はラロトレクチニブの曝露量に強い関連性が認められなかった。その他の 14 項目の安全性指標と曝露量には有意な関連は見出されなかった。

この貧血の知見（p＝0.025）について、ロジスティック回帰に対して McFadden の決定係数 $R^2$ を用いて関係の予測検出力を決定することにより更なる評価を行った。その結果、ラロトレクチニブの曝露量が貧血の発現割合の変動をほとんど説明できないことが示された。この検討からも貧血の発現割合はラロトレクチニブの曝露量に強く依存するものではないことが示唆された。

## 2.5.4　有効性の概括評価

### 2.5.4.1　有効性評価の概略

試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 を、ラロトレクチニブの有効性評価に用いた。これらの試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で進行中である。有効性の結果は、個別試験、併合解析を含め、特に断らない限り、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にカットオフしたデータに基づいた。試験の一覧は表 2.5.1.3-1 参照。

2.5.4 では、主に、*NTRK* 融合遺伝子陽性かつ中枢神経系原発腫瘍以外の腫瘍を有し、独立評価委員会（IRC）判定が行われた被験者について、3 試験の併合データを示す（2.5.4.7.1）。また、中枢神経系原発腫瘍の被験者 24 例における治験責任（分担）医師判定の結果を 2.5.4.7.2 に示す。個別試験の結果については 2.7.3 に示すが、3 試験間で *NTRK* 融合遺伝子陽性被験者の有効性の結果に臨床的に重要な差は認められなかった（2.7.3.3.2.1）。また、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で試験 20289 及び試験 20290 に組入れられていた日本人被験者（すべて *NTRK* 融合遺伝子陽性）における結果を 2.5.4.7.1.5 に示す。

*NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者では、ラロトレクチニブの有効性は低かった（2.5.4.7.3）。

### 2.5.4.2　試験デザイン及び評価項目

#### 2.5.4.2.1　試験デザイン

試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 は、いずれも非盲検、非対照試験であった。

試験 20288 は用量漸増パート及び用量拡大パートからなる。用量漸増パートではラロトレクチニブの用量を 50mg QD～200mg BID の範囲で設定し、用量拡大パートでは 100mg BID とした。試験 20289 では、ラロトレクチニブの用量を 100mg BID とした。試験 20290 では、第 I 相用量漸増パートで逐次用量漸増を行い、推奨用量の決定後に第 I 相拡大パートを実施した。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍（乳児線維肉腫、その他の頭蓋外固形腫瘍、及び中枢神経系原発腫瘍）を有する患者を組入れる第Ⅱ相パートを設定し、推奨用量での投与を行った。3 試験をとおして、大部分の被験者で、ラロトレクチニブの開始用量として予定される用法用量（成人 100mg BID 小児 100mg/$m^2$ BID）が用いられた。

試験 20288 及び試験 20290 の主な目的はラロトレクチニブの安全性及び MTD の決定であったため、これらの試験への組入れは *NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に限定しなかった。試験 20289、並びに治験実施計画書改訂後の試験 20288 及び試験 20290 では、*NTRK* 融合遺伝子陽性患者のみを組入れた。

いずれの試験でも、スクリーニング時、奇数サイクルの第 1 日又はその付近、及び投与終了時に、CT、PET 又は MRI による画像検査を実施し、病変を評価した。1 サイクルは 28 日間とした。これらは固形腫瘍での標準的な方法であり、評価スケジュール（8～12 週ごと）は実診療で一般的に用いられている。試験 20289 のコホート 7（中枢神経系原発腫瘍）の被験者では、サイクル 1 からサイクル 4 までは各サイクルの終了時、サイクル 5 からサイクル 12 までは 2 サイクルごと（偶数サイクルの終了時）に画像検査を実施した。いずれの試験でも、サイクル 13 以降は 3 サイクルごとに画像検査を実施した。

### 2.5.4.2.2 有効性評価

参照項目：2.7.3.1.3

有効性の評価項目には、奏効率、奏効期間、PFS、OS、病勢コントロール率及び QOL が含まれた。詳細は 2.7.3.1.3 に示す。奏効率は、最良総合効果が確定した完全奏効（CR）又は確定した部分奏効（PR）であった被験者の割合と定義した。

いずれの試験でも、腫瘍縮小効果の評価は、中枢神経系原発腫瘍以外の腫瘍では RECIST Ver 1.1、中枢神経系原発腫瘍では主に RANO に基づいた。腫瘍縮小効果は、治験責任（分担）医師及び IRC が判定した。なお、中枢神経系原発腫瘍では治験責任（分担）医師による判定のみを行った。ベースライン時に測定可能病変を有するか否かについては、治験責任（分担）医師の評価を用いた。

各試験の総括報告書では治験責任（分担）医師判定に基づく結果を示した。2.7.3 には、主に IRC 判定に基づく結果を示すが、治験責任（分担）医師判定の結果も示す。

### 2.5.4.3 併合解析

参照項目：2.7.3.1.4

*NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者における腫瘍縮小効果について、3 試験（試験 20288、試験 20289、試験 20290）の併合解析を実施した。主要評価は、3 試験で最初に組入れられた、中枢神経系原発腫瘍以外の腫瘍かつ測定可能病変を有する *NTRK* 融合遺伝子陽性被験者 55 例（primary analysis set：PAS）を対象に実施した。中枢神経系原発腫瘍を除外した理由は 2.5.4.7.2 に示す。PAS（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を用いた主要解析において、奏効率は 75%（95%CI：61%～85%）であり、95%CI の下限値は事前に規定した閾値である 30%以上であった。

この結果に基づき、米国他での新薬申請を行った。なお、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、計 78 例の *NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者がラロトレクチニブの投与を受けていた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にカットオフしたデータに基づき、個別試験の総括報告書を作成した。

本 2.5.4 は、特に断らない限り、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にカットオフしたデータに基づいた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点では、208 例の *NTRK* 融合遺伝子陽性被験者がラロトレクチニブ投与を受けていた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にカットオフしたデータに基づく個別試験の総括報告書も作成した。

#### Primary Analysis Set (PAS)

PAS には、試験 20288、試験 20289、試験 20290 に組入れられ、以下のすべての基準を満たす最初の 55 例（小児及び成人）を含めた。この被験者数（55 例）は、中間解析のために事前に規定した。データカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（55 例目の被験者の組入れから約 6 ヵ月後）とした。

① 治験実施施設の検査で *NTRK* 融合遺伝子陽性が確認されたもの

② 中枢神経系原発腫瘍以外の腫瘍を有し、RECIST Ver 1.1 によりベースライン時に測定可能病変が一つ以上あるとされたもの

③ ラロトレクチニブの投与を 1 回以上受けたもの

Extended primary analysis sets（ePASx）として、各データカットオフ時点において、PAS に加え、PAS の 55 例目以降に組入れられ、PAS の基準を満たした被験者を含めた。

本申請には、ePAS4（4 度目のデータカットオフ）として、PAS の 55 例に加え、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに治験薬投与が開始され、PAS の基準を満たした被験者を含めた。データカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり、計 164 例の被験者が含まれた。

Supplemental analysis sets (SAS)

上記以外にラロトレクチニブ投与を受けた被験者について、更に解析対象集団（iSAS1、SAS2、SAS3）を設定した（2.7.3.1.4.1）。これらの解析対象集団間で被験者は重複しない。SAS3 には PAS の基準①、③を満たし、中枢神経系原発腫瘍を有する被験者を含めた。腫瘍の評価には IRC 判定ではなく、治験責任（分担）医師判定を用いた。結果を 2.5.4.7.2 に示す。

ラロトレクチニブ投与を受けた 279 例のうち、*NTRK* 融合遺伝子非陽性の被験者は 71 例で、これらの被験者ではラロトレクチニブの有効性は低かった（2.5.4.7.3）。*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者は 208 例で、このうち 164 例が ePAS4 に含まれた。SAS3（中枢神経系原発腫瘍）には 24 例が含まれた（2.5.4.7.2.1）。

### 2.5.4.4 解析方法

IRC による独立した画像評価のための Imaging Review Charter を作成した。また、3 試験の併合解析用の統計解析計画書（SAP）（5.3.5.3.1 IA_SAP）を作成した。

#### 2.5.4.4.1 被験者数の設定

有効性の主要解析において、*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者でのラロトレクチニブ投与時の奏効率を 50%以上と仮定した。80%の検出力を確保し、奏効率の推定値についての二項分布に基づく正確な両側 95%CI の下限値が 30%を超えるためには、55 例の被験者が必要と推定された。

前治療で病勢進行となった *NTRK* 融合遺伝子陽性の患者において、奏効率の下限値を 30%とすることは臨床的に意味があると考えられ、承認された標的治療による推定奏効率とも合致する。主要解析において、奏効率の推定値が 46%以上の場合、95%CI の下限（Clopper-Pearson 法）は 30%を超えると考えられた。この値は、最近承認された他剤での奏効率の推定値（オラパリブ、セリチニブ及びクリゾチニブで 34%～61%）の範囲内であった。

#### 2.5.4.4.2 有効性解析

参照項目：2.7.3.1.4.3

有効性の主要評価項目は、RECIST Ver 1.1（中枢神経系原発腫瘍以外の腫瘍の被験者）に基づく IRC 判定による奏効率であった。PAS 及び ePAS4 での評価を行った。

副次評価項目には以下の項目を含めた。

- 中枢神経系原発腫瘍以外の腫瘍の被験者における、治験責任（分担）医師判定に基づく奏効率（RECIST Ver 1.1）
- 中枢神経系原発腫瘍の被験者における、治験責任（分担）医師判定に基づく奏効率（RECIST Ver 1.1 又は RANO）
- 奏効までの期間：IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定に基づく
- 最良効果までの期間：IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定に基づく

- 奏効期間：IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定に基づく
- 病勢コントロール率：IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定に基づく
- 無増悪生存期間（PFS）：IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定に基づく
- 全生存期間（OS）

最良総合効果は、ラロトレクチニブの投与開始日から、病勢進行（PD）が記録された日（RECIST Ver 1.1）、他の治療又は癌関連手術が行われた日、又はデータカットオフ日のうち最も早い日までの間にみられた、最良の腫瘍縮小効果とした。最良総合効果は例数と百分率で記述的に要約した。外科的切除治療を受け、切除断端陰性とされた被験者は pathological CR（又は surgical CR）とみなし、CR に分類した。

奏効率（最良総合効果が確定した CR 又は PR であった被験者の割合）について、点推定値とともに Clopper-Pearson 法を用いた正確な両側 95%CI を算出した。病変サイズの変化として、各被験者について、各時点で標的病変の径和のベースラインからの変化率を算出した。病変サイズの最良変化率は、中央値及び四分位範囲を用いて記述的に要約した。

性別、年齢範囲、人種、癌腫、ベースラインの疾患特性及び *NTRK* 融合遺伝子のタイプ（分子種、融合パートナー）別に、奏効率の部分集団解析を行った。

IRC 判定と治験責任（分担）医師判定の一致率を表にまとめた。IRC 判定を有効性の主要解析に用い、治験責任（分担）医師判定は補足的に用いた。

### 2.5.4.5 試験対象集団

参照項目：2.7.3.1.2

試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 により、成人及び小児の局所進行性又は転移性の腫瘍を有する患者を対象にラロトレクチニブの有効性及び安全性を評価した。広範な選択基準により、多様な癌腫の患者を組入れた。腫瘍の分子特性は、米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）又は同等の認証を受けた検査機関で評価された。

試験 20289 の組入れ基準には、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者であることを含めたが、試験 20288 及び試験 20290 への組入れは、当初は *NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に限定しなかった（2.5.4.2.1）。乳児線維肉腫患者（試験 20290）は、既知の *NTRK* 融合遺伝子の陽性率[18,33]に基づき、*NTRK* 遺伝子検査の有無にかかわらず *NTRK* 融合遺伝子陽性とみなした（ただし、多くの患者で組入れ前に検査が実施されていた）。

腫瘍の分子特性についての主な検査方法は、次世代シーケンシング（NGS）、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）、及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法（RT-PCR）であった。*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者 78 例における検査方法の内訳は、DNA ベースの NGS が 43.6%、RNA ベースの NGS が 48.7%、FISH が 6.4%、RT-PCR が 1.3%であった。

いずれの試験でも、原発部位に応じた適切な治療を受けた患者を組入れることとした。また、適切な標準的治療に忍容性がない又は臨床的に意味のある効果を得られる可能性が低いと治験責任（分担）医師が判断した患者も組入れ可とした。

主要な有効性の解析対象集団である PAS 及び ePAS4 には、RECIST Ver 1.1 に基づきベースライン時に測定可能な病変が 1 つ以上認められ、ラロトレクチニブが 1 回以上投与され、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された中枢神経系原発腫瘍以外の腫瘍の被験者を含めた（2.5.4.3）。

### 2.5.4.6 用量選択

予定される用法用量は、成人では 100mg BID、小児では 100mg/m$^2$ BID（最大用量 100mg BID）である。これらの用量での、成人及び小児におけるラロトレクチニブの曝露量は同様であった（2.5.3.2.7）。ラロトレクチニブの MTD は決定されなかったが、曝露量のデータ及び臨床成績から、本用量の選択が支持された。

曝露量－反応のモデル解析により、奏効（PR 又は CR）の最も強力な予測因子は *NTRK* 融合遺伝子陽性であることが示された。ラロトレクチニブの曝露量（$C_{max}$、AUC など）は奏効の確率に統計的に有意な影響を及ぼさなかったことから、臨床試験で用いられたラロトレクチニブの用量及び広範囲の曝露量（1,276～14,723ng･h/mL）は奏効を達成するのに適切であることが示唆された（図 2.5.3.3-1）。予定される用法用量でのラロトレクチニブの曝露量は、曝露量－反応関係の範囲内であった。この用量でラロトレクチニブの臨床的有効性がみられることは、血漿中の遊離型ラロトレクチニブ濃度と、細胞アッセイで効果がみられた濃度とも整合している。

更に、探索的な安全性の曝露量－反応解析において、貧血以外の安全性パラメータで曝露量と意味のある関連性はみられず、貧血の頻度も曝露量との強い関連性はみられなかった（2.5.3.3.3）。

*NTRK* 融合遺伝子陽性の成人被験者で最もよく用いられた開始用量は、予定される用法用量である 100mg BID であった（2.7.3.3.1.2.1）。ePAS4 では成人被験者の 109 例中 107 例（98%）にこの用量が投与された。200mg BID までの投与が行われたが、ePAS4 での最大用量は 150mg BID であった。小児では、ePAS4 の小児被験者 55 例中 46 例（84%）に予定される用法用量（100mg/m$^2$ BID、最大用量 100mg BID）が投与され、他の被験者のほとんどは、生理学的薬物速度論（SimCyp）による年齢及び体表面積（BSA）による被験者ごとの用量と、その後の被験者ごとの PK による用量調整から、同程度の投与量及び曝露を受けた。

### 2.5.4.7 有効性の結果

#### 2.5.4.7.1 *NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍（中枢神経系原発腫瘍を除く）

##### 2.5.4.7.1.1 被験者集団

参照項目：2.7.3.3.1.2

3 試験において、*NTRK* 融合遺伝子陽性の成人又は小児の被験者 208 例が組入れられた。PAS には 55 例、ePAS4 には 164 例（PAS の 55 例を含む）が含まれた（これらの集団に含まれない被験者の詳細は 2.5.4.3 参照）。ePAS4 の 164 例のうち、90 例（55%）がデータカットオフ時点で投与を継続していた。

ePAS4 の年齢の中央値は 42 歳（範囲：0.1～84 歳）であった。164 例中、小児（18 歳未満）は 55 例（34%）であった。最も多かった年齢範囲は 45～64 歳（29%）であり、65 歳以上の被験者は 31 例（19%）であった。

ePAS4 には、17 種類の癌腫が含まれた（このうち 12 種類は PAS にも含まれた）。よくみられた癌腫は、軟部肉腫〔36 例、22%（乳児線維肉腫は除く）〕、乳児線維肉腫（32 例、20%）、甲状腺癌（27 例、16%）及び唾液腺癌（21 例、13%）であった（これらが ePAS4 の 71%を占める）。

