2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤及び溶出試験法の概要 4
2.7.1.1.1.1　製剤 4
2.7.1.1.1.2　溶解度及び膜透過性 4
2.7.1.1.1.3　溶出試験 5
2.7.1.1.2　生体試料分析法 5
2.7.1.1.2.1　生体試料分析法の概要 5
2.7.1.1.2.2　ラロトレクチニブの生体試料中薬物濃度分析法の開発過程及びバリデーション 5
2.7.1.1.2.3　ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラムの分析法 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1　相対的バイオアベイラビリティ：ラロトレクチニブカプセルの食後及び空腹時投与並びにラロトレクチニブ液剤の空腹時投与（試験 20291） 11
2.7.1.2.2　絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験（試験 20294） 15
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.3.1　溶解度及び膜透過性 16
2.7.1.3.2　*In vitro* 溶出性 16
2.7.1.3.3　製剤の影響 17
2.7.1.3.4　バイオアベイラビリティ 17
2.7.1.3.5　食事の影響 17
2.7.1.4　付録 18

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
$\%A_{E,ur}$	percent amount excreted into urine	尿中排泄率
$\%AUC(t_{last}-\infty)$	percentage of area under the concentration vs. time curve from the last data point to infinity	最終定量可能時点から無限大時間までの AUC($t_{last}-\infty$)が AUC に占める割合
1'OH-MDZ	1'hydroxy-midazolam	1 - 水酸化ミダゾラム
$A_{E,ur}(t_1-t_2)$	amount excreted in urine from t_1 to t_2 hours	投与 t_1 時間後から t_2 時間後までの尿中排泄量
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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
BCS	Biopharmaceutical Classification System	生物薬剤学的分類システム
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CL_R	renal clearance of drug	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CV	coefficient of variation	変動係数
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
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GM	geometric mean	幾何平均値
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
h	hour	時間
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography-tandem mass	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析

略語	英語名称	日本語名称
	spectrometry	
ISTD	internal standard	内部標準
IV	intravenous	静脈内
K_2EDTA	dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
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
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LOXO-101	larotrectinib (investigational product)	ラロトレクチニブ（治験薬）
LSmean	least-square mean	最小二乗平均
NA	not applicable	該当せず
pH	negative log of hydrogen ion concentration	水素イオン濃度指数
QC	quality control	品質管理
RT	room temperature	室温
SD	standard deviation	標準偏差
SDS	sodium dodecyl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限
WPW	Wolff-Parkinson-White	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト
λ_z	apparent terminal elimination rate constant	終末相における見かけの消失速度定数

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤及び溶出試験法の概要

2.7.1.1.1.1　製剤

ラロトレクチニブは 2 種類の製剤が開発された。開発の経緯は 2.3.P.2［カプセル剤］及び 2.3.P.2［経口液剤］に示す。

一つ目の製剤は、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。有効成分の含量は、ラロトレクチニブ硫酸塩の活性成分である遊離塩基の相当量で表示される。ラロトレクチニブカプセルは、ラロトレクチニブとして 25 及び 100mg を含有する 2 製剤が提供される。ラロトレクチニブカプセル 25mg は、乳白色のゼラチン硬カプセルでカプセルサイズは 2 号である。ラロトレクチニブカプセル 100mg は、乳白色のゼラチン硬カプセルでカプセルサイズは 0 号である。二つ目の製剤は、1mL 中にラロトレクチニブ硫酸塩をラロトレクチニブとして 20mg 含有する経口液剤（以下、液剤）である。

両製剤は、ラロトレクチニブの開発プログラムを通じて 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ時点まで、処方を変更せずに使用された。なお、液剤が製剤化される以前に開始した試験 20290 では、経口投与用の 20mg/mL 液剤を治験実施医療機関の薬剤師が調製するため、粉末状のラロトレクチニブ硫酸塩を提供した。試験の初期に組入れられた 3 例には、液剤に移行するまでこの剤形で投与した。

更に、バイエルでは、市販用として、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（2.3.P.2.2.2［経口液剤］）、市販用製剤とすることとした。市販用製剤は、1mL 中にラロトレクチニブ硫酸塩をラロトレクチニブとして 20mg 含有する液剤である。

各製剤の組成は 2.3.P.1［カプセル剤］、2.3.P.1［経口液剤］及び 2.3.P.2.2.3［経口液剤］に記載した。

2.7.1.1.1.2　溶解度及び膜透過性

ヒト消化管の水素イオン濃度指数（pH）範囲でのラロトレクチニブ硫酸塩の溶解度を検討した。ラロトレクチニブ硫酸塩の溶解性は pH に依存する（表 2.7.1.1-1）。ラロトレクチニブ硫酸塩は pH が酸性の範囲で最大の溶解度を示し、pH の上昇とともに溶解度は低下する（2.3.S.1.3.6）。カプセル剤の有効成分含量であるラロトレクチニブ 100mg は溶解度データに基づくと、生物薬剤学的分類システム（BCS）基準の高い溶解性の化合物特性を示す。250mL（BCS の推奨容量）中の有効成分含量 100mg の理論濃度は 0.4mg/mL であり、これは消化管のすべての pH 条件でのラロトレクチニブ硫酸塩の溶解度より大幅に低い。更に、ラロトレクチニブ硫酸塩は酸性環境で溶解度が高く、即放性デザインの製剤であることから、ラロトレクチニブ硫酸塩は投与後速やかに溶解すると予測される。このことは、ヒトでの試験で t_{max} が約 1 時間であったことにより裏付けられる（2.7.2）。

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（受動拡散）試験では、ラロトレクチニブは頂端膜側から基底膜側への中等度～高い透過速度を示し、中等度～高い膜透過性を有することが示唆された（2.6.4.3.2）。

生物薬剤学的分類の正式な評価は実施していないが、ラロトレクチニブ硫酸塩は高い溶解度及び中等度～高い膜透過性を特徴とするBCSクラスⅠ化合物に近似した特性を有している。

ラロトレクチニブ硫酸塩の高い溶解性及び*in vivo*での速やかな溶出性は、カプセル剤及び液剤が同様の薬物動態を示し、相互に変更して使用することが許容できると考えられることからも裏付けられている（2.7.1.2.1）。

表 2.7.1.1-1　ヒト消化管のpH範囲でのラロトレクチニブ硫酸塩の溶解度

Time (h)	Concentration (mg/mL)				
	pH 1.0	pH 3.0	pH 5.0	pH 6.8	pH 7.5
3	2.87	1.13	0.790	1.17	0.991
24	3.63	2.87	1.11	0.779	1.46

Source: 5.3.1.3.1 R-12590

2.7.1.1.1.3　溶出試験

溶出試験の詳細は、2.3.P.2.2.5.2［カプセル剤］に示した。

2.7.1.1.2　生体試料分析法

2.7.1.1.2.1　生体試料分析法の概要

単一の生体試料中薬物濃度分析法（TM14-279）を用いて、試験20831を除くすべての臨床試験のヒト血漿中ラロトレクチニブを定量した。このバリデートされた方法では、高速液体クロマトグラフィーにタンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を組合せて用いラロトレクチニブを定量する。本方法は、最初に血漿でバリデートし（5.3.1.4.1 R-12340）、続いて尿でクロスバリデートした（5.3.1.4.2 R-12341）。その後、脳脊髄液（CSF）でクロスバリデートした（5.3.1.4.3 R-12345）。より長期の試料の保存を可能とし、血漿及び尿の長期安定性の検討をそれぞれ10,000及び40,000ng/mLの濃度まで実施するため、全血中及び血漿中ラロトレクチニブの長期安定性を裏付ける試験を実施した（5.3.1.4.4 R-12346）。

ヒト血漿中ラロトレクチニブの定量に用いた本方法は、ラット、ウサギ及びサルでの医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に則った毒性試験で血漿中ラロトレクチニブ濃度の測定に用いた方法と同様であった（2.6.4.2.1）。

試験20381でのヒト血漿中ラロトレクチニブの定量には、別途バリデートされたHPLC-MS/MS法（5.3.3.1.2 PH-40810/Appendix 16.1.10/Table 9）を用いた。

2.7.1.1.2.2　ラロトレクチニブの生体試料中薬物濃度分析法の開発過程及びバリデーション

ヒトの生体試料分析法（TM14-279及び改訂版）では、ヒト（成人）血漿試料に、重水素標識ラロトレクチニブを内部標準（ISTD）として混合し、アセトニトリルで抽出した。本方法の定量範囲は1〔定量下限（LLOQ）〕～1,000ng/mL〔定量上限（ULOQ）〕であり、$1/x^2$で重み付けした線形検量線を用いた。1,000ng/mLを超える濃度の血漿試料は、分析前に治験薬未投与のヒト由来血漿で希釈した。尿及びCSF試料は分析前に血漿で希釈した。尿の定量範囲は5（LLOQ）～5,000ng/mL（ULOQ）であり、CSFの定量範囲は2～2,000ng/mLである。

本方法の性能を確認するため、測定時に毎回ラロトレクチニブ3、50及び800ng/mL濃度の品質管理（QC）試料を分析した。生体試料分析法の詳細を表2.7.1.1-2に示す。

表 2.7.1.1-2　ヒト血漿、尿及び脳脊髄液中ラロトレクチニブの定量に用いた生体試料中薬物濃度分析法の概要

Methodology	HPLC-MS/MS
Assay procedure number	TM14-279
Analyte	Larotrectinib
Biological matrix	Human plasma, human urine, and human CSF
Anticoagulant	K_2EDTA
Internal standard (ISTD)	Larotrectinib-d5
Extraction method	Acetonitrile precipitation
Validated range (LLOQ – ULOQ)	Plasma: 1.00 – 1000 ng/mL Urine: 5.00 – 5000 ng/mL CSF: 2.00 – 2000 ng/mL
Calibration model	Linear $1/x^2$ regression
Calibration curve range	Plasma: 1.00, 5.00, 10.0, 60.0, 100, 250, 500, 1000 ng/mL Urine: 5.00, 25.0, 50.0, 300, 500, 1250, 2500, 5000 ng/mL CSF: 2.00, 10.0, 20.0, 120, 200, 500, 1000, 2000 ng/mL
QC range	Plasma: 3.00, 50.0, 800 ng/mL Urine: 15.00, 250, 4000 ng/mL CSF: 6.00, 100, 1600 ng/mL

K_2EDTA: dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid

血漿、尿及び CSF での生体試料分析法のバリデーションの主要データをそれぞれ表 2.7.1.1-3、表 2.7.1.1-4 及び表 2.7.1.1-5 に示す。

表 2.7.1.1-3　血漿中ラロトレクチニブ分析法の生体試料分析法のバリデーションデータ：分析手順番号 TM14-279

Parameter	Result	Reference
Intra-batch Accuracy (% Bias)	-11.2% to 0.8%	5.3.1.4.1 R-12340
Intra-batch Precision (% CV)	3.1% to 16.2%	
Inter-batch Accuracy (% Bias)	-7.0% to 1.2%	
Inter-batch Precision (% CV)	5.2% to 13.6%	
Matrix factor	Pass	
Hemolyzed plasma	Pass	
Lipemic plasma	Pass	
Carryover	Pass	
Selectivity	Pass	
Recovery (larotrectinib)	75.9% to 90.9%	
Recovery (D5-larotrectinib (ISTD))	96.8% to 112%	
Bench top stability	6 hours	
Freeze-thaw stability (-70ºC)	3 cycles	
Freeze-thaw stability (-70ºC)	7 cycles	5.3.1.4.3 R-12345
Bench top stability	168 hours	
Long term stability (-20ºC)	52 days 140 days 641 days	
Long term stability (-70ºC)	29 days 140 days 656 days	
Unprocessed whole blood stability	2 hours (RT) 2 hours (ice)	5.3.1.4.1 R-12340
Unprocessed whole blood stability	48 hours (RT) 48 hours (ice)	5.3.1.4.4 R-12346

表 2.7.1.1-4　尿中ラロトレクチニブ分析法の生体試料分析法のバリデーションデータ：分析手順番号 TM14-279

Parameter	Result	Reference
Intra-batch Accuracy (% Bias)	-12.5% to 11.7%	5.3.1.4.2 R-12341
Intra-batch Precision (CV%)	2.8% to 6.9%	
Matrix factor	Pass	
Carryover	Pass	
Selectivity	Pass	
Recovery (larotrectinib)	100% to 103%	
Recovery (D5-larotrectinib (ISTD))	119% to 123%	
Bench top stability	7.5 hours	
Freeze-thaw stability (-70ºC)	4 cycles	
Long term stability (-20ºC)	24 days	5.3.1.4.3 R-12345
Long term stability (-70ºC)	24 days	
	1195 days	

表 2.7.1.1-5　脳脊髄液中ラロトレクチニブ分析法の生体分析法のバリデーションデータ：分析手順番号 TM14-279

Parameter	Result	Reference
Intra-batch Accuracy (% Bias)	-9.0% to 1.0%	5.3.1.4.3 R-12345
Intra-batch Precision (CV%)	2.5% to 11.7%	
Matrix factor	Pass	
Selectivity	Pass	
Recovery (larotrectinib)	75.8% to 88.0%	
Recovery (D5-larotrectinib (ISTD))	58.1% to 64.1%	
Bench top stability	6.2 hours	
Freeze-thaw stability (-70ºC)	4 cycles	
Long term stability (-70ºC)	≥ 77 days	

保存溶液及び希釈溶液の安定性を検討した結果を表 2.7.1.1-6 に示す。

表 2.7.1.1-6　生体試料分析法に用いるラロトレクチニブ保存溶液及び希釈溶液の安定性のバリデーションデータ

Parameter	Result	Reference
1 mg/mL Stock Solution Stability (-20 ºC)	34 days	5.3.1.4.1 R-12340
	242 days	5.3.1.4.3 R-12345
1 mg/mL Stock Solution Stability (RT)	6 hours	5.3.1.4.1 R-12340
50 ng/mL Working Solutions Stability (-20 ºC)	19 days	5.3.1.4.1 R-12340
	105 days	5.3.1.4.3 R-12345
50 ng/mL Working Solutions (RT)	6 hours	5.3.1.4.1 R-12340

RT: room temperature

なお、血漿中の非結合型ラロトレクチニブの生体試料分析法は適格であった。詳細は 5.3.1.4.5 R-12596 に示す。

試験 20381 でのヒト生体試料分析は、[redacted] 社（スイス）にて分析法（P-BAY3101-01）を用いて実施した。ヒト（成人）血漿試料に内部標準（ISTD）を添加し、アセトニトリルで抽出した後、HPLC-MS/MS 法を組合せて用いラロトレクチニブを定量した。本方法の定量範囲は 1.00（LLOQ）～2,000ng/mL（ULOQ）であった。分析法の詳細を表 2.7.1.1-7 に示す。

表 2.7.1.1-7 試験 20381 のヒト血漿中ラロトレクチニブの定量に用いた分析法の概要：手順番号 P-BAY3101-01

Parameter	Result	Reference
Calibration range	1.00 to 2000 µg/L	
Linearity	R^2 ≥0.9969	5.3.3.1.2 PH-40810/ Appendix 16.1.10/ Table 9
Lower limit of quantification (LLOQ)	1.00 µg/L, Accuracy 103.0%, Precision 8.3%	
QC concentrations (low, mid, high)	3.00, 50.0, 1500 µg/L	
Between-run accuracy	92.7% to 100.8% of Nominal Value	
Between-run precision	1.7% to 3.5%	
Within-run accuracy	90.7% to 101.2% of Nominal Value	
Within-run precision	1.0% to 4.0%	
Matrix Factor % (ISNMF)	0.6% to 3.2%	
Stability of the stock solution and working solutions	Confirmed up to 19.75 hours at room temperature Change compared to nominal value: 98.9% to 99.7% at room temperature Confirmed up to 45 days at -25±5 °C Change compared to nominal value: 99.9% to 100.6% at -25±5 °C	
Short-term stability in plasma at room temperature (QC)	Confirmed up to 4 h Change compared to nominal value: 92.0% to 97.0%	
Autosampler storage stability	Confirmed up to 118 h. Change compared to nominal value: 94.7% to 95.3% at 8±5 °C	
Freeze and thaw stability	3 cycles at -20±5 °C and -85±10 °C demonstrated Change compared to nominal value: 90.0% to 94.7% at -20±5 °C; 90.7% to 94.7% at -85±10 °C	
Long term stability in plasma	Confirmed up to 105 days Change compared to nominal value: 96.7% to 104.7% at -20±5 °C; 96.7% to 102.0% at -85±10 °C	
Dilution integrity	Concentration diluted 10-fold, Accuracy: 93.3%, precision: 1.2%	
Comments	Effect of hemolytic and hyperlipemic samples successfully demonstrated	

2.7.1.1.2.3 ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラムの分析法

試験 20295〔ラロトレクチニブ、ミダゾラム及び 1‐水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）の薬物動態を評価する薬物相互作用試験〕のミダゾラム及び 1'OH-MDZ の定量は、バリデートされた HPLC-MS/MS 法を用いて米国の [redacted] 社（[redacted], USA）によって実施された（5.3.3.4.2 R-12227/Appendix 16.2.5.2）。分析マトリックスはエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）血漿であり、ISTD はミダゾラム-D_4 及び 1'OH-MDZ-D_4 であった。バリデートされた定量範囲は 0.100（LLOQ）～100（ULOQ）ng/mL であった。QC 試料の濃度は 0.300、5.00 及び 75.0ng/mL であった。

検量線標準データ、QC 試料データ、試料再分析データ及びクロマトグラムから、ミダゾラムの生体試料分析法が適格であったことが示された。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

試験 20291 では、食後及び空腹時にラロトレクチニブカプセルを投与したとき並びに空腹時にラロトレクチニブ液を投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。また、吸収・分布・代謝・排泄（ADME）試験である試験 20294 では絶対的バイオアベイラビリティを評価した。さらに、LOXO-101-DMPK-041 では、溶解度について報告した（表 2.7.1.2-1）。

試験 LOXO-101-DMPK-041 の結果は表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学試験

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	20291／ R-12203／ 5.3.1.2.1 2.7.6.2	参考	薬物動態、相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、単回投与、3期クロスオーバー試験	健康成人被験者	18例	ラロトレクチニブ100mgをカプセル剤又は液剤で単回投与
国外 第Ⅰ相	20294／ R-12202／ 5.3.1.1.1 2.7.6.1	参考	パート1：［^{14}C］ラロトレクチニブのマスバランス、薬物動態、代謝、排泄経路、安全性及び忍容性 パート2：絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、排泄、安全性及び忍容性	非盲検、2パート試験	健康男性被験者	12例（パート1：6例、パート2：6例）	パート1：［^{14}C］ラロトレクチニブ100mgを単回経口投与 パート2：ラロトレクチニブ100mgを経口投与した後、［^{14}C］ラロトレクチニブ約7.58μgを静脈内にて単回投与
—	LOXO-101-DMPK-041／ R-12590／ 5.3.1.3.1	評価	BCSに関する溶解度	—	—	—	—

2.7.1.2.1　相対的バイオアベイラビリティ：ラロトレクチニブカプセルの食後及び空腹時投与並びにラロトレクチニブ液剤の空腹時投与（試験 20291）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1 R-12203

試験デザイン

本試験の目的は、1）健康被験者にラロトレクチニブをカプセル剤として単回経口投与したときの薬物動態への高脂肪食（タンパク質約 170 カロリー、炭水化物約 230 カロリー及び脂肪約 500 カロリーの合計約 900 カロリー）の影響を検討すること、2）健康被験者にラロトレクチニブをカプセル剤及び液剤として空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討することであった。

本試験は非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験であり、健康な男性及び女性（妊娠の可能性のない女性）18 例を組入れた。投与順序ごとに男性及び女性それぞれ 1 例以上を組入れ、6 つの投与順序に割付けた。18 例を薬物動態及び安全性解析の対象とし、このうち 16 例はすべての薬物動態評価を完了した。他の 2 例は、第 2 期 3 日目に試験中止となった。

ラロトレクチニブは、含量 100mg のカプセル剤及び 20mg/mL 液剤で提供された。すべての治験薬は約 240mL の水とともに経口投与した。

投与方法は以下のとおりである。

- 投与方法 A：一晩絶食後にラロトレクチニブ 100mg（ラロトレクチニブカプセル 100mg 1 カプセル）を投与
- 投与方法 B：高脂肪食の朝食開始から 30 分後にラロトレクチニブ 100mg（ラロトレクチニブカプセル 100mg 1 カプセル）を投与
- 投与方法 C：一晩絶食後にラロトレクチニブ 100mg（20mg/mL 液剤を 5mL）を投与

ラロトレクチニブ投与前及び投与 0.083、0.167、0.333、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、36 及び 48 時間後に血漿中ラロトレクチニブを測定した。更に、投与後 48 時間まで尿を採取し、尿中ラロトレクチニブ濃度を測定した。

対数変換した薬物動態パラメータ〔AUC$(0\text{-}t_{last})$、AUC 及び C_{max}〕について分散分析（ANOVA）を実施し、食事の影響（投与方法 B／投与方法 A）及びラロトレクチニブの相対的バイオアベイラビリティ（投与方法 C／投与方法 A）を評価した。ANOVA モデルには、投与方法、投与期及び投与順序を固定効果として、被験者（いずれか 1 つの投与順序に組み込まれている）を変量効果として含めた。各パラメータの最小二乗平均値（LSmean）、最小二乗平均値の差及び標準誤差並びに最小二乗平均値の差の 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推定値（最小二乗平均値、最小二乗平均値の差及び差の 90%CI）を逆対数変換し、幾何最小二乗平均値、幾何平均比（GMR）及び 90%CI を算出した。

それぞれの投与方法における薬物動態パラメータの比の 90%CI が 80%～125%に含まれる場合、生物学的に同等であると判断した[1, 2]。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

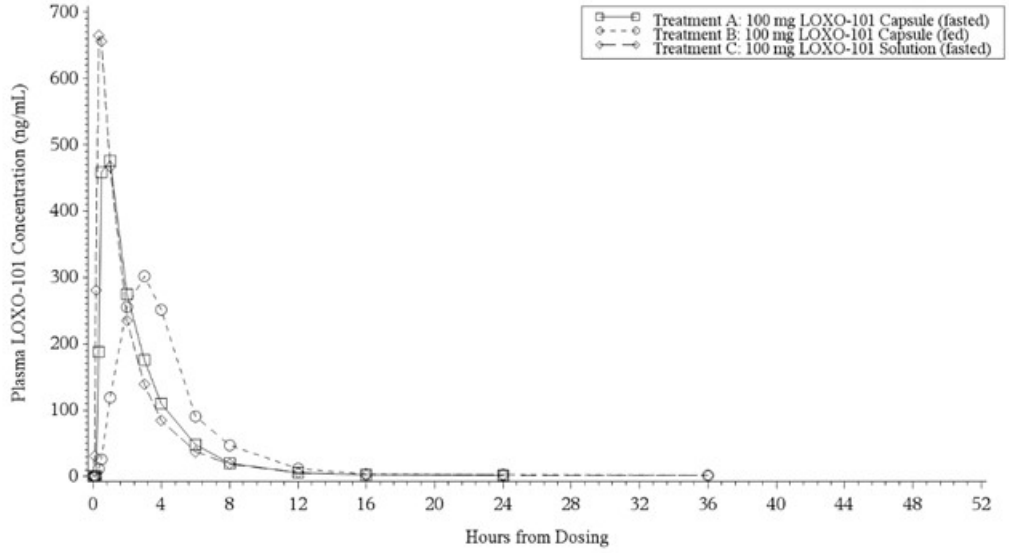
全 18 例を本試験に組入れ、6 つの投与順序に無作為に割付けた。このうち、16 例が試験を完了した。2 例（投与順序 CAB：1 例、投与順序 BAC：1 例）はいずれも第 2 期第 3 日に試験を中止

した。いずれも、先天性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト（WPW）症候群を示唆する無症候性の心電図所見が認められたため、安全を考慮して治験責任（分担）医師の判断で中止した。

18 例のうち、12 例（67%）が男性、6 例（33%）が女性であった。15 例（83%）が白人、3 例（17%）が黒人であった。12 例がヒスパニック系又はラテン系、6 例が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。年齢は 26～54 歳［中央値 45 歳、平均値〔標準偏差（SD）〕42.9（8.09）歳］であった。体格指数（BMI）は 21.70～30.01kg/m^2〔中央値 26.490kg/m^2、平均値（SD）26.565（1.9581）kg/m^2〕であった。

薬物動態の結果

ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として空腹時（投与方法 A）、カプセル剤として食後（投与方法 B）及び液剤として空腹時（投与方法 C）に単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移を図 2.7.1.2.1-1、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示す。



LOXO-101: Larotrectinib
Source: 5.3.1.2.1 R-12203/Figure 11-1

図 2.7.1.2.1-1　ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として空腹時（投与方法 A）、カプセル剤として食後（投与方法 B）及び液剤として空腹時（投与方法 C）に単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値）（PKS、N＝18）（試験 20291）

表 2.7.1.2-2　ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として空腹時（投与方法 A）、カプセル剤として食後（投与方法 B）及び液剤として空腹時（投与方法 C）に単回経口投与したときラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ〔算術平均値±SD 及び幾何平均値（幾何 CV%）〕（PKS）（試験 20291）

	Statistic	100 mg Capsule (fasted)	100 mg Capsule (fed)	100 mg Solution (fasted)
AUC(0-t_{last})	N	18	17	17
(ng･h/mL)	Mean ± SD	1345 ± 511.37	1436 ± 621.34	1393 ± 532.24
	GM (CV%)	1265 (37.1)	1333 (40.3)	1310 (36.6)
AUC	N	16	14	17
(ng･h/mL)	Mean ± SD	1400 ± 518.92	1464 ± 675.03	1406 ± 535.81
	GM (CV%)	1324 (34.9)	1346 (43.2)	1323 (36.6)
%AUC(t_{last}-∞)	N	16	14	17
(%)	Mean ± SD	0.7424 ± 0.32776	0.7572 ±0.31421	0.9920 ± 0.65754
	GM (CV%)	0.6725 (50.8)	0.7003 (43.1)	0.8158 (73.3)
C_{max} (ng/mL)	N	18	17	17
	Mean ± SD	552.9 ± 231.43	338.7 ± 95.863	741.3 ± 314.07
	GM (CV%)	509.5 (43.7)	325.3 (30.8)	687.1 (41.6)
t_{max} (h)	N	18	17	17
	Median (min, max)	0.761 (0.46, 2.00)	3.000 (2.00, 4.08)	0.437 (0.21, 1.01)
	GM (CV%)	0.738 (45.1)	2.817 (32.4)	0.435 (41.7)
λ_z (1/h)	N	16	14	17
	Mean ± SD	0.2347± 0.14351	0.1863 ± 0.12120	0.1976 ± 0.13015
	GM (CV%)	0.1977 (66.8)	0.1574 (63.0)	0.1567 (83.1)
$t_{1/2}$ (h)	N	16	14	17
	Mean ± SD	4.125 ± 2.3001	5.040 ± 2.4190	5.593 ± 3.7709
	GM (CV%)	3.506 (66.8)	4.403 (63.0)	4.424 (83.1)

GM: geometric mean

Source: 5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.2.1.4～6

食事の影響

ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として食後に単回経口投与（投与方法 B）したときと空腹時に単回経口投与（投与方法 A）したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ〔AUC(0-t_{last})、AUC 及び C_{max}〕の ANOVA による比較を表 2.7.1.2-3 に示す。

ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として食後に単回経口投与したとき（投与方法 B）と空腹時に単回経口投与したとき（投与方法 A）の対数変換した AUC(0-t_{last})及び AUC の幾何最小二乗平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内であった。一方、対数変換した C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%CI は、56.7%～75.7%であった。

ラロトレクチニブの曝露量（AUC）は空腹時投与及び食後投与で同程度であったが、最高濃度（C_{max}）は食後投与でより低かった。この C_{max} の低下は臨床的に意味のない変化と考えられる。

表 2.7.1.2-3　ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として食後に単回経口投与（投与方法 B）したときと空腹時に単回経口投与（投与方法 A）したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ〔AUC(0-t_{last})、AUC 及び C_{max}〕の ANOVA による比較（PKS）（試験 20291）

	Treatment B Fed (Test)		Treatment A Fasted (Reference)				
Parameter	Geometric LSmeans	N	Geometric LSmeans	N	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	1369	17	1265	18	108.25	100.31–116.82	13.23
AUC (ng･h/mL)	1346	14	1271	16	105.90	96.94–115.69	13.65
C_{max} (ng/mL)	334.0	17	509.5	18	65.56	56.74–75.74	25.36

Treatment B: 100 mg Capsule (fed) (test)

Treatment A: 100 mg Capsule (fasted) (reference)

Geometric LSmenas are calculated by exponentiating the LSmeans from the ANOVA.

GMR=100*(test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).

Source: 5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.2.1.8

製剤の影響

ラロトレクチニブ 100mg を液剤（投与方法 C）及びカプセル剤（投与方法 A）として空腹時に単回経口投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ〔AUC(0-t_{last})、AUC 及び C_{max}〕の ANOVA による比較を表 2.7.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.2-4　ラロトレクチニブ 100mg を液剤（投与方法 C）又はカプセル剤（投与方法 A）として単回経口投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ〔AUC(0-t_{last})、AUC 及び C_{max}〕の ANOVA による比較（PKS）（試験 20291）

	Treatment C Solution (Test)		Treatment A Capsule (Reference)				
Parameter	Geometric LSmeans	N	Geometric LSmeans	N	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	1320	17	1265	18	104.38	96.72–112.65	13.23
AUC (ng･h/mL)	1333	17	1271	16	104.87	96.47–114.02	13.65
C_{max} (ng/mL)	692.0	17	509.5	18	135.82	117.56–156.92	25.36

Treatment C: 100 mg Solution (fasted) (test)

Treatment A: 100 mg Capsule (fasted) (reference)

Geometric LSmeans are calculated by exponentiating the LSmeans from the ANOVA.

GMR=100*(test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).

Source: 5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.2.1.9

ラロトレクチニブ 100mg を液剤として単回投与したとき（投与方法 C）とラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として単回投与したとき（投与方法 A）の対数変換した AUC(0-t_{last})及び AUC の幾何最小二乗平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内であった。一方、対数変換した C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%CI は、117.6%～156.9%であった。

液剤及びカプセル剤として投与したときのラロトレクチニブの曝露量（AUC）は同程度であったが、最高濃度（C_{max}）は液剤が約 36%高かった。この C_{max} の上昇は、臨床的に意味のない変化と考えられる。

尿中ラロトレクチニブの結果

ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として空腹時（投与方法 A）、カプセル剤として食後（投与方法 B）及び液剤として空腹時（投与方法 C）に単回経口投与したときのラロトレクチニブの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に示す。

全被験者の尿中にラロトレクチニブが検出された。48 時間後までに尿中に未変化体で排泄されたラロトレクチニブの総量〔$A_{E,ur}(0\text{-}48)$〕は 3 投与群で同程度であり、投与量の 12.3%～13.4%であった。CL_R の算術平均値は 9,016～9,376mL/h であった。

表 2.7.1.2-5　ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として空腹時（投与方法 A）、カプセル剤として食後（投与方法 B）及び液剤として空腹時（投与方法 C）に単回経口投与したときのラロトレクチニブの尿中薬物動態パラメータ（PKS）（試験 20291）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment A (Capsule, Fasted)	Treatment B (Capsule, Fed)	Treatment C (Solution, Fasted)
$A_{E,ur}(0\text{-}48)$ (ng)	12330000 ± 5037600 [N = 18]	12480000 ± 5343500 [N = 17]	13390000 ± 7030000 [N = 17]
CL_R (mL/h)	9248 ± 2280.5 [N = 16]	9016 ± 3197.9 [N = 14]	9376 ± 3144.5 [N = 17]
$\%A_{E,ur}$ (%)	12.3323 ± 5.03760 [N = 18]	12.4814 ± 5.34353 [N = 17]	13.3865 ± 7.03003 [N = 17]

Treatment A: 100 mg Capsule (fasted)

Treatment B: 100 mg Capsule (fed)

Treatment C: 100 mg Solution (fasted)

All urine parameters are presented as arithmetic mean±SD

Source: 5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.2.1.13～15

2.7.1.2.2　絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験（試験 20294）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 R-12202

試験デザイン

本試験は二つのパートからなり、パート 1 では、［^{14}C］ラロトレクチニブを液剤として単回経口投与したときのマスバランスを主に検討し、パート 2 では、ラロトレクチニブをカプセル剤として単回経口投与後に［^{14}C］ラロトレクチニブを単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、排泄を主に検討した。ここではパート 2 の絶対的バイオアベイラビリティの結果を示す。パート 1 の結果を含む試験 20294 全体の要約は、2.7.2.2.2.4 に示す。

本試験のパート 2 では、放射性標識体をマイクロトレーサーとしたデザインを用いた。被験者 6 例にラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として単回経口投与し、1 時間後に約 7.58μg の［^{14}C］ラロトレクチニブ（約 1μCi）を約 2 分間かけて静脈内に単回投与した。

バイオアベイラビリティの結果

ラロトレクチニブをカプセル剤として単回経口投与後に［^{14}C］ラロトレクチニブを単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1.2-6 に示す。

経口投与後のラロトレクチニブの AUC〔幾何平均値（CV%）〕は 1,020ng･h/mL（43.8%）であり、静脈内投与したときの［^{14}C］ラロトレクチニブの AUC〔幾何平均値（CV%）〕は 217pg･h/mL（40.6%）であった。以上より、ラロトレクチニブを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（幾何平均値）は 34.3%（範囲：32.2%～37.3%）であった。

表 2.7.1.2-6　ラロトレクチニブをカプセル剤として単回経口投与後に［^{14}C］ラロトレクチニブを単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（パート 2）（PKS、N＝6）（試験 20294）

Parameter	Part 2 100 mg (nonlabeled) Oral Dose	Part 2 7.58 µg, (1 µCi) IV Dose
Larotrectinib Plasma PK Parameters, Geometric Mean (Geometric CV%)		
AUC (ng･h/mL)	1020 (43.8)	0.217 (40.6)
Absolute oral bioavailability	0.343 (6.7)	NA

NA: not applicable

Source: 5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.2-1

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　溶解度及び膜透過性

参照項目：2.6.4.3.2

ラロトレクチニブ硫酸塩の物理化学的特性は、遊離塩基として分子量 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 pH の全範囲（pH 1～pH 7.5）で 0.779mg/mL を超える。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 5×10^{-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。

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。

2.7.1.3.2　*In vitro* 溶出性

参照項目：2.3.P.2.2.1.1［カプセル剤］
2.3.P.2.2.5.1［カプセル剤］
2.3.S.1.3.6
2.6.4.3.3.7

ラロトレクチニブカプセルは、賦形剤を加えず原薬の粉末のみをゼラチン硬カプセルに充填した製剤である。有効成分の放出は、ゼラチンカプセルの崩壊に制限され、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の溶解度プロファイルに基づき、ラロトレクチニブ硫酸塩は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するが、投与量 100mg のラロトレクチニブ硫酸塩は pH にかかわらず 250mL の溶液に完全に溶解する。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。ラロトレクチニブ硫酸塩の吸収が 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裏付けられた。胃の pH を下げるためにペンタガストリンを投与したイヌ〔経口バイオアベイラビリティ（平均±SD）：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イヌ〔経口バイオアベイラビリティ（平均±SD）：78.4%±23.4%〕で、バイオアベイラビリティは同程度であった。

2.7.1.3.3　製剤の影響

参照項目：2.3.P.2.2.3［経口液剤］
2.7.1.2.1
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、カプセル剤及び液剤の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（差はわずか 4%～5%）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たが、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。広範囲のラロトレクチニブ曝露量で有効性が確認できていること並びにカプセル剤及び液剤の曝露量（AUC）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並びに空腹時人工胃液（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。

2.7.1.3.4　バイオアベイラビリティ

参照項目：2.7.1.2.1
2.7.1.2.2

健康被験者 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、AUC(0-t_{last})に基づくと 104%（90%CI：96.7%～113%）である。また、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。

2.7.1.3.5　食事の影響

参照項目：2.7.1.2.1
2.7.2.3.5

ラロトレクチニブ硫酸塩の溶解度と透過性から予測されるとおり、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、食後及び空腹時で同程度であった。血漿中 AUC(0-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■ 年 ■ 月 ■ 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）の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。

2.7.1.4　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) Food and Drug Administration (FDA): Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (December 2002)

2) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **(20 January 2010)

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 3

2.7.2.1 背景及び概観 7

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 12

2.7.2.2.1.1 *In vitro* 溶解性及び膜透過性 13

2.7.2.2.1.2 *In vitro* 血漿タンパク結合 13

2.7.2.2.1.3 *In vitro* 血液／血漿中濃度比 14

2.7.2.2.1.4 *In vitro* 代謝 14

2.7.2.2.1.5 *In vitro* CYP 阻害作用 15

2.7.2.2.1.6 *In vitro* CYP 誘導作用 15

2.7.2.2.1.7 *In vitro* トランスポーター相互作用 16

2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした試験 17

2.7.2.2.2.1 相対的バイオアベイラビリティ：ラロトレクチニブをカプセル剤として食後及び空腹時並びに液剤として空腹時投与（試験 20291） 21

2.7.2.2.2.2 ラロトレクチニブの心室再分極への影響及び薬物動態を評価するための単回投与、用量漸増試験（試験 20292） 22

2.7.2.2.2.3 ラロトレクチニブ単回投与時の薬物動態に対するイトラコナゾール及びリファンピシンの反復投与の影響（試験 20293） 28

2.7.2.2.2.4 絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験（試験 20294） 34

2.7.2.2.2.5 健康被験者におけるミダゾラムの薬物動態に対するラロトレクチニブの影響（試験 20295） 36

2.7.2.2.2.6 肝機能障害を有する患者におけるラロトレクチニブの薬物動態（試験 20296） 41

2.7.2.2.2.7 末期腎疾患患者におけるラロトレクチニブの薬物動態（試験 20297） 46

2.7.2.2.2.8 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（試験 20381） 49

2.7.2.2.3 患者を対象とした試験 53

2.7.2.2.3.1 固形癌患者を対象とした経口 TRK 阻害薬ラロトレクチニブの第Ⅰ相試験（試験 20288） 56

2.7.2.2.3.2 *NTRK* 融合遺伝子陽性の癌患者を対象とした経口 TRK 阻害薬ラロトレクチニブの第Ⅱ相バスケット試験（試験 20289） 59

2.7.2.2.3.3 進行性固形癌又は中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 20290） 61

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析..... 64
2.7.2.3.1 全体的な薬物動態学的特性..... 64
2.7.2.3.2 QT 間隔への影響 66
2.7.2.3.3 人種（民族）の影響..... 66
2.7.2.3.4 ラロトレクチニブの小児に対する用法・用量の予測（解析 LOXO-101-DMPK-038）..... 68
2.7.2.3.5 ラロトレクチニブの母集団薬物動態及び薬力学的モデリング（解析 20714）..... 68
2.7.2.3.6 ラロトレクチニブの用量 - 曝露量及び曝露量 - 反応モデル（解析 LOXO-101-DMPK-057）..... 69
2.7.2.3.7 探索的曝露量 - 反応（安全性）解析（解析 LOXO-101-DMPK-060）..... 72
2.7.2.3.8 ラロトレクチニブ及び CYP3A4 を介した阻害又は誘導との DDI 予測のための生理学的薬物速度論解析（PBPK）モデル..... 72
2.7.2.3.9 予定される用法用量..... 74
2.7.2.4 特別な試験..... 76
2.7.2.5 付録..... 76
参考文献一覧 76

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
$A_{E,ur}(t_1-t_2)$	amount excreted in urine from time t_1 to t_2	投与 t_1 時間後から t_2 時間後までの尿中排泄量
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
$AUC(t_1-t_2)$	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
$AUC(0-t_{last})$	area under the concentration 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
$\%AUC(t_{last}-\infty)$	percentage of area under the concentration from the last data point to infinity	最終定量可能時点から無限大時間までの $AUC(t_{last}-\infty)$ が AUC に占める割合
$\%A_{E,ur}$	percent amount excreted into urine	尿中排泄率
AUCR	AUC ratio	-
AUC_{TD}	total daily AUC at steady-state	定常状態における 1 日総 AUC
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
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
C_{avg}	average steady state concentration	定常状態における平均濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス

略語	英語名称	日本語名称
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance of drug	腎クリアランス
CL_{ss}/F	apparent clearance at steady-state	定常状態における見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
C_{min}	minimum observed concentration	最低濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
C-QT	concentration-QT	薬物濃度 - QT 間隔
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
C_{trough}	observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
CV%	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
dQTcF	baseline-adjusted QTcF	ベースライン値で調整した QTcF
ddQTcF	time-matched mean differences from placebo in dQTcF	時間を一致させた dQTcF のプラセボからの平均の変化量
Dur	duration of zero-order absorption	ゼロ次吸収期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍臨床試験グループ
ECOG-PS	ECOG-performance status	ECOG パフォーマンスステータス
ESRD	End Stage Renal Disease	末期腎疾患
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f_u	fraction of unbound drug	非結合型分率
GM	geometric mean	幾何平均値
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
h	hour(s)	時間
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
HR	heart rate	心拍数

略語	英語名称	日本語名称
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITZ	itraconazole	イトラコナゾール
IV	intravenous	静脈内
Ka	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K_I	inhibition constant	阻害定数
k_{inact}	rate of enzyme inactivation	酵素不活化速度
λ_z	apparent terminal rate constant, calculated from the slope of a log-linear regression of the unweighted data considering the last concentration-time points > LLOQ	終末相における見かけの消失速度定数
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
LSmean	least squares mean	最小二乗平均
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤毒素排出
MDR1	multiple drug resistance transporter protein	多剤耐性輸送タンパク
M:P ratio	metabolite to parent ratio	未変化体に対する代謝物の比率
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MSE	mean square error	平均二乗誤差
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics	メカニズムに基づく静的薬物速度論
MTT	mean transit time	平均通過時間
NA	not applicable	該当せず
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	not calculated	算出せず
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
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

略語	英語名称	日本語名称
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
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
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
QD	*quaque die* (once daily)	1日1回
Q/F	apparent intercompartment clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QRS	QRS complex in ECG	心電図のQRS群
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正QT間隔（Fridericia法）
RIF	rifampicin	リファンピシン
SD	standard deviation	標準偏差
STD_{10}	severely toxic dose in 10%	10%に重篤な毒性が発現する投与量
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
TDD	total daily dose	1日用量
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的阻害作用
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{last}	time of last concentration	測定値が最後に得られた時点
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNK	tyrosine kinase non receptor	-
TRK	human tropomyosin receptor kinase	ヒトトロポミオシン受容体キナーゼ
V_c/F	apparent central volume of distribution	見かけの中心分布容積
V_p/F	apparent volume of distribution in peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積

略語	英語名称	日本語名称
V_z	volume of distribution during terminal phase	終末相における分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during terminal phase	終末相における見かけの分布容積
V_{ss}/F	apparent volume of distribution at steady-state	定常状態における見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

参照項目：2.6.2.2
2.6.2.3
2.7.1.1.1.2
2.7.2.2.2.4
2.7.2.3.8

非臨床試験では、ラロトレクチニブはヒトトロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）である TRKA、TRKB 及び TRKC の活性を高度に選択的かつ強力に阻害することが示されている。ラロトレクチニブはヒト TRKA 受容体に対する結合親和性を示し、*in vitro* での 50%阻害濃度（IC_{50}）は 11.5nM であった。細胞アッセイでは、野生型 TRKA 及び恒常的活性型 TRKA のリン酸化を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 9.8 及び 6.4nM である。ラロトレクチニブは、臨床的に関連のある神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）1 遺伝子融合タンパク質を導入した細胞株の TRKA リン酸化を低下させ、細胞増殖を 2～8nM の IC_{50} 値で抑制した。ラロトレクチニブは TRKA と同程度の力価で、TRKB 及び TRKC の酵素活性を阻害する。

ラロトレクチニブは 1μM で、tyrosine kinase non receptor（TNK）2 を除く TRK 以外のキナーゼ（226 種類）には有意な阻害作用を示さず、TNK2 に対しては約 62%阻害した。ラロトレクチニブは、ポリ（Glu-Tyr）の TNK2 媒介性リン酸化を阻害したが、その力価は TRKA、TRKB 及び TRKC に対する力価より約 100 倍弱いものであった（IC_{50}＝1,188nM）。ラロトレクチニブは、臨床的及び毒性学的に意味のある濃度では、放射性リガンド結合試験において、他の標的及び受容体広範に意味のある影響を示さなかった。特に、ラロトレクチニブは 10μM の濃度で多様な哺乳動物における 80 種類の標的への受容体特異的リガンド結合を阻害しなかった。

ラロトレクチニブでは、*in vitro* 試験 19 試験（表 2.7.2.2-1）及び臨床薬理試験 8 試験（表 2.7.2.2-3）が実施されている。*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、チトクローム P450（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た。これらの *in vitro* 試験の結果に基づき、臨床薬理試験 8 試験をデザインした。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対する食事及び剤形の影響
- 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
- ラロトレクチニブの薬物動態に対する強い CYP3A4 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

- ［^{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
- CYP3A4 の基質ミダゾラム（MDZ）の薬物動態に対するラロトレクチニブの影響
- ラロトレクチニブの薬物動態に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響
- 日本人健康成人のラロトレクチニブの薬物動態

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。曝露量 - 反応解析も行った（表 2.7.2.2-4）。

これらの試験結果から、ラロトレクチニブはカプセル剤又は経口液剤（以下、液剤）いずれの剤形においても経口投与後の吸収は良好であることが示された。食事はラロトレクチニブの全体的な曝露量（AUC）に影響を及ぼさないが、食後投与時には C_{max} が低下し、t_{max} が遅延した。

ラロトレクチニブの溶解性は水素イオン濃度指数（pH）に依存するが、100mg 投与では pH にかかわらず消化管容積の推定値である 250mL で完全に溶解すると考えられる。したがって、消化管の pH を変動させる薬剤の併用が吸収に影響を及ぼす可能性は低い。

ラロトレクチニブの経口投与における絶対的バイオアベイラビリティは 34%である。腎クリアランス（CL_R）は全身クリアランス（CL）の約 29%を占め、ラロトレクチニブの経口投与量の 7%～13%は未変化体で尿中に排泄される。［^{14}C］ラロトレクチニブ 100mg の経口投与によるマスバランスの検討では、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。AUC(0.5-24)に相当するプールしたヒト血漿検体のラジオクロマトグラムにおいて、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。

In vitro では、ラロトレクチニブは主に CYP3A4 によって代謝され、他の CYP 酵素による代謝はほとんど又は全くなかった。健康被験者を対象とした強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬〔イトラコナゾール（ITZ）の反復投与〕、強い CYP3A4 誘導薬〔リファンピシン（RIF）の反復投与〕並びに P-gp 及び乳癌耐性タンパク（BCRP）阻害薬（RIF の単回投与）を併用投与した薬物相互作用臨床試験では、強い CYP3A 及び P-gp 阻害薬の併用によりラロトレクチニブの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 2.8 倍及び 4.3 倍に増加した。また、強い CYP3A4 誘導薬により C_{max} 及び AUC がそれぞれ 71%及び 81%減少した。P-gp 及び BCRP の阻害薬である RIF の単回投与では若干の影響を及ぼし、C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.8 及び 1.7 倍に増加した。

ラロトレクチニブと、CYP3A4 の中程度の阻害薬又は誘導薬との併用投与時の相互作用の大きさを予測するため、生理学的薬物速度論解析（PBPK）を実施したところ、ラロトレクチニブの曝露量はそれぞれ、2～3 倍増加又は 1/10～1/3 に減少すると予想された（5.3.3.5.3 R-13031/Table 27、28）。

ラロトレクチニブの薬物動態は、健康被験者への単回投与 100～400mg の範囲で線形性を示し、600～900mg の範囲ではわずかに用量比例性を上回った。しかし、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。100～900mg 単回投与後の血漿中ラロトレクチニブ濃度の範囲で、ラロトレクチニブ濃度上昇に伴う有意な補正 QT 間隔（Fridericia 法による補正：QTcF）の延長は認められなかった。900mg を単回投与したときの C_{max}〔算術平均値±標準偏差（SD）：440±2,430ng/mL（N＝6）〕は、100mg を 1 日 2 回投与した

癌患者の C_{max}〔算術平均値±SD ：914±445ng/mL（N＝37）〕より約 8 倍高い。更に、*in vitro* では、ラロトレクチニブは、最高濃度を超えても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}＝147μM（62,900ng/mL）〕。したがって、ラロトレクチニブによる不整脈誘発の潜在的なリスクは非常に低いと考えられる。また、日本人健康被験者を対象とした臨床試験では、単回投与 100～400mg の範囲で用量に応じた C_{max} 及び AUC 増加が認められた。400mg 単回投与（成人の予定される用法用量の 4 倍の投与量）までの用量で、QT 間隔の延長は認められなかった。

