Table of Contents

1 背景及び概観 5
2 個々の試験結果の要約 7
2.1 相対的バイオアベイラビリティ 7
2.1.1 TPX-0005-08 試験 7
3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
4 付録 11

List of Tables

Table 1-1: 臨床試験で使用したレポトレクチニブの製剤及び原薬のロット番号 5

Table 2-1: 臨床生物薬剤学試験 7

Table 2.1.1-1: レポトレクチニブ 160 mg を経口懸濁液又はカプセル剤で単回投与したときの薬物動態パラメータの要約 9

Table 2.1.1-2: レポトレクチニブ 160 mg を経口懸濁液又はカプセル剤で単回投与したときの薬物動態パラメータの統計学的比較の要約 9

List of Figures

Figure 2.1.1-1: レポトレクチニブ 160 mg を経口懸濁液又はカプセル剤で単回投与したときの血漿中レポトレクチニブ濃度の平均値（± SD）の推移（上段：線形、下段：片対数スケール）..... 8

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration	投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family	TRK キナーゼファミリーをコードする神経栄養因子受容体キナーゼ遺伝子
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

1 背景及び概観

レポトレクチニブ（TPX-0005、BMS-986472）は、2024 年 9 月 24 日に本邦において、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療薬として承認されている。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の概略については、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した製造販売承認申請時に提出済みである（eCTD 受付番号：351004001、2023 年 10 月 25 日提出）。また、160 mg 製剤の剤型追加についても、承認申請資料を提出済みである（2024 年 10 月 30 日）。

本概要では、TPX-0005-07 試験（CARE 試験）で用いられた臨床試験用製剤である経口懸濁液について、成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（TPX-0005-08 試験）の結果を要約する。

レポトレクチニブの経口懸濁液はカプセル剤を嚥下できない小児患者を対象として CARE 試験での使用を目的に開発したものであり、[redacted]微粉化したレポトレクチニブ原薬 32 mg/mL を含むように設計されている。

臨床試験で用いた製剤及び原薬に関する情報の概要を Table 1-1 に示す。なお、Generation 1 製剤（40 mg カプセル剤）は市販用製剤として詳細を提出済みである（eCTD 受付番号：351004001）。

CARE 試験及び TPX-0005-08 試験で用いた分析法は[redacted]あり、詳細は提出済みである（eCTD 受付番号：351004001、モジュール 2.7.1）。

その他のレポトレクチニブ製剤開発、分析法、生物薬剤学試験についても同様に提出済みである（eCTD 受付番号：351004001）。

Table 1-1: 臨床試験で使用したレポトレクチニブの製剤及び原薬のロット番号

Clinical Study Number	DP Strength	DP Batch Number Bulk/Packaged	Formulation Reference	DS Batch Number
TPX-0005-07 (CARE Study)	32 mg/mL	[redacted]	Oral Suspension	[redacted]
	32 mg/mL	[redacted]	Oral Suspension	[redacted]
	10 mg	[redacted]	Generation 1	[redacted]
	10 mg	[redacted]	Generation 1	[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	[redacted]

Table 1-1: **臨床試験で使用したレポトレクチニブの製剤及び原薬のロット番号**

Clinical Study Number	DP Strength	DP Batch Number Bulk/Packaged	Formulation Reference	DS Batch Number
	40 mg	[redacted]	Generation 1	[redacted]
TPX-0005-08	32 mg/mL	[redacted]	Oral Suspension	[redacted]
(Relative Bioavailability Study)	40 mg	[redacted]	Generation 1	[redacted]

Abbreviations: DP = drug product; DS = drug substance.

2 個々の試験結果の要約

本概要に要約する臨床生物薬剤学試験を Table 2-1 に示す。詳細は治験総括報告書（M5.3）を参照のこと。

Table 2-1: 臨床生物薬剤学試験

Study Number (Section of Module 2.7.1)	Number of Subjects	Study Description	Dosage
TPX-0005-08 (Section 2.1.1) Relative bioavailability	14	Randomized, 2-period, 2-treatment, single-dose, crossover study in healthy subjects	Single oral dose of repotrectinib: ● A (test): 160 mg suspension, fasted ● B (reference): 160 mg capsules (4 × 40 mg Generation 1), fasted

2.1 相対的バイオアベイラビリティ

2.1.1 TPX-0005-08 試験

本試験は、健康成人男性 14 例を対象としたランダム化、2 期 2 群、クロスオーバー、第 1 相試験であり、経口懸濁液（試験製剤）及び Generation 1 カプセル剤（標準製剤）投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

- 投与 A（試験製剤）：レポトレクチニブ 160 mg（32 mg/mL 懸濁液 5 mL）を単回経口投与
- 投与 B（標準製剤）：レポトレクチニブ 160 mg（Generation 1 カプセル剤 40 mg × 4 カプセル）を単回経口投与

Day 1 に被験者を AB 又は BA のいずれかの投与順序に無作為に割り付け、各期の Day1 に空腹条件下（10 時間以上）で上記の用量を投与した。各期の間には 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

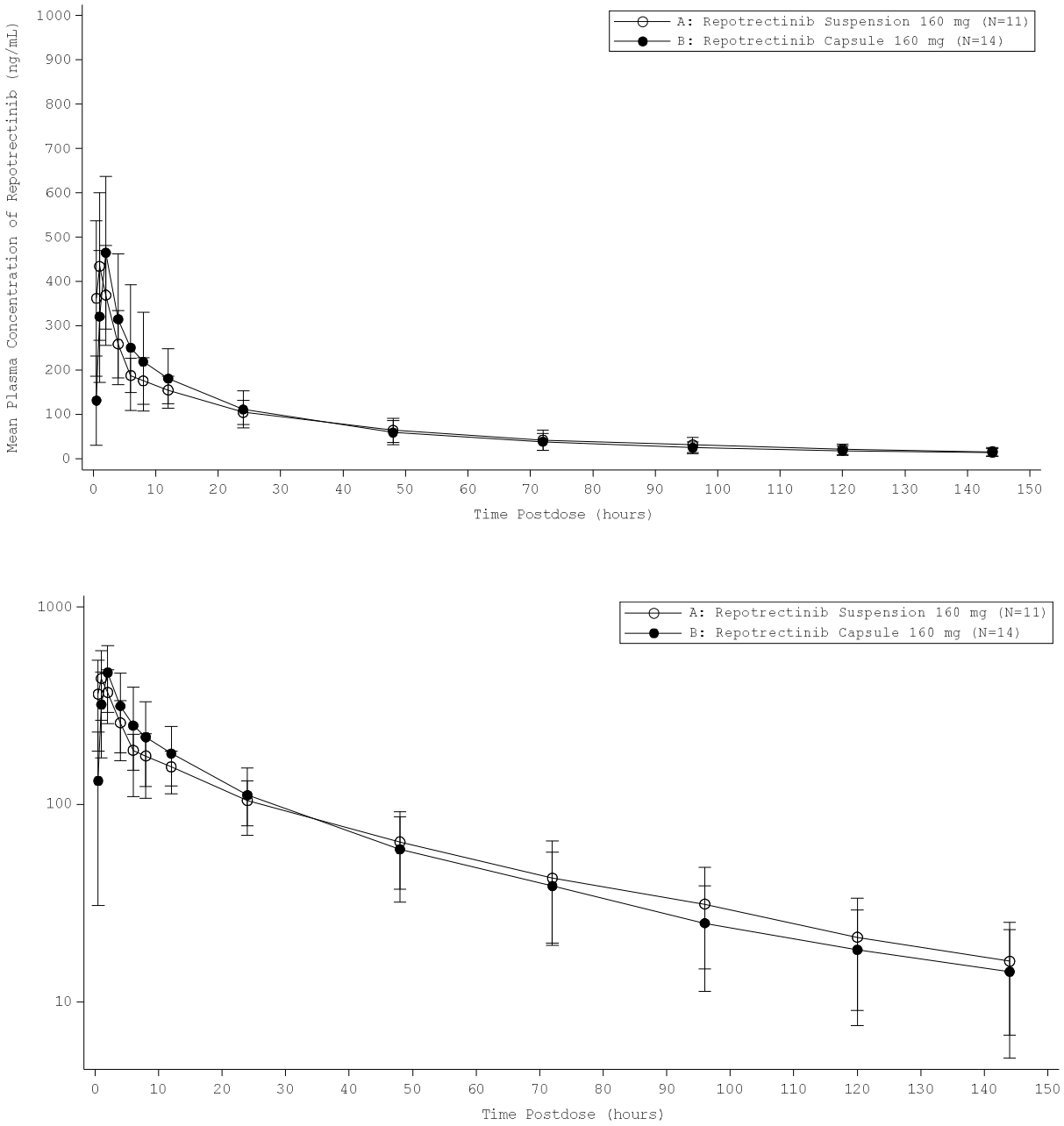
血漿中濃度測定用の血液サンプルは、投与前から投与後 144 時間まで採取した。

結果

経口懸濁液及びカプセル剤投与後のレポトレクチニブの血漿中濃度推移を Figure 2.1.1-1 に示す。AUC 及び C_{max} の算術平均値は経口懸濁液とカプセル剤で同程度であった（Table 2.1.1-1）。

C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} に対する試験製剤と標準製剤の幾何平均値比（90% CI）は、それぞれ 93.9%（78.4%～112.3%）、96.5%（90.0%～103.4%）及び 97.2%（91.1%～103.6%）であった（Table 2.1.1-2）。C_{max} の 90% CI の下限は生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲をわずかに下回ったものの臨床的に意味のある影響はないと考えられ、レポトレクチニブの経口懸濁液と Generation 1 カプセル剤との間で経口バイオアベイラビリティがほぼ同等であることが示された。

Figure 2.1.1-1: **レポトレクチニブ 160 mg を経口懸濁液又はカプセル剤で単回投与したときの血漿中レポトレクチニブ濃度の平均値（± SD）の推移（上段：線形、下段：片対数スケール）**



Source: TPX-0005-08 CSR Figure 14.2.4.1 and Figure 14.2.4.2
Abbreviation: SD = standard deviation.

Table 2.1.1-1: レポトレクチニブ 160 mg を経口懸濁液又はカプセル剤で単回投与したときの薬物動態パラメータの要約

Formulation	N	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Suspension	11	9490 (27.2)	10600 (31.1)	479 (33.8)	1.02 (0.50, 2.00)	45.3 (16.8)	16.3 (28.5)	1040 (21.1)
Capsule	14	9630 (33.3)	10600 (35.6)	503 (29.3)	2.00 (1.00, 4.07)	42.8 (17.5)	17.1 (37.1)	1010 (25.8)

Source: TPX-0005-08 CSR Table 14.2.2
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to attain maximum observed plasma concentration; Vz/F = apparent volume of distribution at terminal phase.
Arithmetic mean (CV%) statistics are presented; median (minimum, maximum) for T_{max}.

Table 2.1.1-2: レポトレクチニブ 160 mg を経口懸濁液又はカプセル剤で単回投与したときの薬物動態パラメータの統計学的比較の要約

Parameter (Unit)	Treatment A Suspension (Test, N=11) Geometric LSM	Treatment B Capsule (Reference, N=14) Geometric LSM	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)
AUC_{last} (ng•h/mL)	8810	9130	96.5	90.0, 103.4
AUC_{inf} (ng•h/mL)	9665	9946	97.2	91.1, 103.6
C_{max} (ng/mL)	453.6	483.3	93.9	78.4, 112.3

Source: TPX-0005-08 CSR Table 14.2.3
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; LSM = least squares mean; N = number of observations.

3 全試験を通しての結果の比較と解析

なし。

4 付録

なし。

Table of Contents

1 背景及び概観 6
1.1 臨床薬理試験の概要 6
1.2 薬物動態の概要 6
1.3 母集団薬物動態の概要 7
1.4 曝露－反応の概要 7
1.5 用量設定根拠の概要 7
1.5.1 成人患者における用法・用量の妥当性 7
1.5.2 小児患者における用法・用量の妥当性 8
2 個々の試験結果の要約 9
2.1 小児薬物動態－単回投与及び反復投与［TPX-0005-07（CARE）試験、食事条件不問］ 9
3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
3.1 レポトレクチニブの薬物動態の特性 13
3.1.1 年齢（成人 vs 小児） 13
3.2 母集団薬物動態解析 14
3.2.1 母集団薬物動態解析モデル 14
3.2.2 モデルに基づくシミュレーション 14
3.2.3 人種又は民族 29
3.3 曝露－反応解析 29
3.3.1 有効性 29
3.3.1.1 奏効率 30
3.3.1.2 無増悪生存期間 33
3.3.1.3 有効性の曝露－反応解析の結論 36
3.3.2 安全性 37
3.4 用法・用量の妥当性 37
3.4.1 成人患者に対する用法・用量の妥当性 37
3.4.2 小児患者における用法・用量の妥当性 39
3.4.2.1 CARE 試験の結果 39
3.4.2.2 小児と成人の治療に対する反応の類似性 39
3.4.2.3 薬物動態に基づく検討 40
3.4.2.4 小児患者における用法・用量 41
4 特別な試験 42
5 付録 43
6 参考文献 49

List of Tables

Table 2-1: 臨床試験の概要 9

Table 2.1-1: レポトレクチニブ 160 mg AED を投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量 12

Table 3.1.1-1: 12 歳未満及び 12 歳以上の小児患者（160 mg AED）並びに成人患者（160 mg）にレポトレクチニブを投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量 13

Table 3.2.2-1: 160 mg QD/BID を投与したときの定常状態における曝露量予測値の比較（12 歳以上の小児 vs 成人） 15

Table 3.2.2-2: 160 mg QD/BID を投与したときの定常状態における曝露量予測値の比較（4 歳以上 12 歳未満の小児 vs 成人） 17

Table 3.2.2-3: 160 mg を単回投与したときの曝露量予測値の比較（4 歳以上 12 歳未満の小児 vs 成人） 19

Table 3.2.2-4: 小児（男児）の年齢別体重分布（%） 21

Table 3.2.2-5: 小児（女児）の年齢別体重分布（%） 22

Table 3.3.1.1-1: NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における奏効の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル） 30

Table 3.3.1.2-1: NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における無増悪生存期間の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル） 33

List of Figures

Figure 2.1-1: レポトレクチニブ 160 mg AED QD を投与したときの年齢別の血漿中レポトレクチニブ濃度推移（平均値 ± SD）..... 11

Figure 3.2.2-1: 推奨用法・用量（160 mg QD/BID）を投与したときの定常状態におけるレポトレクチニブの血漿中濃度の予測値の推移（中央値及び 90% CI）..... 15

Figure 3.2.2-2: 実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（C_{max} 又は C_4、単回投与時）..... 25

Figure 3.2.2-3: 実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（C_{max} 又は C_4、反復投与時）..... 26

Figure 3.2.2-4: 実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（$AUC_{(0-24)}$、単回投与時）..... 27

Figure 3.2.2-5: 実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（$AUC_{(0-24)}$、反復投与時）..... 28

Figure 3.3.1.1-1: NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における奏効の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）..... 32

Figure 3.3.1.2-1: NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における無増悪生存期間の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）..... 34

Figure 3.3.1.2-2: TKI 前治療歴の有無別、遺伝的変異別及びレポトレクチニブの用法・用量別の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における無増悪生存期間の累積確率の予測値（中央値）..... 36

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
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積
BID	twice a day	1 日 2 回
C_4	plasma concentration at 4 hours post-dose	投与後 4 時間の血漿中濃度
C_{avg}	average plasma drug concentration	平均血漿中濃度
C_{avg56}	average concentration over the first 56 days	最初の 56 日間の平均血漿中濃度
C_{avgc}	time varying cumulative half-daily C_{avg} from Day 1 to the event or censor	Day 1 からイベント又は打切り日までの平均血漿中濃度
C_{avgss}	average plasma drug concentration at steady-state	定常状態の平均血漿中濃度
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_{maxss}	steady-state maximum plasma concentration	定常状態の最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
C_{minss}	steady-state minimum plasma concentration	定常状態の最低血漿中濃度
CYP	cytochrome p450	チトクローム P450
CV	coefficient of variation	変動係数
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
EBE	empirical bayes estimation	経験ベイズ推定
E_{max}	the maximal drug effect	最大効果
E-R	exposure-response	曝露－反応
F1	bioavailability	バイオアベイラビリティ
KA	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
NEAE	neurological adverse event	神経学的有害事象
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	国民健康栄養調査
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family	TRK キナーゼファミリーをコードする神経栄養因子受容体キナーゼ遺伝子

略号	英語	日本語
OR	objective response	奏効
ORR	objective response rate	奏効率
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 pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
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
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
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下に発現した有害事象
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 Cmax	最高血漿中濃度到達時間
TRK	tropomyosin receptor kinases	トロポミオシン受容体キナーゼ
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 背景及び概観

レポトレクチニブ（TPX-0005、BMS-986472）は、2024 年 9 月 24 日に本邦において、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療薬として承認されている。レポトレクチニブの臨床薬理の詳細については、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、2023 年 10 月 25 日提出）。また、160 mg 製剤の剤型追加についても、承認申請資料を提出済みである（2024 年 10 月 30 日）。

本概要では、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発固形癌について、成人患者を対象とした TPX-0005-01 試験（TRIDENT-1 試験）並びに小児及び若年成人患者（0～25 歳）を対象とした TPX-0005-07 試験（CARE 試験）の臨床薬理情報を概説するとともに、小児患者の臨床薬理情報、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を含めた PPK 解析及び E-R 解析から得られた情報を要約する。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌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及び TRIDENT-1 試験にて検討した用量選択の詳細については提出済みである（eCTD 受付番号：351004001）。

ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する承認用量は、「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。」である。本承認申請では NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の成人患者及び 4 歳以上の小児患者に対して「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。」を申請する。

1.1 臨床薬理試験の概要

レポトレクチニブの臨床薬理プロファイルは、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により評価した（eCTD 受付番号：351004001 参照）。

1.2 薬物動態の概要

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 参照）。

NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者を含む小児における PK は CARE 試験にて評価した。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、T_{max}（中央値）は成人同様 2～4 時間であった。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（$AUC_{(0\text{-}24)}$）は、Cycle 1 Day 1 に比べ低く、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

未満の小児患者と 12 歳以上の小児患者では累積係数にわずかな差が認められたものの、160 mg 成人等価用量（AED：APPENDIX 1、APPENDIX 2 及び APPENDIX 3）を投与したときの曝露量は、初回投与後（Cycle 1 Day 1）及び QD 投与後（Cycle 1 Day 15）のいずれの時点でも、12 歳未満及び 12 歳以上の小児患者でおおむね同程度であった（曝露量の差は約 20%以下）。また、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（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）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。

1.3 母集団薬物動態の概要

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、モジュール 2.7.2、3.2 項）。

成人患者に 160 mg QD/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。

1.4 曝露－反応の概要

有効性

E-R 解析の結果、曝露量（OR 達成確率に対しては C_{avg56}、PFS に対しては C_{avgc}）は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の OR 達成確率及び PFS に対する統計的に有意な共変量ではないことが示された。しかし、曝露量の増加に伴い PFS が延長する傾向が認められた。PFS の累積確率は高用量ほど高く、160 mg QD/BID では 160 mg QD より高かった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の用量－有効性の関係は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC と同様であった。

1.5 用量設定根拠の概要

1.5.1 成人患者における用法・用量の妥当性

TRIDENT-1 試験第 2 相パートにおいて、推奨用量の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した（モジュール 2.7.3、2.1 項及びモジュール 2.7.4、2.1 項）。安全性プロファイルについて、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と NTRK1～3 融合遺伝子陽性固形癌患者との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

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、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 の用法・用量は妥当であると考えられる。

1.5.2 小児患者における用法・用量の妥当性

CARE 試験の中間結果から、NTRK 融合遺伝子陽性の小児患者において有効性が認められ（モジュール 2.7.3、3 項）、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された成人患者とおおむね同様であった（モジュール 2.7.4、2.1 項）。

NTRK 遺伝子融合は臓器横断的かつ年齢を問わないバイオマーカーであり、TRIDENT-1 試験において年齢は有効性に関する E-R 解析に有意な影響を及ぼさず、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する成人患者に一貫した有効性が認められ、小児患者と成人患者の曝露量が同程度であった。

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。

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。

2 個々の試験結果の要約

小児患者におけるレポトレクチニブの臨床薬理に関して、第 1/2 相 CARE 試験を実施した。CARE 試験の概要を Table 2-1 に示す。レポトレクチニブの生物薬剤学及び臨床薬理を評価した他の 5 試験の詳細については提出済みである（eCTD 受付番号：351004001、モジュール 2.7.1 及びモジュール 2.7.2）。

Table 2-1: 臨床試験の概要

Type of Study	Study ID	Repotrectinib Dose (Formulation)	Population	Number of Subjects
Phase 1/2 single and multiple dose PK	TPX-0005-01 (TRIDENT-1)	• Phase 1a (modified fasted): 40, 80, 160, and 240 mg QD, 160 and 200 mg BID • Phase 1b (food-effect): 40, 80, 160 mg single dose • Phase 1c (fed): 120, 160 mg QD and 160 mg QD/BID[a] • Phase 2 (without regard to food): 160 mg QD/BID[b] - Japanese PK comparison - Chinese PK comparison (Generation 1 capsules)	Subjects with advanced cancer	PK Concentration Population: Phase 1: 93 Phase 2: 416
Phase 1/2 single and multiple dose PK	TPX-0005-07 (CARE)	• Phase1 DL1: 160 mg AED QD • Phase1 DL2: 160 mg AED QD for the first 14 days, followed by 160 mg AED BID if tolerated. • Phase 2: 160 mg AED QD for the first 14 days, followed by 160 mg AED BID if tolerated.	Pediatric and young adult subjects with advanced or metastatic malignancies	Phase 1: 10 Phase 2: 28

Abbreviations: AED = adult equivalent dose; BID = twice daily; DL = dose level; PK = pharmacokinetics; RP2D = recommended Phase 2 dose; QD = once daily.

[a] Titration regimen: 7 days of QD treatment followed by BID treatment starting on Day 8.
[b] RP2D titration regimen: 14 days of QD treatment, if tolerated, followed by BID treatment starting on Day 15.

2.1 小児薬物動態－単回投与及び反復投与［TPX-0005-07（CARE）試験、食事条件不問］

本試験は、ALK、ROS1 又は NTRK1～3 融合遺伝子陽性の進行又は転移性の固形癌、原発性中枢神経腫瘍又は未分化大細胞リンパ腫を有する小児及び若年成人患者（0～25 歳）を対象とした、第 1/2 相、オープンラベル、多施設共同、マルチコホート試験である。本試験は、漸増用量の投与により最大耐量及び RP2D を決定する第 1 相パート（組み入れ完了）及び第 2 相パート（現在実施中）から

構成される。第 1 相パート及び第 2 相パートへの患者の組み入れは、以下のとおり年齢別に同時実施した。

- 小児 RP2D を決定するため 12 歳未満の小児患者を第 1 相パートに組み入れるとともに、12 歳以上の小児患者を第 2 相パートに組み入れた。
- 小児 RP2D の決定後、25 歳以下の患者全例を直接第 2 相パートに組み入れた。

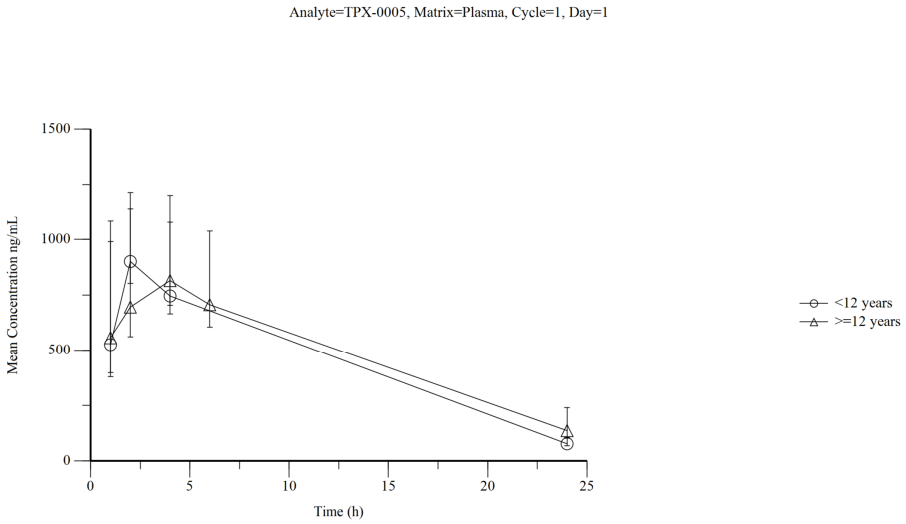
第 1 相パートでは、患者に 160 mg AED QD 投与（用量レベル 1）又は 160 mg AED を 14 日間 QD 投与後 160 mg AED を BID 投与（用量レベル 2）した。第 2 相パートでは、全例に 160 mg AED を 14 日間 QD 投与後 160 mg AED を BID 投与した。160 mg AED は、160 mg 投与を受けた成人の曝露量（AUC 及び C_{max}）と同程度となるよう、体重に基づいて決定した（APPENDIX 1、APPENDIX 2 及び APPENDIX 3）。

2023 年 10 月 15 日のデータカットオフ日までに 38 例の患者が投与を受け、31 例（第 1 相パート：10 例、第 2 相パート：21 例）からレポトレクチニブ濃度データを得た。患者の年齢、体重及び身長の中央値（範囲）はそれぞれ 10.0 歳（0～24 歳）、38.8 kg（5.9～86.7 kg）及び 142.2 cm（65.1～197.0 cm）であった（CARE Ad-Hoc Report 2024）。

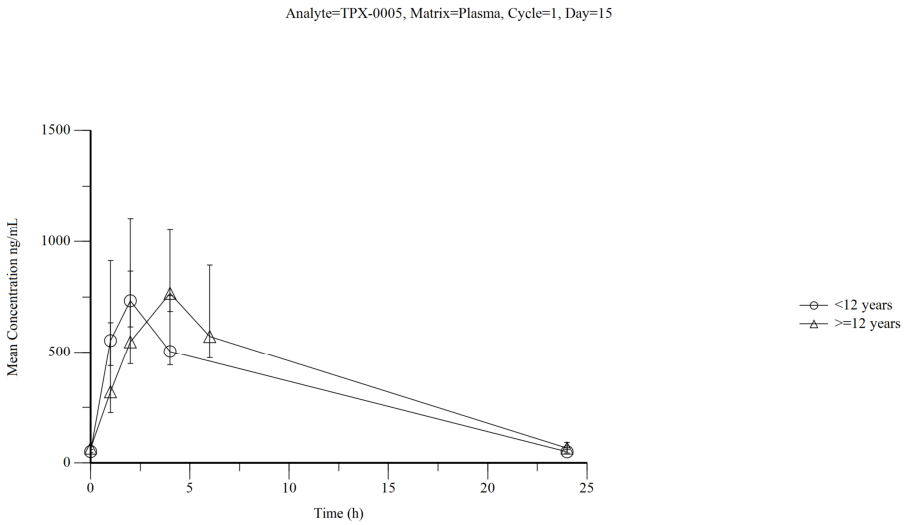
12 歳未満及び 12 歳以上の小児患者に懸濁液又はカプセル剤を経口投与したとき、T_{max}（中央値）は成人同様の 2～4 時間であった（Table 2.1-1）。BID 投与は Cycle 1 Day 15 から開始したが、PK パラメータは朝に採取した血液検体を用いて算出したため（Table 2.1-1 脚注参照）、Cycle 1 Day 15 の PK は QD 投与の値である。レポトレクチニブを QD 投与したときの Cycle 1 Day 15 の $AUC_{(0-24)}$は Cycle 1 Day 1 に比べ低く、CYP3A4 の自己誘導が認められた成人と同様の傾向を示した。12 歳未満の小児患者と 12 歳以上の小児患者では累積係数にわずかな差が認められたものの、160 mg AED の初回投与後（Cycle 1 Day 1）と QD 投与後の定常状態（Cycle 1 Day 15）のいずれの時点でも、12 歳未満及び 12 歳以上の小児患者の曝露量はおおむね同程度であった（差は約 20%以下）（Figure 2.1-1 及び Table 2.1-1）。また、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（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）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 QD/BID 投与したときと同程度であった。

Figure 2.1-1: **レポトレクチニブ 160 mg AED QD を投与したときの年齢別の血漿中レポトレクチニブ濃度推移（平均値 ± SD）**

Cycle 1, Day 1



Cycle 1, Day 15



Source: CARE Ad-Hoc Report 2024 Figure 9.1-1
Abbreviations: AED = adult equivalent dose; SD = standard deviation.
Note: (Cycle 1 Day 1) N = 4 for < 12 years and N = 7 for >= 12 years. (Cycle 1 Day 15) N = 9 for < 12 years and N = 12 for >= 12 years.

Table 2.1-1: **レポトレクチニブ 160 mg AED を投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量**

	Age Category			
	< 12 years old		**≥ 12 years old**	
Pharmacokinetic Parameters	**Cycle 1, Day 1**	**Cycle 1, Day 15**	**Cycle 1, Day 1**	**Cycle 1, Day 15**
C_{max} (ng/mL)	1057 (32.2) [10]	799 (52.4) [10]	887 (54.0) [11]	863 (35.3) [12]
T_{max} (h)	2.07 (1.02, 4.08) [10]	2.00 (0.950, 4.13) [10]	2.05 (1.00, 5.93) [11]	3.85 (1.00, 6.00) [12]
$AUC_{(0-24)}$ (ng•h/mL)[a]	8139 (15.5) [4]	5765 (28.8) [9]	8449 (72.8) [7]	6874 (33.0) [12]
AI_AUC	N/A	0.710 (34.2) [4]	N/A	0.827 (63.2) [7]
AI_C_{max}	N/A	0.755 (64.4) [10]	N/A	1.05 (51.7) [10]

Source: CARE Ad-Hoc Report 2024 Table 9.1-1

Abbreviations: AED = adult equivalent dose; AI_AUC = AUC accumulation index ratio of $AUC_{(TAU)}$ at steady state to $AUC_{(TAU)}$ after the first dose; AI_C_{max} = C_{max} accumulation index ratio of C_{max} at steady state to C_{max} after the first dose; $AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours; $AUC_{(TAU)}$ = area under the plasma concentration-time curve in one dosing interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; N = the number of subjects with the PK parameter available; N/A = not applicable; NCA = non-compartmental analysis; PBPK = physiologically based pharmacokinetic; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; T_{max} = time to reach C_{max}.

[a] Cycle 1, Day 15 $AUC_{(0-24)}$ was calculated based on the timepoints of predose, 1, 2, 4, 6 (only for ≥ 12 years) and 24 hours. There was no 24-h PK sample collection on Cycle 1 Day 15. The 24-hour concentration on Cycle 1 Day 15 was expected to be similar to the predose-concentration on Cycle 1 Day 15 as steady state following QD dosing was expected to be reached by Day 15. Therefore, the 24-hour concentrations were treated to be the same as the predose concentrations in the NCA.

Adult equivalent dose: the projected doses from preliminary population PK and PBPK modeling that are predicted to achieve similar exposure as adult patients at 160 mg.

Note: C_{max}, $AUC_{(0-24)}$, AI_AUC, and AI_C_{max} are presented as geometric mean (geometric %CV) [N].

T_{max} values are presented as median (minimum, maximum) [N].

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 レポトレクチニブの薬物動態の特性

3.1.1 年齢（成人 vs 小児）

160 mg AED QD を投与したときの 12 歳未満及び 12 歳以上の小児患者におけるレポトレクチニブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）は、TRIDENT-1 試験の第 1 相パートにて成人固形癌患者に 160 mg QD を投与したとき、並びに Lead-in コホートにて日本人及び中国人に 160 mg QD/BID を投与したときと同程度であった（Table 3.1.1-1）。

Table 3.1.1-1: 12 歳未満及び 12 歳以上の小児患者（160 mg AED）並びに成人患者（160 mg）にレポトレクチニブを投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量

	Age Category					
	< 12 years old		≥ 12 to <18 years		Adult Subjects (TRIDENT-1)	
Pharmacokinetic Parameters	**Cycle 1, Day 1**	**Cycle 1, Day 15**	**Cycle 1, Day 1**	**Cycle 1, Day 15**	**First Dose[a]**	**Cycle 1, Day 14/15[b]**
C_{max} (ng/mL)	1057 (32.2) [10]	799 (52.4) [10]	887 (54.0) [11]	863 (35.3) [12]	972 (51.3) [38]	825 (61.0) [27]
T_{max} (h)	2.07 (1.02, 4.08) [10]	2.00 (0.950, 4.13) [10]	2.05 (1.00, 5.93) [11]	3.85 (1.00, 6.00) [12]	2.16 (1.00, 7.83) [38]	2.07 (1.00, 4.17) [27]
$AUC_{(0-24)}$ (h•ng/mL)[c]	8139 (15.5) [4]	5765 (28.8) [9]	8449 (72.8) [7]	6874 (33.0) [12]	9040 (57.6) [38]	6970 (51.1) [25]

Source: CARE Ad-Hoc Report 2024 Table 9.1-1 and /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/ppk-ped-pmda-ir/final/R/repotrectinib-all-box-add-v5.rmd

Abbreviations:AED = adult equivalent dose; $AUC_{(0-24)}$ = area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = the number of subjects with the PK parameter available; NCA = non-compartmental analysis; PBPK = physiologically based pharmacokinetic; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; T_{max} = time of maximum observed concentration.

[a] Cycle 0 Day -3 was used for Ph1 patients and Japanese patients. Cycle 1 Day 1 was used for Chinese patients.

[b] Cycle 1 Day 14 was used for Japanese patients and Chinese patients. Cycle 1 Day 15 was used for Ph1 patients.

[c] Cycle 1, Day 15 $AUC_{(0-24)}$ was calculated based on the timepoints of predose, 1, 2, 4, 6 (only for ≥ 12 years) and 24 hours. There was no 24-h PK sample collection on Cycle 1 Day 15. The 24-hour concentration on Cycle 1 Day 15 was expected to be similar to the predose-concentration on Cycle 1 Day 15 as steady state following QD dosing was expected to be reached by Day 15. Therefore, the 24-hour concentrations were treated to be the same as the predose concentrations in the NCA.

Adult equivalent dose: the projected doses from preliminary population PK and PBPK modeling that are predicted to achieve similar exposure as adult patients at 160 mg.

Note: C_{max}, $AUC_{(0-24)}$ are presented as geometric mean (geometric %CV) [N]. T_{max} values are presented as median (minimum, maximum) [N].

3.2 母集団薬物動態解析

3.2.1 母集団薬物動態解析モデル

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者、小児患者も含めた被験者 644 例（固形癌成人患者 502 例、固形癌小児患者 24 例及び健康成人 118 例）から得た 9220 件のレポトレクチニブ濃度データを用いて、PPK モデルを構築した。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。食事は KA 及び F1 に対する有意な共変量であり、食後条件下で吸収の速度と程度が増加した（eCTD 受付番号：351004001、モジュール 2.7.2、3.2 項）。

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の進行固形癌患者に関連する特性並びに製剤（カプセル剤又は懸濁液）は、いずれも曝露量に対する有意な共変量ではなかった。

3.2.2 モデルに基づくシミュレーション

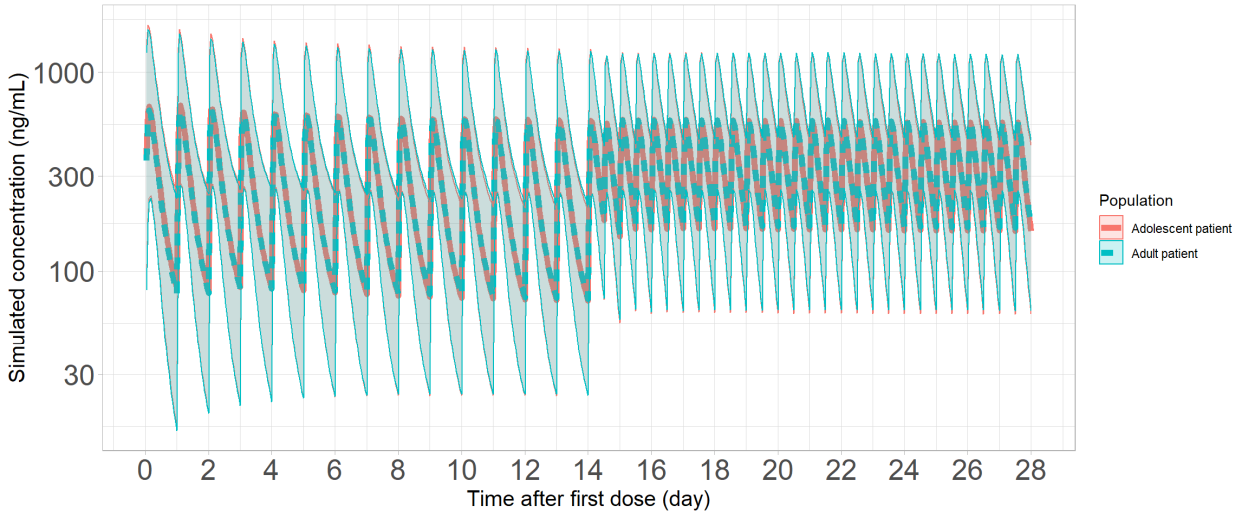
<u>シミュレーションによる 12 歳以上の小児と成人の曝露量の比較</u>

成人患者と 12 歳以上の小児患者の曝露量を比較するため、成人固形癌患者及び 12 歳以上の小児固形癌患者を対象に、以下の用法・用量で曝露量を予測した。成人固形癌患者は TRIDENT-1 試験の ROS1 融合遺伝子陽性又は NTRK 融合遺伝子陽性の成人固形癌患者を用いた。本解析対象集団に含まれる 12 歳以上の小児患者のうち PK データが得られた者は 8 例と少数例であったため、12 歳以上の小児については、NHANES から無作為に抽出した 800 例の背景データを用いた（Report PIP PPK report）。

- 160 mg を 14 日間 QD 投与後、160 mg を定常状態に至るまで BID 投与（160 mg QD/BID）
- 120 mg を 14 日間 QD 投与後、120 mg を定常状態に至るまで BID 投与（120 mg QD/BID）
- 80 mg を 14 日間 QD 投与後、80 mg を定常状態に至るまで BID 投与（80 mg QD/BID）

成人患者及び 12 歳以上の小児患者を対象に、160 mg QD/BID 投与したときの Day 1 から Day 28 までの血漿中濃度の予測値（中央値及び 90% CI）を Figure 3.2.2-1 に示す。160 mg QD/BID 投与後の血漿中濃度の予測値の推移は成人患者と 12 歳以上の小児患者で重なっていた。

Figure 3.2.2-1: **推奨用法・用量（160 mg QD/BID）を投与したときの定常状態におけるレポトレクチニブの血漿中濃度の予測値の推移（中央値及び 90% CI）**



Source: Report PIP PPK report Figure 5.1.3.6-1
Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; QD = once daily.

160 mg QD/BID を投与したとき、12 歳以上の小児の各体重群における C_{avgss}、C_{minss} 及び C_{maxss} の予測値の幾何平均値は、2 点を除き成人の曝露量（C_{avgss}、C_{minss} 及び C_{maxss}）の範囲内であった。外れた 2 点についても幾何平均値の差は 3%未満であったことから（Table 3.2.2-1）、160 mg QD/BID を投与したとき、12 歳以上の小児患者の曝露量が成人患者と同程度である可能性が示された（Report PIP PPK report Figure 5.1.3.6-2）。

また、120 mg QD/BID 及び 80 mg QD/BID 投与における C_{avgss}、C_{minss} 及び C_{maxss} の比較においても、成人患者と 12 歳以上の小児患者の曝露量の予測値は同程度であった（Report PIP PPK report Table 5.1.3.6-2、Figure 5.1.3.6-3、Table 5.1.3.6-3 及び Figure 5.1.3.6-4）。

Table 3.2.2-1: **160 mg QD/BID を投与したときの定常状態における曝露量予測値の比較（12 歳以上の小児 vs 成人）**

Exposure	Body Weight (kg)	Pediatrics (N)	Pediatrics GM (CV%)	Adult Range[a]	Adults (N)	Adults GM (CV%)	Adult GM Range
C_{avgss}	30-40 kg	100	408 (49.8)	Yes	100	485 (39.8)	266-485
	40-50 kg	100	388 (47.1)	Yes	100	371 (38.2)	
	50-60 kg	100	336 (44.2)	Yes	100	384 (48.2)	
	60-70 kg	100	324 (52.4)	Yes	100	359 (49)	
	70-80 kg	100	297 (51.7)	Yes	100	323 (45.9)	
	80-90 kg	100	311 (44.3)	Yes	100	312 (51)	

Table 3.2.2-1: 160 mg QD/BID を投与したときの定常状態における曝露量予測値の比較（12 歳以上の小児 vs 成人）

Exposure	Body Weight (kg)	Pediatrics (N)	Pediatrics GM (CV%)	Adult Range[a]	Adults (N)	Adults GM (CV%)	Adult GM Range
	90-100 kg	100	278 (46.8)	Yes	100	300 (40.4)	
	100-110 kg	100	268 (40)	Yes	100	321 (46.5)	
	≥ 110 kg	100	267 (42.1)	Yes	100	266 (43.5)	
	30-40 kg	100	163 (69.8)	Yes	100	196 (61.7)	
	40-50 kg	100	161 (60.5)	Yes	100	162 (60.2)	
	50-60 kg	100	137 (55.6)	Yes	100	170 (68.9)	
	60-70 kg	100	141 (68.4)	Yes	100	161 (64.5)	
C_{minss}	70-80 kg	100	131 (70.7)	Yes	100	149 (62)	125-196
	80-90 kg	100	139 (61.3)	Yes	100	144 (65.2)	
	90-100 kg	100	125 (58.1)	Yes	100	132 (54.3)	
	100-110 kg	100	122 (58.8)	No (-2.4%)	100	152 (70.3)	
	≥ 110 kg	100	126 (61.9)	Yes	100	125 (61.5)	
	30-40 kg	100	740 (52.3)	Yes	100	851 (47.1)	
	40-50 kg	100	692 (48)	Yes	100	633 (41.1)	
	50-60 kg	100	603 (52.2)	Yes	100	658 (47.2)	
	60-70 kg	100	557 (53.1)	Yes	100	599 (53.6)	
C_{maxss}	70-80 kg	100	500 (50)	Yes	100	528 (48.2)	428-851
	80-90 kg	100	512 (48)	Yes	100	506 (51.6)	
	90-100 kg	100	463 (51.6)	Yes	100	509 (46.6)	
	100-110 kg	100	433 (39.6)	Yes	100	523 (45.3)	
	≥ 110 kg	100	419 (44.5)	No (-2.1%)	100	428 (40.9)	

Source: Report PIP PPK report Table 5.1.3.6-1
Abbreviations: BID = twice daily; C_{avgss} = average plasma drug concentration at steady-state; C_{maxss} = steady-state maximum plasma concentration; C_{minss} = steady-state minimum plasma concentration; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.

[a] Whether the exposures in adolescents are within the adult range. If no, the percentage in difference is provided.
Note: The ranges of body weight are shown as ≥ lower body weight to < higher body weight. eg, 30-40 kg is ≥ 30 kg to < 40 kg.
Note: The age of pediatrics ranged from ≥ 12 to < 18 years, which is equal to adolescents.

<u>シミュレーションによる 4 歳以上 12 歳未満の小児と成人の曝露量の比較</u>

成人患者と 12 歳未満の小児患者の曝露量を比較するため、成人固形癌患者及び 12 歳未満の小児固形癌患者を対象に、以下の用法・用量で曝露量を予測した。成人固形癌患者は TRIDENT-1 試験の

ROS1 融合遺伝子陽性又は NTRK 融合遺伝子陽性の成人固形癌患者を用いた。本解析対象集団に含まれる 12 歳未満の小児患者のうち PK データが得られた者は 10 例と少数例であったため、12 歳未満の小児については、NHANES から無作為に抽出した 800 例の背景データを用いた（Report PIP PPK report）。

- 160 mg を 14 日間 QD 投与後、160 mg を定常状態に至るまで BID 投与（160 mg QD/BID）
- 120 mg を 14 日間 QD 投与後、120 mg を定常状態に至るまで BID 投与（120 mg QD/BID）
- 80 mg を 14 日間 QD 投与後、80 mg を定常状態に至るまで BID 投与（80 mg QD/BID）

160 mg QD/BID を投与したとき、12 歳未満の小児の各体重群における C_{avgss}、C_{minss} 及び C_{maxss} の予測値の幾何平均値は、それぞれ 80 kg 未満、60 kg 未満及び 90 kg 未満で成人の曝露量（C_{avgss}、C_{minss} 及び C_{maxss}）の範囲内であり、それ以上の体重では小児の曝露量は成人の曝露量の範囲を下回っていた（Table 3.2.2-2）。12 歳未満の日本人小児の体重分布（Table 3.2.2-4 及び Table 3.2.2-5）を考慮すると、160 mg QD/BID を投与したとき、12 歳未満の小児患者の曝露量は成人患者と同程度となる可能性が示された（Report PIP PPK report addendum Appendix 5.1.3.7-1 Figure 1）。また、120 mg QD/BID 及び 80 mg QD/BID 投与における C_{avgss}、C_{minss} 及び C_{maxss} の比較においても、10 kg 以上、20 kg 未満の小児の C_{maxss} が成人を上回った（1.43% 及び 4.88%）点を除き成人患者と 12 歳未満の小児患者の曝露量の予測値は同様の傾向であった（Report PIP PPK report addendum Appendix 5.1.3.7-1 Table 6、Figure 6、Table 11 及び Figure 11）。

160 mg を 12 歳未満の小児及び成人に単回投与したとき、12 歳未満の小児の各体重群における C_{avg}、C_{min} 及び C_{max} の予測値の幾何平均値は、それぞれ 30 kg 未満、60 kg 未満及び 30 kg 未満で成人の曝露量の範囲を上回り、それ以上の体重では小児の曝露量は成人の曝露量の範囲内であった（Table 3.2.2-3 及び Report PIP PPK report addendum Appendix 5.1.3.7-2 Figure 1）。また、120 mg 及び 80 mg を 12 歳未満の小児及び成人にそれぞれ単回投与したときの C_{avg}、C_{min} 及び C_{max} の比較においても、成人患者と 12 歳未満の小児患者の曝露量の予測値は同様の傾向であった（Report PIP PPK report addendum Appendix 5.1.3.7-1 Table 6、Figure 6、Table 11 及び Figure 11）。

Table 3.2.2-2: 160 mg QD/BID を投与したときの定常状態における曝露量予測値の比較（4 歳以上 12 歳未満の小児 vs 成人）

Exposure	Body Weight (kg)	Pediatrics (N)	Pediatrics GM (CV%)	Adult Range[a]	Adults (N)	Adults GM (CV%)	Adult GM Range
C_{avgss}	10-20 kg	1000	401 (41.8)	Yes	-	-	274 - 473
	20-30 kg	1000	404 (43.6)	Yes	-	-	
	30-40 kg	1000	383 (42.4)	Yes	1000	473 (38.7)	
	40-50 kg	1000	346 (47.4)	Yes	1000	384 (50.7)	
	50-60 kg	1000	332 (41.4)	Yes	1000	371 (47.1)	
	60-70 kg	1000	302 (44.9)	Yes	1000	355 (47.2)	

Table 3.2.2-2: 160 mg QD/BID を投与したときの定常状態における曝露量予測値の比較（4 歳以上 12 歳未満の小児 vs 成人）

Exposure	Body Weight (kg)	Pediatrics (N)	Pediatrics GM (CV%)	Adult Range[a]	Adults (N)	Adults GM (CV%)	Adult GM Range
	70-80 kg	1000	292 (42.1)	Yes	1000	333 (45.7)	
	80-90 kg	1000	261 (42.1)	NO (-4.74%)	1000	313 (45.7)	
	90-100 kg	1000	245 (46.7)	NO (-10.6%)	1000	303 (45.4)	
	100-110 kg	1000	271 (31.7)	NO (-1.09%)	1000	301 (45.6)	
	≥ 110 kg	-	-	-	1000	274 (43.5)	
	10-20 kg	1000	145 (54.1)	Yes	-	-	
	20-30 kg	1000	158 (56.6)	Yes	-	-	
	30-40 kg	1000	159 (58.6)	Yes	1000	203 (59.6)	
	40-50 kg	1000	142 (57.8)	Yes	1000	171 (67.6)	
	50-60 kg	1000	143 (53.8)	Yes	1000	169 (65.1)	
C_{minss}	60-70 kg	1000	128 (60.7)	NO (-2.29%)	1000	160 (65.7)	131 - 203
	70-80 kg	1000	128 (57.1)	NO (-2.29%)	1000	156 (63)	
	80-90 kg	1000	117 (52.3)	NO (-10.7%)	1000	147 (63.2)	
	90-100 kg	1000	108 (59.1)	NO (-17.6%)	1000	145 (61.9)	
	100-110 kg	1000	136 (41)	Yes	1000	149 (63)	
	≥ 110 kg	-	-	-	1000	131 (61)	
	10-20 kg	1000	790 (47)	Yes	-	-	
	20-30 kg	1000	753 (48.1)	Yes	-	-	
	30-40 kg	1000	684 (45)	Yes	1000	799 (46.1)	
	40-50 kg	1000	616 (51.5)	Yes	1000	653 (52.1)	
	50-60 kg	1000	575 (45.1)	Yes	1000	619 (48.8)	
C_{maxss}	60-70 kg	1000	525 (46.9)	Yes	1000	591 (47.4)	436 - 799
	70-80 kg	1000	493 (42.6)	Yes	1000	540 (46)	
	80-90 kg	1000	437 (45.6)	Yes	1000	510 (47.1)	
	90-100 kg	1000	401 (46.6)	NO (-8.03%)	1000	483 (46.8)	
	100-110 kg	1000	417 (31.1)	NO (-4.36%)	1000	471 (46.5)	
	≥ 110 kg	-	-	-	1000	436 (44.7)	

Source: Report PIP PPK report addendum Appendix 5.1.3.7-1 Table 1
Abbreviations: BID = twice daily; C_{avgss} = average plasma drug concentration at steady-state; C_{maxss} = steady-state maximum plasma concentration; C_{minss} = steady-state minimum plasma concentration; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects; QD = once daily.

[a] Whether the exposures in pediatrics are within the adult range. If no, the percentage in difference is provided.
Note: The ranges of body weight are shown as ≥ lower body weight to < higher body weight. eg, 30-40 kg is ≥ 30 kg to < 40 kg.

Note: The age of pediatrics ranged from ≥ 4 to < 12 years.

Table 3.2.2-3: 160 mg を単回投与したときの曝露量予測値の比較（4 歳以上 12 歳未満の小児 vs 成人）

Exposure	Body Weight (kg)	Pediatrics (N)	Pediatrics GM (CV%)	Adult Range[a]	Adults (N)	Adults GM (CV%)	Adult GM Range
C_{avg}	10-20 kg	1000	641 (51.4)	NO (36.7%)	-	-	214 - 469
	20-30 kg	1000	538 (50.8)	NO (14.7%)	-	-	
	30-40 kg	1000	443 (47.8)	Yes	1000	469 (43.9)	
	40-50 kg	1000	379 (56)	Yes	1000	351 (54.8)	
	50-60 kg	1000	345 (48.3)	Yes	1000	330 (48.8)	
	60-70 kg	1000	300 (51.2)	Yes	1000	311 (50.6)	
	70-80 kg	1000	279 (47.3)	Yes	1000	281 (48.1)	
	80-90 kg	1000	246 (49.1)	Yes	1000	261 (49.3)	
	90-100 kg	1000	229 (57.6)	Yes	1000	246 (48.7)	
	100-110 kg	1000	243 (34.2)	Yes	1000	236 (48)	
	≥ 110 kg	-	-	-	1000	214 (47.5)	
C_{min}	10-20 kg	1000	114 (87)	NO (120%)	-	-	25 - 51.9
	20-30 kg	1000	89.5 (91.7)	NO (72.4%)	-	-	
	30-40 kg	1000	69.4 (86.4)	NO (33.7%)	1000	51.9 (90.8)	
	40-50 kg	1000	57.6 (82.9)	NO (11%)	1000	48.7 (91.2)	
	50-60 kg	1000	52.1 (80.8)	NO (0.385%)	1000	46.3 (91.1)	
	60-70 kg	1000	40.4 (87.6)	Yes	1000	41.2 (84.6)	
	70-80 kg	1000	37.7 (81.8)	Yes	1000	36.9 (85)	
	80-90 kg	1000	33.4 (91.9)	Yes	1000	33.9 (88.7)	
	90-100 kg	1000	27.8 (69.6)	Yes	1000	30 (85)	
	100-110 kg	1000	33.5 (83)	Yes	1000	28.8 (93.5)	
	≥ 110 kg	-	-	-	1000	25 (84.1)	
C_{max}	10-20 kg	1000	1600 (57.3)	NO (46.8%)	-	-	492 - 1090
	20-30 kg	1000	1310 (59.4)	NO (20.2%)	-	-	
	30-40 kg	1000	1050 (55.9)	Yes	1000	1090 (61.6)	
	40-50 kg	1000	916 (62.9)	Yes	1000	836 (64)	
	50-60 kg	1000	813 (57)	Yes	1000	770 (58.8)	
	60-70 kg	1000	729 (57.9)	Yes	1000	731 (56.9)	
	70-80 kg	1000	657 (51.5)	Yes	1000	645 (56.2)	

Table 3.2.2-3: 160 mg を単回投与したときの曝露量予測値の比較（4 歳以上 12 歳未満の小児 vs 成人）

Exposure	Body Weight (kg)	Pediatrics (N)	Pediatrics GM (CV%)	Adult Range[a]	Adults (N)	Adults GM (CV%)	Adult GM Range
	80-90 kg	1000	577 (55.7)	Yes	1000	606 (57.9)	
	90-100 kg	1000	519 (59.2)	Yes	1000	558 (58.1)	
	100-110 kg	1000	502 (37.5)	Yes	1000	523 (58.3)	
	≥ 110 kg	-	-	-	1000	492 (57.7)	

Source: Report PIP PPK report addendum Appendix 5.1.3.7-2 Table 1
Abbreviations: C_{avg} = average plasma drug concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; N = number of subjects.

