

## 審議結果報告書

令和 7 年 11 月 4 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ①オータイロカプセル40mg、②同カプセル160mg  
[一 般 名]      レポトレクチニブ  
[申 請 者 名]    ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日]    ①令和6年12月13日、②令和7年9月19日

### [審 議 結 果]

令和7年10月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、小児の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者については全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

## 審査報告書

令和 7 年 10 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名] ①オータイロカプセル 40 mg  
②オータイロカプセル 160 mg  
[一 般 名] レボトレクチニブ  
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申 請 年 月 日] ①令和 6 年 12 月 13 日  
②令和 7 年 9 月 19 日<sup>1)</sup>  
[剤 形 ・ 含 量] 1 カプセル中にレボトレクチニブ 40 mg 又は 160 mg を含有するカプセル剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R6 薬) 第 656 号、令和 6 年 12 月 25 日付け医薬薬  
審発 1225 第 6 号)  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

(下線部追加)

### [用法及び用量]

<*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

<sup>1)</sup> 160 mg 製剤については、40 mg 製剤と同日に製造販売承認申請 (申請区分: 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品及び (8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)) が行われた。その後、160 mg 製剤の剤形追加が令和 7 年 9 月 8 日に承認されたことに伴い、上記の製造販売承認申請と同一の資料に基づく製造販売承認事項一部変更承認申請 (申請区分: 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品) が令和 7 年 9 月 19 日に行われ、上記の製造販売承認申請は取り下げられた。

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

＜NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌＞

通常、レボトレクチニブとして以下の用量を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、同用量を 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。

- 成人には、1 回 160 mg
- 4 歳以上の小児には、体重に合わせて次の用量

<u>体重</u>	<u>1 回投与量</u>
<u>30 kg 以上</u>	<u>160 mg</u>
<u>30 kg 未満</u>	<u>120 mg</u>

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、小児の NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者については全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 7 年 9 月 11 日

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

## 申請品目

[販 売 名]	オータイロカプセル 40 mg、同カプセル 160 mg
[一 般 名]	レボトレクチニブ
[申 請 者]	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 12 月 13 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にレボトレクチニブ 40 mg 又は 160 mg を含有するカプセル剤

## [申請時の効能・効果]

*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

＜*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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

＜*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌＞

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはレボトレクチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	40
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	41

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は 2024 年 9 月に「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る本薬の臨床開発として、米国 Turning Point Therapeutics 社及び申請者により、2019 年 8 月から *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験) の第 II 相パート及び 2019 年 11 月から *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者等を対象とした海外第 I / II 相試験 (CARE 試験) が実施された。

米国及び EU では、TRIDENT-1 試験の第 II 相パート及び CARE 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 12 月及び 2023 年 11 月に *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る本薬の申請が行われ、米国では 2024 年 6 月に「Augtyro is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age and older with solid tumors that have a neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) gene fusion, are locally advanced or metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and have progressed following treatment or have no satisfactory alternative therapy」、EU では 2025 年 1 月に「AUGTYRO as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients 12 years of age and older with advanced solid tumours expressing a *NTRK* gene fusion, and who have received a prior *NTRK* inhibitor, or have not received a prior *NTRK* inhibitor and treatment options not targeting *NTRK* provide limited clinical benefit, or have been exhausted」の効能・効果にて承認された。なお、2025 年 7 月時点において、本薬は *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る効能・効果にて、4 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、TRIDENT-1 試験の第 II 相パート (EXP-5 及び EXP-6) への患者の組入れが 2024 年 11 月から開始された。今般、TRIDENT-1 試験の第 II 相パート及び CARE 試験を主要な試験成績として、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、令和 6 年 12 月 25 日に、「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(R6 薬) 第 656 号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、オータイロカブセル 160 mg については、剤形追加に係る医薬品としても別途申請されている。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

##### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、カプセル剤及び懸濁剤があり、各製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 1）。10 mg カプセル剤と 40 mg カプセル剤との間の生物学的同等性について「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号）等に基づく検討はされていない。

表 1 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
カプセル剤（10 mg） <sup>*1</sup>	海外第 I / II 相試験（CARE 試験）
カプセル剤（40 mg） <sup>*1</sup>	海外第 I 相試験（TPX-0005-08 試験）、海外第 I / II 相試験（CARE 試験）、国際共同第 I / II 相試験（TRIDENT-1 試験）第 II 相パート
懸濁剤 <sup>*2</sup>	海外第 I 相試験（TPX-0005-08 試験）、海外第 I / II 相試験（CARE 試験）

<sup>\*1</sup>：10 mg カプセル剤と 40 mg カプセル剤は、<sup>\*2</sup>：本薬 32 mg/mL を含む経口懸濁剤

##### 6.1.1 海外試験

###### 6.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-1：TPX-0005-08 試験＜2020 年 2 月～4 月＞）

健康成人 14 例（PK 解析対象は 14 例）を対象に、本薬の 40 mg カプセル剤と懸濁剤との間の相対的 BA を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、40 mg カプセル剤又は懸濁剤を用いて、本薬 160 mg を空腹時<sup>2)</sup>に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 14 日間とされた。

その結果、40 mg カプセル剤投与時に対する懸濁剤投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.939 [0.784, 1.12] 及び 0.972 [0.911, 1.04] であった。

##### 6.2 臨床薬理試験

###### 6.2.1 海外試験

###### 6.2.1.1 海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-3：CARE 試験＜2019 年 11 月～実施中 [データカットオフ日：2023 年 10 月 15 日]＞）

NTRK 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者 38 例（PK 解析対象は 31 例）を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

<sup>2)</sup> 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

第Ⅰ相パート：年齢区分に応じて表 2 の用量を QD 経口投与、又は QD 経口投与で開始し、14 日後の時点で忍容性に問題がない場合<sup>3)</sup> には BID 経口投与に増量<sup>4)</sup>

第Ⅱ相パート：年齢区分に応じて表 2 の用量を QD 経口投与で開始し、14 日後の時点で忍容性に問題がない場合<sup>3)</sup> には BID 経口投与に増量

表 2 CARE 試験における本薬の用量

年齢区分	体重区分	1 回投与量 (160 mg AED)	
		カプセル剤	懸濁剤
1 カ月未満	—	—	0.0622 mL/kg
1 カ月以上 3 カ月未満		—	0.105 mL/kg
3 カ月以上 6 カ月未満		—	0.116 mL/kg
6 カ月以上 1 歳未満		—	0.118 mL/kg
1 歳以上 2 歳未満		—	0.119 mL/kg
2 歳以上 4 歳未満		—	0.121 mL/kg
4 歳以上 12 歳未満	10 kg 以上 20 kg 未満	80 mg	2.4 mL
	20 kg 以上 30 kg 未満	100 mg	3.0 mL
	30 kg 以上 40 kg 未満	120 mg	3.8 mL
	40 kg 以上 50 kg 未満	140 mg	4.4 mL
	50 kg 以上	160 mg	5.0 mL
12 歳以上	30 kg 以上 40 kg 未満	120 mg	3.8 mL
	40 kg 以上 50 kg 未満	140 mg	4.4 mL
	50 kg 以上	160 mg	5.0 mL

—：設定せず

本薬の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

<sup>3)</sup> 以下のいずれも認められない場合に忍容可能と判断された。

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

<sup>4)</sup> 第Ⅰ相パートは QD 経口投与で開始し、当該用法・用量での忍容性が 3 例以上で確認された場合に、次の用法・用量（QD 経口投与で開始し、14 日後の時点で忍容性に問題がない場合には BID 経口投与に増量）への組入れが可能とされた。



表3 本薬のPKパラメータ

年齢区分	体重区分	投与量 <sup>*1</sup>	測定日 (日)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*2</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)
6カ月以上 1歳未満	—	0.118 mL/kg	1	1	1,060	2	6,637
			15	1	1,110	2	5,857
1歳以上 2歳未満		0.119 mL/kg	1	1	1,290	3.95	—
			15	1	1,000	2.05	—
2歳以上 4歳未満		0.121 mL/kg <sup>*3</sup>	1	3	912 (50.5)	2.03 (2.00, 2.10)	—
			15	3	812 (37.4)	1.07 (1.00, 4.00)	5,346 (9.54)
4歳以上 12歳未満	20 kg 以上 30 kg 未満	3.0 mL	1	1	1,330	1.02	9,657
			15	1	855	0.95	6,937
	30 kg 以上 40 kg 未満	120 mg <sup>*3</sup>	1	3	919 (11.6)	4.08 (2.02, 4.08)	8,204、8,346
			15	3	750 (106)	4.03 (2.00, 4.13)	6,313 (52.2)
	40 kg 以上 50 kg 未満	4.4 mL	1	1	1,630	4.03	—
			15	1	491	1.98	4,508
12歳以上	40 kg 以上 50 kg 未満	140 mg	15	1	659	3.97	4,731
	50 kg 以上	160 mg 又は 5.0 mL <sup>*4</sup>	1	11	877 (57.2)	2.03 (1.00, 5.52)	8,449 (72.8)
			15	11	884 (35.9)	3.78 (1.00, 6.00)	7,111 (32.2)

幾何平均値（幾何変動係数%）（1又は2例の場合は個別値）、—：算出せず、\*1：単位について、カプセル剤はmg、懸濁剤はmL/kg又はmL、\*2：中央値（最小値、最大値）、\*3：第15日目はQD投与及びBID投与の合算値、\*4：1例は懸濁剤が投与された

## 6.2.2 曝露量と有効性との関連

国際共同第I/II相試験（TRIDENT-1試験）のNTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者の結果に基づき、本薬の曝露量<sup>5)</sup>（投与開始後56日間におけるC<sub>avg</sub>）と奏効率との関連、及び本薬の曝露量<sup>5)</sup>（投与開始後からPFSイベントの発現日又は打ち切り日までのC<sub>avg</sub>）とPFSとの関連が検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効率及びPFSとの間に明確な関連は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する一定の検討はなされていると判断した。本薬の曝露量を踏まえた小児患者における用法・用量の設定については「7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について」の項で議論する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表4に示す試験が提出された。

<sup>5)</sup> PPK解析（「令和6年8月15日付け審査報告書 オータイロカプセル40mg」参照）により推定された。

表 4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	TRIDENT-1 試験 <sup>*1</sup>	I / II	<p>&lt;第Ⅱ相パート&gt;</p> <p>EXP-1: ROS1-TKI による治療歴のない <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p> <p>EXP-2: 1 つの ROS1-TKI 及び 1 つの白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p> <p>EXP-3: 2 つの ROS1-TKI による治療歴のある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p> <p>EXP-4: 1 つの ROS1-TKI による治療歴のある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p> <p>EXP-5: TRK-TKI による治療歴のない <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者</p> <p>EXP-6: TRK-TKI による治療歴のある <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者</p>	<p>&lt;第Ⅱ相パート&gt;</p> <p>EXP-1: 113</p> <p>EXP-2: 50</p> <p>EXP-3: 60</p> <p>EXP-4: 104</p> <p>EXP-5: 53</p> <p>EXP-6: 82</p>	<p>&lt;第Ⅱ相パート&gt;</p> <p>本薬 160 mg を 14 日間 QD 経口投与後、160 mg BID 経口投与<sup>*2</sup></p>	<Ⅱ相> 有効性 安全性
				<p>EXP-1: ROS1-TKI による治療歴のない <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p> <p>EXP-2: 1 つの ROS1-TKI 及び 1 つの白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p> <p>EXP-3: 2 つの ROS1-TKI による治療歴のある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p> <p>EXP-4: 1 つの ROS1-TKI による治療歴のある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p> <p>EXP-5: TRK-TKI による治療歴のない <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者</p> <p>EXP-6: TRK-TKI による治療歴のある <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者</p>	<p>&lt;第Ⅱ相パート&gt;</p> <p>EXP-1: 113</p> <p>EXP-2: 50</p> <p>EXP-3: 60</p> <p>EXP-4: 104</p> <p>EXP-5: 53</p> <p>EXP-6: 82</p>	<p>&lt;第Ⅱ相パート&gt;</p> <p>本薬 160 mg を 14 日間 QD 経口投与後、160 mg BID 経口投与<sup>*2</sup></p>	<Ⅱ相> 有効性 安全性
	海外	CARE 試験	I	<i>ALK</i> 、 <i>ROS1</i> 又は <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL 患者 (12 歳未満)	10	<p>用量レベル 1: 160 mg AED QD 経口投与<sup>*3</sup></p> <p>用量レベル 2: 160 mg AED QD/BID 経口投与<sup>*2, *3</sup></p> <p>用量レベル 1: 120 mg AED QD 経口投与<sup>*3</sup></p>	安全性 PK
			II	<i>ROS1</i> 又は <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL 患者 (0~25 歳)	28	本薬 160 mg AED を 14 日間 QD 経口投与後、160 mg AED を BID で経口投与 <sup>*2, *3</sup>	有効性 安全性
参考		TPX-0005-08 試験	I	健康成人	14	<p>投与 A: 経口懸濁液 160 mg QD 経口投与</p> <p>投与 B: 160 mg カプセル (市販製剤である 40 mg カプセル×4) を QD 経口投与</p>	PK

\*1: 本一変申請において第Ⅱ相パートの結果が提出された、\*2: 最初の 14 日間は 160 mg (CARE 試験では 160 mg AED) QD とし、Grade 3 以上の本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 (CARE 試験では 160 mg AED) BID への増量が可能とされた、\*3: 具体的な用量は表 2 参照

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載し、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。なお、提出された試験のうち、TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートの EXP-1~4 は、データカットオフ日の異なる成績ではあるものの、本薬の既承認効能・効果に係る承認時に評価