癌患者を対象とした試験（試験 20288）では、ラロトレクチニブ 50～200mg を 1 日 1 回投与及び 100～200mg を 1 日 2 回投与したときのラロトレクチニブ曝露量は、用量の増加に伴って増加した。C_{max} 及び AUC はおおむね 1 日総投与量に比例した。ラロトレクチニブは速やかに血漿から消失し、その消失半減期に投与量依存性はみられなかった。ラロトレクチニブの反復投与後の蓄積はわずかであり、血漿中半減期が短いことと整合するものであった。また、患者にラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与した試験 20289 でも、サイクル 1 の第 1 日及び第 8 日、サイクル 3 の第 1 日及びサイクル 5 の第 1 日に同様の曝露量及び血漿中濃度プロファイルが示された。小児患者を対象とした試験（試験 20290）でも同様に、ラロトレクチニブの血漿中半減期が短く（2～3 時間）、投与量依存性はみられず、反復投与後の蓄積はわずかであることが示された。患者を対象とした 3 試験ではいずれも、ラロトレクチニブが速やかに吸収され、t_{max}（中央値）はおおむね 1 時間であることが示された。

In vitro では、ラロトレクチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して直接的阻害、時間依存的阻害（TDI）及び代謝依存的阻害作用を示さなかった（CYP2C8 の IC_{50}＝180μM、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の IC_{50}＝300μM 超）。ラロトレクチニブは *in vitro* で CYP3A4 に対して TDI を示した。更に、*in vitro* において、ラロトレクチニブは CYP2B6 及び CYP3A4 に対して濃度依存性の誘導作用を示した。健康被験者を対象に、CYP3A4 に対するラロトレクチニブの効果を確認するため、ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与する臨床試験を実施した。この試験の結果、薬物相互作用を受けやすい CYP3A4 の基質である MDZ の C_{max} 及び AUC が 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 阻害薬であると考えられる。*In vitro* 試験を含む、以上の結果に基づくと、他の CYP 酵素を阻害又は誘導する可能性は低い。

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。ラロトレクチニブは、P-gp 及び BCRP の基質である。健康被験者を対象に P-gp 及び BCRP 阻害薬を併用した薬物相互作用試験（RIF 単回投与）を実施したところ、ラロトレクチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.8 及び 1.7 倍に増加した。強い P-gp 又は BCRP 阻害薬はラロトレクチニブの薬物動態及び分布に影響を及ぼす可能性がある。

臓器障害を有する被験者を対象とした 2 試験が実施された。1 試験は、軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者を対象として正常な肝機能を有する被験者と比較する試験であり、もう 1 試験は、血液透析を受けている末期腎疾患（ESRD）を有する被験者を対象として正常な腎機能を有する被験者と比較する試験であった。ESRD を有する被験者の評価は血液透析を受けていない日に実施した。

ラロトレクチニブ 100mg を単回投与したとき、軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）、中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）及び重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者の C_{max} は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 1.1、1.1 及び 1.5 倍高く、$AUC(0\text{-}t_{last})$は、それぞれ約 1.3、2.0 及び 3.2 倍高かった。軽度、中等度、重度肝機能障害被験者での $t_{1/2}$（算術平均値）は、それぞれ 8.19、8.13、7.92 時間であり、肝機能正常被験者の $t_{1/2}$ の算術平均値 5.39 時

間より遅延した。ラロトレクチニブの非結合型分率（f_u）（幾何平均値）は、軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者並びに正常な肝機能を有する被験者でそれぞれ 0.333、0.313、0.345 及び 0.311 であり、ラロトレクチニブの f_u が 4 被験者群間で同程度であったことから、この薬物動態の差は血漿タンパク結合率の差によるものではなかった。

ESRD を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときの、血漿中ラロトレクチニブの AUC(0-t_{last})、AUC 及び C_{max} は、ESRD を有する被験者で正常な腎機能を有する被験者より 1.40、1.46 及び 1.25 倍に増加した。肝機能障害を検討した試験と同様に、ラロトレクチニブの f_u は 2 被験者群間で同程度であったため、この差は血漿タンパク結合率の差によるものではなかった。

患者を対象とした最初の試験（試験 20288）で用いられた用量は、非臨床試験（感受性種であるラットにおける毒性試験、ヒト癌細胞を用いた *in vitro* 試験及びマウス異種移植モデルにおける薬理試験を含む）に基づくものであり、腫瘍における TRK の阻害が予測される（標的 IC_{50} を超える臨床曝露をもたらす）用量は、50～400mg、1 日 1 回又は 1 日 2 回であった。試験 20288 は、50、100 及び 200mg を 1 日 1 回並びに 100、150 及び 200mg を 1 日 2 回投与するコホートで実施した。その結果、100mg を 1 日 2 回投与で臨床反応が示され、またこの用量で得られたラロトレクチニブの曝露量で、薬理学的なモデルが示す標的範囲を持続できることが示されたため、100mg を 1 日 2 回投与の組入れを拡大した（5.3.3.2.1 R-12219/Section 12.1.2）。その後の 12 歳以上の癌患者を対象とした国際第Ⅱ相試験（20289 試験）では、100mg を 1 日 2 回投与した。

小児を対象としたの開発を進めるにあたり、Simcyp ソフトウェアを用いた PBPK モデルを、ラロトレクチニブを代謝する酵素（CYP3A4）の個体発生学的な知見（ontogeny）に基づき確立した。このモデルは、小児の投与開始用量を決定するために、成人癌患者で臨床的効果を示した曝露量（100mg を 1 日 2 回投与）に相当する小児に対する投与量（mg/m^2）の予測に用いられた。しかし、実際の小児の曝露量はモデルによる予測値よりもかなり低く、PBPK モデルは小児の曝露量を正確に予測できなかった。ラロトレクチニブを投与した際の小児患者の薬物動態データが得られ（試験 20290）、小児の年齢にかかわらず 100mg/m^2 を 1 日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）投与すると、成人患者に 100mg を 1 日 2 回投与したときと同程度の曝露量となることが示され、小児における適切な投与開始用量とされた。

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果、100mg/m^2 を 1 日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）の投与により、生後 3 ヵ月未満の患者（データベースに含まれたのは 4 例のみ）では、成人で観察されるよりも高い C_{max} 及び AUC(0-24)を示す可能性が示唆された。3 ヵ月～12 歳の小児患者に対する同様の投与では、成人よりも高い C_{max}、成人と同様の AUC(0-24)を示す可能性がある。12 歳を超える小児患者については、同様の投与で、成人と同程度の C_{max} 及び AUC(0-24)を示す可能性が高い。なお、試験では、大部分の小児被験者に 100mg/m^2 1 日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）の用量が用いられた。

薬物の曝露量に影響する因子の探索のため、ラロトレクチニブの濃度 - 時間データについて、コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態モデルを構築し、個体間変動への影響を検討した。外因性因子である食事の摂取状況（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した。また、内因性因子であるアルブミン、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）が薬物動態に影響した。その他、次に示す因子について検討したが、前述の因子を含めたモデルに、これらを含めても、いずれもラロトレクチニブの薬物動態に更なる影響は及ぼさなかった。それらの因子とは、体表面積（BSA）、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）、用量、民族、肝機能検査〔アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）〕、人種、性別であった。当該モデルは、健康被験者及び癌患者の臨床試験から入手したすべてのデータについて、正確に記述することができた。

曝露量 - 反応モデルを構築し、曝露量の他、腫瘍の種類、*NTRK* 遺伝子、融合パートナー遺伝子などの因子が、腫瘍反応に及ぼす影響を検討した。検討したラロトレクチニブ曝露量（例：C_{max}、AUC）のうちいずれもが、奏効を得る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が奏効を達成するのに十分であることが示唆された。臨床反応の最も強力な予測因子は、*NTRK* 遺伝子融合の存在であった。

予定される用法用量〔成人では 100mg、小児では 100mg/m^2 （最高 100mg）を 1 日 2 回投与〕での曝露量〔AUC(0-24)：3,000～5,500ng･h/mL（表 2.7.2.3-2）〕は、曝露量 - 反応解析において十分な効果を示すと示唆された範囲〔AUC(0-24)：1,280～14,700ng･h/mL〕に含まれるものであった。したがって、内因性因子又は外因性因子により、ラロトレクチニブの曝露量が変化しても、有効性に影響は及ぼさないと考えられた。

安全性に関する探索的な曝露量 - 反応解析（解析 LOXO-101-DMPK-060）では、評価された主要有害事象 15 項目のうち 1 項目（貧血）のみがラロトレクチニブ曝露量と有意な関係を有すると思われたが、更に解析を行ったところ、ラロトレクチニブ曝露量によって貧血の発生率の変化がほとんど説明されないことが示された。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

Study Number	Study Description
Solubility and Permeability	
LOXO-101-DMPK-041 R-12590、5.3.1.3.1	BCS-relevant solubility of larotrectinib
LOXO-101-DMPK-005 R-12291、4.2.2.2.3	P-glycoprotein (P-gp) substrate and inhibitor assessment
Plasma Protein Binding	
LOXO-101-DMPK-008 R-12294、4.2.2.3.5	Plasma protein binding of larotrectinib in mouse, rat, dog, monkey and human plasma by equilibrium dialysis
Metabolism	
LOXO-101-DMPK-006 R-12292、4.2.2.4.1	In vitro metabolic stability of larotrectinib
LOXO-101-DMPK-012 R-12298、5.3.2.2.3	Human cytochrome P450 reaction phenotyping of larotrectinib
LOXO-101-DMPK-039 R-12328、5.3.2.2.7	CYP450 reaction phenotyping of larotrectinib
CYP Inhibition	
LOXO-101-DMPK-010 R-12296、5.3.2.2.1	Assessment of larotrectinib as an inhibitor of the cytochromes P450 in human liver microsomes (research study)
LOXO-101-DMPK-040 R-12329、5.3.2.2.8	CYP450 time-dependent inhibition testing
LOXO-101-DMPK-048 R-12334、5.3.2.2.11	In vitro evaluation of larotrectinib as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes and cryopreserved human hepatocytes (definitive study)
CYP Induction	
LOXO-101-DMPK-011 R-12297、5.3.2.2.2	In vitro assessment of the CYP induction potential of larotrectinib in primary cultures of human hepatocytes (research study)
LOXO-101-DMPK-047 R-12333、5.3.2.2.10	In vitro evaluation of larotrectinib as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes (definitive study)
KINM 190048-ELB PH-40955、5.3.2.2.13	In vitro evaluation of larotrectinib sulfate as inducer of cytochrome P450 expression
Transporter Interactions	
LOXO-101-DMPK-009 R-12295、5.3.2.3.1	In vitro partitioning of larotrectinib between human blood and plasma
LOXO-101-DMPK-022 R-12320、5.3.2.2.4	Assessment of larotrectinib as an Inhibitor of human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MATE1 and MATE2-K mediated transport
LOXO-101-DMPK-028 R-12319、5.3.2.2.5	Assessment of larotrectinib as a substrate of human P-gp (MDR1), BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 mediated transport
LOXO-101-DMPK-034 R-12324、5.3.2.2.6	Assessment of Larotrectinib as substrate of trans-cellular transport mediated by BCRP in cells expressing human OATP1B1 with and without co-expression of human BCRP
LOXO-101-DMPK-044 R-12332、5.3.2.2.9	Kinetics of larotrectinib transport by human P-gp and BCRP

表 2.7.2.2-1 ヒト生体試料を用いた in *vitro 試験*（続き）

Study Number	Study Description
KINE 190004-ELB PH-41041、5.3.2.2.12	In vitro studies in L-MDR1 cells to Evaluate the inhibitory potential towards P-gp
KINE 190089-ELB PH-41042、5.3.2.2.14	In vitro studies in HEK-OATP1B1 and HEK-OATP1B3 cells to evaluate the substrate characteristics of larotrectinib

2.7.2.2.1.1 *In vitro* 溶解性及び膜透過性

参照項目：2.7.1.3.1

溶解性試験において、ラロトレクチニブの経口投与用量である 100mg は 250mL〔米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスに規定されている消化管容積の推定値であり、コップ 1 杯の水の量に由来する〕の緩衝液に完全に溶解することが示された。250mL での溶解性は、pH1.0～7.5 の範囲にわたって維持され、pH にかかわらず、生物薬剤学的分類システム（BCS）の高溶解性の基準を満たした。したがって、制酸薬との薬物相互作用が生じる可能性は低い。

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（受動拡散）試験において、ラロトレクチニブの頂端膜側から基底膜側方向及び基底膜側から頂端膜側方向への膜透過係数は約 5×10^{-6}cm/sec であり、排出比は 1 に近かった。これらのデータは、ラロトレクチニブが中等度の膜透過性を有することを示している。

これらの溶解性及び膜透過性の特性は、ヒトにおけるラロトレクチニブの経口吸収性が中等度から高度であることを示唆している。

2.7.2.2.1.2 *In vitro* 血漿タンパク結合

参照項目：5.3.3.3.1 R-12230
5.3.3.3.2 R-12231
2.6.4.4.2
2.7.1.1.2

In vitro において、ヒト血漿中のラロトレクチニブの 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、他のすべての動物種（CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット、ビーグル犬及びカニクイザル）と同程度であった。

f_u は約 30%であることが、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）においても確認された。ラロトレクチニブ投与前に採取した血漿試料中におけるラロトレクチニブの f_u を、適切な生体試料分析法を用いて測定した。これら 2 試験で、ラロトレクチニブの f_u は約 30%と同程度であり、臓器障害の影響は受けなかった。

表 2.7.2.2-2 肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者並びに健康被験者の血漿中ラロトレクチニブの f_u（幾何平均値）

Study	Population	Unbound Fraction in Plasma	
		Mean	Geometric mean
20296 (Hepatically Impaired Subjects and Matched Controls)	Mild (Child-Pugh A) N=8	0.334	0.333
	Moderate (Child-Pugh B) N=8	0.315	0.313
	Severe (Child-Pugh C) N=8	0.346	0.345
	Healthy Matched Controls N=11	0.312	0.311
20297(Renally Impaired Subjects and Matched Controls)	End-stage Renal Disease, N=8	0.326	0.324
	Healthy Matched Controls N=8	0.333	0.332

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.2-1; 5.3.3.3.2 R-12231/Table 14.2.3.1, 14.2.3.2

2.7.2.2.1.3 *In vitro* 血液／血漿中濃度比

参照項目：5.3.2.3.1 R-12295

ラロトレクチニブのヒト血液／血漿中濃度比は、0.1、1 及び 10μM の濃度でそれぞれ 0.88、0.86 及び 0.90 であった。

2.7.2.2.1.4 *In vitro* 代謝

参照項目：5.3.2.2.3 R-12298
5.3.2.2.7 R-12328
2.6.4.5.1
2.7.2.2.2.3

初期の試験において、ヒト肝ミクロソームにおけるラロトレクチニブの代謝クリアランスは、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）依存的であることが示され、ラロトレクチニブは CYP により代謝されることが示唆された。更に、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対する抗体によってヒト肝ミクロソームのラロトレクチニブ代謝能は低下しなかったが、CYP3A4 に対する抗体と選択的 CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールを併用した場合では、ラロトレクチニブの代謝はほぼ完全に阻害された。また、ラロトレクチニブをヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の発現系とともにインキュベーションしたとき、CYP3A4 の発現系のみラロトレクチニブの代謝能を有していた。これらのデータから、CYP3A4 がラロトレクチニブの代謝を担っていることが示された。

更なる *in vitro* 試験において、ラロトレクチニブは CYP3A4/5 の基質であることが確認された。ヒト肝ミクロソームでは、CYP3A4/5 阻害薬であるケトコナゾールによってラロトレクチニブの代謝が約 80%低下する。他の CYP 分子種の選択的阻害薬はラロトレクチニブの代謝に影響を与えなかった。更に、ラロトレクチニブはヒト CYP3A4 及び CYP3A5 発現系では代謝されたが、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 では代謝されなかった。複数のヒト肝ミクロソームを用いたパネル試験において、ラロトレクチニブの代謝は CYP3A4/5 活性のマーカー反応であるテストステロンの 6β－水酸化反応及び MDZ の 1'－水酸化反応と最も強く相関した。すべてのヒトにおける代謝物の生成がケトコナゾール（CYP3A4/5 阻害薬）によって抑制されたが、他の CYP 分子種の選択的阻害薬では抑制されなかった。したがって、CYP3A4/5 はラロトレクチニブのクリアランスに強く関与していると考えられ、CYP3A4/5 阻害薬及び誘導薬との併用は、ラロトレクチニブの薬物動態に影響を与える可能性がある。したがって、臨床薬物相互試験は、CYP3A4 及び P-gp の強い阻害薬（ITZ の反復投与）並びに強い CYP3A4 誘導薬（RIF の反復投与）を用いて実施された。

2.7.2.2.1.5 *In vitro* CYP 阻害作用

参照項目：5.3.2.2.1 R-12296
5.3.2.2.11 R-12334
5.3.2.2.8 R-12329
2.7.2.2.2.5

初期の試験において、ラロトレクチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して顕著な阻害を示さなかった（IC_{50}＞25μM）。CYP3A4 には MDZ とテストステロンの 2 種類のプローブ基質を用いた。また、ラロトレクチニブは CYP3A4 に対して TDI を示さなかった。

開発後期の詳細な *in vitro* 試験において、ラロトレクチニブは CYP1A2（IC_{50}＞300μM）、CYP2B6（IC_{50}＞300μM）、CYP2C8（IC_{50}＝180μM）、CYP2C9（IC_{50}＞300μM）、CYP2C19（IC_{50}＞300μM）、CYP2D6（IC_{50}＞300μM）及び CYP3A4（MDZ 基質：IC_{50}＝190μM、テストステロン基質：IC_{50}＞300μM）に対して顕著な競合阻害を示さないことが確認された。ラロトレクチニブの予定される用法用量〔成人：100mg を 1 日 2 回、小児：100mg/m^2 を 1 日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）〕における非結合型 C_{max}〔成人：914×0.3＝274ng/mL（0.64μM）、小児：976×0.3＝293ng/mL（0.68μM）（2.7.2.3.9 及び表 2.7.2.3-2）〕を考慮すると、臨床において CYP 分子種の競合阻害による薬物相互作用は起こらないと考えられる。また、ラロトレクチニブは、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して顕著な TDI を示さなかったが、CYP3A4 に対しては TDI を示した。ラロトレクチニブの CYP3A4 に対する k_{inact}/K_I（最大不活性化速度定数／最大不活性化速度の 50%をもたらす阻害薬濃度）は、MDZ 及びテストステロンを基質として用いた場合でそれぞれ 0.003 及び 0.001min^{-1}・μM^{-1} であった。これらのデータは、ラロトレクチニブが CYP3A4 基質のクリアランスを阻害する可能性を示唆している。薬物相互作用の程度を検討するため、薬物相互作用を受けやすい CYP3A4 基質である MDZ を用いた臨床薬物相互作用試験を実施した。

2.7.2.2.1.6 *In vitro* CYP 誘導作用

参照項目：5.3.2.2.2 R-12297
5.3.2.2.8 R-12329
5.3.2.2.10 R-12333
5.3.2.2.13 PH-40955
2.7.2.2.2.5
2.7.2.3.8

初期の非臨床試験において、3 ドナー由来のヒト肝細胞にラロトレクチニブを 1 及び 10μM の濃度で 48 時間曝露したとき、誘導作用はほとんど又は全くみられなかった。検討したラロトレクチニブの最高濃度（10μM）における CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）及び活性の増加率は、それぞれの陽性対照の 43%以下であった。

開発後期の詳細な *in vitro* 試験において、ラロトレクチニブは 123μM〔予定される用法用量における非結合型 C_{max} の 192 倍、推定消化管内最高濃度 100mg／250mL＝0.4mg/mL（935μM）の 0.13 倍に相当〕の濃度まで CYP1A2 に対して顕著な誘導作用を示さなかった（mRNA 及び活性の増加率は、それぞれ最大で 35%及び 85%で、陽性対照オメプラゾールの 0.5%及び 2.3%であった）。しかし、CYP2B6 の mRNA 及び活性の増加率は、それぞれ最大で 463%及び 418%で、陽性対照フェノバルビタールの 75%及び 34%であった。また、CYP3A4 の mRNA 及び活性の増加率は、それぞれ最大で 3170%及び 338%で、陽性対照 RIF の 125%及び 15%であった。これらのデータは、ラロトレクチニブが CYP3A4 及び CYP2B6 の基質のクリアランスを亢進させる可能性を示唆している。薬物相互作用の程度を検討するため、相互作用を受けやすい CYP3A4 基質である MDZ を用いた臨床薬物相互作用試験を実施した結果、MDZ の曝露量は上昇し、誘導作用はみられなかった。一方、CYP3A4 の TDI を組み込んだ PBPK モデルを用いて、ラロトレクチニブを反復投与後に

MDZ を単回投与したときの MDZ の AUC 及び C_{max} 比（対ラロトレクチニブ非投与時）をシミュレーションした結果は、臨床試験の結果と一致しており、CYP3A4 基質への影響は TDI のみで説明できると考えられた。

以上のことから、*in vitro* において CYP3A4 よりも誘導作用が弱かった CYP2B6 に対して、ラロトレクチニブが誘導作用を介した臨床薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

更に、共誘導される分子種である CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する誘導作用を検討した。CYP2C9 については、検討した最高濃度の 170μM（予定される用法用量における非結合型 C_{max} の 266 倍、推定消化管内最高濃度 100mg／250mL＝935μM の 0.18 倍に相当）まで mRNA の誘導作用はみられなかった（mRNA の増加率は最大で 30%で、陽性対照 RIF の 20%であった）。CYP2C8 及び CYP2C19 については、mRNA の誘導作用はみられた（CYP2C8：mRNA の増加率は、最大で 130%で、陽性対照 RIF の 52%であった。CYP2C19：mRNA の増加率は、最大で 190%で、陽性対照 RIF の 31%であった）。メカニズムに基づく静的薬物速度論（MSPK）を用いた解析において、AUCR はそれぞれ 0.9（CYP2C8）、1（CYP2C9）及び 0.8（CYP2C19）であったことから、臨床においてラロトレクチニブを反復投与した場合に CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する誘導薬とはならないと考えられる。

2.7.2.2.1.7 *In vitro* トランスポーター相互作用

参照項目：4.2.2.2.3 R-12291
5.3.2.2.4 R-12320
5.3.2.2.5 R-12319
5.3.2.2.6 R-12324
5.3.2.2.9 R-12332
5.3.2.2.12 PH-41041
5.3.2.2.14 PH-41042
2.6.4.3.2
2.7.2.2.2.3

初期の試験では、ラロトレクチニブは P-gp の基質であるが、P-gp の阻害薬ではないことが示された。開発後期の試験では、ラロトレクチニブは P-gp に対して阻害作用を示さず（IC_{50}＞200μM）、BCRP（IC_{50}＞30μM、30μM における阻害率は 5.4%）、OAT1（IC_{50}＞30μM）、OAT3（IC_{50}＝28.2μM）、OCT1（IC_{50}＞30μM）、OCT2（IC_{50}＞30μM）、OATP1B1（IC_{50}＝48.2μM）、OATP1B3（IC_{50}＞30μM）、胆汁酸排泄ポンプ（BSEP）（IC_{50}＞30μM）、多剤毒素排出（MATE）1（IC_{50}＝64.4μM）及び MATE2-K（IC_{50}＝27.7μM）に対しても顕著な阻害作用を示さなかった。ラロトレクチニブの予定される用法用量における推定消化管内最高濃度（935μM）、非結合型 C_{max}（0.64μM）、肝臓入り口血液中の非結合型 C_{max}〔5.53μM、吸収速度定数（ka）＝0.1min^{-1}、消化管アベイラビリティ FaFg＝1、血液／血漿中濃度比 Rb＝0.90 を使用〕を考慮すると、これらのトランスポーターの基質と相互作用を生じる可能性は低い。

ラロトレクチニブは OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではない（各トランスポーターの発現細胞におけるラロトレクチニブの取り込みは、非発現細胞の 2 倍未満）が、P-gp 及び BCRP の基質である。したがって、P-gp 又は BCRP の強い阻害薬は、ラロトレクチニブの薬物動態及び分布に影響を及ぼす可能性がある。P-gp 阻害薬がラロトレクチニブの薬物動態に及ぼす影響の程度を検討するため、P-gp 及び BCRP 阻害薬を用いた臨床薬物相互作用試験（試験 20293、RIF の単回投与）を実施した。

Multidrug resistance 1（MDR1）導入 LLC-PK1 細胞を用いた試験において、ラロトレクチニブの排出比は、0.1～100μM の範囲では濃度に依存せず、P-gp 阻害薬であるベラパミルによって低下したことから、ラロトレクチニブが P-gp の基質であることが示された。

ヒトにおいて、ラロトレクチニブの腎分泌クリアランス（CL_{RS}）は、全身クリアランス（CL）の 25%未満と推定されることから、ラロトレクチニブが MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性を検討する *in vitro* 試験は実施しなかった〔腎クリアランス（CL_r）＝9.78L/h、CL＝33.6L/h（表 2.7.2.2-17）、糸球体ろ過量（GFR）＝125mL/min 及び腎再吸収がないと仮定した場合、CL_{RS}／CL(%)＝(CL_r－f_u×GFR)／CL×100＝(9.78－0.301×7.38)／33.6×100＝22.5〕。

2.7.2.2.2　健康被験者を対象とした試験

臨床薬理を検討した 8 本の臨床薬理試験及び 5 つのモデルを用いた解析を表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4 に示す。

表 2.7.2.2-3　臨床薬理試験

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	20291／ R-12203／ 5.3.1.2.1 2.7.6.2	参考	薬物動態、相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、単回投与、3期クロスオーバー試験	健康被験者	18例	ラロトレクチニブ100mgをカプセル剤又は液剤として単回投与
国外 第Ⅰ相	20292／ R-12226／ 5.3.3.1.1 2.7.6.3	評価	安全性、忍容性、心臓への影響及び薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験	健康被験者	48例 各コホート8例（ラロトレクチニブ投与：6例、プラセボ投与：2例）	ラロトレクチニブ100、200、400、600、700及び900mg又はプラセボを単回投与
国外 第Ⅰ相	20293／ R-12218／ 5.3.3.4.1 2.7.6.8	参考	パート1：薬物動態、安全性及び忍容性 パート2：薬物動態、安全性及び忍容性	非盲検、2パート、固定順序試験	健康被験者	24例 （各パート12例）	ラロトレクチニブ100mgを単回投与 パート1：ITZ 200mgを1日1回7日間（第－4日～第3日）反復経口投与、第1日にラロトレクチニブを併用投与 パート2： RIF 600mgを1日1回11日間反復経口投与、第1日と第10日にラロトレクチニブを併用投与

表 2.7.2.2-3　臨床薬理試験（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	20294／ R-12202／ 5.3.1.1.1 2.7.6.1	参考	パート1：［^{14}C］ラロトレクチニブのマスバランス、薬物動態、代謝、排泄経路、安全性及び忍容性 パート2：絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、排泄、安全性及び忍容性	非盲検、2パート試験	健康男性被験者	12例 （各パート6例）	パート1：［^{14}C］ラロトレクチニブ100mgを単回経口投与 パート2：ラロトレクチニブ100mgを経口投与後に［^{14}C］ラロトレクチニブ約7.58μgを静脈内にて単回投与
国外 第Ⅰ相	20295／ R-12227／ 5.3.3.4.2 2.7.6.9	参考	薬物動態、安全性及び忍容性	非盲検、固定順序試験	健康被験者	16例	ラロトレクチニブ100mgを第3日～第12日まで1日2回10日間経口投与後にMDZ 2mgを第1日及び第12日に経口投与
国外 第Ⅰ相	20296／ R-12230／ 5.3.3.3.1 2.7.6.6	参考	薬物動態、安全性及び忍容性	非無作為化、非盲検、並行群間試験	軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能を有する被験者	35例 （軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者各8例並びに正常な肝機能を有する被験者11例）	ラロトレクチニブ100mgを単回投与

表 2.7.2.2-3　臨床薬理試験（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	20297／ R-12231／ 5.3.3.3.2 2.7.6.7	参考	薬物動態、安全性及び忍容性	非盲検、並行コホート試験	血液透析を受けている ESRD を有する患者及び正常な腎機能を有する被験者	16 例 （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被験者 8 例）	ラロトレクチニブ 100mg を単回投与
国内 第Ⅰ相	20381／ PH-40810／ 5.3.3.1.2 2.7.6.4	評価	薬物動態、安全性及び忍容性	非盲検、用量漸増試験	日本人健康男性被験者	18 例 （各用量ステップ 6 例）	ラロトレクチニブ 100、200 及び 400mg を単回投与

表 2.7.2.2-4 モデルを用いた解析

解析番号／報告書番号	解析に含まれる試験の番号	解析の目的	解析対象集団／被験者数
LOXO-101-DMPK-038／5.3.3.5.1 R-12586		小児におけるラロトレクチニブの推奨用法・用量を予測する。	仮想被験者
21042／5.3.3.5.3 R-13031		PBPK モデルを構築し、成人健康被験者又は癌患者について、CYP3A4 阻害薬及び誘導薬とラロトレクチニブを併用投与したときの定常状態でのラロトレクチニブの曝露量の予測を行う。	仮想被験者
LOXO-101-DMPK-057／5.3.3.5.2 R-12348	20288 20289 20290	用量 - 曝露量モデルを構築し、ラロトレクチニブの予定される用法用量（100mg を 1 日 2 回）投与時の曝露量の範囲を予測する。 曝露量 - 反応モデルを構築し、反応の主要予測因子及び各重要予測因子の相対的影響を特定する。	癌患者 N＝140（用量 - 曝露量モデル） N＝119（曝露量 - 反応モデル）
LOXO-101-DMPK-060／5.3.3.5.6 R-13073	20288 20289 20290	曝露量と主要な安全性評価項目との関係性を図により探索的に検討する。	癌患者 N＝176
20714／5.3.3.5.4 5.3.3.5.5 R-12852 R-12950	20288 20289 20290 20291 20295	母集団薬物動態解析により、解析対象集団の薬物動態特性を明らかにし、ラロトレクチニブの曝露に影響を与える内因性及び外因性因子を特定する。	健康被験者 N＝34 成人癌患者 N＝70 小児癌患者 N＝136

2.7.2.2.2.1 相対的バイオアベイラビリティ：ラロトレクチニブをカプセル剤として食後及び空腹時並びに液剤として空腹時投与（試験 20291）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1 R-12203

本試験の詳細を 2.7.1.2.1 に示す。本試験の目的は、1）健康被験者にラロトレクチニブをカプセル剤として単回経口投与したときの高脂肪食の薬物動態に対する影響の検討、2）健康被験者にラロトレクチニブをカプセル剤又は液剤として空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティの検討であった。

ラロトレクチニブを単回投与したときの AUC は空腹時投与と食後投与で同程度であったが、C_{max} は食後投与で 34%低値を示した。ラロトレクチニブカプセル剤及び液剤として投与したときのラロトレクチニブの総曝露量（AUC）は同程度であったが、液剤として投与したときの C_{max} は 36%高値であった。薬物動態のばらつきは、食事の有無又は剤形に関係なく同程度であった。全被験者で尿中にラロトレクチニブが検出された。48 時間後までに未変化体として尿中に排泄されたラロトレクチニブの総量〔$A_{E,ur}(0\text{-}48)$〕は、いずれの投与群でも投与量の 12.3%～13.4%と同程度であった。CL_R（算術平均値）は 9,016～9,376mL/h であった。

2.7.2.2.2.2 ラロトレクチニブの心室再分極への影響及び薬物動態を評価するための単回投与、用量漸増試験（試験 20292）

参照項目：2.7.6.3
5.3.3.1.1 R-12226
2.7.2.2.2.3
2.7.2.2.3.1

試験デザイン

本試験は、健康被験者（男性及び女性）を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。各コホートの被験者数を 8 例（ラロトレクチニブ投与：6 例、プラセボ投与：2 例）とし、最大 6 コホートまで評価した。各コホートに少なくとも女性を 2 例含み、そのうち少なくとも 1 例にラロトレクチニブを割付けた。被験者は 1 つのコホートのみに参加した。

各コホートにおいて、被験者にラロトレクチニブ又はプラセボを単回経口投与した後、詳細な心電図（ECG）の測定及び薬物動態測定用の検体採取を 24 時間後まで実施した。予定した投与量は以下のとおりであった。

コホート 1：ラロトレクチニブ 100mg（100mg カプセルを 1 カプセル）又は対応するプラセボ（プラセボカプセルを 1 カプセル）

コホート 2：ラロトレクチニブ 200mg（100mg カプセルを 2 カプセル）又は対応するプラセボ（プラセボカプセルを 2 カプセル）

コホート 3：ラロトレクチニブ 400mg（100mg カプセルを 4 カプセル）又は対応するプラセボ（プラセボカプセルを 4 カプセル）

コホート 4：ラロトレクチニブ 600mg（100mg カプセルを 6 カプセル）又は対応するプラセボ（プラセボカプセルを 6 カプセル）

コホート 5：ラロトレクチニブ 900mg（100mg カプセルを 9 カプセル）又は対応するプラセボ（プラセボカプセルを 9 カプセル）

コホート 6：ラロトレクチニブ 1,300mg（100mg カプセルを 13 カプセル）又は対応するプラセボ（プラセボカプセルを 13 カプセル）（実際の投与量は 700mg：下記参照）。

コホート 5 及び 6 では、高用量のラロトレクチニブ及び大量のカプセルを飲み込むことに伴う悪心及び嘔吐を低減するため、心室再分極評価用の ECG のベースライン測定後、ラロトレクチニブ又はプラセボ投与 15 分前以内に、パロノセトロン 0.25mg（0.25mg／5mL 単回使用バイアル）を 30 秒かけて単回静脈内投与した。

600mg までのデータから、900mg で目的とする C_{max} には到達することが推定されたことから、不必要に高い用量の投与を避けるため、1300mg の投与は行わないこととした。ただし、用量 - 反応の関係性を更に検討するために高いラロトレクチニブ血漿中濃度を追加で集めることを目的として、コホート 6 の投与量を 1300mg から 700mg に変更して試験を実施した。

血漿中ラロトレクチニブ濃度測定のため、投与前及び投与 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間後に採血を行った。ラロトレクチニブを単回投与したときの用量比例性を検討するため、薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}t_{last})$、AUC 及び C_{max}〕の自然対数値と投与量の自然対数値とを用いて、線形回帰モデルに当てはめ検討した。

心臓への影響の主要な評価として、曝露量 - 反応モデルを用いて薬物濃度 - QT（C-QT）関係を検討し、ラロトレクチニブ単回経口投与が補正 QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を評価した。また、予定される用法用量で予測されるラロトレクチニブの C_{max} の濃度における、プラセボで調整したベースラインからの QTc 間隔の変化（ddQTcF）の予測を行った。その他、ラロトレクチニブの単回経口投与が、ECG パラメータ〔QTc 間隔、QT 間隔、PR 間隔、RR 間隔、QRS 群（QRS）間隔及び心拍数（HR）〕に及ぼす影響を評価した。

ホルター心電計を用いて、第 1 日の投与約 2 時間前から投与後少なくとも 24 時間後まで連続で 12 誘導 ECG データを収集した。投与前（－0.666、－0.5 及び－0.25 時間）及び投与後（0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間）に心室再分極評価用の ECG を測定した。

測定時点を中心に 5 分間の範囲（ECG 抽出許容範囲）から 10 秒間ずつ 3 回、12 誘導 ECG データを抽出した。正確な ECG データを得るために、被験者は ECG 抽出許容範囲の前少なくとも 10 分間及び ECG 抽出許容範囲の 5 分間、臥位で静かに横たわることとした（運動、ノイズ及びその他環境の刺激を最小限にするため）。解析には治験実施計画書で規定した測定時間を用いた。

本試験のラロトレクチニブの最高投与量は、予定される用法用量である 100mg を 1 日 2 回投与した場合の「臨床で想定される最高の血漿中薬物濃度」の C_{max} よりも、約 2 倍高い血漿中濃度が達成される投与量を選択した。試験 20288 でラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与した癌患者におけるラロトレクチニブの C_{max}（算術平均値）は、本解析終了後 2017 年 7 月 17 日カットオフ時点のすべてのデータを含めると 914ng/mL であった。一方、ラロトレクチニブは CYP3A4 の基質であり、その曝露量は CYP3A4 阻害薬の併用により増加する。CYP3A4 及び P-gp の強い阻害薬である ITZ の反復投与が、ラロトレクチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した試験（試験 20293）において、ITZ と併用投与したときのラロトレクチニブの C_{max} は、ラロトレクチニブ単独投与時と比較して 2.81 倍の高値を示した。これらのデータを用いて、本試験の投与量選択のためにラロトレクチニブの臨床で想定される C_{max} を推定した。ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与した患者の定常状態における C_{max}〔算術平均値：908ng/mL（試験計画時に入手できたデータ）〕に、係数 2.81 を乗じ、更に 2 倍の安全係数を乗じて、目標とする C_{max}（算術平均値）を 5,100ng/mL と推定した。本試験では、実際 900mg 投与〔C_{max}（算術平均値）：7,440ng/mL〕により、目標曝露量を達成した。

本試験開始時には 1,300mg までの投与を計画していたが、100、200、400 及び 600mg 投与後の中間解析のデータから、目標とする血漿中ラロトレクチニブ濃度は、900mg 投与時の C_{max} で達成できると推定された。ラロトレクチニブの被験者への不必要に高い曝露を避けるため、1,300mg の投与は実施せず、900mg を本試験の最高用量とした。また、用量 - 反応関係をより明確にするため、コホート 6 の用量を 1,300mg から 700mg に変更し、比較的高値の血漿中ラロトレクチニブ濃度の追加データを得ることとした。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

人口統計学的特性の概要を表 2.7.2.2-5 に示す。

48 例を本試験に組入れ、各コホートでラロトレクチニブ又はプラセボに無作為割付けを行った。全 48 例が試験を完了した。

組入れられた 48 例のうち、23 例（48%）が女性、25 例（52%）が男性であった。人種は大部分が白人（90%）であり、民族は大半がヒスパニック系又はラテン系（73%）であった。年齢の平均値は 41.8 歳、体格指数（BMI）の平均値は 26.917kg/m^2 であった。全体として、人口統計学的特性はラロトレクチニブ 700mg 群を除いて投与群間で類似しており、ラロトレクチニブ 700mg 群の年齢の平均値は他の投与群より高かった。

表 2.7.2.2-5 人口統計学的特性の概要（試験 20292）（SAF）

		Treatment							
		100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	400 mg (N=6)	600 mg (N=6)	900 mg (N=6)	700 mg (N=6)	Pooled Placebo (N=12)	Overall (N=48)
Sex	Female	2	2	3	4	3	3	6	23
	Male	4	4	3	2	3	3	6	25
Age (years)	Mean	38.3	40.0	37.0	39.8	41.7	49.0	44.3	41.8
	SD	11.00	11.19	10.24	10.82	10.54	4.73	7.00	9.43
	Minimum	22	25	21	23	27	42	32	21
	Median	41.0	39.0	37.5	41.5	41.0	50.0	43.0	42.0
	Maximum	51	54	48	51	54	55	54	55
BMI (kg/m^2)	Mean	26.357	27.493	26.453	29.115	25.255	27.733	26.463	26.917
	SD	2.7815	3.1534	3.1426	1.5615	2.1891	2.8997	2.9051	2.7906
	Minimum	23.27	22.70	22.82	26.90	23.14	24.22	22.50	22.50
	Median	25.925	27.915	26.115	29.245	24.560	28.000	26.380	26.705
	Maximum	30.97	31.17	30.32	31.18	29.25	31.71	31.18	31.71

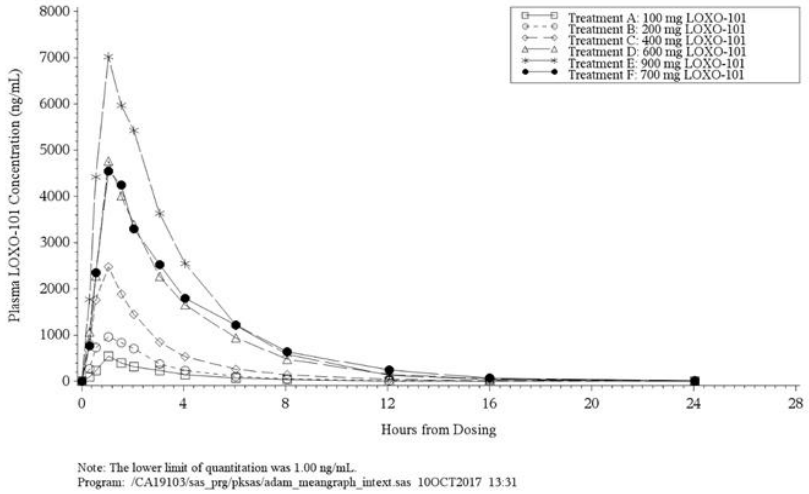
Subjects in 900 mg and 700 mg cohorts also received 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron.

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.1.2

薬物動態の結果

ラロトレクチニブ 100、200、400、600、700 及び 900mg を単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移を図 2.7.2.2-1、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す。

全被験者で、血漿中ラロトレクチニブ濃度は検討したすべての投与量で投与 0.25 時間後の採血ポイントで定量可能となった。投与 12 時間後まで検出可能であった被験者は 100mg 群の 1 例、投与 16 時間後まで検出可能であった被験者は 200mg 群の 1 例であり、その他の被験者では投与 24 時間後まで検出可能であった。



LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Figure 14.2.2.2.2

図 2.7.2.2-1 ラロトレクチニブ 100、200、400、600、700 及び 900mg を単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値）（PKS）（試験 20292）

AUC(0-t_{last})、AUC 及び C_{max}（算術平均値及び幾何平均値）で、ラロトレクチニブの曝露量は、ラロトレクチニブの投与量の増加に伴って増加した。すべての投与量で、t_{max}（中央値）は 0.8～1.1 時間、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 2.8～4.1 時間であった。

表 2.7.2.2-6 ラロトレクチニブ 100、200、400、600、700 及び 900mg を単回経口投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKS）（試験 20292）

Dose (mg)	Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100	Mean ± SD	553.7 ± 432.89	1.050 (0.56–2.05)	1623 ± 670.78	1633 ± 674.86	3.428 ± 0.9828
(N=6)	GM (CV%)	460.4 (67.6)	1.058 (42.9)	1502 (47.1)	1511 (47.1)	3.270 (37.8)
200	Mean ± SD	1183 ± 491.10	1.053 (0.55–2.06)	3017 ± 1532.9	3041 ± 1531.0	4.106 ± 2.4964
(N=6)	GM (CV%)	1097 (45.5)	0.952 (52.3)	2700 (56.3)	2728 (55.6)	3.660 (52.2)
400	Mean ± SD	2550 ± 1225.1	0.806 (0.55–1.07)	7074 ± 2532.5	7114 ± 2555.6	3.636 ± 0.7165
(N=6)	GM (CV%)	2308 (52.4)	0.767 (36.8)	6693 (38.0)	6730 (38.1)	3.568 (22.2)
600	Mean ± SD	4868 ± 1971.5	1.058 (1.05–1.55)	17150 ± 4543.9	17240 ± 4565.3	3.275 ± 0.3240
(N=6)	GM (CV%)	4557 (41.2)	1.199 (20.2)	16640 (27.7)	16720 (27.7)	3.262 (9.4)
700	Mean ± SD	4708 ± 1075.8	1.052 (1.05–1.57)	18980 ± 2707.1	19050 ± 2693.7	3.200 ± 0.9094
(N=6)	GM (CV%)	4608 (23.0)	1.199 (20.6)	18820 (14.1)	18890 (14.0)	3.106 (26.3)
900	Mean ± SD	7437± 2432.2	1.079 (0.56–2.06)	25170 ± 8922.8	25230 ± 8920.8	2.841 ± 0.4681
(N=6)	GM (CV%)	7133 (31.9)	1.139 (46.1)	23830 (37.8)	23900 (37.7)	2.808 (17.0)

GM: geometric mean

a: Median (range) for t_{max} rather than mean ± SD

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Tables 14.2.2.1.8～13

ラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータの用量比例性の解析結果を表 2.7.2.2-7 に示す。

表 2.7.2.2-7 ラロトレクチニブ 100、200、400、600、700 及び 900mg を単回経口投与したときのラロトレクチニブ血漿中薬物動態パラメータの用量比例性解析結果（PKS）（試験 20292）

Pharmacokinetic Parameter	Estimate of Slope (b)	Standard Error	95% Confidence Interval for Slope
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	1.3402	0.0834	(1.1708, 1.5096)
AUC (ng·h/mL)	1.3379	0.0830	(1.1692, 1.5066)
C_{max} (ng/mL)	1.2309	0.0892	(1.0496, 1.4122)

Parameters were ln-transformed prior to analysis.

The following statistical model using PROC MIXED of SAS was used to test dose proportionality: Parameter = a * $Dose^b$ which was equivalent to ln(Parameter) = ln(a) + b[ln(Dose)].

Dose proportionality is not rejected if the 95% CI for b contains 1.

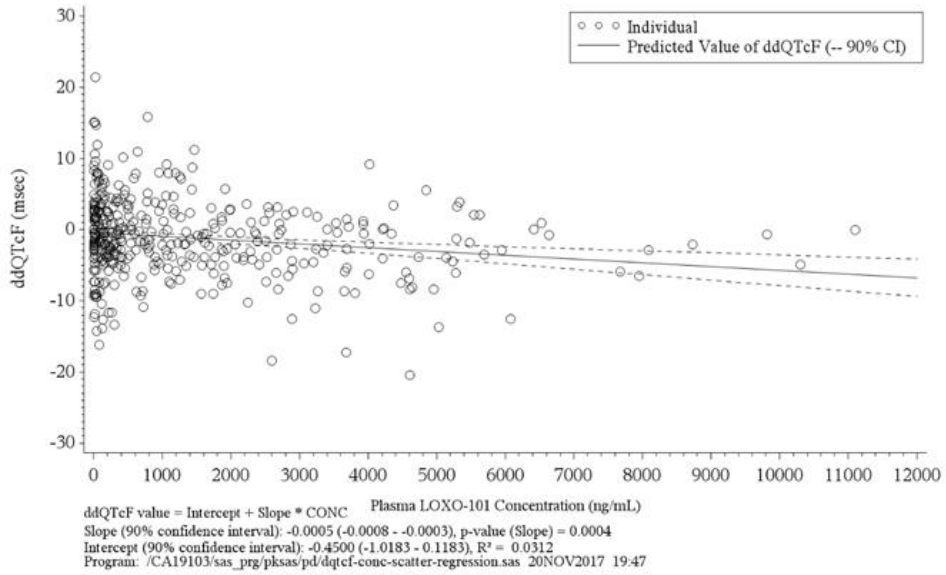
Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.2.2.1.15a

AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の傾きの 95%信頼区間（CI）に 1 は含まれず、統計学的に用量比例性は認められなかった。AUC 及び AUC(0-t_{last})（いずれも幾何平均値）の比は、100mg 投与時を 1 としたときでは、約 1：2：4.5：11：12.5：16 であり、C_{max}（幾何平均値）の比は 1：2.5：5：10：10：15.5 であった。したがって、AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} で観察された増加は、用量比よりも大きかった。

用量比例性の探索的解析をより狭い投与量範囲（100～400mg、100～600mg 及び 100～700mg）で行ったところ、100～400mg の範囲では AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の傾きの 95%CI に 1 が含まれ、この範囲での用量比例性が示された。100～600mg 及び 100～700mg の範囲では、C_{max} の傾きの 95%CI には 1 が含まれたが、AUC 及び AUC(0-t_{last})では含まれず、400mg を超える投与量ではラロトレクチニブの薬物動態に用量比例性は認められなかった。

薬力学の結果

血漿中ラロトレクチニブ濃度と QTcF のベースラインからの変化量（ddQTcF）の関係を図 2.7.2.2-2、血漿中ラロトレクチニブ濃度に対する ddQTcF の傾きと切片の推定値を表 2.7.2.2-8 及び投与量ごとの C_{max}（幾何平均値）でのモデルで予測した ddQTcF 及び 90%CI を表 2.7.2.2-9 に示す。



LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Figure 14.2.1.2.13

図 2.7.2.2-2 血漿中ラロトレクチニブ濃度に対する ddQTcF の散布図及び回帰直線（C-QT 解析対象集団）（試験 20292）

表 2.7.2.2-8 血漿中ラロトレクチニブ濃度に対する ddQTcF の傾きと切片の推定値（C-QT 解析対象集団）（試験 20292）

Parameter	Estimate (90% CI)	p-value
Intercept (msec)	-0.4500 (-1.0183, 0.1183)	0.1924
Slope (msec per ng/ml)	-0.0005 (-0.0008, -0.0003)	0.0004
Residual Variability (msec)	5.45688[a]	

a: Mean square error from the model.