[a] Whether the exposures in pediatrics are within the adult range. If no, the percentage in difference is provided.
Note: The ranges of body weight are shown as ≥ lower body weight to < higher body weight. eg, 30-40 kg is ≥ 30 kg to < 40 kg.
Note: The age of pediatrics ranged from ≥ 4 to < 12 years.

Table 3.2.2-4: 小児（男児）の年齢別体重分布（%）

体重	5 歳	6 歳	7 歳	8 歳	9 歳	10 歳	11 歳	12 歳	13 歳	14 歳	15 歳	16 歳	17 歳
10 - 20 kg	58.94	25.49	6.15	0.89	0.13	0							
20 - 30 kg	40.19	71.06	81.72	69.2	46.41	21.79	7.74	1.67	0.27	0.01			
30 - 40 kg	0.82	3.2	11.16	25.48	41.85	52.57	48.29	27.63	10.73	2.86	0.67	0.18	0.1
40 - 50 kg	0.04	0.25	0.9	3.87	9.13	19	30	41.71	41.22	28.63	16.5	11	6.86
50 - 60 kg		0.02	0.05	0.47	2.09	5.15	10.03	19.28	31.54	42.57	42.75	41.68	36.46
60 - 70 kg			0	0.07	0.36	1.28	3.02	6.6	10.74	16.88	25.68	30.57	36.43
70 - 80 kg				0.02	0.04	0.22	0.65	2.24	3.7	5.85	8.71	10.71	13.42
80 - 90 kg					0	0.03	0.2	0.69	1.25	2.22	3.63	3.63	4.17
90 - 100 kg							0.05	0.14	0.44	0.65	1.37	1.3	1.63
100 - 110 kg							0.01	0.02	0.13	0.25	0.46	0.57	0.54
110 - 120 kg								0.02	0	0.07	0.16	0.24	0.17
120 - 130 kg								0	0.01	0.03	0.11	0.11	0.15

Source: 学校保健統計調査（令和 4 年度）https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00400002&tstat=000001011648

Table 3.2.2-5: 小児（女児）の年齢別体重分布（%）

体重	5 歳	6 歳	7 歳	8 歳	9 歳	10 歳	11 歳	12 歳	13 歳	14 歳	15 歳	16 歳	17 歳
10 - 20 kg	63.65	32.19	9.47	1.43	0.18	0.04	0		0				
20 - 30 kg	35.8	65.14	81.23	72.36	46.66	21.24	5.59	1	0.12	0.01	0.01	0	0
30 - 40 kg	0.51	2.58	8.57	23.13	43.34	53.58	43.98	25.89	11.87	4.75	3.26	1.98	1.91
40 - 50 kg	0	0.09	0.69	2.78	8.55	20.48	38.41	50.94	53.69	48.89	43.23	37.69	35.61
50 - 60 kg		0	0.02	0.26	1.11	3.93	9.45	17.66	27.16	36.99	41.08	46.4	47
60 - 70 kg			0	0	0.13	0.59	1.99	3.49	5.68	7.29	9.74	11.18	12.35
70 - 80 kg					0	0.11	0.49	0.77	1.09	1.48	1.93	1.89	2.25
80 - 90 kg					0.01	0.01	0.05	0.2	0.28	0.42	0.55	0.59	0.63
90 - 100 kg							0.02	0.05	0.06	0.1	0.17	0.2	0.17
100 - 110 kg								0	0.02	0.03	0.03	0.03	0.05
110 - 120 kg									0	0	0	0	0.01
120 - 130 kg										0	0	0	0

Source: 学校保健統計調査（令和 4 年度）https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00400002&tstat=000001011648

シミュレーションによる 4 歳以上 18 歳未満で 50 kg 未満の小児と成人の曝露量の比較

成人患者と 4 歳以上 18 歳未満で 50 kg 未満の小児患者の曝露量を比較するため、小児患者の各体重区分の実際の曝露量及び 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）に用量補正した曝露量、並びに 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）でそれぞれシミュレーションした曝露量を、TRIDENT-1 試験に組み入れられ比較可能な PK パラメータの得られた 160 mg QD、160 mg QD/BID、160 mg BID、200 mg BID 及び 240 mg QD 投与の成人患者の曝露量と比較した。本解析対象集団に含まれる小児患者のうち PK データが得られた者は 24 例と少数例であったため、4 歳以上 18 歳未満の小児については、NHANES から無作為に抽出した 1600 例の背景データを用い、PPK モデルを用いて各体重区分で 1000 例のシミュレーションした曝露量を算出した。

単回投与時の C_{max} 及び C_4 を Figure 3.2.2-2 に示す。CARE 試験の実際の C_{max} はいずれも 160 mg 投与の成人患者の C_{max} 又は C_4 の範囲内であり、160 mg 又は 120 mg に用量補正した C_{max} も 160 mg 投与の成人患者の C_{max} 又は C_4 の範囲内であった。シミュレーションに基づく 90% PI は小児患者の実際の C_{max} とよく一致していた。CARE 試験の投与量のシミュレーションに基づく 90% PI はいずれも 160 mg 投与の成人患者の C_{max} 又は C_4 の範囲内であり、160 mg 又は 120 mg 投与のシミュレーションに基づく 90% PI も 160 mg 投与の成人患者の C_{max} 又は C_4 の範囲内であった。

Cycle 1 Day 14 の C_{max} 及び C_4 を Figure 3.2.2-3 に示す。CARE 試験の実際の C_{max} はいずれも 160 mg 投与の成人患者の C_{max} 又は C_4 の範囲内であり、160 mg 又は 120 mg に用量補正した C_{max} も 160 mg 投与の成人患者の C_{max} 又は C_4 の範囲内であった。シミュレーションに基づく 90% PI は小児患者の実際の C_{max} とよく一致していた。CARE 試験の投与量のシミュレーションに基づく 90% PI はいずれも 160 mg 投与の成人患者の C_{max} 又は C_4 の範囲内であり、160 mg 又は 120 mg 投与のシミュレーションに基づく 90% PI も 160 mg 投与の成人患者の C_{max} 又は C_4 の範囲内であった。

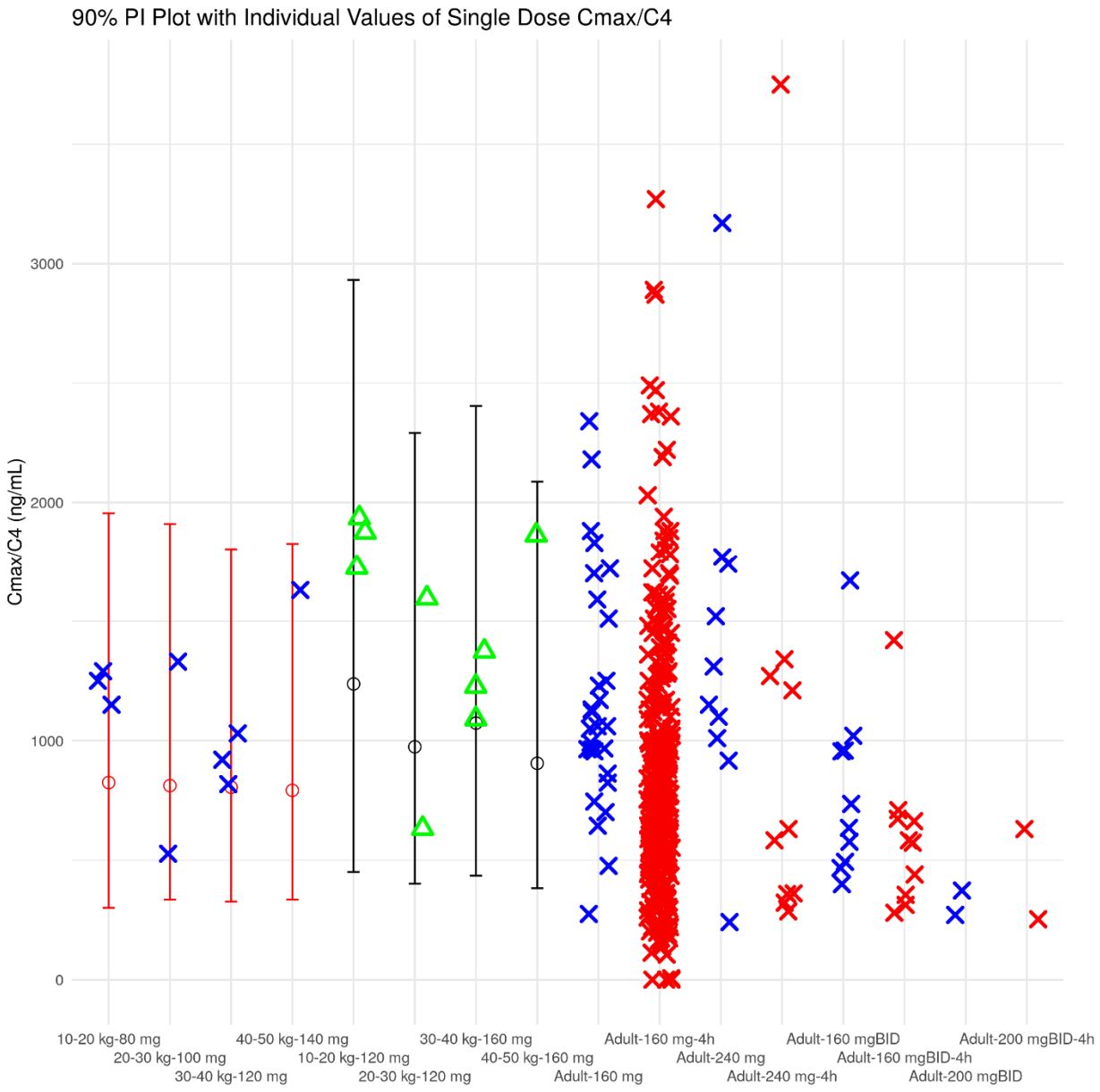
単回投与時の $AUC_{(0-24)}$ を Figure 3.2.2-4 に示す。CARE 試験の実際の $AUC_{(0-24)}$ はいずれも 160 mg 投与の成人患者の $AUC_{(0-24)}$ の範囲内であり、160 mg 又は 120 mg に用量補正した $AUC_{(0-24)}$ も 160 mg 投与の成人患者の $AUC_{(0-24)}$ の範囲内であった。シミュレーションに基づく 90% PI は小児患者の実際の $AUC_{(0-24)}$ とよく一致していた。CARE 試験の投与量のシミュレーションに基づく 90% PI はいずれも 160 mg 投与の成人患者の $AUC_{(0-24)}$ の範囲内であり、160 mg 又は 120 mg 投与のシミュレーションに基づく 90% PI は 10 kg 以上 20 kg 未満を除き、160 mg 投与の成人患者の $AUC_{(0-24)}$ の範囲内であった。体重 10 kg 以上 20 kg 未満の小児患者に 120 mg 投与のシミュレーションに基づく 90% PI は 240 mg QD 投与の成人患者の $AUC_{(0-24)}$ の範囲内であった。

Cycle 1 Day 14 の $AUC_{(0-24)}$ を Figure 3.2.2-5 に示す。CARE 試験の実際の $AUC_{(0-24)}$ はいずれも 160 mg 投与の成人患者の $AUC_{(0-24)}$ の範囲内であり、160 mg 又は 120 mg に用量補正した $AUC_{(0-24)}$ も 160 mg 投与の成人患者の $AUC_{(0-24)}$ の範囲内であった。シミュレーションに基づく 90% PI は小児患者の実際の $AUC_{(0-24)}$ とよく一致していた。CARE 試験の投与量のシミュレーションに基づく 90% PI はいずれ

も 160 mg 投与の成人患者の $AUC_{(0-24)}$の範囲内であり、160 mg 又は 120 mg 投与のシミュレーションに基づく 90% PI も 160 mg 投与の成人患者の $AUC_{(0-24)}$の範囲内であった。

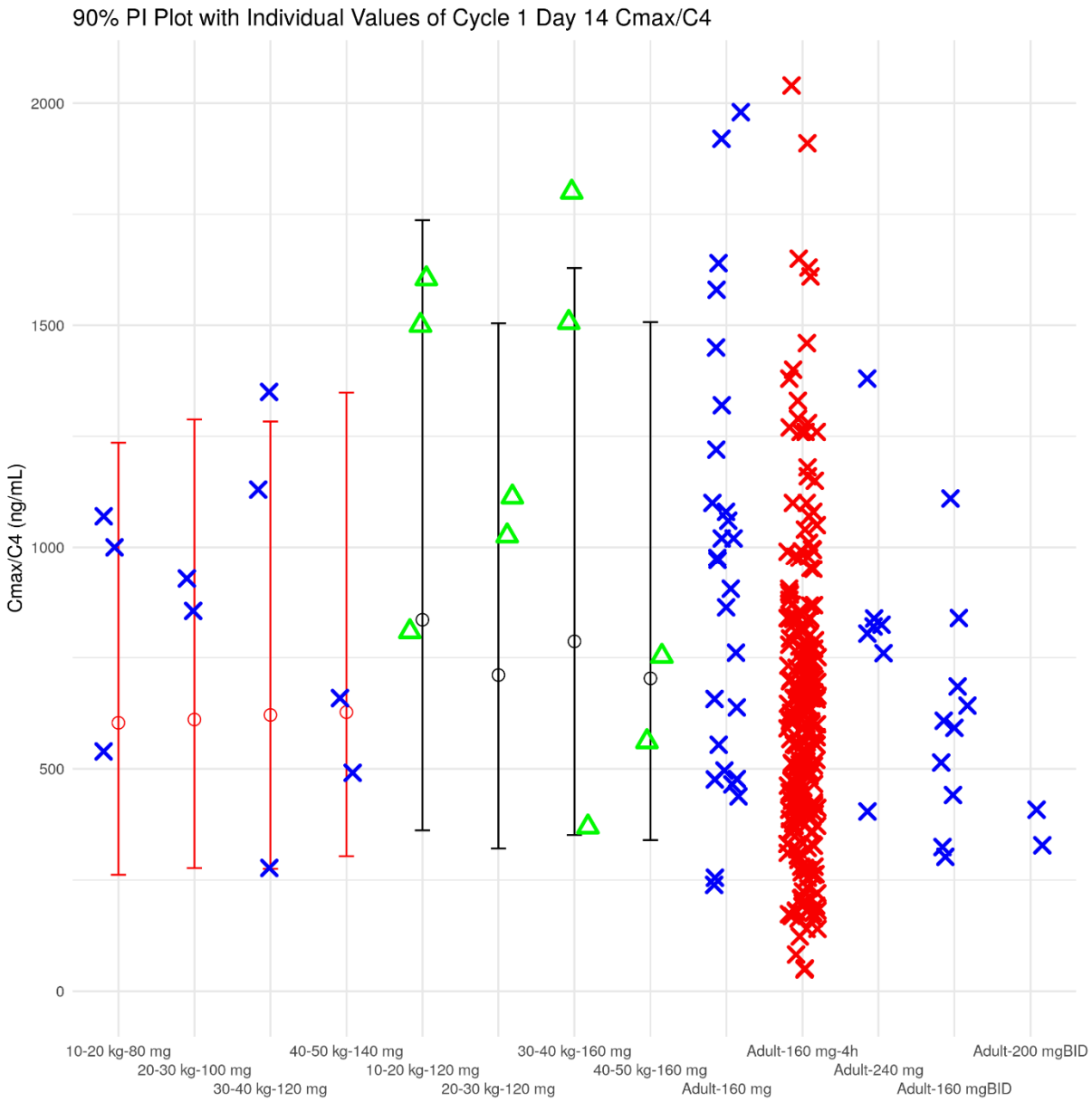
CARE 試験の投与量及び 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）のいずれを小児に投与した場合でも、C_{max}は成人の 160 mg 投与時の C_{max}又は C_4の範囲内であり、$AUC_{(0-24)}$はほとんど成人の 160 mg 投与時の曝露量の範囲内であった。小児患者の C_{max}が 160 mg 投与時に $AUC_{(0-24)}$を算出できていない成人患者の C_4の範囲内であることから、小児患者の $AUC_{(0-24)}$は成人の 160 mg 投与時の曝露量の範囲内であると考えられた。

Figure 3.2.2-2: **実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（C_{max} 又は C_4、単回投与時）**



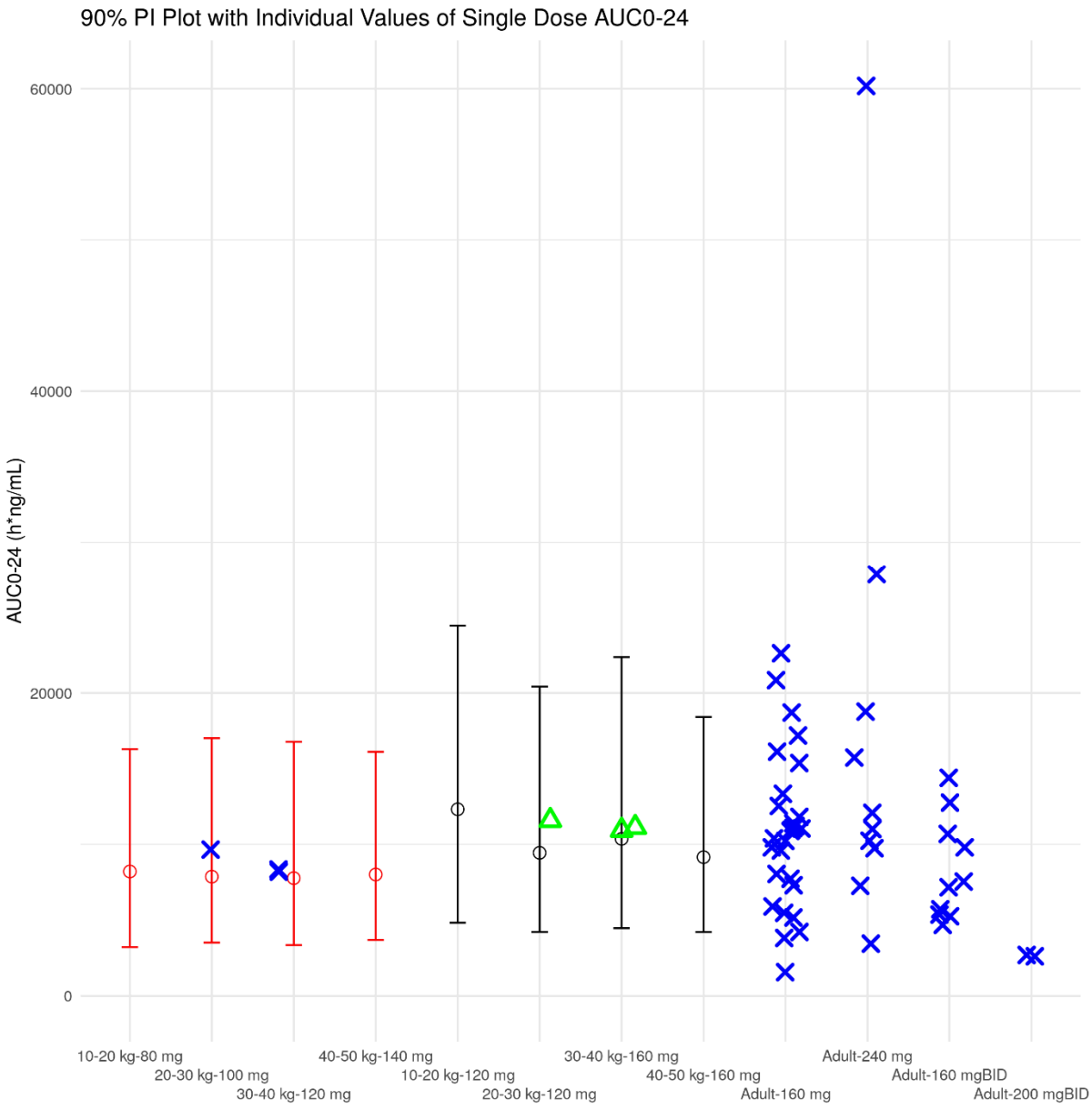
Source: APPENDIX 4
赤い線及び赤丸は CARE 試験の用法用量でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値、黒い線及び黒丸は 160 mg 投与（体重 30 kg 以上）又は 120 mg 投与（体重 30 kg 未満）でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値を示す。青いバツ印は C_{max} 実測値、赤いバツ印は C_4 実測値、緑の三角は CARE 試験の小児の C_{max} の実測値を 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）に用量補正した C_{max} の実測値を示す。

Figure 3.2.2-3: **実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（C_{max} 又は C_4、反復投与時）**



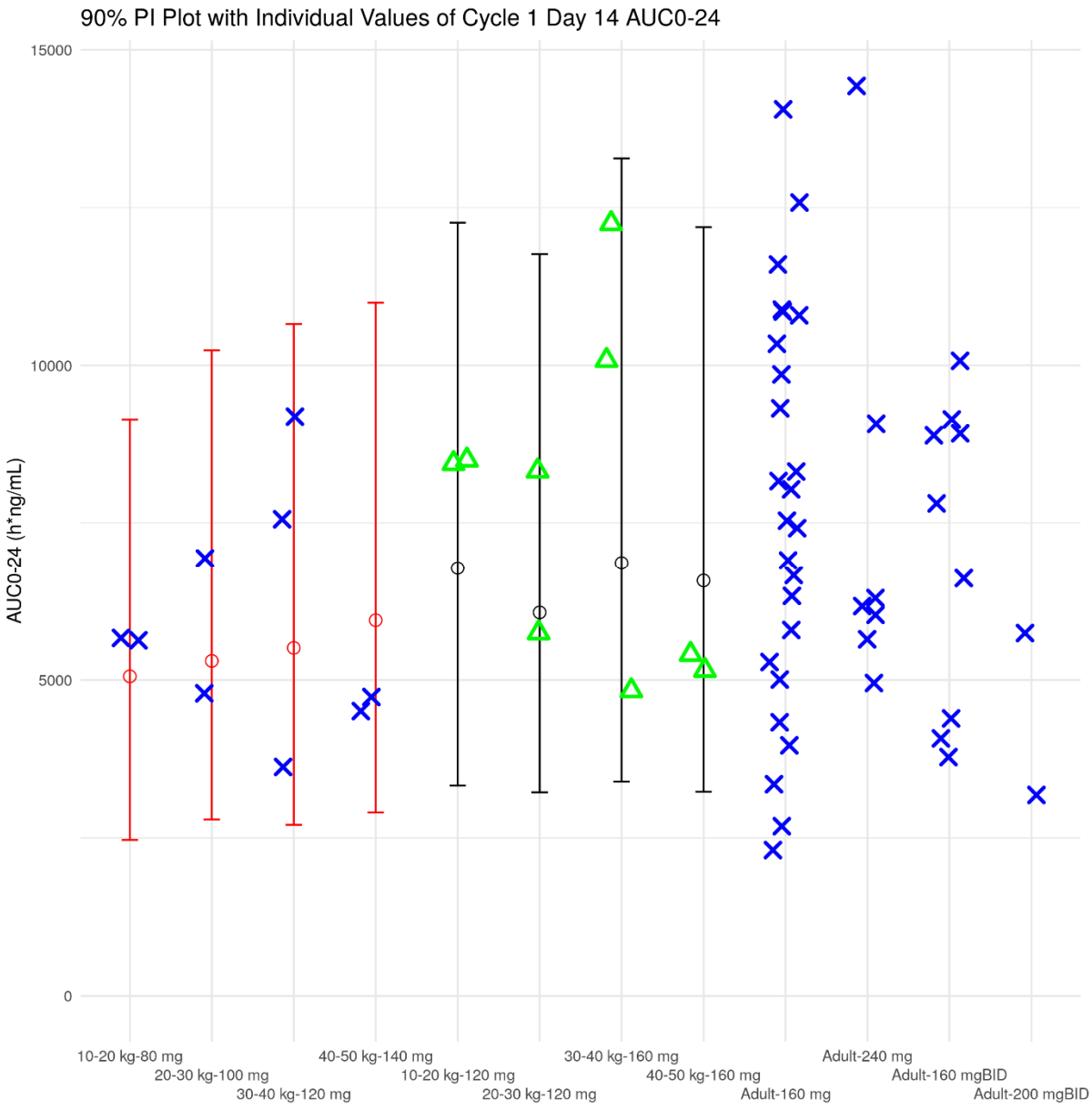
Source: APPENDIX 5
赤い線及び赤丸は CARE 試験の用法用量でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値、黒い線及び黒丸は 160 mg 投与（体重 30 kg 以上）又は 120 mg 投与（体重 30 kg 未満）でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値を示す。青いバツ印は C_{max} 実測値、赤いバツ印は C_4 実測値、緑の三角は CARE 試験の小児の C_{max} の実測値を 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）に用量補正した C_{max} の実測値を示す。

Figure 3.2.2-4: **実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（$AUC_{(0-24)}$、単回投与時）**



Source: APPENDIX 6
赤い線及び赤丸は CARE 試験の用法用量でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値、黒い線及び黒丸は 160 mg 投与（体重 30 kg 以上）又は 120 mg 投与（体重 30 kg 未満）でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値を示す。青いバツ印は$AUC_{(0-24)}$実測値、緑の三角はCARE試験の小児の$AUC_{(0-24)}$の実測値を 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）に用量補正した$AUC_{(0-24)}$の実測値を示す。

Figure 3.2.2-5: **実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（$AUC_{(0-24)}$、反復投与時）**



Source: APPENDIX 7
赤い線及び赤丸は CARE 試験の用法用量でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値、黒い線及び黒丸は 160 mg 投与（体重 30 kg 以上）又は 120 mg 投与（体重 30 kg 未満）でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値を示す。青いバツ印は$AUC_{(0-24)}$実測値、緑の三角は CARE 試験の小児の$AUC_{(0-24)}$の実測値を 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）に用量補正した$AUC_{(0-24)}$の実測値を示す。

3.2.3 人種又は民族

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。

成人患者に 160 mg QD/BID 投与したときの曝露量（食事条件不明）を EBE に基づくシミュレーションにより予測し、人種別に要約した。アジア人（日本人及び日本人以外のアジア人）では、定常状態における曝露量の幾何平均値が白人又はその他の人種と比べて最大で 38%高かったものの、その分布はおおむね重なり、臨床的に意味のある違いはないと考えられた。日本人の曝露量は日本人以外のアジア人と同様であった。アジア人と白人及びその他の人種との曝露量の違いは、主に体重の違いによるものと考えられた。日本人では、アジア人以外に比べて体重が約 20%低かった（eCTD 受付番号：351004001、モジュール 2.7.2、3.3.1.6 項）。

3.3 曝露－反応解析

NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発固形癌患者におけるレポトレクチニブのベネフィット・リスク及び用法・用量を検討するため、有効性及び安全性に関する E-R 解析を実施した。本項では、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する成人患者における有効性の E-R 解析について記載する。ALK、ROS1 又は NTRK1～3 融合遺伝子陽性固形癌を有する成人患者を対象とした安全性の E-R 解析の詳細については提出済みである（eCTD 受付番号：351004001）。

3.3.1 有効性

TRIDENT-1 試験の 2 つの患者集団の統合データを用いて、有効性の E-R 解析を実施した（データカットオフ日：2022 年 12 月 19 日）。

- TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（第 1 相パート及び第 2 相パート EXP-5 コホートの適格患者 40 例）
- TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（第 1 相パート及び第 2 相パート EXP-6 コホートの適格患者 48 例）

有効性の E-R 解析では、以下の有効性評価項目について、レポトレクチニブの曝露量（C_{avg56} 又は C_{avgc}）との関連性を評価した。

- ORR：主要評価項目
- PFS

レポトレクチニブの曝露量（C_{avg56}）と OR 達成確率との関係をロジスティック回帰モデルにより記述し、E-R 関係に対する共変量の影響を評価した。最終 PPK モデルから得た EBE に基づく PK パラメータの個別推定値を各患者の最初の 56 日間の実際の投与歴に適用して、C_{avg56} を算出した。

レポトレクチニブの曝露量（C_{avgc}）と PFS との関係をセミパラメトリック Cox 比例ハザードモデルにより記述し、E-R 関係に対する共変量の影響を評価した。最終 PPK モデルから得た EBE に基づく

PK パラメータの個別推定値を、イベント又は打切り日までの各患者の実際の投与歴に適用して、C_{avgc}を算出した。C_{avg}は PPK モデルから推定した AUC を投与間隔で除して算出した。

フルモデルには共変量として、ベースライン時の人口統計学的変数（性別、年齢、体重及び人種）、ベースライン時の疾患特性（PS 及び腫瘍サイズ）、前治療歴（TKI 未治療又は TKI 既治療）、遺伝的変異（NTRK1～2 又は NTRK3）及び癌腫（NSCLC 又はその他）を含めた（Report ER 2023）。

3.3.1.1 奏効率

TKI 未治療患者の 57.5%及び TKI 既治療患者の 50.0%が盲検下独立中央判定の評価による奏効例であった。フルモデルのパラメータ推定値を Table 3.3.1.1-1 に、共変量の影響を Figure 3.3.1.1-1 に示す。レポトレクチニブの曝露量（C_{avg56}）は、OR 達成確率に統計的に有意な影響を及ぼさなかった。遺伝的変異（NTRK3 vs NTRK1～2）は OR に対する有意な予測因子であり（95% CI に 1 を含まない）、OR 達成確率のオッズ比は 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。NTRK1～3 の遺伝子変異は複数の癌腫で広く確認されており、その発現頻度は癌腫と関連している可能性がある[1]。解析対象集団に含まれる癌腫は 16 種類でありそれぞれの例数が少なく、個別の癌腫を共変量とすることができなかったため、フルモデルにて NTRK の遺伝子変異を共変量として評価した。癌腫を NSCLC 及びその他に分類して評価したところ、OR 達成確率の有意な予測因子ではなかった。その他の共変量はいずれも、有意な予測因子ではなかった。

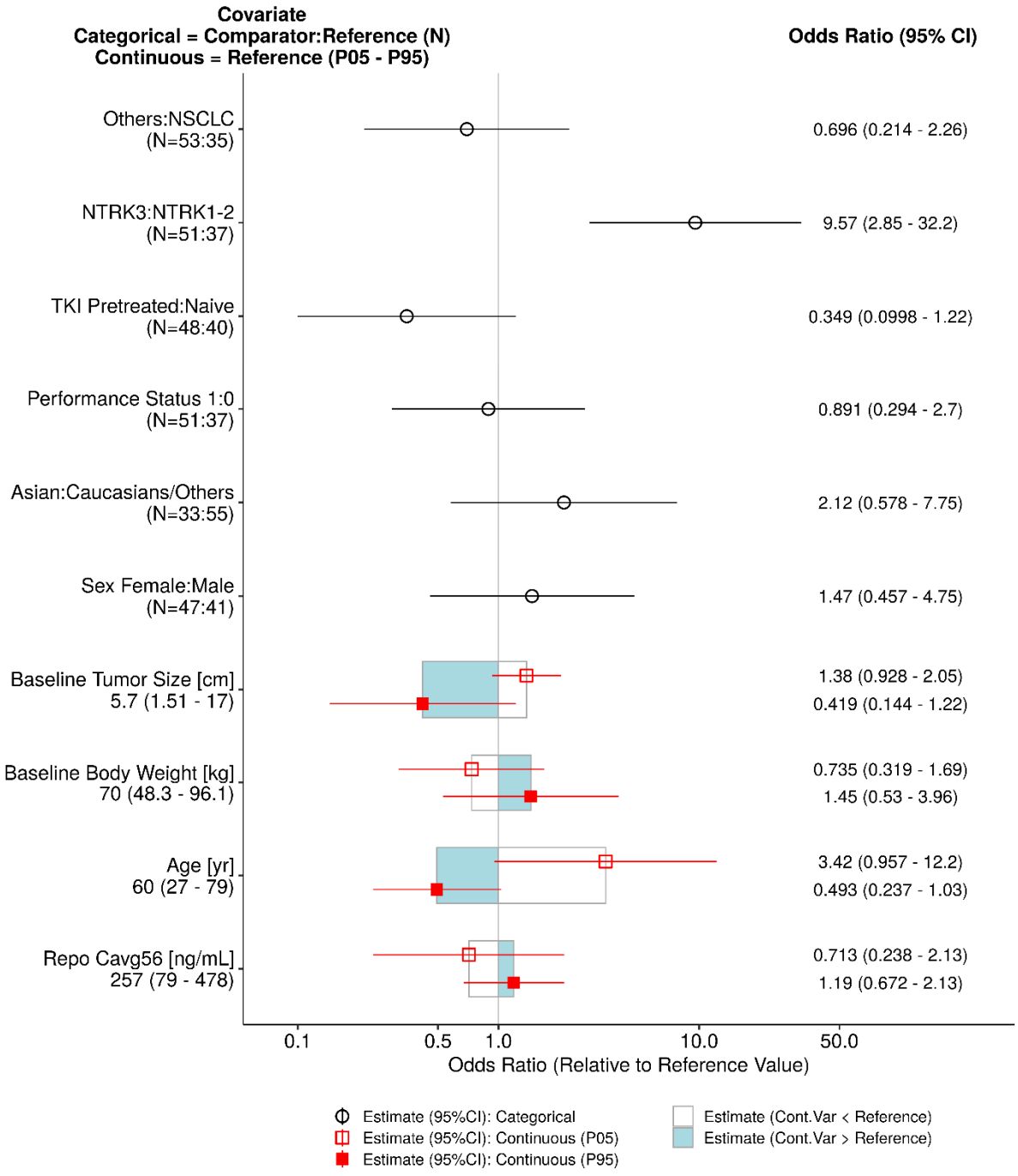
Table 3.3.1.1-1: NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における奏効の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）

Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Odds Ratio (95% CI)[c]
Repo Log C_{avg56} [ng/mL]	0.2871	0.4737	165	1.333 (0.5266, 3.372)
Age [yr]	-0.03726	0.0197	52.86	0.9634 (0.9269, 1.001)
Body Weight [kg]	0.01421	0.01964	138.2	1.014 (0.976, 1.054)
Baseline Tumor Size (cm)	-0.07697	0.04836	62.83	0.9259 (0.8422, 1.018)
Sex [Female: Male]	0.3882	0.5972	153.8	1.474 (0.4574, 4.753)
Race [Asian:Caucasian/Others]	0.7497	0.6621	88.32	2.116 (0.5781, 7.748)
Performance Status [1:0]	-0.1154	0.5662	490.6	0.891 (0.2937, 2.703)
TKI pretreatment [TKI-pretreated:TKI-naive]	-1.054	0.6384	60.58	0.3486 (0.09976, 1.218)
Genetic Mutation (*NTRK3*: *NTRK1-2*)	2.259	0.6189	27.39	9.575 (2.847, 32.2)
Tumor Type (Others:NSCLC)	-0.3631	0.6001	165.3	0.6955 (0.2145, 2.255)

Source: Report ER 2023 Table 5.1.2.1-1
Abbreviations: C_{avg56} = average concentration over the first 56 days; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; RSE = relative standard error; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

[a] Continuous predictors are indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].
[b] RSE = (100*SE/|Estimate|).
[c] Increase in odds ratio for every unit increase in continuous predictor variables [for repotrectinib exposure, the odds ratio is for every unit increase in Log(C_{avg56})]; for categorical variables, it represents the odds ratio of the comparator group to reference group.

Figure 3.3.1.1-1: **NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における奏効の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）**



Source: Report ER 2023 Figure 5.1.2.1-2
Abbreviations: C_{avg56} = average concentration over the first 56 days; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; PS = performance status; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Note: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the reference to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note: Reference subject: Subject with median value of C_{avg56}, age, body weight, baseline tumor size, male, Caucasian/others, PS = 0, TKI-naive, NTRK1-2 and NSCLC.

3.3.1.2 無増悪生存期間

TKI 未治療患者の 45.0%及び TKI 既治療患者の 72.9%が病勢進行又は死亡した。フルモデルのパラメータ推定値を Table 3.3.1.2-1 に、共変量の影響を Figure 3.3.1.2-1 に示す。PFS に対する有意な共変量は、ベースライン時の腫瘍サイズ、TKI 前治療歴及び遺伝的変異であった（95% CI に 1 を含まない）。病勢進行又は死亡のリスクは、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）で有意に低かった。その他の共変量はいずれも有意な予測因子ではなかった。レポトレクチニブの C_{avgc} が高値の患者では病勢進行又は死亡のリスクが数値的に低い傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった。

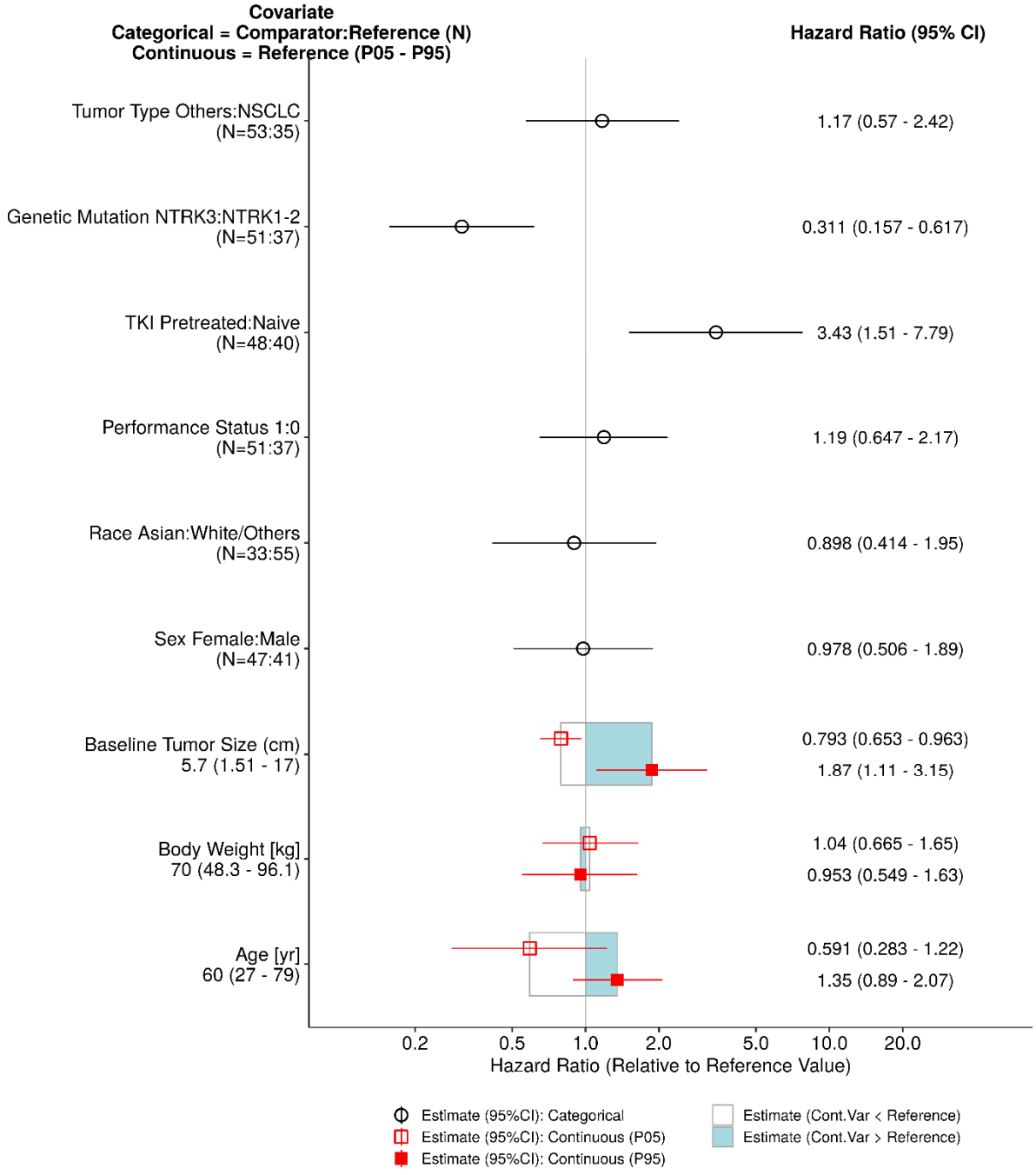
Table 3.3.1.2-1: NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における無増悪生存期間の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）

Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Hazard Ratio (95% CI)[c]
Repo Log C_{avgc} [ng/mL]	-0.4988	0.3829	76.76	0.6073 (0.2867, 1.286)
Age [yr]	0.01592	0.01126	70.72	1.016 (0.9939, 1.039)
Body Weight [kg]	-0.001836	0.01077	586.7	0.9982 (0.9773, 1.019)
Baseline Tumor Size (cm)	0.05532	0.02353	42.53	1.057 (1.009, 1.107)
Sex [Female: Male]	-0.02179	0.3367	1545	0.9784 (0.5058, 1.893)
Race [Asian:Caucasian/Others]	-0.1071	0.3953	369.2	0.8984 (0.414, 1.95)
Performance Status [1:0]	0.1702	0.309	181.5	1.186 (0.647, 2.172)
TKI pretreatment [TKI-pretreated:TKI-naive]	1.232	0.4189	34.01	3.427 (1.508, 7.788)
Genetic Mutation [*NTRK3*: *NTRK1-2*]	-1.167	0.3491	29.91	0.3112 (0.157, 0.6169)
Tumor Type [Others:NSCLC]	0.1612	0.3693	229.1	1.175 (0.5697, 2.423)

Source: Report ER 2023 Table 5.2.2.1-1
Abbreviations: C_{avg} = average concentration; C_{avg56} = average concentration over the first 56 days; C_{avgc} = time varying cumulative half-daily C_{avg} from Day 1 to the event or censor; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; RSE = relative standard error; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

[a] Continuous predictors are indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].
[b] RSE: Relative Standard Error = (100* SE/|Estimate|).
[c] Increase in hazard ratio for every unit increase in continuous predictor variables [for repotrectinib exposure, the odds ratio is for every unit increase in Log(C_{avg56})]; for categorical variables, it represents the hazard ratio of the comparator group to reference group.

Figure 3.3.1.2-1: **NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における無増悪生存期間の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）**

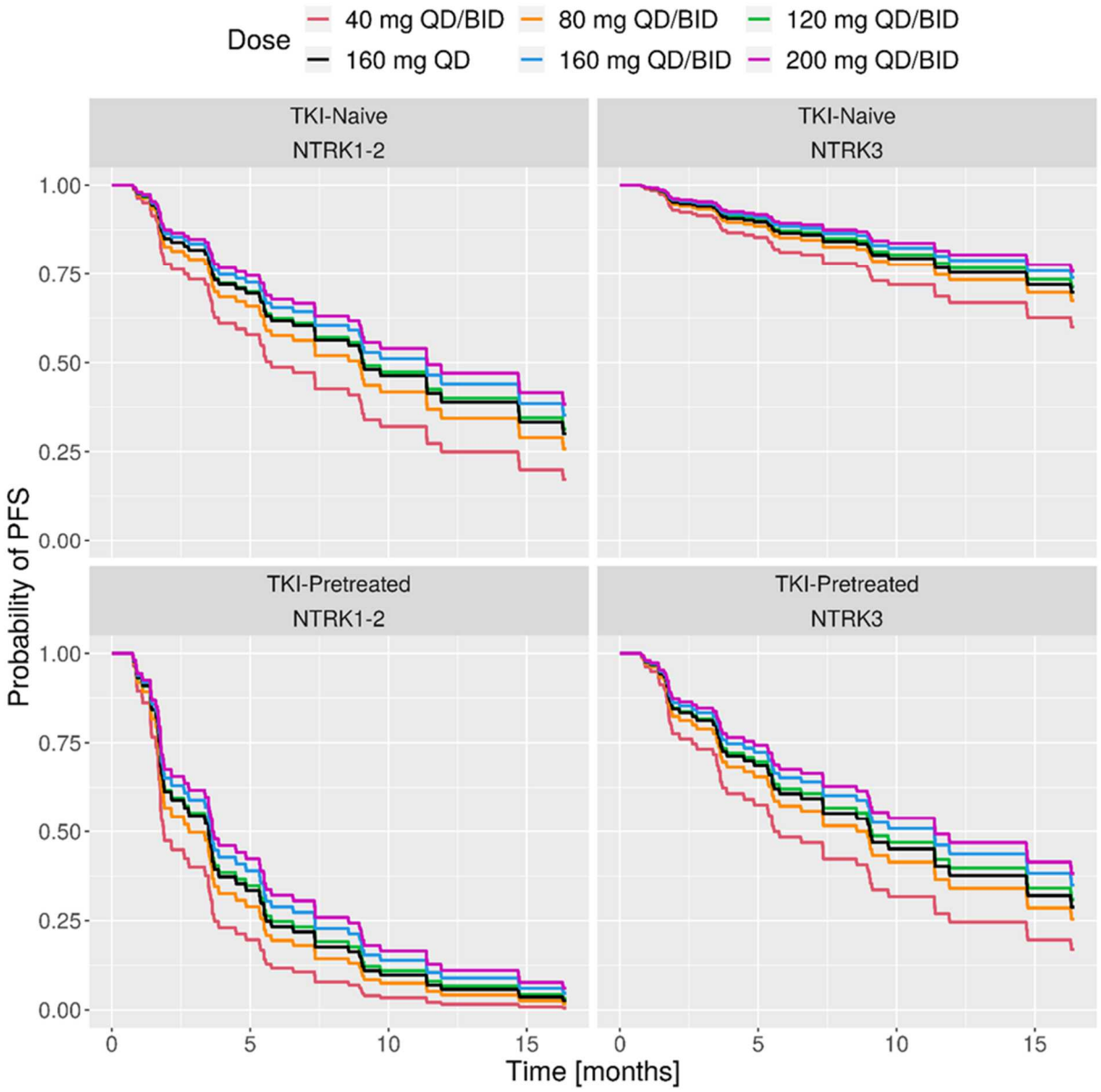


Source: Report ER 2023 Figure 5.2.2.1-2
Abbreviations: C_{avg} = average concentration; C_{avgc} = time varying cumulative half-daily C_{avg} from Day 1 to the event or censor; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; PS = performance status; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Note: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the reference to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note: Reference subject: Subject with median value of C_{avgc}, age, body weight, baseline tumor size, male, Caucasian/others, PS = 0, TKI-naive, NTRK1-2, and NSCLC.

