

審議結果報告書

令和6年9月5日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] オータイロカプセル40mg
[一般名] レポトレクチニブ
[申請者名] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和5年10月25日

[審議結果]

令和6年8月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

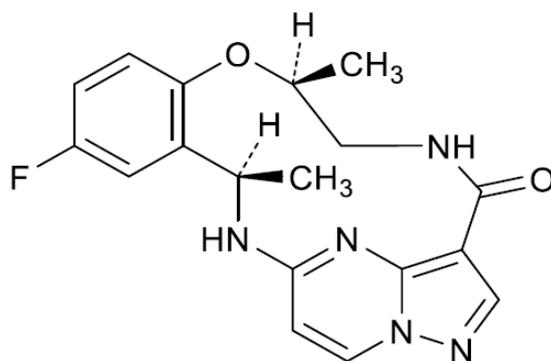
令和6年8月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] オータイロカプセル 40 mg
[一般名] レポトレクチニブ
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和5年10月25日
[剤形・含量] 1カプセル中にレポトレクチニブ 40 mg を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{18}H_{18}FN_5O_2$

分子量： 355.37

化学名：

(日本名) (3*R*,6*S*)-4⁵-フルオロ-3,6-ジメチル-5-オキサ-2,8-ジアザ-1(5,3)-ピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジナ-4(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-オン

(英名) (3*R*,6*S*)-4⁵-Fluoro-3,6-dimethyl-5-oxa-2,8-diaza-1(5,3)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidina-4(1,2)-benzenacyclononaphan-9-one

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法及び用量]

通常、成人にはレボトレクチニブとして1回160 mgを1日1回14日間経口投与する。その後、1回160 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和6年6月27日

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

申請品目

[販売名]	オータイロカプセル 40 mg
[一般名]	レポトレクチニブ
[申請者]	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日]	令和5年10月25日
[剤形・含量]	1カプセル中にレポトレクチニブ 40 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	<i>ROSI</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはレポトレクチニブとして1回 160 mg を1日1回14日間経口投与する。その後、1回 160 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目次]

1.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2.品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3.非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4.非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
5.毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
6.生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	27
7.臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	35
8.機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	67
9.審査報告(1)作成時における総合評価	68

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

NSCLC では、*ROS1* 遺伝子の再編成により、CD74 等との融合タンパク (CD74-*ROS1* 等) が産生され、当該融合タンパクを介した MAPK 経路、JAK/STAT 経路等のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化され、がん細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (Nat Rev Clin Oncol 2021; 18: 35-55 等)。

本薬は、米国 Turning Point Therapeutics 社により創製された、*ROS1*、*TRK* 等の複数のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物であり、*ROS1*、*TRK* 等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る本薬の臨床開発として、米国 Turning Point Therapeutics 社及び申請者により、2017 年 2 月から *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) が実施された。

米国及び EU では、TRIDENT-1 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 3 月及び 2023 年 11 月に本薬の申請が行われ、米国では 2023 年 11 月に「AUGTYRO is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic *ROS1*-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)」の効能・効果にて承認され、EU では現在審査中である。なお、2024 年 6 月時点において、本薬は *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果にて、3 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、TRIDENT-1 試験への患者の組入れが 2023 年 11 月から開始された。

今般、TRIDENT-1 試験を主要な試験成績として、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC に係る本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～類白色の粉末であり、性状、熱分析、吸湿性、粉末 X 線回折、旋光度、溶解性、水溶液の pH、酸解離定数及び分配係数について検討された。原薬には、2 種類の結晶形 (結晶形 A 及び B) が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 A のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認された。

原薬の化学構造は、UV-VIS、IR、NMR (¹H-、¹³C-及び ¹⁹F-NMR)、MS、元素分析及び単結晶 X 線構造解析により確認された。

2.1.2 製造方法

原薬は []¹⁾ 及び []²⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

1)

2)

2.2.2 製造方法

製剤は██████、██████、██████、カプセル充填、包装・表示・試験及び保管からなる工程により製造される。なお ████████ 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の検討

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(UV-VIS、HPLC)、純度試験(類縁物質(HPLC))、製剤均一性(含量均一性試験(HPLC))、微生物限度、溶出性及び定量法(HPLC)が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

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

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	小スケール 3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験	小スケール 3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル及びポリクロロトリフルオロエチレンから成る 2 層のフィルム/アルミニウム箔）に包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は █████ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 製剤の安定性試験に用いた基準ロットについて

製剤の安定性試験に用いる基準ロットについて、3 ロットのうち少なくとも 2 ロットはパイロットスケール⁵⁾以上のスケールで製造されたものを用いることとされている（ICH Q1A (R2) ガイドライン）

⁵⁾ 経口固形製剤では、通常、実生産スケールの 10 分の 1 又は 10 万錠（カプセル）のいずれか大きい方とされている。

ものの、本申請で用いられた基準ロットの製造スケールは、いずれもパイロットスケールを下回っていた⁶⁾。

申請者は、以下の点を考慮すると、本申請の製剤の安定性試験に用いた基準ロットは、実生産に適用される製造方法及び製造工程を反映していると考えられ、当該ロットを基準ロットとした安定性試験成績に基づいて、製剤の安定性を評価可能と考える旨を説明している。

- 基準ロットの製造に用いられた██████、██████、██████及び██████は、実生産と同一であること
- ██████は██████に影響する可能性があるものの、実生産スケールで製造した製剤と基準ロットの間で██████に明確な差異は認められなかったこと

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤である SLS が含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に使用する SLS は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

申請用法・用量において、製剤中の添加剤である SLS の一日最大使用量は██████ mg であり、経口投与における使用前例を超えることから、新添加剤に該当する。申請者は、以下の理由により、申請用法・用量における SLS の安全性の懸念は低い旨を説明している。

- SLS のラットを用いた飲水投与試験における無毒性量のヒト等価量は 630 mg/60 kg/日と報告されており⁷⁾、本薬の申請用法・用量における SLS の一日最大使用量を上回ること
- SLS に遺伝毒性及び生殖発生毒性は認められていないこと⁷⁾
- EU において、1 日当たりの SLS 経口摂取量として 600 mg が許容されていること (Alecensa : EPAR- Public assessment report [EMA/197343/2017]) 。
- 米国において、カプセル製剤における SLS の 1 日当たりの最大使用量は 600 mg であること (Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products) 。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SLS の一日最大使用量は非臨床試験における無毒性量を下回ること、本申請製剤と同一処方の製剤を投与した TRIDENT-1 試験等の臨床試験成績及び海外製造販売後の成績、並びに海外における他剤での一日最大 600 mg の SLS の臨床使用実績において SLS 曝露に起因した悪影響は認められていないことから、申請された製剤において当該添加剤を使用することは許容可能と考える。ただし、ラット及びイヌ

⁶⁾ 実生産スケールは██████カプセルに対して、基準ロットの製造スケールは██████カプセルであった。

⁷⁾ Report published in support of the ‘Questions and answers on sodium laurilsulfate used as an excipient in medicinal products for human use’ (EMA/CHMP/606830/2017). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sodium-laurilsulfate-used-excipient-report-published-support-questions-answers-sodium-laurilsulfate_en.pdf (最終確認日：2024 年 6 月 27 日)

における SLS の無毒性量のヒト等価量を踏まえると、申請用法・用量における SLS の一日最大使用量 ■ mg は十分な安全域が確保されていないこと、本薬の臨床試験及び海外における臨床使用は特定の患者集団及び使用条件下に限られていることから、SLS の一日最大使用量 ■ mg については、使用前例としては取り扱わないことが適切と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ROS1 等のキナーゼ活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-21)

ヒト ROS1、ALK、TRKA、TRKB 及び TRKC、耐性変異を有するヒト ROS1 及び ALK、並びに ROS1 及び ALK 融合タンパク (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 ROS1、ALK、TRK 等のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
ROS1	0.0706	ALK ^{F1174S}	1.02	ALK ^{G1269A}	5.50
ROS1 ^{G2032R}	0.456	ALK ^{C1156Y}	0.932	ALK ^{G1269S}	14.1
TPM3-ROS1 ^{*1}	0.113	ALK ^{S1206R}	0.525	ALK-NPM1 ^{*2}	1.23
ALK	1.04	ALK ^{L1152R}	1.23	TRKA	0.826
ALK ^{L1196M}	1.08	ALK ^{R1275Q}	2.79	TRKB	0.0517
ALK ^{G1202R}	1.21	ALK ^{T1151Tins}	2.16	TRKC	0.0956
ALK ^{F1174L}	1.46	ALK ^{T1151M}	0.491		

n=1、*1: TPM3 遺伝子のエクソン 8 と ROS1 遺伝子のエクソン 35 の融合遺伝子に由来するタンパク、*2: ALK 遺伝子のエクソン 20 と NPM1 遺伝子のエクソン 4 の融合遺伝子に由来するタンパク

上記以外の各種キナーゼ (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、各種キナーゼに対する本薬の IC₅₀ 値は、表 6 のとおりであった。

表 6 各種キナーゼのキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
JAK2	1.04	HCK	16.4	GRK7	35.2
FYN	1.05	IRR	18.1	PYK2	39.9
LYN	1.66	LCK	18.6	RET	47.1
YES	2.15	JAK1	18.8	JAK3	49.9
FGR	3.05	TYK2	21.6	EPHA8	50.2
TXK	3.17	TYK1	21.8	IGF1R	111
ARK5	4.46	DDR2	23.0	PLK4	126
SRC	5.29	BTK	23.5	AXL	149
DDR1	5.73	ACK1	24.1	MARK3	512
FAK	6.96	EPHA1	25.0		
SNARK	13.0	BLK	32.3		

n=1

3.1.2 ROS1 のリン酸化に対する阻害作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-3)

各種 CD74-ROS1⁸⁾ 融合遺伝子を導入したマウス線維芽細胞由来 NIH3T3 細胞株を用いて、ROS1 のリ

⁸⁾ CD74 遺伝子のエクソン 6 と ROS1 遺伝子のエクソン 34 が融合

ン酸化に対する本薬及びクリゾチニブの阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの IC₅₀ 値は、表 7 のとおりであった。

表 7 ROS1 融合タンパクを発現させた NIH3T3 細胞株における ROS1 のリン酸化に対する阻害作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
	耐性変異なし	耐性変異型		
		G2032R	L2026M	D2033N
本薬	<1	3	10	1
クリゾチニブ	10	>1,000	>1,000	100

n=1

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-12)

耐性変異 (G2032R) を有する *CD74-ROS1* 融合遺伝子を導入したマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウスを用いた検討において、以下の結果が得られた。

- 平均腫瘍体積が約 230 mm³ に達した時点で本薬 15 mg/kg が単回経口投与され、投与 3 時間後の腫瘍組織における ROS1 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬群の ROS1 のリン酸化率⁹⁾ (平均値±標準誤差、n=4) は、0.47±0.19%であった。
- 平均腫瘍体積が約 510 mm³ に達した時点から、本薬 15 又は 75 mg/kg が 12 時間間隔で計 3 回経口投与され、最終投与 12 時間後の腫瘍組織における ROS1 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬 15 mg/kg 群の ROS1 のリン酸化率⁹⁾ (平均値±標準誤差、n=3) は 2.97±1.00%であった。本薬 75 mg/kg では腫瘍の退縮が顕著であったため、腫瘍組織検体の採取ができなかった。

3.1.3 TRK 及び TRK の下流のシグナル伝達分子のリン酸化に対する阻害作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-4, 4.2.1.1-5)

*TPM3-NTRK1*¹⁰⁾ 融合遺伝子を有するヒト結腸・直腸癌由来 KM12 細胞株を用いて、TRKA 及び下流のシグナル伝達分子 (AKT 及び ERK) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、TRKA、AKT 及び ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

*LMNA-NTRK1*¹¹⁾ 若しくは *TEL-NTRK2*¹²⁾、又は耐性変異を有する *LMNA-NTRK1* 若しくは *TEL-NTRK2* 融合遺伝子を導入した NIH3T3 細胞株を用いて、TRKA 及び TRKB のリン酸化に対する本薬、エヌトレクチニブ及びラロトレクチニブの阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、各薬剤の IC₅₀ 値は、表 8 のとおりであった。

表 8 TRK 融合タンパクを発現させた NIH3T3 細胞株における TRKA 及び TRKB のリン酸化に対する阻害作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
	LMNA-TRKA		TEL-TRKB	
	耐性変異なし	G595R*	耐性変異なし	G639R*
本薬	<0.01	0.1	0.1	3
エヌトレクチニブ	0.3	1,000	3	1,000
ラロトレクチニブ	3	1,000	10	1,000

*: 耐性変異型

⁹⁾ 対照群における ROS1 のリン酸化量に対する本薬群の ROS1 のリン酸化量の比、対照群は 1% ポリソルベート 80、0.5% カルボキシメチルセルロース水溶液が投与された。

¹⁰⁾ *TPM3* 遺伝子のエクソン 7 と *NTRK1* 遺伝子のエクソン 10 が融合

¹¹⁾ *LMNA* 遺伝子のエクソン 2 と *NTRK1* 遺伝子のエクソン 11 が融合

¹²⁾ *TEL* 遺伝子のエクソン 5 と *NTRK2* 遺伝子のエクソン 14 が融合

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-16)

耐性変異 (G595R) を有する *LMNA-NTRK1* 融合遺伝子を導入した NIH3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、腫瘍組織における TRKA のリン酸化に対する本薬の阻害作用がウエスタンブロット法により検討された。平均腫瘍体積が約 580 mm³ に達した時点から、本薬 3 又は 15 mg/kg が 12 時間間隔で計 3 回経口投与され、最終投与 3 又は 12 時間後に腫瘍組織が採取された。その結果、本薬の TRKA のリン酸化率¹³⁾ は、表 9 のとおりであった。

表 9 TRK 融合タンパクを発現させた NIH3T3 細胞株を皮下移植したマウスの腫瘍組織における TRKA リン酸化に対する本薬の阻害作用

用量	腫瘍組織採取までの時間	リン酸化率 (%)
3 mg/kg	3	15.1±4.1
	12	44.5±7.7
15 mg/kg	3	3.7±2.6
	12	25.7±3.8

平均値±標準誤差、n=4

3.1.4 ALK の下流のシグナル伝達分子のリン酸化に対する阻害作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

*NPM-ALK*¹⁴⁾ 融合遺伝子を有するヒト T 細胞リンパ腫由来 Karpas299 細胞株を用いて、ALK 及び下流のシグナル伝達分子 (STAT3、AKT 及び ERK) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、ALK 及び下流のシグナル伝達分子のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

各種 *EML4-ALKv1*¹⁵⁾ 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を用いて、ALK のリン酸化に対する本薬及びセリチニブの阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (n=1) は耐性変異 (G1202R) の有無にかかわらず 30 nmol/L、セリチニブの IC₅₀ 値 (n=1) は耐性変異なしで 30 nmol/L、耐性変異型 (G1202R) で 300 nmol/L であった。

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-17)

NPM-ALK 融合遺伝子を有する Karpas299 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウスを用いて、腫瘍組織における ALK 及び下流のシグナル伝達分子のリン酸化に対する本薬の阻害作用がウエスタンブロット法により検討された。平均腫瘍体積が約 190 mm³ に達した時点から、本薬 15 又は 50 mg/kg が BID で 7 日間経口投与され、最終投与 3 又は 12 時間後に腫瘍組織が採取された。その結果、本薬の ALK 及び下流のシグナル伝達分子のリン酸化率¹⁶⁾ は、表 10 のとおりであった。

¹³⁾ 対照群の TRKA のリン酸化量に対する本薬群の TRKA のリン酸化量の比、対照群は 1%ポリソルベート 80、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液が投与された。

¹⁴⁾ *NPM* 遺伝子のエクソン 4 と *ALK* 遺伝子のエクソン 20 が融合

¹⁵⁾ *EML4* 遺伝子のエクソン 13 と *ALK* 遺伝子のエクソン 20 が融合

¹⁶⁾ 対照群の ALK 又は下流のシグナル伝達分子のリン酸化量に対する本薬群の ALK 又は下流のシグナル伝達分子のリン酸化量の比、対照群は 1%ポリソルベート 80、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液が投与された。

表 10 Karpas299 細胞株を皮下移植したマウスの腫瘍組織における
ALK 及び下流シグナル伝達分子のリン酸化に対する本薬の阻害作用

用量	n	腫瘍組織採取 までの時間	リン酸化率 (%)			
			ALK	STAT3	AKT	ERK1/2
15 mg/kg	4	3	9.5±1.6	7.6±1.0	13.3±1.5	10.7±1.1
	4	12	21.0±5.9	33.5±6.6	14.2±3.3	22.1±6.6
50 mg/kg	3	3	3.7±1.0	3.2±0.4	12.5±2.1	18.5±2.6
	4	12	10.5±0.7	22.8±3.9	13.4±2.2	27.5±1.2

平均値±標準誤差

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro*

3.1.5.1.1 ROS1 融合タンパクを有する細胞株 (CTD 4.2.1.1-2)

各種 *SDC4-ROS1*¹⁷⁾ 又は *CD74-ROS1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を用いて、本薬、クリゾチニブ、アレクチニブ、ロルラチニブ、カボザンチニブ及びエヌトレクチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、各薬剤の IC₅₀ 値は、表 11 のとおりであった。

表 11 ROS1 融合タンパクを発現させた Ba/F3 細胞株に対する増殖抑制作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)					
	SDC4-ROS1		CD74-ROS1			
	耐性変異なし	耐性変異型 G2032R	耐性変異なし	耐性変異型		
			G2032R	D2033N	L2026M	
本薬	<0.2	3	<0.2	8.4	0.15	10
クリゾチニブ	20	4,661	9.7	1,402	139	606.4
アレクチニブ	2,181	>10,000	1,786	>5,000	—	—
ロルラチニブ	<0.2	352.9	0.5	262.4	2.4	930.6
カボザンチニブ	8.3	30.3	1.0	60.7	<0.1	29.1
エヌトレクチニブ	—	—	23.5	2,549	137.4	2,056

n=1、—：検討されなかった

3.1.5.1.2 TRK 融合タンパクを有する細胞株 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)

TPM3-NTRK1 融合遺伝子を有する KM12 細胞株を用いて、本薬、クリゾチニブ、エヌトレクチニブ及びラロトレクチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、①本薬、②クリゾチニブ、③エヌトレクチニブ及び④ラロトレクチニブの IC₅₀ 値 (n=1) は、それぞれ①0.2、②70、③9.2 及び④12.3 nmol/L であった。

各種 *LMNA-TRKA*、*TEL-TRKB*、*TEL-TRKC*¹⁸⁾ を発現させた Ba/F3 細胞株を用いて、本薬、エヌトレクチニブ及びラロトレクチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、各薬剤の IC₅₀ 値は、表 12 のとおりであった。

表 12 TRK 融合タンパクを発現させた Ba/F3 細胞株に対する増殖抑制作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)					
	LMNA-TRKA		TEL-TRKB		TEL-TRKC	
	耐性変異なし	G595R*	耐性変異なし	G639R*	耐性変異なし	G623R*
本薬	<0.2	0.4	<0.2	0.6	<0.2	0.39
エヌトレクチニブ	0.5	705	<0.5	1,834	0.6	1,623
ラロトレクチニブ	4	1,024	10.9	3,000	10.2	3,239

n=1、*：耐性変異型

¹⁷⁾ *SDC4* 遺伝子のエクソン 2 と *ROS1* 遺伝子のエクソン 32 が融合

¹⁸⁾ *TEL* 遺伝子のエクソン 5 と *NTRK3* 遺伝子のエクソン 13 が融合

3.1.5.1.3 ALK 融合タンパクを有する細胞株 (CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

NPM-ALK 融合遺伝子を有する Karpas299 細胞株を用いて、本薬、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ及びロルラチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、①本薬、②クリゾチニブ、③セリチニブ、④アレクチニブ及び⑤ロルラチニブの IC₅₀ 値 (n=1) は、それぞれ①23.7、②40、③7.3、④25.6 及び⑤1.6 nmol/L であった。

各種 *EML4-ALKv1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を用いて、本薬、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ及びロルラチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、各薬剤の IC₅₀ 値は、表 13 のとおりであった。

表 13 *EML4-ALKv1* を発現させた Ba/F3 細胞株に対する増殖抑制作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)						
	耐性変異なし	耐性変異型					
		G1202R	L1196M	F1174C	C1156Y	L1152P	G1269S
本薬	21.1	20.5	74	54.2	24	60.1	430.4
クリゾチニブ	69.8	359.4	918.1	114.4	475	343.1	1,415
セリチニブ	8.7	388	52.2	210.4	414	630.6	51.6
アレクチニブ	13.7	606.9	120.8	58.1	108	>5,000	161.7
ロルラチニブ	0.9	1,000	11.3	2	30	1,500	85.1

n=1

3.1.5.2 *in vivo*

3.1.5.2.1 ROS1 融合タンパクを有する細胞株 (CTD 4.2.1.1-9、4.2.1.1-10、4.2.1.1-11)

SDC4-ROS1 融合遺伝子を導入した NIH3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日として、平均腫瘍体積が約 100 mm³ に達した時点から、本薬 15 又は 50 mg/kg が BID で 26 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 31 日目において、対照群¹⁹⁾ と比較して、いずれの用量群でも統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも p<0.001、二元配置反復測定分散分析)。