済み<sup>6)</sup>であること（「令和6年8月15日付け審査報告書 オータイロカプセル40mg」参照）及び本申請の効能・効果を踏まえ、記載を省略する。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：TRIDENT-1 試験 第Ⅱ相パート EXP-5 及び6＜2019年8月～実施中〔データカットオフ日：2023年10月15日〕＞）

*NTRK* 融合遺伝子陽性<sup>7)</sup>の進行・再発の固形癌患者等を対象に、本薬投与の有効性、安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む19の国又は地域、152施設で実施された。

第Ⅱ相パートのEXP-5及び6では、それぞれ表5に示す対象患者及び目標症例数が設定された。

表5 第Ⅱ相パートのEXP-5及び6の対象患者及び目標症例数

コホート	対象患者	目標症例数
EXP-5	TRK-TKIによる治療歴のない（TRK-TKI以外の化学療法による治療歴の有無を問わない） <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者	55 <sup>*1</sup>
EXP-6	TRK-TKIによる治療歴のある（2種類以下のTRK-TKIによる治療歴あり、TRK-TKI以外の化学療法による治療歴の有無を問わない） <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者	40 <sup>*2</sup>

\*1：本薬の奏効率が49.1%であった場合に、奏効率の95%CIの下限が35%（TRK-TKIによる治療歴のない*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して実施が想定される化学療法の奏効率を参考に設定（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39, Lancet 2014; 384: 665-73 及び Drugs 1999; 58: 533-51 等）を上回る症例数、\*2：本薬の奏効率が22.5%であった場合に、奏効率の95%CIの下限が10%（TRK-TKIによる治療歴のある*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する標準的治療は確立されていないことから設定）を上回る症例数

用法・用量は、本薬160 mgをQD経口投与し、14日後の時点で忍容性に問題がない場合<sup>3)</sup>には、160 mgをBID経口投与に増量可能とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

EXP-5及び6について、目標症例数はそれぞれ55及び40例とされたものの、米国以外の国又は地域から多様ながん種の患者を組み入れるように、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）において、それぞれ110及び80例、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）において、それぞれ80及び120例までの登録が可能とされた。本試験の第Ⅱ相パートにおける有効性解析対象集団は本薬が投与されたすべての患者で構成される最大の解析対象集団（FAS）とされた（治験実施計画書第■版）。なお、組入れ完了前に解析を実施する場合は、解析時点で十分にフォローアップされた集団を有効性解析対象集団とすることとされた（統計解析計画書第■版（20■年■月■日付け））。また、本試験のEXP-5及び6の主要解析時点は明確に規定されていなかったものの、EXP-6の目標症例数（40例）において6カ月以上の奏効期間が評価可能であったこと等から2022年12月19日をデータカットオフ日と

<sup>6)</sup> 2022年12月19日データカットオフの結果に基づき評価された。

<sup>7)</sup> 治験実施医療機関において腫瘍組織検体を用いたNGS法又はqPCR法により、*NTRK* 融合遺伝子陽性と診断された患者が対象とされた。治験実施医療機関においてFISH法により*NTRK* 融合遺伝子陽性と診断された患者は、中央検査機関におけるNGS法により*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された場合に対象とされた。

して解析が実施され<sup>8)</sup>、当該解析時点でベースライン後の最初の画像評価から 6 カ月以上経過観察可能であった患者 79 例 (EXP-5 : 35 例、EXP-6 : 44 例) が有効性の解析対象 (Efficacy Analysis Set) とされた。また、海外規制当局との議論を踏まえ、奏効期間を評価するために 2023 年 10 月 15 日にデータカットオフが行われた。本申請においては、上記の 2023 年 10 月 15 日のデータカットオフに係る試験成績が提出された。

本試験の第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6 に登録された 135 例 (EXP-5 : 53 例、EXP-6 : 82 例) のうち、本薬が投与された全例が FAS とされ、安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は EXP-5 及び 6 でそれぞれ 3 及び 1 例)。また、2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点でベースライン後の最初の画像評価から 6 カ月以上経過観察可能であった患者 79 例 (EXP-5 : 35 例、EXP-6 : 44 例) が *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る有効性の解析対象 (Efficacy Analysis Set) とされ、2023 年 10 月 15 日のデータカットオフ時点において有効性の解析対象 (Efficacy Analysis Set) の患者ではベースライン後の最初の画像評価から 16 カ月以上経過観察可能であった。なお、2023 年 10 月 15 日のデータカットオフ時点において FAS の患者における観察期間 (カ月) の中央値 (最小値, 最大値) は EXP-5 及び 6 で、それぞれ 22.1 (0.460, 40.0) 及び 18.9 (0.427, 47.3) であった。

本試験の第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6 における主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率とされ、結果は表 6 のとおりであった。

表 6 最良総合効果及び奏効率  
(TRIDENT-1 試験、RECIST ver.1.1、BICR 判定、Efficacy Analysis Set、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	EXP-5 35 例	EXP-6 44 例
CR	6 (17.1)	1 (2.3)
PR	15 (42.9)	22 (50.0)
SD	8 (22.9)	10 (22.7)
PD	4 (11.4)	7 (15.9)
NE	2 (5.7)	4 (9.1)
奏効 (CR+PR)	21	23
(奏効率 [95%CI*] (%) )	(60.0 [42.1, 76.1] )	(52.3 [36.7, 67.5])

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、EXP-5 では 6/53 例 (11.3%)、EXP-6 では 13/82 例 (15.9%) に認められ (うち、日本人患者における死亡は認められなかった)、疾患進行による死亡 (EXP-5 : 4 例、EXP-6 : 8 例) を除く患者の死因は、EXP-5 では肺炎及び呼吸不全各 1 例、EXP-6 では心停止、心肺停止、肺炎、心突然死及び振戦各 1 例であり、EXP-6 の心肺停止の 1 例は本薬との因果関係が否定できなかった。

<sup>8)</sup> 2022 年 12 月 19 日のデータカットオフは、米国及び EU における *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する申請のために実施したデータカットオフである 2022 年 6 月 20 日から 6 カ月後であり、以下の目的で実施された。

- 海外規制当局における *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する承認申請の審査中に、主要有効性解析対象集団における 12 カ月間の奏効の追跡結果を提示すること
- TRIDENT-1 試験の治験実施計画書に規定された EXP-6 の目標症例数 (40 例) において、6 カ月以上の奏効期間の評価が可能であり、第Ⅱ相パートの統計解析計画書で規定された *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌を対象とした主要解析として使用すること

## 7.1.2 海外試験

### 7.1.2.1 海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-2、5.3.5.2-3：CARE 試験＜2019 年 11 月～実施中 [データカットオフ日：2022 年 12 月 19 日、2023 年 10 月 15 日]＞）

進行・再発の固形癌患者等を対象に、本薬投与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 25 施設で実施された。

第 I 相パートでは、12 歳未満の *ROS1*、*NTRK* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL 患者が対象とされた（目標症例数 12 例）。

第 II 相パートでは、25 歳以下<sup>9)</sup>の患者が対象とされ、表 7 に示す対象患者及び目標症例数が設定された。

表 7 第 II 相パートの対象患者及び目標症例数

コホート	対象患者	目標症例数
コホート 1	TRK-TKI による治療歴のない <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者	20 <sup>*1</sup>
コホート 2	TRK-TKI による治療歴のある <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者	23 <sup>*2</sup>
コホート 3	<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌	20

\*1：奏効率の閾値及び期待値をそれぞれ 50 及び 80%と設定し、有意水準（片側）0.025、検出力 80%とした場合に、Simon の 2 段階デザイン（minimax 法）に基づき必要な症例数は 20 例であったことから設定された、\*2：奏効率の閾値及び期待値をそれぞれ 5 及び 25%と設定し、有意水準（両側）0.05、検出力 85%とした場合に、二項分布の正規近似に基づき必要な症例数は 23 例であったことから設定された

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

第 I 相パート：年齢区分に応じて表 2 の用量を QD 経口投与、又は QD 経口投与で開始し、14 日後の時点で忍容性に問題がない場合<sup>3)</sup>には BID 経口投与に増量<sup>4)</sup>

第 II 相パート：年齢区分に応じて表 2 の用量を QD 経口投与で開始し、14 日後の時点で忍容性に問題がない場合<sup>3)</sup>には、BID 経口投与に増量

本試験の第 II 相パートの各コホートにおける有効性解析対象集団は、本薬が投与されたすべての患者で構成される最大の解析対象集団（FAS）とされた。また、TRIDENT-1 試験との統合解析計画書（20 年 月 日付け）において、本試験（第 I 相及び第 II 相パート）に組み入れられた *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者のうち、本薬の投与を受け、ベースライン時に BICR 判定により測定可能病変が確認され、データカットオフ時点の少なくとも 8 カ月前に治療を開始した（ベースライン後の最初の画像評価から 6 カ月以上の追跡期間を有する）患者で構成される *NTRK* 有効性解析対象集団が規定された。本試験の第 II 相パートのコホート 1 及び 2 の主要解析時点は明確に規定されていなかったものの、コホート 1 では無益性の評価を目的とした中間解析が計画され、中間解析において奏効例が 10 例中 4 例以下の場合は無効中止し、最終解析において 20 例中 15 例以上の奏効が認められた場合は有効性が示されたと判断することとされた（治験実施計画書第 版（20 年 月 日付け））。コホート 1 及び 2 はいずれも目標症例数に達していなかったものの、TRIDENT-1 試験のデータカットオフ日と同じ 2022 年 12 月 19 日及び 2023 年 10 月 15 日にデータカットオフが行われた。なお、2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点において、*NTRK* 有効性解析対象集団は 6 例（TKI 未治療：2 例、TKI 既治療：4 例）のみであったため、より多くの患者における有効性を評価するためにベースライン後の画像評価を 1 回以上受けた患者で構成される modified *NTRK* 有効性解析対象集団が新たに設定された。

<sup>9)</sup> 第 I 相パートにおける RP2D の決定までは 12 歳以上の患者が対象とされた。

本申請においては、2022 年 12 月 19 日及び 2023 年 10 月 15 日のデータカットオフに係る試験成績が提出された。本報告書では、2023 年 10 月 15 日の結果を記載する。

本試験に登録された 38 例（第Ⅰ相パート：10 例、第Ⅱ相パート：28 例）のうち、本薬の投与を受けた 38 例全例が安全性の解析対象とされた。また、2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点でベースライン後の最初の画像評価から 6 カ月以上経過観察可能であった *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者（6 例）が有効性の解析対象（*NTRK* 有効性評価可能集団）とされ、2023 年 10 月 15 日のデータカットオフ時点において *NTRK* 有効性評価可能集団の患者ではベースライン後の最初の画像評価から 12 カ月以上経過観察可能であった。なお、2023 年 10 月 15 日のデータカットオフ時点において、第Ⅱ相パートの FAS の患者における観察期間（カ月）は、コホート 1（2 例の個別値）では 13.5 及 17.2、コホート 2（中央値（最小値, 最大値））では 12.1（1.58, 14.9）であった。

本試験の主要評価項目である RECIST ver.1.1 及び RANO 基準<sup>10)</sup>（J Clin Oncol 2010; 28: 1963-72）に基づく BICR 判定による奏効率について、*NTRK* 有効性評価可能集団における結果は、表 8 のとおりであった。

表 8 最良総合効果及び奏効率  
(CARE 試験、RECIST ver.1.1 及び RANO、BICR 判定、*NTRK* 有効性評価可能集団、  
2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	TKI 未治療 2 例	TKI 既治療 4 例
CR	1 (50.0)	0
PR	0	1 (25.0)
SD	0	0
PD	1 (50.0)	3 (75.0)
NE	0	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	1 (50.0 [1.3, 98.7] )	1 (25.0 [0.6, 80.6] )

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、7/38 例（18.4%）（うち、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者では 4/19 例（21.1%））に認められた。疾患進行による死亡 4 例（うち *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 1 例）を除く患者の死因は、疾患進行<sup>11)</sup>、脳圧迫及び神経膠腫各 1 例（いずれも *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 1 試験（TPX-0005-08 試験）が提出され（表 4 参照）、当該試験において有害事象による死亡は認められなかった。

<sup>10)</sup> 原発性 CNS 腫瘍の患者では RANO 基準が用いられた。

<sup>11)</sup> 死亡に至った有害事象として報告された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する本薬の有効性及び安全性については、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）等に基づき体系的に検討する方針とした。

また、CARE 試験で使用された 10 mg カプセル剤、40 mg カプセル剤（既承認）及び懸濁剤について、10 mg カプセル剤及び 40 mg カプセル剤間の「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号）等に基づく生物学的同等性は検討されていない。また、海外第Ⅰ相試験（TPX-0005-08 試験）において、40 mg カプセル剤投与時に対する懸濁剤投与時における  $C_{max}$  の 90%CI の下限値は 0.8 を下回った（6.1.1.1 参照）。

申請者は、以下の点等を踏まえると、製剤間における PK の差異が CARE 試験における本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

- 10 mg カプセル剤及び 40 mg カプセル剤は [REDACTED]、溶出プロファイルは同様であったこと
- 有効性及び安全性の曝露－反応解析の結果を踏まえると、TPX-0005-08 試験で認められた 40 mg カプセル剤と懸濁剤投与との間の  $C_{max}$  の差異（0.94 倍）が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響はないと考えること（6.2.2 及び「令和 6 年 8 月 15 日付け審査報告書 オータイロカプセル 40 mg」参照）
- CARE 試験の modified *NTRK* 有効性評価可能集団において①40 mg カプセルのみが投与された患者（4 例）、②10 mg カプセルのみ、若しくは 10 mg カプセル及び 40 mg カプセルが投与された患者（2 例）、並びに③懸濁剤が投与された患者（7 例）における最良総合効果は、それぞれ①PR 及び PD が各 2 例、②CR 及び PR が各 1 例、並びに③PR が 1 例、SD 及び PD が各 3 例であり、症例数が限られることから評価に限界はあるものの、①～③のいずれの患者集団でも奏効例が認められており、有効性に明確な差異はないと考えること
- CARE 試験における有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、症例数が限られることから評価に限界はあるものの、使用した製剤間で安全性に明確な差異は認められないと考えること

