Table of Contents

1 製品開発の根拠 8
1.1 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌及び開発の根拠 8
1.1.1 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の概要 8
1.1.2 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の診断と治療 10
1.1.3 アンメットメディカルニーズ 13
1.2 薬理学的分類 13
1.3 臨床開発計画 14
1.3.1 海外での開発状況 14
1.3.2 国内での開発状況 15
1.3.3 臨床データパッケージ 15
1.3.4 臨床試験のデザイン、用量設定根拠及び選択基準 19
1.3.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 19
1.3.6 国際共同試験及び海外試験のデータを国内申請に用いる妥当性 20
1.4 規制当局からの助言の経緯 20
2 生物薬剤学に関する概括評価 20
3 臨床薬理に関する概括評価 20
3.1 薬物動態 20
3.2 母集団薬物動態 21
3.3 内因性要因 21
3.4 外因性要因 21
3.5 曝露－反応関係 21
3.5.1 有効性 21
3.5.2 安全性 22
3.6 用法・用量の妥当性 22
3.6.1 成人患者に対する用法・用量の妥当性 22
3.6.2 小児患者に対する用法・用量の妥当性 23
4 有効性の概括評価 23
4.1 有効性を裏付ける試験の概略 23
4.1.1 TRIDENT-1 試験 23
4.1.2 CARE 試験 25
4.2 個々の試験結果の概要 27
4.2.1 TRIDENT-1 試験 27
4.2.2 CARE 試験 38
4.3 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 40
4.3.1 部分集団における結果（TRIDENT-1 試験） 40
4.3.2 日本人集団での有効性（TRIDENT-1 試験） 41
5 安全性の概括評価 42

5.1 全般的な曝露状況 43
5.2 有害事象 43
5.2.1 有害事象の要約 43
5.2.2 比較的よく見られる有害事象 46
5.2.3 Grade 3 以上の有害事象 46
5.2.4 死亡 47
5.2.5 その他の重篤な有害事象 47
5.2.6 その他の重要な有害事象 48
5.2.7 器官別又は症候群別有害事象 49
5.3 臨床検査値 54
5.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 54
5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 54
5.5.1 内因性要因及び外因性要因 54
5.5.2 TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける日本人部分集団 55
5.6 過量投与、依存性及び乱用の可能性のリスク 56
5.7 市販後データ 56
6 ベネフィットとリスクに関する結論 57
6.1 治療の背景 57
6.1.1 疾患又は症状 57
6.1.2 現行の治療 57
6.2 ベネフィット 57
6.3 リスク 62
6.4 ベネフィット・リスク評価 63
7 参考文献 64

List of Tables

Table 1.1.2-1: 既知のドライバー遺伝子変異がない進行又は転移性固形癌の各癌腫における標準治療 10

Table 1.1.2-2: 臓器別の診療ガイドラインにおける NTRK 融合遺伝子陽性に対する治療 11

Table 1.3.3-1: 本承認申請に用いたレポトレクチニブの臨床データパッケージ 16

Table 4.2.1.1-1: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者（EXP-5 及び EXP-6）の主な有効性の結果（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 28

Table 4.2.1.1-2: EXP-5 における癌腫別の主な有効性の結果（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 33

Table 4.2.1.2-1: EXP-6 における癌腫別の主な有効性の結果（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 38

Table 4.2.2.2-1: TRK-TKI 未治療被験者における病理組織学的分類別の主な有効性の結果（BICR 評価）＜CARE 試験- NTRK Efficacy Evaluable Set -＞ 40

Table 4.2.2.2-2: TRK-TKI 既治療被験者における病理組織学的分類別の主な有効性の結果（BICR 評価）＜CARE 試験- NTRK Efficacy Evaluable Set -＞ 40

Table 5.2.1-1: 安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 44

Table 5.2.1-2: 安全性の概要＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 45

Table 6.2-1: レポトレクチニブ及び既存の TRK-TKI の TKI 未治療 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に対する有効性 59

List of Figures

Figure 4.1.1.1-1: 試験デザイン＜TRIDENT-1 試験＞ 24

Figure 4.1.2.1-1: 試験デザイン＜CARE 試験＞ 25

Figure 4.2.1.1-1: EXP-5（35 例）における腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 30

Figure 4.2.1.1-2: EXP-5（35 例）における標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 30

Figure 4.2.1.1-3: EXP-5（35 例）における投与期間の Swimmer Plot＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 31

Figure 4.2.1.1-4: EXP-5（奏効例 21 例）における DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 31

Figure 4.2.1.1-5: EXP-5（35 例）における PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 32

Figure 4.2.1.1-6: EXP-5（35 例）における OS の Kaplan-Meier 曲線＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 32

Figure 4.2.1.2-1: EXP-6（44 例）における腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 35

Figure 4.2.1.2-2: EXP-6（44 例）における標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 35

Figure 4.2.1.2-3: EXP-6（44 例）における投与期間の Swimmer Plot＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 36

Figure 4.2.1.2-4: EXP-6（奏効例 23 例）における DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 36

Figure 4.2.1.2-5: EXP-6（44 例）における PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 37

Figure 4.2.1.2-6: EXP-6（44 例）における OS の Kaplan-Meier 曲線＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 37

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AED	adult equivalent dose	成人等価用量
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ASCO	American Society of Clinical Oncology	米国臨床腫瘍学会
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定
BID	twice a day	1 日 2 回
BOR	best overall response	最良総合効果
BRAF	a human gene encoding protein kinase b-raf	プロテインキナーゼ B-RAF をコードするヒト遺伝子
C_{avg}	average plasma drug concentration	平均血漿中濃度
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CDx	companion diagnostic	コンパニオン診断
CGP	comprehensive genomic profiling	－
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CMN	congenital mesoblastic nephroma	先天性間葉芽腎腫
CNS	central nervous system	中枢神経系
CNS-PFS	intracranial PFS	頭蓋内病変の無増悪生存期間
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CYP	cytochrome p450 enzyme	チトクローム P450 酵素
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
DRDI	dose reduction or dose interruption due to adverse events	有害事象による用量減量又は投与中断
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ

略号	英語	日本語
E_{max}	the maximal drug effect	最大効果
E-R	exposure-response	曝露－反応
ESMO	European Society for Medical Oncology	－
EXP	expansion cohort	拡大コホート
F1	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC-ORR	intracranial objective response rate	頭蓋内病変の奏効率
IFS	infantile fibrosarcoma	乳児線維肉腫
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology	日本癌治療学会
JSMO	Japanese Society of Medical Oncology	日本臨床腫瘍学会
KA	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
MAPK	mitogen activated protein kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NE	not evaluable	評価不能
NEAE	neurological adverse event	神経学的有害事象
NGS	Next Generation Sequencer	－
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor kinase	神経栄養因子受容体キナーゼ
OR	objective response	奏効
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏功

略号	英語	日本語
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
QD	once a day	1 日 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
ROS1	receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene	ROS1 遺伝子によりコードされる受容体型チロシンキナーゼ
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相試験の推奨用量
SD	stable disease	安定
SFM	solvent front mutation	solvent front 変異
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
T_{lag}	time delay between drug administration and the onset of absorption	薬物投与から吸収開始までのラグタイム
T_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TOS	Taiwan Oncology Society	－
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
TTR	time to response	奏効までの期間
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

1 製品開発の根拠

レポトレクチニブ（BMS-986472 [TPX-0005]、以下、本薬）は ROS1、TRK ファミリー及び ALK の強力な低分子阻害剤であり、ゲートキーパー変異や SFM などの臨床的耐性変異も阻害する。本薬は、ROS1 又は NTRK1～3 の再構成を有する進行固形癌の成人患者及び ROS1、NTRK1～3 又は ALK の再構成を有する進行固形癌の小児患者の治療において、固形癌における ROS1、TRK 及び ALK の異常なシグナル伝達を阻害し、多様な獲得耐性、バイパスシグナル伝達、上皮間葉転換（EMT）、癌幹細胞様細胞表現型及び転移といった複数の耐性機構を克服する臨床的機会をもたらすことが期待される。

ALK、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者における本薬の安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を評価する国際共同第 1/2 相試験（TRIDENT-1 試験）を実施しており、現在、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 及び NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を対象とした第 2 相パートを実施している。また、ALK、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する進行又は転移性固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人患者（0～25 歳）を対象とした本薬の安全性、忍容性、PK 及び予備的な有効性を評価する海外第 1/2 相試験（CARE 試験）の第 2 相パートが実施中である。

今般、TRIDENT-1 試験及び CARE 試験で得られた予備的なデータから NTRK 融合遺伝子陽性の進行固形癌におけるレポトレクチニブの良好な有効性及び許容可能な安全性が示されたことから、一部変更承認申請を行うこととした。

1.1 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌及び開発の根拠

1.1.1 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の概要

受容体型チロシンキナーゼの TRKA、TRKB 及び TRKC は、それぞれ NTRK1、NTRK2 及び NTRK3 遺伝子によりコードされる。発癌性の NTRK 遺伝子異常が成人及び小児の複数の腫瘍で広く確認されており、NTRK 遺伝子融合は発癌性 TRK 活性化の最も一般的な機序である[1,2]。NTRK 遺伝子融合は、染色体内又は染色体間の再構成によって生じるのが一般的であり、キナーゼドメインが融合遺伝子パートナーと並置されることで、TRK キナーゼのリガンド非依存性恒常的活性化という特徴をもつキメラ癌タンパク質が生成される。さらに、この TRK 融合タンパク質を介して下流の MAPK 経路等のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化され、細胞増殖の亢進等が引き起こされると考えられている。

NTRK 融合遺伝子は、癌腫を問わず NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌において発癌ドライバーとして作用すると考えられている。これは、マウスを用いた検討において、サイログロブリン遺伝子のプロモーターを用いて甲状腺濾胞細胞に TRK-T1（NTRK1-TPR）融合遺伝子を発現させたトランスジェニックマウスで甲状腺の過形成及び甲状腺乳頭癌の形成が認められたこと[3]、Cre リコンビナーゼにより ETV6-NTRK3 融合遺伝子が発現誘導されるコンディショナルノックインマウスにおいて乳清

酸性タンパク（WAP）遺伝子のプロモーター下で Cre リコンビナーゼを発現させることにより乳癌の形成が認められたこと[4]などからも裏付けられている。

米国における NTRK 融合遺伝子陽性腫瘍の年間罹患数は約 1,500 から 5,000 例と推定されている[5]。日本における患者数を特定したデータは現時点でないが、NTRK 融合遺伝子の発現頻度が主要な癌で低いことを考慮すると、患者数は極めて少ないと考える。疫学データは非常に限られており、NTRK 融合遺伝子の保有率は年齢、癌腫及び組織型によって大きく異なる[6]。罹患率は若年患者で高いと考えられるが、現在のところ、NTRK 陽性固形癌患者の罹患率を人口統計学的特性によって完全に特徴付ける情報は不十分である[7]。

TRK 融合をもたらす NTRK の癌原性の遺伝子再構成は、軟部肉腫、神経芽腫、髄芽腫、網膜芽腫、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、神経膠腫瘍、甲状腺乳頭癌、spitzoid 腫瘍及び急性リンパ芽球性白血病等、成人及び小児の複数の腫瘍組織型にわたり、がん遺伝子ドライバーとして同定されている。

- 唾液腺の乳腺相似分泌癌（MASC）は成人における稀な腫瘍であり、ETV6-NTRK3 融合と関連し、発現率は 90%～100%である[8]。
- 甲状腺癌では、NTRK 融合は、甲状腺乳頭癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺低分化癌及び甲状腺未分化癌で報告されている。成人及び小児ともに発現率は 5%～13%である。報告されている主な融合遺伝子は、TPM3-NTRK1、TPR-NTRK1、TFG-NTRK1 である[9,10]。
- NTRK 融合遺伝子を有する NSCLC は稀であり、その発現率は成人の NSCLC 患者全体の 1%未満である。報告されている融合遺伝子は CD74-NTRK1、MPRIP-NTRK1、SQSTM1-NTRK1、TRIM24-NTRK2 であり、NTRK1 が最も一般的な NTRK パートナーである[11,12,13]。
- NTRK 融合遺伝子を有する胆管癌は成人に発生する稀な腫瘍であり、発現率は胆管癌全体の約 4%である。本疾患に関連する融合遺伝子は RABGAP1 L-NTRK1 である[14]。
- CRC におけるゲノムプロファイリング実施率の増加に伴い、NTRK 融合遺伝子を有する腫瘍が CRC 全体の約 1%で検出されており、これらの腫瘍は成人のみに発現する。報告されている融合遺伝子は、TPM3-NTRK1、TPR-NTRK1、LMNA-NTRK1 である [10,15]。
- 乳児線維肉腫（IFS）は四肢に発生することが多い稀な小児腫瘍であり、ETV6-NTRK3 が融合遺伝子として報告されており、IFS 全体の発現率は 90%～100%である[16]。IFS の乳児の半数以上が切除不能又は転移を有している。
- 先天性間葉芽腎腫（CMN）は全ての小児腎腫瘍の約 5%を占め、生後 1 ヵ月での発症が最も多い腎腫瘍である。CMN は ETV6-NTRK3 融合と関連しており、その発現率は 83%である[17]。
- かねて若年性の癌と呼ばれていた乳腺分泌癌は、様々な年齢層にみられる乳癌のまれなサブタイプであるが、最初に確認されたのは小児患者である。ETV6-NTRK3 融合は、乳腺分泌癌患者の 92%超で同定されている[18]。

TRK-TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者を対象としたメタアナリシスにおいて、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌は NTRK 融合遺伝子陰性の固形癌と比較して、診断又は標準治療の開始から 10 年以内の死亡リスクが 50%増加した[19]。また、CNS は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の一般的な

転移部位である。NTRK 融合遺伝子陽性の原発性腫瘍及び NTRK 融合遺伝子を有する原発部位が CNS 以外の悪性腫瘍からの CNS 転移はいずれも予後不良と関連しており、CNS 活性を有し忍容性が許容可能な薬剤の開発が望まれている。

1.1.2 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の診断と治療

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者は、一般的に全身療法開始時には変異状態が不明であり、NTRK 融合遺伝子の有無にかかわらず、原発部位に応じた標準治療に従って標的治療以外の全身療法が実施される。癌腫別の標準治療を Table 1.1.2-1 に要約する。

Table 1.1.2-1: 既知のドライバー遺伝子変異がない進行又は転移性固形癌の各癌腫における標準治療

癌腫	一次治療	二次治療
非小細胞肺癌	PD-1/PD-L1 阻害薬、プラチナ製剤併用療法＋PD-1/PD-L1 阻害薬、PD-1 阻害薬＋CTLA-4 阻害薬、PD-1/PD-L1 阻害薬＋CTLA-4 阻害薬＋プラチナ製剤併用療法	細胞障害性抗癌薬、PD-1/PD-L1 阻害薬
結腸・直腸癌	FOLFOX、FOLFIRI、CAPOX、SOX、FOLFOXIRI、S-1＋IRI、フッ化ピリミジン、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ	FOLFOX、FOLFIRI、CAPOX、SOX、S-1＋IRI、CAPIRI、IRI、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、アフリベルセプト ベータ、ラムシルマブ
悪性黒色腫	ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ	ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、殺細胞性抗がん剤
甲状腺分化癌（髄様癌以外）	放射性ヨウ素	ソラフェニブ、レンバチニブ
甲状腺未分化癌	パクリタキセル、ドキソルビシン、レンバチニブ	なし
唾液腺癌	なし	なし
軟部肉腫	ドキソルビシン、イフォスファミド	トラベクテジン、パゾパニブ、エリブリン
消化管間質腫瘍（GIST）	イマチニブ	スニチニブ

NTRK 融合遺伝子の検出には、NGS 法、RT-PCR 法、FISH 法及び IHC 法などがある。このうち、国内では TRK-TKI のコンパニオン診断薬として、NGS 法を用いた FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル及び FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルが薬事承認されている。また包括的がんゲノムプロファイリング検査として保険収載されている OncoGuide™NCC オンコパネルシステム、

Guardant360®CDx がん遺伝子パネル及び GenMineTOP®がんゲノムプロファイリングシステムが実施され、CGP 検査の結果を基にエキスパートパネルを経て薬剤の投与を行う運用もされている。

TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌

NTRK 融合遺伝子陽性の成人・小児の進行・再発の固形癌に対する治療薬として TRK-TKI であるエヌトレクチニブ及びラロトレクチニブが承認されている。「成人・小児進行固形癌における臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」では、NTRK 融合遺伝子を有する切除不能・転移・再発固形癌に対して TRK 阻害剤の使用が強く推奨されている[20]。当該癌腫において標準治療がある場合には、いずれの治療を行うかについて、それぞれの期待される治療効果、予測される有害事象、晩期毒性等も踏まえ個々の症例で治療を検討すべきとされている。しかし、TRK-TKI の有効性は治療ラインを問わずに示されており、TRK 阻害剤と他の薬剤との直接比較試験はないが、TRK 阻害剤の奏効割合は高く、TRK 阻害剤の有害事象は軽微であり、害と益のバランスは益が大きく勝っていると考えられることから、初回治療から TRK 阻害剤の使用が推奨されている。2020 年に発表された JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS の共同の Consensus recommendation においても、NTRK 融合遺伝子を有する固形癌に対して TRK 阻害剤の使用が強く推奨されている[21]。NCCN ガイドラインでは、治療選択肢として初回診断時に NTRK 融合遺伝子が検出された場合、一次治療として TRK-TKI（すなわち、ラロトレクチニブ及びエヌトレクチニブ）の使用が推奨されている。本邦における臓器ごとの診療ガイドラインにおいても NTRK 融合遺伝子陽性が検出された場合には TRK-TKI が治療選択肢として記載されている（Table 1.1.2-2）。

Table 1.1.2-2: 臓器別の診療ガイドラインにおける NTRK 融合遺伝子陽性に対する治療

癌腫	診療ガイドライン	推奨
固形癌	成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン（第 3 版、2022 年 2 月）	NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がん患者に対する一次治療として推奨される。他に標準治療のある癌腫においては、それぞれの治療の有効性及び安全性を踏まえた上で治療選択を行う。
膵癌	膵癌診療ガイドライン（2022 年度）	切除不能膵癌の二次治療として、NTRK 融合遺伝子を有する場合はエヌトレクチニブ単独療法あるいはラロトレクチニブ単独療法による治療を提案する。
肝臓癌・肝内胆管癌	肝内胆管癌診療ガイドライン（2021 年度）	切除不能肝内胆管癌の二次治療以降として NTRK 融合遺伝子陽性の場合にエヌトレクチニブによる治療が考慮される。
	肝癌診療ガイドライン（2021 年度）	切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療としてエヌトレクチニブについては、肝細胞癌が治験患者に含まれていないこと、肝細胞患者では NTRK 融合遺伝子は極めて低頻度であることから、推奨文は掲載しない。腫瘍組織や血液を用いた癌遺伝子パネル検査などでこれらの遺伝子異常などが見られ、

Table 1.1.2-2: 臓器別の診療ガイドラインにおける NTRK 融合遺伝子陽性に対する治療

癌腫	診療ガイドライン	推奨
		標準的な治療が困難な場合は治療の選択肢となりうる。
胆道癌	胆道癌診療ガイドライン改訂第 3 版（2022 年 3 月 2 日更新）	切除不能胆道癌に対する二次治療として、標準的な治療が困難な NTRK 融合遺伝子陽性進行・再発胆道癌に対し、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブを用いることができる。
結腸・直腸癌	大腸癌治療ガイドライン医師用 2024 年版	切除不能進行・再発大腸癌で NTRK 融合遺伝子陽性の二次治療以降の最適な治療ラインでエヌトレクチニブまたはラロトレクチニブを実施する。
非小細胞肺癌	肺癌診療ガイドライン 2024 年度版	二次治療以降として、TRK-TKI 単剤療法（エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブのいずれか）を行うよう強く推奨する。
甲状腺癌	頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年（2024 年 3 月更新）	レンバチニブあるいはソラフェニブによる治療が困難な、NTRK 融合遺伝子を有する分化型甲状腺癌に対するラロトレクチニブあるいはエヌトレクチニブによる治療を行うことを強く推奨する。 甲状腺未分化癌に対し、NTRK 融合遺伝子を有する場合はラロトレクチニブあるいはエヌトレクチニブによる治療を行うことを弱く推奨する。上記の遺伝子異常の検査結果を確認するまでに時間を要し，患者に不利益を被ることが予想される場合には、レンバチニブによる治療を行うことを弱く推奨する。
	頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年（2024 年 4 月更新）	再発・転移唾液腺癌に対する薬物療法の有効性は確立していないが、AR 陽性、HER2 陽性、NTRK 融合遺伝子陽性唾液腺癌に対しては適用となる薬物療法を行うことを考慮する。
	甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2024	ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性の RAI 不応分化癌に対する初回薬物療法のオプションとして選択的チロシンキナーゼ阻害薬が提案される。 BRAF-V600E 遺伝子変異以外のドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性の切除不能未分化癌に対して TRK 阻害薬などの選択的チロシンキナーゼ阻害薬が提案される。
悪性黒色腫	悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引き version 1. 2022	遺伝子パネル検査で NTRK 融合遺伝子が陽性であれば、分子標的薬エヌトレクチニブとラロトレクチニブが臓器横断的に投与可能である。

TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌

他の分子標的治療と同様に、治療の過程で TRK-TKI に対する耐性が発現する。第一世代の TRK-TKI に対する耐性を引き起こす既知の変異として、以下のものが報告されている：（1）NTRK1 G595R 及び NTRK3 G623R などの SFM、（2）NTRK1 F589L 等のゲートキーパー変異、（3）NTRK1 G667C 及び NTRK3 G696A などの xDFG モチーフ変異、（4）BRAF 遺伝子変異、IGF1R 活性化、KRAS 遺伝子変異、MET 遺伝子増幅等のバイパス経路の変異、（5）NTRK1 A608D.33 などのその他の変異又は未知の変異。これらの変異のうち、SFM は最も高頻度に認められる耐性機序であり、TRK-TKI による治療後に進行した患者又は TRK-TKI に不耐容の患者の約 45%を占める[22]。ラロトレクチニブ又はエヌトレクチニブの投与中に進行した NTRK 融合遺伝子を有する患者を対象とした試験において、最も高頻度に認められた耐性変異は SFM（13/18 例）であり、次いでゲートキーパー変異（2/18 例）であった[23]。

化学療法の前治療歴の有無を問わず、TRK-TKI 投与後に進行した NTRK 融合遺伝子陽性患者に対して有効性を示す TRK-TKI はない。TRK-TKI 投与後に疾患進行した患者には、通常緩和的化学療法が実施されるが [22]、新たな治療薬の開発は進んでおらず、この集団におけるアンメットニーズは依然として高い。

1.1.3 アンメットメディカルニーズ

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌は、予後不良であり、成人及び小児患者のいずれにおいても高いアンメットメディカルニーズがある。この患者集団に対して使用されている臓器別の標準治療は奏効率が低く、奏効の持続期間が限定的であり、潜在的な毒性が報告されている。既存の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に対して承認されている標的治療は TKI 未治療患者に対して臨床的有用性を示しているが、耐性変異の発現による有効性に関して限界がある[24]。TRK-TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者を効果的に治療するためには、高い奏効率と持続的奏効を示し、頭蓋内活性及び安全性プロファイルが改善された新たな TRK-TKI の開発が必要である。TRK-TKI による前治療歴がある患者では、現在エビデンスを基に承認されている標的療法がなく、既存の標的療法による治療後に多くは獲得耐性変異（SFM 等）により進行するため、高いアンメットメディカルニーズが存在する。耐性獲得の発現に加えて、NTRK 融合遺伝子陽性で頭蓋内病変や CNS 腫瘍等を有する患者において、依然として高いアンメットメディカルニーズを示している。

1.2 薬理学的分類

レポトレクチニブ（BMS-986472、TPX−0005）は、ATP 競合性の ROS1、TRK 及び ALK を選択的に阻害する経口の低分子 TKI である。エヌトレクチニブやラロトレクチニブを含む多くのキナーゼ阻害剤は、高い結合親和性を得るためにサイズが大きく、また ATP 結合部位外のキナーゼドメインにて付加的な相互作用を有することから、SFM のような薬剤結合を立体的に遮断する獲得耐性変異に対して脆弱である。レポトレクチニブは、コンパクトでかつ強固な構造を有しているため、ROS1、

TRK 及び ALK のゲートキーパー変異や SFM 等の耐性変異による立体障害の影響を受けることなく ATP 結合ポケット内で ATP 結合部位に強固に結合し、臨床的耐性変異も阻害すると考えられる。

非臨床試験において、レポトレクチニブは野生型及び臨床的に報告されている様々な耐性変異、特に SFM を含む ROS1、TRK 及び ALK 耐性変異に対して強力な活性を示した。また、LMNA-TRKA、LMNA-TRKA G595R、EVT6-TRKB G639R、ETV6-TRKC G623R 等の NTRK 融合及び変異を発現する培養細胞に対して、細胞増殖抑制作用を示した。さらに、レポトレクチニブは大環状構造を有することから、薬剤の血液脳関門の透過性を改善し、腫瘍の中枢神経系への進行を抑制することで脳転移を有する患者の転帰を改善する可能性がある[25]。この非臨床データは臨床試験成績にも反映され、レポトレクチニブは適応症（ROS1 融合遺伝子陽性及び NTRK 融合遺伝子陽性）に関わらず TRIDENT-1 試験のすべての患者集団において顕著な頭蓋内活性を示し、予後不良な患者の転帰が大きく改善した。

レポトレクチニブで認められた病勢コントロール期間の延長は極めて大きく、耐性機序の影響を受けにくい合理的な薬剤の構造に基づいている。その結果、レポトレクチニブは TRIDENT-1 試験において ROS1 阻害による DOR の延長が報告されている。レポトレクチニブの特徴的な作用機序及び薬理プロファイルにより、TKI 未治療又は 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治療において、臨床的に意味のある奏効、耐性変異の発現を遅らせることによる高い持続的な奏効、頭蓋内有効性、及び許容可能な安全性プロファイルを提供し、標的療法に対する重大なアンメットメディカルニーズに対処できる可能性がある。

1.3 臨床開発計画

1.3.1 海外での開発状況

レポトレクチニブの臨床開発は、Turning Point Therapeutics 社によって 2017 月 2 月より開始され、2022 年 8 月の買収以降は、米国 Bristol Myers Squibb 社が開発を継続している。ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者を対象にレポトレクチニブの安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を評価する国際共同第 1/2 相試験（TRIDENT-1 試験）の結果を基に、米国では ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を適応症として、それぞれ 2023 年 11 月 15 日及び 2024 年 6 月 13 日に製造販売承認を取得している。また、欧州でも TRIDENT-1 試験、並びに ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行又は転移性固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人患者（0～25 歳）を対象にレポトレクチニブの安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を評価する海外第 1/2 相試験（CARE 試験）の結果を基に、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を適応症とした製造販売承認申請を行い、2025 年 1 月 13 日に承認されている。

1.3.2 国内での開発状況

本邦でも上述の TRIDENT-1 試験に参加し、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC を適応症として 2024 年 9 月 24 日に製造販売承認を取得している。今般、日本人を含む NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者に対してもレポトレクチニブの良好な有効性及び許容可能な安全性が示されたことから、本製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。なお、試験結果のデータカットオフ日は、有効性、安全性及び PK が 2023 年 10 月 15 日、PPK 解析が 2022 年 12 月 19 日である。

1.3.3 臨床データパッケージ

本承認申請の臨床データパッケージを Table 1.3.3-1 に示す。

有効性及び安全性試験には、評価資料として、レポトレクチニブの NTRK 融合遺伝子陽性の進行固形癌に対する有効性及び安全性を評価する国際共同第 1/2 相試験（TPX-0005-01、TRIDENT-1 試験）並びに海外第 1/2 相試験（TPX-0005-07、CARE 試験）を含めた。

Table 1.3.3-1:　本承認申請に用いたレポトレクチニブの臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 （評価/参考）	試験デザイン	対象集団	主な 評価項目	用法・用量	投与例数 （有効性解析対象例数）
国際共同 第 1/2 相試験 TPX-0005-01 (TRIDENT-1)* （評価資料）	第 1 相パート：完了[注 1] 第 2 相パート：非盲検、複数コホート	12 歳以上[a]、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌患者 EXP-1：ROS1-TKI 治療歴のない ROS1+ NSCLC 患者 EXP-2：1 種類の ROS1-TKI による治療歴及び 1 種類の白金製剤ベース化学療法の治療歴のある ROS1+ NSCLC 患者 EXP-3：2 種類の ROS1-TKI による治療歴があり、化学療法又は免疫療法の治療歴がない ROS1+ NSCLC 患者 EXP-4：1 種類の ROS1-TKI による治療歴があり、化学療法又は免疫療法の治療歴がない ROS1+ NSCLC 患者 EXP-5：TRK-TKI 治療歴のない NTRK+固形癌患者 EXP-6：1 種類又は 2 種類の TRK-TKI による治療歴がある NTRK+固形癌患者 （上記の他、ROS1+ NSCLC 患者のうち、治験実施計画書の改訂に伴い、EXP-3 の定義を満たさなくなった被験者を「EXP-other」とした）	ORR[b]、DOR、CBR、TTR、PFS、OS、IC-ORR、CNS-PFS	160 mg QD/BID[c] 28 日サイクル	EXP-1：113 例 EXP-2：50 例 EXP-3：41 例 EXP-4：104 例 EXP-5：53 例（35 例） EXP-6：82 例（44 例） EXP-Other：19 例

試験の種類 試験番号 （評価/参考）	試験デザイン	対象集団	主な 評価項目	用法・用量	投与例数 （有効性解析対象例数）
海外 第 1/2 相試験 TPX-0005-07 (CARE)* （評価資料）	第 1 相パート：非盲検、用量漸増	12 歳未満、ALK、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝分子再構成を有する進行又は転移性固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児患者	DLT[b]、 MTD[b]、 小児 RP2D[b]、 PK	用量レベル 1： 160 mg AED QD 用量レベル 2： 160 mg AED QD/BID[c] 用量レベル-1： 120 mg AED QD 28 日サイクル	10 例（NTRK 有効性評価可能集団、Modified NTRK 有効性評価可能集団各 4 例）
	第 2 相パート：非盲検、単群、複数コホート	25 歳以下、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝分子再構成を有する進行又は転移性固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人患者	ORR[b]、 DOR、 CBR、 TTR、 PFS、 OS、 CNS-PFS	160 mg AED QD/BID[c] 28 日サイクル	28 例（NTRK 有効性評価可能集団 2 例、Modified NTRK 有効性評価可能集団 9 例）
臨床薬理試験					
海外 第 1 相試験 TPX-0005-08 （参考資料）	無作為化、2 期、2 投与順序クロスオーバー試験	健康成人	PK	投与 A： 経口懸濁液 160 mg を単回投与 投与 B： 160 mg カプセル（市販製剤である 40 mg カプセル× 4）を単回投与	14 例

AED = adult equivalent dose; ALCL = anaplastic large cell lymphoma; ALK = anaplastic lymphoma kinase; BID = twice a day; CBR = clinical benefit rate; CNS = central nervous system; CNS-PFS = intracranial PFS; DLT = dose limiting toxicity; DOR = duration of response; EXP = expansion cohort; IC-ORR = intracranial objective response rate; MTD = maximum tolerated dose; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PK = pharmacokinetics; QD = once a day; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; RP2D = recommended phase 2 dose; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TRK = tropomyosin receptor kinase; TTR = time to response.
注 1 TRIDENT-1 試験の第 1 相パートについては、既提出資料（eCTD 受付番号：351004001）に記載した。

[a] 12 歳以上 18 歳未満の被験者の組入れは米国の施設のみ。その他の国又は地域では 18 歳以上又は規制要件により 20 歳以上。
[b] 主要評価項目

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

[*] データカットオフ日：有効性、安全性及び PK は 2023 年 10 月 15 日、PPK 解析は 2022 年 12 月 19 日

1.3.4 臨床試験のデザイン、用量設定根拠及び選択基準

1.3.4.1 TRIDENT-1 試験

TRIDENT-1 試験は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者を対象にレポトレクチニブの安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を評価する、非盲検、単群の国際共同第 1/2 相試験である。主要評価項目は ORR とした。試験デザインの詳細は、【M2.7.3、1.1.1 項】及び【M2.7.6、5.1.6 項】に示した。

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（令和 3 年 3 月 31 日付け薬生薬審発 0331 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）」では、患者数が極めて少ない希少なサブタイプを対象とした薬剤において、単群の第 2 相試験の腫瘍縮小効果で評価する場合もあることについて述べられている。NTRK 融合遺伝子の発現頻度が主要な癌で低いことを考慮すると、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の患者数は極めて少ないと考えられ（1.1.1 項）、本疾患の病態の重篤度や、既存の TRK を標的とする治療薬も単群試験の結果から承認されていることを考慮し、上記の試験デザインとした。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの用法・用量は、第 1 相パートより得られた予備的な結果に基づき設定した（eCTD 受付番号：351004001）。また本試験の組入れ基準は、【M2.7.6、5.1.8 項】に示した。

1.3.4.2 CARE 試験

CARE 試験は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行又は転移性固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人患者（0～25 歳）を対象として、レポトレクチニブの安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を評価する、非盲検、単群の海外第 1/2 相試験である。主要評価項目は ORR とした。試験デザインの詳細は、【M2.7.3、1.2.1 項】及び【M2.7.6、5.2.6 項】に示した。

試験デザインの根拠は TRIDENT-1 試験（1.3.4.1 項）と同様である。

CARE 試験の第 2 相パートの用法・用量は、第 1 相パートより得られた予備的な結果に基づき設定した【M2.7.3、4.1.2 項】。また、本試験の組入れ基準は【M2.7.6、5.2.8 項】に示した。

1.3.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

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

1.3.6 国際共同試験及び海外試験のデータを国内申請に用いる妥当性

NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌の病態、診断及び治療方針に、国内外で大きな差異はない（1.1.1 項及び 1.1.2 項）。日本を含む国際共同試験であるレポトレクチニブの第 1/2 相試験（TRIDENT-1 試験）において日本人 Lead-in コホートの被験者の曝露量の平均値は第 1 相パートの外国人被験者と比べて単回投与時、反復投与時ともに高い値を示したが、レポトレクチニブの PK は体重の影響を受けると考えられており、PK に明確な国内外差は認められないと考えられる（3.3 項）。また、日本人被験者の曝露量の分布はほとんど第 1 相パートの被験者の曝露量の分布に含まれており、日本人患者で DLT が認められていないことからも、この曝露量の違いは臨床的に意味のある違いではないと考えられる（eCTD 受付番号：351004001）また、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、日本人集団においても一定の有効性が示され（4.3.2 項）、日本人集団で特有の安全性上の懸念も認められなかった（5.5.2.2.5 項）。

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

1.4 規制当局からの助言の経緯

レポトレクチニブについて、本邦では、TRIDENT-1 試験への参加に先立って 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）（受付番号[redacted]）を実施し、その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）（受付番号[redacted]）を実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

レポトレクチニブの製剤開発、分析方法及び生物薬剤学試験については、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC の成人患者を対象とする製造販売承認申請時に提出済みである（eCTD 受付番号：351004001、M2.7.1）。

3 臨床薬理に関する概括評価

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者を含む成人患者におけるレポトレクチニブの臨床薬理プロファイル（単回及び反復投与時の PK、薬物動態特性、絶対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、薬物相互作用及び催不整脈リスク等）についての詳細は提出済みである（eCTD 受付番号：351004001）。

3.1 薬物動態

成人

NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を含む成人におけるレポトレクチニブの PK については、TRIDENT-1 試験にて評価した（eCTD 受付番号：351004001）。

小児

12 歳未満及び 12 歳以上の小児患者に懸濁液又はカプセル剤を経口投与したとき（CARE 試験）、T_{max}（中央値）は成人同様 2～4 時間であった（M2.7.2、2.1 項参照）。レポトレクチニブを QD 投与したときの Cycle 1 Day 15 の曝露量は Cycle 1 Day 1 に比べて低く、CYP3A4 の自己誘導が認められた成人と同様の傾向を示した。12 歳未満及び 12 歳以上の小児患者に 160 mg AED を QD 投与したときの曝露量は、TRIDENT-1 試験の第 1 相パートにて成人固形癌患者に 160 mg を QD 投与したとき、並びに Lead-in コホートにて日本人及び中国人に 160 mg を 14 日間 QD 投与後に 160 mg BID 投与（以下、QD/BID）したときと同程度であった。

3.2 母集団薬物動態

レポトレクチニブの PK は、T_{lag} を伴う一次吸収過程及び時間依存的な E_{max} 関数により自己誘導を反映した非線形消失を含む 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。KA 及び F1 に食事の影響、CL に年齢及びレポトレクチニブ濃度の影響、CL、Q、Vc 及び Vp にベースライン時の体重の影響、CL の個体間変動及び Vc に被験者の種類（固形癌患者又は健康成人）を組み込んだ。癌腫、遺伝的変異、TKI 前治療歴、軽度又は中等度の腎機能障害及び軽度の肝機能障害など、固形癌患者に関連する特性は、いずれも曝露量に対する有意な共変量ではなかった（eCTD 受付番号：351004001、M2.7.2、3.2 項）。

成人患者に 160 mgQD/BID した場合の曝露量と CARE 試験の投与量及び 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）のいずれを小児に投与した場合の曝露量とは同程度となると予測された（M2.7.2、3.2.2 項）。

3.3 内因性要因

PPK 解析を用いて人種又は民族がレポトレクチニブの PK に及ぼす影響を評価した。人種又は民族とレポトレクチニブの PK パラメータとの間に統計学的に有意な関連は認められなかった（eCTD 受付番号：351004001、M2.7.2、3.3 項）。

3.4 外因性要因

PPK 解析の結果、製剤（懸濁液又はカプセル剤）は、レポトレクチニブの曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった（eCTD 受付番号：351004001、M2.7.2、3.2 項）。

3.5 曝露－反応関係

3.5.1 有効性

有効性の E-R モデルにより、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する成人患者におけるレポトレクチニブの曝露量と OR 達成確率及び PFS との関係が適切に記述された。曝露量は OR 達成確率及び PFS に対する有意な共変量ではなかったが、曝露量の増加に伴い PFS が延長する傾向が認められた。OR 達成確率は NTRK3 融合遺伝子陽性固形癌患者の方が NTRK1～2 融合遺伝子陽性固形癌患者よりも

有意に高かった。PFS は、ベースライン時の腫瘍サイズが小さい患者、NTRK3 融合遺伝子陽性固形癌患者（NTRK1～2 融合遺伝子陽性固形癌患者との比較）及び TKI 未治療患者（TKI 既治療患者との比較）で有意に長かった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌では高用量の投与を受けた患者で良好な PFS が認められたが、曝露量と OR との関係は平坦であった。160 mg QD/BID は、160 mg QD よりもおおむね良好な有効性を示した。160 mg QD/BID を超える用量（200 mg）で有効性に意味のある増加は認められなかった（M2.7.2、3.3 項）。

3.5.2 安全性

Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の NEAE 及び DRDI の累積発現確率の予測値（中央値）は高用量を投与したときに高い傾向があったが、160 mg QD と 160 mg QD/BID での累積発現確率は同程度であり、90% PI は重複していた（eCTD 受付番号：351004001、M2.7.2、3.7.2 項）。

3.6 用法・用量の妥当性

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に対する推奨用量は、「通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。通常、4 歳以上の小児にはレポトレクチニブとして体重 30 kg 以上の場合には 1 回 160 mg、体重 30 kg 未満の場合には 1 回 120 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する成人患者及び 4 歳以上の小児患者に対する用法・用量設定の妥当性を示すため、レポトレクチニブの PK、有効性及び安全性に関する E-R 関係を統合して評価した（M2.7.2、3.4 項）。

3.6.1 成人患者に対する用法・用量の妥当性

TRIDENT-1 試験第 2 相パートにおいて、NTRK 融合遺伝子陽性の進行固形癌を有する成人患者に対し、レポトレクチニブは推奨用量で明らかな有効性を示した（M2.7.3、3 項）。

TRIDENT-1 試験第 2 相パートにおいて、レポトレクチニブは推奨用量で忍容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを示した。安全性に関して、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者と ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者との間に、臨床的に意味のある違いは認められなかった（M2.7.4、2.1 項）。

160 mg QD/BID の推奨用量を裏付けるため、40～200 mg QD/BID までのデータを用いて 40～200 mg QD/BID 投与時の E-R モデルシミュレーションを実施した（M2.7.2、3.3 項）。

