Table of Contents

用語及び略号一覧 7
1 製品開発の根拠 11
1.1 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び開発の根拠 11
1.1.1 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の概要 11
1.1.2 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する標準的治療 12
1.1.3 アンメットメディカルニーズ 13
1.2 薬理学的分類 14
1.3 臨床開発計画 15
1.3.1 海外での開発状況 15
1.3.2 国内での開発状況 15
1.3.3 臨床データパッケージ 15
1.3.4 臨床試験のデザイン、用量設定根拠及び選択基準 19
1.3.5 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）の遵守 19
1.3.6 国際共同試験及び海外試験のデータを国内申請に用いる妥当性 19
1.4 規制当局からの助言の経緯 19
2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.1 製剤の開発 20
2.2 生体試料分析 20
2.3 絶対的バイオアベイラビリティ 20
2.4 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性 20
3 臨床薬理に関する概括評価 20
3.1 薬物動態 20
3.1.1 吸収 21
3.1.2 分布 21
3.1.3 代謝 21
3.1.4 排泄 21
3.2 母集団薬物動態 22
3.3 内因性要因 22
3.3.1 年齢及び性別 22
3.3.2 体重 22
3.3.3 肝機能障害 22
3.3.4 腎機能障害 22
3.3.5 人種又は民族 23
3.3.6 遺伝子の差異 23
3.4 外因性要因 23
3.4.1 食事の影響 23
3.4.2 用量 24

3.5 薬物相互作用 24
3.5.1 他剤が Repotrectinib に及ぼす影響 24
3.5.2 Repotrectinib が他剤に及ぼす影響 25
3.6 催不整脈リスクの評価 25
3.7 曝露－反応関係 25
3.7.1 曝露－有効性解析 25
3.7.2 曝露－安全性解析 26
3.8 用法・用量設定の根拠 26
4 有効性の概括評価 27
4.1 有効性を裏付ける試験の概略 27
4.1.1 試験デザイン 27
4.1.2 有効性評価項目 28
4.1.3 統計解析 28
4.2 コホートごとの結果の概要 29
4.2.1 EXP-1（ROS1-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない） 29
4.2.2 EXP-4（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし） 35
4.2.3 EXP-2（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり） 38
4.2.4 EXP-3（ROS1-TKI 既治療：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし） 40
4.3 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 43
4.3.1 部分集団における結果 43
4.3.2 日本人部分集団での有効性 44
4.4 患者報告アウトカム 44
4.4.1 患者報告アウトカム（EXP-1） 44
4.4.2 患者報告アウトカム（EXP-2、EXP-3 及び EXP-4） 45
5 安全性の概括評価 45
5.1 全般的な曝露状況 46
5.2 有害事象 46
5.2.1 有害事象の要約 46
5.2.2 比較的よく見られる有害事象 48
5.2.3 Grade 3 の有害事象 48
5.2.4 死亡 48
5.2.5 その他の重篤な有害事象 48
5.2.6 その他の重要な有害事象 48
5.2.7 器官別又は症候群別有害事象 49
5.3 臨床検査値 51
5.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 51

5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 52
5.5.1 内因性要因及び外因性要因 52
5.5.2 日本人部分集団 52
5.6 過量投与、依存性及び乱用の可能性のリスク 54
5.7 市販後データ 54
6 ベネフィットとリスクに関する結論 54
6.1 治療の背景 54
6.1.1 疾患又は症状 54
6.1.2 現行の治療 54
6.2 ベネフィット 54
6.3 リスク 60
6.4 ベネフィット・リスク評価 61
7 参考文献 63

List Of Tables

Table 1.3.3-1: 本承認申請に用いた Repotrectinib の臨床データパッケージ 16

Table 4.2.1.2-1: TRIDENT-1 試験（EXP-1～EXP-4）の主な有効性の結果（BICR 評価）、第 2 相パート及び統合解析 (Efficacy Analysis Set)..... 31

Table 5.2.1-1: 安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set - ＞ 47

Table 6.2-1: ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する Repotrectinib の有効性及び ROS1-TKI の有効性..... 56

Table 6.2-2: 進行性 NSCLC に対する白金製剤を含む併用化学療法 59

List Of Figures

Figure 1.1-1: ROS1 融合遺伝子陽性の IV 期非小細胞肺癌の治療 13

Figure 4.1.1-1: 試験デザイン＜TRIDENT-1 試験＞ 27

Figure 4.2.1.2-1: 腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例） 34

Figure 4.2.1.2-2: 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例） 34

Figure 4.2.1.2-3: 投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例） 35

Figure 4.2.2.2-1: 腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例） 36

Figure 4.2.2.2-2: 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例） 37

Figure 4.2.2.2-3: 投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例） 37

Figure 4.2.3.2-1: 腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例） 39

Figure 4.2.3.2-2: 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例） 39

Figure 4.2.3.2-3: 投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例） 40

Figure 4.2.4.2-1: 腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例） 41

Figure 4.2.4.2-2: 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例） 42

Figure 4.2.4.2-3: 投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例） 42

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ΔQTc	change from baseline QTc	QTc のベースラインからの変化量
ΔQTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours	投与 0 時間から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定
BID	twice a day	1 日 2 回
BOR	best overall response	最良総合効果
C_{avg}	average plasma drug concentration	平均血漿中濃度
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CDx	companion diagnostic	コンパニオン診断
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
CLMAX	maximum clearance	最大クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CNS-PFS	intracranial PFS	頭蓋内病変の無増悪生存期間
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome p450 enzyme	チトクローム P450 酵素
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性

略号	英語	日本語
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
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過速度
E_{max}	the maximal drug effect	最大効果
E-R	exposure-response	曝露－反応
ESMO	European Society for Medical Oncology	－
EXP	expansion cohort	拡大コホート
F1	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization	－
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC-ORR	intracranial objective response rate	頭蓋内病変の奏効率
IHC	Immunohisto Chemistry	－
KA	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
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
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NE	not evaluable	評価不能
NEAE	neurological adverse event	神経学的有害事象
NGS	Next Generation Sequencer	－
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor kinase	神経栄養因子受容体キナーゼ
OR	objective response	奏効
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetic(s)	生理学的薬物速度論
PCR	Polymerase Chain Reaction	－
PD	progressive disease	疾患進行

略号	英語	日本語
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	p-glycoprotein	p-糖蛋白質
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏功
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	－
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
QD	once daily	1 日 1 回
QT	ECG interval measured from the onset of the QRS complex to the end of the T wave	QRS 群の発現から T 波終了までの心電図間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia の方法で補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
ROS1	receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene	ROS1 遺伝子によりコードされる受容体型チロシンキナーゼ
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相試験の推奨用量
SD	stable disease	安定
SFM	solvent front mutation	solvent front 変異
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
T_{lag}	time delay between drug administration and the onset of absorption	薬物投与から吸収開始までのラグタイム
T_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

略号	英語	日本語
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

1 製品開発の根拠

Repotrectinib（BMS-986472、TPX−0005）は、ATP 競合性の ROS1、TRK A/B/C 及び ALK を選択的に阻害する経口の低分子 TKI である。Repotrectinib は、コンパクトでかつ強固な構造を有しているため、ゲートキーパー変異や SFM 等の耐性変異による立体障害の影響を受けることなく ATP 結合ポケット内で ATP 結合部位に強固に結合し、臨床的耐性変異も阻害すると考えられる。本作用機序に基づき、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する進行固形癌に対し、Repotrectinib の開発が進められている。

今般、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（TPX-0005-01 試験、TRIDENT-1 試験）において、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC における Repotrectinib の良好な有効性及び許容可能な安全性が示されたことから、本製造販売承認申請を行うこととした。

1.1 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び開発の根拠

1.1.1 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の概要

肺癌は、世界の癌関連死の原因として最も多く、2020 年の死亡数は 180 万人と推定されている[1]。国内でも 2020 年の癌による死亡数（378,385 人）のうち肺癌による死亡数は約 20%の 75,585 人（男性 53,247 人、女性 22,338 人）を占め、癌死亡要因の 1 位であり依然として増加傾向にある[2]。

肺癌は、組織学的に小細胞肺癌と NSCLC に大別されるが、NSCLC は肺癌全体の約 85%を占めている[3]。進行又は転移性では予後が不良であり、5 年生存率は約 6%～9%と推定される[4,5]。本邦においても、2012～2013 年に診断された Stage IV の NSCLC 患者の 5 年相対生存率は 7.4%と予後不良である[2]。

NSCLC における ROS1 再構成は、受容体チロシンキナーゼとして 2007 年に初めて同定された[6]。ROS1 は、その他のドライバー遺伝子異常と相互に排他的な発癌ドライバーと考えられており、ROS1 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC には ROS1 の再構成のみがドライバー変異として認められる[7,8]。ROS1 には、CD74、SLC34A2、SDC4 など、いくつかの融合遺伝子パートナーが臨床で認められており、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC で最も多くみられるのは CD74-ROS1 融合変異体である[7,8,9]。ROS1 遺伝子がキナーゼ領域を保持したままパートナー遺伝子と融合することで、キナーゼ活性が恒常的に活性化され、悪性細胞への形質転換をもたらす。パートナー遺伝子の違いにより、異なった発がん特性を示すかについては明らかになっていない。ROS1 再構成を有する NSCLC 患者は、他の一般的なドライバー変異と同様に若年者及び非喫煙者が多い傾向がある[11]。臨床的には、NSCLC における ROS1 の再構成は、進行性の病態であることを示しており、特に進行性又は転移性疾患では予後が不良である[10]。NSCLC 患者での ROS1 再構成の頻度は約 1%～2%と推定される[11]。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における初回診断時の脳転移発現率は 20%～30%台半ばと報告されている[8]。また、既存の ROS1-TKI であるクリゾチニブの治療中に約 30%～55%の患者に脳転移が

発現する[8]。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で脳は転移の好発部位であり、予後不良と関連している[12]。脳転移を有する患者は、脳転移のない患者よりも予後が不良であることが報告されており、NSCLC 患者の脳転移によって生じた様々な神経症状は生活の質を低下させ、生存期間に影響を与えている[13,14]。

ROS1 融合遺伝子の検出には、具体的な遺伝子検査方法として、本邦では RT-PCR 法[15]及び NGS[16]が用いられている。世界的に使用されている一般的な ROS1 融合遺伝子検査方法としては、本邦で用いられている RT-PCR 法及び NGS に加えて FISH 法及び IHC 法がある[17,18]。IHC 法は、スクリーニングアプローチとして使用される可能性があるが、主要な治療決定の検査としては推奨されていない。欧州のガイドラインでは、FISH 法は ROS1 再構成を検出するための標準的なアプローチとされているが、近年では NGS が一般的な遺伝子検査方法として世界的に採用されている。国内では ROS1-TKI のコンパニオン診断薬として、RT-PCR 法を用いた AmoyDx®肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル、NGS を用いたオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム等が承認されている。

1.1.2 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する標準的治療

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する治療薬として ROS1-TKI であるクリゾチニブ及びエヌトレクチニブが承認されており、日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン 2022 年版[19]でも ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の一次治療としてクリゾチニブ、エヌトレクチニブのいずれかによる治療が推奨されており、化学療法又は免疫療法レジメンよりも望ましい治療法である（Figure 1.1-1）。海外においても ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する一次治療としてクリゾチニブ、エヌトレクチニブのいずれかによる治療が推奨されており、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療体系に大きな差はない。クリゾチニブ及びエヌトレクチニブによって治療効果が得られるが、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC と同様に多くの患者で耐性変異が報告されている。ROS1-TKI による治療において、最も高頻度に認められる耐性変異は SFM（G2032R、D2033N 等）であり、持続的奏効を妨げ、疾患進行に至る状況にある[20,21]。

ROS1-TKI を使用した場合の後治療としてエビデンスが確立した ROS1-TKI はない。肺癌診療ガイドラインでは、ドライバー遺伝子変異／転座陽性例に対しこれまでに行われた第 3 相試験において、多くの患者が TKI による標的療法の前後で細胞傷害性抗がん剤の投与を受けており、後解析において細胞傷害性抗がん剤の投与を受けた患者で予後が良い傾向が認められたこと及び本邦の大規模観察研究においても同様の傾向が認められたことから、各ドライバー遺伝子に対する標的治療に増悪後の二次治療では、全身状態に応じて細胞傷害性抗がん剤（＋免疫チェックポイント阻害剤）の投与が推奨されているが、これらの標準治療による治療歴のある患者での治療選択肢は限られている[19]。

Figure 1.1-1:　　ROS1 融合遺伝子陽性の IV 期非小細胞肺癌の治療



1.1.3　　アンメットメディカルニーズ

獲得耐性について

既存の ROS1-TKI の耐性機序として、ROS1 キナーゼドメイン内の二次変異やバイパスシグナル伝達経路の活性化が同定されている。クリゾチニブ耐性の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の約 50%に G2032R[22]及び D2033N[23]を含む SFM が報告されている [20]。同様に、SFM を含む ROS1 耐性変異がエヌトレクチニブ投与例の 26%に認められている [21]。これらの既存の TKI では、ROS1 キナーゼドメイン内の耐性変異に対する in vitro での阻害活性は低いことが示されており[24]、耐性変異によって無増悪期間が限定されると考えられることから、耐性変異に有効である薬剤の開発が期待されている。

脳転移について

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC では Stage IV の診断時に 30%超の患者に脳転移が認められることが報告されている [13]。クリゾチニブ投与中の疾患進行のもう 1 つの機序は脳転移であるが、クリゾチニブによる治療中に患者の約 30%～55%に脳転移が発現することが報告されており [8]、脳転移を有する患者に対する有効な治療が求められている。エヌトレクチニブはクリゾチニブ投与後に脳転移単独で進行した患者に推奨される選択肢であるが [17]、最近の報告では、エヌトレクチニブの STARTRK-2 試験でクリゾチニブによる投与後の患者を対象としたコホートにおける ORR は 11.1%（2/18 例、95% CI：1.4、34.7）、ベースライン時に BICR 評価による脳転移病変を有する患者における ORR は 18.8%（3/16 例、95% CI：4.1、45.7）と限定的であり、クリゾチニブによる治療歴を有する患者コホートの登録は無益性により中止されている[25]。

既存の ROS1-TKI 使用後の治療

1.1.2 項に記載の通り ROS1-TKI による前治療を受けた患者に使用される治療は、白金製剤を含む併用化学療法（及び免疫チェックポイント阻害剤の併用）があるが、ROS1-TKI 投与後に進行した患者に化学療法を投与した際の治療成績は限られている。ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 21 例に二次治療としてペメトレキセドを含む化学療法を投与したレトロスペクティブ試験の成績が報告されており、ORR は 23.8%（21 例中 5 例）であった[26]。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の二次治療として、化学療法はわずかな臨床効果を示すが、一般的に奏効の持続期間は短く、持続的なベネフィットは

得られず、標的治療薬に比べて重い毒性を伴う。一般的な 2 剤併用化学療法レジメン（白金製剤＋ペメトレキセド／パクリタキセル／ゲムシタビン）では、1～3 週間間隔で静脈内投与され、Grade 3～4 の血液学的毒性（好中球減少症、白血球減少症）、感染、悪心／嘔吐、ニューロパチー、脱毛症及びその他の重篤な有害事象の発現割合が高い[27]。また、免疫チェックポイント阻害剤の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC を含む遺伝子変異陽性 NSCLC に対する治療のベネフィットは限定的であり、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する免疫療法と化学療法の併用を支持するエビデンスは乏しい[28,29]。したがって免疫療法は ESMO のガイドラインでは推奨されていない。

アンメットメディカルニーズのまとめ

クリゾチニブ及びエヌトレクチニブにより ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の転帰は改善しているものの、脳転移の発現や ROS1-TKI 投与中に獲得耐性を生じ、数年以内に疾患進行し、依然として予後不良である。このような状況から、既存の ROS1-TKI 治療後の耐性変異に対する阻害活性を有し、高い ORR と持続的奏効を示し、無症候性脳転移に対しても高い頭蓋内治療効果をもたらす薬剤が望まれている。また化学療法に比べて安全性プロファイルが良好な治療を望む患者に対しても治療選択肢となりうる新たな ROS1-TKI が必要とされている。

一次治療についても、既存の治療と比較して DOR や PFS をさらに延長し、頭蓋内病変に対しても治療効果をもたらす治療選択肢によって患者の予後の改善につながることが期待される。なお、ESMO のガイドラインでは、TRIDENT-1 試験の結果に基づき、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の患者に対する治療選択肢の一つとして未承認であるが Repotrectinib が記載されている [18]。

以上、既存の ROS1-TKI の有効性は限定的であることから（Table 6.2-1）、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の ROS1-TKI 未治療並びに ROS1-TKI の治療後に進行した患者に対する新たな治療選択肢が必要と考えられる[30]。

1.2 薬理学的分類

Repotrectinib（BMS-986472、TPX−0005）は、ATP 競合性の ROS1、TRK A/B/C 及び ALK を選択的に阻害する経口の低分子 TKI である。クリゾチニブやエヌトレクチニブを含む多くのキナーゼ阻害剤は、高い結合親和性を得るためにサイズが大きく、また ATP 結合部位外のキナーゼドメインにて付加的な相互作用を有することから、SFM のような薬剤結合を立体的に遮断する獲得耐性変異に対して脆弱である [22,23]。Repotrectinib は、コンパクトでかつ強固な構造を有しているため、ROS1、TRK A/B/C 及び ALK のゲートキーパー変異や SFM 等の耐性変異による立体障害の影響を受けることなく ATP 結合ポケット内で ATP 結合部位に強固に結合し、臨床的耐性変異も阻害すると考えられる。

非臨床試験において、Repotrectinib は野生型及び臨床的に報告されている様々な耐性変異、特に SFM を含む ROS1 耐性変異に対して強力な活性を示した。また、Repotrectinib は大環状構造を有することから、血液脳関門の透過性を改善し、中枢神経系への進行を抑制することで脳転移を有する患者の転帰を改善する可能性がある[31]。

Repotrectinib は、既承認の ROS1-TKI でみられるような獲得耐性変異が発現しにくい分子構造を有し、ROS1-TKI 投与後の疾患進行に対する臨床的有用性のみならず、ROS1-TKI 未治療の患者に対しても耐性化の遅延や中枢神経系への進行の抑制により、持続的な効果をもたらすことが期待される。

1.3 臨床開発計画

1.3.1 海外での開発状況

Repotrectinib の臨床開発は、Turning Point Therapeutics 社によって 2017 月 2 月より開始され、2022 年 8 月の買収以降は、米国 Bristol Myers Squibb 社が開発を継続している。ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者における Repotrectinib の安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍効果を評価する国際共同第 1/2 相試験（TRIDENT-1 試験）の結果（データカットオフ日：2022 年 6 月 20 日）を基に、米国では ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC を適応症とした製造販売承認申請を行い、Priority Review に指定され、2023 年 10 月現在審査中である。また欧州等でも承認申請を予定している。

1.3.2 国内での開発状況

本邦でも TRIDENT-1 試験に参加し、今般日本人を含む ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する Repotrectinib の良好な有効性及び許容可能な安全性が示されたことから、本製造販売承認申請を行うこととした。なお試験結果のデータカットオフ日は以下のとおりである：有効性及び安全性 2022 年 12 月 19 日、薬物動態 2022 年 6 月 20 日（母集団薬物動態解析及び曝露 - 反応解析 2022 年 12 月 19 日）。