表 9 製剤別の安全性の概要 (CARE 試験、FAS、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	40 mg カプセル剤のみ	10 mg カプセルのみ、又は 10 mg カプセル及び 40 mg カプセル	懸濁剤
	12 例	8 例	18 例
全有害事象	12 (100)	8 (100)	18 (100)
Grade 3 以上の有害事象	4 (33.3)	6 (75.0)	11 (61.1)
死亡に至った有害事象	1 (8.3)	1 (12.5)	1 (5.6)
重篤な有害事象	4 (33.3)	3 (37.5)	7 (38.9)
投与中止に至った有害事象	0	1 (12.5)	1 (5.6)
休薬に至った有害事象	4 (33.3)	3 (37.5)	6 (33.3)
減量に至った有害事象	0	0	1 (5.6)

機構は、申請者の説明を了承した。なお、小児患者における有効性及び安全性については、それぞれ「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項で議論する。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験における主要評価項目及び *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

切除不能な進行・再発の固形癌患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待されることが報告されており（J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7、JAMA 2003; 290: 2149-58 等）、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者においても奏効が得られることには臨床的に意義があると考えことから、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験における主要評価項目として奏効率を設定した。

*NTRK* 融合遺伝子は、がん種を問わず *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌において癌のドライバーとして働くことが報告されている（Nat Commun 2014; 5: 4846 等）。*NTRK* 融合遺伝子は、TRK 融合タンパクに翻訳され、TRK 融合タンパクを発現する癌細胞では過剰増殖等が起こる（Nat Rev Clin Oncol 2018; 15: 731-47 及び J Clin Oncol 2019; 37: 513-24）。また、公表論文等で報告されている各がん種における *NTRK* 融合遺伝子陽性の頻度は、表 10 のとおりである（Ann Oncol 2020; 31: 861-72）。



表 10 各がん種における *NTRK* 融合遺伝子陽性の頻度

がん種	陽性の頻度	がん種	陽性の頻度
成人		成人	
唾液腺癌	2.49%	NSCLC	0.17%
甲状腺癌	1.07%	骨肉腫	0.16%
軟部肉腫	1.06%	悪性黒色腫	0.16%
消化管間質腫瘍	0.59%	胆管癌	0.15%
神経膠腫	0.33%	前立腺癌	0.15%
腹膜癌	0.29%	原発不明癌	0.14%
卵管癌	0.28%	胃癌	0.14%
平滑筋肉腫	0.27%	膝癌	0.13%
膀胱癌	0.23%	神経内分泌腫瘍	0.11%
乳癌	0.23%	小腸癌	0.10%
中枢神経系原発の原発不明癌	0.22%	頭頸部癌	0.10%
結腸・直腸癌	0.21%	AYA 世代	
肝臓癌	0.19%	軟部肉腫	4.70%
子宮癌	0.19%	神経膠腫	1.13%
胆道癌	0.18%	神経内分泌腫瘍	0.96%
卵巣癌	0.18%	神経膠腫以外の中枢神経系腫瘍	0.25%

TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）において、TRK-TKI による治療歴のない *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした EXP-5 における本薬の奏効率 [95%CI]（%）は 60.0 [42.1, 76.1] であった（7.1.1.1 参照）。EXP-5 に組み入れられた患者のうち、22/35 例（62.9%）は 1 種類以上の化学療法による治療歴を有しており、当該患者の二次治療として使用される化学療法の奏効率は概ね 35%未満である旨が報告されていること（N Engl J Med 2015; 373: 1627-39、Lancet 2014; 384: 665-73、Drugs 1999; 58: 533-51 等）を踏まえると、TRK-TKI による治療歴のない *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考える。

また、TRK-TKI による治療歴のある *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした EXP-6 における本薬の奏効率 [95%CI]（%）は 52.3 [36.7, 67.5] であった（7.1.1.1 参照）。既存の TRK-TKI による治療歴のある *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する標準的治療は確立していないものの、当該患者集団に対して使用される治療の奏効率は、多くのがん種で 10%未満である旨が報告されていること<sup>13)</sup>を踏まえると、TRK-TKI による前治療歴のある *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対しても本薬の一定の有効性は示されたと考える。

なお、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）において有効性の解析時点は明確に規定されておらず、2022 年 12 月 19 日及び 2023 年 10 月 15 日をデータカットオフ日とした解析が実施された（7.1.1.1 参照）。下記の点を踏まえると、2023 年 10 月 15 日データカットオフの Efficacy Analysis Set の結果に基づき本薬の有効性を評価することは可能と考える。

- TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）における症例数集積に伴う奏効率及び 95%CI の推移はそれぞれ図 1 及び図 2 のとおりであり、明らかな変動はないことから、本薬の有効性を過大に評価している可能性は低いと考えること

<sup>13)</sup> 肉腫に対するエリブリン、結腸・直腸癌に対するレゴラフェニブ、NSCLC に対するドセタキセル、消化管間質腫瘍に対するスニチニブ及び肝細胞癌に対するカボザンチニブの奏効率 [95%CI]（%）は、それぞれ 4 [1.8, 7.5]、1 [0.3, 2.3]、5.7 [2.3, 11.3]、6.8 [3.7, 11.1] 及び 4 [2.3, 6.0] である旨が報告されている（エリブリンの USPI、レゴラフェニブの USPI 等）

- 2023年10月15日データカットオフ時点において、EXP-5 及び 6 の FAS における奏効率は表 11 のとおりであり、統計解析計画書において有効性の解析対象とされた Efficacy Analysis Set (7.1.1.1 参照) の結果と FAS の結果に明確な差異は認められないこと

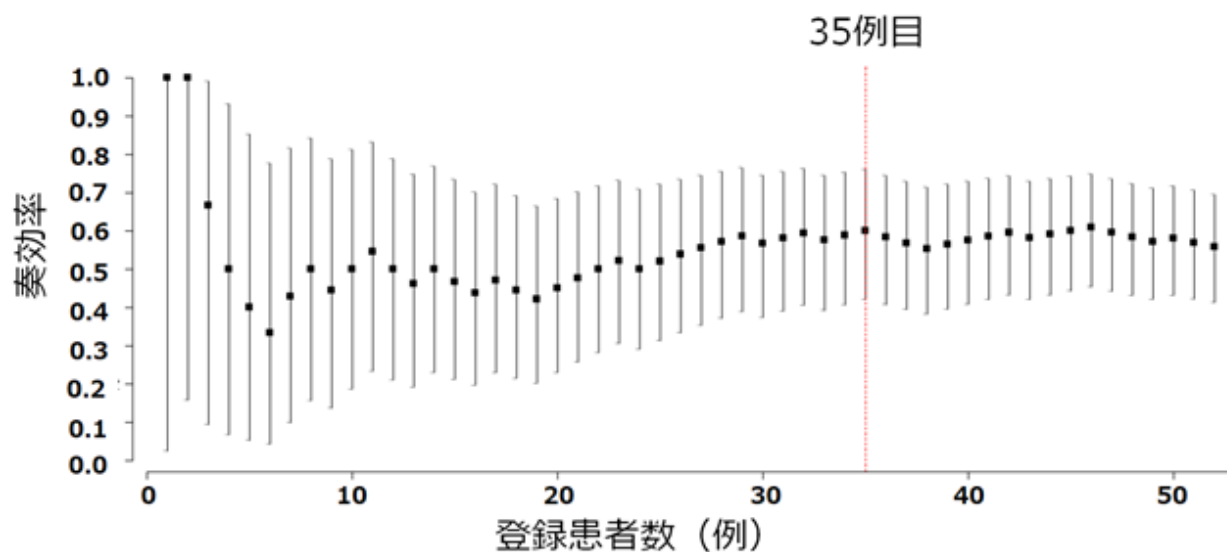


図1 EXP-5 における症例数集積に伴う奏効率の推移 (投与開始順)  
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、FAS、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

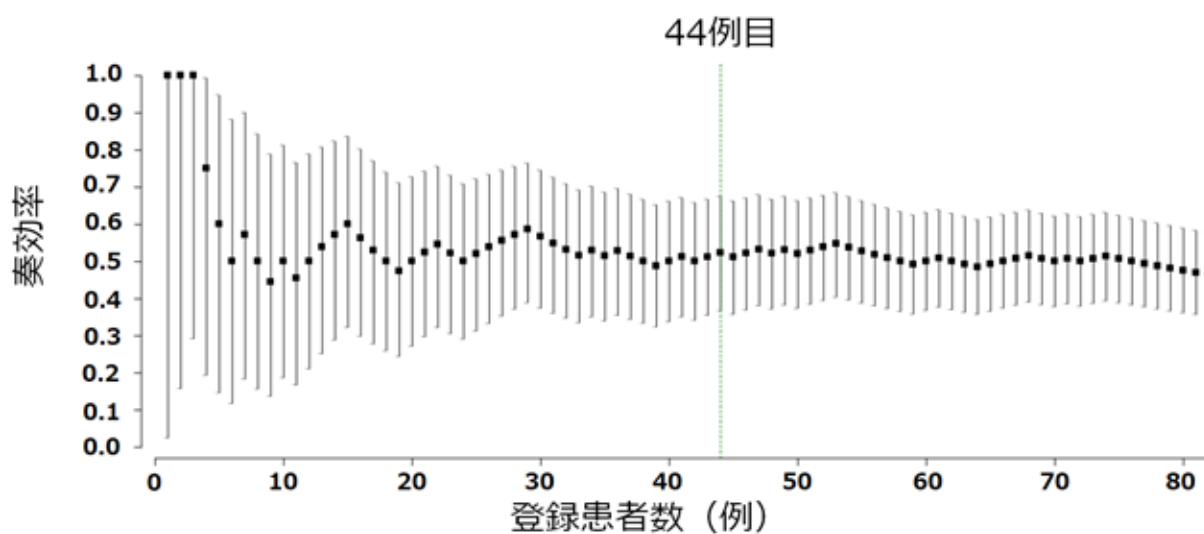


図2 EXP-6 における症例数集積に伴う奏効率の推移 (投与開始順)  
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、FAS、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

表 11 最良総合効果及び奏効率  
(TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6)、RECIST ver.1.1、BICR 判定、  
FAS、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	EXP-5 53 例	EXP-6 82 例
CR	8 (15.1)	3 (3.7)
PR	21 (39.6)	35 (42.7)
SD	14 (26.4)	20 (24.4)
PD	6 (11.3)	13 (15.9)
NE	4 (7.5)	11 (13.4)
奏効 (CR+PR)	29	38
(奏効率 [95%CI*] (%) )	(54.7 [40.4, 68.4] )	(46.3 [35.3, 57.7] )

\* : Clopper-Pearson 法

また、TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6) における、Efficacy Analysis Set のがん種別の RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の結果は表 12 のとおりであり、複数例が登録されたがん種では概ね奏効が認められた。

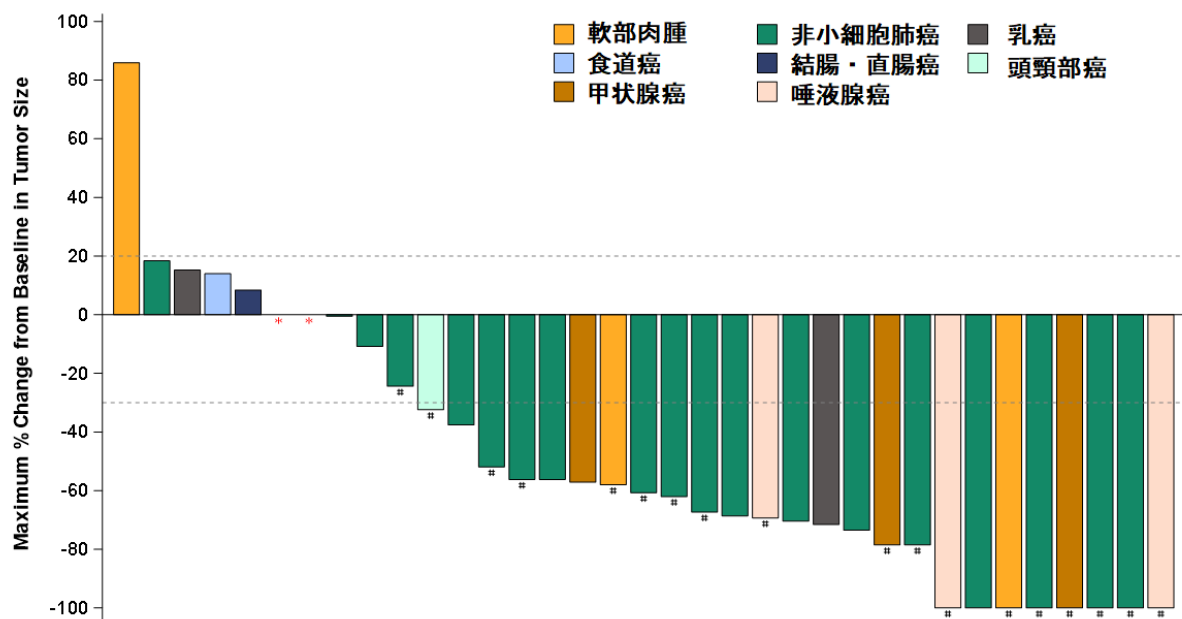
表 12 TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6) に組み入れられたがん種別の奏効率  
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、Efficacy Analysis Set、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