フルモデルを用いて、異なる用法・用量に対する PFS の累積確率を予測した。PFS の累積確率は高用量ほど高かった（Figure 3.3.1.2-2）。160 mg QD/BID は、160 mg QD と比較して PFS の累積確率が高い傾向にあった。

Figure 3.3.1.2-2: **TKI 前治療歴の有無別、遺伝的変異別及びレポトレクチニブの用法・用量別の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における無増悪生存期間の累積確率の予測値（中央値）**



Source: Report ER 2023 Figure 5.2.2.4-1
Abbreviations: BID = twice daily; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; PFS = progression free survival; QD = once daily; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

3.3.1.3 有効性の曝露－反応解析の結論

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。

3.3.2 安全性

安全性の E-R 解析には、TRIDENT-1 試験の ALK、ROS1 又は NTRK1～3 融合遺伝子陽性固形癌患者のうち、レポトレクチニブの曝露量（C_{avgc}）の推定値が得られた 502 例のデータを含めた（データカットオフ日：2022 年 12 月 19 日）。

安全性の E-R モデルにより、ALK、ROS1 又は NTRK1～3 融合遺伝子陽性進行固形癌の成人患者における安全性評価項目（Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の貧血、Grade 3 以上の TEAE、Grade 2 以上の NEAE 及び DRDI）の初回発現までの時間の累積確率が良好に記述された（eCTD 受付番号：351004001、モジュール 2.7.2、3.7.2 項）。

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。

3.4 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。

3.4.1 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（モジュール 2.7.3、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（モジュール 2.7.4、2.1 項）。

160 mg QD/BID の推奨用量を裏付けるため、40 mg QD/BID、80 mg QD/BID、120 mg QD/BID、160 mg QD、160 mg QD/BID 及び 200 mg QD/BID を用いて E-R モデルシミュレーションを実施した（3.3 項）。

有効性に関する曝露 - 反応解析（NTRK 融合遺伝子陽性固形癌）

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者における曝露－OR 関係の傾きは緩やかであったが、曝露量の増加に伴い OR 達成確率が上昇する傾向が認められた（C_{avg56} の中央値に対する 95 パーセンタイル値のオッズ比：1.19）。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC でも同様の影響が認められたが、こちらは統計学的に有意であり、曝露量の増加に伴い OR 達成確率及び PFS が有意に増加した。この統計学的有意差の有無には、患者数の違いが影響している可能性がある（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC：127 例、NTRK1～3 融合遺伝子陽性固形癌：88 例）。全体として、160 mg QD/BID において、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に対して臨床的に意味のある ORR が認められた［EXP-5：ORR 57.1%（20/35 例）及び EXP-6：ORR 50.0%（22/44 例）］。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌では、曝露量の増加に伴い PFS が延長する傾向が認められた（Figure 3.3.1.2-2）。PFS の累積確率（中央値）は高用量ほど高く、NTRK1～2 融合遺伝子陽性固形癌患者及び NTRK3 融合遺伝子陽性固形癌患者において、160 mg QD/BID は 160 mg QD より高い累積確率（中央値）を示した。TKI 未治療の NTRK3 融合遺伝子陽性固形癌患者（最も高い遺伝子発現頻度は NTRK3：58.0%、NTRK1 又は NTRK2：42.0%）における 1 年 PFS 率の予測中央値は、160 mg QD 及び 160 mg QD/BID でそれぞれ 75.4%及び 78.8%であった。TKI 既治療の NTRK3 融合遺伝子陽性固形癌患者における 1 年 PFS 率の予測中央値は、160 mg QD 及び 160 mg QD/BID でそれぞれ 37.6%及び 43.7%であった。160 mg QD/BID を超える用量（200 mg QD/BID）で有効性に意味のある増加は認められなかった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の用量－有効性関係は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC と同様であり、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌には同用量の 160 mg QD/BID が推奨される。この有効性に関する E-R 解析結果は臨床試験結果と一致しており、実際の患者にレポトレクチニブを投与した TRIDENT-1 試験第 2 相パートにおいて、レポトレクチニブの推奨用量である 160 mg QD/BID は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌及び ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC のいずれに対しても臨床的に意味のある有効性を示した。

1 年 PFS 率の予測中央値は、TKI 未治療の NTRK3 融合遺伝子陽性固形癌患者では 120 mg QD/BID 及び 80 mg QD/BID でそれぞれ 76.7%及び 73.4%、TKI 既治療の NTRK3 融合遺伝子陽性固形癌患者では 39.7%及び 34.0%であり、120 mg QD/BID 又は 80 mg QD/BID への用量減量の妥当性が裏付けられた。

安全性に関する曝露－反応解析（全癌腫）

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は高用量で高い傾向があったが、160 mg QD と 160 mg QD/BID では同程度であり、90% PI は重複していた。160 mg QD 及び 160 mg QD/BID の投与開始後 1 年時点における Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率の予測値はそれぞれ 13%及び 15%であり、忍容性はおおむね良好であることが示唆された。遺伝的変異は、E-R 解析で評価した安全性評価項目のうち DRDI を除く 4 つの項目に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。DRDI の累積発現確率の予測値は NTRK 融合遺伝子陽性患者の方が ROS1 融合遺伝子陽性患者よりも 63%高かったが、これは、安全性に関する E-R 解析で安全性評価項目に有害事象の初回発現までの時間を用いたため、NTRK 融合遺伝子陽性患者で DRDI が早期に発現したことが反映されたものと考えられる。DRDI の全体的な発現率は NTRK 融合遺伝子陽性患者及び ROS1 融合遺伝子陽性患者でそれぞれ 59.0%及び 60.5%と同程度であり、遺伝的変異が安全性プロファイル全体に影響を及ぼすことはないと考えられる。

以上の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、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る。

3.4.2 小児患者における用法・用量の妥当性

3.4.2.1 CARE 試験の結果

CARE 試験の中間結果から、NTRK 融合遺伝子陽性の小児患者において有効性が認められた（モジュール 2.7.3、3 項）。

CARE 試験において、レポトレクチニブを 160 mg AED QD/BID 投与したとき小児患者に管理可能かつ忍容可能な安全性プロファイルが認められた。NTRK 融合遺伝子陽性患者（19 例）の安全性プロファイルは、他の変異を有する患者（19 例）の安全性プロファイルと同様であった。投与を受けた NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の小児患者数は少なかったが、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された成人患者とおおむね同様であった（モジュール 2.7.4、2.1 項）。

3.4.2.2 小児と成人の治療に対する反応の類似性

NTRK 遺伝子融合

NTRK 遺伝子融合は臓器横断的かつ年齢を問わないバイオマーカーであり、TRK 阻害剤による治療に適した患者の特定に用いられる[2]。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌は小児及び成人のいずれにも発症し、小児での有病率は成人と同等以上であることが報告されている[2,3]。

<u>レポトレクチニブ投与に対する反応の類似性</u>

CARE 試験の小児患者におけるレポトレクチニブの 160 mg AED 投与の単回投与時及び反復投与時の曝露量は、TRIDENT-1 試験の 160 mg 投与の成人患者と同程度であった（3.1 項）。これは NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する小児患者と成人患者との間で臨床プロファイル（有効性及び安全性）が同様であることと合致した。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（モジュール 2.7.3 及びモジュール 2.7.4）。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[4]、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。レポトレクチニブは、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する成人患者及び NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を含む様々な癌腫を有する小児患者において、幅広い癌腫及び融合遺伝子パートナーにわたって客観的奏効を示した。以上、CARE 試験において小児患者に臨床的ベネフィットが認められ、TRIDENT-1 試験において年齢は有効性に関する E-R 解析に有意な影響を及ぼさず、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する成人患者に一貫した有効性が認められ、小児患者と成人患者の曝露量が同程度であった。

<u>既承認のトロポミオシン受容体キナーゼ阻害薬に対する反応の類似性</u>

成人患者で認められた有効性及び安全性の小児患者への外挿性は、既承認の TRK 阻害薬（エヌトレクチニブ及びラロトレクチニブ）の小児患者における広範な臨床データによって裏付けられている[5,6,7,8]。これらの既存承認薬における解析にて TRK 阻害剤は小児患者と成人患者に対して同等の有効性を示すことが報告されており、幅広い年齢及び癌腫にわたって有効性を示すことが確認されている。

エヌトレクチニブでは、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する小児患者及び成人患者にて同程度の ORR が認められた［小児：60.0%（9/15 例）、成人：61.2%（74/121 例）］[5,6]。小児患者における安全性プロファイルは成人と同様であり、有害事象はオンターゲット作用と一致していた[5]。

もう一つの TRK 阻害薬であるラロトレクチニブについても、幅広い癌腫にわたって、また NTRK 融合遺伝子の種類に関わらず、小児患者と成人患者で同様の ORR が認められた［（小児：84%（78/93 例）、成人 73%（74/102 例）］[7,8]。有害事象は主に Grade 1 及び Grade 2 であり、発現パターン及び発現頻度は成人と小児で同様であった[8]。

3.4.2.3 薬物動態に基づく検討

4 歳以上の小児患者には、「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」が推奨される。これは、成人（癌患者 502 例、健康成人 118 例）及び小児（0～15 歳の小児 24 例）から得た PK データを用いた PPK モデルによる評価に基づいている。解析には年齢及び体重の影響を組み入れたモデルを用い、成人と小児の PK が同様であることを確認した。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。

3.4.2.4 小児患者における用法・用量

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 特別な試験

該当する試験は実施していない。

5 付録

APPENDIX 1 CARE 試験の 4 歳以上 12 歳未満の小児患者に対するレポトレクチニブ（カプセル剤）の投与量

	Subject's Body Weight				
	≥ 10 to < 20 kg	≥ 20 to < 30 kg	≥ 30 to < 40 kg	≥ 40 to < 50 kg	≥ 50 kg
	Dose of repotrectinib (capsules)				
80 mg Adult Equivalent Dose	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg	80 mg
120 mg Adult Equivalent Dose	60 mg	80 mg	90 mg	100 mg	120 mg
160 mg Adult Equivalent Dose	80 mg	100 mg	120 mg	140 mg	160 mg

Source: CARE Protocol Global Version 6.0 Table 17

APPENDIX 2 CARE 試験の 4 歳以上 12 歳未満の小児患者に対するレポトレクチニブ（懸濁液）の投与液量

	Subject's Body Weight				
	≥ 10 to < 20 kg	≥ 20 to < 30 kg	≥ 30 to < 40 kg	≥ 40 to < 50 kg	≥ 50 kg
	Dose of repotrectinib (suspension 32 mg/mL)				
80 mg Adult Equivalent Dose	1.2 mL	1.5 mL	1.9 mL	2.2 mL	2.5 mL
120 mg Adult Equivalent Dose	1.8 mL	2.4 mL	2.8 mL	3.0 mL	3.8 mL
160 mg Adult Equivalent Dose	2.4 mL	3.0 mL	3.8 mL	4.4 mL	5.0 mL

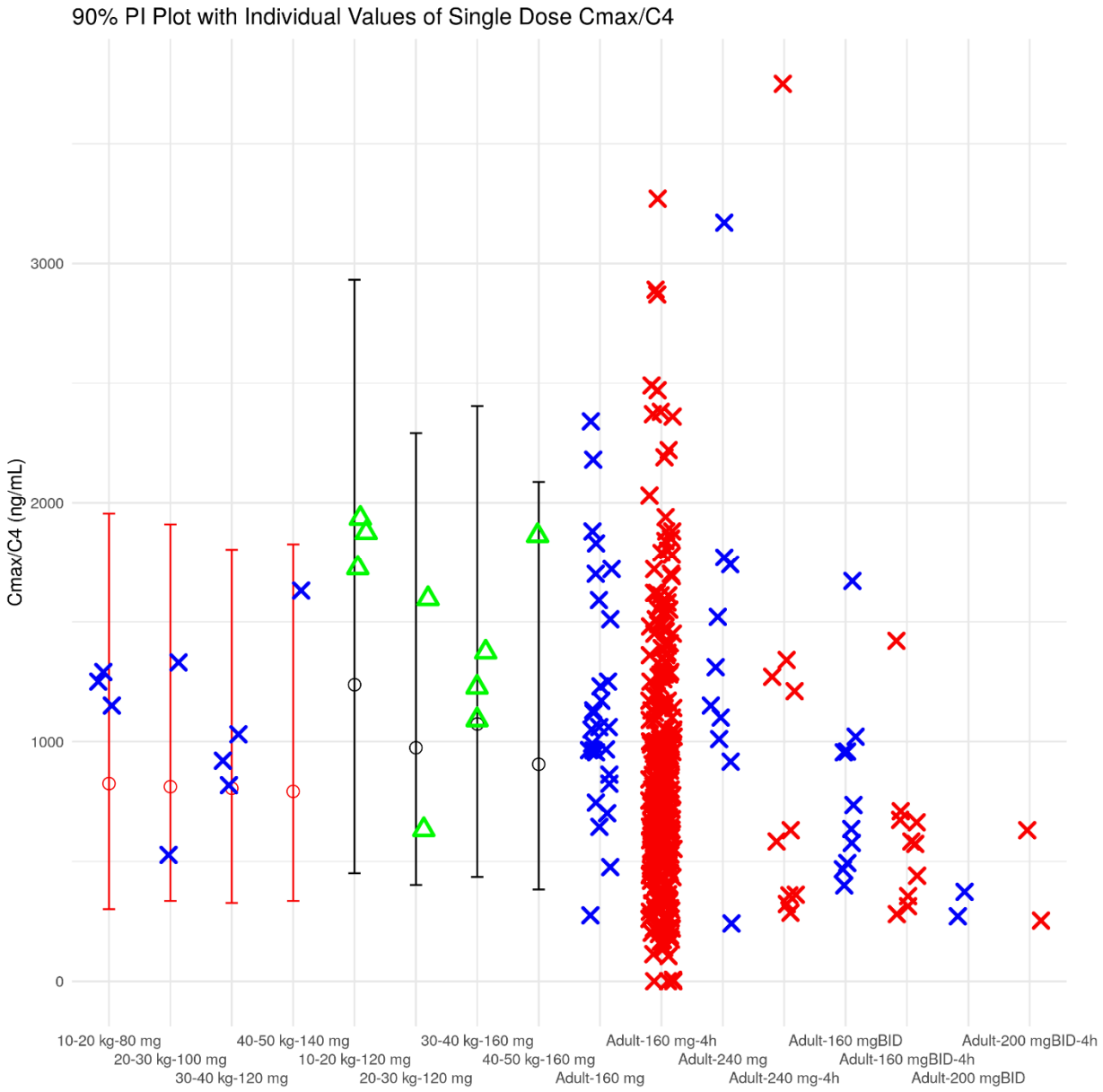
Source: CARE Protocol Global Version 6.0 Table 18

APPENDIX 3　CARE 試験の 4 歳未満の小児患者に対するレポトレクチニブ（懸濁液）の投与液量

	80 mg Adult Equivalent Dose		120 mg Adult Equivalent Dose		160 mg Adult Equivalent Dose	
Subject's Age	Dose Administered per Body Weight (mg/kg)	Dose Volume of 32 mg/mL Suspension Formulation Administered per Body Weight (mL/kg)	Dose Administered per Body Weight (mg/kg)	Dose Volume of 32 mg/mL Suspension Formulation Administered per Body Weight (mL/kg)	Dose Administered per Body Weight (mg/kg)	Dose Volume of 32 mg/mL Suspension Formulation Administered per Body Weight (mL/kg)
< 1 M	0.995	0.0311	1.49	0.0466	1.99	0.0622
≥ 1 to < 3 M	1.69	0.0525	2.53	0.079	3.37	0.105
≥ 3 to < 6 M	1.86	0.058	2.78	0.087	3.71	0.116
≥ 6 to < 12 M	1.89	0.059	2.84	0.0886	3.78	0.118
≥ 1 to < 2 Y	1.91	0.0595	2.87	0.0895	3.82	0.119
≥ 2 to < 4 Y	1.94	0.0605	2.91	0.0909	3.88	0.121

Source: CARE Protocol Global Version 6.0 Table 19
Abbreviations: M = months; Y = years.
All doses for each age group will be based on the participants' actual body weight measured within 7 days of initiating therapy for each cycle, and the final dosing volume per dose will be as follows:
- For rounding to the nearest 0.1 mL if final volume ≤ 1 mL. For example: 0.55 rounds to 0.5, and 0.56 rounds to 0.6.
- For rounding to the nearest 0.2 mL if final volume > 1 mL. For example: 2.3 rounds to 2.2, and 2.31 rounds to 2.4.

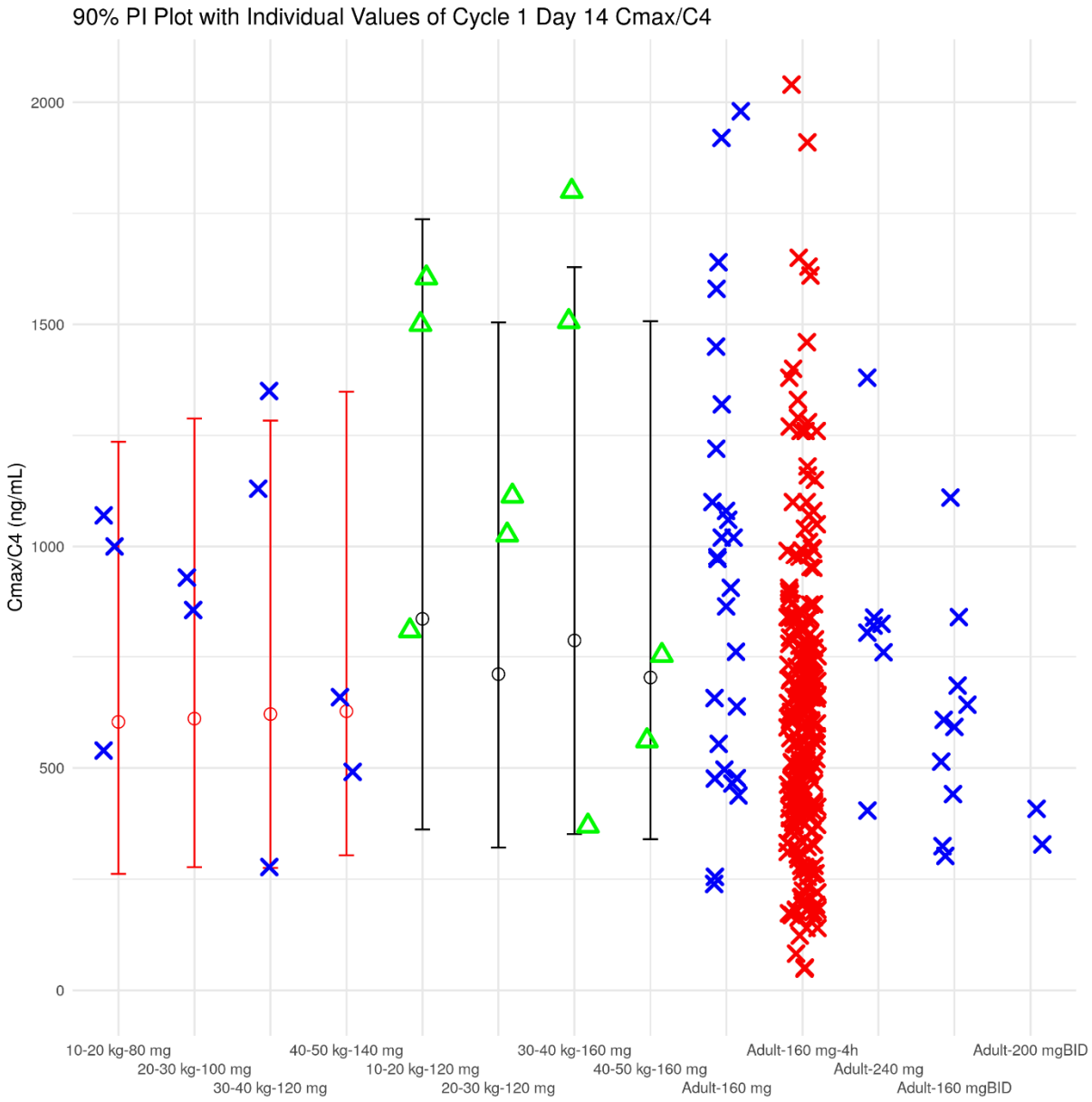
APPENDIX 4　実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（C_{max} 又は C_4、単回投与時）



Source:　/global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/ppk-ped-pmda-ir/final/R/repotrectinib-all-box-add-v11.rmd

赤い線及び赤丸は CARE 試験の用法用量でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値、黒い線及び黒丸は 160 mg 投与（体重 30 kg 以上）又は 120 mg 投与（体重 30 kg 未満）でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値を示す。青いバツ印は C_{max} 実測値、赤いバツ印は C_4 実測値、緑の三角は CARE 試験の小児の C_{max} の実測値を 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）に用量補正した C_{max} の実測値を示す。

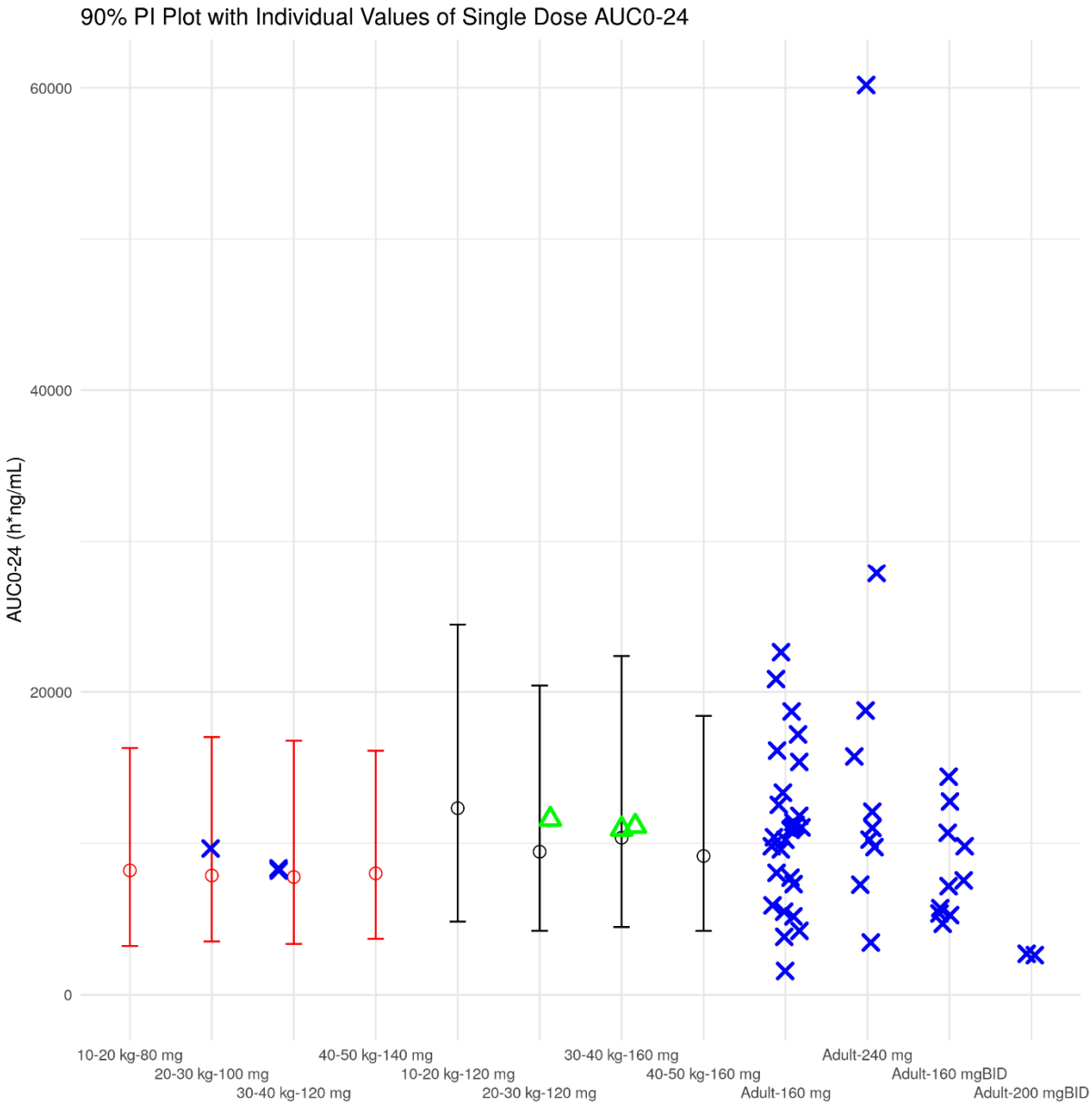
APPENDIX 5　実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（C_{max} 又は C_4、反復投与時）



Source:　/global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/ppk-ped-pmda-ir/final/R/repotrectinib-all-box-add-v11.rmd

赤い線及び赤丸は CARE 試験の用法用量でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値、黒い線及び黒丸は 160 mg 投与（体重 30 kg 以上）又は 120 mg 投与（体重 30 kg 未満）でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値を示す。青いバツ印は C_{max} 実測値、赤いバツ印は C_4 実測値、緑の三角は CARE 試験の小児の C_{max} の実測値を 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）に用量補正した C_{max} の実測値を示す。

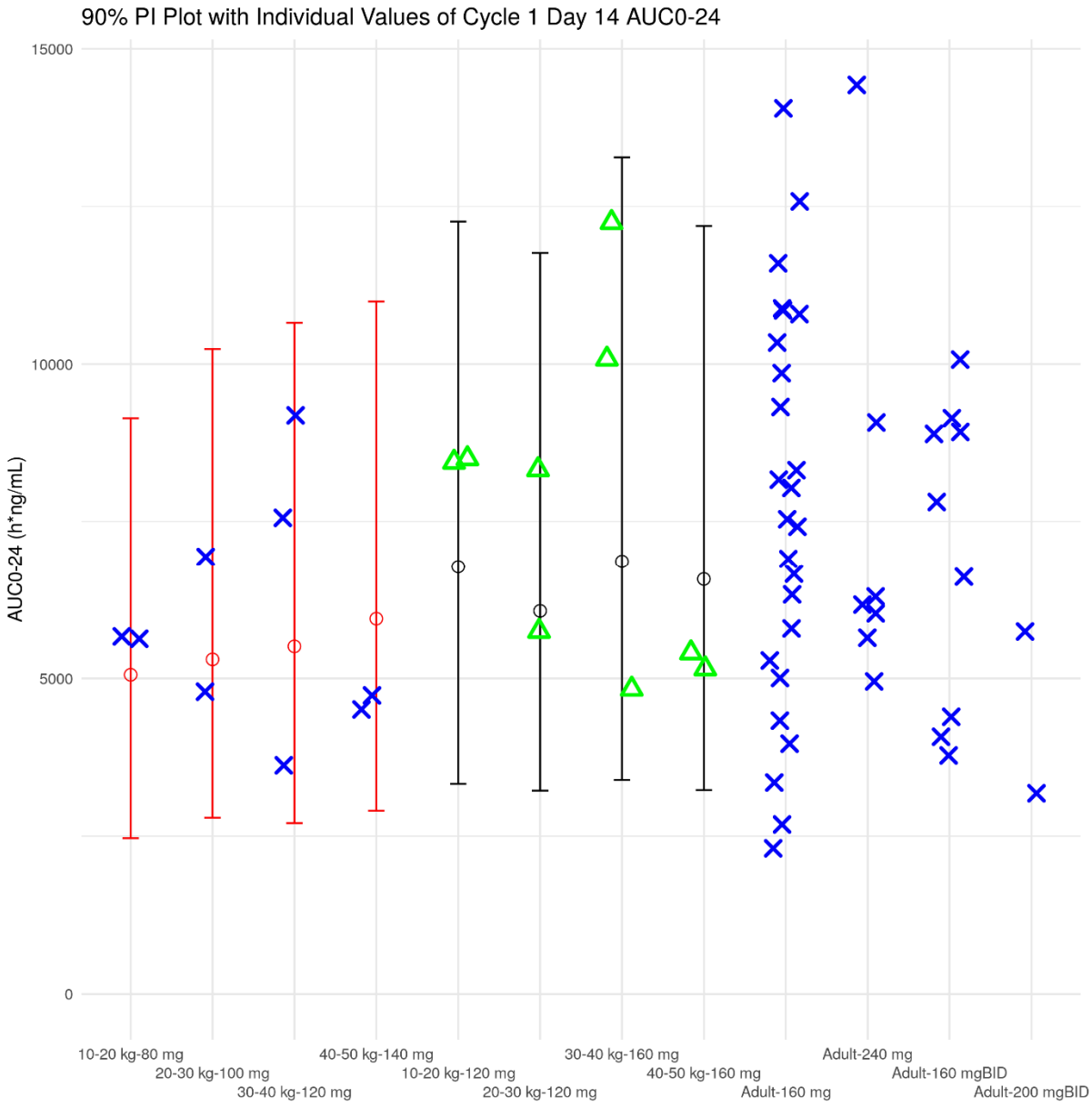
APPENDIX 6　実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（$AUC_{(0-24)}$、単回投与時）



Source: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/ppk-ped-pmda-ir/final/R/repotrectinib-all-box-add-v11.rmd

赤い線及び赤丸は CARE 試験の用法用量でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値、黒い線及び黒丸は 160 mg 投与（体重 30 kg 以上）又は 120 mg 投与（体重 30 kg 未満）でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値を示す。青いバツ印は$AUC_{(0-24)}$実測値、緑の三角はCARE試験の小児の$AUC_{(0-24)}$の実測値を 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）に用量補正した$AUC_{(0-24)}$の実測値を示す。

APPENDIX 7　実測値、用量補正実測値及びシミュレーション 90% PI（$AUC_{(0-24)}$、反復投与時）



Source: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/ppk-ped-pmda-ir/final/R/repotrectinib-all-box-add-v11.rmd

赤い線及び赤丸は CARE 試験の用法用量でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値、黒い線及び黒丸は 160 mg 投与（体重 30 kg 以上）又は 120 mg 投与（体重 30 kg 未満）でのシミュレーションの 90% PI 及び中央値を示す。青いバツ印は$AUC_{(0-24)}$実測値、緑の三角はCARE試験の小児の$AUC_{(0-24)}$の実測値を 160 mg（体重 30 kg 以上）又は 120 mg（体重 30 kg 未満）に用量補正した$AUC_{(0-24)}$の実測値を示す。

6 参考文献

[1] Cocco E, Maurizio S, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nature Reviews Clinical Oncology. 2018:15:731-747.

[2] Zhao X, Kotch C, Fox E, et al. NTRK Fusions Identified in Pediatric Tumors: The Frequency, Fusion Partners, and Clinical Outcome. JCO Precis Oncol. 2021;1:PO.20.00250.

[3] Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. JCO Precis Oncol. 2018;2018:PO.18.00183.

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

[5] Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG). Neuro Oncol. 2022;24(10):1776-1789.

[6] Demetri GD, Braud FD, Drilon A, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2022;28(7):1302-1312.

[7] Mascarenhas L, van Tilburg CM, Doz F, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion-positive cancer: An expanded dataset. J Clin Oncol. 40, no. 16_suppl (June 02, 2022) 10030-10030.

[8] Hong DS, DuBois SG, Kummar S. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020;21(4):531-540.

Table of Contents

1 背景及び概観 8
1.1 TRIDENT-1 試験 10
1.1.1 試験デザイン 10
1.1.2 有効性評価項目 11
1.1.3 統計解析 12
1.2 CARE 試験 14
1.2.1 試験デザイン 14
1.2.2 RP2D の設定根拠 16
1.2.3 有効性評価項目 16
1.2.4 統計解析 17
2 個々の試験結果の要約 18
2.1 TRIDENT-1 試験 18
2.2 CARE 試験 18
3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1 TRIDENT-1 試験 18
3.1.1 EXP-5（TRK-TKI 未治療） 19
3.1.2 EXP-6（TRK-TKI 既治療） 29
3.1.3 患者報告アウトカム 41
3.1.4 日本人集団での有効性 42
3.2 CARE 試験 43
3.2.1 被験者の内訳 43
3.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 44
3.2.3 有効性の結果 48
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 52
4.1 臨床試験での用法・用量の設定根拠 52
4.1.1 TRIDENT-1 試験の用法・用量の設定根拠 52
4.1.2 CARE 試験の用法・用量の設定根拠 52
4.2 本承認申請における推奨用法・用量の設定根拠 53
4.2.1 NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を有する成人患者における用法・用量の設定根拠 53
4.2.2 NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を有する小児患者における用法・用量の設定根拠 54
5 効果の持続、耐薬性 54
6 付録 56
7 参考文献 58

List of Tables

Table 1-1: 臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧 9
Table 1.1.2-1: 主な有効性評価項目＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＞ 11
Table 1.1.3.2-1: 主な有効性の評価項目及び解析手法＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＞ 12
Table 1.1.3.5-1: 有効性の評価に用いた部分集団＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＞ 13
Table 1.2.3-1: 主な有効性評価項目＜CARE 試験＞ 17
Table 1.2.4.2-1: 主な有効性の評価項目及び解析手法＜CARE 試験（第 2 相パート）＞ 18
Table 3.1.1.1-1: EXP-5 の被験者の内訳＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 19
Table 3.1.1.1-2: EXP-5 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 20
Table 3.1.1.2-1: EXP-5 における主な有効性の結果（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 23
Table 3.1.1.2-2: 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 -＞ 28
Table 3.1.2.1-1: EXP-6 の被験者の内訳＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 29
Table 3.1.2.1-2: EXP-6 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 30
Table 3.1.2.2-1: EXP-6 における主な有効性の結果（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 34
Table 3.1.2.2-2: 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 -＞ 39
Table 3.2.1-1: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者における被験者の内訳＜CARE 試験 - Full Analysis Set -＞ 43
Table 3.2.2-1: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者における人口統計学的特性＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 45
Table 3.2.2-2: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者におけるベースラインの疾患特性＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 47
Table 3.2.3-1: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者の主な有効性の結果（BICR 評価）＜CARE 試験- NTRK Efficacy Evaluable Set -＞ 49

Table 3.2.3-2: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者の年齢グループ別の主な有効性の結果（BICR 評価）＜CARE 試験- NTRK Efficacy Evaluable Set -＞ 50

Table 3.2.3-3: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者の主な有効性の結果（BICR 評価）＜CARE 試験- modified NTRK Efficacy Evaluable Set -＞ 50

Table 3.2.3-4: 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 -＞ 51

Table 3.2.3-5: 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 -＞ 52

Table 6-1: EXP-6 におけるエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者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 -＞ 56

Table 6-2: EXP-6 におけるラロトレクチニブによる治療歴のある被験者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 -＞ 57

List of Figures

Figure 1.1.1-1: 試験デザイン＜TRIDENT-1 試験＞ 10

Figure 1.2.1-1: 試験デザイン＜CARE 試験＞ 15

Figure 3.1.1.2-1: 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 -＞ 25

Figure 3.1.1.2-2: 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 -＞ 25

Figure 3.1.1.2-3: 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 -＞ 26

Figure 3.1.1.2-4: 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 -＞ 26

Figure 3.1.1.2-5: 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 -＞ 27

Figure 3.1.1.2-6: 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 -＞ 27

Figure 3.1.2.2-1: 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 -＞ 36

Figure 3.1.2.2-2: 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 -＞ 36

Figure 3.1.2.2-3: 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 -＞ 37

Figure 3.1.2.2-4: 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 -＞ 37

Figure 3.1.2.2-5: 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 -＞ 38

Figure 3.1.2.2-6: 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 -＞ 38

Figure 3.1.2.3-1: EXP-6（SFM 25 例）における腫瘍径のベースラインからの最大変化率の Waterfall Plot（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 1 相及び第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞ 41

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AED	adult equivalent dose	成人換算用量
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
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定
BID	twice a day	1 日 2 回
BOR	best overall response	最良総合効果
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous sytem	中枢神経系
CNS-PFS	intracranial PFS	頭蓋内病変の無増悪生存期間
CR	complete response	完全奏効
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	－
E-R	exposure-response	曝露－反応
EXP	expansion cohort	拡大コホート
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GHS	global health status	全般的健康状態
IC-ORR	intracranial objective response rate	頭蓋内病変の奏効率
m-RECIST	modified RECIST	－
MAD	maximum administered dose	最大投与量
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NE	not evaluable	評価不能
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

略号	英語	日本語
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
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
QD	once a day	1 日 1 回
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire	－
QLQ-LC13	Lung Cancer Quality of Life Questionnaire	－
QOL	quality of life	生活の質
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	－
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
TDD	time to definitive deterioration	－
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TFI	time to first improvement	－
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
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

1 背景及び概観

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患者（0～25 歳）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。

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を評価した試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1:　臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象	試験デザイン	主な有効性評価項目	用法・用量	有効性解析対象者数
国際共同 第 1/2 相試験 TPX-0005-01 （TRIDENT-1） （評価資料）	12 歳以上、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌患者	第 2 相パート： 非盲検、複数コホート	ORR[a]、DOR、CBR、TTR、PFS、OS、IC-ORR、CNS-PFS	160 mg QD/BID[b] 28 日間サイクル	EXP-5：35 例 （日本人被験者なし） EXP-6：44 例 （日本人被験者 1 例）
海外 第 1/2 相試験 TPX-0005-07 （CARE） （評価資料）	12 歳未満、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 の小児患者	第 1 相パート： 非盲検、用量漸増	DLT[a]、MTD[a]、	DL1：160 mg AED QD DL2：160 mg AED QD/BID[b]	NTRK 有効性評価可能集団：4 例 Modified NTRK 有効性評価可能集団：4 例
	25 歳以下、ALK、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する進行又は再発固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人患者	第 2 相パート： 非盲検、単群、複数コホート	ORR[a]、DOR、CBR、TTR、PFS、OS、IC-ORR、CNS-PFS	160 mg AED QD/BID[b] 28 日間サイクル	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

データカットオフ日：2023 年 10 月 15 日

[a] 主要評価項目

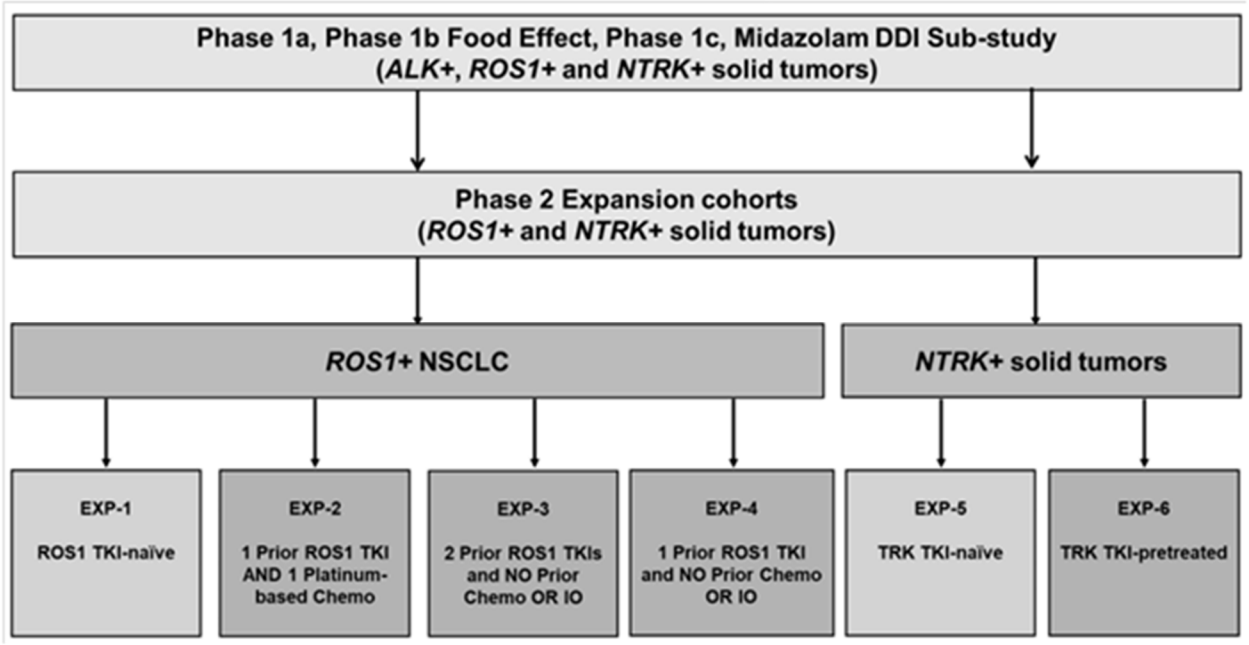
[b] 最初の 14 日間は 160 mg QD（TRIDENT-1 試験）又は 160 mg AED QD（CARE 試験）とし、以下の全て（Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象、管理不能の Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調若しくは錯感覚、又は Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常）が認められない場合は、160 mg BID（TRIDENT-1 試験）又は 160 mg AED BID（CARE 試験）への増量を可能とした。

1.1 TRIDENT-1 試験

1.1.1 試験デザイン

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を単独投与したときの安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍効果を評価する、第 1/2 相、非盲検、多施設共同、反復投与試験である。本試験は第 1 相（用量漸増）と第 2 相の 2 つのパートで構成される。本試験の試験デザインの概要を Figure 1.1.1-1 に示す。

Figure 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 = neurotrophic receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the *ROS1* gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TRK = tropomyosin receptor kinase.

第 1 相パートで得られた安全性、予備的な有効性及び PK のデータに基づき、レポトレクチニブの RP2D を決定した。

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。TRIDENT-1 試験の第 2 相パートには、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（EXP-1、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4）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（EXP-5 及び EXP-6）の有効性の結果のみを含めた。

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、主な副次目的として以下を評価した：各コホートにおける BICR 評価による DOR、TTR、CBR、PFS、ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者の IC-ORR 及び CNS-PFS、並びに OS、PK、安全性及び忍容性、患者報告アウトカム（EORTC-QLQ-C30 及び LC13）を用いた治験薬と関連のある症状及び全般的健康状態。

1.1.2 有効性評価項目

第 2 相パートの主な有効性評価項目の一覧を Table 1.1.2-1 に示す。

抗腫瘍効果の判定には BICR 評価を用いた。治験担当医師による評価の結果の詳細は M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02 に示した。

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。

Table 1.1.2-1: 主な有効性評価項目＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＞

評価項目	定義
主要評価項目	
ORR	RECIST ver. 1.1 に基づく BOR[a] 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。
副次評価項目	
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と定義した。
TTR	レポトレクチニブの初回投与日から、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と定義した。
CBR	RECIST ver. 1.1 に基づく BOR[a] が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合と定義した。
PFS	レポトレクチニブの初回投与日から、RECIST ver. 1.1 に基づき腫瘍の増悪が最初に記録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と定義した。
OS	レポトレクチニブの初回投与日から死亡日までの期間と定義した。
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と定義した。
CNS-PFS	レポトレクチニブの初回投与日から、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亡日のうち、いずれか早い時点までの期間と定義した。

[a] BOR は、各抗腫瘍効果の判定のうち最良効果（CR > PR > SD > PD > NE の順）と定義した。SD の判定にはレポトレクチニブ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。

その他の評価項目として、以下の患者報告アウトカムを評価した。

- EORTC QLQ-C30：30 の質問で構成され、機能ドメイン、症状ドメイン及び GHS/QOL を評価した。
- EORTC QLQ-LC13：13 の質問で構成され、肺癌関連症状を評価した（NSCLC 患者のみ）。

1.1.3 統計解析

1.1.3.1 解析対象集団

Full Analysis Set は、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全ての被験者とした。

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。

1.1.3.2 有効性評価項目の解析

TRIDENT-1 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を Table 1.1.3.2-1 に示す。統計手法の詳細は統計解析計画書（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Appendix 16.1.9）に示した。

Table 1.1.3.2-1: 主な有効性の評価項目及び解析手法＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＞

評価項目	解析手法
ORR（主要評価項目）	Proportion (95% CI[a])
DOR	Kaplan-Meier method (median and 95% CI[b]), Landmark analysis (proportion with 95% CI[a] and Kaplan-Meier survival probability with 95% CI[b])
TTR	Descriptive statistics
CBR	Proportion (95% CI[a])
PFS	Kaplan-Meier method (median and 95% CI[b]), Landmark analysis (proportion with 95% CI[a] and Kaplan-Meier survival probability with 95% CI[b])
OS	Kaplan-Meier method (median and 95% CI[b]), Landmark analysis (proportion with 95% CI[a] and Kaplan-Meier survival probability with 95% CI[b])
IC-ORR	Proportion (95% CI[a])
CNS-PFS	Kaplan-Meier method (median and 95% CI[b]), Landmark analysis (proportion with 95% CI[a] and Kaplan-Meier survival probability with 95% CI[b])

[a] Using Clopper-Pearson exact method.
[b] Using Greenwood variance estimate.

1.1.3.3 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 95% CI を算出することとした。以下に NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象とした各コホート（EXP-5 及び EXP-6）の被験者数設定の概要を記載し、詳細は治験実施計画書（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Appendix 16.1.1）に示す。

- EXP-5（TRK-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない）
  主要解析のために 55 例の被験者を組み入れる。55 例中 27 例に奏効が認められ、ORR の 95% CI の下限が 35%を上回った場合、本コホートではレポトレクチニブを有効とみなす。55 例の被験者の組入れ後、更に 25 例を追加し、本コホートの被験者数は合計 80 例とする。
- 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）
  主要解析のために 40 例の被験者を組み入れる。40 例中 9 例に奏効が認められ、ORR の 95% CI の下限が 10%を上回った場合、本コホートではレポトレクチニブを有効とみなす。40 例の被験者の組入れ後、更に 80 例を追加し、本コホートの被験者数は合計 120 例とする。

1.1.3.4 統合解析

本承認申請の主たる解析対象は TRIDENT-1 試験の第 2 相パートであるが、より多くの患者集団より得られた結果を基に評価するため、第 1 相パートでレポトレクチニブの投与を受け、コホートごとに設けた統合の基準を満たした被験者の結果を第 2 相パートの結果と統合した（M5.3.5.3-1 Pooled Efficacy、NTRK Integrated Statistical Analysis Plan）。有効性の統合解析の結果の詳細は M5 に示した（M5.3.5.3-1 Pooled Efficacy）。

1.1.3.5 部分集団解析

治療効果に対する、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の影響について検討するため、Table 1.1.3.5-1 に示す項目別に、ORR、DOR、TTR、CBR、PFS 及び OS の部分集団解析を実施した。部分集団解析は、BICR 評価及び医師による評価の両方に対して行った。部分集団解析の結果の詳細は M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02 に示した。

Table 1.1.3.5-1: 有効性の評価に用いた部分集団＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＞

ベースライン特性	部分集団
年齢	• 18 歳以上 65 歳未満 • 65 歳以上 75 歳未満 • 75 歳以上
性別	男性又は女性
人種	• 白人 • アジア人 • その他

ベースライン特性	部分集団
地域	• 米国 • アジア • 欧州 • その他
ECOG performance status	0 又は 1
脳転移	有無
SFM（TRK-TKI 既治療コホート）	有無
エヌトレクチニブによる治療歴（TRK-TKI 既治療コホート）	有無（ORR、DOR、TTR 及び CBR の解析のみ）
ラロトレクチニブによる治療歴（TRK-TKI 既治療コホート）	有無（ORR、DOR、TTR 及び CBR の解析のみ）

1.1.3.6 患者報告アウトカム

TRIDENT-1 試験の第 2 相パート（データカットオフ日：2023 年 10 月 15 日）で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前にレポトレクチニブの投与を受けた被験者を対象に、バリデートされた質問票を用いて EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の患者報告アウトカムを評価した。

評価時期は、スクリーニング時、各サイクルの Day 1 のレポトレクチニブ投与前及び投与終了来院時とした。

全ての患者報告アウトカムは記述的に解析した。QLQ-C30 及び QLQ-LC13 で各項目又はドメインのスコアがベースラインから 10 ポイント以上変化した場合、被験者内の変化において臨床的に意味があるものとした。ベースラインと比較し、スコアが有害な方向に 10 ポイント以上変化（GHS/QOL 又は機能ドメインにおける低下、症状ドメインにおける上昇）した場合は悪化イベント、有益な方向に 10 ポイント以上変化（GHS/QOL 又は機能ドメインにおける上昇、症状ドメインにおける低下）した場合は改善イベント、それ以外を安定イベントと定義した。

患者報告アウトカムの詳細は、M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、12.3 項に示した。

1.2 CARE 試験

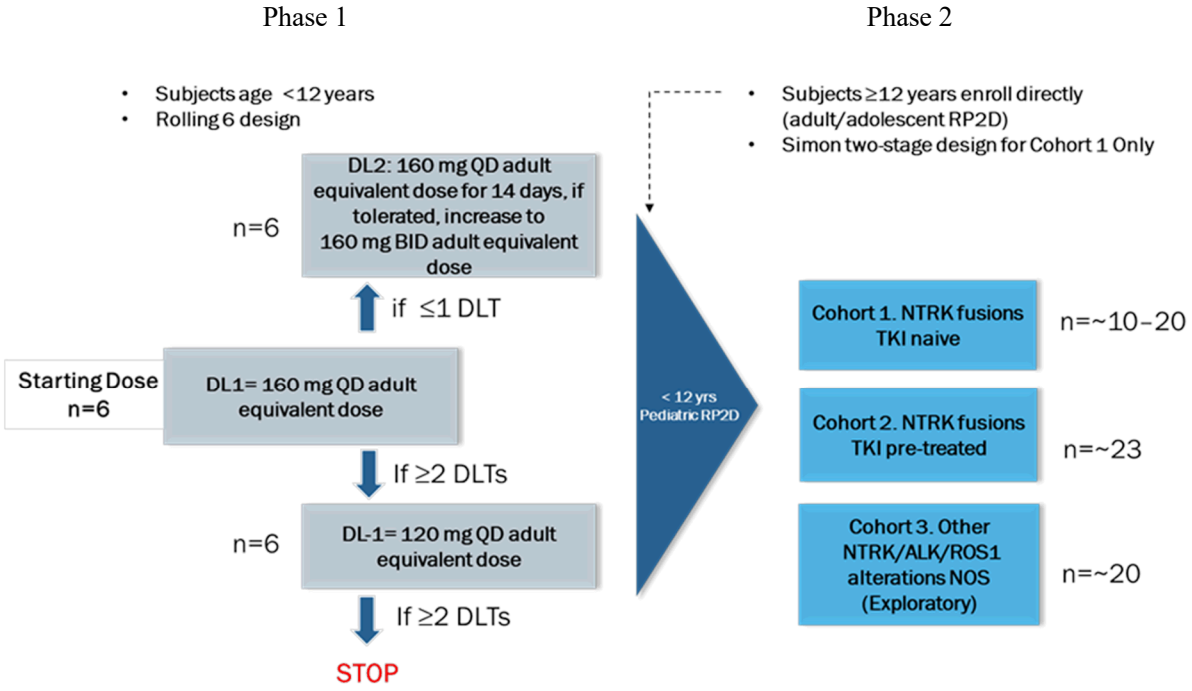
1.2.1 試験デザイン

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 及び抗腫瘍効果を評価する、第 1/2 相、非盲検、単群、多施設共同、複数コホート試験である。本試験は第 1 相（用量漸増）と第 2 相の 2 つのパートで構成される。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。本試験の試験デザインの概要を Figure 1.2.1-1 に示す。

まず、12 歳未満の被験者を第 1 相パートに組み入れ、この年齢群での RP2D を決定した。12 歳以上の被験者は第 2 相パートに組み入れた。小児の RP2D を決定した後、25 歳以下の全ての被験者を第 2 相パートに組み入れた。

Figure 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 = neurotrophic 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 相パートでは、12 歳未満の小児被験者を rolling 6 デザインを用いて 2 つの用量レベルに組み入れた。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、小児被験者におけるレポトレクチニブの RP2D を決定した。

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。また、主な副次目的として以下を評価することとした：BICR 評価による DOR、TTR、CBR、PFS、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ける IC-ORR 及び CNS-PFS、並びに OS、小児 RP2D で投与したときのレポトレクチニブの PK、安全性及び忍容性。

RP2D 決定後、25 歳以下の被験者を以下の 3 つのコホートのいずれかに組み入れた。

- コホート 1（約 10～20 例）：TRK-TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者
- コホート 2（約 23 例）：TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者
- コホート 3（探索的、約 20 例）：ROS1 融合遺伝子又はその他の ROS1 遺伝子異常（増幅及び点変異を含む）を有し、測定可能病変を有する進行性固形癌患者［治験実施計画書改訂（Global Version ■）により、レポトレクチニブの臨床開発計画に沿って ALK 融合遺伝子又は ALK/NTRK 遺伝子異常を有する患者のコホート 3 への組入れは中止された。］

1.2.2 RP2D の設定根拠

第 1 相パートでは DLT 基準に該当した被験者は認められず、MTD に達しなかった。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、小児被験者におけるレポトレクチニブの RP2D は以下の通り決定された。

- 最初の 14 日間は 160 mg AED QD を投与し、その後は被験者の安全性及び忍容性に基づき、次の基準を全て満たしている場合は、160 mg AED BID 投与への増量を可能とした。
  - Grade 3 以上の治験薬との関連のある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
  - 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

CARE 試験では、AED 用量は体重に基づき次の通り設定された：50 kg 以上は 160 mg、40 kg 以上 50 kg 未満は 140 mg、30 kg 以上 40 kg 未満は 120 mg、20 kg 以上 30 kg 未満は 100 mg、10 kg 以上 20 kg 未満は 80 mg。

1.2.3 有効性評価項目

第 2 相パートの主な有効性評価項目の一覧を Table 1.2.3-1 に示す。

抗腫瘍効果の判定には BICR 評価を用いた。治験担当医師による評価の結果の詳細は M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024 に示した。

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。

Table 1.2.3-1: 主な有効性評価項目＜CARE 試験＞

評価項目	定義
主要評価項目	
ORR	RECIST ver. 1.1（又は適切な基準）に基づく BOR[a] 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。
副次評価項目	
DOR	RECIST ver. 1.1（又は適切な基準）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と定義した。
TTR	レポトレクチニブの初回投与日から、RECIST ver. 1.1（又は適切な基準）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と定義した。
CBR	RECIST ver. 1.1（又は適切な基準）に基づく BOR[a] が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合と定義した。
PFS	レポトレクチニブの初回投与日から、RECIST ver. 1.1（又は適切な基準）に基づき腫瘍の増悪が最初に記録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と定義した。
OS	レポトレクチニブの初回投与日から死亡日までの期間と定義した。
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と定義した。
CNS-PFS	レポトレクチニブの初回投与日から、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亡日のうち、いずれか早い時点までの期間と定義した。

[a] BOR は、各抗腫瘍効果の判定のうち最良効果（CR > PR > SD > PD > NE の順）と定義した。SD の判定にはレポトレクチニブ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。

1.2.4 統計解析

1.2.4.1 解析対象集団

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。

- Full Analysis Set：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全ての被験者。
- 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全ての被験者。

1.2.4.2 有効性評価項目の解析

CARE 試験で主な有効性の解析に用いた解析手法を Table 1.2.4.2-1 に示す。統計手法の詳細は統計解析計画書（M5.3.5.2-3 CARE Statistical Analysis Plan）に示した。

Table 1.2.4.2-1: 主な有効性の評価項目及び解析手法＜CARE 試験（第 2 相パート）＞

評価項目	解析手法
ORR（主要評価項目）	Proportion (95% CI[a])
DOR	Kaplan-Meier method (median and 95% CI[b]), Landmark analysis (proportion with 95% CI[a] and Kaplan-Meier survival probability with 95% CI[b])

[a] Using Clopper-Pearson exact method.
[b] Using Greenwood variance estimate.

2 個々の試験結果の要約

2.1 TRIDENT-1 試験

有効性評価に用いた TRIDENT-1 試験の結果の要約は、M2.7.6、5.1.12 項に示した。

第 2 相パートの NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者のコホートごと（EXP-5 及び EXP-6）の結果を 3.1 項に示す。

2.2 CARE 試験

CARE 試験の結果の要約は、M2.7.6、5.2.12 項に示した。

第 1 相パート及び第 2 相パートの NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の結果を 3.2 項に示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 TRIDENT-1 試験

本項では、2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における TRIDENT-1 試験 第 2 相パート EXP-5 及び EXP-6 の結果をコホートごとに示す。

3.1.1 EXP-5（TRK-TKI 未治療）

3.1.1.1 試験対象集団（EXP-5）

3.1.1.1.1 被験者の内訳（EXP-5）

第 2 相パート EXP-5 の被験者の内訳を Table 3.1.1.1-1 に示す。

第 2 相パート EXP-5 の有効性解析対象 35 例中 18 例（51.4%）が治験薬の投与を継続中で、17 例（48.6%）が投与を中止した。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。

Table 3.1.1.1-1: EXP-5 の被験者の内訳＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞

	EXP-5 (N = 35)
Subjects Dosed, n (%)	35 (100)
Subjects Ongoing Study Treatment, n (%)	18 (51.4)
Subjects Who Discontinued Study Treatment, n (%)	17 (48.6)
Adverse Event	5 (14.3)
Radiographic progression	6 (17.1)
Withdrawal of consent	1 (2.9)
Physician Decision	5 (14.3)
Subjects Ongoing Long-term Follow Up, n (%)	3 (8.6)
Subjects Who Discontinued the Study, n (%)	14 (40.0)
Death	13 (37.1)
Withdrawal of Consent	1 (2.9)

Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.1.1.5

3.1.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（EXP-5）

第 2 相パート EXP-5 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を Table 3.1.1.1-2 に示す。

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。

Table 3.1.1.1-2: EXP-5 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞

	EXP-5 (N = 35)
Age (years) [a]	
Mean (SD)	60.34 (13.222)
Median	61.00
Min, Max	29.0, 84.0
Age Group, n (%)	
≥ 18 to < 65	21 (60.0)
≥ 65 to < 75	10 (28.6)
≥ 75	4 (11.4)
Sex, n (%)	
Female	20 (57.1)
Male	15 (42.9)
Race, n (%)	
Asian	19 (54.3)
Black or African American	1 (2.9)
White	9 (25.7)
Not Reported or Unknown	6 (17.1)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	1 (2.9)
Not Hispanic or Latino	31 (88.6)
Not Reported or Unknown	3 (8.6)
Region, n (%)	
US	4 (11.4)
Asia	18 (51.4)
Europe	11 (31.4)
Other	2 (5.7)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)	
0	14 (40.0)
1	21 (60.0)
Smoking Status, n (%)	
Never	21 (60.0)

	EXP-5 (N = 35)
Former	11 (31.4)
Current	3 (8.6)
Tumor Type, n (%)	
NSCLC	21 (60.0)
Salivary Gland Cancer	3 (8.6)
Sarcoma, Soft Tissue	2 (5.7)
Thyroid Cancer	3 (8.6)
Breast Cancer	2 (5.7)
Colorectal Cancer	1 (2.9)
Peripheral Nerve Sheath Tumor	1 (2.9)
Esophageal Cancer	1 (2.9)
Head and Neck Cancer	1 (2.9)
Histological Classification, n (%)	
Adenocarcinoma	22 (62.9)
Papillary Thyroid Carcinoma	3 (8.6)
Secretory Carcinoma	1 (2.9)
Malignant Peripheral Nerve Sheath Neoplasm	1 (2.9)
Neuroendocrine	1 (2.9)
Squamous	3 (8.6)
Fibrosarcoma	1 (2.9)
Sarcoma	1 (2.9)
Endometrial Stromal Sarcoma	1 (2.9)
Unknown	1 (2.9)
Disease Stage at Study Entry, n (%)	
IV	35 (100)
Brain Metastasis by BICR, n (%)	
Yes	7 (20.0)
No	28 (80.0)
Types of Prior Systemic Therapy, n (%)	
Chemotherapy	21 (60.0)
Immunotherapy	4 (11.4)
Other Targeted Therapy	8 (22.9)
Number of Lines Prior Systemic Therapy, n (%)	
Median (Min, Max)	1.0 (0, 4)
0	11 (31.4)

	EXP-5 (N = 35)
1	14 (40.0)
2	8 (22.9)
≥ 3	2 (5.7)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC = non-small cell lung cancer.
A baseline value is the last non-missing assessment prior to initial administration of study treatment. Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis Set.

