## 2.7.6 個々の試験のまとめの目次

項題名


2.7.6.1 【国外試験】健康被験者を対象とした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（報告書番号R-12202）

2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験：試験20291（報告書番号R-12203）

2.7.6.3 【国外試験】健康被験者を対象とした単回投与試験：試験20292（報告書番号R-12226）

2.7.6.4 【国内試験】日本人健康被験者を対象とした単回投与試験：試験20381（報告書番号PH-40810）

2.7.6.5 【国外試験】成人固形腫瘍患者を対象とした第I 相試験：試験20288（報告書番号R-12219 及びPH-41073）

2.7.6.6 【国外試験】肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験：試験20296（報告書番号R-12230）

2.7.6.7 【国外試験】末期腎疾患を有する被験者を対象とした単回投与試験：試験20297（報告書番号R-12231）

2.7.6.8 【国外試験】健康被験者を対象としたイトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験：試験20293（報告書番号R-12218）

2.7.6.9 【国外試験】健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験：試験20295（報告書番号R-12227）

2.7.6.10 【国際共同試験】NTRK 融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験20289（NAVIGATE 試験）（報告書番号R-12220 及びPH-41071）

2.7.6.11 【国内試験】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を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験20290（報告書番号R-12221、PH-41072）

## 2.7.6.1 【国外試験】健康被験者を対象とした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（報告書番号 R-12202）

参照項目：5.3.1.1.1 R-12202

### 2.7.6.1.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

健康男性被験者を対象として、［$^{14}$C］ラロトレクチニブを単回経口投与したときの吸収、代謝、排泄及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する単施設、非盲検、2 パート試験

**実施医療機関**：1 ヵ国 1 施設（米国）

**試験期間**：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

**開発のフェーズ**：第 I 相

**目的**：

パート 1

主要目的

- 健康男性被験者に［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（放射能として約 100 μCi）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］ラロトレクチニブを単回経口投与したときのラロトレクチニブの薬物動態の評価
- ［$^{14}$C］ラロトレクチニブを単回経口投与したときの血漿中及び血液中放射能濃度の検討
- ［$^{14}$C］ラロトレクチニブを単回経口投与したときの尿中及び糞中排泄の放射能の検討
- ［$^{14}$C］ラロトレクチニブを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

副次目的

- ［$^{14}$C］ラロトレクチニブの安全性及び忍容性の検討

パート 2

主要目的

- 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 100 μg 未満（約 1 μCi）を単回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
- ラロトレクチニブを単回経口投与後に［$^{14}$C］ラロトレクチニブを単回静脈内投与したときの薬物動態の評価
- ラロトレクチニブを単回経口投与後に［$^{14}$C］ラロトレクチニブを単回静脈内投与したときの尿中排泄の評価
- ［$^{14}$C］ラロトレクチニブを単回静脈内投与したときの放射能の糞中排泄の評価

副次目的

- ラロトレクチニブの安全性及び忍容性の検討

**試験方法**：

本試験は、健康男性被験者を対象とした単施設、非盲検、2 パート試験であった。

パート 1

パート 1 には、被験者を 6 例組入れた。スクリーニングは治験薬投与前 28 日以内に実施した。被験者は治験薬投与前日（第－1 日）に治験実施医療機関に入院した。第 1 日の朝、8 時間以上の絶食後

に［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤として単回経口投与した。被験者は、第 7 日～第 14 日に放射能の排泄量が以下の閾値に達した時点で退院した。

- 排泄された放射能が投与量の 90%以上

24 時間の採取間隔で 2 回連続して尿中及び糞中の放射能排泄量の合計が投与量の 1%以下となることを退院基準とし、第 9 日に 2 例、第 10 日に 3 例、第 14 日に 1 例が退院した。

パート 2

パート 2 にはパート 1 とは異なる被験者を 6 例組入れた。スクリーニングは治験薬投与前 28 日以内に実施した。被験者は第－1 日に治験実施医療機関に入院した。第 1 日の朝、8 時間以上の絶食後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（2mL）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。被験者は第 5 日に退院した。第 8 日（＋2 日）に被験者への電話にて追跡調査を実施した。

試験スケジュールは 5.3.1.1.1 R-12202/Table 9-1 及び 9-2 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.1.1.1 R-12202/Section 9.5.1.1.2 を参照。

**被験薬**：

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ経口液剤 20mg/mL（20μCi/mL）

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ注射剤約 7.58μg（約 1μCi）/2mL

ラロトレクチニブカプセル 100mg

**用法・用量**

パート 1：［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤として経口投与

パート 2：ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として経口投与し、1 時間後に［$^{14}$C］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）（2mL）を約 2 分間かけて静脈内投与

**投与期間**

単回投与

**選択・除外基準**：

年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18.5～32.0kg/m$^2$ の健康男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.1.1 R-12202/Section 9.3.1 及び 9.3.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

パート 1

血漿中ラロトレクチニブ濃度、血漿中及び血液中放射能濃度：

$C_{max}$、$t_{max}$、AUC(0-$t_{last}$)、AUC、%AUC($t_{last}$-∞)、$\lambda_z$、$t_{1/2}$、CL/F（血漿中ラロトレクチニブ濃度のみ算出）、終末相における見かけの分布容積（$V_z$/F）（血漿中ラロトレクチニブ濃度のみ算出）、血液中／血漿中放射能濃度の AUC 比、血漿中ラロトレクチニブ／血漿中放射能の AUC 比

尿中の放射能濃度：尿中排泄量（$A_{E,ur}$）、尿中排泄率（%$A_{E,ur}$）

糞中の放射能濃度：糞中排泄量（$A_{E,fec}$）、糞中排泄率（%$A_{E,fec}$）

パート 2

ラロトレクチニブ経口投与後の血漿中ラロトレクチニブ濃度：

$C_{max}$、$t_{max}$、AUC(0-$t_{last}$)、AUC、$\lambda_z$、$t_{1/2}$、F、CL/F、$V_z$/F

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ（約 1μCi）静脈内投与後の血漿中［$^{14}$C］ラロトレクチニブ濃度：

$C_{max}$、$t_{max}$、AUC(0-$t_{last}$)、AUC、$\lambda_z$、$t_{1/2}$、CL、終末相における分布容積（$V_z$）、定常状態における分布容積（$V_{ss}$）

尿中ラロトレクチニブ濃度、尿中［$^{14}$C］ラロトレクチニブ濃度及び尿中放射能濃度：

$A_{E,ur}$、$CL_R$（尿中ラロトレクチニブ濃度及び尿中［$^{14}$C］ラロトレクチニブ濃度のみ）、$\%A_{E,ur}$

糞中の放射能濃度：

$A_{E,fec}$、$\%A_{E,fec}$

排泄に関する薬物動態パラメータ：

検体採取間隔ごとの尿中及び糞中の合計排泄率（$\%f_e$）

**安全性の評価項目**：

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査及び理学的検査

**被験者数**：

目標被験者数

12 例（パート 1 及び 2：各 6 例）

設定根拠

本試験のパート 1 及び 2 の被験者数は、検出力に基づく統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去に実施した同様の吸収、代謝、排泄及び絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験を参考にして決定した。

**解析方法**：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

記述統計量を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後に発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、米国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver.4.03 を用いて分類し、グレード 5（死亡）、グレード 4（生命を脅かす）、グレード 3（高度）、グレード 2（中等度）及びグレード 1（軽度）の 5 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により「関連あり」又は「関連なし」とした。

## 2.7.6.1.2 成績

### 2.7.6.1.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

12 例（パート 1 及び 2：各 6 例）を試験に組入れ、全 12 例が試験を完了した（5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.1-1）。

#### 2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

全 12 例を SAF 及び PKS とした（5.3.1.1.1 R-12202/Listing 16.2.3-1）。

### 2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-1 に示す。

**表 2.7.6.1-1 人口統計学的特性（SAF）**

| Demographic | Part 1<br>100 mg [$^{14}$C]-larotrectinib<br>(N=6) | Part 2<br>100 mg oral dose larotrectinib +<br>< 100 µg IV dose [$^{14}$C]-larotrectinib<br>(N=6) | Overall<br>(N=12) |
|---|---|---|---|
| Mean age in years (SD) | 28 (12.6) | 35 (10.3) | 31 (11.4) |
| Mean weight in kg (SD) | 77.7 (11.92) | 80.0 (11.14) | 78.8 (11.06) |
| Mean height in cm (SD) | 174 (4.9) | 176 (6.7) | 175 (5.7) |
| Mean BMI in kg/m$^2$ (SD) | 25.6 (3.44) | 25.7 (2.84) | 25.6 (3.01) |
| Sex (n[%]) | | | |
| Male | 6 (100%) | 6 (100%) | 12 (100%) |
| Race (n[%]) | | | |
| White | 4 (66.7%) | 4 (66.7%) | 8 (66.7%) |
| Black or African American | 2 (33.3%) | 1 (16.7%) | 3 (25.0%) |
| Asian | --- | 1 (16.7%) | 1 (8.3%) |
| Ethnicity (n[%]) | | | |
| Hispanic or Latino | 1 (16.7%) | --- | 1 (8.3%) |
| Not Hispanic or Latino | 5 (83.3%) | 6 (100%) | 11 (91.7%) |

% = n/N*100

The nominal IV dose of [$^{14}$C]-larotrectinib was 7.58 µg

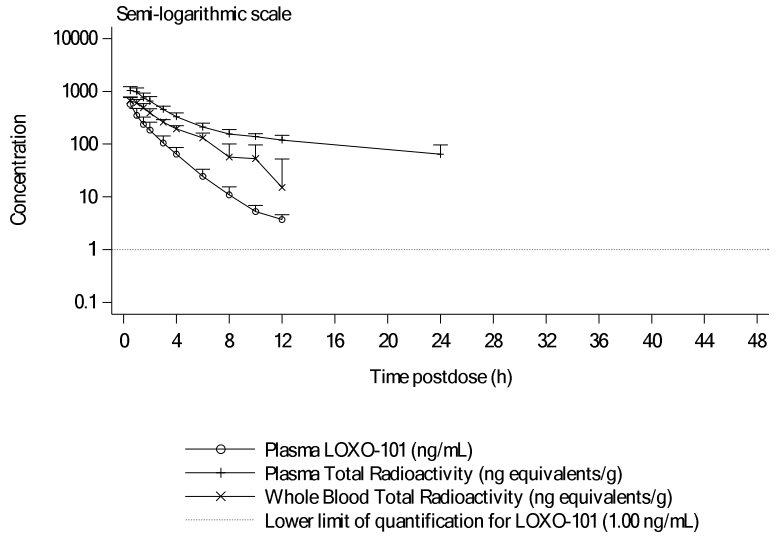
Source: 5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.1-2

### 2.7.6.1.2.2 薬物動態の結果

#### 2.7.6.1.2.2.1 血漿中濃度

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤として単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度並びに血漿中及び血液中放射能濃度推移を図 2.7.6.1-1 に示す（パート 1）。

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］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度及び血漿中［$^{14}$C］ラロトレクチニブ濃度推移を図 2.7.6.1-2 に示す（パート 2）。

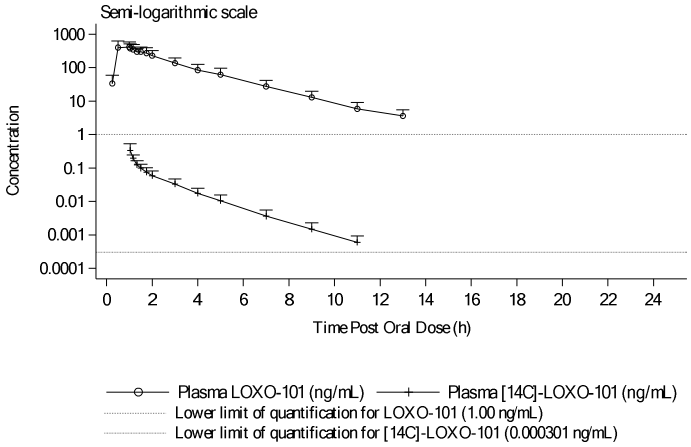



LOXO-101: Larotrectinib

X-axis truncated to 48 hours postdose since all individual concentrations for all analytes/matrices were below the limit of quantification starting at 48 hours postdose.

Source: 5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.1.1-1～3

図 2.7.6.1-1 [$^{14}$C] ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤として単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度並びに血漿中及び血液中放射能濃度推移（算術平均値＋SD）（パート 1、PKS、N＝6）




LOXO-101: Larotrectinib

X-axis truncated to 25 hours post oral dose (24 hours after start of IV infusion) since all individual concentrations for both analytes were below the limit of quantification thereafter.

For plotting purposes, [$^{14}$C]-larotrectinib concentrations were converted from pg/mL to ng/mL.

The nominal IV dose of [$^{14}$C]-larotrectinib was 7.58μg

Source: 5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.1.2-1

図 2.7.6.1-2 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] ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度及び血漿中 [$^{14}$C] ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値＋SD）（パート 2、PKS、N＝6）

### 2.7.6.1.2.2.2 薬物動態パラメータ

**パート 1**

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤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並びに放射能の血漿中及び血液中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に示す。

**表 2.7.6.1-2 ［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤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並びに放射能の血漿中及び血液中薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（パート 1、PKS）**

| Parameter | Plasma Larotrectinib (N=6) | Total Radioactivity in Plasma (N=6) | Total Radioactivity in Whole Blood (N=6) |
|---|---|---|---|
| AUC(0-$t_{last}$) (ng･h/mL)[a] | 954 (37.0) | 4860 (20.1) | 2090 (23.9) |
| AUC(ng･h/mL)[a] | 965 (36.6) | 6400 (21.9)[b] | 2520 (23.7)[b] |
| $C_{max}$ (ng/mL)[a] | 542 (35.8) | 1050 (16.0) | 669 (16.3) |
| $t_{max}$ (h) | 0.500 (0.500, 0.533) | 0.500 (0.500, 1.00) | 0.500 (0.500, 1.00) |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.294 (69.4) | 0.0576 (41.3)[b] | 0.209 (36.8)[b] |
| $t_{1/2}$ (h) | 2.93 (2.70) | 12.8 (4.68)[b] | 3.50 (1.41)[b] |
| CL/F (L/h) | 104 (36.7) | NA | NA |
| $V_z$/F (L) | 353 (109.5) | NA | NA |
| Plasma Larotrectinib/Total Radioactivity AUC Ratio | 0.164 (31.8)[b] | NA | NA |
| Blood/Plasma AUC Ratio | NA | NA | 0.384 (20.5)[b] |

Geometric mean (geometric CV%) results are presented unless otherwise indicated. Median (minimum, maximum) is presented for $t_{max}$. Arithmetic mean (SD) results are presented for $t_{1/2}$. Part 1 dose = 100 mg oral dose [$^{14}$C]-larotrectinib (~100 µCi). Plasma Larotrectinib/Total Radioactivity AUC Ratio and Blood/Plasma AUC Ratio calculated using AUC values;

a: Units for AUCs and $C_{max}$ for plasma and whole blood total radioactivity are ng-eq･h/g and ng-eq/g, respectively.

b: n < 6.

Source: 5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.2.1-1～3

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤として単回経口投与したとき、ラロトレクチニブは速やかに吸収され、$t_{max}$（中央値）は最初の採血ポイントである 0.500 時間（範囲：0.500～0.533 時間）であった。$C_{max}$ 到達後、血漿中ラロトレクチニブ濃度は速やかに低下し、$t_{1/2}$［算術平均値〔標準偏差（SD）〕］は、2.93（2.70）時間であった。

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤として単回経口投与したとき、血漿中及び血液中放射能は速やかに認められ、各マトリックスの $t_{max}$（中央値）は、最初の採血ポイントである 0.500 時間（範囲：0.500～1.00 時間）であった。$C_{max}$ 到達後、血漿中及び血液中放射能濃度は、投与後 8～12 時間までほぼ並行して低下した。

血漿中放射能の AUC（幾何平均値）は6,400ng-eq･h/gであり、血液中放射能の AUC（2,520ng-eq･h/g）に比べて高かった。算出可能であった 6 例中 4 例での血液／血漿の放射能の AUC 比（幾何平均値）は 0.384 であり、赤血球への放射能の取り込みが少ないことが示唆された。

血漿中放射能の AUC（幾何平均値）は 6,400ng-eq･h/g であり、血漿中ラロトレクチニブの AUC（965ng･h/mL）よりも高かった。算出可能であった 6 例中 5 例での血漿中ラロトレクチニブ／血漿中放射能の AUC 比（幾何平均値）より、ラロトレクチニブの未変化体は血漿中放射能の約 16%を占めていたことから、ラロトレクチニブは広範な代謝をうけ、放射能のほとんどはラロトレクチニブの代謝物と関連していることが示唆された。血漿中放射能の $t_{1/2}$（算術平均値）が血漿中ラロトレクチニブよりも長いことから、代謝物の存在が示唆された。

**パート 2**

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］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したときのラロトレクチニブ及び［$^{14}$C］ラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 に示す。

**表 2.7.6.1-3 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］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したときのラロトレクチニブ及び［$^{14}$C］ラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（パート 2、PKS）**

| Parameter | Plasma Larotrectinib (N = 6) | Plasma [$^{14}$C]-larotrectinib (N = 6) |
|---|---|---|
| AUC(0-$t_{last}$) (ng･h/mL) | 1010 (44.0) | NA |
| AUC(0-$t_{last}$) (pg･h/mL) | NA | 216 (40.8) |
| AUC (ng･h/mL) | 1020 (43.8) | NA |
| AUC (pg･h/mL) | NA | 217 (40.6) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 418 (39.8) | NA |
| $C_{max}$ (pg/mL) | NA | 301 (59.0) |
| $t_{max}$ (h) | 0.708 (0.500, 1.03) | 0.0333 (0.0333, 0.167) |
| $t_{1/2}$ (h) | 2.91 (1.52) | 1.38 (0.105) |
| CL/F (L/h) | 98.0 (43.8) | NA |
| CL (L/h) | NA | 33.6 (42.0) |
| $V_z$/F (L) | 374 (47.5) | NA |
| $V_z$ (L) | NA | 66.5 (39.8) |
| $V_{ss}$ (L) | NA | 48.3 (38.1) |
| F | 0.343 (6.7) | NA |

Geometric mean (geometric CV%) results are presented unless otherwise indicated. Median (minimum, maximum) is presented for $t_{max}$. Arithmetic mean (SD) results are presented for $t_{1/2}$. Part 2 dose = 100 mg oral dose larotrectinib + 7.58 µg IV dose [$^{14}$C]-larotrectinib.

Source: 5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.2.2-1

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たとき、ラロトレクチニブは速やかに吸収され、$t_{max}$（中央値）は 0.708 時間（範囲：0.500～1.03 時間）であった。また、速やかに消失し、$t_{1/2}$〔算術平均値（SD）〕は 2.91（1.52）時間であった。

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したときの血漿中［$^{14}$C］ラロトレクチニブ濃度は 2 分間の静脈内投与終了直後に $C_{max}$ となり、$t_{max}$（中央値）は 0.0333 時間（範囲：0.0333～0.167 時間）であった。血漿中［$^{14}$C］ラロトレクチニブ濃度は速やかに低下し、$t_{1/2}$〔算術平均値（SD）〕は 1.38（0.105）時間であった。血漿中［$^{14}$C］ラロトレクチニブの CL（幾何平均値）は 33.6L/h であった。血漿中［$^{14}$C］ラロトレクチニブの $V_z$（幾何平均値）は

66.5L、$V_{ss}$（幾何平均値）は 48.3L であり、これらは 70kg のヒトの体内総水分量（42L）をわずかに超えており、静脈内投与後に［$^{14}$C］ラロトレクチニブが組織に分布したことを示した。

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たときの血漿中ラロトレクチニブの AUC［幾何平均値〔幾何変動係数（CV）%〕］は 1,020ng･h/mL（43.8%）であり、［$^{14}$C］ラロトレクチニブを静脈内投与したときの血漿中［$^{14}$C］ラロトレクチニブの AUC〔幾何平均値（幾何 CV%）〕は 217pg･h/mL（40.6%）であった。経口及び静脈内投与したときの投与量で補正した血漿中曝露量に基づくと、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 0.343（又は 34.3%）（範囲：32.2%～37.3%）であった（5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.2.2-1）。

### 2.7.6.1.2.2.3 マスバランス及び排泄

#### パート 1

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤として単回経口投与したときの最終の検体採取時点までに排泄された放射能（算術平均値）は糞中で 57.8%、尿中で 39.2%であった。投与された放射能の大部分（85.7%）が、投与 96 時間後までに排泄された。尿中の放射能は、ほとんどの被験者で投与 192 時間後までに定量下限未満となった。糞中の放射能は、ほとんどの被験者でそれぞれの最終採取時点である投与 192 時間（2 例）、216 時間（3 例）及び 288 時間（1 例）後で定量可能であった。尿中及び糞中の放射能の合計排泄率（算術平均値）は投与後 312 時間で 97.1%（範囲：92.1%～99.8%）であった（5.3.1.1.1 R-12202/Appendix 16.2.5.3 Table 6）。

#### パート 2

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］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したときの尿中及び糞中への排泄量並びにそれらの合計について、ラロトレクチニブ、［$^{14}$C］ラロトレクチニブ及び放射能のそれぞれの薬物動態パラメータを算出し表 2.7.6.1-4 に示す。

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たときのラロトレクチニブ未変化体の尿中排泄率（幾何平均値）は 8.33%（範囲：7.27%～11.5%）であった。経口投与したときのラロトレクチニブの $CL_R$（幾何平均値）は 8.16L/h（範囲：4.78～12.2L/h）であった（5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.2.2-2）。ラロトレクチニブの $CL_R$（幾何平均値）は腎の糸球体ろ過速度（約 7.5L/h）[1)]と同程度であった。

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したときの［$^{14}$C］ラロトレクチニブ未変化体の尿中排泄率（幾何平均値）は 29.1%（範囲：25.1%～34.6%）であった。静脈内投与したときの［$^{14}$C］ラロトレクチニブの $CL_R$（幾何平均値）は 9.78L/h（範囲：6.14～15.7L/h）であった（5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.2.2-2）。ラロトレクチニブと同様に、［$^{14}$C］ラロトレクチニブの $CL_R$（幾何平均値）は、腎の糸球体ろ過速度（約 7.5L/h）[1)]と同程度であった。$CL_R$ は［$^{14}$C］ラロトレクチニブの全身クリアランス（幾何平均値）の約 29%であった（5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.2.2-1）。

［$^{14}$C］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したときの尿中及び糞中の放射能の排泄率（幾何平均値）は、投与開始後 96 時間で 88.7%（範囲：78.3%～103%）であった。放射能の尿中排泄率（幾何平均値）は 53.2%（範囲：49.6%～57.7%）、糞中排泄率（幾何平均値）は 34.7%（範囲：25.3%～51.4%）であり（5.3.1.1.1 R-12202/Table

14.2.2.2-2）、放射能の排泄の主要経路は腎排泄であった。糞中に排泄された放射能は、［$^{14}$C］ラロトレクチニブ及びその代謝物が胆汁中排泄又は直接腸管へ排泄されたものと考えられた。

**表 2.7.6.1-4 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たとき及び［$^{14}$C］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したときの尿中、糞中及び糞尿中の合計排泄量についてのラロトレクチニブ、［$^{14}$C］ラロトレクチニブ及び放射能の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（パート 2、PKS）**

| Parameter | Larotrectinib (N = 6) | [$^{14}$C]-larotrectinib (N = 6) | Total Radioactivity (N = 6) |
|---|---|---|---|
| $A_{E,ur}$ (mg) | 8.33 (17.3) | NA | NA |
| $A_{E,ur}$ (μg)[a] | NA | 2.13 (9.2) | 3.89 (4.7) |
| $\%A_{E,ur}$ (%) | 8.33 (17.3) | 29.1 (11.4) | 53.2 (6.4) |
| (L/h) | 8.16 (35.4) | 9.78 (39.5) | NA |
| $A_{E,fec}$ (μg-eq) | NA | NA | 2.54 (27.0) |
| $\%A_{E,fec}$ (%) | NA | NA | 34.7 (26.1) |
| $\%f_e$ (%) | NA | NA | 88.7 (9.1) |

Part 2 dose = 100 mg oral dose larotrectinib + 7.58 μg IV dose [$^{14}$C]-larotrectinib.

Cum $\%A_{E,ur}$ was calculated using actual doses administered (as per 5.3.1.1.1 R-12202/Listing 16.2.5-1 for larotrectinib and 5.3.1.1.1 R-12202/Listing 16.2.5-2 for [$^{14}$C]-larotrectinib and Total Radioactivity)

a: Unit for $A_{E,ur}$ of total radioactivity is μg-eq.

Source: 5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.2.2.2-2

### 2.7.6.1.2.2.4 代謝物プロファイル及び代謝物の特性

**パート 1**

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（5.3.1.1.1 R-12202/Figure 11-3）、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（5.3.1.1.1 R-12202/Appendix 16.2.5.4 Figure 50）。

すべての被験者で、血漿中の主要な放射性標識体は、ラロトレクチニブ及びその代謝物の M-14 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)の中でも最も多い成分で、それぞれ血漿中総放射能曝露量の 22.3%及び 29.7%を占めていた（5.3.1.1.1 R-12202/Appendix 16.2.5.4 Table B）。ラロトレクチニブは尿中及び糞中合計の放射能の 25.4%、M-14 は尿中放射能量の 9.38%を占めた（5.3.1.1.1 R-12202/Appendix 16.2.5.4 Table C、D）。

### 2.7.6.1.2.3 安全性の結果

パート 1 では、4／6 例（66.7%）に TEAE が発現した。3／6 例（50.0%）に発現した便通不規則、便秘及び浮動性めまい（各 1 例）は治験薬と関連のある TEAE と判断され、1／6 例（16.7%）に発現した血管穿刺部位出血は治験薬と関連のない TEAE と判断された（5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.3.1-2、14.3.1-4）。

パート 2 では、2／6 例（33.3%）に TEAE が発現した。2／6 例（33.3%）に発現した下痢及び血便排泄（各 1 例）は治験薬と関連のない TEAE と判断された（5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.3.1-2、14.3.1-4）。

死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった（5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.3.2.1-1、14.3.2.1-2、14.3.2.2-1、14.3.2.2-2）。

すべての TEAE の重症度は軽度（グレード 1）であった（5.3.1.1.1 R-12202/Table 14.3.1-1）。

すべての TEAE は回復し、TEAE により治験薬の投与又は試験を中止した被験者はいなかった（5.3.1.1.1 R-12202/Listing 16.2.7-1）。

臨床検査値、バイタルサイン、ECG 又は理学的検査に臨床的に意味のある所見は報告されなかった（5.3.1.1.1 R-12202/Listing 16.2.8-2～9）。

### 2.7.6.1.3 結論

**薬物動態（パート 1）**

- ［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤として単回経口投与したとき、ラロトレクチニブは速やかに吸収され消失した。$t_{max}$（中央値）は 0.500 時間、$t_{1/2}$（算術平均値）は 2.93 時間であった。

- 放射能は血漿中及び血液中に速やかに認められた〔各マトリックスの $t_{max}$（中央値）0.500 時間〕。$t_{1/2}$（算術平均値）は、血漿中で 12.8 時間、血液中で 3.50 時間であった。

- 血液／血漿の放射能の AUC 比（幾何平均値）は 0.384 であり、赤血球への放射能の取り込みが少ないことが示された。

- 血漿中ラロトレクチニブ／血漿中放射能の AUC 比（幾何平均値）より、ラロトレクチニブ未変化体は血漿中放射能の約 16%を占めていた。

- 投与 312 時間後までに尿中及び糞中に排泄された放射能（合計の平均値）は 97.1%（糞中 57.8%及び尿中 39.2%）であった。放射能の大部分（85.7%）が、投与 96 時間後までに排泄された。

- パート 1 の代謝物プロファイルの特性では、ラロトレクチニブは血漿中総放射能の 18.6%、尿中及び糞中合計の放射能の 25.4%を占めた。

- 酸化と、二次的な還元及びグルクロン酸抱合を伴う酸化的 N - 脱アルキル化がラロトレクチニブの主要な代謝経路であった。二次的なグルクロン酸抱合体である M-14 は、最も多く体内にみられ排泄される代謝物であり、血漿中放射能曝露量（AUC）の 25.7%、尿中放射能量の 9.38%を占めた。

**薬物動態（パート 2）**

- 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［$^{14}$C］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回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は 34.3%であった。

- 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、ラロトレクチニブは速やかに吸収され消失した。$t_{max}$（中央値）は 0.708 時間、$t_{1/2}$（算術平均値）は 2.91 時間であった。

- ［$^{14}$C］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したとき、［$^{14}$C］ラロトレクチニブは血漿中に速やかに認められ、$t_{max}$（中央値）は 2 分間の静脈内投与終了直後の 0.0333 時間であった。［$^{14}$C］ラロトレクチニブは $t_{1/2}$（算術平均値）1.38 時間で速やかに消失した。

- 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たとき、ラロトレクチニブ未変化体の 8.33%は尿中に排泄された。［$^{14}$C］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したとき、［$^{14}$C］ラロトレクチニブ未変化体の 29.1%は尿中に排泄された。

- 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 $CL_R$（幾何平均値）は 8.16L/h、［$^{14}$C］ラロトレクチニブを単回静脈内投与したときでは 9.78L/h であった。

- ［$^{14}$C］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したとき、放射能の尿中及び糞中排泄率（算術平均値）の合計は 89.0%（範囲：78.3%～103%）であった。放射能の主要排泄経路は腎排泄であり、53.2%が尿中、34.7%が糞中に排泄された。

**安全性**

- パート 1 にて［$^{14}$C］ラロトレクチニブ 100mg（約 100μCi）を液剤として単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

- パート 2 にてラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として単回経口投与し、1 時間後に［$^{14}$C］ラロトレクチニブ約 7.58μg（約 1μCi）を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

1) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-1095.

## 2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験：試験 20291（報告書番号 R-12203）

参照項目：5.3.1.2.1 R-12203

### 2.7.6.2.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

健康被験者を対象として、ラロトレクチニブカプセルを食後又は空腹時に単回経口投与したとき及びラロトレクチニブ液剤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相対的バイオアベイラビリティを評価する単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験

**実施医療機関**：1 ヵ国 1 施設（米国）

**試験期間**：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

**開発のフェーズ**：第 I 相

**目的**：

主要目的

- 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、高脂肪食がラロトレクチニブの薬物動態に及ぼす影響の検討
- 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ラロトレクチニブの相対的バイオアベイラビリティの検討

副次目的

- 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安全性及び忍容性の検討

**試験方法**：

本試験は、健康被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験であった。

被験者のスクリーニングは初回の治験薬投与前 28 日以内に実施し、18 例を組入れた。

初回の治験薬投与前に被験者を 6 通りの投与順序のいずれかに無作為に割付けた。各投与順序には男女それぞれ 1 例以上を割付けた。

各期の第 1 日に、被験者はラロトレクチニブをカプセル剤として空腹時単回経口投与（投与方法 A）、ラロトレクチニブをカプセル剤として食後単回経口投与（投与方法 B）又はラロトレクチニブを液剤として空腹時単回経口投与（投与方法 C）のいずれかの方法で治験薬の投与を受けた。

投与方法 A 及び C では、被験者は治験薬投与前夜より 10 時間以上絶食し、投与後は 4 時間以上の絶食を継続した。

投与方法 B では、被験者は治験薬投与前夜より治験薬投与 30 分前まで 10 時間以上絶食し、高脂肪食を 30 分以内にすべて摂取した後に治験薬の投与を受けた。

被験者はラロトレクチニブカプセル剤、ラロトレクチニブ液剤をいずれも約 240mL の水と共に経口投与した。

投与方法 C では、ラロトレクチニブ液剤を投与注入器で経口投与した後、投与注入器を水で 2 回すすぎ、その水も被験者に服用させた。1 回のすすぎに使用した水の量は、ラロトレクチニブ液剤の量とおおよそ同じであった。被験者は投与注入器をすすいだ水を飲んだ後、残りの水で口をすすいでその水を飲んだ（口腔内にラロトレクチニブ液剤が全く残らないようにするため）。

各期の治験薬投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

被験者は各期の治験薬投与前 1 日（第－1 日）から投与 48 時間後の採血又は検査まで治験実施医療機関に入院した。

試験スケジュールは 5.3.1.2.1 R-12203/Table 9-1 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.1.2.1 R-12203/Section 9.5.4 を参照。

**被験薬**：

ラロトレクチニブカプセル 100mg

ラロトレクチニブ経口液剤 20mg/mL

**用法・用量**

投与方法 A：ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として、空腹時に経口投与

投与方法 B：ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として、食後に経口投与

投与方法 C：ラロトレクチニブ 100mg を液剤（5mL）として、空腹時に経口投与

**投与期間**

単回投与

**選択・除外基準**：

年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18.5～32.0kg/$m^2$ の健康な男性及び女性（妊娠する可能性のない女性に限る）

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.1 R-12203/Section 9.3.1 及び 9.3.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

血漿中パラメータ：AUC(0-$t_{last}$)、AUC、%AUC($t_{last}$-∞)、$C_{max}$、$t_{max}$、$\lambda_z$、$t_{1/2}$

尿中パラメータ：尿中排泄量($A_{E,ur}$)、$CL_R$、尿中排泄率(%$A_{E,ur}$)

**安全性の評価項目**：

臨床検査、理学的検査、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）及び有害事象

**被験者数**：

目標被験者数

18 例

設定根拠

被験者数は検出力 80%以上及び第一種の過誤（αエラー）5%として算出した。試験製剤／標準製剤の比の 90%信頼区間（CI）が 80%～125%の範囲内となる確率を検出力の定義とした。真の比を 95%～105%と仮定し、個体内幾何変動係数（CV%）を 15%と推定し（試験 14001 の中間の薬物動態結果に基づく）計算に用いた。

**解析方法**：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

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）を評価するため、対数変換した薬物動態パラメータ〔AUC(0-$t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$〕を分散分析（ANOVA）により比較した。ANOVA モデルには、投与方法、投与期及び投与順序を固定効果並びに被験者（投与順序にネストされている）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%CI を得た。これらの結果を逆対数変換して元のスケールとし、幾何最小二乗平均値、幾何平均比及び 90%CI を算出した。このモデルの適合度は、Q－Q プロットで残差の正規性を検討することにより評価した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、米国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver.4.03 を用いて分類し、グレード 5（死亡）、グレード 4（生命を脅かす）、グレード 3（高度）、グレード 2（中等度）及びグレード 1（軽度）の 5 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により「関連あり」又は「関連なし」とした。

## 2.7.6.2.2 成績

### 2.7.6.2.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

18 例を試験に組入れ、各投与順序に無作為に割付けた。そのうち 16 例が試験を完了した（5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.1.1.1）。

2 例（投与順序 CAB 及び BAC：各 1 例）はいずれも第 2 期の第 3 日に試験を中止した。中止の理由は、先天性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト（WPW）症候群を示す無症候性の ECG 所見が認められたため、治験責任（分担）医師の判断に基づく安全措置であった（5.3.1.2.1 R-12203/Section 12.5.2）。

#### 2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

全 18 例を PKS 及び SAF とした。

治験実施計画書に従い、スクリーニング時に病歴を報告することとしていたが、治験実施計画書の重大な逸脱が以下のとおり 2 例に報告された（5.3.1.2.1 R-12203/Appendix 16.2.2）。

- スクリーニング時に心拍変調の病歴を報告していた被験者。スクリーニング及びその後のすべての ECG でデルタ波及び PR 間隔短縮を伴う WPW 症候群の兆候が示されていたが、本試験の第 2 期まで認識されていなかった。問診時、被験者は WPW 症候群の病歴を否定したが、心臓除細動で処置された不整脈があったことを認めた。本被験者はこれらの所見のため試験を中止した。

- スクリーニング時に病歴として心血管系の問題を報告しなかった被験者。本試験の第 2 期に、ECG 検査で WPW 症候群を示す所見が示された。被験者に WPW 症候群の病歴を尋ねたものの、被験者はこの先天性疾患を認識していなかった。本被験者はこれらの所見のため試験を中止した。

上記の 2 例のデータは、妥当で頑健であり評価可能なものと判断し PKS とした。

#### 2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

**表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性**

| | | Randomized Treatment Sequence | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trait | | ABC | ACB | BAC | BCA | CAB | CBA | Overall |
| Gender | Female | 1 (33%) | 1 (33%) | 1 (33%) | 1 (33%) | 1 (33%) | 1 (33%) | 6 (33%) |
| | Male | 2 (67%) | 2 (67%) | 2 (67%) | 2 (67%) | 2 (67%) | 2 (67%) | 12 (67%) |
| Race | Black or African American | 0 (0%) | 1 (33%) | 0 (0%) | 1 (33%) | 0 (0%) | 1 (33%) | 3 (17%) |
| | White | 3 (100%) | 2 (67%) | 3 (100%) | 2 (67%) | 3 (100%) | 2 (67%) | 15 (83%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 3 (100%) | 1 (33%) | 2 (67%) | 2 (67%) | 2 (67%) | 2 (67%) | 12 (67%) |
| | Not Hispanic or Latino | 0 (0%) | 2 (67%) | 1 (33%) | 1 (33%) | 1 (33%) | 1 (33%) | 6 (33%) |
| Age[a] (yrs) | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 18 |
| | Mean | 36.0 | 39.7 | 53.3 | 45.7 | 44.0 | 38.7 | 42.9 |
| | SD | 2.65 | 11.93 | 0.58 | 8.02 | 4.36 | 5.69 | 8.09 |
| | Minimum | 34 | 26 | 53 | 38 | 39 | 34 | 26 |
| | Median | 35.0 | 45.0 | 53.0 | 45.0 | 46.0 | 37.0 | 45.0 |
| | Maximum | 39 | 48 | 54 | 54 | 47 | 45 | 54 |
| Height (cm) | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 18 |
| | Mean | 163.7 | 174.3 | 166.7 | 172.7 | 166.0 | 171.3 | 169.1 |
| | SD | 9.07 | 11.85 | 14.98 | 10.97 | 14.00 | 7.51 | 10.60 |
| | Minimum | 154 | 167 | 150 | 164 | 152 | 164 | 150 |
| | Median | 165.0 | 168.0 | 171.0 | 169.0 | 166.0 | 171.0 | 168.5 |
| | Maximum | 172 | 188 | 179 | 185 | 180 | 179 | 188 |
| Weight (kg) | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 18 |
| | Mean | 73.60 | 82.67 | 75.20 | 77.57 | 68.80 | 79.47 | 76.22 |
| | SD | 12.898 | 7.366 | 12.910 | 10.098 | 17.369 | 5.052 | 10.802 |
| | Minimum | 62.2 | 74.8 | 62.0 | 66.3 | 57.5 | 73.8 | 57.5 |
| | Median | 71.00 | 83.80 | 75.80 | 80.60 | 60.10 | 81.10 | 78.20 |
| | Maximum | 87.6 | 89.4 | 87.8 | 85.8 | 88.8 | 83.5 | 89.4 |
| BMI (kg/m²) | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 18 |
| | Mean | 27.347 | 27.343 | 26.980 | 25.983 | 24.620 | 27.117 | 26.565 |
| | SD | 1.9110 | 2.3912 | 0.9110 | 1.8142 | 2.8121 | 1.5718 | 1.9581 |
| | Minimum | 26.14 | 25.39 | 25.95 | 24.78 | 21.70 | 25.36 | 21.70 |
| | Median | 26.350 | 26.630 | 27.310 | 25.100 | 24.850 | 27.600 | 26.490 |
| | Maximum | 29.55 | 30.01 | 27.68 | 28.07 | 27.31 | 28.39 | 30.01 |

Treatment A: 100 mg Larotrectinib capsule (fasted)

Treatment B: 100 mg Larotrectinib capsule (fed)

Treatment C: 100 mg Larotrectinib solution (fasted)

a: Age is calculated from the date of first dosing

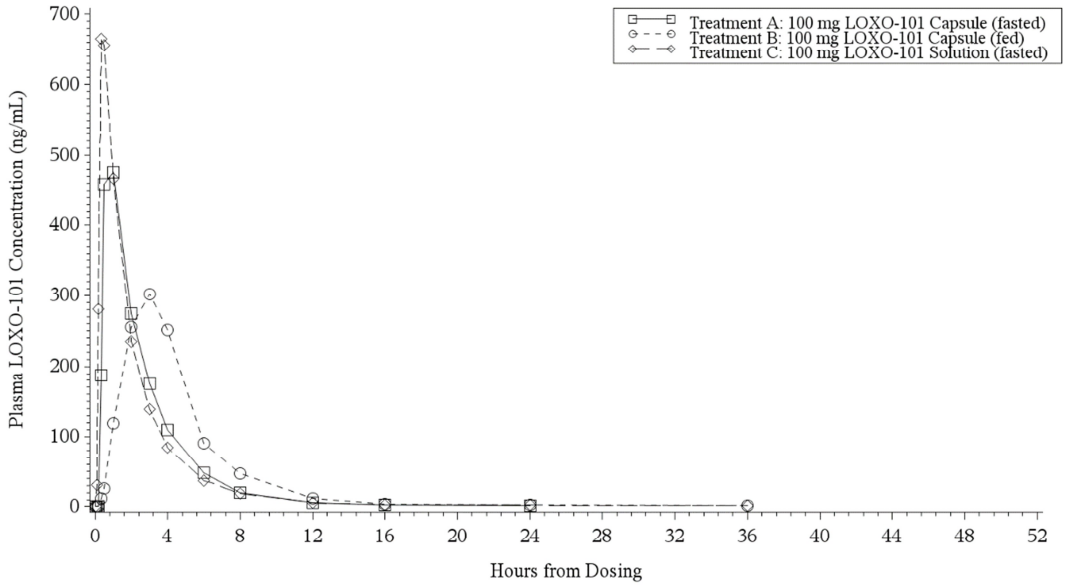
Source: 5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.1.1.3

## 2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

### 2.7.6.2.2.2.1 血漿中濃度

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）、ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として食後（投与方法 B）及びラロトレクチニブ 100mg を液剤として空腹時（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 2.7.6.2-1 に示す。

血漿中ラロトレクチニブ濃度（算術平均値）は、カプセル剤として空腹時に投与したとき（投与方法 A）、カプセル剤として食後に投与したとき（投与方法 B）及び液剤として空腹時に投与したとき（投与方法 C）でそれぞれ投与 1 時間、3 時間及び 20 分後にピークに到達し、その後、多相性の低下を示した。血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値）は、液剤として空腹時に投与したとき（投与方法 C）では、カプセル剤として空腹時に投与したとき（投与方法 A）及びカプセル剤として食後に投与したとき（投与方法 B）に比べて高いピークを示し、カプセル剤を食後に投与したとき（投与方法 B）では最も低いピークを示した。




LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.2.1.1～3

**図 2.7.6.2-1 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）、ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として食後（投与方法 B）及びラロトレクチニブ 100mg を液剤として空腹時（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）**

### 2.7.6.2.2.2.2 薬物動態パラメータ

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）、ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として食後（投与方法 B）及びラロトレクチニブ 100mg を液剤として空腹時（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血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に示す。

**食事の影響（投与方法 A と B の比較）**

血漿中ラロトレクチニブの $C_{max}$（幾何平均値）は、カプセル剤として空腹時に投与したとき（投与方法 A）では、カプセル剤として食後に投与したとき（投与方法 B）と比べて高かった（それぞれ 509.5 及び 325.3ng/mL）。全体的な曝露量〔AUC(0-$t_{last}$)及び AUC〕（いずれも幾何平均値）は、カプセル剤として食後に投与したときの方がわずかに高かった。食後に投与したと

きの $t_{max}$（中央値）は、空腹時に投与したときよりも 2 時間を超えて遅延した（食後投与：3.0 時間、空腹時投与：0.8 時間）。

**剤形の影響（投与方法 C と A の比較）**

血漿中ラロトレクチニブの $C_{max}$（幾何平均値）は、液剤として空腹時に投与したとき（投与方法 C）に、カプセル剤を空腹時に投与したとき（投与方法 A）と比べて高く（687.1ng/mL）、$t_{max}$（中央値）は約 20 分早かった。AUC は投与方法間で同程度であった。

**表 2.7.6.2-2 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）、ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として食後（投与方法 B）及びラロトレクチニブ 100mg を液剤として空腹時（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血漿中薬物動態パラメータ（PKS）**

| Pharmacokinetic Parameters | Treatment A N=18 | Treatment B N=17 | Treatment C N=17 |
|---|---|---|---|
| AUC(0-$t_{last}$) (ng･h/mL) | 1265 (37.1) | 1333 (40.3) | 1310 (36.6) |
| AUC (ng･h/mL) | 1324 (34.9)[a] | 1346 (43.2)[b] | 1323 (36.6) |
| %AUC($t_{last}$-∞) (%) | 0.6725 (50.8)[a] | 0.7003 (43.1)[b] | 0.8158 (73.3) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 509.5 (43.7) | 325.3 (30.8) | 687.1 (41.6) |
| $t_{max}$ (h) | 0.761 (0.46, 2.00) | 3.000 (2.00, 4.08) | 0.437 (0.21, 1.01) |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.2347 (± 0.14351)[a] | 0.1863 (± 0.12120)[b] | 0.1976 (± 0.13015) |
| $t_{1/2}$ (h) | 4.125 (± 2.3001)[a] | 5.040 (± 2.4190)[b] | 5.593 (± 3.7709) |

Treatment A: 100 mg larotrectinib Capsule (fasted)

Treatment B: 100 mg larotrectinib Capsule (fed)

Treatment C: 100 mg larotrectinib Solution (fasted)

AUCs and $C_{max}$ are presented as geometric mean (geometric CV%)

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

Other parameters are presented as arithmetic mean (±SD)

a: N=16

b: N=14

Source: 5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.2.1.4～6

**尿中薬物動態パラメータ**

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）、ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として食後（投与方法 B）及びラロトレクチニブ 100mg を液剤として空腹時（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 2.7.6.2-3 に示す。

尿中ラロトレクチニブ濃度は、大部分の被験者で最初の採尿期間（投与 0～4 時間後）から測定可能であった。

投与後 48 時間にわたるラロトレクチニブ未変化体の尿中総排泄量〔$A_{E,ur}$(0-48)〕は、ラロトレクチニブをカプセル剤として空腹時又は食後に投与したとき（投与方法 A 及び B）で同程度であり、液剤として空腹時に投与したとき（投与方法 C）でわずかに多かった。投与後 48 時間にわたる排泄率〔%$A_{E,ur}$(0-48)〕は投与量の 12.3%～13.4%であった。$CL_R$（算術平均値）は 9,016～9,376mL/h であった。

**表 2.7.6.2-3 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）、ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として食後（投与方法 B）及びラロトレクチニブ 100mg を液剤として空腹時（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）**

| Pharmacokinetic Parameters | Treatment A N=18 | Treatment B N=17 | Treatment C N=17 |
|---|---|---|---|
| $A_{E,ur}$ (0-4) (ng) | 9696000 (± 3830100) | 7258000 (± 4539200) | 11030000 (± 6506300) |
| $A_{E,ur}$ (4-8) (ng) | 1977000 (± 1143500) | 4249000 (± 2057300) | 1459000 (± 714850) |
| $A_{E,ur}$ (8-12) (ng) | 358900 (± 223050) | 518100 (± 259020) | 523200 (± 389640) |
| $A_{E,ur}$ (12-24) (ng) | 197800 (± 112460) | 303100 (± 228630) | 246500 (± 158850) |
| $A_{E,ur}$ (24-48) (ng) | 103000 (± 69536) | 153300 (± 94154) | 130900 (± 87879) |
| $A_{E,ur}$ (0-48) (ng) | 12330000 (± 5037600) | 12480000 (± 5343500) | 13390000 (± 7030000) |
| $CL_R$ (mL/h) | 9248 (± 2280.5)[a] | 9016 (± 3197.9)[b] | 9376 (± 3144.5) |
| $\%A_{E,ur}$ (0-48) (%) | 12.3323 (± 5.03760) | 12.4814 (± 5.34353) | 13.3865 (± 7.03003) |

Treatment A: 100 mg larotrectinib Capsule (fasted)

Treatment B: 100 mg larotrectinib Capsule (fed)

Treatment C: 100 mg larotrectinib Solution (fasted)

All urine parameters are presented as arithmetic mean (±SD)

Unless otherwise noted, calculated values are calculated using actual time intervals and summarized by nominal time intervals.

For the calculation of summary statistics and urinary excretion parameters, concentration values that are below the limit of quantitation (<5.00) are treated as 0.00.

a: N=16

b: N=14

Source: 5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.2.1.10～15

### 2.7.6.2.2.2.3 統計学的評価

**食事の影響（投与方法 A と B の比較）**

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たとき（投与方法 A）とラロトレクチニブ 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）のラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータの ANOVA による比較を表 2.7.6.2-4 に示す。

ラロトレクチニブの AUC($0\text{-}t_{last}$)及び AUC から算出された、カプセル剤として食後に投与したとき（投与方法 B）と空腹時に投与したとき（投与方法 A）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。しかし、$C_{max}$ から算出された幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は、80%～125%の範囲外であった。これらの結果から、ラロトレクチニブの総曝露量〔AUC 及び AUC($0\text{-}t_{last}$)〕は空腹時及び食後に投与したときで同程度であったが、ピーク時の曝露量は同程度ではなかったことが示された。

**表 2.7.6.2-4 ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として空腹時又は食後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（投与方法 B／投与方法 A）（PKS）**

| | Treatment B (Test) | | Treatment A (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSmean | N | Geometric LSmean | 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 larotrectinib Capsule (fed) (test)

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

Parameters were ln-transformed prior to analysis.

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

Geometric mean ratios (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

**剤形の影響（投与方法 C と A の比較）**

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たとき（投与方法 A）とラロトレクチニブ 100mg を液剤として空腹時に単回経口投与したとき（投与方法 C）のラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータの ANOVA による比較を表 2.7.6.2-5 に示す。

**表 2.7.6.2-5 ラロトレクチニブ 100mg 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（投与方法 C／投与方法 A）（PKS）**

| | Treatment C (Test) | | Treatment A (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSmean | N | Geometric LSmean | 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 larotrectinib Solution (fasted) (test)

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

Parameters were ln-transformed prior to analysis.

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

ラロトレクチニブの AUC(0-$t_{last}$)及び AUC から算出された、液剤として空腹時に投与したとき（投与方法 C）とカプセル剤として空腹時に投与したとき（投与方法 A）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。しかし、$C_{max}$ から算出された幾何最小二乗平均値の比の 90%CI は、80%～125%の範囲外であった。これらの結果から、ラロトレクチニブの

総曝露量〔AUC 及び AUC(0-$t_{last}$)〕は液剤及びカプセル剤として投与したときで同程度であったが、ピーク時の曝露量は同程度ではなかったことが示された。

### 2.7.6.2.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.2-6 に示す。

3／18 例（17%）に 4 件の TEAE が発現した。その内訳はラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として空腹時に単回経口投与したとき（投与方法 A）では 2／18 例（11%）、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）及びラロトレクチニブ 100mg を液剤として空腹時に単回経口投与したとき（投与方法 C）ではそれぞれ 1／17 例（6%）であった。TEAE は 2 件が治験薬と関連あり、2 件が治験薬と関連なしと治験責任（分担）医師により判断された。

**表 2.7.6.2-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）**

| | | Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA Ver. 18.0 Adverse Events | 器官別大分類 基本語 | A | B | C | Overall |
| Number of Subjects Dosed | | 18 (100%) | 17 (100%) | 17 (100%) | 18 (100%) |
| Number of Subjects With TEAEs | | 2 (11%) | 1 (6%) | 1 (6%) | 3 (17%) |
| Number of Subjects Without TEAEs | | 16 (89%) | 16 (94%) | 16 (94%) | 15 (83%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Constipation | 便秘 | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 (0%) | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (6%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Oropharyngeal pain | 口腔咽頭痛 | 1 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Sneezing | くしゃみ | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |

Treatment A: 100 mg larotrectinib capsule (fasted)

Treatment B: 100 mg larotrectinib capsule (fed)

Treatment C: 100 mg larotrectinib solution (fasted)

Although a subject may have had 2 or more clinical adverse experiences, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.