多くの被験者が *NTRK1* 融合遺伝子（41%）又は *NTRK3* 融合遺伝子（51%）を有しており、よくみられた融合パートナーは、*ETV6-NTRK3*（43%）、*TPM3-NTRK1*（18%）、及び *LMNA-NTRK1*（8%）であった。

ePAS4 の 164 例中 154 例（94%）が癌に対する前治療歴（外科手術、放射線療法又は全身療法）を有していた。全身療法歴を 77%の被験者が有しており、レジメン数の中央値は 1 で、1～2 レジメンが 51%、3 レジメン以上が 27%であった。これらのことから、*NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍を有する患者は、概して、利用可能な治療により病勢進行していること、また被験者集団が、想定される患者集団を反映している可能性が高いことが示された。

### 2.5.4.7.1.2 奏効率及び病勢コントロール率

参照項目：2.7.3.3.2.2.1

ePAS4 における IRC 判定に基づく奏効率は 73%（95%CI：65%～79%）であった。また最良総合効果は、CR が 31 例（19%）、pathological CR が 8 例（5%）、PR が 80 例（49%）であった（表 2.5.4.7-1）。PAS でも同様の結果が得られた。

ePAS4 において、病勢コントロール率（最良総合効果が、確定した CR、pathological CR、PR、又は 16 週以上持続する SD の被験者の割合）は 84%（95%CI：77%～89%）であった。PAS でも同様の結果が得られた。

IRC 判定と治験責任（分担）医師判定に基づく結果は概して一致していた（表 2.5.4.7-1）。IRC 判定と治験責任（分担）医師判定の一致率は 88.4%（145/164 例）であった（2.7.3.3.2.2.2）。

**表 2.5.4.7-1 奏効率及び病勢コントロール率〔併合解析、IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定、ePAS4〕**

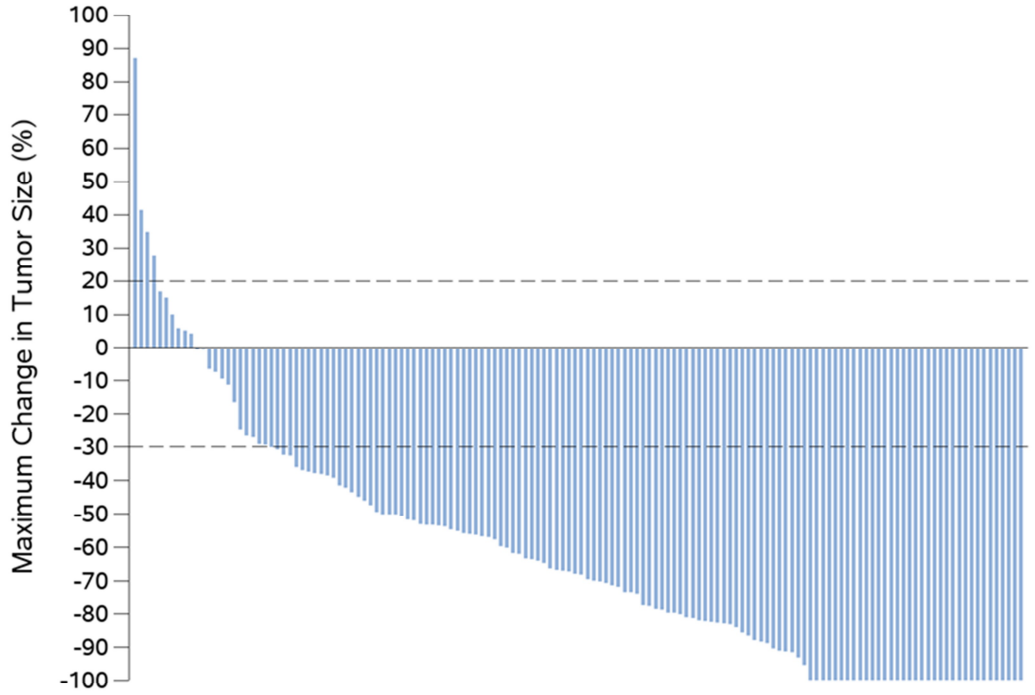
| | **IRC Assessment** | **Investigator Assessment** |
|---|---|---|
| N | 164 | 164 |
| **Best overall response, n (%)** | | |
| Complete response | 31 (19) | 26 (16) |
| Pathological complete response | 8 (5) | 6 (4) |
| Partial response[a] | 80 (49) | 98 (60) |
| Stable disease | 25 (15) | 20 (12) |
| ≥16 weeks | 18 (11) | 11 (7) |
| Progressive disease | 13 (8) | 10 (6) |
| Not evaluable | 7 (4) | 0 |
| Not determined | 0 | 4 (2) |
| **Overall response rate (confirmed CR/PR), n (%)** | **119 (73)** | **130 (79)** |
| 95% CI | 65, 79 | 72, 85 |
| **Disease control rate, n (%)** | **137 (84)** | **141 (86)** |
| 95% CI | 77, 89 | 80, 91 |

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.3.1.3.3, 14.3.1.6.4, 14.3.5.3.3, 14.3.5.6.4

a A pathological CR was a CR achieved by patients who were treated with larotrectinib and subsequently underwent surgical resection with no viable tumor cells and negative margins on postsurgical pathology evaluation. The pre-surgical best response for these patients was reclassified pathological CR after surgery following RECIST v1.1.

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; PR = partial response

ePAS4 における、IRC 判定に基づく病変サイズの最大変化率（Waterfall プロット）を図 2.5.4.7-1 に示す。最大変化率は、測定可能病変及び投与開始後の評価を有する被験者について示した。最大変化率の中央値は 68%の減少であった。




Source: 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.3.3.3
Disease assessments based on IRC using RECIST (version 1.1).
Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; ePAS4 = extended primary analysis set 4;
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

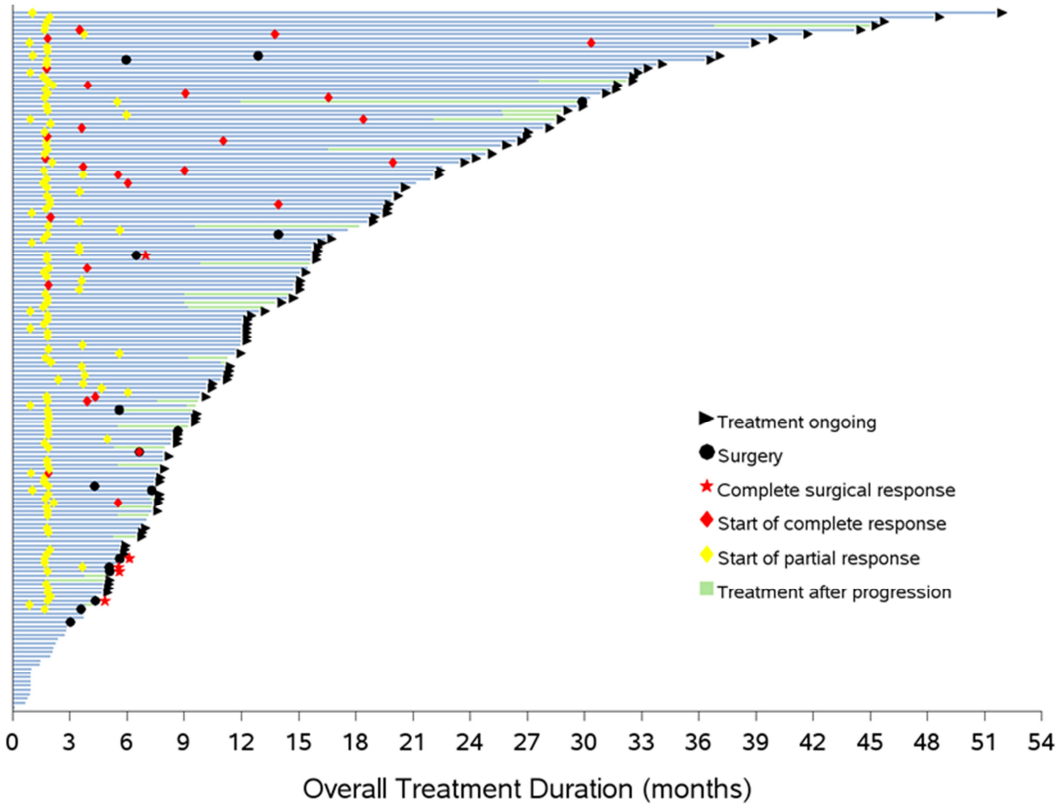
**図 2.5.4.7-1　病変サイズの最大変化率（併合解析、IRC 判定、ePAS4）**

### 2.5.4.7.1.3　副次評価項目

参照項目：2.7.3.3.2.2

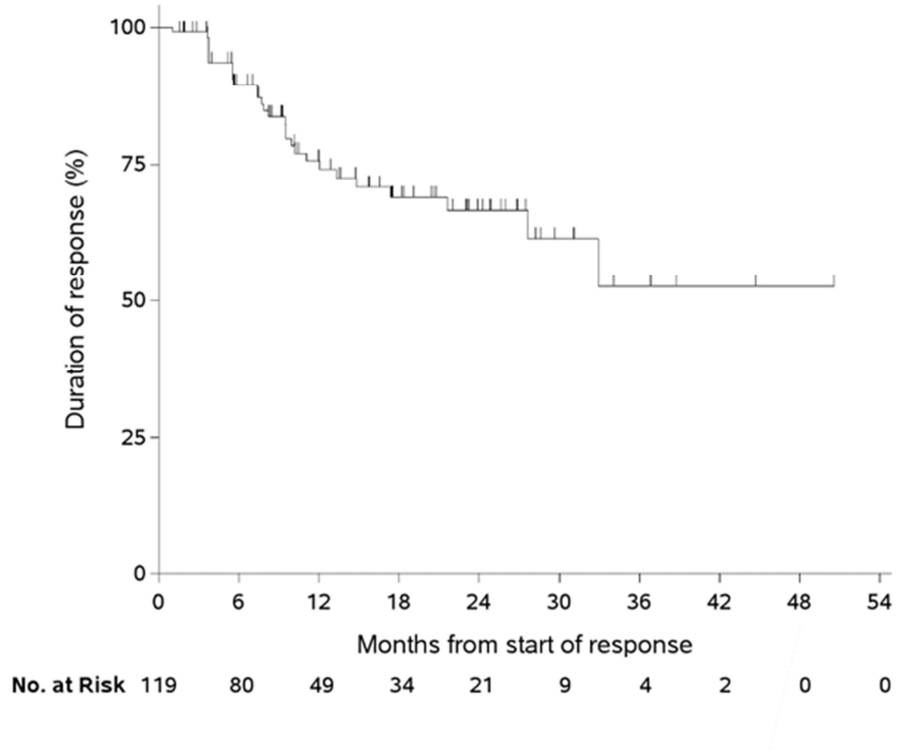
ePAS4 において、IRC 判定に基づき 119 例に奏効が認められた。奏効までの期間の中央値は 1.84 ヵ月（範囲：0.92～14.55 ヵ月）で、これは投与開始後の最初の画像検査の時期に相当した。データカットオフ時点で 119 例中 90 例（76%）で奏効が持続しており、29 例（24%）は病勢進行となった。奏効期間の中央値は推定不能であった。観察期間の中央値は 15.7 ヵ月であった。Kaplan-Meier 推定による投与開始後 6 ヵ月時点での奏効の持続率は 89%（95%CI：84%～95%）で、12 ヵ月時点では 76%（95%CI：67%～85%）であった。

ePAS4 における、治験責任（分担）医師判定に基づく奏効までの期間、投与期間及び奏効期間を図 2.5.4.7-2 に示す。多くの場合、奏効はサイクル 2 の開始時付近（ベースライン後の初回の画像評価の時期）に認められた。




Source: 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.2.7
Disease assessments were performed by investigators using RECIST, version 1.1. A pathological CR was a CR achieved by patients who were treated with larotrectinib and subsequently underwent surgical resection with no viable tumor cells and negative margins on postsurgical pathology evaluation. The pre-surgical best response for these patients was reclassified pathological CR after surgery following RECIST v1.1. Pathological CR was referred to as surgical CR in figure.
Abbreviations: ePAS4 = expanded primary analysis set 4; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

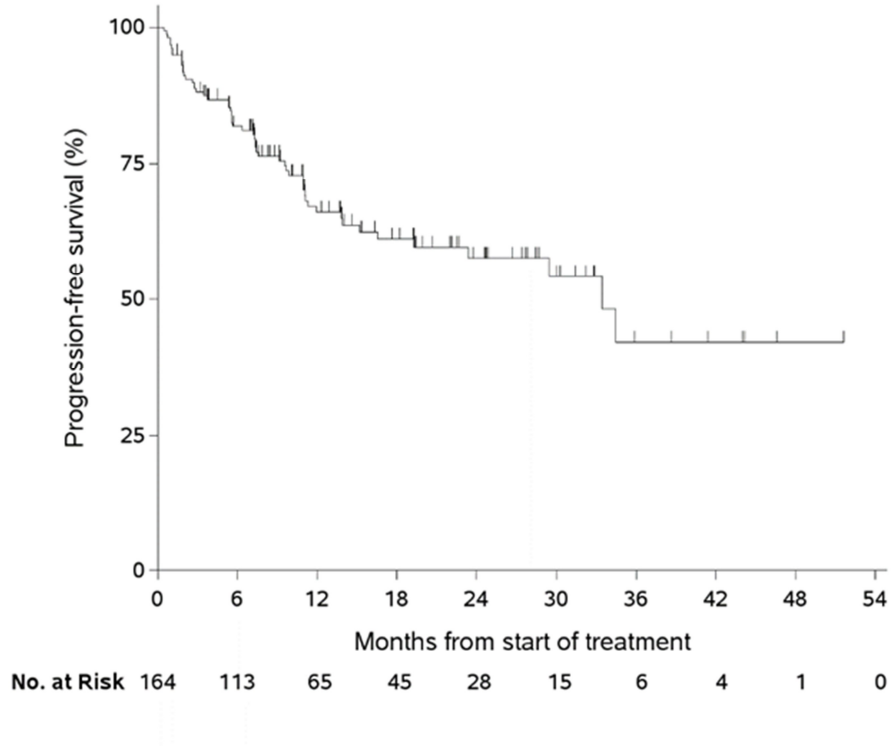
図 2.5.4.7-2　奏効までの期間及び投与期間〔併合解析、治験責任（分担）医師判定、ePAS4〕




Source: 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.7.3.3
Duration of response is defined as the time from the start date of CR or PR (whichever response is recorded first) to the earlier of documented disease progression or death due to any cause. Disease assessments were performed by IRC using RECIST, version 1.1. Vertical tick marks represent censored patients.
Abbreviations: CR = complete response; ePAS4 = extended primary analysis set 4; IRC = Independent Review Committee; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**図 2.5.4.7-3 奏効期間の Kaplan-Meier プロット（併合解析、IRC 判定、ePAS4）**

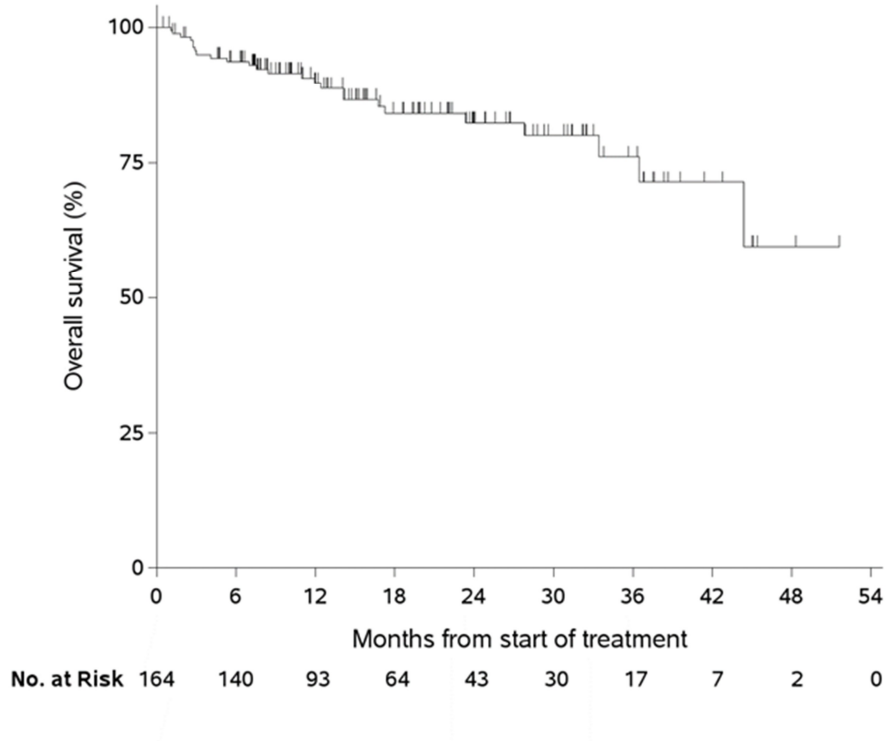
ePAS4 において、IRC 判定に基づく PFS の中央値は 33.4 ヵ月（95%CI：19.3 ヵ月～推定不能）であった。観察期間の中央値は 14.0 ヵ月であった。無増悪生存率は、投与開始後 6 ヵ月で 82%、12 ヵ月時点で 66%であった。PFS の要約統計量は治験責任（分担）医師判定と IRC 判定で同様であった。治験責任（分担）医師判定に基づく PFS の中央値は 36.8 ヵ月（95%CI：25.7 ヵ月～推定不能）であった。