安全性及び有効性の E-R 解析により、推奨用量である 160 mg QD/BID で NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者のベネフィット・リスクプロファイルが最適化されていることが示された。また、予測された有効性を維持しながら安全性事象を管理するための用法・用量として 120 mg QD/BID 及び 80 mg QD/BID への用量減量の妥当性が裏付けられた。ベネフィット及びリスク評価の全体を考慮すると（6 項）、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者に対し、レポトレクチニブ 160 mg QD/BID は妥当であると考えられた。

3.6.2 小児患者に対する用法・用量の妥当性

CARE 試験の小児患者におけるレポトレクチニブの曝露量は、TRIDENT-1 試験の成人患者と同程度であった（3.1 項）。投与を受けた NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の小児患者は少数であったが、小児患者全体で、成人同様に投与後早期から有望な臨床的ベネフィットが認められた（M2.7.3 及び M2.7.4）。NTRK 融合遺伝子は NTRK 遺伝子融合を有する癌腫全体にわたって主要な発癌ドライバーであることが非臨床及び臨床において示されており [13]、小児患者でも成人患者と同様に有効性が得られると考えられる。

PPK モデルを用いたシミュレーションから、4 歳以上の小児に 160 mg QD/BID 投与（体重 30 kg 以上）又は 120 mg QD/BID 投与（体重 30 kg 未満）した場合、成人と小児の曝露量（単回投与時及び反復投与時における C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）が同程度であることが示された（M2.7.2、3.2.2 項）。

以上より、4 歳以上の小児患者に「体重 30 kg 以上の場合には 160 mg、体重 30 kg 未満の場合には 120 mg を 14 日間 QD 投与後、BID 投与」が妥当であることが示された。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性を裏付ける試験の概略

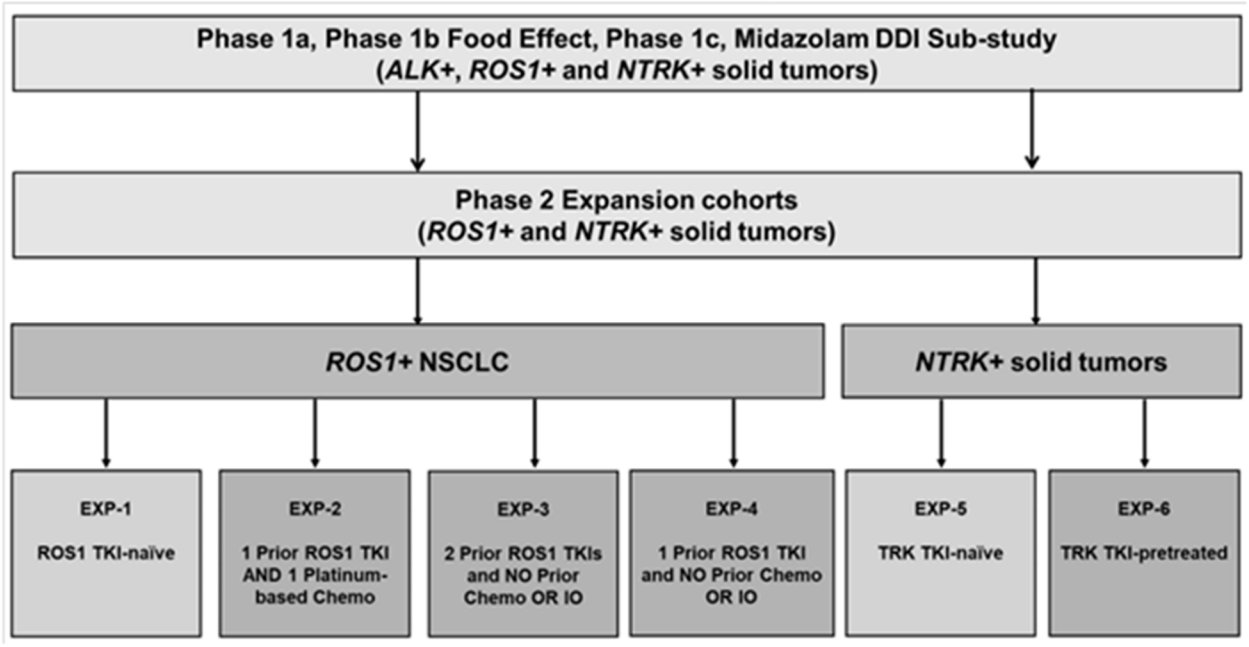
レポトレクチニブの NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌における有効性は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（TPX-0005-01 試験、TRIDENT-1 試験）のうち、第 2 相パートの TKI 未治療及び TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者を対象とした結果に基づき評価した。また、小児及び若年成人患者における有効性は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行又は転移性固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人（0～25 歳）患者を対象とした海外第 1/2 相試験（TPX-0005-07 試験、CARE 試験）の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者を対象とした予備的な有効性の結果に基づき評価した。いずれも 2023 年 10 月 15 日カットオフデータを評価に用いた。なお、TRIDENT-1 試験及び CARE 試験には NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者以外も含まれるが、本承認申請には NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の有効性の結果のみを含めた。

4.1.1 TRIDENT-1 試験

4.1.1.1 試験デザイン

TRIDENT-1 試験の試験デザインの概要を Figure 4.1.1.1-1 に示す。

Figure 4.1.1.1-1: 試験デザイン＜TRIDENT-1 試験＞



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

第 2 相パートでは、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者又は NTRK1～3 融合遺伝子陽性進行固形癌患者を対象に、6 つの拡大コホートにおいて、RP2D でレポトレクチニブを単独投与したときの有効性及び安全性プロファイルを評価した。第 2 相パートの主要目的は、RECIST ver. 1.1 を用いた BICR 評価による ORR を評価することであった。また、本試験では日本人患者における RP2D での忍容性、安全性及び PK を評価することを目的とした日本人 Lead-in コホートを設定した。2023 年 10 月 15 日のデータカットオフ時点で、日本人被験者は日本人 Lead-in コホートの 6 例を含め、合計で 17 例が本試験に組み入れられ、レポトレクチニブの投与を受けた。

TRIDENT-1 試験の試験デザインの詳細は、【M2.7.3、1.1.1 項】に示した。

4.1.1.2 有効性評価項目

抗腫瘍効果の判定には BICR 評価を用い、治験担当医師による評価も実施した。

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

主な副次評価項目は、DOR、TTR、CBR、PFS、OS、IC-ORR、CNS-PFS とした（M2.7.3、1.1.2 項）。

4.1.1.3 統計解析

有効性の解析対象集団は、第 2 相パートに組み入れられレポトレクチニブが投与された被験者のうち、2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点で十分なフォローアップ期間がある被験者とし、具体的には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以前に投与を開始し、投与後の最初の腫瘍評価から 16 ヵ月以上経過している被験者を対象に主な有効性の解析を実施した。

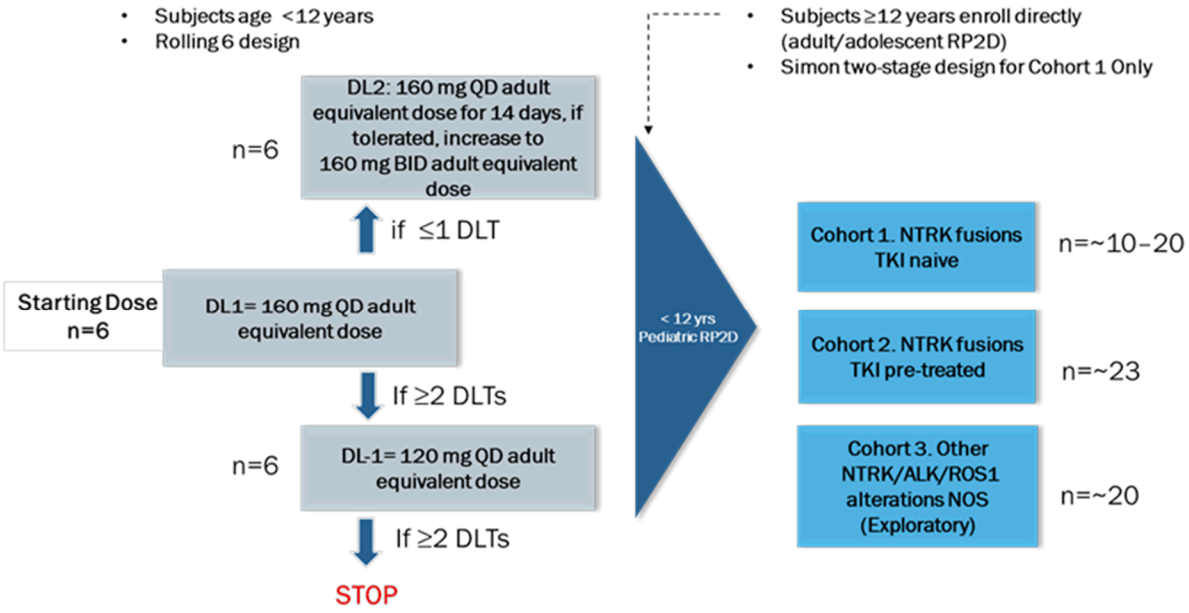
TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける、主な有効性の解析に用いた解析手法の概要は【M2.7.3、Table 1.1.3.2-1】に、被験者数設定の概要は【M2.7.3、1.1.3.3 項】に示した。

4.1.2 CARE 試験

4.1.2.1 試験デザイン

CARE 試験の試験デザインの概要を Figure 4.1.2.1-1 に示す。本試験の第 1 相パートの登録は完了しており、第 2 相パートが実施中である。なお、本試験には日本人被験者は組み入れられていない。

Figure 4.1.2.1-1: 試験デザイン＜CARE 試験＞



Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; DL = dose level; DLT = dose limiting toxicity NTRK = neurotrophin receptor kinase; *ROS1* = receptor tyrosine kinase encoded by the *ROS1* gene; RP2D = recommended phase 2 dose; TKI = tyrosine kinase inhibitor

第 1 相パートの目的は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行又は転移性悪性腫瘍の小児及び若年成人患者を対象として、レポトレクチニブの安全性及び忍容性を評価し、MTD 又は MAD を推定し、小児の RP2D 及び投与スケジュールを決定することであった。第 1 相パートで得ら

れた予備的な安全性所見、臨床的ベネフィット及びPK曝露量に基づき、小児被験者でのレポトレクチニブの RP2D を決定した【M2.7.3、1.2.2 項】。

第 2 相パートでは、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行又は転移性固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人患者を対象として、3 つのコホートにおいて、RP2D でレポトレクチニブを投与したときの有効性及び安全性プロファイルを評価することとした。第 2 相パートの主要目的は RECIST ver. 1.1（原発性 CNS 腫瘍では RANO 規準）を用いた BICR 評価による ORR を評価することである。

CARE 試験の試験デザインの詳細は、【M2.7.3、1.2.1 項】に示した。

4.1.2.2 有効性評価項目

抗腫瘍効果の判定には BICR 評価を用い、治験担当医師による評価も実施した。

有効性の主要評価項目は、RECIST ver. 1.1（原発性 CNS 腫瘍では RANO 規準）を用いた BICR 評価による ORR とした。RECIST ver. 1.1（原発性 CNS 腫瘍では RANO 規準）に基づく BOR が CR 又は PR と判定された場合を奏効（最初に確認されてから 4 週間以上経過後に画像診断で再度の奏効の確認が必要）と定義し、ORR は奏効が認められた被験者の割合と定義した。

主な副次評価項目は、DOR、TTR、CBR、PFS、OS、IC-ORR、CNS-PFS とした（M2.7.3、1.2.3 項）。

4.1.2.3 統計解析

主要な有効性の解析対象は、NTRK 有効性評価可能集団とした。

- NTRK 有効性評価可能集団：本試験に組み入れられ、ベースライン時に中央検査機関で測定可能病変が記録された腫瘍評価が得られており、レポトレクチニブ投与後に 1 回以上の評価を受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前に投与を開始した（ベースライン後の最初のスキャンから 12 ヵ月以上のフォローアップ期間を有する）NTRK 遺伝子再構成を有する全ての被験者。
- Modified NTRK 有効性評価可能集団：本試験に組み入れられ、ベースライン時に中央検査機関で測定可能病変が記録された腫瘍評価が得られており、レポトレクチニブ投与後に 1 回以上の評価を受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前に投与開始した（ベースライン後の最初のスキャンから 6 ヵ月以上のフォローアップ期間を有する）NTRK 遺伝子再構成を有する全ての被験者。
- Exploratory NTRK 有効性評価可能集団：本試験に組み入れられ、ベースライン時に中央検査機関で測定可能病変が記録された腫瘍評価が得られており、レポトレクチニブ投与後に 1 回以上の評価を受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前に投与開始した NTRK 遺伝子再構成を有する被験者。

CARE 試験の第 2 相パートで主な有効性の解析に用いた解析手法の概要は【M2.7.3、Table 1.2.4.2-1】に示した。

4.2 個々の試験結果の概要

4.2.1 TRIDENT-1 試験

2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点の有効性の結果概要を本項に示す。

有効性評価の対象とした第 2 相パート各コホートの被験者数は以下のとおりである。

- EXP-5（TRK-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない）：35 例
- EXP-6（TRK-TKI 既治療：1 種類又は 2 種類の TRK-TKI による前治療歴あり、化学療法歴の有無を問わない）：44 例

4.2.1.1 EXP-5（TRK-TKI 未治療）

4.2.1.1.1 被験者の内訳及び試験対象集団の特性（EXP-5）

第 2 相パート EXP-5 の有効性解析対象 35 例中 17 例（48.6%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 6 例（17.1%）、次いで有害事象及び医師の判断が各 5 例（14.3%）であった。また、14 例（40.0%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 13 例（37.1%）及び被験者の同意撤回が 1 例（2.9%）であった。

第 2 相パート EXP-5 の有効性解析対象例の年齢の中央値は 61 歳（範囲：29～84 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満の年齢グループが最も多かった［21 例（60.0%）］。20 例（57.1%）が女性であり、人種はアジア人が 19 例（54.3%）、白人が 9 例（25.7%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 21 例（60.0%）であった。非喫煙者は 21 例（60.0%）であった。

主な癌腫は、NSCLC が 21 例（60.0%）、唾液腺癌及び甲状腺癌が各 3 例（8.6%）であった。7 例（20.0%）でベースラインの BICR 評価で脳転移が確認された。前治療歴で最も多かったのは化学療法［21 例（60.0%）］であった。前治療の全身治療レジメン数は、0 が 11 例（31.4%）、1 が 14 例（40.0%）、2 が 8 例（22.9%）、3 以上が 2 例（5.7%）であった。

4.2.1.1.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要（EXP-5）

第 2 相パート EXP-5 の主な有効性の結果を Table 4.2.1.1-1 に示す。

第 2 相パート EXP-5 の有効性解析対象集団 35 例では、主要評価項目である ORR（BICR 評価）は 60.0%（95% CI：42.1、76.1）であった。CBR（BICR 評価）は 82.9%（95% CI：66.4、93.4）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：1.6～3.9 ヵ月）であった。ベースライン後に画像検査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、半数以上の被験者で 50%以上の縮小が認められた（Figure 4.2.1.1-1 及び Figure 4.2.1.1-2）。

DOR、PFS 及び OS の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。DOR、PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Figure 4.2.1.1-4、Figure 4.2.1.1-5 及び Figure 4.2.1.1-6 に、投与期間の Swimmer Plot を Figure 4.2.1.1-3 に示す。DOR の中央値は未達（範囲：3.7+～34.3+ヵ月）であり、6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月の時点で奏効が持続している被験者の割合（Kaplan-Meier 法による

推定）は、それぞれ 90.0%（95% CI：76.9、100.0）、90.0%（95% CI：76.9、100.0）、90.0%（95% CI：76.9、100.0）、85.0%（95% CI：69.4、100.0）及び85.0%（95% CI：69.4、100.0）であった。PFS の中央値は 30.26 ヵ月（95% CI：5.8、NE）であり、6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率（Kaplan-Meier 法による推定）は、それぞれ 64.5%（95% CI：48.3、80.6）、61.4%（95% CI：44.9、77.9）、61.4%（95% CI：44.9、77.9）、58.3%（95% CI：41.6、75.0）及び 58.3%（95% CI：41.6、75.0）であった。OS の中央値は未達（範囲：0.9～40.0+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）、CNS-PFS（BICR 評価）の中央値は未達であった。

第 2 相パート EXP-5 の癌腫別の主な有効性の結果を Table 4.2.1.1-2 に示す。第 2 相パート EXP-5 の有効性解析対象集団で 3 例以上の癌腫は NSCLC（21 例）、唾液腺癌、甲状腺癌及び軟部肉腫（悪性末梢神経鞘腫瘍を含む）（各 3 例）であり、ORR はそれぞれ 61.9%（95% CI：38.4、81.9）、100%（95% CI：29.2、100.0）、100%（95% CI：29.2、100.0）及び 66.7%（95% CI：9.4、99.2）であった。乳癌（2 例）では奏効は認められなかった。なお、結腸・直腸癌、食道癌及び頭頸部癌（各 1 例）の BOR は SD であった。

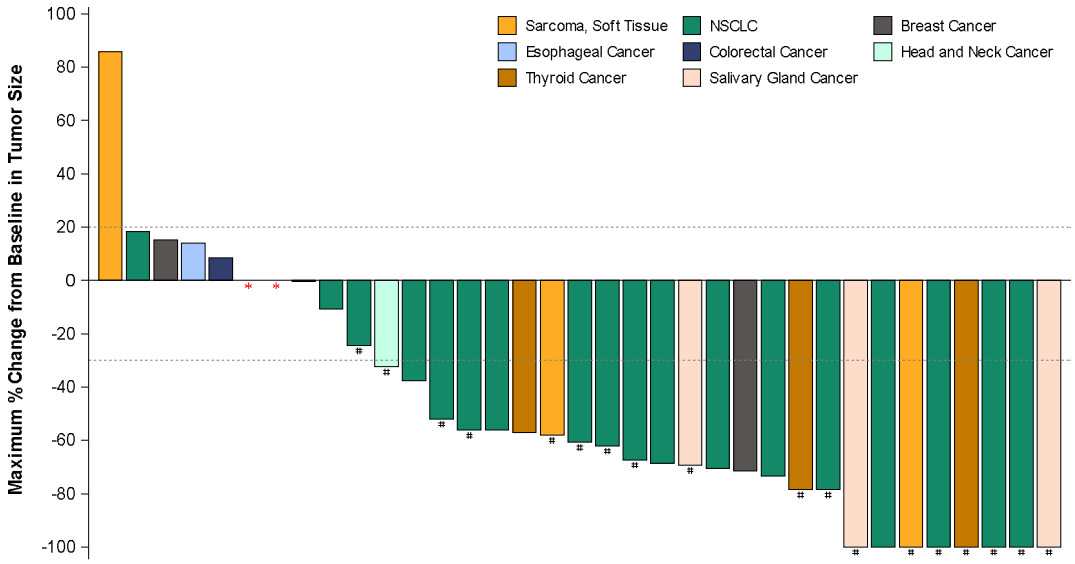
Table 4.2.1.1-1: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者（EXP-5 及び EXP-6）の主な有効性の結果（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set ->

Efficacy Endpoint	EXP-5 (N = 35)	EXP-6 (N = 44)
BOR, n (%)		
CR	6 (17.1)	1 (2.3)
PR	15 (42.9)	22 (50.0)
SD	8 (22.9)	10 (22.7)
PD	4 (11.4)	7 (15.9)
NE	2 (5.7)	4 (9.1)
ORR (CR + PR), n (%)	21 (60.0)	23 (52.3)
95% CI	42.1, 76.1	36.7, 67.5
CBR (CR + PR + SD), n (%)	29 (82.9)	33 (75.0)
95% CI	66.4, 93.4	59.7, 86.8
TTR (months)		
Median (Min, Max)	1.81 (1.6, 3.9)	1.87 (1.8, 3.7)
DOR (months)		
Median (95% CI)	NE	9.95 (7.4, 13.0)
Min, Max	3.7+, 34.3+	1.8, 26.5+

