1 生物薬剤学試験

1.1 TPX-0005-14 試験（参考資料：M5.3.1.2-1）

1.1.1 試験の標題

A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Period, Four-Treatment Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Repotrectinib (TPX-0005) Administered as the To Be Marketed Formulation Versus the Current Clinical Formulation and the Effect of Food in Healthy Adult Male Subjects

1.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

1.1.3 試験期間

試験開始日：2021 年 11 月 8 日

試験終了日：2022 年 2 月 16 日

1.1.4 試験の相

第 1 相

1.1.5 目的

1.1.5.1 主要目的

- 健康成人被験者を対象として、Repotrectinib を空腹時に単回投与したときの生物学的同等性を、現行の臨床用製剤（Generation 1 製剤）と Generation 2 製剤で評価する。
- 健康成人被験者を対象として、高脂肪・高カロリー食摂取後に Repotrectinib を単回投与したときの薬物動態（PK）への影響を、Generation 2 製剤で評価する。
- 健康成人被験者を対象として、低脂肪・低カロリー食摂取後に Repotrectinib を単回投与したときの PK への影響を、Generation 2 製剤で評価する。

1.1.5.2 副次目的

- 健康成人被験者を対象として、Repotrectinib を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

1.1.6 試験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象に、Repotrectinib の PK、安全性及び忍容性を評価する、非盲検無作為化、4 群、3 投与クロスオーバー試験であった。

本試験では、初回投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した。スクリーニング期間を含めた各被験者の総参加期間は約 36 日間、3 つの各投与期はそれぞれ約 8 日間とした。各投与期の間には 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。被験者は各投与期とも Day −1 に治験実施施設に入院し、Day 8 の治験手順が完了するまで治験実施施設に滞在した。治験責任医師が必要と判断した場合には、被験者の入院期間を延長することが可能であった。

少なくとも 1 回以上治験薬が投与された全ての被験者（治験を早期に中止した被験者を含む）に対し、治験薬の最終投与から約 28 日後に標準的な手順で追跡調査を行い、最終来院以降に発現した有害事象の有無（ありの場合はその転帰）を確認することとした。

1.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験では、Generation 1 製剤（投与 A）と Generation 2 製剤（投与 B）を比較するために 24 例を組み入れる計画であったが、被験者の脱落の可能性を考慮し、合計で 36 例を組み入れた。この 36 例がいずれかの投与を受け、このうちの 25 例が試験（全 3 期間）を完了した。

1.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

- スクリーニング来院時に年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性
- スクリーニング来院時に体重が 50 kg 超、かつ、体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^{2}以上 30.5 kg/m^{2}以下の者

主な除外基準

- スクリーニング来院時に精神的又は法的な能力がない、若しくは重大な感情的問題を有する又は治験実施中に重大な感情的問題の発生が予測される者
- アルコール又は薬物乱用の患者又は治験薬の初回投与前 2 年以内にこれらの既往歴がある者
- 治験薬又は関連化合物に対する過敏症又は特異体質反応を有する者又は既往歴を有する者
- 以下の使用を控えられない者、又はこれらの使用が予想される者
  - 治験薬の初回投与の 14 日前から使用している全ての薬剤（処方薬及び一般薬、生薬又は栄養補助食品を含む）［処方薬及び一般薬については、チトクローム P450（CYP）3A4 酵素及び／又は P-糖蛋白質（P-gp）の阻害薬を含む］
  - 治験薬の初回投与前 28 日間に乳癌耐性蛋白（BCRP）、CYP3A4 酵素及び／又は P-gp を有意に誘導することが知られている薬剤（セイヨウオトギリソウを含む）。

1.1.9 治験薬及び投与方法

1.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Repotrectinib の Generation 1 製剤は経口投与用の 40 mg カプセルとして、Generation 2 製剤は経口投与用の 160 mg カプセルとして供給された。

第 1 期の Day 1 に、被験者は 12 種類の投与順序（ABC、BCA、CAB、CBA、ACB、BAC、ABD、BDA、DAB、DBA、ADB 又は BAD）のいずれかに無作為に割り付けられた。

各投与期の Day 1 に Repotrectinib 160 mg［Generation 1 製剤（投与 A）又は Generation 2 製剤（投与 B、投与 C 及び投与 D）］を単回経口投与した。投与 A 及び投与 B では一晩（10 時間以上）絶食後の空腹時に、投与 C では高脂肪・高カロリー食摂取開始 30 分後に、投与 D では低脂肪・低カロリー食摂取開始 30 分後に Repotrectinib を投与した。

投与 A：空腹時に Generation 1 製剤 160 mg（40 mg カプセル× 4）を経口投与

投与 B：空腹時に Generation 2 製剤 160 mg（160 mg カプセル× 1）を経口投与

投与 C：高脂肪・高カロリー食摂取開始 30 分後に Generation 2 製剤 160 mg（160 mg カプセル× 1）を経口投与

投与 D：低脂肪・低カロリー食摂取開始 30 分後に Generation 2 製剤 160 mg（160 mg カプセル× 1）を経口投与

1.1.10 評価項目

1.1.10.1 安全性

本試験の安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温、体重）
- 臨床検査
- 身体所見

1.1.10.2 薬物動態

Repotrectinib の血漿中濃度測定用の血液検体は、投与前から投与後 168 時間まで採取した。

Phoenix® WinNonlin® Version 8.3 を用いて、ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した。

- 0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_t）
- 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 最終定量可能時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（T_{max}）
- 薬物投与から吸収開始までのラグタイム（T_{lag}）
- 消失速度定数（K_{el}）
- 半減期の比として K_{el} が算出された期間（K_{el} Span Ratio）
- 半減期（$t_{1/2}$）
- 経口クリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）

1.1.11 統計手法

1.1.11.1 被験者数の設定

主要目的である Repotrectinib の製剤間［Generation 1 製剤（投与 A）と Generation 2 製剤（投与 B）の比較］の生物学的同等性の評価において、有意水準 5%で検出力 80%以上を確保できる被験者数として 24 例を設定した。検出力は、試験製剤（Generation 2 製剤）／対照製剤（Generation 1 製剤）の比の 90%信頼区間（CI）が判定基準の 80.00%～125.00%の範囲内となる確率と定義した。真の比は 95%～105%と仮定し、TPX-0005-12 試験の予備的データから最も変動の大きいパラメータと考えられた C_{max} の被験者内変動（CV%）は約 23%とした。

1.1.11.2 安全性

安全性解析対象集団は、Repotrectinib が 1 回以上投与された全ての被験者とした。

本試験で発現した全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 24.1 を用いてコード化した。TEAE の要約表には、TEAE を発現した被験者数及びその割合を投与別に含め（割合は治験薬の投与を受けた被験者数に基づいた）、TEAE の件数も集計した。臨床検査、ECG 及びバイタルサインについては、評価時点及び投与別に記述統計量を示した。

1.1.11.3 薬物動態

血漿中濃度の解析対象集団は、本試験に組み入れられ、Repotrectinib が 1 回以上投与され、かつ、1 つ以上の血漿中薬物濃度データを有する全ての被験者とし、PK パラメータ解析対象集団は、Repotrectinib が 1 回以上投与され、少なくとも 1 つの PK パラメータを推測するために十分な情報（連続した 3 回以上のデータ）が得られた被験者とした。

全ての Repotrectinib の血漿中濃度及び PK パラメータの記述統計量は SAS® Version 9.4 を用いて算出した。

Repotrectinib の血漿中濃度は、各被験者の名目上の検体採取時間別に一覧で示され、投与群別にまとめた（表には要約統計量を含めた）。

対数変換した各 PK パラメータの AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max} については、以下の分散分析（ANOVA）を実施した（BE 評価と食事の影響の評価には別のモデルを用いた）。

1）生物学的同等性を評価するため、空腹時に Generation 2 製剤（160 mg）を投与したときと空腹時に Generation 1 製剤（160 mg）を投与したときの曝露量を比較

2）Generation 2 製剤に対する食事の影響を評価するため、絶食後に高脂肪・高カロリー食又は低脂肪・低カロリー食を摂取した後に Repotrectinib 160 mg を投与したときと空腹時に Repotrectinib 160 mg を投与したときの曝露量を比較

ANOVA モデルでは、投与順序、投与及び期間を固定効果、投与順序内に含まれる被験者を変量効果とした。統計学的な比較で報告した幾何最小二乗平均値（LSM）は、ANOVA からの累乗 LSM であり、LSM の比は ANOVA 解析で得られた投与群間の LSM の累乗差から算出した。AUC_t、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値比（GMR）は、対照製剤に対する割合（%）で示した。比の 90% CI は、投与群間の LSM の差について得られた CI を累乗することにより求め、CI は対照製剤に対する割合（%）で示した。

主な比較は以下のとおりである。

- 生物学的同等性の評価：投与 B（試験製剤）と投与 A（対照製剤）の比較
  対数変換した AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max} の LSM の比の 90% CI が 80.00%～125.00%の範囲内に含まれる場合、BE の基準を満たすと判断する（投与 B と投与 A の比較）
- 食事の影響（高脂肪・高カロリー食）：投与 C と投与 B の比較
- 食事の影響（低脂肪・低カロリー食）：投与 D と投与 B の比較
  対数変換した AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max} の LSM の比の 90% CI がそれぞれ 80.00%～125.00%の範囲内に含まれる場合、食事の影響がないと判断する（投与 C と投与 B、及び投与 D と投与 B の比較）

1.1.12 結果

1.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には合計で 36 例が組み入れられ、ABC、BCA、CAB、CBA、ACB、BAC、ABD、BDA、DAB、DBA、ADB 又は BAD のいずれかの投与順序に無作為に割り付けられた。25 例が試験を完了し、11 例は COVID-19 の TEAE により試験を中止した。

被験者の年齢の平均値は 33.9 歳（範囲：18～53 歳）であり、29 例（80.6%）が白人であった。

1.1.12.2 曝露の状況

本試験に組み入れられた 36 例は、治験実施計画書に従って割り付けられた投与順序で治験薬の投与を受け、このうちの 25 例は割り付けられた投与順序での全ての投与（3 回）を完了した。試験を中止した 11 例のうち、5 例は 1 回の投与を、6 例は 2 回の投与を受けた。

各被験者の投与状況は TPX-0005-14 試験 CSR Table 14.1.2 に示す。

1.1.12.3 安全性

安全性の解析には、1 回以上治験薬が投与された全 36 例のデータを含めた。

安全性解析対象集団の 29/36 例（80.6%）に TEAE が認められた。被験者の 10%以上で報告された TEAE は、口の感覚鈍麻（33.3%）便秘（19.4%）、無症候性 COVID-19（16.7%）、並びに COVID-19 及び頭痛（各 11.1%）であった。報告された TEAE を器官別大分類（SOC）で見ると「胃腸障害」が最も多かった（20/36 例、55.6%）。本試験で報告された TEAE はいずれも一過性であり、重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。TEAE の大部分は後遺症なく回復した。死亡及び重篤な TEAE は認められず、中止例は COVID-19 に感染した被験者のみであった。

また、臨床検査、バイタルサイン、ECG 又は身体所見に臨床的に重要な所見は認められなかった。

安全性評価の結果、健康成人に Repotrectinib の Generation 1 製剤（40 mg カプセル）及び Generation 2 製剤（160 mg カプセル）を経口投与したときの忍容性は良好であった。

1.1.12.4 薬物動態

PK の解析には、本試験 3 つの投与期の全てを完了した 25 例に加え、早期に試験を中止したが、いずれかの投与期を完了した 11 例から得られた全てのデータを含めた。

生物学的同等性を評価するため、投与 A 及び投与 B における PK パラメータを算出した。

空腹時に Generation 2 製剤（160 mg）を投与したとき（投与 B）と空腹時に Generation 1 製剤（160 mg）を投与したとき（投与 A）の Repotrectinib の PK パラメータの統計学的比較を Table 1.1.12.4-1 に示す。

AUC_t、AUC_{inf}及び C_{max} の LSM の比の 90% CI は、いずれも 80.00～125.00%の範囲内に含まれていたことから、空腹時の投与において Generation 2 製剤（160 mg カプセル× 1）と Generation 1 製剤（40 mg カプセル× 4）は生物学的に同等であることが示された。被験者内変動（CV%）は、AUC_t及び AUC_{inf}でそれぞれ約 13%及び約 12%と低く、C_{max} では約 20%とやや高かった。

Table 1.1.12.4-1: 空腹時に Generation 1 製剤（160 mg）を投与したとき（投与 A）と空腹時に Generation 2 製剤（160 mg）を投与したとき（投与 B）の PK パラメータの比較
＜TPX-0005-14 試験 - PK Parameter Population -＞

Parameter	Treatment A (Reference) Geometric LSM	Treatment B (Test) Geometric LSM	n	GMR (%)	90% CI	Intra-subject CV%
AUC_t (ng*hr/mL)	9346	9665	26	103.41	97.21 - 110.01	12.94
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	10250	10540	26	102.89	97.26 - 108.85	11.77
C_{max} (ng/mL)	443.7	463.9	26	104.56	95.03 - 115.05	20.13

Treatment A: An oral 160 mg dose of Repotrectinib (4 x 40 mg current clinical capsules), under fasting conditions (reference)
Treatment B: An oral 160 mg dose of Repotrectinib (1 x 160 mg TBM capsule), under fasting conditions (test)
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSM) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.
n = Number of subjects with a calculable parameter in both the test and reference treatment.
Source: M5.3.1.2-1 TPX-0005-14 CSR, Table 14.2.1.17

Generation 2 製剤に対する高脂肪・高カロリー食による影響を評価するため、投与 B 及び投与 C における PK パラメータを算出した。

高脂肪・高カロリー食を摂取した後に Repotrectinib 160 mg を投与したとき（投与 C）と空腹時に Repotrectinib 160 mg を投与したとき（投与 B）の Repotrectinib の PK パラメータの統計学的比較を Table 1.1.12.4-2 に示す。

高脂肪・高カロリー食を摂取した後に Repotrectinib 160 mg を投与したときの AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値は、空腹時に投与したときと比較してそれぞれ約 47%及び約 42%高く、C_{max} は約 110%高かった。被験者内変動（CV%）は、AUC_t 及び AUC_{inf} で約 13%と低く、C_{max} では約 21%とやや高かった。

Table 1.1.12.4-2: **高脂肪・高カロリー食を摂取した後に Repotrectinib（160 mg）を投与したとき（投与 C）と空腹時に Repotrectinib（160 mg）を投与したとき（投与 B）の PK パラメータの比較（投与 B、C とも Generation 2 製剤を投与）＜TPX-0005-14 試験 - PK Parameter Population -＞**

Parameter	Treatment B (Reference) Geometric LSM	Treatment C (Test) Geometric LSM	n	GMR (%)	90% CI	Intra-subject CV%
AUC_t (ng*hr/mL)	9596	14140	15	147.35	135.93 - 159.74	12.95
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	10410	14740	15	141.54	130.92 - 153.03	12.51
C_{max} (ng/mL)	470.3	988.4	15	210.16	184.63 - 239.23	20.93

Treatment B: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg TBM capsule), under fasting conditions (reference)
Treatment C: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg TBM capsule), 30 minutes after the start of a high-fat, high-calorie breakfast (test)
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSM) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.
n = Number of subjects with a calculable parameter in both the test and reference treatment.
Source: M5.3.1.2-1 TPX-0005-14 CSR, Table 14.2.1.18

Generation 2 製剤に対する低脂肪・低カロリー食による影響を評価するため、投与 B 及び投与 D における PK パラメータを算出した。

低脂肪・低カロリー食を摂取した後に Repotrectinib 160 mg を投与したとき（投与 D）と空腹時に Repotrectinib 160 mg を投与したとき（投与 B）の Repotrectinib の PK パラメータの統計学的比較を Table 1.1.12.4-3 に示す。

低脂肪・低カロリー食を摂取した後に Repotrectinib 160 mg を投与したときの AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値は、空腹時に投与したときと比較してそれぞれ約 42%及び約 36%高く、C_{max} は約 124%高かった。被験者内変動（CV%）は、AUC_t 及び AUC_{inf} で約 13%と低く、C_{max} では約 21%とやや高かった。

Table 1.1.12.4-3: **低脂肪・低カロリー食を摂取した後に Repotrectinib（160 mg）を投与したとき（投与 D）と空腹時に Repotrectinib（160 mg）を投与したとき（投与 B）の PK パラメータの比較（投与 B、D とも Generation 2 製剤を投与）＜TPX-0005-14 試験 - PK Parameter Population -＞**

	Treatment B (Reference)	Treatment D (Test)				
Parameter	**Geometric LSM**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**90% CI**	**Intra-subject CV%**
AUC_t (ng*hr/mL)	9596	13600	13	141.70	129.76 - 154.75	12.95
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	10410	14150	13	135.83	124.74 - 147.89	12.51
C_{max} (ng/mL)	470.3	1054	13	224.20	194.69 - 258.19	20.93

Treatment B: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg TBM capsule), under fasting conditions (reference)
Treatment D: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg TBM capsule), 30 minutes after the start of a low-fat, low-calorie breakfast (test)
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSM) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.
n = Number of subjects with a calculable parameter in both the test and reference treatment.
Source: M5.3.1.2-1 TPX-0005-14 CSR, Table 14.2.1.19

1.1.13 結論

安全性

- 健康成人に Generation 2 製剤 160 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であり、認められた安全性プロファイルは Generation 1 製剤と同様であった。

薬物動態

- 空腹時に Repotrectinib 160 mg を Generation 2 製剤又は Generation 1 製剤として単回投与したとき、両剤は生物学的に同等であった。
- Generation 2 製剤を用いて、高脂肪・高カロリー食を摂取した後に Repotrectinib 160 mg を投与したときの AUC_t 及び AUC_{inf} は、空腹時に投与したときと比較してそれぞれ約 47%及び約 42%高く、C_{max} は約 110%高かった。
- Generation 2 製剤を用いて、低脂肪・低カロリー食を摂取した後に Repotrectinib 160 mg を投与したときの AUC_t 及び AUC_{inf} は、空腹時に投与したときと比較してそれぞれ約 42%及び約 36%高く、C_{max} は約 124%高かった。
- 空腹時に Repotrectinib 160 mg を Generation 2 製剤又は Generation 1 製剤として投与したときの T_{max} の中央値は同程度（2.00 時間）であった。食後投与（高脂肪・高カロリー食又は低脂肪・低カロリー食の摂取後）の場合、T_{max} の中央値は高脂肪・高カロリー食及び低脂肪・低カロリー食でそれぞれ 5.00 時間及び 4.00 時間であった。

2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験

該当なし。

3 臨床薬物動態（PK）試験

3.1 TPX-0005-09 試験（参考資料：M5.3.3.1-1）

3.1.1 試験の標題

A Phase 1 Study to Investigate the Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolism of a Single Oral Dose and Pharmacokinetics of an Intravenous Tracer of [^{14}C]-Repotrectinib in Healthy Male Subjects

3.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.1.3 試験期間

試験開始日：2020 年 7 月 7 日

試験終了日：2020 年 8 月 31 日

3.1.4 試験の相

第 1 相

3.1.5 目的

本試験のパート A の主要目的は以下のとおりであった。

- Repotrectinib を経口投与した後に[^{14}C]-Repotrectinib を静脈内投与したときの Repotrectinib の絶対的バイオアベイラビリティを検討する。
- 経口投与及び静脈内投与したときの Repotrectinib 及び[^{14}C]-Repotrectinib の PK の特性を評価する。
- 健康成人被験者を対象として、Repotrectinib 160 mg の単回経口投与と[^{14}C]-Repotrectinib を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