Source: 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.8.3.3
PFS is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of larotrectinib and the earliest date of documented disease progression or death (whatever the cause). Disease assessments were performed by IRC using RECIST, version 1.1.
Vertical tick marks represent censored patients.
Abbreviations: ePAS4 = extended primary analysis set 4; IRC = Independent Review Committee; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

図 2.5.4.7-4 PFS の Kaplan-Meier プロット（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

ePAS4 において、OS の中央値は推定不能であった。観察期間の中央値は 15.8 ヵ月であった。生存率は、投与開始後 12 ヵ月時点で 90%（95%CI：85%～95%）であり、24 ヵ月時点で 82%（95%CI：75%～90%）であった。PAS でも同様の結果が得られた。




Source: 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.9.3.4
Overall survival is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of larotrectinib and the date of death (whatever the cause).
Patients who were alive or lost to follow-up as of the data cutoff date were right-censored. The censoring date was determined from the date the patient was last known to be alive.
Vertical tick marks represent censored patients
Abbreviation: ePAS4 = extended primary analysis set 4

図 2.5.4.7-5 OS の Kaplan-Meier プロット（併合解析、ePAS4）

### 2.5.4.7.1.4 部分集団解析

参照項目：2.7.3.3.3

IRC 判定に基づく奏効率について、人口統計学的特性及び疾患特性別の部分集団解析を行った。また、奏効期間を癌腫別に解析した。

#### 2.5.4.7.1.4.1 人口統計学的特性及びその他の特性別

ePAS4 における人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性別の奏効率について、部分集団間で臨床的に重要な差はみられなかった（表 2.5.4.7-2）。

表 2.5.4.7-2 人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性別の奏効率〔併合解析、IRC 判定、ePAS4〕

| | N | CR + PR | ORR% (95% CI) |
|---|---|---|---|
| **Overall** | **164** | **119** | **73 (65, 79)** |
| **Age** | | | |
| Adults (≥18 years) | 109 | 69 | 63 (54, 72) |
| 18 to <65 years | 78 | 53 | 68 (56, 78) |
| ≥65 years | 31 | 16 | 52 (33, 70) |
| Pediatrics (<18 years) | 55 | 50 | 91 (80, 97) |
| 1 month to <2 years | 31 | 31 | 100 (89, 100) |
| 2 to <6 years | 10 | 9 | 90 (55, 100) |
| 6 to <12 years | 9 | 5 | 56 (21, 86) |
| 12 to <18 years | 5 | 5 | 100 (48, 100) |
| **Sex** | | | |
| Male | 80 | 63 | 79 (68, 87) |
| Female | 84 | 56 | 67 (56, 77) |
| **Race** | | | |
| White | 126 | 95 | 75 (67, 83) |
| Asian | 9 | 3 | 33 (7, 70) |
| Black/African American | 5 | 1 | 20 (1, 72) |
| Other/not reported | 24 | 20 | 83 (63, 95) |
| **Number of prior systemic regimens** | | | |
| 0 | 36 | 31 | 86 (71, 95) |
| 1 | 50 | 33 | 66 (51, 79) |
| 2 | 34 | 20 | 59 (41, 75) |
| 3 or more | 44 | 35 | 80 (65, 90) |
| **Baseline disease status** | | | |
| Metastatic | 122 | 82 | 67 (58, 75) |
| Locally advanced | 42 | 37 | 88 (74, 96) |

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.3.12.1.6, 14.3.12.2.6, 14.3.12.3.6, 14.3.12.4.6, Table 14.3.12.10.6, Table 14.3.12.11.6
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ePAS4 = extended primary analysis set 4; IRC = Independent Review Committee; ORR = overall response rate; PR = partial response

### 2.5.4.7.1.4.2 癌腫別及び *NTRK* 融合遺伝子の状態別

**奏効率**

ePAS4 において 4 例以上にみられた癌腫は 9 種類であった（表 2.5.4.7-3）。これらの癌腫について、軟部肉腫、唾液腺癌、乳児線維肉腫、消化管間質腫瘍（GIST）及び肺癌での奏効率は 77%以上であり、乳癌、甲状腺癌、悪性黒色腫及び結腸直腸癌（CRC）では 38%～60%であった。

ePAS4 において、胆管癌及び膵癌（各 2 例）、虫垂癌、肝癌及び前立腺癌（各 1 例）では、IRC 判定に基づく奏効例は認められなかった。なお、胆管癌の 2 例と膵癌の 1 例では IRC 判定による腫瘍縮小効果は PR の基準を満たさなかったが、胆管癌の 1 例では 29%、膵癌の 1 例では 27%の腫瘍縮小が認められ、治験責任（分担）医師判定では確定した PR とされた。

表 2.5.4.7-3 癌腫別の奏効率（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

| Tumor type | N | CR + PR | ORR % (95% CI) |
|---|---|---|---|
| **Overall** | **164** | **119** | **73 (65, 79)** |
| Soft tissue sarcoma | 36 | 29 | 81 (64, 92) |
| Infantile fibrosarcoma | 32 | 31 | 97 (84, 100) |
| Thyroid | 27 | 15 | 56 (35, 75) |
| Salivary gland | 21 | 18 | 86 (64, 97) |
| Lung | 13 | 10 | 77 (46, 95) |
| Colon | 8 | 3 | 38 (9, 76) |
| Melanoma | 7 | 3 | 43 (10, 82) |
| Breast | 5 | 3 | 60 (15, 95) |
| Non-secretory | 3 | 2 | 67 (9, 99) |
| Secretory | 2 | 1 | 50 (1, 99) |
| GIST | 4 | 4 | 100 (40, 100) |
| Bone sarcoma | 2 | 1 | 50 (1, 99) |
| Cholangiocarcinoma | 2 | 0 | 0 (NC) |
| Pancreas | 2 | 0 | 0 (NC) |
| Appendix | 1 | 0 | 0 (NC) |
| Cancer of unknown primary | 1 | 1 | 100 (3, 100) |
| Congenital mesoblastic nephroma | 1 | 1 | 100 (3, 100) |
| Hepatic | 1 | 0 | 0 (NC) |
| Prostate | 1 | 0 | 0 (NC) |

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Table 14.03.12.15.03
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ePAS4 = extended primary analysis set 4; GIST = gastrointestinal stromal tumor; IRC = Independent Review Committee; NC = not calculable; ORR = overall response rate; PR = partial response

*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者のみを組入れた試験 20289 では、癌腫別にコホートを設定し、コホート別の奏効率も評価した。ePAS4 に含まれる試験 20289 の被験者における、IRC 判定に基づく癌腫別（コホート別）の奏効率は、ePAS4 全体における結果と同様であった（2.7.3.3.2.2.7）。

ePAS4 において、多くの被験者（98%）が *NTRK3* 融合遺伝子又は *NTRK1* 融合遺伝子を有していた（表 2.5.4.7-4）。主要な融合パートナーで奏効が認められ、ラロトレクチニブの有効性は *NTRK* 融合遺伝子の種類に依存しないことが示唆された。

**表 2.5.4.7-4 *NTRK*融合遺伝子別及び主要な*NTRK*分子種別の奏効率（併合解析、IRC 判定、ePAS4）**

| *NTRK* (Fusion) | N | CR + PR | ORR % (95% CI) |
|---|---|---|---|
| **Overall** | **164** | **119** | **73 (65, 79)** |
| Fusion | | | |
| *NTRK1* | 68 | 43 | 63 (51, 75) |
| *NTRK2* | 4 | 2 | 50 (7, 93) |
| *NTRK3* | 92 | 74 | 80 (71, 88) |
| Isoform | | | |
| *ETV6-NTRK3* | 80 | 68 | 85 (75, 92) |
| *TPM3-NTRK1* | 30 | 22 | 73 (54, 88) |
| *LMNA-NTRK1* | 13 | 8 | 62 (32, 86) |

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.3.12.6.6, 14.3.12.7.6
*NTRK* gene isoforms reported by >5 patients are shown in the table
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ePAS4 = extended primary analysis set 4; IRC = Independent Review Committee; *NTRK* = neurotrophic tyrosine receptor kinase; ORR = overall response rate; PR = partial response

**奏効期間**

ePAS4 の癌腫別の部分集団解析において、ほとんどの癌腫で IRC 判定に基づく奏効期間の中央値は推定不能であった（観察期間の中央値：15.7 ヵ月）。Kaplan-Meier 推定による投与開始後 12 ヵ月時点での奏効の持続率は、唾液腺癌、甲状腺癌、GIST、乳児線維肉腫、軟部肉腫で 69%以上で、24 ヵ月時点では、唾液腺癌、軟部肉腫、乳児線維肉腫、肺癌、甲状腺癌で 58%以上であった（2.7.3.5）。

### 2.5.4.7.1.5 日本人被験者

参照項目：2.7.3.3.6

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、試験 20289 で 4 例、試験 20290 で 2 例が試験に組入れられ、治験薬が投与された。いずれの被験者も *NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍を有しており、癌腫は、乳児線維肉腫が 2 例、唾液腺癌、子宮頸部の腺様嚢胞癌、軟部肉腫、中枢神経系原発腫瘍が各 1 例であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で試験に組入れられていた被験者は 3 例のみであり、SAS3 に 1 例が SAS1 に 2 例が含まれ、ePAS4 に含まれた被験者はいなかった。

治験責任（分担）医師判定に基づく最良総合効果は、PR が 2 例、SD が 2 例で、2 例は観察期間が短く、治験薬投与開始後の画像評価が行われていないことから評価不能であった。

治験薬の投与期間が比較的短く、被験者数が少ないことから有効性の評価は困難であったが、日本人被験者でも PR 又は SD がみられ、ラロトレクチニブの有効性が示唆された。

### 2.5.4.7.2 *NTRK*融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍

参照項目：2.7.3.3.5

中枢神経系原発腫瘍の被験者は以下の理由により PAS 及び ePAS4 から除外した。

- 中枢神経系原発腫瘍では、奏効率よりも病勢コントロール率の方が有効性の評価に有用であり[36)]、適切な評価項目であると考えられる。

- CT 又は MRI による造影領域の変化には限界があり、腫瘍のサイズの変化、増大／活性に等しい訳ではない。造影は主に血液脳関門の破綻を示し、放射線手技、コルチコステロイドの投与量、炎症、発作活動などの多くの要因の影響を受ける[36)]。

- 手術や放射線治療は、浮腫、炎症、瘢痕を引き起こす可能性があり、中枢神経系原発腫瘍の被験者の画像評価に影響を与える可能性がある。

- 中枢神経系原発腫瘍の被験者では RANO 又は RECIST Ver 1.1 のいずれかを使用して評価を行い、中枢神経系原発腫瘍以外の腫瘍の被験者では RECIST Ver 1.1 を使用して評価を行った。RANO は RECIST に比べ、中枢神経系原発腫瘍の PR を特定するためにより詳細な要件を定義している。すなわち、RECIST では、主に標的病変の径和の変化を最良総合効果の評価に用いるが、RANO では臨床的安定性やコルチコステロイドへの依存等の他のパラメータも含む。

- 中枢神経系原発腫瘍の被験者では IRC 判定は行っていない。

### 2.5.4.7.2.1 被験者集団

SAS3 には、中枢神経系原発腫瘍を有し、PAS の基準①、③を満たす成人及び小児の被験者を含めた（2.5.4.3）。*NTRK* 融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍の被験者 24 例（試験 20289 7 例、試験 20290 17 例）が SAS3 に含まれ、20 例は小児で、4 例は成人であった。被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は 2.7.3.3.1.2.2 参照。

SAS3 の 24 例中 15 例（63%）が治験薬投与を継続していた。いずれの被験者も、予定される用法用量（成人：100mg BID、小児：100mg/$m^2$ BID）のラロトレクチニブを開始用量として受けていた。投与期間の中央値は 5.5 ヵ月であった。年齢範囲は 2～6 歳が最も多く（29%）、6～12 歳が 25%、12～16 歳が 21%であった。

*NTRK2* 融合遺伝子が最も多くみられ（16 例、67%）、融合パートナーは *BCR-NTRK2*（13%）、*SPECCIL-NTRK2*（8%）、*GKAP1-NTRK2*（8%）及び *ETV6-NTRK3*（8%）が多かった。

### 2.5.4.7.2.2 奏効率及び病勢コントロール率

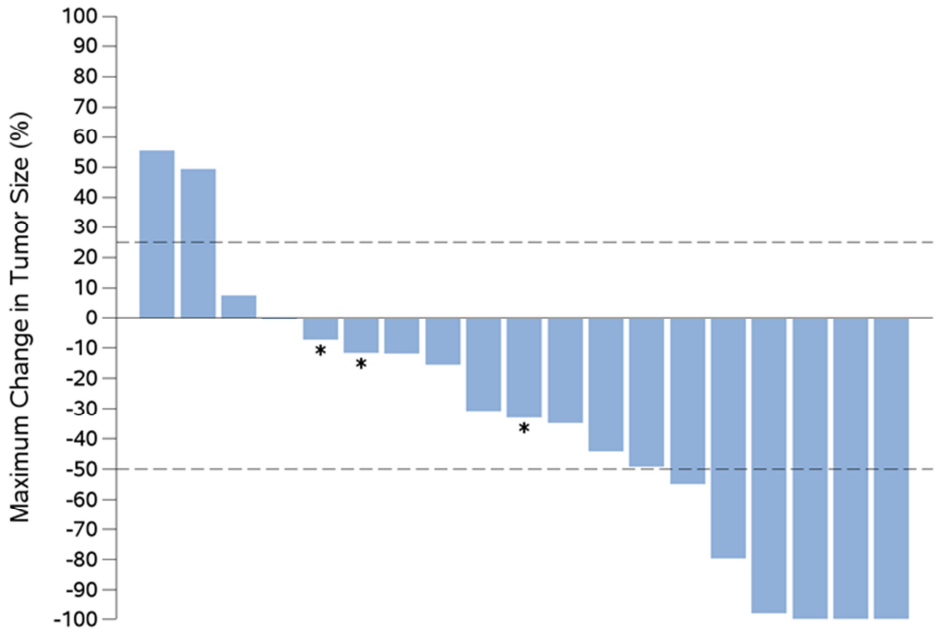
SAS3 における治験責任（分担）医師判定に基づく奏効率は 21%（95%CI：7%～42%）であり、CR が 2 例（8%）、確定した PR が 3 例（13%）にみられた（表 2.5.4.7-5）。また、未確定の奏効が 2 例にみられた。中枢神経系原発腫瘍の被験者ではそれ以外の腫瘍の被験者に比べて奏効率が低かったが、病勢コントロール率の差は小さかった。SAS3 において、24 例中 15 例で CR、PR 又は 16 週間以上続く SD が認められ、病勢コントロール率は、63%（95%CI：41%～81%）であった。なお、中枢神経系原発腫瘍の被験者における有効性評価には、奏効率よりも病勢コントロール率の方が適切であると考えられる（2.5.4.7.2）。