耐性変異 (G2032R) を有する *CD74-ROS1* 融合遺伝子を導入した NIH3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日として、平均腫瘍体積が約 200 mm³ に達した時点から、本薬 3、15 又は 75 mg/kg が BID で 7 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 14 日目において、対照群¹⁹⁾ と比較して、本薬 15 及び 75 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (それぞれ p<0.001 及び p<0.0001、二元配置反復測定分散分析)。

CD74-ROS1 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日として、平均腫瘍体積が約 200 mm³ に達した時点から、本薬 15 又は 75 mg/kg が BID で 12 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 19 日目において、対照群¹⁹⁾ と比較して、いずれの用量群でも統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも p<0.0001、二元配置反復測定分散分析)。

耐性変異 (G2032R) を有する *CD74-ROS1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日として、平均腫瘍体積が約 200 mm³ に達した時点から、本薬 15 又は 75 mg/kg が BID で 11 日間経口投与され、腫瘍

¹⁹⁾ 1%ポリソルベート 80、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液が投与された。

体積が算出された。その結果、第 21 日目において、対照群¹⁹⁾と比較して、いずれの用量群でも統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p < 0.0001$ 、二元配置反復測定分散分析)。

3.1.5.2.2 TRK 融合タンパクを有する細胞株 (CTD 4.2.1.1-13、4.2.1.1-15)

TPM3-NTRK1 融合遺伝子を有する KM12 細胞株を皮下移植したヌードマウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日として、平均腫瘍体積が約 100 mm^3 に達した時点から、本薬 15 又は 75 mg/kg が BID で 7 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 14 日目において、対照群¹⁹⁾と比較して、いずれの用量群でも統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p < 0.05$ 、二元配置反復測定分散分析)。

耐性変異 (G595R) を有する *LMNA-NTRK1* 融合遺伝子を導入した NIH3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (8 又は 10 例/群) を用いて、本薬及びエヌレクトチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日として、平均腫瘍体積が約 240 mm^3 に達した時点から、本薬 3、15 若しくは 60 mg/kg 又はエヌレクトチニブ 60 mg/kg が BID で 8 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、各薬剤を 5 日間経口投与した第 9 日目²⁰⁾において、対照群¹⁹⁾と比較して、本薬のすべての用量群及びエヌレクトチニブ群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (本薬 3 mg/kg で $p < 0.001$ 、本薬 15 及び 60 mg/kg 並びにエヌレクトチニブで $p < 0.0001$ 、二元配置反復測定分散分析)。また、第 12 日目において、エヌレクトチニブ群と比較して本薬 15 及び 60 mg/kg で高い腫瘍増殖抑制作用が認められた (それぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ 、二元配置反復測定分散分析)。

3.1.5.2.3 ALK 融合タンパクを有する細胞株 (CTD 4.2.1.1-18、4.2.1.1-19)

EML4-ALKv1 融合遺伝子を導入した NIH3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日として、平均腫瘍体積が約 100 mm^3 に達した時点から、本薬 15 又は 50 mg/kg が BID で 12 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 17 日目において、対照群¹⁹⁾と比較して、いずれの用量群でも統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p < 0.0001$ 、二元配置反復測定分散分析)。

耐性変異 (G1202R) を有する *EML4-ALKv1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日として、平均腫瘍体積が約 200 mm^3 に達した時点から、本薬 15 又は 75 mg/kg が BID で 17 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 31 日目において、対照群¹⁹⁾と比較して、いずれの用量群でも統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (それぞれ $p < 0.001$ 及び $p < 0.0001$ 、二元配置反復測定分散分析)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-1)

44 種類の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の阻害作用が、放射性標識したリガンド等を用いて検討された。その結果、本薬 $10 \text{ } \mu\text{mol/L}$ において 50% 以上の阻害作用が認められた受容体等は、ヒトアデノシン A_{2A} 受容体、ラット L 型 Ca イオンチャネル及びヒト LCK であり、 IC_{50} 値 ($n=1$) はそれぞれ 6.3、3.5 及び $0.11 \text{ } \mu\text{mol/L}$ であった。

²⁰⁾ 対照群では 5 日間投与後 (第 9 日目) に安楽死処分させたため、第 9 日目の腫瘍体積を用いて検定が実施された。

申請者は、本薬の臨床使用時に、当該受容体等、並びに ROS1、TRK 及び ALK 以外のキナーゼ（表 6）に対する本薬の阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性について、以下のように説明している。

- ヒトアデノシン A_{2A} 受容体及びラット L 型 Ca イオンチャネルの IC₅₀ 値は、本薬の臨床用量投与時の平均 C_{max} における血漿中非結合形本薬濃度（0.066 μmol/L）²¹⁾ の 95 及び 53 倍に相当することを考慮すると、ヒトアデノシン A_{2A} 受容体及びラット L 型 Ca イオンチャネルに対する本薬の阻害作用が安全性上問題となる可能性は低い。
- 本薬 10 μmol/L において 50%以上の阻害作用が認められた LCK を含む、ROS1、TRK 及び ALK 以外の本薬が阻害作用を示すキナーゼ（表 6）に対する本薬の阻害作用が臨床問題となる可能性について、薬理試験に基づいて考察することには限界があることから、臨床試験成績を踏まえて検討する必要がある（7.R.3 参照）。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラットを用いた 91 日間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬 5、15、40 又は 50 mg/kg²²⁾ を QD で投与した際の一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 40 及び 50 mg/kg 群において運動失調及び振戦が認められた。

申請者は、中枢神経系障害について、臨床試験においても中枢神経系障害に関連する有害事象が認められていること（7.R.3.4 参照）から、添付文書等を用いて注意喚起する予定である旨を説明している。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1）

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 1、3、10 及び 30 μmol/L の影響が検討された。その結果、hERG カリウム電流の阻害率（平均値±標準偏差、n=3）は、それぞれ 3±2.4、13±1.2、27±1.7 及び 70±0.5% であり、IC₅₀ 値は 18 μmol/L であった。

3.3.2.2 心筋イオンチャネルに及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1）

ヒト Nav1.5 又は Cav1.2 をそれぞれ発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各種心筋イオンチャネルに対する本薬 10 及び 30 μmol/L の影響が検討された。その結果、本薬 10 μmol/L において Nav1.5 及び Cav1.2 に対する阻害作用は認められなかった。また、本薬 30 μmol/L による①Nav1.5 及び②Cav1.2 の阻害率（n=2、個別値）は、それぞれ①15%及び 10%未満並びに②33%及び 37%であった。

3.3.2.3 心拍数及び心電図に及ぼす影響

カニクイザルを用いた 91 日間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、心拍数及び心電図（RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

²¹⁾ 国際共同第 I / II 相試験（TRIDENT-1 試験）の第 I a 相パートにおいて、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等に本薬 160 mg を BID 投与した際の本薬の C_{max}（514 ng/mL）及び血漿タンパク非結合形分率（4.6%）（4.2.2 参照）から算出した値

²²⁾ 雌に対して本薬 40 mg/kg が投与され、投与 18 日目から休薬、投与 25 日目から 30 mg/kg で減量投与された。雄に対して本薬 50 mg/kg が投与され、投与 21 日目から休薬、投与 25 日目から 40 mg/kg で減量投与された。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

ラットを用いた 91 日間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 5、15、40 又は 50 mg/kg²²⁾ を QD で投与した際の呼吸系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 40 mg/kg 以上の用量群において呼吸数増加、40 mg/kg 群において努力性呼吸が認められた。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する有効性及び既承認の ROS-TKI との薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

ROS1 融合遺伝子は、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC の発癌(形質転換)に重要な原因遺伝子 (oncogenic driver) であり、*ROS1* 融合タンパクを介した MAPK 経路等のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化されることで、細胞増殖の亢進等が引き起こされると考えられる (Nat Rev Clin Oncol 2021; 18: 35-55、Biochim Biophys Acta 2009; 1795: 37-52 等)。また、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC では CD74-*ROS1* が高頻度に認められ、EZR-*ROS1*、SDC4-*ROS1* 等の *ROS1* 融合タンパクの発現も報告されている (Nat Rev Clin Oncol 2021;18:35-55)。

本薬は、*ROS1* キナーゼドメイン内の ATP 結合部位に結合し (Cancer Discov. 2018;8:1227-36)、*ROS1* のリン酸化を阻害することにより、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる (3.1.1 及び 3.1.2 参照)。*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、*ROS1* 融合遺伝子による発癌機序及び本薬の作用機序に加え、本薬は CD74-*ROS1* を含む複数の *ROS1* 融合タンパクを発現させた細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.5.1.1 及び 3.1.5.2.1 参照) 等を考慮すると、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC に係る効能・効果で承認されているクリゾチニブ及びエヌトレクチニブと比較した本薬の薬理学的特性について、下記のとおりである。

- 本薬、クリゾチニブ及びエヌトレクチニブは、いずれも *ROS1* に対する阻害作用を示すことに加え、ALK に対しても阻害作用を示す点では同一である。
- クリゾチニブは *ROS1* 及び ALK に対する阻害作用と比べて TRKA、TRKB 等に対する阻害作用が弱い (「ザーコリカプセル 200mg、同 250mg」初回承認申請時添付資料) 一方、本薬及びエヌトレクチニブは TRKA 及び TRKB に対して *ROS1* 及び ALK と同程度の阻害作用を示す (「令和 3 年 1 月 19 日付け審査報告書 ヴァイトラックピカプセル 25 mg、同カプセル 100 mg、ヴァイトラックピ内用液 20 mg/mL」参照) 点は異なる。
- 本薬は、クリゾチニブ及びエヌトレクチニブに対する耐性変異として報告されている G2032R 及び D2033N 変異 (N Engl J Med 2013; 368: 2395-401、Clin Cancer Res 2016; 22: 2351-8 等) 及び L2026M 変異 (Nat Rev Clin Oncol 2021; 18: 35-55 等) を有する *ROS1* 融合タンパクを発現させた細胞株に対して、増殖抑制作用を示した (3.1.2、3.1.5.1.1 及び 3.1.5.2.1 参照)。

なお、本薬に対する耐性変異として、本薬投与中に病勢進行が認められた、ROS1-TKI の治療歴のある ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 6 例において、G2032R 又は L2086F 変異（それぞれ 5 例又は 1 例）が認められ、G2032R 変異を有する患者 2 例においては F2004I 又は L2026M 変異を有していたことが報告されている（N Engl J Med 2024; 390: 118-31）。しかしながら、耐性変異について検討された症例数は限られていることから、本薬に対する耐性獲得機序は明らかになっておらず、更なる検討が必要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、本薬に対する耐性獲得機序の詳細については、現時点では不明な点が残されており、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット、サル等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

サル血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：2.00 ng/mL）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：331 ng Eq./g）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌性サルに本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 20 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 14）。本薬を経口投与した際の BA は 14%であった。

表 14 本薬の PK パラメータ（雌性サル、単回静脈内又は経口投与）

投与量 (投与経路)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	Vd (L/kg)
2 mg/kg (静脈内)	3	—	—	2,764±233.1	10.7±2.1	252±28.2	11.4±1.7
20 mg/kg (経口)	3	722.7±42.1	2.0 (2.0, 2.0)	3,743±284.1	29.4±9.6	—	—

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 5、15 又は 50 mg/kg を QD91 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 15）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は検討された用量範囲において用量比を下回って増加した。本薬の曝露量が用量比を下回って増加した理由について、申請者は本薬の用量の増加に伴い消化管内における本薬の溶解が飽和したこと起因すると考える旨を説明している。

表 15 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、91 日間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)		t _{max} ^{*1} (h)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	5	4	46.7±22.3	54.6±18.3	2.0 (1, 4)	4.0 (2, 8)	548±233	706±166
	15	4	110±85.5	121±40.9	—	4.0 (4, 4)	1,110±411	1,490±422
	50	6	300±175	166±51.5	4.0 (4, 12)	4.0 (2, 4)	3,000±1,470	1,650±366
91	5	4	94.4±34.8	100±49.2	2.0 (1, 2)	2.0 (1, 4)	855±105	1,040±371
	15	4	189±74.1	173±38.4 ^{*2}	1.0 (1, 4)	2.0 (2, 12) ^{*2}	1,630±625	2,020±206 ^{*2}
	50	6	294±115	267±54.4	4.0 (2, 8)	2.0 (2, 8)	3,910±1,220	2,390±673

平均値±標準偏差、*1：中央値 (最小値, 最大値)、*2：n=3、—：算出せず

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、P-gp 阻害剤 (ペラパミル 100 μmol/L) 存在下における本薬 10 μmol/L の P_{app A→B} 及び P_{app B→A} はそれぞれ、15.3×10⁻⁶ 及び 16.3×10⁻⁶ cm/秒であった。申請者は、高膜透過性のワルファリンの P_{app A→B} 及び P_{app B→A} がそれぞれ 25.0×10⁻⁶ 及び 17.7×10⁻⁶ cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雌雄有色ラットに ¹⁴C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、雌雄有色ラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値を示した。放射能の組織/血液中濃度比が特に高値を示したのは、肝臓、有色皮膚、腎皮質、腎臓及びぶどう膜 (最高値は雄性ラットでそれぞれ 21.5、13.8、12.5、10.4 及び 5.7、並びに雌性ラットでそれぞれ 25.4、69.2、5.51、5.42 及び 8.59) であった。雄性ラットの肝臓及び雌性ラットの包皮腺を除く、いずれの組織においても、放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限未満となった。メラニン含有組織であるぶどう膜及び有色皮膚の放射能濃度は、雄性ラットでそれぞれ投与 168 時間後及び 72 時間後、並びに雌性ラットでそれぞれ投与 72 時間後及び 168 時間後までに定量下限未満となったこと等から、申請者は、本薬又は本薬の代謝物のメラニンに対する選択的な結合は示唆されていない旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬 (2 μmol/L) を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク非結合形分率は、それぞれ 4.2、5.1、7.9、7.4 及び 4.6% であった。

ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 又はヒト α1-酸性糖タンパク (0.5 mg/mL) と本薬 (0.3~2 μmol/L) を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの本薬の結合形分率は、それぞれ 95.2~96.0 及び 7.6~10.5% であった。以上より、申請者は、ヒト血漿中において、本薬は主にヒト血清アルブミンに結合する旨を説明している。

4.2.3 血球移行性

ヒトの血液と本薬 (0.1~10 µmol/L) を 37°C で 15 分インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血液/血漿中濃度比は 0.50~0.60 であった。以上より、申請者は、ヒトにおける本薬の血球への分布は限定的であると考える旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、催奇形性が認められたこと (5.5 参照) 等から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と本薬 (5 µmol/L) を 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても主に未変化体が検出され、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。ヒトの肝細胞における代謝物として M1 (ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体)、M2 (ジヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体) 及び M3 (ヒドロキシ体) が検出された。

また、遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) と本薬 (1 µmol/L) を NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、CYP3A4 存在下における本薬の $t_{1/2}$ は 3.9 分であり、検討された他の CYP 分子種の存在下における本薬の $t_{1/2}$ は 180 分以上であった。当該結果から、申請者は、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示唆された旨を説明している。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M5 (ヒドロキシ体) が認められた (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 75.1 及び 17.6%)。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの尿中には、主に M5 が認められた (投与放射能に対する割合は 1.13%)。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体が認められた (投与放射能に対する割合は 78.4%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には、主に M2、M15 (ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体) 及び M16 (ジヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体) が認められた (投与放射能に対する割合は 2.15%²³⁾)。

²³⁾ M2、M15 及び M16 は共溶出したため、各代謝物の合計を投与放射能に対する割合として記載した。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 2.00 及び 94.00%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与した際の投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 3.61、81.31 及び 10.27%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（分子量：355、logP 値：3.49）、本薬が BCRP の基質であること（4.5.3 参照）等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

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

下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2C8、CYP2C9、CYP3A 及び UGT1A1 阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。なお、本薬と CYP3A の基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.068～50 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質²⁴⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 9.36、5.72、12.6 及び 12.3 $\mu\text{mol/L}$ ²⁵⁾ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.068～50 $\mu\text{mol/L}$ ）を NADPH 非存在下又は存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質²⁶⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- 肝ミクロソームと本薬（0.1～100 $\mu\text{mol/L}$ ）を UGT 分子種（1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）の基質²⁷⁾ 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討

²⁴⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、トルブタミド、*S*-メフェニトイン及びブフラロール、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

²⁵⁾ CYP3A に対する IC_{50} 値は CYP3A の基質としてテストステロンを用いた際の IC_{50} 値。なお、ミダゾラムを用いた際の IC_{50} 値は 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

²⁶⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、トルブタミド、*S*-メフェニトイン、ブフラロール及びミダゾラムが用いられた。

²⁷⁾ UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 の基質として、それぞれエストラジオール、スリンダクスルホン、トリフルオペラジン、ナフトール、プロポフェール及びナロキソンが用いられた。

された。その結果、本薬は UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.60、29.0、46.4、35.7 及び 48.7 µmol/L であった。一方、UGT1A3 の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

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

下記の検討結果を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。なお、本薬と CYP3A の基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト初代培養凍結肝細胞を本薬 (0.3~75 µmol/L) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬存在下における CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ陽性対照²⁸⁾ の 76.0~462 及び 24.8~54.1% であった。一方、CYP1A2 の mRNA 発現量には、明確な増加は認められなかった。
- ヒト初代培養凍結肝細胞を本薬 (0.025~30 µmol/L) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (2C8、2C9 及び 2C19) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬存在下における CYP2C8、2C9 及び 2C19 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ陽性対照²⁹⁾ の 27.8~88.4、211~326³⁰⁾ 及び 24.4~96.5% であった。

4.5.3 トランスポーター

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

下記の検討結果等から、本薬は P-gp、BCRP 及び MATE2-K の基質であることが示された。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬 (10 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、①P-gp 阻害剤及び BCRP 阻害剤非存在下、②P-gp 阻害剤 (ベラパミル 100 µmol/L) 存在下、並びに③BCRP 阻害剤 (ノボビオシン 50 µmol/L) 存在下で、それぞれ①7.3、②1.1 及び③3.3 であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (1~10 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、OAT1、OAT3、OCT1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K 非発現細胞に対する各トランスポーターの発現細胞株における本薬の取込み量の比の最大値は、それぞれ 2.91、7.18、3.16、3.59、4.30 及び 4.96 であった。一方、OCT2 又は OATP1B1 非発現細胞株に対する OCT2 又は OATP1B1 発現細胞株における本薬の取込み量の比はいずれも 2 未満であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株及びヒト BSEP を発現させたベシクルを用いて、各トランスポーターの阻害剤存在下及び非存在下での本薬 (1 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、MATE2-K 非発現細胞株に対

²⁸⁾ CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 µmol/L)、フェノバルビタール (750 µmol/L) 及びリファンピシン (20 µmol/L) が用いられた。

²⁹⁾ CYP2C8、2C9 及び 2C19 の陽性対照として、リファンピシン (20 µmol/L) が用いられた。

³⁰⁾ 検討に用いた 3 ドナーの肝細胞のうち、2 ドナーの肝細胞における結果

する MATE2-K 発現細胞株における本薬の取込み量の比は、MATE2-K 阻害剤非存在下と比較して MATE2-K 阻害剤存在下で 50%以上減少した。一方で、その他の各トランスポーター非発現細胞株に対する各トランスポーター発現細胞株における本薬の取込み量の比は、各トランスポーターの阻害剤非存在下と比較して各トランスポーターの阻害剤存在下で 50%以上の減少は認められなかった。

また、下記の検討結果に加え、本薬 160 mg を投与した際の本薬の C_{max} ($2.1 \mu\text{mol/L}^{31)}$ 、消化管における本薬濃度の推定値 ($1,801 \mu\text{mol/L}$) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。

- Caco-2 細胞株及びヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質³²⁾ の輸送に対する本薬 ($0.25\sim 60 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質の輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 16.7 及び $6.90 \mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質³³⁾ の輸送に対する本薬 ($0.3\sim 100 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 42.7、15.2、50.7、2.35、25.3、4.13 及び $0.726 \mu\text{mol/L}$ であった。

4.R 機構における審査の概略

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

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬による CYP2C8、CYP2C9、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の阻害、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導、並びに BCRP 及び MATE2-K を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、臨床使用時に、本薬による CYP2C8、CYP2C9、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の阻害、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現することが示唆された (4.5.1、4.5.2 及び 4.5.3 参照)。

また、*in vitro* 試験の結果から、本薬は P-gp、BCRP 及び MATE2-K の基質であることが示された (4.5.3 参照)。

しかしながら、国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) において CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の基質並びに BCRP 及び MATE2-K の阻害剤との併用により、有害事象の発現状況への特段の影響は認められなかったことを考慮すると、

³¹⁾ 国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) の第 I c 相パートにおいて、本薬 160 mg を QD で食後に投与した際の定常状態における本薬の C_{max} (747 ng/mL)

³²⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれロペラミド ($10 \mu\text{mol/L}$) 及びエストロン-3-硫酸塩 ($10 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

³³⁾ OAT1 の基質として ³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 ($20 \mu\text{mol/L}$)、OAT3 の基質として ³H 標識したエストロン-3-硫酸塩 ($14.5 \mu\text{mol/L}$)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ¹⁴C 標識したメトホルミン ($100 \mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として ³H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド ($0.02 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