また、ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした、Repotrectinib 及び標準治療であるクリゾチニブを比較する国際共同第 3 相試験を実施予定である。

1.3.3 臨床データパッケージ

本承認申請の臨床データパッケージを Table 1.3.3-1 に示す。

有効性及び安全性試験には、評価資料として、Repotrectinib の ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する有効性及び安全性を評価する国際共同第 1/2 相試験（TPX-0005-01、TRIDENT-1 試験）を含めた。また、海外で実施された臨床薬理試験 4 試験を参考資料に含めた。

Table 1.3.3-1:　本承認申請に用いた Repotrectinib の臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 （評価/参考）	対象集団	試験デザイン	主な評価項目	用法・用量	投与例数 （有効性解析対象例数）
国際共同 第 1/2 相試験 TPX-0005-01 (TRIDENT-1)* （評価資料）	18 歳以上、ALK、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌患者	第 1 相パート：非盲検、用量漸増 （ミダゾラムとの DDI サブスタディ：非盲検）	DLT[a]、MTD[a]、RP2D[a]、PK	第 1a 相 40 mg QD ～200 mg BID 28 日サイクル、空腹時投与 第 1b 相 40 mg QD ～160 mg QD 28 日サイクル、高脂肪、高カロリー食の摂取後に単回投与 第 1c 相 120 mg QD～160 mg QD 28 日サイクル、食後投与 DDI サブスタディ 160 mg QD/BID[b] 28 日間サイクル	第 1a 相 44 例 第 1b 相 28 例 第 1c 相 21 例 DDI サブスタディ 10 例
	12 歳以上、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌患者 EXP-1：ROS1-TKI 治療歴のない ROS1+ NSCLC EXP-2：1 種類の ROS1-TKI による治療歴及び 1 種類の白金製剤ベース化学療法の治療歴のある ROS1+ NSCLC EXP-3：2 種類の ROS1-TKI による治療歴があり、化学療法	第 2 相パート：非盲検、複数コホート	ORR[a]、DOR、CBR、TTR、PFS、OS、IC-ORR	160 mg QD/BID[b] 28 日サイクル	EXP-1：107 例（63 例） EXP-2：46 例（23 例） EXP-3：38 例（17 例） EXP-4：102 例（53 例）

試験の種類 試験番号 （評価/参考）	対象集団	試験デザイン	主な評価項目	用法・用量	投与例数 （有効性解析対象例数）
	又は免疫療法の治療歴がない ROS1+ NSCLC EXP-4：1 種類の ROS1-TKI による治療歴があり、化学療法又は免疫療法の治療歴がない ROS1+NSCLC				
海外 第 1 相試験 TPX-0005-09 （参考資料）	健康成人	絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランスを評価し、Repotrectinib の吸収、分布、代謝及び排泄特性を明らかにする単施設、非盲検、2 期、固定順序、クロスオーバー試験： 第 1 期－絶対的バイオアベイラビリティ試験 第 2 期－マスバランス試験	PK	第 1 期 投与 A：Repotrectinib カプセル 160 mg 投与 B：[^{14}C] Repotrectinib を約 500 nCi 含有する静注液 50 µg 第 2 期 [14C] Repotrectinib を約 100 µCi 含有する Repotrectinib 160 mg	7 例
海外 第 1 相試験 TPX-0005-10 （参考資料）	健康成人	Repotrectinib 単回投与時の薬物動態に対するイトラコナゾール及びリファンピンの DDI を評価する 2 パート、非盲検、固定順序 DDI 試験	PK	投与 A：160 mg 単回投与 投与 B：イトラコナゾール反復投与後、160 mg 単回投与	30 例
海外 第 1 相試験 TPX-0005-11 （参考資料）	健康成人	Repotrectinib 単回投与時の薬物動態に対する高脂肪、高カロリー食の影響を検討する非盲検、無作為化、2 期、2 投与クロスオーバー試験	PK	投与 A：空腹時に 160 mg を単回経口投与 投与 B：高脂肪・高カロリーの朝食開始 30 分後に 160 mg を単回経口投与	14 例
海外 第 1 相試験	健康成人	Generation1 製剤と Generation2 製剤の生物学的同等性、及び Generation2 製剤	PK	投与 A：空腹時に 160 mg（Generation 1 製剤 40 mg×4）を単回経口投与	36 例

試験の種類 試験番号 （評価/参考）	対象集団	試験デザイン	主な評価項目	用法・用量	投与例数 （有効性解析対象例数）
TPX-0005-14 （参考資料）		単回投与時の薬物動態に対する高脂肪、高カロリー食の影響を検討する非盲検、無作為化、3 期、4 投与、クロスオーバー試験		投与 B：空腹時に 160 mg（Generation 2 製剤 160 mg×1）を単回経口投与 投与 C：高脂肪、高カロリーの朝食開始 30 分後に 160 mg（Generation 2 製剤 160 mg×1）を単回経口投与 投与 D：低脂肪・低カロリー食摂取 30 分後に 160 mg（Generation 2 製剤 160 mg×1 カプセル）を単回経口投与	

DDI = drug-drug interaction; PK = pharmacokinetics; ALK = anaplastic lymphoma kinase; NTRK = neurotrophin receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

a 主要評価項目

b 最初の 14 日間は 160 mg QD とし、以下の全て（Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象、管理不能の Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調若しくは錯感覚、又は Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常）が認められない場合は、160 mg BID への増量を可能とした。

* データカットオフ日：有効性及び安全性は 2022 年 12 月 19 日、薬物動態は 2022 年 6 月 20 日（母集団薬物動態解析、曝露 - 反応解析は 2022 年 12 月 19 日）

1.3.4 臨床試験のデザイン、用量設定根拠及び選択基準

TRIDENT-1 試験は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者における Repotrectinib の安全性、忍容性、薬物動態及び抗腫瘍活性を評価する、非盲検、単群の国際共同第 1/2 相試験である。主要評価項目は ORR とした。試験デザインの詳細は、【M2.7.3、1.1 項】及び【M2.7.6、5.2.6 項】に示した。

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（令和 3 年 3 月 31 日付け薬生薬審発 0331 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）」では、患者数が極めて少ない希少なサブタイプを対象とした薬剤において、単群の第 2 相試験の腫瘍縮小効果で評価する場合もあることについて述べられている。ROS1 遺伝子融合は極めて稀で NSCLC 患者の約 1～2%と推定され（1.1.1 項）、本疾患の病態の重篤度や、既存の ROS1 を標的とする治療薬も単群試験の結果から承認されていることを考慮し、上記の試験デザインとした。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの用法・用量は、第 1 相パートより得られた予備的な結果に基づき設定した（【M2.7.3、4.1 項】）。また本試験の選択基準は、【M2.7.6、5.2.8 項】に示した。

1.3.5 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請の臨床データパッケージに含まれる全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）又は ICH-GCP に基づき実施した。

1.3.6 国際共同試験及び海外試験のデータを国内申請に用いる妥当性

肺癌の病態、診断、及び治療方針は、国内外で大きな差異はない（1.1.1 項及び 1.1.2 項）。日本を含む国際共同治験である Repotrectinib の第 1/2 相試験（TRIDENT-1 試験）において日本人 Lead-in コホートの被験者の曝露量の平均値は第 1 相パートの外国人被験者と比べて単回投与時、反復投与時ともに高い値を示したが、Repotrectinib の薬物動態は体重の影響を受けると考えられており、薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えられる（3.3.5 項）。また、日本人被験者の曝露量の分布はほとんど第 1 相パートの被験者の曝露量の分布に含まれており【M2.7.2、2.1.6 項】、日本人患者で DLT が認められていないことからも（5.5.2.1 項）、この曝露量の違いは臨床的に意味のある違いではないと考えられる。また、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、日本人集団においても一定の有効性が示され（4.3.2 項）、日本人集団で特有の安全性上の懸念も認められなかった（5.5.2 項）。

以上より、国際共同試験及び海外試験から得られた結果を国内申請に用いることは妥当であると考える。

1.4 規制当局からの助言の経緯

Repotrectinib について、本邦では、[redacted]に先立って 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）（受付番号[redacted]）を実施し、その後 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（受付番号[redacted]）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（受

付番号 [redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）（受付番号 [redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（受付番号 [redacted]）を実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤の開発

Repotrectinib の市販予定製剤は即放性カプセル剤 40 mg（Generation 1、治験で用いられた製剤）であり、これを開発・製造し、本申請の有効性及び安全性の主要な根拠となる TRIDENT-1 試験で使用した。

[redacted]

Generation 2 製剤（160 mg）は、生物学的同等性及び食事の影響を評価する試験（TPX-0005-14 試験）で用いた。

製剤開発工程の包括的な概観は、M2.7.1、1.2 項に示す。

2.2 生体試料分析

血漿中 Repotrectinib 濃度測定のための LC/MS/MS 法が開発され、バリデートされた。本生体試料分析法は感度、特異性及び再現性を有することが示されている。バリデーションの詳細は、M2.7.1、1.3.2 項に示す。

2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

Repotrectinib の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 45.7%である。経口吸収は中程度以上であると考えられる（M2.7.1、2.1 項）。

2.4 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

Generation 2 製剤（160 mg カプセル）は Generation 1 製剤（40 mg カプセル × 4）と生物学的に同等である。空腹時に単回投与したときの C_{max} 及び AUC の幾何平均値比の 90% CI は、それぞれ生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内にあった（M2.7.1、2.2.3 項）。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

健康成人に Repotrectinib 160 mg を空腹時に単回経口投与したときの T_{max} の中央値は 1.5～2 時間であり、絶対的バイオアベイラビリティの平均値（CV%）は 45.7%（19.6%）であった。V_z/F は平均値が 880～1261 L であり、CL/F は平均値が 13.3～16.1 L/h であり、$t_{1/2}$ の平均値は 46.1～54.9 時間であった。試験全体を通して健康成人の曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度であった（M2.7.2、3.5.1 項）。

固形癌患者において、TRIDENT-1 試験の改変空腹条件下（飲食を投与 1 時間前～投与 2 時間後まで禁止）で漸増用量（40～240 mg）を単回経口投与したときの T_{max} の中央値は 2～4 時間であった。CL/F の平均値は 8.9～21.6 L/h、$t_{1/2}$ の平均値は 14.4～30.2 時間であった（M2.7.2、3.5.2 項）。

Repotrectinib 160 mg を単回投与したとき、曝露量（C_{max} 及び AUC）は健康成人と固形癌患者で同程度であった（M2.7.2、3.5.3 項）。

Repotrectinib の反復投与における PK には CYP3A4 の自己誘導によるものと考えられる時間依存的非線形性が認められた。定常状態には約 14 日間の反復投与後に到達した（M2.7.2、3.5 項）。

Repotrectinib 160 mg を食後に QD 投与したとき、定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 747 ng/mL（18.7%）及び 6150 ng·h/mL（24.6%）、T_{max} の中央値（範囲）は 2.83 時間（1.92～5.85 時間）であった。160 mg BID 投与への漸増が可能であった固形癌患者では、定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 713 ng/mL（32.5%）及び 7210 ng·h/mL（40.1%）、T_{max} の中央値（範囲）は 4.00 時間（2.00～12.00 時間）であった（M2.7.2、2.1.3 項）。

Repotrectinib の吸収、分布、代謝及び排泄の全般的特性を以下の各項に要約する。

3.1.1 吸収

改変空腹条件下で Repotrectinib 160 mg を単回経口投与したときの T_{max} の中央値（範囲）は 3.0 時間（1.0～7.8 時間）、160 mg を BID で反復経口投与したときの定常状態では 2.0 時間（1.4～4.1 時間）であった。空腹条件下での Repotrectinib の絶対的バイオアベイラビリティの平均値（CV%）は 45.7%（19.6%）であった。1 晩絶食後の空腹時投与と比較して、食後投与（高脂肪食）では Repotrectinib の T_{max} が 2 時間から 5 時間へと遅延し、C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比はそれぞれ 249%及び 156%で、曝露量の増加が認められた（M2.7.2、3.1.1 項）。

3.1.2 分布

Repotrectinib の血漿蛋白結合率は 95.4%であった。In vitro での血液／血漿濃度比の平均値は 0.55 であった。単回静脈内投与後の V_{ss} の平均値（CV%）は 264 L（22.3%）であった（M2.7.2、3.1.2 項）。

3.1.3 代謝

Repotrectinib は CYP3A4 により一次代謝を受けて酸化代謝物を生成した後、二次代謝としてグルクロン酸抱合を受ける。循環血中で薬物由来放射能の 10%を超える代謝物は認められなかった。主要かつ安定又はヒト特有の代謝物は認められなかった（M2.7.2、3.1.3 項）。

3.1.4 排泄

健康成人に Repotrectinib を静脈内投与したときの CL の平均値（CV%）は 7.04 L/h（14.0%）であった。PPK 解析により、固形癌患者に単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 60.7 時間と推定され、定常状態での $t_{1/2}$ の平均値は 40.3 時間と推定された（M2.7.2、3.1.5 項）。

Repotrectinib 標識体 160 mg を経口懸濁液として単回投与したとき、平均で投与量の 93.7%が回収され、そのうち 88.8%（未変化体として 50.6%）が糞便中に、4.84%（未変化体として 0.56%）が尿中に回収された（M2.7.2、3.1.5 項）。

3.2 母集団薬物動態

Repotrectinib の PPK モデルを、644 例（固形癌患者 526 例及び健康成人 118 例）から得た 9220 件の Repotrectinib の濃度データを用いて構築した。Repotrectinib の PK は、T_{lag} を伴う一次吸収、E_{max} 関数により自己誘導を反映した非線形消失のある 2-コンパートメントモデルにより適切に記述することができた。KA 及び F1 に食事の影響、CL に年齢及び Repotrectinib 濃度の影響、CL、Q、Vc 及び Vp にベースライン時の体重の影響、並びに CL の個体間変動及び Vc に被験者の種類（固形癌患者又は健康成人）を組み込んだ。食事は KA 及び F1 に対する有意な共変量であり、KA 及び F1 は食後投与で増加した（M2.7.2、3.2 項）。

3.3 内因性要因

3.3.1 年齢及び性別

PPK 解析において、若齢患者の年齢（18 歳未満）は CLMAX に対する有意な共変量であった（M2.7.2、3.3.1.1 項）。

性別は、Repotrectinib の PK 曝露量に関連する共変量ではなかった（M2.7.2、3.3.1.2 項）。

3.3.2 体重

PPK 解析では、アロメトリー則に一致して、体重（範囲：5.90～169 kg）は CL 及び Q 並びに Vc 及び Vp に関連する共変量であった。体重の 95 パーセンタイル（102.05 kg）での CL は対照（70.55 kg）と比較して 19%大きかった。体重の 95 パーセンタイル（102.05 kg）での Vc 及び Vp は対照（70.55 kg）と比較して 43%大きかった。成人固形癌患者における定常状態の曝露量は、体重の 5 パーセンタイル（47.8 kg）では、対照（70 kg）と比較して概して大きく、体重の 95 パーセンタイル（104.9 kg）では概して小さかった。しかしながら、幾何平均値の差はおおむね 20%以下であったことから、体重に基づく用量調整は不要と考えられた（M2.7.2、3.3.1.3 項）。

3.3.3 肝機能障害

PPK 解析では、National Cancer Institute の規準に従い肝機能障害の程度が軽度に分類された 59 例（9.2%）及び中等度に分類された 1 例（0.2%）を解析に含めた。軽度の肝機能障害が主要な PK パラメータに及ぼす影響は、統計学的に有意ではなかった（M2.7.2、3.3.1.4 項）。

肝機能障害（National Cancer Institute の規準に基づき正常、軽度及び中等度の肝機能障害に分類）は、定常状態の曝露量シミュレーションに大きな影響を及ぼさなかった。軽度の肝機能障害患者に対する用量調整は不要と考えられた。重度の肝機能障害患者での検討は行っていない。

3.3.4 腎機能障害

Repotrectinib は、全投与量の約 4.84%（0.56%が未変化体として）が腎から排泄される。腎機能障害が Repotrectinib の PK に重大な影響を及ぼすことは想定されない。

PPK 解析のデータセットでは、eGFR-MDRD の中央値（範囲）は 99.3 mL/min/1.73 m^2（31.8～220 mL/min/1.73 m^2）であり、448 例（69.6%）が正常、157 例（24.4%）が軽度、33 例（5.1%）が中等度の腎機能をそれぞれ有していた。腎機能障害が Repotrectinib の PK パラメータに対する有意な共変量とは認められなかった（M2.7.2、3.3.1.5 項）。

腎機能障害（eGFR に基づき正常、軽度及び中等度に分類）は、シミュレーションの結果、定常状態の曝露量に大きな影響を及ぼさないと予測された。軽度及び中等度の腎機能障害者（eGFR-MDRD：30～90 mL/min/1.73 m^2）に対する用量調整は不要と考えられた。重度の腎機能障害者（eGFR-MDRD：30 mL/min/1.73 m^2 未満）での検討は行っていない。

3.3.5 人種又は民族

PPK 解析のデータセットでは、Repotrectinib が投与された被験者の約半数（49.5%）が白人で、次いでアジア人が 38.0%、その他が 7.9%（このうち黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6.7%、その他の人種が 1.2%）であった。Repotrectinib が投与された被験者の大多数（86.8%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系で、次いでヒスパニック系又はラテン系が 11.0%、情報が欠測となったその他被験者が 2.2%であった。人種又は民族と Repotrectinib の PK の間に統計学的に有意な関連は認められなかった（M2.7.2、3.3.1.6 項）。

日本人の固形癌患者における単回及び反復投与試験では、外国人のデータと比較して、Repotrectinib の曝露量に大きな差は認められなかった。日本人集団では、日本人以外のアジア人と同程度の曝露量を示した。アジア人と白人及びその他との曝露量の違いは、主に体重の違いによるものと考えられた（M2.7.2、3.3.1.6 項）。

3.3.6 遺伝子の差異

PPK 解析のデータセットでは、健康成人、並びに ALK、ROS1 及び NTRK 腫瘍遺伝子再構成を有する固形癌患者は、全被験者のそれぞれ 18.3%、5.4%、56.4%及び 19.9%であった。腫瘍の遺伝子変異が Repotrectinib の曝露量に及ぼす統計学的に有意な影響は認められなかった（M2.7.2、3.3.1.7 項）。

3.4 外因性要因

PPK 解析にて、製剤（懸濁剤、カプセル剤又は静脈内投与液剤）、投与経路（静脈内又は経口投与）及び前治療歴（TKI 未治療又は TKI 既治療）を評価した結果、これらの因子は Repotrectinib の曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。食事は有意な共変量であった（M2.7.2、3.3.2 項）。

3.4.1 食事の影響

1 晩（10 時間以上）絶食した健康成人において食事の影響が認められた。健康成人に Repotrectinib（Generation 1 カプセル剤）を高脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時投与と比較した C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比はそれぞれ 249%及び 156%であった（TPX-0005-11 試験）。しかし、TRIDENT-1 試験の食事の影響に関するサブスタディでは、高脂肪食摂取後の投与を改変空腹時投与

と比較したとき、食事の影響はわずかで臨床的に意味のある影響ではなかった（用量標準化したC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値はそれぞれ 115%及び 123%であった）（M2.7.1、2.2.1 項）。