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Appendix 16.1.9.2/Page 129, 130

ラロトレクチニブ濃度に対する ddQTcF の回帰の傾きは負であり、p＝0.0004 で統計学的に有意であった。切片は－0.45 であり、90%CI は 0 を含んでいた。負の傾きが小さく、CI が比較的狭いため、ddQTcF は、安全性が懸念される閾値には達しないと予想される。

投与量ごとの C_{max}（幾何平均値）における ddQTcF の予測値は非常に小さく、－4.21～－0.693msec であった。

心臓への影響の解析を実施した時点では、癌患者にラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与したときの C_{max}（算術平均値）は 908ng/mL であった（N＝29）。当該解析を実施した後、新たに同用量を投与した 8 例の薬物動態データが得られ、癌患者に 100mg を 1 日 2 回投与したときの C_{max}（算術平均値）は 914ng/mL（N＝37）であった。本解析に用いた C_{max}〔算術平均値：908ng/mL（N＝29）〕とその後得られた C_{max}〔算術平均値：914ng/mL（N＝37）〕との差はわずかであること及び全体的に QT 間隔に対するラロトレクチニブの影響はみられないことから、本解析に用いられた用量は適切であったと考えられた。

ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与したときの C_{max}〔算術平均値：908ng/mL（N＝29）〕でのモデルで予測した ddQTcF は－0.929msec であり、90%CI の上限は－0.460msec であった。癌患者に 100mg を 1 日 2 回投与したときに認められうる最高の C_{max} は CYP3A4 の阻害を考慮して、さらに安全係数として 2 倍すると 5,100ng/mL になると推定され、この濃度での ddQTcF のモデル値は－3.318msec、90%CI の上限は－2.127msec であった。

表 2.7.2.2-9 投与量ごとの C_{max}（幾何平均値）でのモデルで予測した ddQTcF 及び 90%CI（C-QT 解析対象集団）（試験 20292）

Treatment	Geometric Mean C_{max} (ng/mL)	Predicted Maximum ddQTcF (msec)	90% Confidence Interval (msec)
100 mg	460.40	-0.693	-1.201, -0.184
200 mg	1097.1	-1.028	-1.488, -0.569
400 mg	2307.6	-1.666	-2.171, -1.162
600 mg	4557.1	-2.852	-3.746, -1.958
900 mg	7132.9	-4.210	-5.682, -2.738
700 mg	4608.0	-2.879	-3.784, -1.974
*	5100.0	-3.138	-4.149, -2.127
#	908.00	-0.929	-1.398, -0.460

900 mg and 700 mg cohorts also received 30 second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron.

* 5100 ng/mL is the twice the worst case C_{max} in cancer patients treated with 100 mg BID larotrectinib.

908 ng/mL is approximately mean C_{max} of the therapeutic exposures.

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.2.1.1.5

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ず、他の ECG パラメータ（PR 間隔、QRS 間隔及び HR）は、あらかじめ規定した正常範囲内であった。ECG については、臨床的に意味のない異常がわずかに報告された。解析した他の ECG パラメータの平均値は正常範囲内であり、ラロトレクチニブ投与に関係する傾向は認められなかった。

以上より、ラロトレクチニブはヒトの ECG パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

2.7.2.2.2.3 ラロトレクチニブ単回投与時の薬物動態に対するイトラコナゾール及びリファンピシンの反復投与の影響（試験 20293）

参照項目：2.7.6.8
5.3.3.4.1 R-12218

試験デザイン

本試験の薬物動態に関する目的は、健康被験者（男性及び女性）にラロトレクチニブを単回経口投与したときの薬物動態に対する 1）ITZ 反復投与（CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）、2）RIF 単回投与（P-gp 及び BCRP 阻害薬）、3）RIF 反復投与（CYP3A4 誘導薬）の影響を検討することであった。

本試験は 2 パートからなる非盲検、2 期、固定順序試験であった。各パートに 12 例、試験全体で計 24 例の被験者を組入れた。各パートには、男性及び女性をそれぞれ少なくとも 4 例組入れた。各被験者はパート 1 又はパート 2 のいずれかのみに参加した。

治験薬はラロトレクチニブカプセル 100mg、ITZ カプセル 100mg 及び RIF カプセル 300mg であった。治験薬はすべて、一晩の絶食後、約 240mL の水と共に経口投与した。用法・用量は以下のとおりであった。

<u>パート 1</u>

- 投与 A（第 1 期）：ラロトレクチニブ 100mg を単回投与
- 投与 B（第 2 期）：ITZ 200mg を第－4 日から第 3 日まで 1 日 1 回 7 日間反復投与し、第 1 日にラロトレクチニブ 100mg を単回投与

<u>パート 2</u>

- 投与 C（第 1 期）：ラロトレクチニブ 100mg を単回投与
- 投与 D（第 2 期）：RIF 600mg を第 1 日から第 11 日まで 1 日 1 回 11 日間反復投与し、第 1 日と第 10 日にラロトレクチニブ 100mg を単回投与

ラロトレクチニブの各投与後、血漿中ラロトレクチニブ濃度測定のための採血を実施した。投与前、投与 5、10、20 及び 30 分後並びに投与 1、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、60（パート 1 のみ）及び 72 時間後（パート 1 のみ）の採血ポイントとした。

以下の影響を評価するため、自然対数変換した薬物動態パラメータ〔$AUC(0\text{-}t_{last})$、AUC 及び C_{max}〕の比較を行った。

- ラロトレクチニブ単回投与時の薬物動態に対する ITZ 反復投与の影響（ラロトレクチニブ及び ITZ の併用投与と、ラロトレクチニブの単独投与との比較）
- ラロトレクチニブ単回投与時の薬物動態に対する RIF 単回投与の影響（ラロトレクチニブ及び RIF の併用投与と、ラロトレクチニブの単独投与との比較）
- ラロトレクチニブ単回投与時の薬物動態に対する RIF 反復投与の影響（ラロトレクチニブ及び RIF の併用投与と、ラロトレクチニブの単独投与との比較）

各パートについて、投与方法を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）を行った。各パラメータの、最小二乗平均値、最小二乗平均値の差及びこれらの差に対する標準誤差並びに 90%CI を算出した。これらの推定結果（最小二乗平均値、最小二乗平均値の差及び差の90%CI）を逆対数変換し、幾何最小二乗平均値、幾何平均比（GMR）及び 90%CI を算出した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

人口統計学的特性の概要を表 2.7.2.2-10 に示す。

24 例（各パート：12 例）を本試験に組入れ、治験薬を投与した。全 24 例が試験を完了した。

24 例のうち、10 例（42%）は女性、14 例（58%）は男性であった。被験者の大半（79%）は白人で、ヒスパニック系又はラテン系（79%）であり、全体の年齢（平均値）は 38.0 歳、BMI（平均値）は 27.496kg/m^2 であった。全体として、人口統計学的特性は試験パート間で類似していた。

表 2.7.2.2-10 人口統計学的特性の概要（SAF）（試験 20293）

		Treatment Sequence		
Trait		AB (Part 1) (N=12)	CD (Part 2) (N=12)	Overall (N=24)
Sex N (%)	Female	6 (50%)	4 (33%)	10 (42%)
	Male	6 (50%)	8 (67%)	14 (58%)
Race N (%)	Black or African American	2 (17%)	1 (8%)	3 (13%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (8%)	0	1 (4%)
	White	9 (75%)	10 (83%)	19 (79%)
	White, Asian	0	1 (8%)	1 (4%)
Ethnicity N (%)	Hispanic or Latino	8 (67%)	11 (92%)	19 (79%)
	Not Hispanic or Latino	4 (33%)	1 (8%)	5 (21%)
Age* (years)	Mean (SD)	39.1 (12.15)	36.9 (8.77)	38.0 (10.43)
	Median (min–max)	37.0 (20–55)	39.0 (21–54)	39.0 (20–55)
BMI (kg/m²)	Mean (SD)	27.276 (3.1851)	27.717 (4.0776)	27.496 (3.5853)
	Median (min–max)	26.805 (22.43–31.54)	29.190 (20.58–31.63)	28.330 (20.58–31.63)

Treatment A: Single dose of 100 mg larotrectinib

Treatment B: Multiple dose of 200 mg itraconazole QD from Day -4 to Day 3 with a single 100 mg larotrectinib on Day 1

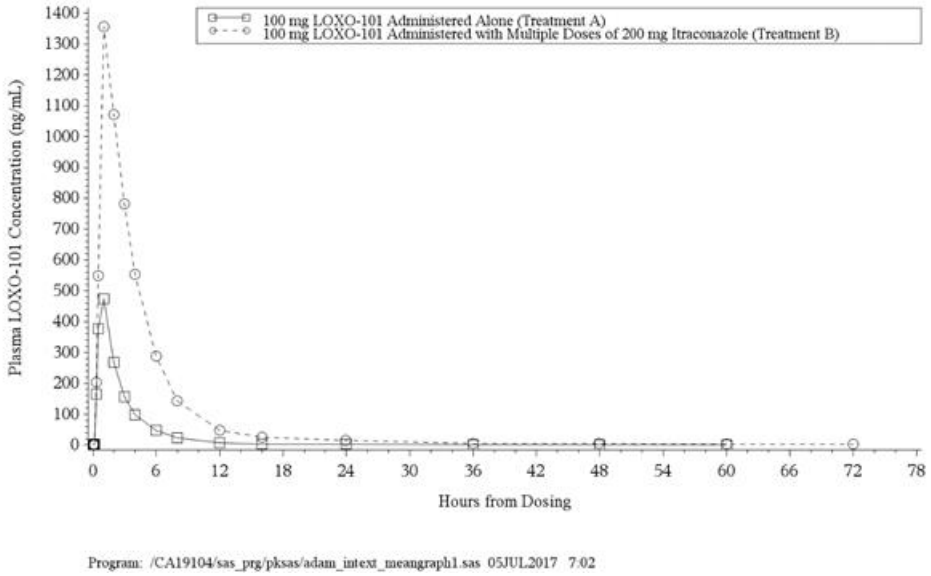
Treatment C: Single dose of 100 mg larotrectinib

Treatment D: Multiple dose of 600 mg rifampin QD from Day 1 to Day 11 with a single 100 mg larotrectinib on Day 1 and Day 10

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.1.1.3

薬物動態の結果

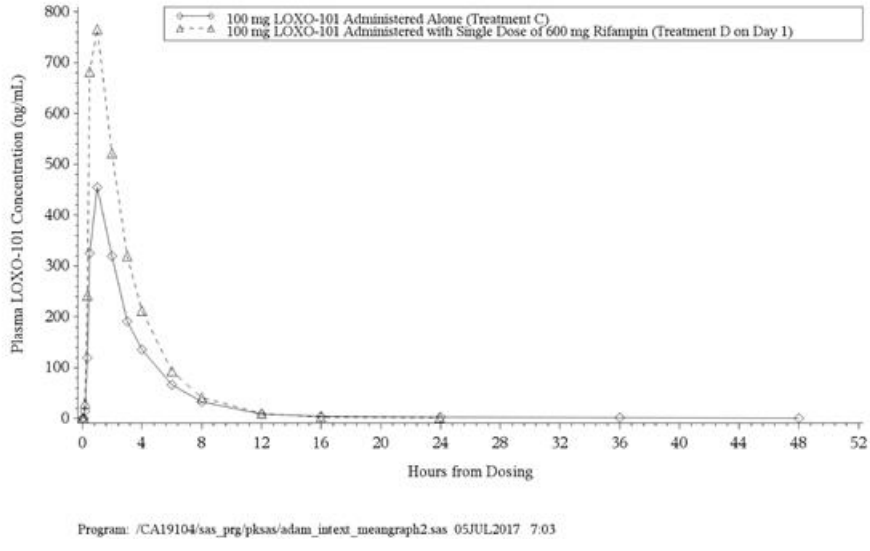
ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与したとき並びに ITZ 200mg の反復経口投与、RIF 600mg の単回経口投与及び RIF 600mg と併用投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-3、図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に示す。薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 及び表 2.7.2.2-12 に示す。



LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1.1, 14.2.1.2

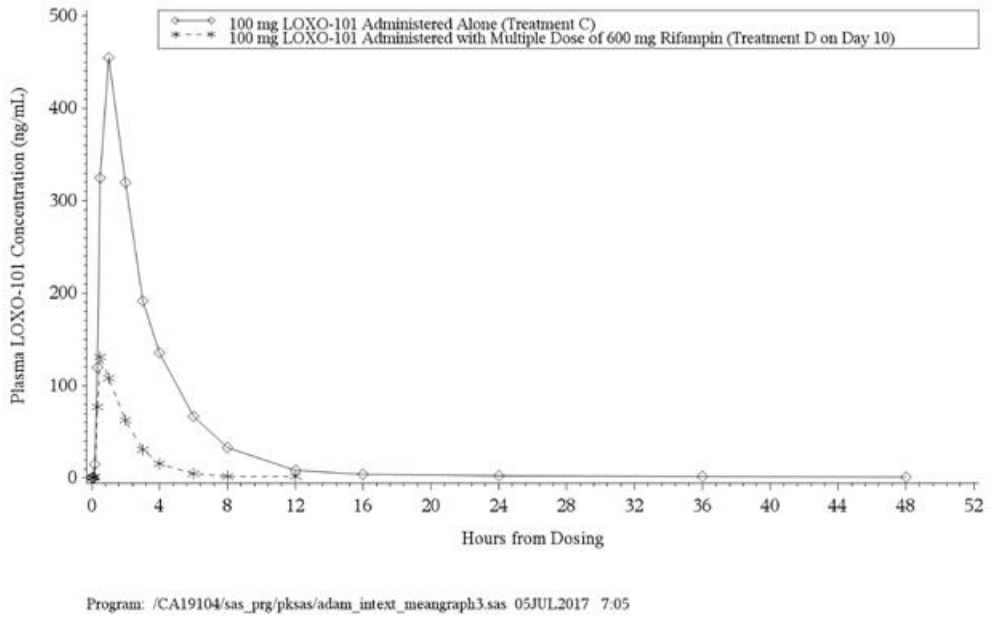
図 2.7.2.2-3 ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与（投与 A）及び ITZ 200mg の反復経口投与（CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）と併用（投与 B）してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値）（パート 1、PKS）（試験 20293）



LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1.3, 14.2.1.4

図 2.7.2.2-4 ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与（投与 C）及び RIF 600mg の単回経口投与（P-gp 及び BCRP 阻害薬）と併用してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与（投与 D の第 1 日）したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値）（パート 2、PKS）（試験 20293）



LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1.3, 14.2.1.5

図 2.7.2.2-5 ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与（投与 C）及び RIF 600mg の反復経口投与（CYP3A4 誘導薬）と併用してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与（投与 D の第 10 日）したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値）（パート 2、PKS）（試験 20293）

表 2.7.2.2-11 ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与（投与 A）及び ITZ 200mg の反復経口投与と併用してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与（投与 B）したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（パート 1、PKS）（試験 20293）

Pharmacokinetic Parameters	Single dose of 100 mg larotrectinib	Multiple dose of 200 mg itraconazole QD from Day -4 to Day 3 with single dose of 100 mg larotrectinib on Day 1
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	1266 (31.0) [N=12]	5484 (11.5) [N=12]
AUC (ng·h/mL)	1280 (31.0) [N=12]	5521 (11.5) [N=12]
%AUC(t_{last}-∞) (%)	1.052 (± 0.55421) [N=12]	0.6582 (± 0.56622) [N=12]
C_{max} (ng/mL)	496.8 (39.2) [N=12]	1395 (25.0) [N=12]
t_{max} (h)	1.001 (0.50, 1.01) [N=12]	1.003 (1.00, 2.99) [N=12]
λ_z (1/h)	0.1717 (± 0.091548) [N=12]	0.07293 (± 0.033195) [N=12]
$t_{1/2}$ (h)	5.586 (± 3.6049) [N=12]	11.190 (± 4.3069) [N=12]

AUCs and C_{max} values are presented as geometric mean and geometric CV%.

t_{max} values are presented as median (min, max).

Other parameters are presented as arithmetic mean (± SD).

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1.6, 14.2.1.7

表 2.7.2.2-12 ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与（投与 C）並びに RIF 600mg の単回及び反復経口投与と併用してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与（投与 D：第 1 日及び第 10 日）したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（パート 2、PKS）（試験 20293）

Pharmacokinetic Parameters	Single dose of 100 mg larotrectinib	Single dose of 600 mg rifampin with a single 100 mg larotrectinib on Day 1	Multiple dose of 600 mg rifampin QD from Day 1 to Day 11 with a single 100 mg larotrectinib on Day 10
AUC(0-24) (ng·h/mL)	1622 (59.5) [N=6]	2871 [N=1]	NA
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	1331 (49.5) [N=12]	2239 (31.7) [N=12]	255.2 (32.6) [N=12]
AUC(ng·h/mL)	1343 (49.2) [N=12]	2246 (31.7) [N=12]	259.4 (32.3) [N=12]
%AUC (t_{last}-∞) (%)	0.8498 ± 0.69608 [N=12]	0.3149 ± 0.12625 [N=12]	1.588 ± 0.84317 [N=12]
C_{max} (ng/mL)	453.3 (51.0) [N=12]	813.2 (29.6) [N=12]	132.8 (51.6) [N=12]
t_{max} (h)	1.000 (0.50, 2.05) [N=12]	0.999 (0.50, 1.00) [N=12]	0.501 (0.34, 2.00) [N=12]
λ_z (1/h)	0.2217 ± 0.13527 [N=12]	0.3585 ± 0.058043 [N=12]	0.5346 ± 0.13277 [N=12]
$t_{1/2}$ (h)	5.162 ± 4.2157 [N=12]	1.991 ± 0.3960 [N=12]	1.436 ± 0.6548 [N=12]

NA: not available (value missing or not reportable)

AUCs and C_{max} values are presented as geometric mean and geometric CV%.

t_{max} is presented as median (min, max).

Other parameters are presented as arithmetic mean (±SD).

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1.8～14.2.1.10

薬物相互作用の結果

ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与したとき並びに ITZ 200mg の反復経口投与、RIF 600mg の単回及び反復経口投与と併用してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的な比較の要約を表 2.7.2.2-13、表 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-15 に示す。

自然対数変換した薬物動態パラメータの統計学的な比較に基づき以下の結果を得た。

- 強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬（ITZ）と併用投与したとき、ラロトレクチニブの AUC 及び C_{max} は、ラロトレクチニブ単独投与時よりもそれぞれ約 4.3 倍及び 2.8 倍に増加した。
- P-gp 及び BCRP 阻害薬（RIF 単回投与）と併用投与したとき、ラロトレクチニブの AUC 及び C_{max} は、ラロトレクチニブ単独投与時よりもそれぞれ約 1.7 倍及び 1.8 倍に増加した。
- 強い CYP3A4 誘導薬（RIF 反復投与）と併用投与したとき、ラロトレクチニブの AUC 及び C_{max} は、ラロトレクチニブ単独投与時よりもそれぞれ約 81%及び 71%減少した。

表 2.7.2.2-13 ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与（投与 A）及び ITZ 200mg の反復経口投与と併用してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与（投与 B）したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較結果（パート 1、PKS）（試験 20293）

	100 mg Larotrectinib with Itraconazole (Test)		100 mg Larotrectinib Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSmean	N	Geometric LSmean	N	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	5484	12	1266	12	433.14	377.01, 497.62	19.10
AUC (ng·h/mL)	5521	12	1280	12	431.42	375.90, 495.14	18.96
C_{max} (ng/mL)	1395	12	496.8	12	280.73	225.56, 349.40	30.52

Geometric least squares mean (LSmean) are calculated by exponentiating the LSmean derived from the ANOVA.

GMR=100*(test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root (exp[residual variance]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1.13

表 2.7.2.2-14 ラロトレクチニブ 100mg を単独出単回経口投与（投与 C）及び RIF 600mg の単回経口投与（投与 D：第 1 日）と併用してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較結果（パート 2、PKS）（試験 20293）

	100 mg Larotrectinib with Single-Dose Rifampin (Test)		100 mg Larotrectinib Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSmean	N	Geometric LSmean	N	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	2239	12	1331	12	168.19	152.72, 185.22	13.22
AUC (ng·h/mL)	2246	12	1343	12	167.28	152.11, 183.97	13.02
C_{max} (ng/mL)	813.2	12	453.3	12	179.42	146.92, 219.11	27.77

Geometric LSmean are calculated by exponentiating the LSmean derived from the ANOVA.

GMR=100*(test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1.14

表 2.7.2.2-15 ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与及び RIF 600mg の反復経口投与（投与 D：第 10 日）と併用してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ薬物動態パラメータの統計学的比較結果（パート 2、PKS）（試験 20293）

	100 mg Larotrectinib with Multiple-Dose Rifampin (Test)		100 mg Larotrectinib Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSmean	N	Geometric LSmean	N	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	255.2	12	1331	12	19.17	15.61 - 23.55	28.61
AUC (ng·h/mL)	259.4	12	1343	12	19.32	15.72 - 23.73	28.62
C_{max} (ng/mL)	132.8	12	453.3	12	29.30	23.47 - 36.58	30.98

Geometric LSmeans are calculated by exponentiating the LSmean derived from the ANOVA.

GMR=100*(test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root (exp[residual variance]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1-15

2.7.2.2.2.4 絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験（試験 20294）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 R-12202

試験デザイン

本試験は非盲検の 2 パートからなり、薬物動態に関する主要目的は以下のとおりであった。

<u>パート 1</u>

- ［^{14}C］ラロトレクチニブ 100mg（放射能として約 100μCi）を、液剤として単回経口投与したときのマスバランス及び排泄経路の検討
- ［^{14}C］ラロトレクチニブ 100mg（放射能として約 100μCi）を、液剤として単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の［^{14}C］ラロトレクチニブの代謝物の同定及び特性の検討

<u>パート 2</u>

- ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として単回経口投与後に、［^{14}C］ラロトレクチニブ 100μg 未満（約 1μCi）をマイクロトレーサーとして静脈内投与したときのラロトレクチニブの絶対的バイオアベイラビリティの検討

パート 1 では、6 例の健康男性被験者に［^{14}C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤として単回投与した。

パート 2 では、6 例の健康男性被験者にラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として単回経口投与し、1 時間後に約 7.58μg の［^{14}C］ラロトレクチニブ（約 1μCi）を約 2 分間かけて静脈内に単回投与した。

各被験者はパート 1 又はパート 2 のいずれかのみに参加した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

12 例〔パート 1 及び 2：各 6 例（施設の退院基準にしたがい、2 例は 9 日目、3 例は 10 日目 1 例は 14 日目に退院した）〕を試験に組入れ、全 12 例が試験を完了した。

表 2.7.2.2-16　人口統計学的特性の概要（試験 20294）（SAF）

Trait		Part 1	Part 2
Number of subjects	N	6	6
Sex	Male, n (%)	6 (100%)	6 (100%)
Race	Black or African American, n (%)	2 (33%)	1 (17%)
	White, n (%)	4 (67%)	4 (67%)
	Asian, n (%)	0	1 (17%)
Ethnicity	Hispanic or Latino, n (%)	1 (17%)	0
	Not Hispanic or Latino, n (%)	5 (83%)	6 (100%)
Age (yrs)	Mean (SD)	28 (12.6)	35 (10.3)
	Median (min–max)	25 (18–52)	35 (22–50)
BMI (kg/m²)	Mean (SD)	25.6 (3.44)	25.7 (2.84)
	Median (min–max)	25.1 (21.6–30.9)	24.9 (22.7–30.8)

Source: 5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.1-2

薬物動態の結果

［^{14}C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を経口液剤として単回経口投与後、検体採取最終時点までに、投与された放射能は糞中に 57.8%（算術平均値）、尿中に 39.2%（算術平均値）が回収された。尿及び糞中全体での総回収率の算術平均値は 97.1%であった。投与された放射能の大部分（85.7%）が、投与後 96 時間以内に回収された。

ラロトレクチニブはヒトでは広範な代謝を受け、生成された 19 の代謝物が同定され、特性が明らかにされた。ラロトレクチニブのヒトでの主な代謝経路は、M-19 を生成する二次的な還元を伴う酸化的 N - 脱アルキル化、それに続くグルクロン酸抱合（M-14）であり、M-19 からのシステイン抱合、硫酸抱合及び加水分解は比較的小規模であった。血漿中の主要な放射性標識体は、ラロトレクチニブ及び M-14（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生成されるグルクロン酸抱合体）であった。

ラロトレクチニブ及び M-14 の血漿中曝露量（AUC）の幾何平均値は、それぞれ 1,100ng-eq·h/g（血漿中総放射能曝露量の 18.6%）及び 1,510ng-eq·h/g（血漿中総放射能曝露量の 25.7%）であった。残りの血漿中代謝物はいずれも痕跡量から微量であった。ラロトレクチニブ及び M-14 は、被験者の血漿をプールした AUC(0.5-24)においても最も多い成分で、それぞれ血漿中総放射能曝露量の 22.3%及び 29.7%を占めており、この結果は、被験者ごとの個々の分析結果と一致していた。

同一被験者に、ラロトレクチニブの非放射性標識を経口投与後、ラロトレクチニブの放射性標識を静脈内投与したときの用量で補正した血漿中曝露量によると、ラロトレクチニブの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 34.3%（32.2%～37.3%）であった。

表 2.7.2.2-17 ラロトレクチニブの吸収、代謝及び排泄パラメータ（PKS）（試験 20294）

Parameter	Part 1 100 mg, (100 µCi) Oral Dose	Part 2 100 mg (nonlabeled) Oral Dose	Part 2 7.58 µg, (1 µCi) IV Dose
Larotrectinib Plasma PK Parameters, Geometric Mean (Geometric CV%)			
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	954 (37.0)	1010 (44.0)	0.216 (40.8)
AUC (ng·h/mL)	965 (36.6)	1020 (43.8)	0.217 (40.6)
C_{max} (ng/mL) [a]	542 (35.8)	418 (39.8)	0.301 (59.0)
t_{max} (h), median (range)	0.500 (0.500, 0.533)	0.708 (0.500, 1.03)	0.0333 (0.0333, 0.167)
$t_{1/2}$ (h), arithmetic mean (SD)	2.93 (2.70)	2.91 (1.52)	1.38 (0.105)
CL/F (L/h)	104 (36.7)	98.0 (43.8)	NA
CL (L/h)	NA	NA	33.6 (42.0)
V_z/F (L)	353 (109.5)	374 (47.5)	NA
V_z (L)	NA	NA	66.5 (39.8)
Absolute Oral Bioavailability	NA	0.343 (6.7)	NA
Larotrectinib and Metabolites in Plasma [Fraction of Radioactivity in a Pooled Plasma Sample Representing AUC(0.5-24)][a]			
Larotrectinib (%)	22.3	NA	NA
M-14 (%)	29.7	NA	NA
Others (%)	< 10	NA	NA
Renal Excretion (Larotrectinib)			
%$A_{E,ur}$ (%)	19.9	8.33 (17.3)	29.1 (11.4)
CL_R (L/h)	-	8.16 (35.4)	9.78 (39.5)
Excretion Mass Balance (Larotrectinib + Metabolites), Mean (CV%)			
Urine (%)	39.2	NA	53.2 (6.4)
Feces (%)	57.8	NA	34.7 (26.1)
Total (%)	97.1	NA	88.7 (9.1)

IV: intravenous; NA: not applicable

Results shown as geometric mean (geometric CV%) unless otherwise indicated.

a: n < 6

Source: 5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.2.1-1, 14.2.2.2-1, 14.2.1.2-3, 14.2.1.2-7, 14.2.2.2-2
Appendix 16.2.5.4 (Metabolite Identification Report)
Appendix 16.2.5.3 (Rarioanalysis report)

2.7.2.2.2.5 健康被験者におけるミダゾラムの薬物動態に対するラロトレクチニブの影響（試験 20295）

参照項目：2.7.6.9
5.3.3.4.2 R-12227

試験デザイン

本試験は、健康被験者（男性及び女性）を対象とした非盲検、固定順序試験であった。本試験の薬物動態に関する目的は、健康被験者を対象として、ラロトレクチニブの反復投与後に MDZ を単回経口投与したときの MDZ の薬物動態に与えるラロトレクチニブの影響を検討すること、並びに、ラロトレクチニブを単独で単回経口投与したとき及びラロトレクチニブの反復投与後に MDZ 単回投与を併用したときのラロトレクチニブの薬物動態を評価することであった。

第 1 日の朝、8 時間以上の絶食後に MDZ 2mg を単回経口投与した。第 3 日から第 12 日まで、ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として 1 日 2 回（12 時間±30 分間隔）反復経口投与した。第 12 日（ラロトレクチニブ投与 10 日目）の朝、8 時間以上の絶食後にラロトレクチニブを投与し、その後直ちに MDZ 2mg を経口投与した。

MDZ の各投与後（第 1 日及び第 12 日）並びにラロトレクチニブの初回及び最終投与後（第 3 日及び第 12 日）に血液検体を採取し、MDZ 及びその代謝物 1‐水酸化 MDZ の濃度を測定した。また、第 3 日及び第 12 日（ラロトレクチニブ投与 1 日目及び 10 日目）のラロトレクチニブ投与後にラロトレクチニブの濃度を測定した。

線形混合モデルを用いて、対数変換した MDZ 及び MDZ の主代謝物である 1‐水酸化 MDZ の主要薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）を解析した。モデルでは投与方法を固定効果、被験者を変量効果とした。MDZ 及び 1‐水酸化 MDZ の薬物動態パラメータを比較するため、試験条件（MDZ 及びラロトレクチニブの併用投与）と標準条件（MDZ 単独投与）の幾何最小二乗平均値の比の推定値及び対応する 90%CI を算出した。単回投与後と反復投与後のラロトレクチニブの薬物動態パラメータを記述的に比較した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

16 例を試験に組入れ、そのうち 14 例が試験を完了した。

1 例は、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）により、試験を中止した。1 例は、第 8 日に同意撤回により試験を中止し、ラロトレクチニブの投与を完了せず、MDZ の 2 回目の投与を受けなかった。

表 2.7.2.2-18 人口統計学的特性の概要（SAF）（試験 20295）

Number of subjects	N	16
Sex	Female, n (%)	1 (6%)
	Male, n (%)	15 (94%)
Race	Black or African American, n (%)	9 (56%)
	White, n (%)	6 (38%)
	Asian, n (%)	1 (6%)
Ethnicity	Hispanic or Latino, n (%)	1 (6%)
	Not Hispanic or Latino, n (%)	15 (94%)
Age (years)	Mean (SD)	34 (9.5)
	Median (min–max)	35 (21–51)
BMI (kg/m²)	Mean (SD)	26.2 (3.54)
	Median (min–max)	26.4 (20.1–31.7)

Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.1-2

ラロトレクチニブの薬物動態の結果

ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与〔第 3 日（ラロトレクチニブ初回投与日）〕したときと、ラロトレクチニブ 100mg の 1 日 2 回反復投与と MDZ の単回投与を併用したとき（第 12 日）、いずれもラロトレクチニブは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 0.75 時間であった（表 2.7.2.2-19）。ラロトレクチニブの血漿中曝露量〔C_{max} 及び AUC($0\text{-}t_{last}$)（幾何平均値）〕は、ラロトレクチニブ反復投与と MDZ 単回投与との併用時で、ラロトレクチニブ単回投与時に比べて、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、ラロトレクチニブ反復投与と MDZ 単回投与との併用時（2.40 時間）で、ラロトレクチニブ単回投与時（1.88 時間）に比べて、わずかに遅延した。

ラロトレクチニブの C_{trough} が、第 5、7、10 及び 12 日の投与前値とも、同程度であったことから、ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回反復投与したとき、投与 3 日目（第 5 日）までに定常状態に達したことが示唆された。更に、ラロトレクチニブ 100mg を単独で反復投与した第 11 日の 2 回目投与 12 時間後の血漿中ラロトレクチニブ濃度（第 12 日の C_{trough}）（算術平均値）は

18.7ng/mL であり、第 12 日に MDZ と併用投与した 12 時間後の血漿中ラロトレクチニブ濃度（算術平均値）は 15.1ng/mL と、同程度であった。これらの結果より、MDZ はラロトレクチニブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。第 3 日（ラロトレクチニブ初回投与日）と比較して、第 12 日（MDZ との併用投与日）のラロトレクチニブの血漿中曝露量が、約 1.6 倍に増加したのは、1 日 2 回投与によるラロトレクチニブの蓄積によるもの又はラロトレクチニブが CYP3A4 の基質かつ弱い CYP3A4 阻害薬であるため、CYP3A4 阻害による自己の代謝阻害がわずかに生じた可能性も考えられる。

表 2.7.2.2-19 ラロトレクチニブの薬物動態パラメータ（PKS）（試験 20295）

Parameter (units)	100 mg larotrectinib alone (Day 3, N=16)	2 mg midazolam + 100 mg larotrectinib BID (Day 12, N=15)
C_{max} (ng/mL)	399.8 (64.2)	624.1 (44.4)
t_{max} (h)	0.75 (0.50, 1.50)	0.75 (0.50, 3.00)
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	1007.0 (50.0)	1589.7 (29.9)
AUC (ng･h/mL)	1020.2 (50.2)	NC
AUC(0-12) (ng･h/mL)	1007.3 (50.1)	NC
t_{last} (h)	11.9 (11.9, 12.0)	11.8 (11.8, 11.9)
$t_{1/2}$ (h)	1.876 (0.2944)	2.401 (0.4511)
CL/F (L/h)	98.0 (50.2)	NC
CL_{SS}/F (L/h)	NC	62.8 (29.9)
V_Z/F (L)	262.3 (45.0)	NC
V_{SS}/F (L)	NC	214.1 (36.9)

NC: not calculated

Geometric mean (geometric CV%) data are presented other than for t_{max} and t_{last} (median [min, max]) and $t_{1/2}$ (arithmetic mean [SD]).

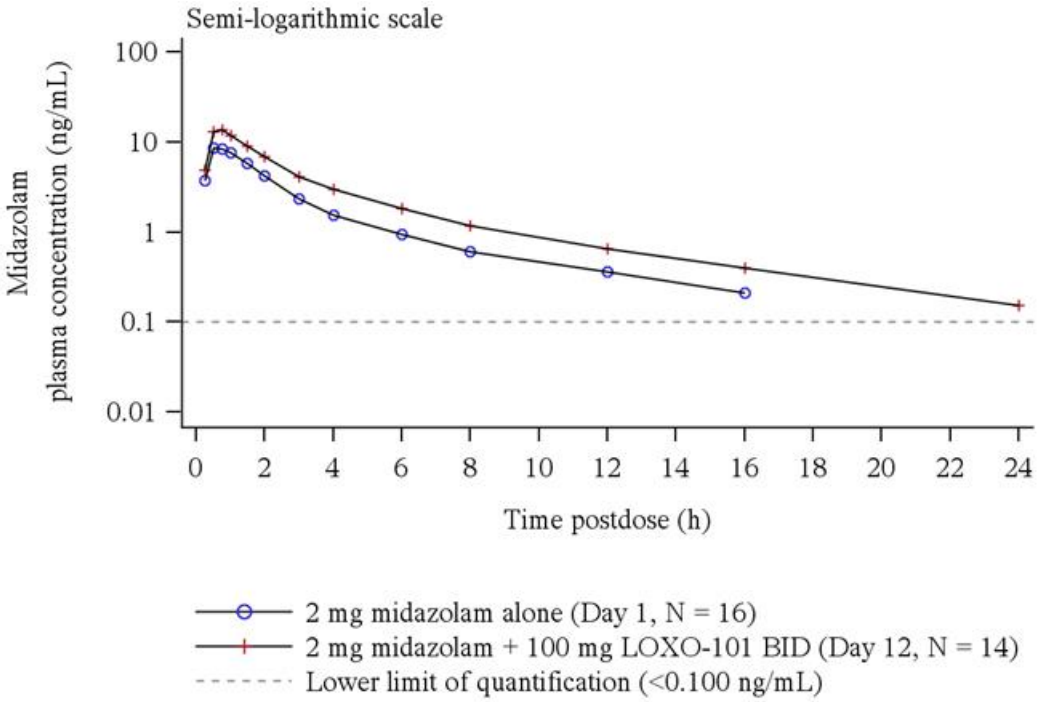
AUC(0-12) could not be calculated via extrapolation on Day 12. However, t_{last} ranged from 11.8 to 11.9 hours, thus AUC(0-t_{last}) was a close estimation of AUC(0-12).

Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.2-2

MDZ 及び 1-水酸化 MDZ の薬物動態の結果

MDZ 2mg を単独で単回投与したときと、ラロトレクチニブ 1 日 2 回反復投与と MDZ 2mg 単回投与を併用したときの血漿中 MDZ 濃度推移を図 2.7.2.2-6、MDZ 及び 1 - 水酸化 MDZ の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-20 に示す。

MDZ 2mg を単独で単回投与したとき及びラロトレクチニブ反復投与と併用で投与したとき、いずれも MDZ は速やかに吸収された。



LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Figure 14.2.1-1

図 2.7.2.2-6　血漿中 MDZ 濃度推移（算術平均値）（PKS）（試験 20295）

MDZ の C_{max}（幾何平均値）は、ラロトレクチニブ反復投与と併用したとき（C_{max}：15.1ng/mL）の方が、MDZ 2mg を単独で単回投与したとき（C_{max}：8.97ng/mL）と比較して、約 1.7 倍高かった。また、AUC（幾何平均値）は、ラロトレクチニブ反復投与と併用したとき（AUC：42.7ng･h/mL）の方が、MDZ 2mg を単独で単回投与したとき（AUC：25.1ng･h/mL）と比較して、約 1.7 倍高かった。MDZ の $t_{1/2}$（算術平均値）は、ラロトレクチニブ 100mg 反復投与と併用したときと、MDZ 2mg を単独で単回投与したときで、同程度であった。

同様に、1－水酸化 MDZ の血漿中曝露量〔C_{max} 及び AUC（いずれも幾何平均値）〕は、ラロトレクチニブとの併用投与時（C_{max}：4.80ng/mL、AUC：11.8ng･h/mL）の方が、MDZ 単独の単回投与時（C_{max}：3.45ng/mL、AUC：8.39ng･h/mL）よりも、約 1.4 倍高かった。1－水酸化 MDZ の $t_{1/2}$（算術平均値）は、ラロトレクチニブとの併用投与時と MDZ 単独の単回投与時とで、同程度であった。

表 2.7.2.2-20 MDZ 及び 1 - 水酸化 MDZ の薬物動態パラメータ（PKS）（試験 20295）

Analyte Parameter (units)	2 mg midazolam alone (Study Day 1, N=16)	2 mg midazolam + 100 mg larotrectinib BID (Study Day 12, N=14)
Midazolam		
C_{max} (ng/mL)	8.974 (34.0)	15.071 (20.3)
t_{max} (h)	0.517 (0.500, 1.000)	0.500 (0.500, 0.750)
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	22.82 (46.0)	40.71 (38.5)
AUC (ng･h/mL)	25.11 (45.4)	42.68 (38.0)
t_{last} (h)	16.00 (8.00, 24.00)	24.00 (16.00, 24.13)
$t_{1/2}$ (h)	5.520 (2.4234)	5.996 (2.4014)
CL/F (L/h)	79.64 (45.4)	46.86 (38.0)
V_Z/F (L)	569.5 (43.8)	404.4 (63.6)
1-Hydroxymidazolam		
C_{max} (ng/mL)	3.452 (29.8)	4.798 (40.0)
t_{max} (h)	0.750 (0.500, 1.000)	0.625 (0.500, 1.000)
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	7.57 (32.9)	10.65 (31.4)
AUC (ng･h/mL)	8.39 (31.7)	11.84 (28.5)
t_{last} (h)	12.00 (6.00, 24.00)	11.84 (8.00, 16.03)
$t_{1/2}$ (h)	5.324 (2.8844)	4.926 (1.6874)
M:P ratio	0.3527 (43.2)	0.2716 (36.3)

Geometric mean (geometric CV%) data are presented other than for t_{max} and t_{last} (median [min, max]) and $t_{1/2}$ (arithmetic mean [SD]).

Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.2-1

薬物相互作用の統計解析

MDZ の薬物動態に対するラロトレクチニブの影響を表 2.7.2.2-21 に示す。

ラロトレクチニブは MDZ の薬物動態に影響を及ぼした。MDZ の C_{max}、AUC(0-t_{last})及び AUC について、MDZ 単回投与とラロトレクチニブ反復投与を併用したときと、MDZ を単独で単回投与したときとの幾何最小二乗平均値の比は、168.4％～177.4％であった。90％CI の下限値はすべて 100％を超えており、ラロトレクチニブが MDZ の血漿中曝露量を増加させることが示唆された。

ラロトレクチニブは 1 - 水酸化 MDZ の薬物動態にも影響を及ぼした。1 - 水酸化 MDZ の C_{max}、AUC(0-t_{last})及び AUC について、MDZ 単回投与とラロトレクチニブ反復投与を併用したときと、MDZ を単独で単回投与したときとの幾何最小二乗平均値の比は、138.5％～142.9％であった。90％CI の下限値はすべて 100％を超えており、ラロトレクチニブが 1 - 水酸化 MDZ の血漿中曝露量を増加させることが示唆された。

ラロトレクチニブ定常状態下で MDZ を投与したときの MDZ 及び 1 - 水酸化 MDZ の曝露量は、MDZ 単独で単回投与したときの曝露量の 1.25 倍以上 2 倍未満であり、ラロトレクチニブは弱い CYP3A4 阻害薬と考えられる。

表 2.7.2.2-21 MDZ の薬物動態に対するラロトレクチニブの影響（PKS）（試験 20295）

Analyte	Parameter (Units)	N[b]	LSmean[a] (Test) 2 mg midazolam + 100 mg Larotrectinib	N[b]	LSmean[a] (Reference) 2 mg midazolam	Test/ Ref[c] (%)	90% Confidence Interval[d] (%)	CV_W[e] (%)
Midazolam	AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	14	40.5	16	22.8	177.4	(155.4, 202.5)	20.0
	AUC (ng･h/mL)	14	42.5	15	24.4	174.2	(151.9, 199.7)	19.9
	C_{max} (ng/mL)	14	15.1	16	8.97	168.4	(147.0, 192.9)	20.9
1'-Hydroxy-midazolam	AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	14	10.8	16	7.57	142.9	(125.5, 162.8)	19.8
	AUC (ng･h/mL)	12	11.5	13	8.27	138.5	(120.6, 159.1)	17.8
	C_{max} (ng/mL)	14	4.82	16	3.45	139.7	(114.8, 170.1)	30.9

a: Least squares means from analysis of variance, calculated by transforming the natural log means back to the linear scale (i.e., geometric means).

b: n was the number of observations in each treatment used in the model.

c: Ratio of parameter means for natural log transformed parameter (expressed as a percent). Natural log transformed ratios transformed back to the linear scale.

d: 90% confidence interval for ratio of parameter means of natural log transformed parameter (expressed as a percent). Natural log transformed confidence limits transformed back to the linear scale.

e: Within-subject coefficients of variation $CV_W(\%) = [\exp(mse) - 1]^{1/2} \times 100$.

Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.3-1

2.7.2.2.2.6 肝機能障害を有する患者におけるラロトレクチニブの薬物動態（試験 20296）

参照項目：2.7.6.6
5.3.3.3.1 R-12230

試験デザイン

本試験は、軽度、中等度又は重度肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能を有する被験者を対象に、ラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価する非盲検、並行コホート、単回投与試験であった。正常な肝機能を有する被験者は、肝機能障害を有する被験者と年齢（±10 歳）、BMI（±20%）及び性別が一致するものを組入れ、肝機能障害群の各群の被験者のうち 1 例と一致させることとした。また、軽度、中等度及び重度肝機能障害群のそれぞれ 1 例、すなわち最大 3 例と一致させることを可能とした。本試験では、肝機能障害を有する被験者が 24 例（軽度、中等度及び重度各 8 例）、正常な肝機能を有する被験者が 8～16 例で、最大 40 例の被験者を組入れる予定とし、各肝機能障害群に 6 例以上、肝機能正常群に 6 例以上の組入れを試験完了の目標とした。

各群は以下のように定義した。

- 第 1 群（肝機能正常群）：正常な肝機能を有する健康被験者

- 第 2 群（軽度肝機能障害群）：軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A、スコア 5 又は 6）を有する被験者
- 第 3 群（中等度肝機能障害群）：中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B、スコア 7～9）を有する被験者
- 第 4 群（重度肝機能障害群）：重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C、スコア 10～14）を有する被験者

ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として空腹時に単回経口投与し、血漿中ラロトレクチニブ濃度測定用の血液検体を投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、36 及び 48 時間後に採取した。

ラロトレクチニブ投与前に採取した血漿検体に既知濃度のラロトレクチニブ（300ng/mL）を添加し、平衡透析を用いて遊離体及び総濃度を測定することにより、各被験者についてラロトレクチニブの f_u を測定した。

主要薬物動態パラメータである C_{max} 及び各 AUC について、各肝機能障害群と肝機能正常群との差を、対応のある t 検定を用いて評価した。

第 2 群（軽度肝機能障害）及び第 3 群（中等度肝機能障害）ではそれぞれ最初の 4 例、第 4 群（重度肝機能障害）では最初の 2 例について、電話による最終の追跡調査を行い、安全性データの中間評価を実施後、各群の残りの被験者を組入れた。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

35 例（肝機能障害群各 8 例、肝機能正常群 11 例）を試験に組入れ、治験薬を投与した。全 35 例が治験実施計画書に従い試験を完了した。

表 2.7.2.2-22 人口統計学的特性の概要（SAF）（試験 20296）

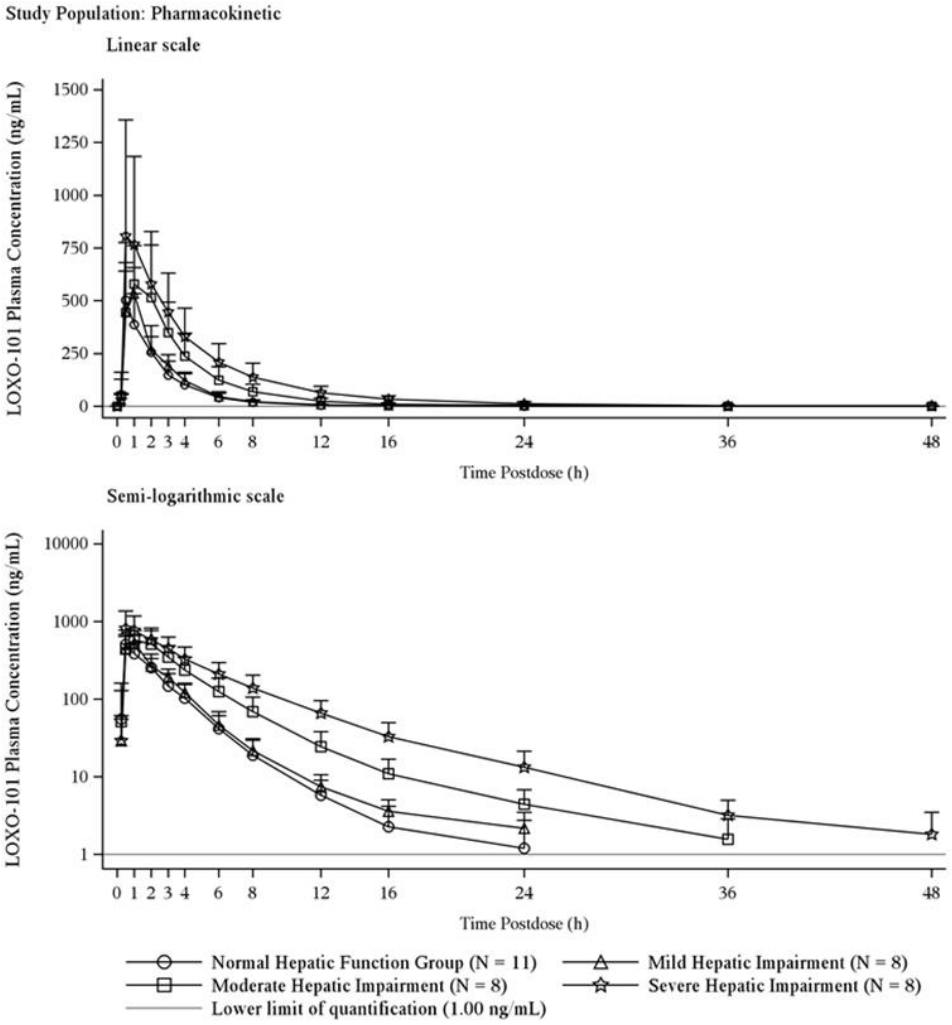
		Normal Hepatic Function (N=11)	Hepatic Impairment		
			Mild (N=8)	Moderate (N=8)	Severe (N=8)
Age (years)	Mean (SD)	59 (4.6)	57 (4.6)	57 (5.8)	56 (5.9)
	Median (min–max)	60 (49–65)	57 (50–64)	58 (49–65)	58 (48–62)
Sex n (%)	Male	7 (63.6%)	5 (62.5%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)
	Female	4 (36.4%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
Race n (%)	White	8 (72.7%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	8 (100%)
	Black or African American	2 (18.2%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
	Asian	1 (9.1%)	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	1 (12.5%)	0
Ethnicity n (%)	Hispanic or Latino	4 (36.4%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	7 (87.5%)
	Not Hispanic or Latino	7 (63.6%)	6 (75.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	28.1 (4.72)	28.0 (6.55)	32.0 (4.36)	27.8 (5.00)
	Median (min–max)	29.0 (19.3–34.9)	27.3 (18.8–36.8)	32.5 (22.8–36.6)	27.8 (21.0–35.4)

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.1-2

薬物動態の結果

軽度、中等度及び重度肝機能障害群並びに肝機能正常群にラロトレクチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移を図 2.7.2.2-7、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-23 及び主要薬物動態パラメータの統計学的比較結果を表 2.7.2.2-24 に示す。

投与後ラロトレクチニブは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は軽度及び中等度肝機能障害群で 1.00 時間、重度肝機能障害群及び肝機能正常群で 0.50 時間であった。C_{max}（幾何平均値）は、肝機能正常群と比較して肝機能障害の重症度が高くなるに従い増加した。C_{max} に達した後、ラロトレクチニブは多相性の消失相を示した。$t_{1/2}$ は、肝機能障害群で、肝機能正常群と比較して長かった。CL/F は、肝機能障害の重症度が高くなるに従い減少し、同様に全身曝露量（各 AUC）は増加した。



LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.1-1

図 2.7.2.2-7 軽度、中等度及び重度肝機能障害群並びに肝機能正常群にラロトレクチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値）（試験 20296）

表 2.7.2.2-23 軽度、中等度及び重度肝機能障害群並びに肝機能正常群にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKS）（試験 20296）

	Cohort			
Parameter	Healthy Matched Controls N = 11	Mild (Child-Pugh A) N = 8	Moderate (Child-Pugh B) N = 8	Severe (Child-Pugh C) N = 8
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	1100 (50.5)	1390 (16.3)	2300 (41.7)	3500 (44.5)
AUC (ng·h/mL)	1110 (50.6)	1410 (16.5)	2320 (41.4)	3530 (43.9)
C_{max} (ng/mL)	518 (49.4)	567 (22.0)	654 (30.5)	799 (53.5)
t_{max} (h) (median)	0.500 (0.417–2.00)	1.00 (0.500–1.03)	1.00 (0.500–2.00)	0.500 (0.500–3.00)
$t_{1/2}$ (h)	5.39 (5.12)	8.19 (4.63)	8.13 (3.61)	7.92 (3.31)
t_{last} (h)	24.0 (12.0–48.0)	24.0 (24.0–48.0)	36.0 (24.0–48.0)	48.0 (36.0–48.0)
CL/F (L/h)	90.3 (50.6)	71.1 (16.5)	43.0 (41.4)	28.3 (43.9)
V_z/F (L)	504 (65.6)	737 (56.5)	468 (67.8)	301 (65.9)

Geometric mean (geometric CV%) data are presented other than for t_{max} and t_{last} (median [min, max]) and $t_{1/2}$ (arithmetic mean [SD]).