当該基質及び阻害剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えることから、当該併用に関する注意喚起は不要と考える。

なお、本薬と CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の基質との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験を実施予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、実施予定の臨床試験の結果を含め、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、現時点で得られている情報について添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤並びに P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用」及び「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

ラット (CTD 4.2.3.1-1) 及びサル (CTD 4.2.3.1-2) を用いて、本薬の急性毒性が評価された (表 16)。ラット及びサルにおいて検討した最高用量まで本薬に関連した死亡は認められず、経口投与における本薬の概略の致死量は、ラット及びサルで 1000 mg/kg 超と判断された。ラット及びサルにおいて、単回投与後の急性症状は認められなかった。

表 16 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	急性毒性に関連する主な所見	概略致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0*1、400、600、800、1000	なし	>1000	4.2.3.1-1
雌雄カニクイザル	経口	0*1、30、100、300、1000	なし	>1000	4.2.3.1-2

*1 : 0.5%カルボキシメチルセルロース、1%ポリソルベート-80 水溶液

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 28 及び 91 日間反復投与毒性試験が実施された (表 17)。91 日間反復経口投与時の無毒性量は 15 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与したときの本薬の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}) は雄で 7,190 ng・h/mL、雌で 20,500 ng・h/mL であり、臨床曝露量 (6,320 ng・h/mL)³⁴⁾ と比較して雄で約 1.1 倍、雌で約 3.2 倍であった。主な全身毒性又は異常所見として、以下の所見が認められた。

- 一般状態悪化に伴う死亡
- 運動失調・振戦
- 皮膚所見 (擦過傷、痂皮形成、びらん、潰瘍、炎症性変化)、並びに当該所見と関連する血液・血液生化学パラメータの変動及び骨髓顆粒球系細胞増加
- 骨髓細胞減少及び当該所見と関連する下記の所見

³⁴⁾ ヒトに本薬 160 mg を BID 投与したときの定常状態における本薬の AUC_{0-24h} (6.2.1.1 参照)

- 赤血球系パラメータ低値
- 骨髄巨核細胞増加及び血小板数高値
- 血中リンパ球数低値及びリンパ系組織におけるリンパ球減少

表 17 ラット反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	28日間 + 回復 28日間	雄： 0 ^{*1} 、30、100/50 ^{*2} 、300 雌： 0 ^{*1} 、6、20、60	<p>【雄】 <u>死亡例</u> 300：10/16例 100：2/16例 皮膚擦過傷・痂皮^{*5}、体重・摂餌量低値、腹臥位、鼻周囲付着物、削瘦、振戦、立毛、呼吸速迫、開脚、陰茎伸長、円背位、活動性低下、運動失調、傾斜姿勢、皮膚弾力性喪失、姿勢不保持、皮温低下、粗毛</p> <p><u>生存例</u> ≥30：鼻周囲赤色付着物^{*6}、皮膚擦過傷・痂皮^{*5}、皮膚びらん・潰瘍・肉芽・表皮過形成・過角化、白血球数低値^{*7}、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・リンパ球数・好酸球数^{*7}・好塩基球数低値^{*7}、血小板数高値、好中球数・単球数高値^{*8}、RDW 高値、APTT 短縮^{*8}、血中総蛋白・グロブリン高値^{*8、9}、A/G 比低値^{*8}、 ≥100/50：削瘦、立毛、傾斜姿勢、振戦、腹臥位、網状赤血球数高値、骨髄細胞減少 300：活動性低下、開脚、陰茎伸長、円背位、皮膚弾力性低下、皮膚冷感、姿勢不保持、呼吸速迫、摂餌量・体重低値、骨髄顆粒球過形成 100/50：流涎、眼周囲付着物、運動失調 30：プロトロンビン時間短縮^{*8}</p> <p>【雌】 <u>死亡例</u> 60：10/16例 皮膚擦過傷・痂皮^{*5}、摂餌量・体重低値、腹臥位、鼻周囲付着物、削瘦、振戦、立毛、呼吸増加、呼吸困難</p> <p><u>生存例</u> ≥6：削瘦^{*9}、皮膚擦過傷・痂皮^{*5}、皮膚びらん・潰瘍・肉芽、表皮過形成・過角化、白血球数・赤血球数低値、ヘモグロビン・ヘマトクリット・リンパ球数・好酸球数・好塩基球数低値、血小板数・単球数高値^{*8} ≥20：網状赤血球数低値、APTT 短縮^{*8}、血中アルブミン・A/G 比低値^{*8} 60：腹臥位、立毛、呼吸速迫、摂餌量低値、骨髄細胞減少・顆粒球過形成 20：好中球数^{*8}・RDW 高値、</p> <p>回復性あり</p>	雄：30 雌：20	4.2.3.2-2
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	91日間 + 回復 28日間	0 ^{*1} 、5、15、50/40 ^{*3} (雄)、40/30 ^{*4} (雌)	<p><u>死亡例</u> 50/40：2/20例 (雄) 40/30：8/20例 (雌) 摂餌量・体重低値、運動失調、削瘦、振戦、易刺激性、脱力、皮膚擦過傷・痂皮^{*5}、蒼白、呼吸数・努力性呼吸増加</p> <p><u>生存例</u> ≥5：皮膚擦過傷・痂皮^{*5}、皮膚びらん・潰瘍、ヘモグロビン低値、単球数高値^{*8}、脾臓リンパ球減少、血小板数高値^{*8}、骨髄巨核球増加 (雌雄)、APTT 短縮^{*8} (雄)、赤血球数・ヘマトクリット・リンパ球数・好酸球数低値 (雌) ≥15：好塩基球数低値 (雌雄)、赤血球数・ヘマトクリット・リンパ球数低値、胸腺リンパ球減少 (雄)、フィブリノーゲン高値^{*8}、アルブミン低値^{*8} (雌) 50/40 (雄)：摂餌量・体重低値、好中球数・好酸球数低値、血中グロブリン高値^{*8}、下顎・腸間膜リンパ節リンパ球減少 40/30 (雌)：摂餌量低値、下顎・腸間膜リンパ節・胸腺リンパ球減少</p> <p>回復性あり</p>	15	4.2.3.2-3

*1：1%ポリソルベート 80、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液、*2：投与 20 日目から休薬、投与 22 日目から 50 mg/kg に減量投与、*3：投与 21 日目から休薬、投与 25 日目から 40 mg/kg に減量投与、*4：投与 18 日目から休薬、投与 25 日目から 30 mg/kg に減量投与、*5：申請者は過剰な遊び行動に起因する所見と判断、*6：100/50 mg/kg 投与群を除く、*7：300 mg/kg 投与群の雄又は 60 mg/kg 投与群の雌を除く、*8：申請者は皮膚擦過傷に伴う炎症に関連する所見と判断、*9：20 mg/kg 投与群を除く

カニクイザルを用いた 28 及び 91 日間反復投与毒性試験が実施された (表 18)。91 日間反復経口投与時の無毒性量は 5 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与したときの本薬の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}) は 946 ng・h/mL (雌雄合算平均) であり、臨床曝露量と比較して 1 倍未満であった。主な全身毒性又は異常所見として、一般状態悪化に伴う死亡、小腸・大腸に粘膜腺過形成、亜急性・慢性炎症に関連する水様便と炎症に関連した変化、赤血球系パラメータ低値、胸腺小型化・血中及びリンパ系組織におけるリンパ球減少が認められた。

表 18 カニクイザル反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	経口	28 日間 + 回復 28 日間	0* ¹ 、10、 30、100	<u>死亡例</u> 100 : 1/6 例 (雄) 背臥位、活動性低下、皮膚冷感、水様便、体重低値、脱水、総蛋白・アルブミン・グロブリン高値* ² 、胸腺小型化、リンパ組織リンパ球減少、肝細胞グリコーゲン枯渇、膵臓腺房細胞萎縮、甲状腺コロイド増加、骨髄顆粒球過形成 <u>生存例</u> ≥30 : ヘマトクリット低値 (雌雄)、水様便、ヘモグロビン低値 (雄)、赤血球数低値、胸腺リンパ球減少 (雌) 100 : 胸腺小型化・重量低値 (雌雄)、赤血球数低値、網状赤血球数低値、胸腺リンパ球減少 (雄)、ヘモグロビン低値 (雌) 回復性あり	30	4.2.3.2-5
雌雄 カニクイザル	経口	91 日間 + 回復 28 日間	0* ¹ 、5、 15、50	<u>死亡例</u> 15 : 1/4 例 (雌) 脱水、軟・水様便、側臥位、空腸・回腸粘膜過形成・絨毛萎縮、空腸・回腸亜急性/慢性炎症、空腸細菌叢、リンパ組織リンパ球減少、脾臓濾胞・胸腺皮質リンパ球枯渇 <u>生存例</u> ≥5 : 盲腸単核細胞浸潤・亜急性/慢性炎症* ³ 、結腸・直腸単核細胞浸潤 (雌雄)、盲腸・結腸・直腸粘膜過形成、結腸亜急性/慢性炎症* ⁴ 、(雄)、ヘモグロビン・網状赤血球数低値、直腸亜急性/慢性炎症* ⁴ (雌) ≥15 : 赤血球数・ヘマトクリット低値、胸腺リンパ球枯渇 (雌雄)、ヘモグロビン・網状赤血球数・単球数低値 (雄)、水様便、血中グロブリン高値* ² 、直腸粘膜過形成 (雌) 50 : 水様便、白血球数・好中球数高値* ² 、血中グロブリン高値* ² (雄) 15 : 直腸亜急性/慢性炎症 (雄)、結腸粘膜過形成・亜急性/慢性炎症 (雌) 回復性あり	5	4.2.3.2-6

*1 : 1%ポリソルベート 80、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液、*2 : 申請者は、消化管の炎症に関連する所見と判断、*3 : 50 mg/kg 投与群の雌を除く、*4 : 15 mg/kg 投与群を除く

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒトリンパ芽球由来細胞株及びラットを用いた小核試験が実施された (表 19)。in vitro 小核試験で異数性及び in vivo 小核試験で小核誘発性が認められたことから、申請者は、本薬は小核誘発能を有する旨を説明している。

表 19 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0*1、15、50、150、500、1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	小核 試験	ヒトリンパ芽球由来細胞 株 (TK6 細胞)	S9 - (27 時間) S9 + (4 時間)	0*1、0.3、0.4 µg/mL 0*1、12、14 µg/mL	陽性 異数性 誘発	4.2.3.3.1-2
in vivo	小核 試験	雄ラット (Sprague Dawley)、 骨髄、単回、経口	/	0*2、500、1,000、2,000 mg/kg (24 時間後)	陽性	4.2.3.3.2-1
				0*2、2,000 mg/kg (48 時間後)		
	雄ラット (Sprague Dawley)、 骨髄、単回、経口	0*2、20、50、100 mg/kg (24 時間後)		陰性	4.2.3.3.2-2	
		0*2、20、50、100 mg/kg (48 時間後)				

*1：DMSO、*2：1%ポリソルベート 80、0.5% カルボキシメチルセルロース水溶液

5.4 がん原性試験

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

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄生殖器への影響がラット及びサルを用いた反復投与毒性試験（表 17 及び表 18）で評価され、異常所見は認められなかった。妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 20）。胚・胎児に対する主な毒性所見として胎児体重低値及び外表奇形が認められた。

表 20 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与 経路	投与 期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付 資料 CTD
胚・胎児 発生に 関する 予備 試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～ 17 日 帝王切開： 妊娠 21 日	0*1、2、6、12、 20	親動物 ≥6：摂餌量高値 ≥12：頸部・胸部皮膚擦過傷・痂皮 胚・胎児発生 ≥12：後肢異常回転*2 20：体重低値	—*3	4.2.3.5.2-1

*1：1%ポリソルベート 80、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液、*2：奇形所見、*3：無毒性量は評価されていない

申請者は、上記の試験成績及び遺伝毒性試験で小核誘発能（5.3 項）が認められたことを踏まえると、本薬は胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性があることから、以下の対応を行う旨を説明している。

- 胚・胎児発生毒性試験の成績について添付文書等を用いて医療現場に情報提供する。
- 添付文書において下記の注意喚起を行う。
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること

- 妊娠可能な女性について本薬投与中及び投与終了後2カ月間³⁵⁾は適切な避妊を行うよう指導すること

5.6 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 21）。生後 12 日目から 70 日目までの 59 日間反復経口投与時の無毒性量は 1 mg/kg と判断された。主な全身毒性所見として、一般状態悪化に伴う死亡、運動失調・活動性低下及び体重・大腿骨長の低値が認められた。

表 21 幼若動物毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (Sprague Dawley)	経口	生後 12 日～40 日	0 ^{*1} 、0.1、0.3、1、3、10、30	死亡及び途中屠殺例 10：10/10 例（雌雄） 30：10/10 例（雌雄） 運動失調、活動性低下、努力性呼吸、呼吸数低値、体温低下、後肢開脚 生存例 ≥3：摂餌量・体重・体重増加量低値（雌雄） ^{*2}	— ^{*4}	4.2.3.5.4-1
雌雄幼若ラット (Sprague Dawley)	経口	生後 12 日～70 日 +回復 28 日	0 ^{*1} 、0.3、1、3	3：摂餌量・体重・体重増加量低値、血小板数高値、大腿骨長低値（雌雄）、膣開口遅延 ^{*3} （雌） 回復期間 3：大腿骨長低値（雌雄） その他所見について回復性あり	1	4.2.3.5.4-2

*1：1%ポリソルベート 80、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液、*2：0.1 及び 0.3 mg/kg 投与群は投与開始時の体重が規定範囲外であったことから、体重、摂餌量及び器官重量は評価から除外された、*3：体重低値に伴う二次的な影響と判断、*4：無毒性量は未評価

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 光安全性試験

有色ラットを用いた光安全性試験が実施された（表 22）。光毒性を示唆する所見は認められなかったことから、申請者は、本薬の光毒性の懸念は低いと考える旨を説明している。

表 22 光安全性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ラット (Long Evans)	0 ^{*1} 、100、300、1,000 mg/kg/日、3 日間経口投与した後に UVA (10.29～10.54 J/cm ²) 及び UVB (145～148 mJ/cm ²) を照射	異常なし	4.2.3.7.7-1

*1：1%ポリソルベート 80、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液

5.R 機構における審査の概略

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

5.R.1 中枢神経系への影響について

申請者は、成熟及び幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において認められた振戦、運動失調等の中枢神経系への影響を示唆する所見（5.2 及び 5.6 項）について、以下のように説明している。

³⁵⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）及び本薬の生殖発生毒性を踏まえ、本薬のヒトでの t_{1/2} (40.3 時間) (CTD5.3.3.5-2) を考慮して設定された。

- TRK ファミリーに属するキナーゼは、中枢神経系及び末梢神経系で高発現し、神経細胞の発生及び分化への関与が報告されていることから (J Neurobiol 1994; 25: 1386-403、Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1996; 351: 365-73)、当該所見は本薬による TRK 阻害に関連した所見と考える。
- 臨床試験における中枢神経系への影響は軽度であり (7.R.3.4 項参照)、用量調節及び標準的な処置により管理可能であったことに加え、投与対象となる疾患の重症度を考慮すると、本薬による治療のベネフィットはリスクを上回ると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は申請者の説明を了承した。成熟及び幼若ラットを用いた反復投与毒性試験における中枢神経系への影響を示唆する所見の発現状況、並びに本薬が TRK 阻害作用を有することを踏まえると、無毒性量以下でも認められた皮膚擦過傷等の中枢神経系への影響を示唆する所見 (5.2 項) についても本薬による影響と考える。なお、当該毒性所見に関するヒトにおける安全性については、臨床試験における中枢神経系障害の発現状況等を踏まえ、「7.R.3.4 中枢神経系障害」の項で議論する。

5.R.2 骨髄及び免疫系への影響について

申請者は、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与試験において認められた骨髄細胞の減少、赤血球系パラメータの低下、並びに血中及びリンパ系組織におけるリンパ球減少 (5.2 項) について、本薬の臨床試験において、貧血、好中球数減少等が認められている (7.R.3.5 項参照) もの、Grade 3 以上の事象の発現は限られていること等から、特別な注意喚起は不要と考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は、申請者の説明を了承した。反復投与毒性試験における骨髄及び免疫系への影響を示唆する所見の発現状況を踏まえると、無毒性量以下で認められた骨髄及び免疫系への影響を示唆する所見 (5.2 項) についても本薬による影響と考える。当該毒性所見に関するヒトにおける安全性については、臨床試験における血液障害の発現状況等を踏まえ、「7.R.3.5③ 血液障害」の項で引き続き議論する。

5.R.3 消化管への影響について

申請者は、カニクイザルを用いた反復投与において認められた、小腸・大腸における粘膜過形成、絨毛萎縮、亜急性及び慢性炎症、便異常等の消化管への影響を示唆する所見 (5.2 項) について、TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第 II 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者において便秘、悪心等の有害事象が認められているものの (表 23)、Grade 3 以上の事象の発現は限られていることから、特別な注意喚起は不要と考える旨を説明している。

表 23 いずれかの集団において 10%以上に認められた胃腸障害の発現状況 (TRIDENT-1 試験 第Ⅱ相パート、ROSI 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	ROSI-TKI 未治療 EXP-1 107 例		ROSI-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害*	78 (72.9)	4 (3.7)	130 (63.4)	5 (2.4)
便秘	49 (45.8)	0	66 (32.2)	0
悪心	17 (15.9)	0	39 (19.0)	2 (1.0)
下痢	11 (10.3)	1 (0.9)	28 (13.7)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

機構は、申請者の説明を了承した。なお、反復投与毒性試験における消化管への影響を示唆する所見の発現状況を踏まえると、無毒性量以下で認められた消化管への影響を示唆する所見 (5.2 項) についても本薬による影響と考える。

5.R.4 男性患者の避妊について

申請者は、男性患者における避妊について、以下のように説明している。

本薬を服用した男性患者の精液を介して本薬に曝露された女性パートナーにおける本薬の推定血中曝露量は、ラットを用いた小核試験 (5.3 項) の無毒性量 (100 mg/kg/日) での本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}) 及び胚・胎児発生毒性試験 (5.5 項) の無作用量 (6 mg/kg/日) での妊娠ラットの推定曝露量 (AUC_{0-24h}) のそれぞれ 10,290 倍及び 1,790 倍と推定され、本薬を服用した男性患者の精液を介した発生毒性のリスクは低いと考える。しかしながら、TRK シグナル伝達の変化をもたらす先天性変異を有するヒトに関する文献報告 (Hum Mutat 2001; 18: 462-71、J Biol Chem 2016; 291: 21363-74) 並びに本薬の異数性誘発能及び胚・胎児発生毒性を踏まえると、本薬の潜在的な発生毒性は否定できないことから、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者においては、一定期間適切な避妊を行うよう指導する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

添付文書において毒性試験で認められた本薬の異数性誘発能及び胚・胎児発生毒性に係る情報提供は必要と考えるものの、本薬の精液を介した発生毒性については一定の安全域が確保されていると考えることから、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して避妊を行うよう指導する意義は低いと考える。

5.R.5 幼若動物における中枢神経系及び骨に対する影響について

申請者は、幼若動物において認められた①振戦及び運動失調等の中枢神経系に対する影響及び②回復期間終了後も認められた大腿骨長低値について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 幼若動物において成熟動物を用いた反復投与毒性試験よりも低用量から認められたことから、幼若動物の方が本薬の中枢神経系に対する影響に関して感受性が高いことが示唆された。
- ② 当該所見と関連する病理組織学的変化は認められていないものの、本薬が幼若動物の骨に対して直接的な影響を及ぼす可能性は否定できない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は、申請者の説明を了承した。幼若動物において、成熟動物よりも低用量から中枢神経系への影響が認められたこと、及び骨への影響が認められたことについては医療現場に適切に情報提供すべきと考える。また、本薬の投与対象を小児に拡大する場合には、中枢神経系及び骨に対する影響について、臨床試験においてモニタリングを実施する等、慎重に検討する必要がある。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の PK 等は、本薬のカプセル剤、経口服液剤及び注射剤を用いて検討された（表 24）。なお、市販予定製剤は 40 mg カプセルである。

ヒト血漿及び尿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法（定量下限：それぞれ 1.0 及び 0.5 ng/mL）により行われた。

表 24 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含有する注射剤	海外第 I 相試験 (09 試験)
¹⁴ C 標識体を含有する経口服液剤	海外第 I 相試験 (09 試験)
カプセル剤 (160 mg)	海外第 I 相試験 (14 試験)
市販予定カプセル剤 (40 mg)	海外第 I 相試験 (09 試験、10 試験、11 試験及び 14 試験)、国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験)

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-2 : 11 試験 <2020 年 12 月～2021 年 3 月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 160 mg を空腹時³⁶⁾ 又は高脂肪食³⁷⁾ の摂取開始 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 14 日間とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 2.489 [2.098, 2.953] 及び 1.562 [1.368, 1.783] であった。

6.1.2 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

胃内 pH が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。申請者は、本薬の溶解度が pH による明確な影響を受けなかったこと (pH 1.2～7.4 の範囲において 0.006～0.008 mg/ml) を考慮すると、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