SAS3 のうち、測定可能病変を有し、治験薬投与開始後の画像評価を行った被験者（19 例）について、病変サイズの最大変化率（Waterfall プロット）を図 2.5.4.7-6 に示す。

表 2.5.4.7-5　奏効率及び病勢コントロール率〔併合解析、治験責任（分担）医師判定、SAS3〕

| | Primary CNS |
|---|---|
| N | 24 |
| **Best overall response, n (%)** | |
| Complete response | 2 (8) |
| Partial response, confirmed | 3 (13) |
| Partial response, pending confirmation[a] | 2 (8) |
| Stable disease | 15 (63) |
| 16 weeks or more | 10 (42) |
| Less than 16 weeks | 5 (21) |
| Progressive disease | 2 (8) |
| **Overall response rate (confirmed CR/PR), n (%)** | **5 (21)** |
| 95% CI | 7, 42 |
| **Disease control rate, n (%)** | **15 (63)** |
| 95% CI | 41, 81 |

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.3.1.6.3, 14.3.5.6.3
a: 2 additional patients experienced an unconfirmed PR, pending confirmation, as it had not yet been confirmed by a repeat assessment in no less than 28 days.
Abbreviations: CI = confidence interval; SAS3 = supplementary analysis set 3




Source: 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.3.6.3
Disease assessments based on RANO sum of products of diameters, unless noted otherwise.
* based on RECIST sum of longest diameters.
Abbreviations: RANO = Response Assessment in Neuro Oncology Criteria; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAS3 = supplementary analysis set 3

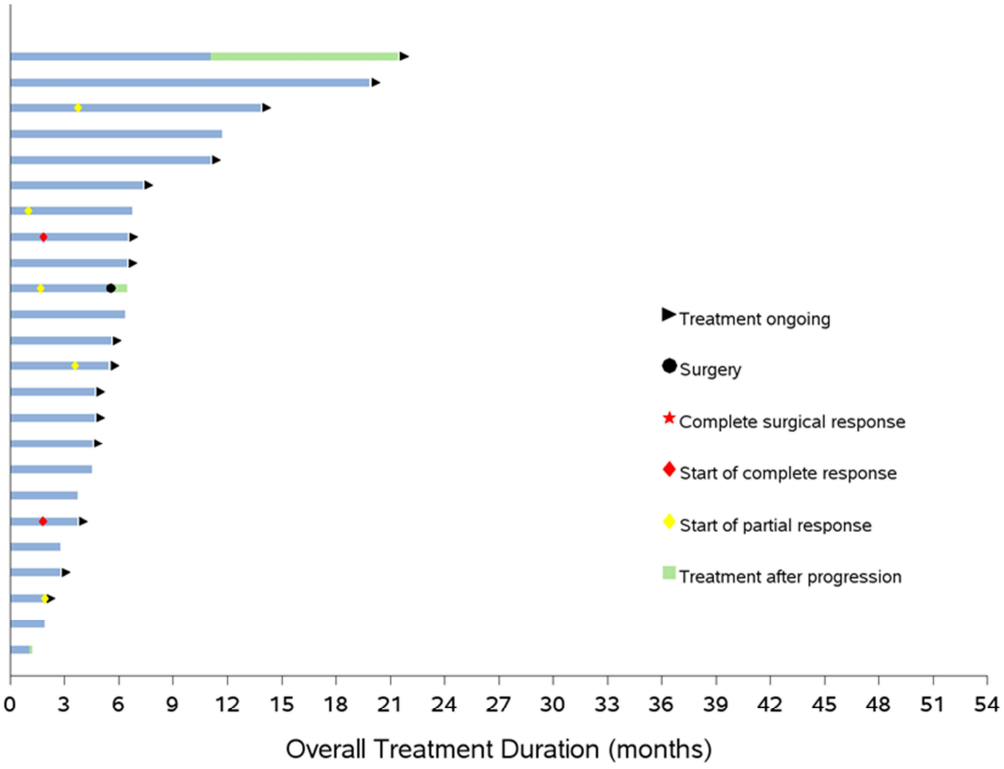
図 2.5.4.7-6　病変サイズの最大変化率〔併合解析、治験責任（分担）医師判定、SAS3〕

### 2.5.4.7.2.3　副次評価項目

SAS3 のうち、治験責任（分担）医師判定に基づく奏効例 5 例における奏効期間の中央値は 1.81 ヵ月（範囲：0.99～3.75 ヵ月）であり、この期間は、治験薬投与開始後の初回の画像評価の時期に相当する。データカットオフ時点で 5 例中 3 例（60%）で奏効が持続しており、2 例（40%）は病勢進行となった。奏効期間の中央値は 4.9 ヵ月であった。Kaplan-Meier 推定による投与開始後 6 ヵ月時点での奏効の持続率は 33%であった。

治験責任（分担）医師判定に基づく奏効までの期間、投与期間及び奏効期間を図 2.5.4.7-7 に示す。多くの場合、奏効はサイクル 2 の終了時又はサイクル 3 の開始時（ベースライン後の初回の画像評価の時期）に認められた。

治験責任（分担）医師判定に基づく PFS の中央値は 11.0 ヵ月（95%CI：5.4 ヵ月～推定不能）であり、観察期間の中央値は 5.6 ヵ月であった。無増悪生存率は、治験薬投与開始後 6 ヵ月時点で 72%、12 ヵ月時点では 28%であった。




Source: 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.2.6
Abbreviations: SAS3 = supplementary analysis set 3

図 2.5.4.7-7　奏効までの期間及び投与期間〔併合解析、治験責任（分担）医師判定、SAS3〕

データカットオフ時点で、OS の中央値は推定できなかった。Kaplan-Meier 推定による治験薬投与開始後 18 ヵ月時点での生存率は 88%（95%CI：65%～100%）であった。

### 2.5.4.7.3　*NTRK*融合遺伝子非陽性腫瘍

参照項目：2.7.3.3.4

試験 20288 及び試験 20290 に組入れられた *NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者 71 例において、CR は認められなかった。試験 20288 の 1 例（被験者[redacted]、軟部肉腫）は小さい腫瘍（径和 11mm）を有し、*NTRK1* 遺伝子増幅（融合ではない）が認められ、第 111 日より一過性の腫瘍縮小を示した。病変サイズは経時的に 11mm、7mm、6mm、及び 7mm となり PR に該当したが、画像アーチファクト（すなわち、断面の配置又は測定誤差）の可能性もある。奏効は短期間（3.8 ヵ月）であり、このことからも、腫瘍が小さいため正確な測定が困難であることが示唆された。

*NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者における投与期間の中央値は短かった。投与期間の中央値は、試験 20288 の *NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者で 1.8 ヵ月、陽性被験者で 28.3 ヵ月、試験 20290 ではそれぞれ 1.0 ヵ月、9.3 ヵ月であった。

*NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者における奏効率は 1%と低く、対して ePAS4 における奏効率は 73%であったことから、ラロトレクチニブは *NTRK* 融合遺伝子陽性患者にのみ有効であることが示唆された。

### 2.5.4.7.4　その他の有効性

#### 2.5.4.7.4.1　四肢切断又は外観を損なう手術の回避

参照項目：2.7.3.3.3.4

ラロトレクチニブを事前に投与することで手術に備えることができ、四肢温存手術の割合を高めることが可能であった。試験 20290 では、31 例の被験者〔乳児線維肉腫 21 例（67.7%）、軟部肉腫 10 例（32.3%）〕でスクリーニング時には切断又は外観を損なう手術以外の治療選択肢がなかった。全例にラロトレクチニブが投与され、いずれの被験者でも四肢切断は回避された。奏効が 29 例（CR 10 例、pathological CR 5 例、PR 14 例）にみられ、そのうち 20 例は手術を必要とせず、9 例ではより小さい切除で済んだ。奏効がみられなかった 2 例のうち、1 例は PD、他の 1 例は non-CR/non-PD を示した。

#### 2.5.4.7.4.2　健康関連 QOL

参照項目：2.7.3.3.2.2.6

試験 20289 及び試験 20290 で得られた QOL のデータを併合した。評価尺度として、EORTC QLQ-C30、EQ-5D-5L、PedsQL（年齢に応じたバージョン）、及び Wong-Baker FACES Pain Rating Scale を用いた。多くの被験者で、健康関連 QOL の改善が認められた。

### 2.5.4.7.5　有効性の要約

データカット日の異なる解析対象集団（PAS、ePAS4）において、様々な癌腫が含まれるのにもかかわらず、既存及び新規の被験者で一貫して継続的な奏効が示された。PAS の 55 例での奏効期間の中央値は 32.9 ヵ月（観察期間の中央値：28.2 ヵ月）であった。

ラロトレクチニブの臨床試験には種々の癌腫の被験者が含まれていた。ePAS4 には 17 種類の癌腫が含まれ、SAS3 には中枢神経系原発腫瘍の被験者が含まれた。ePAS4 と SAS3 を足し合わせた集団における、全体及び癌腫別の奏効率を表 2.5.4.7-6 に示す。奏効率は、多くの癌腫で 38%～100%であり、中枢神経系原発腫瘍では 21%であった。

表 2.5.4.7-6 癌腫別及び試験別の奏効率（併合解析、ePAS4 + SAS3）

| | N | CR + PR | ORR % (95% CI) |
|---|---|---|---|
| **Overall** | **188** | **124** | **66 (59, 73)** |
| **Tumor type** | | | |
| Soft tissue sarcoma | 36 | 29 | 81 (64, 92) |
| Infantile fibrosarcoma | 32 | 31 | 97 (84, 100) |
| Thyroid | 27 | 15 | 56 (35, 75) |
| Primary CNS | 24 | 5 | 21 (7, 42) |
| Salivary gland | 21 | 18 | 86 (64, 97) |
| Lung | 13 | 10 | 77 (46, 95) |
| Colon | 8 | 3 | 38 (9, 76) |
| Melanoma | 7 | 3 | 43 (10, 82) |
| Breast | 5 | 3 | 60 (15, 95) |
| GIST | 4 | 4 | 100 (40, 100) |
| Bone sarcoma | 2 | 1 | 50 (1, 99) |
| Cholangiocarcinoma | 2 | 0 | 0 (NC) |
| Pancreas | 2 | 0 | 0 (NC) |
| Appendix | 1 | 0 | 0 (NC) |
| Cancer of unknown primary | 1 | 1 | 100 (3, 100) |
| Congenital mesoblastic nephroma | 1 | 1 | 100 (3, 100) |
| Hepatic | 1 | 0 | 0 (NC) |
| Prostate | 1 | 0 | 0 (NC) |
| **Study** | | | |
| 20288 | 13 | 10 | 77 (46, 95) |
| 20289 | 105 | 61 | 58 (48, 68) |
| 20290 | 70 | 53 | 76 (64, 85) |

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.3.12.8.6, 14.3.1.6.3, 14.03.12.15.1
Based on IRC assessments if available, otherwise investigator assessment
Abbreviations: CI = confidence interval; CNS = central nervous system; CR = complete response; ePAS4 = extended primary analysis set 4; GIST = gastrointestinal stromal tumor; IRC = Independent Review Committee; NC = not calculable; ORR = overall response rate; PR = partial response; SAS3 = supplementary analysis set 3

様々な癌腫でみられた奏効率により、ラロトレクチニブの癌腫に依存しない有効性が支持された。希少な癌腫（乳児線維肉腫や乳腺類似分泌癌など）は、一般的な癌（肺癌、CRC など）に比べて高い割合で組入れられたが、希少な癌腫では *NTRK* 融合遺伝子が癌腫の特定に重要な役割を果たし、分子特性の検査が一般的に使用されていることが反映されていると考えられる。乳児線維肉腫や乳腺類似分泌癌などの癌腫では、確定診断に *NTRK* 融合遺伝子が重要であり、これらの癌腫の病因と定義づけられている。様々な癌腫の患者が組入れられたことから、標準的な前治療後に進行した固形癌患者における高いアンメットメディカルニーズが裏付けられた。

## 2.5.5 安全性の概括評価

### 2.5.5.1 同じ薬理学的分類に属する薬剤の有害作用

ラロトレクチニブは、3 種類の TRK タンパク質すべてに対して強力な阻害作用を有する経口低分子阻害薬の一つである。現時点では、TRK 阻害薬のクラスエフェクトに関する文献の情報は限られている[37)]。

TRK シグナル経路は神経系の発達と維持に寄与している。TRK 阻害薬は、中枢神経系に対し、浮動性めまいや体重増加、味覚異常、錯感覚、運動失調、歩行障害などのオンターゲット作用を引き起こすことが報告されている [37,38,39,40)]。そのため、神経学的事象を特に注目すべき有害事象に含めた（2.5.5.5.2.4）。

### 2.5.5.2 動物における毒性学的情報

ラロトレクチニブは、ヒト TRKA、TRKB 及び TRKC 活性の選択的阻害薬であり、*in vitro* ではオフターゲット活性を伴わず、ナノモルレベルで阻害活性を示す（2.4）。ラロトレクチニブの非臨床での安全性プロファイルは、安全性薬理試験及び毒性試験で包括的に検討した（2.4）。

ラロトレクチニブが投与された成人及び小児患者では、神経学的事象、好中球減少症及び肝機能への影響が重要な潜在的リスクとみなされる（2.7.4.1.1.2.2.1）。動物では、非臨床試験で認められた中枢神経系への作用は軽度であり、血液脳関門の通過しにくさと一致していた。中枢神経系は作用機序に基づく毒性の標的器官と考えられる。ラットでの白血球及びリンパ性器官への潜在的影響は、皮膚毒性に続発する炎症が関連した可能性があるが、ラット又はサルではリンパ球の減少又は変性の徴候は認められなかった。肝臓での薬物代謝酵素の誘導に伴う適応反応に加えて、血清トランスアミナーゼの上昇を含む肝機能へのわずかな一過性の影響がラット及びサルで認められた。ヒトと関連があると考えられるその他の所見は、軽度の貧血傾向、消化管への影響及び体重増加であった。後者の変化は薬理作用によるものと考えられる。ラット及びウサギでは胎児毒性は認められなかったが、妊娠中及び妊娠の可能性のある女性へのラロトレクチニブの使用においては、作用機序及びノックアウト動物での試験結果から、胎児に害を及ぼすリスクを除外できないと考えられる。

### 2.5.5.3 安全性評価計画

参照項目：2.7.4.1.1.2

ラロトレクチニブの臨床開発プログラムでは、標準的なアプローチと方法〔有害事象のモニタリング、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）パラメータの評価、バイタルサインの測定、12 誘導心電図の記録〕により安全性を評価した。試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 の試験スケジュールは概ね同様であったことから、これらの試験データの併合解析を実施した。なお、臨床薬理試験の安全性データは、併合解析に含めなかった。併合解析に含めたいずれの試験でも、有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のその時点の最新のバージョン（Ver 22.0）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE） Ver 4.03 を用いてグレード分類し、特に断らない限り、最悪グレードを示した。

安全性の併合解析では、以下の解析対象集団について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点の安全性データ（5.3.5.3.3 ISS）を示した。

- 安全性解析対象集団（以下、文中では SAF、表中では Overall Safety Analysis Set）：試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 に組入れられ、ラロトレクチニブを 1 回以上投与された *NTRK* 融合遺伝子陽性又は非陽性腫瘍を有する被験者

- SAF のうち *NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者集団（以下、文中では *NTRK* 融合遺伝子陽性集団、表中では *NTRK* Gene Fusion Analysis Set）：試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 に組入れられ、ラロトレクチニブを 1 回以上投与され、*NTRK* 融合遺伝子を有することが確認された被験者

- 有効性評価が可能であった *NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者集団〔以下、文中では ePAS4、表中では Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set〕：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに治験薬投与が開始され、有効性の主要解析の対象とした被験者（2.5.4.3）

安全性評価では、SAF（279 例）を主要な解析対象集団とした。ただし、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団（208 例）及び ePAS4（164 例）の 2 集団についても評価を行い、補足の安全性情報を示した。また、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）については、年齢、性別、人種、予定される用法用量を投与された集団、癌腫、疾患の程度及び全身抗癌療法による前治療のレジメン数での部分集団解析を行った。