本試験のパート B の主要目的は以下のとおりであった。

- マスバランスを確立し、Repotrectinib 及び薬物関連物質の主要な消失経路を明らかにする。
- 血漿中の Repotrectinib の PK、並びに血漿中及び全血中の総放射能を評価する。
- Repotrectinib の腎クリアランスを評価する。
- 血漿中、尿中及び糞中における Repotrectinib の代謝物プロファイルを検討する。
- 血漿中、尿中及び糞中における Repotrectinib の代謝物の化学構造を検討する。
- 健康成人被験者に Repotrectinib 160 mg（[^{14}C]-Repotrectinib 約 100 μCi を含む）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.1.6 試験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象とした第1相、単一施設、非盲検、非無作為化、2パート、固定順序クロスオーバー試験であった。

パートA

投与前28日以内に被験者候補をスクリーニングし、本試験への組入れの適格性を評価した。本試験の両パートを完了する被験者を少なくとも6例確保するため、最大で8例を組み入れることとした。被験者はDay −1に治験実施施設に入院した。Day 1［一晩（10時間以上）絶食後］に、Repotrectinib 160 mg（臨床用カプセル製剤）を単回経口投与した。経口投与の1時間45分後に[^{14}C]-Repotrectinib 100 µg（約500 nCi）を15分かけて静脈内投与した（予想されるRepotrectinibのT_{max}と一致する経口投与の2時間後に投与が終了）。血液検体を連続的に採取し、血漿中のRepotrectinib及び[^{14}C]-Repotrectinibの濃度を測定した。被験者はDay 9に治験実施施設から退院した。

パートB

被験者はDay 15に治験実施施設に来院した。Day 16（15日間のウォッシュアウト期間の後）の一晩（10時間以上）絶食後に、約100 µCiの[^{14}C]-放射性標識を含有する[^{14}C]-Repotrectinib 160 mgを経口懸濁液として単回投与した。血液検体を連続的に採取し、Repotrectinibの血漿中濃度、並びに全血中及び血漿中の総放射能を測定した。また、尿検体を採取し、Repotrectinibの尿中濃度及び放射能を測定し、放射能測定用の便検体も採取した。

被験者は少なくともDay 23まで治験実施施設に滞在した。以下の全ての基準を満たした場合、被験者はDay 23に治験実施施設から退院できることとした。

- 血漿中放射能レベルが2回連続で定量限界未満
- 放射能回収率が90%以上
- 尿中及び糞中に回収された総放射能の合計が3回連続して24時間あたり1%以下

Day 23までにこれらの基準を満たさなかった場合、被験者は全ての退院基準を満たすまで最長でDay 31まで治験実施施設に滞在し、治験依頼者と治験責任医師の間で別途合意した場合を除き、総放射能を測定するための24時間尿及び糞検体の採取を継続した。

Day 31の治験実施施設退院時までに基準を満たさなかった場合、尿中及び糞中排泄の外挿を可能にする目的で24時間の尿及び糞検体を採取するための最大2回の追加の入院のために、再度治験実施施設に来院するよう被験者に依頼することとした。必要な場合には、被験者はDay 36及びDay 43に入院し、それぞれDay 37及びDay 44の24時間検体の採取終了後に退院した。2回目の追加の来院時（Day 43）の時点で、依然として被験者が退院基準を満たしていない場合、治験責任医師及び治験依頼者の判断に従って当該被験者の試験を中止することとした。

3.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

最大で 8 例の被験者を組み入れ、単一群として評価する計画であった。本試験には 7 例が組み入れられ、全 7 例のデータを PK 及び安全性の解析対象とした。

3.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

- 18 歳以上 55 歳以下の男性（人種は問わない）
- 体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^{2}以上 32.0 kg/m^{2}以下、かつ、体重が 50 kg を超える者
- 15 日間のウォッシュアウト期間を含め、治験実施施設への初回入院前 48 時間（2 日）以内から治験終了まで、アルコール、カフェイン、メチルキサンチンを含有する飲料又は食物（コーヒー、紅茶、コーラ、チョコレート、エナジードリンクを含む）を控える能力及び意思がある者

主な除外基準

- 治験責任医師（又は指名された者）が判断した、代謝疾患、アレルギー性疾患、皮膚疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、心血管疾患、胃腸疾患、神経疾患、呼吸器疾患、内分泌疾患又は精神疾患の重大な既往歴又は臨床症状を有する者
- 治験責任医師（又は指名された者）が承認した場合を除き、薬剤、食物又はその他の物質に対する重大な過敏症、忍容性不良又はアレルギーの既往歴がある者
- 経口投与した薬剤の吸収、排泄に影響を及ぼす可能性のある胃、腸の手術又は切除（合併症のない虫垂切除及びヘルニア修復は許容される）、並びに Repotrectinib の初回投与開始前 4 週間以内の大手術の既往歴がある者
- 入院前 2 年以内にアルコール依存症、並びに薬物又は化学物質の乱用の既往歴がある者
- 薬物の吸収、代謝及び排泄過程を変化させることが知られている薬剤又は製品（セイヨウオトギリソウを含む）を、15 日間のウォッシュアウト期間を含め、入院前 30 日以内から治験終了までの間に使用した、又は使用する予定がある者。

3.1.9 治験薬及び投与方法

3.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

パート A

経口投与用の治験薬として Repotrectinib の臨床用カプセル製剤である 40 mg カプセルが Patheon, Inc. から供給された。静脈内投与の治験薬は調製用の[^{14}C]-Repotrectinib のエタノール原液を含むバイアルとして治験依頼者から供給され、高比活性の[^{14}C]-Repotrectinib は ViTrax Radiochemicals, Inc.から供給された。治験実施施設の認定薬剤師がバルク供給品から約 500 nCi の[^{14}C]-Repotrectinib を含む 100 µg の Repotrectinib が含まれるように調製した。

Day 1［一晩（10 時間以上）絶食後］に Repotrectinib 160 mg（臨床用カプセル製剤、40 mg カプセル × 4）を 240 mL の室温の水とともに単回経口投与した。経口投与の 1 時間 45 分後に[^{14}C]-Repotrectinib 100 µg（約 500 nCi）を 15 分かけて単回静脈内投与した（予想される Repotrectinib の T_{max} と一致する経口投与の 2 時間後に投与が終了）。経口投与後 4 時間まで絶食を継続した。

パート B

低比活性（0.668 µCi/mg）の[^{14}C]-Repotrectinib は ViTrax Radiochemicals, Inc.から供給され、治験実施施設において約 100 µCi の[^{14}C]放射性標識を含有する[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg の経口懸濁液を調整した。

Day 16［一晩（10 時間以上）絶食後］に約 100 µCi の[^{14}C]放射性標識を含有する[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg を経口懸濁液として単回投与した（投与には総容量 240 mL の室温の水を用いた）。経口投与後 4 時間まで絶食を継続した。

3.1.10 評価項目

3.1.10.1 安全性

本試験（パート A 及びパート B）の安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
- 治験薬と関連のある TEAE
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図（ECG）
- 臨床検査値
- 身体所見

3.1.10.2 薬物動態

パート A では、Repotrectinib 及び[^{14}C]-Repotrectinib の血漿中濃度を測定するため、投与前から投与後 144 時間まで血液検体を採取した。

Repotrectinib 及び[^{14}C]-Repotrectinib の PK パラメータは、標準的なノンコンパートメント法により算出した。経口投与時の PK パラメータとして以下を算出した。

- 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（T_{max}）
- 消失速度定数（λ_z）
- 半減期（$t_{1/2}$）
- 経口クリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）
- 絶対的バイオアベイラビリティ

[^{14}C]-Repotrectinib を静脈内投与したときの PK パラメータとして以下を算出した。

- AUC_{inf}
- AUC_{last}
- C_{max}
- T_{max}
- λ_z
- $t_{1/2}$
- クリアランス（CL）
- 分布容積（V_z）
- 定常状態の分布容積（Vd_{ss}）

パート B では、Repotrectinib の血漿中濃度、血漿中及び全血中総放射能、並びに血漿中代謝物のプロファイリング及び同定のため、投与前から投与後 168 時間まで血液検体を採取した。

Repotrectinib 及び総放射能の PK パラメータは、標準的なノンコンパートメント法により算出した。血漿中、並びに全血及び血漿中の総放射能の PK パラメータとして以下を算出した。

- AUC_{inf}
- AUC_{last}
- C_{max}
- T_{max}
- λ_z
- $t_{1/2}$
- CL/F

- V_z/F
- 血漿中総放射能の AUC_{inf} に対する血漿中 Repotrectinib の AUC_{inf}（血漿中 Repotrectinib／総放射能比）
- 血漿中総放射能の AUC_{inf} に対する全血中総放射能の AUC_{inf}（血液／血漿比）

また、パート B では尿中 Repotrectinib 濃度、総放射能濃度及び代謝物プロファイルの測定、並びに同定のため、Day 44 まで尿及び糞検体を採取した。尿中総放射能の PK パラメータとして以下を算出し、腎クリアランスも検討した。

- 尿中排泄量
- 累積放射能濃度の尿中排泄量
- 尿中排泄率
- 累積放射能濃度の尿中排泄率

糞中総放射能の PK パラメータとして以下を算出した。

- 糞中排泄量
- 累積糞中排泄量
- 糞中排泄率
- 累積糞中排泄

さらに、血漿中、尿中及び糞中における Repotrectinib の代謝物プロファイル並びに代謝物の化学構造が検討された。

3.1.11 統計手法

3.1.11.1 被験者数の設定

被験者数の設定に関する正式な統計学的評価は実施していない。本試験で選択した被験者数はヒトでの放射性標識の試験で一般的であり、本試験の目的を達成するのに十分であると考えられた。本試験の両パートで 6 例以上の被験者が評価可能となるよう、本試験では最大で 8 例を組み入れ、単一群として評価することとした。

3.1.11.2 安全性

安全性解析対象集団は、Repotrectinib が投与された全ての被験者とした。

本試験で発現した全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.0 を用いてコード化した。全ての有害事象を一覧表に示し、一覧表にはデータベースに記録されたデータに加えて、発現時期及び持続期間を含めた（発現時期は TEAE のみ初回投与時から算出した）。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG の全てのパラメータを一覧表に示した。

3.1.11.3 薬物動態

PK 解析対象集団は、Repotrectinib が 1 回以上投与され、評価可能な PK データを有する全ての被験者とした。全ての濃度データを一覧に示し、PK パラメータ記述的に要約した。推測統計に基づく正式な解析は実施しなかった。

3.1.12 結果

3.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には 7 例が組み入れられ、Repotrectinib の投与を受けた。全 7 例が計画通りに試験を完了した。

本試験では男性被験者のみを組み入れ、被験者の年齢の平均値は 37.6 歳（範囲：23～55 歳）であった。人種では白人（5 例、71.4%）が多く、民族では 6 例（85.7%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

3.1.12.2 曝露の状況

全ての被験者は治験実施計画書に従って Repotrectinib の投与を受けた。パート A では、Day 1 に臨床用カプセル製剤を用いて Repotrectinib 160 mg を単回経口投与し、その約 1 時間 45 分後に約 500 nCi の[^{14}C]-放射性標識を含有する[^{14}C]-Repotrectinib 100 µg を 15 分かけて点滴静注した。パート B では、約 100 µCi の[^{14}C]-放射性標識を含有する[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg を経口懸濁液として単回投与した。嘔吐が認められた被験者はいなかった。

実際に投与された[^{14}C]-Repotrectinib の平均値（範囲）は、静脈内投与用及び経口懸濁液でそれぞれ 90.81 µg（86.21～95.14 µg）及び 164.86 mg（163～167 mg）であり、その放射能量はそれぞれ 468.81 nCi（445.08～491.16 nCi）及び 110.14 µCi（109～111 µCi）であった。

3.1.12.3 安全性

健康成人被験者を対象とした本試験では、いずれの用量においても忍容性はおおむね良好であった。試験期間中に重篤な有害事象（SAE）及び死亡は認められず、有害事象により試験を中止した被験者も認められなかった。パート A では 3/7 例（42.9%）で TEAE が報告され、このうちの 2 件（同一被験者で発現した味覚不全及び頭痛）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。パート B では 5/7 例（71.4%）で TEAE が報告され、このうちの 2 件（2 例で発現した味覚不全）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。報告された TEAE の重症度は全て軽度であり、試験終了時までに消失した。臨床検査値、バイタルサイン、ECG 又は身体所見に臨床的に重要な異常は認められなかった。全体として、健康成人被験者に Repotrectinib の経口カプセル製剤 160 mg を投与した後に[^{14}C]-Repotrectinib 100 µg（約 500 nCi）を静脈内投与したとき又は経口懸濁液 160 mg（約 100 µCi の[^{14}C]-Repotrectinib を含む）を単回投与したときの忍容性が確認された。

3.1.12.4 薬物動態

約 500 nCi の[^{14}C]-放射性標識を含有する[^{14}C]-Repotrectinib を 100 μg の用量で単回静脈内投与したとき、[^{14}C]-Repotrectinib の血漿中濃度は静脈内投与が終了した 0.25 時間で最高となった。カプセル製剤を経口投与したときの吸収は速やかであり、T_{max} の中央値は投与後 2.0 時間であった。C_{max} に達した後、静脈内投与及び経口投与のいずれにおいてもその血漿中濃度は多相性に低下した。静脈内投与したとき及び経口投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 32.5 時間及び 36.2 時間であった。

Repotrectinib 160 mg（40 mg カプセル× 4）を単回経口投与したときの AUC_{inf} に基づく絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 45.7%であり、中等度であると考えられた。

[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg を経口懸濁液として単回投与したとき、速やかに吸収され、血漿中での T_{max} の中央値は 1.50 時間であった。C_{max} に達した後、Repotrectinib の血漿中濃度は多相性に低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 40.9 時間であった。血漿中及び全血中の総放射能の T_{max} はいずれも Repotrectinib と同程度であり、T_{max} の中央値はそれぞれ投与後 1.50 及び 1.25 時間であった。血漿中総放射能は多相性に低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 42.2 時間であった。全血中総放射能の $t_{1/2}$ は対象となった 2 例からの定量可能なデータが限られていたため算出できなかった。

血漿中総放射能の AUC_{inf} に対する血漿中 Repotrectinib の AUC_{inf} の幾何平均値比は 0.733 であり、循環血中に代謝物が存在することが示唆された。

投与後 168 時間までの尿中排泄率の幾何平均値は 0.686%であった。排泄物中の放射能総回収率の平均値は投与量の 93.7%であった。最終採取期間までに、投与量の 88.8%が糞中に、4.84%が尿中に回収された。

Repotrectinib の未変化体に加え、循環血中の代謝物として M1/M3［Repotrectinib のグルクロン酸抱合体（+O、+2H）］、M2（Repotrectinib の水酸化体のグルクロン酸抱合体）、M5 及び M9（Repotrectinib の水酸化体）が認められた。循環血中の総薬物関連放射能の 10%を超える代謝物はなかった。検出された全ての代謝物は、ラット又はカニクイザルに経口投与したときに既に検出されていたものであり、ヒトに特有の代謝物は認められなかった。

3.1.13 結論

<u>安全性</u>

- SAE 及び死亡は認められず、有害事象により試験を中止した被験者も認められなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に重要な異常は認められなかった。
- パート A において、経口カプセル剤を投与した後[14C]-Repotrectinib を静脈内投与したとき、3/7 例（42.9%）で TEAE が認められた。このうちの 2 件（同一被験者で発現した味覚不全及び頭痛）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。
- パート B では、経口懸濁剤投与後に 5/7 例（71.4%）で TEAE が認められた。このうちの 2 件（2 例で発現した味覚不全）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

- 本試験において、健康成人被験者に Repotrectinib の経口カプセル製剤 160 mg を投与した後に[14C]-Repotrectinib 100 µg（約 500 nCi）を静脈内投与するパート A 及び経口懸濁液 160 mg（約 100 µCi の[14C]-Repotrectinib を含む）を単回投与するパート B での忍容性が確認された。

<u>薬物動態</u>

- パート A において、約 500 nCi の[^{14}C]-放射性標識を含有する[^{14}C]-Repotrectinib を 100 µg を単回静脈内投与したとき、T_{max} の中央値は静脈内投与が終了した 0.25 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 32.5 時間であった。
- パート A において、カプセル製剤を経口投与したときの Repotrectinib の T_{max} の中央値は 2.0 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 36.2 時間であった。
- パート B において、[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg の懸濁液剤を単回経口投与したとき、Repotrectinib の血漿中濃度の T_{max} の中央値は 1.50 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 40.9 時間であった。
- パート B において、血漿中及び全血中の総放射能の T_{max} の中央値はそれぞれ 1.50 及び 1.25 時間と同程度であったことから、血漿中及び全血中の総放射能の T_{max} は、いずれも Repotrectinib の T_{max} と同程度と考えられた。
- 血漿中総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 42.2 時間であった。全血中総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値は定量可能なデータが限られていたため算出できなかった。
- 血漿中総放射能に対する血漿中 Repotrectinib の AUC_{inf} の幾何平均値比は 0.733 であり、循環血中に代謝物が存在することが示唆された。
- 投与 48 時間後までの血液／血漿中濃度比（平均値）は 0.549～0.795 であり、赤血球への放射能の分布は限定的であることが示唆された。
- 尿中及び糞中の総放射能回収率の平均値は 93.7%であった。主な排泄経路は糞中排泄であり、投与量の平均 88.8%が糞中に、4.84%が尿中に回収された。
- 循環血中代謝物として、M1/M3［Repotrectinib のグルクロン酸抱合体（+O、+2H）］、M2（Repotrectinib の水酸化体のグルクロン酸抱合体）、M5 及び M9（Repotrectinib の水酸化体）が認められた。
- 循環血中の総薬物関連放射能の 10%を超える代謝物はなく、ヒトに特有の代謝物も認められなかった。

3.2 TPX-0005-10 試験（参考資料：M5.3.3.4-1）

3.2.1 試験の標題

A Phase 1, Two-part, Open-label, Fixed-sequence Study to Assess the Effects of Itraconazole and Rifampin on the Single dose Pharmacokinetics of Repotrectinib in Healthy Adult Male Subjects

3.2.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.2.3 試験期間

試験開始日：2020 年 10 月 12 日

試験終了日：2021 年 2 月 8 日

3.2.4 試験の相

第 1 相

3.2.5 目的

本試験のパート 1 の目的は以下のとおりであった。

主要目的

- 健康成人被験者を対象として、チトクローム P450（CYP）3A4 及び P-糖蛋白質（P-gp）の強い阻害剤であるイトラコナゾールの反復投与が、Repotrectinib（臨床用製剤）を単回投与したときの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康成人被験者を対象として、Repotrectinib を単独で単回投与したとき及びイトラコナゾールの反復投与と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

本試験のパート 2 の目的は以下のとおりであった。

主要目的

- 健康成人被験者を対象として、強い CYP3A4 及び P-gp 誘導剤であるリファンピシンの反復投与が、Repotrectinib を単回投与したときの PK に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康成人被験者を対象として、Repotrectinib を単独で単回投与したとき及びリファンピシンの反復投与と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.2.6 試験デザイン