³⁶⁾ 少なくとも投与前 10 時間及び投与後 4 時間の絶食

³⁷⁾ 総カロリー 916 kcal のうち、56%は脂質由来であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : TRIDENT-1 試験 第 I a 相用量漸増パート<2017 年 2 月~2022 年 12 月>)

進行固形癌患者 44 例 (PK 解析対象は 42 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、改変空腹時³⁸⁾ に以下のとおり経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

- 第 1 日目に本薬 40、80、160 又は 240 mg を単回投与後、第 4 日目から本薬 40、80、160 又は 240 mg を QD で投与
- 第 1 日目に本薬 160 又は 200 mg を単回投与後、第 4 日目から本薬 160 又は 200 mg を BID で投与

本薬の PK パラメータは表 25 のとおりであった。なお、本薬 160 mg を QD で経口投与した際の本薬の蓄積率³⁹⁾ は、0.672 であった。申請者は、反復投与により本薬の蓄積率が低下した理由について、本薬が CYP3A4 の発現を誘導することにより本薬の PK に影響を及ぼした可能性がある旨を説明している。

表 25 本薬の PK パラメータ

用法	用量 (mg)	測定日 ^{*1} (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
QD	40	1	6	312 (44.6)	2.04 (1.97, 4.00)	2,760 (67.0)	28.4 (40.9)
		18	5	370 (42.3)	1.08 (1.00, 2.20)	2,720 (27.0)	—
	80	1	6	333 (43.3)	2.04 (1.07, 5.95)	3,160 (76.7)	21.7 (15.1)
		18	6	515 (51.7)	2.00 (1.00, 2.13)	3,550 (56.0)	—
	160	1 ^{*3}	18	714 (46.7)	3.01 (1.00, 7.83)	6,870 (59.0)	20.1 (33.6) ^{*4}
		18	7	433 (51.1)	2.00 (1.17, 4.17)	4,500 (72.7)	—
	240	1	10	1,190 (74.6)	2.05 (0.97, 5.88)	13,200 (90.3)	20.5 (31.7) ^{*5}
		18	6	720 (29.1)	2.10 (2.00, 6.00)	6,250 (20.5)	—
BID	160	1 ^{*3}	18	714 (46.7)	3.01 (1.00, 7.83)	6,870 (59.0)	20.1 (33.6) ^{*4}
		18	8	514 (37.3)	2.04 (1.42, 4.05)	6,320 (39.4)	—
	200	1	2	271, 373	2.03, 2.07	2,610, 2,700	15.4, 31.6
		18	2	328, 408	1.00, 2.00	3,180, 5,740	—

幾何平均値 (幾何変動係数%) (2 例の場合は個別値)、— : 算出せず、*1 : 単回投与開始からの日数、*2 : 中央値 (最小値、最大値)、*3 : 160 mg QD 投与群と 160 mg BID 投与群の併合、*4 : 17 例、*5 : 7 例

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 09 試験<2020 年 7 月~8 月>)

健康成人 7 例 (PK 解析対象は 7 例) を対象に、本薬の絶対的 BA 及びマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 日目に本薬 160 mg を単回経口投与し、その 1.75 時間後に ¹⁴C 標識体 100 µg を単回静脈内投与、第 16 日目に ¹⁴C 標識体 160 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

本薬の AUC_{inf} から算出した絶対的 BA は 45.7% であった。

第 16 日目の ¹⁴C 標識体 160 mg 投与 168 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、84.3%) 。

³⁸⁾ 少なくとも投与前 1 時間及び投与後 2 時間の間水以外の飲食を禁止

³⁹⁾ 第 1 日目の AUC₀₋₂₄ に対する第 18 日目の AUC₀₋₂₄ の比

第 16 日目の本薬 160 mg 投与 672 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、%）は、それぞれ 4.84 及び 88.8 であった。第 16 日目の ^{14}C 標識体 160 mg 投与 240 時間後までの糞中において、主に未変化体、M4（水和体）及び M5（ヒドロキシ体）が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 50.6、13.0 及び 7.11%）。

6.2.3 薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-1：10 試験<2020 年 10 月～2021 年 2 月>、5.3.5.2-2：TRIDENT-1 試験 サブスタディ<2017 年 2 月～2022 年 12 月>）

本薬と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に健康成人を対象とした臨床試験が実施された（表 26 及び表 27）。

表 26 併用薬が本薬の PK に及ぼす影響（本薬の被相互作用薬としての検討）

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数*1	幾何平均値の比*2 [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{inf}
10	第 1 及び 15 日目に 80 mg を単回投与	イトラコナゾール (強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤)	第 11～21 日目に 200 mg を QD	16/16	2.67 [2.32, 3.09]	6.89 [6.26, 7.59]
	第 1 及び 18 日目に 160 mg を単回投与	リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤)	第 11～24 日目に 600 mg を QD	14/14	0.209 [0.180, 0.244]	0.084 [0.073, 0.097]

*1：併用時/非併用時、*2：非併用時に対する併用時の比

表 27 本薬が併用薬の PK に及ぼす影響（本薬の相互作用薬としての検討）

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数*1	幾何平均値の比*2 [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{inf}
TRIDENT-1	第 3～16 日目に 160 mg QD、第 17 日目以降 160 mg を BID	ミダゾラム (CYP3A 基質)	第 1 及び 24 日目に 5 mg を単回投与	6/10	0.521 [0.383, 0.711]	0.310 [0.205, 0.467]

*1：併用時/非併用時、*2：非併用時に対する併用時の比

申請者は、上記の結果を踏まえ、以下のように説明している。

- 強い CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量の低下が認められ、本薬と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用には注意が必要と考えることから、当該内容を注意喚起する。
- 弱い CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、当該併用投与に関する注意喚起は不要と考える。
- 本薬との併用によりミダゾラムの曝露量の低下が認められ、CYP3A 基質との併用には注意が必要と考えることから、当該内容を注意喚起する。

なお、本薬と P-gp 阻害剤及び CYP3A 阻害剤との併用については、「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.4 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (09 試験) の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと (6.2.2.1 参照)
- PPK 解析 (6.2.7 参照) により腎機能⁴⁰⁾ の程度別に本薬の曝露量を推定した結果、腎機能が正常な患者 (332 例)、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 139 及び 27 例) における、本薬の①C_{max,ss} 及び②C_{ave,ss} の幾何平均値は、それぞれ①544、665 及び 615 ng/mL 並びに②330、385 及び 354 ng/mL であり、腎機能の程度により本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったこと
- 国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) における腎機能⁴⁰⁾ の程度別の有害事象の発現状況は、下記のとおりであり、腎機能と有害事象の発現状況に明確な関連はないと考えられたこと
 - 腎機能が正常な患者 (346 例)、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 145 及び 28 例) における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③Grade 3 以上の有害事象、④本薬の投与中止に至った有害事象、⑤本薬の休薬に至った有害事象及び⑥本薬の減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①4.0、6.9 及び 7.1%、②35.8、36.6 及び 46.4%、③51.7、51.0 及び 57.1%、④7.2、10.3 及び 17.9%、⑤45.4、51.0 及び 42.9%、並びに⑥29.5、45.5 及び 42.9% であった。

6.2.5 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について以下のように説明している。

- 下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者について本薬の用量調節は不要と考える。
 - PPK 解析 (6.2.7 参照) により肝機能⁴¹⁾ の程度別に本薬の曝露量を推定した結果、肝機能が正常な患者 (442 例)、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者 (それぞれ 57 及び 1 例) における、本薬の①C_{max,ss} 及び②C_{ave,ss} の幾何平均値は、それぞれ①576、620 及び 398 ng/mL 並びに②343、373 及び 190 ng/mL であり、肝機能の程度により本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったこと
 - 国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) における肝機能⁴¹⁾ の程度別の有害事象の発現状況は下記のとおりであり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で有害事象の発現状況に明確な差異はないと考えられたこと
 - ✧ 肝機能が正常な患者 (456 例) 及び軽度の肝機能障害を有する患者 (59 例) における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③Grade 3 以上の有害事象、④本薬の投与中止に至った有害事象、⑤本薬の休薬に至った有害事象及び⑥本薬の減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①5.3 及び 1.7%、②36.6 及び 32.2%、③51.8 及び 49.2%、④9.0 及び 6.8%、⑤46.5 及び 50.8%、並びに⑥34.6 及び 35.6% であった。
- 本薬は主に肝代謝により消失すること (6.2.2.1 参照) に加え、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験が実施されていないことを考慮すると、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要と考えることから、当該内容を添付文書で注意喚

⁴⁰⁾ eGFR (mL/min/1.73 m²) が①90 以上、②60 以上 90 未満及び③30 以上 60 未満の場合、それぞれ①正常、②軽度及び③中等度とされた。

⁴¹⁾ 総ビリルビン及び AST が基準値上限以下の場合は正常、総ビリルビンが基準値上限以下かつ AST が基準値上限超、又は総ビリルビンが基準値上限超 1.5 倍以下の場合は軽度、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下の場合は中等度、総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超の場合は重度とされた。

起する。なお、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験を実施する予定である。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) の第 I a 相、第 I c 相⁴²⁾ 及び第 II 相パートのデータに基づき、血漿中本薬濃度と Δ QTcF の関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度の上昇に伴い Δ QTcF が短縮する傾向が認められたものの、検討された用法・用量で本薬を投与した際の血漿中濃度の範囲内において、 Δ QTcF の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.7 PPK 解析

国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) (データカットオフ日: 2022 年 6 月 20 日) 及び海外第 I 相試験 (TPX-0005-08 試験⁴³⁾、09 試験、10 試験、11 試験、12 試験⁴⁴⁾ 及び 14 試験) で得られた本薬の PK データ (525 例、8,167 測定時点) に基づき構築された PPK モデルに、国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) の追加データ (データカットオフ日: 2022 年 12 月 19 日) 及び海外第 I / II 相試験 (CARE 試験⁴⁵⁾) で得られたデータが統合され、PPK モデルが更新された。以下には、更新後の PPK 解析の概要を記載する。

本薬の PK データ (644 例、9,220 測定時点) ⁴⁶⁾ に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.3)。なお、本薬の PK は、ラグタイムのある 1 次吸収過程及び非線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL、②Q 及び Vp、③Vc、並びに④KA 及び FI に対する共変量として、それぞれ①体重及び投与量、②体重、③体重及び疾患状態 (健康成人又は癌患者)、並びに④食事を組み込んだ初期モデルを改変 (CL に対する共変量として疾患状態 (健康成人又は癌患者) を考慮する等) したモデルを用いて、本薬の①CL、Q 及び CLMAX、②KA 及び FI に対する共変量として、①年齢及び②剤形 (カプセル又は懸濁液) が検討された。その結果、CLMAX に対する共変量として、年齢 (18 歳未満の場合のみ) が選択された。

⁴²⁾ 進行固形癌患者を対象に食後条件での本薬の PK 等を検討することを目的とした用量漸増パート

⁴³⁾ 健康成人を対象に本薬の経口懸濁剤と本薬のカプセル剤の比較及び BA を検討することを目的とした海外第 I 相試験

⁴⁴⁾ 健康成人を対象に本薬のカプセル剤における相対 BA を検討することを目的とした海外第 I 相試験

⁴⁵⁾ ALK、ROSI 又は NTRK 遺伝子異常を有する小児又は成人の悪性腫瘍患者を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした海外第 I / II 相試験

⁴⁶⁾ 解析対象とされた被験者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。体重: 70.6 (5.90, 169) kg、性別: 男性 344 例、女性 300 例、年齢: 51.5 (0.8, 93) 歳、人種: 白人 319 例、黒人 43 例、アジア人 245 例 (うち日本人 15 例)、その他 37 例、肝機能: 正常 582 例、軽度 59 例、中等度 1 例、不明 2 例、腎機能: 正常 448 例、軽度 157 例、中等度 33 例、不明 6 例、疾患状態: 健康成人 118 例、癌患者 526 例、剤形: カプセル剤 624 例、懸濁剤 20 例、注射剤 7 例

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) の ROS1-TKI による治療歴がない又は 1 つの ROS1-TKI による治療歴を有する ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の結果に基づき、本薬の曝露量⁴⁷⁾ (C_{avg}) と奏効率及び PFS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、奏効率が上昇する傾向及び PFS が延長する傾向が認められた。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量⁴⁷⁾ (C_{avg}) と有害事象 (Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の貧血、Grade 3 以上の有害事象、Grade 2 以上の神経学的有害事象⁴⁸⁾ 及び Grade 2 以上の減量又は休薬に至った有害事象) の累積発現割合との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 2 以上の浮動性めまい及び減量又は休薬に至った有害事象の累積発現割合が増加する傾向が認められた。

6.2.9 PK の国内外差

申請者は、以下の検討に基づき、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) の外国人患者を対象とした第 I a 相パート、及び第 II 相パートの日本人 lead in コホートにおける、改変空腹条件³⁸⁾ 下で第 1 日目に本薬 160 mg を単回投与後、第 4 日目から QD で反復投与した際の本薬の PK パラメータは表 28 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者の体重が軽いことに起因する⁴⁹⁾ と考えられる曝露量の差異 (外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向) が認められたものの、本薬の曝露量の分布は外国人患者と日本人患者で概ね重なっていた。
- PPK 解析の結果、人種は本薬の PK に影響する有意な共変量として選択されなかった (6.2.7 参照)。

表 28 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	対象	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-last} (ng·h/mL)
1	日本人	6	1,350 (46.4)	11,800 (44.4)
	外国人	18	714 (46.7)	9,030 (53.0)
17	日本人	6	816 (40.3)	5,810 (27.1)
18	外国人	7	433 (51.1)	4,340 (66.0)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用を除き受入れ可能と判断した。ただし、以下の臨床試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

⁴⁷⁾ PPK 解析 (6.2.7 参照) により推定された。

⁴⁸⁾ 呼吸困難、味覚異常、錯感覚及び運動失調

⁴⁹⁾ PPK 解析 (6.2.7 参照) では体重が有意な共変量として選択されており、当該 PPK 解析で推測した、成人固形癌患者に本薬 160 mg を 14 日間 QD 投与し、その後 BID 投与したときの定常状態の C_{max} 及び C_{ave} は、①47.8 kg、②70 kg 及び③104.9 kg の患者で、それぞれ①693 及び 399 ng/mL、②576 及び 344 ng/mL 並びに③473 及び 295 ng/mL であった。

- 中等度以上の肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討することを目的とした試験 (6.2.5 参照)

6.R.1 食事の影響について

申請者は、食事が本薬の PK に及ぼす影響について、海外第 I 相試験 (11 試験) の結果、高脂肪食後投与時に本薬の曝露量が上昇した (6.1.2.1 参照) もの、以下の点等から、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える旨を説明している。

- 本薬投与に係る食事条件を設定していない国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) の第 II 相パートにおいて、本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照)
- 曝露量と有効性及び安全性との関連を検討した結果 (6.2.8.1 及び 6.2.8.2 参照) を用いて、本薬を空腹時投与及び食後投与した際の奏効率及び Grade 2 以上の浮動性めまいの発現割合を予測した結果、明確な差異は認められなかったこと (表 29 及び表 30)
- 症例数が限られており検討には限界があるものの、国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) の第 I a 相パートにおいて改変空腹時に本薬 160 mg QD で投与した患者 (8 例) と、第 I c 相パートにおいて食後に本薬 160 mg QD で投与した患者 (6 例) における有害事象の発現割合を比較した結果は、下記のとおりであり、食事条件の差異による本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められないと考えること
 - ①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③Grade 3 以上の有害事象、④本薬の投与中止に至った有害事象、⑤本薬の休薬に至った有害事象及び⑥本薬の減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①0 及び 16.7%、②12.5 及び 83.3%、③25.0 及び 83.3%、④25.0 及び 16.7%、⑤12.5 及び 33.3%、並びに⑥0 及び 16.7%であり、重篤な事象及び Grade 3 以上の事象の発現割合について、食後投与の患者で高い傾向が認められたものの、本薬との因果関係の否定できない有害事象の発現割合 (①0 及び 0%、②0 及び 16.7%、③0 及び 16.7%、④0 及び 16.7%、⑤0 及び 16.7%、並びに⑥0 及び 16.7%) には明確な差異は認められなかったこと

表 29 本薬 160mg QD/BID 投与時の奏効率のモデル予測値

食事条件	ROS1-TKI による治療歴なし (71 例)	ROS1-TKI による治療歴あり (56 例)
空腹時	81.8 [74.3, 87.8]	40.4 [32.4, 52.5]
改変空腹時	86.8 [81.1, 91.5]	50.4 [41.4, 61.8]
食後	88.9 [84.1, 93.1]	55.5 [46.4, 66.2]
不明	85.0 [78.7, 90.1]	47.7 [37.8, 58.3]

中央値 [90%CI] (%)

表 30 本薬 160mg QD/BID 投与時の Grade 2 以上の浮動性めまい累積発現割合のモデル予測値

食事条件	15 日間	6 カ月間	12 カ月間
空腹時	4.5 [1.2, 16]	12 [3.3, 40]	13 [3.5, 42]
改変空腹時	6.1 [1.6, 24]	15 [4.1, 50]	16 [4.2, 51]
食後	6.8 [1.8, 28]	17 [4.6, 54]	18 [4.7, 55]
不明	5.6 [1.5, 22]	14 [3.8, 48]	15 [4.0, 49]

中央値 [90%CI] (%)

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との併用投与について、海外第 I 相試験（10 試験）の結果、イトラコナゾール（強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤）との併用により本薬の曝露量の増加が認められたこと（6.2.3 参照）を踏まえ、以下のように説明している。

上記の曝露量の増加に対する CYP3A 及び P-gp の各阻害作用の寄与の程度は不明であることから、CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤それぞれについて本薬との併用に関して注意喚起を行うのではなく、強い又は中程度の CYP3A の阻害作用と P-gp 阻害剤作用を併せ持つ薬剤と本薬との併用について注意喚起する。また、弱い CYP3A の阻害作用と P-gp 阻害剤作用を併せ持つ薬剤と本薬の併用については、本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いため、当該併用投与について注意喚起する必要はないと考える。なお、CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤それぞれと本薬との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験を実施予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

弱い CYP3A の阻害作用と P-gp 阻害剤作用を併せ持つ薬剤と本薬の併用については、上記の申請者の説明を了承した。

強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害剤作用を有する薬剤であるイトラコナゾールと本薬の併用投与時に本薬の曝露量（AUC）が約 6.89 倍に増加したこと、本薬が CYP3A 及び P-gp それぞれの基質であると考えられること（4.3.1 及び 4.5.3 参照）に加えて、CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤それぞれと本薬の併用投与時における本薬の曝露量の変化を検討した臨床試験成績は得られていないことを踏まえると、現時点において、CYP3A の阻害作用と P-gp 阻害剤作用を併せ持つ薬剤との併用のみについて注意喚起することの適切性は不明である。したがって、添付文書において、P-gp 阻害剤及び中程度以上の CYP3A 阻害剤それぞれとの併用について注意喚起することが適切と判断した。

また、CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤それぞれと本薬との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 31 に示す試験が提出された。

表 31 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	TRIDE NT-1	I / II	<p>< I 相 > <i>ROS1</i>、<i>NTRK</i> 又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者</p> <p>< II 相 > EXP-1 : <i>ROS1</i>-TKI による治療歴のない <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者</p> <p>EXP-2 : 1 つの <i>ROS1</i>-TKI 及び 1 つの白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者</p> <p>EXP-3 : 2 つの <i>ROS1</i>-TKI による治療歴のある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者</p> <p>EXP-4 : 1 つの <i>ROS1</i>-TKI による治療歴のある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者</p> <p>EXP-5 : <i>TRK</i>-TKI による治療歴のない <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の固形癌患者</p> <p>EXP-6 : <i>TRK</i>-TKI による治療歴のある <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の固形癌患者</p>	<p>< I 相 > I a : 44 I b : 28 I c : 21 サブスタディ : 10</p> <p>< II 相 > EXP-1 : 107 EXP-2 : 46 EXP-3 : 58 EXP-4 : 102 EXP-5 : 43 EXP-6 : 61</p>	<p>< I 相 > I a : (改変空腹時投与) 本薬 40~240 mg を QD 又は 160~200 mg を BID 経口投与</p> <p>I b : 本薬 40~160 mg を改変空腹時又は食後に単回経口投与後、本薬 40~160 mg を QD 改変空腹時経口投与</p> <p>I c : (食後投与) 本薬 120 若しくは 160 mg を QD、又は 160 mg を 7 日間 QD 経口投与後、160 mg を BID 経口投与</p> <p>サブスタディ : ミダゾラムとの併用において、本薬 160 mg を 14 日間 QD 経口投与後、160 mg BID で経口投与</p> <p>< II 相 > 本薬 160 mg を 14 日間 QD 経口投与後、160 mg BID で経口投与</p>	<p>I 相 : 忍容性 安全性 PK</p> <p>II 相 : 有効性 安全性</p>
参考	海外	09	I	健康成人	7	第 1 日目に本薬 160 mg を単回経口投与後に ¹⁴ C 標識体 100 µg を単回静脈内投与し、第 16 日目に ¹⁴ C 標識体 160 mg を単回経口投与	PK
	海外	10	I	健康成人	パート 1 : 16 パート 2 : 14	パート 1 : イトラコナゾールとの併用において、本薬 80 mg を単回経口投与 パート 2 : リファンピシンの併用において、本薬 160 mg を単回経口投与	PK
	海外	11	I	健康成人	14	本薬 160 mg を空腹時又は食後に単回経口投与	PK
	海外	14	I	健康成人	36	本薬 (40 mg カプセル又は 160 mg カプセル) 160 mg を空腹時又は食後に単回経口投与	PK