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.1-1

それぞれの肝機能障害群と 1：1 で人口統計学的に一致させた被験者を肝機能正常群として比較検討した（各群 8 例）。C_{max} は、軽度、中等度及び重度肝機能障害群では、肝機能正常群と比較して、それぞれ約 1.1 倍、1.1 倍及び 1.5 倍高かったが、統計学的に有意ではなかった。AUC(0-t_{last})は、それぞれ約 1.3 倍、2.0 倍、3.2 倍高かった。曝露量（AUC）は、中等度又は重度肝機能障害群で、肝機能正常群と比較して有意に高かった。

表 2.7.2.2-24 軽度、中等度及び重度肝機能障害群並びに肝機能正常群にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときのラロトレクチニブの主要薬物動態パラメータの統計学的比較結果（PKS）（試験 20296）

	Test	Reference			
Parameter	Geometric LSmean	Geometric LSmean	Test/Reference (%)	90% CI (%)	p value
Mild versus Normal					
AUC (ng·h/mL)	1410	1070	131	92.8, 185	0.1815
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	1390	1060	131	92.4, 185	0.1859
C_{max} (ng/mL)	567	500	114	73.7, 175	0.5952
Moderate versus Normal					
AUC (ng·h/mL)	2320	1170	199	146, 270	0.0038
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	2300	1160	198	145, 269	0.0040
C_{max} (ng/mL)	654	575	114	76.9, 168	0.5543
Severe versus Normal					
AUC (ng·h/mL)	3530	1100	320	195, 526	0.0030
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	3500	1100	319	194, 526	0.0031
C_{max} (ng/mL)	799	527	152	85.6, 269	0.2105

Subjects with hepatic impairment were demographically matched to normal hepatic function subjects (N=8 for each group).

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.3-1

軽度、中等度及び重度肝機能障害群並びに肝機能正常群にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときの非結合型ラロトレクチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-25、主要薬物動態パラメータの統計学的比較結果を表 2.7.2.2-26 に示す。

ラロトレクチニブの f_u は 4 群間で同程度であった。f_u の幾何平均値〔幾何変動係数（CV%）〕は、軽度、中等度及び重度肝機能障害群でそれぞれ 0.333（8.2）、0.313（11.1）及び 0.345（7.5）であり、肝機能正常群で 0.311（10.1）であった。

表 2.7.2.2-25 軽度、中等度及び重度肝機能障害群並びに肝機能正常群にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときの非結合型ラロトレクチニブの薬物動態パラメータ（PKS）（試験 20296）

	Cohort			
Parameter	Healthy Matched Controls N=11	Mild (Child-Pugh A) N=8	Moderate (Child-Pugh B) N=8	Severe (Child-Pugh C) N=8
AUC (ng·h/mL)	344 (48.4)	469 (22.1)	728 (44.3)	1220 (47.3)
C_{max} (ng/mL)	161 (46.8)	189 (21.6)	205 (29.0)	276 (55.8)
CL/F (L/h)	291 (48.4)	213 (22.1)	137 (44.3)	82.0 (47.3)
V_z/F (L)	1620 (61.1)	2210 (57.9)	1490 (66.2)	873 (67.4)

Geometric mean (geometric CV%) data are presented.

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.2-1

非結合型ラロトレクチニブの C_{max} は、軽度、中等度及び重度肝機能障害群で、肝機能正常群と比較して、それぞれ約 1.2 倍、1.2 倍、1.7 倍高かったが、統計学的に有意ではなかった。$AUC(0\text{-}t_{last})$は、それぞれ約 1.4 倍、2.1 倍、3.5 倍高かった。非結合型ラロトレクチニブの曝露量（AUC）は、中等度又は重度肝機能障害群で、肝機能正常群と比較して有意に高かった。

表 2.7.2.2-26 軽度、中等度及び重度肝機能障害群並びに肝機能正常群にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときの非結合型ラロトレクチニブの主要薬物動態パラメータの統計学的比較結果（PKS）（試験 20296）

	Test	Reference			
Parameter	Geometric LSmean	Geometric LSmean	Test/Reference (%)	90% CI (%)	p value
Mild versus Normal					
AUC (ng･h/mL)	469	329	143	106, 193	0.0601
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	463	325	142	105, 192	0.0620
C_{max} (ng/mL)	189	153	124	84.5, 180	0.3269
Moderate versus Normal					
AUC (ng･h/mL)	728	354	206	148, 286	0.0044
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	721	352	205	147, 286	0.0046
C_{max} (ng/mL)	205	174	118	80.4, 172	0.4447
Severe versus Normal					
AUC (ng･h/mL)	1220	346	352	216, 574	0.0018
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	1210	344	352	215, 574	0.0018
C_{max} (ng/mL)	276	165	167	96.2, 289	0.1218

Subjects with hepatic impairment were demographically matched to normal hepatic function subjects (N=8 for each group).

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.3-1

軽度、中等度及び重度肝機能障害群と肝機能正常群のラロトレクチニブの f_u（幾何平均値）は同程度であったことから（表 2.7.2.2-2）、肝機能障害群と肝機能正常群間の薬物動態パラメータの差は、ラロトレクチニブの血漿タンパク結合の差によるものではないと考えられた。

2.7.2.2.2.7 末期腎疾患患者におけるラロトレクチニブの薬物動態（試験 20297）

参照項目：2.7.6.7
5.3.3.3.2 R-12231

試験デザイン

本試験の目的は、血液透析を受けている ESRD を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者を対象に、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することであった。本試験は、非盲検、並行コホート、単回投与試験であった。正常な腎機能を有する被験者は、年齢（±10 歳）、BMI（±20%）及び性別により ESRD コホートの特定の被験者と 1：1 で一致させた。

CL_R はラロトレクチニブの CL の約 29%を占めることから（表 2.7.2.2-17）、重度腎機能障害患者を対象に薬物動態を評価することは適切であると考えられた。血液透析を受けている ESRD を有する被験者を組入れ、血液透析を行わない日に薬物動態を評価した。ラロトレクチニブの短い $t_{1/2}$（2～4 時間）により、単回投与の試験デザインで、投与及び薬物動態の評価を 48 時間以内に行うことができ、これは、通常 2～3 日ごとに実施される血液透析施行の間に実施可能であった。

ESRD を有する被験者及び腎機能正常被験者にラロトレクチニブ 100mg（1 カプセル）を空腹時単回経口投与した。血漿中ラロトレクチニブ測定用の血液検体をラロトレクチニブ投与前並びに

投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、36 及び 48 時間後に採取した。ESRD を有する被験者では、血液透析を行わない日に治験薬投与及び薬物動態用検体採取を行った。

ラロトレクチニブ投与前に採取した血漿検体に既知濃度のラロトレクチニブ（300ng/mL）を添加し、平衡透析を用いて遊離及び総濃度を測定することにより、各被験者についてラロトレクチニブの f_u も測定した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

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 例及び腎機能正常被験者 8 例）を組入れ、全 16 例が試験を完了した。

表 2.7.2.2-27 人口統計学的特性の概要（SAF）（試験 20297）

Trait		ESRD	Healthy
Number of subjects		8	8
Sex	Female, n (%)	1 (13%)	1 (13%)
	Male, n (%)	7 (88%)	7 (88%)
Race	Black or African American, n (%)	6 (75%)	4 (50%)
	White, n (%)	2 (25%)	4 (50%)
Ethnicity	Hispanic or Latino, n (%)	1 (13%)	2 (25%)
	Not Hispanic or Latino, n (%)	7 (88%)	6 (75%)
Age (yrs)	Mean (SD)	51.5 (8.33)	51.8 (6.61)
	Median (min–max)	51.5 (40–61)	52.0 (43–60)
BMI (kg/m²)	Mean (SD)	28.138 (4.8925)	27.163 (4.3870)
	Median (min–max)	28.500 (20.50–34.30)	26.300 (21.90–32.70)

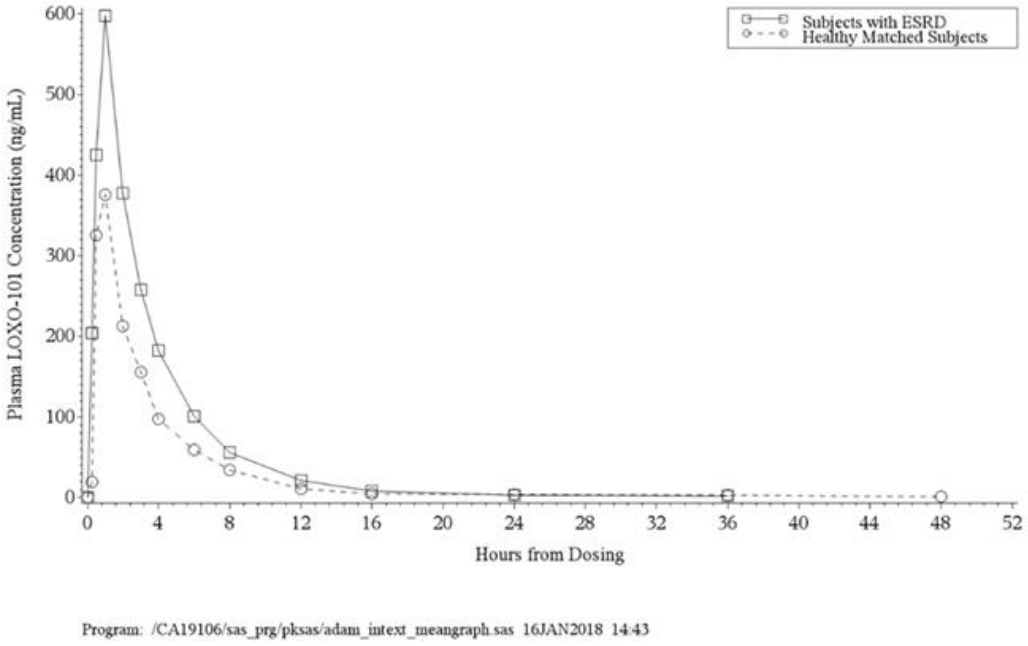
Source: 5.3.3.3.2 R-12231/Table 14.1.2

薬物動態の結果

ESRD を有する被験者及び腎機能正常被験者にラロトレクチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移を図 2.7.2.2-8、薬物動態パラメータの要約を

表 2.7.2.2-28、薬物動態パラメータの統計学的比較結果を表 2.7.2.2-29 に示す。

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($0-t_{last}$)、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値は、腎機能正常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。



LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.3.2 R-12231/Figure 14.2.2.2

図 2.7.2.2-8 ESRD を有する被験者（N＝8）及び健康被験者（N＝8）にラロトレクチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値）（PKS）（試験 20297）

表 2.7.2.2-28 ESRD を有する被験者及び健康被験者にラロトレクチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKS）（試験 20297）

Pharmacokinetic Parameter	ESRD	Healthy
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	1680 (85.4) [N=8]	1204 (29.5) [N=8]
AUC (ng･h/mL)	1701 (84.8) [N=8]	1167 (26.5) [N=7]
%AUC(t_{last}-∞) (%)	1.223 ± 1.1632 [N=8]	1.826 ± 1.5678 [N=7]
C_{max} (ng/mL)	534.0 (67.2) [N=8]	425.7 (55.1) [N=8]
t_{max} (h)	1.000 (0.50, 2.00) [N=8]	0.750 (0.50, 3.00) [N=8]
λ_z (1/h)	0.1826 ± 0.18270 [N=8]	0.1466 ± 0.089707 [N=7]
$t_{1/2}$ (h)	7.159 ± 5.3580 [N=8]	6.347 ± 3.3119 [N=7]
CL/F (L/h)	76.15 ± 67.250 [N=8]	88.18 ± 22.646 [N=7]
V_z/F (L)	676.2 ± 780.50 [N=8]	836.0 ± 577.43 [N=7]
MTT (h)	4.128 ± 1.3257 [N=8]	4.899 ± 2.7379 [N=7]

AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%; t_{max} is presented as median (min, max); other parameters are presented as arithmetic mean (± SD).

Source: 5.3.3.3.2 R-12231/Table 14.2.1.3, 14.2.1.4

表 2.7.2.2-29 ESRD を有する被験者及び健康被験者にラロトレクチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較結果（PKS）（試験 20297）

	ESRD		Healthy			
Parameter	Geometric LSmean	N	Geometric LSmean	N	GMR (%)	90% Confidence Interval
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	1680	8	1204	8	139.56	85.09 - 228.88
AUC (ng･h/mL)	1701	8	1167	7	145.77	86.59 - 245.38
C_{max} (ng/mL)	534.0	8	425.7	8	125.43	76.28 - 206.23

Geometric LSmean calculated by exponentiating the LSmean from the ANCOVA.

Geometric Mean Ratio (GMR)=100*(test/reference)

Source: 5.3.3.3.2 R-12231/Table 14.2.1.6

ESRD を有する被験者及び健康被験者の f_u（算術平均値）は、それぞれ 0.326 及び 0.333 であった（表 2.7.2.2-2）。したがって、総非結合型血漿中ラロトレクチニブの AUC(0-t_{last})、AUC 及び C_{max} の GMR は同程度であり、ESRD を有する被験者と腎機能正常被験者の薬物動態パラメータの差は、これらの対象集団間のラロトレクチニブの血漿タンパク結合の差によるものではない。

2.7.2.2.2.8 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（試験 20381）

参照項目：2.7.6.4
5.3.3.1.2 PH-40810

試験デザイン

本試験の主な目的は、日本人健康成人男性被験者にラロトレクチニブを単回経口投与したときの薬物動態を評価することであった。その他の目的は、安全性／忍容性、QT 間隔に対する影響を評価することであった。本試験は非盲検、単回投与、用量漸増デザインであり、国内の 1 施設で実施された。

本試験は 3 用量のステップで構成された。用量漸増とし、各用量ステップ 6 例の被験者に、ラロトレクチニブ 100、200 及び 400mg を単回投与した。各被験者は 1 ステップのみに参加した。各ステップの被験者に、ラロトレクチニブの単回経口投与後 24 時間、薬物濃度測定のための採血及び詳細な心電図の測定を実施した。また、安全性（有害事象のモニタリング、理学的検査、12 誘導心電図、バイタルサイン及び臨床検査）を試験期間を通して評価した。

QT/QTc 間隔の詳細な評価には、各時点 3 回の心電図測定値を用いた。また、詳細な心臓への影響評価の主要パラメータは、QTcF のベースラインからの変化量（ベースラインは投与前値）とした。

治験投与後 0、0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間に、ラロトレクチニブを測定するための血液検体を採取した。薬物動態パラメータはモデルに依存しない解析（ノンコンパートメント解析）を用いて算出した。

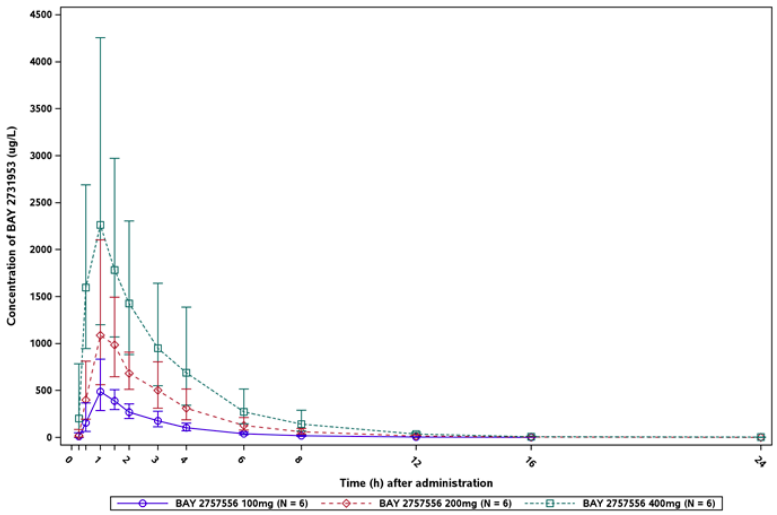
被験者の内訳及び人口統計学的特性

49 例の日本人健康成人男性がスクリーニング検査を受け、各用量ステップあたり 6 例（全 18 例）がラロトレクチニブ 100、200 及び 400mg の投与を受け、試験を完了した。

被験者 18 例は全員が男性かつアジア人（100.0%）で、平均年齢は 25.2 歳（範囲：21～33 歳）であった。平均身長及び体重はそれぞれ 170.75cm（範囲：160.7～182.0cm）及び 60.84kg（範囲：51.4～73.1kg）であった。平均 BMI は 20.85kg/m^2（17.7～24.9kg/m^2）であった。

薬物動態の結果

日本人健康成人男性被験者にラロトレクチニブ 100、200 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移を図 2.7.2.2-9 に示す。



BAY 2757556: Larotrectinib sulfate, BAY 2731953: free base of larotrectinib BAY 2757556 is the intervention name. Doses were expressed in terms of the active component, which is the free base of BAY 2757556 (BAY 2731953).
Lower limit of quantitation (LLOQ) = 1.00μg/L
Source: 5.3.3.1.2 PH-40810/Figure 14.4/1

図 2.7.2.2-9　日本人健康成人男性被験者にラロトレクチニブ 100、200 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS）（試験 20381）

ラロトレクチニブは、すべての用量で速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 1.00～1.25 時間であった。投与後、血漿中ラロトレクチニブは、$t_{1/2}$（幾何平均値）1.88～2.78 時間で消失した。

ラロトレクチニブ 100、200 及び 400mg を投与したときの C_{max}〔幾何平均値（幾何 CV%）〕は、それぞれ 548μg/L（33.2%）、1250μg/L（47.3%）及び 2730μg/L（35.1%）であり、AUC〔幾何平均値（幾何 CV%）〕は、それぞれ 1220μg·h/L（23.9%）、3280μg·h/L（33.9%）及び 7210μg·h/L（42.2%）であった。100、200 及び 400mg を投与したときの AUC(0-t_{last})〔幾何平均値（幾何 CV%）〕は、それぞれ 1210μg·h/L（24.1%）、3280μg·h/L（33.9%）及び 7200μg·h/L（42.3%）であった。C_{max}、AUC 及び AUC(0-t_{last})は、中程度の被験者間変動を有したが（幾何 CV%はそれぞれ 33.2%～47.3%、23.9%～42.2%及び 24.1%～42.3%）、いずれも用量の増加に応じて増加した。

投与量で補正した薬物動態パラメータについて、100、200 及び 400mg それぞれを投与したときの C_{max}/D の分布は、互いに重なっていた。一方、AUC/D 及び AUC(0-t_{last})/D では、100mg 投与時のパラメータの分布は、他の投与群のパラメータの分布に比べて低い傾向にあった。

表 2.7.2.2-30 日本人健康成人男性被験者にラロトレクチニブ 100、200 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKS）（試験 20381）

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geom. Mean	Geom. CV(%)	Range
AUC (ug·h/L)	100 mg	6	1220	23.93	875 - 1750
	200 mg	6	3280	33.85	2280 - 5090
	400 mg	6	7210	42.24	3910 - 12300
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (ug·h/L)	100 mg	6	1210	24.09	868 - 1750
	200 mg	6	3280	33.90	2280 - 5090
	400 mg	6	7200	42.26	3910 - 12300
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$ (h/L)	100 mg	6	0.012	24.09	0.01 - 0.02
	200 mg	6	0.016	33.90	0.01 - 0.03
	400 mg	6	0.018	42.26	0.01 - 0.03
AUC/D (h/L)	100 mg	6	0.012	23.93	0.01 - 0.02
	200 mg	6	0.016	33.85	0.01 - 0.03
	400 mg	6	0.018	42.24	0.01 - 0.03
AUC_{norm} (kg·h/L)	100 mg	6	0.694	22.55	0.54 - 0.97
	200 mg	6	1.019	42.49	0.68 - 1.75
	400 mg	6	1.131	37.02	0.65 - 1.68
C_{max} (ug/L)	100mg	6	548	33.18	337 - 779
	200 mg	6	1250	47.30	671 - 2420
	400 mg	6	2730	35.06	1790 - 3930
C_{max}/D (1/L)	100 mg	6	0.005	33.18	0.00 - 0.01
	200 mg	6	0.006	47.30	0.00 - 0.01
	400 mg	6	0.007	35.06	0.00 - 0.01
$t_{1/2}$ (h)	100 mg	6	1.878	14.77	1.50 - 2.29
	200 mg	6	2.551	18.62	1.90 - 3.14
	400 mg	6	2.783	14.07	2.31 - 3.41
t_{max} (h)	100 mg	6	1.00[a]	-	1.0 - 3.0
	200 mg	6	1.25[a]	-	1.0 - 3.0
	400 mg	6	1.00[a]	-	0.5 - 4.0

a: median

Source: 5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.4/2, 14.4/3

投与量で補正した薬物動態パラメータである、C_{max}/D 及び AUC/D について、対数正規分布を仮定して解析した。探索的な ANOVA により各用量間の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI を算出した。

C_{max}/D の用量間の比は、200mg／100mg、400mg／100mg 及び 400mg／200mg で、点推定値が 1.14、1.25 及び 1.10 であった。また、90%CI は（0.78～1.66）、（0.85～1.82）及び（0.75～1.60）であり 90%CI はすべて 1 を含んだ。

AUC/D の用量間の比は、200mg／100mg 及び 400mg／200mg で、点推定値は 1.35 及び 1.10 であり、90%CI は（0.96～1.88）及び（0.79～1.54）と 1 を含んだ。一方、400mg／100mg では、点推定値は 1.48、90%CI は（1.06～2.07）と 90%CI の下限値は 1 をわずかに上回った。

全般的に各用量間の比の 90%CI は広かった。AUC/D の用量間比 400mg／100mg で、90%CI の下限値は 1 をわずかに上回ったが、AUC/D の他の用量間の比及び C_{max}/D の用量間の比の 90%CI はすべて 1 を含んだ。

ラロトレクチニブの薬物動態が中程度の個体間変動を有していること及び本試験の各用量に組み込まれた被験者数が限られていたことを考慮すると、これらの結果は用量比例性を否定するものではないと考えられた。以上のことから、日本人被験者では 100～400mg の投与量間で用量に応じた曝露量の増加が得られると想定された。

表 2.7.2.2-31 C_{max}/D 及び AUC/D の用量間の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%CI（PKS、N＝18）（試験 20381）

Parameter	Treatment Ratio	LSmean Ratio	90 % CI of Ratio
C_{max}/D	200 mg / 100 mg	1.137	[0.778 - 1.662]
	400 mg / 100 mg	1.248	[0.853 - 1.824]
	400 mg / 200 mg	1.097	[0.750 - 1.604]
AUC/D	200 mg / 100 mg	1.346	[0.963 - 1.881]
	400 mg / 100 mg	1.478	[1.057 - 2.066]
	400 mg / 200 mg	1.098	[0.786 - 1.535]

ANOVA on the log-transformed values of PK characteristics, with factors of treatment in each dose level.

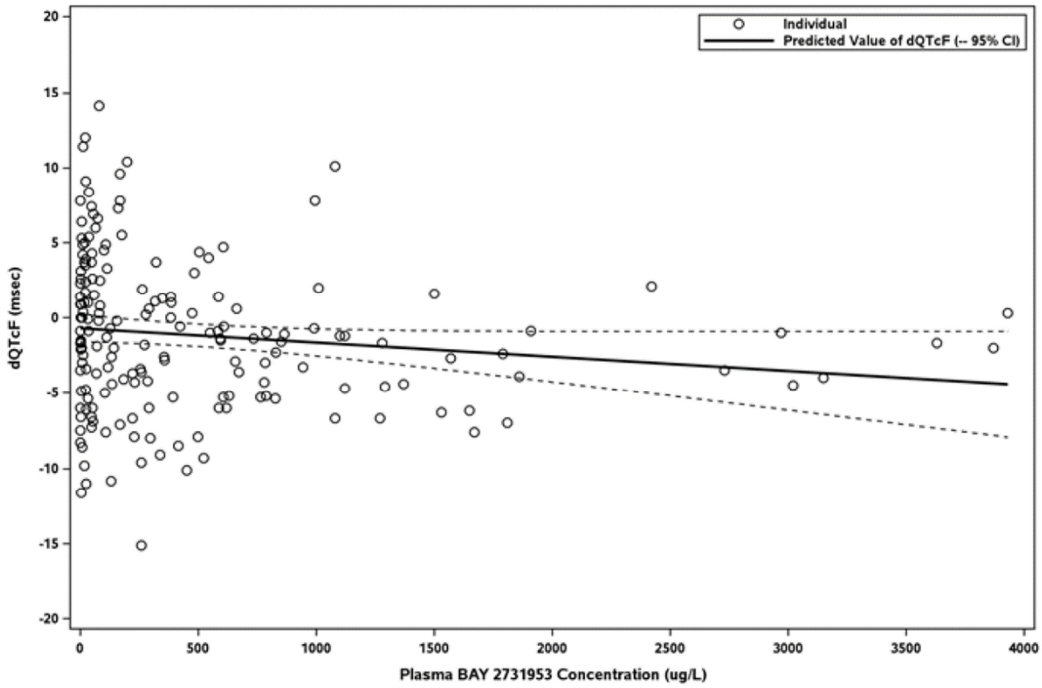
Source: 5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.4/5, 14.4/6

詳細な心電図の評価結果

QTcF のラロトレクチニブ投与後の推移において、いずれの用量も QTcF 間隔の変化幅は小さかった。dQTcF の算術平均値の最大値は、ラロトレクチニブ 200mg 投与 6 時間後の 2.07msec であり、90%CI の上限が 10msec を超えた測定時点はこの 1 時点のみであった。ラロトレクチニブ投与による QTcF の推移への影響はみられず、投与量に関係した傾向もみられなかった。

カテゴリカル解析で、QTcF は、治験薬投与前及び治験薬投与後のすべての測定時点で 450msec 以下であり、ベースラインからの変化量が 30msec を超えるものはなかった。その他の ECG パラメータ(PR 間隔、QRS 間隔、HR)にも、ラロトレクチニブ投与による影響は認められなかった。

血漿中ラロトレクチニブ濃度に対する dQTcF の散布図及び回帰直線を図 2.7.2.2-10 に示す。血漿中ラロトレクチニブ濃度に対する dQTcF の回帰の傾きは負（－0.00095）であり、95%CI（－0.00195～0.000049）は 0 を含んでいた。ラロトレクチニブは QTcF 間隔に影響を及ぼさなかった。



dQTcF value=Intercept+Slope*CONC

Slope (95% confidence interval): -0.00095(-0.00195-0.000049)

Intercept (95% confidence interval): -0.69646(-1.58937-0.196447)

Resideual Variability: 5.069707

BAY 2731953: free base of larotrectinib

Source: 5.3.3.1.2 PH-40810/Figure 14.3.6/1

図 2.7.2.2-10 血漿中ラロトレクチニブ濃度に対する dQTcF の散布図及び回帰直線（C-QT 解析対象集団、N＝18）（試験 20381）

2.7.2.2.3 患者を対象とした試験

有効性及び安全性に関する臨床試験で薬物動態データが得られた試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 の要約を表 2.7.2.2-32 に示す。

表 2.7.2.2-32　薬物動態評価に用いた試験

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	20288（LOXO-TRK-14001）／ R-12219／ 5.3.3.2.1 2.7.6.5	評価	有効性、安全性、薬物動態	非盲検、非対照	成人固形腫瘍患者	66 例（20■年■月■日時点）	・用量漸増パート ラロトレクチニブ 50、100 及び 200mg をカプセル剤又は液剤として 1 日 1 回又は 100、150 及び 200mg をカプセル剤又は液剤として 1 日 2 回投与 ・用量拡大パート ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤又は液剤として 1 日 2 回投与
国際共同 第Ⅱ相	20289（LOXO-TRK-15002、NAVIGATE）／ R-12220／ 5.3.5.2.1 2.7.6.10	評価	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癌患者	47 例（20■年■月■日時点）	ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤又は液剤として 1 日 2 回投与

表 2.7.2.2-32　薬物動態評価に用いた試験（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ／Ⅱ相	20290（LOXO-TRK-15003、SCOUT）／ R-12221／ 5.3.5.2.3 2.7.6.11	評価	有効性、安全性、薬物動態	非盲検、非対照	進行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）	31例 （20■年■月■日時点）	第Ⅰ相用量漸増パート ・コホート1：ラロトレクチニブ9.6～55.0mg/m^{2}をカプセル剤又は液剤として投与 ・コホート2：ラロトレクチニブ17.3～120.0mg/m^{2}をカプセル剤又は液剤として投与 ・コホート3：ラロトレクチニブ100mg/m^{2}をカプセル剤又は液剤として1日2回投与 第Ⅰ相拡大パート ・100mg/m^{2}をカプセル剤又は液剤として1日2回投与 第Ⅱ相パート ・ラロトレクチニブ100mg/m^{2}をカプセル剤又は液剤として1日2回投与

2.7.2.2.3.1 固形癌患者を対象とした経口 TRK 阻害薬ラロトレクチニブの第Ⅰ相試験（試験 20288）

参照項目：2.7.6.5
5.3.3.2.1 R-12219

進行中の本試験の要約を 2.7.3.2.1 に記述する。本項では、中間解析時点（データカットオフ日：20■年■月■日）で得られた薬物動態データを示す。

試験デザイン

本試験は、進行性固形癌患者を対象とした多施設共同、非盲検、用量漸増及び用量拡大試験であり、下記の 2 期で構成された。

- 用量漸増パート：ラロトレクチニブ 50～200mg をカプセル剤又は液剤として 1 日 1 回若しくは 100～200mg をカプセル剤又は液剤として 1 日 2 回投与
- 用量拡大パート：ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤又は液剤として 1 日 2 回投与

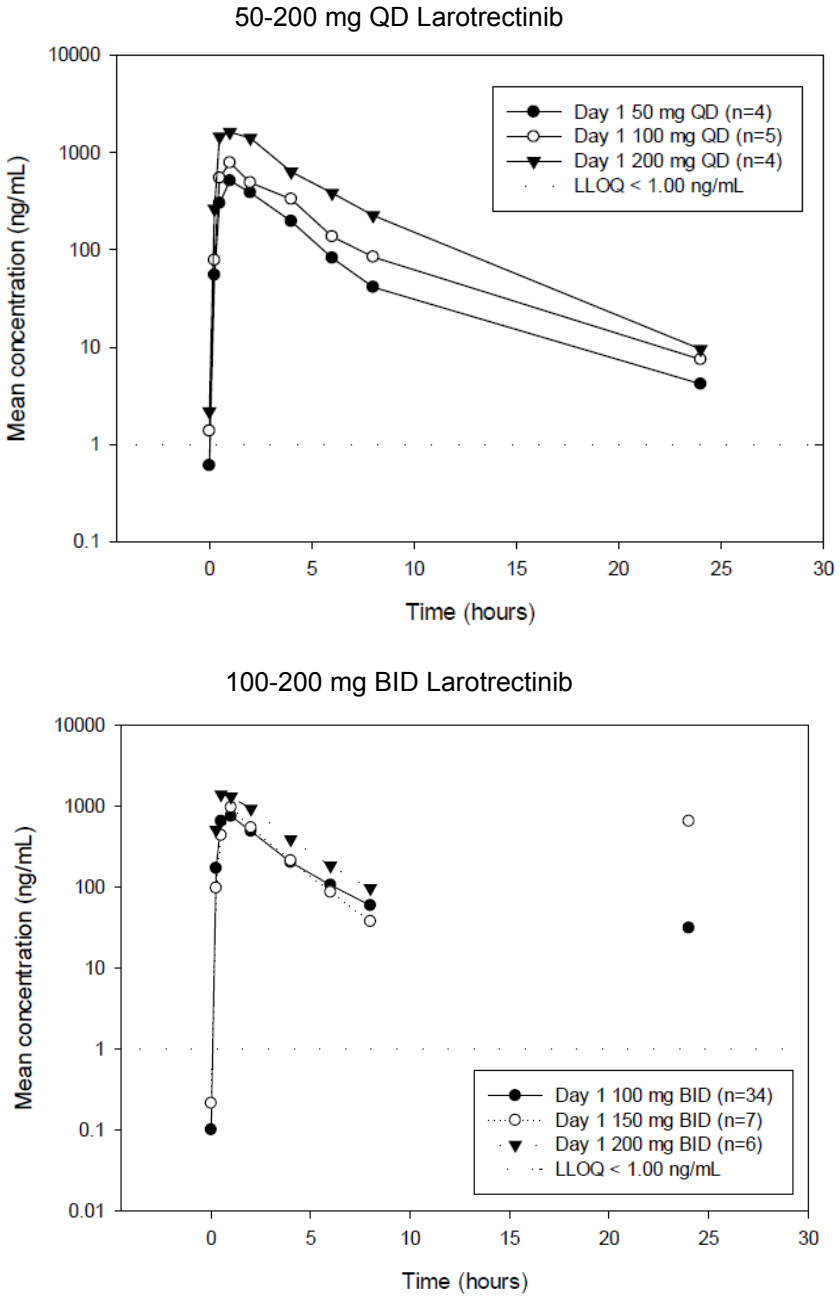
1 サイクルを 28 日間としてサイクル 1 の第 1 日（C1D1）、第 8 日（C1D8）及び必要に応じ他のサイクル（カプセルから液剤に変更した場合など）において、ラロトレクチニブ投与前、投与 15 分、30 分、1、2、4、6 及び 8 時間後〔並びに 24 時間後（治験実施計画書 3.0 版変更前）〕に血漿検体を採取した。C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$ 及び CL/F を含む薬物動態パラメータを算出した。尿中ラロトレクチニブ濃度を検討するため、第 8 日（治験実施計画書 3.0 版変更前）に 24 時間畜尿により検体を採取した。

薬物動態の結果

薬物動態データはデータカットオフ時点で 66／66 例のデータが評価可能であった。

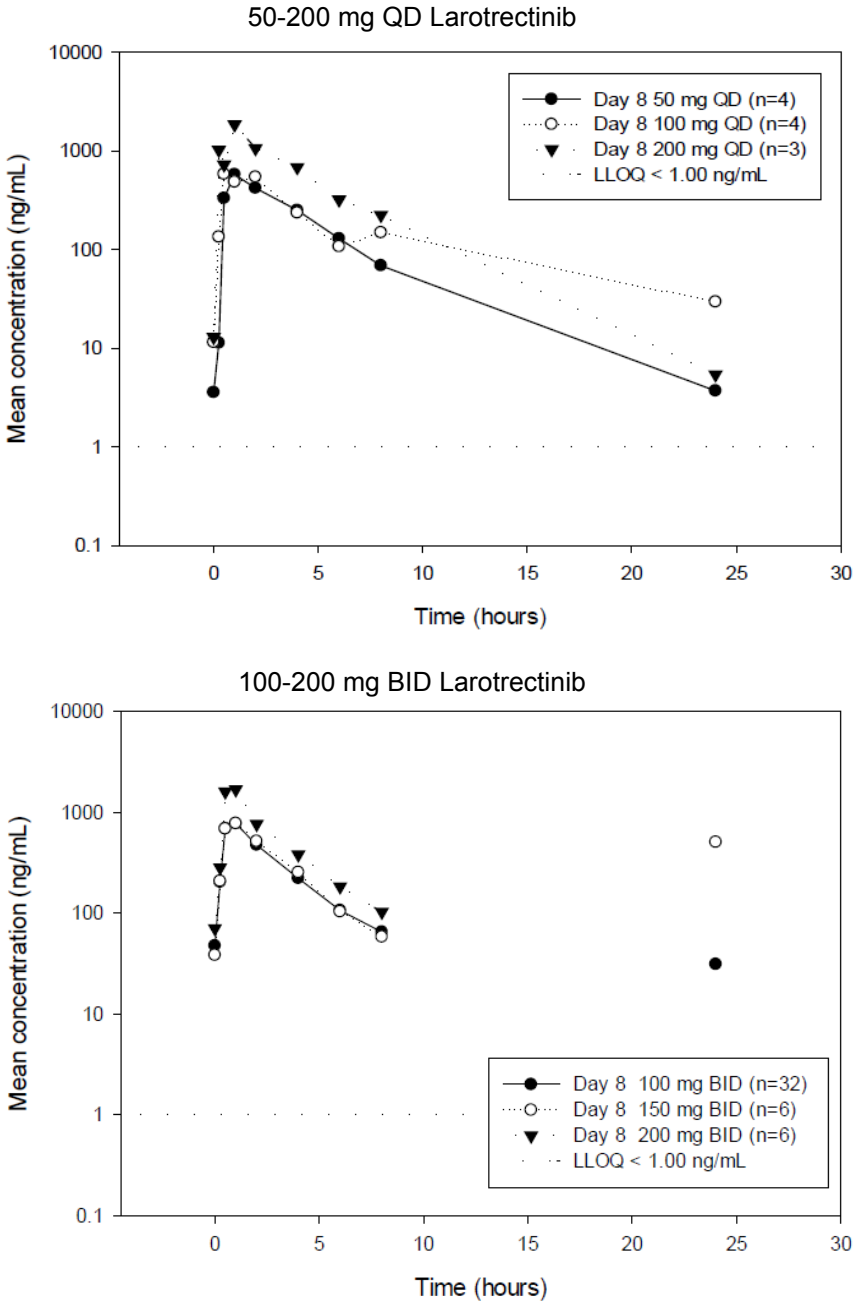
ラロトレクチニブ 50～200mg を 1 日 1 回又は 100～200mg を 1 日 2 回投与したときのサイクル 1 第 1 日及び第 8 日のラロトレクチニブの血漿中薬物動態推移を図 2.7.2.2-11 及び図 2.7.2.2-12、定常状態におけるラロトレクチニブの薬物動態パラメータを用量コホート別に表 2.7.2.2-33 示す。

ラロトレクチニブは経口投与後速やかに吸収され、t_{max} はおおむね 1 時間未満であった。ラロトレクチニブ 100mg 1 日 2 回反復投与時の、第 8 日における薬物動態パラメータは、C_{max} は 914ng/mL、AUC(0-24)は 5,410ng･h/mL、CL/F は 57.3L/h 及び血漿中 $t_{1/2}$ は 2.99 時間であった（いずれも算術平均値）。曝露量及び血漿中ラロトレクチニブ濃度推移は、第 1 日及び第 8 日で同程度であった。蓄積率（比）〔第 8 日の AUC(0-12)／第 1 日の AUC(0-12)〕（算術平均値）は 1.23 であり、$t_{1/2}$ が短いことから、1 日以内に定常状態に達したことが示唆された。



Source: 5.3.3.2.1 R-12219/Appendix 16.6.1/Figure 7.1-8, 7.1-11

図 2.7.2.2-11　ラロトレクチニブ 50～200mg を 1 日 1 回又は 100～200mg を 1 日 2 回投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態推移（サイクル 1 第 1 日）（試験 20288）



Source: 5.3.3.2.1 R-12219/Appendix 16.6.1/Figure 7.1-9, 7.1-12

図 2.7.2.2-12　ラロトレクチニブ 50～200mg を 1 日 1 回又は 100～200mg を 1 日 2 回投与したときのラロトレクチニブの血漿中薬物動態推移〔サイクル 1 第 8 日（定常状態）〕（試験 20288）

表 2.7.2.2-33 定常状態におけるラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（算術平均値±SD）（試験 20288）

Cohort	Dose	Time	N	Day 1 and Day 8 PK Parameters				
				C_{max} (ng/mL)	AUC(0-24) (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
1	50 mg	C1D1	4	560 ± 423	2068 ± 1627	46.8 ± 43.3	325 ± 339	4.48 ± 0.69
	QD	C1D8	4	642 ± 418	2578 ± 2262	43.1 ± 38.4	198 ± 157	3.58 ±1.11
2	100 mg	C1D1	5	849 ±464	3238 ± 2861	44.2 ± 20.3	185 ± 121	3.07 ± 1.44
	QD	C1D8	4 or 2	866 ± 406	1813 ± 80.5	55.2 ± 2.5	377 ± 64.5	4.72 ± 0.60
3	100 mg	C1D1	39	1042 ± 651	2517 ± 1795 [a]	59.5 ± 38.9	135 ± 74.1	1.76 ± 0.61
	BID	C1D8	33 or 37	914 ± 445	5410 ± 3813	57.3 ± 39.9	242 ± 218	2.99 ± 1.52
3[a]	200 mg	C1D1	4	2210 ± 1088	7835 ± 1482	26.2 ± 5.8	112 ± 4.6	3.05 ± 0.60
	QD	C1D8	2 or 3	2250 ± 1105	6647 ± 2464	32.3 ± 12.0	122 ± 39.3	2.99 ±1.95
4	150 mg	C1D1	7	1031 ± 576	2429 ± 991 [a]	72.6 ± 33.4	161 ± 73.7	1.56 ± 0.23
	BID	C1D8	3 or 6	896 ± 405	5287 ± 2340	72.6 ± 43.4	334 ± 251	2.26 ± 0.85
5	200 mg	C1D1	5 or 6	1780 ± 1789	5130 ± 4473 [a]	72.7 ± 66.5	183 ± 192	1.71 ± 0.40
	BID	C1D8	4 or 6	1505 ± 1407	8677 ± 7924	90.0 ± 67.5	348 ± 284	2.88 ± 1.28

N varies with parameter. See source for further information.

a: AUC(0-12) is shown: AUC(0-24) was not computed for BID dosing on Day 1.

Source: 5.3.3.2.1 R-12219/Appendix 16.6.1/Table 7.2-18～23

ラロトレクチニブ 50～200mg を 1 日 1 回又は 100～200mg を 1 日 2 回経口投与したとき、ラロトレクチニブの C_{max} 及び AUC(0-24)は、用量に応じて増加した。これらの曝露量は、ほぼ 1 日量に比例していた。ラロトレクチニブは血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$ は投与量に影響されないと考えられた。ラロトレクチニブ反復投与時の蓄積率がわずかであることは、血漿中での $t_{1/2}$ が短いことと一致した結果である。

採尿した被験者（N＝16）で、ラロトレクチニブ（未変化体）の尿中回収率の算術平均値は、経口投与した量の 7.5%であった。CL_R は、癌患者において、ラロトレクチニブの総クリアランスに寄与することが示された。

2.7.2.2.3.2 *NTRK* 融合遺伝子陽性の癌患者を対象とした経口 TRK 阻害薬ラロトレクチニブの第Ⅱ相バスケット試験（試験 20289）

参照項目：2.7.6.10
5.3.5.2.1 R-12220

本試験の要約を 2.7.3.2.2 に記述する。試験は進行中であり、本項では、試験 20289 の中間解析時点（データカットオフ日：20■年■月■日）で得られた薬物動態データを示す。

試験デザイン

本試験は、12 歳以上の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍の患者を対象とした多施設共同、非盲検、第Ⅱ相試験（バスケット試験）である。

1 サイクルを 28 日間としてラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤又は液剤として 1 日 2 回投与した。毒性を考慮し必要に応じて用量調節を行った。

薬物動態解析用の血液検体は、サイクル 1 第 1 日及び第 8 日、サイクル 3 第 1 日、サイクル 5 第 1 日及び投与終了時に採取した。

コホートは、コホート 1（非小細胞肺癌 3 例）、コホート 2（甲状腺癌 5 例）、コホート 3（肉腫 11 例）、コホート 4（結腸直腸癌 6 例）、コホート 5（唾液腺癌 10 例）、コホート 6（胆道癌 2 例）、コホート 7〔CNS 原発腫瘍 2 例〕、コホート 8（その他の癌 8 例）の 8 つとした。

薬物動態の結果

薬物動態データはデータカットオフ時点で 46／47 例のデータが評価可能であった。

サイクル 1 第 1 日及び定常状態におけるラロトレクチニブの薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.2.2-34 及び表 2.7.2.2-35 に示す。

ラロトレクチニブは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は約 1 時間であった。C_{max} 及び AUC(0-24)（いずれも算術平均値）は、全 8 コホートで同程度であった。全コホート及び全評価時点にわたって、定常状態の C_{max}（算術平均値）は 262～936ng/mL であり、AUC(0-24)（算術平均値）は 1,580～10,940ng･h/mL であった。曝露量及び血漿中濃度推移は、サイクル 1 第 1 日及び第 8 日、サイクル 3 第 1 日並びにサイクル 5 第 1 日で同程度であった。

表 2.7.2.2-34 コホート別ラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（サイクル 1、第 1 日）（算術平均値±SD）（試験 20289）

Cohort	N	C_{max} (ng/mL)	AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	t_{max} [a] (h)
1	3	1514 ± 1657.5	3930 ± 4398.4	1.030 (1.00–4.00)
2	5	935.4 ± 737.29	2271 ± 1790.4	1.000 (0.930–1.05)
3	10	749.9 ± 379.65	1887 ± 1099.9	1.015 (0.970–3.93)
4	5	950.0 ± 879.80	2178 ± 1941.2	3.970 (0.950–4.03)
5	9	498.2 ± 170.75	1243 ± 443.58	1.030 (0.830–1.17)
6	1	841.0	2484	1.080
7	2	400.0 ± 69.296	932.9 ± 260.49	1.090 (1.08–1.10)
8	7	481.0 ± 266.91	1148 ± 657.27	1.050 (1.00–1.42)

a: Median (min-max)

Source: 5.3.5.2.1 R-12220/Appendix 16.6.1/Listing 7.3-38, 7.3-42, 7.3-46,7.3-50, 7.3-54, 7.3-58, 7.3-62, 7.3-66

表 2.7.2.2-35 コホート別ラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（定常状態）（算術平均値±SD）（試験 20289）

			Pharmacokinetic Parameter		
Cohort	Cycle and Day	N	C_{max} (ng/mL)	AUC(0-24) (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
	C1D8	3	667.7 ± 316.02	4687 ± 2824.3	52.70 ± 25.593
1	C3D1	3	601.3 ± 205.22	4193 ± 3238.9	67.99 ± 52.523
	C5D1	3	775.3 ± 332.72	5619 ± 3799.0	49.53 ± 33.479
	C1D8	5 or 4	693.0 ± 653.58	6210 ± 4467.1	52.34 ± 37.959
2	C3D1	5	743.6 ± 481.13	4933 ± 2757.8	56.56 ± 37.965
	C5D1	5 or 4	628.2 ± 270.69	5085 ± 2264.5	35.49 ± 9.009
	C1D8	10	705.4 ± 391.75	5189 ± 3503.6	53.64 ± 29.005
3	C3D1	7 or 5	438.6 ± 271.64	3298 ± 2125.4	80.60 ± 30.675
	C5D1	4	326.0 ± 148.18	2529 ± 1090.9	92.52 ± 44.504
	C1D8	6	935.5 ± 436.82	7638 ± 3248.6	30.87 ± 13.655
4	C3D1	4, 3 or 2	486.5 ± 55.985	3751 ± 469.47	57.24 ±4.642
	C5D1	2	419.0 ± 268.70	3188 ± 358.04	63.12 ± 7.088
	C1D8	8	444.9 ± 129.48	3356 ± 1482.8	69.51 ± 26.712
5	C3D1	8 or 5	425.3 ± 213.51	3020 ± 1494.1	79.42 ± 34.020
	C5D1	5 or 4	373.7 ± 235.91	3366 ± 1397.4	60.85 ± 17.372
	C1D8	1	774	10940	18.28
6	C3D1	1	341	2201	90.88
	C5D1	1	262	1580	126.6
	C1D8	2	360.5 ± 154.86	3049 ± 1742.0	78.37 ± 44.768
7	C3D1	1	512	4509	44.36
	C5D1	2	699.5 ± 235.47	4994 ± 3032.7	49.09 ± 29.811
	C1D8	6 or 5	471.0 ± 379.85	4470 ± 3098.7	69.51 ± 49.370
8	C3D1	5	383.8 ± 236.34	3709 ± 1575.8	66.63 ± 48.301
	C5D1	3 or 2	361.3 ± 338.22	5198 ± 4886.8	120.3 ± 98.574

AUC(0-24) was computed by multiplying AUC(0-12) by 2. For AUC(0-12), the 12-hour concentration was imputed using the pre-dose concentration (all patients were treated BID).