本試験は 2 部構成試験であり、各パートは並行して実施した。

パート 1（イトラコナゾールが Repotrectinib に及ぼす影響）

本試験は、健康成人被験者を対象として、強い CYP3A4 及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールが、Repotrectinib を単回投与したときの PK に及ぼす影響を評価する第 1 相、非盲検、用量漸増、3 コホート試験であった。

本試験は 3 コホートの被験者に逐次投与するようデザインされた。各コホートは、第 1 期の Repotrectinib の投与から第 2 期のイトラコナゾールの初回投与までの 10 日間のウォッシュアウト期間を設けた 2 つの投与期（第 1 期及び第 2 期）で構成され、入院下での固定順序、クロスオーバー試験として実施した。

第 1 期の Day 1 に Repotrectinib を単回経口投与し、Repotrectinib の血漿中濃度測定用の血液検体は、投与前から投与後 168 時間まで採取した。

第 2 期は、Day 1 から全ての被験者にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回（QD）、11 日間連日経口投与し、Day 5 にイトラコナゾールの併用下で第 1 期と同一用量の Repotrectinib を単回経口投与した。Repotrectinib の血漿中濃度測定用の血液検体は、Day 5 の Repotrectinib の投与前から投与 168 時間後まで採取した。

用量漸増は段階的に実施することとした。各コホートの被験者には逐次的に投与が行われ、次のコホートでの投与は、前のコホートの第 2 期の Repotrectinib とイトラコナゾールを併用投与したときの安全性及び PK のデータを検討した上で決定した。したがって、コホート 2 での Repotrectinib の投与は、コホート 1 におけるイトラコナゾールとの併用時の安全性が確認されるまでは行わないこととした（治験責任医師は、治験依頼者と協議の上、少なくとも併用投与後 120 時間までの安全性データ及び 48 時間までの PK データを評価した）。また、コホート 3 での Repotrectinib の投与は、コホート 1 及び 2 における併用投与時の安全性が確認されるまでは行わないこととした（治験責任医師は、治験依頼者と協議の上、コホート 1 及び 2 の少なくとも併用投与後 96 時間までの安全性データを評価した）。なお、コホート 3 の被験者に対しては、コホート 1 及び 2 でイトラコナゾールとの併用投与で安全であると判断された最高用量の Repotrectinib を投与する計画とした。コホート 1 の第 2 期に 80 mg の Repotrectinib を投与した後、治験責任医師及び治験依頼者は、コホート 1 から得られた全ての利用可能な安全性及び忍容性に関するデータ（少なくとも併用投与後 168 時間まで）及び PK データ（併用投与後 144 時間まで）をレビューした結果、コホート 2 及び 3 の被験者には同じ用量（80 mg）の Repotrectinib を投与することが決定された。その結果、パート 1 では全ての被験者に 80 mg の Repotrectinib が投与され、増量は行わなかった。

パート 2（リファンピシンが Repotrectinib に及ぼす影響）

本試験は、健康成人被験者を対象として、強い CYP3A4 及び P-gp 誘導剤であるリファンピシンが単回投与時の Repotrectinib の PK に及ぼす影響を評価することを目的とした第 1 相、非盲検、2 期、入院、固定順序、クロスオーバー試験であった。

本試験は 2 つの投与期（第 1 期及び第 2 期）から構成され、各投与期の間に 10 日間のウォッシュアウト期間を設け、4 例の先行投与群で投与を開始した。

第 1 期の Day 1 に Repotrectinib 160 mg を単回経口投与し、Repotrectinib の血漿中濃度測定用の血液検体は、投与前から投与後 168 時間まで採取した。

第 2 期では、Day 1 から全ての被験者にリファンピシン 600 mg を QD、14 日間連日経口投与し、Day 8 にリファンピシンの併用下で Repotrectinib 160 mg を単回経口投与した。Repotrectinib の血漿中濃度測定用の血液検体は、Day 8 の Repotrectinib の投与前から投与 168 時間後まで採取した。

被験者への投与は段階的に実施した。安全性を確認するため、まず 4 例で投与を開始し、その後、残りの 10 例に投与することとした。具体的には、先行して投与した 4 例における Repotrectinib とリファンピシンの併用投与後少なくとも 96 時間までの安全性データを治験責任医師がレビューし、治験依頼者と協議した上で、残りの被験者への投与の可否を決定することとした。この 96 時間中に先行して投与した 4 例中 2 例以上に治験薬と関連のある Grade 2 以上の肝毒性が発現した場合には、残りの 10 例への投与を実施しないこととした。最初の 4 例の安全性データをレビューした後、治験責任医師は治験依頼者と協議した結果、残りの 10 例にも同じ用量（160 mg）の Repotrectinib を投与することが決定された。その結果、パート 2 では全ての被験者に同じ用量である 160 mg の Repotrectinib が投与された。

3.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験のパート 1 に 16 例及びパート 2 に 14 例の合計 30 例を組み入れた。全 30 例が試験を完了し、PK 及び安全性の解析対象となった。

3.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準は以下のとおりであった。

- 成人男性
- スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下
- 体重が 50 kg 超
- 体格指数（BMI）が 18.0～30.5 kg/m^2

本試験に組み入れられた全ての被験者は、全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない、健康な被験者であると治験責任医師が判断した。

3.2.9 治験薬及び投与方法

3.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Repotrectinib は経口投与用の 40 mg カプセル剤として、イトラコナゾールは 10 mg/mL 経口液剤として、リファンピシンは経口投与用の 300 mg カプセル剤として供給された。

パート 1

投与 A：第 1 期の Day 1（0 時間）に、全ての被験者に Repotrectinib 80 mg（40 mg カプセル× 2）を単回経口投与した。

投与 B：第 2 期では、全ての被験者にイトラコナゾール 200 mg（10 mg/mL の経口液剤 20 mL）を QD、11 日間反復経口投与し、Day 5（0 時間）に Repotrectinib 80 mg（40 mg カプセル× 2）を併用投与した。

パート 1 での各被験者の総参加期間は、ウォッシュアウト期間を含めて 22 日間であった。

パート 2

投与 C：第 1 期の Day 1（0 時間）に、全ての被験者に Repotrectinib 160 mg（40 mg カプセル× 4）を単回経口投与した。

投与 D：第 2 期では、全ての被験者にリファンピシン 600 mg（300 mg カプセル× 2）を QD、14 日間反復経口投与し、Day 8（0 時間）に Repotrectinib 160 mg（40 mg カプセル× 4）を併用投与した。

パート 2 での各被験者の総参加期間は、ウォッシュアウト期間を含めて 25 日間であった。

3.2.10 評価項目

3.2.10.1 安全性

本試験の安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 有害事象
- 12 誘導心電図（ECG）
- 呼吸数
- 体温
- 起立時のバイタルサイン測定（血圧及び脈拍数）
- 臨床検査値
- 身体所見

3.2.10.2 薬物動態

Phoenix® WinNonlin® Version 8.1 を用いて、ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した。

- 0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_t）
- 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 最終定量可能時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（T_{max}）
- 消失速度定数（K_{el}）
- 半減期の比として K_{el} が算出された期間（K_{el} Span Ratio）
- 半減期（$t_{1/2}$）
- 経口クリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）

3.2.11 統計手法

3.2.11.1 被験者数の設定

本試験の被験者数は経験的に設定しており、統計学的検出力計算に基づくものではない。30 例（パート 1：16 例、パート 2：14 例）という被験者数は、相互作用として阻害（パート 1）又は誘導（パート 2）が認められた場合、その程度について信頼性の高い推定値を得るのに十分であると考えられた。

3.2.11.2 安全性

安全性解析には本試験に組み入れられ、Repotrectinib が投与された全ての被験者を含めた。

本試験で発現した全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.1 を用いてコード化した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約表には、TEAE を発現した被験者数及び発現しなかった被験者数を含め、投与群別に被験者数に対する割合として示した。また、TEAE の件数も集計した。臨床検査値、ECG、バイタルサイン及び起立時バイタルサインパラメータについては評価時点及び投与別に記述統計量を示した。これらの安全性パラメータについてはベースラインからの変化も要約した。

3.2.11.3 薬物動態

本試験のパート 1 においてイトラコナゾール 200 mg の併用下で Repotrectinib 80 mg を投与したとき（投与 B）と Repotrectinib 80 mg を単独で投与したとき（投与 A）の曝露量を比較するため、及びパート 2 においてリファンピシン 600 mg の併用下で Repotrectinib 160 mg を投与したとき（投与 D）と Repotrectinib 160 mg を単独で投与したとき（投与 C）の曝露量を比較するため、自然対数変換した Repotrectinib の各 PK パラメータ（AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max}）について、SAS® PROC MIXED を用いた

分散分析（ANOVA）が実施された。ANOVA モデルはパートごとに別々に実行し、治療を固定効果、被験者を変量効果として含めた。統計学的な比較で報告した幾何最小二乗平均値（LSM）は、ANOVA からの累乗 LSM であり、LSM の比は ANOVA 解析で得られた投与群間の LSM の累乗差から算出した。AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比は、Repotrectinib の単独投与に対する割合（%）で示した。2 つの片側検定と同様に、比の 90%信頼区間（CI）は、投与群間の LSM の差について得られた CI を累乗することにより求め、CI は Repotrectinib の単独投与に対する割合（%）で示した。

3.2.12 結果

3.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には全体で 30 例が組み入れられ、全 30 例が試験を完了した。このうち、本試験のパート 1 では合計 16 例が治験実施計画書に従って全ての治験薬の投与を受け、全 16 例がパート 1 を完了した。また、本試験のパート 2 では合計 14 例が治験実施計画書に従って全ての治験薬の投与を受け、全 14 例がパート 2 を完了した。

パート 1、パート 2 とも被験者は全員が男性であり、人種ではパート 1、パート 2 ともに白人が多かった［パート 1：12 例（75.0%）、パート 2：13（92.9%）］。また、被験者の年齢の平均値はパート 1 で 40.8 歳（範囲：26～53 歳）、パート 2 で 38.9 歳（範囲：22～52 歳）であった。

3.2.12.2 曝露の状況

全ての治験薬は、治験実施施設スタッフの監督下で投与された。本試験のパート 1 では合計 16 例が、本試験のパート 2 では合計 14 例が治験実施計画書に従って全ての治験薬の投与を受けた。

3.2.12.3 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象（SAE）及び有害事象による投与中止は認められなかった。

パート 1 では、10 例（62.5%）に TEAE が認められた。認められた TEAE の多くは、Repotrectinib 80 mg の投与後に発現した。TEAE は全て Grade 1 であった。最も多く報告された TEAE は口の感覚鈍麻であり、4 例（25.0%）に認められた。Repotrectinib と関連のある TEAE は 6 例（37.5%）に認められた（味覚消失、無力症、胃食道逆流性疾患、心拍数増加、知覚過敏、口の感覚鈍麻、起立性低血圧、腫脹及び味覚障害）。イトラコナゾールと関連のある TEAE は 1 例（6.3%）に排便回数増加が認められた。

パート 2 では、9 例（64.3%）に TEAE が認められた。認められた TEAE の多くは、Repotrectinib 160 mg の投与後に発現した。TEAE の大部分は Grade 1 であった。最も多く報告された TEAE は便秘であり、5 例（35.7%）に認められた。Repotrectinib と関連のある TEAE（浮動性めまい、悪心、咳嗽、咽喉絞扼感、便秘、口の感覚鈍麻、腹部膨満、味覚不全、舌不快感、咽喉乾燥、心拍数増加、口の錯感覚及び口渇）は 9 例（64.3%）に認められ、リファンピシンと関連のある TEAE（上腹部痛）

は 1 例（7.1%）に認められた。また、両薬剤と関連のある 2 件の TEAE（筋肉痛及び筋力低下）が 1 例（7.1%）に認められた。

本試験のパート 1 又はパート 2 では、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体所見に関して、被験者の安全性の観点から特筆すべき所見は認められなかった。

3.2.12.4 薬物動態

本試験のパート 1 において、イトラコナゾール 200 mg の併用下で Repotrectinib 80 mg を投与したとき（投与 B）及び Repotrectinib 80 mg を単独で投与したとき（投与 A）の PK パラメータを Table 3.2.12.4-1 に示す。

Table 3.2.12.4-1: イトラコナゾール 200 mg の併用下で Repotrectinib 80 mg を投与したとき（投与 B）と Repotrectinib 80 mg を単独で投与したとき（投与 A）の PK パラメータの比較
＜TPX-0005-10 試験（パート 1）- PK Parameter Population -＞

	Treatment A 80 mg Repotrectinib Alone (Reference)		Treatment B 80 mg Repotrectinib + 200 mg Itraconazole (Test)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% CI	Intra-subject CV%
AUC_t (ng*hr/mL)	5755.2	16	36302	16	630.77	573.74 - 693.48	15.38
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	6281.9	16	43277	16	688.92	625.57 - 758.68	15.66
C_{max} (ng/mL)	271.8	16	726.6	16	267.38	231.54 - 308.77	23.54

Treatment A: 80 mg repotrectinib (2 x 40 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 of Period 1
Treatment B: 200 mg itraconazole (20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered QD for 11 days with 80 mg repotrectinib (2 x 40 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 5 of Period 2
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.
n = Number of observations used in the analysis
Source: M5.3.3.4-1 TPX-0005-10 CSR, Table 14.2.1.17

イトラコナゾール 200 mg を QD の併用下で Repotrectinib 80 mg を投与したときの AUC_t、AUC_{inf}及び C_{max} の幾何平均値比（GMR）は、Repotrectinib 80 mg を単独で投与したときと比較して、それぞれ 630.77%（90% CI：573.74%～693.48%）、688.92%（90% CI：625.57%～758.68%）及び 267.38%（90% CI：231.54%～308.77%）であった。

本試験のパート 2 において、リファンピシン 600 mg の併用下で Repotrectinib 160 mg を投与したとき及び Repotrectinib 160 mg を単独で投与したときの PK パラメータを Table 3.2.12.4-2 に示す。

Table 3.2.12.4-2: **リファンピシン 600 mg の併用下で Repotrectinib 160 mg を投与したとき（投与 D）と Repotrectinib 160 mg を単独で投与したとき（投与 C）の PK パラメータの比較**
＜TPX-0005-10 試験（パート 2）- PK Parameter Population -＞

	Treatment C 160 mg Repotrectinib Alone (Reference)		Treatment D 160 mg Repotrectinib + 600 mg Rifampin (Test)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% CI**	**Intra-subject CV%**
AUC_t (ng*hr/mL)	11750	14	987.50	14	8.40	7.29 - 9.69	21.49
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	12457	14	1045.6	14	8.39	7.28 - 9.67	21.43
C_{max} (ng/mL)	547.4	14	114.7	14	20.94	17.99 - 24.38	23.01

Treatment C: 160 mg repotrectinib (4 x 40 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 of Period 1
Treatment D: 600 mg rifampin (2 x 300 mg capsules) administered QD for 14 days with 160 mg repotrectinib (4 x 40 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 8 of Period 2
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.
n = Number of observations used in the analysis
Source: M5.3.3.4-1 TPX-0005-10 CSR, Table 14.2.1.18

リファンピシン 600 mg を QD の併用下で Repotrectinib 160 mg を投与したときの AUC_t、AUC_{inf}及び C_{max} の GMR は、Repotrectinib 160 mg を単独で投与したときと比較して、それぞれ 8.40%（90% CI：7.29%～9.69%）、8.39%（90% CI：7.28%～9.67%）及び 20.94%（90% CI：17.99%～24.38%）であった。

3.2.13 結論

安全性

- 本試験のパート 1 では、健康成人被験者を対象として、全ての被験者が試験を完了したことから、Repotrectinib を単独で単回投与したとき及びイトラコナゾールの反復投与と併用したときの忍容性は良好であると考えられた。
- 本試験のパート 2 では、健康成人被験者を対象として、全ての被験者が試験を完了したことから、Repotrectinib を単独で単回投与したとき及びリファンピシンの反復投与と併用したときの忍容性は良好であると考えられた。

薬物動態

- イトラコナゾール併用下で Repotrectinib 80 mg を投与したときの AUC_t、AUC_{inf}及び C_{max} の GMR は、Repotrectinib 80 mg を単独で投与したときと比較して、それぞれ 630.77%（90% CI：573.74%～693.48%）、688.92%（90% CI：625.57%～758.68%）及び 267.38%（90% CI：231.54%～308.77%）であった。
- リファンピシン併用下で Repotrectinib 160 mg を投与したときの AUC_t、AUC_{inf}及び C_{max} の GMR は、Repotrectinib 160 mg を単独で投与したときと比較して、それぞれ 8.40%（90% CI：7.29%～9.69%）、8.39%（90% CI：7.28%～9.67%）及び 20.94%（90% CI：17.99%～24.38%）であった。
- これらの結果から、Repotrectinib を強い CYP3A 阻害剤又は誘導剤と併用投与した場合、Repotrectinib は薬物相互作用を受けやすいことが示唆された。

3.3 TPX-0005-11 試験（参考資料：M5.3.3.4-2）

3.3.1 試験の標題

Phase 1, Open-label, Randomized, Two-period, Two-treatment Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Single-dose Pharmacokinetics of Repotrectinib in Healthy Adult Males

3.3.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.3.3 試験期間

試験開始日：2020 年 12 月 21 日

試験終了日：2021 年 3 月 2 日

3.3.4 試験の相

第 1 相

3.3.5 目的

3.3.5.1 主要目的

- 健康成人被験者を対象として、高脂肪・高カロリー食摂取後に Repotrectinib を単回投与したときの薬物動態（PK）への影響を評価する。

3.3.5.2 副次目的

- 健康成人被験者を対象として、Repotrectinib を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.3.6 試験デザイン

本試験は、健康成人被験者を対象に、Repotrectinib を単回投与したときの PK に対する高脂肪・高カロリー食の影響を評価することを目的とした、非盲検、無作為化、2 期、2 投与クロスオーバー試験であった。

本試験では、初回投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した。被験者を 2 つの投与順序（AB 又は BA）のいずれかに無作為に割り付け、各投与期の間に 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。一晩（10 時間以上）絶食後の空腹時（投与 A）又は高脂肪・高カロリー食摂取開始 30 分後（投与 B）に Repotrectinib 160 mg を単回経口投与し、Repotrectinib の血漿中濃度測定用の血液検体は、投与前から投与後 168 時間まで採取した。

また、治験依頼者の判断で、中止した被験者の補充を行ってもよいこととした。

3.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験には 14 例を組み入れる計画であった。本試験に組み入れられた 14 例が試験を完了し、全 14 例を PK 及び安全性の解析対象とした。

3.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準は以下のとおりであった。

- 成人男性
- スクリーニング時の年齢が 19 歳以上 55 歳以下
- 体重が 50 kg 超
- 体格指数（BMI）が 18.0～30.5 kg/m^2

本試験に組み入れられた全ての被験者は、全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない、健康な被験者であると治験責任医師が判断した。

3.3.9 治験薬及び投与方法

3.3.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Repotrectinib は経口投与用の 40 mg カプセル剤として供給された。

投与方法は以下のとおりとした。

投与 A：一晩（10 時間以上）絶食後に Repotrectinib 160 mg（40 mg カプセル× 4）を経口投与

投与 B：高脂肪・高カロリー食摂取開始 30 分後に Repotrectinib 160 mg（40 mg カプセル× 4）を経口投与

各投与期は約 7 日間で 2 期とした。各被験者の総参加期間は、Repotrectinib の各投与間の 14 日間のウォッシュアウト期間を含めて約 22 日間であった。