Efficacy Endpoint	EXP-5 (N = 35)	EXP-6 (N = 44)
Landmark Analysis of DOR, Survival Probability by KM (95% CI)		
≥ 6 months	90.0 (76.9, 100.0)	69.6 (50.8, 88.4)
≥ 9 months	90.0 (76.9, 100.0)	60.9 (40.9, 80.8)
≥ 12 months	90.0 (76.9, 100.0)	43.5 (23.2, 63.7)
≥ 18 months	85.0 (69.4, 100.0)	22.8 (3.7, 41.9)
≥ 24 months	85.0 (69.4, 100.0)	11.4 (0.0, 29.9)
Follow-up TimeDOR (months)		
Median	22.97	23.03
PFS (months)		
Median (95% CI)	30.26 (5.8, NE)	7.36 (3.9, 9.7)
Min, Max	0.0+, 36.6+	0.8, 30.2+
Landmark Analysis of PFS, Survival Probability 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)	42.1 (27.0, 57.3)
≥ 12 months	61.4 (44.9, 77.9)	27.3 (13.6, 41.0)
≥ 18 months	58.3 (41.6, 75.0)	17.4 (5.7, 29.0)
≥ 24 months	58.3 (41.6, 75.0)	13.0 (1.6, 24.4)
IC-ORR (%) (n/N, 95% CI)	100 (2/2, 15.8, 100.0)	75.0 (3/4, 19.4, 99.4)
CNS-PFS (months)		
Median (95% CI)	NE	9.15 (1.6, NE)
ORR (%) in SFMs at Baseline (n/N, 95% CI)	-	63.6 (14/22, 40.7, 82.8)
OS (months)		
Median (95% CI)	NE (25.6, NE)	16.79 (9.6, 22.3)
Min, Max	0.9, 40.0+	0.8, 43.9+

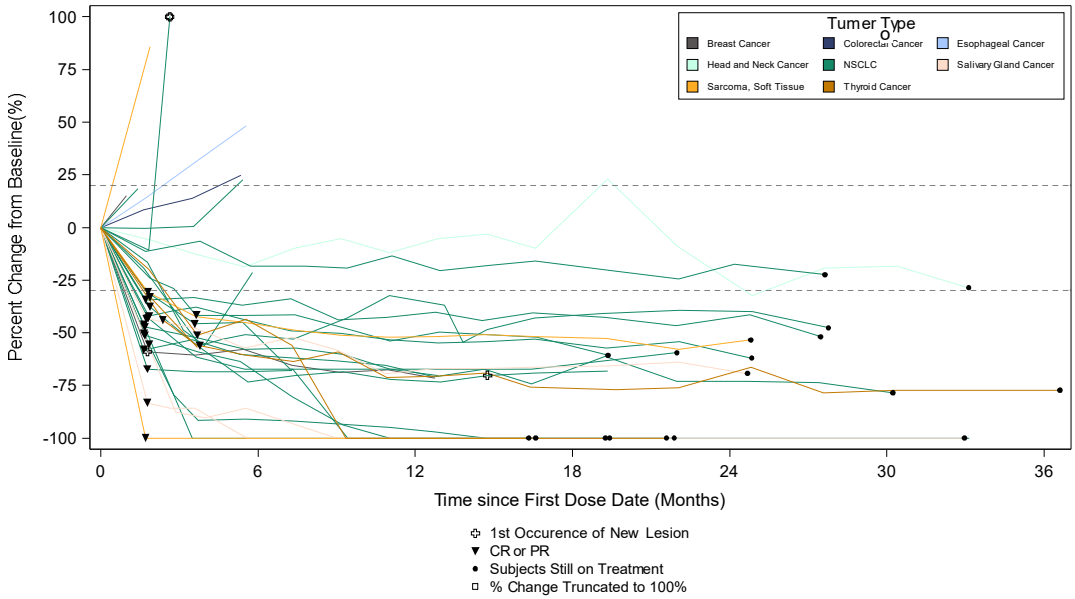
Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CNS-PFS = intracranial PFS; CR = complete response; DOR = duration of response; EXP = expansion cohort; IC-ORR = intracranial objective response rate; KM = Kaplan-Meier; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease; SFMs = solvent front mutations; TTR = time to response; + = Censored.
Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis set, except for DOR. DOR is only calculated for the subgroup of subjects with a confirmed objective tumor response (PR or CR).
CR/PR must be confirmed with a repeat radiological assessment ≥ 4 weeks immediately after first reported CR/PR.
For ORR, CBR and IC-ORR, 95% CIs are based on the Clopper-Pearson Exact method.
Survival probabilities by KM are calculated using the Greenwood variance estimate.
Subjects with missing subgroup are not included in the analysis for Phase 2.
IC-ORR and CNS-PFS were evaluated in Phase 2 of the TRIDENT-1 study.
Sources: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.2.1.1.3 (overall response), Table 14.2.4.1.3 (PFS), Table 14.2.3.5 (IC-ORR), Table 14.2.6.5 (CNF-PFS), Table 14.2.1.8.3 (overall response in SFMs), Table 14.2.7.1.3 (OS)

Figure 4.2.1.1-1: **EXP-5（35 例）における腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



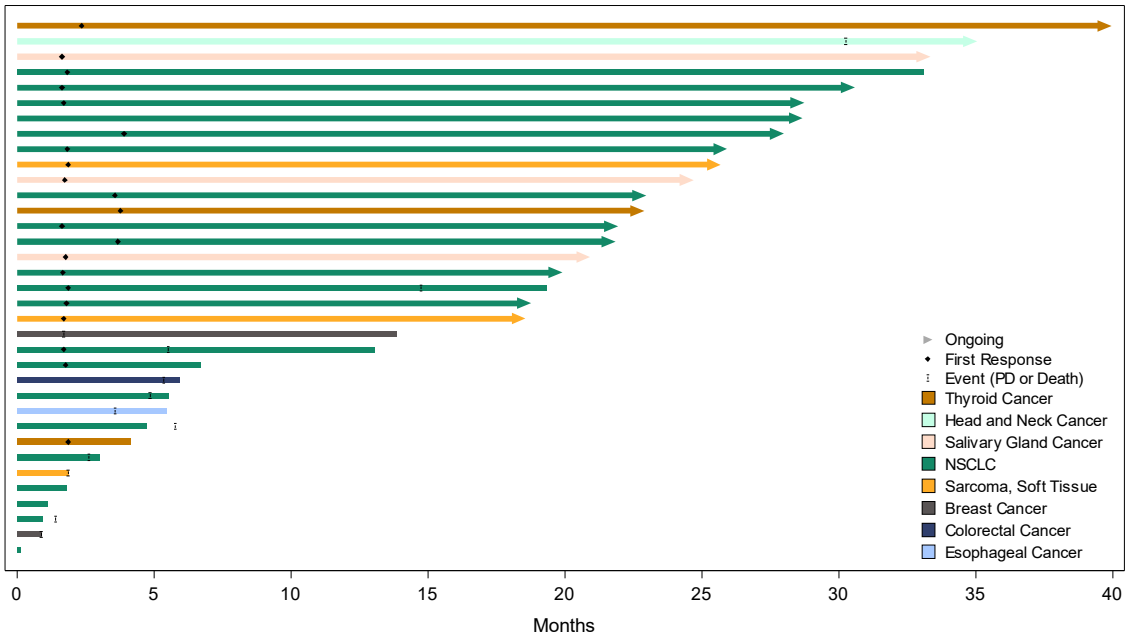
= treatment ongoing
* indicates subjects without evaluable post-baseline tumor size measurement.
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.1.1.1.5.1.n.jAug25

Figure 4.2.1.1-2: **EXP-5（35 例）における標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



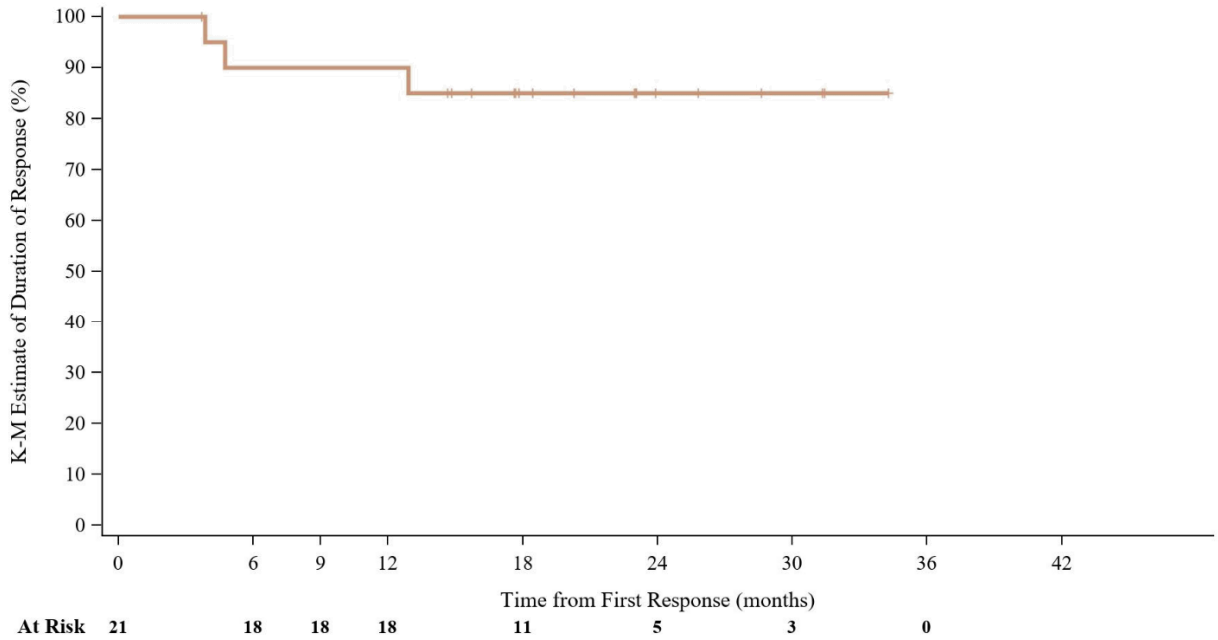
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.2.1.1.1.n.jAug25

Figure 4.2.1.1-3: **EXP-5（35 例）における投与期間の Swimmer Plot＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



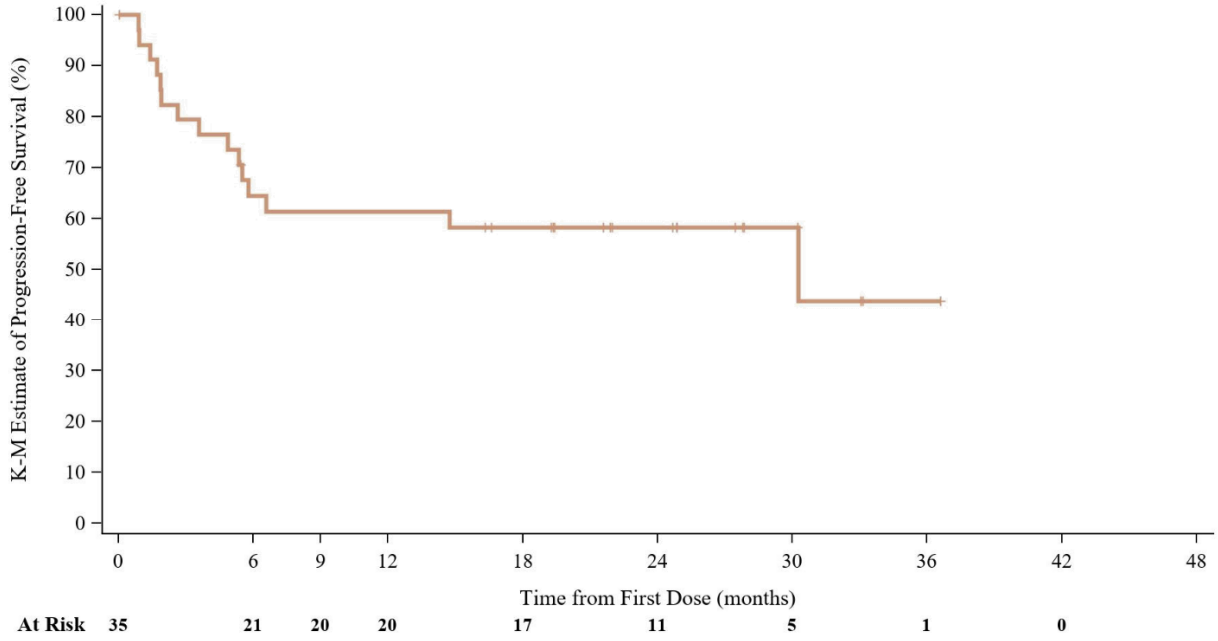
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.2.1.3.1.n.jAug25

Figure 4.2.1.1-4: **EXP-5（奏効例 21 例）における DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



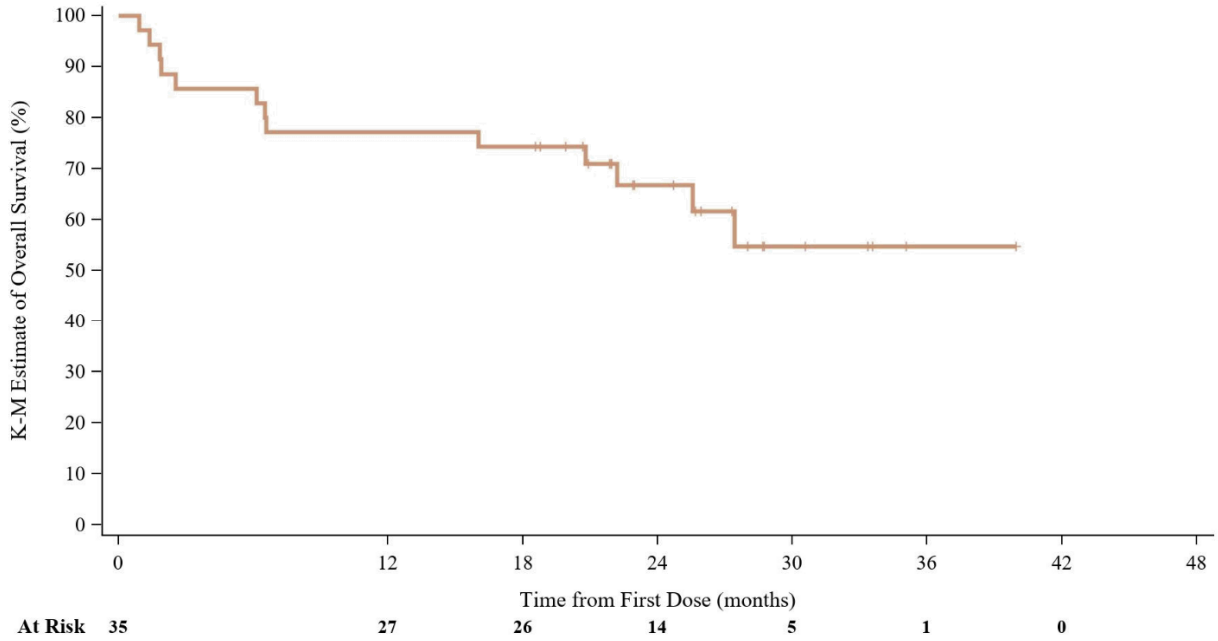
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Figure 14.1.2.1

Figure 4.2.1.1-5: **EXP-5（35 例）における PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Figure 14.1.2.3

Figure 4.2.1.1-6: **EXP-5（35 例）における OS の Kaplan-Meier 曲線＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Figure 14.1.2.7

Table 4.2.1.1-2: EXP-5 における癌腫別の主な有効性の結果（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞

Tumor Type	Subjects (N)	BOR	ORR (CR + PR)		DOR Min, Max (months)
			n (%)	(95% CI)	
NSCLC	21	CR: 2 PR: 11 SD: 5 PD: 1 NE: 2	13 (61.9)	(38.4, 81.9)	3.7+, 31.3+
Salivary Gland Cancer	3	CR: 2 PR: 1	3 (100)	(29.2, 100.0)	17.7+, 31.4+
Thyroid Cancer	3	CR: 1 PR: 2	3 (100)	(29.2, 100.0)	4.7, 34.3+
Sarcoma, Soft Tissue (incl. Peripheral Nerve Sheath Tumor)	3	CR: 1 PR: 1 PD: 1	2 (66.7)	(9.4, 99.2)	14.7+, 23.0+
Breast Cancer	2	PD: 2	0	(0.0, 84.2)	--
Colorectal Cancer	1	SD	0	(0.0, 97.5)	--
Esophageal Cancer	1	SD	0	(0.0, 97.5)	--
Head and Neck Cancer	1	SD	0	(0.0, 97.5)	--

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete response; DOR = duration of response; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; + = Censored.
Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis set, with the exception of DOR. DOR is only calculated for the subgroup of subjects with a confirmed objective tumor response (PR or CR). CR/PR must be confirmed with a repeat radiological assessment ≥ 4 weeks immediately after first reported CR/PR. 95% CIs for ORR are based on the Clopper-Pearson Exact method. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.2.1.11.1 and t-14.2.1.26.n.dbl3.jp

4.2.1.2 EXP-6（TRK-TKI 既治療）

4.2.1.2.1 被験者の内訳及び試験対象集団の特性（EXP-6）

第 2 相パート EXP-6 の有効性解析対象 44 例中 38 例（86.4%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 22 例（50.0%）、次いで医師の判断が 7 例（15.9%）であった。また、33 例（75.0%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 30 例（68.2%）、被験者の同意撤回が 2 例（4.5%）及び追跡不能が 1 例（2.3%）であった。

第 2 相パート EXP-6 の有効性解析対象例の年齢の中央値は 58 歳（範囲：20～81 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満の年齢グループが最も多かった［28 例（63.6%）］。男性と女性は各 22 例（50.0%）であり、人種は白人が 28 例（63.6%）、アジア人が 11 例（25.0%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 27 例（61.4%）であった。非喫煙者は 25 例（56.8%）であった。

主な癌腫は、NSCLC が 13 例（29.5%）、唾液腺癌が 7 例（15.9%）、軟部肉腫が 6 例（13.6%）であった。10 例（22.7%）でベースラインの BICR 評価で脳転移が確認された。前治療の全身治療レジメン数は、1 が 11 例（25.0%）、2 が 14 例（31.8%）、3 以上が 19 例（43.2%）であった。多くの患者にエヌトレクチニブ［22 例（50.0%）］又はラロトレクチニブ［21 例（47.7%）］による前治療歴があった。44 例中 23 例でベースライン時に耐性変異が検出され、SFM は 22 例（50.0%）であった。

4.2.1.2.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要（EXP-6）

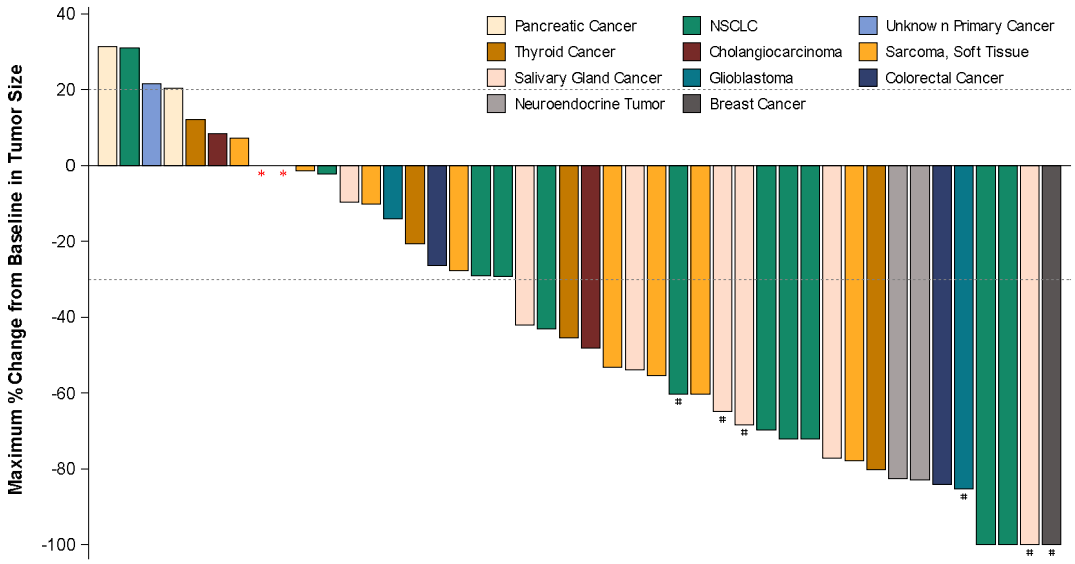
第 2 相パート EXP-6 の主な有効性の結果を Table 4.2.1.1-1 に示す。

第 2 相パート EXP-6 の有効性解析対象集団 44 例では、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。CBR（BICR 評価）は 75.0%（95% CI：59.7、86.8）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：1.8～3.7 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、半数以上の被験者で 40%以上の縮小が認められた（Figure 4.2.1.2-1 及び Figure 4.2.1.2-2）。