'n' may vary with PK parameter. See source listings for detailed information.

Source: 5.3.5.2.1 R-12220/Appendix 16.6.1/Listing 7.3-39～7.3-41,7.3-43～7.3-45, 7.3-47～7.3-49, 7.3-51～7.3-53, 7.3-55～7.3-57, 7.3-59～7.3-61, 7.3-63～7.3-65, 7.3-67～7.3-69

2.7.2.2.3.3 進行性固形癌又は中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 20290）

参照項目：2.7.6.11
5.3.5.2.3 R-12221

本試験の要約を 2.7.3.2.3 に記述する。試験は進行中であり、本項では、試験 20290 の中間解析時点（データカットオフ日：20■年■月■日）で得られた薬物動態データを示す。

試験デザイン

本試験は、進行性固形癌又は CNS 原発腫瘍を有する 1 ヵ月～21 歳の患者を対象とした多施設共同、非盲検、第Ⅰ／Ⅱ相試験である。本試験は、第Ⅰ相用量漸増パート、第Ⅰ相用量拡大パート及び第Ⅱ相拡大パートに分けられる。第Ⅱ相パートでの組入れは、*NTRK* 融合遺伝子陽性癌患者のみとした。

第Ⅰ相用量漸増パートのコホート 1 での開始用量（用量レベル 1）は、成人での 100mg 1 日 2 回投与時の曝露量に相当する用量とし、更に増量用に 4 つの用量レベル（用量レベル 2～5）及び減量用に 2 つの用量レベル（用量レベル－1～－2）を設定した。コホート 2 での開始用量（用量レベル 2）は、成人での 150mg 1 日 2 回投与時の曝露量に相当する用量とした。これらの投与用量は、Simcyp ソフトウェアを用いた PBPK によるアプローチにより、年齢及び BSA を考慮し被験者ごとに決定した。

コホート 3 以降は、コホート 1 及びコホート 2 から得られた薬物動態データより、BSA に基づく用量がより一貫した薬物動態をもたらすことが示唆されたため、年齢にかかわらず BSA に基づく用量を用いた（治験実施計画書第 5 版での改訂）。コホート 3 の開始用量は 100mg/m^2 とした。最高用量は、BSA にかかわらず、100mg 1 日 2 回（成人を対象とした第Ⅱ相試験における予定される用法用量）とした（治験実施計画書第 6 版での改訂）。なお、生後 1 ヵ月以下の被験者では、用量を減量して 1mg/kg とし、DLT が発現することなくサイクル 1 を完了した場合は、100mg/m^2 1 日 2 回投与に増量することとした。

第Ⅰ相用量漸増パートの結果に基づき、100mg/m^2 1 日 2 回（最高 100mg 1 日 2 回）が安全かつ適切な用量であると考えられた。第Ⅰ相拡大パート及び第Ⅱ相パートは、この用量で継続している。

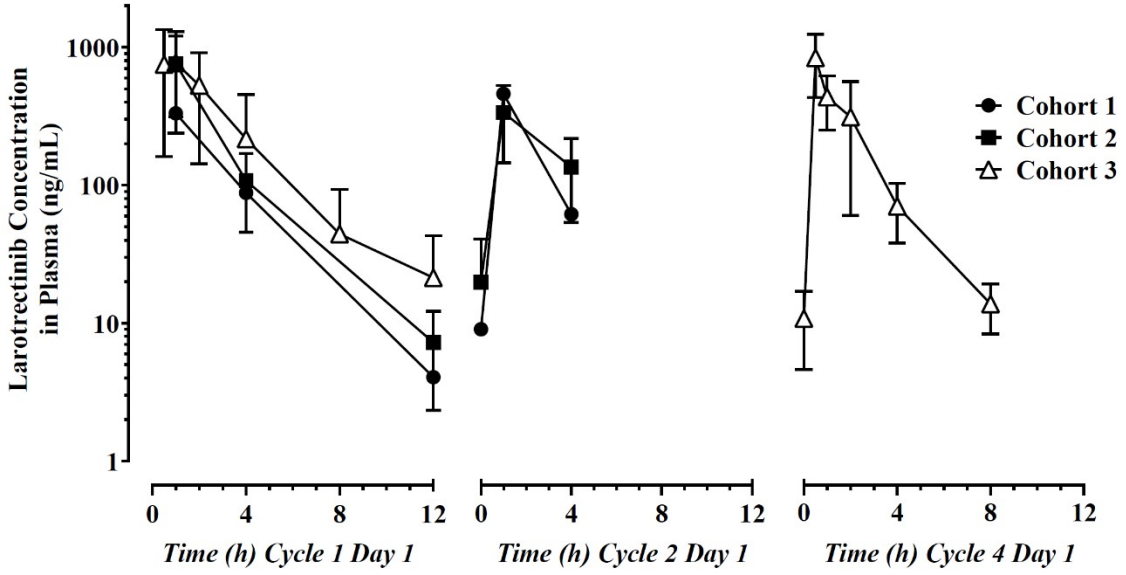
血漿中薬物濃度測定用検体は、1 サイクルを 28 日間として第Ⅰ相用量漸増パートのコホート 1 及び 2 では、サイクル 1 及び 2 の第 1 日、第Ⅰ相用量漸増パートのコホート 3 及び第Ⅰ相拡大パート並びに第Ⅱ相パートでは、サイクル 1 及び 4 の第 1 日に頻回採血により得た。その後トラフ値として、4 サイクルごと（サイクル 8、12 など）に、投与前に採血を行った。可能であれば、脳脊髄液（CSF）検体を、投与 1 時間後に 1 回採取した。

薬物動態の結果

薬物動態データはデータカットオフ時点で治験薬を投与した被験者 30／31 例のデータが評価可能であった。

小児癌患者における血漿中ラロトレクチニブ濃度推移を図 2.7.2.2-13、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-36 に示す。

第Ⅰ相及び第Ⅱ相パートでの用量群並びに投与方法にかかわらず、ラロトレクチニブの吸収には、一貫して同様の推移が認められた。すなわち、ラロトレクチニブは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は約 1 時間であった。血漿中ラロトレクチニブの $t_{1/2}$（算術平均値）は短く（2～3 時間）、1 日以内に定常状態に達することが示唆された。ラロトレクチニブは血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$ は投与量に影響されないと考えられた。ラロトレクチニブを反復投与したときの蓄積率がわずかであることは、血漿中の $t_{1/2}$ が短いことと一致している。コホート 3 で、100mg/m^2 1 日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）を投与した被験者のサイクル 1 第 1 日（N＝15）の C_{max} は 976ng/mL、AUC(0-24)は 5,194ng･h/mL、サイクル 4 第 1 日（N＝6）の C_{max} は 912ng/mL、AUC(0-24)は 3,030ng･h/mL（いずれも算術平均値）であった。



Source: 5.3.5.2.3 R-12221/Appendix 16.6.1/Figure 6.2-1

図 2.7.2.2-13 小児癌患者における血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（試験 20290）

表 2.7.2.2-36 小児癌患者におけるラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（算術平均値±SD）（試験 20290）

Cohort	Target Dose in mg/m^2 (BID)	Time Point	N	C_{max} (ng/mL)	AUC(0–24) (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (hours)
1	9.6–55.0	C1D1	4	332.3 ± 257.77	2320.8 ± 1793.8	NA
		C2D1	4	461 ± 122.82	2631 ± 1029.2	NA
		C2D15	1	251	1171	NA
		C3D1	2	203 ± 8.49	1627 ± 673.64	NA
		C4D1	1	510	2851	NA
		C6D1	1	495	3087	NA
		C7D1	2	575 ± 59.40	3369 ± 776.81	NA
		C8D26	1	2160	14850	NA
		C14D1	1	461	NA	NA
2	17.3–120.0	C1D1	10	760.1 ± 445.74	4255 ± 1873.7	NA
		C1D8	1	362	3830	NA
		C2D1	10 or 9	342.4 ± 185.44	3153 ± 1260.3	NA
		C3D1	1	596	4583	NA
		C6D1	1	701	NA	NA
		C8D28	1	851	4696	NA
3	100 (no more than 100 mg)	C1D1	15 or 10	975.5 ± 544.02	5194 ± 3798	2.24 ± 0.759
		C1D15	1	2550	24290	NA
		C4D1	6 or 3	912 ± 330.32	3030 ± 816.55	2.31 ± 0.338

NA: not available (insufficient time points)

Source: 5.3.5.2.3 R-12221/Appendix 16.6.1/Listing 6.3-2～6.3-4

サイクル 1 第 1 日の投与 1 時間後に 1 例及び投与終了日の来院時に別の 1 例から CSF の検体が得られ、血漿中ラロトレクチニブ濃度は、それぞれ 32.4 及び 76.2ng/mL であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 全体的な薬物動態学的特性

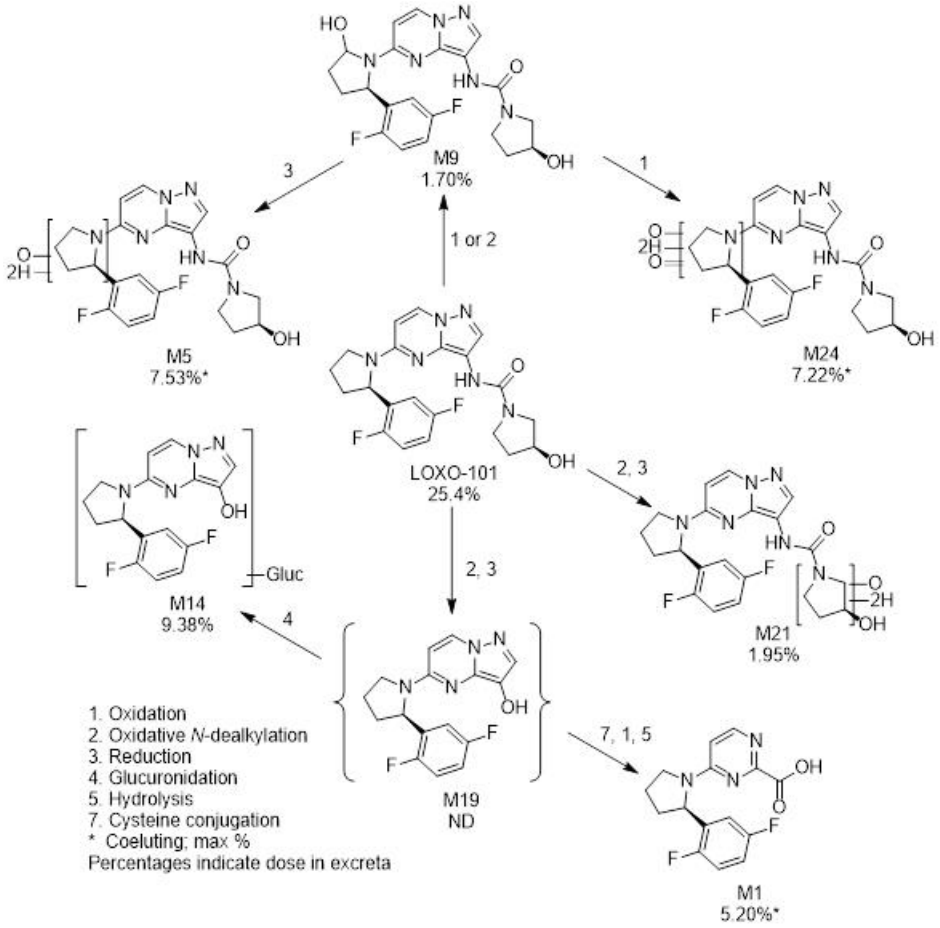
参照項目：2.7.2.1
2.7.2.2.2.2
2.7.2.2.2.4
2.7.2.2.2.8

in vitro 試験及び *in vivo* 臨床薬理試験から、ラロトレクチニブの薬物動態特性が明らかにされた。*In vitro* 溶解性及び膜透過性試験の結果、ラロトレクチニブは BCS クラスⅠ化合物に近似した特性（高い溶解性及び高い膜透過性）を有することが示された。溶出試験（2.3.P.2.2.5.2［カプセル剤］）では、経口投与用カプセル剤から速やかに溶出することが示された。ラロトレクチニブの絶対的バイオアベイラビリティは 34%であり、カプセル剤と液剤は同程度のバイオアベイラビリティを有する。

健康被験者にラロトレクチニブを単回経口投与したときの薬物動態は、100～400mg の範囲で線形性を示し、600～900mg の範囲ではわずかに用量比例性を上回った。日本人健康被験者でも、100～400mg の範囲で、用量の増加に応じた曝露量の増加がみられた。なお、400mg を超える用量で、薬物動態に線形性が認められなかった理由は不明である）。

［^{14}C］ラロトレクチニブ経口投与後の尿中及び糞中全体で放射能の総回収率（算術平均値）は 97.1%であり、糞中に 57.8%、尿中に 39.2%が排泄された。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クリアランスには、CYP3A4 による代謝及び腎臓からの直接排泄（CL の約 29%）が関与する。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 - 尿素部分が消失し、続いてグルクロン酸抱合体（グルクロニド）となり、M-14 が生成される。M-14 は、血漿中の総薬物由来物質の約 30%を占める（ラロトレクチニブの未変化体は約 22%を占める）。M-14 は尿中にもみられた。糞中には、経口投与されたラロトレクチニブのうち未変化体が少量みられ、残りの放射能は代謝物であった。

試験 20294 のパート 1 で、［^{14}C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100 μCi）を経口投与したときの、健康男性被験者におけるラロトレクチニブの主要代謝経路を図 2.7.2.3-1 に示す。



LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.1.1.1 R-12202/Appedndix 16.5.2.4/Figure A

図 2.7.2.3-1 [^{14}C] ラロトレクチニブ 100mg(約 100μCi)を単回経口投与したときの健康男性被験者におけるラロトレクチニブの主要代謝経路（試験 20294、パート 1）

In vitro では、ラロトレクチニブは主に CYP3A4 によって代謝され、他の CYP 分子種による代謝はほとんど受けない。また、*in vitro* では、ラロトレクチニブは薬物トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質である。健康被験者を対象とした強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬（ITZ 反復投与）、強い CYP3A4 誘導薬（RIF 反復投与）並びに P-gp 及び BCRP 阻害薬（RIF 単回投与）との薬物相互作用試験では、強い CYP3A4、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 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 71%及び 81%減少した。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 1.8 倍及び 1.7 倍に増加した。

In vitro では、ラロトレクチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して直接的阻害、TDI 及び代謝依存的阻害を示さなかったが、CYP3A4 に対して弱い TDI を示した。更に、*in vitro* において、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}、AUC(0-t_{last})及び AUC がそれぞれ 1.7 倍、1.8 倍及び 1.7 倍に増加した。したがって、*in vitro* 及び *in*

vivo 試験の結果から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。

2.7.2.3.2 QT 間隔への影響

ラロトレクチニブ 100～900mg 単回投与後の濃度範囲において、検討した最高濃度〔900mg 単回投与における C_{max}（算術平均値±SD）：7,440±2,430ng/mL（N＝6）〕でも、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。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±SD ：914±445ng/mL（N＝37）〕より約 8 倍高い濃度に相当する。強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬である ITZ の反復投与とラロトレクチニブを併用投与したときのラロトレクチニブの C_{max} を「臨床で想定される最高の血漿中薬物濃度」と考えると、そのときの増加率は、約 2.8 倍であった。従って、検討した 8 倍の曝露量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。

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、*in vitro* では、ラロトレクチニブは最高濃度を超えても hERG チャネルを阻害しなかった〔IC_{50}＝147 μM（62,900ng/mL）〕。

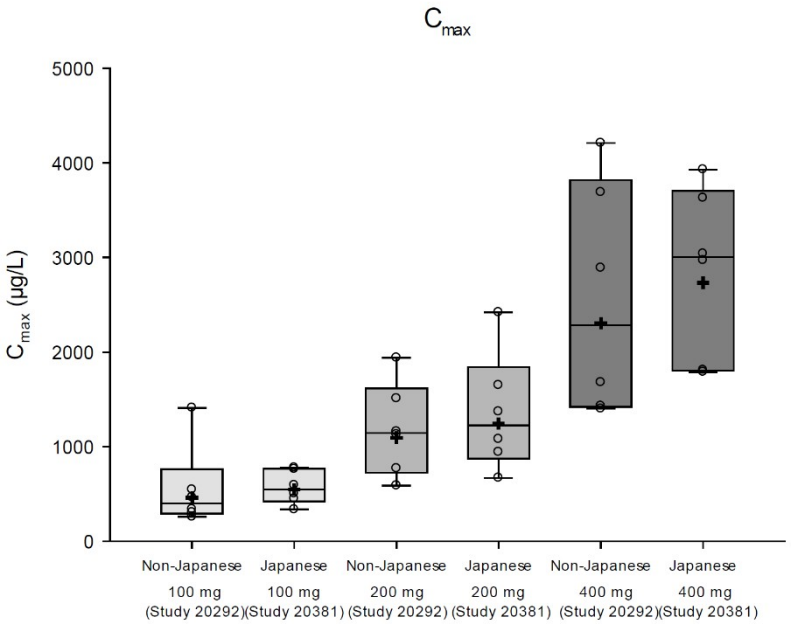
以上より、ラロトレクチニブによる不整脈誘発の潜在的リスクは低いと結論される。

2.7.2.3.3 人種（民族）の影響

参照項目：5.3.3.5.4 R-12852
5.3.3.5.5 R-12950
5.3.3.1.1 R-12226
5.3.3.1.2 PH-40810

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 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3 に示す。

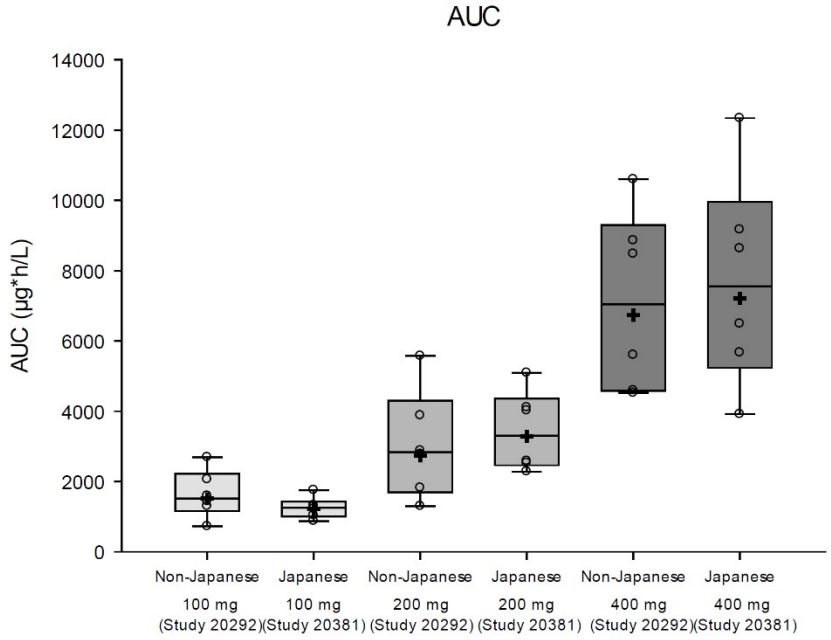
母集団薬物動態解析（解析 20714）の結果より、人種／民族はラロトレクチニブの薬物動態に影響を与える共変量ではないことが示された。更に、日本人及び外国人健康被験者の C_{max} 及び AUC の比較より、人種／民族の違いによる薬物動態の差はないことが示された。



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

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.2.2.1.8～13
5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.4/2

図 2.7.2.3-2 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 C_{max} の比較



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

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.2.2.1.8～14.2.2.1.13
5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.4/2

図 2.7.2.3-3 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

2.7.2.3.4 ラロトレクチニブの小児に対する用法・用量の予測（解析 LOXO-101-DMPK-038）

参照項目： 5.3.3.5.1 R-12586

Simcyp ソフトウェアを用いて確立された PBPK モデルを、ラロトレクチニブの小児における開発の初期に、小児試験における開始投与量の決定に用いた。このモデルは、ラロトレクチニブを代謝する酵素（CYP3A4）の個体発生学的な知見に基づいており、成人癌患者で臨床的効果を示した曝露量（100mg を 1 日 2 回投与）に相当する小児投与量（mg/m^2）を、年齢に基づいて決定するために構築、使用された。しかし、この PBPK モデルは小児の曝露量を正確に予測できず、実際の小児の曝露量は、モデルによる予測値よりも低かった。現時点で理由は不明である。小児試験の進行に伴い、小児の実際の薬物動態データが得られ、小児の年齢にかかわらず 100mg/m^2 1 日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）の用量で、100mg を 1 日 2 回投与した成人患者と同程度の曝露量が得られることが示された（表 2.7.2.3-2）。従って、小児患者に対する予定される用法用量を、100mg/m^2 1 日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）とした。

母集団薬物動態モデルに由来する、小児患者での曝露量に関する詳細な情報は、2.7.2.3.5 及び 2.7.2.3.9 に示す。

2.7.2.3.5 ラロトレクチニブの母集団薬物動態及び薬力学的モデリング（解析 20714）

参照項目：5.3.3.5.4 R-12852
5.3.3.5.5 R-12950

健康被験者（試験 20291 及び試験 20295）並びに癌患者（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290）において 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに得られた薬物動態データに基づき、母集団薬物動態モデルを構築した。コンパートメントモデルを用いてラロトレクチニブの血漿中濃度 - 時間データをモデル化し、ラロトレクチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性のある共変量を検討した。

ラロトレクチニブ経口投与後の最終モデルは、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が選択された。CL/F、見かけの中心分布容積（V_c/F）、ka、及びゼロ次吸収期間（Dur）に個体間変動を設定した。残差誤差モデルは比例誤差とした。

外因性因子である、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。食後投与は Dur を 276%（95%CI：76%～477%）延長させ、一次吸収速度を 85.7%（95%CI：－100%～－71.2%）低下させる。液剤は Dur を 69.3%（95%CI：－85.6%～－52.9%）短縮させる。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。40g/L で標準化したアルブミン値は、CL/F 及び V_c/F に対して、ほぼ比例した変化を示した（それぞれ、点推定値：1.1、95%CI：0.746～1.45 及び点推定値：0.979、95%CI：0.585～1.37）。0.4mg/dL で標準化した総ビリルビンは、CL/F に対してわずかに反比例の変化（－0.268、95%CI：－0.389～－0.146）を示した。クリアランスのパラメータ〔CL/F 及び見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）〕及び分布容積のパラメータ（V_c/F 及び V_p/F）に対し、体重（70kg で標準化）及び固定したアロメトリー指数（クリアランスパラメータに対しては 0.75、分布容積パラメータに対しては 1）を用いて体重補正を行った。モデルの最終化段階で、クリアランス及び分布容積のパラメータに対する体重の影響について、アロメトリー指数を推定させた結果、目的関数値の有意な減少（－25）が認められた。しかし、診断プロットでは、小児患者でバイアスの増加が認められたため、アロメトリー指数は固定値としてモデルに残すこととした。また、このことは、実際の体重が極端な値を示す成人被験者では、モデルにバイアスがかかる可能性があることを示している。健康被験者

の CL/F 値は、癌患者よりも 30.1%高かった（95%CI：9.23%～51%）。残差誤差は比較的大きかった（51.5%、95%CI：48.6%～54.2%）。

小児患者における年齢の検討を、生後年齢を基にした成熟度の関数と、事前に定めた年齢カテゴリーの組み合わせを用いて行った。目的関数が最小化できたモデルは、CL/F に対し、3 つの年齢カテゴリカルグループ（3 ヵ月未満、3 ヵ月以上～6 歳未満、6 歳以上）の影響を含むものであり、成熟度の関数は含まれなかった。3 ヵ月未満の被験者では、6 歳以上の被験者よりも CL/F 値が 17.1%（95%CI：－54.8%～20.6%）低いことが示され、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 CL/F が 38.2%（95%CI：15.5%～60.9%）高いことが示された。この結果は、既報告の CYP3A4 の発達パターン、すなわち、出生後 1～2 ヵ月の間に CYP3A4 活性が著しく低下し、その後、生後 2～3 年間は成人を上回る CYP3A4 活性が認められる[1)] のと同様の結果であった。

その他の因子として、BSA、CL_{CR}、用量、肝機能検査（ALP、ALT 及び AST）、人種、民族及び性別について検討したが、ラロトレクチニブの薬物動態に影響は認められなかった。

母集団薬物動態解析の最終モデルは、健康被験者及び癌患者の臨床試験から入手した解析データセットに含まれる、すべての年齢カテゴリーについて、実測の薬物濃度 - 時間の関係を正確に記述することができた。

また、母集団薬物動態モデルに基づくと、被験者の持つ特性と曝露量との関係で、曝露量を安全性及び有効性反応の得られた範囲内に維持するために、用量調節を必要とする共変量は認められなかった。

更に小児については、実際の薬物動態データが得られ、小児の年齢にかかわらずラロトレクチニブ 100mg/m^2 の 1 日 2 回（ただし、最高 100mg を 1 日 2 回）の投与により、成人が 100mg を 1 日 2 回投与を受けたときと、同様の曝露量が得られることが示された（表 2.7.2.3-2）。小児と成人の曝露量推定値を比較するため、母集団薬物動態解析の最終モデルによるシミュレーション結果を 2.7.2.3.9 に示す。

2.7.2.3.6 ラロトレクチニブの用量 - 曝露量及び曝露量 - 反応モデル（解析 LOXO-101-DMPK-057）

参照項目： 5.3.3.5.2 R-12348

成人及び小児患者を対象と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）投与時の曝露量の範囲及びその予測区間（PI）を、用量 - 曝露量モデルに基づき推定すること、並びに、曝露量 - 反応モデルを作成し、反応に対する主要な予測因子を特定し、個々の重要な予測因子との関係を検討することであった。

現在進行中の臨床試験 3 試験（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290）の中間データ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を、用量 - 曝露量及び曝露量 - 反応解析の両方に含めた。以下の値を用いた。

- TDD：ラロトレクチニブの 1 日総投与量
- AUC_{TD}：定常状態における血漿中ラロトレクチニブの 1 日の総 AUC。24 時間単位で評価に用いた〔例えば、1 日 2 回投与では AUC(0-12)を 2 倍にした〕。第 8 日（定常状態）の AUC_{TD} を用いたが、第 8 日の AUC_{TD} が利用できなかった場合は、第 1 日又はその他の日の AUC_{TD} を用いた。

- C_{max}：定常状態（第 8 日）におけるラロトレクチニブの最高血漿中濃度。第 8 日のデータが利用できなかった場合は、第 1 日又はその他の日の C_{max} を用いた。

- C_{avg}：定常状態（第 8 日）における血漿中ラロトレクチニブ濃度の平均値〔ラロトレクチニブの AUC／投与間隔（12 時間又は 24 時間）〕

また、これらに加えて、他の予測因子〔年齢（2 歳未満、2～16 歳、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、原発癌の診断、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、ATL 値、AST 値、ビリルビン値、ベースライン時の腫瘍の大きさ及び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）〕のモデルに与える影響を評価した（小児患者については、カルノフスキー／ランスキースコアから ECOG-PS に変換した）。

用量 - 曝露量モデル

曝露量（AUC_{TD}、C_{max} 又は C_{avg}）と TDD について、線形モデル又はべき乗モデルへの当てはまりを検討した。その結果、AUC_{TD}、C_{max}、C_{avg} いずれについても、べき乗モデルがより適合した。TDD は曝露量の最も強力な予測因子であり、その他の因子は、有意な影響を与えなかった。100mg を 1 日 2 回で投与したときのラロトレクチニブ曝露量の 90%PI の最大値は最小値の約 9 倍以上となった。

曝露量 - 反応モデル

2 種類の曝露量 - 反応モデルを作成した。解析では、完全奏効又は部分奏効を「奏効」として取り扱った。

最初のモデルでは、曝露量にかかわらず、反応の最も強力な予測因子であった「*NTRK* 融合遺伝子」のデータを有する全患者を対象とした。「好中球絶対数」及び「過去の放射線療法の有無」がモデルに含まれたが、これらの変数の影響は、「*NTRK* 融合遺伝子の存在」と比較して極めて小さかった。*NTRK* 融合遺伝子が陽性の場合、*NTRK* 融合遺伝子が陽性の場合は遺伝子型に応じて奏効を得られる確率は 72%～98%であり、一方、*NTRK* 融合遺伝子が陰性の場合、同確率は 3.9%であった。

次に、*NTRK* 融合遺伝子「陽性」の患者のみを対象としたモデルを作成した。その結果、最も強力な予測因子は「*NTRK* 融合遺伝子」であった。その他の予測因子として選択されたのは「好中球絶対数」のみであるが、その影響は比較的小さかった。*NTRK* 融合遺伝子陽性の患者のモデルでは、好中球絶対数が母集団の中央値である $3.69\times10^3/\mu L$ の患者で、予測奏効率は 83%であった。試験 20290（小児患者）では予測奏効率が 83%と高く、好中球絶対数の平均値が $3.09\times10^3/\mu L$ と低かったのに対し、試験 20289（成人患者）では予測奏効率が 71%と低く、好中球絶対数の平均値は $4.58\times10^3/\mu L$ と高かった。予測奏効率にこのような差があるにもかかわらず、年齢及び年齢群はいずれも奏効の重要な予測因子として選択されなかった。したがって、モデルに選択された「好中球絶対数」と奏効との関係は、成人患者と小児患者における好中球絶対数の差による可能性が考えられた。

今回の解析では「過去の放射線療法の有無」は重要な予測因子として選択されなかった。一方、先のモデルから、過去の放射線療法は *NTRK* 融合遺伝子陰性と関係がある可能性が示唆された。

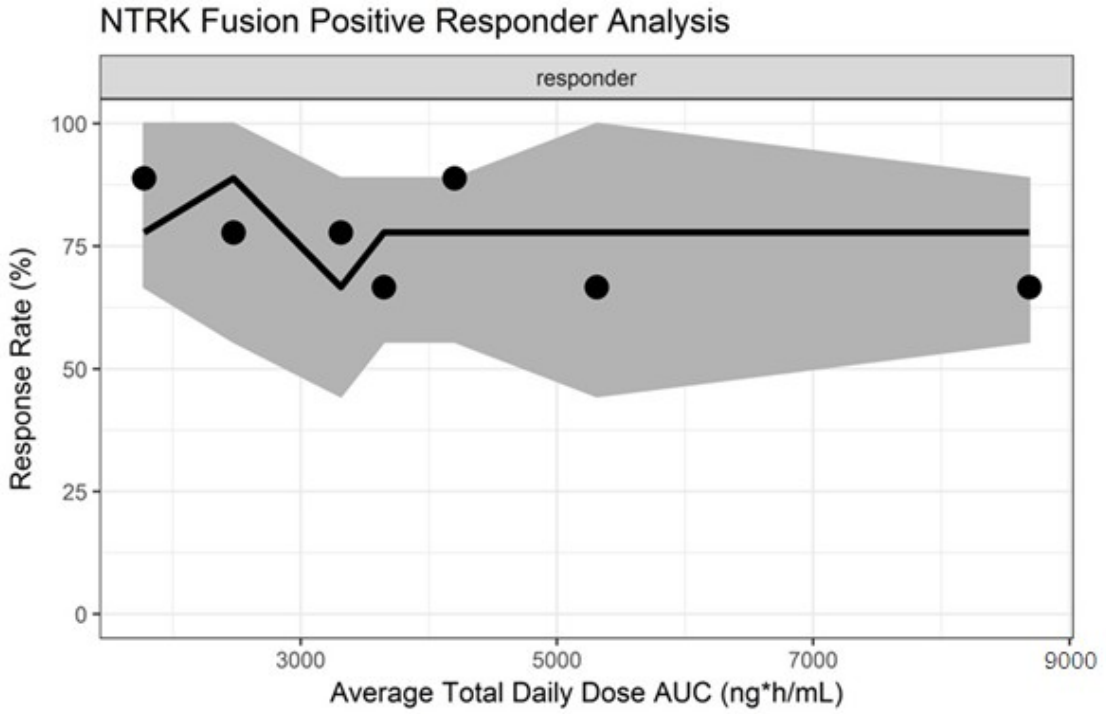
検討したラロトレクチニブ曝露量（例：C_{max}、AUC_{TD} 、C_{avg}）は、いずれも奏効率に、統計学的に有意な影響を及ぼさなかったことから、臨床試験で用いたラロトレクチニブの用量の範囲及び幅広い曝露量の範囲（1,276～14,723ng･h/mL）が奏効を達成するのに適切であったことが示唆された（図 2.7.2.3-4）。予定される用法用量〔成人では 100mg を 1 日 2 回、小児では $100mg/m^2$ 1

日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）〕での曝露量は、曝露量 - 反応関係の範囲内（表 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-4）であり、内因性又は外因性因子による曝露量の変化が、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。

表 2.7.2.3-1　ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与したときの予測曝露量

Exposure Measure	Median	90% Prediction Interval
AUC_{TD} (ng·h/mL)	4116	1390, 12186
C_{max} (ng/mL)	657	187, 2303
C_{avg} (ng/mL)	171	58, 506

Source: 5.3.3.5.2 R-12348/Table 15



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.

Source: 5.3.3.5.2 R-12348/Figure 16

図 2.7.2.3-4　*NTRK* 融合遺伝子陽性患者のみを対象とした解析におけるラロトレクチニブの平均 1 日総投与量の AUC と奏効率との視覚的予測性能評価

以上より、被験者間でラロトレクチニブの曝露量に中等度から高度のばらつきがある一方で、薬物動態 - 薬力学モデルで検討したラロトレクチニブ曝露量のいずれもが、奏効率に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。このことから、臨床試験で用いられたすべてのラロトレクチニブの用量が、奏効を達成するのに適切であることが示唆された。臨床反応の最も強力な予測因子は、*NTRK* 融合遺伝子の存在であることが示され、被験者間の曝露量のばらつきと臨床的有効性との関連性はほぼみられなかった。予定される用法用量での曝露量は、曝露量 - 反応関係がみられた

範囲内に含まれており、内因性又は外因性因子及び被験者間の差による曝露量の変化が、ラロトレクチニブの有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.7 探索的曝露量 - 反応（安全性）解析（解析 LOXO-101-DMPK-060）

参照項目：5.3.3.5.6 R-13073

本解析の目的は、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 - 反応（安全性）解析には、進行中の 3 試験（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290）の中間データ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までのデータ及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに得られた薬物動態データ）を含めた。

曝露量の予測因子としては、ノンコンパートメント法により算出した AUC(0-24)を連続変数として用いた。解析対象の有害事象は、浮動性めまい、歩行障害、錯感覚、悪心、嘔吐、便秘、味覚異常、筋肉痛、筋力低下、貧血、好中球数減少、白血球数減少、AST 増加、ALT 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。曝露量以外に検討した予測因子は、年齢（2 歳未満、2～16 歳、16 歳超）、性別（男性、女性）、体重、放射線療法歴の有無、全身療法歴の有無、全身療法歴の数（0、1～2、3 以上）及びベースライン時の腫瘍サイズであった。

各安全性評価項目に対するすべての予測因子のプロットを作成した。すべての予測因子 - 評価項目の組み合わせについて、単純な単変量ロジスティック回帰を実施した（1 つの予測因子と 1 つの評価項目）。p 値が 0.05 未満の回帰係数は、予測因子と安全性評価項目との関係が、関連なしの値 0 とは異なることを示す。

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 1 項目のみであった（貧血、p＝0.025）。この知見について、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。R^2 値が 0 に近い場合、予測検出力がないことを示し、1 に近い場合は完全な予測検出力があることを示す。ラロトレクチニブと貧血の関係における McFadden R^2 はわずか 0.025 であり、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を示している。更に、ラロトレクチニブの曝露量データの上位 10%を除外して追加解析を行った結果、回帰係数は 0 と差がなかった。以上を総合すると、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。その他の 14 項目の安全性評価項目のいずれも、曝露量と有意な関連は認められなかった。

なお、浮動性めまい、嘔吐、便秘、筋肉痛、貧血、好中球数減少、白血球数減少、ALT 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加については、p 値が 0.05 未満である予測因子が 1 個以上検出された。しかし、p 値が 0.05 未満の予測因子が 1 以上あった評価項目の多くは、曝露量と関連のない差に強く影響される可能性がある。例えば、浮動性めまいは 2 歳未満の患者での報告がないが、これはそのような作用が見られなかったのではなく、幼児からの報告がないためとも考えられる。

2.7.2.3.8 ラロトレクチニブ及び CYP3A4 を介した阻害又は誘導との DDI 予測のための生理学的薬物速度論解析（PBPK）モデル

参照項目：5.3.3.5.3 R-13031
2.7.2.2.2.5
2.7.2.2.3.1

ラロトレクチニブの PBPK モデルを作成し、健康被験者にラロトレクチニブを単回投与した際の、CYP3A4 阻害薬又は誘導薬併用による、ラロトレクチニブの薬物相互作用の影響の受けやすさを予測した。予備的に構築していたモデル[2)] に更に、ラロトレクチニブ自身が有する CYP3A4

を介した TDI を PBPK モデルに組み込み、健康被験者と癌患者の両方で反復投与後のラロトレクチニブの薬物相互作用の受けやすさを予測した。

PBPK モデルの構築においては、健康被験者に MDZ 2mg を単独で経口単回投与及びラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与後に経口単回投与した際の試験データを利用した。血漿中 MDZ 濃度について、シミュレーション結果と臨床試験（試験 20295）での実測値を比較した。シミュレーションによる、健康被験者における MDZ の C_{max} 及び AUC 比（それぞれ 1.45 及び 1.75）は、臨床試験の結果(C_{max}：1.68 及び AUC：1.77)と一致した。また、自己阻害により引き起こされたと考えられるラロトレクチニブの曝露量の増加も、臨床試験で観察された値（1.16 倍以内）と一致した。

次に、構築した PBPK モデルの適切性を、健康成人被験者にラロトレクチニブ 100、200 又は 400mg を単回経口投与したときの実際に観察された血漿中濃度 - 時間プロファイル及び曝露量データ（試験 20292）を用いて確認したところ、実測値と予測値の違いは 1.1 倍以内であった。

更に、このモデルの適切性の確認を、ITZ 併用及び RIF 併用時のラロトレクチニブ薬物動態データを用いて行った。ITZ 200mg を 1 日 1 回 7 日間投与中の 5 日目にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与した後に観察されたラロトレクチニブの曝露量のシミュレーション値は実測値の 1.25 倍以内であった。ITZ 非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC の比の予測値はそれぞれ 2.21 及び 4.49、実測値はそれぞれ 2.81 及び 4.31 であった（試験 20293）。また、ラロトレクチニブと RIF（600mg を 1 日 1 回投与）の併用投与についても、ラロトレクチニブの曝露量は実測値ではそれぞれ 71%及び 81%（C_{max} 及び AUC）減少し、予測値はそれぞれ 78%及び 85%（C_{max} 及び AUC）と正確に推定された。

このモデルを用いて、ITZ（200mg を 1 日 2 回投与）、フルコナゾール（負荷用量 400mg に続いて 200mg を 1 日 1 回投与）、ジルチアゼム（60mg を 1 日 3 回投与）、シメチジン（400mg を 1 日 2 回投与）、RIF（600mg を 1 日 1 回投与）又はエファビレンツ（600 mg を 1 日 1 回投与）とラロトレクチニブ（100mg を 1 日 2 回投与）を定常状態に達するまで併用投与した際の、ラロトレクチニブの薬物動態に及ぼす影響の程度を予測した。その結果、C_{max} 及び AUC の比はそれぞれ 2.06 及び 3.62（ITZ）、1.67 及び 2.42（フルコナゾール）、1.38 及び 1.72（ジルチアゼム）、1.22 及び 1.32（シメチジン）、0.20 及び 0.12（RIF）及び 0.41 及び 0.28（エファビレンツ）であった。

次にこの PBPK モデルを用いて、癌患者にラロトレクチニブ 50、100、150 及び 200mg を単回経口投与した際の、ラロトレクチニブの血漿中薬物濃度の推移及び曝露量をシミュレーションした。ラロトレクチニブが有するばらつきにも関わらず、シミュレーションの結果は臨床試験（試験 20288）で観察された値とほぼ一致した。

癌患者にラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回 10 日間投与したときのシミュレーション結果と試験 20288 で観察された値を比較すると、CYP3A4 の自己阻害を組み込んだモデルではラロトレクチニブの曝露量の増加の程度は過大に予測された。臨床試験では、蓄積性がほとんど認められなかったことを踏まえ、ラロトレクチニブによる CYP3A4 の不活性化を考慮しないシミュレーションを実施したところ、臨床試験で観察されたデータの再現性が改善された。

このモデルを適用し、癌患者に、ITZ（200mg を 1 日 2 回投与）、フルコナゾール（負荷用量 400mg に続いて 200mg を 1 日 1 回投与）、ジルチアゼム（60mg を 1 日 3 回投与）、シメチジン（400mg を 1 日 2 回投与）、RIF（600mg を 1 日 1 回投与）又はエファビレンツ（600mg を 1 日 1 回投与）とラロトレクチニブ（100mg を 1 日 2 回投与）を定常状態に達するまで併用投与した際の、ラロトレクチニブの薬物動態に及ぼす影響の程度を予測した。影響の程度は、CYP3A4 不活性化を考慮したか否かに関係なく同様であった。更に、影響の程度は健康被験者と癌患者で同様

であった。CYP3A4 の不活性化がない（影響の程度が最大となる場合）と仮定した場合には、C_{max} と AUC の比は、それぞれ 2.78 と 5.29（ITZ）、1.86 と 2.72（フルコナゾール）、1.78 と 2.55（ジルチアゼム）、1.28 と 1.37(シメチジン)、0.21 と 0.14（RIF）と 0.40 と 0.28（エファビレンツ）であった。

以上より、PBPK モデルに基づくと、CYP3A4 の中程度の阻害薬又は誘導薬と併用投与した場合、ラロトレクチニブの曝露量はそれぞれ 2～3 倍の増加又は 1/10～1/3 に減少することが予想された。ラロトレクチニブは広い治療域を有していることから、ラロトレクチニブ曝露量の予測される増加又は減少の範囲では、ラロトレクチニブのベネフィット／リスクプロファイルを変化させることはないと予測される。

2.7.2.3.9　予定される用法用量

参照項目：5.3.3.5.1　R-12586
5.3.3.5.2　R-12348
2.7.2.3.5

試験 20288 は、50、100 及び 200mg を 1 日 1 回、並びに 100、150 及び 200mg を 1 日 2 回の投与コホートで実施した。100mg を 1 日 2 回の用量で臨床反応が示されたこと、また、この用量でのラロトレクチニブの曝露量が、薬理学的モデルによると標的範囲内であることから、100mg を 1 日 2 回での組入れを拡大することとした。この時点で得られていたラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与時の定常状態での C_{min}（トラフ濃度）の平均値は 17ng/mL（N＝5）であり、血漿中非結合型薬物濃度の平均値として約 12nM に相当するものであった。*In vitro* での、ラロトレクチニブの IC_{50} は 1～10nM であり、C_{min} での非結合型薬物濃度は TRKA、TRKB 及び TRKC 阻害の IC_{50} よりも高かった。また、C_{max} での非結合型薬物濃度は 3 種の TRK 酵素すべての IC_{90} よりも高かった。同様に、成人を対象とした試験 20289 の用量として、100mg を 1 日 2 回が選択された。

小児の用量については、初めに Simcyp ソフトウェアを用いて小児における PBPK モデルを開発初期に確立し、小児試験における開始用量を算出したが、このモデルは小児の曝露量を正確に予測できず、実際の曝露量は予測値よりも低かった（現時点で理由は不明である）。一方、臨床試験で得られた小児の薬物動態データから、小児の年齢にかかわらず 100mg/m^2 の 1 日 2 回（最高 100mg の 1 日 2 回）の投与で、成人に 100mg を 1 日 2 回を投与したときと同程度の曝露量が得られることが示され（表 2.7.2.3-2）、当該投与量が設定された。

有効性及び安全性に関するデータ（2.7.3 及び 2.7.4）からも、ラロトレクチニブの予定推奨投与用量〔成人では 100mg を 1 日 2 回、小児患者では 100mg/m^2 を 1 日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）〕が支持される。

表 2.7.2.3-2 成人及び小児被験者に推奨投与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±SD）

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]

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=33;C: n=10;d: n=3

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

また、年齢、性別及び民族等がラロトレクチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討するために、母集団薬物動態モデル解析を実施した。検討した共変量は、体重（kg）、BSA（m^2）、年齢、年齢カテゴリー（1～3 ヵ月未満、3～6 ヵ月未満、6～12 ヵ月未満、1～2 歳未満、2～6 歳未満、6～12 歳未満及び 12 歳以上）、性別、人種、民族、患者状態（健康被験者又は癌患者）、ベースラインの腎機能及び肝機能（CL_{CR}、血清クレアチニン、アルブミン、ビリルビン、AST、ALT 及び ALP）、食事の摂取状況及び製剤の違いであった。

外因性因子である食事の摂取状況（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）、内因性因子であるアルブミン、総ビリルビン、年齢、体重及び患者の状態(健康被験者・癌患者)が、ラロトレクチニブの薬物動態に影響を及ぼした。

小児と成人の曝露量推定値を比較するために、母集団薬物動態モデル解析の最終モデルによるシミュレーションを実施した。一般に、母集団薬物動態モデルから予測される曝露量の範囲を記述するには、不確実性を考慮せず、変動性のみを考慮するシミュレーションで十分である。しかし、本解析では、年齢に関する共変量のパラメータの不確実性が大きく、変動性と不確実性を考慮するシミュレーションが適切であると考えられた。

シミュレーションの結果から、小児におけるほぼすべての年齢群の（1 日目及び定常状態下)AUC 及び C_{max} の中央値の 95%PI は、ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与した際の定常状態での成人曝露量の 95 パーセンタイル値の範囲内に含まれることが示された。ただし、最年少群（1～3 ヵ月未満）の中央値の 95%CI の上限は、成人の 95 パーセンタイル上限から外れた。また、C_{max} の中央値の 95%PI は 12 歳までの年齢群で、成人の 95 パーセンタイル上限から外れた。体重による曝露量を予測したところ、AUC の中央値の 95%PI は、最低体重群（0～5kg）を除いた他の群で、成人の 95 パーセンタイル内に含まれた。C_{max} の中央値の 95%PI は、体重 35kg 未満を除いた他の群で、成人の 95 パーセンタイル内に含まれた。シミュレーションにより、3 ヵ月未満の患者で、100mg/m^2（最高 100mg まで）の投与量は、成人での観察値よりも高い C_{max} 及び 1 日総曝露量〔AUC(0-24)〕を示す可能性が示唆されたが、解析に用いたデータセット中に含まれる 3 ヵ月未満の患者数が少ないため（N＝4）、この結果は、モデルの不確実性が反映された可能性がある。3 ヵ月～12 歳の小児患者に対する 100mg/m^2（最高 100mg まで）の投与量は、成人よりも高い C_{max} 及び成人と同様の AUC(0-24)を示した。C_{max} の増加がみられたのは、小児集団に主として投与された製剤（液剤）が、成人集団に投与された製剤（カプセル剤）と違うことから生じた結果と考えられる。12 歳を超える小児患者は、100mg/m^2（最高 100mg まで）の投与量で、成人と同様の C_{max} 及び AUC(0-24)が示された。

したがって、提案された治療用量レジメンでの曝露量のシミュレーションの結果は、以下のことを示している。

- 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、すべての年齢群及び体重群で成人と同程度であった。
- 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。

更に、薬物動態 - 薬力学モデルを構築し、腫瘍縮小効果に影響する因子として、曝露量、腫瘍タイプ、*NTRK* 遺伝子、融合パートナー遺伝子及び人口統計学的特性の影響を検討した。臨床反応（腫瘍縮小効果；部分奏効又は完全奏効）の最も強力な予測因子は、*NTRK* 融合遺伝子の存在であった。本解析で検討したラロトレクチニブ曝露量（例：C_{max}、AUC_{TD}、C_{avg}）はいずれも、奏効率に統計学的に有意な影響を及ぼさなかったことから、広範囲のラロトレクチニブ曝露量〔AUC(0-24)：1,280～14,700ng･h/mL〕が奏効を達成するのに適切な曝露量であることが示唆された。予定推奨投与量〔成人では 100mg を 1 日 2 回、小児では 100mg/m^2 1 日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）〕での曝露量は、本解析で示された曝露量 - 反応関係の範囲内であると考えられる。被験者間でラロトレクチニブの曝露量に中等度から高度のばらつきが存在するが、これは有効性において重要な懸念事項ではないことが示された。臨床反応の最も重要な予測因子は、*NTRK* 融合遺伝子の存在であった。

以上より、ラロトレクチニブの臨床薬理学的プロファイルは、「成人には 100mg を 1 日 2 回」「小児には 100mg/m^2 を 1 日 2 回（最高 100mg を 1 日 2 回）」を予定される用法用量とすることを支持するものであった。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

参考文献一覧

1) de Wildt SN et al., Clin. Pharmacokinet 1999:37(6):485-505

2) 社内報告書 LOXO-101-DMPK-062: Physiologically-based pharmacokinetic modelling to predict the systemic exposure of larotrectinib in adults after coadministration of CYP3A4 inhibitors and inducers. 20[redacted]