3.3.10 評価項目

3.3.10.1 安全性

本試験の安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 有害事象
- 12 誘導心電図（ECG）
- 呼吸数
- 体温
- 起立時のバイタルサイン測定（血圧及び脈拍数）
- 臨床検査値
- 身体所見

3.3.10.2 薬物動態

Phoenix® WinNonlin® Version 8.1 を用いて、ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した。

- 0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_t）

- 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 最終定量可能時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（T_{max}）
- 薬物投与から吸収開始までのラグタイム（T_{lag}）
- 消失速度定数（K_{el}）
- 消失半減期の比として K_{el} が算出された期間（K_{el} Span Ratio）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 経口クリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）

3.3.11 統計手法

3.3.11.1 被験者数の設定

本試験で想定される被験者内変動（CV%）を Repotrectinib の AUC に対して 10%、$\alpha = 0.05$ と仮定した場合、被験者数が 12 例であれば、曝露量（AUC_{inf}）の 30%の変化を 90%超の検出力で検出することが可能と考えられた。被験者の脱落の可能性も考慮し、14 例の被験者を組み入れることとした。

3.3.11.2 安全性

全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.1 を用いてコード化した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約表には、TEAE を発現した被験者数及び発現しなかった被験者数を含め、投与群別に被験者数に対する割合として示した。また、TEAE の件数も集計した。臨床検査値、ECG、バイタルサイン及び起立時バイタルサインパラメータについては評価時点及び投与別に記述統計量を示した。これらの安全性パラメータのベースラインからの変化も要約した。

3.3.11.3 薬物動態

SAS® PROC MIXED を用いて、Repotrectinib 160 mg を食後及び空腹時に投与したときの曝露量を比較するため、自然対数変換した Repotrectinib の各 PK パラメータ（AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max}）について、分散分析（ANOVA）を実施した。ANOVA モデルでは、投与順序、投与及び期間を固定効果、投与順序内に含まれる被験者を変量効果とした。統計学的な比較で報告した幾何最小二乗平均値（LSM）は、ANOVA からの累乗 LSM であり、LSM の比は ANOVA 解析で得られた投与群間の LSM の累乗差から算出した。AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比（GMR）は、対照である空腹時投与に対する割合（%）で示した。2 つの片側検定と同様に、比の 90%信頼区間（CI）は、投与群間の LSM の差について得られた CI を累乗することにより求め、CI は対照である空腹時投与に対する割合（%）で示した。

3.3.12 結果

3.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には 14 例が組み入れられて無作為化され、全 14 例が治験実施計画書に従って試験を完了した。

被験者は全員が男性であり、人種については全体（投与順序 AB 及び BA）では黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6 例（42.9%）、白人が 8 例（57.1%）であった。また、全体の被験者の年齢の平均値は 36.1 歳（範囲：22～55 歳）であった。

3.3.12.2 曝露の状況

治験薬は治験実施施設スタッフの監督下で投与された。本試験では合計 14 例が治験実施計画書に従って治験薬の投与を受けた。

3.3.12.3 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象（SAE）及び有害事象による投与中止は認められなかった。

全体では、8 例（57.1%）に TEAE が認められ、その大半は Grade 1 であった。最も多く報告された TEAE は、口の感覚鈍麻及び口の錯感覚であった。8 例（57.1%）で認められた TEAE はいずれも治験薬と関連ありと判断された。

投与 A（空腹時投与）では、6 例（42.9%）に TEAE が認められ、その重症度は全て Grade 1 であった。発現割合が高かった SOC 別の TEAE は「胃腸障害」及び「神経系障害」であり、PT 別では口の感覚鈍麻であった。6 例（42.9%）で認められた TEAE はいずれも治験薬と関連ありと判断された。

投与 B（食後投与）では、7 例（50.0%）に TEAE が認められ、その大半は Grade 1 であった。発現割合が高かった SOC 別の TEAE は「胃腸障害」及び「神経系障害」であり、PT 別では口の感覚鈍麻であった。7 例（50.0%）で認められた TEAE はいずれも治験薬と関連ありと判断された。

本試験では、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体所見に関して、被験者の安全性の観点から特記すべき所見は認められなかった。

3.3.12.4 薬物動態

高脂肪・高カロリー食摂取後に Repotrectinib 160 mg を投与したとき（投与 B）又は空腹時に Repotrectinib 160 mg を投与したとき（投与 A）の Repotrectinib の PK パラメータを Table 3.3.12.4-1 に示す。

Table 3.3.12.4-1: 高脂肪・高カロリー食摂取後に Repotrectinib 160 mg を投与したとき（投与 B）と空腹時に Repotrectinib 160 mg を投与したとき（投与 A）の Repotrectinib の PK パラメータの比較
＜TPX-0005-11 試験 - PK Parameter Population -＞

	Treatment A 160 mg Repotrectinib (Fasting) - (Reference)		Treatment B 160 mg Repotrectinib (Fed) - (Test)				
Parameter	**Geometric LSMs**	**n**	**Geometric LSMs**	**n**	**GMR (%)**	**90% CI**	**Intra-subject CV%**
AUC_t (ng*hr/mL)	9970.5	14	16189	14	162.36	141.28 - 186.59	20.87
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	10707	14	16721	14	156.17	136.76 - 178.34	19.90
C_{max} (ng/mL)	498.2	14	1240	14	248.93	209.83 - 295.32	25.78

Treatment A: 160 mg repotrectinib (4 x 40 mg capsules) administered following an overnight fast of at least 10 hours.
Treatment B: 160 mg repotrectinib (4 x 40 mg capsules) administered 30 minutes after the start of high-fat, high-calorie meal.
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.
n = Number of observations used in the analysis
Source: M5.3.3.4-2 TPX-0005-11 CSR, Table 14.2.1.9

高脂肪・高カロリー食摂取後に Repotrectinib 160 mg を投与したときの AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR は、空腹時に Repotrectinib 160 mg を投与したときと比較して、それぞれ 162.36%（90% CI：141.28%～186.59%）、156.17%（90% CI：136.76%～178.34%）及び 248.93%（90% CI：209.83%～295.32%）であった。GMR を指標とした場合、高脂肪・高カロリー食摂取後では空腹時投与と比較して Repotrectinib の総曝露量（AUC_t 及び AUC_{inf} に基づく）は約 56%～62%高く、最高曝露量（C_{max} に基づく）は約 149%高かった。

被験者内変動（CV%）は、AUC_t 及び AUC_{inf} で約 20%～21%、C_{max} で約 26%であった。

3.3.13 結論

安全性

- 健康成人被験者を対象に空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に Repotrectinib を単回投与したときの忍容性は、全ての被験者が試験を完了したことから、良好と考えられた。

薬物動態

- 高脂肪・高カロリー食摂取後に Repotrectinib 160 mg を投与したときの AUC_t、AUC_{inf}及び C_{max} の GMR は、空腹時に Repotrectinib 160 mg を投与したときと比較して、それぞれ 162.36%（90% CI ： 141.28% ～ 186.59%）、156.17%（90% CI ： 136.76% ～ 178.34%）及び 248.93%（90% CI：209.83%～295.32%）であった。GMR を指標とした場合、高脂肪・高カロリー食摂取後では空腹時投与と比較して Repotrectinib の総曝露量（AUC_t及び AUC_{inf}に基づく）は約 56%～62%高く、最高曝露量（C_{max} に基づく）は約 149%高かった。また、T_{max} の中央値は、空腹時投与では 2.0 時間であったが高脂肪・高カロリー食摂取後投与では 5.0 時間となった。

4 臨床薬力学（PD）試験

該当なし。

5 有効性及び安全性試験

5.1 TPX-0005-01 試験（TRIDENT-1 試験）［第 1 相パート］（評価資料：M5.3.5.2-1、M5.3.5.2-2）

5.1.1 試験の標題

Phase 1/2, Open-label, Multi-center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements

5.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 4 施設、韓国の 3 施設及びオーストラリアの 1 施設

5.1.3 試験期間

試験開始日：2017 年 2 月 27 日

試験終了日：2022 年 12 月 19 日（2023 年 8 月 15 日付け CSR Addendum 01 のためのデータカットオフ日）

［本試験の第 1 相パートは試験の目的を達成し、完了しているが、2022 年 12 月 19 日時点で 7 例が投与を継続中である。］

5.1.4 試験の相

第 1/2 相（第 1 相パートの結果のみ）

5.1.5 目的

5.1.5.1 主要目的

- ROS1、NTRK1～3 又は ALK 遺伝子再構成を有する進行固形悪性腫瘍の成人患者に Repotrectinib を投与したときの Cycle 1 における用量制限毒性（DLT）を検討する。
- ROS1、NTRK1～3 又は ALK 遺伝子再構成を有する進行固形悪性腫瘍の成人患者における、Repotrectinib の最大耐量（MTD）を検討する。
- ROS1、NTRK1～3 又は ALK 遺伝子再構成を有する進行固形悪性腫瘍の成人患者における、Repotrectinib の生物学的有効用量及び第 2 相試験の推奨用量（RP2D）を決定する。

5.1.5.2 副次目的

- ROS1、NTRK1～3 又は ALK 遺伝子再構成を有する進行固形癌患者を対象に、各種用量での Repotrectinib の安全性及び忍容性を評価する。
- 単回及び反復投与時の Repotrectinib の薬物動態（PK）プロファイルを評価する。

- Repotrectinib の PK に及ぼす食事の影響を検討する。
- ROS1、NTRK1～3 又は ALK 遺伝子再構成を有する進行固形癌患者を対象に、盲検下独立中央判定（BICR）の評価による予備的な奏効率（ORR）及び臨床的有用率（CBR）を検討する。
- ミダゾラムをプローブ基質として、Repotrectinib の CYP3A 誘導作用を検討する。

5.1.6 試験デザイン

本試験の第 1 相パートは以下で構成された。

- 第 1a 相用量漸増（改変空腹条件下）
- 第 1b 相食事の影響
- 第 1c 相用量漸増（食後）
- ミダゾラムとの薬物相互作用（DDI）サブスタディ

第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相

本試験の第 1a 相は、ROS1 融合遺伝子陽性、NTRK1～3 融合遺伝子陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした用量漸増コホートにおいて、単独投与時の Repotrectinib の MTD 及び／又は RP2D を決定するためにデザインされた。標準的な 3 + 3 デザインを計画し、コホートの最初の 3 例に DLT が認められた場合、最大で 3 例の追加を必要とした。コホートが予備的な有効性を示し、被験者に治療量以下の用量が投与される可能性がない場合に限り、RP2D の選択に必要な PK、安全性及び有効性データをさらに収集するため、該当するコホートへの追加の組入れを許容した。6 つのコホート（用量レベル 1～6）では、約 3～6 例の評価可能な被験者を対象に 40 mg、80、160 及び 240 mg を 1 日 1 回（QD）、並びに 160 及び 200 mg を 1 日 2 回（BID）の改変空腹条件下で投与した。Day −3 に導入期の単回投与を行い、導入期の単回投与から Cycle 1 Day 1 までの期間に治験薬は投与されなかった。

第 1b 相では、最初の 3 用量（用量レベル 1～3）での単回投与時の PK に対する高脂肪・高カロリー食の影響を評価した。各用量群の半数の被験者では、Cycle 0 Day −7 及び Cycle 1 Day 1 の朝に、それぞれ「食後」及び「空腹時」に Repotrectinib を投与した。各用量レベルの残りの半数の被験者では、Cycle 0 Day −7 及び Cycle 1 Day 1 の朝に、それぞれ「空腹時」及び「食後」に投与した。Cycle 0 Day −7 以降、Cycle 1 Day 1 までの期間に治験薬は投与されなかった。クロスオーバーデザインにより実施した。

本試験の第 1a 相及び第 1b 相から得られた所見、並びに全体的な予備的 PK 及び臨床データに基づき、本試験の第 1c 相では、さらに 3 つの追加投与コホート（用量レベル 7～9）を設定し、食後の Repotrectinib の用量漸増を評価する計画とした。第 1c 相では標準的な 3 + 3 デザインに従い、DLT に基づき用量が MTD を超えると判断された場合、該当するコホートで投与を継続しないこととした。

各用量レベルの漸増は、各コホート内で認められた全体的な PK、並びに予備的な安全性及び有効性データに基づいて行った。用量レベル 7 では開始用量を 120 mg QD（食後）とし、続いて用量レベ

ル 8 で 160 mg QD（食後）とした。用量レベル 9 に組み入れられた被験者は、160 mg QD（食後）で 1 週間投与し、最初の 7 日間に DLT が認められなかった場合は、用量を 160 mg BID（食後）投与に増量した。

Table 5.1.6-1: **第 1a 相用量漸増、第 1b 相食事の影響及び第 1c 相食後の用量漸増での用量レベル＜TRIDENT-1 試験（第 1 相パート）＞**

Dose Level 1	Dose Level 2	Dose Level 3	Dose Level 4	Dose Level 5	Dose Level 6	Dose Level 7	Dose Level 8	Dose Level 9
40 mg QD	80 mg QD	160 mg QD	240 mg QD	160 mg BID	200 mg BID	120 mg QD with food	160 mg QD with food	160 mg QD/BID with food

ミダゾラムとの DDI サブスタディ

Repotrectinib が CYP3A 誘導に及ぼす影響を検討するため、RP2D 決定後に PK 評価可能例 6 例以上を対象に、ミダゾラムとの薬物相互作用を検討するサブスタディが計画された。用法・用量は、Day −2 の空腹時（ミダゾラム投与 8 時間前から投与 2 時間後まで絶食）にミダゾラム 5 mg を単回経口投与し、Cycle 1 Day 1 より Repotrectinib 160 mg QD の連日投与を開始した後、Cycle 1 Day 15 に Repotrectinib 160 mg BID で投与することとされた。Cycle 1 Day 22 には、ミダゾラム 5 mg を空腹時（ミダゾラム投与 8 時間前から投与 2 時間後まで絶食）に単回投与し、同時に Repotrectinib（朝投与）を併用投与した。PK 評価のため、Day −2 と Cycle 1 Day 22 のミダゾラムの投与後最長 24 時間まで連続的に血漿検体を採取した。DDI 評価期間が終了した後は、被験者は疾患進行、許容できない毒性の発現、又は同意撤回まで治験薬の投与を継続した。Cycle 1 Day 1 から Cycle 1 Day 21 まで、及び薬物相互作用の評価終了後は、食事に関係なく Repotrectinib を服用することができた。

投与終了時（EOT）来院は、Repotrectinib の最終投与後 28 日以内に実施した。さらに、疾患進行及び生存状況を評価するため、試験中止後、死亡、追跡不能又は同意撤回まで約 3 ヵ月ごとに各被験者と電話連絡を行った。

臨床的又は画像診断に基づく疾患進行が認められた後も臨床的ベネフィットが持続していると治験責任医師が判断し、治験依頼者のメディカルモニターと協議した上で、被験者は Repotrectinib の投与を継続してもよいこととした。

5.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

第 1a 相用量漸増：12～48 例

第 1b 相食事の影響：12～48 例

第 1c 相用量漸増（食後）：約 30 例

ミダゾラム DDI サブスタディ：PK 評価可能例 6 例

組入れ及び投与例数：

第 1a 相用量漸増：44 例

第 1b 相食事の影響：28 例

第 1c 相用量漸増（食後）：21 例

ミダゾラム DDI サブスタディ：10 例を組入れ（PK 評価可能被験者 6 例が試験を完了）

5.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

診断及び主要な組入れ基準：

ROS1、NTRK1～3 又は ALK 遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌［原発性中枢神経系（CNS）腫瘍を含む；病期 IV（American Joint Committee on Cancer ver. 7）の診断が組織学的又は細胞学的に確認された 18 歳以上（又は各国の規制要件により 20 歳以上）］の男女を対象とした。過去の免疫療法（例：抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 TIM3 抗体、抗 OX40 抗体）は許容される。試験への組入れ時点で、全ての被験者は、中央検査機関での ROS1、NTRK 又は ALK 再構成の状態の確認に利用可能な保存組織検体又は de novo 組織検体を有し、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1、及び固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ver. 1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有していなければならない。脳転移の治療を受けた被験者は、全脳放射線療法から 14 日間のウォッシュアウト期間を設けなければならない。

5.1.9 治験薬及び投与方法

5.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Repotrectinib は 40 mg カプセル剤として供給された。用法・用量は、28 日を 1 サイクルとして、Repotrectinib を QD 又は BID、コホートに応じて経口投与した。第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相では、Repotrectinib の開始用量を 40 mg QD とし、その後の用量コホートを 80 mg、160 mg 及び 240 mg QD、160 mg 及び 200 mg BID、食後 120 mg 及び 160 mg QD、食後 160 mg QD/BID で投与することとした。

ミダゾラムとの DDI サブスタディでは、28 日間を 1 サイクルとして、RP2D の用量（最初の 14 日間は 160 mg QD、その後 160 mg BID に増量可能）で Repotrectinib を連日投与した。

ミダゾラムは経口シロップ剤（2 mg/mL）として供給された。Cycle 1 Day −2 及び Cycle 1 Day 22 の DDI 評価期間中にミダゾラム 5 mg を投与した。

5.1.10 評価項目

5.1.10.1 有効性

有効性評価項目は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 再構成を有する固形癌の各患者集団コホートにおける ORR 及び CBR とした。その他の評価項目は、奏効期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）及び頭蓋内病変の奏効率（IC-ORR）であった。

5.1.10.2 安全性

安全性の評価は、曝露状況、治療遵守状況、有害事象、臨床検査データ、身体所見及びバイタルサイン、ECG パラメータ、心エコー／マルチゲート（MUGA）スキャン、妊娠、併用薬及び併用処置、生存追跡調査並びに死亡の報告に基づいて行った。

安全性は、臨床検査、身体検査、ECG、バイタルサイン及び有害事象によりモニタリングした。

5.1.10.3 薬物動態

試験期間中、治験薬を投与された被験者から、Repotrectinib、ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの PK 解析用血液検体を採取した。ノンコンパートメント PK パラメータを、Phoenix® WinNonlin® 8.2.2 用いて、個々の血漿中濃度時間プロファイルから算出した。

5.1.11 統計手法

5.1.11.1 被験者数の設定

第 1 相パートは、MTD 又は RP2D を決定するための用量漸増試験であり、第 1a 相用量漸増（改変空腹条件下）、第 1b 相食事の影響、第 1c 相用量漸増（食後）の 3 段階で構成された。

第 1a 相用量漸増（改変空腹条件下）

総被験者数は必要な用量漸増の回数に依存し、各用量レベルで 3～6 例の評価可能な被験者が必要であった。

第 1b 相食事の影響

各用量レベルに 6 例を組み入れる計画であった。

第 1c 相用量漸増（食後）

最大で 5 用量レベルを評価することとした。各用量レベルに最大で 6 例の組入れを想定し、最大で約 30 例を組み入れる計画であった。

5.1.11.2 有効性

腫瘍の評価は、スクリーニング時、Cycle 2 終了時（第 1a 相では最初の Repotrectinib の投与から約 7 週間± 2 日、第 1c 相では Cycle 1 の期間が 4 週間であったことから、Repotrectinib の初回投与から 8 週間± 7 日に相当する）、Cycle 18 終了まで 2 サイクルごと（± 7 日）、その後は Cycle 36 終了まで 3 サイクルごと（± 7 日）に実施した。Cycle 36 以降は、毒性による投与延期の有無にかかわらず、PD が認められるまで 4 サイクルごと（± 7 日）に腫瘍評価を実施し、最後の画像評価から 4 週間以上が経過していた場合は EOT にも腫瘍評価を実施した。BICR の評価による画像診断に基づく PD 以外の理由で投与を中止する場合、EOT 来院時の治験薬投与中止前に、画像診断に基づく PD を評価するための EOT 腫瘍評価［コンピュータ断層撮影（CT）スキャン又は磁気共鳴画像法（MRI）、脳及び骨スキャンの MRI（該当する場合）］を実施することとした。