Source: 5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.3.1.1

治験薬と関連のある TEAE は、カプセル剤として食後に投与したとき（投与方法 B）に発現した筋肉痛〔1／17 例（6%）〕、液剤として空腹時に投与したとき（投与方法 C）に発現したくしゃみ〔1／17 例（6%）〕であった（5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.3.1.3）。

すべての TEAE の重症度は軽度（グレード 1）であり、試験終了までに回復した（5.3.1.2.1 R-12203/Table 14.3.1.3、Listing 16.2.7.1）。

死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。

先天性 WPW 症候群を示す無症候性 ECG パラメータ異常を認めたため、治験責任（分担）医師の判断に基づく安全措置として 2 例が試験を中止した（5.3.1.2.1 R-12203/Section 12.5.2）。

臨床検査値及びバイタルサインに基づく有害事象はなく、治験責任（分担）医師は各被験者のすべての基準値範囲外のバイタルサインは臨床的に意味のあるものではないと判断した。

### 2.7.6.2.3 結論

- ラロトレクチニブの総曝露量〔AUC 及び AUC(0-$t_{last}$)〕に高脂肪食の摂取による著しい影響はなかったが、$C_{max}$ は約 34%低下し、$t_{max}$ は 2 時間を超えて延長した。
- ラロトレクチニブ 100mg を液剤として単回経口投与したときの総曝露量〔AUC 及び AUC(0-$t_{last}$)〕は、ラロトレクチニブ 100mg をカプセル剤として投与したときと同程度であったが、$C_{max}$ は約 36%上昇し、$t_{max}$ もわずかに早かった。
- ラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときでは、投与量の 12.3%～13.4%が投与 48 時間後までにラロトレクチニブ未変化体として尿中に排泄された。
- 健康被験者を対象としたラロトレクチニブ 100mg 単回経口投与の忍容性はおおむね良好であった。

## 2.7.6.3 【国外試験】健康被験者を対象とした単回投与試験：試験 20292（報告書番号 R-12226）

参照項目：5.3.3.1.1 R-12226

### 2.7.6.3.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

健康被験者を対象として、ラロトレクチニブを単回経口投与したときの安全性、忍容性、心室再分極に及ぼす影響及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

**実施医療機関**：1 ヵ国 1 施設（米国）

**試験期間**：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

**開発のフェーズ**：第 I 相

**目的**：

主要目的：

- 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安全性及び忍容性の検討
- 曝露 - 反応関係モデルを用いた薬物濃度 - QT 間隔（QT）関係（C-QT）の検討、ラロトレクチニブ単回経口投与の補正 QT 間隔（QTc）への影響の検討

副次目的：

- 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の検討
- 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 QTc、QT、PR 間隔、RR 間隔及び QRS 群（QRS）間隔を含むその他の心電図（ECG）パラメータ並びに心拍数への影響の検討

**試験方法**：

本試験は、健康被験者を対象とした単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。被験者のスクリーニングは治験薬投与前 28 日以内に実施した。1 コホートあたりの被験者数を 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。可能な限り、各コホートに少なくとも女性を 2 例含み、そのうちの少なくとも 1 例にラロトレクチニブを割付けた。

被験者は治験薬投与前日（第－1 日）に治験実施医療機関に入院し、投与 24 時間後の採血又は検査を受けた後に退院した。被験者を第 1 日の投与前に各コホート内で 3：1 の割合でラロトレクチニブ又はプラセボのいずれかに無作為に割付けた。治験薬は投与前 10 時間以上の絶食後、第 1 日の朝に盲検下で投与した。治験薬は約 240mL の水とともに投与し、コホート 4～6 では被験者が必要とした場合は 50mL ずつ 100mL まで水を追加した。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こむことに伴う悪心及び嘔吐を軽減させるため、治験薬投与 15 分前以内にパロノセトロン 0.25mg を 30 秒かけて単回静脈内投与した。

各コホートで、治験薬投与 24 時間後まで詳細な ECG（12 誘導ホルターECG）及び薬物動態測定用採血を実施した。安全性の評価項目（有害事象、理学的検査、12 誘導 ECG、バイタルサイン及び臨床検査）は試験期間を通して評価した。

次のコホートへの移行は、治験責任（分担）医師及び治験依頼者（医学責任者を含む）が 1 段階前の用量での安全性データを精査し、安全性又は忍容性が確認された後実施した。薬物動態の中間解析も用量漸増の決定の補助並びに薬物動態及び心臓力学検査の測定時間を再検討するために実施した。

退院日以降の有害事象発現の有無を確認するため、治験薬投与約 7 日後にすべての被験者に連絡を

とり、追跡調査を行った。

試験期間は、スクリーニング期を含めて約 16 週間であった。

なお、100、200、400 及び 600mg 投与後の中間解析のデータから、C-QT 関係を十分な高濃度で評価するための $C_{max}$ の目標値は 900mg の投与で達成できると推定された。コホート 6 として 1,300mg の投与を計画していたが、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。高用量側で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で用量 - 反応関係を更に明確にするため、コホート 6 の用量を 1,300mg から 700mg に変更した。

試験スケジュールは 5.3.3.1.1 R-12226/Table 9–1 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.1.1 R-12226/Section 9.5.5 を参照。

**被験薬**：

ラロトレクチニブカプセル 100mg

**対照薬**：

ラロトレクチニブカプセル 100mg に対応した、マンニトールを充填したプラセボカプセル

**用法・用量**

コホート 1：ラロトレクチニブ 100mg 又は対応するプラセボを経口投与

コホート 2：ラロトレクチニブ 200mg 又は対応するプラセボを経口投与

コホート 3：ラロトレクチニブ 400mg 又は対応するプラセボを経口投与

コホート 4：ラロトレクチニブ 600mg 又は対応するプラセボを経口投与

コホート 5：ラロトレクチニブ 900mg 又は対応するプラセボを経口投与

コホート 6：ラロトレクチニブ 700mg 又は対応するプラセボを経口投与

**投与期間**

単回投与

**選択・除外基準**：

年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18.5～32.0kg/$m^2$ の健康な男性及び女性（妊娠する可能性のない女性に限る）。その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.1 R-12226/Section 9.3.1 及び 9.3.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

薬物動態パラメータ：$AUC(0\text{-}t_{last})$、AUC、$C_{max}$

必要に応じて、$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、$t_{max}$、$\lambda_z$、$t_{1/2}$ を算出した。

**薬力学の評価項目**：

主要評価項目：曝露 - 反応関係のモデルを用いた QTc に及ぼすラロトレクチニブの影響の検討

副次評価項目：QTc のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTc）、その他の ECG パラメータ（QTc、QT、PR 間隔、RR 間隔及び QRS 間隔）及び心拍数、必要に応じて T 波及び U 波の形態学的な異常又は変化

**安全性の評価項目**：

有害事象、理学的検査、12 誘導 ECG、バイタルサイン及び臨床検査

**被験者数**：

目標被験者数

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）

設定根拠

本試験では、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。本試験の目的を達成するために十分な被験者数として、各コホートの被験者数を 8 例とした。米国食品医薬品局への相談及びその回答から、一般的に各コホートで被験薬を投与した被験者数が 6～9 例で、プラセボを投与した集積された被験者数が同じであれば C-QT 関連性を評価するのに適切と考えた。用量漸増により適切なプラセボ投与被験者数を確保することができると判断した。

**解析方法**：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書の遵守が十分であり、評価可能な薬物動態プロファイル（治験薬に曝露されていること、測定値が得られていること及び重大な治験実施計画書違反がないことなど）を有するすべての被験者〔$t_{max}$（中央値）の 2 倍の期間以内に 1 回以上嘔吐した被検者のデータは、一覧表の作成は行うが統計解析には含めない。〕

心臓力学的解析対象集団（CDS）：治験薬（ラロトレクチニブ又はプラセボ）が投与され、評価可能な第 1 日の QT/QTc データ（治験薬投与前及び投与後のそれぞれ少なくとも 1 点）を有するすべての被験者

C-QT 解析対象集団：治験薬（ラロトレクチニブ又はプラセボ）が投与され、第 1 日の治験薬投与前及び投与後の QT/QTc について少なくとも 1 点の評価可能なデータを有し、かつ、ラロトレクチニブ投与被験者については PKS に含まれ同時点に血漿中薬濃度及び QTc データが得られているすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬（ラロトレクチニブ又はプラセボ）の投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

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、投与量の自然対数値を共変量とした線形回帰モデルに当てはめ検討した。線形性が確認され、薬物動態パラメータの 95%信頼区間（CI）が 1 を含むとき、用量比例性が認められるものとした。

薬力学の解析

QT は心拍数を用いて、Fridericia 法の補正〔補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）〕及び試験集団固有の補正（QTcP）を行った。これらの QTc と血漿中ラロトレクチニブ濃度について、事前に規定した C-QT 解析モデルへの当てはめを試行し、最適モデルを赤池情報量規準に基づき選択した。各被験者のΔΔQTcF を同時点の血漿中ラロトレクチニブ濃度に回帰させた。また $C_{max}$ でのΔΔQTcF を推定した。心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS、QT、QTcF 及び QTcP パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示した。QTcF 及びその他の ECG パラメータ（QTcP、心拍数、PR 間隔及び QRS）の測定値及びベースラインからの変化量をカテゴリー別に集計した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 18.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、米国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver. 4.03 を用いて分類した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。更に、前投与（パロノセトロン）との関連性を「関連あり」又は「関連なし」、治験薬とパロノセトロンの両方との関連性を「関連あり」又は「関連なし」で評価した。

### 2.7.6.3.2 成績

ラロトレクチニブの投与を受けた被験者について、ラロトレクチニブ 100mg 群をトリートメント A、200mg 群をトリートメント B、400mg 群をトリートメント C、600mg 群をトリートメント D、900mg 群をトリートメント E、700mg 群をトリートメント F、プラセボ投与があった被験者をプラセボ群とする。

#### 2.7.6.3.2.1 試験対象集団

##### 2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

48 例を試験に組入れ、各コホートでラロトレクチニブ又はプラセボに無作為に割付けた。全 48 例が試験を完了した（5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.1.1）。

##### 2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

全 48 例を SAF 及び CDS として、ラロトレクチニブを投与された 36 例を PKS とした。

##### 2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-1 に示す。

年齢を除き、人口統計学的特性は投与群間で同様であった。年齢はラロトレクチニブ 700mg 群の平均値が他の投与群よりも顕著に高かった。

## 表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性 (SAF)

| | | Treatment | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trait | Category/Statistics | A | B | C | D | E | F | Pooled Placebo | Overall |
| Sex | Female | 2 (33%) | 2 (33%) | 3 (50%) | 4 (67%) | 3 (50%) | 3 (50%) | 6 (50%) | 23 (48%) |
| | Male | 4 (67%) | 4 (67%) | 3 (50%) | 2 (33%) | 3 (50%) | 3 (50%) | 6 (50%) | 25 (52%) |
| Race | American Indian or Alaska Native | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2%) |
| | Asian | 0 (0%) | 1 (17%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (4%) |
| | Black or African American | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2%) |
| | White | 5 (83%) | 4 (67%) | 4 (67%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 12 (100%) | 43 (90%) |
| | White, American Indian/Alaska Native | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 5 (83%) | 4 (67%) | 3 (50%) | 5 (83%) | 5 (83%) | 5 (83%) | 8 (67%) | 35 (73%) |
| | Not Hispanic or Latino | 1 (17%) | 2 (33%) | 3 (50%) | 1 (17%) | 1 (17%) | 1 (17%) | 4 (33%) | 13 (27%) |
| Age[a] (years) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 12 | 48 |
| | 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 |
| Weight (kg) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 12 | 48 |
| | Mean | 72.68 | 76.85 | 72.25 | 79.13 | 70.80 | 76.72 | 73.28 | 74.38 |
| | SD | 7.280 | 13.620 | 8.288 | 12.327 | 10.676 | 15.897 | 9.109 | 10.702 |
| | Minimum | 65.6 | 63.4 | 60.4 | 65.6 | 53.4 | 57.4 | 58.6 | 53.4 |
| | Median | 71.35 | 71.95 | 72.55 | 77.00 | 71.10 | 79.85 | 72.95 | 72.95 |
| | Maximum | 80.8 | 100.8 | 85.5 | 95.8 | 86.8 | 99.5 | 86.7 | 100.8 |
| Height (cm) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 12 | 48 |
| | Mean | 166.2 | 166.8 | 165.3 | 164.3 | 167.3 | 165.3 | 166.5 | 166.0 |
| | SD | 4.83 | 7.41 | 9.67 | 12.08 | 13.26 | 11.78 | 8.85 | 9.30 |
| | Minimum | 160 | 158 | 156 | 153 | 152 | 154 | 156 | 152 |
| | Median | 167.0 | 167.0 | 163.0 | 161.0 | 166.0 | 164.0 | 164.0 | 166.0 |
| | Maximum | 172 | 180 | 177 | 185 | 190 | 183 | 184 | 190 |

## 表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性（SAF）（続き）

| | | Treatment | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trait | Category/Statistics | A | B | C | D | E | F | Pooled Placebo | Overall |
| BMI (kg/m²) | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 12 | 48 |
| | 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 |

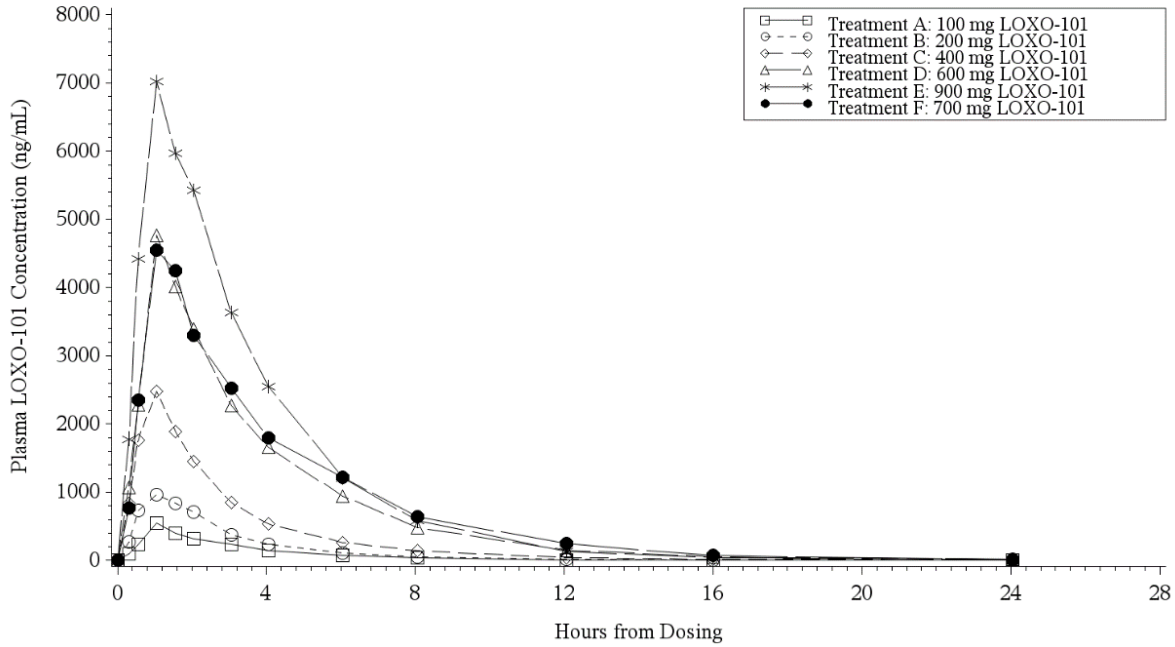
Treatment A: Single Oral Dose of 100 mg larotrectinib
Treatment B: Single Oral Dose of 200 mg larotrectinib
Treatment C: Single Oral Dose of 400 mg larotrectinib
Treatment D: Single Oral Dose of 600 mg larotrectinib
Treatment E: Single Oral Dose of 900 mg larotrectinib and 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron
Treatment F: Single Oral Dose of 700 mg larotrectinib and 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron
a: Age is calculated at the time of dosing and reported as an integer.

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.1.2

### 2.7.6.3.2.2 薬物動態の結果

#### 2.7.6.3.2.2.1 血漿中濃度

ラロトレクチニブ 100、200、400、600、700 及び 900mg 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 2.7.6.3-1 に示す。




LOXO-101: Larotrectinib

Lower limit of quantitation=1.00 ng/mL

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Figure 14.2.2.2.2

**図 2.7.6.3-1 ラロトレクチニブ 100、200、400、600、700 及び 900mg 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）**

#### 2.7.6.3.2.2.2 薬物動態パラメータ

ラロトレクチニブ 100、200、400、600、900 及び 700mg 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を表 2.7.6.3-2 に示す。

AUC(0-$t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$（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、$t_{1/2}$（算術平均値）は 2.8～4.1 時間であった。

**表 2.7.6.3-2 ラロトレクチニブ 100、200、400、600、900 及び 700mg を空腹時に単回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）**

| Pharmacokinetic Parameters | Treatment A N=6 | Treatment B N=6 | Treatment C N=6 | Treatment D N=6 | Treatment E N=6 | Treatment F N=6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AUC(0-$t_{last}$) (ng· h/mL) | 1502 (47.1) | 2700 (56.3) | 6693 (38.0) | 16640 (27.7) | 23830 (37.8) | 18820 (14.1) |
| AUC (ng· h/mL) | 1511 (47.1) | 2728 (55.6) | 6730 (38.1) | 16720 (27.7) | 23900 (37.7) | 18890 (14.0) |
| %AUC($t_{last}$-∞) | 0.6017 ± 0.21306 | 1.033 ± 1.4724 | 0.5462 ± 0.44729 | 0.4857 ± 0.31042 | 0.2536 ± 0.19213 | 0.3752 ± 0.20201 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 460.4 (67.6) | 1097 (45.5) | 2308 (52.4) | 4557 (41.2) | 7133 (31.9) | 4608 (23.0) |
| $t_{max}$ (h) | 1.050 (0.56, 2.05) | 1.053 (0.55, 2.06) | 0.806 (0.55, 1.07) | 1.058 (1.05, 1.55) | 1.079 (0.56, 2.06) | 1.052 (1.05, 1.57) |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.2261 ± 0.10295 | 0.2064 ± 0.082634 | 0.1985 ± 0.048117 | 0.2133 ± 0.019149 | 0.2498 ± 0.043436 | 0.2290 ± 0.053281 |
| $t_{1/2}$ (h) | 3.428 ± 0.9828 | 4.106 ± 2.4964 | 3.636 ± 0.7165 | 3.275 ± 0.3240 | 2.841 ± 0.4681 | 3.200 ± 0.9094 |

Treatment A: Single Oral Dose of 100 mg larotrectinib
Treatment B: Single Oral Dose of 200 mg larotrectinib
Treatment C: Single Oral Dose of 400 mg larotrectinib
Treatment D: Single Oral Dose of 600 mg larotrectinib
Treatment E: Single Oral Dose of 900 mg larotrectinib and 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron
Treatment F: Single Oral Dose of 700 mg larotrectinib and 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron
AUCs and $C_{max}$ are presented as geometric mean and geometric CV%.
$t_{max}$ values are presented as Median (Minimum, Maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.2.2.1.8～13

### 2.7.6.3.2.2.3 用量比例性

ラロトレクチニブ 100、200、400、600、700 及び 900mg 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用量比例性の解析結果を表 2.7.6.3-3 に示す。

**表 2.7.6.3-3 ラロトレクチニブ 100、200、400、600、700 及び 900mg 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用量比例性解析結果（PKS）**

| 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

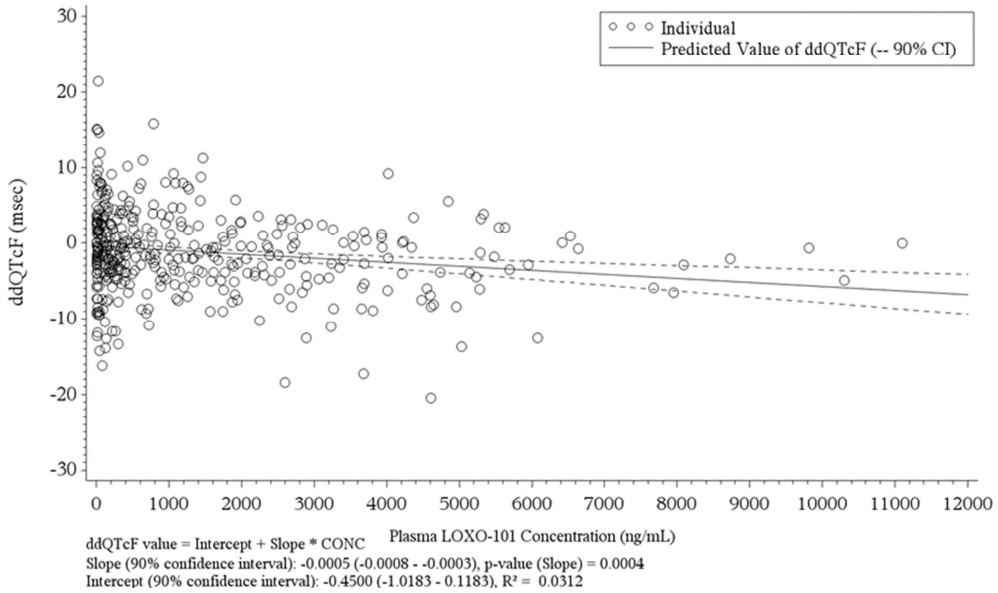
AUC、AUC(0-$t_{last}$)及び $C_{max}$ の傾きの 95%CI に 1 は含まれず、統計学的に用量比例性は認められなかった。100～900mg の範囲でラロトレクチニブを投与量比 1：2：4：6：7：9 で空腹時に単回投与したとき、AUC 及び AUC(0-$t_{last}$)の平均値の比は約 1：2：4.5：11：12.5：16 であり、$C_{max}$ の

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。

探索的に用量比例性の解析をより狭い用量範囲（100～400mg、100～600mg 及び 100～700mg）で実施した。100～400mg の範囲では AUC、AUC(0-$t_{last}$)及び $C_{max}$ の傾きの 95%CI に 1 が含まれており、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（5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.2.2.1.15b～15d）。

### 2.7.6.3.2.3 薬力学の結果

血漿中ラロトレクチニブ濃度に対するΔΔQTcF の散布図及び回帰曲線を図 2.7.6.3-2 に示す。血漿中ラロトレクチニブ濃度に対するΔΔQTcF の傾きと切片の推定値を表 2.7.6.3-4 に示す。




LOXO-101: Larotrectinib

ddQTcF = ΔΔQTcF

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Figure 14.2.1.2.13

**図 2.7.6.3-2 血漿中ラロトレクチニブ濃度に対するΔΔQTcF の散布図及び回帰直線（C-QT 解析対象集団）**

**表 2.7.6.3-4 血漿中ラロトレクチニブ濃度に対するΔΔQTcF の傾きと切片の推定値（C-QT 解析対象集団）**

| 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ΔΔQTcF 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、ΔΔQTcF は、安全性が懸念される閾値には達しないと予想される。

種々の用量でラロトレクチニブを投与したときの $C_{max}$ でモデルから予測したΔΔQTcF を表 2.7.6.3-5 に示す。

**表 2.7.6.3-5 ラロトレクチニブの用量ごとの $C_{max}$ の幾何平均値におけるΔΔQTcF 及び 90%CI のモデル予測値（C-QT 解析対象集団）**

| Treatment | Geometric Mean $C_{max}$ (ng/mL) | Predicted Maximum ΔΔQTcF (msec) | 90% Confidence Interval (msec) |
|---|---|---|---|
| A | 460.40 | -0.693 | -1.201 - -0.184 |
| B | 1097.1 | -1.028 | -1.488 - -0.569 |
| C | 2307.6 | -1.666 | -2.171 - -1.162 |
| D | 4557.1 | -2.852 | -3.746 - -1.958 |
| E | 7132.9 | -4.210 | -5.682 - -2.738 |
| F | 4608.0 | -2.879 | -3.784 - -1.974 |
| * | 5100.0 | -3.138 | -4.149 - -2.127 |
| # | 908.00 | -0.929 | -1.398 - -0.460 |

Treatment A: Single Oral Dose of 100 mg larotrectinib
Treatment B: Single Oral Dose of 200 mg larotrectinib
Treatment C: Single Oral Dose of 400 mg larotrectinib
Treatment D: Single Oral Dose of 600 mg larotrectinib
Treatment E: Single Oral Dose of 900 mg larotrectinib and 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron
Treatment F: Single Oral Dose of 700 mg larotrectinib and 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

各用量でラロトレクチニブを投与したときの $C_{max}$（幾何平均値）でのΔΔQTcF の予測値は小さく、－4.21～－0.693msec であった。

推奨投与量の曝露量〔$C_{max}$（幾何平均値）：908ng/mL〕でモデルから予測したΔΔQTcF は－0.929msecであり、その 90%CI の上限は－0.460msec であった。癌患者に反復投与したときの $C_{max}$ に、強いチトクローム P450（CYP）阻害薬を併用したときの増加率（2.81 倍、5.3.3.4.1 R-12218）を乗じて、更に安全域として 2 倍を乗じて算出すると、ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回投与した癌患者での臨床で想定される最高曝露量の $C_{max}$ の 2 倍は 5,100ng/mL（908×2.81×2）と推定された。この血漿中ラロトレクチニブ濃度でのΔΔQTcF のモデル予測値は－3.138msec、90%CI の上限値は－2.127msec であった。

カテゴリカル解析で、ベースライン時又は投与後に 450msec を超える QTcF 値若しくは 30msec を超えるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.2.1.1.3.1）。また、他の ECG パラメータ（PR 間隔、QRS 及び心拍数）も、あらかじめ規定した正常範囲外に達しなかった（5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.2.1.1.3.2）。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（5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.3.5.12、14.3.5.13）。

### 2.7.6.3.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.3-6 に示す。治験薬と関連のある TEAE の発現例数のうちコホート 1～4 を表 2.7.6.3-7 に、コホート 5 及び 6 を表 2.7.6.3-8 に示す。

被験者全体で 14／48 例（29%）に 30 件の TEAE が発現し、ラロトレクチニブの投与を受けた被験者では 12／36 例（33%）、プラセボの投与を受けた被験者では 2／12 例（17%）に TEAE が発現した。投与群別では、ラロトレクチニブ 100mg 群で 0／6 例（0%）、200mg 群で 0／6 例（0%）、400mg 群で 2／6 例（33%）、600mg 群で 2／6 例（33%）、700mg 群で 3／6 例（50%）、900mg 群で 5／6 例（83%）、プラセボ群で 2／12 例（17%）に TEAE が発現し、全般的に用量が上がるにしたがって発現割合が高くなった。ラロトレクチニブ 700 又は 900mg の前投与としたパロノセトロン単剤投与後に発現した有害事象はなかった。ラロトレクチニブ 700mg 群に発現した中等度（グレード 2）の頭痛を除き、すべての TEAE の重症度は軽度（グレード 1）であった。

大部分が治験薬と関連のある TEAE であった。治験責任医師の判断による投与薬剤との関連性は、12 件が治験薬（ラロトレクチニブ又はプラセボ）と関連あり、14 件が治験薬及びパロノセトロンと関連あり、4 件が治験薬、パロノセトロンと関連なしであった。

ラロトレクチニブの投与を受けた被験者で、3 例以上に発現した TEAE は、体位性めまい、浮動性めまい及び悪心であった。いずれも治験責任医師によりラロトレクチニブ又はラロトレクチニブ及びパロノセトロンと関連ありと判断された。軽度（グレード 1）の体位性めまいは、ラロトレクチニブを投与された被験者 6／36 例（17%）に発現した。投与群別では、ラロトレクチニブ 400、600 及び 700mg 群で各 1／6 例（17%）、900mg 群で 3／6 例（50%）であった。軽度（グレード 1）の浮動性めまいは、ラロトレクチニブを投与された被験者 4／36 例（11%）に発現した。投与群別では、ラロトレクチニブ 400 及び 600mg 群で各 1／6 例（17%）、700mg 群で 2／6 例（33%）であった。軽度の悪心は、ラロトレクチニブを投与された被験者 4／36 例（11%）に発現した。投与群別では、ラロトレクチニブ 700 及び 900mg 群で各 2／6（33%）例であった。

追跡不能であった 1 例を除き、すべての有害事象は試験終了時までに消失した（5.3.3.1.1 R-12226/Appendix 16.2.7.1.1～16.2.7.1.2）。

死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象の発現はなかった（5.3.3.1.1 R-12226 /Table 14.3.2）。

臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査及び 12 誘導 ECG に治験薬投与又は用量に関連した変化はみられなかった。

## 表 2.7.6.3-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| | | Cohorts 1 - 4 | | | | | | Cohorts 5 & 6 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | E | | F | | Pooled Placebo | | Pooled Active | |
| Adverse Events (MedDRA Ver. 18.0) | 器官別大分類 基本語 | A | B | C | D | Pooled Placebo | Pooled Active | PA | P+L | PA | P+L | PA | P+P | PA | P+L |
| Number of Subjects Dosed | | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 8 (100%) | 24 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 4 (100%) | 4 (100%) | 12 (100%) | 12 (100%) |
| Number of Subjects With Adverse Events | | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (33%) | 2 (33%) | 0 (0%) | 4 (17%) | 0 (0%) | 5 (83%) | 0 (0%) | 3 (50%) | 0 (0%) | 2 (50%) | 0 (0%) | 8 (67%) |
| Number of Subjects Without Adverse Events | | 6 (100%) | 6 (100%) | 4 (67%) | 4 (67%) | 8 (100%) | 20 (83%) | 6 (100%) | 1 (17%) | 6 (100%) | 3 (50%) | 4 (100%) | 2 (50%) | 12 (100%) | 4 (33%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 1 (4%) | 0 (0%) | 2 (33%) | 0 (0%) | 2 (33%) | 0 (0%) | 1 (25%) | 0 (0%) | 4 (33%) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 1 (4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 1 (4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (25%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Nausea | 悪心 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (33%) | 0 (0%) | 2 (33%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (33%) |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (33%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (17%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) |
| Vessel puncture site paraesthesia | 血管穿刺部位知覚異常 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (25%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (25%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

## 表 2.7.6.3-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

| | | Cohorts 1 - 4 | | | | | | Cohorts 5 & 6 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | E | | F | | Pooled Placebo | | Pooled Active | |
| Adverse Events (MedDRA Ver. 18.0) | 器官別大分類 基本語 | A | B | C | D | Pooled Placebo | Pooled Active | PA | P+L | PA | P+L | PA | P+P | PA | P+L |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (33%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 3 (13%) | 0 (0%) | 4 (67%) | 0 (0%) | 3 (50%) | 0 (0%) | 1 (25%) | 0 (0%) | 7 (58%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 2 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (33%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (17%) |
| Dizziness postural | 体位性めまい | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 2 (8%) | 0 (0%) | 3 (50%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (33%) |
| Headache | 頭痛 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 1 (25%) | 0 (0%) | 2 (17%) |
| Paraesthesia | 錯感覚 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) |
| Urine odour abnormal | 尿臭異常 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (25%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Pruritus | そう痒症 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (25%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) |
| Pallor | 蒼白 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) |

Treatment A: Single Oral Dose of 100 mg larotrectinib
Treatment B: Single Oral Dose of 200 mg larotrectinib
Treatment C: Single Oral Dose of 400 mg larotrectinib
Treatment D: Single Oral Dose of 600 mg larotrectinib
Treatment E: Single Oral Dose of 900 mg larotrectinib and 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron
Treatment F: Single Oral Dose of 700 mg larotrectinib and 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron
PA=Palonosetron Alone
P+L=Palonosetron + larotrectinib
P+P=Palonosetron + Placebo
Although a subject may have had 2 or more clinical adverse experiences, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.
Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.3.1.2.1, 14.3.1.2.2

## 表 2.7.6.3-7 治験薬と関連のある TEAE の発現例数（コホート 1～4）（SAF）

| Adverse Events (MedDRA Ver. 18.0) | 基本語 | Relationship to Drug | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Treat-ment | Related to Larotrectinib/Placebo | Related to Palonosetron | Related to Both |
| Dizziness | 浮動性めまい | C | 1 | 0 | 0 |
| | | D | 1 | 0 | 0 |
| Dizziness postural | 体位性めまい | C | 1 | 0 | 0 |
| | | D | 1 | 0 | 0 |
| Treatment A | | | 0 | 0 | 0 |
| Treatment B | | | 0 | 0 | 0 |
| Treatment C | | | 2 | 0 | 0 |
| Treatment D | | | 1 | 0 | 0 |
| Pooled Active | | | 3 | 0 | 0 |

Treatment A: Single Oral Dose of 100 mg larotrectinib

Treatment B: Single Oral Dose of 200 mg larotrectinib

Treatment C: Single Oral Dose of 400 mg larotrectinib

Treatment D: Single Oral Dose of 600 mg larotrectinib

Treatment P: A Single Oral Dose of Placebo (Pooled)

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.3.1.4.1 を改変

## 表 2.7.6.3-8 治験薬と関連のある TEAE の発現例数（コホート 5 及び 6）（SAF）

| Adverse Events (MedDRA Ver. 18.0) | 基本語 | Relationship to Drug | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Treat-ment | Related to Larotrectinib/Placebo | Related to Palonosetron | Related to Both |
| Decreased appetite | 食欲減退 | P2 | 1 | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 下痢 | F2 | 0 | 0 | 1 |
| Dizziness | 浮動性めまい | F2 | 0 | 0 | 2 |
| Dizziness postural | 体位性めまい | E2 | 0 | 0 | 3 |
| | | F2 | 0 | 0 | 1 |
| Dyspepsia | 消化不良 | P2 | 1 | 0 | 0 |
| Headache | 頭痛 | E2 | 0 | 0 | 1 |
| | | F2 | 0 | 0 | 1 |
| | | P2 | 0 | 0 | 1 |
| Nausea | 悪心 | E2 | 2 | 0 | 0 |
| | | F2 | 2 | 0 | 0 |
| Pallor | 蒼白 | E2 | 0 | 0 | 1 |
| Paraesthesia | 錯感覚 | E2 | 0 | 0 | 1 |
| Pruritus | そう痒症 | P2 | 0 | 0 | 1 |
| Vomiting | 嘔吐 | E2 | 2 | 0 | 0 |

**表 2.7.6.3-8 治験薬と関連のある TEAE の発現例数（コホート 5 及び 6）（SAF）（続き）**

| Adverse Events (MedDRA Ver. 18.0) 基本語 | Relationship to Drug | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Treat-ment | Related to Larotrectinib/Placebo | Related to Palonosetron | Related to Both |
| Treatment E1 | | 0 | 0 | 0 |
| Treatment E2 | | 2 | 0 | 5 |
| Treatment F1 | | 0 | 0 | 0 |
| Treatment F2 | | 2 | 0 | 3 |
| Treatment P1 | | 0 | 0 | 0 |
| Treatment P2 | | 1 | 0 | 1 |
| Pooled Active Palonosetron Alone | | 0 | 0 | 0 |
| Pooled Active Palonosetron+larotrectinib | | 4 | 0 | 8 |

Treatment E1: 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron alone (Cohort 5)

Treatment E2: Single Oral Dose of 900 mg larotrectinib and 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron

Treatment F1: 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron alone (Cohort 6)

Treatment F2: Single Oral Dose of 700 mg larotrectinib and 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron

Treatment P1: 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron alone (Cohort 5 or 6)

Treatment P2: A Single Oral Dose of Placebo and 30-second intravenous infusion of 0.25 mg palonosetron (Cohort 5 or 6)

Source: 5.3.3.1.1 R-12226/Table 14.3.1.4.2 を改変

## 2.7.6.3.3 結論

- 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、ECG パラメータに臨床的に意味のある影響はみられなかった。
- 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、AUC、AUC(0-$t_{last}$)及び $C_{max}$ で観察された薬物動態パラメータの増加は用量比より大きかった。
- 健康被験者を対象としたラロトレクチニブ単独での 600mg まで単回経口投与及びパロノセトロン 0.25mg 静脈内投与を併用したラロトレクチニブ 700 及び 900mg 単回経口投与は、安全で忍容性は良好であった。

## 2.7.6.4 【国内試験】日本人健康被験者を対象とした単回投与試験：試験 20381（報告書番号 PH-40810）

参照項目：5.3.3.1.2 PH-40810

### 2.7.6.4.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

日本人健康成人男性被験者を対象として、ラロトレクチニブを単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する単施設、非盲検、用量漸増試験

**実施医療機関**：1 ヵ国 1 施設（日本）

| **試験期間**： | **開発のフェーズ**：第 I 相 |
|---|---|
| 最初の被験者の組入れ日：20■年■月■日<br>最後の被験者の完了日： 20■年■月■日 | |

**目的**：

主要目的

- 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の評価

副次目的

- 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安全性及び忍容性の評価

その他の目的

- ラロトレクチニブを単回経口投与したときの QT 間隔への影響の検討

**試験方法**：

本試験は、日本人健康成人男性被験者を対象とした単施設、非盲検、単回投与、用量漸増試験であった。本試験は 3 用量ステップで構成された。被験者のスクリーニングは治験薬投与前 28 日以内に実施し、18 例を用量ステップに組入れた。18 例（各用量ステップ 6 例）にラロトレクチニブ 100、200 又は 400mg を単回投与し用量を漸増した。治験薬は 10 時間以上の絶食後、240mL の水と共に投与した。各用量ステップでは、治験薬の投与後、24 時間にわたって薬物動態評価用試料の採血及び詳細な心電図（ECG）測定を実施した。安全性評価（有害事象の確認、理学的検査、12 誘導 ECG、バイタルサイン及び臨床検査）は試験期間を通して実施した。なお、各被験者は 1 つの用量ステップのみに参加した。

次の用量ステップへの移行は、治験責任（分担）医師及び治験依頼者が前の用量ステップの安全性を確認した後に実施した。

被験者は治験薬投与前日（第－1 日）の治験実施医療機関の指定した時間から、治験薬投与 24 時間後の採血又は検査まで治験実施医療機関に入院した。治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、入院期間を延長することとした。追跡調査として、被験者は治験薬投与 1 週間後（第 8 日±1 日）に来院し安全性の評価を受けた。

試験スケジュールは 5.3.3.1.2 PH-40810/Appendix 16.1.1 Table 1-1～1-3 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.1.2 PH-40810/Section 9.4.1.1 を参照。

**被験薬**：

ラロトレクチニブカプセル 100mg

**用法・用量**

ラロトレクチニブ 100、200 又は 400mg を空腹時に経口投与

**投与期間**

単回投与

**選択・除外基準**：

年齢が 20～45 歳で体格指数（BMI）が 17.6～26.4kg/$m^2$ の日本人健康男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.1.2 PH-40810/Appendix 16.1.1 Section 5.1 及び 5.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

主要パラメータ：$C_{max}$、$C_{max}/D$、$AUC(0-t_{last})$、$AUC(0-t_{last})/D$、AUC、AUC/D

副次パラメータ：$C_{max,norm}$、$AUC(0-t_{last}),_{norm}$、$AUC_{norm}$、$\%AUC(t_{last}-\infty)$、$\lambda_z$、$t_{1/2}$、$t_{max}$

その他のパラメータ：Points terminal

**安全性の評価項目**：

有害事象、理学的検査、12 誘導 ECG、バイタルサイン及び臨床検査

**その他の評価項目**：

詳細な ECG 解析の主要パラメータ：補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）

詳細な ECG 解析の副次パラメータ：補正 QT 間隔（Bazett 法）（QTcB）、QT 間隔（QT）、RR 間隔、PR 間隔、QRS 群（QRS）間隔及び心拍数、血漿中薬物濃度と QT の関係

**被験者数**：

目標被験者数

18 例（各用量ステップ 6 例）

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。これまでの経験より、各用量ステップ 6 例は、日本人健康被験者でのラロトレクチニブの薬物動態の情報を得るのに十分であると考えられた。

**解析方法**：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書の遵守が十分であり、評価可能な薬物動態プロファイル（治験薬に曝露されていること、測定値が得られていること、重大な治験実施計画書違反がないことなど）を有するすべての被験者

心臓力学的解析対象集団：治験薬の投与を受け、かつ評価可能な第 1 日の QT/心拍数で補正した QT（QTc）間隔（1 回以上の投与前測定値及び 1 回以上の投与後測定値）を有するすべての被験者

C-QT 解析対象集団：治験薬の投与を受け、投与前及び投与後にそれぞれ 1 回以上の評価可能な第 1 日の QT/QTc 間隔を有し、かつ PKS に含まれており、同時点に血漿中薬物濃度及び QTc 間隔データが得られているすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

用量比例性を探索的に検討するため、$C_{max}/D$ 及び AUC/D の対数変換値を用いて、用量を因子とした分散分析（ANOVA）を実施した。これらの解析結果を逆対数変換することで、$C_{max}/D$ 及び AUC/D の用量間の比の点推定値〔最小二乗平均値（LSmean）〕、両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性の解析

時点ごとに 3 つの ECG パラメータ測定値を得て、その平均値を該当する測定時点の値として用いた。ベースラインは投与前の測定値の平均値と定義した。

QTcF、QTcB、QT、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数の値及びベースラインからの変化量につい

て、時点ごと及び投与量ごとに、要約統計量を算出し、推移図を作成した。また、これらの ECG パラメータのカテゴリカル解析を実施した。

被験者ごとに、投与後の各規定時点の測定値から投与前に得られたベースライン値を差し引き、ベースラインで調整した QTc 間隔（dQTc）を算出した。個々の dQTcF と時点が一致する血漿中ラロトレクチニブ濃度との散布図を作成した。推定した回帰直線とその 95%CI を図中に示し、それらの推定パラメータも併記した。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から追跡調査来院までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.22.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、米国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver.4.03 を用いて分類し、グレード 5（死亡）、グレード 4（生命を脅かす）、グレード 3（高度）、グレード 2（中等度）及びグレード 1（軽度）の 5 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

## 2.7.6.4.2 成績

### 2.7.6.4.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

日本人健康成人被験者 49 例を試験に組入れ、そのうち 18 例（各用量ステップ 6 例）に治験薬を投与した。全 18 例が試験を完了した（5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.1/5）。

#### 2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全 18 例を SAF、PKS、心臓力学的解析対象集団及び C-QT 解析対象集団とした（5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.1/1）。

#### 2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性（SAF）

| | Larotrectinib 100mg N=6 (100%) | Larotrectinib 200mg N=6 (100%) | Larotrectinib 400mg N=6 (100%) | Total N=18 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Sex | | | | |
| Male | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 18 (100.0%) |
| Race | | | | |
| Asian | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 18 (100.0%) |
| Ethnicity | | | | |
| Not hispanic or latino | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 18 (100.0%) |
| Age (years) | | | | |
| Mean | 22.3 | 25.0 | 28.3 | 25.2 |
| SD | 1.4 | 4.9 | 4.7 | 4.5 |
| Median | 22.0 | 23.0 | 30.5 | 24.0 |
| Min, Max | 21, 24 | 21, 33 | 21, 33 | 21, 33 |
| Height (cm) at Screening | | | | |
| Mean | 170.12 | 172.77 | 169.37 | 170.75 |
| SD | 5.44 | 7.01 | 5.16 | 5.77 |
| Median | 170.05 | 171.65 | 170.15 | 171.15 |
| Min, Max | 161.4, 176.7 | 163.8, 182.0 | 160.7, 176.1 | 160.7, 182.0 |
| Weight (kg) at Screening | | | | |
| Mean | 57.03 | 62.38 | 63.10 | 60.84 |
| SD | 4.39 | 7.46 | 7.52 | 6.81 |
| Median | 56.40 | 63.35 | 65.00 | 59.35 |
| Min, Max | 52.1, 64.6 | 51.6, 71.2 | 51.4, 73.1 | 51.4, 73.1 |
| B M I ($kg/m^2$) at Screening | | | | |
| Mean | 19.72 | 20.85 | 21.98 | 20.85 |
| SD | 1.03 | 1.56 | 2.36 | 1.89 |
| Median | 20.00 | 20.75 | 22.40 | 20.15 |
| Min, Max | 17.7, 20.7 | 19.2, 23.1 | 18.6, 24.9 | 17.7, 24.9 |
| Creatinine Clearance (mL/min) at Screening | | | | |
| Mean | 118.60 | 118.05 | 114.83 | 117.16 |
| SD | 14.57 | 22.10 | 18.01 | 17.45 |
| Median | 117.65 | 110.65 | 117.90 | 116.10 |
| Min, Max | 95.4, 137.5 | 95.8, 155.0 | 91.0, 136.4 | 91.0, 155.0 |
| Thyrotropin (mU/L) at Screening | | | | |
| Mean | 1.7302 | 2.2195 | 1.3940 | 1.7812 |
| SD | 0.8553 | 1.0199 | 0.6451 | 0.8747 |
| Median | 1.8825 | 1.7695 | 1.2910 | 1.6375 |
| Min, Max | 0.635, 2.912 | 1.317, 3.893 | 0.796, 2.496 | 0.635, 3.893 |
| Alcohol Consumption | | | | |
| ABSTINENT | 1 ( 16.7%) | 3 ( 50.0%) | 2 ( 33.3%) | 6 ( 33.3%) |
| LIGHT | 5 ( 83.3%) | 3 ( 50.0%) | 4 ( 66.7%) | 12 ( 66.7%) |
| Smoking History | | | | |
| NEVER | 5 ( 83.3%) | 5 ( 83.3%) | 6 (100.0%) | 16 ( 88.9%) |
| FORMER | 1 ( 16.7%) | 1 ( 16.7%) | 0 | 2 ( 11.1%) |

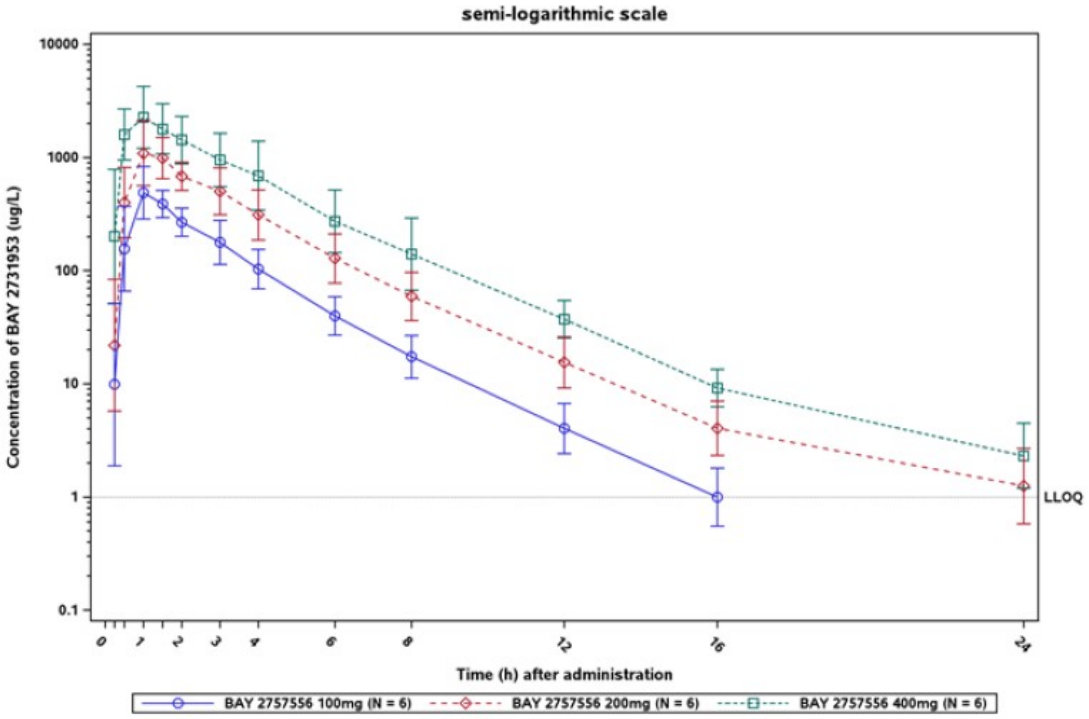
Source: 5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.1/9

### 2.7.6.4.2.2 薬物動態の結果

#### 2.7.6.4.2.2.1 血漿中濃度

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 2.7.6.4-1 に示す。

血漿中ラロトレクチニブ濃度は速やかな吸収を示し、$t_{max}$ はすべての用量で同程度であった（中央値 1.00～1.25 時間）。また片対数の推移図より、消失相の濃度推移は 3 用量で平行であった。




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 2.7.6.4-1 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／幾何標準偏差）（PKS）**

#### 2.7.6.4.2.2.2 薬物動態パラメータ

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を表 2.7.6.4-2 に示す。

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 $C_{max}$ の幾何平均値〔幾何変動係数（CV%）〕は、それぞれ

548μg/L（33.2%）、1,250μg/L（47.3%）及び2,730μg/L（35.1%）であった。AUCの幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 1,220μg·h/L（23.9%）、3,280μg·h/L（33.9%）及び7,210μg·h/L（42.2%）、AUC(0-$t_{last}$)の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ 1,210μg·h/L（24.1%）、3,280μg·h/L（33.9%）及び 7,200μg·h/L（42.3%）であった。ラロトレクチニブは $t_{1/2}$（幾何平均値）1.88～2.78 時間で血漿中から消失した。$C_{max}$、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。

ラロトレクチニブ 100、200 及び 400mg を単回経口投与したときの $C_{max}$/D の分布は同程度であったが、AUC/D 及び AUC(0-$t_{last}$)/D の分布はラロトレクチニブ 200 及び 400mg を投与したときと比較して、100mg を投与したときではわずかに低かった（5.3.3.1.2 PH-40810/Figure 14.4/6、14.4/7、14.4/9）。

**表 2.7.6.4-2 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）**

| Parameter (Unit) | Treatment | N | Geom. Mean | Geom. CV(%) | Range |
|---|---|---|---|---|---|
| AUC (ug·h/L) | Larotrectinib 100mg | 6 | 1220 | 23.93 | 875 - 1750 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 3280 | 33.85 | 2280 - 5090 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 7210 | 42.24 | 3910 - 12300 |
| AUC(0-$t_{last}$) (ug·h/L) | Larotrectinib 100mg | 6 | 1210 | 24.09 | 868 - 1750 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 3280 | 33.90 | 2280 - 5090 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 7200 | 42.26 | 3910 - 12300 |
| AUC(0-$t_{last}$)/D (h/L) | Larotrectinib 100mg | 6 | 0.012 | 24.09 | 0.01 - 0.02 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 0.016 | 33.90 | 0.01 - 0.03 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 0.018 | 42.26 | 0.01 - 0.03 |
| AUC(0-$t_{last}$)$_{norm}$ (kg·h/L) | Larotrectinib 100mg | 6 | 0.691 | 22.67 | 0.53 - 0.97 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 1.017 | 42.55 | 0.67 - 1.75 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 1.129 | 37.05 | 0.65 - 1.68 |
| AUC/D (h/L) | Larotrectinib 100mg | 6 | 0.012 | 23.93 | 0.01 - 0.02 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 0.016 | 33.85 | 0.01 - 0.03 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 0.018 | 42.24 | 0.01 - 0.03 |
| AUC$_{norm}$ (kg·h/L) | Larotrectinib 100mg | 6 | 0.694 | 22.55 | 0.54 - 0.97 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 1.019 | 42.49 | 0.68 - 1.75 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 1.131 | 37.02 | 0.65 - 1.68 |
| $C_{max}$ (ug/L) | Larotrectinib 100mg | 6 | 548 | 33.18 | 337 - 779 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 1250 | 47.30 | 671 - 2420 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 2730 | 35.06 | 1790 - 3930 |
| $C_{max}$/D (1/L) | Larotrectinib 100mg | 6 | 0.005 | 33.18 | 0.00 - 0.01 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 0.006 | 47.30 | 0.00 - 0.01 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 0.007 | 35.06 | 0.00 - 0.01 |
| $C_{max,norm}$ (kg/L) | Larotrectinib 100mg | 6 | 0.311 | 36.77 | 0.18 - 0.44 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 0.387 | 55.02 | 0.19 - 0.83 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 0.429 | 35.90 | 0.26 - 0.59 |
| $t_{1/2}$ (h) | Larotrectinib 100mg | 6 | 1.878 | 14.77 | 1.50 - 2.29 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 2.551 | 18.62 | 1.90 - 3.14 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 2.783 | 14.07 | 2.31 - 3.41 |
| $\lambda_z$ (1/h) | Larotrectinib 100mg | 6 | 0.369 | 14.77 | 0.30 - 0.46 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 0.272 | 18.62 | 0.22 - 0.36 |
| | Larotrectinib 400mg | 6 | 0.249 | 14.07 | 0.20 - 0.30 |
| $t_{max}$ (h) | Larotrectinib 100mg | 6 | 1.00[a] | - | 1.0 - 3.0 |
| | Larotrectinib 200mg | 6 | 1.25[a] | - | 1.0 - 3.0 |
| | Larotrectinib 400mg | 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

### 2.7.6.4.2.2.3 統計学的評価

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 $C_{max}$/D 及び AUC/D について、探索的に ANOVA を用いて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。結果を表 2.7.6.4-3 に示す。

ANOVA を用いた用量比例性の探索的な検討結果より、$C_{max}$/D の用量間の比の点推定値はそれぞれ 1.14（200mg／100mg）、1.25（400mg／100mg）及び 1.10（400mg／200mg）であった。AUC/D の用量間の比の点推定値はそれぞれ 1.35（200mg／100mg）、1.48（400mg／100mg）及び 1.10（400mg／200mg）であった。

$C_{max}$/D 及び AUC/D いずれも各用量間の比の 90%CI は広かった。ラロトレクチニブ 100mg を投与したときと 400mg を投与したときの AUC/D の比（400mg／100mg）の 90%CI は下限がわずかに 1 を超えていたが、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 を含んでいた。

**表 2.7.6.4-3 $C_{max}$/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）**

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

ラロトレクチニブの薬物動態パラメータが中程度の被験者間変動を有していること及びこの試験の限られた被験者数を考慮すると、以上の薬物動態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。

### 2.7.6.4.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.4-4 に示す。

被験者全体で 2／18 例（11.1%）に 1 件以上の TEAE が発現した。用量別の発現例数及び発現割合は、ラロトレクチニブ 100mg を投与したときに 1／6 例（16.7%）、200mg を投与したときに 1／6 例（16.7%）及び 400mg を投与したときに 0／6 例であった。

発現した TEAE（SOC）は「感染症および寄生虫症」が 2／18 例（11.1%）、「臨床検査」が 1／18 例（5.6%）であった。すべての TEAE はグレード 1 又は 2〔2／18 例（11.1%）〕であった（5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.3.1/1）。

治験薬と関連のある TEAE 及び試験手技と関連のある TEAE はいずれも認められなかった（5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.3.1/1）。

死亡及び重篤な TEAE は認められなかった（5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.3.2/1、14.3.2/2）。

**表 2.7.6.4-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）**

| Primary system organ class (SOC)<br>Preferred term (PT)<br>MedDRA Ver. 22.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Larotrectinib 100mg<br>N=6 (100%) | Larotrectinib 200mg<br>N=6 (100%) | Larotrectinib 400mg<br>N=6 (100%) | Total<br>N=18 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of subjects | | | | | |
| All system organ classes | | 1 ( 16.7%) | 1 ( 16.7%) | 0 | 2 ( 11.1%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 ( 16.7%) | 1 ( 16.7%) | 0 | 2 ( 11.1%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 1 ( 16.7%) | 1 ( 16.7%) | 0 | 2 ( 11.1%) |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 1 ( 16.7%) | 0 | 1 ( 5.6%) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 ( 16.7%) | 0 | 1 ( 5.6%) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 ( 16.7%) | 0 | 1 ( 5.6%) |

Source: 5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.3.1/3

本試験では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加、好中球減少症及び神経学的事象を特に注目すべき有害事象と規定した。1 例（ラロトレクチニブ 200mg を投与）にグレード 2 の ALT の増加及びグレード 1 の AST の増加が発現したが、いずれも治験薬との関連性はなしと判断された。いずれも試験完了までに消失した（5.3.3.1.2 PH-40810/Listing 16.2.7/1）。

臨床検査値に、治験薬の影響を示唆する全般的な変化又は傾向はなかった（5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.3.4/3～27）。臨床検査値の異常はほとんどが一過性で、治験薬の投与前にみられたか又は単一の測定時点でみられたものであった。前述のとおり 1 例で臨床検査値（AST 及び ALT）の増加がみられ（Table 14.3.4/1）、これらは TEAE（特に注目すべき有害事象）として報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

理学的検査、バイタルサイン及び安全性 12 誘導 ECG に有害事象として報告された異常はなかった。

**詳細な ECG の解析**

QTcF のラロトレクチニブ投与後の推移では、QTcF の変化幅は小さかった。dQTcF の平均値の最大値は、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。すべての用量で dQTcF は投与 1～4 時間後の測定時点の大部分で負の値を示した。治験薬投与 6 時間後の各用量の dQTcF の平均値は 0.55～2.07msec であった。治験薬投与 8、12 及び 24 時間後の dQTcF の平均値は－2.93～1.93msec であった（5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.3.6/9）。QTcF の推移に及ぼすラロトレクチニブの影響はみられず、投与量に関係した傾向もなかった。

その他の ECG パラメータ（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QT）の平均値はすべての治験薬投与後の測定時点でおおむね正常範囲内であり、試験期間を通してベースラインからの変化幅は小さかった（5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.3.6/3～7）。QTcB の変化幅は QTcF と同程度であった（5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.3.6/8）。

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 以上のものはなかった（5.3.3.1.2 PH-40810/Table 14.3.6/2）。

QTcB 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 以下であったが、ラロトレクチニブ 200mg を投与したときの治験薬投与 6 時間後で 1 例にベースラインからの変化量が 30msec 以上 60msec 以下の QTcB が認められた。

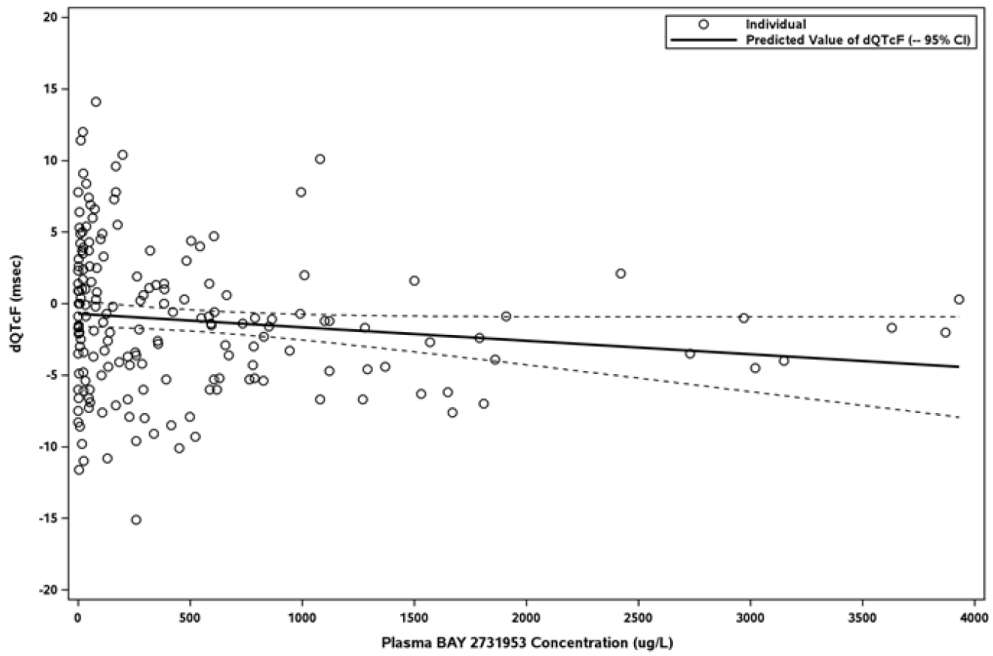
PR 間隔がベースラインから 25%を超えて変化し 220msec を超えた被験者、QRS 間隔がベースラインから 25%を超えて変化し 120msec を超えた被験者はいずれもいなかった。