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3、5.3.5.2-4 : TRIDENT-1 試験 <2017 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 6 月 20 日、2022 年 12 月 19 日] >)

ROS1 融合遺伝子陽性⁵⁰⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象に、本薬投与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 19 の国又は地域、152 施設で実施された。

第 I 相パートでは *ROS1*、*NTRK* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者が対象とされ、第 II 相パートでは、表 32 に示す対象患者及び目標症例数が設定された。

表 32 第 II 相パートの対象患者及び目標症例数

コホート	対象患者	目標症例数
EXP-1	<i>ROS1</i> -TKI による治療歴のない <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (細胞傷害性抗悪性腫瘍剤又は免疫チェックポイント阻害剤による治療歴の有無は問わない)	55 ^{*1}
EXP-2	1 つの <i>ROS1</i> -TKI 及び 1 つの白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	60 ^{*2}
EXP-3	2 つの <i>ROS1</i> -TKI による治療歴があり、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤及び免疫チェックポイント阻害剤による治療歴がない <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 ^{*3}	40 ^{*4}
EXP-4	1 つの <i>ROS1</i> -TKI による治療歴があり、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤及び免疫チェックポイント阻害剤による治療歴がない <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	60 ^{*5}
EXP-5	TRK-TKI による治療歴のない <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者	55
EXP-6	TRK-TKI による治療歴のある <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者	40

*1 : 本薬の奏効率が 80% であった場合に、奏効率の 95%CI の下限が 66% (*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するクリゾチニブの奏効率 (クリゾチニブの USPI)) を上回る例数、*2 : 本薬の奏効率が 35% であった場合に、奏効率の 95%CI の下限が 23% (化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するドセタキセルとラムシルマブとの併用投与の奏効率 (ラムシルマブの USPI)) を上回る例数、*3 : 2019 年 11 月 13 日付け治験実施計画書第 7 版において、2 つの *ROS1*-TKI 及び 1 つの白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とすることとされたものの、当該患者に対する本薬の有効性が限定的であったことから、細胞障害性抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者を対象とする変更が行われた (2020 年 10 月 20 日付け治験実施計画書第 10 版)、*4 : 本薬の奏効率が 25% であった場合に、奏効率の 95%CI の下限が 10% (化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するドセタキセル又はペメトレキシドの奏効率 (ドセタキセル及びペメトレキシドの USPI)) を上回る例数、*5 : 本薬の奏効率が 50% であった場合に、奏効率の 95%CI の下限が 35% (化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法奏効率 (アルブミン懸濁型パクリタキセル、ペメトレキシド、ゲムシタビン、ドセタキセル及びベバシズマブの USPI)) を上回る例数

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

I a パート : 本薬 40、80、160 若しくは 240 mg を QD 又は 160 若しくは 200 mg を改変空腹時³⁸⁾ に BID 経口投与

I b パート : 本薬 40、80 又は 160 mg を改変空腹時又は食後に単回経口投与後、40、80 又は 160 mg を QD 改変空腹時経口投与

I c パート : (食後投与) 本薬 120 若しくは 160 mg を QD 経口投与、又は 160 mg を QD 経口投与し、7 日後の時点で忍容性に問題がない場合には、160 mg を BID 経口投与

サブスタディ : ミダゾラムとの併用において、本薬 160 mg を QD 経口投与し、14 日後の時点で忍容性に問題がない場合には、160 mg を BID 経口投与

⁵⁰⁾ 第 II 相パートでは、腫瘍組織検体を用いて NGS 法又は PCR 法によって判定された。

第Ⅱ相パート：本薬 160 mg を QD 経口投与し、14 日後の時点で忍容性に問題がない場合には、160 mg を BID 経口投与に増量可能（160 mg QD/BID 投与）

EXP-1 について、目標症例数とされた 55 例に到達することが見込まれたものの、他のコホートにおいては目標症例数に達していなかったこと等から、患者登録を継続するために、EXP-1 の有効性の主要な解析対象を最初に登録された 55 例とした上で、110 例までの登録が可能とされた（20 年 月 日付け治験実施計画書第 版）。また、本試験の第Ⅱ相パートの主要な解析は、第Ⅱ相パート開始時点で明確に規定されていなかったものの、20 年 月 日付け統計解析計画書初版において EXP-1 に最初に登録された 55 例の患者について、ベースライン後の最初の画像評価から 6 カ月以上の経過観察が完了した時点で実施することとされた。当該時点に該当する 20 年 月 日のデータカットオフに係る試験成績に基づく海外規制当局との議論の結果、EXP-1 に最初に登録された 55 例と、20 年 月 日時点でベースライン後の画像評価が 2 回実施された EXP-1 の患者 8 例について、ベースライン後の最初の画像評価から 6 及び 12 カ月以上の経過観察が終了した時点で有効性の解析を行うこととされ、2022 年 6 月 20 日及び 2022 年 12 月 19 日にデータカットオフが行われた。

本申請においては、上記の 2022 年 6 月 20 日及び 2022 年 12 月 19 日のデータカットオフに係る試験成績が提出された。目標症例数の設定、解析に至った経緯等を考慮すると、いずれのデータカットオフ時点の成績も統計学的な解釈は困難であるものの、両データカットオフ時点の奏効率に明確な差異は認められなかったことから（7.R.2.1 参照）、本報告書では 2022 年 12 月 19 日データカットオフの結果を中心に記載する。

本試験に登録された 520 例（I a パート：44 例、I b パート：28 例、I c パート：21 例、サブスタディ：10 例、第Ⅱ相パート：417 例（EXP-1：107 例、EXP-2：46 例、EXP-3：58 例、EXP-4：102 例、EXP-5：43 例、EXP-6：61 例））のうち、本薬が投与されなかった第Ⅱ相パートの EXP-3 の 1 例を除く 519 例が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 15 例）。また、有効性の解析対象は、第Ⅱ相パートの安全性解析対象のうち、ベースライン後の最初の画像評価から 12 カ月（EXP-1～4）又は 月（EXP-5 及び 6）以上経過観察可能であった患者 例（EXP-1：63 例、EXP-2：23 例、EXP-3：17 例⁵¹⁾、EXP-4：53 例、EXP-5： 例、EXP-6： 例）とされた。本報告書では、本申請の効能・効果を踏まえ、第Ⅱ相パートの成績については、EXP-1～4 の結果を中心に記載する。

I a 及び I c パートにおいて、本薬投与開始後 21 又は 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果 160 mg BID 投与群の 2/11 例（Grade 3 の呼吸困難/Grade 3 の低酸素症、及び Grade 3 の浮動性めまい）、240 mg QD 投与群の 1/8 例（Grade 3 の浮動性めまい）に DLT が認められた（いずれも I a パート）。DLT の発現状況、浮動性めまいの発現時期等を考慮し、RP2D は 160 mg QD/BID 投与と決定された（7.R.5.1 参照）。また、本試験の第Ⅱ相パートに登録された日本人患者のうち最初の 6 例（日本人 lead-in コホート）において本薬の忍容性が評価され、当該 6 例において DLT 評価期間とされた本薬投与開始後 28 日目までに DLT は認められず、日本人患者における本薬 160 mg QD/BID 投与の忍容性が確認された。

本試験の第Ⅱ相パートにおける主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率とされ、EXP-1～4 の結果は表 33 のとおりであった。

⁵¹⁾ 2020 年 3 月 23 日付け治験実施計画書第 9 版以前に登録された 2 つの ROS1-TKI 及び 1 つの白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者（表 32 の*3 参照）は除外された。

表 33 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、独立中央判定、2022年12月19日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	EXP-1 63 例	EXP-2 23 例	EXP-3 17 例	EXP-4 53 例
CR	7 (11.1)	1 (4.3)	1 (5.9)	3 (5.7)
PR	42 (66.7)	9 (39.1)	4 (23.5)	17 (32.1)
SD	11 (17.5)	6 (26.1)	3 (17.6)	22 (41.5)
PD	2 (3.2)	5 (21.7)	6 (35.3)	8 (15.1)
NE	1 (1.6)	2 (8.7)	3 (17.6)	3 (5.7)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	49 (77.8 [65.5, 87.3])	10 (43.5 [23.2, 65.5])	5 (29.4 [10.3, 56.0])	20 (37.7 [24.8, 52.1])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、第I相パートで20/103例(19.4%)、第II相パートで48/416例(11.5%)に認められ(うち、日本人患者における死亡は認められなかった)、疾患進行による死亡(第I相パート12例、第II相パート31例)を除く死因は、第I相パートで心停止2例、心肺停止、肺炎、敗血症、突然死、呼吸不全及び低酸素症各1例、第II相パートで死亡3例、肺炎、呼吸困難及び心停止各2例、心突然死、突然死、低酸素症、呼吸不全、心不全、播種性血管内凝固、振戦及び死因不明各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験4試験(09試験、10試験、11試験及び14試験)が提出され(表31参照)、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後一定期間⁵²⁾の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第I/II相試験(TRIDENT-1試験)の第II相パートのEXP-1~4であると判断し、当該コホートを中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について(令和3年12月10日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、TRIDENT-1試験の第II相パートのEXP-1~4等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

⁵²⁾ 09試験及び14試験：28日、10試験及び11試験：14日

7.R.2.1 有効性の解析時点及び解析対象について

申請者は、TRIDENT-1 試験の有効性に関する解析時点及び EXP-1 の解析対象について、以下のよう
に説明している。

TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートに係る 20 年 月 日付け統計解析計画書初版に規定された有効
性の解析時点に相当する時点は、20 年 月 日であり、EXP-1 の有効性解析対象は、20 年 月 日
日付け治験実施計画書第 版において最初に登録された 55 例と規定していた。下記の点を踏まえ、2022
年 12 月 19 日データカットオフの結果に基づき本薬の有効性を評価することは適切と考える。

- 20 年 月 日以降の各データカットオフの間で各コホートの奏効率には明確な差異が認められ
ていないこと（表 34）
- 長期間追跡することで奏効の持続性の評価がより適切に行えると考えること
- 2022 年 12 月 19 日データカットオフの結果では、他のデータカットオフ時点の結果より多くの 12
カ月以上の経過観察が終了した患者のデータを含めることができること

表 34 各データカットオフにおける奏効率の結果

データカットオフ	奏効率 (%)			
	EXP-1	EXP-2	EXP-3	EXP-4
20 年 月 日 ^{*1}	79.0 (49/62 例) ^{*2}	43.5 (10/23 例)	35.7 (5/14 例)	37.3 (19/51 例)
2022 年 6 月 20 日	77.8 (49/63 例)	43.5 (10/23 例)	29.4 (5/17 例)	37.7 (20/53 例)
2022 年 12 月 19 日	77.8 (49/63 例) ^{*3}	43.5 (10/23 例)	29.4 (5/17 例)	37.7 (20/53 例)

*1: 20 年 月 日時点で独立中央判定の結果が得られていた患者、*2: EXP-1 に最初に登録された 55 例のうち、独立
中央判定の結果が得られていた 54 例では、77.8 (42/54 例)、*3: EXP-1 に最初に登録された 55 例では、76.4 (42/55 例)

機構が考察した内容は以下のとおりである。

TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートの解析結果については、目標症例数が仮説検定の考え方に基づいて設
定されていないこと、有効性に関する解析時点が第Ⅱ相パートの開始後に規定されていること等を考慮
すると、統計学的な解釈を行うことは困難と考える。また、EXP-2~4 についてはいずれのデータカット
オフ時点でも事前に規定された症例数に達していないことを考慮すると、当該コホートの成績は過大評
価された可能性が否定できないと考える。

しかしながら、下記の点を踏まえ、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートの 2022 年 12 月 19 日データカッ
トオフ時点の提示された結果の臨床的意義を検討した上で、本薬の有効性について評価する方針とした。

- 上記の各データカットオフ時点の間で奏効率に大きな変動はないこと
- EXP-1 について、2022 年 12 月 19 日データカットオフの評価において最初に登録された 55 例の患
者と有効性解析対象とされた 63 例との間で奏効率に明確な差異はないこと（表 34）

7.R.2.2 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートにおける主要評価項目及び ROSI 融合遺伝子陽性の切除不
能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与の有効性について、以下のよう説明している。

TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートの対象患者においては、腫瘍の縮小によって腫瘍関連症状が改善され
ること（J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7、JAMA 2003; 290: 2149-58）等により生活の質の維持が期待でき、
奏効が得られることに臨床的な意義があると考えることから、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートの主要評
価項目として奏効率を設定した。

TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートにおける、奏効率の結果は表 33 のとおりであった。また、EXP-1 の有効性の解析対象のうち、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者及びある患者における奏効率は、それぞれ 82.4% (42/51 例) 及び 58.3% (7/12 例) であった。

TRIDENT-1 試験の EXP-1 における本薬の奏効率 [95%CI] (%) (77.8 [65.5, 87.3]) は、下記の既存治療の成績を上回る傾向が認められたことから、ROS1-TKI による治療歴のない ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与の臨床的意義はあると考える。

- 海外第Ⅰ相試験におけるクリゾチニブの奏効率 [95%CI] (%) が 66 [51, 79] であったこと (クリゾチニブの USPI)
- 2つの海外第Ⅰ相試験及び1つの国際共同第Ⅱ相試験の統合解析における、ROS1-TKI による治療歴のない ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するエヌトレクチニブの奏効率 [95%CI] (%) が 67.1 [59.3, 74.3] と報告されていること (J Clin Oncol 2021; 39: 1253-63)

また、下記の点等を考慮すると、ROS1-TKI による治療歴のある ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与の臨床的意義はあると考える。

- TRIDENT-1 試験の EXP-2 及び 4 における本薬の奏効率 [95%CI] (%) (EXP-2 : 43.5 [23.2, 65.5]、EXP-4 : 37.7 [24.8, 52.1]) は、それぞれ以下の既存治療の成績を上回る傾向が認められたこと
 - 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するラムシルマブとドセタキセルとの併用投与の奏効率は 22.9% であったこと (ラムシルマブの USPI)
 - 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法 (PD-1/PD-L1 阻害剤を除く) の奏効率は 30.1~35% と報告されていること (Ann Oncol 2007; 18: 317-23、N Engl J Med 2006; 355: 2542-50 等)
- EXP-2~4 の有効性解析対象のうち登録時点で ROS1-TKI に対する耐性変異を有していた患者に対しても奏効 (G2032R : 8/15 例、L2026M : 1/1 例、F2004I : 0/1 例、L2086F : 0/2 例、S1986F/S1986Y⁵³⁾ : 1/1 例) が認められたこと
- EXP-2~4 の有効性解析対象において、前治療歴として用いられた ROS1-TKI の薬剤別の奏効率 (%) の結果は、クリゾチニブによる治療歴のある患者で EXP-2 : 38.9 (7/18 例)、EXP-3 : 29.4 (5/17 例)、EXP-4 : 37.8 (17/45 例)、エヌトレクチニブによる治療歴のある患者で EXP-2 : 50.0 (2/4 例)、EXP-3 : 66.7 (2/3 例)、EXP-4 : 28.6 (2/7 例) であり、いずれの薬剤による前治療歴のある患者でも一定の奏効が認められたこと

なお、TRIDENT-1 試験の EXP-1~4 において、独立中央判定による標的病変の腫瘍径和の最良変化率はそれぞれ図 1~図 4 のとおりであった。また、独立中央判定による奏効持続期間⁵⁴⁾ の中央値 [95%CI] (カ月) は、推定不能 [25.6, 推定不能] (EXP-1)、8.03 [4.5, 推定不能] (EXP-2)、7.36 [3.5, 推定不能] (EXP-3)、及び 14.75 [7.5, 推定不能] (EXP-4) であった。

⁵³⁾ S1986F 及び S1986Y のいずれも認められた。

⁵⁴⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、RECIST ver.1.1 に基づき最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。

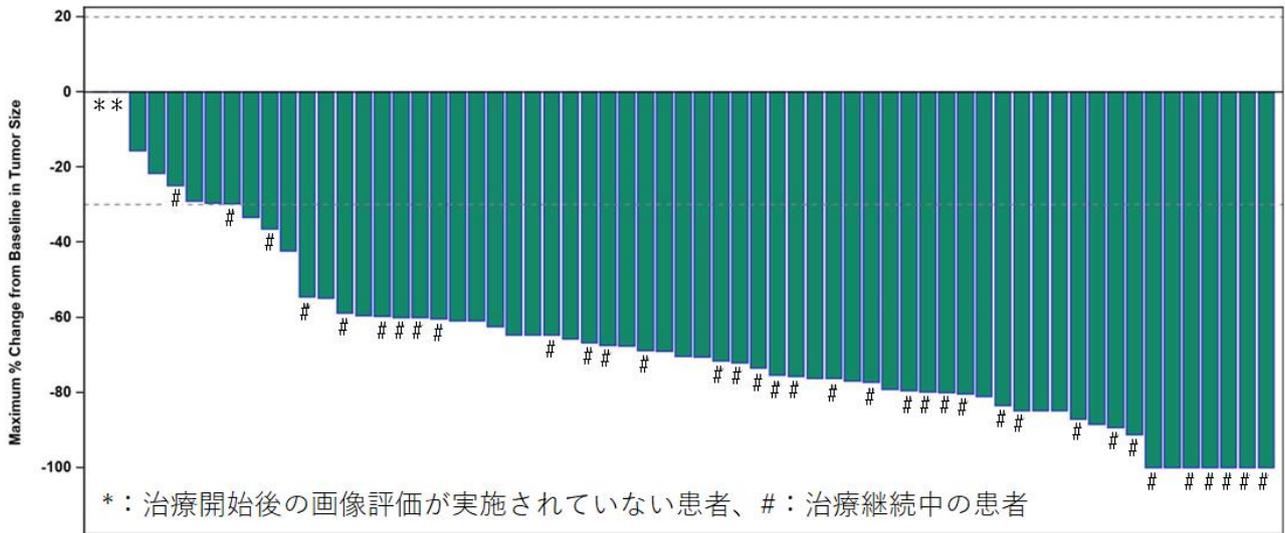


図1 腫瘍径（標的病変）の和の最良変化率
 (EXP-1、有効性の解析対象、独立中央判定、2022年12月19日データカットオフ)

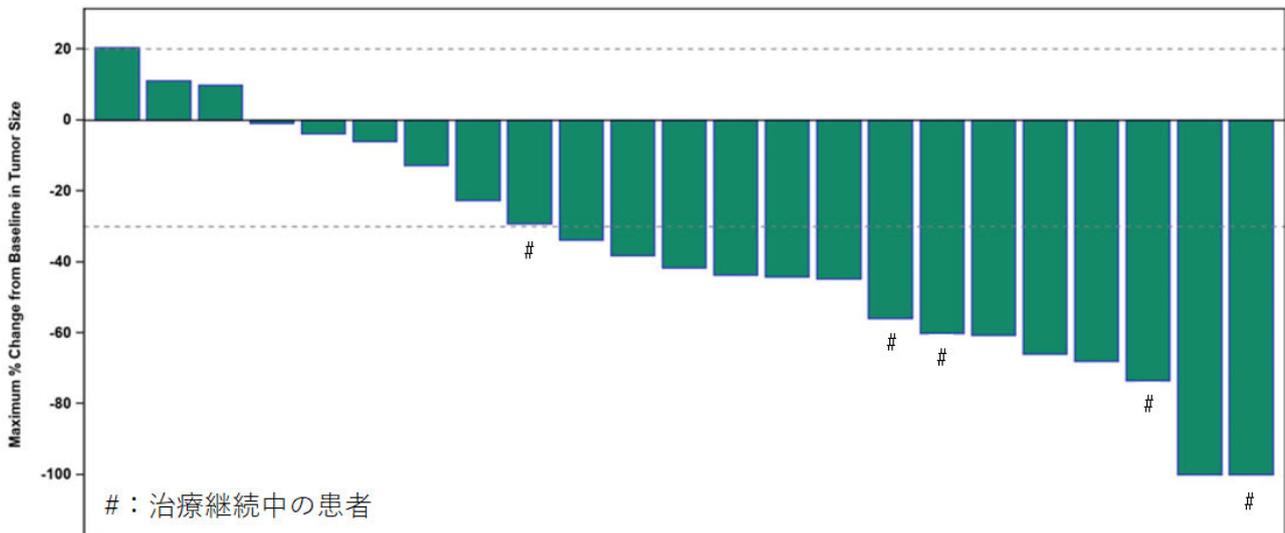


図2 腫瘍径（標的病変）の和の最良変化率
 (EXP-2、有効性の解析対象、独立中央判定、2022年12月19日データカットオフ)