投与中止後、被験者が新たな癌治療を開始するか、投与中止時点で BICR により画像診断に基づく PD が確認されていない場合は同意を撤回するまで、投与中止時点でのスキャン間隔で腫瘍評価を継続した。

5.1.11.3 安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 25.0 を用いてコード化した。有害事象の Grade は CTCAE Version 4.03 に従って評価した。

有害事象の要約では、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）に焦点を当てた。TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに発現又は悪化した有害事象と定義した。

TEAE を、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、又は PT 別に、各用量レベル及び全体で要約した。SOC 及び PT 別の集計表は、全体集団で SOC は発現割合の高い順に、PT は各 SOC 内で発現割合の高い順に表示した。PT 別の集計表では、PT は全体集団で発現割合の高い順に表示した。

同一の被験者に同一 PT の有害事象が複数回発現した場合、Grade 別の集計では当該 PT で最悪 Grade の事象のみを対象として、当該 PT 及び当該 PT が属する SOC で 1 回のみカウントした。

治験薬の最終投与後 28 日以内に発現した死亡を試験期間中の死亡と定義した。

5.1.11.4 薬物動態

血漿中濃度データの要約には、PK パラメータ解析対象集団への組入れの有無にかかわらず、Repotrectinib 又はミダゾラムが 1 回以上投与され、かつ定量可能な Repotrectinib 又はミダゾラム及び／又は 1'-ヒドロキシミダゾラムの濃度が 1 回以上得られた全ての被験者のデータを含めた。

Repotrectinib、ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの濃度は、投与量、投与サイクル、投与日及び予定投与時間別に記述統計量［N（欠測値のない被験者数）、平均値、標準偏差（SD）、算術変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及びその CV］で要約した。濃度時間データの個々の平均値及び中央値プロファイルを、名目時間を用いて用量、サイクル及び日（単回投与及び反復投与）別にプロットした。中央値及び平均値のプロファイルを線形及び対数線形スケールで示した。

各被験者の PK パラメータ値を一覧にし、投与量、投与サイクル及び投与日別に記述統計量（N、算術平均値、SD、CV%、中央値、最小値及び最大値）を示した。連続 PK パラメータについては幾何平均値及び幾何 CV%を算出した。T_{max} は中央値、最小値及び最大値で示した。

食事の影響を検討するため、Day −7 と Cycle 1 Day 1 の血漿中 Repotrectinib 濃度時間データを比較した。PK パラメータの推定にはノンコンパートメント法を用いた。自然対数変換した C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf}（食後、空腹時）の値は、投与順序及び投与群を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから、調整済み平均値の差（食後-空腹時）の推定値及び対応する 90%信頼区間（CI）を算出した。

調整済み平均値の差及び差の 90% CI を累乗し、調整済み幾何平均値の比（食後／空腹時）の推定値及び比の 90% CI を求めた。

5.1.12 結果

5.1.12.1 被験者の内訳、ベースラインの人口統計学的特性

第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相の被験者の内訳を Table 5.1.12.1-1 に示す。
第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相には合計で 93 例が組み入れられ、全用量コホートで Repotrectinib が 1 回以上投与された。データカットオフ時点（2022 年 12 月 19 日）で、93 例中 7 例（7.5%）が投与を継続しており、86 例（92.5%）が投与を中止していた。投与中止の主な理由は、画像診断に基づく疾患進行（51.6%）又は臨床的な疾患進行（15.1%）であった。その他の投与中止理由は、TEAE（12.9%）、同意撤回（6.5%）、死亡（5.4%）及び治験責任医師の判断（1.1%）であった。また、データカットオフ時点では 1 例（1.1%）が長期追跡調査を継続中であった。

また、ミダゾラムとの DDI サブスタディには合計で 10 例が組み入れられ、全例に Repotrectinib 及びミダゾラムが投与された。全ての被験者［10 例（100%）］が投与を中止し、投与中止の主な理由は画像診断に基づく疾患進行（40.0%）及び同意の撤回（30.0%）であった。

Table 5.1.12.1-1: 被験者の内訳（第 1a 相用量漸増、第 1b 相食事の影響及び第 1c 相食後の用量漸増）
＜TRIDENT-1 試験（第 1 相パート）- Enrolled Analysis Set -＞

	Dose Cohort									
	40 mg QD (N=13)	80 mg QD (N=12)	160 mg QD (N=23)	240 mg QD (N=10)	160 mg BID (N=12)	200 mg BID (N=2)	120 mg QD with Food (N=3)	160 mg QD with Food (N=6)	160 mg QD/BID with Food (N=12)	Total (N=93)
Number of Subject Enrolled, n (%)	13 (100)	12 (100)	23 (100)	10 (100)	12 (100)	2 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)	93 (100)
Number of Subject Dosed, n (%)	13 (100)	12 (100)	23 (100)	10 (100)	12 (100)	2 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)	93 (100)
Number of Subjects Ongoing on Treatment, n (%)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0	2 (16.7)	0	1 (33.3)	0	2 (16.7)	7 (7.5)
Number of Subjects who Discontinued Study Treatment, n (%)	12 (92.3)	12 (100)	22 (95.7)	10 (100)	10 (83.3)	2 (100)	2 (66.7)	6 (100)	10 (83.3)	86 (92.5)
Reasons for Treatment Discontinuation, n (%)										
Clinical Disease Progression	1 (7.7)	3 (25.0)	5 (21.7)	1 (10.0)	3 (25.0)	0	0	0	1 (8.3)	14 (15.1)
Radiographic Disease Progression	6 (46.2)	9 (75.0)	11 (47.8)	6 (60.0)	5 (41.7)	1 (50.0)	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (41.7)	48 (51.6)
Adverse Event	0	0	4 (17.4)	1 (10.0)	1 (8.3)	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)	12 (12.9)
Investigator Decision	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Withdrawal of Consent	3 (23.1)	0	1 (4.3)	1 (10.0)	1 (8.3)	0	0	0	0	6 (6.5)
Death	1 (7.7)	0	1 (4.3)	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)	5 (5.4)
Number of Subjects in Long-Term Follow Up, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (1.1)
Number of Subjects who Discontinued the Study, n (%)	12 (92.3)	12 (100)	22 (95.7)	10 (100)	10 (83.3)	2 (100)	2 (66.7)	5 (83.3)	10 (83.3)	85 (91.4)

	Dose Cohort									
	40 mg QD (N=13)	**80 mg QD (N=12)**	**160 mg QD (N=23)**	**240 mg QD (N=10)**	**160 mg BID (N=12)**	**200 mg BID (N=2)**	**120 mg QD with Food (N=3)**	**160 mg QD with Food (N=6)**	**160 mg QD/BID with Food (N=12)**	**Total (N=93)**
Reasons for Discontinuing Study, n (%)										
Lost to Follow-Up	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.1)
Withdrawal of Consent	9 (69.2)	8 (66.7)	11 (47.8)	6 (60.0)	7 (58.3)	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)	47 (50.5)
Death	3 (23.1)	4 (33.3)	11 (47.8)	4 (40.0)	3 (25.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	37 (39.8)

Abbreviations: BID = twice a day; QD = once a day.

第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 5.1.12.1-2 に示す。
第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相の解析対象集団（93 例）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね同様であった。被験者の大半（78.5%）が 18 歳以上 65 歳未満であった。被験者の平均年齢（範囲）は 53.4 歳（18～79 歳）であった。男性（47.3%）の方が女性（52.7%）よりもわずかに少なかった。被験者の大半は白人（51.6%）又はアジア人（40.9%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系（97.8%）であった。ほとんどの被験者（68.8%）のベースラインの ECOG PS は 1 であった。

癌の種類は主に NSCLC であった（82.8%）。その他の癌には神経膠芽細胞腫（3.2%）などがあった。軟部組織肉腫、甲状腺癌及び腎細胞癌（各 2.2%）、腎細胞癌、胆嚢癌、子宮癌 肉腫、胃癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、肝内胆管細胞癌、黒色腫及び唾液腺癌が各 1 例（1.1%）に認められた。ベースライン時に認められた腫瘍の分子変化は、ROS1（55.9%）、ALK（33.3%）、及び NTRK1～3（10.8%）であった。ベースライン時に CNS 疾患が認められた被験者は、BICR 判定で 13 例（44.8%）であった。

ほぼ全ての被験者（98.9%）が全身療法、具体的には化学療法（86.0%）、プラチナ製剤を含む化学療法（79.6%）、TKI（74.2%）、その他の標的療法（32.3%）、免疫療法（17.2%）及びその他の治療（3.2%）による前治療を受けており、25.8%の被験者は TKI 未治療であった。

また、ミダゾラムとの DDI サブスタディの集団（N = 10）の人口統計学的特性及びベースライン特性は、 18 歳以上 65 歳未満の被験者の割合（90.0%）及び白人及びアジア人の割合（それぞれ 80%及び 10%）を除き、第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相の集団全体と同様であった。

Table 5.1.12.1-2: 人口統計学的特性及び疾患特性（第 1a 相用量漸増、第 1b 相食事の影響及び第 1c 相食後の用量漸増）
＜TRIDENT-1 試験（第 1 相パート）- Enrolled Analysis Set -＞

	Dose Cohort									
	40 mg QD (N=13)	80 mg QD (N=12)	160 mg QD (N=23)	240 mg QD (N=10)	160 mg BID (N=12)	200 mg BID (N=2)	120 mg QD with Food (N=3)	160 mg QD with Food (N=6)	160 mg QD/ BID with Food (N=12)	Total (N=93)
Age (years)										
Mean (SD)	54.8 (15.00)	47.4 (13.94)	54.1 (13.18)	53.8 (9.16)	53.8 (13.56)	51.5 (9.19)	55.7 (13.05)	62.5 (20.38)	50.7 (12.69)	53.4 (13.51)
Median	49.0	48.0	57.0	54.5	52.0	51.5	60.0	69.0	52.0	54.0
Min, max	25, 79	29, 72	18, 72	35, 67	24, 75	45, 58	41, 66	22, 79	25, 70	18, 79
Sex, n (%)										
Male	6 (46.2)	10 (83.3)	11 (47.8)	4 (40.0)	5 (41.7)	0	0	3 (50.0)	5 (41.7)	44 (47.3)
Female	7 (53.8)	2 (16.7)	12 (52.2)	6 (60.0)	7 (58.3)	2 (100.0)	3 (100.0)	3 (50.0)	7 (58.3)	49 (52.7)
Race, n (%)										
Asian	6 (46.2)	6 (50.0)	10 (43.5)	4 (40.0)	4 (33.3)	2 (100.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	2 (16.7)	38 (40.9)
Black or African American	1 (7.7)	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	3 (3.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (1.1)
Caucasian	6 (46.2)	6 (50.0)	13 (56.5)	6 (60.0)	5 (41.7)	0	1 (33.3)	3 (50.0)	8 (66.7)	48 (51.6)
Other	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (16.7)	3 (3.2)
ECOG PS, n (%)										
0	3 (23.1)	4 (33.3)	7 (30.4)	5 (50.0)	3 (25.0)	2 (100.0)	0	1 (16.7)	4 (33.3)	29 (31.2)
1	10 (76.9)	8 (66.7)	16 (69.6)	5 (50.0)	9 (75.0)	0	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (66.7)	64 (68.8)

	Dose Cohort									
	40 mg QD (N=13)	**80 mg QD (N=12)**	**160 mg QD (N=23)**	**240 mg QD (N=10)**	**160 mg BID (N=12)**	**200 mg BID (N=2)**	**120 mg QD with Food (N=3)**	**160 mg QD with Food (N=6)**	**160 mg QD/ BID with Food (N=12)**	**Total (N=93)**
Type of cancer, n (%)										
NSCLC	7 (53.8)	12 (100.0)	20 (87.0)	9 (90.0)	10 (83.3)	2 (100.0)	3 (100.0)	4 (66.7)	10 (83.3)	77 (82.8)
Glioblastoma	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	3 (3.2)
Soft tissue sarcoma	1 (7.7)	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (2.2)
Thyroid cancer	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)	2 (2.2)
Renal cell cancer	1 (7.7)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)
Gallbladder cancer	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Uterine cancer, sarcoma	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Gastric cancer	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.1)
Inflammatory myofibroblastic tumor	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (1.1)
Intrahepatic cholangiocarcinoma	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Melanoma	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Salivary gland cancer	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Molecular alteration identified, n (%)										
ALK	2 (15.4)	7 (58.3)	10 (43.5)	8 (80.0)	2 (16.7)	2 (100.0)	0	0	0	31 (33.3)
NTRK1,2,3	4 (30.8)	0	2 (8.7)	0	2 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)	10 (10.8)
ROS1	7 (53.8)	5 (41.7)	11 (47.8)	2 (20.0)	8 (66.7)	0	3 (100.0)	5 (83.3)	11 (91.7)	52 (55.9)

	Dose Cohort									
	40 mg QD (N=13)	**80 mg QD (N=12)**	**160 mg QD (N=23)**	**240 mg QD (N=10)**	**160 mg BID (N=12)**	**200 mg BID (N=2)**	**120 mg QD with Food (N=3)**	**160 mg QD with Food (N=6)**	**160 mg QD/ BID with Food (N=12)**	**Total (N=93)**
Prior TKI status, n (%)										
TKI-naïve	5 (38.5)	3 (25.0)	6 (26.1)	1 (10.0)	4 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)	24 (25.8)
TKI-pretreated	8 (61.5)	9 (75.0)	17 (73.9)	9 (90.0)	8 (66.7)	2 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)	69 (74.2)

Abbreviations: BID = twice a day; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance scale; min = minimum; max = maximum; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once a day; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

5.1.12.2 曝露の状況

第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相の曝露状況を Table 5.1.12.2-1 に示す。

全体での投与期間の平均値は 11.03 ヵ月（範囲：0.1～66.6 ヵ月）、投与サイクル数の平均値は 12.3（範囲：1～73）であった。

ミダゾラムとの DDI サブスタディでは、全 10 例が RP2D で Repotrectinib の投与を受けた。

Table 5.1.12.2-1: 曝露状況（第 1a 相用量漸増、第 1b 相食事の影響及び第 1c 相食後の用量漸増）
＜TRIDENT-1 試験（第 1 相パート）- Safety Analysis Set -＞

	Dose Cohort									
	40 mg QD (N=13)	**80 mg QD (N=12)**	**160 mg QD (N=23)**	**240 mg QD (N=10)**	**160 mg BID (N=12)**	**200 mg BID (N=2)**	**120 mg QD with Food (N=3)**	**160 mg QD with Food (N=6)**	**160 mg QD/BID with Food (N=12)**	**Total (N=93)**
Duration of treatment (months)										
Mean (SD)	15.03 (19.523)	8.01 (8.970)	9.88 (15.116)	5.78 (11.034)	12.09 (22.156)	1.77 (0.093)	18.14 (27.347)	15.53 (15.659)	12.78 (15.521)	11.03 (15.972)
Median	4.14	4.68	3.02	2.10	3.02	1.77	2.86	10.25	8.48	3.32
Min, max	1.2, 66.6	0.8, 27.6	0.1, 62.6	0.3, 36.6	0.1, 60.3	1.7, 1.8	1.8, 49.7	0.9, 36.8	0.8, 46.5	0.1, 66.6
Number of treatment cycles										
Mean (SD)	16.7 (21.16)	8.9 (9.68)	11.1 (16.37)	6.6 (11.97)	13.5 (24.15)	2.0 (0.00)	20.3 (30.04)	17.0 (16.99)	14.3 (16.84)	12.3 (17.36)
Median	5.0	5.5	4.0	2.5	3.5	2.0	4.0	11.5	10.0	4.0
Min, max	2, 73	1, 30	1, 68	1, 40	1, 66	2, 2	2, 55	1, 40	1, 51	1, 73
Number of subjects treated by cycle, n (%)										
1	13 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	93 (100.0)
2	13 (100.0)	10 (83.3)	20 (87.0)	7 (70.0)	8 (66.7)	2 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	11 (91.7)	79 (84.9)
3	10 (76.9)	9 (75.0)	15 (65.2)	5 (50.0)	8 (66.7)	0	2 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)	61 (65.6)
4	9 (69.2)	8 (66.7)	13 (56.5)	3 (30.0)	6 (50.0)	0	2 (66.7)	4 (66.7)	7 (58.3)	52 (55.9)
5	7 (53.8)	7 (58.3)	9 (39.1)	2 (20.0)	5 (41.7)	0	1 (33.3)	4 (66.7)	7 (58.3)	42 (45.2)
6	6 (46.2)	6 (50.0)	9 (39.1)	2 (20.0)	4 (33.3)	0	1 (33.3)	4 (66.7)	7 (58.3)	39 (41.9)
> 6	6 (46.2)	5 (41.7)	8 (34.8)	2 (20.0)	3 (25.0)	0	1 (33.3)	4 (66.7)	7 (58.3)	36 (38.7)
> 12	5 (38.5)	2 (16.7)	6 (26.1)	1 (10.0)	2 (16.7)	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)	24 (25.8)

Abbreviations: BID = twice a day; min = minimum; max = maximum; QD = once a day.
Note: Treatment duration was calculated as (end of treatment date - treatment start date + 1)/30.4375. If the end of treatment date was unavailable, then the data cutoff date was used.