DOR、PFS 及び OS の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。DOR、PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Figure 4.2.1.2-4、Figure 4.2.1.2-5 及び Figure 4.2.1.2-6 に、投与期間の Swimmer Plot を Figure 4.2.1.2-3 に示す。DOR の中央値は 9.95 ヵ月（95% CI：7.4、13.0）であり、6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月の時点で奏効が持続している被験者の割合（Kaplan-Meier 法による推定）は、それぞれ 69.6%（95% CI：50.8、88.4）、60.9%（95% CI：40.9、80.8）、43.5%（95% CI：23.2、63.7）、22.8%（95% CI：3.7、41.9）及び 11.4%（95% CI：0.0、29.9）であった。PFS の中央値は 7.36 ヵ月（95% CI：3.9、9.7）であり、6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率（Kaplan-Meier 法による推定）は、それぞれ 54.5%（95% CI：39.4、69.7）、42.1%（95% CI：27.0、57.3）、27.3%（95% CI：13.6、41.0）、17.4%（95% CI：5.7、29.0）及び 13.0%（95% CI：1.6、24.4）であった。OS の中央値は 16.79 ヵ月（95% CI：9.6、22.3）であった。

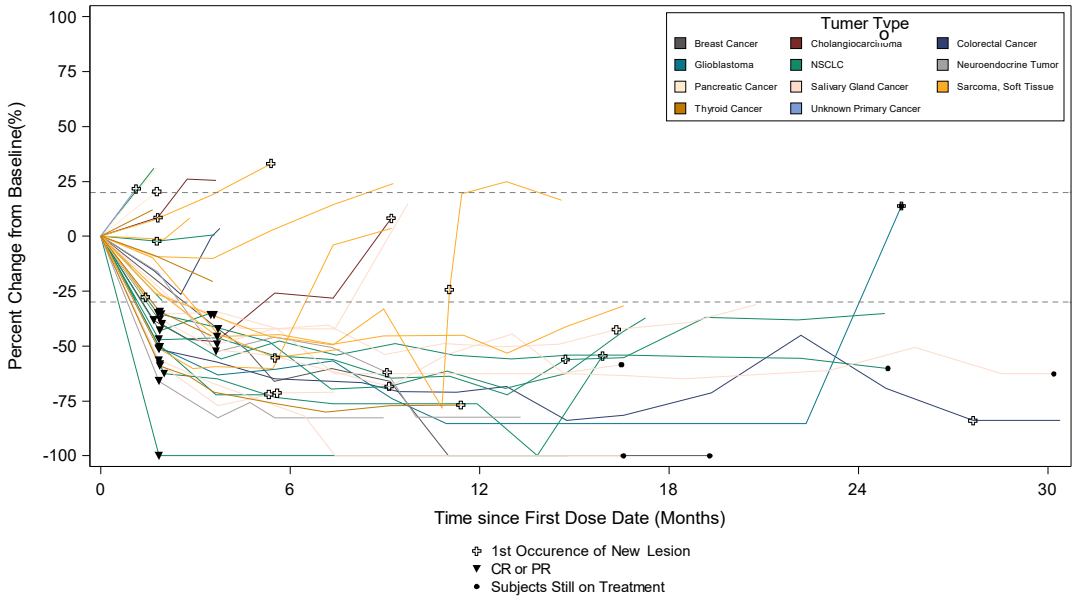
ベースラインの BICR 評価で測定可能な脳転移が認められた被験者は 4 例であり、これらの被験者での IC-ORR（BICR 評価）は 75.0%（3/4 例）（95% CI：19.4、99.4）、CNS-PFS（BICR 評価）の中央値は 9.15 ヵ月（95% CI：1.6、NE）であった。第 2 相パート EXP-6 の癌腫別の主な有効性の結果を Table 4.2.1.2-1 に示す。有効性解析対象集団で 3 例以上の癌腫は NSCLC（13 例）、軟部肉腫（悪性末梢神経鞘腫瘍を含む）（8 例）、唾液腺癌（7 例）及び甲状腺癌（4 例）であり、ORR はそれぞれ 46.2%（95% CI：19.2、74.9）、37.5%（95% CI：8.5、75.5）、85.7%（95% CI：42.1、99.6）及び 50.0%（95% CI：6.8、93.2）であった。神経内分泌腫瘍、胆管癌、結腸・直腸癌、神経膠芽腫及び乳癌でも奏効が認められた（それぞれ 2/2 例、1/2 例、1/2 例、1/2 例及び 1/1 例）。膵癌（2 例）及び原発不明癌（1 例）では奏効は認められなかった。

Figure 4.2.1.2-1: **EXP-6（44 例）における腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



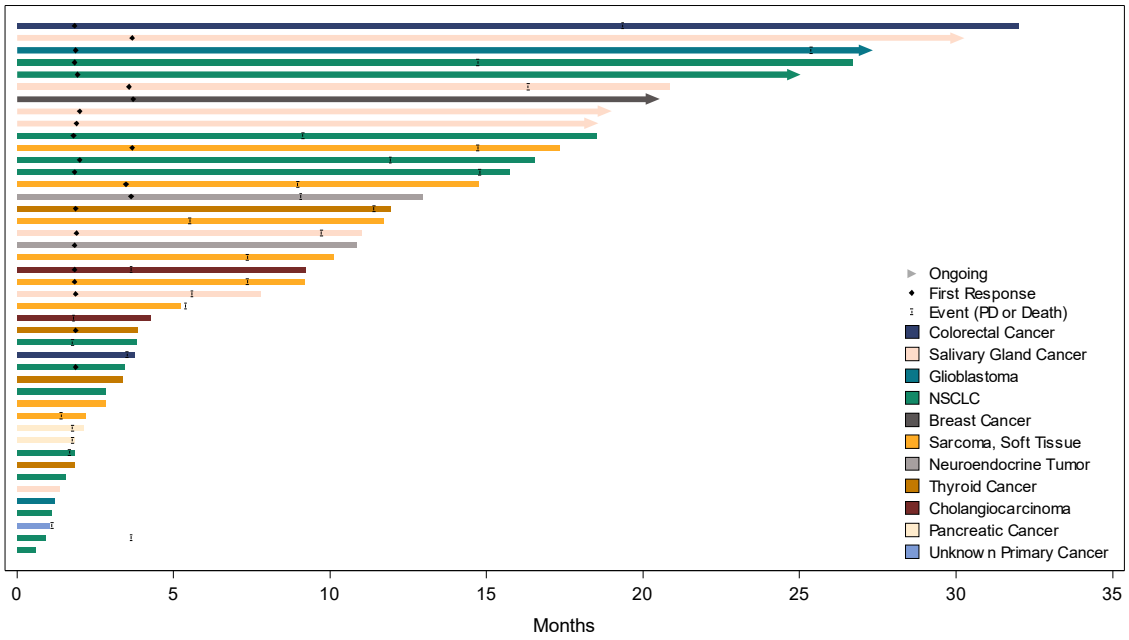
= treatment ongoing
* indicates subjects without evaluable post-baseline tumor size measurement.
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.1.1.1.6.1.n.jAug25

Figure 4.2.1.2-2: **EXP-6（44 例）における標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



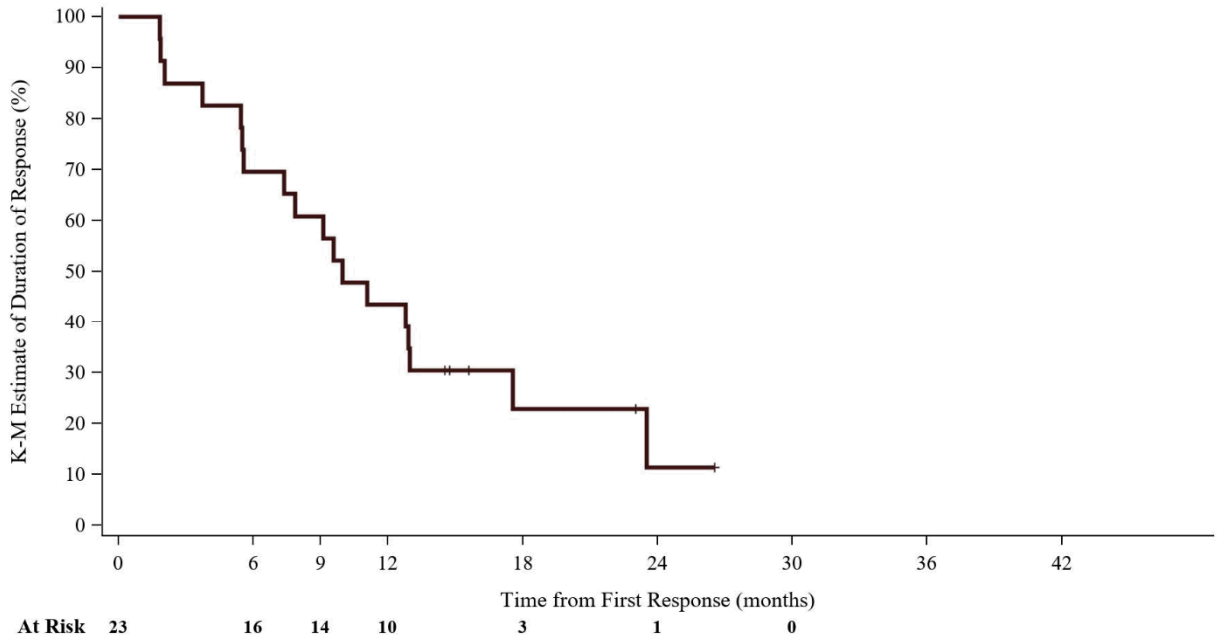
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.2.1.2.1.n.jAug25

Figure 4.2.1.2-3: **EXP-6（44 例）における投与期間の Swimmer Plot＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



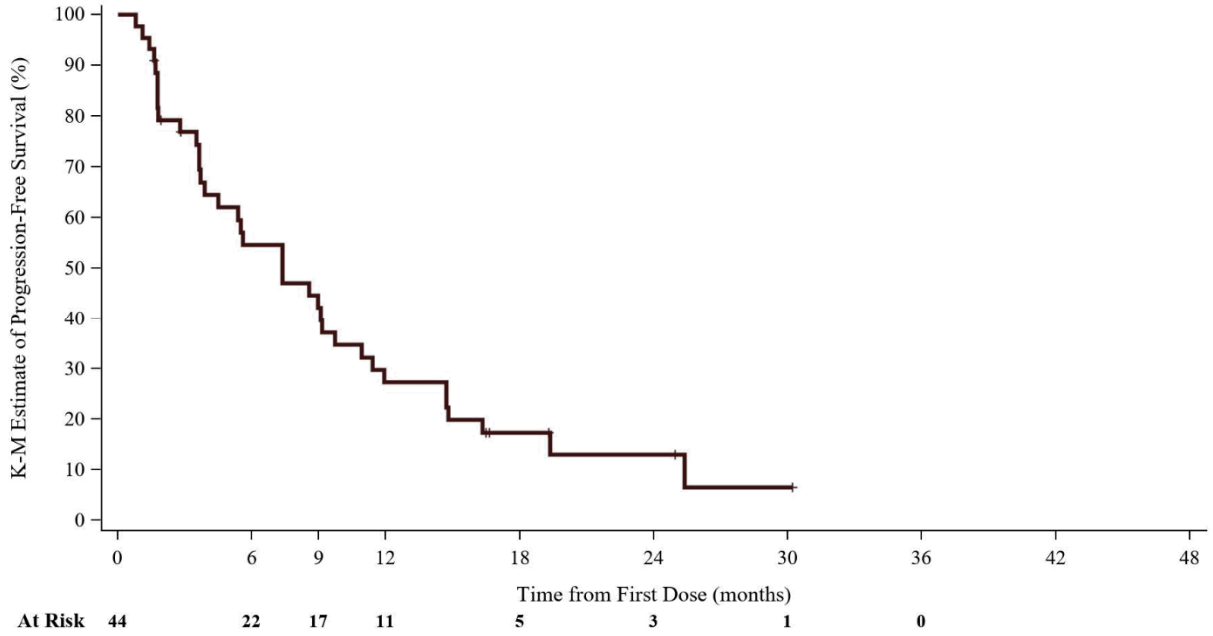
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.2.1.4.1.n.jAug25

Figure 4.2.1.2-4: **EXP-6（奏効例 23 例）における DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



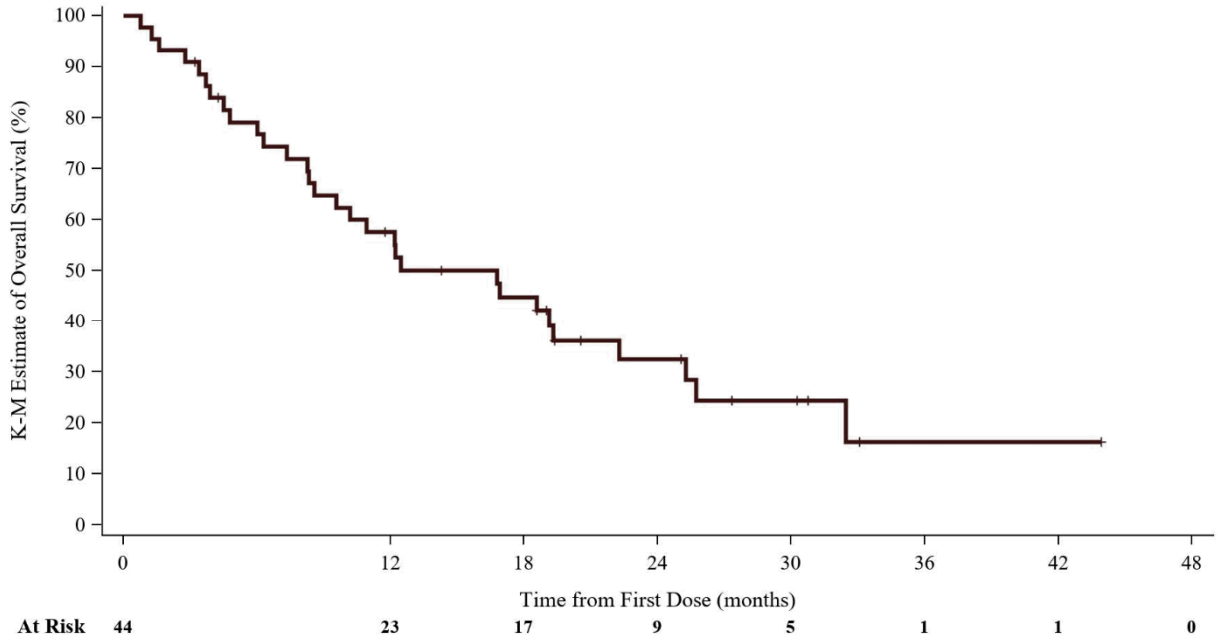
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Figure 14.1.2.1

Figure 4.2.1.2-5: EXP-6（44 例）における PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞



Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Figure 14.1.2.3

Figure 4.2.1.2-6: EXP-6（44 例）における OS の Kaplan-Meier 曲線＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞



Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Figure 14.1.2.7

Table 4.2.1.2-1: EXP-6 における癌腫別の主な有効性の結果（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞

Tumor Type	Subjects (N)	BOR	ORR (CR + PR)		DOR Min, Max (months)
			n (%)	(95% CI)	
NSCLC	13	PR: 6 SD: 2 PD: 2 NE: 3	6 (46.2)	(19.2, 74.9)	1.9, 23.0+
Salivary Gland Cancer	7	CR: 1 PR: 5 SD: 1	6 (85.7)	(42.1, 99.6)	3.7, 26.5+
Sarcoma, Soft Tissue (incl. Peripheral Nerve Sheath Tumor)	8	PR: 3 SD: 4 PD: 1	3 (37.5)	(8.5, 75.5)	5.5, 11.1
Thyroid Cancer	4	PR: 2 SD: 2	2 (50.0)	(6.8, 93.2)	2.0, 9.6
Neuroendocrine Tumor	2	PR: 2	2 (100)	(15.8, 100.0)	5.5, 9.1
Cholangiocarcinoma	2	PR: 1 PD: 1	1 (50.0)	(1.3, 98.7)	1.8, 1.8
Colorectal Cancer	2	PR: 1 SD: 1	1 (50.0)	(1.3, 98.7)	17.5, 17.5
Glioblastoma	2	PR: 1 NE: 1	1 (50.0)	(1.3, 98.7)	23.5, 23.5
Pancreatic Cancer	2	PD: 2	0	(0.0, 84.2)	--
Breast Cancer	1	PR	1 (100)	(2.5, 100.0)	15.6+, 15.6+
Unknown Primary Cancer	1	PD	0	(0.0, 97.5)	--

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete response; DOR = duration of response; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; + = Censored.
Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis set, with the exception of DOR. DOR is only calculated for the subgroup of subjects with a confirmed objective tumor response (PR or CR). CR/PR must be confirmed with a repeat radiological assessment ≥ 4 weeks immediately after first reported CR/PR. 95% CIs for ORR are based on the Clopper-Pearson Exact method. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.2.1.11.1 and t-14.2.1.26.n.dbl3.jp

4.2.2 CARE 試験

2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点の有効性の結果概要を本項に示す。

有効性評価の対象とした各解析対象集団の被験者数は以下のとおりである。

- NTRK 有効性評価可能集団：6 例（TRK-TKI 未治療 2 例、TRK-TKI 既治療 4 例）
- Modified NTRK 有効性評価可能集団：13 例（TRK-TKI 未治療 5 例、TRK-TKI 既治療 8 例）

4.2.2.1 被験者の内訳及び試験対象集団の特性

合計 19 例がレポトレクチニブの投与を 1 回以上受け（FAS）、12 例（63.2%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 7 例（36.8%）、死亡及び医師の判断が各 2 例（10.5%）であった。また、合計で 11 例（57.9%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 10 例（52.6%）及び追跡不能が 1 例（5.3%）であった。

年齢の中央値は 7.0 歳（範囲：1～24 歳）であり、生後 28 日超 2 歳未満が 2 例（10.5%）、2 歳以上 12 歳未満が 9 例（47.4%）、12 歳以上 18 歳未満が 7 例（36.8%）、18 歳以上 25 歳以下が 1 例（5.3%）であった。10 例（52.6%）が女性であり、人種は白人が 15 例（78.9%）、アジア人が 3 例（15.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 例（5.3%）であった。ベースラインの Karnofsky PS が 100 であった被験者は 1 例（5.3%）、Lansky PS が 100 であった被験者は 5 例（26.3%）であった。

主な癌腫は、CNS 腫瘍が 9 例（47.4%）、軟部肉腫が 8 例（42.1%）であった。主な病理組織学的分類は、infantile sarcoma が 4 例（21.1%）、glioblastoma、glioneuronal tumor、infant-type hemispheric glioma 及び spindle cell sarcoma が各 2 例（10.5%）であった。19 例中 2 例（10.5%）ではベースラインの BICR 評価で脳転移が確認された。

4.2.2.2 有効性を裏付ける試験の結果の概要

NTRK 有効性評価可能集団における TRK-TKI 未治療及び TRK-TKI 既治療の各コホートの病理組織学的分類別の主な有効性の結果をそれぞれ Table 4.2.2.2-1 及び Table 4.2.2.2-2 に示す。

NTRK 有効性評価可能集団における TRK-TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 2 例の BOR（BICR 評価）は、CR が 1 例、PD が 1 例であった。CR（BICR 評価、RECIST v. 1.1）が認められた 1 例は spindle cell sarcoma を有する 13 歳女児であり、DOR は 7.6+ヵ月であった。なお、modified NTRK 有効性評価可能集団の TRK-TKI 未治療の 5 例では、更に 2 例で PR（BICR 評価、RANO 規準）が認められた。これらの被験者は glioneuronal tumor を有する [redacted] 歳男児（DOR：11.1+ヵ月）及び 1[redacted] 歳男児（DOR：14.8+ヵ月）であった。

NTRK 有効性評価可能集団における TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 4 例の BOR（BICR 評価）は、PR が 1 例、PD が 3 例であった。PR（BICR 評価、RANO 規準）が認められた 1 例は glioblastoma を有する 7 歳女児であり、DOR は 9.2 ヵ月であった。なお、modified NTRK 有効性評価可能集団の TRK-TKI 既治療の 8 例では、更に 1 例で PR（BICR 評価、RECIST v. 1.1）が認められた。本被験者は retroperitoneal tumor を有する 1[redacted] 歳女児であった（DOR：9.3+ヵ月）。また、3 例で SD（BICR 評価、2 例は RECIST v. 1.1、1 例は RANO 規準）が認められた。これらの被験者は、infantile sarcoma を有する [redacted] 歳男児及び [redacted] 歳男児、並びに desmoplastic infantile ganglioglioma を有する [redacted] 歳女児であった。