PPK シミュレーションの結果、食後に Repotrectinib 160 mg を単回投与したときのC_{max}、C_{min}及びC_{avg}の予測値の幾何平均値は、空腹時投与のそれぞれ 281%、324%及び 203%であった。しかし、160 mg BID 反復投与時（食後投与）の定常状態では、C_{max}、C_{min}及びC_{avg}の予測値の幾何平均値は、空腹条件下のそれぞれ 179%、105%及び 146%であった。定常状態におけるC_{max}及びC_{avg}に対する食事の影響（食後投与／空腹時投与：179%及び 146%）は、単回投与（食後投与／空腹時投与：281%及び 203%）と比較して低下すると考えられた。

E-R 解析及びシミュレーションでは、Repotrectinib 160 mg を QD 投与し、その後 Repotrectinib 160 mg を BID 投与したときの OR 達成確率及び安全性事象（Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率）の予測値は、食後及び改変空腹時投与の方が 1 晩絶食した空腹時投与と比較して高いものの、異なる食事条件で 90% PI が重なっており、数値的な差も相対的に小さかった。その他の有害事象も Grade 2 以上の浮動性めまいと同様であった。これらの知見から、食事条件は有効性及び安全性に対し、大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

臨床データ（大多数の固形癌患者では食事の有無に関係なく Repotrectinib が投与された）、並びに PPK 及び E-R 評価の結果から、Repotrectinib は食事の有無にかかわらず投与することが可能であると考えられた（M2.7.2、3.3.2.1 項）。

3.4.2 用量

反復投与時の Repotrectinib の PK データから、CYP3A4 の自己誘導に起因すると考えられる曝露量の低下がみられた。曝露量の低下は 160 mg 以上の用量でより顕著であった（M2.7.2、3.3.2.2 項）。

3.5 薬物相互作用

3.5.1 他剤が Repotrectinib に及ぼす影響

CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害薬が Repotrectinib の PK に及ぼす影響

Repotrectinib 80 mg をイトラコナゾール（強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）との併用で単回投与したとき、単独投与と比べて C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比は、267.38%及び 688.92%であった。Repotrectinib と強い又は中程度の CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害薬との併用投与により Repotrectinib の曝露量は増加し、Repotrectinib の副作用の頻度が増加及び重症度が増す可能性がある。したがって、強い又は中程度の CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害薬の併用は可能な限り避けるべきである（M2.7.2、3.4.1 項）。

CYP3A4 誘導薬が Repotrectinib の PK に及ぼす影響

Repotrectinib 160 mg をリファンピシン（強い CYP3A4 誘導薬）との併用で単回投与したとき、単独投与と比べて Repotrectinib の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比は、20.94%及び 8.39%であった。

Repotrectinib と強い又は中程度の CYP3A4 誘導薬との併用投与により Repotrectinib の曝露量は減少し、Repotrectinib の有効性が低下する可能性がある。したがって、強い又は中程度の CYP3A4 誘導薬の併用は可能な限り避けるべきである（M2.7.2、3.4.1 項）。

3.5.2 Repotrectinib が他剤に及ぼす影響

ミダゾラム単独投与時に対する Repotrectinib 160 mg の BID 投与と併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比はそれぞれ 52.1%及び 31.0%であった。一部の CYP3A4 基質では、濃度のわずかな変化が重大な治療不応へとつながる可能性があり、Repotrectinib との併用は可能な限り避けるべきである（M2.7.2、3.4.2 項）。

3.6 催不整脈リスクの評価

TRIDENT-1 試験で固形癌患者を対象として 12 誘導 ECG の 3 回繰返し測定を行い、催不整脈リスク評価を実施した。第 1 相パート及び第 2 相パートのいずれでも、Repotrectinib は心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔に対し臨床的に重大な影響を与えなかった。濃度－QTc の主要解析、並びに時点別、時点平均及び外れ値のカテゴリカル解析では、Repotrectinib の QTc に対する臨床的に重大な影響は認められなかった（M2.7.2、3.6.1 項）。

健康成人及び TRIDENT-1 試験の ALK、ROS1、NTRK1、NTRK2 又は NTRK3 の遺伝子再構成を有する固形癌患者における個別の濃度－QTc 解析では、Repotrectinib による濃度依存的な QTcF の延長はいずれの集団でも認められなかった。モデルによる ΔQTc の最大予測値は、Repotrectinib の幾何平均ピーク濃度でも 10 msec 未満であった（M2.7.2、Figure 3.6.1.2-1）。したがって、Repotrectinib の血漿中濃度の実測値約 3750 ng/mL までの範囲で、ΔQTcF が 20 msec を超えて影響を及ぼす可能性はないと考えられる（M2.7.2、3.6.1.2.1 項）。

3.7 曝露－反応関係

3.7.1 曝露－有効性解析

有効性の E-R モデルにより、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人患者における Repotrectinib の曝露量と OR 及び PFS との関係が良好に記述された。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人患者では、Repotrectinib 曝露量が高い患者で OR の達成確率が有意に高く、PFS も有意に長かった。OR の達成確率は、TKI 既治療の患者の方が TKI 未治療の患者よりも有意に低かった。PFS は、ベースライン時の腫瘍サイズが小さい患者及び女性患者（男性との比較）で有意に長かった。PFS は、TKI 既治療の患者の方が TKI 未治療の患者よりも有意に短かった。有効性（ORR 及び PFS）は 160 mg QD/BID でプラトーに達すると考えられる。160 mg QD/BID 投与は、160 mg QD 投与よりもおおむね良好な有効性を示した（M2.7.2、3.7.1 項）。

3.7.2 曝露－安全性解析

安全性の E-R モデルにより、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者における Repotrectinib の曝露量と安全性事象（Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の貧血、Grade 3 以上の TEAE、Grade 2 以上の NEAE 及び DRDI）の初回発現までの時間との関係が良好に記述された。Repotrectinib の曝露量が高い患者では、Grade 2 以上の浮動性めまい及び DRDI のリスクが有意に高かった。

高齢は Grade 2 以上の浮動性めまいのリスク増加と関連していた。PS = 0 の患者は PS = 1 の患者よりも Grade 2 以上の貧血のリスクが 48%低く、低体重は Grade 2 以上の貧血のリスク増加と関連していた。Grade 3 以上の TEAE のリスクは、PS = 0 の患者では PS = 1 の患者よりも 43%低く、アジア人では白人と比較して 33%低く、男性患者では女性患者よりもリスクが 34%高かった。高齢及び高体重は、Grade 2 以上の NEAE のリスク増加との関連性が認められた。高齢及び高体重は、DRDI のリスク増加との関連性が認められた。NTRK 融合遺伝子陽性患者では ROS1 融合遺伝子陽性患者よりも DRDI のリスクが 63%高かった。

Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の NEAE 及び DRDI の累積発現確率の予測値（中央値）は高用量を投与したときほど高い傾向にあったが、160 mg QD 及び 160 mg QD/BID での累積発現確率は同程度であり、90% PI は重複することが示された（M2.7.2、3.7.2 項）。

3.8 用法・用量設定の根拠

TRIDENT-1 試験の臨床的有効性及び安全性データ並びに PPK 及び E-R 解析により、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して、「通常、成人には Repotrectinib 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。」とする用法・用量の適切性が示された（M2.7.2、3.8 項）。

Repotrectinib の PK は、一次吸収、自己誘導を反映した非線形消失のある 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。PK シミュレーションでは、Repotrectinib 160 mg を QD 投与したときの定常状態の AUC が、CYP3A4 の自己誘導により初回投与時の約 1/2 に減少することが示された。CY3A4 の自己誘導による曝露量の低下を補い、治療期間を通して Repotrectinib の効果的な曝露量を維持するため、160 mg の QD 投与 14 日後に BID 投与に増量する用法・用量が推奨される。また、最もよくみられた試験治療下で発現した有害事象である浮動性めまいは、おおむね投与後最初の 14 日間で発現した。そのため、14 日後に増量することにより、浮動性めまいなどの中枢神経系関連の有害事象の管理が可能となる。

用量の増加に伴い、有効性（ORR 及び PFS）が改善し、有害事象（Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の NEAE 及び DRDI）のリスクが増加することが予測された。有効性は 160 mg QD/BID でプラトーに達すると考えられ、160 mg QD と比較して OR 及び PFS の確率が比較的高く、有害事

象のリスクは管理可能である。160 mg QD と比較して、160 mg QD/BID の用法・用量は有効性の改善を示すと予測されたが、有害事象の増加はわずかであった。

曝露－有効性及び曝露－安全性のフルモデルを用い、食事条件別の有効性及び安全性を評価した。すべての有効性評価項目及び有害事象の確率のモデル予測値は、異なる食事条件で重なっており、数値的な差も相対的に小さかったことから、Repotrectinib は食事の有無を考慮せずに投与可能である。

4 有効性の概括評価

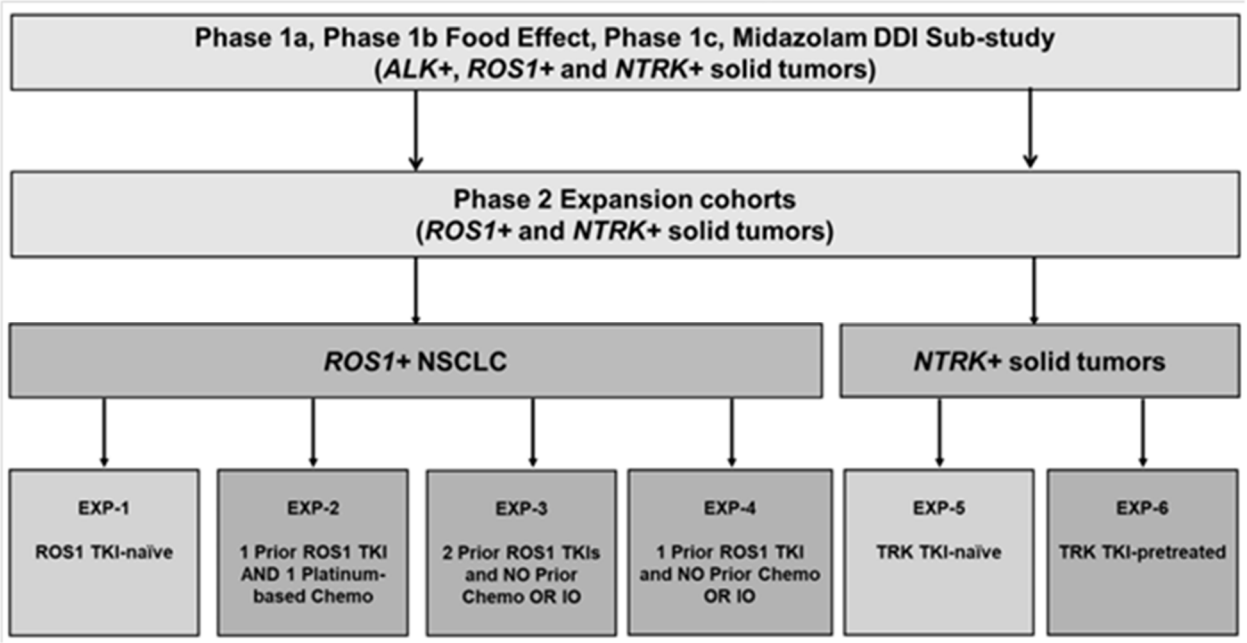
4.1 有効性を裏付ける試験の概略

4.1.1 試験デザイン

Repotrectinib の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC における有効性は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（TPX-0005-01 試験、TRIDENT-1 試験）のうち、第 2 相パートの TKI 未治療及び TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC を対象とした結果に基づき、主に 2022 年 12 月 19 日カットオフデータを用いて評価した。なお TRIDENT-1 試験の第 2 相パートには、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者も含まれるが、本承認申請には ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における有効性の結果のみを含めた。

本試験の試験デザインの概要を Figure 4.1.1-1 に示す。

Figure 4.1.1-1: 試験デザイン＜TRIDENT-1 試験＞



Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; Chemo = chemotherapy; DDI = drug-drug interaction; EXP = expansion cohort; IO = immunotherapy; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophin receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the *ROS1* gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TRK = tropomyosin receptor kinase.

第 1 相パートの目的は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌の成人患者を対象として、Repotrectinib の DLT、MTD、RP2D、安全性、忍容性、PK 及び予備的な有効性を評価することであった。第 1 相パートで得られた安全性、予備的な有効性及び PK のデータに基づき、Repotrectinib の RP2D を決定した【M2.7.3、4.1 項】。

第 2 相パートでは、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者又は NTRK1～3 融合遺伝子陽性進行固形癌患者を対象に、6 つの拡大コホートにおいて、RP2D で Repotrectinib 単独投与したときの有効性及び安全性プロファイルを評価した。第 2 相パートの主要目的は RECIST ver. 1.1 を用いた BICR 評価による ORR を評価することであった。

また本試験では、日本人患者における RP2D での忍容性、安全性及び PK を評価することを目的とした日本人 Lead-in コホートを設定した。2022 年 12 月 19 日のデータカットオフ時点で、日本人被験者は日本人 Lead-in コホートの 6 例を含め、合計で 15 例が本試験に組み入れられ、Repotrectinib の投与を受けている。

TRIDENT-1 試験の試験デザインの詳細は、【M2.7.3、1.1 項】に示した。

4.1.2 有効性評価項目

抗腫瘍効果の判定には BICR 評価を用い、治験担当医師による評価は補助的なものとした。

有効性の主要評価項目である ORR は、奏効が認められた被験者の割合と定義した。RECIST ver. 1.1 に基づく BOR が CR 又は PR と判定された場合を奏効（最初に確認されてから 4 週間以上経過後に画像診断で再度の奏効の確認が必要）と定義した。

主な副次評価項目は、DOR、TTR、CBR、PFS、OS、IC-ORR、CNS-PFS とした（M2.7.3、1.3 項）。

4.1.3 統計解析

有効性の解析対象集団は、第 2 相パートに組み入れられ Repotrectinib が投与された被験者のうち、2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点で十分なフォローアップ期間がある被験者とし、具体的には、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前に投与を開始し、投与後の最初の腫瘍評価から 12 ヵ月以上経過している被験者を対象に主な有効性の解析を実施した。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける、主な有効性の解析に用いた解析手法の概要は【M2.7.3、Table 1.4.2-1】に、被験者数設定の概要は【M2.7.3、1.4.3 項】に示した。

本承認申請の主たる解析対象は、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートであるが、より多くの患者集団より得られた結果を元に評価するため、第 1 相パートで Repotrectinib の投与を受け、コホートごとに設けた統合の基準を満たした被験者の結果を第 2 相パートの結果と統合し、有効性の統合解析の結果を補助的に用いた（M2.7.3、1.4.4 項）。

4.2 コホートごとの結果の概要

2022 年 12 月 19 日データカットオフの有効性の結果概要を本項に示す。

有効性評価の対象とした第 2 相パート各コホートの被験者数、また参考情報として用いた統合解析の各コホートの被験者数は以下のとおりである。

- EXP-1（ROS1-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない）：
  第 2 相パート 63 例、統合解析 71 例（第 1 相パート 8 例、第 2 相パート 63 例）
- EXP-2（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）：
  第 2 相パート 23 例、統合解析 26 例（第 1 相パート 3 例、第 2 相パート 23 例）
- EXP-3（ROS1-TKI 既治療：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）：
  第 2 相パート 17 例、統合解析 18 例（第 1 相パート 1 例、第 2 相パート 17 例）
- EXP-4（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）：
  第 2 相パート 53 例、統合解析 56 例（第 1 相パート 3 例、第 2 相パート 53 例）

4.2.1 EXP-1（ROS1-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない）

4.2.1.1 被験者の内訳及び試験対象集団の特性（EXP-1）

第 2 相パート EXP-1 の有効性解析対象 63 例中 28 例（44.4%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 14 例（22.2%）、次いで有害事象が 7 例（11.1%）であった。また、16 例（25.4%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 10 例（15.9%）及び被験者の同意撤回が 6 例（9.5%）であった。

第 2 相パート EXP-1 の有効性解析対象例の年齢の中央値は 57 歳（範囲：28～80 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満の年齢グループが最も多かった［47 例（74.6%）］。38 例（60.3%）が女性であり、人種はアジア人が 41 例（65.1%）、白人が 17 例（27.0%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 43 例（68.3%）であった。非喫煙者は 45 例（71.4%）であった。

15 例（23.8%）でベースラインの BICR 評価で脳転移が確認され、12 例（19.0%）が化学療法による前治療を受けていた。

当該被験者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で通常みられる特徴と同様であった。

4.2.1.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要（EXP-1）

第 2 相パート及び統合解析の EXP-1 の主な有効性の結果を Table 4.2.1.2-1 に示す。

第 2 相パートの EXP-1 の有効性解析対象集団 63 例における、主要評価項目である ORR（BICR 評価）は、77.8%（95% CI：65.5、87.3）であった。CBR（BICR 評価）は 95.2%（95% CI：86.7、99.0）であった。奏効は早期に認められ、TTR の中央値は 1.84 ヵ月（範囲：0.9～5.6 ヵ月）であった。ベー

スライン後に画像検査を実施した全ての被験者（100%）で、BICR 評価により標的病変の縮小がみられ、被験者の大半で 60%以上の縮小が認められた（Figure 4.2.1.2-1 及び Figure 4.2.1.2-2）。

投与期間の Swimmer Plot を Figure 4.2.1.2-3 に示す。DOR の中央値は未達（95% CI：25.6、NE）であったが、6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月の時点で奏効が持続している被験者の割合は、それぞれ 91.5%（95% CI：83.6、99.5）、89.4%（95% CI：80.6、98.2）、85.0%（95% CI：74.8、95.3）、80.2%（95% CI：68.5、91.8）及び 80.2%（95% CI：68.5、91.8）であった（Kaplan-Meier 法による推定）。PFS の中央値は未達（95% CI：27.4、NE）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は、12 ヵ月及び 18 ヵ月の時点でそれぞれ 75.6%（95% CI：64.5、86.8）及び 70.1%（95% CI：58.2、82.1）であった。また、OS の中央値も未達（範囲：2.3～34.4 ヵ月）であった。

ベースラインの BICR 評価で測定可能な脳転移が認められた被験者は 9 例であり、これらの被験者での IC-ORR（BICR 評価）は 88.9%（8/9 例）（95% CI：51.8、99.7）、CNS-PFS（BICR 評価）の中央値は未達（95% CI：17.8、NE）であった。

EXP-1 の統合解析の結果は、第 2 相パートとほぼ同様であった。

Table 4.2.1.2-1: TRIDENT-1 試験（EXP-1～EXP-4）の主な有効性の結果（BICR 評価）、第 2 相パート及び統合解析 (Efficacy Analysis Set)