がん種	例数	EXP-5	例数	EXP-6
		奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )		奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )
NSCLC	21	13 (61.9 [38.4, 81.9] )	13	6 (46.2 [19.2, 74.9] )
唾液腺癌	3	3 (100 [29.2, 100] )	7	6 (85.7 [42.1, 99.6] )
軟部肉腫	3	2 (66.7 [9.4, 99.2] )	8	3 (37.5 [8.5, 75.5] )
甲状腺癌	3	3 (100 [29.2, 100] )	4	2 (50.0 [6.8, 93.2] )
膵癌	0	—	2	0 (0 [0, 84.2] )
結腸・直腸癌	1	0 (0 [0, 97.5] )	2	1 (50.0 [1.3, 98.7] )
乳癌	2	0 (0 [0, 84.2] )	1	1 (100 [2.5, 100] )
膠芽腫	0	—	2	1 (50.0 [1.3, 98.7] )
神経内分泌腫瘍	0	—	2	2 (100 [15.8, 100] )
頭頸部癌	1	0 (0 [0, 97.5] )	0	—
胆管癌	0	—	2	1 (50.0 [1.3, 98.7] )
食道癌	1	0 (0 [0, 97.5] )	0	—
原発不明癌	0	—	1	0 (0 [0, 97.5] )

— : 算出せず、\* : Clopper-Pearson 法

TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6) において、BICR 判定による標的病変の腫瘍径和の最良変化率はそれぞれ図 3 及び図 4 のとおりであった。また、BICR 判定による奏効期間<sup>14)</sup>の中央値 [95%CI] (カ月) は、推定不能 [推定不能, 推定不能] (EXP-5)、9.95 [7.4, 13.0] (EXP-6) であった。

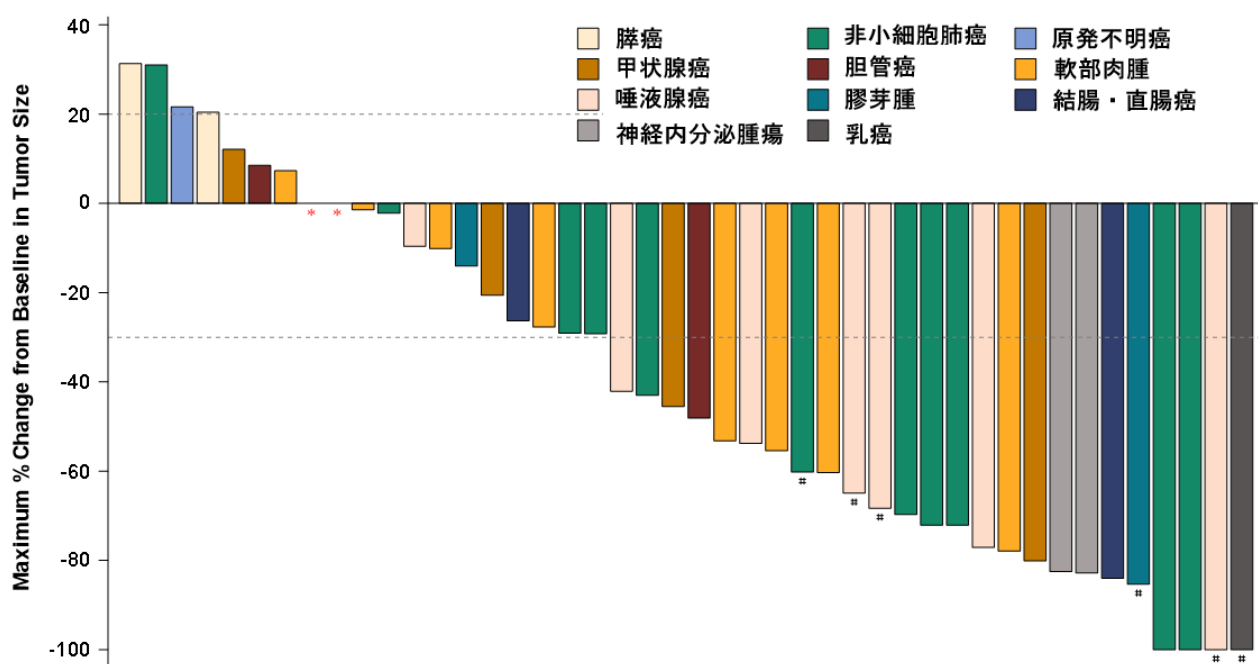
<sup>14)</sup> RECIST ver.1.1 に基づき最初に奏効 (CR 又は PR) と判定された日から最初に PD と判定された日又は死亡日のうち、いずれかの早い時点までの期間と定義された。



\* : 治療開始後の画像評価を実施することなく試験治療を中止した患者

# : 治療継続中の患者

図3 腫瘍径（標的病変）の和の最良変化率  
(TRIDENT-1 試験、EXP-5、BICR 判定、Efficacy Analysis Set、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)



\* : 治療開始後の画像評価を実施することなく試験治療を中止した患者

# : 治療継続中の患者

図4 腫瘍径（標的病変）の和の最良変化率  
(TRIDENT-1 試験、EXP-6、BICR 判定、Efficacy Analysis Set、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

日本人患者における有効性について、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）の Efficacy analysis set に含まれた日本人患者 1 例（EXP-6、NSCLC）の最良総合効果は PR であった。なお、20 年 月 日データカットオフ時点での有効性解析対象とならなかった患者を含めたすべての日本人患者（EXP-5：6 例、EXP-6：2 例）における BICR 判定による最良総合効果は、EXP-5 で PR が 3 例、SD が 1 例及び PD が 2 例、並びに EXP-6 で PR が 2 例であった。

CARE 試験における奏効率について、NTRK 有効性評価可能集団における結果は、表 8 のとおりであった（7.1.2.1 参照）。NTRK 有効性評価可能集団における BICR 判定による奏効期間<sup>15)</sup>は、TKI 未治療患者（1 例）<sup>16)</sup> 及び TKI 既治療患者（1 例）で、それぞれ 7.6 カ月及び 9.2 カ月であった。

また、modified NTRK 有効性評価可能集団並びに第Ⅱ相パートのコホート 1 及び 2 の FAS における結果は表 13 のとおりであった。

表 13 最良総合効果及び奏効率  
(CARE 試験、RECIST ver.1.1、BICR 判定又は RANO、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	modified NTRK 有効性評価可能集団		第Ⅱ相パート (FAS)	
	TKI 未治療 5 例	TKI 既治療 8 例	コホート 1 (TKI 未治療) 例	コホート 2 (TKI 既治療) 例
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		
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	3 (60.0 [14.7, 94.7] )	2 (25.0 [3.2, 65.1] )		

\* : Clopper-Pearson 法

CARE 試験の modified NTRK 有効性評価可能集団におけるがん種別の RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の結果は表 14 のとおりであった。

<sup>15)</sup> RECIST ver.1.1 又は RANO 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、いずれかの早い時点までの期間と定義された。

<sup>16)</sup> 病勢進行が認められない患者については、最終腫瘍評価日に奏効期間を打ち切りとされ、当該患者は打ち切りの患者であった。

表 14 CARE 試験に組み入れられたがん種別の奏効率  
(CARE 試験、BICR 判定、modified *NTRK* 有効性評価可能集団、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

がん種	例数	TKI 未治療 5 例	例数	TKI 既治療 8 例
		奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*1] (%))		奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*1] (%))
退形成性上衣腫	1*2	0 (0 [0.0, 97.5] )	0	—
先天性間葉芽腎腫	0	—	1	0 (0 [0.0, 97.5] )
線維形成性乳児神経節膠腫	0	—	1	0 (0 [0.0, 97.5] )
ユーイング肉腫	1*2	0 (0 [0.0, 97.5] )	0	—
膠芽腫	0	—	1	1 (100 [2.5, 100.0] )
グリア神経細胞腫瘍	2	2 (100 [15.8, 100] )	0	—
乳児半球性神経膠腫	0	—	1*2	0 (0 [0.0, 97.5] )
乳児線維肉腫	0	—	3	0 (0 [0.0, 70.8] )
後腹膜腫瘍	0	—	1	1 (100 [2.5, 100] )
紡錘細胞肉腫	1	1 (100 [2.5, 100] )	0	—

—：算出せず、\*1：Clopper-Pearson 法、\*2：治験実施計画書第 版までに登録された *NTRK* 融合遺伝子以外の *NTRK* 遺伝子の変異を有する患者

以上より、癌のドライバーである *NTRK* 融合遺伝子を標的とした薬剤である本薬は、がん種にかかわらず、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して本薬の有効性が期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験に基づく *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する本薬の有効性評価には、下記の点等から限界がある。

- 重要なエンドポイントである OS に関して検討した臨床試験の結果は得られておらず、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき当該試験の対象患者における本薬の延命効果の評価はできないこと
- TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験の有効性の解析結果について、仮説検定の考え方に基づいた目標症例数が設定されていないこと、組入れ開始後に有効性の解析時点が規定されていること等から、統計学的な解釈は困難であること
- TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パートの EXP-5 及び CARE 試験については事前に規定された目標症例数に達していないことを考慮すると、TRIDENT-1 試験の EXP-5 及び CARE 試験の成績は過大評価された可能性が否定できないこと

しかしながら、下記の点等を踏まえると、日本人患者も含め、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）における奏効率について、症例集積に伴う大きな変動は認められていないこと（図 1 及び図 2）等を踏まえると、当該結果に基づいて一定の評価は可能と考えること
- TRIDENT-1 試験の EXP-5 における奏効率について、過大評価された可能性が否定できず、既存治療との比較には限界があるものの、Efficacy analysis set における奏効率 [95%CI] は 60.0 [42.1, 76.1]

であり、当該患者集団に対する既存の TRK-TKI の奏効率（56.9～65.2%であること<sup>17)</sup>）に劣る傾向は認められていないこと

- TRIDENT-1 試験の EXP-6 の Efficacy analysis set における奏効率 [95%CI] は 52.3 [36.7, 67.5] であり、既存の TRK-TKI による治療歴のある当該患者集団に対する化学療法の奏効率は、複数のがん種で 10%未満である旨が報告されていること<sup>13)</sup>を踏まえると、当該結果には臨床的意義があると考ええること
- TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）において、複数のがん種で奏効が認められていること
- TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）における日本人の症例数は限られており、日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人患者においても奏効が得られていることに加え、以下の点を考慮すると、日本人患者においても本薬投与の有効性は期待できると考えること
  - *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における診断及び治療体系について、明確な国内外差はないと考えること
  - 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「令和 6 年 8 月 15 日付け審査報告書 オータイロカプセル 40 mg」参照）
- CARE 試験における小児の症例数は限られており、小児患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、CARE 試験に登録された *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の複数のがん種において奏効が認められたこと
- *NTRK* 融合遺伝子は *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌の増殖の本体（oncogenic driver）であると考えられ、本薬は TRK に対する阻害作用を有する薬剤であること

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

機構は、以下に示す検討の結果、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象<sup>18)</sup>に加え、骨折であると判断した。

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

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）における安全性の概要は、表 15 のとおりであった。

<sup>17)</sup> 「令和元年 5 月 21 日付け審査報告書 ロズリートレカプセル 100 mg、同カプセル 200 mg」及び「令和 3 年 1 月 19 日付け審査報告書 ヴァイトラックビカプセル 25 mg、同カプセル 100 mg、同内用液 20 mg/mL」参照

<sup>18)</sup> 中枢神経系障害、間質性肺疾患（「令和 6 年 8 月 15 日付け審査報告書 オータイロカプセル 40 mg」、「2024 年 11 月 20 日付け RMP オータイロカプセル 40 mg」参照）

表 15 安全性の概要 (TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6) 、  
FAS、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	EXP-5 53 例	EXP-6 82 例
全有害事象	53 (100)	81 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	33 (62.3)	44 (53.7)
死亡に至った有害事象	2 (3.8)	5 (6.1)
重篤な有害事象	24 (45.3)	29 (35.4)
投与中止に至った有害事象	7 (13.2)	5 (6.1)
休薬に至った有害事象	38 (71.7)	36 (43.9)
減量に至った有害事象	34 (64.2)	30 (36.6)

TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6) において、発現割合が高かった有害事象は表 16 のとおりであった。なお、TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6) の各コホートにおいて、2 例以上に発現した死亡に至った有害事象及び発現割合が 5%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 16 TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6) で発現割合が高かった\*有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	EXP-5 53 例	EXP-6 82 例
全有害事象		
浮動性めまい	41 (77.4)	45 (54.9)
味覚不全	35 (66.0)	42 (51.2)
貧血	25 (47.2)	31 (37.8)
便秘	25 (47.2)	31 (37.8)
錯感覚	22 (41.5)	26 (31.7)
運動失調	19 (35.8)	13 (15.9)
呼吸困難	14 (26.4)	27 (32.9)
疲労	13 (24.5)	27 (32.9)
Grade 3 以上の有害事象		
肺炎	5 (9.4)	5 (6.1)
浮動性めまい	5 (9.4)	2 (2.4)
AST 増加	4 (7.5)	2 (2.4)
リンパ球数減少	4 (7.5)	3 (3.7)
貧血	4 (7.5)	9 (11.0)
失神	3 (5.7)	3 (3.7)
呼吸困難	1 (1.9)	5 (6.1)
重篤な有害事象		
肺炎	6 (11.3)	5 (6.1)
休薬に至った有害事象		
浮動性めまい	15 (28.3)	7 (8.5)
肺炎	6 (11.3)	0
減量に至った有害事象		
浮動性めまい	13 (24.5)	11 (13.4)
運動失調	7 (13.2)	5 (6.1)