心拍数がベースラインから 25%を超えて減少し 50bpm 未満となった被験者又は心拍数がベースラインから 25%を超えて増加し 100bpm を超えた被験者はいずれもいなかった。

**血漿中薬物濃度と QT の関係**

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 2.7.6.4-2 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。切片は－0.69646 であり、95%CI は 0 を含んでいた。ラロトレクチニブは QTcF 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)

Residual Variability: 5.069707

BAY 2731953: free base of larotrectinib

Source: 5.3.3.1.2 PH-40810/Figure 14.3.6/1

**図 2.7.6.4-2 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）**

### 2.7.6.4.3 結論

- ラロトレクチニブ 100～400mg の用量範囲で用量に応じた曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）の増加が認められた。
- 成人の予定推奨用量の 4 倍高い用量で、ラロトレクチニブ投与により臨床的に意味のある QT の延長は認められなかった。
- 日本人健康成人男性被験者を対象としたラロトレクチニブ 100、200 及び 400mg の単回経口投与は安全で、忍容性は良好であった。

## 2.7.6.5 【国外試験】成人固形腫瘍患者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 20288（報告書番号 R-12219 及び PH-41073）

参照項目：5.3.3.2.1 R-12219
5.3.3.2.2 PH-41073

### 2.7.6.5.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

成人固形腫瘍患者を対象としたトロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）阻害薬ラロトレクチニブ経口剤の第Ⅰ相試験

**実施医療機関**：8 施設（米国）

**試験期間**：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 5 月 12 日

最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
（データカットオフ時点）

**開発のフェーズ**：第Ⅰ相

**目的**：

成人の進行固形腫瘍患者を対象に、ラロトレクチニブの安全性について、用量制限毒性（DLT）並びに、最大耐用量（MTD）又は更なる臨床評価のための推奨用量を含めて評価する。また、ラロトレクチニブの薬物動態及び抗腫瘍効果を検討する。

**試験方法**：

本試験は、成人の進行固形腫瘍患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅰ相試験である。ラロトレクチニブの DLT を評価し MTD を決定する用量漸増パート並びに、ラロトレクチニブの安全性及び有効性を検討する用量拡大パートからなる。

最長 28 日間のスクリーニング期間の後、1 サイクルを 28 日間とし、ラロトレクチニブカプセル又は経口液剤（以下、液剤）を 1 日 1 回又は 2 回投与した。なお、治験実施計画書第 3.1 版の適用前は、サイクル 1 の第 1 日からの連日投与開始前の第－3 日にもラロトレクチニブを投与した。

投与中止から 3 日以内に投与終了時来院を、最終投与後 28～35 日に安全性追跡調査を行った。また、治験実施計画書第 4 版の適用以降は、すべての被験者に対し 3 ヵ月ごとの長期追跡調査を行った。

安全性の評価のため、用量漸増パートでは安全性評価委員会を必要に応じて開催し、用量拡大パートでは用量漸増パートとは異なる安全性評価委員会を少なくとも 6 ヵ月に 1 回開催した。

薬物動態解析用の血液検体は、サイクル 1 の第 1 日及び第 8 日（投与前、投与 15 及び 30 分後、並びに 1、2、4、6 及び 8 時間後）に採取した。なお、治験実施計画書第 3.1 版の適用前は、第 1 日及び第 8 日の投与 24 時間後、並びに第－3 日にも血液検体を採取した。

腫瘍評価は、スクリーニング時、サイクル 12 までの奇数サイクル及びサイクル 13 以降は 3 サイクルごとの第 1 日又はその前 7 日以内に実施し、胸部、腹部及び骨盤の CT、CT／PET、又は MRI などの画像検査を用いた。中枢神経系の病変が疑われる場合及び中枢神経系原発腫瘍を有する場合は、造影剤を用いた脳の CT 又は MRI を行った。治験責任（分担）医師が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 又は Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）に基づき、腫瘍を評価した。

用量漸増パート

3＋3 デザインに基づき、6 つの用量群すべてにそれぞれ 3～6 例を組入れることとした。各用量群のサイクル 1 の予定総投与量の最低 75%を投与され（毒性の発現による場合を除く）、サイクル 1（28 日間）の安全性評価を完了した被験者で DLT を評価した。安全性評価委員会により忍容性が確認された場合、1 段階上の用量群に被験者を組入れ可能とした。用量漸増の詳細及び DLT の定義は

2.7.6.5.1.1 を参照。

用量拡大パート

用量漸増パートで決定した MTD 又は治験依頼者が採択した用量（MTD より低い用量）を用いて、用量拡大パートを実施した。用量拡大パートでは、神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）融合遺伝子を有する被験者を *NTRK* 融合遺伝子陽性群、*NTRK* 融合遺伝子を有さない被験者又は *NTRK* 融合遺伝子を未確認の被験者を *NTRK* 融合遺伝子非陽性群に割り当てた。なお、用量拡大パートの途中より、*NTRK* 融合遺伝子が確認された被験者のみを組入れることとした（治験実施計画書第 5 版で適用）。

**被験薬**：

ラロトレクチニブカプセル 25 及び 100mg、又は経口液剤（20mg/mL）

**用法・用量**：

ラロトレクチニブを 1 日 1 回又は 2 回投与した。カプセルは経口投与した。液剤は、経口投与、若しくは経鼻栄養チューブ又は胃瘻チューブよりシリンジで経腸投与した。いずれの剤形も、投与前後 1 時間以内の食事は不可とした。

用量漸増パート

被験者を以下の各用量群に割り当て、それぞれの用法・用量で投与した。

- 50mg 1 日 1 回、1 日投与量 50mg（50mg QD 群）
- 100mg 1 日 1 回、1 日投与量 100mg（100mg QD 群）
- 100mg 1 日 2 回、1 日投与量 200mg（100mg BID 群）
- 200mg 1 日 1 回、1 日投与量 200mg（200mg QD 群）
- 150mg 1 日 2 回、1 日投与量 300mg（150mg BID 群）
- 200mg 1 日 2 回、1 日投与量 400mg（200mg BID 群）

用量拡大パート

用量漸増パートで決定した MTD 又は治験依頼者が採択した用量（MTD より低い用量）を投与することとした。なお、用量漸増パートの途中で、100mg 1 日 2 回を第Ⅱ相試験の推奨用量に決定した。

**投与期間**：

病勢進行（RECIST Ver 1.1 又は RANO により評価したもの）、許容できない毒性の発現又はその他の理由で投与中止に至るまで、ラロトレクチニブの投与を継続した。なお、病勢進行が認められた被験者であっても、ラロトレクチニブの投与継続が臨床的に有用であると治験責任（分担）医師が判断し、治験依頼者が投与継続を承認した場合、ラロトレクチニブの投与を継続できることとした（治験実施計画書第 4 版で適用）。

治験実施計画書第 3.1 版の適用より前に用量漸増パートに組入れた被験者では、ラロトレクチニブの未知の毒性を観察するため、第 1 日からの連日投与開始前の第－3 日に投与を行った。毒性はみられなかったため、治験実施計画書第 3.1 版の適用以降は、第－3 日の投与を取りやめた。

**対照薬**：なし

**選択・除外基準**：

主な選択基準

試験への組入れ時にすべての選択基準を満たすこと。

(1) 局所進行性又は転移性固形腫瘍の成人患者で、進行した又は既存治療に対し不応のもの、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

(2) 米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments（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（治験実施計画書第 5 版で適用）

(3) 18 歳以上

(4) 米国東部腫瘍臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG-PS）が 0、1 又は 2 であ

り、3 ヵ月以上の生存が期待できるもの

(5) 保存腫瘍組織を提供可能なもの。保存腫瘍組織を提供できない場合は、新たな腫瘍組織を採取可能なもの

主な除外基準

いずれかの除外基準に該当する患者を試験から除外した。

(1) ラロトレクチニブの投与開始前 2 週間以内に治験薬又は抗癌剤の投与を受けたもの

(2) ラロトレクチニブの投与開始前 4 週間以内に大手術を受けたもの

(3) 不安定な中枢神経系原発腫瘍又は転移があるもの。例外として、14 日間神経学的に安定しており、また試験開始（サイクル 1 の第 1 日）前 14 日以内に中枢神経系症状を管理するためのステロイドの増量が必要でない場合は、*NTRK1*、*NTRK2*、又は *NTRK3* の遺伝子転座が確認されているかどうかにかかわらず、組入れてよい

(4) 臨床的に意味のある活動性の心血管疾患を有するもの又はラロトレクチニブの投与開始前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の病歴を有するもの。心筋症のもの（480msec を超える QTc 間隔の延長のあるもの又は過去 6 ヵ月以内にその所見を認めたもの）

(5) 強いチトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬又は誘導薬を併用しているもの

**有効性の評価項目**：

- 最良総合効果：

  ラロトレクチニブの初回投与日から病勢進行が記録されたあるいは追加の治療又は手術が実施された日の間に認められた腫瘍縮小効果〔完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、病勢進行（PD）、又は判定不能〕。固形腫瘍の場合は RECIST Ver 1.1、中枢神経系原発腫瘍の場合は RANO に基づき、治験責任（分担）医師が判定した。なお、腫瘍縮小効果は、最初の奏効から 28 日以降に行われた画像検査により確定した。

- 奏効率：

  最良総合効果が、CR 又は PR と確定した被験者の割合。

- 奏効期間：

  CR 又は PR（より早期に記録されたいずれかを採択）が最初に認められた日から再発又は初回の病勢進行が認められるまでの期間。再発又は初回の病勢進行が認められる前に死亡した被験者では、死亡日を奏効期間の最終日とした。なお、病勢進行の記録なく腫瘍の外科的切除が行われた被験者、病勢進行の記録なく次の抗癌療法が行われた被験者、2 回以上連続で腫瘍評価のための予定来院が行われなかった後に死亡又は病勢進行が記録された被験者、あるいは、データカットオフ時点で病勢進行の記録なく生存している被験者については、事前に規定した日をもって打ち切りとした。複数に該当する場合は最初の日を解析に用いた。

**薬物動態の評価項目**：

血漿中及び尿中ラロトレクチニブ濃度を測定した。第－3 日（治験実施計画書第 3.1 版の適用より前）、第 1 日及び第 8 日の測定結果より、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $C_{max}$、$t_{max}$、$AUC(0\text{-}t_{last})$、AUC、$AUC_{\tau}$、CL/F、$V_z/F$、$t_{1/2}$、反復投与後と初回投与後の $AUC_{\tau}$ から算出した蓄積率（$R_A AUC$）

なお、可能であれば第 8 日に以下のパラメータを算出することとした。

- 尿中排泄量、尿中排泄率及び腎クリアランス

**安全性の評価項目**：

有害事象、理学的検査、バイタルサイン、体重、ECOG-PS、臨床検査、12 誘導心電図

**被験者数**：

目標被験者数（計画時）：

用量漸増パート：各用量群に 3～6 例ずつ。

用量拡大パート：*NTRK*融合遺伝子陽性群及び非陽性群にそれぞれ約 20 例ずつ。

設定根拠：

用量漸増パート：各用量群の最少の被験者数（3 例）は、従来の新規抗癌剤の用量漸増アプローチである 3+3 デザインに基づき設定した。

用量拡大パート：第 I 相試験で一般的に用いられる被験者数を考慮し設定した。

**解析方法**：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：ラロトレクチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者

最大の解析対象集団（FAS）：ラロトレクチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者。SAF と同一。

有効性の解析

有効性の結果を *NTRK* 融合遺伝子の状態ごとに示すこととした。

- 最良総合効果：判定結果ごとに被験者数及び被験者の割合を示し、記述的に要約した。
- 奏効率：点推定値及び信頼区間（CI）を算出した。
- 奏効期間：Greenwood の公式を用いて算出した中央値の 95%CI とともに、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。

薬物動態の解析

薬物動態パラメータの記述統計量を、用量群ごとに要約した。

安全性の解析

有害事象は、報告された事象名を ICH 国際医薬用語集（MedDRA） Ver 22.0 を用いてコーディングし、要約した。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver 4.03 を用いて治験責任（分担）医師がグレード分類した。ラロトレクチニブとの関連性は、治験責任（分担）医師が治験実施計画書に従って判定した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、ラロトレクチニブの初回投与後に発現した有害事象と定義した。臨床検査値のうち、肝機能の指標は米国食品医薬品局のガイダンスで規定された Hy's Law に基づき評価した。

### 2.7.6.5.1.1 用量漸増パートでの用量群の移行

用量漸増パートでは、各用量群に 3～6 例を組入れた。安全性評価委員会によって、各用量群での忍容性が以下のとおり確認された場合、1 段階上の用量群に被験者を組入れ可能とした。

- 最初の 3 例が、サイクル 1 の計画された総投与量の最低 75%（毒性の発現による場合を除く）を投与され、サイクル 1 の第 28 日までの安全性評価を完了し、DLT の発現を認めなかった場合。

  又は、

- 最初の 3 例のうち 1 例で DLT の発現を認め、3 例を追加で組入れ、その追加の 3 例で DLT の発現を認めなかった場合（すなわち、6 例中 1 例で DLT の発現を認めた場合）。

いずれかの用量群で 2 例以上に DLT を認めた場合、用量漸増を中止することとした。安全性評価委員会は、当該用量群の 1 段階下の投与量が MTD に該当するか、又はその中間の投与量を評価すべきか、若しくは更なる安全性の検討のために追加の被験者が必要かを評価することとした。

DLT は、用量漸増パートのサイクル 1 の 28 日間に発現した以下の TEAE と定義した。

- グレード 3 又は 4 の非血液学的毒性。ただし、疲労、無力症、悪心又は他の管理可能な全身症状を除く
- 制吐剤又は止瀉剤を投与しても 24 時間を超えて継続するグレード 3 又は 4 の嘔吐又は下痢
- グレード 4 の血小板減少症又は出血を伴うグレード 3 の血小板減少症
- 7 日を超えて継続するグレード 4 の貧血で、基礎疾患で説明不可能なもの
- 7 日を超えて継続するグレード 4 の好中球減少症
- 治験薬の投与中止又は減量に至る毒性。ただし、病勢進行に関連する症状を除く

なお、*NTRK* 融合遺伝子が特定された被験者は、用量漸増パートでの組入れであっても、100mg BID 群に割り当てることとした（治験実施計画書第 4 版より適用）。

### 2.7.6.5.1.2 投与中止及び用量調節

臨床的に意味のある有害事象を認めた被験者は、回復（グレード 1 以下）を見込んで最長 4 週間までラロトレクチニブの投与を中断し、再開時に、治験依頼者と治験責任（分担）医師の合意により、割り当てられた投与量で継続又は減量することとした。回復に 4 週間を超える期間を必要とするラロトレクチニブと関連のある毒性を認めた被験者は、画像評価で腫瘍縮小効果を認めた場合又は代替治療がない場合を除き、投与を中止することとした。

### 2.7.6.5.2 成績

特に断らない限り、20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ時点のデータに基づく成績を示す。また、各評価項目のベースラインの値は、ラロトレクチニブの初回投与前最後に測定した値と定義した。

#### 2.7.6.5.2.1 試験対象集団

##### 2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

試験への組入れの要約と解析対象集団を表 2.7.6.5-1 に示す。SAF での用量群ごとの被験者の内訳を、表 2.7.6.5-2 に示す。

データカットオフ時点で、75 例が試験に組入れられ、75 例全例がラロトレクチニブの投与を受けた。75 例のうち、61 例が用量漸増パートで、14 例が用量拡大パートで組入れられた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.1）。また、75 例のうち、13 例が *NTRK* 融合遺伝子を有していた。ラロトレクチニブの投与を中止した被験者は 66 例（88%）であった。よくみられた中止理由は、病勢進行（50 例、67%）であった。投与継続中の被験者は 9 例（12%）であり、そのうち 9 例全例が *NTRK* 融合遺伝子を有していた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.2.2）。

なお、*NTRK* 融合遺伝子の状態ごとによる被験者の内訳は、5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.2.2 を参照。

**表 2.7.6.5-1 組入れの要約と解析対象集団（組入れられたすべての被験者）**

| | Study Phase | | Total |
|---|---|---|---|
| | Dose Escalation N = 61 | Dose Expansion N = 14 | N= 75 |
| **Larotrectinib Dose Cohort [a], n (%)** | | | |
| 50 mg QD | 4 (7) | 0 | 4 (5) |
| 100 mg QD | 5 (8) | 0 | 5 (7) |
| 100 mg BID | 34 (56) | 14 (100) | 48 (64) |
| 200 mg QD | 5 (8) | 0 | 5 (7) |
| 150 mg BID | 7 (11) | 0 | 7 (9) |
| 200 mg BID | 6 (10) | 0 | 6 (8) |
| **Documented *NTRK* Fusion [b], n (%)** | | | |
| No | 53 (87) | 9 (64) [e] | 62 (83) |
| Yes | 8 (13) | 5 (36) | 13 (17) |
| **Evaluable for Safety [c], n (%)** | | | |
| Yes | 61 (100) | 14 (100) | 75 (100) |
| **Evaluable for Efficacy [d], n (%)** | | | |
| Yes | 61 (100) | 14 (100) | 75 (100) |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.1
Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily
a. Patients enrolled in Dose Expansion Phase received the recommended dose of larotrectinib, 100 mg BID.
b. Documented *NTRK* fusions based on local testing.
c. The Safety Analysis Set includes all patients who received 1 or more doses of larotrectinib by ■ ■■ 20■.
d. Full Analysis Set. Same criteria as Safety Analysis Set.
e. Nine patients were enrolled in the Dose expansion cohort prior to amending the protocol to allow enrollment of patients with *NTRK* fusions only.

表 2.7.6.5-2 用量群ごとの被験者の内訳（SAF）

| | Larotrectinib Dose | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Status | 50 mg QD N = 4 | 100 mg QD N = 5 | 100 mg BID N = 48 | 200 mg QD N = 5 | 150 mg BID N = 7 | 200 mg BID N = 6 | Total N = 75 |
| **Documented *NTRK* Fusion [a], n (%)** | | | | | | | |
| No | 4 (100) | 5 (100) | 37 (77) | 5 (100) | 5 (71) | 6 (100) | 62 (83) |
| Yes | 0 | 0 | 11 (23) | 0 | 2 (29) | 0 | 13 (17) |
| **Progression of Disease [b, c], n (%)** | | | | | | | |
| Yes | 4 (100) | 4 (80) | 32 (67) | 4 (80) | 4 (57) | 5 (83) | 53 (71) |
| No | 0 | 1 (20) | 16 (33) | 1 (20) | 3 (43) | 1 (17) | 22 (29) |
| **Treatment Continued Post-Progression, n (%)** | | | | | | | |
| No | 4 (100) | 4 (80) | 27 (56) | 4 (80) | 4 (57) | 4 (67) | 47 (63) |
| Yes | 0 | 0 | 5 (10) | 0 | 0 | 1 (17) | 6 (8) |
| **Treatment Status [b], n (%)** | | | | | | | |
| Discontinued | 4 (100) | 5 (100) | 40 (83) | 5 (100) | 6 (86) | 6 (100) | 66 (88) |
| Continuing | 0 | 0 | 8 (17) | 0 | 1 (14) | 0 | 9 (12) |
| **Reason Treatment Discontinued [d, e], n (%)** | | | | | | | |
| Disease Progression | 4 (100) | 4 (80) | 31 (65) | 3 (60) | 3 (43) | 5 (83) | 50 (67) |
| Subject Decision | 0 | 0 | 4 (8) | 1 (20) | 1 (14) | 0 | 6 (8) |
| Adverse Event | 0 | 1 (20) | 4 (8) | 0 | 0 | 0 | 5 (7) |
| Non-compliance | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (29) | 0 | 2 (3) |
| Other | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (20) | 0 | 1 (17) | 3 (4) |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.2.1
Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily
a. Includes patients with documented *NTRK* fusion based on local testing.
b. Status as of [redacted] 20[redacted].
c. Includes patients with clinical progression.
d. Refer to 5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 16.2.1.3 for description of other reasons treatment discontinued.
e. Patient [redacted] discontinued study treatment due to clinical evidence of disease progression, the site later confirmed the disease progression via radiographic assessment. Reason for discontinuation was entered as “other” by the site.

### 2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.5-1 に示す。

データカットオフ時点で、試験に組入れられた 75 例のうち、75 例全例がラロトレクチニブの投与を受け、SAF 及び FAS に採用された。

### 2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF での用量群ごとの人口統計学的及びベースラインの特性を、表 2.7.6.5-3 に示す。

女性が 75 例中 40 例（53%）と半数以上であった。ベースラインの年齢の中央値は 59.0 歳（範囲：19.0～82.0 歳）であり、被験者の多くが 45 歳以上 65 歳未満（41 例、55%）であった。ベースラインの ECOG-PS は、0 が 24 例（32%）、1 が 48 例（64%）、2 が 3 例（4%）であり、1 が最も多かった。

なお、*NTRK* 融合遺伝子の状態ごとによる人口統計学的及びベースラインの特性は、5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.4.2 を参照。

表 2.7.6.5-3 用量群ごとの人口統計学的及びベースラインの特性（SAF）

| | Larotrectinib Dose | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Characteristic | 50 mg QD N = 4 | 100 mg QD N = 5 | 100 mg BID N = 48 | 200 mg QD N = 5 | 150 mg BID N = 7 | 200 mg BID N = 6 | Total N = 75 |
| **Age Group, n (%)** | | | | | | | |
| 18 to < 45 years | 0 | 0 | 5 (10) | 2 (40) | 3 (43) | 2 (33) | 12 (16) |
| 45 to < 65 years | 3 (75) | 2 (40) | 28 (58) | 2 (40) | 3 (43) | 3 (50) | 41 (55) |
| 65 to < 75 years | 1 (25) | 3 (60) | 11 (23) | 1 (20) | 1 (14) | 1 (17) | 18 (24) |
| 75 + years | 0 | 0 | 4 (8) | 0 | 0 | 0 | 4 (5) |
| **Age (years)** | | | | | | | |
| Median (Min, Max) | 54.0 (46.0, 66.0) | 68.0 (53.0, 70.0) | 58.5 (28.0, 82.0) | 47.0 (41.0, 71.0) | 55.0 (28.0, 69.0) | 60.5 (19.0, 74.0) | 59.0 (19.0, 82.0) |
| **Gender, n (%)** | | | | | | | |
| Male | 1 (25) | 4 (80) | 19 (40) | 2 (40) | 6 (86) | 3 (50) | 35 (47) |
| Female | 3 (75) | 1 (20) | 29 (60) | 3 (60) | 1 (14) | 3 (50) | 40 (53) |
| **Race, n (%)** | | | | | | | |
| White | 3 (75) | 4 (80) | 44 (92) | 2 (40) | 5 (71) | 5 (83) | 63 (84) |
| Black or African American | 1 (25) | 1 (20) | 3 (6) | 1 (20) | 2 (29) | 0 | 8 (11) |
| Subject declines to state | 0 | 0 | 1 (2) | 2 (40) | 0 | 1 (17) | 4 (5) |
| **Ethnicity, n (%)** | | | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 4 (100) | 4 (80) | 43 (90) | 3 (60) | 6 (86) | 5 (83) | 65 (87) |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 4 (8) | 2 (40) | 0 | 1 (17) | 7 (9) |
| Subject declines to state | 0 | 1 (20) | 1 (2) | 0 | 1 (14) | 0 | 3 (4) |
| **ECOG Performance Status, n (%)** | | | | | | | |
| 0: Normal activity | 2 (50) | 3 (60) | 15 (31) | 1 (20) | 1 (14) | 2 (33) | 24 (32) |
| 1: Symptoms, but ambulatory | 2 (50) | 2 (40) | 30 (63) | 4 (80) | 6 (86) | 4 (67) | 48 (64) |
| 2: In bed less than 50% of the time | 0 | 0 | 3 (6) | 0 | 0 | 0 | 3 (4) |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.4.1
Abbreviations: BID = twice daily; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; QD = once daily

### 2.7.6.5.2.1.4 ベースラインの疾患特性

#### 2.7.6.5.2.1.4.1 癌腫

SAF での用量群ごとの癌腫を、表 2.7.6.5-4 に示す。

被験者全体でよくみられた癌腫は、肺癌（11 例、15%）、軟部肉腫（10 例、13%）及び結腸癌（8 例、11%）であった。初回診断時のステージは、約半数の被験者（35 例、47%）でステージⅣであった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.5.1）。

表 2.7.6.5-4 癌腫（SAF）

| Primary Diagnosis, n (%) | Larotrectinib Dose | | | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 50 mg QD N = 4 | 100 mg QD N = 5 | 100 mg BID N = 48 | 200 mg QD N = 5 | 150 mg BID N = 7 | 200 mg BID N = 6 | N = 75 |
| Lung | 1 (25) | 2 (40) | 6 (13) | 0 | 2 (29) | 0 | 11 (15) |
| Soft tissue sarcoma | 0 | 0 | 9 (19) | 0 | 1 (14) | 0 | 10 (13) |
| Colon | 1 (25) | 0 | 6 (13) | 0 | 0 | 1 (17) | 8 (11) |
| Thyroid | 0 | 1 (20) | 5 (10) | 0 | 0 | 0 | 6 (8) |
| Salivary gland | 0 | 1 (20) | 2 (4) | 0 | 2 (29) | 0 | 5 (7) |
| Breast | 0 | 0 | 3 (6) | 1 (20) | 0 | 0 | 4 (5) |
| Pancreas | 0 | 0 | 2 (4) | 2 (40) | 0 | 0 | 4 (5) |
| Thymus | 0 | 1 (20) | 2 (4) | 1 (20) | 0 | 0 | 4 (5) |
| Bone sarcoma | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (14) | 0 | 2 (3) |
| Cholangiocarcinoma | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (17) | 2 (3) |
| Gastric | 0 | 0 | 2 (4) | 0 | 0 | 0 | 2 (3) |
| GIST | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (14) | 0 | 2 (3) |
| Hepatic | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (17) | 2 (3) |
| Melanoma | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (17) | 2 (3) |
| Cancer of unknown primary | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (20) | 0 | 0 | 2 (3) |
| Anal | 1 (25) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| Appendix | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| Endometrial | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| Larynx | 1 (25) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| Neuroblastoma | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 1 (1) |
| Oral | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| Ovarian | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| Primary CNS | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 1 (1) |
| Renal | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.5.1
Abbreviations: BID = twice daily; CNS = central nervous system; GIST = gastrointestinal stromal tumor; QD = once daily

#### 2.7.6.5.2.1.4.2 *NTRK*遺伝子異常

既知の *NTRK* 遺伝子異常は 75 例中 33 例（44%）に認められた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.6.1 及び 14.1.6.2）。*NTRK* 融合遺伝子は 13 例（17%）に認められた。内訳は、*NTRK3* 融合遺伝子 10 例（*ETV6-NTRK3* が 8 例、*EML4-NTRK3* が 1 例、*IQGAP1-NTRK3* が 1 例）及び *NTRK1* 融合遺伝子 3 例（*TPM3-NTRK1* が 1 例、*LMNA-NTRK1* が 1 例、*TPR-NTRK1* が 1 例）であった。また、*NTRK* 以外の癌遺伝子異常が 75 例中 30 例（40%）に認められた。

#### 2.7.6.5.2.1.5 前治療

75 例中 74 例（99%）が、癌に対する前治療を受けていた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.7.1 及び 14.1.7.2）。全身抗癌療法が 72 例（96%）、手術が 66 例（88%）及び放射線療法が 44 例（59%）で行われた。全身抗癌療法のレジメン数の中央値は、3.0（範囲：0～11）であった。

#### 2.7.6.5.2.1.6 併用薬

75 例全例が併用薬の投与を受けていた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.1.8）。

### 2.7.6.5.2.2 有効性の結果

#### 2.7.6.5.2.2.1 治験薬の投与状況

2.7.6.5.2.4.1 を参照。

#### 2.7.6.5.2.2.2 最良総合効果及び奏効率

治験責任（分担）医師の判定（RECIST Ver 1.1 により評価したもの）に基づく結果を示す。

*NTRK* 融合遺伝子の状態ごとの最良総合効果及び奏効率を表 2.7.6.5-5 に示す。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性群での病変サイズの最大変化率の Waterfall プロットを、図 2.7.6.5-1 に示す。更に、*NTRK* 融合遺伝子陽性群での奏効までの時間と投与期間の Swimmer プロットを、図 2.7.6.5-2 に示す。

最良総合効果の内訳は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群の 13 例では、CR が 2 例（15%）、PR が 8 例（62%）、SD が 2 例（15%）及びベースライン後の評価が未実施又は不完全が 1 例であり、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群の 62 例では、PR が 1 例（2%）、SD が 15 例（24%）、PD が 41 例（66%）及びベースライン後の評価が未実施又は不完全が 5 例（8%）であった。*NTRK* 融合遺伝子非陽性群の 1 例で認められた PR は、腫瘍が小さく奏効が 3.8 ヵ月と短かったことから、画像アーチファクトによるものと思われた（5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 16.2.2.1.3）。

ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後の腫瘍評価が行われた被験者（*NTRK* 融合遺伝子陽性群 12 例及び *NTRK* 融合遺伝子非陽性群 54 例）での奏効率は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群で 83%（95%CI：52%～98%）、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群で 2%（95%CI：0%～10%）であった。病変サイズの変化率の中央値は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群で－52.7%（範囲：－100.0%～－11.2%）、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群で＋13.5%（範囲：－45.5%～87.7%）であった。

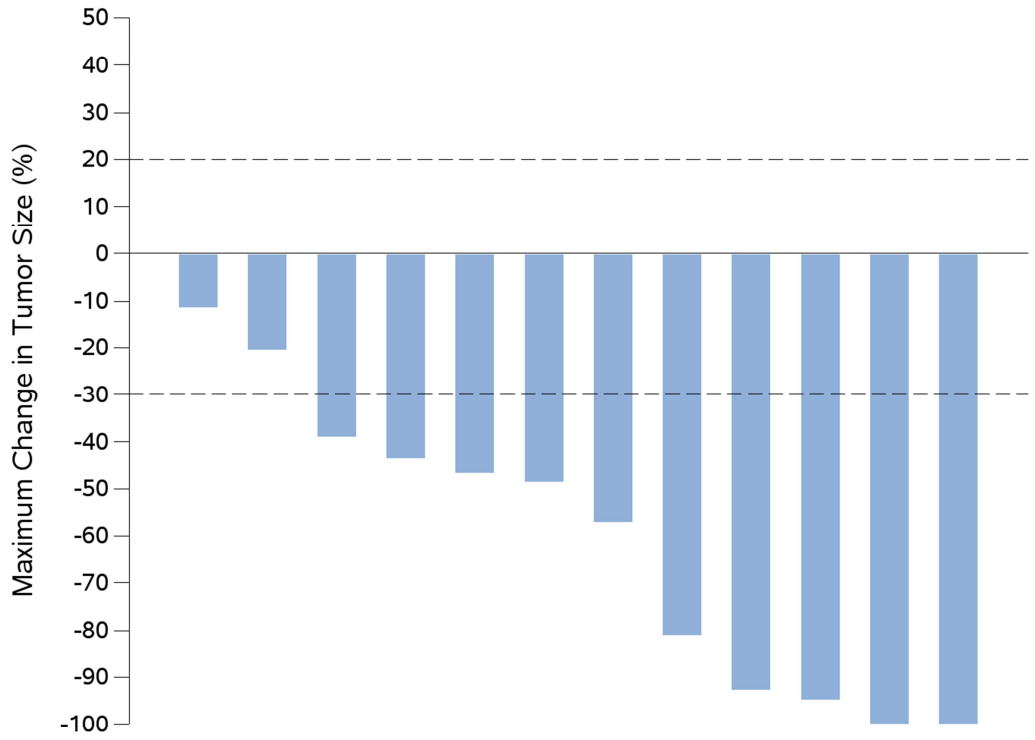
表 2.7.6.5-5 最良総合効果及び奏効率（FAS）

| Response | *NTRK* Fusion [a] N = 13 | Non-*NTRK* Fusion N = 62 |
|---|---|---|
| **Best Overall Response [b], n (%)** | | |
| Complete response, confirmed | 2 (15) | 0 |
| Partial response, confirmed | 8 (62) | 1 (2) |
| Stable disease | 2 (15) | 15 (24) |
| Progressive disease | 0 | 41 (66) |
| Not determined [c] | 1 (8) | 5 (8) |
| **Overall Response Rate (ORR) [d], n (%)** | | |
| Number of patients evaluable | 12 | 54 |
| Complete response, confirmed | 2 (17) | 0 |
| Partial response, confirmed | 8 (67) | 1 (2) |
| ORR (CR + PR) | 10 (83) | 1 (2) |
| 95% Confidence Interval for ORR [e] | 52%, 98% | 0%, 10% |
| **Maximum Decrease in Tumor Burden (%) [f]** | | |
| Number of patients evaluable | 12 | 49 |
| Median (Max, Min) | -52.7% (-100.0%, -11.2%) | 13.5% (-45.5%, 87.7%) |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.2.1

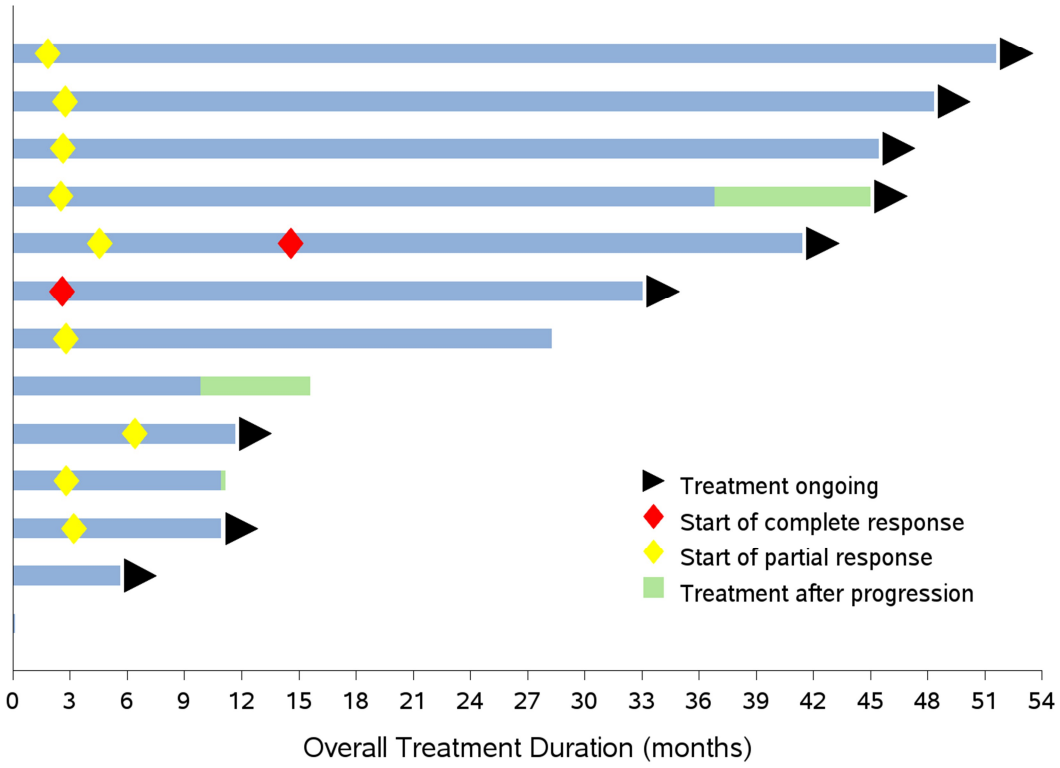
Abbreviations: CR = complete response; ORR = overall response rate; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

a. Includes patients with documented *NTRK* fusions based on local testing.
b. Based on Investigator assessments using RECIST v 1.1, includes patients who were not evaluable for ORR ie., those without measurable disease at baseline or without at least 1 post-baseline assessment. Three patients with no measurable disease at baseline were assessed with best overall response as 1 stable disease, and 2 progressive disease.
c. Not determined patients discontinued study and post-baseline assessments not done or incomplete.
d. Includes patients with measurable disease at baseline and at least 1 post-baseline assessment.
e. 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.
f. Based on sum of diameters of target lesions for patients with measurable disease and pre- and post-baseline assessments.




Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Figure 14.2.1.1
Notes: Disease assessments were performed by investigators using RECIST v 1.1. Plot includes 12 patients who were evaluable for ORR. For 1 additional patient, there was no post-baseline assessment. Dust lines -30 to 20 are related how target lesions are classified according to RECIST.

図 2.7.6.5-1 *NTRK* 融合遺伝子陽性群での病変サイズの最大変化率の Waterfall プロット（FAS）




Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Figure 14.1.1
Notes: Disease assessments were performed by investigators using RECIST v 1.1. Plot includes 12 patients who were evaluable for ORR. For 1 additional patient, there was no post-baseline assessment.

**図 2.7.6.5-2 *NTRK* 融合遺伝子陽性群での奏効までの時間と投与期間の Swimmer プロット（FAS）**

### 癌腫ごとの最良総合効果及び奏効率

*NTRK* 融合遺伝子陽性群での癌腫ごとの奏効率を表 2.7.6.5-6 に示す。

*NTRK* 融合遺伝子陽性群のうち、CR 又は PR が確定した 10 例の癌腫の内訳は、甲状腺癌及び唾液腺癌が各 3 例、消化管間質腫瘍（GIST）が 2 例、軟部肉腫及び原発不明癌が各 1 例であった。*NTRK* 融合遺伝子陽性群のうち、SD であった 2 例の癌腫はそれぞれ肺癌及び甲状腺癌であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 16.2.2.1.1）。

なお、*NTRK* 融合遺伝子陽性群の癌腫ごとに病変サイズの最大変化率を示した Waterfall プロットは、5.3.3.2.2 PH-41073/Figure 14.2.1.2 を参照。

表 2.7.6.5-6 *NTRK* 融合遺伝子陽性群での癌腫ごとの奏効率（FAS）

| Primary Diagnosis | Number of Patients | Number of Patients Evaluable [a] | Number of Patients with CR or PR [b] | ORR | 95% CI [c] |
|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 13 | 12 | 10 | 83% | 52%, 98% |
| Thyroid | 4 | 4 | 3 | 75% | 19%, 99% |
| Salivary gland | 3 | 3 | 3 | 100% | 29%, 100% |
| GIST | 2 | 2 | 2 | 100% | 16%, 100% |
| Soft tissue sarcoma | 2 | 1 | 1 | 100% | 3%, 100% |
| Cancer of unknown primary | 1 | 1 | 1 | 100% | 3%, 100% |
| Lung | 1 | 1 | 0 | 0% | NC |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.2.2

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; GIST = gastrointestinal stromal tumor; NC = not calculated; ORR = overall response rate; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Notes: This table is based on Investigator assessment of response. Percentages are based on the number of evaluable patients in the full analysis set or subgroup.

a. Includes patients with measurable disease at baseline and at least 1 post-baseline assessment.
b. Based on Investigator assessments using RECIST v 1.1.
c. 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.

### *NTRK* 融合遺伝子のアイソフォームごとの最良総合効果及び奏効率

*NTRK* 融合遺伝子陽性群での *NTRK* 融合遺伝子のアイソフォームごとの奏効率を表 2.7.6.5-7 に示す。

*NTRK* 融合遺伝子陽性群で CR 又は PR が確定した 10 例のうち、8 例が *ETV6-NTRK3*、1 例が *TPM3-NTRK1*、1 例が *LMNA-NTRK1* の融合遺伝子を有していた。*EML4-NTRK3* の 1 例及び *TPR-NTRK1* の 1 例は、いずれも最良総合効果が SD であり、病変サイズの変化率はそれぞれ－11.2%及び－20.4%であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 16.2.1.8 及び 16.2.2.1.2）。

概して、*NTRK* 融合遺伝子のアイソフォームによる腫瘍縮小効果の違いは認められなかった。なお、*NTRK* 融合遺伝子陽性群の *NTRK* 融合遺伝子のアイソフォームごとに病変サイズの最大変化率を示した Waterfall plot は、5.3.3.2.2 PH-41073/Figure 14.2.1.4 を参照。

表 2.7.6.5-7 *NTRK*融合遺伝子のアイソフォームごとの奏効率（FAS）

| ***NTRK* Fusion Isoform** | **Number of Patients** | **Number of Patients Evaluable [a]** | **Number of Patients with CR or PR [b]** | **ORR** | **95% CI [c]** |
|---|---|---|---|---|---|
| Overall | 13 | 12 | 10 | 83% | 52%, 98% |
| *ETV6-NTRK3* | 8 | 8 | 8 | 100% | 63%, 100% |
| *EML4-NTRK3* | 1 | 1 | 0 | 0% [d] | NC |
| *IQGAP1-NTRK3* | 1 | 0 | NA | NA | NA |
| *LMNA-NTRK1* | 1 | 1 | 1 | 100% | 3%, 100% |
| *TPM3-NTRK1* | 1 | 1 | 1 | 100% | 3%, 100% |
| *TPR-NTRK1* | 1 | 1 | 0 | 0% [e] | NC |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.2.3

Abbreviations: BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; EML4 = Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; ETV6 = ETS variant transcription factor 6; IQGAP1 = RAS GTPase-activating-like protein; LMNA = lamin A; NA = not assessed; NC = not calculated; ORR = overall response rate; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease; SPD = Sum of the Products of the Greatest Diameters; TPM = tropomyosin; TPR = translocated promoter region (nuclear basket protein)

Notes: This table is based on Investigator assessment of response.

a. Percentages are based on the number of evaluable patients in the full analysis set or subgroup. Includes patients with measurable disease at baseline and at least 1 post baseline assessment.
b. Based on Investigator assessments using RECIST v 1.1.
c. 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.
d. Patient with thyroid cancer malignancy + *EML4-NTRK3* fusion, BOR of SD with decrease in SPD of -11% at data cutoff.
e. Patient with metastatic lung cancer malignancy + *TPR-NTRK1* fusion, BOR of SD with decrease in SPD of -20% at data cutoff.

### 2.7.6.5.2.2.3 奏効期間

CR 又は PR が確定した *NTRK* 融合遺伝子陽性群の 10 例のうち、7 例がラロトレクチニブの投与を継続していた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.2.4）。CR 又は PR が確定した *NTRK* 融合遺伝子陽性群の 10 例での奏効期間の内訳は、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。これらの 10 例での奏効期間の中央値は推定できなかったが、最短の奏効期間は 5.6 ヵ月超、最長は 50.6 ヵ月超であった。

CR 又は PR が確定した *NTRK* 融合遺伝子陽性群の 10 例での奏効期間の Kaplan-Meier 曲線は 5.3.3.2.2 PH-41073/Figure 14.4 を参照。

### 2.7.6.5.2.3 薬物動態の結果

薬物動態の結果は、初回のデータカットオフ時点（20■年■月■日）の結果を示す。

ラロトレクチニブの投与を受けた被験者でのラロトレクチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-8 に、第 8 日の血漿中ラロトレクチニブ濃度の推移を図 2.7.6.5-3 に示す。

ラロトレクチニブは経口投与後速やかに吸収され、第 8 日の $t_{max}$ は概して 1 時間未満であった。

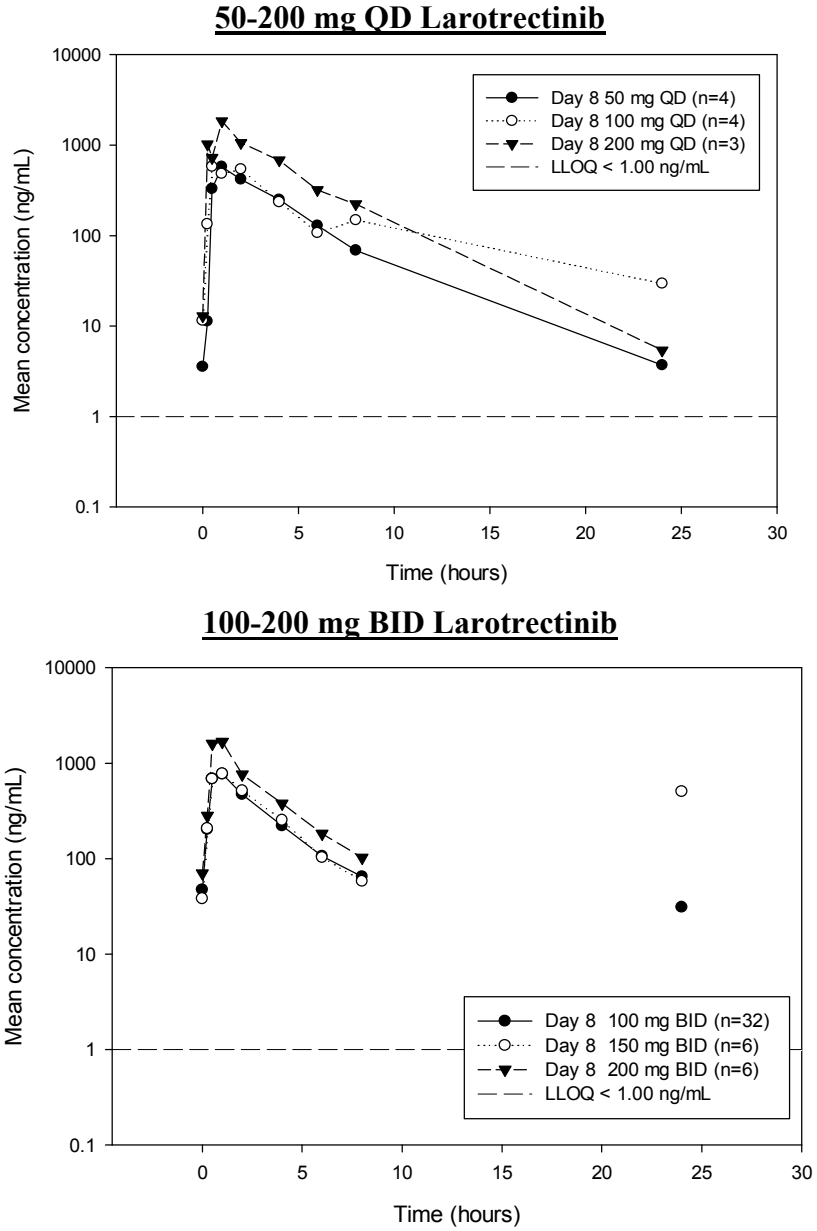
100mg BID 群での第 8 日の薬物動態パラメータ（いずれも算術平均値）は、$C_{max}$ が 914ng/mL、AUC(0-24)が 5,410ng･h/mL、CL/F が 57.3L/h 及び $t_{1/2}$ が 3.0 時間であった。ラロトレクチニブの曝露及び血漿中濃度－時間プロファイルは、第 1 日と第 8 日で同様であった。第 8 日の AUC は第 1 日の 1.2 倍で、更に半減期が短いことから、1 日以内に定常状態に達したことが示唆された。

ラロトレクチニブ経口投与時の尿中未変化体排泄率の平均値は 7.5%であった（5.3.3.2.1 R-12219/Appendix 16.6.1）。

**表 2.7.6.5-8 第 8 日のラロトレクチニブの薬物動態パラメータ（ラロトレクチニブの投与を受けた被験者）**

| Cohort | Dose | N | Interim Steady-State (Day 8) Pharmacokinetic Parameters (Mean ± SD) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $C_{max}$ (ng/mL) | AUC(0-24) (ng･h/mL) | CL/F (L/h) | $V_z$/F (L) | $t_{1/2}$ (h) |
| 1 | 50 mg QD | 4 | 642 ± 417 | 2580 ± 2260 | 43.1 ± 38.4 | 198 ± 157 | 3.58 ±1.11 |
| 2 | 100 mg QD | 4 | 866 ± 406 | 1810 ± 80.5 | 55.2 ± 2.45 | 377 ± 64.5 | 4.72 ± 0.600 |
| 3 | 100 mg BID | 37 | 914 ± 445 | 5410 ± 3810 | 57.3 ± 39.9 | 242 ± 218 | 2.99 ± 1.52 |
| 3a | 200 mg QD | 3 | 2250 ± 1110 | 6650 ± 2460 | 32.3 ± 12.0 | 122 ± 39.3 | 2.99 ±1.95 |
| 4 | 150 mg BID | 6 | 896 ± 405 | 5290 ± 2340 | 72.6 ± 43.4 | 334 ± 251 | 2.26 ± 0.847 |
| 5 | 200 mg BID | 6 | 1510 ± 1410 | 8680 ± 7920 | 90.0 ± 67.5 | 348 ± 284 | 2.88 ± 1.28 |

Abbreviations: BID = twice daily; n = number; QD = once daily; SD = standard deviation
Source: 5.3.3.2.1 R-12219/Appendix 16.6.1/Table 5.4-1




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

図 2.7.6.5-3 第 8 日の血漿中ラロトレクチニブ濃度の推移（ラロトレクチニブの投与を受けた被験者）

### 2.7.6.5.2.4 安全性の結果

#### 2.7.6.5.2.4.1 治験薬の曝露状況

用量群ごとの治験薬の曝露状況を、表 2.7.6.5-9 に示す。

投与サイクル数の中央値は 2.0 サイクル（範囲：1～57 サイクル）であり、投与期間の中央値は 1.8 ヵ月（0.03～51.6 ヵ月）であった。

なお、*NTRK* 融合遺伝子の状態ごとの治験薬の曝露状況は、5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.1.2 を参照。

表 2.7.6.5-9 治験薬の曝露状況（SAF）

| | Larotrectinib Dose | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | 50 mg QD N = 4 | 100 mg QD N = 5 | 100 mg BID N = 48 | 200 mg QD N = 5 | 150 mg BID N = 7 | 200 mg BID N = 6 | Total N= 75 |
| **Total Number of Cycles Initiated [a]** | | | | | | | |
| Median<br>(Min, Max) | 1.0<br>(1, 2) | 2.0<br>(1, 2) | 2.0<br>(1, 57) | 1.0<br>(1, 2) | 6.0<br>(1, 51) | 2.0<br>(1, 8) | 2.0<br>(1, 57) |
| **Time on Treatment (months)** | | | | | | | |
| Median (Min, Max) | 0.9 (0.59, 1.9) | 1.7 (0.26, 2.1) | 2.0 (0.03, 51.6) | 0.5 (0.03, 2.0) | 5.5 (0.23, 48.3) | 1.8 (0.92, 7.4) | 1.8 (0.03, 51.6) |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.1.1
Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily
a. Planned cycle length was 28 days.

#### 2.7.6.5.2.4.2 有害事象の要約

用量群ごとの有害事象の要約を、表 2.7.6.5-10 に示す。

TEAE は 75 例全例（100%）に発現し、そのうち 4 例（5%）に DLT が認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 15 例（20%）に発現し、3 例（4%）で治験薬と関連ありと判断された。重篤な TEAE は 34 例（45%）に認められた。死亡に至った TEAE は 7 例（9%）に認められた。

なお、*NTRK* 融合遺伝子の状態ごとの有害事象の要約は、5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.3.2 を参照。

表 2.7.6.5-10 用量群ごとの有害事象の要約（SAF）

| | Larotrectinib Dose | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Status, n (%) | 50 mg QD N = 4 | 100 mg QD N = 5 | 100 mg BID N = 48 | 200 mg QD N = 5 | 150 mg BID N = 7 | 200 mg BID N = 6 | Total N= 75 |
| All TEAEs | 4 (100) | 5 (100) | 48 (100) | 5 (100) | 7 (100) | 6 (100) | 75 (100) |
| Related to Study Drug | 3 (75) | 3 (60) | 38 (79) | 3 (60) | 6 (86) | 6 (100) | 59 (79) |
| Considered to be DLTs | 0 | 0 | 2 (4) | 0 | 1 (14) | 1 (17) | 4 (5) |
| TEAEs Severity 3 or 4 | 3 (75) | 3 (60) | 28 (58) | 4 (80) | 5 (71) | 2 (33) | 45 (60) |
| Related to Study Drug | 1 (25) | 0 | 9 (19) | 2 (40) | 2 (29) | 0 | 14 (19) |
| All TEAEs with Action Taken of Study Drug Permanently Discontinued | 1 (25) | 1 (20) | 10 (21) | 3 (60) | 0 | 0 | 15 (20) |
| Related to Study Drug | 0 | 0 | 2 (4) | 1 (20) | 0 | 0 | 3 (4) |
| Patients with TEAE leading to dose reduction | 0 | 0 | 10 (21) | 0 | 1 (14) | 1 (17) | 12 (16) |
| Patients with Serious TEAE | 0 | 4 (80) | 19 (40) | 4 (80) | 6 (86) | 1 (17) | 34 (45) |
| Patients with Fatal TEAE | 0 | 1 (20) | 4 (8) | 1 (20) | 0 | 1 (17) | 7 (9) |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.3.1, Table 14.3.2.1
Abbreviations: BID = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT = dose-limiting toxicity; QD = once daily
Notes: Percentages are based on the number of patients in the safety analysis set or subgroup. TEAEs are defined as AEs that start on or after the first administration of study drug. Severity grade assignment based on CTCAE (version 4.03): Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening). Related events are those judged by the Investigator as related to study drug (larotrectinib).