[a] Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.1.3.4 (demographics), Table 14.1.4.4 (baseline disease characterisitcs), Table 14.1.5.4 (prior treatment history)

3.1.1.2 有効性の結果（EXP-5）

2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における、第 2 相パート EXP-5 の主な有効性の結果を Table 3.1.1.2-1 に示す。

第 2 相パート EXP-5 の有効性解析対象集団 35 例における、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 3.1.1.2-1 及び Figure 3.1.1.2-2）。

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 3.1.1.2-4、Figure 3.1.1.2-5 及び Figure 3.1.1.2-6 に、投与期間の Swimmer Plot を Figure 3.1.1.2-3 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 3.1.1.2-2 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。

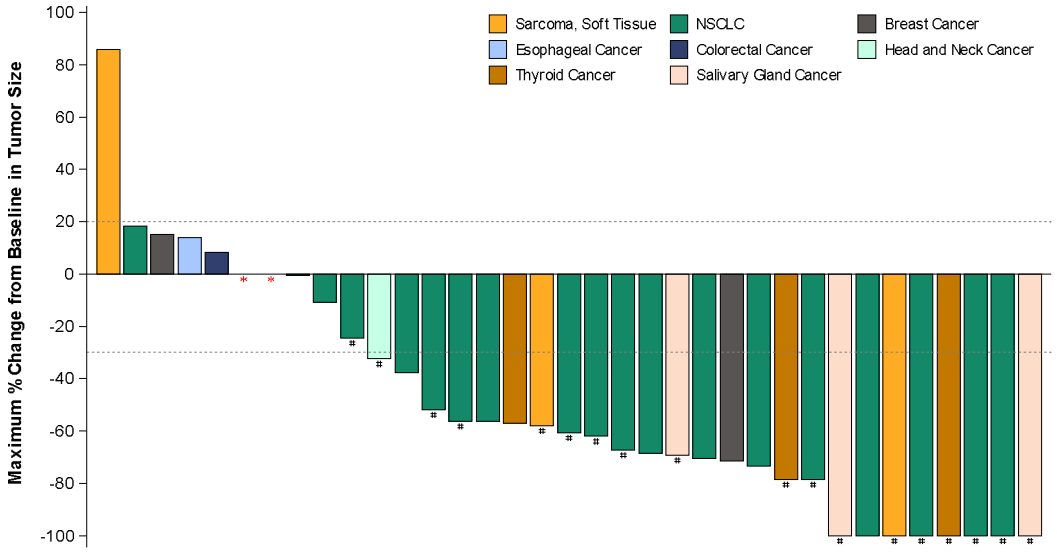
Table 3.1.1.2-1: EXP-5 における主な有効性の結果（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞

Efficacy Endpoint	EXP-5 (N = 35)
BOR, n (%)	
CR	6 (17.1)
PR	15 (42.9)
SD	8 (22.9)
PD	4 (11.4)
NE	2 (5.7)
ORR (CR + PR), n (%)	21 (60.0)
95% CI	42.1, 76.1
CBR (CR + PR + SD), n (%)	29 (82.9)
95% CI	66.4, 93.4
TTR (months)	
Median (Min, Max)	1.81 (1.6, 3.9)
DOR (months)	
Median (95% CI)	NE
Min, Max	3.7+, 34.3+
Landmark Analysis of DOR, Survival Probability by KM (95% CI)	
≥ 6 months	90.0 (76.9, 100.0)
≥ 9 months	90.0 (76.9, 100.0)
≥ 12 months	90.0 (76.9, 100.0)
≥ 18 months	85.0 (69.4, 100.0)
≥ 24 months	85.0 (69.4, 100.0)
Follow-up Time for DOR (months)	
Median	22.97
PFS (months)	
Median (95% CI)	30.26 (5.8, NE)
Min, Max	0.0+, 36.6+
Landmark Analysis of PFS, Survival Probability by KM (95% CI)	
≥ 6 months	64.5 (48.3, 80.6)

Efficacy Endpoint	EXP-5 (N = 35)
≥ 9 months	61.4 (44.9, 77.9)
≥ 12 months	61.4 (44.9, 77.9)
≥ 18 months	58.3 (41.6, 75.0)
≥ 24 months	58.3 (41.6, 75.0)
IC-ORR (%) (n/N, 95% CI)	100 (2/2, 15.8, 100.0)
CNS-PFS (months)	
Median (95% CI)	NE
OS (months)	
Median (95% CI)	NE (25.6, NE)
Min, Max	0.9, 40.0+

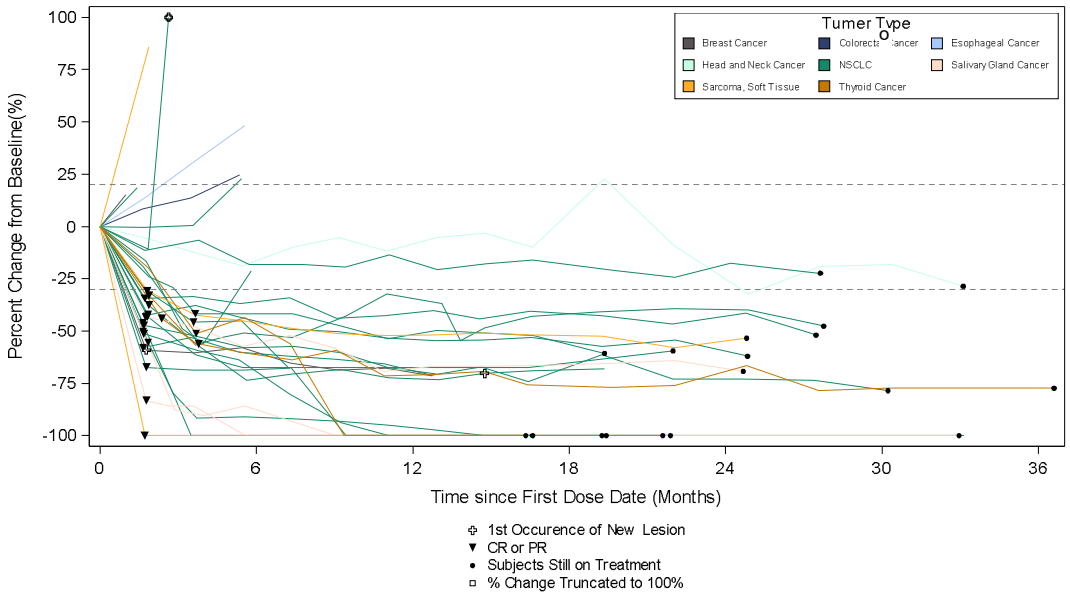
Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CNS-PFS = intracranial PFS; CR = complete response; DOR = duration of response; EXP = expansion cohort; IC-ORR = intracranial objective response rate; KM = Kaplan-Meier; NE = not evaluable; ORR = objective 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, 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.
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.
Source: 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 14.2.7.1.3 (OS)

Figure 3.1.1.2-1: **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 -＞**



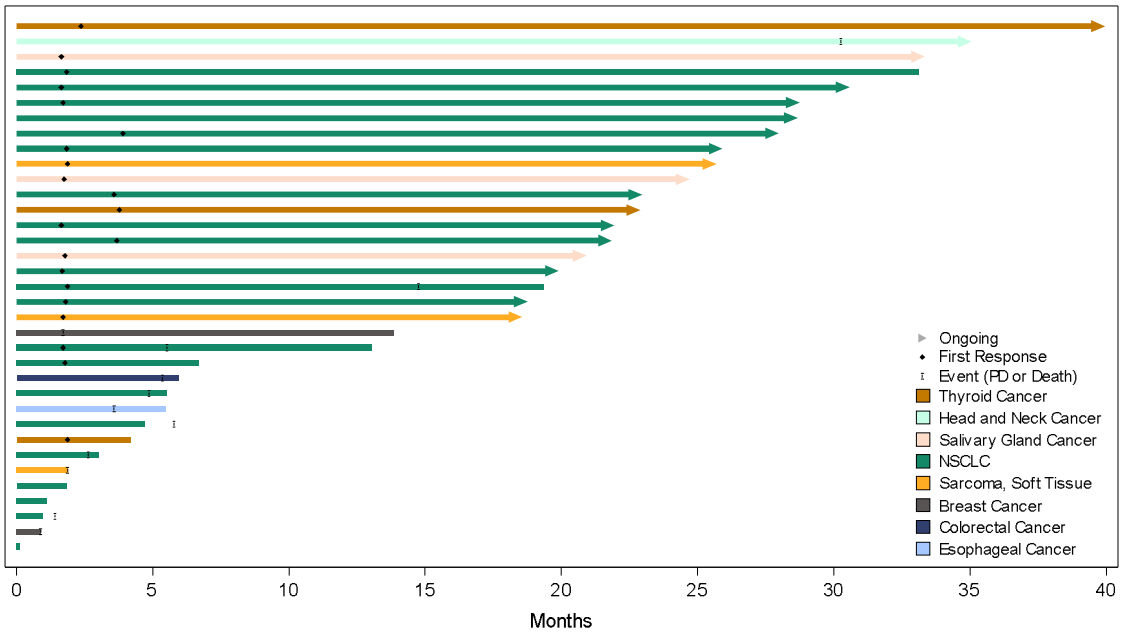
= treatment ongoing
* indicates subjects without evaluable post-baseline tumor size measurement.
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.1.1.1.5.1.n.jAug25

Figure 3.1.1.2-2: **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 -＞**



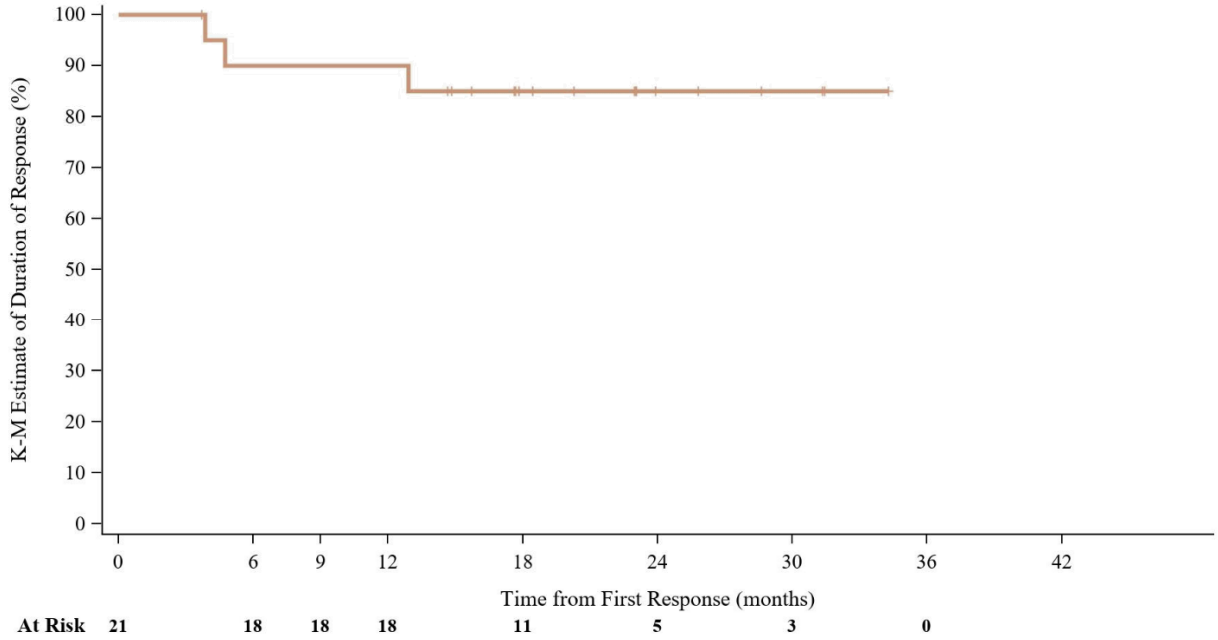
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.2.1.1.1.n.jAug25

Figure 3.1.1.2-3: **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 -＞**



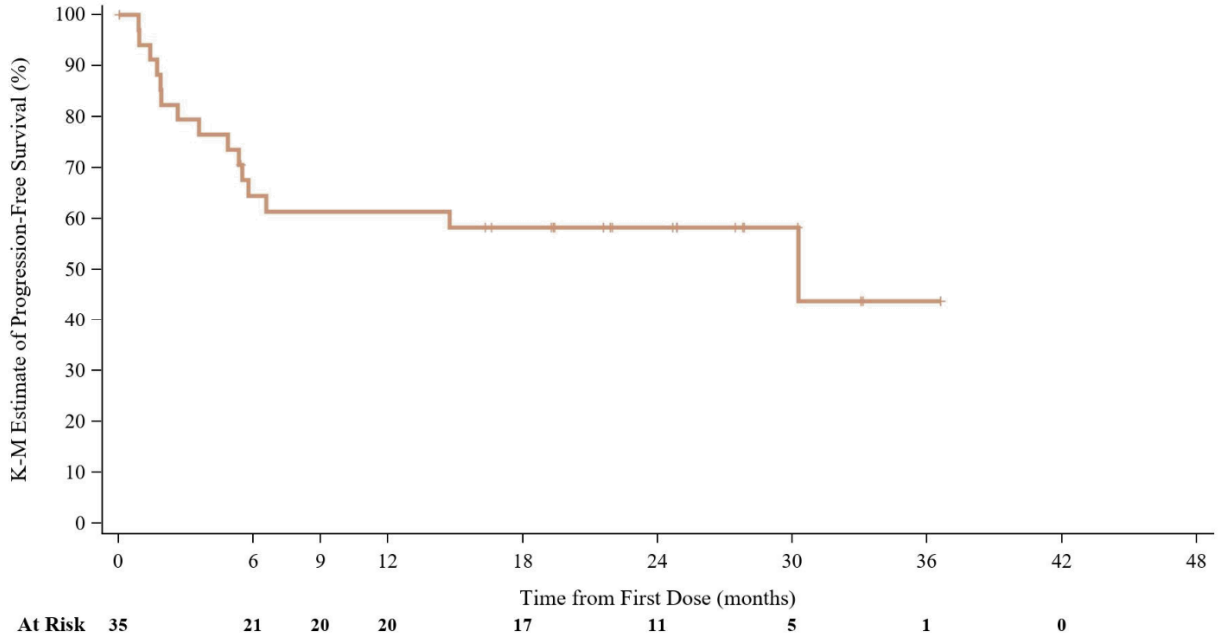
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.2.1.3.1.n.jAug25

Figure 3.1.1.2-4: **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 -＞**



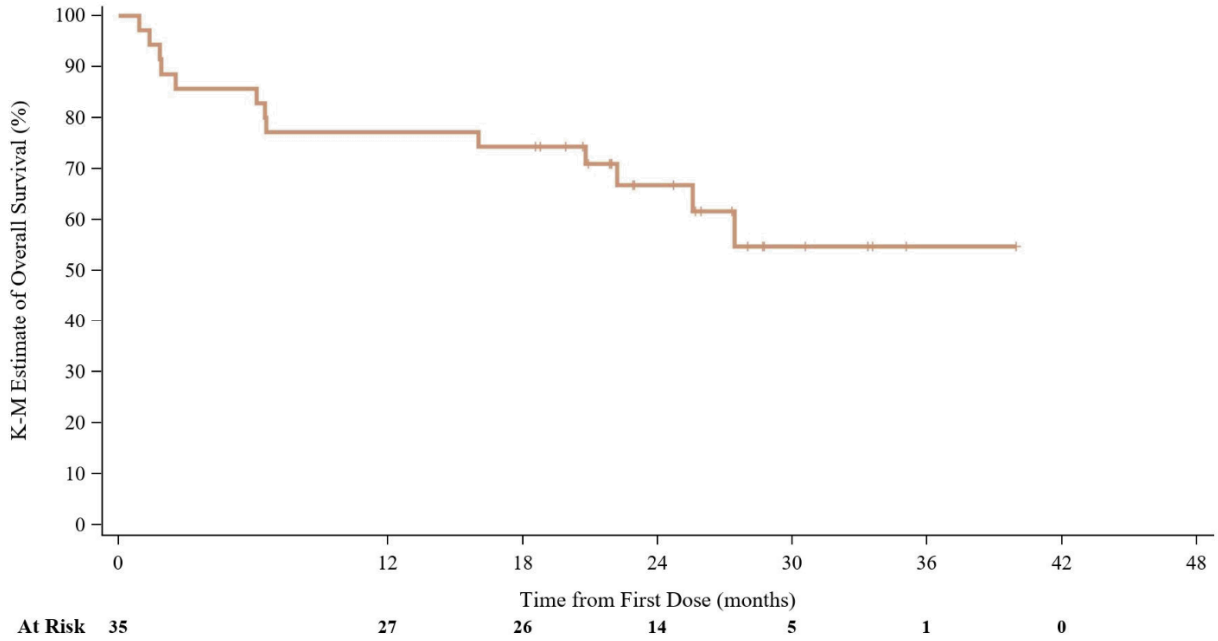
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Figure 14.1.2.1

Figure 3.1.1.2-5: **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 3.1.1.2-6: **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 3.1.1.2-2: 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; NSCLC = non-small cell lung cancer; 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

3.1.1.2.1 医師による評価（EXP-5）

第 2 相パートの EXP-5 の有効性解析対象 35 例における ORR（医師評価）は、57.1%（95% CI：39.4、73.7）であった。DOR の中央値は未達（範囲：1.9～31.4 ヵ月）であった（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.2.1.3）。また、PFS の中央値は未達（95% CI：6.6、NE）であった（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.5.1.3）。医師による抗腫瘍効果の評価は、BICR 評価とおおむね一致していた。

3.1.1.3 部分集団における結果（EXP-5）

第 2 相パートの EXP-5 における Table 1.1.3.5-1 に示す人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団解析結果（BICR 評価）は、M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.1.2.3、Table 14.2.1.3.3、Table 14.2.1.4.3、Table 14.2.1.5.3、Table 14.2.1.6.3 及び

Table 14.2.1.7.3（以上、ORR、DOR、TTR、CBR）、並びに Table 14.2.4.2.3、Table 14.2.4.3.3、Table 14.2.4.4.3、Table 14.2.4.5.3、Table 14.2.4.6.3 及び Table 14.2.4.7.3（以上 PFS）に示した。同様に、OS の部分集団解析結果を Table 14.2.7.2.3、Table 14.2.7.3.3、Table 14.2.7.4.3、Table 14.2.7.5.3、Table 14.2.7.6.3 及び Table 14.2.7.7.3 に示した。

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。

3.1.1.3.1 脳転移が認められた被験者での有効性（EXP-5）

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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.1.7.3）。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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.4.7.3）、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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.7.7.3）。

3.1.2 EXP-6（TRK-TKI 既治療）

3.1.2.1 試験対象集団（EXP-6）

3.1.2.1.1 被験者の内訳（EXP-6）

第 2 相パート EXP-6 の被験者の内訳を Table 3.1.2.1-1 に示す。

第 2 相パート EXP-6 の有効性解析対象 44 例中 6 例（13.6%）が治験薬の投与を継続中で、38 例（86.4%）が投与を中止した。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。

Table 3.1.2.1-1: EXP-6 の被験者の内訳＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞

	EXP-6 (N = 44)
Subjects Dosed, n (%)	44 (100)
Subjects Ongoing Study Treatment, n (%)	6 (13.6)
Subjects Who Discontinued Study Treatment, n (%)	38 (86.4)
Adverse Event	5 (11.4)
Radiographic progression	22 (50.0)
Withdrawal of consent	1 (2.3)
Physician Decision	7 (15.9)
Death	3 (6.8)

	EXP-6 (N = 44)
Subjects Ongoing Long-term Follow Up, n (%)	5 (11.4)
Subjects Who Discontinued the Study, n (%)	33 (75.0)
Death	30 (68.2)
Withdrawal of Consent	2 (4.5)
Lost to Follow-up	1 (2.3)

Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.1.1.5

3.1.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（EXP-6）

第 2 相パート EXP-6 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を Table 3.1.2.1-2 に示す。

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。

Table 3.1.2.1-2: EXP-6 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞

	EXP-6 (N = 44)
Age (years) [a]	
Mean (SD)	53.52 (16.576)
Median	58.00
Min, Max	20.0, 81.0
Age Group, n (%)	
≥ 18 to < 65	28 (63.6)
≥ 65 to < 75	14 (31.8)
≥ 75	2 (4.5)
Sex, n (%)	
Female	22 (50.0)

	EXP-6 (N = 44)
Male	22 (50.0)
Race, n (%)	
Asian	11 (25.0)
Black or African American	1 (2.3)
White	28 (63.6)
Not Reported or Unknown	4 (9.1)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	40 (90.9)
Not Reported or Unknown	4 (9.1)
Region, n (%)	
US	13 (29.5)
Asia	8 (18.2)
Europe	21 (47.7)
Other	2 (4.5)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)	
0	17 (38.6)
1	27 (61.4)
Smoking Status, n (%)	
Never	25 (56.8)
Former	17 (38.6)
Current	2 (4.5)
Tumor Type, n (%)	
NSCLC	13 (29.5)
Salivary Gland Cancer	7 (15.9)
Sarcoma, Soft Tissue	6 (13.6)
Thyroid Cancer	4 (9.1)
Breast Cancer	1 (2.3)
Colorectal Cancer	2 (4.5)
Peripheral Nerve Sheath Tumor	2 (4.5)
Cholangiocarcinoma	2 (4.5)
Glioblastoma	2 (4.5)
Neuroendocrine Tumor	2 (4.5)
Pancreatic Cancer	2 (4.5)
Unknown Primary Cancer	1 (2.3)

	EXP-6 (N = 44)
Histological Classification, n (%)	
Adenocarcinoma	23 (52.3)
Papillary Thyroid Carcinoma	1 (2.3)
Secretory Carcinoma	3 (6.8)
Malignant Peripheral Nerve Sheath Neoplasm	2 (4.5)
Neuroendocrine	2 (4.5)
Spindle Cell Sarcoma	3 (6.8)
Fibrosarcoma	1 (2.3)
Glioblastoma	2 (4.5)
Sarcoma	1 (2.3)
Atypical Carcinoid	1 (2.3)
Cholangiosarcoma	1 (2.3)
Follicular Carcinoma	1 (2.3)
Histiocytic Sarcoma	1 (2.3)
Insular Carcinoma	1 (2.3)
Large Cell Carcinoma	1 (2.3)
Disease Stage at Study Entry, n (%)	
III	1 (2.3)
IV	42 (95.5)
Missing	1 (2.3)
Brain Metastasis by BICR, n (%)	
Yes	10 (22.7)
No	34 (77.3)
Number of Lines Prior Systemic Therapy, n (%)	
Median (Min, Max)	2.0 (1, 5)
0	0
1	11 (25.0)
2	14 (31.8)
≥ 3	19 (43.2)
Prior TKI therapy, n (%)	
TKI	44 (100)
Entrectinib	22 (50.0)
Larotrectinib	21 (47.7)
Other	7 (15.9)

	EXP-6 (N = 44)
Resistance Mutation, n (%)	
Solvent Front	22 (50.0)
Gatekeeper	0
Other	1 (2.3)
Mutation Negative	19 (43.2)
Mutation Status Unknown [b]	2 (4.5)

A baseline value is the last non-missing assessment prior to initial administration of study treatment. Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis Set.

[a] Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
[b] Mutation Status Unknown includes no sample, QC failure, invalid sample/assay type (i.e. tested before the initial TKI).
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.1.3.4 (demographics), Table 14.1.4.4 (baseline disease characterisitcs), Table 14.1.5.4 (prior treatment history)

3.1.2.2 有効性の結果（EXP-6）

2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における、第 2 相パート EXP-6 の主な有効性の結果を Table 3.1.2.2-1 に示す。

第 2 相パート EXP-6 の有効性解析対象集団 44 例における、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 3.1.2.2-1 及び Figure 3.1.2.2-2）。

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 3.1.2.2-4、Figure 3.1.2.2-5 及び Figure 3.1.2.2-6 に、投与期間の Swimmer Plot を Figure 3.1.2.2-3 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 3.1.2.2-2 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、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。

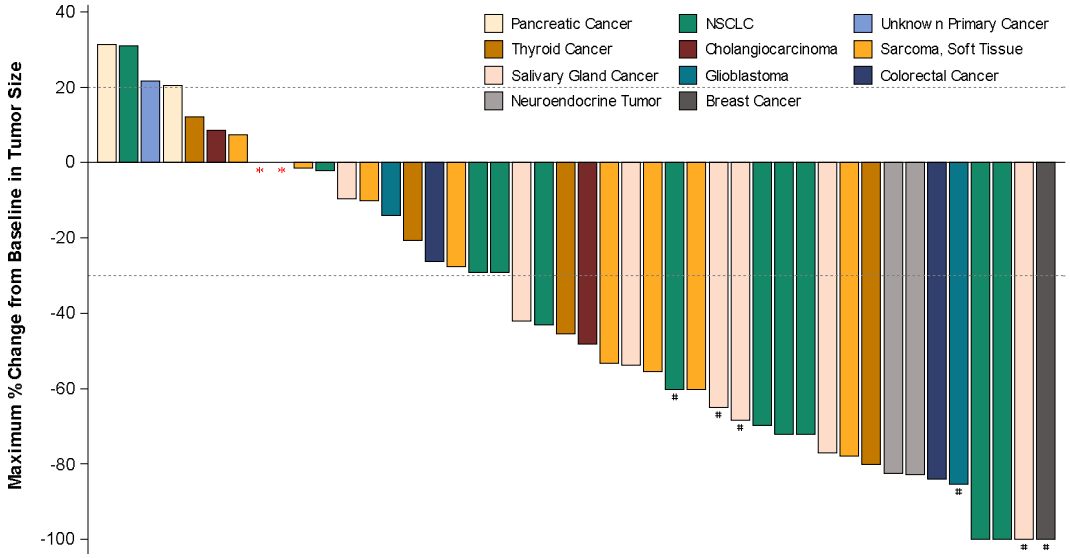
Table 3.1.2.2-1: EXP-6 における主な有効性の結果（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞

Efficacy Endpoint	EXP-6 (N = 44)
BOR, n (%)	
CR	1 (2.3)
PR	22 (50.0)
SD	10 (22.7)
PD	7 (15.9)
NE	4 (9.1)
ORR (CR + PR), n (%)	23 (52.3)
95% CI	36.7, 67.5
CBR (CR + PR + SD), n (%)	33 (75.0)
95% CI	59.7, 86.8
TTR (months)	
Median (Min, Max)	1.87 (1.8, 3.7)
DOR (months)	
Median (95% CI)	9.95 (7.4, 13.0)
Min, Max	1.8, 26.5+
Landmark Analysis of DOR, Survival Probability by KM (95% CI)	
≥ 6 months	69.6 (50.8, 88.4)
≥ 9 months	60.9 (40.9, 80.8)
≥ 12 months	43.5 (23.2, 63.7)
≥ 18 months	22.8 (3.7, 41.9)
≥ 24 months	11.4 (0.0, 29.9)
Follow-up Time for DOR (months)	
Median	23.03

Efficacy Endpoint	EXP-6 (N = 44)
PFS (months)	
Median (95% CI)	7.36 (3.9, 9.7)
Min, Max	0.8, 30.2+
Landmark Analysis of PFS, Survival Probability by KM (95% CI)	
≥ 6 months	54.5 (39.4, 69.7)
≥ 9 months	42.1 (27.0, 57.3)
≥ 12 months	27.3 (13.6, 41.0)
≥ 18 months	17.4 (5.7, 29.0)
≥ 24 months	13.0 (1.6, 24.4)
IC-ORR (%) (n/N, 95% CI)	75.0 (3/4, 19.4, 99.4)
CNS-PFS (months)	
Median (95% CI)	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)	16.79 (9.6, 22.3)
Min, Max	0.8, 43.9+

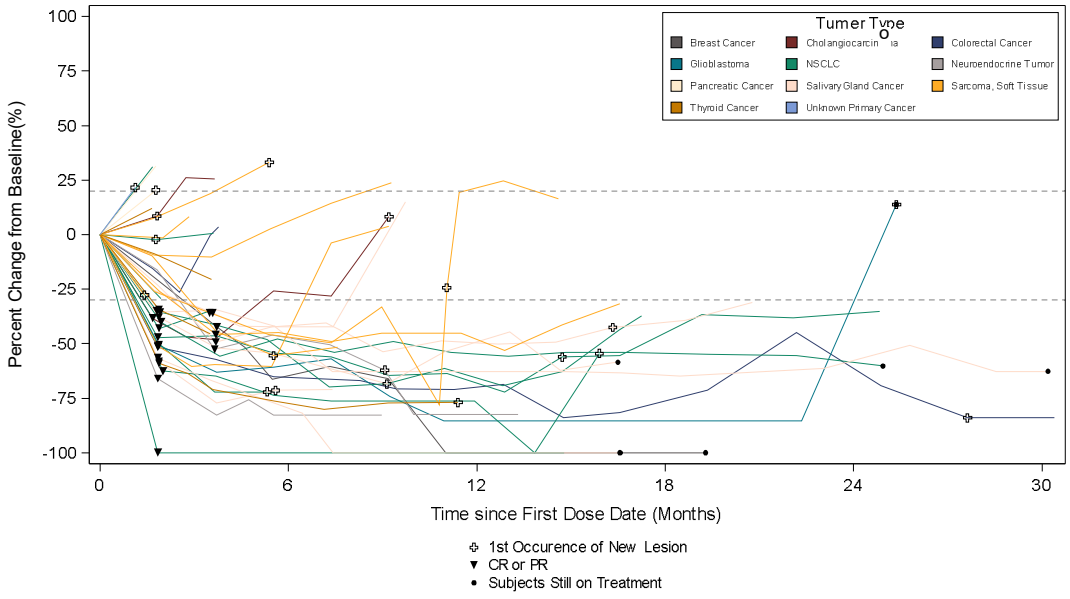
Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CNS-PFS = intracranial PFS; CR = complete response; DOR = duration of response; EXP = expansion cohort; IC-ORR = intracranial objective response rate; KM = Kaplan-Meier; NE = not evaluable; ORR = objective 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, 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.
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.
Source: 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 3.1.2.2-1: **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 -＞**



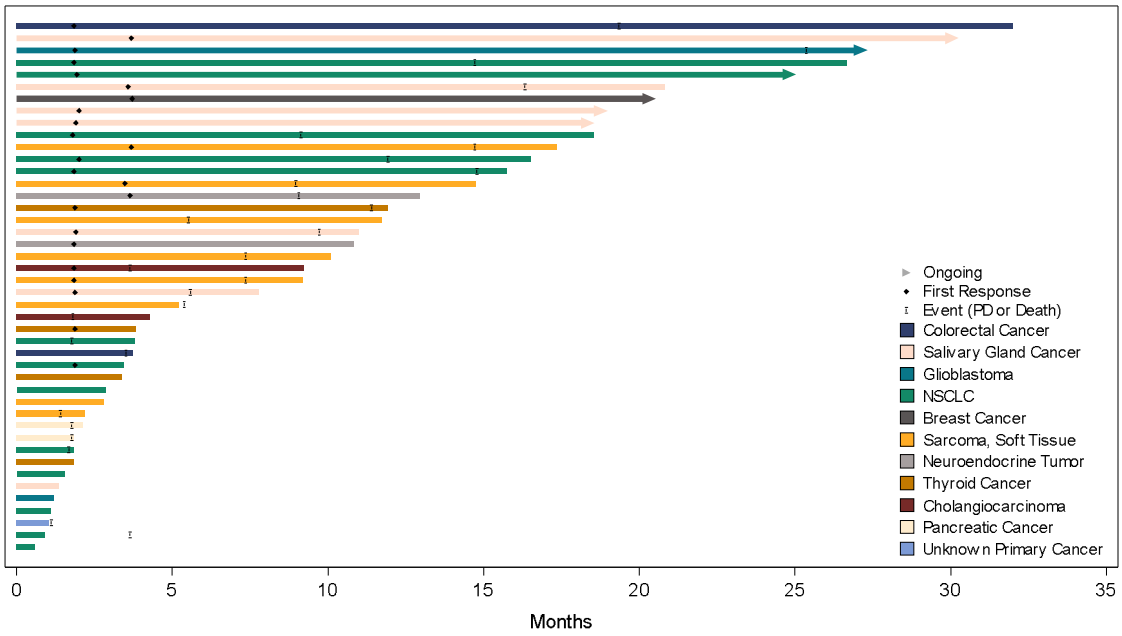
= treatment ongoing
* indicates subjects without evaluable post-baseline tumor size measurement.
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.1.1.1.6.1.n.jAug25

Figure 3.1.2.2-2: **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 -＞**



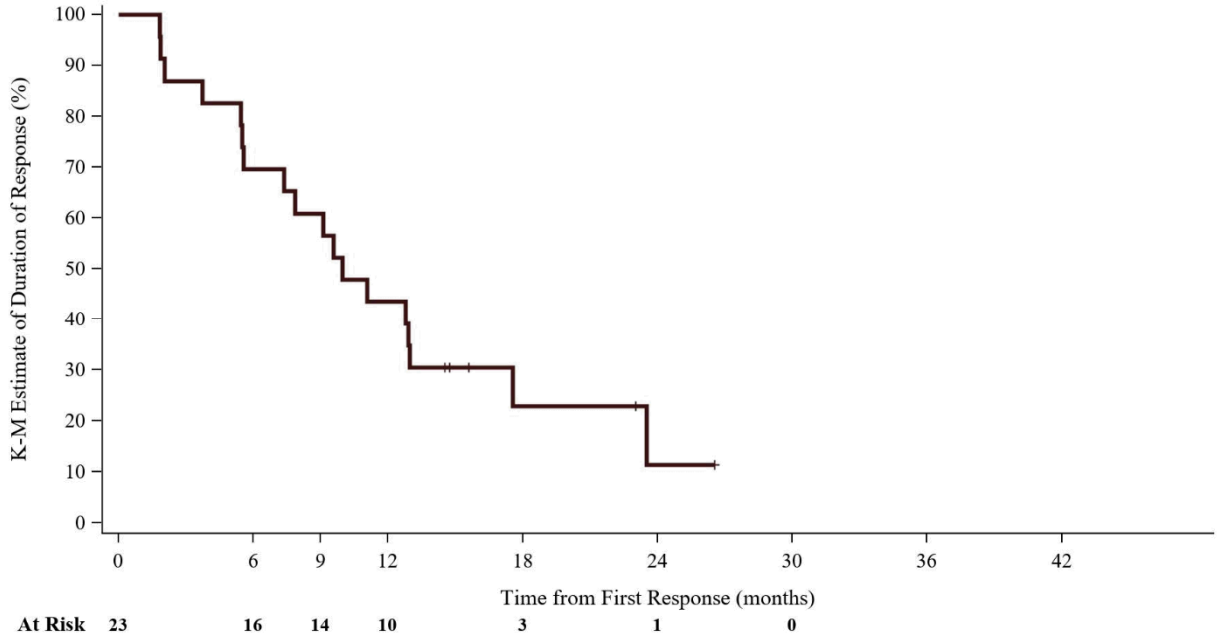
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.2.1.2.1.n.jAug25

Figure 3.1.2.2-3: **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 -＞**



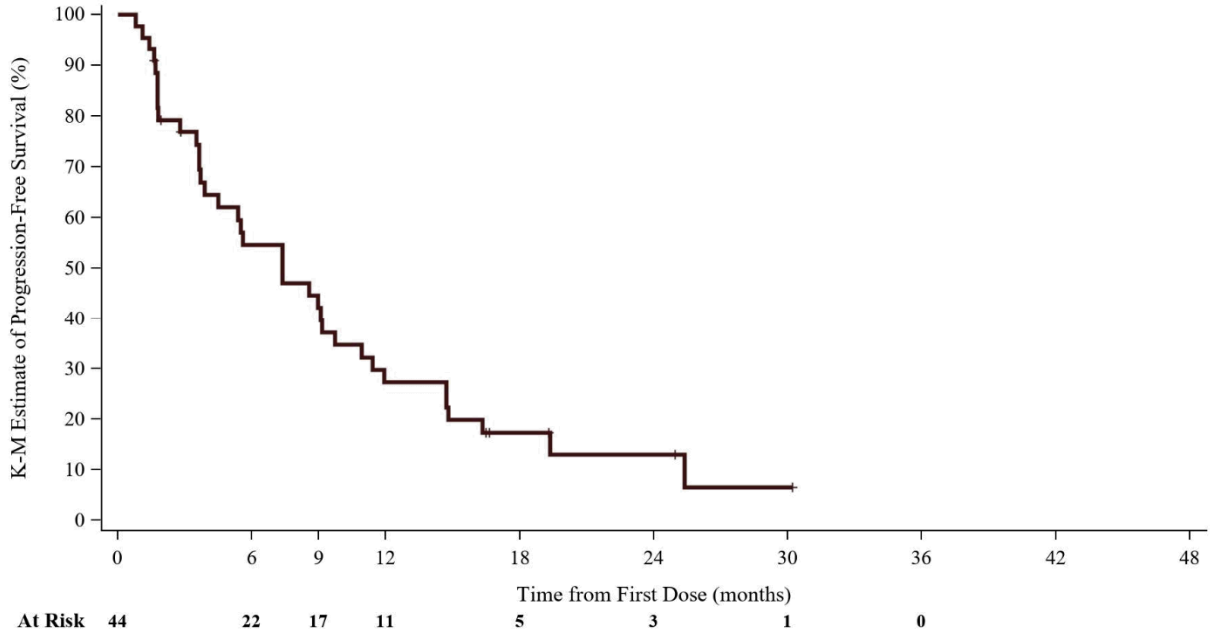
Sarcoma, Soft Tissue includes subjects with Peripheral Nerve Sheath Tumor.
Source: Figure 14.2.1.4.1.n.jAug25

Figure 3.1.2.2-4: **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 -＞**



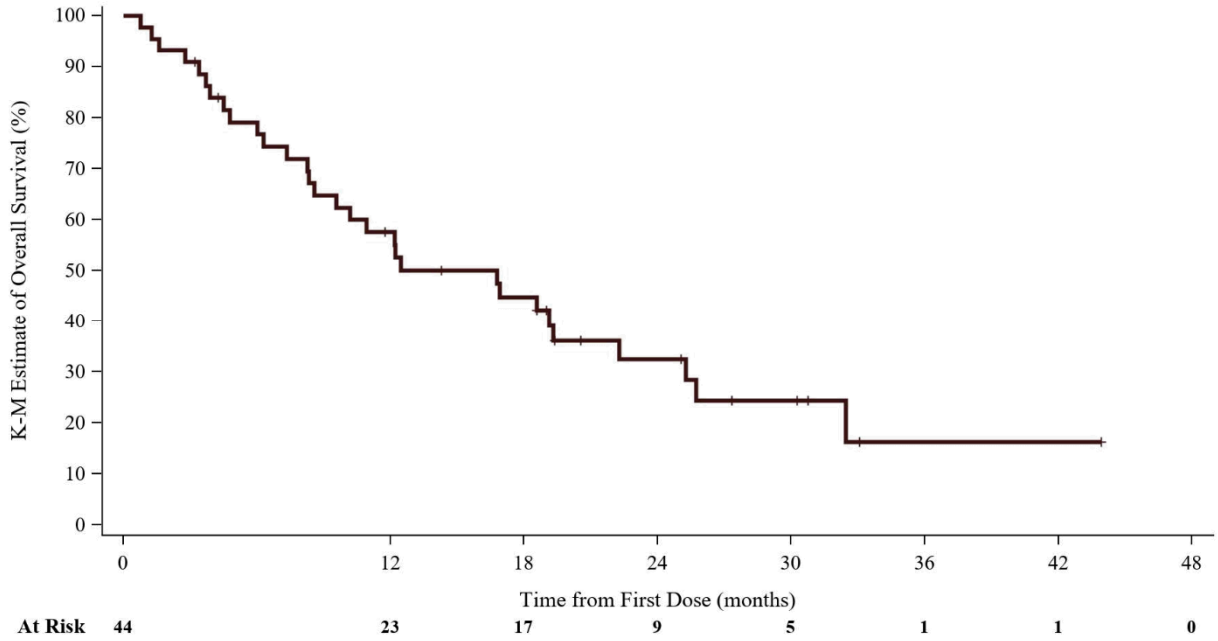
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Figure 14.1.2.1

Figure 3.1.2.2-5: **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 3.1.2.2-6: **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 3.1.2.2-2: 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; NSCLC = non-small cell lung cancer; 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

3.1.2.2.1 医師による評価（EXP-6）

第2相パートのEXP-6の有効性解析対象44例におけるORR（医師評価）は、50.0%（95% CI：34.6、65.4）であった。DORの中央値は7.39ヵ月（95% CI：6.4、17.5）であった（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.2.1.3）。また、PFSの中央値は7.36ヵ月（95% CI：4.6、9.2）であ

った（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.5.1.3）。医師による抗腫瘍効果の評価は、BICR 評価とおおむね一致していた。

3.1.2.3 部分集団における結果（EXP-6）

EXP-6 における Table 1.1.3.5-1 に示す人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別のその他の部分集団解析結果（BICR 評価）は、M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.1.2.3、Table 14.2.1.3.3 、 Table 14.2.1.4.3 、 Table 14.2.1.5.3 、 Table 14.2.1.6.3 、 Table 14.2.1.7.3 及び Table 14.2.1.8.3（以上、ORR、DOR、TTR、CBR）、並びに Table 14.2.4.2.3、Table 14.2.4.3.3、Table 14.2.4.4.3、Table 14.2.4.5.3、Table 14.2.4.6.3、Table 14.2.4.7.3 及び Table 14.2.4.8.3（以上 PFS）に示した。同様に、OS の部分集団解析結果を Table 14.2.7.2.3、Table 14.2.7.3.3、Table 14.2.7.4.3、Table 14.2.7.5.3、Table 14.2.7.6.3、Table 14.2.7.7.3 及び Table 14.2.7.8.3 に示した。

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。

3.1.2.3.1 脳転移が認められた被験者での有効性（EXP-6）

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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.1.7.3）。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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.4.7.3）、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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.7.7.3）。

3.1.2.3.2 前治療の TRK-TKI 別の有効性（EXP-6）

エヌトレクチニブ及びラロトレクチニブによる治療歴のある被験者の有効性の結果概要をそれぞれ Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。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。

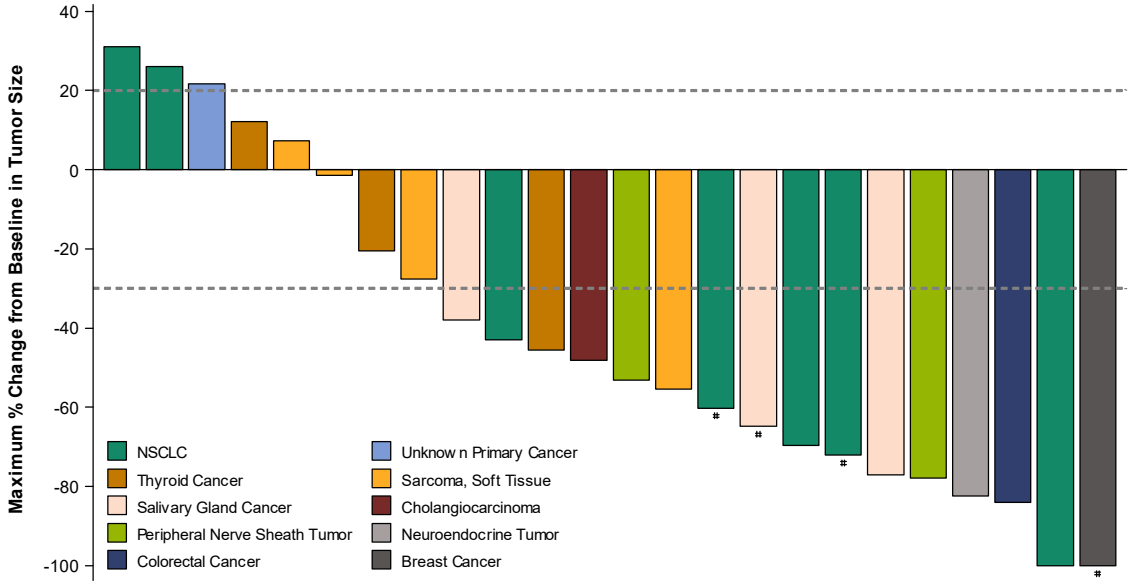
3.1.2.3.3 耐性変異を有する被験者での有効性（EXP-6）

第 2 相パートの EXP-6 に組み入れられた 44 例のうち、22 例にベースライン時に SFM が認められた（Table 3.1.2.1-2）。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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.2.1.8.3）。

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 融合遺伝子陽性の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（M5.3.5.3-1 Pooled Efficacy、Table 14.2.1.8.n）。第 1 相及び第 2 相パートの EXP-6 における、腫瘍径のベースラインからの最大変化率の Waterfall Plot を Figure 3.1.2.3-1 に示す。

Figure 3.1.2.3-1: **EXP-6（SFM 25 例）における腫瘍径のベースラインからの最大変化率の Waterfall Plot（BICR 評価）＜TRIDENT-1 試験（第 1 相及び第 2 相パート）- Efficacy Analysis Set -＞**



Number of patients without post-baseline tumor size measurement: 1
= treatment ongoing
Source: M5.3.5.3-1 Pooled Efficacy, Figure 14.2.2.2.n

3.1.3 患者報告アウトカム

TRIDENT-1 試験の第 2 相パート（データカットオフ日：2023 年 10 月 15 日）で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前にレポトレクチニブの投与を受けた被験者（EXP-5：46 例、EXP-6：65 例）を対象に患者報告アウトカムを評価した。

3.1.3.1 EXP-5

<u>回答率</u>

EXP-5 では、QLQ-C30 のベースライン、Cycle 12、Cycle 15 及び投与終了時の回答率（各評価時期において、少なくとも 1 つのドメインでスコアが得られている被験者数を対象被験者数で除した割合）は、それぞれ 97.8%（45/46 例）、93.1%（27/29 例）、96.6%（28/29 例）及び 85.7%（12/14 例）であった。また、EXP-5 の評価可能率（少なくとも 1 つのドメインでスコアが得られている被験者数を受領したフォーム数で除した割合）は全ての評価時期で 100%であった。

QLQ-C30 の GHS/QOL

EXP-5 では、GHS/QOL スコアの平均値（ベースラインからの変化量）は、Cycle 12 で 69.14（0.96）、Cycle 15 で 66.07（-1.23）であった。

Cycle 12 では、65.4%の被験者で改善又は安定が認められ、26.9%では改善が認められた。Cycle 15 では、51.8%の被験者で改善又は安定が認められ、29.6%では改善が認められた。最良効果については、92.8%の被験者が GHS/QOL の安定又は改善を示した。

TFI 及び TDD の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。GHS/QOL イベントの改善は 32.6%の被験者で報告され、TFI の中央値は未達（95% CI：3.71、NE）であった。GHS/QOL イベントの悪化は 39.1%の被験者で報告され、TDD の中央値は 33.18 ヵ月（95% CI：12.94、NE）であった。大部分の被験者では、注目すべきイベントの悪化は認められず、打ち切り率は高かった。

3.1.3.2 EXP-6

回答率

EXP-6 では、QLQ-C30 のベースライン、Cycle 12、Cycle 15 及び投与終了時の回答率は、それぞれ 98.5%（64/65 例）、92.0%（23/25 例）、88.9%（16/18 例）及び 68.8%（22/32 例）であった。また、EXP-6 の評価可能率は全ての評価時期で 100%であった。

QLQ-C30 の GHS/QOL

EXP-6 では、GHS/QOL スコアの平均値（ベースラインからの変化量）は、Cycle 12 で 74.64（6.88）、Cycle 15 で 74.48（7.29）であった。

Cycle 12 では、78.3%の被験者で改善又は安定が認められ、34.8%では改善が認められた。Cycle 15 では、75.1%の被験者で改善又は安定が認められ、31.3%では改善が認められた。最良効果については、85.0%の被験者が GHS/QOL の安定又は改善を示した。

TFI 及び TDD の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。GHS/QOL イベントの改善は 36.9%の被験者で報告され、TFI の中央値は未達（95% CI：2.66、NE）であった。GHS/QOL イベントの悪化は 35.4%の被験者で報告され、TDD の中央値は 15.64 ヵ月（95% CI：9.56、NE）であった。大部分の被験者では、注目すべきイベントの悪化は認められず、打ち切り率は高かった。

3.1.4 日本人集団での有効性

3.1.4.1 日本人被験者

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（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。

3.1.4.2 日本人被験者での有効性

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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Listing 16.2.6.1 及び Listing 16.2.6.4）。

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）は 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。

3.2 CARE 試験

本項では、2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における CARE 試験の第 1 相パート及び第 2 相パートの NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の結果を示す。なお、当該カットオフデータに基づく解析結果は予備的である。CARE 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。本試験には日本人被験者は組み入れられていない。

3.2.1 被験者の内訳

2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における、CARE 試験の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者の内訳を Table 3.2.1-1 に示す。

合計 19 例がレポトレクチニブの投与を 1 回以上受け、7 例（36.8%）が投与継続中であった。治験薬投与中止の理由は、疾患進行が 7 例（36.8%）、死亡及び医師の判断が各 2 例（10.5%）、被験者の同意撤回が 1 例（5.3%）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。

Table 3.2.1-1: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者における被験者の内訳＜CARE 試験 - Full Analysis Set -＞

	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N = 19)
Full Analysis Set [a]	19 (100)
NTRK Efficacy Evaluable [b]	6 (31.6)
Modified NTRK Efficacy Evaluable Set [c]	13 (68.4)
Exploratory NTRK Efficacy Evaluable Set [d]	15 (78.9)
Subjects Ongoing Study Treatment, n (%)	7 (36.8)

	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N = 19)
Subjects Who Discontinued Study Treatment, n (%)	12 (63.2)
Reasons for Treatment Discontinuation, n (%)	
Death	2 (10.5)
Radiographic Progression	7 (36.8)
Withdrawal of Consent	1 (5.3)
Physician Decision	2 (10.5)
Subjects Ongoing Long-term Follow Up, n (%)	1 (5.3)
Subjects Who Discontinued the Study, n (%)	11 (57.9)
Reasons for Study Discontinuation, n (%)	
Death	10 (52.6)
Lost to Follow-up	1 (5.3)
Overall Duration of Follow-up (months) [e]	
Median	17.22
Min, Max	1.6, 42.9

NTRK summary pools subjects with an NTRK1-NTRK3 genetic alteration. Percentages are based on the number of enrolled subjects.

[a] Full Analysis Set includes all subjects enrolled and have received at least one dose of study treatment.
[b] 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 at least one post baseline assessment and first dose date prior to [redacted], 20[redacted].
[c] Modified 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 at least one post baseline assessment and first dose date prior to [redacted], 20[redacted].
[d] Exploratory 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 at least one post baseline assessment and first dose date prior to [redacted], 20[redacted].
[e] Overall Duration of Follow-up is calculated as time from first dose of study drug to data cutoff date for all subjects regardless of disposition.

Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.1.1.2.c

3.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

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 NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者 19 例の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性をそれぞれ Table 3.2.2-1 及び Table 3.2.2-2 に示す。また、年齢グループ（12 歳未満、12 歳以上）別の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性をそれぞれ M2.7.4、Appendix 2 及び M2.7.4、Appendix 3 に示した。

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%）ではベースライン時に脳転移が確認された。

Table 3.2.2-1: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者における人口統計学的特性＜CARE 試験 - Full Analysis Set -＞

	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N = 19)
Age (years) [a]	
Mean	9.3
Standard Deviation	6.33
Median	7.0
Min, Max	1, 24
Age Group, n (%)	
Newborn: 0 to 28 days	0
Infant and Toddler: > 28 days to < 2 years	2 (10.5)
Child: 2 years to < 12 years	9 (47.4)
Adolescent: 12 to < 18 years	7 (36.8)
Adult: 18 to 25 years	1 (5.3)
Sex, n (%)	
Female	10 (52.6)
Male	9 (47.4)
Race, n (%)	
Not Allowed by Local Law	0
American Indian or Alaskan Native	0
Asian	3 (15.8)
Black or African American	1 (5.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	15 (78.9)
Multiple	0
Missing	0
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	6 (31.6)

	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N = 19)
Not Hispanic or Latino	13 (68.4)
Missing	0
Baseline Karnofsky Performance Status, n (%)	
100	1 (5.3)
90	0
80	1 (5.3)
70	0
Baseline Lansky Performance Status, n (%)	
100	5 (26.3)
90	5 (26.3)
80	5 (26.3)
70	2 (10.5)
60	0
Baseline Height (cm)	
n	19
Mean	133.42
Standard Deviation	34.080
Median	135.00
Min, Max	78.0, 188.2
Baseline Weight (kg)	
n	19
Mean	39.59
Standard Deviation	23.595
Median	40.10
Min, Max	11.1, 86.7
Baseline Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)	
n	19
Mean	20.13
Standard Deviation	5.036
Median	19.40
Min, Max	13.4, 34.2

NTRK summary pools subjects with an NTRK1-NTRK3 genetic alteration. A baseline value is the last non-missing assessment prior to initial administration of study treatment. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.