	EXP-1		EXP-2		EXP-3		EXP-4	
Efficacy Endpoint	**Phase 2 Cohort EXP-1 (N = 63)**	**Pooled EXP-1 (N = 71)**	**Phase 2 Cohort EXP-2 (N = 23)**	**Pooled EXP-2 (N = 26)**	**Phase 2 Cohort EXP-3 (N = 17)**	**Pooled EXP-3 (N = 18)**	**Phase 2 Cohort EXP-4 (N = 53)**	**Pooled EXP-4 (N = 56)**
BOR, n (%)								
CR	7 (11.1)	7 (9.9)	1 (4.3)	1 (3.8)	1 (5.9)	1 (5.6)	3 (5.7)	3 (5.4)
PR	42 (66.7)	49 (69.0)	9 (39.1)	10 (38.5)	4 (23.5)	4 (22.2)	17 (32.1)	18 (32.1)
SD	11 (17.5)	11 (15.5)	6 (26.1)	8 (30.8)	3 (17.6)	3 (16.7)	22 (41.5)	23 (41.1)
PD	2 (3.2)	2 (2.8)	5 (21.7)	5 (19.2)	6 (35.3)	7 (38.9)	8 (15.1)	9 (16.1)
NE	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.7)	3 (17.6)	0 (0.0)	3 (5.7)	2 (3.6)
Missing	-	2 (2.8)	-	0 (0.0)	-	3 (16.7)	-	1 (1.8)
ORR (CR + PR), n (%)	49 (77.8)	56 (78.9)	10 (43.5)	11 (42.3)	5 (29.4)	5 (27.8)	20 (37.7)	21 (37.5)
95% CI	65.5, 87.3	67.6, 87.7	23.2, 65.5	23.4, 63.1	10.3, 56.0	9.7, 53.5	24.8, 52.1	24.9, 51.5
CBR (CR + PR + SD), n (%)	60 (95.2)	67 (94.4)	16 (69.6)	19 (73.1)	8 (47.1)	8 (44.4)	42 (79.2)	44 (78.6)
95% CI	86.7, 99.0	86.2, 98.4	47.1, 86.8	52.2, 88.4	23.0, 72.2	21.5, 69.2	65.9, 89.2	65.6, 88.4
TTR (months)								
Median (Min, Max)	1.84 (0.9, 5.6)	1.84 (0.9, 5.6)	1.79 (1.0, 3.7)	1.84 (1.0, 3.7)	1.87 (1.7, 5.6)	1.87 (1.7, 5.6)	1.81 (1.6, 3.6)	1.81 (1.6, 3.6)
DOR (months)								
Median (95% CI)	NE (25.6, NE)	34.10 (25.59, NE)	8.03 (4.5, NE)	7.39 (4.40, NE)	7.36 (3.5, NE)	7.36 (3.52, NE)	14.75 (7.5, NE)	14.75 (7.56, NE)
Min, Max	1.4+, 31.3+	1.4+, 42.4+	3.6, 31.2+	3.6, 31.2+	3.5, 31.3+	3.5, 31.3+	3.6, 22.9+	3.6, 22.9+
Landmark Analysis of DOR Survival probabilities by KM (95% CI)								
≥ 6 months	91.5 (83.6, 99.5)	90.8 (83.1, 98.5)	60.0 (29.6, 90.4)	54.5 (25.1, 84.0)	60.0 (17.1, 100.0)	60.0 (17.1, 100.0)	75.0 (56.0, 94.0)	75.9 (57.5, 94.3)
≥ 9 months	89.4 (80.6, 98.2)	88.9 (80.6, 97.3)	40.0 (9.6, 70.4)	36.4 (7.9, 64.8)	40.0 (0.0, 82.9)	40.0 (0.0, 82.9)	60.0 (38.5, 81.5)	60.7 (39.4, 82.0)
≥ 12 months	85.0 (74.8, 95.3)	83.1 (73.1, 93.2)	30.0 (1.6, 58.4)	27.3 (1.0, 53.6)	20.0 (0.0, 55.1)	20.0 (0.0, 55.1)	55.0 (33.2, 76.8)	55.7 (33.9, 77.4)

	EXP-1		EXP-2		EXP-3		EXP-4	
Efficacy Endpoint	**Phase 2 Cohort EXP-1 (N = 63)**	**Pooled EXP-1 (N = 71)**	**Phase 2 Cohort EXP-2 (N = 23)**	**Pooled EXP-2 (N = 26)**	**Phase 2 Cohort EXP-3 (N = 17)**	**Pooled EXP-3 (N = 18)**	**Phase 2 Cohort EXP-4 (N = 53)**	**Pooled EXP-4 (N = 56)**
≥ 18 months	80.2 (68.5, 91.8)	78.9 (67.7, 90.0)	30.0 (1.6, 58.4)	27.3 (1.0, 53.6)	20.0 (0.0, 55.1)	20.0 (0.0, 55.1)	32.6 (2.5, 62.7)	33.0 (2.6, 63.3)
≥ 24 months	80.2 (68.5, 91.8)	73.2 (58.4, 88.1)	30.0 (1.6, 58.4)	27.3 (1.0, 53.6)	20.0 (0.0, 55.1)	20.0 (0.0, 55.1)	NE	33.0 (2.6, 63.3)
Follow-up Time for DOR Median (months)	17.51	-	14.92	-	31.34	-	17.54	-
PFS (months)								
Median (95% CI)	NE (27.4, NE)	35.71 (27.40, NE)	5.42 (3.5, 10.5)	5.42 (3.61, 7.26)	2.56 (1.3, 6.0)	2.22 (1.28, 5.52)	9.03 (6.8, 19.6)	9.03 (6.77, 19.65)
Min, Max	0.0+, 33.2+	0.0+, 47.7+	0.7, 33.1+	0.7, 33.1+	0.7, 33.0+	0.6, 33.0+	0.0+, 26.8	0.0+, 26.8
Landmark Analysis of PFS Survival probabilities by KM (95% CI)								
≥ 6 months	89.8 (82.0, 97.5)	90.9 (83.9, 97.8)	39.6 (18.7, 60.5)	38.9 (19.4, 58.4)	23.5 (3.4, 43.7)	22.2 (3.0, 41.4)	66.0 (52.4, 79.6)	64.0 (50.6, 77.3)
≥ 9 months	81.0 (70.9, 91.1)	81.5 (72.0, 90.9)	34.6 (14.2, 55.0)	30.3 (11.8, 48.7)	23.5 (3.4, 43.7)	22.2 (3.0, 41.4)	52.0 (37.4, 66.6)	50.5 (36.3, 64.8)
≥ 12 months	75.6 (64.5, 86.8)	76.6 (66.2, 87.0)	14.8 (0.0, 30.3)	13.0 (0.0, 26.6)	11.8 (0.0, 27.1)	11.1 (0.0, 25.6)	42.5 (27.8, 57.1)	41.2 (27.0, 55.5)
≥ 18 months	70.1 (58.2, 82.1)	70.0 (58.7, 81.3)	14.8 (0.0, 30.3)	13.0 (0.0, 26.6)	5.9 (0.0, 17.1)	5.6 (0.0, 16.1)	36.9 (22.2, 51.5)	35.8 (21.6, 50.1)
≥ 24 months	70.1 (58.2, 82.1)	70.0 (58.7, 81.3)	14.8 (0.0, 30.3)	13.0 (0.0, 26.6)	5.9 (0.0, 17.1)	5.6 (0.0, 16.1)	23.7 (5.8, 41.6)	23.0 (5.6, 40.4)
IC-ORR (%) (n/N, 95% CI)	88.9 (8/9, 51.8, 99.7)	-	50.0 (2/4, 6.8, 93.2)	-	0.0 (0/2, 0.0, 84.2)	-	38.5 (5/13, 13.9, 68.4)	-
CNS-PFS (months) Median (95% CI)	NE (17.8, NE)	-	NE (1.0, NE)	-	1.79 (0.8, NE)	-	8.44 (3.4, NE)	-
ORR (%) in SFMs at Baseline (n/N, 95% CI)	-	-	50.0 (2/4, 6.8, 93.2)	60.0 (3/5, 14.7, 94.7)	50.0 (3/6, 11.8, 88.2)	50.0 (3/6, 11.8, 88.2)	60.0 (3/5, 14.7, 94.7)	66.7 (4/6, 22.3, 95.7)

	EXP-1		EXP-2		EXP-3		EXP-4	
Efficacy Endpoint	**Phase 2 Cohort EXP-1 (N = 63)**	**Pooled EXP-1 (N = 71)**	**Phase 2 Cohort EXP-2 (N = 23)**	**Pooled EXP-2 (N = 26)**	**Phase 2 Cohort EXP-3 (N = 17)**	**Pooled EXP-3 (N = 18)**	**Phase 2 Cohort EXP-4 (N = 53)**	**Pooled EXP-4 (N = 56)**
OS (months)								
Median (95% CI)	NE	NE (44.42, NE)	22.80 (9.8, NE)	22.80 (10.48, 27.99)	4.93 (2.4, NE)	6.37 (3.45, NE)	20.53 (17.8, NE)	25.13 (17.77, NE)
Min, Max	2.3+, 34.4+	1.0+, 66.6+	1.2, 34.1+	1.2, 34.1+	0.7, 33.8+	0.7, 33.8+	0.9+, 34.5+	0.9+, 55.7

Abbreviations: BICR = Blinded Independent Central Review; BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; EXP = expansion cohort; IC-ORR = intracranial objective response rate; KM = Kaplan-Meier; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease; SFMs = solvent front mutations; TTR = time to response; + = Censored.

Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis set, except for DOR.

DOR is defined from the earliest assessment date of the first objective response (CR or PR) to the first documentation of radiographic disease progression, as assessed per RECIST v1.1. DOR is only calculated for the subgroup of subjects with a confirmed objective tumor response (PR or CR). CR/PR must be confirmed with a repeat radiological assessment ≥ 4 weeks immediately after first reported CR/PR.

For ORR and CBR, 95% CIs are based on the Clopper-Pearson Exact method.

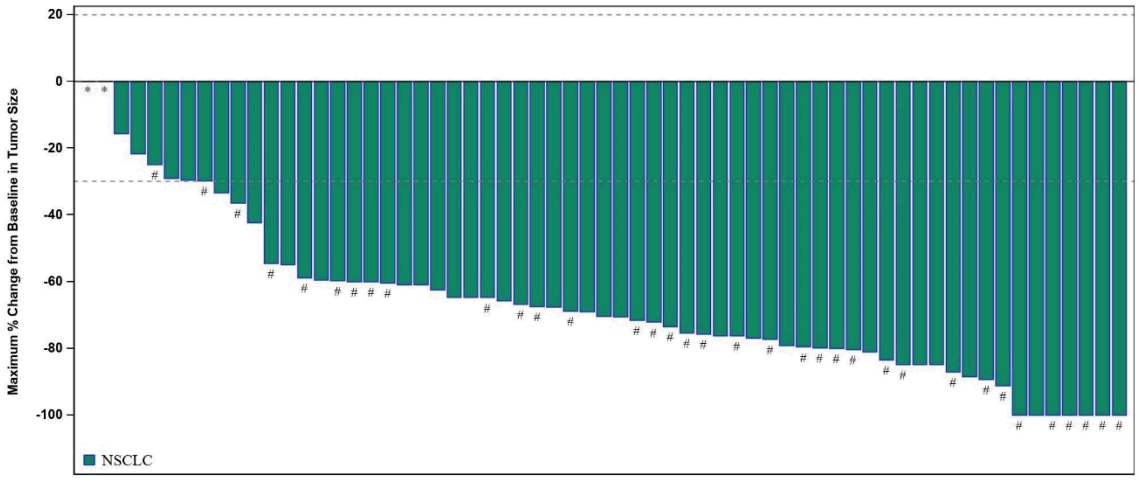
Survival probabilities by KM are calculated using the Greenwood variance estimate.

Subjects with missing subgroup are not included in the analysis for Phase 2.

IC-ORR and CNS-PFS were evaluated in Phase 2 of the TRIDENT-1 study.

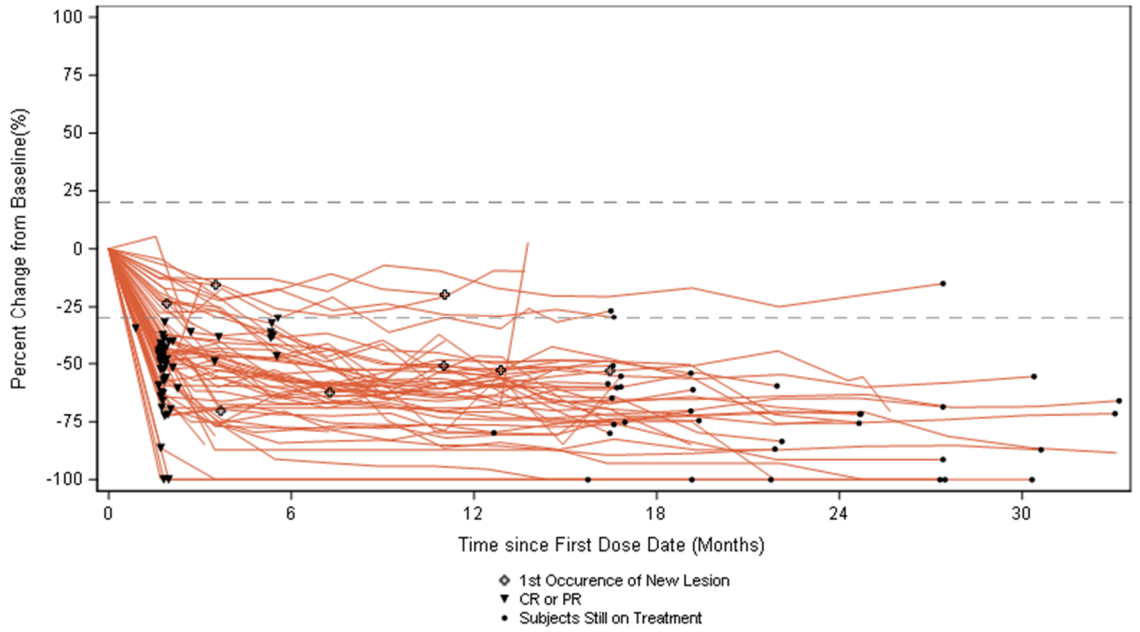
Sources: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.1.2, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2, Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2, Table 14.2.1.8.2, Table 14.2.7.1.1, Table 14.2.7.1.2,
M5.3.5.3-1 12-month ISE, Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2, Table 14.2.1.15, Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2

Figure 4.2.1.2-1: **腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例）**



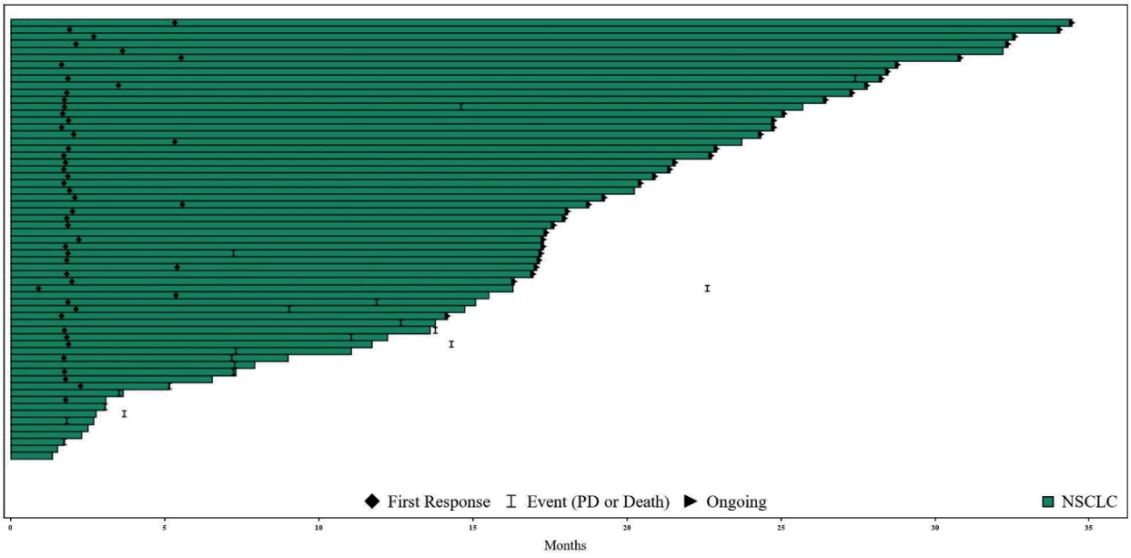
= treatment ongoing
* indicates subjects discontinued from study treatment without any post-baseline tumor size measurement.
Source: Figure 14.1.1.1.1

Figure 4.2.1.2-2: **標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例）**



Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Figure 14.2.1.1.j

Figure 4.2.1.2-3: **投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.3.1

4.2.2 EXP-4（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）

4.2.2.1 被験者の内訳及び試験対象集団の特性（EXP-4）

第 2 相パート EXP-4 の有効性解析対象 53 例中 37 例（69.8%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 20 例（37.7%）、次いで医師の判断が 6 例（11.3%）であった。また、30 例（56.6%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 21 例（39.6%）及び被験者の同意撤回が 9 例（17.0%）であった。

第 2 相パート EXP-4 の有効性解析対象例の年齢の中央値は 56 歳（範囲：33～78 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満の年齢グループが最も多かった［39 例（73.6%）］。35 例（66.0%）が女性であり、人種はアジア人が 27 例（50.9%）、白人が 23 例（43.4%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 36 例（67.9%）であった。非喫煙者は 36 例（67.9%）であった。

26 例（49.1%）でベースラインの BICR 評価で脳転移が確認され、ROS1-TKI による前治療歴で最も多かったのはクリゾチニブ［45 例（84.9%）］であった。

当該被験者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で通常みられる特徴と同様であった。

4.2.2.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要（EXP-4）

第 2 相パート及び統合解析の EXP-4 の主な有効性の結果を Table 4.2.1.2-1 に示す。

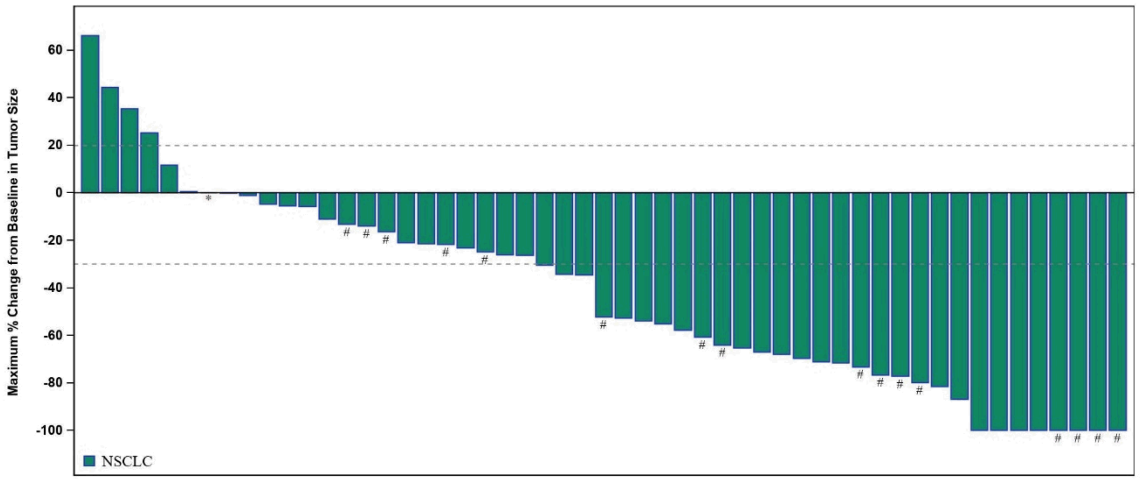
第2相パートのEXP-4の有効性解析対象集団53例における、主要評価項目であるORR（BICR評価）は37.7%（95% CI：24.8、52.1）であった。CBR（BICR評価）は79.2%（95% CI：65.9、89.2）であった。奏効は早期に認められ、TTRの中央値は1.81ヵ月（範囲：1.6～3.6ヵ月）であった。ベースライン後に画像評価を実施した被験者の多くで、BICR評価により標的病変の縮小がみられ、約40%の被験者で60%以上の縮小が認められた（Figure 4.2.2.2-1及びFigure 4.2.2.2-2）。