\*:いずれかの集団で発現割合が以下に該当する事象を記載した。全有害事象は 25%以上、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は 5%以上、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 10%

また、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者と *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において認められた有害事象の発現状況を比較した結果、並びに *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者と比較して、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者発現割合が一定以上高かった有害事象は、それぞれ表 17 及び表 18 のとおりであった。なお、*NTRK* 融



合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者で 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

**表 17 NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者及び  
ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における安全性の差異  
(TRIDENT-1 試験、第 II 相パート (EXP-1~4 + EXP-Other 並びに EXP-5 及び 6) 、  
2023 年 10 月 15 日データカットオフ)**

	例数 (%)	
	NTRK 融合遺伝子陽性の 進行・再発の固形癌患者 (EXP-5 及び 6) 135 例	ROS1 融合遺伝子陽性の切除不 能な進行・再発の NSCLC 患者 (EXP-1~4 + EXP-Other*) 327 例
全有害事象	134 (99.3)	325 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	77 (57.0)	185 (56.6)
死亡に至った有害事象	7 (5.2)	20 (6.1)
重篤な有害事象	53 (39.3)	126 (38.5)
投与中止に至った有害事象	12 (8.9)	33 (10.1)
休薬に至った有害事象	74 (54.8)	181 (55.4)
減量に至った有害事象	64 (47.4)	131 (40.1)

\*: 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 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を EXP-other とした

**表 18 ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者と比較して  
NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者で発現割合が一定以上高かった\*有害事象**

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	NTRK 融合遺伝子陽性の 進行・再発の固形癌患者 (EXP-5 及び 6) 135 例	ROS1 融合遺伝子陽性の切除不 能な進行・再発の NSCLC 患者 (EXP-1~4 + EXP-Other) 327 例
全有害事象		
嘔吐	29 (21.5)	34 (10.4)
下痢	32 (23.7)	43 (13.1)
休薬に至った有害事象		
浮動性めまい	22 (16.3)	25 (7.6)
減量に至った有害事象		
浮動性めまい	24 (17.8)	32 (9.8)

\*: 発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。全有害事象は 10%以上、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 5%以上。

CARE 試験における安全性の概要は、表 19 のとおりであった。

**表 19 安全性の概要 (CARE 試験、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)**

	例数 (%)	
	NTRK 融合遺伝子陽性の 進行・再発の固形癌 19 例	FAS 38 例
全有害事象	19 (100)	38 (100)
Grade 3 以上の有害事象	10 (52.6)	21 (55.3)
死亡に至った有害事象	3 (15.8)	3 (7.9)
重篤な有害事象	8 (42.1)	14 (36.8)
投与中止に至った有害事象	0	2 (5.3)
休薬に至った有害事象	5 (26.3)	13 (34.2)
減量に至った有害事象	0	1 (2.6)

CARE 試験において、発現割合が高かった有害事象は表 20 のとおりであった。なお、CARE 試験では、2 例以上に発現した死亡に至った有害事象、投与中止、休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

表 20 CARE 試験で発現割合が高かった\*有害事象（*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者及び FAS）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の 進行・再発の固形癌	FAS
	19 例	38 例
全有害事象		
貧血	9 (47.4)	19 (50.0)
疲労	7 (36.8)	14 (36.8)
体重増加	6 (31.6)	10 (26.3)
味覚不全	5 (26.3)	9 (23.7)
便秘	5 (26.3)	15 (39.5)
白血球数減少	5 (26.3)	9 (23.7)
頭痛	5 (26.3)	12 (31.6)
悪心	4 (21.1)	11 (28.9)
発熱	2 (10.5)	10 (26.3)
咳嗽	3 (15.8)	10 (26.3)
Grade 3 以上の有害事象		
体重増加	3 (15.8)	6 (15.8)
疾患進行	2 (10.5)	2 (5.3)
貧血	2 (10.5)	6 (15.8)
下痢	1 (5.3)	2 (5.3)
リパーゼ増加	0	2 (5.3)
低酸素症	0	2 (5.3)
重篤な有害事象		
疾患進行	2 (10.5)	2 (5.3)
尿路感染	2 (10.5)	2 (5.3)
敗血症	1 (5.3)	2 (5.3)

\*いずれかの集団で発現割合が以下に該当する事象を記載した。全有害事象：25%以上、Grade 3 以上の有害事象：2 例以上、重篤な有害事象：5%以上

*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌における成人患者と小児患者との間での本薬の安全性の比較について、18 歳以上の患者を対象とした TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）と CARE 試験の 18 歳未満の患者における結果に基づき、有害事象の発現状況を比較した結果の概要は表 21、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）と比較して CARE 試験（FAS）で発現割合が一定以上高かった有害事象は表 22 のとおりであった。

表 21 TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）の患者、CARE 試験の患者（0～18 歳）の安全性の概要  
（2023 年 10 月 15 日データカットオフ）

	例数（％）		
	18 歳以上	18 歳未満	
	TRIDENT-1 試験 第Ⅱ相パート (EXP-5 及び 6)	CARE 試験	
	135 例	NTRK 融合遺伝子陽性の 進行・再発の固形癌患者 18 例	FAS 36 例
全有害事象	134 (99.3)	18 (100)	36 (100)
Grade 3 以上の有害事象	77 (57.0)	10 (55.6)	20 (55.6)
死亡に至った有害事象	7 (5.2)	3 (16.7)	3 (8.3)
重篤な有害事象	53 (39.3)	8 (44.4)	13 (36.1)
投与中止に至った有害事象	12 (8.9)	0	2 (5.6)
休薬に至った有害事象	74 (54.8)	5 (27.8)	12 (33.3)
減量に至った有害事象	64 (47.4)	0	1 (2.8)

表 22 18 歳以上の NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者と比較して  
18 歳未満の患者（FAS）で発現割合が一定以上\*高かった有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数（％）	
	18 歳以上	18 歳未満
	TRIDENT-1 試験 第Ⅱ相パート (EXP-5 及び 6)	CARE 試験
	135 例	FAS 36 例
全有害事象		
好中球数減少	7 (5.2)	8 (22.2)
白血球数減少	12 (8.9)	9 (25.0)
心電図 QT 延長	1 (0.7)	6 (16.7)
高血圧	5 (3.7)	7 (19.4)
Grade 3 以上の有害事象		
体重増加	2 (1.5)	6 (16.7)
疾患進行	0	2 (5.6)
重篤な有害事象		
疾患進行	0	2 (5.6)

\*：発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。全有害事象：15%以上、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象：5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）に組み入れられた NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者において、一定以上の発現が認められた有害事象、並びに ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者と比較して、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者で発現割合が高かった有害事象には注意する必要がある。また、小児患者においては、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）と比較して CARE 試験で発現割合が高かった有害事象にも注意する必要がある。

しかしながら、下記の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

- ・ 認められた事象は失神、リパーゼ増加、低酸素症、尿路感染及び敗血症を除き既知の事象であること
- ・ 本薬の添付文書で注意喚起されていない失神、リパーゼ増加、低酸素症、尿路感染及び敗血症については、本薬の休薬等により対処可能であったこと
- ・ 成人患者と小児患者との間で安全性プロファイルが明らかに異なる傾向は認められていないこと

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 23 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上高かった有害事象は表 24 のとおりであった。なお、2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

**表 23 NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における国内外の安全性の概要  
(TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)**

	例数 (%)	
	日本人患者 4 例	外国人患者 131 例
全有害事象	4 (100)	130 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	3 (75.0)	74 (56.5)
死亡に至った有害事象	0	7 (5.3)
重篤な有害事象	0	53 (40.5)
投与中止に至った有害事象	0	12 (9.2)
休薬に至った有害事象	2 (50.0)	72 (55.0)
減量に至った有害事象	4 (100)	60 (45.8)

**表 24 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上\*高かった有害事象  
(TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）、2023 年 10 月 15 日データカットオフ)**

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 4 例	外国人患者 131 例
全有害事象		
浮遊性めまい	4 (100)	82 (62.6)
頭部損傷	2 (50.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (50.0)	3 (2.3)
尿失禁	2 (50.0)	5 (3.8)
減量に至った有害事象		
浮遊性めまい	3 (75.0)	21 (16.0)

\*：日本人患者で 2 例以上に認められ、かつ、発現割合の差が 30%以上の事象を記載した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）において本薬が投与された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ、日本人患者で複数例に認められた事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、日本人患者で発現割合が高かった事象は頭部損傷及び尿失禁を除き既知の事象であり、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象について外国人と比較して日本人患者で明らかに高い傾向は認められなかったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がされる場合には、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、本薬の非臨床試験において、幼若動物において骨への影響が認められていたこと（「令和6年8月15日付け審査報告書 オータイロカプセル 40mg」参照）、並びに本薬の既承認の効能・効果において骨折が認められていること等を踏まえ、骨折に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 骨折

申請者は、本薬投与による骨折<sup>19)</sup>について、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験における骨折の発現状況は表 25 のとおりであった。TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）、並びに CARE 試験の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者及び FAS における、骨折の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 195.5（59、751）、127.0（106、218）及び 127.0（25、514）であった。

表 25 骨折の発現状況（TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験、2023 年 10 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	TRIDENT-1 試験		CARE 試験			
	EXP-5 及び 6		<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者		FAS	
	135 例		19 例		38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨折	4 (3.0)	0	3 (15.8)	1 (5.3)	7 (18.4)	2 (5.3)
足骨折	2 (1.5)	0	0	0	1 (2.6)	0
腓骨骨折	1 (0.7)	0	1 (5.3)	0	2 (5.3)	0
骨折	1 (0.7)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
足関節部骨折	0	0	1 (5.3)	0	3 (7.9)	0
ストレス骨折	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)
脛骨骨折	0	0	0	0	1 (2.6)	0

TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）において、重篤な骨折は 1/135 例（腓骨骨折）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った骨折、本薬の投与中止に至った骨折、本薬の休薬に至った骨折及び本薬の減量に至った骨折は認められなかった。

CARE 試験の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者において、重篤な骨折は 1/19 例（ストレス骨折）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った骨折は 1/19 例（ストレス骨折）に認められた。死亡に至った骨折、本薬の投与中止に至った骨折及び本薬の減量に至った骨折は認められなかった。

CARE 試験の *NTRK* 融合遺伝子陽性以外の進行・再発の固形癌患者において、本薬の投与中止に至った骨折は 1/19 例（脛骨骨折）、本薬の休薬に至った骨折は 3/19 例（足関節部骨折、腓骨骨折、脛骨骨折）

<sup>19)</sup> MedDRA の「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」、「頸椎骨折」、「チャンス骨折」、「鎖骨骨折」、「粉碎骨折」、「複雑骨折」、「圧迫骨折」、「肋軟骨骨折」、「頭蓋顔面骨折」、「骨端骨折」、「大腿骨頸部骨折」、「大腿骨骨折」、「腓骨骨折」、「フレイル Chest」、「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」、「上腕骨折」、「腸骨骨折」、「嵌入骨折」、「顎の骨折」、「四肢骨折」、「リスフラン骨折」、「下枝骨折」、「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」及び「手首関節骨折」に該当する事象を集計した。

が各 1 例)、本薬の減量に至った骨折は 1/19 例(腓骨骨折)に認められた。死亡に至った骨折、重篤な骨折は認められなかった。

また、TRIDENT-1 試験(第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6)及び CARE 試験以外の本薬の臨床試験<sup>20)</sup>、並びに製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨折を発現した患者の詳細は表 26 のとおりであった。

表 26 重篤な骨折を発現した患者一覧

	年齢	性別	がん種	PT (MedDRA ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	処置	転帰
製造販売後		男	線維肉腫	大腿骨骨折	不明	49	不明	休薬	回復

本薬に関連する骨折の発現機序は不明であるものの、本薬の臨床試験等において因果関係の否定できない骨折が複数報告されていること等を考慮すると、本薬投与に際しては骨折の発現に注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

小児患者を対象とした本薬の臨床試験及び製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨折が認められていること等を考慮すると、小児患者に対する本薬投与に際しては骨折の発現に注意が必要である。また、成人患者においては、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨折は認められていないものの、一定の割合で骨折の発現が認められていること、本薬に関連する骨折の発現機序は不明であり小児患者に特有の事象であるとは判断できないことを踏まえると、成人患者においても骨折の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における骨折の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関する注意の項は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> <li>本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応疾患の患者の選択を行うこと。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

<sup>20)</sup> TRIDENT-1 試験(第Ⅰ相パート、第Ⅱ相パートの EXP1~4) TRIDENT-2 試験、TRIDENT-3 試験、TPX-0005-08 試験、TPX-0005-09 試験、TPX-0005-10 試験、TPX-0005-11 試験、TPX-0005-12 試験、TPX-0005-14 試験、CA127-1070 試験及び CA127-1072 試験

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> <li>本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応疾患の患者の選択を行うこと。</li> </ul>

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書<sup>21)</sup>において、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する本薬投与に関する記載はなかった。海外の診療ガイドラインにおける、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する本薬の記載内容は、表 27 のとおりであった。

<sup>21)</sup> 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第3版（日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会/日本小児血液・がん学会編、2022）及び新臨床腫瘍学 改訂第7版（日本臨床腫瘍学会編、2024年）