2.7.3　臨床的有効性の目次

略語一覧 3
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.3.1.2　対象患者 7
2.7.3.1.3　有効性評価 10
2.7.3.1.4　併合解析 12
2.7.3.1.4.1　解析対象集団 13
2.7.3.1.4.2　被験者数の設定 18
2.7.3.1.4.3　有効性解析 18
2.7.3.1.4.3.1　奏効率 19
2.7.3.1.4.3.2　奏効までの期間 19
2.7.3.1.4.3.3　奏効期間 19
2.7.3.1.4.3.4　病勢コントロール率 19
2.7.3.1.4.3.5　無増悪生存期間（PFS） 19
2.7.3.1.4.3.6　全生存期間（OS） 19
2.7.3.1.4.3.7　部分集団解析 19
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1　試験 20288 20
2.7.3.2.2　試験 20289 20
2.7.3.2.3　試験 20290 21
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.3.3.1　試験対象集団 23
2.7.3.3.1.1　個別試験（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290） 23
2.7.3.3.1.1.1　被験者の内訳 23
2.7.3.3.1.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性 23
2.7.3.3.1.2　併合解析（*NTRK*融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍以外の被験者） 31
2.7.3.3.1.2.1　被験者の内訳 31
2.7.3.3.1.2.2　人口統計学的特性及びベースライン特性 32
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 37
2.7.3.3.2.1　個別試験（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290） 37
2.7.3.3.2.1.1　奏効率 37
2.7.3.3.2.1.2　奏効期間 37
2.7.3.3.2.2　併合解析（*NTRK*融合遺伝子陽性被験者） 38
2.7.3.3.2.2.1　奏効率及び病勢コントロール率 38

2.7.3.3.2.2.2　IRC 判定と治験責任（分担）医師判定の一致度..... 42
2.7.3.3.2.2.3　奏効期間 43
2.7.3.3.2.2.4　無増悪生存期間（PFS） 45
2.7.3.3.2.2.5　全生存期間（OS） 48
2.7.3.3.2.2.6　健康関連 QOL..... 50
2.7.3.3.2.2.7　試験別及びコホート別の奏効率 51
2.7.3.3.3　部分集団解析..... 52
2.7.3.3.3.1　人口統計学的特性別の奏効率 52
2.7.3.3.3.2　癌腫別の奏効率 53
2.7.3.3.3.3　*NTRK* 融合遺伝子の状態別の奏効率..... 53
2.7.3.3.3.4　その他のベースラインの疾患特性別の奏効率 54
2.7.3.3.4　最良総合効果が CR 又は PR であった *NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者（試験 20288 及び試験 20290）..... 56
2.7.3.3.5　中枢神経系原発腫瘍の被験者（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290） 56
2.7.3.3.6　日本人被験者（試験 20289 及び試験 20290）..... 58
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... 60
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性..... 60
2.7.3.6　付録..... 62
参考文献一覧 66

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
BID	bis in die (twice daily)	1日2回
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	－
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸直腸癌
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍臨床試験グループ
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire	－
ePAS	Extended primary analysis set	－
ETV6	E26 transformation-specific variant 6	－
EU	European Union	欧州連合
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
LMNA	Lamin A/C	ラミン A/C
MID	minimally important difference	最小重要差
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンシング
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase receptor gene	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体
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	－

略語	英語名称	日本語名称
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
QOL	quality of life	－
RANO	Response Assessment in Neuro Oncology Criteria	－
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
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法
SAP	statistical analysis plan	解析計画書
SAS	supplemental analysis set	－
SD	stable disease	安定

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

腫瘍を有する患者を対象にラロトレクチニブを投与した 3 つの臨床試験（試験 20288、試験 20289、試験 20290）を有効性評価に用いた。これら 3 試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でいずれの試験も進行中である（試験 20289、試験 20290 は、被験者の組入れも進行中）。これらの試験の併合解析も有効性評価に用いた（2.7.3.1.4）。

試験 20288 は、非盲検、用量漸増、第Ⅰ相試験であり、進行固形腫瘍を有する成人患者を対象に、米国で実施した。本試験は、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、神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）遺伝子変異の状態に係らず患者を組入れた。用量拡大パートでは、*NTRK* 融合遺伝子陽性と確認された患者のみを組入れた。

試験 20289（NAVIGATE 試験）は、国際共同（日本を含む）、非盲検、第Ⅱ相試験（バスケット試験）であり、*NTRK* 融合遺伝子陽性と確認された、進行固形腫瘍を有する 12 歳以上の患者を対象とした。なお、日本では、日本人患者でのラロトレクチニブの安全性及び推奨用量を確認することを目的とした第Ⅰ相パートを設定した。

試験 20290（SCOUT 試験）は、国際共同（日本を含む）、非盲検、第Ⅰ／Ⅱ相試験であり、進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する生後 0 日～21 歳の患者（主に小児）を対象とした。本試験は第 I 相用量漸増パート、第 I 相拡大パート、及び第Ⅱ相パートからなる。第 I 相拡大パート及び第Ⅱ相パートでは、*NTRK* 融合遺伝子陽性と確認された患者のみを組入れた。

これらの試験について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に最初のデータカットオフ（以降、初回カットオフ）を行い、米国での新薬申請を行った。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータカットオフを行い、EU での新薬申請を行った。更に、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータカットオフを行った。本 2.7.3 では、特に断らない限り、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフの結果を示す。また、日本人被験者（試験 20289 及び試験 20290）については、補足的に、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの個別被験者のデータを示す（2.7.3.3.6）。

上記の試験に加え、試験に適格でない又は組入れが地理的に難しい患者にラロトレクチニブ投与の機会を提供するために、医師主導で実施される single-patient protocol（SPP）下でラロトレクチニブ投与を行うことを可とした。SPP ではデータ収集に関する規定は設けなかった。一部の SPP で報告書が作成された（5.3.5.4.1）。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数（20■年■月■日時点）	用法、用量
国外第Ⅰ相	20288（LOXO-TRK-14001）／R-12219、PH-41073／5.3.3.2.1、5.3.3.2.2／2.7.6.5	評価	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（うち、*NTRK* 融合遺伝子陽性 13 例） 用量漸増パート：61 例 用量拡大パート：14 例	用量漸増パート ・50mg QD ・100mg QD ・100mg BID ・200mg QD ・150mg BID ・200mg BID 用量拡大パート ・100mg BID
国際共同第Ⅱ相	20289（LOXO-TRK-15002、NAVIGATE）／R-12220、PH-41071／5.3.5.2.1、5.3.5.2.2／2.7.6.10	評価	有効性、安全性、薬物動態	非盲検、非対照	12 歳以上の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者	116 例〔うち、日本人 3 例（コホート 5、7、8 が各 1 例）〕 ・コホート 1（NSCLC）：13 例 ・コホート 2（甲状腺癌）：23 例 ・コホート 3（肉腫）：20 例 ・コホート 4（CRC）：8 例 ・コホート 5（唾液腺癌）：19 例 ・コホート 6（胆道癌）：2 例 ・コホート 7（CNS 原発腫瘍）：7 例 ・コホート 8（その他の固形腫瘍等[a]）：21 例 ・コホート 9（その他[b]）：3 例	100mg BID
国際共同第Ⅰ／Ⅱ相	20290（LOXO-TRK-15003、SCOUT）／R-12221、PH-41072／5.3.5.2.3、5.3.5.2.4／2.7.6.11	評価	有効性、安全性、薬物動態	非盲検、非対照	進行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（うち、*NTRK* 融合遺伝子陽性 79 例） 第Ⅰ相用量漸増パート：24 例 第Ⅰ相拡大パート：14 例 第Ⅱ相パート：50 例	用量漸増パート ・コホート 1：9.6–55.0mg/m^2（SimCyp-based） ・コホート 2：17.3–120.0mg/m^2（SimCyp-based） ・コホート 3：100mg/m^2 BID 第Ⅰ相拡大パート ・100mg/m^2 BID 第Ⅱ相パート ・100mg/m^2 BID

BID：1 日 2 回、CNS：中枢神経系、CRC：結腸直腸癌、NSCLC：非小細胞肺癌、QD：1 日 1 回
a：その他の固形腫瘍又は評価可能であるが測定不能の病変
b：コホート 1～8 の適格性を有するが、CLIA 等の認証が得られていない検査機関で *NTRK* 融合遺伝子陽性と確認

2.7.3.1.2　対象患者

各試験における主要な選択基準を表 2.7.3.1-2 に示す。

試験 20288、試験 20289、試験 20290 のいずれの試験でも、米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）又は同等の認証を受けた検査機関で腫瘍の分子特性を評価することとした。主な検査方法は、次世代シーケンシング（NGS）であった。

NTRK 融合遺伝子陽性被験者で *NTRK* 融合遺伝子の同定に用いられた検査機関、方法及びアッセイは、5.3.5.3.5 PH-13309 Molecular pathology report summary に示す。*NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者で用いられたアッセイについては、治験総括報告書（CSR）を参照（5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 16.2.1.8 、 5.3.5.2.2 PH-41071/Listing 16.2.4.3 、 5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.1.8）。

表 2.7.3.1-2　主な組入れ基準

20288	**20289**	**20290 (Phase 1)**	**20290 (Phase 2)**
以下の基準を満たすもの 18 歳以上の局所進行性又は転移性の固形腫瘍を有する患者で、既存治療に対し進行又は不応であり、標準化学療法に不適格のもの、あるいは標準的治療又は既存治療が存在しないもの 及び 米国の CLIA の認証又はそれと同等の認証を受けた検査機関の事前検査で、*NTRK*融合遺伝子陽性の悪性腫瘍と判定されたもの	以下の基準を満たすもの 12 歳以上の局所進行性又は転移性悪性腫瘍を有する患者で、CLIA の認証又は他の同様の認証を受けた検査機関で日常的に実施されている分子分析法により、*NTRK1*、*NTRK2* 又は *NTRK3* 融合遺伝子が特定されたもの 及び 癌腫及び臨床病期に適した標準治療を受けたことがある、あるいは適切な標準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）医師により判断されたもの	以下のいずれかの基準を満たすもの ・再発、進行性又は既存治療に不応であり、標準療法又は根治的全身療法が存在しない、局所進行又は転移を伴う固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する患者で、サイクル 1 の第 1 日時点で生後 0 日から 21 歳のもの ・進行又は既存治療に不応であり、標準療法又は根治的療法が存在しない悪性腫瘍と診断され、かつ *NTRK* 融合遺伝子が確認されている生後 0 日以上のもの ・治験責任（分担）医師により、外科的完全切除には外観を損なう手術又は肢切断を要すると判断された、局所進行性乳児線維肉腫を有するもの	以下のいずれかの基準を満たすもの ・局所進行性又は転移を伴う乳児線維肉腫を有する患者で、サイクル 1 の第 1 日時点で生後 0 日以上の乳児、又は、治験責任（分担）医師により、外科的完全切除には外観を損なう手術又は肢切断を要すると判断されたもの ・再発、進行性又は既存治療に不応であり、標準療法又は根治的全身療法が存在しない局所進行性又は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* 融合遺伝子が確認されており（米国の CLIA の認証又はそれと同等の認証を受けた検査機関で日常的に実施されている分子分析法を用いて確認する）、サイクル 1 の第 1 日時点で生後 0 日から 21 歳のもの ・小児患者に典型的な組織型の腫瘍と診断され、かつ *NTRK* 融合遺伝子が確認されている 21 歳以上の患者については、治験責任（分担）医師と治験依頼者の医学専門家が協議し、組入れを検討してもよい［第 I 相拡大パートを含む］。

表 2.7.3.1-2 主な組入れ基準（続き）

20288	20289	20290 (Phase 1)	20290 (Phase 2)
	RECIST Ver 1.1 に基づく測定可能病変を有するもの RECIST に基づく測定可能病変を有さない患者（例えば、評価可能な病変のみ）は、コホート 8（他の固形腫瘍又は評価可能であるが測定不能の病変）には適格であった。	RECIST Ver 1.1、RANO 又は INRC に基づく評価可能又は測定可能病変を有するもの	固形腫瘍又は CNS 腫瘍の患者では、RECIST Ver 1.1 又は RANO に基づく測定可能病変を有するもの
ECOG-PS が 0、1 又は 2 であり、3 ヵ月以上の生存が期待できるもの	ECOG-PS（16 歳以上）が 3 以下のもの又は Lansky のパフォーマンスステータス（16 歳未満）が 40 以上のもの。また、RANO で評価された中枢神経系原発腫瘍を有し、Karnofsky（16 歳以上）又は Lansky（16 歳未満）のパフォーマンスステータスが 50 以上のもの	Karnofsky（16 歳以上）又は Lansky（16 歳未満）のパフォーマンスステータスが 50 以上のもの	Karnofsky（16 歳以上）又は Lansky（16 歳未満）のパフォーマンスステータスが 50 以上のもの
	コホート 7（中枢神経系原発腫瘍）では、中枢神経系原発腫瘍に対して推奨される又は適切な放射線療法又は化学療法を含む前治療を受けたことがあるもの。ただし、放射線療法はサイクル 1 の第 1 日前 12 週間よりも前に完了していること。また、二次元で測定可能な病変（MRI で確認され、RANO で評価可能）を一つ以上有するもの。加えて、測定可能病変のうち一つ以上で各次元における病変径が 1cm 以上あり、複数の画像スライスで認められること、組入れ前 28 日以内に画像検査が実施されており、ステロイド剤の投与を受けている場合は画像検査前の少なくとも 5 日間及び画像検査中は一定用量で投与されていること	中枢神経系原発腫瘍又は脳転移を有する患者は、CNS 症状を管理するため、組入れ前の 7 日間、神経学的に安定しており、ステロイド剤の増量を要さないもの	中枢神経系原発腫瘍又は脳転移を有する患者は、CNS 症状を管理するため、組入れ前の 7 日間、神経学的に安定しており、ステロイド剤の増量を要さない、また、サイクル 1 の第 1 日前 28 日以内に画像検査が実施されているもの。ステロイド剤を必要としている場合は、画像検査直前の 7 日間以上及び画像検査中は一定用量で投与されていること

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073, 5.3.5.2.2 PH-41071, 5.3.5.2.4 PH-41072

Abbreviations: C1D1 = cycle 1 day 1; CLIA = Clinical Laboratory Improvement Amendments; CNS = central nervous system; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; *NTRK* = neurotrophic tyrosine receptor kinase; RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TKI = tyrosine kinase inhibitor

2.7.3.1.3 有効性評価

各試験における有効性評価項目を表 2.7.3.1-3 に示す。奏効率は、最良総合効果が確定した CR 又は確定した 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「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（表 2.7.3.1-4 及び表 2.7.3.1-5）、中枢神経系原発腫瘍では Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）（表 2.7.3.1-6）に基づいた。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。

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（サイクル 13 以降は 3 サイクルごと）、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。試験期間を通して、同一被験者で同じ評価方法を用いた。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（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。未確定の腫瘍縮小効果がみられた後 28 日以降に、確認のための画像検査を行うことを可とした。

ベースライン及び投与開始後の QOL の評価は画像検査時と同じ来院時に実施することとしたが、画像検査の結果が質問票への回答に影響を及ぼす可能性があるため、被験者が病期診断の結果を知る前に行った。試験 20289 では、EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L 又は PedsQL を被験者の年齢に応じて使用し、試験 20290 では、0～24 ヵ月齢の被験者には PedsQL Infant Scale を、25 ヵ月齢以上の被験者には PedsQL 4.0 Generic Core Scale を使用した。

腫瘍縮小効果について、各試験の CSR では治験責任（分担）医師判定に基づく結果を示した。また、RECIST に基づき独立評価委員会（IRC）による評価を行い、併合解析では IRC 判定に基づく結果を示した。また、あわせて治験責任（分担）医師判定に基づく結果も示した。なお、RANO については治験責任（分担）医師判定の結果のみを示した。詳細は、有効性の併合解析に関する統計解析計画書（SAP）を参照（5.3.5.3.1 IA_SAP）。

表 2.7.3.1-3 各試験における有効性評価項目

	20288	20289	20290	
			Phase 1	Phase 2
Overall response rate	Secondary	Primary	Secondary	Primary
Duration of response	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary
Clinical benefit rate		Secondary		
Progression-free survival		Secondary		
Overall survival		Secondary		
Quality of life		Exploratory	Secondary	

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073, 5.3.5.2.2 PH-41071, 5.3.5.2.4 PH-41072

表 2.7.3.1-4 RECIST Ver 1.1 に基づく腫瘍縮小効果の判定

標的病変の評価	
完全奏効（CR）	すべての標的病変の消失。標的病変として選択したすべてのリンパ節病変は、短径で 10mm 未満に縮小しなくてはならない。
部分奏効（PR）	ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少
安定（SD）	治験薬投与開始後の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない
病勢進行（PD）	治験薬投与開始後の最小の径和に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、又は新病変が 1 個以上出現
非標的病変の評価	
完全奏効（CR）	すべての非標的病変の消失、かつ腫瘍マーカーの値が基準値上限以下
非完全奏効／安定（SD）	一つ以上の非標的病変の残存又は腫瘍マーカー値が基準値上限を超える
病勢進行（PD）	一つ以上の新病変の出現又は既存の非標的病変の明らかな増悪

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073 Appendix 16.1.1; 5.3.5.2.2 PH-41071 Appendix 16.1.1; 5.3.5.2.4 PH-41072 Appendix 16.1.1
Abbreviation: RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

表 2.7.3.1-5 最良総合効果

標的病変及び非標的病変のみを有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	最良総合効果
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR / Non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD[a]
Not evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or no	PD
Any	PD	Yes or no	PD
Any	Any	Yes	PD

非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	最良総合効果
CR	No	CR
Non-CR / Non-PD	No	Non-CR / Non-PD
Not all evaluated	No	NE
Unequivocal PD	Yes or No	PD
Any	Yes	PD

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073 Appendix 16.1.1; 5.3.5.2.2 PH-41071 Appendix 16.1.1; 5.3.5.2.4 PH-41072 Appendix 16.1.1
[a] When stable disease was believed to be the best response, it had to meet the minimum interval of 6 weeks (42 days) from the start of study treatment.
Abbreviations: CR = complete response; NE = inevaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease

表 2.7.3.1-6　MRI と臨床要因を取り入れた RANO に基づく腫瘍縮小効果

完全奏効（CR）	・ コントラスト増強がみられたすべての病変（測定可能、不能を問わない）の消失 ・ FLAIR/T2 でコントラスト増強がみられない病変の安定又は改善 ・ 新病変がない ・ コルチコステロイドに依存せず（生理的補充は除く）、臨床的に安定又は改善が認められる
部分奏効（PR）	・ コントラスト増強がみられた測定可能なすべての病変がベースラインと比して 50%以上縮小 ・ 測定不能な病変の病勢進行はない ・ FLAIR/T2 でコントラスト増強がみられない病変の安定又は改善 ・ 新病変がない ・ ベースラインと比して、コルチコステロイド投与量が安定又は減量した状態で、臨床的に安定又は改善
病勢進行（PD）	・ ステロイド投与量が安定又は増加した状態で、コントラスト増強がみられた病変がベースラインと比して 25%以上増大 ・ 腫瘍以外の他の原因に起因しない、FLAIR/T2 でコントラスト増強がみられない病変の増大 ・ 新病変の発現 ・ 腫瘍以外の他の原因に起因しない、かつステロイドの減量によらない臨床的増悪
安定（SD）	・ 奏効又は病勢進行に関する他の基準に該当しない ・ FLAIR/T2 でコントラスト増強がみられない病変の安定 ・ ベースラインと比して、コルチコステロイド投与量が安定又は減量した状態で、臨床的に安定

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071 Appendix 16.1.1, 5.3.5.2.4 PH-41072 Appendix 16.1.1

2.7.3.1.4　併合解析

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及び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。これらの被験者における奏効率は 75%〔95%信頼区間（CI）：61%～85%〕で、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（表 2.7.3.6-1）。データカットオフ日は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日であった。この結果に基づき、米国他での新薬申請を行った。

試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 のデータの併合解析は以下の理由に基づいた。

- *NTRK* 融合遺伝子陽性癌の頻度は、一部の希少な癌腫では高いが（乳児線維肉腫や乳腺類似分泌癌では 90%超）、一般的な癌腫では低く（肺癌：3.5%未満、乳癌：0.2%未満、CRC：1%未満等）、臨床試験に組入れ可能な *NTRK* 融合遺伝子陽性患者は限られている。
- 3 試験に組入れられた被験者はいずれも、局所進行又は転移性の固形腫瘍（試験 20289 及び試験 20290 では中枢神経系原発腫瘍を含む）を有していた。併合解析には *NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者を用いた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ用に、初回カットオフ時の SAP を更新した（5.3.5.3.1 IA_SAP）。PAS 及びその他の解析対象集団（2.7.3.1.4.1）について、併合解析を実施した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時には、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（図 2.7.3.1-1）。

2.7.3.1.4.1　解析対象集団

併合解析で用いた解析対象集団について以下に定義を示す。また、表 2.7.3.1-7 及び図 2.7.3.1-1 に要約する。

Primary Analysis Set (PAS)

PAS を有効性の主要な解析対象集団とした。PAS 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）とした。PAS の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

中枢神経系原発腫瘍の被験者を PAS から除外した理由

- 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[1]、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 [1)]。
  - 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腫瘍縮小効果の IRC 判定は行っていない。

なお、試験 20289 の適格性基準には、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認されていることを含めたが、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。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[2,3)]から、*NTRK* 遺伝子検査結果の有無に係わらず *NTRK* 融合遺伝子陽性とみなしたが、多くの患者は試験組入れ前に NGS、RT-PCR 又は ETV6 FISH のいずれかの検査を受けていた（5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.1.8）。

Extended primary Analysis Set (ePAS)

PAS に加えて、PAS に含めた 55 例目以降、以下の各時点までに治験薬投与が開始され、すべての PAS の基準を満たした被験者を含めた。

Extended primary Analysis Set (ePAS)

PAS に加えて、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（計 73 例）。データカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

Extended primary Analysis Set 2 (ePAS2)

PAS に加えて、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（計 93 例）。データカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

Extended primary Analysis Set 3 (ePAS3)

PAS に加えて、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]日であった。ePAS3 では有効性解析を行っていない。

Extended primary Analysis Set 4 (ePAS4)

PAS に加えて、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（計 164 例）。データカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

Supplemental analysis sets (SAS)

ラロトレクチニブ投与を受けた被験者について、更に以下の解析対象集団を設定した。以下の解析対象集団間で被験者は重複しない。

- iSAS1

  上記の PAS の基準を満たすが、観察期間が 6 ヵ月未満で、ePASx（上記のいずれかの ePAS）に含まれない被験者からなる。これらの被験者では、中止又は死亡の場合を除き、治験責任（分担）医師による腫瘍の評価が行われ、IRC による腫瘍の評価も行われる（感度分析のため）。iSAS1 の被験者は次のデータカットオフ時には ePASx に含まれるため、異なるデータカットオフ日の iSAS1 の被験者は重複しない。

- SAS2

  PAS の基準①、③を満たし、中枢神経系原発腫瘍以外の腫瘍を有するが、治験責任（分担）医師により、RECIST Ver 1.1 に基づきベースライン時に測定可能病変を有さないと判断された被験者を含めた。

- SAS3：

  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（計 24 例）。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。

ラロトレクチニブ投与を受けた 279 例について、解析対象集団の内訳を図 2.7.3.1-1 に示す。*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者 208 例のうち、ePAS4 には 164 例が含まれた。*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（2.7.3.3.4）。SAS3（中枢神経系原発腫瘍）には 24 例が含まれた（2.7.3.3.5）。

表 2.7.3.1-7 併合解析用の解析対象集団

	PAS	ePAS4	iSAS1	SAS2	SAS3
Enrolled and treated	55	164	11	9	24
Documented *NTRK* gene fusion	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Dosed with larotrectinib	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Including primary CNS tumors	No	No	No	No	Yes
Measurable lesion by RECIST v1.1	Yes	Yes	Yes	No	No
First 55 patients enrolled only	Yes	No (including those in PAS; must start treatment by [redacted]20[redacted])	No	No	No
Central assessment (IRC) of tumor response	All patients; primary analysis	All patients; primary analysis	Used for sensitivity analyses	No	No
Local assessment of tumor response	Not primary analysis	Not primary analysis	Local assessment is primary analysis	Local assessment is primary analysis	Local assessment only
Follow up time	2 years	6 months	Less than 6 months	Not specified	Not specified

Source: 5.3.5.3.2, ISE, Tables 14.1.1, 14.1.1.1, 14.1.1.2 and SAP Section 5
Abbreviations: CNS = central nervous system; ePAS = Extended primary analysis set includes PAS plus patients meeting the same criteria as for the PAS but enrolled after the first 55 patients; IRC = independent review committee; *NTRK* = neurotrophic tyrosine receptor kinase; PAS = primary analysis set - included first 55 patients with documented *NTRK* gene fusion, non-CNS primary tumor with 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by RECIST v1.1, who received 1 or more doses of larotrectinib; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; iSAS1 = immature supplemental analysis set 1; SAS = supplementary analysis set.

STUDY 20288 (N=75)		+	STUDY 20289 (N=116)	+	STUDY 20290 (N=88)		Overall safety set, N = 279
Non-TRK fusion cancer (N = 62)	**TRK fusion cancer (N = 13)**		**TRK fusion cancer (N=116)**		**TRK fusion cancer (N = 79)**	Non-TRK fusion cancer (N = 9)	Discussed in sections presenting results by study **Total with TRK fusion cancer N = 208**
	8	+	35	+	12		PAS, N = 55
	13		98		53		ePAS4; N = 164
	0		7		4		iSAS1; N = 11
	0	+	4		5		SAS2; N = 9
	0		7		17		SAS3 no IRC; N = 24

Source: 5.3.5.3.2, ISE, Tables 14.1.1, 14.1.1.1, 14.1.1.2
Abbreviations: CNS = central nervous system; ePAS4 = Extended primary analysis set, includes patients meeting the same criteria as for the PAS but enrolled after the first 55 patients; IRC = independent review committee; *NTRK* = neurotrophic tyrosine receptor kinase; PAS = primary analysis set - included first 55 patients with documented *NTRK* gene fusion, non-CNS primary tumor with 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by RECIST v1.1, who received 1 or more doses of larotrectinib; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TRK = tropomyosin receptor kinase; iSAS = immature supplemental analysis set

図 2.7.3.1-1 併合解析用の解析対象集団に含まれる被験者の内訳

2.7.3.1.4.2　被験者数の設定

有効性の主要解析において、*NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者にラロトレクチニブを投与した場合の奏効率を 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。

2.7.3.1.4.3　有効性解析

併合解析における有効性の主要評価項目は、IRC 判定に基づく奏効率であった。奏効率は、RECIST Ver 1.1 に基づく最良総合効果が確定した完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった被験者の割合と定義した。奏効（PR 又は CR）は、最初の奏効から 28 日以上後に行われた画像検査により確定した。

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）、あるいは他の治療又は癌関連手術が行われた日のうち、早い方の日までにみられた、最良の腫瘍縮小効果とした。

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。

主要解析は、IRC 判定による奏効率に基づいた。PAS 及び ePAS4 での評価を行った。病変サイズの変化として、ePAS4 及び SAS3 の各被験者について、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は、被験者全体における中央値及び四分位範囲を用いて記述的に要約した。また、Waterfall プロットを用いて、病変サイズの変化率を図示した。

PAS 及び ePAS4 における奏効までの期間、最良効果までの期間、奏効期間、病勢コントロール率及び PFS の評価には、主に IRC 判定を用いた。

更に、健康関連 QOL の評価も行った。

2.7.3.1.4.3.1 奏効率

奏効率は例数と百分率で記述的に要約した。また、点推定値と Clopper-Pearson 法を用いた正確な両側 95%CI を算出した。IRC と治験責任（分担）医師判定の一致率を表にまとめた（表 2.7.3.3-15）。最良総合効果を、例数と百分率で記述的に要約した。

2.7.3.1.4.3.2 奏効までの期間

奏効までの期間及び最良効果までの期間（レスポンダーのみで算出）は、中央値、四分位範囲、最小値及び最大値を用いて記述的に要約した。各時点での被験者数とその割合を表に示した。Kaplan-Meier 曲線を用いて、奏効までの期間及び最良効果までの期間を経時的に示した。

2.7.3.1.4.3.3 奏効期間

奏効期間は Kaplan-Meier 法を用いて、Greenwood の公式を用いて算出した中央値の 95%CI とともに記述的に要約した。奏効の観察期間の中央値は、Inverse Kaplan-Meier 法により推定した。

2.7.3.1.4.3.4 病勢コントロール率

病勢コントロール率は、確定した CR 又は PR、あるいは 16 週間以上の SD が認められた被験者の割合とした。病勢コントロール率の解析方法は、奏効率での方法と同様であった。

2.7.3.1.4.3.5 無増悪生存期間（PFS）

PFS は、ラロトレクチニブの投与開始日から、病勢進行又はあらゆる原因による死亡（いずれか早い方）までの期間（月数）と定義した。IRC 判定を主たるデータとして用いた。奏効期間と同様の解析方法を用いた。ラロトレクチニブ投与開始後 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点で病勢進行がみられず生存していた被験者の割合を、正確な両側 95%CI とともに算出した。

2.7.3.1.4.3.6 全生存期間（OS）

OS は、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。Greenwood 式を用いて算出した中央値の 95%CI も示した。OS の観察期間の中央値は、Inverse Kaplan-Meier 法により推定した。ラロトレクチニブ投与開始後 12 ヵ月時点での生存率を、PFS と同様の方法で算出した。

2.7.3.1.4.3.7 部分集団解析

奏効率を、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別に解析した。癌腫別の部分集団解析では、主たる診断に基づき被験者を分類した。データカットオフ時には、軟部肉腫、唾液腺癌、肺癌、結腸直腸癌（CRC）、乳児線維肉腫、甲状腺癌、悪性黒色腫、中枢神経系原発腫瘍、乳癌、消化管間質腫瘍（GIST）、膵癌、子宮頸癌、胆管癌、虫垂癌、先天性間葉芽腎腫、肝癌、前立腺癌、原発不明癌、骨肉腫が解析対象集団（PAS、SAS3、ePAS4）に含まれた（5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.2.2、14.2.2.1、14.2.2.2）。癌腫別の部分集団解析では乳児線維肉腫は軟部肉腫には含めず、別途評価した。また、中枢神経系原発腫瘍の被験者は SAS3 に含め、有効性評価を別途行った（2.7.3.3.5）。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　試験 20288

参照項目：2.7.6.5

進行固形腫瘍を有する成人患者を対象とした、進行中の、多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増、第Ⅰ相試験であり、用量漸増パート及び用量拡大パートからなる。以下に [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフの結果を示す。

NTRK 融合遺伝子陽性被験者 13 例の投与期間の中央値は 28.3 ヵ月（範囲：0.1～51.6 ヵ月）であった。サイクル数（1 サイクル 28 日）の中央値は 30.0（範囲：1～57）であり、1～3 サイクル、7～9 サイクル、10～12 サイクル、16～18 サイクルが各 1 例、13～15 サイクルが 2 例で、残りの 7 例は 24 サイクルを超えていた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.1.2）。

治験責任（分担）医師判定に基づく最良総合効果は、*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者 13 例において、確定した CR 2 例（15%）、確定した PR 8 例（62%）、SD 2 例（15%）、ベースライン後の評価が未実施又は不完全 1 例であった。非陽性被験者 62 例では、確定した PR 1 例（2%）、SD 15 例（24%）、PD 41 例（66%）、ベースライン後の評価が未実施又は不完全 5 例（8%）であり、CR はみられなかった。標的病変サイズのベースラインからの最大変化率の中央値は、*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者で－52.7%（範囲：－100.0%～－11.2%）、非陽性被験者で 13.5%（範囲：－45.5%～87.7%）であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.2.1）。腫瘍の評価が可能であった被験者における奏効率は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群（12 例）で 83%（95%CI：52%～98%）、非陽性群（54 例）で 2%（95%CI：0%～10%）であった。

NTRK 融合遺伝子陽性被験者 13 例において、確定した奏効（CR 又は PR）が甲状腺癌及び唾液腺癌（各 3 例）、GIST（2 例）、軟部肉腫及び原発不明癌（各 1 例）といった、多様な癌腫で認められた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.2.2）。また、*NTRK* 遺伝子（*NTRK1* 又は *NTRK3*）又は融合パートナーに係わらず、これらの効果が認められた。確定した奏効（CR 又は PR）が認められた被験者の *NTRK* 融合遺伝子アイソフォームは、*ETV6-NTRK3*（8 例）、*TPM3-NTRK1*（1 例）及び *LMNA-NTRK1*（1 例）であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.2.3）。

確定した奏効（CR 又は PR）がみられた *NTRK* 融合遺伝子陽性被験者 10 例において、奏効期間の中央値は推定不能（95%CI：5.6～50.6 ヵ月）であった。奏効期間が 6 ヵ月以下が 1 例（10%）、6～12 ヵ月が 2 例（20%）、24 ヵ月超が 7 例（70%）であった。10 例中 7 例（70%）で奏効が持続しており、3 例は病勢進行となった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.2.4）。

2.7.3.2.2　試験 20289

参照項目：2.7.6.10

CLIA 又は同等の認証を受けた検査機関で *NTRK* 融合遺伝子陽性と確認された進行固形腫瘍を有する 12 歳以上の患者を対象とした、進行中の、多施設共同、非盲検、第Ⅱ相試験（バスケット試験）である。以下に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフの結果を示す。

投与期間の中央値は 9.2 ヵ月（範囲：1～44 ヵ月）であった。投与サイクル数の中央値は 10（範囲：1～49）で、1～3 サイクルが 24 例、4～6 サイクルが 14 例、7～9 サイクルが 18 例、10～12 サイクルが 7 例、13～15 サイクルが 12 例、16～18 サイクルが 9 例、19～21 サイクルが 4 例、22～24 サイクルが 8 例、24 サイクル超が 20 例であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.4.1）。

116 例中 112 例で腫瘍縮小効果の評価が可能であり、残りの 4 例ではベースライン時に測定可能な病変がみられなかった。治験責任（分担）医師判定では、全体での奏効率は 65.2%（73/112 例、97.5%CI：55.6%～推定不能）であった。コホート別の奏効率は、コホート 1（非小細胞肺癌）で 76.9%（10/13 例）、コホート 2（甲状腺癌）で 73.9%（17/23 例）、コホート 3（肉腫）で 75.0%（15/20 例）、コホート 4（CRC）で 50.0%（4/8 例）、コホート 5（唾液腺癌）で 84.2%（16/19 例）、コホート 6（胆道癌）で 50.0%（1/2 例）、コホート 7（中枢神経系原発腫瘍）で 14.3%（1/7 例）、コホート 8（その他の癌）で 47.1%（8/17 例）、コホート 9（unconfirmed）で 33.3%（1/3 例）であった。評価可能な被験者 112 例での最良総合効果は、確定した CR が 12 例（10.7%）、確定した PR が 61 例（54.5%）、未確定の PR が 2 例（1.8%）、SD が 22 例（19.6%）、PD が 12 例（10.7%）、評価不能（ベースライン後の評価未実施又は不完全）が 3 例であった。中枢神経系原発腫瘍（コホート 7）以外の被験者における、標的病変の径和のベースラインからの最大変化率の中央値は、－60.58%（範囲：－100.0%～93.2%）であった。病勢コントロール率（確定した CR 及び PR、又は 16 週間以上持続する SD の被験者の割合）は 74.1%であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.1.1、Table 14.2.2、14.2.3.1）。

奏効期間の中央値は推定できなかったが、6 ヵ月以上の被験者が 84.8%（95%CI：73.5%～91.5%）、12 ヵ月以上が 76.0%（95%CI：63.3%～84.9%）、18 ヵ月以上が 70.8%（95%CI：56.6%～81.0%）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.4.1）。

PFS の中央値は 23.36 ヵ月（95%CI：9.23 ヵ月～推定不能）で、観察期間の中央値は 13.83 ヵ月であった。コホート別の PFS の中央値は、コホート 2（甲状腺癌）で 23.36 ヵ月（95%CI：16.56 ヵ月～推定不能）、コホート 4（CRC）で 5.44 ヵ月（95%CI：2.17 ヵ月～推定不能）、コホート 5（唾液腺癌）で 25.76 ヵ月（95%CI：15.18 ヵ月～推定不能）、コホート 6（胆道癌）で 4.99 ヵ月（95%CI：0.99～9.00 ヵ月）、コホート 7（中枢神経系原発腫瘍）で 3.68 ヵ月（95%CI：1.91～6.70 ヵ月）、コホート 8（その他の癌）で 5.52 ヵ月（95%CI：3.48 ヵ月～推定不能）、コホート 9（unconfirmed）で 6.83 ヵ月（95%CI：推定不能）であり、コホート 1（非小細胞肺癌）及びコホート 3（肉腫）では推定不能であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.5.1）。

OS の中央値は推定不能であり、観察期間の中央値は 15.01 ヵ月（95%CI：11.96～17.91 ヵ月）であった。コホート別では、OS の中央値はコホート 2（甲状腺癌）で 27.79 ヵ月（95%CI：16.72 ヵ月～推定不能）、コホート 4（CRC）で 36.47 ヵ月（95%CI：2.76～36.47 ヵ月）、コホート 6（胆道癌）で 17.63 ヵ月（95%CI：1.84～33.41 ヵ月）であり、その他のコホートでは推定不能であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2）。

2.7.3.2.3　試験 20290

参照項目：2.7.6.11

進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する生後 0 日～21 歳の患者を対象とした、進行中の、多施設共同、非盲検、第Ⅰ／Ⅱ相試験である。本試験は、第Ⅰ相の用量漸増パート、第Ⅰ相拡大パート及び第Ⅱ相パートからなる。第Ⅱ相パートへの組入れは、CLIA 又は同等の認証を受けた検査機関で *NTRK* 融合遺伝子陽性と確認された患者に限定した。以下に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフの結果を示す。

第Ⅰ相用量漸増パート（24 例）は完了し、第Ⅰ相拡大パート（14 例）及び第Ⅱ相パート（50 例）が進行中であった。

NTRK 融合遺伝子陽性被験者 79 例の投与期間の中央値は 9.3 ヵ月（範囲：1.2～38.6 ヵ月）であり、サイクル数の中央値は 10.0（範囲：2～43）で、1～6 サイクルが 22 例、7～12 サイクル

が 23 例、13～18 サイクルが 11 例、19～24 サイクルが 12 例、24 サイクル超が 11 例であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.1.2）。

NTRK 融合遺伝子陽性被験者の 79 例人中 70 例及び非陽性被験者の 9 例中 8 例で、腫瘍の評価が可能であった。

治験責任（分担）医師判定に基づく奏効率は、*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者では 77%（54/70 例、95%CI：66%～86%）であり、非陽性被験者では 0%であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.1）。*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者での最良総合効果は、確定した CR が 21 例（27%）、確定した PR が 33 例（42%）、未確定の PR が 4 例（5%）、SD が 19 例（24%）、PD が 2 例（3%）であった。RECIST に基づく、*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者（60 例）における標的病変の径和のベースラインからの最大変化率の中央値は－69.5%（範囲：－100.0～32.9%）であり、非陽性被験者（5 例）では 11.1%（範囲：－31.4～162.5%）であった。RANO に基づく、*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者（9 例）における標的病変の径和のベースラインからの最大変化率の中央値は－54.8%（範囲：－100.0～55.4%）であった。

NTRK 融合遺伝子陽性被験者における奏効率は、乳児線維肉腫で 94%（32/34 例）、軟部肉腫で 80%（16/20 例）、中枢神経系原発腫瘍で 31%（4/13 例）、骨肉腫及び先天性間葉芽腎腫で 100%（各 1/1 例）、悪性黒色腫で 0%（0/1 例）であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.2）。

NTRK 融合遺伝子陽性被験者において、奏効期間の中央値は推定できなかったが、6 ヵ月以上が 61%、12 ヵ月以上が 35%、18 ヵ月以上が 20%であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.4）。観察期間の中央値は 10.1 ヵ月であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 個別試験（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290）

2.7.3.3.1.1.1 被験者の内訳

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時の、各試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。各試験において、*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者（陽性群）の多くがラロトレクチニブ投与を継続していた。

試験 20288 では、*NTRK* 融合遺伝子陽性群の 13 例中 9 例（69%）が投与を継続しており、4 例（31%）が病勢進行により投与を中止していた。非陽性群では、62 例全例が投与を中止しており、47 例（76%）が病勢進行による中止であった。

試験 20289（*NTRK* 融合遺伝子陽性被験者のみ）では、116 例中 60 例（52%）が投与を継続しており、56 例（48%）が投与を中止していた。中止理由は、病勢進行（36 例、31%）が最も多く、次いで、治験責任（分担）医師の判断（7 例、6%）、同意撤回（5 例、4%）、有害事象、死亡（各 3 例、3%）であった。治験実施計画書逸脱による中止が 2 例（2%）にみられた。

試験 20290 では、*NTRK* 融合遺伝子陽性群の 79 例中 55 例（70%）が投与を継続しており、24 例（30%）が投与を中止した。中止理由は、病勢進行（7 例、9%）、臨床的病勢進行（3 例、4%）、病勢進行以外の有害事象（1 例、1%）、その他（13 例、16%）であった。非陽性群では、9 例全例が投与を中止しており、5 例（56%）が病勢進行による中止であった。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（試験別）

	Study 20288 TRK	Study 20289 TRK	Study 20290 TRK
Enrolled and treated	13	116	79
Treatment ongoing, n (%)	9 (69)	60 (52)	55 (70)
Discontinuation of treatment, n (%)	4 (31)	56 (48)	24 (30)
Disease progression	3 (23)	36 (31)	7 (9)
Clinical progression	-	-	3 (4)
Physician decision	-	7 (6)	-
Adverse event	-	3 (3)	1 (1)
Death	-	3 (3)	-
Patient decision	1 (8)	5 (4)	-
Non-compliance	-	-	-
Protocol deviation	-	2 (2)	-
Other	-	-	13 (16)

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.2.2; 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.1; 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.2.2
Studies 20288 and 20290 also contain patients without *NTRK* gene fusion, data of those patients are included in the source tables.
-: No data available
Abbreviation: TRK = tropomyosin receptor kinase (fusion cancer)

2.7.3.3.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

各試験における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示す。各試験における被験者の年齢、身長及び体重の中央値及び分布は、各試験での異なる組入れ基準を反映していた。組入れ

基準は、試験 20288 では 18 歳以上、試験 20289 では 12 歳以上、試験 20290 では 21 歳以下であった。

試験 20288 では、*NTRK* 融合遺伝子陽性群での年齢の中央値は 55 歳で、男性が 54%であり、全例が白人であった。

試験 20289 では、年齢の中央値は 55.5 歳で、男性が 48.3%であり、白人が 69%であった。

試験 20290 では、*NTRK* 融合遺伝子陽性群での年齢の中央値は 3.4 歳で、男性が 49%であり、白人が 77%であった。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性（試験別）

	Study 20288 TRK	Study 20289 TRK	Study 20290 TRK
N	13	116	79
Age, years			
N	13	116	79
Median	55.0	55.5	3.4
Range	28-80	6-84	0.1-19.9
Overall age group, n (%)			
<1 month	-	-	2 (3)
1month - 1 year	-	0	24 (30)
1 – <2 years	-	0	7 (9)
2 - <6 years	-	0	18 (23)
6 - <12 years	-	1 (1)	16 (20)
12 - <16 years	-	5 (4)	8 (10)
>16 years	-	110 (95)	4 (5)
16 - <18	-	0	-
18 – <45 years	4 (31)	27 (23)	2 (3)
45 – <65 years	6 (46)	51 (44)	-
65 – <75 years	2 (15)	23 (20)	-
≥ 75 years	1(8)	9 (8)	-
Sex, n (%)			
Male	7 (54)	56 (48.3)	39 (49)
Female	6 (46)	60 (51.7)	40 (51)
Race, n (%)			
White	13 (100)	80 (69)	61 (77)
Black	0	6 (5.2)	2 (3)
Asian	-	16 (13.8)	3 (4)
Mixed/Other/Unknown	0	14 (12.1)	13 (16)
Ethnicity, n (%)			
Non-Hispanic	12 (92)	92 (79.3)	65 (82)
Hispanic/Latino	1 (8)	6 (5.2)	9 (11)
Other/Unknown	0	18 (15.5)	5 (6)
Body weight (kg)			
N	13	114	79
Median	74.3	69.5	13.8
Range	44-106	23-153.5	3.2-72.3
Height (cm)			
N	13	109	79
Median	172.5	168.0	93.0
Range	161-185	120-194	47-183

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.4.2; 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.2.1, Listing 16.2.4.1; 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.5.2, Listing 16.2.1.5
Studies 20288 and 20290 also contain patients without *NTRK* gene fusion, data of those patients are included in the source tables.
Abbreviation: TRK = tropomyosin receptor kinase (fusion cancer)
-: No data available

各試験におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-3 に示す。各試験での組入れ基準が異なっていたため、各試験で、癌腫、診断後の期間及び転移性疾患を有する被験者の割合が異なっていた。

試験 20288 では、*NTRK* 融合遺伝子陽性群で多くみられた癌腫は、甲状腺癌（31%）、唾液腺癌（23%）、軟部肉腫（15%）及び GIST（15%）であった。診断後の期間の中央値は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群で 6.2 年であった。

試験 20289 では、多くみられた癌腫は、甲状腺癌（22%）、肉腫（17%）及び唾液腺癌（17%）であった。診断後の期間の中央値は 26.45 ヵ月であった。なお、乳癌（6 例）の内訳は、非分泌癌が 3 例、分泌癌が 3 例であった。

試験 20290 では、*NTRK* 融合遺伝子陽性群で多くみられた癌腫は、乳児線維肉腫（43%）及び軟部肉腫（25%）であった。*NTRK* 融合遺伝子陽性群での診断後の期間の中央値は 0.6 年であった。

各試験における *NTRK* 融合遺伝子の状態を表 2.7.3.3-4 に示す。

試験 20288 の *NTRK* 融合遺伝子陽性群において、*NTRK*3 融合遺伝子が 77%、*NTRK*1 融合遺伝子が 23%にみられた。多くみられた融合パートナーは *ETV6-NTRK3*（62%）であった。

試験 20289 では、*NTRK3* 融合遺伝子が 48%、*NTRK1* 融合遺伝子が 44%、*NTRK2* 融合遺伝子が 8%にみられた。多くみられた融合パートナーは *ETV6-NTRK3*（38%）であった。

試験 20290 の *NTRK* 融合遺伝子陽性群において、*NTRK3* 融合遺伝子が 39%〔推定での *NTRK3* 融合遺伝子が 11%（乳児線維肉腫の患者は、組織学的に *NTRK* 融合遺伝子を有する割合が高いため、組入れ時に遺伝子検査を必須とはしなかった）〕、*NTRK1* 融合遺伝子が 32%、*NTRK2* 融合遺伝子が 18%にみられた。多くみられた融合パートナーは *ETV6-NTRK3*（35%）で、次いで *TPM3-NTRK1*（19%）であった。

表 2.7.3.3-3 ベースラインの疾患特性（試験別）

	Study 20288 TRK	Study 20289[d] TRK	Study 20290 TRK
N	13	116	79
Primary tumor type, n (%)[a]			
Lung[d]	1 (8)	14 (12)	-
Thyroid	4 (31)	25 (22)	5 (6)
Sarcoma	-	20 (17)	-
Colorectal	-	8 (7)	-
Salivary gland	3 (23)	20 (17)	-
Biliary		2 (2)	-
Primary CNS	0	7 (6)	17 (22)
Bone sarcoma	0	-	1 (1)
Ewing's sarcoma	-	-	0
Soft tissue sarcoma	2 (15)	-	20 (25)
Gastrointestinal stromal	2 (15)	-	-
Infantile fibrosarcoma	-	-	34 (43)
Colon	0	-	-
Anal	0	-	-
Cholangiocarcinoma	0	-	-
Melanoma	0	6 (5)	1 (1)
Appendix	0	1 (1)	-
Breast	0	6 (5)	-
Non-secretory	-	3 (3)	-
Secretory	-	3 (3)	-
Congenital mesoblastic nephroma	0	-	1 (1)
Pancreas	0	1 (1)	-
Thymus	0	-	-
Gastric	0	-	-
Hepatic	0	-	-
Endometrial	0	-	-
Larynx	0	-	-
Neuroblastoma	0	-	0
Oral	0	-	-
Ovarian	0	-	-
Renal	0	-	-
Prostate	-	1 (1)	-
Cervix	-	1 (1)	-
Liver	-	1 (1)	-
Cancer of unknown primary	1 (8)	-	-
Not confirmed	-	3 (3)	-
Time from diagnosis, years			
Median	6.2	26.45	0.6
Range	0.4-17.2	1.4 – 378.4	0.02-13.0
Disease extent at enrollment, n (%)			
Locally advanced	0	NR	38 (48)
Metastatic	13 (100)	100 (86.2)[b]	24 (30)
Other[c]	NR	NR	17 (22)
ECOG performance status, n (%)			
0	7 (54)	36 (31)	-
1	5 (38)	60 (51.7)	-
2	1 (8)	16 (13.8)	-
3	0	3 (2.6)	-

表 2.7.3.3-3 ベースラインの疾患特性（試験別）（続き）

	Study 20288 TRK	Study 20289[d] TRK	Study 20290 TRK
Lansky or Karnofsky performance status, n (%)			
50	-	-	2 (3)
60	-	-	2 (3)
70	-	-	7 (9)
80	-	-	6 (8)
90	-	-	20 (25)
100	-	-	42 (53)
Tumor Stage at diagnosis, n (%)			
I	3 (23)	IA 5 (4.3) IB 2 (1.7)	13 (16)
II	3 (23)	IIA 3 (2.6) IIB 5 (4.3)	21 (27)
III	3 (23)	21 (18.1)	18 (23)
IV	4 (31)	40 (34.5)	9 (11)
Not reported	0	37 (31.9)	1 (1)

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Tables 14.1.4.2, 14.1.5.2; 5.3.5.2.2 PH-41071/Tables 14.1.2.1, 14.1.2.2, Listing 16.2.4.3; 5.3.5.2.4 PH-41072/Tables 14.1.5.2, 14.1.6.2

Studies 20288 and 20290 also contain patients without *NTRK* gene fusion, data of those patients are included in the source tables.