投与期間のSwimmer PlotをFigure 4.2.2.2-3に示す。DORの中央値は14.75ヵ月（95% CI：7.5、NE）であった。6ヵ月、9ヵ月及び12ヵ月の時点で奏効が持続している被験者の割合は、それぞれ75.0%（95% CI：56.0、94.0））、60.0%（95% CI：38.5、81.5）及び55.0%（95% CI：33.2、76.8）であった（Kaplan-Meier法による推定）。PFSの中央値は9.03ヵ月（95% CI：6.8、19.6）で、Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存率は、12ヵ月の時点で42.5%（95% CI：27.8、57.1）であった。また、OSの中央値は20.53ヵ月（95% CI：17.8、NE）であった。

ベースラインのBICR評価で測定可能な脳転移が認められた被験者は13例であり、これらの被験者でのIC-ORR（BICR評価）は38.5%（5/13例）（95% CI：13.9、68.4）、CNS-PFS（BICR評価）の中央値は8.44ヵ月（95% CI：3.4、NE）であった。

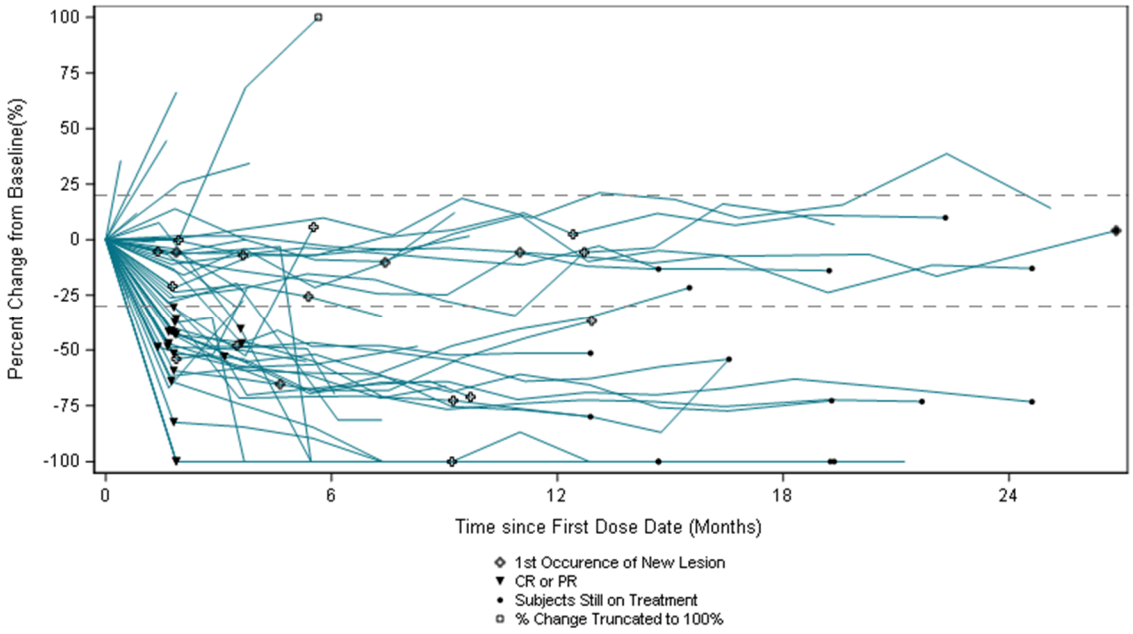
EXP-4の統合解析の結果は、第2相パートとほぼ同様であった。

Figure 4.2.2.2-1: **腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR評価）：ROS1-TKI既治療（1種類のROS1-TKIによる前治療歴あり、化学療法歴なし）のROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者（第2相パートEXP-4、53例）**



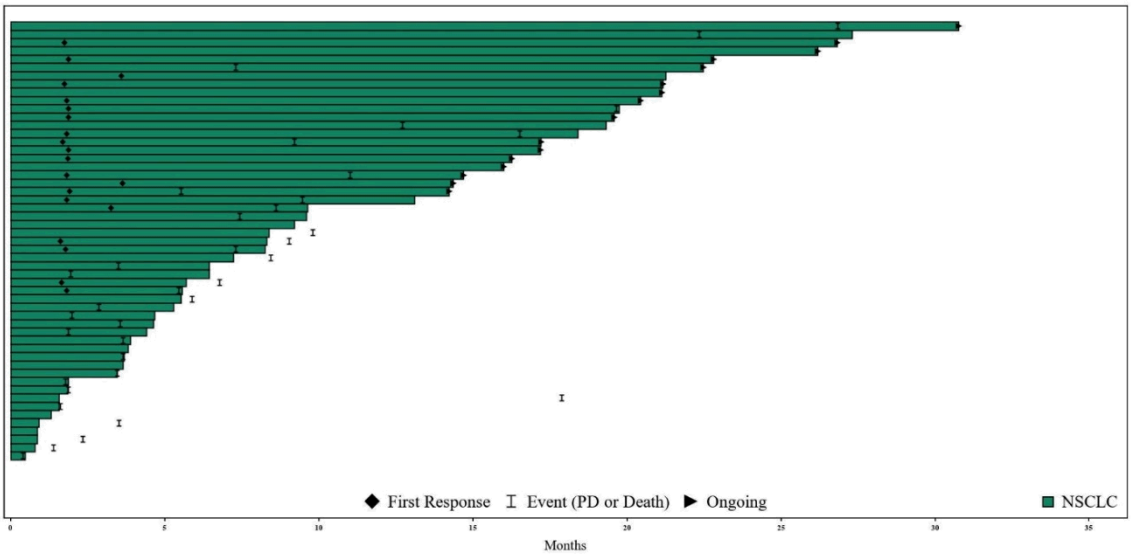
= treatment ongoing
* indicates subjects discontinued from study treatment without any post-baseline tumor size measurement.
Source: Figure 14.1.1.1.4

Figure 4.2.2.2-2: **標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例）**



Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Figure 14.2.1.4.j

Figure 4.2.2.2-3: **投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.3.1

4.2.3 EXP-2（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）

4.2.3.1 被験者の内訳及び試験対象集団の特性（EXP-2）

第 2 相パート EXP-2 の有効性解析対象 23 例中 18 例（78.3%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 13 例（56.5%）、次いで医師の判断が 2 例（8.7%）であった。また、15 例（65.2%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 11 例（47.8%）及び被験者の同意撤回が 4 例（17.4%）であった。

第 2 相パート EXP-2 の有効性解析対象例の年齢の中央値は 55 歳（範囲：27～71 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満の年齢グループが最も多かった［20 例（87.0%）］。15 例（65.2%）が女性であり、人種はアジア人が 12 例（52.2%）、白人が 11 例（47.8%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 16 例（69.6%）であった。非喫煙者は 17 例（73.9%）であった。

8 例（34.8%）でベースラインの BICR 評価で脳転移が確認され、ROS1-TKI による前治療歴で最も多かったのはクリゾチニブ［18 例（78.3%）］であった。

当該被験者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で通常みられる特徴と同様であった。

4.2.3.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要（EXP-2）

第 2 相パート及び統合解析の EXP-2 の主な有効性の結果を Table 4.2.1.2-1 に示す。

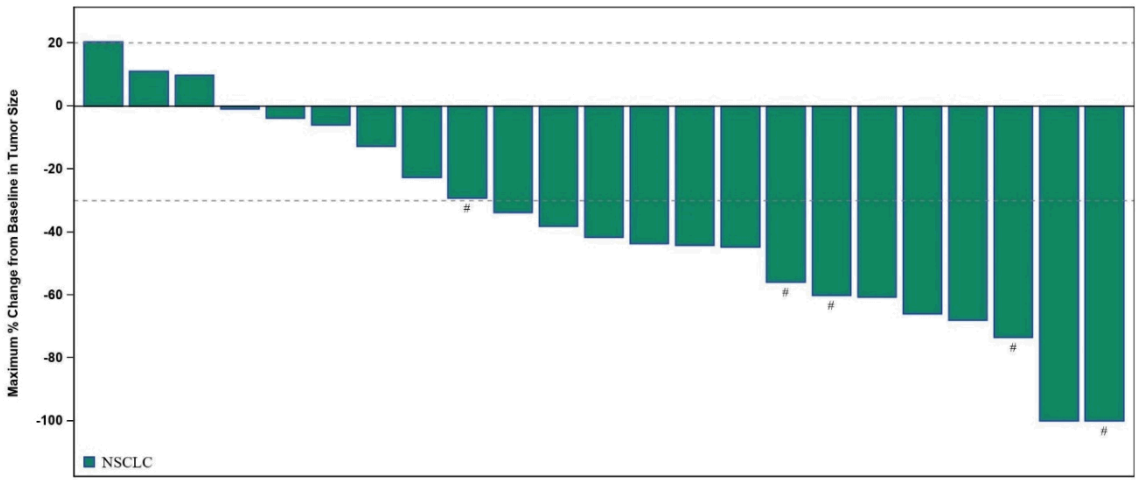
第 2 相パートの EXP-2 の有効性解析対象集団 23 例における、主要評価項目である ORR（BICR 評価）は 43.5%（95% CI：23.2、65.5）であった。CBR（BICR 評価）は 69.6%（95% CI：47.1、86.8）であった。奏効は早期に認められ、TTR の中央値は 1.79 ヵ月（範囲：1.0～3.7 ヵ月）であった。ベースライン後に画像評価を実施した被験者の多くで BICR 評価により標的病変の縮小がみられ、約 30%の被験者で 60%以上の縮小が認められた（Figure 4.2.3.2-1 及び Figure 4.2.3.2-2）。

投与期間の Swimmer Plot を Figure 4.2.3.2-3 に示す。DOR の中央値は 8.03 ヵ月（95% CI：4.5、NE）であった。PFS の中央値は 5.42 ヵ月（95% CI：3.5、10.5）であった。また、OS の中央値は 22.80 ヵ月（95% CI：9.8、NE）であった。

ベースラインの BICR 評価で測定可能な脳転移が認められた被験者は 4 例であり、これらの被験者での IC-ORR（BICR 評価）は 50.0%（2/4 例）（95% CI：6.8、93.2）、CNS-PFS（BICR 評価）の中央値は未達（95% CI：1.0、NE）であった。

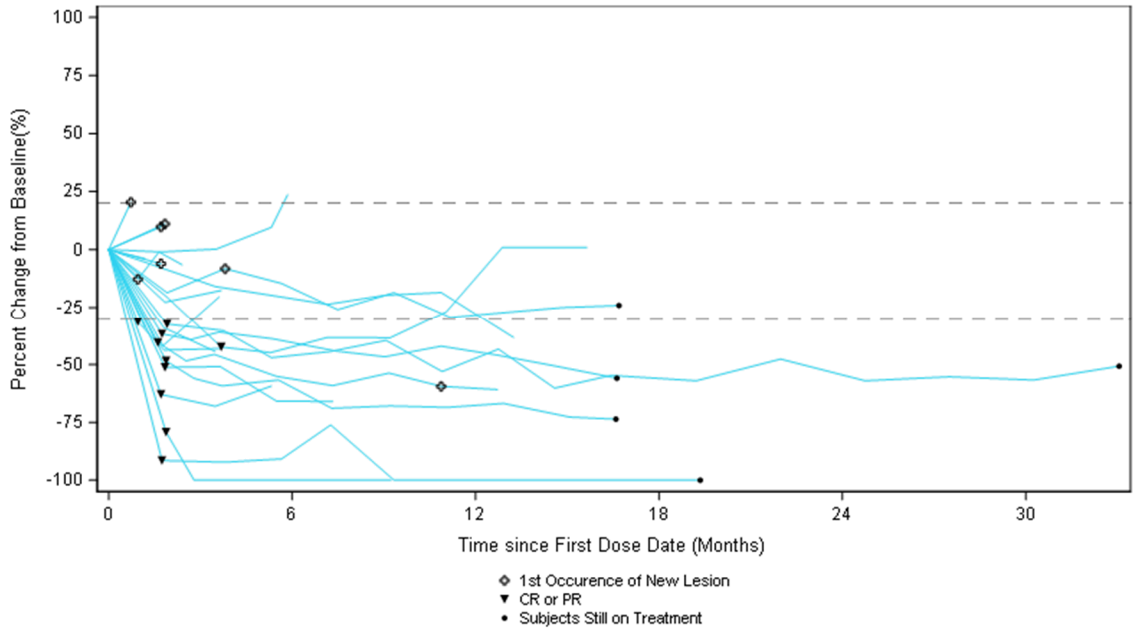
EXP-2 の統合解析の結果は、第 2 相パートとほぼ同様であった。

Figure 4.2.3.2-1: **腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）**



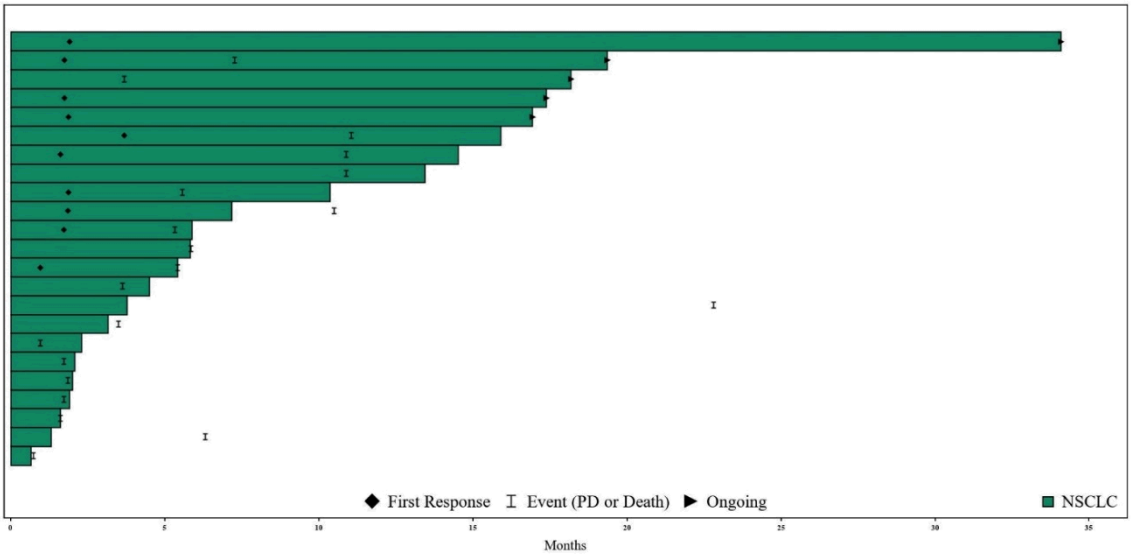
= treatment ongoing
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.1.1.2

Figure 4.2.3.2-2: **標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）**



Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Figure 14.2.1.2.j

Figure 4.2.3.2-3: **投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.3.1

4.2.4 EXP-3（ROS1-TKI 既治療：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）

4.2.4.1 被験者の内訳及び試験対象集団の特性（EXP-3）

第 2 相パート EXP-3 の有効性解析対象 17 例中 16 例（94.1%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 7 例（41.2%）、医師の判断が 4 例（23.5%）、死亡が 3 例（17.6%）であった。また、11 例（64.7%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 9 例（52.9%）及び被験者の同意撤回が 2 例（11.8%）であった。

第 2 相パート EXP-3 の有効性解析対象例の年齢の中央値は 54 歳（範囲：36～72 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満の年齢グループが最も多かった［14 例（82.4%）］。10 例（58.8%）が男性であり、人種はアジア人が 8 例（47.1%）、白人が 7 例（41.2%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 13 例（76.5%）であった。非喫煙者は 9 例（52.9%）であった。

7 例（41.2%）でベースラインの BICR 評価で脳転移が確認され、17 例全例にクリゾチニブによる前治療歴があった。

当該被験者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で通常みられる特徴と同様であった。

4.2.4.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要（EXP-3）

第 2 相パート及び統合解析の EXP-3 の主な有効性の結果を Table 4.2.1.2-1 に示す。

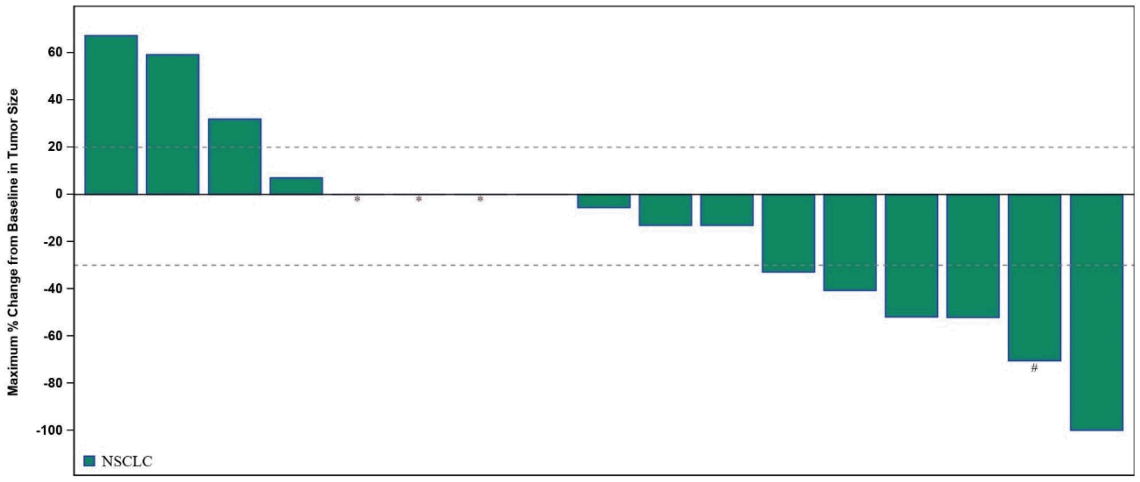
第 2 相パートの EXP-3 の有効性解析対象集団 17 例における、主要評価項目である ORR（BICR 評価）は、29.4%（95% CI：10.3、56.0）であった。CBR（BICR 評価）は 47.1%（95% CI：23.0、72.2）であった。奏効は早期に認められ、TTR の中央値は 1.87 ヵ月（範囲：1.7～5.6 ヵ月）であった。ベースライン後に画像評価を実施した被験者の多くで BICR 評価により標的病変の縮小がみられ、2 例で 60%以上の縮小が認められた（Figure 4.2.4.2-1 及び Figure 4.2.4.2-2）。

投与期間の Swimmer Plot を Figure 4.2.4.2-3 に示す。DOR の中央値は 7.36 ヵ月（95% CI：3.5、NE）であった。PFS の中央値は 2.56 ヵ月（95% CI：1.3、6.0）であった。また、OS の中央値は 4.93 ヵ月（95% CI：2.4、NE）であった。

ベースラインの BICR 評価で測定可能な脳転移が認められた被験者は 2 例であり、これらの被験者での IC-ORR（BICR 評価）は 0%（0/2 例）（95% CI：0.0、84.2）、CNS-PFS（BICR 評価）の中央値は 1.79（95% CI：0.8、NE）であった。