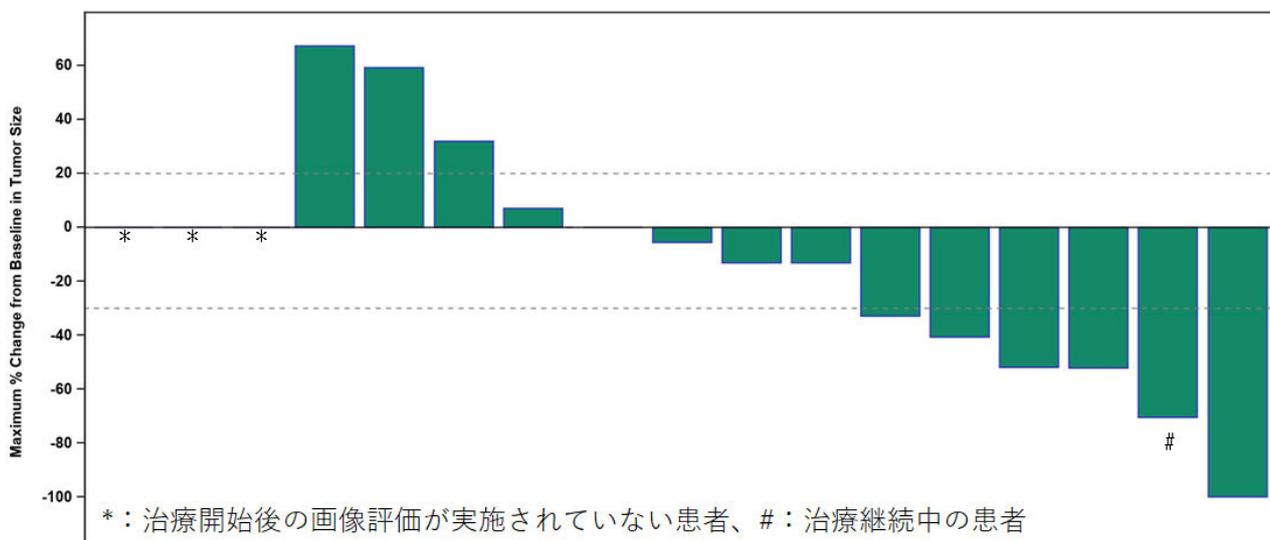


図3 腫瘍径（標的病変）の和の最良変化率
 (EXP-3、有効性の解析対象、独立中央判定、2022年12月19日データカットオフ)

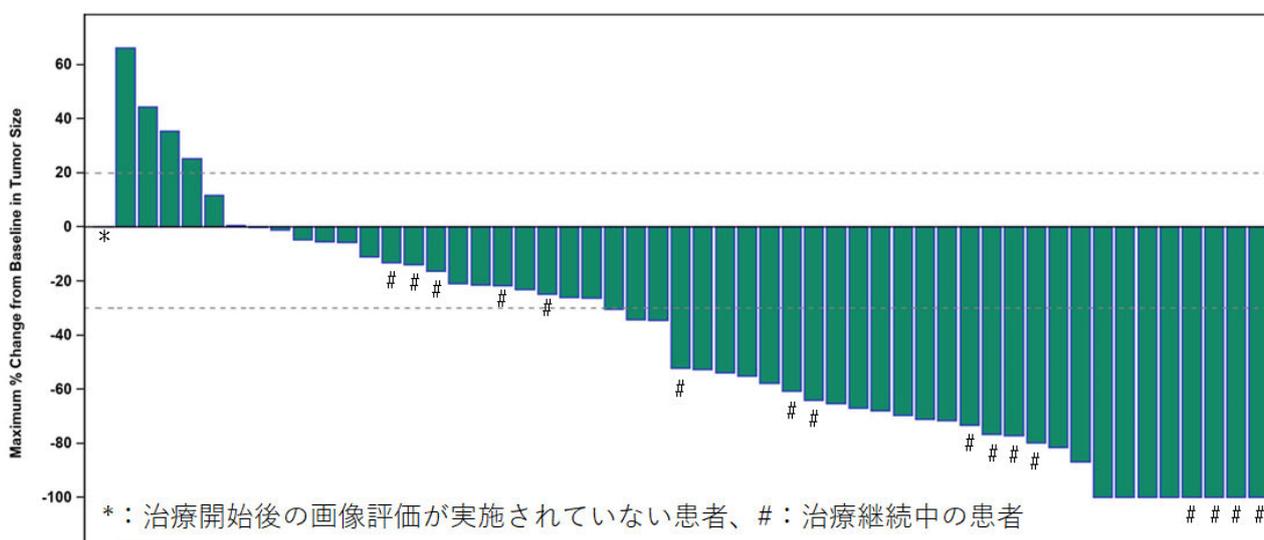


図4 腫瘍径（標的病変）の和の最良変化率
 (EXP-4、有効性の解析対象、独立中央判定、2022年12月19日データカットオフ)

さらに、TRIDENT-1 試験の第II相パートの有効性の解析対象に含まれた日本人患者3例の最良総合効果は、EXP-2でPR及びSD各1例、EXP-3でPR1例であった。

以上の臨床試験成績に加え、下記の点等を考慮すると、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して本薬の一定の有効性は示されたと考える。

- *ROS1* 融合遺伝子陽性のNSCLCにおいては、*ROS1* 融合遺伝子がNSCLCの発現に重要な原因遺伝子 (oncogenic driver) であると考えられており (Ann Oncol 2018; 29: iv192-iv237、Lung Cancer 2019; 130: 201-7)、本薬は*ROS1* キナーゼ活性を阻害する薬剤であること (3.R.1 参照)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TRIDENT-1 試験の第II相パートを主要な臨床試験とした*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者における本薬の有効性評価には、下記の点から限界がある。

- 真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、TRIDENT-1 試験の第 II 相パートの主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難であること
- TRIDENT-1 試験の有効性の解析結果について、統計学的な解釈は困難であること (7.R.2.1 参照)
- TRIDENT-1 試験の EXP-2~4 については事前に規定された症例数に達していないことを考慮すると、当該コホートの成績は過大評価された可能性が否定できないこと (7.R.2.1 参照)

しかしながら、下記の点等を踏まえると、日本人患者も含め *ROS1* 融合遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- TRIDENT-1 試験の EXP-1 における奏効率は、*ROS1*-TKI による治療歴のない患者に対する既存治療の奏効率と同程度であり、当該結果には臨床的意義があると考えられること
- TRIDENT-1 試験の EXP-2~4 における奏効率について、過大評価された可能性が否定できず、既存治療との比較には限界があるものの、既存の *ROS1*-TKI による治療歴のある患者及び *ROS1*-TKI に対する耐性変異を有する患者において一定の奏効が認められたことには、臨床的意義があると考えられること
- *ROS1* 融合遺伝子は *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられ、本薬は *ROS1* に対する阻害作用を有する薬剤であること
- 日本人患者においても奏効が認められ、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.9 参照)

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

機構は、以下に示す検討の結果、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD 及び中枢神経系障害であり、本薬投与にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対しても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、TRIDENT-1 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第 II 相パートに登録された *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における安全性の概要は表 35 のとおりであった。

表 35 安全性の概要 (TRIDENT-1 試験 第II相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例	ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例
全有害事象	107 (100)	203 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	57 (53.3)	93 (45.4)
死亡に至った有害事象*	2 (1.9)	10 (4.9)
重篤な有害事象	38 (35.5)	61 (29.8)
投与中止に至った有害事象	10 (9.3)	11 (5.4)
休薬に至った有害事象	59 (55.1)	94 (45.9)
減量に至った有害事象	51 (47.7)	58 (28.3)

*: 各患者の事象は、EXP-1 で死亡及び低酸素症各 1 例、EXP-2~4 で死亡、誤嚥性肺炎及び呼吸困難各 2 例、心停止、心不全、播種性血管内凝固及び突然死各 1 例

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第II相パートに登録された *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、発現割合の高かった有害事象は、表 36 のとおりであった。2% 以上に認められた死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 36 発現割合が高かった有害事象* (TRIDENT-1 試験 第II相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	ROS1-TKI 未治療	ROS1-TKI 既治療
	EXP-1 107 例	EXP-2~4 205 例
全有害事象		
浮動性めまい	75 (70.1)	119 (58.0)
味覚不全	66 (61.7)	93 (45.4)
便秘	49 (45.8)	66 (32.2)
貧血	45 (42.1)	72 (35.1)
錯感覚	45 (42.1)	62 (30.2)
AST 増加	31 (29.0)	40 (19.5)
運動失調	31 (29.0)	34 (16.6)
筋力低下	30 (28.0)	39 (19.0)
呼吸困難	29 (27.1)	53 (25.9)
ALT 増加	27 (25.2)	54 (26.3)
体重増加	26 (24.3)	24 (11.7)
血中 CK 増加	22 (20.6)	32 (15.6)
疲労	19 (17.8)	43 (21.0)
Grade 3 以上の有害事象		
血中 CK 増加	7 (6.5)	5 (2.4)
貧血	5 (4.7)	16 (7.8)
呼吸困難	4 (3.7)	13 (6.3)
重篤な有害事象		
低酸素症	4 (3.7)	3 (1.5)
肺臓炎	4 (3.7)	1 (0.5)
肺炎	3 (2.8)	8 (3.9)
呼吸困難	2 (1.9)	6 (2.9)
胸水	2 (1.9)	9 (4.4)
休薬に至った有害事象		
血中 CK 増加	10 (9.3)	3 (1.5)
筋力低下	9 (8.4)	10 (4.9)
浮動性めまい	7 (6.5)	13 (6.3)
呼吸困難	7 (6.5)	12 (5.9)
運動失調	6 (5.6)	5 (2.4)
減量に至った有害事象		
筋力低下	10 (9.3)	6 (2.9)
浮動性めまい	8 (7.5)	19 (9.3)
運動失調	7 (6.5)	8 (3.9)
血中 CK 増加	7 (6.5)	2 (1.0)

*:いずれかの集団で発現割合が以下に該当する事象を記載した。全有害事象:20%以上、Grade 3 以上の有害事象:5%以上、重篤な有害事象:2%以上、休薬に至った有害事象:5%以上、減量に至った有害事象:5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TRIDENT-1 試験において、発現割合が高かった全有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いことから、投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要があるものの、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象も含め、多くは本薬の休薬・減量・投与中止により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、TRIDENT-1 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第Ⅱ相パートに登録された *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 37 のとおりであった。

表 37 国内外の安全性の概要 (TRIDENT-1 第Ⅱ相パート、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 301 例
全有害事象	11 (100)	299 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	2 (18.2)	148 (49.2)
死亡に至った有害事象	0	12 (4.0)
重篤な有害事象	1 (9.1)	98 (32.6)
投与中止に至った有害事象	0	21 (7.0)
休薬に至った有害事象	6 (54.5)	147 (48.8)
減量に至った有害事象	7 (63.6)	102 (33.9)

TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートに登録された *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 38 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者において 10% 以上発現割合の高かった Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。また、日本人患者において死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 38 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象* (TRIDENT-1 試験 第Ⅱ相パート、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 301 例
全有害事象		
悪心	4 (36.4)	52 (17.3)
神経痛	3 (27.3)	36 (12.0)
COVID-19	3 (27.3)	30 (10.0)
白血球数減少	3 (27.3)	30 (10.0)
末梢性浮腫	3 (27.3)	28 (9.3)
好中球数減少	3 (27.3)	27 (9.0)
休薬に至った有害事象		
浮動性めまい	2 (18.2)	18 (6.0)
筋力低下	2 (18.2)	17 (5.6)
減量に至った有害事象		
浮動性めまい	4 (36.4)	23 (7.6)
筋力低下	2 (18.2)	14 (4.7)

*: 発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。全有害事象: 15% 以上、休薬に至った有害事象: 10% 以上、減量に至った有害事象: 10% 以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、TRIDENT-1 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合の高い事象が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象について外国人患者と比較して日本人患者での発現割合が明らかに高い傾向

は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、TRIDENT-1 試験における安全性の結果を基に、発現割合が高かった有害事象、既承認の ROS-TKI であるクリゾチニブ及びエヌトレクチニブにおいて注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」に該当する PT を集計した。

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第Ⅱ相パートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団における ILD の発現状況は表 39 及び表 40 のとおりであった。TRIDENT-1 試験における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、EXP-1 : 34（19、197）及び EXP-2~4 : 111.5（29、356）であった。

表 39 ILD の発現状況（TRIDENT-1 試験 第Ⅱ相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例		ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	5 (4.7)	3 (2.8)	6 (2.9)	1 (0.5)
肺臓炎	4 (3.7)	3 (2.8)	5 (2.4)	1 (0.5)
細気管支炎	1 (0.9)	0	0	0
肺肉芽腫	0	0	1 (0.5)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 40 重篤な ILD の発現状況（TRIDENT-1 試験 第Ⅱ相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例	ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例
	死亡に至った ILD	0
重篤な ILD	4 (3.7)	1 (0.5)
肺臓炎	4 (3.7)	1 (0.5)
本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD	3 (2.8)	1 (0.5)
肺臓炎	3 (2.8)	1 (0.5)
投与中止に至った ILD	2 (1.9)	1 (0.5)
肺臓炎	2 (1.9)	1 (0.5)
休薬に至った ILD	4 (3.7)	2 (1.0)
肺臓炎	4 (3.7)	2 (1.0)
減量に至った ILD	1 (0.9)	1 (0.5)
肺臓炎	1 (0.9)	1 (0.5)

また、TRIDENT-1 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD の発現が認められた患者の詳細は、表 41 のとおりであった。なお、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後⁵⁵⁾において、死亡

⁵⁵⁾ 本薬の臨床試験に登録された 731 例及び海外の製造販売後 9 例の安全性情報に基づく。

に至ったILDは認められていない。

表 41 本薬との因果関係が否定できない重篤なILDを発現した患者一覧 (TRIDENT-1 試験)

年齢	性別	人種	がん種	PT (MedDRA ver.26.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
5	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	2	34	11	休薬	回復
7	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	3	42	8	中止	回復
4	男	外国人	固形腫瘍	肺臓炎	3	34	9	中止	回復
4	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	3	29	3	休薬	回復
5	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	2	48	9	休薬	回復

本薬投与により、息切れ、咳嗽等のILDの初期症状が認められた場合には、早期に医療機関を受診するよう患者に指導するとともに、ILDが認められた場合には、本薬の投与を中止する必要があると考えることから、当該内容を添付文書において注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TRIDENT-1 試験において、本薬投与との因果関係が否定できない重篤なILDが認められていること、ILDは本薬と同様にROS1-TKIであるクリゾチニブにおける既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際してILDの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況及びILD発現時の対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

7.R.3.4 中枢神経系障害

申請者は、本薬投与による中枢神経系障害について、以下のように説明している。

中枢神経系障害として、MedDRA SMQの「痙攣（狭域）」、HLGTの「思考障害および認知障害」、「認知および注意障害」、「認知症および健忘」、「神経学的障害 NEC」及び「譫妄（錯乱を含む）」並びにHLTの「精神障害 NEC」に該当するPT、並びにPT「転倒」を集計した。

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第II相パートのROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者における中枢神経系障害の発現状況は表42及び表43のとおりであった。TRIDENT-1 試験における中枢神経系障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、EXP-1:3（1、281）及びEXP-2~4:7（1、120）であった。

表 42 いずれかの集団で2%以上に認められた中枢神経系障害の発現状況 (TRIDENT-1 試験 第II相パート、
 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例		ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経系障害*	99 (92.5)	10 (9.3)	180 (87.8)	11 (5.4)
浮動性めまい	75 (70.1)	2 (1.9)	119 (58.0)	3 (1.5)
味覚不全	66 (61.7)	0	93 (45.4)	0
錯感覚	45 (42.1)	2 (1.9)	62 (30.2)	0
運動失調	31 (29.0)	1 (0.9)	34 (16.6)	0
記憶障害	19 (17.8)	0	24 (11.7)	1 (0.5)
神経痛	12 (11.2)	0	27 (13.2)	0
注意力障害	10 (9.3)	0	25 (12.2)	0
認知障害	7 (6.5)	0	15 (7.3)	0
傾眠	6 (5.6)	0	20 (9.8)	0
口の感覚鈍麻	6 (5.6)	0	10 (4.9)	0
回転性めまい	6 (5.6)	0	5 (2.4)	0
知覚過敏	6 (5.6)	0	3 (1.5)	0
口の錯感覚	5 (4.7)	0	9 (4.4)	0
平衡障害	5 (4.7)	0	6 (2.9)	0
転倒	4 (3.7)	2 (1.9)	4 (2.0)	0
歩行障害	4 (3.7)	0	12 (5.9)	1 (0.5)
失神	3 (2.8)	3 (2.8)	4 (2.0)	4 (2.0)
味覚障害	3 (2.8)	0	7 (3.4)	0
発声障害	3 (2.8)	0	5 (2.4)	0
味覚消失	3 (2.8)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1.9)	0	9 (4.4)	0
口腔知覚不全	2 (1.9)	0	4 (2.0)	0
異常感覚	2 (1.9)	0	4 (2.0)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 43 重篤な中枢神経系障害の発現状況 (TRIDENT-1 試験 第II相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	ROS1-TKI 未治療	ROS1-TKI 既治療
	EXP-1 107 例	EXP-2~4 205 例
死亡に至った中枢神経系障害	0	0
重篤な中枢神経系障害	2 (1.9)	7 (3.4)
運動失調	2 (1.9)	0
転倒	1 (0.9)	0
失神	0	3 (1.5)
痙攣発作	0	2 (1.0)
意識変容状態	0	1 (0.5)
浮動性めまい	0	1 (0.5)
本薬との因果関係を否定できない重篤な中枢神経系障害	1 (0.9)	2 (1.0)
運動失調	1 (0.9)	0
転倒	1 (0.9)	0
浮動性めまい	0	1 (0.5)
痙攣発作	0	1 (0.5)
投与中止に至った中枢神経系障害	0	2 (1.0)
意識レベルの低下	0	1 (0.5)
平衡障害	0	1 (0.5)
休薬に至った中枢神経系障害*	15 (14.0)	27 (13.2)
浮動性めまい	7 (6.5)	13 (6.3)
運動失調	6 (5.6)	5 (2.4)
錯感覚	1 (0.9)	2 (1.0)
錯乱状態	0	2 (1.0)
失神	0	2 (1.0)
減量に至った中枢神経系障害*	23 (21.5)	33 (16.1)
浮動性めまい	8 (7.5)	19 (9.3)
運動失調	7 (6.5)	8 (3.9)
錯感覚	2 (1.9)	3 (1.5)
歩行障害	2 (1.9)	2 (1.0)
平衡障害	2 (1.9)	1 (0.5)
味覚不全	2 (1.9)	0
記憶障害	1 (0.9)	2 (1.0)

*: いずれかの集団で 1%以上に認められた事象

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後⁵⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経系障害の発現が認められた患者の詳細は、表 44 のとおりであった。

表 44 本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経系障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
TRIDENT-1	4	女	浮動性めまい	3	1,367	3	休薬	回復
	7	女	浮動性めまい	3	198	4	休薬	回復
	3	男	痙攣発作	2	1	3	減量、休薬	回復
	6	男	浮動性めまい	3	66	3	減量	回復
	5	女	失神	3	27	2	休薬	回復
	8	女	運動失調	2	200	103	不変	回復
			転倒	3	200	1	不変	回復
	4	女	浮動性めまい	3	2	3	減量、休薬	回復
	7	男	意識レベルの低下	3	20	14	減量、休薬	未回復
	6	女	口の錯感覚	2	37	2	減量、休薬	回復
	6	女	浮動性めまい	3	13	16	減量、休薬	回復
5	女	咽頭異常感覚	2	34	2	不変	回復	
CARE	1	女	浮動性めまい	2	42	6	不変	回復

CARE 試験：ALK、ROSI 又は NTRK 遺伝子異常を有する小児又は成人の悪性腫瘍患者を対象とした第 I / II 相試験

本薬投与により、めまい、運動失調、認知障害等の中枢神経系障害が認められた場合には、TRIDENT-1 試験の設定に準じて設定した休薬・減量・中止の基準に従って、本薬の休薬、減量又は中止するよう添付文書において注意喚起する（7.R.5.2 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な中枢神経系障害が認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては中枢神経系障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における中枢神経系障害の発現状況及び中枢神経系障害発現時の対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

7.R.3.5 その他

① 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（広域）」、「非感染性肝炎（広域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）」、「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）」及び「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」に該当する PT を集計した。

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第 II 相パートの ROSI 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における肝機能障害の発現状況は表 45 及び表 46 のとおりであった。TRIDENT-1 試験における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、EXP-1：16（1、562）及び EXP-2～4：14（1、729）であった。

表 45 肝機能障害の発現状況 (TRIDENT-1 試験 第II相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例		ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	45 (42.1)	7 (6.5)	70 (34.1)	9 (4.4)
AST 増加	31 (29.0)	2 (1.9)	40 (19.5)	3 (1.5)
ALT 増加	27 (25.2)	2 (1.9)	54 (26.3)	4 (2.0)
GGT 増加	8 (7.5)	2 (1.9)	14 (6.8)	1 (0.5)
血中 ALP 増加	7 (6.5)	1 (0.9)	15 (7.3)	1 (0.5)
低アルブミン血症	3 (2.8)	0	7 (3.4)	1 (0.5)
プロトロンビン時間延長	3 (2.8)	0	0	0
肝機能異常	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.5)	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (1.9)	0	1 (0.5)	0
国際標準比増加	2 (1.9)	0	1 (0.5)	0
肝細胞融解	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (0.9)	0	0	0
肝炎	1 (0.9)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	3 (1.5)	1 (0.5)
腹水	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.5)	0
血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.5)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 46 重篤な肝機能障害の発現状況 (TRIDENT-1 試験 第II相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例	ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例
	死亡に至った肝機能障害	0
重篤な肝機能障害	0	1 (0.5)
腹水	0	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)
本薬との因果関係を否定できない重篤な肝機能障害	0	0
投与中止に至った肝機能障害	0	1 (0.5)
血中 ALP 増加	0	1 (0.5)
休薬に至った肝機能障害	3 (2.8)	9 (4.4)
ALT 増加	2 (1.9)	5 (2.4)
AST 増加	2 (1.9)	2 (1.0)
GGT 増加	1 (0.9)	2 (1.0)
肝細胞融解	1 (0.9)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)
肝機能異常	0	1 (0.5)
減量に至った肝機能障害	2 (1.9)	1 (0.5)
ALT 増加	2 (1.9)	0
AST 増加	1 (0.9)	0
GGT 増加	1 (0.9)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後⁵⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現が認められた患者の詳細は、表 47 のとおりであった。