表 27 海外の代表的な診療ガイドラインにおける記載

がん種	診療ガイドライン	記載内容
NSCLC	NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.3.2025)	<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
乳癌	NCCN ガイドライン(乳癌) (v.4.2024)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢の一つである。(一次治療はカテゴリー2B、二次治療以降はカテゴリー2A)
胆道癌	NCCN ガイドライン(胆道癌) (v.1.2025)	<i>NTRK</i> 遺伝子融合陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対する一次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
食道及び食道胃接合部癌	NCCN ガイドライン(食道及び食道胃接合部癌) (v.2.2025)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の食道及び食道胃接合部癌患者(局所療法が適応とならない場合)に対する一次治療(カテゴリー2B)及び二次治療以降(カテゴリー2A)の治療選択肢の一つであり、本薬は、 <i>NTRK</i> 標的療法による前治療中に疾患進行が認められた患者に使用可能である。(カテゴリー2A)
胃癌	NCCN ガイドライン(胃癌) (v.2.2025)	<i>NTRK</i> 遺伝子融合陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者(局所療法が適応とならない場合)に対する一次治療(カテゴリー2B)及び二次治療以降(カテゴリー2A)の治療選択肢の一つであり、本薬は、 <i>NTRK</i> 標的療法による前治療中に疾患進行が認められた患者に使用可能である。(カテゴリー2A)
肝細胞癌	NCCN ガイドライン(肝細胞癌) (v.1.2025)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な肝細胞癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
結腸癌	NCCN ガイドライン(結腸癌) (v.2.2025)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢(前治療歴がない場合)の一つである。(カテゴリー2A)
直腸癌	NCCN ガイドライン(直腸癌) (v.2.2025)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢(前治療歴がない場合)の一つである。(カテゴリー2A)
小腸腺癌	NCCN ガイドライン(小腸腺癌) (v.3.2025)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の小腸癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢(前治療歴がない場合)の一つである。(カテゴリー2A)
卵巣癌	NCCN ガイドライン(卵巣癌) (v.1.2025)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発及び白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢の一つである。(カテゴリー2A)
組織球症	NCCN ガイドライン(組織球症) (v.3.2024)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の組織球症患者に対する一次治療又は二次治療の治療選択肢である。(カテゴリー2A)
中枢神経系腫瘍	NCCN ガイドライン(中枢神経系腫瘍) (v.5.2024)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の神経膠腫及び膠芽腫の再発又は進行患者に対する治療選択肢である。(カテゴリー2B) *: ラロトレクチニブ/エヌトレクチニブはカテゴリー2A <i>NTRK</i> 遺伝子融合陽性腫瘍の脳転移に対する治療選択肢である(腫瘍の種類を問わない)。(カテゴリー2A)
軟部肉腫	NCCN ガイドライン(軟部肉腫) (v.5.2024)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行又は遠隔転移を有する軟部肉腫患者に対する一次治療以降の治療選択肢(サブタイプを問わない)である。(カテゴリー2A)
消化管間質腫瘍	NCCN ガイドライン(消化管間質腫瘍) (v.1.2025)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の消化管間質腫瘍患者における術前補助療法の治療選択肢である。(カテゴリー2B) *: ラロトレクチニブ/エヌトレクチニブはカテゴリー2A <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の消化管間質腫瘍患者に対する一次治療及び二次治療(未治療の場合)の選択肢である。(カテゴリー2A)
<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の固形癌	NCI-PDQ (臓器横断的治療) (2025 年 2 月 12 日版)	本薬は、 <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する治療選択肢の一つである。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験及び CARE 試験において組み入れられた *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の幅広いがん種において奏効が認められ、臨床的有用性が示された(7.R.2 及び 7.R.3 参照)。癌のドライバーである *NTRK* 融合遺伝子を標的とした薬剤である本薬は、がん種にかかわらず、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して本薬の有効性が期待できる。



また、NCCN の複数のがん種のガイドラインにおいて、*NTRK* 融合遺伝子陽性の患者に対して本薬が治療選択肢として推奨されていることを踏まえると、本薬は *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）において、TRK-TKI 以外の化学療法による前治療歴数により奏効率に明確な差異は認められておらず（表 28）、前治療歴数にかかわらず *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して本薬の有効性は期待できると考える。

表 28 TRK-TKI 以外の化学療法による前治療数別の奏効率  
（TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）、Efficacy Analysis Set、2023 年 10 月 15 日データカットオフ）

TRK-TKI 以外の 化学療法による前治療数	奏効率（%）（例数）	
	EXP-5	EXP-6
0	61.5（8/13 例）	73.3（11/15 例）
1	60.0（9/15 例）	41.2（7/17 例）
2	60.0（3/5 例）	37.5（3/8 例）
3 以上	50.0（1/2 例）	50.0（2/4 例）

*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する既承認のエヌトレクチニブ及びラロトレクチニブと本薬との使い分けについては当該薬剤と本薬との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点では不明であり、各薬剤の安全性プロファイル等を考慮して選択されると考える。

また、以下の点を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項における注意喚起の設定が必要と考える。

- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、手術の補助療法としての本薬の投与は推奨されないと考えること
- TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験に組み入れられたがん種に関する情報は重要であることから、添付文書の臨床成績の項に当該臨床試験に組み入れられた患者のがん種等を記載し、当該内容を熟知した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切と考えること

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起した上、本薬の申請効能・効果を「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」と設定した。

- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応疾患の患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等も考慮し、上記の申請者の説明を概ね了承した。

- 癌のドライバーである *NTRK* 融合遺伝子を標的とした薬剤である本薬は、がん種にかかわらず *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して本薬の有効性が期待できるとの説明について理解は可能であること

- TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験に組み入れられたがん種は限られているものの、複数のがん種で奏効が認められていること（7.R.2.1 参照）
- *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌の患者は極めて少数であり（7.R.2.1 参照）、臨床試験においてすべてのがん種ごとに本薬の有効性を評価することは困難であること

ただし、本申請では主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があることを考慮する旨も注意喚起することが適切である。

したがって、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、申請どおりの効能・効果と設定することが適切と判断した。

#### <効能・効果に関連する注意>

- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応疾患の患者の選択を行うこと。

#### 7.R.4.2 *NTRK* 融合遺伝子の検査について

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の使用にあたっては、中外製薬株式会社が製造販売する「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項において注意喚起する旨を説明している。

- *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の臨床的有効性が示された TRIDENT-1 試験（EXP-5 及び 6）及び CARE 試験では、中央検査機関又は各治験実施医療機関のいずれかで実施された NGS 法又は qPCR 法に基づき、*NTRK* 融合遺伝子が陽性と判断された患者が対象とされた。その後、*NTRK* 融合遺伝子陽性と判定され、TRIDENT-1 試験の EXP-5 及び 6、CARE 試験等に組み入れられた患者の検体を用いて、治験実施医療機関等で実施された検査と「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」との同等性を検討した結果、陽性一致率及び陰性一致率はそれぞれ 53.06%及び 100%であったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

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

#### 7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量について、本一変申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された。また、用法・用量に関連する注意の項は下表のように設定されていた。

用法・用量		用法・用量に関連する注意						
<p>通常、成人にはレボトレクチニブとして1回 160 mgを1日1回 14日間経口投与する。その後、1回 160 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>通常、4歳以上の小児には、レボトレクチニブとして体重に合わせて次の用量を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。</p> <table><tr><th>体重</th><th>1回投与量</th></tr><tr><td>30 kg 以上</td><td>160 mg</td></tr><tr><td>30 kg 未満</td><td>120 mg</td></tr></table>		体重	1回投与量	30 kg 以上	160 mg	30 kg 未満	120 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li><li>投与開始後 14 日間において忍容性が認められない場合には、1 日 2 回投与に増量しないこと。</li><li>副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.3 参照）</li></ul>
体重	1回投与量							
30 kg 以上	160 mg							
30 kg 未満	120 mg							

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量		用法・用量に関連する注意						
<p>通常、レボトレクチニブとして以下の用量を1日1回14日間経口投与する。その後、同用量を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。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>成人には、1回160mg</li><li>4歳以上の小児には、体重に合わせて次の用量</li></ul> <table><tr><th>体重</th><th>1回投与量</th></tr><tr><td>30kg以上</td><td>160mg</td></tr><tr><td>30kg未満</td><td>120mg</td></tr></table>		体重	1回投与量	30kg以上	160mg	30kg未満	120mg	<ul style="list-style-type: none"><li>他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li><li>投与開始後14日間において忍容性が認められない場合には、1日2回投与に増量しないこと。</li><li>副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.3 参照）</li></ul>
体重	1回投与量							
30kg以上	160mg							
30kg未満	120mg							

#### 7.R.5.1 成人患者に対する本薬の用法・用量について

申請者は、成人患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）では、既承認の効能・効果における用法・用量と同一の、本薬 160mg QD で投与を開始し、忍容可能な場合<sup>3)</sup>には、14 日後に本薬 160mg を BID に増量可能とすることとした。その結果、当該試験において、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、TRIDENT-1 試験における設定に基づき、成人患者に対する本薬の申請用法・用量を設定した。

また、本薬について、他の抗悪性腫瘍剤と併用した臨床試験成績が得られていないこと、並びに TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）において、投与開始後 14 日間において忍容性が認められた場合にのみ、160mg BID に増量することとされていたことから、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起する。

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

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について

申請者は、小児患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

CARE 試験においては、4 歳未満の患者に対しては体重 1 kg あたりの用量、4 歳以上の患者に対しては体重別に用量が設定され（表 2 参照）、以下の用法・用量で本薬が投与された。

第 I 相パート：年齢区分に応じて表 2 の用量を QD 経口投与、又は QD 経口投与で開始し、14 日後の時点で忍容性に問題がない場合<sup>3)</sup>には BID 経口投与に増量<sup>4)</sup>

第 II 相パート：年齢区分に応じて表 2 の用量を QD 経口投与で開始し、14 日後の時点で忍容性に問題がない場合<sup>3)</sup>には、BID 経口投与に増量

CARE 試験では現在市販されている 40 mg カプセル剤に加えて、10 mg カプセル剤及び懸濁剤を用いた用法・用量が設定されていた一方、現時点では [REDACTED]、40 mg カプセル剤で設定可能な用法・用量を PPK 解析<sup>5)</sup>に基づき検討した。なお、下記の理由から、現時点では 4 歳未満の小児患者に対する本薬投与は推奨されないと考えることから、4 歳以上の小児患者に対する用法・用量を検討した。

- CARE 試験においては 4 歳未満の小児患者（9 例）はすべて懸濁剤を投与しており、カプセル剤の投与経験はないこと
- 4 歳未満の小児患者に対する推奨用量及び減量時の用量の設定には [REDACTED] であること

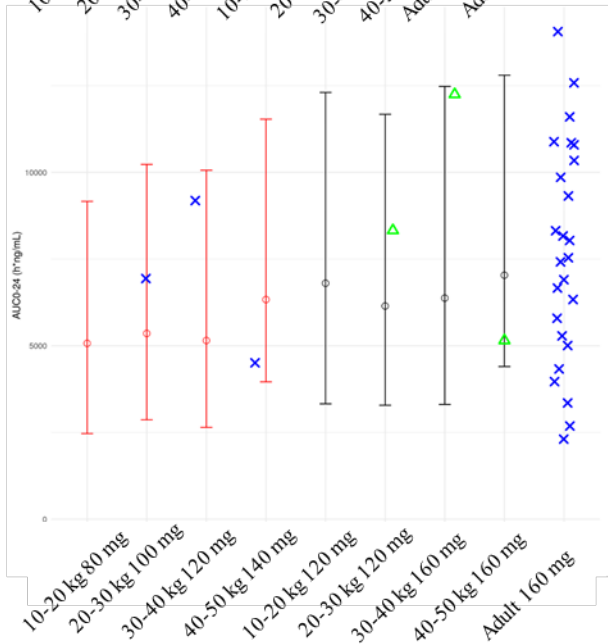
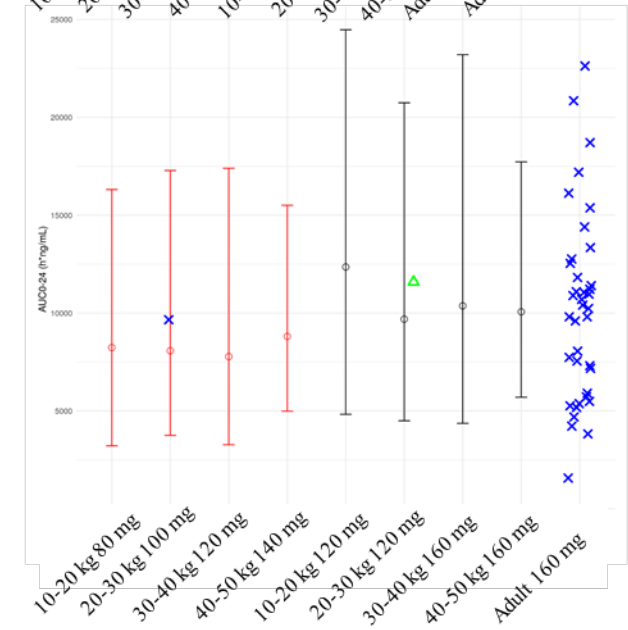
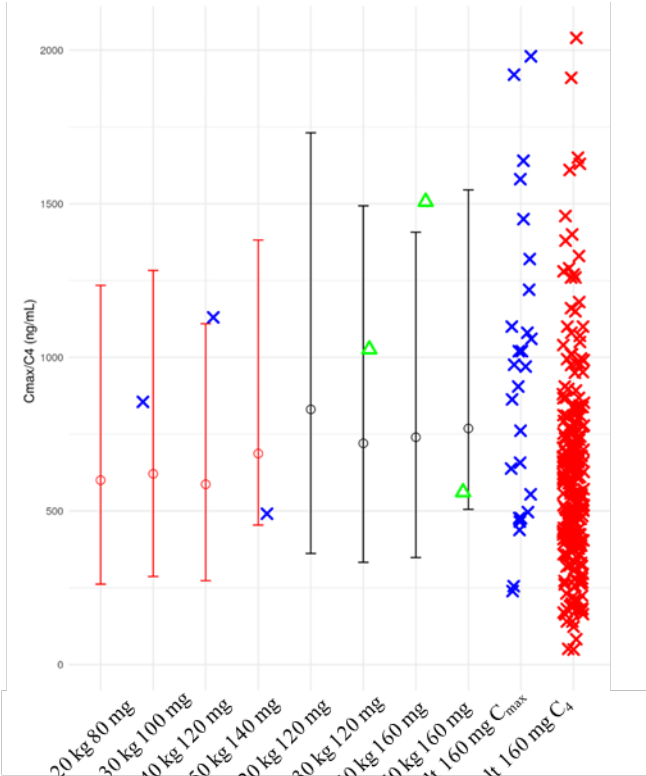
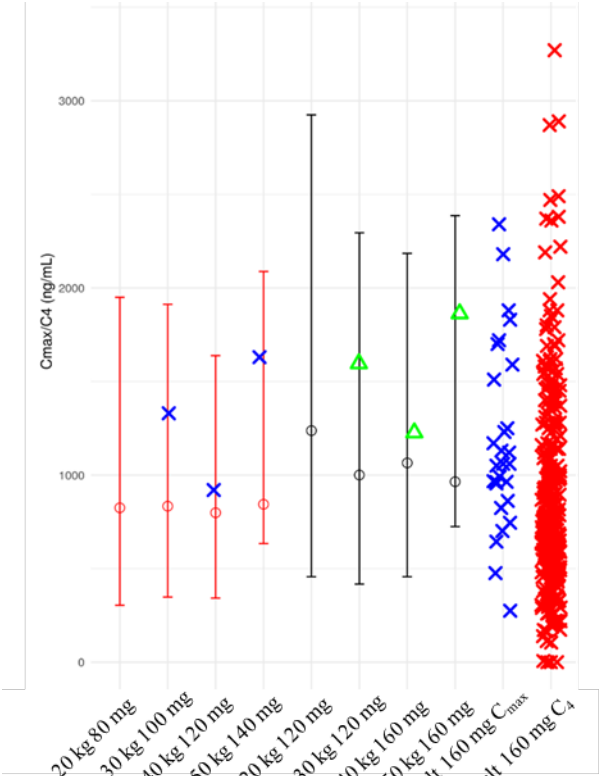
下記の点を考慮した上で、CARE 試験における本薬の曝露量の実測値、並びに小児患者において体重 30 kg 以上の場合は 160 mg、体重 10 kg 以上 30 kg 未満の場合は本薬 120 mg を投与したときの曝露量の予測値<sup>5)</sup>を、TRIDENT-1 試験に組み入れられた成人患者に本薬 160 mg を投与した際の曝露量の実測値と比較した結果は図 5 のとおりであった。