## 2.7.6.5.2.4.3 有害事象

### 2.7.6.5.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

全体の 10%以上に認められた TEAE を、用量群ごとに表 2.7.6.5-11 に示す。なお、用量群ごとによるすべての TEAE の集計表は 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.5.1、*NTRK* 融合遺伝子の状態ごとによるすべての TEAE の集計表は 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.5.2 を参照。

全体（75 例）の 50%以上に発現した TEAE の器官別大分類は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（55 例、73%）、「胃腸障害」（48 例、64%）、「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 44 例、59%）、「代謝および栄養障害」（42 例、56%）、並びに「筋骨格系および結合組織障害」（39 例、52%）であった。全体でよくみられた TEAE（基本語）は、疲労（35 例、47%）、貧血（25 例、33%）及び浮動性めまい（24 例、32%）であった。

ラロトレクチニブの用量と TEAE の発現割合に明らかな関連は認められなかった。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性群と *NTRK* 融合遺伝子非陽性群で、TEAE の発現割合は概して同様であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.6.2）。

表 2.7.6.5-11 全体の 10%以上に認められた TEAE (SAF)

| MedDRA Ver 22.0 Preferred Term, n (%) | | Larotrectinib Dose 50 mg QD N = 4 | 100 mg QD N = 5 | 100 mg BID N = 48 | 200 mg QD N = 5 | 150 mg BID N = 7 | 200 mg BID N = 6 | Total N = 75 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with TEAE | | 4 (100) | 5 (100) | 48 (100) | 5 (100) | 7 (100) | 6 (100) | 75 (100) |
| Fatigue | 疲労 | 1 (25) | 3 (60) | 21 (44) | 2 (40) | 3 (43) | 5 (83) | 35 (47) |
| Anaemia | 貧血 | 2 (50) | 2 (40) | 15 (31) | 0 | 4 (57) | 2 (33) | 25 (33) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 2 (50) | 1 (20) | 15 (31) | 0 | 3 (43) | 3 (50) | 24 (32) |
| Constipation | 便秘 | 1 (25) | 2 (40) | 15 (31) | 0 | 2 (29) | 3 (50) | 23 (31) |
| Nausea | 悪心 | 1 (25) | 1 (20) | 16 (33) | 1 (20) | 2 (29) | 1 (17) | 22 (29) |
| Cough | 咳嗽 | 1 (25) | 0 | 15 (31) | 0 | 2 (29) | 3 (50) | 21 (28) |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 1 (25) | 2 (40) | 11 (23) | 1 (20) | 2 (29) | 2 (33) | 19 (25) |
| Vomiting | 嘔吐 | 1 (25) | 1 (20) | 11 (23) | 0 | 2 (29) | 1 (17) | 16 (21) |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 | 1 (20) | 11 (23) | 0 | 3 (43) | 0 | 15 (20) |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 | 0 | 14 (29) | 0 | 1 (14) | 0 | 15 (20) |
| Oedema peripheral | 末梢性浮腫 | 0 | 1 (20) | 10 (21) | 1 (20) | 1 (14) | 2 (33) | 15 (20) |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 1 (25) | 0 | 7 (15) | 2 (40) | 3 (43) | 1 (17) | 14 (19) |
| Arthralgia | 関節痛 | 0 | 1 (20) | 10 (21) | 0 | 1 (14) | 0 | 12 (16) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (25) | 0 | 7 (15) | 1 (20) | 2 (29) | 0 | 11 (15) |
| Lymphocyte count decreased | リンパ球数減少 | 0 | 0 | 10 (21) | 1 (20) | 0 | 0 | 11 (15) |
| Muscular weakness | 筋力低下 | 0 | 0 | 9 (19) | 1 (20) | 1 (14) | 0 | 11 (15) |
| Pyrexia | 発熱 | 0 | 1 (20) | 8 (17) | 0 | 2 (29) | 0 | 11 (15) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 1 (25) | 0 | 6 (13) | 2 (40) | 1 (14) | 0 | 10 (13) |
| Hypertension | 高血圧 | 0 | 0 | 8 (17) | 0 | 2 (29) | 0 | 10 (13) |
| Hypoalbuminaemia | 低アルブミン血症 | 0 | 1 (20) | 7 (15) | 1 (20) | 1 (14) | 0 | 10 (13) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 5 (10) | 0 | 2 (29) | 1 (17) | 8 (11) |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 0 | 7 (15) | 0 | 1 (14) | 0 | 8 (11) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 5 (10) | 1 (20) | 1 (14) | 1 (17) | 8 (11) |
| Hyperglycaemia | 高血糖 | 0 | 2 (40) | 5 (10) | 0 | 0 | 1 (17) | 8 (11) |
| Hypokalaemia | 低カリウム血症 | 0 | 1 (20) | 6 (13) | 1 (20) | 0 | 0 | 8 (11) |
| Insomnia | 不眠症 | 0 | 0 | 5 (10) | 1 (20) | 0 | 2 (33) | 8 (11) |
| Memory impairment | 記憶障害 | 1 (25) | 1 (20) | 5 (10) | 0 | 0 | 1 (17) | 8 (11) |
| Weight decreased | 体重減少 | 0 | 1 (20) | 7 (15) | 0 | 0 | 0 | 8 (11) |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.6.1
Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily
Note: Patients are counted once within each preferred term.

**グレード 3 又は 4 の有害事象**

全体の 2 例以上に認められたグレード 3 又は 4 の TEAE を、用量群ごとに表 2.7.6.5-12 に示す。

全体（75 例）でよくみられたグレード 3 又は 4 の TEAE（基本語）は、貧血（10 例、13%）、疲労（5 例、7%）、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及び呼吸困難（各 4 例、5%）であった。

ラロトレクチニブの用量とグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合に関連は認められなかった。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性群と *NTRK* 融合遺伝子非陽性群で、グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は概して同様であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.9.2）。

**表 2.7.6.5-12 全体の 2 例以上に認められたグレード 3 又は 4 の TEAE（SAF）**

| MedDRA Ver 22.0 Preferred Term, n (%) | | Larotrectinib Dose 50 mg QD N = 4 | 100 mg QD N = 5 | 100 mg BID N = 48 | 200 mg QD N = 5 | 150 mg BID N = 7 | 200 mg BID N = 6 | Total N = 75 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with TEAE | | 3 (75) | 3 (60) | 28 (58) | 4 (80) | 5 (71) | 2 (33) | 45 (60) |
| Anaemia | 貧血 | 2 (50) | 1 (20) | 6 (13) | 0 | 0 | 1 (17) | 10 (13) |
| Fatigue | 疲労 | 1 (25) | 0 | 3 (6) | 0 | 1 (14) | 0 | 5 (7) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (20) | 2 (29) | 0 | 4 (5) |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 1 (25) | 0 | 3 (6) | 0 | 0 | 0 | 4 (5) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 0 | 0 | 2 (4) | 1 (20) | 0 | 0 | 3 (4) |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 0 | 0 | 2 (4) | 0 | 1 (14) | 0 | 3 (4) |
| Delirium | 譫妄 | 0 | 0 | 2 (4) | 0 | 1 (14) | 0 | 3 (4) |
| Hypertension | 高血圧 | 0 | 0 | 2 (4) | 0 | 1 (14) | 0 | 3 (4) |
| Lymphocyte count decreased | リンパ球数減少 | 0 | 0 | 3 (6) | 0 | 0 | 0 | 3 (4) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (14) | 0 | 2 (3) |
| Dehydration | 脱水 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (20) | 0 | 0 | 2 (3) |
| Hyperglycaemia | 高血糖 | 0 | 0 | 2 (4) | 0 | 0 | 0 | 2 (3) |
| Hypophosphataemia | 低リン酸血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14) | 1 (17) | 2 (3) |
| Pneumonia | 肺炎 | 0 | 0 | 2 (4) | 0 | 0 | 0 | 2 (3) |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.9.1
Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily
Note: Patients are counted once within each preferred term.

### 2.7.6.5.2.4.3.2 治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象

用量群ごとによる治験薬と関連のある TEAE の集計表は 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.8.1、*NTRK* 融合遺伝子の状態ごとによる治験薬と関連のある TEAE の集計表は 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.8.2 を参照。

治験薬と関連のある TEAE は 75 例中 59 例（79%）に発現した。よくみられた治験薬と関連のある TEAE（基本語）は、疲労（18 例、24%）、浮動性めまい（17 例、23%）及び悪心（15 例、20%）であった。

ラロトレクチニブの用量と治験薬と関連のある TEAE の発現割合に関連は認められなかった。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性群と *NTRK* 融合遺伝子非陽性群で、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は概して同様であった。

**治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の有害事象**

治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE は 75 例中 14 例（19%）に発現した（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.10.1）。最もよくみられた治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE（基本語）は、貧血（4 例、5%）であった。

ラロトレクチニブの用量と治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合に関連は認められなかった。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性群と *NTRK* 融合遺伝子非陽性群で、治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は概して同様であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.10.2）。

### 2.7.6.5.2.4.3.3 用量制限毒性（DLT）

DLT は 75 例中 4 例（5%）で認められた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.4.1 及び 14.3.4.2）。4 例の内訳は、100mg BID 群が 2 例、150mg BID 群が 1 例、200mg BID 群が 1 例であった。なお、100mg BID 群の 2 例のうち 1 例は用量拡大パートで組入れられたため、用量漸増への影響はなかった。

用量漸増パートで組入れられた 100mg BID 群の 1 例は、*NTRK* 融合遺伝子非陽性であった。この被験者では DLT として譫妄（最悪グレード 3）を認めた。用量拡大パートで組入れられた 100mg BID 群の 1 例は、*NTRK* 融合遺伝子陽性であった。この被験者では DLT として浮動性めまい（最悪グレード 3）を認めた。

150mg BID 群の 1 例は、*NTRK* 融合遺伝子陽性であった。この被験者では DLT としてアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（最悪グレード 3）及び AST 増加（最悪グレード 3）を認めた。

200mg BID 群の 1 例は、*NTRK* 融合遺伝子非陽性であった。この被験者では DLT として浮動性めまい（最悪グレード 2）を認めた。

### 2.7.6.5.2.4.4 死亡

75 例中 18 例が死亡した（5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 16.2.3.3）。そのうち、15 例が *NTRK* 融合遺伝子非陽性であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 16.2.1.8）。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性であった 3 例の死因は、肺悪性新生物の進行、神経内分泌癌及び不明（各 1 例）であった。

ラロトレクチニブの最終投与から 28 日以内に死亡した被験者は 7 例であった。これらの被験者の死因は、病勢進行（4 例）、有害事象（2 例）及び神経内分泌癌（1 例）であった。

被験者の詳細は、5.3.3.2.2 PH-41073/Section 15 を参照のこと。

### 2.7.6.5.2.4.5 重篤な有害事象

全体の 2 例以上に認められた重篤な TEAE を、用量群ごとに表 2.7.6.5-13 に示す。なお、重篤な TEAE の一覧は、5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 16.2.3.2.3 を参照。また、重篤な TEAE を発現した被験者の詳細は、5.3.3.2.2 PH-41073/Section 15 を参照のこと。

重篤な TEAE は 75 例中 34 例（45%）に発現した。最もよくみられた重篤な TEAE（基本語）は、腹痛（3 例、4%）であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は、5 例で認められた（5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 16.2.3.2.3）。該当事象（基本語）は、筋肉痛、ALT 増加、AST 増加、譫妄、腸管皮膚瘻及び筋力低下であった。

ラロトレクチニブの用量と重篤な TEAE の発現割合に関連は認められなかった。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性群（13 例中 5 例、38%）と *NTRK* 融合遺伝子非陽性群（62 例中 29 例、47%）で重篤な TEAE の発現割合は概して同様であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.15.2）。なお、死亡に至った重篤な TEAE を認めた被験者は、7 例中 6 例が *NTRK* 融合遺伝子非陽性であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.16.2）。神経内分泌癌により死亡に至った 1 例のみ *NTRK* 融合遺伝子陽性であった。

**表 2.7.6.5-13 全体の 2 例以上に認められた重篤な TEAE（SAF）**

| MedDRA Ver 22.0 Preferred Term, n (%) | | Larotrectinib Dose 50 mg QD N = 4 | 100 mg QD N = 5 | 100 mg BID N = 48 | 200 mg QD N = 5 | 150 mg BID N = 7 | 200 mg BID N = 6 | Total N = 75 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with TEAE | | 0 | 4 (80) | 19 (40) | 4 (80) | 6 (86) | 1 (17) | 34 (45) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 0 | 0 | 2 (4) | 1 (20) | 0 | 0 | 3 (4) |
| Disease progression | 疾患進行 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (17) | 2 (3) |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 0 | 0 | 2 (4) | 0 | 0 | 0 | 2 (3) |
| Metastases to central nervous system | 中枢神経系転移 | 0 | 1 (20) | 1 (2) | 0 | 0 | 0 | 2 (3) |
| Muscular weakness | 筋力低下 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (14) | 0 | 2 (3) |
| Pleural effusion | 胸水 | 0 | 1 (20) | 1 (2) | 0 | 0 | 0 | 2 (3) |
| Pneumonia | 肺炎 | 0 | 0 | 2 (4) | 0 | 0 | 0 | 2 (3) |

Source: 5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.15.1
Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily
Note: Patients are counted once within each preferred term.

### 2.7.6.5.2.4.6 その他の重要な有害事象

#### 2.7.6.5.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE は 75 例中 15 例（20%）に発現した（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.13.1）。また、治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、3 例（4%）で認められた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.14.1）。該当事象（基本語）は、アミラーゼ増加、腸管皮膚瘻、リパーゼ増加及び筋力低下であった。

ラロトレクチニブの用量と投与中止に至った TEAE の発現割合に関連は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.13.1）。また、投与中止に至った TEAE を認めた被験者は、いずれも *NTRK* 融合遺伝子非陽性であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.14.2）。

#### 2.7.6.5.2.4.6.2 治験薬の投与中断又は用量調節に至った有害事象

投与中断又は用量調節に至った TEAE は 75 例中 32 例（43%）に発現した（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.11.1）。また、治験薬と関連のある投与中断又は用量調節に至った TEAE は、21 例（28%）で認められた（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.12.1）。全体の 2 例以上に認められた治験薬と関連のある投与中断又は用量調節に至った TEAE は、浮動性めまい、ALT 増加、AST 増加、譫妄及び記憶障害であった。

ラロトレクチニブの用量と投与中断又は用量調節に至った TEAE の発現割合に関連は認められなかった。また、投与中断又は用量調節に至った TEAE の発現割合に、*NTRK* 融合遺伝子の状態による違いはみられなかった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.11.2 及び Table 14.3.12.2）。

#### 2.7.6.5.2.4.6.3 注目すべき有害事象

75 例中 13 例で AST 値又は ALT 値の上昇が TEAE として報告された（5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 2.3.2.1）。Hy's Law で定義された薬物性肝障害に合致する被験者はいなかった。

好中球減少症は 75 例中 3 例で認められ、好中球数減少の TEAE として報告された（5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 2.3.2.1）。

神経学的事象として 5%超に発現した TEAE は、浮動性めまい（24 例、32%）、記憶障害（8 例、11%）、歩行障害及び錯感覚（各 7 例、9%）、並びに、不安及び錯乱状態（各 5 例、7%）であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.6.1）。

### 2.7.6.5.2.4.7 臨床検査

血液学的検査では、いずれの臨床検査値異常も被験者の大半でベースラインのグレードが維持されるか、グレードの悪化がみられても最終測定時にはベースラインと同じグレードまで回復又はより改善した（5.3.2.2.2 PH-41073/Table 14.3.21.1～14.3.21.7）。

血液生化学検査では、最終測定時に ALT の 1 グレードの悪化が 10 例、AST の 1 グレードの悪化が 8 例、2 グレードの悪化が 1 例及び 3 グレードの悪化が 1 例でみられたが（5.3.2.2.2 PH-41073/Table 14.3.18.3 及び 14.3.18.4）、それ以外の臨床検査値異常は被験者の大半でベースラインのグレードが維持されるか、グレードの悪化がみられても最終測定時にはベースラインと同じグレードまで回復又はより改善した（5.3.2.2.2 PH-41073/Table 14.3.18.1～14.3.18.2 及び Table 14.3.18.5～14.3.18.18）。

#### 2.7.6.5.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.22.1～14.3.22.5 及び Table 14.3.25）。体重のベースラインからの最大の増加量の中央値は 2.3kg（範囲：－5.2～32.7kg）、最大の減少量の中央値は－0.9kg（範囲：－21.8～3.6kg）であった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.23）。ECOG-PS は半数以上の被験者でベースラインから変化がなかった（5.3.3.2.2 PH-41073/Table 14.3.24）。

### 2.7.6.5.3 結論

ラロトレクチニブの 100mg 1 日 2 回投与により、*NTRK* 融合遺伝子陽性の成人固形腫瘍患者で有効性が認められたこと、概して良好な安全性プロファイルであったこと及び薬物動態が前臨床モデルより予測した目標範囲に入っていたことから、第Ⅱ相試験の推奨用量を「100mg 1 日 2 回」とした。

ラロトレクチニブは経口投与後速やかに吸収され、その $t_{max}$ は概して 1 時間未満であった。

被験者全体でよくみられた TEAE は、疲労、貧血及び浮動性めまいであり、これらの TEAE の大半はグレード 2 以下であった。

奏効率は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群で 83%、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群で 2%であり、ラロトレクチニブの抗腫瘍効果は *NTRK* 融合遺伝子の有無により明確に異なることが示唆された。

## 2.7.6.6 【国外試験】肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験：試験 20296（報告書番号 R-12230）

参照項目：5.3.3.3.1 R-12230

### 2.7.6.6.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象として、ラロトレクチニブ 100mg を空腹時に単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間比較試験

**実施医療機関**：1 ヵ国 6 施設（米国）

**試験期間**：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

**開発のフェーズ**：第 I 相

**目的**：

- 肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する健康被験者（健康被験者）にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときの薬物動態の比較検討
- 肝機能障害を有する被験者と健康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安全性及び忍容性の比較検討

**試験方法**：

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並びに健康被験者を対象とした多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間試験であった。

スクリーニング時の Child-Pugh スコアに基づき被験者を下記の群に組入れ、入院時に肝機能の変化がないことを確認した。

- 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

健康被験者は、肝機能障害を有する被験者と年齢（±10 歳）、体格指数（BMI）（±20%）及び性別が一致するものを組入れた。健康被験者は、肝機能障害群の各群の被験者のうち 1 例と一致させた。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。

肝機能障害を有する被験者に各群並行して投与した。第 2 群及び第 3 群はそれぞれ最初の 4 例（軽度肝機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者の各 4 例）、第 4 群は最初の 2 例（重度肝機能障害被験者の 2 例）が組入れられ、試験に関するすべての評価を完了した後、安全性の中間検討を行った。各群の残りの被験者の組入れ及び治験薬投与は、それぞれの群の中間検討後に行った。

被験者は、治験薬投与前日（第－1 日）に治験実施医療機関に入院し、第 1 日の朝、空腹時（2 時間以上の絶食後）にラロトレクチニブ 100mg を 240mL の水と共に服用した。投与 1 時間後まで食事は摂取しなかった。グルコース錠を低血糖の治療のため必要に応じて投与することとした。

すべての薬物動態及び安全性の評価の完了後、第 3 日に退院した。第 8 日又は第 9 日に追跡調査のため、電話連絡を行った。

試験スケジュールは 5.3.3.3.1 R-12230/Table 3 を参照。

薬物動態評価試料の定量方法は 5.3.3.3.1 R-12230/Appendix 16.2.5.2 を参照。

**被験薬**：

ラロトレクチニブカプセル 100mg

**用法・用量**

ラロトレクチニブ 100mg を空腹時に経口投与

**投与期間**

単回投与

**選択・除外基準**：

年齢が 18～65 歳で BMI が 18.5～37.0kg/$m^2$ の男性及び女性（妊娠する可能性のない女性に限る）

以下の条件を満たす健康被験者：

- 軽度、中等度又は重度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

以下の条件を満たす肝機能障害患者：

- 軽度、中等度又は重度肝機能障害を有し（原因は問わない）、治験責任（分担）医師及び医学専門家によりスクリーニングの 1 ヵ月以上前から臨床的に安定している（肝機能の悪化が原因の疾病の急性発症がない）と判断され、試験を通して安定していると見込まれたもの。肝機能障害は Child-Pugh スコア 5～6（軽度）、7～9（中等度）又は 10～14（重度）で分類し、肝疾患の病歴を有しているものとした（アルコール乱用の病歴の有無は問わない）。

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.3.1 R-12230/Section 9.5.1 及び 9.5.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

主要パラメータ：$C_{max}$、$AUC(0\text{-}t_{last})$、AUC

副次パラメータ：$t_{max}$、$t_{1/2}$、$t_{last}$、$\lambda_z$、CL/F、$V_z$/F

ラロトレクチニブの非結合型分率（$f_u$）を求めるため、投与前に 1 回採血を行った。可能な場合、$f_u$ を用いて、非結合型ラロトレクチニブについて、以下の薬物動態パラメータを算出した。

$C_{max,u}$、$AUC(0\text{-}t_{last})_u$、$AUC_u$、$CL/F_u$ 及び $V_z/F_u$

**安全性の評価項目**：

12 誘導心電図（ECG）、バイタルサイン、臨床検査、有害事象及び理学的検査

**被験者数**：

目標被験者数

最大 40 例（軽度、中等度及び重度肝機能障害群：各 8 例、肝機能正常群：8～16 例）

設定根拠

本試験では、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。過去に実施した同様の試験の経験に基づき、各肝機能障害群の被験者数として 6 例を確保するように計画した。肝機能障害を有する被験者の複数の群で、ラロトレクチニブの薬物動態を評価するのに十分な被験者数であると判断した。

**解析方法**：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回ラロトレクチニブの投与を受け、投与後の安全性評価データを少なくとも 1 つ有するすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：ラロトレクチニブの投与を受け、定量可能な血漿中薬物濃度データを少なくとも 1 つ有する被験者

薬物動態の解析

1：1マッチングに基づいて、以下の統計学的手法を用いた。

主要パラメータについて、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。各肝機能障害群と肝機能正常群との差を評価するｐ値を求めた。更に、各肝機能障害群と肝機能正常群の比の90%信頼区間（CI）を示した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後に発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.1の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、米国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver.4.03を用いて分類し、グレード5（死亡）、グレード4（生命を脅かす）、グレード3（高度）、グレード2（中等度）及びグレード1（軽度）の5段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

## 2.7.6.6.2 成績

### 2.7.6.6.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

35例（肝機能障害群各8例及び肝機能正常群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（5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.1-1）。

#### 2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全35例をSAF及びPKSとした。

#### 2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-1に示す。

表 2.7.6.6-1 人口統計学的特性（SAF）

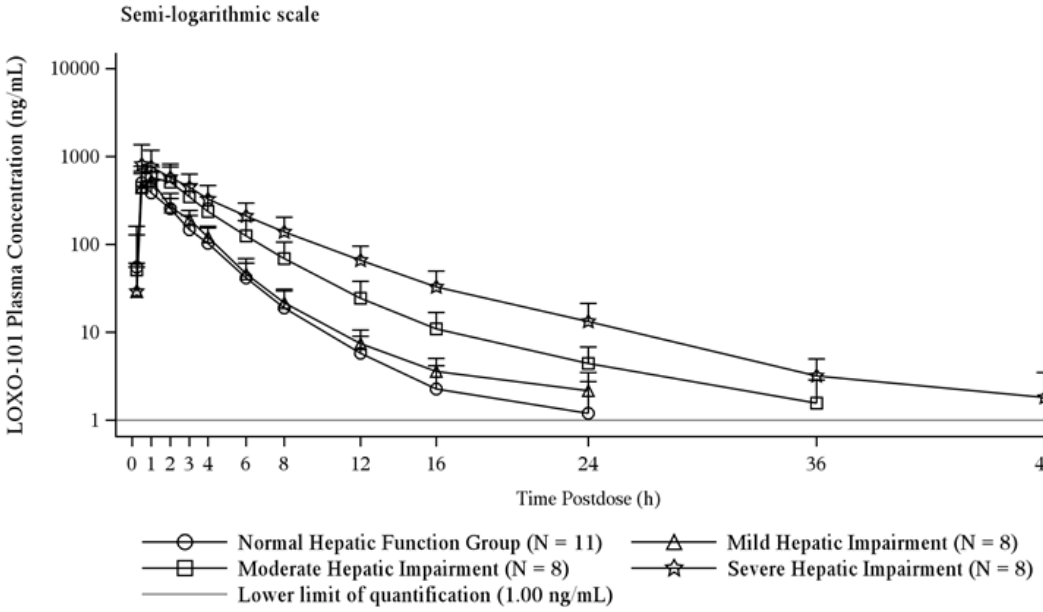
| Demographic | | Normal Hepatic Function (N=11) | Mild Hepatic Impairment (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Severe Hepatic Impairment (N=8) | Overall (N=35) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | Mean (SD) | 59 (4.6) | 57 (4.6) | 57 (5.8) | 56 (5.9) | 57 (5.1) |
| Sex | Male | 7 (63.6%) | 5 (62.5%) | 7 (87.5%) | 6 (75.0%) | 25 (71.4%) |
| | Female | 4 (36.4%) | 3 (37.5%) | 1 (12.5%) | 2 (25.0%) | 10 (28.6%) |
| Race | American Indian or Alaska Native | --- | --- | 1 (12.5%) | --- | 1 (2.9%) |
| | Asian | 1 (9.1%) | --- | --- | --- | 1 (2.9%) |
| | Black or African American | 2 (18.2%) | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | --- | 4 (11.4%) |
| | White | 8 (72.7%) | 7 (87.5%) | 6 (75.0%) | 8 (100%) | 29 (82.9%) |
| Body Weight (kg) | Mean (SD) | 82.0 (17.38) | 82.2 (21.15) | 98.2 (16.46) | 75.7 (15.56) | 84.3 (18.77) |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean (SD) | 28.1 (4.72) | 28.0 (6.55) | 32.0 (4.36) | 27.8 (5.00) | 28.9 (5.24) |

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.1-2

### 2.7.6.6.2.2 薬物動態の結果

#### 2.7.6.6.2.2.1 血漿中濃度

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 2.7.6.6-1 に示す。




LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Figure 14.2.1-1

**図 2.7.6.6-1 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＋SD）（PKS）**

#### 2.7.6.6.2.2.2 薬物動態パラメータ

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ラロトレクチニブ及び非結合型ラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-3 に示す。

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 を単回投与したとき、ラロトレクチニブは速やかに吸収された。$t_{max}$（中央値）は、軽度及び中等度の肝機能障害群では 1.00 時間、重度肝機能障害群及び肝機能正常群では 0.50 時間であった。$C_{max}$（幾何平均値）は肝機能障害の重症度が高くなるに従い増加した。$C_{max}$ に到達後、ラロトレクチニブは多相性の消失相を示した。$t_{1/2}$（算術平均値）は、軽度、中等度及び重度肝機能障害群それぞれ 8.19、8.13 及び 7.92 時間で、肝機能正常群の 5.39 時間よりも長かった。CL/F（幾何平均値）は、肝機能障害の重症度が高くなるに従い減少し、肝機能正常群では 90.3L/h、軽度、中等度及び重度肝機能障害群ではそれぞれ 71.1、43.0 及び 28.3L/h であった。AUC($0\text{-}t_{last}$)及び AUC（いずれも幾何平均値）は肝機能障害の重症度が高くなるに従い増加した。$V_z$/F（幾何平均値）は、肝機能正常群並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害群それぞれで 504、737、468 及び 301L であった。

ラロトレクチニブの $f_u$ は 4 つの群で同様であった。軽度、中等度及び重度肝機能障害群並びに肝機能正常群の $f_u$ の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 0.333（8.2%）、0.313（11.1%）、0.345（7.5%）及び 0.311（10.1%）であった（5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.2-1）。

**表 2.7.6.6-2 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ラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（PKS）**

| Parameter (unit) | Normal Hepatic Function (N=11) | Mild Hepatic Impairment (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Severe Hepatic Impairment (N=8) |
|---|---|---|---|---|
| AUC(0-$t_{last}$) (ng·h/mL) | 1100 (50.5) | 1390 (16.5) | 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) |
| $t_{max}$[a] (h) | 0.500 (0.417-2.00) | 1.00 (0.500-1.03) | 1.00 (0.500-2.00) | 0.500 (0.500-3.00) |
| $t_{1/2}$[b] (h) | 5.39 (5.12) | 8.19 (4.63) | 8.13 (3.61) | 7.92 (3.31) |
| $t_{last}$[a] (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) |

a: Median (Min-Max) data are provided for $t_{max}$ and $t_{last}$.

b: Arithmetic mean (SD) data are provided for $t_{1/2}$.

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.2-1

**表 2.7.6.6-3 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非結合型ラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（PKS）**

| Parameter (unit) | Normal Hepatic Function (N=11) | Mild Hepatic Impairment (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Severe Hepatic Impairment (N=8) |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_u$ (ng·h/mL) | 344 (48.4) | 469 (22.1) | 728 (44.3) | 1220 (47.3) |
| $C_{max,u}$ (ng/mL) | 161 (46.8) | 189 (21.6) | 205 (29.0) | 276 (55.8) |
| $CL/F_u$ (L/h) | 291 (48.4) | 213 (22.1) | 137 (44.3) | 82.0 (47.3) |
| $V_z/F_u$ (L) | 1620 (61.1) | 2210 (57.9) | 1490 (66.2) | 873 (67.4) |

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.2-1

### 2.7.6.6.2.2.3 統計学的評価

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ラロトレクチニブ及び非結合型ラロトレクチニブの主要な血漿中薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.6-4 及び表 2.7.6.6-5 に示す。

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、当該解析での肝機能正常群とし、比較検討した（各群 8 例）。ラロトレクチニブの曝露量〔$C_{max}$、AUC(0-$t_{last}$)及び AUC〕は肝機能障害の重症度が高くなるに従い増加することが示された。肝機能正常群と比較して、各肝機能障害群の AUC、AUC(0-$t_{last}$)及び $C_{max}$ の幾何最小二乗平均値（LSmean）の比（90% CI）は、軽度肝機能障害群で 131%（92.8%～185%）、131%（92.4%～185%）及び 114%（73.7%～175%）、中等度肝機能障害群で 199%（146%～270%）、198%（145%～269%）及び 114%（76.9%～168%）、重度肝機能障害群で 320%（195%～526%）、319%（194%～526%）及び 152%（85.6%～269%）であった。

AUC 及び AUC(0-$t_{last}$)の増加は、中等度及び重度肝機能障害群で有意（$p<0.05$）であったが、軽度肝機能障害群では有意ではなかった。$C_{max}$ の上昇はいずれの肝機能障害群でも有意ではなかった。

肝機能正常群と比較して、各肝機能障害群の $AUC_u$、AUC(0-$t_{last}$)$_u$ 及び $C_{max,u}$ の幾何最小二乗平均値の比（90%CI）は軽度肝機能障害群で 143%（106%～193%）、142%（105%～192%）及び 124%（84.5%～180%）、中等度肝機能障害群で 206%（148%～286%）、205%（147%～286%）及び 118%（80.4%～172%）、重度肝機能障害群で 352%（216%～574%）、352%（215%～574%）及び 167%（96.2%～289%）であった。$AUC_u$ 及び AUC(0-$t_{last}$)$_u$ は中等度及び重度肝機能障害群で有意な増加が認められたが、軽度肝機能障害群では有意ではなかった。$C_{max,u}$ の上昇はいずれの肝機能障害群でも有意ではなかった。

**表 2.7.6.6-4 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ラロトレクチニブの主要な血漿中薬物動態パラメータの比較（PKS）**

| Hepatic Function (Test vs. Reference) | Parameter (unit) | Test N | Test Geometric LSmean | Reference N | Reference Geometric LSmean | Test/ Reference (%) | 90% CI (%) | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mild vs. Normal | AUC (ng·h/mL) | 8 | 1410 | 8 | 1070 | 131 | (92.8, 185) | 0.1815 |
| | AUC(0-$t_{last}$) (ng·h/mL) | 8 | 1390 | 8 | 1060 | 131 | (92.4, 185) | 0.1859 |
| | $C_{max}$ (ng/mL) | 8 | 567 | 8 | 500 | 114 | (73.7, 175) | 0.5952 |
| Moderate vs. Normal | AUC (ng·h/mL) | 8 | 2320 | 8 | 1170 | 199 | (146, 270) | 0.0038 |
| | AUC(0-$t_{last}$) (ng·h/mL) | 8 | 2300 | 8 | 1160 | 198 | (145, 269) | 0.0040 |
| | $C_{max}$ (ng/mL) | 8 | 654 | 8 | 575 | 114 | (76.9, 168) | 0.5543 |
| Severe vs. Normal | AUC (ng·h/mL) | 8 | 3530 | 8 | 1100 | 320 | (195, 526) | 0.0030 |
| | AUC(0-$t_{last}$) (ng·h/mL) | 8 | 3500 | 8 | 1100 | 319 | (194, 526) | 0.0031 |
| | $C_{max}$ (ng/mL) | 8 | 799 | 8 | 527 | 152 | (85.6, 269) | 0.2105 |

The PK parameters were analyzed using a 2-sided paired t-test on log-transformed data. All results were back-transformed to the linear scale. Only subjects in the normal hepatic function group who are matched to the subjects in each hepatic impairment group are included in the relevant comparison.

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.3-1

**表 2.7.6.6-5 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非結合型ラロトレクチニブの主要な血漿中薬物動態パラメータの比較（PKS）**

| Hepatic Function (Test vs. Reference) | Parameters (units) | Test N | Test Geometric LSmean | Reference N | Reference Geometric LSmean | Test / Reference (%) | 90% CI (%) | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mild vs. Normal | $AUC_u$ (ng·h/mL) | 8 | 469 | 8 | 329 | 143 | (106, 193) | 0.0601 |
| | AUC(0-$t_{last}$)$_u$ (ng·h/mL) | 8 | 463 | 8 | 325 | 142 | (105, 192) | 0.0620 |
| | $C_{max,u}$ (ng/mL) | 8 | 189 | 8 | 153 | 124 | (84.5, 180) | 0.3269 |
| Moderate vs. Normal | $AUC_u$ (ng·h/mL) | 8 | 728 | 8 | 354 | 206 | (148, 286) | 0.0044 |
| | AUC(0-$t_{last}$)$_u$ (ng·h/mL) | 8 | 721 | 8 | 352 | 205 | (147, 286) | 0.0046 |
| | $C_{max,u}$ (ng/mL) | 8 | 205 | 8 | 174 | 118 | (80.4, 172) | 0.4447 |
| Severe vs. Normal | $AUC_u$ (ng·h/mL) | 8 | 1220 | 8 | 346 | 352 | (216, 574) | 0.0018 |
| | AUC(0-$t_{last}$)$_u$ (ng·h/mL) | 8 | 1210 | 8 | 344 | 352 | (215, 574) | 0.0018 |
| | $C_{max,u}$ (ng/mL) | 8 | 276 | 8 | 165 | 167 | (96.2, 289) | 0.1218 |

The PK parameters were analyzed using a 2-sided paired t-test on log-transformed data. All results were back-transformed to the linear scale. Only subjects in the normal hepatic function group who are matched to the subjects in each hepatic impairment group are included in the relevant comparison.

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.2.3-1

### 2.7.6.6.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.6-6、治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.6-7 に示す。

**表 2.7.6.6-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）**

| MedDRA SOC<br>PT<br><br>MedDRA Ver. 18.1 | 器官別大分類<br>基本語 | Normal Hepatic Function (N=11) | Mild Hepatic Impairment (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Severe Hepatic Impairment (N=8) | Overall (N=35) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall Total | | 1 (9.1%) | 4 (50.0%) | 2 (25.0%) | 1 (12.5%) | 8 (22.9%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | | | | | |
| Somnolence | 傾眠 | --- | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | 3 (8.6%) |
| Headache | 頭痛 | --- | 1 (12.5%) | --- | --- | 1 (2.9%) |
| Presyncope | 失神寸前の状態 | --- | 1 (12.5%) | --- | --- | 1 (2.9%) |
| Total | | --- | 2 (25.0%) | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | 4 (11.4%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | |
| Fatigue | 疲労 | --- | 1 (12.5%) | --- | --- | 1 (2.9%) |
| Malaise | 倦怠感 | --- | 1 (12.5%) | --- | --- | 1 (2.9%) |
| Vessel puncture site haemorrhage | 血管穿刺部位出血 | 1 (9.1%) | --- | --- | --- | 1 (2.9%) |
| Total | | 1 (9.1%) | 2 (25.0%) | --- | --- | 3 (8.6%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | | | | | |
| Hypoalbuminaemia | 低アルブミン血症 | --- | --- | 1 (12.5%) | --- | 1 (2.9%) |
| Total | | --- | --- | 1 (12.5%) | --- | 1 (2.9%) |

( )=percentage of subjects with adverse events

For adverse events that changed severity rating, the adverse event was included only once, under the maximum severity rating

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.3.1-2

**表 2.7.6.6-7 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）**

| MedDRA SOC<br>PT<br><br>MedDRA Ver. 18.1 | 器官別大分類<br>基本語 | Normal Hepatic Function (N=11) | Mild Hepatic Impairment (N=8) | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Severe Hepatic Impairment (N=8) | Overall (N=35) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall Total | | --- | 3 (37.5%) | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | 5 (14.3%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | | | | | |
| Somnolence | 傾眠 | --- | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | 3 (8.6%) |
| Headache | 頭痛 | --- | 1 (12.5%) | --- | --- | 1 (2.9%) |
| Total | | --- | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | 3 (8.6%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | |
| Fatigue | 疲労 | --- | 1 (12.5%) | --- | --- | 1 (2.9%) |
| Malaise | 倦怠感 | --- | 1 (12.5%) | --- | --- | 1 (2.9%) |
| Total | | --- | 2 (25.0%) | --- | --- | 2 (5.7%) |

( )=percentage of subjects with adverse events

For adverse events that changed severity rating, the adverse event was included only once, under the maximum severity rating

Source: 5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.3.1-4

8／35 例（22.9%）に 9 件の TEAE が発現した。発現割合の高い順に軽度肝機能障害群の 4／8 例（50.0%）に 5 件、中等度肝機能障害群の 2／8 例（25.0%）に 2 件、重度肝機能障害群の 1

／8 例（12.5%）に 1 件、肝機能正常群の 1／11 例（9.1%）に 1 件の TEAE が発現した。5／35 例（14.3%）に発現した 6 件の TEAE は治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断されたが、大部分が軽度肝機能障害群〔3／8 例（37.5%）に 4 件の TEAE〕で発現したものであった。

SOC 別では「神経系障害」の TEAE〔4／35 例（11.4%）に 5 件〕の発現割合が最も高かった。その内訳（PT）は、軽度、中等度及び重度肝機能障害群〔各 1／8 例（12.5%）〕に傾眠が 3 件、軽度肝機能障害群の 1／8 例（12.5%）に頭痛及び失神寸前の状態が各 1 件であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」の TEAE は 3／35 例（8.6%）に 3 件（軽度肝機能障害群で疲労及び倦怠感が各 1 件並びに肝機能正常群で血管穿刺部位出血が 1 件）発現した。「代謝および栄養障害」の TEAE（低アルブミン血症）は中等度肝機能障害群の 1／8 例（12.5%）に 1 件発現した。

治験薬と関連のある TEAE〔5／35 例（14.3%）に 6 件〕では、傾眠が最も多かった。その他の治験薬と関連のある TEAE はすべて軽度肝機能障害群で報告された（疲労、頭痛及び倦怠感が各 1 件）。死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現はなかった（5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.3.1-1）。

重症度別では、TEAE の大部分は軽度（グレード 1）であった〔7／35 例（20.0%）に 7 件〕。2／35 例（5.7%）に発現した 2 件の TEAE は中等度（グレード 2）であった（5.3.3.3.1 R-12230/Table 14.3.1-1）。重度（グレード 3）の TEAE は発現しなかった。すべての TEAE は試験終了時点までに回復又は軽快した（5.3.3.3.1 R-12230/Listing 16.2.7-1）。

軽度肝機能障害群の 1／8 例（12.5%）に失神寸前の状態及び中等度肝機能障害群の 1／8 例（12.5%）に低アルブミン血症（いずれも治験薬との関連なし）が発現したことを除いて、臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査及び 12 誘導 ECG に、臨床的に意味のある変化又は所見は認められなかった。

### 2.7.6.6.3 結論

- 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ラロトレクチニブの AUC、AUC(0-$t_{last}$)及び $C_{max}$ の値から、ラロトレクチニブの曝露量は肝機能障害の重症度が高くなるに従い増加することが示された。

- AUC の増加は、肝機能正常群と比較して軽度肝機能障害群では有意ではなかったが（約 1.3 倍）、中等度肝機能障害群（約 2.0 倍）及び重度肝機能障害群（約 3.2 倍）では有意であった。

- $C_{max}$ の上昇は、いずれの肝機能障害群でも肝機能正常群と比較して有意ではなかった（軽度、中等度及び重度肝機能障害群でそれぞれ約 1.1、1.1 及び 1.5 倍）。

- $t_{max}$ は、軽度又は中等度肝機能障害群で、重度肝機能障害群及び肝機能正常群よりも遅い傾向がみられ、軽度、中等度及び重度肝機能障害群並びに肝機能正常群の $t_{max}$（中央値）はそれぞれ 1.00、1.00、0.50 及び 0.50 時間であった。

- ラロトレクチニブの $f_u$ は、肝機能障害の重症度の影響を受けなかったため、肝機能障害群間の $C_{max}$ 及び AUC、AUC(0-$t_{last}$)の差は、$f_u$ の差によるものではないことが示された。

- 肝機能正常群並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害群を対象としたラロトレクチニブ 100mg の単回経口投与の忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えられた。

## 2.7.6.7 【国外試験】末期腎疾患を有する被験者を対象とした単回投与試験：試験 20297（報告書番号 R-12231）

参照項目：5.3.3.3.2 R-12231

### 2.7.6.7.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

末期腎疾患を有する被験者及び健康被験者を対象として、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検討する単施設、非盲検、並行群間試験

**実施医療機関**：1 ヵ国 1 施設（米国）

**試験期間**：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

**開発のフェーズ**：第 I 相

**目的**：

主要目的

- 末期腎疾患（ESRD）を有する被験者（ESRD 被験者）及び正常な腎機能を有する健康被験者（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の比較検討

副次目的

- ESRD 被験者及び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安全性及び忍容性の検討

**試験方法**：

本試験は、血液透析を受けている ESRD 被験者及び健康被験者を対象とした単施設、非盲検、並行群間試験であった。健康被験者は、年齢（±10 歳）、体格指数（BMI）（±20%）及び性別を ESRD コホートの特定の被験者と 1：1 で一致させた。

各コホートへの割付けは以下の腎機能の定義に従った。

| Cohort | N | Creatinine Clearance (CLcr) (mL/min) [a] |
|---|---|---|
| Healthy control | 8 | ≥ 90 [b] |
| ESRD [c] | 8 | Requiring Dialysis |

a: Estimated CLcr based on Cockcroft-Gault (C-G) equation at screening.

b: Actual CLcr, as determined by a 24-hour urine collection, may have been used in place of or in conjunction with the C-G equation, at the principal investigator's or designee discretion.

c: All ESRD subjects were on hemodialysis (HD).

被験者のスクリーニングは治験薬投与前 28 日以内に実施した。

被験者は、治験薬投与前日（第－1 日）に治験実施医療機関に入院した。第 1 日に ESRD 被験者及び健康被験者にラロトレクチニブ 100mg を空腹時（投与前 8 時間以上絶食後）に約 240mL の水と共に単回経口投与し、投与 48 時間後の採血又は検査まで入院させた。ESRD 被験者には血液透析を行わない日に投与した。治験責任（分担）医師の判断により、必要に応じて投与 48 時間後以降も治験実施医療機関に入院することとした。

最終来院以降の有害事象発現の有無を確認するため、第 8 日又は第 9 日にすべての被験者に連絡をした。

試験スケジュールは 5.3.3.3.2 R-12231/Table 9-2 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.3.2 R-12231/Section 9.5.6 を参照。

**被験薬**：

ラロトレクチニブカプセル 100mg

**用法・用量**

ラロトレクチニブ 100mg を空腹時に経口投与

**投与期間**

単回投与

**選択・除外基準**：

年齢が 18～65 歳で BMI が 18.5～38.0kg/$m^2$ の男性及び女性（妊娠する可能性のない女性に限る）

以下の条件を満たす健康被験者：

- ESRD 被験者と年齢（±10 歳）、BMI（±20%）及び性別が一致するもの

以下の条件を満たす ESRD 被験者：

- ラロトレクチニブ投与前 14 日以内に、新たな薬物治療の開始又は使用中薬剤の用量の大幅な変更がなく、安定した投薬レジメンを受けていたもの。治験薬投与前 14 日以内に服用した薬剤は、チトクローム P450（CYP）3A4 又は 5 の中等度以上の誘導若しくは阻害薬ではなく、治験責任（分担）医師及び医学専門家によって認められた薬剤であること。
- 腎機能不全を除き、既往歴、理学的検査、バイタルサイン、心電図（ECG）及びスクリーニング時の臨床検査に基づき、治験責任医師が試験参加のために十分健康であると判断したもの
- ラロトレクチニブ投与前 1 ヵ月以内に、腎機能に臨床的に意味のある変化がないもの

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.3.2 R-12231/Section 9.3.1 及び 9.3.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

主要パラメータ：$C_{max}$、AUC(0-$t_{last}$)、AUC

副次パラメータ：%AUC($t_{last}$-∞)、$t_{max}$、$\lambda_z$、$t_{1/2}$、CL/F、$V_Z$/F、平均通過時間（MTT）

また、非結合型ラロトレクチニブの薬物動態パラメータも算出した。

**安全性の評価項目**：

12 誘導 ECG、バイタルサイン、臨床検査、有害事象及び理学的検査

**被験者数**：

目標被験者数

16 例（ESRD 被験者及び健康被験者：各 8 例）

設定根拠

本試験では、統計学的な被験者数の設定は行わず、過去に実施した同様の試験に基づき決定した。この被験者数は試験の目的を満たすのに十分であると判断した。

**解析方法**：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：ラロトレクチニブの投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：ラロトレクチニブの投与を受け、少なくとも 1 つの薬物動態パラメータを解析できる定量可能な血漿中ラロトレクチニブ濃度を 1 つ以上有するすべての被験者

薬物動態の解析

共分散分析（ANCOVA）を行った。対数変換した AUC、AUC(0-$t_{last}$)及び $C_{max}$ を比較し、健康被験者に対する ESRD 被験者の相対的バイオアベイラビリティを評価した。試験デザインで各被験者を個別に一致させたが、独立した 2 つの被験者群と仮定して解析した。これらの推定結果〔最小二乗平均値（LSmean）、最小二乗平均値間の差及び差の 90%信頼区間（CI）〕を逆対数変換し、幾何最小二乗平

均値、幾何平均比及び 90%CI を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後に発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、米国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver.4.03 を用いて分類し、グレード 5（死亡）、グレード 4（生命を脅かす）、グレード 3（高度）、グレード 2（中等度）及びグレード 1（軽度）の 5 段階で評価した。

治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

## 2.7.6.7.2 成績

### 2.7.6.7.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

16 例（血液透析を行わない日の ESRD 被験者及び健康被験者：各 8 例）を試験に組入れ、治験薬を投与した。全 16 例が治験実施計画書に従い試験を完了した（5.3.3.3.2 R-12231/Table 14.1.1）。

#### 2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全 16 例を SAF 及び PKS とした。

#### 2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 人口統計学的特性（SAF）

| | | Cohort | | |
|---|---|---|---|---|
| Trait | Category/Statistics | ESRD | Healthy | Overall |
| Sex | Female | 1 (13%) | 1 (13%) | 2 (13%) |
| | Male | 7 (88%) | 7 (88%) | 14 (88%) |
| Race | Black or African American | 6 (75%) | 4 (50%) | 10 (63%) |
| | White | 2 (25%) | 4 (50%) | 6 (38%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 1 (13%) | 2 (25%) | 3 (19%) |
| | Not Hispanic or Latino | 7 (88%) | 6 (75%) | 13 (81%) |
| Age[a] (yrs) | N | 8 | 8 | 16 |
| | Mean | 51.5 | 51.8 | 51.6 |
| | SD | 8.33 | 6.61 | 7.27 |
| | Minimum | 40 | 43 | 40 |
| | Median | 51.5 | 52.0 | 52.0 |
| | Maximum | 61 | 60 | 61 |
| Weight (kg) | N | 8 | 8 | 16 |
| | Mean | 87.24 | 81.28 | 84.26 |
| | SD | 11.268 | 12.618 | 11.960 |
| | Minimum | 70.4 | 65.8 | 65.8 |
| | Median | 90.75 | 76.65 | 82.95 |
| | Maximum | 99.0 | 98.3 | 99.0 |

表 2.7.6.7-1 人口統計学的特性（SAF）（続き）

| | | Cohort | | |
|---|---|---|---|---|
| Trait | Category/Statistics | ESRD | Healthy | Overall |
| Height (cm) | N | 8 | 8 | 16 |
| | Mean | 177.0 | 173.2 | 175.1 |
| | SD | 12.13 | 5.55 | 9.32 |
| | Minimum | 159 | 165 | 159 |
| | Median | 183.6 | 173.5 | 174.3 |
| | Maximum | 190 | 184 | 190 |
| BMI (kg/m²) | N | 8 | 8 | 16 |
| | Mean | 28.138 | 27.163 | 27.650 |
| | SD | 4.8925 | 4.3870 | 4.5172 |
| | Minimum | 20.50 | 21.90 | 20.50 |
| | Median | 28.500 | 26.300 | 27.950 |
| | Maximum | 34.30 | 32.70 | 34.30 |

a: Age is calculated from the date of informed consent

ESRD: Administration of a single oral dose of 100 mg larotrectinib to subjects with ESRD on non-HD days following an overnight fast

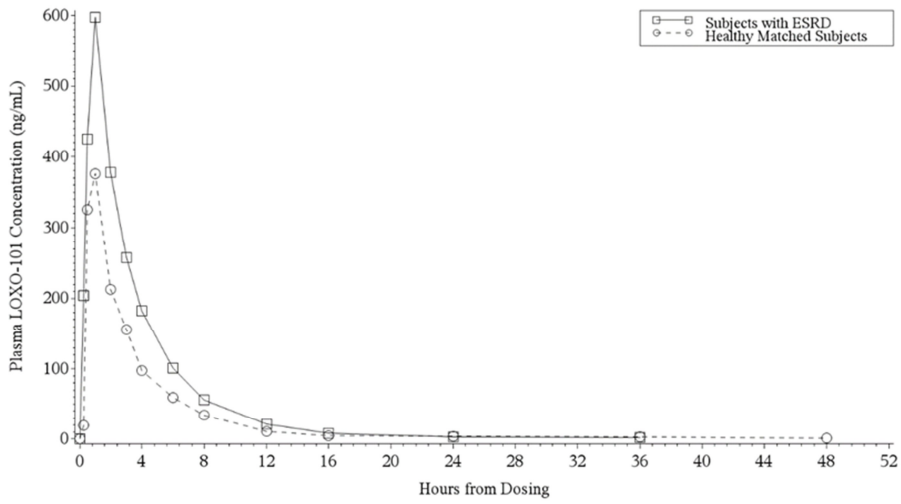
Healthy: Administration of a single oral dose of 100 mg larotrectinib to healthy match control subjects following an overnight fast

Source: 5.3.3.3.2 R-12231/Table 14.1.2

## 2.7.6.7.2.2 薬物動態の結果

### 2.7.6.7.2.2.1 血漿中濃度

ESRD 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血漿中ラロトレクチニブ濃度推移を図 2.7.6.7-1 に示す。




LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.3.2 R-12231/Figure 14.2.2.2

図 2.7.6.7-1 ESRD 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）

ESRD 被験者及び健康被験者の血漿中ラロトレクチニブ濃度（算術平均値）は、投与 1 時間後にピークに達した。ピーク濃度に到達後のラロトレクチニブ濃度は多相性の減少を示した。血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値）は、健康被験者と比較して ESRD 被験者で高いピークを示した。

#### 2.7.6.7.2.2.2 薬物動態パラメータ

ESRD 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を表 2.7.6.7-2 に示す。

ESRD 被験者及び健康被験者の両コホートで%AUC($t_{last}$-∞）（算術平均値）は 2%未満であり、ラロトレクチニブの血漿中薬物動態を検討するのに十分な採血ポイントが設定されていた。ESRD 被験者にラロトレクチニブ 100mg を単回投与したときの AUC(0-$t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$（幾何平均値）は、健康被験者と比較してそれぞれ約 40%、46%及び 25%大きかった。ESRD 被験者及び健康被験者の $t_{max}$（中央値）は、それぞれ 1.000 及び 0.750 時間であり、$t_{1/2}$（算術平均値）は、それぞれ約 7.2 及び 6.3 時間であった。ESRD 被験者の CL/F 及び $V_Z$/F（算術平均値）は、健康被験者と比較してそれぞれ約 14%及び 19%低かった。ESRD 被験者及び健康被験者の MTT（算術平均値）は、それぞれ 4.128 及び 4.899 時間であった。

**表 2.7.6.7-2 ESRD 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）**

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

ESRD: Administration of a single oral dose of 100 mg larotrectinib to subjects with ESRD on non-HD days following an overnight fast

Healthy: Administration of a single oral dose of 100 mg larotrectinib to healthy match control subjects following an overnight fast

a: N=7

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

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

Other parameters are presented as arithmetic mean (±SD)

AUC, %AUC($t_{last}$-∞), $\lambda_z$, $t_{1/2}$, CL/F, $V_z$/F, and MTT could not be calculated for Subject [redacted] since the terminal elimination phase could not be robustly characterized ($R^2$ value below 0.8).