For Karnofsky Performance Status Scale, the numeric scores refer to the following: 100 = Normal; 90 = Minor signs; 80 = Normal with effort; 70 = Cares for self; 60 = Occasional assistance; 50 = Considerable assistance; 40 = Disabled; 30 = Severely disabled; 20 = Very sick; 10 = Moribund.
For Lansky Performance Score, the numeric scores refer to the following: 100 = Fully active, normal; 90 = Minor restrictions in strenuous physical activity; 80 = Active, but tired more quickly; 70 = Greater restriction of plan and less time spent in play activity; 60 = Up and around, but active play minimal; keeps busy by being involved in quieter activities; 50 = Lying around much of the day, but gets dressed; no active playing, participates in all quiet play and activities; 40 = Mainly in bed; participates in quiet activities; 30 = Bed bound; needing assistance even for quiet play; 20 = Sleeping often; play entirely limited to very passive activities; 10 = Doesn't play; doesn't get out of bed.

[a] Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.1.3.1.c

Table 3.2.2-2: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者におけるベースラインの疾患特性 ＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=19)
Type of Cancer, n (%)	
CNS Tumor	9 (47.4)
Sarcoma, Soft Tissue	8 (42.1)
Kidney Cancer	1 (5.3)
Head and Neck Cancer	1 (5.3)
Histological Classification, n (%)	
Glioblastoma	2 (10.5)
Infantile Sarcoma	4 (21.1)
Glioneuronal Tumor	2 (10.5)
Infant-Type Hemispheric Glioma	2 (10.5)
Spindle Cell Sarcoma	2 (10.5)
Anaplastic Ependymoma	1 (5.3)
Anaplastic Pleomorphic Xanthoastrocytoma	1 (5.3)
Congenital Mesoblastic Nephroma	1 (5.3)
Desmoplastic Infantile Ganglioglioma	1 (5.3)
Ewing Sarcoma	1 (5.3)
Mesenchymal Tumor	1 (5.3)
Retroperitoneal Tumor	1 (5.3)
Brain Metastasis, n (%)	
Yes	2 (10.5)
No	17 (89.5)
Stage/Grade at Study Entry, n (%)	
I	2 (10.5)
II	2 (10.5)

	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=19)
III	6 (31.6)
IIIb	0
IV	9 (47.4)
Missing	0
Number of Lines Prior Systemic Therapy, n (%)	
Median (Min, Max)	2.0 (0, 10)
0	1 (5.3)
1	7 (36.8)
2	6 (31.6)
≥ 3	5 (26.3)
Number of Lines Prior TKI Therapy, n (%)	
Median (Min, Max)	1.0 (0, 2)
0	6 (31.6)
1	11 (57.9)
2	2 (10.5)
≥ 3	0

NTRK summary pools subjects with an NTRK1-NTRK3 genetic alteration. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set. Central nervous system (CNS) tumor comprises of the following histological types: glioblastoma (N=5), Infant-Type Hemispheric Glioma (N=3), Glioneuronal Tumor (N=3), Low-grade Glioma (N=2), Anaplastic ependymoma (N=1), Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma (N=1) and Desmoplastic infantile ganglioglioma (N=1). Soft tissue sarcoma comprises of the following histological types: Inflammatory myofibroblastic tumor (N=5), Infantile Sarcoma (N=4), Spindle Cell Sarcoma (N=2), Ewing Sarcoma (N=1) and Retroperitoneal Tumor (N=1). Kidney cancer comprises of the following histological types: Congenital mesoblastic nephroma (N=1) and Nephroblastoma (N=1). Neuroblastoma comprises of the following subtypes: Ganglioneuroblastoma (N=1), Neuroblastoma (N=1).

Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.1.4.1.c, Table 14.1.5.1.c

3.2.3 有効性の結果

2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における有効性の結果を本項に示す。主要な有効性の解析対象である 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別及び年齢グループ別の主な有効性の結果をそれぞれ Table 3.2.3-1 及び Table 3.2.3-2 に示す。また、modified 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別の主な有効性の結果を Table 3.2.3-3 に示す。さらに、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 3.2.3-4 及び Table 3.2.3-5 に示す。Exploratory NTRK 有効性評価可能集団における有効性の結果は、M5 に示した（M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024）。

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（CNS 腫瘍 3 例、固形腫瘍 2 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（CNS 腫瘍 3 例、固形腫瘍 5 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 3.2.3-1: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者の主な有効性の結果（BICR 評価）
＜CARE 試験- NTRK Efficacy Evaluable Set -＞

	TKI-Naive (N = 2)	TKI-Pretreated (N = 4)
Best Overall Response, n (%)		
CR	1 (50.0)	0
PR	0	1 (25.0)
SD	0	0
PD	1 (50.0)	3 (75.0)
NE	0	0
ORR (CR + PR), n (%)	1 (50.0)	1 (25.0)
(95% CI)	1.3, 98.7	0.6, 80.6
Duration of Response (months)		
Events, n (%)	0	1 (100.0)
Censored, n (%)	1 (100.0)	0
Min, Max	7.6+, 7.6+	9.2, 9.2

Abbreviations: CR = complete response; NE = not evaluable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
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 at least one post baseline assessment 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 14.2.1.1.1.c

Table 3.2.3-2: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者の年齢グループ別の主な有効性の結果（BICR 評価）＜CARE 試験- NTRK Efficacy Evaluable Set -＞

	TKI-Naive		TKI-Pretreated	
	< 12 Years (N = 0)	>= 12 Years (N = 2)	< 12 Years (N = 4)	>= 12 Years (N=0)
Best Overall Response, n (%)				
CR	0	1 (50.0)	0	0
PR	0	0	1 (25.0)	0
SD	0	0	0	0
PD	0	1 (50.0)	3 (75.0)	0
NE	0	0	0	0
ORR (CR + PR), n (%)	NA	1 (50.0)	1 (25.0)	NA
(95% CI)	NA	1.3, 98.7	0.6, 80.6	NA
Duration of Response (months)				
Events, n (%)	NA	0	1 (100.0)	NA
Censored, n (%)	NA	1 (100.0)	0	NA
Min, Max	NA	7.6+, 7.6+	9.2, 9.2	NA

Abbreviations: CR = complete response; NA = not applicable; NE = not evaluable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
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 at least one post baseline assessment 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 14.2.1.1.3.c

Table 3.2.3-3: NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者の主な有効性の結果（BICR 評価）＜CARE 試験- modified NTRK Efficacy Evaluable Set -＞

	TKI-Naive (N = 5)	TKI-Pretreated (N = 8)
Best Overall Response, n (%)		
CR	1 (20.0)	0
PR	2 (40.0)	2 (25.0)

	TKI-Naive (N = 5)	TKI-Pretreated (N = 8)
SD	0	3 (37.5)
PD	2 (40.0)	3 (37.5)
NE	0	0
ORR (CR + PR), n (%)	3 (60.0)	2 (25.0)
(95% CI)	14.7, 94.7	3.2, 65.1
Duration of Response (months)		
Events, n (%)	0	1 (50.0)
Censored, n (%)	3 (100.0)	1 (50.0)
Min, Max	7.6+, 14.8+	9.2, 9.3+

Abbreviations: CR = complete response; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; NE = not evaluable.
Modified 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 at least one post baseline assessment 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 Modified 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.c

Table 3.2.3-4: 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 3.2.3-5: 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.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.2.1.1.4.1.1.c

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 臨床試験での用法・用量の設定根拠

4.1.1 TRIDENT-1 試験の用法・用量の設定根拠

TRIDENT-1 試験における RP2D の設定根拠は、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レポトレクチニブの製造販売承認申請書 M2.7.3、4.1 項（eCTD 受付番号：351004001）に示した。

4.1.2 CARE 試験の用法・用量の設定根拠

CARE 試験の RP2D の設定根拠は 1.2.2 項に示した。

20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で入手可能であった 10 例の安全性データから、忍容性は良好であり、安全性プロファイルは 12 歳以上の小児患者と成人患者で同様であることが示された。また、当該 10 例にレポトレクチニブ 160 mg AED を投与したときの定常状態の PK 曝露量（AUC_{0-24}）は、TRIDENT-1 試験で成人患者にレポトレクチニブ 160 mg を投与したときの PK 曝露量と同程度であったことから、12 歳以上の小児患者において PK に基づく用量調整は不要と考えられた。

CARE 試験の用法・用量の設定根拠の詳細は、CARE 試験の治験実施計画書 2.8 項（M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024、Protocol Global Version [redacted]）を参照のこと。

4.2 本承認申請における推奨用法・用量の設定根拠

4.2.1 NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を有する成人患者における用法・用量の設定根拠

本承認申請の推奨用法・用量は、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌におけるレポトレクチニブの有効性及び安全性を検討した TRIDENT-1 試験、PPK 及び E-R 解析の結果より妥当であると判断した。

3.1 項に示したとおり、TRK-TKI 未治療及び TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌に対して高い ORR 及び持続的な抗腫瘍効果が示された。さらに、脳転移や耐性変異を有する被験者に対しても臨床的に意味のあるベネフィットが示された。また、レポトレクチニブを投与した被験者で報告された有害事象はおおむね管理可能であり、レポトレクチニブは忍容可能な安全性プロファイルを示した（M2.7.4、2 項）。

日本人被験者では、得られたデータに限りがあるものの一定の有効性が示され（3.1.4.2 項）、安全性も全体集団と大きな違いはなかった（M2.7.4、5.2 項）。

レポトレクチニブの PK は、一次吸収、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（M2.7.2、3.2.1 項）。PK シミュレーションでは、レポトレクチニブ 160 mg を QD 投与したときの定常状態の AUC が、CYP3A4 の自己誘導により初回投与時の約 1/2 に減少することが示された（eCTD 受付番号：351004001）。CYP3A4 の自己誘導による曝露量の低下を補い、治療期間を通してレポトレクチニブの効果的な曝露量を維持するため、160 mg の QD 投与 14 日後に BID 投与に増量する用法・用量が推奨される。また、最もよく見られた TEAE である浮動性めまいは、おおむね投与後最初の 14 日間で発現した。14 日で増量を実施することにより、浮動性めまい等の中枢神経系関連の有害事象の管理が可能となる。

E-R 解析の結果、曝露量は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の OR 達成確率及び PFS に対する統計的に有意な共変量ではないことが示されたものの、曝露量の増加に伴い PFS が延長する傾向が認められた。PFS の累積確率は高用量ほど高く、160 mg QD/BID では 160 mg QD より高かった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の用量－有効性の関係は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC と同様であった（M2.7.2、1.4 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（M2.7.2、3.4.1 項）。

以上より、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を有する成人患者に対するレポトレクチニブの用法・用量（案）として、レポトレクチニブ 160 mg QD で 14 日間投与後、160 mg BID で投与（患者の状態により適宜減量）することが推奨される。

4.2.2 NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を有する小児患者における用法・用量の設定根拠

本承認申請の 4 歳以上の小児に対する推奨用法・用量は、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌におけるレポトレクチニブの有効性及び安全性を検討した CARE 試験及び PPK 解析の結果より妥当であると判断した。

3.2.3 項に示したとおり、CARE 試験に組み入れられた小児被験者では、TRIDENT-1 試験の成人被験者と同様の臨床的ベネフィットが認められた。また、レポトレクチニブを投与した被験者で報告された有害事象はおおむね管理可能であり、レポトレクチニブは忍容可能な安全性プロファイルを示した（M2.7.4、2 項）。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌被験者（19 例）の安全性プロファイルは、他の遺伝子変異を有する被験者（19 例）の安全性プロファイルと同様であった。レポトレクチニブを投与された NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の小児被験者数は限られていたものの、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された成人被験者とおおむね同様であった（M2.7.4、2.1 項）。

CARE 試験で 160 mg AED QD を投与したときの 12 歳未満及び 12 歳以上の小児被験者におけるレポトレクチニブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は、TRIDENT-1 試験の第 1 相パートにて成人固形癌患者に 160 mg QD を投与したとき、並びに Lead-in コホートにて日本人及び中国人に 160 mg QD/BID を投与したときと同程度であった（M2.7.2、3.1.1 項）。

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 $AUC_{0\text{-}24}$）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、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を有する 4 歳以上の小児患者に対するレポトレクチニブの用法・用量（案）として、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 で投与（患者の状態により適宜減量）することが推奨される。

5 効果の持続、耐薬性

2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点で、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられた NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者 135 例中 58 例（43.0%）が治験薬の投与を継続中で、77 例（57.0%）が投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 41 例（30.4%）、次いで医師の判断が 16 例（11.9%）であった（M2.7.6、5.1.12.1 項）。コホート別では、疾患進行による治験薬の投与中止が EXP-5 及び EXP-6 でそれぞれ 6 例（17.1%）及び 22 例（50.0%）で、有害事象による投与中止はそれぞれ 5 例（14.3%）及び 5 例（11.4%）であった（3.1.1.1.1 項及び 3.1.2.1.1 項）。

第 1 相パートと第 2 相パートの統合解析の EXP-5 及び EXP-6 における投与期間の中央値は、それぞれ 19.06 ヵ月（範囲：0.1～51.2 ヵ月）及び 6.80 ヵ月（範囲：0.6～32.0 ヵ月）であり、レポトレクチニブは長期投与が可能であることが示唆された（M5.3.5.3-1 Pooled Efficacy、Table 14.1.6.2.n）。

レポトレクチニブ投与後の最初の腫瘍評価からのフォローアップ期間が 16 ヵ月以上（2023 年 10 月 15 日データカットオフ）の時点では、EXP-5 の 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（Table 3.1.1.2-1）。また、EXP-6 の 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（Table 3.1.2.2-1）。これらのデータから、レポトレクチニブの持続的な効果が示された。

また、単群試験であるため解釈は限定的であるが、副次評価項目である PFS 及び OS でもレポトレクチニブの有効性を裏付ける持続が認められた。

6 付録

Table 6-1: EXP-6 におけるエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者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 -＞

	EXP-6 (N = 22)
BOR, n (%)	
CR	0
PR	12 (54.5)
SD	4 (18.2)
PD	5 (22.7)
NE	1 (4.5)
ORR (CR + PR), n (%)	12 (54.5)
95% CI	32.2, 75.6
CBR (CR + PR + SD), n (%)	16 (72.7)
95% CI	49.8, 89.3
TTR (months)	
Median (Min, Max)	1.92 (1.8, 3.7)
DOR (months)	
Median (95% CI)	12.85 (7.9, 17.5)
Min, Max	2.0, 26.5+
Landmark Analysis of DOR, Survival Probability by KM (95% CI)	
≥ 6 Months	83.3 (62.2, 100.0)
≥ 9 Months	66.7 (40.0, 93.3)
≥ 12 Months	58.3 (30.4, 86.2)
≥ 18 Months	22.2 (0.0, 47.4)
≥ 24 Months	22.2 (0.0, 47.4)
Follow-up Time (months)	
Median (Min, Max)	23.03 (2.0, 26.5+)

Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; TTR = time to response; + = 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 and CBR are based on the Clopper-Pearson Exact method. Survival probabilities by KM will be calculated using the Greenwood variance estimate. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.2.1.9.3

Table 6-2: **EXP-6 におけるラロトレクチニブによる治療歴のある被験者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 -＞**

	EXP-6 (N = 21)
BOR, n (%)	
CR	1 (4.8)
PR	9 (42.9)
SD	6 (28.6)
PD	2 (9.5)
NE	3 (14.3)
ORR (CR + PR), n (%)	10 (47.6)
95% CI	25.7, 70.2
CBR (CR + PR + SD), n (%)	16 (76.2)
95% CI	52.8, 91.8
TTR (months)	
Median (Min, Max)	1.89 (1.8, 3.7)
DOR (months)	
Median (95% CI)	5.54 (3.7, NE)
Min, Max	1.8, 23.5
Landmark Analysis of DOR, Survival Probability by KM (95% CI)	
≥ 6 Months	40.0 (9.6, 70.4)
≥ 9 Months	40.0 (9.6, 70.4)
≥ 12 Months	30.0 (1.6, 58.4)
≥ 18 Months	30.0 (1.6, 58.4)
≥ 24 Months	NE
Follow-up Time (months)	
Median (Min, Max)	15.61 (1.8, 23.5)

Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; TTR = time to response; + = 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 and CBR are based on the Clopper-Pearson Exact method. Survival probabilities by KM will be calculated using the Greenwood variance estimate. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.2.1.9.4

7 参考文献

なし

Table of Contents

1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 9
1.1.2 安全性の評価方法 13
1.2 全般的な曝露状況 14
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
1.3.1 人口統計学的特性 17
1.3.2 ベースラインの疾患特性 21
1.3.3 前治療歴 26
2 有害事象 29
2.1 有害事象の解析 29
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 32
2.1.2 死亡 39
2.1.3 その他の重篤な有害事象 41
2.1.4 その他の重要な有害事象 45
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 50
2.2 個別有害事象の文章による説明 64
3 臨床検査値の評価 65
3.1 血液学的検査及び凝固検査 66
3.2 血液生化学的検査 67
3.2.1 肝機能検査値異常 68
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 69
4.1 バイタルサイン 69
4.2 身体的所見 69
4.3 安全性に関連する他の観察項目 70
4.3.1 心電図 70
4.3.2 左室駆出率 71
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 72
5.1 内因性要因・外因性要因 72
5.1.1 TRIDENT-1 試験（第 2 相パート） 72
5.2 日本人部分集団 76
5.2.1 TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）における日本人集団の安全性 76
5.3 薬物相互作用 81
5.4 妊娠及び授乳時の使用 81
5.4.1 妊娠 81
5.4.2 授乳婦 82
5.5 過量投与 82

5.6 薬物乱用 82
5.7 離脱症状及び反跳現象 82
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 82
6 市販後データ 82
7 付録 83
8 参考文献 93

List of Tables

Table 1.1.1-1: レポトレクチニブの安全性評価に用いた臨床試験一覧 11
Table 1.2-1: 曝露状況＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 14
Table 1.2-2: 曝露状況＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 16
Table 1.3.1-1: 人口統計学的特性＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 17
Table 1.3.1-2: 人口統計学的特性＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 19
Table 1.3.2-1: ベースラインの疾患特性＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート） - Full Analysis Set -＞ 21
Table 1.3.2-2: ベースラインの疾患特性＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 23
Table 1.3.3-1: 前治療歴の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 26
Table 1.3.3-2: 前治療歴の概要＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 28
Table 2.1-1: 安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 29
Table 2.1-2: 安全性の概要＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 31
Table 2.1.1.1-1: 全体集団で 10%以上の被験者に認められた TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 32
Table 2.1.1.1-2: 全体集団で 10%以上の被験者に認められた TEAE＜CARE 試験 - Full Analysis Set -＞ 34
Table 2.1.1.2-1: 全体集団で 2%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の TEAE ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 37
Table 2.1.1.2-2: 全体集団で 2 例以上の被験者に認められた Grade 3 以上の TEAE ＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 38
Table 2.1.2-1: 死亡に至った TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート） - Full Analysis Set -＞ 39
Table 2.1.2-2: 死亡に至った TEAE＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 41
Table 2.1.3-1: 全体集団で 2 例以上の被験者に認められた重篤な TEAE ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 42
Table 2.1.3-2: 全体集団で 2 例以上の被験者に認められた重篤な TEAE ＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 44

Table 2.1.4.1-1: 全体集団で 2 例以上の被験者に認められた投与中止に至った TEAE ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 45

Table 2.1.4.1-2: 投与中止に至った TEAE＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 46

Table 2.1.4.2-1: 全体集団で 1%以上の被験者に認められた休薬又は減量に至った TEAE ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 47

Table 2.1.4.2-2: 休薬又は減量に至った TEAE＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 49

Table 2.1.5.1-1: 特に注目すべき有害事象の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート） - Full Analysis Set -＞ 51

Table 2.1.5.1-2: 全体集団において PT 別で 2 例以上の被験者に認められた特に注目すべき有害事象＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set - ＞ 55

Table 2.1.5.1-3: 医学的概念別の特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日） ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 58

Table 2.1.5.1-4: 特に注目すべき有害事象＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 61

Table 2.1.5.1-5: 医学的概念別の特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日） ＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 63

Table 3.1-1: 血液学的検査及び凝固検査の結果：ベースライン後の重症度が Grade 3 以上 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set - ＞ 66

Table 3.2-1: 血液生化学検査の結果：ベースライン後の重症度が Grade 3 以上 ＜ TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 67

Table 4.3.1-1: QTcF 間隔（中央判定）の臨床的に注目すべき変化 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 70

Table 5.1.1-1: 全体集団（462 例）におけるサブグループ別（年齢グループ別、性別）の TEAE の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 73

Table 5.1.1-2: 全体集団（462 例）におけるサブグループ別（人種別、脳転移の有無別）の TEAE の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 74

Table 5.1.1-3: 全体集団（462 例）における地域別の TEAE の概要 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞ 75

Table 5.2.1.2-1: 日本人被験者の安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＜ - Full Analysis Set - Japan Subset -＞ 77

Table 5.2.1.2-2: 日本人被験者全体で 2 例以上に認められた TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set - Japan Subset -＞ 78

Table 5.2.1.2-3: 日本人被験者に認められた Grade 3 以上の TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set - Japan Subset -＞ 80

List of Appendices

APPENDIX 1 特に注目すべき有害事象の定義 83

APPENDIX 2 年齢グループ別（12 歳未満／12 歳以上）の人口統計学的特性＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 85

APPENDIX 3 年齢グループ別（12 歳未満／12 歳以上）のベースラインの疾患特性＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 88

APPENDIX 4 年齢グループ別（12 歳未満／12 歳以上）の安全性の概要＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞ 91

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AE	adverse event	有害事象
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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定
BID	twice a day	1 日 2 回
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
HLT	High Level Term	高位用語
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QD	once a day	1 日 1 回
QT	ECG interval measured from the onset of the QRS complex to the end of the T wave	QRS 群の発現から T 波終了までの心電図間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia の方法で補正した QT 間隔

略号	英語	日本語
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
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SOC	System Organ Class	器官別大分類
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
TRAE	treatment-related adverse event	治験薬と関連のある有害事象
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、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。

TRIDENT-1 試験は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者における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、多施設共同、反復投与試験である。本試験は第 1 相（用量漸増）と第 2 相の 2 つのパートで構成され、第 2 相パートでは 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を対象として、第 1 相パートで決定した RP2D 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した。

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 及び抗腫瘍効果を検討する、非盲検、単群、多施設共同、複数コホート試験である。本試験は第 1 相（用量漸増）と第 2 相の 2 つのパートで構成される。まず、12 歳未満の被験者を第 1 相パートに組み入れ、この年齢群における RP2D を決定した。12 歳以上の被験者は第 2 相パートに組み入れた。小児の RP2D を決定した後、25 歳以下の全ての被験者を第 2 相パートに組み入れた。なお、本試験に日本人被験者は組み入れられていない。

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

レポトレクチニブの安全性は、主に国際共同第 1/2 相試験である TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの成績（データカットオフ日：2023 年 10 月 15 日）に基づいて評価した。TRIDENT-1 試験の第 2 相パートには、RP2D が投与された NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例及び ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 327 例の合計 462 例が含まれるが、本申請の適応である NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の結果を中心に評価した。

また、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 38 例（NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者：19 例、その他の患者：19 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（データカットオフ日：2023 年 10 月 15 日）。

さらに、より大きな集団として、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。

レポトレクチニブの安全性評価に用いた臨床試験の一覧を Table 1.1.1-1 に示す。

なお、健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（TPX-0005-08）の詳細については M2.7.6 の 1.1 項及び CSR（M5.3.1.2-1）を参照のこと。

また、TRIDENT-1 試験の第 1 相パートにおける安全性については、既提出資料（eCTD 受付番号：351004001）に記載した。

Table 1.1.1-1:　　レポトレクチニブの安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号（試験名）	試験の相	試験デザイン	対象集団	用法・用量	安全性評価対象例数
TPX-0005-01 (TRIDENT-1) M5.3.5.2-1	第 1/2 相	第 1 相パート：完了[注 1] 第 2 相パート：実施中 レポトレクチニブの有効性、安全性及び PK を評価する非盲検、複数コホート、国際共同試験	12 歳以上[a]の、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：TRK-TKI による治療歴のある 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）	160 mg QD/BID[b] 28 日サイクル	462 例[a] （NTRK 陽性固形癌の日本人 4 例含む）

試験番号 （試験名）	試験の相	試験デザイン	対象集団	用法・用量	安全性評価 対象例数
TPX-0005-07 （CARE） M5.3.5.2-2 M5.3.5.2-3	第 1/2 相	第 1 相パート：完了 レポトレクチニブの安全性及び忍容性を評価する非盲検、用量漸増試験	12 歳未満、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 の小児患者	用量レベル 1： 160 mg AED QD 用量レベル 2： 160 mg AED QD/BID DL 用量レベル−1： 120 mg AED QD 28 日サイクル	10 例
		第 2 相パート：実施中 レポトレクチニブの抗腫瘍活性を検討する非盲検、単群、複数コホート	25 歳以下、ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行又は再発固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人患者	160 mg AED QD/BID [b] 28 日サイクル	28 例 [a]
臨床薬理試験					
TPX-0005-08 M5.3.1.2-1	第 1 相	レポトレクチニブの相対的バイオアベイラビリティ及び PK をカプセル剤と経口懸濁液で比較する無作為化、2 期、2 投与順序クロスオーバー試験	健康成人	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

Abbreviations: AED = adult equivalent dose, ALCL = anaplastic large cell lymphoma, ALK = anaplastic lymphoma kinase, BID = twice a day, CNS = central nervous system, EXP = expansion cohort, NSCLC = non-small cell lung cancer, NTRK = neurotrophic receptor kinase, PK = pharmacokinetics, QD = once a day, ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene, TKI = tyrosine kinase inhibitor.
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み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] 最初の 14 日間は 160 mg QD（CARE 試験では 160 mg AED QD）とし、Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象、管理不能の Geade 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の全てが認められない場合は、160 mg BID（CARE 試験では 160 mg AED BID）に増量を可能とした。

1.1.2 安全性の評価方法

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は、重篤な TEAE を含む有害事象のモニタリング及び記録、治験実施計画書で規定した臨床検査及びバイタルサインの測定、並びに安全性評価に重要と考えられる治験実施計画書で規定したその他の検査により評価した。なお、安全性の解析対象は、本試験に組み入れられ、レポトレクチニブが 1 回以上投与された全ての被験者（Full Analysis Set）とした。

有害事象は、NCI の CTCAE ver. 4.03 に従って Grade 分類し、MedDRA version 26.1 を用いて PT 及び SOC にコード化した。有害事象の報告期間中に（治験薬の投与開始後から治験薬の最終投与 28 日後までに）報告された全ての有害事象を TEAE とした。

AESI は、複数の PT で構成される医学的概念（類似した臨床症状）で分類し、対象患者集団における臨床的関連性を判断するために評価した。AESI の選択は、非臨床データで認められた毒性、臨床データで報告された高頻度、重度、かつ、重篤な有害事象、TRK 阻害に関連する潜在的な神経学的作用、並びに ROS1 及び NTRK 融合遺伝子陽性の腫瘍に対する薬剤と同じクラスに属する他の TKI で報告されている有害事象などを考慮し、多面的に行った。

AESI の定義（各 AESI の医学的概念に含まれる MedDRA 用語）を APPENDIX 1 に示す。「*運動失調*」、「*味覚異常*」、「*錯感覚*」及び「*末梢性感覚ニューロパチー*」については、医学的概念の検索用語に HLT 及び PT を用いた。これら以外の医学的概念については、PT のみを用いた。

レポトレクチニブは、トロポミオシン受容体キナーゼである TRKA、TRKB 及び TRKC を阻害することが、*in vitro* 及び *in vivo* で示されている。TRK は感覚ニューロンの発生と分化において重要な役割を果たすことが知られており、TRK 阻害に起因する有害事象は、固有感覚の低下及び小脳機能障害と関連している[1]。「*めまい*」、「*味覚異常*」、「*錯感覚*」、「*末梢性感覚ニューロパチー*」、「*運動失調*」などの神経系障害は特に注目すべき事象である。

その他の特に注目すべき事象として、「*認知障害*」、「*気分障害*」、「*睡眠障害*」、「*筋力低下*」、「*肝酵素上昇*」、「*肺臓炎*」、「*QT 延長*」、「*骨格骨折*」及び「*視覚障害*」については、上述の医学的概念に基づいて検討し、レポトレクチニブが投与された患者における臨床的関連性を評価した。

CARE 試験

有害事象は、NCI の CTCAE version 4.03 に従って Grade 分類し、MedDRA version 26.1 を用いて PT 及び SOC にコード化した。有害事象の報告期間中（治験薬の初回投与日から最終投与 28 日後までに）報告された全ての有害事象を TEAE とした。

AESI については、TRIDENT-1 試験と同様の医学的概念で分類し、評価した。

1.2 全般的な曝露状況

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける曝露状況を Table 1.2-1 に示す。

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。

Table 1.2-1: 曝露状況＜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)
Treatment Duration (months) [a]			
n	327	135	462
Mean	12.46	10.47	11.88
Standard Deviation	11.013	9.525	10.628
Median	9.17	7.56	9.05
Min, Max	0.3, 44.3	0.0, 40.0	0.0, 44.3
Dose Increase to 160 mg BID per Protocol, n (%)			
Yes	285 (87.2)	112 (83.0)	397 (85.9)
No	42 (12.8)	21 (15.6)	63 (13.6)
N/A	0	2 (1.5)	2 (0.4)
Subjects Treated by Cycle [b], n (%)			
> 6	204 (62.4)	74 (54.8)	278 (60.2)
> 12	144 (44.0)	52 (38.5)	196 (42.4)
> 15	118 (36.1)	43 (31.9)	161 (34.8)
> 18	97 (29.7)	33 (24.4)	130 (28.1)
Subjects Treated by Month [b], n (%)			
> 6	199 (60.9)	72 (53.3)	271 (58.7)
> 12	137 (41.9)	49 (36.3)	186 (40.3)
> 15	108 (33.0)	38 (28.1)	146 (31.6)
> 18	86 (26.3)	30 (22.2)	116 (25.1)
Number of Treatment Cycles [c]			
n	327	135	462
Mean	13.9	11.9	13.3

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
Standard Deviation	12.00	10.35	11.57
Median	10.0	9.0	10.0
Min, Max	1, 49	1, 44	1, 49
Cumulative Dose on Study (mg)			
n	327	135	462
Mean	93068.6	71725.9	86832.1
Standard Deviation	89989.42	70633.13	85271.49
Median	68160.0	45720.0	57800.0
Min, Max	640, 408000	160, 304960	160, 408000
Average Dose Intensity (mg/day) [d]			
n	327	135	462
Mean	239.76	223.05	234.88
Standard Deviation	72.073	78.500	74.313
Median	264.83	238.27	252.33
Min, Max	52.4, 317.9	20.0, 317.1	20.0, 317.9
Relative Dose Intensity (%) [e]			
n	327	135	462
Mean	79.87	75.26	78.52
Standard Deviation	22.972	26.013	23.964
Median	91.61	82.11	90.25
Min, Max	17.2, 101.1	12.5, 101.1	12.5, 101.1

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.

[a] Treatment duration (months) for repotrectinib is calculated as (date of last dose - date of first dose)/ 30.4375. For subjects who are still on drug as of the data cut-off date, the data cut-off date is used.

[b] A subject is considered to have been treated during a cycle if they have been administered at least one dose within the specified cycle.

[c] Number of cycles is the duration of treatment divided by the length of a cycle (28 days) and then increased to the next integer.

[d] Average Dose Intensity (mg/day) is defined as cumulative dose on study (in mg) divided by the number of days on treatment from first dose through last dose.

[e] Relative Dose Intensity (%) is defined as (cumulative dose on study (in mg) divided by expected cumulative dose on study) x 100 where expected cumulative dose is defined as the starting dose times number of days on treatment. The expected cumulative dose is adjusted for subjects who received a lead-in dose and for subjects starting at BID dosing who are required to take study drug QD on the first day.

Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.2.1

CARE 試験

CARE 試験における曝露状況を Table 1.2-2 に示す。

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。

Table 1.2-2: 曝露状況＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Treatment Duration (months) [a]			
n	19	19	38
Mean	7.795	10.342	9.069
Standard Deviation	7.7065	11.0395	9.4788
Median	5.520	9.232	6.127
Min, Max	0.89, 32.89	0.03, 41.53	0.03, 41.53
Dose Modifications, n (%) [b]			
Reduced	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Interrupted	10 (52.6)	8 (42.1)	18 (47.4)
Cumulative Dose of Study Treatment (mg)			
n	19	19	38
Mean	47797.895	62086.872	54942.383
Standard Deviation	46183.1459	78178.6824	63744.8184
Median	29721.600	19660.800	26140.800
Min, Max	3968.00, 170400.00	140.00, 286340.00	140.00, 286340.00
Dose Intensity (mg/day) [c]			
n	19	19	38
Mean	203.149	187.012	195.080
Standard Deviation	86.5838	87.3761	86.1861
Median	239.167	188.381	193.547
Min, Max	48.99, 325.19	57.98, 314.54	48.99, 325.19
Subjects Treated by Cycle, n (%) [d]			
> 6	9 (47.4)	10 (52.6)	19 (50.0)
> 12	4 (21.1)	7 (36.8)	11 (28.9)

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.

[a] Treatment duration (months) is calculated as (date of last dose - date of first dose + 1)/30.4375. For subjects who are still on drug as of the data cut-off date, the cut-off date is used.

[b] Subjects who report a reduced or interrupted dose are considered to have dose modified. Reduced dose and interrupted dose are not mutually exclusive; therefore, a subject who reports having had dose reduced and dose interrupted are counted for both categories.

[c] Dose Intensity is defined as cumulative dose on study divided by the number of days on treatment from first dose through last dose.

[d] A subject is considered to have been treated during a cycle if they have been administered at least one dose within the specified cycle.

Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.2.c

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける人口統計学的特性を Table 1.3.1-1 に示す。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられ、レポトレクチニブの投与を受けた NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の平均年齢は 56.23 歳（範囲：18～84 歳）であり、65 歳未満の患者の割合は 63.0%であった。また、性別では女性の割合はほぼ半数（51.1%）、約 3 分の 1 がアジア人であった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の人口統計学的特性は、全体集団とおおむね一致していた。

Table 1.3.1-1: 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=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
Age (years) [a]			
Mean	54.95	56.23	55.32
Standard Deviation	12.213	15.756	13.341
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	258 (78.9)	85 (63.0)	343 (74.2)
≥ 65 to < 75	52 (15.9)	36 (26.7)	88 (19.0)
≥ 75	17 (5.2)	14 (10.4)	31 (6.7)
Sex, n (%)			
Female	204 (62.4)	69 (51.1)	273 (59.1)
Male	123 (37.6)	66 (48.9)	189 (40.9)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
Race, n (%)			
American Indian or Alaskan Native	2 (0.6)	0	2 (0.4)
Asian	166 (50.8)	45 (33.3)	211 (45.7)
Black or African American	9 (2.8)	3 (2.2)	12 (2.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.6)	0	2 (0.4)
White	133 (40.7)	72 (53.3)	205 (44.4)
Multi-Racial	0	0	0
Not Reported or Unknown	15 (4.6)	15 (11.1)	30 (6.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	10 (3.1)	3 (2.2)	13 (2.8)
Not Hispanic or Latino	311 (95.1)	125 (92.6)	436 (94.4)
Not Reported or Unknown	6 (1.8)	7 (5.2)	13 (2.8)
Region			
US	69 (21.1)	32 (23.7)	101 (21.9)
Asia	139 (42.5)	37 (27.4)	176 (38.1)
Europe	93 (28.4)	56 (41.5)	149 (32.3)
Other	26 (8.0)	10 (7.4)	36 (7.8)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)			
0 - Fully Active	117 (35.8)	53 (39.3)	170 (36.8)
1 - Restricted in Physically Strenuous Activity	209 (63.9)	82 (60.7)	291 (63.0)
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Smoking Status			
Never	221 (67.6)	77 (57.0)	298 (64.5)
Former	101 (30.9)	51 (37.8)	152 (32.9)
Current	5 (1.5)	7 (5.2)	12 (2.6)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EXP = expansion cohort; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene.
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. A baseline value is the last non-missing assessment prior to initial administration of study treatment. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.

[a] Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
ECOG Performance Status (0 = Fully Active to 5 = Dead) is assessed for subjects ≥18 years.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.1.3.1

CARE 試験

CARE 試験における人口統計学的特性を Table 1.3.1-2 に示す。

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 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（19 例）の平均年齢は 9.3 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。また、10 例（52.6%）が女性であり、人種は白人が 15 例（78.9%）と多かった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の人口統計学的特性は、全体集団（NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者＋その他の患者）とおおむね一致していた。

年齢グループ別（12 歳未満／12 歳以上）の人口統計学的特性を APPENDIX 2 に示す。

Table 1.3.1-2: 人口統計学的特性＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Age (years) [a]			
n	19	19	38
Mean	9.3	9.2	9.2
Standard Deviation	6.33	6.24	6.20
Median	7.0	10.0	10.0
Min, Max	1, 24	0, 21	0, 24
Age Group, n (%)			
Newborn: 0 to 28 days	0	0	0
Infant and Toddler: > 28 days to < 2 years	2 (10.5)	3 (15.8)	5 (13.2)
Child: 2 years to < 12 years	9 (47.4)	8 (42.1)	17 (44.7)
Adolescent: 12 to < 18 years	7 (36.8)	7 (36.8)	14 (36.8)
Adult: 18 to 25 years	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
Sex, n (%)			
Female	10 (52.6)	8 (42.1)	18 (47.4)
Male	9 (47.4)	11 (57.9)	20 (52.6)
Race, n (%)			
Not Allowed by Local Law	0	0	0
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Asian	3 (15.8)	5 (26.3)	8 (21.1)
Black or African American	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (7.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	15 (78.9)	9 (47.4)	24 (63.2)

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Multiple	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Missing	0	2 (10.5)	2 (5.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	6 (31.6)	1 (5.3)	7 (18.4)
Not Hispanic or Latino	13 (68.4)	17 (89.5)	30 (78.9)
Missing		1 (5.3)	1 (2.6)
Baseline Karnofsky Performance Status, n (%)			
100	1 (5.3)	0	1 (2.6)
90	0	0	0
80	1 (5.3)	0	1 (2.6)
70	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Baseline Lansky Performance Status, n (%)			
100	5 (26.3)	7 (36.8)	12 (31.6)
90	5 (26.3)	5 (26.3)	10 (26.3)
80	5 (26.3)	3 (15.8)	8 (21.1)
70	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (10.5)
60	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Baseline Height (cm)			
n	19	19	38
Mean	133.42	133.08	133.25
Standard Deviation	34.080	41.126	37.254
Median	135.00	149.70	142.15
Min, Max	78.0, 188.2	65.1, 197.0	65.1, 197.0
Baseline Weight (kg)			
n	19	19	38
Mean	39.59	38.49	39.04
Standard Deviation	23.595	24.007	23.484
Median	40.10	38.40	38.80
Min, Max	11.1, 86.7	5.9, 76.7	5.9, 86.7
Baseline Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)			
n	19	19	38
Mean	20.13	18.95	19.54
Standard Deviation	5.036	3.795	4.439
Median	19.40	18.10	18.60
Min, Max	13.4, 34.2	13.4, 25.6	13.4, 34.2

Note: NTRK summary pools subjects with an NTRK1-NTRK3 genetic alteration. Other summary pools subjects with an ALK or ROS1 genetic alteration. A baseline value is the last non-missing assessment prior to initial administration of study treatment. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
For Karnofsky Performance Status Scale, the numeric scores refer to the following: 100 = Normal; 90 = Minor signs; 80 = Normal with effort; 70 = Cares for self; 60 = Occasional assistance; 50 = Considerable assistance; 40 = Disabled; 30 = Severely disabled; 20 = Very sick; 10 = Moribund.
For Lansky Performance Score, the numeric scores refer to the following: 100 = Fully active, normal; 90 = Minor restrictions in strenuous physical activity; 80 = Active, but tired more quickly; 70 = Greater restriction of plan and less time spent in play activity; 60 = Up and around, but active play minimal; keeps busy by being involved in quieter activities; 50 = Lying around much of the day, but gets dressed; no active playing, participates in all quiet play and activities; 40 = Mainly in bed; participates in quiet activities; 30 = Bed bound; needing assistance even for quiet play; 20 = Sleeping often; play entirely limited to very passive activities; 10 = Doesn't play; doesn't get out of bed.

[a] Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.1.3.1.c

1.3.2 ベースラインの疾患特性

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおけるベースラインの疾患特性を Table 1.3.2-1 に示す。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられ、レポトレクチニブの投与を受けた NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者は 135 例であり、主な癌腫は、NSCLC が 49 例（36.3%）、唾液腺癌が 17 例（12.6%）、軟部肉腫が 16 例（11.9%）、甲状腺癌が 15 例（11.1%）であった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例中 27 例（20.0%）ではベースラインの BICR 評価で脳転移が認められた。また、耐性変異は 35 例に認められた［SFM 28 例（20.7%）、ゲートキーパー変異 4 例（3.0%）及びその他の変異 3 例（2.2%）］。

Table 1.3.2-1: 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=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
Tumor type in ≥ 1% total subjects, n (%)			
NSCLC	327 (100.0)	49 (36.3)	376 (81.4)
Salivary Gland Cancer	0	17 (12.6)	17 (3.7)
Sarcoma, Soft Tissue	0	16 (11.9)	16 (3.5)
Thyroid Cancer	0	15 (11.1)	15 (3.2)
Pancreatic Cancer	0	8 (5.9)	8 (1.7)
Colorectal Cancer	0	6 (4.4)	6 (1.3)
Histological Classification, in ≥ 1% total subjects, n (%)			
Adenocarcinoma	314 (96.0)	72 (53.3)	386 (83.5)
Sarcoma	0	11 (8.1)	11 (2.4)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
Papillary Thyroid Carcinoma	0	9 (6.7)	9 (1.9)
Secretory Carcinoma	0	7 (5.2)	7 (1.5)
Squamous	4 (1.2)	3 (2.2)	7 (1.5)
Spindle Cell Sarcoma	0	5 (3.7)	5 (1.1)
Brain Metastasis by BICR, n (%)			
Yes	106 (32.4)	27 (20.0)	133 (28.8)
No	202 (61.8)	107 (79.3)	309 (66.9)
Not Evaluated by BICR	19 (5.8)	1 (0.7)	20 (4.3)
Brain Metastasis per Investigator, n (%)			
Yes	124 (37.9)	27 (20.0)	151 (32.7)
No	203 (62.1)	108 (80.0)	311 (67.3)
Time since Diagnosis (years) [a]			
Mean	2.008	4.710	2.798
Standard Deviation	2.7661	6.9582	4.5823
Median	1.175	2.606	1.457
Min, Max	0.00, 26.50	0.00, 42.47	0.00, 42.47
Stage at Diagnosis, n (%)			
I	12 (3.7)	9 (6.7)	21 (4.5)
II	13 (4.0)	15 (11.1)	28 (6.1)
III	28 (8.6)	21 (15.6)	49 (10.6)
IIIb	20 (6.1)	5 (3.7)	25 (5.4)
IV	252 (77.1)	77 (57.0)	329 (71.2)
Missing	2 (0.6)	8 (5.9)	10 (2.2)
Stage at Study Entry, n (%)			
III	7 (2.1)	5 (3.7)	12 (2.6)
IIIb	11 (3.4)	1 (0.7)	12 (2.6)
IV	309 (94.5)	128 (94.8)	437 (94.6)
Missing	0	1 (0.7)	1 (0.2)
Resistance Mutation			
Solvent Front	38 (11.6)	28 (20.7)	66 (14.3)
Gatekeeper	2 (0.6)	4 (3.0)	6 (1.3)
Other	9 (2.8)	3 (2.2)	12 (2.6)
Mutation Negative	244 (74.6)	85 (63.0)	329 (71.2)
Mutation Status Unknown [b]	36 (11.0)	17 (12.6)	53 (11.5)

Abbreviations: BICR = Blinded Independent Central Review; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene.
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).
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.1.4.1

CARE 試験

CARE 試験におけるベースラインの疾患特性を Table 1.3.2-2 に示す。

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 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（19 例）の主な腫瘍は、CNS 腫瘍が 9 例（47.4%）及び軟部肉腫が 8 例（42.1%）であった。また、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 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。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者におけるベースラインの疾患特性は、全体集団（NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者＋その他の患者）とおおむね一致しており、年齢グループ間でも同様であった。

年齢グループ別（12 歳未満／12 歳以上）のベースライン時の疾患特性を APPENDIX 3 に示す。

Table 1.3.2-2: ベースラインの疾患特性＜CARE 試験- Full Analysis Set ->

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Type of Cancer, n (%)			
CNS Tumor	9 (47.4)	7 (36.8)	16 (42.1)
Sarcoma, Soft Tissue	8 (42.1)	5 (26.3)	13 (34.2)
Kidney Cancer	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
Neuroblastoma	0	2 (10.5)	2 (5.3)
ALCL	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Head and Neck Cancer	1 (5.3)	0	1 (2.6)
NSCLC	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Neuroendocrine Tumor	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Thyroid Cancer	0	1 (5.3)	1 (2.6)

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Histological Classification, n (%)			
Glioblastoma	2 (10.5)	3 (15.8)	5 (13.2)
Inflammatory Myofibroblastic Tumor	0	5 (26.3)	5 (13.2)
Infantile Sarcoma	4 (21.1)	0	4 (10.5)
Glioneuronal Tumor	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (7.9)
Infant-Type Hemispheric Glioma	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (7.9)
Low Grade Glioma	0	2 (10.5)	2 (5.3)
Spindle Cell Sarcoma	2 (10.5)	0	2 (5.3)
Adenocarcinoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
ALK+ ALCL	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Anaplastic Ependymoma	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Anaplastic Pleomorphic Xanthoastrocytoma	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Congenital Mesoblastic Nephroma	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Desmoplastic Infantile Ganglioglioma	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Ewing Sarcoma	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Ganglioneuroblastoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Medullary Thyroid Carcinoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Mesenchymal Tumor	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Nephroblastoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Neuroblastoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Neuroendocrine Carcinoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Retroperitoneal Tumor	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Brain Metastasis, n (%)			
Yes	2 (10.5)	5 (26.3)	7 (18.4)
No	17 (89.5)	14 (73.7)	31 (81.6)
Time Since Diagnosis (years) [a]			
n	18	18	36
Mean	1.86	1.48	1.67
Standard Deviation	1.445	1.758	1.598
Median	1.38	0.82	1.16
Min, Max	0.2, 4.4	0.0, 6.1	0.0, 6.1

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Stage/Grade at Study Entry, n (%)			
I	2 (10.5)	5 (26.3)	7 (18.4)
II	2 (10.5)	0	2 (5.3)
III	6 (31.6)	1 (5.3)	7 (18.4)
IIIb	0	0	0
IV	9 (47.4)	12 (63.2)	21 (55.3)
Missing	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Stage/Grade at Diagnosis, n (%)			
I	5 (26.3)	4 (21.1)	9 (23.7)
II	3 (15.8)	0	3 (7.9)
III	5 (26.3)	1 (5.3)	6 (15.8)
IIIb	0	0	0
IV	5 (26.3)	12 (63.2)	17 (44.7)
Missing	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (7.9)
Molecular Alteration Type			
NTRK	19 (100.0)	0	19 (50.0)
ALK	0	10 (52.6)	10 (26.3)
ROS1	0	9 (47.4)	9 (23.7)

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. Central nervous system (CNS) tumor comprises of the following histological types: glioblastoma (N=5), Infant-Type Hemispheric Glioma (N=3), Glioneuronal Tumor (N=3), Low-grade Glioma (N=2), Anaplastic ependymoma (N=1), Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma (N=1) and Desmoplastic infantile ganglioglioma (N=1). Soft tissue sarcoma comprises of the following histological types: Inflammatory myofibroblastic tumor (N=5), Infantile Sarcoma (N=4), Spindle Cell Sarcoma (N=2), Ewing Sarcoma (N=1) and Retroperitoneal Tumor (N=1). Kidney cancer comprises of the following histological types: Congenital mesoblastic nephroma (N=1) and Nephroblastoma (N=1). Neuroblastoma comprises of the following subtypes: Ganglioneuroblastoma (N=1), Neuroblastoma (N=1).

[a] Time Since Diagnosis in years is calculated based on the number of years between the diagnosis date and the first dose date.

Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.1.4.1.c

1.3.3 前治療歴

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける前治療歴の概要を Table 1.3.3-1 に示す。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられ、レポトレクチニブの投与を受けた NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 135 例中 18 例（13.3%）は全身投与の抗がん剤による前治療歴がなかった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者での前治療レジメン数の中央値は 1 レジメン（範囲：0～2 レジメン）であり、135 例中 82 例（60.7%）は TKI による前治療を受けていた。

Table 1.3.3-1: 前治療歴の概要＜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)
Number of Lines Prior Systemic Therapy, n (%)			
Median (Min, Max)	1.0 (0, 3)	2.0 (0, 6)	1.0 (0, 6)
0	88 (26.9)	18 (13.3)	106 (22.9)
1	129 (39.4)	43 (31.9)	172 (37.2)
2	91 (27.8)	41 (30.4)	132 (28.6)
≥ 3	19 (5.8)	33 (24.4)	52 (11.3)
Type of Prior Systemic Therapy, n (%)			
TKI	214 (65.4)	82 (60.7)	296 (64.1)
Chemotherapy	93 (28.4)	80 (59.3)	173 (37.4)
Immunotherapy	1 (0.3)	12 (8.9)	13 (2.8)
Other Targeted Therapy	13 (4.0)	30 (22.2)	43 (9.3)
Number of Lines Prior TKI Therapy, n (%)			
Median (Min, Max)	1.0 (0, 2)	1.0 (0, 2)	1.0 (0, 2)
0	113 (34.6)	53 (39.3)	166 (35.9)
1	154 (47.1)	70 (51.9)	224 (48.5)
2	60 (18.3)	12 (8.9)	72 (15.6)
≥ 3	0	0	0
Number of Lines Prior Chemotherapy, n (%)			
Median (Min, Max)	0.0 (0, 1)	1.0 (0, 4)	0.0 (0, 4)
0	234 (71.6)	55 (40.7)	289 (62.6)
1	93 (28.4)	54 (40.0)	147 (31.8)
2	0	20 (14.8)	20 (4.3)
≥ 3	0	6 (4.4)	6 (1.3)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
Number of Lines Prior Immunotherapy, n (%)			
Median (Min, Max)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)	0.0 (0, 1)
0	326 (99.7)	123 (91.1)	449 (97.2)
1	1 (0.3)	12 (8.9)	13 (2.8)
2	0	0	0
≥ 3	0	0	0
Prior Intervention on CNS Lesions Within 60 Days Prior to Starting Treatment			
Yes	22 (6.7)	6 (4.4)	28 (6.1)
No	305 (93.3)	129 (95.6)	434 (93.9)
Subjects with Prior, n (%)			
Surgery	77 (23.5)	79 (58.5)	156 (33.8)
Radiotherapy	120 (36.7)	65 (48.1)	185 (40.0)
Platinum-Based Chemotherapy	94 (28.7)	50 (37.0)	144 (31.2)
Most Recent Prior Systemic Therapy, n (%)			
Type			
TKI	189 (57.8)	73 (54.1)	262 (56.7)
Chemotherapy	49 (15.0)	33 (24.4)	82 (17.7)
Immunotherapy	1 (0.3)	5 (3.7)	6 (1.3)
Other Targeted Therapy	10 (3.1)	11 (8.1)	21 (4.5)
Best Response, n (%)			
CR	7 (2.1)	5 (3.7)	12 (2.6)
PR	100 (30.6)	48 (35.6)	148 (32.0)
SD	78 (23.9)	31 (23.0)	109 (23.6)
PD	37 (11.3)	24 (17.8)	61 (13.2)
Prior Therapy no Best Response	17 (5.2)	9 (6.7)	26 (5.6)
Without Prior Therapy	88 (26.9)	18 (13.3)	106 (22.9)
Reason Therapy Ended, n (%)			
Completed Planned Treatment Course	10 (3.1)	9 (6.7)	19 (4.1)
Progressive Disease	204 (62.4)	90 (66.7)	294 (63.6)
Adverse Event	14 (4.3)	7 (5.2)	21 (4.5)
Other	9 (2.8)	7 (5.2)	16 (3.5)
Unknown	2 (0.6)	3 (2.2)	5 (1.1)

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. Subjects may be counted in more than one row for most recent type of prior systemic therapy.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.1.5.1

CARE 試験

CARE 試験における前治療歴の概要を Table 1.3.3-2 に示す。

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 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 19 例中 1 例（5.3%）は全身投与の抗がん剤による前治療歴がなかった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者での前治療レジメン数の中央値は 2.0 レジメン（範囲：0～10 レジメン）であり、19 例中 13 例は TKI による前治療を受けていた。

Table 1.3.3-2: 前治療歴の概要＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Number of Lines Prior Systemic Therapy, n (%)			
Median (Min, Max)	2.0 (0, 10)	1.0 (0, 9)	1.0 (0, 10)
0	1 (5.3)	7 (36.8)	8 (21.1)
1	7 (36.8)	6 (31.6)	13 (34.2)
2	6 (31.6)	1 (5.3)	7 (18.4)
≥ 3	5 (26.3)	5 (26.3)	10 (26.3)
Number of Lines Prior TKI Therapy, n (%)			
Median (Min, Max)	1.0 (0, 2)	0.0 (0, 4)	0.0 (0, 4)
0	6 (31.6)	14 (73.7)	20 (52.6)
1	11 (57.9)	2 (10.5)	13 (34.2)
2	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (7.9)
≥ 3	0	2 (10.5)	2 (5.3)
Subjects with Prior Surgery, n (%)	16 (84.2)	12 (63.2)	28 (73.7)
Subjects with Prior Radiotherapy, n (%)	9 (47.4)	4 (21.1)	13 (34.2)

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.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.1.5.1.c

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

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 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 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)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
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. Leading to Dose Modifications include 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 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（100.0%）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。

年齢グループ別（12 歳未満／12 歳以上）の安全性の概要を APPENDIX 4 に示す。

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、TRIDENT-1 試験の成人患者における安全性プロファイルとおおむね同様であった。

Table 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 Modifications	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 Modifications	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. Leading to Dose Modifications include 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

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 試験治療下で発現した有害事象

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 Table 2.1.1.1-1 に示す。また、報告された全ての TEAE を M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02 の Table 14.3.1.2.1 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。

全体集団では、462 例中 459 例（99.4%）に TEAE が認められた。全体集団の 20%以上の被験者で発現した TEAE は、浮動性めまい（63.9%）、味覚不全（53.0%）、便秘（40.3%）、貧血（40.0%）、錯感覚（35.5%）、呼吸困難（29.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（25.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び疲労（各 23.8%）、運動失調（23.6%）、筋力低下（22.3%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（21.0%）、頭痛（20.8%）、並びに、悪心（20.3%）であった。

Table 2.1.1.1-1: 全体集団で 10%以上の被験者に認められた TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
浮動性めまい	209 (63.9)	86 (63.7)	295 (63.9)
味覚不全	168 (51.4)	77 (57.0)	245 (53.0)
便秘	130 (39.8)	56 (41.5)	186 (40.3)
貧血	129 (39.4)	56 (41.5)	185 (40.0)
錯感覚	116 (35.5)	48 (35.6)	164 (35.5)
呼吸困難	97 (29.7)	41 (30.4)	138 (29.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	90 (27.5)	27 (20.0)	117 (25.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	83 (25.4)	27 (20.0)	110 (23.8)
疲労	70 (21.4)	40 (29.6)	110 (23.8)

Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
運動失調	77 (23.5)	32 (23.7)	109 (23.6)
筋力低下	78 (23.9)	25 (18.5)	103 (22.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	68 (20.8)	29 (21.5)	97 (21.0)
頭痛	69 (21.1)	27 (20.0)	96 (20.8)
悪心	65 (19.9)	29 (21.5)	94 (20.3)
咳嗽	61 (18.7)	26 (19.3)	87 (18.8)
体重増加	55 (16.8)	21 (15.6)	76 (16.5)
下痢	43 (13.1)	32 (23.7)	75 (16.2)
関節痛	56 (17.1)	18 (13.3)	74 (16.0)
記憶障害	44 (13.5)	24 (17.8)	68 (14.7)
神経痛	47 (14.4)	16 (11.9)	63 (13.6)
嘔吐	34 (10.4)	29 (21.5)	63 (13.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	47 (14.4)	15 (11.1)	62 (13.4)
末梢性浮腫	35 (10.7)	24 (17.8)	59 (12.8)
食欲減退	34 (10.4)	24 (17.8)	58 (12.6)
注意力障害	39 (11.9)	19 (14.1)	58 (12.6)
筋肉痛	37 (11.3)	19 (14.1)	56 (12.1)
四肢痛	42 (12.8)	11 (8.1)	53 (11.5)
発熱	32 (9.8)	21 (15.6)	53 (11.5)
傾眠	33 (10.1)	19 (14.1)	52 (11.3)
背部痛	32 (9.8)	16 (11.9)	48 (10.4)
肺炎	34 (10.4)	14 (10.4)	48 (10.4)
白血球数減少	36 (11.0)	12 (8.9)	48 (10.4)
無力症	29 (8.9)	18 (13.3)	47 (10.2)

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. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted once for each type of event reported. Preferred terms are sorted in order of descending Total frequency.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.3.2

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 Table 2.1.1.1-2 に示す。また、報告された全ての TEAE は M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024 の Table 14.3.1.2.1.c 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。

全体集団では、38 例中 38 例（100.0%）に TEAE が認められた。全体集団の 20%以上の被験者で発現した TEAE は、貧血（50.0%）、便秘（39.5%）、疲労（36.8%）、頭痛（31.6%）、悪心（28.9%）、咳嗽、発熱及び体重増加（各 26.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、味覚不全及び白血球数減少（各 23.7%）、並びに、浮動性めまい、好中球数減少及び嘔吐（各 21.1%）であった。

Table 2.1.1.1-2: 全体集団で 10%以上の被験者に認められた TEAE＜CARE 試験 - Full Analysis Set -＞

Preferred Term	NTRK (N=19) n (%)	Other (N=19) n (%)	Overall Total (N=38) n (%)
貧血	9 (47.4)	10 (52.6)	19 (50.0)
便秘	5 (26.3)	10 (52.6)	15 (39.5)
疲労	7 (36.8)	7 (36.8)	14 (36.8)
頭痛	5 (26.3)	7 (36.8)	12 (31.6)
悪心	4 (21.1)	7 (36.8)	11 (28.9)
咳嗽	3 (15.8)	7 (36.8)	10 (26.3)
発熱	2 (10.5)	8 (42.1)	10 (26.3)
体重増加	6 (31.6)	4 (21.1)	10 (26.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (15.8)	6 (31.6)	9 (23.7)
味覚不全	5 (26.3)	4 (21.1)	9 (23.7)
白血球数減少	5 (26.3)	4 (21.1)	9 (23.7)
浮動性めまい	3 (15.8)	5 (26.3)	8 (21.1)
好中球数減少	3 (15.8)	5 (26.3)	8 (21.1)
嘔吐	2 (10.5)	6 (31.6)	8 (21.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	6 (31.6)	7 (18.4)
下痢	3 (15.8)	4 (21.1)	7 (18.4)

Preferred Term	NTRK (N=19) n (%)	Other (N=19) n (%)	Overall Total (N=38) n (%)
高血圧	2 (10.5)	5 (26.3)	7 (18.4)
リンパ球数減少	3 (15.8)	4 (21.1)	7 (18.4)
腹痛	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (15.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (15.8)
呼吸困難	1 (5.3)	5 (26.3)	6 (15.8)
心電図ＱＴ延長	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (15.8)
高マグネシウム血症	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (15.8)
低血圧	0	6 (31.6)	6 (15.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (10.5)	3 (15.8)	5 (13.2)
食欲減退	1 (5.3)	4 (21.1)	5 (13.2)
高尿酸血症	0	5 (26.3)	5 (13.2)
低カリウム血症	2 (10.5)	3 (15.8)	5 (13.2)
食欲亢進	1 (5.3)	4 (21.1)	5 (13.2)
錯感覚	4 (21.1)	1 (5.3)	5 (13.2)
洞性頻脈	0	5 (26.3)	5 (13.2)
尿路感染	2 (10.5)	3 (15.8)	5 (13.2)
関節痛	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
背部痛	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (10.5)
悪寒	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
歩行障害	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (10.5)
高カリウム血症	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
高ナトリウム血症	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
低アルブミン血症	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
易刺激性	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
リパーゼ増加	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (10.5)
四肢痛	0	4 (21.1)	4 (10.5)
蛋白尿	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (10.5)

Preferred Term	NTRK (N=19) n (%)	Other (N=19) n (%)	Overall Total (N=38) n (%)
傾眠	3 (15.8)	1 (5.3)	4 (10.5)
頻呼吸	0	4 (21.1)	4 (10.5)
上気道感染	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)

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 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.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.1.2.4.c

2.1.1.2 Grade 3 以上の有害事象

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 2%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の TEAE を Table 2.1.1.2-1 に示す。また、報告された全ての Grade 3 以上の TEAE を M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02 の Table 14.3.1.4.1 に示す。

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。

全体集団では、462 例中 262 例（56.7%）に Grade 3 以上の TEAE が認められた。全体集団の 3%以上の被験者で発現した事象は、貧血（8.0%）、肺炎（5.6%）、呼吸困難（5.4%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.9%）、体重増加（3.5%）、並びに、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肺塞栓症（各 3.0%）であった。

Table 2.1.1.2-1: 全体集団で 2%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の TEAE
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
Subjects with at Least One TEAE with a Grade ≥ 3	185 (56.6)	77 (57.0)	262 (56.7)
臨床検査	57 (17.4)	27 (20.0)	84 (18.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (4.3)	4 (3.0)	18 (3.9)
体重増加	14 (4.3)	2 (1.5)	16 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.4)	6 (4.4)	14 (3.0)
好中球数減少	10 (3.1)	2 (1.5)	12 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.4)	2 (1.5)	10 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (16.8)	17 (12.6)	72 (15.6)
呼吸困難	19 (5.8)	6 (4.4)	25 (5.4)
肺塞栓症	11 (3.4)	3 (2.2)	14 (3.0)
胸水	11 (3.4)	1 (0.7)	12 (2.6)
感染症および寄生虫症	37 (11.3)	22 (16.3)	59 (12.8)
肺炎	16 (4.9)	10 (7.4)	26 (5.6)
神経系障害	32 (9.8)	20 (14.8)	52 (11.3)
浮動性めまい	6 (1.8)	7 (5.2)	13 (2.8)
失神	7 (2.1)	6 (4.4)	13 (2.8)
血液およびリンパ系障害	30 (9.2)	16 (11.9)	46 (10.0)
貧血	24 (7.3)	13 (9.6)	37 (8.0)
筋骨格系および結合組織障害	21 (6.4)	7 (5.2)	28 (6.1)
筋力低下	7 (2.1)	3 (2.2)	10 (2.2)

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. If a subject reported one or more adverse event, subject is counted once at each level reported. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.4.1

CARE 試験

CARE 試験において、全体集団で 2 例の被験者に認められた Grade 3 以上の TEAE を Table 2.1.1.2-2 に示す。また、報告された全ての Grade 3 以上の TEAE は M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024 の Table 14.3.1.5.c に示す。

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。

全体集団では、38 例中 21 例（55.3%）に Grade 3 以上の TEAE が認められた。全体集団で 3 例以上の被験者で発現した事象は、体重増加及び貧血［各 6 例（15.8%）］であった。

Table 2.1.1.2-2: 全体集団で 2 例以上の被験者に認められた Grade 3 以上の TEAE
＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

System Organ Class Preferred Term	NTRK (N=19) n (%)	Other (N=19) n (%)	Overall Total (N=38) n (%)
Subjects with at Least One Grade ≥ 3 TEAE	10 (52.6)	11 (57.9)	21 (55.3)
臨床検査	3 (15.8)	7 (36.8)	10 (26.3)
体重増加	3 (15.8)	3 (15.8)	6 (15.8)
リパーゼ増加	0	2 (10.5)	2 (5.3)
血液およびリンパ系障害	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (15.8)
貧血	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (15.8)
感染症および寄生虫症	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (15.8)
敗血症	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.3)	4 (21.1)	5 (13.2)
低酸素症	0	2 (10.5)	2 (5.3)
胃腸障害	3 (15.8)	1 (5.3)	4 (10.5)
下痢	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (7.9)
疾患進行	2 (10.5)	0	2 (5.3)

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 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. A subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.1.5.c

2.1.2 死亡

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートで認められた死亡に至った TEAE を Table 2.1.2-1 に示す。

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（Table 2.1-1 及び 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。

全体集団では、死亡に至った TEAE は 462 例中 27 例（5.8%）で報告され、このうち 2 例（0.4%）で報告された突然死及び心肺停止（上述）は治験薬との因果関係が否定されなかった。全体集団で 2 例以上の被験者に認められた死亡に至った TEAE は、死亡（6 例）、心停止（3 例）、並びに、突然死、肺炎、誤嚥性肺炎及び呼吸困難（各 2 例）であった。

Table 2.1.2-1: 死亡に至った TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
Subjects with at Least One TEAE with a Fatal Outcome	20 (6.1)	7 (5.2)	27 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.4)	1 (0.7)	9 (1.9)
死亡	6 (1.8)	0	6 (1.3)
突然死	2 (0.6)	0	2 (0.4)
心突然死	0	1 (0.7)	1 (0.2)
心臓障害	4 (1.2)	2 (1.5)	6 (1.3)
心停止	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心不全	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心肺停止	0	1 (0.7)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	3 (0.9)	2 (1.5)	5 (1.1)
肺炎	0	2 (1.5)	2 (0.4)
誤嚥性肺炎	2 (0.6)	0	2 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.9)	1 (0.7)	4 (0.9)
呼吸困難	2 (0.6)	0	2 (0.4)
低酸素症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
呼吸不全	0	1 (0.7)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.3)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
大腿骨骨折	1 (0.3)	0	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.7)	1 (0.2)
振戦	0	1 (0.7)	1 (0.2)

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. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.8.1

CARE 試験

CARE 試験で認められた死亡に至った TEAE を Table 2.1.2-2 に示す。

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（Table 2.1-2）。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。

Table 2.1.2-2: 死亡に至った TEAE＜CARE 試験- Full Analysis Set ->

System Organ Class Preferred Term	NTRK (N=19) n (%)	Other (N=19) n (%)	Ovrtall Total (N=38) n (%)
Subjects with at Least One TEAE with a Fatal Outcome	3 (15.8)	0	3 (7.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.3)	0	1 (2.6)
疾患進行	1 (5.3)	0	1 (2.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.3)	0	1 (2.6)
神経膠腫	1 (5.3)	0	1 (2.6)
神経系障害	1 (5.3)	0	1 (2.6)
脳圧迫	1 (5.3)	0	1 (2.6)

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 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. A subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.1.10.c

2.1.3 その他の重篤な有害事象

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 2 例以上の被験者に認められた重篤な TEAE を Table 2.1.3-1 に示す。また、報告された全ての重篤な TEAE は M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02 の Table 14.3.1.7.1 に示す。

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（Table 2.1-1）。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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.9.6）。

全体集団では、462 例中 179 例（38.7%）に重篤な TEAE が認められ、このうちの 45 例（9.7%）は治験薬との因果関係が否定されなかった（Table 2.1-1）。全体集団で 2%以上の被験者で発現した重篤な TEAE は、肺炎（5.8%）、胸水（3.0%）及び呼吸困難（2.6%）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、肺臓炎［5 例（1.1%）］、筋力低下［4 例（0.9%）］、浮動性めまい、心嚢液貯留、肺炎及び貧血［各 3 例（0.6%）］、呼吸困難、胸

水及び呼吸不全［各 2 例（0.4%）］であった（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.9.6）。

Table 2.1.3-1: 全体集団で 2 例以上の被験者に認められた重篤な TEAE
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
Subjects with at Least One SAE	126 (38.5)	53 (39.3)	179 (38.7)
感染症および寄生虫症	38 (11.6)	22 (16.3)	60 (13.0)
肺炎	16 (4.9)	11 (8.1)	27 (5.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (1.5)	2 (1.5)	7 (1.5)
敗血症	3 (0.9)	1 (0.7)	4 (0.9)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.3)	2 (1.5)	3 (0.6)
誤嚥性肺炎	3 (0.9)	0	3 (0.6)
丹毒	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
上気道感染	2 (0.6)	0	2 (0.4)
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (12.8)	12 (8.9)	54 (11.7)
胸水	12 (3.7)	2 (1.5)	14 (3.0)
呼吸困難	9 (2.8)	3 (2.2)	12 (2.6)
肺塞栓症	5 (1.5)	2 (1.5)	7 (1.5)
低酸素症	6 (1.8)	0	6 (1.3)
肺臓炎	5 (1.5)	1 (0.7)	6 (1.3)
呼吸不全	3 (0.9)	2 (1.5)	5 (1.1)
喘息	2 (0.6)	0	2 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.6)	0	2 (0.4)
神経系障害	16 (4.9)	9 (6.7)	25 (5.4)
失神	3 (0.9)	3 (2.2)	6 (1.3)
浮動性めまい	1 (0.3)	2 (1.5)	3 (0.6)
運動失調	2 (0.6)	0	2 (0.4)
脳梗塞	2 (0.6)	0	2 (0.4)
痙攣発作	2 (0.6)	0	2 (0.4)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (4.6)	8 (5.9)	23 (5.0)
死亡	6 (1.8)	0	6 (1.3)
発熱	3 (0.9)	3 (2.2)	6 (1.3)
無力症	2 (0.6)	0	2 (0.4)
突然死	2 (0.6)	0	2 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	12 (3.7)	5 (3.7)	17 (3.7)
筋力低下	3 (0.9)	2 (1.5)	5 (1.1)
背部痛	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
心臓障害	12 (3.7)	4 (3.0)	16 (3.5)
心嚢液貯留	6 (1.8)	0	6 (1.3)
心停止	3 (0.9)	1 (0.7)	4 (0.9)
胃腸障害	7 (2.1)	7 (5.2)	14 (3.0)
腹痛	2 (0.6)	2 (1.5)	4 (0.9)
大腸炎	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	10 (3.1)	1 (0.7)	11 (2.4)
転倒	2 (0.6)	0	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害	6 (1.8)	2 (1.5)	8 (1.7)
貧血	3 (0.9)	2 (1.5)	5 (1.1)
代謝および栄養障害	5 (1.5)	1 (0.7)	6 (1.3)
低ナトリウム血症	3 (0.9)	0	3 (0.6)
精神障害	3 (0.9)	1 (0.7)	4 (0.9)
譫妄	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)

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. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted only once based on the maximum grade reported for each coded term. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes. SAEs are considered as TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.7.1

CARE 試験

CARE 試験において、全体集団で 2 例以上の被験者に認められた重篤な TEAE を Table 2.1.3-2 に示す。また、報告された全ての重篤な TEAE は M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024 の Table 14.3.1.4.1.c に示す。

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（Table 2.1-2）。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 2 例（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（M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024、Listing 16.2.7.6.c）。

全体集団では、38 例中 14 例（36.8%）に重篤な TEAE が認められた。全体集団で 2 例以上の被験者で発現した重篤な TEAE は、尿路感染、敗血症及び疾患進行［各 2 例（5.3%）］であった。

Table 2.1.3-2: 全体集団で 2 例以上の被験者に認められた重篤な TEAE
＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

System Organ Class Preferred Term	NTRK (N=19) n (%)	Other (N=19) n (%)	Overall Total (N=38) n (%)
Subjects with at Least One Serious TEAE	8 (42.1)	6 (31.6)	14 (36.8)
感染症および寄生虫症	3 (15.8)	5 (26.3)	8 (21.1)
尿路感染	2 (10.5)	0	2 (5.3)
敗血症	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (7.9)
疾患進行	2 (10.5)	0	2 (5.3)

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 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. A subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.1.4.1.c

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

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 2 例以上の被験者に認められた投与中止に至った TEAE を Table 2.1.4.1-1 に示す。また、報告された全ての投与中止に至った TEAE は M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02 の Table 14.3.1.5.1 に示す。

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（Table 2.1-1）。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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.3.1.9.5）。

全体集団では、462 例中 45 例（9.7%）に投与中止に至った TEAE が認められた。全体集団では、1%以上の被験者に認められた投与中止に至った TEAE は肺臓炎及び筋力低下［各 5 例（1.1%）］であった。

Table 2.1.4.1-1: 全体集団で 2 例以上の被験者に認められた投与中止に至った TEAE
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set ->

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
Subjects with at Least One TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	33 (10.1)	12 (8.9)	45 (9.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.4)	4 (3.0)	15 (3.2)
肺臓炎	4 (1.2)	1 (0.7)	5 (1.1)
呼吸困難	3 (0.9)	1 (0.7)	4 (0.9)
胸水	2 (0.6)	0	2 (0.4)
神経系障害	4 (1.2)	3 (2.2)	7 (1.5)
神経学的代償不全	0	2 (1.5)	2 (0.4)
心臓障害	5 (1.5)	1 (0.7)	6 (1.3)
心停止	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.2)	1 (0.7)	5 (1.1)
筋力低下	4 (1.2)	1 (0.7)	5 (1.1)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.6)	2 (1.5)	4 (0.9)
死亡	2 (0.6)	0	2 (0.4)

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. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted only once based on the maximum grade reported for each coded term. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.5.1

CARE 試験

CARE 試験において、全体集団で認められた投与中止に至った TEAE を Table 2.1.4.1-2 に示す。

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（Table 2.1-2）。

Table 2.1.4.1-2: 投与中止に至った TEAE＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

System Organ Class Preferred Term	NTRK (N=19) n (%)	Other (N=19) n (%)	Overall Total (N=38) n (%)
Subjects with at Least One TEAE Leading to Discontinuation	0	2 (10.5)	2 (5.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.3)	1 (2.6)
貧血	0	1 (5.3)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (5.3)	1 (2.6)
脛骨骨折	0	1 (5.3)	1 (2.6)

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 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. A subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.1.6.c

2.1.4.2 休薬又は減量に至った有害事象

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、全体集団で 1%以上の被験者に認められた休薬又は減量に至った TEAE を Table 2.1.4.2-1 示す。また、報告された全ての休薬又は減量に至った TEAE は M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02 の Table 14.3.1.6.1 に示す。

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（Table 2.1-1）。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。

全体集団では、462 例中 283 例（61.3%）に休薬又は減量に至った TEAE が認められた。このうち、休薬に至った TEAE は 462 例中 255 例（55.2%）、減量に至った TEAE は 462 例中 195 例（42.2%）であった（それぞれ休薬と減量の両方が報告された被験者を含む）。全体集団の 5%以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った TEAE は、浮動性めまい（14.7%）、運動失調（8.0%）、筋力低下（7.8%）及び呼吸困難（6.1%）であった。

Table 2.1.4.2-1: 全体集団で 1%以上の被験者に認められた休薬又は減量に至った TEAE ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
Subjects with at Least One TEAE Leading to Dose Modifications	200 (61.2)	83 (61.5)	283 (61.3)
神経系障害	76 (23.2)	51 (37.8)	127 (27.5)
浮動性めまい	37 (11.3)	31 (23.0)	68 (14.7)
運動失調	24 (7.3)	13 (9.6)	37 (8.0)
錯感覚	7 (2.1)	5 (3.7)	12 (2.6)
傾眠	1 (0.3)	4 (3.0)	5 (1.1)
感染症および寄生虫症	43 (13.1)	21 (15.6)	64 (13.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	14 (4.3)	6 (4.4)	20 (4.3)
肺炎	14 (4.3)	6 (4.4)	20 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (15.3)	13 (9.6)	63 (13.6)
呼吸困難	23 (7.0)	5 (3.7)	28 (6.1)
胸水	8 (2.4)	2 (1.5)	10 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
肺臓炎	8 (2.4)	0	8 (1.7)
臨床検査	40 (12.2)	17 (12.6)	57 (12.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (4.6)	4 (3.0)	19 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (2.8)	3 (2.2)	12 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.8)	5 (3.7)	11 (2.4)
好中球数減少	7 (2.1)	2 (1.5)	9 (1.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)	3 (2.2)	6 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	35 (10.7)	18 (13.3)	53 (11.5)
筋力低下	26 (8.0)	10 (7.4)	36 (7.8)
筋肉痛	3 (0.9)	2 (1.5)	5 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (6.7)	13 (9.6)	35 (7.6)
疲労	6 (1.8)	5 (3.7)	11 (2.4)
発熱	4 (1.2)	3 (2.2)	7 (1.5)
無力症	6 (1.8)	0	6 (1.3)
胃腸障害	17 (5.2)	14 (10.4)	31 (6.7)
嘔吐	6 (1.8)	4 (3.0)	10 (2.2)
下痢	2 (0.6)	3 (2.2)	5 (1.1)
悪心	2 (0.6)	3 (2.2)	5 (1.1)
血液およびリンパ系障害	14 (4.3)	9 (6.7)	23 (5.0)
貧血	10 (3.1)	8 (5.9)	18 (3.9)
代謝および栄養障害	8 (2.4)	6 (4.4)	14 (3.0)
低ナトリウム血症	3 (0.9)	2 (1.5)	5 (1.1)
心臓障害	9 (2.8)	0	9 (1.9)
心嚢液貯留	6 (1.8)	0	6 (1.3)

Dose modifications include dose interruptions and dose reductions.
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. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted only once based on the maximum grade reported for each coded term. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.6.1

CARE 試験

CARE 試験で認められた休薬又は減量に至った TEAE を Table 2.1.4.2-2 示す。

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%）に認められた（Table 2.1-2）。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。

全体集団では、38 例中 13 例（34.2%）に休薬又は減量に至った TEAE が認められた。このうち、休薬に至った TEAE は 38 例中 13 例（34.2%）、減量に至った TEAE は 38 例中 1 例（2.6%）であった（それぞれ休薬と減量の両方が報告された被験者を含む）。全体集団で認められた休薬又は減量に至った TEAE は、いずれも 1 例での報告であり、2 例以上の被験者で発現した事象はなかった。

Table 2.1.4.2-2: 休薬又は減量に至った TEAE＜CARE 試験- Full Analysis Set ->

System Organ Class Preferred Term	NTRK (N=19) n (%)	Other (N=19) n (%)	Overall Total (N=38) n (%)
Subjects with at Least One TEAE Leading to Dose Modifications	5 (26.3)	8 (42.1)	13 (34.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
足関節部骨折	0	1 (5.3)	1 (2.6)
腓骨骨折	0	1 (5.3)	1 (2.6)
骨折	0	1 (5.3)	1 (2.6)
ストレス骨折	1 (5.3)	0	1 (2.6)
脛骨骨折	0	1 (5.3)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (7.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (5.3)	1 (2.6)
インフルエンザ	1 (5.3)	0	1 (2.6)
敗血症	0	1 (5.3)	1 (2.6)
尿路感染	1 (5.3)	0	1 (2.6)
神経系障害	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (7.9)
運動失調	0	1 (5.3)	1 (2.6)
脳症	0	1 (5.3)	1 (2.6)
不全片麻痺	0	1 (5.3)	1 (2.6)
水頭症	1 (5.3)	0	1 (2.6)

System Organ Class Preferred Term	NTRK (N=19) n (%)	Other (N=19) n (%)	Overall Total (N=38) n (%)
胃腸障害	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
齲歯	1 (5.3)	0	1 (2.6)
下痢	0	1 (5.3)	1 (2.6)
嘔吐	0	1 (5.3)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (10.5)	2 (5.3)
呼吸困難	0	1 (5.3)	1 (2.6)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	1 (5.3)	1 (2.6)
臨床検査	0	1 (5.3)	1 (2.6)
アミラーゼ増加	0	1 (5.3)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	1 (5.3)	0	1 (2.6)
脱水	1 (5.3)	0	1 (2.6)

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 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. A subject is counted once based on the maximum grade identified for the specified event type.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.1.7.c

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 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（APPENDIX 1）に基づいて AESI を評価した（評価方法は 1.1.2 項参照）。

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

特に注目すべき有害事象の概要

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける AESI の概要を Table 2.1.5.1-1 に示す。

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。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者での各 AESI の発現割合は、全体集団と同様であった。

Table 2.1.5.1-1: 特に注目すべき有害事象の概要＜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)
Adverse Event of Special Interest, n (%)			
Adverse Event of Special Interest	312 (95.4)	128 (94.8)	440 (95.2)
Leading to Discontinuation of Study Drug	13 (4.0)	4 (3.0)	17 (3.7)
Leading to Dose Modifications	115 (35.2)	57 (42.2)	172 (37.2)
Leading to Dose Reduction	87 (26.6)	48 (35.6)	135 (29.2)
Leading to Drug Interruption	88 (26.9)	42 (31.1)	130 (28.1)
SAEs [a]	19 (5.8)	9 (6.7)	28 (6.1)
Grade ≥ 3	46 (14.1)	20 (14.8)	66 (14.3)
Fatal	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Abbreviation: 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 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. Leading to Dose Modifications include 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 14.3.1.21

医学的概念及び PT 別の特に注目すべき有害事象

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。

全体集団の 2 例以上の被験者に認められた医学的概念別の AESI を Table 2.1.5.1-2 に、AESI の初回発現までの期間を医学的概念別に Table 2.1.5.1-3 に示す。また、Grade 3 以上の AESI、投与中止に至った AESI、休薬に至った AESI、減量に至った AESI、重篤な AESI 及び死亡に至った AESI を、医学的概念別に M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02 の Table 14.3.1.22.1、Table 14.3.1.23.1、Table 14.3.1.25.1、Table 14.3.1.26.1、Table 14.3.1.27.1 及び Table 14.3.1.29.1 に示す。

全体集団（462 例）でよく見られた AESI（因果関係を問わない）は、主に CNS に対する作用であり、TRK 阻害剤で報告されたものと一致していた[1]。

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（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）、「大腿骨骨折」を発現し死亡した 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。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。

Table 2.1.5.1-2: **全体集団において PT 別で 2 例以上の被験者に認められた特に注目すべき有害事象＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞**

Medical Concept **Preferred Term**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)**	**Total (N=462) n (%)**
Subjects with at Least One AE of Special Interest	312 (95.4)	128 (94.8)	440 (95.2)
運動失調	**100 (30.6)**	**45 (33.3)**	**145 (31.4)**
運動失調	77 (23.5)	32 (23.7)	109 (23.6)
歩行障害	16 (4.9)	10 (7.4)	26 (5.6)
平衡障害	11 (3.4)	8 (5.9)	19 (4.1)
小脳性運動失調	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
認知障害	**79 (24.2)**	**34 (25.2)**	**113 (24.5)**
記憶障害	44 (13.5)	24 (17.8)	68 (14.7)
注意力障害	39 (11.9)	19 (14.1)	58 (12.6)
認知障害	24 (7.3)	9 (6.7)	33 (7.1)
錯乱状態	5 (1.5)	2 (1.5)	7 (1.5)
譫妄	4 (1.2)	1 (0.7)	5 (1.1)
健忘	4 (1.2)	0	4 (0.9)
注意欠如・多動性障害	4 (1.2)	0	4 (0.9)
失語症	1 (0.3)	2 (1.5)	3 (0.6)
意識変容状態	2 (0.6)	0	2 (0.4)
意識レベルの低下	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
神経学的代償不全	0	2 (1.5)	2 (0.4)
めまい	**217 (66.4)**	**90 (66.7)**	**307 (66.5)**
浮動性めまい	209 (63.9)	86 (63.7)	295 (63.9)
回転性めまい	13 (4.0)	4 (3.0)	17 (3.7)
体位性めまい	5 (1.5)	1 (0.7)	6 (1.3)
味覚異常	**184 (56.3)**	**83 (61.5)**	**267 (57.8)**
味覚不全	168 (51.4)	77 (57.0)	245 (53.0)
味覚障害	12 (3.7)	5 (3.7)	17 (3.7)
味覚消失	4 (1.2)	1 (0.7)	5 (1.1)
感覚障害	3 (0.9)	0	3 (0.6)
肝酵素上昇	**108 (33.0)**	**35 (25.9)**	**143 (31.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	90 (27.5)	27 (20.0)	117 (25.3)

Medical Concept **Preferred Term**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)**	**Total (N=462) n (%)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	83 (25.4)	27 (20.0)	110 (23.8)
高トランスアミナーゼ血症	3 (0.9)	1 (0.7)	4 (0.9)
肝細胞融解	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (1.5)	2 (0.4)
気分障害	**23 (7.0)**	**7 (5.2)**	**30 (6.5)**
不安	11 (3.4)	2 (1.5)	13 (2.8)
うつ病	5 (1.5)	3 (2.2)	8 (1.7)
易刺激性	3 (0.9)	2 (1.5)	5 (1.1)
抑うつ気分	3 (0.9)	1 (0.7)	4 (0.9)
感情障害	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
気分変化	2 (0.6)	0	2 (0.4)
筋力低下	**78 (23.9)**	**25 (18.5)**	**103 (22.3)**
筋力低下	78 (23.9)	25 (18.5)	103 (22.3)
錯感覚	**137 (41.9)**	**52 (38.5)**	**189 (40.9)**
錯感覚	116 (35.5)	48 (35.6)	164 (35.5)
感覚鈍麻	15 (4.6)	3 (2.2)	18 (3.9)
知覚過敏	10 (3.1)	3 (2.2)	13 (2.8)
異常感覚	7 (2.1)	2 (1.5)	9 (1.9)
灼熱感	5 (1.5)	0	5 (1.1)
末梢性感覚ニューロパチー	**70 (21.4)**	**26 (19.3)**	**96 (20.8)**
神経痛	47 (14.4)	16 (11.9)	63 (13.6)
末梢性ニューロパチー	13 (4.0)	6 (4.4)	19 (4.1)
末梢性感覚ニューロパチー	14 (4.3)	5 (3.7)	19 (4.1)
末梢性運動ニューロパチー	3 (0.9)	2 (1.5)	5 (1.1)
肺臓炎	**12 (3.7)**	**4 (3.0)**	**16 (3.5)**
肺臓炎	12 (3.7)	3 (2.2)	15 (3.2)
QT 延長	**4 (1.2)**	**1 (0.7)**	**5 (1.1)**
心電図ＱＴ延長	4 (1.2)	1 (0.7)	5 (1.1)
骨格骨折	**11 (3.4)**	**4 (3.0)**	**15 (3.2)**
足骨折	1 (0.3)	2 (1.5)	3 (0.6)

Medical Concept **Preferred Term**	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)**	**Total (N=462) n (%)**
肋骨骨折	2 (0.6)	0	2 (0.4)
脊椎圧迫骨折	2 (0.6)	0	2 (0.4)
睡眠障害	**63 (19.3)**	**30 (22.2)**	**93 (20.1)**
傾眠	33 (10.1)	19 (14.1)	52 (11.3)
不眠症	23 (7.0)	10 (7.4)	33 (7.1)
過眠症	5 (1.5)	2 (1.5)	7 (1.5)
睡眠時無呼吸症候群	3 (0.9)	0	3 (0.6)
睡眠障害	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
視覚障害	**41 (12.5)**	**24 (17.8)**	**65 (14.1)**
霧視	14 (4.3)	5 (3.7)	19 (4.1)
視力障害	6 (1.8)	4 (3.0)	10 (2.2)
ドライアイ	4 (1.2)	3 (2.2)	7 (1.5)
羞明	2 (0.6)	3 (2.2)	5 (1.1)
白内障	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
結膜炎	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
眼痛	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
視野欠損	3 (0.9)	0	3 (0.6)
眼精疲労	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
複視	2 (0.6)	0	2 (0.4)
眼血腫	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
夜盲	0	2 (1.5)	2 (0.4)
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
光線過敏性反応	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
視力低下	2 (0.6)	0	2 (0.4)

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. Medical Concepts are as described in the SAP based on cross-functional review of higher level terms and preferred terms. Preferred terms are sorted in descending order of total frequency.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.21.1

Table 2.1.5.1-3: 医学的概念別の特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日）
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

Medical Concept Value	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
運動失調 **n (%)**	**100 (30.6)**	**45 (33.3)**	**145 (31.4)**
Median	21.5	15.0	18.0
Min, Max	1, 589	1, 1121	1, 1121
認知障害 **n (%)**	**79 (24.2)**	**34 (25.2)**	**113 (24.5)**
Median	38.0	29.0	38.0
Min, Max	1, 752	1, 562	1, 752
めまい **n (%)**	**217 (66.4)**	**90 (66.7)**	**307 (66.5)**
Median	7.0	7.0	7.0
Min, Max	1, 760	1, 581	1, 760
味覚異常 **n (%)**	**184 (56.3)**	**83 (61.5)**	**267 (57.8)**
Median	8.0	8.0	8.0
Min, Max	1, 427	1, 562	1, 562
肝酵素上昇 **n (%)**	**108 (33.0)**	**35 (25.9)**	**143 (31.0)**
Median	15.0	29.0	16.0
Min, Max	1, 1065	1, 589	1, 1065
気分障害 **n (%)**	**23 (7.0)**	**7 (5.2)**	**30 (6.5)**
Median	43.0	63.0	46.5
Min, Max	4, 1213	8, 442	4, 1213
筋力低下 **n (%)**	**78 (23.9)**	**25 (18.5)**	**103 (22.3)**
Median	43.0	35.0	42.0
Min, Max	1, 1233	1, 806	1, 1233
錯感覚 **n (%)**	**137 (41.9)**	**52 (38.5)**	**189 (40.9)**
Median	14.0	15.0	14.0
Min, Max	1, 827	1, 532	1, 827
末梢性感覚ニューロパチー **n (%)**	**70 (21.4)**	**26 (19.3)**	**96 (20.8)**
Median	13.5	29.5	15.0
Min, Max	1, 839	1, 503	1, 839
肺臓炎 **n (%)**	**12 (3.7)**	**4 (3.0)**	**16 (3.5)**
Median	52.0	202.0	56.0
Min, Max	19, 356	34, 281	19, 356

Medical Concept Value	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
QT 延長 **n (%)**	**4 (1.2)**	**1 (0.7)**	**5 (1.1)**
Median	22.0	28.0	28.0
Min, Max	14, 251	28, 28	14, 251
骨格骨折 **n (%)**	**11 (3.4)**	**4 (3.0)**	**15 (3.2)**
Median	85.0	195.5	173.0
Min, Max	10, 496	59, 751	10, 751
睡眠障害 **n (%)**	**63 (19.3)**	**30 (22.2)**	**93 (20.1)**
Median	23.0	22.0	22.0
Min, Max	1, 869	1, 562	1, 869
視覚障害 **n (%)**	**41 (12.5)**	**24 (17.8)**	**65 (14.1)**
Median	48.0	41.5	48.0
Min, Max	2, 646	3, 715	2, 715

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. Medical Concepts are as described in the SAP based on cross-functional review of higher level terms and preferred terms.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.30.1

CARE 試験

医学的概念及び PT 別の特に注目すべき有害事象

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。
全体集団で認められた医学的概念別の全ての AESI を Table 2.1.5.1-4 に、AESI の初回発現までの期間を医学的概念別に Table 2.1.5.1-5 に示す。また、Grade 別での AESI 及び重篤な AESI を、医学的概念別に M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024 の Table 14.3.1.11.1.c 及び Table 14.3.1.13.1.c に示す。

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。

Table 2.1.5.1-4: 特に注目すべき有害事象＜CARE 試験- Full Analysis Set ->

Medical Concept **Preferred Term**	**NTRK (N=19) n (%)**	**Other (N=19) n (%)**	**Overall Total (N=38) n (%)**
運動失調	**2 (10.5)**	**4 (21.1)**	**6 (15.8)**
歩行障害	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (10.5)
運動失調	0	2 (10.5)	2 (5.3)
認知障害	**2 (10.5)**	**2 (10.5)**	**4 (10.5)**
失語症	1 (5.3)	0	1 (2.6)
注意欠如・多動性障害	1 (5.3)	0	1 (2.6)
錯乱状態	0	1 (5.3)	1 (2.6)
意識レベルの低下	0	1 (5.3)	1 (2.6)
記憶障害	0	1 (5.3)	1 (2.6)
めまい	**3 (15.8)**	**5 (26.3)**	**8 (21.1)**
浮動性めまい	3 (15.8)	5 (26.3)	8 (21.1)
味覚異常	**5 (26.3)**	**5 (26.3)**	**10 (26.3)**
味覚不全	5 (26.3)	4 (21.1)	9 (23.7)
異痛症	0	1 (5.3)	1 (2.6)
肝酵素上昇	**3 (15.8)**	**7 (36.8)**	**10 (26.3)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (15.8)	6 (31.6)	9 (23.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	6 (31.6)	7 (18.4)

Medical Concept **Preferred Term**	**NTRK (N=19) n (%)**	**Other (N=19) n (%)**	**Overall Total (N=38) n (%)**
気分障害	**3 (15.8)**	**3 (15.8)**	**6 (15.8)**
易刺激性	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
うつ病	2 (10.5)	0	2 (5.3)
不安	0	1 (5.3)	1 (2.6)
人格変化	0	1 (5.3)	1 (2.6)
筋力低下	**3 (15.8)**	**0**	**3 (7.9)**
筋力低下	3 (15.8)	0	3 (7.9)
錯感覚	**4 (21.1)**	**1 (5.3)**	**5 (13.2)**
錯感覚	4 (21.1)	1 (5.3)	5 (13.2)
末梢性感覚ニューロパチー	**2 (10.5)**	**0**	**2 (5.3)**
末梢性運動ニューロパチー	1 (5.3)	0	1 (2.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (5.3)	0	1 (2.6)
QT 延長	**2 (10.5)**	**4 (21.1)**	**6 (15.8)**
心電図ＱＴ延長	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (15.8)
骨格骨折	**3 (15.8)**	**4 (21.1)**	**7 (18.4)**
足関節部骨折	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (7.9)
腓骨骨折	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
足骨折	0	1 (5.3)	1 (2.6)
骨折	0	1 (5.3)	1 (2.6)
ストレス骨折	1 (5.3)	0	1 (2.6)
脛骨骨折	0	1 (5.3)	1 (2.6)
睡眠障害	**4 (21.1)**	**3 (15.8)**	**7 (18.4)**
傾眠	3 (15.8)	1 (5.3)	4 (10.5)
不眠症	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (7.9)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	1 (5.3)	1 (2.6)
視覚障害	**2 (10.5)**	**2 (10.5)**	**4 (10.5)**
霧視	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
眼痛	0	1 (5.3)	1 (2.6)
同名性半盲	1 (5.3)	0	1 (2.6)
羞明	1 (5.3)	0	1 (2.6)
視力障害	0	1 (5.3)	1 (2.6)

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 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. Medical Concepts are as described in the SAP based on cross-functional review of higher level terms and preferred terms. Events are sorted by descending order of PT frequency within each Medical Concept. A subject is counted once based on the maximum grade identified for the specific event type.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.1.11.1.c

Table 2.1.5.1-5: 医学的概念別の特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日）
＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

Medical Concept Value	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
運動失調 **n (%)**	**2 (10.5)**	**4 (21.1)**	**6 (15.8)**
Median	56.0	15.0	38.5
Min, Max	55, 57	7, 393	7, 393
認知障害 **n (%)**	**2 (10.5)**	**2 (10.5)**	**4 (10.5)**
Median	212.5	183.5	212.5
Min, Max	196, 229	30, 337	30, 337
めまい **n (%)**	**3 (15.8)**	**5 (26.3)**	**8 (21.1)**
Median	5.0	7.0	6.0
Min, Max	2, 21	1, 21	1, 21
味覚異常 **n (%)**	**5 (26.3)**	**5 (26.3)**	**10 (26.3)**
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	2, 57	2, 21	2, 57
肝酵素上昇 **n (%)**	**3 (15.8)**	**7 (36.8)**	**10 (26.3)**
Median	192.0	29.0	36.0
Min, Max	22, 308	8, 225	8, 308
気分障害 **n (%)**	**3 (15.8)**	**3 (15.8)**	**6 (15.8)**
Median	28.0	70.0	63.5
Min, Max	13, 170	57, 897	13, 897
筋力低下 **n (%)**	**3 (15.8)**	**0**	**3 (7.9)**
Median	36.0		36.0
Min, Max	21, 267		21, 267
錯感覚 **n (%)**	**4 (21.1)**	**1 (5.3)**	**5 (13.2)**
Median	15.0	93.0	21.0
Min, Max	8, 98	93, 93	8, 98

Medical Concept Value	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
***末梢性感覚ニューロパチー* n (%)**	**2 (10.5)**	**0**	**2 (5.3)**
Median	41.5		41.5
Min, Max	24, 59		24, 59
***QT 延長* n (%)**	**2 (10.5)**	**4 (21.1)**	**6 (15.8)**
Median	29.0	15.0	15.0
Min, Max	1, 57	14, 60	1, 60
***骨格骨折* n (%)**	**3 (15.8)**	**4 (21.1)**	**7 (18.4)**
Median	127.0	137.5	127.0
Min, Max	106, 218	25, 514	25, 514
***睡眠障害* n (%)**	**4 (21.1)**	**3 (15.8)**	**7 (18.4)**
Median	17.5	253.0	21.0
Min, Max	8, 29	8, 314	8, 314
***視覚障害* n (%)**	**2 (10.5)**	**2 (10.5)**	**4 (10.5)**
Median	25.5	74.5	25.5
Min, Max	9, 42	8, 141	8, 141

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 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 based on the maximum grade identified for the specific event type. Medical Concepts are as described in the SAP based on cross-functional review of higher level terms and preferred terms.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.1.14.1.c

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な TEAE 及び重要な TEAE に関する詳細な叙述は、TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）については【M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Section 14.3.3】に、CARE 試験については【M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024、Section 14.3.3】に示した。

3 臨床検査値の評価

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。

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられ、レポトレクチニブの投与を受けた被験者はいずれも進行又は転移性の固形癌患者であり、一部の被験者は試験組入れ時に癌に対する前治療に無効であり、ベースライン時に血液／骨髄毒性及び肝毒性が認められることが予想され、これらの毒性はレポトレクチニブの投与期間を通して持続すると考えられた。そのため、ベースライン時の適格性基準では、ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上（輸血は許容される）、肝トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）が基準値上限の 2.5 倍未満（肝転移がある場合は基準値上限の 5 倍未満）とした（適格基準の詳細な説明は、M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Appendix 16.1.1 を参照のこと）。適格性基準として代謝及びその他の臨床検査値の基準を設定し、補充療法の有無に関わらず Grade 1 以下であることとした。ベースライン後の重症度が Grade 3 以上であった臨床検査項目については、3.1 項及び 3.2 項に記載する。臨床検査値については、進行又は転移性の固形癌患者集団でよく認められるものとおおむね一致していた。

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。

3.1 血液学的検査及び凝固検査

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

血液学的検査及び凝固検査の結果、ベースライン後の重症度が Grade 3 以上であった検査項目を Table 3.1-1 に示す。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 5%以上の被験者で報告された、ベースライン後の重症度が Grade 3 であった検査項目は、リンパ球数［低値］（17.0%）、ヘモグロビン［低値］（11.9%）及び好中球数［低値］（10.4%）であった。全体集団でも同様に、リンパ球数［低値］（14.7%）、好中球数［低値］（10.4%）及びヘモグロビン［低値］（9.1%）の発現割合が高かった。

Table 3.1-1: 血液学的検査及び凝固検査の結果：ベースライン後の重症度が Grade 3 以上 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	Worst Post-Baseline CTCAE Grade		
	Any Grade ≥ 3		
Parameter Criteria	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)**	**Total (N= 462) n (%)**
Activated Partial Thromboplastin Time (sec), [High]	2 (0.6)	0	2 (0.4)
Hemoglobin (g/dL), [Low]	26 (8.0)	16 (11.9)	42 (9.1)
Leukocytes (10^3/μL), [Low]	19 (5.8)	4 (3.0)	23 (5.0)
Lymphocytes (10^3/μL), [Low]	45 (13.8)	23 (17.0)	68 (14.7)
Lymphocytes (10^3/μL), [High]	0	1 (0.7)	1 (0.2)
Neutrophils (10^3/μL), [Low]	34 (10.4)	14 (10.4)	48 (10.4)
Platelets (10^3/μL), [Low]	4 (1.2)	0	4 (0.9)

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.
Baseline values are defined as the last measurement on or prior to the date of the first dose. All visits (scheduled and unscheduled) are used for this analysis. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.3.3

CARE 試験

血液学的検査及び凝固検査の結果、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 2 例以上で報告された、ベースライン後の重症度が Grade 3 以上であった検査項目として、ヘモグロビン［低値］及びリンパ球数［低値］が各 2 例（10.5%）で報告された。その他の患者では、ヘモグロビン［低値］が 4 例（21.1%）、リンパ球数［低値］が 3 例（15.8%）及び好中球数［低値］が 2 例（10.5%）で報告された（M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024、Table 14.3.3.2.c）。

3.2 血液生化学的検査

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

血液生化学検査の結果、ベースライン後の重症度が Grade 3 以上であった検査項目を Table 3.2-1 に示す。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 5%以上の被験者に報告された、ベースライン後に Grade 3 以上であった検査項目は、尿酸［高値］（15.6%）、カルシウムイオン［低値］（8.9%）、リン［低値］（7.4%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［高値］（6.7%）及びクレアチンキナーゼ［高値］（5.9%）であった。全体集団でも同様に、ベースライン後の重症度が Grade 3 以上であった検査項目として、尿酸［高値］（16.0%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［高値］（7.8%）、クレアチンキナーゼ［高値］（7.1%）、並びに、カルシウムイオン［低値］及びリン［低値］（各 6.7%）が報告された。

Table 3.2-1: 血液生化学検査の結果：ベースライン後の重症度が Grade 3 以上
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	Worst Post-Baseline CTCAE Grade		
	Any Grade ≥ 3		
Parameter Criteria	**ROS1+ NSCLC Subjects (N=372) n (%)**	**NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)**	**Total (N= 462) n (%)**
Alanine Aminotransferase (U/L), [High]	12 (3.7)	5 (3.7)	17 (3.7)
Albumin (g/dL), [Low]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Alkaline Phosphatase (U/L), [High]	8 (2.4)	5 (3.7)	13 (2.8)
Aspartate Aminotransferase (U/L), [High]	9 (2.8)	5 (3.7)	14 (3.0)
Bilirubin (mg/dL), [High]	3 (0.9)	4 (3.0)	7 (1.5)
Calcium (mg/dL), [Low]	0	1 (0.7)	1 (0.2)
Calcium (mg/dL), [High]	2 (0.6)	0	2 (0.4)
Calcium Corrected for Albumin (mg/dL), [Low]	3 (0.9)	0	3 (0.6)
Calcium Corrected for Albumin (mg/dL), [High]	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
Calcium, Ionized (mg/dL), [Low]	19 (5.8)	12 (8.9)	31 (6.7)
Calcium, Ionized (mg/dL), [High]	15 (4.6)	4 (3.0)	19 (4.1)
Creatine Kinase (U/L), [High]	25 (7.6)	8 (5.9)	33 (7.1)
Creatinine (mg/dL), [High]	2 (0.6)	0	2 (0.4)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L), [High]	27 (8.3)	9 (6.7)	36 (7.8)
Glomerular Filtration Rate (mL/min), [Low]	6 (1.8)	1 (0.7)	7 (1.5)
Glucose (mg/dL), [Low]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Glucose (mg/dL), [High]	6 (1.8)	6 (4.4)	12 (2.6)
Magnesium (mg/dL), [High]	13 (4.0)	2 (1.5)	15 (3.2)

Parameter Criteria	Worst Post-Baseline CTCAE Grade Any Grade ≥ 3 ROS1+ NSCLC Subjects (N=372) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N= 462) n (%)
Phosphate (mg/dL), [Low]	21 (6.4)	10 (7.4)	31 (6.7)
Potassium (mmol/L), [Low]	7 (2.1)	2 (1.5)	9 (1.9)
Potassium (mmol/L), [High]	2 (0.6)	2 (1.5)	4 (0.9)
Sodium (mmol/L), [Low]	13 (4.0)	6 (4.4)	19 (4.1)
Sodium (mmol/L), [High]	3 (0.9)	0	3 (0.6)
Troponin T (ng/mL), [High]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Urate (mg/dL), [High]	53 (16.2)	21 (15.6)	74 (16.0)

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.
Baseline values are defined as the last measurement on or prior to the date of the first dose. All visits (scheduled and unscheduled) are used for this analysis. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.3.6

CARE 試験

血液生化学検査の結果、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者で報告された、ベースライン後の重症度が Grade 3 以上であった検査項目として、ALT［高値］、カルシウム［高値］、クレアチニン［高値］及びカリウム［低値］が各 1 例（5.3%）で報告された。その他の患者では、リン［低値］が 2 例（10.5%）、並びに、AST［高値］及びカルシウム［低値］が各 1 例（5.3%）で報告された（M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024、Table 14.3.3.5.c）。

3.2.1 肝機能検査値異常

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者において、肝機能検査値のベースライン後の重症度が Grade 3 以上であった検査項目で最も多く報告されたものは、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［高値］（6.7%）であった（3.2 項）。Grade 3 以上の ALT［高値］、AST［高値］及びアルカリホスファターゼ［高値］の報告はいずれも 3.7%であった（Table 3.2-1）。なお、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートでは潜在的 Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.3.7）。

CARE 試験

ベースライン後の重症度が Grade 3 以上であった肝機能検査項目として、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 1 例（5.3%）で ALT［高値］が、その他の患者の 1 例（5.3%）で AST［高値］が報告された（M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024、Table 14.3.3.5.c）。なお、CARE 試験では潜在的 Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった（M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024、Table 14.3.3.7.c）。

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

4.1 バイタルサイン

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおけるバイタルサインについて、ベースラインから事前に規定した来院時及び試験終了時までの各時点の測定値、並びに変化量の平均値及び中央値を M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02 の Table 14.3.5.1 に示す。