2.5.5 では、特に断らない限り、併合解析の結果を記述する。併合解析に含めた試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 の個別の安全性データは、それぞれ 2.7.6.5、2.7.6.10 及び 2.7.6.11 を参照。

なお、日本人被験者は、データカットオフ時点では試験 20289 に 3 例が組入れられ、ラロトレクチニブの投与を受けており、これらの 3 例は SAF に含まれた。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点では試験 20289 に 4 例及び試験 20290 に 2 例が組入れられ、ラロトレクチニブの投与を受けていた。試験 20289 及び試験 20290 の日本人被験者の安全性データは、SAF とは別途、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータを示すこととし、2.5.5.5.5 にまとめた。

すべての有害事象を記録し、集計した。TRK 関連の神経生物学の文献、非臨床毒性試験、更に、ラロトレクチニブの臨床使用経験からの予測に基づき、肝機能への影響（ALT 増加又は AST 増加）、神経学的事象及び好中球減少症を特に注目すべき有害事象として解析した（2.5.5.5.2.4）。

臨床検査値については、CTCAE Ver 4.03 を適用可能な血液学的検査及び血液生化学検査パラメータを対象にシフト解析を行った。ベースラインに対する初回投与以降の最悪値（最悪グレード）及びベースラインに対する初回投与以降の最終測定値のシフトテーブルを作成した。

臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図の詳細は、2.7.4 を参照のこと。

### 2.5.5.4　被験者集団及び曝露状況

#### 2.5.5.4.1　曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2

データカットオフ時点で、臨床試験 3 試験に組入れられた腫瘍を有する被験者 279 例及び臨床薬理試験での被験者 175 例がラロトレクチニブの投与を受けた。*NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者

数が少なかったことを考慮すると、安全性の解析対象集団に含めた被験者数は妥当であった。前述したとおり、安全性評価の主要な解析対象集団は SAF である。SAF の 279 例のうち、成人被験者（18 歳以上）は 187 例、小児被験者（18 歳未満）は 92 例であった。

投与期間の中央値は、SAF では 6.8 ヵ月（範囲：0.03～51.6 ヵ月）、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団では 9.6 ヵ月（範囲：0.10～51.6 ヵ月）、ePAS4 では 11.2 ヵ月（範囲：0.10～51.6 ヵ月）であり、SAF と比較して *NTRK* 融合遺伝子陽性集団及び ePAS4 で大きかった。SAF には *NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者（208 例）とは異なる臨床転帰（概して早期の病勢進行）を示した *NTRK* 融合遺伝子非陽性の被験者（71 例）が含まれており、これらの非陽性の被験者では投与期間がより短かった。データカットオフ時点で、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団の 82 例（39%）が 12 ヵ月以上、37 例（18%）が 24 ヵ月以上、ラロトレクチニブの投与を受けた。

SAF の成人被験者 187 例のうち、160 例（86%）が 100mg BID の開始用量で投与を受けた。この開始用量が、予定される用法用量である。なお、9 例（5%）がより低い開始用量、18 例（10%）がより高い開始用量で投与を受けた。小児被験者の多く（92 例中 78 例、85%）が 100mg/$m^2$ BID（最大 100mg BID）の開始用量（予定される用法用量）で投与を受けた。なお、小児被験者の各用量群の開始用量は異なっていたが、被験者内の用量漸増により成人での 100mg BID に相当する用量に近づけることが推奨された。また、開始用量は 3 つの用量群間でかなり重複していた。

### 2.5.5.4.2　被験者集団

参照項目：2.7.4.1.3

SAF では、年齢の中央値は 46 歳（範囲：0.1～84 歳）であり、成人と小児を組入れたことから年齢の範囲は広かった。SAF のうち、小児（18 歳未満）は 92 例（33%）であった。年齢の区分別では、45 歳以上 65 歳未満が 33%と最も多かった。高齢被験者は、65 歳以上 75 歳未満が 15%、75 歳以上が 5%であった。性別は、男性が 48%であり、女性よりもわずかに少なかった。また、被験者の大多数が白人（74%）であった。

SAF では組織学的に異なる癌腫が 30 種類認められ、そのうち 20 種類が *NTRK* 融合遺伝子陽性集団、17 種類が ePAS4 でも認められた。SAF 及び *NTRK* 融合遺伝子陽性集団でよくみられた癌腫は、軟部肉腫、甲状腺癌及び乳児線維肉腫であった。組入れ時に、被験者の 89%で局所進行又は転移がみられた。SAF では、初回診断時から試験への組入れまでの期間の中央値は 1.8 年（範囲：0.02～31.5 年）であり、他の解析対象集団でも同様であった。被験者の大多数が抗癌療法の前治療歴を有していた。SAF のうち、手術歴を 77%、全身抗癌療法歴を 80%〔レジメン数の中央値は 2（範囲：0～11）〕、放射線療法歴を 49%が有していた。

3 試験に組入れられた被験者集団は、様々な癌腫を有することも含め、市販後にラロトレクチニブの投与が推奨される患者集団と一致すると考えられた。

## 2.5.5.5 有害事象

### 2.5.5.5.1 比較的よく見られる有害事象

#### 2.5.5.5.1.1 TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.1
2.7.4.2.1.1.2

解析対象集団ごとの有害事象の要約を表 2.5.5.5-1 に示す。

SAF の 279 例のうち、275 例（99%）とほぼすべての被験者に TEAE が発現した。

表 2.5.5.5-1 有害事象の要約（併合解析）

| | Patient incidence, n (%) | | |
|---|---|---|---|
| | **Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set n (%)** | ***NTRK* Gene Fusion Analysis Set n (%)** | **Overall Safety Analysis Set n (%)** |
| N | 164 | 208 | 279 |
| Any TEAE | | | |
| All | 163 (99) | 205 (99) | 275 (99) |
| Related to larotrectinib | 134 (82) | 163 (78) | 216 (77) |
| Grade3 or 4 TEAE | | | |
| All | 91 ( 55) | 106 (51) | 148 (53) |
| Related to larotrectinib | 25 (15) | 30 (14) | 43 (15) |
| TEAE leading to treatment discontinuation | | | |
| All | 10 (6) | 10 (5) | 26 (9) |
| Related to larotrectinib | 2 (1) | 2 (1) | 6 (2) |
| Serious TEAE | | | |
| All | 52 (32) | 64 (31) | 96 (34) |
| Related to larotrectinib | 7 (4) | 10 (5) | 15 (5) |
| Fatal TEAE (Grade 5) | | | |
| All | 8 (5) | 8 (4) | 16 (6) |
| Related to larotrectinib | 0 | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.1, 14.4.4.1
TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of larotrectinib.
Related events are those judged by the Investigator as related to larotrectinib.
Severity grade assignment based on CTCAE (v 4.03): Grade3 (severe), Grade 4 (life-threatening), Grade 5 (fatal).
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

SAF でよくみられた TEAE（被験者の 25%以上）は、疲労（33%）、咳嗽（30%）、ALT 増加（28%）、便秘（27%）、並びに下痢及び浮動性めまい（各 26%）であった。SAF よりも ePAS4 で発現割合が 5%以上高かった TEAE は、咳嗽、ALT 増加、AST 増加、便秘、下痢、発熱及び好中球数減少であった。SAF よりも ePAS4 でラロトレクチニブの投与期間が長かったことから（2.5.5.4.1）、TEAE が報告される機会は ePAS4 でより多かった。これらの差異は、*NTRK* 融合遺伝子の有無による安全性プロファイルの違いを示すものではないと考えられた。

SAF では、グレード 3 の TEAE が 41%、グレード 4 の TEAE が 8%、グレード 5 の TEAE が 6%に認められた。SAF でよくみられたグレード 3 又は 4 の TEAE（被験者の 4%以上）は、貧血（9%）、好中球数減少（6%）、並びにリンパ球数減少及び体重増加（各 4%）であった。また、

SAF の 3%にみられた TEAE は、疲労、ALT 増加、AST 増加、低カリウム血症、低リン酸血症、呼吸困難及び肺炎であり、そのほとんどがグレード 3 であった。また、SAF の 2 例以上にみられたグレード 4 の TEAE は、敗血症（4 例、1%）、並びに好中球数減少、リンパ球数減少、ALT 増加、低ナトリウム血症及び低血糖（各 2 例、1%）であったが、これらのうち投与中止に至った TEAE は認められなかった。投与中止に至ったグレード 4 の TEAE は、心嚢液貯留、中枢神経系転移及び黄疸（各 1 例）であったが、いずれもラロトレクチニブと関連なしと判断された。

貧血の TEAE は、SAF の 26 例（9%）にグレード 3 が発現したが、グレード 4 は認められなかった。グレード 3 の貧血の TEAE は、6 例（2%）で治験薬と関連ありと判断された（2.7.4.2.1.1.3）。投与中断又は用量調節に至った貧血は、2 例（1%）にのみ発現した（2.7.4.2.1.4.2）。投与中止に至った貧血は認められなかった（2.7.4.2.1.4.1）。貧血はラロトレクチニブ投与による重要なリスクとは考えられなかった。

#### 2.5.5.5.1.2 治験薬と関連のある TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.3

SAF では、治験薬と関連のある TEAE が 77%に認められた。SAF で 10%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、ALT 増加（23%）、AST 増加（20%）、浮動性めまい（18%）、疲労（17%）、悪心（13%）、便秘（12%）、貧血（10%）及び筋肉痛（10%）であった。治験薬と関連のある TEAE の大半は、グレード 1（32%）又はグレード 2（30%）であった。また、グレード 3 は 38 例（14%）、グレード 4 は 5 例（2%）に発現したが、グレード 5 は認められなかった。

### 2.5.5.5.2 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

#### 2.5.5.5.2.1 死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2

ラロトレクチニブの最終投与から 30 日以内に 16 例が死亡した。ラロトレクチニブに関連のある死亡は認められなかった。また、いずれの死亡も病勢進行（12 例）又は原発腫瘍の合併症に起因していた。ラロトレクチニブの最終投与から 30 日以内に病勢進行により死亡した被験者の癌腫は、膵臓癌、肉腫及び CRC（各 2 例）、並びに肝細胞癌、胸腺癌、乳癌、骨肉腫、胆道癌及び髄芽腫（各 1 例）であった。これらの被験者のうち、*NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者は 5 例であった。

#### 2.5.5.5.2.2 重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.3

SAF では、重篤な TEAE が 96 例（34%）に認められた。SAF で最もよくみられた重篤な TEAE は、肺炎及び発熱（各 8 例、3%）であった。また、SAF の 2%以上に認められた重篤な TEAE は下痢、呼吸困難及び腹痛（各 5 例、2%）であった。概して、重篤な TEAE は原疾患の合併症に関連していると考えられた。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 15 例（5%）に発現した。よくみられた治験薬と関連のある重篤な TEAE は、悪心、AST 増加及び ALT 増加（各 2 例）であった。

#### 2.5.5.5.2.3 その他の重要な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.4

ラロトレクチニブは概して忍容性が良好であり、TEAE が発現した場合でも投与の継続が可能であった。SAF では、投与中止に至った TEAE が 26 例（9%）に認められ、治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は 6 例（2%）に発現した。SAF で 2 例以上に認められた投与中止に至っ

た TEAE は少なく、特定の傾向は認められなかった。最もよくみられた投与中止に至った TEAE は、ALT 増加、AST 増加、脱水及び悪性新生物進行で、各 2 例に認められた。治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、ALT 増加（2 例）、並びに AST 増加、アミラーゼ増加、腸管皮膚瘻、リパーゼ増加、筋力低下、悪心及び好中球数減少（各 1 例）であった。アミラーゼ増加とリパーゼ増加は、同一被験者（*NTRK* 融合遺伝子非陽性）で認められ、病勢進行に伴って認められた。AST 増加と ALT 増加を認めた被験者及び好中球数減少を認めた被験者は、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団で治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE を発現した被験者と同一であった。

投与中断又は用量調節に至った TEAE は、SAF では 279 例中 115 例（41%）、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団では 208 例中 87 例（42%）に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.8）。解析対象集団の間で重要な差異は認められなかった。SAF でよくみられた投与中断又は用量調節に至った TEAE は、ALT 増加（14 例、5%）、AST 増加（13 例、5%）及び好中球数減少（12 例、4%）であった。SAF の 2%以上で認められた治験薬と関連のある投与中断又は用量調節に至った TEAE は、ALT 増加（13 例、5%）、AST 増加（10 例、4%）、好中球数減少（8 例、3%）及び浮動性めまい（5 例、2%）であった。

### 2.5.5.5.2.4 特に注目すべき有害事象

ラロトレクチニブの臨床使用経験、TRK 関連の神経生物学の文献や非臨床毒性試験に基づき、事前に特定した特に注目すべき有害事象〔肝機能への影響（ALT 増加又は AST 増加）、神経学的事象及び好中球減少症〕を解析した。

#### 2.5.5.5.2.4.1 肝機能への影響

参照項目：2.7.4.2.1.5.1

非臨床毒性試験より、ALT 増加又は AST 増加がラロトレクチニブのオフターゲット作用として予測された。SAF では、TEAE として、ALT 増加が SAF の 28%、AST 増加が 25%に認められた。それらの大部分はグレード 1 であった。グレード 3 の ALT 増加及び AST 増加の TEAE の発現割合は低かった（それぞれ 3%及び 2%）。グレード 4 の ALT 増加の TEAE は 2 例、AST 増加は 1 例に認められた。

治験薬投与下でのトランスアミナーゼ増加のリスクを更に評価するために、SAF の全例について、臨床検査値に基づく分析を行った。ALT 増加及び AST 増加の TEAE〔治験責任（分担）医師による報告〕と同様に、トランスアミナーゼ増加は大部分がグレード 1 であった。SAF で ALT 増加がみられた 150 例のうち、グレード 1 は 119 例にみられた。同様に、AST 増加がみられた 149 例のうち、グレード 1 は 113 例にみられた。グレード 2 の ALT 増加及び AST 増加を認めた被験者は少なく、それぞれ 150 例中 19 例及び 149 例中 24 例であった。グレード 3 の ALT 増加及び AST 増加を認めた被験者も少なく、それぞれ 150 例中 9 例及び 149 例中 10 例であった。

ALT 増加及び AST 増加はいずれも、概して最初の 3 サイクルで認められた。サイクル 1～3 の間に、SAF の 67%が ALT 増加、73%が AST 増加の初回発現を認めた。

また、ALT 値及び AST 値には、概して試験期間中の経時的なグレードの悪化はみられず、グレード 3 の ALT 増加又は AST 増加の多くはサイクル 1～2 で認められ、サイクル 3～4 までにグレード 1 に回復した。更に、最終測定時には、ほぼすべてのグレード 2 及び 3 の ALT 増加及び AST 増加が回復した。

ALT 増加及び AST 増加を認めた被験者が Hy's Law の基準に合致するかを検討した。データカットオフ時点で、ラロトレクチニブの投与を受けた 279 例のうち、4 例（1.4%）が Hy's Law の臨床検査値の条件（ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍超及びビリルビン値が基準値上限の 2 倍

以上）を満たしたが、Hy's Law の基準には合致しないと判断された。該当する 4 例の詳細は 2.7.4.2.1.5.1 を参照。

以上より、ラロトレクチニブの初回投与前及び投与開始後 3 ヵ月間は月 1 回、その後の投与中は定期的に ALT 値や AST 値等の肝機能検査値をモニタリングし、トランスアミナーゼ増加が認められる患者ではより頻繁に検査を行うべきであると考える。また、トランスアミナーゼ増加の重症度及び持続性に応じて、ラロトレクチニブの投与中断、減量又は投与中止を考慮すべきである。

### 2.5.5.5.2.4.2 神経学的事象

参照項目：2.7.4.2.1.5.2

神経学的事象は TRK 阻害作用による影響として予測されている。特に注目すべき有害事象として、MedDRA の器官別大分類（SOC）「神経系障害」及び「精神障害」に該当する TEAE を神経学的 TEAE に含めた。また、神経学的事象に MedDRA の基本語である歩行障害を含めた。歩行障害のプライマリーSOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」、セカンダリーSOC は「神経系障害」である。