Source: 5.3.3.3.2 R-12231/Table 14.2.1.3, 14.2.1.4

#### 2.7.6.7.2.2.3 統計学的評価

ESRD 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比較を表 2.7.6.7-3 に示す。

ESRD 被験者にラロトレクチニブ 100mg を単回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 $C_{max}$（幾何最小二乗平均値）は、健康被験者と比較してそれぞれ約 40%、46%及び 25%大きかった。

ESRD 被験者及び健康被験者にラロトレクチニブ 100mg を単回投与したときの血漿中ラロトレクチニブの非結合型分率（fu）（算術平均値）は、それぞれ 0.326 及び 0.333 であった（5.3.3.3.2 R-12231/Table 14.2.3.1、14.2.3.2）。したがって、ESRD 被験者及び健康被験者の血漿中非結合型ラロトレクチニブの AUC(0-$t_{last}$)$_u$、$AUC_u$ 及び $C_{max,u}$ の幾何平均比は、血漿中総ラロトレクチニブの AUC(0-$t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$ の幾何平均比と同様であった（5.3.3.3.2 R-12231/Table 14.2.3.8）。

**表 2.7.6.7-3 ESRD 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比較（PKS）**

| | ESRD | | Healthy | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter (unit) | 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 |

ESRD: Administration of a single oral dose of 100 mg larotrectinib to subjects with ESRD on non-HD days following an overnight fast
Healthy: Administration of a single oral dose of 100 mg larotrectinib to healthy match control subjects following an overnight fast
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
LSmeans are calculated by exponentiating the LSmeans from the ANCOVA.
Geometric mean ratios (GMR) = 100*(test/reference)
Source: 5.3.3.3.2 R-12231/Table 14.2.1.6

### 2.7.6.7.2.3 安全性の結果

いずれの被験者でも有害事象の発現はなく、死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象はみられなかった。

全体として、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導 ECG に、臨床的に意味のある変化はみられなかった。

### 2.7.6.7.3 結論

- ESRD がラロトレクチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響はわずかであった。ESRD 被験者の AUC(0-$t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$ は、健康被験者と比較してそれぞれ約 40%、46%及び 25%大きかった。
- ESRD はラロトレクチニブの fu に影響を及ぼさなかった。
- ESRD 被験者及び健康被験者を対象としたラロトレクチニブ 100mg の空腹時単回経口投与の忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えられた。

## 2.7.6.8 【国外試験】健康被験者を対象としたイトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験：試験 20293（報告書番号 R-12218）

参照項目：5.3.3.4.1 R-12218

### 2.7.6.8.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

健康被験者を対象として、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及ぼすイトラコナゾール（ITZ）及びリファンピシン（RIF）の反復投与の影響を検討する単施設、非盲検、2 期、固定順序試験

**実施医療機関**：1 ヵ国 1 施設（米国）

**試験期間**：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

**開発のフェーズ**：第 I 相

**目的**：

パート 1

主要目的：

ITZ 200mg の 1 日 1 回 7 日間反復経口投与が、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に及ぼす影響の検討

副次目的：

ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与したとき及び ITZ 200mg の 1 日 1 回 7 日間反復経口投与と併用したときの安全性及び忍容性の検討

パート 2

主要目的：

RIF 600mg の単回経口投与及び 1 日 1 回 11 日間反復経口投与が、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に及ぼす影響の検討

副次目的：

ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与したとき及び RIF 600mg の単回経口投与及び 1 日 1 回 11 日間反復経口投与と併用したときの安全性及び忍容性の検討

**試験方法**：

本試験は、健康被験者を対象とした 2 パートからなる単施設、非盲検、2 期、固定順序試験であった。

被験者のスクリーニングは各パートの治験薬初回投与前 28 日以内に実施し、各パートに 12 例、試験全体で計 24 例を組入れた。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。各被験者をパート 1 又はパート 2 のいずれかのみに組入れた。

パート 1

第 1 期：第 1 期の第 1 日（全期を通した第 1 日）にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与した。

第 2 期：ITZ 200mg を 1 日 1 回 7 日間〔第 2 期の第－4 日から第 3 日（第 5 日から第 11 日）〕反復経口投与し、第 2 期の第 1 日（第 9 日）にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与した。

第 1 期のラロトレクチニブ投与と第 2 期の ITZ 初回投与の間に 4 日間の休薬期間を設けた。

被験者の入院期間は、第 1 期の第－1 日（第－1 日）から第 2 期の第 4 日（第 12 日）までとした。

パート 2

第 1 期：第 1 期の第 1 日（全期を通した第 1 日）にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与した。

第 2 期：RIF 600mg を 1 日 1 回 11 日間〔第 2 期の第 1 日から第 11 日（第 5 日から第 15 日）〕反復経口投与し、第 2 期の第 1 日（第 5 日）及び第 10 日（第 14 日）にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与した。

第 1 期のラロトレクチニブ投与と第 2 期の RIF 初回投与の間に 4 日以上の休薬期間を設けた。

第 1 期の入院期間は、第－1 日（第－1 日）から第 3 日（第 3 日）までとした。また、第 2 期の入院期間は、第－1 日（第 4 日）から第 2 日（第 6 日）まで、第 9 日（第 13 日）から第 12 日（第 16 日）までとした。第 2 期の第 3 日（第 7 日）から第 8 日（第 12 日）までの間は、治験実施医療機関に毎日来院した。

治験薬はすべて、空腹時（10 時間以上絶食後）に約 240mL の水と共に経口投与した。

試験スケジュールは 5.3.3.4.1 R-12218/Table 9-1 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.4.1 R-12218/Section 9.5.4 を参照。

**被験薬**：

ラロトレクチニブカプセル 100mg

**併用薬**：

パート 1：ITZ カプセル 100mg

パート 2：RIF カプセル 300mg

**用法・用量**

パート 1

投与 A（第 1 期）：ラロトレクチニブ 100mg を経口投与

投与 B（第 2 期）：ITZ 200mg を第－4 日から第 3 日まで 1 日 1 回経口投与し（B1）、第 1 日にラロトレクチニブ 100mg を経口投与（B2）

パート 2

投与 C（第 1 期）：ラロトレクチニブ 100mg を経口投与

投与 D（第 2 期）：RIF 600mg を第 1 日から第 11 日まで 1 日 1 回経口投与し、第 1 日と第 10 日にラロトレクチニブ 100mg を経口投与

**投与期間**

ラロトレクチニブ：単回投与

ITZ：7 日間

RIF：11 日間

**選択・除外基準**：

年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18.5～32.0kg/$m^2$ の健康な男性及び女性（妊娠する可能性のない女性に限る）

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.1 R-12218/Section 9.3.1 及び 9.3.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

主要パラメータ

血漿中ラロトレクチニブの AUC(0-$t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$

その他のパラメータ

血漿中ラロトレクチニブの%AUC($t_{last}$-∞)、$t_{max}$、$\lambda_z$、$t_{1/2}$

**安全性の評価項目**：

臨床検査、理学的検査、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）及び有害事象

**被験者数**：

目標被験者数

24 例（各パート 12 例）

設定根拠

非臨床試験の結果から ITZ 及び RIF がラロトレクチニブの薬物動態に影響を及ぼすことが予測された。薬物相互作用を評価するのに十分な被験者数を各パート 12 例と判断し設定した。

**解析方法**：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書を十分に遵守し評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

以下の影響を評価するため、自然対数変換した主要薬物動態パラメータ〔AUC(0-$t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$〕について、分散分析（ANOVA）で比較した。

- ラロトレクチニブを単回投与したときの薬物動態に及ぼす ITZ 反復投与の影響（ラロトレクチニブ＋ITZ 対ラロトレクチニブ単独投与）
- ラロトレクチニブを単回投与したときの薬物動態に及ぼす RIF 単回投与の影響（ラロトレクチニブ＋RIF 単回投与対ラロトレクチニブ単独投与）
- ラロトレクチニブを単回投与したときの薬物動態に及ぼす RIF 反復投与の影響（ラロトレクチニブ＋RIF 反復投与対ラロトレクチニブ単独投与）

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 ANOVA を行った。各パラメータの最小二乗平均値（LSmean）、最小二乗平均値の差並びにこれらの差に対する標準誤差及び 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。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後に発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、米国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver.4.03 を用いて分類し、グレード 5（死亡）、グレード 4（生命を脅かす）、グレード 3（高度）、グレード 2（中等度）及びグレード 1（軽度）の 5 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

## 2.7.6.8.2 成績

### 2.7.6.8.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

本試験に組入れられた全 24 例（パート 1 及び 2：各 12 例）が治験薬の投与を受け、試験を完了した（5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.1.1.1）。

### 2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全 24 例を PKS 及び SAF とした。

### 2.7.6.8.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口学的特性を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1 人口統計学的特性（SAF）

| | | Treatment Sequence | | |
|---|---|---|---|---|
| Trait | | AB (Part 1) | CD (Part 2) | Overall |
| Sex | Female | 6 (50%) | 4 (33%) | 10 (42%) |
| | Male | 6 (50%) | 8 (67%) | 14 (58%) |
| Race | Black or African American | 2 (17%) | 1 (8%) | 3 (13%) |
| | Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| | White | 9 (75%) | 10 (83%) | 19 (79%) |
| | White, Asian | 0 (0%) | 1 (8%) | 1 (4%) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 8 (67%) | 11 (92%) | 19 (79%) |
| | Not Hispanic or Latino | 4 (33%) | 1 (8%) | 5 (21%) |
| Age[a] (years) | N | 12 | 12 | 24 |
| | Mean | 39.1 | 36.9 | 38.0 |
| | SD | 12.15 | 8.77 | 10.43 |
| | Minimum | 20 | 21 | 20 |
| | Median | 37.0 | 39.0 | 39.0 |
| | Maximum | 55 | 54 | 55 |
| Height (cm) | N | 12 | 12 | 24 |
| | Mean | 167.8 | 170.7 | 169.3 |
| | SD | 9.81 | 8.78 | 9.22 |
| | Minimum | 154 | 158 | 154 |
| | Median | 168.5 | 172.0 | 169.5 |
| | Maximum | 189 | 184 | 189 |
| Weight (kg) | N | 12 | 12 | 24 |
| | Mean | 76.61 | 80.63 | 78.62 |
| | SD | 9.071 | 11.733 | 10.460 |
| | Minimum | 63.2 | 56.8 | 56.8 |
| | Median | 75.30 | 79.50 | 78.05 |
| | Maximum | 91.1 | 94.7 | 94.7 |
| BMI (kg/m²) | N | 12 | 12 | 24 |
| | Mean | 27.276 | 27.717 | 27.496 |
| | SD | 3.1851 | 4.0776 | 3.5853 |
| | Minimum | 22.43 | 20.58 | 20.58 |
| | Median | 26.805 | 29.190 | 28.330 |
| | Maximum | 31.54 | 31.63 | 31.63 |

Treatment A: Single dose of 100mg Larotrectinib
Treatment B: Multiple dose of 200mg itraconazole QD from Day -4 to Day 3 with a single 100mg Larotrectinib on Day 1
Treatment C: Single dose of 100mg Larotrectinib
Treatment D: Multiple dose of 600mg rifampin QD from Day 1 to Day 11 with a single 100mg Larotrectinib on Day 1 and Day 10
a: Age is calculated at the time of dosing.
Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.1.1.3

### 2.7.6.8.2.2 薬物動態の結果

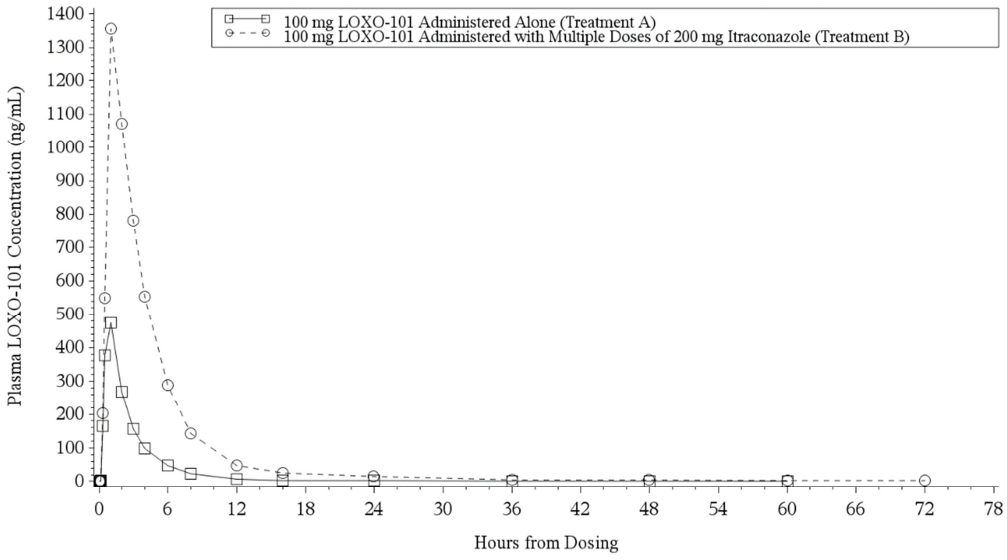
#### 2.7.6.8.2.2.1 血漿中濃度

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 の反復及び単回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血漿中ラロトレクチニブ濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.8-1、図 2.7.6.8-2 及び図 2.7.6.8-3 に示す。

ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与及び ITZ 200mg の反復投与と併用したときのいずれの投与条件でも、血漿中ラロトレクチニブ濃度は、投与 1 時間後にピークに達した。血漿中ラロトレクチニブ濃度推移は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときよりも ITZ 200mg の反復投与と併用したときの方が高いピークを示した。

ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与及び RIF 600mg の反復投与と併用したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度は、それぞれ投与 1 時間及び 0.5 時間後にピークに達した。血漿中ラロトレクチニブ濃度推移は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときよりも RIF 600mg の反復投与と併用したときの方が低いピークを示した。

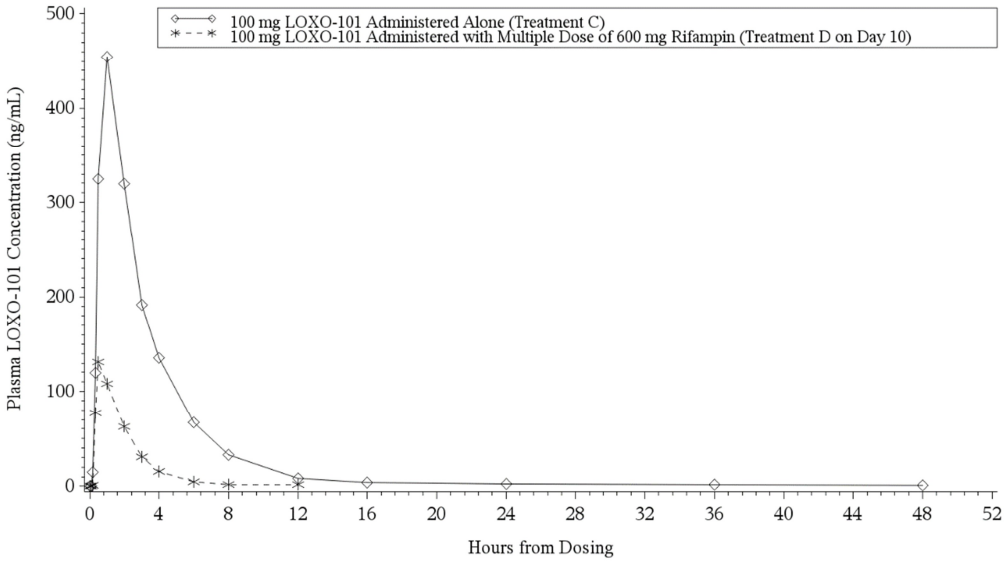
ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与及び RIF 600mg の単回投与と併用したときのいずれの投与条件でも、血漿中ラロトレクチニブ濃度は、投与 1 時間後にピークに達した。血漿中ラロトレクチニブ濃度推移は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときよりも RIF 600mg の単回投与との併用したときの方が高いピークを示した。




LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1.1, 14.2.1.2

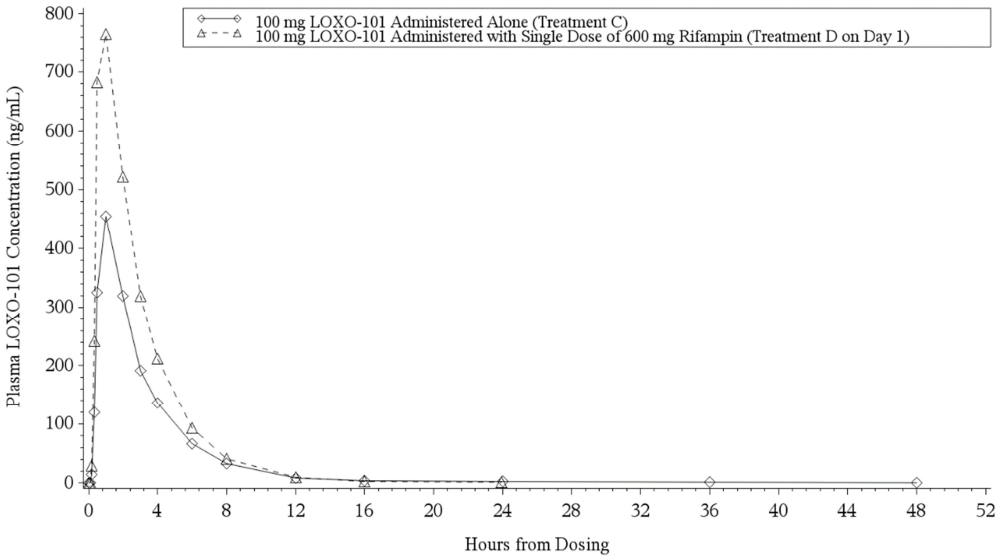
**図 2.7.6.8-1 ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与（投与 A）及び ITZ 200mg の反復経口投与と併用（投与 B）してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度推移（算術平均値）（PKS、投与 A 及び B でそれぞれ N＝12）（パート 1）**




LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Tables 14.2.1.3, 14.2.1.5

図 2.7.6.8-2 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 の反復経口投与と併用（投与 D：第 10 日）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）（PKS、投与 C 及び D でそれぞれ N＝12）（パート 2）




LOXO-101: Larotrectinib

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Tables 14.2.1.3, 14.2.1.4

図 2.7.6.8-3 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 の単回経口投与と併用（投与 D：第 1 日）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）（PKS、投与 C 及び D でそれぞれ N＝12）（パート 2）

### 2.7.6.8.2.2.2 薬物動態パラメータ

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を表 2.7.6.8-2 及び表 2.7.6.8-3 に示す。

**表 2.7.6.8-2 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（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ラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKS）（パート 1）**

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

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 2.7.6.8-3 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（投与 D：第 1 日）及び反復経口投与（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ラロトレクチニブの血漿中薬物動態パラメータ（PKS）（パート 2）**

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

. = Value missing or not reportable
a: N=6, b: N=1
AUCs and $C_{max}$ values are presented as geometric mean and geometric CV%.
$t_{max}$ is presented as Median (Minimum, Maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean (± SD).
Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1.8～10

ITZ 200mg の反復投与と併用したときのラロトレクチニブの AUC 及び $C_{max}$（幾何平均値）は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときと比較して高かった。また、$t_{1/2}$ は延長した。一方、ITZ 200mg の反復投与と併用したときとラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときの $t_{max}$ は同程度であった。

RIF 600mg の反復投与と併用したときのラロトレクチニブの AUC 及び $C_{max}$（幾何平均値）は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときと比較して低かった。また、RIF 600mg の反復投与と併用したときの $t_{1/2}$ 及び $t_{max}$ は短縮した。

RIF 600mg の単回投与と併用したときのラロトレクチニブの AUC 及び $C_{max}$（幾何平均値）は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときと比較して高かった。また、$t_{1/2}$ は短縮した。一方、RIF 600mgの単回投与と併用したときとラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときの $t_{max}$ は同程度であった。

### 2.7.6.8.2.2.3 統計学的評価

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 の反復及び単回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薬物動態パラメータの統計学的な比較の要約を表 2.7.6.8-4、表 2.7.6.8-5 及び表 2.7.6.8-6 に示す。

**表 2.7.6.8-4 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（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）（パート 1）**

| | Multiple dose of 200 mg itraconazole QD from Day -4 to Day 3 with a single 100 mg Larotrectinib on Day 1 (Test) | | Single dose of 100 mg Larotrecdtinib (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 LSmean are calculated by exponentiating the LSmean derived from the ANOVA.
GMR = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1), where Mean Square Error(MSE) = Residual variance from ANOVA.
Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.2.1.13

ITZ 200mg の反復投与と併用したときのラロトレクチニブの AUC(0-$t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$ は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときと比較してそれぞれ 4.3、4.3 及び 2.8 倍に増加した。

**表 2.7.6.8-5 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 の反復経口投与と併用（投与 D：第 10 日）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（PKS）（パート 2）**

| | Multiple dose of 600 mg rifampin QD from Day 1 to Day 11 with a single 100 mg Larotrectinib on Day 10 (Test) | | Single dose of 100 mg Larotrectinib (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 |

LSmeans are calculated by exponentiating the LSmeans derived from the ANOVA.
GMR = 100 x (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

RIF 600mg の反復投与と併用したときのラロトレクチニブの AUC(0-$t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$ は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときと比較してそれぞれ 80.83%、80.68%及び 70.70%減少した。

**表 2.7.6.8-6 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 の単回経口投与と併用（投与 D：第 1 日）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（PKS）（パート 2）**

| | Single dose of 600 mg rifampin with a single 100 mg Larotrectinib on Day 1 (Test) | | Single dose of 100 mg Larotrectinib (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 |

LSmeans are calculated by exponentiating the LSmeans derived from the ANOVA.
GMR = 100 x (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

RIF 600mg の単回投与と併用したときのラロトレクチニブの AUC(0-$t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$ は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときと比較してそれぞれ 1.7、1.7 及び 1.8 倍に増加した。

### 2.7.6.8.2.3 安全性の結果

各パート及び試験全体の TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.8-7 に示す。

**パート 1**

6／12 例（50%）に 14 件の TEAE が発現し、ラロトレクチニブ単独投与（投与 A）後に 4／12 例（33%）、ITZ 単独投与（投与 B1）後に 2／12 例（17%）、ITZ とラロトレクチニブ併用（投与 B2）後に 3／12 例（25%）に TEAE が発現した。12 件の TEAE の重症度は軽度（グレード 1）であり、2 件が中等度（グレード 2）であった。7 件の TEAE［便秘〔2 件：投与 A で 2／12 例（17%）〕、味覚異常〔2 件：投与 A 及び投与 B2 で各 1／12 例（8%）〕、頭痛、悪心及び咽喉刺激感〔各 1 件：投与 B2、投与 A 及び投与 B2 で各 1／12 例（8%）〕］は治験薬と関連ありと判断され、7 件の TEAE［頭痛〔2 件：投与 A 及び投与 B2 で各 1／12 例（8%）〕、腹部膨満、体位性めまい、消化不良、麦粒腫及び悪心〔各 1 件：投与 B1、投与 A、投与 A、投与 B1 及び投与 B2 で各 1／12 例（8%）〕］は治験薬と関連なしと判断された（5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.3.1.4）。

**パート 2**

2／12 例（17%）に 3 件の軽度（グレード 1）の TEAE が発現し、ラロトレクチニブ単独投与（投与 C）後に 2／12 例（17%）、RIF とラロトレクチニブ併用（投与 D）後に 1／12 例（8%）に TEAE が発現した。投与 C で 1／12 例（8%）に発現した 1 件の TEAE（口内乾燥）が治験薬と関連ありと判断され、投与 C 及び投与 D で各 1／12 例（8%）に発現した 2 件の TEAE（血管穿刺部位疼痛及び着色尿）が治験薬と関連なしと判断された（5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.3.1.4）。

いずれのパートでも死亡又は重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験中止に至った被験者はいなかった（5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.3.2.1）。

バイタルサイン、ECG 又は臨床検査値に臨床的に意味のある傾向はみられなかった。

## 表 2.7.6.8-7 各パート及び試験全体の TEAE の発現例数及び発現割合

| | | Part 1 | | | | Part 2 | | | Part 1+2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Treatment | | | | Treatment | | | |
| MedDRA version 18.0 Adverse Events | 器官別大分類<br>基本語 | Single Dose of 100 mg Larotrectinib | Itraconazole Alone | Itraconazole + Larotrectinib | Overall | Single Dose of 100 mg Larotrectinib | 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 | Overall | Overall |
| Number of Subjects Dosed | | 12 (100%) | 12 (100%) | 12 (100%) | 12 (100%) | 12 (100%) | 12 (100%) | 12 (100%) | 24 (100%) |
| Number of Subjects With TEAEs | | 4 (33%) | 2 (17%) | 3 (25%) | 6 (50%) | 2 (17%) | 1 (8%) | 2 (17%) | 8 (33%) |
| Number of Subjects Without TEAEs | | 8 (67%) | 10 (83%) | 9 (75%) | 6 (50%) | 10 (83%) | 11 (92%) | 10 (83%) | 16 (67%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 3 (25%) | 1 (8%) | 1 (8%) | 5 (42%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 6 (25%) |
| Abdominal distension | 腹部膨満 | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Constipation | 便秘 | 2 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (8%) |
| Dry mouth | 口内乾燥 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 1 (4%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 1 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Nausea | 悪心 | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 2 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (8%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 1 (4%) |
| Vessel puncture site pain | 血管穿刺部位疼痛 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 1 (4%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Hordeolum | 麦粒腫 | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 (17%) | 0 (0%) | 3 (25%) | 3 (25%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (13%) |
| Dizziness postural | 体位性めまい | 1 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Dysgeusia | 味覚異常 | 1 (8%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Headache | 頭痛 | 1 (8%) | 0 (0%) | 2 (17%) | 2 (17%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (8%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 1 (8%) | 1 (4%) |
| Chromaturia | 着色尿 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 1 (8%) | 1 (4%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (4%) |
| Throat irritation | 咽喉刺激感 | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8%) | 1 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (4%) |

Although a subject may have had 2 or more clinical adverse experiences, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.

Source: 5.3.3.4.1 R-12218/Table 14.3.1.1

### 2.7.6.8.3 結論

- ITZ 200mg の反復経口投与を併用してラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したとき、ラロトレクチニブの AUC($0\text{-}t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$ は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与したときよりもそれぞれ 4.3、4.3 及び 2.8 倍に増加した。

- RIF 600mg の反復投与と併用したとき、ラロトレクチニブの AUC($0\text{-}t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$ は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときよりもそれぞれ 80.83%、80.68%及び 70.70%減少した。

- RIF 600mg の単回投与と併用したとき、ラロトレクチニブの AUC($0\text{-}t_{last}$)、AUC 及び $C_{max}$ は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したときよりもそれぞれ 1.7、1.7 及び 1.8 倍に増加した。

- 健康被験者へのラロトレクチニブ 100mg の単独投与及び ITZ 200mg の反復投与との併用は安全で、忍容性は良好であった。

- 健康被験者へのラロトレクチニブ 100mg の単独投与及び RIF 600mg の反復又は単回投与との併用は安全で、忍容性は良好であった。

## 2.7.6.9 【国外試験】健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験：試験20295（報告書番号 R-12227）

参照項目：5.3.3.4.2 R-12227

### 2.7.6.9.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

健康被験者を対象として、ラロトレクチニブとミダゾラム（MDZ）を併用投与したときの MDZ の薬物動態に及ぼす影響を検討する単施設、非盲検、固定順序試験

**実施医療機関**：1 ヵ国 1 施設（米国）

**試験期間**：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

**開発のフェーズ**：第 I 相

**目的**：

主要目的：

- ラロトレクチニブ 100mg の 1 日 2 回 10 日間反復経口投与が、MDZ 2mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響の検討

副次目的：

- ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与したとき及び MDZ 2mg の単回経口投与と併用してラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したときのラロトレクチニブの薬物動態の検討
- MDZ 2mg の単回経口投与と併用しラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性の検討

**試験方法**：

本試験は、健康被験者を対象とした単施設、非盲検、固定順序試験であった。

本試験への適格性を評価するため、被験者のスクリーニングを治験薬初回投与前 29 日以内に実施した。被験者は治験薬投与前 1 日（第－1 日）に治験実施医療機関に入院した。

第 1 日の朝、空腹時（8 時間以上の絶食後）に MDZ 2mg（2mg/mL）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 1 日 2 回（12 時間±30 分間隔）反復経口投与した。第 3 日及び第 12 日の朝の投与は、空腹時に行われた。第 12 日の朝、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。

第 14 日の朝、すべての薬物動態評価用採血及び安全性評価の完了後に、被験者は治験実施医療機関から退院した。

治験実施医療機関は、治験薬最終投与約 7 日後に追跡調査のためすべての被験者に電話連絡をした。

試験スケジュールは 5.3.3.4.2 R-12227/Table 9-1 を参照。

薬物動態評価用試料の定量方法は 5.3.3.4.2 R-12227/Section 16.2.5.2 を参照。

**被験薬**：

ラロトレクチニブカプセル 100mg

**用法・用量**

第 3 日～第 12 日：ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回経口投与

**投与期間**

10 日間

**併用薬**：

MDZ 2mg/mL

**用法・用量**

第 1 日：MDZ 2mg を経口投与
第 12 日：ラロトレクチニブ 100mg を経口投与後、直ちに MDZ 2mg を経口投与

**投与期間**

単回投与

**選択・除外基準**：

年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18.5～32.0kg/$m^2$ の健康な男性及び女性（人種は問わない）

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.4.2 R-12227/Section 9.3.1 及び 9.3.2 を参照。

**薬物動態の評価項目**：

血漿中ラロトレクチニブ

$C_{max}$、$t_{max}$、$t_{last}$、AUC(0-$t_{last}$)、AUC、AUC$_{\tau}$、%AUC($t_{last}$-∞)、$t_{1/2}$、$\lambda_z$、CL/F（第 3 日のみ）、$CL_{ss}$/F（第 12 日のみ）、$V_z$/F（第 3 日のみ）、$V_{ss}$/F（第 12 日のみ）、$C_{trough}$（第 5、7、10 及び 12 日）

血漿中 MDZ 及び 1－水酸化ミダゾラム（1'OH-MDZ）

$C_{max}$、$t_{max}$、$t_{last}$、AUC(0-$t_{last}$)、AUC、%AUC($t_{last}$-∞)、$t_{1/2}$、$\lambda_z$、CL/F（MDZ のみ）、$V_z$/F（MDZ のみ）、未変化体に対する代謝物の比（M：P 比）

**安全性の評価項目**：

有害事象、臨床検査、心電図（ECG）、バイタルサイン及び理学的検査

**被験者数**：

目標被験者数

16 例

設定根拠

本試験の被験者数は、仮説検定を目的として決定したものではなく、主要な評価項目が妥当な精度で推定されるように設定した。

**解析方法**：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも 1 回ラロトレクチニブ又は MDZ の投与を受け、評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者（いずれの薬剤においても、$t_{max}$（中央値）の 2 倍の時点に達するまでに嘔吐した場合は、薬物動態の要約統計量及び統計学的解析からの除外可能とした。）

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回ラロトレクチニブの投与を受け、投与後の安全性評価データを少なくとも 1 つ有するすべての被験者

薬物動態の解析

線形混合モデルを用いて、対数変換した MDZ 及びその主代謝物 1'OH-MDZ の主要薬物動態パラメータ〔AUC(0-$t_{last}$)、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'OH-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（第 12 日）〕と標準条件〔MDZ 単独投与（第 1 日）〕の幾何最小二乗平均値（LSmean）の比の点推定値及び対応する 90%信頼区間（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は記述的に比較した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後に発現又は悪化したすべての事象

と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、米国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver.4.03 を用いて分類し、グレード 5（死亡）、グレード 4（生命を脅かす）、グレード 3（高度）、グレード 2（中等度）及びグレード 1（軽度）の 5 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

## 2.7.6.9.2 成績

### 2.7.6.9.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.9.2.1.1 被験者の内訳

16 例を試験に組入れ、そのうち 14 例が試験を完了した（5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.1-1）。1 例は、第 19 日に TEAE により試験を中止した。もう 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（5.3.3.4.2 R-12227/Listing 16.2.1-1、16.2.5-1）。

#### 2.7.6.9.2.1.2 解析対象集団

全 16 例を SAF 及び PKS とした（5.3.3.4.2 R-12227/Listing 16.2.3-1）。

#### 2.7.6.9.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1 人口統計学的特性（SAF）

| Demographic | Overall (N=16) |
|---|---|
| Mean age in years (SD) | 34 (9.5) |
| Mean weight in kg (SD) | 83.6 (15.84) |
| Mean height in cm (SD) | 178 (8.2) |
| Mean BMI in kg/m$^2$ (SD) | 26.2 (3.54) |
| Sex (n[%]) | |
| Male | 15 (93.8%) |
| Female | 1 (6.3%) |
| Race (n[%]) | |
| White | 6 (37.5%) |
| Black or African American | 9 (56.3%) |
| Asian | 1 (6.3%) |
| Ethnicity (n[%]) | |
| Hispanic or Latino | 1 (6.3%) |
| Not Hispanic or Latino | 15 (93.8%) |

Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.1-2

### 2.7.6.9.2.2 薬物動態の結果

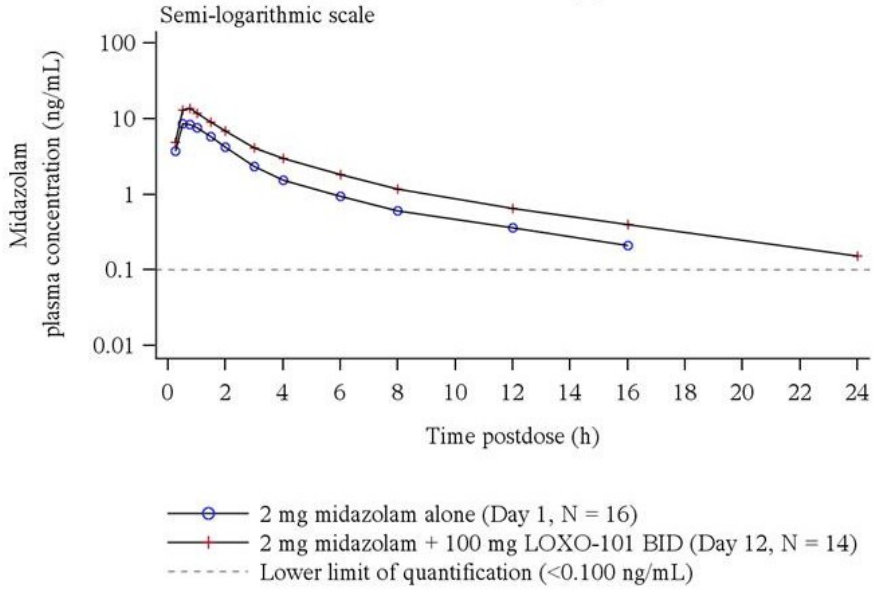
#### 2.7.6.9.2.2.1 血漿中濃度

##### 2.7.6.9.2.2.1.1 MDZ 及び 1'OH-MDZ

MDZ 2mg を単独で単回経口投与したとき及びラロトレクチニブ 100mg の 1 日 2 回反復経口投与と併用して MDZ 2mg を単回経口投与したときの血漿中 MDZ 及び 1'OH-MDZ 濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.9-1 及び図 2.7.6.9-2 に示す。

MDZ 2mg を単独で単回投与及びラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したとき、MDZ は速やかに吸収され、$t_{max}$（中央値）は MDZ 2mg を単独で単回投与したとき（第 1 日）で 0.517 時間、ラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したとき（第 12 日）で 0.500 時間であった。

MDZ 2mg の投与後、1'OH-MDZ は速やかに血漿中に認められ、$t_{max}$（中央値）は MDZ 2mg を単独で単回投与したときで 0.750 時間、ラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したときで 0.625 時間であった。

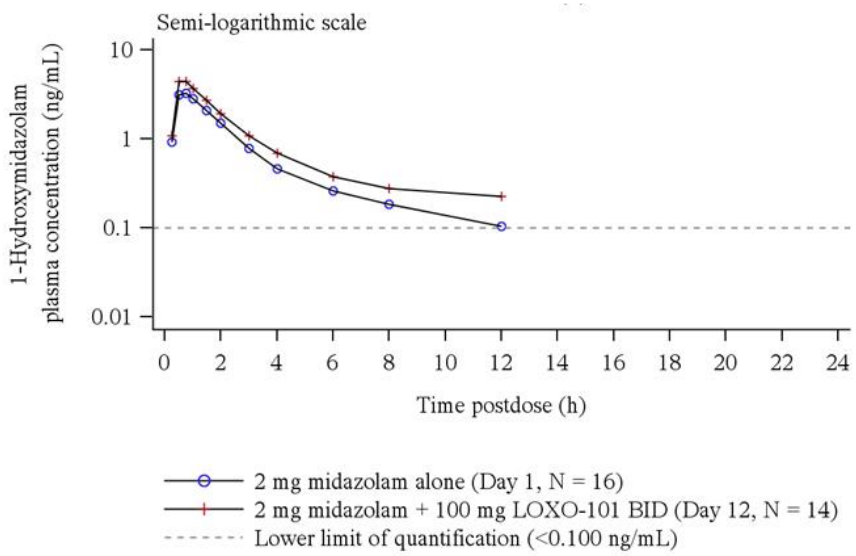



LOXO-101: Larotrectinib

If actual sampling time was greater than 10% different from nominal, then the concentration was excluded from summary staststics.

Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.1-1

**図 2.7.6.9-1 MDZ 2mg を単独で単回経口投与したとき及びラロトレクチニブ 100mg の 1 日 2 回反復経口投与と併用して MDZ 2mg を単回経口投与したときの血漿中 MDZ 濃度推移（算術平均値）（PKS）**




LOXO-101: Larotrectinib

If actual sampling time was greater than 10% different from nominal, then the concentration was excluded from summary staststics.

If there was an embedded below the level of quantification value, then this concentration was excluded from descriptive statistics and PK analysis.

Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.1-1

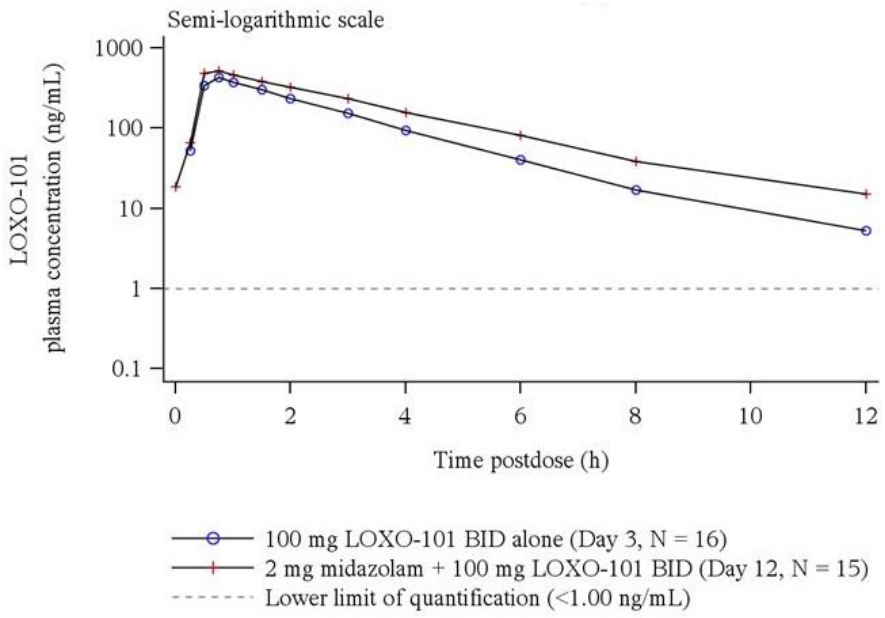
**図 2.7.6.9-2 MDZ 2mg を単独で単回経口投与したとき及びラロトレクチニブ 100mg の 1 日 2 回反復経口投与と併用して MDZ 2mg を単回経口投与したときの血漿中 1'OH-MDZ 濃度推移（算術平均値）（PKS）**

### 2.7.6.9.2.2.1.2 ラロトレクチニブ

ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与したとき及び MDZ 2mg の単回経口投与と併用してラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中ラロトレクチニブ濃度の推移を図 2.7.6.9-3 に示す。また、第 5、7、10 及び 12 日の朝、ラロトレクチニブ初回投与前に採取された血漿中ラロトレクチニブの $C_{trough}$ の推移を図 2.7.6.9-4 に示す。

ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与〔第 3 日（ラロトレクチニブ初回投与日）〕したとき及び MDZ 2mg の単回投与と併用したとき（第 12 日）、ラロトレクチニブは速やかに吸収され、いずれも $t_{max}$（中央値）は 0.75 時間であった。第 5、7、10 及び 12 日のラロトレクチニブの $C_{trough}$ が同程度であったことから、ラロトレクチニブ 100mg の反復投与後、第 5 日（ラロトレクチニブ投与 3 日目）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（5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.1-3）であり、第 12 日に MDZ 2mg 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（5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.1-2）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（単独投与）〕と比較して第 12 日のラロトレクチニブ（MDZ との併用投与）の血漿中曝露量が約 1.6 倍に増加したのは、ラロトレクチニブ反復投与によるラロトレクチニブの蓄積が原因と考えられる（5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.2-2）。

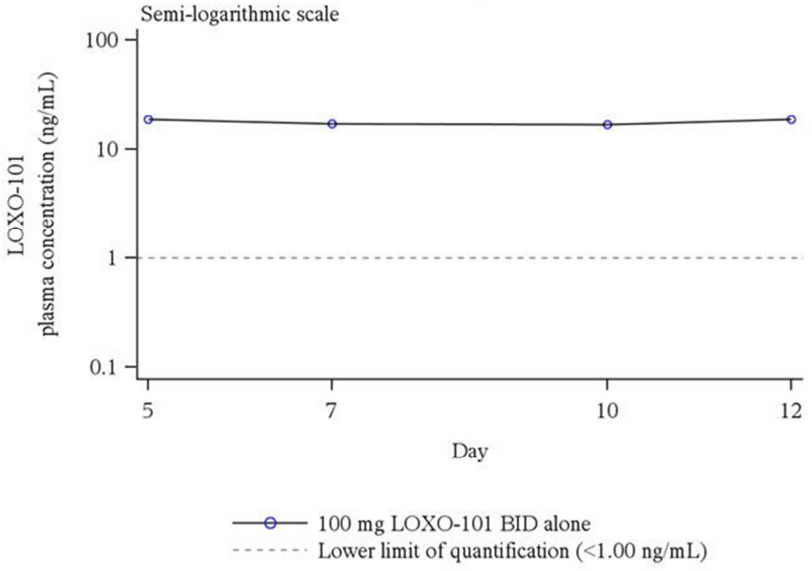



LOXO-101: Larotrectinib

If actual sampling time was greater than 10% different from nominal, then the concentration was excluded from summary staststics.

Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.1-2

**図 2.7.6.9-3 ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与したとき及び MDZ 2mg の単回経口投与と併用してラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回反復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）**




LOXO-101: Larotrectinib

Number of subjects: Days 5 and 7 N=16, Days 10 and 12 N=15

Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.1-3

**図 2.7.6.9-4 ラロトレクチニブの $C_{trough}$ の推移（算術平均値）（PKS）**

### 2.7.6.9.2.2.2 薬物動態パラメータ

#### 2.7.6.9.2.2.2.1 MDZ 及び 1'OH-MDZ

MDZ 2mg を単独で単回経口投与したとき及びラロトレクチニブ 100mg の 1 日 2 回反復経口投与と併用して MDZ 2mg を単回経口投与したときの MDZ 及び 1'OH-MDZ の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-2 に示す。

**表 2.7.6.9-2 MDZ 2mg を単独で単回経口投与したとき及びラロトレクチニブ 100mg の 1 日 2 回反復経口投与と併用して MDZ 2mg を単回経口投与したときの MDZ 及び 1'OH-MDZ の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（PKS）**

| Analyte<br>Parameter (units) | 2mg midazolam alone<br>(Day 1, N=16) | 2mg midazolam + 100mg Larotrectinib BID<br>(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)[a] | 0.500 (0.500, 0.750)[a] |
| 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)[a] | 24.00 (16.00, 24.13)[a] |
| $t_{1/2}$ (h) | 5.520 (2.4234)[b] | 5.996 (2.4014)[b] |
| 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)[a] | 0.625 (0.500, 1.000)[a] |
| 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)[a] | 11.84 (8.00, 16.03)[a] |
| $t_{1/2}$ (h) | 5.324 (2.8844)[b] | 4.926 (1.6874)[b] |
| M:P ratio | 0.3527 (43.2) | 0.2716 (36.3) |

a: Median (min, max) presented for $t_{max}$ and $t_{last}$.
b: Arithmetic mean (SD) presented for $t_{1/2}$.
Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.2.2-1

MDZ の $C_{max}$（幾何平均値）は、MDZ 2mg を単独で単回投与したとき（8.974ng/mL）と比較して、ラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したとき（15.071ng/mL）に約 1.7 倍高かった。また、MDZ の AUC（幾何平均値）は、MDZ 2mg を単独で単回投与したとき（25.11ng･h/mL）と比較して、ラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したとき（42.68ng･h/mL）に約 1.7 倍高かった。MDZ の曝露量の増加は、MDZ の CL/F（幾何平均値）に反映され、MDZ 2mg を単独で単回投与したとき（79.64L/h）と比較して、ラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したとき（46.86L/h）に低下した。MDZ の $t_{1/2}$（算術平均値）は、MDZ 2mg を単独で単回投与したときとラロトレクチニブの反復投与と併用したときで同程度であった。

1'OH-MDZ の $C_{max}$ 及び AUC（いずれも幾何平均値）は、MDZ 2mg を単独で単回投与したとき（$C_{max}$：3.452ng/mL、AUC：8.39ng･h/mL）と比較して、ラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したときに（$C_{max}$：4.798ng/mL、AUC：11.84ng･h/mL）約 1.4 倍高かった。1'OH-MDZ の $t_{1/2}$（算

術平均値）は、MDZ 2mg を単独で単回投与したときとラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したときで同程度であった。

ラロトレクチニブ定常状態下で MDZ 2mg を単回投与したときの MDZ の曝露量は、MDZ 2mg を単独で単回投与したときの 1.25 倍以上 2 倍未満の増加を示し、米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスよりラロトレクチニブは弱いチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬に分類されると考えられた[1)]。

MDZ 及び 1'OH-MDZ の薬物動態パラメータには中等度～高度の個体間変動が認められ、$C_{max}$、AUC(0-$t_{last}$)及び AUC の幾何 CV%は MDZ で 20.3%～46.0%、1'OH-MDZ で 28.5%～40.0%であった。

1'OH-MDZ の M：P 比（幾何平均値）は、MDZ 2mg を単独で単回投与したときと比較して、ラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したときに約 23%低下した。M：P 比が低下したことは、ラロトレクチニブ定常状態下で CYP3A4 による MDZ の代謝が低下したことを示唆している。しかし、1'OH-MDZ の血漿中曝露量はラロトレクチニブ定常状態下で増加した。これらの結果は、ラロトレクチニブ定常状態下での 1'OH-MDZ の代謝の低下の可能性を示唆している。

### 2.7.6.9.2.2.2.2 ラロトレクチニブ

ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したとき及び MDZ 2mg の単回経口投与と併用してラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回反復投与したときのラロトレクチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-3 に示す。

**表 2.7.6.9-3 ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回経口投与したとき及び MDZ 2mg の単回経口投与と併用してラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのラロトレクチニブの薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕（PKS）**

| Parameter (units) | 100mg Larotrectinib alone (Day 3, N=16) | 2mg midazolam + 100mg 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)[a] | 0.75 (0.50, 3.00)[a] |
| 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[c] |
| $t_{last}$ (h) | 11.9 (11.9, 12.0)[a] | 11.8 (11.8, 11.9)[a] |
| $t_{1/2}$ (h) | 1.876 (0.2944)[b] | 2.401 (0.4511)[b] |
| 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) |

a: Median (min, max) presented for $t_{max}$ and $t_{last}$.
b: Arithmetic mean (SD) presented for $t_{1/2}$.
c: AUC(0-12) could not be calculated via extrapolation. 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

ラロトレクチニブの $C_{max}$ 及び AUC(0-$t_{last}$)（幾何平均値）は、ラロトレクチニブ 100mg を単独で単回投与したとき〔$C_{max}$：399.8ng/mL、AUC(0-$t_{last}$)：1007.0ng･h/mL〕と比較して、ラロトレクチニブ 100mg の反復投与と MDZ 2mg の単回投与と併用したとき（第 12 日）〔$C_{max}$：624.1ng/mL、AUC(0-$t_{last}$)：1589.7ng･h/mL〕に約 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 100mg を単独で単回投与したとき（1.876 時間）と比較して、MDZ 2mg の単回投与と併用したとき（2.401 時間）にわずかに遅延した。

ラロトレクチニブの薬物動態パラメータでは、中等度～高度の個体間変動が認められ、$C_{max}$ 及び AUC(0-$t_{last}$)の幾何 CV%は 29.9%～64.2%であった。

### 2.7.6.9.2.2.3 統計学的評価

MDZ 及び 1'OH-MDZ の薬物動態に及ぼすラロトレクチニブの影響を評価した統計学的解析結果を表 2.7.6.9-4 に示す。

ラロトレクチニブ 100mg の 1 日 2 回反復投与は、MDZ の薬物動態に影響を及ぼした。MDZ 2mg を単独で単回投与及びラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したときの MDZ の $C_{max}$、AUC(0-$t_{last}$)及び AUC の幾何最小二乗平均値の比（併用投与／単独投与）の点推定値は 168.4%～177.4%であった。90%CI の下限値はすべて 100%を上回り、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 100mg の 1 日 2 回反復投与は、1'OH-MDZ の薬物動態にも影響を及ぼした。MDZ 2mg を単独で単回投与及びラロトレクチニブ 100mg の反復投与と併用したときの MDZ の $C_{max}$、AUC(0-$t_{last}$)及び AUC の幾何最小二乗平均値の比（併用投与／単独投与）の点推定値は 138.5%～142.9%であった。90%CI の下限値はすべて 100%を上回り、ラロトレクチニブが 1'OH-MDZ の血漿中曝露量を増加させることが示唆された。

MDZ 及び 1'OH-MDZ の $C_{max}$、AUC(0-$t_{last}$)及び AUC では、中等度の個体間変動が認められた。それぞれの幾何 CV%は、MDZ で 19.9%～20.9%、1'OH-MDZ で 17.8%～30.9%であった。

表 2.7.6.9-4 MDZ 及び 1'OH-MDZ の薬物動態に及ぼすラロトレクチニブの影響を評価した統計学的解析結果（PKS）

| Analyte | Parameter (Units) | LSmean[a] (Test) N[b] | LSmean[a] (Test) 2mg midazolam + 100mg Larotrectinib | LSmean[a] (Reference) N[b] | LSmean[a] (Reference) 2mg midazolam | Test/ Reference[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'-Hydroxymidazolam | 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

### 2.7.6.9.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.9-5 に、ラロトレクチニブと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.9-6 に示す。

被験者全体で 14／16 例（87.5%）に計 55 件の TEAE が発現した。

大部分の TEAE の重症度は軽度（グレード 1）であった。2／16 例（12.5%）に中等度（グレード 2）の TEAE が 3 件、1／16 例（6.3%）に高度（グレード 3）の TEAE が 2 件発現した（5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.3.1-1）。

ラロトレクチニブの投与を受けた被験者に多く発現した TEAE（SOC）は、「胃腸障害」〔9／16 例（56.3%）、13 件〕及び「神経系障害」〔8／16 例（50.0%）、17 件〕であった。

ラロトレクチニブの投与を受けた被験者 2 例以上に発現した TEAE（PT）は、味覚異常が 5／16 例（31.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及び頭痛が各 4／16 例（25.0%）、感覚鈍麻及び口の感覚鈍麻が各 3／16 例（18.8%）、腹部不快感、便秘及び咽頭感覚鈍麻が各 2／16 例（12.5%）であった。その他すべての TEAE は 1／16 例（6.3%）にのみ発現した。

TEAE は MDZ 2mg を単独で単回投与したときと比較して、ラロトレクチニブ 100mg を単独で反復投与したとき又は MDZ 2mg の単回投与と併用したときにより多く発現した。投与別では、MDZ 2mg を単独で単回投与したときの 3／16 例（18.8%）に 4 件の TEAE が発現し、そのすべてが MDZ と関連ありと判断された（5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.3.1-4）。ラロトレクチニブ 100mg を単独で反復投与したとき（第 3 日～第 11 日）の 11／16 例（68.8%）に 35 件の TEAE が発現しそのすべてがラロトレクチニブと関連ありと判断された（5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.3.1-5）。MDZ 2mg の単回投与と併用投与したときの 8／15 例（53.3%）に 16 件の TEAE が発現した。そのうち、5／15 例（33.3%）に発現した 11 件〔ALT 増加（4 件）、AST 増加（4 件）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、腹部不快感及び便秘（各 1 件）〕はラロトレクチニブと関連ありと判断され、3／15 例（20.0%）に発現した 5 件（口腔咽頭痛、血管穿刺部位疼痛、血管穿刺部位反応、腹痛及び関節硬直）はラロトレクチニブと関連なしと判断された（5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.3.1-2、14.3.1-5）。

4／16 例（25.0%）に ALT 増加及び AST 増加が発現し、そのうち 1 例には規定外で実施した臨床検査でγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加がみられた。MDZ 2mg の単回投与と併用したときの 4／15 例（26.7%）に ALT 増加及び AST 増加が発現した。

血液学的検査値、尿検査、バイタルサイン、ECG 及び理学的検査に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

MDZ 2mg の単回投与と併用したときの 1／15 例（6.7%）が、TEAE（ALT 増加及び AST 増加）のために試験を中止した。

大部分の TEAE は試験終了時点までに回復した。1 件の TEAE が未回復であったが、試験終了時点までに軽快した。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった（5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.3.2-1～14.3.2-3）。

## 表 2.7.6.9-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA Ver. 18.1 System Organ Class Preferred Term | 器官別大分類 基本語 | 2mg midazolam alone (N=16) | 100mg Larotrectinib BID alone (N=16) | 2mg midazolam + 100mg Larotrectinib BID (N=15) | Overall (N=16) |
|---|---|---|---|---|---|
| Overall Total | | 3 (18.8%) | 11 (68.8%) | 8 (53.3%) | 14 (87.5%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 (12.5%) | 8 (50.0%) | --- | 8 (50.0%) |
| Dysgeusia | 味覚異常 | --- | 5 (31.3%) | --- | 5 (31.3%) |
| Headache | 頭痛 | --- | 4 (25.0%) | --- | 4 (25.0%) |
| Hypoaesthesia | 感覚鈍麻 | --- | 3 (18.8%) | --- | 3 (18.8%) |
| Somnolence | 傾眠 | 2 (12.5%) | --- | --- | 2 (12.5%) |
| Anosmia | 無嗅覚 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Hyperaesthesia | 知覚過敏 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | --- | 8 (50.0%) | 2 (13.3%) | 9 (56.3%) |
| Hypoaesthesia oral | 口の感覚鈍麻 | --- | 3 (18.8%) | --- | 3 (18.8%) |
| Abdominal discomfort | 腹部不快感 | --- | 1 (6.3%) | 1 (6.7%) | 2 (12.5%) |
| Constipation | 便秘 | --- | 1 (6.3%) | 1 (6.7%) | 2 (12.5%) |
| Abdominal pain | 腹痛 | --- | --- | 1 (6.7%) | 1 (6.3%) |
| Aphthous ulcer | アフタ性潰瘍 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Change of bowel habit | 便習慣変化 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Dry mouth | 口内乾燥 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Paraesthesia oral | 口の錯感覚 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Investigations | 臨床検査 | --- | --- | 4 (26.7%) | 4 (25.0%) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | --- | --- | 4 (26.7%) | 4 (25.0%) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | --- | --- | 4 (26.7%) | 4 (25.0%) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | --- | --- | 1 (6.7%) | 1 (6.3%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 1 (6.7%) | 3 (18.8%) |
| Fatigue | 疲労 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Feeling of relaxation | ゆったり感 | 1 (6.3%) | --- | --- | 1 (6.3%) |
| Sensation of foreign body | 異物感 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Vessel puncture site pain | 血管穿刺部位疼痛 | --- | --- | 1 (6.7%) | 1 (6.3%) |
| Vessel puncture site reaction | 血管穿刺部位反応 | --- | --- | 1 (6.7%) | 1 (6.3%) |

表 2.7.6.9-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

| MedDRA Ver. 18.1<br>System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | 2mg midazolam alone<br>(N=16) | 100mg Larotrectinib BID alone<br>(N=16) | 2mg midazolam + 100mg Larotrectinib BID<br>(N=15) | Overall<br>(N=16) |
|---|---|---|---|---|---|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | --- | 2 (12.5%) | 1 (6.7%) | 2 (12.5%) |
| Back pain | 背部痛 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Joint stiffness | 関節硬直 | --- | --- | 1 (6.7%) | 1 (6.3%) |
| Muscle fatigue | 筋肉疲労 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Pain in extremity | 四肢痛 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | --- | 3 (18.8%) | 1 (6.7%) | 4 (25.0%) |
| Pharyngeal hypoaesthesia | 咽頭感覚鈍麻 | --- | 2 (12.5%) | --- | 2 (12.5%) |
| Nasal congestion | 鼻閉 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Oropharyngeal pain | 口腔咽頭痛 | --- | --- | 1 (6.7%) | 1 (6.3%) |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | --- | 2 (12.5%) |
| Anxiety | 不安 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Euphoric mood | 多幸気分 | 1 (6.3%) | --- | --- | 1 (6.3%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Palpitations | 動悸 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |

( ) = percentage of subjects with adverse events
Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.3.1-2

表 2.7.6.9-6 ラロトレクチニブと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

| MedDRA Ver. 18.1<br>System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | 2mg midazolam alone<br>(N = 16) | 100mg Larotrectinib BID alone<br>(N = 16) | 2mg midazolam + 100mg Larotrectinib BID<br>(N = 15) | Overall<br>(N = 16) |
|---|---|---|---|---|---|
| Overall Total | | --- | 11 (68.8%) | 5 (33.3%) | 13 (81.3%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | --- | 8 (50.0%) | --- | 8 (50.0%) |
| Dysgeusia | 味覚異常 | --- | 5 (31.3%) | --- | 5 (31.3%) |
| Headache | 頭痛 | --- | 4 (25.0%) | --- | 4 (25.0%) |
| Hypoaesthesia | 感覚鈍麻 | --- | 3 (18.8%) | --- | 3 (18.8%) |
| Anosmia | 無嗅覚 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Hyperaesthesia | 知覚過敏 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | --- | 8 (50.0%) | 1 (6.7%) | 9 (56.3%) |
| Hypoaesthesia oral | 口の感覚鈍麻 | --- | 3 (18.8%) | --- | 3 (18.8%) |
| Abdominal discomfort | 腹部不快感 | --- | 1 (6.3%) | 1 (6.7%) | 2 (12.5%) |
| Constipation | 便秘 | --- | 1 (6.3%) | 1 (6.7%) | 2 (12.5%) |
| Aphthous ulcer | アフタ性潰瘍 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Change of bowel habit | 便習慣変化 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Dry mouth | 口内乾燥 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Paraesthesia oral | 口の錯感覚 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |

**表 2.7.6.9-6 ラロトレクチニブと関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）**

| MedDRA Ver. 18.1<br>System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | 2mg midazolam alone<br>(N = 16) | 100mg Larotrectinib BID alone<br>(N = 16) | 2mg midazolam + 100mg Larotrectinib BID<br>(N = 15) | Overall<br>(N = 16) |
|---|---|---|---|---|---|
| Investigations | 臨床検査 | --- | --- | 4 (26.7%) | 4 (25.0%) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | --- | --- | 4 (26.7%) | 4 (25.0%) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | --- | --- | 4 (26.7%) | 4 (25.0%) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | --- | --- | 1 (6.7%) | 1 (6.3%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | --- | 2 (12.5%) | --- | 2 (12.5%) |
| Back pain | 背部痛 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Muscle fatigue | 筋肉疲労 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Pain in extremity | 四肢痛 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | --- | 3 (18.8%) | --- | 3 (18.8%) |
| Pharyngeal hypoaesthesia | 咽頭感覚鈍麻 | --- | 2 (12.5%) | --- | 2 (12.5%) |
| Nasal congestion | 鼻閉 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Fatigue | 疲労 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Sensation of foreign body | 異物感 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Palpitations | 動悸 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |
| Anxiety | 不安 | --- | 1 (6.3%) | --- | 1 (6.3%) |

( ) = percentage of subjects with adverse events

For adverse events that change severity rating, the adverse event will be included only once under the maximum severity rating.
Source: 5.3.3.4.2 R-12227/Table 14.3.1-5

## 2.7.6.9.3 結論

- ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回 9 日間反復経口投与後に MDZ 2mg の単回投与と併用したところ、MDZ 2mg を単独で単回投与したときと比較して MDZ の全身曝露量（AUC）の増加がみられたことから、ラロトレクチニブによって MDZ の CYP3A4 を介した代謝が阻害されたことが示唆された。
  - ➢ ラロトレクチニブと MDZ の併用投与により M：P 比が低下したことから、ラロトレクチニブ定常状態下では、CYP3A4 を介した MDZ の 1'OH-MDZ への代謝が低下したことが示唆された。

- また、CYP3A4 を介した MDZ の代謝が低下した一方、1'OH-MDZ の全身曝露量が増加したことから、ラロトレクチニブは 1'OH-MDZ の代謝も阻害する可能性が示唆された。

- 第 12 日の血漿中ラロトレクチニブの $C_{trough}$ と第 12 日の MDZ 2mg との併用投与 12 時間後の血漿中ラロトレクチニブ濃度が同程度であったことから、MDZ はラロトレクチニブの薬物動態に影響を与えないと推測される。

- ラロトレクチニブ 100mg を単独で 1 日 2 回 10 日間反復投与したときの忍容性は良好であった。

## 参考文献

1) FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft, 2012.