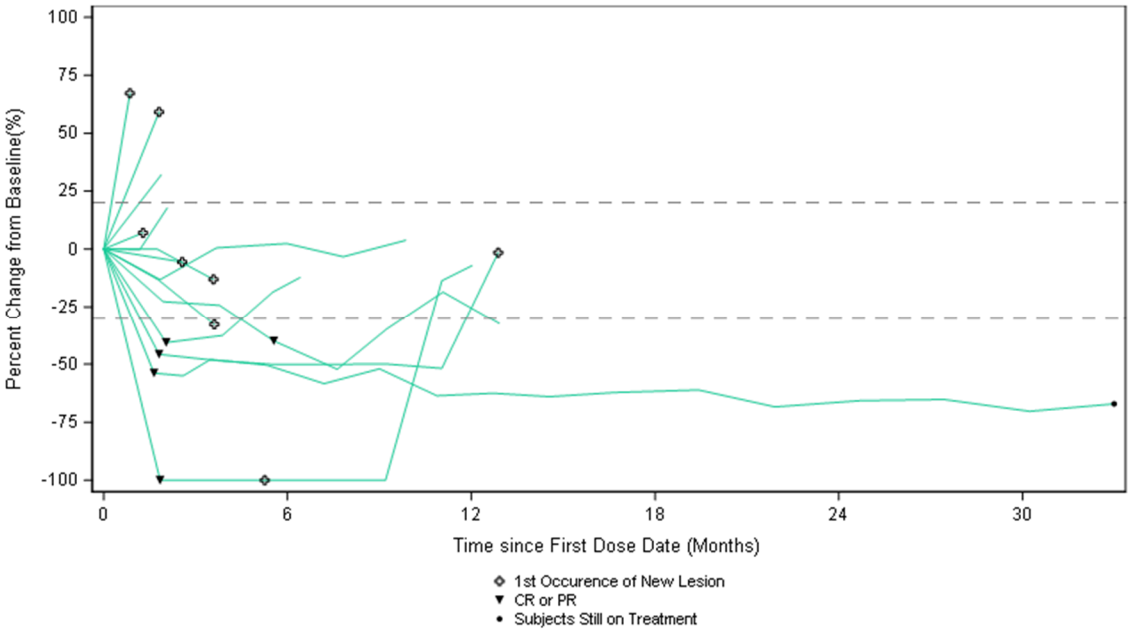
EXP-3 の統合解析の結果は、第 2 相パートとほぼ同様であった。

Figure 4.2.4.2-1: **腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）**



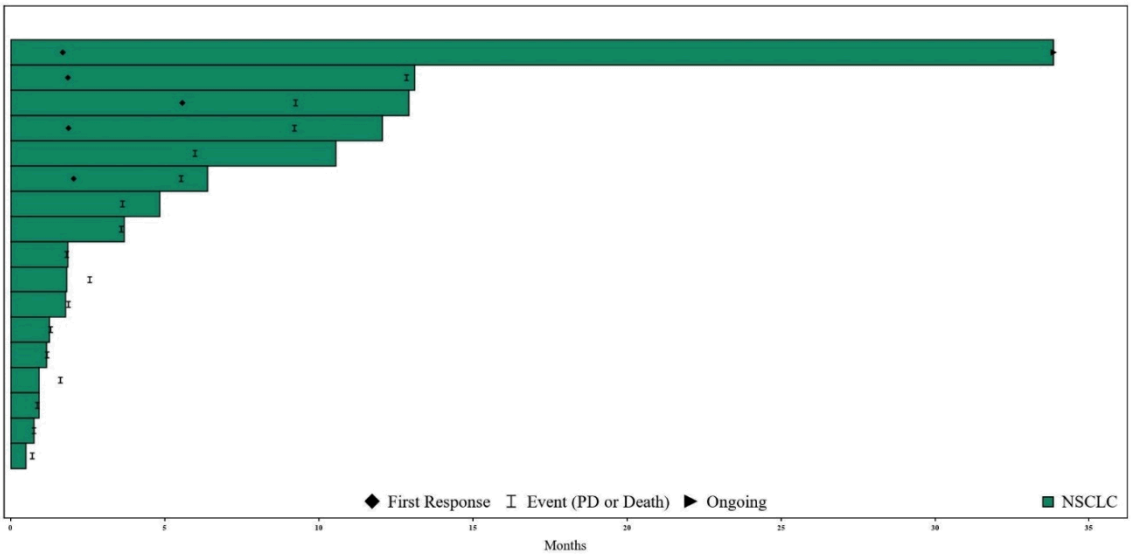
= treatment ongoing
* indicates subjects discontinued from study treatment without any post-baseline tumor size measurement.
Source: Figure 14.1.1.1.3

Figure 4.2.4.2-2: **標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）**



Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Figure 14.2.1.3.j

Figure 4.2.4.2-3: **投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.3.1

4.3 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

4.3.1 部分集団における結果

治療効果に対する、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の影響について検討するため、年齢、性別、人種、地域、脳転移の有無、SFM の有無及び ROS1-TKI による前治療歴の有無等のベースライン特性別の、ORR、DOR、TTR、CBR、PFS 及び OS の部分集団解析を実施した（M2.7.3、Table 1.4.5-1）。

いずれの部分集団においても特筆すべき差は認められなかった（M2.7.3、3.1.3 項、3.2.3 項、3.3.3 項及び 3.4.3 項）。

4.3.1.1 クリゾチニブ又はエヌトレクチニブによる治療歴のある患者での有効性（EXP-4、EXP-2 及び EXP-3）

第 2 相パートの EXP-4 において、クリゾチニブによる治療歴のある被験者 45 例中 17 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 37.8%（95% CI：23.8、53.5）であった。またエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者 7 例中 2 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 28.6%（95% CI：3.7、71.0）であった。

EXP-2 において、クリゾチニブによる治療歴のある被験者 18 例中 7 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 38.9%（95% CI：17.3、64.3）であった。またエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者 4 例中 2 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 50.0%（95% CI：6.8、93.2）であった。

EXP-3 において、クリゾチニブによる治療歴のある被験者 17 例中 5 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 29.4%（95% CI：10.3, 56.0）であった。またエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者 3 例中 2 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 66.7%（95% CI：9.4、99.2）であった。

4.3.1.2 耐性変異を有する患者での有効性（ROS1-TKI 既治療：EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の併合）

第 2 相パートの EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 に組み入れられた ROS1-TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を併合した解析（93 例）では、15 例にベースライン時に SFM が認められた。これらの被験者のうち 8 例で奏効（BICR 評価）が認められ、ORR は 53.3%（95% CI：26.6、78.7）、DOR の中央値は 9.30 ヵ月（95% CI：3.7、17.8）であった。

また第 1 相及び第 2 相パートの EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 に組み入れられた ROS1-TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を併合した解析（100 例）では、17 例にベースライン時に SFM が認められた。これらの被験者のうち 10 例で奏効（BICR 評価）が認められ、ORR は 58.8%（95% CI：32.9、81.6）であった。

4.3.2 日本人部分集団での有効性

2022 年 12 月 19 日のデータカットオフ時点で、日本人被験者は日本人 Lead-in コホートの 6 例を含め、合計で 15 例（EXP-1：0 例、EXP-2：5 例、EXP-3：4 例、EXP-4：2 例、EXP-5：[redacted] 例、EXP-6：[redacted] 例）が本試験に組み入れられ、Repotrectinib の投与を受けた。またデータカットオフ以降に、EXP-1 に 2 例が組み入れられ、合計で 17 例が Repotrectinib の投与を受けている。

日本人 Lead-in コホートを含む第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに組み入れられ、Repotrectinib が投与された日本人被験者 11 例のうち、有効性の解析対象となったのは EXP-2 の 2 例及び EXP-3 の 1 例であった。このうち EXP-2 及び EXP-3 の各 1 例で PR（BICR 評価）が認められ、EXP-2 のもう 1 例の BOR も SD であった。

また、データカットオフ時点でフォローアップ期間が規定未満であったため有効性の解析対象とならなかったものの、更に EXP-2 の 1 例及び EXP-4 の 1 例で PR（BICR 評価）が認められた。

有効性の解析対象となった日本人被験者数は上記のとおり 3 例と限られていたが、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに組み入れられ、Repotrectinib が投与された日本人被験者において、EXP-2 の 5 例中 3 例、EXP-3 の 4 例中 2 例、EXP-4 の 2 例中 2 例で標的病変の縮小がみられた。

データカットオフ以降に EXP-1 に組み入れられた日本人 2 例について、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータスナップショットで、BICR 評価は得られていないものの、医師による評価で 2 例とも PR が確認されており、いずれの被験者も投与継続中である。

4.4 患者報告アウトカム

4.4.1 患者報告アウトカム（EXP-1）

QLQ-C30 の GHS/QOL

全体として、EXP-1 における GHS/QOL スコアのベースラインからの変化量の平均値は、各サイクルで経時的に安定していた。

TDD 及び TFI の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。GHS/QOL の TDD の中央値は 25.69 ヵ月であった。大部分の被験者では、注目すべきイベントの悪化は認められず、打ち切り率は高かった。GHS/QOL イベントの悪化が報告された被験者の割合は 38.1%であった。

TFI の中央値は短く 3.71 ヵ月であった。Cycle 6 では、76.0%の被験者で改善又は安定が認められ、30.0%では改善が認められた。Cycle 12 では、65.1%の被験者で改善又は安定が認められ、27.9%では改善が認められた。

GHS/QOL スコアの平均値は、Cycle 6 で 65.3、Cycle 12 で 65.7 であった。

最良効果については、93.5%の被験者が GHS/QOL の安定又は改善を示した。

QLQ-LC13：肺癌モジュール

EXP-1 の大半の被験者において、QLQ-LC13 で評価した多くの症状の安定又は改善が認められ、QLQ-LC13 の主な症状である呼吸困難、咳嗽及び胸痛で改善がみられた。

4.4.2 患者報告アウトカム（EXP-2、EXP-3 及び EXP-4）

ROS1-TKI 既治療の被験者の患者報告アウトカムは、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の結果を統合して解析した。

QLQ-C30 の GHS/QOL

全体として、ROS1-TKI 既治療の被験者における GHS/QOL スコアのベースラインからの変化量の平均値は、各サイクルで経時的に安定していた。

GHS/QOL の TDD の中央値は 19.15 ヵ月であった。大部分の被験者では、注目すべきイベントの悪化は認められず、打ち切り率は高かった。GHS/QOL イベントの悪化が報告された被験者の割合は 36.6%であった。

TFI の中央値は 4.70 ヵ月であった。Cycle 6 では、75.5%の被験者で改善又は安定が認められ、18.9%では改善が認められた。Cycle 12 では、71.4%の被験者で改善又は安定が認められ、20.0%では改善が認められた。

GHS/QOL スコアの平均値は、Cycle 6 で 59.6、Cycle 12 で 63.8 であった。

最良効果については、96.3%の被験者が GHS/QOL の安定又は改善を示した。

QLQ-LC13：肺癌モジュール

ROS1-TKI 既治療の被験者の大半の被験者において、QLQ-LC13 で評価した多くの症状の安定又は改善が認められ、QLQ-LC13 の主な症状である呼吸困難、咳嗽及び胸痛で改善がみられた。

5 安全性の概括評価

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を有する患者における Repotrectinib の安全性は、主に国際共同第 1/2 相試験である TPX-0005-01 試験（TRIDENT-1 試験）の第 2 相パートの成績に基づいて評価した。

本概要では、主に TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられ、Repotrectinib が投与された 416 例（Full Analysis Set）を対象とした安全性の成績を示す。このうち、本申請の適応である ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団（312 例）の結果を中心に安全性を評価した。なお、より大きな集団である TRIDENT-1 試験の第 1 相パート（ミダゾラムとの DDI サブスタディを含む）と第 2 相パートの統合データでの安全性の成績を M5.3.5.3-2 に添付した。この統合データには、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者で 1 回以上 Repotrectinib の投与を受けた合計 519 例が含まれる。

2022年12月19日カットオフデータに基づく、本試験の第2相パートの安全性データを以下に示す。

本試験における安全性の評価方法については、【M2.7.4、1.1.2項】に記載した。

5.1 全般的な曝露状況

データカットオフ時点で、第2相パートにおいてROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者312例がRepotrectinibの投与を少なくとも1回受けた。ROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者集団での投与期間の中央値（範囲）は5.62ヵ月（0.3～36.5ヵ月）であった。また、第2相パート全体では合計で416例がRepotrectinibの投与を少なくとも1回受け、全体集団（ROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者集団＋NTRK融合遺伝子陽性固形癌患者集団）での投与期間の中央値（範囲）は5.62ヵ月（0.1～36.5ヵ月）であった（M2.7.4、1.2項）。

5.2 有害事象

5.2.1 有害事象の要約

第2相パートにおける安全性の概要をTable 5.2.1-1に示す。

第2相パートにおいて、Repotrectinibの投与を受けたROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者312例中310例（99.4%）にTEAEが認められ、299例（95.8%）に治験薬と関連のあるTEAEが認められた。治験薬の投与中止に至ったTEAEは21例（6.7%）に認められ、治験薬と関連のある投与中止に至ったTEAEは11例（3.5%）に認められた。TEAEにより治験薬の用量調節（減量又は休薬）が必要であった被験者は171例（54.8%）であった。また、重篤なTEAEは99例（31.7%）に認められ、治験薬と関連のある重篤なTEAEは24例（7.7%）に認められた。Grade 3以上のTEAEは150例（48.1%）に認められ、治験薬と関連のあるGrade 3以上のTEAEは85例（27.2%）に認められた。死亡に至ったTEAE（Grade 5のTEAE）は12例（3.8%）で報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

なお、TEAE、Grade 3以上のTEAE、重篤なTEAE、死亡に至ったTEAEなど、ROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者集団で認められた安全性プロファイルは、全体集団と比較して明らかな違いは認められなかった。

Table 5.2.1-1: 安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Subjects with TEAE, n (%)			
All Subjects with TEAEs	310 (99.4)	102 (98.1)	412 (99.0)
Leading to Discontinuation of Study Drug	21 (6.7)	8 (7.7)	29 (7.0)
Leading to Dose Modifications	171 (54.8)	63 (60.6)	234 (56.3)
Leading to Dose Reduction	109 (34.9)	50 (48.1)	159 (38.2)
Leading to Drug Interruption	153 (49.0)	54 (51.9)	207 (49.8)
SAEs [a]	99 (31.7)	41 (39.4)	140 (33.7)
Grade ≥ 3 TEAEs	150 (48.1)	59 (56.7)	209 (50.2)
Fatal TEAEs	12 (3.8)	6 (5.8)	18 (4.3)
Subjects with TRAEs, n (%)			
All Subjects with TRAEs	299 (95.8)	101 (97.1)	400 (96.2)
Leading to Discontinuation of Study Drug	11 (3.5)	3 (2.9)	14 (3.4)
Leading to Dose Modifications	127 (40.7)	54 (51.9)	181 (43.5)
Leading to Dose Reduction	97 (31.1)	48 (46.2)	145 (34.9)
Leading to Drug Interruption	105 (33.7)	42 (40.4)	147 (35.3)
Treatment-Related SAEs [a]	24 (7.7)	14 (13.5)	38 (9.1)
Grade ≥ 3 TRAEs	85 (27.2)	36 (34.6)	121 (29.1)
Fatal TRAEs	0	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; TRAE = Treatment-Related Adverse Event; SAE = Serious Adverse Event.

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 25.0. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. A subject is counted once for each type of event reported. For maximum grade, a subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type. Leading to Dose Modification includes adverse events that led to dose reduction or drug interruption.

a SAEs are TEAEs that are serious.

Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.3.1.1.1

5.2.2 比較的よく見られる有害事象

第 2 相パートにおいて、全体集団の 10%以上の被験者で報告された TEAE を【M2.7.4、Table 2.1.1-1】に示す。

TEAE は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 310 例（99.4%）に認められた。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の 20%以上の被験者で発現した TEAE は、浮動性めまい（62.2%）、味覚不全（51.0%）、貧血（37.5%）、便秘（36.9%）、錯感覚（34.3%）、呼吸困難（26.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（26.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（22.8%）、筋力低下（22.1%）及び運動失調（20.8%）であった（M2.7.4、2.1.1.1 項）。

5.2.3 Grade 3 の有害事象

Grade 3 以上の TEAE は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 150 例（48.1%）に認められた。このうち、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の 3%以上の被験者で発現した事象は、貧血（6.7%）、呼吸困難（5.4%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.8%）、肺炎（3.5%）及び体重増加（3.2%）であった（M2.7.4、2.1.1.2 項）。

5.2.4 死亡

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団では、死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は 12 例（3.8%）で報告され、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団で複数（2 例以上）に認められた死亡に至った TEAE は、死亡（3 例）、並びに、誤嚥性肺炎及び呼吸困難（各 2 例）であった。その他の死亡は、いずれも治験責任医師により疾患進行に起因すると判断された（M2.7.4、2.1.2 項）。

5.2.5 その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 99 例（31.7%）に認められた。このうち、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の 2%以上の被験者で発現した重篤な TEAE は、胸水及び肺炎（各 3.5%）、呼吸困難（2.6%）、低酸素症（2.2%）であった。重篤な TEAE の多くは原疾患に伴う症状と考えられ、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は 7.7%（24/312 例）であった（Table 5.2.1-1）。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団で 1%以上の被験者で発現した治験薬と関連のある重篤な TEAE は、肺臓炎（1.3%）及び心嚢液貯留（1.0%）であった（M2.7.4、2.1.3 項）。

5.2.6 その他の重要な有害事象

5.2.6.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 21 例（6.7%）に認められた。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団では、投与中止に至った TEAE として肺臓炎及び筋力低下が各 3 例（1.0%）で認められたが、その他の投与中止に至った TEAE はいずれも 1 例又は 2 例での報告であった（M2.7.4、2.1.4.1 項）。

5.2.6.2 休薬又は減量に至った有害事象

休薬又は減量に至った TEAE は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 171 例（54.8%）に認められた。このうち、休薬に至った TEAE は 312 例中 153 例（49.0%）に、減量に至った TEAE は 312 例中 109 例（34.9%）に認められた（それぞれ休薬と減量の両方が報告された被験者を含む）。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の 5%以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った TEAE は、浮動性めまい（9.6%）、筋力低下（7.4%）、呼吸困難（6.4%）及び運動失調（5.8%）であった（M2.7.4、2.1.4.2 項）。

5.2.7 器官別又は症候群別有害事象

5.2.7.1 特に注目すべき有害事象

Repotrectinib に関連した臨床的に重要な安全性の問題やリスクを判断するために、複数の PT で構成される医学的概念に基づいて AESI を評価した。AESI の定義を【M2.7.4、Table 7-1】に示す。

第 2 相パートにおいて、AESI は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例中 298 例（95.5%）に認められた。治験薬の投与中止に至った AESI は 10 例（3.2%）に認められ、AESI により治験薬の用量調節（減量又は休薬）が必要であった被験者は 95 例（30.4%）であった。また、重篤な AESI は 16 例（5.1%）に認められ、Grade 3 以上の AESI は 38 例（12.2%）に認められた。死亡に至った AESI は報告されなかった。（M2.7.4、2.1.5.1 項）。