SAF では、神経学的 TEAE が 176 例（63%）に発現した。よくみられた神経学的 TEAE は、浮動性めまい（73 例、26%）及び頭痛（42 例、15%）であった。また、不眠症が 20 例（7%）、錯感覚が 18 例（6%）、味覚異常及び歩行障害が各 16 例（6%）に発現した（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.2）。よくみられた治験薬と関連のある神経学的 TEAE は、浮動性めまい（50 例、18%）、味覚障害（15 例、5%）、頭痛（12 例、4%）及び錯感覚（11 例、4%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.5）。これらの TEAE は概してグレード 1 であった。グレード 3 又は 4 の神経学的 TEAE は 26 例（9%）に認められた。歩行障害の TEAE は、グレード 3 が 3 例（1%）で認められた。グレード 4 の神経学的 TEAE は、脳浮腫、脳血管発作、痙攣発作及び脳症がそれぞれ各 1 例で認められたが（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4）、いずれも治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4.1）。浮動性めまい、不眠症、錯感覚、味覚異常及び歩行障害は、成人（18 歳以上）よりも小児（18 歳未満）で発現割合が低かった。頭痛は成人と小児で同程度の発現割合であった。

治験薬の投与中断又は用量調節（増量又は減量）に至った神経学的 TEAE として、浮動性めまいが 6 例、譫妄が 3 例、記憶障害、精神状態変化及び錯感覚が各 2 例、並びに平衡障害、脳梗塞、脳血管発作、認知障害、注意力障害、ジスキネジア、幻覚、頭痛、感覚鈍麻、人格変化、痙攣発作、傾眠及び振戦が各 1 例で認められた。治験薬の投与中止に至った神経学的 TEAE は、歩行障害、脳浮腫、脊髄圧迫及び失神が各 1 例で認められた。治験薬と関連のある TEAE としての浮動性めまい、歩行障害又は錯感覚の初回の発現は、概してラロトレクチニブの投与開始から 3 ヵ月以内であった。

### 2.5.5.5.2.4.3 好中球減少症

参照項目：2.7.4.2.1.5.3
2.7.4.3.1

好中球減少症は、非臨床試験ではみられなかった。

SAF では、好中球数減少の TEAE が 37 例（13%）に認められた。また、治験薬と関連のある好中球数減少の TEAE が 22 例（8%）にみられた。好中球数減少を認めた 37 例のうち 27 例が小児であった。好中球数減少の最悪グレードは、グレード 1 が 6 例、グレード 2 が 12 例、グレード 3 が 17 例、グレード 4 が 2 例であった。また、治験薬と関連のある好中球数減少の最悪グレードは、グレード 1 が 3 例、グレード 2 が 11 例、グレード 3 が 7 例、グレード 4 が 1 例であった

（表 2.7.4.2-5）。ラロトレクチニブの投与中断又は用量調節に至った好中球数減少を発現した被験者は少なく、12 例（4%）であった。投与中止に至った好中球数減少は 1 例のみであった。更に、重篤な TEAE として、発熱性好中球減少症が 2 例（グレード 3 が 1 例、グレード 4 が 1 例）に認められた。

臨床検査値に基づく好中球数の検討では、治験薬投与下でグレード 1 以上を認めなかった被験者が 196 例（70%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.14.5）。治験薬投与下で、グレード 3 の好中球数減少が 19 例、グレード 4 の好中球数減少が 6 例に認められた。ラロトレクチニブの投与を継続しているにもかかわらず、被験者の大半で最終測定時までにベースラインのグレード又はそれ以下のグレードに回復していた。

以上より、好中球減少症はラロトレクチニブの重要なリスクとは考えられなかった。

### 2.5.5.5.3 用量・用法と有害事象発現との関係

参照項目：2.7.4.2.1.1.4

ラロトレクチニブの予定される用法用量を、成人（18 歳以上）では 100mg BID、小児（18 歳未満）では 100mg/$m^2$ BID（最大 100mg BID）とした。母集団薬物動態解析に基づくと、100mg/$m^2$ BID（最大 100mg BID）を投与された 1～3 ヵ月齢の小児での曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は、100mg BID を投与された成人（18 歳以上）の 3 倍になると予測された。3 ヵ月齢～12 歳未満の小児の $C_{max}$ は成人よりも高かったが、AUC は成人と類似していた。12 歳以上の小児では、$C_{max}$ 及び AUC はいずれも成人と同程度であった。なお、より年齢の低い小児（1 ヵ月齢～6 歳未満）の予定される用法用量での曝露データは限られている。

ラロトレクチニブの MTD は特定されていないものの、薬物動態の曝露量データ及び臨床試験の結果は、予定される用法用量を支持するものであった。

SAF では、大多数の成人被験者（187 例中 160 例、86%）及び小児被験者（92 例中 78 例、85%）が、予定される用法用量の投与を受けた。これらの被験者での TEAE の発現割合は、SAF の全体集団で報告された発現割合と概ね同様であった。

### 2.5.5.5.4 部分集団における有害事象

年齢、性別、人種及び癌腫について、有害事象の部分集団解析を実施した（2.7.4.5.1）。外因性要因の検討は行わなかった（2.7.4.5.2）。

性別、人種又は癌腫別の有害事象の解析では、明確な傾向は認められなかった。ただし、一部の部分集団では被験者数が少ないため、比較にあたっての頑健性には問題があった。特別な患者集団（小児及び高齢者を含む）は 2.5.5.8 を参照。

#### 2.5.5.5.4.1 年齢

参照項目：2.7.4.5.1.1

年齢別の部分集団（18 歳未満、18 歳以上、65 歳以上）の解析では、TEAE の発現割合はいずれの部分集団でも概ね同様であった。しかし、より若年の被験者で、白血球減少症又は好中球減少症、発熱、悪心、嘔吐、下痢、上気道感染及び咳嗽がよくみられた。体重増加の発現割合は、18 歳以上に比べて 18 歳未満で高かったが、正常な成長及び低いベースライン体重の正常化が影響している可能性がある。ALT 増加及び AST 増加の発現割合は、18 歳以上に比べて 18 歳未満で高かった。浮動性めまいの発現割合は、18 歳未満に比べて 18 歳以上で高かった。浮動性めまいは主観的な事象であり、小児でのコミュニケーションの未熟さが反映されている可能性がある。疲

労及び貧血の発現割合は、65 歳以上でより高く、高齢者がこれらの事象を発現しやすいことが反映されている可能性がある。

小児（18 歳未満）では、成長障害や神経発達障害に関連すると考えられる報告はなかった。なお、治験薬と関連のある神経学的 TEAE としては、浮動性めまい（2 例、2%）、錯感覚（1 例、1%）及び譫妄（1 例、1%）が認められた。また、傾眠が 5 例（5%）、歩行障害が 4 例（4%）に認められたが、治験薬と関連のある事象は報告されなかった。小児では、記憶障害は報告されなかった。

### 2.5.5.5.4.2 性別

参照項目：2.7.4.5.1.2

TEAE の発現割合は、男性（98%）と女性（99%）で同様であった。女性に比べて男性で、浮動性めまいの発現割合が高かった（男性 33%、女性 19%）。

### 2.5.5.5.4.3 人種

参照項目：2.7.4.5.1.3

被験者の大多数が白人（206 例、74%）であり、他の人種の割合が小さかった（いずれも 10%未満）ことから、人種による TEAE の発現割合の差異について明確な結論を出すことは困難であった。

### 2.5.5.5.4.4 癌腫

参照項目：2.7.4.5.1.4

癌腫による TEAE の発現割合の差異について、明確な結論を出すことは困難であった。一部の TEAE については、癌腫別の部分集団間で、発現割合に大きな差異がみられた。また、唾液腺癌で発現割合が高い TEAE や CRC で発現割合が低い TEAE などがみられた。これらの差異は、年齢、前治療、疾患関連症状、被験者数の少なさなどに影響を受けると考えられる。

### 2.5.5.5.5 日本人集団における有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.6

試験 20289 及び試験 20290 の日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性患者及び試験 20381 の日本人健康成人被験者での安全性データを示す。試験 20289 及び試験 20290 は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを示す。なお、SAF（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）には、日本人被験者は 3 例（試験 20289 のみ）が含まれている。

試験 20289 では、*NTRK* 融合遺伝子陽性の腫瘍を有する日本人被験者 4 例が組入れられた。そのうち、日本国内でのみ設定された第Ⅰ相パートで 3 例が組入れられ、ラロトレクチニブ 100mg BID を投与された。いずれの被験者でも DLT は認められず、安全性評価委員会により忍容性が確認されたことから、第Ⅱ相パートでの日本人の推奨用量を試験 20288 で決定した推奨用量と同じ 100mg BID とした（2.7.6.10.2.5）。また、残りの 1 例は第Ⅱ相パートで組入れられ、ラロトレクチニブの投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、4 例中 2 例が投与を継続しており、2 例が病勢進行により投与を中止した。日本人被験者 4 例のうち、TEAE が 4 例、治験薬と関連のある TEAE が 4 例に発現した。グレード 3 の TEAE が 2 例に認められた。当該事象は低カリウム血症及び体重増加であり、それぞれ 1 例に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。グレード 4 の TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は 2 例に認めら

れ、その内訳は、水頭症が 1 例、腎盂腎炎、肺炎、慢性腎盂腎炎及び腎機能障害が 1 例であったが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

試験 20290 では、日本人被験者 2 例が組入れられ、ラロトレクチニブを投与された。いずれの被験者も *NTRK* 融合遺伝子陽性の腫瘍を有していた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、2 例中 2 例が投与を継続していた。日本人被験者 2 例のうち、TEAE が 1 例、治験薬と関連のある TEAE が 1 例に発現した。グレード 3 の TEAE、グレード 4 の TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。また、重篤な TEAE は認められなかった。

また、試験 20381 では、日本人の健康成人男性被験者を対象に、日本人でのラロトレクチニブの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。49 例が組入れられ、そのうち 18 例（各用量ステップ 6 例）がラロトレクチニブ 100、200 又は 400mg の投与を受けた。TEAE は、18 例中 2 例（11.1%）（100mg 投与の 1 例及び 200mg 投与の 1 例）に認められた。発現した TEAE（基本語）は、上咽頭炎（2 例）、並びに ALT 増加及び AST 増加（各 1 例、いずれも 200mg 投与）であった。いずれの TEAE もグレード 2 以下であり、治験薬と関連なしと判断された。また、いずれも重篤な TEAE ではなかった。

日本人被験者で認められたグレード 3 の TEAE 及び重篤な TEAE は、ラロトレクチニブとの関連性が否定されている。なお、日本人被験者のみで認められた治験薬と関連のある TEAE（試験 20289 の被験者番号 [redacted] での肝機能異常、試験 20290 の被験者番号 [redacted] でのトランスアミナーゼ上昇）は、いずれもグレード 1 であり、治験薬の用量調節なく回復し、管理可能であった（表 2.7.4.7-1）。したがって、利用可能なデータからは、非日本人被験者と比べ、日本人被験者において特別な安全性の懸念は認められなかった。

### 2.5.5.6　長期投与時の安全性

データカットオフ時点で、SAF の 83 例（30%）が 12 ヵ月以上、38 例（14%）が 24 ヵ月間以上、ラロトレクチニブの投与を受けた（2.7.4.1.2.2）。また、投与期間の最大値は 4 年超（51.6 ヵ月）であった。

利用可能なデータからは、ラロトレクチニブの長期投与に伴う安全性の懸念に関するエビデンスは得られなかった。特に注目すべき TEAE である神経学的事象及びトランスアミナーゼ増加の発現は、概してラロトレクチニブの投与開始から 3 ヵ月以内であった。したがって、ラロトレクチニブの長期投与によるこれらの有害事象の発現割合の増加は想定していない。

### 2.5.5.7　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図への影響

参照項目：2.7.4.3
2.7.4.4

TEAE として報告された臨床検査値に関する特筆すべき所見は 2.5.5.5.2.4 を参照。

治験薬投与下で認められた臨床検査値異常を表 2.5.5.7-1 に示す。好中球数減少を除き、ほとんどの臨床検査値異常がグレード 1 であった。また、臨床検査値異常の多くが最初のサイクルで認められた。

表 2.5.5.7-1 治験薬投与下で認められた臨床検査値異常（併合解析、SAF）

| Laboratory Parameter | Overall Safety Analysis Set (N = 279) Patient Incidence, n (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Total |
| ALT increased | 119 (43) | 19 (7) | 9 (3) | 3 (1) | 150 (54) |
| AST increased | 113 (41) | 24 (9) | 10 (4) | 2 (1) | 149 (53) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 66 (24) | 19 (7) | 6 (2) | 0 | 91 (33) |
| Leukocyte count decreased | 59 (21) | 21 (8) | 4 (1) | 1 (0) | 85 (30) |
| Neutrophil count decreased | 24 (9) | 34 (12) | 19 (7) | 6 (2) | 83 (30) |

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase;
Data are from laboratory reports. Laboratory abnormities are treatment emergent abnormalities.
Data cut-off date [redacted] 20[redacted]
Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.14.3, 14.4.14.4, 14.4.14.5, 14.4.14.6, 14.4.14.7

バイタルサインには、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。体重に関しては、成人被験者では、体重減少を示した被験者の割合と体重増加を示した被験者の割合は概して同様であった。小児被験者では、TEAE として体重増加が 14 例（15%）で報告されたが（2.7.4.4.2）、体重変化は概して正常な成長又は低いベースライン体重の正常化を示した。また、成人被験者でも、体重増加の TEAE が小児と同様の発現割合（26 例、14%）で報告された（2.7.4.4.2）。

ベースラインから最終測定時までの心電図パラメータの平均変化量については、臨床薬理試験（試験 20292 及び試験 20381）と同様に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。QTc 間隔延長及び他の心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 時間及び心拍数）にもラロトレクチニブによる意味のある影響は認められなかった。

## 2.5.5.8 特別な患者集団における安全性

### 2.5.5.8.1 小児

参照項目：2.7.4.5.1.1

SAF の 279 例のうち、小児（18 歳未満）は 92 例（33%）であった（2.7.4.1.3.1）。小児被験者を更に年齢別の部分集団で検討したところ、28 日～23 ヵ月齢は 33 例、2～11 歳は 38 例、12～18 歳未満は 21 例であった。ラロトレクチニブの安全性プロファイルは、成人被験者と小児被験者で概して同様であった。ただし、白血球減少症又は好中球減少症、発熱、嘔吐、下痢、上気道感染及び咳嗽の発現割合は、小児被験者でより高かった。小児の年齢別部分集団では、28 日～23 ヵ月齢でよくみられる TEAE の発現割合がやや高い傾向が認められた。28 日～23 ヵ月齢でよくみられた TEAE は発熱、嘔吐及び下痢であったが、これらの事象は概してこの年齢層でより発現割合が高かった。小児被験者の投与量は、体表面積に基づいている。小児での予定される用法用量を「100mg/$m^2$ BID（最大 100mg BID）」とした。この用量は、成人での予定される用法用量（100mg BID）でのラロトレクチニブの曝露量と同様であるため、採択された。

### 2.5.5.8.2 高齢者

参照項目：2.7.4.5.1.1

SAF の 279 例のうち、65 歳以上は 54 例（19%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.1）。65 歳以上でよくみられた治験薬と関連のある TEAE は、浮動性めまい（31%）、疲労（30%）、便秘（19%）、並びに ALT 増加、AST 増加及び悪心（各 17%）であり、成人被験者と概して同様であった。高齢者での用量調整は特に必要ではないと考えられた。

### 2.5.5.8.3 腎機能障害

健康被験者と ESRD を有する被験者を比較した試験 20297 では、有害事象は報告されなかった（2.7.6.7）。ラロトレクチニブの薬物動態の特性及び腎機能障害での薬物動態への影響の程度を踏まえ（2.5.3.2.8.2）、腎機能障害を有する患者での用量調整は特に必要ではないと考えられた。

### 2.5.5.8.4 肝機能障害

ラロトレクチニブは主として肝臓で代謝される（2.5.3.2.3）。健康被験者と肝機能障害を有する被験者を比較した試験 20296 では、健康被験者の 11 例中 1 例（9.1%）、軽度の肝機能障害を有する被験者の 8 例中 4 例（50.0%）、中等度の肝機能障害を有する被験者の 8 例中 2 例（25.0%）、重度の肝機能障害を有する被験者の 8 例中 1 例（12.5%）で TEAE が認められた（2.7.6.6）。いずれの TEAE も、グレード 1 又は 2 であった。軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害を有する患者での用量調整は特に必要ではないと考えられた（2.5.3.2.8.3）。一方、中等度（Child-Pugh 分類 B）から重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者では、ラロトレクチニブの開始用量を半量にする必要がある。