全体として小児においても成人で認められた有効性と同様のベネフィットが期待されると考えられ、TRK-TKI 未治療例及び TRK-TKI 既治療例のいずれにおいても奏効が認められた。

Table 4.2.2.2-1: TRK-TKI 未治療被験者における病理組織学的分類別の主な有効性の結果（BICR 評価）＜CARE 試験- NTRK Efficacy Evaluable Set -＞

Histological Class	N	BOR	ORR (CR + PR)		DOR Min, Max (months)
			n (%)	(95% CI)	
Spindle Cell Sarcoma	1	CR	1 (100.0)	(2.5, 100.0)	7.6+, 7.6+
Anaplastic Ependymoma	1	PD	0	(0.0, 97.5)	NA, NA

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete response; DOR = duration of response; NA = not applicable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response.
NTRK Efficacy Evaluable Set includes all enrolled NTRK subjects who received study treatment, had a baseline tumor assessment with documentation of measurable disease per central reviewer and first dose date prior to [redacted], 20[redacted]. Percentages for Best Overall Response and Overall Response Rate are based on the number of subjects in the NTRK Efficacy Evaluable Set. Percentages for Duration of Response are based on the number of Responders.
95% CIs for ORR are based on Clopper-Pearson Exact method.
"+" indicates a censored value.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.2.1.1.4.1.1.c

Table 4.2.2.2-2: TRK-TKI 既治療被験者における病理組織学的分類別の主な有効性の結果（BICR 評価）＜CARE 試験- NTRK Efficacy Evaluable Set -＞

Histological Class	N	BOR	ORR (CR + PR)		DOR Min, Max (months)
			n (%)	(95% CI)	
Glioblastoma	1	PR	1 (100.0)	(2.5, 100.0)	9.2, 9.2
Infant-Type Hemispheric Glioma	1	PD	0	(0.0, 97.5)	NA, NA
Congenital Mesoblastic Nephroma	1	PD	0	(0.0, 97.5)	NA, NA
Infantile Sarcoma	1	PD	0	(0.0, 97.5)	NA, NA

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete response; DOR = duration of response; NA = not applicable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response.
NTRK Efficacy Evaluable Set includes all enrolled NTRK subjects who received study treatment, had a baseline tumor assessment with documentation of measurable disease per central reviewer and first dose date prior to [redacted], 20[redacted]. Percentages for Best Overall Response and Overall Response Rate are based on the number of subjects in the NTRK Efficacy Evaluable Set. Percentages for Duration of Response are based on the number of Responders.
95% CIs for ORR are based on Clopper-Pearson Exact method.
"+" indicates a censored value.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.2.1.1.4.1.1.c

4.3 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

4.3.1 部分集団における結果（TRIDENT-1 試験）

治療効果に対する、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の影響について検討するため、年齢、性別、人種、地域、脳転移の有無、SFM の有無及び TRK-TKI による前治療歴別等のベースライン特性別の、ORR、DOR、TTR、CBR、PFS 及び OS の部分集団解析（M2.7.3、Table 1.1.3.5-1）を実施した。

いずれの部分集団においても特筆すべき差は認められなかった（M2.7.3、3.1.1.3 項及び 3.1.2.3 項）。

4.3.1.1 脳転移が認められた被験者での有効性（EXP-5 及び EXP-6）

第 2 相パート EXP-5 では、ベースラインの BICR 評価で脳転移（測定不能病変を含む）が認められた 7 例のうち 5 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 71.4%（95% CI：29.0、96.3）であり、CBR（BICR 評価）も 71.4%（95% CI：29.0、96.3）であった。DOR の中央値は 12.91 ヵ月（95% CI：3.8、NE）であった。PFS の中央値（Kaplan-Meier 法による推定）は 6.57 ヵ月（95% CI：0.9、NE）であり、OS の中央値（Kaplan-Meier 法による推定）は 25.56 ヵ月（95% CI：1.4、NE）であった。

第 2 相パート EXP-6 では、ベースラインの BICR 評価で脳転移（測定不能病変を含む）が認められた 10 例のうち 5 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 50.0%（95% CI：18.7、81.3）であった。CBR（BICR 評価）は 70.0%（7/10 例）（95% CI：34.8、93.3）であった。また、DOR の中央値は 5.55 ヵ月（95% CI：1.9、NE）であった。PFS の中央値（Kaplan-Meier 法による推定）は 5.54 ヵ月（95% CI：2.8、9.1）であり、OS の中央値（Kaplan-Meier 法による推定）は 7.85 ヵ月（95% CI：3.4、16.9）であった。

4.3.1.2 エヌトレクチニブ又はラロトレクチニブによる治療歴のある患者での有効性（EXP-6）

第 2 相パート EXP-6 で、エヌトレクチニブによる治療歴のある被験者 22 例中 12 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 54.5%（95% CI：32.2、75.6）であった。またラロトレクチニブによる治療歴のある被験者 21 例中 10 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 47.6%（95% CI：25.7、70.2）であった。

4.3.1.3 耐性変異を有する患者での有効性（EXP-6）

第 2 相パート EXP-6 に組み入れられた TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（44 例）では、22 例にベースライン時に SFM が認められた。これらの被験者のうち 14 例で奏効（BICR 評価）が認められ、ORR は 63.6%（95% CI：40.7、82.8）、DOR の中央値は 8.66 ヵ月（95% CI：3.7、17.5）であった。

また、第 1 相及び第 2 相パートの EXP-6 に組み入れられた TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者を統合した解析（48 例）では、25 例にベースライン時に SFM が認められた。これらの被験者のうち 15 例で奏効（BICR 評価）が認められ、ORR は 60.0%（95% CI：38.7、78.9）であった。

4.3.2 日本人集団での有効性（TRIDENT-1 試験）

2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点で、日本人被験者は日本人 Lead-in コホートの 6 例を含め、合計で 17 例（EXP-1～EXP-4：13 例、EXP-5：3 例、EXP-6：1 例）が本試験に組み入れられ、レポトレクチニブの投与を受けた。EXP-5 及び EXP-6 の 4 例はデータカットオフ時点でいずれも投与を継続中であった。

日本人 Lead-in コホートを含む第 2 相パートの NTRK 融合遺伝子陽性固形癌コホートに組み入れられ、レポトレクチニブが投与された日本人被験者 4 例（EXP-5：3 例、EXP-6：1 例）のうち、有効性の解析対象となったのは EXP-6 の 1 例（NSCLC）であった。本被験者の BOR は PR（BICR 評価）であった。

また、データカットオフ時点でフォローアップ期間が規定未満であったため有効性の解析対象とならなかったものの、データカットオフ時点で登録されていた日本人被験者 4 例のうち EXP-5 の 2 例（甲状腺癌、NSCLC）で PR（BICR 評価）が認められ、EXP-5 のもう 1 例（NSCLC）の BOR（BICR 評価）も SD であった。

以上、有効性の解析対象となった日本人被験者は 1 例と限られていたが、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌コホートに組み入れられ、レポトレクチニブが投与された日本人被験者 4 例中 3 例（EXP-5 の 3 例中 2 例、EXP-6 の全 1 例）で標的病変の縮小がみられた。

5 安全性の概括評価

NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を有する患者におけるレポトレクチニブ（BMS-986472 又は TPX-0005）の安全性データを示す。レポトレクチニブの安全性は、国際共同第 1/2 相試験である TPX-0005-01 試験（TRIDENT-1 試験）の第 2 相パートの成績を中心に評価した。

本概要では、主に TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられ、レポトレクチニブが投与された 462 例（Full Analysis Set）を対象とした安全性の成績を示す。このうち、本申請の適応である NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（135 例）の結果を中心に安全性を評価した。なお、より大きな集団である TRIDENT-1 試験の第 1 相パート（ミダゾラムとの DDI サブスタディを含む）と第 2 相パートの統合データでの安全性の成績を M5.3.5.3-2 に添付した。この統合データには、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者で 1 回以上レポトレクチニブの投与を受けた合計 565 例が含まれる。

また、小児患者における安全性については、現在実施中の TPX-0005-07 試験（CARE 試験）から得られたデータを提示する。CARE 試験に組み入れられ、レポトレクチニブの投与を受けた 0～24 歳の 38 例［NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者：19 例（12 歳未満 11 例、12 歳以上 8 例）、その他の患者：19 例（12 歳未満 11 例、12 歳以上 8 例）］のデータに基づき、小児及び若年成人患者における安全性を評価した。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パート及び CARE 試験については、ともに 2023 年 10 月 15 日カットオフデータに基づく安全性データを以下に示す。

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

5.1 全般的な曝露状況

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

データカットオフ時点において、第 2 相パートでは NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例がレポトレクチニブの投与を少なくとも 1 回受けた。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者での投与期間の中央値（範囲）は 7.56 ヵ月（0～40.0 ヵ月）であった。また、第 2 相パート全体では合計で 462 例がレポトレクチニブの投与を少なくとも 1 回受け、全体集団での投与期間の中央値（範囲）は 9.05 ヵ月（0～44.3 ヵ月）であった（M2.7.4、1.2 項）。

CARE 試験

データカットオフ時点において、CARE 試験では NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 19 例及びその他の患者 19 例の合計で 38 例がレポトレクチニブの投与を少なくとも 1 回受けた。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（19 例）での投与期間の中央値（範囲）は 5.520 ヵ月（0.89～32.89 ヵ月）であり、全体集団（38 例）での投与期間の中央値（範囲）は 6.127 ヵ月（0.03～41.53 ヵ月）であった（M2.7.4、1.2 項）。

5.2 有害事象

5.2.1 有害事象の要約

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける安全性の概要を Table 5.2.1-1 に示す。

第 2 相パートにおいて、レポトレクチニブの投与を受けた NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例中 134 例（99.3%）に TEAE が認められ、131 例（97.0%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 12 例（8.9%）に認められ、このうち 5 例（3.7%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。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 83 例（61.5%）であった。また、重篤な TEAE は 53 例（39.3%）に認められ、このうち 18 例（13.3%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の TEAE は 77 例（57.0%）に認められ、このうち 49 例（36.3%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は 7 例（5.2%）で報告され、このうち 1 例（0.7%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

TEAE、Grade 3 以上の TEAE、中止に至った TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った TEAE などの発現割合について、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者と全体集団で明らかな違いは認められなかった。

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

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
Subjects with TEAE, n (%)			
All Subjects with TEAEs	325 (99.4)	134 (99.3)	459 (99.4)
Leading to Discontinuation of Study Drug	33 (10.1)	12 (8.9)	45 (9.7)
Leading to Dose Modifications	200 (61.2)	83 (61.5)	283 (61.3)
Leading to Dose Reduction	131 (40.1)	64 (47.4)	195 (42.2)
Leading to Drug Interruption	181 (55.4)	74 (54.8)	255 (55.2)
SAEs [a]	126 (38.5)	53 (39.3)	179 (38.7)
Grade ≥ 3 TEAEs	185 (56.6)	77 (57.0)	262 (56.7)
Fatal TEAEs	20 (6.1)	7 (5.2)	27 (5.8)
Subjects with TRAE, n (%)			
All Subjects with TRAEs	313 (95.7)	131 (97.0)	444 (96.1)
Leading to Discontinuation of Study Drug	15 (4.6)	5 (3.7)	20 (4.3)
Leading to Dose Modifications	144 (44.0)	73 (54.1)	217 (47.0)
Leading to Dose Reduction	113 (34.6)	62 (45.9)	175 (37.9)
Leading to Drug Interruption	119 (36.4)	60 (44.4)	179 (38.7)
Treatment-Related SAEs [a]	27 (8.3)	18 (13.3)	45 (9.7)
Grade ≥ 3 TRAEs	100 (30.6)	49 (36.3)	149 (32.3)
Fatal TRAEs	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; TRAE = Treatment-Related Adverse Event; SAE = Serious Adverse Event.
Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Adverse events were coded using the MedDRA dictionary, Version 26.1. Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. A subject is counted once for each type of event reported. For maximum grade, a subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type. Leading to Dose Modification includes adverse events that led to dose reduction or drug interruption.

[a] SAEs are considered as TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.1.1

CARE 試験

CARE 試験における安全性の概要を Table 5.2.1-2 に示す。

CARE 試験において、レポトレクチニブの投与を受けた NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 19 例中 19 例（100%）に TEAE が認められ、17 例（89.5%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。治験

薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。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 5 例（26.3%）であった。また、重篤な TEAE は 8 例（42.1%）に認められ、このうち 2 例（10.5%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の TEAE は 10 例（52.6%）に認められ、このうち 4 例（21.1%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は 3 例（15.8%）で報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、第 1 相パートでは DLT は認められなかった。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における安全性プロファイルは、全体集団（NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者＋その他の患者）の安全性プロファイルと一致していた。また、被験者数が限られているものの、小児及び若年成人患者での安全性プロファイルは成人患者で認められた安全性プロファイルとおおむね同様であった。

Table 5.2.1-2: 安全性の概要＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Subjects with TEAE, n (%)			
All Subjects with TEAEs	19 (100.0)	19 (100.0)	38 (100.0)
All Subjects with Dose Limiting Toxicity (for Phase 1)	0	0	0
Leading to Discontinuation of Study Drug	0	2 (10.5)	2 (5.3)
Leading to Dose Modification	5 (26.3)	8 (42.1)	13 (34.2)
Leading to Dose Reduction	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Leading to Drug Interruption	5 (26.3)	8 (42.1)	13 (34.2)
SAEs [a]	8 (42.1)	6 (31.6)	14 (36.8)
Grade ≥ 3 TEAEs	10 (52.6)	11 (57.9)	21 (55.3)
Fatal AEs	3 (15.8)	0	3 (7.9)
Subjects with TRAE, n (%)			
All Subjects with TRAEs	17 (89.5)	15 (78.9)	32 (84.2)
Leading to Discontinuation of Study Drug	0	2 (10.5)	2 (5.3)
Leading to Dose Modification	1 (5.3)	4 (21.1)	5 (13.2)
Leading to Dose Reduction	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Leading to Drug Interruption	1 (5.3)	4 (21.1)	5 (13.2)
Related SAEs [a]	2 (10.5)	0	2 (5.3)
Grade ≥ 3 TRAEs	4 (21.1)	4 (21.1)	8 (21.1)
Related Fatal AEs	0	0	0

Abbreviations: AE = Adverse Event; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; TRAE = Treatment-Related Adverse Event; SAE = Serious Adverse Event.
Note: NTRK summary pools subjects with an NTRK1-NTRK3 genetic alteration. Other summary pools subjects with an ALK or ROS1 genetic alteration. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.

Adverse events occurring on or after the first dose date through 28 days after last dose of study drug are considered treatment emergent. A subject is counted once for each type of event reported. For maximum grade, a subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type. Leading to Dose Modification includes adverse events that led to dose reduction or dose interruption.

[a] SAEs are considered as TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.1.1.1.c

5.2.2 比較的よく見られる有害事象

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、全体集団で 10%以上の被験者に認められた TEAE を【M2.7.4、Table 2.1.1.1-1】に示す。

TEAE は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例中 134 例（99.3%）に認められた。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 20%以上の被験者で発現した TEAE は、浮動性めまい（63.7%）、味覚不全（57.0%）、便秘及び貧血（各 41.5%）、錯感覚（35.6%）、呼吸困難（30.4%）、疲労（29.6%）、運動失調及び下痢（各 23.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、悪心及び嘔吐（各 21.5%）、並びに、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛（各 20.0%）であった（M2.7.4、2.1.1.1 項）。

CARE 試験

CARE 試験において、全体集団で 10%以上の被験者に認められた TEAE を【M2.7.4、Table 2.1.1.1-2】に示す。

TEAE は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 19 例中 19 例（100.0%）に認められた。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 20%以上の被験者で発現した TEAE は、貧血（47.4%）、疲労（36.8%）、体重増加（31.6%）、便秘、頭痛、味覚不全及び白血球数減少（各 26.3%）、並びに、悪心及び錯感覚（各 21.1%）であった（M2.7.4、2.1.1.1 項）。

5.2.3 Grade 3 以上の有害事象

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

Grade 3 以上の TEAE は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例中 77 例（57.0%）に認められた。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 3%以上の被験者で発現した事象は、貧血（9.6%）、肺炎（7.4%）、浮動性めまい（5.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、呼吸困難及び失神（各 4.4%）、並びに、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.0%）であった（M2.7.4、2.1.1.2 項）。

CARE 試験

Grade 3 以上の TEAE は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 19 例中 10 例（52.6%）に認められた。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者で 3 例以上の被験者で発現した事象は、体重増加［3 例（15.8%）］のみであった（M2.7.4、2.1.1.2 項）。

5.2.4 死亡

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者では、死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は 135 例中 7 例（5.2%）で報告され、このうち 1 例（0.7%）で報告された心肺停止は治験薬との因果関係が否定されなかった（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Listing 16.2.7.7）。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者で 2 例以上の被験者に認められた死亡に至った TEAE は、肺炎（2 例［1.5%］）のみであった（M2.7.4、2.1.2 項）。

CARE 試験

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者では、死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は 19 例中 3 例（15.8%）で報告され、いずれも治験薬との因果関係は否定された。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者で 2 例以上の被験者に認められた死亡に至った TEAE はなく、いずれの事象も 1 例での報告であった。また、その他の患者では、死亡に至った TEAE は報告されなかった（M2.7.4、2.1.2 項）。

5.2.5 その他の重篤な有害事象

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

重篤な TEAE は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例中 53 例（39.3%）に認められ、このうちの 18 例（13.3%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者で 2%以上の被験者で発現した重篤な TEAE は、肺炎（8.1%）、並びに、呼吸困難、失神及び発熱（各 2.2%）であった。また、治験薬と関連のある重篤な TEAE のうち、2 例以上の被験者で発現した事象は、浮動性めまい、肺炎及び筋力低下［各 2 例（1.5%）］であった（M2.7.4、2.1.3 項）。

CARE 試験

重篤な TEAE は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 19 例中 8 例（42.1%）に認められ、このうちの 2 例（10.5%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者で 2 例以上の被験者に認められた重篤な TEAE は、尿路感染及び疾患進行（各 10.5%）であった。また、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者で認められた治験薬と関連のある重篤な TEAE は、浮動性めまい及びストレス骨折［各 1 例（5.3%）］であった（M2.7.4、2.1.3 項）。

5.2.6 その他の重要な有害事象

5.2.6.1 投与中止に至った有害事象

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

投与中止に至った TEAE は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例中 12 例（8.9%）に認められ、このうちの 5 例（3.7%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者では、2 例以上の被験者に認められた投与中止に至った TEAE は神経学的代償不全［2 例（1.5%）］のみであった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者で報告された、治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、肺臓炎、肺高血圧症、筋力低下、疲労及び転倒（各 1 例）であった（M2.7.4、2.1.4.1 項）。

CARE 試験

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（19 例）では、投与中止に至った TEAE は報告されなかった。
全体集団では、38 例中 2 例（5.3%）に投与中止に至った TEAE が認められた。全体集団で認められた投与中止に至った TEAE は貧血及び脛骨骨折（各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった（M2.7.4、2.1.4.1 項）。

5.2.6.2 休薬又は減量に至った有害事象

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

休薬又は減量に至った TEAE は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例中 83 例（61.5%）に認められた。このうち、休薬に至った TEAE は 135 例中 74 例（54.8%）に、減量に至った TEAE は 135 例中 64 例（47.4%）に認められた（それぞれ休薬と減量の両方が報告された被験者を含む）。このうち、治験薬と関連のある休薬又は減量に至った TEAE は 73 例（54.1%）で認められた。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 5%以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った TEAE は、浮動性めまい（23.0%）、運動失調（9.6%）、筋力低下（7.4%）及び貧血（5.9%）であった（M2.7.4、2.1.4.2 項）。

CARE 試験

休薬又は減量に至った TEAE は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 19 例中 5 例（26.3%）に認められた。このうち、休薬に至った TEAE は 19 例中 5 例（26.3%）、治験薬と関連のある休薬に至った TEAE は 1 例（5.3%）で認められた。減量に至った TEAE は認められなかった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 5%以上の被験者で発現した休薬に至った TEAE は、ストレス骨折、インフルエンザ、尿路感染、水頭症、齲歯及び脱水［各 1 例（5.3%）］であった（M2.7.4、2.1.4.2 項）。