## 2.7.6.10 【国際共同試験】*NTRK*融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 20289（NAVIGATE 試験）（報告書番号 R-12220 及び PH-41071）

参照項目：5.3.5.2.1 R-12220
5.3.5.2.2 PH-41071

### 2.7.6.10.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）融合遺伝子陽性腫瘍患者を対象としたトロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）阻害薬ラロトレクチニブ経口剤の第Ⅱ相バスケット試験

**実施医療機関**：33 施設（12 ヵ国：米国、韓国、ポルトガル、日本、ドイツ、アイルランド、シンガポール、フランス、スペイン、デンマーク、中国、英国）

**試験期間**：

最初の被験者の組入れ日：2015 年 10 月 13 日

最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
（データカットオフ時点）

**開発のフェーズ**：第Ⅱ相

**目的**：

主要目的：12 歳以上の *NTRK1*、*NTRK2* 又は *NTRK3* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者を対象に、癌腫ごとのコホートで、独立評価委員会の判定に基づく奏効率を評価する。

副次目的：治験責任（分担）医師の評価に基づく奏効率、奏効期間、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）及び病勢コントロール率を含む他の有効性項目の評価、並びにラロトレクチニブの安全性及び忍容性の更なる評価等

**試験方法**：

本試験は、12 歳以上の *NTRK1*、*NTRK2* 又は *NTRK3* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相試験である。

14 日間のスクリーニング期間の後、1 サイクルを 28 日間としてラロトレクチニブカプセル又は経口液剤（以下、液剤）を連日投与した。最終投与又は投与中止の決定から 7 日以内に投与終了時（EOT）来院を行い、最終投与後 28±7 日に安全性追跡調査を行った。また、病勢進行の日又は腫瘍評価、生存状況及びその後の抗癌療法について長期追跡調査を行った。腫瘍評価のために、スクリーニング時、サイクル 12 までの偶数サイクル終了時及びサイクル 13 以降は 3 サイクルごとに、標準的な画像検査（CT、MRI、CT/PET 等）を実施した。なお、治験責任（分担）医師の判断により、追加の腫瘍評価を実施してよいこととした。また、中枢神経系原発腫瘍を有する場合、サイクル 1～4 それぞれの終了時、サイクル 12 までの偶数サイクル終了時及びサイクル 13 以降は 3 サイクルごとに腫瘍評価を実施した。腫瘍の評価は、独立評価委員会又は治験責任（分担）医師が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 又は Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）に基づき実施した。

薬物動態解析用の血液検体は、サイクル 1 の第 1 日及び第 8 日、サイクル 3 の第 1 日、サイクル 5 の第 1 日（いずれも、投与前、投与 1 及び 4 時間後）、並びに EOT 来院時に採取した。

*NTRK* の評価のため、スクリーニング期間中にすべての被験者より保存腫瘍組織を収集した。新鮮腫瘍組織を採取可能な場合はスクリーニング期間中に生検を実施した。保存腫瘍組織のない被験者については、新鮮腫瘍組織を用いてよいこととした。

本試験には、米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）の認証又は他の同様の認証を受けた検査機関で *NTRK* 融合遺伝子が陽性と確認された固形腫瘍患者を組入れ、癌腫により以下のコホート 1～8 に割り当て、検査機関の認証が確認されていない場合はコホート 9 に割り当てた。

- コホート 1：非小細胞肺癌

- コホート 2：甲状腺癌
- コホート 3：肉腫
- コホート 4：結腸直腸癌
- コホート 5：唾液腺癌
- コホート 6：胆道癌
- コホート 7：中枢神経系原発腫瘍
- コホート 8：その他のすべての固形腫瘍及び評価可能であるが測定不能の病変
- コホート 9：検査機関が CLIA の認証又は他の同様の認証を受けたことが確認されていないが、コホート 1～8 の適格性を有するもの

なお、日本国内のみ、日本人患者でのラロトレクチニブの安全性を検討するための第 I 相パートを実施した。第 I 相パートの詳細は 2.7.6.10.1.2 を参照。

**被験薬**：

ラロトレクチニブカプセル 25 又は 100mg

ラロトレクチニブ経口液剤 20mg/mL

**用法・用量**

ラロトレクチニブ 100mg を 1 日 2 回経口投与した。カプセルを嚥下できない被験者には経口液剤を投与した。

**投与期間**

病勢進行（RECIST Ver 1.1 又は RANO により評価したもの）、許容できない毒性の発現、被験者による同意撤回又は死亡するまで、ラロトレクチニブの投与を継続した。なお、病勢進行が認められた被験者であっても、ラロトレクチニブの投与継続が臨床的に有用であると治験責任（分担）医師が判断し、治験依頼者が投与継続を承認した場合、ラロトレクチニブの投与を継続できることとした。

**対照薬**：なし

**選択・除外基準**：

<u>主な選択基準</u>

試験への組入れ時にすべての選択基準を満たすこと。

(1) 米国の 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局所進行性又は転移性悪性腫瘍のもの。ただし、同意取得時に治験依頼者が認証を確認していない検査機関で *NTRK* 融合遺伝子が特定されたものはコホート 9 に組入れてよい（治験実施計画書第 7 版で適用）

(2) 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もの、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

(3) RECIST Ver 1.1 で定義された測定可能病変を一つ以上有するもの。RECIST で定義された測定可能病変のない（例えば、評価可能病変のみの場合）固形腫瘍のものは、癌腫を問わずコホート 8 に組入れてよい

(4) コホート 7（中枢神経系原発腫瘍）に組入れるものは、以下の基準を満たしていること

- 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
- 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もの
- 組入れ前 28 日以内の画像検査の実施。なお、ステロイド剤の投与を受けている場合、画像

評価前の少なくとも 5 日間及び画像評価中はステロイド剤の用量が一定であること

(5) 12 歳以上。なお、日本国内では、被験者が 20 歳未満である場合、本人及びその代諾者の双方より文書による同意を取得すること

(6) 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）（16 歳以上の患者）が 3 以下のもの又は Lansky のパフォーマンスステータス（16 歳未満の患者）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 歳以上の患者）又は Lansky（16 歳未満の患者）のパフォーマンスステータスが 50 以上のもの

(7) 十分な臓器機能を有する患者

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が基準値上限（ULN）の 2.5 倍未満。肝機能異常が悪性腫瘍によるものである場合は、ALT 値及び AST 値が ULN の 5 倍未満
- 総ビリルビン値が ULN の 2.5 倍未満（胆道閉塞の場合を除く）。ジルベール病の既往があり、間接ビリルビン値のみが上昇しているものは組入れてよい
- 血清クレアチニン値が ULN の 2.0 倍未満、又は Cockcroft－Gault 式による推算糸球体ろ過量が 30mL/min 以上

主な除外基準

いずれかの除外基準に該当する患者を試験から除外した。

(1) ラロトレチニブの投与開始前 2 週間以内又は前治療の半減期の 5 倍以内のいずれかのより短い期間に、治験薬の投与又は抗癌療法を受け、臨床的に意味のある毒性から回復していないもの

(2) TRK を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬（既承認薬又は治験薬）の投与中に病勢進行が認められたことがあるもの。ただし、その投与期間が 28 日未満であり、忍容性がない又は毒性が認められたため投与中止に至ったものは、組入れてよい

(3) 症候性又は不安定な脳転移を有するもの。（無症候性の脳転移を有するもの及び中枢神経系原発腫瘍を有するものは組入れてよい）

(4) ラロトレクチニブの有効性評価を制限するおそれのあるコントロール不良な悪性腫瘍を併発しているもの。ただし、子宮頸部、乳房又は皮膚の上皮内癌、表在性膀胱癌、限局期の前立腺癌、皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌等のものは組入れてよい

(5) ラロトレクチニブの投与開始前に強いチトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬又は誘導薬の投与を中止できないもの

**有効性の評価項目**：

主要評価項目

- 独立評価委員会の判定による奏効率：

  奏効率は、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。独立評価委員会が RECIST Ver 1.1 又は RANO に基づき腫瘍縮小効果を判定した。なお、確定した CR 又は PR は、最初の奏効から 28 日以降の再評価で確定した CR 又は PR とした。また、最良総合効果は、ラロトレクチニブの初回投与日から、病勢進行が記録された日あるいは追加の抗癌療法又は癌に関する手術（腫瘍の外科的切除）が行われた日（いずれか早い方）の間に認められた腫瘍縮小効果〔CR、PR、安定（SD）、病勢進行（PD）〕と定義した。

副次評価項目

- 治験責任（分担）医師の判定による奏効率：

  治験責任（分担）医師が RECIST Ver 1.1 又は RANO に基づき腫瘍縮小効果を判定した。

- 奏効期間：

  CR 又は PR（より早期に記録されたいずれかを採択）が最初に認められた日から、再発又は病勢進行が最初に記録された日あるいはあらゆる原因による死亡までの期間。最良総合効果が確定した CR 又は PR であった被験者を対象に検討した。なお、病勢進行の記録なく腫瘍の外科的切

除が行われた被験者、病勢進行の記録なく次の抗癌療法が行われた被験者、2回以上連続で腫瘍評価のための予定来院が行われなかった後に死亡又は病勢進行が記録された被験者、あるいは、データカットオフ時点で病勢進行の記録なく生存している被験者については、事前に規定した日をもって打ち切りとした。

- 病勢コントロール率：

  確定したCR又はPR、あるいはラロトレクチニブの初回投与後16週間以上持続するSDの最良総合効果であった被験者の割合。2.7.6.10.2.2.2の表中のClinical benefit rateと同義とした。

- PFS：

  ラロトレクチニブの初回投与日から、病勢進行が記録された日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。なお、ベースラインの腫瘍評価がない又はベースライン後に腫瘍評価の結果が得られていない（ただし、ベースライン後の初回の腫瘍評価前に死亡した場合を除く）被験者、病勢進行の記録なく腫瘍の外科的切除が行われた被験者、病勢進行の記録なく次の抗癌療法が行われた被験者、2回以上連続で腫瘍評価のための予定来院が行われなかった後に死亡又は病勢進行が記録された被験者、あるいは、データカットオフ時点で病勢進行の記録なく生存している被験者については、事前に規定した日をもって打ち切りとした。

- OS：

  ラロトレクチニブの初回投与日からあらゆる原因による死亡までの期間。追跡不能となった被験者又は解析時点で生存している被験者は、生存が確認された最後の日で打ち切りとした。

- 前治療として全身抗癌療法を受けた被験者で、ラロトレクチニブの初回投与後のPFSとラロトレクチニブ初回投与の直前に受けた前治療でのPFSを比較：

  ラロトレクチニブ初回投与の直前に受けた前治療でのPFSは、直前に受けた前治療（全身抗癌療法）の初回投与日から試験開始前の病勢進行の日までの期間と定義した。前治療でのPFSの検討に用いる病勢進行の日が記録されなかった被験者では、前治療の最終投与日で打ち切りとした。

探索的評価項目

- 生活の質（QoL）及び健康効用値のベースラインからの変化：

  18歳以上の被験者にはEORTC QLQ-C30質問票及びEQ-5D-5L質問票を、12～17歳の被験者にはPedsQL質問票を用いて評価した。

**薬物動態の評価項目**：

以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $C_{max}$
- $t_{max}$
- AUC(0-$t_{last}$)（サイクル1の第1日のみ）
- AUC(0-12)（サイクル1の第8日、サイクル3の第1日及びサイクル5の第1日のみ）
- AUC(0-24)（サイクル1の第8日、サイクル3の第1日及びサイクル5の第1日のみ）
- CL/F（サイクル1の第8日、サイクル3の第1日及びサイクル5の第1日のみ）

**安全性の評価項目**：

有害事象、理学的検査、バイタルサイン、体重、ECOG-PS又はKarnofskyのパフォーマンスステータス、臨床検査、12誘導心電図

**被験者数**：

目標被験者数：

最大176例

設定根拠：

コホート 1～7 には、「真の奏効率が 10%以下」を帰無仮説、「真の奏効率が 30%以上」を対立仮説とし、検出力を 80%、片側有意水準を 10%とした Simon による 2 段階の最適デザインに基づき、それぞれ最大 18 例（第 1 段階で 7 例、第 2 段階で 11 例）ずつを組入れることとした。また、コホート 8 及び 9 には最大 25 例を組入れることとした。以上より、目標被験者数を全体で最大 176 例とした。

なお、ラロトレクチニブの安全性及び有効性の更なる評価のため、Simon による 2 段階の最適デザインの第 2 段階への組入れが完了した後に、コホート 1～8 には最大 18 例を追加で組入れることを可能とした。

**解析方法**：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：ラロトレクチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者

最大の解析対象集団（FAS）：ラロトレクチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者。SAF と同一

有効性の解析

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の主要解析は、独立評価委員会の判定結果に基づくこととした。ただし、中間解析は、いずれも治験責任（分担）医師の判定結果に基づき実施することとした。

主要評価項目である奏効率は、ベースラインで測定可能病変を有しベースライン後の腫瘍評価が行われた被験者で、点推定値及び Clopper-Pearson 法を用いて片側 90%信頼区間（CI）及び片側 97.5% CI を算出した。最良総合効果は、判定結果ごとに被験者数及び被験者の割合を示し、記述的に要約した。また、標的病変の径の和（以下、径和）を算出し、ベースライン及びベースライン後の値、並びにベースラインからの最大変化率を記述的に要約するとともに、最大変化率については Waterfall プロットを示した。

副次評価項目である病勢コントロール率は、点推定値及び Clopper-Pearson 法を用いて片側 90%CI 及び片側 97.5%CI を算出した。奏効期間、PFS 及び OS は、Greenwood の公式を用いて算出した中央値の両側 95%CI とともに、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。前治療として全身抗癌療法を受けた被験者で、ラロトレクチニブの初回投与後の PFS とラロトレクチニブ初回投与の直前に受けた前治療での PFS を Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。

探索的評価項目である QoL は、EORTC QLQ-C30、EQ-5D-5L 及び PedsQL の各スコア及びベースラインからの変化を記述的に要約した。

薬物動態の解析

薬物動態パラメータを記述的に要約した。

安全性の解析

有害事象は、報告された事象名を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver 22.0 を用いてコーディングし、要約した。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE） Ver 4.03 を用いて治験責任（分担）医師がグレード分類した。重症度は、各被験者又は各事象での最悪グレードで要約した。ラロトレクチニブとの関連性は、治験責任（分担）医師が治験実施計画書に従って判定した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、ラロトレクチニブの初回投与後に発現した有害事象と定義した。

### 2.7.6.10.1.1 用量調節

臨床的に意味のある有害事象を認めた被験者は、回復（グレード 1 又はベースラインのグレード）を見込んで最長 4 週間までラロトレクチニブの投与を中断することとした。有害事象又は有害事象による症状が回復した時点で、当該事象がラロトレクチニブと関連がないと判断された場合は、投与中断前と同じ投与量で投与再開してよいこととした。当該事象又は複数の有害事象がラロトレクチニブの投与量と関連ありと判断された場合は、表 2.7.6.10-1 に従って用量調節することとした。

**表 2.7.6.10-1 ラロトレクチニブの用量調節**

| 処置 | 用量調節 |
|---|---|
| 初回の減量 | カプセルの場合は75mgを1日2回<br>又は<br>液剤の場合は3.8mLを1日2回* |
| 2回目の減量 | カプセルの場合は50mgを1日2回<br>又は<br>液剤の場合は2.5mLを1日2回* |
| 3回目の減量 | 投与中止 |

*濃度 20mg/mL のラロトレクチニブ液剤の投与量は、四捨五入して 0.1mL の桁とする。3.75mL 1 日 2 回を割り当てられた被験者には、3.8mL 1 日 2 回を投与すること。

当該事象がラロトレクチニブの投与ごとに再度発現し、ラロトレクチニブの継続投与又は蓄積と関連があると判断された場合、あるいは、その他の根拠により 1 日 1 回の投与がより適切であると示唆された場合、治験依頼者の医学専門家と協議の上で、表 2.7.6.10-2 に従って用量調節することとした。

**表 2.7.6.10-2 ラロトレクチニブの用量調節（1 日 1 回投与の場合）**

| 処置 | 用量調節 |
|---|---|
| 初回の減量 | カプセルの場合は100mgを1日1回<br>又は<br>液剤の場合は5mLを1日1回 |
| 2回目の減量 | カプセルの場合は50mgを1日1回<br>又は<br>液剤の場合は2.5mLを1日1回 |
| 3回目の減量 | 投与中止 |

回復に 4 週間以上の投与中断を必要とする被験者は本試験から除外することとした。ただし、過去にラロトレクチニブによる効果が認められた被験者については、治験依頼者の合意を得た上で、4 週間以上の投与中断を可能とした。ラロトレクチニブを減量されており、少なくとも 1 サイクルの間毒性の発現がなく、忍容性を示した被験者については、治験依頼者の合意を得た上で、より高用量に再度増量してよい（又は 1 日 1 回投与から 1 日 2 回投与へと戻してよい）こととした。また、ラロトレクチニブの減量中に病勢進行を認め、減量後の投与量で少なくとも 1 サイクルの間忍容性を示した被験者については、一段階上の投与量に増量してよい（又は 1 日 1 回投与から 1 日 2 回投与へと戻してよい）こととした。

### 2.7.6.10.1.2 第Ⅰ相パート（日本のみ）の概要

12 歳以上の *NTRK* 融合遺伝子陽性の日本人進行固形腫瘍患者を対象に、ラロトレクチニブを 100mg 1 日 2 回経口投与した場合の用量制限毒性（DLT）を含む安全性及び薬物動態の検討、並びに、第Ⅱ相パートで用いる日本人集団でのラロトレクチニブの推奨用量を確認することを目的に、日本国内で第Ⅰ相パートを実施した。

第Ⅰ相パートでは、3+3 デザインに基づき、国内在住で *NTRK* 融合遺伝子陽性の日本人進行固形腫瘍患者 3～6 例を組入れることとした。ラロトレクチニブの初回投与量を 100mg 1 日 2 回とした。第Ⅰ相パートの手順は、以下に示すものを除き、第Ⅱ相パートと同一とした（2.7.6.10.1）。

**サイクル 1 の手順**

サイクル 1 の予定総投与量の最低 75%を投与され（毒性の発現による場合を除く）、サイクル 1（28 日間）の安全性評価を完了した被験者で DLT を評価した。

安全性評価委員会によって忍容性が以下のとおり確認された場合、第Ⅱ相パートへの日本人被験者の組入れ開始を可能とした。

- 最初の 3 例で DLT の発現を認めなかった場合

  又は、

- 最初の 3 例のうち 1 例で DLT の発現を認め、3 例を追加で組入れ、その追加の 3 例で DLT の発現を認めなかった場合（すなわち、6 例中 1 例で DLT の発現を認めた場合）

最初の 2 例で 3 例目を組入れる前に DLT を認めた場合、3 例目の組入れを中止することとした。2 例以上に DLT を認めた場合、安全性評価委員会は、より低い投与量を検討するか、若しくは DLT が重篤でない又は治験薬との関連が不明の場合は追加の被験者での検討が必要かを評価することとした。

DLT は、第Ⅰ相パートのサイクル 1 の 28 日間に発現した以下の治験薬と関連のある TEAE と定義した。

- グレード 3 又は 4 の非血液学的毒性。ただし、疲労、無力症、悪心又は他の管理可能な全身症状を除く
- 制吐剤又は止瀉剤を投与しても 24 時間を超えて継続するグレード 3 の嘔吐又は下痢
- グレード 4 の嘔吐又は下痢
- グレード 4 の血小板減少症又は出血を伴うグレード 3 の血小板減少症。ベースラインでグレード 4 の血小板減少症又は出血を伴うグレード 3 の血小板減少症を有する被験者では、新たな輸血が必要又は血小板輸血の必要性が増加した場合を DLT と定義する
- ベースライン後に発現し、基礎疾患と関連のないグレード 4 の貧血又はベースラインでグレード 4 の貧血を有し、更なる輸血量が必要な被験者
- 7 日を超えて継続するグレード 4 の好中球減少症又は造血成長因子の投与が必要な好中球減少症

- 発熱性好中球減少症
- 治験薬の投与中止又は減量に至る毒性。ただし、病勢進行に関連する症状を除く
- 14 日間以上連続の投与中断

サイクル 1 の間、被験者は入院することとし、薬物動態解析用の血液検体を第 1 日及び第 8 日（投与前、投与 15 及び 30 分後、並びに 1、2、4、6、8 及び 12 時間後）に採取することとした。

**サイクル 2 以降の手順**

サイクル 1 を完了した被験者は、サイクル 2 を開始し、それ以降は病勢進行、許容できない毒性の発現、被験者による同意撤回又は死亡するまで、外来でラロトレクチニブの投与を継続することとした。なお、薬物動態解析用の血液検体は、サイクル 3 及び 5 の第 1 日（投与前、投与 1 及び 4 時間後）、並びに EOT 来院時にも採取した。

**用量調節**

第 I 相パートのサイクル 1 及びサイクル 2 以降の用量調節は表 2.7.6.10-1、サイクル 2 以降の 1 日 1 回投与の場合の用量調節は表 2.7.6.10-2 に従って、実施することとした。

### 2.7.6.10.2 成績

特に断らない限り、20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ時点のデータに基づく成績を示す。また、日本人被験者を対象とした第 I 相パートの結果を 2.7.6.10.2.5 に示す。なお、第 I 相パートの日本人被験者のデータは、全体の結果にも含まれている。

各評価項目のベースラインの値は、ラロトレクチニブの初回投与前の最後に測定した値と定義した。

### 2.7.6.10.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.10.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-3 に示す。

データカットオフ時点で、133 例が試験に組入れられた。そのうち、16 例がスクリーニングで不適格となり、1 例はスクリーニングで適格であったが、データカットオフ時点ではラロトレクチニブの投与を一度も受けていなかった。結果として、116 例がラロトレクチニブの投与を受けた。

116 例のうち、ラロトレクチニブの投与を継続中の被験者は 60 例（51.7%）、投与を中止した被験者は 56 例（48.3%）であった。よくみられた投与中止の理由は、病勢進行（36 例、31.0%）であった。試験を中止した被験者は 116 例中 39 例（33.6%）であり、19 例（16.4%）が死亡により試験中止に至った。

表 2.7.6.10-3 被験者の内訳（組入れられたすべての被験者）

| | Cohort 1 (NSCLC) | Cohort 2 (Thyroid) | Cohort 3 (Sarcoma) | Cohort 4 (Colorectal) | Cohort 5 (Salivary) | Cohort 6 (Biliary) | Cohort 7 (Primary CNS) | Cohort 8 (Other) | Cohort 9 (Unconfirmed) | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients Consented [a] | 15 | 23 | 22 | 10 | 20 | 2 | 10 | 27 | 4 | 133 |
| Screen Failure | 2 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 3 | 6 | 0 | 16 [b] |
| **Treatment Status** | | | | | | | | | | |
| Patients Enrolled, n (%) | 13 (100.0) | 23 (100.0) | 20 (100.0) | 8 (100.0) | 19 (100.0) | 2 (100.0) | 7 (100.0) | 21 (100.0) | 3 (100.0) | 116 (100.0) |
| Patients Continued Study Drug after Documented Disease Progression, n (%) | 2 (15.4) | 3 (13.0) | 6 (30.0) | 1 (12.5) | 3 (15.8) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 6 (28.6) | 0 (0.0) | 22 (19.0) |
| Patients Who Are Continuing to Receive Study Drug, n (%) | 9 (69.2) | 14 (60.9) | 9 (45.0) | 2 (25.0) | 13 (68.4) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 10 (47.6) | 2 (66.7) | 60 (51.7) |
| Patients Permanently Discontinued Study Drug, n (%) | 4 (30.8) | 9 (39.1) | 11 (55.0) | 6 (75.0) | 6 (31.6) | 2 (100.0) | 6 (85.7) | 11 (52.4) | 1 (33.3) | 56 (48.3) |
| Adverse Event [b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 3 (2.6) |
| Death | 0 (0.0) | 2 (8.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 3 (2.6) |
| Disease Progression | 1 (7.7) | 5 (21.7) | 7 (35.0) | 3 (37.5) | 4 (21.1) | 2 (100.0) | 6 (85.7) | 7 (33.3) | 1 (33.3) | 36 (31.0) |
| Physician Decision | 2 (15.4) | 1 (4.3) | 2 (10.0) | 1 (12.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (6.0) |
| Protocol deviation | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Withdrawal by Patient | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 1 (5.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 5 (4.3) |
| **Long Term Follow-up** | | | | | | | | | | |
| Patients Entered into Long-Term Follow-Up, n (%) | 1 (7.7) | 5 (21.7) | 6 (30.0) | 1 (12.5) | 4 (21.1) | 2 (100.0) | 2 (28.6) | 2 (9.5) | 1 (33.3) | 24 (20.7) |
| Patients Discontinued from Long-Term Follow-Up, n (%) | 1 (7.7) | 5 (21.7) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (10.5) | 2 (100.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 12 (10.3) |

表 2.7.6.10-3 被験者の内訳（組入れられたすべての被験者）（続き）

| | Cohort 1 (NSCLC) | Cohort 2 (Thyroid) | Cohort 3 (Sarcoma) | Cohort 4 (Colorectal) | Cohort 5 (Salivary) | Cohort 6 (Biliary) | Cohort 7 (Primary CNS) | Cohort 8 (Other) | Cohort 9 (Unconfirmed) | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study Status** | | | | | | | | | | |
| Patients Discontinued from Study, n (%) | 4 (30.8) | 7 (30.4) | 4 (20.0) | 6 (75.0) | 4 (21.1) | 2 (100.0) | 3 (42.9) | 9 (42.9) | 0 (0.0) | 39 (33.6) |
| Adverse Event [c] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| Death | 1 (7.7) | 6 (26.1) | 2 (10.0) | 2 (25.0) | 2 (10.5) | 2 (100.0) | 0 (0.0) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 19 (16.4) |
| Lost to Follow Up | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Other [d] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Protocol deviation | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| Withdrawal by Patient | 3 (23.1) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 2 (25.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 14 (12.1) |
| On-Study Deaths [e] | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 2 (10.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 7 (6.0) |

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.1

Abbreviations: CNS = central nervous system; NSCLC = non-small cell lung cancer

Notes: Percentage is calculated using the number of treated patient as the denominator.

a) Patients enrolled include all patients who signed the informed consent form and were enrolled in a cohort.

b) Patient [redacted] in Cohort 9 enrolled in the study but did not receive larotrectinib as of the data cut-off of [redacted] 20[redacted].

c) Patient [redacted]: Patient discontinued study drug due to the AE of bowel perforation, later determined by the Investigator as not related to larotrectinib and likely due to disease progression.

d) Patient [redacted]: Patient discontinued due to other/disease progression.

e) On-study deaths are defined as deaths during treatment or within 28 days of treatment discontinuation.

### 2.7.6.10.2.1.2 解析対象集団

データカットオフ時点で、116 例がラロトレクチニブの投与を受け、SAF 及び FAS に採用された（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.1）。

### 2.7.6.10.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

FAS での人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.10-4 に示す。

男性は 116 例中 56 例（48.3%）であった。年齢の中央値は 55.5 歳（範囲：6～84 歳）であった。ベースラインの ECOG-PS は、0 が 36 例（31.0%）、1 が 60 例（51.7%）、2 が 16 例（13.8%）、3 が 3 例（2.6%）であった。

表 2.7.6.10-4 人口統計学的及びベースラインの特性（FAS）

| Demographic/Baseline Characteristics Statistic/Category | Cohort 1 (NSCLC) (n = 13) | Cohort 2 (Thyroid) (n = 23) | Cohort 3 (Sarcoma) (n = 20) | Cohort 4 (Colorectal) (n = 8) | Cohort 5 (Salivary) (n = 19) | Cohort 6 (Biliary) (n = 2) | Cohort 7 (Primary CNS) (n = 7) | Cohort 8 (Other) (n = 21) | Cohort 9 (Unconfirmed) (n = 3) | Total (N = 116) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Age at Informed Consent (years)** | | | | | | | | | | |
| N | 13 | 23 | 20 | 8 | 19 | 2 | 7 | 21 | 3 | 116 |
| Median | 52.0 | 63.0 | 42.5 | 69.0 | 59.0 | 39.5 | 31.0 | 56.0 | 55.0 | 55.5 |
| Minimum | 25 | 6 | 14 | 54 | 31 | 32 | 12 | 32 | 47 | 6 |
| Maximum | 76 | 77 | 61 | 84 | 78 | 47 | 79 | 76 | 69 | 84 |
| **Gender, n (%)** | | | | | | | | | | |
| Male | 7 (53.8) | 8 (34.8) | 11 (55.0) | 3 (37.5) | 12 (68.4) | 0 (0.0) | 5 (71.4) | 8 (38.1) | 1 (33.3) | 56 (48.3) |
| Female | 6 (46.2) | 15 (65.2) | 9 (45.0) | 5 (62.5) | 6 (31.6) | 2 (100.0) | 2 (28.6) | 13 (61.9) | 2 (66.7) | 60 (51.7) |
| **Race, n (%)** | | | | | | | | | | |
| White | 8 (61.5) | 20 (87.0) | 13 (65.0) | 5 (62.5) | 13 (68.4) | 2 (100.0) | 4 (57.1) | 15 (71.4) | 0 (0.0) | 80 (69.0) |
| Black or African American | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (37.5) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (5.2) |
| Asian | 2 (15.4) | 1 (4.3) | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 3 (14.3) | 3 (100.0) | 16 (13.8) |
| American Indian or Alaska Native | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| Native Hawaiian or Pacific Islander | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Other | 2 (15.4) | 2 (8.7) | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 13 (11.2) |
| **Ethnicity, n (%)** | | | | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 1 (7.7) | 1 (4.3) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 6 (5.2) |
| Not Hispanic or Latino | 10 (76.9) | 21 (91.3) | 16 (80.0) | 7 (87.5) | 14 (73.7) | 1 (50.0) | 5 (71.4) | 15 (71.4) | 3 (100.0) | 92 (79.3) |
| Not Reported | 1 (7.7) | 1 (4.3) | 1 (5.0) | 1 (12.5) | 4 (21.1) | 1 (50.0) | 1 (14.3) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 13 (11.2) |
| Unknown | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 5 (4.3) |
| **Height (cm)** | | | | | | | | | | |
| N | 12 | 19 | 19 | 8 | 19 | 2 | 7 | 20 | 3 | 109 |
| Median | 167.5 | 170.0 | 168.0 | 166.5 | 170.0 | 167.0 | 168.0 | 167.0 | 161.0 | 168.0 |
| Minimum | 150 | 120 | 152 | 152 | 154 | 166 | 151 | 143 | 145 | 120 |
| Maximum | 183 | 194 | 194 | 188 | 187 | 168 | 182 | 182 | 171 | 194 |

表 2.7.6.10-4 人口統計学的及びベースラインの特性（FAS）（続き）

| Demographic/Baseline Characteristics Statistic/Category | Cohort 1 (NSCLC) (n = 13) | Cohort 2 (Thyroid) (n = 23) | Cohort 3 (Sarcoma) (n = 20) | Cohort 4 (Colorectal) (n = 8) | Cohort 5 (Salivary) (n = 19) | Cohort 6 (Biliary) (n = 2) | Cohort 7 (Primary CNS) (n = 7) | Cohort 8 (Other) (n = 21) | Cohort 9 (Unconfirmed) (n = 3) | Total (N = 116) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Baseline Weight (kg)** | | | | | | | | | | |
| N | 13 | 23 | 19 | 8 | 19 | 2 | 7 | 20 | 3 | 114 |
| Median | 71.60 | 74.40 | 61.60 | 67.65 | 83.50 | 71.80 | 73.00 | 64.80 | 46.50 | 69.50 |
| Minimum | 46.6 | 23.0 | 41.0 | 38.0 | 43.7 | 54.0 | 34.0 | 49.8 | 43.7 | 23.0 |
| Maximum | 95.6 | 121.4 | 110.0 | 97.4 | 125.9 | 89.6 | 87.5 | 153.5 | 71.0 | 153.5 |
| **Baseline Body Mass Index ($kg/m^2$)** | | | | | | | | | | |
| N | 12 | 19 | 19 | 8 | 19 | 2 | 7 | 20 | 3 | 109 |
| Median | 26.89 | 23.60 | 22.06 | 25.75 | 26.50 | 25.67 | 23.57 | 24.56 | 20.78 | 25.24 |
| Minimum | 18.2 | 15.9 | 13.5 | 16.4 | 18.4 | 19.6 | 14.2 | 17.6 | 17.9 | 13.5 |
| Maximum | 31.2 | 41.6 | 34.7 | 32.5 | 41.6 | 31.7 | 28.6 | 46.9 | 24.3 | 46.9 |
| **Baseline ECOG status, n (%)** | | | | | | | | | | |
| 0 | 4 (30.8) | 8 (34.8) | 6 (30.0) | 1 (12.5) | 7 (36.8) | 1 (50.0) | 3 (42.9) | 6 (28.6) | 0 (0.0) | 36 (31.0) |
| 1 | 7 (53.8) | 10 (43.5) | 8 (40.0) | 5 (62.5) | 12 (63.2) | 1 (50.0) | 2 (28.6) | 12 (57.1) | 3 (100.0) | 60 (51.7) |
| 2 | 1 (7.7) | 4 (17.4) | 6 (30.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 16 (13.8) |
| 3 | 1 (7.7) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 3 (2.6) |

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.2.1

Abbreviations: CNS = central nervous system; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC = non-small cell lung cancer

Notes: Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator. Baseline is defined as the last observation before the administration of the study drug.

### 2.7.6.10.2.1.4 ベースラインの疾患特性

FAS でのベースラインの疾患特性を表 2.7.6.10-5 に示す。

初回診断時のステージは、多くの被験者でステージⅢ（21 例、18.1%）又はステージⅣ（40 例、34.5%）であった。初回診断時から試験への組入れまでの期間の中央値は、26.45 ヵ月（2.2 年）であった。*NTRK* 融合遺伝子の内訳は、*NTRK1* 融合遺伝子が 51 例（44.0%）、*NTRK2* 融合遺伝子が 9 例（7.8%）、*NTRK3* 融合遺伝子が 56 例（48.3%）であった。

表 2.7.6.10-5 ベースラインの疾患特性（FAS）

| Demographic/ Baseline Characteristics Statistic/Category | Cohort 1 (NSCLC) (n =13) | Cohort 2 (Thyroid) (n = 23) | Cohort 3 (Sarcoma) (n = 20) | Cohort 4 (Colorectal) (n = 8) | Cohort 5 (Salivary) (n = 19) | Cohort 6 (Biliary) (n = 2) | Cohort 7 (Primary CNS) (n = 7) | Cohort 8 (Other) (n = 21) | Cohort 9 (Unconfirmed) (n = 3) | Total (N = 116) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Time from Initial Diagnosis of Primary Disease to study enrollment (Months)** | | | | | | | | | | |
| Median | 20.53 | 44.19 | 10.81 | 11.30 | 52.90 | 28.55 | 13.77 | 26.71 | 31.28 | 26.45 |
| Minimum | 1.6 | 1.4 | 2.1 | 3.0 | 2.1 | 12.5 | 6.9 | 3.7 | 25.8 | 1.4 |
| Maximum | 207.6 | 378.4 | 156.7 | 36.5 | 259.3 | 44.6 | 36.3 | 194.9 | 50.8 | 378.4 |
| **Tumor Stage at Diagnosis, n (%)** | | | | | | | | | | |
| IA | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 5 (4.3) |
| IB | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| IIA | 0 (0.0) | 2 (8.7) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.6) |
| IIB | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 5 (4.3) |
| III | 0 (0.0) | 5 (21.7) | 4 (20.0) | 1 (12.5) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (38.1) | 0 (0.0) | 21 (18.1) |
| IV | 12 (92.3) | 12 (52.2) | 5 (25.0) | 3 (37.5) | 1 (5.3) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 3 (14.3) | 3 (100.0) | 40 (34.5) |
| Unknown | 1 (7.7) | 4 (17.4) | 5 (25.0) | 3 (37.5) | 12 (63.2) | 0 (0.0) | 5 (71.4) | 7 (33.3) | 0 (0.0) | 37 (31.9) |
| **Presence of Measurable Disease, n (%)** | | | | | | | | | | |
| Yes | 13 (100.0) | 23 (100.0) | 20 (100.0) | 8 (100.0) | 19 (100.0) | 2 (100.0) | 7 (100.0) | 17 (81.0) | 3 (100.0) | 112 (96.6) |
| No | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 4 (3.4) |
| **Metastases Status at Study Entry, n (%)** | | | | | | | | | | |
| Yes | 13 (100.0) | 22 (95.7) | 16 (80.0) | 8 (100.0) | 17 (89.5) | 2 (100.0) | 0 (0.0) | 19 (90.5) | 3 (100.0) | 100 (86.2) |
| No | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 4 (20.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 7 (100.0) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 16 (13.8) |
| **Type of Gene Fusion, n (%)** | | | | | | | | | | |
| *NTRK1* | 10 (76.9) | 11 (47.8) | 9 (45.0) | 7 (87.5) | 0 (0.0) | 2 (100.0) | 2 (28.6) | 8 (38.1) | 2 (66.7) | 51 (44.0) |
| *NTRK2* | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (71.4) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 9 (7.8) |
| *NTRK3* | 3 (23.1) | 12 (52.2) | 10 (50.0) | 1 (12.5) | 19 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (47.6) | 1 (33.3) | 56 (48.3) |
| **Prior Cancer Treatment Status, n (%)** | | | | | | | | | | |
| Systemic Therapy | 12 (92.3) | 20 (87.0) | 13 (65.0) | 7 (87.5) | 7 (36.8) | 2 (100.0) | 7 (100.0) | 17 (81.0) | 3 (100.0) | 88 (75.9) |
| Radiotherapy | 7 (53.8) | 18 (78.3) | 10 (50.0) | 1 (12.5) | 16 (84.2) | 0 (0.0) | 7 (100.0) | 13 (61.9) | 2 (66.7) | 74 (63.8) |
| Surgery | 9 (69.2) | 23 (100.0) | 19 (95.0) | 7 (87.5) | 18 (94.7) | 1 (50.0) | 7 (100.0) | 20 (95.2) | 3 (100.0) | 107 (92.2) |

表 2.7.6.10-5 ベースラインの疾患特性（FAS）（続き）

| Demographic/ Baseline Characteristics Statistic/Category | Cohort 1 (NSCLC) (n =13) | Cohort 2 (Thyroid) (n = 23) | Cohort 3 (Sarcoma) (n = 20) | Cohort 4 (Colorectal) (n = 8) | Cohort 5 (Salivary) (n = 19) | Cohort 6 (Biliary) (n = 2) | Cohort 7 (Primary CNS) (n = 7) | Cohort 8 (Other) (n = 21) | Cohort 9 (Unconfirmed) (n = 3) | Total (N = 116) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Prior Systemic Regimens** | | | | | | | | | | |
| Median | 3.0 | 2.0 | 1.0 | 2.0 | 0.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 1.0 |
| Minimum | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Maximum | 5 | 7 | 3 | 2 | 5 | 3 | 6 | 9 | 5 | 9 |
| 0* | 1 (7.7) | 3 (13.0) | 7 (35.0) | 1 (12.5) | 12 (63.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 28 (24.1) |
| 1 | 3 (23.1) | 8 (34.8) | 5 (25.0) | 2 (25.0) | 4 (21.1) | 1 (50.0) | 3 (42.9) | 4 (19.0) | 1 (33.3) | 31 (26.7) |
| 2 | 2 (15.4) | 4 (17.4) | 5 (25.0) | 5 (62.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 4 (19.0) | 1 (33.3) | 24 (20.7) |
| 3 or more | 7 (53.8) | 8 (34.8) | 3 (15.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 1 (50.0) | 2 (28.6) | 9 (42.9) | 1 (33.3) | 33 (28.4) |
| **Best Response to Most Recent Prior Systemic Therapy, n (%)** | | | | | | | | | | |
| Complete Response | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| Partial Response | 2 (15.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (3.4) |
| Stable Disease | 3 (23.1) | 2 (8.7) | 3 (15.0) | 2 (25.0) | 3 (15.8) | 1 (50.0) | 2 (28.6) | 4 (19.0) | 1 (33.3) | 21 (18.1) |
| Progressive Disease | 4 (30.8) | 4 (17.4) | 3 (15.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 16 (13.8) |
| Not Applicable | 1 (7.7) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 1 (33.3) | 5 (4.3) |
| Not Evaluable | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Unknown | 2 (15.4) | 10 (43.5) | 6 (30.0) | 1 (12.5) | 3 (15.8) | 1 (50.0) | 3 (42.9) | 8 (38.1) | 1 (33.3) | 35 (30.2) |
| Missing | 1 (7.7) | 6 (26.1) | 7 (35.0) | 1 (12.5) | 11 (57.9) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 5 (23.8) | 0 (0.0) | 32 (27.6) |

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.2.2

Abbreviations: CNS = central nervous system; NSCLC = non-small cell lung cancer

Note: *Patient [redacted] took chemotherapy prior to study drug, but the exact regimen is unknown.

### 2.7.6.10.2.1.5 前治療

癌に対する前治療として、手術が 107 例（92.2%）、全身抗癌療法が 88 例（75.9%）及び放射線療法が 74 例（63.8%）で行われた（表 2.7.6.10-5）。前治療として最もよく用いられた全身抗癌療法は、抗悪性腫瘍薬の配合（42 例、36.2%）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.3.3）。

直近の全身抗癌療法の前治療による最良効果は、被験者の多くで不明（35 例、30.2%）又は欠測（32 例、27.6%）であり、次いで SD（21 例、18.1%）が多かった（表 2.7.6.10-5）。

### 2.7.6.10.2.1.6 併用薬

116 例中 115 例（99.1％）が併用薬の投与を受けていた（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.3.2）。

### 2.7.6.10.2.2 有効性の結果

中間解析のため、独立評価委員会ではなく治験責任（分担）医師による判定に基づく結果を示す。

#### 2.7.6.10.2.2.1 治験薬の投与状況

2.7.6.10.2.4.1 を参照。

#### 2.7.6.10.2.2.2 主要評価項目

FAS での最良総合効果及び奏効率を表 2.7.6.10-6 に示す。

116 例のうち、ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後の腫瘍評価が行われた（腫瘍評価が可能であった）112 例での奏効率を示す。

最良総合効果の内訳は、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%）であった。また、ベースライン後の評価が未実施又は不完全が 3 例（2.7%）であった。奏効率（確定した CR 又は PR の割合）は 65.2%（112 例中 73 例）であった。

各コホートの奏効率は、コホート 1（非小細胞肺癌）が 76.9%（13 例中 10 例）、コホート 2（甲状腺癌）が 73.9%（23 例中 17 例）、コホート 3（肉腫）が 75.0%（20 例中 15 例）、コホート 4（結腸直腸癌）が 50.0%（8 例中 4 例）、コホート 5（唾液腺癌）が 84.2%（19 例中 16 例）、コホート 6（胆道癌）が 50.0%（2 例中 1 例）、コホート 7（中枢神経系原発腫瘍）が 14.3%（7 例中 1 例）、コホート 8（その他のすべての固形腫瘍及び評価可能であるが測定不能の病変）が 47.1%（17 例中 8 例）、コホート 9（検査機関が CLIA の認証又は他の同様の認証を受けたことが確認されていないが、コホート 1～8 の適格性を有するもの）が 33.3%（3 例中 1 例）であった。

表 2.7.6.10-6 最良総合効果及び奏効率（FAS）

| Measurable Patients | Cohort 1 (NSCLC) (n = 13) | Cohort 2 (Thyroid) (n = 23) | Cohort 3 (Sarcoma) (n = 20) | Cohort 4 (Colorectal) (n = 8) | Cohort 5 (Salivary) (n = 19) | Cohort 6 (Biliary) (n = 2) | Cohort 7 (Primary CNS) (n = 7) | Cohort 8 (Other) (n = 21) | Cohort 9 (Unconfirmed) (n = 3) | Total (N = 116) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Evaluable Patients [a] | 13 | 23 | 20 | 8 | 19 | 2 | 7 | 17 | 3 | 112 |
| Best overall response, n (%) | | | | | | | | | | |
| CR, Confirmed | 1 (7.7) | 2 (8.7) | 4 (20.0) | 1 (12.5) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (11.8) | 0 (0.0) | 12 (10.7) |
| CR, Pending Confirmation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| PR, Confirmed | 9 (69.2) | 15 (65.2) | 11 (55.0) | 3 (37.5) | 14 (73.7) | 1 (50.0) | 1 (14.3) | 6 (35.3) | 1 (33.3) | 61 (54.5) |
| PR, Pending Confirmation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 0 (0.0) | 2 (1.8) |
| SD | 2 (15.4) | 2 (8.7) | 3 (15.0) | 4 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (71.4) | 4 (23.5) | 2 (66.7) | 22 (19.6) |
| PD | 1 (7.7) | 3 (13.0) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 1 (50.0) | 1 (14.3) | 2 (11.8) | 0 (0.0) | 12 (10.7) |
| Not Determined | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (11.8) | 0 (0.0) | 3 (2.7) |
| Overall Response Rate (CR+PR, Confirmed), n (%) [b] | 10 (76.9) | 17 (73.9) | 15 (75.0) | 4 (50.0) | 16 (84.2) | 1 (50.0) | 1 (14.3) | 8 (47.1) | 1 (33.3) | 73 (65.2) |
| 90% CI (%) [c] | (55.6, –) | (58.7, –) | (58.5, –) | (24.0, –) | (68.1, -) | (5.1, –) | (1.5, –) | (29.7, -) | (3.5, –) | (58.8, -) |
| 97.5% CI (%) [c] | (46.2, –) | (51.6, –) | (50.9, –) | (15.7, –) | (60.4, -) | (1.3, –) | (0.4, –) | (23.0, -) | (0.8, –) | (55.6, -) |
| Clinical Benefit Rate (confirmed CR+PR+SD), n (%) [d] | 11 (84.6) | 18 (78.3) | 16 (80.0) | 4 (50.0) | 16 (84.2) | 1 (50.0) | 4 (57.1) | 10 (58.8) | 3 (100.0) | 83 (74.1) |
| 90% CI (%) [c] | (64.0, -) | (63.4, -) | (63.9, -) | (24.0, -) | (68.1, -) | (5.1, -) | (27.9, -) | (40.6, -) | (46.4, -) | (68.1, -) |
| 97.5% CI (%) [c] | (54.6, -) | (56.3, -) | (56.3, -) | (15.7, -) | (60.4, -) | (1.3, -) | (18.4, -) | (32.9, -) | (29.2, -) | (65.0, -) |

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.1.1, Table 14.2.2

Abbreviations: CNS = central nervous system; CR = complete response; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease

Notes: The table is based on the Investigator assessment of response. Percentage is calculated using the number of evaluable patients as the denominator.

a) Evaluable patients are defined as patients with measureable disease at baseline and with evaluable post-baseline assessments.

b) Overall response rate (ORR) (%) is defined as the proportion of patients with BOR of confirmed or unconfirmed CR or PR by RECIST (version 1.1) or RANO, as appropriate to tumor type. CR or PR is confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.

c) One-sided 90% or 97.5% exact binomial CI for ORR is calculated using Clopper-Pearson method.

d) Clinical benefit rate (CBR) (%) is defined as the proportion of subjects with best overall response of confirmed CR, PR, or SD Lasting 16 or more weeks following the initiation of larotrectinib. Stable disease will be measured from the date of first dose of larotrectinib.

### *NTRK*融合遺伝子のアイソフォーム又は融合パートナーごとの奏効率

*NTRK* 融合遺伝子のアイソフォームごとの奏効率を表 2.7.6.10-7、融合パートナーごとの奏効率を表 2.7.6.10-8 に示す。

*NTRK* 融合遺伝子のアイソフォーム又は融合パートナーごとの奏効率を、腫瘍評価可能であった 112 例で検討した。

*NTRK*融合遺伝子のアイソフォームごとの奏効率は、*NTRK1* 融合遺伝子で 59%（51 例中 30 例）、*NTRK2* 融合遺伝子で 13%（8 例中 1 例）、*NTRK3* 融合遺伝子で 83%（53 例中 44 例）であった。奏効率と融合パートナーに関連は認められなかった。

表 2.7.6.10-7 *NTRK*融合遺伝子のアイソフォームごとの奏効率（FAS）

| ***NTRK* Fusion Type** | **Evaluable Patients [a]** | **Patients with CR or PR [b]** | **ORR (%) [95% CI [c]]** |
|---|---|---|---|
| Overall | 112 | 75 | 67 [57, 76] |
| *NTRK3* | 53 | 44 | 83 [70, 92] |
| *NTRK1* | 51 | 30 | 59 [44, 72] |
| *NTRK2* | 8 | 1 | 13 [0, 53] |

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.1.4
Abbreviations: CR = complete response; ORR = overall response rate; PR = partial response
Notes: The table is based on the Investigator assessment of response.
Percentages are based on the number of evaluable patients.
a) Evaluable patients are those with measurable disease at baseline and evaluable post-baseline assessments.
b) Based on Investigator assessments using RECIST (version 1.1) or RANO, as appropriate to tumor type.
c) 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.

表 2.7.6.10-8 *NTRK*融合遺伝子の融合パートナーごとの奏効率（FAS）

| ***NTRK* Fusion Isoform** | **Evaluable Patients [a]** | **Patients with CR or PR [b]** | **ORR % [95% CI [c]]** |
|---|---|---|---|
| Overall | 112 | 75 | 67 [57, 76] |
| *ETV6-NTRK3* | 42 | 35 | 83 [69, 93] |
| *TPM3-NTRK1* | 17 | 10 | 59 [33, 82] |
| *LMNA-NTRK1* | 10 | 6 | 60 [26, 88] |
| *IRF2BP2-NTRK1* | 4 | 3 | 75 [19, 99] |
| *TPR-NTRK1* | 3 | 3 | 100 [29, 100] |
| *BCR-NTRK2* | 2 | 0 | 0 [NC] |
| *EML4-NTRK3* | 2 | 2 | 100 [16, 100] |
| *EPS15-NTRK1* | 2 | 2 | 100 [16, 100] |
| *INFERRED ETV6-NTRK3* | 2 | 2 | 100 [16, 100] |
| *SQSTM1-NTRK3* | 2 | 1 | 50 [1, 99] |
| *AFAP1-NTRK1* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *AGAP1-NTRK2* | 1 | 1 | 100 [3, 100] |
| *AGTPBP1-NTRK2* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *ARHGEF2-NTRK1* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *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 | 1 | 100 [3, 100] |
| *DDR2-NTRK1* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *DIAPH1-NTRK1* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *DLG2-NTRK2* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *GNAQ-NTRK2* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *GON4L-NTRK1* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *KCTD8-NTRK2* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *MYO5A-NTRK3* | 1 | 1 | 100 [3, 100] |
| *NFASC-NTRK1* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *PLEKHA6-NTRK1* | 1 | 0 | 0 [NC] |
| *PPL-NTRK1* | 1 | 1 | 100 [3, 100] |
| *PRDX1-NTRK1* | 1 | 1 | 100 [3, 100] |
| *SPECC1L-NTRK3* | 1 | 1 | 100 [3, 100] |
| *SQSTM1-NTRK1* | 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: 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.1.5

Abbreviations: CR = complete response; NC = not calculated; ORR = overall response rate; PR = partial response

Notes: The table is based on the Investigator assessment of response. Percentages are based on the number of evaluable patients.

a) Evaluable patients are those with measurable disease at baseline and evaluable post-baseline assessments.

b) Based on Investigator assessments using RECIST (version 1.1) or RANO, as appropriate to tumor type.