### 2.5.5.8.5 妊娠及び授乳時の使用、受胎能

参照項目：2.7.4.5.4

**妊娠**

ラロトレクチニブを妊婦に対して投与した臨床データは得られていない。妊娠ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、ラロトレクチニブの催奇形性又は胎児の発育に対する有害な影響は認められなかった（2.6.6.6.2）。なお、動物では、ラロトレクチニブは胎盤を通過することが示唆されている。

また、試験 20289 で被験者のパートナーが妊娠したため、継続して状態を観察しているが、現時点で情報は得られていない。

作用機序に基づくと、ラロトレクチニブを妊婦に投与した場合、胎児に有害な作用を及ぼすリスクを否定することはできない。

**授乳**

ラロトレクチニブのヒト母乳中への移行、母乳を与えられた乳児に対する影響、又は母乳産生に対する影響に関するデータは得られていない。母乳を与えられた乳児でのリスクは不明である。

**受胎能**

ラロトレクチニブの妊孕性に対する影響に関する臨床データは得られていない。

ラロトレクチニブの受胎能試験は実施していない。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では、ラロトレクチニブの受胎能に対して問題となる影響は認められなかった（2.6.6.6.1）。

### 2.5.5.9 有害事象の予防、軽減又は管理

成人及び小児の癌患者では、ラロトレクチニブの毒性はモニタリング可能であり、投与中断、あるいは必要に応じた減量により対応可能である。

臨床試験 3 試験の結果に基づくと、肝機能検査値のモニタリングが推奨される。ALT 値及び AST 値の測定を含む肝機能検査を、初回投与前及び投与開始後 3 ヵ月間は月 1 回、その後の投与期間中は定期的に行い、トランスアミナーゼ増加が認められた患者には更に頻回の検査を行うべきである。

神経学的事象は、主に可逆性の浮動性めまい及び歩行障害であり、脳での TRK 阻害のオンターゲット作用を反映している可能性が高い。一部の被験者では、これらの有害事象によりラロトレクチニブの用量が調節された。腫瘍縮小効果が認められ、減量を必要とした被験者はいずれも、減量後の用量又はスケジュールで投与を継続できた。ラロトレクチニブの投与による影響がないことが十分に確認されるまで、ラロトレクチニブの投与を受ける患者に対し、自動車運転及び機械操作について注意を喚起すべきである。また、これらの症状の重症度及び持続性に応じて、ラロトレクチニブの投与中断、減量又は投与中止を考慮すべきである。

グレード 2 の有害事象（トランスアミナーゼ増加を含む）が認められ、投与を継続する場合、当該事象の増悪がないことを注意深くモニタリングすることが推奨される。グレード 2 の ALT 増加又は AST 増加を認めた患者では、当該事象がみられた後は 1～2 週間ごとに ALT 値又は AST 値を定期的に測定し、投与中断又は減量が必要かどうかを評価する。グレード 3 以上の副作用の場合は、ラロトレクチニブの投与を中断し、少なくとも週 1 回は定期的に再評価する。なお、臨床試験では、有害事象のグレード 1 又はベースラインへの回復を見込んで最長 4 週間までラロトレクチニブの投与を中断し、当該事象がラロトレクチニブと関連ありと判断された場合には減量して再開した。推奨される有害事象に対する用量調節を表 2.5.5.9-1 に示す。

**表 2.5.5.9-1　推奨される有害事象に対する用量調節**

| 用量調節段階 | 成人及び<br>体表面積が 1.0$m^2$ 以上の小児の投与量 | 体表面積が 1.0$m^2$ 未満の小児の投与量 |
|---|---|---|
| 1 段階減量 | 75mg BID | 75mg/$m^2$ BID |
| 2 段階減量 | 50mg BID | 50mg/$m^2$ BID |
| 3 段階減量 | 100mg QD | 25mg/$m^2$ BID |

## 2.5.5.10　過量投与

参照項目：2.7.4.5.5

データカットオフ時点で、試験 20289 の 4 例で過量投与が報告された。これらの 4 例では、過量投与に関連のある有害な反応はみられなかった。なお、これらの被験者での投与量は、臨床試験で検討された投与量を超えなかった。

ラロトレクチニブの最高単回投与量は、試験 20292 での 900mg であった。この投与量は、予定される用法用量（100mg BID）の単回投与量の 9 倍に相当する。ラロトレクチニブ 700 又は 900mg の単回投与を受けた被験者 12 例（700mg 群 6 例、900mg 群 6 例）のうち、2 例以上に認められた TEAE は、悪心、体位性めまい、嘔吐、浮動性めまい及び頭痛であった。

癌患者に投与されたラロトレクチニブの最高投与量は、200mg BID であった。この投与量は、予定される用法用量の 2 倍に相当する。試験 20288 の 6 例（いずれも成人）が 200mg BID を投与されたが、100mg BID を投与された被験者での安全性プロファイルと特筆すべき違いはなかった。また、予定される用法用量を大きく超える投与量を投与された小児はいなかった。更に、探索的

な安全性の曝露量-反応モデルでは、ラロトレクチニブの曝露量と安全性の指標に強い関連は認められなかった（5.3.3.5.6 R-13073）。

### 2.5.5.11　依存性及び薬物乱用

参照項目：2.7.4.5.6
2.7.4.5.7

ラロトレクチニブの投与中止又は再開、及び反跳現象の可能性の検討を目的とした臨床試験は行っていない。SAF では、TEAE として離脱症候群が 3 例で認められた。そのうち、グレード 1 が 1 例、グレード 2 が 2 例で認められた。いずれも重篤な TEAE ではなかったが、治験薬と関連ありと判断された。ラロトレクチニブの反跳現象、乱用又は依存の可能性に関して予想される懸念はない。

### 2.5.5.12　市販後データ

参照項目：2.7.4.6

ラロトレクチニブは、2018 年 11 月 26 日に米国で最初に承認を取得した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの出荷数量から最大患者曝露は 60.0 人・年と推定された。市販後に報告された重篤な有害事象を表 2.7.4.6-2 に示す。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で市販後に報告された重篤な有害事象は、ラロトレクチニブの既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性のシグナルは市販後の報告から認められていない。

すべての重篤な有害事象 166 件のうち、最も報告の多かった MedDRA SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」37 件、次に多いのは「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」27 件、「神経系障害」21 件であった。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 治療の背景

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.2.1 及び 2.5.1.2.2 に述べたとおり、*NTRK* 融合遺伝子は、*NTRK* が関与する遺伝子変化の一種であり、造腫瘍性を有すると考えられている。*NTRK* 融合遺伝子は、TRK である TRKA、TRKB 及び TRKC の恒常的活性化を惹起し、腫瘍の形成を促す [1,41]。肺癌、乳癌、大腸癌、甲状腺癌及び肉腫など広範囲の一般的な癌腫において、低頻度ながらも *NTRK* 融合遺伝子が認められている [16]。乳児線維肉腫、分泌性乳癌／若年性乳癌、唾液腺の乳腺相似分泌癌など一部の希少癌では、高頻度で *NTRK* 融合遺伝子が認められている [18,31,33]。

*NTRK* 融合遺伝子陽性癌の希少性及び *NTRK* 融合遺伝子が発生する癌腫の多様性は、十分に認識されている [14,41]。*NTRK* 融合遺伝子の発生頻度を癌腫別に表 2.5.1.2-1 に要約した。*NTRK* 融合遺伝子陽性癌は、ドライバー遺伝子が関与する代表的な癌の一つである。

#### 2.5.6.1.2 現行の治療法

2019 年 10 月以前では、*NTRK* 融合遺伝子陽性癌の再発及び局所進行又は転移を来した患者を治療対象とした既承認薬は存在するものの、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行癌患者に対するコンセンサスがとれた診療ガイドラインや推奨される臨床的管理を示した体系的な文献はなかった（2.5.1.2.3）。サルベージ療法は、毒性による QOL 低下など、患者にとって有益とはいえないことが多い。

2019 年 10 月以前には、*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍を有する患者に対する標準的治療は確立しておらず、臨床においては、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行癌を有する患者は、表 2.5.1.2-2 に示すとおり、原発臓器に対する標準的治療に基づいて管理されていた。すなわち、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行癌患者に対するアンメットメディカルニーズが存在していた。

2019 年 10 月に初めて *NTRK* 融合遺伝子陽性癌にフォーカスした診療ガイドラインが示された [35]。同ガイドラインでは、*NTRK* 融合遺伝子を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して TRK 阻害薬の使用を強く推奨する、とされ、また、初回治療から TRK 阻害薬の使用を推奨する、と併記されている。

**ラロトレクチニブの臨床的位置づけ**

ラロトレクチニブは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍に対する、経口投与可能なチロシンキナーゼ阻害剤である。ラロトレクチニブは *NTRK* の 3 種のアイソフォームを特異的に阻害し、他のキナーゼ阻害によると考えられる重大な毒性は認められていない。

癌のドライバー遺伝子である *NTRK* 融合遺伝子を標的とし、癌腫を問わず有効性が期待できるラロトレクチニブは、局所進行又は転移性の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を対象とする臨床試験において、癌腫を問わず高い有効性及び忍容性を示した。現在までに集積されたデータから、成人及び小児に対する有効性が示唆されており、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形腫瘍では、各癌腫における高い奏効率が示されている。また、*NTRK* 以外のキナーゼ阻害活性による効果は少ないと考えられ、安全性プロファイルは概して良好であった。現時点で、うっ血性心不全や QTc 延長を含む心臓障害などの重要な安全性の懸念は認められていない。

ラロトレクチニブの適応となる患者における高い医療上の必要性も踏まえると、ラロトレクチニブは、局所進行又は転移性の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍に対し、癌腫を問わず臨床的に意義のある治療選択肢として位置づけられると考える。

同じく TRK 阻害剤であるエヌトレクチニブは単群第Ⅱ相試験に基づき承認されている。また、ラロトレクチニブも他剤との比較試験を実施していないことから、両剤の有効性及び安全性を直接比較することは出来ないものの、対象患者集団における医療上の必要性及び両剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、両剤とも当該患者集団における治療選択肢として同様に位置づけられると考える。個々の患者への投薬にあたっては、当該患者の背景及び状態並びに、両剤の有効性及び安全性プロファイルや剤形の種類を踏まえて選択されると考えられる。例えば、ラロトレクチニブは、エヌトレクチニブにはない液剤の剤形も有しており、小児やカプセルの服用が困難な患者においては、ラロトレクチニブ液剤の投与が優先的に検討されると考えられる。

### 2.5.6.2 ベネフィット

ラロトレクチニブは、経口投与可能な、TRKA、TRKB 及び TRKC に対する選択性の高い阻害剤である。ラロトレクチニブは、液剤又はカプセル剤のいずれかで 1 日 2 回経口投与される。ラロトレクチニブは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を有し、アンメットメディカルニーズが高い患者集団において、効果的な治療選択肢となりうる。

ラロトレクチニブ投与による主要なベネフィットは以下のとおりである。

**臨床的に意義のある高い奏効率**

18 種類の癌腫（中枢神経系原発腫瘍を含む）において認められた奏効率は、臓器横断的なラロトレクチニブの使用を支持する。

- 中枢神経系原発腫瘍患者を除く固形癌患者 164 例における奏効率は 73%（95%CI：65%～79%）、中枢神経系原発腫瘍患者 24 例を含めた 188 例での奏効率は 66%（95%CI：59%～73%）であった。
- 上記の奏効率は、複数の前治療を受けた患者又は適切な治療法が利用できなかった患者集団にて得られている。

**病勢コントロール率（確定した CR、pathological CR、PR 又は 16 週以上持続する SD と定義）**

- 中枢神経系原発腫瘍を除く固形癌患者 164 例における病勢コントロール率は 84%（95% CI：77%～89%）であった。
- 中枢神経系原発腫瘍患者 24 例における病勢コントロール率は 63%（95%CI：41%～81%）であった。

**迅速な奏効**

- 奏効した患者の大半は、ベースライン後の最初の腫瘍評価時までに奏効していた。
- 中枢神経系原発腫瘍を除く固形癌患者のうち奏効した 119 例において、奏効までの期間の中央値は 1.84 ヵ月（範囲：0.92～14.55 ヵ月）であった。
- 中枢神経系原発腫瘍患者のうち奏効した 5 例において、奏効までの期間の中央値は 1.81 ヵ月（範囲：0.99～3.75 ヵ月）であった。

**持続的な奏効**

- 中枢神経系原発腫瘍を除く固形癌患者のうち奏効した 119 例の奏効期間（CR 又は PR の開始日から病勢進行又は死亡が確認されたいずれか早い日までの期間）の中央値は推定不能であった。6 ヵ月時点での奏効の持続率は 89%（95%CI：84%～95%）、12 ヵ月時点では 76%（95%CI：67%～85%）であった（いずれも Kaplan-Meier 推定値）。

- 20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ時点で、PAS の 55 例に対する観察期間は 28.2 ヵ月であった。この観察期間により、奏効が得られた 41 例の奏効期間の中央値は 32.9 ヵ月と推定された。

- 中枢神経系原発腫瘍患者のうち奏効した 5 例の奏効期間の中央値は 4.9 ヵ月であった。6 ヵ月時点での奏効の持続率は、33%であった（Kaplan－Meier 推定値）。

**無増悪生存期間の延長**

- 中枢神経系原発腫瘍を除く固形癌患者 164 例における PFS の中央値は 33.4 ヵ月（95% CI：19.3 ヵ月～推定不能）であった。Kaplan-Meier 推定による無増悪生存率は、投与開始後 6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点で、それぞれ 82%及び 66%であった。

- 中枢神経系原発腫瘍患者 24 例における PFS の中央値は 11.0 ヵ月（95%CI：5.4 ヵ月～推定不能）であった。Kaplan-Meier 推定による無増悪生存率は、投与開始後 6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点で、それぞれ 70%及び 28%であった。

**全生存期間の延長**

- 中枢神経系原発腫瘍を除く固形癌患者 164 例における OS の中央値は推定不能であった（観察期間の中央値は 15.8 ヵ月）。Kaplan-Meier 推定による生存率は、投与開始後 12 ヵ月時点及び 24 ヵ月時点で、それぞれ 90%（95%CI：85%～95%）及び 82%（95% CI：75%～90%）であった。

- 中枢神経系原発腫瘍患者 24 例における OS の中央値は推定不能であった（観察期間の中央値は 6.0 ヵ月）。Kaplan－Meier 推定による生存率は、18 ヵ月時点で 88%（95%CI：65%～100%）であった。

**全部分集団にわたる一貫した効果**

- 中枢神経系原発腫瘍を除く固形癌患者 164 例において、人口統計学的特性（年齢、性別、人種）及び疾患特性（癌腫、*NTRK* 遺伝子のアイソフォーム、*NTRK* 融合遺伝子パートナー、疾患状態）に基づく部分集団間で、奏効率に臨床的意義のある大きな差は認められなかった。

- 奏効率は、小児患者 55 例（18 歳未満）で 91%（95%CI：80%～97%）、成人患者 109 例（18 歳以上）で 63%（95%CI：54%～72%）であった。

- *NTRK* 融合遺伝子を認めた患者では、すべての癌腫（4 例以上）にわたって奏効率に一貫性が認められた。一部の癌腫（2 例以下）では患者数が少なかったため、奏効率の信頼性は低いと考えられた。

- *NTRK* 融合遺伝子が認められない患者における奏効率が 1%と極めて低かったことは、*NTRK* 融合遺伝子陽性患者 164 例における奏効率が 73%であったことと大きく異なっており、ラロトレクチニブは *NTRK* 融合遺伝子陽性患者のみに有効であることが示された。