5.1.12.3 有効性

第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相での主な有効性データの要約を Table 5.1.12.3-1 に示す。
データカットオフ時点（2022 年 12 月 19 日）での追跡調査期間の中央値は 63.90 ヵ月（範囲：41.3～69.4 ヵ月）であった。RECIST ver. 1.1 に基づく BICR の評価による ORR 及び CBR により、Repotrectinib の予備的な有効性が示され、ベースライン時に solvent front 変異（SFM）を有する TKI による前治療歴のある被験者及びベースライン時に頭蓋内病変を有する被験者を含め、TKI 未治療及び TKI による前治療歴のある進行性 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者又は進行性 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者において全ての用量レベルで奏効が報告された。

Repotrectinib は 40 mg QD～160 mg BID の用量範囲で有効性を示し、160 mg QD 以上では ORR 30.2%［16/53 例（95% CI：18.3、44.3）］、160 mg QD 未満では ORR 31.8%［7/22 例（95% CI：13.9、54.9）］であった。また、160 mg QD 以上では CR が 2 例（3.8%）に認められ、CBR は 66.0%［35/53 例（95% CI：51.7、78.5）］と高く、160 mg QD 未満では PR のみが認められ、CBR は 59.1%［13/22 例（95% CI：36.4、79.3）］であった。

Table 5.1.12.3-1: 主な有効性データの要約（第 1a 相用量漸増、第 1b 相食事の影響及び第 1c 相食後の用量漸増）
＜TRIDENT-1 試験（第 1 相パート）- Per Protocol Analysis Set Evaluable for Response by BICR -＞

	ROS1+ TKI-Naïve (N=11)	ROS1+ TKI-Pretreated 1 Prior TKI (N=18)	ROS1+ TKI-Pretreated 2 Prior TKIs (N=8)	ROS1+ TKI-Pretreated 3 Prior TKIs (N=5)	NTRK+ TKI-Naïve (N=3)	NTRK+ TKI-Pretreated (N=3)	ROS1+ and NTRK+ TKI-Pretreated with SFM at Baseline (N=12)
ORR % (95% CI)	90.9 (58.7, 99.8)	38.9 (17.3, 64.3)	37.5 (8.5, 75.5)	20.0 (0.5. 71.6)	33.3 (0.8, 90.6)	33.3 (0.8, 90.6)	41.7 (15.2, 72.3)
Median TTR, (range) [months]	1.68 (1.5, 5.4)	1.71 (1.6, 7.0)	1.68 (1.6, 1.8)	1,87 (1.9, 1.9)	1.64 (1.6, 1.6)	1.68 (1.7, 1.7)	1.84 (1.7, 2.9)
DOR, (95% CI) [months]	27.40 (10.18, NE)	10.55 (4.40, NE)	20.30 (3.52, NE)	8.31 (NE, NE)	7.43 (NE, NE)	9.76 (NE, NE)	9.76 (4.40, NE)
CBR % (95% CI)	100.0 (71.5, 100.0)	77.8 (52.4, 93.6)	75.0 (34.9, 96.8)	60.0 (14.7, 94.7)	100.0 (29.2, 100.0)	66.7 (9.4, 99.2)	83.3 (51.6, 97.9)

Abbreviations: CBR = clinical benefit rate; NE = not estimated; DOR = duration of response; ORR = objective response rate; SFM = solvent front mutation; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TTR = time to first response

Notes: ORR (CR+PR) was required to be confirmed with a repeat radiological assessment ≥ 4 weeks immediately after first reported CR/PR. The CBR was calculated as CR+PR+SD ≥ 6 cycles. The 95% CI was calculated using Clopper–Pearson method. Duration of response was calculated using Kaplan-Meier method.

5.1.12.4 安全性

第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相での安全性の概要を Table 5.1.12.4-1 に示す。
Repotrectinib は、全般的に管理可能、かつ、忍容可能な安全性プロファイルを示し、選択した RP2D を支持する結果であった。相対用量強度の中央値は 100.00%（範囲：22.8%～707.8%）であり、全体的に治験薬の服薬遵守状況は良好であった。12 ヵ月以上の投与を受けた 24 例（25.8%）に蓄積毒性は報告されなかった。

全体で 3 例が DLT 基準に該当した。内訳は 160 mg BID の 2 例（Grade 3 の呼吸困難及び低酸素症、Grade 3 の浮動性めまい）及び 240 mg QD の 1 例（Grade 3 の浮動性めまい）であった。MTD には達しなかった。投与された最高用量は 200 mg BID であり、2 例に投与された。

TEAE は全ての被験者で報告された（93/93 例、100.0%）。最も多く報告された TEAE は、浮動性めまい（61.3%）であり、その大半は Grade 1（47.3%）又は Grade 2（9.7%）であった。本事象は主に投与開始後 14 日間に報告された。その他で多く見られた有害事象（発現割合が 30%以上の事象）は、味覚不全（49.5%）、呼吸困難及び便秘（各 35.5%）、貧血（31.2%）及び疲労（30.1%）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 14 例（15.1%）で、減量又は休薬に至った TEAE は、それぞれ 17 例（18.3%）及び 30 例（32.3%）で報告された。死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は 7 例（7.5%）で認められたが、治験薬と関連のある死亡は報告されなかった。試験期間中に報告されたその他の死亡は全て疾患進行によるものであった。

ミダゾラムとの DDI サブスタディで投与を受けた被験者の安全性データは、第 1a 相、第 1b 相及び第 1c 相の安全性の結果とおおむね一致していた。1 例（20.0%）で死亡に至った TEAE が認められたが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。ミダゾラムとの DDI サブスタディにおいて、新たな安全性シグナルは認められなかった。

Table 5.1.12.4-1: 安全性の概要（第 1a 相用量漸増、第 1b 相食事の影響及び第 1c 相食後の用量漸増）
＜TRIDENT-1 試験（第 1 相パート）- Safety Analysis Set -＞

	Dose Cohort									
	40 mg QD (N=13)	**80 mg QD (N=12)**	**160 mg QD (N=23)**	**240 mg QD (N=10)**	**160 mg BID (N=12)**	**200 mg BID (N=2)**	**120 mg QD with Food (N=3)**	**160 mg QD with Food (N=6)**	**160 mg QD/BID with Food (N=12)**	**Total (N=93)**
Dose-limiting toxicities, N [a]	N=6	N=6	N=7	N=8	N=11	N=2	N=3	N=6	N=8	N=57
Subjects with at least one DLT, n (%)	0	0	0	1 (12.5)	2 (18.2)	0	0	0	0	3 (5.3)
Number of subjects with treatment-emergent AEs, n (%)										
All subjects with treatment-emergent AEs	13 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	93 (100.0)
Leading to discontinuation of study drug	1 (7.7)	1 (8.3)	4 (17.4)	2 (20.0)	1 (8.3)	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)	14 (15.1)
Leading to dose reduction	0	0	2 (8.7)	3 (30.0)	5 (41.7)	0	1 (33.3)	1 (16.7)	5 (41.7)	17 (18.3)
Leading to drug interruption	2 (15.4)	1 (8.3)	8 (34.8)	4 (40.0)	6 (50.0)	0	1 (33.3)	2 (33.3)	6 (50.0)	30 (32.3)
Serious adverse event	5 (38.5)	3 (25.0)	11 (47.8)	4 (40.0)	5 (41.7)	1 (50.0)	1 (33.3)	5 (83.3)	8 (66.7)	43 (46.2)
Number of subjects with treatment-related AEs, n (%)										
All subjects with treatment-related AEs	10 (76.9)	11 (91.7)	17 (73.9)	10 (100.0)	12 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (91.7)	82 (88.2)
Leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	1 (8.3)	3 (3.2)
Leading to dose reduction	0	0	2 (8.7)	2 (20.0)	5 (41.7)	0	1 (33.3)	1 (16.7)	5 (41.7)	16 (17.2)
Leading to drug interruption	0	0	2 (8.7)	2 (20.0)	4 (33.3)	0	0	1 (16.7)	6 (50.0)	15 (16.1)
Serious adverse event	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	1 (8.3)	3 (3.2)

	Dose Cohort									
	40 mg QD (N=13)	**80 mg QD (N=12)**	**160 mg QD (N=23)**	**240 mg QD (N=10)**	**160 mg BID (N=12)**	**200 mg BID (N=2)**	**120 mg QD with Food (N=3)**	**160 mg QD with Food (N=6)**	**160 mg QD/BID with Food (N=12)**	**Total (N=93)**
Number of subjects with treatment-emergent AEs by maximum CTCAE grade, n (%)										
Grade 1	1 (7.7)	3 (25.0)	2 (8.7)	0	1 (8.3)	1 (50.0)	1 (33.3)	0	0	9 (9.7)
Grade 2	4 (30.8)	8 (66.7)	6 (26.1)	2 (20.0)	5 (41.7)	0	1 (33.3)	1 (16.7)	4 (33.3)	31 (33.3)
Grade 3	6 (46.2)	0	14 (60.9)	5 (50.0)	6 (50.0)	1 (50.0)	0	3 (50.0)	5 (41.7)	40 (43.0)
Grade 4	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (4.3)	2 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	6 (6.5)
Grade 5	1 (7.7)	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)	7 (7.5)
Number of subjects with treatment-related AEs by maximum CTCAE grade, n (%)										
Grade 1	4 (30.8)	5 (41.7)	9 (39.1)	4 (40.0)	5 (41.7)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (25.0)	36 (38.7)
Grade 2	4 (30.8)	5 (41.7)	6 (26.1)	5 (50.0)	5 (41.7)	0	1 (33.3)	2 (33.3)	6 (50.0)	34 (36.6)
Grade 3	2 (15.4)	1 (8.3)	2 (8.7)	1 (10.0)	2 (16.7)	1 (50.0)	0	1 (16.7)	2 (16.7)	12 (12.9)
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice a day; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT = dose-limiting toxicity; MTD = maximum tolerated dose; QD = once a day.
Notes: Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug were considered treatment emergent. If a subject reported one or more AEs, the subject was counted only once at each level reported based on the maximum grade reported for each coded term.
a N includes all subjects from the Evaluable for MTD set

5.1.12.5 薬物動態

改変空腹条件下（Repotrectinib の投与 1 時間前から投与 2 時間後は飲食禁止）で 40～240 mg の用量範囲で漸増単回経口投与したとき、Repotrectinib は速やかに吸収され、投与後の T_{max} の平均値は 2～3 時間であった。C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は、40 mg から 240 mg への用量増加に伴って増加した。V_z/F の平均値は、総体液量と比較して中程度であり、幾何平均値は 335～510 L であった。CL/F の平均値はヒトの肝血流量と比較して低く、8.19～16.3 L/h であり、終末相半減期の平均値は 20.1～28.4 時間の範囲であった。Repotrectinib を 40、80、160 及び 240 mg の用量で単回投与したときの曝露量は、C_{max} 及び AUC_{last} の結果から、おおむね用量に比例して増加した。

Repotrectinib を QD で反復投与した際の C_{max} 及び AUC は、おおむね投与量の増加に伴い増加した。定常状態（Cycle 1 Day 15）における Repotrectinib の蓄積比は、Repotrectinib の半減期及び投与レジメンに基づく予測よりも低く、高用量（160 mg 及び 240 mg QD）では蓄積比が低かったが、これは CYP 酵素及びトランスポーターの自己誘導に関連している可能性が高く、Repotrectinib の用量増加に伴って顕著になった。

標準的な高脂肪食により T_{max} は約 3 時間遅延した。食後投与では、全身曝露量の軽微～中程度の増加が報告された。空腹時投与に対する食後投与の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.151、1.274 及び 1.230 であった。

ミダゾラム 5 mg の単回投与を併用して Repotrectinib 160 mg を BID で反復投与した結果、ミダゾラム 5 mg を単独投与したときと比較して、ミダゾラムの AUC_{last} 及び AUC_{inf} は約 69%、C_{max} は約 48%減少したことから、Repotrectinib は CYP3A の中程度の誘導剤であることが示唆された。

5.1.13 結論

<u>本試験の第 2 相パートでの推奨用量</u>

有効性及び管理可能な安全性プロファイルに基づく推奨用量を次のとおり決定した。

最初の 14 日間は 160 mg QD で投与し、その後は、被験者の安全性及び忍容性に基づき、以下に定義する特定の基準を満たす場合に、用量を 160 mg BID に増量することができる。なお、Repotrectinib は食事の有無にかかわらず投与できる。

- 160 mg QD 投与を受けている被験者は、次の基準を満たす場合に 160 mg BID 投与への増量を可能とした。
  - 治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が認められない
  - 管理不能な Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調、錯感覚が認められない
  - 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

有効性

- Repotrectinib は、ORR 及び CBR を指標とする予備的な有効性を示し、ベースライン時に SFM を有する TKI による前治療歴のある被験者及びベースライン時に頭蓋内病変を有する被験者を含め、進行性 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 又は進行性 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の被験者に対して、全ての用量レベルで奏効が報告された。
- 推奨用量である 160 mg QD 以上を投与された被験者（ROS1、ALK 及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌）では、Repotrectinib の予備的な有効性が示されたことから、本試験の第 2 相パートにおいて RP2D をさらに評価することが支持された。

安全性

- Repotrectinib は管理可能、かつ、忍容可能な安全性プロファイルを示し、治験薬と関連のある TEAE は重症度に応じて標準的な対症療法、用量調整又は投与中止によりおおむね回復しており、選択した RP2D を支持するものであった。
- Repotrectinib の MTD には達しなかった。
- 合計で 3 例が DLT 基準に該当し、そのうちの 2 例は 160 mg BID 用量レベル、別の 1 例は 240 mg QD 用量レベルであった。
- 第 1b 相パートにおいて、食後投与群と空腹時投与群の間で安全性に明らかな違いは認められなかった。
- ミダゾラムとの DDI サブスタディにおいて投与を受けた被験者で、新たな安全性シグナルは認められなかった。

薬物動態

- Repotrectinib は経口投与後速やかに吸収され、T_{max} の中央値は改変空腹条件下（第 1a 相）で 2～3 時間、食後投与（第 1c 相）で 2～4 時間、高脂肪食摂取後（第 1b 相）で 4～6 時間であった。
- 単回経口投与後の t1/2 の平均値（第 1a 相）は 20.1～28.4 時間であった。
- 改変空腹条件下で Repotrectinib 40 mg から 240 mg を単回投与したとき、C_{max} 及び AUC_{last} はおおむね用量に比例して増加した。
- 定常状態（Cycle 1 Day 15）における Repotrectinib の蓄積比は、Repotrectinib の半減期及び用法・用量に基づく予測よりも低く、CYP 酵素及びトランスポーターの自己誘導が示唆された。
- 食後投与では、改変空腹条件下での投与と比較して、全身曝露量が軽微～中程度に増加した。
- ミダゾラムとの薬物相互作用試験の結果から、Repotrectinib は中程度の CYP3A 誘導剤であることが示唆された。

5.2 TPX-0005-01 試験（TRIDENT-1 試験）［第 2 相パート］（評価資料：M5.3.5.2-3、M5.3.5.2-4）

5.2.1 試験の標題

Phase 1/2, Open-label, Multi-center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements

5.2.2 治験実施施設及び地域

19 の国又は地域（オーストラリア、ベルギー、カナダ、中国、ドイツ、デンマーク、スペイン、フランス、英国、香港、ハンガリー、イタリア、日本、韓国、オランダ、ポーランド、シンガポール、台湾、米国）の 152 施設

5.2.3 試験期間

試験開始日：2019 年 8 月 20 日

試験終了日：2022 年 12 月 19 日（2023 年 8 月 15 日付け CSR Addendum 01 のためのデータカットオフ日）

［本試験の第 2 相パートは継続中である。］

5.2.4 試験の相

第 1/2 相（第 2 相パートの結果のみ）

5.2.5 目的

5.2.5.1 主要目的

- ROS1 又は NTRK1～3 遺伝子再構成によりコードされる受容体チロシンキナーゼを有する進行固形癌の各患者集団拡大コホートにおいて、固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ver. 1.1 を用いた盲検下独立中央判定（BICR）の評価に基づく Repotrectinib の奏効率（ORR）を評価する。

5.2.5.2 副次目的

- ROS1 又は NTRK1～3 遺伝子再構成を有する進行固形癌の各患者集団拡大コホートにおいて、Repotrectinib の奏効期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）及び臨床的有用率（CBR）を BICR の評価に基づいて評価する。
- ROS1 又は NTRK1～3 遺伝子再構成を有する進行固形癌患者に Repotrectinib を投与したときの無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を推定する。
- ROS1 又は NTRK1～3 遺伝子再構成を有する進行固形癌患者を対象に、第 2 相試験の推奨用量（RP2D）で Repotrectinib を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

- Modified RECIST（m-RECIST）ver. 1.1 を用いて、ベースライン時に測定可能な脳転移が認められた被験者における Repotrectinib の頭蓋内病変の奏効率（IC-ORR）及び頭蓋内病変の PFS（CNS-PFS）を評価する。
- Repotrectinib の投与を受けた被験者を対象に、バリデートされた患者報告アウトカム（PRO）の評価法［European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）-quality of life core questionnaire（QLQ-C30）及び quality of life lung cancer module（QLQ-LC13）（該当する場合）］を用いて、治験薬と関連のある症状及び全般的健康状態を評価する。

5.2.6 試験デザイン

第 2 相パートは、第 1 相パートで決定した RP2D を投与したときの Repotrectinib の抗腫瘍活性を評価するようデザインされている。第 2 相パートでは、全ての被験者に、食事の有無にかかわらず、4 週間の反復投与サイクルで RP2D の Repotrectinib を 28 日間連日経口投与した。腫瘍評価は、スクリーニング時、Cycle 3 Day 1（± 7 日間）、Cycle 19 まで 2 サイクルごと（± 7 日間）、Cycle 37 まで 3 サイクルごと（± 7 日間）、その後は毒性による投与延期にかかわらず PD が記録されるまで 4 サイクルごと（± 7 日間）に実施した。最後の画像評価から 4 週間以上経過している場合は、投与終了時にも腫瘍評価を実施した。

最初の 14 日間は Repotrectinib 160 mg を 1 日 1 回（QD）投与し、その後は安全性及び忍容性に基づき、特定の基準［治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が認められない、管理不能の Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚が認められない、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］を満たす場合は、Repotrectinib 160 mg を 1 日 2 回（BID）投与への増量を可能とした。

被験者は、原発腫瘍、前治療歴及び ROS1 又は NTRK 遺伝子再構成に従って 6 つの拡大コホートに組み入れられた。

<u>ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 拡大コホート</u>

ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とする 4 つの拡大コホートには、ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）未治療又は ROS1-TKI 既治療の患者のいずれかを組み入れる計画であった。

- EXP-1：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（110 例）
- EXP-2：1 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のある ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（120 例）
- EXP-3：2 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（80 例）
- EXP-4：1 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（120 例）

NTRK 融合遺伝子陽性進行固形癌拡大コホート

NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象とする各拡大コホートには、トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）-TKI 未治療及び TRK-TKI 既治療の患者を組み入れる計画であった。TRK-TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象とした EXP-5 では、細胞傷害性化学療法又は免疫療法による前治療レジメン数に制限は設けなかった。TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象とした EXP-6 では、細胞傷害性化学療法又は免疫療法による前治療のレジメン数に制限はなく、かつ、3 剤以内の TRK-TKI の使用が許容された。

- EXP-5：TRK-TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者（110 例）
- EXP-6：TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者（80 例）

日本人 Lead-In コホート

日本人被験者を本試験の第 2 相パートに組み入れる前に、日本人 Lead-In コホートとして、日本人被験者 6 例を対象に第 1 相パートで決定した RP2D を投与し、Repotrectinib の安全性、忍容性及び PK を評価した。このコホートから得られた結果により、日本人被験者の第 2 相パートへの参加の適格性が判断された。最初に 1 例を組み入れ、この最初の被験者の DLT 観察期間（PK 導入の Cycle 0 Day −3 から Cycle 1 まで）が完了した後、さらに 5 例の被験者を組み入れた。6 例（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 5 例及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 1 例）を組み入れた後、臨床安全性委員会によって日本人被験者に対する RP2D での投与がおおむね安全であり、認容可能であることが確認された。これにより、日本において Repotrectinib RP2D で第 2 相パートを開始することとした。