臨床的に注目すべき変化と考えられる収縮期血圧の低下及び上昇は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者のそれぞれ 6.7%及び 19.3%、全体集団のそれぞれ 7.1%及び 18.8%で報告された。同様に、拡張期血圧の低下及び上昇は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者のそれぞれ 10.4%及び 16.3%、全体集団のそれぞれ 10.2%及び 18.2%で報告された。また、脈拍数の増加は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者、全体集団とも 15.6%で報告された（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.3.5.2）。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者におけるバイタルサインに関する安全性の結果は、全体集団の結果とおおむね一致していた。

CARE 試験

臨床的に注目すべき変化と考えられる収縮期血圧の低下は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 1 例（5.3%）及び全体集団の 5 例（13.2%）で報告され、拡張期血圧の低下及び上昇は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者のそれぞれ 2 例（10.5%）及び 3 例（15.8%）、全体集団のそれぞれ 8 例（21.1%）及び 5 例（13.2%）で報告された。また、脈拍数の減少及び増加は、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者のそれぞれ 1 例（5.3%）及び 8 例（42.1%）、全体集団のそれぞれ 4 例（10.5%）及び 19 例（50.0%）で報告された（M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024、Table 14.3.5.2.c）。

4.2 身体的所見

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける身体的所見の異常は TEAE として報告され、その結果は 2 項に記載した。

CARE 試験

CARE 試験における身体的所見の異常は TEAE として報告され、その結果は 2 項に記載した。

4.3 安全性に関連する他の観察項目

4.3.1 心電図

TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）

ECG パラメータについて、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者ではベースライン後に 450 msec 以上 480 msec 未満の QTcF 間隔延長が 7 例（5.2%）に、480 msec 以上 500 msec 以下の QTcF 間隔延長及び 500 msec を超える QTcF 間隔延長が各 1 例（0.7%）に認められた。また、26 例（19.3%）では、ベースライン値から 30 msec 以上 60 msec 以下の QTcF 間隔延長が認められた（Table 4.3.1-1）。ECG パラメータについては、新たな安全性シグナルは報告されず、レポトレクチニブの投与による安全性上の明らかな懸念は示唆されなかった。

Table 4.3.1-1: QTcF 間隔（中央判定）の臨床的に注目すべき変化
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

QTcF Interval (msec) Outlier Definition	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
QTcF Interval (msec), n (%)			
Any post-baseline QTcF < 450	298 (91.1)	125 (92.6)	423 (91.6)
450 ≤ Any post-baseline QTcF < 480	25 (7.6)	7 (5.2)	32 (6.9)
480 ≤ Any post-baseline QTcF ≤ 500	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
Any post-baseline QTcF > 500	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
Missing	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
Increase from Baseline < 30	259 (79.2)	108 (80.0)	367 (79.4)
30 ≤ Increase from Baseline ≤ 60	61 (18.7)	26 (19.3)	87 (18.8)
Increase from Baseline > 60	5 (1.5)	0	5 (1.1)
Missing	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)

Abbreviations: QTcF = QTc by Fridericia's correction; QTcB = QTc by Bazett's correction.
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. Baseline values are defined as the last assessment prior to the first dose of study treatment. ECGs are assessed in triplicate; triplicate averages will be used for this analysis with the exception of unscheduled reads which will be read individually, with the most extreme post-baseline (and increase from baseline) value selected for incidence reporting. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.6.2

CARE 試験

ECG パラメータについて、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者を含む全体集団では、ベースライン後に 450 msec 以上の QTcF 間隔延長は認められなかった。また、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の 2 例を含む全体集団の 8 例では、ベースライン値から 30 msec 以上 60 msec 以下の QTcF 間隔延長が認められた（M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024、Table 14.3.6.2.c）。

4.3.2 左室駆出率

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、ベースラインから 20%以上の左室駆出率の低下は認められなかったが、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の 1 例では左室駆出率のベースラインから最大 20%以上の低下が報告された（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.3.7.2）。

CARE 試験

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者では、ベースラインから 20%以上の左室駆出率の低下は認められなかったが、その他の患者の 1 例では左室駆出率のベースラインから最大 20%以上の低下が報告された（M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024、Table 14.3.7.2）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因・外因性要因

5.1.1 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た。本項では第 2 相パートの全体集団（462 例）を対象に実施したサブグループ解析の結果を示す（NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者を対象としたサブグループ解析の結果は M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.3.1.1.2 ～Table 14.3.1.1.6 を参照）。サブグループの被験者数が少ない場合、データの解釈には注意が必要である。

<u>内因性要因</u>

人口統計学的サブグループ別の TEAE の概要を Table 5.1.1-1（年齢グループ別、性別）及び Table 5.1.1-2（人種別、脳転移の有無別）に示す。

TEAE の発現状況について、年齢グループ別では投与中止に至った TEAE は、「18 歳以上 65 歳未満」で 7.0%、「65 歳以上 75 歳未満」で 15.9%及び「75 歳以上」で 22.6%であり、「65 歳以上 75 歳未満」及び「75 歳以上」では、全体集団の 9.7%（Table 2.1-1）と比較して高かった。重篤な TEAE の発現割合は「75 歳以上」で 64.5%と最も高く、「65 歳以上 75 歳未満」でも 45.5%と全体集団（38.7%）と比較して高かった。Grade 3 以上の TEAE は、「65 歳以上 75 歳未満」及び「75 歳以上」（それぞれ 62.5%及び 67.7%）では、いずれも全体集団（56.7%）と比較してやや高かった。年齢が高いグループでは被験者数が限られているため、65 歳以上の被験者（「65 歳以上 75 歳未満」が 88 例、「75 歳以上」が 31 例）の結果の解釈には注意が必要である。

性別ごとでは、Grade 3 以上の TEAE の発現割合は女性（51.3%）よりも男性（64.6%）で高かった。また、投与中止に至った TEAE の発現割合は女性で 7.7%、男性で 12.7%であり、男性では全体集団（9.7%）よりもやや高く、死亡に至った TEAE の発現割合も男性の方が高かった（女性で 3.7%、男性で 9.0%）。その他の TEAE の発現割合では、性別で明らかな違いは認められなかった。

人種別では、白人とアジア人のグループ間で各 TEAE の発現割合は同程度であった（Table 5.1.1-2）。その他の人種グループは 46 例と被験者数が少なく、意味のある比較は困難であった。
脳転移の有無は、ベースライン時に治験責任医師により評価され、151 例が「脳転移あり」と診断された。脳転移の有無別では、死亡に至った TEAE の発現割合は「脳転移あり」で 9.3%、「脳転移なし」で 4.2%と「脳転移あり」では全体集団（5.8%）よりもやや高かった。その他の TEAE の発現割合では明らかな違いは認められなかった。

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。

Table 5.1.1-1: 全体集団（462 例）におけるサブグループ別（年齢グループ別、性別）の TEAE の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	Age Group			Sex	
	18 to < 65 (N=343)	**65 to < 75 (N=88)**	**≥ 75 (N=31)**	**Female (N=273)**	**Male (N=189)**
Subjects with TEAE, n (%)					
All Subjects with TEAEs	341 (99.4)	87 (98.9)	31 (100.0)	272 (99.6)	187 (98.9)
Leading to Discontinuation of Study Drug	24 (7.0)	14 (15.9)	7 (22.6)	21 (7.7)	24 (12.7)
Leading to Dose Modifications	196 (57.1)	61 (69.3)	26 (83.9)	154 (56.4)	129 (68.3)
Leading to Dose Reduction	125 (36.4)	49 (55.7)	21 (67.7)	103 (37.7)	92 (48.7)
Leading to Drug Interruption	178 (51.9)	54 (61.4)	23 (74.2)	140 (51.3)	115 (60.8)
SAEs [a]	119 (34.7)	40 (45.5)	20 (64.5)	93 (34.1)	86 (45.5)
Grade ≥ 3 TEAEs	186 (54.2)	55 (62.5)	21 (67.7)	140 (51.3)	122 (64.6)
Fatal TEAEs	17 (5.0)	8 (9.1)	2 (6.5)	10 (3.7)	17 (9.0)
Subjects with TRAE, n (%)					
All Subjects with TRAEs	330 (96.2)	84 (95.5)	30 (96.8)	262 (96.0)	182 (96.3)
Leading to Discontinuation of Study Drug	8 (2.3)	8 (9.1)	4 (12.9)	10 (3.7)	10 (5.3)
Leading to Dose Modifications	143 (41.7)	53 (60.2)	21 (67.7)	116 (42.5)	101 (53.4)
Leading to Dose Reduction	111 (32.4)	46 (52.3)	18 (58.1)	93 (34.1)	82 (43.4)
Leading to Drug Interruption	119 (34.7)	43 (48.9)	17 (54.8)	96 (35.2)	83 (43.9)
Treatment-Related SAEs [a]	27 (7.9)	13 (14.8)	5 (16.1)	19 (7.0)	26 (13.8)
Grade ≥ 3 TRAEs	101 (29.4)	36 (40.9)	12 (38.7)	79 (28.9)	70 (37.0)
Fatal TRAEs	1 (0.3)	0	1 (3.2)	0	2 (1.1)

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

Notes: 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. Leading to Dose Modifications include adverse events that led to dose reduction or drug interruption. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.

[a] SAEs are considered as TEAEs that are serious.

Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.1.3

Table 5.1.1-2: **全体集団（462 例）におけるサブグループ別（人種別、脳転移の有無別）の TEAE の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞**

	Race Group			Baseline Brain Metastasis	
	Caucasian (N=205)	Asian (N=211)	Other (N=46)	Yes (N=151)	No (N=311)
Subjects with TEAE, n (%)					
All Subjects with TEAEs	204 (99.5)	209 (99.1)	46 (100.0)	149 (98.7)	310 (99.7)
Leading to Discontinuation of Study Drug	23 (11.2)	16 (7.6)	6 (13.0)	14 (9.3)	31 (10.0)
Leading to Dose Modifications	116 (56.6)	134 (63.5)	33 (71.7)	88 (58.3)	195 (62.7)
Leading to Dose Reduction	74 (36.1)	96 (45.5)	25 (54.3)	59 (39.1)	136 (43.7)
Leading to Drug Interruption	104 (50.7)	121 (57.3)	30 (65.2)	78 (51.7)	177 (56.9)
SAEs [a]	79 (38.5)	75 (35.5)	25 (54.3)	58 (38.4)	121 (38.9)
Grade ≥ 3 TEAEs	120 (58.5)	113 (53.6)	29 (63.0)	85 (56.3)	177 (56.9)
Fatal TEAEs	12 (5.9)	13 (6.2)	2 (4.3)	14 (9.3)	13 (4.2)
Subjects with TRAE, n (%)					
All Subjects with TRAEs	196 (95.6)	202 (95.7)	46 (100.0)	145 (96.0)	299 (96.1)
Leading to Discontinuation of Study Drug	12 (5.9)	5 (2.4)	3 (6.5)	4 (2.6)	16 (5.1)
Leading to Dose Modifications	82 (40.0)	108 (51.2)	27 (58.7)	63 (41.7)	154 (49.5)
Leading to Dose Reduction	65 (31.7)	89 (42.2)	21 (45.7)	52 (34.4)	123 (39.5)
Leading to Drug Interruption	66 (32.2)	92 (43.6)	21 (45.7)	52 (34.4)	127 (40.8)
Treatment-Related SAEs [a]	19 (9.3)	22 (10.4)	4 (8.7)	15 (9.9)	30 (9.6)
Grade ≥ 3 TRAEs	60 (29.3)	75 (35.5)	14 (30.4)	47 (31.1)	102 (32.8)
Fatal TRAEs	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.3)

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

Notes: 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. Leading to Dose Modifications include adverse events that led to dose reduction or drug interruption. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.

[a] SAEs are considered as TEAEs that are serious.

Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.1.4, Table 14.3.1.1.5

外因性要因

地域別の TEAE の概要を Table 5.1.1-3 に示す。

地域別では、投与中止に至った TEAE の発現割合は「欧州」で 13.4%及び「その他の地域」で 16.7%であり、全体集団の 9.7%（Table 2.1-1）と比較して高かった。また、重篤な TEAE の発現割合は「米国」で 45.5%及び「その他の地域」で 52.8%であり、全体集団の 38.7%と比較して高かったが、「その他の地域」の被験者数が少なかったことを考慮すると、解釈には注意が必要である。

その他の TEAE の発現割合は各地域間でおおむね同様であり、全般的に、地域別の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。

Table 5.1.1-3: 全体集団（462 例）における地域別の TEAE の概要
＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	Region			
	US (N=101)	**Asia (N=176)**	**Europe (N=149)**	**Other (N=36)**
Subjects with TEAE, n (%)				
All Subjects with TEAEs	100 (99.0)	174 (98.9)	149 (100.0)	36 (100.0)
Leading to Discontinuation of Study Drug	7 (6.9)	12 (6.8)	20 (13.4)	6 (16.7)
Leading to Dose Modifications	57 (56.4)	113 (64.2)	93 (62.4)	20 (55.6)
Leading to Dose Reduction	40 (39.6)	81 (46.0)	60 (40.3)	14 (38.9)
Leading to Drug Interruption	55 (54.5)	100 (56.8)	82 (55.0)	18 (50.0)
SAEs [a]	46 (45.5)	58 (33.0)	56 (37.6)	19 (52.8)
Grade ≥ 3 TEAEs	56 (55.4)	92 (52.3)	89 (59.7)	25 (69.4)
Fatal TEAEs	8 (7.9)	12 (6.8)	5 (3.4)	2 (5.6)
Subjects with TRAE, n (%)				
All Subjects with TRAEs	98 (97.0)	170 (96.6)	143 (96.0)	33 (91.7)
Leading to Discontinuation of Study Drug	6 (5.9)	2 (1.1)	8 (5.4)	4 (11.1)
Leading to Dose Modifications	41 (40.6)	93 (52.8)	68 (45.6)	15 (41.7)
Leading to Dose Reduction	35 (34.7)	77 (43.8)	52 (34.9)	11 (30.6)
Leading to Drug Interruption	34 (33.7)	77 (43.8)	55 (36.9)	13 (36.1)
Treatment-Related SAEs [a]	14 (13.9)	18 (10.2)	10 (6.7)	3 (8.3)
Grade ≥ 3 TRAEs	23 (22.8)	66 (37.5)	48 (32.2)	12 (33.3)
Fatal TRAEs	1 (1.0)	1 (0.6)	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; TRAE = Treatment-Related Adverse Event; SAE = Serious Adverse Event.
Notes: 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. Leading to Dose Modifications include adverse events that led to dose reduction or drug interruption. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.

[a] SAEs are considered as TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.1.6

5.2 日本人部分集団

5.2.1 TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）における日本人集団の安全性

データカットオフ時点で、日本人被験者は合計で 17 例が組み入れられた。このうちの 4 例は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（EXP-5：3 例、EXP-6：1 例）であり、この 4 例はいずれも男性で、「18 歳以上 65 歳未満」の年齢グループであった。
日本人部分集団の安全性の結果を以下に示す。

5.2.1.1 曝露期間

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて、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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Table 14.1.6.1.1.j）。

5.2.1.2 有害事象

5.2.1.2.1 有害事象の概要

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおける日本人被験者の安全性の概要を Table 5.2.1.2-1 に示す。

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。また、日本人の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者では、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。

Table 5.2.1.2-1: **日本人被験者の安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＜- Full Analysis Set - Japan Subset -＞**

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=13)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=4)	Total (N=17)
Subjects with TEAE, n (%)			
All Subjects with TEAEs	13 (100.0)	4 (100.0)	17 (100.0)
Leading to Discontinuation of Study Drug	0	0	0
Leading to Dose Modifications	10 (76.9)	4 (100.0)	14 (82.4)
Leading to Dose Reduction	9 (69.2)	4 (100.0)	13 (76.5)
Leading to Drug Interruption	8 (61.5)	2 (50.0)	10 (58.8)
SAEs [a]	1 (7.7)	0	1 (5.9)
Grade ≥ 3 TEAEs	3 (23.1)	3 (75.0)	6 (35.3)
Fatal TEAEs	0	0	0
Subjects with TRAEs, n (%)			
All Subjects with TRAEs	13 (100.0)	4 (100.0)	17 (100.0)
Leading to Discontinuation of Study Drug	0	0	0
Leading to Dose Modifications	9 (69.2)	4 (100.0)	13 (76.5)
Leading to Dose Reduction	9 (69.2)	4 (100.0)	13 (76.5)
Leading to Drug Interruption	7 (53.8)	2 (50.0)	9 (52.9)
Treatment-Related SAEs [a]	1 (7.7)	0	1 (5.9)
Grade ≥ 3 TRAEs	3 (23.1)	3 (75.0)	6 (35.3)
Fatal TRAEs	0	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event, TRAE = Treatment-Related Adverse Event, SAE = Serious Adverse Event.
NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4. Percentages are based on the number of subjects in the Safety 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. Leading to Dose Modifications include 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.j

5.2.1.2.2 比較的よく見られる有害事象

日本人被験者全体で 2 例以上の被験者に認められた TEAE を Table 5.2.1.2-2 に示す。

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。

Table 5.2.1.2-2: 日本人被験者全体で 2 例以上に認められた TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set - Japan Subset -＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=13) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=4) n (%)	Total (N=17) n (%)
Subjects with at least one TEAE	13 (100.0)	4 (100.0)	17 (100.0)
神経系障害	11 (84.6)	4 (100.0)	15 (88.2)
浮動性めまい	8 (61.5)	4 (100.0)	12 (70.6)
味覚不全	7 (53.8)	3 (75.0)	10 (58.8)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (15.4)	2 (50.0)	4 (23.5)
運動失調	3 (23.1)	0	3 (17.6)
注意力障害	2 (15.4)	1 (25.0)	3 (17.6)
頭痛	3 (23.1)	0	3 (17.6)
神経痛	3 (23.1)	0	3 (17.6)
錯感覚	2 (15.4)	0	2 (11.8)
胃腸障害	7 (53.8)	2 (50.0)	9 (52.9)
便秘	3 (23.1)	2 (50.0)	5 (29.4)
悪心	4 (30.8)	1 (25.0)	5 (29.4)
下痢	3 (23.1)	0	3 (17.6)
臨床検査	6 (46.2)	3 (75.0)	9 (52.9)
白血球数減少	3 (23.1)	1 (25.0)	4 (23.5)
好中球数減少	3 (23.1)	0	3 (17.6)
体重増加	2 (15.4)	1 (25.0)	3 (17.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (11.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (15.4)	0	2 (11.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	7 (53.8)	2 (50.0)	9 (52.9)
関節痛	3 (23.1)	1 (25.0)	4 (23.5)
筋力低下	3 (23.1)	0	3 (17.6)
背部痛	2 (15.4)	0	2 (11.8)
筋肉痛	2 (15.4)	0	2 (11.8)
四肢痛	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (11.8)

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=13) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=4) n (%)	Total (N=17) n (%)
血液およびリンパ系障害	6 (46.2)	2 (50.0)	8 (47.1)
貧血	6 (46.2)	2 (50.0)	8 (47.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (53.8)	1 (25.0)	8 (47.1)
末梢性浮腫	3 (23.1)	0	3 (17.6)
発熱	2 (15.4)	1 (25.0)	3 (17.6)
感染症および寄生虫症	6 (46.2)	2 (50.0)	8 (47.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (30.8)	1 (25.0)	5 (29.4)
上咽頭炎	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (11.8)
血管障害	3 (23.1)	2 (50.0)	5 (29.4)
高血圧	1 (7.7)	1 (25.0)	2 (11.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (75.0)	3 (17.6)
頭部損傷	0	2 (50.0)	2 (11.8)
腎および尿路障害	1 (7.7)	2 (50.0)	3 (17.6)
尿失禁	0	2 (50.0)	2 (11.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4)	1 (25.0)	3 (17.6)
呼吸困難	2 (15.4)	0	2 (11.8)

NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4. 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. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted only once based on the maximum grade reported for each coded term. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.2.1.j

5.2.1.2.3 Grade 3 以上の有害事象

日本人被験者集団に認められた Grade 3 以上の TEAE を Table 5.2.1.2-3 に示す。

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（Table 5.2.1.2-1）。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。

Table 5.2.1.2-3: 日本人被験者に認められた Grade 3 以上の TEAE＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set - Japan Subset -＞

System Organ Class Preferred Term	ROS1+ NSCLC Subjects (N=13) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=4) n (%)	Total (N=17) n (%)
Subjects with at least one TEAE	3 (23.1)	3 (75.0)	6 (35.3)
臨床検査	2 (15.4)	3 (75.0)	5 (29.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	1 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	1 (5.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (25.0)	1 (5.9)
リパーゼ増加	0	1 (25.0)	1 (5.9)
リンパ球数減少	0	1 (25.0)	1 (5.9)
好中球数減少	1 (7.7)	0	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)	0	1 (5.9)
発熱	1 (7.7)	0	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	1 (7.7)	0	1 (5.9)
尿路感染	1 (7.7)	0	1 (5.9)
代謝および栄養障害	1 (7.7)	0	1 (5.9)
低カリウム血症	1 (7.7)	0	1 (5.9)
血管障害	1 (7.7)	0	1 (5.9)
高血圧	1 (7.7)	0	1 (5.9)

NTRK+ Solid Tumor Subjects includes expansion cohorts EXP-5 and EXP-6. ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4. 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. If a subject reported one or more adverse event, the subject is counted only once based on the maximum grade reported for each coded term. If a subject has both missing and non-missing CTCAE grades for a TEAE, the missing CTCAE grade is treated as the highest non-missing severity grade.. System organ classes are sorted in order of descending Total frequency; preferred terms are sorted similarly within their associated system organ classes.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 14.3.1.17.1.j

5.2.1.2.4 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（M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02、Listing 16.2.7.6）。

5.2.1.2.5 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。

5.3 薬物相互作用

既提出資料（eCTD 受付番号：351004001）に記載した試験結果以外に、新たに実施した薬物相互作用試験はない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1 妊娠

妊婦への投与に関するデータは得られていない。TRK シグナル伝達の変化をもたらす先天性変異を有するヒトにおける文献報告、胚・胎児発生に関する動物試験の所見及びその作用機序に基づくと、レポトレクチニブを妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。

非臨床試験において、器官形成期の妊娠ラットに、母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量（ヒトに 160 mg を BID 投与したとき）の約 2.4 倍に相当する投与量を投与した結果、胎児に奇形（後肢異常回転）及び体重の低値が認められた。

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。

5.4.2 授乳婦

レポトレクチニブの乳汁産生への影響、乳汁中の存在、授乳中の乳児への影響を評価する試験は実施していない。授乳中の女性に対しては、レポトレクチニブによる治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

5.5 過量投与

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。

5.6 薬物乱用

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 離脱症状及び反跳現象

非臨床及び臨床試験の成績からは、レポトレクチニブの投与中止による離脱症状及び反跳現象の発現リスクは示唆されていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

レポトレクチニブは自動車の運転及び機械の操作能力に中等度の影響を及ぼす。自動車の運転及び機械の操作能力に影響を及ぼす可能性のある症状（浮動性めまい、運動失調、認知障害、傾眠を含むが、これらに限定されない）が認められた場合、その影響が消失するまで自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう患者を指導すること。なお、CNS 作用に関連する有害事象については、2.1.5 項に記載した。

6 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、2024 年 12 月現在審査中である。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。

7 付録

APPENDIX 1 特に注目すべき有害事象の定義

医学的概念	左記の医学的概念に含まれる MedDRA 用語
運動失調 （Ataxia）	HLT：協調運動及び平衡障害 PT：運動失調、平衡障害、小脳性運動失調、協調運動異常、歩行障害
認知障害 （Cognitive disorders）	PT：意識変容状態、健忘、失語症、注意欠如・多動性障害、認知障害、錯乱状態、譫妄、妄想、意識レベルの低下、失見当識、注意力障害、幻覚、幻視、記憶障害、精神障害、精神状態変化、神経学的代償不全、精神緩慢、書字障害、知的能力障害
めまい （Dizziness）	PT：浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、回転性めまい、頭位性回転性めまい
味覚異常 （Dysgeusia）	HLT：感覚異常ＮＥＣ PT：味覚消失、 異痛症、 味覚不全、 味覚減退、 感覚障害、 感覚消失、味覚障害
肝酵素上昇 （Hepatic enzyme elevation）	PT：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、肝細胞融解、高トランスアミナーゼ血症、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査値上昇
気分障害 （Mood disorders）	PT：感情不安定、感情障害、攻撃性、激越性うつ病、激越、不安、不安障害、抑うつ気分、うつ病、多幸気分、易刺激性、躁病、気分変化、気分動揺、持続性抑うつ障害、人格変化、パーソナリティ障害、精神運動制止遅滞、ストレス、自殺念慮
筋力低下 （Muscular weakness）	PT：筋肉疲労、筋力低下
錯感覚 （Paraesthesia）	HLT：錯感覚および異常感覚 PT：灼熱感、異常感覚、蟻走感、知覚過敏、感覚鈍麻、錯感覚
末梢性感覚ニューロパチー （Peripheral sensory neuropathy）	HLT：末梢性ニューロパチーＮＥＣ PT：神経痛、末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチー
肺臓炎 （Pneumonitis）	PT：間質性肺疾患、肺臓炎
QT 延長 （QT prolongation）	PT：心電図ＱＴ延長、トルサード　ド　ポアント、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈
骨格骨折 （Skeletal Fractures）	PT：寛骨臼骨折、足関節部骨折、非定型大腿骨骨折、非定型骨折、剥離骨折、骨の分断化、頚椎骨折、チャンス骨折、鎖骨骨折、粉砕骨折、複雑骨折、圧迫骨折、肋軟骨骨折、頭蓋顔面骨折、骨端骨折、頭蓋顔面骨折、大腿骨頚部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、フレイルチェスト、足骨折、前腕骨折、骨折、骨折水疱、尾骨骨折、骨折の遷延治癒、転位骨折、骨折の変形治癒、骨折による偽関節、仙骨骨折、頭蓋骨陥没骨折、若木骨折、手骨折、股関節部骨折、上

医学的概念	左記の医学的概念に含まれる MedDRA 用語
	腕骨骨折、腸骨骨折、嵌入骨折、顎の骨折、四肢骨折、リスフラン骨折、下肢骨折、腰椎骨折、メゾヌーブ骨折、骨幹端骨折、多発骨折、開放骨折、骨軟骨骨折、骨粗鬆症性骨折、骨棘骨折、膝蓋骨骨折、病的骨折、骨盤骨折、人工関節周囲骨折、橈骨骨折、肋骨骨折、仙腸関節骨折、肩甲骨骨折、頭蓋骨骨折、頭蓋底骨折、脊椎癒合部骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、胸骨骨折、ストレス骨折、胸椎骨折、脛骨骨折、隆起骨折、外傷性骨折、尺骨骨折、上肢骨折、手首関節骨折
睡眠障害 （Sleep disorders）	PT：異常な夢、睡眠関連異常事象、進行睡眠期、行動起因性睡眠不足症候群、小児期の行動性不眠症、呼吸関連睡眠障害、カタプレキシー、中枢性睡眠時無呼吸症候群、概日リズム睡眠障害、錯乱性覚醒、遅延睡眠期、睡眠異常、過眠症、短時間睡眠、初期不眠症、不眠症、不規則睡眠期、不規則睡眠覚醒リズム障害、夢欠如、中期不眠症、ナルコレプシー、悪夢、非２４時間睡眠覚醒障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、逆説性不眠症、睡眠時随伴症、睡眠の質低下、精神生理性不眠症、レム睡眠行動障害、レム睡眠異常、睡眠時無呼吸症候群、睡眠発作、睡眠障害、身体疾患による睡眠障害、身体疾患による睡眠障害､過眠症型、身体疾患による睡眠障害､不眠症型、身体疾患による睡眠障害、混合型、身体疾患による睡眠障害､睡眠時随伴症型、睡眠慣性、睡眠時麻痺、ねごと、睡眠時驚愕、いびき、夢遊症、傾眠、昏眠、昏迷、早朝覚醒型不眠症、上気道抵抗症候群
視覚障害 （Vision disorders）	PT：眼精疲労、眼瞼痙攣、白内障、核性白内障、色覚異常、結膜炎、複視、ドライアイ、眼血腫、眼感染、眼球浮腫、眼痛、眼部腫脹、眼瞼障害、眼瞼損傷、眼瞼そう痒症、緑内障、同名性半盲、虹彩毛様体炎、近視、夜盲、眼帯状疱疹、眼窩浮腫、眼窩周囲浮腫、羞明、光線過敏性反応、霧視、視力低下、視力障害、視野欠損、硝子体浮遊物

APPENDIX 2　　年齢グループ別（12 歳未満／12 歳以上）の人口統計学的特性＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

	NTRK		Other		Overall Total	
	< 12 years old (N=11)	**≥ 12 years old (N=8)**	**< 12 years old (N=11)**	**≥ 12 years old (N=8)**	**< 12 years old (N=22)**	**≥ 12 years old (N=16)**
Age (years) [a]						
n	11	8	11	8	22	16
Mean	4.7	15.6	5.0	14.9	4.9	15.3
Standard Deviation	2.94	3.46	4.52	2.53	3.72	2.96
Median	4.0	15.0	5.0	14.0	4.5	14.0
Min, Max	1, 11	13, 24	0, 11	13, 21	0, 11	13, 24
Age Group, n (%)						
Newborn: 0 to 28 days	0	0	0	0	0	0
Infant and Toddler: > 28 days to < 2 years	2 (18.2)	0	3 (27.3)	0	5 (22.7)	0
Child: 2 years to < 12 years	9 (81.8)	0	8 (72.7)	0	17 (77.3)	0
Adolescent: 12 to < 18 years	0	7 (87.5)	0	7 (87.5)	0	14 (87.5)
Adult: 18 to 25 years	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (12.5)
Sex, n (%)						
Female	6 (54.5)	4 (50.0)	7 (63.6)	1 (12.5)	13 (59.1)	5 (31.3)
Male	5 (45.5)	4 (50.0)	4 (36.4)	7 (87.5)	9 (40.9)	11 (68.8)
Race, n (%)						
Not Allowed by Local Law	0	0	0	0	0	0
American Indian or Alaskan Native	0	0	0	0	0	0
Asian	1 (9.1)	2 (25.0)	2 (18.2)	3 (37.5)	3 (13.6)	5 (31.3)
Black or African American	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (9.1)	1 (6.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	9 (81.8)	6 (75.0)	6 (54.5)	3 (37.5)	15 (68.2)	9 (56.3)

	NTRK		Other		Overall Total	
	< 12 years old (N=11)	≥ 12 years old (N=8)	< 12 years old (N=11)	≥ 12 years old (N=8)	< 12 years old (N=22)	≥ 12 years old (N=16)
Multiple	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.5)	0
Missing	0	0	1 (9.1)	1 (12.5)	1 (4.5)	1 (6.3)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	5 (45.5)	1 (12.5)	1 (9.1)	0	6 (27.3)	1 (6.3)
Not Hispanic or Latino	6 (54.5)	7 (87.5)	10 (90.9)	7 (87.5)	16 (72.7)	14 (87.5)
Missing	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Baseline Karnofsky Performance Status, n (%)						
100	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)
90	0	0	0	0	0	0
80	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)
70	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Baseline Lansky Performance Status, n (%)						
100	4 (36.4)	1 (12.5)	5 (45.5)	2 (25.0)	9 (40.9)	3 (18.8)
90	3 (27.3)	2 (25.0)	3 (27.3)	2 (25.0)	6 (27.3)	4 (25.0)
80	3 (27.3)	2 (25.0)	2 (18.2)	1 (12.5)	5 (22.7)	3 (18.8)
70	1 (9.1)	1 (12.5)	0	2 (25.0)	1 (4.5)	3 (18.8)
60	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.5)	0
Baseline Height (cm)						
n	11	8	11	8	22	16
Mean	109.66	166.08	106.54	169.58	108.10	167.83
Standard Deviation	22.287	13.092	33.352	11.433	27.727	12.010
Median	105.10	166.25	105.30	166.20	105.20	166.25
Min, Max	78.0, 155.4	147.5, 188.2	65.1, 157.7	161.9, 197.0	65.1, 157.7	147.5, 197.0

	NTRK		Other		Overall Total	
	< 12 years old (N=11)	**≥ 12 years old (N=8)**	**< 12 years old (N=11)**	**≥ 12 years old (N=8)**	**< 12 years old (N=22)**	**≥ 12 years old (N=16)**
Baseline Weight (kg)						
n	11	8	11	8	22	16
Mean	22.82	62.65	21.23	62.24	22.02	62.44
Standard Deviation	11.320	14.097	13.337	10.726	12.099	12.103
Median	20.30	63.60	19.40	66.15	19.85	64.05
Min, Max	11.1, 44.6	42.0, 86.7	5.9, 39.2	47.5, 76.7	5.9, 44.6	42.0, 86.7
Baseline Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)						
n	11	8	11	8	22	16
Mean	18.41	22.50	16.84	21.85	17.62	22.18
Standard Deviation	5.665	2.881	2.380	3.508	4.316	3.119
Median	17.10	22.20	16.40	22.20	16.90	22.20
Min, Max	13.4, 34.2	17.7, 27.2	13.4, 22.2	16.4, 25.6	13.4, 34.2	16.4, 27.2

Note: NTRK summary pools subjects with an NTRK1-NTRK3 genetic alteration. Other summary pools subjects with an ALK or ROS1 genetic alteration. A baseline value is the last non-missing assessment prior to initial administration of study treatment. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
For Karnofsky Performance Status Scale, the numeric scores refer to the following: 100 = Normal; 90 = Minor signs; 80 = Normal with effort; 70 = Cares for self; 60 = Occasional assistance; 50 = Considerable assistance; 40 = Disabled; 30 = Severely disabled; 20 = Very sick; 10 = Moribund.
For Lansky Performance Score, the numeric scores refer to the following: 100 = Fully active, normal; 90 = Minor restrictions in strenuous physical activity; 80 = Active, but tired more quickly; 70 = Greater restriction of plan and less time spent in play activity; 60 = Up and around, but active play minimal; keeps busy by being involved in quieter activities; 50 = Lying around much of the day, but gets dressed; no active playing, participates in all quiet play and activities; 40 = Mainly in bed; participates in quiet activities; 30 = Bed bound; needing assistance even for quiet play; 20 = Sleeping often; play entirely limited to very passive activities; 10 = Doesn't play; doesn't get out of bed.

[a] Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.1.3.3.c

APPENDIX 3　　年齢グループ別（12 歳未満／12 歳以上）のベースラインの疾患特性＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

	NTRK		Other		Overall Total	
	< 12 years old (N=11)	**≥ 12 years old (N=8)**	**< 12 years old (N=11)**	**≥ 12 years old (N=8)**	**< 12 years old (N=22)**	**≥ 12 years old (N=16)**
Type of Cancer, n (%)						
CNS Tumor	6 (54.5)	3 (37.5)	7 (63.6)	0	13 (59.1)	3 (18.8)
Sarcoma, Soft Tissue	4 (36.4)	4 (50.0)	3 (27.3)	2 (25.0)	7 (31.8)	6 (37.5)
Kidney Cancer	1 (9.1)	0	0	1 (12.5)	1 (4.5)	1 (6.3)
Neuroblastoma	0	0	1 (9.1)	1 (12.5)	1 (4.5)	1 (6.3)
ALCL	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Head and Neck Cancer	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)
NSCLC	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Neuroendocrine Tumor	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Thyroid Cancer	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Histological Classification, n (%)						
Glioblastoma	1 (9.1)	1 (12.5)	3 (27.3)	0	4 (18.2)	1 (6.3)
Infantile Sarcoma	4 (36.4)	0	0	0	4 (18.2)	0
Infant-Type Hemispheric Glioma	2 (18.2)	0	1 (9.1)	0	3 (13.6)	0
Inflammatory Myofibroblastic Tumor	0	0	3 (27.3)	2 (25.0)	3 (13.6)	2 (12.5)
Glioneuronal Tumor	1 (9.1)	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (9.1)	1 (6.3)
Low Grade Glioma	0	0	2 (18.2)	0	2 (9.1)	0
Anaplastic Pleomorphic Xanthoastrocytoma	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.5)	0
Congenital Mesoblastic Nephroma	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.5)	0
Desmoplastic Infantile Ganglioglioma	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.5)	0
Neuroblastoma	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.5)	0

	NTRK		Other		Overall Total	
	< 12 years old (N=11)	≥ 12 years old (N=8)	< 12 years old (N=11)	≥ 12 years old (N=8)	< 12 years old (N=22)	≥ 12 years old (N=16)
Spindle Cell Sarcoma	0	2 (25.0)	0	0	0	2 (12.5)
Adenocarcinoma	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
ALK+ ALCL	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Anaplastic Ependymoma	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)
Ewing Sarcoma	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)
Ganglioneuroblastoma	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Medullary Thyroid Carcinoma	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Mesenchymal Tumor	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)
Nephroblastoma	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Neuroendocrine Carcinoma	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Retroperitoneal Tumor	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)
Brain Metastasis, n (%)						
Yes	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (18.2)	3 (37.5)	3 (13.6)	4 (25.0)
No	10 (90.9)	7 (87.5)	9 (81.8)	5 (62.5)	19 (86.4)	12 (75.0)
Time Since Diagnosis (years) [a]						
n	11	7	10	8	21	15
Mean	2.112	1.476	1.120	1.931	1.640	1.719
Standard Deviation	1.4903	1.3877	1.7849	1.7310	1.6738	1.5423
Median	1.777	1.038	0.601	2.011	1.188	1.131
Min, Max	0.25, 4.39	0.23, 3.61	0.03, 6.06	0.08, 4.56	0.03, 6.06	0.08, 4.56

	NTRK		Other		Overall Total	
	< 12 years old (N=11)	≥ 12 years old (N=8)	< 12 years old (N=11)	≥ 12 years old (N=8)	< 12 years old (N=22)	≥ 12 years old (N=16)
Stage/Grade at Study Entry, n (%)						
I	1 (9.1)	1 (12.5)	4 (36.4)	1 (12.5)	5 (22.7)	2 (12.5)
II	0	2 (25.0)	0	0	0	2 (12.5)
III	4 (36.4)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	4 (18.2)	3 (18.8)
IIIb	0	0	0	0	0	0
IV	6 (54.5)	3 (37.5)	7 (63.6)	5 (62.5)	13 (59.1)	8 (50.0)
Missing	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Stage/Grade at Diagnosis, n (%)						
I	4 (36.4)	1 (12.5)	3 (27.3)	1 (12.5)	7 (31.8)	2 (12.5)
II	2 (18.2)	1 (12.5)	0	0	2 (9.1)	1 (6.3)
III	3 (27.3)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	3 (13.6)	3 (18.8)
IIIb	0	0	0	0	0	0
IV	2 (18.2)	3 (37.5)	7 (63.6)	5 (62.5)	9 (40.9)	8 (50.0)
Missing	0	1 (12.5)	1 (9.1)	1 (12.5)	1 (4.5)	2 (12.5)
Molecular Alteration Type						
NTRK	11 (100.0)	8 (100.0)	0	0	11 (50.0)	8 (50.0)
ALK	0	0	5 (45.5)	5 (62.5)	5 (22.7)	5 (31.3)
ROS1	0	0	6 (54.5)	3 (37.5)	6 (27.3)	3 (18.8)

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. For information regarding mappings of Type of Cancer and Histological Classification, see footnote in Table 14.1.4.1.c.

[a] Time Since Diagnosis in years is calculated based on the number of years between the diagnosis date and the first dose date.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.1.4.3.c

APPENDIX 4　　年齢グループ別（12 歳未満／12 歳以上）の安全性の概要＜CARE 試験- Full Analysis Set -＞

	NTRK		Other		Overall Total	
	< 12 years old (N=11)	≥ 12 years old (N=8)	< 12 years old (N=11)	≥ 12 years old (N=8)	< 12 years old (N=22)	≥ 12 years old (N=16)
Subjects with TEAE, n (%)						
All Subjects with TEAEs	11 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	8 (100.0)	22 (100.0)	16 (100.0)
All Subjects with Dose Limiting Toxicity (for Phase 1)	0	0	0	0	0	0
Leading to Discontinuation of Study Drug	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (12.5)
Leading to Dose Modifications	2 (18.2)	3 (37.5)	5 (45.5)	3 (37.5)	7 (31.8)	6 (37.5)
Leading to Dose Reduction	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Leading to Drug Interruption	2 (18.2)	3 (37.5)	5 (45.5)	3 (37.5)	7 (31.8)	6 (37.5)
SAEs	4 (36.4)	4 (50.0)	5 (45.5)	1 (12.5)	9 (40.9)	5 (31.3)
Grade ≥ 3 TEAEs	6 (54.5)	4 (50.0)	7 (63.6)	4 (50.0)	13 (59.1)	8 (50.0)
Fatal AEs	1 (9.1)	2 (25.0)	0	0	1 (4.5)	2 (12.5)
Subjects with TRAE, n (%)						
All Subjects with TRAEs	9 (81.8)	8 (100.0)	8 (72.7)	7 (87.5)	17 (77.3)	15 (93.8)
Leading to Discontinuation of Study Drug	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (12.5)
Leading to Dose Modifications	0	1 (12.5)	1 (9.1)	3 (37.5)	1 (4.5)	4 (25.0)
Leading to Dose Reduction	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)
Leading to Drug Interruption	0	1 (12.5)	1 (9.1)	3 (37.5)	1 (4.5)	4 (25.0)
Related SAEs	0	2 (25.0)	0	0	0	2 (12.5)
Grade ≥ 3 TRAEs	3 (27.3)	1 (12.5)	1 (9.1)	3 (37.5)	4 (18.2)	4 (25.0)
Related Fatal AEs	0	0	0	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. Leading to Dose Modifications include adverse events that led to dose reduction or dose interruption.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 14.3.1.1.3.c

8 参考文献

[1] 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.

1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献

該当資料なし。

2 2.7.2 臨床薬理の概要で引用した参考文献

【M2.7.2、6 項】を参照のこと。

3 2.7.3 臨床的有効性の概要で引用した参考文献

該当資料なし。

4 2.7.4 臨床的安全性の概要で引用した参考文献

【M2.7.4、8 項】を参照のこと。

1 生物薬剤学試験

1.1 TPX-0005-08 試験（参考資料：M5.3.1.2-1）

1.1.1 試験の標題

Phase 1 Bioavailability Study of Repotrectinib Oral Suspension Relative to Repotrectinib Capsules 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：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.1.4 試験の相

第 1 相

1.1.5 目的

1.1.5.1 主要目的

- 健康成人男性被験者を対象として、レポトレクチニブの経口懸濁液及びカプセル剤を投与したときの薬物動態（PK）を評価する。

1.1.5.2 副次目的

- 健康成人男性被験者を対象として、レポトレクチニブの経口懸濁液及びカプセル剤を投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

1.1.6 試験デザイン

本試験は、健康成人男性被験者 14 例を対象に、レポトレクチニブの 2 種類の経口製剤の PK、安全性及び忍容性を評価する、非盲検、ランダム化、2 期 2 群、クロスオーバー試験であった。

経口製剤として、レポレクチニブの経口懸濁液 160 mg の単回投与［投与 A（試験製剤）］及びレポレクチニブのカプセル剤 160 mg（市販製剤である 40 mg カプセル× 4）の単回投与［投与 B（標準製剤）］が用いられた。14 例の被験者を、2 つの投与順序（AB 又は BA）のうちの 1 つを受ける群にランダムに割り付け（各投与順序にそれぞれ 7 例）、各期の Day 1 に空腹条件下で投与した。第 1 期の初回投与（Day 1）から第 2 期の投与（Day 15）までのウォッシュアウト期間は 14 日であった。

1.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験には 14 例が組み入れられた。このうちの 3 例は COVID-19 による移動制限のために本試験の第 2 期には参加できず、試験を中止した。

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の体重が 50 kg 以上 100 kg 以下
- 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下

主な除外基準

- 被験者に許容できないリスクをもたらす可能性があると、治験責任医師が判断した疾患を有する者
- 医師により診断された臨床的に重大な薬物アレルギーを有する者（エピネフリンの投与歴や救急科での治療歴の有無も確認対象とした）
- 1 日 2 g を超えるアセトアミノフェンを日常的又は慢性的に使用している者
- スクリーニング検査で HBs 抗原、HCV 抗体、HIV1 又は HIV2 抗体が陽性であった者
- スクリーニング検査で薬物（カンナビノイド、アンフェタミン、オピエート類、メサドン、コカイン、コチニン、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸）又はアルコールが陽性であった者
- 14 日間の休薬期間を含め、初回入所前 7 日以内にチトクローム P450（CYP）活性に影響することが知られている全ての飲食物［例：グレープフルーツ（グレープフルーツジュースを含む）、ザボンジュース、スターフルーツ、セビリア（ブラッド）オレンジ製品］を摂取した者

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

第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 15 に、レポトレクチニブ 160 mg［経口懸濁液（投与 A）又はカプセル剤（投与 B）］を単回経口投与した。被験者は 10 時間以上の絶食後（夜間絶食後）の空腹時に、240 mL の常温水とともに立位で治験薬が投与された。カプセル剤は噛まずに服用することとした。

投与 A（試験製剤）：レポトレクチニブ 160 mg（32 mg/mL 経口懸濁液 5 mL）を単回経口投与

投与 B（標準製剤）：レポトレクチニブ 160 mg（40 mg カプセル× 4）を単回経口投与

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、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG 及び身体所見とした。

1.1.10.2 薬物動態

第 1 期及び第 2 期の投与前（0 時間）から投与後 144 時間まで血液検体を採取し、血漿中レポトレクチニブ濃度を測定した。

また、必要に応じてノンコンパートメント法を用いて、最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（T_{max}）、消失速度定数（λ_z）、消失半減期（$t_{1/2}$）、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）、投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積（AUC_{last}）、経口クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）を算出した。

1.1.11 統計手法

1.1.11.1 被験者数の設定

本試験では、レポトレクチニブの経口製剤の相対的バイオアベイラビリティを合理的な信頼性で推定するために必要な PK 解析対象は 12 例以上であり、計画された 14 例（各投与順序にそれぞれ 7 例）は十分な被験者数と考えた。この被験者数の設定は、正式な統計学的検出力から算出されたものではない。

1.1.11.2 安全性

安全性データは、安全性解析対象集団の記述統計量を用いて投与された製剤別にまとめた。

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 22.1 を用いてコード化し、有害事象の発現割合を SOC 及び PT により要約した。臨床検査データ、バイタルサイン及び ECG については記述統計量を用いて要約した。

1.1.11.3 薬物動態

関連する全ての PK パラメータの記述統計量（被験者数、算術平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値比及び変動係数）を示した。経口製剤の相対的バイオアベイラビリティは、血漿中 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf}）の幾何平均値比とその 90% CI を用いて評価した。

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 14 例が組み入れられ、AB 又は BA のいずれかの投与順序にランダムに割り付けられた。11 例が試験を完了し、3 例はその他の理由（COVID-19 による移動制限）により試験を中止した。

被験者の平均年齢は 33.6 歳（範囲：21～54 歳）であり、人種は 12 例（85.7%）が白人であった。

1.1.12.2 曝露の状況

治験薬の投与は治験責任医師又は指名された者が監督した。治験薬投与中の観察では、服薬に関する不遵守は認められなかった。治験実施計画書に規定したとおり、被験者は各投与期において治験薬投与前に 10 時間以上絶食した。

各被験者の投与状況は TPX-0005-08 試験 CSR Table 14.1.3 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 14 例のデータを含めた。

全体（投与 A＋投与 B）

安全性解析対象集団全体では 10/14 例（71.4%）に TEAE が認められ、治験薬と関連のある TEAE は 9/14 例（64.3%）に認められた。5 例以上の被験者に認められた TEAE は、口の錯感覚［7 例（50.0%）］及び浮動性めまい［5 例（35.7%）］であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。報告された全ての TEAE は Grade 1 又は Grade 2 であり（Grade 1 が 9 例、Grade 2 が 1 例）、いずれも後遺症なく回復した。死亡及び重篤な TEAE は認められず、TEAE による中止例は認められなかった。

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

投与 A

11 例にレポトレクチニブ 160 mg（経口懸濁液）が投与され、このうちの 7 例（63.6%）に TEAE が、6 例（54.5%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。最も多く報告された TEAE は口の錯感覚［5 例（45.5%）］であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与 B

14 例にレポトレクチニブ 160 mg（カプセル剤）が投与され、このうちの 8 例（57.1%）に TEAE が、7 例（50.0%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。最も多く報告された TEAE は口の錯感覚及び浮動性めまい［各 5 例（35.7%）］であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

安全性のまとめ

健康成人男性被験者に、レポレクチニブの経口懸濁液 160 mg 及びレポレクチニブのカプセル剤 160 mg を単回投与したときの忍容性は良好であり、両製剤の安全性プロファイルは同様であった。

本試験では 1 例（7.1%）に Grade 2 の悪心が認められ、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の TEAE はいずれも Grade 1 であった。また、本試験では死亡及び重篤な TEAE は認められず、TEAE による投与中止は認められなかった。

1.1.12.4 薬物動態

レポレクチニブの経口懸濁液（試験製剤）及びカプセル剤（標準製剤）を投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} に対する試験製剤と標準製剤の幾何平均値比（90% CI）は、それぞれ 93.9%（78.4%～112.3%）、96.5%（90.0%～103.4%）及び 97.2%（91.1%～103.6%）であった。C_{max} の 90% CI の下限は生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲をわずかに下回ったものの臨床的に意味のある影響はないと考えられ、レポトレクチニブの経口懸濁液とカプセル剤との間で経口バイオアベイラビリティがほぼ同等であることが示された。

AUC 及び C_{max} の算術平均値は経口懸濁液とカプセル剤で同程度であった。また、経口懸濁液及びカプセル剤を投与したときの T_{max} の中央値はそれぞれ 1.02 時間及び 2.00 時間であり、経口懸濁液を投与したときの T_{max} の中央値は、カプセル剤を投与したときと比較してわずかに吸収が速かった。$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の平均値は両製剤間で同様であった。

1.1.13 結論

- 経口懸濁液（試験製剤）を投与した後のレポトレクチニブの全身曝露量は、カプセル剤（標準製剤）を投与した後と同程度であり、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} に対する試験製剤と標準製剤の幾何平均値比（90% CI）は、それぞれ 93.9%（78.4%～112.3%）、96.5%（90.0%～103.4%）及び 97.2%（91.1%～103.6%）であった。
- 健康成人男性被験者に、レポレクチニブの経口懸濁液 160 mg 及びレポレクチニブのカプセル剤 160 mg を単回投与したときの忍容性は良好であり、両製剤の安全性プロファイルは同様であった。
- これらの結果は、カプセル剤の服用が難しいと考えられる小児患者におけるレポトレチニブの代替製剤としての経口懸濁液を支持するものである。

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

該当なし。

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 2 相パート］（評価資料：M5.3.5.2-1）

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 (TRIDENT-1)

5.1.2 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

5.1.3 試験期間

試験開始日：2019 年 8 月 20 日

試験終了日：2023 年 10 月 15 日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付け CSR Addendum 02 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。］

5.1.4 試験の相

第 1/2 相（第 2 相パートの結果のみ記載）

5.1.5 目的

5.1.5.1 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）の評価に基づくレポトレクチニブの奏効率（ORR）を評価する。

5.1.5.2 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、レポトレクチニブの奏効期間（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レポトレクチニブ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）でレポトレクチニブ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レポトレクチニブ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。
- レポトレクチニブ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。

5.1.6 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 を投与したときのレポトレクチニブ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 のレポトレクチニブを 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 週間を超えて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 日間はレポトレクチニブ 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、管理不能な 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、レポトレクチニブ 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 既治療の患者を組み入れる計画であった。

なお、以下の拡大コホートのほか、治験実施計画書の第 5、6、7、8、9 版に従って EXP-3 に組み入れられた被験者のうち、治験実施計画書の第 10 版への改訂に伴い、いずれのコホートの基準も満たさなくなった被験者が含まれた（EXP-Other）。

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

- EXP-3：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴又は免疫治療歴なしの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者
- EXP-4：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴又は免疫治療歴なしの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

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、2 剤以下の 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
- EXP-6：TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性進行固形癌患者

5.1.7 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［EXP-1（55 例）、EXP-2（60 例）、EXP-3（40 例）、EXP-4（60 例）、EXP-5（55 例）及び EXP-6（40 例）］を予定していた。米国以外の国・地域でも本試験の被験者の組入れが継続できるように、治験実施計画書を改訂し、第 2 相パートでは拡大コホート全体で合計約 620～630 例［EXP-1（110 例）、EXP-2（120 例）、EXP-3（80 例）、EXP-4（120 例）、EXP-5（80 例）及び EXP-6（120 例）］を組み入れる計画に変更した。

データカットオフ（2023 年 10 月 15 日）時点で、本試験の第 2 相パート全体で 463 例が組み入れられ、462 例にレポトレクチニブが投与された（Table 5.1.12.1-1）。

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 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）又は定量ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）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（FISH）法を使用した場合、患者の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、本試験の第 2 相パートへの組入れを適格とした。

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

レポトレクチニブは 40 mg カプセル剤として供給された。レポトレクチニブは第 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することとした。

用法・用量は、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、以下の基準を全て満たした場合に 160 mg BID 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
- Grade 2 以上の管理不能な浮動性めまい、運動失調又は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

被験者は、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。

5.1.10 評価項目

5.1.10.1 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 ：レポトレクチニブの初回投与から 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 の判定にはレポトレクチニブの初回投与後 6 週間以上必要であり、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：レポトレクチニブの初回投与日から、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 ：レポトレクチニブの初回投与日から、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 ：レポトレクチニブの初回投与日から死因を問わない死亡日までの期間

5.1.10.2 安全性

安全性は、曝露状況、服薬遵守状況、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、レポトレクチニブが投与された患者における臨床的関連性を評価した。

5.1.10.3 その他の評価項目

その他の評価項目として、レポトレクチニブの投与を受けた被験者を対象に、以下の患者報告アウトカム（PRO）を評価した。PRO は、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートにおいて評価した。

- EORTC-QLQ-C30：30 の質問で構成される、機能ドメイン、症状ドメイン及び全般的健康状態（GHS）/QOL の評価
- EORTC-QLQ-LC13：13 の質問で構成される肺癌関連症状の評価

5.1.11 統計手法

5.1.11.1 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。以下に示す各コホートの主要評価における目標被験者数は、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）：この目標被験者数では、ORR が 80%のとき 95% CI は［67.0、89.6］となり、その CI 下限は参照値である 66%を超える
- EXP-2（60 例）：この目標被験者数では、ORR が 35%のとき 95% CI は［23.1、48.4］となり、その CI 下限は参照値である 23%を超える
- EXP-3（40 例）：この目標被験者数では、ORR が 25%のとき 95% CI は［12.7、41.2］となり、その CI 下限は参照値である 10%を超える

- EXP-4（60 例）：この目標被験者数では、ORR が 38%のとき 95% CI は［25.4、52.3］となり、その CI 下限は参照値である 24%を超える
- EXP-5（55 例）：この目標被験者数では、ORR が 49.1%のとき 95% CI は［35.4、62.9］となり、その CI 下限は参照値である 35%を超える
- EXP-6（40 例）：この目標被験者数では、ORR が 22.5%のとき 95% CI は［10.8、38.5］となり、その CI 下限は参照値である 10%を超える

5.1.11.2 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（2023 年 10 月 15 日）までの BICR 評価を用い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-4 の被験者のうち 2021 年 10 月 15 日以前に治験薬の投与が開始された被験者、及び EXP-5 及び EXP-6 の被験者のうち 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前に治験薬の投与が開始された被験者を対象とした。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）及びその両側 95% CI を示した。TTR は、奏効（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。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 及び OS 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 及び OS の中央値、第 1 四分位数及び第 3 四分位数について 95% CI を示した。PFS については、Greenwood 分散を用いて 6、9、12、18 及び 24 ヵ月時点の Kaplan-Meier 生存確率及びその 95% CI を示した。また、OS については、Greenwood 分散を用いて 12、18 及び 24 ヵ月時点の Kaplan-Meier 生存確率及びその 95% CI を示した。

IC-ORR 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。

5.1.11.3 安全性

安全性解析対象は、レポトレクチニブを 1 回以上投与された全ての被験者（Full Analysis Set）とした。この集団には、データカットオフ（2023 年 10 月 15 日）時点でレポトレクチニブが投与された全ての被験者が含まれる。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.1 を用いてコード化した。有害事象の Grade は、NCI の 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。

5.1.12 結果

5.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

データカットオフ（2023 年 10 月 15 日）時点で、全体で 463 例が本試験の第 2 相パートに組み入れられ、このうちの 462 例がレポトレクチニブの投与を 1 回以上受けた（Table 5.1.12.1-1）。
なお、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団には、治験実施計画書の改訂に伴い、いずれのコホートの基準も満たさなくなった被験者（EXP-Other）が含まれる。

第 2 相パートに組み入れられた被験者 463 例のうち 160 例（34.6%）は、データカットオフ時点で投与を継続中であり、302 例（65.2%）は投与を中止した。投与中止の主な理由は画像診断に基づく疾患進行［151 例（32.6%）］であった。また、合計で 227 例（49.0%）が試験を中止し、試験中止の主な理由は死亡［177 例（38.2%）］であった。長期追跡調査中の被験者は 76 例（16.4%）であり、組み入れられた全ての被験者の追跡調査期間の中央値は 23.639 ヵ月（範囲：0.43～49.61 ヵ月）であった。

Table 5.1.12.1-1: 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=328)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=463)
Number of Subjects Enrolled	328	135	463
Subjects Dosed, n (%)	327 (99.7)	135 (100)	462 (99.8)
Safety Analysis Set	327 (99.7)	135 (100)	462 (99.8)
Full Analysis Set	327 (99.7)	135 (100)	462 (99.8)
Subjects Ongoing Study Treatment, n (%)	102 (31.1)	58 (43.0)	160 (34.6)
Subjects Who Discontinued Study Treatment, n (%)	225 (68.6)	77 (57.0)	302 (65.2)

Subject Accounting	ROS1+ NSCLC Subjects (N=328)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=463)
Reasons for Treatment Discontinuation, n (%)			
Radiographic Progression	110 (33.5)	41 (30.4)	151 (32.6)
Physician Decision	49 (14.9)	16 (11.9)	65 (14.0)
Adverse Event	29 (8.8)	12 (8.9)	41 (8.9)
Death	20 (6.1)	3 (2.2)	23 (5.0)
Withdrawal of Consent	17 (5.2)	4 (3.0)	21 (4.5)
Lost to Follow-up	0	1 (0.7)	1 (0.2)
Sponsor Early Termination of Study	0	0	0
Subjects Ongoing Long-term Follow up, n (%)	57 (17.4)	19 (14.1)	76 (16.4)
Subjects Who Discontinued the Study, n (%)	169 (51.5)	58 (43.0)	227 (49.0)
Reasons for Study Discontinuation, n (%)			
Death	127 (38.7)	50 (37.0)	177 (38.2)
Withdrawal of Consent	37 (11.3)	5 (3.7)	42 (9.1)
Lost to Follow-up	4 (1.2)	3 (2.2)	7 (1.5)
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	25.265	19.91	23.639
Min, Max	6.60, 49.61	0.43, 47.34	0.43, 49.61

Abbreviations: + = positive; Max = maximum; Min = minimum; 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 = 462 - same for all), regardless of disposition.