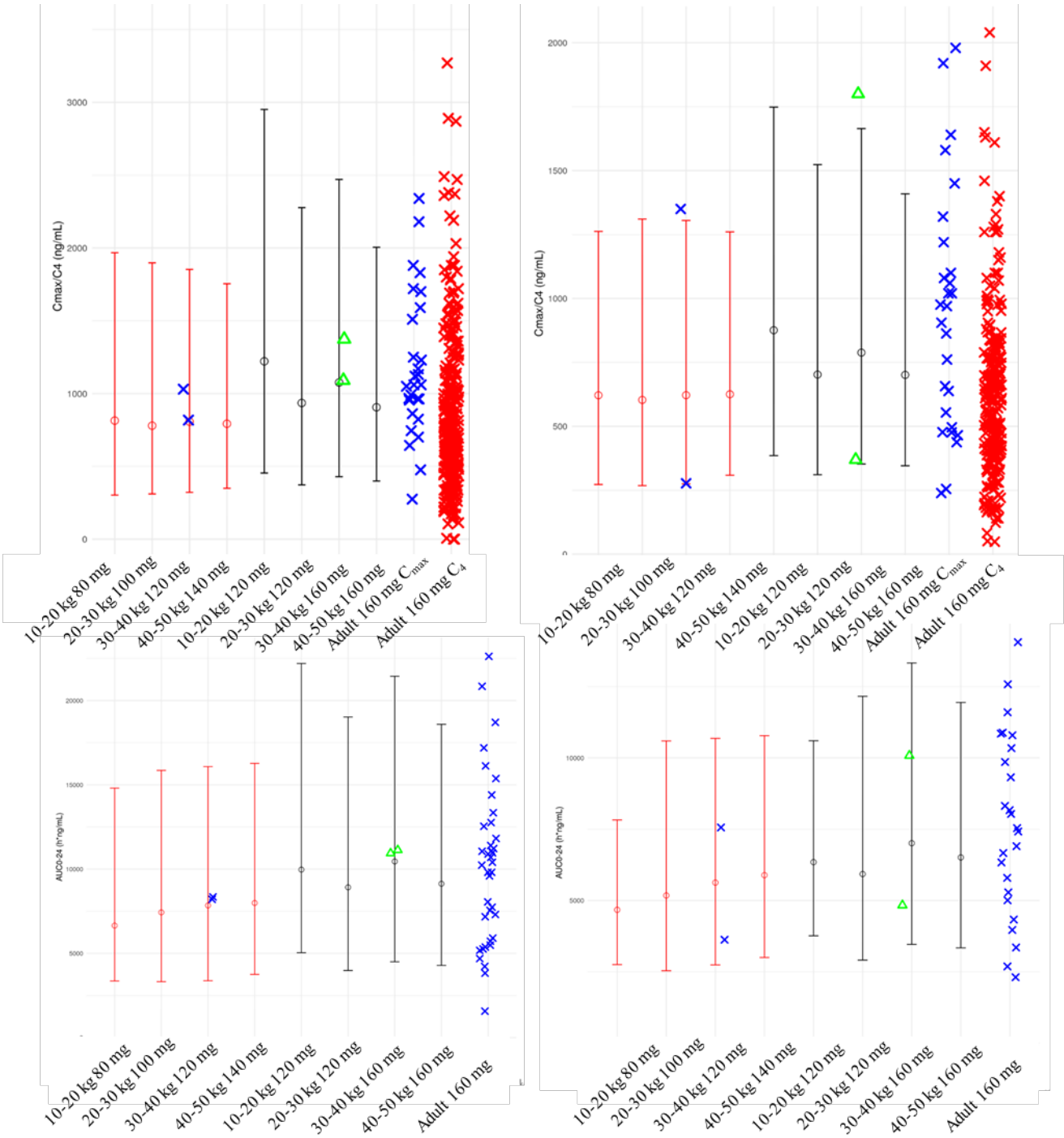
- 本薬の曝露量は年齢による影響を受けることが示唆されている<sup>22)</sup>ことから、4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢区分ごとに検討した<sup>23)</sup>。
- $C_{max}$  について、TRIDENT-1 試験において成人に本薬 160 mg を投与した際の  $C_{max}$  を算出できた症例は限られていることから、 $C_{max}$  に加えて、投与 4 時間後における本薬の曝露量 ( $C_4$ ) についても検討に用いることとした。

<sup>22)</sup> 本薬の PPK モデルにおいて CLMAX に対する共変量として、年齢（18 歳未満の場合のみ）が組み込まれている（「令和 6 年 8 月 15 日付け審査報告書 オータイロカプセル 40 mg」参照）

<sup>23)</sup> CARE 試験の小児患者は 24 例と少数例であったため、NHANES から無作為に抽出した 4 歳以上 18 歳未満の 1,600 例の背景データに基づき体重区分ごとに 1,000 例のデータセットを作成し、当該データセットを用いて PPK モデルによるシミュレーションを実施した。

4 歳以上 8 歳未満





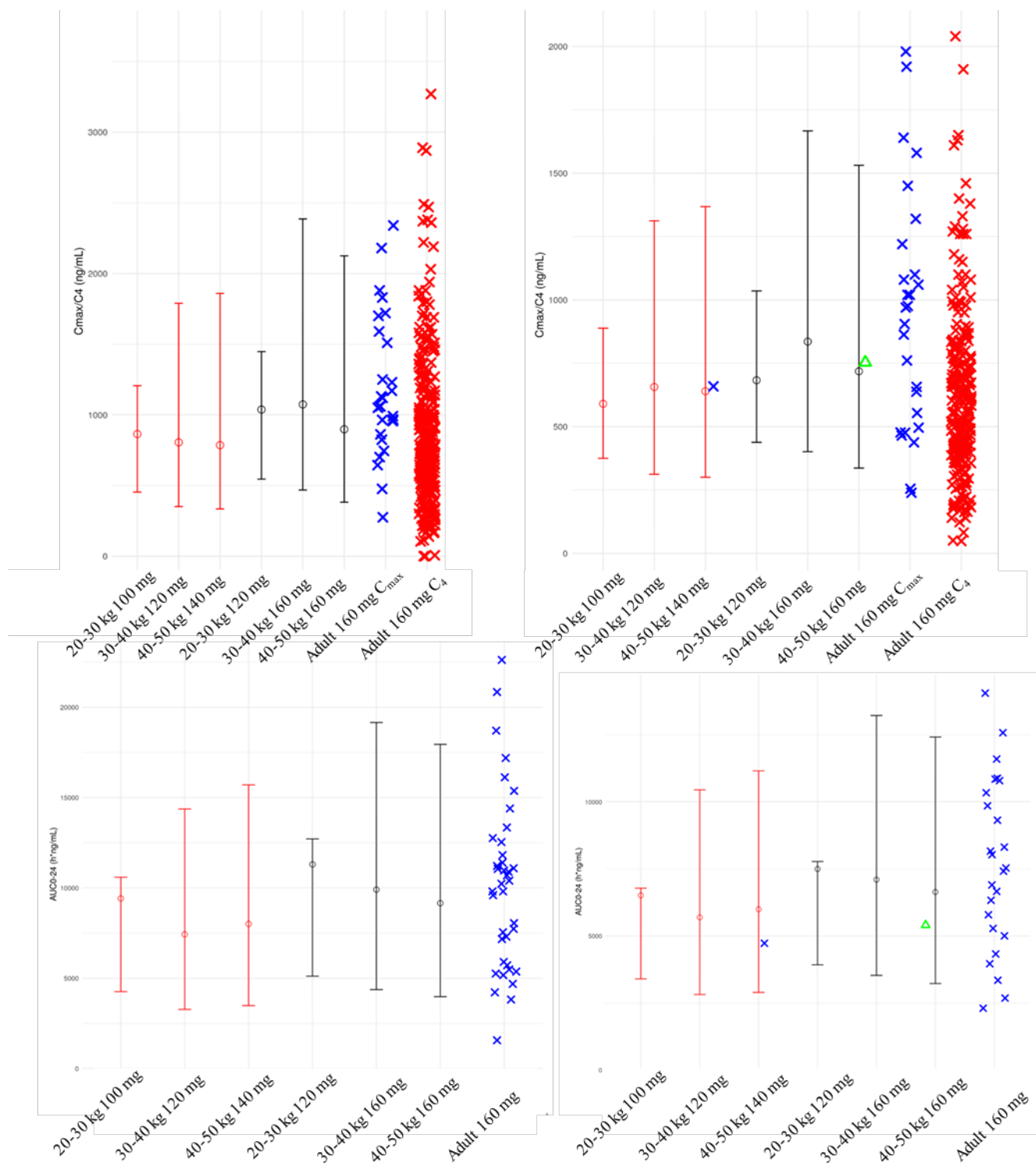


図 5 小児における曝露量の実測値及び予測値、並びに成人における曝露量の実測値

左上図：単回投与時の  $C_{max}$ 、左下図：単回投与時の AUC、右上図：反復投与時の  $C_{max}$ 、右下図：反復投与時の AUC  
 赤線及び赤丸：CARE 試験の用法・用量で投与した際の予測値の 90% 予測区間及び中央値、黒線及び黒丸：160 mg 投与（30 kg 以上）又は 120 mg 投与（30 kg 未満）した際の予測値の 90% 予測区間及び中央値、青バツ印： $C_{max}$  又は AUC の実測値（CARE 試験は 4 歳以上の小児患者のみ）、赤バツ印： $C_4$  の実測値、緑三角：CARE 試験の曝露量の実測値を 160 mg（30 kg 以上）又は 120 mg（30 kg 未満）に用量補正した値

なお、4 歳未満の小児患者（4 例）における本薬の曝露量（単回投与時の  $C_{max}$ 、反復投与時  $C_{max}$  及び反復投与時の AUC<sub>0-24</sub>）の実測値は、それぞれ①1,290 ng/mL、1,000 ng/mL 及びデータなし（■ 歳、12.7 kg）、②1,150 ng/mL、539 ng/mL 及び

5,666 ng・h/mL (■ 歳、10.9 kg)、③1,250 ng/mL、1,070 ng/mL 及び 5629 ng・h/mL (■ 歳、17.5 kg)、並びに④527 ng/mL、928 ng/mL 及び 4,789 ng・h/mL (■ 歳、20.3 kg) であった。

下記の点を踏まえると、4 歳以上の小児患者における本薬の用法・用量について、体重が 30 kg 以上の場合には 1 回用量を 160 mg、体重が 30 kg 未満の場合には 1 回用量を 120 mg 投与とすることで、成人と同様の有効性が期待でき、安全性上の大きな問題はないと考える。