5.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

第 2 相パートの組入れ被験者数は、当初、全体で約 310 例を予定していた。今後の規制当局への申請を見込んで世界のその他の地域（中国、日本、EU など）及び米国の治験実施施設での組入れを継続し、地域集団での安全性及び有効性を評価するため、第 2 相パートでは拡大コホート全体で合計約 620 例を組み入れる計画に変更した。データカットオフ日時点で、本試験の第 2 相パート全体で 417 例が組み入れられ、416 例に Repotrectinib が投与された。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートについては、EXP-1～EXP-4 に組み入れられ、2021 年 10 月 15 日以前に投与が開始され、投与後最初の腫瘍評価から 12 ヵ月以上が経過した被験者を対象として主要な有効性の解析を実施した。また、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌コホートについては、EXP-5 及び EXP-6 に組み入れられ、2022 年 4 月 19 日以前に投与が開始され、投与後最初の腫瘍評価から 6 ヵ月以上が経過した被験者を対象として主要な有効性の解析を実施した。安全性の主な解析は、2022 年 12 月 19 日のデータカットオフ日までに Repotrectinib を 1 回以上投与された全ての被験者を対象とした。

5.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

診断及び主要な組入れ基準：

ROS1 又は NTRK1～3 遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌（原発性 CNS 腫瘍を含む）の診断が組織学的又は細胞学的に確認された 18 歳以上（又は各国の規制要件により 20 歳以上）の男女を対象とした。次世代シーケンシング（NGS）又は定量的ポリメラーゼ連鎖反応検査のいずれかを用いた組織ベースの治験実施施設での検査で、ROS1 又は NTRK1～3 遺伝子融合の記録がある患者とする。治験実施施設での検査として蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法を使用した場合、患者の ROS1 遺伝子融合状態を本試験への組入れ前に確認する必要がある。この場合、中央検査機関の NGS によるアッセイで ROS1 遺伝子融合陽性が報告された患者は、その他の全ての適格基準を満たしている場合、本試験への組入れを適格とした。

5.2.9 治験薬及び投与方法

5.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

Repotrectinib は 40 mg カプセル剤として供給された。Repotrectinib は第 1 相パートで決定した RP2D で 28 日間の投与サイクルで経口投与された。

最初の 14 日間は 160 mg QD とし、その後は、被験者の安全性及び忍容性に基づき、特定の基準を満たす場合に、用量を 160 mg BID に増量可能とした。

- 160 mg QD 投与を受けている被験者は、次の基準を満たす場合に 160 mg BID 投与への増量を可能とした。
  - 治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が認められない
  - 管理不能な Geade 2 以上の浮動性めまい、運動失調、錯感覚が認められない
  - 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

疾患進行又は死亡が確認されるまで投与を継続することとした。

5.2.10 評価項目

5.2.10.1 有効性

第 2 相パートの主要評価項目は、ROS1 又は NTRK1～3 遺伝子再構成を有する進行固形癌の各患者集団拡大コホートにおける、RECIST ver. 1.1 を用いた BICR 評価による ORR であった。ORR は、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確認された被験者の割合と定義した。

副次評価項目は、DOR、TTR、CBR、IC-ORR、CNS-PFS、PFS 及び OS とした。各評価項目の定義は以下のとおりとした。

DOR　：RECIST ver. 1.1 に基づき、最初に奏効（CR 又は PR）と判定された日から、最初に PD と判定された日又は死亡日のうち、いずれか早い時点までの期間

TTR　：Repotrectinib の初回投与から RECIST ver. 1.1 に基づき、最初に奏効（CR 又は PR）と判定された日までの期間

CBR　：RECIST ver. 1.1 に基づく BOR が CR、PR 又は SD（SD の判定には Repotrectinib の初回投与後少なくとも 6 週間必要であり、必要な期間を満たさない場合は NE とした）と判定された被験者の割合

IC-ORR　：ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者において、m-RECIST ver. 1.1 に基づき、頭蓋内病変のベースライン時より 30%以上の縮小（CR 又は PR）が認められた被験者の割合

CNS-PFS：Repotrectinib の初回投与日から、m-RECIST ver. 1.1 に基づき、頭蓋内病変の増悪が最初に記録された日又は死因を問わない死亡日のうち、いずれか早い時点までの期間

PFS　：Repotrectinib の初回投与日から、RECIST ver. 1.1 に基づく BICR の画像診断で最初に PD と判定された日又は死因を問わない死亡日のうち、いずれか早い時点までの期間

OS　：Repotrectinib の初回投与日から死因を問わない死亡日までの期間

5.2.10.2　安全性

安全性は、曝露状況、服薬状況、有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）、心エコー／マルチゲート（MUGA）スキャン、妊娠、併用薬及び併用処置、生存追跡調査、死亡報告、並びに Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status に基づいて評価した。

特に注目すべき有害事象（AESI）は、医学的概念（「*運動失調*」、「*認知障害*」、「*めまい*」、「*味覚異常*」、「*肝酵素上昇*」、「*気分障害*」、「*筋力低下*」、「*錯感覚*」、「*肺臓炎*」、「*末梢性感覚ニューロパチー*」、「*QT 延長*」、「*骨格骨折*」、「*睡眠障害*」及び「*視覚障害*」）に基づいて検討し、Repotrectinib が投与された患者における臨床的関連性を評価した。

5.2.10.3　薬物動態

Repotrectinib の血漿中濃度を測定するため、治験実施計画書に規定された時点に血液検体を採取した。

Repotrectinib の血漿中濃度時間データを解析し、以下のパラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（T_{max}）
- 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{last}）

可能な場合又は適切と考えられる場合は、以下のパラメータを算出することとした。

- 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 経口クリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（V_z/F）

5.2.10.4 その他

Repotrectinib の投与を受けた被験者を対象に、バリデートされた PRO 質問票を用いて治療関連症状及び全般的な健康状態を評価する副次目的のため、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて PRO を評価した。

PRO は EORTC の自記式バリデーション済み質問票を用いて評価した。

5.2.11 統計手法

5.2.11.1 被験者数の設定

第 2 相パートの主要評価項目は BICR 評価による ORR とし、コホートごとに ORR 及びその 95% CI を算出することとした。各コホートの目標被験者数は、それぞれの患者集団で通常使用される標準治療の ORR の点推定値を参照し、該当患者の本試験への組入れの可能性を考慮して設定した。詳細は統計解析計画書に示す。

- EXP-1（55 例）：ORR が 80%のとき 95%CI は［67.0、89.6］となり、その 95%CI の下限は参照値の 66%超である
- EXP-2（60 例）：ORR が 35%のとき 95%CI は［23.1、48.4］となり、その 95%CI の下限は参照値の 23%超である
- EXP-3（40 例）：ORR が 25%のとき 95%CI は［12.7、41.2］となり、その 95%CI の下限は参照値の 10%超である
- EXP-4（60 例）：ORR が 38%のとき 95%CI は［25.4、52.3］となり、その 95%CI の下限は参照値の 24%超である
- EXP-5（55 例）：ORR が 49.1%のとき 95%CI は［35.4、62.9］となり、その 95%CI の下限は参照値の 35%超である
- EXP-6（40 例）：ORR が 22.5%のとき 95%CI は［10.8、38.5］となり、その 95%CI の下限は参照値の 10%超である

5.2.11.2 有効性

主要評価項目及び副次評価項目は、データカットオフ日（2022 年 12 月 19 日）までに BICR による画像診断が完了した被験者の有効性データに基づいており、第2相パートではEXP-1、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の被験者のうち 2021 年 10 月 15 日までに治験薬が投与された被験者、及び EXP-5 及び EXP-6 の被験者のうち 2022 年 4 月 19 日までに治験薬が投与された被験者を対象とした。必要な場合には、治験責任医師判定による治療効果を補助的なものとして解析した。

ORR は、RECIST ver. 1.1 による奏効例の割合と Clopper-Pearson の正確な両側 95% CI として報告した。DOR は、Kaplan-Meier 法を用いて CR 又は PR が確認された被験者を要約した。イベント及び打切りが認められた被験者数を要約し、イベント発現までの期間の中央値（評価可能な場合）及び中央値の両側 95% CI を示した。また、全ての被験者（イベント又は打切りのいずれか）における最小値及び最大値を要約した。TTR は、腫瘍縮小効果（PR 又は CR）が確認された被験者のサブグループについて算出した。要約統計量（平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）を示した。CBR は、RECIST ver. 1.1 に基づく CR、PR 又は 6 週間以上の SD を達成した被験者の割合と定義し、Clopper-Pearson の正確な 95% CI を推定した。PFS は Kaplan-Meier 法により解析し、図示するとともにイベント数及び打切り数を要約した。PFS の中央値、第 1 四分位数及び第 3 四分位数について 95% CI を示し、全ての被験者（イベント又は打切りのいずれか）における最小値及び最大値を要約した。OS は、イベント数及び打切り数を集計し、全被験者（イベント又は打切りのいずれか）での OS の最小値及び最大値を算出した。また、OS は Kaplan-Meier 法を用いて解析し、図示するとともに中央値及び 95% CI を示した。第 1 四分位数と第 3 四分位数は同様に要約した。また、Kaplan-Meier 法を用いて 12、18 及び 24 ヵ月生存確率及びその 95% CI を算出した。

IC-ORR、DOR 及び PFS は、ベースライン時に脳転移が認められた被験者を対象に、m-RECIST ver. 1.1 の基準を用いて上記と同様に解析した。

5.2.11.3 安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 25.0 を用いてコード化した。有害事象の Grade は、CTCAE Version 4.03 に従って評価した。

有害事象の要約では、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）に焦点を当てた。TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに発現又は悪化した有害事象と定義した。

TEAE を、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、又は PT 別に、各用量レベル及び全体で要約した。SOC 及び PT 別の集計表は、全体集団で SOC は発現割合の高い順に、PT は各 SOC 内で発現割合の高い順に表示した。PT別の集計表では、PTは全体集団で発現割合の高い順に表示した。

同一の被験者に同一 PT の有害事象が複数回発現した場合、Grade 別の集計では当該 PT で最悪 Grade の事象のみを対象として、当該 PT 及び当該 PT が属する SOC で 1 回のみカウントした。

治験薬の最終投与後 28 日以内に発現した死亡を試験期間中の死亡と定義した。

5.2.11.4 薬物動態

ノンコンパートメント法を用いて Repotrectinib の血漿中濃度時間データを解析し、個々の被験者の PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{last}）を推定した。可能な場合又は適切と考えられる場合は、AUC_{inf}、$t_{1/2}$、CL/F）及び V_z/F を推定することとした。単回及び反復投与時の PK パラメータを、投与量、投与サイクル及び投与日別に記述的に要約した。

5.2.12 結果

5.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本報告のデータカットオフ日である 2022 年 12 月 19 日時点で、全体で 417 例が本試験の第 2 相パートに組み入れられ、このうちの 416 例が Repotrectinib の投与を 1 回以上受けた（Table 5.2.12.1-1）。

第 2 相パートに組み入れられた被験者のうち 197 例（47.2%）は投与を継続中であり、投与中止の主な理由は 113 例（27.1%）が画像診断に基づく疾患進行であった。また、合計で 158 例（37.9%）が試験を中止した。試験中止の主な理由は死亡［118 例（28.3%）］であった。長期追跡調査中の被験者は 62 例（14.9%）であった。全被験者の追跡調査期間の中央値は 15.57 ヵ月（範囲：0.23～39.75 ヵ月）であった。

Table 5.2.12.1-1: 被験者の内訳＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Enrolled Analysis Set -＞

Subject Accounting	ROS1+ NSCLC Subjects (N=313)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=417)
Number of Subjects Enrolled	313	104	417
Subjects Dosed, n (%)	312 (99.7)	104 (100)	416 (99.8)
Safety Analysis Set	312 (99.7)	104 (100)	416 (99.8)
Full Analysis Set	312 (99.7)	104 (100)	416 (99.8)
Subjects Ongoing Study Treatment, n (%)	146 (46.6)	51 (49.0)	197 (47.2)
Subjects Who Discontinued Study Treatment, n (%)	166 (53.0)	53 (51.0)	219 (52.5)
Reasons for Treatment Discontinuation, n (%)			
Radiographic progression	86 (27.5)	27 (26.0)	113 (27.1)
Physician Decision	34 (10.9)	14 (13.5)	48 (11.5)
Adverse Event	17 (5.4)	8 (7.7)	25 (6.0)
Death	16 (5.1)	1 (1.0)	17 (4.1)
Withdrawal of consent	13 (4.2)	3 (2.9)	16 (3.8)
Lost to Follow-up	0	0	0
Sponsor early termination of study	0	0	0
Subjects Ongoing Long-term Follow Up, n (%)	48 (15.3)	14 (13.5)	62 (14.9)
Subjects Who Discontinued the Study, n (%)	119 (38.0)	39 (37.5)	158 (37.9)
Reasons for Study Discontinuation, n (%)			
Death	83 (26.5)	35 (33.7)	118 (28.3)
Withdrawal of Consent	34 (10.9)	2 (1.9)	36 (8.6)
Lost to Follow-up	1 (0.3)	2 (1.9)	3 (0.7)
Sponsor Early Termination of Study	0	0	0
Subject Enrolled Never Dosed	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Overall Duration of Follow-up (months) [a]			
Median	15.951	13.306	15.573
Min, Max	0.62, 39.75	0.23, 37.49	0.23, 39.75

Abbreviations: Min = minimum; Max = maximum; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophin receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene.
a Overall duration of follow-up is calculated as time from first dose of study drug to data cutoff date for all subjects (N = 416, same for all of them), regardless of disposition.
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 formally 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 enrolled. The Safety Analysis Set includes all enrolled subjects who receive at least 1 dose of repotrectinib (Subjects Dosed). The Full Analysis Set is equivalent to the Safety Analysis Set.

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者集団で治験薬の投与を受けた被験者の人口統計学的特性（Table 5.2.12.1-2）及び疾患特性（Table 5.2.12.1-3）は、進行性又は転移性癌を有する集団を反映しており、実際の臨床で治療を受ける患者で予想される特性と一致していた。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者での腫瘍の種類及び組織型の違いは、対象疾患及び治験実施計画書に従って各コホートに組み入れられた患者集団から予想されたとおりであった。

Table 5.2.12.1-2: 人口統計学的特性＜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)
Age (years)[a]			
n	312	104	416
Mean	55.16	56.29	55.44
Standard Deviation	12.281	15.487	13.145
Median	56.00	59.00	57.00
Min, Max	27.0, 93.0	18.0, 84.0	18.0, 93.0
Age Group, n (%)			
≥12 to <18	0	0	0
≥18 to <65	244 (78.2)	66 (63.5)	310 (74.5)
≥65 to <75	51 (16.3)	29 (27.9)	80 (19.2)
≥75	17 (5.4)	9 (8.7)	26 (6.3)
Sex, n (%)			
Female	194 (62.2)	51 (49.0)	245 (58.9)
Male	118 (37.8)	53 (51.0)	171 (41.1)
Race, n (%)			
Asian	157 (50.3)	41 (39.4)	198 (47.6)
White	129 (41.3)	46 (44.2)	175 (42.1)
Black or African American	9 (2.9)	3 (2.9)	12 (2.9)
American Indian or Alaskan Native	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.6)	0	2 (0.5)
Not Reported or Unknown	14 (4.5)	14 (13.5)	28 (6.7)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	10 (3.2)	2 (1.9)	12 (2.9)
Not Hispanic or Latino	296 (94.9)	95 (91.3)	391 (94.0)
Not Reported or Unknown	6 (1.9)	7 (6.7)	13 (3.1)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)			
0 - Fully Active	110 (35.3)	39 (37.5)	149 (35.8)
1 - Restricted in Physically Strenuous Activity	201 (64.4)	65 (62.5)	266 (63.9)
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Smoking Status			
Never	210 (67.3)	59 (56.7)	269 (64.7)
Former	97 (31.1)	39 (37.5)	136 (32.7)
Current	5 (1.6)	6 (5.8)	11 (2.6)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Min = minimum; Max = maximum; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophin receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; SD = standard deviation.
a Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
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 formally 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.
A baseline value is the last non-missing assessment before initial administration of study drug. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.

Table 5.2.12.1-3: ベースラインの疾患特性＜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)
Tumor Type in ≥ 1% total subjects, n (%)			
NSCLC	312 (100)	40 (38.5)	352 (84.6)
Salivary Gland Cancer	0	16 (15.4)	16 (3.8)
Thyroid Cancer	0	11 (10.6)	11 (2.6)
Sarcoma, Soft Tissue	0	10 (9.6)	10 (2.4)
Colorectal Cancer	0	5 (4.8)	5 (1.2)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Histological Classification in ≥ 1% total subjects, n (%)			
Adenocarcinoma	300 (96.2)	57 (54.8)	357 (85.8)
Squamous	4 (1.3)	3 (2.9)	7 (1.7)
Papillary Thyroid Carcinoma	0	6 (5.8)	6 (1.4)
Secretory Carcinoma	0	6 (5.8)	6 (1.4)
Sarcoma	0	5 (4.8)	5 (1.2)
Adenosquamous Carcinoma	4 (1.3)	0	4 (1.0)
Neuroendocrine	0	4 (3.8)	4 (1.0)
Spindle Cell Sarcoma	0	4 (3.8)	4 (1.0)
Brain Metastasis by BICR, n (%)			
Yes	97 (31.1)	21 (20.2)	118 (28.4)
No	187 (59.9)	79 (76.0)	266 (63.9)
Not Evaluated by BICR	28 (9.0)	4 (3.8)	32 (7.7)
Brain Metastasis per Investigator, n (%)			
Yes	119 (38.1)	21 (20.2)	140 (33.7)
No	193 (61.9)	83 (79.8)	276 (66.3)
Time since Diagnosis (years)[a]			
Mean	2.005	5.042	2.764
Standard Deviation	2.7998	7.2993	4.5641
Median	1.172	2.882	1.421
Min, Max	0.00, 26.50	0.03, 42.47	0.00, 42.47
Stage at Diagnosis, n (%)			
I	11 (3.5)	5 (4.8)	16 (3.8)
II	13 (4.2)	11 (10.6)	24 (5.8)
III	27 (8.7)	19 (18.3)	46 (11.1)
IIIb	18 (5.8)	5 (4.8)	23 (5.5)
IV	241 (77.2)	57 (54.8)	298 (71.6)
Missing	2 (0.6)	7 (6.7)	9 (2.2)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
Stage at Study Entry, n (%)			
III	7 (2.2)	4 (3.8)	11 (2.6)
IIIb	11 (3.5)	1 (1.0)	12 (2.9)
IV	294 (94.2)	98 (94.2)	392 (94.2)
Missing	0	1 (1.0)	1 (0.2)
Resistance Mutations, n (%)			
Solvent Front	35 (11.2)	26 (25.0)	61 (14.7)
Gatekeeper	2 (0.6)	2 (1.9)	4 (1.0)
Other	8 (2.6)	2 (1.9)	10 (2.4)
Mutation Negative	232 (74.4)	61 (58.7)	293 (70.4)
Mutation Status Unknown[b]	37 (11.9)	15 (14.4)	52 (12.5)

Abbreviations: BICR = Blinded Independent Central Review; EXP = expansion cohort; NSCLC = non-small cell lung cancer; Max = maximum; Min = minimum; NTRK = neurotrophic receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; SD = standard deviation.
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. The following resistance mutation groups are not mutually exclusive: Solvent front, gatekeeper, and other.

a Time since diagnosis in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the diagnosis date. Partial dates were imputed.
b Mutation Status Unknown includes no sample, QC failure, invalid sample/assay type (i.e. tested before the initial TKI).