表 47 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
TRIDENT-1	4	男	肝機能異常	2	15	2	不変	未回復
			肝機能異常	1	17	4	不変	未回復

② QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長について、以下のように説明している。

QT 間隔延長として、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長 (狭域)」に該当する PT を集計した。

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第 II 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における QT 間隔延長の発現状況は表 48 のとおりであった。TRIDENT-1 試験における QT 間隔延長の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、EXP-1 : 14 (14、14) 及び EXP-2~4 : 29 (15、307) であった。

表 48 QT 間隔延長の発現状況 (TRIDENT-1 試験 第 II 相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例		ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長*	1 (0.9)	0	3 (1.5)	0
心電図 QT 延長	1 (0.9)	0	3 (1.5)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

なお、TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第 II 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において、死亡に至った QT 間隔延長、重篤な QT 間隔延長、投与中止に至った QT 間隔延長、休薬に至った QT 間隔延長及び減量に至った QT 間隔延長は認められなかった。

TRIDENT-1 試験の第 II 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における本薬投与による QTcF 値の変化は表 49 のとおりであり、QTcF 値の変化が認められた患者のうち、重篤な QT 間隔延長に関連する症状を発現した患者は認められなかった。

表 49 本薬投与による QTcF 値の変化 (TRIDENT-1 試験 第 II 相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例	ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例
	最大値	
>480 ms	0	2 (1.0)
>500 ms	0	1 (0.5)
>550 ms	0	0
ベースラインからの増加 (最大値)		
>30 ms	25 (23.4)	30 (14.6)
>60 ms	2 (1.9)	3 (1.5)
>100 ms	0	0
ベースラインからの増加 (最大値の平均値) [90%CI]	21.9 [19.6, 24.2]	19.1 [17.4, 20.7]

また、本薬を用いた臨床試験及び海外の製造販売後⁵⁵⁾において、重篤な不整脈（トルサード・ド・ポアント、心室性頻脈、心室細動又は心室粗動）は認められなかった。

③ 血液障害

申請者は、本薬投与による血液障害について、以下のように説明している。

血液障害として、MedDRA HLGT の「溶血およびその関連状態」に該当する PT 及び MedDRA PT の「貧血」、「失血性貧血」、「骨髄機能不全」、「好酸球増加症」、「発熱性好中球減少症」、「鉄欠乏性貧血」、「白血球増加症」、「白血球減少症」、「リンパ節症」、「リンパ球増加症」、「リンパ球減少症」、「好中球減少症」、「汎血球減少症」、「血小板減少症」、「血小板増加症」、「好酸球数増加」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」、「リンパ球数減少」、「平均赤血球容積増加」、「単球数増加」、「好中球数減少」、「好中球数増加」、「血小板数減少」、「血小板数増加」、「赤血球数減少」、「白血球数減少」、「白血球数増加」、「ヘモグロビン増加」及び「リンパ球数増加」を集計した。

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第Ⅱ相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における血液障害の発現状況は表 50 及び表 51 のとおりであった。TRIDENT-1 試験における血液障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、EXP-1：42（1、925）及び EXP-2～4：22（1、307）であった。

表 50 いずれかの集団において 1%以上に認められた血液障害の発現状況（TRIDENT-1 試験 第Ⅱ相パート、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例		ROS1-TKI 既治療 EXP-2～4 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液障害*	63 (58.9)	12 (11.2)	87 (42.4)	21 (10.2)
貧血	45 (42.1)	5 (4.7)	72 (35.1)	16 (7.8)
好中球数減少	13 (12.1)	4 (3.7)	17 (8.3)	5 (2.4)
白血球数減少	12 (11.2)	2 (1.9)	21 (10.2)	2 (1.0)
血小板数増加	9 (8.4)	1 (0.9)	8 (3.9)	0
リンパ球数減少	3 (2.8)	0	9 (4.4)	0
好中球減少症	3 (2.8)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.5)	0
血小板減少症	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.0)	0
血小板増加症	1 (0.9)	0	4 (2.0)	0
リンパ球減少症	1 (0.9)	0	3 (1.5)	0
好中球数増加	1 (0.9)	0	2 (1.0)	0
血小板数減少	0	0	3 (1.5)	1 (0.5)

*：集計対象とされた事象の合計

表 51 重篤な血液障害の発現状況 (TRIDENT-1 試験 第II相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	ROS1-TKI 未治療	ROS1-TKI 既治療
	EXP-1 107 例	EXP-2~4 205 例
死亡に至った血液障害	0	0
重篤な血液障害	2 (1.9)	3 (1.5)
貧血	1 (0.9)	2 (1.0)
血小板減少症	1 (0.9)	0
骨髄機能不全	0	1 (0.5)
本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害	0	2 (1.0)
貧血	0	2 (1.0)
投与中止に至った血液障害	1 (0.9)	0
好中球数減少	1 (0.9)	0
休薬に至った血液障害	8 (7.5)	9 (4.4)
好中球数減少	4 (3.7)	2 (1.0)
貧血	2 (1.9)	5 (2.4)
白血球数減少	2 (1.9)	1 (0.5)
血小板数増加	1 (0.9)	0
好中球減少症	0	1 (0.5)
血小板増加症	0	1 (0.5)
減量に至った血液障害	2 (1.9)	4 (2.0)
好中球数減少	1 (0.9)	1 (0.5)
血小板数増加	1 (0.9)	0
貧血	0	2 (1.0)
好中球減少症	0	1 (0.5)

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後⁵⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害が認められた患者の詳細は、表 52 のとおりであった。

表 52 本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.26.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の処置	転帰
TRIDENT-1	5	女	貧血	3	265	3	不変	回復
			貧血	2	94	2	非該当*	回復
	4	女	貧血	2	182	3	不変	回復
			貧血	2	227	2	不変	回復
			貧血	2	254	3	不変	回復
	7	女	貧血	3	43	1	休薬	未回復
			貧血	2	44	2	減量	未回復
	5	女	血小板数増加	2	34	2	不変	回復

*: 当該事象の発現前に休薬された

④ 血中 CK 増加

申請者は、本薬投与による血中 CK 増加について、以下のように説明している。

血中 CK 増加として、MedDRA SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー (広域)」に該当する PT 及び MedDRA PT の「血中 CKMB 増加」、「血中 CK 減少」、「血中 CK 増加」、「高クレアチン血症」、「筋痙縮」、「筋緊張」、「筋攣縮」、「筋力低下」、「筋骨格不快感」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「ミオパチー」、「筋炎」、「斜頸」、「トリズムス」及び「筋肉疲労」を集計した。

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第II相パート ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における

血中 CK 増加の発現状況は表 53 及び表 54 のとおりであった。TRIDENT-1 試験における血中 CK 増加の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は EXP-1 : 28（1、895）及び EXP-2~4 : 39（1、731）であった。

表 53 いずれかの集団で 1%以上に認められた血中 CK 増加の発現状況（TRIDENT-1 試験 第Ⅱ相パート、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例		ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中 CK 増加*	57 (53.3)	12 (11.2)	85 (41.5)	13 (6.3)
筋力低下	30 (28.0)	3 (2.8)	39 (19.0)	4 (2.0)
血中 CK 増加	22 (20.6)	7 (6.5)	32 (15.6)	5 (2.4)
筋肉痛	13 (12.1)	1 (0.9)	15 (7.3)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	4 (3.7)	0	6 (2.9)	1 (0.5)
低カルシウム血症	3 (2.8)	0	5 (2.4)	0
ミオパチー	2 (1.9)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
筋攣縮	2 (1.9)	0	1 (0.5)	0
筋痙縮	1 (0.9)	0	3 (1.5)	1 (0.5)
筋骨格不快感	1 (0.9)	0	3 (1.5)	0
筋骨格痛	1 (0.9)	0	3 (1.5)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 54 重篤な血中 CK 増加の発現状況（TRIDENT-1 試験 第Ⅱ相パート、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例	ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例
	死亡に至った血中 CK 増加	0
重篤な血中 CK 増加	1 (0.9)	3 (1.5)
筋力低下	1 (0.9)	2 (1.0)
腎不全	0	1 (0.5)
本薬との因果関係を否定できない重篤な血中 CK 増加	1 (0.9)	2 (1.0)
筋力低下	1 (0.9)	1 (0.5)
腎不全	0	1 (0.5)
投与中止に至った血中 CK 増加	2 (1.9)	1 (0.5)
筋力低下	2 (1.9)	1 (0.5)
休薬に至った血中 CK 増加	18 (16.8)	18 (8.8)
血中 CK 増加	10 (9.3)	3 (1.5)
筋力低下	9 (8.4)	10 (4.9)
筋肉痛	1 (0.9)	2 (1.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	0
筋断裂	1 (0.9)	0
筋炎	1 (0.9)	0
筋痙縮	0	1 (0.5)
ミオパチー	0	1 (0.5)
腎不全	0	1 (0.5)
減量に至った血中 CK 増加	18 (16.8)	11 (5.4)
筋力低下	10 (9.3)	6 (2.9)
血中 CK 増加	7 (6.5)	2 (1.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	2 (1.0)
ミオパチー	0	1 (0.5)

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後⁵⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血

中 CK 増加の発現が認められた患者の詳細は、表 55 のとおりであった。

表 55 重篤な血中 CK 増加を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	因果関係	転帰
TRIDENT-1	61	女	筋力低下	2	60	2	休薬	あり	回復
	61	男	筋力低下	2	94	5	中止	あり	回復
	61	女	筋力低下	2	37	2	減量、休薬	あり	回復
	61	男	筋力低下	2	45	7	休薬	あり	回復
	61	男	筋力低下	3	75	5	中止	あり	回復
	51	女	腎不全	3	288	17	休薬	あり	回復

⑤ 心臓障害 (QT 間隔延長を除く)

申請者は、本薬投与による心臓障害 (QT 間隔延長を除く) (以下、「心臓障害」) について、以下のよう説明している。

心臓障害として、MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する PT を集計した。

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象のうち、第 II 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における心臓障害の発現状況は表 56 及び表 57 のとおりであった。TRIDENT-1 試験における心臓障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、EXP-1 : 57 (1, 481) 及び EXP-2~4 : 32.5 (1, 337) であった。

表 56 いずれかの集団で 1%以上認められた心臓障害の発現状況 (TRIDENT-1 試験 第 II 相パート、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	ROS1-TKI 未治療 EXP-1 107 例		ROS1-TKI 既治療 EXP-2~4 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害*	15 (14.0)	4 (3.7)	20 (9.8)	5 (2.4)
心嚢液貯留	6 (5.6)	3 (2.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
洞性頻脈	2 (1.9)	0	3 (1.5)	0
洞性徐脈	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
心房細動	2 (1.9)	0	0	0
徐脈	2 (1.9)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.9)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
頻脈	0	0	5 (2.4)	0
心不全	0	0	3 (1.5)	2 (1.0)

*: 集計対象とされた事象の合計

表 57 重篤な心臓障害の発現状況 (TRIDENT-1 試験 第II相パート、
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団、2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	ROS1-TKI 未治療	ROS1-TKI 既治療
	EXP-1 107 例	EXP-2~4 205 例
死亡に至った心臓障害	0	2 (1.0)
心停止	0	1 (0.5)
心不全	0	1 (0.5)
本薬との因果関係が否定できない死亡に至った心臓障害	0	0
重篤な心臓障害	3 (2.8)	5 (2.4)
心嚢液貯留	2 (1.9)	2 (1.0)
非感染性心内膜炎	1 (0.9)	0
心停止	0	1 (0.5)
心不全	0	1 (0.5)
心タンポナーデ	0	1 (0.5)
重篤な心臓障害 (治験薬との因果関係あり)	1 (0.9)	2 (1.0)
心嚢液貯留	1 (0.9)	2 (1.0)
投与中止に至った心臓障害	1 (0.9)	1 (0.5)
心嚢液貯留	1 (0.9)	0
心中隔肥大	1 (0.9)	0
心停止	0	1 (0.5)
休薬に至った心臓障害	2 (1.9)	2 (1.0)
心嚢液貯留	2 (1.9)	1 (0.5)
心タンポナーデ	0	1 (0.5)
減量に至った心臓障害	1 (0.9)	1 (0.5)
心嚢液貯留	1 (0.9)	1 (0.5)

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後⁵⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害の発現が認められた患者の詳細は、表 58 のとおりであった。

表 58 本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
TRIDENT-1	3	女	心嚢液貯留	4	57	6	減量、休薬	回復
	6	男	心嚢液貯留	3	43	7	休薬	回復
	7	女	心嚢液貯留	2	55	7	非該当*	未回復
	7		心嚢液貯留	3	62	1	非該当*	回復
	5	男	心肺停止	5	331	2	不変	死亡

*：当該事象の発現前に投与中止されていた

上記①～⑤について、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- ① 肝機能障害について、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められているものの、認められた重篤な肝機能障害、Grade 3 以上の肝機能障害、投与中止に至った肝機能障害等の頻度は限られていることを踏まえると、臨床試験における肝機能障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。
- ② QT 間隔延長について、提出された臨床試験における発現例数は限られていること、重篤な不整脈は認められていないことから、現時点において QT 間隔延長に関する特段の注意喚起は必要ないと判断した。

- ③ 血液障害について、提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められているものの、ほとんどが短期間で回復していること、認められた事象の多くは Grade 2 以下であったことを踏まえると、臨床試験における血液障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。
- ④ 血中 CK 増加について、提出された臨床試験において、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な事象が認められているものの、本薬との因果関係の否定できない Grade 3 以上の事象は限られていること、多くは休薬、減量等により回復していること等を踏まえると、臨床試験における血中 CK 増加の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。
- ⑤ 心臓障害（QT 間隔延長を除く）について、提出された臨床試験において、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が認められているものの、原疾患等の影響も考えられることを踏まえると、臨床試験における心臓障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ROS1* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切と判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ROS1* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与に関する記載は認められなかった。一方、海外の代表的な診療ガイドラインにおける、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2024) :
 - *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、本薬投与が推奨される。
 - エヌトレクチニブ、クリゾチニブ又はセリチニブによる治療歴のある *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬投与が推奨される。

- ESMO ガイドライン（2023）：
 - *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、本薬投与は選択肢の一つである。
 - クリゾチニブによる治療歴のある *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬投与は選択肢の一つである。

申請者は、本薬の投与対象及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートにおいて、*ROS1*-TKI による治療歴の有無にかかわらず、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、当該患者は本薬の投与対象となると考える。

一方、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法としての本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

また、①本薬とクリゾチニブ又はエヌトレクチニブ、②本薬と細胞障害性抗悪性腫瘍剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、①*ROS1*-TKI による治療歴のない又は②*ROS1*-TKI による治療歴のある *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するこれらの薬剤との使い分けについては、現時点で不明であり、各薬剤の安全性プロファイル等を考慮して選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、国内外の診療ガイドラインにおいて NSCLC に対して術前補助療法が推奨されている一方、本薬は術前補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切と判断した。

- 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2 *ROS1* 融合遺伝子の検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *ROS1* 融合遺伝子の検査について、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートでは、CLIA 又はこれに準じる検査機関で実施された PCR 法又は NGS 法による検査結果に基づき、*ROS1* 融合遺伝子陽性と判定された患者が対象とされた。

本薬のコンパニオン診断薬等として株式会社理研ジェネシスにより申請された「AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル」については、腫瘍組織検体を用いた同等性試験の結果、TRIDENT-1 試験で用いられた検査法との良好な判定一致率が確認されたことから、本薬の有効性及び安全性が期待される患者集団を適切に特定可能であると考えられる。

以上より、本薬の使用にあたっては、「AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル」を用いて患者を選択することが適切であり、下記の内容を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはレポトレクチニブとして1回160mgを1日1回14日間経口投与する。その後、1回160mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、用法・用量を申請どおりの設定とすることが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 投与開始後14日間において忍容性が認められない場合には、1日2回投与に増量しないこと。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験の第I相パートにおいて、最も多く認められた有害事象は浮動性めまいであり、DLTとしても浮動性めまいが2例（160mg BID群及び240mg QD群の各1例）に認められた。TRIDENT-1 試験の第I相パートにおける下記の成績等を踏まえ、160mg QDで投与を開始し、14日後に160mg BIDに増量することで、良好な忍容性が期待できると考えた。

- Icパートにおいて、本薬160mg QDで投与を開始し、7日後に160mg BIDに増量した場合には、DLTが認められなかったこと
- 浮動性めまいの多くは、投与開始後14日以内に発現したこと

以上に加え、TRIDENT-1 試験の第I相パートの結果等から、本薬のPKに対する食事の影響は軽微であると考えたことから、第II相パートでは、食事の有無にかかわらず、本薬160mgをQDで投与開始し、忍容可能な場合には⁵⁶⁾、14日後に本薬160mgをBIDに増量可能とする用法・用量を設定した。そ

⁵⁶⁾ 以下のいずれも認められない場合に忍容可能と判断された。

- Grade 3以上の本薬との関連のある有害事象
- 管理不能かつGrade 2以上の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚
- Grade 3以上の臨床的に重要な臨床検査値異常

の結果、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートにおいて、最初の 14 日間の忍容性にに基づき大部分⁵⁷⁾ の患者において 160 mg BID に増量され、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートの設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、TRIDENT-1 試験では、本薬について、他の抗悪性腫瘍剤と併用した臨床試験成績が得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起する。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートにおいて、投与開始後 14 日間において忍容性が認められた場合にのみ、160 mg BID に増量することとされていたことを踏まえると、当該期間において忍容性が認められない場合には増量しない旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、用法・用量に関連する注意を下記のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 投与開始後 14 日間において忍容性が認められない場合には、1 日 2 回投与に増量しないこと。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートでは、本薬の用量調節基準が設定され、当該基準に従うことにより、本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートの設定に下記の変更を加えた休薬・減量・中止基準を設定した。

- ① ILD について、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートでは、Grade 1 又は 2 の事象が発現した場合には、継続又は投与再開を可能とする規定とされていたものの、実臨床においてはより慎重に管理する必要があると考えることから、ILD が発現した場合はいずれの Grade でも投与中止する旨を設定する。
- ② 浮動性めまい、運動失調及び錯感覚について、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートでは、Grade 2 の事象が発現した場合には休薬又は減量する旨が規定されていたものの、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートで当該事象発現後に減量せずに本薬の投与が継続された患者が 32 例認められ、当該患者において本薬の投与継続は忍容可能であったと考えることから⁵⁸⁾、他の中枢神経系障害と同様に、Grade 2 の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚が発現した場合、忍容不能な場合のみ休薬する設定とする。
- ③ 中枢神経系障害について、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートでは、Grade 4 の事象が発現した場合には、投与再開を可能と規定されていたものの、実臨床においてはより慎重に管理する必要があると考えることから、Grade 4 の中枢神経系障害が発現した場合は投与中止する旨を設定する。

⁵⁷⁾ 第Ⅱ相パートの安全性解析対象に該当する *ROS1* 融合遺伝子陽性の患者 312 例のうち、271 例が本薬 160 mg BID に増量された。なお、160 mg BID に増量されなかった患者 41 例は、患者希望及び不明各 2 例、投与開始後 14 日以内の死亡、医師判断、疾患進行、データカットオフ時点で投与開始後 14 日以内の患者各 1 例を除き、最初の 14 日間における有害事象の発現により増量されなかった。

⁵⁸⁾ TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートにおいて Grade 2 の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚が 108 例に認められ、うち 76 例が減量、休薬又は投与中止され、32 例が減量又は休薬せず、本薬の投与が継続された。当該 32 例における Grade 2 の事象発現後の本薬投与期間の中央値（最小、最大）は 140（1、1,007）日であった。

- ④ QT 間隔延長について、TRIDENT-1 試験の第 II 相パートでは、Grade 3 の事象が発現した場合には、休薬し、4 週間以内に回復した場合には 1 段階減量して投与再開する、Grade 4 の事象が発現した場合には、投与中止する規定とされていたものの、TRIDENT-1 試験の第 II 相パートの結果、Grade 3 以上の QT 間隔延長は認められず、本薬による QT 間隔延長のリスクは特定されなかったことから（7.R.3.5 参照）、中枢神経系障害及びILD 以外の副作用と同様に、Grade 3 の QT 間隔延長が発現した場合、同一用量での投与再開を可能とする旨、Grade 4 の QT 間隔延長が発現した場合にも投与再開を可能とする旨を設定する。
- ⑤ 非血液毒性（ILD 及び中枢神経系障害を除く）について、TRIDENT-1 試験の第 II 相パートでは、Grade 3 の事象が発現した場合には休薬し、4 週間以内に回復した場合には 1 段階減量して投与再開する、Grade 4 の事象が発現した場合には、投与中止又は休薬し、4 週間以内に回復した場合には 1 段階減量して再開する規定とされていたものの、当該事象には検査値異常等の減量を要しない事象も含まれると考えることから、Grade 3 又は Grade 4 の非血液毒性（ILD 及び中枢神経系障害を除く）が発現した場合、同一用量での投与再開を可能とする旨を設定する。