- PPK 解析の結果、体重が 30 kg 以上の小児患者に対する本薬 1 回用量を 160 mg とした時、並びに体重が 30 kg 未満の小児患者に対する本薬 1 回用量を 120 mg とした時の本薬の曝露量は、概ね TRIDENT-1 試験において成人に本薬 160 mg を投与した際の曝露量の範囲内であると推定されたこと。なお、体重 20 kg 未満の小児患者に本薬 120 mg を単回投与した時の本薬の  $C_{max}$  及び AUC、並びに体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児患者に 160 mg 単回投与した時の  $C_{max}$  及び AUC の 90% 予測区間の上限は TRIDENT-1 試験において成人に本薬 160 mg を単回投与した際の  $C_{max}$  及び AUC を上回ったものの、小児患者の  $C_{max}$  は成人患者の  $C_4$  の範囲内であったことを踏まえると、体重 20 kg 未満の小児患者に本薬 120 mg を単回投与した時、並びに体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児患者に 160 mg 単回投与したときの本薬の曝露量も TRIDENT-1 試験において成人に本薬 160 mg を投与した際の曝露量の範囲内になると考える。
- TRIDENT-1 試験において本薬の曝露量が高かった成人患者の安全性に特段の懸念は認められなかったこと
- PPK 解析に含まれる 18 歳未満の小児患者は 24 例であり、小児患者における CLMAX に対する年齢の影響を十分に検討できていない可能性があるものの、仮に CL への年齢の影響が最大となる<sup>24)</sup> 4 歳の小児患者における CL が成人と同程度であると仮定した極端な場合でも、曝露量の増加は現在の予測値の 1.5 倍程度であり、曝露－反応解析（「令和 6 年 8 月 15 日付け審査報告書 オータイロカプセル 40 mg」参照）の結果<sup>25)</sup> を踏まえると有害事象<sup>26)</sup> の発現割合の増加は大きくないと推定されること
- CARE 試験において、4 歳以上の小児患者 5 例（modified NTRK 有効性評価可能集団）に奏効が認められたこと
- CARE 試験において、4 歳以上の小児患者において本薬投与は忍容可能であったこと（7.R.3.1 参照）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

4 歳未満の小児患者に対する本薬投与について、申請者の説明を了承した。

4 歳以上の小児患者に対する用法・用量について、PPK 解析に含まれた小児患者は限られていることから、曝露量の推定結果に不確実性があり、当該 PPK 解析の結果から推定した曝露量に基づき小児に対する適切な用法・用量を設定することには限界があると考ええる。

その上で、PPK 解析の推定結果の不確実性を踏まえた安全性に関する申請者の説明について一定の理解は可能であること等も踏まえると、製造販売後の一定期間、本薬が投与された小児患者の全例を対象として安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供することを前提に（7.R.8 参照）、申請者の提示した用法・用量を設定することは可能と判断した。

<sup>24)</sup> 本薬の PPK モデルにおいて CLMAX に対する共変量として、年齢（18 歳未満の場合のみ）が組み込まれている（「令和 6 年 8 月 15 日付け審査報告書 オータイロカプセル 40 mg」参照）

<sup>25)</sup> 解析に含まれた患者における本薬の用法・用量は最大 200 mg QD/BID

<sup>26)</sup> Grade 2 以上の浮動性めまい及び神経学的有害事象、並びに Grade 2 以上の減量又は休薬に至った有害事象





表 29 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項\*

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

\*：下線：本一変申請において追加する事項

### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、本薬の臨床試験結果に基づく新たなリサーチ・クエスションはないと考えるため、製造販売後調査を実施する必要性は乏しく、安全性情報については通常的安全性監視活動により収集する予定である。なお、TRIDENT-1 試験及び CARE 試験は現在も継続中であり、当該臨床試験から *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における有効性及び安全性に関する情報を引き続き収集する予定である。

- TRIDENT-1 試験及び CARE 試験の結果から、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者と、本薬の既承認の効能・効果に係る患者との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.3.1 参照）
- 日本人の小児患者における本薬の臨床試験成績は得られていないものの、CARE 試験の結果から、小児患者における本薬投与時の安全性は管理可能と考えること、及び本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「令和 6 年 8 月 15 日付け審査報告書 オータイロカプセル 40 mg」参照）から、日本人の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の小児患者における安全性上の特段の懸念はないと考えること
- がん種によらない *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬投与の有効性が期待できることから（7.R.2.1 参照）、TRIDENT-1 試験（第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6）及び CARE 試験に組み入れられなかったがん種においても、本薬の有効性が期待できると考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、製造販売後の一定期間は本薬が投与された小児患者の全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

- 日本人の小児患者に対する本薬の臨床試験成績は得られていないこと
- CARE 試験において検討された小児の症例数は限られていること
- 一部の小児患者に対する用量は、CARE 試験で設定された用量より高用量となること（7.R.5.2 参照）
- 本薬の 4 歳以上の小児患者に対する用法・用量の設定根拠とされた PPK 解析に含められた小児患者は限られており、曝露量の推定結果に不確実性があることから、本薬の小児患者に対する用法・用量における安全性情報は最大限収集する必要があると考えること

本調査の安全性検討事項については、中枢神経系障害、間質性肺疾患及び骨折を設定することが適切と判断した。

調査予定症例数については、本薬の投与対象となる小児患者は極めて限られることから、調査予定症例数は設定せずに、再審査期間を考慮した最大期間で設定をした登録期間中に投与が開始された全症例とし、観察期間は安全性検討事項の発現状況を考慮した上で設定することが適切と判断した。

ただし、海外で実施中の CARE 試験における追加の結果が得られた際には、本調査を継続して実施する必要性について再検討する余地はあると考える。

また、本薬の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する有効性に関する調査について、臨床試験に組み入れられていないがん種が存在すること、及び臨床試験に組み入れられたがん種に関しても検討例数が限られていることを考慮すると、有効性に関する情報を収集することが適切である。しかしながら、TRIDENT-1 試験及び CARE 試験が継続中であり、当該臨床試験から得られる情報を収集し、適切に情報提供することを前提に、有効性に関する製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

ただし、TRIDENT-1 試験及び CARE 試験から今後得られる情報を踏まえ、有効性に関する製造販売後調査等の実施要否を速やかに検討する必要があると考える。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

#### 7.3.1 国際共同第 I / II 相試験 (TRIDENT-1 試験 (第 II 相パート EXP-5 及び 6) )

有害事象は、EXP-5 で 53/53 例 (100%)、EXP-6 で有害事象は 81/82 例 (98.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は EXP-5 で 53/53 例 (100%)、EXP-6 で 78/82 例 (95.1%) に認められた。(一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照)

#### 7.3.2 海外第 I / II 相試験 (CARE 試験)

有害事象は 38/38 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 32/38 例 (84.2%) に認められた。(一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照)

#### 7.3.3 海外第 I 相試験 (TPX-0005-08 試験)

有害事象は 10/14 例 (71.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 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有害事象は、口の錯感覚 7 例 (50.0%) 及び浮動性めまい 5 例 (35.7%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和 7 年 10 月 16 日

### 申請品目

[販 売 名] (1) オータイロカプセル 40 mg  
(2) オータイロカプセル 160 mg  
[一 般 名] レボトレクチニブ  
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] (1) 令和 6 年 12 月 13 日  
(2) 令和 7 年 9 月 19 日  
[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点を考慮すると、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした TRIDENT-1 試験の第Ⅱ相パート (EXP-5 及び 6)、小児及び若年成人 (0~25 歳) の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者等を対象とした CARE 試験の結果等から、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6) における奏効率について、症例集積に伴う大きな変動は認められていないことを踏まえると、当該結果に基づく一定の評価は可能と考えること
- TRIDENT-1 試験の EXP-5 における奏効率について、過大評価された可能性が否定できず、既存治療との比較には限界があるものの、Efficacy analysis set における奏効率 [95%CI] (%) は 60.0 [42.1, 76.1] であり、当該患者集団に対する既存の TRK-TKI の奏効率 (56.9~65.2%) に劣る傾向は認められていないこと
- TRIDENT-1 試験の EXP-6 の Efficacy analysis set における奏効率 [95%CI] (%) は 52.3 [36.7, 67.5] であり、既存の TRK-TKI による治療歴のある当該患者集団に対する化学療法の奏効率は、複数のがん種で 10%未満である旨が報告されていることを踏まえると、当該結果には臨床的意義があると考ええること
- TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6) において、複数のがん種で奏効が認められていること
- TRIDENT-1 試験 (第Ⅱ相パートの EXP-5 及び 6) における日本人の症例数は限られており、日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人患者においても奏効が得

られていることに加え、下記の点を考慮すると、日本人患者においても本薬投与の有効性は期待できると考えること

- *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における診断及び治療体系について、明確な国内外差はないと考えること
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと
- CARE 試験における小児の症例数は限られており、小児患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、CARE 試験に登録された *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の複数のがん種において奏効が認められていること
- *NTRK* 融合遺伝子は *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられ、本薬は TRK に対する阻害作用を有する薬剤であること

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた中枢神経系障害、間質性肺疾患に加え、骨折であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌	<ul style="list-style-type: none"><li>• 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li><li>• 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li><li>• 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応疾患の患者の選択を行うこと。</li></ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、専門委員からは以下の意見が出されたが、機構は、現時点の固形癌に関する複数の診療ガイドラインにおいて「補助療法」の記載がされていること等を踏まえ、上記の設定とすることが適切と判断し、専門委員より了承された。

- ・ 周術期の薬物療法は手術の補助として行われるものではなく、根治等を目的とした治療であると考えられるため、効能・効果に関連する注意における「手術の補助療法」という文言は「術前・術後薬物療法」等とすることが適切である。

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

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量		用法・用量に関連する注意
通常、レボトレクチニブとして以下の用量を1日1回14日間経口投与する。その後、同用量を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。 <ul style="list-style-type: none"><li>• 成人には、1回160mg</li><li>• 4歳以上の小児には、体重に合わせて次の用量</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li><li>• 投与開始後14日間において忍容性が認められない場合には、1日2回投与に増量しないこと。</li><li>• 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について</li></ul>
体重	1回投与量	
30kg以上	160mg	
30kg未満	120mg	

#### 減量時の投与量

減量レベル	1回投与量	
通常投与量	160 mg	120 mg
1段階減量	120 mg	80 mg
2段階減量	80 mg	投与中止

また、申請者は、4歳未満の小児患者に対しては、[REDACTED]と考えており、実施中のCARE試験から得られた追加の成績に基づき、[REDACTED]を検討する予定である旨を説明しており、機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬のRMP（案）について、表30に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 30 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

下線：本一変申請において追加する事項

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査の実施について、以下のように判断した。

- 製造販売後の一定期間は本薬が投与された小児患者の全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要がありますと判断した。その上で、当該製造販売後調査の実施計画については、下記のように判断した。
  - 本調査の安全性検討事項については、中枢神経系障害、間質性肺疾患及び骨折を設定することが適切と判断した。
  - 調査予定症例数については、本薬の投与対象となる小児患者は極めて限られることから、調査予定症例数は設定せずに、再審査期間を考慮した最大期間で設定をした登録期間中に投与が開始された全症例とし、観察期間は安全性検討事項の発現状況を考慮した上で設定することが適切と判断した。
  - 海外で実施中の CARE 試験における追加の結果が得られた際には、本調査を継続して実施する必要性について再検討する余地はあると判断した。
- 有効性に関する製造販売後調査について、TRIDENT-1 試験及び CARE 試験が継続中であり、当該臨床試験から得られる情報を収集し、適切に情報提供することを前提に、有効性に関する製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。ただし、TRIDENT-1 試験及び CARE 試験から今後得られる情報を踏まえ、有効性に関する製造販売後調査等の実施要否を速やかに検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 31 及び表 32 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 31 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li><u>NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした市販直後調査</u></li> <li><u>小児の NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</u></li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした市販直後調査による情報提供</u></li> <li><u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u></li> <li><u>患者向け資材の作成及び提供</u></li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動



表 32 小児患者を対象とした使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の小児患者での本薬の安全性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者（小児）
観察期間	本薬の投与開始から 104 週間
予定症例数	本一変申請に対する承認取得後 6 年までの間に本薬が投与された小児患者の全例
主な調査項目	安全性検討事項：中枢神経系障害、間質性肺疾患及び骨折 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、有害事象等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果における再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

[用法・用量]（下線部追加）

〈*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、レボトレクチニブとして以下の用量を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、同用量を 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。

- 成人には、1 回 160 mg
- 4 歳以上の小児には、体重に合わせて次の用量

体重	1 回投与量
30 kg 以上	160 mg
30 kg 未満	120 mg

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、小児の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者については全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

[警 告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加）

＜ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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

＜NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌＞

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、NTRK 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
2. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応疾患の患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

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

減量する場合の投与量

減量レベル	1 回投与量	
	160 mg 1 日 1 回	<del>160</del> 120 mg 1 日 2 回
通常投与量	160 mg 1 日 1 回	<del>160</del> 120 mg 1 日 2 回
1 段階減量	120 mg 1 日 1 回	<del>120</del> 80 mg 1 日 2 回
2 段階減量	80 mg 1 日 1 回	<u>投与中止</u> <del>80 mg</del> 1 日 2 回

**休薬・減量・中止の基準**

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

\*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AED	adult equivalent dose	成人等価用量
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
AST	aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AYA	adolescent and young adult	思春期・若年成人
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定
BID	bis in die	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
CLMAX	maximum clearance	クリアランスの最大値
C <sub>max</sub>	maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete remission	完全寛解
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next-generation sequencer	次世代シーケンシング
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
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	DNA ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
PT	preferred term	基本語
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量 PCR
QD	quaque die	1 日 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
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
SD	stable disease	安定
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

USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書
TRIDENT-1 試験		TPX-0005-01 試験
CARE 試験		TPX-0005-07 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		レボトレクチニブ