Notes: Percentages are based on the number of subjects enrolled.
The Full Analysis Set is equivalent to the Safety Analysis Set. The Safety Analysis Set includes all enrolled subjects who receive at least 1 dose of repotrectinib (Subjects Dosed).
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 2

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 5.1.12.1-2）及びベースライン時の疾患特性（Table 5.1.12.1-3）は、進行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。

全般的に、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の人口統計学的特性は全体集団とおおむね一致していた。

Table 5.1.12.1-2: 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=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
Age (years) [a]			
Mean	54.95	56.23	55.32
Standard Deviation	12.213	15.756	13.341
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	258 (78.9)	85 (63.0)	343 (74.2)
≥ 65 to <75	52 (15.9)	36 (26.7)	88 (19.0)
≥ 75	17 (5.2)	14 (10.4)	31 (6.7)
Sex, n (%)			
Female	204 (62.4)	69 (51.1)	273 (59.1)
Male	123 (37.6)	66 (48.9)	189 (40.9)
Race, n (%)			
American Indian or Alaskan Native	2 (0.6)	0	2 (0.4)
Asian	166 (50.8)	45 (33.3)	211 (45.7)
Black or African American	9 (2.8)	3 (2.2)	12 (2.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.6)	0	2 (0.4)
White	133 (40.7)	72 (53.3)	205 (44.4)
Not Reported or Unknown	15 (4.6)	15 (11.1)	30 (6.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	10 (3.1)	3 (2.2)	13 (2.8)
Not Hispanic or Latino	311 (95.1)	125 (92.6)	436 (94.4)
Not Reported or Unknown	6 (1.8)	7 (5.2)	13 (2.8)
Baseline ECOG Performance Status, n (%) [b]			
0 - Fully Active	117 (35.8)	53 (39.3)	170 (36.8)
1 - Restricted in Physically Strenuous Activity	209 (63.9)	82 (60.7)	291 (63.0)
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.2)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
Smoking Status			
Never	221 (67.6)	77 (57.0)	298 (64.5)
Former	101 (30.9)	51 (37.8)	152 (32.9)
Current	5 (1.5)	7 (5.2)	12 (2.6)

Abbreviations: + = positive; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = maximum; Min = minimum; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophin receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene.

[a] Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
[b] ECOG Performance Status (0 = Fully Active to 5 = Dead) is assessed for subjects ≥18 years.
Notes: Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
A baseline value is the last non-missing assessment prior to initial administration of study treatment.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 3

Table 5.1.12.1-3: ベースライン時の疾患特性＜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)
Tumor type in ≥ 1% total subjects, n (%)			
NSCLC	327 (100.0)	49 (36.3)	376 (81.4)
Salivary gland cancer	0	17 (12.6)	17 (3.7)
Soft tissue sarcoma	0	16 (11.9)	16 (3.5)
Thyroid cancer	0	15 (11.1)	15 (3.2)
Pancreatic Cancer	0	8 (5.9)	8 (1.7)
Colorectal Cancer	0	6 (4.4)	6 (1.3)
Histological classification in ≥ 1% total subjects, n (%)			
Adenocarcinoma	314 (96.0)	72 (53.3)	386 (83.5)
Sarcoma	0	11 (8.1)	11 (2.4)
Papillary Thyroid Carcinoma	0	9 (6.7)	9 (1.9)
Secretory Carcinoma	0	7 (5.2)	7 (1.5)
Squamous	4 (1.2)	3 (2.2)	7 (1.5)
Spindle Cell Sarcoma	0	5 (3.7)	5 (1.1)
Brain metastasis by BICR, n (%)			
Yes	106 (32.4)	27 (20.0)	133 (28.8)
No	202 (61.8)	107 (79.3)	309 (66.9)
Not evaluated by BICR	19 (5.8)	1 (0.7)	20 (4.3)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135)	Total (N=462)
Brain metastasis per Investigator, n (%)			
Yes	124 (37.9)	27 (20.0)	151 (32.7)
No	203 (62.1)	108 (80.0)	311 (67.3)
Time since diagnosis (years) [a]			
Mean	2.008	4.710	2.798
Standard Deviation	2.7661	6.9582	4.5823
Median	1.175	2.606	1.457
Min, Max	0.00, 26.50	0.00, 42.47	0.00, 42.47
Stage at diagnosis, n (%)			
I	12 (3.7)	9 (6.7)	21 (4.5)
II	13 (4.0)	15 (11.1)	28 (6.1)
III	28 (8.6)	21 (15.6)	49 (10.6)
IIIb	20 (6.1)	5 (3.7)	25 (5.4)
IV	252 (77.1)	77 (57.0)	329 (71.2)
Missing	2 (0.6)	8 (5.9)	10 (2.2)
Stage at study entry, n (%)			
III	7 (2.1)	5 (3.7)	12 (2.6)
IIIb	11 (3.4)	1 (0.7)	12 (2.6)
IV	309 (94.5)	128 (94.8)	437 (94.6)
Missing	0	1 (0.7)	1 (0.2)
Resistance mutation [b]			
Solvent Front	38 (11.6)	28 (20.7)	66 (14.3)
Gatekeeper	2 (0.6)	4 (3.0)	6 (1.3)
Other	9 (2.8)	3 (2.2)	12 (2.6)
Mutation Negative	244 (74.6)	85 (63.0)	329 (71.2)
Mutation Status Unknown [c]	36 (11.0)	17 (12.6)	53 (11.5)

Abbreviations: + = positive; BICR = Blinded Independent Central Review; Max = maximum; Min = minimum; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophin receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

[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] The following resistance mutation groups are not mutually exclusive: Solvent front, gatekeeper, and other.

[c] Mutation Status Unknown includes no sample, QC failure, invalid sample/assay type (ie, tested before the initial TKI).

Notes: Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 4

5.1.12.2 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 462 例がレポトレクチニブ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 9.05 ヵ月（範囲：0～44.3 ヵ月）であり、相対用量強度の中央値は 90.25%（範囲：12.5%～101.1%）であった。

5.1.12.3 有効性

データカットオフ時点で、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けるレポトレクチニブの臨床的に意味のある有効性が引き続き示された。また、治験責任医師が評価した有効性は、BICR による評価の解析結果と一致しており、これを裏付けるものであった。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC

レポトレクチニブは、EXP-1 及び EXP-4 のいずれにおいても臨床的に意味のある有効性を示し、強い抗腫瘍活性、早期の奏効及び持続的な効果が認められた。また、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での頭蓋内奏効、及びベースライン時に SFM を有する TKI 既治療被験者での奏効が認められた（Table 5.1.12.3-1）。

EXP-2 及び EXP-3 は、事前に規定した被験者数に達していないものの、これらのコホートで示された有効性は臨床的に意味があり、EXP-4 で認められた結果を裏付けるものと考えられた。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌

レポトレクチニブは、EXP-5 及び EXP-6 のいずれにおいても臨床的に意味のある有効性を示し、強い抗腫瘍活性、様々な癌腫における奏効、早期の奏効及び持続的な効果が認められた。また、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での頭蓋内奏効、及びベースライン時に SFM を有する TKI 既治療被験者での奏効が認められた（Table 5.1.12.3-1）。

Table 5.1.12.3-1:　主な有効性の結果＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set -＞

	ROS1+ NSCLC Population		NTRK+ Solid Tumor Population	
Efficacy Endpoint	**EXP-1 TKI-Naïve (N=63)**	**EXP-4 1 Prior TKI + No Chemo (N=53)**	**EXP-5 TKI-Naïve (N=35)**	**EXP-6 1 or 2 Prior TKIs (N=44)**
ORR (CR + PR), n (%)	49 (77.8)	22 (41.5)	21 (60.0)	23 (52.3)
95% CI	65.5, 87.3	28.1, 55.9	42.1, 76.1	36.7, 67.5
BOR, n (%)				
CR	9 (14.3)	4 (7.5)	6 (17.1)	1 (2.3)
PR	40 (63.5)	18 (34.0)	15 (42.9)	22 (50.0)
SD	11 (17.5)	20 (37.7)	8 (22.9)	10 (22.7)
PD	2 (3.2)	8 (15.1)	4 (11.4)	7 (15.9)
NE	1 (1.6)	3 (5.7)	2 (5.7)	4 (9.1)
CBR (CR + PR + SD), n (%)	60 (95.2)	42 (79.2)	29 (82.9)	33 (75.0)
95% CI	86.7, 99.0	65.9, 89.2	66.4, 93.4	59.7, 86.8
TTR (months)				
n	49	22	21	23
Median	1.84	1.82	1.81	1.87
Min, Max	1.6, 5.6	1.6, 22.1	1.6, 3.9	1.8, 3.7
DOR (months)				
Median (95% CI)	NE (28.7, NE)	17.81 (7.6, NE)	NE	9.95 (7.4, 13.0)
Min, Max	1.4+, 38.7+	2.2+, 31.4	3.7+, 34.3+	1.8, 26.5+

	ROS1+ NSCLC Population		NTRK+ Solid Tumor Population	
Efficacy Endpoint	**EXP-1 TKI-Naïve (N=63)**	**EXP-4 1 Prior TKI + No Chemo (N=53)**	**EXP-5 TKI-Naïve (N=35)**	**EXP-6 1 or 2 Prior TKIs (N=44)**
DOR Landmark Analyses (95% CI)				
≥ 6 months	91.5 (83.6, 99.5)	76.2 (58.0, 94.4)	90.0 (76.9, 100.0)	69.6 (50.8, 88.4)
≥ 9 months	89.4 (80.6, 98.2)	61.9 (41.1, 82.7)	90.0 (76.9, 100.0)	60.9 (40.9, 80.8)
≥ 12 months	85.0 (74.8, 95.3)	57.1 (36.0, 78.3)	90.0 (76.9, 100.0)	43.5 (23.2, 63.7)
≥ 18 months	78.1 (66.1, 90.2)	46.2 (24.2, 68.1)	85.0 (69.4, 100.0)	22.8 (3.7, 41.9)
≥ 24 months	73.0 (59.9, 86.2)	39.6 (17.3, 61.9)	85.0 (69.4, 100.0)	11.4 (0.0, 29.9)
PFS (months)				
Median (95% CI)	37.06 (21.9, NE)	9.03 (6.8, 16.5)	30.26 (5.8, NE)	7.36 (3.9, 9.7)
Min, Max	0.0+, 44.0+	0.0+, 36.0+	0.0+, 36.6+	0.8, 30.2+
PFS Landmark Analyses (95% CI)				
≥ 6 months	89.8 (82.0, 97.5)	66.0 (52.4, 79.6)	64.5 (48.3, 80.6)	54.5 (39.4, 69.7)
≥ 9 months	81.0 (70.9, 91.1)	52.0 (37.4, 66.6)	61.4 (44.9, 77.9)	42.1 (27.0, 57.3)
≥ 12 months	75.6 (64.5, 86.8)	42.5 (27.8, 57.1)	61.4 (44.9, 77.9)	27.3 (13.6, 41.0)
≥ 18 months	68.3 (56.2, 80.5)	35.0 (20.7, 49.3)	58.3 (41.6, 75.0)	17.4 (5.7, 29.0)
≥ 24 months	62.4 (49.6, 75.2)	29.5 (15.6, 43.5)	58.3 (41.6, 75.0)	13.0 (1.6, 24.4)
OS (months)				
Median (95% CI)	NE (37.3, NE)	26.38 (14.6, NE)	NE (25.6, NE)	16.79 (9.6, 22.3)
Min, Max	2.3+, 44.3+	26.38 (14.6, NE)	0.9, 40.0+	0.8, 43.9+
OS Landmark Analyses (95% CI)				
≥ 12 months	91.7 (84.7, 98.7)	69.3 (55.9, 82.7)	77.1 (63.2, 91.1)	57.5 (42.6, 72.5)
≥ 18 months	86.6 (77.9, 95.2)	55.4 (40.8, 70.1)	74.3 (59.8, 88.8)	44.8 (29.5, 60.0)
≥ 24 months	74.4 (63.3, 85.6)	50.8 (36.1, 65.6)	66.7 (50.3, 83.1)	32.5 (17.3, 47.7)

Efficacy Endpoint	ROS1+ NSCLC Population		NTRK+ Solid Tumor Population	
	EXP-1 TKI-Naïve (N=63)	EXP-4 1 Prior TKI + No Chemo (N=53)	EXP-5 TKI-Naïve (N=35)	EXP-6 1 or 2 Prior TKIs (N=44)
Subjects with SFMs at Baseline				
ORR, n/N (%)	NA	3/5 (60.0)	NA	14/22 (63.6)
95% CI	-	14.7, 94.7	-	40.7, 82.8
Intracranial ORR per BICR				
IC-ORR, n/N (%)	8/9 (88.9)	5/13 (38.5)	2/2 (100)	3/4 (75.0)
95% CI	51.8, 99.7	13.9, 68.4	15.8, 100.0	19.4, 99.4

Abbreviations: + = censored; BICR = Blinded Independent Central Review; BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate (CR+PR+SD ≥ 42 days); Chemo = chemotherapy; CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; IC = intracranial; KM = Kaplan-Meier; Max = maximum; Min = minimum; m-RECIST = modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; NA = not applicable; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophin receptor kinase; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; SD = stable disease; SFM = solvent front mutation; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TTR = time to response

Notes: Percentages for ORR, BOR, CBR, PFS, OS, and ORR (in subjects with SFM at baseline) are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis Set, except DOR. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.

Percentages for DOR are based on the subgroup of subjects with a confirmed objective tumor response (CR/PR). CR/PR must be confirmed with a repeat radiological assessment ≥ 4 weeks immediately after first reported CR/PR.

Percentages for IC-ORR are based on a subset of the Full Analysis Set, including only subjects with measurable baseline brain metastasis per BICR for tumor assessment per m-RECIST v1.1 criteria.

95% CIs for ORR, CBR, ORR (in subjects with SFM at baseline), and IC-ORR are based on the Clopper-Pearson Exact method.

Landmark analyses survival probabilities by KM for DOR, PFS, and OS were calculated using the Greenwood variance estimate.

PFS is defined as the time from the first dose of repotrectinib to first documentation of radiographic disease progression or death due to any cause (whichever occurs first) +1 day.

OS is defined as the time from the first dose of repotrectinib to date of death due to any cause +1 day.

Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 5

5.1.12.4 安全性

データカットオフ時点で、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 回受けた。全体集団での投与期間の中央値は 9.05 ヵ月（範囲：0～44.3 ヵ月）であった。

本報告のカットオフ時点において、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 5.1.12.4-1）。また、レポトレクチニブ投与による新たな安全性シグナルや懸念は報告されなかった。

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 90.25%（範囲：12.5%～101.1%）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 ヵ月超の 201 例（43.5%）で蓄積毒性は認められなかった。
- 報告された TEAE は、用量調節及び投与中止を含む標準的な対症療法又はそのいずれかで消失した。また、認められた有害事象は、用量調節及び治験実施施設の標準的な治療ガイドラインにより管理可能であった。
- 年齢、性別、人種、ベースライン時の脳転移の有無及び地域別の各サブグループにおける TEAE、治験薬と関連のある TEAE 及び SAE 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。
- 臨床検査値に関する事象は、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、レポトレクチニブ投与による安全性上の重大な懸念は示唆されなかった。また、報告された臨床検査値異常の重症度は主に軽度であり、レポトレクチニブの休薬、減量及び投与中止に至った被験者は少数であった。
- 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、レポトレクチニブ投与による臨床的に問題となる変化は認められなかった。

Table 5.1.12.4-1: 安全性の概要＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）- Full Analysis Set ->

Safety Parameter	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
Overall Number of Deaths	125 (38.2)	50 (37.0)	175 (38.5)
≤ 28 Days of Last Dose of Study Drug	43 (13.1)	19 (14.1)	62 (13.4)
Death from TEAE	20 (6.1)	7 (5.2)	27 (5.8)
Death from TRAE	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
Death from AESI	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Subjects with at least one TEAE	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)

Safety Parameter	ROS1+ NSCLC Subjects (N=327) n (%)	NTRK+ Solid Tumor Subjects (N=135) n (%)	Total (N=462) n (%)
SAEs [a]	126 (38.5)	53 (39.3)	179 (38.7)
Grade ≥ 3 TEAEs	185 (56.6)	77 (57.0)	262 (56.7)
Maximum CTCAE Grade			
Grade 1	23 (7.0)	16 (11.9)	39 (8.4)
Grade 2	117 (35.8)	41 (30.4)	158 (34.2)
Grade 3	140 (42.8)	61 (45.2)	201 (43.5)
Grade 4	25 (7.6)	9 (6.7)	34 (7.4)
Grade 5	20 (6.1)	7 (5.2)	27 (5.8)
Subjects with at least one TRAE	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)
Maximum CTCAE Grade			
Grade 1	71 (21.7)	26 (19.3)	97 (21.0)
Grade 2	142 (43.4)	56 (41.5)	198 (42.9)
Grade 3	92 (28.1)	44 (32.6)	136 (29.4)
Grade 4	7 (2.1)	4 (3.0)	11 (2.4)
Grade 5	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; 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: Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
AEs were coded using the MedDRA dictionary, Version 26.1 and CTCAE Version 4.03.
AEs 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 AEs that led to dose reduction or drug interruption.

[a] SAEs are TEAEs that are serious.
Source: M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 02, Table 6

5.1.12.5 その他の評価項目

PRO 全体の結果として、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団の Cycle 18、Cycle 24 及び Cycle 30、並びに、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者集団の Cycle 12 及び Cycle 15 の結果について解析した。

バリデートされた PRO の評価方法（EORTC-QLQ-C30 及び EORTC-QLQ-LC13）から得られた最新のデータでは、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者又は NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者の大部分において、TKI 未治療及び TKI 既治療のいずれの集団でも、レポトレクチニブの投与期間中にスコアの安定又は改善が継続して認められ、いずれの患者集団でも QOL は経時的に安定していた。EORTC-QLQ-C30 において、TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では、TKI 既治療患者よりも大きな改善を示した。TKI 未治療患者では EORTC-QLQ-LC13 の主な症状である「咳嗽」及び「胸痛」で、また、TKI 既治療患者では「咳嗽」で、ベースラインスコアからの変化に臨床的に意味のある改善が認められた。

5.1.13 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 未治療患者及び TKI 既治療患者の両方で高い奏効率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は全般的に管理可能で、忍容性は良好であった。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、レポトレクチニブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

5.2 TPX-0005-07 試験（CARE 試験）（評価資料：M5.3.5.2-2、M5.3.5.2-3）

5.2.1 試験の標題

A Phase 1/2, Open-label, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects with Advanced or Metastatic Malignancies Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Alterations (CARE)

5.2.2 治験実施国

オーストラリア、カナダ、韓国、シンガポール、台湾及び米国

5.2.3 試験期間

試験開始日：2019 年 11 月 4 日

試験終了日：2023 年 10 月 15 日（20■ 年■ 月 ■ 日付け Ad Hoc Report 2024 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

5.2.5 目的

5.2.5.1 主要目的

第 1 相パート

- 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 腫瘍又は未分化大細胞リンパ腫（ALCL）の小児及び若年成人患者を対象として、異なる用量のレポトレクチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価し、最大耐量（MTD）又は最大投与量（MAD）を推定する。また、小児の第 2 相パートでの推奨用量（RP2D）及び投与スケジュールを決定する。

第 2 相パート

- ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行又は転移性固形癌を有する小児及び若年成人患者におけるレポトレクチニブの抗腫瘍活性を検討する。

5.2.5.2 副次目的

第 1 相パート

- ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行又は転移性固形癌を有する小児患者におけるレポトレクチニブの薬物動態（PK）を検討する。
- ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行又は転移性固形癌を有する小児患者におけるレポトレクチニブの予備的な抗腫瘍活性を検討する。

第 2 相パート

- レポトレクチニブを投与したときの抗腫瘍効果を、DOR、OS 及び PFS を指標として検討する。
- レポトレクチニブの頭蓋内における抗腫瘍活性を検討する。
- 小児 RP2D でのレポトレクチニブの安全性及び忍容性を評価する。
- 小児 RP2D におけるレポトレクチニブの PK を検討する。

5.2.6 試験デザイン

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（0～25 歳）患者を対象として、レポトレクチニブの安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍効果を評価する、第 1/2 相、非盲検、単群、多施設共同、複数コホート試験である。本試験は第 1 相（用量漸増）と第 2 相の 2 つのパートで構成される。なお、本試験に日本人被験者は組み入れられていない。

まず、12 歳未満の被験者を第 1 相パートに組み入れ、この年齢群での RP2D を決定した。12 歳以上の被験者は第 2 相パートに組み入れた。小児の RP2D の決定後、25 歳以下の全ての被験者を第 2 相パートに組み入れた。

第 1 相パートでは、12 歳未満の小児被験者を rolling 6 デザインを用いて 2 つの用量レベルに組み入れた。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、小児被験者におけるレポトレクチニブの RP2D を決定した。

小児の RP2D を決定した後、第 2 相パートでは 25 歳以下の被験者を次の 3 つのコホートのいずれかに組み入れ、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。

- コホート 1（約 10～20 例）：TRK-TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者
- コホート 2（約 23 例）：TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者
- コホート 3（探索的、約 20 例）：ROS1 融合遺伝子又はその他の ROS1 遺伝子異常（増幅及び点突然変異を含む）を有し、測定可能病変を有する進行性固形癌患者［治験実施計画書改訂（global protocol version [redacted]）により、[redacted]患者のコホート 3 への組入れは中止された。］

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った。また、主な副次目的として、BICR 評価による DOR、TTR、CBR、PFS、OS、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ける IC-ORR、CNS-PFS、小児 RP2D で投与したときのレポトレクチニブの PK、安全性及び忍容性を評価することとした。

5.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

本試験の第1相及び第2相パートには合計で約75例を組み入れる。データカットオフ時点で、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38例が本試験に組み入れられ、全38例がレポトレクチニブの投与を受けた。

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：

第1相パート

局所進行又は転移性固形癌（原発性CNS腫瘍又はALCLを含む）を有し、疾患進行が認められる若しくは既存の治療法に反応しない又は不耐容であり、標準療法又は有効な治療法が存在しない患者

第2相パート

コホート1：TRK-TKI未治療のNTRK融合遺伝子陽性の進行固形癌患者（原発性CNS腫瘍を含む）。化学療法又は免疫療法の先行治療のライン数は問わない。被験者は、適切な評価基準（例えば、RECIST ver 1.1又はRANO規準）に従って、ベースライン時に少なくとも1つの、治験責任医師が評価した測定可能病変を有している必要がある。また、本試験への組入れ前にBICRによる測定可能病変の有無の確認が必須である。

コホート2：TRK-TKI既治療のNTRK融合遺伝子陽性の進行固形癌患者（原発性CNS腫瘍を含む）。1～2種類のTRK-TKIに対して不応若しくは不耐容、又は少なくとも1～2剤のTRK-TKIで疾患進行が認められた患者。化学療法又は免疫療法の先行治療のライン数は問わない。被験者は、適切な評価基準（例えば、RECIST ver 1.1又はRANO規準）に従って、ベースライン時に、治験責任医師が評価した測定可能病変を有している必要がある。また、本試験への組入れ前にBICRによる測定可能病変の有無の確認が必須である。

コホート3：ROS1融合遺伝子又は他のROS1遺伝子異常（増幅及び点突然変異を含む）を有し、測定可能病変を有する進行固形癌患者（BICRによる測定可能病変の有無の確認はコホート3への組入れには必要ない）。

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

レポトレクチニブは 10 mg カプセル剤及び 40 mg カプセル剤として供給された。また、カプセル剤の服用が困難な被験者に対しては、レポトレクチニブの経口懸濁液（32 mg/mL）として [redacted] で提供された。レポトレクチニブは、食事の有無にかかわらず、QD 又は BID で 28 日間の投与サイクルで経口投与された。

第 1 相パートの 12 歳未満の被験者には、以下の用法・用量でレポトレチニブを投与した。

- 用量レベル 1（160 mg AED QD）から開始する。用量レベル 1 のサイクル 1 の安全性評価（28 日間）を 3 例以上が完了し、DLT が認められない場合に用量レベル 2［160 mg AED QD/BID（160 mg AED QD を 14 日間投与し、忍容性が認められた場合に 160 mg AED BID に増量）］への組入れを可能とした。用量レベル 1 のいずれかの時点で 2 例以上に DLT が認められた場合には、用量レベル 1 への登録を中止し、用量レベル−1（120 mg AED QD）へ減量することとした。同様に、用量レベル 2 のいずれかの時点で 2 例以上に DLT が認められた場合は、用量を漸減することとした。

第 2 相パートの 12 歳以上 25 歳以下の被験者には、以下の用法・用量*でレポトレチニブを投与した。

- 第 1 相パートで決定した RP2D で投与された。最初の 14 日間は 160 mg AED QD とし、その後は、被験者の安全性及び忍容性に基づき、次の基準を満たす場合に 160 mg AED 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、運動失調又は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

  *：第 2 相パートでのレポトレチニブの処方実用量は体重に基づき、以下のとおりとした。
  体重 30 kg 以上 40 kg 未満の被験者：120 mg カプセル又は 3.8 mL の経口懸濁液（32 mg/mL）を投与
  体重 40 kg 以上 50 kg 未満の被験者：140 mg カプセル又は 4.4 mL の経口懸濁液（32 mg/mL）を投与
  体重 50 kg 以上の被験者：160 mg カプセル又は 5 mL の経口懸濁液（32 mg/mL）を投与
  なお、最大投与量は体重にかかわらず 160 mg AED BID 以下とした。

5.2.10 評価項目

5.2.10.1 有効性

第 1 相パートの主要評価項目は、MTD 又は MAD、並びに小児 RP2D とした。第 2 相パートの主要評価項目は、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。また、その他の有効性評価項目は DOR、TTR、CBR、PFS、OS、IC-ORR、CNS-PFS とした。

ORR ：RECIST ver. 1.1（又は RANO 規準）に基づく BOR [a] 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

DOR ：RECIST ver. 1.1（又は RANO 規準）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と定義した

TTR ：レポトレクチニブの初回投与日から、RECIST ver. 1.1（又は RANO 規準）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と定義した

CBR ：RECIST ver. 1.1（又は適切な基準）に基づく BOR [a] が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合と定義した

PFS ：レポトレクチニブの初回投与日から、RECIST ver. 1.1（又は RANO 規準）に基づき腫瘍の増悪が最初に記録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と定義した

OS ：レポトレクチニブの初回投与日から死亡日までの期間と定義した

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と定義した

CNS-PFS：レポトレクチニブの初回投与日から、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亡日のうち、いずれか早い時点までの期間と定義した

[a] BOR は、各抗腫瘍効果の判定のうち最良効果（CR > PR > SD > PD > NE の順）と定義した。SD の判定にはレポトレクチニブの初回投与後 6 週間以上必要であり、必要な期間を満たさない場合は NE とした。

5.2.10.2 安全性

安全性は、有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図（ECG）、妊娠検査を含む臨床検査及び心エコー／マルチゲート（MUGA）スキャンに基づいて評価した。

5.2.10.3 薬物動態

レポトレクチニブ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。

5.2.11 統計手法

5.2.11.1 被験者数の設定

第 1 相パートでは、12 例の小児被験者を 2 つの用量群に分け、rolling 6 デザインを用いて各用量群に 6 例ずつを組み入れる計画とした。

第 2 相パートの被験者数は以下のとおり設定した。

- コホート 1（TRK-TKI 未治療患者）：
  コホート 1 の被験者数は Simon の 2 段階デザインを用いて設定した。第一種の過誤が片側 0.025、検出力が 80%と仮定した場合、奏効率 50%（非有望）と 80%（有望）の差を検出するために必要な被験者数は 20 例となる。本コホートのステージ 1 で 10 例を組み入れ、6 ヵ月以内に奏効が認められた被験者が 4 例以下の場合には効果不十分として本コホートを終了する。6 ヵ月以内に奏効が認められた被験者が 5 例以上の場合には 10 例を追加し、20 例まで組入れを継続する。
- コホート 2（TRK-TKI 既治療患者）：
  第一種の過誤を両側の 0.05 と仮定した場合、奏効率 5%（非有望）と奏効率 25%（有望）の差を 85%の検出力で検出するために必要な被験者数は 23 例となる。
- コホート 3［ROS1 融合遺伝子又はその他の ROS1 遺伝子異常（増幅及び点突然変異を含む）を有し、測定可能病変を有する進行性固形癌患者］：
  20 例の被験者を組み入れ可能とした［治験実施計画書改訂（global protocol version [redacted]）により、[redacted]
  患者のコホート 3 への組入れは中止された。］。

5.2.11.2 有効性

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：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、レポトレクチニブ投与後に 1 回以上の腫瘍評価が得られており、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）、本試験に組み入れられた 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：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、レポトレクチニブ投与後に 1 回以上の腫瘍評価が得られており、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 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被験者
- Exploratory 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測定可能病変が記録され、レポトレクチニブ投与後に 1 回以上の評価が得られており、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以前に投与を開始した NTRK 遺伝子再構成を有する被験者

5.2.11.3 安全性

安全性の解析対象は、本試験に組み入れられ、レポトレクチニブの投与を 1 回以上受けた全ての被験者（Full Analysis Set）とした。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.1 を用いてコード化した。有害事象の Grade は、NCI の CTCAE Version 4.03 に従って評価した。

有害事象の報告期間中（治験薬の最初回投与日から終投与後 28 日まで）に報告された全ての有害事象を TEAE とした。

5.2.11.4 薬物動態

ノンコンパートメント法を用いてレポトレクチニブ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）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、V_z/F 及び蓄積比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することとした。

5.2.12 結果

5.2.12.1 第 1 相パートの成績

本試験の第 1 相（用量漸増）パートでは MTD に到達せず、DLT 基準に合致した被験者は認められなかった。第 1 相パートから得られた予備的な安全性所見及び臨床的有用性の初期のエビデンス、並びに、補助的な PK 曝露量に基づき、小児被験者におけるレポトレクチニブの RP2D は以下のように選択された。

- 最初の 14 日間は 160 mg AED 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、以下の基準を満たす場合に、用量を 160 mg AED BID に増量を可能とした。
  - 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、運動失調又は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

5.2.12.2 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

データカットオフ時点において、合計で 38 例がレポトレクチニブの投与を 1 回以上受け、16 例（42.1%）が投与継続中である。治験薬投与中止の理由は、疾患進行が 12 例（31.6%）、医師の判断が 5 例（13.2%）、死亡が 3 例（7.9%）、有害事象及び被験者の同意撤回が各 1 例（2.6%）であった。また、合計で 16 例（42.1%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 14 例（36.8%）、並びに被験者の同意撤回及び追跡不能が各 1 例（2.6%）であった。

本報告での主要な有効性の解析対象は NTRK 有効性評価可能集団とし、安全性の解析対象は本試験に組み入れられ、レポトレクチニブが投与された被験者（Full Analysis Set）とした。

CARE 試験の有効性及び安全性の解析対象集団の被験者数の内訳を Table 5.2.12.2-1 に示す。

Table 5.2.12.2-1: 解析対象集団＜CARE 試験 - Full Analysis Set -＞

Subject Disposition	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Full Analysis Set [a]	19 (100)	19 (100)	38 (100)
NTRK Efficacy Evaluable [b]	6 (31.6)	0	6 (15.8)
Modified NTRK Efficacy Evaluable Set [c]	13 (68.4)	0	13 (34.2)

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 enrolled subjects.

[a] Full Analysis Set includes all subjects enrolled and have received at least one dose of study treatment.

[b] 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 at least one post baseline assessment and first dose date prior to [redacted], 20[redacted].

[c] Modified 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 at least one post baseline assessment and first dose date prior to [redacted], 20[redacted].

Overall Duration of Follow-up is calculated as time from first dose of study drug to data cutoff date for all subjects regardless of disposition.

Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 5.1-1

本試験に組み入れられた被験者 38 例の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を Table 5.2.12.2-2 及び Table 5.2.12.2-3 に示す。

年齢の中央値は 10.0 歳（範囲：0～24 歳）であり、生後 28 日超 2 歳未満が 5 例（13.2%）、2 歳以上 12 歳未満が 17 例（44.7%）、12 歳以上 18 歳未満が 14 例（36.8%）、18 歳以上 25 歳以下が 2 例（5.3%）であった。20 例（52.6%）が男性であり、人種は白人が 24 例（63.2%）、アジア人が 8 例（21.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 例（7.9%）であった。ベースライン時の Karnofsky Performance Status が 100 であった被験者は 1 例（2.6%）、Lansky Performance Status が 100 であった被験者は 12 例（31.6%）であった。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者は 19 例であり、主な腫瘍は、CNS 腫瘍が 9 例（47.4%）、軟部肉腫が 8 例（42.1%）、腎癌及び頭頸部癌が各 1 例（5.3%）であった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者 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。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者集団におけるベースライン時の疾患特性は、全体集団（NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者＋その他の患者）で認められた疾患特性とおおむね一致していた。

Table 5.2.12.2-2: 人口統計学的特性＜CARE 試験 - Full Analysis Set -＞

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Age (years) [a]			
Mean	9.3	9.2	9.2
Standard Deviation	6.33	6.24	6.20
Median	7.0	10.0	10.0
Min, Max	1, 24	0, 21	0, 24
Age Group, n (%)			
Newborn: 0 to 28 days	0	0	0
Infant and Toddler: > 28 days to < 2 years	2 (10.5)	3 (15.8)	5 (13.2)
Child: 2 years to < 12 years	9 (47.4)	8 (42.1)	17 (44.7)
Adolescent: 12 to < 18 years	7 (36.8)	7 (36.8)	14 (36.8)
Adult: 18 to 25 years	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
Sex, n (%)			
Female	10 (52.6)	8 (42.1)	18 (47.4)
Male	9 (47.4)	11 (57.9)	20 (52.6)
Race, n (%)			
Not Allowed by Local Law	0	0	0
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Asian	3 (15.8)	5 (26.3)	8 (21.1)
Black or African American	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (7.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	15 (78.9)	9 (47.4)	24 (63.2)
Multiple	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Missing	0	2 (10.5)	2 (5.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	6 (31.6)	1 (5.3)	7 (18.4)
Not Hispanic or Latino	13 (68.4)	17 (89.5)	30 (78.9)
Missing	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Baseline Karnofsky Performance Status, n (%)			
100	1 (5.3)	0	1 (2.6)
90	0	0	0
80	1 (5.3)	0	1 (2.6)
70	0	1 (5.3)	1 (2.6)

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Baseline Lansky Performance Status, n (%)			
100	5 (26.3)	7 (36.8)	12 (31.6)
90	5 (26.3)	5 (26.3)	10 (26.3)
80	5 (26.3)	3 (15.8)	8 (21.1)
70	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (10.5)
60	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Baseline Height (cm)			
Mean	133.42	133.08	133.25
Standard Deviation	34.080	41.126	37.254
Median	135.00	149.70	142.15
Min, Max	78.0, 188.2	65.1, 197.0	65.1, 197.0
Baseline Weight (kg)			
Mean	39.59	38.49	39.04
Standard Deviation	23.595	24.007	23.484
Median	40.10	38.40	38.80
Min, Max	11.1, 86.7	5.9, 76.7	5.9, 86.7
Baseline Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)			
Mean	20.13	18.95	19.54
Standard Deviation	5.036	3.795	4.439
Median	19.40	18.10	18.60
Min, Max	13.4, 34.2	13.4, 25.6	13.4, 34.2

Note: NTRK summary pools subjects with an NTRK1-NTRK3 genetic alteration. Other summary pools subjects with an ALK or ROS1 genetic alteration. A baseline value is the last non-missing assessment prior to initial administration of study treatment. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
For Karnofsky Performance Status Scale, the numeric scores refer to the following: 100 = Normal; 90 = Minor signs; 80 = Normal with effort; 70 = Cares for self; 60 = Occasional assistance; 50 = Considerable assistance; 40 = Disabled; 30 = Severely disabled; 20 = Very sick; 10 = Moribund.
For Lansky Performance Score, the numeric scores refer to the following: 100 = Fully active, normal; 90 = Minor restrictions in strenuous physical activity; 80 = Active, but tired more quickly; 70 = Greater restriction of plan and less time spent in play activity; 60 = Up and around, but active play minimal; keeps busy by being involved in quieter activities; 50 = Lying around much of the day, but gets dressed; no active playing, participates in all quiet play and activities; 40 = Mainly in bed; participates in quiet activities; 30 = Bed bound; needing assistance even for quiet play; 20 = Sleeping often; play entirely limited to very passive activities; 10 = Doesn't play; doesn't get out of bed.

[a] Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 5.3.1-1

Table 5.2.12.2-3: ベースライン時の疾患特性＜CARE 試験 - Full Analysis Set -＞

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Type of Cancer, n (%)			
CNS Tumor	9 (47.4)	7 (36.8)	16 (42.1)
Sarcoma, Soft Tissue	8 (42.1)	5 (26.3)	13 (34.2)
Kidney Cancer	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
Neuroblastoma	0	2 (10.5)	2 (5.3)
ALCL	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Head and Neck Cancer	1 (5.3)	0	1 (2.6)
NSCLC	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Neuroendocrine Tumor	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Thyroid Cancer	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Histological Classification, n (%)			
Glioblastoma	2 (10.5)	3 (15.8)	5 (13.2)
Inflammatory Myofibroblastic Tumor	0	5 (26.3)	5 (13.2)
Infantile Sarcoma	4 (21.1)	0	4 (10.5)
Glioneuronal Tumor	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (7.9)
Infant-Type Hemispheric Glioma	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (7.9)
Low Grade Glioma	0	2 (10.5)	2 (5.3)
Spindle Cell Sarcoma	2 (10.5)	0	2 (5.3)
Adenocarcinoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
ALK+ ALCL	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Anaplastic Ependymoma	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Anaplastic Pleomorphic Xanthoastrocytoma	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Congenital Mesoblastic Nephroma	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Desmoplastic Infantile Ganglioglioma	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Ewing Sarcoma	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Ganglioneuroblastoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Medullary Thyroid Carcinoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Mesenchymal Tumor	1 (5.3)	0	1 (2.6)
Nephroblastoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Neuroblastoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Neuroendocrine Carcinoma	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Retroperitoneal Tumor	1 (5.3)	0	1 (2.6)

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
Brain Metastasis, n (%)			
Yes	2 (10.5)	5 (26.3)	7 (18.4)
No	17 (89.5)	14 (73.7)	31 (81.6)
Molecular Alteration Type			
NTRK	19 (100)	0	19 (50.0)
ALK	0	10 (52.6)	10 (26.3)
ROS1	0	9 (47.4)	9 (23.7)

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. Central nervous system (CNS) tumor comprises of the following histological types: glioblastoma (N=5), Infant-Type Hemispheric Glioma (N=3), Glioneuronal Tumor (N=3), Low-grade Glioma (N=2), Anaplastic ependymoma (N=1), Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma (N=1) and Desmoplastic infantile ganglioglioma (N=1). Soft tissue sarcoma comprises of the following histological types: Inflammatory myofibroblastic tumor (N=5), Infantile Sarcoma (N=4), Spindle Cell Sarcoma (N=2), Ewing Sarcoma (N=1) and Retroperitoneal Tumor (N=1). Kidney cancer comprises of the following histological types: Congenital mesoblastic nephroma (N=1) and Nephroblastoma (N=1). Neuroblastoma comprises of the following subtypes: Ganglioneuroblastoma (N=1), Neuroblastoma (N=1).
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 5.3.2-1

5.2.12.3 曝露の状況

データカットオフ時点において、合計で 38 例がレポトレクチニブの投与を 1 回以上受けた。全体集団での投与期間の中央値は 6.127 ヵ月（範囲：0.03～41.53 ヵ月）であり、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者での投与期間の中央値は 5.520 ヵ月（範囲：0.89～32.89 ヵ月）であった。

5.2.12.4 有効性

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（その他の解析対象集団の定義は 5.2.11.2 項を参照）。本項では、NTRK 有効性評価可能集団及び modified NTRK 有効性評価可能集団での主な有効性の結果（データカットオフ：2023 年 10 月 15 日）を示す。

NTRK 有効性評価可能集団及び modified NTRK 有効性評価可能集団における主な有効性の結果（BICR 評価）を、TRK-TKI 未治療／既治療患者別にそれぞれ Table 5.2.12.4-1 及び Table 5.2.12.4-2 に示す。

NTRK 有効性評価可能集団における TRK-TKI 未治療患者 2 例の BOR（BICR 評価）は、CR が 1 例及び PD が 1 例であった。CR（BICR 評価、RECIST ver. 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 未治療患者 5 例（CNS 腫瘍 3 例、固形腫瘍 2 例）では、さらに 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 既治療患者 4 例の BOR（BICR 評価）は、PR が 1 例及び 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 既治療患者 8 例（CNS 腫瘍 3 例、固形腫瘍 5 例）では、さらに 1 例で PR（BICR 評価、RECIST ver. 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 例は SD（BICR 評価、2 例は RECIST ver. 1.1、1 例は RANO 規準）であった。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、TKI 未治療患者及び TKI 既治療患者のいずれにおいても奏効が認められた。

Table 5.2.12.4-1: NTRK 有効性評価可能集団における主な有効性の結果（BICR 評価）
＜CARE 試験 - NTRK Efficacy Evaluable Set -＞

	TKI-Naive (N=2)	TKI-Pretreated (N=4)
Best Overall Response, n (%)		
CR	1 (50.0)	0
PR	0	1 (25.0)
SD	0	0
PD	1 (50.0)	3 (75.0)
NE	0	0
ORR (CR + PR), n (%)	1 (50.0)	1 (25.0)
(95% CI)	1.3, 98.7	0.6, 80.6
Duration of Response (months)		
Events, n (%)	0	1 (100.0)
Censored, n (%)	1 (100.0)	0
Min, Max	7.6+, 7.6+	9.2, 9.2

Abbreviations: CR = complete response; NE = not evaluable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
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 at least one post baseline assessment 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 7.1-2

Table 5.2.12.4-2: modified NTRK 有効性評価可能集団における主な有効性の結果（BICR 評価）＜CARE 試験 - modified NTRK Efficacy Evaluable Set -＞

	TKI-Naive (N=5)	TKI-Pretreated (N=8)
Best Overall Response, n (%)		
CR	1 (20.0)	0
PR	2 (40.0)	2 (25.0)
SD	0	3 (37.5)
PD	2 (40.0)	3 (37.5)
NE	0	0
ORR (CR + PR), n (%)	3 (60.0)	2 (25.0)
(95% CI)	14.7, 94.7	3.2, 65.1
Duration of Response (months)		
Events, n (%)	0	1 (50.0)
Censored, n (%)	3 (100.0)	1 (50.0)
Min, Max	7.6+, 14.8+	9.2, 9.3+

Abbreviations: CR = complete response; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; NE = not evaluable.
Modified 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 at least one post baseline assessment 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 Modified 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 7.1-1

5.2.12.5 安全性

データカットオフ時点において、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。全体集団（38 例）での投与期間の中央値は 6.127 ヵ月（範囲：0.03～41.53 ヵ月）であり、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は 5.520 ヵ月（範囲：0.89～32.89 ヵ月）であった。

レポトレクチニブは、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する小児及び若年成人被験者において管理可能、かつ、忍容可能な安全性プロファイルを示した。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、その他の患者及び全体集団の安全性プロファイルと一致していた（Table 5.2.12.5-1）。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、TRIDENT-1 試験の成人患者における安全性プロファイルとおおむね同様であった。

安全性に関する主な所見は以下のとおりであった。

- 報告されたTEAEは、用量調節及び標準的な対症療法又はそのいずれかにより管理可能であり、おおむね忍容可能であった（ほとんどの事象の重症度はGrade 1又は2であった）。
- 発現割合が高かったTEAEは、貧血（50.0%）、便秘（39.5%）及び疲労（36.8%）であった。
- Gradeを問わず、発現割合が高かった治験薬と関連のあるTEAEは、貧血（31.6%）、疲労（28.9%）、並びに、味覚不全及び白血球数減少（各23.7%）であった。
- 第1相パートにおいてDLTは報告されなかった。
- 治験薬の投与中止に至ったTEAEは全体集団の2例（5.3%）に認められ（いずれもその他の患者）、報告された事象はGrade 3の貧血及びGrade 2の脛骨骨折であった。両事象とも治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。
- 治験薬の減量に至ったTEAEは全体集団の1例（2.6%）に認められ、当該事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至ったTEAEは全体集団の13例（34.2%）に認められ、このうち、5例（13.2%）は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。
- 重篤なTEAEは全体集団の14例（36.8%）に認められ、このうち、2例（5.3%）は治験責任医師により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は3例（7.9%）に認められ、内訳は12歳未満が1例、12歳以上が2例であった。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された（いずれの被験者も治験責任医師により疾患進行が報告された）。
- 安全性プロファイルは、12歳未満の被験者と12歳以上の被験者でおおむね一致していた。12歳未満の被験者では、治験薬の投与中止に至ったTEAEは認められず、治験薬と関連のある重篤なTEAEも認められなかった。

Table 5.2.12.5-1: 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)	19 (100)	38 (100)
All Subjects with DLT (for Phase 1 Part)	0	0	0
Leading to Discontinuation of Study Drug	0	2 (10.5)	2 (5.3)
Leading to Dose Modifications	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	8 (42.1)	6 (31.6)	14 (36.8)
Grade ≥ 3 TEAEs	10 (52.6)	11 (57.9)	21 (55.3)
Fatal TEAEs	3 (15.8)	0	3 (7.9)

	NTRK (N=19)	Other (N=19)	Overall Total (N=38)
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 Modifications	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)
Treatment-Related SAEs	2 (10.5)	0	2 (5.3)
Grade ≥ 3 TRAEs	4 (21.1)	4 (21.1)	8 (21.1)
Fatal TRAEs	0	0	0

Abbreviations: DLT = Dose Limiting Toxicity; SAE = Serious Adverse Event; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; TRAE = Treatment-Related 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.
Source: M5.3.5.2-3 CARE Ad-Hoc Report 2024, Table 8.1-1

5.2.12.6 薬物動態

CARE 試験において、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者を含む 12 歳未満及び 12 歳以上の小児における PK を評価した。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、T_{max}（中央値）は成人と同様に 2～4 時間であった。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（$AUC_{(0-24)}$）は、Cycle 1 Day 1 と比較して低く、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 歳未満の小児患者は、12 歳以上の小児患者よりも累積係数にわずかな差が認められたが、160 mg AED を投与したときの曝露量は、初回投与後（Cycle 1 Day 1）及び QD 投与後（Cycle 1 Day 15）のいずれの時点においても、12 歳未満と 12 歳以上の小児患者でおおむね同程度であった（曝露量の差は約 20%以下）。また、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（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）は、TRIDENT-1 試験の成人固形癌患者に 160 mg を QD 投与したときと同程度であった。

5.2.13 結論

今回得られた予備的データに基づくと、レポトレチニブは NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を有する小児及び若年成人被験者で臨床活性が示され、レポトレクチニブによる治療のベネフィットはリスクを上回ると考えられた。レポトレクチニブの忍容性は良好であり、安全性及び PK プロファイルは TRIDENT-1 試験における成人被験者とおおむね一致していた。