**QOL の改善**

- 大部分の患者には、健康関連 QOL スコアの臨床的に意義のある改善が認められた。

**四肢切断又は外観を損なう手術の減少**

- 試験 20290 において、ラロトレクチニブ投与前には四肢切断又は外観を損なう手術以外に治療選択肢がなかった、乳児線維肉腫患者 21 例及び軟部組織肉腫患者 10 例を含む 31 例を対象とした有効性の結果が得られている。31 例全例がラロトレクチニブの投与を受け、31 例全例で四肢切断は回避された。31 例中 29 例（93.5%）に奏効が認められた（ラロトレクチニブ投与後に 20 例は手術を必要とせず、9 例は外観を損なうほどの手術を必要としなかった）。

**良好な臨床薬理学的特性**

- カプセル剤又は液剤のいずれかの経口投与が用いられ、両製剤の全身曝露量は同程度であった。

- 液剤は、幼年期の患者又は固形製剤を嚥下できない患者への投与ができるという利点を有する。

- 食後及び空腹時の全身曝露量が同程度であり、食事の有無に関係なく投与が可能である。

以上、ラロトレクチニブの有効性は、試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 の 3 試験で示された。各試験における高い奏効率及び持続的な奏効をはじめとする有効性の結果から、ラロトレクチニブ投与により対象患者はベネフィットが得られたと考えられる。高い奏効率及び持続的な奏効は、年齢、前治療歴、関与した *NTRK* 遺伝子のアイソフォーム又は *NTRK* 融合遺伝子パートナーに関係なく、すべての様々な癌腫にわたって一貫していた。ラロトレクチニブ投与によるベネフィットは、*NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍を有する小児患者においても示された。

**日本人患者における有効性**

日本人患者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、試験 20289 で 4 例、試験 20290 で 2 例が組入れられた。いずれの患者も *NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍を有しており、癌腫は、乳児性線維肉腫（2 例）、中枢神経系原発腫瘍、唾液腺癌、子宮頚部の腺様嚢胞癌、軟部肉腫（各 1 例）であった。いずれの患者も試験組入れ後の期間が短いため、ePAS4 に含まれなかった。治験責任（分担）医師判定に基づく最良総合効果は、PR が 2 例、SD が 2 例、評価不能が 2 例であった。有効性の結果を以下に示す。

**表 2.5.6.2-1　日本人患者における有効性（20■年■月■日現在）**

| 試験 | 年齢 | 癌腫 | 用量 | 最良総合効果 |
|---|---|---|---|---|
| 20289 | 1■ | 中枢神経系原発腫瘍 | 100mg BID | SD |
| | 3■ | 唾液腺癌 | 100mg BID | PR |
| | 7■ | 子宮頚部の腺様嚢胞癌 | 100mg BID | SD |
| | 3■ | 軟部肉腫 | 100mg BID | 評価不能 |
| 20290 | ■ | 乳児性線維肉腫 | 50mg BID | PR |
| | 1■ | 乳児性線維肉腫 | 100mg BID | 評価不能 |

日本人患者数は少ないものの、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び有効性に、日本人患者と全体集団で顕著な差は認められなかった。

## 2.5.6.3　　リスク

主要な安全性解析対象集団を、上述の臨床試験 3 試験においてラロトレクチニブの投与を 1 回以上受けたすべての患者（SAF）とした。SAF の患者数は 279 例、投与期間の中央値は 6.8 ヵ月（範囲：0.03～51.6 ヵ月）であり、98 例（35%）は 12 ヵ月以上の投与を受けていた。概して、ラロトレクチニブの忍容性は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行癌患者において良好であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の大半はグレード 1 又は 2 であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE により、治験薬の投与中止に至った患者の割合は低かった（2%）。

TRK 関連の神経生物学の文献、非臨床毒性試験、ラロトレクチニブの早期の臨床使用経験からの予測に基づき、特に注目すべき有害事象は、肝機能への影響（トランスアミナーゼ増加）、神経学的事象及び好中球減少症の 3 つと考えられた。

**肝機能への影響**

現時点で得られているデータから、肝臓へのラロトレクチニブの作用は軽度であると考えられる。

- トランスアミナーゼは、主に投与初期の 3 サイクル（1 サイクルは 28 日間）に一過性の増加が認められ、ラロトレクチニブの投与継続下で回復した。大部分の患者では、ラロトレクチニブの投与量は減量されなかった。

- ALT 増加及び AST 増加の TEAE は、SAF の 28%及び 25%に認められた。そのうち、大部分はグレード 1 であった。

- グレード 3 の事象は、ALT 増加が 3%、AST 増加が 2%と低い発現割合であった。

- グレード 4 の事象は、ALT 増加及び AST 増加が 1 例に、ALT 増加が別の 1 例に認められた。このうち、ALT 増加及び AST 増加が共に認められた 1 例では、治験責任（分担）医師によりこれらの事象は治験薬と関連ありとされたが、重篤な TEAE とは判断されなかった。ALT 増加が認められた別の 1 例では、治験責任（分担）医師により本事象は治験薬と関連ありとされ、重篤な TEAE と判断された。

- Hy's Law の薬物性肝障害の基準を満たす可能性のある患者が 4 例（1.4%）認められたものの、他の臨床検査値及び臨床情報から Hy's Law の基準に合致しないと判断された。

**神経学的事象**

現時点で得られているデータから、中枢神経系へのラロトレクチニブの作用は軽度であると考えられる。

- 大部分の事象はラロトレクチニブの投与継続下で回復した。大部分の患者では、ラロトレクチニブの投与量は減量されなかった。
- よく見られた TEAE は、浮動性めまい（73 例、26%）、頭痛（42 例、15%）、不眠症（20 例、7%）、錯感覚（18 例、6%）、味覚障害（16 例、6%）及び歩行障害（16 例、6%）であった。
- よくみられた治験薬と関連のある TEAE は、浮動性めまい（50 例、18%）、頭痛（12 例、4%）、錯感覚（11 例、4%）及び歩行障害（8 例、3%）であった。
- 26 例（9%）の患者にグレード 3 又は 4 の TEAE が認められた。歩行障害の TEAE は、グレード 3 が 3 例（1%）で認められた。グレード 4 の神経学的 TEAE は、脳浮腫、脳血管発作、痙攣発作及び脳症がそれぞれ各 1 例で認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE は、脳浮腫、脊髄圧迫及び失神（いずれも 1 例ずつ）であった。

**好中球減少症**

現時点で得られているデータから、ラロトレクチニブの骨髄抑制作用は軽度であると考えられる。

- 大部分はラロトレクチニブの投与継続下で回復した。
- グレード 4 の好中球数減少が 2 例の患者に認められ、発熱性好中球減少症が 2 例の患者に認められた（1 例はグレード 3 の重篤な TEAE、1 例はグレード 4 の重篤な TEAE）。
- 好中球数減少の発現割合は、13%であった（小児患者では 29%、成人患者では 5%）。
- 治験薬と関連のある好中球数減少の発現割合は、8%であった。
- 好中球数減少により治験薬の投与中止又は用量調節に至った割合は低く（12 例、4%）、投与中止に至った患者は 1 例であった。

**小児の神経発達障害**

小児の神経発達障害のリスクを、浮動性めまい、歩行障害及び錯感覚等を含む神経学的 TEAE から評価した。小児において、治験薬と関連のある TEAE として、浮動性めまいが 2 例（2%）、錯感覚が 1 例（1%）認められ、歩行障害は報告されなかった。また、小児において、譫妄が 1 例（1%）、傾眠が 5 例（5%）報告され、1 例に認められた譫妄は治験薬と関連ありとされた。小児では、記憶障害は報告されていない。小児（18 歳未満）において、成長障害や神経発達障害に関連すると考えられる報告はこれまでにない。

貧血、疲労、悪心、嘔吐、便秘、筋肉痛、筋力低下、体重増加、白血球数減少及び血中アルカリホスファターゼ増加の各 TEAE は、発現頻度、重篤性、重症度、及び基礎疾患との交絡から、特に注目すべき有害事象とはしなかった。

**現時点で利用可能なラロトレクチニブの安全性データ**

- 稀な有害事象及び長期投与時に発現する TEAE は、現時点で認められていない可能性がある。ラロトレクチニブの安全性は、279 例の治験薬投与期間の中央値 6.8 ヵ月（範囲：0.03～51.6 ヵ月）のデータから評価した。本データには、治験薬投与期間が 12 ヵ月以上であった 98 例（35%）が含まれている。ラロトレクチニブの臨床試験は継続中であり、今後、長期安全性が得られる予定である。

- 小児患者における安全性評価は継続中である。現時点で安全性評価対象である 279 例中 92 例（33%）が小児患者である。概して、成人患者と小児患者で認められた TEAE は同様であった。

- 癌腫別の安全性データは限られている。いくつかの癌腫においては患者数が少ないため、特定の癌腫において安全性に関する結論を導くことは困難である。

- 65 歳以上の患者は 54 例、75 歳以上の患者は 13 例のみであった。65 歳以上の患者では、疲労、浮動性めまい及び貧血の発現割合が 18 歳以上の患者に比べて高かったものの、65 歳以上の患者における安全性プロファイルは概して 65 歳未満の患者と同等であった。75 歳以上の高齢者とそれ以外の高齢者の間で安全性プロファイルに差は生じないと考えられる。

- 特に幼年期に投与開始となった場合や腫瘍評価が CR となった場合など、ラロトレクチニブの適切な投与期間を設定することは出来ていない。

- 腫瘍評価が PR と判定された後に外科的切除が可能となる腫瘍について、この外科的切除の適切な時期や、外科的切除後のラロトレクチニブの適切な投与期間は、明確には知られていない。

- ラロトレクチニブを投与した小児患者における中枢神経系への影響や発達に及ぼす影響は、試験 20290 で評価中である。

**日本人患者における安全性**

20[redacted] 年 [redacted] 月時点で、試験 20289 に 4 例及び試験 20290 に 2 例の日本人患者が組入れられ、ラロトレクチニブの投与を受けていた。

日本人患者でみられたグレード 3 以上の有害事象は、低カリウム血症、体重増加（各 1 例）であった。当該事象はラロトレクチニブと関連なしと判断された。なお、日本人患者のみで認められた治験薬と関連のある TEAE（肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇）は、いずれもグレード 1 であり、治験薬の用量調節なく回復し、管理可能であった。患者数が限られてはいるものの、日本人患者におけるラロトレクチニブの安全性が、非日本人患者と著しく異なることは示唆されていないと考えられる。

## 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

### 要約

ラロトレクチニブの臨床試験に組入れられた患者は、前治療中に病勢進行したか、あるいは適切な治療法がなかったことから、これらの患者には高いアンメットメディカルニーズが存在していた。*NTRK* 融合遺伝子陽性癌患者にラロトレクチニブを投与した結果、迅速かつ高い腫瘍縮小効果並びに持続的な病勢コントロールが認められ、これは、*NTRK* 融合遺伝子のアイソフォーム、癌腫及び患者の年齢に関係なくみられた。ラロトレクチニブは良好な安全性プロファイルを有していると考えられ、認められた TEAE は概して軽度及び管理可能であった。成人患者及び小児患者とも、ラロトレクチニブの安全性プロファイルの特徴として、トランスアミナーゼの増加、中枢神経系事象及び好中球減少症の発現が考えられるが、これらの事象はいずれも予測可能かつ管理可能である。

組入れられた患者の大半においてラロトレクチニブが奏効した。また、肢切断又は外観を損なう手術以外に根治的な治療選択肢は限られている又は存在しないと判断された患者においても、肢切断が回避されたことにより、ラロトレクチニブが高いアンメットメディカルニーズが存在する患者集団のニーズを満たす可能性が示された。

ラロトレクチニブの投与を受けた大部分の小児患者及び成人患者において、迅速かつ持続的で臨床的に意義のある（MID の閾値に到達したか又は閾値を超える）QOL の改善が認められた。

### 結論

*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を有する成人患者及び小児患者において、簡便に経口投与可能なラロトレクチニブは高い有効性と持続的な奏効を示す。ラロトレクチニブ投与による QOL の改善は、小児患者、成人患者ともに報告されている癌腫横断的かつ迅速な臨床的有効性及び良好な安全性プロファイルを裏付けている。トランスアミナーゼ増加、神経学的事象及び好中球減少症がリスクとして捉えられたが、いずれも予測可能かつ管理可能なものであった。ラロトレクチニブ投与によるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、ラロトレクチニブは良好なベネフィット・リスクバランスを有する。日本人患者を含む国際共同試験の結果から、ラロトレクチニブは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍を含む固形癌患者に対する治療薬として癌腫及び年齢を問わず期待できると考える。

## 2.5.7 参考文献

1) Khotskaya YB et al., Pharmacol. Ther. 2017:173:58-66 (5.4.1)
2) Brodeur GM et al., Clin. Cancer Res. 2009;15:3244-3250 (5.4.2)
3) Amatu A et al., ESMO Open. 2016:1(2):e000023 (5.4.3)
4) Ricciuti B et al., Med. Oncol. 2017:34:105 (5.4.4)
5) Schram AM et al., Nat. Rev. Clin. Oncol. 2017:14:735-748 (5.4.5)
6) Indo Y et al., Clinical Genetics 2012:82:341-350 (5.4.6)
7) Yeo GS et al., Nat. Neurosci. 2004;7(11):1187-1189 (5.4.7)
8) Snider WD et al., Cell 1994:77(5):627-638 (5.4.8)
9) Crowley C et al., Cell 1994:76(6):1001-1011 (5.4.9)
10) Smeyne RJ et al., Nature 1994:368(6468):246-249 (5.4.10)
11) Coppola V et al., Development 2004:131(20):5185-5195 (5.4.11)
12) Chen X et al., Neuron 2005:46(1):13-21 (5.4.12)
13) Skaper SD, CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2008:7(1):46-62 (5.4.13)
14) Vaishnavi A et al., Cancer Discov. 2015:5(1):25-34 (5.4.14)
15) Pulciani S, Nature 1982:300(5892):539-542 (5.4.15)
16) Stransky N et al., Nat. Commun. 2014:5:4846 (5.4.16)
17) Solomon JP et al., Modern Pathol. 2020:33:38-46 (5.4.17)
18) Bourgeois JM et al., Am. J. Surg. Pathol. 2000:24(7):937-946 (5.4.18)
19) Brenca M et al., J. Pathol. 2016:238(4):543-549 (5.4.19)
20) Gatalica Z et al., Modern Pathol. 2019:32:147-153 (5.4.20)
21) Fernandez-Cuesta L et al., 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 2014, San Diego, California, AACR (5.4.21)
22) Vaishnavi A et al., Nat. Med. 2013:19(11):1469-1472 (5.4.22)
23) Bishop JA et al., Hum. Pathol. 2013:44(10):1982-1988 (5.4.23)
24) Brzezianska E et al., Mutat. Res. 2006:599(1-2):26-35 (5.4.24)
25) Leeman-Neill RJ et al., Cancer 2014:120(6):799-807 (5.4.25)
26) Kim J et al., PLoS One 2014:9(3):e91940 (5.4.26)
27) Jones DTW et al., Nat. Genet. 2013:45:927-932 (5.4.27)
28) Wu G et al., Nat. Genet. 2014:46(5):444-450 (5.4.28)
29) Ross JS et al., Oncologist 2014:19(3):235-242 (5.4.29)
30) Wiesner T et al., Nat. Commun. 2014:5:3116 (5.4.30)

31) Tognon C et al., Cancer Cell 2002:2:367-376 (5.4.31)

32) Argani P et al., Mod. Pathol. 2000:13(1):29-36 (5.4.32)

33) Rubin BP et al., Am. J. Pathol. 1998:153(5):1451-1458 (5.4.33)

34) Drilon A et al., N. Engl. J. Med. 2018:378:731-739 (5.4.34)

35) 臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版、金原出版株式会社 2019:55-56 (5.4.35)

36) van den Bent MJ et al., J Clin Onc:2009:27:2905-2908 (5.4.36)

37) Drilon A. Ann Oncol. 2019:30:viii23-viii30 (5.4.37)

38) Bailey JJ et al., Expert Opin Ther Pat. 2017:27:831-849 (5.4.38)

39) Chao MV. Nature reviews Neuroscience. 2003:4:299-309 (5.4.39)

40) Nakagawara A. Cancer Lett. 2001:169:107-114 (5.4.40)

41) Lange AM et al., Cancers (Basel) 2018:10(4). Pii: E105. Doi: 10.3390/cancers 10040105 (5.4.41)