5.2.12.2 曝露の状況

データカットオフ時点で、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 回受けた。全体集団での投与期間の中央値は 5.62 ヵ月（範囲：0.1～36.5 ヵ月）であり、相対用量強度の中央値は 91.94%（範囲：13.3%～103.4%）であった。

5.2.12.3 有効性

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC（EXP-1、EXP-2、EXP-3、EXP-4）

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（EXP-1、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4）のうち、2021 年 10 月 15 日までに治験薬が投与された被験者（データカットオフ日までに BICR による評価が完了した被験者）を対象として有効性を評価した。EXP-1、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の追跡調査期間の中央値は、それぞれ 17.51 ヵ月、14.92 ヵ月、31.34 ヵ月及び 17.54 ヵ月であった。

ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（EXP-1）

EXP-1（63 例）において、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。主な副次評価項目である 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。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（Table 5.2.12.3-1）。

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（EXP-4）

EXP-4（53 例）において、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。主な副次評価項目である 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。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（Table 5.2.12.3-1）。

ROS1-TKI による前治療歴ありの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（EXP-2 及び EXP-3）

EXP-2（23 例）において、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。主な副次評価項目である 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。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 1.79 ヵ月（95% CI：0.8、NE）であった。

EXP-3（17 例）において、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。主な副次評価項目である 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。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）の中央値は未達（95% CI：1.0、NE）であった。

EXP-4 で示された臨床的に意味のある有効性は、EXP-2（23 例）及び EXP-3（17 例）のより小さな集団によっても裏付けられた。

ベースライン時に SFM が認められた ROS1-TKI による前治療歴のある ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

ROS1-TKI の前治療歴のある ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者全体（EXP-2 + EXP-3 + EXP-4：93 例）では、15 例にベースライン時に SFM が認められた。このうちの 8 例で奏効が認められ、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。

Table 5.2.12.3-1: ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者（EXP-1 及び EXP-4）における主な有効性の結果＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

Efficacy Endpoint	EXP-1 ROS1+ NSCLC TKI-Naïve (N=63)	EXP-4 ROS1+ NSCLC TKI-Pretreated (N=53)
ORR (CR + PR), n (%)	49 (77.8)	20 (37.7)
95% CI	65.5, 87.3	24.8, 52.1
BOR, n (%)		
CR	7 (11.1)	3 (5.7)
PR	42 (66.7)	17 (32.1)
SD	11 (17.5)	22 (41.5)
PD	2 (3.2)	8 (15.1)
NE	1 (1.6)	3 (5.7)
CBR (CR + PR + Stable Disease), n (%)	60 (95.2)	42 (79.2)
95% CI	86.7, 99.0	65.9, 89.2
Time to first response (months)		
n	49	20
Median	1.84	1.81
Min, Max	0.9, 5.6	1.6, 3.6
DOR (months)		
Median (95% CI)	NE (25.6, NE)	14.75 (7.5, NE)
Min, Max	1.4+, 31.3+	3.6, 22.9+
DOR Landmark Analyses		
Survival Probabilities by KM (95% CI)		
≥ 6 months	91.5 (83.6, 99.5)	75.0 (56.0, 94.0)
≥ 9 months	89.4 (80.6, 98.2)	60.0 (38.5, 81.5)
≥ 12 months	85.0 (74.8, 95.3)	55.0 (33.2, 76.8)
PFS (months)		
Median (95% CI)	NE (27.4, NE)	9.03 (6.8, 19.6)
Min, Max	0.0+, 33.2+	0.0+, 26.8

Efficacy Endpoint	EXP-1 ROS1+ NSCLC TKI-Naïve (N=63)	EXP-4 ROS1+ NSCLC TKI-Pretreated (N=53)
PFS Landmark Analyses		
Survival Probabilities by KM (95% CI)		
≥ 6 months	89.8 (82.0, 97.5)	66.0 (52.4, 79.6)
≥ 9 months	81.0 (70.9, 91.1)	52.0 (37.4, 66.6)
≥ 12 months	75.6 (64.5, 86.8)	42.5 (27.8, 57.1)
OS (months)		
Median (95% CI)	NE	20.53 (17.8, NE)
Min, Max	2.3+, 34.4+	0.9+, 34.5+
OS Landmark Analyses		
Survival Probabilities by KM (95% CI)		
≥ 12 months	91.7 (84.7, 98.7)	69.3 (55.9, 82.7)
≥ 18 months	88.2 (80.0, 96.4)	57.5 (41.9, 73.1)
≥ 24 months	78.7 (66.1, 91.3)	49.0 (31.7, 66.3)
ORR in Subjects with SFMs at Baseline		
ORR (CR + PR), n/N (%)	NA	3/5 (60.0%)
95% CI	NA	14.7, 94.7
Intracranial ORR per BICR		
IC-ORR (CR + PR), n/N (%)	8/9 (88.9%)	5/13 (38.5%)
95% CI	51.8, 99.7	13.9, 68.4

Abbreviations: BICR = Blinded Independent Central Review; BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate (CR+PR+SD ≥ 6 weeks); CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; Min = minimum; Max = maximum; NCSLC = non-small-cell lung cancer; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROS1 = Receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
Notes: Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis Set, except for DOR. Duration of response is defined as the earliest assessment date of the first objective response (CR or PR) to the first documentation of radiographic disease progression, as assessed per RECIST ver.1.1, or death. Duration for response is only calculated for the subgroup of subjects with a confirmed objective tumor response (PR or CR). Complete response/partial response 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 CI method. Survival probabilities by KM are calculated using the Greenwood variance estimate. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌（EXP-5 及び EXP-6）

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（EXP-5 及び EXP-6）のうち、2022 年 4 月 19 日までに治験薬が投与された被験者（投与後最初の腫瘍評価から 6 ヵ月以上の追跡調査が実施された被験者）を対象として有効性を評価した。EXP-5 及び EXP-6 の追跡調査期間の中央値は、それぞれ 12.91 ヵ月及び 12.94 ヵ月であった。

TRK-TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者（EXP-5）

EXP-5（35 例）において、主要評価項目である ORR（BICR 評価）は 62.9%（95% CI：44.9、78.5）であった。主な副次評価項目である CBR（BICR 評価）は 82.9%（95% CI：66.4、93.4）であった。奏効は早期から認められ、TTR の中央値は 1.79 ヵ月（範囲：1.6～11.0 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 2 例であり、これらの被験者での IC-ORR（BICR 評価）は 100%（2/2 例）（95% CI：15.8、100.0）であった（Table 5.2.12.3-2）。

TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者（EXP-6）

EXP-6（44 例）において、主要評価項目である ORR（BICR 評価）は 52.3%（95% CI：36.7、67.5）であった。主な副次評価項目である CBR（BICR 評価）は 75.0%（95% CI：59.7、86.8）であった。奏効は早期から認められ、TTR の中央値は 1.87 ヵ月（範囲：1.8～3.7 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 3 例であり、これらの被験者での IC-ORR（BICR 評価）は 100%（3/3 例）（95% CI：29.2、100.0）であった（Table 5.2.12.3-2）。

ベースライン時に SFM が認められた TRK-TKI による前治療歴のある NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者

TRK-TKI による前治療歴のある NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 22/44 例（50%）はベースライン時に SFM が認められた。このうちの 14 例で奏効が認められ、ORR は 63.6%（95% CI：40.7、82.8）、DOR 中央値は 7.36 ヵ月（95% CI：3.7、NE）であった。

Table 5.2.12.3-2: NTRK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者（EXP-5 及び EXP-6）における主な有効性の結果＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

Efficacy Endpoint	EXP-5 NTRK+ TKI-Naïve (N=35)	EXP-6 NTRK+ TKI-Pretreated (N=44)
ORR (CR + PR), n (%)	22 (62.9)	23 (52.3)
95% CI	44.9, 78.5	36.7, 67.5
BOR, n (%)		
CR	5 (14.3)	0
PR	17 (48.6)	23 (52.3)
SD	7 (20.0)	10 (22.7)
PD	4 (11.4)	7 (15.9)
NE	2 (5.7)	4 (9.1)
CBR (CR + PR + stable disease), n (%)	29 (82.9)	33 (75.0)
95% CI	66.4, 93.4	59.7, 86.8
TTR (months)		
N	22	23
Median	1.79	1.87
Min, Max	1.6, 11.0	1.8, 3.7
DOR (months)		
Median (95% CI)	NE	9.56 (5.6, NE)
Min, Max	3.7+, 25.2+	1.8, 17.5
Landmark Analysis of DOR		
Survival probabilities by KM (95% CI)		
≥ 6 months	90.5 (77.9, 100.0)	68.1 (48.4, 87.7)
≥ 9 months	90.5 (77.9, 100.0)	55.7 (33.4, 78.0)
≥ 12 months	90.5 (77.9, 100.0)	41.8 (18.1, 65.4)
PFS (months)		
Median (95% CI)	NE (5.8, NE)	7.36 (3.9, 9.7)
Min, Max	0.0+, 27.6+	0.8, 19.4

Efficacy Endpoint	EXP-5 NTRK+ TKI-Naïve (N=35)	EXP-6 NTRK+ TKI-Pretreated (N=44)
Landmark Analysis of PFS		
Survival Probabilities by KM (95% CI)		
≥ 6 months	64.5 (48.3, 80.6)	54.5 (39.4, 69.7)
≥ 9 months	61.4 (44.9, 77.9)	41.6 (26.3, 56.8)
≥ 12 months	61.4 (44.9, 77.9)	24.0 (9.2, 38.9)
OS (months)		
Median (95% CI)	NE (22.2, NE)	19.12 (9.6, 25.7)
Min, Max	0.9, 30.1+	0.8, 34.2+
Landmark Analysis of OS		
Survival Probabilities by KM (95% CI)		
≥ 12 months	77.1 (63.2, 91.1)	61.7 (46.7, 76.6)
≥ 18 months	71.6 (55.0, 88.2)	51.7 (35.5, 67.9)
≥ 24 months	57.3 (28.9, 85.7)	34.5 (14.9, 54.1)
ORR in Subjects with SFMs at Baseline		
ORR (CR + PR), n/N (%)	NA	14/22 (63.6%)
95% CI	NA	40.7, 82.8
Intracranial ORR per BICR		
IC-ORR (CR + PR), n/N (%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)
95% CI	15.8, 100.0	29.2, 100.0

Abbreviations: BICR = Blinded Independent Central Review; BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate (CR+PR+SD≥ 6 weeks); CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; Min = minimum; Max = maximum; NCSLC = non-small-cell lung cancer; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROS1 = Receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TTR = time to response.
Notes: TKI-Pretreated Subjects includes expansion cohorts EXP-2, EXP-3, and EXP-4. Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis Set, except for DOR. Duration of response is defined as the earliest assessment date of the first objective response (CR or PR) to the first documentation of radiographic disease progression, as assessed per RECIST ver.1.1, or death. Duration for response is only calculated for the subgroup of subjects with a confirmed objective tumor response (PR or CR). Complete response/partial response 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 CI method. Survival probabilities by KM will be calculated using the Greenwood variance estimate. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.

5.2.12.4 安全性

本試験の第 2 相パートでの追跡調査期間の中央値は 15.6 ヵ月（範囲：0.23～39.75 ヵ月）であった。本報告のカットオフ日時点において、RP2D で投与を受けた被験者の安全性プロファイルはおおむね管理可能であり、忍容性は良好であった（Table 5.2.12.4-1）。Repotrectinib の投与中に発現した TEAE はモニタリング可能かつ管理可能であり、重症度に応じた用量調節若しくは投与中止、又は標準的な対症療法により回復した。

安全性に関する主な所見は以下のとおりであった。

- 相対用量強度の中央値は 91.94%（範囲：13.3%～103.4%）であり、全体的に治験薬の服薬遵守状況は良好であった。投与期間が 12 ヵ月を超えた被験者 120 例（28.8%）に蓄積毒性は報告されなかった。
- TEAE は、集団全体の 99.0%（412/416 例）で報告された。Grade 3 以上の TEAE は 50.2%の被験者に発現した。全体集団の 30%以上で報告された TEAE は、浮動性めまい（62.5%）、味覚不全（52.6%）、便秘（38.2%）、貧血（38.2%）及び錯感覚（34.1%）であった。全体集団の 5%以上で報告された Grade 3 以上の TEAE は、貧血（7.7%）、呼吸困難（5.5%）及び肺炎（5.0%）であった。2 例以上の被験者で報告された Grade 4 の TEAE は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［5 例（1.2%）］、呼吸困難［3 例（0.7%）］、並びに、高トリグリセリド血症、敗血症及び好中球数減少［各 2 例（0.5%）］であった。
- 治験薬と関連のある TEAE は全体の 96.2%（400/416 例）で報告されたが、治験薬と関連のある有害事象のほとんどは Grade 1（22.8%）又は Grade 2（44.2%）であった。治験薬と関連のある Grade 3 以上の TEAE は 29.1%に認められた。全体集団の 20%以上で報告された治験薬と関連のある TEAE は、浮動性めまい（58.2%）、味覚不全（50.2%）、錯感覚（30.0%）、便秘（26.7%）、貧血（26.7%）及び運動失調（20.4%）であった。
- 認められた有害事象は、用量調節及び治験実施施設の通常の治療ガイドラインにより管理可能であった。TEAE により治験薬の用量調節（減量又は休薬）が必要となった被験者は 56.3%、治験薬の投与中止に至った被験者は 7.0%であった。全体集団で 3 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、肺臓炎［4 例（1.0%）］及び筋力低下［3 例（0.7%）］であった。報告された全ての肺臓炎及び筋力低下は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。全体集団の 3%以上で報告された用量調節に至った TEAE は、浮動性めまい（12.7%）、運動失調（6.3%）、筋力低下（6.7%）、呼吸困難（5.3%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.1%）、並びに、肺炎及び貧血（各 3.6%）であった。用量調節に至った浮動性めまいのほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった。
- 重篤な TEAE は 33.7%（140/416 例）で報告され、肺炎［21 例（5.0%）］が最も多く報告された。認められた重篤な TEAE は、概して被験者の基礎疾患である局所進行又は転移性 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC、及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に伴う合併症と一致していた。治験薬と関連のある重篤な TEAE が 1 件以上報告された被験者の割合は 10%未満であり、全体集団の 1%以上

で報告された治験薬と関連のある重篤な TEAE は、肺臓炎（1.2%）及び筋力低下（1.0%）のみであった。

- 投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 48 例に認められた。死亡に至った TEAE は 18 例（4.3%）で報告された。死亡に至った TEAE のうち治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。その他の全ての死亡は、治験責任医師により疾患進行に起因すると判断された。懸念される特定のパターン又は死因は特定されなかった。2 例以上に発現した死亡に至った TEAE は、死亡（3 例）、並びに呼吸困難、肺炎、誤嚥性肺炎及び心停止（各 2 例）であった。
- 年齢、性別、人種、ベースラインの脳転移及び地域別の各サブグループにおける TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、全体集団での発現割合とおおむね同様であった。「75 歳以上」の被験者は、「18 歳以上 65 歳未満」の被験者と比較して、AESI（医学的概念別）の「*運動失調*」及び「*認知障害*」の治験薬と関連のある TEAE が多く報告された。その他の AESI については、若年の被験者と高齢の被験者の間で明らかな傾向又はパターンは報告されなかった。また、AESI の「*めまい*」の発現割合は、「18 歳以上 65 歳未満」及び「75 歳以上」の被験者の方が「65 歳以上 75 歳未満」の被験者よりも高かったが、報告された「*めまい*」はほとんどが低 Grade であり、投与中止には至らなかった。全ての被験者において、AESI の「*肺臓炎*」の報告は 13 例（3.1%）と少なく、「*肝酵素上昇*」のほとんどは低 Grade であった。
- 臨床検査値に関して報告された事象は、転移性の進行固形癌患者集団で認められる事象とおおむね一致しており、主に軽度であったこと、並びに臨床検査関連の 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懸念は示唆されなかった。
- 報告されたバイタルサイン、身体所見、心臓の所見及び ECOG パラメータを検討した結果、Repotrectinib の投与による安全性上の懸念は示唆されなかった。

Table 5.2.12.4-1: 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)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=104)	Total (N=416)
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	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
Subjects with TEAEs by Maximum CTCAE Grade, n (%)			
Grade 1	34 (10.9)	10 (9.6)	44 (10.6)
Grade 2	126 (40.4)	33 (31.7)	159 (38.2)
Grade 3	116 (37.2)	46 (44.2)	162 (38.9)
Grade 4	22 (7.1)	7 (6.7)	29 (7.0)
Grade 5	12 (3.8)	6 (5.8)	18 (4.3)
Subjects with TRAEs by Maximum CTCAE Grade, n (%)			
Grade 1	75 (24.0)	20 (19.2)	95 (22.8)
Grade 2	139 (44.6)	45 (43.3)	184 (44.2)
Grade 3	80 (25.6)	33 (31.7)	113 (27.2)
Grade 4	5 (1.6)	3 (2.9)	8 (1.9)
Grade 5	0	0	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophin receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; TRAE = treatment-related 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 formally 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, Version 25.0. Adverse events reported 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.
a SAEs are TEAEs that are serious.

5.2.12.5 薬物動態

第 2 相の PK 濃度解析対象集団は合計で 295 例であった。Cycle 1 Day 1、Cycle 1 Day 15、Cycle 2 から Cycle 4 Day 1 に単回及び反復投与濃度を測定した。投与前及び投与 4 時間後における Repotrectinib の血漿中濃度の平均値は、投与間隔終了時の血漿中濃度及び C_{max} とおおむね一致していた。なお、Repotrectinib は食事の有無にかかわらず投与された。

Repotrectinib の単回投与及び RP2D での定常状態での曝露量は、本試験の第 1 相パートでの曝露量と一致していた。日本人 Lead-In コホートの被験者 6 例の安全性、忍容性及び PK データを総合的に判断し、日本人被験者では用量を変更することなく、RP2D で本試験の第 2 相パートに参加した。

日本人 Lead-In コホートでは RP2D で PK が検討された。PK 評価可能な 6 例を Lead-In コホートに組み入れ、 Day −3（最長 72 時間）及び Cycle 1 Day 14（最長 24 時間）に PK 用検体を連続的に採取した。なお、Cycle 0 Day −3 及び Cycle 1 Day 14 は空腹時（Repotrectinib の投与 1 時間前から投与 2 時間後は飲食禁止）に投与することとし、Repotrectinib は食事の有無にかかわらず投与された。Cycle 1 Day 14 の C_{max} 及び AUC はいずれも反復投与後に減少したことから、CYP3A 及びトランスポーターの自己誘導が示唆された。

日本人被験者の PK パラメータは、第 1 相パートの被験者と同様であった。

5.2.12.6 その他

検証済みの評価尺度（EORTC-QLQ-C30 及び EORTC-QLQ-LC13）を用いて得られた予備的な PRO データから、TKI 未治療及び TKI 既治療を問わず、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有するほとんどの被験者で、Repotrectinib の投与中に全般的健康状態／QOL 及び機能スコアの安定又は改善が示された。また、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では、Repotrectinib の投与中に咳嗽及び胸痛を伴う肺癌の中核症状が安定又は改善した。

5.2.13 結論

全体的に、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者において、TKI 未治療例及び TKI 既治療例の両方で高い ORR 及び持続的な奏効が認められた。また、安全性プロファイルについては、有害事象の重症度に応じた用量調節若しくは投与中止、又は標準的な対症療法により、おおむね管理可能で回復可能であることが示された。これらに加え、本疾患の重篤性を考慮すると、局所進行又は転移性 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する成人患者の治療において、Repotrectinib のベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが示された。