[a] Due to differences in the way tumor types were recorded across the 3 studies, sarcoma, bone sarcoma, Ewing's sarcoma, soft tissue sarcoma, gastrointestinal stromal tumours, biliary, and cholangiocarcinoma have been recorded using different terms, resulting in inconsistent categorizations of the same tumor types across the different studies.

[b] 16 patients did not have metastatic disease

[c] Includes patients with primary CNS tumors and Ewing's sarcoma (left frontal parietal lesion)

[d] Cohort 8 of Study 20289 is comprised of 21 patients with cancer type classified as 'other', however, for this table, patients from Cohort 8 are presented by tumor type according to PH-41071, Listing 16.2.4.3.

－: No data available

Abbreviations: CNS = central nervous system; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC = non-small cell lung cancer; NR = not reported; TRK = tropomyosin receptor kinase (fusion cancer)

表 2.7.3.3-4 *NTRK*融合遺伝子の状態（試験別）

	Study 20288 **TRK**	**Study 20289** **TRK**	**Study 20290** **TRK**
N	13	116	79
NTRK alteration, n (%)			
Yes	13 (100)	116 (100)	79 (100)
No	0	0	0
Unknown	0	0	0
Type of *NTRK* alteration[a] , n (%)			
Fusion	13 (100)	116 (100)	75 (95)
Other	0	0	5 (6)
NTRK gene fusion, n (%)			
*NTRK*1	3 (23)	51 (44)	25 (32)
*NTRK*2	0	9 (8)	14 (18)
*NTRK*3	10 (77)	56 (48)	31 (39)
Inferred *NTRK*3	-	NR	9 (11)
NTRK gene fusion partner, n (%)			
ETV6-NTRK3	8 (62)	42 (36)	28 (35)
Inferred *ETV6-NTRK3*	-	2 (2)	9 (11)
TPM3-NTRK1	1 (8)	13 (11)	15 (19)
LMNA-NTRK1	1 (8)	10 (9)	4 (5)
TPR-NTRK1	1 (8)	3 (3)	1 (1)
SQSTM1-NTRK1	-	1 (1)	2 (3)
BCR-NTRK2	-	2 (2)	1 (1)
BCR-NTRK3	-	-	1 (1)
EML4-NTRK3	1 (8)	2 (2)	1 (1)
KANK2-NTRK2	-	-	1 (1)
PDE4DIP-NTRK1	-	-	1 (1)
STRN-NTRK2	-	-	1 (1)
SPECC1L-NTRK2	-	-	2 (3)
SQSTM1-NTRK3	-	2 (2)	1 (1)
PDE4DIP-NTRK1	-	-	1 (1)
GKAP-NTRK2	-	-	2 (3)
KANK-NTRK2	-	-	1 (1)
AGAP1-NTRK2	-	1 (1)	1 (1)
RBPMS-NTRK2	-	-	2 (3)
TNS3-NTRK2	-	-	1 (1)
BCAN-NTRK1	-	-	1 (1)
EML1-NTRK2	-	-	1 (1)
KCTD16-NTRK2	-	-	1 (1)
KIF21B-NTRK1	-	-	1 (1)
IQGAP1-NTRK3	1 (8)	-	-
TPM4-NTRK3	-	1 (1)	-
SPECC1L-NTRK3	-	1 (1)	-
IRF2BP2-NTRK1	-	4 (3)	-
NFASC-NTRK1	-	1 (1)	-
PPL-NTRK1	-	1 (1)	-
GNAQ-NTRK2	-	1 (1)	-
PLEKHA6-NTRK1	-	1 (1)	-
AFAP1-NTRK1	-	1 (1)	-
CTRC-NTRK1	-	1 (1)	-
GON4L-NTRK1	-	1 (1)	-
AGTPBP1-NTRK2	-	1 (1)	-
TRAF2-NTRK2	-	1 (1)	-
CLP1-NTRK1		1 (1)	
TRIM63-NTRK1	-	1 (1)	-
MYO5A-NTRK3	-	1 (1)	-
EPS15-NTRK1	-	2 (2)	-
CD74-NTRK1	-	1 (1)	-
PRDX1-NTRK1	-	1 (1)	-
DIAPH1-NTRK1	-	1 (1)	-

表 2.7.3.3-4　NTRK 融合遺伝子の状態（試験別）（続き）

	Study 20288 TRK	Study 20289 TRK	Study 20290 TRK
TFG-NTRK3	-	1 (1)	-
ARHGEF2-NTRK1	-	1 (1)	-
KCTD8-NTRK2	-	1 (1)	-
ATP1A4-NTRK1	-	1 (1)	-
DDR2-NTRK1	-	1 (1)	-
DLG2-NTRK2	-	1 (1)	-
ARNT2-NTRK3	-	1 (1)	-
Not specified	-	4 (3)[b]	-
Review ongoing	-	-	1 (1)

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.6.2; 5.3.5.2.2 PH-41071/Tables 14.1.2.1, 14.2.2.2, Listing 14.2.1.5; 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.7.2

Studies 20288 and 20290 also contain patients without *NTRK* gene fusion, data of those patients are included in the source tables.

[a] patients may appear in more than 1 row, alteration type 'Other' includes point mutation and amplification in Study 20288

[b] NTRK-gene fusions for 4 patients with non measurable disease at baseline are not specified.

−: No data available

Abbreviations: *NTRK* = neurotrophic tyrosine receptor kinase; TRK = tropomyosin receptor kinase (fusion cancer)

各試験における抗癌療法の前治療歴を表 2.7.3.3-5 に示す。90%を超える被験者が抗癌療法の前治療歴を有していた。

試験 20288 の *NTRK* 融合遺伝子陽性群では、手術歴を 92%、放射線療法歴を 62%、全身療法歴を 92%の被験者が有していた。全身療法歴のレジメン数の中央値は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群で 2.0（範囲：1～10）であった。*NTRK* 融合遺伝子陽性群での直近の全身療法に対する最良総合効果は、CR が 1 例（8%）、PR が 1 例（8%）であった。

試験 20289 では、手術歴を 92%、放射線療法歴を 64%、全身療法歴を 76%の被験者が有していた。全身療法歴のレジメン数の中央値は、1.0（範囲：0～9）であった。直近の全身療法に対する最良総合効果は、CR 又は PR が 5 例（4%）であった。

試験 20290 の *NTRK* 融合遺伝子陽性群では、手術歴を 48%、放射線療法歴を 15%、全身療法歴を 72%の被験者が有していた。全身療法歴のレジメン数の中央値は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群で 1.0（範囲：0～4）であった。*NTRK* 融合遺伝子陽性群での直近の全身療法に対する最良総合効果は、CR が 2 例（3%）、PR が 7 例（9%）であった。

表 2.7.3.3-5 抗癌療法の前治療歴（試験別）

	Study 20288 TRK	Study 20289 TRK	Study 20290 TRK
N	13	116	79
Any prior therapy, n (%)	13 (100)	NR	67 (85)
No prior therapy, n (%)	0	NR	12 (15)
Prior surgery, n (%)	12 (92)	107 (92)	38 (48)
Prior radiotherapy, n (%)	8 (62)	74(64)	12 (15)
Prior systemic therapy, n (%)	12 (92)	88 (76)	57 (72)
Number of prior systemic regimens			
0	0	28 (24)	22 (28)
1–2	7 (54)	55 (48)	45 (57)
≥3	6 (46)	33 (28)	12 (15)
Median	2.0	1.0	1.0
Range	1-10	0-9	0-4
Best response to last systemic treatment, n (%)			
CR	1 (8)	1 (1)	2 (3)
PR	1 (8)	4 (3)	7 (9)
SD	2 (15)	21 (18)	28 (35)
PD	2 (15)	16 (14)	12 (15)
Other[a]	7 (54)	74 (64)	30 (38)

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.7.2; 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.2.2; 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.8.2
Studies 20288 and 20290 also contain patients without *NTRK* gene fusion, data of those patients are included in the source tables.
[a] Other includes not evaluable, unknown, not applicable and missing
Abbreviations: CR = complete respone; NR = not reported; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; TRK = tropomyosin receptor kinase (fusion cancer)

2.7.3.3.1.2 併合解析（*NTRK*融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍以外の被験者）

2.7.3.3.1.2.1 被験者の内訳

各解析対象集団（PAS、ePAS4、SAS3）における被験者の内訳を表 2.7.3.3-6 に示す。解析対象集団の定義は 2.7.3.1.4.1 を参照。

PAS には 55 例、ePAS4 には 164 例、SAS3 には 24 例の被験者が含まれた。このうち、治験薬投与を継続していた被験者は、それぞれ 22 例（40%）、90 例（55%）、15 例（63%）であり、最も多かった治験薬の投与中止理由はいずれの解析対象集団でも病勢進行であった（24%～38%）。

各解析対象集団におけるラロトレクチニブの開始用量を表 2.7.3.3-7 に示す。PAS 及び ePAS4 において、成人被験者（18 歳以上）での開始用量は多くが 100mg BID であり、小児被験者（18 歳未満）での開始用量は多くが 100mg/m^2 BID（許容されている最大用量）であった。

表 2.7.3.3-6 被験者の内訳（併合解析）

	PAS	ePAS4	SAS3
Enrolled and treated	55	164	24
Treatment ongoing, n (%)	22 (40)	90 (55)	15 (63)
Discontinuation, n (%)	33 (60)	74 (45)	9 (38)
Death	0	3 (2)	-
Protocol deviation	2 (4)	2 (1)	-
Disease progression	21 (38)	39 (24)	9 (38)
Physician decision	1 (2)	7 (4)	-
Adverse event	2 (4)	4 (2)	-
Patient decision	3 (5)	6 (4)	-
Other	4 (7)	13 (8)	-

Source: 5.3.5.3.2, ISE, Table 14.1.2, 14.1.2.1, 14.1.2.2
-: No data available
Abbreviations: ePAS4 = extended primary analysis set 4; PAS = primary analysis set; SAS3 = supplemental analysis set 3

表 2.7.3.3-7 ラロトレクチニブの開始用量（併合解析）

	PAS	ePAS4	SAS3
Enrolled and treated	55	164	24
Adults: ≥18 years			
100 mg BID	41 (75)	107 (65)	4 (17)
150 mg BID	2 (4)	2 (1)	-
Pediatrics: < 18 years			
Cohort 1: 9.6-55 mg/m^2 BID	3 (5)	3 (2)	-
Cohort 2: 17.3-120 mg/m^2 BID	6 (11)	6 (4)	0
Cohort 3: 100 mg/m^2 BID	3 (5)	46 (28)	20 (83)

Source: 5.3.5.3.2, ISE, Table 14.1.2
-: No data available
Abbreviations: BID = twice daily; ePAS4 = extended primary analysis set 4; PAS = primary analysis set; SAS3 = supplemental analysis set 3

2.7.3.3.1.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

各解析対象集団における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-8 に示す。年齢の中央値は、PAS で 45 歳、ePAS4 で 42 歳であった。SAS3 では試験 20290 の被験者の割合が高く、年齢の中央値は 8 歳であった。各解析対象集団を通して、男性の割合は 46%～53%で、白人の割合は 69%～79%であった。体重、身長、BMI 及び体表面積（BSA）はいずれも、年齢分布から想定されるように、ばらつきが大きかった。

各解析対象集団におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-9 に示す。PAS では 12 種類の癌腫と 15 種類の *NTRK* 融合遺伝子が含まれた。ePAS4 と SAS3 により、更に 6 種類の癌腫と 35 種類の *NTRK* 融合遺伝子が含まれ、全体で 18 種類の癌腫と 50 種類の *NTRK* 融合遺伝子が含まれた。

各解析対象集団における抗癌療法の前治療歴を表 2.7.3.3-10 に示す。大部分の被験者（94%～100%）が前治療歴を有しており、手術歴を 67%～87%、放射線療法歴を 46%～49%、全身療法歴を 77%～88%の被験者が有していた。また、最初の全身療法としてラロトレクチニブが投与された（全身療法の標準治療がない）被験者の割合は、PAS、ePAS4、SAS3 で、それぞれ 20%、22%、13%であった。

表 2.7.3.3-8 人口統計学的特性（併合解析）

	PAS	ePAS4	SAS3
N	55	164	24
Age years, n			
Median	45.0	42.0	8.0
Range	0.3 - 76.0	0.1 - 84.0	1.3 – 79.0
Overall age group, n (%)			
<1 month	0	2 (1)	-
1 month - <1 year	4 (7)	23 (14)	0
1 - <2 years	2 (4)	6 (4)	1 (4)
2 – <6 years	5 (9)	10 (6)	7 (29)
6 – <12 years	1 (2)	9 (5)	6 (25)
12 - <16 years	0	5 (3)	5 (21)
16 - <18 years	-	0	1 (4)
18 – <45 years	14 (25)	30 (18)	1 (4)
45 – <65 years	17 (31)	48 (29)	1 (4)
65 – <75 years	10 (18)	22 (13)	1 (4)
75+ years	2 (4)	9 (5)	1 (4)
Pediatric age group, n (%)			
Infants/toddlers (28 days–23 months)	6 (11)	31 (19)	1 (4)
Children (2–11 years)	6 (11)	19 (12)	13 (54)
Adolescents (12–17 years)	0	5 (3)	6 (25)
Sex, n (%)			
Male	29 (53)	80 (49)	11 (46)
Female	26 (47)	84 (51)	13 (54)
Race, n (%)			
White	38 (69)	126 (77)	19 (79)
Asian	2 (4)	9 (5)	2 (8)
Black	2 (4)	5 (3)	2 (8)
Mixed/Other/Unknown/Not reported	13 (24)	24 (15)	1 (4)
Ethnicity, n (%)			
Non-Hispanic	39 (71)	131 (80)	21 (88)
Hispanic/Latino	4 (7)	14 (9)	1 (4)
Other/Unknown	12 (22)	19 (12)	2 (8)
Body weight (kg)			
N	55	162	24
Median	63.8	58.0	32.0
Range	6.9 - 153.5	3.2 – 153.5	9.4 – 87.5
Height (cm)			
N	53	157	24
Median	165.0	161.7	135.5
Range	62.7 - 194.0	47.0 – 194.0	82.0 – 182.5
Body mass index			
N	53	157	24
Median	24.3	21.4	18.9
Range	14.1 - 46.9	11.7 – 46.9	13.9 – 28.6
Body surface area, m^2			
N	53	157	24
Median	1.7	1.6	1.1
Range	0.4 - 2.8	0.2 – 2.8	0.5 – 2.1

Source: 5.3.5.3.2, ISE, Table 14.2.1, 14.2.1.1, 14.2.1.2

-: No data available

Abbreviations: ePAS4 = extended primary analysis set 4; PAS = primary analysis set; SAS3 = supplemental analysis set 3

表 2.7.3.3-9 ベースラインの疾患特性（併合解析）

	PAS	ePAS4	SAS3
N	55	164	24
Primary tumor type, n (%)			
Soft tissue sarcoma	11 (20)	36 (22)	0
Salivary gland	12 (22)	21 (13)	0
Lung	4 (7)	13 (8)	0
Colon	4 (7)	8 (5)	-
Infantile fibrosarcoma	7 (13)	32 (20)	0
Thyroid	5 (9)	27 (16)	0
Melanoma	4 (7)	7 (4)	-
Breast	1 (2)	5 (3)	0
Non-secretory	-	3 (2)	-
Secretory	-	2 (1)	-
Gastrointestinal stromal	3 (5)	4 (2)	-
Pancreas	1 (2)	2 (1)	-
Bone sarcoma	-	2 (1)	-
Cholangiocarcinoma	2 (4)	2 (1)	-
Appendix	1 (2)	1 (1)	-
Congenital mesoblastic nephroma	0	1 (1)	-
Hepatic	-	1 (1)	-
Cancer of unknown primary	-	1 (1)	-
Prostate	-	1 (1)	-
Cervix	-	0	0
Sarcoma	-	0	0
Primary CNS	-	-	24 (100)
Time from diagnosis, years			
Median	2.3	1.7	1.8
Range	0.02 - 31.5	0.02 – 31.5	0.32 – 9.6
Disease extent at enrollment, n (%)			
Locally advanced	10 (18)	42 (26)	0
Metastatic	45 (82)	122 (74)	0
Other	0	0	24 (100)
NTRK gene fusion, n (%)			
NTRK1	25 (45)	68 (41)	5 (21)
NTRK2	1 (2)	4 (2)	16 (67)
NTRK3	26 (47)	83 (51)	3 (13)
Inferred *NTRK*3	3 (5)	9 (5)	-
NTRK Fusion partner			
ETV6-NTRK3	25 (45)	70 (43)	2 (8)
TPM3-NTRK1	9 (16)	30 (18)	1 (4)
LMNA-NTRK1	5 (9)	13 (8)	0
Inferred *ETV6-NTRK3*	3 (5)	10 (6)	0
SQSTM1-NTRK1	2 (4)	2 (1)	0
IRF2BP2-NTRK1	2 (4)	4 (2)	-
SQSTM1-NTRK3	0	2 (1)	0
CTRC-NTRK1	1 (2)	1 (1)	-
EML4-NTRK3	0	4 (2)	-
GNAQ-NTRK	0	1 (1)	-
GON4L-NTRK1	1 (2)	1 (1)	-
MYO5A-NTRK3	0	1 (1)	-
NFASC-NTRK1	0	1 (1)	-
PDE4DIP-NTRK1	1 (2)	1 (1)	-
PLEKHA6-NTRK1	1 (2)	1 (1)	-
PPL-NTRK1	1 (2)	1 (1)	-
SPECC1L-NTRK3	0	1 (1)	-
STRN-NTRK2	1 (2)	1 (1)	0

表 2.7.3.3-9 ベースラインの疾患特性（併合解析）（続き）

	PAS	ePAS4	SAS3
TPM4-NTRK3	1 (2)	1 (1)	-
TPR-NTRK1	1 (2)	5 (3)	-
TRAF2-NTRK2	0	1 (1)	-
TRIM63-NTRK1	1 (2)	1 (1)	-
BCR-NTRK2	-	-	3 (13)
AFAP1-NTRK1	-	-	1 (4)
AGTPBP1-NTRK2	-	-	1 (4)
KANK2-NTRK2	-	-	1 (4)
SPECC1L-NTRK2	-	-	2 (8)
AGAP1-NTRK2	-	-	1 (4)
ARHGEF2-NTRK1	-	-	1 (4)
BCAN-NTRK1	-	-	1 (4)
BCR-NTRK3	-	-	1 (4)
DLG2-NTRK2	-	0	0
EML1-NTRK2	-	-	1 (4)
GKAP1-NTRK2	-	-	2 (8)
KANK-NTRK2	-	-	1 (4)
KCTD8-NTRK2	-	-	1 (4)
KCTD16-NTRK2	-	-	1 (4)
KIF21B-NTRK1	-	-	1 (4)
PRDX1-NTRK1	-	0	0
RBPMS-NTRK2	-	1 (1)	0
TNS3-NTRK2	-	-	1 (4)
ARNT2-NTRK3	-	1 (1)	-
ATP1A4-NTRK1	-	1 (1)	-
CD74-NTRK1	-	1 (1)	-
CLIP1-NTRK1	-	1 (1)	-
DDR2-NTRK1	-	1 (1)	-
DIAHP1-NTRK1	-	1 (1)	-
EPS15-NTRK1	-	2 (1)	-
IQGAP1-NTRK3	-	1 (1)	-
TFG-NTRK3	-	1 (1)	-
Stage at diagnosis, n (%)			
I	4 (7)	22 (13)	-
II	9 (16)	29 (18)	-
III	19 (35)	38 (23)	1 (4)
IV	14 (25)	47 (29)	0
Unknown/Not reported	9 (16)	28 (17)	23 (96)
Baseline ECOG, n (%)			
0	24 (44)	80 (49)	15 (63)
1	27 (49)	62 (38)	7 (29)
2	4 (7)	19 (12)	1 (4)
3	-	3 (2)	-
Not reported	-	-	1 (4)

Source: 5.3.5.3.2,ISE, Table 14.2.1, 14.2.1.1,14.2.1.2, 14.2.2, 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.03.12.15.03

-: No data available

Abbreviations: CNS = central nervous system; ECOG = Eastern Operative Oncology Group; ePAS4 = extended primary analysis set 4; *NTRK* = neurotrophic tyrosine receptor kinase; PAS = primary analysis set; SAS3 = supplemental analysis set 3

表 2.7.3.3-10 抗癌療法の前治療歴（併合解析）

	PAS	ePAS4	SAS3
N	55	164	24
No prior therapy, n (%)	1 (2)	10 (6)	0
Any prior therapy, n (%)	54 (98)	154 (94)	24 (100)
Prior surgery, n (%)	48 (87)	125 (76)	16 (67)
Prior radiotherapy, n (%)	27 (49)	75 (46)	11 (46)
Prior systemic therapy, n (%)	44 (80)	127 (77)	21 (88)
0	11 (20)	36 (22)	3 (13)
1–2	25 (45)	84 (51)	16 (67)
≥3	19 (35)	44 (27)	5 (21)
Prior systemic regimens			
Median	2.0	1.0	1.0
Range	0 - 10	0 - 10	0 - 6
Best response to last systemic treatment, n (%)			
CR	1 (2)	3 (2)	1 (4)
PR	2 (4)	9 (5)	1 (4)
SD	14 (25)	40 (24)	9 (38)
PD	9 (16)	22 (13)	6 (25)
Inevaluable/unknown/not applicable	29 (53)	90 (55)	7 (29)

Source: 5.3.5.3.2, ISE, Table 14.2.3, 14.2.3.1, 14.2.3.2
Abbreviations: CR = complete response; ePAS4 = extended primary analysis set 4; PAS = primary analysis set; PD = progressive disease; PR = partial response; SAS3 = supplemental analysis set 3; SD = stable disease

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 個別試験（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290）

2.7.3.3.2.1.1 奏効率

各試験の *NTRK* 融合遺伝子陽性群における奏効率を表 2.7.3.3-11 に示す。いずれの試験でも *NTRK* 融合遺伝子陽性群で高い奏効率が得られた。

試験 20288 では、*NTRK* 融合遺伝子陽性群の評価可能例 12 例における奏効率は 83%（95%CI：52%～98%）であった。なお、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群では 71 例中 1 例が腫瘍縮小の基準を満たした（詳細は 2.7.3.3.4 参照）。

試験 20289 では、評価可能例 112 例における奏効率は 65.2%（97.5%CI：55.6%～推定不能）であった。

試験 20290 では、*NTRK* 融合遺伝子陽性群の評価可能例 70 例における奏効率は 77%（95%CI：66%～86%）であった。

表 2.7.3.3-11 奏効率〔試験別、治験責任（分担）医師判定〕

	Study 20288 TRK	**Study 20289 TRK**	**Study 20290 TRK**
Enrolled and treated	13	112	79
CR, confirmed , n (%)	2 (15)	12 (10.7)	21 (27)
PR, confirmed	8 (62)	61 (54.5)	33 (42)
PR, pending confirmation	-	2 (1.8)	4 (5)
SD	2 (15)	22 (19.6)	19 (24)
PD	0	12 (10.7)	2 (3)
Not determined	1 (8)	3 (2.7)	0
Number of patients evaluable	12	112	70[a]
ORR (CR + PR) , n (%)	10 (83)	73 (65.2)	54 (77)
95% CI for ORR	[52, 98]		[66, 86]
90% CI for ORR	-	[58.8, NE]	-
97.5% CI for ORR	-	[55.6, NE]	-

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.2.1; 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.1.1, Table 14.2.2; 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.1, Listing 16.2.2.1.1
Studies 20288 and 20290 also contain patients without *NTRK* gene fusion, data of those patients are included in the source tables.
[a] excludes patients without measurable disease (n=9)
-: No data available
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ORR = overall response rate; NE = not estimable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; TRK = tropomyosin receptor kinase (fusion cancer)

2.7.3.3.2.1.2 奏効期間

各試験における奏効期間を表 2.7.3.3-12 に示す。*NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者において、奏効期間が 6 ヵ月超の被験者の割合は、試験 20288 では 90%、試験 20289 では 85%、試験 20290 では 61%であった。

表 2.7.3.3-12 奏効期間〔試験別、治験責任（分担）医師判定〕

	Study 20288 TRK	Study 20289 TRK	Study 20290 TRK
Enrolled and treated	13	116	79
Responding patients	10	73	54
Continuing, n (%)	7 (70)	53 (72.6)	46 (85)
Progressed, n (%)	3 (30)	19 (26)	8 (15)
Died without PD	-	1 (1.4)	-
Duration of follow-up, months			
Median	41.0	14.75	10.1
25th, 75th percentiles	31.0, 42.1		5.2, 18.4
Range	-	1.9, 42.4	-
Duration of response, months, n (%)			
Median	NE	NE	NE
Range	>5.6, >50.6	1.9+, 42.4+	>1.6, >35
≤6 months	1 (10)	-	21 (39)
>6 – 12 months	2 (20)	-	14 (26)
>12 – 18 months	-	-	8 (15)
>18 – 24 months	-	-	5 (9)
>24 months	7 (70)	-	6 (11)
>6 months[a]	-	84.8%	-
>12 months[a]	-	76.0%	-
>18 months[a]	-	70.8%	-

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.2.4; 5.3.5.2.2 PH-41071/Tables 14.2.4.1, 14.2.4.2; 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.4
Studies 20288 and 20290 also contain patients without *NTRK* gene fusion, data of those patients are included in the source tables.
[a] Using Kaplan Meier estimates
-: No data available
Abbreviations: + denotes censored data; NE = not estimable; TRK = tropomyosin receptor kinase (fusion cancer)

2.7.3.3.2.2 併合解析（*NTRK*融合遺伝子陽性被験者）

2.7.3.3.2.2.1 奏効率及び病勢コントロール率

各解析集団における、IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定に基づく奏効率を表 2.7.3.3-13 に示す。奏効率は PAS（55 例）と ePAS4（164 例）で同様であり、IRC 判定に基づく奏効率は、PAS で 75%（95%CI：61%～85%）、ePAS4 で 73%（95%CI：65%～79%）であった。IRC 判定に基づく最良総合効果は、PAS では CR が 11 例（20%）、pathological CR が 3 例（5%）、PR が 27 例（49%）であり、ePAS4 では CR が 31 例（19%）、pathological CR が 8 例（5%）、PR が 80 例（49%）であった。

IRC 判定に基づく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、PAS で 82%（95%CI：69%～91%）、ePAS4 で 84%（95%CI：77%～89%）と同様であった。

PAS、ePAS4 及び SAS3 について、治験責任（分担）医師判定を行った。PAS と ePAS4 では治験責任（分担）医師判定に基づく奏効率は同様であり、IRC 判定における奏効率とも同様であった。

SAS3 では奏効率はより低かった〔治験責任（分担）医師判定に基づく奏効率：PAS 80%、ePAS4 79%、SAS3 21%〕。なお、SAS3 でみられた未確定の PR（2 例）は奏効例には含めなかった。SAS3 の病勢コントロール率は 63%であった。

ePAS4 における IRC 判定に基づく病変サイズの最大変化率を図 2.7.3.3-1 に示す。大部分の被験者で明らかな腫瘍縮小が認められた。

表 2.7.3.3-13 奏効率〔併合解析、IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定〕

	PAS	ePAS4	SAS3
N	55	164	24
IRC Assessment			
Best overall response, n (%)			
CR	11 (20)	31 (19)	-
Pathological CR[c]	3 (5)	8 (5)	-
PR	27 (49)	80 (49)	-
SD	7 (13)	25 (15)	-
PD	5 (9)	13 (8)	-
Not evaluable	2 (4)	7 (4)	-
Overall response rate[a]			
n (%)	41 (75)	119 (73)	-
95% CI	[61, 85]	[65, 79]	-
Disease control rate[b]			
n (%)	45 (82)	137 (84)	-
95% CI	[69, 91]	[77, 89]	-
Investigator Assessment			
Best overall response, n (%)			
CR, confirmed	12 (22)	26 (16)	2 (8)
Pathological CR[c]	1 (2)	6 (4)	-
PR, confirmed	31 (56)	98 (60)	3 (13)
PR, pending confirmation	-	-	2 (8)
SD	5 (9)	20 (12)	15 (63)
PD	6 (11)	10 (6)	2 (8)
Not determined	-	4 (2)	-
Overall response rate			
n (%)	44 (80)	130 (79)	5 (21)
95% CI	[67, 90]	[72, 85]	[7, 42]
Disease control rate			
n (%)	46 (84)	141 (86)	15 (63)
95% CI	[71, 92]	[80, 91]	[41, 81]

Source: 5.3.5.3.2, ISE,Tables 14.3.1.1, 14.3.1.3.3, 14.3.1.4, 14.3.1.6.3, 14.3.1.6.4, 14.3.5.1, 14.3.5.3.3, 14.3.5.4, 14.3.5.6.3, 14.3.5.6.4

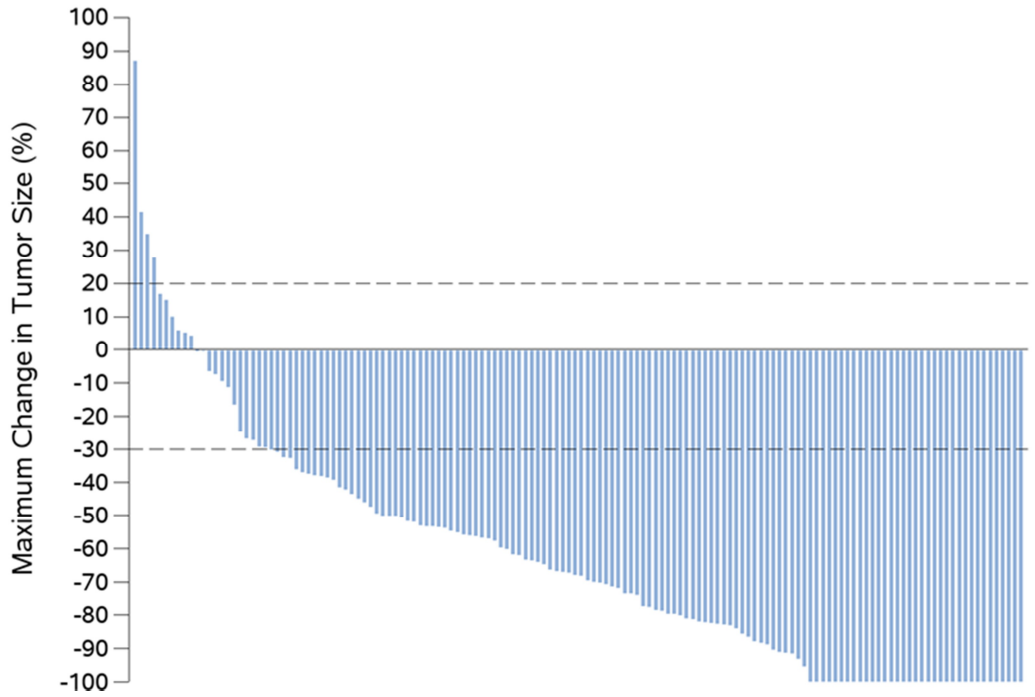
[a] Overall response rate is the sum of confirmed CR, pathological CR, and PR

[b] Disease control rate is the proportion of patients with best overall response of CR, pathological CR, PR, or SD lasting 16 weeks or more following the initiation of larotrectinib

[c] Patients on larotrectinib therapy who underwent surgical resection with no viable tumor cells and negative margins on postsurgical pathology report were considered a CR by surgery/pathology, and their pre-surgical best response was reclassified pathological CR after surgery following RECIST v1.1. Previously referred to as surgical CR

-: No data available

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ePAS4 = extended primary analysis set4; IRC = Independent Review Committee; PAS = primary analysis set; PD = progressive disease; PR = partial response; SAS3 = supplemental analysis set 3; SD = stable disease



Source: 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.3.3.3
Disease assessments based on IRC using RECIST (version 1.1).
Abbreviations: ePAS4 = extended primary analysis set4; IRC = Independent Review Committee; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

図 2.7.3.3-1　病変サイズの最大変化率（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

奏効までの期間の要約を表 2.7.3.3-14 に示す。奏効までの期間は、IRC 判定に基づく PAS 及び ePAS4 の結果、並びに治験責任（分担）医師判定に基づく PAS、ePAS4 及び SAS3 の結果で同様であった。ePAS4 では、IRC 判定により確定した奏効がみられた 119 例において、最良効果までの期間の中央値は 1.87 ヵ月（範囲：0.92～24.15 ヵ月）であった。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。最良効果までの期間の要約統計量も同様であった。

ePAS4 における奏効までの期間、投与期間及び奏効期間を図 2.7.3.3-2 に示す。

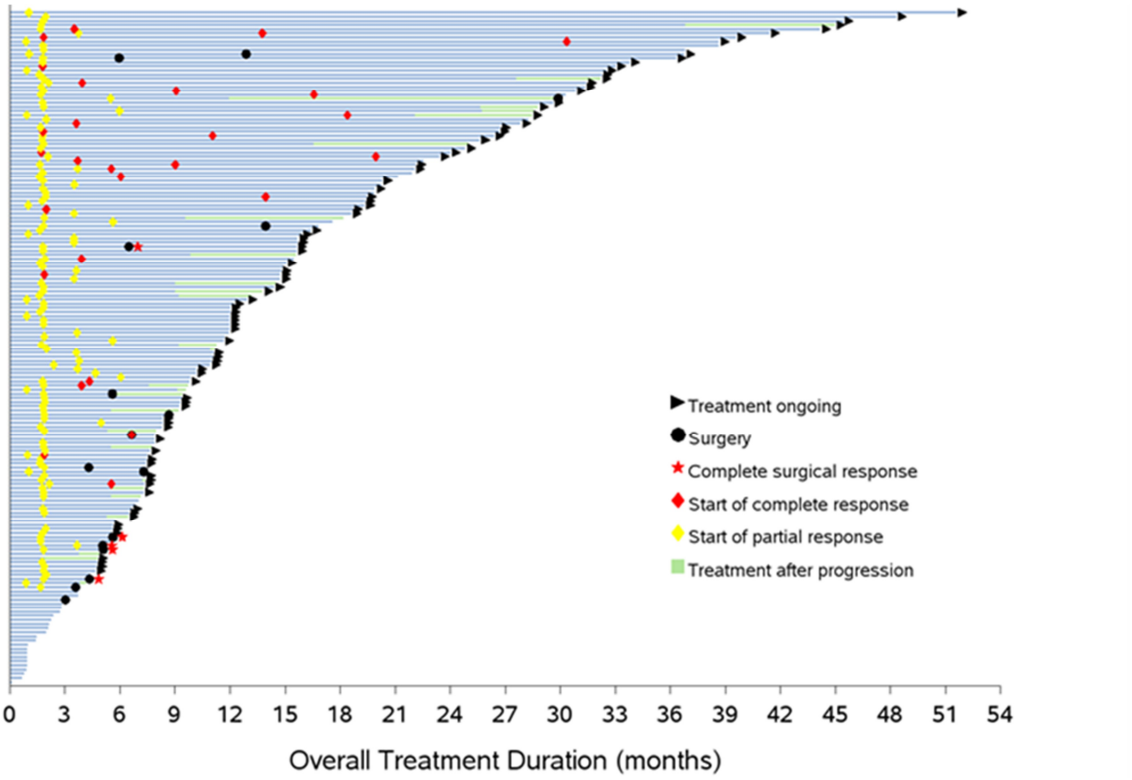
表 2.7.3.3-14 奏効までの期間〔併合解析、IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定〕

	PAS	ePAS4	SAS3
N	**55**	**164**	**24**
IRC Assessment			
Time to first response, months			
Responding patients	41	119	-
Median	1.84	1.84	-
25th, 75th percentiles	1.77, 1.97	1.74, 1.94	-
Range	0.95, 14.55	0.92, 14.55	-
Time of response, n (%)			-
≤2 months	31 (76)	96 (81)	-
>2-4 months	5 (12)	14 (12)	-
>4-6 months	3 (7)	5 (4)	-
>6-9 months	1 (2)	2 (2)	-
>9 months	1 (2)	2 (2)	-
Time to best response, months			
Responding patients	41	119	-
Median	1.84	1.87	-
25th, 75th percentiles	1.81, 5.49	1.77, 5.39	-
Range	0.95, 16.46	0.92, 24.15	-
Time of response, n (%)			
≤2 months	26 (63)	74 (62)	-
>2-4 months	1 (2)	13 (11)	-
>4-6 months	4 (10)	7 (6)	-
>6-9 months	3 (7)	12 (10)	-
>9 months	7 (17)	13 (11)	-
Investigator Assessment			
Time to first response, months			
Responding patients	44	130	5
Median	1.81	1.84	1.81
25th, 75th percentiles	1.68, 1.87	1.71, 1.94	1.68, 1.84
Range	0.89, 6.05	0.89, 6.64	0.99, 3.75
Time of response, n (%)			
≤2 months	37 (84)	102 (78)	4 (80)
>2-4 months	4 (9)	20 (15)	1 (20)
>4-6 months	2 (5)	6 (5)	-
>6-9 months	1 (2)	2 (2)	-
Time to best response, months			
Responding patients	44	130	5
Median	1.84	1.86	1.81
25th, 75th percentiles	1.74, 3.76	1.77, 3.68	1.68, 1.84
Range	0.92, 30,36	0.89, 30.36	0.99, 3.75
Time of response, n (%)			
≤2 months	31 (70)	85 (65)	4 (80)
>2-4 months	4 (9)	17 (13)	1 (20)
>4-6 months	3 (7)	13 (10)	-
>6-9 months	1 (2)	5 (4)	-
>9 months	5 (11)	10 (8)	-

Source: 5.3.5.3.2, ISE, , Tables 14.3.2.1, 14.3.2.3.3, 14.3.2.4, 14.3.2.6.3, 14.3.2.6.4, 14.3.3.1, 14.3.3.4, 14.3.3.3.3, 14.3.3.6.3, 14.3.3.6.4

-: No data available

Abbreviations: ePAS4 = extended primary analysis set 4; IRC = Independent Review Committee; PAS = primary analysis set; SAS3 = supplemental analysis set 3



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 = extended primary analysis set 4; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

図 2.7.3.3-2　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〕

2.7.3.3.2.2.2　　IRC 判定と治験責任（分担）医師判定の一致度

腫瘍縮小効果における、IRC 判定と治験責任（分担）医師判定の一致度は、88.4%と高かった（表 2.7.3.3-15）。一部の被験者では、治験責任（分担）医師判定では PR 又は CR であったものが IRC 判定では SD となったなどの不一致が認められた。

表 2.7.3.3-15 IRC 判定と治験責任（分担）医師判定の一致度（併合解析、ePAS4）

IRC Assessment, n	Responder (confirmed CR/sCR/PR)	Non-Responder	Total
	119	45	164
Investigator Assessment, n	Responder (confirmed CR/sCR/PR)	Non-Responder	Total
	130	34	164
IRC Assessment, n Status	Responder (confirmed CR/sCR/PR)	Non-Responder	Total
Investigator assessment, n			
Responder (confirmed CR/sCR/PR)	**115**	**15**	**130**
Non-Responder	**4**	**30**	**34**
total	**119**	**45**	**164**
		Agreement Rate, n (%)	
Agreement by IRC and Investigator CR/sCR/PR		**145 (88.4)**	
CR/sCR/PR by Investigator non-responder by IRC		**15 (9.1)**	
CR/sCR/PR by IRC non-responder by investigator		**4 (2.4)**	

Source: 5.3.5.3.2, ISE, Table 14.3.8.3.1
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 table.
Abbreviations: CR = complete response; ePAS = extended primary analysis set; IRC = independent review committee; PR = partial response; sCR = pathological CR previously referred to as surgical complete response

2.7.3.3.2.2.3 奏効期間

各解析集団における、奏効期間の結果の要約を表 2.7.3.3-16 に示す。IRC 判定により PAS では 41 例、ePAS4 では 119 例に奏効が認められた。データカットオフ時点（観察期間の中央値：PAS 28.2 ヵ月、ePAS4 15.7 ヵ月）で、PAS では 61%、ePAS4 では 76%の被験者で奏効が持続しており、奏効期間の中央値は PAS では 32.9 ヵ月、ePAS4 では推定不能であった。治験責任（分担）医師判定に基づく奏効期間は、IRC 判定によるものと同様であったが、奏効が持続中の被験者が更に PAS で 2 例、ePAS4 で 12 例みられ、Kaplan-Meier 推定による奏効の持続率がより高かった（表 2.7.3.3-16）。

ePAS4 の IRC 判定に基づく奏効期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-3 に示す。治験責任（分担）医師判定に基づく奏効期間は 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.7.6.4 参照。

SAS3 では、治験責任（分担）医師判定により奏効が認められた 5 例中、3 例（60%）で奏効が持続しており、奏効期間の中央値は 4.9 ヵ月であった。

表 2.7.3.3-16 奏効期間〔併合解析、IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定〕

	PAS	ePAS4	SAS3
N	55	164	24
IRC Assessment			
Responding patients	41	119	-
Censored (still in response), n (%)	25 (61)	90 (76)	-
Progressed, n (%)	16 (39)	29 (24)	-
Duration of follow-up, months			
Median	28.2	15.7	-
25th, 75th percentiles	24.2, 34.1	6.6, 24.8	-
Duration of response, months			
Median[a]	32.9	NE	-
95% CI	14.8, NE	27.6, NE	-
Range	1.6+, 50.6+	0.0+, 50.6+	-
≤6 months	9 (22)	39 (33)	-
>6-12 months	6 (15)	31 (26)	-
>12-18 months	4 (10)	15 (13)	-
>18-24 months	2 (5)	13 (11)	-
>24 months	20 (49)	21 (18)	-
Rate of duration of response[a]			
≥6 months, %	87	89	-
95% CI	[76, 98]	[84, 95]	-
≥12 months, %	71	76	-
95% CI	[56, 85]	[67, 85]	-
≥18 months, %	62	69	-
95% CI	[46, 78]	[59, 79]	-
≥24 months, %	62	67	-
95% CI	[46, 78]	[55, 78]	-
Investigator Assessment			
Responding patients	44	130	5
Censored (still in response), n (%)	27 (61)	102 (78)	3 (60)
Progressed, n (%)	17 (39)	28 (22)	2 (40)
Duration of follow-up, months			
Median	29.3	13.8	10.1
25th, 75th percentiles	[23.2, 35.2]	[6.7, 23.2]	[3.6, 10.1]
Duration of response, months			
Median[a]	35.2	NE	4.9
95% CI	19.8, NE	26.3, NE	3.8, NE
Range	1.6+, 50.6+	1.6+, 50.6+	1.7+, 10.1+
≤6 months	9 (20)	40 (31)	4 (80)
>6-12 months	6 (14)	33 (25)	1 (20)
>12-18 months	4 (9)	18 (14)	-
>18-24 months	5 (11)	18 (14)	-
>24 months	20 (45)	21 (16)	-
Rate of duration of response[a]			
≥6 months, %	88	91	33
95% CI	[77, 98]	[86, 96]	[0, 87][b]
≥12 months, %	75	82	NE
95% CI	[62, 88]	[74, 89]	[NE, NE]
≥18 months, %	70	77	NE
95% CI	[55, 84]	[68, 86]	[NE, NE]
≥24 months, %	61	66	NE
95% CI	[45, 77]	[54, 79]	[NE, NE]

Source: 5.3.5.3.2, ISE, Tables 14.3.4.1, 14.3.4.3.3, 14.3.4.4; 14.3.4.6.3, 14.3.4.6.4

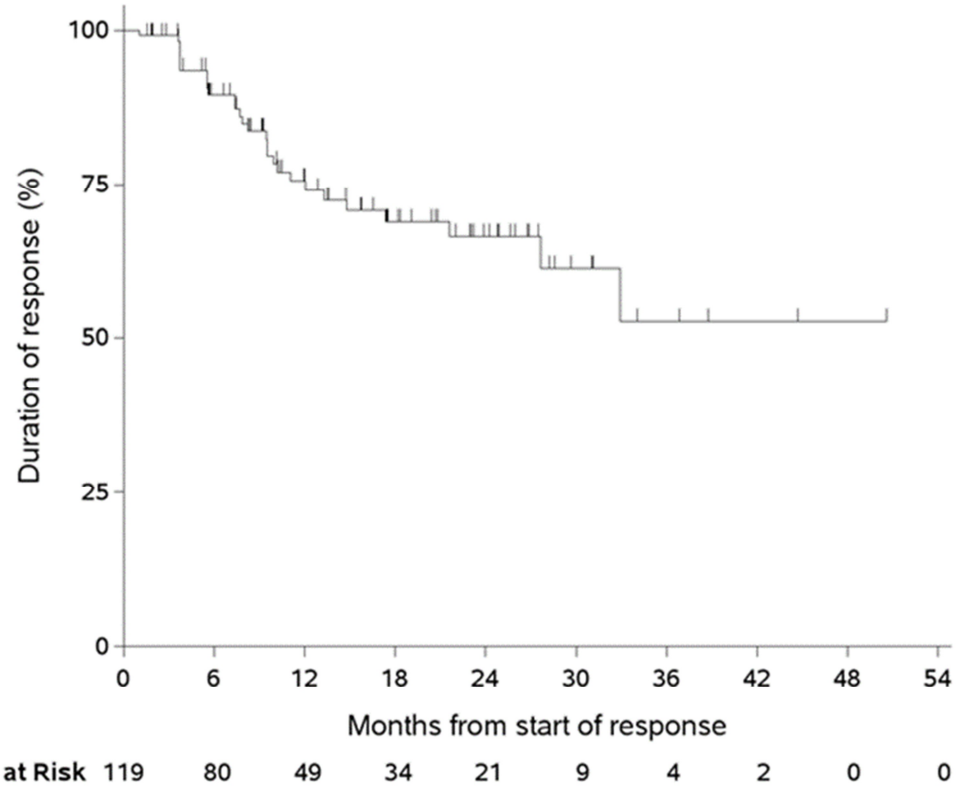
[a] Using Kaplan-Meier method

[b] The lower limit of 95% CI was corrected in this table. The -20% in the source table was displayed due to programming error. It should be set 0 when the lower limit was less than 0.