また、TRIDENT-1 試験の第 II 相パートにおいて、本薬を BID で投与中に減量を要する事象が発現した場合には、120 mg BID（1 段階減量）又は 80 mg BID（2 段階減量）に減量することが推奨されており、用法を BID 投与から QD 投与に変更することによる減量は推奨されていなかったことに加え、下記の点を踏まえると、TRIDENT-1 試験の第 II 相パートにおける推奨に準じて減量することが適切と考える。

- 曝露反応解析の結果、ROS1-TKI による治療歴のない患者において 160 mg QD 投与時及び 120 mg BID 投与時の奏効率は、それぞれ 76%及び 80%と推測されたことから、160 mg QD よりも 120 mg BID に減量する方がより高い有効性が期待できると考えること

なお、TRIDENT-1 試験の安全性解析対象に含まれる第 II 相パートで 160 mg BID に増量された ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において、(i) BID のまま 120 mg に減量された患者集団（BID 減量集団）では、(ii) 160 mg のまま QD に減量された患者集団（QD 減量集団）と比較して有害事象の発現割合が高く、投与継続期間が短い傾向が認められたものの（表 59）、患者背景、追跡期間等の異なる集団の比較には限界があることから、当該傾向を踏まえて、減量方法として、用量を維持して BID から QD への用法の変更を推奨することは適切ではないと考える。

表 59 BID 又は QD で減量された患者集団における有害事象の発現状況及び投与継続期間*
 (TRIDENT-1 試験 第 II 相パート、160 mg BID に増量された ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者、
 2022 年 12 月 19 日データカットオフ)

	(i) BID 減量集団 69 例	(ii) QD 減量集団 23 例
Grade 3 以上の有害事象の発現例数 (%)	31 (44.9)	6 (26.1)
死亡に至った有害事象の発現例数 (%)	4 (5.8)	0
重篤な有害事象の発現例数 (%)	20 (29.0)	3 (13.0)
投与継続期間の中央値[最小値, 最大値](日)	167 [3, 1,008]	267 [8, 1,014]

*：初回の減量以降に発現した有害事象及び初回の減量以降の治療継続期間が集計された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、上記②の変更について、一定の理解は可能であるものの、忍容可能な事象であっても、TRIDENT-1 試験の第 II 相パートにおいては、試験規定を踏まえ、患者の状態

等に応じて減量、休薬がなされたと考えられることから、減量又は休薬することも検討すべきと考える。また、上記⑤の変更による安全性に及ぼす影響は不明であると考えことから、TRIDENT-1 試験の第II相パートにおける規定に準じて設定することが適切と考える。以上より、本薬の用量調節基準について、用法・用量に関連する注意の項において、下記のように設定することが適切と判断した。なお、TRIDENT-1 試験の第II相パートで 160 mg BID に増量された患者のうち、BID の用法で減量された患者及び QD の用法に減量された患者における有害事象の発現状況については資料を用いて医療現場に情報提供することが適切と考える。

- 副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量	
通常投与量	160 mg 1 日 1 回	160 mg 1 日 2 回
1 段階減量	120 mg 1 日 1 回	120 mg 1 日 2 回
2 段階減量	80 mg 1 日 1 回	80 mg 1 日 2 回

休薬・減量・中止の基準

副作用	程度*	処置
中枢神経系障害	Grade 2 の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚	1 段階減量又は Grade 1 以下若しくはベースラインに回復するまでの休薬を検討する。休薬した場合、回復後、同一用量で再開できる。
	忍容不能な Grade 2 (浮動性めまい、運動失調及び錯感覚を除く)	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。
	Grade 3	投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
ILD	すべての Grade	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する、又は Grade 1 以下若しくはベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。再発した場合は、投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬の安全性プロファイルを踏まえ (7.R.3 参照)、中枢神経系への影響及び ILD を設定した。

目標症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する各事象の TRIDENT-1 試験における発現状況を考慮し、それぞれ 100 例及び 52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を有する有害事象 (ILD 及び中枢神経系障害) に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確

実に実施されることを前提とすれば、*ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- 本薬の臨床試験成績から、本薬の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること
- 本薬投与時に特に注意を要する有害事象 (7.R.3 参照) はいずれも、既承認の *ROSI*-TKI における既知のリスク⁵⁹⁾ であり、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は確認されていないこと
- 既承認の *ROSI*-TKI (クリゾチニブ及びエヌトレクチニブ) については、製造販売後の一定の使用実績があり⁶⁰⁾、当該使用実績において日本人患者において新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

ただし、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国際共同第 I/II 相試験 (TRIDENT-1 試験)

7.3.1.1 I a～c パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬①40 mg QD 群で 10/13 例 (76.9%)、②80 mg QD 群で 11/12 例 (91.7%)、③160 mg QD 群で 17/23 例 (73.9%)、④240 mg QD 群、⑤160 mg BID 群、⑥200 mg BID 群、⑦120 mg QD (食後投与) 群及び⑧160 mg QD (食後投与) 群で全例、⑨160 mg QD/BID (食後投与) 群で 11/12 例 (91.7%) に認められた。

各群で発現割合が 30%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象は、①貧血 7 例 (53.8%)、浮動性めまい及び発熱各 6 例 (46.2%)、悪心及び咳嗽各 5 例 (38.5%)、味覚不全、便秘及び疲労各 4 例 (30.8%)、②浮動性めまい 7 例 (58.3%)、味覚不全及び錯感覚各 6 例 (50.0%)、便秘及び発熱各 5 例 (41.7%)、疲労 4 例 (33.3%)、③浮動性めまい 14 例 (60.9%)、呼吸困難 11 例 (47.8%)、味覚不全 10 例 (43.5%)、便秘及び貧血各 9 例 (39.1%)、④浮動性めまい 7 例 (70.0%)、味覚不全及び錯感覚各 5 例 (50.0%)、疲労 4 例 (40.0%)、運動失調、便秘、嘔吐、口の感覚鈍麻、呼吸困難及び貧血各 3 例 (30.0%)、⑤浮動性めまい及び味覚不全各 7 例 (58.3%)、呼吸困難 6 例 (50.0%)、頭痛、胃食道逆流性疾患、筋力低下及び上気道感染各 4 例 (33.3%)、⑥浮動性めまい、味覚不全、錯感覚及び疲労各 2 例 (100%)、⑦味覚不全、頭痛及び悪心各 2 例 (66.7%)、⑧浮動性めまい及び味覚不全各 5 例 (83.3%)、悪心、疲労

⁵⁹⁾ ①クリゾチニブ及び②エヌトレクチニブ投与時に注意すべき有害事象は、①ILD、視覚障害 (複視、光視症、霧視、視野欠損、視力障害、硝子体浮遊物等)、肝機能障害、血液障害、ニューロパチー、QTc 延長、徐脈、血栓塞栓症、光線過敏症及び複雑性腎嚢胞) 及び心不全並びに②認知障害、運動失調、失神、ILD、QT 間隔延長及び心臓障害 (QT 間隔延長以外) (「平成 29 年 4 月 7 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200 mg、同カプセル 250 mg」及び「令和 2 年 2 月 12 日付け審査報告書 ロズリートレクカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg」参照)

⁶⁰⁾ クリゾチニブ: 2012 年 3 月に *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に係る効能・効果で承認され、2017 年 5 月に *ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果が承認された。クリゾチニブ使用患者全例を対象とした製造販売後調査 (安全性解析対象として 2,028 例) の調査結果報告書が提出され、2023 年 6 月に *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に関する効能・効果について、再審査結果が通知された。

エヌトレクチニブ: 2019 年 6 月に *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る効能・効果で承認され、2020 年 2 月に *ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果が承認された。

及び貧血各 3 例 (50.0%)、末梢性感覚ニューロパチー、呼吸困難、関節痛、ALT 増加、AST 増加、脱毛症、斑状丘疹状皮疹及び血栓症各 2 例 (33.3%)、⑨浮動性めまい 8 例 (66.7%)、便秘及び呼吸困難各 6 例 (50.0%)、味覚不全 5 例 (41.7%)、湿性咳嗽及び肺炎各 4 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は①5/13 例 (38.5%)、②3/12 例 (25.0%)、③11/23 例 (47.8%)、④4/10 例 (40.0%)、⑤5/12 例 (41.7%)、⑥1/2 例 (50.0%)、⑦1/3 例 (33.3%)、⑧5/6 例 (83.3%)、⑨8/12 例 (66.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②肺炎 2 例 (16.7%)、③不全片麻痺及び尿路感染各 2 例 (8.7%)、⑨肺炎 4 例 (33.3%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は①1/13 例 (7.7%)、②1/12 例 (8.3%)、③4/23 例 (17.4%)、④2/10 例 (20.0%)、⑤1/12 例 (8.3%)、⑥1/2 例 (50.0%)、⑦1/3 例 (33.3%)、⑧1/6 例 (16.7%)、⑨2/12 例 (16.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.1.2 サブスタディ

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、9/10 例 (90.0%) に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、呼吸困難 6 例 (60.0%)、味覚不全 5 例 (50.0%)、浮動性めまい 4 例 (40.0%)、低酸素症、便秘、胃食道逆流性疾患、末梢性感覚ニューロパチー及び筋力低下各 3 例 (30.0%) であった。

重篤な有害事象は 7/10 例 (70.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難及び低酸素症各 3 例 (30.0%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/10 例 (20.0%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.1.3 第Ⅱ相パート (EXP-1~4)

有害事象は①EXP-1、②EXP-2 及び③EXP-3 で全例、④EXP-4 で 100/102 例 (98.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①106/107 例 (99.1%)、②44/46 例 (95.7%)、③53/57 例 (93.0%)、④96/102 例 (94.1%) に認められた。いずれかのコホートで発現割合が 20%以上の有害事象は表 60 のとおりであった。

表 60 いずれかのコホートで発現割合が 20%以上の有害事象 (EXP-1~4)

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	EXP-1 107 例		EXP-2 46 例		EXP-3 57 例		EXP-4 102 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	107 (100)	57 (53.3)	46 (100)	20 (43.5)	57 (100)	32 (56.1)	100 (98.0)	41 (40.2)
神経系障害								
浮動性めまい	75 (70.1)	2 (1.9)	27 (58.7)	0	34 (59.6)	1 (1.8)	58 (56.9)	2 (2.0)
味覚不全	66 (61.7)	0	20 (43.5)	0	21 (36.8)	0	52 (51.0)	0
錯感覚	45 (42.1)	2 (1.9)	14 (30.4)	0	13 (22.8)	0	35 (34.3)	0
運動失調	31 (29.0)	1 (0.9)	10 (21.7)	0	7 (12.3)	0	17 (16.7)	0
頭痛	20 (18.7)	0	10 (21.7)	0	5 (8.8)	0	23 (22.5)	0
胃腸障害								
便秘	49 (45.8)	0	12 (26.1)	0	19 (33.3)	0	35 (34.3)	0
悪心	17 (15.9)	0	11 (23.9)	0	12 (21.1)	0	16 (15.7)	2 (2.0)
臨床検査								
ALT 増加	27 (25.2)	2 (1.9)	12 (26.1)	2 (4.3)	11 (19.3)	1 (1.8)	31 (30.4)	1 (1.0)
AST 増加	31 (29.0)	2 (1.9)	11 (23.9)	2 (4.3)	10 (17.5)	1 (1.8)	19 (18.6)	0
血中 CK 増加	22 (20.6)	7 (6.5)	12 (26.1)	1 (2.2)	4 (7.0)	1 (1.8)	16 (15.7)	3 (2.9)
体重増加	26 (24.3)	5 (4.7)	6 (13.0)	1 (2.2)	3 (5.3)	2 (3.5)	15 (14.7)	2 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	19 (17.8)	2 (1.9)	7 (15.2)	0	14 (24.6)	0	22 (21.6)	0
筋骨格系および結合組織障害								
筋力低下	30 (28.0)	3 (2.8)	9 (19.6)	1 (2.2)	9 (15.8)	1 (1.8)	21 (20.6)	2 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	29 (27.1)	4 (3.7)	8 (17.4)	1 (2.2)	20 (35.1)	7 (12.3)	25 (24.5)	5 (4.9)
血液およびリンパ系障害								
貧血	45 (42.1)	5 (4.7)	16 (34.8)	4 (8.7)	18 (31.6)	7 (12.3)	38 (37.3)	5 (4.9)

重篤な有害事象は、①38/107 例 (35.5%)、②13/46 例 (28.3%)、③19/57 例 (33.3%)、④29/102 例 (28.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①低酸素症及び肺臓炎各 4 例 (3.7%)、肺炎 3 例 (2.8%)、運動失調、呼吸困難、心嚢液貯留、胸水及び肺塞栓症 2 例 (1.9%)、②胸水及び肺炎各 2 例 (4.3%)、③呼吸困難及び肺炎各 3 例 (5.3%)、④胸水 5 例 (4.9%)、呼吸困難及び肺炎各 3 例 (2.9%)、貧血、低酸素症、誤嚥性肺炎、痙攣発作及び失神各 2 例 (2.0%) であり、うち、①肺臓炎 3 例、胸水 2 例、肺炎、運動失調、呼吸困難、心嚢液貯留及び肺塞栓症各 1 例、④貧血 2 例、低酸素症及び痙攣発作各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①10/107 例 (9.3%)、②1/46 例 (2.2%)、③3/57 例 (5.3%)、④7/102 例 (6.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①筋力低下及び肺臓炎各 2 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 監査に関する計画書及び手順書を作成せず監査を実施した事例があった。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*ROS1*、*TRK* 等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC における治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、本薬の臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和6年8月13日

申請品目

[販売名] オータイロカプセル 40 mg
[一般名] レポトレクチニブ
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和5年10月25日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) の第 II 相パートにおいて主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、EXP-1 で 77.8 [65.5, 87.3]、EXP-2 で 43.5 [23.2, 65.5]、EXP-3 で 29.4 [10.3, 56.0]、EXP-4 で 37.7 [24.8, 52.1] であった。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、*ROS1* 融合遺伝子は *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられることに加え、以下の点から TRIDENT-1 試験の第 II 相パートにおける上記の結果には臨床的意義があると考えことから、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- *ROS1*-TKI による治療歴のない患者を対象とした EXP-1 における奏効率は、既存の *ROS1*-TKI の奏効率と同程度であったこと
- EXP-2~4 における奏効率について、事前に規定された症例数に達していないことから、当該コホートの成績は過大評価された可能性が否定できず、既存治療との比較には限界があるものの、既存の *ROS1*-TKI による治療歴のある患者及び *ROS1*-TKI に対する耐性変異を有する患者において一定の奏効が認められたこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD 及び中枢神経系障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ROS1* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはレポトレクチニブとして1回 160 mg を1日1回 14日間経口投与する。その後、1回 160 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 投与開始後 14 日間において忍容性が認められない場合には、1日2回投与に増量しないこと。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量	
通常投与量	160 mg 1 日 1 回	160 mg 1 日 2 回
1 段階減量	120 mg 1 日 1 回	120 mg 1 日 2 回
2 段階減量	80 mg 1 日 1 回	80 mg 1 日 2 回

休薬・減量・中止の基準

副作用	程度*	処置
中枢神経系障害	Grade 2 の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚	1 段階減量、又は Grade 1 以下若しくはベースラインに回復するまでの休薬を検討する。休薬した場合、回復後、同一用量で再開できる。
	忍容不能な Grade 2（浮動性めまい、運動失調及び錯感覚を除く）	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。
	Grade 3	投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
ILD	すべての Grade	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する、又は Grade 1 以下若しくはベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。再発した場合は、投与を中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、*ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認後直ちに実施する必要は低く、市販直後調査及び通常の安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（ILD 及び中枢神経系障害）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策を確実に行うことで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 61 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 62 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患 中枢神経系障害 	<ul style="list-style-type: none"> 胚・胎児毒性 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者での使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 62 追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量]

通常、成人にはレボトレクチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警 告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準じる管理の下で、間質性肺疾患等の重大な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ROS1* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 投与開始後 14 日間において忍容性が認められない場合には、1 日 2 回投与に増量しないこと。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量	
通常投与量	160 mg 1 日 1 回	160 mg 1 日 2 回
1 段階減量	120 mg 1 日 1 回	120 mg 1 日 2 回
2 段階減量	80 mg 1 日 1 回	80 mg 1 日 2 回

休薬・減量・中止の基準

副作用	程度*	処置
中枢神経系障害	Grade 2 の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚	1 段階減量、又は Grade 1 以下若しくはベースラインに回復するまでの休薬を検討する。休薬した場合、回復後、同一用量で再開できる。
	忍容不能な Grade 2（浮動性めまい、運動失調及び錯感覚を除く） Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
ILD	すべての Grade	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する、又は Grade 1 以下若しくはベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。 再発した場合は、投与を中止する。

*: Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	albumin/globulin	アルブミン/グロブリン
AKT	protein kinase B	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスミン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C1156Y		1,156番目のシステインがチロシンに置換
CHO 細胞株	Chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巢由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CL	clearance	クリアランス
CLMAX	maximum induced clearance	
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したレポトレクチニブ
D2033N		2,033番目のアスパラギン酸がアスパラギンに置換
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limited toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DOR	duration of response	奏効期間
DRDI	dose reduction or dose interruption due to adverse events	有害事象による用量減量又は投与中断
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EMA	European Medical Agency	欧州医薬品庁
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up	
EXP	expansion cohort	拡大コホート
F1	bioavailability	バイオアベイラビリティ

F1174C		1,174 番目のフェニルアラニンがシステインに置換
F1174L		1,174 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換
F1174S		1,174 番目のフェニルアラニンがセリンに置換
F2004I		2,004 番目のフェニルアラニンがイソロイシンに置換
G595R		595 番目のグリシンがアルギニンに置換
G623R		623 番目のグリシンがアルギニンに置換
G639R		639 番目のグリシンがアルギニンに置換
G1202R		1,202 番目のグリシンがアルギニンに置換
G1269A		1,269 番目のグリシンがアラニンに置換
G1269S		1,269 番目のグリシンがセリンに置換
G2032R		2,032 番目のグリシンがアルギニンに置換
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1A (R2) ガイドライン		「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号)
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
KA	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
L1152P		1,152 番目のロイシンがプロリンに置換
L1152R		1,152 番目のロイシンがアルギニンに置換
L1196M		1,196 番目のロイシンがメチオニンに置換
L2026M		2,026 番目のロイシンがメチオニンに置換

L2086F		2,086 番目のロイシンがフェニルアラニンに置換
LCK	lymphocyte-specific protein tyrosine kinase	
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor tyrosine kinase	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体 1-3
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	apparent permeability in basolateral to apical direction	側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	—
Q	intercompartmental clearance	
QD	quaque die	1 日 1 回
QD/BID		QD で投与を開始し、14 日後に BID に増量
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta QTcF$		QTcF のベースラインからの変化量
R1275Q		1,275 番目のアルギニンがグルタミンに置換
RDW	red blood cell distribution width	赤血球分布幅

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
ROS1	c-ros oncogene 1	
ROS1-TKI	c-ros oncogene 1-tyrosine kinase inhibitor	ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験以降の推奨用量
S1206R		1,206 番目のセリンがアルギニンに置換
S1986F		1,986 番目のセリンがフェニルアラニンに置換
S1986Y		1,986 番目のセリンがチロシンに置換
SCID-beige マウス	severe combined immunodeficiency beige mouse	重症複合型免疫不全-ベージュマウス
SD	stable disease	安定
SFM	solvent front mutation	solvent front 変異
SLS	sodium laurilsulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3	
T1151M		1,151 番目のスレオニンがメチオニンに置換
1151Tins		1,151 番目にスレオニンが挿入
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TRIDENT-1 試験		TPX-0005-01 試験
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
TRK-TKI	tropomyosin receptor kinase-tyrosine kinase inhibitor	TRK チロシンキナーゼ阻害剤
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン 5'-ジホスホグルクロン酸三ナトリウム塩
UGT	uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書
UVA	ultraviolet light A	紫外線 A 波
UVB	ultraviolet light B	紫外線 B 波
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
Vc	central volume of distribution	
Vp	peripheral volume of distribution	
アレクチニブ		アレクチニブ塩酸塩
カボザンチニブ		カボザンチニブリンゴ酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
09 試験		TPX-0005-09 試験
10 試験		TPX-0005-10 試験
11 試験		TPX-0005-11 試験
14 試験		TPX-0005-14 試験
申請		製造販売承認申請
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
ペメトレキセド		ペメトレキセドナトリウム水和物
本薬		レポトレクチニブ
ラムシルマブ		ラムシルマブ (遺伝子組換え)
ラロトレクチニブ		ラロトレクチニブ硫酸塩