全体集団においてよく見られた AESI（因果関係を問わない）は、主に CNS に対する作用であり、TRK 阻害剤で報告されたものと一致していた[32]。

1) *めまい（医学的概念）*は全体集団の 270 例（64.9%）で報告された。Grade 3 以上の*めまい*は 11 例（2.6%）に認められ、この 11 例で報告された PT は全て「浮動性めまい」であった。全体集団での*めまい*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 7.0 日（1～526 日）であった。また、*めまい*の発現により 47 例（11.3%）では Repotrectinib の減量が必要となり、36 例（8.7%）では休薬が必要となった。*めまい*の発現により Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。
2) *味覚異常（医学的概念）*は全体集団の 237 例（57.0%）で報告された。Grade 3 以上の*味覚異常*は認められなかった。全体集団での*味覚異常*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 8.0 日（1～337 日）であった。また、*味覚異常*の発現により減量が必要となった被験者及び休薬した被験者はともに 2 例（各 0.5%）であり、Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。
3) *錯感覚（医学的概念）*は全体集団の 166 例（39.9%）で報告された。Grade 3 以上の*錯感覚*は 3 例（0.7%）に認められ、この 3 例で報告された PT は全て「錯感覚」であった。全体集団での*錯感覚*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 14.0 日（1～827 日）であった。また、*錯感覚*の発現により 10 例（2.4%）では Repotrectinib の減量が必要となり、5 例（1.2%）では休薬が必要となった。*錯感覚*の発現により Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。

4) *運動失調（医学的概念）*は、全体集団の 118 例（28.4%）で報告された。Grade 3 以上の*運動失調*は 2 例（0.5%）に認められ、この 2 例で報告された PT は「運動失調」及び「歩行障害」が各 1 例であった。全体集団での*運動失調*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.5 日（1～589 日）であった。また、*運動失調*の発現により 32 例（7.7%）では Repotrectinib の減量が必要となり、21 例（5.0%）では休薬が必要となった。さらに、1 例（0.2%）では投与を中止した。
5) *認知障害（医学的概念）*は全体集団の 103 例（24.8%）で報告された。Grade 3 以上の*認知障害*は 4 例（1.0%）に認められ、この 4 例で報告された PT は「意識変容状態」、「意識レベルの低下」、「記憶障害」及び「神経学的代償不全」が各 1 例であった。全体集団での*認知障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 38.0 日（1～519 日）であった。また、*認知障害*の発現により 9 例（2.2%）では Repotrectinib の減量が必要となり、6 例（1.4%）では休薬が必要となった。さらに、2 例（0.5%）では投与を中止した。
6) *末梢性感覚ニューロパチー（医学的概念）*は全体集団の 80 例（19.2%）で報告された。Grade 3 以上の*末梢性感覚ニューロパチー*は 4 例（1.0%）に認められ、この 4 例で報告された PT は「神経痛」、「末梢性ニューロパチー」、「末梢性運動ニューロパチー」及び「末梢性感覚ニューロパチー」が各 1 例であった。全体集団での*末梢性感覚ニューロパチー*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（1～533 日）であった。また、*末梢性感覚ニューロパチー*の発現により 3 例（0.7%）では Repotrectinib の減量が必要となり、7 例（1.7%）では休薬が必要となった。さらに、1 例（0.2%）では投与を中止した。

その他（CNS に対する作用以外）の主な医学的概念別の AESI の発現状況、初回発現までの期間は以下のとおりであった。

1) *肝酵素上昇（医学的概念）*は全体集団の 118 例（28.4%）で報告され、Grade 3 以上の*肝酵素上昇*は 15 例（3.6%）に認められた。全体集団での*肝酵素上昇*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（1～729 日）であった。また、*肝酵素上昇*の発現により 5 例（1.2%）では Repotrectinib の減量が必要となり、14 例（3.4%）では休薬が必要となった。*肝酵素上昇*の発現により Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。
2) *筋力低下（医学的概念）*は全体集団の 82 例（19.7%）で報告され、Grade 3 以上の*筋力低下*は 8 例（1.9%）に認められた。全体集団での*筋力低下*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 42.0 日（1～895 日）であった。また、*筋力低下*の発現により 18 例（4.3%）では Repotrectinib の減量が必要となり、24 例（5.8%）では休薬が必要となった。さらに、3 例（0.7%）では投与を中止した。
3) *睡眠障害（医学的概念）*は全体集団の 74 例（17.8%）で報告され、Grade 3 以上の*睡眠障害*は認められなかった。全体集団での*睡眠障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 19.5 日（1～815 日）であった。また、*睡眠障害*の発現により 1 例（0.2%）では Repotrectinib の減量が必要となり、2 例（0.5%）では休薬が必要となった。*睡眠障害*の発現により Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。

4) *視覚障害（医学的概念）*は全体集団の 54 例（13.0%）で報告され、Grade 3 以上の*視覚障害*は 3 例（0.7%）に認められた。全体集団での*視覚障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 38.5 日（2～646 日）であった。また、*視覚障害*の発現により 1 例（0.2%）では Repotrectinib の減量が必要となり、5 例（1.2%）では休薬が必要となった。さらに、1 例（0.2%）では投与を中止した。
5) *気分障害（医学的概念）*は全体集団の 25 例（6.0%）で報告され、Grade 3 以上の*気分障害*は 1 例（0.2%）に認められた。全体集団での*気分障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 42.0 日（4～1035 日）であった。*気分障害*の発現により減量が必要となった被験者及び休薬した被験者はともに 1 例（各 0.2%）であり、Repotrectinib の投与を中止した被験者は認められなかった。
6) *肺臓炎（医学的概念）*は全体集団の 13 例（3.1%）で報告され、PT 別では「肺臓炎」が 12 例（2.9%）及び「間質性肺疾患」が 1 例（0.2%）であった。Grade 3 以上の*肺臓炎*は 5 例（1.2%）に認められ、この 5 例で報告された PT は全て「肺臓炎」であった。全体集団での*肺臓炎*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 48.0 日（19～356 日）であった。また、*肺臓炎*の発現により 2 例（0.5%）では Repotrectinib の減量が必要となり、6 例（1.4%）では休薬が必要となった。さらに、4 例（1.0%）では投与を中止した。
7) *QT 延長（医学的概念）*は全体集団の 5 例（1.2%）で報告され、Grade 3 以上の *QT 延長*は認められなかった。全体集団での *QT 延長*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 28.0 日（14～307 日）であった。*QT 延長*の発現により Repotrectinib の減量、休薬又は投与中止した被験者は認められなかった。

5.3 臨床検査値

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの臨床検査値を評価した結果、認められた臨床検査値異常の重症度は主に軽度であり、また、臨床検査関連の TEAE により Repotrectinib の投与中止に至った被験者は 1%未満と低かったことから、Repotrectinib の投与による安全性上の重大な懸念は認められなかった。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団における臨床検査パラメータに関する安全性の結果は、全体集団とおおむね一致していた。報告された TEAE 及び臨床検査値異常のパターンは、全体集団で報告されたパターンとおおむね一致していた（M2.7.4、3 項）。

5.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本試験では、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として、体重、体温、脈拍数、呼吸数、血圧、酸素飽和度、心電図、左室駆出率、ECOG パフォーマンスステータスなどについてモニタリングを行い、臨床的に問題となる変動又は変化は有害事象として報告された。その結果は M2.7.4、4 項に記載した。これらの観察項目において、有害事象として報告された変動又は変化以外に Repotrectinib の投与における安全性上の問題を示唆する結果は得られなかった（M2.7.4、4 項）。

5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1 内因性要因及び外因性要因

第 2 相パートにおける TEAE の発現割合について、内因性要因として年齢グループ別（18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満／75 歳以上）、性別（男性／女性）、人種別（白人／アジア人／その他の人種）及び脳転移の有無（あり／なし）、外因性要因として地域別（米国／アジア／欧州／その他の地域）によるサブグループ解析を、全体集団（416 例）を対象に実施した。

その結果、性別、人種別、脳転移の有無別及び地域別の各サブグループでの TEAE の発現割合はおおむね類似しており、また、全体集団ともおおむね類似していた。年齢グループ別では、年齢層が高い被験者グループ（「65 歳以上 75 歳未満」及び「75 歳以上」）で治験薬の投与中止に至った TEAE、重篤な TEAE 及び Grade 3 以上の TEAE の発現割合が、全体集団と比較して高かったが、これらの年齢グループの被験者数が限られているため、65 歳以上の被験者の結果の解釈には注意が必要であると考えられた。全般的に、各サブグループ間で Repotrectinib の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった（M2.7.4、5.1 項）。

5.5.2 日本人部分集団

5.5.2.1 日本人 Lead-in コホートにける忍容性の確認

日本人 Lead-in コホートでは、日本人被験者 6 例が Repotrectinib の投与を受けた。5 例が ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者、1 例が NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者であり、いずれも TKI の投与歴があった。全ての被験者が DLT 評価期間（サイクル 1 の最初の 28 日間）に投与量の 75%以上を投与された。DLT 評価期間中に 160 mg を QD 及び BID 投与された DLT 評価可能な 6 例に DLT は認められなかった。2022 年 12 月 19 日のデータカットオフ時点で、重篤な TEAE 又は Grade 5 の TEAE は報告されておらず、TEAE による中止もなかった。日本人 Lead-in コホートにおいて、Repotrectinib はおおむね安全であり、忍容性が確認された（M2.7.4、5.2.1 項）。

5.5.2.2 第 2 相パートにおける日本人集団の安全性

データカットオフ時点で、日本人被験者は合計で 15 例が組み入れられ、このうちの 11 例は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者であった。

5.5.2.2.1 曝露期間

第 2 相パートにおいて、合計で 15 例の日本人被験者が Repotrectinib の投与を少なくとも 1 回受けた。日本人被験者全体での投与期間の中央値（範囲）は 5.26 ヵ月（0.9～19.4 ヵ月）であった。

5.5.2.2.2 有害事象

1) 有害事象の概要

第 2 相パートにおいて、Repotrectinib の投与を受けた日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では 11 例中 11 例（100.0%）で TEAE が認められ、治験薬と関連のある TEAE も 11 例中 11 例に認められた。また、日本人のNTRK融合遺伝子陽性進行固形癌患者を含む全体では15例中15例（100.0%）で TEAE が認められ、治験薬と関連のある TEAE も 15 例中 15 例に認められた。データカットオフ時点では TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では、TEAE により治験薬の用量調節（減量又は休薬）が必要であった被験者は 8 例（72.7%）であった。また、重篤な TEAE は 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の TEAE は 2 例（18.2%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は認められなかった。

2) 比較的よく見られる有害事象

TEAE は日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では 11 例中 11 例（100.0%）に認められた。日本人のROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者の20%以上で発現したTEAEは、浮動性めまい（72.7%）、味覚不全（54.5%）、貧血（45.5%）、悪心（36.4%）、並びに、神経痛、白血球数減少、好中球数減少、末梢性浮腫及びＣＯＶＩＤ－１９（各 27.3%）であった。

3) Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の TEAE は、日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では 11 例中 2 例（18.2%）に認められ、日本人の NTRK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者を含む全体では 15 例中 4 例（26.7%）に認められた。報告された Grade 3 以上の TEAE は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。また、いずれも事象も 1 例の報告であり、複数例（2 例以上）で報告された事象はなかった。

4) 死亡及び重篤な有害事象

日本人被験者では、死亡に至った TEAE は認められなかった。また、重篤な TEAE は 15 例中 1 例（6.7%）で尿路感染（Grade 3）が報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった。本事象は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で認められたものであり、データカットオフ時点で未回復であった。

5) 有害事象のまとめ

日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者は 11 例であり、日本人被験者は全体でも 15 例と少なかったものの、日本人被験者（15 例）で認められた TEAE の発現割合は、全体集団（416 例）で認められたものと明らかな違いはないと考えられた［全体集団で 99.0%（412/416 例）、日本人集団で 100.0%（15/15 例）］。また、比較的よく見られる TEAE として、浮動性めまい、味覚不全、貧血、便秘及び悪心などが報告されている点も全体集団と類似していた。Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE の発現割合は、日本人集団では全体集団よりも数値的に低かったが［Grade 3 以上の TEAE：

全体集団で 50.2%（209/416 例）、日本人集団で 26.7%（4/15 例）、重篤な TEAE：全体集団で 33.7%（140/416 例）、日本人集団で 6.7%（1/15 例）］、日本人被験者数が少ないため、全体集団と日本人集団との厳密な比較は困難であった。

5.6 過量投与、依存性及び乱用の可能性のリスク

TRIDENT-1 試験では、過量投与の報告は治験責任医師の評価に基づいており、試験実施中に過量投与の報告はなかった。局所進行又は転移性 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC を有する成人患者における Repotrectinib の推奨最高用量は、160 mg QD で 14 日間投与後、忍容性が認められる場合には 160 mg BID で経口投与することである。

Repotrectinib の依存性の検討に関する情報及び関連する試験の情報は得られていない。

5.7 市販後データ

該当なし。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の疾患又は症状については、1.1.1 項に示した。

6.1.2 現行の治療

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の標準的治療及びアンメットメディカルニーズについては、1.1.2 項及び 1.1.3 項に示した。

なお 1.1.3 項に示したとおり、既存の ROS1-TKI は耐性発現及び脳転移による進行の割合が高い状況にあり、数年以内に疾患進行し、依然として予後不良であることから、ROS1-TKI の治療の有無にかかわらず、効果がより長期間持続し、安全性プロファイルが良好な新たな治療選択肢のニーズは高い。

6.2 ベネフィット

ROS1-TKI 未治療の患者

4 項に示すとおり、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの結果より、ROS1-TKI 未治療の患者に対する Repotrectinib の有効性が確認された。

第 2 相パートの ROS1-TKI 未治療例（EXP-1、63 例）で認められた ORR は 77.8%（49/63 例、95% CI：65.5、87.3）であった。また、第 1 相パートの被験者を含めた統合解析では ORR は 78.9%（56/71 例、95% CI：67.6、87.7）であった。クリゾチニブは TKI 未治療患者で多く使用されている ROS1-TKI であり、クリゾチニブで報告されている ORR は 66%[33]、また、既存の ROS1-TKI であるエ

ヌトレクチニブで報告されている ORR は 67.1%[34]であり（統合解析）、異なる試験間の比較ではあるが、Repotrectinib の ORR はこれを上回っていた（Table 6.2-1）。

奏効の持続性について、第 2 相パートのデータは完全に Mature ではないものの Repotrectinib が奏効した被験者における進行・死亡のイベントは極めて少なく、データカットオフ時点で DOR 及び PFS の中央値は未達であったが、6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月の時点で奏効が持続している被験者の割合は、それぞれ、91.5%、89.4%、85.0%、80.2%及び 80.2%と推定された。また無増悪生存率は、投与後 6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月及び 18 ヵ月時点で、それぞれ 89.8%、81.0%、75.6%及び 70.1%と推定された。より長期のフォローアップを有する第 1 相パートの被験者を含めた統合解析の結果では、DOR の中央値は 34.10 ヵ月（95% CI：25.59、NE）、PFS の中央値は 35.71 ヵ月（95% CI：27.40、NE）であった。クリゾチニブの DOR の中央値は 18.3 ヵ月（95% CI：12.7、Not Reached）[33]と報告されており、東アジアで実施された OxOnc 試験でも 19.7 ヵ月（95% CI：14.1、Not Reached）[35]、エヌトレクチニブでは国際共同試験として実施された 3 試験の統合解析における DOR の中央値は 15.7 ヵ月（95% C：13.9、28.6）、PFS の中央値は 15.7 ヵ月（95% CI：11.0、21.1）と報告されており[34]、これらの既承認の ROS1-TKI と比較して EXP-1 の DOR 及び PFS は良好な成績を示した（Table 6.2-1）。DOR や PFS の延長は、既承認の ROS1-TKI 2 剤でみられるような獲得耐性変異が発現しにくい、Repotrectinib の分子構造によるものと推察される。

さらに、TTR の中央値は 1.84 ヵ月（範囲：0.9～5.6 ヵ月）と早期に奏効を認め、ベースラインで測定可能な脳転移が認められた被験者の頭蓋内病変に対しても 88.9%（8/9 例、95% CI：51.8、99.7）と高い IC-ORR が示された。TRIDENT-1 試験のより詳細な有効性の結果は 4 項、Table 4.2.1.2-1 に示すが、TKI 未治療例における有効性の結果は、国内外において標準治療として使用されている既存の ROS1-TKI と比べて高い ORR と奏効の持続性の大きな改善効果がみられた。

Table 6.2-1: ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する Repotrectinib の有効性及び ROS1-TKI の有効性

	Repotrectinib (TRIDENT-1)		Crizotinib (PROFILE-1001[a])	Crizotinib (OxOnc[b])	Entrectinib (Literature[c])
TKI naive ROS1+ NSCLC	**Phase 2, EXP-1** N=63	**Pooled, EXP-1** N=71	N=50	N=127	N=161
ORR % (95% CI)	77.8 (65.5, 87.3)[d]	78.9 (67.6, 87.7)[d]	66 (51, 79)	71.7 (63.0, 79.3)	67.1 (59.3, 74.3)
IC-ORR, % (n/N)	88.9 (8/9)	-	-	-	79.2 (19/24)
DOR					
Median DOR, month (95% CI)	NE (25.6, NE)	34.10 (25.59, NE)	18.3 (12.7, NR)	19.7 (14.1, NR)	15.7 (13.9, 28.6)
DOR Landmark Analysis (Kaplan-Meier), % (95% CI)			-	-	
DOR ≥ 6 months	91.5 (83.6, 99.5)	90.8 (83.1, 98.5)	-	-	83 (76, 90)
DOR ≥ 9 months	89.4 (80.6, 98.2)	88.9 (80.6, 97.3)	-	-	75 (67, 84)
DOR ≥ 12 months	85.0 (74.8, 95.3)	83.1 (73.1, 93.2)	-	-	63 (53, 73)
PFS					
Median PFS, month (95% CI)	NE (27.4, NE)	35.71 (27.40, NE)	-	15.9 (12.9, 24.0)	15.7 (11.0, 21.1)
PFS Landmark Analysis (Kaplan-Meier), % (95% CI)			-		
PFS ≥ 6 months	89.8 (82.0, 97.5)	90.9 (83.9, 97.8)	-	-	77 (70, 84)
PFS ≥ 9 months	81.0 (70.9, 91.1)	81.5 (72.0, 90.9)	-	-	66 (58, 74)
PFS ≥ 12 months	75.6 (64.5, 86.8)	76.6 (66.2, 87.0)	-	-	55 (47, 64)
TKI pretreated ROS1+ NSCLC					
ORR, % (n/N)	EXP-2: 43.5 (10/23)[d,e] EXP-3: 29.4 (5/17)[d,e] EXP-4: 37.7 (20/53)[d,e]	EXP-2: 42.3 (11/26)[d,e] EXP-3: 27.8 (5/18)[d,e] EXP-4: 37.5 (21/56)[d,e]	-	-	11.1 (2/18)[f]

		Repotrectinib (TRIDENT-1)		Crizotinib (PROFILE-1001[a])	Crizotinib (OxOnc[b])	Entrectinib (Literature[c])
IC-ORR, % (n/N)	EXP-2: 50.0 (2/4)[e]	-		-		
	EXP-3: 0.0 (0/2)[e]	-			-	18.8 (3/16)[f]
	EXP-4: 38.5 (5/13)[e]	-				

Abbreviations: CI, confidence interval; DOR, duration of response; EXP, expansion cohort; IC-ORR, intracranial objective response rate; NE, not evaluable; NR, not reached; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; ROS1, receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

a Xalkori® (crizotinib) United States Prescribing Information, Pfizer, July 2022.
b Wu YL. et al. J Clin Oncol. 2018;36:1405-1411.
c Dziadziuszko R. et al. J Clin Oncol. 2021;39(11):1253-1263.
d Complete response/partial response must be confirmed with a repeat radiological assessment ≥ 4 weeks immediately after first reported CR/PR.
e TKI pretreated ROS1+ NSCLC from EXP-2 (1 ROS1-TKI, 1 chemo), EXP-3 (2 ROS1-TKI, no chemo) and EXP-4 (1 ROS1-TKI, no chemo).
f Drilon A, et al. JTO Clinical and Research Reports.2022.