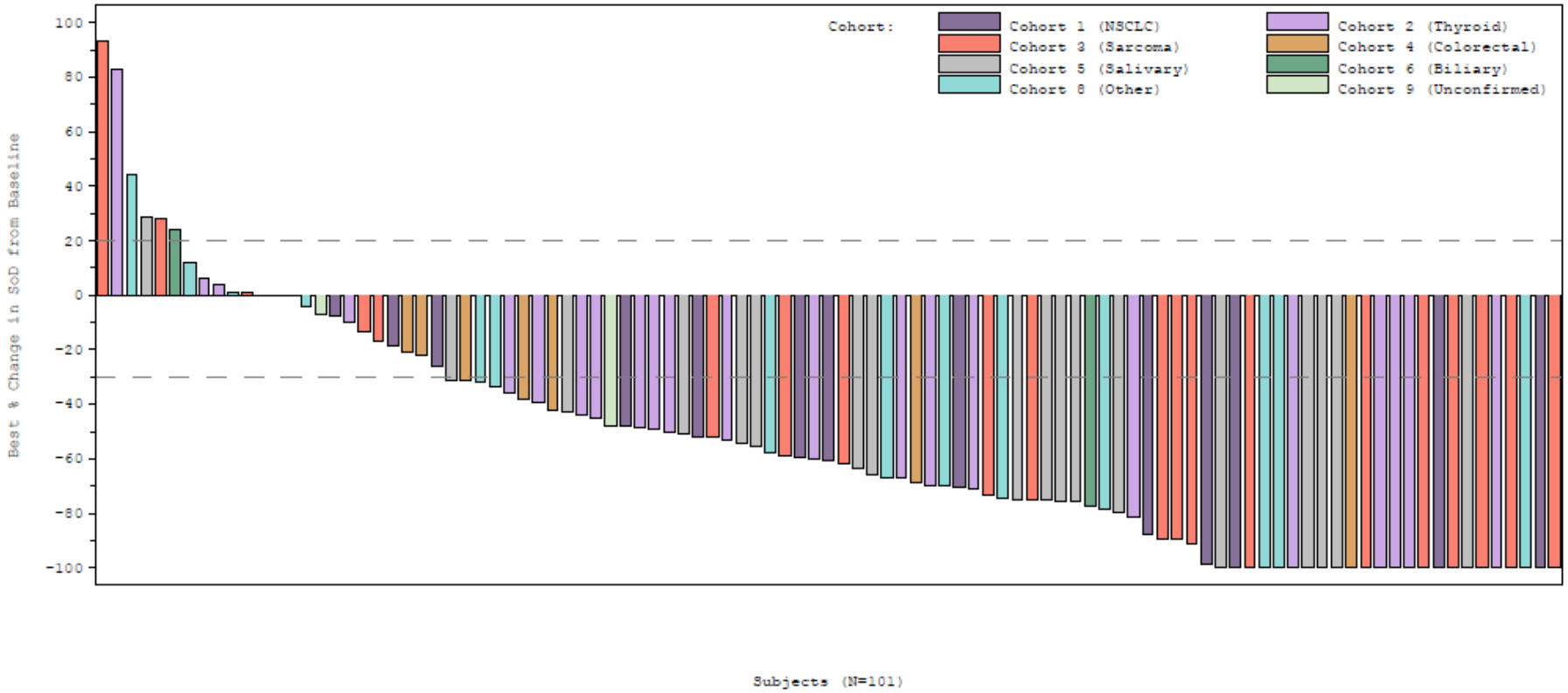
c) 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.

**病変サイズの変化**

コホート 7（中枢神経系原発腫瘍）以外の被験者における、病変サイズ（標的病変の径和）の最大変化率の Waterfall プロットを図 2.7.6.10-1 に示す。

コホート 7（中枢神経系原発腫瘍）以外の被験者のうち、ベースライン及びベースライン後の病変サイズの測定値を有する 101 例での病変サイズのベースラインからの変化率（中央値）は、－60.58%（範囲：－100.0%～93.2%）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.3.1）。

コホート 7（中枢神経系原発腫瘍）では、7 例中 1 例が確定した PR、5 例が SD であり（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.2）、病変サイズのベースラインからの変化率（中央値）は－15.40%（範囲：－100.0%～49.2%）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.3.2）。




Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Figure 14.2.2
Abbreviations: NSCLC = non-small cell lung cancer
Note: This figure was based on Investigator assessment of response in the subgroup of the Full Analysis Set with Non-CNS Tumors.
Baseline was defined as the last measurement available prior to the first dose of larotrectinib.
Only patients with valid baseline and at least 1 postbaseline value of the sum of diameters were included. For each patient, the best (minimum) percent change from baseline in the sum of diameters is presented by a vertical bar.
Number of patients: Cohort 1: 13 patients, Cohort 2: 22 patients, Cohort 3: 20 patients, Cohort 4: 8 patients, Cohort 5: 19 patients, Cohort 6: 2 patients, Cohort 8: 14 patients including 1 appendiceal, 6 breast, 1 pancreas, and 6 melanoma (5.3.5.2.2 PH-41071/Listing 16.2.4.3), and Cohort 9: 3 patients.

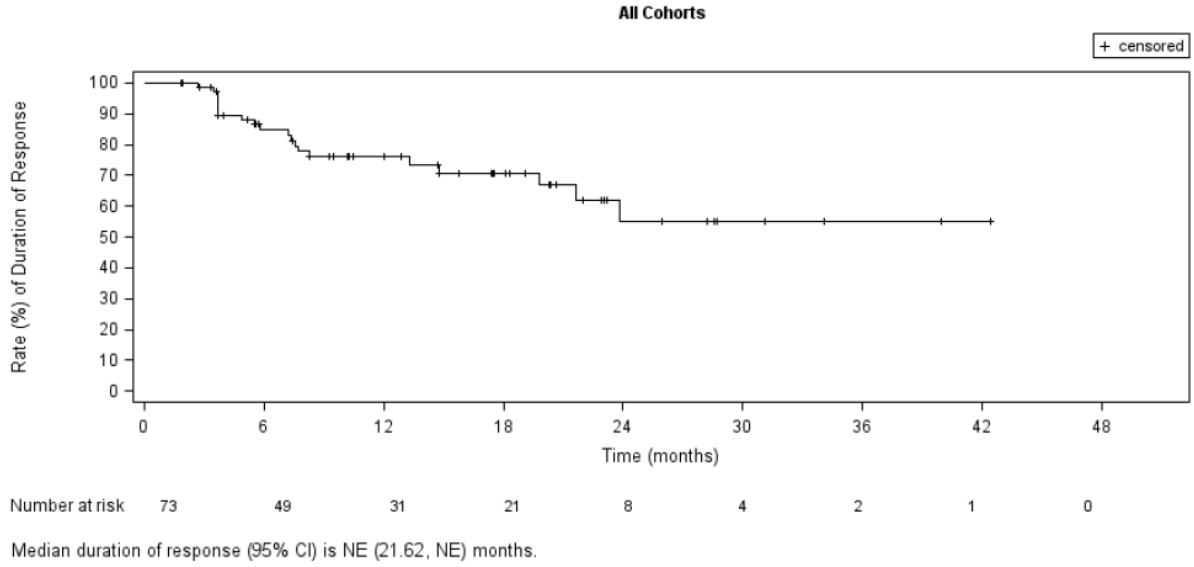
図 2.7.6.10-1　病変サイズの最大変化率の Waterfall プロット（FAS、中枢神経系原発腫瘍の被験者を除く）

### 2.7.6.10.2.2.3 副次評価項目

#### 2.7.6.10.2.2.3.1 奏効期間

奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-2 に示す。

最良総合効果が確定した CR 又は PR であった 73 例のうち、19 例（26.0%）が病勢進行に至り、1 例（1.4%）が病勢進行なく死亡し、53 例（72.6%）が打ち切りとされた（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.4.1）。これら 73 例での奏効期間の中央値は推定できなかったが、最長の奏効期間は 42.4 ヵ月超であった。Inverse Kaplan-Meier 法により推定した奏効期間の観察期間の中央値は、14.75 ヵ月（95%CI：10.18～18.33 ヵ月）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.4.2）。




Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Figure 14.2.9
Abbreviations: NE = not estimable
Note: This figure was based on Investigator assessment of response.

図 2.7.6.10-2 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

#### 2.7.6.10.2.2.3.2 病勢コントロール率

病勢コントロール率を表 2.7.6.10-6 に示す。

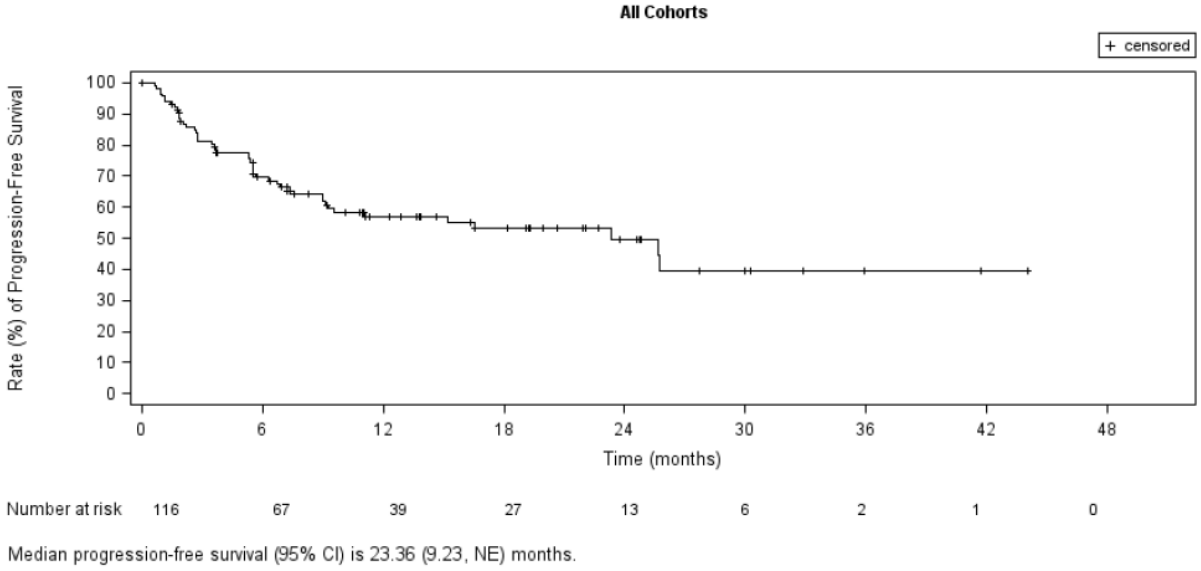
病勢コントロール率は 74.1%（112 例中 83 例）であった。

### 2.7.6.10.2.2.3.3 無増悪生存期間（PFS）

PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-3 に示す。

PFS の中央値は 23.36 ヵ月（95%CI：9.23 ヵ月～推定不能）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.5.1）。Inverse Kaplan-Meier 法により推定した PFS の観察期間の中央値は、13.83 ヵ月（95%CI：11.07～19.25 ヵ月）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.5.2）。

なお、前治療として全身抗癌療法を受けた被験者での PFS の検討は 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.7.1、14.2.7.2 を参照。



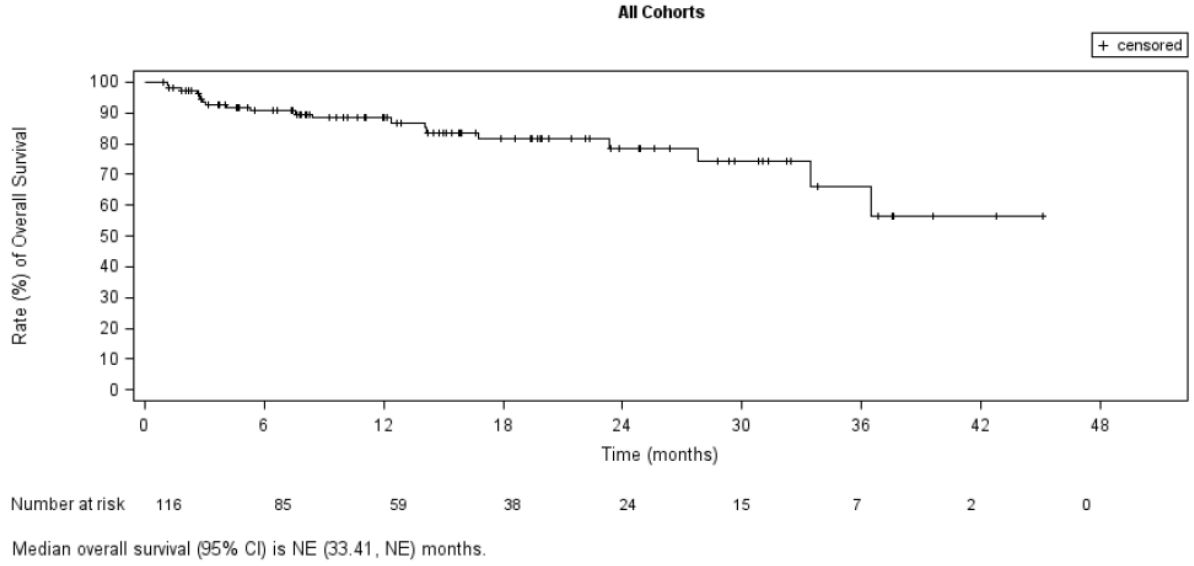

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Figure 14.2.10
Abbreviations: NE = not estimable
Note: This figure was based on Investigator assessment of response.

図 2.7.6.10-3 PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

### 2.7.6.10.2.2.3.4 全生存期間（OS）

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-4 に示す。

116 例中 20 例（17.2%）が死亡し、そのうち 14 例が病勢進行のため死亡した（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.6.1）。OS の中央値は推定できなかった（範囲：1.0 超～45.1 ヵ月超）。Inverse Kaplan-Meier 法により推定した OS の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（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.6.2）。




Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Figure 14.2.11
Abbreviations: NE = not estimable

図 2.7.6.10-4 OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

### 2.7.6.10.2.2.4 探索的評価項目

EORTC QLQ-30 スコアのベースライン（評価可能な被験者：99 例、以下同様）からの変化量（中央値）は、サイクル 3 の第 1 日（83 例）では＋8.3（範囲：－50～＋83）、サイクル 34 の第 1 日（6 例）では 0.0（範囲：－42～＋17）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.8.1.1）。EOT 来院時（20 例）には－16.7（範囲：－67～＋67）であったが（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.8.1.1）、病勢進行及び治験責任（分担）医師の決定による投与中止（36 例及び 7 例）の影響と考えられた（表 2.7.6.10-3）。EQ-5D-5L スコアは、ほとんどの被験者で変化がなかった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.2.10～14.2.12）。PedsQL は、該当する被験者が少なかったため、解析は行われなかった。

### 2.7.6.10.2.3 薬物動態の結果

薬物動態の結果は、初回のデータカットオフ時点（20■年■月■日）の結果を示す。

ラロトレクチニブの定常状態での薬物動態パラメータの中間解析結果を表 2.7.6.10-9 に示す。

薬物動態のデータは、47 例中 46 例で得られた（5.3.5.2.1 R-12220/Appendix 16.6.1）。ラロトレクチニブは経口投与後速やかに吸収され、$t_{max}$ は投与 1 時間後であった。$C_{max}$ 及び AUC(0-24)の算術平均値は、コホート 1～8 で概して同様であった。$C_{max}$ の算術平均値は 262～936ng/mL、AUC(0-24)の算術平均値は 1,580～10,900ng･h/mL の範囲に及んだ。ラロトレクチニブの曝露及び血漿中濃度－時間プロファイルは、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、同様であった。

表 2.7.6.10-9 ラロトレクチニブの定常状態での薬物動態パラメータの平均値（薬物動態のデータが得られた被験者）

| Cohort | Cycle and Day | n | Pharmacokinetic Parameter (Mean ± SD) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | $C_{max}$ (ng/mL) | AUC(0-24) (ng·h/mL) |
| 1 | C1D8 | 3 | 668 ± 316 | 4690 ± 2820 |
| | C3D1 | 3 | 601 ± 205 | 4190 ± 3240 |
| | C5D1 | 3 | 775 ± 333 | 5620 ± 3800 |
| 2 | C1D8 | 5 | 693 ± 654 | 6210 ± 4470 |
| | C3D1 | 5 | 744 ± 481 | 4930 ± 2760 |
| | C5D1 | 5 | 629 ± 271 | 5090 ± 2260 |
| 3 | C1D8 | 10 | 705 ± 392 | 5190 ± 3500 |
| | C3D1 | 7 | 439 ± 272 | 3300 ± 2130 |
| | C5D1 | 4 | 326 ± 148 | 2530 ± 1090 |
| 4 | C1D8 | 6 | 936 ± 437 | 7640 ± 3250 |
| | C3D1 | 4 | 487 ± 56 | 3750 ± 469 |
| | C5D1 | 2 | 419 ± 269 | 3190 ± 358 |
| 5 | C1D8 | 8 | 445 ± 129 | 3360 ± 1480 |
| | C3D1 | 8 | 425 ± 214 | 3020 ± 1490 |
| | C5D1 | 5 | 374 ± 236 | 3370 ± 1400 |
| 6 | C1D8 | 1 | 774 | 10900 |
| | C3D1 | 1 | 341 | 2200 |
| | C5D1 | 1 | 262 | 1580 |
| 7 | C1D8 | 2 | 361 ± 155 | 3050 ± 1740 |
| | C3D1 | 1 | 512 | 4510 |
| | C5D1 | 2 | 700 ± 235 | 4990 ± 3030 |
| 8 | C1D8 | 6 | 471 ± 380 | 4470 ± 3100 |
| | C3D1 | 5 | 384 ± 236 | 3710 ± 1580 |
| | C5D1 | 3 | 361 ± 338 | 5200 ± 4890 |

Source: 5.3.5.2.1 R-12220/Appendix 16.6.1
Abbreviations: C = Cycle; D = Day; n = number of observations; SD = standard deviation
Note: Values rounded to 3 significant figures for readability in this summary table.

## 2.7.6.10.2.4 安全性の結果

### 2.7.6.10.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.10-10 に示す。

投与サイクルの中央値は 10.0 サイクル（範囲：1～49 サイクル）であった。投与サイクルが、1～6 サイクルの被験者は 38 例、7～12 サイクルの被験者は 25 例、13 サイクル以上の被験者は 53 例、18 サイクル超の被験者は 32 例であった。投与期間の中央値は 9.2 ヵ月（範囲：1～44 ヵ月）であった。

116 例のうち、57 例（49.1%）がラロトレクチニブの投与中断に至った（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.4.2）。最もよくみられた投与中断に至った理由は、有害事象（46 例、39.7%）であった。また、12 例（10.3%）でラロトレクチニブが減量された。最もよくみられた減量に至った理由は、有害事象（11 例、9.5%）であった。

表 2.7.6.10-10 治験薬の曝露状況（SAF）

| | Cohort 1 (NSCLC) (n = 13) | Cohort 2 (Thyroid) (n = 23) | Cohort 3 (Sarcoma) (n = 20) | Cohort 4 (Colorectal) (n = 8) | Cohort 5 (Salivary) (n = 19) | Cohort 6 (Biliary) (n = 2) | Cohort 7 (Primary CNS) (n = 7) | Cohort 8 (Other) (n = 21) | Cohort 9 (Unconfirmed) (n = 3) | Total (N = 116) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Total Number of Cycles Initiated** | | | | | | | | | | |
| N | 13 | 23 | 20 | 8 | 19 | 2 | 7 | 21 | 3 | 116 |
| Median | 13.0 | 13.0 | 12.0 | 4.5 | 19.0 | 8.5 | 5.0 | 8.0 | 8.0 | 10.0 |
| Minimum | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 6 | 1 |
| Maximum | 44 | 35 | 42 | 26 | 49 | 16 | 13 | 32 | 8 | 49 |
| **Patients Who Initiated Treatment for, n (%)** | | | | | | | | | | |
| 1 to 6 Cycles | 3 (23.1) | 5 (21.7) | 6 (30.0) | 5 (62.5) | 4 (21.1) | 1 (50.0) | 5 (71.4) | 8 (38.1) | 1 (33.3) | 38 (32.8) |
| 7 to 12 Cycles | 2 (15.4) | 5 (21.7) | 4 (20.0) | 2 (25.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 8 (38.1) | 2 (66.7) | 25 (21.6) |
| ≥13 Cycles | 8 (61.5) | 13 (56.5) | 10 (50.0) | 1 (12.5) | 14 (73.7) | 1 (50.0) | 1 (14.3) | 5 (23.8) | 0 (0.0) | 53 (45.7) |
| >18 Cycles | 4 (30.8) | 5 (21.7) | 7 (35.0) | 1 (12.5) | 11 (57.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 32 (27.6) |
| **Time on Treatment (months) [a]** | | | | | | | | | | |
| N | 13 | 23 | 20 | 8 | 19 | 2 | 7 | 21 | 3 | 116 |
| Median | 12.0 | 12.0 | 10.5 | 4.2 | 18.2 | 7.7 | 4.5 | 6.5 | 6.8 | 9.2 |
| Minimum | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 | 1 |
| Maximum | 40 | 31 | 39 | 23 | 44 | 14 | 11 | 30 | 8 | 44 |

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.1.4.1

Abbreviations: CNS = central nervous system; NSCLC = non-small cell lung cancer; TOT = time on treatment

Notes: Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

a) TOT (months) = (last dose date – first dose date + 1)/30.4375 for patients who permanently discontinued larotrectinib. TOT (months) = (last dose date – first dose date + 1)/30.4375 for patients who permanently discontinued larotrectinib as of data cut-off date (15 JUL 2019); TOT = (last visit date – first dose date + 1)/30.4375 for patients continuing to receive larotrectinib as of the data cut-off date.

### 2.7.6.10.2.4.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.10-11 に示す。

TEAE は 116 例中 115 例（99.1%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は 95 例（81.9%）で認められた。

グレード 3 以上の TEAE は 57 例（49.1%）に発現した。治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は 12 例（10.3%）で認められた。

死亡に至った TEAE は 7 例（6.0%）で認められた。重篤な TEAE は 35 例（30.2%）に認められ、4 例（3.4%）で治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE は 8 例（6.9%）に認められ、1 例（0.9%）で治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.10-11 有害事象の要約（SAF）

| Adverse Event Category | Cohort 1 (NSCLC) (n = 13) | Cohort 2 (Thyroid) (n = 23) | Cohort 3 (Sarcoma) (n = 20) | Cohort 4 (Colorectal) (n = 8) | Cohort 5 (Salivary) (n = 19) | Cohort 6 (Biliary) (n = 2) | Cohort 7 (Primary CNS) (n = 7) | Cohort 8 (Other) (n = 21) | Cohort 9 (Unconfirmed) (n = 3) | Total (N = 116) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TEAEs, n (%)** | | | | | | | | | | |
| Any TEAEs | 13 (100.0) | 23 (100.0) | 20 (100.0) | 8 (100.0) | 19 (100.0) | 2 (100.0) | 7 (100.0) | 20 (95.2) | 3 (100.0) | 115 (99.1) |
| Serious TEAEs | 2 (15.4) | 8 (34.8) | 4 (20.0) | 5 (62.5) | 3 (15.8) | 1 (50.0) | 2 (28.6) | 9 (42.9) | 1 (33.3) | 35 (30.2) |
| CTCAE Grade 3/4/5 TEAEs | 6 (46.2) | 11 (47.8) | 8 (40.0) | 6 (75.0) | 8 (42.1) | 1 (50.0) | 4 (57.1) | 12 (57.1) | 1 (33.3) | 57 (49.1) |
| **Study Drug-Related** | | | | | | | | | | |
| Any TEAEs | 11 (84.6) | 21 (91.3) | 15 (75.0) | 7 (87.5) | 17 (89.5) | 0 (0.0) | 4 (57.1) | 18 (85.7) | 2 (66.7) | 95 (81.9) |
| Serious TEAEs | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 4 (3.4) |
| CTCAE Grade 3/4/5 TEAEs | 2 (15.4) | 1 (4.3) | 1 (5.0) | 2 (25.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 12 (10.3) |
| Deaths Due to AEs | 0 (0.0) | 2 (8.7) | 2 (10.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (6.0) |
| **Discontinuation of Study Drug Due to** | | | | | | | | | | |
| Any TEAEs | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) | 3 (37.5) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 8 (6.9) |
| Study Drug-Related TEAEs | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| **Dose Reduction of Study Drug Due to** | | | | | | | | | | |
| Any TEAEs | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (5.2) |
| Study Drug-Related TEAEs | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (5.2) |
| **Dose Interruption of Study Drug Due to** | | | | | | | | | | |
| Any TEAEs | 6 (46.2) | 11 (47.8) | 5 (25.0) | 5 (62.5) | 6 (31.6) | 0 (0.0) | 4 (57.1) | 12 (57.1) | 1 (33.3) | 50 (43.1) |
| Study Drug-Related TEAEs | 3 (23.1) | 4 (17.4) | 2 (10.0) | 2 (25.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 5 (23.8) | 0 (0.0) | 20 (17.2) |

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.1

Abbreviations: CNS = central nervous system; NSCLC = non-small cell lung cancer

Note: Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

## 2.7.6.10.2.4.3 有害事象

### 2.7.6.10.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

全体の 10%以上に認められた TEAE を表 2.7.6.10-12 に示す。なお、すべての TEAE の集計表は 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.2 を参照。

全体（116 例）でよくみられた TEAE の器官別大分類は、「胃腸障害」（91 例、78.4%）、「神経系障害」（78 例、67.2%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（73 例、62.9%）であった。

全体で最もよくみられた TEAE（基本語）は、浮動性めまい（44 例、37.9%）であり、次いで疲労（38 例、32.8%）、ALT 増加（36 例、31.0%）、便秘（31 例、26.7%）、並びに貧血及び AST 増加（各 30 例、25.9%）であった。

**グレード 3 又は 4 の有害事象**

全体（116 例）でよくみられたグレード 3 又は 4 の TEAE（基本語）は、貧血（12 例、10.3%）、リンパ球数減少（8 例、6.9%）、敗血症（6 例、5.2%）、並びに ALT 増加、低カリウム血症及び低ナトリウム血症（各 5 例、4.3%）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.12）。

表 2.7.6.10-12 全体の 10%以上に認められた TEAE（SAF）

| MedDRA Ver 22.0 Preferred Term | | Cohort 1 (NSCLC) (n = 13) | Cohort 2 (Thyroid) (n = 23) | Cohort 3 (Sarcoma) (n = 20) | Cohort 4 (Colorectal) (n = 8) | Cohort 5 (Salivary) (n = 19) | Cohort 6 (Biliary) (n = 2) | Cohort 7 (Primary CNS) (n = 7) | Cohort 8 (Other) (n = 21) | Cohort 9 (Unconfirmed) (n = 3) | Total (N = 116) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Any TEAEs, n (%)** | | | | | | | | | | | |
| Dizziness | 浮動性めまい | 7 (53.8) | 8 (34.8) | 8 (40.0) | 4 (50.0) | 10 (52.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (33.3) | 0 (0.0) | 44 (37.9) |
| Fatigue | 疲労 | 3 (23.1) | 7 (30.4) | 5 (25.0) | 5 (62.5) | 8 (42.1) | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 6 (28.6) | 2 (66.7) | 38 (32.8) |
| ALT increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (30.8) | 8 (34.8) | 5 (25.0) | 1 (12.5) | 11 (57.9) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 5 (23.8) | 1 (33.3) | 36 (31.0) |
| Constipation | 便秘 | 3 (23.1) | 6 (26.1) | 9 (45.0) | 1 (12.5) | 8 (42.1) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 2 (9.5) | 1 (33.3) | 31 (26.7) |
| Anaemia | 貧血 | 2 (15.4) | 7 (30.4) | 4 (20.0) | 3 (37.5) | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 7 (33.3) | 1 (33.3) | 30 (25.9) |
| AST increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (30.8) | 8 (34.8) | 2 (10.0) | 1 (12.5) | 9 (47.4) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 4 (19.0) | 1 (33.3) | 30 (25.9) |
| Nausea | 悪心 | 3 (23.1) | 6 (26.1) | 5 (25.0) | 3 (37.5) | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (33.3) | 0 (0.0) | 29 (25.0) |
| Cough | 咳嗽 | 6 (46.2) | 5 (21.7) | 2 (10.0) | 3 (37.5) | 7 (36.8) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 28 (24.1) |
| Myalgia | 筋肉痛 | 8 (61.5) | 5 (21.7) | 4 (20.0) | 1 (12.5) | 6 (31.6) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 27 (23.3) |
| Diarrhoea | 下痢 | 4 (30.8) | 4 (17.4) | 3 (15.0) | 5 (62.5) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (28.6) | 0 (0.0) | 25 (21.6) |
| Oedema peripheral | 末梢性浮腫 | 3 (23.1) | 8 (34.8) | 5 (25.0) | 1 (12.5) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 25 (21.6) |
| Arthralgia | 関節痛 | 6 (46.2) | 5 (21.7) | 2 (10.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 4 (19.0) | 1 (33.3) | 24 (20.7) |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 2 (15.4) | 6 (26.1) | 2 (10.0) | 1 (12.5) | 7 (36.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (23.8) | 0 (0.0) | 23 (19.8) |
| Headache | 頭痛 | 1 (7.7) | 4 (17.4) | 5 (25.0) | 1 (12.5) | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 3 (14.3) | 1 (33.3) | 21 (18.1) |
| Weight increased | 体重増加 | 3 (23.1) | 4 (17.4) | 3 (15.0) | 2 (25.0) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 21 (18.1) |
| Back pain | 背部痛 | 3 (23.1) | 0 (0.0) | 4 (20.0) | 3 (37.5) | 3 (15.8) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 5 (23.8) | 1 (33.3) | 20 (17.2) |
| Pain in extremity | 四肢痛 | 2 (15.4) | 1 (4.3) | 4 (20.0) | 1 (12.5) | 6 (31.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 17 (14.7) |
| Lymphocyte count decreased | リンパ球数減少 | 1 (7.7) | 5 (21.7) | 2 (10.0) | 2 (25.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 16 (13.8) |
| Vomiting | 嘔吐 | 2 (15.4) | 3 (13.0) | 3 (15.0) | 4 (50.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 16 (13.8) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 2 (15.4) | 2 (8.7) | 3 (15.0) | 1 (12.5) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (23.8) | 0 (0.0) | 14 (12.1) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 5 (25.0) | 1 (12.5) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 13 (11.2) |
| Pyrexia | 発熱 | 4 (30.8) | 2 (8.7) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (23.8) | 0 (0.0) | 13 (11.2) |

表 2.7.6.10-12 全体の 10%以上に認められた TEAE（SAF）（続き）

| MedDRA Ver 22.0 Preferred Term | | Cohort 1 (NSCLC) (n = 13) | Cohort 2 (Thyroid) (n = 23) | Cohort 3 (Sarcoma) (n = 20) | Cohort 4 (Colorectal) (n = 8) | Cohort 5 (Salivary) (n = 19) | Cohort 6 (Biliary) (n = 2) | Cohort 7 (Primary CNS) (n = 7) | Cohort 8 (Other) (n = 21) | Cohort 9 (Unconfirmed) (n = 3) | Total (N = 116) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fall | 転倒 | 1 (7.7) | 2 (8.7) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 12 (10.3) |
| Muscular weakness | 筋力低下 | 3 (23.1) | 2 (8.7) | 1 (5.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 12 (10.3) |
| Peripheral sensory neuropathy | 末梢性感覚ニューロパチー | 2 (15.4) | 1 (4.3) | 1 (5.0) | 1 (12.5) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (19.0) | 0 (0.0) | 12 (10.3) |

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.2

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CNS = central nervous system; NSCLC = non-small cell lung cancer

Notes: Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator. If a patient experienced more than 1 AE within a preferred term, the patient is counted once in that preferred term.

### 2.7.6.10.2.4.3.2 治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある TEAE の集計表は 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.3 を参照。

治験薬と関連のある TEAE は 116 例中 95 例（81.9%）に発現した。よくみられた治験薬と関連のある TEAE（基本語）は、浮動性めまい（32 例、27.6%）、ALT 増加（31 例、26.7%）、AST 増加（27 例、23.3%）及び疲労（22 例、19.0%）であった。

#### 治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE

治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE は 116 例中 12 例（10.3%）に発現した（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.13）。最もよくみられた治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE（基本語）は、ALT 増加（5 例、4.3%）であった。

### 2.7.6.10.2.4.4 死亡

116 例中 20 例（17.2%）が死亡した（5.3.5.2.2 PH-41071/Listing 16.2.1.3）。また、ラロトレクチニブの最終投与から 28 日以内に死亡した被験者は 116 例中 7 例（6.0%）であり、これらの被験者の死因は、病勢進行（5 例）、並びに腸管穿孔及びストーマ出血（各 1 例）であった。

被験者の詳細は、5.3.5.2.2 PH-41071/Section 15 を参照のこと。

### 2.7.6.10.2.4.5 重篤な有害事象

全体の 2 例以上に認められた重篤な TEAE を表 2.7.6.10-13 に示す。なお、重篤な TEAE の一覧は 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.2.1 を参照。また、重篤な TEAE を発現した被験者の詳細は 5.3.5.2.2 PH-41071/Section 15 を参照のこと。

重篤な TEAE は 116 例中 35 例（30.2%）に発現した。重篤な TEAE は、すべてのコホートで報告された。最もよくみられた重篤な TEAE（基本語）は、敗血症（4 例、3.4%）であった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、4 例（3.4%）で認められた（表 2.7.6.10-11）。該当事象（基本語）は、下痢、悪心、嘔吐、肝炎、肝細胞損傷、過敏症、ALT 増加及び AST 増加（各 1 例、0.9%）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.5）。

表 2.7.6.10-13 全体の 2 例以上に認められた重篤な TEAE（SAF）

| MedDRA Ver 22.0 Preferred Term | | Cohort 1 (NSCLC) (n = 13) | Cohort 2 (Thyroid) (n = 23) | Cohort 3 (Sarcoma) (n = 20) | Cohort 4 (Colorectal) (n = 8) | Cohort 5 (Salivary) (n = 19) | Cohort 6 (Biliary) (n = 2) | Cohort 7 (Primary CNS) (n = 7) | Cohort 8 (Other) (n = 21) | Cohort 9 (Unconfirmed) (n = 3) | Total (N = 116) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Any SAEs, n (%)** | | 2 (15.4) | 8 (34.8) | 4 (20.0) | 5 (62.5) | 3 (15.8) | 1 (50.0) | 2 (28.6) | 9 (42.9) | 1 (33.3) | 35 (30.2) |
| Sepsis | 敗血症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 4 (3.4) |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.6) |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 1 (7.7) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 3 (2.6) |
| Pneumonia | 肺炎 | 0 (0.0) | 2 (8.7) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.6) |
| Acute kidney injury | 急性腎障害 | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Cellulitis | 蜂巣炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Cough | 咳嗽 | 1 (7.7) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 1 (7.7) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Dysphagia | 嚥下障害 | 0 (0.0) | 2 (8.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Fatigue | 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Muscular weakness | 筋力低下 | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Neck pain | 頚部痛 | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |
| Pyrexia | 発熱 | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 2 (1.7) |

Source: 5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.4

Abbreviations: CNS = central nervous system; NSCLC = non-small cell lung cancer

Notes: Percentage was calculated using the number of patients in the column heading as the denominator. If a patient experienced more than 1 AE within a preferred term, the patient was counted once in that preferred term.

### 2.7.6.10.2.4.6 その他の重要な有害事象

#### 2.7.6.10.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE は 116 例中 8 例（6.9%）に発現した（表 2.7.6.10-11）。投与中止に至った TEAE（基本語）は、腸管穿孔、小腸閉塞、胆管腺癌、悪性新生物進行、歩行障害、黄疸、ウイルス感染、ALT 増加、AST 増加及び脊髄圧迫（各 1 例、0.9%）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.6）。治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は 1 例で認められ、該当事象は ALT 増加及び AST 増加であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.7）。

#### 2.7.6.10.2.4.6.2 治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象

投与中断に至った TEAE は 116 例中 50 例（43.1%）に発現した（表 2.7.6.10-11）。最もよくみられた投与中断に至った TEAE（基本語）は、ALT 増加（8 例、6.9%）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.10）。治験薬と関連のある投与中断に至った TEAE は、20 例で認められた（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.11）。

減量に至った TEAE は 116 例中 6 例（5.2%）に発現した（表 2.7.6.10-11）。最もよくみられた減量に至った TEAE（基本語）は、ALT 増加（5 例、4.3%）であった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.8）。治験薬と関連のある減量に至った TEAE は、6 例で認められた（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.9）。

#### 2.7.6.10.2.4.6.3 注目すべき有害事象

肝機能に関する TEAE として、ALT 増加が 36 例（31.0%）、AST 増加が 30 例（25.9%）で認められた（表 2.7.6.10-12）。ALT 増加及び AST 増加は、重篤な TEAE としてそれぞれ 1 例で認められ、投与中止に至った TEAE としてもそれぞれ 1 例で認められた（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.4、14.3.1.6）。ALT 増加により 5 例、AST 増加により 3 例がラロトレクチニブを減量した（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.8）。

好中球数減少の TEAE が 6 例（5.2%）で認められ（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.12）、4 例（3.4%）で治験薬と関連ありと判断された（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.13）。好中球数減少により 1 例がラロトレクチニブの投与を中断した（5.3.5.2.2 PH-41071/14.3.1.10）。

神経学的事象として、グレード 3 以上の TEAE が 5 例で認められた（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.12）。当該事象は浮動性めまい、錯感覚、不安、脳血管発作及び脳症（各 1 例）であったが、いずれも治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.2.2 PH-41071/Listing 16.2.7.1）。よくみられた治験薬と関連のある神経学的事象（TEAE）は、浮動性めまい（32 例、27.6%）、味覚異常（7 例、6.0%）、末梢性感覚ニューロパチー（5 例、4.3%）及び錯感覚（4 例、3.4%）であった（5.3.5.2.2 H-41071/Table 14.3.1.3）。治験薬と関連のある神経学的事象は、すべてグレード 1 又は 2 であった（5.3.5.2.2 H-41071/Table 14.3.1.13）。

### 2.7.6.10.2.4.7 臨床検査

いずれの臨床検査値にも、臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.4.1、14.3.4.2）。

### 2.7.6.10.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.5.1、14.3.6.1）。理学的検査では、臨床的に意味のある所見が得られた場合、有害事象として報告された（2.7.6.10.2.4.3）。なお、コホート 3（肉腫）の 1 例（被験者番号 114-001）で、病勢進行が認められた後の EOT 来院時に臨床的に意味のある所見が得られ

たが、有害事象として報告されなかった。この所見は、原疾患の悪化によるものと考えられた（5.3.5.2.2 PH-41071/Listing 16.2.8.8）。体重増加が 21 例で報告され（表 2.7.6.10-12）、そのうち 14 例（グレード 1 が 12 例、グレード 2 が 2 例）が治験薬と関連ありと判断された（5.3.5.2.2 PH-41071/Table 14.3.1.13）。

### 2.7.6.10.2.5 第Ⅰ相パート（日本のみ）の結果

第Ⅰ相パートに組入れられた日本人被験者は 3 例であり、そのうちコホート 5 が 1 例、コホート 7 が 1 例、コホート 8 が 1 例であった。

日本人被験者 3 例では、いずれも DLT は認められなかった。安全性評価委員会により、これら 3 例でのラロトレクチニブの 100mg 1 日 2 回投与の忍容性が確認されたことから、日本人被験者を第Ⅱ相パートに組入れることとした。

なお、3 例のうち 1 例で、グレード 3 の低カリウム血症がサイクル 1 の間に認められたが、ラロトレクチニブと関連なしと判断された（5.3.5.2.2 PH-41071/Listing 16.2.5.1、16.2.7.1）。

### 2.7.6.10.3 結論

*NTRK* 融合遺伝子陽性の青年期及び成人進行固形腫瘍患者に対してラロトレクチニブを投与することにより、癌腫に関係なく、臨床的に意味のある、持続的な腫瘍縮小効果が得られた。

最もよくみられたラロトレクチニブと関連のある有害事象は、神経学的事象及びトランスアミナーゼ増加であったが、いずれも管理可能かつ可逆的であり、ラロトレクチニブの 100mg 1 日 2 回の投与は、良好な安全性プロファイルを示した。

組入れられた進行腫瘍患者での高いアンメットニーズを考慮すると、ラロトレクチニブは *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者の新たな標準治療となる可能性がある。

## 2.7.6.11 【国内試験】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を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 20290（報告書番号 R-12221、PH-41072）

参照項目：5.3.5.2.3 R-12221
5.3.5.2.4 PH-41072

### 2.7.6.11.1 試験計画の概要

**試験の標題**：
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を対象としたラロトレクチニブの第Ⅰ／Ⅱ相試験

**実施医療機関**：27 施設（米国、ドイツ、フランス、オーストラリア、カナダ、イタリア、英国、韓国、スペイン、デンマーク、スウェーデン、アイルランド、スイス）

| **試験期間**： | **開発のフェーズ**：第Ⅰ／Ⅱ相 |
|---|---|
| 最初の被験者の組入れ日：2015 年 12 月 16 日<br>最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>（データカットオフ時点） | |

**目的**：

第Ⅰ相パート

主要目的：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にラロトレクチニブを経口投与したときの用量制限毒性（DLT）を含む安全性を評価する。

副次目的：薬物動態学的評価、最大耐用量（MTD）及び以降の試験での推奨用量の決定、抗腫瘍効果の評価、並びに疼痛及び健康関連 QOL の評価

第Ⅱ相パート

主要目的：神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）融合遺伝子陽性の進行腫瘍を有する小児患者にラロトレクチニブを投与したときの独立評価委員会の判定に基づく奏効率を示す。

副次目的：治験責任（分担）医師の評価に基づく奏効率、奏効期間を含む他の有効性項目の評価、並びにラロトレクチニブの安全性及び忍容性の更なる評価等

**試験方法**：

本試験は、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を対象とした、多施設共同、非盲検試験である。第Ⅰ相パート（用量漸増パート及び拡大パート）及び第Ⅱ相パートからなる。

最長 28 日間のスクリーニング期間の後、1 サイクルを 28 日間とし、ラロトレクチニブカプセル又は経口液剤を 1 日 2 回投与した。各サイクルの第 1 日に来院することとし、治験薬の最終投与サイクルの第 28 日（±3 日）又は治験薬投与中止時に投与終了時来院を、最終投与後 28 日（±7 日）に安全性追跡調査を行った。また、3 ヵ月ごとの長期追跡調査を行った。

腫瘍評価のために、スクリーニング時、サイクル 2 からサイクル 12 までの奇数サイクル及びサイクル 13 以降は 3 サイクルごとの第 1 日（±7 日）に、標準的な画像検査（CT、PET 又は MRI 等）を実施した。腫瘍の評価は、独立評価委員会又は治験責任（分担）医師が、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、Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）（中枢神経系腫瘍の場合）、又は国際神経芽腫効果判定規準（INRC）（神経芽腫の場合）に基づき実施した。

収集した保存腫瘍組織を用い、中央検査機関にて *NTRK* 融合遺伝子の評価及び確認を行うこととした。保存腫瘍組織を利用できない場合又は新たな生検検体を安全に採取できる場合は、原発巣又は転移巣の生検検体を新たに採取した。

薬物動態解析用の血液検体の採取は、用量漸増パートのコホート 1 及び 2 では、サイクル 1 の第 1

日及びサイクル2の第1日、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の第1日及びサイクル4の第1日に行った。可能であれば、脳脊髄液検体の採取も行った。

安全性の監視及び用量漸増パートにおける用量漸増の可否を判断するため、安全性評価委員会を設け、必要に応じて開催した。

第Ⅰ相パート

用量漸増パート：固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者を対象に、Rolling-6デザインの用量漸増法を用い、各用量レベルに3～6例の被験者を組入れることとした。安全性評価委員会により忍容性が確認された場合、1段階上の用量レベルに被験者を組入れることとした。用量漸増の詳細及びDLTの定義は2.7.6.11.1.1参照。

第Ⅰ相拡大パート：用量漸増パートで決定した用量での安全性プロファイルを更に評価するために、拡大パートを実施した。拡大パートでは、*NTRK*融合遺伝子が確認された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を組入れた。評価スケジュールは、用量漸増パートと同様とした。被験者の組入れは、第Ⅱ相パートと並行して行うことを可とした。

第Ⅱ相パート

*NTRK*融合遺伝子陽性の腫瘍（乳児線維肉腫、その他の頭蓋外固形腫瘍、又は中枢神経系原発腫瘍）を有する患者を組入れた。組入れた被験者のうち少なくとも7例には、市販予定の経口液剤を投与することとした。

**被験薬**：

ラロトレクチニブカプセル25及び100mg、又は経口液剤20mg/mL（初期処方製剤及び市販予定製剤*）

*：市販予定製剤は、治験実施計画書第11版（20■年■月■日付）により追加

**用法・用量**

用法

ラロトレクチニブを1日2回投与した。カプセル剤は経口投与した。経口液剤は、経口投与又は経鼻栄養チューブより経腸投与した。カプセル剤と経口液剤は試験中に変更可能とした。

開始用量

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、生理学的薬物速度論によるアプローチ（SimCyp）により、年齢及び体表面積（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相試験における推奨用量）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（最大100mg 1日2回）が安全かつ適切な用量であると考えられた（2.7.6.11.2.4.3.3参照）。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。

用量群

以下に示す3つの用量群（コホート1、コホート2、コホート3）を用いた。コホート1及び2は、SimCypによる年齢及び体表面積（BSA）を考慮した用量、コホート3はBSAに基づく用量で

あった。

| Nominal Cohort | Target Larotrectinib Dose[1] | Dosing Algorithm | PK-based Dose Adjustments |
|---|---|---|---|
| 1 | 9.6–55.0 mg/m$^2$ | SimCyp-based | Yes |
| 2 | 17.3–120.0 mg/m$^2$ | SimCyp-based | Yes |
| 3 | 100 mg/m$^2$ BID (with a maximum of 100 mg BID) | BSA-based | No |

1 For Cohorts 1 and 2, the target was based on dosing calculation tables in Appendix C of Protocol.

**投与期間**

病勢進行、許容できない毒性、又はその他の中止理由がみられるまで投与を継続することとした。なお、病勢進行が認められた被験者であっても、ラロトレクチニブの投与継続が臨床的に有用であると治験責任（分担）医師が判断し、治験依頼者が投与継続を承認した場合、ラロトレクチニブの投与を継続できることとした。

**対照薬**：

該当せず

**選択・除外基準**：

主な選択基準

試験への組入れ時にすべての選択基準を満たすこと

（1） 第Ⅰ相用量漸増パート：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若しくは転移を伴う固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有し、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 日以上の乳児
- 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

第Ⅰ相拡大パート：上記の選択基準に加え、*NTRK* 融合遺伝子が確認された悪性腫瘍を有するもの。ただし、乳児線維肉腫、先天性中胚葉性腎腫又は分泌性乳癌の場合は、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）若しくは逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法（RT-PCR）により *ETV6* 再構成が確認されているか、又は次世代シーケンシング（NGS）により *NTRK* 融合遺伝子が確認されているもの

第Ⅱ相パート：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し、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局所進行性の乳児線維肉腫を有するもの
- 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若しく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 Clinical Laboratory Improvement Amendments（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〕（乳児線維肉腫、先天性中胚葉性腎腫又は分泌性乳癌の場合は、FISH 若しくは RT-PCR により *ETV6* 再構成が確認されているか、又は NGS により *NTRK* 融合遺伝子が確認されているもの）、サイクル 1 の第 1 日時点で生後 0 日から 21 歳のもの。*NTRK* 融合遺伝子陽性の良性腫瘍を有する患者も組入れ可とする。
- ＜第Ⅰ相拡大パートを含む＞ 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、実施医療機関の治験責任

（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。

(2) 中枢神経系原発腫瘍又は脳転移を有する患者は以下の基準を満たすこと

- 組入れ前 7 日間の神経学的検査結果が安定しており、神経学的に安定していると判断されるもの
- 組入れ前 7 日以内に中枢神経系症状に対処するためのステロイド剤の増量を要していないもの
- 第Ⅱ相パートのみ：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

(3) 初回診断時又は再発時に悪性腫瘍が組織学的に確認されたもの。ただし、内在性脳幹腫瘍若しくは視路神経膠腫患者又は松果体腫瘍の患者で、脳脊髄液又は血清中のαフェトプロテイン、βヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）等の腫瘍マーカーの上昇を有する場合を除く。

(4) 評価可能又は測定可能病変を有するもの

- 第Ⅰ相パート：RECIST、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
- 第Ⅱ相パート：RECIST、RANO 又は INRC に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有するもの

(5) Karnofsky（16 歳以上の患者）又は Lansky（16 歳未満の患者）のパフォーマンスステータスが 50 以上のもの

(6) 過去に行われたすべての抗癌療法の急性毒性作用から完全に回復しているもの

(7) 腫瘍組織の保存検体を提供できるもの。腫瘍組織の保存検体を提供できない場合は、新たな生検検体（原発巣又は転移巣 1 ヵ所）を採取することができるもの

(8) 骨髄浸潤が認められていない患者は以下のすべての基準を満たすこと

- 絶対好中球数（ANC）：$1.0\times10^9$/L 以上
- 血小板数：$100.0\times10^9$/L 以上（輸血可）
- ヘモグロビン：8.0g/dL 以上（輸血可）

(9) 骨髄浸潤を有する患者は血液学的 DLT の評価対象外とし、以下のすべての基準を満たす場合にのみ組入れ可とする。

- ANC：$0.75\times10^9$/L 以上
- 血小板数：$50.0\times10^9$/L 以上（輸血可）
- ヘモグロビン：8.0g/dL 以上（輸血可）

(10) 十分な肝機能及び腎機能を有する患者

- 総ビリルビン値（年齢群別）が基準値下限（ULN）の 2.5 倍以下（ジルベール病が確認されているものは治験依頼者の承認を得た上で組入れ可とする）
- ALT 値が ULN の 2.5 倍以下
- 実施医療機関で使用している算出方法に基づく推算糸球体ろ過量が 30mL/min/1.73m$^2$ 以上、又は治験実施計画書に示す年齢及び性別を考慮した血清クレアチニン値の基準を満たすこと

除外基準

いずれかの除外基準に該当する患者を試験から除外した。

(1) サイクル 1 の第 1 日前 14 日以内に大手術を受けたもの

(2) 臨床的に重大な活動性の心血管疾患又はサイクル 1 の第 1 日前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の病歴のあるもの、心筋症が持続しているもの、又は心拍数補正 QT 間隔（QTc）の延長（480ms 超）が認められているもの

(3) コントロール不良の活動性の全身性細菌、ウイルス又は真菌感染症を有するもの

(4) 吸収不良症候群又は経口吸収に影響を与えるその他の疾患を有するもの

(5) 併用可能とした薬剤以外の強力なチトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害剤又は誘導剤を使用しているもの

(6) 妊娠中又は授乳中のもの

(7) 第Ⅱ相パートのみ：エヌトレクチニブ、repotrectinib、crizotinib 及び lestaurtanib を含む、既承認又は開発中のトロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）を標的としたチロシンキナーゼ阻害剤による治療中に進行が認められたもの。TRK 阻害剤の投与期間が 28 日未満であり、不耐容のため投与を中止したものは組入れ可とする。

**有効性の評価項目**：

第Ⅰ相パート

奏効率、奏効期間、その他の抗腫瘍効果の指標、疼痛及び健康関連 QOL

第Ⅱ相パート

主要評価項目：RECIST Ver 1.1（固形腫瘍の場合）又は RANO（中枢神経系腫瘍の場合）に基づく奏効率

副次評価項目：奏効期間

有効性の評価項目の定義

- 最良総合効果：ラロトレクチニブの初回投与日から病勢進行が記録された若しくは追加の治療又は手術が実施された日の間に認められた最良の腫瘍縮小効果〔完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、病勢進行（PD）、又は評価不能〕。腫瘍縮小効果は、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。
- 奏効率：最良総合効果が、確定した CR 又は PR であった被験者の割合
- 奏効期間：CR 又は PR（より早期に記録されたいずれかを採択）が最初に認められた日から再発又は初回の病勢進行が認められるまでの期間。再発又は初回の病勢進行が認められる前に死亡した被験者では、死亡日を奏効期間の最終日とした。なお、病勢進行の記録がなく腫瘍の外科的切除が行われた被験者、病勢進行の記録がなく次の抗癌療法が行われた被験者、2 回以上連続で腫瘍評価のための予定来院が行われなかった後に死亡又は病勢進行が記録された被験者、又はデータカットオフ時点で病勢進行の記録がなく生存している被験者については、事前に規定した日をもって打ち切りとした。複数に該当する場合は最初の日を解析に用いた。
- 無増悪生存期間（PFS）：ラロトレクチニブの初回投与日から、病勢進行が記録された日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。解析方法は奏効期間と同様。なお、ベースラインの腫瘍評価がない又はベースライン後に腫瘍評価の結果が得られていない（ベースライン後の初回の腫瘍評価前に死亡した場合を除く）被験者は、事前に規定した日をもって打ち切りとした。
- 全生存期間（OS）：ラロトレクチニブの初回投与日からあらゆる原因による死亡までの期間。追跡不能となった被験者又は解析時点で生存している被験者は、生存が確認された最後の日で打ち切りとした。

**薬物動態の評価項目**：

$C_{max}$及び AUC($0-t_{last}$)、その他（$t_{1/2}$、$t_{max}$等を適宜算出）

**安全性の評価項目**：

有害事象（DLT を含む）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、理学的検査、バイタルサイン及びパフォーマンスステータス

なお、第Ⅰ相パートでは、有害事象（DLT を含む）の発現割合、臨床検査及びその他の安全性評価項目を主要評価項目とした。

**被験者数**：

目標被験者数（計画時）：

第Ⅰ相用量漸増パート：各用量レベルに最大 6 例を組入れる。ただし、用量レベル 3、4 及び 5 では BSA 値の最低基準を満たす被験者を 3 例以上組入れるため、最大 9 例の被験者を組入れることを可とした。

第Ⅰ相拡大パート：*NTRK*融合遺伝子を有する被験者を約 12～18 例を組入れる。

第Ⅱ相パート：乳児線維肉腫、*NTRK*融合遺伝子が確認されたその他の頭蓋外固形腫瘍及び *NTRK*融合遺伝子が確認された中枢神経系原発腫瘍の 3 つの分類に、それぞれ最大 40 例（計約 120 例）を組入れる。

設定根拠：

第Ⅰ相用量漸増パート：各用量レベルの最大の被験者数（6 例）は、Rolling-6 デザインに基づき設定した。

第Ⅰ相拡大パート：第Ⅰ相試験で一般的に用いられる被験者数を考慮し設定した。

第Ⅱ相パート：小児の *NTRK*融合遺伝子陽性腫瘍が非常にまれであることから、主に実現可能性を考慮して例数を決定した。

**解析方法**：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：ラロトレクチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者

最大の解析対象集団（FAS）：ラロトレクチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者。SAF と同一。

薬物動態解析対象集団（PKS）：ラロトレクチニブを 1 回以上投与され、薬物動態パラメータの算出に十分なレベルの血漿中薬物濃度を有する被験者

有効性の解析

有効性の主要解析は、独立評価委員会の判定結果に基づくこととしているが、中間解析では治験責任（分担）医師の判定結果を用いた。

- 最良総合効果：判定結果ごとに被験者数及び被験者の割合を示し、記述的に要約した。
- 奏効率：点推定値並びに片側及び両側信頼区間（CI）を算出した。
- 奏効期間、PFS 及び OS：Greenwood の公式を用いて算出した中央値の 95%CI とともに、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。
- QOL：各時点のスコア及びスコアの変化を記述的に要約した。

薬物動態の解析

用量群ごとに薬物動態パラメータの要約統計量を示した。

安全性の解析

有害事象は、報告された事象名を ICH 国際医薬用語集（MedDRA） Ver 22.0 を用いてコーディングし、要約した。有害事象の重症度は、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE） Ver 4.03 を用いて治験責任（分担）医師がグレード分類した。重症度は、各被験者又は各事象での最悪グレードで要約した。ラロトレクチニブとの関連性は、治験責任（分担）医師が治験実施計画書に従って判定した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、ラロトレクチニブの初回投与後に発現した有害事象と定義した。