5.2.7 器官別又は症候群別有害事象

5.2.7.1 特に注目すべき有害事象

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

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、AESI は全体集団の 462 例中 440 例（95.2%）に認められた。治験薬の投与中止に至った AESI は 17 例（3.7%）に認められ、AESI により治験薬の用量調節（減量又は休薬）が必要となった被験者は 172 例（37.2%）であった。また、重篤な AESI は 28 例（6.1%）に認められ、Grade 3 以上の AESI は 66 例（14.3%）に認められた。死亡に至った AESI は 1 例（0.2%）で認められた（この 1 例は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者であった）。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者では、135 例中 128 例（94.8%）に AESI が認められた。治験薬の投与中止に至った AESI は 4 例（3.0%）に認められ、AESI により治験薬の用量調節（減量又は休薬）が必要となった被験者は 57 例（42.2%）であった。また、重篤な AESI は 9 例（6.7%）に認められ、Grade 3 以上の AESI は 20 例（14.8%）に認められた。死亡に至った AESI は報告されなかった。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートで認められた医学的概念別の AESI については、全体集団（462 例：NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者＋ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）を対象に検討した。全体集団においてよく見られた AESI（因果関係を問わない）は、主に CNS に対する作用であり、TRK 阻害剤で報告されたもの[26]と一致していた（M2.7.4、2.1.5.1 項）。

CNS に対する作用の医学的概念別の AESI の発現状況及び初回発現までの期間は以下のとおりであった。

1) *めまい（医学的概念）*は全体集団の 307 例（66.5%）で報告された。Grade 3 以上の*めまい*は 13 例（2.8%）に認められ、この 13 例で報告された PT は全て「浮動性めまい」であった。重篤な*めまい*は 3 例（0.6%）で報告され、この 3 例で報告された PT は全て「浮動性めまい」であった。
   全体集団での*めまい*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 7.0 日（1～760 日）であった。また、*めまい*の発現により 57 例（12.3%）ではレポトレクチニブの減量が必要となり、48 例（10.4%）では休薬が必要となった。*めまい*の発現によりレポトレクチニブの投与を中止した被験者は認められなかった。
2) *味覚異常（医学的概念）*は全体集団の 267 例（57.8%）で報告された。Grade 3 以上の*味覚異常*及び重篤な*味覚異常*は認められなかった。
   全体集団での*味覚異常*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 8.0 日（1～562 日）であった。また、*味覚異常*の発現により 2 例（0.4%）では減量が必要となり、3 例（0.6%）では休薬が必要となった。*味覚異常*の発現によりレポトレクチニブの投与を中止した被験者は認められなかった。

3) *錯感覚（医学的概念）*は全体集団の 189 例（40.9%）で報告された。Grade 3 以上の*錯感覚*は 4 例（0.9%）に認められ、この 4 例で報告された PT は「錯感覚」が 3 例及び「感覚鈍麻」が 1 例であった。重篤な*錯感覚*は認められなかった。
全体集団での*錯感覚*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 14.0 日（1～827 日）であった。また、*錯感覚*の発現により 13 例（2.8%）ではレポトレクチニブの減量が必要となり、8 例（1.7%）では休薬が必要となった。*錯感覚*の発現によりレポトレクチニブの投与を中止した被験者は認められなかった。
4) *運動失調（医学的概念）*は、全体集団の 145 例（31.4%）で報告された。Grade 3 以上の*運動失調*は 3 例（0.6%）に認められ、この 3 例で報告された PT は「運動失調」が 2 例及び「歩行障害」が 1 例であった。重篤な*運動失調*は 2 例（0.4%）に認められ、この 2 例で報告された PT はいずれも「運動失調」であった。
全体集団での*運動失調*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 18.0 日（1～1121 日）であった。また、*運動失調*の発現により 40 例（8.7%）ではレポトレクチニブの減量が必要となり、25 例（5.4%）では休薬が必要となった。さらに、「平衡障害」が認められた 1 例（0.2%）は投与を中止した。
5) *認知障害（医学的概念）*は全体集団の 113 例（24.5%）で報告された。Grade 3 以上の*認知障害*は 7 例（1.5%）に認められ、この 7 例で報告された PT は「意識レベルの低下」及び「神経学的代償不全」が各 2 例、並びに「意識変容状態」、「錯乱状態」及び「記憶障害」が各 1 例であった。重篤な*認知障害*は 6 例（1.3%）に認められ、この 6 例で報告された PT は「譫妄」が 2 例、並びに「意識変容状態」、「錯乱状態」「意識レベルの低下」及び「神経学的代償不全」が各 1 例であった。
全体集団での*認知障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 38.0 日（1～752 日）であった。また、*認知障害*の発現により 11 例（2.4%）ではレポトレクチニブの減量が必要となり、8 例（1.7%）では休薬が必要となった。さらに、「神経学的代償不全」が認められた 2 例及び「意識レベルの低下」が認められた 1 例の合計 3 例（0.6%）は投与を中止した。
6) *末梢性感覚ニューロパチー（医学的概念）*は全体集団の 96 例（20.8%）で報告された。Grade 3 以上の*末梢性感覚ニューロパチー*は 5 例（1.1%）に認められ、この 5 例で報告された PT は「神経痛」が 2 例、並びに「末梢性ニューロパチー」、「末梢性運動ニューロパチー」及び「末梢性感覚ニューロパチー」が各 1 例であった。重篤な*末梢性感覚ニューロパチー*は 1 例（0.2%）に認められ、報告された PT は「末梢性運動ニューロパチー」であった。
全体集団での*末梢性感覚ニューロパチー*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（1～839 日）であった。また、*末梢性感覚ニューロパチー*の発現により 5 例（1.1%）ではレポトレクチニブの減量が必要となり、7 例（1.5%）では休薬が必要となった。さらに、重篤な「末梢性運動ニューロパチー」が認められた 1 例（0.2%）では投与を中止した。

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

1) *肝酵素上昇（医学的概念）*は全体集団の 143 例（31.0%）で報告され、Grade 3 以上の*肝酵素上昇*は 20 例（4.3%）に認められた。重篤な*肝酵素上昇*は認められなかった。
全体集団での*肝酵素上昇*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 16.0 日（1～1065 日）であった。また、*肝酵素上昇*の発現により 7 例（1.5%）ではレポトレクチニブの減量が必要となり、17 例（3.7%）では休薬が必要となった。*肝酵素上昇*の発現によりレポトレクチニブの投与を中止した被験者は認められなかった。
2) *筋力低下（医学的概念）*は全体集団の 103 例（22.3%）で報告された。Grade 3 以上の*筋力低下*は 10 例（2.2%）に、重篤な*筋力低下*は 5 例（1.1%）に認められた。
全体集団での*筋力低下*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 42.0 日（1～1233 日）であった。また、*筋力低下*の発現により 25 例（5.4%）ではレポトレクチニブの減量が必要となり、29 例（6.3%）では休薬が必要となった。さらに、5 例（1.1%）では投与を中止した。
3) *睡眠障害（医学的概念）*は全体集団の 93 例（20.1%）で報告された。Grade 3 以上の*睡眠障害*及び重篤な*睡眠障害*は認められなかった。
全体集団での*睡眠障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0 日（1～869 日）であった。また、*睡眠障害*の発現により 1 例（0.2%）ではレポトレクチニブの減量が必要となり、5 例（1.1%）では休薬が必要となった。*睡眠障害*の発現によりレポトレクチニブの投与を中止した被験者は認められなかった。
その他、*睡眠障害（広義）*として全体集団の 1 例（0.2%）で Grade 1 の「ナルコレプシー」が報告された。本事象は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者で認められ、初回発現までの期間は 28 日であった。
4) *視覚障害（医学的概念）*は全体集団の 65 例（14.1%）で報告された。Grade 3 以上の*視覚障害*は 3 例（0.6%）に、重篤な*視覚障害*は 2 例（0.4%）に認められた。
全体集団での*視覚障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 48.0 日（2～715 日）であった。また、*視覚障害*の発現により 1 例（0.2%）ではレポトレクチニブの減量が必要となり、7 例（1.5%）では休薬が必要となった。さらに、1 例（0.2%）では投与を中止した。
5) *気分障害（医学的概念）*は全体集団の 30 例（6.5%）で報告された。Grade 3 以上の*気分障害*及び重篤な*気分障害*は各 1 例（0.2%）に認められた（同一被験者で発現した「躁病」）。
全体集団での*気分障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 46.5 日（4～1213 日）であった。*気分障害*の発現によりレポトレクチニブの減量及び休薬が必要となった被験者は各 1 例（各 0.2%）であり（上記の「躁病」を発現した被験者）、*気分障害*の発現により投与を中止した被験者は認められなかった。
6) *骨格骨折（医学的概念）*は全体集団の 15 例（3.2%）で報告された。Grade 3 以上の*骨格骨折*は 2 例（0.4%）に、重篤な*骨格骨折*は 5 例（1.1%）に認められた。また、「大腿骨骨折」を発現した 1 例は死亡した。
全体集団での*骨格骨折*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 173.0 日（10～751 日）であった。*骨格骨折*の発現により 3 例（0.6%）ではレポトレクチニブの休薬が必要となり（減量が必要となった被験者は認められなかった）、1 例（0.2%）では投与を中止した。
7) *肺臓炎（医学的概念）*は全体集団の 16 例（3.5%）で報告された。PT 別では「肺臓炎」が 15 例（3.2%）及び「間質性肺疾患」が 1 例（0.2%）であった。Grade 3 以上の*肺臓炎*は 5 例（1.1%）

に、重篤な*肺臓炎*は 6 例（1.3%）に認められ、PT は全て「肺臓炎」であった。
全体集団での*肺臓炎*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 56.0 日（19～356 日）であった。
また、*肺臓炎*の発現により 3 例（0.6%）ではレポトレクチニブの減量が必要となり、8 例（1.7%）では休薬が必要となった。さらに、5 例（1.1%）では投与を中止した。

8) *QT 延長（医学的概念）*は全体集団の 5 例（1.1%）で報告された。Grade 3 以上の *QT 延長*及び重篤な *QT 延長*は認められなかった。
全体集団での *QT 延長*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 28.0 日（14～251 日）であった。
*QT 延長*の発現によりレポトレクチニブの減量、休薬又は投与中止した被験者は認められなかった。

CARE 試験

CARE 試験においても医学的概念別の AESI については、全体集団（38 例：NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者＋その他の患者）を対象に検討した。

CARE 試験で認められた CNS に対する作用の医学的概念別の AESI の発現状況及び初回発現までの期間は以下のとおりであった。

1) *めまい（医学的概念）*は全体集団の 8 例（21.1%）で報告され、Grade 3 以上の*めまい*は認められなかった。重篤な*めまい*は 1 例（2.6%）で報告され、PT は「浮動性めまい」であった。
全体集団での*めまい*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 6.0 日（1～21 日）であった。
2) *味覚異常（医学的概念）*は全体集団の 10 例（26.3%）で報告された。Grade 3 以上の*味覚異常*及び重篤な*味覚異常*は認められなかった。
全体集団での*味覚異常*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 3.0 日（2～57 日）であった。
3) *錯感覚（医学的概念）*は全体集団の 5 例（13.2%）で報告された。Grade 3 以上の*錯感覚*及び重篤な*錯感覚*は認められなかった。
全体集団での*錯感覚*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 21.0 日（8～98 日）であった。
4) *運動失調（医学的概念）*は、全体集団の 6 例（15.8%）で報告された。Grade 3 以上の*運動失調*及び重篤な*運動失調*は認められなかった。
全体集団での*運動失調*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 38.5 日（7～393 日）であった。
5) *認知障害（医学的概念）*は全体集団の 4 例（10.5%）で報告され、Grade 3 以上の*認知障害*は認められなかった。重篤な*認知障害*は 1 例（2.6%）に認められ、PT は「意識レベルの低下」であった。
全体集団での*認知障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 212.5 日（30～337 日）であった。
6) *末梢性感覚ニューロパチー（医学的概念）*は全体集団の 2 例（5.3%）で報告された。Grade 3 以上の*末梢性感覚ニューロパチー*及び重篤な*末梢性感覚ニューロパチー*は認められなかった。
全体集団での*末梢性感覚ニューロパチー*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 41.5 日（24～59 日）であった。

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

1) *肝酵素上昇（医学的概念）*は全体集団の 10 例（26.3%）で報告された。Grade 3 以上の*肝酵素上昇*は 2 例（5.3%）に認められ、PT は「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 1 例であった（両事象とも Grade 3）。重篤な*肝酵素上昇*は認められなかった。
全体集団での*肝酵素上昇*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 36.0 日（8～308 日）であった。
2) *筋力低下（医学的概念）*は全体集団の 3 例（7.9%）で報告された。Grade 3 以上の*筋力低下*及び重篤な*筋力低下*は認められなかった。
全体集団での*筋力低下*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 36.0 日（21～267 日）であった。
3) *睡眠障害（医学的概念）*は全体集団の 7 例（18.4%）で報告された。Grade 3 以上の*睡眠障害*及び重篤な*睡眠障害*は各 1 例（2.6%）に認められた（Grade 3、かつ、重篤な「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」は同一被験者で発現した）。
全体集団での*睡眠障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 21.0 日（8～314 日）であった。
4) *視覚障害（医学的概念）*は全体集団の 4 例（10.5%）で報告され、Grade 3 以上の*視覚障害*及び重篤な*視覚障害*は認められなかった。
全体集団での*視覚障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 25.5 日（8～141 日）であった。
5) *気分障害（医学的概念）*は全体集団の 6 例（15.8%）で報告された。Grade 3 以上の*気分障害*及び重篤な*気分障害*は認められなかった。
全体集団での*気分障害*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 63.5 日（13～897 日）であった。
6) *骨格骨折（医学的概念）*は全体集団の 7 例（18.4%）で報告された。Grade 3 以上の*骨格骨折*は 2 例（5.3%）に認められ、PT は「骨折」及び「ストレス骨折」が各 1 例であった（両事象とも Grade 3）。また、重篤な*骨格骨折*は 1 例（2.6%）に認められ、PT は「ストレス骨折」であった（Grade 3、かつ、重篤な「ストレス骨折」は同一被験者で発現した）。
全体集団での*骨格骨折*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 127.0 日（25～514 日）であった。
7) *QT 延長（医学的概念）*は全体集団の 6 例（15.8%）で報告された。Grade 3 以上の *QT 延長*及び重篤な *QT 延長*は認められなかった。
全体集団での *QT 延長*の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（1～60 日）であった。

なお、CARE 試験では*肺臓炎（医学的概念）*は報告されなかった。

5.3 臨床検査値

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの臨床検査値を評価した結果、認められた臨床検査値異常の重症度は主に軽度であり、また、臨床検査関連の TEAE によりレポトレクチニブ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、レポトレクチニブの投与による安全性上の重大な懸念は認められなかった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における臨床検査パラメータに関する安全性の結果は、全体集団とおおむね一致していた。報告された TEAE 及び臨床検査値異常のパターンは、全体集団で報告されたパターンとおおむね一致していた（M2.7.4、3 項）。

CARE 試験

CARE 試験の臨床検査値を評価した結果、認められた臨床検査値異常の重症度は全般的に軽度であったことから、レポトレクチニブの投与による安全性上の懸念は示唆されなかった。また、CARE 試験で認められた臨床検査値異常は、進行又は転移性の固形癌患者集団で認められるものとおおむね一致していた（M2.7.4、3 項）。

5.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

TRIDENT-1 試験の第 2 相パート及び CARE 試験では、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として、体重、体温、脈拍数、呼吸数、血圧、酸素飽和度、心電図、左室駆出率などについてモニタリングを行い、臨床的に問題となる変動又は変化は有害事象として報告された。その結果は M2.7.4 の 4 項に記載した。これらの観察項目において、有害事象として報告された変動又は変化以外にレポトレクチニブの投与における安全性上の問題を示唆する結果は得られなかった（M2.7.4、4 項）。

5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1 内因性要因及び外因性要因

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける TEAE の発現割合について、内因性要因として年齢グループ別（18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満／75 歳以上）、性別（男性／女性）、人種別（白人／アジア人／その他の人種）及び脳転移の有無別（あり／なし）、外因性要因として地域別（米国／アジア／欧州／その他の地域）のサブグループ解析を実施し、全体集団（462 例）を対象とした結果を M2.7.4 の 5.1.1 項に記載した。

その結果、性別、人種別、脳転移の有無別及び地域別の各サブグループでの TEAE の発現割合はおおむね類似しており、また、全体集団ともおおむね類似していた。年齢グループ別では、年齢が高い被験者グループ（「65 歳以上 75 歳未満」及び「75 歳以上」）で治験薬の投与中止に至った TEAE、重篤な TEAE 及び Grade 3 以上の TEAE の発現割合が、全体集団と比較して高かったが、これらの年

齢グループの被験者数が限られているため、65 歳以上の被験者の結果の解釈には注意が必要であると考えられた。全般的に、各サブグループ間でレポトレクチニブの安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった（M2.7.4、5.1.1 項）。

5.5.2 TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける日本人部分集団

データカットオフ時点で、日本人被験者は合計で 17 例が組み入れられ、このうちの 4 例は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者であった。

5.5.2.1 曝露期間

合計で 17 例の日本人被験者がレポトレクチニブの投与を少なくとも 1 回受けた。日本人被験者の全体集団での投与期間の中央値（範囲）は 10.71 ヵ月（1.4～29.2 ヵ月）であった（M2.7.4、5.2.1.1 項）。

5.5.2.2 有害事象

5.5.2.2.1 有害事象の概要

TEAE はレポトレクチニブの投与を受けた日本人の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 4 例中 4 例（100.0%）に認められ、治験薬と関連のある TEAE も 4 例中 4 例に認められた。また、日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を含む全体では TEAE は 17 例中 17 例（100.0%）に、治験薬と関連のある TEAE も 17 例中 17 例（100.0%）に認められた。データカットオフ時点では TEAE により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

日本人の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者では、TEAE により治験薬の用量調節（減量又は休薬）が必要となった被験者は 4 例（100.0%）であった。Grade 3 以上の TEAE は 3 例（75.0%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE（Grade 5 の TEAE）は報告されなかった（M2.7.4、5.2.1.2.1 項）。

5.5.2.2.2 比較的よく見られる有害事象

TEAE は日本人の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者では 4 例中 4 例（100.0%）に認められた。日本人の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者において 2 例以上の被験者で発現した TEAE は、浮動性めまい［4 例（100.0%）］、味覚不全［3 例（75.0%）］、末梢性感覚ニューロパチー、便秘、貧血、頭部損傷及び尿失禁［各 2 例（50.0%）］であった（M2.7.4、5.2.1.2.2 項）。

5.5.2.2.3 Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の TEAE は、日本人の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 4 例中 3 例（75.0%）に認められ、日本人の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を含む全体では 17 例中 6 例（35.3%）に認められた。報告された Grade 3 以上の TEAE はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。また、Grade 3 以上の TEAE はいずれも 1 例での報告であり、2 例以上で報告された事象はなかった（M2.7.4、5.2.1.2.3 項）。

5.5.2.2.4 死亡及び重篤な有害事象

日本人被験者では、死亡に至った TEAE は認められなかった。また、重篤な TEAE は日本人被験者全体の 17 例中 1 例（5.9%）で尿路感染（グレード 3）が報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった。本事象は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で認められたものであり、データカットオフ時点では消失していた（M2.7.4、5.2.1.2.4 項）。

5.5.2.2.5 日本人部分集団における有害事象のまとめ

日本人の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者は 4 例であり、日本人被験者は全体でも 17 例と少なかったものの、日本人被験者全体（17 例）で認められた TEAE の発現割合は、全体集団（462 例）で認められたものと明らかな違いはなかった［全体集団で 99.4%（459/462 例）、日本人集団で 100.0%（17/17 例）］。また、比較的よく見られる TEAE として、浮動性めまい、味覚不全、貧血及び便秘などが報告されている点も全体集団と類似していた。Grade 3 以上の TEAE［全体集団で 56.7%（262/462 例）、日本人集団で 35.3%（6/17 例）］、重篤な TEAE［全体集団で 38.7%（179/462 例）、日本人集団で 5.9%（1/17 例）］の発現割合は、日本人集団では全体集団よりも数値的に低かったが、日本人被験者数が少ないため、全体集団と日本人集団との厳密な比較は困難であった（M2.7.4、5.2.1.2.5 項）。