-: No data available

Abbreviations: + denotes censored data; CI = confidence interval; ePAS4 = extended primary analysis set 4; IRC

= Independent Review Committee; NE =not estimable; PAS = primary analysis set; SAS3 = supplemental analysis set 3



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; PR = partial response; IRC = Independent Review Committee; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

図 2.7.3.3-3 奏効期間の Kaplan-Meier プロット（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

2.7.3.3.2.2.4 無増悪生存期間（PFS）

各解析対象集団における、IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定に基づく PFS の要約統計量を表 2.7.3.3-17 に示す。

IRC 判定では、ePAS4 において 55 例（34%）が病勢進行又は死亡となり、109 例（66%）が無増悪生存であった。データカットオフ時点（観察期間の中央値：14.0 ヵ月）で、PFS の中央値は 33.4 ヵ月であった。

PAS でも同様の結果が得られ、IRC 判定により、27 例（49%）が病勢進行又は死亡となり、28 例（51%）が無増悪生存であった。データカットオフ時点（観察期間の中央値：30.3 ヵ月）で、PFS の中央値は 29.4 ヵ月であった。

治験責任（分担）医師判定では、PFS の要約統計量は IRC 判定と同様であり、PAS 及び ePAS4 において、それぞれ 27 例及び 52 例が病勢進行又は死亡となり、28 例及び 112 例が無増悪生存

であった。また、PFS の中央値はそれぞれ 25.8 ヵ月及び 36.8 ヵ月であった。PFS の観察期間の中央値は、PAS では 30.3 ヵ月、ePAS4 では 14.0 ヵ月であった。

ePAS4 における IRC 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-4 に示す。治験責任（分担）医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier プロットは 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.8.6.4 参照。

SAS3 では、治験責任（分担）医師判定により、10 例（42%）が病勢進行又は死亡となり、14 例（58%）が無増悪生存であった。データカットオフ時点（観察期間の中央値：5.6 ヵ月）で、PFS の中央値は 11.0 ヵ月であった。

表 2.7.3.3-17 無増悪生存期間〔併合解析、IRC 判定及び治験責任（分担）医師判定〕

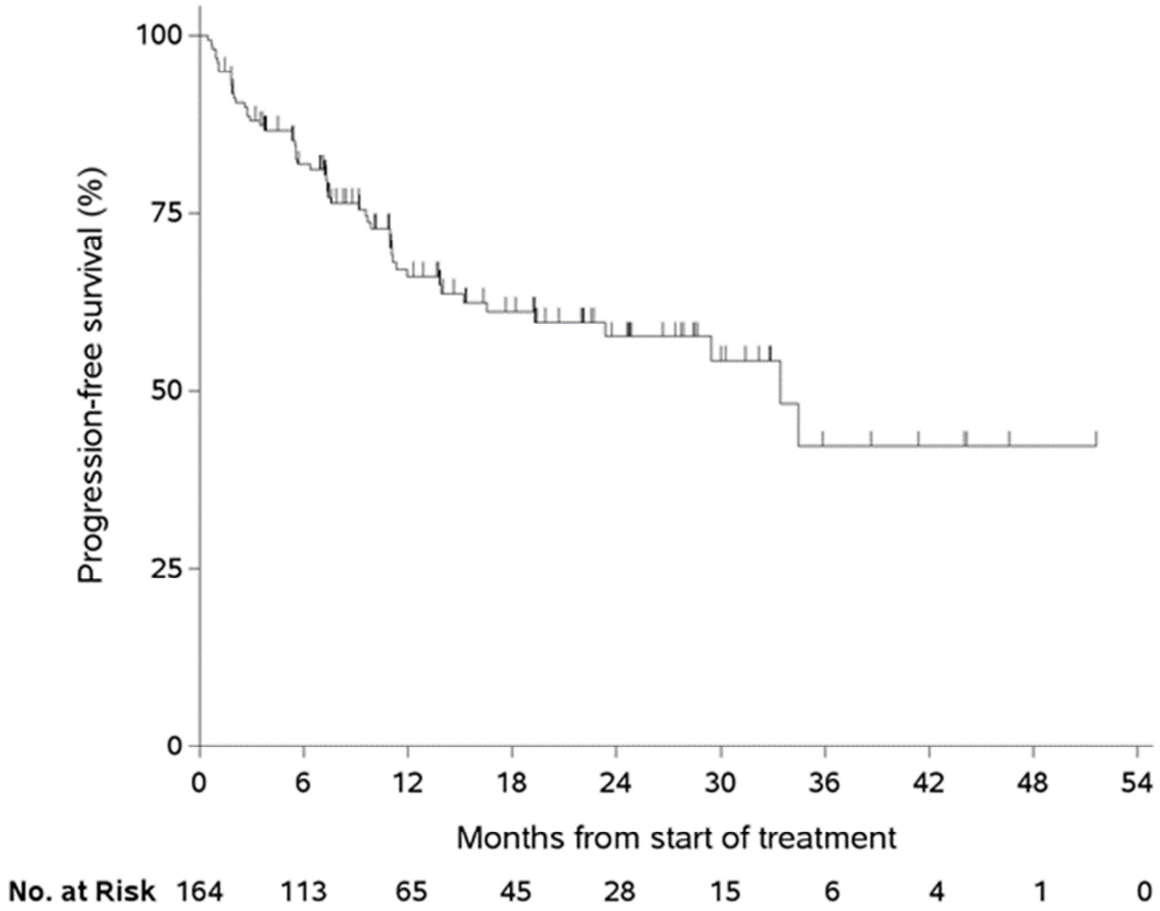
	PAS	ePAS4	SAS3
N	55	164	24
IRC Assessment			
Progressed or died, n (%)	27 (49)	55 (34)	-
Censored, n (%)	28 (51)	109 (66)	-
Duration of follow-up, months			
Median	30.3	14.0	-
25th, 75th percentiles	27.7, 38.6	7.9, 26.6	-
Duration of PFS, months			
Median[a]	29.4	33.4	-
95% CI	[10.9, NE]	[19.3, NE]	-
Range	0.03+, 51.6+	0.03+, 51.6+	-
≤6 months	17 (31)	51 (31)	-
>6-12 months	9 (16)	48 (29)	-
>12-18 months	4 (7)	20 (12)	-
>18-24 months	1 (2)	17 (10)	-
>24 months	24 (44)	28 (17)	-
Rate of PFS[a]			
≥6 months, %	77	82	-
95% CI	[65, 88]	[76, 88]	-
≥12 months, %	60	66	-
95% CI	[47, 74]	[58, 74]	-
≥18 months, %	54	61	-
95% CI	[40, 68]	[52, 70]	-
≥24 months, %	52	58	-
95% CI	[38, 66]	[48, 67]	-
Investigator Assessment			
Progressed or died, n (%)	27 (49)	52 (32)	10 (42)
Censored, n (%)	28 (51)	112 (68)	14 (58)
Duration of follow-up, months			
Median	31.4	13.8	5.6
25th, 75th percentiles	24.8, 38.9	8.4, 24.7	3.6, 13.8
Duration of PFS, months [a]			
Median[a]	25.8	36.8	11.0
95% CI	9.9, NE	25.7, NE	5.4, NE
Range	[0.7, 51.6+]	[0.03+, 51.6+]	[1.1, 19.8+]
≤6 months	18 (33)	50 (30)	16 (67)
>6-12 months	8 (15)	48 (29)	6 (25)
>12-18 months	4 (7)	20 (12)	1 (4)
>18-24 months	2 (4)	19 (12)	1 (4)
>24 months	23 (42)	27 (16)	0
Rate of PFS[a]			
≥6 months, %	74	81	70
95% CI	[62, 85]	[75, 87]	[49, 91]
≥12 months, %	61	70	28
95% CI	[48, 75]	[62, 77]	[0, 57]
≥18 months, %	57	66	28
95% CI	[43, 71]	[57, 74]	[0, 57]
≥24 months, %	55	61	NE
95% CI	[41, 69]	[52, 71]	[NE, NE]

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.3.6.1; 14.3.6.3.3, 14.3.6.4, 14.3.6.6.3, 14.3.6.6.4

[a] Using Kaplan-Meier method

-: No data available

Abbreviations: CI = confidence interval; ePAS4 = extended primary analysis set 4; IRC = Independent Review Committee; NE = not estimable; PAS = primary analysis set; PFS = progression-free survival; SAS3= supplemental analysis set 3



Source: 5.3.5.3.2 ISE/Figure 14.8.3.3
Note: 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 2.7.3.3-4 無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

2.7.3.3.2.2.5 全生存期間（OS）

各解析対象集団における、OS の要約統計量を表 2.7.3.3-18 に示す。PAS、ePAS4 及び SAS3 において、データカットオフ時点（観察期間の中央値：それぞれ 32.5 ヵ月、15.8 ヵ月、6.0 ヵ月）で、OS の中央値はいずれも推定できなかった。投与開始後 12 ヵ月時点での生存率は、それぞれ 90%、90%、88%であった。OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-5 に示す。

治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡した 16 例の概要は 2.7.4.2.1.2 参照。いずれも治験薬との関連性は否定された。

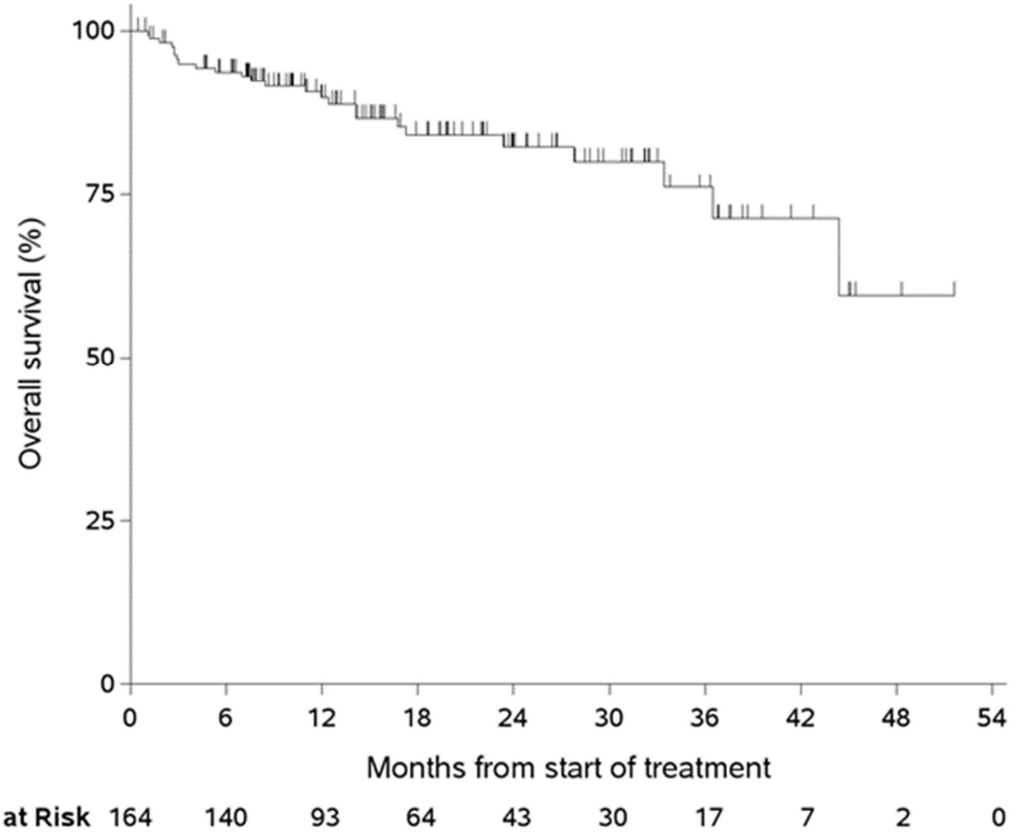
表 2.7.3.3-18 全生存期間（併合解析）

	PAS	ePAS4	SAS3
N	55	164	24
Alive, n (%)	42 (76)	139 (85)	23 (96)
Died, n (%)	13 (24)	25 (15)	1 (4)
Duration of Follow-up			
Median, months[a]	32.5	15.8	6.0
25th, 75th percentiles	28.8, 38.6	9.3, 28.8	4.6, 11.0
Duration of OS [a]			
Median, months[a]	NE	NE	NE
95% CI	[44.4, NE]	[44.4, NE]	[9.4, NE]
Range	1.0+, 51.6+	0.5+, 51.6+	1.9+, 21.4+
Rate of Overall Survival[a]			
≥6 months, %	90	94	100
95% CI	[83, 98]	[90, 97]	[100, 100]
≥12 months, %	90	90	88
95% CI	[83, 98]	[85, 95]	[65, 100]
≥18 months, %	82	84	88
95% CI	[71, 93]	[77, 91]	[65, 100]
≥24 months, %	82	82	NE
95% CI	[71, 93]	[75, 90]	[NE, NE]

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.3.7.1, 14.3.7.3.3, 14.3.7.3.4

[a] Using Kaplan-Meier method

Abbreviations: + denotes censored data, CI = confidence interval; ePAS4 = extended primary analysis set 4; NE = not estimable, OS = overall survival; PAS = primary analysis set; SAS3 = supplemental analysis set 3



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 cut-off 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.
Abbreviations: ePAS4 = extended primary analysis set 4

図 2.7.3.3-5 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（併合解析、ePAS4）

2.7.3.3.2.2.6 健康関連 QOL

非盲検下の単群試験での患者報告アウトカムの解釈は、非盲検による影響と対照の欠如のため、一般的に困難である。試験 15002 及び試験 15003 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。

- EORTC QLQ-C30：健康度（Global health status）の最小重要差（MID）は、10 ポイント以上のスコアの変化と定義した[4,5]。
- EQ-5D-5L：ビジュアルアナログスケール（VAS）の結果のみを示す。VAS MID は、10 ポイント以上のスコアの変化として定義した[6]
- PedsQL：総スコアの MID は、4.5 ポイント以上のスコアの変化として定義した[7]。

概して、投与開始後にスコアの数値的な上昇が認められた（表 2.7.3.3-19）。EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L では、それぞれ 59%及び 63%の被験者で、投与開始後の最高スコアが MID 以上であった。

表 2.7.3.3-19 健康関連 QOL スコアの改善（併合解析、ePAS4）

HRQoL questionnaire	EORTC QLQ-C30 global health score	EQ-5D-5L VAS health score	PedsQL (children ≥2 years) total health score
Patients with baseline and ≥1 post-baseline assessment, n	74	73	24
Patients with best post-baseline score above their baseline score, n (%)	51 (69)	57 (78)	21 (88)
Patients with best post-baseline score at or above MID† improvement, n (%)	44 (59)	46 (63)	19 (79)
Patients evaluable for sustained improvement (i.e., with baseline and ≥2 post-baseline assessments), n	64	63	24
Patients with sustained improvement lasting ≥2 consecutive cycles, n (%)	30 (47)	36 (57)	18 (75)
Patients with sustained improvement lasting until the end of assessments, n (%)	19 (30)	24 (38)	12 (50)

Source: 5.3.5.3.6 PRO Report
†MID: ≥10 points for EORTC QLQ-C30 and EQ-5D-5L; ≥4.5 points for PedsQL.
Abbreviations: EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core Module; ePAS4 = extended primary analysis set 4; EQ-5D-5L = EuroQoL five dimensions 5-level version; MID, minimally important difference; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; QoL = quality of life; VAS = visual analog scale

2.7.3.3.2.2.7 試験別及びコホート別の奏効率

ePAS4 における試験別の奏効率を表 2.7.3.3-20 に示す。いずれの試験でも 60%以上の奏効率が得られた。

表 2.7.3.3-20 試験別の奏効率（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

	Study 20288	Study 20289	Study 20290
	13	98	53
Overall response rate			
n (%)	10 (76.9)	60 (61.2)	49 (92.5)
95% CI	[46.2, 95.0]	[50.9, 70.9]	[81.8, 97.9]

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Table 14.3.8.4.1
Overall response rate is the sum of confirmed complete, pathological complete, and partial responses
Abbreviations: CI = confidence interval; ePAS4 = extended primary analysis set4; IRC = Independent Review Committee

試験 20289 のコホート別の奏効率

NTRK 融合遺伝子陽性被験者のみを組入れた試験 20289 について、ePAS4 に含まれた被験者の IRC 判定に基づくコホート別（癌腫別）の奏効率を表 2.7.3.3-21 に示す。

3 つのコホート（甲状腺癌、肉腫及び唾液腺癌）で目標被験者数（18 例）に達し、コホート 2（甲状腺癌）では更に 4 例の被験者が組入れられていた。これらのコホート（甲状腺癌、肉腫及び唾液腺癌）における奏効率は、それぞれ、59%、78%、83%であり、ePAS4 の癌腫別の奏効率（2.7.3.3.3.2）と同様の結果であった。

表 2.7.3.3-21 試験 20289 におけるコホート別の奏効率（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

Tumor type (cohort)[a]	N	CR + PR	ORR % [95% CI]
Overall	95	60	63 [53, 73]
Cohort complete			
Thyroid (2)	22	13	59 [36, 79]
Thyroid (2): Stage 1 + 2 subset only	*18*	*11*	*61 [36, 83]*
Sarcoma (3)	18	14	78 [52, 94]
Salivary (5)	18	15	83 [59, 96]
Uncompleted cohort			
NSCLC (1)	12	9	75 [43, 95]
CRC (4)	8	3	38 [9, 76]
Biliary (6)	2	0	0 [NC]
All other solid tumors (8)	15	6	40 [16, 68]

Source: 5.3.5.3.4 ISE_20289/Table 112, Table 113
Overall response rate is the sum of confirmed CR, pathological CR, and confirmed PR with number of evaluable patients as the denominator.
[a] Cohort 7 and Cohort 9 contain patients with CNS cancer and cancer type classified as unfirmed, respectively and are not listed here.
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response including pathological complete response; CRC = colorectal cancer; IRC = Independent Review Committee; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = overall response rate; PR = partial response

2.7.3.3.3 部分集団解析

2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性別の奏効率

ePAS4 における IRC 判定に基づく奏効率について、人口統計学的特性別の解析結果を表 2.7.3.3-22 に示す。人口統計学的特性別の部分集団間で、臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.3.3-22 年齢、性別及び人種別の奏効率（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

	N	CR + PR	ORR % [95% CI]
Overall	164	119	73 [65, 79]
Adults (≥18 years)	109	69	63 [54, 72]
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]
18 to <65 years	78	53	68 [56, 78]
≥65 years	31	16	52 [33, 70]
Male	80	63	79 [68, 87]
Female	84	56	67 [56, 87]
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]

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
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ePAS4 = extended primary analysis set 4; IRC = Independent Review Committee; ORR = overall response rate; PR = partial response

2.7.3.3.3.2 癌腫別の奏効率

ePAS4 における、IRC 判定に基づく癌腫別の奏効率を表 2.7.3.3-23 に示す。ePAS4 で 17 種類の癌腫が認められた。4 例以上にみられた癌腫は 9 種類〔乳癌（分泌乳癌 2 例及び非分泌乳癌 3 例）を含む〕であった。一部の被験者数の少ない癌腫を除き、多くの癌腫で奏効が認められた。軟部肉腫、乳児線維肉腫、唾液腺癌、肺癌及び GIST では奏効率は 77%以上であり、甲状腺癌、CRC、悪性黒色腫及び乳癌では 38%～60%であった。その他の癌腫では被験者数が少なく、結果のばらつきが大きかった。骨肉腫（2 例）、原発不明癌及び先天性間葉芽腎腫（各 1 例）では奏効例（各 1 例）が認められ、胆管癌及び膵癌（各 2 例）、虫垂癌、肝癌及び前立腺癌（各 1 例）では奏効例は認められなかった。

治験責任（分担）医師判定でも IRC 判定と同様の結果が得られた（5.3.5.3.2 ISE/Table 14.03.12.15.04）。

これらのことから、*NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍でのラロトレクチニブの癌腫に依存しない有効性が示された。

表 2.7.3.3-23 癌腫別の奏効率（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

	N	CR + PR	ORR % [95% CI]
Overall	164	119	73 [65, 79]
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

2.7.3.3.3.3 *NTRK* 融合遺伝子の状態別の奏効率

ePAS4 における *NTRK* 融合遺伝子の状態別の奏効率を表 2.7.3.3-24 に示す。よくみられた *NTRK* 融合遺伝子は *NTRK3* 及び *NTRK1* であり、31 種類の *NTRK* 融合遺伝子及び融合パートナーが認められた。*ETV6-NTRK3* での奏効率は 85%（95%CI：75%～92%）、*TPM3-NTRK1* では 73%（95% CI：54%～88%）、*LMNA-NTRK1* では 62%（95%CI：32%～86%）であった。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 2.7.3.3-24 *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）

	N	CR + PR	ORR % [95% CI]
Overall	164	119	73 [65, 79]
Fusion			
NTRK3	92	74	80 [71, 88]
NTRK1	68	43	63 [51, 75]
NTRK2	4	2	50 [7, 93]
Isoform			
ETV6-NTRK3	80	68	85 [75, 92]
TPM3-NTRK1	30	22	73 [54, 88]
LMNA-NTRK1	13	8	62[32, 86]
TPR-NTRK1	5	1	20 [1, 72]
EML4-NTRK3	4	1	25 [1, 81]
IRF2BP2-NTRK1	4	4	100 [40, 100]
EPS15-NTRK1	2	2	100 [16, 100]
SQSTM1-NTRK1	2	2	100 [16, 100]
SQSTM1-NTRK3	2	1	50 [1, 99]
ARNT2-NTRK3	1	0	0 [NC]
ATP1A4-NTRK1	1	0	0 [NC]
CD74-NTRK1	1	1	100 [3, 100]
CLIP1-NTRK1	1	0	0 [NC]
CTRC-NTRK1	1	0	0 [NC]
DDR2-NTRK1	1	0	0 [NC]
DIAPH1-NTRK1	1	0	0 [NC]
GNAQ-NTRK2	1	0	0 [NC]
GON4L-NTRK1	1	0	0 [NC]
IQGAP1-NTRK1	1	0	0 [NC]
MYO5A-NTRK3	1	1	100 [3, 100]
NFASC-NTRK1	1	0	0 [NC]
PDE4DIP-NTRK1	1	1	100 [3, 100]
PLEKHA6-NTRK1	1	0	0 [NC]
PPL-NTRK1	1	1	100 [3, 100]
RBPMS-NTRK2	1	1	100 [3, 100]
SPECC1L-NTRK3	1	1	100 [3, 100]
STRN-NTRK2	1	1	100 [3, 100]
TFG-NTRK3	1	1	100 [3, 100]
TPM4-NTRK3	1	1	100 [3, 100]
TRAF2-NTRK2	1	0	0 [NC]
TRIM63-NTRK1	1	1	100 [3, 100]

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Table 14.3.12.6.6, 14.3.12.7.6
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

2.7.3.3.3.4 その他のベースラインの疾患特性別の奏効率

ePAS4 におけるその他のベースラインの疾患特性（ECOG-PS、ベースライン時の癌の病期、前治療のレジメン数）別の奏効率を表 2.7.3.3-25 に示す。その他のベースラインの疾患特性に係わらず、概して奏効率は高く、部分集団間で奏効率に臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.3.3-25 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]
ECOG			
0	80	66	83 [72, 90]
1	62	40	65 [51, 76]
2	19	12	63 [38, 84]
3	3	1	33 [1, 91]
Baseline stage			
Metastatic	122	82	67 [58, 75]
Locally advanced	42	37	88 [74, 96]
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]

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Table 14.3.12.5.6, 14.3.12.10.6, 14.3.12.11.6
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ePAS4 = extended primary analysis set 4; IRC = Independent Review Committee; ORR = overall response rate; PR = partial response

入手可能な直近の全身療法での腫瘍縮小効果別の、奏効率の解析を表 2.7.3.3-26 に示す。直近の全身療法での最良総合効果が PD であった被験者でも、ラロトレクチニブの腫瘍縮小効果が認められた。

表 2.7.3.3-26 直近の全身療法での腫瘍縮小効果別の奏効率（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

	N	CR + PR	ORR % [95% CI]
Overall	164	119	73 [65, 79]
Best overall response to most recent systemic therapy			
Complete response	3	2	67 [9, 99]
Partial Response	9	6	67 [30, 93]
Stable disease	40	32	80 [64, 91]
Progressive disease	22	15	68 [45, 86]
Other [a]	90	64	71 [61, 80]

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Table 14.3.12.12.6
[a] Other includes unknown, inevaluable, and not applicable
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ePAS4 = extended primary analysis set 4; IRC = Independent Review Committee; ORR = overall response rate; PR = partial response

ラロトレクチニブを手術前に投与することで、四肢温存手術の割合を高めることが可能であった。予備的な結果では、ePAS4 に含まれた試験 20290 の被験者のうち、肉腫の 31 例（乳児線維肉腫 21 例、軟部肉腫 10 例）が切断又は外観を損なう手術以外の治療選択肢を持たないとされた。

これらの 31 例にラロトレクチニブが投与され、このうち 18 例（58%）で、CR 又は PR が認められ、手術は行われなかった。11 例（乳児線維肉腫 9 例、軟部肉腫 2 例）では、手術が行われたが、四肢切断は行われなかった。11 例中 4 例では運動又は感覚障害が予想されたが、これらの障害は認められず、1 例では表在橈骨神経の切断により予想された運動又は感覚障害が認められた。また、5 例では完全切除が行われ（pathological CR）、1 例（被験者番号 [redacted]）では

完全切除を達成するために更なる手技が必要であった。6 例（19%）は、ラロトレクチニブ投与及び手術後に PR に分類さた（表 2.7.3.6-2）。

2.7.3.3.4　最良総合効果が CR 又は PR であった *NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者（試験 20288 及び試験 20290）

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（試験 20288 62 例、試験 20290 9 例）において、CR は認められなかった。試験 20288 の 1 例（被験者番号 [redacted] 軟部肉腫）は *NTRK1* 遺伝子増幅（融合ではない）を示し、小さい腫瘍（径和 11mm）を有したが、第 111 日より一過性の腫瘍縮小が認められた。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。RECIST では測定可能とみなすには腫瘍の径和は 10mm 以上である必要があり、本被験者はこの基準をかろうじて満たしている。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。

試験 20288 及び試験 20290 における *NTRK* 融合遺伝子非陽性群での治験薬投与期間の中央値は小さかった（それぞれ 1.8 ヵ月及び 1.0 ヵ月）。対して、*NTRK* 融合遺伝子陽性群ではそれぞれ 28.3 ヵ月及び 9.3 ヵ月であった（5.3.5.2.2 PH-41073/Table 14.1.2.2、2.7.6.11.2.4.1）。

ePAS4 での奏効率 73%に対して、*NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者での奏効率は 1%と低く、ラロトレクチニブは *NTRK* 融合遺伝子陽性の癌患者のみで有効であることが支持された。

2.7.3.3.5　中枢神経系原発腫瘍の被験者（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290）

中枢神経系原発腫瘍の被験者は PAS には含めず、SAS3 に含めた（2.7.3.1.4.1）。

データカットオフ時点で、*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）に治験薬が投与された。20 例は小児で、4 例は成人であった（5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.1.1.1、14.1.2.1）。SAS3 にはこれらの 24 例の被験者が含まれた。いずれの被験者も、抗癌療法の前治療歴を有していた。治験責任（分担）医師判定による最良総合効果は、CR が 1 例（4%）、PR が 1 例（4%）、SD が 9 例（38%）、PD が 6 例（25%）、その他（不明、評価不能、該当なしを含む）が 7 例（29%）であった（5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.2.3.1）。

24 例中 15 例（63%）が治験薬投与を継続しており、9 例は病勢進行により投与を中止していた。

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（5.3.5.3.2 ISE/Table 14.2.2.1）。

奏効率及び病勢コントロール率

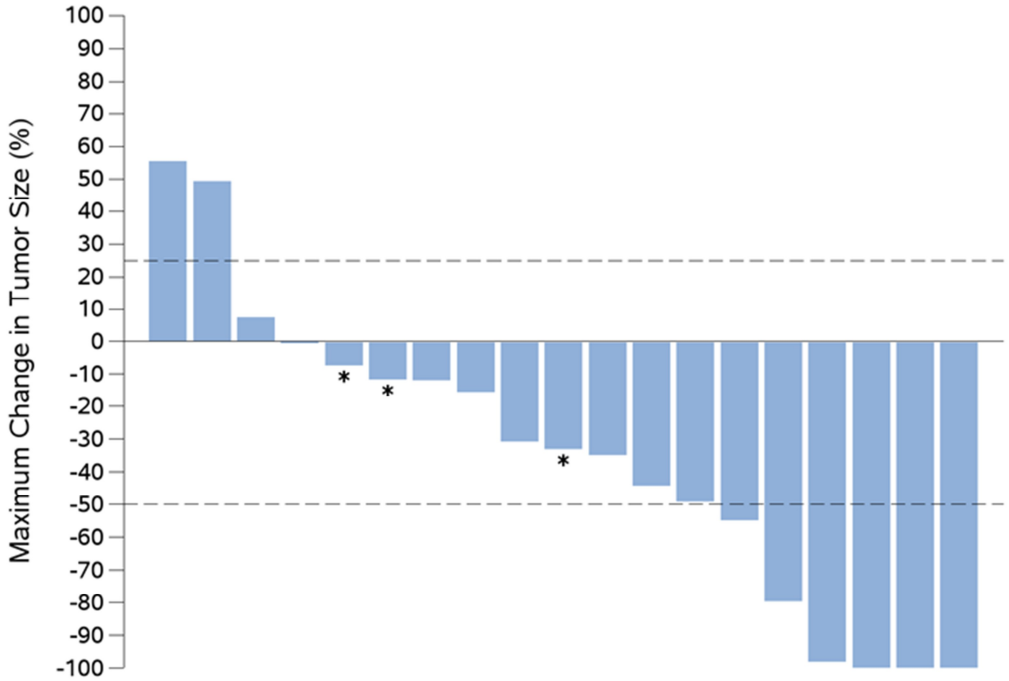
SAS3 における治験責任（分担）医師判定に基づく奏効率は 21%（95%CI：7%～42%）であり、その他の腫瘍の被験者に比べて低かったが、病勢コントロール率は 63%（95%CI：41%～81%）であった。

表 2.7.3.3-27　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 (evaluable patients)	24
Best overall response N (%)	
Complete response	2 (8)
Partial response, confirmed	3 (13)
Partial response, pending	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/Table 14.3.1.6.3, 14.3.5.6.3
Abbreviations: CI = confidence interval; SAS3 = supplementary analysis set 3

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の Waterfall プロットを図 2.7.3.3-6 に示す。病変サイズの最大変化率の中央値は－31％であり、大部分の被験者で腫瘍縮小が認められた（5.3.5.3.2 ISE/Listing 16.2.4.27、Listing 16.2.4.28）。



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 2.7.3.3-6　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〕

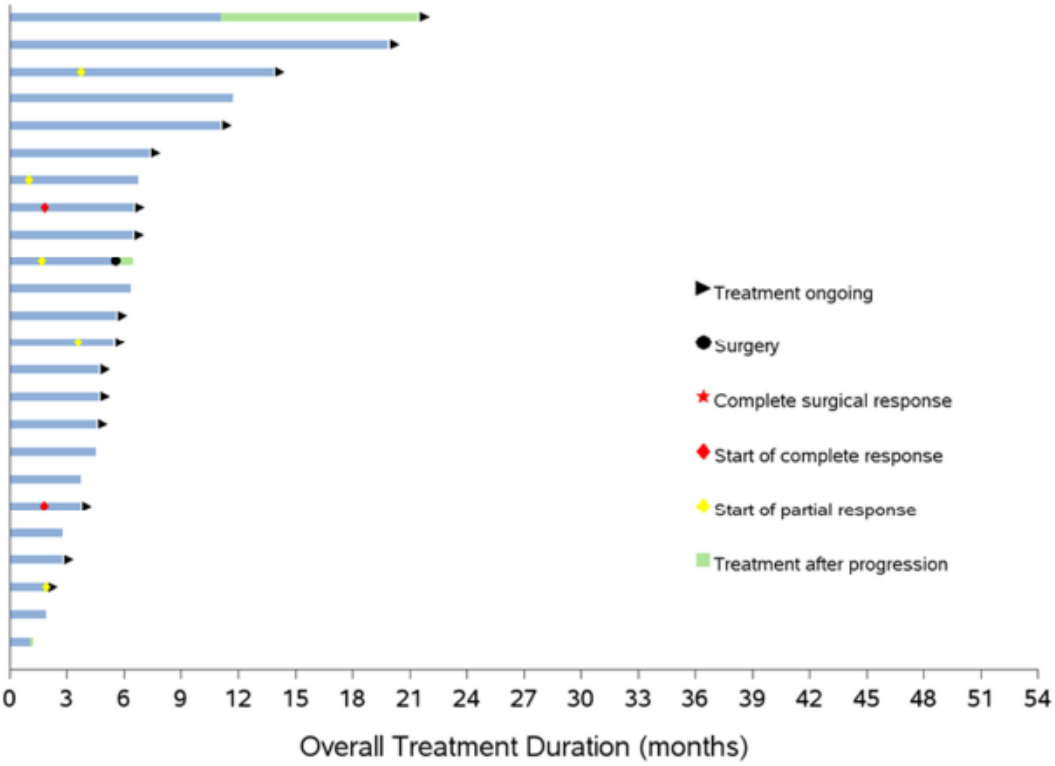
副次有効性評価項目

SAS3 のうち、治験責任（分担）医師判定に基づく奏効例 5 例における奏効までの期間の中央値は 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（5.3.5.3.2 ISE/Table 14.3.2.6.3）。5 例中 3 例では奏効が持続しており、2 例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。

SAS3 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 2.7.3.3-7 に示す。データカットオフ時点で 24 例中 15 例は治験薬投与を継続していた。

SAS3 において、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（5.3.5.3.2 ISE/Table 14.3.6.6.3）、観察期間の中央値は 5.6 ヵ月であった。

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（5.3.5.3.2 ISE/Table 14.3.7.3.3）。



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

図 2.7.3.3-7　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〕

2.7.3.3.6　日本人被験者（試験 20289 及び試験 20290）

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について、各被験者の被験者背景を表 2.7.3.3-28 に、有効性の結果を表 2.7.3.3-29 に示す。

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。なお、このうち 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（併合解析及び個別試験のデータカットオフ

日）時点で試験に組入れられていた日本人被験者は、試験 20289 の 3 例のみであった。併合解析の解析対象集団について、ePAS4 に含まれた日本人被験者はおらず、SAS1 に 2 例（被験者番号[redacted]）、SAS3 に 1 例（被験者番号[redacted]）が含まれた（5.3.5.3.2 ISE Listing 16.2.1.2.1.4、16.2.1.2.2、16.2.1.2.4）。

日本人被験者 6 例はいずれも *NTRK* 融合遺伝子陽性の腫瘍を有しており、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。6 例中 4 例が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で投与を継続していた。

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（治験薬投与開始後の画像評価が行われていない）が 2 例であった。

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。

表 2.7.3.3-28　日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

Study/ Subject ID	Cohort	Age (years)	Sex	Body weight (kg)	BMI (kg/m²) / BSA (m²)	Tumor Type	Gene fusion
20289							
[redacted]	7	1[redacted]	Female	4[redacted]9	18.8 kg/m²	Primary CNS	*NTRK1*
	5	3[redacted]	Male	7[redacted]8	25.7 kg/m²	Salivary gland	*NTRK3*
	8	7[redacted]	Female	7[redacted]6	29.0 kg/m²	Adenoid cystic carcinoma	*NTRK2*
	8	3[redacted]	Male	5[redacted]9	19.1 kg/m²	Sarcoma	*NTRK1*
20290							
[redacted]	-	[redacted]3	Female	1[redacted]4	0.53 m²	IFS	*NTRK1*
	-	1[redacted]8	Male	5[redacted]5	1.52 m²	IFS	*NTRK1*

Source: 5.3.5.2.5/Listings 16.2.4.1, 16.2.4.3; 5.3.5.2.6/Listings 16.2.1.5, 16.2.1.7, 16.2.1.8,
Abbreviations: IFS = infantile fibrosarcoma,

表 2.7.3.3-29　日本人被験者の有効性の結果〔治験責任（分担）医師判定、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点〕

Study	Subject ID	Tumor Type	Starting dose (mg BID)	Date of treatment start	Study drug discontinued	Best overall response	Maximum change in tumor size (%)
20289	[redacted]	Primary CNS	100	2018-12-18	Yes	SD	-30.6
		Salivary gland	100	2019-04-10	No	PR	-38.1
		Adenoid cystic carcinoma	100	2019-05-16	Yes	SD	-4.2
		Sarcoma	100	2019-09-30	No	NE[a]	-
20290	[redacted]	IFS	50.0	2019-07-25	No	PR	-31.6
		IFS	100.0	2019-11-01	No	NE[a]	-

Source: 5.3.5.2.5/Listings 16.2.5.1, 16.2.6.6, 16.2.6.9, 16.2.6.11; 5.3.5.2.6/Listings 16.2.2.1.2.1, 16.2.3.1.1, 16.2.3.1.2
Abbreviations: IFS = infantile fibrosarcoma, NE = not evaluable
[a] no post baseline assessment

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

成人で最も多く用いられた開始用量は 100mg BID であった。小児では、ePAS4 の被験者の 84%が 100mg/m^2 BID（最大用量 100mg BID）で投与された。その他の多くの（小児）被験者でも、生理学的薬物速度論に基づく年齢及び BSA による被験者ごとの用量（SimCyp-based）と、それに続く、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量を受けた（表 2.7.3.3-7）。開始用量別の奏効率を表 2.7.3.4-1 に示す。

ラロトレクチニブの予定される用法用量は、成人では 100mg BID 投与、小児では 100mg/m^2 BID（最大 100mg BID）投与とした。この用量により持続的な臨床的効果がみられた。これらの用量での、成人及び小児における薬物動態学的な曝露量は同様であった（2.7.2.3.5）。ラロトレクチニブの MTD は決定されなかったが、薬物動態学的な曝露量データ及び臨床成績から、本用量の選択が支持された。小児及び成人のいずれにおいても、腫瘍縮小効果の可能性及び程度は、予定される用法用量で得られる曝露量を含む広い範囲で、曝露量には依存しないと考えられ、100mg BID は有効性を示す用量の範囲内であることが示唆された。

ラロトレクチニブの予定される用法用量〔100mg BID、小児では 100mg/m^2 BID（最大 100mg BID）〕投与により、*NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍を有する被験者において、高い有効性が示された。また、忍容性も良好であった（2.7.4.2.1.1.4）。

母集団薬物濃度解析モデルの結果から、健康成人において、日本人と非日本人の薬物動態は同様であることが示された（2.7.2.3.3）。また、日本人の *NTRK* 融合遺伝子陽性の成人及び小児被験者に予定される用法用量のラロトレクチニブを投与したとき、6 例中 2 例で PR、2 例で SD が認められた（2.7.3.3.6）。これらのことから、日本人においても上記の用法用量を適用できるものと考えた。

表 2.7.3.4-1 ラロトレクチニブの開始用量別の奏効率（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

	Number of patients	CR, sCR or PR	ORR % [95% CI]
Overall	164	119	119 [65, 79]
Starting dose, n (%)			
≥18 years	109	69	63 [54, 72]
100 mg BID	107	67	63 [53, 72]
150 mg BID	2	2	100 [16, 100]
<18 years	55	50	91 [80. 97]
Cohort 1: 9.6-55.0 mg/m^2 BID	3	3	100 [29, 100]
Cohort 2: 17.3-120 mg/m^2 BID	6	6	100 [54, 100]
Cohort 3: 100 mg/m^2 BID	46	41	89 [76,96]

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Tables 14.3.1.3.3, 14.3.12.13.6, 14.3.12.14.6
Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; CR = complete response; ePAS = extended primary analysis set; IRC = Independent Review Committee; ORR = overall response rate; PR = partial response, sCR = pathological CR referred to as surgical complete response

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

NTRK 融合遺伝子陽性の腫瘍を有する被験者においてラロトレクチニブにより持続的な奏効が得られ、PAS の奏効期間の中央値は 30 ヵ月以上〔IRC 判定では 32.9 ヵ月、治験責任（分担）医師判定では 35.2 ヵ月〕であった（2.7.3.3.2.2.3）。ePAS4 では奏効期間の中央値は推定不能であった。なお、観察期間の中央値は、ePAS4〔IRC 判定：15.7 ヵ月、治験責任（分担）医師判定：13.8 ヵ月〕で PAS（28.2 ヵ月、29.3 ヵ月）に比べて短かった。また、*NTRK* 融合遺伝子非陽

性の腫瘍を有する被験者では、1 例で治験責任（分担）医師判定により PR が認められたが、奏効期間は 3.8 ヵ月と短かった（2.7.3.3.2.1.2）。

奏効がみられた *NTRK* 融合遺伝子陽性被験者の多くで、奏効期間はデータカットオフにより打ち切りとなり、いずれの癌腫でも奏効が持続的であることが示された（表 2.7.3.5-1）。

表 2.7.3.5-1　腫瘍タイプ別の奏効期間（併合解析、IRC 判定、ePAS4）

Tumor type	CR + PR	N (%) without subsequent progression/ death	Median duration (range), months	% with response at 12 and 24 months
Overall	119	90 (76)	NE (0.03+, 50.60+)	76, 67
Infantile fibrosarcoma	31	25 (81)	NE (1.58+, 28.55+)	72, 63
Soft tissue sarcoma	29	21 (72)	27.63 (0.03+, 50.60+)	69, 69
Salivary gland	18	16 (89)	NE (1.94+, 44.68+)	94. 87
Thyroid	15	11 (73)	32.89 (3.65+, 32.89)	93, 58
Lung	10	7 (70)	NE (3.65, 36.83+)	62, 62
GIST	4	2 (50)	17.35 (9.46, 31.05+)	75, 38
Breast[a]	3	3 (100)	NE (5.59+, 9.23+)	NR, NR
Colon	3	2 (67)	NE (5.42+, 20.67+)	50, NR
Melanoma	3	2 (67)	NE (1.87+, 23.20+)	50, NR
Bone sarcoma	1	0 (0)	9.49 (9.49, 9.49)	0, 0
Congenital mesoblastic nephroma	1	1 (100)	NE (20.83+, 20.83+)	100, NR
Cancer of unknown primary	1	0 (0)	7.39 (7.39, 7.39)	0, 0

Source: 5.3.5.3.2 ISE/Table 14.3.13.6
[a] including 2 non-secretory and 1 secretory breact cancer patients.
Abbreviations: + denotes censored data; CI = confidence interval; CR = complete response; ePAS = extended primary analysis set; GIST = gastrointestinal stromal tumor; IRC = Independent Review Committee; NE = not estimable; NR = Not reached; PR = partial response

投与期間は治療期間を反映しており、奏効期間とは異なり、奏効がみられた日からではなく投与開始日から計算され、CR 又は PR がみられない被験者が含まれる。ePAS4 では計 90 例がデータカットオフ時点でラロトレクチニブ投与を継続していた。投与期間の中央値は 11.2 ヵ月（範囲 0.10～51.6 ヵ月）であった（5.3.5.3.2 ISE/Table 14.1.2.2）。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 初回カットオフ時の奏効率及び最良総合効果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ、IRC 判定、PAS）

Loxo Oncology, Inc.
Protocols 14001, 15002, 15003
Integrated Summary of Efficacy (Data Exported [redacted], Visit Cutoff [redacted])

Table 14.3.1.1
Best Overall Response and Overall Response Rate Based on IRC Assessments
(Primary Analysis Set)

Status	Primary Analysis Set (N=55)
Best Overall Response[1,2,3,4]	
Complete response (CR)	6 (11%)
Surgical complete response (sCR)	1 (2%)
Partial response (PR)	34 (62%)
Stable disease (SD)	7 (13%)
Progressive disease (PD)	5 (9%)
Not evaluable (NE)	2 (4%)
Overall Response Rate[5,6]	
Number of evaluable patients	55
Number of patients with CR + sCR + PR	41 (75%)
95% confidence interval	(61%, 85%)

Percentages are based on the number of patients in the primary analysis set. Page 1
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Best overall response classification based on radiologist and clinician assessments.
[3] Stable disease includes 1 patient ([redacted]) with non-measurable lesions only and best overall response of Non-CR/non-PD.
[4] Not evaluable consists of 2 patients ([redacted] and [redacted]) who discontinued treatment early due to clinical progression.
[5] Overall response rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, sCR, or PR. Responses were confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
[6] 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.

Program: t_br_source_icols_out.sas, Run date: [redacted]

表 2.7.3.6-2　ラロトレクチニブ投与後の手術及び転帰（試験 20290）

Patient ID	Age, Sex	Tumor type	Treatment option before Larotrectinib	Surgical procedure /site	Treatment outcome[a]
20290-[redacted]	[redacted].3y, F	IFS	Disfiguring surgery or amputation	Y / right check	PR
20290-[redacted]	[redacted].3y, F	IFS		Y / left shoulder/subscapular	sCR
20290-[redacted]	[redacted].9y, F	IFS		Y / right calf	sCR
20290-[redacted]	1[redacted].6y, F	Soft tissue sarcoma		N	PR
20290-[redacted]	[redacted].6y, M	IFS		Y / left forearm	PR
20290-[redacted]	[redacted].7y, F	IFS		Y / right leg popliteal region	PR
20290-[redacted]	[redacted].5y, F	Soft tissue sarcoma		N	PR
20290-[redacted]	[redacted].4y, F	Soft tissue sarcoma		N	CR
20290-[redacted]	[redacted].4y, F	Soft tissue sarcoma		N	PR
20290-[redacted]	1[redacted].8y, F	Soft tissue sarcoma		N	PR
20290-[redacted]	[redacted].1y, M	IFS		Y / site not specified	PR
20290-[redacted]	[redacted].3y, M	IFS		N	CR
20290-[redacted]	[redacted].1y, F	IFS		N	CR
20290-[redacted]	[redacted].2y, M	Soft tissue sarcoma		N	CR
20290-[redacted]	[redacted].5y, M	IFS		Y / distal left forearm	sCR
20290-[redacted]	[redacted].1y, F	IFS		N	CR
20290-[redacted]	[redacted].1y, M	IFS		Y / left popliteal fossa	sCR
20290-[redacted]	1[redacted]y, F	Soft tissue sarcoma		N	CR
20290-[redacted]	[redacted].9y, M	Soft tissue sarcoma		Y / abdominal	sCR
20290-[redacted]	1[redacted].3y, M	Soft tissue sarcoma		N	PD
20290-[redacted]	1[redacted].4y, F	Soft tissue sarcoma		Y / lungs (upper/lower right lobe)	PR
20290-[redacted]	1[redacted].4y, M	IFS		N	CR
20290-[redacted]	[redacted].3y, F	IFS		N	PR
20290-[redacted]	[redacted].7y, M	IFS		N	CR
20290-[redacted]	[redacted].4y, F	IFS		N	Non-CR/Non-PD
20290-[redacted]	[redacted].9y, M	IFS		N	PR
20290-[redacted]	[redacted].1y, F	IFS		N	CR
20290-[redacted]	[redacted].8, F	IFS		N	PR
20290-[redacted]	[redacted].5y, F	IFS		Y / left shoulder	PR
20290-[redacted]	[redacted].3y, F	IFS		N	PR
20290-[redacted]	[redacted].7y, M	IFS		N	CR

Abbreviations: CR = complete response; F = female; IFS = infantile fibrosarcoma; M = male; N = no; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = pathological CR, listed as surgical CR; SD =stable disease; y = year(s); Y = yes
[a] Best overall response by IRC
Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.1.5, 16.2.4.3.4, 16.2.1.15; 5.3.5.3.2 ISE/Listing 16.2.4.1.4

表 2.7.3.6-3 中枢神経系原発腫瘍の被験者における有効性〔治験責任（分担）医師判定、SAS3〕

Patient ID	Gene Fusion	Age, Sex	Dose	Best Overall Response	Treatment Status	Prior Therapy		
Study 20289								
[redacted]	*AFAP1-NTRK1*	5[redacted], M	100 mg BID	SD	Discontinued: PD	SYS	RAD	SUR
	BCR-NTRK2	7[redacted], M	100 mg BID	SD	Discontinued: PD	SYS	RAD	SUR
	BCR-NTRK2	7[redacted], M	100 mg BID	SD	Ongoing	SYS	RAD	SUR
	AGTPBP1-NTRK2	1[redacted], F	100 mg BID	SD	Discontinued: PD	SYS	RAD	SUR
	ARHGEF2-NTRK1	1[redacted], F	100 mg BID	SD	Discontinued: PD	SYS	RAD	SUR
	KCTD8-NTRK2	3[redacted], M	100 mg BID	PD	Discontinued: PD	SYS	RAD	SUR
	NTRK2-duplication	1[redacted], M	100 mg BID	PR	Discontinued: PD	-	RAD	SUR
Study 20290								
[redacted]	*ETV6-NTRK3*	[redacted] F	Dose group 3	PR	Ongoing	SYS	-	
	KANK2-NTRK2	1[redacted] M	Dose group 3	SD	Ongoing	SYS	RAD	
	AGAP1-NTRK2	1[redacted] M	Dose group 3	SD	Ongoing	-	-	
	KANK1-NTRK2	[redacted] F	Dose group 3	PR	Discontinued, PD	SYS	-	
	BCAN-NTRK1	[redacted] F	Dose group 3	PD	Discontinued, PD	SYS	-	
	BCR-NTRK2	[redacted] F	Dose group 3	SD	Discontinued, PD	SYS	-	
	BCR-NTRK3	[redacted] F	Dose group 3	SD	Ongoing	SYS	-	
	KIF21B-NTRK1	[redacted] M	Dose group 3	SD	Ongoing	SYS	-	
	NTRK2 kinase domain fusion (not previously described)	[redacted] F	Dose group 3	SD	Ongoing	SYS	RAD	
	KCTD16-NTRK2	[redacted] F	Dose group 3	SD	Ongoing	SYS	-	
	SPECC1L-NTRK2	[redacted] M	Dose group 3	SD	Ongoing	SYS	-	
	TPM3-NTRK1	[redacted] F	Dose group 3	PR	Ongoing	SYS	RAD	
	GKAP1-NTRK2	1[redacted] F	Dose group 3	CR	Ongoing	-	-	
	ETV6-NTRK3	[redacted] M	Dose group 3	CR	Ongoing	SYS	-	
	EML1-NTRK2	1[redacted], M	Dose group 3	PR	Ongoing	SYS	RAD	
	GKAP1-NTRK2	1[redacted], F	Dose group 3	SD	Ongoing	SYS	-	
	TNS3-NTRK2	[redacted], F	Dose group 3	SD	Ongoing	-	-	

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Listings 16.2.1.1, 16.2.4.1, 16.2.4.3, 16.2.6.11, 16.2.6.7; 5.3.5.2.4 PH-41072/Listings 16.2.1.3, 16.2.1.5, 16.2.1.7, 16.2.1.8, 16.2.1.10, 16.2.1.11, 16.2.2.1.1, 5.3.5.3.2 ISE/Listings 16.1.2.4, 16.2.4.14

Dose group1 = 9.6 – 55.5 mg/m^2 BID, Dose group 3 = 100 mg/m^2 BID

Abbreviations: BID = twice daily; CR =complete response; F = female; ID = identification; M = male; NE = not evaluable/not evaluated/not reported; *NTRK* = neurotrophic tyrosine receptor kinase; PD = progressive disease; PR = partial response; RAD = prior radiotherapy; SAS3 = supplementary analysis set 3; SD = stable disease; SUR = prior surgery; SYS = prior systemic chemotherapy.

参考文献一覧

1) van den Bent MJ et al., J Clin Oncol:2009:27:2905-2908
2) Rubin BP et al., Am J Pathol 1998:153:1451-1458
3) Bourgeois JM et al., Am J Surg Pathol 2000:24:937-946
4) Osoba DG et al., Journal of clinical oncology 1998:16:139-144
5) Cocks KM et al., Eur J Cancer 2012:48:1713-1721
6) Pickard AS et al., 2007:Medical care:45:812-819
7) Varni JW et al., 2007:Health and quality of life outcomes:5:43-43