臨床検査値及びバイタルサインはシフトテーブル及び要約統計量を示した。肝機能に関連する臨床検査値を米国食品医薬品局のガイダンスで規定された Hy's Law に基づき評価した。

### 2.7.6.11.1.1 第 I 相用量漸増パートにおけるコホート移行及び DLT

第 I 相用量漸増パートでは、各用量レベルに 3～6 例を組入れることとした。用量漸増の可否は安全性評価委員会で判断し、少なくとも 3 例がサイクル 1 の安全性評価を DLT が認められることなく完了し、DLT が認められた被験者が、6 例中 1 例以下であった場合のみ次の用量レベルでの組入れを開始することとした。DLT の評価対象は、サイクル 1（28 日間）の安全性評価を完了し、サイクル 1 の予定総投与量の 75%以上（毒性の発現により用量調節された場合を除く）が投与された被験者とした。用量漸増は、計画された用量レベルに従って進めるが、最大耐用量（MTD）に到達した時点又は治験依頼者が薬物動態学的曝露量に基づき適切な用量に達したと判断した時点で中止することとした。MTD は、最初の 3 例に DLT が認められなかった、又は最初の 6 例中 1 例以下に DLT が認められた最高用量レベルとした。

DLT は、サイクル 1 の 28 日間に発現した以下の有害事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断され、被験者の基礎疾患や病状によらないものと定義した。

- グレード 3 以上の非血液学的毒性。ただし、グレード 3 の疲労及び悪心又は正常な成長及び発達に起因する体重増加を除く。
- グレード 3 又は 4 の嘔吐又は下痢は、標準治療を行ったにもかかわらず 48 時間を超えて持続した場合のみ DLT と判断する。1 歳未満の被験者にグレード 3 又は 4 の嘔吐又は下痢が発現した場合は、グレード 1 に回復するまで入院させる。
- CTCAE のグレードにかかわらず、治験薬の投与中止又は減量に至った毒性（病勢進行に関連する症状を除く）
- グレード 4 の血小板減少症又はグレード 1 以上の出血を伴うグレード 3 の血小板減少症
- 支持療法を行ったにもかかわらず 7 日間を超えて持続し、かつ基礎疾患に起因しないグレード 4 の貧血（サイクル 1 の期間中は輸血可とする）
- 支持療法を行ったにもかかわらず 7 日間を超えて持続するグレード 4 の好中球減少症（サイクル 1 期間中の増殖因子の予防投与は不可とする）
- 合併症を伴わないグレード 3 の発熱性好中球減少症は DLT とはみなさない。

### 2.7.6.11.1.2 投与中止及び用量調節

臨床的に意味のある有害事象を発現した場合の用量調節を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1 ラロトレクチニブの用量調節

| 毒性 | グレード／内容 | ラロトレクチニブの用量調節 |
|---|---|---|
| 臨床的に意味のある有害事象 | グレード 3 又は 4 の有害事象、若しくはベースライン時にグレード 2 以上の異常が認められていた場合はベースラインから 1 グレード変化した場合 | グレード 1 又はベースラインの状態に回復するまで、最大 28 日間休薬する。<br>• 治験薬と関連なしの場合は、同用量で投与を再開する。<br>• 治験薬と関連ありの場合は、減量する。 |

ラロトレクチニブと関連のある毒性が認められ、回復期間が 21 日を超えた場合は、明らかな客観的画像所見により投与効果が認められ、代替治療がない場合を除き、投与を中止することとした。

有害事象がラロトレクチニブの用量レベルに関連ありと考えられ、28 日以内にベースラインの状態に回復した場合、1 レベル下の用量に減量することとした。減量を実施できる回数は各被験者の開始用量によって異なった。忍容性が良好で病勢進行が認められない場合は、サイクル 1 の後、治験依頼者の医学専門家の合意を得た上で、安全性評価委員会により忍容性が既に確認されている用量に増量することを可とした。

局所進行を伴う被験者で、最初に PR が確定してから 1 年間にわたって PR 以上の効果が持続している場合は、医学専門家と協議の上、休薬することを可とした。休薬中の経過観察期間の被験者で画像上の進行が確認された場合は、投与を再開できることとした。投与を再開した被験者であっても、再度休薬を行うことは許容された。

局所制御を目的とした外科切除を行う場合は、治験責任（分担）医師と治験依頼者が協議した上で、術後回復後にラロトレクチニブの投与を継続することを可とした。この場合、手術前 24 時間より投与を中止し、術後 24 時間以上経過してから投与を再開することとした。切除断端が陰性で、治験薬投与を中止した後に病勢進行がみられた場合は、医学専門家と協議の上、治験薬投与を再開することができることとした。

### 2.7.6.11.2 成績

特に断らない限り、20■年■月■日のデータカットオフ時点のデータに基づく成績を示す。

基本的に、第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートの全被験者についての用量群別の結果を示す。コホート 1 は第Ⅰ相用量漸増パートのコホート 1、コホート 2 は第Ⅰ相用量漸増パートのコホート 2 と同義である。コホート 3 には開始用量を 100mg/m$^2$ とした、第Ⅰ相用量漸増パートのコホート 3、第Ⅰ相拡大パート及び第Ⅱ相パートの被験者を含めた。

*NTRK* 融合遺伝子の状態別〔*NTRK* 融合遺伝子陽性又は非陽性（未確認を含む）〕の結果も適宜示す。各評価項目のベースラインの値は、ラロトレクチニブの初回投与前の最後に測定した値と定義した。第Ⅰ相用量漸増パートにおける DLT の発現は 2.7.6.11.2.4.3.3 を参照。

### 2.7.6.11.2.1 試験対象集団

#### 2.7.6.11.2.1.1 被験者の内訳

用量群ごとの被験者の内訳を表 2.7.6.11-2 に示す。

全体で 88 例が試験に組入れられ、全例がラロトレクチニブの投与を受けた。88 例のうち、第Ⅰ相パートが 38 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相パートが 50 例であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.1）。コホート別では、コホート 1 が 4 例、コホート 2 が 11 例、コホート 3 が 73 例であった。88 例中 33 例（38%）が投与を中止し、55 例（63%）が投与を継続していた。よくみられた投与中止の理由は、病勢進行が 12 例（14%）、臨床的病勢進行が 4 例（5%）であった。

88 例のうち、*NTRK* 融合遺伝子陽性群に 79 例、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群に 9 例が含まれた（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.2.2）。治験薬投与期間の中央値は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群で 9.3 ヵ月、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群で 1.0 ヵ月であった。治験薬投与を継続していた 55 例全例が *NTRK* 融合遺伝子陽性であった。

**表 2.7.6.11-2 被験者の内訳（組入れられたすべての被験者）**

| | Cohort 1 | Cohort 2 | Cohort 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| Patients enrolled | 4 | 11 | 73 | 88 |
| Patients treated, n (%) | 4 (100) | 11 (100) | 73 (100) | 88 (100) |
| On treatment, n (%) | 1 (25) | 6 (55) | 48 (66) | 55 (63) |
| Progression-free | 1 (25) | 9 (82) | 57 (78) | 67 (76) |
| Treatment continued post-progression | 1 (25) | 0 | 9 (12) | 10 (11) |
| Off treatment, n (%) | 3 (75) | 5 (45) | 25 (34) | 33 (38) |
| Disease progression | 2 (50) | 2 (18) | 8 (11) | 12 (14) |
| Clinical progression | 0 | 0 | 4 (5) | 4 (5) |
| Adverse event | 0 | 0 | 2 (3) | 2 (2) |
| Other | 1 (25) | 3 (27) | 10 (14) | 14 (16) |
| Death | 0 | 0 | 1 (1) | 1 (1) |
| Treatment duration (months) | | | | |
| Median | 18.6 | 31.4 | 7.4 | 7.6 |
| Range | 1.31, 38.6 | 0.95, 36.8 | 0.36, 28.5 | 0.36, 38.6 |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.2.1

### 2.7.6.11.2.1.2 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.11-3 に示す。

試験に組入れられた 88 例のうち、全例がラロトレクチニブの投与を受け、SAF 及び FAS に採用された。

**表 2.7.6.11-3 解析対象集団**

| Analysis Set | Total Patients (%) |
|---|---|
| Patients enrolled | 88 (100) |
| Safety Analysis Set | 88 (100) |
| Full Analysis Set | 88 (100) |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.1

### 2.7.6.11.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF における用量群ごとの人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.11-4 に示す。

年齢の中央値は 3.5 歳（範囲：0.1～19.9 歳）であった。16 歳以上の 6 例のうち、2 例は 18 歳以上であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.1.5）。人種は白人（63 例、72%）が最も多かった。体重の中央値は 16.4kg（範囲：3.2～82.7kg）、BSA の中央値は 0.7m$^2$（範囲：0.2～2.0m$^2$）であった。

*NTRK* 融合遺伝子の状態別の人口統計学的及びベースラインの特性は、5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.5.2 を参照。

表 2.7.6.11-4 人口統計学的特性（SAF）

| | Cohort 1 | Cohort 2 | Cohort 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **N** | 4 | 11 | 73 | 88 |
| **Age (years)** | | | | |
| Median | 6.4 | 5.2 | 3.4 | 3.5 |
| Range | 0.6, 11.6 | 0.5, 18.3 | 0.1, 19.9 | 0.1, 19.9 |
| **Age category, n (%)** | | | | |
| < 1 month | 0 | 0 | 2 (3) | 2 (2) |
| 1 month to < 1 year | 1 (25) | 1 (9) | 22 (30) | 24 (27) |
| 1 to < 2 years | 1 (25) | 1 (9) | 5 (7) | 7 (8) |
| 2 to < 6 years | 0 | 5 (45) | 15 (21) | 20 (23) |
| 6 to < 12 years | 2 (50) | 0 | 15 (21) | 17 (19) |
| 12 to < 16 years | 0 | 3 (27) | 9 (12) | 12 (14) |
| ≥ 16 years | 0 | 1 (9) | 5 (7) | 6 (7) |
| **Sex, n (%)** | | | | |
| Female | 3 (75) | 3 (27) | 38 (52) | 44 (50) |
| Male | 1 (25) | 8 (73) | 35 (48) | 44 (50) |
| **Race, n (%)** | | | | |
| White | 2 (50) | 5 (45) | 56 (77) | 63 (72) |
| Asian | 1 (25) | 1 (9) | 2 (3) | 4 (5) |
| Black or African American | 0 | 0 | 3 (4) | 3 (3) |
| Mixed/Other/Unknown | 1 (25) | 5 (45) | 12 (16) | 18 (20) |
| **Ethnicity, n (%)** | | | | |
| Hispanic | 2 (50) | 1 (9) | 10 (14) | 13 (15) |
| Non-Hispanic | 2 (50) | 8 (73) | 59 (81) | 69 (78) |
| Unknown | 0 | 2 (18) | 4 (5) | 6 (7) |
| **Body weight (kg)** | | | | |
| Median | 22.2 | 20.4 | 14.7 | 16.4 |
| Range | 9.5,54.4 | 6.9, 71.1 | 3.2, 82.7 | 3.2, 82.7 |
| **Body surface area (m$^2$)** | | | | |
| Median | 0.8 | 0.8 | 0.6 | 0.7 |
| Range | 0.4, 1.5 | 0.4, 1.8 | 0.2, 2.0 | 0.2, 2.0 |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.5.1
Note: due to rounding percentages may sometimes not add up to 100% (e.g. for race).

### 2.7.6.11.2.1.4 ベースラインの疾患特性

SAF における用量群ごとのベースラインの疾患特性を表 2.7.6.11-5 に示す。

最も多かった癌腫は、乳児線維肉腫（34 例、39%）で、次いで中枢神経系原発腫瘍（22 例、25%）、軟部肉腫（21 例、24%）であった。パフォーマンスステータス（Lansky 又は必要に応じて Karnofsky）の中央値は 90（範囲：50～100）であった。

*NTRK* 融合遺伝子の状態別のベースラインの疾患特性は、5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.6.2 及び Table 14.1.7.2 を参照。*NTRK* 融合遺伝子陽性群（79 例）では、主な癌腫として、乳児線維

肉腫が 34 例（43%）、軟部肉腫が 20 例（25%）、中枢神経系原発腫瘍が 17 例（22%）であった。また、最も多くみられた遺伝子融合アイソフォームは、*ETV6-NTRK3*（28 例、35%）及び *TPM3-NTRK1*（15 例、19%）であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.7.2）。

**表 2.7.6.11-5 ベースラインの疾患特性（SAF）**

| | Cohort 1 | Cohort 2 | Cohort 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **N** | 4 | 11 | 73 | 88 |
| **Primary tumor type, n (%)** | | | | |
| Infantile fibrosarcoma | 2 (50) | 3 (27) | 29 (40) | 34 (39) |
| Soft tissue sarcoma | 1 (25) | 4 (36) | 16 (22) | 21 (24) |
| Primary CNS[a] | 1 (25) | 1 (9) | 20 (27) | 22 (25) |
| Thyroid | 0 | 2 (18) | 3 (4) | 5 (6) |
| Bone sarcoma | 0 | 0 | 2 (3) | 2 (2) |
| Other | 0 | 1 (9) | 3 (4) | 4 (5) |
| **Disease extent at enrollment, n (%)** | | | | |
| Locally advanced | 2 (50) | 5 (45) | 32 (44) | 39 (44) |
| Metastatic | 1 (25) | 4 (36) | 21 (29) | 26 (30) |
| Other[b] | 1 (25) | 2 (18) | 20 (27) | 23 (26) |
| **Baseline performance status, n (%)[b]** | | | | |
| Median | 80 | 100 | 90 | 90 |
| Range | 60, 100 | 80, 100 | 50, 100 | 50, 100 |
| 100 | 1 (25) | 6 (55) | 36 (49) | 43 (49) |
| 90 | 1 (25) | 2 (18) | 19 (26) | 22 (25) |
| 80 | 0 | 3 (27) | 6 (8) | 9 (10) |
| 70 | 1 (25) | 0 | 8 (11) | 9 (10) |
| 60 | 1 (25) | 0 | 2 (3) | 3 (3) |
| 50 | 0 | 0 | 2 (3) | 2 (2) |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Tables 14.1.5.1, 14.1.6.1
Abbreviation: CNS = central nervous system
Note: [placeholder for footnote on CNS grades]

[a] Overall, 5 patients had low grade CNS (i.e., Grade I or II or Low) and 12 patients had high grade CNS (i.e. Grade 3, 4 or high). For 5 patients grading was unknown or not reported (Table 14.1.6.1)

[b] Includes 22 patients with primary CNS tumors ([redacted]) and one patient with Ewing's sarcoma ([redacted]). These were recategorized by the Sponsor and differ in cases from what the Investigator reported (Listing 16.2.1.7).

[c] Karnofsky or Lansky scales

### 2.7.6.11.2.1.5 前治療

SAF における用量群ごとの抗癌療法の前治療歴を表 2.7.6.11-6 に示す。

75 例（85%）が癌に対する前治療を受けていた。全身療法が 64 例（73%）、手術が 42 例（48%）及び放射線療法が 19 例（22%）で行われた。全身療法のレジメン数の中央値は 1（範囲：0～9）であった。

*NTRK* 融合遺伝子の状態別の抗癌療法の前治療歴は、5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.8.2 を参照。

表 2.7.6.11-6 抗癌療法の前治療歴（SAF）

| | Cohort 1 | Cohort 2 | Cohort 3 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **N** | 4 | 11 | 73 | 88 |
| **Any prior therapy, n (%)** | 4 (100) | 10 (91) | 61 (84) | 75 (85) |
| Surgery[a] | 2 (50) | 9 (82) | 31 (42) | 42 (48) |
| Radiotherapy | 1 (25) | 4 (36) | 14 (19) | 19 (22) |
| Systemic therapy | 4 (100) | 8 (73) | 52 (71) | 64 (73) |
| 1–2 | 2 (50) | 5 (45) | 40 (55) | 47 (53) |
| ≥ 3 | 2 (50) | 3 (27) | 12 (16) | 17 (19) |
| Median | 2.5 | 1 | 1 | 1 |
| Range | 1, 4 | 0, 4 | 0, 9 | 0, 9 |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.8.1

[a] Prior cancer surgery data is based on medical review of eCRF page Prior Cancer Surgery.

### 2.7.6.11.2.1.6 併用薬

88 例中 87 例（99%）が併用薬の投与を受けていた（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.1.9）。

### 2.7.6.11.2.2 有効性の結果

中間解析のため、独立評価委員会ではなく治験責任（分担）医師による判定に基づく結果を示す。

### 2.7.6.11.2.2.1 治験薬の投与状況

2.7.6.11.2.4.1 を参照。

### 2.7.6.11.2.2.2 主要評価項目

### 2.7.6.11.2.2.2.1 最良総合効果及び奏効率

FAS における *NTRK* 融合遺伝子の状態別の最良総合効果及び奏効率を表 2.7.6.11-7 に示す。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性群での奏効までの時間と投与期間の Swimmer プロットを図 2.7.6.11-1 に示し、RECIST に基づく病変サイズ（標的病変の径和）の最大変化率の Waterfall プロットを図 2.7.6.11-2 に示す。

最良総合効果の内訳は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群では 79 例中、CR（surgical CR を含む）が 21 例（27%）、PR が 33 例（42%）、未確定の PR が 4 例（5%）であった。また、SD が 19 例（測定可能病変ありが 10 例、なしが 9 例）、PD が 2 例にみられた。ベースライン時に測定可能病変を有し、治験薬投与開始後の評価が行われた被験者 70 例における奏効率は、77%（95%CI：66%～86%）であった。

*NTRK* 融合遺伝子非陽性群では 9 例中、SD が 1 例（11%）、PD が 7 例（78%）、評価不能が 1 例（11%）であり、奏効率は 0%であった。

ベースライン及び治験薬投与開始後に測定可能病変を有していた被験者における RECIST に基づく病変サイズの変化率の中央値は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群（60 例）で－69.5%（範囲：－100.0%～32.9%）、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群（5 例）で 11.1%（範囲：－31.4%～162.5%）であった。RANO に基づく病変サイズの変化率の中央値は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群（9 例）で－54.8%（範囲：－100.0%～55.4%）であり、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群では該当被験者はいなかった。

*NTRK* 融合遺伝子陽性群での癌腫ごとの奏効率は、乳児線維肉腫〔94%（32/34 例）、95%CI：80%～99%〕及び軟部肉腫〔80%（16/20 例）、95%CI：56%～94%）で高かった。中枢神経系原発腫瘍では、奏効率は 31%（4/13 例、95%CI：9%～61%）であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.2）。

*NTRK* 融合遺伝子陽性群での *NTRK* 融合遺伝子のアイソフォームごとの奏効率は、5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.3 を参照。

**表 2.7.6.11-7 最良総合効果及び奏効率（FAS）**

| | ***NTRK* gene fusion** | **Non-*NTRK* gene fusion** |
|---|---|---|
| **N** | 79 | 9 |
| **Best response, n (%)** | | |
| Complete response (confirmed[a,b]) | 21 (27) | 0 |
| Partial response (confirmed[a]) | 33 (42) | 0 |
| Partial response (pending confirmation) | 4 (5) | 0 |
| Stable disease, measurable disease | 10 (13) | 1 (11) |
| Stable disease, nonmeasurable disease | 9 (11) | 0 |
| Progression | 2 (3) | 7 (78) |
| Not evaluable[c] | 0 | 1 (11) |
| **Overall response rate[d]** | | |
| Crude proportion, n (%) | 54 (77) | 0 |
| 95% CI | 66, 86 | - |
| **Maximum change in indicator lesion assessed by RECIST (%)** | | |
| Evaluable[e] | 60 | 5 |
| Median | -69.5 | +11.1 |
| Range | -100.0, +32.9 | -31.4, +162.5 |
| **Maximum change in indicator lesion assessed by RANO (%)** | | |
| Evaluable[e] | 9 | 0 |
| Median | -54.8 | - |
| Range | -100.0, +55.4 | - |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.1, Listing 16.2.2.1.1

Abbreviations: RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

[a] Confirmed response must be verified by scan at least 28 days after initial response.

[b] Includes Patient [redacted] with surgical complete response

[c] Patient [redacted] discontinued study (died at Study Day 12) and postbaseline assessment was not done (Listing 16.2.2.1.1, Listing 16.2.3.3).

[d] Numerator counting only confirmed responses; denominator (70) based on patients with measurable disease and any postbaseline assessment.

[e] Patients must have measurable disease and both pre- and postbaseline assessments.

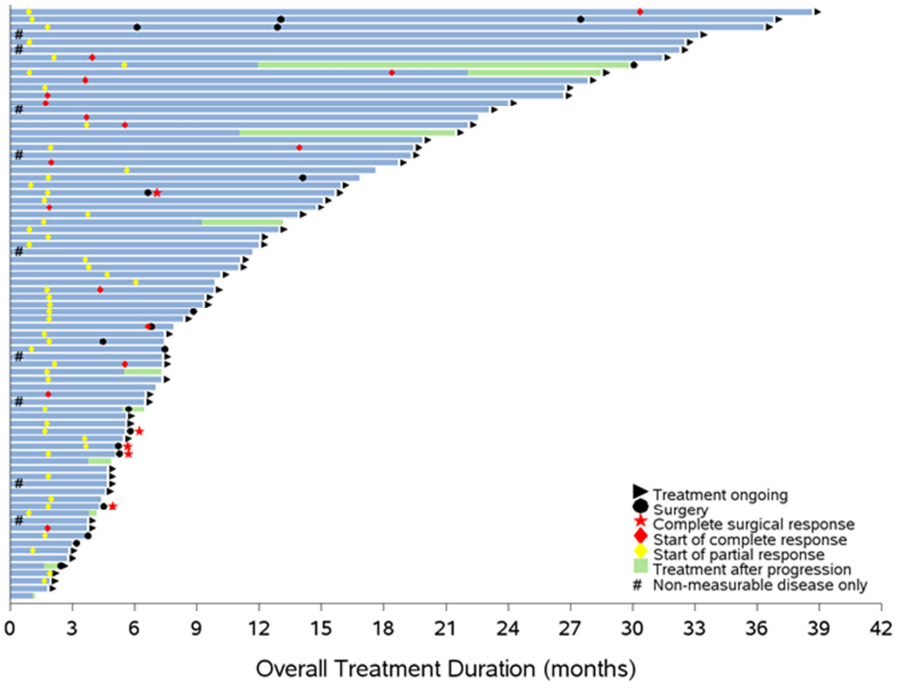



図 2.7.6.11-1 *NTRK* 融合遺伝子陽性群での奏効までの時間と投与期間の Swimmer プロット (FAS)

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Figure 14.1.1

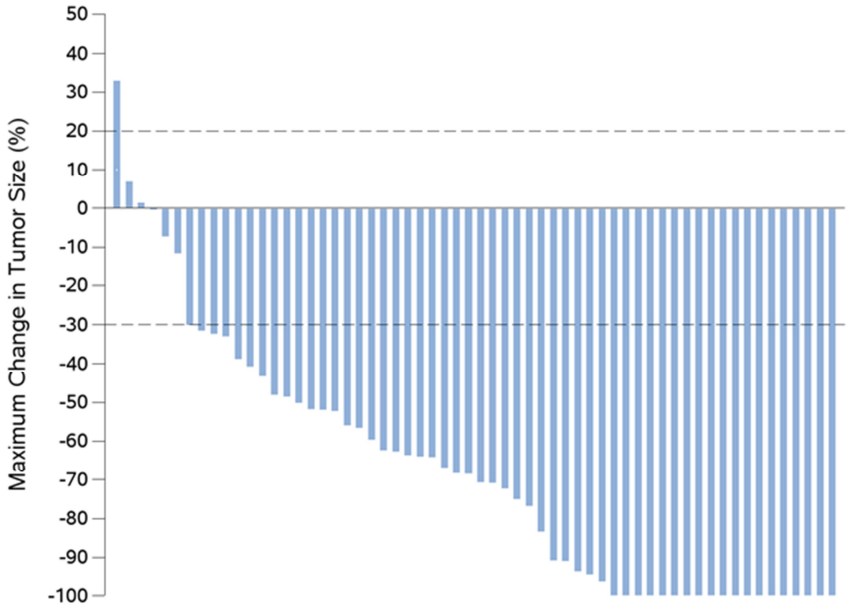



図 2.7.6.11-2 *NTRK* 融合遺伝子陽性群での RECIST に基づく病変サイズの最大変化率の Waterfall プロット (FAS)

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Figure 14.2.1.1

### 2.7.6.11.2.2.3 副次評価項目

#### 2.7.6.11.2.2.3.1 奏効期間

*NTRK*融合遺伝子陽性群での奏効期間を表 2.7.6.11-8 に示す。

*NTRK*融合遺伝子陽性群での奏効期間について、確定した CR 又は PR がみられた 54 例のうち 46 例（85%）がデータカットオフ時点で打ち切りとなり、中央値は推定できなかった（範囲：1.6～35.0 ヵ月）。Inverse Kaplan-Meier 法により推定した観察期間の中央値は 10.1 ヵ月であった。

奏効期間の内訳は、6 ヵ月以下が 21 例（39%）、6 ヵ月超 12 ヵ月以下が 14 例（26%）、12 ヵ月超 18 ヵ月以下が 8 例（15%）、18 ヵ月超 24 ヵ月以下が 5 例（9%）、24 ヵ月超が 6 例（11%）であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.4）。Kaplan-Meier 曲線は 5.3.5.2.4 PH-41072/Figure 14.4 を参照。

**表 2.7.6.11-8 *NTRK*融合遺伝子陽性群での奏効期間（FAS）**

| | ***NTRK* gene fusion** |
|---|---|
| **N** | 54 |
| **Status, n (%)** | |
| Progressed | 8 (15) |
| Censored | 46 (85) |
| Alive without disease progression | 41 (76) |
| Surgical resection of tumor without complete surgical response[a] | 5 (9) |
| **Duration of follow-up (months)** | |
| Median | 10.1 |
| 25th percentile | 5.2 |
| 75th percentile | 18.4 |
| **Duration of response (months)** | |
| Median | (not reached) |
| Range | >1.6, >35.0 |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Tables 14.2.4 and Listing 16.2.2.1.3

[a] Patients [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] had surgical resection after achieving an objective response.

#### 2.7.6.11.2.2.3.2 無増悪生存期間（PFS）

*NTRK*融合遺伝子陽性群での PFS について、データカットオフ時点で 79 例中 65 例（82%）が打ち切りとなり、中央値は推定できなかった（範囲：1.1～35.8 ヵ月）（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.7.1）。Inverse Kaplan-Meier 法により推定した観察期間の中央値は 10.9 ヵ月であった。

無増悪生存率は、6 ヵ月時点で 91%（95%CI：84%～98%）、12 ヵ月時点で 77%（95%CI：64%～89%）であった。Kaplan-Meier 曲線は 5.3.5.2.4 PH-41072/Figure 14.7 を参照。

#### 2.7.6.11.2.2.3.3 全生存期間（OS）

*NTRK*融合遺伝子陽性群での OS について、データカットオフ時点で 79 例中 76 例（96%）が生存のために打ち切りとなり、中央値は推定できなかった（範囲：1.8～38.6 ヵ月）（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.8.1）。Inverse Kaplan-Meier 法により推定した観察期間の中央値は 12.9 ヵ月であった。

生存率は、12 ヵ月時点で 94%（95%CI：87%～100%）であった。Kaplan-Meier 曲線は 5.3.5.2.4 PH-41072/Figure 14.8 を参照。

### 2.7.6.11.2.2.3.4 疼痛及び健康関連 QOL

1 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢以下の被験者では PedsQL Infant Scale を、25 ヵ月齢以上の被験者では PedsQL 4.0 Generic Core Scale を健康関連 QOL の評価に用いた。

*NTRK* 融合遺伝子陽性群の 24 ヵ月齢以下の被験者及び 25 ヵ月齢以上の被験者において、総合スコアの中央値がベースラインに比べて経時的に上昇（QOL が改善）する傾向が示された（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.2.5.6、Table 14.2.6.5）。疼痛の結果は 5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.2.9 を参照。

### 2.7.6.11.2.3 薬物動態の結果

薬物動態の結果は、初回のデータカットオフ時点（20■年■月■日）の結果を示す。

PKS（30 例）でのラロトレクチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-9 に、ラロトレクチニブの血漿中濃度の推移（平均値）を図 2.7.6.11-3 に示す。

ラロトレクチニブの吸収は用量群間で一貫していた。ラロトレクチニブは経口投与後速やかに吸収され、$t_{max}$ の中央値は約 1 時間であった。ラロトレクチニブの血漿中半減期は 2～3 時間と短く、1 日以内で定常状態に達することが示された。ラロトレクチニブは血漿中から速やかに排泄され、半減期の投与量との関連はみられなかった。

反復投与後のラロトレクチニブの蓄積は少なく、血漿中半減期が短いことと合致していた。コホート 3〔100mg/m² 1 日 2 回（最大 100mg を 1 日 2 回）〕では、サイクル 1 の第 1 日（15 例）のラロトレクチニブの $C_{max}$ は 976ng/mL、AUC(0-24)は 5190ng･h/mL、サイクル 4 の第 1 日（6 例）の $C_{max}$ は 912ng/mL、AUC(0-24)は 3030ng･h/mL であった（いずれも算術平均値）。

表 2.7.6.11-9 ラロトレクチニブの薬物動態パラメータ（PKS）

| | | | | Mean (SD, n) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Cohort** | **Target Dose (BID)** | **Time Point** | **N** | **$C_{max}$ (ng/mL)** | **AUC(0–24) (ng·h/mL)** | **$t_{1/2}$ (hours)** |
| 1 | 9.6–55.0 mg/m² | Cycle 1 Day 1 | 4 | 332 (258, n=4) | 2320 (1790, n=4) | NA |
| | | Cycle 2 Day 1 | 4 | 461 (123, n=4) | 2630 (1030, n=4) | NA |
| 2 | 17.3–120.0 mg/m² | Cycle 1 Day 1 | 11 | 760 (446, n=10) | 4260 (1870, n=10) | NA |
| | | Cycle 2 Day 1 | 11 | 342 (185, n=10) | 3150 (1260, n=10) | NA |
| 3 | 100 mg/m² (not to exceed 100 mg) | Cycle 1 Day 1 | 15 | 976 (544, n=15) | 5190 (3800, n=15) | 2.24 (0.759, n = 10) |
| | | Cycle 4 Day 1 | 6 | 912 (330, n=6) | 3030 (817, n=6) | 2.31 (0.338, n=3) |

SD = standard deviation; NA = not available (insufficient time points)
Source: 5.3.5.2.3 R-12221/Appendix 16.6.1 (Pharmacokinetic Report)

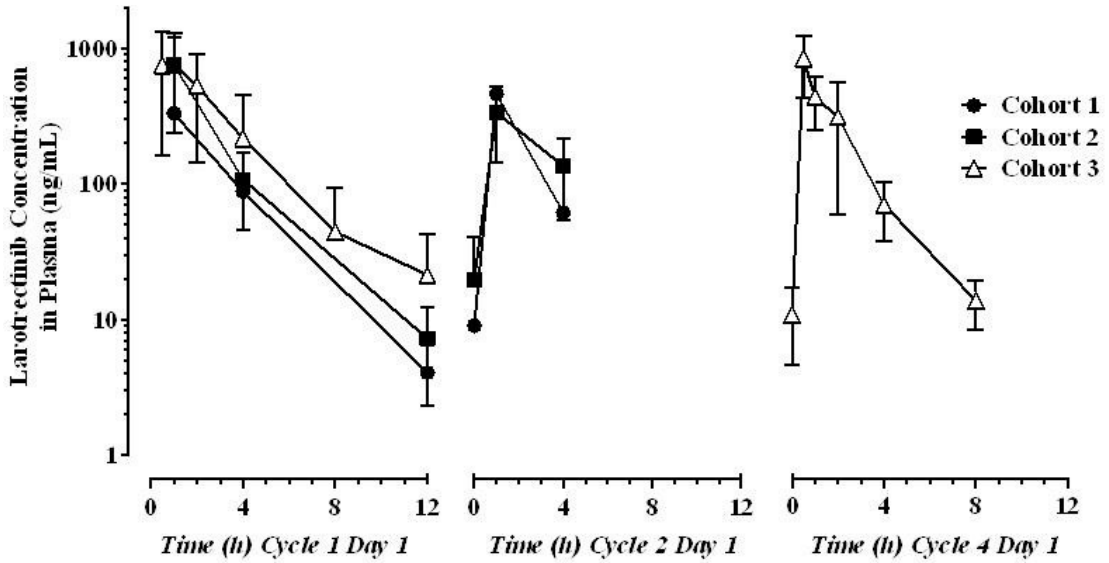



図 2.7.6.11-3 ラロトレクチニブの血漿中濃度の平均値の推移（PKS）

Source: 5.3.5.2.3 R-12221 Appendix 16.6.1 (Pharmacokinetic Report)

## 2.7.6.11.2.4 安全性の結果

### 2.7.6.11.2.4.1 治験薬の曝露状況

**開始用量**

用量群ごとの治験薬の開始用量を表 2.7.6.11-10 に示す。また、用量群ごと及び *NTRK* 融合遺伝子の状態別の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.11-11 に示す。

被験者間での BSA の差が大きく、コホート 3 で異なる用量計算法を用いたことにより、コホート間で開始用量にかなりの重複があった。コホート 2 とコホート 3 の違いは、実投与量に基づくものではなく、主に用量計算法の違いによるものであった（2.7.6.11.1 参照）。BSA に基づく開始用量の中央値（1 日 2 回投与）は、コホート 1 で 43.75mg/$m^2$、コホート 2 で 87.7mg/$m^2$、コホート 3 で 98.1mg/$m^2$ であった。

**治験薬の曝露状況**

投与サイクル数の中央値は 9 サイクル（範囲：1～43 サイクル）であり、投与期間の中央値は 7.6 ヵ月（0.4～38.6 ヵ月）であった。

投与期間の中央値は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群（9.3 ヵ月）で *NTRK* 融合遺伝子非陽性群（1.0 ヵ月）に比べて長かった。

表 2.7.6.11-10 治験薬の開始用量（SAF）

| | Cohort 1 | Cohort 2 | Cohort 3 |
|---|---|---|---|
| **N** | 4 | 11 | 73 |
| Intended dose range, mg/m² BID range[a] | 9.6, 55.0 | 17.3, 120.0 | 100.0 [b] |
| **Actual dose, mg BID** | | | |
| Range | 12, 75 | 20, 150 | 4.0, 150.0 |
| **Actual dose, mg/m² BID** | | | |
| Median | 43.75 | 87.7 | 98.1 |
| Range | 27.3, 62.0 | 55.6, 114.7 | 17.4, 120.0 |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.3.1.1

Abbreviation: BID = twice daily

[a] Based on dosing calculation tables in Appendix E of study Protocol (Section 16.1.1)

[b] 100 mg/m² (not to exceed 100 mg)

表 2.7.6.11-11 治験薬の曝露状況（SAF）

| | Cohort 1 | Cohort 2 | Cohort 3 | *NTRK* gene fusion | Non-*NTRK* gene fusion | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **N** | 4 | 11 | 73 | 79 | 9 | 88 |
| **Time on treatment (months)** | | | | | | |
| Median | 18.6 | 31.4 | 7.4 | 9.3 | 1.0 | 7.6 |
| Range | 1.3, 38.6 | 1.0, 36.8 | 0.4, 28.5 | 1.2, 38.6 | 0.4, 8.8 | 0.4, 38.6 |
| **Cycles initiated** | | | | | | |
| Median | 19.5 | 24.0 | 9.0 | 10.0 | 1.0 | 9.0 |
| Range | 2, 43 | 1, 41 | 1, 30 | 2, 43 | 1, 10 | 1, 43 |
| Patients with ≥ 1 dose skip or delay, n (%) | 4 (100) | 10 (91) | 65 (89) | 73 (92) | 6 (67) | 79 (90) |
| Patients with ≥ 1 dose reduction, n (%) | 0 | 2 (18) | 23 (32) | 25 (32) | 0 | 25 (28) |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Tables 14.3.1.1, 14.3.1.2, 14.3.2.1, 14.3.2.2

Abbreviations: *NTRK* = neurotrophic tyrosine receptor kinase

### 被験者内の用量漸増

薬物動態学的アプローチ（SimCyp）に基づき、5 例（コホート 1 が 3 例、コホート 2 が 2 例）が薬物動態の結果により増量した。うち 2 例では複数回の増量を行った（5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.3.1.2）。

### 用量調節

治験薬の投与中断が 79 例（90%）で行われた。投与中断の理由は、有害事象（32 例、36%）、治験実施計画書逸脱（2 例、2%）、その他（76 例、86%）であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.2.1）。治験薬の減量は 25 例（28%）で行われ、減量の理由は、有害事象（8 例、9%）、その他（22 例、25%）であった。

## 2.7.6.11.2.4.2 有害事象の要約

用量群ごとの TEAE の要約を表 2.7.6.11-12 に示す。

TEAE は 88 例中 85 例（97%）に発現し、治験薬と関連のある TEAE は 62 例（70%）に発現した。DLT はコホート 3 の 1 例に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（3%）に発現し、そのうち 2 例（2%）では治験薬と関連ありと判断された。重篤な TEAE は 27 例（31%）に認められた。死亡に至った TEAE は 2 例（2%）に認められた。

*NTRK* 融合遺伝子の状態別の TEAE の要約は、5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.3.2 を参照。死亡に至った TEAE を発現した被験者はいずれも *NTRK* 融合遺伝子非陽性の被験者であった。

**表 2.7.6.11-12 用量群ごとの TEAE の要約（SAF）**

| | Patient Incidence, n (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Category of AE[a]** | **Cohort 1** | **Cohort 2** | **Cohort 3** | **Total** |
| **N** | 4 | 11 | 73 | 88 |
| **Any AE** | | | | |
| All | 4 (100) | 10 (91) | 71 (97) | 85 (97) |
| Related to larotrectinib | 4 (100) | 10 (91) | 48 (66) | 62 (70) |
| **Grade 3 or 4 AE[b]** | | | | |
| All | 3 (75) | 8 (73) | 36 (49)[b] | 47 (53)[b] |
| Related to larotrectinib | 1 (25) | 2 (18) | 14 (19) | 17 (19) |
| **AEs resulting in study drug discontinuation** | | | | |
| All | 1 (25) | 0 | 2 (3) | 3 (3) |
| Related to larotrectinib | 0 | 0 | 2 (3) | 2 (2) |
| **Serious AE** | | | | |
| All | 2 (50) | 2 (18) | 23 (32) | 27 (31) |
| Related to larotrectinib | 1 (25) | 0 | 5 (7) | 6 (7) |
| **AEs considered DLT** | 0 | 0 | 1 (1) | 1 (1) |
| **Fatal AE (Grade 5)** | 0 | 1 (9) | 1 (1) | 2 (2) |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Tables 14.3.3.1

Abbreviations: AE = adverse event; DLT = dose-limiting toxicity

[a] Only treatment-emergent AEs included

[b] Table 14.3.3.1 includes also Grade 5 AEs which is fatal AE. Two patients had Grade 5 AEs (Patient [redacted] of Cohort 2 and Patient [redacted] of Cohort 3), but only one of them (Patient [redacted]) had also other Grade 3 or 4 AEs reported, so actually 47 of 88 patients (53%) had Grade 3 or 4 AEs (Listing 16.2.3.2.9 and Listing 16.2.3.2.5).

## 2.7.6.11.2.4.3 有害事象

### 2.7.6.11.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

全体の 20%以上に認められた TEAE を、用量群ごとに表 2.7.6.11-13 に示す。すべての TEAE の集計表は、5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.5.1 を参照。

全体（88 例）の 50%超に発現した TEAE の器官別大分類は、「胃腸障害」（65 例、74%）、「感染症および寄生虫症」（62 例、70%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（61 例、69%）、「皮膚および皮下組織障害」（50 例、57%）、「臨床検査」（48 例、55%）、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」（47 例、53%）であった。

全体でよくみられた TEAE（基本語）は、発熱（41 例、47%）、嘔吐（39 例、44%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（35 例、40%）、咳嗽（34 例、39%）、下痢（33 例、38%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（30 例、34%）、好中球数減少（26 例、30%）であった。

ラロトレクチニブの用量と TEAE の発現割合に明らかな関連性はみられなかった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.6.3）。

*NTRK* 融合遺伝子の状態別でも、概して、TEAE の発現割合に明らかな傾向はみられなかった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.5.2）。

**表 2.7.6.11-13 全体の 20%以上に認められた TEAE（SAF）**

| | | Patient Incidence, n (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | | **Cohort 1** | **Cohort 2** | **Cohort 3** | **Total** |
| **N** | | 4 | 11 | 73 | 88 |
| **Any AE** | | 4 (100) | 10 (91) | 71 (97) | 85 (97) |
| Pyrexia | 発熱 | 3 (75) | 4 (36) | 34 (47) | 41(47) |
| Vomiting | 嘔吐 | 2 (50) | 7 (64) | 30 (41) | 39 (44) |
| ALT increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (25) | 8 (73) | 26 (36) | 35 (40) |
| Cough | 咳嗽 | 3 (75) | 6 (55) | 25 (34) | 34 (39) |
| Diarrhoea | 下痢 | 2 (50) | 6 (55) | 25 (34) | 33 (38) |
| AST increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 8 (73) | 22 (30) | 30 (34) |
| Neutrophil count decreased[a] | 好中球数減少 | 1 (25) | 4 (36) | 21 (29) | 26 (30) |
| Constipation | 便秘 | 2 (50) | 3 (27) | 17 (23) | 22 (25) |
| Upper respiratory tract infection | 上気道感染 | 2 (50) | 3 (27) | 17 (23) | 22 (25) |
| Fatigue | 疲労 | 3 (75) | 1 (9) | 15 (21) | 19 (22) |
| Nausea | 悪心 | 3 (75) | 4 (36) | 11 (15) | 18 (20) |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.6.1
Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase
[a] AE term Neutrophil count decreased includes the MedDRA preferred term Neutropenia.

**グレード 3 以上の有害事象**

グレード 3 又は 4 の TEAE 及び治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE を表 2.7.6.11-14 に示す。

全体でよくみられたグレード 3 又は 4 の TEAE は、好中球数減少（16 例、18%）及び体重増加（7 例、8%）であった。グレード 5 の TEAE は 2 例に発現し、いずれも治験薬との関連はなかった（2.7.6.11.2.4.4）。

*NTRK* 融合遺伝子の状態別のグレード 3 以上の TEAE の発現割合は 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.9.2 を参照。

表 2.7.6.11-14 グレード 3 又は 4 の TEAE（SAF）

| | | All Patients, n (%) N=88 | |
|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | | **All AEs** | **Related AEs** |
| Any Grade 3/4 AE[b] | | 47 (53)[b] | 17 (19) |
| Neutrophil count decreased[a] | 好中球数減少 | 16 (18) | 8 (9) |
| Weight increased | 体重増加 | 7 (8) | 2 (2) |
| Pyrexia | 発熱 | 5 (6) | 0 |
| Anaemia | 貧血 | 4 (5) | 0 |
| Hypokalaemia, Pneumonia | 低カリウム血症、肺炎 | 3 each (3) | 0 |
| ALT increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (2) | 2 (2) |
| Gastroenteritis viral, Hypophosphataemia, Hypoxia, Influenza, Vascular device infection | ウイルス性胃腸炎、低リン酸血症、低酸素症、インフルエンザ、血管デバイス感染 | 2 each (2) | 0 |
| Related AEs listed only[c]: Abdominal pain, Ejection fraction decreased, Electrocardiogram QT prolonged, Gamma-glutamyltransferase increased, hyperglycaemia, Hypernatraemia, Hyponatraemia, Left ventricular dysfunction, Lymphocyte count decreased, Nausea | 腹痛、駆出率減少、心電図ＱＴ延長、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、高血糖、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、左室機能不全、リンパ球数減少、悪心 | 1 each (1)[c] | 1 each (1) |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Tables 14.3.9.1, 14.3.10.1
Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase
[a] AE term Neutrophil count decreased includes the MedDRA preferred term Neutropenia.
[b] Note that the source table also includes Grade 5 events. Two patients had Grade 5 events but only one of them had also Grade 3 or 4 events. Therefore, total of 47 patients.
[c] For the complete list of unrelated PTs refer to Table 14.3.9.1

### 2.7.6.11.2.4.3.2 治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象

全体の 10%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE の集計表を、用量群ごとに表 2.7.6.11-15 に示す。すべての治験薬と関連のある TEAE の集計表は、5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.8.1 を参照。

治験薬と関連のある TEAE は 88 例中 62 例（70%）に発現した。よくみられた治験薬と関連のある TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（30 例、34%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（25 例、28%）、好中球数減少（17 例、19%）、白血球数減少（13 例、15%）及び貧血（11 例、13%）であった。

*NTRK* 融合遺伝子の状態別の TEAE の発現割合は 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.8.2 を参照。

全体でよくみられた治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE は、好中球数減少（8 例、9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び体重増加（各 2 例、2%）であった（表 2.7.6.11-14）。

**表 2.7.6.11-15 全体の 10%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（SAF）**

| | | Patient Incidence, n (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | | **Cohort 1** | **Cohort 2** | **Cohort 3** | **Total** |
| N | | 4 | 11 | 73 | 88 |
| Any related AE | | 4 (100) | 10 (91) | 48 (66) | 62 (70) |
| ALT increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 8 (73) | 22 (30) | 30 (34) |
| AST increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 8 (73) | 17 (23) | 25 (28) |
| Neutrophil count decreased[a] | 好中球数減少 | 0 | 1 (9) | 16 (22) | 17 (19) |
| Leukocyte count decreased[b] | 白血球数減少 | 0 | 3 (27) | 10 (14) | 13 (15) |
| Anaemia | 貧血 | 0 | 2 (18) | 9 (12) | 11 (13) |
| Constipation | 便秘 | 0 | 2 (18) | 7 (10) | 9 (10) |
| Hypoalbuminaemia | 低アルブミン血症 | 0 | 3 (27) | 6 (8) | 9 (10) |
| Nausea | 悪心 | 1 (25) | 0 | 8 (11) | 9 (10) |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.8.1
Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase
[a] AE term Neutrophil count decreased includes the MedDRA preferred term Neutropenia.
[b] AE term Leukocyte count decreased includes the MedDRA preferred terms Leukopenia and WBC count decreased.

### 2.7.6.11.2.4.3.3 用量制限毒性（DLT）

初回のデータカットオフ時点の第 I 相用量漸増パートの結果を以下に示す。

コホート 1（用量レベル 1）には 4 例が組入れられ、これらの被験者で DLT の発現はなかった。コホート 2（用量レベル 2）には 11 例が組入れられ、コホート 3（用量レベル 3）の開始待ちにより、5 例は予定を超えて組入れられた。これらの被験者で DLT の発現はなかった。コホート 3 の 5 例目で DLT が発現した。コホート 3 で更に 4 例に治験薬が投与され、これらの 4 例で DLT の発現はなかった。なお、コホート 3 では、BSA 1m$^2$ 未満の被験者数の確保のため、予定例数を超えての組入れが許容されていた。

認められた DLT はグレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、第 22 日に認められた（5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.3.2.2）。

### 2.7.6.11.2.4.4 死亡

10 例の死亡が報告され、そのうち 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）が治験薬最終投与後 30 日以内の死亡であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.3.3）。

被験者番号[redacted]（コホート 3）は、ラロトレクチニブの最終投与から 1 日後に小脳出血により死亡した。治験薬との関連性は否定された。被験者番号[redacted]（コホート 2）は病勢進行による死亡であった。

被験者の詳細は、5.3.5.2.4 PH-41072/Section 15 を参照のこと。

### 2.7.6.11.2.4.5 重篤な有害事象

2 例以上に認められた重篤な TEAE を表 2.7.6.11-16 に示す。すべての重篤な TEAE の集計表は、5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.15.1 を参照。重篤な TEAE を発現した被験者の詳細は、5.3.5.2.4 PH-41072/Section 15 を参照のこと。

重篤な TEAE は 88 例中 27 例（31%）に発現した。5%以上にみられた重篤な TEAE（基本語）は、発熱（5 例、6%）及びインフルエンザ（4 例、5%）であった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は 88 例中 6 例（7%）に発現した。該当事象（基本語）は、腹痛、駆出率減少、血尿、高血糖、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、左室機能不全、悪心であり、いずれも 1 例（1%）での発現であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.15.3）。

表 2.7.6.11-16 重篤な TEAE（SAF）

| | | All Patients, n (%) N=88 | |
|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | | **Any SAEs** | **Related SAEs** |
| Any SAE | | 27 (31) | 6 (7) |
| Pyrexia | 発熱 | 5 (6) | 0 |
| Influenza | インフルエンザ | 4 (5) | 0 |
| Pneumonia | 肺炎 | 3 (3) | 0 |
| Gastroenteritis viral, Vascular device infection, Vomiting | ウイルス性胃腸炎、血管デバイス感染、嘔吐 | 2 each (2) | 0 |
| Related SAEs listed only[a]: Abdominal pain, Ejection fraction decreased, Haematuria, Hyperglycaemia, Hypernatraemia, Hyponatraemia, Left ventricular dysfunction and nausea | 腹痛、駆出率減少、血尿、高血糖、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、左室機能不全、悪心 | 1 each (1)[a] | 1 each (1) |

Source: 5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.15.1, 14.3.15.3, Listing 16.2.3.2.3
Abbreviations: SAE = serious adverse event
[a] For the compete list of unrelated PTs refer to Table 14.3.15.1

### 2.7.6.11.2.4.6 その他の重要な有害事象

#### 2.7.6.11.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は 88 例中 3 例（3%）に発現した（表 2.7.6.11-12）。該当事象として、1 例ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、脱水及び悪心が、1 例では好中球数減少が、1 例では疾患進行が認められた（5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.3.2.8）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、悪心及び好中球数減少は治験薬と関連のある TEAE と判断された（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.14.1）。

#### 2.7.6.11.2.4.6.2 治験薬の投与中断又は用量調節に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った TEAE は 88 例中 32 例（36%）に発現し、よくみられた事象は好中球減少（11 例、13%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例、5%）、発熱（3 例、3%）であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.11.1.1）。

治験薬と関連のある投与中断に至った TEAE は、14 例（16%）に発現し、よくみられた事象は好中球数減少（7 例、8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例、3%）であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.11.2.1）。

治験薬の用量調節に至った TEAE は 88 例中 3 例（3%）に発現し、該当事象は心電図 QT 延長、白血球数減少、腫瘍疼痛、体重増加（各 1 例）であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.12.1.1）。

治験薬と関連のある治験薬の用量調節に至った TEAE は、2 例（2%）に発現し、該当事象は心電図 QT 延長、白血球数減少（各 1 例）であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.12.2.1）。

### 2.7.6.11.2.4.6.3 注目すべき有害事象

**肝機能**

臨床検査値としての ALT 増加又は AST 増加は、多くがグレード 0 又は 1 であり、グレード 2 又は 3 がみられた場合も一過性であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Figure 14.6.1、Figure 14.6.2）。

治験薬投与後に、グレード 2 の ALT 増加又は AST 増加が 16 例、グレード 3 の ALT 増加又は AST 増加が 3 例に認められた（5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.3.5.2）。グレード 1 又は 2 の ALT 増加又は AST 増加がみられた被験者の多くは、治験薬の用量調整を行わずに治験薬の投与を継続した。

**好中球減少**

TEAE として、好中球数減少が 26 例（30%）に認められた（好中球減少症は認められなかった）（表 2.7.6.11-13、5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.7.1）。重症度は、グレード 1 が 4 例、グレード 2 が 6 例、グレード 3 が 14 例、グレード 4 が 2 例であった。

治験薬と関連のある好中球減少症が 17 例（19%）に認められたが（表 2.7.6.11-15）、いずれも非重篤であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.15.3）。

**神経学的事象**

器官別大分類の「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象を神経学的事象とみなした。

「神経系障害」の TEAE は 32 例（36%）にみられ、「精神障害」の TEAE は 20 例（23%）にみられた。4 例以上にみられた事象は、頭痛（14 例）、易刺激性（7 例）、傾眠（6 例）、浮動性めまい（5 例）、不全片麻痺、激越及び不眠症（各 4 例）であった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.5.1）。

グレード 3 又は 4 の神経学的事象は 10 例に認められた（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.9.1）。また、グレード 5 の神経学的事象が 1 例にみられた（2.7.6.11.2.4.4）。いずれも治験薬との関連はなかった。

### 2.7.6.11.2.4.6.4 臨床検査

リンパ球数、ヘモグロビン及び血小板数に、治験薬投与後に明らかな悪化傾向は認められなかった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.21.2、Table 14.3.21.4、Table 14.3.21.5）。好中球数については、治験薬投与後にベースラインからグレードの変化なしが 34 例（39%）であり、1 グレードの悪化が 17 例（19%）、2 グレードの悪化が 19 例（22%）、3 グレードの悪化が 12 例

（14％）、4 グレードの悪化が 2 例（2％）に認められた（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.21.3）。

ALT 及び AST のグレードの悪化傾向が認められた（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.18.3、Table 14.3.18.4）。ALT については、治験薬投与後にベースラインからグレードの変化なしが 37 例（42%）であり、1 グレードの悪化が 41 例（47%）、2 グレードの悪化が 8 例（9%）に、3 グレードの悪化が 2 例（2%）に認められた。グレード 3 の ALT 増加が 3 例（3%）に認められ、グレード 4 の ALT 増加は認められなかった。AST については、治験薬投与後にベースラインからグレードの変化なしが 34 例（39%）であり、1 グレードの悪化が 43 例（49%）に、2 グレードの悪化が 10 例（11%）に、3 グレードの悪化が 1 例（1%）に認められた。グレード 3 の AST 増加が 2 例（2%）に認められ、グレード 4 の AST 増加は認められなかった。

薬物性肝障害の定義である Hy’s law に合致した被験者はいなかった。

アルカリホスファターゼ、LDH、血清アルブミン及びグルコースには、顕著な影響はみられなかった。

### 2.7.6.11.2.4.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

血圧、心拍数、呼吸数及び体温に、治験薬投与後に特に変化は認められなかった（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.22.1～Table 14.3.22.5）。

ベースライン時の体重の中央値は 16.4kg（範囲：3.2～82.7kg）であり（表 2.7.6.11-4）、小児の標準成長曲線に対するパーセンタイルの中央値は 29.2％（範囲：0.0％～100.0％）であった。投与をとおして、パーセンタイルの中央値は 50.7％（範囲：0.0％～100.0％）に増加した（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.23）。多くの被験者において、体重増加は正常な成長又は低いベースライン体重の正常化を示したが、14 例（16%）で体重増加が有害事象として報告され、そのうち 4 例では治験薬との関連があると判断された。

パフォーマンスステータスは、概して、ベースラインから改善する傾向が認められた（5.3.5.2.4 PH-41072/Table 14.3.24）。

### 2.7.6.11.3 結論

小児におけるラロトレクチニブの推奨用量は「100mg/$m^2$ 1 日 2 回（最大 100mg 1 日 2 回）」とされた。ラロトレクチニブの MTD は決定されなかった。

ラロトレクチニブは経口投与後速やかに吸収され、その $t_{max}$ は約 1 時間であった。

TEAE は、概して軽度から中等度であり、管理可能で可逆的であった。よくみられた TEAE は、発熱、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、咳嗽、下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少であった。

病勢進行が認められ、有効な治療が限られている又はない、局所進行性又は転移性の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を有する小児腫瘍患者において、ラロトレクチニブは、臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した。