ROS1-TKI による前治療歴のある患者

Repotrectinib は、既存の ROS1-TKI による治療歴を有する患者を対象とした EXP-2、EXP-3、EXP-4 においても全体的に臨床的に意義のある有効性を示した（4 項）。

- 第 2 相パートの 1 種類の ROS1-TKI の治療歴を有する患者を対象とした EXP-4（53 例）において、ORR は 37.7%（20/53 例、95% CI：24.8、52.1）であった。また第 1 相パート及び第 2 相パートの統合解析（56 例）では、ORR は 37.5%（21/56 例、95% CI：24.9、51.5）であった。クリゾチニブ又はエヌトレクチニブによる前治療を受けた被験者でも奏効が認められた。DOR の中央値は 14.75 ヵ月（95% CI：7.5、NE）であり、持続的な奏効が示された。6 ヵ月、9 ヵ月及び 12 ヵ月の時点で奏効が持続している被験者の割合は、それぞれ 75.0%、60.0%及び 55.0%と推定された（Table 4.2.1.2-1）。また、PFS の中央値は 9.03 ヵ月（95% CI：6.8、19.6）であった。
- 多くの前治療歴を有する集団である EXP-2（1 種類の ROS1-TKI 及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による治療歴を有する患者、23 例）及び EXP-3（2 種類の ROS1-TKI による治療歴を有する患者、17 例）において、被験者数は限られているものの、Repotrectinib の有効性を裏付ける結果が得られた。ORR は、それぞれのコホートで 43.5%（10/23 例、95% CI：23.2、65.5）及び 29.4%（5/17 例、95% CI：10.3、56.0）であった。第 1 相パート及び第 2 相パートの統合解析での ORR は、それぞれ 42.3%（11/26 例、95% CI：23.4、63.1）、27.8%（5/18 例、95% CI：9.7、53.5）であった。DOR の中央値は EXP-2 が 8.03 ヵ月（95% CI：4.5、NE）、EXP-3 が 7.36 ヵ月（95% CI：3.5、NE）であり、意味のある効果が示された。
- 第 1 相パート及び第 2 相パートの統合解析で、ROS1-TKI 既治療のコホート（EXP-2、EXP-3 及び EXP-4）を併合した被験者集団において、既承認の ROS1-TKI に対して最も一般的な耐性機序である SFM がベースライン時に確認された被験者での ORR は 58.8%（10/17 例、95% CI：32.9、81.6）であり、耐性を有する患者に対しても良好な抗腫瘍効果が認められた。

これらの結果を踏まえると、Repotrectinib は、現在承認されている ROS1-TKI 治療後に疾患進行し、使用できる標的療法がない患者のニーズを満たす薬剤と言える。既存の ROS1-TKI 治療後の集団に標準的に使用される白金製剤を含む併用化学療法の初回治療における ORR は約 20%～35%[36,37,38,39,40]（Table 6.2-2）である。これらのデータのもとになる臨床試験の被験者は ROS1 で選択された対象集団ではないものの、Repotrectinib は、EXP-4 においてこれらの白金製剤を含む併用化学療法と同程度の ORR を示し、PFS の中央値は 9.03 ヵ月と、これらの併用化学療法（それぞれ約 3～7 ヵ月）と比べて長かった。ROS1 で選択された集団で得られた成績と直接比較可能な既存の ROS1-TKI 治療後の治療成績は限定的であるが、ROS1-TKI 後の二次治療としてペメトレキセドを含む化学療法を受けた ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 21 例を対象としたレトロスペクティブ試験では、ORR は 23.8%（5/21 例）であり [26]、EXP-4 における Repotrectinib の ORR はこれを上回っていた。さらに多くの前治療歴を有する集団である 1 種類の ROS1-TKI 及び 1 種類の化学療法による治療歴を有する被験者の EXP-2 で認められた ORR は 43.5%（95% CI：23.2、65.5）であり、有効性評価集団の被験者数は限られているものの、この集団で通常行われる二次化学療法におけるドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法の ORR 23%（95% CI：20、26）[41]を上回る良好な有効性が示された。また 2 種類の ROS1-TKI

による治療歴を有する患者を対象とした EXP-3 で認められた ORR は 29.4%（95% CI：10.3、56.0）であった。

他に有効な治療のない多くの治療歴を有する集団（EXP-2、EXP-3 及び EXP-4）において、ORR、DOR 中央値及び PFS 中央値には若干のばらつきが認められたが、有効性パラメータの 95% CI は重複しており、全般的に有望な有効性を示した。さらに、頭蓋内奏効に加え、既存の ROS1-TKI であるクリゾチニブやエヌトレクチニブ治療後に認められる G2032R を含む SFM やゲートキーパー変異のような ROS1 キナーゼ領域の耐性変異を有する被験者に対しても抗腫瘍効果を示した。

既存の ROS1-TKI を一次治療、二次治療として使用した後に進行が認められた集団では、エビデンスが確立した TKI による治療法がない。Repotrectinib は、前述のとおり ROS1-TKI による治療歴を有する患者に対する有効性を示し、既存の ROS1-TKI 治療後に標準的に使用される併用化学療法とは安全性プロファイルが異なり、また経口で簡便に投与することができる。したがって、ROS1-TKI 使用後の選択肢が限られる状況で新しい治療選択肢となり得ると考えられる。

Table 6.2-2:　　進行性 NSCLC に対する白金製剤を含む併用化学療法

薬剤	N	ORR (%)	PFS median (Month)	OS median (Month)	引用文献
Cisplatin + Gemcitabine	830	28.2	5.1	10.3	Scagliotti GV et al 2008
Cisplatin + Pemetrexed	839	30.6	4.8	10.3	Scagliotti GV et al 2008
Platinum regimens + Docetaxel	408	31.6	-	11.3	Fossella F et al, 2003
Cisplatin + Gemcitabine	260	30.4	5.6[a]	9.1	Sandler AB et al, 2000
Carboplatin + Nab-paclitaxel	74	35	6.9	16.7	Satouchi M et al. 2013
Cisplatin + Paclitaxel	288	21	3.4[a]	7.8	Schiller JH et al, 2002
Cisplatin + Gemcitabine	288	22	4.2[a]	8.1	Schiller JH et al, 2002
Cisplatin + Docetaxel	289	17	3.7[a]	7.4	Schiller JH et al, 2002
Carboplatin + Paclitaxel	290	17	3.1[a]	8.1	Schiller JH et al, 2002

＊ROS1 融合遺伝子による患者選択がされていない患者集団
a　Time to progression disease

<u>日本人患者</u>

日本人 Lead-in コホートを含む第 2 相パートに組み入れられた ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の日本人被験者において、有効性解析対象集団に含まれた 3 例（EXP-2：2 例及び EXP-3：1 例）のうち、EXP-2 の 1 例及び EXP-3 の 1 例で BICR 評価による PR が認められた。

EXP-1 の有効性解析対象集団に日本人は含まれていないが、本承認申請時点で 2 例が投与を開始しており、いずれも医師による評価により PR が確認されている。1.3.6 項に記載したとおり内因性や

外因性の民族的要因に国内外で大きな違いはなく、ROS1-TKIによる治療歴を有する日本人被験者における PK 及び有効性は、全体集団と比べて著しく異なる可能性は示唆されていないことから、ROS1-TKI 未治療の日本人においても EXP-1 の全体集団と同様の有効性が期待できると考える。

したがって、日本人の ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対しても、ROS1-TKI による治療歴を問わず第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC のコホートの全体集団と同程度の有効性が期待できると考える。

ベネフィットのまとめ

以上のとおり、Repotrectinib は頭蓋内奏効を含む高い ORR と持続的な抗腫瘍効果を示した。これは、Repotrectinib が既存の ROS1-TKI とは異なる特徴的な構造を有していることによると考えられる。クリゾチニブやエヌトレクチニブとは異なり、ユニークな大環状構造を有しているため、ATP 結合部位への強固な結合が可能であると同時に、標的上の耐性変異を獲得させる立体的相互作用も最小限に抑えられることから、TKI 未治療患者及び TKI による前治療歴を有する患者のいずれにもベネフィットをもたらすと考えられる。

6.3 リスク

5 項に記載のとおり、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC での安全性プロファイルは、管理可能かつ忍容可能な良好な安全性プロファイルを示した。

第 2 相パートで Repotrectinib の投与を少なくとも 1 回受けた ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例において、20%以上の被験者で発現した TEAE は、浮動性めまい（62.2%）、味覚不全（51.0%）、貧血（37.5%）、便秘（36.9%）、錯感覚（34.3%）、呼吸困難（26.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（26.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（22.8%）、筋力低下（22.1%）及び運動失調（20.8%）であった。

中枢神経系障害や間質性肺疾患は、いずれも ROS1-TKI 及び TRK-TKI のクラス内製剤における既知の作用であり、Repotrectinib の重要なリスクである。

TRK-TKI はいずれも、浮動性めまい、錯感覚、認知機能の変化などの神経学的有害事象を引き起こすことが知られており、浮動性めまいなどのこれらの TEAE は、TRK 阻害による固有感覚の低下及び小脳機能障害に起因すると考えられている [32]。TRIDENT-1 試験で報告された Repotrectinib の中枢神経系障害のほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった。TRK 阻害に起因する中枢神経系障害は、適切な処置、休薬、減量及び投与中止等により管理可能である。

薬剤誘発性の間質性肺疾患はまれであるが、TKIの既知の有害事象である。TKI誘発性の間質性肺疾患の機序は十分に解明されていないが、異なるタイプの細胞毒性[42]との関連性が示唆されている。クリゾチニブ等の ALK 阻害剤を投与した患者において、重度で生命を脅かす又は死亡に至った間質性肺疾患及び肺臓炎が報告されている [33]。TRIDENT-1 試験においても重篤な肺臓炎が報告されてい

るが、Repotrectinibを投与された被験者において、これまでに生命を脅かす又は死亡に至った肺臓炎又は間質性肺疾患は報告されていない。薬剤誘発性の間質性肺疾患が認められた場合は、Repotrectinibの投与を中止することにより管理する。

胚・胎児毒性は、ROS1-TKI及びTRK-TKIのクラスエフェクトとして既知の作用である。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おける文献報告、胚・胎児発生に関する動物試験の所見及びその作用機序（M2.6.6、6.2.1項）に基づくと、Repotrectinibを妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあるため、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とする。また、Repotrectinibの投与期間中及び最終投与後 2 ヵ月間は催奇形性のリスクがあることから、妊娠する可能性のある女性には極めて有効な避妊を行うこととし、妊娠可能な女性パートナーを持つ男性は、Repotrectinibの投与期間中及び最終投与後4ヵ月間は、避妊具を使用することが推奨される。

TRIDENT-1試験でRepotrectinibを投与された日本人被験者のうち、ROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者は 11 例であり、日本人被験者は全体でも 15 例と少なく解釈は困難であるものの、全体集団と比べて新たな安全性シグナルは認められなかった。

TRIDENT-1 試験で報告された有害事象は重症度に応じて対症療法、減量、休薬又は投与中止等の適切な対応によりおおむね回復した。また、ROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者において、Repotrectinibの 12 ヵ月を超える長期投与により毒性の増加や蓄積は認められていない。

6.4 ベネフィット・リスク評価

Repotrectinib は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC において、全般的に良好なベネフィットリスクプロファイルを示し、以下の観点からアンメットメディカルニーズを満たすと考えられる。

- ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC は生命を脅かす疾患であり、クリゾチニブ及びエヌトレクチニブにより ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の転帰は改善しているものの、脳転移の発現やROS1-TKI投与中に獲得耐性を生じ数年以内に疾患進行し、依然として予後不良であることから、ROS1-TKI による治療歴の有無を問わず、効果がより長期間持続し DOR や PFS の延長を示す薬剤が望まれる。ROS1-TKIを使用した場合の後治療として、エビデンスが確立したROS1-TKIはなく、標準治療による治療歴のある患者での治療選択肢は限られている。このように、ROS1-TKI 投与後の耐性変異に対する阻害活性を有し、高い ORR と持続的奏効を示し、無症候性脳転移に対しても高い頭蓋内治療効果をもたらす薬剤の開発が望まれる。
- Repotrectinibの投与により、ROS1-TKI未治療のROS1融合遺伝子陽性NSCLCに対して高いORRが得られ、早期かつ深い持続的奏効が認められた。得られた DOR は既存の ROS1-TKI よりも長く、脳転移に対する奏効も認められた。これらのことは、獲得耐性変異が発現しにくい、Repotrectinibの特徴的な分子構造によるものと推察される。
- エビデンスが確立した ROS1-TKI の後治療が存在しない、ROS1-TKI 既治療の患者においても、既存の治療選択肢と同等又はそれを上回る抗腫瘍効果が示された。脳転移に対する奏効及び耐性変異を有する患者に対する臨床的に意味のあるベネフィットが示された。

- Repotrectinib の安全性プロファイルは良好であり、重症度に応じて標準的な対症療法、減量、休薬又は投与中止によりおおむね管理可能であった。
- 患者報告アウトカムは、抗腫瘍効果及び安全性プロファイルと一致しており、Repotrectinib は患者への負担が少なく、良好なベネフィットリスクプロファイルを示す治療選択肢であることが示唆された。
- 日本人でも TRIDENT-1 試験の全体集団と同様に有効性が期待でき、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

以上のことから、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において、Repotrectinib のベネフィットはリスクを上回ると考えられた。Repotrectinib は、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する新たな治療選択肢になると考える。

7 参考文献

[1] Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al, eds. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer; 2020. Lung. [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf.

[2] 公益財団法人がん研究振興財団 がんの統計 2022. [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022.pdf.

[3] 澤端章好, 淺村尚生, 呉屋朝幸, 他. 2002 年の肺癌治療例の全国集計に関する報告. 日呼外会誌 [Internet]. 2010 [cited 2023 Sep 19];24(1):110-24. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jacsurg/24/1/24_1_110/_pdf.

[4] ACS. American Cancer Society: Key Statistics for Lung Cancer. [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html.

[5] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. [Internet]. [Cited 2023 Sep 19].

[6] Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. Cell. 2007;131(6):1190-203.

[7] Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [updated version published 15 September 2020 by ESMO Guidelines Committee]. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.

[8] Ou SH, Zhu VW. CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: An urgent call to action, to understand, and to overcome. Lung Cancer. 2019;130:201-7.

[9] Lin JJ, Shaw AT. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer. J Thorac Oncol. 2017;12(11):1611-25. doi:10.1016/j.jtho.2017.08.002.

[10] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol. 2012;30(8):863-70.

[11] 日本肺癌学会 肺癌患者における ROS1 融合遺伝子検査の手引き 第 1.0 版 2017 年 4 月 6 日. [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1398.pdf.

[12] Yuan J, Cheng Z, Feng J, et al. Prognosis of lung cancer with simple brain metastasis patients and establishment of survival prediction models: a study based on real events. BMC Pulm Med. 2022;22:162.

[13] Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al. The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib. J Thorac Oncol. 2018;13(11):1717-26.

[14] Zhang Y, Zhang X, Zhang R, et al. Clinical and molecular factors that impact the efficacy of first-line crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer: A large multicenter retrospective study. BMC Med. 2021;19:206.

[15] 日本肺癌学会編. 肺癌患者における PCR を用いたマルチ遺伝子検査の手引き第 1.0 版 2023 年 5 月 10 日. [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/%E8%82%BA%E7%99%8C%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%AB%E3%81%8A%E3%81%91%E3%82%8BPCR%E3%82%92%E7%94%A8%E3%81%84%E3%81%9F%E3%83%9E%E3%83%AB%E3%83%81%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D.pdf.

[16] 日本肺癌学会編. 肺癌患者における次世代シークエンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き第 2.0 版 2021 年 10 月 20 日. [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/NGS%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3-2%E7%89%88_%E6%9C%80%E7%B5%82_version.MM.Oct.21.2021.pdf.

[17] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 3.2023 – April 13, 2023.

[18] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):339-57.

[19] 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン 2022 年版. [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/.

[20] Gainor JF, Tseng D, Yoda S, et al. Patterns of metastatic spread and mechanisms of resistance to crizotinib in ROS1-positive non-small-cell lung cancer. JCO Precis Oncol. 2017.

[21] Dziadziuszko R, Hung T, Wang K, et al. Pre- and post-treatment blood-based genomic landscape of patients with ROS1 or NTRK fusion-positive solid tumours treated with entrectinib. Mol Oncol. 2022;16(10):2000-14.

[22] Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. N Engl J Med. 2013;368(25):2395-401.

[23] Drilon A, Somwar R, Wagner JP, et al. A novel crizotinib-resistant solvent-front mutation responsive to cabozantinib therapy in a patient with ROS1-rearranged lung cancer. Clin Cancer Res. 2016;22(10):2351-8.

[24] Gendarme S, Bylicki O, Chouaid C, et al. ROS-1 fusions in non-small-cell lung cancer: Evidence to date. Curr Oncol. 2022;29(2):641-58.

[25] Drilon A, Chiu C-H, Fan Y, et al. Long-term efficacy and safety of entrectinib in ROS1 fusion-positive NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2022;3(6):100332.

[26] Zhang L, Jiang T, Zhao C, et al. Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. Oncotarget. 2016;7(46):75145-54.

[27] 遠藤一司, 加藤裕芳, 松井礼子編. 改訂第 7 版 がん化学療法レジメンハンドブック. 羊土社; 2022.

[28] Choudhury NJ, Schneider JL, Patil T, et al. Response to immune checkpoint inhibition as monotherapy or in combination with chemotherapy in metastatic ROS1-rearranged lung cancers. JTO Clin Res Rep. 2021;2(7):100187.

[29] Berghoff AS, Bellosillo B, Caux C, et al. Immune checkpoint inhibitor treatment in patients with oncogene-addicted non-small cell lung cancer (NSCLC): summary of a multidisciplinary round-table discussion. ESMO Open. 2019;4(3):e000498. Published 2019 Jun 17.

[30] D'Angelo A, Sobhani N, Chapman R, et al. Focus on ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Crizotinib, resistance mechanisms and the newer generation of targeted therapies. Cancers 2020;12(11):3293.

[31] Drilon A, Ou SH, Cho BC, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations. Cancer Discov. 2018;8(10):1227-36.

[32] Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):261-70.

[33] Xalkori® (crizotinib) United States Prescribing Information, Pfizer, July 2022

[34] Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2021;39(11):1253-63.

[35] Wu YL, Yang JCH, Kim DW, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non–small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2018;36:1405-11.

[36] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51.

[37] Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol. 2003;21(16):3016-24.

[38] Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2000;18(1):122-30.

[39] Satouchi M, Okamoto I, Sakai H, et al. Efficacy and safety of weekly nab-paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2013;81(1):97-101.

[40] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.

[41] Cyramza® (ramucirumab) United States Prescribing Information, Eli Lilly and Company, 2020.

[42] He Y, Zhou C. Tyrosine kinase inhibitors interstitial pneumonitis: diagnosis and management. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(Suppl 3):S318-20.