5.6 過量投与、依存性及び乱用の可能性のリスク

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

レポトレクチニブの依存性の検討に関する情報及び関連する試験の情報は得られていない。

5.7 市販後データ

レポトレクチニブは、米国では ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC を適応症として 2023 年 11 月 15 日に、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を適応症として 2024 年 6 月 13 日にそれぞれ製造販売承認を取得した。欧州では ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を適応症とした製造販売承認申請を行い、2025 年 1 月 13 日に承認されている。日本では ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC を適応症として 2024 年 9 月 24 日に製造販売承認を取得した。

レポトレクチニブは、FDA に承認された 2023 年 11 月 15 日が国際誕生日となるため、現時点で利用可能な市販後の使用経験に関する報告書はない。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の疾患については、1.1.1 項に示した。

6.1.2 現行の治療

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の治療及びアンメットメディカルニーズについては、1.1.2 項及び 1.1.3 項に示した。

6.2 ベネフィット

成人の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者におけるベネフィット

4 項に示すとおり、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの結果（データカットオフ 2023 年 10 月 15 日）より、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者に対するレポトレクチニブの有効性が確認された。

成人の TRK-TKI 未治療患者

レポトレクチニブは、TKI 未治療の局所進行又は転移性 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者に対して高い抗腫瘍効果を示し、持続的な奏効及び頭蓋内病変に対する効果により、臨床的に意味のあるベネフィットを示した。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌コホートの TRK-TKI 未治療例（EXP-5、35 例）で認められた ORR は 60.0%（21/35 例、95% CI：42.1、76.1）であった。

- 臨床的有用性を評価する指標として、治験実施計画書作成時点において各コホートの対象集団で通常使用される標準治療の ORR の点推定値を使用した。EXP-5 では、この患者集団で実施可能な化学療法の奏効率が概ね 35%未満であったこと、臨床的意義及び本試験の第 1 相パートの奏効率の結果等を考慮して、ORR の点推定値 35%をベンチマークとした。EXP-5 で得られた ORR の 95% CI の下限は、ベンチマークである ORR の点推定値である 35%を上回っている。また、現在 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の治療薬として承認されているラロトレクチニブやエヌトレクチニブで報告されている ORR と比べて同程度の ORR が示された（Table 6.2-1）。
- 有効性解析対象集団において 3 例以上の癌腫は NSCLC（21 例）、唾液腺癌、甲状腺癌及び軟部肉腫（悪性末梢神経鞘腫瘍を含む）（各 3 例）であり、奏効率はそれぞれ 61.9%（95% CI：38.4、81.9）、100%（95% CI：29.2、100）、100%（95% CI：29.2、100）及び 66.7%（95% CI：9.4、99.2）であった。乳癌（2 例）では奏効例は認められなかった。なお、結腸・直腸癌、食道癌及び頭頸部癌（各 1 例）の BOR はそれぞれ SD 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：1.6～3.9 ヵ月）であった。被験者の大半でベースラインからの標的病変の縮小が認められ、深い奏効が認められた。

奏効の持続性について、DOR 中央値は未達であったが、奏効が 6 ヵ月以上、9 ヵ月以上、12 ヵ月以上持続する割合はいずれも 90%（95% CI：76.9、100.0）であり、持続的な奏効が期待される（Kaplan-Meier 法による推定）。PFS の中央値は 30.26 ヵ月（95% CI：5.8、NE）であり、Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は 6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月の時点でそれぞれ 64.5%（95% CI：48.3、80.6）、61.4%（95% CI：44.9、77.9）及び 61.4%（95% CI：44.9、77.9）であった。OS の中央値も未達（95% CI：25.6、NE）であった。

TKI 未治療例で、ベースライン時に脳転移を有する被験者においてレポトレクチニブは臨床的に意味のあるベネフィットを示した。

- 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）、CNS-PFS（BICR 評価）の範囲は 19.4+から 27.8+ヵ月であった。
- 測定不能の脳転移を有する被験者 5 例を含むベースライン時に脳転移を有するすべての被験者 7 例を対象にしたサブグループ解析では、ORR は 71.4%（95% CI：29.0、96.3）であり、DOR 中央値は 12.91 ヵ月（95% CI：3.8、NE）であった。

TKI 未治療例における有効性の結果は、国内外において NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に対して使用されている既存の TRK-TKI と同様の奏効率を認め、さらに奏効の持続性の改善及び頭蓋内病変に対する効果を示した。

Table 6.2-1: レポトレクチニブ及び既存の TRK-TKI の TKI 未治療 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に対する有効性

NTRK+ Solid tumors, TKI naive	**Repotrectinib (EXP-5) (Includes Primary CNS and Adults Only)**	**Larotrectinib[a] (JPI) (Includes Primary CNS, Adults and Pediatrics)**	**Larotrectinib[b] (SmPC) (Includes Primary CNS, Adults, and Pediatrics)**	**Larotrectinib[b] (SmPC) (Adult Only Subpopulation)**	**Entrectinib[c] (JPI) (Adult only)**	**Entrectinib[d] (SmPC) (Includes Primary CNS and Adults Only)**
Key Efficacy Data	N=35	N=116	N=313	N=178	N = 51	N=150
ORR, % (95%CI)	60 (42, 76)	65.2 (57.9, 71.9)*	61 (55, 66)	58 (-)	56.9 (42.3, 70.7)	61 (53, 69)
CR, %	17	17	20	-	-	17
PR, %	43	-	37	-	-	45
DOR Median, months (95%CI)	NE	-	34.5 (-)	-	-	20 (13.2, 31.1)
DOR Landmark Analyses (Kaplan Meier), % (95% CI)						
≥ 6 months	90 (77, 100)	-	-	-	-	83 (75, 91)
≥ 12 months	90 (77, 100)	-	79 (-)	-	-	66 (56, 76)
IC-ORR, % (n/N)	100 (2/2)	-	22 (9/41)	-	-	69 (9/13)

*80%CI
A "-" is included if information was not available/not reported.
[a] ヴァイトラックビカプセル®添付文書、2024 年 4 月（第 9 版）
[b] Vitrakvi® SmPC 2023
[c] ロズリートレクカプセル®添付文書、2023 年 11 月（第 10 版）
[d] Rozlytrek® SmPC 2023

成人の TRK-TKI 既治療患者

第 2 相パートの既存の TRK-TKI による治療歴を有する患者（EXP-6）においても良好な抗腫瘍効果が示され、その効果は持続的であった。また、頭蓋内病変及び既存の TRK-TKI に対する耐性変異を有する患者においても臨床的に意義のある有効性を示した。

第 2 相パートの TRK-TKI による治療歴を有する患者を対象とした EXP-6（44 例）では、ORR は 52.3%（23/44 例、95% CI：36.7、67.5）、DOR 中央値は 9.95 ヵ月（95% CI：7.4、13.0）であり、奏効が 6 ヵ月以上、9 ヵ月以上、12 ヵ月以上持続する割合はそれぞれ 69.6%（95% CI：50.8、88.4）、60.9%（95% CI：40.9、80.8）、43.5%（95% CI：23.2、63.7）であった（Kaplan-Meier 法による推定）。

- EXP-6 の臨床的有用性を評価する指標として、既存の TRK-TKI による治療歴のある患者に対する標準治療は確立されていないこと、臨床的意義及び本試験の第 1 相パートの奏効率の結果等を考慮して、ORR の点推定値 10%をベンチマークとした。EXP-6 で得られた ORR の 95% CI の下限は、TRIDENT-1 試験の治験実施計画書に事前に規定した標準治療のベンチマークである ORR の点推定値である 10%を上回っている。
- 有効性解析対象集団において 3 例以上の癌腫は NSCLC（13 例）、軟部肉腫（悪性末梢神経鞘腫瘍を含む）（8 例）、唾液腺癌（7 例）及び甲状腺癌（4 例）であり、奏効率はそれぞれ 46.2%（95% CI：19.2、74.9）、37.5%（95% CI：8.5、75.5）、85.7%（95% CI：42.1、99.6）及び 50.0%（95% CI：6.8、93.2）であった。神経内分泌腫瘍、胆管癌、結腸・直腸癌、神経膠芽腫、乳癌でも奏効が認められた（それぞれ 2/2 例、1/2 例、1/2 例、1/2 例及び 1/1 例）。膵癌（2 例）及び原発不明癌（1 例）では奏効例は認められなかった。
- 被験者の大半でベースラインからの標的病変の縮小が認められ、深い奏効が認められた。
- ラロトレクチニブの前治療を受けた 21 例の ORR は 47.6%（95% CI：25.7、70.2）、エヌトレクチニブによる前治療を受けた 22 例の ORR は 54.5%（95% CI：32.2、75.6）であった。ベースライン時に既承認の TRK-TKI に対して最も一般的な耐性機序である SFM が確認された被験者での ORR は 63.6%（14/22 例、95% CI：40.7、82.8）であり、抗腫瘍効果が認められた。

TKI 既治療例で、ベースライン時に脳転移を有する被験者においてレポトレクチニブは臨床的に意味のあるベネフィットを示した。

- 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）75.0%（3/4 例、95% CI：19.4、99.4）であった。
- 測定不能の脳転移を有する被験者 6 例を含むベースライン時に脳転移を有するすべての被験者 10 例を対象にしたサブグループ解析では、5 例が奏効を達成し、ORR は 50%（95% CI：18.7、81.3）、DOR 中央値は 5.55 ヵ月（95% CI：1.9、NE）であった。

日本人患者

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の 4 例（EXP-5：3 例、EXP-6：1 例）のうち有効性解析集団に含まれた EXP-6 の 1 例では PR（BICR 評価）が認められた。さらにデータカットオフ時点で EXP-5 の 3 例は

フォローアップ期間が規定未満であったため有効性解析対象には含まれなかったが、EXP-5 の 2 例で PR（BICR 評価）が認められ、EXP-5 のもう 1 例の BOR は SD であった。

日本人の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者に対しても TRK-TKI による治療歴を問わず第 2 相パートの NTRK 融合遺伝子陽性固形癌のコホートの全体集団と同様に有効性が期待できると考える。

小児の **NTRK** 融合遺伝子陽性固形癌患者におけるベネフィット

進行中の小児を対象とした CARE 試験の予備的なデータでは、進行・転移性の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する小児患者において、TRK-TKI 治療歴の有無にかかわらず、レポトレクチニブ投与による臨床的に意味のあるベネフィットが示された。

データカットオフ（2023 年 10 月 15 日）時点で CARE 試験に組み入れられた NTRK 融合遺伝子陽性被験者 19 例のうち、NTRK 有効性評価可能集団（ベースライン時に中央検査機関で確認された測定可能病変を有し、ベースライン後の最初の画像検査から追跡期間 12 ヵ月以上）では、6 例中 2 例で奏効が得られた。1 例は 13 歳の spindle cell sarcoma の被験者（TKI 未治療）で CR が認められ、DOR は 7.6 ヵ月以上であった。もう 1 例は 7 歳の glioblastoma の被験者（TKI 既治療）で PR が認められ、DOR は 9.2 ヵ月であった。また、modified NTRK 有効性評価可能集団（ベースライン時に中央検査機関で確認された測定可能病変を有し、ベースライン後の最初の画像検査から追跡期間 6 ヵ月以上）に含まれた小児の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 13 例のうち 5 例は TKI 未治療（CNS 腫瘍 3 例、固形腫瘍 2 例）であり、8 例は TKI 既治療であった（CNS 腫瘍 3 例、固形腫瘍 5 例）。TKI 未治療の 5 例のうち、3 例で奏効が確認された。奏効例はそれぞれ、13 歳の spindle cell sarcoma で CR（DOR：7.6+ヵ月）、1[redacted] 歳の glioneuronal tumor で PR（DOR：14.8+ヵ月）及び[redacted] 歳の glioneuronal tumor で PR（DOR：11.1+ヵ月）であった。TKI 既治療の 8 例中 2 例で奏効が確認され、PR が 7 歳の glioblastoma（DOR：9.2 ヵ月）及び 1[redacted] 歳の retroperitoneal tumor（DOR：9.3+ヵ月）で認められた。また、データカットオフ時点で 3 例（[redacted] 歳の infantile sarcoma 1 例、[redacted] 歳の infantile sarcoma 1 例及び[redacted] 歳の desmoplastic infantile ganglioglioma 1 例）が SD であった。全体として小児においても成人で認められた有効性と同様のベネフィットが期待されると考えられ、TKI 未治療例及び TKI 既治療例のいずれにおいても奏効が認められた。

ベネフィットのまとめ

レポトレクチニブは TRIDENT-1 試験の第 2 相パートで TRK-TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に対して既存のエヌトレクチニブ及びラロトレクチニブと同程度の ORR を示し、良好な奏効の持続性、脳転移に対する効果が示された。前治療歴を有する TRK-TKI 投与後に進行した患者に対しても、高い抗腫瘍効果が示された。脳転移に対する奏効及び耐性変異を有する患者に対する臨床的に意味のあるベネフィットが示された。

CARE 試験において小児の被験者にレポトレクチニブを投与した予備的なデータでは、進行・転移性の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する小児患者において、TRK-TKI 治療歴の有無にかかわらず、

レポトレクチニブ投与による臨床的に意味のあるベネフィットが示された。さらに、成人と小児患者の PPK モデルから、小児（4 歳以上）の被験者に対してレポトレクチニブ 120 mg（体重 30 kg 未満）又は 160 mg（体重 30 kg 以上）を投与した際の曝露量は成人被験者に 160 mg を投与した際の曝露量と同程度であることが示され、小児患者においても成人患者と同様な有効性及び安全性が期待できると考える（M2.7.2、3.2.2 項）。

TRIDENT-1 試験及び CARE 試験においては、NTRK 融合遺伝子陽性が確認されているがんを有する患者が登録され、癌腫を問わず有効性が示された。しかし、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌の患者は極めて少数であり、臨床試験においてすべての癌腫毎に有効性を評価することは困難である。非臨床試験において、レポトレクチニブは野生型及び臨床的に報告されている様々な NTRK 耐性変異に対して強力な活性を示した。また NTRK 融合及び変異を発現する培養細胞に対して細胞増殖抑制作用を示した。発癌ドライバーである NTRK 融合遺伝子を標的とする本剤の作用機序を考慮すると、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌に対して癌腫横断的に有効であることが期待される。

6.3 リスク

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

成人の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例にレポトレクチニブを投与した時の安全性プロファイルは既承認の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で認められた安全性プロファイルと同様であり、管理可能かつ忍容可能な良好な安全性プロファイルを示した。報告された有害事象は、重症度に応じて標準的な対症療法、休薬、減量の用量調整又は投与中止等の適切な対応により管理可能であり、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者に特有の新たな安全性リスクは特定されなかった。

TRIDENT-1 試験では全体で 17 例の日本人の成人の被験者にレポトレクチニブが投与され、うち 4 例は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者であった。全体集団と比べて新たな安全性シグナルは特定されなかった。しかし、日本人被験者数が限られているため解釈は困難である。

CARE 試験でレポトレクチニブが投与された NTRK 融合遺伝子陽性の進行又は転移性の悪性腫瘍を有する小児患者 19 例において、レポトレクチニブは管理可能かつ忍容可能な安全性プロファイルを示した。報告された有害事象の発現率又は重症度に明らかな傾向は認められなかった。報告された SAE の発現頻度は、全般的に原疾患の合併症及び/又は進行と一致していた。減量を要した被験者はいなかった。PPK 解析の結果、小児で予測される曝露量は成人と同様であり、成人のデータを用いた E-R 解析の結果、低年齢は安全性に有意な影響を及ぼさなかった。CARE 試験でレポトレクチニブを投与した NTRK 融合遺伝子陽性悪性腫瘍を有する小児の被験者数は少ないが、安全性プロファイルは TRIDENT-1 試験でレポトレクチニブを投与した成人の被験者で認められた安全性プロファイルと概ね同様であった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

全般的に、レポトレクチニブは成人及び小児の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し、以下の観点からアンメットメディカルニーズを満たすと考えられる。

- NTRK 融合遺伝子は、癌腫を問わず NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌において発癌ドライバーとして作用すると考えられており、その希少性と小児及び成人を問わず多様な癌腫に認められることが報告されている。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に対する治療薬としてエヌトレクチニブ及びラロトレクチニブが承認されているが、TRK-TKI 投与中に獲得耐性を獲得し、最終的に疾患進行に至るため、その有効性は限定的である。NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発固形癌の患者にとって、標準治療が無効になった場合に選択できる治療法は限られているか、有効な治療法がなく緩和治療が実施される。このように、NTRK 融合遺伝子陽性進行・再発の固形癌患者には、効果的な治療法の開発が望まれる。
- 本剤は癌のドライバーである NTRK 融合遺伝子を標的としており、癌腫及び前治療に関わらず、NTRK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者において有効性を示した。TRK-TKI 未治療例だけでなく既治療例においても高い治療効果が認められ、脳を含めて持続的な効果が認められた。TRIDENT-1 試験及び CARE 試験における安全性プロファイルも考慮すると、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置づけられると考える。既存の TRK-TKI と比較して大きな治療上の利点があり、本疾患におけるアンメットメディカルニーズに対応し得るものと考えられる。

以上のことから、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者において、レポトレクチニブのベネフィットはリスクを上回ると考えられた。レポトレクチニブは、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する新たな治療選択肢になると考える。

7 参考文献

[1] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:731-47.

[2] Albert CM, Davis JL, Federman N, et al. TRK Fusion Cancers in Children: A Clinical Review and Recommendations for Screening. J Clin Oncol. 2019;37:513-24.

[3] Russell JP, Powell DJ, Cunnane M, et al. The TRK-T1 fusion protein induces neoplastic transformation of thyroid epithelium. Oncogene. 2000;19:5729-35.

[4] Li Z, Tognon CE, Godinho FJ, et al. ETV6-NTRK3 fusion oncogene initiates breast cancer from committed mammary progenitors via activation of AP1 complex. Cancer Cell. 2007;12:542-58.

[5] Kheder ES, Hong DS. Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins. Clin Cancer Res. 2018;24:5807-14.

[6] Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. Mod Pathol. 2020;33:38-46.

[7] Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. NPJ Precis Oncol. 2021;5:69.

[8] Skálová A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. Am J Surg Pathol. 2010;34(5):599-608.

[9] Greco A, Miranda C, Pierotti MA. Rearrangements of NTRK1 gene in papillary thyroid carcinoma. Mol Cell Endocrinol. 2010;321(1):44-9.

[10] Zheng Z, Liebers M, Zhelyazkova B, et al. Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing. Nat Med. 2014;20(12):1479-84.

[11] Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. Nat Med. 2013;19(11):1469-72.

[12] Farago AF, Le LP, Zheng Z, et al. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(12):1670-4.

[13] Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun. 2014;5:4846.

[14] Ross JS, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. Oncologist. 2014;19(3):235-42.

[15] Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. Nature. 1986;319(6056):743-8.

[16] Knezevich SR, Garnett MJ, Pysher TJ, et al. ETV6-NTRK3 gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. Cancer Res. 1998;58(22):5046-8.

[17] Argani P, Fritsch M, Kadkol SS, et al. Detection of the ETV6-NTRK3 chimeric RNA of infantile fibrosarcoma/cellular congenital mesoblastic nephroma in paraffin-embedded tissue: application to challenging pediatric renal stromal tumors. Mod Pathol. 2000;13(1):29-36.

[18] Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell. 2002;2(5):367-76.

[19] Lassen U, Bokemeyer C, Garcia-Foncillas J, et al. Prognostic Value of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Gene Fusions in Solid Tumors for Overall Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. JCO Precis Oncol. 2023;7.

[20] 日本臨床腫瘍学会／日本癌治療学会／日本小児血液・がん学会編. 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン 第 3 版. 東京:金原出版; 2022 年. [Internet].[Cited 2024 May 29]. Available from: http://www.jsco-cpg.jp/precision-medicine/

[21] Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. Ann Oncol. 2020;31:861-72.

[22] Xu C, Si L, Wang W, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China. Thorac Cancer. 2022;13(21):3084-97.

[23] Harada G, Choudhury NJ, Schram AM, et al. Mechanisms of acquired resistance to TRK inhibitors. J Clin Oncol. 2022; 40(16 Suppl):3104.

[24] Harada G, Santini FC, Wilhelm C, et al. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. Lung Cancer. 2021;161:108-13.

[25] Drilon A, Ou SI, Cho BC, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent-Front Mutations. Cancer Discov. 2018;8:1227-36.

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